



---

---

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas

**“Estudio de la Reactividad de Derivados del  
Ácido Nicotínico Frente a Zinc(II), Rutenio(II) y  
Platino(II)”**

**T E S I S**

Que para obtener el grado de  
**Maestro en Ciencias Químicas**

Presenta

QFB. José Antonio Ferreira Sereno

Directores

D.Q. Gabriela Rodríguez García  
D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado



Morelia, Michoacán

Febrero de 2020

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, con apoyo económico de la CIC-UMSNH y la beca otorgada por el CONACYT con número de CVU 891066.

*“La cosa más hermosa que podemos experimentar es el misterio. Es la fuente de toda arte y de toda ciencia.”*

*Albert Einstein*

## DEDICATORIA

A mis padres **José Antonio Ferreira Ruíz e Isabel Sereno Martínez**, por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda. Me han dado todo lo que soy como persona, mis valores y principios, mi carácter, la determinación y el coraje para conseguir mis objetivos. Gracias, los amo.

A mi hermana **Mónica Isabel Ferreira Sereno**, me conoces mejor que yo mismo, siempre estas dispuesta a escucharme y a darme tu consejo, siempre llenas de alegría nuestro hogar. Te amo infinitamente hermanita.

A mi hermano **José Eduardo Ferreira Sereno**.

A **Enrique Sámano Sánchez †**, influyo significativamente en mi vida, le estaré eternamente agradecido por creer en mí, por alentarme a superarme. Siempre recordare su sencillez y su amabilidad. Es un gran ejemplo a seguir.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la **D.Q. Gabriela Rodríguez García**, Profesora Investigadora del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH, por la confianza que ha depositado en mi a través de estos años, por la paciencia que me ha tenido, atendiendo y resolviendo mis dudas en todo momento. Me ayudo a descubrir mi pasión por la química, siempre le agradeceré a la vida por haberla conocido cuando apenas iniciaba mi camino en este ámbito.

Al **D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado**, Profesor Investigador del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH, ya que siempre encuentra las palabras adecuadas para motivarme, por la confianza que me brindo desde que llegue al laboratorio, por todas esas risas, anécdotas y consejos que hacen los momentos más agradables, pero que sin duda son de gran utilidad y me han servido para crecer en lo profesional y en lo personal.

A la **D. C. Rosa Elva Norma del Rio Torres**, Profesora Investigadora del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH, por hacerme parte de su grupo de trabajo, por la ayuda y los consejos brindados, por todas las anécdotas, conocimiento y esos datos curiosos que ha compartido conmigo cuando vamos de colecta, por el tiempo y las atenciones brindadas para realizar este trabajo.

A la **D. C. Yliana López Castro**, Profesora Investigadora del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH, por aceptar ser mi tutora, siempre está en la mejor disposición para orientarme y ayudarme, por motivarme a continuar en este mundo de la investigación y darme ánimos cuando las cosas no iban del todo bien.

Al **D.C. Luis Chacón García y a la M. C. Melisa tapia Juárez**, por la disposición, ayuda y atenciones brindadas para poder realizar los ensayos de reconocimiento de iones.

A los **D. C. David Morales Morales y Hugo Christan Valdés Rivas**, por las atenciones brindadas desde el momento en el que estuve de estancia con ustedes, y por la ayuda para el análisis y caracterización de los compuestos.

Al **Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos**, por la paciencia brindada al momento de realizar las mediciones espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear.

Al **D.C. Juan Pablo García Merinos**, por la ayuda brindada para el manejo de los softwares utilizados para procesar los espectros obtenidos, así como por las mediciones de los espectros de infrarrojo.

A mis compañeros y amigos de generación **Fidel, Perla, Doris, Gaby y Kary**, por su complicidad, amistad y todos los momentos que pasamos juntos.

A **Lireny, Hector (el chino), Karen, Jessy, Kary Nava, Julio y Jorge Galileo**, por su amistad y la ayuda brindada para poder trabajar de manera adecuada en el laboratorio. Les agradezco la paciencia y la disponibilidad que siempre me han tenido para resolver cualquier duda. Por qué a través de ustedes encontré ese deseo de querer continuar con mis estudios, todos influyeron de manera positiva en mi vida.

A mis compañeros y amigos **Fer, Tere, Yooy, Pau, Kary, Ely, Dona, Héctor (el inge), Dany, Mayra, Manny, Michelle, Sandy, Ivan, Bulmaro, Diana, Jesus, Martin, Erika, Luu, Cinthia**, por la amistad que me dio cada uno. Sin su apoyo no lo hubiera logrado, todos ustedes han hecho un lugar agradable para laborar.

A **Chava, Ely, Itzel, Rebe y Adilene**, por todo lo que me enseñaron, por la paciencia que me tuvieron en todo momento, sé que siempre me la paso ocupado y corriendo de un lado para otro, pero sobre todo les agradezco la confianza que me brindaron al permitirme participar en el desarrollo de su proyecto. Ustedes son una parte muy especial de mí, ya que su crecimiento también ha sido parte de mi crecimiento personal y profesional.

A **Jenny, Scarlett, Sandy, Liz, Fátima, Ely, Lupita y Erika**, por todo lo que he aprendido con ustedes, muchas de las veces cuando las cosas no nos salen es cuando más aprendemos, por toda la ayuda que me han dado, les agradezco su comprensión al verme siempre tan ocupado, una disculpa por todo el material de laboratorio que me ayudaron a lavar.

A **Luis Donald Silva Castillo**, por los momentos, las risas, consejos y por todos los años de amistad que me has brindado, paps eres de las personas más preciadas para mí, eres el hermano que yo escogí.

A **Elizabeth Rentería Pineda**, por tu valiosa amistad, por escucharme y aconsejarme, siempre estas dispuesta a ayudarme y alentarme, por la confianza que tuviste en mi al dejarme ser tu coasesor.

A **Héctor Eliseo Villicaña y Luis Daniel Herrera**, por toda la ayuda para armar ese laboratorio, por su amistad y por todos los momentos que pasamos juntos.

A **Doris Berenice Sánchez Prieto**, por tu sinceridad, complicidad y todas esas risas, eres una gran amiga, siempre recordare esos paseos en carro, los fines de semana para ver películas y GoT, todas las ocasiones en las que fuimos por una cerveza a platicar de lo que fuera **#teamsuave**.

A **Gabriela Servín García**, por tus consejos, porque siempre estas dispuesta a escuchar mis penas, por el tiempo que te tomabas para ayudarme siempre que lo necesitaba, por contagiarme siempre de tu alegría, por regañarme cuando lo necesito, y por todas esas épicas historias que hay, eres una gran amiga **#teamsuave**.

A **Sinuhe Galván Gómez**, por siempre tener las palabras adecuadas para darme ánimo, por todas las cosas que he aprendido de ti, por esos viajes que hicimos, por todas las risas, por adoptarme en su grupo de trabajo y por haber fundado el **#teamsuave**, eres de mis mejores amigos y ahora somos gene.

A **Odessa Magallón Chávez**, por preocuparte y estar al pendiente de mí, por tus consejos, por haberme aceptado en su grupo de trabajo, por siempre tener la disponibilidad de ayudarme, por todas las risas y los buenos momentos, eres una gran amiga.

A **Verónica Cornelio Villagómez**, por la confianza que me has dado, por apoyarme y creer en mí, por todo lo que me has enseñado, por la amabilidad y gentileza con la que me tratas, por las risas y por mis ojos de hoja. Eres una chica con una vibra muy especial.

A **Irving Raúl Vázquez Cacho**, por todas tus ocurrencias y ese sentido del humor, por creer y tener tanta confianza en mí, tú sabes que eres más que mi amigo.

A **Eva Esthefany Soto Guzmán**, por tu amistad, siempre has estado ahí cuando lo he necesitado, por todas esas risas y el baile del sapito, ahora somos gene.

A **Goretti, Monse, Ode, Vero, Mitzy, Ester, Sinu, Giovanni, Essau, Irving, Toño (tocayo), Dalia, Mony, Gaby, Rosy, Jan, Campoverde, Monse, Eva**, en ustedes encontré grandes amigos, siempre me apoyan y creen en mí, es muy grato llegar al laboratorio y trabajar con ustedes.

A **Karina (Morfina), Aidme (mi última guerrera), Karen, Vero, Yury, Doc. Charly, Jairo (muñeco), Erika, Yo, Cesia, Gaby, Mely**, por permitirme trabajar en su laboratorio las ocasiones que fue necesario, pero sobre todo por su amistad y los grandes momentos que pasamos.

A mis compañeros y amigos del IIQB **Cinthia Pérez, Karen Derek, Chio, Fanny Reyes, Juan Antonio, Abel, Rene, Manuel, Fredy, Fanny, Juanca, Tania, Luisja, Gregaz, David, Wero**, por hacer un lugar agradable para trabajar.

A mis amigos de la facultad **José, Rafita, Gerardo (chiquilin), Julio, Brenda, Yesenia Berber, Maggy, Viry, Yaz, Ely, Idalia (la china) y Liz**, por los grandes momentos que pasamos juntos, por brindarme su amistad. Nunca olvidaré todas las risas, esos minutos de estudio tan productivos antes de los exámenes, los momentos de frustración al final de los semestres, en fin, por todo lo que vivimos en esa etapa, sé que siempre tendré grandes amigos en ustedes.

A mis revisores de tesis **D. C. Rosa Elva Norma del Río Torres, D. C. Manuel Arroyo Albiter, D. C. David Morales Morales**, por el tiempo que se tomaron en la revisión de la tesis y sus recomendaciones para la culminación de este proyecto.

A mi familia, los **Ferreira** y los **Sereno**, por todo el apoyo que me han brindado.

A la **UMSNH**; mi alma mater, al **Instituto de Investigaciones Químico Biológicas** y a todas las personas que ahí laboran, por su apoyo para la realización de este proyecto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico otorgado.

Este trabajo será un recordatorio de lo agradecido que me encuentro con todos los que han estado a lo largo de mi vida y formación académica, familia, amigos, profesores, con cariño recuerdo a los que se han marchado, con respeto miro a todos de quien he aprendido.



## INDICE

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRONIMOS.....	I
RESUMEN.....	III
ABSTRACT.....	IV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	4
3. JUSTIFICACIÓN.....	14
4. HIPÓTESIS.....	15
5. OBJETIVOS.....	16
5.1. Objetivo general.....	16
5.2. Objetivos específicos.....	16
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
6.1. Obtención de los ácidos nicotínicos 1 y 2.....	17
6.2. Preparación de los carboxilatos de sodio 3 y 4.....	27
6.3. Obtención de los complejos de zinc 5 y 6.....	35
6.4. Obtención de los complejos de Pt 7 y 8.....	46
6.5. Estudio de la reactividad de 1 y 2 frente a Ru(II).....	57
6.6. Ensayos cualitativos de reconocimiento de iones.....	60
6.7. Titulación de los complejos 5 y 6 con nitrato de plata en DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....	60
6.8. Ensayos biológicos de los compuestos 3, 4, 5 y 6.....	65
7. CONCLUSIONES.....	68
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	70
8.1. Generalidades.....	70
8.2. Reactivos y disolventes.....	70
8.3. Flunixin (1).....	71
8.4. Clonixin (2).....	72
8.5. Flunixinato de sodio (3).....	73
8.6. Clonixinato de sodio (4).....	74
8.7. Zn(flunixinato) <sub>2</sub> (5).....	75
8.8. Zn(clonixinato) <sub>2</sub> (6).....	76
8.9. Pt(clonixinato) <sub>2</sub> (7).....	77

<b>8.10. Pt(flunixinato)<sub>2</sub> (8)</b> .....	<b>78</b>
<b>8.11. Ensayos de reconocimiento de iones</b> .....	<b>79</b>
<b>8.12. Cultivos celulares</b> .....	<b>79</b>
<b>8.13. Ensayos de citotoxicidad y selectividad</b> .....	<b>80</b>
<b>8.14. Ensayos de actividad antioxidante</b> .....	<b>80</b>
<b>8.15. Ensayos de actividad antiinflamatoria</b> .....	<b>81</b>
<b>8.16. Análisis estadístico</b> .....	<b>82</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>83</b>

## ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRONIMOS

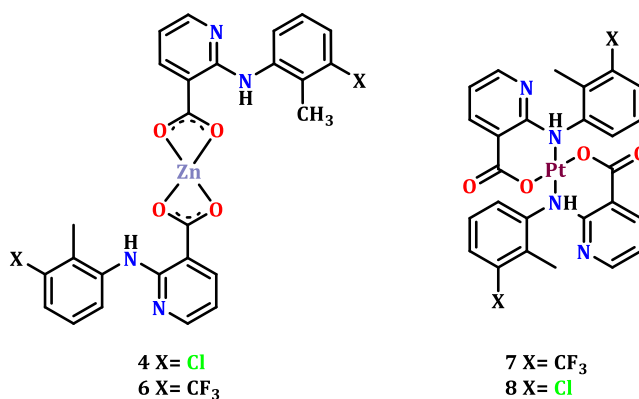
°C	Grados Celsius
A. E.	Análisis Elemental
AcOEt	Acetato de Etilo
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
cm	Centímetro
d	Señal doble
dd	Señal doble de dobles
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq.	Equivalentes
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MHz	Megahertz
$\delta$	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 <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno

s	Señal simple
t	Señal triple
T. A.	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
$\nu$	Frecuencia
$\nu_{as}$	Frecuencia de vibración asimétrica
$\nu_s$	Frecuencia de vibración simétrica

## RESUMEN

El presente trabajo describe la reactividad de las sales sódicas de los ácidos nicotínicos flunixin (**1**) y clonixin (**2**) frente a las sales metálicas de  $ZnCl_2$ ,  $K_2[PtCl_4]$  y Di- $\mu$ -cloro-bis[cloro(*p*-cimeno)rutenio(II)].

En el estudio de los ácidos nicotínicos **1** y **2** con  $ZnCl_2$ , se obtuvieron los complejos  $Zn(\text{flunixinato})_2$  (**5**) y  $Zn(\text{clonixinato})_2$  (**6**), tras hacer reaccionar a los respectivos carboxilatos **3** y **4**, con  $K_2[PtCl_4]$  generaron los complejos  $Pt(\text{clonixinato})_2$  (**7**) y  $Pt(\text{flunixinato})_2$  (**8**). Todos los complejos obtenidos fueron caracterizados utilizando métodos espectroscópicos como RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$ , espectroscopia de infrarrojo y análisis elemental. La interacción de los ácidos nicotínicos **1** y **2** con Di- $\mu$ -cloro-bis[cloro(*p*-cimeno)rutenio(II)] dio lugar a compuestos inestables.



En los ensayos de reconocimiento de iones ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $BH_3CN^-$  y  $PO_4^-$ ) los complejos **5** y **6** exhibieron una gran afinidad hacia el catión plata.

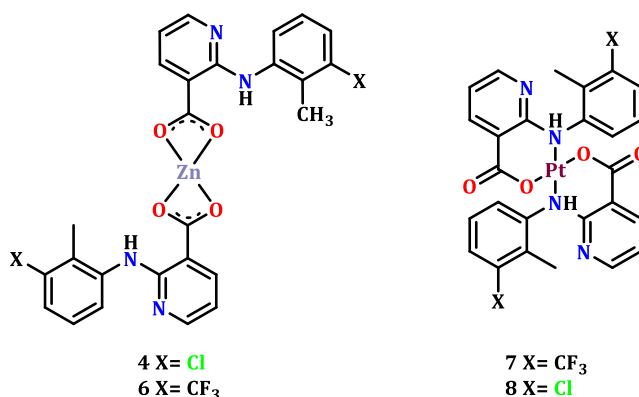
Las pruebas biológicas realizadas con los compuestos **3**, **4**, **5** y **6**, deja en claro que la actividad citotóxica de los complejos **5** y **6** es mayor en comparación con la de sus respectivos precursores, además de que estos muestran selectividad hacia células de melanoma. Los resultados de las pruebas de actividad antiinflamatoria y actividad antioxidante no fueron significativos.

**Palabras clave:** Zinc, Platino, ácidos nicotínicos, citotóxico, complejos de coordinación

## ABSTRACT

In this work, the reactivity of nicotinic acids flunixin (**1**) and clonixin (**2**) against the metallic salts of  $ZnCl_2$ ,  $K_2[PtCl_4]$  and  $Di-\mu\text{-chloro-bis}[\text{chlorine}(p\text{-cymene})\text{ruthenium(II)}]$  is described.

In the reactivity study of nicotinic acids **1** and **2** against  $ZnCl_2$ , the diamagnetic complexes  $Zn(\text{flunixinate})_2$  (**5**) and  $Zn(\text{clonixinate})_2$  (**6**) were generated from its respective carboxylates **3** and **4**. When carboxylates **3** and **4** reacted with  $K_2[PtCl_4]$  they generated the coordination complexes  $Pt(\text{clonixinate})_2$  (**7**) and  $Pt(\text{flunixinate})_2$  (**8**). All reaction products were characterized by spectroscopic methods, including  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR, infrared spectroscopy, and elemental analysis. The interaction of nicotinic acids **1** and **2** with  $Di-\mu\text{-chloro-bis}[\text{chlorine}(p\text{-cymene})\text{ruthenium(II)}]$  generated unstable compounds.



Ion recognition assays ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $BH_3CN^-$  y  $PO_4^-$ ) were performed for complexes **5** and **6** providing a strong and selective affinity for silver cation.

Cytotoxic, anti-inflammatory and antioxidant assays performed with compounds **3**, **4**, **5** and **6** make it clear that the cytotoxic activity of complexes **5** and **6** are higher than their respective precursors. Also, they have a good selectivity towards melanoma cells. Test results for anti-inflammatory activity and antioxidant activity showed no significant activity.

**Keywords:** Zinc, Platinum, Nicotinic Acids, Cytotoxic, Coordination complex

## 1. INTRODUCCIÓN

Los metales de transición representan el bloque *d*, que incluye a los elementos presentes en los grupos 3-12 de la tabla periódica (**Figura 1**). Estos poseen orbitales vacíos en sus subcapas *d*, permitiendo formar enlaces covalentes coordinados, dando origen a los denominados compuestos de coordinación.

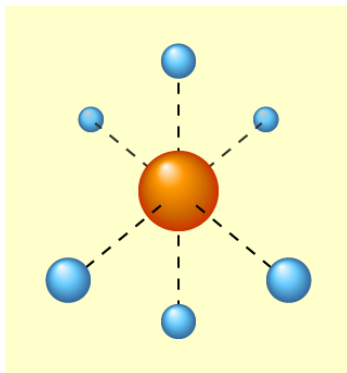
Tabla periódica de los elementos químicos. La leyenda indica las siguientes categorías:

- Otros no metales (verde claro)
- Metales alcalinos (naranja)
- Metales alcalinotérreos (amarillo)
- Gases nobles (azul claro)
- Metales de transición (rojo)
- Metales del bloque "p" (verde oscuro)
- Lantánidos (rojo claro)
- Actinidos (rojo muy claro)
- Metaloides (verde claro)
- Halógenos (azul oscuro)

Para los elementos sin isótopos estables, el número de masa del isótopo con la vida media más larga está en paréntesis.

**Figura 1.** Tabla periódica de los elementos químicos.

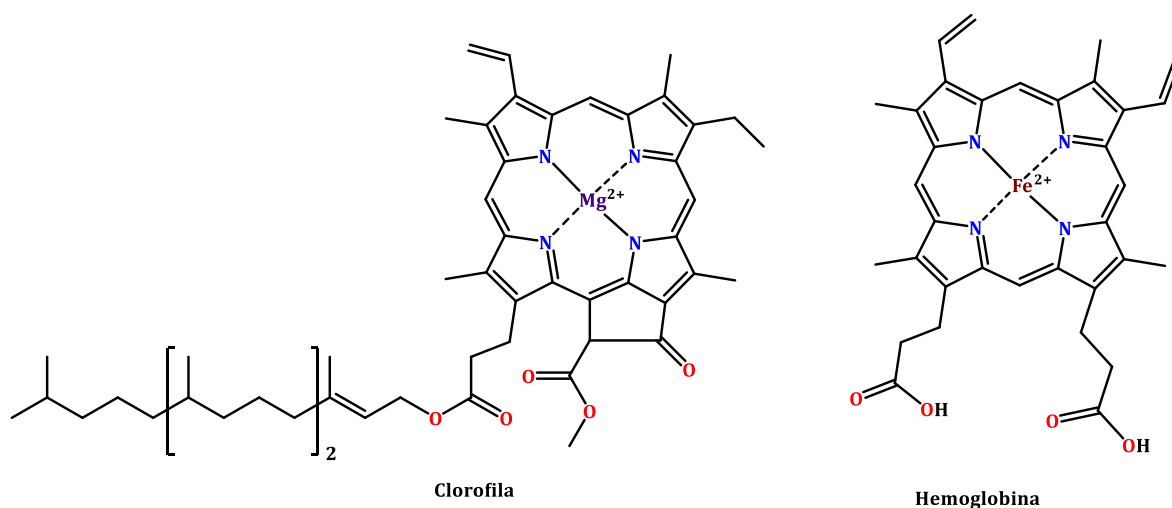
Un complejo metálico o compuesto de coordinación, es una estructura que consiste en un átomo metálico central, unido a un conjunto de moléculas o aniones circundantes, los cuales se caracterizan por tener la capacidad de ceder electrones; comúnmente, estos grupos donadores de electrones son llamados ligantes (**Figura 2**) (Rafique, 2010).



**Figura 2.** Representación de un complejo metálico.

Las propiedades de los complejos dependerán de las características del ion metálico central y de la naturaleza de los ligandos. A su vez, el comportamiento del ion 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).

Algunos complejos metálicos son de importancia biológica, como la clorofila y la hemoglobina (**Figura 3**), los cuales son compuestos que tienen un átomo central de magnesio y hierro, respectivamente (Domínguez, 2005).

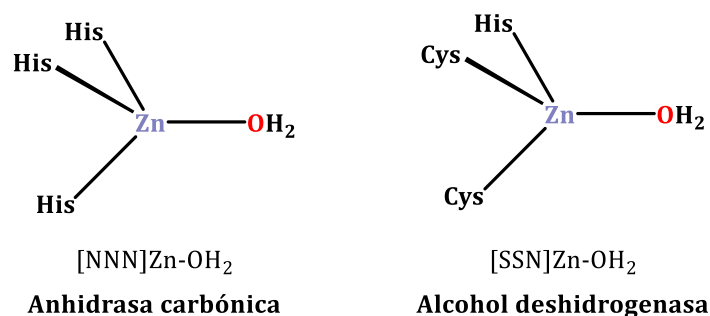


**Figura 3.** Estructuras químicas de la clorofila y la hemoglobina.

Además, se sabe que esta variedad de compuestos presenta múltiples aplicaciones en beneficio de la humanidad un ejemplo de esto son las moléculas miméticas a enzimas. En este caso la química de coordinación juega un papel importante ya que permite comprender el papel que tienen los cationes metálicos en importantes procesos biológicos, a través del estudio de moléculas análogas a los sitios activos de las enzimas, ya que se sabe que los metales del bloque *d* con una valencia de II son el sitio activo de muchas enzimas de importancia biológica (Krstic, 2015).

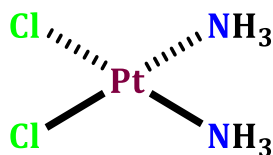


Algunas de estas enzimas son la anhidrasa carbónica y la alcohol deshidrogenasa; la primera de ellas permite la interconversión del dióxido de carbono y agua en bicarbonato, manteniendo el equilibrio ácido-base en la sangre y otros tejidos; mientras que la enzima alcohol deshidrogenasa permite la interconversión de alcoholes o cetonas, eliminando moléculas de alcohol tóxicas para la célula (Parkin, 2000) (figura 4).



**Figura 4.** Complejos de zinc en los sitios activos de enzimas.

Así mismo se ha observado que los productos obtenidos de la interacción de moléculas orgánicas con iones metálicos, da origen a compuestos con prometedoras propiedades farmacológicas. Los primeros reportes sobre el uso terapéutico de complejos metálicos datan de la década de los 60's, con la actividad antitumoral del *cis*-diaminodicloroplatino(II) o cisplatino (Figura 5). El cisplatino se convirtió en una de las drogas usadas con mayor frecuencia para el tratamiento de carcinomas, debido a la gran efectividad citostática que mostraba (Laguna, 2011).



**Figura 5.** Estructura química del cisplatino.

Gracias a este descubrimiento; a la fecha se han preparado una interesante variedad de compuestos con diferentes centros metálicos, entre los más utilizados se encuentran el rutenio(II), zinc(II), platino(II), paladio(II), cobre(II) y níquel(II), con propiedades biológicas, catalíticas y luminiscentes.

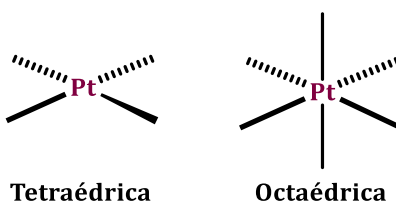
## 2. ANTECEDENTES

El platino pertenece al grupo 10 de la tabla periódica y posee una configuración electrónica  $[\text{Xe}]4f^{14}6s^15d^9$ . Tiene puntos de ebullición y de fusión mayor a los  $1000^\circ\text{C}$ . Posee una densidad de  $21.45\text{ g/cm}^3$  y es considerado un metal precioso (**Figura 6**). Se considera un metal noble, es decir, resistente a un ataque químico; sin embargo, es uno de los metales pesados más reactivos. Puede formar compuestos en estado de oxidación 0, II, IV, V y VI. Los de mayor importancia biológica son platino(II) y (IV), cuya configuración electrónica es de  $d^8$  y  $d^6$ , respectivamente.



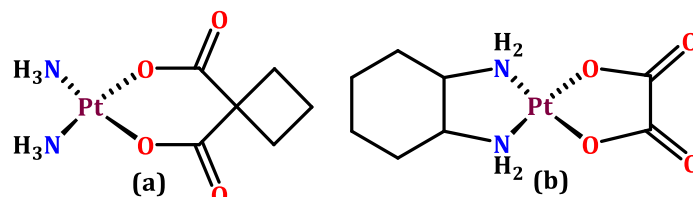
**Figura 6.** Platino metálico.

En la química de coordinación de este elemento, los compuestos con platino(II) presentan un número de coordinación de 4 adoptando una geometría cuadrada ( $d^8$ ), mientras que los compuestos con platino(IV) ( $d^6$ ) presentan una geometría octaédrica y un número de coordinación de 6 (**Figura 7**). El platino(II) es un ácido de Lewis blando, por lo general muestran poca afinidad por ligandos “duros” como el oxígeno o flúor y una preferencia por ligantes “blandos” como las fosfinas, tioles, grupos ciano y por electrones  $\pi$  (alquenos y alquinos) (Greenwood, 2012). Aunque se sabe que este metal puede quelatarse con oxígeno con facilidad si se involucran en la reacción átomos que formen enlaces más fuertes con el metal, como nitrógeno o azufre.



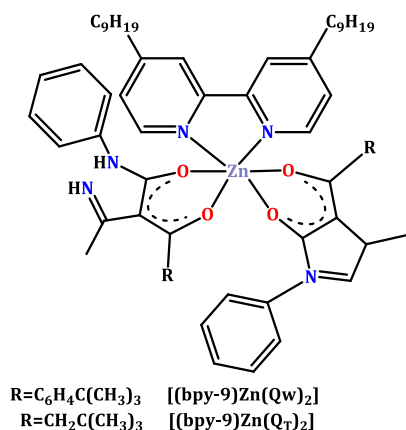
**Figura 7.** Geometrías más comunes en complejos de platino.

Los complejos de platino son de gran importancia debido a la actividad anticancerosa que presentan, ya que actualmente son utilizados como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, debido a su gran efectividad citostática. Algunos de estos compuestos son el carboplatino (a) y el oxaliplatino (b) (Barnard, 2017) (**Figura 8**).



**Figura 8.** Estructura de: a) Carboplatino, b) Oxaliplatino.

Recientemente, se han propuesto nuevos compuestos con centros metálicos distintos al Pt(II), como alternativas a los agentes antitumorales y anticancerosos actualmente utilizados. Esto con la finalidad de superar los fenómenos de toxicidad y lograr una mayor actividad y una mejor selectividad que los fármacos anticancerosos derivados de platino. Se ha observado que el uso de centros metálicos diferentes al platino puede mostrar diversas geometrías, números de coordinación y mejores propiedades de solubilidad, como los complejos heterolépticos (**Figura 9**), en los cuales utilizaron como ligantes moléculas de bipyridina y  $\beta$ -cetoamidas, los cuales fueron coordinados a un átomo central de zinc. Estos compuestos tienen una prometedora propiedad citotóxica, además de mostrar una selectividad hacia células cancerosas (Liguori, 2010).



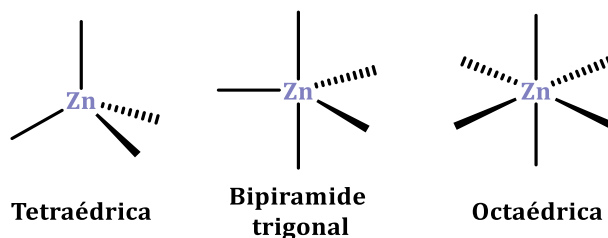
**Figura 9.** Complejos heterolépticos.

Por otro lado, el zinc (Zn) es un elemento que se encuentra en la naturaleza en forma de minerales mayoritariamente como sulfuros (ZnS) o carbonatos (ZnCO<sub>3</sub>), siendo este el 24° elemento más abundante en la corteza terrestre. El nombre de este metal proviene del alemán zink (diente o pico) es un elemento químico clasificado como metal de transición, de símbolo Zn, número atómico 30 y masa atómica 65.39 g/mol. Es un sólido blanco azulado, dúctil y maleable a temperaturas mayores a 212 °C (Gray, 2006), que, en comparación con otros metales, presenta un bajo punto de fusión y ebullición (**Figura 10**).



