



Universidad del País Vasco  
Euskal Herriko Unibertsitatea

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
KIMIKA ZIENTZIEN FAKULTATEA

# **Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea**

## **Facultad de Ciencias Químicas / Kimika Zientzien Fakultatea**

**Grado en Química**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Diseño, síntesis y caracterización de compuestos de coordinación y redes organometálicas formadas por compuestos con actividad biológica y metales biologicamente aceptables.**

**Autora: María Gómez Higuero**

**Directora: Dra. Eider San Sebastián Larzabal**

**Codirectora: Dra. Itziar Oyarzabal Epelde**

**Donostia-San Sebastián, Julio de 2016**



## Índice

ABREVIATURAS .....	1
1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1 Compuestos de Coordinación .....	4
2.2. Ligandos utilizados.....	6
2.2.1. Daminozida .....	6
2.2.2. Ácido Cítrico.....	8
2.3. Ligandos Espaciadores.....	11
2.4. Objetivos.....	13
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	14
3.1. Síntesis de compuestos M(II) – ligando biológico – ligando espaciador....	14
3.2. Caracterización de los compuestos obtenidos .....	18
3.2.1. Espectroscopía infrarroja .....	18
3.2.2. Cristalografía de Rayos-X .....	18
3.2.3. RMN .....	18
3.2.4. Análisis elemental.....	19
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	20
4.1. Compuestos M (II) – daminozida – ligando espaciador.....	20
4.2. Compuestos M(II) – ácido cítrico – ligando espaciador .....	44
5. CONCLUSIONES.....	54
6. APÉNDICE.....	58
6.1. Ensayos realizados con la daminozida .....	58
7. REFERENCIAS.....	59

## ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
amb	Ambiente
asim	Asimétrico
ATP	Adenosin trifosfato
DMF	Dimetilformamida
DOSY	Diffusion Ordered Spectroscopy
DFT	Density Functional Theory
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
Int	Intensidad
IR	Espectroscopía Infrarroja
LD	Letal Dosis
m	Medium / Media
MOF	Metal-Organic Frameworks
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Hidrogenado
PC	Polímeros de Coordinación
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Strong / Fuerte
sim	Simétrico
THF	Tetrahidrofurano
vs	Very strong / Muy fuerte
w	Weak / Débil

## 1. RESUMEN

El presente trabajo tiene como objetivo el diseño, síntesis y caracterización de nuevos compuestos de coordinación formados por ligandos con actividad biológica y uno o varios centros metálicos biológicamente aceptables. Los compuestos de coordinación obtenidos podrían ser CCPAs o bios-MOF y tener las propiedades necesarias para usarse en farmacología para tratar de mejorar distintas propiedades farmacológicas de los principios activos.

El trabajo incluye la selección exhaustiva de ligandos biológicos que contengan grupos funcionales con capacidad para formar compuestos de coordinación. Los ligandos han de ser, además, comerciales, fáciles de manejar y relativamente económicos.

Se ha conseguido sintetizar y caracterizar estructuralmente un dímero de zinc(II) coordinado a un ligando biológico y un ligando espaciador, el ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico, ácido cítrico y la 2,2'-bipiridina, respectivamente.

La variedad de técnicas utilizada para tratar de caracterizar los compuestos ha sido amplia: espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR), cálculos de Teoría del Funcional de la Densidad (del inglés Density Functional Theory, DFT) para predecir espectros FTIR, Resonancia Magnética 1D ( $^1\text{H}$  RMN) y 2D (Diffusion Ordered Spectroscopy, DOSY) y análisis elemental. La estructura cristalina del dímero ha sido caracterizada, además, por espectroscopia de difracción de Rayos X de monocristal.

En definitiva, este trabajo engloba diseño, síntesis y caracterización de diversos compuestos de coordinación formados por ligandos biológicos, con el objetivo de mejorar sus propiedades y su posterior utilización en farmacología.

## ABSTRAC

The goals of the present study are the design, synthesis and characterization of new coordination compounds based on ligands with biological activity and one or more metal centres. The new coordination compounds can have some properties to be metal drugs or bio-MOFs. They can use in pharmacology to improve the pharmacological properties of the active principle.

The study collects the selection for the biological ligands which have functional groups to make coordinate compounds. The ligands have to be commercial, easy to manage and relatively cheap.

After different essay, we have been synthesized and characterized a dimer of zinc(II) coordinate to biological ligand and spacer ligand, citric acid and 2,2'-bipyridine, respectively.

The diversity used for the characterization of the different compounds has been ample: Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Density Functional Theory (DFT), Nuclear Magnetic Resonance 1D (NMR) and 2D Diffusion Ordered Spectroscopy (DOSY) and elemental analysis. The crystal structure of the dimer has been characterized by means of single-crystal X-ray diffraction.

In summary, the present study describer, design, synthesis and characterization of coordinate compounds based in biological ligands with the final aim is improve their properties and they use in pharmacology.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Compuestos de Coordinación

La química de coordinación tiene gran protagonismo en el área de la química inorgánica. La química de coordinación describe la geometría y propiedades de compuestos constituidos por uno o varios cationes metálicos coordinado(s) a ligandos orgánicos y/o inorgánicos. Cuando se trata de moléculas discretas, podemos encontrarnos monómeros, dímeros o multímeros homo o heteronucleares como el mostrado en la Figura 2.1, donde uno o varios metales se coordinan a aquellos tipos de ligandos que por su estructura, no promueven la expansión de la estructura cristalina en ninguno de los ejes cristalográficos.

Por otro lado, existen compuestos de coordinación que se expanden en una, dos o tres direcciones, generando polímeros que se denominan cadenas, láminas o redes 3D, respectivamente (Figura 2.1). Si el polímero 2D o 3D incluye poros en su estructura, se denomina Red Metaloorgánica o Metal Organic Framework (MOF).

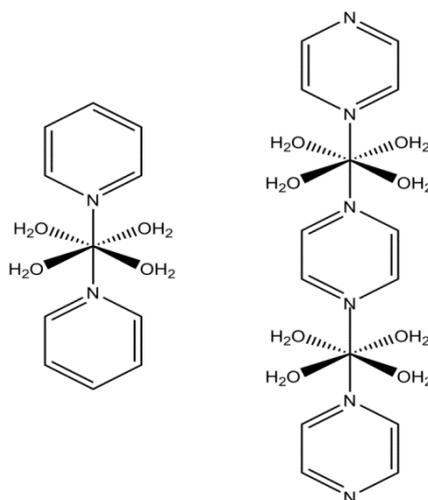


Figura 2.1: A la izquierda: la piridina solo tiene un grupo funcional con capacidad para coordinarse al metal. A la derecha: la piridina tienen dos grupos funcionales con capacidad de coordinarse a más de un metal

Las aplicaciones de las moléculas discretas son muchas. Entre otras destacan las siguientes: moléculas imán<sup>1</sup>, catalizadores<sup>2</sup>, moléculas luminiscentes<sup>3</sup>, metalofármacos<sup>4</sup> y compuestos de coordinación de

principios activos (CCPA). Los CCPAs son de gran interés ya que son una nueva forma de administración de principios activos que pretenden dar solución a algunas de las causas más comunes de fracaso de fármacos en desarrollo: parámetros farmacocinéticos inadecuados (39%), falta de actividad terapéutica en humanos (30%) y/o una elevada toxicidad (10%)<sup>5</sup>. Uno de los objetivos del presente trabajo es el de tratar de diseñar y sintetizar nuevos CCPAs. Por otro lado, las aplicaciones de los MOF 3D incluyen, además, purificación<sup>6</sup> y almacenaje de distinto tipos de moléculas<sup>7</sup>. En este sentido, un segundo objetivo del presente trabajo es el diseño, síntesis y caracterización de bio-MOFs, para su posterior utilización en la liberación controlada de fármacos.

En el presente trabajo, se pretende generar dos tipos de estructuras: i) compuestos de coordinación discretos donde un metal biológicamente aceptable se coordine a compuestos con actividad biológica y ii) redes 3D donde los ligandos sean compuestos con actividad biológica (bio-MOFs). En ambos casos, tanto en CCPAs como en bio-MOFs, el propósito final sería el de tratar de mejorar las propiedades físico-químicas, farmacocinéticas y actividad biológica de principios activos conocidos y con aplicación en salud humana.

En este sentido, se pretende mejorar la solubilidad, permeabilidad, eliminación, liberación, distribución, metabolismo y/o actividad terapéutica de moléculas con actividad biológica ya descrita y que serán seleccionadas en función del grado de limitaciones que presente en su forma parental, su capacidad de coordinarse a un catión metálico y/o formar redes tridimensionales, el campo de aplicación y su precio de mercado.

El parámetro farmacocinético de mayor influencia en el éxito de un fármaco es su biodisponibilidad. Una buena biodisponibilidad oral depende de que el fármaco sea suficientemente soluble y permeable, es decir, capaz de solubilizarse en ambientes hidrofílicos o polares (tracto intestinal), como de atravesar medios hidrofóbicos (paredes intestinales) para llegar a

su órgano diana. Existen evidencias de que la formación de dichos principios activos influya así mismo positivamente en la permeabilidad como en la solubilidad del fármaco<sup>8</sup>.

## 2.2. Ligandos utilizados

Ha sido realizada una búsqueda en la base de datos<sup>9</sup> para seleccionar los ligandos más adecuados. En la química de la coordinación los ligandos seleccionados deben tener la capacidad de coordinarse al centro metálico para formar un compuesto de coordinación. Para ello, dichos ligandos deben tener grupos funcionales que faciliten la coordinación al centro metálico. Además de tener en cuenta la mencionada disponibilidad para formar compuestos de coordinación, unos factores decisivos son que el compuesto sea comercial y relativamente económico.

### 2.2.1. Daminozida

Uno de los ligandos que se ha escogido para realizar el presente trabajo ha sido la daminozida (ácido 4-(2,2-dimetilhidranzil)-4-oxobutanoico) o también conocida como Alar. La daminozida es un tipo de pesticida que se utiliza como agente regulador del crecimiento de plantas; concretamente en manzanos y cerezos<sup>10</sup>.

En cuanto a su modo de acción, la daminozida inhibe las enzimas cuya función es metilar y desmetilar histonas, que son las proteínas encargadas de enrollar o desenrollar el ADN para su futura replicación. Varias enzimas se encargan de metilar y desmetilar las histonas para que éstas desenrollen o enrollen el ADN. Las histonas tienen un alto contenido de lisina, uno de los veinte aminoácidos esenciales, y las cargas positivas de las cadenas laterales, se unen a los grupos fosfato del ADN que están cargados negativamente. Las histonas sufren modificaciones, entre otros, metilaciones y desmetilaciones. Así, si no se da la replicación del ADN, la reproducción celular queda inhibida<sup>10</sup> (Figura 2.2).

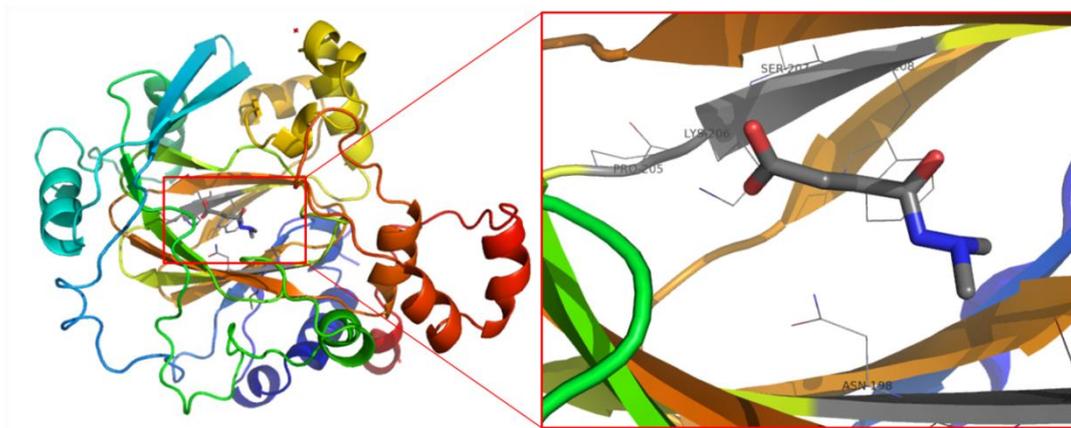


Figura 2.2: A la izquierda: ilustración de la histona demetilasa(PDBID=4AI9) junto con la daminozida. A la derecha: ampliación de la zona donde la daminozida interactúa con los aminoácidos

Hay un debate abierto sobre el carácter cancerogénico de la daminozida. Respecto a su toxicidad, se mide mediante el valor del parámetro LD50 que se ve cuanta cantidad es necesaria para que la dosis sea letal para el 50% de la población; en este caso es de  $LD50 = 8400 \text{ mg/kg}^{11}$

Este ligando podría ser adecuado para coordinarse a centros metálicos debido a los grupos funcionales que posee. La daminozida tiene potencialmente, múltiples maneras de coordinarse al metal. En la Figura 23. se han reflejado las opciones que posee la daminozida para coordinarse a un centro metálico. Las coordinaciones propuestas dependerán del valor de pKa de cada grupo funcional y en consecuencia, del pH en el que se realice la reacción.

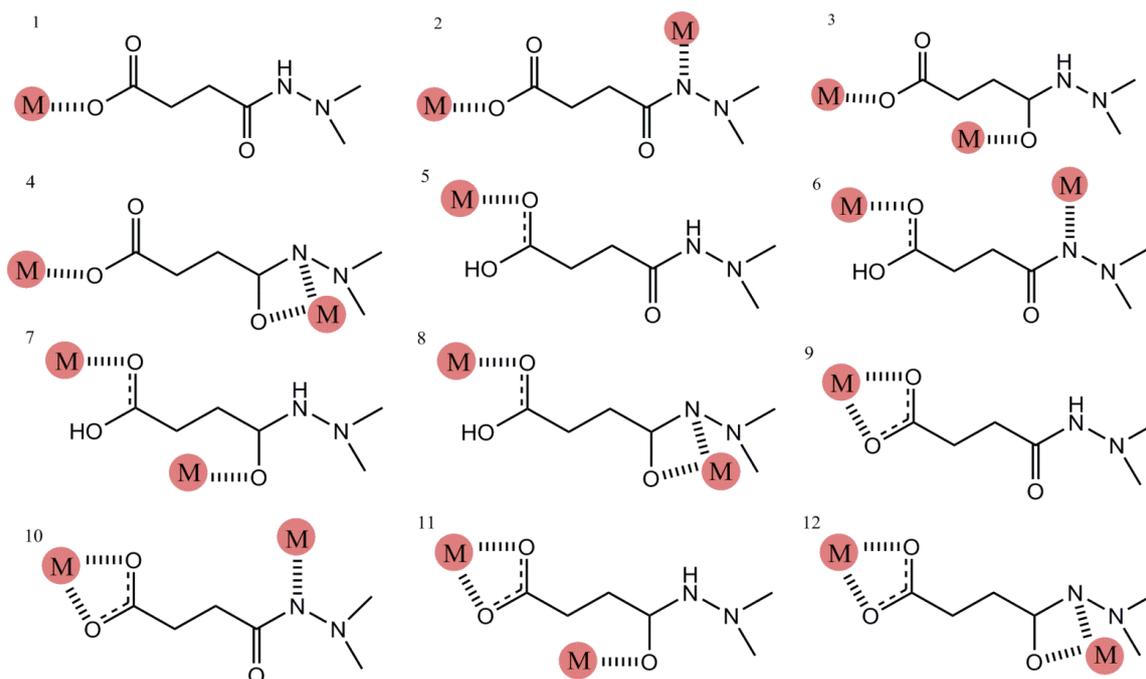


Figura 2.3: Posibles modos de coordinación de la daminozida en diferentes estados de ionización en uno o varios centros metálicos (M), +2

Por poseer grupos funcionales que podrían ser adecuados para formar compuestos de coordinación y por ser económicamente viable, la daminozida ha sido uno de los ligandos elegidos para realizar el presente trabajo.

### 2.2.2. Ácido Cítrico

El otro ligando escogido ha sido el ácido cítrico o ácido 2-hidroxiopropano-1,2,3-tricarboxílico. Este compuesto orgánico está constituido por tres grupos carboxílicos enlazados a una cadena de tres carbonos (Figura 2.4). Estos tres grupos carboxílicos ionizables y su posición hacen que dicho ligando sea de gran interés en la formación tanto de moléculas discretas y como de redes tridimensionales.

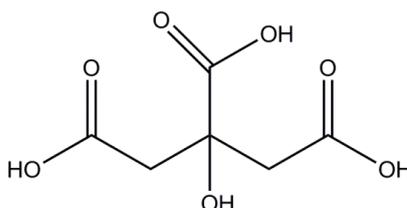


Figura 2.4: Ácido Cítrico

El ácido cítrico es un compuesto orgánico que se encuentra en el cuerpo humano, tanto en sangre y como en huesos. Su función más importante es ser el sustrato del ciclo del ácido cítrico o también conocido como Ciclo de Krebs. Mediante dicho ciclo se obtiene energía a modo de ATP y NADH<sup>12</sup> (Figura 2.5).

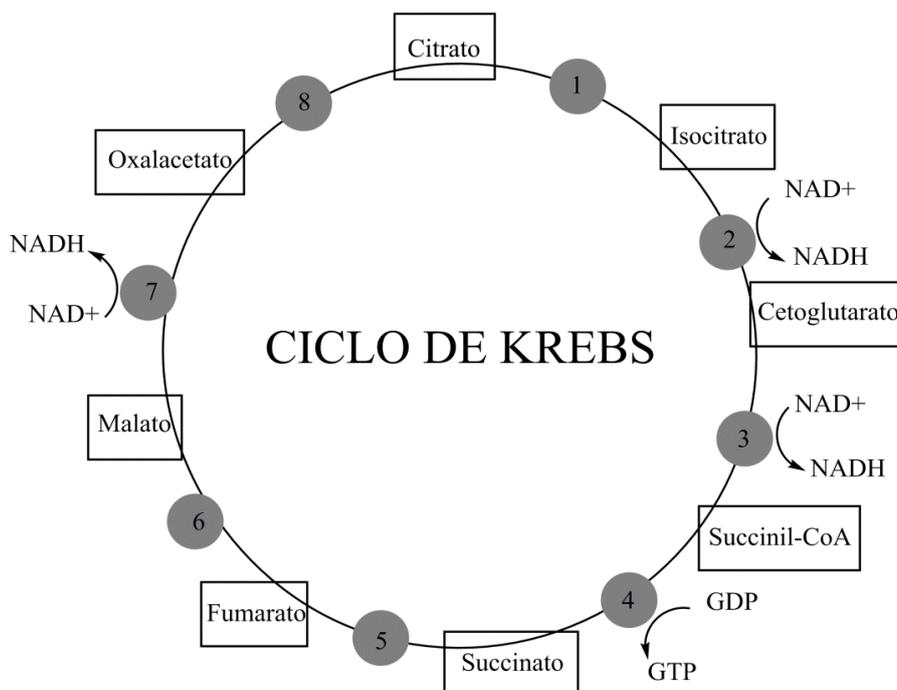
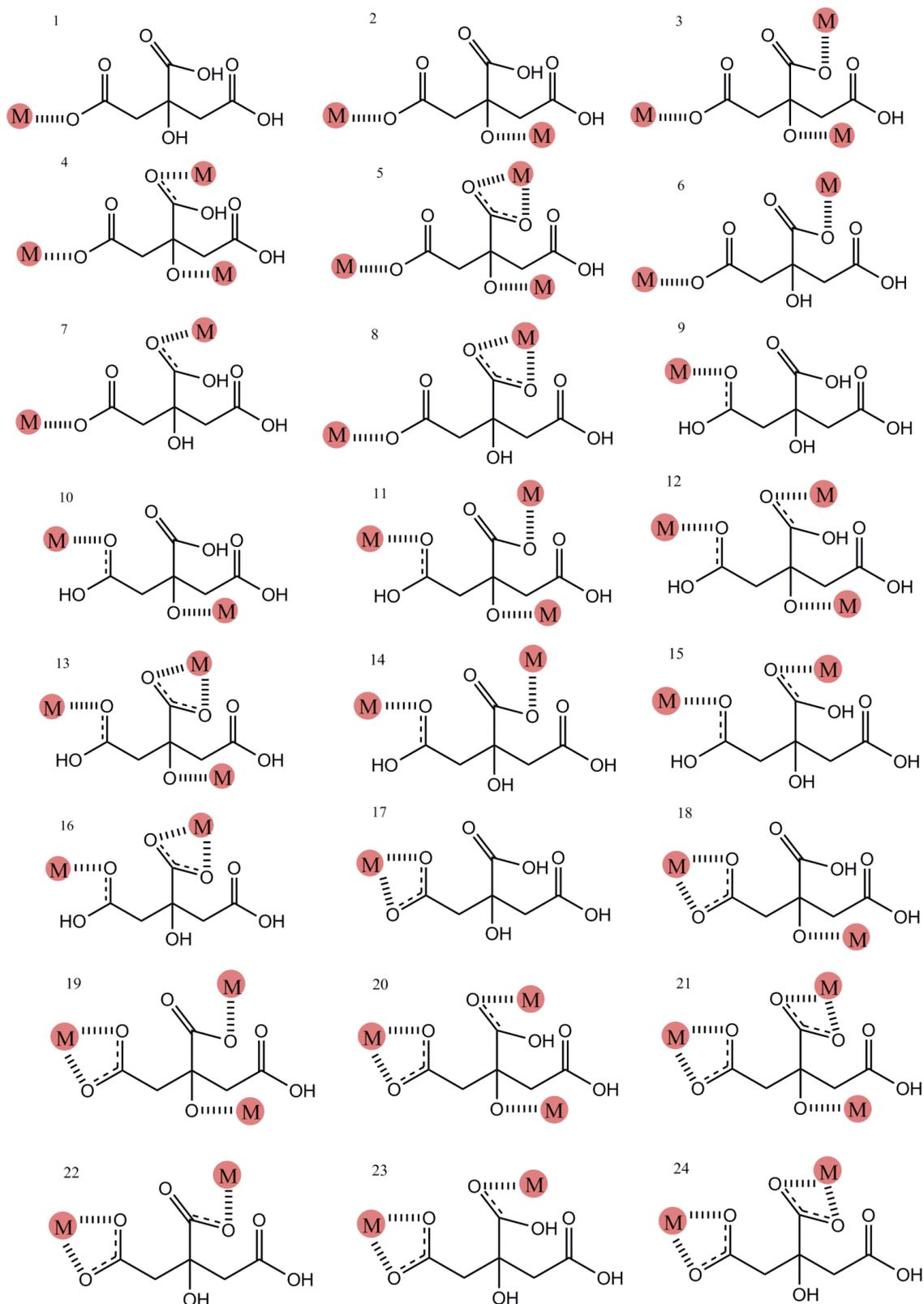


Figura 2.5: Ciclo de Krebs o ciclo del ácido cítrico

La coordinación al centro metálico está condicionada por la desprotonación de dichos grupos funcionales. En la Figura 2.6 se muestran la gran mayoría de las posibles opciones que posee el ácido cítrico para coordinarse. No obstante, el carboxílico simétrico podría coordinarse a un tercer metal de manera monodentada por cada oxígeno o de forma de quelato. El ácido cítrico puede coordinarse de 93 maneras diferentes.



