



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Instituto Universitario Mixto de Tecnología Química

Síntesis y desarrollo de compuestos con grupos oxima y
sus posibles
aplicaciones

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Química Sostenible

AUTOR/A: Monfort Rivero, Joel

Tutor/a: Climent Olmedo, María José

Cotutor/a externo: Martinez Lillo, Francisco Jose

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024

RESUMEN

Este Trabajo de Fin de Máster se centra en la síntesis y caracterización de nuevos compuestos basados en oximas. Los compuestos orgánicos que contienen el grupo funcional oxima presentan un átomo de carbono unido a un nitrógeno a través de un doble enlace y éste conectado a un grupo hidroxilo. Recientemente, se ha demostrado que estos sistemas pueden presentar aplicaciones potenciales en distintas áreas de investigación, desde la ciencia de materiales hasta la biomedicina.

En nuestra investigación nos centraremos en la síntesis de nuevas oximas fenólicas, del tipo salicilaldoxima y salicilamidoxima, y sus derivados. Asimismo, se pretende realizar algunas síntesis de tipo "solvent-free", estudiando la viabilidad del proceso y cómo afecta este método sintético al rendimiento final de cada reacción. A continuación, estos compuestos se utilizarán para obtener sistemas basados en Cu(II), que se caracterizarán por medio de diferentes técnicas experimentales complementarias, tales como Análisis Elemental, espectroscopía de infrarrojo, difracción de rayos X en polvo y en monocristal. Finalmente, se estudiarán sus posibles aplicaciones tecnológicas, ya sean éstas relacionadas con la biotecnología o con la ciencia de materiales.

SUMMARY

This final degree work focuses on the synthesis and characterization of new compounds based on oximes. The organic compounds that contain the oxime functional group have one carbon atom connected to a nitrogen through a double bond and this linked to a hydroxyl group. Recently, it has been shown that these systems can present potential applications in different areas of research, from materials science to biomedicine.

We will focus our research on the synthesis of new phenolic oximes, like salicylaldoxime and salicylamidoxime, and their derivatives. It is also intended to perform some "solvent-free" synthesis, by studying the viability of the process and how this synthetic method affects the final performance of each reaction. These compounds will then be used to obtain Cu(II)-based systems, which will be characterized by different complementary experimental techniques, such as elemental analysis, infrared spectroscopy, powder and single-crystal X-ray diffraction.

Finally, their possible technological applications, whether related to biotechnology or materials science, will be studied.

ÍNDICE

⇒ LISTA DE ABREVIACIONES.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Química de las oximas.....	1
1.2 Química del Cu(II).....	2
1.3 Aplicaciones tecnológicas y/o biológicas de los complejos de Cu(II) con oximas.....	4
2. OBJETIVOS.....	5
3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	5
3.1 Materiales y reactivos.....	5
3.2 Síntesis de ligandos.....	5
3.2.1 Síntesis del ligando Cl-H ₂ sao (B).....	5
3.2.2 Síntesis del ligando Et ₂ N-H ₂ sao (D).....	6
3.2.3 Síntesis del ligando MeO-H ₂ sao (E) mediante mecanosíntesis.....	6
3.3 Síntesis de complejos.....	7
3.3.1 Síntesis del complejo [Cu(Hsao) ₂] (1).....	7
3.3.2 Síntesis del complejo [Cu(MeO-Hsao) ₂] (2).....	8
3.3.3 Síntesis del complejo [Cu(H ₂ N-Hsao) ₂] (3).....	8
3.3.4 Síntesis del complejo [Cu(Et ₂ N-Hsao) ₂] (4).....	8
4. TÉCNICAS EXPERIMENTALES DE CARACTERIZACIÓN.....	9
4.1 Análisis Elemental (C, H, N).....	9
4.2 Espectroscopía infrarroja (FT-IR).....	9
4.3 Difracción de rayos X (DRX) en polvo.....	9
4.4 Difracción de rayos X (DRX) de monocristal.....	10
4.5 Propiedades magnéticas.....	10
4.6 Actividad catecolasa.....	11
4.7 Ensayos de interacción con ADN (FRET-Melting).....	11
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
6. CONCLUSIONES.....	30
7. BIBLIOGRAFÍA.....	31
8. ANEXO I. TABLAS CRISTALOGRAFÍA.....	33

⇒ LISTA DE ABREVIACIONES

FT-IR: Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier

DRX: Difracción de rayos X

FCC: Red cristalográfica cúbica centrada en las caras

TCC: Teoría de campo cristalino

IC: Índice de coordinación

3,5-DTBC: 3,5-di-tert-butilcatecol

3,5-DTBQ: 3,5-di-tert-butil-o-benzoquinona

DMSO: Dimetilsulfóxido

DCM: Diclorometano

MeOH: Metanol

CHCl₃: Cloroformo

THF: Tetrahidrofurano

SQUID: Dispositivo superconductor de interferencia cuántica

FRET: Transferencia de energía por resonancia de Förster

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Química de las oximas

En química orgánica, las oximas son grupos funcionales pertenecientes al grupo de las iminas con una fórmula general $RR'C=N-OH$, donde R corresponde a un grupo funcional concreto y R' puede ser hidrógeno, dando lugar a una aldoxima o también otro grupo orgánico, formando entonces una cetoxima.

Las oximas se pueden preparar por medio de la reacción de condensación de aldehídos ($RCH=O$) o también acetonas ($RR'C=O$) junto a hidroxilamina (NH_2OH) en medio ácido, normalmente con HCl [1]. A partir de la reacción de condensación de un aldehído con hidroxilamina se obtiene como producto la aldoxima, y si en vez de un aldehído es una cetona, se produce la cetoxima. No obstante, en esta última reacción se precisan condiciones más drásticas debido a la menor reactividad de las cetonas.

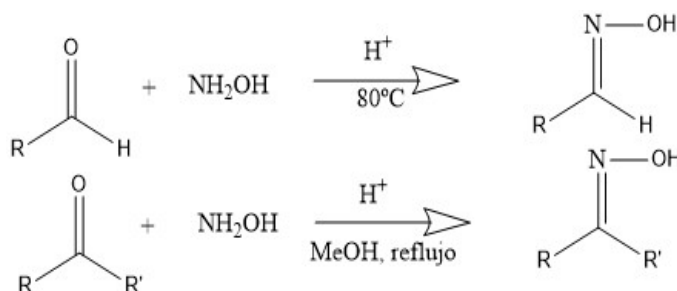


Figura 1. Esquema general de la ruta sintética para las oximas.

Además, las oximas formadas a partir de las reacciones anteriores pueden sufrir una reacción de tautomerización para dar lugar a las respectivas iminas.

En disoluciones acuosas, las oximas alifáticas son más resistentes a la hidrólisis que las hidrazonas análogas, en un orden de 10^2 - 10^3 . Del mismo modo, se dice que las oximas

presentan propiedades ácido-base muy débiles y si se calientan esto debe hacerse con precaución, ya que con el aumento de la temperatura tienden a descomponer.

Las oximas presentan gran variedad de aplicaciones, algunas de las cuales se presentan a continuación. Son agentes complejantes, ya que presentan la capacidad de formar complejos metálicos y esto puede ser útil para la extracción y separación de metales de transición en procesos de purificación de minerales. Asimismo, como un resultado de su capacidad para coordinar iones metálicos, las oximas son empleadas en el tratamiento de metales pesados en agua presentes en el medio ambiente.

También pueden utilizarse oximas en reacciones químicas como agentes reductores para la reducción de cationes metálicos a sus respectivos metales en estado fundamental.

En procesos sintéticos de química orgánica pueden ser utilizadas como agentes de protección de los grupos aldehído o cetona de los cuales provienen, pudiendo volver a ellos por medio de la hidrólisis de la oxima. También pueden ser empleadas como agentes de formación de enlaces, reaccionando con carbocationes para formar nuevos enlaces carbono-carbono haciendo crecer la cadena.

Además, su aplicación más grande es participar como un producto intermedio en la producción industrial de caprolactama [2], un precursor del nylon 6 [3].

En este proceso, la ciclohexanona se transforma en oxima y ésta, en presencia de un catalizador de ácido sulfúrico da lugar a la amida cíclica llamada caprolactama, por medio de la transposición de Beckmann [4].

1.2 Química del Cu(II)

El cobre fue uno de los primeros metales en ser empleado por el ser humano, remontándose a la prehistoria. Tal fue su importancia junto a su aleación con el estaño (Sn), el bronce (67% cobre y 33% estaño) que dos periodos de la antigüedad llevan su nombre: la Edad del Cobre o Calcolítico y la Edad del Bronce, ambas comprendidas en el intervalo de tiempo entre los años 3300 a.C.-1200 a.C [5].

El cobre forma junto con la plata (Ag), el oro (Au) y el roentgenio (Rg) la llamada familia del cobre. Forma parte de gran cantidad de aleaciones, mejorando sus propiedades mecánicas, pero disminuyendo su conductividad eléctrica. Las aleaciones más importantes se conocen como bronce (principalmente cobre y estaño) y latones (principalmente cobre y zinc). Por otro lado, el cobre es considerado un metal duradero debido a que puede reciclarse prácticamente infinitas veces permaneciendo sus propiedades mecánicas inalteradas.

Presenta algunas propiedades interesantes, como una elevada conductividad eléctrica, es dúctil y maleable, lo que lo lleva a ser el material más empleado para la fabricación de cables eléctricos y otros componentes electrónicos. Precedido de la plata, es el segundo elemento mejor conductor de la electricidad.

Siendo superado por el hierro (Fe) y por el aluminio (Al), el cobre es uno de los metales más utilizado mundialmente, siendo la producción de cobre refinado estimada en una cantidad de 15.8 Tm en el año 2006 (Figura 2).

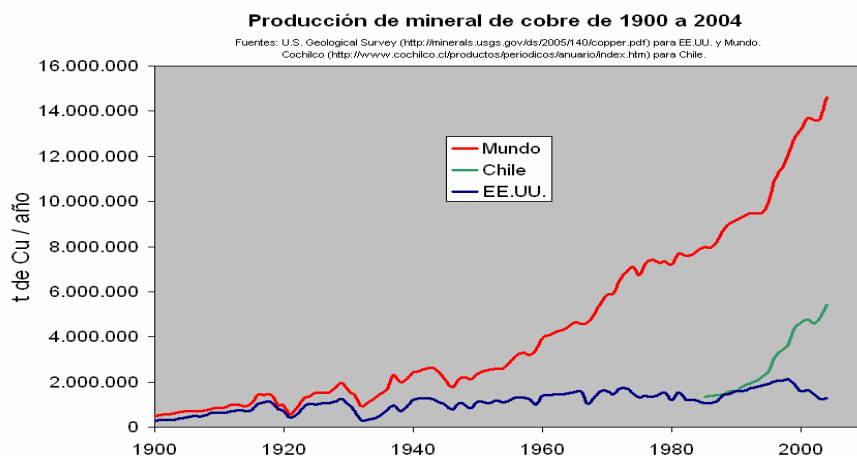


Figura 2. Producción de cobre entre 1900 y 2004. En el mundo (rojo), EEUU. (azul) y Chile (verde).

El cobre es un elemento químico que presenta un color rojo-anaranjado con cierto brillo metálico. Su estructura cristalina hace referencia a una celda cúbica centrada en las caras (FCC) [6]. Lo podemos encontrar en la tabla periódica en el grupo 11 y período 4, dentro de la serie de los metales de transición, con número atómico 29 y un peso atómico equivalente a 63.546 g/mol. Se representa con el símbolo Cu y posee la siguiente configuración electrónica: $[\text{Ar}] 3d^{10}4s^1$.

En cuanto a sus estados de oxidación, éste presenta cuatro diferentes: (I), (II), (III) y (IV), siendo el más común el (II). No obstante, existen numerosos compuestos con el estado de oxidación (I), siendo estos muy estudiados en procesos fotoquímicos y catalíticos.

De entre la gran cantidad de compuestos de cobre, algunos de los que son fabricados por parte de la industria a gran escala son los que siguen: el sulfato de cobre (II) pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), el óxido cuproso (Cu_2O), el cloruro cúprico (CuCl_2) y el óxido cúprico (CuO), entre muchos otros.

En relación a sus isótopos, este metal presenta un par de isótopos naturales estables, ^{63}Cu y ^{65}Cu . Por otro lado, también son conocidos otros nueve isótopos, pero en este caso estos son inestables y radiactivos.

Una vez comentado lo anterior, se puede deducir que el cobre en su estado de oxidación (II) presentará una configuración electrónica $[\text{Ar}]3d^9$, y, por tanto, los complejos de cobre (II) serán de bajo espín presentando un electrón desapareado, concretamente en el nivel e_g según la configuración: $(t_{2g})^6 (e_g)^3$. Además, los complejos que presenten dicho estado de oxidación presentarán un comportamiento paramagnético con valor de espín de $S = \frac{1}{2}$ pudiéndose ver afectados al ser expuestos bajo el efecto de un campo magnético. La configuración para el Cu(II) resultará como $(dxy)^2(dyz)^2(dxz)^2(dz^2)^2(dx^2-y^2)^1$ mostrándose más detalladamente en la Figura 3 [7].

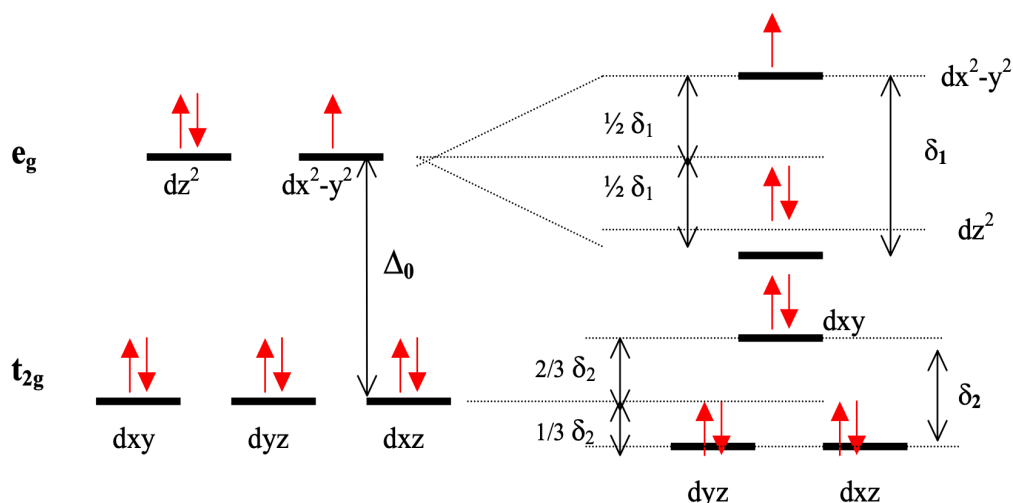


Figura 3. Diagrama de orbitales moleculares según la Teoría de Campo Cristalino (TCC) para un complejo de cobre (II) octaédrico (izquierda) y con efecto Jahn-Teller (derecha).

Debido a que el cobre pertenece a la primera serie de transición, y según el diagrama anterior, se puede confirmar que se llena primero el nivel t_{2g} , seguido del nivel e_g , quedando en este último un electrón desapareado, siendo el protagonista este mismo de las propiedades magnéticas asociadas a los complejos de cobre con el estado de oxidación (II).

Por último, resulta de gran interés comentar que el Cu(II) es uno de los iones con más variación en su stereoquímica debido al efecto Jahn-Teller (Figura 3). El índice de coordinación varía de cuatro a seis, con geometrías plano-cuadradas (IC=4), bipirámide trigonal (IC=5) y octaédrica (IC=6) siendo la octaédrica distorsionada y la plano-cuadrada las geometrías más habituales.

1.3 Aplicaciones tecnológicas y/o biológicas de los complejos de Cu(II) con oximas

Algunas de las aplicaciones que se han estudiado para complejos dinucleares de cobre (II) hacen referencia a procesos catalíticos, en concreto, se ha seguido la actividad catecolasa empleando diferentes complejos de dicho metal como catalizadores [8].

Además, se ha demostrado que complejos de cobre (II) mononucleares con una geometría plano-cuadrada exhiben una baja actividad catalítica, mientras que complejos mononucleares no planares conteniendo este ion metálico demuestran tener gran actividad catalítica aplicable en diferentes campos [9].

Incluso se observa también que complejos de cobre (II) dinucleares pueden ser responsables de la catálisis de un proceso de oxidación siempre cuando las distancias Cu...Cu sean inferiores a 5 Å [10].

