

**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN  
NICOLÁS DE HIDALGO**



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**ANÁLISIS PRELIMINAR DE LA REACTIVIDAD DE  
ZINC-DICLOFENACO EN MEDIO ACUOSO**

**T E S I S**

QUE PRESENTA:

**CLAUDIA REBECA MENA GÓMEZ**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICA FARMACOBIOLOGA**

DIRECTORA:

**D.Q. GABRIELA RODRÍGUEZ GARCÍA**

CODIRECTOR:

**Q.F.B. JOSÉ ANTONIO FERREIRA SERENO**

MORELIA, MICH. NOVIEMBRE DE 2019



El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química de Productos Naturales del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría de la Doctora en Química Gabriela Rodríguez García y el Q.F.B. José Antonio Ferreira Sereno, con apoyo económico de la CIC-UMSNH.

# DEDICATORIA

A mis padres **Manuel Mena Cortes** y **Claudia Gómez Cuevas** por su apoyo incondicional para concluir mi carrera universitaria, sin su ayuda y sacrificio nada de esto sería posible, admiro el esfuerzo que realizan día a día para poder cumplir nuestras metas, sé que no es fácil pero siempre hacen lo posible por darnos lo mejor y lo más importante el amor que nos tienen.

A mis hermanos **Manuel, Edgar Raúl, Ricardo, Román Ulises**, son mi motivación para que tengan un buen ejemplo de mi parte y siempre estaré para apoyarlos.

# AGRADECIMIENTOS

A la **D.Q. Gabriela Rodríguez García**, Profesora Investigadora del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH por ser mi asesora y apoyarme a resolver mis dudas, la manera de explicar las cosas de diferentes maneras para poder entenderlas y la paciencia que tiene para hacerlo, por todo lo que enseñó desde que fue mi profesora en la universidad y finalmente en mi trabajo de tesis.

Al **D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado**, Profesor Investigador del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la UMSNH por los consejos, el apoyo y el optimismo que brindo para poder realizar el trabajo en laboratorio, estando al pendiente para resolver cualquier duda que surgiera.

Al **Q.F.B José Antonio Ferreira Sereno**, por ser mi co-asesor de tesis, por la paciencia que me tuviste para explicarme la parte experimental, lo que enseñaste y aprendí durante mi estancia en el laboratorio el tiempo que dedicabas en revisar mis trabajos, no olvidare mi primer proyecto con el que empecé el cual parecía lo más difícil para mí y después de varios intentos logramos obtener.

Al equipo de trabajo del laboratorio al cual tuve el gusto de conocer y aprender algo de cada uno de ellos, por la amistad que me brindaron.

A **Fili Tapia** por tu paciencia durante toda mi carrera no fue fácil pero siempre tenías las palabras para motivarme, no tengo las palabras para agradecer el apoyo que me brindas.

A **Suni Patricia Equihua**, la cual fue mi primera amiga de la universidad, por su apoyo y consejos que me brindo, pasamos muchas juntas y a pesar de la distancia nuestra amistad no ha cambiado.

A **Rafael Mena**, no me olvido de ti porque desde la preparatoria me ayudaste en los temas que no podía o no sabía cómo resolverlos y me preguntabas que para que dejaban tareas tan difíciles, me explicabas varias veces hasta que lo entendía.

A mis compañeros de la facultad **Abigail, Antonio, Daniel, Gerardo, Itzel, Monserrat** por hacer mi último año de la carrera más amena y por la amistad que

me brindaron con experiencias que pasamos juntos, me quedo con los mejores recuerdos de ustedes.

A mis revisores de tesis **D.C. Rosa Elva Norma Del Río**, al **D.I.Q. José Luis Rico Cerda**, al **Q.F.B. Ricardo Vega Tavera**, al **D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado**, **Q.F.B. Karina Zamudio Jaime** por el tiempo que se tomaron en la revisión de la tesis.

# ÍNDICE

Abreviaturas, Símbolos y Acrónimos .....	I
RESUMEN.....	III
ABSTRACT.....	IV
1. Introducción.....	1
1.1 Historia de los antiinflamatorios no esteroideos.....	2
1.2 Química de los AINE's .....	3
1.3 Diclofenaco .....	8
2. Antecedentes .....	9
2.1 Importancia de los metales en Sistemas Biológicos .....	12
3. Justificación.....	23
4. Hipótesis.....	23
5. Objetivos .....	23
5.1 Objetivo general.....	23
5.2 Objetivos específicos .....	23
6. Resultados y discusión.....	24
7. Conclusiones.....	37
8. Parte experimental .....	38
8.1 Generalidades.....	38
8.2 Reactivos y disolventes .....	38
8.3 Diclofenaco sódico (1) .....	39
8.4 H <sub>2</sub> [zinc(diclofenaco) <sub>4</sub> ] (2).....	40
8.5 Diclofenaco ácido (3) .....	41
9. Bibliografía .....	42

