



UADY

POSGRADO
INSTITUCIONAL
EN CIENCIAS
QUÍMICAS Y
BIOQUÍMICAS

COMPLEJOS METÁLICOS DE AMINOQUINOLIN-
CARBOXAMIDAS. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN
ESTRUCTURAL

TESIS

PRESENTADA POR

I.B.Q. CLAUDIA ELISETH DZUL PECH

EN OPCIÓN AL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS
QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS

MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO

2019



UADY

POSGRADO
INSTITUCIONAL
EN CIENCIAS
QUÍMICAS Y
BIOQUÍMICAS

**COMPLEJOS METÁLICOS DE AMINOQUINOLIN-
CARBOXAMIDAS. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN
ESTRUCTURAL**

TESIS

PRESENTADA POR

I.B.Q. Claudia Eliseth Dzul Pech

EN OPCIÓN AL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS
QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS**

MÉRIDA, YUCATÁN, MÉXICO

2019



UADY

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE YUCATÁN

COORDINACIÓN GENERAL DEL SISTEMA DE POSGRADO INVESTIGACIÓN Y VINCULACIÓN

MAESTRÍA EN CIENCIAS
QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS

Mérida, Yuc., 11 de noviembre de 2019

Oficio Num.: PICQB/234/2019

Asunto: Autorización de digitalización

La tesis "Complejos metálicos de aminoquinolin-carboxamidas. Síntesis y caracterización estructural" presentada por la I.B.Q. Claudia Eliseth Dzul Pech, en cumplimiento parcial de los requisitos para optar por el grado de Maestra en Ciencias Químicas y Bioquímicas, ha sido aprobada en cuanto a su contenido científico y en cuanto a lo establecido en el Manual de Procedimientos del Posgrado Institucional en Ciencias Químicas y Bioquímicas, por lo que se le autoriza la digitalización de los ejemplares correspondientes.

Directores de la tesis

Adriana Esparza Ruiz
Dra. Adriana Esparza Ruiz

[Firma]
Dr. Cristian Carrera Figueiras

Sinodales

Dr. Jesús Alberto Barrón Zambrano

Dra. Susana Rincón Arriaga

Dr. Rubén Marrero Carballo

Firmas

[Firma]
[Firma]
[Firma]

ATENTAMENTE
"LUZ, CIENCIA Y VERDAD"

[Firma]

DRA. MAIRA RUBI SEGURA CAMPOS
COORDINADORA DEL POSGRADO INSTITUCIONAL
EN CIENCIAS QUÍMICAS Y BIOQUÍMICAS



c.c. Archivo
MRSC

POSGRADO INSTITUCIONAL
EN CIENCIAS QUÍMICAS
Y BIOQUÍMICAS

Agradecimientos

Porque no todas las primeras páginas son comienzos, ni todos los finales ponen fin a nada. Pareciera un sueño que esto ha llegado a su fin, sin embargo, así es. Y lo mejor es que después de todo fin siempre existe el principio de algo nuevo. Por todo esto quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que han formado parte de alguna manera a la realización de esta tesis.

Agradezco a la Facultad de Ingeniería Química de la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY) por abrirme sus puertas y por la oportunidad que me brindaron para la realización de este trabajo.

A la **Dra. Adriana Esparza Ruíz**, por los conocimientos, paciencia, confianza, consejos, motivación y porque siempre ha creído en mí, sobre todo por las oportunidades que me brindó durante estos dos años de estudio, para lograr culminar este trabajo.

Al **Dr. Jesús Alberto Barrón Zambrano**, a la **Dra. Susana Rincón Arriaga**, **Dr. Cristian Carrera Figueiras** y al **Dr. Rubén Marrero Carballo**, miembros del jurado, por el tiempo invertido, por su confianza, paciencia y por todo el apoyo y aportaciones que me brindaron.

Al laboratorio de Química de Materiales, a la **M.C. Azucena Chuc** por su asistencia técnica y disposición para apoyar a todos.

A la **Dra. María Antonieta Fernández** y a la **Dra. Patricia Quintana Owen**, por brindarme la oportunidad de trabajar en los laboratorios del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV) Unidad Mérida, por el apoyo brindado y por su colaboración para la realización de este trabajo.

A la **Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens**, por haberme permitido trabajar durante una estancia en el laboratorio 211 de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma Nacional de México (UNAM), por todo el apoyo brindado, de igual manera al **Dr. Horacio López Sandoval**, por la asesoría, tiempo y por los conocimientos brindados durante la estadía.

También agradezco a los compañeros y amigos, de manera especial a Vicente López a quien considero mi hermano, por su apoyo, consejos y ánimos durante todo este tiempo, de igual manera a Christofer, Josué, Emmanuel, Wendy, Laura y Jessica por su apoyo y por haber hecho agradable mi estancia en la facultad.

A mis padres y hermanos, por su apoyo, consejos, por animarme constantemente, por alegrarme y motivarme para seguir siempre adelante.

Finalmente quiero agradecer a dios, quien siempre me acompaña, por levantarme en cada tropiezo del camino y por las bendiciones recibidas para lograr mis metas.

¡A todos ustedes muchas gracias!

“No importa lo que se haya vivido, no importan los errores que se hayan cometido, no importa las oportunidades que se hayan dejado pasar, siempre estamos a tiempo para decir: “ahora voy a volar”.

Este trabajo fue realizado en la Facultad de Ingeniería Química de la Universidad Autónoma de Yucatán, bajo la dirección de la Dra. Adriana Esparza Ruiz y el Dr. Cristian Carrera Figueiras y formó parte del proyecto “Complejos metálicos de aminoquinolin-carboxamidas. Síntesis y caracterización estructural”. Con apoyo de infraestructura de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (CINVESTAV-IPN), así como del Laboratorio Nacional de Nano y Biomateriales (LANBIO) (Proyectos FOMIX-Yucatán 2008-108160, CONACYT LAB-2009-01-123913, 292692, 294643, 188345 y 204822, 292692, 294643). Asimismo, con el apoyo de una beca de maestría del CONACYT (631980).

Resumen

Los compuestos heterocíclicos juegan un papel importante en el diseño de nuevos compuestos estructurales para aplicaciones medicinales. Entre ellos, se encuentran la quinolina y sus derivados, debido a que presentan un amplio espectro de actividades biológicas. De forma particular, los aminoquinolin-derivados han presentado actividades biológicas antimaláricas y anticancer, entre otras. En el caso de los que presentan actividad biológica, al incorporar iones metálicos de transición, se potencia aún más dicha actividad, como se observó con el *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida (**L1**) y sus conjugados con ferroceno, que potenció su actividad contra la línea celular de cáncer de mama. Asimismo, considerando que el ligante **L1** es una molécula multifuncional, puede ser usado como precursor de nuevos compuestos de coordinación, debido a la presencia de sus átomos de nitrógeno de ambiente químico diferente, así como la del átomo de oxígeno del C=O, que, dependiendo de las condiciones de reacción, puede actuar desde mono hasta polidentado, incluso dependiendo de la cantidad de iones involucrados como mononuclear o polinuclear, como se demostró en este estudio, que el ligante **L1** con iones de Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} y Cd^{2+} tiene la capacidad de coordinarlos, actuando de forma monodentada (Zn^{2+} , Cd^{2+}), a través del nitrógeno tipo piridínico, y bidentada (Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+}), cuando también el oxígeno del C=O se coordina al ión metálico. Además, **L1** favorece la formación de compuestos polinucleares con el zinc(II) y manganeso(II), donde la estructura del compuesto tiene dos iones metálicos que reciben densidad electrónica de los nitrógenos piridínicos de dos moléculas de ligante y a la vez, un tercer ion metálico los puentea, a través de la coordinación de los átomos de nitrógeno de los grupos amino.

Abstract

Heterocyclic compounds are very important in the design of new compounds for medicinal applications. Among heterocyclic compounds, quinoline scaffold has become an important construction motif for the development of new drugs. Aminoquinolin-derivatives are widely used to synthesize molecules with medical benefits, especially with anti-malarial and anticancer biological activities, among others. It is known, that incorporating alkyl side chain of 2 or more carbons, those compounds are more active than their precursor molecules. Also, modification of the structure with metal ions, that activity is further enhanced, as observed with *N*-(2-Aminoethyl)-4-((2-aminoethyl)amino)-7-chloroquinoline-2-carboxamide (**L1**) and its ferrocenyl-aminoquinoline-carboxamide conjugates, which showed good activity against human breast cancer cells, and in general, the ferrocenyl derivatives were highly potent against colon and breast cancer cells but not very selective. For that reason, considering that the ligand **L1** is a multifunctional molecule, it can be used as a precursor of new coordination compounds, due to the presence of nitrogen and oxygen atom, acting as mono or polydentate ligand. In this work, **L1** have proved to be useful ligand for metal transitions ions, as Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} and Cd^{2+} . Indeed, ligand **L1** can give polynuclear compounds with zinc(II) and manganese(II), which the compound contains two metal ions that receive electron density of the aromatic nitrogen of two ligands and at the same time, a third ion metallic bridges them, through the coordination of the aromatic nitrogen of the amine groups.

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
Derivados de quinolina	3
Incorporación de iones metálicos a derivados de aminoquinolinas	4
Iones metálicos y su importancia en sistemas biológicos.....	9
Técnicas para caracterizar los compuestos de coordinación.....	10
HIPOTESIS	13
JUSTIFICACION	15
OBJETIVOS	17
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
MATERIALES Y MÉTODOS	19
Reactivos y materiales	19
Equipos	19
Síntesis de los compuestos de coordinación de Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+} derivados de L1.	20
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	23
Compuestos de coordinación de Zn^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Ni^{2+} y Cd^{2+} con L1	26
Caracterización de los compuestos de coordinación de Zn^{2+} y Cd^{2+} con L1	28
Caracterización de los compuestos de coordinación de Co^{2+} , Mn^{2+} y Ni^{2+}	33
CONCLUSIONES	41
REFERENCIAS	43

INTRODUCCION

Los sistemas quinolínicos, que son heterociclos en los que un anillo de benceno y uno de piridina están fusionados, se encuentran en la naturaleza y la mayoría de los compuestos que contienen este sistema o fragmento han presentado actividades biológicas, como antibacteriales, antifúngicas, antimaláricas, y anticancerígenas, entre otras,¹ razón por la cual se usan como andamios en el desarrollo de nuevos fármacos. Para mejorar el potencial citotóxico de derivados de quinolinas, se han modificado con cadenas aminocarbonadas, que generan cambios favorables en sus parámetros fisicoquímicos, como lipofilicidad, electronegatividad y efectos estéricos.² Entre los derivados aminoquinolínicos, está la cloroquina, que además de ser uno de los principio activos de mayor elección por su excelente eficacia, baja toxicidad y obtención económica, juegan un papel muy importante en química de coordinación debido a que tienen átomos de nitrógeno con ambientes químicos diferentes que pueden coordinar ácidos de Lewis, como los iones metálicos de transición, favoreciendo la formación de compuestos con diferentes estructuras y geometrías.

En este trabajo se evaluó la capacidad coordinante del *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida (**L1**) con iones metálicos de transición, como manganeso(II), cobalto(II), níquel(II), zinc(II) y cadmio(II). Los productos de reacción fueron caracterizados por diferentes técnicas analíticas, encontrando que el (**L1**), actúa como ligante mono-, bidentado, e incluso polinuclear, favoreciendo principalmente estructuras tetraédricas y octaédricas. Además, se reporta una ruta alternativa de síntesis de **L1**, más eficiente, así como cinco nuevos compuestos de coordinación de iones metálicos de transición, se contribuye al conocimiento de química básica de aminoquinolinas de interés biológico.

ANTECEDENTES

Derivados de quinolina

Los compuestos heterocíclicos juegan un papel importante en el diseño de nuevos compuestos estructurales para aplicaciones medicinales. Entre algunos compuestos farmacológicamente importantes se encuentra la quinolina y sus derivados, debido a que presentan un amplio espectro de actividades biológicas³. Las quinolinas exhiben actividad significativa como antihipertensivo, antituberculosa, antibiótica, antiinflamatoria, antiVIH, principalmente anticancerígena y antimalárica,^{4,5} figura 1. Su molécula es un heterociclo aromático nitrogenado, que se caracteriza por tener un anillo de benceno fusionado a dos átomos de carbono adyacentes de un anillo de piridina.¹

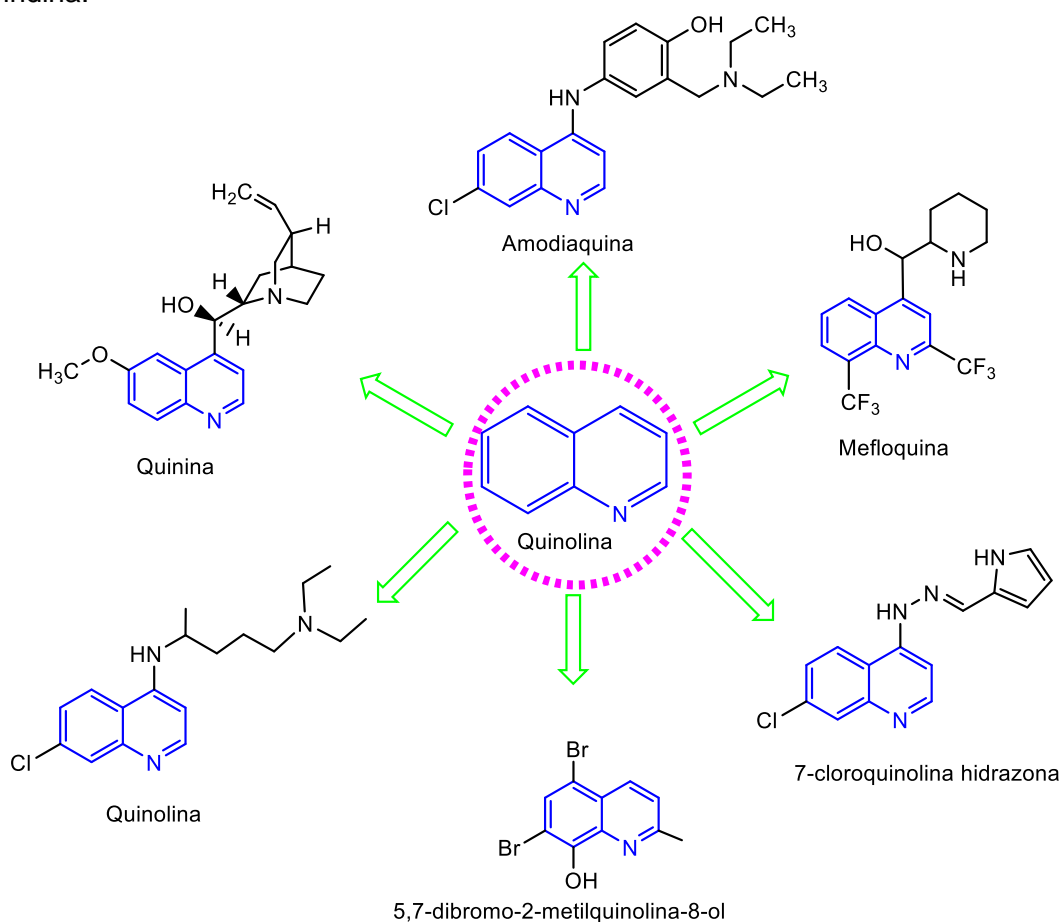


Figura 1. Estructura de compuestos derivados de quinolina.

Su amplio espectro de actividades biológicas ha permitido el diseño de diversos derivados estructurales. Entre el grupo de las quinolinas, se encuentra la quinina, producto natural que se aísla de los extractos de la corteza del árbol chinchona, la cual se ha utilizado para obtener fármacos para controlar la malaria, como el de cloroquina, aunque con el tiempo, los parásitos *P. falciparum* han creado resistencia al fármaco, por lo que continua la búsqueda de otros nuevos, que superen los problemas de resistencia y tengan baja toxicidad,⁶ figura 2.

Una estrategia para obtener nuevos principios activos es modificando las 7-cloro aminoquinolinas con cadenas diaminoalifáticas cortas (dos o tres carbonos) y largas (10-12),² lo que ha dado buenos resultados porque no sólo son más activas contra dichos parásitos, sino también se han generado cambios favorables en sus parámetros físicoquímicos, por ejemplo, su lipofilicidad, electronegatividad, efectos estéricos, entre otros.⁷ Por lo cual la longitud de la cadena es crucial para la actividad de estos compuestos. La variación de la cadena carbonada y la gran diversidad de sustituyentes que se pueden incorporar permite generar una variedad de compuestos quinolínicos los cuales pueden ser activos contra la malaria, figura 3.^{8,9}

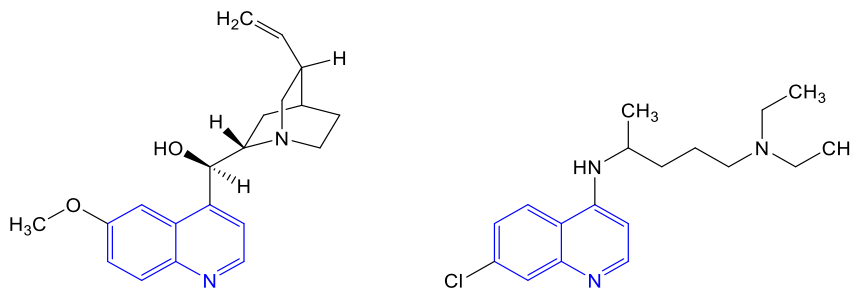


Figura 2. Estructuras de aminoquinolinas (quinina y quinolina, respectivamente).