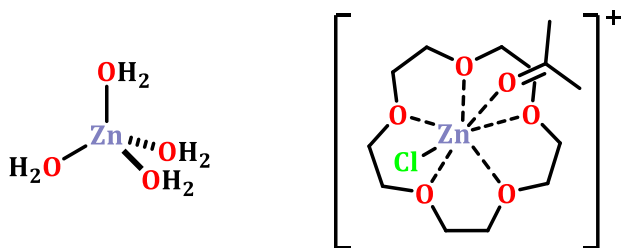
**Figura 10.** Símbolo químico del zinc.

La configuración electrónica del zinc metálico  $[Ar]4s^23d^{10}$  permite explicar su estado de oxidación II y modo de coordinación, ya que al tener completa su capa *d*, sus complejos son diamagnéticos e incoloros, sus números de coordinación más comunes son 4, 5 y 6, de geometría tetraédrica, bipirámide trigonal y octaédrica (**Figura 11**), respectivamente; siendo más frecuente la tetraédrica (Housecroft, 2005).



**Figura 11.** Geometrías más comunes en complejos de zinc.

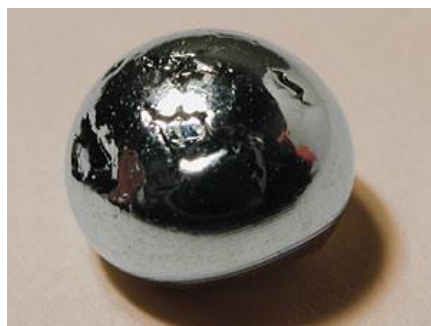
El zinc muestra una gran afinidad por átomos de oxígeno, siendo el agua uno de los mejores ligandos *O*-donadores, así mismo se han descrito complejos de zinc con moléculas orgánicas como los alcoholes, alcóxidos, arilóxidos y éteres, incluyendo los éteres corona (Burgess, 2006; Belsky, 1989) (**Figura 12**).



**Figura 12.** Complejos de zinc con ligandos *O*-donadores.

Los éteres corona destacan como ligandos *O*-donadores debido a las propiedades luminiscentes que poseen, ya que, al tener átomos donadores de electrones en su estructura, estos son capaces de reconocer ciertos cationes como el K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, entre otros. Y que, al incidir cierta longitud de onda, dicha luminiscencia se verá afectada por la interacción generada con el catión en cuestión. Esto es de particular interés pues se sabe un gran número importante de cationes están involucrados a nivel bioquímico, lo cual, puede ayudar a comprender diversos procesos biológicos, como la contracción muscular, la transmisión de impulsos nerviosos o la regulación de la actividad celular. Pero su aplicación no se limita únicamente a procesos biológicos, pues se sabe del uso de este tipo de moléculas para detectar metales presentes en el medio ambiente, como lo puede ser la detección de litio y cadmio presentes en el agua o de algunos otros metales pesados generados como desechos por actividades mineras o industriales (Bernard, 2000).

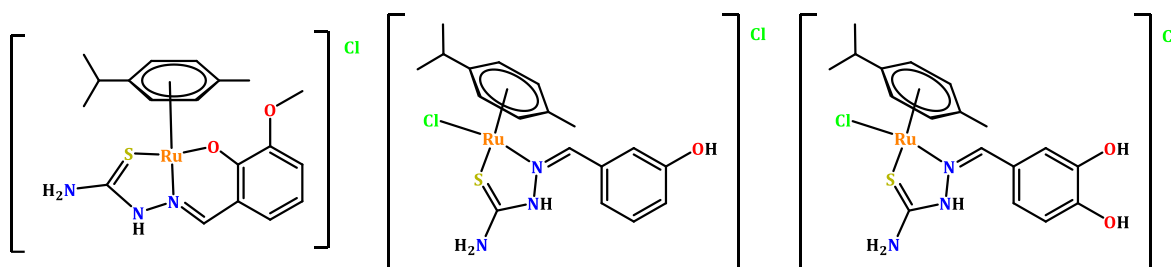
El rutenio por su parte, es un metal transición de la segunda serie, del grupo 8, y posee una configuración electrónica [Kr]4s<sup>1</sup>5d<sup>7</sup> (**Figura 13**). Tiene puntos de ebullición y de fusión mayor a los 1000 °C, posee una densidad de 12.370 kg/m<sup>3</sup>.



**Figura 13.** Trozo metálico de rutenio.

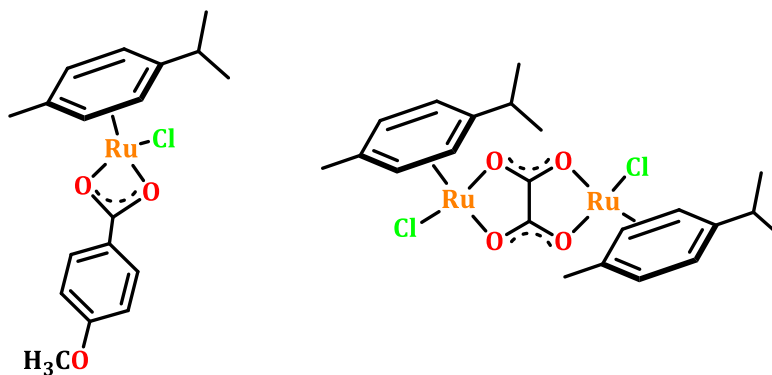
Los estados de oxidación más comunes del rutenio son II ( $d^6$ ) adoptando una geometría tetraédrica con un número de coordinación de 4 y de III ( $d^5$ ) adoptando una geometría octaédrica con un número de coordinación de 6, aunque también se conocen estados de oxidación mayores IV, V, VI, VII y VIII, pero estos no son estables. Es un ácido de Lewis blando según la clasificación de Pearson, presenta afinidad preferentemente por ligandos “blandos” como  $R_3P$ ,  $R_2S$ ,  $CN^-$ ,  $NO_2^-$ , alquenos y alquinos (Greenwood, 2012).

En los últimos años se han descrito una gran cantidad de complejos de rutenio(II) que poseen actividades antitumorales y anticancerosas y demuestran propiedades catalíticas frente a diversas reacciones. Algunos ejemplos de esto son los complejos de rutenio generados con tiosemicarbazonas derivadas del benzaldehído, las cuales presentan actividad antimicrobiana contra bacterias gram-positivas (**Figura 14**) (Murat, 2017).



**Figura 14.** Complejos de rutenio con tiosemicarbazonas.

Existen varios informes sobre el estudio de la reactividad de rutenio(II) con ligandos a base de nitrógeno, pero son muy pocos los reportes de complejos de rutenio(II) con ligandos *O*-donadores, algún informe en los últimos años describe complejos de rutenio(II) quelantes con ligandos *O*-donadores utilizando grupos carboxilato en la síntesis de complejos de rutenio mono y di-nucleares (Singh, 2011) (**Figura 15**).



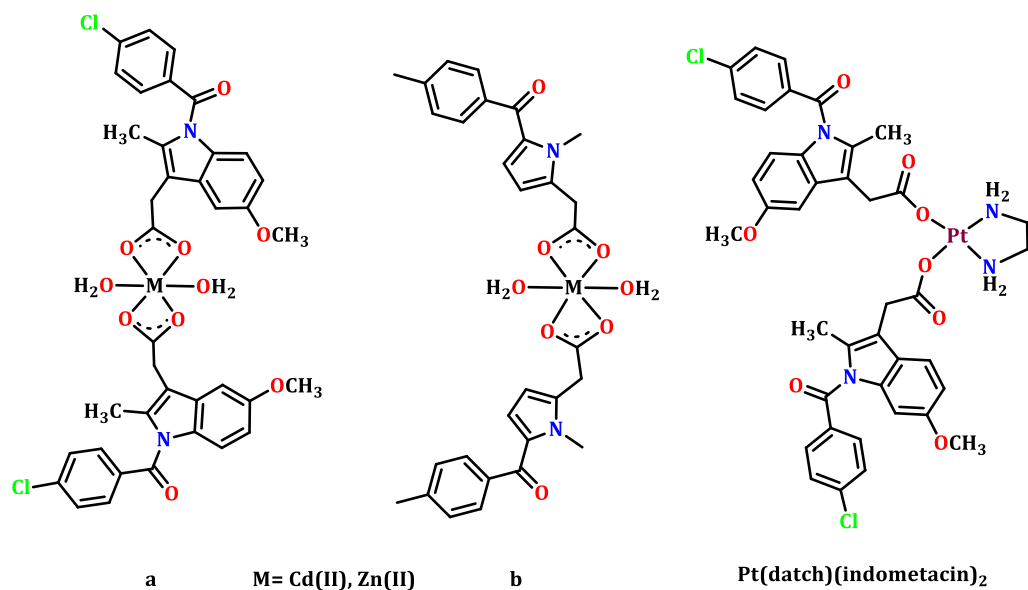
**Figura 15.** Complejos mono y di nucleares que contienen grupos carboxilato.

Los grupos carboxilato constituyen una clase de ligandos de importancia y versatilidad en el campo de la química de coordinación, debido a la variedad de modos de coordinación hacia el centro metálico (Deacon, 1980) (**Figura 16**).



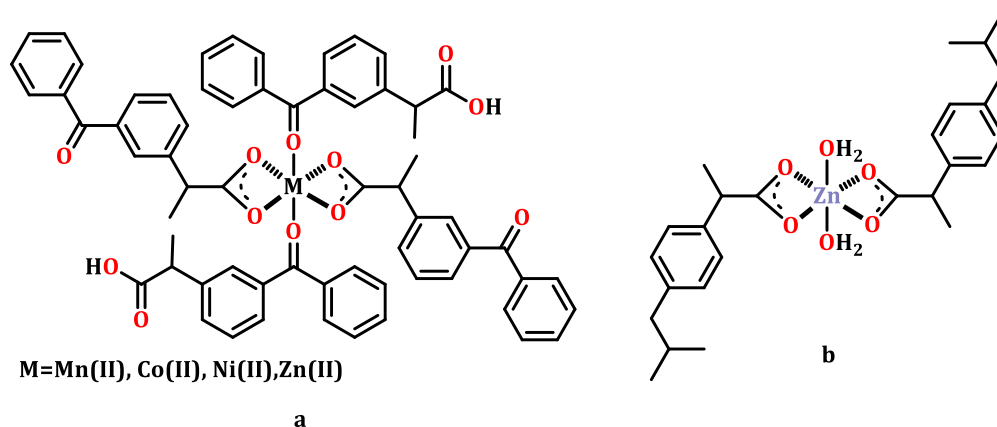
**Figura 16.** Modos de coordinación del grupo carboxilato.

Unos ligantes tipo carboxilato que resultan de interés para nuestro grupo de trabajo son los denominados AINE's, ya que se sabe que estos al coordinarse a un centro metálico pueden potencializar o mejorar su actividad biológica. Existe una variedad de reportes entre los que destacan los de indometacina (a) y tolmetina (b) frente a Zn(II), Cd(II) y Pt(II), siendo el más efectivo contra bacterias gram positivas el complejo de indometacina y platino (Samara, 1998) (**Figura 17**).



**Figura 17.** Complejos metálicos de indometacina (a) y tolmetina (b).

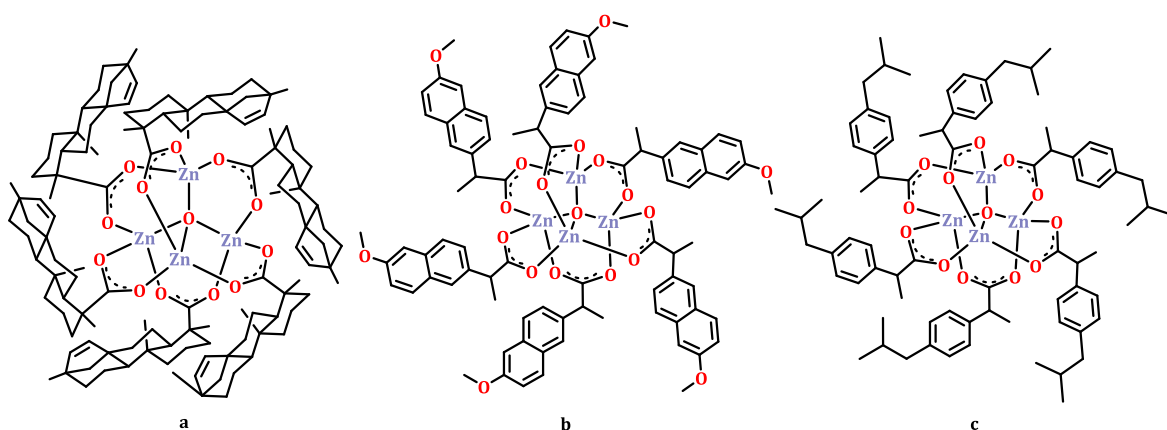
También se sabe que otros AINE's como el ketoprofeno ha sido utilizado como ligante en la química de coordinación, ya que se cuentan con reportes donde se coordina el a centros metálicos de Mn(II), Co(II), Ni(II) y Zn(II), obteniendo así complejos de geometría octaédrica, en donde se encuentran coordinadas 4 moléculas de ketoprofeno por los grupos carbonilo hacia el centro metálico (Gacki, 2017). Además del complejo dimérico de ibuprofeno con zinc(II), de este se describe su actividad antibacteriana contra bacterias gram positivas (Hijazi, 2016) (**Figura 18**).



**Figura 18.** Complejos de ketoprofeno (a) e ibuprofeno(b).

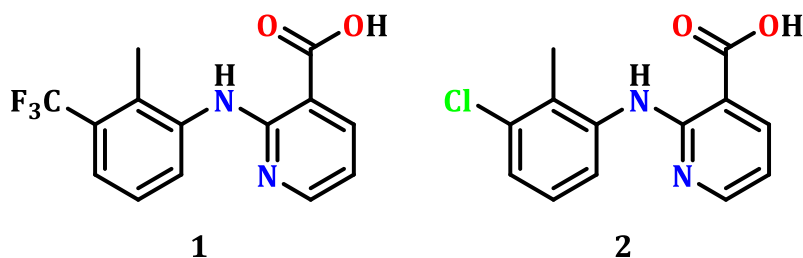


En nuestro grupo de trabajo se ha explorado de manera exitosa la reactividad de ligantes que contienen un grupo carboxilato, con lo que se han generado complejos de coordinación de interesantes aspectos químicos y de potencial aplicación química y farmacológica. Entre ellos se encuentran complejos de zinc empleando diterpenos naturales (Gómez-Hurtado, 2017) (a), así como AINE's (Rodríguez, 2017) (b), (López, 2018) (c) como ligantes (**Figura 19**).



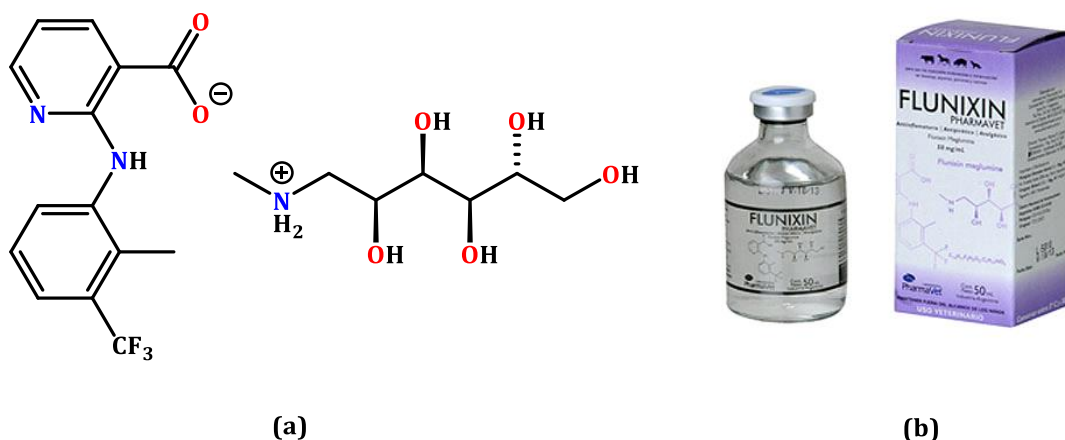
**Figura 19.** a) Complejo de Zn(II) con ligantes diterpénicos , complejos de Zn(II) con moléculas de b) naproxeno e c) ibuprofeno como ligantes.

Dentro de los derivados carboxilados de interés para nuestro grupo de investigación se encuentran aquellos con núcleo de ácido nicotínico, denominados arilaminonicotínicos, los cuales tienen amplia aplicación en la medicina. Dentro de este grupo de compuestos se encuentran el flunixin (**1**) y clonixin (**2**) (**Figura 20**), los cuales son medicamentos con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética (Kumar, 2016).



**Figura 20.** Estructura química del flunixin (**1**) y clonixin (**2**).

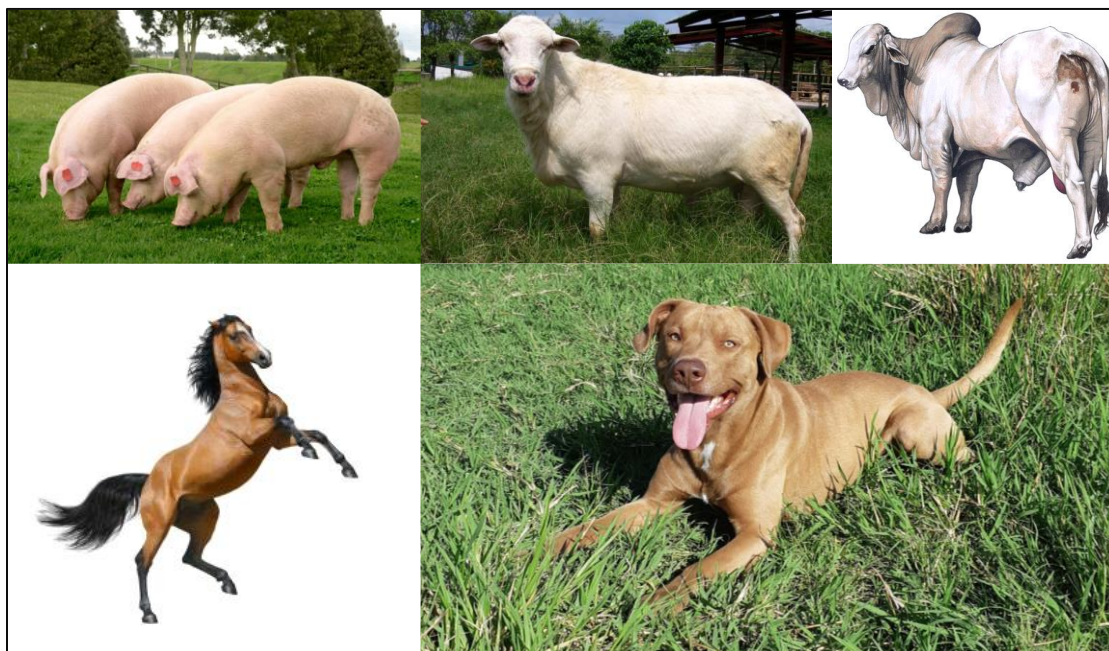
El flunixin (1) se comercializa comúnmente como una solución inyectable, conteniendo al principio activo en forma de flunixinato de meglumina, este último es un aminocarbhidrato obtenido a partir de glucosa y metilamina (Cassimiro, 2011) (Figura 21).



**Figura 21.** a) Estructura química del flunixinato de meglumina. b) Forma farmacéutica comercial.

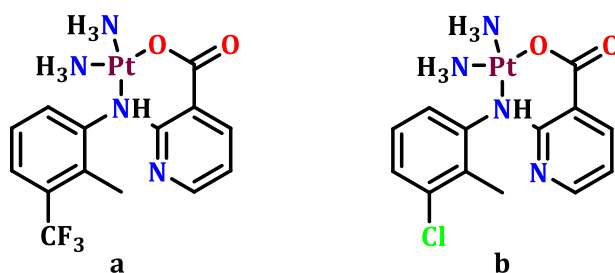
El flunixinato de meglumina es un potente antiinflamatorio no esteroideo, sin ser un corticoide o narcótico. Como analgésico es mucho más potente que la mepiridina y la codeína, tiene una potencia por miligramo de cuatro veces más que la fenilbutazona. Además, ha demostrado ser un agente antipirético eficaz. Este fármaco está indicado para caninos, bovinos, ovinos, equinos y porcinos, principalmente; siendo las vías intramuscular e intravenosa las más comunes. (Merril, 2007) (Figura 22).

El clonixin (2) por su parte, se vende comercialmente como clonixinato de lisina, este destaca por su potente actividad analgésica, dicho fármaco es indicado para tratar dolores intensos principalmente en pacientes adultos (Finch, 1971), sin embargo, la información oficial sobre los efectos del clonixinato de lisina en el hombre es muy limitada. En contraste, es un agente de uso común en el campo veterinario.



**Figura 22.** Especies animales en las que se utiliza el flunixin comúnmente.

Sobre estos derivados del ácido nicotínico existe una patente del año 2017 donde se reporta la actividad citotóxica de los complejos obtenidos a partir del *cis*-platino (**Figura 23**) (Jiang, 2017). Además un estudio preliminar de la reactividad de **1** frente a Zn(II) reveló el potencial de este tipo de estudios para la obtención de moléculas novedosas con potenciales aplicaciones químicas y farmacológicas (Ferreira, 2018).



**Figura 23.** Complejos de *cis*-platino con flunixin (a) y clonixin (b).

A la fecha, únicamente existen estos reportes, por lo que en el presente proyecto se plantea explorar la reactividad de los compuestos derivados del ácido nicotínico **1** y **2** frente a diferentes sales metálicas, lo que propiciará la formación de complejos novedosos con prometedoras propiedades químicas y farmacológicas.

### 3. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad se sabe del uso de AINE's como ligantes para la generación de complejos de coordinación; sin embargo, existen pocos reportes sobre el uso de compuestos arilaminonicotínicos donde se explore su reactividad frente a metales de transición. El uso de zinc(II), rutenio(II) y platino(II) como fuente metálica para la síntesis de nuevos complejos de coordinación abre la posibilidad de obtener compuestos diferentes en composición, estructura y geometría lo que nos permitiría determinar el tipo de reactividad que presentan estas especies químicas con potencial aplicación farmacológica y/o catalítica.

## 4. HIPÓTESIS

La obtención de moléculas bioactivas como lo son el flunixin (**1**) y clonixin (**2**), permitirá explorar su reactividad frente a las sales de zinc(II), rutenio(II) y platino(II). Dichos compuestos presentan en su estructura grupos donadores de electrones, afines a estos centros metálicos, que propiciarán la formación de complejos de coordinación con prometedoras aplicaciones.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo general

Estudiar la reactividad de derivados del ácido nicotínico frente a zinc(II), rutenio(II) y platino(II).

### 5.2. Objetivos específicos

- ♦ Obtener y caracterizar a los derivados del ácido nicotínico flunixin (**1**) y clonixin (**2**) a partir de formas farmacéuticas comerciales.
- ♦ Promover reacciones de coordinación empleando flunixin (**1**) y clonixin (**2**) como ligantes y sales metálicas de Zn(II), Ru(II) y Pt(II).
- ♦ Caracterizar los complejos metálicos mediante métodos físicos, espectroscópicos y espectrométricos.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1. Obtención de los ácidos nicotínicos 1 y 2

Para la obtención del flunixin (**1**), se tomaron 20 mL de la solución inyectable de flunixinato de meglumina y se adicionó HCl al 10% para precipitar el flunixin (**1**), la suspensión se sometió a bipartición con acetato de etilo, la fase orgánica se evaporó a presión reducida. De este proceso se obtuvieron 946 mg de flunixin (**1**) en forma de un sólido amorfo de color blanco (**Figura 24**).



**Figura 24.** Flunixin (**1**).

Las propiedades físicas del flunixin (**1**) se muestran en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Propiedades físicas del flunixin

<b>Aspecto</b>	Sólido amorfo
<b>Color</b>	blanco
<b>Punto de fusión</b>	226-228 °C
<b>Solubilidad</b>	CH <sub>3</sub> OH, AcOEt, DMSO

El flunixin (**1**) fue analizado por RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) en donde se observó una señal simple en 10.34 ppm correspondiente al hidrógeno del grupo NH de la molécula; en 8.38 ppm se encontró una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de 7.3 y 2.0 Hz, respectivamente, atribuida a H-4; en 7.33 ppm se apreció la señal múltiple de los protones H-5 y H-6; en 6.84 ppm se observó la señal doble de dobles ( $J= 7.7, 4.8$  Hz) correspondiente al protón H-5'; en 2.32 ppm se ubicó a la señal simple perteneciente al metilo de la molécula (**Figura 25**).

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) mostró en 169.4 ppm la señal de carbonilo del ácido, la señal cuádruple del carbono del trifluorometilo se apreció en 128.2 ppm, entre 155.9 y 108.1 ppm se encontraron las señales correspondientes a los carbonos aromáticos, y en 13.62 ppm se observó la señal del metilo (**Figura 26**).

El análisis del flunixin (**1**) por espectroscopia de infrarrojo (IR) mostró las bandas de vibración de los grupos OH en  $3236\text{ cm}^{-1}$ , NH en  $3235\text{ cm}^{-1}$ , C=N del anillo de piridina en  $1580$  y  $1313\text{ cm}^{-1}$ , C-NH-C en  $1117\text{ cm}^{-1}$  y C=O en  $1671\text{ cm}^{-1}$  (**Figura 27**). Estos datos coinciden con los reportados anteriormente (Ferreira, 2018).



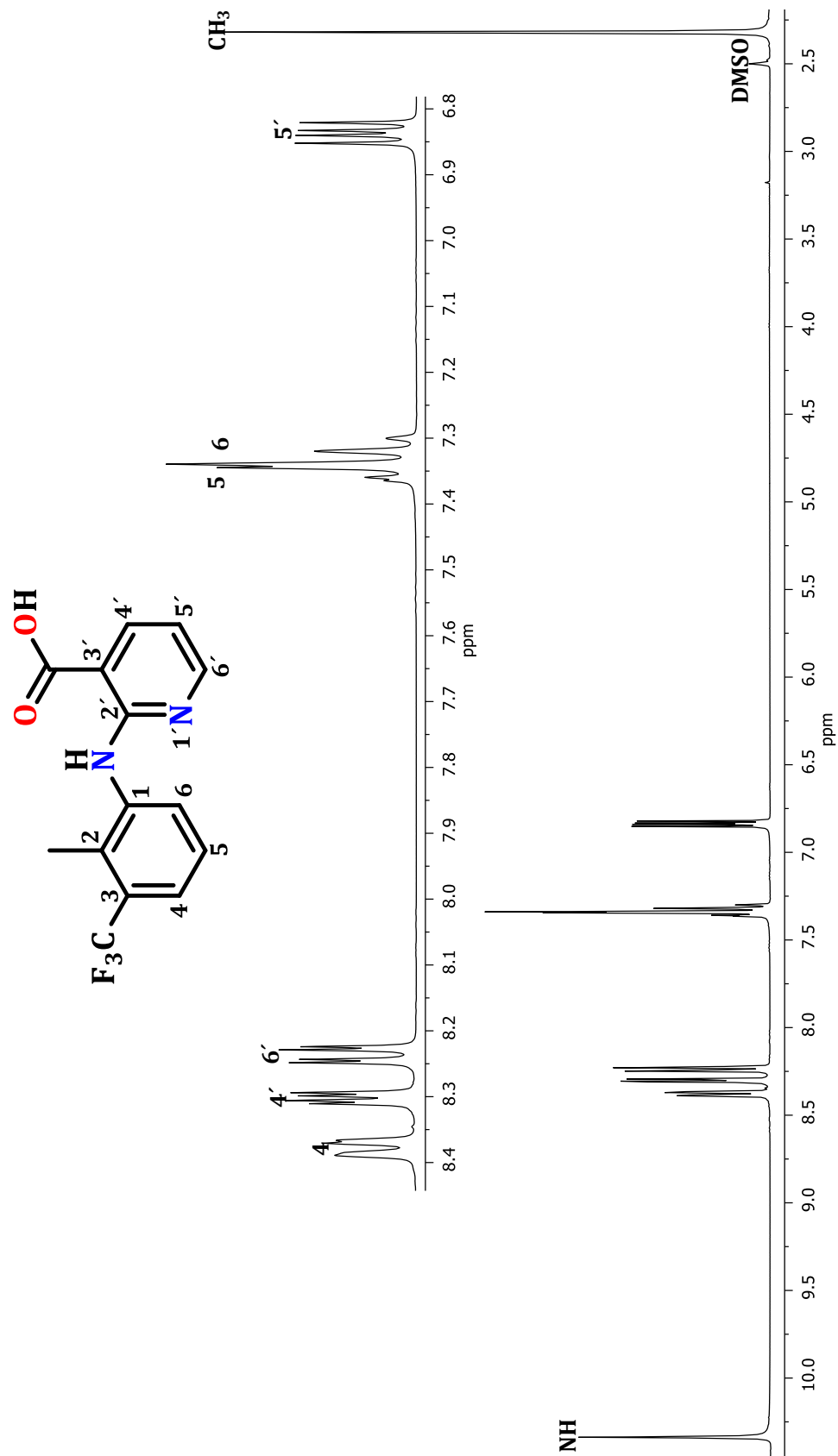


Figura 25. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> del flunixin (1).