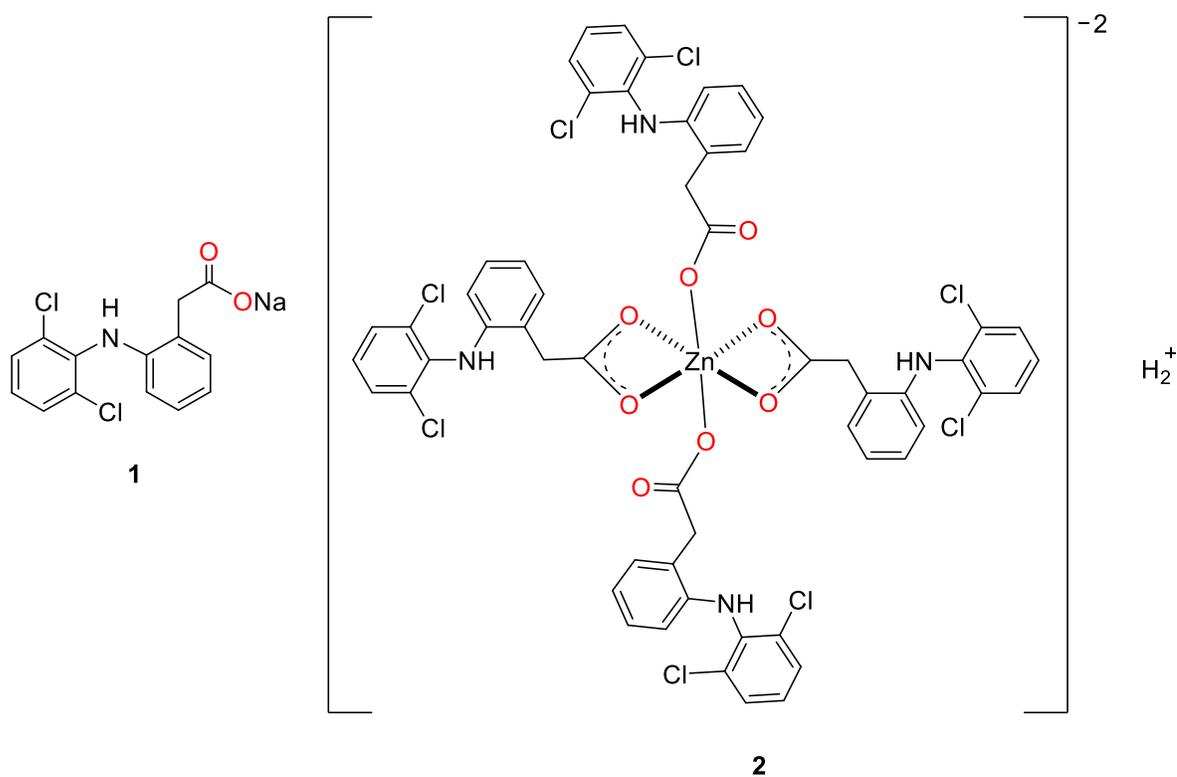
## Abreviaturas, Símbolos y Acrónimos

°C	Grados Celsius
Å	Angstrom
A. E.	Análisis Elemental
AcOEt	Acetato de Etilo
AINE's	Antiinflamatorios no esteroideos
cm	Centímetro
COX	Ciclooxygenasa
<i>d</i>	Señal doble
<i>dd</i>	Señal doble de dobles
<i>ddd</i>	Señal doble doble de dobles
DMSO	Dimetilsulfóxido
eq.	Equivalentes
g	Gramos
h	Horas
Hz	Hertz
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.d.	Punto de descomposición
p.f.	Punto de fusión
PGE <sub>1</sub>	Prostaglandina E <sub>1</sub> (alprostadiol)
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub> (dinoprostona)

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN de $^{13}\text{C}$	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de $^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
<i>s</i>	Señal simple
<i>t</i>	Señal triple
T. A.	Temperatura ambiente
TX	Tromboxano

## RESUMEN

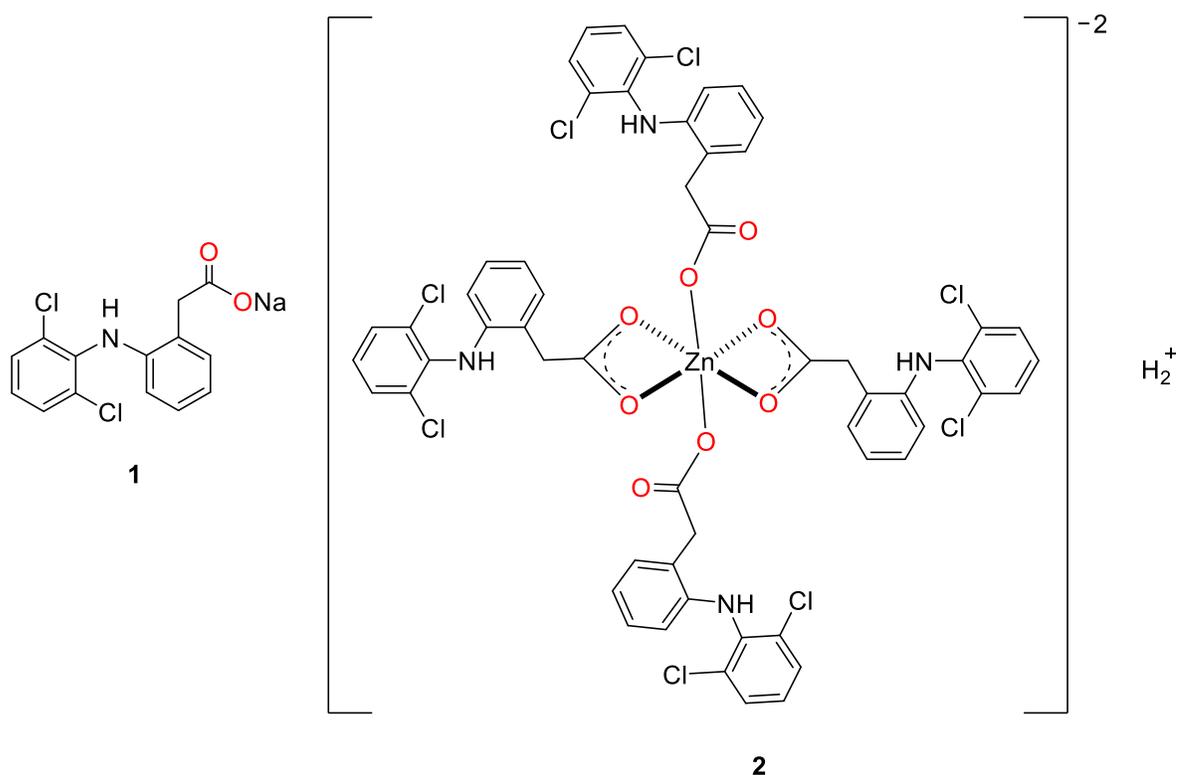
En el presente trabajo se describe un análisis preliminar de la reactividad química del diclofenaco sódico (**1**) frente a la sal metálica  $ZnCl_2$  en medio acuoso con la finalidad de obtener un complejo  $H_2 [zinc(diclofenaco)_4]$  (**2**). La caracterización del complejo (**2**) se llevó a cabo mediante métodos físicos, espectroscópicos y espectrométricos.