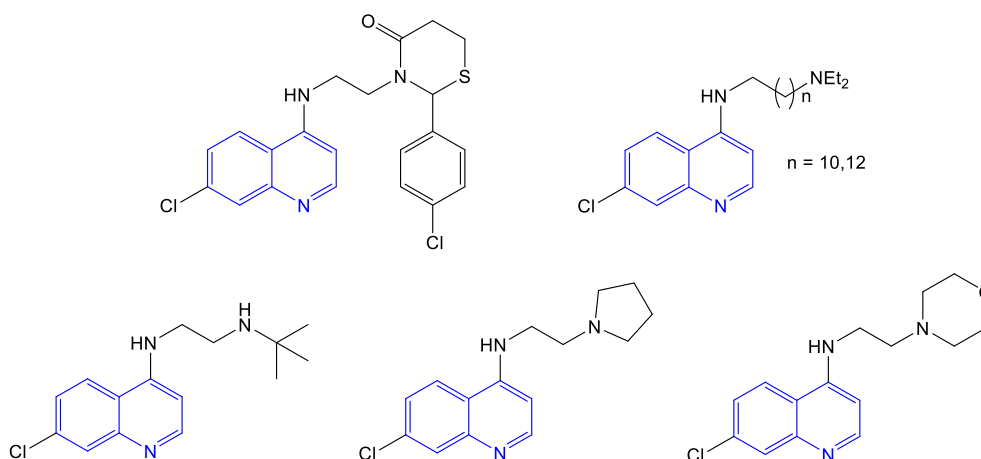


Figura 3. Estructura de algunas diaminoquinolinas de cadena corta y cadena larga.

Incorporación de iones metálicos a derivados de aminoquinolinas

Se ha encontrado que las aminoquinolinas tienen varias aplicaciones en áreas industriales, como en el desarrollo de quimiosensores los cuales se han ido expandiendo en los últimos años, ya que se desempeñan en áreas de productos químicos, biológicos y ambientales. Por ejemplo, los derivados con piridilaminofenol tienen potencial como sensores de colorimetría debido a que pueden reconocer iones metálicos como zinc(II), cadmio(II) y cobalto(II),^{10,11} figura 4.

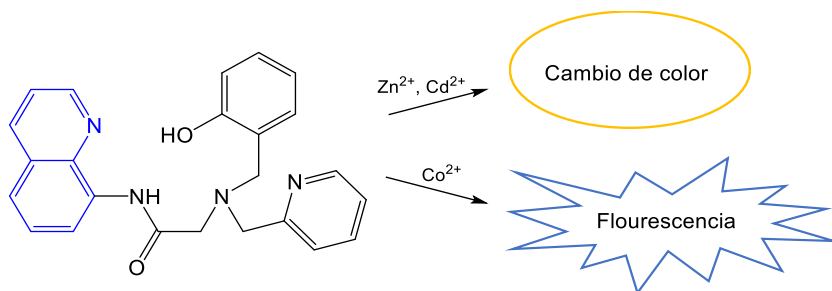


Figura 4. Fluoroforo de quinolina con piridilaminofenol.

Otro derivado de quinolina que contiene el 2-((2-(dimetilamino)etil)-amino)-*N*-(quinolin-8-il) acetamida, puede actuar también como quimiosensor colorimétrico para detectar iones de cobalto(II), el cual cambia de color amarillo a simple vista,¹² figura 5. De igual forma, se han diseñado sensores basados en la 8-hidroxiquinolina con cadmio(II), mostrando alta sensibilidad, el cual también puede llegar a tener aplicaciones en campos fisiológicos, monitoreo o vigilancia ambiental.¹³

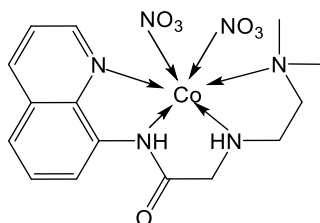


Figura 5. Quimiosensor de quinolina con 2-((2-(dimetilamino)etil)amino)-*N*-(quinolin-8-il) acetamida.

Se ha encontrado que gracias a sus propiedades fotofísicas y propiedades de coordinación con metales, los compuestos derivados de quinolina tienen aplicaciones en bioimagen. Un sensor simple a base de quinolina a partir de diisopropilamina y 2-cloro-*N*-(quinolin-8-il) acetamida (AQDPA) mostró potencial para detectar el Zn^{2+} , figura 6, el mecanismo de activación por fluorescencia se basa en la inhibición del proceso de transferencia electrónica fotoinducida (PET, por sus siglas en inglés), mediante la coordinación de AQDPA con Zn^{2+} . De igual forma, se estudió la aplicación de AQDPA en imagen de fluorescencia en las células HeLa, se encontró que este sensor tiene gran potencial en la aplicación de imágenes biológicas.

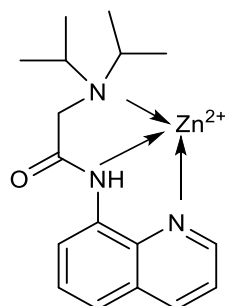


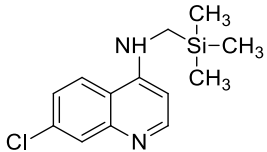
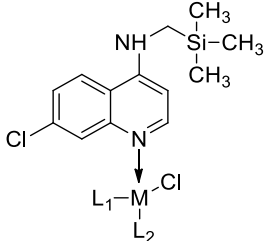
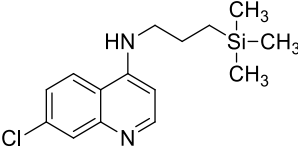
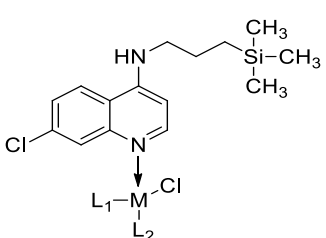
Figura 6. Sensor a base de quinolina (AQDPA) con fluorescencia.

Por otro lado, las aplicaciones de derivados de quinolina se han ido extendiendo rápidamente, principalmente en el diseño de nuevos compuestos contra el cáncer.

Los cuales representan una gran diversidad de agentes antiproliferativos que exhiben citotoxicidad en el DNA lo que causa interrupción en el proceso de replicación.¹⁴ Tales modificaciones estructurales son una forma prometedora en la mejora de propiedades biológicas; por lo que también se ha demostrado que la incorporación de metales puede potenciar la actividad biológica contra el cáncer y contra la malaria, poniendo de manifiesto la relación estructura-reactividad.

Algunos derivados organosililados de aminoquinolina con metales de Ru²⁺ y Rh²⁺ fueron probados en la línea celular de cáncer de esófago (WHCO1). Sus valores de IC₅₀ (cantidad de sustancia necesaria para inhibir el 50 % de crecimiento de células cancerosas),¹⁵ son dados en la tabla 1.

Tabla 1. Valores IC₅₀ determinados en la línea celular de cáncer de esófago (WHCO1).

Compuesto	Línea celular (WHCO1) IC ₅₀ μ M	Intervalos
	51.92	44.49-59.27
	1) 25.16	1) 18.83-33.62
	2) 31.46	2) 25.77-38.40
	3) 33.08	3) 28.85-37.94
	4) Inactivo	4) -
	5) 21.9	5) 18.22-26.31
	5.86	4.75-7.24
	1) 5.70	1) 4.98-6.53
	2) 7.03	2) 6.34-7.79
	3) 4.41	3) 4.06-4.79
	4) 31.62	4) 26.44-37.83
	5) Inactivo	5) -

Donde: M: Ru, Rh L₂: Cl

L₁:

1) η^6 -benz

2) η^6 -cimeno

3) η^6 -C₆H₅C₂H₄OH

4) 1,5-ciclooctadieno

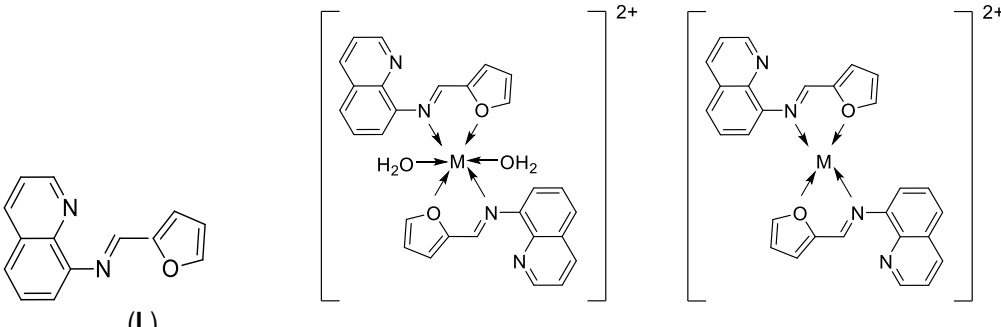
5) Pentametilciclopentadienilo

Los valores evidenciaron que los complejos de rutenio presentan mejor actividad citotóxica en comparación con los complejos de rodio. Asimismo, cuando contienen una cadena carbonada, se potencia su actividad, como lo demostró el estudio de la molécula orgánica que tiene tres carbonos, que fue nueve veces más potente que su

análogo que tiene un solo carbono, lo que se atribuyó al aumento de la lipofilia de la molécula, lo que proporciona algunos beneficios fisiológicos como tener una mejor penetración en tejidos y células, aumentando su permeabilidad.¹⁶ Además, se observa en los compuestos metálicos que tuvieron actividad, que la presencia del ion metálico potencia casi seis veces su potencial citotóxico.

El estudio citotóxico del (E)-N-(furan-2-il metileno)quinolin-8-amina (**L**) y sus derivados de Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺ y Zn²⁺ en líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-231), leucemia mieloide crónica (KCL22) y cervical (HeLa), así como en células normales (PBMC), valores IC₅₀ mostrados en la tabla 2,¹⁷ usando como referencia la desoxirribicina (Doxo) y 5-fluorouracil (5-Fu). De forma general, se observó que los compuestos de coordinación de los metales estudiados mostraron mejor potencial citotóxico sobre las líneas celulares de cáncer evaluada que su molécula orgánica precursora, esto podría atribuirse al aumento de la conjugación R=N-R' en el complejo¹⁸ y a la naturaleza lipófila.¹⁹

Tabla 2. Valores IC₅₀ de la actividad antiproliferativa.



Compuestos	MDA-MB-231	KCL22	HeLa	PBMC
L	3.42±0.81	7.01±0.98	3.58±0.90	10.86±1.81
[MnL ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂	1.65±0.98	2.04±1.22	1.52±0.28	11.9±1.72
[CoL ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂	2.97±0.83	2.72±1.12	1.85±1.33	12.8±1.20
[NiL ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂	2.05±1.42	2.96±0.91	2.41±0.86	10.6±1.31
[CuL ₂]Cl ₂	1.42±0.85	2.46±1.23	3.09±0.55	10.1±1.13
[ZnL ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂	3.05±0.91	2.98±1.11	3.07±1.20	10.5±1.31
Doxo	0.89±1.10	0.96±1.21	1.42±0.09	4.12±1.31
5-Fu	2.31±0.71	1.45±0.80	2.11±1.10	5.34±1.22

El compuesto más sobresaliente y que se ha estudiado ampliamente es la ferroquina que ha presentado actividad antimalárica y recientemente está en la fase IIb de pruebas clínicas.²⁰ Recientemente se han reportado actividades citotóxicas y antimaláricas de varios conjugados de ferrocenil carbohidrato cloroquina en las líneas de cáncer de mama (MDA-MB-435S) y células de carcinoma de colon (HTB-37). Los valores de IC₅₀ mostraron mayor actividad anticancerígena en el ferroceno con grupos cloroquina y carbohidrato que en sus compuestos sin cloroquina.²¹

Entre otras modificaciones que se han realizado, se encuentran las aminoquinolin-carboxamidas, las cuales se sintetizaron vía microondas, obteniendo buenos rendimientos para las diaminas correspondientes,²¹ figura 7. Estas moléculas han demostrado ser buenos precursores para nuevos compuestos metálicos, entre los

cuales se encuentran sus derivados de ferroceno, que fueron evaluados en las líneas celulares de carcinoma de mama humano (HTB-129), adenocarcinoma de colon humano (Caco-2, HTB-37) y en células normales, como un control (MCF-10A, CRL-10317).

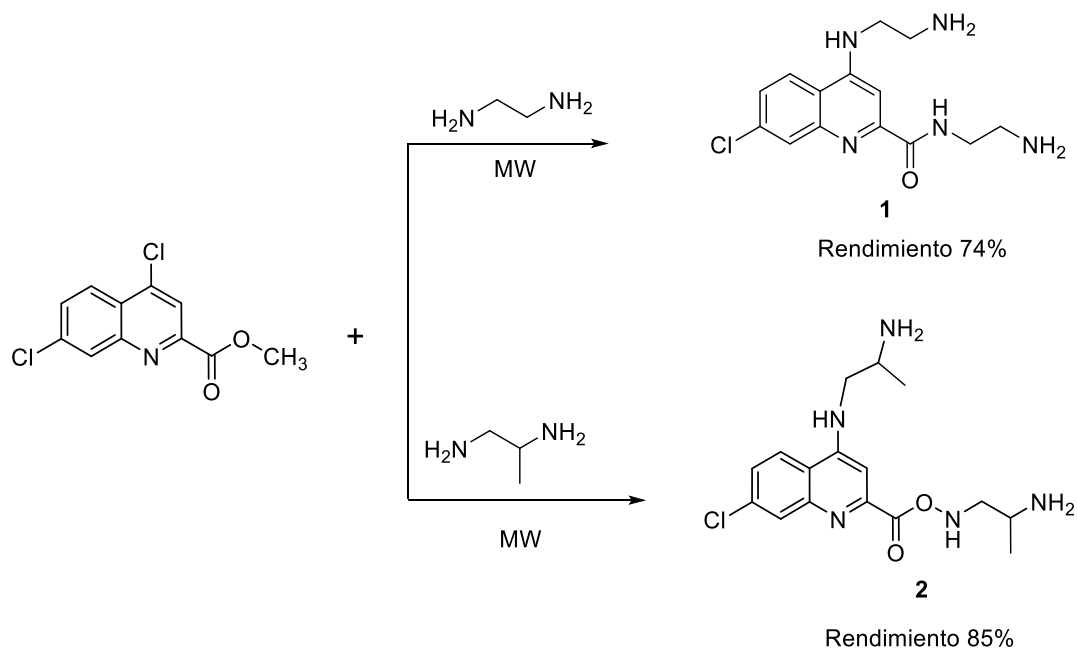
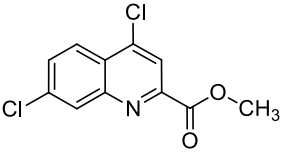
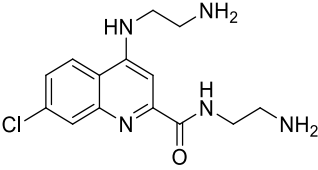
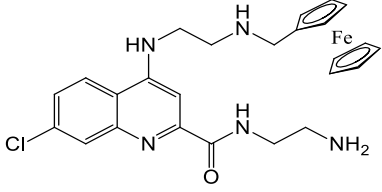
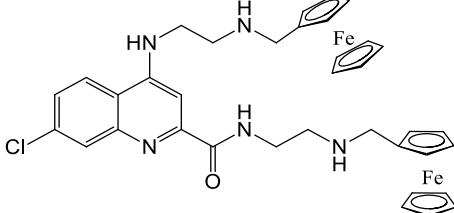


Figura 7. Síntesis de aminoquinolin-carboxamidas.

En general, todos los compuestos tuvieron mayor potencial citotóxico en las células HTB-129, sólo los compuestos de ferrocenil aminoquinolin-carboxamida tuvieron mayor actividad en ambas líneas celulares, la única desventaja que presentaron es que tuvieron mayor citotoxicidad en las células normales comparado con el *cisplatin*o, por lo tanto no son muy selectivos,²¹ en la tabla 3 se ilustran los valores de cada uno.

Tabla 3. Resultados de la citotoxicidad in vitro contra líneas celulares.

