



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

PREPARACIÓN DE UN COMPLEJO OXOTETRAZINC CARBOXILATO CON DERIVADOS DEL ÁCIDO PROPIÓNICO COMO LIGANTE

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGA**

PRESENTA

CELESTE ADILENE SANTA CLARA AMBROCIO

DIRECTORES

D.Q. GABRIELA RODRÍGUEZ GARCÍA

D.Q. MARIO ARMANDO GÓMEZ HURTADO

MORELIA, MICHOACÁN

SEPTIEMBRE DE 2019

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría de la Doctora en Química Gabriela Rodríguez García y el Doctor en Química Mario Armando Gómez Hurtado.

Uno no puede pensar bien, amar bien, dormir bien, si no ha comido bien.

- Virginia Woolf

DEDICATORIA

A mis padres **Francisco Santaclara Sánchez** y **Teresa Ambrocio Rojas**, por el amor, por el enorme apoyo, la dedicación y sobretodo la paciencia con la que cada día se preocupan. Gracias por ser principales, por confiar y creer en mí y mis largas expectativas. Por los consejos y los ejemplos. Mamá gracias por la complicidad y la llegada de tus cafés; papá por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, maestro por enseñarme cómo se hace una tesis desde muy niña.

A mis hermanos **Francisco**, **Paloma** y **Blanca** por su paciencia, ratos y cariño en todo momento. Son el motivo por lo cual me he esforzado en cada fricción, tratando de que lo vean y se queden con la mejor.

A **Alma Noemí Fabián Santaclara** por el apoyo y ayuda desde siempre.

A memoria de **Rogelio Ambrocio Rojas** que seguro tuvo mucho que ver.

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH por permitir realizar este trabajo de investigación.

A la **D.Q. Gabriela Rodríguez García**. Profesora Investigadora del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH, por la confianza, apoyo y paciencia que me ha brindado, por ser mi maestra desde la facultad, por permitirme realizar mi servicio social y haberme dado la oportunidad de volver a su grupo de trabajo.

Al **D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado**. Profesor Investigador del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH, por estar en la mejor disposición de ayudarme, por brindarme lugar en el grupo de trabajo, y atención mientras desarrollaba la investigación.

Al **Q.F.B. José Antonio Ferreira Sereno** por haber sido clave, por su apoyo y ayuda desde el servicio social y hasta por los útiles consejos para poder realizar el trabajo en el laboratorio. También al **Q.F.B. Luis Donald Silva Castillo**, ambos amigos y colegas por llevarme al Instituto desde el mero principio. A **M.C. Lirenny Quevedo Tinoco** por explicarme y mostrarme el laboratorio antes que nadie.

A mis amigos y compañeros de la mesa de trabajo, por su complicidad y compañerismo. Al **M.C. Héctor** y **M.C. Kary** por ayudarme a resolver mis dudas. A **Itzel, Rebecca, Dany, Lu, Bulmaro. M.C. Karen, Ely**.

A **Joanna López**, tu sabes por qué.

A la Dra. **Rosy**, por estar y escucharme tantas veces, gracias por dejarme tenerte después de tantísimo tiempo. **Andrea** gracias por mucho, por hacerme reír siempre. Mis amigas de siempre, por permitirme aprender más de la vida a lado de ustedes.

A mis amigos de la facultad, la **Q.F.B. Jessica Ramírez Luna** gracias, su paciencia y apoyo desde el día uno, la persona más noble y pura que conocí en estos siete años.

Erick gracias siempre. **Nancy, Grecia, Lázaro, Johnny, Circe, Karla, Sarahí, Carlita, Jorge, Manuel, Kenya, Kenia, Jaime.**

A mis revisores de tesis, la **D.C. Rosa Elva Norma del Río Torres**, al **Q.F.B. José Antonio Ferreira Sereno**, al **Q.F.B. Ricardo Vega Tavera**, a la **M.C. Rosa María Trujillo Aguirre** y al **D.Q. Carlos Jesús Cortés García** por el tiempo que se tomaron en la revisión de esta tesis y por sus recomendaciones para culminar el desarrollo para obtener una afable titulación profesional, gracias.

A la familia **Santaclara y Ambrocio**, por creer y entenderlo todo.

A mis profesores de la facultad por sus diferentes formas de enseñar. Las clases y el laboratorio. Sin ustedes no sería posible nada.

Mi agradecimiento especial a la **UMSNH**. La cual me abrió sus puertas para mi formación de profesión humana durante cinco años.

Facultad de QFB. Te llevo siempre.

IIQB-UMSNH; ¡Una grandiosa vista!

Tras verme cinco años de formación académica. Debo decir que este trabajo fue fácil y difícil, sin embargo, dice familia dice amigos dice profesores dice formación humana y bienestar personal. Quisiera decir que nada es imposible, solamente que el tiempo es cosa misteriosa. Son necesarios los momentos que dabas por omisión, que cada momento te demuestra que, aunque sean más tardadas, después de una hora o dos son necesarias, por más ganas y deseos de seguir la marcha sin antes vivir lo que te prepararon.

Siembra una buena y sincera amistad, y muy probablemente el tiempo te permitirá disfrutar de una agradable cosecha.

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS	01
RESUMEN	03
ABSTRACT	04
INTRODUCCIÓN	05
ANTECEDENTES	08
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	20
OBJETIVOS	21
OBJETIVO GENERAL	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
CONCLUSIÓN	35
PARTE EXPERIMENTAL	36
GENERALIDADES	36
REACTIVOS Y DISOLVENTES	36
OBTENCIÓN DE KETOPROFENO (A)	37
KETOPROFENO SÓDICO (B)	37
HEXAKETOPROFENOOXOTETRAZINC(II) (C)	38
BIBLIOGRAFÍA	40

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

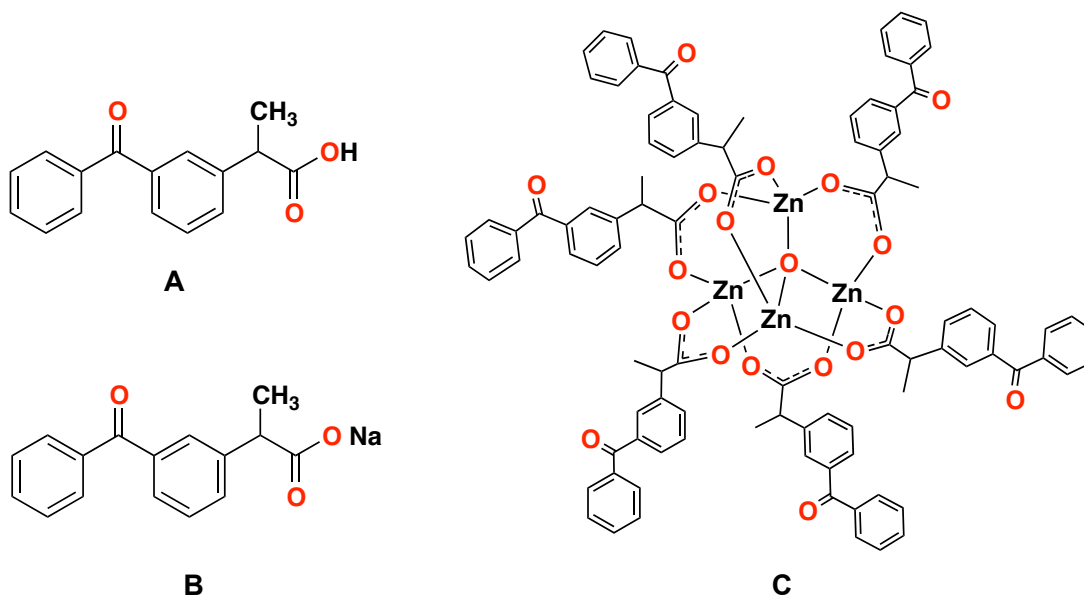
°C	Grados Celsius
AcOEt	Acetato de Etilo
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
cm	Centímetro
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq.	Equivalentes
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MHz	Megahertz
δ	Desplazamiento químico
$\Delta\nu$	Diferencia de frecuencia
m	Señal múltiple
mg	Miligramo
mL	Mililitro
mmol	Milimol
ppm	Partes por millón
p.f.	Punto de fusión
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
s	Señal simple

t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
ν	Frecuencia
ν_{as}	Frecuencia de vibración asimétrica
ν_s	Frecuencia de vibración simétrica

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la reactividad química del grupo carboxilato presente en el ketoprofeno sódico hacia un ácido de Lewis como el ZnCl_2 , una sal metálica con reactividad hacia grupos carboxilatos. A partir del ketoprofeno (**A**) se formó el carboxilato (**B**) *in situ*, el cual, en presencia del ZnCl_2 favoreció la síntesis del complejo hexaketoprofenoootetrazinc(II) (**C**).

La caracterización del complejo (**C**) se llevó a cabo mediante métodos físicos como solubilidad y punto de fusión; y utilizando técnicas analíticas como Resonancia Magnética Nuclear (^1H y ^{13}C) e infrarrojo (FT-IR).

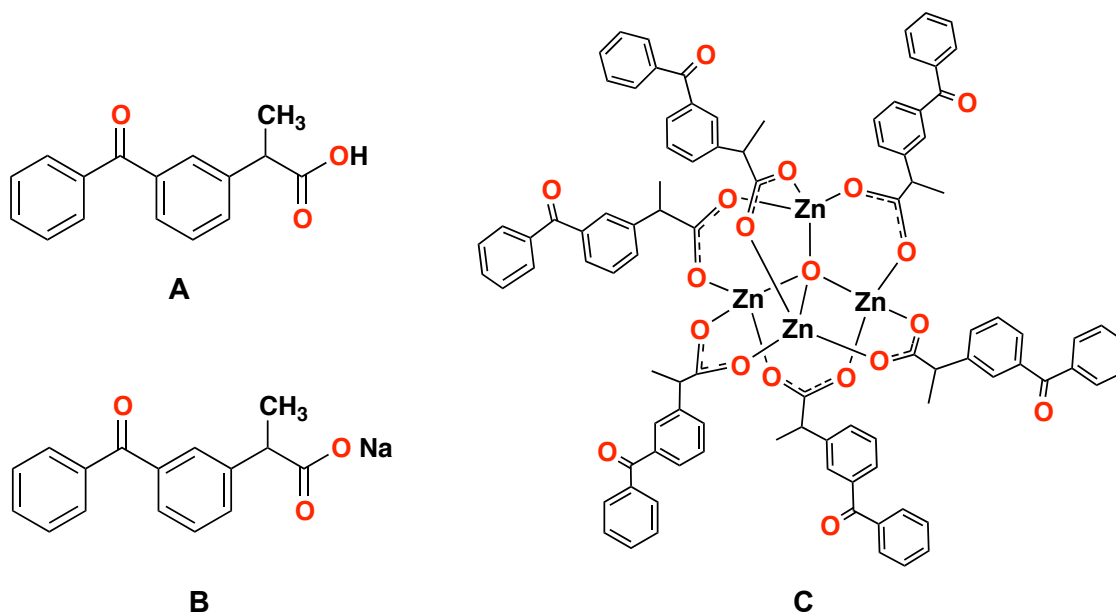


Palabras clave. Ketoprofeno, complejo de coordinación, zinc, RMN, cúmulos metálicos.

ABSTRACT

The present work describes the chemical reactivity of the carboxylate group present in sodium ketoprofen towards a Lewis acid such as ZnCl_2 , a metal salt with reactivity towards carboxylate groups. From the ketoprofen (**A**) the carboxylate (**B**) was formed *in situ*, which, in the presence of ZnCl_2 favored the synthesis of the hexaketoprofenooxotetrazinc (II) complex (**C**).

The characterization of the complex (**C**) was carried out by physical methods such as solubility and melting point; and using analytical techniques such as Nuclear Magnetic Resonance (^1H and ^{13}C) and infrared (FT-IR)



Key words. Ketoprofen, coordination complex, zinc, NMR, metal clusters.

INTRODUCCIÓN

Desde la descripción de la triada de dolor, calor y tumor por Aulo Cornelio y posteriormente la pérdida de la función, se considera el dolor, la fiebre y la inflamación como síntomas cardinales de la mayoría de las enfermedades, lo que ha propiciado la búsqueda de nuevos medicamentos que sean capaces de aliviar o atenuar el sufrimiento físico, preservar la salud y mantener la vida.

El conocimiento sobre los mecanismos que generan y mantienen el dolor, la fiebre e inflamación, ha permitido la síntesis de fármacos más específicos y selectivos. Entre estos, los más importantes son los antiinflamatorios analgésicos no esteroideos (AINEs), que incluyen diversos compuestos y que casi nunca tiene relación química alguna, lo que si han de compartir son actividades terapéuticas y efectos colaterales (**Figura 1**).



Figura 1. Ejemplos de fármacos antiinflamatorios (AINEs).

En un estudio reciente fue observado que ocho AINEs son utilizados en el 70% de las prescripciones y catorce son usados en el 90% de los pacientes. Se piensa que solo diez o quince AINEs son necesarios para proveer una elección razonable.