**Figura 2.6: Posibles modos de coordinación del ácido cítrico en diferentes estados de ionización en uno o varios centros metálicos (M), +2.**

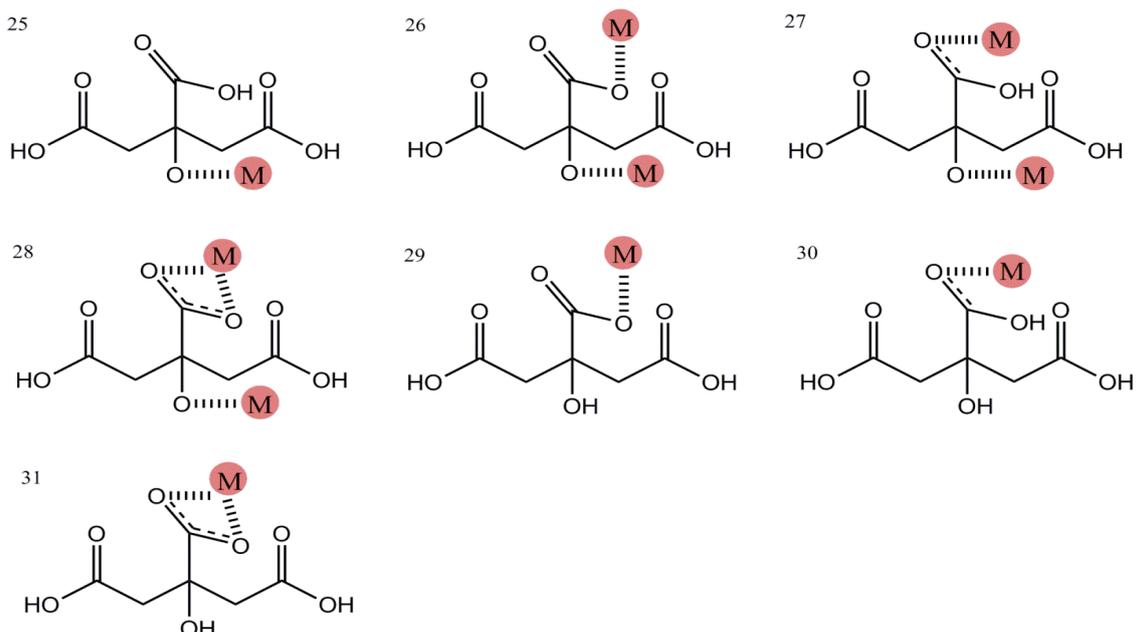


Figura 2.6: Continuación

A pesar de ser un compuesto que se encuentra en el cuerpo humano, su ingesta desmesurada puede causar efectos letales; así lo demuestra su valor de dosis letal:  $LD50 = 3000 \text{ mg/kg}^{13}$ .

Las aplicaciones del ácido cítrico son diversas: desde la industria alimentaria hasta el sector de la limpieza, pasando por sector farmacéutico y sector de cosméticos y productos de higiene<sup>14</sup>.

Por otro lado, se ha seleccionado el ácido cítrico por su bajo precio y su disposición en el laboratorio.

### 2.3. Ligandos Espaciadores

Son aquellos cuya función predominante es la de unir diferentes láminas para poder formar redes tridimensionales. Las opciones de combinar diferentes centros metálicos y ligandos espaciadores orgánicos son múltiples; así la variedad de crear diferentes redes con propiedades físico/químicas es muy amplia. Los ligandos espaciadores elegidos van a condicionar la topología final de la red cristalina. Por ello, dependiendo de la topología que se quiera obtener se elegirán un tipo u otro de ligandos espaciadores.

El ligando espaciador elegido para realizar el presente trabajo ha sido de tipo bipyrimidínico capaz de coordinarse y formar compuestos de coordinación<sup>15</sup>. Los isómeros de la bipyridina pueden ser simétricos o antisimétricos en función de la posición de los nitrógenos<sup>16,18</sup>.

Los dos isómeros elegidos han sido la 2,2'-bipyridina y 4,4'-bipyridina, siendo isómeros simétricos en ambos casos. El ligando 2,2'-bipyridina se va a coordinar mediante los dos nitrógenos al mismo centro metálico; tiene más tendencia a ser un quelato que a crear una red tridimensional (Figura 2.7). Por otro lado, cada nitrógeno del ligando 4,4'-bipyridina se va a coordinar a un centro metálico; se espera que forme una red tridimensional (Figura 2.8)<sup>16</sup>.

Algunos de los isómeros del bipyrimidínico son utilizados en farmacología como estructura base para formar principios activos<sup>17</sup>. Este ha sido una de los factores más importantes para escogerlo junto con el aspecto económico, ya que su precio entraba dentro de las limitaciones.

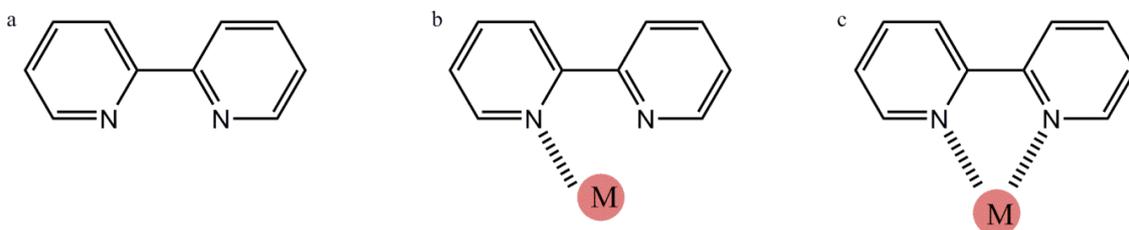


Figura 2.7: Modos de vibración de la 2,2'-bipyridina

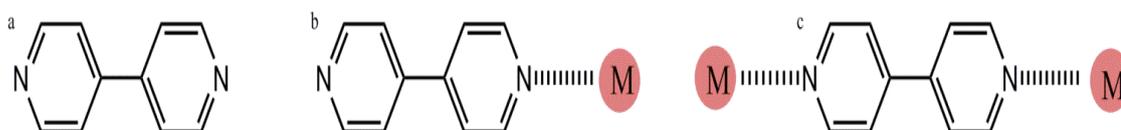


Figura 2.8: Modos de coordinación de la 4,4'-bipyridina

## 2.4. Objetivos

El presente trabajo reúne varios objetivos que han sido eje alrededor del cual ha girado y se ha planificado todo el trabajo realizado. Los objetivos son los siguientes:

- Elaborar una selección de ligandos biológicos que sean candidatos a formar moléculas discretas (CCPAs) y/o bio-MOFs debido a sus grupos funcionales y seleccionar metales que sean capaces de ser centro metálico de dichas redes.
- Síntesis de CCPAs y/o bio-MOFs utilizando ligandos de interés biológico.
- Estudio de parámetros (método de síntesis, tiempo de reacción, temperatura, disolvente, pH, estequiometría) influyentes para obtener CCPAs y bio-MOFs; y qué variable de los parámetros es el más adecuado para la reacción propuesta.
- La utilización de un gran número de técnicas experimentales y computacionales de caracterización de compuestos para obtener información sobre la estructura de los compuestos obtenidos, en ausencia de estructura cristalina.
- La familiarización con software de visualización molecular.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. Síntesis de compuestos M(II) – ligando biológico – ligando espaciador

Se mezclaron proporciones adecuadas de los ligandos y las sales de metal correspondientes; en los casos así indicados se añadieron, además, urea o ácido acético como agentes reguladores del pH. Puesto que el disolvente elegido para realizar los ensayos puede ser decisivo; se ha buscado la solubilidad de los productos de partida utilizados<sup>18</sup> (Tabla 3.1.). Se ha decidido usar el etanol para disolver la 4,4'-bipiridina y la 2,2'-bipiridina. Para las sales metálicas y la daminozida se ha utilizado el agua como disolvente.

Tabla 3.1: Estudio de la solubilidad de los productos de partida

Compuesto	Solubilidad en agua	Solubilidad en etanol
Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O	243 g / 100 mL	98,4 g / 100 mL
Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	125 g / 100 mL	Moderada
Daminozida	10 g / 100 mL	
2,2'-bipiridina	0,5 g / 100 mL	100 mg / mL
4,4'-bipiridina		4,6 g / 1000 mL
Urea	108 g / 100 mL	5,0 g / 100 mL

Las mezclas obtenidas fueron sometidas a tratamientos que se resumen a continuación:

- Agitación a temperatura ambiente.
- Horno.
- Bomba solvotermal.
- Reflujo.
- Agitación con calor.
- Baño de arena.

En todos los casos las disoluciones obtenidas se dejaron cristalizar por evaporación lenta del disolvente. Tanto la temperatura como la duración de cada tratamiento se detallan en la Tabla 3.2 y la Tabla 3.3.



Tabla 3.2: Ensayos realizados con el ligando biológico

Ensayo	Sal de Metal	Ligando	Ligando espaciador	Base/Ácido	Estequiometría	Daminozida	Disolvente	Volumen Final	Tratamiento	Temperatura	Tiempo	
1	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	DAMINOZIDA	4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
2	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	0,5h / 7 días	
3	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	5,0 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	60°C	0,5h / 7 días	
4	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	Bomba solvoterma	140°C	5h	
5	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	1) Bomba solvoterma 2) Horno	1) 140°C 2) 60°C	5h / 7 días	
6	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	5,0 mL	1) Bomba solvoterma 2) Horno	1) 140°C 2) 60°C	5h / 7 días	
7	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
8	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	Horno	60°C	7 días	
9	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	5,0 mL	Horno	60°C	7 días	
10	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	Bomba solvoterma	140°C	3h	
11	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	1) Bomba solvoterma 2) Horno	1) 140°C 2) 60°C	3h / 7 días	
12	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	5,0 mL	1) Bomba solvoterma 2) Horno	1) 140°C 2) 60°C	3h / 7 días	
13	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	4 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
14	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	4 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	Horno	60°C	7 días	
15	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	4 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	5,0 mL	Horno	60°C	7 días	
16	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	4 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	Bomba solvoterma	140°C	3h	
17	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	4 : 1 : 1 : 10	0,25 mmol	Metanol	7,5 mL	Reflujo	67°C	2,5 h	
18	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	4 : 1 : 1 : 10	0,25 mmol	Etanol	7,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
19	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	4 : 4 : 4 : 10	0,25 mmol	Metanol	7,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
20	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	4 : 4 : 4 : 10	0,25 mmol	DMF	7,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
21	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Ácido acético	1 : 1 : 1 : 0,75	1 mmol	Agua	12,0 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
22	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Ácido acético	1 : 1 : 1 : 0,75	1 mmol	Agua	12,0 mL	Baño de arena	40 °C	4 días	
23	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina		1 : 4 : 1 : 0	0,4 mmol	Agua	3,5 mL	Baño de arena	40°C	1 día	
24	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina		1 : 4 : 1 : 0	0,4 mmol	Metanol	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
25	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina		1 : 4 : 1 : 0	0,2 mmol	THF	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
26	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Urea	1 : 4 : 0 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
27	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Urea	1 : 4 : 0 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	Horno	60°C	7 días	
28	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Urea	1 : 4 : 0 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	5,0 mL	Horno	60°C	7 días	
29	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Urea	1 : 4 : 0 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	Bomba solvoterma	140°C	3h	
30	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Urea	1 : 4 : 0 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	3,5 mL	1) Bomba solvoterma 2) Horno	1) 140°C 2) 60°C	3h / 24h	
31	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Urea	1 : 4 : 0 : 16	4 mmol	Agua / etanol (65:35)	5,0 mL	1) Bomba solvoterma 2) Horno	1) 140°C 2) 60°C	3h / 24h	
32	NiSO <sub>4</sub>			Urea	1 : 1 : 0 : 10	1 mmol	Agua / etanol (65:35)	5,0 mL	Reflujo	100°C	3 h	
33	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Urea	4 : 4 : 0 : 10	0,25 mmol	Metanol	5,0 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
34	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Urea	4 : 4 : 0 : 10	0,25 mmol	DMF	5,0 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
35	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				1 : 4	0,4 mmol	Agua	3,5 mL	Baño de arena	40°C	1 día	
36	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				1 : 4	0,4 mmol	Metanol	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
37	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				1 : 4	0,4 mmol	THF	3,5 ml	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h	
38	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			4,4'-bipiridina	Urea	4 : 1 : 1 : 10	0,25 mmol	Metanol	7,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
39	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			4,4'-bipiridina	Urea	4 : 1 : 1 : 10	0,25 mmol	Etanol	7,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
40	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			4,4'-bipiridina	Urea	4 : 4 : 4 : 10	0,25 mmol	Metanol	7,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
41	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			4,4'-bipiridina	Urea	4 : 4 : 4 : 10	0,25 mmol	DMF	7,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
42	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			4,4'-bipiridina	Ácido acético	1 : 1 : 1 : 0,75	0,125 mmol	Agua	12,0 mL	Baño de arena	40 °C	4 días
43	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>			4,4'-bipiridina	Ácido acético	1 : 1 : 1 : 0,75	0,5 mmol	Agua	12,0 mL	Baño de arena	40°C	4 días
44	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				Urea	4 : 4 : 0 : 10	0,25 mmol	Metanol	5,0 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
45	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				Urea	4 : 4 : 0 : 10	0,25 mmol	DMF	5,0 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h

Tabla 3.3: Ensayos realizados con ácido cítrico

Ensayo	Sal Metálica	Ligando	Ligando Espaciador	Base / Ácido	Estequiometría	Ácido Cítrico	Disolvente	Volumen Final	Tratamiento	Temperatura	Tiempo
1	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ÁCIDO CÍTRICO	4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	90°C	2h
2	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
3	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
4	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
5	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	100°C	10 min
6	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	10 min / 7 días
7	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	10 min / 7 días
8	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	75°C	20 min
9	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Placa 2) Horno	1) 75°C 2) 60°C	20 min / 7 días
10	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Placa 2) Horno	1) 75°C 2) 60°C	20 min / 7 días
11	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Bomba solvootermal	140°C	4h
12	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Bomba solvotermal 2) Horno	1) 140°C 2) 60°C	4h / 7 días
13	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Bomba solvotermal 2) Horno	1) 140°C 2) 60°C	4h / 7 días
14	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
15	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
16	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) T <sup>a</sup> ambi 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
17	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	100°C	15 min
18	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	15 min / 7 días
19	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	15 min / 7 días
20	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
21	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
22	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
23	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	100°C	10 min
24	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	10 min / 7 días
25	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Placa 2) Horno	60°C	10 min / 7 días
26	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	90°C	10 min
27	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Placa 2) Horno	1) 90°C 2) 60°C	10 min / 7 días
28	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Placa 2) Horno	1) 90°C 2) 60°C	10 min / 7 días
29	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
30	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
31	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
32	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	100°C	20 min
33	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	20 min / 7 días
34	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	20 min / 7 días
35	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	90°C	10 min
36	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Placa 2) Horno	1) 90°C 2) 60°C	10 min / 7 días
37	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Placa 2) Horno	1) 90°C 2) 60°C	10 min / 7 días

Tabla 3.3: Continuación

38	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ÁCIDO CÍTRICO	4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
39	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
40	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
41	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	100°C	10 min
42	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	10 min / 7 días
43	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	10 min / 7 días
44	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	75°C	10 min
45	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Placa 2) Horno	1) 75°C 2) 60°C	10 min / 7 días
46	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 1 : 1 : 10	1 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Placa 2) Horno	1) 75°C 2) 60°C	10 min / 7 días
47	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
48	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
49	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
50	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Horno	100°C	5h
51	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Horno 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	5h / 7 días
52	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Horno 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	5h / 7 días
53	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	T <sup>a</sup> amb	22°C	0,5h
54	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
55	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) T <sup>a</sup> amb 2) Horno	1) 22°C 2) 60°C	6 días / 7 días
56	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	Placa	100°C	20 min
57	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	3,5 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	20 min / 7 días
58	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		4,4'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	5,0 mL	1) Placa 2) Horno	1) 100°C 2) 60°C	20 min / 7 días
59	Zn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	0,4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	15,0 mL	Placa	100°C	20 min
60	Co(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	0,4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	15,0 mL	Placa	100°C	20 min
61	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	0,4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	15,0 mL	Placa	100°C	20 min
62	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2,2'-bipiridina	Urea	1 : 4 : 1 : 20	0,4 mmol	Agua / Etanol (65:35)	15,0 mL	Placa	100°C	20 min	

## 3.2. Caracterización de los compuestos obtenidos

### 3.2.1. Espectroscopía infrarroja

Los sólidos obtenidos se caracterizaron por Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). Los espectros de IR se registraron en la región comprendida entre 4000 y 400  $\text{cm}^{-1}$  sobre pastillas de KBr con un espectrómetro Nicolet FT-IR6700.

Los espectros computacionales de IR de los compuestos de interés se obtuvieron por medio de cálculos de DFT con el funcional híbrido B3LYP y la base 6-31+G\*.

### 3.2.2. Cristalografía de Rayos-X

La estructura mostrada en esta memoria ha sido obtenida en la Universidad de Granada por el Dr. Antonio Rodríguez Diéguez. La recogida de datos fue realizado en un difractómetro Bruker Smart CCD usando radiación de molibdeno ( $\lambda = 0,71073\text{\AA}$ ). Los parámetros de red han sido determinados y refinados por mínimos cuadrados, usando todas las reflexiones.

La difracción de Rayos X en polvo se llevó a cabo en el difractómetro Philips X' PERT utilizando radiación de Cu K ( $\lambda = 1,5418\text{\AA}$ ) en el rango de  $5^\circ < 2\theta < 50^\circ$  con un incremento progresivo de  $0,02^\circ$  y 2,5 s de tiempo de adquisición a  $25^\circ\text{C}$ .