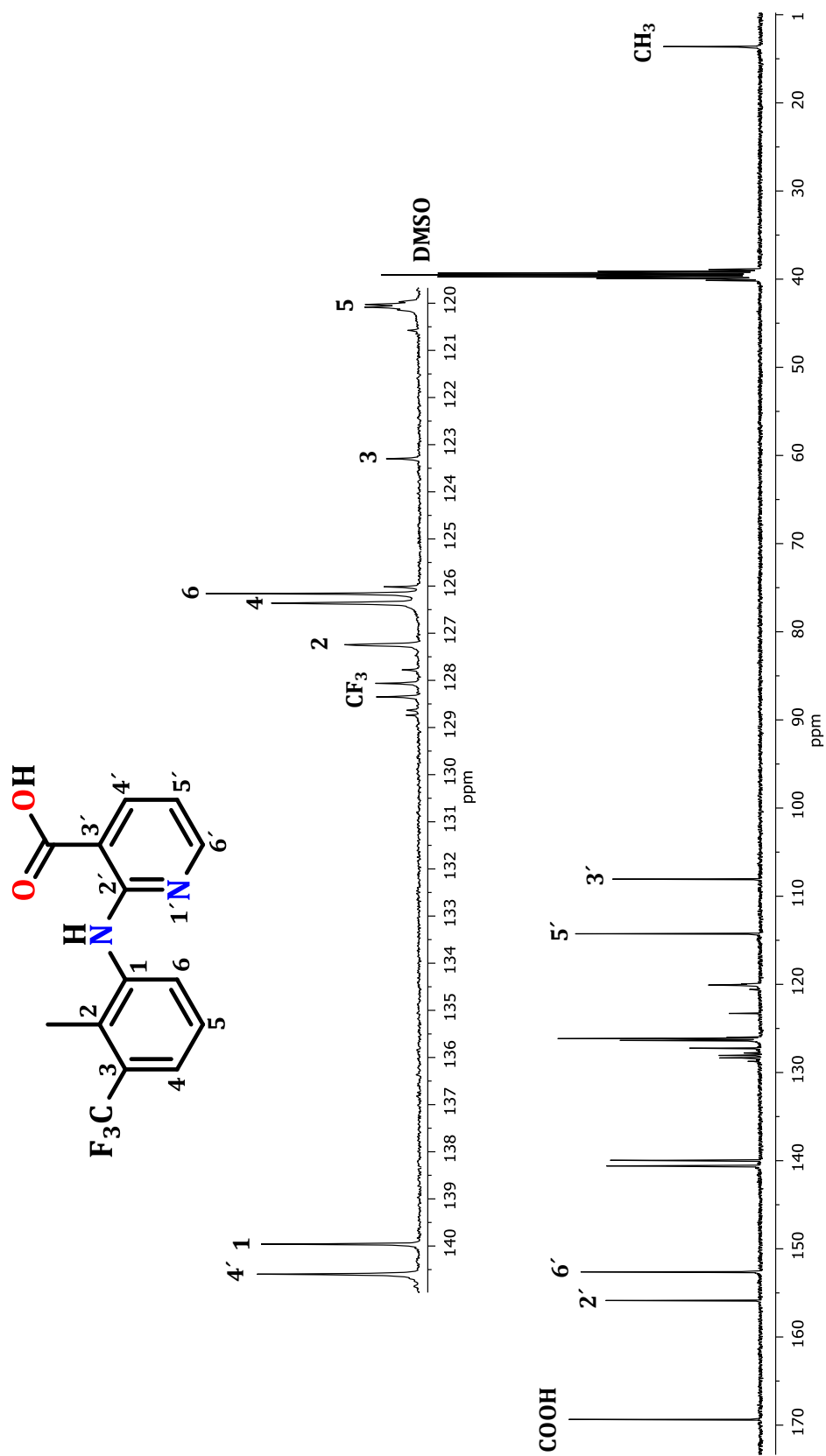


Figura 26. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  del flunixin (1).

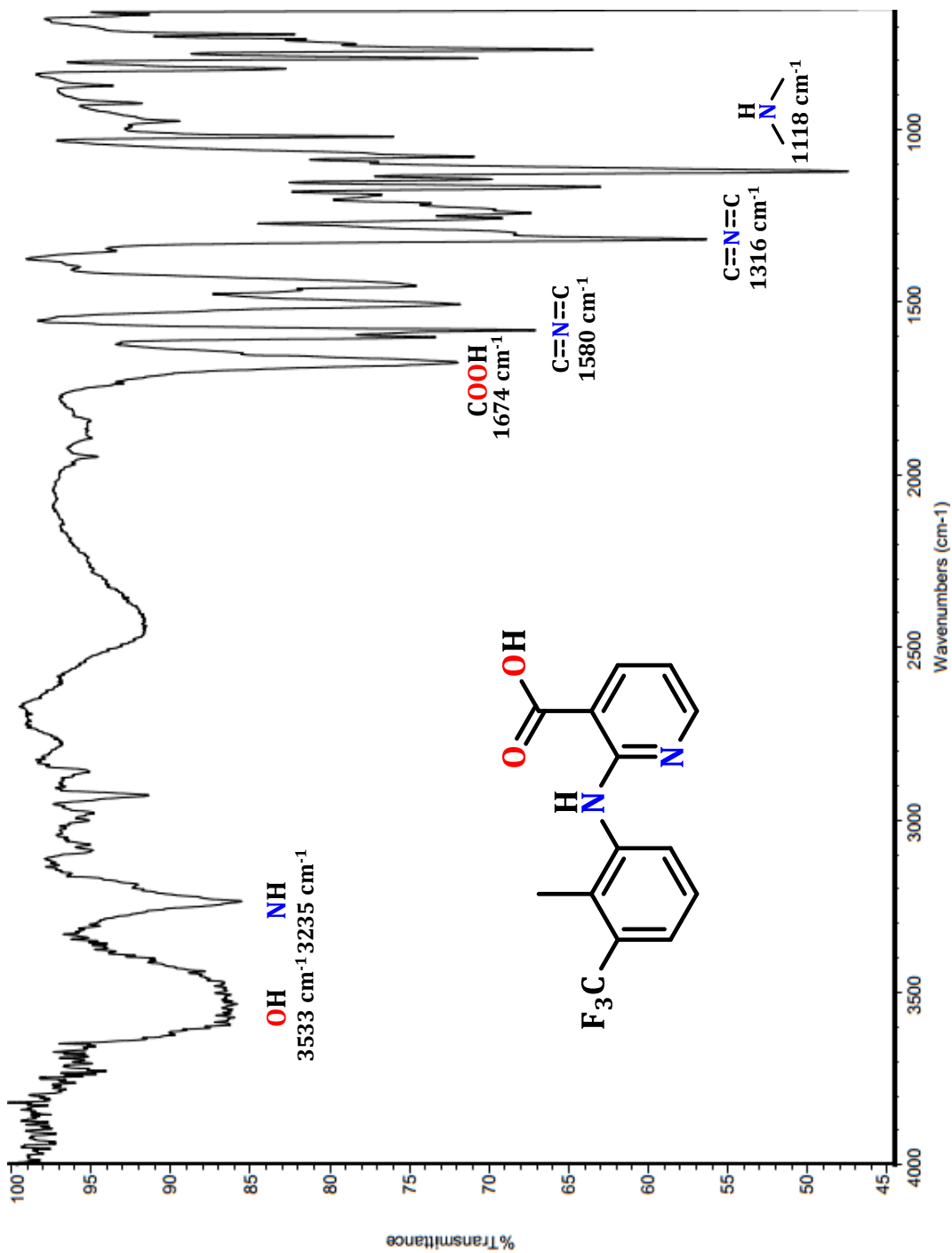


Figura 27. Espectro de infrarrojo del flunixin (1).

Continuando con la obtención de las materias primas, se triturando 10 tabletas de clonixinato de lisina, estas fueron puestas en agitación en acetato de etilo durante 30 minutos, se filtró y evaporó a presión reducida, el sólido obtenido se disolvió en agua destilada y se adicionó HCl al 10% para favorecer el precipitado de clonixin (**2**) (**Figura 28**), la suspensión se sometió a bipartición con acetato de etilo, la fase orgánica se evaporó a presión reducida. De este proceso se obtuvieron 1.4 g de clonixin (**2**) en forma de un sólido amorfo de color blanco.



**Figura 28.** Clonixin (**2**).

Las propiedades físicas del clonixin (**2**) se muestran en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Propiedades físicas del clonixin (**2**)

<b>Aspecto</b>	Sólido amorfo
<b>Color</b>	blanco
<b>Punto de fusión</b>	235-237 °C
<b>Solubilidad</b>	CH <sub>3</sub> OH, AcOEt, DMSO

El análisis de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) mostró en 10.31 ppm una señal simple correspondiente al grupo NH de la molécula; en 8.34 ppm se encontró una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de 4.7 y 1.9 Hz, atribuida a H-6'; en 8.26 ppm se observó una señal doble de dobles (*J*= 7.7, 1.9 Hz) correspondiente a H-4'; en 8.11 ppm se encontró una señal doble con una constante de acoplamiento de 8.0 Hz, atribuida a H-4; en 7.21 ppm se apreció la señal triple (*J*= 8.0, 8.0 Hz) asignada a H-5; en 7.17 se observó la señal doble de dobles (*J*= 8.0, 1.1 Hz); en 6.87

ppm se localizó la señal doble de dobles ( $J= 7.7, 4.7$  Hz) correspondiente al protón H-5'; en 2.33 ppm se ubicó a la señal simple perteneciente al metilo de la molécula (**Figura 29**).

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) mostró en 169.2 ppm la señal del carbono del ácido carboxílico, entre 155.9 y 107.9 ppm se encontraron las señales correspondientes a los carbonos aromáticos, y en 14.8 ppm se observó la señal del metilo (**Figura 30**).

El análisis del clonixin (**2**) por espectroscopia de infrarrojo (IR) mostró las bandas de vibración de los grupos OH en  $3404\text{ cm}^{-1}$ , C=N del anillo de piridina en  $1552$  y  $1374\text{ cm}^{-1}$ , C-NH-C en  $1231\text{ cm}^{-1}$  y C=O en  $1644\text{ cm}^{-1}$  (**Figura 31**).

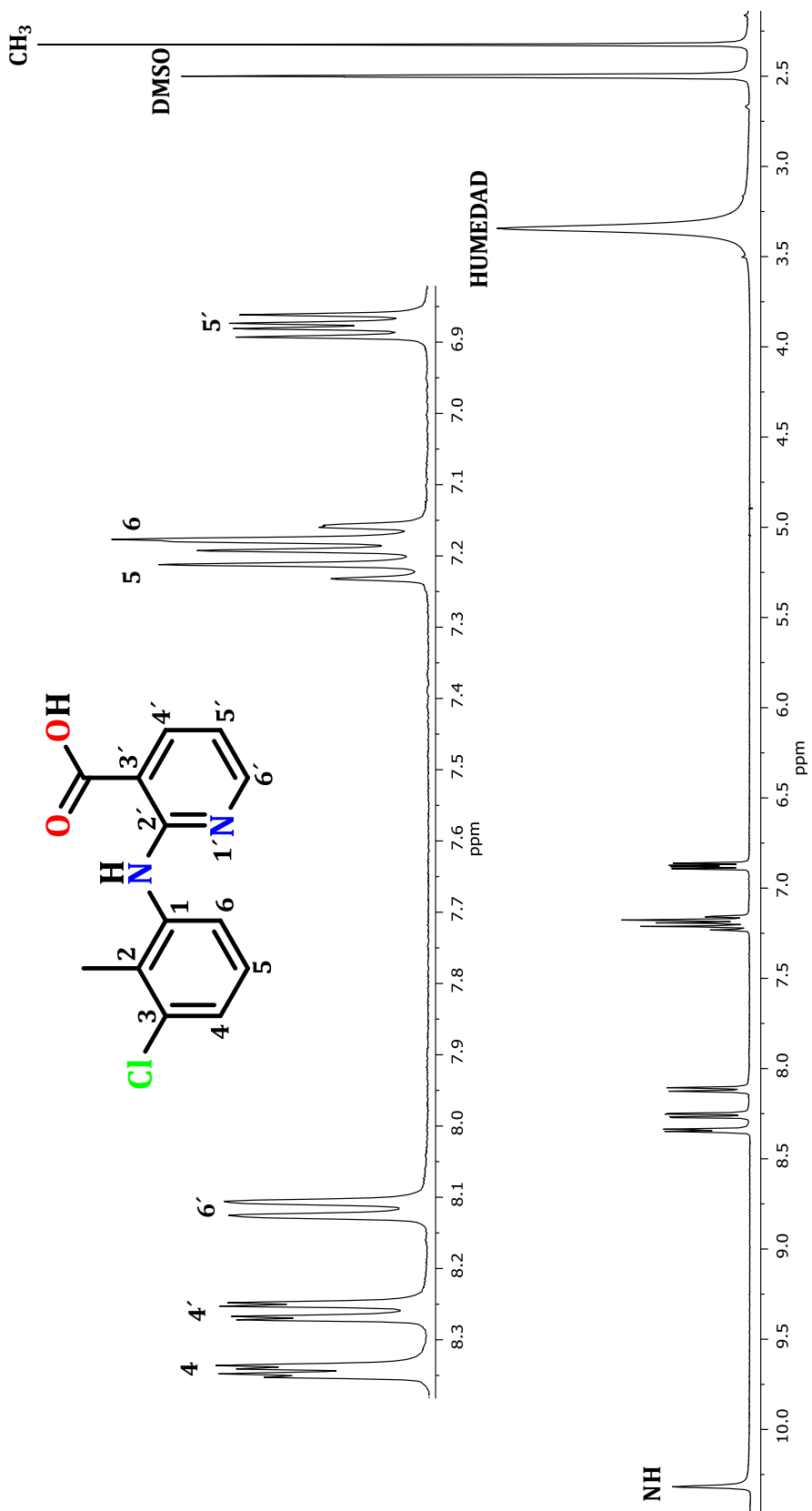


Figura 29. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  del clonixin (2).

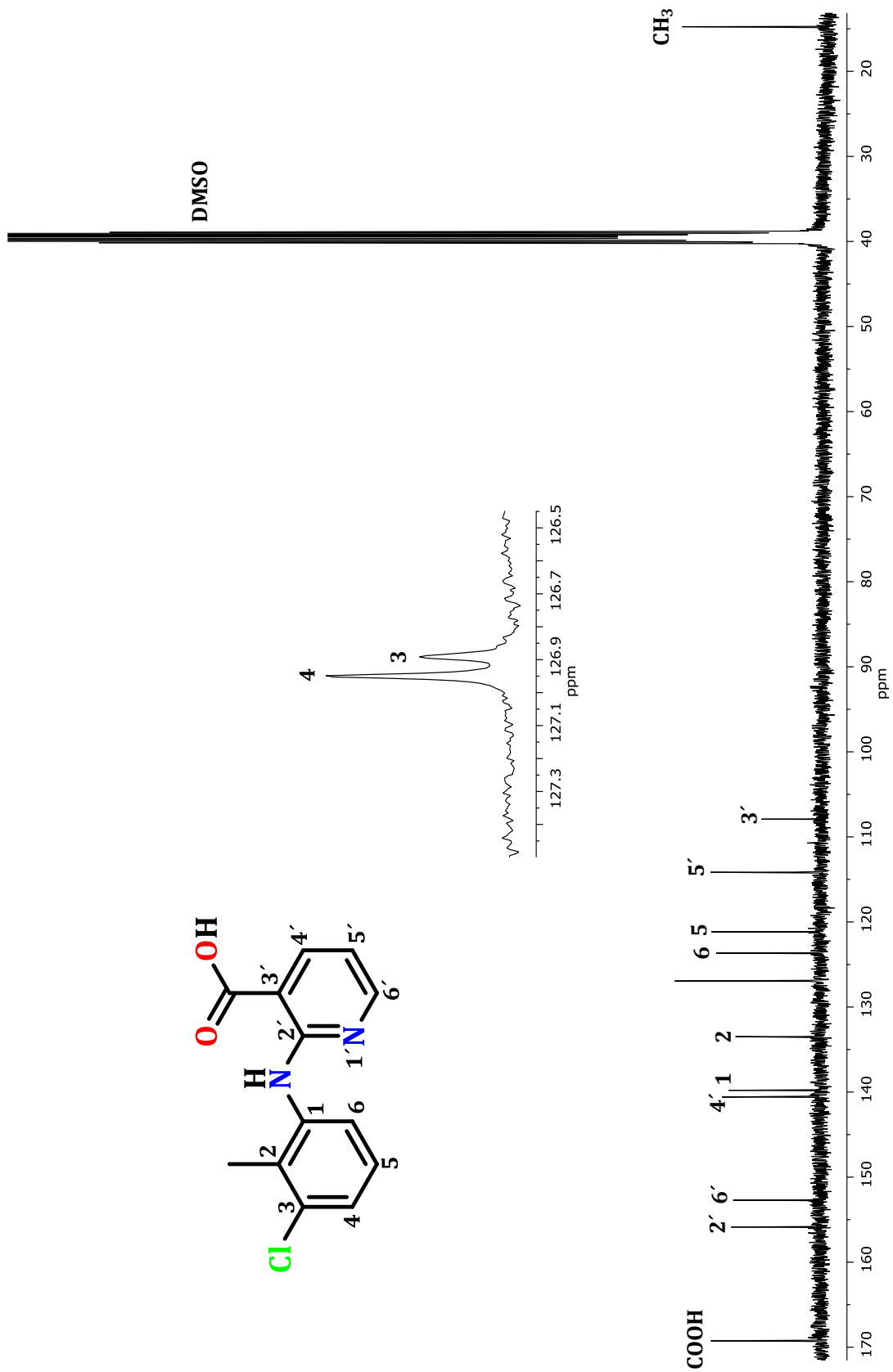


Figura 30. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  del clonixin (2).

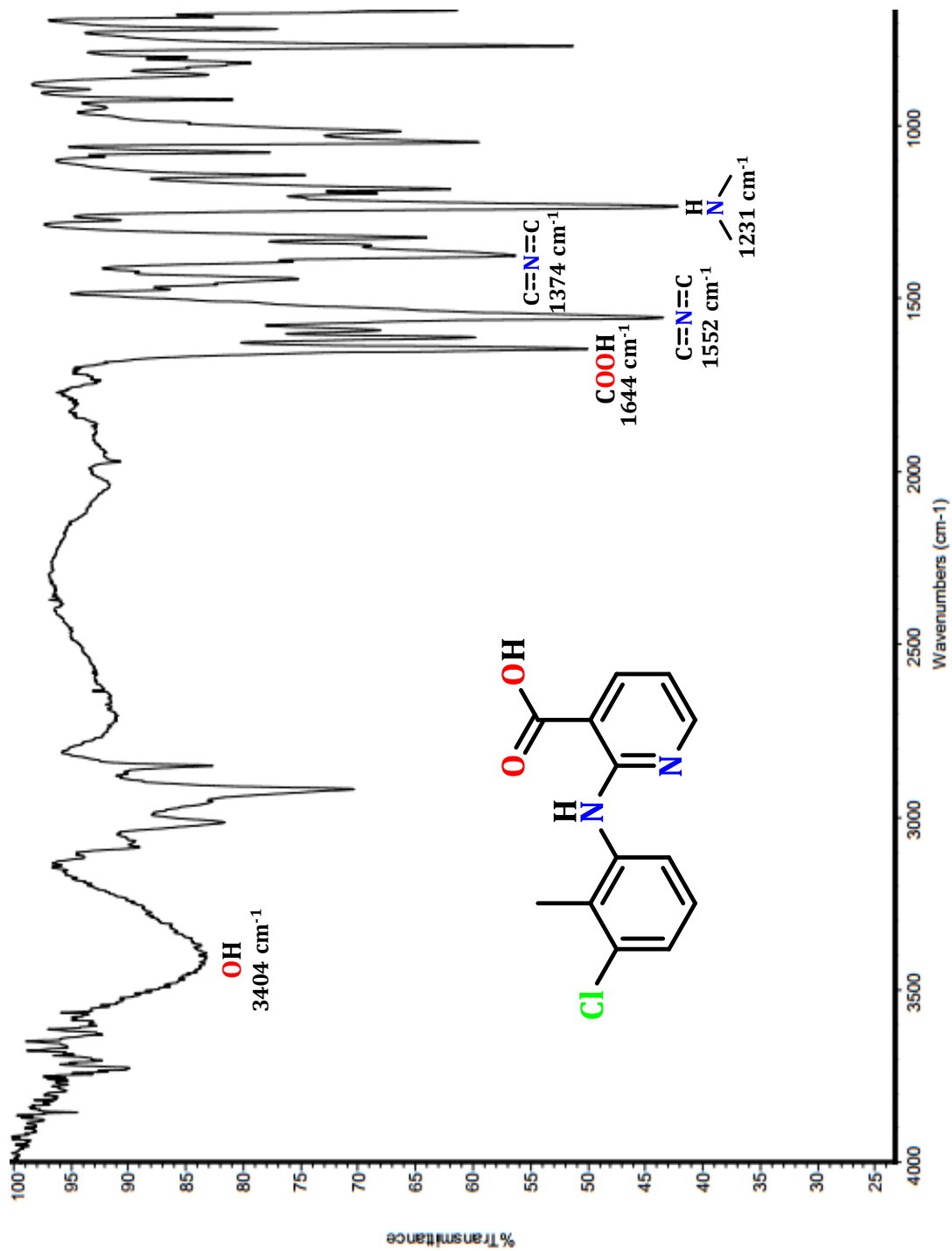
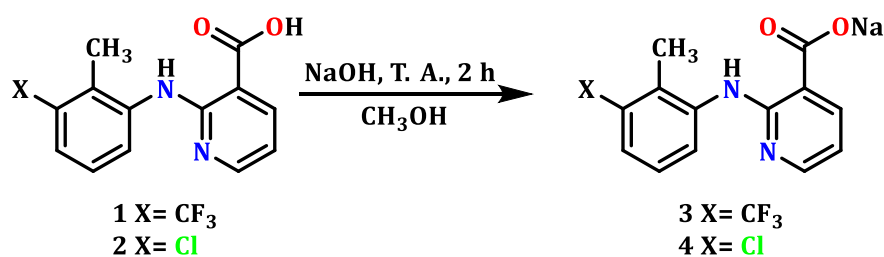


Figura 31. Espectro de infrarrojo del clonixin (2).



## 6.2. Preparación de los carboxilatos de sodio 3 y 4

Por lo reportes generados en el grupo de trabajo anteriormente (Ferreira, 2018), se sabe que el formar la sal sódica de los ácidos carboxílicos presentes en los ligantes, favorece de manera significativa la formación de los complejos metálicos. Por lo cual, se preparó el flunixinato de sodio (**3**) y el clonixinato de sodio (**5**), haciendo reaccionar un equivalente del respectivo ácido nicotínico con 1.2 equivalentes de NaOH (**Esquema 1**), los cuales se dejaron en agitación por 2 horas a temperatura ambiente.



**Esquema 1.** Preparación de las sales sódicas **3** y **4**.

El producto de reacción obteniendo de la preparación del flunixinato de sodio (**3**) fue un sólido de color amarillo con punto de fusión de 152-154 °C (**Tabla 3**), su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) mostró una señal simple en 12.89 ppm correspondiente al protón del grupo NH, esta señal muestra un cambio significativo en su desplazamiento con respecto a la observada en el flunixin (**1**), esto puede ser debido a la fuerza de la interacción intramolecular de tipo puente de hidrógeno, siendo más fuerte en el flunixinato de sodio (**3**) debido a la presencia del grupo carboxilato. Así mismo se observó un cambio en los desplazamientos de las señales de los protones aromáticos, siendo el más notorio el desdoblamiento de la señal múltiple correspondiente a H-5 y H-6, ahora se puede apreciar una señal triple ( $J= 8.0, 8.0$  Hz) en 7.31 ppm y una señal doble ( $J= 8.0$  Hz) en 7.21 ppm, respectivamente (**Figura 32**).

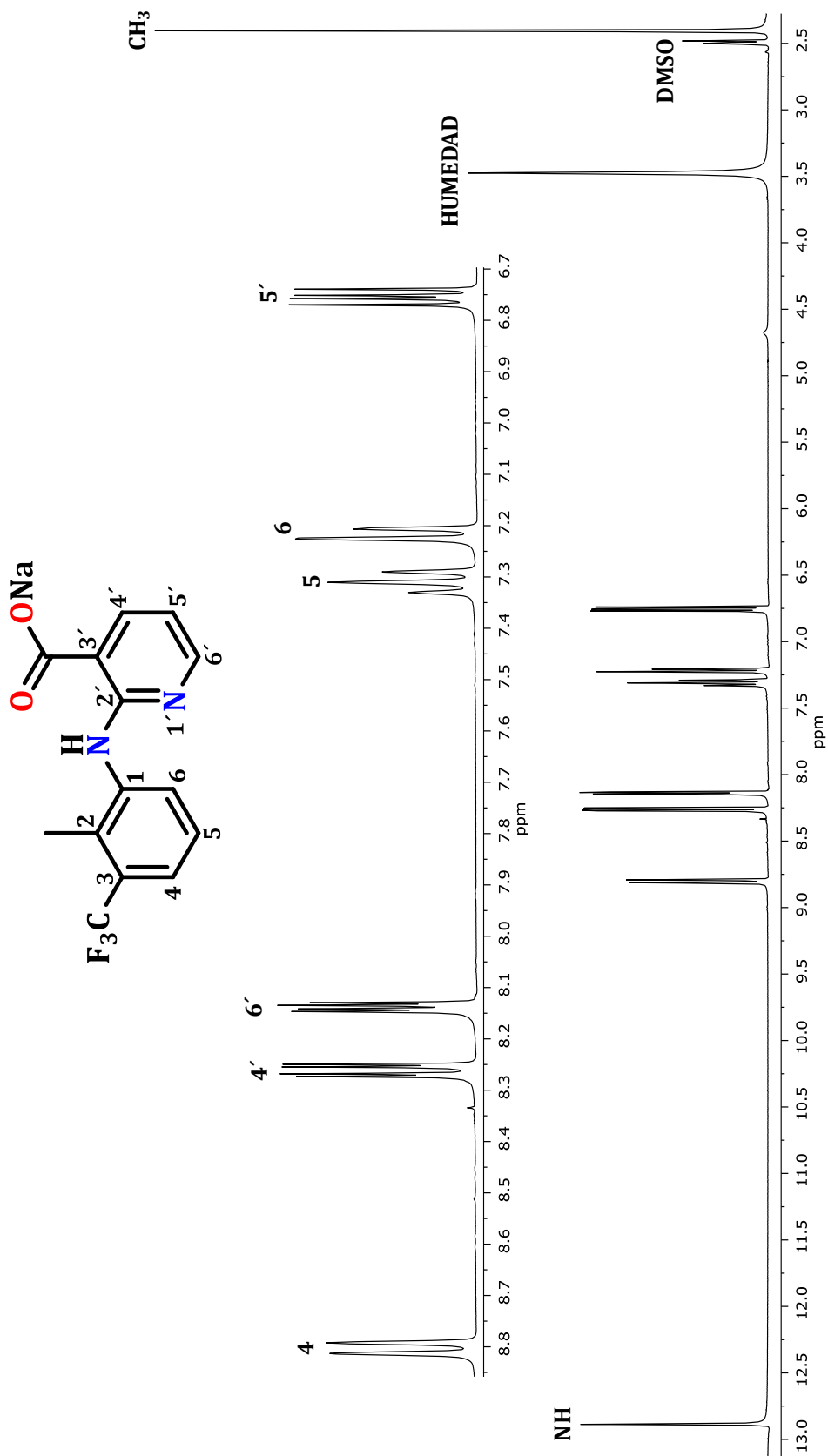


Figura 32. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> del flunixinato de sodio (3).

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) mostró en 170.0 ppm la señal de carboxilato, también se puede apreciar un desplazamiento a frecuencias mayores en la señal C-1 en 141.8 ppm, lo mismo ocurrió en la señal C-3' en 117.6 ppm, esto se debe a su posición que es adyacente al carbonilo (**Figura 33**), estos datos coinciden con los reportados anteriormente (Ferreira, 2018).

El análisis del flunixinato de sodio (**3**) por espectroscopia de infrarrojo (IR) mostró las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo carboxilato en 1594 y 1397  $\text{cm}^{-1}$ , además de las vibraciones para los grupos C=N en 1580 y 1313  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente y C-NH-C en 1117  $\text{cm}^{-1}$  (**Figura 34**).

El clonixinato de sodio (**4**) se preparó bajo las mismas condiciones en la que se obtuvo el compuesto **3** (**Esquema 1**). El producto de reacción se obtuvo en forma de un sólido amarillo con un punto de descomposición de 250 °C (**Tabla 5**). De igual manera que con el carboxilato **3**, su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) mostró los cambios más significativos en la señal simple en 12.91 ppm correspondiente al protón del grupo NH y el desdoblamiento de la señal múltiple correspondiente a H-5 y H-6, ahora se pueden apreciar como una señal triple ( $J= 8.0, 8.2$  Hz) en 7.12 ppm y una señal doble de dobles ( $J= 8.0, 0.7$  Hz) en 6.95 ppm (**Figura 35**).

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) mostró en 169.6 ppm la señal del carbono del carboxilato, también se puede apreciar un desplazamiento a frecuencias mayores en la señal C-1 en 141.9 ppm y C-3' en 117.8 ppm (**Figura 36**).

El análisis del clonixinato de sodio (**5**) por espectroscopia de infrarrojo (IR) mostró las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo carboxilato en 1591 y 1393  $\text{cm}^{-1}$ , además de las vibraciones C=N del anillo de piridina en 1612 y 1327  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente y C-NH-C en 1261  $\text{cm}^{-1}$  (**Figura 37**).