Existe una alta prevalencia de enfermedades reumáticas en el mundo, siendo aproximadamente un 8% de la población que al menos una vez lo ha presentado. Sin

embargo, se sabe poco sobre cuales AINEs son realmente necesarios para un óptimo tratamiento de estas afecciones (*Mendoza, 2008*).

Las propiedades de los complejos constituyen el objeto de estudio de la Química de Coordinación, considerando uno de los campos más importantes de la Química Inorgánica debido a la versatilidad de aplicaciones que poseen estos compuestos.

En algunos otros casos la coordinación de los ingredientes activos trimetoprim y sulfametoxazol con los iones metálicos como el Zn(II), Cu(II), Fe(II), Mn(II) y Co(II) potencializó las actividades antimicrobianas de estas (*Osowole, 2015*) (**Figura 2**).

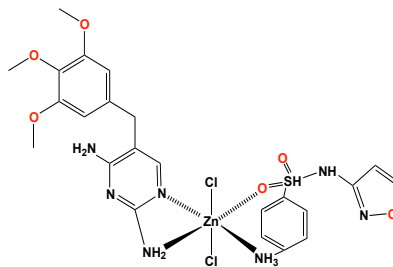


Figura 2. Ejemplo de complejos de zinc de trimetoprim y sulfametoxazol.

Los compuestos de coordinación, o complejos metálicos son el resultado de la interacción de un átomo central o ión metálico con orbitales de valencia vacíos, esta interacción lleva a la formación de un enlace covalente coordinado o dativo. Los iones metálicos son considerados ácidos de Lewis, que poseen orbitales vacíos capaces de aceptar pares de electrones libres constituyentes de moléculas, átomos o iones, denominados grupos ligantes o ligandos (**Figura 3**), estos grupos comparten pares de electrones con los metales para la formación de un enlace covalente coordinado, por lo tanto, los ligandos son base de Lewis (*Lawrence et. al., 2012*).

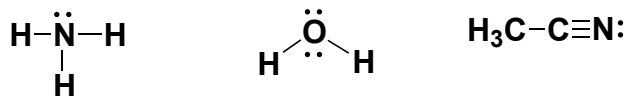


Figura 3. Ejemplos de ligantes.

Las propiedades de los complejos dependerán de las características del ión metálico central y de la naturaleza de los ligandos. A su vez, el comportamiento del ión metálico está determinado por su carga, tamaño y configuración electrónica de la capa de valencia, esto condicionará en gran medida el valor del número de coordinación y la fortaleza del enlace metal-ligando. En lo que se refiere al ligando su comportamiento viene condicionado por la basicidad (de Lewis) y dureza de sus átomos donadores, por el número de estos y por su tamaño (Lozano, 2007).

Respecto a los AINEs que tienen un grupo estructural carboxilato, se han reportado complejos mononucleares y dinucleares de cobre(II) con los AINEs aspirina, diclofenaco, diflunisal, flufenámico ácido, indometacina, ácido mefenámico, ácido tolfenámico y tolmentina, pero no con ketoprofeno (Brooks P, 1991) (**Figura 4**).

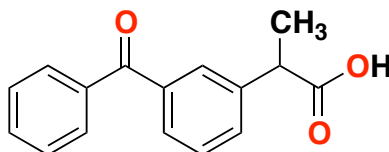


Figura 4. Fórmula de síntesis de ketoprofeno (**A**).

La búsqueda continúa de nuevos compuestos con actividad analgésica, ha permitido la síntesis de una variedad de complejos con diferentes iones metálicos, de estos, los más reportados han sido con el Zn, el cual, a parte de presentar actividades biológicas relevantes, se les ha atribuido otras aplicaciones como en el área de la catálisis y en el área de los materiales ópticos fluorescentes.

ANTECEDENTES

Los compuestos de coordinación o complejos de coordinación, también conocidos como complejos, presentan como característica principal enlaces covalentes coordinados, el cual se forman entre los donantes de pares de electrones, conocidos como ligandos o bases de Lewis, y los aceptores de pares de electrones o ácidos de Lewis, que son átomos o iones metálicos. El número de pares de electrones donados al metal se le conoce como número de coordinación. Y para que un complejo de coordinación sea formado debe haber orbitales vacíos en el ión metálico para aceptar los pares de electrones del ligante (*Lawrence et. al.*, 2013).

Un complejo metálico consta de un ión metálico central. Las propiedades químicas generales de los metales son:

1. **Carga.** Los iones metálicos se cargan positivamente en solución acuosa, pero la carga del complejo depende de la carga del ión central y de los iones o moléculas que lo rodean, pudiendo resultar un catión, un anión o una molécula neutra.
2. **Interacciones con ligandos.** Los iones metálicos se unen a los ligandos mediante interacciones fuertes y selectivas. Los ligandos imparten su propia funcionalidad y pueden ajustar las propiedades del complejo global, únicas de las del ligando o metal individual. Las propiedades termodinámicas y cinéticas de las interacciones metal-ligando influyen en las reacciones de intercambio de ligandos.
3. **Estructura y enlace.** Los complejos metal-ligando abarcan una gama de geometrías de coordinación que les dan formas únicas en comparación con las moléculas orgánicas. Las longitudes, ángulos de enlaces y número de coordinación pueden variar dependiendo del metal y su estado de oxidación.

4. **Carácter ácido de Lewis.** Los iones metálicos con alta afinidad de electrones puedan polarizar de manera significativa grupos que se coordinan con ellos, facilitando reacciones de hidrólisis.
5. **Orbital *d* parcialmente lleno.** Para los metales de transición, el número variable de electrones en los orbitales *d* proporcionara propiedades electrónicas y magnéticas, permitiendo presentar varios estados de oxidación, polimorfismo al formar compuestos de coordinación.
6. **Actividad Rédox.** Debido la variabilidad de electrones en el orbital *d* es que muchos metales experimentan reacción de oxidación y reducción.

El número de coordinación del ión metálico central permite la formación de enlaces coordinados con ligandos. La formación de unión de los ligandos puede ser: monodentada, bidentada, tridentada, tetradentada en general polidentada (*Hass & Franz, 2009*).

El zinc es uno de los metales que se han usado en la química de coordinación. Este elemento atómico ocupa el lugar número 30, su símbolo es Zn, situado en el grupo 12 de la tabla periódica. Ocupa el 24º lugar de abundancia en la corteza terrestre (76 ppm) y sus principales minerales son el sulfuro (ZnS) y carbonato de zinc (ZnCO₃) (*Emsley, 2001., Mata, 2004*) (**Figura 5**).

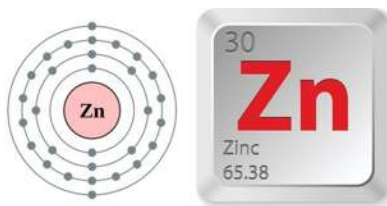


Figura 5. Representación de algunas características del zinc.

El nombre de este metal proviene del alemán *zink* (diente de pico) es un elemento químico clasificado como metal de transición, es un sólido blanco azulado, dúctil y maleable a temperaturas mayores a 212°C (*Gray, 2006*) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del zinc (*Greenwood, 2012*).

Propiedad	Valor	Propiedad	Valor
Número atómico	30	Calor de fusión	7.28 kJ/mol
Masa atómica	65.39 g/mol	Calor de vaporización	114.2 kJ/mol
Punto de fusión	419.5 °C	Radio iónico	1.38 Å
Punto de ebullición	907 °C	Radio iónico	0.74 Å

Su configuración electrónica en estado natural es $[\text{Ar}] 4s^2 3d^{10}$. Este arreglo electrónico permite explicar que el estado de oxidación más estable sea +2 adquiriendo como nueva configuración electrónica $[\text{Ar}] 3d^{10}$, la cual es bastante estable, debido a que todos los orbitales del nivel 3 quedan completos, y no presentan tendencia a ejercer un efecto oxidante o reductor en reacciones redox en los procesos biológicos en los que participa. Al tener completa su capa *d*, hace que los complejos formados con zinc sean diamagnéticos e incoloros, sus números de coordinación más comunes son 4, 5 y 6, de geometría tetraédrica, bipirámide trigonal y octaédrica, siendo la geometría tetraédrica la más frecuente (**Figura 6**), (*De la Guardia, García, García, y Morera, 2011; García, Manlio et. al., 2009*).

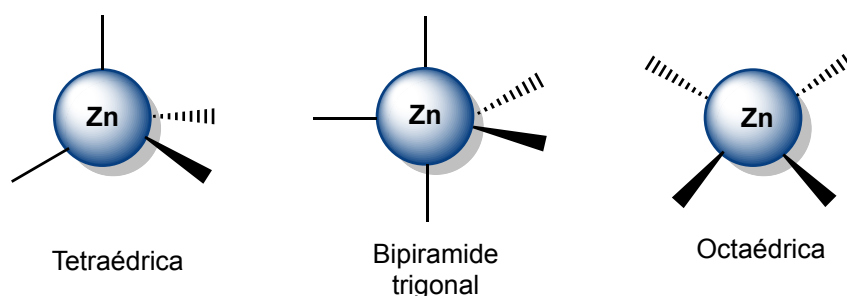


Figura 6. Geometrías más comunes en complejos de zinc.

Se han preparado una gran variedad de complejos de Zn(II) en donde se ha podido observar la afinidad de este metal hacia ligandos O-donadores. El agua es uno de los mejores ligantes, pero también se han descrito complejos de zinc con moléculas

orgánicas como los alcoholes, alcóxidos, arilóxidos y éteres, incluyendo éteres corona (Burgess, 2006., Belsky, 1989) (**Figura 7**).

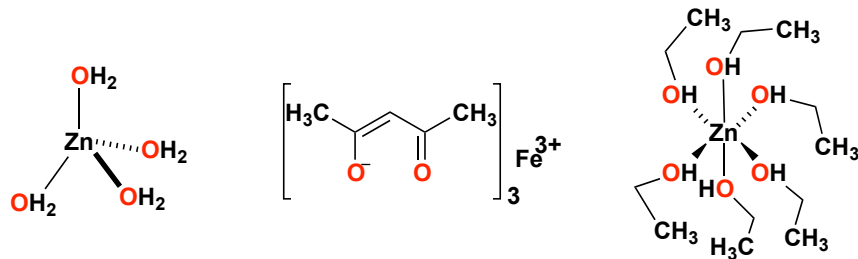


Figura 7. Complejos de zinc con ligandos O-donadores.

El zinc se encuentra en todos los órganos, tejidos, fluidos y secreciones del cuerpo humano. Aproximadamente el 83% del zinc corporal está en el músculo y hueso, y el 95% se encuentra a nivel intracelular. En el músculo esquelético (50-60%), en el hueso (25-30%), que puede llegar a 40% en el recién nacido, en el hígado y riñón (50-60 µg/mL). Sin embargo, no existe un lugar anatómico específico que funcione como almacenamiento del zinc y por ende no hay reservas convencionales en tejidos que puedan ser liberadas o almacenadas en respuesta a variaciones en la dieta.

El zinc es esencial para una piel sana y una correcta cicatrización de las heridas, para un sistema inmunológico fuerte, para el metabolismo óseo y para el gusto y el olfato normales. Para mantener los niveles requeridos de zinc en el cuerpo humano, se requiere una ingesta diaria de varios miligramos. Las dietas recomendadas son 12 y 15 mg por día para mujeres y hombres adultos, respectivamente. Las ingestas de nutrientes de referencia son 9.5 y 7.0 mg por día. El contenido de zinc de los alimentos es de 3 a 4 mg por porción para la carne, de 1 a 2 mg para granos.

Es importante no exceder los requisitos diarios de zinc, ya que un exceso de este es tóxico y conduce a una reducción de la absorción de cobre. Un gramo de sulfato de zinc, puede provocar náuseas, vómitos, calambres abdominales y diarrea (Romaña, Castillo y Granados, 2010).

El zinc se encuentra en sitios activos de enzimas en el organismo. Algunas de estas enzimas son la anhidrasa carbónica y la alcohol deshidrogenasa que se encuentran coordinadas a los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre presentes en las cadenas laterales de los aminoácidos (*Parkin et. al.*, 2000) (**Figura 8**).

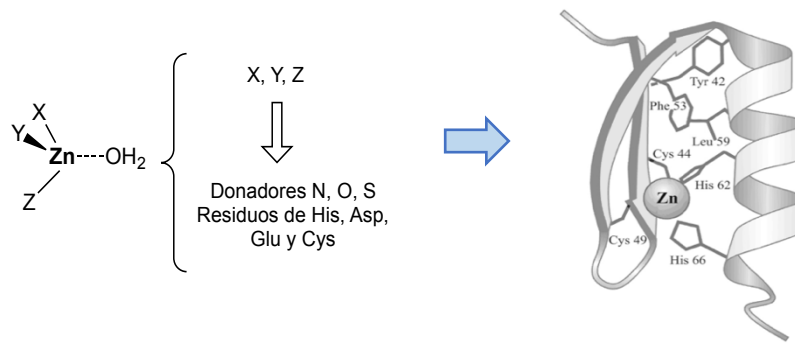


Figura 8. Geometría común de los complejos de zinc en las enzimas.