Estructura	IC ₅₀ (μ M)		
	HTB-129	Caco-2	MCF-10 ^a
cisplatino	50.50(\pm 0.04)	395.80(\pm 0.19)	12.80(\pm 0.02)
	16.83(\pm 0.01)	143.16(\pm 1.46)	170.02(\pm 0.97)
	3.31(\pm 0.01)	984.14	16.51(\pm 0.01)
	0.59(\pm 0.02)	0.53(\pm 0.02)	0.32(\pm 0.01)
	0.28(\pm 0.02)	0.33(\pm 0.02)	0.24(\pm 0.02)

Iones metálicos y su importancia en sistemas biológicos

Entre los factores a considerar para seleccionar iones metálicos en la síntesis de compuestos de coordinación, está la capacidad de formar compuestos con diferentes números de coordinación, estructuras y geometrías, como las que han presentado el Mn²⁺, Co²⁺ y Zn²⁺. Cabe mencionar que respecto a propiedades y características de complejos metálicos que contienen alguno de los metales de transición mencionados, se ha encontrado que los de Mn²⁺ son generalmente octaédricos, aunque existen complejos heptacoordinados, teniendo mayor afinidad por los ligantes *N*-dadores. De hecho, los sitios metálicos de las proteínas de manganeso están especialmente diseñados de forma que contienen uno o más grupos *N*-dadores. Además, existe un grupo de proteínas de manganeso, denominadas lectinas que pueden unirse a glúcidos y, en consecuencia, aglutinar o enlazarse a las superficies de las membranas de diversos tipos de células. Hay indicios de que pueden inhibir el crecimiento de tumores diversos, interaccionando con las membranas de células tumorales.²²

Por otro lado, se conoce que en las enzimas que involucran iones Co²⁺, este puede reemplazar al Zn²⁺, manteniendo su actividad enzimática. El Co²⁺ puede presentar diversas estereoquímicas, en su mayoría con índices de coordinación de cuatro y

seis con geometrías tetraédricas y octaédricas, respectivamente. A diferencia de otros metales de transición, el Co^{2+} puede formar complejos tetraédricos estables de alto spin y dado que éste es esféricamente simétrico al Zn^{2+} , es el ion de transición que más se asemeja en comportamiento.

El níquel tiene estados de oxidación que van del 0 a +4, siendo +2 el más común. La química del níquel está influenciada por el ligante y la geometría de coordinación, se encuentra en la región entre los ácidos duros y blandos. Tiene la capacidad de adoptar una variedad de geometrías, con un número de coordinación de cuatro puede adoptar geometrías plana o tetraédrica. Los compuestos de número de coordinación de seis adoptan geometría octaédrica y tienen preferencia por ligantes de campo fuerte como los donadores de nitrógeno.²³ Además, las enzimas en las que está involucrado el níquel catalizan reacciones de producción de energía como son las hidrogenasas, así mismo al ciclo del nitrógeno en la degradación de la urea.²⁴

El zinc(II) tiene un radio iónico pequeño y alta carga que le confieren carácter de ácido de Lewis. Este participa en actividades enzimáticas, sin variar su estado de oxidación, eliminando el riesgo de que se generen radicales libres, motivo por el cual es preferido por ciertos sistemas biológicos.¹⁶ Su configuración electrónica estable $3d^{10}$ hace que su efecto polarizante sea isotrópico y presenta gran flexibilidad de coordinación (número de coordinación cuatro, cinco y seis), lo cual junto con el hecho de que moléculas de agua y grupos hidroxilo puedan entrar y salir fácilmente de su esfera de coordinación, facilita su reactividad e influye positivamente en la cinética de los procesos en los que participa. Las ventajas de la elucidación de las estructuras por el análisis espectroscópico constituye un método atractivo para el estudio de los iones metálicos en las biomoléculas, aunque el análisis de los compuestos de Zn^{2+} es difícil debido a que este ion es incoloro y diamagnético (d^{10}), no puede ser estudiado mediante espectroscopia electrónica (no presenta transiciones $d-d$), pero sí podemos conocer su estructura y comportamiento en solución a través de su estudio por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C . Cabe mencionar que, aunque tiene un isótopo activo en RMN ^{67}Zn , este es de baja abundancia natural (4.11%) lo que hace poco adecuada su observación por RMN en concentraciones bajas.

Por último, el ion cadmio(II) presenta analogías con el zinc(II), por lo que puede desplazar al zinc de alguno de sus sitios activos, tanto también forma compuestos con geometría tetraédrica, la forma más común es con ligantes O-dadores y con N-dadores como amoníaco y aminas.²⁴

Por otra parte, al tener iones metálicos, como Mn^{2+} y Co^{2+} , los nuevos compuestos de coordinación podrían exhibir propiedades magnéticas favoreciendo su estudio por espectroscopia electrónica.

Técnicas para caracterizar los compuestos de coordinación

La caracterización de los compuestos de coordinación se puede llevar a cabo por diferentes técnicas, entre las cuales se encuentran análisis elemental (AE), análisis termogravimétrico (TGA), conductividad molar, espectroscopia vibracional (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y Ultravioleta/Visible (UV/Vis).

Análisis elemental. Esta técnica permite determinar el porcentaje de los elementos que se encuentran presentes en el compuesto como nitrógeno, carbono e hidrógeno, ello permite calcular una fórmula empírica.

Conductividad molar. Proporciona información del número de iones presentes en una solución del cual puede obtenerse información estructural muy significativa. Los valores de conductividad molar se utilizan para determinar la naturaleza electrolítica o no-electrolítica de los compuestos de coordinación.²⁷

Espectroscopia de infrarrojo. Esta técnica es utilizada para el reconocimiento de unidades estructurales de compuestos desconocidos. El espectro electromagnético se extiende desde la región del espectro visible al microondas, el rango más utilizado es el IR medio, con longitudes de onda que va de 4000 a 200 cm^{-1} . la frecuencia de absorción depende de la masa de los átomos, las constantes de fuerza de los enlaces y de la geometría de los átomos. Las vibraciones que ocurren producen un espectro de absorción que es característico de los grupos funcionales que componen la molécula. Las frecuencias en el IR lejano a menudo son sensibles al átomo central o ion metálico por lo cual se puede usar para el estudio de los compuestos de coordinación.²⁸

Espectroscopia Ultravioleta-Visible. La mayoría de los compuestos de coordinación presentan una variedad de colores, debido a que tienen la propiedad de absorber determinadas longitudes de onda en la región visible del espectro. La absorción se puede originar debido a la excitación de un electrón entre dos niveles energéticos, ambos orbitales *d* del ion metálico. La geometría de los compuestos tiene un efecto en el espectro, tanto en el número como en las intensidades. Es por ello por lo que esta técnica se aplica mucho en el estudio de compuestos de coordinación.²⁹

Susceptibilidad magnética. Esta técnica permite determinar el estado de oxidación del ion metálico, la distribución electrónica y en la mayoría de los casos la geometría más probable alrededor del metal. El diamagnetismo se genera por la presencia de electrones apareados, aquellas que son paramagnéticas se atraen por medio de un campo magnético y presentan electrones desapareados. Existen diferentes métodos, uno de ellos es el método de Gouy el cual determina la fuerza con la que la sustancia es atraída o repelida por un campo magnético, para el cual se mide el peso del compuesto en presencia y en ausencia del campo.

Las ecuaciones usadas para el cálculo del momento magnético efectivo de todos los compuestos en los que se realizó esta técnica se presentan a continuación.

$$X_g = [C \times h \times (R - R_o)] / [10^9 \times (m - m_o)] \quad (\text{Ec. 1})$$

$$X_{corr} = X_g \times MM - \sum D \quad (\text{Ec. 2})$$

$$\mu_{ef} = 2.83 \times \sqrt{(X_{corr} \times T)} \quad (\text{Ec. 3})$$

Donde:

X_g : Susceptibilidad magnética

h : Altura de la muestra en el tubo

R_o : Lectura de la balanza del tubo

m_o : masa del tubo vacío

MM : masa molar del compuesto

D : Correcciones diamagnéticas

C : Constante de la balanza

R : Lectura de la balanza con muestra

m : masa del tubo lleno

X_{corr} : Susceptibilidad magnética

corregida

T : Temperatura del experimento

μ_{ef} : Momento magnético efectivo

Espectrometría de resonancia magnética nuclear. Es una herramienta que se utiliza para determinar la estructura de una molécula, también se puede utilizar una pequeña cantidad de muestra y además la muestra no es destruida. Bajo condiciones apropiadas en un campo magnético una muestra puede absorber radiación electromagnética en una región de radiofrecuencia. Esta técnica se utiliza en la caracterización de sustancias orgánicas y diamagnéticas. En sustancias que son paramagnéticas hay una fuerte interacción entre el núcleo y los electrones desapareados lo que hace que haya un ensanchamiento fuerte de la señal, lo que podría llegar hasta hacerla desaparecer. Por fortuna los compuestos de zinc son diamagnéticos, por lo que es posible realizar su estudio por esta técnica.³⁰

Análisis termogravimétrico. Esta técnica representa la masa en función del tiempo al ir aumentando la temperatura de la muestra. No todos los procesos que suceden en un material se deben a la pérdida de masa, algunos como la fusión, cristalización ocurren con una masa constante, otros como la absorción, sublimación, oxidación y descomposición si ocurren por un cambio de masa. Por lo tanto, al aumentar la temperatura la masa va disminuyendo, lo que ayuda a establecer la presencia, por ejemplo, de moléculas de agua coordinadas.³¹

HIPOTESIS

El *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida (**L1**) puede reaccionar con cloruros de manganeso(II), cobalto(II), níquel(II), zinc(II) y cadmio(II), para formar compuestos de coordinación; y debido a que es una molécula polifuncional, con átomos de nitrógenos en diferentes ambientes químicos, pueden dar lugar a una variedad de compuestos con estructuras diferentes.

JUSTIFICACION

Recientemente, se encontró que **L1** y sus derivados organometálicos ferrocenil-aminoquinolin-carboxamidas conjugados presentaron gran actividad citotóxica en líneas celulares de cáncer de mama, aunque también fueron muy tóxicos en células sanas. Por ello se propone el diseño de compuestos metálicos, que en lugar de tener unido al grupo ferrocenil, contengan iones, como Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} y Cd^{2+} . Además, es importante considerar que los nuevos complejos metálicos posean de preferencia grupos salientes, como cloruro, como se ha observado en uno de los posibles mecanismos de acción propuesto para derivados de *cisplatin*, la salida de los cloruros es crucial para su actividad y toxicidad.³²

Asimismo, considerando que el ligante **L1** puede actuar como multifuncional, podría usarse como precursor de nuevos compuestos de coordinación de iones metálicos de transición. La presencia de sus átomos de nitrógenos de ambiente químico diferente, así como del átomo del oxígeno del C=O, generan diferentes posibilidades para coordinarse a los iones metálicos, dando lugar a complejos metálicos que, dependiendo de las condiciones de reacción usadas, podrían ser, si se considera su modo de coordinación desde mono- hasta polidentado; o bien, si se considera la cantidad de iones involucrado, mononucleares o hasta polinucleares. Sus estructuras podrían ser evidenciadas por medio de diferentes técnicas espectroscópicas y espectrométricas. En general, este proyecto contribuiría con nuevos estudios a la química de coordinación de aminoquinolinas de interés biológico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Obtener nuevos compuestos de coordinación con una aminoquinolin-carboxamida e iones metálicos de transición.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Sintetizar *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida, que será usado como ligante por el método asistido por microondas.
2. Obtener compuestos de manganeso(II), cobalto(II), níquel(II) y zinc(II), usando como ligante el *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida y los cloruros de los metales correspondientes.
3. Caracterizar los compuestos obtenidos por diferentes técnicas, como infrarrojo, análisis elemental, resonancia magnética nuclear y ultravioleta-visible.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos y materiales

Los reactivos 3-cloroanilina, el acetilendicarboxilato de dimetilo, el cloruro de fosforilo, cloruro de tosilo y el difenil éter, así como las sales metálicas $ZnCl_2$ (>97 %), $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (98.3 %), $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ (98 %), $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (99 %), $CdCl_2 \cdot H_2O$ (97 %), fueron adquiridos en Sigma Aldrich. Los disolventes metanol, acetona y éter etílico fueron grado reactivo y, solo cuando fue necesario, el metanol se secó antes de su uso. El hexano y piridina fueron grado analítico. Para la síntesis de los precursores (**1** y **2**) se utilizaron condiciones anhidras y en atmósfera de nitrógeno. El material de vidrio utilizado se secó en una estufa a 120 °C.

Equipos

Las reacciones por vía microondas se realizaron con el equipo Monowave 400 de 850 W. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) 1H y ^{13}C fueron obtenidos en un equipo Variant/Agilent (AR Premium COMPACT) de 600 MHz y el JEOL de 500 MHz. Para obtener los espectros de Infrarrojo (IR) se usó un Espectrofotómetro de Infrarrojo de Transformada de Fourier, FT-IR, realizando un barrido de 4000-400 cm^{-1} . Para el análisis elemental (AE) se utilizó un analizador Fisons EA 1180, usando una cantidad de muestra de 6 mg. Los espectros de Ultravioleta/Visible (UV/Vis) se obtuvieron en un espectrofotómetro Cary-5000 (Varian), usando la técnica de reflectancia difusa de sólidos realizando un barrido de 40000-4000 cm^{-1} .

La susceptibilidad magnética se realizó con una balanza Sherwood Scientific empleando el método de Gouy a una temperatura de 299.15 K. La determinación de la conductividad fue realizada con un conductímetro CON 700 habiendo preparado una disolución 1×10^{-3} M del compuesto en dimetilsulfóxido (DMSO). El análisis Termogravimétrico (TGA) se realizó a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, con una atmósfera de N_2 , con un equipo marca TA modelo DISCOVERY series. El punto de fusión fue medido en un aparato Mel-Temp, para el cual se utilizaron tubos capilares en donde se introdujo la muestra, los valores obtenidos no fueron corregidos. Para la separación por cromatografía se utilizó el cromatógrafo COMBIFLASH modelo ISC-68-5230-023 marca TELEDYNE ISCO.

Síntesis del ligante *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida (**L1**), Método A y Método B.

Método A. Se preparó el 7-cloro-4-hidroxiquinolin carboxilato de metilo (**Precursor 1**) por el método previamente reportado.²¹ En un matraz provisto de dos bocas, se adicionó la 3-cloroanilina (20.4 mL, 194.3 mmol) en metanol (200 mL). Luego, se adicionó el dicarboxilato del dimetilacetileno (25 mL, 203.4 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se llevó a reflujo por 2 h. Posteriormente, se dejó enfriar a temperatura ambiente (t.a.). El disolvente se separó por destilación. El producto obtenido fue de color marrón, el cual se disolvió en Ph_2O (50 mL) y se añadió gota a gota (teniendo PRECAUCIÓN porque es una reacción muy exotérmica) a una solución de Ph_2O previamente calentada a 250 °C y manteniendo la agitación (~45 min), al término se deja agitar otros 30 min. Posteriormente, se llevó a reflujo por 4 h,

quedando una solución de color café oscuro. Una vez transcurrido el tiempo se dejó enfriar a t.a. La mezcla de reacción se filtró a vacío y el sólido se lavó primero con hexano (4 x 50 mL) (hasta que quedará claro el lavado) y después con éter (4 x 55 mL). Posteriormente, se disolvió en piridina (55.6 mL) y se llevó a reflujo por 1.5 h. Después, se enfrió a t.a. y el precipitado formado se separó por filtración a vacío y se lavó con éter etílico (4 x 50 mL). Se obtuvo un sólido café claro, con un p.f. de 282 °C. AE Calc. (C₁₁H₈NO₃Cl): C:55.59, H:3.39, N:5.89. Exp. C: 55.30, H: 3.00, N: 6.13.

Obtención del 7,4 dicloroquinolin-2-carboxilato de metilo (**Precursor 2A**). Al **Precursor 1** se le agregó POCl₃ (9 mL) a t.a., después se llevó a reflujo durante 1 h y se dejó enfriar a t.a. Después, el exceso de POCl₃ se removió a vacío y se añadió una solución fría de NaOH (1 N) para ajustar la mezcla de reacción a pH = 8. Después se filtró y el precipitado formado se trituró; se lavó con agua y se secó a vacío. Se obtuvo un sólido blanco (Rend. 152 mg, 14 %) y p.f. 128 °C. AE Calc. (C₁₁H₇N₅O₂Cl₂): C:50.87, H:2.87, N:5.39. Exp. C: 50.56, H: 2.27, N:5.56.

Obtención de *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida **L1**. Al **Precursor 2A** (200 mg, 0.78 mmol) se le agregó etilendiamina (1 mL, 15.0 mmol). Después, se llevó en el microondas en condiciones de tiempo de reacción de 30 min y temperatura de 165 °C. Posteriormente, se dejó enfriar a t.a. Después, a la mezcla de reacción se le añadió 10 mL de NaOH 1 M y se pasó por un embudo de separación, la fase orgánica se separó de la fase acuosa usando cloroformo (3 x 20 mL). Se secó con sulfato de calcio (CaSO₄), se filtró y el resto del disolvente se removió a vacío en un rotavapor. El producto obtenido se purificó por técnica cromatográfica en la cual se utilizó el equipo COMBIFLASH TELDYNE ISCO.