### 3.2.3. RMN

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y Diffusion Ordered Spectroscopy (DOSY) fueron obtenidos en un aparato Bruker AVANCE H III 500; el espectro DOSY fue realizado con la secuencia de pulsos de Ledbpgp1s. Se disolvieron los compuesto en alguno de los siguientes disolventes deuterados: DMSO,  $\text{D}_2\text{O}$  o  $\text{CDCl}_3$  y se fijó la señal de estos últimos como referencia interna.

### 3.2.4. Análisis elemental

La determinación porcentual de carbono, hidrógeno y nitrógeno en los productos obtenidos se ha llevado a cabo en un microanalizador Leco CHNS-932.

### 3.2.5. Softwares utilizados

Los  $^1\text{H}$ -RMN experimentales se visualizaron mediante MestRenova. Las geometrías y modos de vibración de los espectro IR computacional se visualizaron con Molden<sup>19</sup> y Gausview<sup>20</sup>. Los espectros IR fueron normalizados y solapados mediante Excel (Microsoft Office). Las figuras fueron realizadas mediante Pymol<sup>21</sup>.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Compuestos M (II) – daminozida – ligando espaciador

La mayoría de los procedimientos reflejados en la Tabla 3.2 dieron lugar a sólidos de diferente naturaleza detallados en la Tabla 4.1. La gran mayoría de ellos fueron caracterizados por IR excepto aquellos casos en los que la apariencia de los productos lo hacía redundante (Tabla 4.1).

Tabla 4.1: Apariencia y conclusión de los productos obtenidos

Ensayo	Metal	Apariencia	Conclusión	Ensayo	Metal	Apariencia	Conclusión
1	Ni(II)	Agujas verdes		24	Ni(II)	Cristales incoloros	–
2	Ni(II)			25	Ni(II)	Cristales incoloros	–
3	Ni(II)	Sólido verde	4,4'-Bipiridina	26	Ni(II)	Esponja verde	
4	Ni(II)	Sólido verde	4,4'-Bipiridina	27	Ni(II)	Sólido blanco	Daminozida
5	Ni(II)	Sólido verde	4,4'-Bipiridina	28	Ni(II)	Gel verde	
6	Ni(II)	Sólido verde	4,4'-Bipiridina	29	Ni(II)	Agujas incoloras	–
7	Ni(II)	Cristales azules		30	Ni(II)	Gel verde	
8	Ni(II)	Agujas incoloras	–	31	Ni(II)	Sólido blanco	Daminozida
9	Ni(II)	Sólido azul		32	Ni(II)	Sólido azul	
10	Ni(II)	Cristales azules		33	Ni(II)	Agujas incoloras	–
11	Ni(II)			34	Ni(II)	Sólido azul	
12	Ni(II)	Sólido blanco	Daminozida	35	Ni(II)	Sólido blanco	Daminozida
13	Ni(II)	Cristales azules		36	Ni(II)	Cristales incoloros	–
14	Ni(II)	Cristales azules		37	Ni(II)	Cristales incoloros	–
15	Ni(II)	Esferas pequeñas		38	Mn(II)	Sólido amarillo	
16	Ni(II)	Sólido azul		39	Mn(II)	Sólido amarillo	
17	Ni(II)	Monocristales azules		40	Mn(II)	Agujas incoloras	–
18	Ni(II)	Cristales azules		41	Mn(II)	Cristales blancos	Daminozida
19	Ni(II)	Sólido azul		42	Mn(II)	Sólido naranja	
20	Ni(II)	Sólido azul		43	Mn(II)	Maclas rosas	
21	Ni(II)	Sólido azul		44	Mn(II)	Sólido blanco	Daminozida
22	Ni(II)	Sólido azul		45	Mn(II)	Sólido blanco	Daminozida
23	Ni(II)	Sólido verde	4,4'-Bipiridina				

Los siguientes productos se han descartado desde el principio debido a los factores que se detallan a continuación:

- Cristales incoloros: considerando que los posibles compuestos de coordinación van a tener color, la caracterización de los cristales incoloros se ha apartado.

- Sólido verde: el espectro IR de estos compuestos ha desvelado ser una sal de biperidina y nitrato. Se conocen compuestos de esta naturaleza, dando el contraíón el color al compuesto<sup>22</sup> (Figura 6.1).
- Sólido blanco: el IR realizado ha desvelado ser daminozida por lo tanto su caracterización se ha descartado (Figura 6.2).

En base a esta primera caracterización, se ha realizado un estudio de los espectros IR experimentales de los productos de partida (Figura 4.1- Figura 4.4).

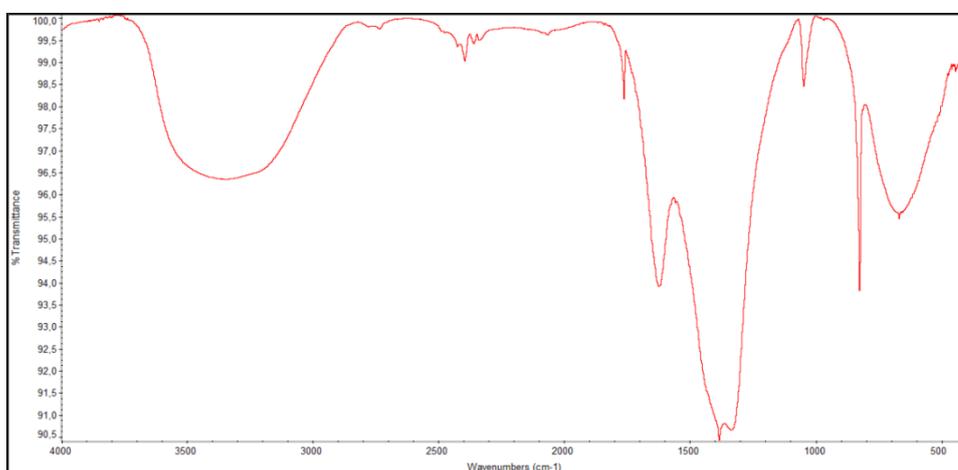


Figura 4.1: Espectro infrarrojo experimental de Ni (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O

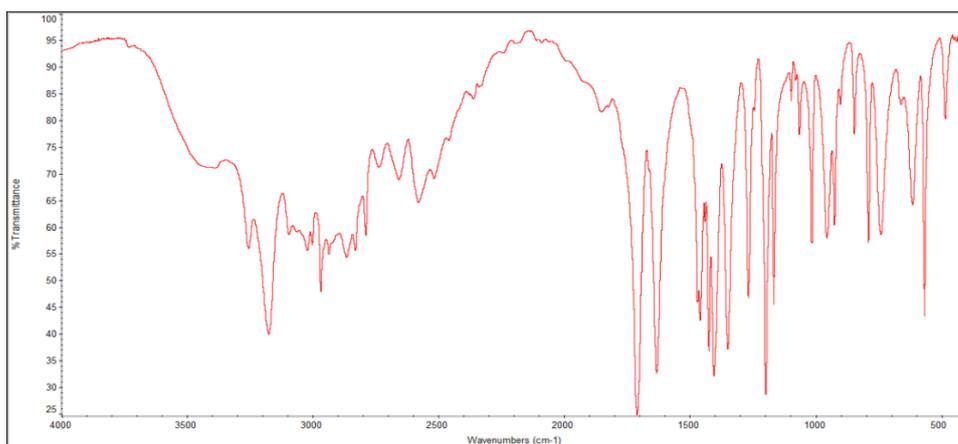


Figura 4.2: Espectro infrarrojo experimental de daminozida

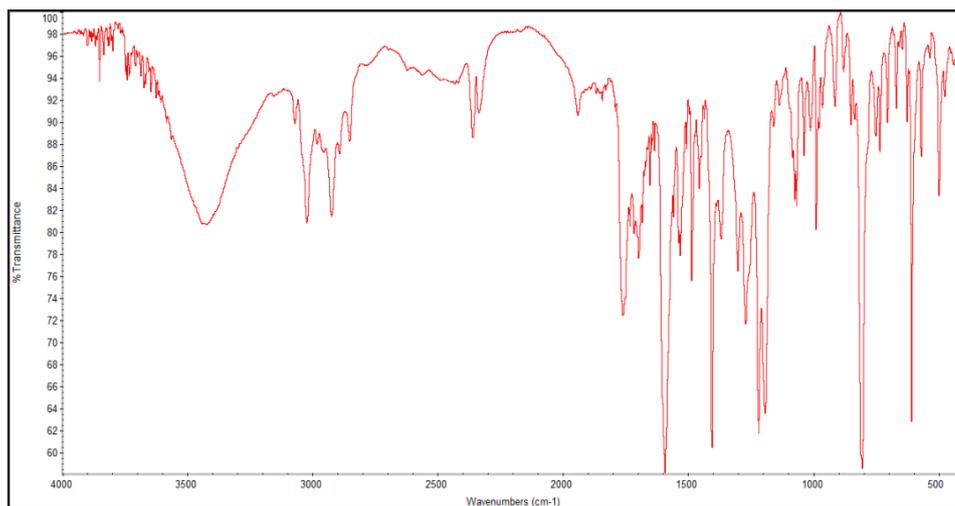


Figura 4.3: Espectro infrarrojo experimental de 4,4'-bipiridina

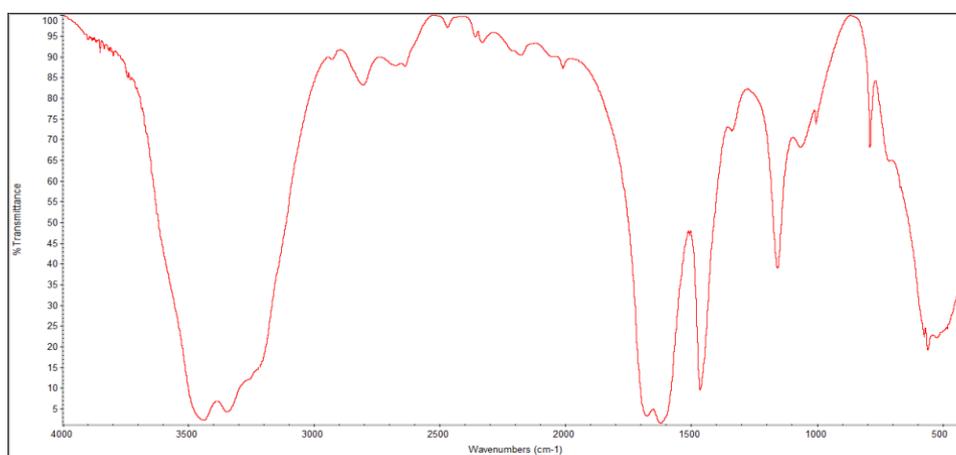


Figura 4.4: Espectro infrarrojo experimental de urea

Las señales de cada espectro han sido asignadas a los modos de vibración<sup>23</sup> que se recogen en la Tabla 4.2.

Tabla 4.2: Modos de vibración de los productos de partida

Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>			Daminozida		
$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Grupo funcional	Asignación	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Grupo funcional	Asignación
1623 (m)	H <sub>2</sub> O	$\delta$ (O-H)	3300 (m)	RCONHR´	$\nu$ N-H
1384 (vs)	NO <sub>3</sub>	(O-NO <sub>2</sub> ) asim	3000-2500 (m)	-COOH	$\nu$ O-H
825 (m)	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub> fuera del plano	2950 (m)	-CH <sub>3</sub>	C-H
			1711 (vs)	-COOH	$\nu$ C=O
			1633 (s)	RCONHR´	$\nu$ C=O / $\delta$ N-H
			1450 (m)	-CH <sub>3</sub>	C-H asim
			1380 (s)	-CH <sub>3</sub>	C-H sim
			1320 (s)	RCONHR´	$\nu$ C-N
			1064 (w)		$\nu$ N-N
			930 (m)	-COOH	$\delta$ O-H fuera del plano

4,4'-Bipiridina			Urea		
$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Grupo funcional	Asignación	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Grupo funcional	Asignación
3030 (w)	Anillo aromático	$\nu$ C-H	3450 (vs)	RCONH <sub>2</sub>	$\nu$ N-H
1600 y 1500 (vs/m)	Anillo aromático	$\nu$ C=C	1690 (vs)	RCONH <sub>2</sub>	$\nu$ C=O
1400 (s)	Anillo aromático	$\nu$ C-H	1600 (vs)	RCONH <sub>2</sub>	$\delta$ NH
980 (m)	Anillo aromático	$\nu$ N-C	1450 (s)	RCONH <sub>2</sub>	$\nu$ C-N

En base a esta primera caracterización, se eligieron aquellos productos candidatos a haber formado un compuesto de coordinación. Los compuestos fueron agrupados en base a la apariencia del producto y se eligió un cabeza de serie en cada grupo en función a la calidad del espectro IR, es decir, comparando intensidades de las señales y pureza de la muestra.

Los diferentes cabezas de serie son los siguientes:

- Cabeza de serie tipo A → producto del ensayo 1. Sólido con forma de agujas verdes (compuesto 1) (Figura 4.1).

- Cabeza de serie tipo B → producto del ensayo 17. Cristales azules; engloba los ensayos 7, 10, 13, 14, 18, 32 y 34 (compuesto 2) (Figura 4.6).
- Cabeza de serie tipo C → producto del ensayo 21. Sólido azul; engloba los ensayos 9, 16, 19, 20 y 22 (compuesto 3) (Figura 4.7).
- Cabeza de serie tipo D → producto del ensayo 43. Maclas rosas (compuesto 4) (Figura 4.8).

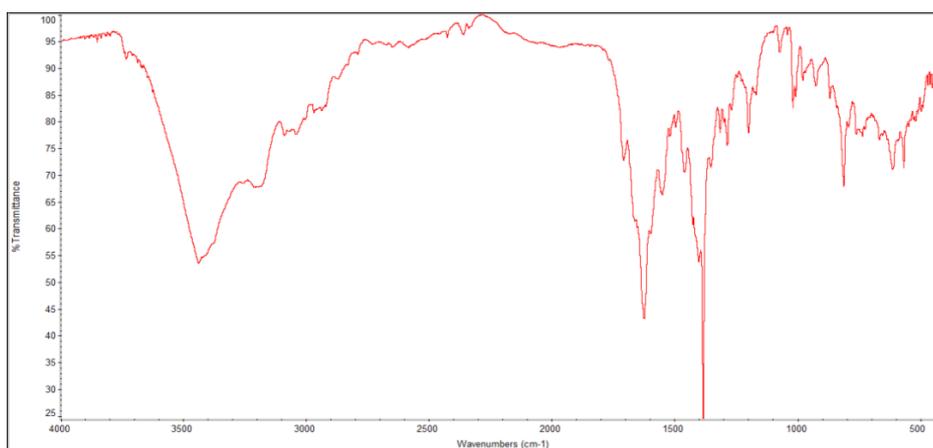


Figura 4.5: Espectro infrarrojo experimental del compuesto 1

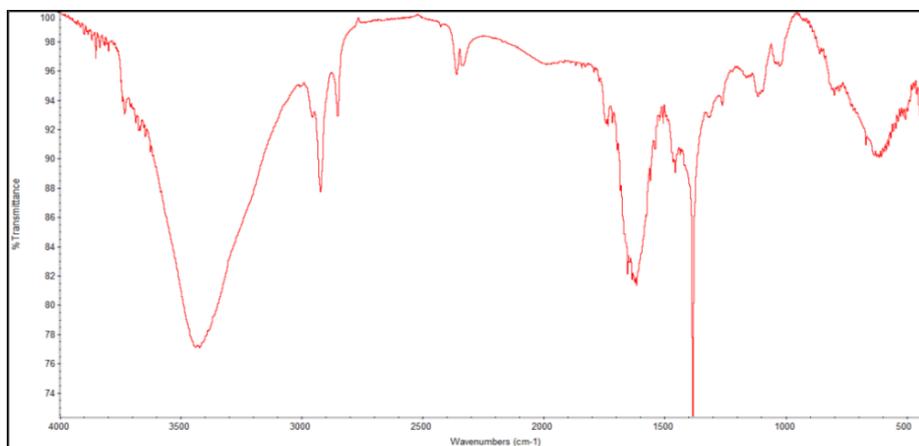


Figura 4.6: Espectro infrarrojo experimental del compuesto 2

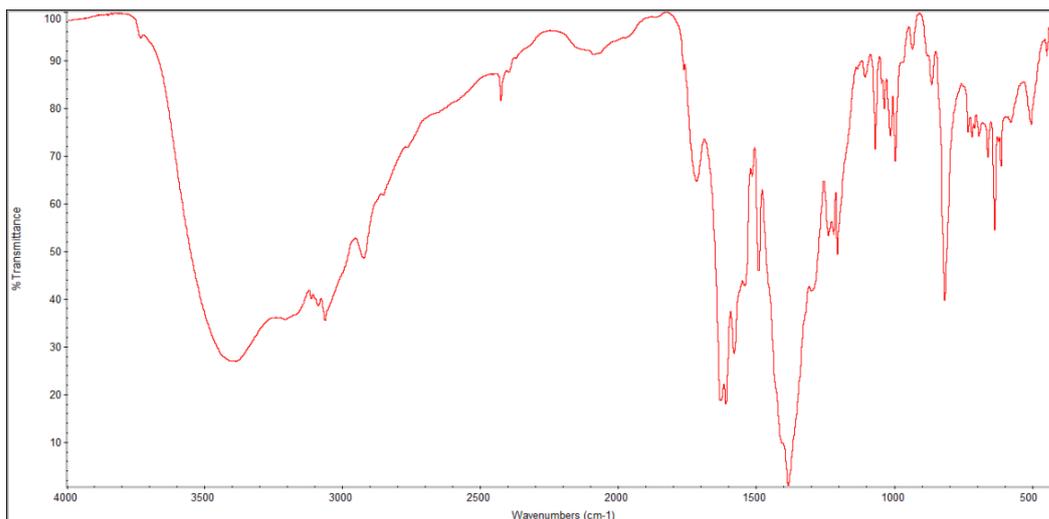


Figura 4.7: Espectro infrarrojo experimental del compuesto 3

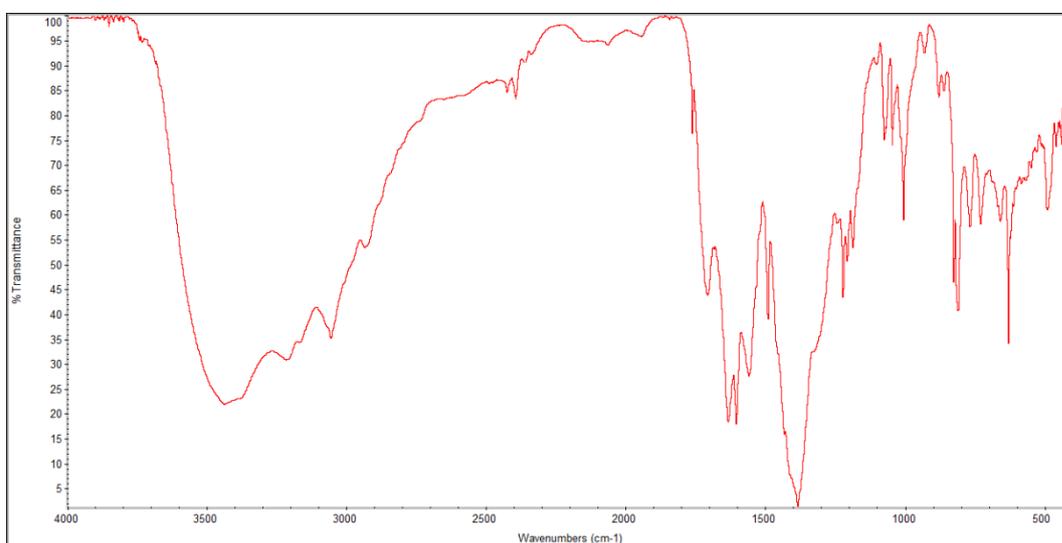


Figura 4.8: Espectro Infrarrojo experimental del compuesto 4

La Tabla 4.3 muestra la asignación de las señales de los espectro IR de los compuestos cabeza de serie de cada grupo.