**Palabras clave:** diclofenaco sódico, diclofenaco ácido, complejo de coordinación, zinc.

## ABSTRACT

The present research work describes a preliminary analysis of the chemical reactivity of sodium diclofenac (**1**) with  $ZnCl_2$  in aqueous media in order to obtain a  $H_2$  [zinc(diclofenac)<sub>4</sub>] complex (**2**). The characterization of the complex (**2**) was carried out by physical, spectroscopic and spectrometric methods.



Keywords: diclofenac sodium, diclofenac acid, coordination complex, zinc.

# 1. Introducción

Desde tiempos prehistóricos el hombre ha intentado aliviar sus enfermedades y heridas mediante el uso de diversas partes de plantas o de preparados elaborados con plantas. En la edad media se recomendaban numerosas plantas curativas en los “libros de herboristería”.

Hasta finales del siglo XIX los medicamentos utilizados para el tratamiento de las enfermedades eran productos de la naturaleza, principalmente plantas, ya fuera completas o partes de estas. Las plantas podían consumirse secas o frescas para presentar el efecto curativo (terapéutico), aunque algunas plantas también podían presentar un efecto tóxico (**Tabla 1**). (Heinz Lüllmann 2008)

**Tabla 1.** Principios activos de fuentes naturales usadas en el siglo XIX.

Planta	Principio activo
( <i>Papaver somniferum</i> ) Amapola (opio)	Morfina y Codeína
( <i>Atropa belladonna</i> ) Belladona	Atropina
( <i>Digitalis purpurea</i> ) Digitales	Digoxina
( <i>Erythroxylum coca</i> ) Hoja de coca	Cocaína
( <i>Amanita muscaria</i> ) Hongo alucinógeno	Muscarina
( <i>Nicotina tabacum</i> ) Tabaco	Nicotina
( <i>Strychnos nux-vomica</i> ) Nuez vómica	Estricnina

Los primeros farmacólogos centraron su interés en algunos fármacos obtenidos de plantas que ya se usaban antes de la era científica y cuyos compuestos se encuentran hoy en uso como fármacos relevantes. (Rang 2008)

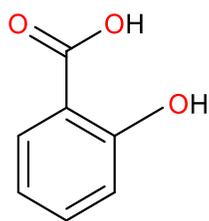
En la medicina moderna a los medicamentos se le exige pruebas de efectividad y toxicidad, por lo cual de las variedades de plantas con algún efecto curativo solo pocas pueden seguir considerándose como medicamentos. (Heinz Lüllmann 2008)

## 1.1 Historia de los antiinflamatorios no esteroideos

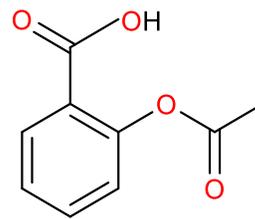
El ácido acetilsalicílico es un ejemplo interesante del traslado de un compuesto del folclor herbolario a la terapéutica contemporánea. Se atribuyó a Hipócrates el empleo de la corteza y las hojas del sauce para mitigar la fiebre, propiedad que fue corroborada por el reverendo Edmund Stone. Los componentes responsables de esta actividad son la salicina y el ácido salicílico, las cuales fueron cristalizadas en 1829 por Leroux y 1836 por Pina respectivamente. El ácido salicílico fue sintetizado por primera vez en 1859 por Kolbe y fue hasta 1874 que comenzó a producirse industrialmente (**Figura 1**). (Brunton *et al.*, 2007) Pronto este compuesto amplió sus aplicaciones usándose para tratar la fiebre reumática, gota y antipirético general. Su sabor desagradable y efectos adversos gastrointestinales lo hacían intolerable, salvo en periodos breves. Por lo que en 1899, Félix Hoffmann, químico de los laboratorios Bayer, intentó mejorar el perfil de efectos adversos del ácido salicílico recurriendo a los estudios del químico francés Gerhardt, en 1853 quien había acetilado el ácido salicílico y al parecer había disminuido ese perfil, sin mejorar su eficacia, razón por la cual abandonó el proyecto es entonces que Hoffman reanudó la búsqueda y la firma Bayer comenzó a estudiar en animales de experimentación; en 1899 el ácido acetilsalicílico se estudia como medicamento en animales en un entorno industrial siguiendo de estudios en seres humanos, lanzándose al mercado con el nombre de Aspirina® (**Figura 2**), que hace referencia a la especie vegetal *Spiraea*. (Brunton *et al.*, 2007)



**Figura 1.** Hojas de sauce y flores de *Spiraea ulmaria*.



Ácido salicílico



Ácido acetilsalicílico

**Figura 2.** Estructuras químicas del ácido salicílico y ácido acetilsalicílico.

## 1.2 Química de los AINE's

Los fármacos antiinflamatorios analgésicos no esteroideos (AINE's) son un grupo de moléculas de estructura química variable, siendo en su mayoría ácidos orgánicos, estas variantes químicas permiten que exista una amplia gama de características farmacocinéticas, que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX), las cuales son mediadoras de la producción de fiebre, dolor e inflamación. (Mutschler E. 1995; Katzung, B.G 2001)

Los AINE's se encuentran entre los fármacos más recetados en todo el mundo. Actualmente existen un gran número de agentes anti-inflamatorios que poseen actividad analgésica, los cuales podemos clasificar en base a su grupo químico (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Principales grupos de AINE's.