Método B. Obtención del **L1** a partir del 7-cloro-4-tosilquinolin-2-carboxilato de metilo (**Precursor 2B**). A una solución del **Precursor 1** (500 mg, 1.78 mmol) en acetona (4 mL) se le adicionó otra de NaOH 2 N, hasta ajustar a un pH = 11. Posteriormente, se adicionó cloruro de tosilo (802 mg, 4.2 mmol). La mezcla de reacción se agito durante 1 h a 0 °C y otro a 12 h (0 °C) y después el disolvente se evaporó a t.a. El producto obtenido se lavó con agua y se filtró, en ambos casos se obtuvo un sólido gris, para el de 1 h (p.f. 130 °C) se obtuvo un rendimiento de 802 mg, 97.3 %; y para el de 12 h (p.f. 131 °C) se obtuvo un rendimiento de 807 mg, 97.9 %. NMR (600 MHz, DMSO-d₆, δ ppm):¹H: 4.01 (s, CH₃, 12); 2.52 (s, CH₃, 19) 6.81 (s, H3); 8.18 (d, H5); 7.41 (dd, H6); 7.98 (d, H8); 8.01 (d, H14, H18); 7.62 (d, H15, H17). Posteriormente, al **Precursor 2B** (200 mg, 0.51 mmol), se le agregó etilendiamina (1 mL, 15.0 mmol). Después, se llevó en el microondas en condiciones de tiempo de reacción de 30 min y temperatura de 165 °C. Posteriormente, se dejó enfriar a t.a. Después, a la mezcla de reacción se le añadió 10 mL de NaOH 1 M y se pasó por un embudo de separación, la fase orgánica se separó de la fase acuosa usando cloroformo (3 x 20 mL). Se secó con sulfato de calcio (CaSO₄), se filtró y el resto del disolvente se removió a vacío en un rotavapor. El producto obtenido se purificó por columna de cromatografía en sílica con una mezcla 3:2 de cloroformo/hexano como eluyente. AE Calc. (C₁₅H₂₄N₅O₃Cl): C:50.34, H:6.76, N:19.57. Exp. C: 49.92, H: 6.43, N: 19.59.

Síntesis de los compuestos de coordinación de Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Zn²⁺ y Cd²⁺ derivados de L1.

Método general. En un matraz bola de fondo plano, provisto de un agitador magnético y un refrigerante, se disolvió el ligante **L1** en 10 mL de metanol (MeOH).

Después, se agregó la sal metálica, en relación estequiométrica 1:1, 1:2 (**L1**:MCl₂), disuelta previamente en MeOH, gota a gota. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente. Se realizó la separación del producto de reacción por filtración. El sólido obtenido se lavó con MeOH (5 mL) y luego se secó en una estufa (~100 °C).

Síntesis del compuesto de zinc(II) derivado de L1, reacción 1:1 o 1:2 (L1: ZnCl₂).

Los compuestos se obtuvieron a partir de **L1** (100 mg, 0.324 mmol) con ZnCl₂ en relación **L1**:Sal de 1:1 (44.3 mg, 0.325 mmol) y 1:2 (88 mg, 0.645 mmol). El precipitado obtenido fue de color blanco en ambos compuestos, con rendimientos del 23.7 % (27 mg) en la reacción 1:1 con temperatura de descomposición (T.d.) de 374 °C; y del 37.8 % (65 mg) en la de 1:2 (T.d. 375 °C). AE Calc. [2(C₁₄H₁₈N₅ClO)·3ZnCl₂·3H₂O·2CH₃OH]: C, 31.54, H, 4.41, N, 12.26. Exp. C, 31.98, H, 3.89, N, 11.63. IR ν (cm⁻¹): 1559 (C=N), 1531 (C=C), 507 (Zn-Cl), 479 (N-Zn).

Síntesis del compuesto de cadmio(II) derivado de L1, reacción 1:1

El compuesto se obtuvo a partir de **L1** (100 mg, 0.324 mmol) con [CdCl₂·(H₂O)] en relación **L1**:Sal de (74 mg, 0.324 mmol). El precipitado obtenido fue de color blanco (T.d. 376 °C) con rendimiento del 30.1 % (41.1 mg). AE Calc. [2(C₁₄H₁₈N₅ClO)·3CdCl₂·3CH₃OH]: C, 29.51, H, 3.84, N, 11.10. Exp. C, 29.97, H, 3.88, N, 11.36. IR ν (cm⁻¹): 1560 (C=N), 1532 (C=C), 594 (Cd-Cl), 1017 (O-Cd).

Síntesis del compuesto de cobalto(II) derivado de L1, reacción 1:1 o 1:2

Los compuestos se obtuvieron a partir de **L1** (100 mg, 0.324 mmol) con CoCl₂·6H₂O en relación **L1**:Sal de 1:1 (77 mg, 0.323 mmol) y 1:2 (154 mg, 0.647 mmol). El precipitado obtenido fue de color morado en ambos compuestos, con rendimientos del 19.0 % (32 mg) en la reacción con relación 1:1 (T.d. 330 °C); y del 50.5 % (88 mg) en la de 1:2 (T.d. 328 °C). AE Calc. [(C₁₄H₁₈N₅ClO)(CoCl₂)(CH₃OH)₂(H₂O)₂]: C: 29.35, H: 5.62, N: 13.02. Exp. C: 35.8, H: 5.15, N: 12.9.

Síntesis del compuesto de manganeso(II) derivado de L1, reacción 1:1 o 1:2

Los compuestos se obtuvieron a partir de **L1** (100 mg, 0.324 mmol) con MnCl₂·4 H₂O en relación **L1**:Sal de 1:1 (64 mg, 0.323 mmol) y 1:2 (128 mg, 0.646 mmol). El precipitado obtenido fue de color café claro en ambos compuestos, con rendimientos del 30.0 % (36 mg) en la reacción con relación 1:1 (T.d. 340 °C) y del 53.6 % (97 mg) en la de 1:2 (T.d. 340 °C). AE Calc. [(C₁₄H₁₈N₅ClO)₂(MnCl₂)₃(CH₃OH)₄]: C: 34.28, H: 4.67, N: 12.49. Exp. C: 34.41, H: 4.45, N: 12.14.

Síntesis del compuesto de níquel(II) derivado de L1, reacción 1:1 o 1:2

Los compuestos se obtuvieron a partir de **L1** (100 mg, 0.324 mmol) con NiCl₂·6 H₂O en relación **L1**:Sal de 1:1 (77 mg, 0.323 mmol) y 1:2 (154 mg, 0.647 mmol). El precipitado obtenido fue de color verde claro para ambos compuestos, con rendimientos del 16.4 % (26 mg) en la reacción con relación 1:1 (T.d. 318 °C) y del 51.6 % (81 mg) en la de 1:2 (T.d. 317 °C). AE Calc. [Ni(C₁₄H₁₈N₅ClO)(H₂O)₂Cl₂·CH₃OH]: C: 35.63, H: 5.19, N: 13.86. Exp. C: 34.97, H: 4.87, N: 14.44.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La síntesis del *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida (**L1**) se llevó a cabo siguiendo un método ya reportado en la literatura y otro método nuevo alternativo, figura 8. En ambos métodos, se inicia con la condensación de la 3-cloroanilina y el acetilendicarboxilato de dimetilo, seguida con la ciclación térmica con difenil éter, para producir el éster de quinolina, **Precursor 1**, el cual en el método ya reportado se halogena con cloruro de fosforilo (POCl_3) para formar el **Precursor 2A**,²¹ Cabe mencionar que el uso del POCl_3 es poco recomendable, debido a su naturaleza altamente tóxica. Por lo que en este trabajo se optó por buscar una nueva alternativa para la síntesis de **L1**, el cual pueda presentar menos peligrosidad y a su vez introduzca un buen grupo saliente a la quinolina, por ejemplo, un grupo tosilo. Por lo anterior, se utilizó cloruro de tosilo para activar el oxígeno fenólico y formar el derivado tosilado (-OTs), el 7-cloro-4-tosiloxi-quinolin-2-carboxilato de metilo (**Precursor 2B**).

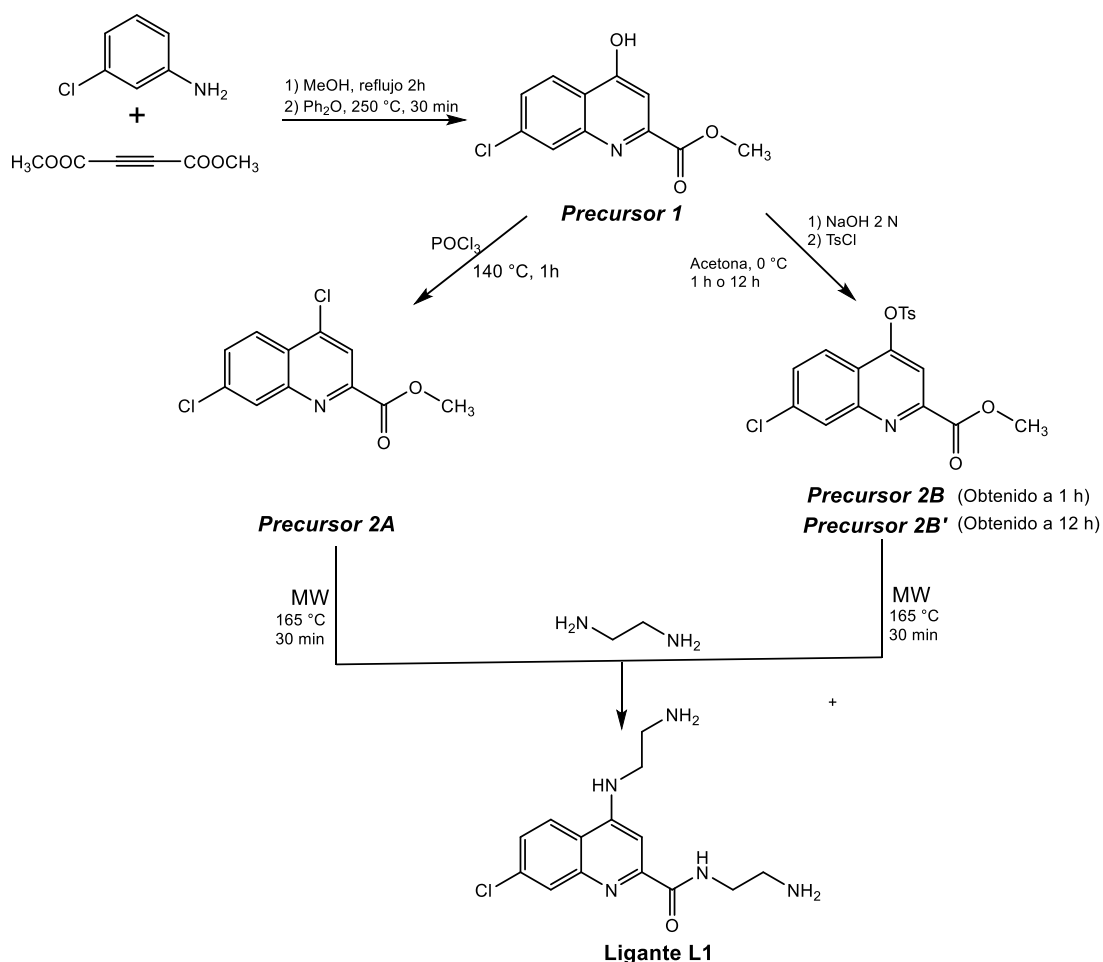


Figura 8. Esquema de síntesis del ligante **L1**.

El derivado tosilado, **Precursor 2B**, se obtuvo a partir del **Precursor 1** a bajas temperaturas (0 °C), usando acetona como disolvente y una base (NaOH 2N) para

potenciar la basicidad del oxígeno. Se probaron dos tiempos de reacción, de una (**Precursor 2B**) y de 12 horas (**Precursor 2B'**); y se encontró que éste no influye dado que en ambas reacciones se formó el compuesto esperado con excelentes rendimientos (~97 %), por lo que a partir de ahora se nombrará como **Precursor 2B**. En la tabla 4, se presentan algunos parámetros fisicoquímicos de los reactivos utilizados y los dos productos de reacción obtenidos **Precursor 2B** y **2B'**, así como del **Precursor 2A**, con datos obtenidos en este trabajo.

Tabla 4. Algunos parámetros fisicoquímicos de los reactivos y reactivos precursores de L1.

Comp.	Reactivos empleados	Tiempo	Temp. de reacción	Aspecto del producto	p.f.	Rend. (%)
<i>Precursor 1</i>				Café claro	282 °C	
<i>TsCl</i>				Sólido blanco	70 °C	
<i>Precursor 2A</i>	POCl ₃	1 h	140 °C	Sólido blanco	128 °C	14.0
<i>Precursor 2B</i>	TsCl	1 h	0 °C	Sólido gris	130 °C	97.3
<i>Precursor 2B'</i>	TsCl	12 h	0 °C	Sólido gris	131 °C	97.9

El **Precursor 2B** se analizó por diferentes técnicas. Se le hicieron pruebas de solubilidad y se encontró que no es soluble en MeOH, cloroformo y acetona, pero sí, ligeramente soluble, en DMSO, disolvente en el que se estudió por RMN. En la figura 9, se presenta la asignación de los desplazamientos químicos obtenidos de su espectro de ¹³C.

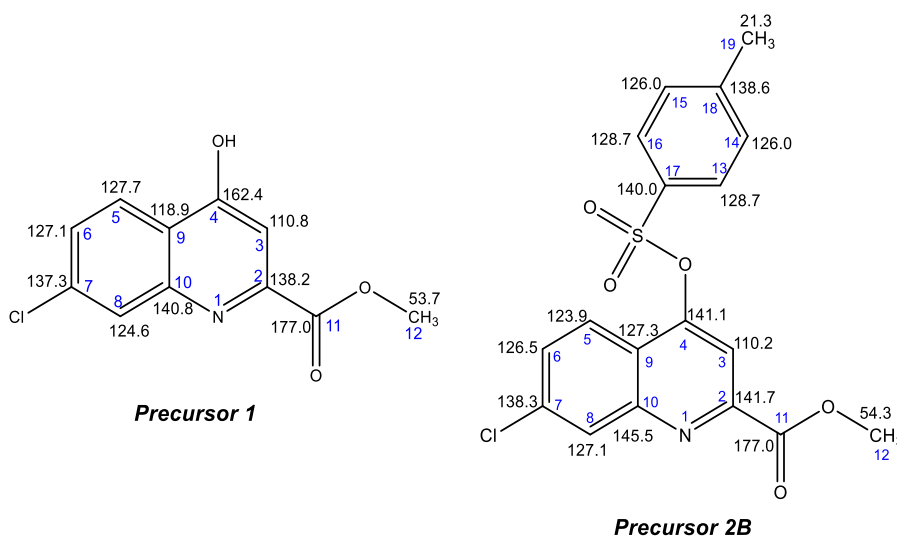


Figura 9. Datos de RMN de ¹³C del **Precursor 1** y **2B**. En DMSO-d₆.

La introducción del grupo –OTs en el carbono C4 se evidencia por el desplazamiento a frecuencias más bajas, de 162.4 ppm (cuando tiene el grupo –OH) para a 141.1 ppm, se protege ~21 ppm. Las señales en 128.7 y 126.0 ppm son características de los átomos de carbono del grupo tosilo, se observa solo la mitad de ellas debido a la simetría de la molécula, es decir, hay una señal para C13 y C16; y otra para C14 y C15, respectivamente.³³ Además, la señal de los carbonos C13 y C16, aparece desplazada a frecuencias más altas debido a su cercanía con los átomos

electroattractores del azufre y oxígenos del tosilo. La señal del grupo metilo se observó en 21.3 ppm.³³

La obtención del ligante **L1** a partir del **Precursor 2B**, se realizó siguiendo condiciones de reacción similares a las que se usaron con su **Precursor 2A**. La diferencia, además de partir del tosilado, fue que el producto de reacción se purificó en columna de cromatografía en sílica con una mezcla de cloroformo y hexano. Se obtuvo un aceite de color amarillo, soluble en CDCl₃ y DMSO. En la tabla 5, se resumen las condiciones de reacción usadas en ambos métodos.

Tabla 5. Condiciones usadas en ambos métodos A y B para la síntesis de **L1**.

Reactivo usado en síntesis de L1	Grupo saliente	Tiempo de reacción, MW	Temperatura usada en MW	Técnica de purificación	Rend.
<i>Precursor 2A</i>	-Cl	30 min	165 °C	Cromatografía flash	70 %
<i>Precursor 2B</i>	-OTs	30 min	165 °C	Cromatografía en columna	68 %

La caracterización se llevó a cabo por RMN de ¹H y ¹³C en solución de DMSO, encontrando la cantidad de señales esperadas para los carbonos, cuyos desplazamientos coinciden con los ya reportados para el ligante **L1**.²¹ Haciendo una comparación con molécula precursora, **Precursor 2B**, el intercambio del grupo -OTs por la cadena aminocarbonada (para formar el **L1**) causa un desplazamiento del carbono C4 de 141.1 para a 151.3 ppm. Asimismo, la formación de la amida se refleja en el cambio del desplazamiento de C15, de 177.0 ppm se protege (165.5 ppm).³⁴ Las señales de los carbonos del fragmento aromático están entre 96.8 y 151.5 ppm, se observa el efecto electroattractor que ejerce el átomo de cloro en el enlace C7-Cl (sale en 135.3 ppm), es y del par de electrones libres en el N1, su carbono base C10, aparece en 147.8.³⁵ También se observó el juego de señales entre 40.1 y 44.7 ppm, que a los carbonos de las cadenas alifáticas.