El sustrato más empleado para comprobar esta actividad catalítica de complejos de cobre (II) es el 3,5-di-tert-butilcatecol siendo éste oxidado a 3,5-di-tert-butil-o-benzoquinona en presencia del complejo y cierta saturación de O₂. Los disolventes que se pueden emplear son dimetilsulfóxido (DMSO), diclorometano (DCM), metanol (MeOH), entre otros, siendo este último el más utilizado.

2. OBJETIVOS

En el presente trabajo se pretende llevar a cabo la síntesis de complejos de cobre (II) usando diferentes ligandos centrados en una serie espectroquímica basada en compuestos orgánicos que presenten el grupo funcional oxima con el objetivo de que estos puedan presentar interés en distintos campos de investigación, ya sea en el ámbito de la biotecnología o en el de la ciencia de materiales.

Asimismo, se va a intentar implementar técnicas de síntesis más verdes, o mejorar las ya establecidas, con el objetivo de generar un menor impacto sobre el medio ambiente o, lo que es lo mismo, hacer el trabajo más próximo a la Química Sostenible.

3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

3.1 Materiales y reactivos

De los compuestos orgánicos utilizados en este trabajo [**A** = H₂sao, **B** = Cl-H₂sao, **C** = H₂N-H₂sao, **D** = Et₂N-H₂sao y **E** = MeO-H₂sao], **A** y **C** fueron adquiridos directamente a casas comerciales con altos grados de pureza y fueron empleados tal y como se recibieron (H₂sao = Fluorochem; 99%); (H₂N-H₂sao = Fluorochem; 99%).

Por otra parte, el precursor de Cu(II) ha sido el acetato de cobre (II) monohidratado con fórmula molecular Cu(CH₃COO)₂·H₂O. El compuesto 3,5-di-tert-butilcatecol para estudiar la actividad catecolasa se ha empleado tal y como se compró (Cu(CH₃COO)₂·H₂O = Alfa Aesar; 98%); (3,5-DTBC = ACRÖS; 99%).

3.2 Síntesis de ligandos

3.2.1 Síntesis del ligando Cl-H₂sao (**B**)

A una disolución de salicilaldoxima (**A**) (30.8 mmol, 4.23 g) en cloroformo (29 mL) se le añade piridina (3.07 mmol, 243 mg) dentro de un matraz de fondo redondo. Seguidamente, se introduce en un baño de aceite para realizar un montaje de reflujo. Se programa la temperatura a 40 °C y, a continuación, se añade a la mezcla N-clorosuccinimida (33.9 mmol, 4.53 g). Se conecta el refrigerante al matraz y se mantiene la temperatura y la agitación durante 3 horas. Una vez concluida la reacción hay que diluir la mezcla resultante. Se procede a ello añadiendo diclorometano (200 mL) sobre un embudo de extracción líquido-líquido. A continuación, se lava con dos porciones de H₂O (2 x100 mL) observándose la separación de dos fases bien diferenciadas:

Seguidamente, se extrae la fase orgánica y se le añade Na_2SO_4 como desecante para eliminar restos de H_2O que puedan haber pasado durante la extracción. Para acabar con este apartado, se filtra para eliminar el desecante y se rotavapora. Rendimiento = 64% Este método sintético sigue el esquema que se expone a continuación en la Figura 4.

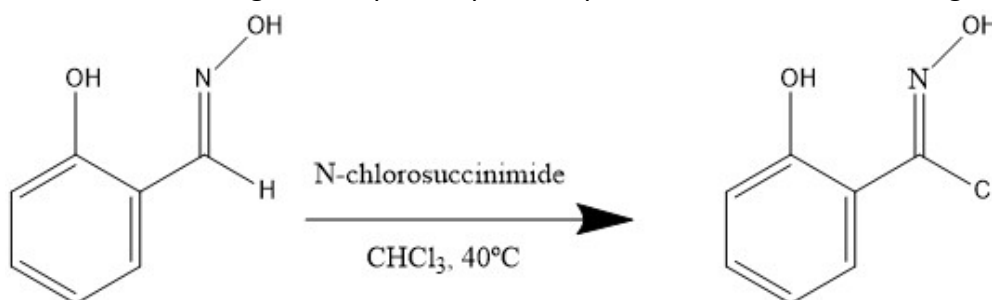


Figura 4. Esquema general de la síntesis de la oxima Cl- H_2sao (**B**).

3.2.2 Síntesis del ligando $\text{Et}_2\text{N-H}_2\text{sao}$ (**D**)

El ligando **B** (6 mmol, 1.0 g) se disuelve en tetrahidrofurano (20 mL), dando lugar a una disolución con un tono amarillo-anaranjado. Por otra parte, se prepara una disolución compuesta por dietilamina (Et_2NH) (12 mmol, 1.28 mL) y tetrahidrofurano (5 mL), que se añade gota a gota a la disolución anterior formada por ligando **B**/THF con la formación de un precipitado de aspecto blanquecino, siendo este cloruro de dietilamonio, con fórmula química: $[(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}_2]\text{Cl}$. A continuación, se filtra a gravedad para descartar el sólido formado y se deja evaporar el disolvente sobrante de la disolución en un cristizador, con la consecuente formación de un aceite marrón-anaranjado. Este aceite pasa a ser tratado con una mezcla de agua/acetona en relación 2:1 (120 mL) en placa calentando a 80°C . Se filtra la disolución en caliente y se deja reposar para una correcta nucleación con una posterior cristalización. Rendimiento = 56%.

Los cristales formados fueron adecuados para estudios de difracción de rayos X de monocristal.

Esta síntesis se puede seguir según el esquema que se muestra a continuación (Figura 5).

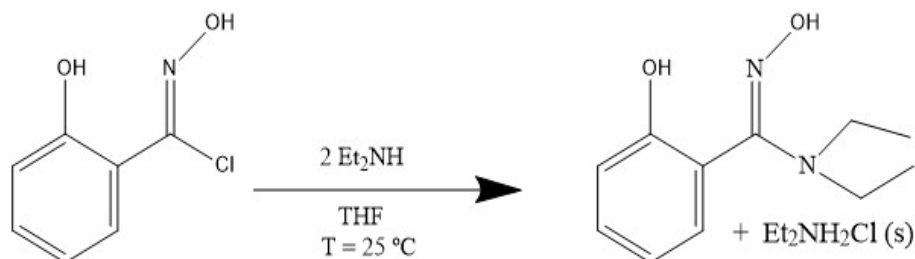


Figura 5. Esquema general de la síntesis de la oxima $\text{Et}_2\text{N-H}_2\text{sao}$ (**D**).

3.2.3 Síntesis del ligando MeO- H_2sao (**E**) mediante mecosíntesis

En este caso se pretende sintetizar el ligando **E** para la posterior síntesis del complejo correspondiente tras hacerlo reaccionar con el acetato de cobre (II) por medio de la

técnica de mecosíntesis [11,12], que no es más que una técnica “solvent-free” que ayuda a la sostenibilidad del proceso.

Para dicha síntesis se coloca una punta de espátula sobre un mortero de ágata del ligando **B** fresco previamente sintetizado y se empieza a molturar. Pasados unos segundos se obtiene una especie de polvo anaranjado, color característico de la oxima Cl-H₂sao. Para la sustitución del halógeno Cl- por el grupo metoxo (MeO-) se precisa de la adición de 3 gotas de MeOH con ayuda de una pipeta Pasteur y una continua molturación. Se observa ahora una ligera efervescencia provocada por la liberación de HCl en estado gaseoso y un viraje de color anaranjado a blanco del producto presente sobre el mortero. Se obtiene así el ligando MeO-H₂sao. Rendimiento = 47 %.

3.3 Síntesis de complejos

El objetivo en este apartado es combinar los ligandos con grupos oxima, tanto los comerciales (**A** y **C**) como los sintetizados en el presente trabajo de investigación (**B** y **D**) con el ion metálico cobre (II) para formar complejos y estudiar sus propiedades. Dichos procesos sintéticos pueden verse plasmados en el esquema de reacción que se muestra en la Figura 6, donde R hace referencia a cualquier grupo funcional que sea el sustituyente del ligando. En este trabajo será H, en el caso del complejo **1**; MeO en el caso del complejo **2**, NH₂ en el caso del complejo **3** y, por último, Et₂N en el caso del complejo **4**. Asimismo, el grupo OR' hace referencia al grupo alcohol del anillo fenólico de otro ligando y, por último, el grupo NR'' corresponde con el grupo oxima de un ligando adyacente.

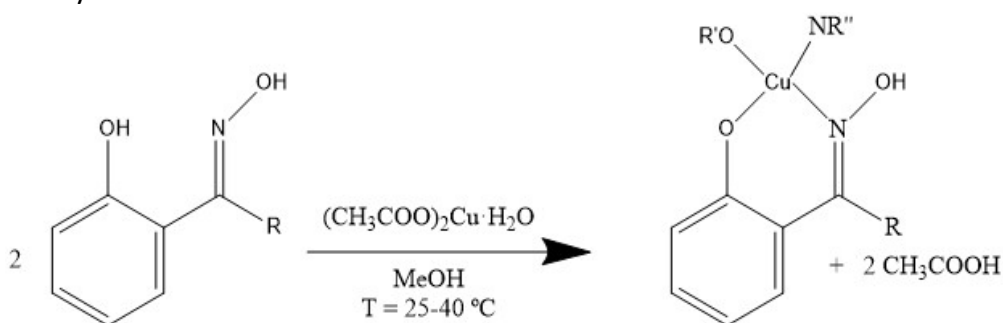


Figura 6. Esquema general de la síntesis de complejos de cobre (II) con oximas.

3.3.1 Síntesis del complejo [Cu(Hsao)₂] (**1**)

Se pesa salicilaldoxima (**A**) (0.2 mmol, 0.0270 g) y se disuelve en metanol (5 mL) junto con agitación en placa, dando lugar a una disolución incolora. Al mismo tiempo se prepara otra disolución formada por el acetato de cobre (II) monohidratado (0.1 mmol, 0.040 g) disuelto en metanol (12 mL), dotando de un color azul eléctrico a ésta. A continuación, se añade cuidadosamente gota a gota la disolución que presentaba la oxima como ligando sobre esta última, llegando a una disolución de color verde oscuro con cierta turbidez. Se filtra a gravedad y se introduce el vial en nevera para favorecer la cristalización. Finalmente se logran obtener unos cristales en forma de aguja de color

marrón, que resultan adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X. Rendimiento = 78 %.

3.3.2 Síntesis del complejo [Cu(MeO-Hsao)₂] (2)

El ligando **B** sintetizado con anterioridad (0.2 mmol, 0.03428 g) se disuelve en metanol (5 mL), adoptando un color amarillo suave. A continuación, se prepara otra disolución consistente en acetato de cobre (II) monohidratado (0.1 mmol, 0.040 g) disuelto en metanol (12 mL), proporcionando un color azul eléctrico a la mezcla. Seguidamente, se le añade el contenido de la primera disolución gota a gota, con agitación y calentando a 25-40 °C, observando un cambio de color con una ligera ebullición, pasando del azul eléctrico inicial a una tonalidad verde pistacho al final. Este pequeño burbujeo se debe a la salida del átomo de Cl para dar entrada al grupo metóxido (MeO-) formándose trazas de HCl. No aparece precipitado al final de la adición. Se introduce la disolución resultante en oscuridad y al día siguiente se han formado una especie de cristales alargados/agujas con una tonalidad naranja oscuro-marrón. Rendimiento = 38 %.

3.3.3 Síntesis del complejo [Cu(H₂N-Hsao)₂] (3)

En este caso se pesa la salicilamidoxima (**C**) (0.2 mmol, 0.03043 g) y se procede a su disolución en metanol (5 mL) con agitación en placa, dando lugar a una disolución incolora. Por otro lado, se prepara una disolución formada por acetato de cobre (II) monohidratado (0.1 mmol, 0.040 g) disuelto también en metanol (12 mL), generando una mezcla homogénea de color azul eléctrico. A continuación, se procede a la adición gota a gota con una pipeta Pasteur de la primera disolución sobre esta última manteniendo la agitación. La disolución sufre un viraje de color a una tonalidad verde intensa hasta llegar a un color verde oscuro con la presencia de un precipitado marrón. Seguidamente, se filtra a gravedad para la eliminación del precipitado y la disolución restante de color verde intenso se introduce en nevera. Tras tres filtraciones realizadas en tres días consecutivos, aparecen cristales dotados de una tonalidad verde-marrón. Rendimiento = 47%.

3.3.4 Síntesis del complejo [Cu(Et₂N-Hsao)₂] (4)

Se pesa el ligando **D** sintetizado previamente (0.1 mmol, 0.021 g) y se disuelve en metanol (5 mL) agitando, formando una disolución con tonalidad amarilla-anaranjada. Al mismo tiempo se prepara otra disolución consistente en acetato de cobre (II) monohidratado (0.05 mmol, 0.020 g) disuelto en metanol (12 mL), generando una disolución de color azul, como se observa en la síntesis de los complejos **1**, **2** y **3**, descritas con anterioridad. A continuación, se procede a la adición de la disolución consistente en el ligando con el grupo oxima, gota a gota con agitación constante sobre la disolución que contiene el ion metálico, en este caso, la del acetato de cobre (II). Durante los inicios de la adición, la disolución sufre un viraje de color pasando del azul inicial a un color verde intenso, llegando al final de la adición a un color marrón-

anaranjado. Se filtra a gravedad para eliminar cualquier exceso de ligando por reaccionar y a continuación se procede a un filtrado con discos filtrantes de 0.2 μm de diámetro, por si existiera precipitado más fino. Tras las filtraciones, la disolución resultante mantiene el color y se introduce en nevera para fomentar la cristalización. Rendimiento = 22%.

Los cristales formados no fueron adecuados para su estudio mediante DRX.

4. TÉCNICAS EXPERIMENTALES DE CARACTERIZACIÓN

4.1 Análisis Elemental (C, H, N)

La determinación de los elementos C, H y N se llevó a cabo mediante un analizador elemental modelo CE Instruments EA 1110 CHNS en el *Servicio Central de Soporte a la Investigación Experimental (SCSIE)* de la Universitat de València.

4.2 Espectroscopía infrarroja (FT-IR)

Los espectros de IR se realizaron a 293 K en un espectrofotómetro modelo NICOLET iS50R con transformada de Fourier (FT-IR) en la región de 4000-400 cm^{-1} con un total de 4 *scans*, y las muestras fueron preparadas como pastillas de KBr.

Se han registrado los espectros FT-IR tanto para los ligandos **A**, **B**, **C** y **D** como para los complejos **1**, **2** y **3**. Mediante esta técnica de análisis es posible la identificación de los grupos funcionales con momentos dipolares distintos a cero presentes en los ligandos y comprobar cualitativamente si, después de la síntesis de cada complejo, el ligando se ha coordinado al cobre mediante la comparación de los espectros FT-IR, observando el posible desplazamiento de bandas hacia zonas de mayor o menor longitud de onda.

4.3 Difracción de rayos X (DRX) en polvo

Los espectros de DRX en polvo son empleados para la identificación de fases cristalinas presentes en una muestra para llevar a cabo posteriormente una medida de difracción de monocristal.

Dicha técnica se rige por el principio en el que se hacen incidir haces de rayos X sobre un polvo policristalino, estos son dispersados por los distintos planos de átomos presentes en el material. Además, este método de caracterización se rige por la Ley de Bragg [13]. El esquema que se muestra en la Figura 7 sigue la ecuación $n \cdot \lambda = 2 \cdot d_{hkl} \cdot \sin\theta$, donde los caracteres h, k y l hacen referencia a los índices de Miller, que son números enteros empleados para describir los planos cristalinos en una muestra. Asimismo, el parámetro h representa la intersección del plano con el eje x, así como la k con el eje y, por último, la l con el eje z.