<b>Grupos Químicos</b>	<b>AINE's</b>
Salicilatos	AAS (Ácido acetil salicílico), Diflunisal
Derivados pirazolónicos	Aminofenazona (dipirona o metamizol), Fenilbutazona, Azaprofazona
Derivados del ácido acético	Indometacina, Sulindaco, Glucametacina
Derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos	Ketorolaco, Etodolaco
Derivados del ácido fenilacético	Diclofenaco, Aclofenaco, Tolmetina
Derivados del ácido N-acetilntranílico	Ácido mefenámico, Niflumico, Meclofenámico, Clonixinato de lisina
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, Flurbiprofeno, Fenoprofeno, Oxaprozina
Derivados enólicos	Piroxican, Meloxican, Tenoxican
Grupo naftilalcanonas	Nabumetona

Esta clase heterogénea de medicamentos se incluyen la aspirina, fenilbutazon, indometacina, ketorolaco, diclofenaco, ibuprofeno entre otros, los cuales son inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), de manera constitutiva o inducida. (Bañares *et. al.*, 2001; Batlouni, 2010) Las COX son enzimas que se localizan en retículo endoplasmático que convierten el ácido araquidónico de las membranas celulares

en endoperóxidos cíclicos inestables, los cuales se transforman en prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). Estos participan en los mecanismos de la inflamación, dolor y fiebre; por lo que al administrar estos fármacos (**Tabla 2**), se reduce la vasodilatación, la permeabilidad capilar y la infiltración leucocitaria provocando que disminuya la actividad de las terminaciones sensitivas. (Betés *et. al.*, 2008)

Las *prostaglandinas* (PG) más importantes son las PGE<sub>1</sub> (alprostadiol), PGE<sub>2</sub> (dinoprostona) y PGF<sub>2α</sub>, ya que se pueden encontrar en todos los órganos; por lo que su inhibición tiene la función simultánea de analgésico, antiinflamatorio y de antipirético.

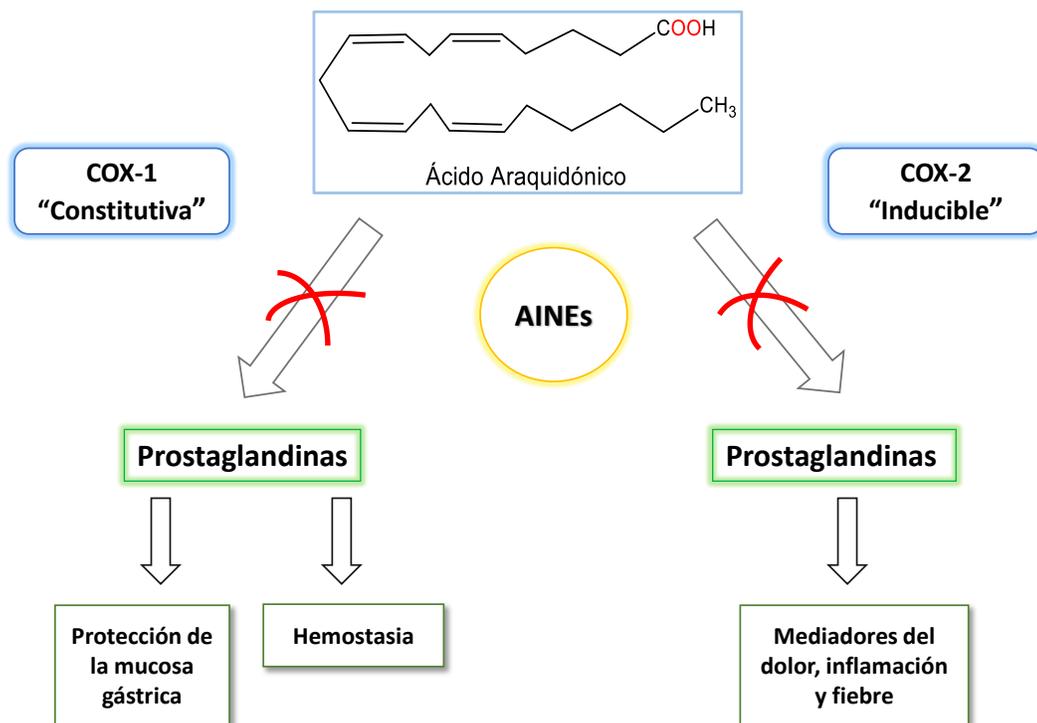
Los *tromboxanos* (TX) estimulan la agregación plaquetaria y tienen un efecto vasoconstrictor siendo los antagonistas de las prostaciclinas. El tromboxano A<sub>2</sub> se libera después de la adhesión de los trombocitos al endotelio vascular dañado dando lugar a la formación del tromboxano B<sub>2</sub> que carece de actividad biológica (Mutschler E. 1995).

Los antiinflamatorios ácidos son inhibidores reversibles de las ciclooxigenasas (excepto el ácido acetilsalicílico). Estas enzimas contienen un túnel alargado, en el cual se ubica el sustrato y el ácido araquidónico, lo cual desencadena el proceso de inflamación. Los AINE's ingresan en este túnel, encuentran allí un sitio de unión impidiendo la unión del ácido araquidónico lo que hace que no se produzcan las prostaglandinas y troboxanos, deteniendo el proceso de inflamación. (Heinz Lüllmann 2008)

Las ciclooxigenasas existen dos isoformas las cuales son:

1. La COX-1 que es constitutiva, es decir, siempre está presente y activa, participando en la función fisiológica de los órganos. Su inhibición desencadena inevitablemente efectos indeseados como lesiones de las mucosas, alteraciones de la funcionalidad renal, modificaciones hemodinámicas y variaciones de función uterina.

2. La COX-2 es inducida durante procesos inflamatorios y produce prostaglandinas que sensibilizan a los nociceptores, promueven la fiebre y estimulan la inflamación mediante la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad, por consiguiente, también aumenta la producción de la prostaglandina mediadora del dolor. No obstante, la COX-2 también es constitutiva en algunos órganos (riñón, endotelio vascular, SNC, útero).