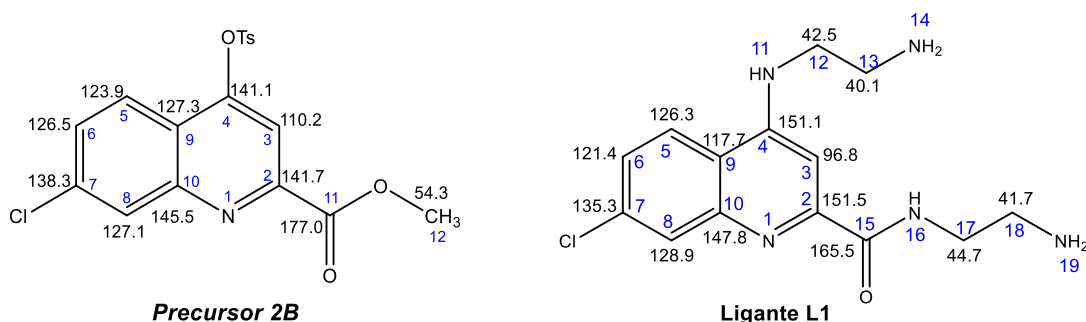


Figura 10. Comparación de los desplazamientos de **L1** con el derivado tosilado.

Además, se realizó su caracterización por análisis elemental y se encontró que su fórmula coincide con la esperada para **L1**, C₁₅H₂₄N₅O₃Cl. Se obtuvo su espectro de IR de **L1**, que, aunque los valores de las bandas están reportados, no están asignadas, por lo que se asignaron en este trabajo para poder compararlas más adelante con sus derivados metálicos. Se observó una banda de intensidad fuerte en 1583 cm⁻¹ que corresponde a una vibración de estiramiento de $\nu_{C_{ar}=N_{ar}}$.¹⁷ La banda de estiramiento del $\nu_{C=O}$ del grupo amida aparece en 1653 cm⁻¹ con intensidad fuerte. Además, las vibraciones del anillo C_{ar}=C_{ar} se observaron entre 1563-1423 cm⁻¹

^{1, 36,37} La caracterización de **L1** por masas evidenció el pico del ion molecular (M+1) a m/z 308.1 el cual coincide con la fórmula molecular propuesta (C₁₄H₁₈N₅OCl)⁺ que fue de 307.8 (en la literatura el valor es muy similar, 308.12).²¹

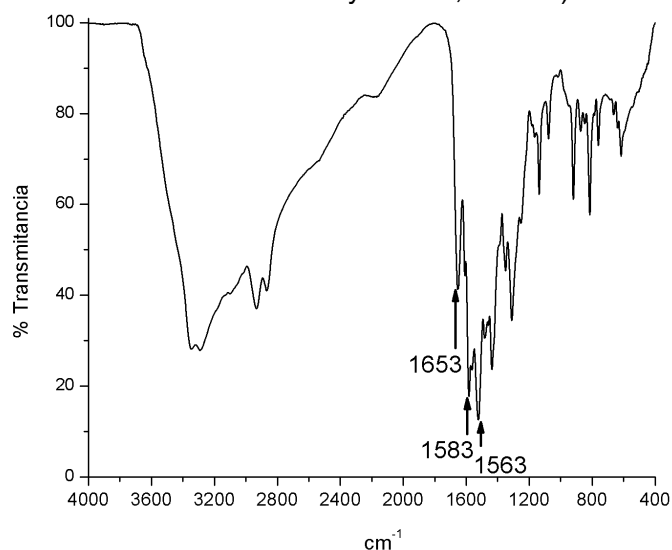


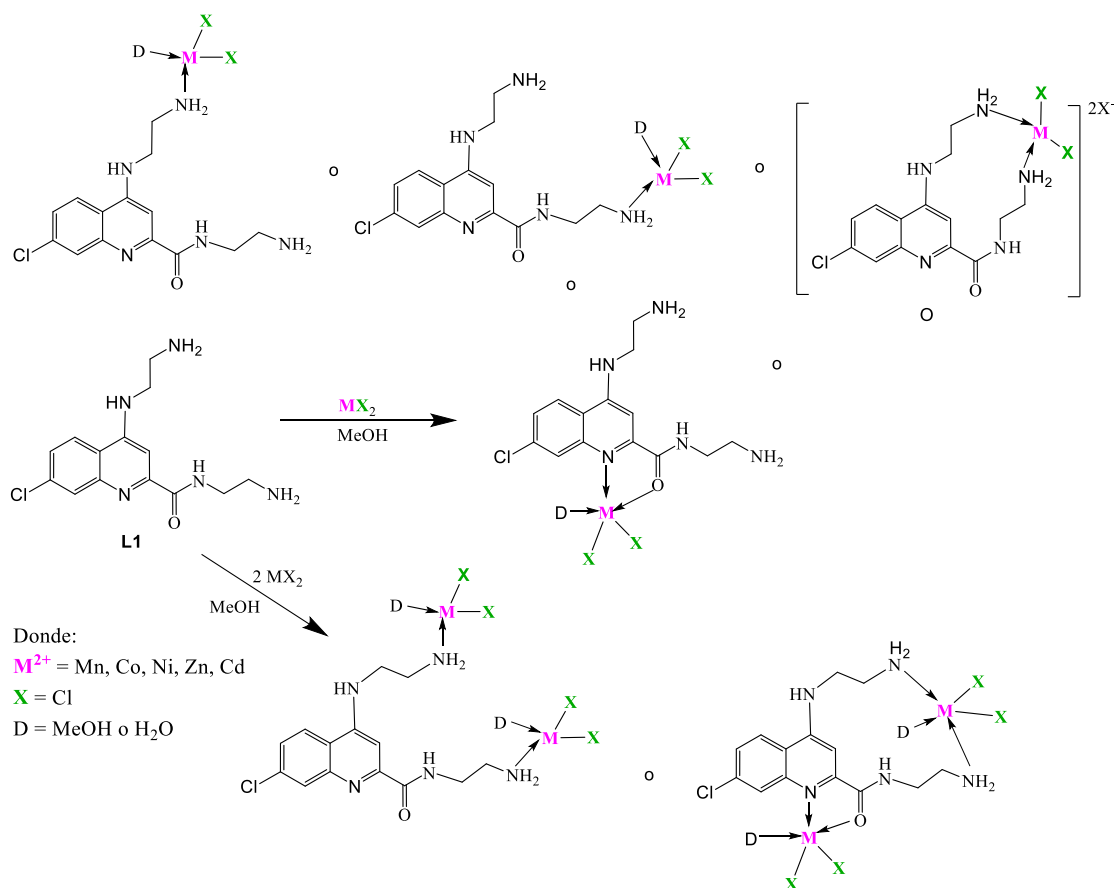
Figura 11. Espectro de IR del ligante **L1**.

Como se puede observar, el nuevo precursor tosilado sintetizado (**Precursor 2B**), es un reactivo más amigable con el ambiente, requiere de condiciones suaves de reacción y en el mismo tiempo que el método ya propuesto,²¹ lleva a la formación del **L1**, con rendimientos similares al método ya reportado.

Compuestos de coordinación de Zn²⁺, Co²⁺, Mn²⁺, Ni²⁺ y Cd²⁺ con L1

Considerando lo multifuncional de la molécula *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida (**L1**), debido que sus átomos de nitrógenos tienen ambientes químicos diferentes, como son de aminas, amidas e iminas, cuyos pares de electrones libres le dan la capacidad de actuar como base de Lewis, y unirse a ácidos de Lewis, como a iones metálicos de transición, puede dar lugar a una gran variedad de compuestos con estructuras diferentes, donde la molécula pueda actuar como ligante monodentado, bidentado y hasta polidentado.

En este estudio se hizo reaccionar la especie neutra del ligante **L1** con los cloruros metálicos correspondientes (Zn²⁺, Co²⁺, Mn²⁺, Ni²⁺ y Cd²⁺), en relaciones estequiométricas 1:1 y 1:2 (ligante:sal metálica). Las reacciones pueden dar lugar a compuestos de coordinación, en donde el metal conserve los dos átomos de cloro, coordinándose a través de uno o dos átomos de nitrógeno, N→MX₂, completando su esfera de coordinación, con un ligante y otras bases de Lewis, como podría ser el disolvente de reacción (MeOH) y el agua del ambiente (H₂O). Esquema 1.



Esquema 1. Posibles estructuras de los complejos a partir de **L1** con MX_2 ($X = Cl$), en relación estequiométrica 1:1 y 1:2.

Algunos parámetros de los productos obtenidos son resumizados en la tabla 6. De forma general, se encontró en todos los casos, la formación de productos de reacción sólidos, un aspecto relevante que indica que hubo un cambio debido a que el ligante es un líquido de color amarillo. Además, no importa la relación estequiométrica usada para sintetizarlos, ambas relaciones dieron compuestos con el mismo color, es decir, zinc(II) fueron blancos, los de cobalto(II) fueron morados, manganeso(II) de color café, los de níquel(II) fueron verdes y los de cadmio(II) blancos.

Tabla 6. Parámetros fisicoquímicos de los sólidos obtenidos.

Comp.	Sal metálica empleada	Producto de reacción (sólido) obtenido en relación estequiométrica, $L1:Sal$			
		1:1	1:2	1:1	1:2
		Color y rendimiento		Punto de descomposición	
1	ZnCl ₂	Blanco, 23.7 %	Blanco, 37.8 %	374 °C	375 °C
2	CdCl ₂	Blanco, 30.1 %	Blanco	376 °C	---
3	CoCl ₂ ·6H ₂ O	Morado, 19.0 %	Morado, 50.6 %	330 °C	328 °C
4	MnCl ₂	Café claro, 30.0 %	Café claro, 53.6 %	340 °C	340 °C
5	NiCl ₂	Verde claro, 16.4 %	Verde claro, 51.6 %	318 °C	317 °C

Que los compuestos de zinc(II) y cadmio(II) fueran blancos ya se esperaba, debido a que tienen sus orbitales *d* llenos (compuestos diamagnéticos), ya no presentan transiciones electrónicas. En cambio, los demás iones metálicos tienen orbitales *d* incompletos, lo que produce que puedan adsorber diferentes longitudes de onda, dando el color. Por otro lado, al tomarlos punto de fusión, se observó que ninguno funde solo se descomponen. Lo que sí varió fue el rendimiento, dio mejores resultados cuando se usa más sal metálica que ligante, relación estequiométrica 1:2. Por lo tanto, al ser prácticamente el mismo producto, se etiquetaron como compuestos **1-5**, a los obtenidos de **L1** con el cloruro de zinc(II), de cobalto(II), de manganeso(II), de níquel(II) y de zinc(II), respectivamente.

Caracterización de los compuestos de coordinación de Zn²⁺ y Cd²⁺ con L1

Aprovechando la propiedad de que ambos compuestos de zinc(II) y cadmio(II) derivados de **L1**, son diamagnéticos, se estudió su comportamiento en solución por RMN de ¹H y ¹³C. Las pruebas de solubilidad dieron evidencia de que son prácticamente insolubles, solo son parcialmente solubles con dimetilsulfóxido, DMSO. Los datos de los desplazamientos químicos obtenidos son mostrados y comparados con los del material de partida (**L1**), en la siguiente figura 12.

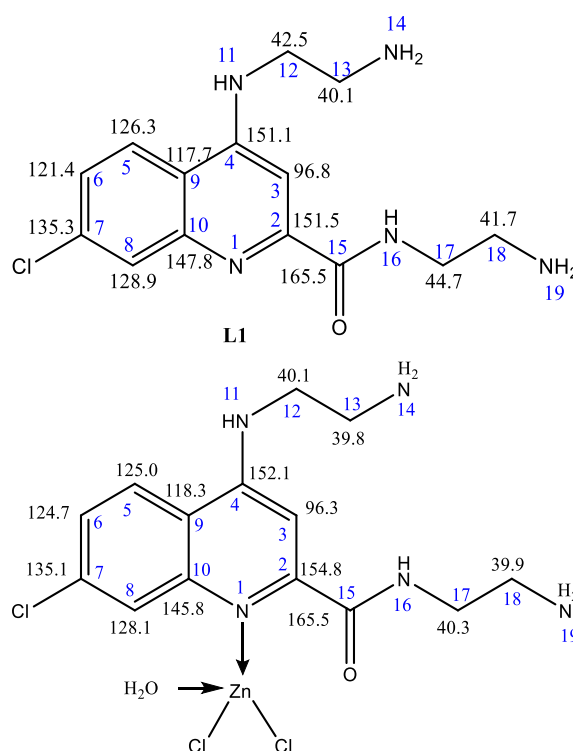


Figura 12. Desplazamientos químicos del ligante **L1** y del compuesto **1**. En DMSO-d₆.

Al comparar los datos de RMN ¹³C del ligante **L1** y el derivado de zinc(II) (**1**), se observa que los carbonos C2, C6 y C10 tuvieron cambios significativos. El C2 se desplazó a frecuencias más altas (de 151.5 a 154.8 ppm) y el C6, que está en posición de 180° al nitrógeno piridínico, se desprotegió (de 121.4 a 124.7 ppm), dando indicio de que dicho átomo cedió su par libre al ion metálico; la formación del

enlace N→Zn también se ve reflejado en el otro carbono ipso al N1, el C10 se protege ~3 ppm, dando indicio de que el par libre ya no está disponible. Este tipo de comportamiento de la protección del carbono base a un átomo de nitrógeno tipo piridínico, cuando el par libre está formando un enlace con otro sustituyente en sistemas similares, ya ha sido reportado.³⁸ Siguiendo con el análisis, se observó que el desplazamiento químico del C15 no sufre cambios, en ambos compuestos se encuentra en 165.5 ppm, lo que indicaría que el oxígeno no se está coordinando al zinc(II). Por lo anterior, se podría deducir que el ligante **L1** se coordina de manera monodentada al zinc(II), a través del nitrógeno piridínico.

No obstante, se puede observar que los carbonos C17 y C18, de la cadena aminocarbonada, que se encuentra unida al grupo amida, están protegidos ~2 a 3 ppm, lo que llevaría a proponer que el enlace C2–C15 se gira para que el nitrógeno se coordinará al metal, como se presenta en la figura 13A, aunque con esta propuesta hay varios grupos unidos al nitrógeno *sp*³, el impedimento estérico es mayor. Asimismo, el zinc(II) quedaría pentacoordinado; se sabe de la literatura que el ion estabiliza más una estructura tetraédrica u octaédrica,³⁹ pero poco probable una bipirámide trigonal (bpt). Otra propuesta, es que haya otro grupo ZnCl₂ coordinado en ese lado, formando un enlace N19→ZnCl₂, figura 13B.

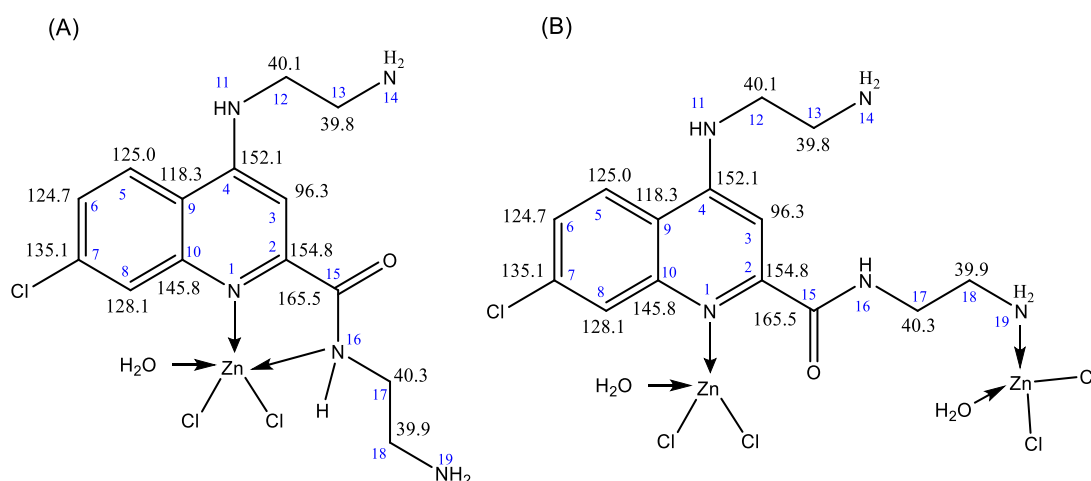


Figura 13. Propuesta de estructuras probables del compuesto de zinc(II) de **L1**.

Los datos del análisis elemental del compuesto **1**, correspondieron para dos fragmentos de ligante, tres cloruros de zinc(II) y moléculas de disolvente (H₂O y MeOH), fórmula [(C₁₄H₁₈N₅ClO)₂(ZnCl₂)₃(H₂O)₃(CH₃OH)₂]. Considerando estos resultados, junto con los obtenidos en RMN, se propone una estructura final para el compuesto **1**, ver figura 14. La cual coincide con la propuesta en la figura 13B, sin impedimento estérico, con otra molécula de ligante y con un ión zinc(II) tetraédrico. Por lo tanto, las moléculas de agua estarían solvatando el complejo de zinc(II). Este tipo de unión, tipo “polímero”, podría explicar porque no funde sino solo descompone a ~375 °C.