Tabla 4.3: Modos de vibración de los compuestos cabeza de serie de cada grupo

	Compuesto 1			Compuesto 2		
	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Grupo funcional	Asignación	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Grupo funcional	Asignación
1	3440 (m)	RCONHR´	$\nu$ N-H	3408 (m)	RCONHR´	$\nu$ N-H
2	1707 (w)	-COOH	$\nu$ C=O	1633 (w)	-COOH	$\nu$ C=O
3	1624 (m)	RCONHR´	$\nu$ C=O	1610 (m)	RCONHR´	$\nu$ C=O
4	1551 (m)	Bipiridina		1560 (m)	Bipiridina	
5	1384 (vs)	NO <sub>3</sub>	(O-NO <sub>2</sub> )asim	1384 (vs)	NO <sub>3</sub>	(O-NO <sub>2</sub> )asim
6	811(w)	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub> fuera del plano	822 (w)	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub> fuera del plano

	Compuesto 3			Compuesto 4		
	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Grupo funcional	Asignación	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Grupo funcional	Asignación
1	3388 (m)	RCONHR´	$\nu$ N-H	3439 (m)	RCONHR´	$\nu$ N-H
2	1716 (w)	-COOH	$\nu$ C=O	1707 (w)	-COOH	$\nu$ C=O
3	1609 (m)	RCONHR´	$\nu$ C=O	1633 (s)	RCONHR´	$\nu$ C=O
4	1580 (m)	Bipiridina		1558 (m)	Bipiridina	
5	1384(vs)	NO <sub>3</sub>	(O-NO <sub>2</sub> )asim	1384 (vs)	NO <sub>3</sub>	(O-NO <sub>2</sub> )asim
6	815 (m)	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub> fuera del plano	825 (m)	NO <sub>3</sub>	NO <sub>3</sub> fuera del plano

La señal número dos indica la presencia de daminozida, o al menos del grupo ácido de la misma.

Se ha elaborado un estudio del espectro IR de 4,4'-bipiridina para poder identificar qué bandas son exclusivas de éste, y poder así confirmar su presencia de forma inequívoca en los compuestos obtenidos. El estudio se ha basado en el IR experimental, computacional y bibliográfico<sup>24</sup>. El resultado del estudio ha indicado que existe una señal exclusiva de la 4,4'-bipiridina (Tabla 4.4).

Tabla 4.4: Señal exclusiva de la 4,4'-bipiridina mediante IR experimental, computacional y bibliográfico

Experimental	Computacional	Bibliográfico
1595 cm <sup>-1</sup>	1579 cm <sup>-1</sup>	1589 cm <sup>-1</sup>

La asignación ha sido compleja pero mediante cálculos computacionales y comparando con la bibliografía<sup>24</sup> se deduce que dicha señal corresponde a  $\nu$  (C-C) y  $\nu$  (C-N) del anillo (Figura 4.9).

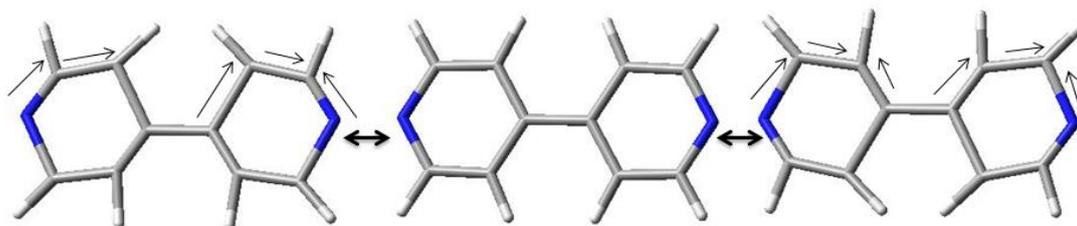


Figura 4.9: Movimiento de la vibración de la señal 1579 cm<sup>-1</sup> del espectro IR computacional. Nitrógeno, carbono e hidrógeno

En los cuatro cabezas de serie hay presencia de una señal a un número de onda similar (Tabla 4.3); por lo que se deduce que los compuestos obtenidos contienen 4,4'-bipiridina.

En el grupo de investigación se han realizado de manera simultánea ensayos con la daminozida y sales de Cu(II). Se obtuvieron monocristales y se caracterizaron mediante difracción de rayos X en monocristal. Se pudo observar que la daminozida se había descompuesto. Aun así, el ligando hidrolizado había formado un MOF (Figura 4.10).

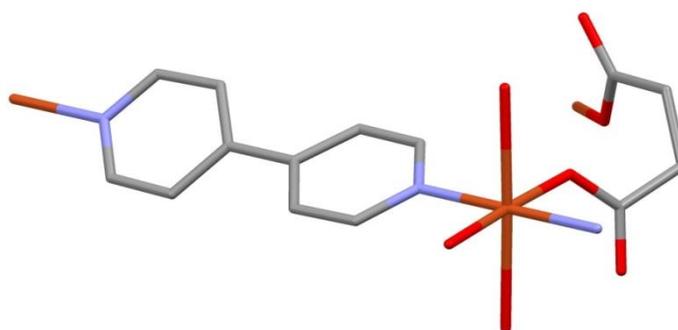
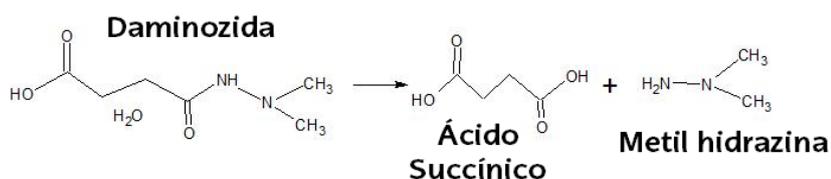


Figura 4.10: Unidad asimétrica del MOF succinato y 4,4'-bipiridina. **Cobre, oxígeno, nitrógeno** y **carbono**. Los hidrógenos se han omitido por sencillez.

La daminozida es un ligando susceptible al pH y la presencia de Cu(II) promueve la hidrólisis del ligando biológico dando lugar al ácido succínico y metil hidrazina<sup>25</sup> (Esquema 4.1).



Esquema 4.1: Proceso de hidrólisis en la daminozida

Para solucionar el problema, el grupo de investigación varió el pH del ensayo volviendo a obtener monocristales. La caracterización de los monocristales mediante difracción de rayos X demostró que esta vez la daminozida no se había hidrolizado y formaba un MOF (Figura 4.11).

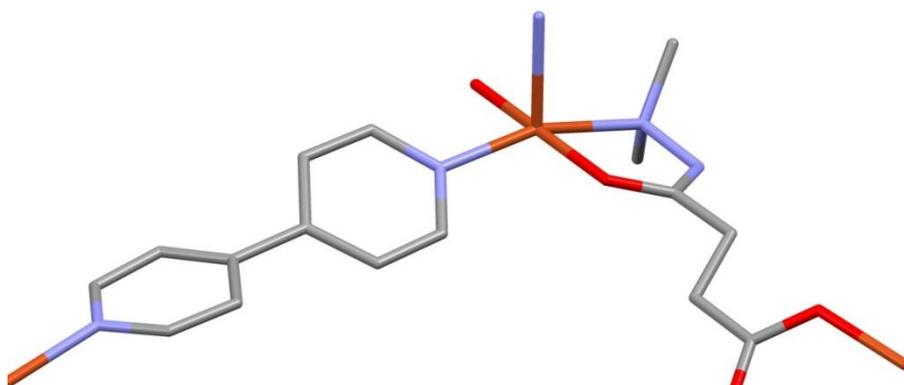


Figura 4.11: Unidad asimétrica del MOF daminozida y 4,4'-bipiridina. **Cobre, oxígeno, nitrógeno** y **carbono**. Los hidrógenos se han omitido por sencillez.

En el presente trabajo se han utilizado sales de níquel y manganeso; por lo que la hidrólisis del ligando biológico no debería suceder ya que estos metales no promoverían dicho proceso<sup>25</sup>.

Por lo tanto, para saber si la daminozida está intacta o no en los complejos descritos en este trabajo, se deben asignar las señales de la daminozida intacta y compararlas con las del ácido succínico. Dicho de otra manera, las señales que estén tanto en el espectro infrarrojo experimental de la daminozida y del ácido succínico pertenecen a la parte ácida del ligando; por el contrario, las bandas que aparezcan en el espectro infrarrojo experimental de la daminozida y no aparezcan en el del ácido succínico, corresponden a la parte nitrogenada del ligando. Ya que en los ensayos realizados se han utilizado la 4,4'-bipiridina y la 2,2'-bipiridina como ligandos espaciadores, también se debe comparar el espectro infrarrojo experimental de los ligandos espaciadores con el de la daminozida y el del ácido succínico. La comparación de las señales de los diferentes compuestos se recoge en la Tabla 4.5:

Tabla 4.5: Presencia (SI) o ausencia (NO) de señales a los números de onda de los ligandos

$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	1715	1633	1458	1425	1349	1167	1064	1015
<b>Daminozida</b>	Si							
<b>4,4'-bipiridina</b>	No	No	Si	No	No	No	No	-
<b>2,2'-bipiridina</b>	No	-						
<b>Ácido Succínico</b>	Si	No	No	Si	No	Si	No	No

Como se observa en la Tabla 4.5 la daminozida presenta tres señales a 1633, 1349 y 1064  $\text{cm}^{-1}$ , que no coinciden con señales (intensas o no) de los espectros experimentales de la 4,4'-bipiridina, 2,2'-bipiridina y del ácido succínico.

Para saber a qué vibraciones corresponden dichas señales, se deben identificar los modos de vibración correspondientes. Para ello se ha buscado en la literatura el espectro infrarrojo del ligando con las bandas asignadas. En ausencia de una caracterización del ligando con espectro IR, se han identificado los modos de vibración mediante espectro IR computacional.

La señal a 1633  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a la amida, concretamente  $\nu\text{C}=\text{O}$  y  $\delta\text{N-H}$  dan una señal a un número de onda similar. Cogiendo como referencia el MOF obtenido con daminozida (Figura 4.11), en la estructura se aprecia como el nitrógeno está desprotonado; además, en el IR experimental del MOF (Figura 4.12) hay presencia de una señal a 1655  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde a  $\nu\text{C}=\text{O}$ . Aunque las dos señales tengan un número de onda similar, en el MOF está desprotonado por lo que esta señal no va a ser una guía para ver si el ligando se ha hidrolizado o no.

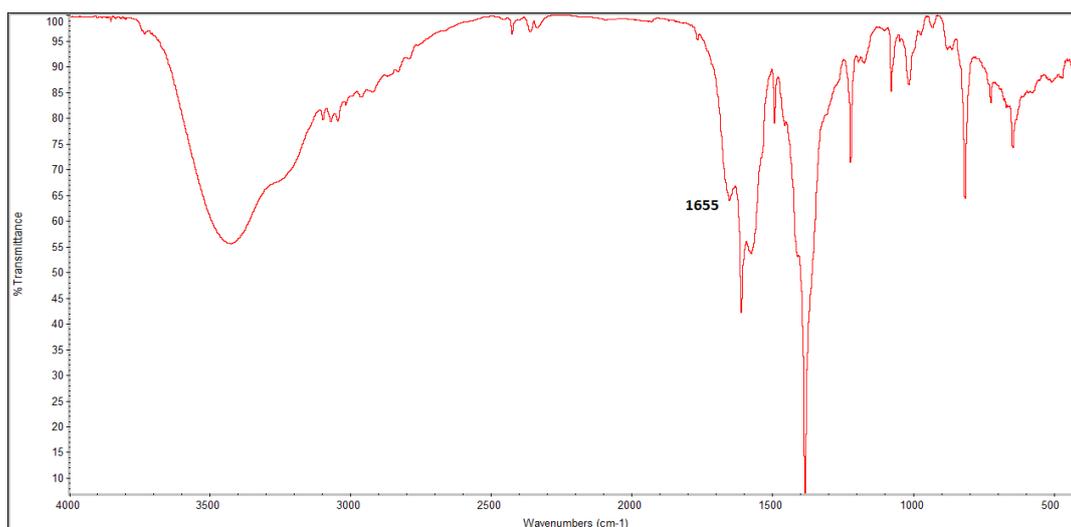


Figura 4.12: Espectro IR experimental del MOF de referencia

Por otro lado, la señal a  $1349\text{ cm}^{-1}$  pertenece a la tensión del enlace entre los metilenos. Dependiendo de la manera en la que se dé la coordinación entre el ligando y el centro metálico, la tensión mencionada podría verse afectada. Por este motivo esta señal se va a apartar y no se va a usar como guía.

La señal a  $1064\text{ cm}^{-1}$ , que en el IR computacional aparece a  $1087\text{ cm}^{-1}$ , corresponde a la tensión del enlace N-N. Esta señal sería una buena guía ya que confirmaría la presencia del ligando intacto. Se ha buscado una molécula que tuviera un enlace nitrógeno-nitrógeno parecido al presente en dicho ligando; como es el caso de la hidracina ( $\text{H}_2\text{N-NH}_2$ ). Según la literatura<sup>26</sup>, la señal a  $1077\text{ cm}^{-1}$  corresponde a la tensión del enlace N-N. Por lo tanto, la señal a  $1064\text{ cm}^{-1}$  del espectro IR experimental corresponde a la de la tensión del enlace N-N. La visualización del modo de vibración asociado a la señal a  $1084\text{ cm}^{-1}$  del espectro IR computacional, efectivamente se corresponde a la tensión del enlace N-N de la daminozida (Figura 4.13).

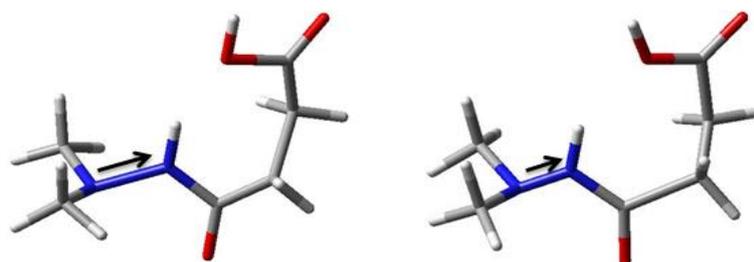


Figura 4.13: Vibración del enlace N-N en la señal  $1087\text{ cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo computacional. Oxígeno, Nitrógeno, Carbono e Hidrógeno.

Una vez identificado a qué tensión corresponde dicha señal se va a realizar una comparación del espectro IR experimental y teórico. Para facilitar el análisis de los espectros infrarrojos computacional y experimental de la daminozida, éstos han sido normalizados respecto a la señal más intensa de cada espectro y solapados para comprobar la similitud entre ambos espectros (Figura 4.14). En los dos espectros IR se diferencian tres regiones:

- Región de 3500-2500  $\text{cm}^{-1}$ : a pesar de que las intensidades en ambos espectros no son iguales, el número de onda en ambos casos es igual.
- Región 2500-2000  $\text{cm}^{-1}$ : en el espectro IR computacional no hay presencia de señales mientras que en el espectro IR experimental sí. En esta región suele haber la presencia de bandas que corresponden al dióxido de carbono, por lo tanto en el computacional no va a haber señales mientras que en el experimental sí.
- Región 2000-500  $\text{cm}^{-1}$ : en esta región hay presencia de más señales en ambos casos a pesar de que las intensidades no son parecidas

Las diferencias vienen derivadas de que el espectro infrarrojo computacional está basado en la conformación más estable de la molécula y está realizado en el vacío, es decir, la molécula no tiene ningún tipo de interacción con otras moléculas y el espectro infrarrojo experimental está realizado sobre el ligando usado que en este caso no se sabe cuál es la conformación. Estos aspectos hacen que las intensidades de las señales no sean iguales en ambos espectros.

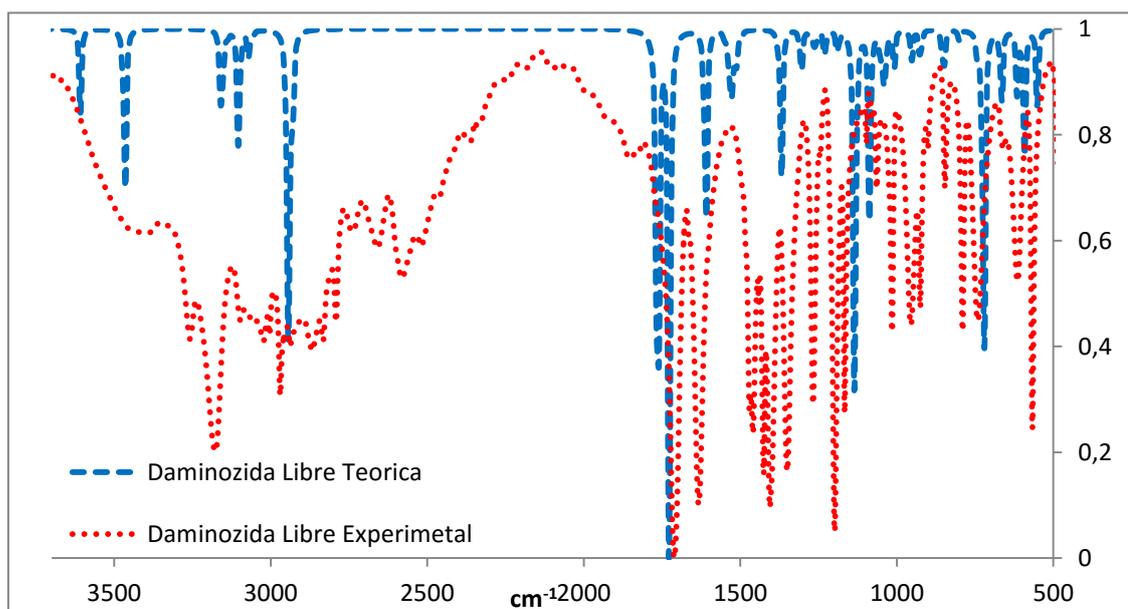


Figura 4.14: Superposición de espectros IR computacional y experimental de la daminozida

La intensidad de la señal que corresponde a la tensión del enlace N-N es débil, en ambos casos. Aun así va a servir como referencia en los espectros IR experimentales de los compuestos (Figura 4.15).

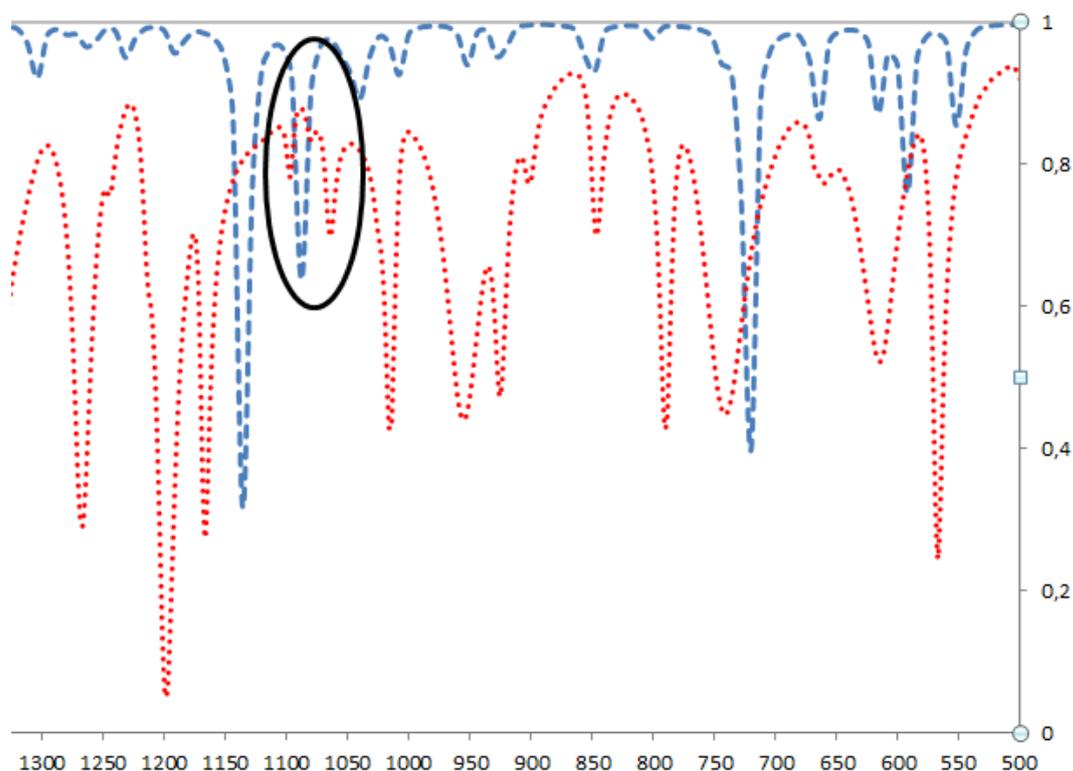


Figura 4.15: Aumento de la región 1300-500  $\text{cm}^{-1}$  de los espectros IR experimental y computacional de la daminozida

Una vez comprobado que la señal a  $1064 \text{ cm}^{-1}$  corresponde a la tensión del enlace N-N, es decir, a la parte nitrogenada del ligando, se va a utilizar esta señal como referencia para saber si los complejos antes mencionados tienen la daminozida intacta coordinada al metal o si se ha hidrolizado.