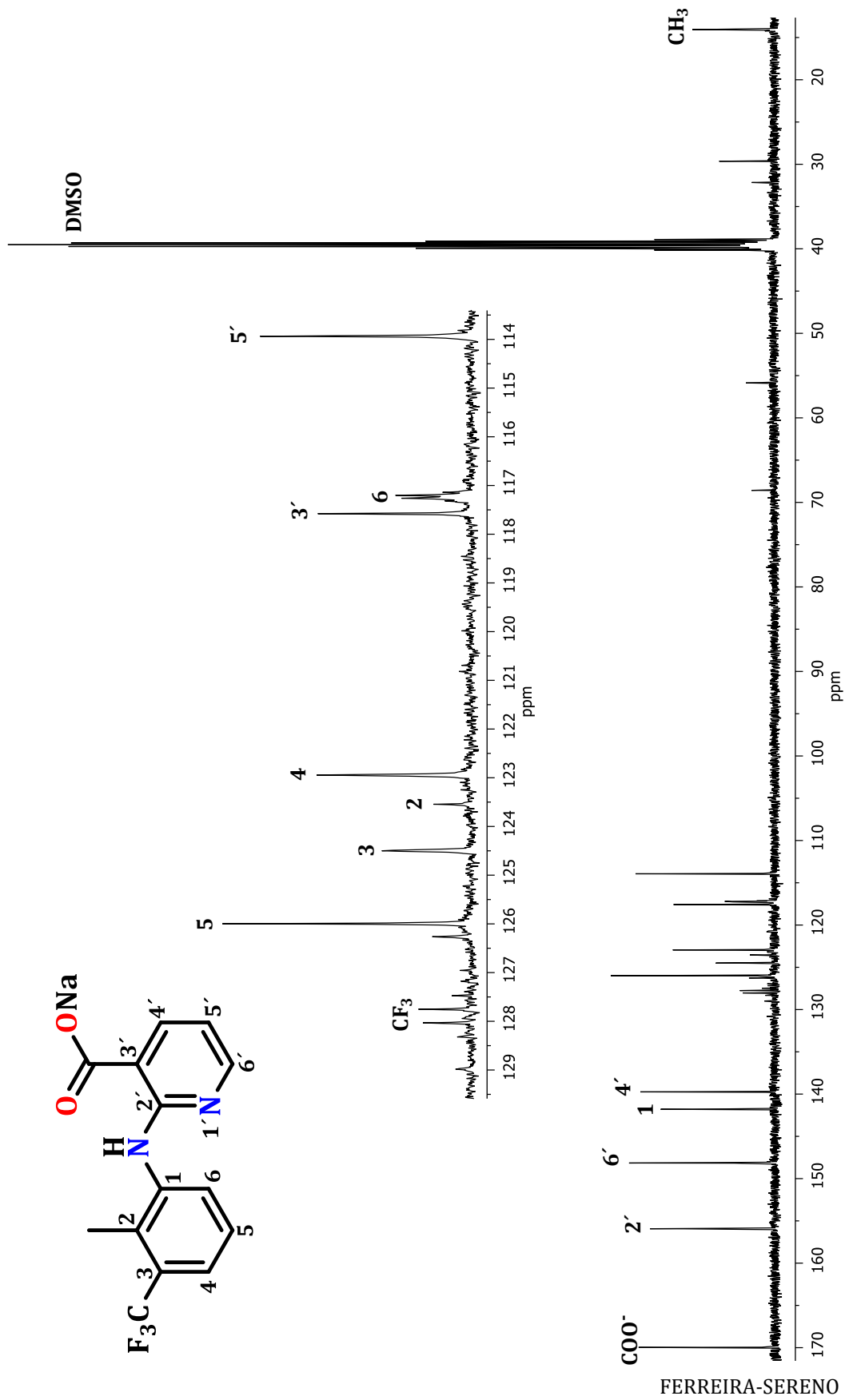


Figura 33. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  del flunixinato de sodio (3).

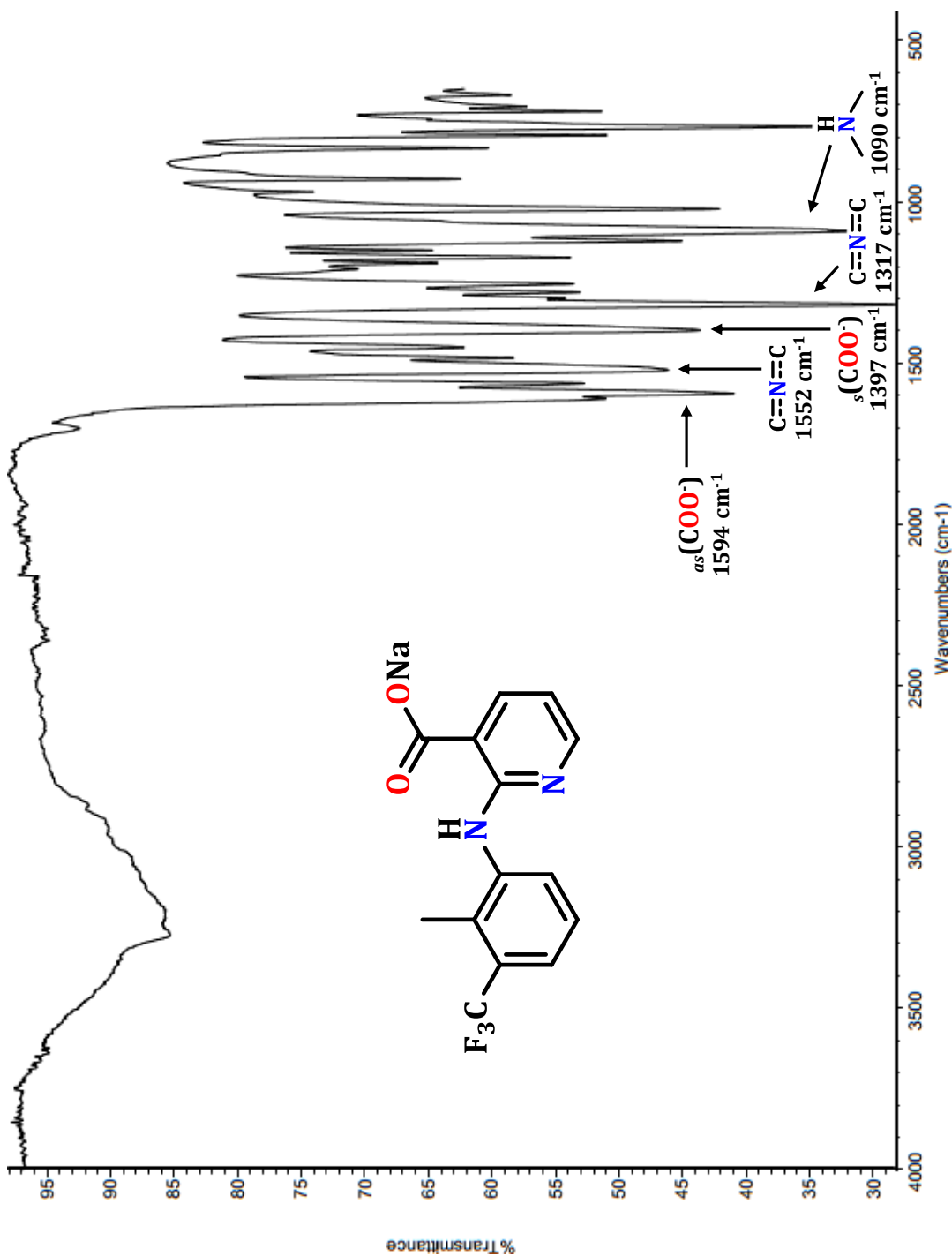


Figura 34. Espectro de infrarrojo del flunixinato de sodio (3).

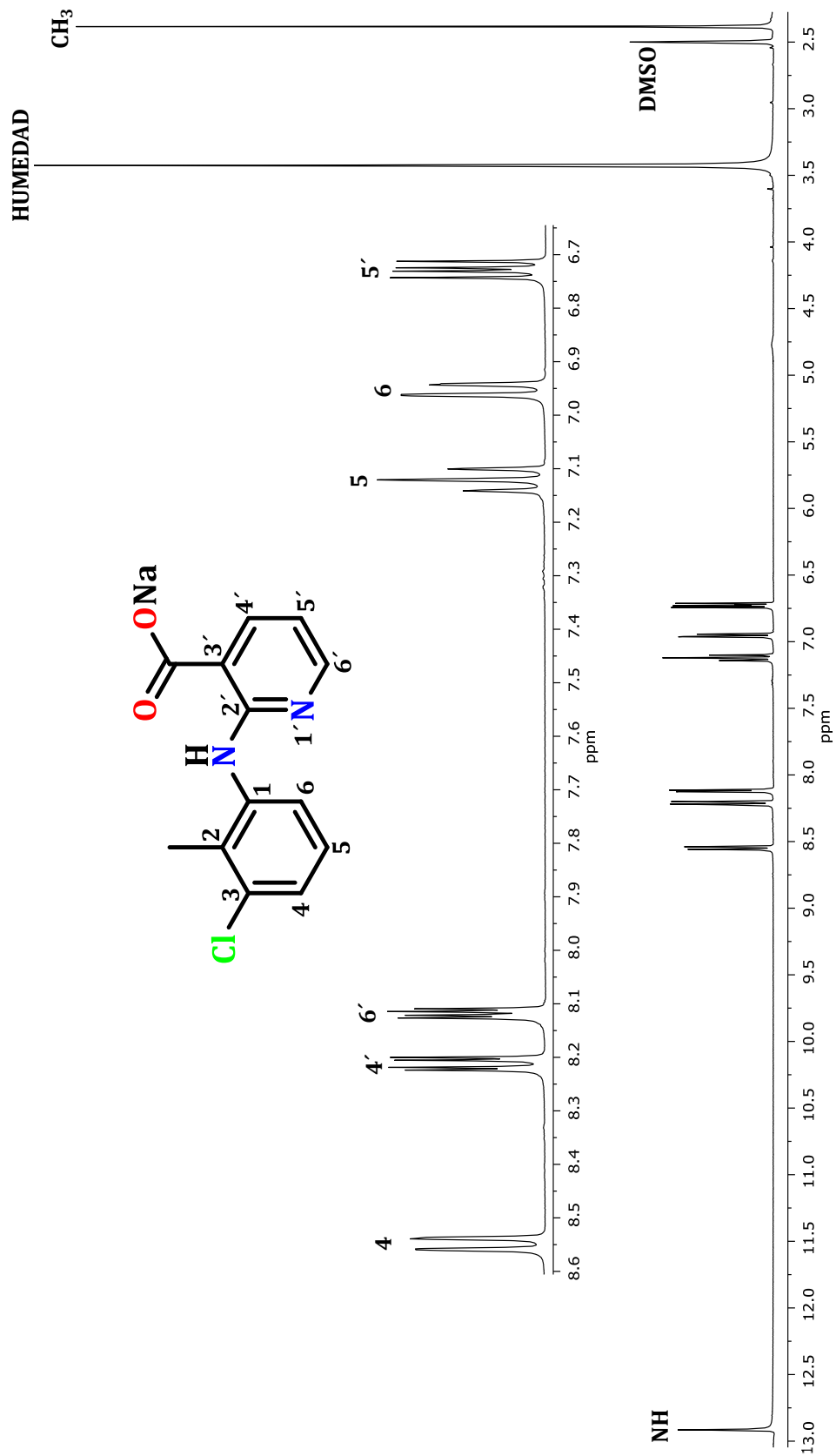


Figura 35. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  del clonixinato de sodio (4).

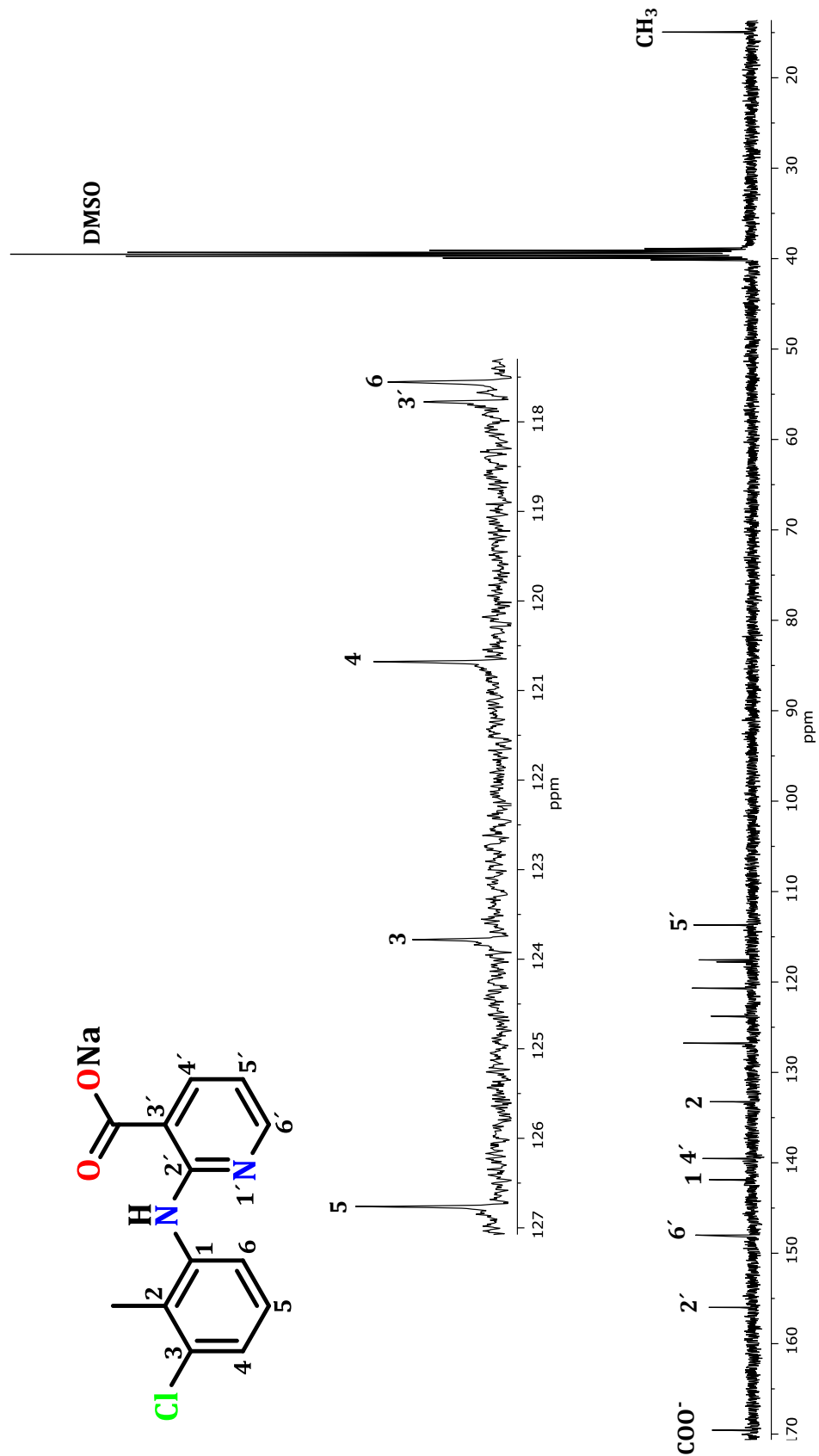


Figura 36. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  del clonixinato de sodio (4).

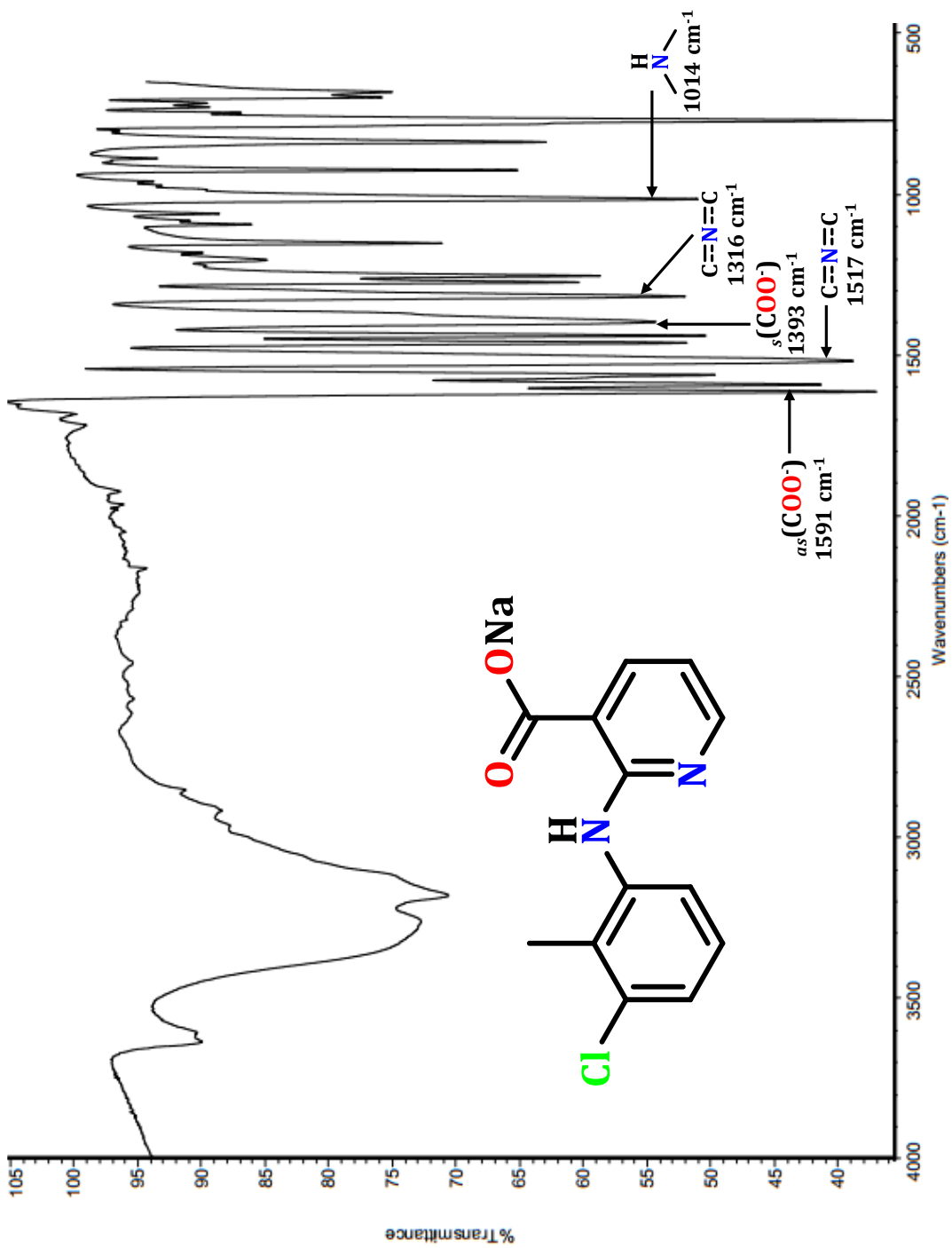
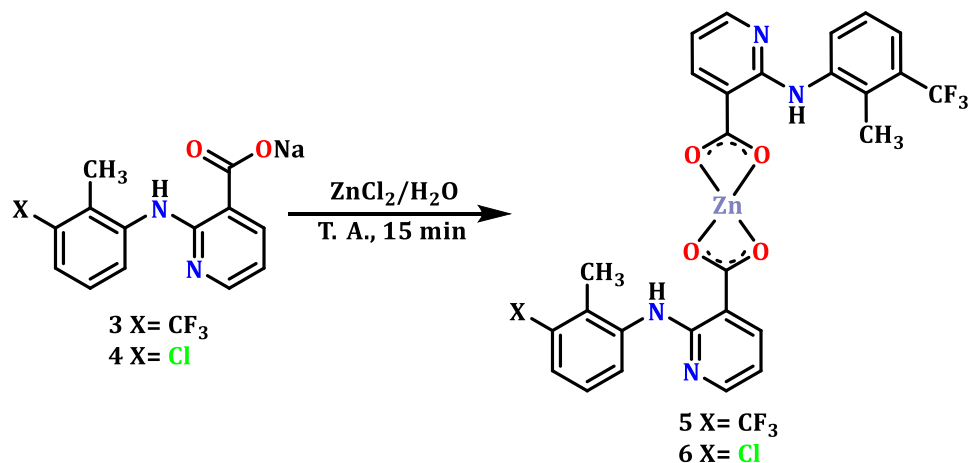


Figura 37. Espectro de infrarrojo del clonixinato de sodio (4).



### 6.3. Obtención de los complejos de zinc 5 y 6

Para la formación de los complejos metálico se hicieron reaccionar dos equivalentes de los respectivos carboxilatos **3** y **4** con un equivalente de  $ZnCl_2$  a temperatura ambiente, utilizando agua como disolvente, durante 15 minutos, como se muestra en el **Esquema 2**. Los productos de reacción se extrajeron por bipartición utilizando acetato de etilo y este se evaporo a presión reducida en rotavapor.



**Esquema 2.** Preparación de los complejos **5** y **6**.

El complejo  $Zn(\text{flunixinato})_2$  (**5**) se obtuvo en forma de un sólido amorfo de color blanco, con un rendimiento de 97%, presentó propiedades físicas distintas a las del flunixin (**1**) y el flunixinato de sodio (**3**) (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Propiedades físicas del flunixin (**1**), flunixinato de sodio (**3**) y  $Zn(\text{flunixinato})_2$  (**5**)

	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>Aspecto</b>	Sólido cristalino	Sólido	Sólido
<b>Color</b>	Incoloro	Amarillo	Blanco
<b>Punto de fusión</b>	226-228 °C	152-154 °C	189-190 °C
<b>Solubilidad</b>	CH <sub>3</sub> OH, AcOEt, DMSO	AcOEt, Acetona, <i>i</i> -PrOH, CH <sub>3</sub> CN, CH <sub>3</sub> OH, H <sub>2</sub> O, DMSO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub> , acetona, CH <sub>3</sub> OH, DMSO

El análisis por RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) mostró las señales correspondientes a la porción orgánica del complejo, destacando en 11.28 ppm una señal simple correspondiente al grupo NH de la molécula, la cual se desplazó a frecuencias menores respecto al carboxilato **3**; así mismo se apreciaron ligeros cambios en los desplazamientos de las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos H-6', H-5' y H-4, el resto de las señales conservaron su desplazamiento químico (**Figura 38**).

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) mostró en 171.4 ppm la señal de carboxilato, también se puede apreciar un desplazamiento a frecuencias mayores en la señal C-6' en 150.3 ppm, ya que su entorno se ve modificado. Algo similar ocurrió con las señales en 125.6 ppm (C-3) y 123.3 ppm (C-2), el resto de las señales mantuvieron su desplazamiento químico. (**Figura 39**).

El complejo **5** fue analizado por espectroscopia de infrarrojo (IR), donde se observaron las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo carboxilato en 1586 y 1398  $\text{cm}^{-1}$ , además de las vibraciones para los enlaces carbono nitrógeno del anillo de piridina en 1513 y 1316  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente y C-NH-C en 1109  $\text{cm}^{-1}$  (**Figura 40**).

En la caracterización de complejos metálicos con ligandos carboxilato, la espectroscopia de infrarrojo ha sido una técnica fundamental, ya que permite proponer el modo de coordinación con base en la diferencia ( $\Delta$ ) de desplazamiento entre las bandas de estiramiento asimétrico y simétrico características del grupo carboxilato [ $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ ]. De acuerdo con el análisis descrito por Deacon y Phillips en 1980, los complejos con carboxilatos monodentados presentan valores de  $\Delta$  mucho mayores que los carboxilatos libres (valor iónico), los complejos bidentados quelato muestran una  $\Delta$  significativamente menor que los valores iónicos, y en complejos con carboxilatos puente la diferencia ( $\Delta$ ) es ligeramente menor o igual al valor iónico. El análisis del complejo **5** por IR mostró dos bandas fuertes en 1594 y 1397  $\text{cm}^{-1}$  asignadas a los estiramientos asimétrico [ $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ ] y simétrico [ $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ ]

del carboxilato, respectivamente. La coordinación del ligante al centro metálico provocó un cambio en el desplazamiento de las bandas de  $\nu_{as}(\text{COO}^-)$  y  $\nu_s(\text{COO}^-)$ , ya que en el flunixinato de sodio (**3**) se observaron en 1586 y 1398  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

Los valores obtenidos permitieron proponer el modo de coordinación del carboxilato con base en la diferencia entre sus dos bandas vibracionales características [ $\Delta = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$ ]. La  $\Delta = 188 \text{ cm}^{-1}$  en el complejo **5** es menor a la del flunixinato de sodio (**3**) ( $\Delta = 197 \text{ cm}^{-1}$ ) sugiriendo una coordinación bidentada quelato, según el análisis descrito por Deacon y Phillips (1980).

El análisis elemental sugiere la formación del complejo  $\text{Zn}(\text{flunixinato})_2$  (**5**) en presencia de una molécula de agua y una molécula de metanol, provenientes del proceso de obtención del producto (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Resultados del Análisis Elemental para el complejo 3.

Compuesto	Calculado	Experimental	Diferencia
$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{Zn}\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{OH}$	C 49.34%	C 49.44%	C 0.10%
	H 3.71%	H 3.30%	H 0.41%

Estos datos espectroscópicos coinciden con los reportados anteriormente (Ferreira, 2018). Con lo cual se valida la obtención del complejo  $\text{Zn}(\text{flunixinato})_2$  (**5**).

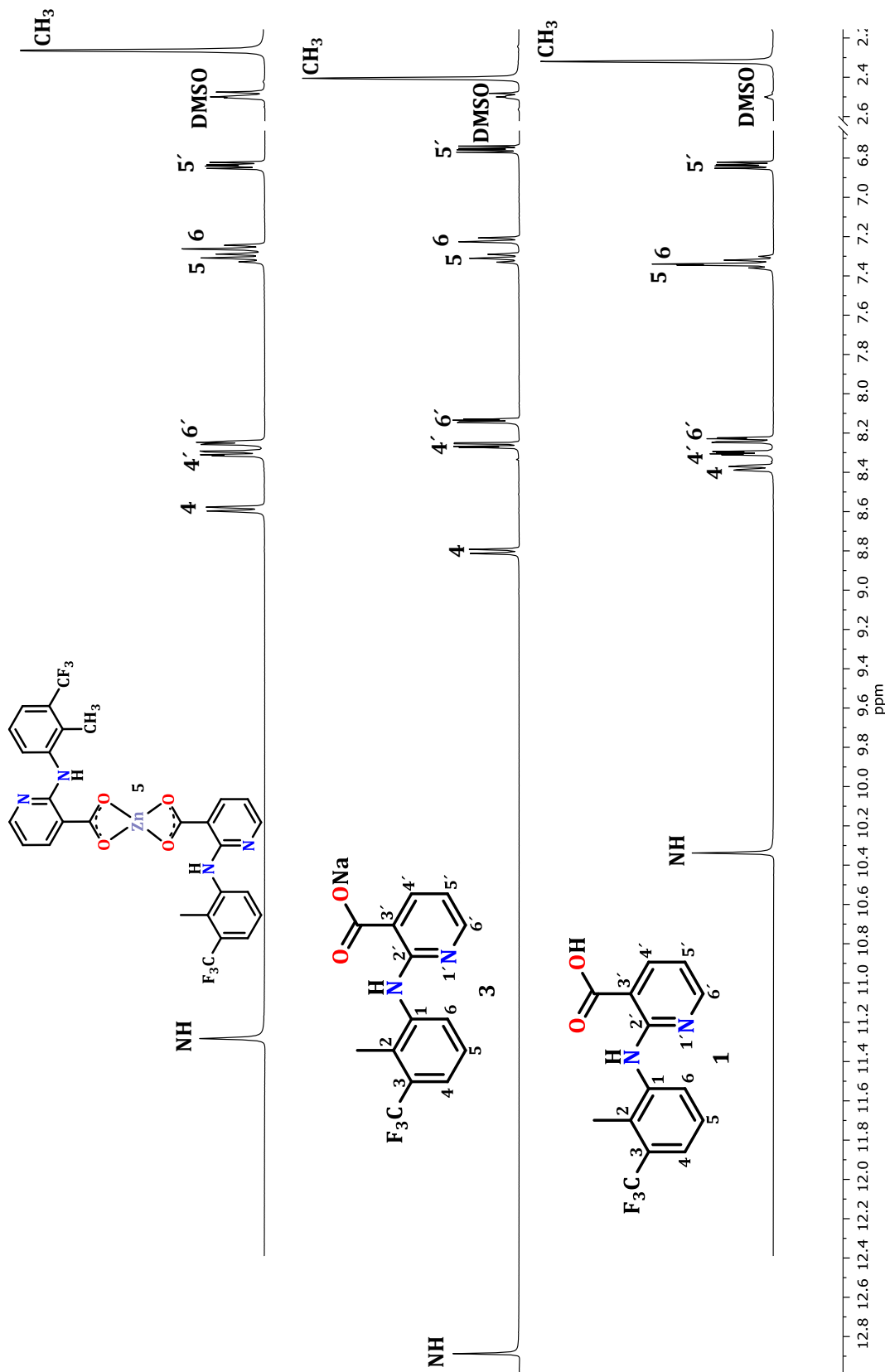


Figura 38. Comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  de 1, 3 y 5.