9

Figura 14. Estructura propuesta para el compuesto de zinc(II) (**1**), de acuerdo a los datos experimentales.

En el espectro de IR del compuesto **1**, se observó que la banda de estiramiento aromático (ν C=N_{ar}) en el ligante libre está en 1583 cm⁻¹ y en el compuesto de

coordinación de zinc(II) se va a frecuencias más bajas (1559 cm^{-1}) y el estiramiento del enlace ($\nu_{\text{C}_{\text{ar}}=\text{C}_{\text{ar}}}$) en el ligante **L1** está en 1563 cm^{-1} y en el compuesto a 1531 cm^{-1} . Se observó también los valores de frecuencia son característicos de compuestos similares, como el del compuestos de zinc(II) derivado del 5-nitro-8-hidroxiquinolina, en el cual también se encontró el desplazamiento ($\text{C}=\text{N}_{\text{ar}}$) en 1586 cm^{-1} .⁴⁰ y el de $\text{C}=\text{C}$ en 1503 cm^{-1} .

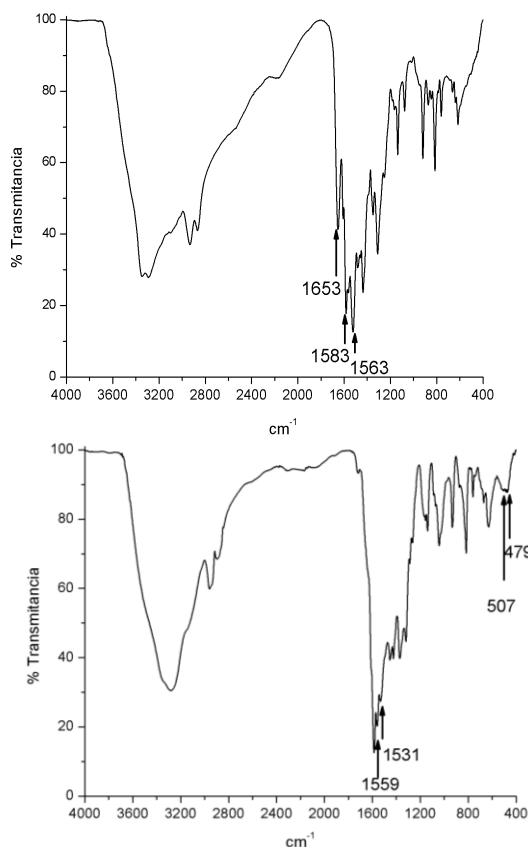


Figura 15. Espectros de IR del ligante **L1** y de su derivado de zinc(II) **1**.

En lo que se refiere a la zona de menor energía, se observa una nueva banda en la región de 507 cm^{-1} que podría asignarse a $\nu(\text{Zn}-\text{Cl})$, de igual manera se observó una banda de adsorción característica del enlace $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$ en 479 cm^{-1} .^{36,41,42}

Otro estudio que se realizó al compuesto de zinc(II) para confirmar que los cloros están en su esfera de coordinación, fue la conductividad, se realizó con una disolución $1 \times 10^{-3}\text{ M}$ del compuesto **1** en DMSO a temperatura ambiente y se midió su conductividad, se encontró un valor de $2.55\ \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$, el cual fue menor a $50\ \Omega^{-1}\text{cm}^2\text{mol}^{-1}$, indicando que es no-electrolito y que los cloros están unidos al ion metálico.

El análisis por TGA del compuesto **1** dio indicio de la presencia de moléculas de disolvente, tanto de solvatación ($\sim 81\text{ }^\circ\text{C}$), como de las coordinadas a los iones metálicos de zinc(II) ($115\text{ }^\circ\text{C}$),⁴³ figura 16. Además, la curva termogravimétrica muestra una descomposición térmica continua del compuesto de zinc(II). La degradación inicia en $214\text{ }^\circ\text{C}$ y, al menos, continua hasta los $350\text{ }^\circ\text{C}$, que es el límite de temperatura que se usó para analizar el compuesto.

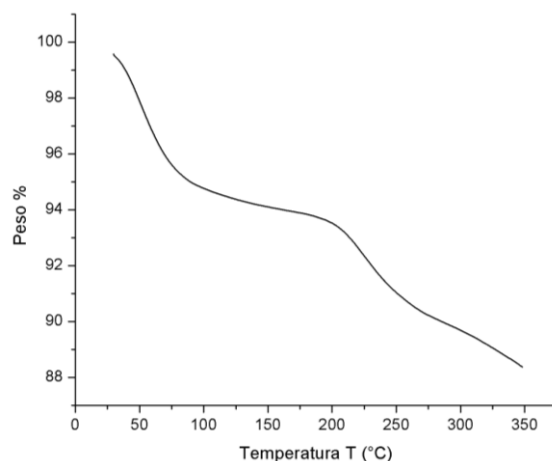


Figura 16. Curva termogravimétrica del compuesto de zinc(II) **1**.

Por otro lado, el análisis elemental del compuesto de cadmio(II) (**2**), el cual se obtuvo como un sólido blanco, coincidió con una fórmula que contiene dos fragmentos de ligante, tres de cloruro de cadmio(II) y moléculas de disolvente (MeOH), $[(C_{14}H_{18}N_5ClO)_2(CdCl_2)_3(CH_3OH)_3]$, muy similar a la encontrada en el derivado de zinc(II) (**1**).

De su estudio en solución por RMN de ^{13}C en $DMSO-d_6$, se obtuvo el espectro mostrado en la figura 17. Se esperaba que el enlace $N \rightarrow Cd$ fuera más fuerte que el $N \rightarrow Zn$. Sin embargo, los resultados no presentaron cambios significativos. El C2 se desplazó de 151.5 a 152.2 ppm (0.7 ppm de diferencia); y el C6 fue el que se desprotegió un poco más (de 121.4 a 124.5 ppm), 3.3 ppm de diferencia. Asimismo, el desplazamiento químico del C15 no sufre cambios, en ambos compuestos se encuentra en 165.5 ppm, lo que indicaría que el oxígeno no se está coordinando al cadmio(II).

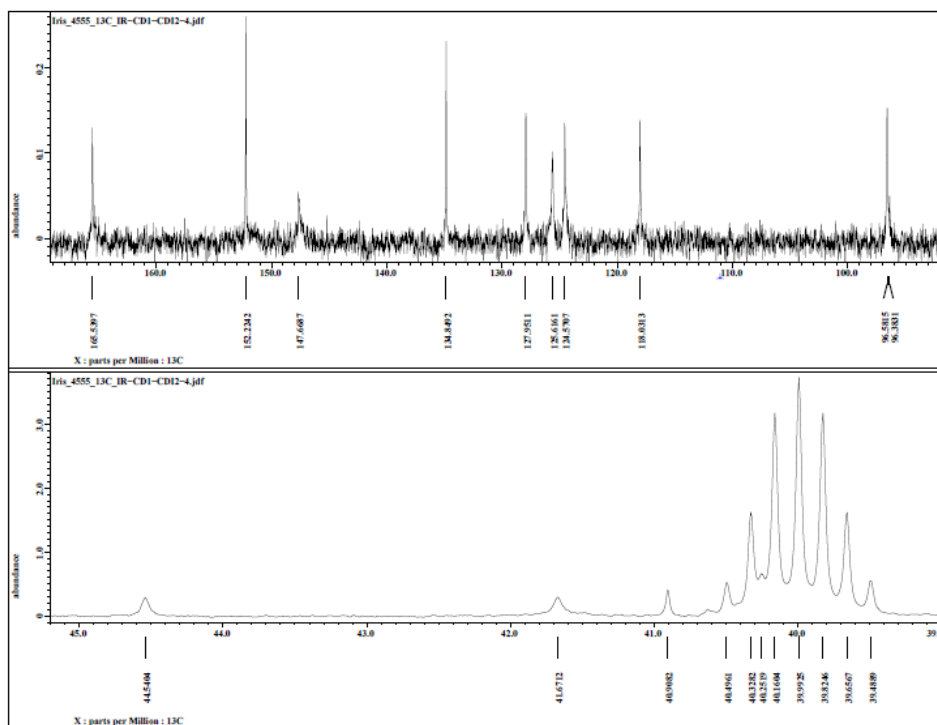
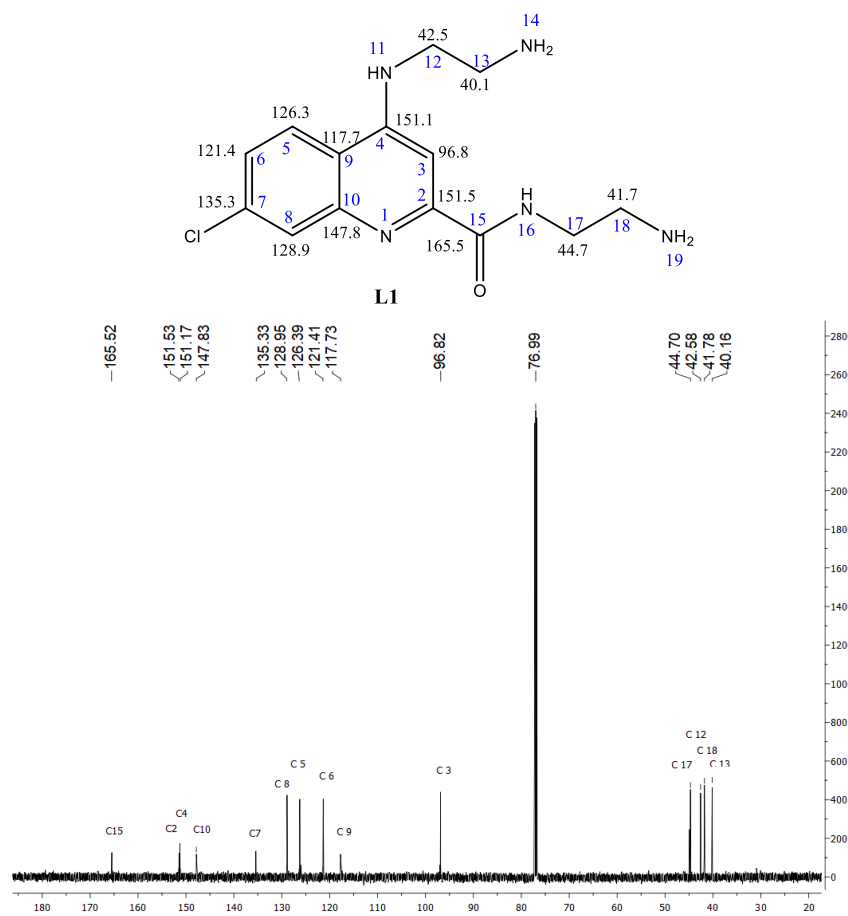


Figura 17. Espectros de RMN de ^{13}C del ligante L1 y del compuesto 2 disueltos en DMSO- d_6 .

En general, no se observaron los cambios esperados, pareciera fuera el ligante libre con la única diferencia de que las señales se ancharon ligeramente, reflejando que sí está el metal en la disolución, pero que probablemente este solvatado por el disolvente, DMSO-d₆. Por lo tanto, se podría decir, que al menos en disolución de DMSO, el compuesto no es estable.

Caracterización de los compuestos de coordinación de Co²⁺, Mn²⁺ y Ni²⁺

Como se mencionó al inicio de la sección, las reacciones del ligante **L1** con los cloruros de cobalto(II), manganeso(II) y níquel(II), en relaciones estequiometrias 1:1 y 1:2, favorece la formación de los compuestos **3**, **4** y **5**, respectivamente, ver tabla 6. La elucidación de sus estructuras se realizó por diferentes técnicas analíticas. Se realizaron pruebas de solubilidad a los complejos **3–5** y se encontró que son insolubles en disolventes orgánicos comunes, como acetona, etanol, propanol, alcohol bencílico, tetrahidrofurano (THF), benceno, tolueno y DMSO, así como en el disolvente inorgánico, agua.

Por otro lado, los datos obtenidos en el análisis elemental de ambos sólidos del compuesto **3**, coincidieron con la fórmula: [(C₁₄H₁₈N₅ClO)(CoCl₂)(CH₃OH)₂(H₂O)₂], es decir, que contiene un fragmento del ligante, otro del cloruro de cobalto(II) y moléculas de MeOH y agua. Ahora, solo era necesario conocer el número de coordinación del cobalto(II), así como la estructura alrededor de este, por lo que se obtuvieron sus espectros de UV/Vis, figuras 18 y 19.

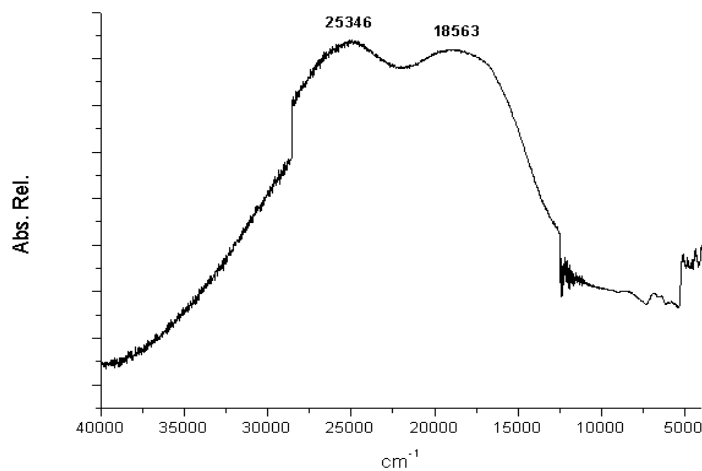


Figura 18. Espectro de UV-Vis del compuesto **3**, obtenido de relación estequiometrica 1:1, de **L1** con CoCl₂.

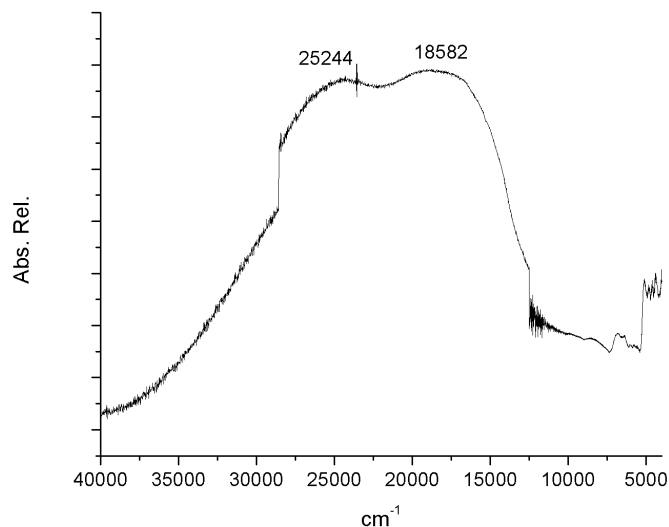


Figura 19. Espectro electrónico del derivado de cobalto(II) con **L1**, compuesto **3**, relación estequiométrica 1:2, **L1**:CoCl₂.

Como se puede observar, ambos espectros son prácticamente iguales y corresponden a un ion cobalto(II), de configuración electrónica d^7 y geometría octaédrica. Se esperarían tres transiciones electrónicas pero solo se observan dos bandas de absorción, $\nu_2 = 18563 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu_3 = 25346 \text{ cm}^{-1}$, la primera no se logró observar, probablemente sea una banda débil que aparece en el infrarrojo, aproximadamente en la región de $3000\text{-}5000 \text{ cm}^{-1}$.³⁹

Por otro lado, se obtuvo el momento magnético del compuesto **3**, obteniendo un valor de 3.9 MB, que está ligeramente abajo con respecto a compuestos de alto espín (4.3 MB), lo cual indica que es un compuesto paramagnético de alto espín y geometría octaédrica.^{44,17} En el termograma del compuesto **3**, se observa una pérdida de peso (~12 %) en 115 °C probablemente debido a la pérdida de las moléculas de agua que están coordinadas al ion metálico.^{45,43} Por lo tanto, de acuerdo al análisis elemental, que indica tiene agua y metanol, las de metanol serían moléculas de solvatación.

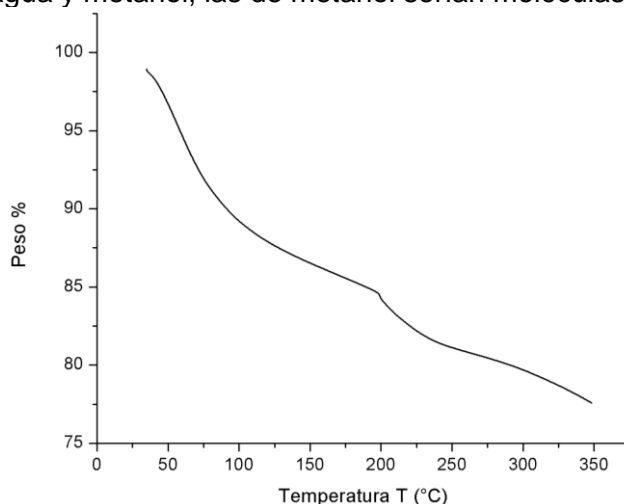


Figura 20. Curva termogravimétrica del compuesto **3**.