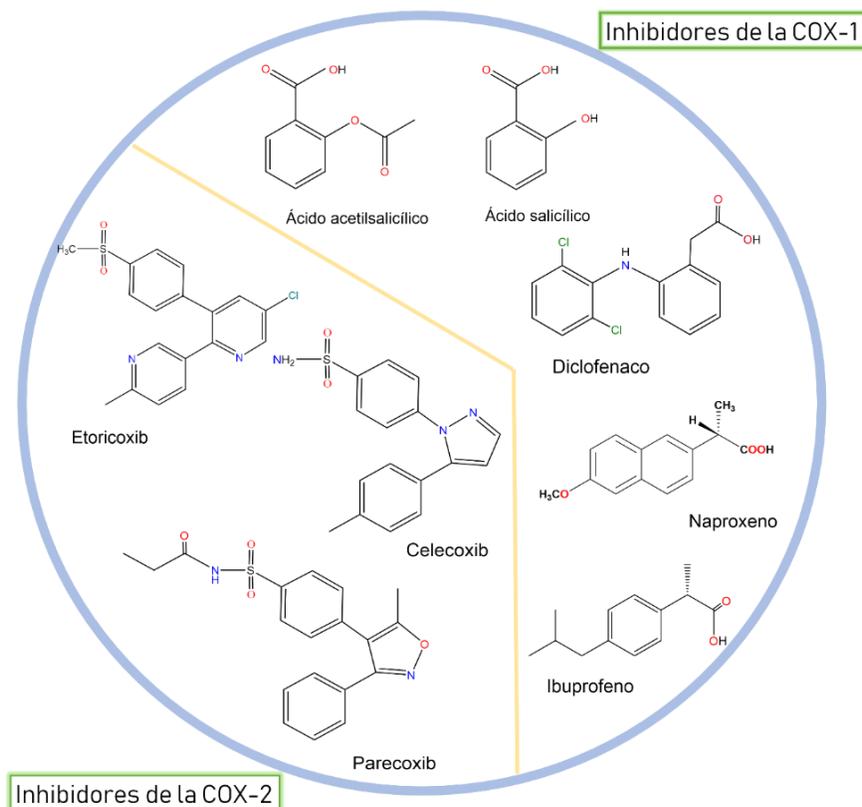


**Figura 3.** Mecanismo de acción de los AINE's.

Los inhibidores no selectivos de la COX-1 están constituidos por un ácido (ácidos acético o propiónico) unido a un grupo aromático. Los fármacos más importantes de entro de este grupo son, junto con el ASS, el naproxeno, el ibuprofeno, el diclofenaco y la indometacina. Presentando un campo de aplicación más amplio: enfermedades reumáticas, dolores de todo tipo, y actúan disminuyendo la fiebre e inhibiendo las inflamaciones. El ibuprofeno y el naproxeno son bien tolerados, y el diclofenaco es la sustancia con mayor efecto.

Los inhibidores de la COX-2 fueron desarrollados con grandes esperanzas, puesto que debían presentar una mejor tolerancia gástrica debido a que solo se inhibe la COX-2, fueron prescritos en grandes cantidades, hasta que se demostró que los efectos adversos siguen siendo relevantes. Así, una parte de las sustancias más nuevas y vendidas tuvieron que ser retiradas del mercado (como rofecoxib) principalmente por el mayor riesgo de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares. En la actualidad (hasta el año 2019) aún están disponibles tres inhibidores de la COX-2: celecoxib y etoricoxib para el tratamiento oral de dolores articulares degenerativos y reumáticos, y parecoxib para la administración por vía intravenosa en los dolores postquirúrgicos.

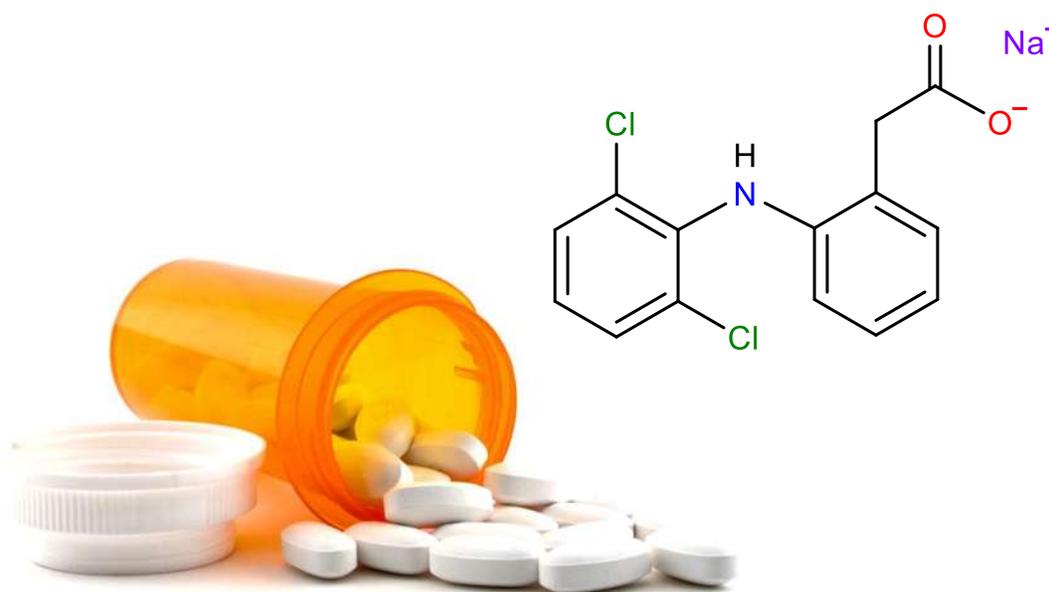
Los inhibidores de la COX-2 controlan los efectos no deseados de la inflamación, pero la simultánea inhibición de COX-1 ocasiona efectos colaterales que son consecuencia de la disminución en la síntesis de la prostaglandina, prostaciclina y tromboxanos. (Iñiguez *et. al.*, 1998; McAdam *et. al.*, 1998)