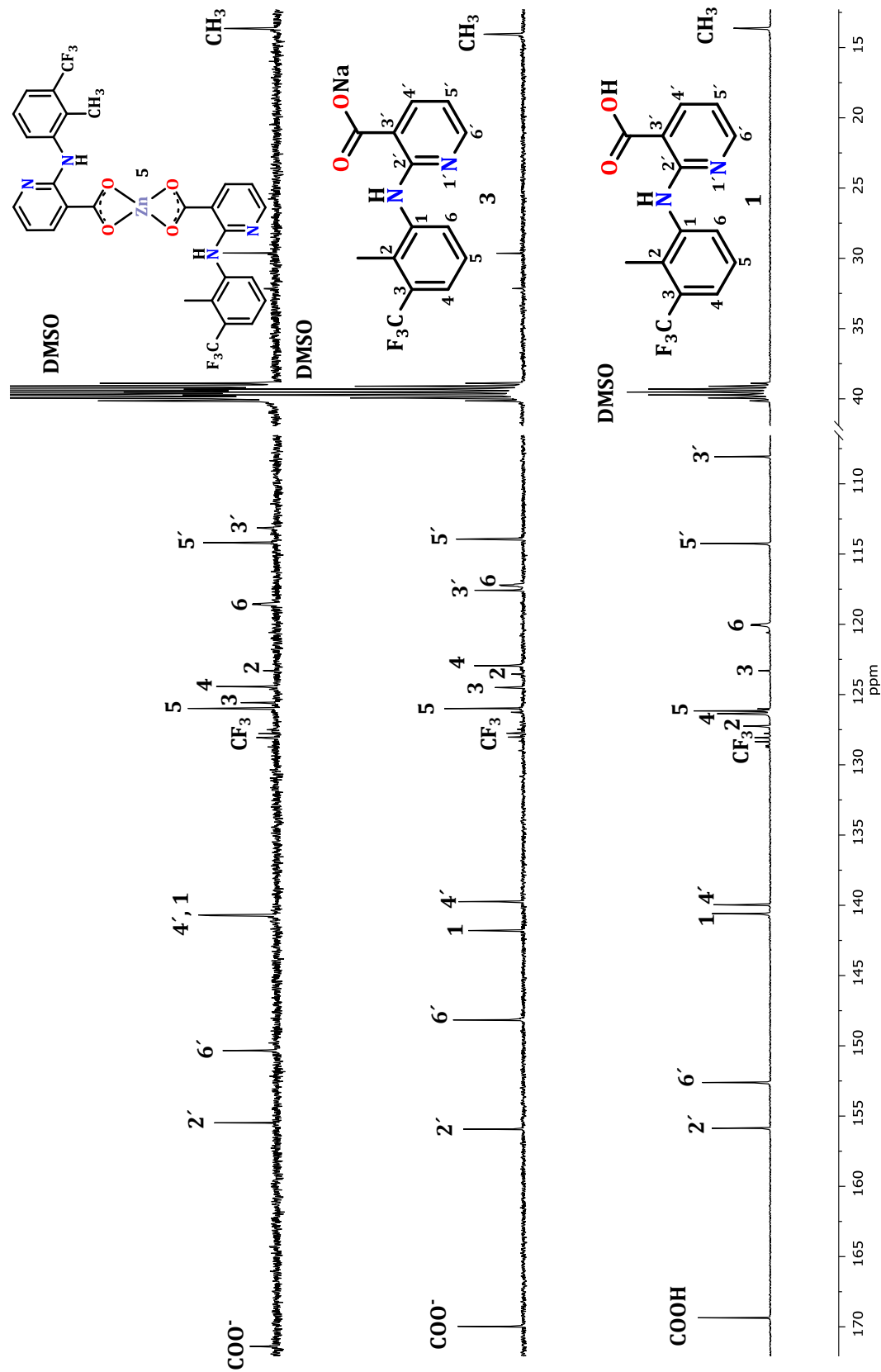


Figura 39. Comparación de los espectros de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz en DMSO-d<sub>6</sub> de 1, 3 y 5.

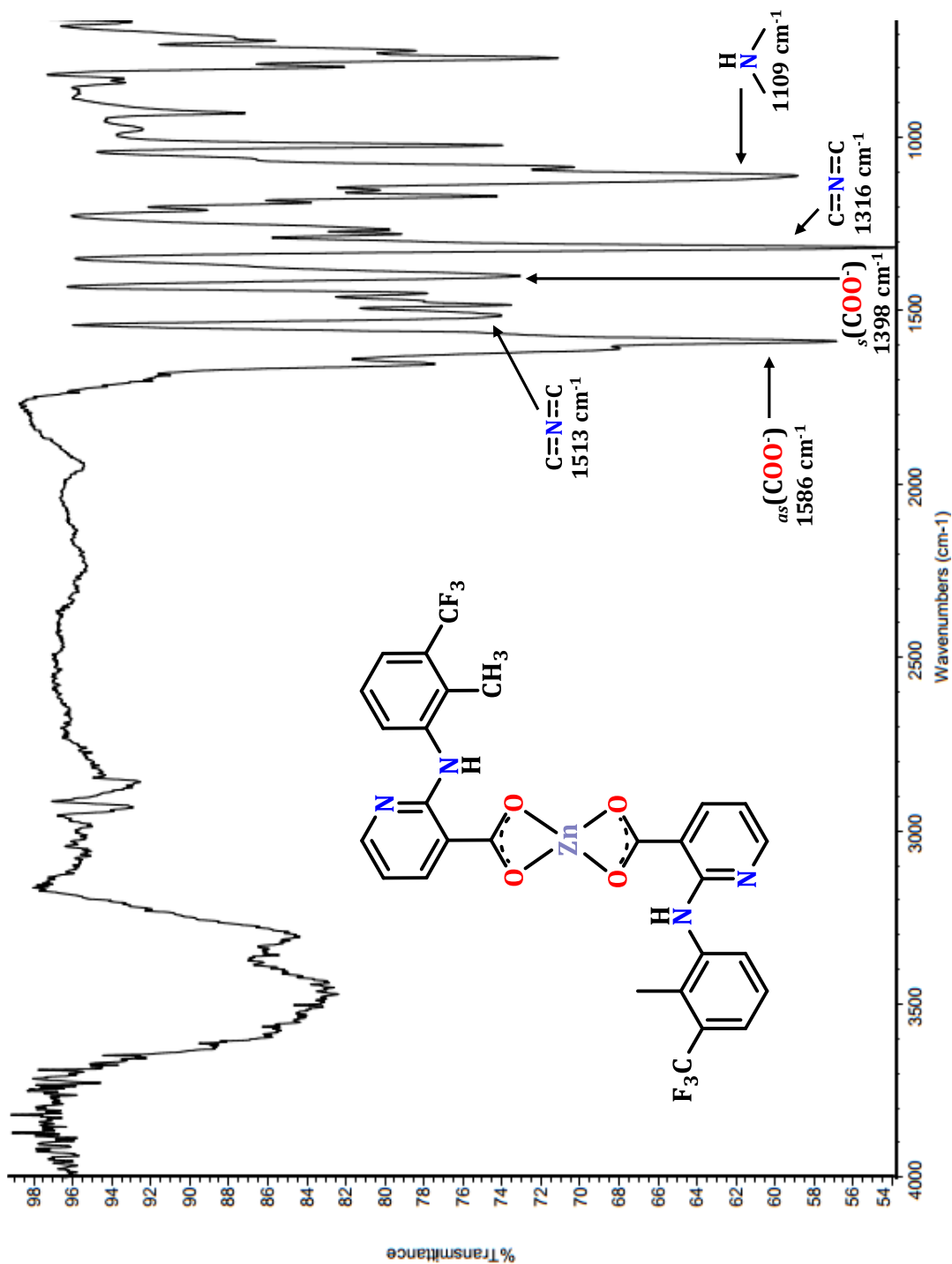


Figura 40. Espectro de infrarrojo del complejo 5.

La preparación del complejo **6** se llevó a cabo bajo las mismas condiciones en las que se obtuvo el complejo **5** (**Esquema 2**). El producto de reacción se obtuvo en un rendimiento de 98%, presentó propiedades físicas distintas a las de sus precursores **2** y **4** (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Propiedades físicas del clonixin (**2**), clonixinato de sodio (**4**) y Zn(clonixinato)<sub>2</sub> (**6**)

	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>
<b>Aspecto</b>	Sólido	Sólido	Sólido
<b>Color</b>	blanco	amarillo	amarillo
<b>Punto de fusión</b>	235-237 °C	---	170-172 °C
<b>Punto de descomposición</b>	---	250 °C	230 °C
<b>Solubilidad</b>	CH <sub>3</sub> OH, AcOEt, DMSO	Acetona, CH <sub>3</sub> OH, H <sub>2</sub> O, DMSO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , CHCl <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> OH, DMSO

El análisis por RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) mostró las señales características del ácido nicotínico **2**, de igual manera que en el compuesto **5** los cambios más significativos se observaron en la señal simple en 11.21 ppm correspondiente al grupo NH de la molécula, y en las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos H-6', H-4' y H-4, el resto de las señales mantuvieron su desplazamiento (**Figura 41**).

El espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) mostró en 171.8 ppm la señal de carboxilato, la cual se desplazó a frecuencias mayores respecto a la materia de partida, también se puede apreciar un desplazamiento a frecuencias mayores en las señales C-6', C-3 y C-3', el resto de las señales mantienen su desplazamiento químico (**Figura 42**).

El complejo **6** fue analizado por espectroscopia de infrarrojo (IR), donde se observaron las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo carboxilato en 1583 y 1395 cm<sup>-1</sup>, además de las vibraciones características para el doble enlace

carbono nitrógeno del anillo de piridina en 1513 y 1316  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente y C-NH-C en 1109  $\text{cm}^{-1}$  (**Figura 43**).

Estos datos espectroscópicos permitieron proponer el modo de coordinación del carboxilato. La  $\Delta = 188 \text{ cm}^{-1}$  en el complejo **6** es menor a la del clonixinato de sodio (**5**) ( $\Delta = 198 \text{ cm}^{-1}$ ) sugiriendo una coordinación bidentada quelato, según el análisis descrito por Deacon y Phillips (1980).

El análisis elemental sugiere la formación de un complejo formado por dos moléculas de clonixinato y un átomo de zinc(II), en presencia de dos moléculas de agua, provenientes del proceso de obtención del producto (**Tabla 6**).

**Tabla 6.** Resultados del Análisis Elemental para el complejo **6**.

<b>Compuesto</b>	<b>Calculado</b>	<b>Experimental</b>	<b>Diferencia</b>
$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Zn}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	C 49.98%	C 49.95%	C 0.03%
	H 3.87%	H 3.86%	H 0.01%



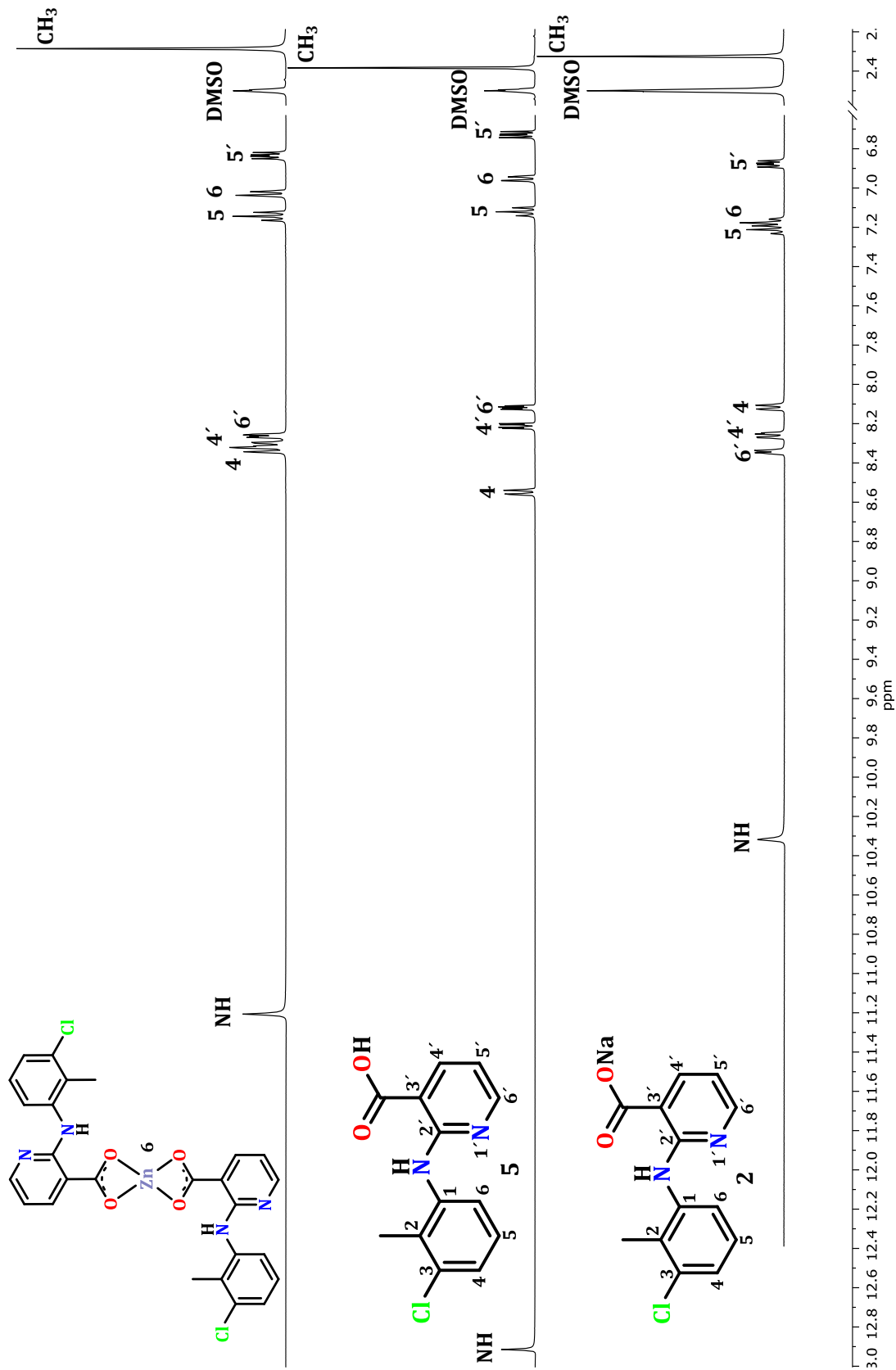


Figura 41. Comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  de 2, 5 y 6.

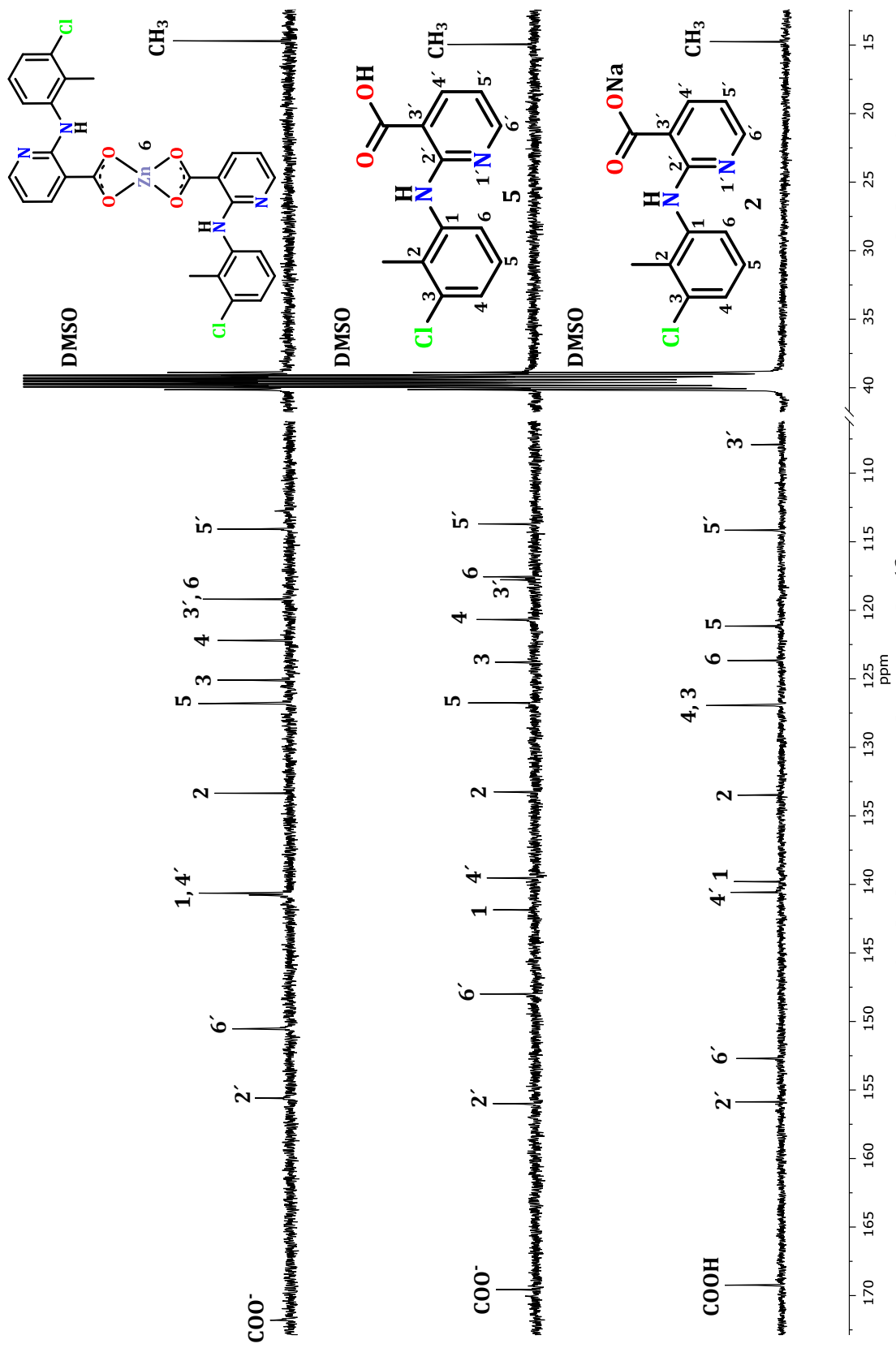


Figura 42. Comparación de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  de 2, 5 y 6.

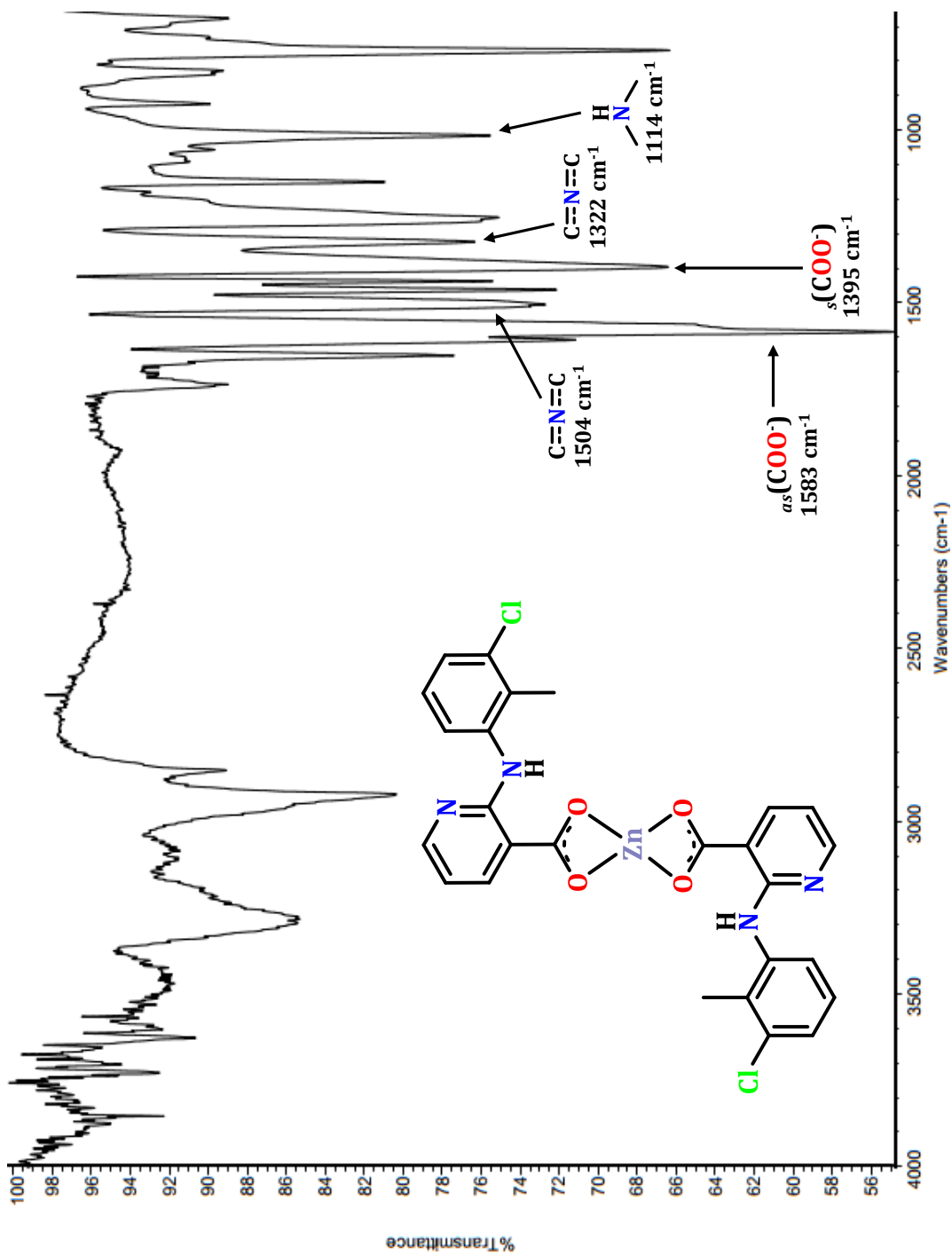
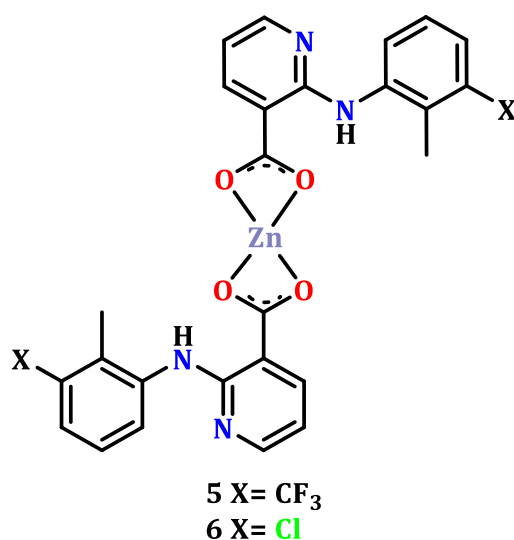


Figura 43. Espectro de infrarrojo del complejo 6.

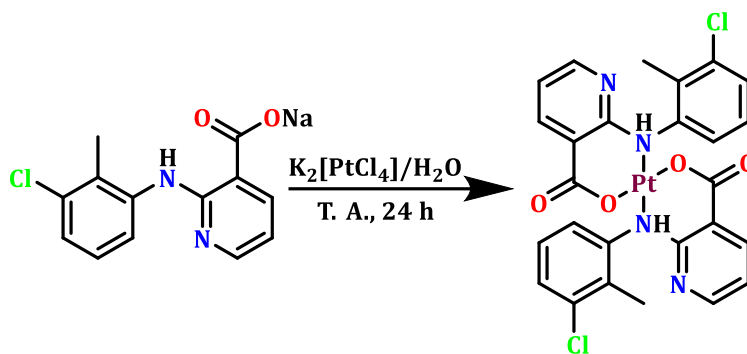
Con base en los resultados obtenidos se propone la estructura para los complejos **5** y **6**, los cuales están constituidos por dos moléculas de las respectivas sales sódicas (**3** y **4**) coordinadas a través del carboxilato de manera bidentada quelato hacia un átomo de zinc mediante dos enlaces covalentes y dos de coordinación promoviendo una geometría tetraédrica (**Figura 44**), destacando que los diferentes grupos halogenados presentes en el anillo de benceno de cada compuesto no influye en la reactividad de los ácidos nicotínicos, y que a pesar de tener más de un posible sitio de coordinación, esta se dirige únicamente hacia el grupo carboxilato.



**Figura 44.** Estructura propuesta para los complejos **5** y **6**.

#### 6.4. Obtención de los complejos de Pt **7** y **8**

Continuando con el estudio de la reactividad de los derivados de ácido nicotínico **1** y **2**, se hicieron reaccionar dos equivalentes de las respectivas sales sódicas **3** y **4** con un equivalente de K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] a temperatura ambiente, utilizando agua como disolvente, durante 24 horas (**Esquema 3**). El crudo de reacción se secó bajo una corriente de aire, posteriormente se hicieron lavados con cloruro de metileno, acetona y metanol.



Esquema 3. Preparación de los complejos 7 y 8.

De esta manera se obtuvo el complejo Pt(clonixinato)<sub>2</sub> (7) en forma de un sólido amorfo de color café. El complejo 7, obtenido con un rendimiento de 73%, presentó propiedades físicas distintas a las del clonixin (2) y el clonixinato de sodio (4) (Tabla 7).

Tabla 7. Propiedades físicas del clonixin (2), clonixinato de sodio (4) y Pt(clonixinato)<sub>2</sub> (7)

	2	4	7
<b>Aspecto</b>	Sólido cristalino	Sólido	Sólido
<b>Color</b>	Incoloro	Amarillo	Café
<b>Punto de fusión</b>	226-228 °C	152-154 °C	----
<b>Punto de descomposición</b>	----	----	240°C
<b>Solubilidad</b>	CH <sub>3</sub> OH, AcOEt, DMSO	AcOEt, Acetona, <i>i</i> -PrOH, CH <sub>3</sub> CN, CH <sub>3</sub> OH, H <sub>2</sub> O, DMSO	acetona, CH <sub>3</sub> OH, DMSO

En el análisis por RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) se observaron las señales características del clonixin (2), encontrando que la señal simple en 12.23 ppm correspondiente al grupo NH de la molécula mostró un cambio en su desplazamiento químico; además la señal doble de dobles asignada a H-4' en 8.25 ppm se desplazó ligeramente a frecuencias menores, el resto de las señales mantuvieron su desplazamiento químico (Figura 45).

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) se destaca la ausencia de la señal del carboxilato esto se puede deber a la presencia del metal, el resto de las señales mantienen su desplazamiento químico. (**Figura 46**).

El análisis del complejo **7** por espectroscopia de infrarrojo (IR), mostró las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo carboxilato en  $1618$  y  $1394\text{ cm}^{-1}$ , además de las vibraciones para el enlace doble  $\text{C}=\text{N}$  del anillo de piridina en  $1514$  y  $1327\text{ cm}^{-1}$  respectivamente y  $\text{C-NH-C}$  en  $1019\text{ cm}^{-1}$  (**Figura 47**).

Estos datos espectroscópicos permitieron proponer el modo de coordinación del carboxilato, ya que el  $\Delta = 224\text{ cm}^{-1}$  en el complejo **7** es mayor a la del clonixinato de sodio (**5**) ( $\Delta = 198\text{ cm}^{-1}$ ) sugiriendo una coordinación monodentada, según el análisis descrito por Deacon y Phillips (1980), de igual manera lo sugiere el reporte de Jiang descrito en el 2017.

El análisis elemental sugiere la formación de un complejo formado por dos moléculas de clonixinato y un átomo de platino(II), en presencia de tres moléculas de agua y una molécula de acetona, provenientes del proceso de obtención del producto (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Resultados del Análisis Elemental para el complejo **7**.

Compuesto	Calculado	Experimental	Diferencia
$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Pt}\cdot 3\text{H}_2\text{O}\cdot \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$	C 41.94%	C 42.01%	C 0.07%
	H 3.88%	H 3.60%	H 0.28%

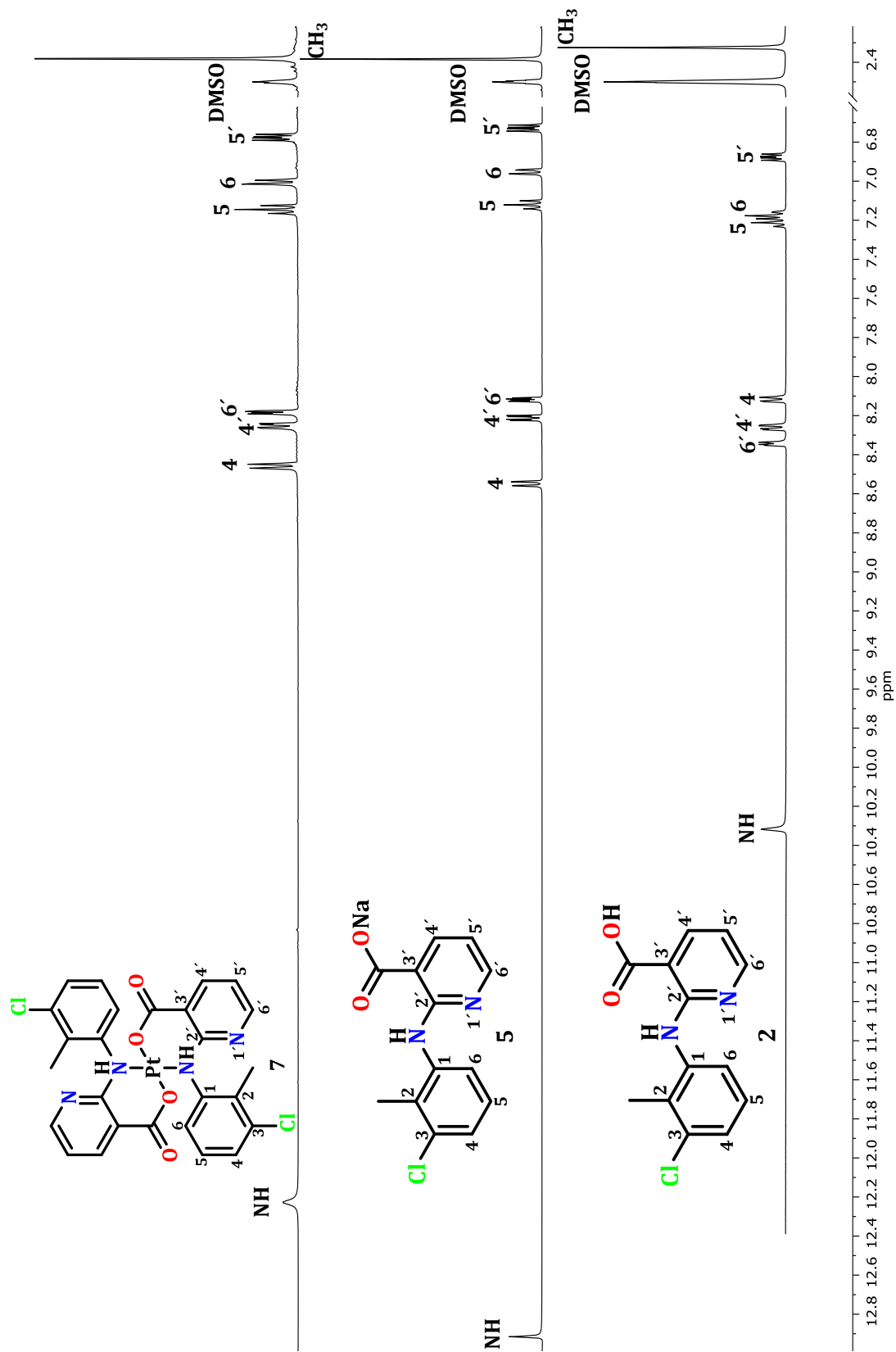


Figura 45. Comparación de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> de 2, 5 y 7.