En conjunto, los resultados obtenidos llevan a proponer que los dos sólidos obtenidos, corresponden al mismo compuesto **3** y probablemente tienen una estructura como se presenta en la figura 21.

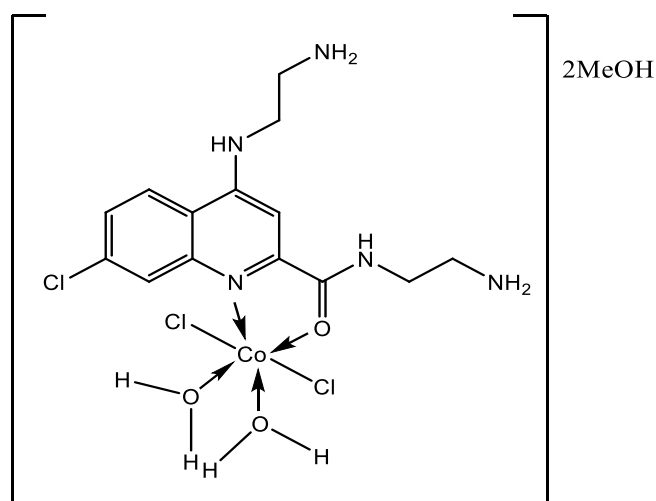


Figura 21. Posible estructura del compuesto **3**.

Siguiendo con la caracterización de los compuestos, el análisis elemental de los sólidos de la reacción de **L1** con la sal de MnCl_2 , dieron indicio de que están constituidos de $[(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{ClO})_2 (\text{MnCl}_2)_3 (\text{CH}_3\text{OH})_4]$, una fórmula química con fragmentos similares a los encontrados para su análogo de zinc(II), solo que aquí con manganeso(II). La ventaja de los derivados de este ion metálico, es que, al ser paramagnéticos, pueden ser analizados por UV/Vis y tener una idea de la estructura alrededor del metal, figuras 22 y 23. Se observaron bandas de adsorción de intensidades apreciables, así como un hombro en 19760 cm^{-1} , característica de compuestos octaédricos de Mn^{2+} .²⁹

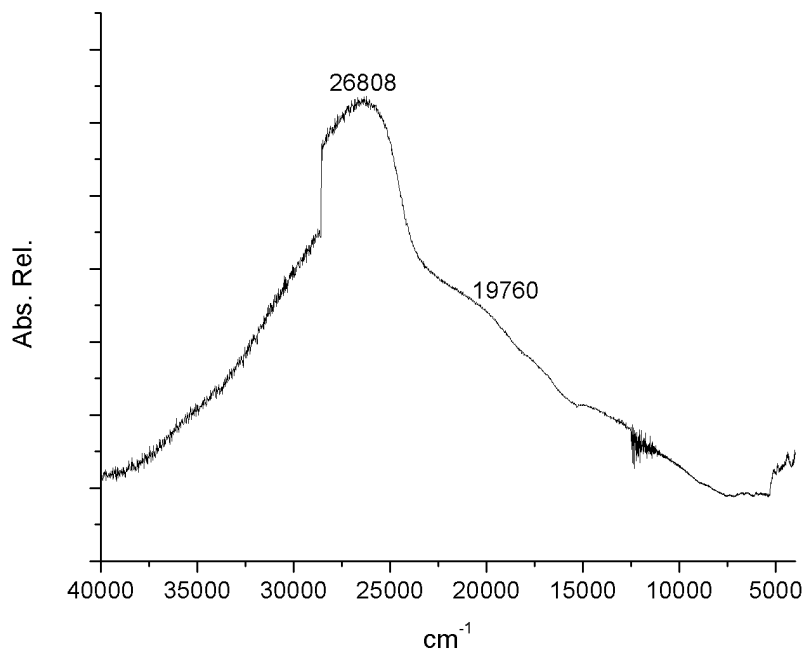


Figura 22. Espectro electrónico del compuesto de manganeso(II), obtenido de relación estequiométrica 1:1 (**L1**: MnCl_2).

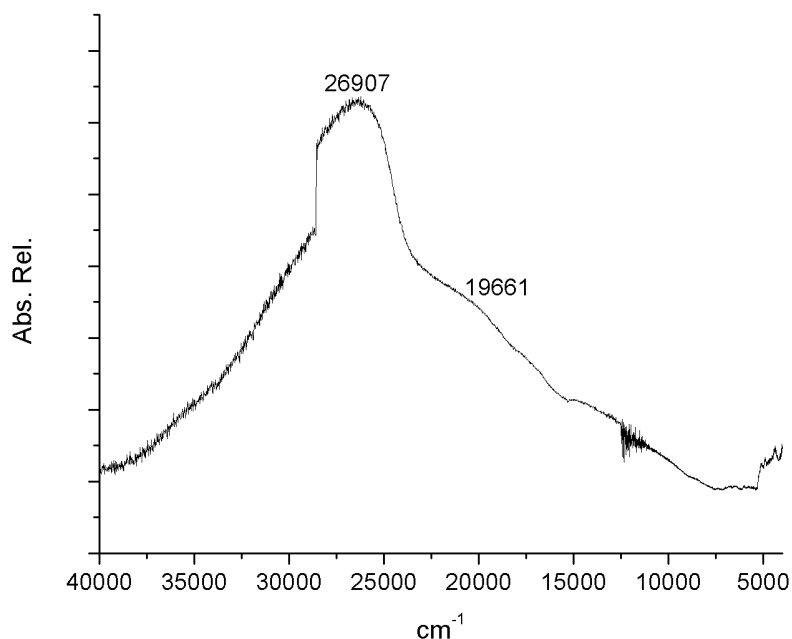


Figura 23. Espectro electrónico del compuesto de manganeso(II), obtenido de relación estequiométrica 1:2 (**L1**:MnCl₂).

El valor de su momento magnético (5.1 MB) es similar con respecto a compuestos con geometría octaédrica de alto espín (5.6 MB), lo que indica que es un compuesto paramagnético de alto espín con geometría octaédrica como lo indica el espectro de UV/Vis.⁴⁶ Con los resultados obtenidos, se propone la estructura mostrada en la figura 24.

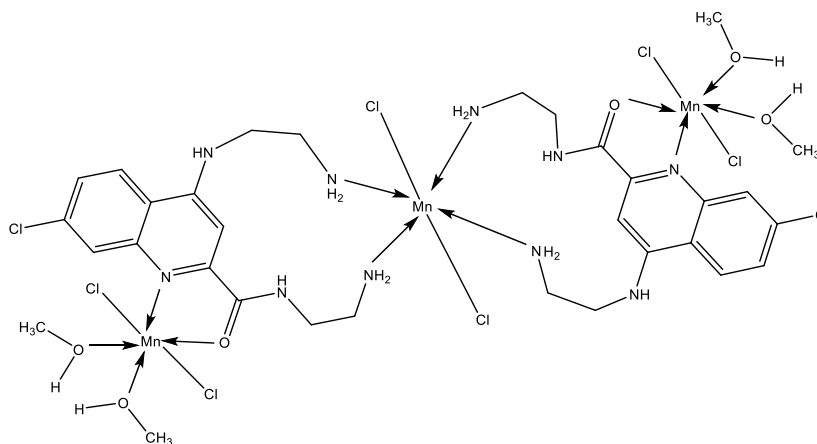


Figura 24. Estructura probable del compuesto **4**.

Para confirmar la formación del compuesto de coordinación **4**, se obtuvo su espectro de IR, figura 25. La comparación con su molécula precursora, se observó que **L1** mostró una banda en ν_{NH} en 3291 cm^{-1} , mientras que en el espectro del compuesto metálico se desplazó a 3172 cm^{-1} , indicando una posible coordinación al ion metálico. También la banda de $\nu_{\text{C}=\text{N}_{\text{ar}}}$ que aparece en 1583 cm^{-1} en el ligante **L1**, se desplaza a 1582 cm^{-1} para el compuesto de manganeso(II). La banda de adsorción $\nu_{\text{C}_{\text{ar}}=\text{C}_{\text{ar}}}$ en el ligante **L1** se observó en 1563 cm^{-1} y en este compuesto metálico en 1544 cm^{-1} . La banda de estiramiento del $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ en **L1** 1653 cm^{-1} también se desplazó a 1642 cm^{-1} en el compuesto. También se observa una nueva banda ancha pequeña en 577

cm^{-1} , que se atribuye a la coordinación del oxígeno al metal, $\text{O} \rightarrow \text{Mn}$, la del $\text{N} \rightarrow \text{Mn}$, al parecer quedó traslapada y debajo de esa señal. El estudio de la degradación térmica del compuesto **4**, termograma mostrado en la figura 26, presentó una pérdida de peso ($\sim 15\%$) a $150\text{ }^\circ\text{C}$, probablemente ocasionado por la pérdida de las moléculas de disolvente coordinadas.^{47,48}

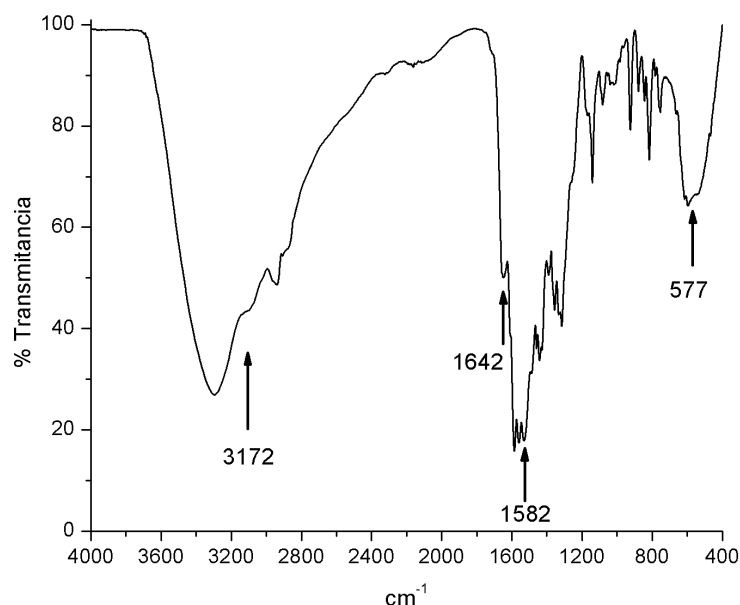


Figura 25. Espectro electrónico del compuesto de manganeso(II), obtenido de relación estequiométrica 1:1 ($\text{L1}:\text{MnCl}_2$). **4**.

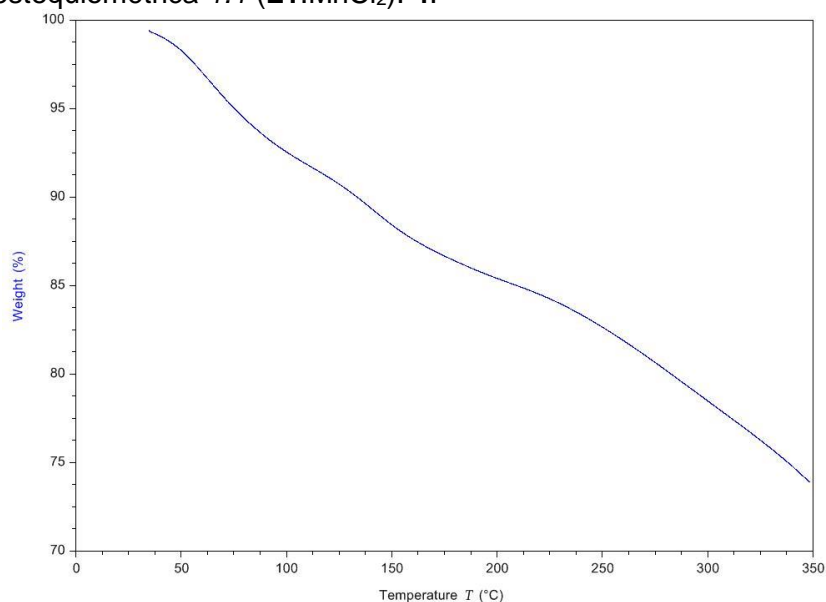


Figura 26. Curva termogravimétrica del compuesto **4**.

Por último, se realizó la caracterización de los productos de reacción obtenidos a partir de **L1** con NiCl_2 , 1:1 y 1:2, respectivamente. El análisis elemental dio indicio que ambos tienen una fórmula de $[\text{Ni}(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{ClO})(\text{NiCl}_2)(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{CH}_3\text{OH}$. Para los derivados de níquel(II), también se observaron espectros similares para ambos sólidos de **5**.

Los espectros electrónicos mostraron transiciones para una geometría octaédrica, figura 27 y 28. A continuación se asignan las transiciones del producto de reacción de la relación 1:1 y en paréntesis se muestran los del 1:2 $v_1^3T_{2g}(F) \leftarrow ^3A_{2g}(F)$ a 9682, $v_2^3T_{1g}(F) \leftarrow ^3A_{2g}(F)$ a 15569 (15313) cm^{-1} y $v_3^3T_{1g}(P) \leftarrow ^3A_{2g}(F)$ a 26397 (25564) cm^{-1} .³⁹ Las mediciones de susceptibilidad magnética se obtuvieron en el rango de 2.9-3.4 MB y corresponden a la estructura asignada, es decir, que es un compuesto paramagnético de alto espín con geometría octaédrica alrededor del ion metálico.^{49,46} Con respecto a los datos obtenidos y de acuerdo a los porcentajes obtenidos en el análisis elemental se propone la estructura siguiente, la cual es análoga a la encontrada para su análogo con cobalto(II).

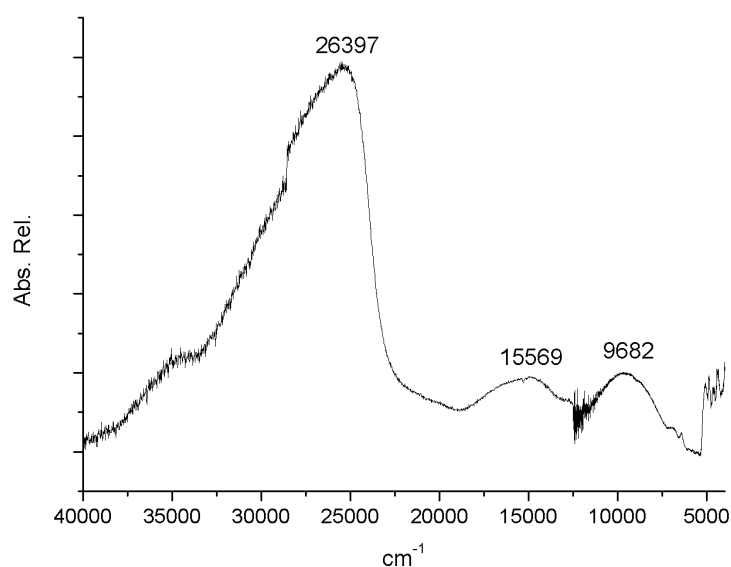


Figura 27. Espectro electrónico de compuesto de níquel(II), obtenido de relación estequiométrica 1:1 ($L_1:NiCl_2$).

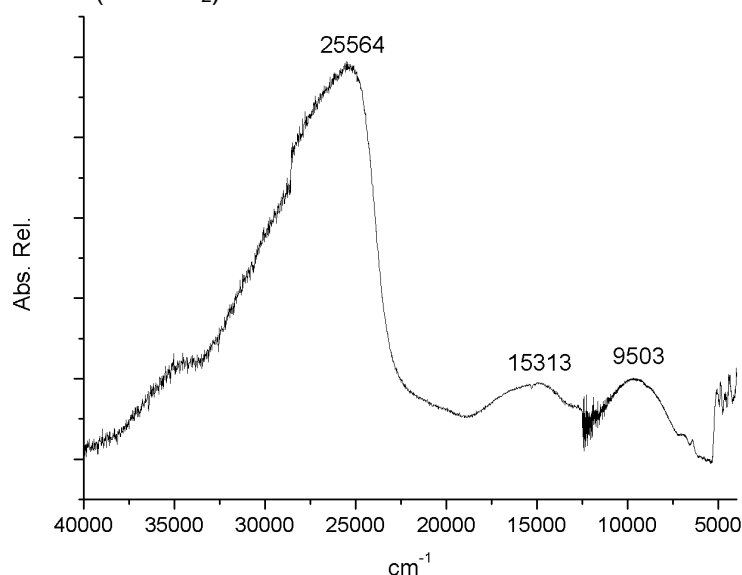


Figura 28. Espectro electrónico de compuesto de níquel(II), obtenido de relación estequiométrica 1:2 ($L_1:NiCl_2$).