La anhidrasa carbónica cataliza la reacción reversible de hidrogenación del CO_2 y deshidrogenación del HCO_3 , manteniendo el equilibrio ácido-base en la sangre y tejidos; mientras que la enzima alcohol deshidrogenasa facilita la interconversión entre alcoholes, aldehídos o cetonas, eliminando moléculas de alcohol tóxicas para la célula (**Figura 9**).

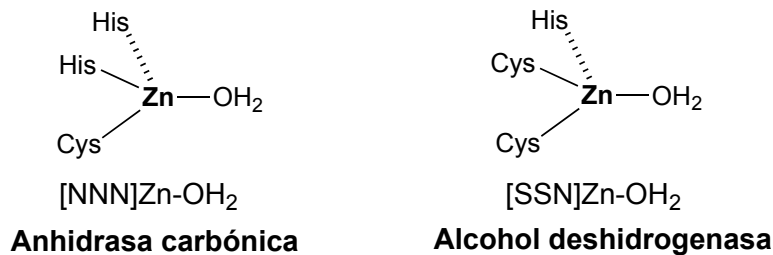


Figura 9. Complejos de Zn(II) en sitios activos de enzimas.

Entre las 300 enzimas que contienen Zn en el organismo se encuentran la farnesil transferasa, metaloproteinasas de matriz y endostatina. Estas enzimas se encuentran involucradas en la investigación del cáncer de primera línea, y en una serie de proteínas llamadas dedos de zinc, en éstas últimas en la regulación de interacciones

proteína-proteína y proteína-ácido nucleico (**Figura 10**). De tal forma que el zinc actúa como un cofactor de enzimas, abarcando un rol estructural en la estabilización conformacional de dominios proteicos de reconocimiento a otras moléculas (*García, Manlio et. al., 2009., Solomons, 2013*).

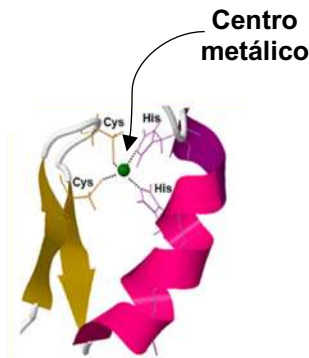


Figura 10. Representación de enzimas con dedos de zinc, como centro metálico.

Gracias al buen reconocimiento que tiene el átomo de zinc en el organismo es que se han hecho estudios de coordinación en moléculas orgánicas con la finalidad de potencializar el efecto presente y hacerlo amigable con el organismo. Un ejemplo de esto es la curcumina y la bacitracina que, al ser compuestos orgánicos con actividad biológica, y al ser usados como ligantes y coordinarse a un centro metálico pueden potencializar su actividad al coordinarse al zinc (*Garima, 2011; Craig, 1969*) (**Figura 11**).

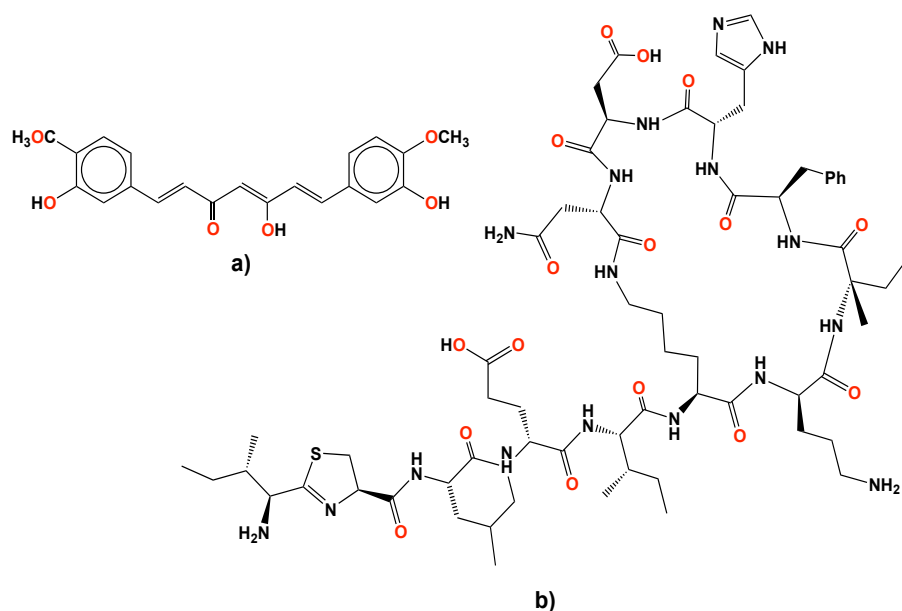


Figura 11. Estructura de: a) Curcumina, b) Bacitracina “A”.

A partir de los años ochenta se ha observado en las investigaciones un estrecho vínculo entre el ión zinc y la insulina, siendo ésta última un compuesto orgánico. Se encontró que al ser implementado el zinc éste ejercía un efecto normoglicémico y una amplia acción insulinomimética, además de prevenir enfermedad y proteger a las células β de Langerhans mismas que sintetizan y segregan a la insulina (Moreano, 2012). Eventualmente a partir del año 2000 se han venido sintetizando numerosos complejos de zinc con distintos ligandos y de actividad insulinomimética como lo son los antidiabéticos $\text{Zn}(\text{mal})_2$, $\text{Zn}(\text{ema})_2$, $\text{Zn}(\text{3hp})_2$, (Müller, 1994, 1999) (Figura 12).

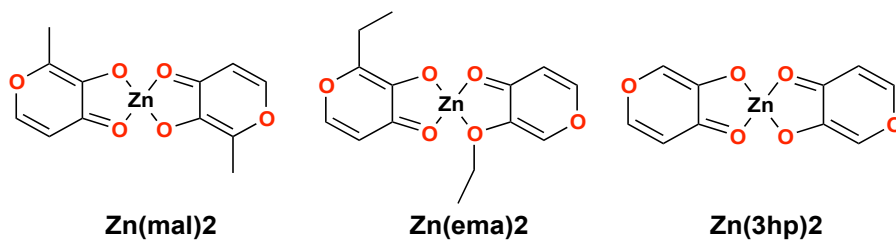


Figura 12. Complejos de zinc con actividad insulino-mimética.

Se han desarrollado ya varios compuestos con zinc con fines terapéuticos. Varios complejos de zinc de ligandos basados en ciclam han demostrado ser potentes

inhibidores del VIH, mientras que los complejos de hidroxipiridina se han evaluado como imitadores de insulina para el tratamiento de la diabetes (*Burgess et. al.*, 2006) (**Figura 13**).

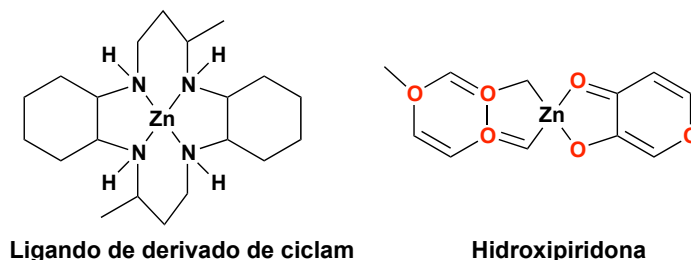


Figura 13. Complejos de zinc basados en ciclam e hidroxipiridinona.

Los AINEs han resultado un grupo interesante para su estudio como ligando de tipo carboxilato. Ya que el complejo zinc-naproxeno presentó mejoras con respecto al ligante libre presentando un incremento en la solubilidad, además de reducir el daño en las paredes del estómago y una mejoría en su actividad antiinflamatoria (*Sharma*, 2003) (**Figura 14**).

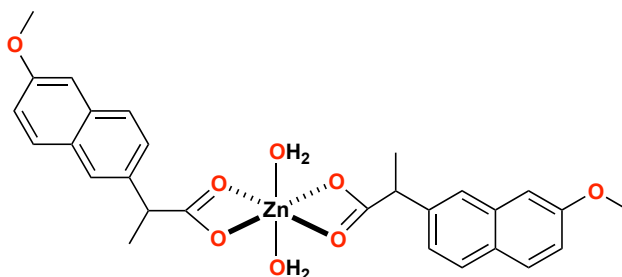


Figura 14. Estructura química del complejo zinc-naproxeno.

Otro compuesto que también ha sido estudiado es el ibuprofeno el cual al ser coordinado al mismo centro metálico mejoró su actividad. Hijazi Abu Ali y sus colaboradores reportaron un dímero de zinc con ibuprofeno utilizando ZnCl_2 . Éste compuesto presentó actividad antibacteriana contra bacterias Gram positivas presentando un diámetro de 10-12 mm en la zona de inhibición (*Hijazi*, 2016) (**Figura 15**).

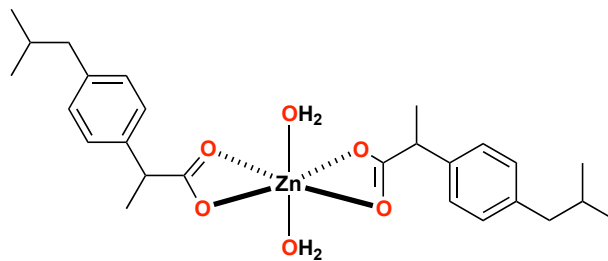


Figura 15. Estructura del complejo zinc-ibuprofeno.

Otra molécula de importancia por su actividad antiinflamatoria es el ketoprofeno (**A**), el cual es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del grupo del ácido propionico con efectos secundarios y toxicidad relativamente limitados (**Figura 16**).

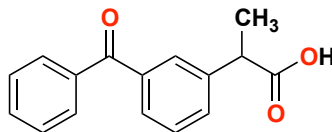


Figura 16. Estructura química del ketoprofeno (**A**).

El fármaco se comercializa actualmente en todo el mundo en una variedad de formas: cápsulas, soluciones inyectables, supositorios y gel atópica (*Kantor, 1986*) (**Figura 17**).



Figura 17. Forma farmacéutica comercial.

El ketoprofeno (**A**) es de los inhibidores más poderoso de la ciclooxigenasa en concentraciones dentro del rango de los niveles terapéuticos del plasma ($EC_{50} 2 \mu g/L$). Es 6 a 12 veces más potente que el naproxeno y la indometacina como inhibidores de la síntesis de prostaglandina respectivamente. Este fármaco esta indicado como antiinflamatorio, analgésico y antipirético en el tratamiento de reumatismo, reumatismo artritis, mielitis y dolor musculoesquelético (**Figura 18**).



Figura 18. Aplicaciones terapéuticas en las que se utiliza el ketoprofeno.

Sin embargo, las interacciones del ketoprofeno(**A**) con iones metálicos apenas han sido investigadas. Se han reportado complejos con Mn(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) propiciando la formación de complejos constituidos por cuatro moléculas de ketoprofeno (**A**) coordinadas de dos formas (monodentada y bidentado quelato) (Grack, Kafarska, 2017) (**Figura 19**).

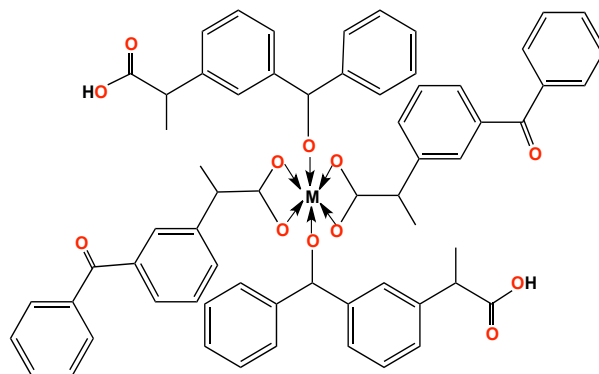


Figura 19. Fórmula propuesta de ketoprofeno-metal de complejos.

Recientemente nuestro grupo de trabajo ha reportado una metodología sencilla para sintetizar complejos tipo oxotetrazinc carboxilatos a partir de ZnCl_2 y AINEs como el naproxeno(a) e ibuprofeno(b) como ligantes. Estos compuestos (**Figura 20**), al contener ligantes bioactivos y enantioméricamente puros vislumbran un potencial aplicación biológica y catalítica (López & Rodríguez, 2018).