En los espectros IR experimentales de los cuatro compuestos cabeza de serie, aparece una señal alrededor de  $1064 \text{ cm}^{-1}$  (Tabla 4.6).

Tabla 4.6: Señales pertenecientes a la tensión del enlace N-N que confirman la presencia de la daminozida intacta

Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3	Compuesto 4
$1073 \text{ cm}^{-1}$	$1070 \text{ cm}^{-1}$	$1067 \text{ cm}^{-1}$	$1075 \text{ cm}^{-1}$

A pesar de ello, hay varias señales del espectro experimental de la daminozida que parece que no van a estar en el espectro de los compuestos debido a la coordinación al metal. Las señales que pueden no aparecer son:

- Señal teórica  $924\text{ cm}^{-1}$  y experimental  $925\text{ cm}^{-1}$ : la señal corresponde a la torsión del enlace amida. Presuponiendo que el ligando se ha coordinado mediante la amida al metal, es coherente suponer que esta vibración ha podido verse afectada.
- Señal teórica  $953\text{ cm}^{-1}$  y experimental  $955\text{ cm}^{-1}$ : la vibración de los metilenos; no está claro a qué tipo de vibración corresponde, pero la señal desaparece.
- Señal teórica  $1368\text{ cm}^{-1}$  y experimental  $1459\text{ cm}^{-1}$ : la señal pertenece a la vibración OH fuera del plano del ácido carboxílico. Si el ligando se ha coordinado al metal por el carboxilato, la vibración desaparecería ya que se ha desprotonado.

En ninguno de los cuatro espectros IR aparecen las señales a  $924\text{ cm}^{-1}$  lo que da a entender que la daminozida se ha podido coordinar al metal por la amida y tampoco aparece la señal a  $955\text{ cm}^{-1}$ . Todo indica que en los compuestos obtenidos la daminozida intacta se ha coordinado al metal.

Para tratar de determinar la naturaleza del posible compuesto de coordinación presente en los productos cabeza de serie, los espectros IR fueron comparados de manera detallada con el espectro IR de referencia. Cabe destacar que el espectro IR de referencia se le hizo a toda la muestra obtenida donde había varios tipos de cristales y no solo al tipo de cristal que corresponde al MOF (Figura 4.11). Los cálculos de análisis elemental revelan que en la muestra hay presencia del MOF mencionado y también cobre nitrato y 4,4'-bipiridina. Por lo que las señales que aparecen en el espectro IR corresponden tanto al MOF como a las impurezas.

- COMPUESTO CABEZA DE SERIE TIPO A (compuesto 1)

La Figura 4.16 muestra la superposición de los espectros normalizados del compuesto 1 y el de referencia; donde se observa la presencia de señales comunes en la región  $1700\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$ . Además, la intensidad de las señales es muy parecida en ambos casos. Este parecido ha promovido una caracterización más profunda del producto por medio de técnicas RMN.

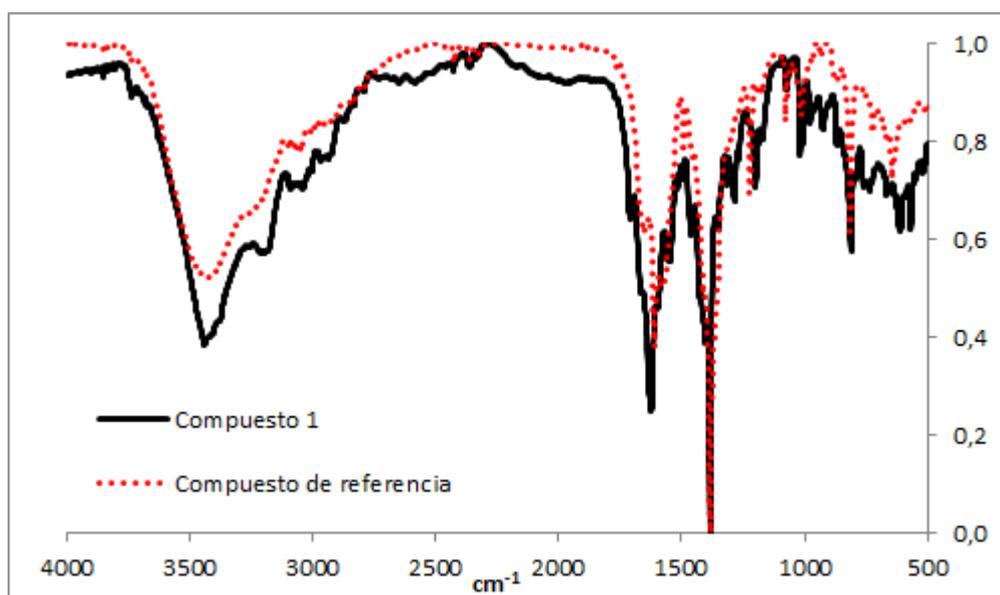


Figura 4.16: Superposición de espectros IR del compuesto de referencia con el compuesto obtenido

Al tratarse de compuestos que potencialmente poseen metales paramagnéticos en su estructura, se espera que dichos espectros sean relativamente complicados de asignar; no obstante, servirán para confirmar la presencia o ausencia de metales paramagnéticos.

En el protón RMN de la daminozida, Figura 4.17, a 2,36 ppm aparece un triplete con la integral de 2. Esta señal pertenece a los protones tipo 3 que corresponde a los metilenos enlazados al carbonilo de la amida; los dos protones son químicamente y magnéticamente iguales, así, cada uno de ellos se ha acoplado con los dos protones del otro metileno que está enlazado al grupo ácido.

A 2,55 ppm hay una señal que tiene una integral de 8 protones y son dos señales solapadas: por un lado, hay un singlete, el pico más intenso de los tres, que pertenece al tipo 5 de protones que son los metilos. Los seis protones son químicamente y magnéticamente iguales por lo que van a dar una única señal ya que no se han acoplado con ningún otro protón. La otra señal es un triplete que corresponde a los protones tipo 2 que son los del metileno que está enlazado al grupo ácido. Los dos protones son también químicamente y magnéticamente iguales; se han acoplado con los protones del metileno que está enlazado con la amida.

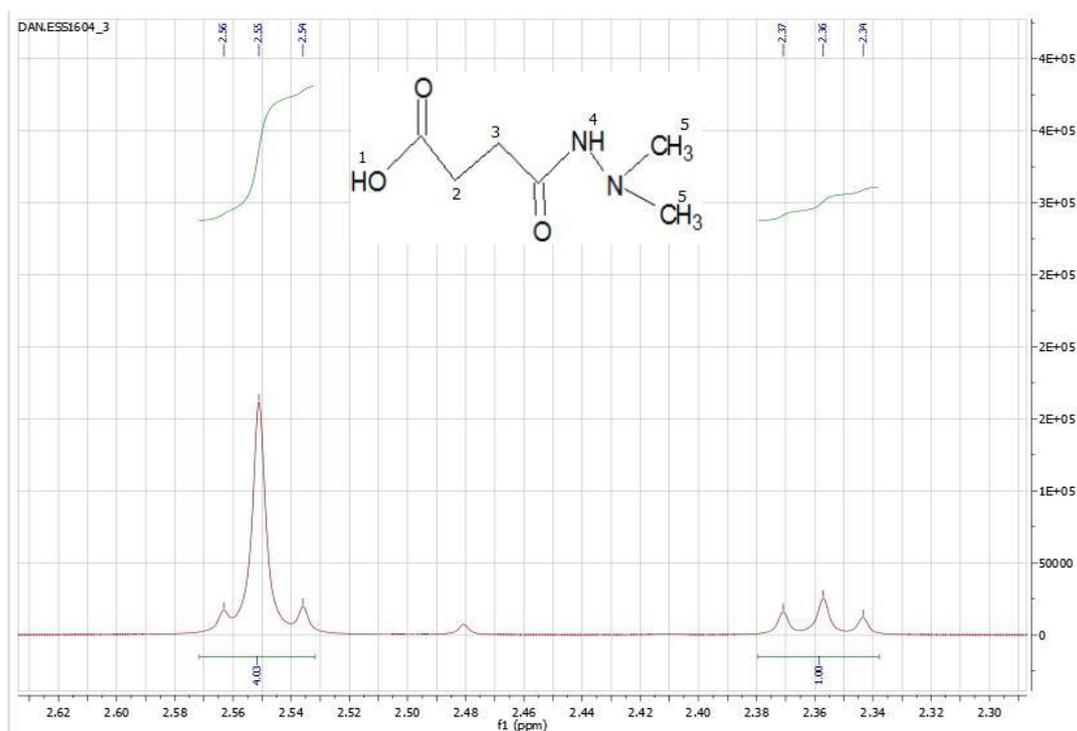


Figura 4.17 RMN experimental de daminoazida en DMSO

El espectro  $^1\text{H-NRM}$  de la 4,4'-bipiridina (Figura 4.18) muestra dos señales: por un lado a 7,57 ppm hay un doblete que pertenece a los protones tipo 1; como hay cuatro protones de este tipo que son químicamente y magnéticamente iguales la integral es de cuatro y forman un doblete acoplándose con el otro tipo de protón. La otra señal a 8,77 ppm, es del tipo 2 de protón que hay en el anillo; en este caso también hay cuatro protones químicamente y magnéticamente iguales y por eso la

integral es de 4 y da un doblete al acoplarse al otro tipo de protón que hay en el anillo.

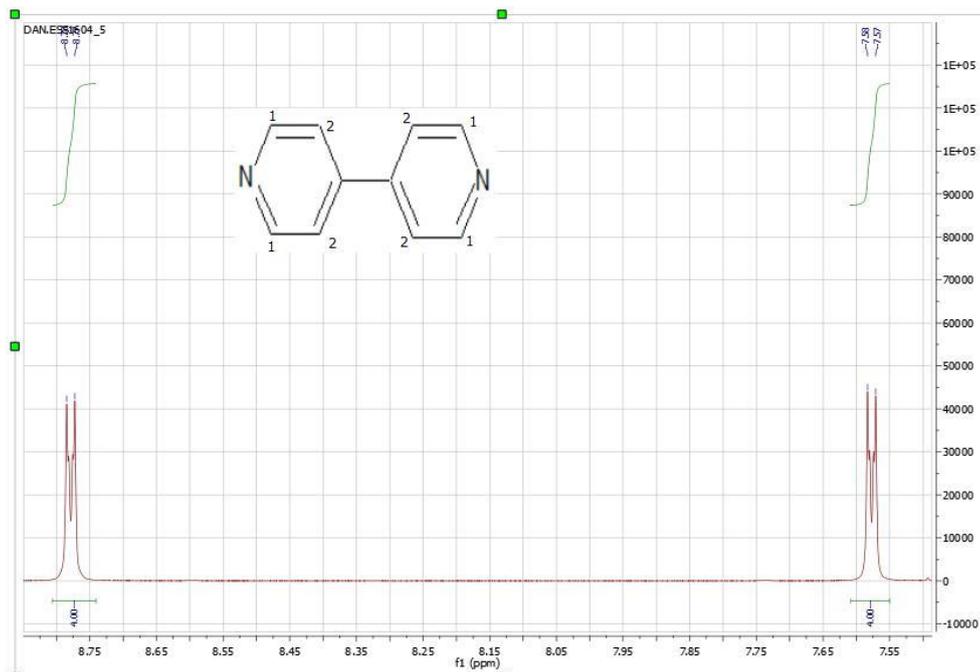


Figura 4.18: RMN experimental de 4,4'-bipiridina en DMSO

La Figura 4.19 muestra el espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto 1 en DMSO deuterado. El espectro muestra señales bien definidas que corresponden a la daminozida y a posibles impurezas. Esto induce a pensar que el producto no contiene metal paramagnético por lo que no se ha continuado tratando de caracterizar.

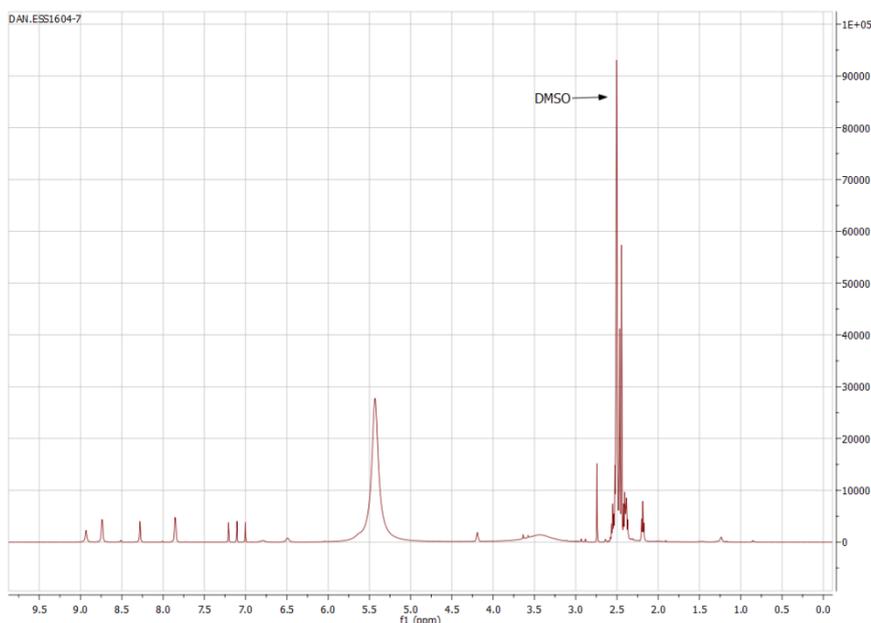


Figura 4.19: RMN de los cristales obtenido del compuesto 1

- COMPUESTO CABEZA DE SERIE TIPO B (compuesto 2)

Para caracterizar el cabeza de serie del tipo B se ha seguido el mismo procedimiento que para el caso anterior. La Figura 4.20 muestra los espectros IR normalizados y solapados, donde se observa que las posiciones e intensidades de las señales en ambos espectros tienen gran similitud.

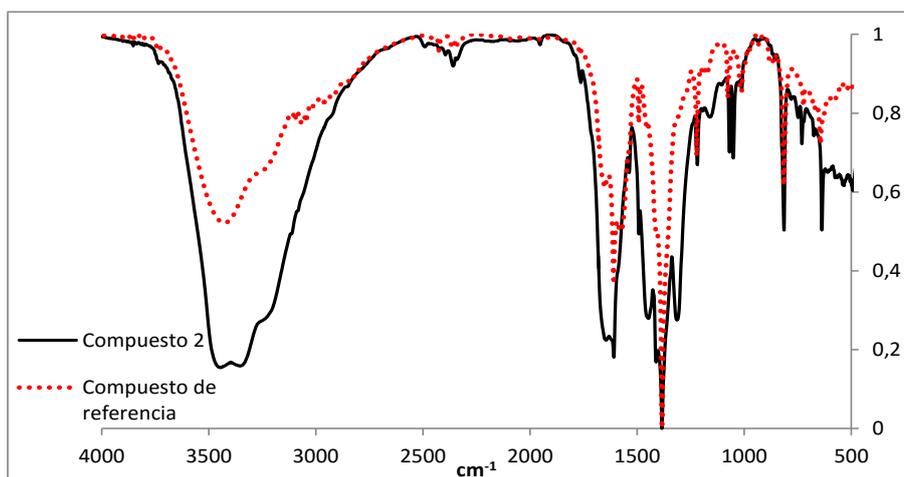


Figura 4.20: Superposición de espectros IR de referencia y compuesto 2

Ya que la comparación no ha llevado a resultados concluyentes y los monocristales obtenidos no son de un tamaño adecuado para poder caracterizarlos mediante difracción de rayos X en monocristal, se ha

decidido caracterizarlos mediante rayos X en polvo. Se ha comparado el difractograma de rayos X en polvo obtenido a partir de la estructura cristalina del de referencia y el de este compuesto 2 (Figura 4.21).

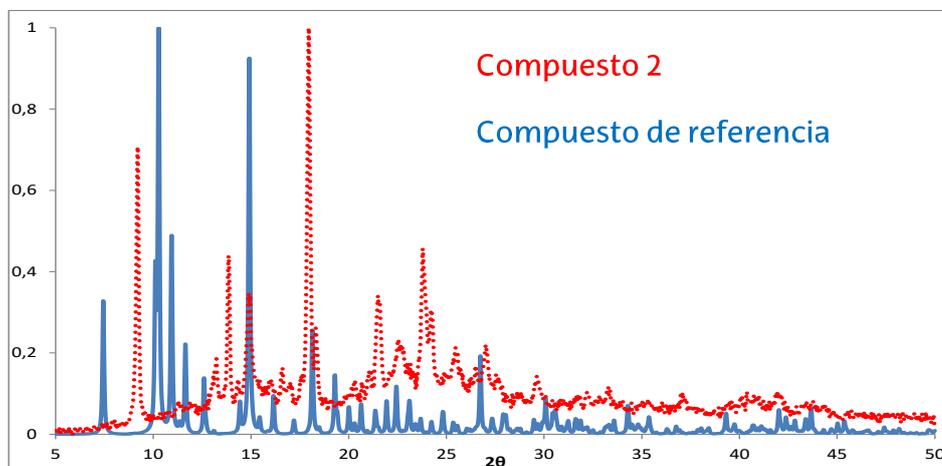


Figura 4.21: Comparación de difractogramas obtenidos por rayos X en polvo entre el compuesto de referencia y el compuesto obtenido en este ensayo

A la vista de los resultados se deduce que los dos compuestos no son isoestructurales, ya que el cobre produce el efecto Jahn Teller y esto dificulta que sean isoestructurales. Por ello, se ha decidido dar por concluida la caracterización de los compuestos del tipo B.

- COMPUESTO CABEZA DE SERIE TIPO C (compuesto 3)

La Figura 4.22 muestra los espectros IR normalizados y se observa la presencia de señales de posición e intensidad parecidas. La presencia de metal paramagnético no se ha podido ni confirmar ni desmentir mediante el espectro IR; por lo que se ha caracterizarlo mediante  $^1\text{H}$ -RMN.

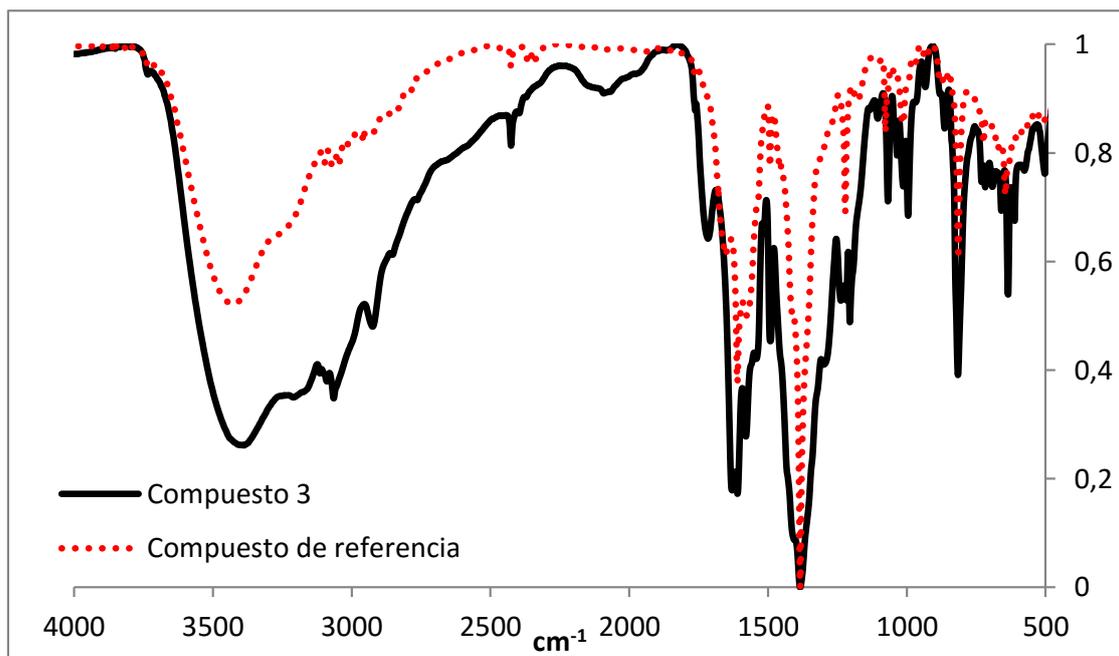


Figura 4.22; Superposición de los espectros IR de referencia y compuesto 3

La Figura 4.23 muestra un espectro <sup>1</sup>H-RMN del complejo X en DMSO deuterado. Si el compuesto de coordinación contuviese daminozida y la biperidina, las señales corresponderían a los ligandos citados, pero se hubiesen esperado señales más anchas en presencia del metal paramagnético. Por lo tanto, se descarta la presencia de metal paramagnético y por ello no se profundizará en su caracterización.