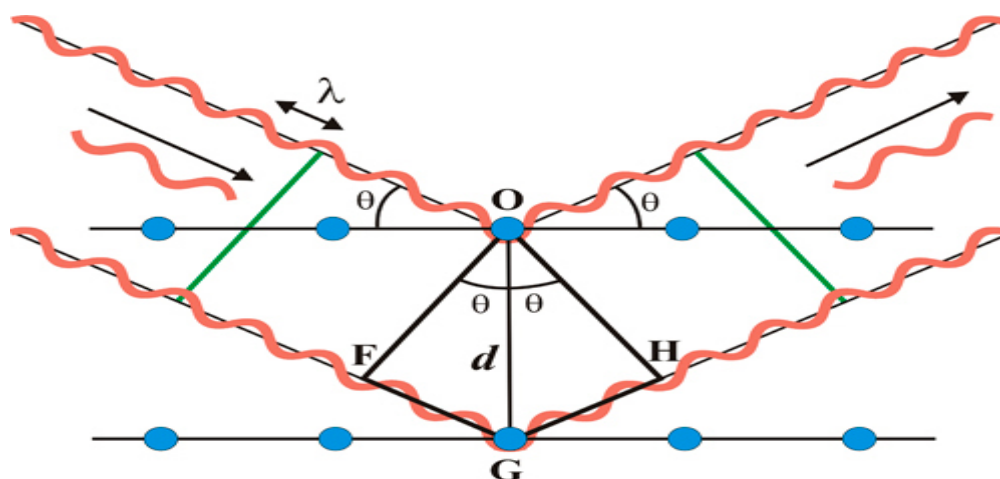


Figura 7. Esquema gráfico de la Ley de Bragg.

4.4 Difracción de rayos X (DRX) de monocristal

Se montaron cristales de los ligandos **C** y **D** así como de los complejos **2** y **3** en un difractómetro modelo Bruker D8 Venture con detector de área PHOTON II. Se ha utilizado una radiación correspondiente a la del grafito monocromado MoK α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Las medidas se llevaron a cabo utilizando nitrógeno líquido como refrigerante a una temperatura de 120 K. Las estructuras fueron resueltas con métodos directos y fueron completadas por medio del programa SHELXTL [14].

Las manipulaciones gráficas posteriores se realizaron con el programa MERCURY (Versión 1.0, 2024) [15].

4.5 Propiedades magnéticas

Las medidas de susceptibilidad magnética del complejo **3** se llevaron a cabo con un magnetómetro SQUID Quantum Design model MPMS-XL-5 en forma de polvo microcristalino, ubicado en el Instituto Universitario de Ciencia Molecular (ICMOL) de la Universitat de València.

Dicho instrumento está equipado con un campo magnético máximo de 7 Teslas y, además, presenta opciones de medida de magnetización y susceptibilidad AC/DC. El rango de temperaturas usado en éste fue de 2-300 K, debido a que se emplea He (g), que proviene de la vaporización de He (l) que se encuentra dentro de un recipiente Dewar.

El diamagnetismo de los datos experimentales de susceptibilidad magnética, generado por los átomos constituyentes del complejo **3**, fue corregido por medio de las correspondientes constantes de Pascal [16].

4.6 Actividad catecolasa

Con este experimento se quiere estudiar la oxidación de un sustrato modelo en presencia de un catalizador y saturación de oxígeno, siendo empleado como disolvente MeOH. En el presente caso se usa como sustrato el 3,5-di-tert-butilcatecol (3,5-DTBC) que será oxidado a 3,5-di-tert-butil-o-benzoquinona (3,5-DTBQ) en presencia de O_2 y empleando como catalizador un complejo de cobre (II). La reacción que se desea seguir es la representada en el siguiente esquema (Figura 8).

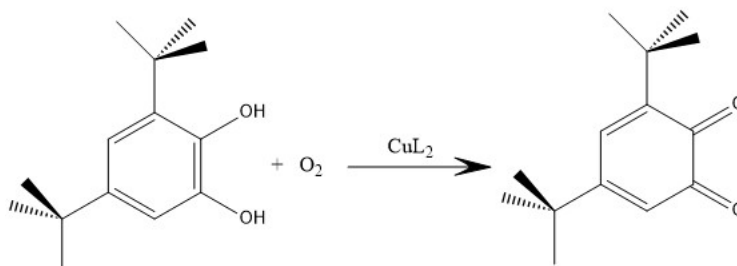


Figura 8. Reacción de oxidación del 3,5-DTBC a 3,5-DTBQ en presencia de O_2 y un complejo de Cu(II).

En general, para observar correctamente el proceso catalítico se suele emplear una relación complejo:sustrato de 1:100, es decir, por cada equivalente de complejo serán necesarios 100 equivalentes del sustrato [17].

En el presente trabajo se prepara una disolución de 5 mL de concentración 1×10^{-3} M del complejo **1** (0.0017 g) junto a una disolución de 25 mL 1×10^{-1} M del sustrato 3,5-DTBC (0.5558 g), ambas preparadas en MeOH.

Para el estudio correcto de la actividad catecolasa se introduce una cubeta de cuarzo en un espectrofotómetro UV/VIS (modelo Jasco V-670) conteniendo esta 2 mL del sustrato y 0.1 mL del complejo a estudiar. Conociendo que el producto de reacción (3,5-DTBQ) se puede considerar estable y que presenta un máximo de absorbancia a una $\lambda_{\text{máx.}} = 400$ nm ($\epsilon = 1900 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) [18]. Se toman medidas cada 90 segundos durante 18 minutos observando la evolución del máximo de absorbancia a medida que el 3,5-DTBC se va oxidando a 3,5-DTBQ.

4.7 Ensayos de interacción con ADN (FRET-Melting)

Los estudios de desnaturalización térmica por FRET-Melting (Förster Resonance Energy Transfer) tienen como objetivo evaluar el proceso de desnaturalización de las estructuras secundarias del ADN, así como su estabilización en la interacción con ciertos ligandos. Estos ensayos se basan en una interacción de tipo dipolo-dipolo, que conlleva un proceso de transferencia de energía entre dos fluoróforos separados entre 10-100 Å y estos unidos a una molécula covalentemente (Figura 9).

Cuando se pliega un oligonucleótido (secuencia corta de ADN), ambos fluoróforos se encuentran situados muy cercanos uno de otro y la excitación de la especie dadora

produce una transferencia de energía hacia el aceptor, disminuyendo su emisión. El despliegue del oligonucleótido debido a un aumento en la temperatura produce un aumento en la distancia dador-aceptor, causando un aumento en la fluorescencia del dador, que alcanza su máximo cuando la desnaturalización se completa.

Además, permite obtener una curva siguiendo la fluorescencia del dador, lo que hace posible evaluar la interacción de los ligandos con el ADN ya que, si se produce estabilización, se produce una variación de T_m (temperatura cuando la emisión mínima y máxima del dador alcanza su valor medio). El incremento de esta última (ΔT_m) representa la estabilización causada por el ligando.

Para llevar a cabo estos ensayos, para empezar, se hibridan las estructuras de ADN por un proceso térmico calentando a 90 °C durante 10 minutos seguido de un enfriamiento lento hasta alcanzar temperatura ambiente en un tampón de concentración 0.4 μM . Dicho tampón contiene cloruro potásico (KCl) (10 mM), cacodilato de litio (LiCac) (10 mM) y cloruro de litio (LiCl) (90 mM).

Seguidamente se preparan las disoluciones madre 20 μM de complejo (0.4 μM , 0.8 μM , 2 μM , 4 μM y 8 μM) utilizando la misma disolución tampón que para preparar las muestras de ADN.

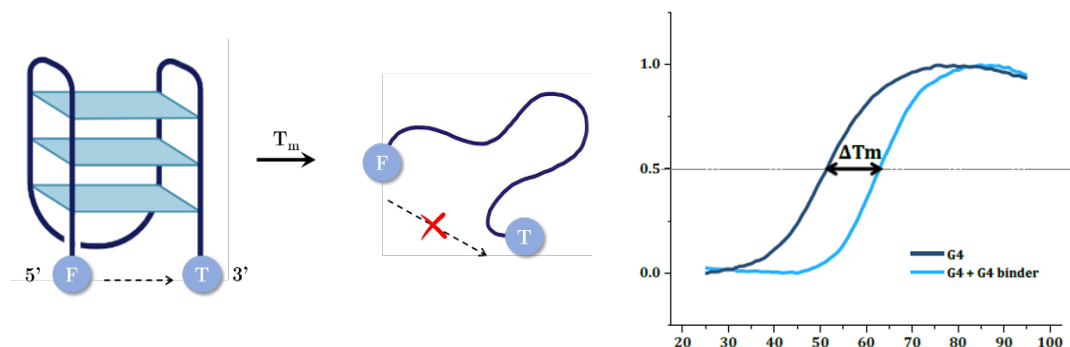


Figura 9. Ilustración del principio del ensayo de FRET-Melting.

La temperatura para llevar a cabo el ensayo se incrementa gradualmente a razón de 0,5 °C/min, desde 25 °C hasta 95 °C. Después de cada aumento, se registra la emisión del FAM. Los datos de emisión de fluorescencia se normalizan y analizan con el software OriginPro 2019.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Elemental (C, H, N)

Una vez se tienen los resultados del Análisis Elemental realizado por el *SCSIE* se procede a comparar los porcentajes experimentales con los teóricos calculados previamente como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados obtenidos a partir del Análisis Elemental para los ligandos **B** y **D**, y para los complejos **1**, **2**, **3** y **4**.

%	B	D	1	2	3	4
C(teo./exp.)	49.0/49.3	63.5/63.3	49.8/50.0	48.5/48.7	45.9/45.1	51.5/51.3
N(teo./exp.)	8.2/8.6	13.5/13.3	8.3/8.1	7.1/7.0	15.3/15.0	13.4/13.3
H(teo./exp.)	3.5/3.7	7.7/7.4	3.6/3.5	4.0/4.1	3.8/3.9	4.8/4.9

5.2 Espectroscopía infrarroja (FT-IR)

Espectro FT-IR del ligando H₂sao (**A**)

En el espectro infrarrojo se muestra una banda a una longitud de onda aproximadamente a 1617 cm^{-1} , característica de los compuestos con el grupo funcional oxima. Por otro lado, bandas como las que se muestran a 765 cm^{-1} y 742 cm^{-1} se encuentran dentro del rango $770\text{-}735\text{ cm}^{-1}$ y pueden asignarse a un anillo aromático disustituido en posición *orto*-. Por último, uno de los sustituyentes de dicho anillo es un alcohol (OH), que aparece en el espectro en forma de una banda ancha e intensa en el rango de $3400\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$, en este caso a una longitud de onda de 3378 cm^{-1} .

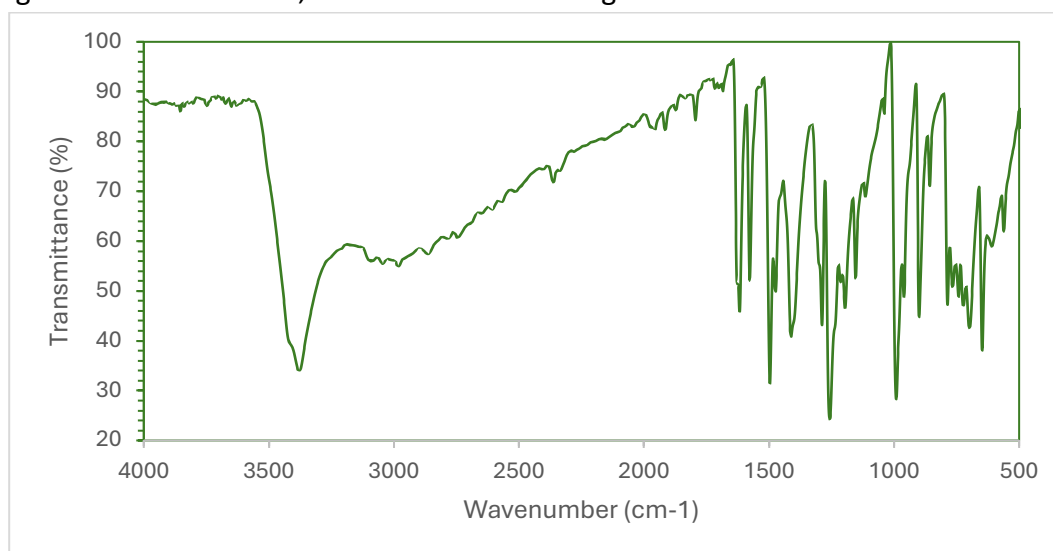


Figura 10. Espectro FT-IR para la oxima H₂sao (**A**).

Espectro FT-IR del ligando Cl-H₂sao (**B**)

En el espectro infrarrojo del compuesto Cl-H₂sao se puede observar una banda a una longitud de onda de 756 cm⁻¹, que puede ser asignada a un anillo aromático disustituido en *orto*-, como es el caso. Otra banda característica en el espectro que no se muestra en el espectro de **A**, es la que aparece a 671 cm⁻¹, debida a la presencia del átomo de Cl (enlace C-Cl). Por otro lado, la banda que aparece a 1617 cm⁻¹ se puede asignar a la presencia de la oxima. Por último, y no menos importante, cabe destacar la presencia de una banda ancha e intensa en 3313 cm⁻¹ que corresponde a la vibración N-OH y otra banda ancha pero menos intensa en 3100 cm⁻¹ que corresponde a la vibración O-H del grupo fenol (R-OH).

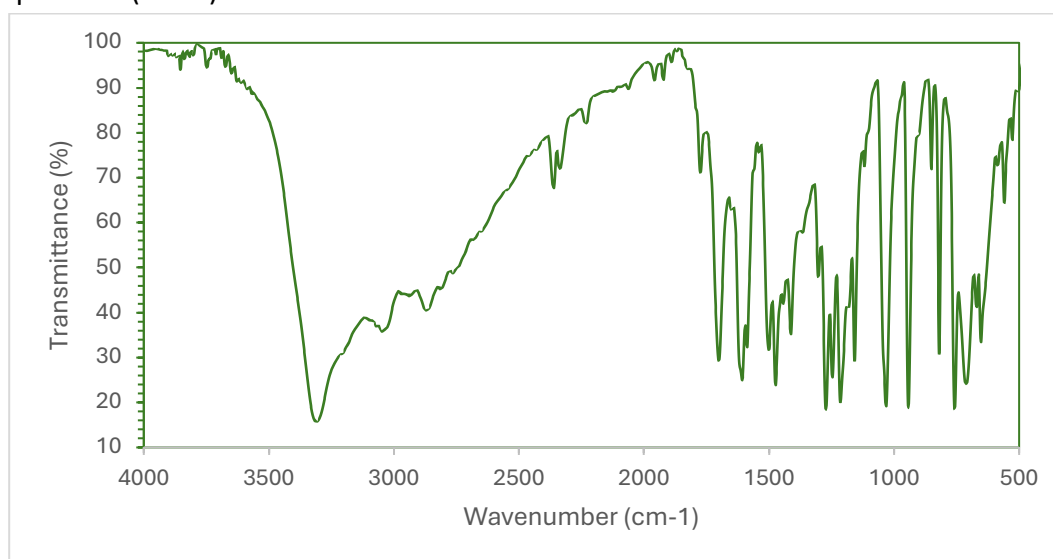


Figura 11. Espectro FT-IR para la oxima Cl-H₂sao (**B**).

Espectro FT-IR del ligando H₂N-H₂sao·H₂O (**C**)

El ligando **C**, como los ligandos anteriores **A** y **B**, se trata de un anillo aromático disustituido en posición *orto*-, apareciendo en este caso la banda que pone en efecto su presencia a una longitud de onda de 759 cm⁻¹. El grupo oxima se observa por medio de una banda a 1633 cm⁻¹ y el agua presente en la estructura aparece por medio de una banda ancha desdoblada en otras dos bandas entre 3407 cm⁻¹ y 3356 cm⁻¹. Además, no se aprecia la banda debida al enlace C-Cl que se mostraba en **B**, pero sí se observa una banda característica desdoblada en otras dos bandas a 3504 cm⁻¹ y a 3486 cm⁻¹ que describe la tensión del enlace N-H de la amina primaria presente en este ligando.