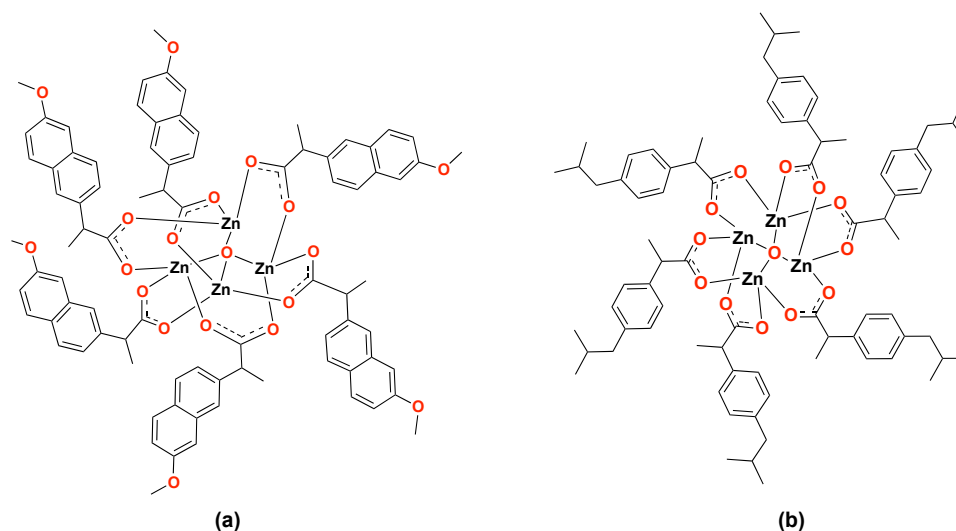


Figura 20. Estructuras de cluster de naproxeno (a) e ibuprofeno (b).

En la literatura se describe este tipo de síntesis a partir de distintas fuentes de zinc una de ellas es empleando aminas como ligantes bajo atmósfera de CO_2 a través de un o varios pasos de reacción *in situ* (Redshaw, 2010., Schulz, 2011., Bury, 2012., Minier, 2014), o bien partiendo de complejos de zinc-carboxilato como precursores que requieren generalmente temperaturas drásticas y tiempos prolongados de reacción.

JUSTIFICACIÓN

Debido a la relevancia biológica del Zn y su importancia en Química de coordinación ya que presenta afinidad a grupos carboxilatos, es de interés explorar el comportamiento coordinante del ketoprofeno frente a zinc(II) bajo condiciones de formación de cluster con la finalidad de obtener al complejo hexaketoprofenooxotetrazinc(II), el cual podría presentar mejor actividad biológica y disminuir los efectos adversos al organismo como lo han hecho algunos de sus análogos estructurales.

HIPÓTESIS

La presencia de grupos carbonilo en la molécula de ketoprofeno (**A**) permitirá explorar su reactividad frente al ZnCl_2 bajo condiciones de formación de cluster, para formar un complejo tipo hexaketoprofenooxotetrazinc(II) (**C**) el cual podría presentar mejor actividad biológica y menos efectos secundarios.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Preparar un complejo oxotetrazinc carboxilato usando como ligante un derivado del ácido propiónico (ketoprofeno).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aislar el ketoprofeno (**A**) de una forma farmacéutica comercial.
- Explorar la reactividad del ketoprofeno (**A**) en reacciones de coordinación frente a la sal de ZnCl_2 bajo condiciones de formación de oxotetrazinc carboxilatos.
- Caracterizar los productos de reacción por métodos físicos, y técnicas analíticas como espectroscópicos y espectrométricos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la obtención de la materia prima, se comenzó con el deshecho de la capa protectora de 15 cápsulas de ketoprofeno marca BEST® de 100 mg, en forma de un polvo blanco que se suspendió en CH_2Cl_2 , se filtró y se evaporó a presión reducida en rotavapor, obteniéndose 1.28 g de un sólido blanco con un punto de fusión 90-94 °C que fue analizado por RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) en donde se observaron las señales características del ketoprofeno (**A**). A 7.78 ppm se observó una señal doble con una $J_o = 7.08$ Hz atribuida a los hidrógenos H-7' y H-3', en 7.77 ppm una señal simple correspondiente a H-5, 7.66 ppm se aprecia la señal doble correspondiente a H-7 con $J_o = 7.64$ Hz, en 7.58 ppm una señal triple asignada a H-5' con $J_o = 7.36$ Hz; en 7.54 ppm se ubica una señal doble asignada al H-9 con $J_o = 8.32$ Hz; también se observa una señal múltiple en 7.43 ppm atribuida a H-8, H-6'y H-4'; en 3.78 ppm se encuentra una señal cuádruple característica de H-2 con una $J = 7.10$ Hz; en 1.52 ppm se ubicó la señal doble con $J = 7.10$ Hz del metilo de la molécula etiquetada como H-3 (**Figura 21**).

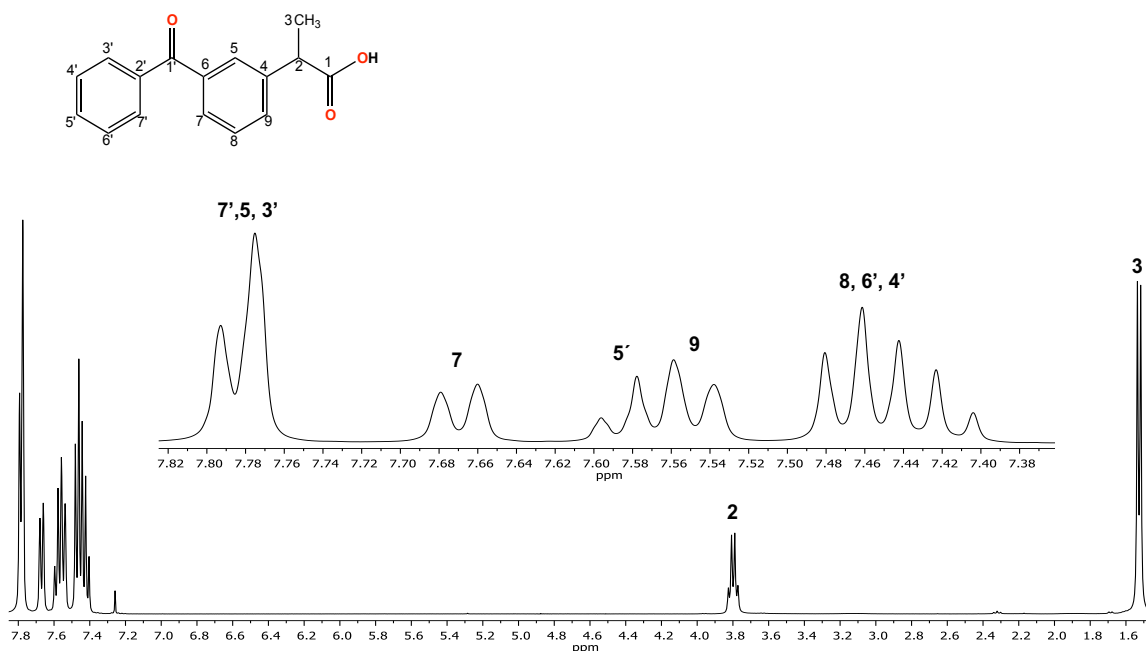


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de CDCl_3 de ketoprofeno (**A**).

La asignación del H-9 fue confirmada en el espectro NOESY ya que se observó la correlación de este con H-2 y H-3 (**Figura 22**).

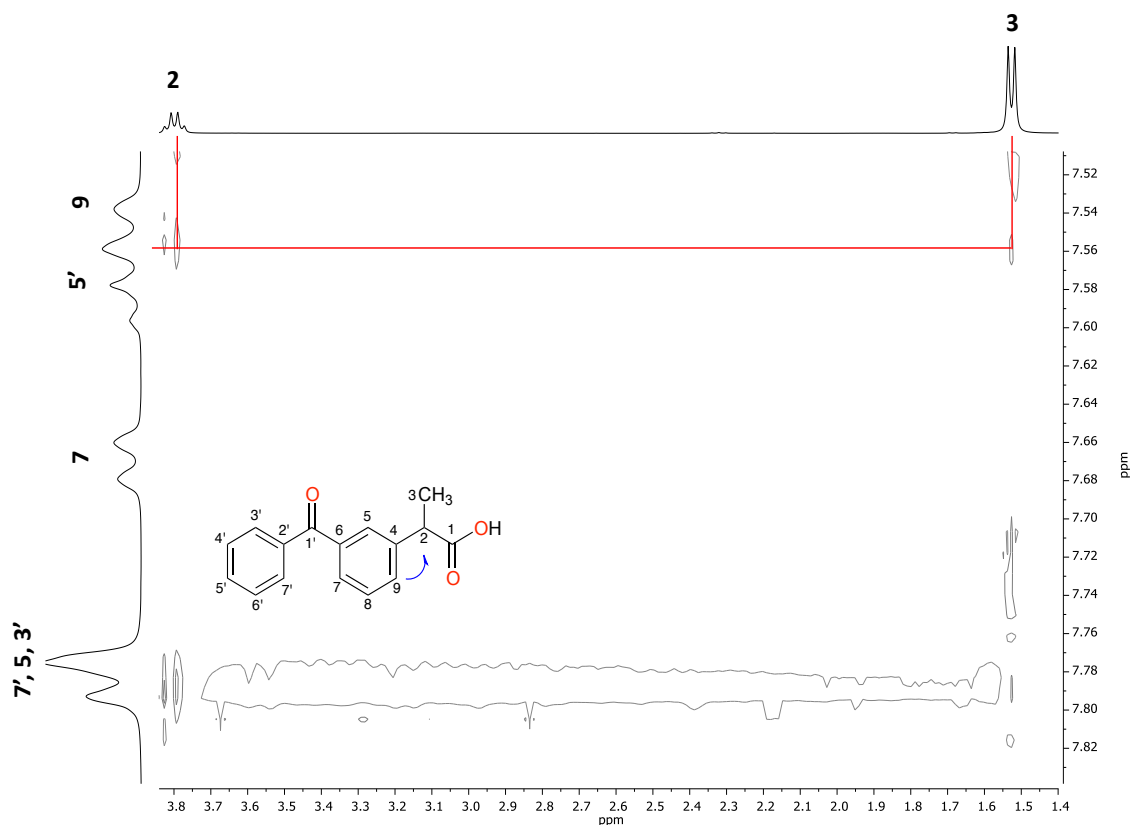


Figura 22. Expansión del experimento NOESY de ketoprofeno (**A**).

El análisis de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del ketoprofeno (**A**), muestra en 196.7 y 180.3 ppm las señales de los carbonilo C-1' y C-1 respectivamente; de 140.4 a 128.4 ppm se ubican las señales correspondientes a los carbonos aromáticos (C-4, C-6, C-2', C-5', C-9, C-7', C-3', C-5, C-7, C-8, C-4', C-6'); en 45.4 ppm se encuentra la señal de C-2 y finalmente en 18.3 ppm se observó la señal del metilo etiquetado como C-3 (**Figura 23**).

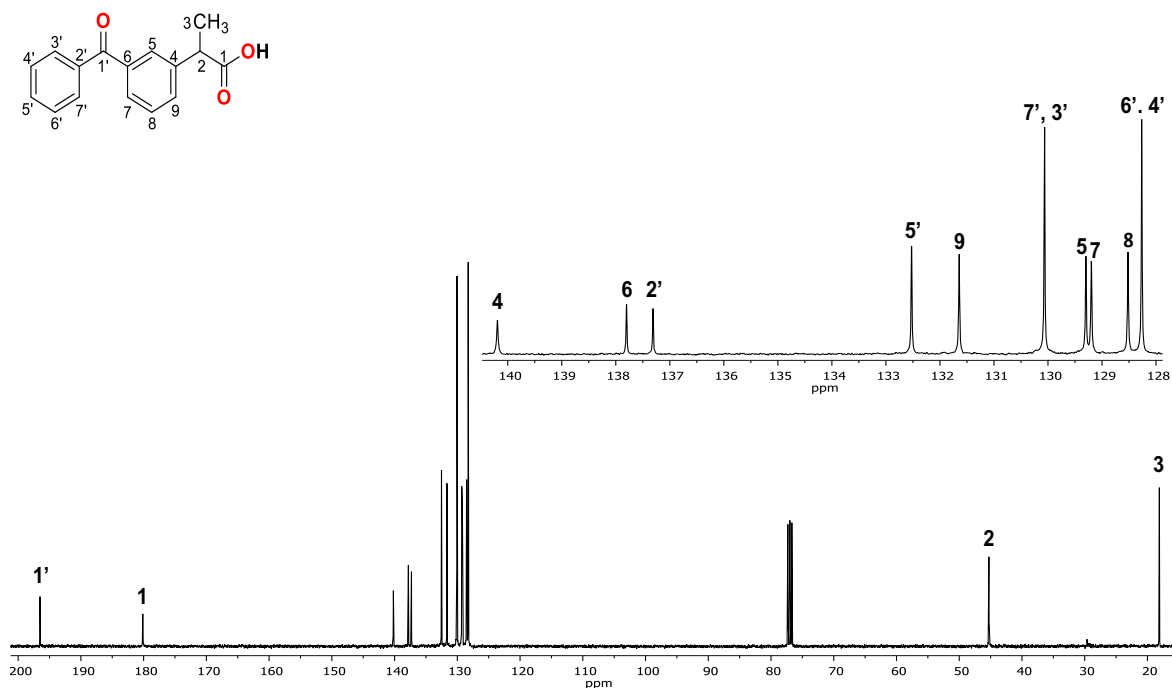


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de ketoprofeno (**A**).