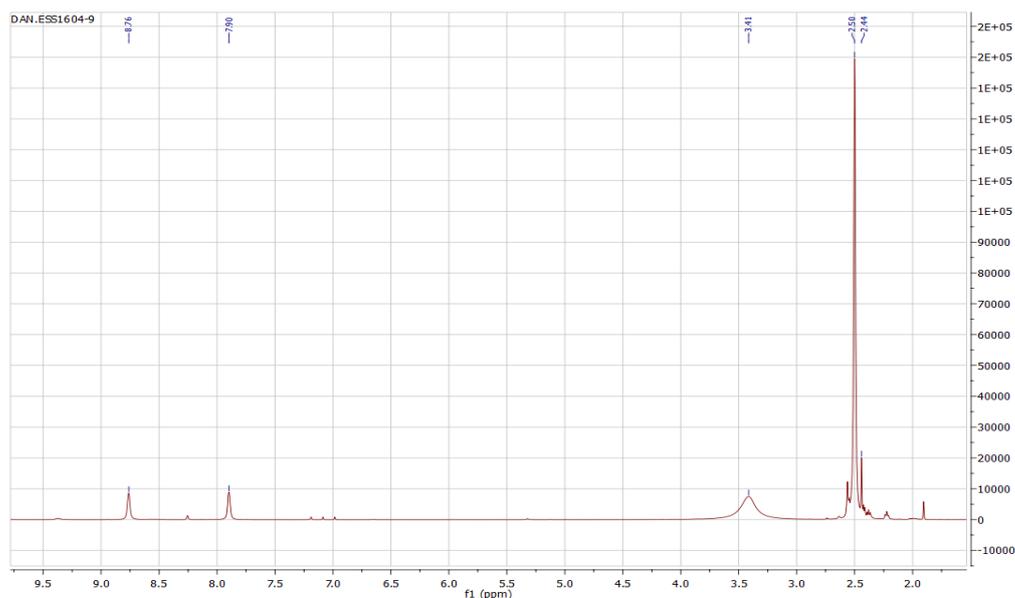


Figura 4.23: RMN del compuesto obtenido del compuesto 3

- COMPUESTO CABEZA DE SERIE TIPO D (compuesto 4)

Siguiendo los pasos indicados en la parte anterior, se han superpuesto los espectros IR normalizados del complejo y el de referencia (Figura 4.24). Las señales a 1633, 1604 y 1558  $\text{cm}^{-1}$  son más intensas en el espectro IR del compuesto obtenido que en el de referencia. Cabe destacar que en el IR del complejo obtenido aparece la señal a 1075  $\text{cm}^{-1}$ , que corresponde a la tensión del enlace N-N.

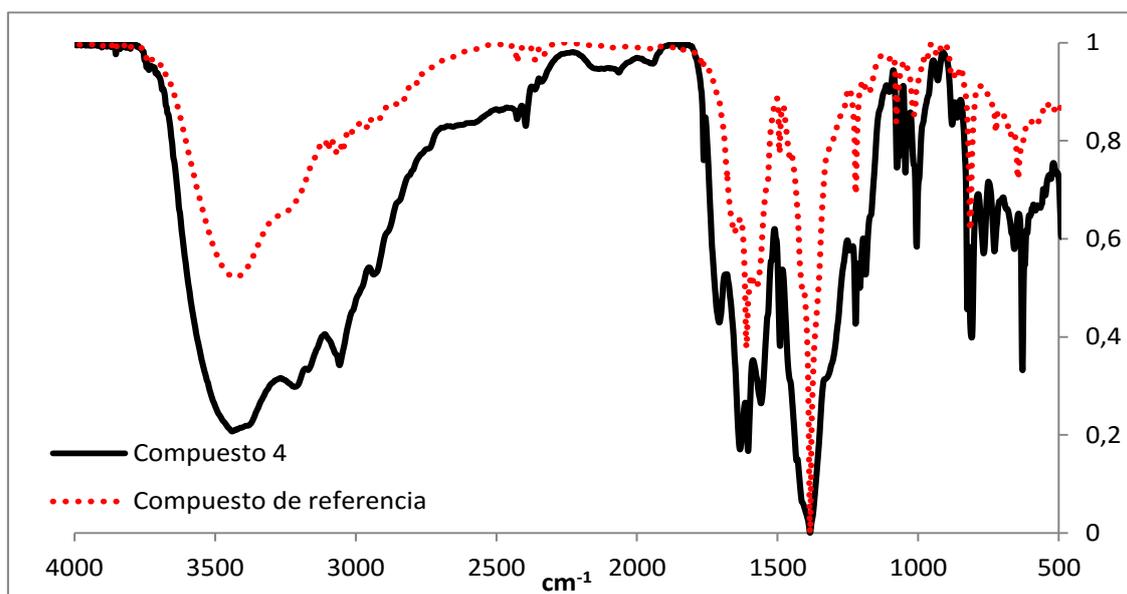


Figura 4.24: Superposición de espectros IR de referencia y compuesto 4

Los resultados obtenidos no son concluyentes por lo que se ha tomado la decisión de realizar un estudio de resonancia para confirmar o descartar la presencia de metal paramagnético.

En el RMN realizado, Figura 4.25, la presencia de señales ensanchadas puede deberse a la presencia de metal paramagnético en la muestra. Es por ello que se ha seguido caracterizando las señales de la daminozida y 4,4'-bipiridina.

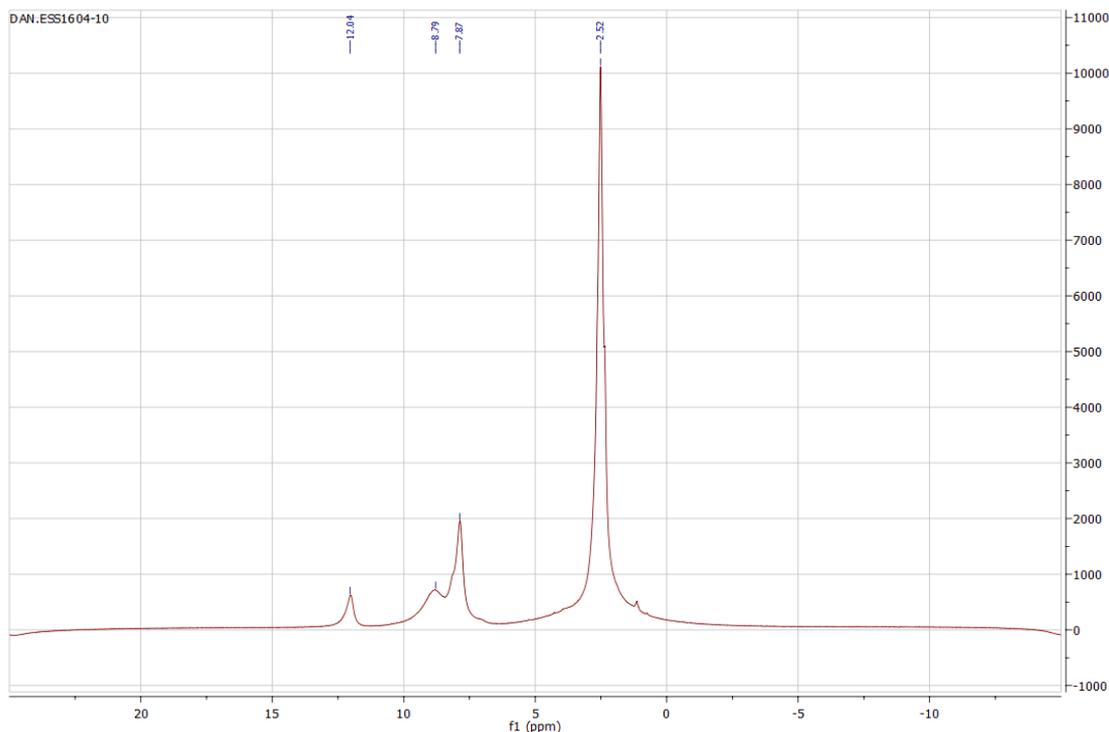


Figura 4.25: RMN del cabeza de serie tipo D en DMSO

Se ha tratado de identificar las señales en el compuesto 4. En la Tabla 4.7 se recogen las señales del compuesto:

Tabla 4.7: Señales asignadas del RMN del compuesto 4

Señal (ppm)	Multiplicidad	
12,04	Singlete	OH daminozida
8,84	Doblete	4,4'-biripidina
7,87	Singlete	NH → daminozida
2,52	Singlete	Disolvente → DMSO

Los resultados indican que la muestra contiene metal, daminozida y 4,4'-bipiridina; sin embargo es necesaria una caracterización adicional para poder concretar de qué tipo de compuesto de coordinación se trata. Por ello se ha decidido llevar a cabo espectros DOSY, que permiten estudiar el valor relativo de la difusión de un compuesto. En este caso se va a estudiar el valor de la difusión tanto de la daminozida y del compuesto.

Esta técnica se basa en la idea de que en un líquido la molécula se moverá a una velocidad promedio dependiente de su masa y temperatura, pero la distancia recorrida está restringida por las moléculas del disolvente

que la rodean. El valor del coeficiente de difusión,  $D$ , se puede obtener a partir de la ecuación Stokes-Einstein:

$$D = \frac{k_B T}{f} = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}$$

Donde  $k_B$  es la constante de Boltzman,  $T$  es la temperatura y  $\eta$  la viscosidad de la solución. Analizando la ecuación Stokes-Einstein, si el valor del coeficiente de difusión es pequeño, el tamaño del compuesto es grande, puesto que su movilidad en el disolvente es pequeña como indica el valor de  $D$ . Por el contrario, si el valor del coeficiente de difusión es grande, el compuesto será pequeño, ya que su movilidad es mayor en el disolvente.

En este caso se han realizado dos espectros bidimensionales: el de la daminozida (Figura 4.26) y el del compuesto (Figura 4.27Figura 4.). Los dos espectros bidimensionales han sido realizados en el mismo disolvente, DMSO, para que los resultados obtenidos puedan ser comparables ya que la viscosidad del disolvente influye en la movilidad de las moléculas.

En el espectro bidimensional en el eje de la ordenada de la derecha se representa el logaritmo del coeficiente de difusión; mientras que en el eje de la ordenada de la izquierda se representa  $^1\text{H-RMN}$ .

El logaritmo del coeficiente de difusión de la daminozida es de, 9,5  $\text{m}^2/\text{s}$  al igual que el del compuesto. Estos resultados indican que el tamaño de la partícula no ha variado en los dos casos, por lo que en la muestra no hay compuesto de coordinación.

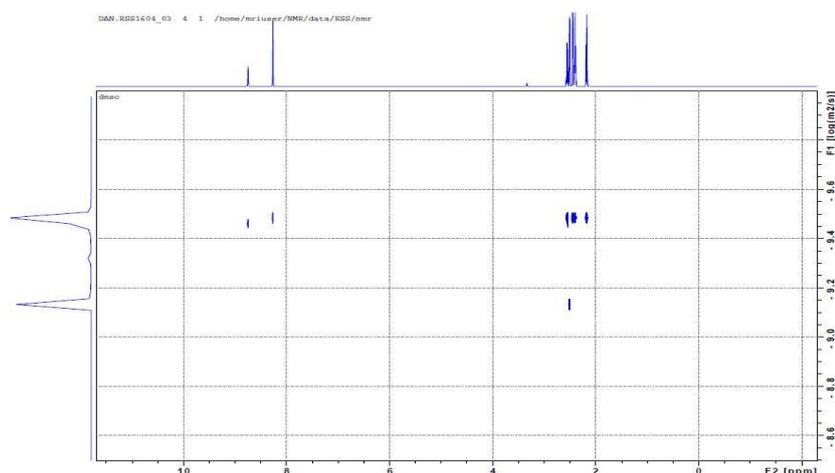


Figura 4.26: Espectro DOSY de daminozida realizado en DMSO

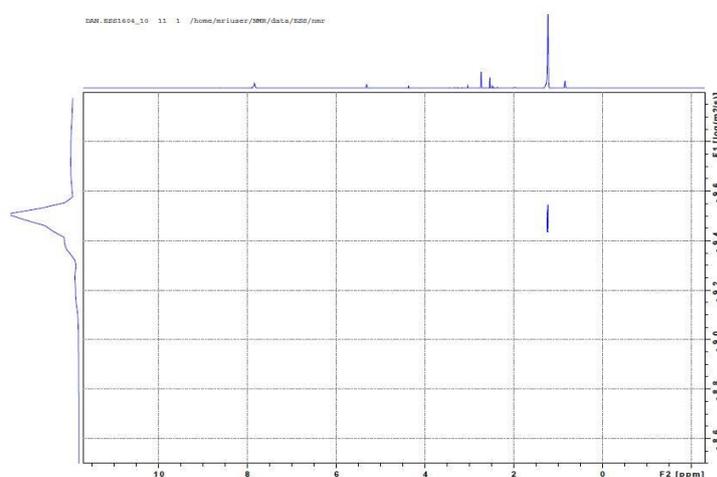


Figura 4.27: Espectro DOSY del compuesto 4 realizado en DMSO

Por otro lado, se ha realizado un análisis elemental de la muestra. Los resultados del análisis elemental confirman que en los cristales analizados no hay presencia de metal, ya que el porcentaje de carbono es muy alto (Tabla 4.8).

Tabla 4.8: Datos del análisis elemental del compuesto 4 y simulaciones

		%Ni	%C	%N	%O	%H
	Compuesto 4		61,49 (4)	9,85 (4)		5,16 (3)
S I M U L A C I O N	Nitrato de níquel	48,64		11,60	39,76	
	Daminozida		50,69	19,71	22,51	7,09
	4,4'-bipiridina		76,90	19,74		5,16
	Daminozida + 4,4'-bipiridina		61,30	20,42	11,66	6,61
	4,4'-bipy + NO <sub>3</sub>		55,05	19,26	22,00	3,70
	(4,4'-bipy) <sub>2</sub> + NO <sub>3</sub>		64,70	18,00	12,82	4,31
	Daminozida + NO <sub>3</sub>		34,95	20,38	38,80	5,57

La caracterización detallada de los cuatro cabezas de serie no ha dado los resultados esperados; no se ha obtenido ningún compuesto esperado.

#### 4.2. Compuestos M(II) – ácido cítrico - ligando espaciador

La mayoría de las síntesis detalladas en la Tabla 3.3, dieron lugar a sólidos de diferentes naturalezas que se precisan en la Tabla 4.9. Todos estos sólidos fueron caracterizados por espectroscopía IR excepto aquellos casos en los que la apariencia lo hacía redundante.

Tabla 4.9: Productos obtenidos a partir de los ensayos

Ensayos	Metal	Producto	Compuesto	Ensayos	Metal	Producto	Compuesto
1	Ni(II)	Esferas azules		32	Ni(II)	Gel azul	
2	Ni(II)	Agujas incoloras	-	33	Ni(II)	Sólido rosa	
3	Ni(II)	Cristales verdes		34	Ni(II)		
4	Ni(II)	Cristales verdes		35	Ni(II)		
5	Ni(II)	Sólido verde	4,4'-Bipiridina	36	Ni(II)	Monocristales rosas	
6	Ni(II)	Sólido azul		37	Ni(II)	Monocristales rosas	
7	Ni(II)	Cristales azules y verdes		38	Mn(II)	Agujas incoloras	-
8	Ni(II)			39	Mn(II)	Agujas incoloras	-
9	Ni(II)	Sólido azul		40	Mn(II)	Sólido marrón	
10	Ni(II)			41	Mn(II)	Cristales amarillos	
11	Ni(II)	Agujas incoloras	-	42	Mn(II)	Agujas incoloras	-
12	Ni(II)	Sólido marrón		43	Mn(II)	Agujas incoloras	-
13	Ni(II)	Sólido verde	4,4'-Bipiridina	44	Mn(II)	Sólido marrón	
14	Ni(II)	Agujas incoloras	-	45	Mn(II)	Agujas marrones	
15	Ni(II)	Sólido verde	4,4'-Bipiridina	46	Mn(II)	Sólido amarillo	
16	Ni(II)	Sólido verde	4,4'-Bipiridina	47	Mn(II)	Gel amarillo	
17	Ni(II)	Agujas incoloras	-	48	Mn(II)	Sólido amarillo	
18	Ni(II)	Sólido verde	4,4'-Bipiridina	49	Mn(II)	Sólido blanco	Ácido Cítrico
19	Ni(II)	Sólido blanco	Ácido Cítrico	50	Mn(II)	Agujas marrones	
20	Ni(II)	Gel azul		51	Mn(II)	Agujas marrones	
21	Ni(II)	Monocristales rosas		52	Mn(II)	Agujas marrones	
22	Ni(II)	Monocristales rosas		53	Mn(II)	Agujas marrones	
23	Ni(II)	Gel azul		54	Mn(II)	Agujas marrones	
24	Ni(II)	Monocristales rosas		55	Mn(II)	Agujas marrones	
25	Ni(II)	Sólido azul		56	Mn(II)	Sólido amarillo	
26	Ni(II)	Gel azul		57	Mn(II)	Agujas marrones	
27	Ni(II)	Monocristales rosas		58	Mn(II)	Agujas incoloras	-
28	Ni(II)	Monocristales rosas		59	Zn(II)	Monocristales blancos	
29	Ni(II)	Sólido rosa		60	Co(II)	Disolución rosa	
30	Ni(II)	Monocristales rosas		61	Ni(II)	Disolución azul	
31	Ni(II)	Sólido rosa		62	Mn(II)	Disolución rosa	

Los siguientes productos se han descartado desde el principio debido a los factores que se detallan a continuación:

- Cristales incoloros: Considerando que los posibles compuestos de coordinación van a tener color, la caracterización de los cristales incoloros se ha apartado.

- Sólido verde: el espectro IR de estos compuestos ha desvelado ser una sal de biperidina y nitrato. Compuestos de esta naturaleza se conocen, dando el color al compuesto<sup>27</sup> (Figura 6.1).
- Sólido blanco: el espectro IR experimental ha resultado ser ácido cítrico; su caracterización no se ha profundizado.

Se ha realizado un estudio de los espectros IR del ácido cítrico. Para determinar la presencia de ácido cítrico, la Tabla 4.10 recoge la asignación de las bandas más características del espectro IR bibliográfico<sup>28</sup>, computacional y experimental de dicho ligando. A pesar de que las intensidades de las señales no coinciden, esta es la asignación que se ha realizado (Figura 4.28).

Tabla 4.10: Asignación de señales de espectro IR experimental, computacional y bibliográfico del ácido cítrico

Asignación	Bibliográfico	Computacional	Experimental
	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )
COOH tijera	560 (m)	612 (w)	599 (s)
C-OH aleteo	685 (w)	684 (m)	782 (s)
C-OH	1120 (m)	1136 (vs)	1142 (w)
C=O	1750 (s)	1736 (s)	1743 (vs)
-CH <sub>2</sub>	3140 (w)	3153 (w)	3295 (vs)
-OH	3650 (w)	3450 (m)	3495 (vs)

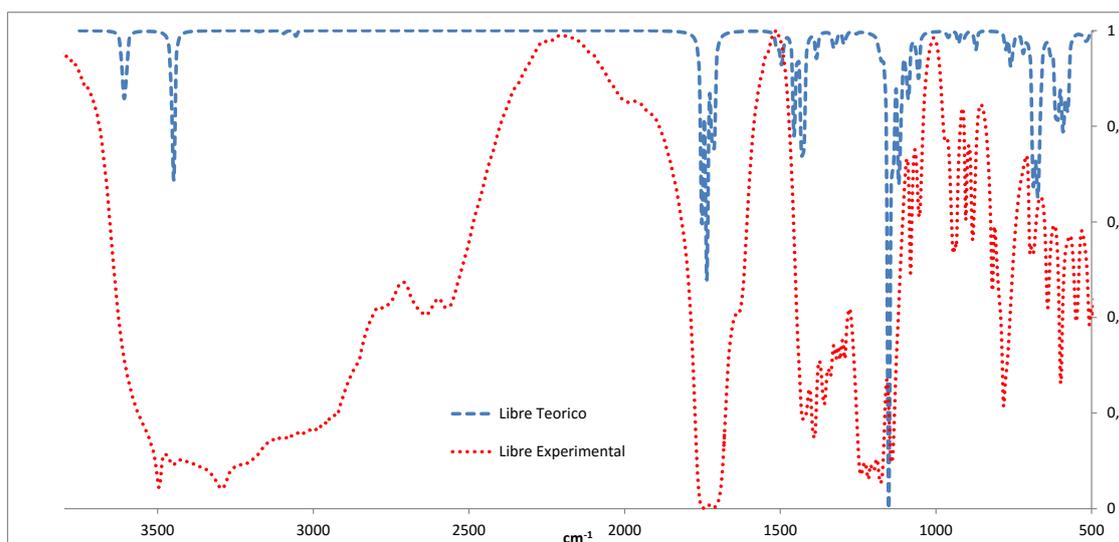


Figura 4.28: Superposición de espectros Ir experimental y computacional del ácido cítrico

En los ensayos realizados, se ha utilizado una base para que el ácido cítrico se desprotona. El ligando utilizado tiene tres grupos carboxílicos por lo que se puede suponer que uno o más grupos se han podido desprotonar. Por lo tanto, las señales correspondientes al grupo OH han podido desaparecer en los espectros IR de los compuestos obtenidos.