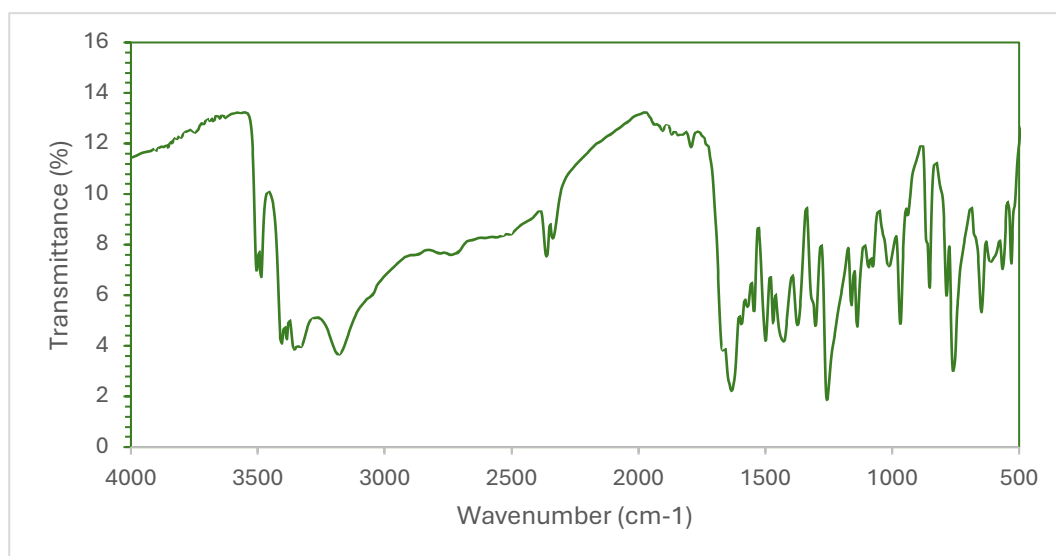


Figura 12. Espectro FT-IR para la oxima H₂N-H₂sao (C).

Espectro FT-IR del ligando Et₂N-H₂sao (D)

En el presente espectro FT-IR se tiene una banda en 753 cm⁻¹ que hace referencia al anillo aromático disustituido. La banda asignable a la oxima aparece en 1617 cm⁻¹, estando esta presente en los tres espectros de los ligandos presentados anteriormente. En este caso, se observa una serie de bandas anchas comprendidas en el rango 3300-2800 cm⁻¹, siendo de todas estas la más notable o característica la que se da en 3250 cm⁻¹, que corresponde al grupo alcohol (R-OH) del fenol. Por tanto, comparando el espectro de la oxima Et₂N-H₂sao con el de la oxima Cl-H₂sao se puede apreciar una ligera desviación en las bandas del OH y del anillo aromático, manteniéndose invariable la referente al grupo oxima (1617 cm⁻¹).

Además, en este caso tampoco aparece la banda debida al enlace C-Cl ya que ha sido sustituido por una amina del tipo R₂NH, apareciendo esta última a una longitud de onda equivalente a 1216 cm⁻¹. La vibración asociada a esta última banda está asociada a los enlaces C-N, a diferencia del caso de las aminas primarias (RNH₂), que en ese caso se detecta una banda más intensa y ancha, asociada a los múltiples modos de vibración del enlace N-H. Por último, en este caso también se observa una banda a una longitud de onda de unos 2600 cm⁻¹ haciendo esta referencia a los grupos etilo CH₃-CH₂-.

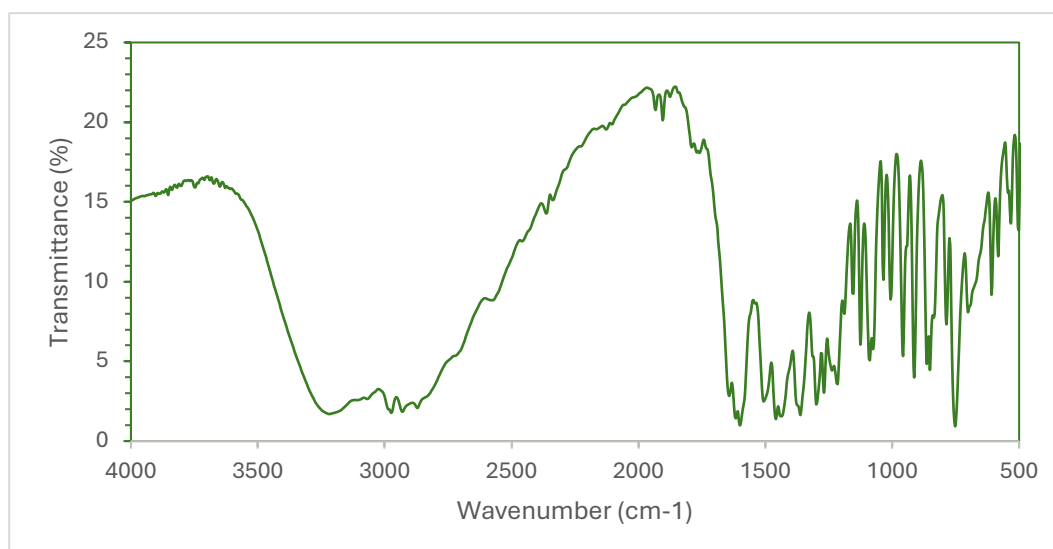


Figura 13. Espectro FT-IR para la oxima $\text{Et}_2\text{N-H}_2\text{sao}$ (D).

Espectro FT-IR del ligando $\text{MeO-H}_2\text{sao}$ (E)

El espectro FT-IR del ligando **E**, como en los ligandos más arriba expuestos, presenta una banda en 758 cm^{-1} característica de un anillo aromático disustituido en posiciones *orto*. Otra banda que puede destacarse como en los ligandos anteriores es la que se le asigna al grupo oxima que aparece a una longitud de onda de 1618 cm^{-1} con una intensidad media. Dos bandas más que cabe resaltar son las que aparecen en forma de hombros anchos con intensidades no muy altas a longitudes de onda de 2873 y 3080 cm^{-1} , respectivamente. La primera de las anteriores se le asigna a la vibración del enlace (O-C) del grupo metoxi ($-\text{O-CH}_3$) presente en este ligando y la otra a la vibración del enlace (O-H) del fenol. Por último, la banda ancha e intensa que se da a 3312 cm^{-1} corresponde a la vibración N-OH.

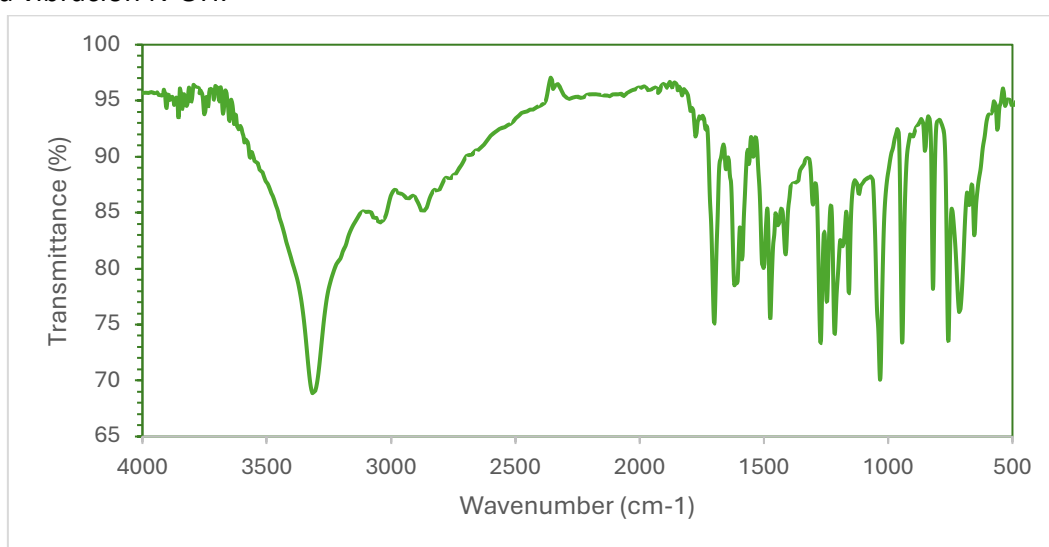


Figura 14. Espectro FT-IR para la oxima $\text{MeO-H}_2\text{sao}$ (E).

Espectro FT-IR del complejo **1**

El espectro de **1** hay que compararlo con el del ligando **A** y también con las bandas reportadas en la bibliografía [19]. En el caso que se presenta, las bandas debidas al anillo aromático se siguen observando, pero en el rango que va de 676 cm^{-1} a 598 cm^{-1} . También puede identificarse una banda característica a 1596 cm^{-1} provocada por la presencia del grupo oxima y, por último, la banda asignable al grupo alcohol se observa a 3118 cm^{-1} . Estos ligeros desplazamientos de las bandas hacia longitudes de onda menores pueden ser atribuidos a la unión del ion metálico, que en el presente trabajo se corresponde con cobre (II).

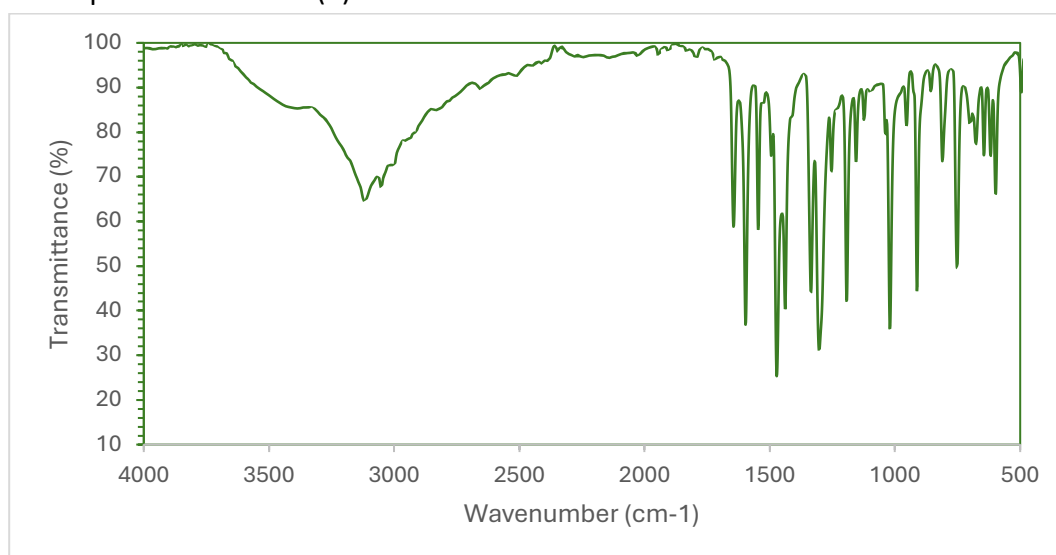


Figura 15. Espectro FT-IR para el complejo $[\text{Cu}(\text{Hsao})_2]$ (**1**).

Espectro FT-IR del complejo **2**

Para analizar el espectro de **2**, este debe ser comparado con el espectro de **B** anteriormente presentado. En el caso que se presenta, y contrastándolo con el del ligando libre, ahora la banda característica debida al enlace C-Cl deja de aparecer sobre 671 cm^{-1} y esto justifica la salida del halógeno Cl^- . Por otra parte, las bandas debidas al anillo aromático disustituido en *orto*- que antes aparecían alrededor de 756 cm^{-1} ahora lo hacen a una longitud de onda equivalente a 748 cm^{-1} . También se ve afectada la banda típica del grupo oxima, apareciendo ahora sobre 1596 cm^{-1} , cuando en el ligado libre lo hacía aproximadamente sobre 1607 cm^{-1} . Por último, las bandas del grupo -OH del fenol también se ven levemente afectadas, apareciendo sobre 3183 cm^{-1} y en el caso que se presenta se aprecia una banda característica con un hombro en el rango $2950\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ haciendo referencia al enlace C-H del grupo metilo. Todos estos desplazamientos de las bandas en el rango de longitudes de onda pueden atribuirse a la coordinación del cobre (II).

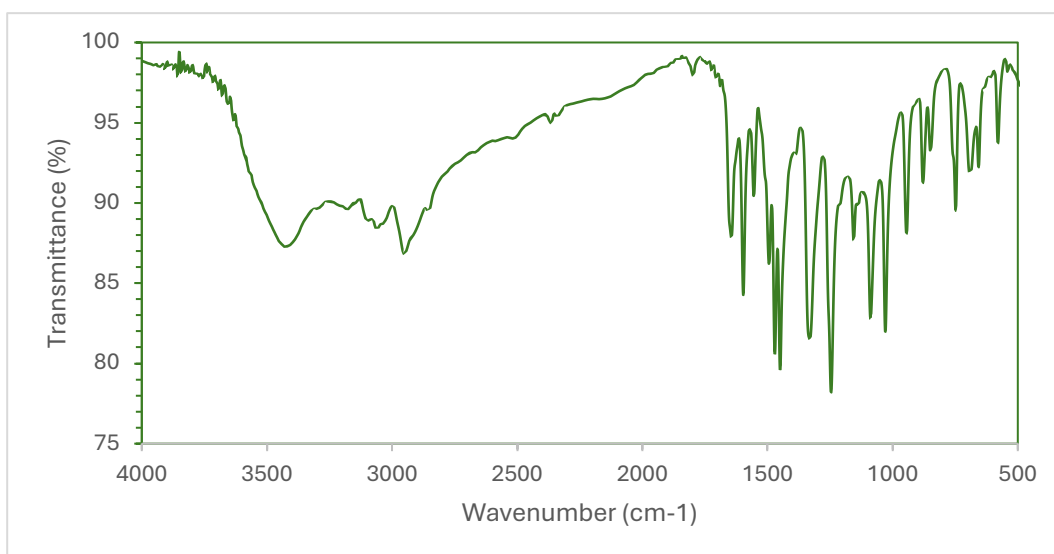


Figura 16. Espectro FT-IR para el complejo $[\text{Cu}(\text{MeO-Hsao})_2]$ (**2**).

Espectro FT-IR del complejo **3**

El espectro de infrarrojo de **3** debe ser comparado con el correspondiente al ligando libre **C** y en este caso la banda que hace referencia al anillo de benceno doblemente sustituido en posición *orto*- aparece a 743 cm^{-1} , la banda que corresponde al grupo oxima se da a 1600 cm^{-1} . También se ven desplazadas las bandas pertenecientes al grupo amina y al grupo -OH del anillo aromático, apareciendo estas a 3417 cm^{-1} y 3253 cm^{-1} , respectivamente. La razón de estas diferencias se debe a la coordinación del cobre (II).

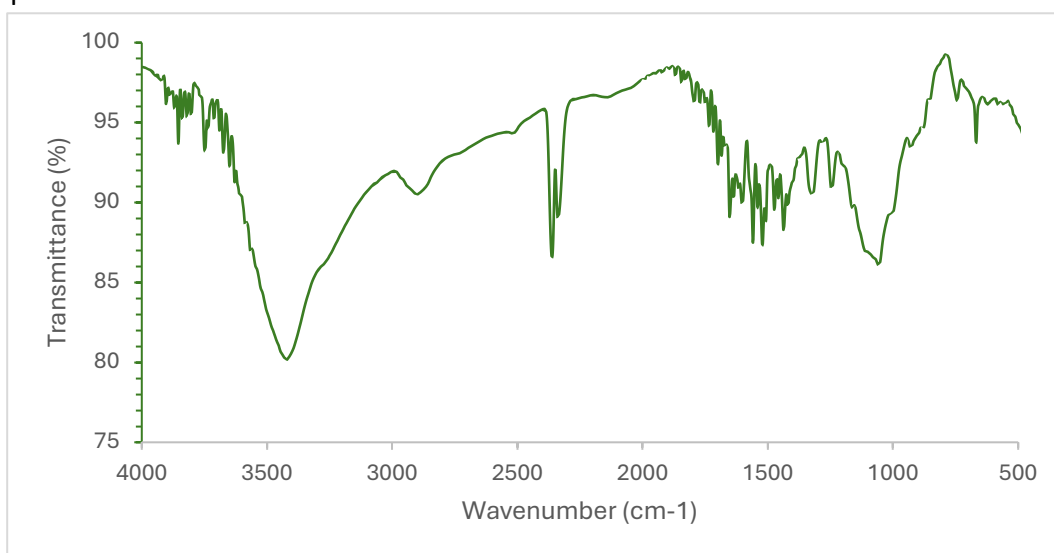


Figura 17. Espectro FT-IR para el complejo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{N-Hsao})_2]$ (**3**).

5.3 Difracción de rayos X (DRX) en polvo

En la interpretación de los difractogramas de rayos X en polvo hay que tener presentes diferentes aspectos para poder extraer toda la información posible sobre las estructuras. Las características a tener en cuenta son las que siguen:

- Posición del pico, relacionada con las reflexiones de los rayos X por parte de los planos cristalinos y, además, la posición representa también las distancias interatómicas de la red cristalina.
- Intensidad del pico, directamente proporcional con la cantidad de material cristalino presente en la muestra analizada donde un pico más intenso puede ser asignado a un plano cristalino más abundante o incluso poseedor de una mayor ordenación.
- Anchura del pico, influenciada por varios aspectos como la dispersión de la muestra, su cristalinidad o incluso la resolución del equipo con el que se lleva a cabo el análisis.