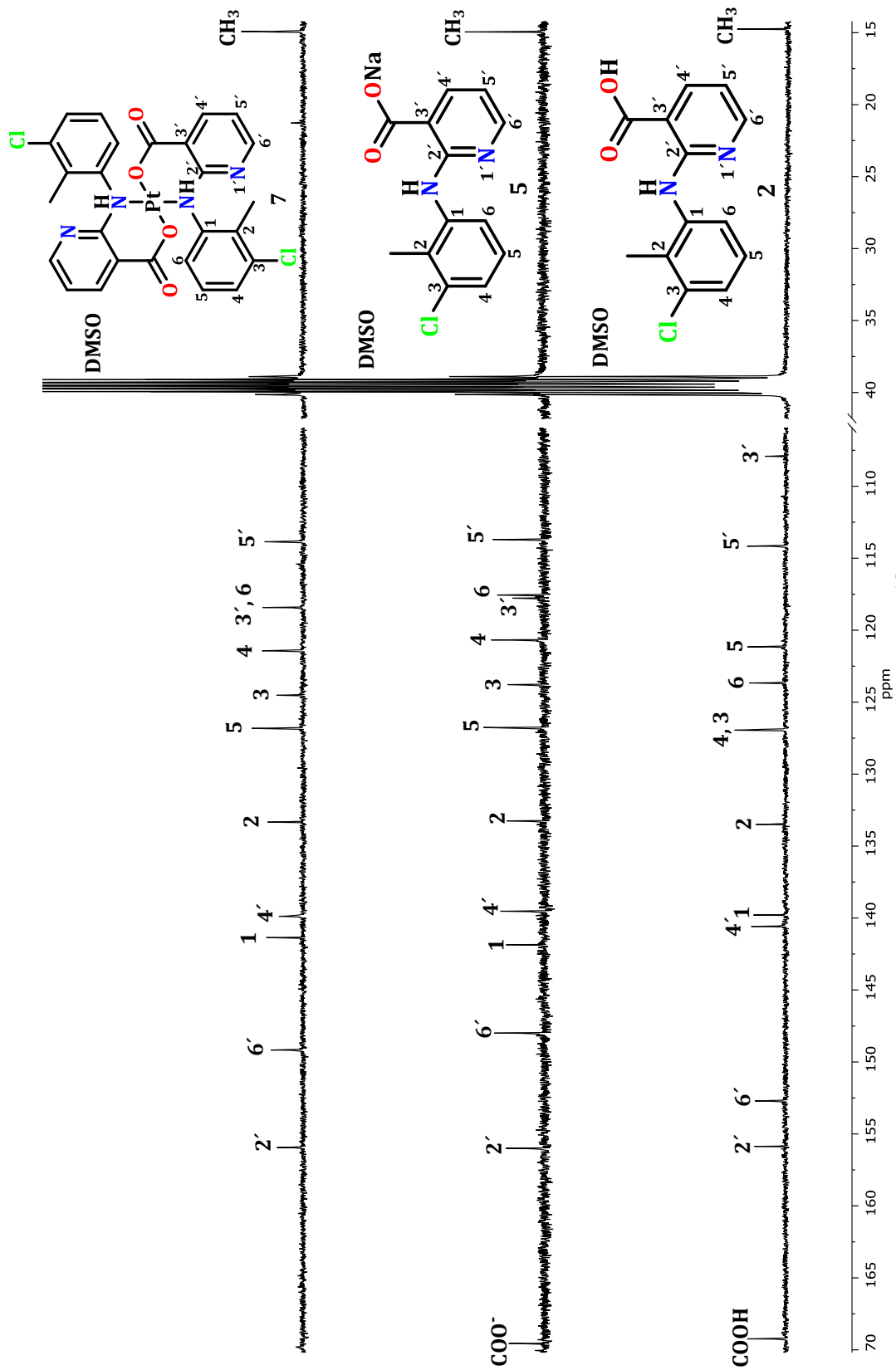


Figura 46. Comparación de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en DMSO- $d_6$  de 2, 5 y 7.



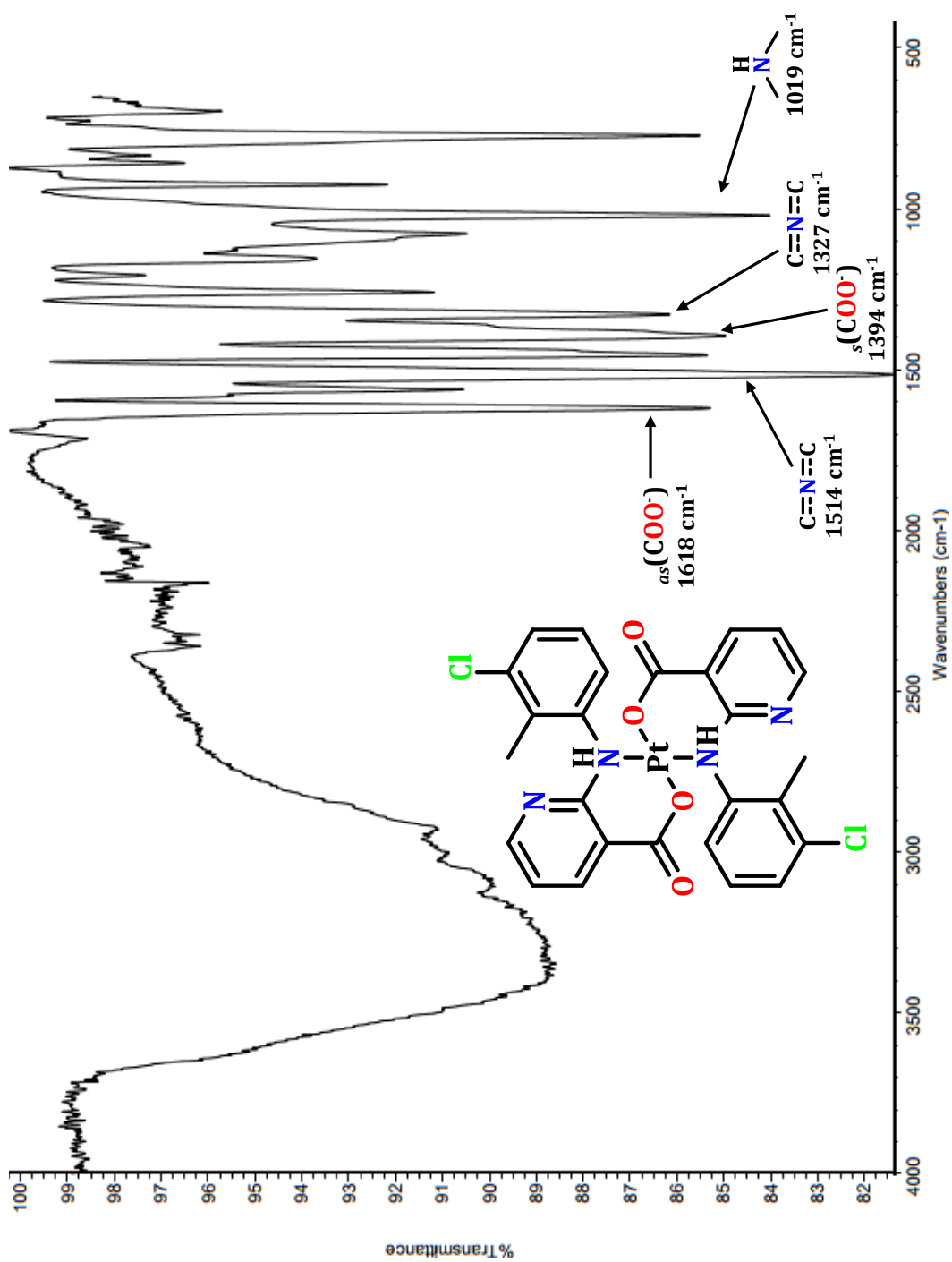


Figura 47. Espectro de infrarrojo del complejo 7.

La preparación del complejo **8** se llevó a cabo bajo las mismas condiciones en las que se obtuvo el complejo **7** (**Esquema 3**). El complejo Pt(flunixinato)<sub>2</sub> (**8**) se obtuvo en un rendimiento de 79%, este presentó propiedades físicas distintas a las del flunixin (**1**) y el flunixinato de sodio (**3**) (**Tabla 9**).

**Tabla 9.** Propiedades físicas del flunixin (**1**), flunixinato de sodio (**3**) y Pt(flunixinato)<sub>2</sub> (**8**)

	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
<b>Aspecto</b>	Sólido	Sólido	Sólido
<b>Color</b>	blanco	blanco	morado
<b>Punto de fusión</b>	235-237 °C	152-154 °C	122-123 °C
<b>Solubilidad</b>	CH <sub>3</sub> OH, AcOEt, DMSO	Acetona, CH <sub>3</sub> OH, H <sub>2</sub> O, DMSO	Acetona, AcOEt, CH <sub>3</sub> OH, DMSO

El análisis por RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) mostró las señales características del flunixin (**1**), así como en el complejo **7**, los cambios más significativos se observan en la señal simple en 11.68 ppm correspondiente al grupo NH, y en las señales asignadas a H-6' y H-4', el resto de las señales mantuvo su desplazamiento químico (**Figura 49**).

En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) también destaca la ausencia de la señal correspondiente al carbono del carboxilato, además mostró el desplazamiento a frecuencias mayores en la señal C-6' en 150.2 ppm, el resto de las señales mantienen su desplazamiento químico (**Figura 50**).

El complejo **8** fue analizado por espectroscopia de infrarrojo (IR), donde se observaron las bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo carboxilato en 1618 y 1394 cm<sup>-1</sup>, además de las vibraciones para el enlace doble carbono-nitrógeno del anillo de piridina en 1585 y 1315 cm<sup>-1</sup>, respectivamente y C-NH-C en 1109 cm<sup>-1</sup> (**Figura 51**).

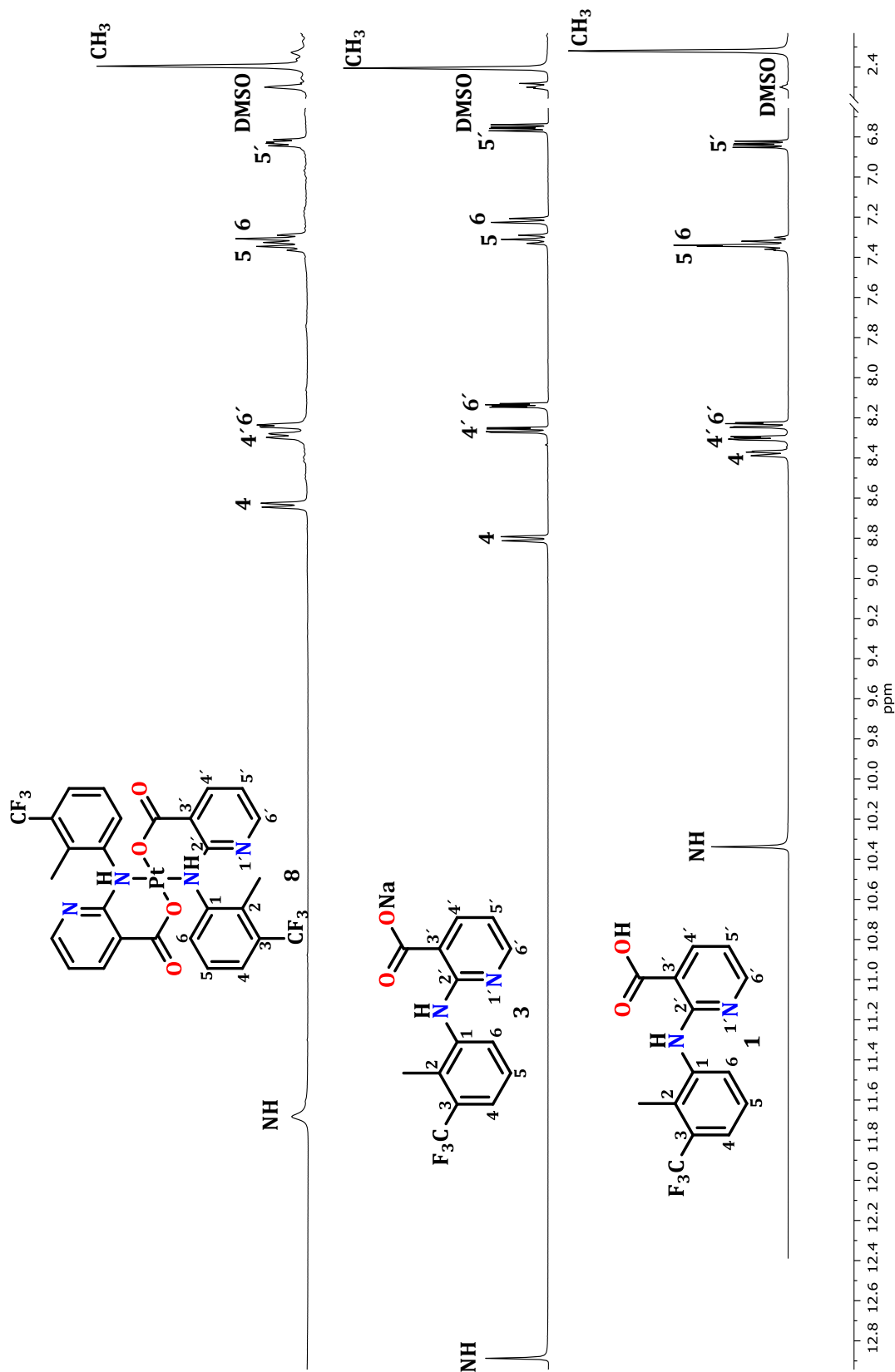


Figura 49. Comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  de 1, 3 y 8.

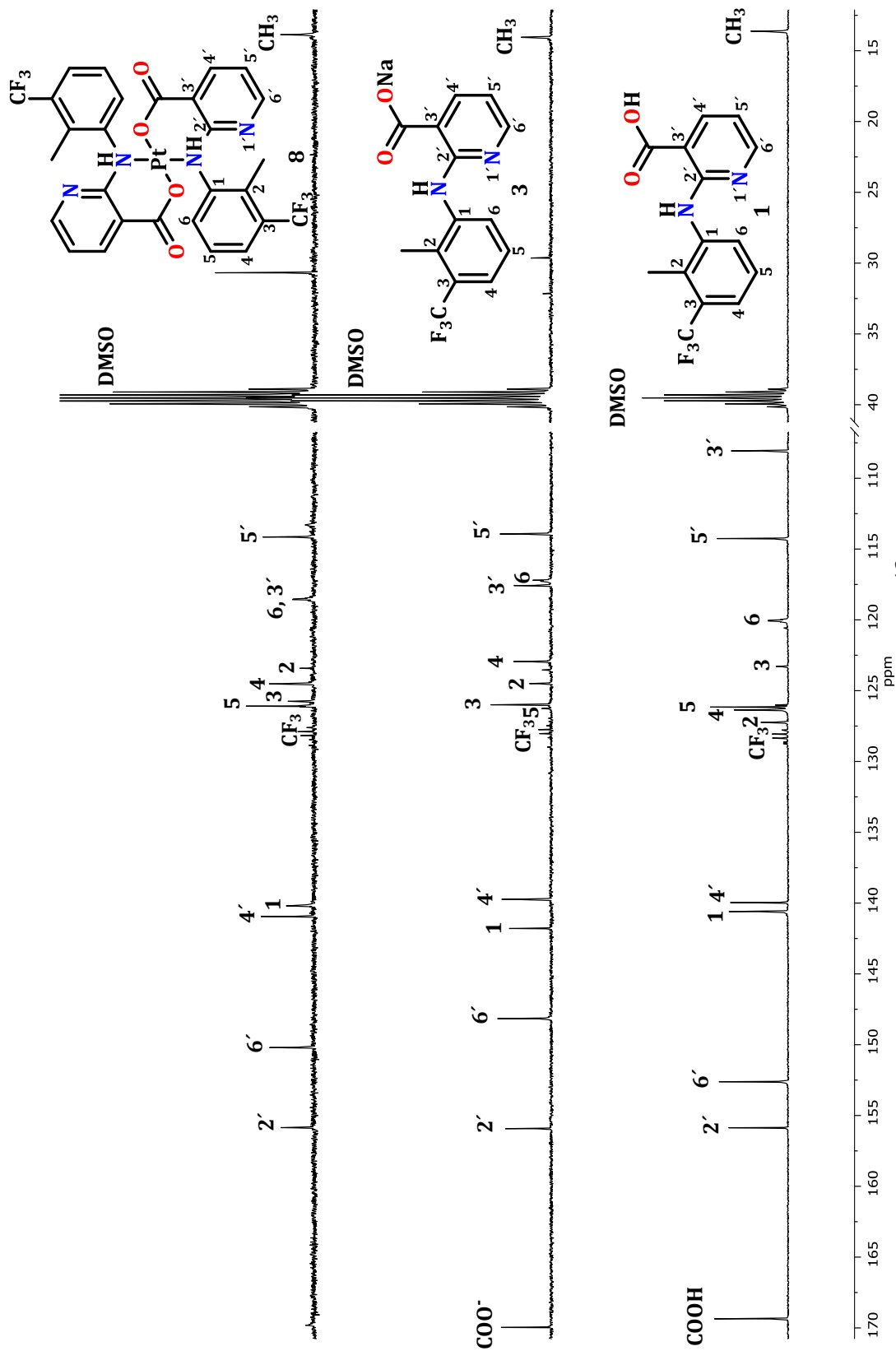


Figura 50. Comparación de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  de 1, 3 y 8.

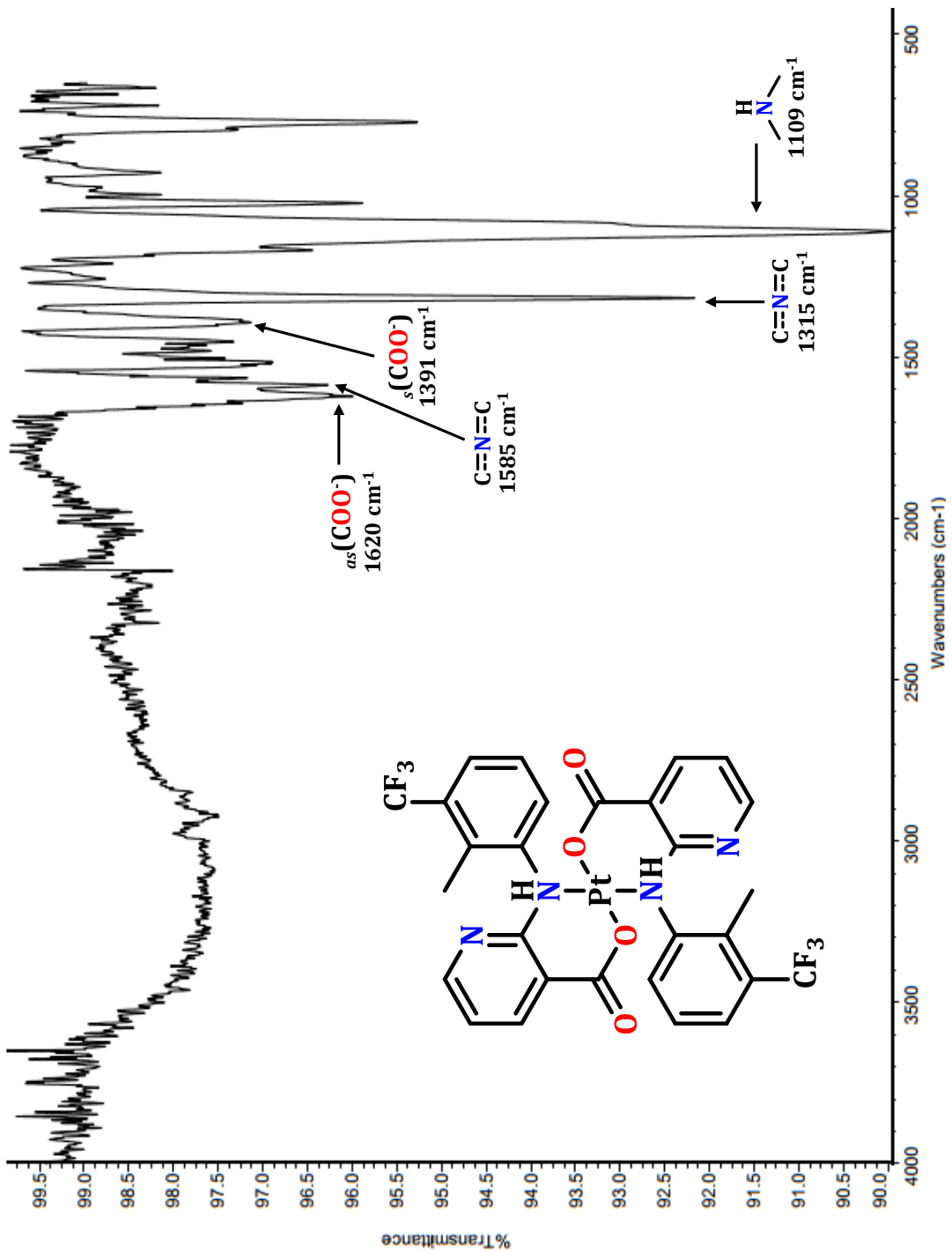
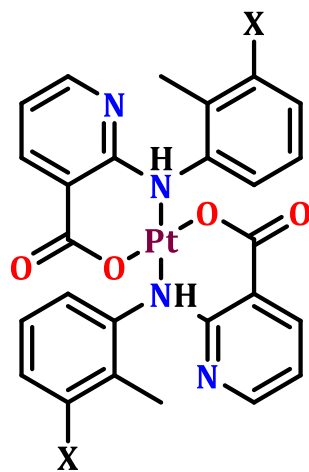


Figura 51. Espectro de infrarrojo del complejo 8.

Estos datos espectroscópicos permitieron proponer el modo de coordinación del carboxilato. La  $\Delta = 224 \text{ cm}^{-1}$  en el complejo **8** es mayor a la del flunixinato de sodio (**3**) ( $\Delta = 198 \text{ cm}^{-1}$ ) sugiriendo una coordinación monodentada, según el análisis descrito por Deacon y Phillips (1980).

Con base en los datos experimentales obtenidos, y los reportes encontrados (Jiang, 2017), se propone la estructura para los complejos **7** y **8**, los cuales están constituidos por dos moléculas de las respectivas sales sódicas (**3** y **4**) coordinadas a través del nitrógeno de la amina y del oxígeno del carboxilato de manera bidentada hacia un átomo de platino mediante dos enlaces covalentes y dos de coordinación promoviendo una geometría cuadrada (**Figura 52**). Cabe mencionar que en este caso el modo de coordinación del grupo carboxilato es diferente con respecto a los complejos **5** y **6**, debido a la afinidad que presenta el centro metálico hacia los átomos de hidrógeno.



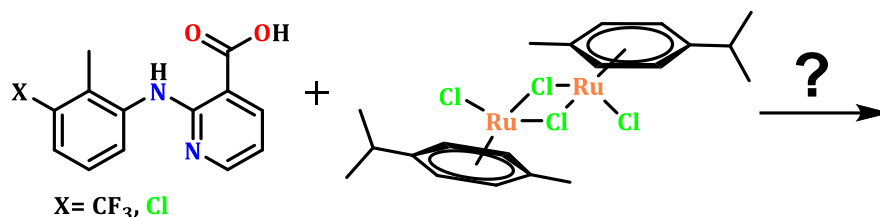
**7** X = Cl

**8** X = CF<sub>3</sub>

**Figura 52.** Estructura propuesta para los complejos **7** y **8**.

### 6.5. Estudio de la reactividad de 1 y 2 frente a Ru(II)

El estudio de la reactividad de los derivados de ácido nicotínico **1** y **2** con la sal metálica de rutenio *p*-cimeno, se llevó a cabo haciendo reaccionar dos equivalentes de ligante con un equivalente del dímero de la sal metálica (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Reacción general para la formación de complejos de rutenio.

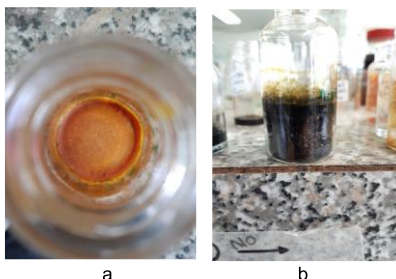
Todas las condiciones ensayadas para esta reacción se muestran en la **Tabla 10**, destacando que en ninguno de estos ensayos fue posible aislar algún producto de reacción.

**Tabla 10.** Condiciones de reacción utilizadas para la formación de complejos de rutenio.

Entrada	Disolvente	Temperatura	Tiempo (horas)	Reactivos	Productos
1	H <sub>2</sub> O	t. a.	3	5 + a	Degradación
2	CH <sub>3</sub> OH	t. a.	18	5 + a	Degradación
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t. a.	18	5 + a	Degradación
4	CH <sub>3</sub> OH	t. a.	3	5 + a	Degradación
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t. a.	3	5 + a	Degradación
6	CH <sub>3</sub> CN	t. a.	3	5 + a	Degradación
7	CH <sub>3</sub> OH	Reflujo	2	5 + a	Degradación
8	CH <sub>3</sub> OH	t. a.	3	5 + a + b	Degradación
9	CH <sub>3</sub> OH	t. a.	3	2 + a + b	R
10	CH <sub>3</sub> OH	Reflujo	2	2 + a + b	R
11	H <sub>2</sub> O	t. a.	3	3 + a	Degradación
12	CH <sub>3</sub> OH	t. a.	18	3 + a	Degradación
13	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t. a.	18	3 + a	Degradación
14	CH <sub>3</sub> OH	t. a.	3	3 + a	Degradación
15	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t. a.	3	3 + a	Degradación
16	CH <sub>3</sub> CN	t. a.	3	3 + a	Degradación
17	CH <sub>3</sub> OH	Reflujo	2	3 + a	Degradación
18	CH <sub>3</sub> OH	t. a.	3	3 + a + b	Degradación
19	CH <sub>3</sub> OH	t. a.	3	1 + a + b	R
20	CH <sub>3</sub> OH	Reflujo	2	1 + a + b	R

t. a = Temperatura ambiente, a=[Ru(*p*-cimeno)Cl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, b=NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, R= Reactivos

Cabe mencionar que los productos de reacción obtenidos después del proceso de extracción se degradaban al poco tiempo, esto se denota en el cambio de coloración y aspecto de la muestra, ya que, a partir de un color naranja, en cuestión de horas pasaba a ser totalmente negro (**Figura 53**).



**Figura 53.** Producto de reacción obtenido (**a**) y producto de reacción después de 18 horas(**b**).

Además de esto, en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) de las muestras analizadas, se pueden observar entre 6.15 y 5.86 ppm, las señales características para los complejos en descomposición de rutenio *p*-cimeno (**Figura 54**) (Farhana, 2014).



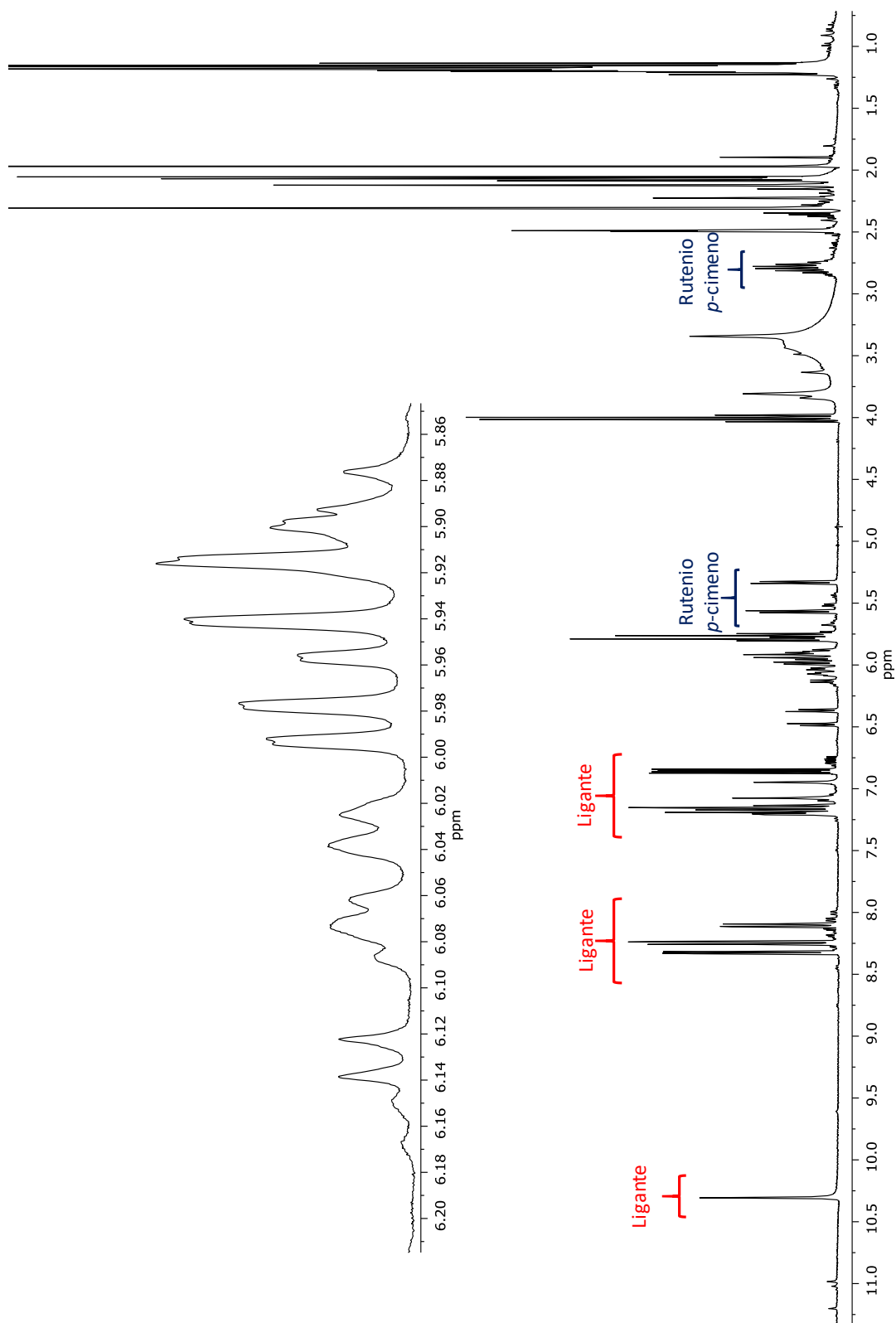


Figura 54. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  de complejo en degradación

## 6.6. Ensayos cualitativos de reconocimiento de iones

En los últimos años ha sido de gran importancia el diseño de compuestos capaces de reconocer iones, este tipo de compuestos han sido objeto de numerosos estudios y su desarrollo va en aumento ya que es un área que requiere investigación inmediata para su aplicación a corto y mediano plazo. Por tal razón se estudió el comportamiento de los complejos **4** y **6** frente a diversos iones ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $BH_3CN^-$  y  $PO_4^-$ ) en forma de sal de tetrabutilamonio (TBA) y otras sales más como nitrato de plata y fosfato de bismuto. Los estudios de inicio se llevaron a cabo de manera cualitativa observando cambios notorios hacia la sal de nitrato de plata. Es por esto que se decidió valorar de manera cuantitativa por medio de RMN de  $^1H$ .