**Figura 4.** Estructuras químicas de algunos AINE's

## 1.3 Diclofenaco

El diclofenaco sódico (**Figura 5**) es un potente antiinflamatorio no esteroideo (AINE), derivado del ácido fenilacético que se obtuvo específicamente como agente antiinflamatorio, más utilizado terapéuticamente en enfermedades inflamatorias y dolorosas de origen reumático y no reumático. (Sallmann 1976) Se cree que la actividad antiinflamatoria del diclofenaco y la mayoría de sus otros efectos farmacológicos están relacionados con la inhibición de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, que son los mediadores del proceso inflamatorio. El diclofenaco es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa *in vitro* e *in vivo*, lo que disminuye la síntesis de prostaglandinas, prostaciclina y productos de tromboxano. Es un potente inhibidor reversible de la fase secundaria de agregación plaquetaria inducida. Se acumula en el líquido sinovial, se metaboliza en el hígado a través de citocromo P450 y, después de sufrir glucuronidación y sulfación, se elimina por orina (65%) y por bilis (35%). (Lorenzo Velázquez *et. al.* 2008)



**Figura 5.** Molécula de diclofenaco sódico.



Los metales de transición pueden formar compuestos de coordinación. En donde el ión metálico se encuentra ubicado en el centro, rodeado de moléculas o iones denominados ligantes (de la palabra latina *ligare*, que significa “atar”) con fórmula general  $ML_n$ . Los ligantes deben contener por lo menos un par de electrones no compartido, los cuales compartirá con el metal para la formación de un enlace covalente coordinado, los ligantes son considerados bases de Lewis (donadores de pares de electrones) por lo que comúnmente se le denomina átomo donador al átomo del ligando enlazado directamente al metal (**Figura 7**).



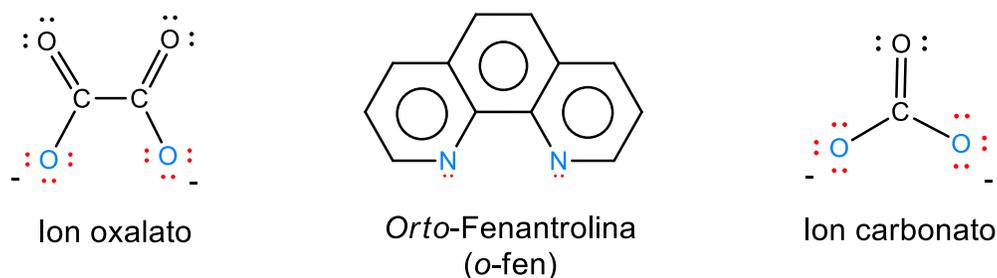
**Figura 7.** Ejemplos de ligandos.

El número de átomos unidos directamente al átomo metálico de un complejo es el número de coordinación, en donde los átomos metálicos pueden presentar más de un número de coordinación siendo los más comunes cuatro y seis; influyendo el tamaño relativo del ion metálico y de los ligandos que lo rodean. (Brown Theodore L., 2004)

A medida que aumenta el tamaño del ligando, disminuye el número de los que consiguen coordinarse al ion metálico. La geometría tetraédrica es la más común en especial entre los metales que no son de transición y la geometría cuadrada es característica de los iones metálicos con ocho electrones de valencia en la capa *d*, como el platino(II) y el oro(III) y la geometría octaédrica es la que se conoce como más frecuente dentro de los complejos de coordinación.

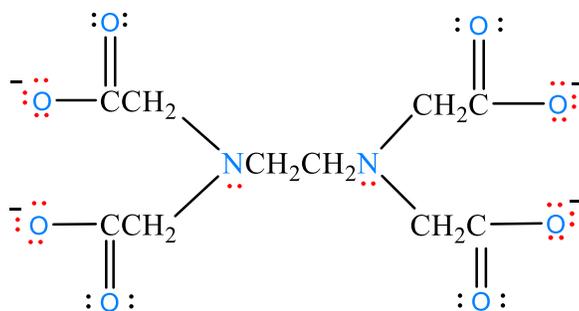
Los ligantes para su estudio los podemos clasificar de acuerdo con el número de átomos donadores, como ligantes monodentados o polidentados. (Zhou, G 1993). Se llaman ligandos **monodentados** (combinación de griego y latín que significa “*de un diente*”). Estos ligandos poseen un solo átomo donador y pueden ocupar solo un sitio en una esfera de coordinación. Cuando se forma un complejo a partir de un ligante monodentado, se alteran las propiedades del metal porque el tamaño del complejo es mayor en comparación al tamaño de ion libre. También

existen ligandos que tienen dos o más átomos donadores capaces de coordinarse simultáneamente a un ion metálico denominados bidentados para el caso de dos, tridentados para tres, tetradentados para cuatro, etcétera; ocupan así dos o más sitios de coordinación. En términos generales se les llama ligandos **polidentados** (“de muchos dientes”). Los ligantes polidentados que tienden a formar ciclos se les denomina agentes quelantes (de la palabra griega chele, “pinza”) (**Figura 8**).



**Figura 8.** Ejemplos de estructuras de algunos ligandos bidentados.

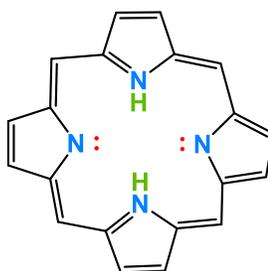
El ion etilendiaminotetraacetato ( $[\text{EDTA}]^{4-}$ ), (**Figura 9**) es un importante ligando polidentado, el cual tiene seis átomos donadores que pueden participar en la unión con el ion metálico. (Brown Theodore L., 2004)