Teniendo presente los aspectos enunciados anteriormente, a continuación, se muestran los análisis de los difractogramas experimentales uno a uno.

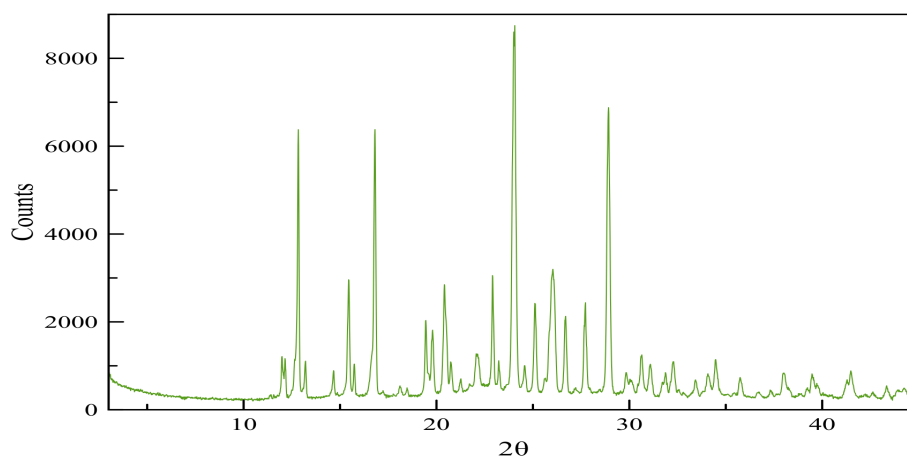


Figura 18. Espectro DRX en polvo del ligando B.

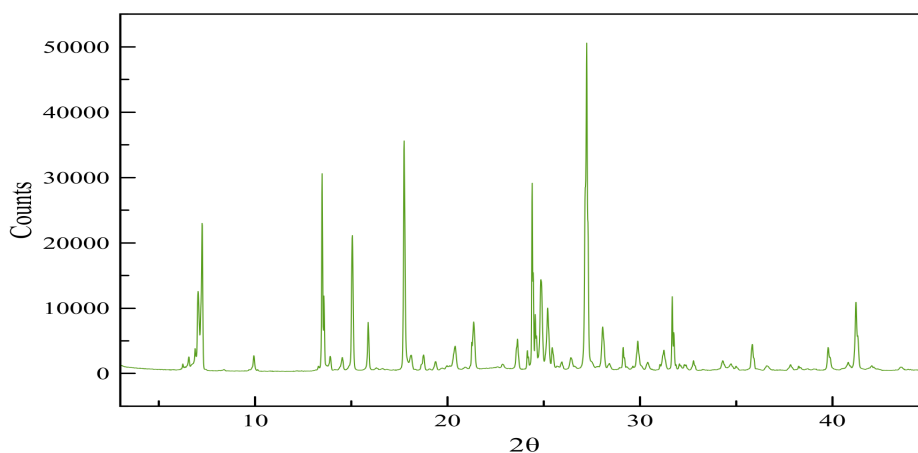
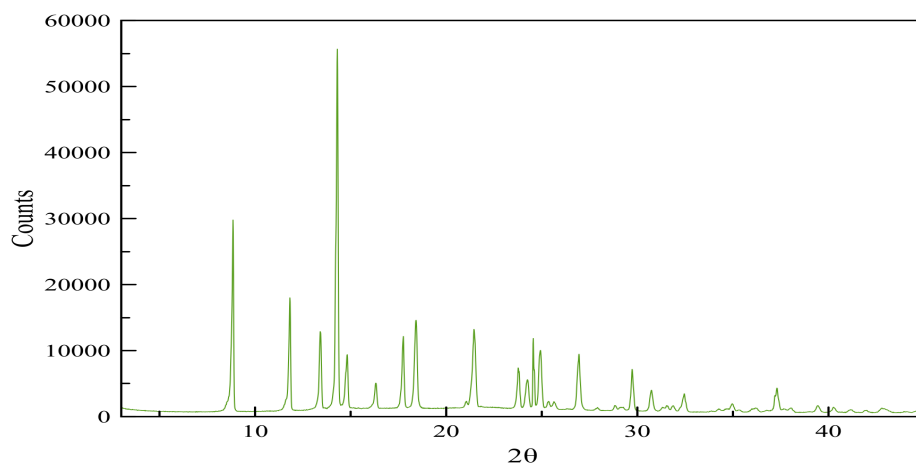
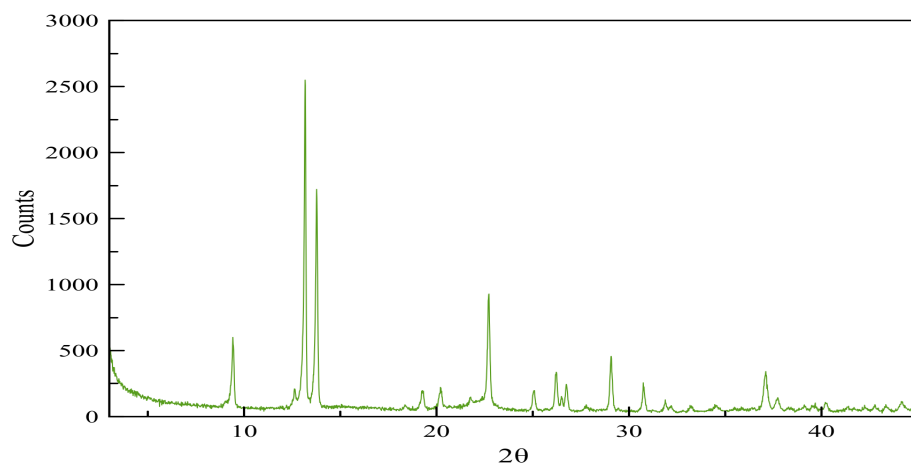
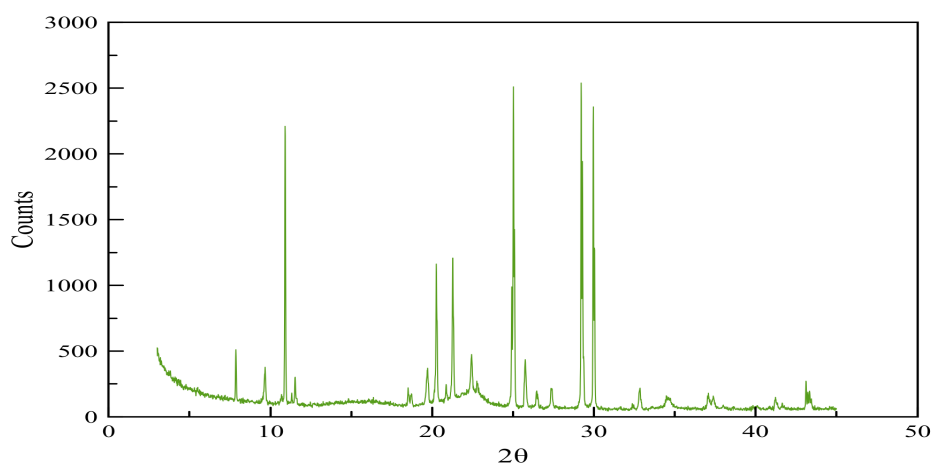


Figura 19. Espectro DRX en polvo del ligando C.

Figura 20. Espectro DRX en polvo del ligando **D**.Figura 21. Espectro DRX en polvo del complejo **1**.Figura 22. Espectro DRX en polvo del complejo **2**.

5.4 Difracción de rayos X (DRX) de monocristal

Los datos cristalográficos obtenidos por difracción de rayos X de monocristal, tanto para los ligandos **C** y **D** como para los complejos **2** y **3** se recogen en la Tabla 2. A continuación, serán descritas las estructuras cristalinas obtenidas en el presente trabajo.

Tabla 2. Datos cristalográficos y parámetros de refinamiento estructural de las oximas H₂N-H₂sao y Et₂N-H₂sao y también de los complejos **2** y **3**.

Compuesto	H ₂ N-H ₂ sao	Et ₂ N-H ₂ sao	2	3
Fórmula	C ₇ H ₉ N ₂ O _{2.5}	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₂	C ₁₆ H ₁₆ C ₁₀ CuN ₂ O ₆	C ₁₄ H ₁₄ CuN ₄ O ₄
M _r (g·mol ⁻¹)	161.16	208.26	395.85	365.83
T [K]	298(2)	298(2)	120(2)	120(2)
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómico
Grupo espacial	C2	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	Pna2 ₁
a (Å)	24.3946(15)	12.4280(5)	10.5000(10)	16.0758(7)
b (Å)	4.7818(2)	7.8760(3)	4.9535(4)	5.4216(2)
c (Å)	13.6618(8)	12.5127(5)	15.1200(14)	15.9305(7)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	102.986(2)	106.354	95.901(4)	90
γ (°)	90	90	90	90
V (Å ³)	1552.89(15)	1175.23(8)	782.25(12)	1388.45(10)
Z	8	4	2	4
D _c (mg·m ⁻³)	1.379	1.177	1.681	1.750
μ (mm ⁻¹)	0.106	0.082	1.434	1.601
F (000)	680	448	406	748
GOF on F ²	1.025	1.058	1.042	1.028
R ₁ /wR ₂ [I>2σ(I)]	0.0363/0.0879	0.0697/0.1992	0.0379/0.0923	0.0311/0.0768
R ₁ /wR ₂ (all data)	0.0529/0.0978	0.1016/0.2333	0.0575/0.1021	0.0351/0.0792

Descripción estructural de la oxima H₂N-H₂sao (**C**)

La oxima H₂N-H₂sao con fórmula molecular C₇H₉N₂O_{2.5} cristaliza en el grupo espacial C2 dentro del sistema monoclínico. Dicha estructura cristalina presenta moléculas de H₂O en posiciones espaciales.

Se forman unidades dinucleares por medio de enlaces de hidrógeno entre grupos oxima [O(1)-O(3)] de longitudes equivalentes a 2.798 Å y también entre grupos amino y grupos alcohol adyacentes [N(2)-O(4)] en este caso de longitudes de 3.363 Å.

Por otro lado, existen interacciones adicionales de tipo enlace de hidrógeno que involucran a moléculas de agua y conectan estas unidades dinucleares formando pseudocadenas [O(1a)-O(1W) = 2.681 Å] con simetría [(a) = 1-x, y, -z]; [O(3a)-O(1W) = 2.803 Å] y [N(2b)-O(2W) = 2.981 Å] con simetría [(b) = 1-x, y, 1-z] a lo largo del eje

cristalográfico “*c*”. Además, estas interacciones acaban generando planos paralelos al cristalográfico “*cb*” [O(2W)-N(2)].

Las pseudocadenas generan planos que a su vez crecen en el plano cristalográfico *ac* por medio de interacciones muy débiles de tipo $\pi\cdots\text{H-C}$.

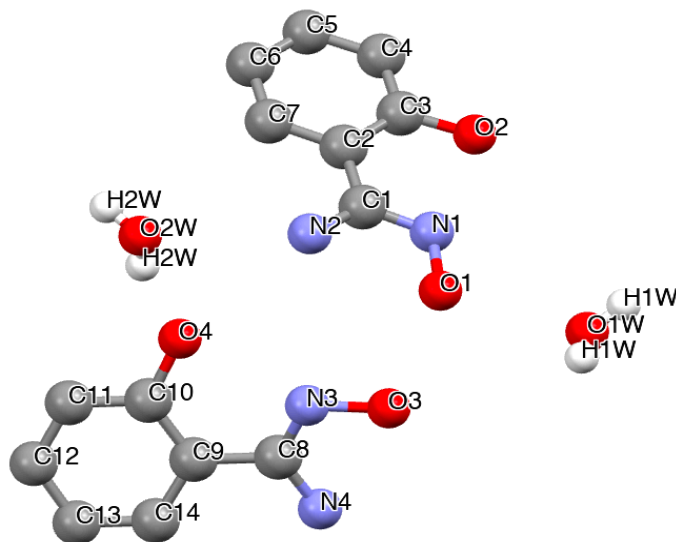


Figura 23. Estructura molecular de la oxima $\text{H}_2\text{N-H}_2\text{sao}$ (C). Los átomos de hidrógeno de la molécula orgánica se han suprimido para una mayor claridad.

Descripción estructural de la oxima $\text{Et}_2\text{N-H}_2\text{sao}$ (D)

La oxima $\text{Et}_2\text{N-H}_2\text{sao}$ con fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ cristaliza en el grupo espacial $\text{P2}_1/\text{n}$ dentro del sistema monoclinico. Se trata de una oxima disustituida de fórmula $\text{RR}'\text{C=N-OH}$, que en posición R, presenta un anillo bencénico que contiene un grupo alcohol, también llamado fenol, de fórmula $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$. Por otro lado, en posición R' presenta una amina terciaria, los dos sustituyentes finales corresponden a dos grupos etilo de fórmula $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Además, se forman dímeros a través de enlaces de hidrógeno [(*a*) = 1-*x*, 2-*y*, 1-*z*] de los grupos oxima. Estos últimos presentan una distancia de enlace [N(2a)-O(2)] equivalente a 2.741 Å. Estos dímeros forman una cadena por medio de enlaces de hidrógeno [(*b*) = 1-*x*, 1-*y*, 1-*z*] adicionales que generan los átomos de oxígeno de los grupos fenólicos con distancias de enlace [C(O1)-O(2b)] de 2.747 Å.

Por otro lado, interacciones débiles del tipo $\text{C-H}\cdots\text{O}(2)_{\text{oxima}}$ con distancias de valores de 3.636 Å conectan estas cadenas formando un plano que crece a lo largo del plano cristalográfico “*bc*” junto con interacciones $\pi\cdots\text{H-C}(10)$.

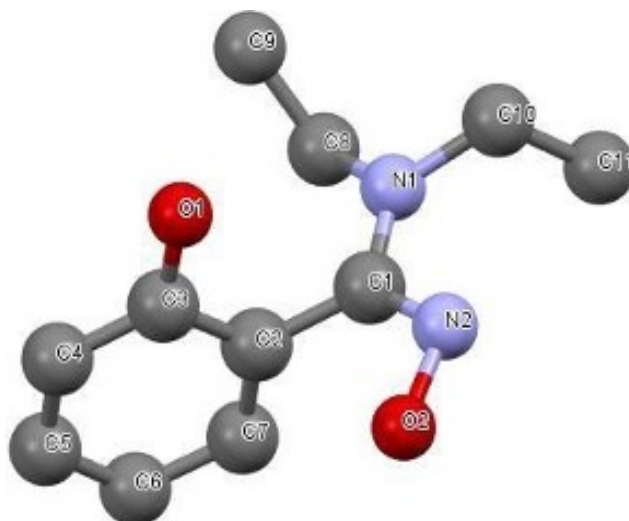


Figura 24. Estructura molecular de la oxima Et₂N-H₂sao (**D**). Los átomos de hidrógeno han sido suprimidos para una mayor claridad.

Descripción estructural del complejo **1**

Aunque se ha realizado la síntesis del complejo de fórmula molecular C₁₄H₁₂CuN₂O₄, su estructura fue previamente descrita en la bibliografía [20].

Aquí se recoge para su comparación con el resto de complejos obtenidos en el TFM.

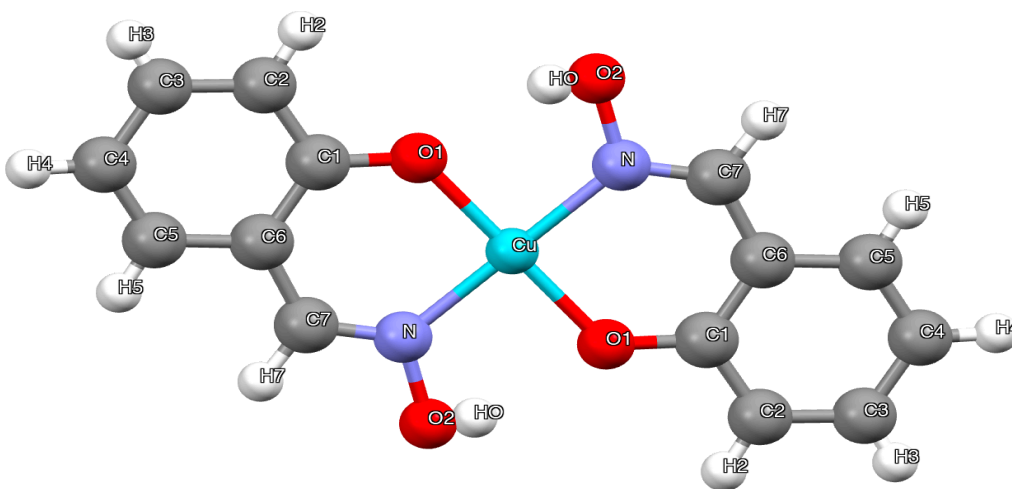


Figura 25. Estructura molecular del complejo **1** [20].