En el espectro de infrarrojo (FT-IR) del ketoprofeno (**A**) se observan las bandas de vibración características de ácido carboxílico en 1694.41 cm^{-1} la señal del carbonilo de ácido y 1654.68 cm^{-1} la señal del grupo carbonilo cetona (**Figura 24**).

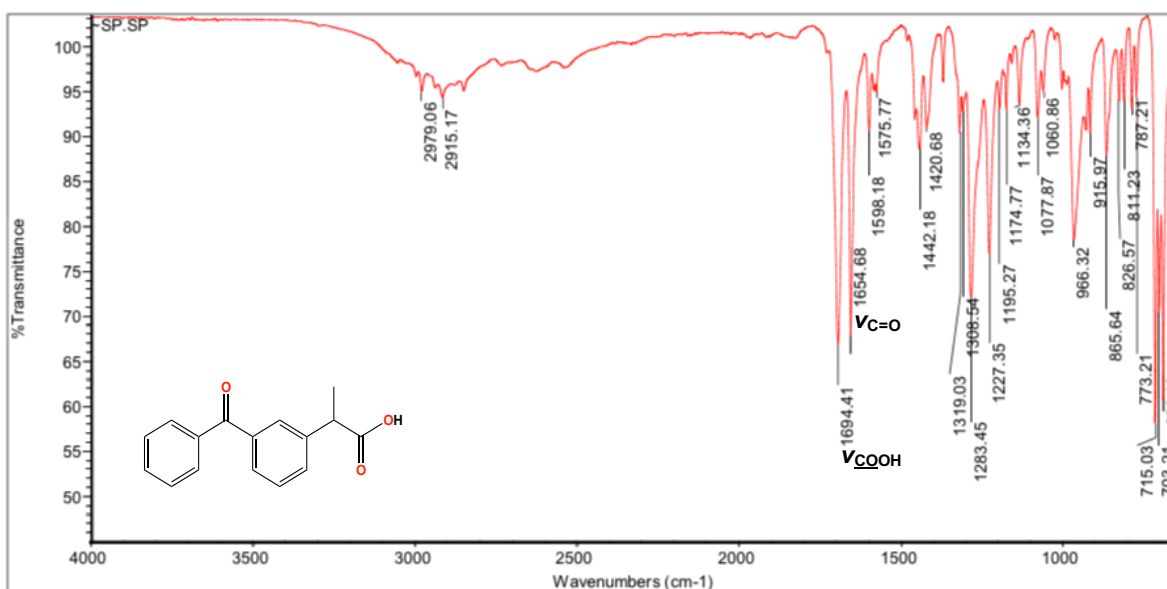
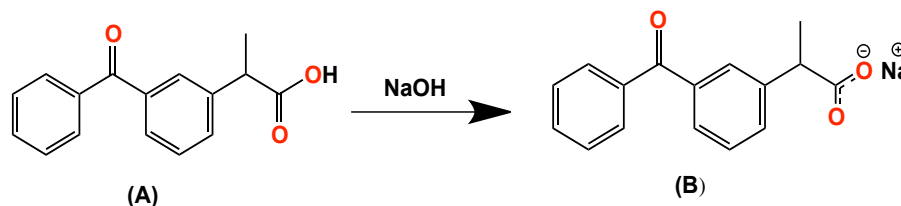


Figura 24. Espectro de IR del Ketoprofeno (**A**).

Para la preparación del ketoprofeno sódico (**B**) se disolvieron 100 mg de ketoprofeno en 10 mL de una solución agua-metanol (1:1) y se agregaron 1.2 equivalentes (15.72 mg) de NaOH, se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, una vez transcurrido el tiempo de reacción, se filtró y la solución se evaporó en rotavapor obteniéndose 0.106 g de una miel correspondiente a un rendimiento del 98% (**Esquema 2**).



Esquema 2. Esquema de reacción para la formación del ketoprofeno sódico (**B**).

El análisis por RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) del ketoprofeno sódico (**B**) mostró las señales típicas de sistemas aromáticos, en 7.59 ppm se observa una señal simple ancha correspondiente al H-5; en 7.52 ppm una señal doble de dobles atribuida a H-7' y H-3' ($J_o = 7.20$ Hz, $J_m = 1.04$ Hz); en 7.35 ppm una señal múltiple asignada a H-9 y H-5'; 7.21 ppm una señal triple con una $J_o = 7.70$ Hz asignada a H-6' y H-4' ; en 7.10 ppm la señal doble correspondiente al H-7 con $J_o = 7.68$ Hz, en 6.97 ppm se observa una señal triple con una $J_o = 7.68$ Hz asignada a H-8; en 3.39 ppm se encuentra la señal cuádruple característica del hidrógeno del protón alfa al carboxilato (H-2, $J = 7.08$ Hz); en 1.15 ppm la señal doble $J = 7.08$ Hz correspondiente al metilo de la molécula (**Figura 25**).

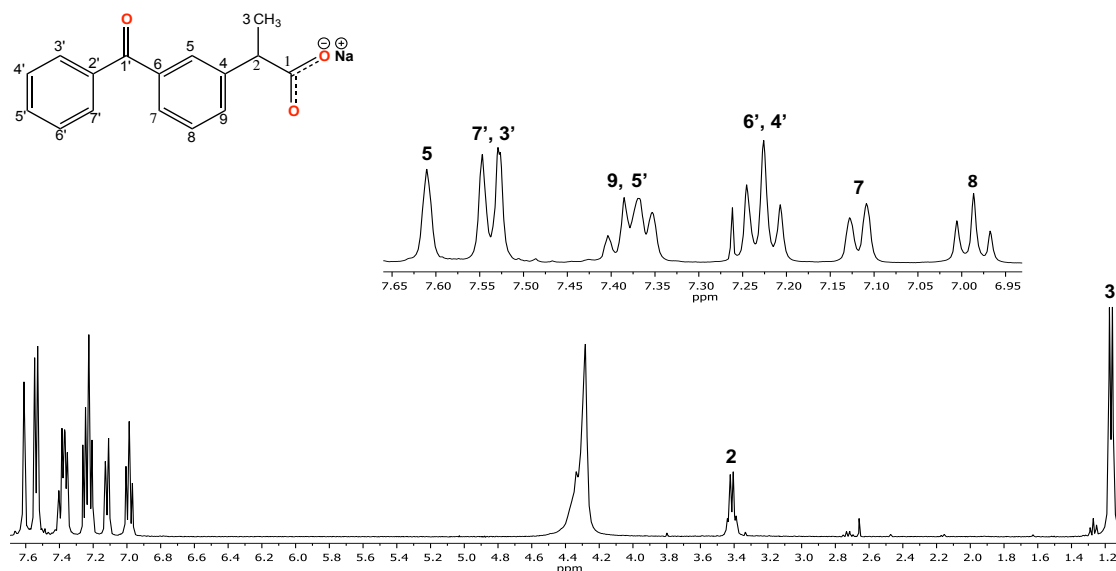


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de ketoprofeno sódico (**B**).

La asignación del protón 9 fue corroborada con ayuda del espectro NOESY ya que se observa la correlación con H-2 y H-3 (**Figura 26**).

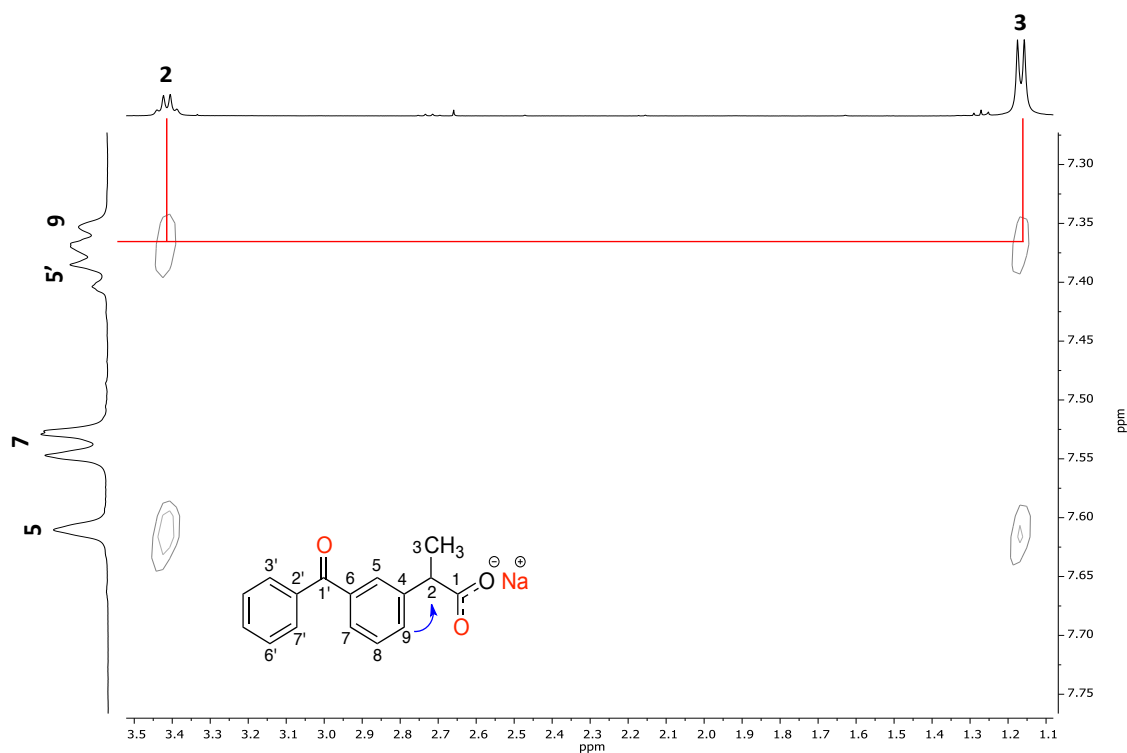


Figura 26. Expansión del experimento NOESY de ketoprofeno sódico (**B**).

El espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) mostró en 197.8 ppm la señal del C-1', en 181.9 ppm se aprecia la señal de C-1; en 145.1 ppm se observa la señal del C-4; de 137.3 a 127.9 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos (C-6, C-2', C-5', C-9, C-3', C-7', C-5, C-4', C-6', C-7 y C-8); en 48.6 ppm se observó la señal del C-2 y finalmente en 19.4 ppm se observa la señal del carbono del metilo (C-3) (**Figura 27**).

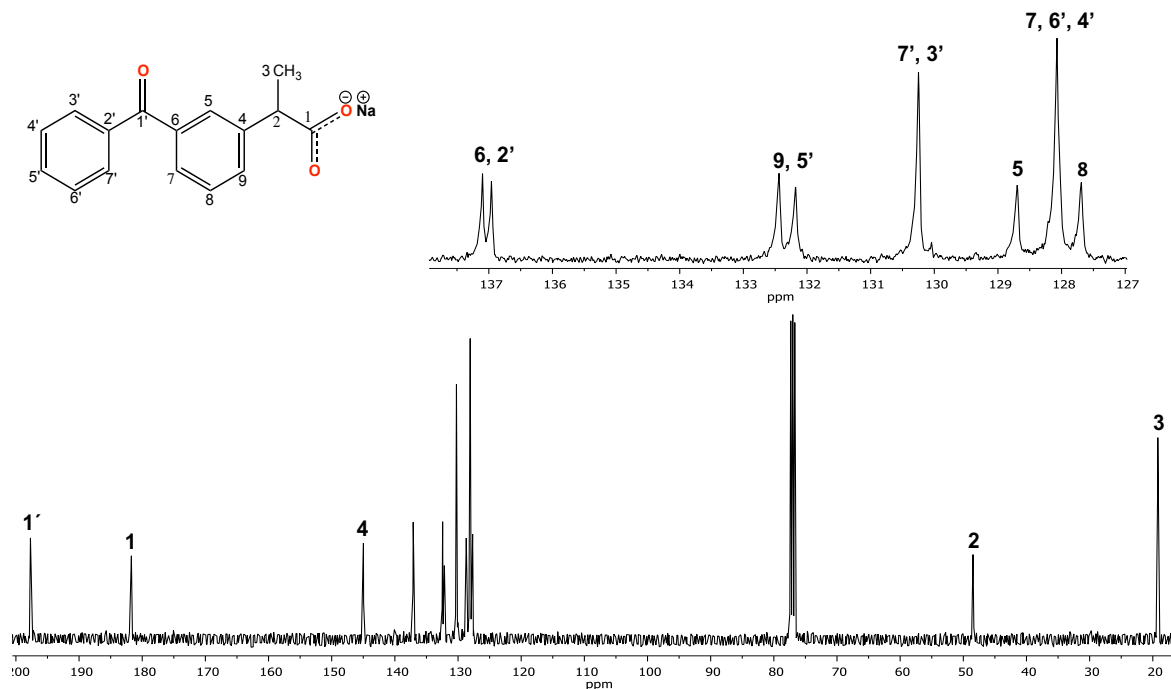


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de ketoprofeno sódico (**B**).