## 6.7. Titulación de los complejos **5** y **6** con nitrato de plata en DMSO-*d*<sub>6</sub>.

La titulación se llevó a cabo en RMN de  $^1H$  con base en métodos reportados (Medrano, 2011). Para dicho estudio se preparó una solución 0.03 M de los complejos **5** y **6**, posteriormente se fueron agregando diferentes equivalentes del catión en su forma de sal de  $AgNO_3$ .

La titulación se llevó a cabo tomando en cuenta el desplazamiento químico del protón del NH, así como de los hidrógenos aromáticos del anillo de piridina H-6' y H-4' que de forma libre aparecen en 11.28, 8.30 y 8.25 ppm respectivamente, esto para el complejo **5**.

En la **Figura 55** y en la **Tabla 11** se pueden observar los cambios en los desplazamientos de las señales de los hidrógenos aromáticos del anillo de piridina H-6' y H-4', así como del hidrógeno del grupo NH, respecto a los diferentes equivalentes de nitrato de plata que se adicionaron.

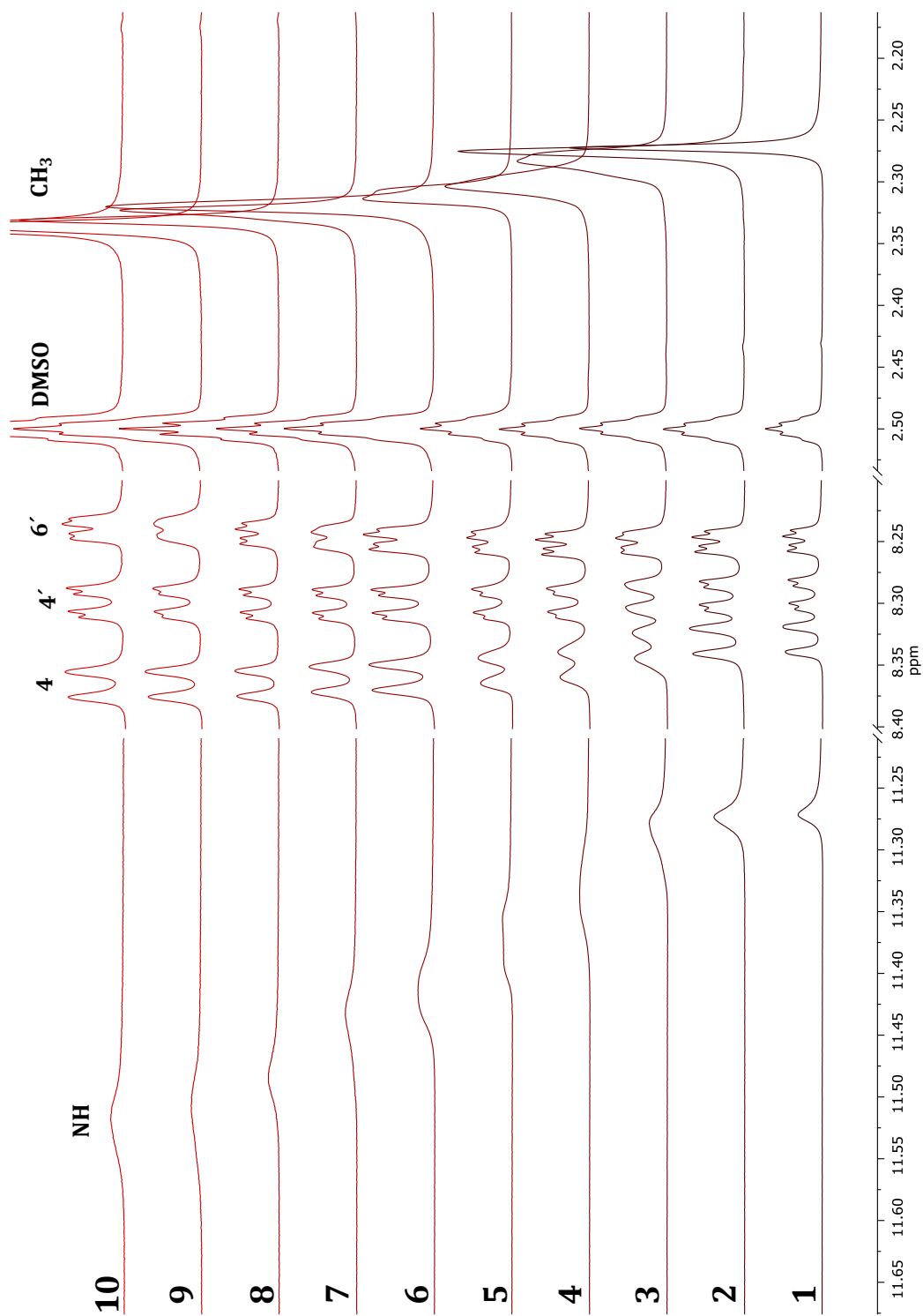


Figura 56. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> para la titulación de 5 con AgNO<sub>3</sub>.

**Tabla 11.** Desplazamientos de las señales de hidrógeno del complejo **4** respecto a los diferentes equivalentes de AgNO<sub>3</sub>.

Entrada	AgNO <sub>3</sub> (eq)	$\delta$ (ppm) NH	$\delta$ (ppm) H-4'	$\delta$ (ppm) NH-6'
1	0.0	11.28	8.30	8.25
2	0.05	11.30	8.30	8.25
3	0.18	11.33	8.30	8.25
4	0.40	11.38	8.30	8.25
5	0.70	11.43	8.30	8.25
6	1	11.46	8.30	8.25
7	1.30	11.51	8.31	8.24
8	1.73	11.53	8.31	8.24
9	2.16	11.57	8.31	8.24
10	2.6	11.61	8.31	8.23

Como se puede observar, la señal correspondiente al hidrógeno de la amina es el que más presenta el efecto de desplazamiento a frecuencias altas desde 11.28 a 11.61 ppm, mientras que para los hidrógenos aromáticos del anillo de piridina el cambio en su desplazamiento es menor. Estos cambios en los desplazamientos sugieren que la interacción con el catión plata se lleva a cabo con los nitrógenos del grupo NH y el nitrógeno del anillo de piridina.

Siguiendo la metodología anterior se llevó a cabo la titulación para el complejo **6**, donde se observó el mismo comportamiento para los hidrógenos del grupo amina, así como los hidrógenos aromáticos H-4 y H-6' de los anillos de aromáticos (**Figura 56**).

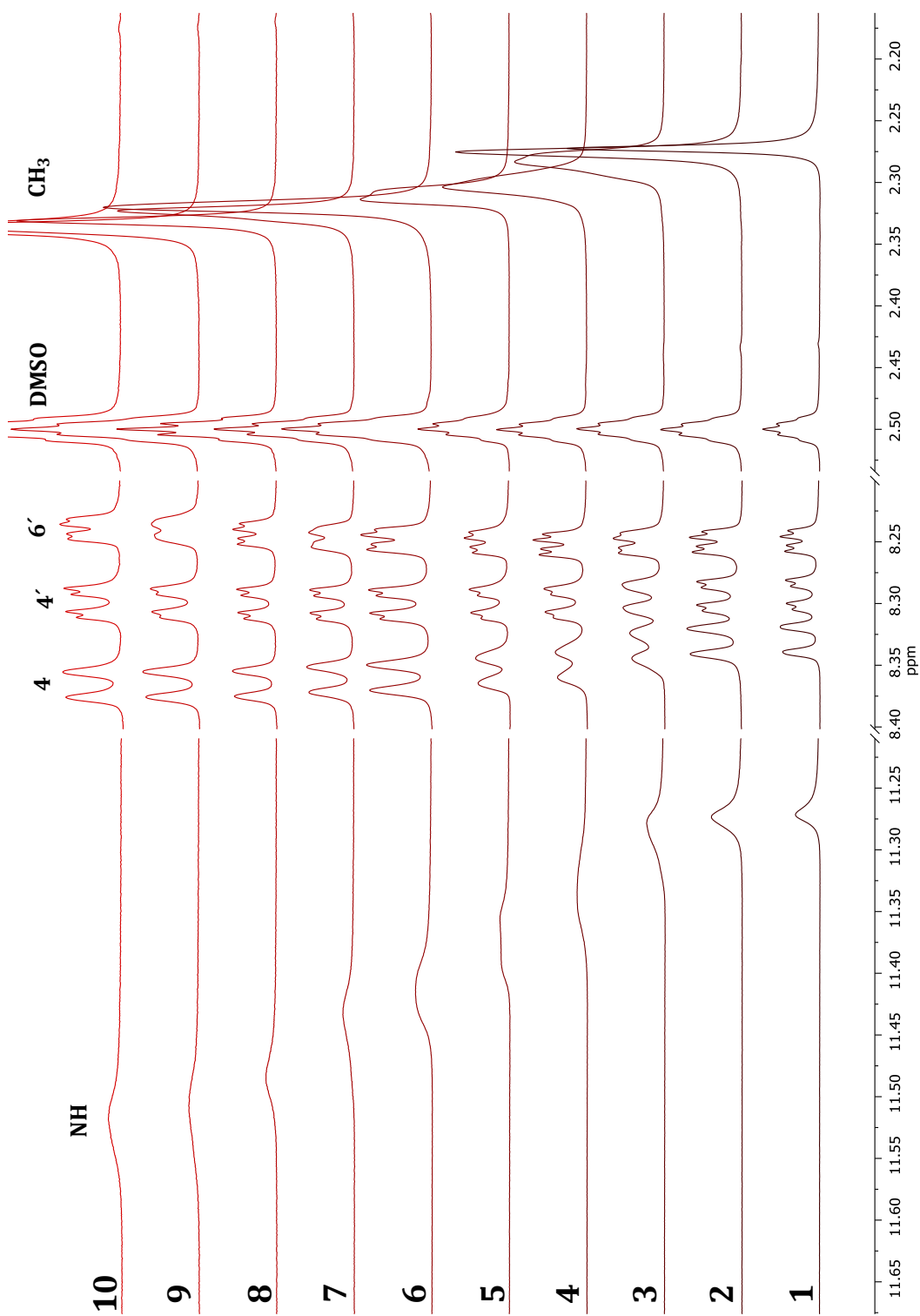


Figura 56. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en DMSO-*d*<sub>6</sub> para la titulación de 4 con AgNO<sub>3</sub>.

En la **Tabla 12** se muestran los cambios en los desplazamientos de las señales de los hidrógenos, respecto a los diferentes equivalentes de nitrato de plata que se adicionaron. Observando que los hidrógenos cercanos a las posiciones del grupo NH y el nitrógeno del anillo de piridina se ven más afectados, lo cual corrobora que la interacción con el catión plata se lleva a cabo con estos nitrógenos.

**Tabla 12.** Desplazamientos de las señales de hidrógeno del complejo **6** respecto a los diferentes equivalentes de AgNO<sub>3</sub>.

Entrada	AgNO <sub>3</sub> (eq)	$\delta$ (ppm) NH	$\delta$ (ppm) H-4	$\delta$ (ppm) NH-6'
<b>1</b>	0.0	11.27	8.33	8.25
<b>2</b>	0.05	11.27	8.33	8.25
<b>3</b>	0.18	11.28	8.33	8.25
<b>4</b>	0.40	11.33	8.35	8.25
<b>5</b>	0.70	11.36	8.35	8.25
<b>6</b>	1	11.41	8.36	8.25
<b>7</b>	1.30	11.43	8.36	8.25
<b>8</b>	1.73	11.48	8.36	8.25
<b>9</b>	2.16	11.51	8.37	8.24
<b>10</b>	2.6	11.52	8.37	8.24

Los cambios en los desplazamientos químicos observados son muy similares a los del complejo **5**, por lo que se propone que el complejo **6** interacciona de la misma forma con el catión plata.

Esto es de gran importancia ya que actualmente la plata se utiliza ampliamente en la industria eléctrica, la industria fotográfica, la industria farmacéutica y en la elaboración de espejos. Sin embargo, es uno de los metales pesados y su uso excesivo ha desencadenado una crisis ambiental, ya que es bien sabido de los efectos tóxicos ocasionados por la plata a altas concentraciones. Actualmente existen varios métodos para la detección de iones de plata como lo son la espectrometría de absorción atómica, espectrometría de fluorescencia atómica, espectrometría de masas, entre

otras; pero estas tienen el inconveniente de ser técnicas costosas y que requieren personal calificado para el manejo de los equipos (Xiao, 2017). Es por esto que los complejos **5** y **6** vislumbran una potencial aplicación al ser utilizados como sensores para la detección de iones de plata.

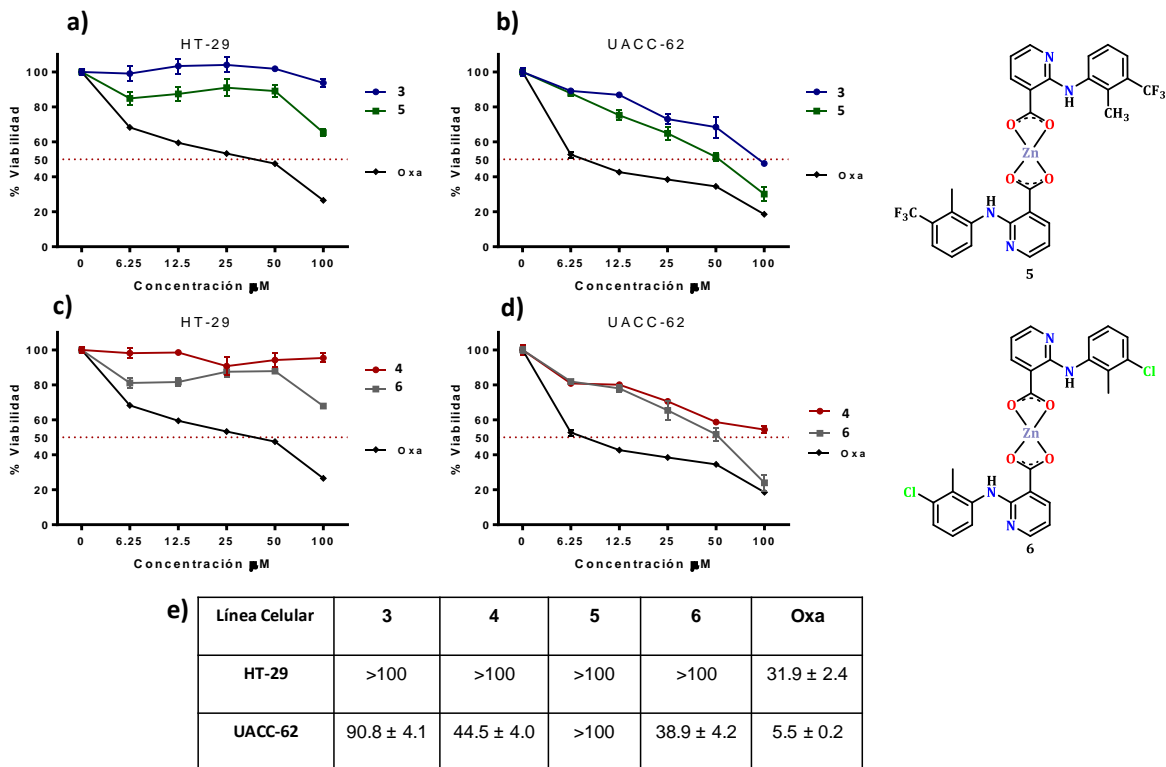
### **6.8. Ensayos biológicos de los compuestos 3, 4, 5 y 6.**

En la actualidad se sabe que al coordinar algún compuesto orgánico que presente cierta actividad biológica, esta se puede potencializar o cambiar, es por esto que se decidió realizar un ensayo preliminar sobre las actividades biológicas que pudieran tener los complejos de zinc obtenidos a partir de los ácidos nicotínicos **1** y **2**.

En la **Figura 57a y 57c** se observa la actividad citotóxica de los compuestos frente a la línea celular de cáncer de colon (HT-29), destacando que los complejos **5** y **6** muestran mayor actividad que los respectivos precursores **3** y **4**, los resultados frente a la línea celular de melanoma de piel humana (UACC-62) (**Figura 57b y 57d**), muestran selectividad de los compuestos debido a su moderada actividad citotóxica, de igual manera los complejos metálicos de zinc **5** y **6** mostraron mayor actividad citotóxica que sus respectivas sales de sodio.

Adicionalmente con los complejos **5** y **6** se realizó un ensayo de selectividad con células de piel queratinocitos (HaCaT) y células de melanoma (UACC-62), donde se observa que ambos complejos muestran buena selectividad, ya que a una concentración de 100  $\mu\text{M}$  la viabilidad de las células de piel es muy buena en comparación con las células de melanoma (**Figura 58**).

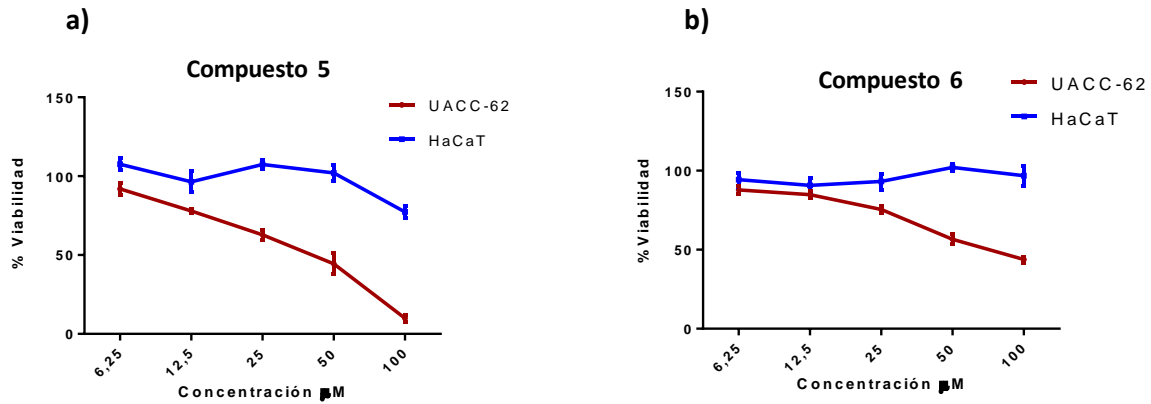
También se probó la actividad antiinflamatoria de los compuestos **3**, **4**, **5** y **6**, midiendo los niveles de las citocinas que intervienen en los procesos inflamatorios, donde se observa que no hay una diferencia significativa en la modulación de los niveles de las citocinas que intervienen en los procesos inflamatorios como TNF- $\alpha$  e IL-10.



**Figura 57.** Viabilidad de líneas celulares de adenocarcinoma de colon humano HT-29 a y c) y melanoma de piel humano UACC62 b y d) determinada por el método de MTT posterior a 48 h de tratamiento con los compuestos 3-6 y oxaliplatino (Oxa) como control positivo a concentraciones de 6.25, 12.5, 25, 50 y 100  $\mu\text{M}$ . Los datos se muestran en las gráficas (a-d) como la media  $\pm$  desviación estándar y en la tabla e) como  $\text{IC}_{50}$  expresado en  $\mu\text{M} \pm$  el error estándar.

Además de esto se realizaron ensayos para ver la capacidad que tienen los compuestos 3, 4, 5 y 6 para estabilizar radicales libres como el  $\text{ABTS}^+$ , donde se observa que no presentan una actividad significativa.



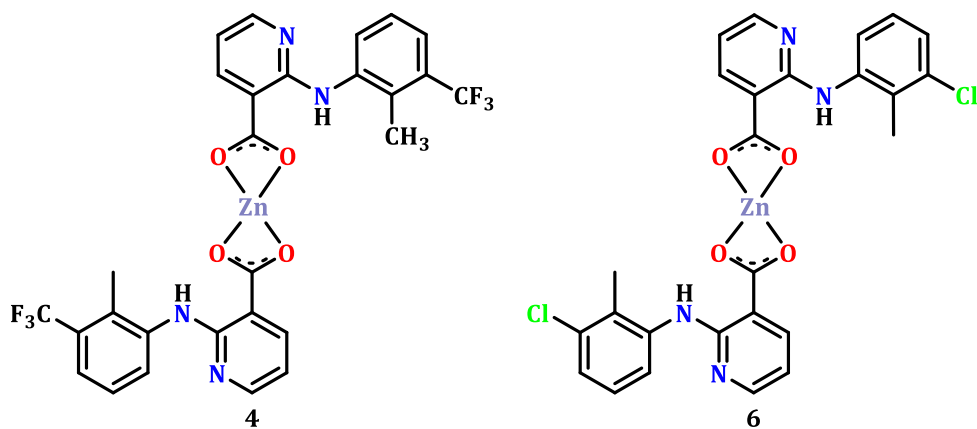


**Figura 58.** Gráfico de porcentaje de viabilidad en ensayos de selectividad en células de piel queratinocitos HaCaT y células de melanoma UACC-62 mediante MTT a las 48 h de tratamiento con los compuestos 5 a) y 6 b).

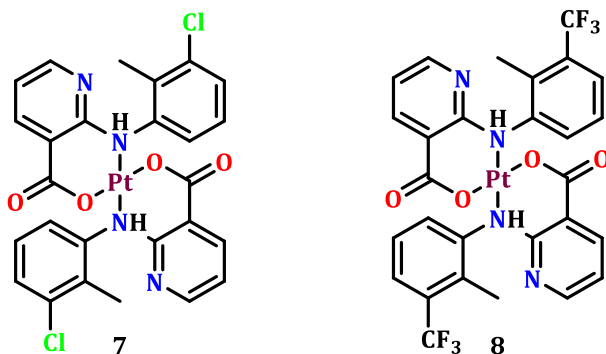
## 7. CONCLUSIONES

La extracción y purificación de los derivados de ácido nicotínico **1** y **2** a partir de formas farmacéuticas comerciales, y la posterior obtención de la sal sódica de estos (**3** y **4**), permitió explorar su reactividad frente a  $ZnCl_2$ ,  $K_2[PtCl_4]$  y el dímero Rutenio *p*-cimeno.

El estudio de la reactividad de **1** y **2** permitió la obtención de los complejos  $Zn(\text{flunixinato})_2$  (**5**) y  $Zn(\text{clonixinato})_2$  (**6**), con base en los análisis realizados se propone la estructura para los complejos **5** y **6**, coordinándose dos moléculas del ligante de manera bidentado quelato a través de los átomos de oxígeno del grupo carboxilato, en donde el átomo de zinc presenta una geometría tetraédrica.



De igual manera se prepararon los complejos  $Pt(\text{clonixinato})_2$  (**7**) y  $Pt(\text{flunixinato})_2$  (**8**) a partir de los compuestos **1** y **2**, con base en los análisis realizados se propone la estructura para los complejos **7** y **8**, coordinándose dos moléculas del ligante a través de uno de los oxígenos del grupo carboxilato y el nitrógeno del grupo amino puente de manera bidentado quelato; en donde el átomo de platino adopta una geometría cuadrada.



El estudio de la reactividad de los derivados del ácido nicotínico **1** y **2** frente a la sal metálica de rutenio(II), demostró que los productos de reacción obtenidos no son estables, por lo que su identificación y caracterización no fue posible, esto debido a su rápida descomposición.

Los compuestos **5** y **6** mostraron capacidad de reconocimiento de iones plata y una moderada actividad citotóxica contra células HT-29 y UACC-62. Mayor que la de sus precursores **3** y **4**, siendo selectivas hacia células de melanoma humano (UACC-62).

En los ensayos de actividad antiinflamatoria frente a TNF- $\alpha$  e IL-10, así como de actividad antioxidante no mostraron actividad significativa.

La obtención de los complejos **7** y **8** abre la posibilidad a una serie de estudios relacionados a su actividad biológica, además de la posibilidad de ser evaluados como catalizador en diferentes reacciones químicas.

## 8. PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1. Generalidades

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS10 empleando la técnica de ATR. Los datos se expresan en números de onda ( $\nu \text{ cm}^{-1}$ ) para los máximos principales de absorción.

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

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  se midieron en un equipo Varian Mercury plus 400, a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente, usando  $\text{DMSO-}d_6$  como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los espectros fueron procesados en el software MestReNova.

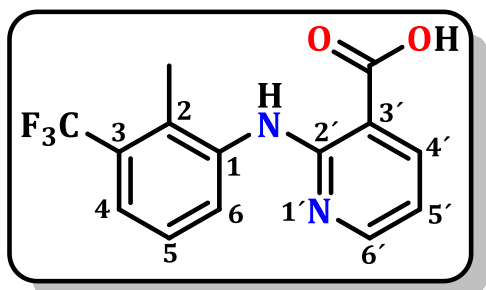
Los datos de análisis elemental se obtuvieron de un equipo Thermo Scientific, modelo Flash 2000, a una temperatura de horno de 950 °C.

### 8.2. Reactivos y disolventes

El NaOH,  $\text{AgNO}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$  y rutenio *p*-cimeno fueron adquiridos de manera comercial.

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

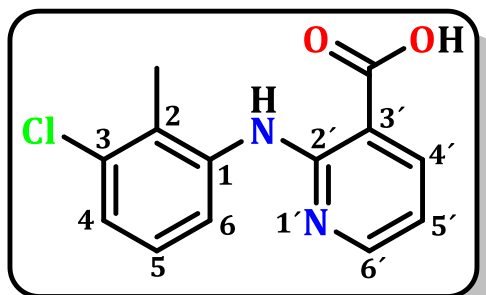
### 8.3. Flunixin (1)



El flunixin (1) se obtuvo a partir de una solución inyectable de flunixinato de meglumina la cual contenía 50 mg/mL de flunixin (1). De esta solución se tomaron 20 mL y se le adicionó una parte igual de agua destilada, posteriormente se le adicionó una solución de HCl al 10% gota a

gota hasta observar la formación de un precipitado blanco. La extracción de este precipitado se realizó empleando un embudo de separación, utilizando AcOEt como fase orgánica, con este solvente se realizaron cuatro extracciones utilizando un volumen de 20 mL por extracción. Los lavados se recibieron en un matraz bola y posteriormente fueron sometidos a evaporación por presión reducida, de esta manera se obtuvieron 946 mg un sólido blanco con peso molecular 296.245 g/mol, punto de fusión de 226-228 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 10.34 (1H, s, NH), 8.38 (1H, dd,  $J_o=7.3$  Hz,  $J_m=2.0$  Hz, H-4), 8.30 (1H, dd,  $J=4.8$  Hz,  $J=2.0$  Hz, H-6'), 8.23 (1H, dd,  $J=7.7$  Hz,  $J=4.8$  Hz, H-4'), 7.33 (2H, m, H-5 y H-6), 6.84 (1H, dd,  $J=4.8$  Hz,  $J=7.7$  Hz, H-5'), 2.32 (3H, s, CH<sub>3</sub>); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 169.4 (C=O), 155.9 (C-2'), 152.6 (C-6'), 140.6 (C-4'), 140.0 (C-1), 128.2 (CF<sub>3</sub>), 127.3 (C-2), 126.4 (C-4), 126.2 (C-6), 123.3 (C-3), 120.1 (C-5), 114.3 (C-5'), 108.1 (C-3'), 13.6 (CH<sub>3</sub>); IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): (O-H) 3236, (C=N) 1580 y 1313, (NH) 1117, (C=O) 1671.

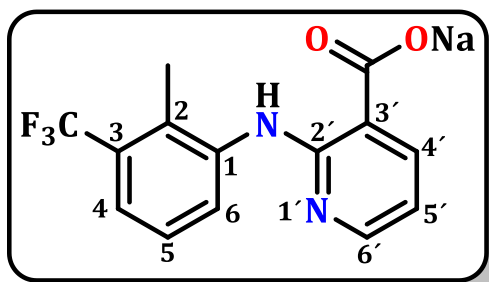
#### 8.4. Clonixin (2)



El clonixin (1) se obtuvo a partir de 10 tabletas de clonixinato de lisina de 250 mg, estas fueron puestas en agitación en acetato de etilo durante 30 minutos, se filtró y evaporó a presión reducida, el sólido obtenido se disolvió en 100 mL de agua destilada y se adiciono HCl al 10%

para favorecer el precipitado de clonixin (2). La extracción de este precipitado se realizó empleando un embudo de separación, utilizando AcOEt como fase orgánica, con este solvente se realizaron cuatro extracciones utilizando un volumen de 50 mL por extracción. Los lavados se recibieron en un matraz bola y posteriormente fueron sometidos a evaporación por presión reducida, de esta manera se obtuvieron 1.4 g de un sólido blanco con peso molecular 262.051 g/mol, punto de fusión de 235-237 °C. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 10.31 (1H, s, NH), 8.34 (1H, dd,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, H-6'), 8.26 (1H, dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, H-4'), 8.11 (1H, d,  $J_o = 7.8$  Hz, H-4), 7.21 (1H, t,  $J_o = 7.8$  Hz,  $J_o = 8.0$  Hz, H-5), 7.17 (1H, dd,  $J_o = 7.8$  Hz,  $J_m = 1.2$  Hz, H-6), 6.87 (1H, dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 4.7$  Hz, H-5'), 2.33 (3H, s, CH<sub>3</sub>); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 169.2 (O=C), 155.9 (C-2'), 152.7 (C-6'), 140.6 (C-4'), 139.8 (C-1), 133.5 (C-2), 127.0 (C-4), 126.9 (C-3), 123.7 (C-6), 121.2 (C-5), 114.2 (C-5'), 107.9 (C-3'), 14.8 (CH<sub>3</sub>); IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): (O-H) 3404, (C=N) 1552 y 1374, (NH) 1231, (C=O) 1644.