Descripción estructural del complejo **2**

Se resolvió también la estructura cristalina del complejo **2** que cristaliza en el grupo espacial P2₁/n del sistema cristalino monoclinico. Como los otros complejos de Cu(II) presentados en este trabajo, muestra una geometría plano-cuadrada entorno al ion metálico. En la unidad asimétrica de **2** se observa un átomo de cobre y una molécula de oxima fenólica MeO-Hsao⁻.

Las longitudes de enlace entorno al ion metálico cobre (Cu) son: $[\text{Cu}(1)\text{-O}(1)] = 1.895 \text{ \AA}$; $[\text{Cu}(1)\text{-N}(1)] = 1.946 \text{ \AA}$ y como ocurre en otros complejos de cobre-oxima aquí presentados las longitudes de enlace Cu-O son más cortas que las Cu-N. El plano ecuatorial de **2** está formado por el grupo de átomos O(1)O(1a)N(1)N(1a) $[(a) = 1-x, -y, 1-z]$, siendo el átomo de nitrógeno N(1) el que mayor desviación del plano presenta con un valor de 0.004 \AA .

La molécula de oxima MeO-Hsao⁻ presenta valores de ángulos y longitudes de enlace muy similares a las otras oximas presentadas en este trabajo. Destaca la posición del átomo C(8) del grupo metoxo que está a una distancia de 1.12 \AA del plano formado por el resto de átomos que forman la molécula orgánica. La distancia más corta entre centroides de anillos aromáticos es aproximadamente 4.95 \AA , por tanto, por ser demasiado largas no se pueden considerar interacciones intermoleculares de tipo apilamiento $\pi \cdots \pi$. En cambio, si hay una distancia relativamente corta entre el centroide de un anillo aromático de un complejo y el átomo de cobre de otra unidad adyacente con un valor $\pi \cdots \text{Cu}$ de 3.35 \AA , siendo la distancia más corta entre átomos de cobre 4.953 \AA $[\text{Cu}(1) \cdots \text{Cu}(1b)]$; $[(b) = 1.5-x, -0.5+y, 1.5-z]$. Si se consideran las interacciones de tipo $\pi \cdots \text{Cu}$ se genera una cadena formada por unidades mononucleares $[\text{Cu}(\text{MeO-Hsao})_2]$. La distancia Cu \cdots Cu más corta entre cadenas es de 9.09 \AA . Estas cadenas se encuentran conectadas entre sí a través de interacciones del tipo O \cdots H-C (con la distancia O \cdots C más corta de aproximadamente 3.3 \AA) estabilizando la estructura cristalina del compuesto **2**.

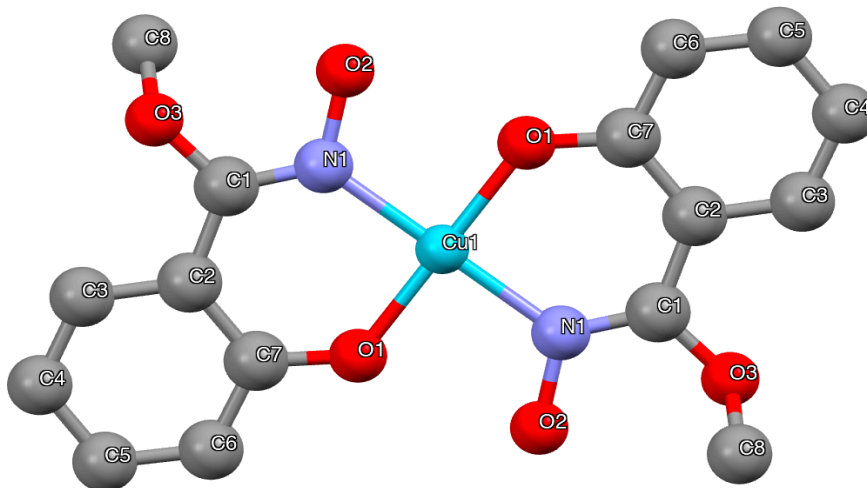


Figura 26. Estructura molecular del complejo **2**. Los átomos de hidrógeno han sido suprimidos para una mayor claridad.

Descripción estructural del complejo **3**

El complejo **3** con fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{CuN}_4\text{O}_4$ cristaliza en el grupo espacial $\text{Pna}2_1$ del sistema ortorrómbico. Presenta una geometría plano-cuadrada entorno al ion metálico, como se ha observado también para **1** y **2**.

Las longitudes de enlace entre el ion metálico cobre (Cu) y los átomos de oxígeno del anillo fenólico y los átomos de nitrógeno del grupo oxima son las que siguen: [Cu(1)-O(1)] = 1.896 Å; [Cu(1)-O(3)] = 1.888 Å; [Cu(1)-N(1)] = 1.931 Å; [Cu(1)-N(3)] = 1.929 Å. Como se puede apreciar, las longitudes de enlace Cu-O son más cortas que las Cu-N. Si se pone atención al grupo de átomos O(1)O(3)N(1)N(3) se observa que son los encargados de formar el plano ecuatorial en torno al átomo de Cu, siendo el átomo de nitrógeno N(3) el que mayor desviación del plano presenta con un valor de 0.011 Å. Además, si se consideran las distancias Cu-N [N(2) y N(3)] del grupo amino de moléculas adyacentes, entonces el ion Cu(II) adopta una geometría O_h distorsionada debido al efecto Jahn-Teller [21]. De esta manera se genera una cadena formada por unidades mononucleares [Cu(H₂N-Hsao)₂] que crece a lo largo del eje cristalográfico, siendo la distancia Cu...Cu de 8.436 Å, más corta entre cadenas. Cabe destacar que este es el primer ejemplo encontrado, considerando la bibliografía, en el que el nitrógeno del grupo amino del ligando salicilamidoxima participa en la coordinación a un ion metálico. La cadena crece entonces cuando se amplía la estructura considerando la simetría (a) = x , $1 + y$, z (con Cu...N(2a) = 3.077(3) Å). Estas cadenas se disponen en el empaquetamiento cristalino de manera que forman la conocida estructura de “herringbone” (o empaquetamiento de tipo “espina de pescado”). Si se consideran los planos formados por los átomos O(1)O(3)N(1)N(3)Cu(1), estas cadenas forman un ángulo de 76.1°. Estas cadenas se encuentran conectadas a través de interacciones del tipo $\pi \cdots H-C$ (Figura 28).

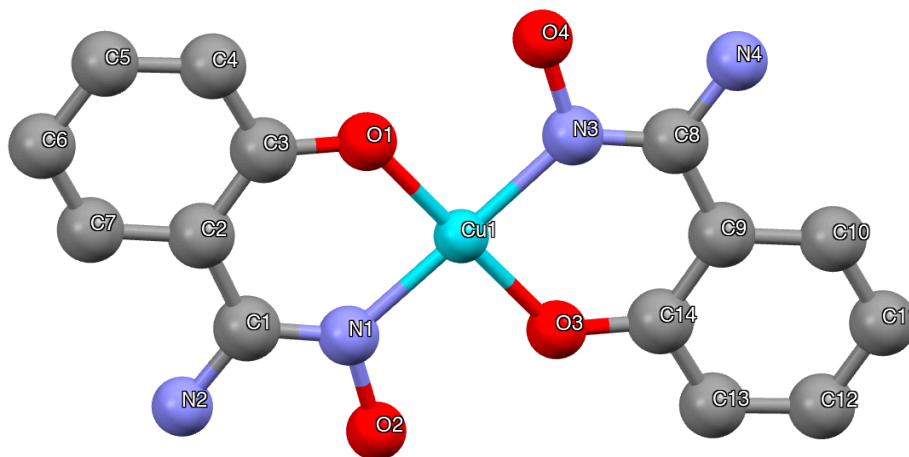


Figura 27. Estructura molecular del complejo **3**. Los átomos de hidrógeno han sido suprimidos para una mayor claridad.

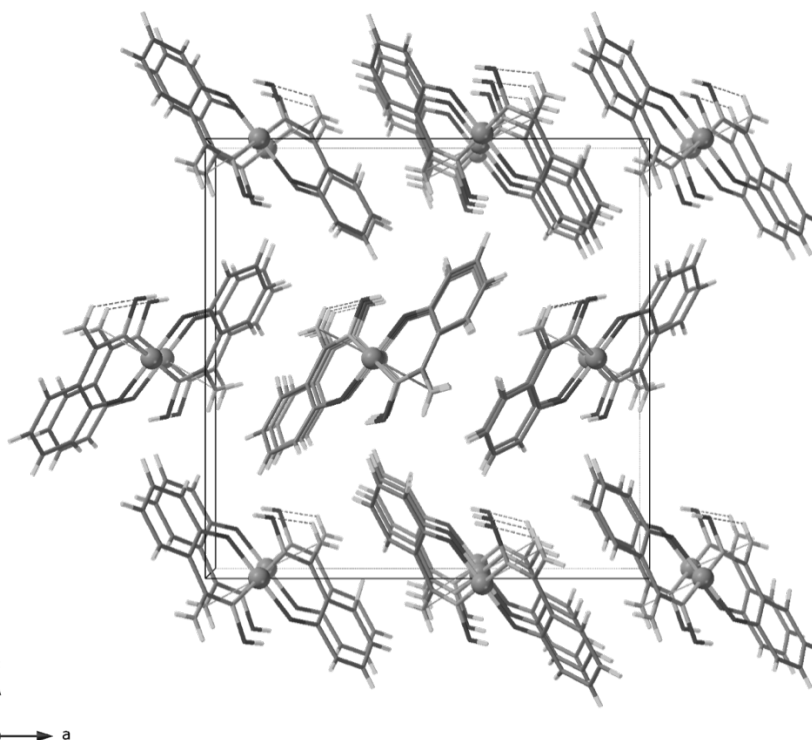


Figura 28. Vista a lo largo del eje cristalográfico *b* de un fragmento del empaquetamiento cristalino del complejo **3**.

5.5 Propiedades magnéticas

Se estudiaron las propiedades magnéticas del complejo **3**. Para ello se realizaron medidas de susceptibilidad magnética (χ) a baja temperatura (intervalo 2.0–300 K), aplicando un campo magnético de 0.5 T, en un magnetómetro SQUID (*Superconducting Quantum Interference Device*) ubicado en el *Instituto de Ciencia Molecular* (ICMOL) de la Universitat de València. En la Figura 29 se muestra la curva $\chi_M T$ vs. T , o también llamada de dependencia térmica del producto $\chi_M T$ [siendo χ_M la susceptibilidad magnética molar de cada ion Cu(II)], para el complejo **3**.

Este compuesto presenta un comportamiento muy similar a otros complejos mononucleares previamente descritos. A $T = 300$ K el valor de $\chi_M T$ observado es de $0.39 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$, siendo este valor prácticamente como se esperaría para un complejo formado por un ion Cu(II) magnéticamente aislado, asumiendo un valor de g (factor de Landé) de aproximadamente 2.10-2.15 y un espín $S = 1/2$ [22,23]. Al descender la temperatura, el valor de $\chi_M T$ permanece prácticamente constante hasta llegar a 30 K. A partir de entonces desciende con la temperatura, y más abruptamente a partir de *ca.* 15 K, hasta llegar a un valor de $0.34 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ K}$ a $T = 2.0$ K.

Dado que su estructura cristalina se ha descrito como cadenas formadas por unidades discretas mononucleares, para facilitar su estudio en este apartado y ver alguna posible interacción magnética entre unidades vecinas, se ha considerado las propiedades magnéticas de **3** como si fuera una cadena lineal regular de iones Cu(II) con $S = 1/2$, de acuerdo con el Hamiltoniano $\hat{H} = -\sum J \hat{S}_i \cdot \hat{S}_{i+1} + \mu_B g H \hat{S}$ del modelo teórico de Bonner-Fisher

[24,25]. Donde J representa la constante de acoplamiento magnético (dando valores negativos para interacciones antiferromagnéticas y valores positivos para interacciones ferromagnéticas) entre iones metálicos, H es el campo aplicado, \hat{S} es el espín, μ_B representa los magnetones de Bohr y g el Factor de Landé para el ion Cu(II).

El mejor ajuste obtenido mediante mínimos cuadrados generó los siguientes valores de los parámetros magnéticos: $J = -0.77(3) \text{ cm}^{-1}$ y $g = 2.08(1)$ para **3**. El signo negativo y la magnitud del valor de J indican que una interacción antiferromagnética débil tiene lugar entre los iones Cu(II) conectados a través del átomo de nitrógeno del grupo amino de las moléculas de salicilamidoxima adyacentes. Estos resultados son similares a otros sistemas encontrados en la literatura, pero es la primera vez que se reportan datos de parámetros magnéticos de un complejo obtenido con el ion Cu(II) y el ligando salicilamidoxima, por tanto no se puede llevar a cabo ninguna comparación directa.

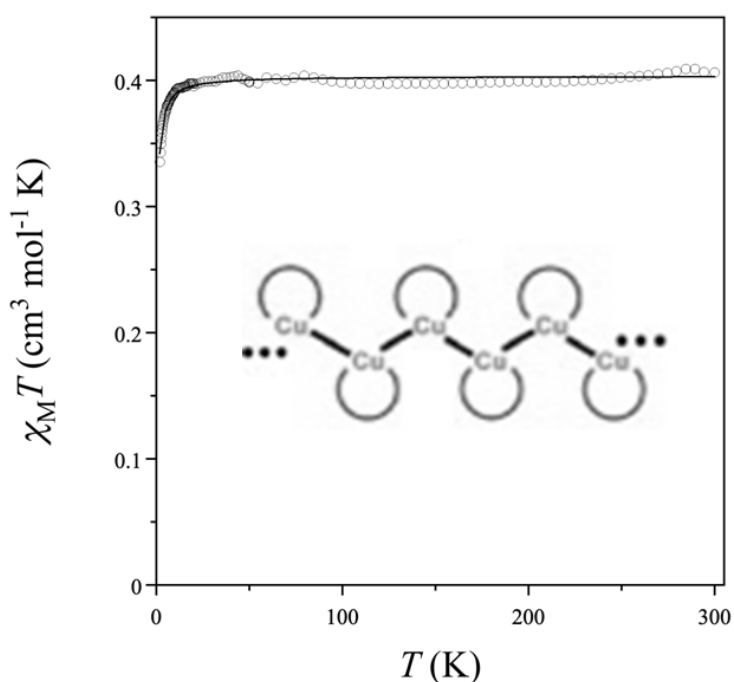


Figura 29. Dependencia térmica del producto $\chi_M T$ para el compuesto **3**. Medida realizada en el intervalo de temperatura 2.0-300 K y bajo un campo magnético de 0.5 T. La línea continua representa el mejor ajuste de los datos experimentales. En el interior de la gráfica se muestra el esquema de cadena regular que se ha seguido para tratar los datos experimentales.

5.6 Actividad catecolasa

El espectro UV-visible del complejo de cobre **1** en concentración 1×10^{-3} M se ha recogido en MeOH a temperatura ambiente ($T = 25$ °C, pH = 7), (Figura 30). Dicho complejo **1** muestra una banda de absorción a 343 nm. Esta banda debe ser asignada a la transición ${}^2B_{1g} \rightarrow {}^2A_{1g}$ como es esperado en complejos de Cu(II) [22]. El resto de los puntos que aparecen alrededor de la región UV pueden ser asignados a transferencias intra ligando.