El análisis del ketoprofeno sódico (**B**) por espectroscopia de infrarrojo (IR) mostró las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo carboxilato en 1558.43 y 1392.59 cm^{-1} , respectivamente; teniendo una diferencia entre estas bandas de $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-) = 165.84 \text{ cm}^{-1}$ (**Figura 28**).

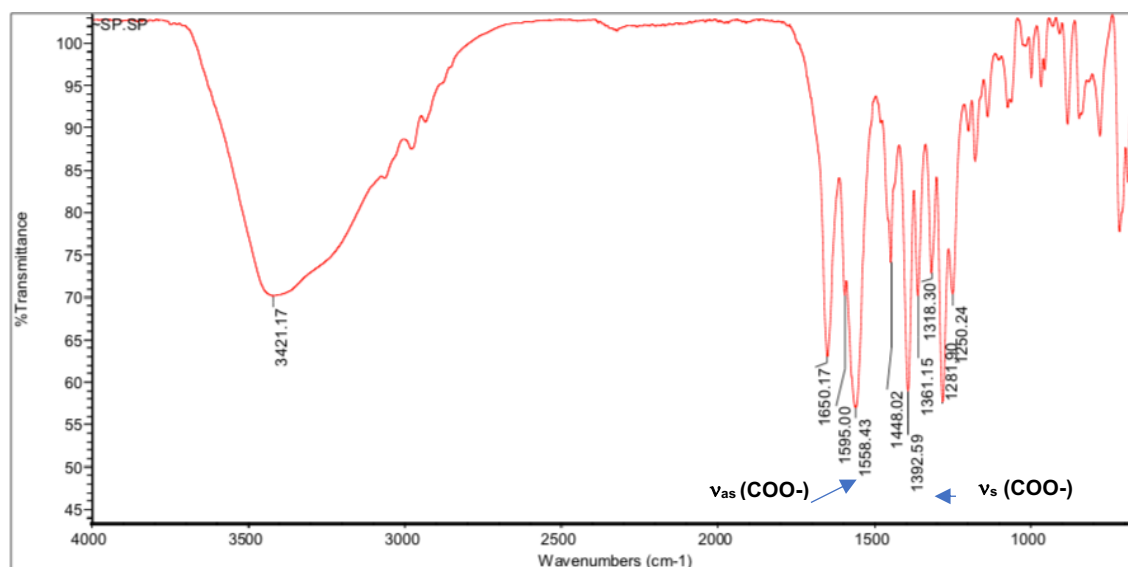
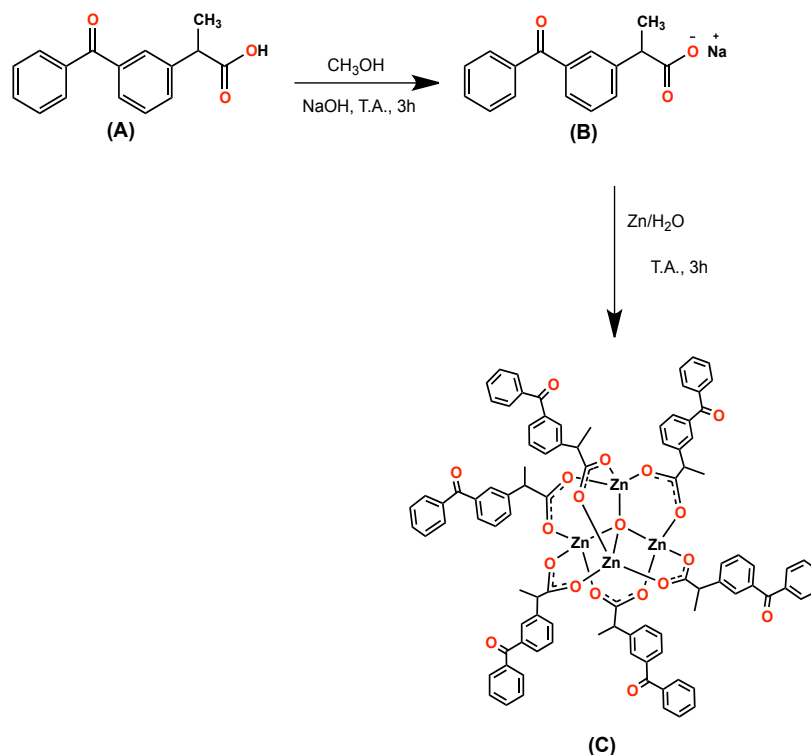


Figura 28. Espectro de IR del ketoprofeno sódico (**B**).

Una vez obtenida y caracterizada la materia prima se procedió a la obtención del complejo oxotetrazinc carboxilato; para lo cual se preparó *in situ* ketoprofeno sódico (**B**) y como fuente metálica al ZnCl_2 como se muestra en el **Esquema 3**.



Esquema 3. Reacción de obtención del complejo oxotetrazinc carboxilato.

Obteniéndose un sólido que fue comparado con el ketoprofeno (**A**) y ketoprofeno sódico (**B**) (**Tabla 2**).

Tabla 2. Comparación de propiedades físicas del ketoprofeno (**A**) y ketoprofeno sódico (**B**) y producto de reacción (**C**).

	A	B	C
Aspecto	Sólido	Miel	Sólido cristalino
Color	Blanco	Incoloro	Blanco
Punto de fusión	90-94 °C	-----	160-180 °C
Solubilidad	CH ₃ OH, acetona, CHCl ₃ , CH ₂ Cl ₂	Acetona, CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃ , H ₂ O	Acetona, CH ₂ Cl ₂ , CHCl ₃

El análisis por RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) del crudo de reacción (**C**) mostró el patrón de señales características del fragmento orgánico desplazado ligeramente hacia frecuencias mayores con respecto a la sal sódica (**B**); observándose en 7.66 ppm una señal doble correspondientes a hidrógenos H-7', y H-3' con $J_o = 7.84$ Hz, 7.65 ppm una señal simple atribuida a H-5, en 7.50 ppm se observó la señal triple de H-5' con $J_o = 7.32$ Hz, en 7.43 ppm una señal doble (H-7, $J_o = 7.48$ Hz), en 7.38 ppm se aprecia la señal múltiple correspondiente H-9, H-6', H-4', en 7.16 ppm se encuentra una señal triple con $J_o = 7.44$ Hz asignada a H-8, la señal doble ancha del hidrógeno del carbono alfa se localiza en 3.58 ppm (H-2, $J = 5.30$ Hz) y en 1.24 ppm se observa la señal doble ancha con $J = 5.30$ Hz perteneciente al metilo de la molécula (H-3) (**Figura 29**) .

Observándose el mayor desplazamiento en la señal de H-2 debido a la coordinación del átomo de zinc al grupo carboxilato.

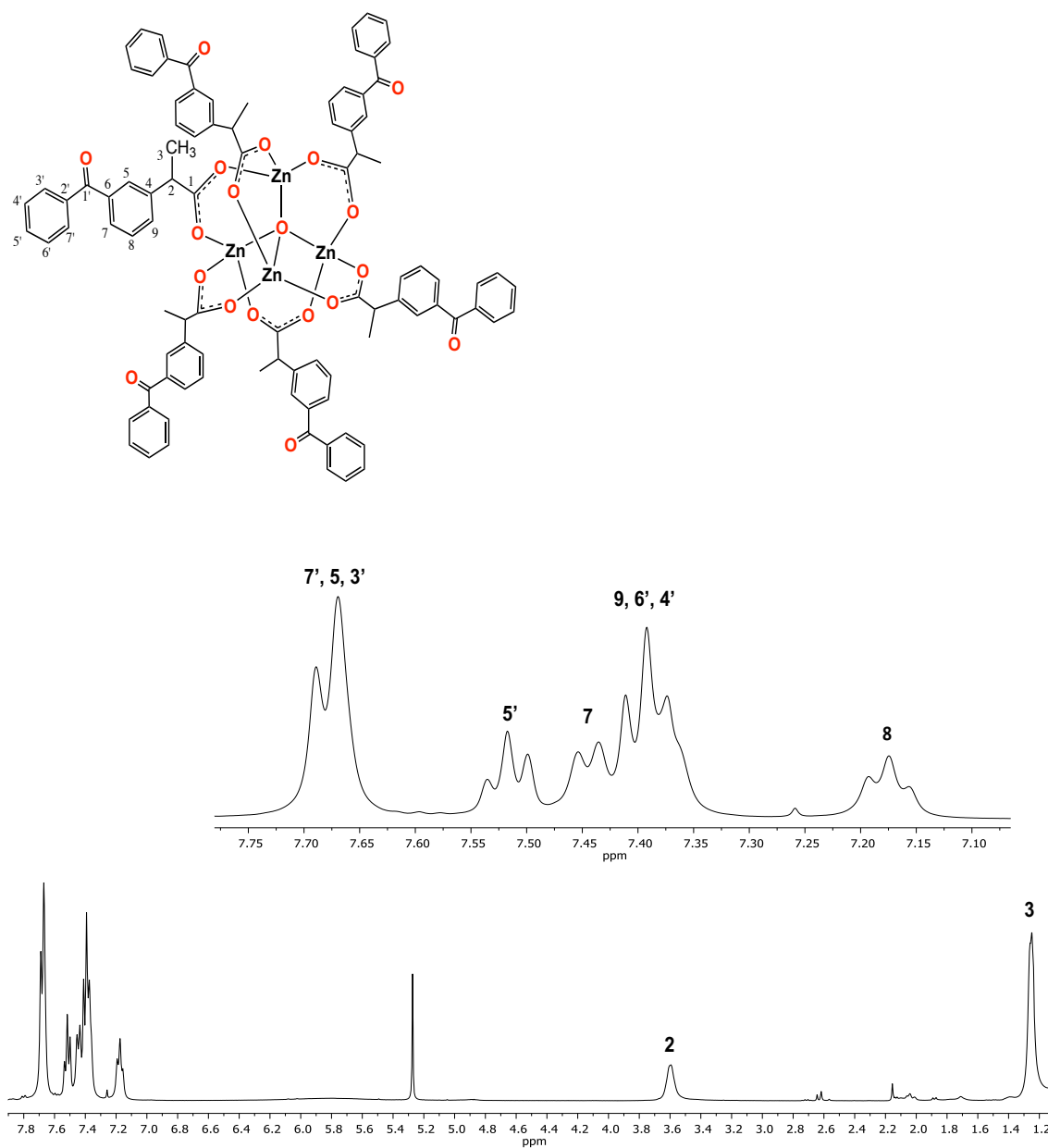


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz de CDCl_3 del producto de reacción (C).

La asignación de H-9 se confirmó con ayuda del experimento NOESY (**Figura 30**).

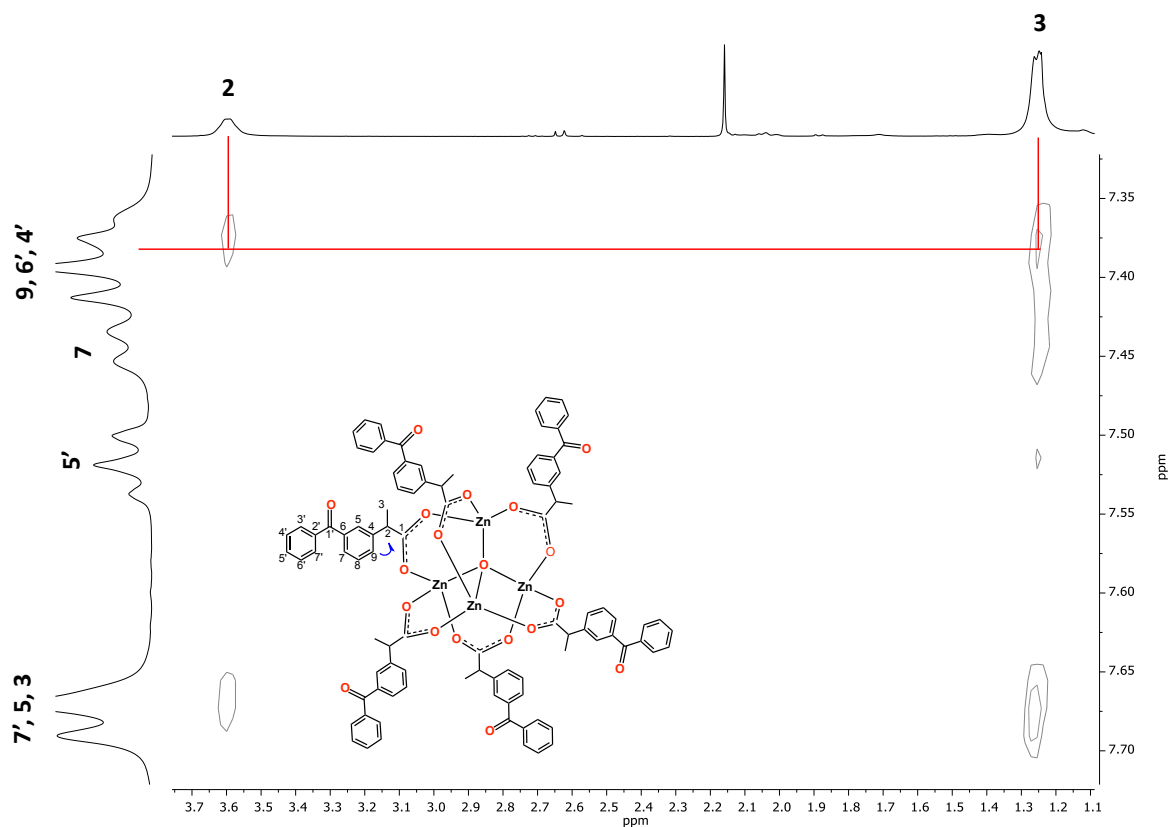


Figura 30. Expansión del experimento NOESY del producto de reacción (C).