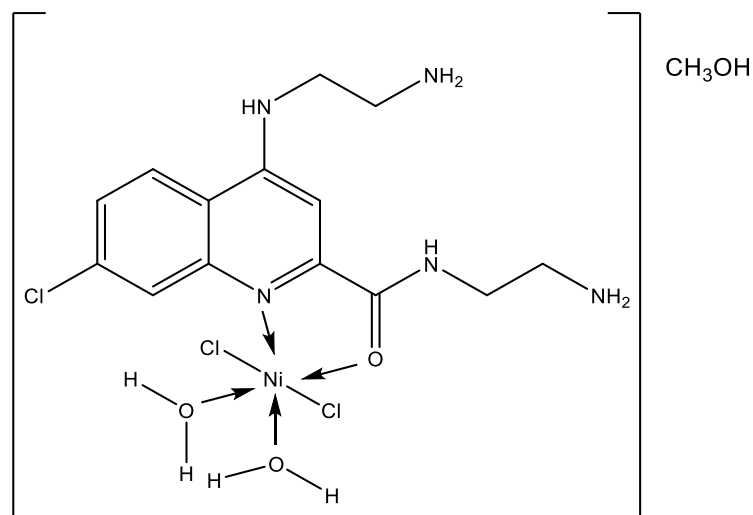


Figura 29. Propuesta de estructura para el compuesto **5**.

Comparando los desplazamientos de las bandas de los espectro de IR del compuesto **5** con el ligante **L1** con NiCl_2 , la frecuencia de la banda de adsorción del $\nu\text{C}=\text{N}_{\text{ar}}$ en el espectro de **L1** se registró a 1583 cm^{-1} y en el del compuesto adsorbió en 1591 cm^{-1} . Asimismo, se observó que la banda de adsorción del $\nu\text{C}=\text{O}$ se desplazó a 1629 cm^{-1} , en el ligante libre salió en 1653 cm^{-1} , esta ligera protección da indicio de que el ligante actúa como bidentado, dando densidad electrónica al metal a través del nitrógeno tipo piridínico y del oxígeno del grupo $\text{C}=\text{O}$, $\text{N}\rightarrow\text{Ni}$ y $\text{O}\rightarrow\text{Ni}$. Además las bandas en 433 cm^{-1} que indica la coordinación del $\text{N}\rightarrow\text{Ni}$,³⁷ la del oxígeno queda traslapada en la señal ancha, cuyo pico más largo tiene un valor en 594 cm^{-1} .

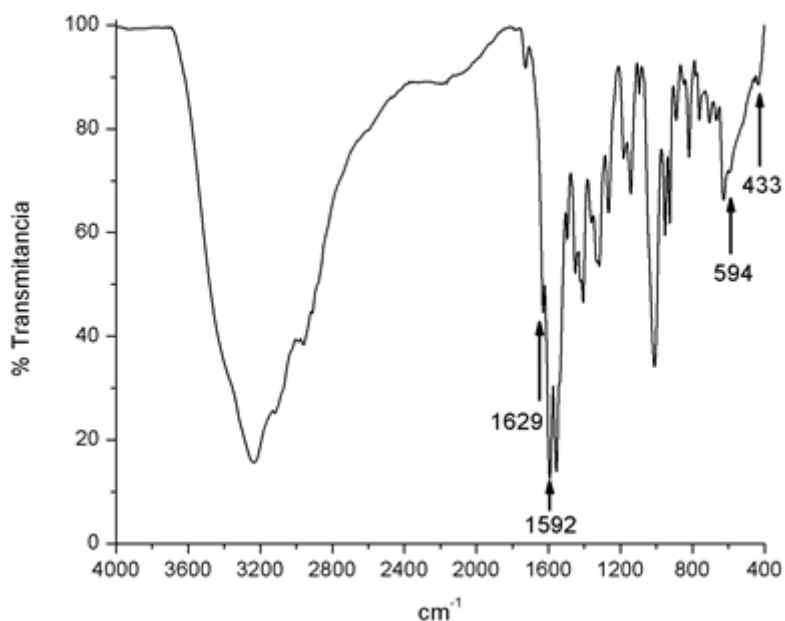


Figura 30. Espectro de IR del compuesto **5**.

CONCLUSIONES

Se desarrolló una ruta de síntesis alternativa eficiente para la obtención del *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida, a partir de un nuevo precursor, 7-cloro-4-tosiloxi-quinolin-2-carboxilato de metilo.

El *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida tiene la capacidad de coordinar iones metálicos de zinc(II), cadmio(II), cobalto(II), manganeso(II) y níquel(II), favoreciendo estructuras variadas, en donde ligante actúa como monodentado a través del nitrógeno tipo piridinico, o bien, como bidentado, cuando el oxígeno del C=O se coordina.

Asimismo, *N*-(2-aminoetil)-4-((2-aminoetil)amino)-7-cloroquinolin-2-carboxamida es capaz de formar compuestos polinucleares con el zinc(II) y manganeso(II), donde la estructura del compuesto tiene dos iones metálicos que reciben densidad electrónica de los nitrógenos piridínicos de dos moléculas de ligante y a la vez, un tercer ion metálico los puentea, a través de la coordinación de los átomos de nitrógeno de los grupos amino.

REFERENCIAS

- (1) Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; Alam, M. M. Quinoline: A Versatile Heterocyclic. *Saudi Pharm. J.* **2013**, *21* (1), 1–12.
- (2) De, D.; Krogstad, F. M.; Byers, L. D.; Krogstad, D. J. Structure–Activity Relationships for Antiplasmodial Activity among 7-Substituted 4-Aminoquinolines. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (25), 4918–4926.
- (3) Keri, R. S.; Patil, S. A. Quinoline: A Promising Antitubercular Target. *Biomed. Pharmacother.* **2014**, *68* (8), 1161–1175.
- (4) Afzal, O.; Kumar, S.; Haider, M. R.; Ali, M. R.; Kumar, R.; Jaggi, M.; Bawa, S. A Review on Anticancer Potential of Bioactive Heterocycle Quinoline. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97* (1), 871–910.
- (5) Carmo, A. M. L.; Silva, F. M. C.; Machado, P. A.; Fontes, A. P. S.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F.; Leite, S. R. d. A.; Coimbra, E. S.; Da Silva, A. D. Synthesis of 4-Aminoquinoline Analogues and Their Platinum(II) Complexes as New Antileishmanial and Antitubercular Agents. *Biomed. Pharmacother.* **2011**, *65* (3), 204–209.
- (6) Kouznetsov, V. V.; Amado Torres, D. F. Antimaláricos: Construcción de Híbridos Moleculares de La Cloroquina. *Univ. Sci.* **2008**, *13* (3), 306–320.
- (7) Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta, H. Biological Activities of Quinoline Derivatives. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2009**, *9* (14), 1648–1654.
- (8) Stocks, P. A.; Raynes, K. J.; Bray, P. G.; Park, B. K.; O'Neill, P. M.; Ward, S. A. Novel Short Chain Chloroquine Analogues Retain Activity against Chloroquine Resistant K1 Plasmodium Falciparum. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (23), 4975–4983.
- (9) Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A. Recent Developments in the Design and Synthesis of Hybrid Molecules Based on Aminoquinoline Ring and Their Antiplasmodial Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (8), 3091–3113.
- (10) Song, E. J.; Kang, J.; You, G. R.; Park, G. J.; Kim, Y.; Kim, S. J.; Kim, C.; Harrison, R. G. A Single Molecule That Acts as a Fluorescence Sensor for Zinc and Cadmium and a Colorimetric Sensor for Cobalt. *Dalt. Trans.* **2013**, *42* (43), 15514–15520.
- (11) Yao, P. S.; Cao, Q. Y.; Peng, R. P.; Liu, J. H. Quinoline-Functionalized Norbornene for Fluorescence Recognition of Metal Ions. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2015**, *305*, 11–18.
- (12) Upadhyay, S.; Singh, A.; Sinha, R.; Omer, S.; Negi, K. Colorimetric Chemosensors for D-Metal Ions: A Review in the Past, Present and Future Prospect. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1193*, 89–102.
- (13) Li, Z.; Xi, P.; Huang, L.; Xie, G.; Shi, Y.; Liu, H.; Xu, M.; Chen, F.; Zeng, Z. A Highly Selective Fluorescent Chemosensor for Cd(II) Based on 8-Hydroxyquinoline Platform. *Inorg. Chem. Commun.* **2011**, *14* (8), 1241–1244.
- (14) Jain, S.; Chandra, V.; Kumar, P.; Pathak, K.; Pathak, D.; Vaidya, A. Comprehensive Review on Current Developments of Quinoline-Based Anticancer Agents. *Arab. J. Chem.* **2016**.
- (15) Crisóstomo-Lucas, C.; García-Holley, P.; Hernández-Ortega, S.; Sánchez-Bartéz, F.; Gracia-Mora, I.; Barba-Behrens, N. Structural Characterization and Cytotoxic Activity of Tioconazole Coordination Compounds with Cobalt(II), Copper(II), Zinc(II) and Cadmium(II). *Inorganica Chim. Acta* **2015**, *438*, 245–254.
- (16) Li, Y.; De Kock, C.; Smith, P. J.; Guzgay, H.; Hendricks, D. T.; Naran, K.; Mizrahi, V.; Warner, D. F.; Chibale, K.; Smith, G. S. Synthesis, Characterization, and Pharmacological Evaluation of Silicon-Containing Aminoquinoline Organometallic Complexes as Antiplasmodial, Antitumor, and

- Antimycobacterial Agents. *Organometallics* **2013**, 32 (1), 141–150.
- (17) Shakir, M.; Hanif, S.; Sherwani, M. A.; Mohammad, O.; Al-Resayes, S. I. Pharmacologically Significant Complexes of Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) of Novel Schiff Base Ligand, (E)-N-(Furan-2-Yl Methylene) Quinolin-8-Amine: Synthesis, Spectral, XRD, SEM, Antimicrobial, Antioxidant and in Vitro Cytotoxic Studies. *J. Mol. Struct.* **2015**, 1092, 143–159.
- (18) Dhahagani, K.; Mathan Kumar, S.; Chakkaravarthi, G.; Anitha, K.; Rajesh, J.; Ramu, A.; Rajagopal, G. Synthesis and Spectral Characterization of Schiff Base Complexes of Cu(II), Co(II), Zn(II) and VO(IV) Containing 4-(4-Aminophenyl)Morpholine Derivatives: Antimicrobial Evaluation and Anticancer Studies. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2014**, 117, 87–94.
- (19) El-Gamel, N. E. A. Coordination Behaviour and Biopotency of Metal NN Salen Complexes. *RSC Adv.* **2012**, 2 (13), 5870.
- (20) Biot, C.; Pradines, B.; Dive, D. Ferroquine: A Concealed Weapon. *Apicomplexan Parasites Mol. Approaches Toward Target. Drug Dev.* **2011**, 397–411.
- (21) Esparza-ruiz, A.; Herrmann, C.; Chen, J.; Patrick, B. O.; Polishchuk, E.; Orvig, C. *Inorganica Chimica Acta* Synthesis and in Vitro Anticancer Activity of Ferrocenyl-Aminoquinoline-Carboxamide Conjugates.
- (22) Ochiai, E.-I. *Química Bioinorgánica*; Editorial Reverté, S.A.: Barcelona, 1985.
- (23) Martin-Diaconescu, V.; Maroney, M. J. *Nickel Bioinorganic Systems*; Elsevier Ltd., 2013; Vol. 3.
- (24) Baran, E. J. *Química Bioinorgánica. McGraw-Hill* **1995**, 3–10.
- (25) Vallet, M.; Faus, J.; García-España, E.; Moratal, J. *Introducción a La Química Bioinorgánica*, Primera.; Editorial Síntesis, S. A.: Madrid, 2003.
- (26) Castillo-Rodríguez, F. *Biotecnología Ambiental*, Primera.; Roldán-Ruiz, M. D., Blasco-Plá, R., Huertas-Romera, M. J., Caballero-Domínguez, F. J., Moreno-Vivián, C., Luque-Romero, M. M., Eds.; Editorial Tébar, S. L.: Madrid, 2005.
- (27) Ali, I.; Wani, W. A.; Saleem, K. Empirical Formulae to Molecular Structures of Metal Complexes by Molar Conductance. *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.* **2013**, 43 (9), 1162–1170.
- (28) Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds Applications in Coordination.*; John Wiley & sons, Ed.; 1986.
- (29) Sutton, D. Espectros Electrónicos de Los Complejos de Los Metales de Transición. **1975**.
- (30) Robert M. Silverstein, Francis X. Webster, D. J. K. Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D. *Spectrometric Identification of Organic Compounds* 7th Ed. (Wiley, 2005)(0471393622) (1). United States.
- (31) Skoog, D. A.; James Holler, F.; Nieman, T. A. Douglas A. Skoog & F. James Holler & Timothy A. Nieman - *Principios de Análisis Instrumental* (5ed, McGrawHill). 2001, pp 1–856.
- (32) Hanigan, M. H.; Devarajan, P. Cisplatin Nephrotoxicity: Molecular Mechanisms. *Cancer Ther.* **2003**, 1, 47–61.
- (33) Kakadiya, R.; Wu, Y.; Dong, H.; Kuo, H.; Yih, L. Novel 2-Substituted Quinolin-4-Yl-Benzenesulfonate Derivatives: Synthesis, Antiproliferative Activity, and Inhibition of Cellular Tubulin Polymerization. **2011**, 1119–1129.
- (34) Wade, L. *Química Orgánica*; 2004.
- (35) Spectroscopy, H.; Spectroscopy, C. *Basic 1H- and 13C-NMR Spectroscopy*, 2005.
- (36) Donia, A. M. Thermal Investigation Of Cobalt, Nickel And Copper Complexes With 8-Aminoquinoline Correlation between Thermal Stability and Crystal Field Splitting Energy. **1997**, 48, 1325–1336.
- (37) Chap3_infrared_spectroscopy.Pdf.
- (38) Esparza-Ruiz, A.; Peña-Hueso, A.; Mijangos, E.; Osorio-Monreal, G.; Nöth, H.; Flores-Parra, A.; Contreras, R.; Barba-Behrens, N. Cobalt(II), Nickel(II) and

- Zinc(II) Coordination Compounds Derived from Aromatic Amines. *Polyhedron* **2011**, *30* (12).
- (39) Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the Elements*; United Kingdom.
- (40) dos Santos Chagas, C.; Fonseca, F. L. A.; Bagatin, I. A. Quinoline-Derivative Coordination Compounds as Potential Applications to Antibacterial and Antineoplastic Drugs. *Mater. Sci. Eng. C* **2019**, *98* (January 2018), 1043–1052..
- (41) Krishnan, K.; Plane, R. A. Raman and Infrared Spectra of Complexes of Ethylenediamine with Zinc(II), Cadmium(II), and Mercury(II). *Inorg. Chem.* **1966**, *5* (5), 852–857.
- (42) Vairalakshmi, M.; Princess, R.; Rani, B. K.; Raja, S. J. Synthesis, Structural Elucidation, Catalytic, Antibacterial and Antioxidant Activity of Thiophene Derived Mixed Ligand Metal Complexes. *J. Chil. Chem. Soc.* **2018**, *63* (1), 3844–3849.
- (43) Zhang, S. Y.; Liu, B.; Yang, J.; Zhang, S. H.; Yue, K. F. Synthesis, Structural Diversity, and Thermal Decomposition Kinetics of Four Interpenetrating Zn(II)/Cd(II)/Ni(II) Coordination Polymers. *J. Solid State Chem.* **2019**, *273* (li), 141–149.
- (44) Gup, R.; Beduk, A. D. Synthesis and Characterization of Complexes of Ni(II), Co(II), and Cu(II) with Four 4-Aminobenzoate Derivatives of Unsymmetrical Vic-Dioximes. *Synth. React. Inorg. Met. Chem.* **2002**, *32* (6), 1043–1057.
- (45) Al-Saif, F. A.; Alibrahim, K. A.; Alfurhood, J. A.; Refat, M. S. Synthesis, Spectroscopic, Thermal, Biological, Morphological and Molecular Docking Studies of the Different Quinolone Drugs and Their Cobalt(II) Complexes. *J. Mol. Liq.* **2018**, *249*, 438–453.
- (46) Chem, H. Synthesis, Spectroscopic and Antimicrobial Studies of Mn(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complexes with N-Aminoquinoline Derivatives. Synthesis of the Ligands (L 1 and L 2): Synthesis of N-Aminoquinoline-2-One (1) *Journal For Science*: **2014**, *19* (3), 31–43.
- (47) Khedr, A. M.; Issa, R. M. Rapid and Simple Spectrophotometric Determination of Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II) and Cu(II) Ions in Natural Samples Using 2-(2-Hydroxynaphth-1-Ylazo)-Pyridine. *J. Chem.* **2010**, *902* (6), 885–902.
- (48) Yang, Q. F.; Wei, H. W.; Lai, X. Y.; Bai, H. C.; Yu, J. H.; Xu, J. Q. New Mg²⁺, Mn²⁺ Coordination Complexes with Quinoline-Monoacylhydrazidate Ligand via in Situ Acylation Reaction. *Inorganica Chim. Acta* **2017**, *467*, 67–74.
- (49) Vallarino, L. M.; Compounds, O.; Buffagni, B. S.; Vallarino, L. M. Coordination Compounds of Nickel (II) with Substituted Pyridines. *J. Inorganic Chemistry* **1963**, *848* (li), 480–486.