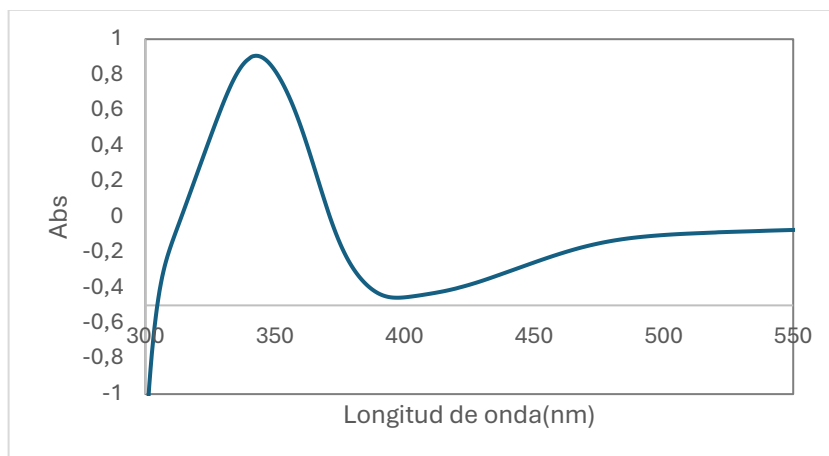


Figura 30. Espectro de absorbanca de **1**[1×10^{-3} M] en MeOH.

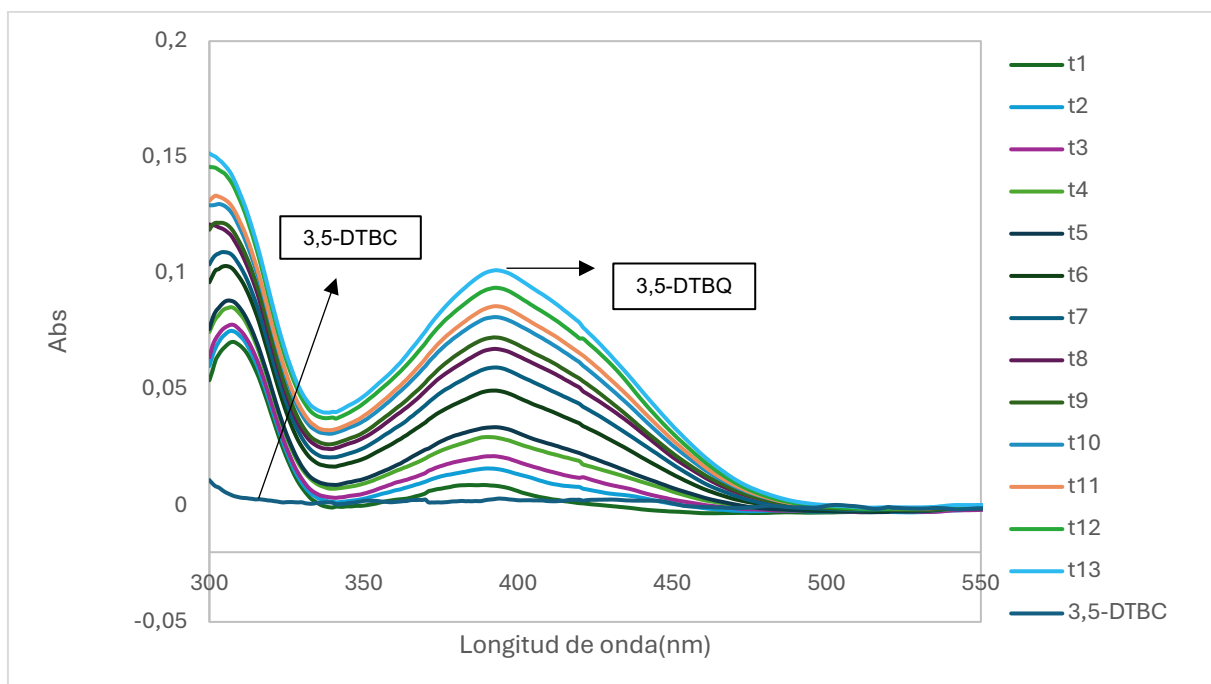


Figura 31. Espectro de absorbanca mostrando la oxidación del 3,5-DTBC a 3,5-DTBQ por el complejo **1** [1×10^{-3} M] en MeOH. El paso de t1 a t13 representa 90 s entre cada incremento de tiempo.

El complejo **1** plano-cuadrado de Cu(II) muestra actividad catecolasa en metanol a temperatura ambiente. Su actividad catecolasa se desarrolla utilizando 3,5-DTBC como sustrato modelo. El sustrato mencionado anteriormente se oxida a 3,5-DTBQ con la presencia del complejo **1** bajo condiciones aeróbicas en metanol. La formación de quinona se confirma por medio del seguimiento de una banda característica de absorción entorno a 400 nm en MeOH, como se muestra en la Figura 31. Estos resultados generan una $K_{obs} = 0.0269 \text{ min}^{-1}$, que entra dentro del rango de constantes reportadas para otros complejos de cobre (II).

5.7 Ensayos de interacción con ADN (FRET-Melting)

Se han investigado las interacciones con estructuras de ADN de cadena doble hélice (ds26) y cuádruples de guanina o G-cuádruplex (cMyc) por medio de ensayos de fusión en FRET. Los valores de fusión (T_m) tanto de ds26 como de cMyc por sí solos están en concordancia con los valores de la literatura (78 y 65 °C, respectivamente). La adición de los complejos metálicos, denominados como JML1 (complejo **1**) y JML3 (complejo **3**), producen un ligero efecto de estabilización baja de ambas estructuras del ADN. Entre los complejos, JML1 exhibe un efecto más fuerte que JML3, lo que sugiere una solubilidad en agua más alta que JML3, que ayudan a la interacción en solución. Además, puede observarse también que ambos complejos metálicos muestran un mayor efecto de estabilización para las estructuras G-cuádruplex que para la doble hélice (Figura 32, Tabla 3).

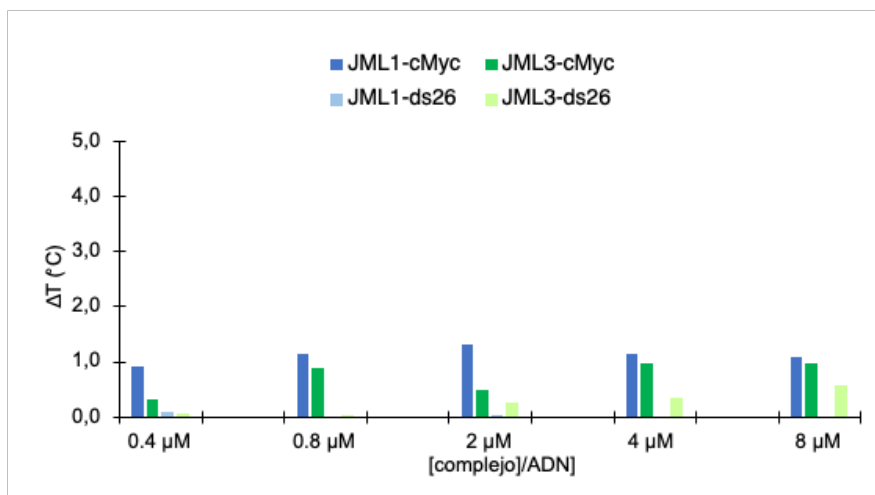


Figura 32. Valores de ΔT_m para la interacción de los complejos **1** y **3** con ds26 y cMyc a diferentes concentraciones.

Tabla 3. Valores de ΔT_m para la interacción de los complejos **1** y **3** con ds26 y cMyc.

ΔT_m	0.4 μM	0.8 μM	2 μM	4 μM	8 μM
JML1-cMyc	0.90	1.14	1.30	1.12	1.07
JML3-cMyc	0.31	0.88	0.49	0.97	0.96
JML1-ds26	0.08	-0.05	0.02	-0.01	-0.02
JML3-ds26	0.06	0.01	0.24	0.33	0.57

6. CONCLUSIONES

En el presente Trabajo de Fin de Máster, se ha logrado preparar y caracterizar dos ligandos basados en oximas ($\text{H}_2\text{N-H}_2\text{sao}$ y $\text{Et}_2\text{N-H}_2\text{sao}$). También se ha logrado sintetizar otro ligando derivado ($\text{MeO-H}_2\text{sao}$) pero este no ha podido ser caracterizado completamente. Además, se ha reproducido la síntesis del complejo $[\text{Cu}(\text{Hsao})_2]$ (**1**) a partir de la oxima H_2sao , previamente descrita en la bibliografía. El complejo $[\text{Cu}(\text{MeO-Hsao})_2]$ (**2**), el complejo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{N-Hsao})_2]$ (**3**) y finalmente el complejo $[\text{Cu}(\text{Et}_2\text{N-Hsao})_2]$ (**4**) se han obtenido a partir de los ligandos $\text{MeO-H}_2\text{sao}$ (**E**), $\text{H}_2\text{N-H}_2\text{sao}$ (**C**) y $\text{Et}_2\text{N-H}_2\text{sao}$ (**D**), respectivamente.

Tanto los ligandos **B** y **D** como los complejos **1**, **2**, **3** y **4** han sido caracterizados mediante Análisis Elemental (C, H, N). Por otra parte, los ligandos **A**, **B**, **C**, **D** y **E**, tanto como los complejos **1**, **2** y **3** han sido estudiados por medio de la técnica de espectroscopía infrarroja (FT-IR). Adicionalmente, los ligandos derivados de oxima **B**, **C** y **D** como los complejos de Cu(II) **1** y **2** se han caracterizado por medio de DRX en polvo. Las estructuras cristalinas de **C**, **D**, **2** y **3** se han resuelto mediante estudios de rayos X de monocristal.

Las medidas de susceptibilidad magnética realizadas sobre el complejo **3** indican una interacción antiferromagnética débil entre los iones metálicos, por primera vez observada a través del átomo de nitrógeno del grupo amino de la molécula de salicilamidoxima en un compuesto de cobre (II).

Por último, con el complejo **1** se ha realizado un estudio preliminar de la actividad catecolasa, observando este comportamiento sobre un complejo metálico plano-cuadrado de cobre (II). También con este complejo **1** junto con el complejo **3** se ha llevado a cabo una serie de ensayos "bio" estudiando la interacción de estos complejos con oligonucleótidos de fragmentos de ADN observando una baja interacción debido a la poca solubilidad en nuestros complejos.

Como futuras perspectivas que podrían llevarse a cabo después de este trabajo están: una mejor caracterización de algunos compuestos sintetizados a lo largo de este trabajo como por ejemplo el ligando $\text{MeO-H}_2\text{sao}$, como también llevar a cabo medidas de susceptibilidad magnética con el resto de los complejos. Se pretende asimismo ampliar el análisis de la actividad catecolasa con el resto de complejos, cambiando de sustrato, y concentraciones tanto de ligando (catalizador) como de sustrato dentro del mismo experimento. En esa misma línea, se podrían realizar ensayos de interacción con ADN del tipo FRET-Melting con otros de los complejos sintetizados más solubles y comparar los resultados obtenidos en este trabajo.

Finalmente, este trabajo motiva para la síntesis de nuevos complejos mononucleares de cobre (II), que al igual que los ya presentados, puedan poseer propiedades interesantes para futuras aplicaciones tecnológicas en distintos campos de investigación.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Robertson, G. M. *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*. Ed. Elsevier. 1995. pp. 425-441.
- [2] Kumar, R.; Shah, S.; Das, P. P.; Bhagavanbhai, G. G. K.; Fatesh, A. A.; Chowdhury, B. *Catal. Rev.* **2019**, *61*, 516-594.
- [3] Moody, V.; Needles, H. L. *Major Fibers and Their Properties*. Ed. Elsevier. 2004. pp. 35-59.
- [4] Beckmann E., *Ber.*, **1886**, *19*, 988.
- [5] Alfaro, M. G. C. *Cronología y primeros metales | La Edad de los Metales*. Web: http://descargas.pntic.mec.es/recursos_educativos/It_didac/Geo_Hist_ESO/1/07/04_Edad_metales/cronologia_y_primeros_metales.html [Consultado el 20 de mayo 2024].
- [6] Callister, W. (2002). *Materials Science and Engineering* (Sixth Edition edición). San Francisco: John Wiley and Sons. pp. 105-114.
- [7] Shriver, D. F.; Atkins, P. W. *Inorganic Chemistry* (3rd ed.). Oxford University Press. 1999. pp. 235–236. ISBN 978-0-19-850330-9.
- [8] Reim, J.; Krebs, B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 3793-3804
- [9] Abuhijleh, A.; Woods, C.; Ahmed, I. *Inorg. Chim. Acta*, **1991**, *190(1)*, 11-17.
- [10] Kaizer, J.; Pap, J.; Speier, G.; Párkányi, L.; Korecz, L; Rockenbauer, A. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *91(1)*, 190-198.
- [11] Boldyreva, E. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42(18)*, 7719.
- [12] Naidu, B. R.; Sruthi, T.; Mitty, R.; Venkateswarlu, K. *Green Chem.*, **2023**, *25(16)*, 6120-6148.
- [13] Ripoll, M. M. *Cristalografía. Dispersión y difracción. Ley de Bragg*. Web: https://www.xtal.iqf.csic.es/Cristalografia/parte_05_5.html [Consultado el 1 de abril 2024].
- [14] *Bruker Analytical X-ray Instruments. SHELXL-2017/1; Bruker Analytical X-ray Instruments*; Madison, WI, USA, 2017.
- [15] CSD-Community, "MERCURY." (Versión 1.0). Cambridge, 2024.
- [16] Bain, G.A.; Berry, J.F. Diamagnetic Corrections and Pascal's Constants. *J.Chem.Educ.* **2008**, *85*, 532–536.
- [17] González-Álvarez, M.; Alzuet, G.; Borrás, J.; García-Granda, S.; Montejo-Bernardo, J. M. *J. Inorg. Biochem.*, **2003**, *96(4)*, 443-451.
- [18] Nishida, Y.; Takeuchi, M.; Oishi, N.; Kida, S. *Inorg. Chim. Acta*, **1983**, *75*, 169-171.
- [19] Lazarou, K. N.; Boudalis, A. K.; Psycharis, V.; Raptopoulou, C. P. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, *370(1)*, 50-58.
- [20] Lazarou, K. N.; Boudalis, A. K.; Psycharis, V.; Raptopoulou, C. P. *Inorg. Chim. Acta*, **2011**, *370(1)*, 50-58.
- [21] Liao, Q.; Kamerlin, S. C. L.; Strodel, B. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2015**, *6(13)*, 2657-2662.
- [22] Silva, C. P.; Junior, H. C. S.; Santos, I. F.; Bernardino, A. M. R.; Cassaro, R. A. A.; Novak, M. A.; Vaz, M. G. F.; Guedes, G. P. *Inorg. Chim. Acta* **2018**, *482*, 395-401.

- [23] Monroe, J. C.; Landee, Ch. P.; Turnbull, M. M.; Wikaira; J. L. *J. Coord. Chem.* **2020**, *73*, 17-19.
- [24] Bonner, J. C.; Michael Fisher, M. *Phys. Rev.* **1964**, *135*, A640.
- [25] Kahn, O. *Molecular Magnetism*; Courier Dover Publications: Mineola, NY, USA, 2021; ISBN 0486837424.
- [26] Rakshit, T.; Mandal, B.; Haldar, A.; Mondal, D.; Mandal, D.; Ganguly, R. *Crystals*, **2022**, *12*(4), 511.

8. ANEXO I. TABLAS CRISTALOGRAFÍA

Las longitudes de enlace y los ángulos de enlace de los productos cristalizados en este trabajo se recogen a continuación.

Tabla A1. Longitudes de enlace (Å) para el ligando **C**.