**Figura 9.** Ion etilendiaminotetraacetato.

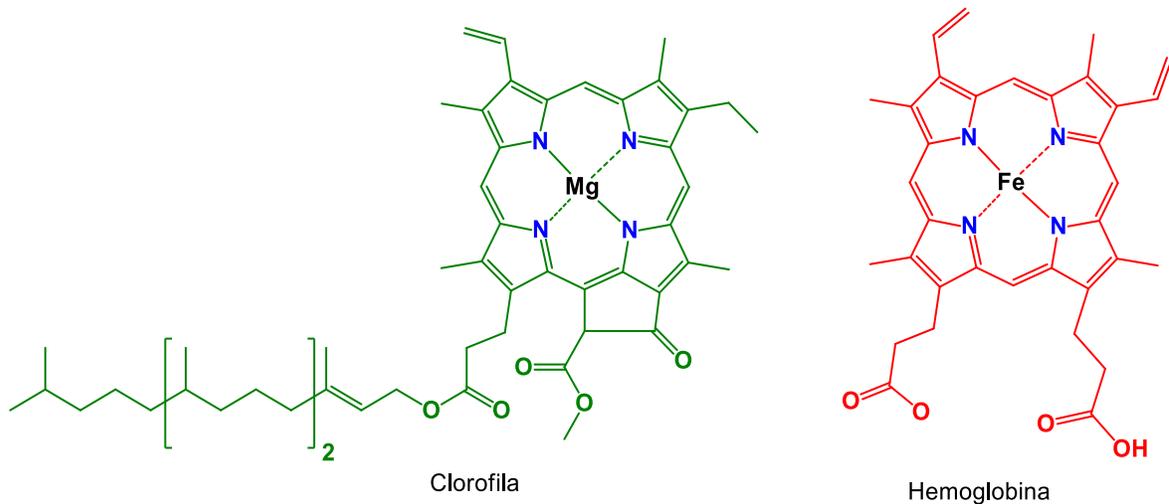
## 2.1 Importancia de los metales en sistemas biológicos

Diez de los 29 elementos que se sabe, son necesarios para la vida humana son metales de transición (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo y Cd) deben su importancia principalmente a su capacidad para formar complejos con diversos grupos donadores presentes en los sistemas biológicos. Los iones metálicos son parte integral de muchas enzimas, que son los catalizadores del organismo. Aunque nuestro organismo requiere sólo pequeñas cantidades de metales, las deficiencias de éstos dan origen a graves enfermedades. Por ejemplo, una deficiencia de manganeso provoca trastornos convulsivos. Algunos enfermos de epilepsia han mejorado cuando se agrega manganeso a su dieta. Entre los agentes quelantes más importantes de la naturaleza se cuentan los derivados de la molécula de porfina (**Figura 10**). (Brown Theodore L., 2004)



**Figura 10.** Estructura de la molécula de porfina.

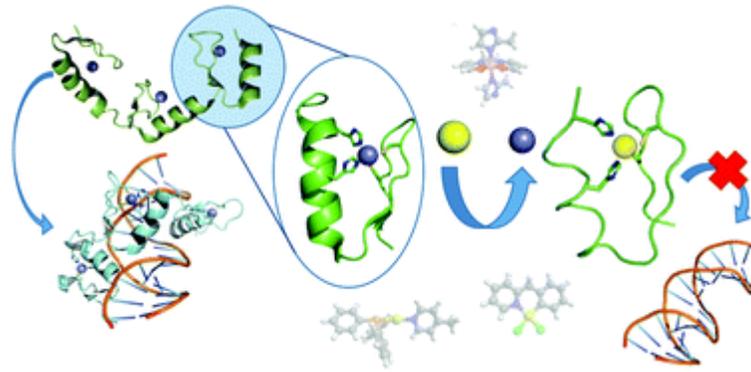
Esta molécula se coordina a un metal usando sus cuatro átomos de nitrógeno como donadores. Al ocurrir la coordinación al metal, se desplazan los dos átomos de H que están unidos al nitrógeno. Los complejos derivados de la porfina se llaman porfirinas. Las distintas porfirinas contienen diferentes iones metálicos, y tienen diversos grupos sustituyentes unidos a los átomos de carbono de la periferia del ligando. Dos de las porfirinas o compuestos semejantes a las porfirinas más importantes son la hemoglobina y la clorofila, (**Figura 11**) que contienen Mg(II) y Fe(II) y respectivamente. (Domínguez, 2005)



**Figura 11.** Estructuras químicas de la clorofila y la hemoglobina.

La importancia del zinc para la bioquímica, biología, patología, medicina clínica y veterinaria es reconocida. En las células se incorpora en más de 300 enzimas que intervienen en diversos procesos esenciales, como lo son la estabilización de la estructura de proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y en el metabolismo de los lípidos. A nivel biológico también tienen un papel importante en la catálisis y expresión genética ayudando preservar la integridad de los orgánulos subcelulares, participa en procesos de transporte, jugando un papel importante en los fenómenos virales e inmunes. (Valle *et al.*, 1990; Roe *et al.*, 1999)

Las proteínas dedos de zinc (**Figura 12**) participan en la transcripción del código genético en ARN para la síntesis de proteínas que median interacciones proteína-proteína y proteína-ácido nucleico.



**Figura 12.** Dedos de zinc.

La estabilidad de estas estructuras se debe a la coordinación de uno o más átomos de zinc a través de residuos de cisteína (Cys) e histidina (His) presentes en la secuencia peptídica. Esto hace estabilizar las estructuras y les confiere la configuración tridimensional similar al de un dedo, esto le permite la unión a otras proteínas y ácidos nucleicos. (García, 2006)