En el análisis por RMN de ^{13}C (100 MHz en CDCl_3) se observó que el C-1' se desplazó hacia frecuencias menores con respecto a la sal sódica (B) encontrándose en 197.0 ppm, la señal de C-1 se encuentra en 182.6 ppm; de 142.3 a 128.2 ppm se observan las señales características de los carbonos del anillo aromático (C-4, C-2', C-6, C-5', C-9, C-3', C-7', C-5, C-7, C-4', C-6', C-8), en 47.1 ppm se aprecia la señal del carbono alifático (C-2), y en 19.3 ppm corresponde al carbono del grupo metilo de la molécula (C-3) (**Figura 31**).

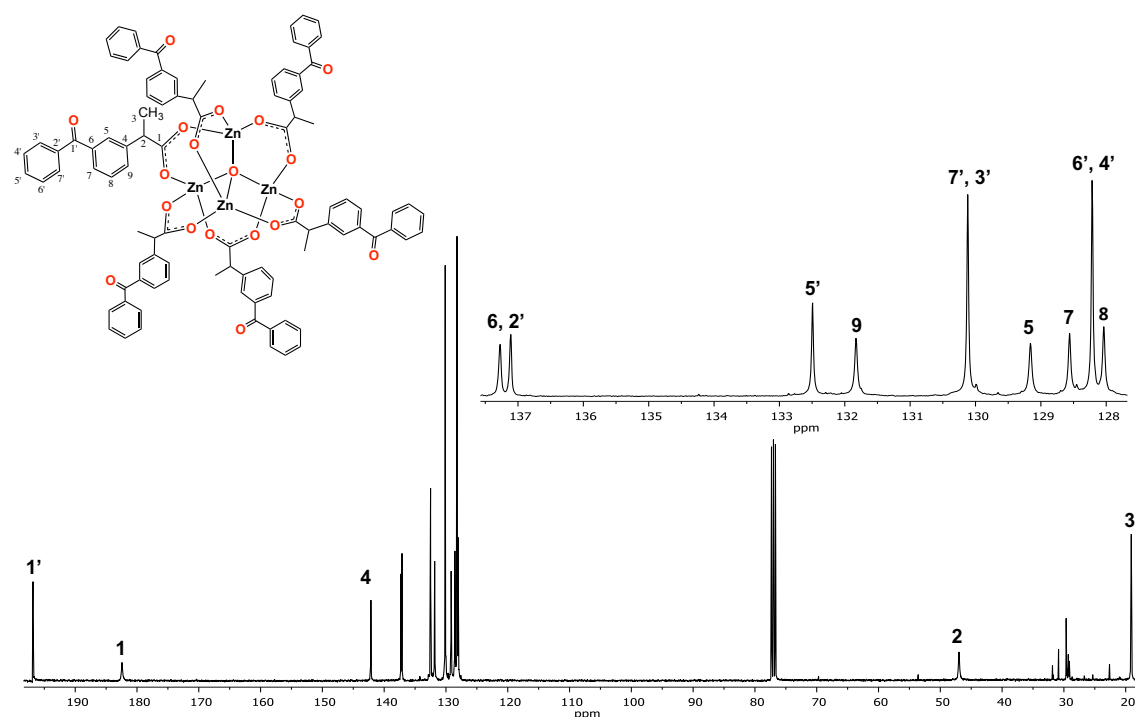


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del complejo (C).

En el análisis por espectroscopia de infrarrojo (IR) se pueden observar las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo carboxilato en 1576.41 y 1406.93 cm^{-1} , respectivamente, lo cual, al ser comparado con el compuesto (B) teniendo una diferencia entre estas bandas de $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-) = 169.48\text{ cm}^{-1}$ muestra lo que sugiere un modo de coordinación tipo bidentado puente para este complejo, según lo reportado por Decon y Philips (1998) (**Figura 32**).

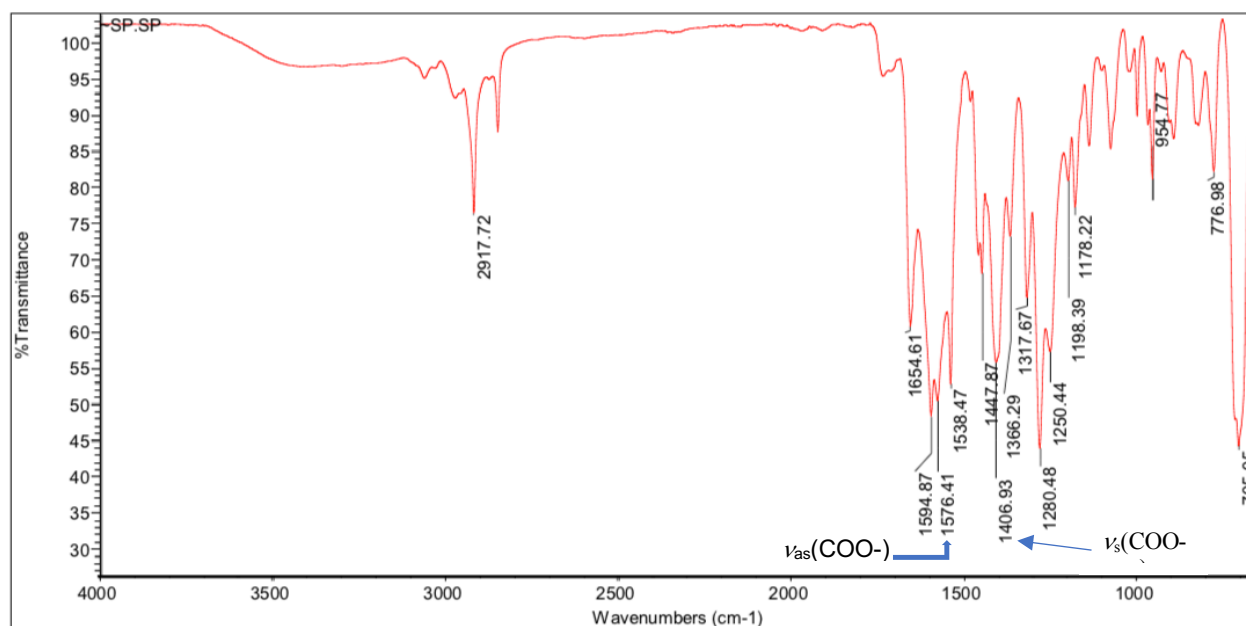


Figura 32. Espectro de IR del complejo (C).

El análisis elemental mostró datos para la fórmula $C_{96}H_{78}O_{19}Zn_4 \cdot 3H_2O$, la cual corresponde al complejo $[Zn_4O(ketoprofeno)_6]$ (C) que se encuentra hidratado (**Tabla 3**).

Tabla 3. Resultados del Análisis Elemental para el complejo C.

Compuesto	Calculado		Experimental		Δ
$C_{96}H_{78}O_{19}Zn_4 \cdot 3H_2O$	C	62.29%	C	61.74%	C 0.55%
	H	4.57%	H	4.65%	H 0.08%

Con base en los datos fisicoquímicos, espectroscópicos y espectrométricos experimentales se propone la obtención del complejo hexaketoprofenooxotetrazinc(II) constituido por seis moléculas de ketoprofeno, coordinadas a través del carboxilato de manera bidentada puente hacia cuatro átomos de zinc. Proponiéndose la siguiente estructura (**Figura 33**).

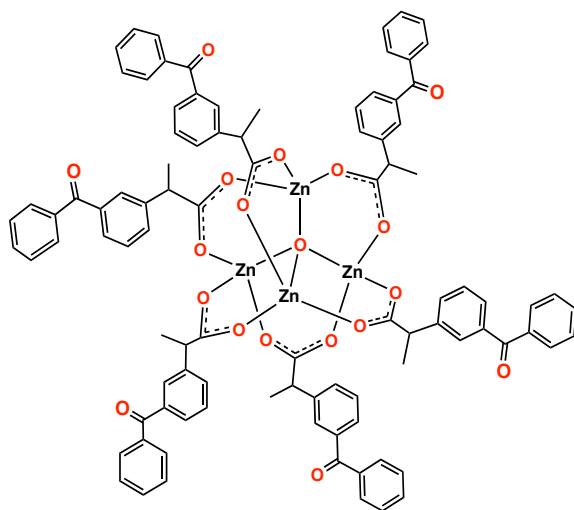


Figura 33. Estructura propuesta del compuesto hexaketoprofenoxytetrazinc(II)
(C).

CONCLUSIÓN

La extracción y purificación del ketoprofeno (**A**) a partir de cápsulas comerciales, y la posterior obtención de la sal sódica del ketoprofeno (**B**), permitió la obtención de un complejo tipo oxotetrazinc carboxilato derivado del ácido propionico, según los resultados obtenidos de los análisis fisicoquímicos, espectroscópicos y espectrométricos. La molécula objetivo presenta interés en el área medicinal, ya que, al ser derivado de un fármaco con actividad analgésica, podrá ser objeto de estudio a evaluarse como nuevos agentes anti analgésicos o antiinflamatorios (**Figura 34**).

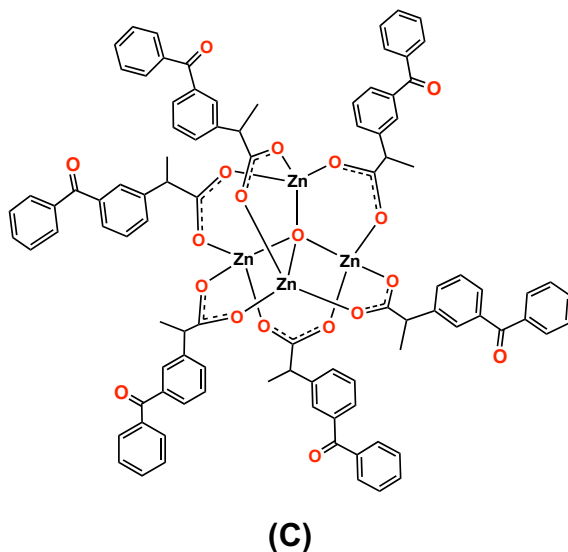


Figura 34. Estructura del hexaketoprofenooxotetrazinc(II) (**C**).

PARTE EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H a 400 MHz y de ^{13}C a 100 MHz se midieron en un equipo Varian Mercury Plus -400, utilizando como disolvente CDCl_3 . Los desplazamientos químicos de estos núcleos se describen con respecto al Tetrametilsilano (TMS) empleado como referencia interna. Los espectros fueron procesados mediante el programa MestReNova.

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro FT-IR/NIR Perkin Elmer, el intervalo de 400 a 4000 cm^{-1} , por ATR.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fisher-Scientific y no están corregidos.

Los datos de análisis elemental se obtuvieron de un equipo analizador elemental Thermo Scientific, modelo Flash 2000, a una temperatura de horno de 950 $^{\circ}\text{C}$.

REACTIVOS Y DISOLVENTES

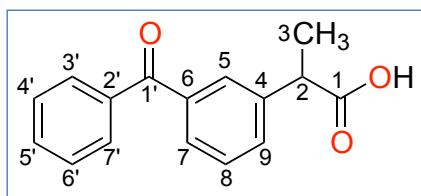
El ZnCl_2 se adquirió de manera comercial de la marca Fermont®, peso molecular: 136.315 g/mol, punto de fusión 283-287 $^{\circ}\text{C}$, aspecto: polvo amorfo, color blanco.

El NaOH se adquirió del proveedor Fermont®. Estos reactivos fueron usados sin recibir un tratamiento posterior.

Los disolventes utilizados durante el proceso fueron destilados en el laboratorio.

OBTENCIÓN DE KETOPROFENO (A)

Para la obtención del ketoprofeno se destaparon 15 cápsulas de ketoprofeno sódico marca BEST® de 100 mg, obteniéndose un polvo blanco que se suspendió en CH₂Cl₂,



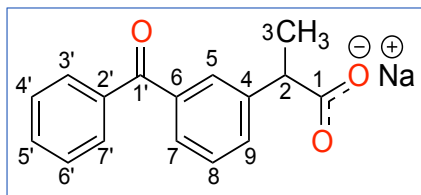
dejándose en agitación durante una hora.