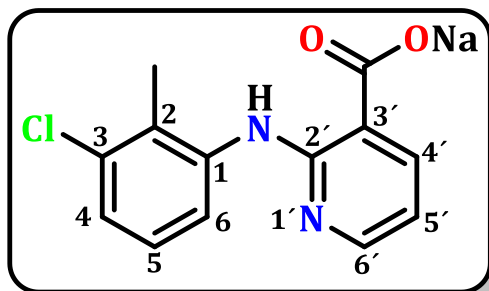
### 8.5. Flunixinato de sodio (3)



Para la obtención del flunixinato de sodio se disolvió .1 g (0.338 mmol) de flunixin en 20 mL de metanol y se agregaron 1.2 equivalentes (0.162 g) de NaOH, dejándose en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente, la solución obtenida se evaporó en rotavapor,

el sólido obtenido se extrajo con acetona. Se obtuvo un sólido amarillo con punto de fusión de 152-154 °C en un rendimiento del 99%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 12.89 (1H, *s*, NH), 8.80 (1H, *d*,  $J_o = 8.1$  Hz, H-4), 8.26 (1H, *dd*,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, H-4'), 8.14 (1H, *dd*,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, H-6'), 7.31 (1H, *t*,  $J_o = 8.0$  Hz,  $J_o = 8.1$  Hz, H-5), 7.21 (1H, *d*,  $J_o = 8.0$  Hz, H-6), 6.75 (1H, *dd*,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, H-5'), 2.41 (3H, *s*, CH<sub>3</sub>); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 170.0 (O=C), 155.9 (C-2'), 148.2 (C-6'), 141.8 (C-1), 139.7 (C-4'), 128.9 (CF<sub>3</sub>), 126.0 (C-5), 124.5 (C-3), 123.5 (C-2), 123.0 (C-4), 117.6 (C-3'), 117.2 (C-6), 113.9 (C-5'), 14.1 (CH<sub>3</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$  1589,  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  1393,  $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ : 196, (C=N) 1580 y 1313, (NH) 1117.

### 8.6. Clonixinato de sodio (4)

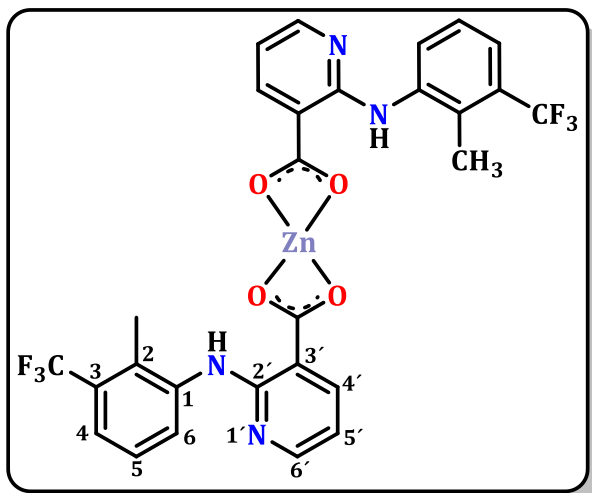


Para la obtención del clonixinato de sodio se disolvió 1 g (3.82 mmol) de clonixin en 20 mL de metanol, posteriormente se agregaron 1.2 equivalentes (0.178 g) de NaOH, dejándose en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente, la solución obtenida se evaporó en

rotavapor, el sólido obtenido se extrajo con acetona. Se obtuvo un sólido amarillo con punto de descomposición de 250 °C en un rendimiento del 97%. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 12.91 (1H, s, NH), 8.54 (1H, dd,  $J_o= 8.2$  Hz,  $J_m= 0.7$  Hz, H-4), 8.21 (1H, dd,  $J= 7.4$  Hz,  $J= 2.1$  Hz, H-4'), 8.12 (1H, dd,  $J= 4.8$  Hz,  $J= 2.1$  Hz, H-6'), 7.12 (1H, t,  $J_o= 8.0$  Hz,  $J_o= 8.2$  Hz, H-5), 6.95 (1H, dd,  $J_o= 8.0$  Hz,  $J_m= 0.7$  Hz, H-6), 6.73 (1H, dd,  $J= 7.4$  Hz,  $J= 4.8$  Hz, H-5'), 2.38 (3H, s, CH<sub>3</sub>); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 179.6 (C=O), 156.0 (C-2'), 148.0 (C-6'), 141.9 (C-1), 149.5 (C-4'), 133.3 (C-2), 126.8 (C-5), 123.8 (C-3), 120.7 (C-4), 117.8 (C-3'), 117.6 (C-6), 113.7 (C-5'), 15.0 (CH<sub>3</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$  1591,  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  1393,  $\Delta= \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)-\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ : 198, (C=N) 1612 y 1327, (NH) 1261.



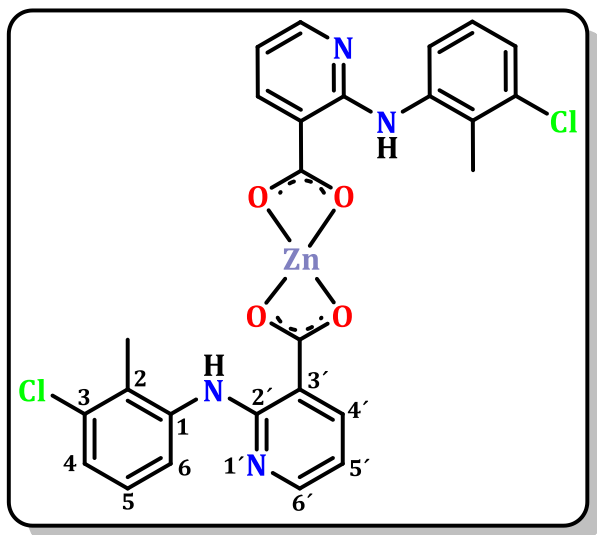
### 8.7. Zn(flunixinato)<sub>2</sub> (5)



Un lote de 23 mg (0.17 mmol) de ZnCl<sub>2</sub> se disolvió en 5 mL de agua destilada, dejándose en agitación por 5 minutos. Posteriormente a esta solución se adicionó 0.1 g (33.7 mmol) de flunixinato de sodio, la reacción se dejó en agitación por 15 minutos. El crudo de reacción fue evaporado a presión reducida obteniéndose un sólido

amorfo de color blanco con punto de fusión de 188-190 °C. En un rendimiento del 98%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ en ppm: 11.28 (1H, *s*, NH), 8.59 (1H, *d*, *J*<sub>o</sub>= 7.9 Hz, H-4), 8.30 (1H, *dd*, *J*= 7.6 Hz, *J*= 2.0 Hz, H-4'), 8.25 (1H, *dd*, *J*= 4.8 Hz, *J*= 2.0 Hz, H-6'), 7.31 (1H, *t*, *J*<sub>o</sub>= 8.0 Hz, *J*<sub>o</sub>= 7.9 Hz, H-5), 7.25 (1H, *d*, *J*<sub>o</sub>= 8.0 Hz, H-6), 6.84 (1H, *dd*, *J*= 7.6 Hz, *J*= 4.8 Hz, H-5'), 2.26 (3H, *s*, CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ en ppm: 171.4 (C=O), 155.5 (C-2'), 150.3 (C-6'), 140.7 (C-4'), 140.7 (C-1), 127.9 (CF<sub>3</sub>), 126.0 (C-6), 125.6 (C-3), 124.4 (C-4), 123.3 (C-2), 118.5 (C-5), 114.2 (C-5'), 113.1 (C-3'), 13.6 (CH<sub>3</sub>); IR (cm<sup>-1</sup>): ν<sub>as</sub>(COO<sup>-</sup>) 1585, ν<sub>s</sub>(COO<sup>-</sup>) 1398; Δ= 187, (C=N) 1513 y 1316, (NH) 1109.

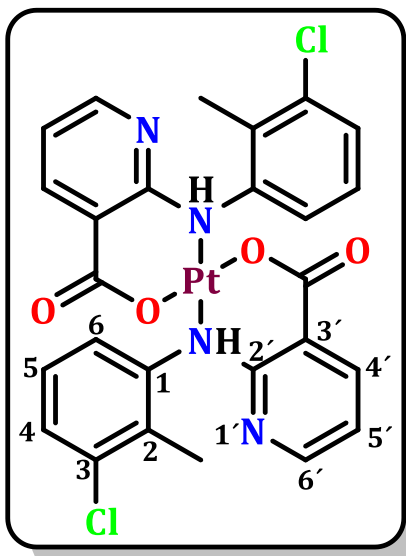
### 8.8. Zn(clonixinato)<sub>2</sub> (6)



Un lote de 26 mg (0.19 mmol) de ZnCl<sub>2</sub> se disolvió en 5 mL de agua destilada, dejándose en agitación por 5 minutos. Posteriormente a esta solución se adicionó 0.1 g (38.1 mmol) de clonixinato de sodio, la reacción se dejó en agitación por 15 minutos. El crudo de reacción fue evaporado a presión reducida obteniéndose un sólido amorfo de color amarillo con punto de

fusión de 170-172 °C. En un rendimiento del 98%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ en ppm: 11.21 (1H, *s*, NH), 8.33 (1H, *d*, *J*<sub>o</sub>= 8.4 Hz, H-4), 8.31 (1H, *dd*, *J*= 7.6 Hz, *J*= 1.9 Hz, H-4'), 8.26 (1H, *dd*, *J*= 4.8 Hz, *J*= 1.9 Hz, H-6'), 7.14 (1H, *t*, *J*<sub>o</sub>= 8.0 Hz, *J*<sub>o</sub>= 8.4 Hz, H-5), 7.03 (1H, *d*, *J*<sub>o</sub>= 8.0 Hz, H-6), 6.83 (1H, *dd*, *J*= 7.6 Hz, *J*= 4.8 Hz, H-5'), 2.29 (3H, *s*, CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ en ppm: 171.8 (C=O), 155.6 (C-2'), 150.5 (C-6'), 140.8 (C-1), 140.6 (C-4'), 133.4 (C-2), 126.8 (C-5), 125.1 (C-3), 122.2 (C-4), 119.2 (C-6), 114.1 (C-5'), 112.8 (C-3'), 14.7 (CH<sub>3</sub>); A. E. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Zn·CH<sub>3</sub>OH·<sup>1</sup>/<sub>5</sub>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: C 49.95%, H 3.73%; Experimental: C 49.95%, H 3.86%; IR (cm<sup>-1</sup>): ν<sub>as</sub>(COO<sup>-</sup>) 1583, ν<sub>s</sub>(COO<sup>-</sup>) 1395; Δ= 187, (C=N) 1513 y 1316, (NH) 1109.

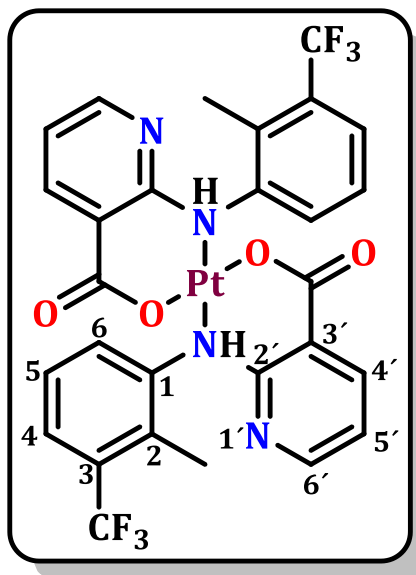
### 8.9. Pt(clonixinato)<sub>2</sub> (7)



Un lote de 73 mg (0.18 mmol) de  $K_2[PtCl_4]$  se disolvió en 3 mL de agua destilada, dejándose en agitación por 15 minutos. Posteriormente a esta solución se le adicionó 0.1 g (35.1 mmol) del clonixinato de sodio, la reacción se dejó en agitación por 24 horas. El crudo de reacción se secó bajo una corriente de aire, posteriormente se hicieron lavados con cloruro de metileno, acetona y metanol, la solución de acetona fue evaporada, con lo que se obtuvo un sólido amorfo de color café, con punto de descomposición de 240 °C. En un rendimiento del 73%. RMN de  $^1H$

(400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  en ppm: 12.23 (1H, s, NH), 8.46 (1H, dd,  $J_o = 8.4$  Hz,  $J_m = 0.8$  Hz, H-4), 8.25 (1H, dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, H-4'), 8.18 (1H, dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, H-6'), 7.15 (1H, t,  $J_o = 8.0$  Hz,  $J_o = 8.2$  Hz, H-5), 7.01 (1H, dd,  $J_o = 8.0$  Hz,  $J_m = 0.8$  Hz, H-6), 6.77 (1H, dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, H-5'), 2.38 (3H, s,  $CH_3$ ); RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  en ppm: 155.9 (C-2'), 149.2 (C-6'), 141.4 (C-1), 139.9 (C-4'), 133.3 (C-2), 126.8 (C-5), 124.5 (C-3), 121.4 (C-4), 118.4 (C-6), 113.9 (C-5'), 118.4 (C-3'), 14.9 ( $CH_3$ ); A. E. Calculado para  $C_{26}H_{20}Cl_2N_4O_4Pt \cdot 3H_2O \cdot C_3H_6O$ : C 41.94%, H 3.88%; Experimental: C 42.01%, H 3.60%; IR ( $cm^{-1}$ ):  $\nu_{as}(COO^-)$  1618,  $\nu_s(COO^-)$  1394;  $\Delta = 224$ , (C=N) 1514 y 1327, (NH) 1019.

### 8.10. Pt(flunixinato)<sub>2</sub> (8)



Un lote de 65 mg (0.16 mmol) de  $K_2[PtCl_4]$  se disolvió en 3 mL de agua destilada, dejándose en agitación por 15 minutos. Posteriormente a esta solución se le adicionó 0.1 g (31.4 mmol) del clonixinato de sodio, la reacción se dejó en agitación por 24 horas. El crudo de reacción se secó bajo una corriente de aire, posteriormente se hicieron lavados con cloruro de metileno, acetona y metanol, la solución de acetona fue evaporada, con lo que se obtuvo un sólido amorfo de color morado, con punto de fusión de 122-123 °C. En un rendimiento del 79%.

RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  en ppm: 11.68 (1H, s, NH), 8.63 (1H, d,  $J_o = 7.8$  Hz, H-4), 8.28 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-4'), 8.24 (1H, dd,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, H-6'), 7.35 (1H, t,  $J_o = 7.8$  Hz,  $J_o = 7.5$  Hz, H-5), 7.29 (1H, d,  $J_o = 7.5$  Hz, H-6), 6.83 (1H, dd,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, H-5'), 2.40 (3H, s,  $CH_3$ ); RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  en ppm: 155.9 (C-2'), 150.2 (C-6'), 140.9 (C-4'), 140.2 (C-1), 129.0 ( $CF_3$ ), 126.1 (C-6), 125.8 (C-3), 124.5 (C-4), 123.4 (C-2), 118.5 (C-5), 118.6 (C-3'), 114.1 (C-5'), 13.9 ( $CH_3$ ); IR ( $cm^{-1}$ ):  $\nu_{as}(COO^-)$  1618,  $\nu_s(COO^-)$  1394;  $\Delta = 224$ , (C=N) 1585 y 1315, (NH) 1109.

### 8.11. Ensayos de reconocimiento de iones

El estudio del comportamiento de los complejos **4** y **6** frente a diversos iones ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $BH_3CN^-$  y  $PO_4^-$ ) en forma de sal de tetrabutilamonio (TBA) y otras sales más como nitrato de plata y fosfato de bismuto, se realizó de manera cualitativa observando cambios notorios en la coloración hacia la sal de nitrato de plata. Es por esto que se valoró de manera cuantitativa por medio de RMN de  $^1H$ . Para esto se prepararon 0.6 mL de una solución 0.03 M de los complejos **5** y **6** en DMSO- $d_6$ , con esta solución se realizó la primera medición en RMN de  $^1H$ . Posteriormente se prepararon 0.5 mL de una solución 0.05M de nitrato de plata en DMSO- $d_6$ , la cual contenía 2.6 equivalentes de  $AgNO_3$ , dicha solución se fue agregando en diferentes volúmenes a la solución inicial del respectivo complejo (**Tablas 11 y 12**), posterior a cada adición de nitrato de plata se realizó una medición en RMN de  $^1H$ . Los espectros de RMN de  $^1H$  obtenidos fueron procesados en el software MestReNova.

### 8.12. Cultivos celulares

La línea celular de adenocarcinoma colorrectal humano HT-29 se obtuvo de la Colección Europea de Cultivos Celulares; la línea de queratinocitos humanos espontáneamente inmortalizadas HaCaT se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC); línea celular de melanoma maligno humano UACC-62 fue proporcionada amablemente por el profesor Miguel López Lázaro, del Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla (Sevilla, España). Todas las células fueron incubadas en aire humidificado con una incubadora de  $CO_2$  al 5% a 37 °C. HT-29 fue cultivado en el medio 5A de McCoy (PAA, Austria), UACC-62 fue cultivado en medio RPMI 1640 con L-glutamina 2 mM y HEPES 25 mM (Gibco, USA.); HaCaT y CCD-841 se cultivaron en el medio modificado de Eagle (DMEM) (PAA, Austria) de Dulbecco. Todos los medios de cultivo fueron nutridos con suero fetal bovino (10%) inactivado por calor, 100 U/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomina (PAA, Austria).

### **8.13. Ensayos de citotoxicidad y selectividad**

La citotoxicidad *in vitro* de los compuestos se determinó mediante un ensayo de absorción de colorante utilizando bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difeniltetrazol (MTT, Calbiochem, Alemania), utilizando las líneas celulares descritas anteriormente [Mosmann, 1983]. Las células HT-29, UACC-62 y HaCaT fueron sembradas en placas de 96 pocillos (100  $\mu$ L/pozo) a una densidad de  $10^4$  células por pozo. Las células se adhirieron durante 24 h en una atmósfera humidificada del 5% de CO<sub>2</sub> a 37 °C. Después del período de incubación, en todas las líneas celulares se removió el medio, las células fueron lavadas con tampón de solución salina de fosfato (PBS, 4 °C), y luego incubadas durante 48 horas con las soluciones de los compuestos (6.25, 12.5, 25, 50 y 100  $\mu$ M), preparadas en DMSO (Panreac, Barcelona, España) y medio de cultivo. Los controles se incubaron en un medio fresco que contenía DMSO (0,1% v/v), lo que no afectó a la viabilidad celular. Posteriormente las células se lavaron con PBS antes de la adición de 100  $\mu$ L de solución MTT de 0,25 mg/mL en cada pozo y se incubaron durante 4 horas. Los cristales de formazan se disolvieron con DMSO (100  $\mu$ L) antes de medir la absorbancia a 550 nm en un lector de microplacas Multiskan EX (Labsystems, Thermo Scientific, USA). Los experimentos se llevaron a cabo por triplicado y se calculó la concentración inhibitoria del 50% (IC<sub>50</sub>).

### **8.14. Ensayos de actividad antioxidante**

La actividad antioxidante de los compuestos se determinó utilizando 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfonónico) (ABTS), el cual es un método colorimétrico [Re et al., 1999]. El radical ABTS<sup>+</sup> se generó con ABTS (Applichem, Darmstadt) y persulfato potásico (Sigma-Aldrich Química, S.A., España) disuelto en agua y luego incubado durante 12 a 16 h en la oscuridad. Los compuestos se diluyeron en el rango de concentración de 3.12-200  $\mu$ M y se adicionaron en placas de 96 pocillos. La solución de ABTS<sup>+</sup> se diluyó con etanol a una concentración final de 0,0795 mg/mL, equivalente a una absorbancia de  $0.7 \pm 0.02$ . A continuación, se añadió un total de 100  $\mu$ L de esta solución y se incubaron durante 6 minutos a temperatura

ambiente. Después de la incubación, la absorbancia se midió a 734 nm en un lector de microplacas multimodo Synergy HT (instrumentos BioTek, EE. UU.). Se utilizó Trolox® como el antioxidante estándar en el rango de 3.12-200 µM para generar una curva de calibración. La concentración efectiva del 50% (EC<sub>50</sub>), concentración a la que la actividad antioxidante es del 50%, se calculó y los resultados se expresaron como equivalentes de Trolox® (EC<sub>50</sub> de la muestra/EC<sub>50</sub> de Trolox®).

### **8.15. Ensayos de actividad antiinflamatoria**

A partir células de THP-1 (15 x 10<sup>3</sup> células/pozo) se realizó la diferenciación de macrófagos, esto mediante la incubación con una solución de PMA 8 µM en placas de 96 pocillos (100 µL/pozo) durante 72 h. Después de esto, el medio de cultivo fue removido, las células fueron lavadas dos veces con PBS frío, y luego fueron incubadas con los compuestos a concentraciones de 10, 50 y 100 µM durante 1 h (concentración no letal obtenida en el ensayo MTT). Se utilizó dexametasona (1 µM) como compuesto de referencia positivo. Posteriormente, la respuesta inflamatoria fue inducida por la adición de un lipopolisacárido (LPS) de *Escherichia coli* (1 µg/ml). Los grupos de control no estimulados (Control) y estimulados (LPS), fueron incubados con medio de crecimiento que contiene DMSO (0,1% v/v). Después de las 24 h, los sobrenadantes se colectaron y almacenaron a 80 °C hasta que se realizaron las mediciones de citoquinas (TNF-α e IL-10) mediante el ensayo de inmunoabsorbancia del ligado a enzimas comerciales (ELISA) (Diaclone GEN-PROBE, Francia), según el protocolo del fabricante. La absorbancia se midió con un lector de microplacas (Labsystems Multiskan EX, Thermo Scientific) a 450 nm. Para calcular la concentración de citoquinas, se construyó una curva estándar utilizando diluciones en serie de las normas de citoquinas proporcionadas con el kit.

### **8.16. Análisis estadístico**

Todos los valores de las figuras, tablas y texto se expresan con medias aritméticas con rangos de error  $\pm$  respecto al estándar de la media (S.E.M.). Los datos se evaluaron con el software GraphPad Prism® Versión 6.00 (GraphPad Software, Inc., SanDiego, CA, USA). La significancia estadística entre los dos grupos de control se determinó mediante la prueba t-Student. La significancia estadística de cualquier diferencia en cada parámetro entre varios grupos se evaluó mediante un análisis unidireccional de la varianza (ANOVA) seguido de la prueba de Bonferroni. Los valores P de  $<0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Barnard C.; Platinum Group Metal Compounds in Cancer Chemotherapy; *Johnson Matthey Technol. Rev.* (2017) 61, (1), 52-59.
- Bedolla M., Chacon G. L., Contreras C. C. A, Campos G. J.; Synthesis of a new calix[ $\eta$ ]pyrrole: meso-pentasprirocyclohexyl calix[5]pyrrole; *Tetrahedron Letters.* (2011) 52: 136-138.
- Belsky, V. K.; Streltsova, N. R.; Bulychev, B. M.; Storozhenko, P. A.; Ivankina, L. V.; Gorbunov, A. I.; Complexation of metal salts with macrocyclic polyethers in aprotic solvents. crystal structures of Ionic  $[Zn \cdot 15\text{crown-5} \cdot 2L]^{2+}[Zn_2Cl_6]^{2-}$  (L = CH<sub>3</sub>CN, THF),  $[ZnCl \cdot 15\text{-crown-5} \cdot L']^{2+}[Zn_2Cl_6]^{2-}$  (L' = H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>) and Molecular ZnCl<sub>2</sub>·18-crown-6·H<sub>2</sub>O and ZnCl<sub>2</sub>·2CH<sub>3</sub>CN Complexes; *Inorganica Chimica Acta* (1989) 164: 211-220.
- Bernard V., Leray I.; Design principles of fluorescent molecular sensors for cation recognition; *Coordination Chemistry Reviews.* (2000) 205: 3-40.
- Burgess J., Prince R. H.; Zinc: Inorganic & Coordination Chemistry; *Encyclopedia of Inorganic Chemistry, Wiley* (2006) 1-25.
- Cassimiro D. L., Kobelnik M., Riveiro C. A., Crespi M. S., Boralle N.; Structural aspects, thermal behavior, and stability of a self-assembled supramolecular polymer derived from flunixin–meglumine supramolecular adducts; *Thermochimica acta* (2011) 59-67.
- Deacon G. B., Phillips R. J.; *Coordination Chemistry Reviews* (1980) 33: 227-250.
- Domínguez M. A.; Química: la ciencia básica; *Editorial Paraninfo* (2005) 920-923, 970-973.
- Ferreira S. J. A.; Comportamiento coordinante de flunixin frente a zinc (II); Tesis presentada en la *Facultad de Químico Farmacobiología, UMSNH* (2018).
- Finch Jay S., DeKornfeld Thomas J.; Clonixin: a clinical evaluation of a new oral analgesic; *Journal of Clinical Pharmacology and New Drugs*, (1971) 371-377.
- Gacki M., Kafarska K.; The novel metal complexes with ketoprofen. Thermal and spectroscopy investigations; *acta innovations*, (2017): 25. 47-56.

- Gómez-Hurtado M. A.; Nava-Andrade K.; Villagómez-Guzmán K.; del Río R. E.; Andrade-López N.; Alvarado-Rodríguez J. G.; Martínez-Otero D.; Morales-Morales D.; Rodríguez-García G.; Facile synthesis and structural characterization of  $\mu_4$ -oxo tetrazinc clusters of beyerenoic and kaurenoic acids; *Tetrahedron Lett.* (2017): 58. 1112-1116.
- Gray, Leon; Zinc; *Marshall Cavendish* (2006) 4-10.
- Greenwood N. N., Earnshaw A.; Chemistry of the Elements; 2<sup>a</sup> edición, *Elsevier* (2012) 1201-1208.
- Hijazi Abu Ali., Suhad N. Omar., 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.
- Housecroft C., Sharpe A. G.; Inorganic Chemistry; 2<sup>a</sup> Edición, Person Prentice Hall (2005) 639-641.
- Jiang Hulin, Xing Lei, Yang Chexi, *Amphipathic non-steroidal anti-inflammation platinum nanoparticle and preparation method thereof*, China, Patent, CN107296794A, 2017.
- Krstic N. S., Nikolic R. S., Stankovic M. N., Nikolic N. G., Dordevic D. M.; Coordination Compounds of M(II) Biometal Ions with Acid Type Anti-inflammatory Drugs as Ligands – A Review; *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* (2015) 337-349.
- Kumar S., Ramkumar N., Kodimunthiri D.; Elucidation of synthetic mechanism involved in conversion of zwitterionic clonixin to carboxiamide side-product; *International Journal of Chemical Synthesis & Chemical Reactions* (2010) 2: 6-11.
- Laguna A, Gimeno M. C.; Metales en medicina; *Conciencias* (2011) 8: 17-31.
- Liguori P. F., Valentini A., Palma M., Bellusi A., Bernardini S., Ghedini M., Panno L., Pettinari C., Pucci D.; Non-classical anticancer agents: synthesis and biological evaluation of zinc(II) heteroleptic complexes; *The Royal Society of Chemistry* (2010) 39: 4205-4212.

- López A. S.; Preparación de hexaibuprofenooxotetrazinc(II); Tesis presentada en la *Facultad de Químico Farmacobiología, UMSNH (2018)*.
- Lozano V. A. M.; Tesis doctoral: Compuestos de coordinación de iones de metales de transición con ligandos heterocíclicos dadores de S, N.; Universidad de Extremadura, Departamento de Química inorgánica (2007) 1-9.
- Merril M. L., Ansotegui R. P., Burns P. D., MacNeil M. D. Geary T. W.; Effects of flunixin meglumine and transportation on establishment of pregnancy in beef cows; *Journal of Animal Science (2007)* 85: 1547-1554.
- Mosmann T.; Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays; *Journal of Immunological Methods (1983)* 65: 55-63.
- Murat Y., Pelin K. Y., Nurdan O., Suna T., Elif S.; *p*-Cymene based organometallic ruthenium(II)-arene complexes with benzaldehyde derived thiosemicarbazones: synthesis, characterization and antimicrobial activity; *Dicle Medical Journal (2017)* 4: 381-394.
- Parkin G.; The bioinorganic chemistry of zinc: synthetic analogues of zinc enzymes that feature tripodal ligands; *Chemical Communications (2000)* 1971-1985.
- Rafique S., Idrees M., Nasim A., Akbar H., Athar A.; Transition metal complexes as potential therapeutic agents; *Biotechnology and molecular biology reviews (2010)* 5: 38-45.
- Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice C.; Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine (1999)* 26, 1231-1237.
- Rodríguez L. E.; Reactividad de naproxeno frente a ZnCl<sub>2</sub> bajo condiciones de formación de clusters metálicos; Tesis presentada en la *Facultad de Químico Farmacobiología, UMSNH (2017)*.
- Samara C., Tsotsou G., Ekateriniadou L., Kortasaris A., Terzis A., Kessissoglou D.; Anti-inflammatory drugs interacting with Zn(II), Cd(II) and Pt(II) metal ions; *Journal of inorganic biochemistry (1998)* 171-179.

Singh K.S., Kollipara M.R.; Reactivity studies of  $\eta^6$ -*p*-cymene ruthenium (II) carboxalato complexes towards azide and some neutral ligands; *Journal Indian Chemistry Society* (2011) 88: 497-504.

Xiao Z., Tang A., Huang H., Wang Z.; A simple and sensitive sensor for silver ions based on unmodified gold nanoparticles by using dynamic light scattering techniques; *Canadian Journal of Chemistry* (2017) 95(12), 1267-1272.