O(1)-N(1)	1.4289(18)
O(1)-H(1)	0.92(3)
N(1)-C(1)	1.2963(19)
C(1)-N(2)	1.346(2)
C(1)-C(2)	1.477(2)
N(2)-H(1N)	0.87(3)
N(2)-H(2N)	0.87(2)
O(2)-C(3)	1.356(2)
O(2)-H(2)	0.91(3)
C(2)-C(7)	1.393(2)
C(2)-C(3)	1.409(2)
O(3)-N(3)	1.4256(16)
O(3)-H(3)	0.90(3)
N(3)-C(8)	1.287(2)
C(3)-C(4)	1.389(2)
C(4)-C(5)	1.375(3)
C(4)-H(4C)	0.94(2)
O(4)-C(10)	1.3597(19)
O(4)-H(4)	0.89(3)
N(4)-C(8)	1.354(2)
N(4)-H(3N)	0.87(3)
N(4)-H(4N)	0.89(3)
C(5)-C(6)	1.376(3)
C(5)-H(5)	0.94(3)
C(6)-C(7)	1.386(3)
C(6)-H(6)	0.92(3)
C(7)-H(7)	0.95(2)
C(8)-C(9)	1.479(2)
C(9)-C(14)	1.398(2)
C(9)-C(10)	1.405(2)
C(10)-C(11)	1.392(2)
C(11)-C(12)	1.376(3)

C(11)-H(11)	0.98(2)
C(12)-C(13)	1.379(3)
C(12)-H(12)	1.00(2)
C(13)-C(14)	1.380(3)
C(13)-H(13)	0.95(3)
O(1W)-H(1W)	0.82(2)
C(14)-H(14)	0.93(2)
O(2W)-H(2W)	0.82(3)

Tabla A2. Ángulos de enlace (°) para el ligando C.

N(1)-O(1)-H(1)	101.4(15)
C(1)-N(1)-O(1)	110.12(12)
N(1)-C(1)-N(2)	122.54(14)
N(1)-C(1)-C(2)	117.07(13)
N(2)-C(1)-C(2)	120.39(14)
C(1)-N(2)-H(1N)	119.8(14)
C(1)-N(2)-H(2N)	119.8(16)
H(1N)-N(2)-H(2N)	120(2)
C(3)-O(2)-H(2)	105.4(15)
C(7)-C(2)-C(3)	118.10(15)
C(7)-C(2)-C(1)	120.82(14)
C(3)-C(2)-C(1)	121.07(14)
N(3)-O(3)-H(3)	96.3(15)
C(8)-N(3)-O(3)	111.66(11)
O(2)-C(3)-C(4)	117.24(15)
O(2)-C(3)-C(2)	122.98(14)
C(4)-C(3)-C(2)	119.79(16)
C(5)-C(4)-C(3)	120.71(17)
C(5)-C(4)-H(4C)	121.4(16)
C(3)-C(4)-H(4C)	117.9(16)
C(10)-O(4)-H(4)	103.2(18)
C(8)-N(4)-H(3N)	119.7(16)
C(8)-N(4)-H(4N)	116.4(16)
H(3N)-N(4)-H(4N)	120(2)
C(4)-C(5)-C(6)	120.38(18)
C(4)-C(5)-H(5)	121.8(15)

C(6)-C(5)-H(5)	117.8(15)
C(5)-C(6)-C(7)	119.56(19)
C(5)-C(6)-H(6)	120.2(15)
C(7)-C(6)-H(6)	120.2(15)
C(6)-C(7)-C(2)	121.45(17)
C(6)-C(7)-H(7)	119.9(15)
C(2)-C(7)-H(7)	118.6(14)
N(3)-C(8)-N(4)	124.21(15)
N(3)-C(8)-C(9)	116.43(12)
N(4)-C(8)-C(9)	119.35(14)
C(14)-C(9)-C(10)	117.47(14)
C(14)-C(9)-C(8)	121.06(13)
C(10)-C(9)-C(8)	121.46(13)
O(4)-C(10)-C(11)	117.49(13)
O(4)-C(10)-C(9)	121.98(13)
C(11)-C(10)-C(9)	120.50(15)
C(12)-C(11)-C(10)	120.29(17)
C(12)-C(11)-H(11)	122.3(13)
C(10)-C(11)-H(11)	117.4(13)
C(11)-C(12)-C(13)	120.21(17)
C(11)-C(12)-H(12)	118.8(12)
C(13)-C(12)-H(12)	121.0(12)
C(12)-C(13)-C(14)	119.82(18)
C(12)-C(13)-H(13)	120.1(17)
C(14)-C(13)-H(13)	120.0(17)
H(1W)-O(1W)-H(1W)#1	109(3)
C(13)-C(14)-C(9)	121.67(16)
C(13)-C(14)-H(14)	115.9(13)
C(9)-C(14)-H(14)	122.4(13)
H(2W)-O(2W)-H(2W)#2	108(4)

Tabla A3. Longitudes de enlace (Å) para el ligando **D**.

O(1)-C(3)	1.347(2)
O(1)-H(1)	0.833(10)
N(1)-C(1)	1.363(2)
C(1)-C(8)	1.467(3)
N(1)-C(10)	1.481(3)
C(1)-N(2)	1.295(2)
C(1)-C(2)	1.493(2)
N(2)-O(2)	1.4406(19)
O(2)-H(2)	0.85(3)
C(2)-C(7)	1.387(3)
C(2)-C(3)	1.396(3)
C(3)-C(4)	1.390(2)
C(4)-C(5)	1.369(4)
C(4)-H(4)	0.938(10)
C(5)-C(6)	1.368(4)
C(5)-H(5)	0.940(10)
C(6)-C(7)	1.400(4)
C(6)-H(6)	0.939(10)
C(7)-H(7)	0.93(2)
C(8)-C(9)	1.488(4)
C(8)-H(8A)	1.02(3)
C(8)-H(8B)	0.99(3)
C(9)-H(9A)	0.965(9)
C(9)-H(9B)	0.963(9)
C(9)-H(9C)	0.963(9)
C(10)-C(11)	1.493(5)
C(10)-H(10A)	1.00(3)
C(10)-H(10B)	1.02(3)
C(11)-H(11A)	0.970(9)
C(11)-H(11B)	0.972(9)
C(11)-H(11C)	0.964(9)

Tabla A4. Ángulos de enlace (°) para el ligando **D**.

C(3)-O(1)-H(1)	107.9(18)
C(1)-N(1)-C(8)	121.79(17)
C(1)-N(1)-C(10)	120.24(16)
C(8)-N(1)-C(10)	117.62(17)
N(2)-C(1)-N(1)	118.47(16)
N(2)-C(1)-C(2)	122.69(15)
N(1)-C(1)-C(2)	118.78(14)
C(1)-N(2)-O(2)	111.30(14)
N(2)-O(2)-H(2)	99.1(17)
C(7)-C(2)-C(3)	119.18(18)
C(7)-C(2)-C(1)	121.76(18)
C(3)-C(2)-C(1)	119.04(15)
O(1)-C(3)-C(4)	122.41(17)
O(1)-C(3)-C(2)	117.23(15)
C(4)-C(3)-C(2)	120.35(18)
C(5)-C(4)-C(3)	119.3(2)
C(5)-C(4)-H(4)	113.3(18)
C(3)-C(4)-H(4)	127.4(18)
C(6)-C(5)-C(4)	121.8(2)
C(6)-C(5)-H(5)	117(2)
C(4)-C(5)-H(5)	121(2)
C(5)-C(6)-C(7)	119.3(2)
C(5)-C(6)-H(6)	127.3(19)
C(7)-C(6)-H(6)	113.4(19)
C(2)-C(7)-C(6)	120.1(2)
C(2)-C(7)-H(7)	114.3(12)
C(6)-C(7)-H(7)	125.6(12)
N(1)-C(8)-C(9)	112.4(2)
N(1)-C(8)-H(8A)	114.0(15)
C(9)-C(8)-H(8A)	107.3(16)
N(1)-C(8)-H(8B)	114.3(15)
C(9)-C(8)-H(8B)	105.1(14)
H(8A)-C(8)-H(8B)	103(2)
C(8)-C(9)-H(9A)	99(3)
C(8)-C(9)-H(9B)	110(2)

H(9A)-C(9)-H(9B)	112.9(19)
C(8)-C(9)-H(9C)	109(2)
H(9A)-C(9)-H(9C)	111.9(18)
H(9B)-C(9)-H(9C)	112.6(18)
N(1)-C(10)-C(11)	112.2(3)
N(1)-C(10)-H(10A)	109.8(15)
C(11)-C(10)-H(10A)	108.2(15)
N(1)-C(10)-H(10B)	111.4(15)
C(11)-C(10)-H(10B)	107.5(16)
H(10A)-C(10)-H(10B)	108(2)
C(10)-C(11)-H(11A)	110(3)
C(10)-C(11)-H(11B)	98(4)
H(11A)-C(11)-H(11B)	112.6(19)
C(10)-C(11)-H(11C)	102(3)
H(11A)-C(11)-H(11C)	116.6(18)
H(11B)-C(11)-H(11C)	115.5(19)

Tabla A5. Longitudes de enlace (Å) para el complejo **2**.

Cu(1)-O(1)#1	1.8947(8)
Cu(1)-O(1)	1.8948(8)
Cu(1)-N(1)#1	1.9457(10)
Cu(1)-N(1)	1.9457(10)
N(1)-C(1)	1.2938(15)
N(1)-O(2)	1.3973(13)
O(1)-C(7)	1.3231(14)
C(1)-O(3)	1.3522(15)
C(1)-C(2)	1.4613(17)
C(2)-C(3)	1.4114(16)
C(2)-C(7)	1.4226(17)
O(2)-H(1)	0.77(3)
C(3)-C(4)	1.3839(18)
C(3)-H(3)	0.9500
O(3)-C(8)	1.4455(17)
C(4)-C(5)	1.394(2)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.3872(18)

C(5)-H(5)	0.9500
C(7)-C(6)	1.4121(16)
C(6)-H(6)	0.9500
C(8)-H(8A)	0.9800
C(8)-H(8B)	0.9800
C(8)-H(8C)	0.9800

Tabla A6. Ángulos de enlace (°) para el complejo **2**.

O(1)#1-Cu(1)-O(1)	180.0
O(1)#1-Cu(1)-N(1)#1	92.01(4)
O(1)-Cu(1)-N(1)#1	87.99(4)
O(1)#1-Cu(1)-N(1)	87.99(4)
O(1)-Cu(1)-N(1)	92.01(4)
N(1)#1-Cu(1)-N(1)	180.00(6)
C(1)-N(1)-O(2)	114.60(10)
C(1)-N(1)-Cu(1)	129.40(8)
O(2)-N(1)-Cu(1)	115.77(8)
C(7)-O(1)-Cu(1)	128.44(8)
N(1)-C(1)-O(3)	121.10(11)
N(1)-C(1)-C(2)	122.14(10)
O(3)-C(1)-C(2)	116.69(10)
C(3)-C(2)-C(7)	119.11(11)
C(3)-C(2)-C(1)	117.53(11)
C(7)-C(2)-C(1)	123.34(10)
N(1)-O(2)-H(1)	103.0(17)
C(4)-C(3)-C(2)	121.76(12)
C(4)-C(3)-H(3)	119.1
C(2)-C(3)-H(3)	119.1
C(1)-O(3)-C(8)	116.62(10)
C(3)-C(4)-C(5)	119.25(11)
C(3)-C(4)-H(4)	120.4
C(5)-C(4)-H(4)	120.4
C(6)-C(5)-C(4)	120.27(11)
C(6)-C(5)-H(5)	119.9
C(4)-C(5)-H(5)	119.9
O(1)-C(7)-C(6)	117.78(11)

O(1)-C(7)-C(2)	124.34(10)
C(6)-C(7)-C(2)	117.88(11)
C(5)-C(6)-C(7)	121.73(12)
C(5)-C(6)-H(6)	119.1
C(7)-C(6)-H(6)	119.1
O(3)-C(8)-H(8A)	109.5
O(3)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
O(3)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5

Tabla A7. Longitudes de enlace (Å) para el complejo **3**.

Cu(1)-O(3)	1.888(2)
Cu(1)-O(1)	1.896(2)
Cu(1)-N(3)	1.929(2)
Cu(1)-N(1)	1.931(2)
N(1)-C(1)	1.305(3)
N(1)-O(2)	1.412(3)
O(1)-C(3)	1.324(3)
C(1)-N(2)	1.358(3)
C(1)-C(2)	1.474(4)
O(2)-H(2W)	0.80(3)
N(2)-H(1N)	0.78(5)
N(2)-H(2N)	0.75(5)
C(2)-C(7)	1.413(4)
C(2)-C(3)	1.419(4)
O(3)-C(14)	1.327(3)
N(3)-C(8)	1.304(3)
N(3)-O(4)	1.412(3)
C(3)-C(4)	1.416(4)
C(4)-C(5)	1.372(4)
C(4)-H(4)	0.93(4)
O(4)-H(4W)	0.75(5)
N(4)-C(8)	1.354(4)
N(4)-H(3N)	0.81(5)

N(4)-H(4N)	0.77(4)
C(5)-C(6)	1.398(4)
C(5)-H(5)	0.85(4)
C(6)-C(7)	1.385(4)
C(6)-H(6)	1.01(3)
C(7)-H(7)	1.02(4)
C(8)-C(9)	1.472(4)
C(9)-C(10)	1.415(4)
C(9)-C(14)	1.421(4)
C(10)-C(11)	1.385(5)
C(10)-H(10)	0.85(4)
C(11)-C(12)	1.394(5)
C(11)-H(11)	0.97(4)
C(12)-C(13)	1.383(4)
C(12)-H(12)	1.06(4)
C(13)-C(14)	1.414(4)
C(13)-H(13)	0.93(4)

Tabla A8. Ángulos de enlace (°) para el complejo **3**.

O(3)-Cu(1)-O(1)	179.47(8)
O(3)-Cu(1)-N(3)	90.92(9)
O(1)-Cu(1)-N(3)	88.60(9)
O(3)-Cu(1)-N(1)	89.39(9)
O(1)-Cu(1)-N(1)	91.09(9)
N(3)-Cu(1)-N(1)	179.06(12)
C(1)-N(1)-O(2)	111.9(2)
C(1)-N(1)-Cu(1)	131.10(19)
O(2)-N(1)-Cu(1)	116.78(15)
C(3)-O(1)-Cu(1)	129.20(18)
N(1)-C(1)-N(2)	119.4(2)
N(1)-C(1)-C(2)	120.9(2)
N(2)-C(1)-C(2)	119.8(2)
N(1)-O(2)-H(2W)	103(3)
C(1)-N(2)-H(1N)	117(4)
C(1)-N(2)-H(2N)	115(3)
H(1N)-N(2)-H(2N)	123(5)

C(7)-C(2)-C(3)	117.8(2)
C(7)-C(2)-C(1)	119.3(2)
C(3)-C(2)-C(1)	122.9(2)
C(14)-O(3)-Cu(1)	129.05(18)
C(8)-N(3)-O(4)	111.9(2)
C(8)-N(3)-Cu(1)	131.78(19)
O(4)-N(3)-Cu(1)	116.13(16)
O(1)-C(3)-C(4)	116.9(2)
O(1)-C(3)-C(2)	124.5(2)
C(4)-C(3)-C(2)	118.6(2)
C(5)-C(4)-C(3)	121.9(3)
C(5)-C(4)-H(4)	129(3)
C(3)-C(4)-H(4)	108(3)
N(3)-O(4)-H(4W)	104(5)
C(8)-N(4)-H(3N)	118(3)
C(8)-N(4)-H(4N)	118(3)
H(3N)-N(4)-H(4N)	119(4)
C(4)-C(5)-C(6)	120.2(3)
C(4)-C(5)-H(5)	119(2)
C(6)-C(5)-H(5)	121(2)
C(7)-C(6)-C(5)	118.9(3)
C(7)-C(6)-H(6)	118.3(19)
C(5)-C(6)-H(6)	122.8(19)
C(6)-C(7)-C(2)	122.6(3)
C(6)-C(7)-H(7)	125(2)
C(2)-C(7)-H(7)	112(2)
N(3)-C(8)-N(4)	119.2(3)
N(3)-C(8)-C(9)	120.1(2)
N(4)-C(8)-C(9)	120.6(2)
C(10)-C(9)-C(14)	118.4(3)
C(10)-C(9)-C(8)	118.7(2)
C(14)-C(9)-C(8)	123.0(2)
C(11)-C(10)-C(9)	122.1(3)
C(11)-C(10)-H(10)	115(2)
C(9)-C(10)-H(10)	123(3)
C(10)-C(11)-C(12)	119.1(3)

C(10)-C(11)-H(11)	120(2)
C(12)-C(11)-H(11)	121(2)
C(13)-C(12)-C(11)	120.3(3)
C(13)-C(12)-H(12)	117(2)
C(11)-C(12)-H(12)	122(2)
C(12)-C(13)-C(14)	121.7(3)
C(12)-C(13)-H(13)	121(3)
C(14)-C(13)-H(13)	117(3)
O(3)-C(14)-C(13)	117.0(2)
O(3)-C(14)-C(9)	124.6(2)
C(13)-C(14)-C(9)	118.4(2)