Posteriormente se filtró y la solución obtenida se evaporó a presión reducida. Y fue sometido al secado a temperatura ambiente, de esta manera se obtuvieron

1.28 g de un sólido blanco, con punto de fusión 90-94°. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.78 (2H, *d*, *J*_o = 7.08 Hz, H-7', , H-3'), 7.77 (1H, *s*, H-5), 7.66 (1H, *d*, *J*_o = 7.64 Hz, H-7), 7.58 (1H, *t*, *J*_o = 7.36 Hz, H-5'), 7.54 (1H, *d*, *J*_o = 8.32 Hz, H-9), 7.43 (3H, *m*, H-8, H-6', H-4'), 3.78 (1H, *c*, *J* = 7.10 Hz, H-2), 1.52 (3H, *d*, *J* = 7.10 Hz, CH₃); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 196.7 (C-1'), 180.3 (O=C), 140.4 (C-4), 138.0 (C-6), 137.5 (C-2'), 132.7 (C-5'), 131.8 (C-9), 130.2 (C-7, C-3'), 129.5 (C-5), 129.4 (C-7), 128.7 (C-8), 128.4 (C-6',C-4'), 45.4 (CH-2), 18.3 (CH₃-3); IR (ν, cm⁻¹): (C=O)= 1694.41, (C=O)= 1654.68.

KETOPROFENO SÓDICO (B)

Para la obtención del ketoprofeno sódico se disolvió 100 mg (4.3 mmol) de ketoprofeno en 10 ml de metanol y se agregaron 1.2 equivalentes (15.72 mg) de NaOH, dejándose



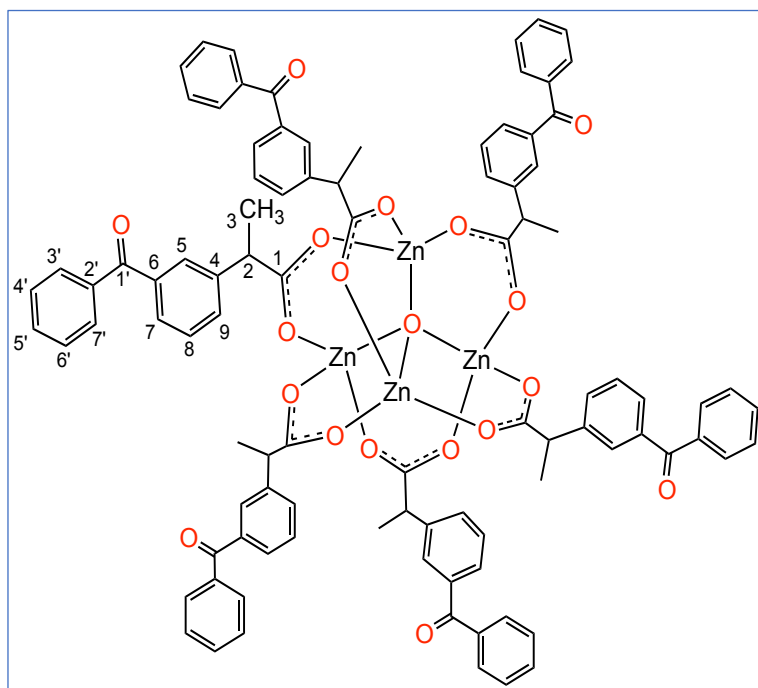
en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución obtenida se evaporó en rotavapor, el líquido viscoso obtenido se extrajo con dicloro. Un rendimiento del 97.8%. RMN ¹H (400 MHz,

CDCl₃) δ en ppm: 7.59 (1H, *sa*, H-5), 7.52 (2H, *dd*, *J*_o = 7.20 Hz, *J*_m = 1.04 Hz, H-7', H-3'), 7.35 (2H, *m*, H-9, H-5'), 7.21 (2H, *t*, *J*_o = 7.70 Hz, H-6', H-4'), 7.10 (1H, *d*, *J*_o = 7.68 Hz, H-7), 6.97 (1H, *t*, *J*_o = 7.68 Hz, H-8), 3.39 (1H, *c*, *J* = 7.08 Hz, H-2), 1.15 (3H, *d*, *J* =

7.08 Hz, CH₃); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 197.8 (C-1'), 181.9 (C-1), 145.1 (C-4), 137.3 (C-6), 137.1 (C-2'), 132.6 (C-5'), 132.3 (C-9), 130.4 (C-7', C-3'), 128.9 (C-5), 128.2 (C-7, C-6', C-4'), 127.9 (C-8), 48.6 (C-2), 19.4 (C-3); IR (ν, cm⁻¹): ν_{as}(COO⁻) = 1558.43, ν_s(COO⁻) = 1392.59, Δ = ν_{as}(COO⁻) - ν_s(COO⁻): 165.84 cm⁻¹.

HEXAKETOPROFENOOXOTETRAZINC(II) (C)

Un lote de 26.8 mg (0.196 mmol) de ZnCl₂, se disolvió en 5 mL de agua destilada, dejándose en agitación toda la noche. Posteriormente esta solución se adicionó a una



solución de (100 mg) de ketoprofeno sódico (**B**) en 10 mL CH₃OH-H₂O (1:1), la reacción se dejó en agitación por tres horas a temperatura ambiente. Se realizó la extracción del crudo de reacción, utilizando un embudo de separación, con CH₂Cl₂ como fase orgánica, que se evaporó en rotavapor, obteniéndose un sólido amorfo con punto de fusión de 160°-

180°C, en un rendimiento de 85.68%. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.66 (2H, *d*, *J*_o = 7.84 Hz, H-7', H-3'), 7.65 (1H, *s*, H-5), 7.50 (1H, *t*, *J*_o = 7.32 Hz, H-5'), 7.43 (1H, *d*, *J*_o = 7.48 Hz, H-7), 7.38 (3H, *m*, H-9, H-6', H-4'), 7.16 (1H, *t*, *J*_o = 7.44 Hz, H-8), 3.58 (1H, *da*, *J* = 5.30 Hz, H-2), 1.24 (3H, *da*, *J* = 5.30 Hz, H-3); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 197.0 (C-1'), 182.6 (C-1), 142.3 (C-4), 137.4 (C-2'), 137.3 (C-6), 132.7 (C-5'), 132.0 (C-9), 130.3 (C-3', C-7'), 129.3 (C-5), 128.7 (C-7), 128.4 (C-6', C-4'), 128.2 (C-8), 47.1 (C-2), 19.3 (C-3); A.E. Calculado para C₉₆H₇₈O₁₉Zn₄·3H₂O: C = 64.16%, H =

4.37%; Experimental: C=61.74%, H= 4.65%; IR (ν , cm^{-1}): $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) = 1576.41$, $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-) = 1406.93$; $\Delta = 169.48 \text{ cm}^{-1}$.

BIBLIOGRAFÍA

- Belsky V. K., Streltsova N. R., Bulychev B. M., Storozhenko P. A., Ivankina L. V., Gorbunov A.; Complexation of metal-salts with macrocyclic polyethers in aprotic-sol-vents-crystal-structures of ionic $[\text{Zn}(\text{15-crown-5.2L})]^{2+}[\text{Zn}_2\text{Cl}_6]^{2-}$ ($\text{L} = \text{CH}_3\text{CN}$, THF), $[\text{Zn}(\text{15-crown-5.6'})]^{2+}[\text{Zn}_2\text{Cl}_6]^{2-}$ and molecular $\text{ZnCl}_2 \cdot 18\text{-crown-6} \cdot \text{H}_2\text{O}$ complexes; *Inorganica Chimica Acta* **(1989)** 211-220.
- Brooks P., Day R.; Non esteroidal antiinflammatory drugs, differences and similarities.; *The New England Journal of Medicine* **(1991)** 1717-1726.
- Burgess J.; Prince R. H.; Zinc: Inorganic & Coordination Chemistry; *Encyclopedia of organic Chemistry*, Wiley **(2006)** 1-25.
- Bury W., Justyniak I., Prochowicz D., Rola-Noworyta A., Lewinski J.; Oxozinc carboxylate complexes: a new synthetic approach and the carboxylate ligand effect on the noncovalent-interactions-driven self-assembly; *Inorganic Chemistry* **(2012)** 7410-7414.
- Craig L. C., Phillips W.F., Burachik M.; Bacitracin A. Isolation by counter double-current distribution and characterization; *Biochemistry* **(1969)** 2348-2356.
- De la Guardia P. O., Ustáriz G., García G., M.d.l.Á.; M. B. L.; Algunas aplicaciones clínicas del zinc y su acción sobre el sistema inmune; *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* **(2011)** 367-3811.
- Díaz G. C. M., Álvarez G. J.; Aspectos fisiológicos del catión cinc y sus implicaciones cardiovasculares; *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* **(2009)** 28.
- Emsley J.; Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements; *Department of Chemistry, University of Cambridge* **(2001)** 17.
- Garima M., Increased anticancer activity of curcumin-Zn(II) complex by species sensitive method; *Der Chemica Sinica* **(2011)** 91-99.
- Grack M.; Kafarska K.; The novel metal complexes with ketoprofen. Thermal and spectroscopy investigations; *Lodz University of Technology, Faculty of Chemistry* **(2017)** 47-56.

- Gray L.; Zinc; *Marshall Cavendish* **(2006)** 4-10.
- Haas K. L., Franz K. J.; Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology; *Chemical Reviews* **(2009)** 4921-4927.
- Hijazi A. A., Suhad N. O., Mohanad D.; Darawsheh & Hadeel Fares Synthesis characterization and antimicrobial activity of zinc(II) ibuprofen complexes with nitrogen-based ligands; *Journal of Coordination Chemistry* **(2016)** 4-15.
- Lawrence G. A.; Introduction to Coordination Chemistry; Edit. *Wiley, Australia* **(2013)**.
- López A.S.; Tesis de licenciatura: Preparación de hexaibuprofeno oxotetrazinc(II); *Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas* **(2018)**.
- Lozano V. A. M.; Tesis doctoral: Compuestos de coordinación de iones de metales de transición con ligandos heterociclicos dadores de S.N.; *Universidad de Extremadura, Departamento de Química Inorganica* **(2007)** 1-9.
- Mata G. S.; Tesis de Maestría: Síntesis de ciclopropilfuranos mediante un proceso multicomponente catalizado por sales de zinc; Presentada en la Universidad de Oviedo, España; **(2014)**.
- Mendoza P.N.; Farmacología Médica; Editorial Médica Panamericana; **(2008)**.
- Minier M. A., Lippard S. J., Conversion between doubly and triply carboxylate bridged bis (ethylzinc) complexes and formation of the (μ -Oxo) tetrazinc Carboxylate $[Zn_4O(Ar^{Tol}CO_2)_6]$; *Organometallics* **(2014)** 1462-1466.
- Moreano V. Z, Nora A. S. Carla G. R.; “Complejos de cinc como potenciales metalofarmacos antidiabético: avances recientes en su desarrollo y mecanismo de acción”; *Revista de la Sociedad Química de Perú* **(2012)** 277-295.
- Müller B.; Ruf M.; Vahrenkamp H.; On the nature of zinc chlonde-aldehyde interactions; *A Journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker* **(1994)** 33: 2089-2090.
- Osohole A. A., Wakil S. M., Alo O. K.; Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some mixed trimethoprim-sulfamethoxazole metal drug complexes; *World Applied Sciences Journal* **(2015)** 336-342.
- Parkin G.; The biorganic chemistry of zinc: synthetic analogues of zinc enzymes that feature tripodal ligands; *Chemical Communications* **(2000)** 1971-1985.

- Redshaw C., Jana S., Shang C., Elsegood M., Lu X., Xiao Z.; Multinuclear zinc pentafluoro benzene carboxylates: Synthesis and characterization and hydrogen storage capability; *Organometallics* **(2010)** 6129-6132.
- Rodriguez L.E.; Tesis de licenciatura: Reactividad de naproxeno frente a ZnCl_2 bajo condiciones de formación de clusters metálicos; *Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo, Instituto de Investigaciones Químico Biologicas* **(2017)**.
- Romaña L. D., Castillo D.C., Díaz G.D.; El Zinc en la Salud Humana I; *Revista Chilena de Nutrición* **(2010)** 234-239.
- Schulz S., Schmidt S., Bläser D.; Wölper C.; Direct carboxylation of zincocene Cp^*Zn ; *European Journal of Inorganic Chemistry* **(2011)** 4157-4160.
- Sharma Y., Singla K., Dhawan S.; Zinc-naproxen complex: synthesis physicochemical and biological evaluation; *International Journal of Pharmaceutics* **(2003)** 217-227.
- Solomons N. W.; Vp date on Zinc Biology. *Annals of Nutrition & Metabolism*, (suppl1) **(2013)** 8-77.
- Thomas G., Kantor M. D., Ketoprofen: A review of its Pharmacologic and Clinical Properties; *American College of Clinical Pharmacy* **(1986)** 44.