En base a esta primera caracterización, se eligieron aquellos productos candidatos a haber formado un compuesto de coordinación. Los compuestos fueron agrupados en base a la apariencia del producto y se eligió un cabeza de serie en cada grupo en función a la calidad del espectro IR, es decir, comparando intensidad de las señales y pureza de la muestra.

Los diferentes cabezas de serie son los siguientes:

- Cabeza de serie tipo E → producto del ensayo 59. Monocristales blancos (compuesto 5) (Figura 4.29).
- Cabeza de serie tipo F → producto del ensayo 24. Monocristales rosas; engloba los ensayos 21, 22, 27, 28, 30, 36 y 37 (compuesto 6) (Figura 4.30).
- Cabeza de serie tipo G → producto del ensayo 57. Aguja marrones; engloba los ensayos 45, 50, 51, 52, 53, 54 y 55 (compuesto 7) (Figura 4.31).

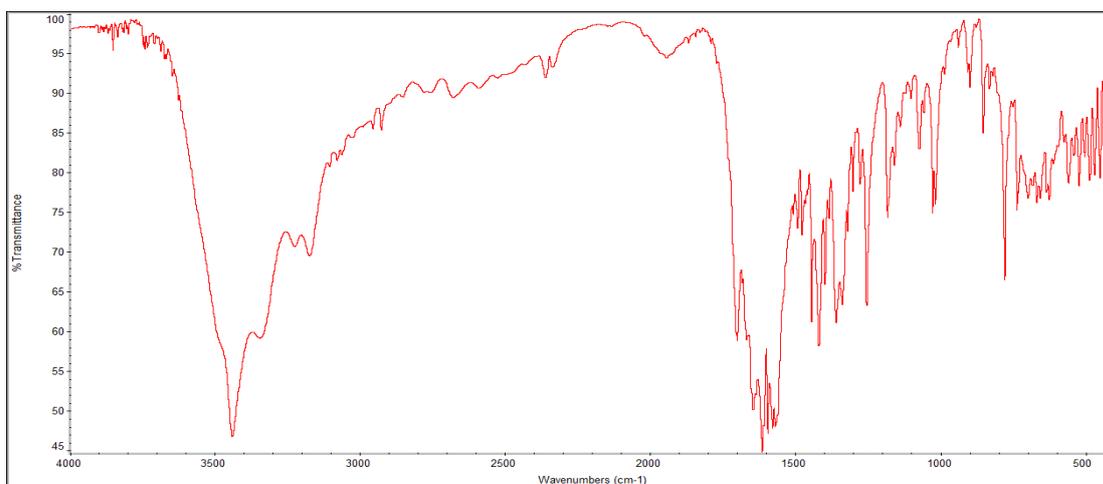


Figura 4.29: Espectro IR experimental del compuesto 5

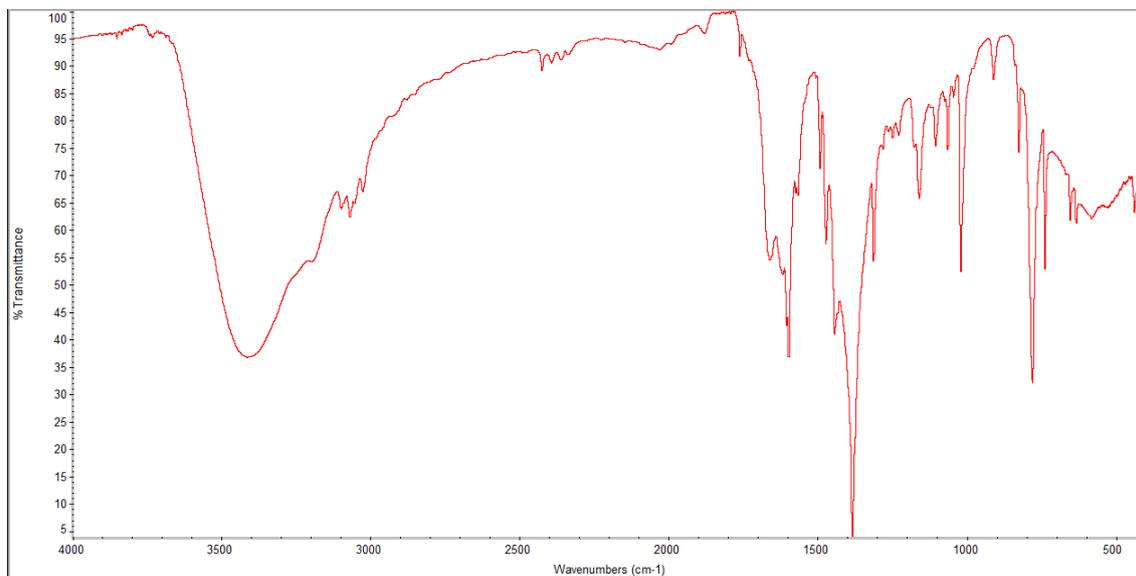


Figura 4.30: Espectro IR experimental del compuesto 6

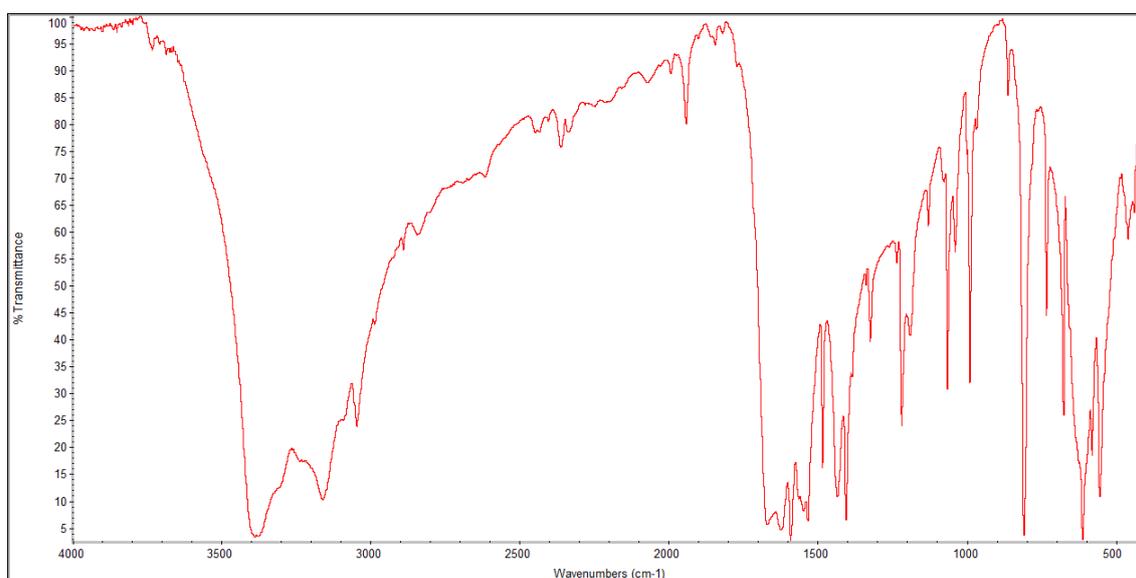


Figura 4.31: Espectro IR experimental del compuesto 7

Para tratar de determinar la naturaleza de los posibles compuestos de coordinación presentes en los productos cabeza de serie, los espectros IR fueron estudiados de manera detallada.

- COMPUESTO CABEZA DE SERIE TIPO E (compuesto 5)

La Figura 4.32 muestra el IR experimental normalizado del compuesto 5. Se ha hecho un estudio de las señales que aparecen en el espectro IR experimental y se han comparado con las señales que pertenecen al ácido cítrico (Tabla 4.11).

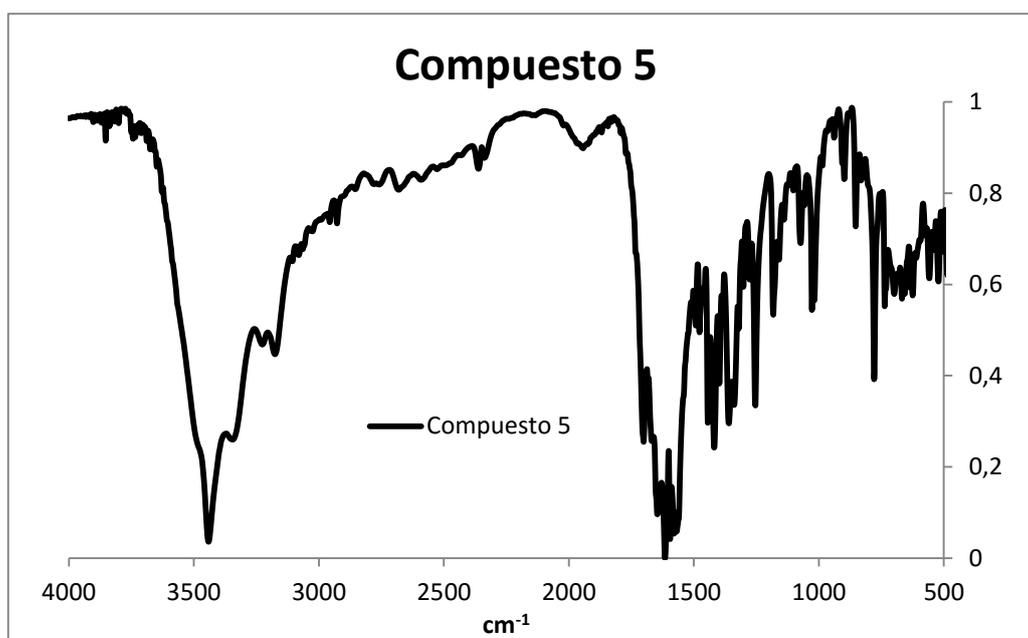


Figura 4.32: Espectro IR del compuesto 5

Tabla 4.11: Comparativa de señales IR experimentales del ligando biológico

Asignación	Referencia		Compuesto	
	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Int	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> )	Int
COOH tijera	560-599		-	-
C-OH aleteo	684-782		778	m
C-OH estrechamiento	1120-1142		1182	m
C=O estrechamiento	1736-1750	s	1701	s
CH <sub>2</sub> estrechamiento	3140-3295		3172	m
OH estrechamiento	3450-3650		3441	vs

Afortunadamente, los cristales obtenidos han sido de tamaño y calidad adecuados para su estudio por difracción de rayos X. La estructura cristalina se presenta en la Figura 4.33. El compuesto obtenido es un dímero de zinc (II).

Cada ligando espaciador se coordina a un átomo de zinc mediante los dos nitrógenos formando un quelato; en los dos átomos de zinc la coordinación de la 2,2'-bipiridina es igual. En cuanto al ácido cítrico, cada átomo de zinc está enlazado a dos ligando biológicos. El centro metálico Zn1 está coordinado al carboxilato central (O1) y al hidroxilo (O2), de manera monodentada en ambos casos. El otro ácido cítrico se coordina al mismo zinc (Zn1) mediante el primer carboxilato (O4) de manera monodentada. En las dos moléculas de ácido cítrico los dos oxígenos del tercer carboxílico (O6-O7) se quedan sin coordinar.

La geometría del entorno de coordinación de los centros metálicos se estudia mediante el programa SHAPE<sup>29</sup> que se basa en el método de medidas continuas de forma (CShM)<sup>30</sup>. Dependiendo del número de coordinación que tiene el centro metálico, habrá una serie de geometrías ideales posibles. Las medidas SHAPE dan un valor CShM para cada geometría ideal y de todos los valores se escoge el que menor valor de CShM tiene. Cuanto más bajo es el valor de CShM más se acerca a la geometría ideal propuesta.

Para el compuesto MG21 el número de coordinación de cada centro metálico es de cinco para el que hay cinco geometrías posibles (Tabla 4.12):

Tabla 4.12; Geometrías posibles

Geometría Posible	Abreviatura	Simetría
Pentagonal	PP-5	D5h
Octaedro vacante	VOC-5	C4v
Bipirámide trigonal	TBPY-5	D3h
Pirámide cuadrada esférica	SPY-5	C4v
Bipirámide trigonal de Johnson	JTBPY-5	D3h

Para las geometrías mencionadas se han obtenido los siguientes valores (Tabla 4.13). Por lo tanto los átomos de zinc presentan una geometría de pirámide de base cuadrada distorsionada.

Tabla 4.13: Valores CShM para las geometrías calculadas

PP-5	VOC-5	TBPY-5	SPY-5	JTBPY-5
29.452	5.590	1.456	4.176	4.126

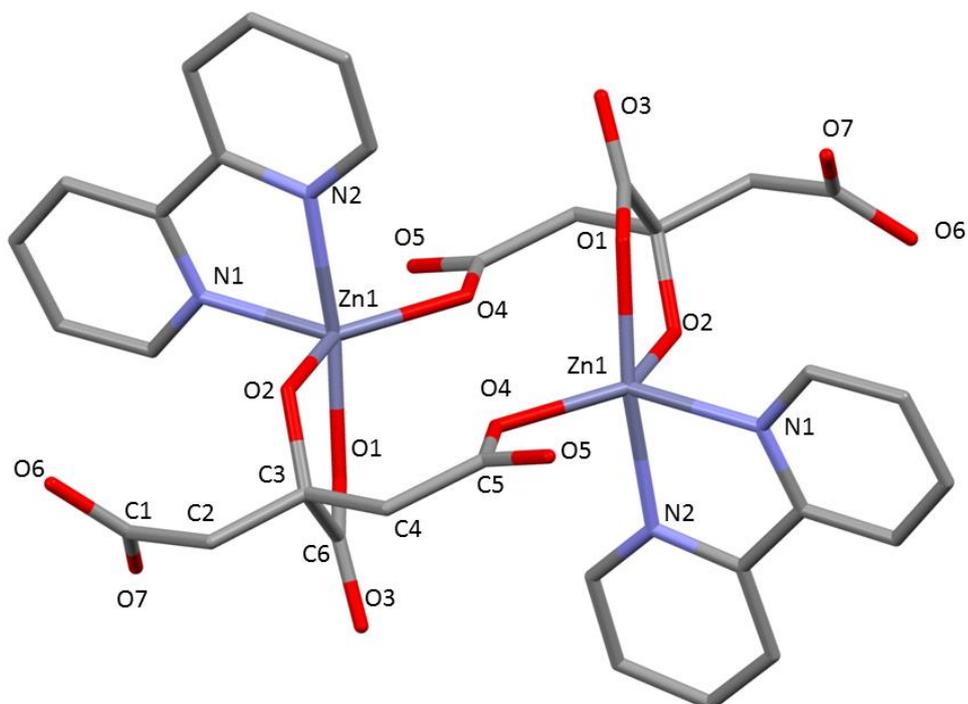


Figura 4.33: Estructura molecular del compuesto 5. Los átomos de zinc, nitrógeno, oxígeno y carbono están de color azul, morado, rojo y gris, respectivamente. Los átomos de hidrógeno se omiten por sencillez.

En la siguiente tabla se presentan una selección de ángulos de enlace (Tabla 4.14):

Tabla 4.14: Valores de los ángulos de más interés del compuesto 5

Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
N1 – Zn1 – N2	78.35(7)	O6 – C1 – O7	124.0(2)
O1 – Zn1 – O2	78.31(6)	O4 – C5 – O5	124.3(2)
O1 – C6 – O3	124.7(2)		

Se ha realizado un estudio de la distancia de enlace entre los átomos de oxígeno y carbono con la finalidad de averiguar que grupos carboxílicos están o no desprotonados. Los resultados (Tabla 4.15) reflejan la

desprotonación de O5 y O7 quedando el ligando cargado. La carga del átomo de zinc e hidronio se neutralizan con el ligando desprotonado (O5 y O7) y un anión de nitrato.

Tabla 4.15: Distancia entre átomos del compuesto 5

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Zn1 – N1	2.070(2)	O3 – C6	1.246(2)
Zn1 – N2	2.129(2)	O4 – C5	1.267(3)
Zn1 – O1	2.013(1)	O5 – C5	1.255(3)
Zn1 – O2	2.093(2)	O6 – C1	1.311(3)
O1 – C6	1.271(3)	O7 – C1	1.219(3)
O2 – C3	1.433(2)		

- COMPUESTO CABEZA DE SERIE TIPO F (compuesto 6)

La Figura 4.34 presenta la superposición de los dos espectros IR normalizados; la presencia de señales cuya intensidad y posición es similar en ambos espectros IR, ha llevado a seguir caracterizando el compuesto obtenido.

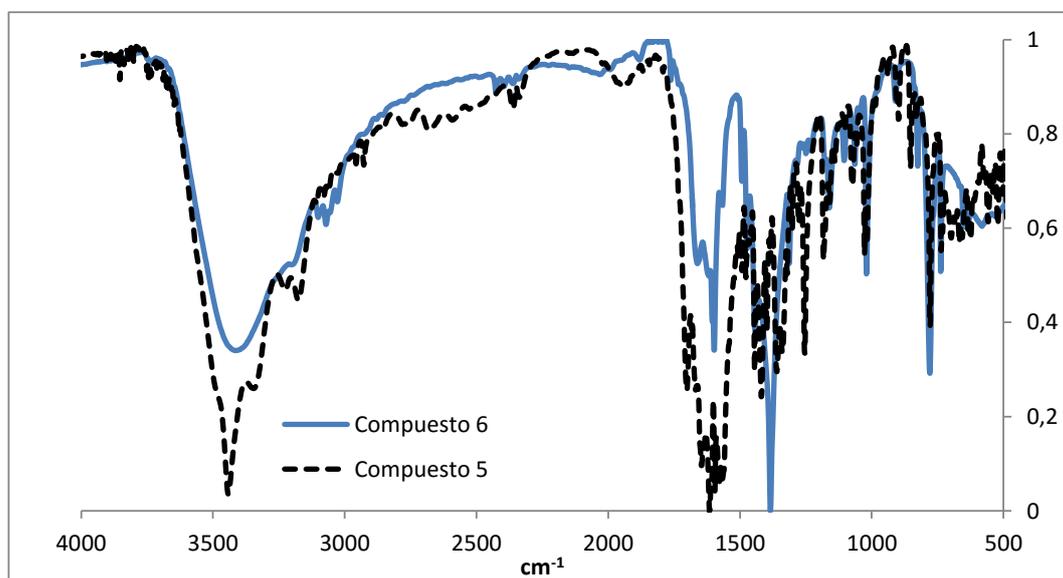


Figura 4.34: Superposición de espectros IR

Para continuar con la caracterización, se ha realizado un análisis elemental. Los cálculos realizados con los resultados del análisis elemental descartan la presencia de metal (Tabla 4.16).

Tabla 4.16: Datos análisis elemental del compuesto 6 y simulaciones

		% Ni	% C	% N	% O	% H
	Compuesto 6		52,00 (4)	19,96 (4)		4,31 (3)
S I M U L A C I Ó N	Nitrato de níquel	48,64		11,60	39,76	
	Ácido Cítrico		37,50		58,30	4,20
	2,2'-bipiridina		76,90	19,74		5,16
	Ácido Cítrico + 2,2'-bipiridina		55,17	8,04	32,15	4,63
	2Ácido Cítrico + 2,2'-bipiridina		48,89	5,18	41,45	4,48
	Ácido Cítrico + NO <sub>3</sub>		28,36	5,51	62,96	3,17

En vista de las simulaciones realizadas en base a los resultados del análisis elemental, se descarta la presencia de metal en la muestra y no se puede asegurar que compuesto se ha obtenido.

- COMPUESTO CABEZA DE SERIE TIPO G (compuesto 7)

De los cristales conseguidos se ha obtenido un espectro infrarrojo que ha sido normalizado y comparado con el de referencia (Figura 4.35). Las señales del espectro IR experimental del compuesto obtenido son más intensas que las del compuesto de referencia. Además, las señales a 1483 y 1130 cm<sup>-1</sup> no aparecen en el espectro IR de referencia y en el del obtenido si, por lo que se ha profundizado en su caracterización.

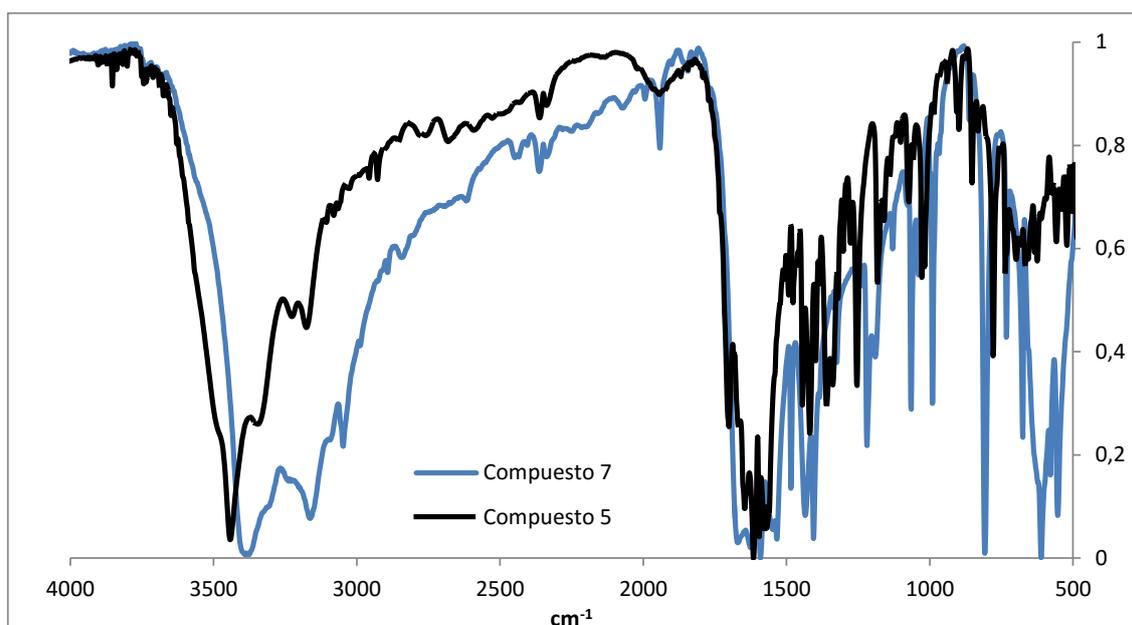


Figura 4.35: Superposición de espectro IR experimentales

Los resultados de las medidas de difracción de rayos X en monocristal han desvelado que los cristales podrían ser producto de partida, es decir, nitrato de manganeso. Pero en el espectro IR experimental realizado las señales a  $1623$  y  $1065\text{ cm}^{-1}$  indican la presencia de ácido cítrico en la muestra, por lo que no se puede asegurar qué compuesto se ha obtenido.

## 5. CONCLUSIONES

1. La síntesis del compuesto 5 ha sido exitosa y ha proporcionado un dímero de zinc con el ligando biológico ácido cítrico. Por tanto, hemos sido capaces de sintetizar un nuevo CCPAs que, potencialmente, mejore alguna de las propiedades fisicoquímicas de mayor interés en la industria farmacéutica.
2. El compuesto obtenido es un dímero formado con la 2,2'-bipiridina, ya que la estructura del ligando espaciador dificulta la formación de redes tridimensionales. Por ello, el ligando espaciador condiciona la estructura del compuesto.
3. Obtener productos cristalinos es esencial, ya que mediante la difracción de rayos X se ha podido caracterizar el producto y establecer su estructura cristalina.
4. No obstante, se han utilizado diversas técnicas instrumentales para poder caracterizar aquellos productos obtenidos que no eran cristalinos. Mediante la espectroscopía infrarroja experimental y computacional, se ha deducido la presencia de ligandos en la muestra a través de las señales de sus grupos funcionales y que podrían formar un compuesto de coordinación ya que las señales aparecen desplazadas tras su coordinación. Mediante RMN se descartaba esa opción ya que la presencia de metales paramagnéticos deben ensanchar las señales. Además, los espectros bidimensionales, DOSY, han sido muy eficaces a la hora de poder confirmar o descartar la posibilidad de la presencia de compuestos de coordinación. Por lo tanto, la ausencia de producto cristalino dificulta la caracterización de un compuesto que tenga metal paramagnético.

5. La importancia de la sal metálica en las síntesis en vital. Como se ha detallado en el presente trabajo, se han utilizado diversas sales metálicas y tan solo con la sal metálica del zinc se ha obtenido un dímero. Por lo tanto, no todos los metales son adecuados para formar moléculas discreta y polímeros.
  
6. A pesar de la selección exhaustiva realizada para escoger dos ligandos biológicos que tuvieran características concretas para formar compuestos de coordinación, sólo se ha conseguido con el ácido cítrico. Los ligandos que *a priori* parece que pueden ser adecuados, en la práctica no siempre lo son; la química de coordinación es un área donde el trabajo computacional y experimental pueden ir de la mano y completarse mutuamente.
  
7. Las variables en las síntesis, como el pH y estequiometría, son determinantes a la hora de formar moléculas discretas y polímeros. Dichas variables influyen en el comportamiento de los ligandos y en consecuencia, en la posibilidad de coordinarse a un centro metálico.

## CONCLUSIONS

1. The synthesis of 5<sup>th</sup> compound has been successful and the coordinate compound has been a dimer of zinc(II) with citric acid. So we have been able to synthesize and characterize a CCPA which can improve the pharmacological properties.
2. The 5<sup>th</sup> compound has been a dimer of zinc(II) with the 2,2'-bipyridine because the spacer dimer determine the structure for the compound. So, the spacer ligand determine the structure for the coordinate compound.
3. To get crystal compound is essential to characterized by means of single-crystal X-ray diffraction.
4. Nevertheless, various techniques have been used for the characterization of non-crystalline samples. Both experimental and computational (DFT) infrared spectra have been obtained to determinate the composition of the solid products, based on the signals arising from the vibration of the metal-coordinated or non-coordinated functional groups. Also, 1D NRM techniques have provided information to assess the presence or absence of paramagnetic metals in the sample , while 2D DOSY experiments have proven useful to estimate the size of the species in solution and, as a consequence, the absence or presence of coordination compounds of any nature. In summary, in the absence of a crystalline sample, it has been hardly possible to unambiguously characterize CCPAs or BIO-MOFs containing paramagnetic metals as central cation.
5. The metal salt has been very important. In the study have been used different metal salts and only it has been got a dimer from zinc(II). So all metal salts aren't appropriate to do coordinate compounds.

6. The study has the selection of the biological ligands but only it has been got one coordinate compound with the citric acid. At the beginning the biological ligand show characteristic to create a coordinate compound, but they don't always do that. Coordinate Chemistry is an area which is important the experimental and computational job.
  
7. The variable of the synthesis, pH and stoichiometry, are conclusive to do polymers and coordinate compounds. These variables have influence in the ligand's behavior and in the way to coordinate to metal.

## 6. APÉNDICE

### 6.1. Ensayos realizados con la daminozida

#### ○ Espectro IR ensayo 4

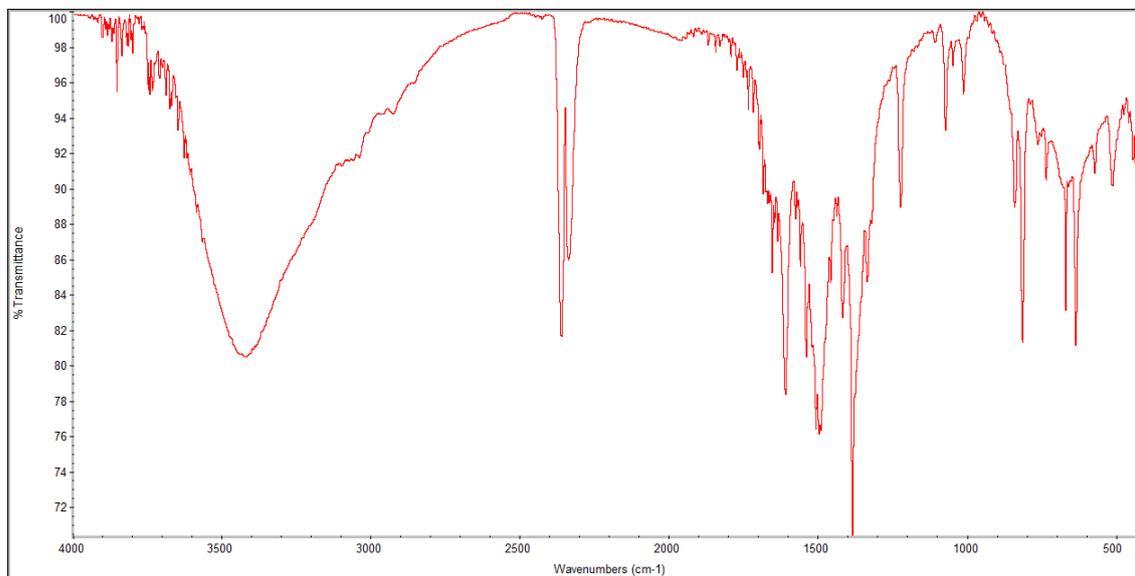


Figura 6.1: Espectro IR del ensayo 4

#### ○ Espectro IR ensayo 41

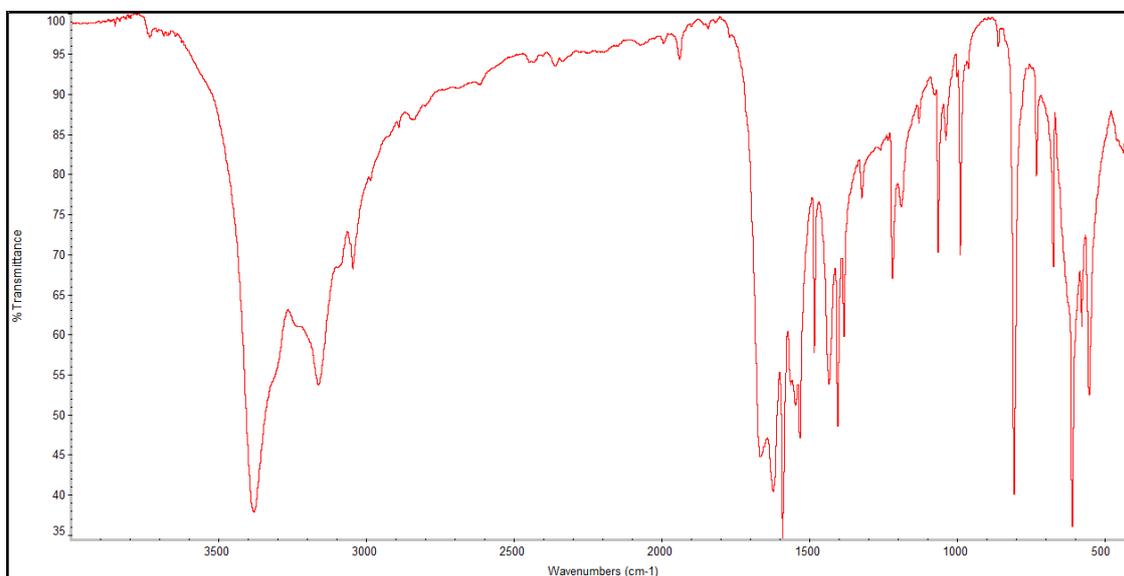


Figura 6.2: Espectro IR del ensayo 41

## 7. REFERENCIAS

- <sup>1</sup> a) Oyarzabal, I.; Ruiz, J.; Seco, J.M.; Evangelisti, M.; Camón, A.; Ruiz, E.; Aravena, D.; Colacio, E.; *Rational electrostatic desing of easy-axis magnetic anisotropy in a Zn(II) - Dy(II) - Zn(II) single-molecule magnet with high energy barrier; Chemistry a European Journal*; **2014**, *20*, 14262-14269. b) Oyarzabal, I.; Fernández, B.; Cepeda, J.; Gómez-Ruiz, S.; Calahorro, A.J.; Seco, J.M.; Rodríguez-Diéguez, A.; *Slow relaxation of magnetization in 3D-MOFs based on dysprosium dinuclear entities bridged by dicarboxylic linkers; Royal Society of Chemistry*; **2016**, *18*, 3055-3063. c) ; Calahorro, A.J.; Oyarzabal, I.; Fernández, B.; Seco, J.M.; Tian, T.; Faire-Jiménez, D.; Colacio, E.; Rodríguez-Diéguez, A.; *Rare earth antracenedicarboxylate metal-organic frameworks: slow relaxation of magnetization of Nd<sup>3+</sup>, Gd<sup>3+</sup>, Dy<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup> and Yb<sup>3+</sup> based materials; Royal Society of Chemistry*; **2016**, *45*, 591-598.
- <sup>2</sup> Meek, S.T.; Greathouse, J.A.; Allendorf, M.D.; *Metal-Organic Frameworks: a rapidly growing class of versatile nanoporous materials; Advanced Materials*; **2011**, *23*, 2, 249-267.
- <sup>3</sup> Salinas-Castillo, A.; Calahorro, A.J.; Briones, D.; Fairen-jiménez, D.; Gámdara, F.; Mendicute-Fierro, C.; Seco, J.M.; Pérez-Mendoza, M.; Fernández, B.; Rodríguez-Diéguez, A.; *2D-cadmium MOF and gismodine-like zinc coordination network based on the N-(2-tetrazelethyl)-4'glycine linker; Royal Society of Chemistry*; **2015**, *39*, 3982-3986.
- <sup>4</sup> López, J.M.; Ensuncho, A.E.; Robles, J.R.; *Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en cisplatino(II); Química Nova*; **2013**, *36*, 9, 1308-1217.
- <sup>5</sup> Kubinyi, H.; *Drug research: myths, hype and reality; Nature Reviews Drug Discovery*; **2003**, *2*, 665-668.
- <sup>6</sup> Das, M.C.; Guo, Q.; He, Y.; Kim, J.; Zhao, C-G.; Hong, K.; Xiang, S.; Zhang, Z.; Thomas, K.M.; Krishna, R.; Chen, B.; *Interplay of Metalloligand and Organic Ligand to tune micropores within isostructural mixed-metal organic frameworks (MMOFs) for their highly selective separation of chiral and achiral small molecules; Journal of the American Chemical Society*; **2012**, *134*, 8703-8710.
- <sup>7</sup> McDonald, T.M.; Lee, W.R.; Mason, J.A.; Wiers, B.M.; Hong, C.S.; Long, J.R.; *Capture of Carbon Dioxide from Air and Flue Gas in the Alkylamine- Appended Metal - Organic Framework mmen-Mg2(dobpdc); Journal of the American Chemical Society*; **2012**, *134*, 7056-7065.
- <sup>8</sup> Picariello, T.; US Patent US 8389726 B2 Metal coordinated compositions.
- <sup>9</sup> *Scifinder*, 2015; Chemical Abstracts Service: Columbus, OH, 2015;
- <sup>10</sup> Rose, N.R.; Woon, E.C.Y.; Tumber, A.; Walport, L.J.; Chowdhury, R.; Li, X.S.; King, O.N.F.; Lejeune, C.; Ng, S.S.; Krojer, T.; Chan, M.C.; Rydzik, A.M.; Hopkinson, R.J.; Che, K.H.; Daniel, M.; Strain-Damerell, C.; Gileadi, C.; Kochan, G.;leung, I.K.H.; Dunford, J.; Yeoh, K.K.; Ratcliffe, P.J.; Burgess-Brown, N.; Delft, F.; Muller, S.; Marsden, B.; Brennan, P.E.; McDonough, M.A.; Oppermann, U.; Klose, R.J.; Schofield, C.J.; Kawamura, A.; *Plants growth regulator daminozide is a selective*

*inhibitor of human KDM/27 histone demethylases, Journal of Medical chemistry; 2012, 55, 6639-6643.*

<sup>11</sup> Safety Data Sheet, Cayman Chemical, 2014.

<sup>12</sup> Sugino, T.; Aoyagi, S.; Shirai, T.; Kajimoto, Y.; Kajimoto, O.; *Effects of citric acid and L-carnitine on physical fatigue; Journal of clinical and biochemistry and nutrition; 2007, 41, 224-230.*

<sup>13</sup> Material Safety Data Sheet, Chemical and laboratory

<sup>14</sup> Soccol, C.R.; Vandenberghe, L.P.S.; Rodrigues, C.; Pandey, A.; *New perspectives for citric acid production and application; Food Technology and Biotechnology; 2006, 44, 2, 141-149.*

<sup>15</sup> a) Palmer, R.A.; Piper, T.S.; *2,2'-bipyridine complexes I. Polarized crystal spectra of tris(2,2'-bipyridine)copper (II), -nickel (II), -cobalt (II), -iron (II) and -ruthenium (II); Inorganic Chemistry; 1966, 5(5), 864-877.* b) Khimich, N.N.; Zdravkov, A.V.; Aleksashkina, M.A.; *Synthesis of ruthenium (II) tris (2,2'-bipyridine) complexes; Russina Journal of General chemistry; 2004, 74(7), 993-995.*

<sup>16</sup> Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M.W.; *Bipyridine: the most widely used ligand. A review of molecules comprising at least two 2,2'- bipyridine units; Chemical Review; 2000, 100, 3553-3590.*

<sup>17</sup> a) Butler, D.E.; Bass, P.; Nordin, I.C.; Hauc Jr; F.; L'Italien, Y.J.; *Novel pharmacological activity of a series of substituted pyridines; Journal of Medicinal Chemistry; 1971, 14, 7, 575-579.* b) Leslie, G.B.; Hanahoe, T.H.P.; Ireson, J.D.; Sturman, G.; *Some pharmacological properties of pyridine; Pharmacological Research Communications; 1973, 5, 4, 341- 365.*

<sup>18</sup> a) Beams, J.W.; Olson, H.F.; Becker, G.E.; Perkins, R.B.; *Handbook of Chemistry and Physics; CRC PRESS; 1974-1975, 55<sup>th</sup> edition.* b) Sigma-Aldrich

<sup>19</sup> Schaftenaar, G.; Noordik, J.H.; "Molden: a pre- and post- processing program for molecular and electronic structures", *J. Comput.-Aided Mol. Desing, 2000, 14, 123-134.*

<sup>20</sup> Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J.; *Gaussview, version 5, Semichem Inc. Shawnee Mission, KS, 2009.*

<sup>21</sup> The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.8.

<sup>22</sup> Berka, L.H.; Press, S.W.; *Colored salts of protonated 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthroline containing colorless anions; Inorganic and Nuclear Chemistry Letters; 1970, 6,4, 439-440.*

<sup>23</sup> a) Nakamoto, K.; *Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds; 1992, 3<sup>a</sup> edición.* b) Martínez, S.; *Characterization of alkyl-metal and alkaline-earth nitrates by vibrational spectroscopy; Materiales de Construcción; 1992, 42, 227, 25-36.*

- <sup>24</sup> Shi, X.; Wang, H.Y.; Li, Y.B.; Yang, J.X.; Chen, L.; Hui, G.; Xu, W.Q.; Zhao, B.; *Spectroscopic Studies on Co (II), Ni (II), Zn (II) complexes with 4,4'-bipyridine; Chemical Research Chinese Universities*, **2010**, 26(6), 1011-1015.
- <sup>25</sup> Chiang-Hua, H.; Stone, A.T.; Transformation of the plant growth regulator daminozide (Alar) and structurally related compounds with Cu<sup>II</sup> ions: oxidation versus hydrolysis; *Environment Science Technology*; **2003**, 37(9), 1829-1837.
- <sup>26</sup> *J Molec. ; Spec.* 2003, 220, 1, 132-136.
- <sup>27</sup> Berka, L.H.; Press, S.W.; *Colored salts of protonated 2,2'-bipyridine and 1,10-phenanthroline containing colorless anions; Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*; **1970**, 6,4, 439-440.
- <sup>28</sup> Maque Ferreira, R.; Motta, M.; Batagin-Netp, A.; De Oliveira Graeff, C.F.; Lisboa-Filho, P.N.; Lavarda, F.C.; *Theoretical investigation of geometric configurations and vibrational spectra in citric acid complexes; Material Research*; **2012**, 17(3), 550-556.
- <sup>29</sup> Boorás-Alemnar, J.J.; Coronado, E.; Curely, J.; Georges, R.; *Inorganic Chemistry*, **1995**, 34, 2699.
- <sup>30</sup> Manda, S.; Balamurugan, F.; Lloret, F.; Mukherjee, R.; *Inorganic Chemistry*, **2009**, 48, 7544.