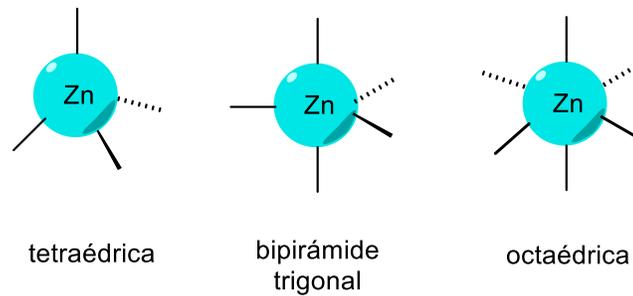
El zinc es uno de los elementos esenciales más abundantes en el cuerpo humano. Su cantidad en el individuo adulto oscila entre 2-3 g, esto lo coloca como el segundo oligoelemento en relación a la cantidad total en el organismo, siendo superado únicamente por el hierro. Cerca del 90% se encuentra en los músculos y huesos, el 10% restante se encuentra en diversos órganos; próstata, hígado, tracto gastrointestinal, riñones, piel, pulmones, cerebro, corazón y páncreas. (Rubio, 2007). Participa en la regulación del crecimiento y el desarrollo de numerosos sistemas funcionales, principalmente aquellos de carácter proliferativo como el sistema inmune, hormonal, neuroendocrino, reproductivo y músculo esquelético, por lo tanto, su deficiencia causa retraso en el crecimiento corporal, alopecia, hipoglucemia, anorexia, mala cicatrización de heridas, diarrea, hipogonadismo, espermatogénesis defectuosa y ceguera nocturna, entre otras alteraciones (Salas, 2002). Aunque el zinc pertenece a los iones metálicos "esenciales", se vuelve peligroso cuando se presenta en exceso. Como resultado, hay trastornos metabólicos relacionados con deficiencias y cantidades excesivas de iones metálicos. (D. Kovala-Demertzi *et al.*, 1993)

El zinc es un elemento químico de aspecto azul pálido grisáceo con número atómico 30. Se encuentra en el grupo 12 y periodo 4 dentro de la tabla periódica de los elementos. Su símbolo es Zn y posee una masa atómica de 65,39 g/mol. Pertenece al bloque de los metales de transición y su estado habitual en la naturaleza es en forma de minerales. La etimología de zinc proviene del alemán *Zink*, este del *Zinken* que significa pico o diente (Habashi, Fathi, 2010), ocupa el 24º lugar de abundancia en la corteza terrestre 0.0075% y sus principales minerales son el sulfuro (ZnS) y el carbonato de zinc (ZnCO<sub>3</sub>). (Emsley J., 2001)



**Figura 13.** Zinc puro en la naturaleza.

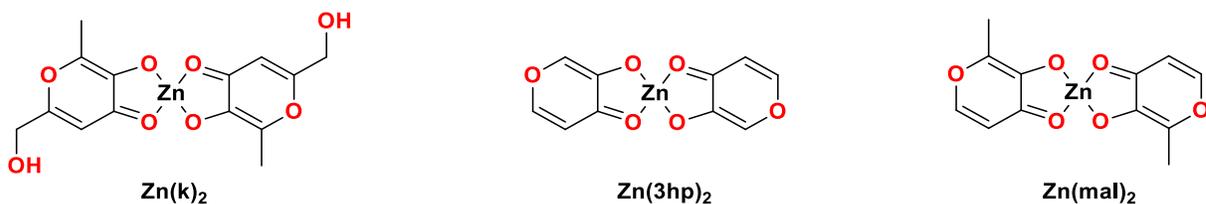
La configuración electrónica del zinc es [Ar] 3d<sup>10</sup> 4s<sup>2</sup>. El radio medio del zinc es de 135 pm, su radio atómico o radio de Bohr es de 142 pm, su radio covalente es de 131 pm y su radio de Van der Waals es de 139 pm, un punto de fusión 419.5 °C y un punto de ebullición de 907 °C. El zinc presenta como único estado de oxidación el Zn(II), lo que permite tener su orbital *d* completo (*d*<sup>10</sup>), no participa en reacciones de óxido-reducción en sistemas biológicos. Los complejos de zinc se caracterizan por ser diamagnéticos e incoloros; sus números de coordinación más comunes son 4, 5 y 6, adoptando principalmente las geometrías tetraédricas, bipirámide trigonal y octaédrica (**Figura 14**) respectivamente; siendo más frecuente la tetraédrica. (Greenwood, 2012)



**Figura 14.** Geometrías más comunes en complejos de zinc.

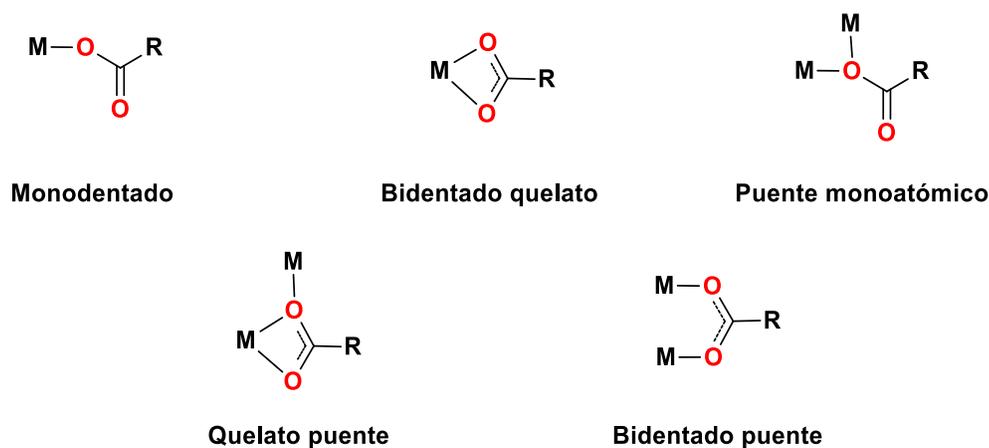
De acuerdo con la clasificación de Pearson, el Zn(II) es considerado un ácido de Lewis frontera, por lo tanto, puede formar complejos con ligandos duros, como el oxígeno y nitrógeno, y ligandos blandos como el azufre, el cianuro y los haluros. (Burgess *et al.*, 2006)

Los complejos de zinc con ligandos de tipo carbonílico resultan interesantes dadas sus aplicaciones dentro del campo de la medicina, ya que desde 1980 se ha observado un estrecho vínculo entre el zinc y la insulina, donde se encontró que al ser implementado el zinc ejercía tanto efecto normoglicémico como de una amplia acción insulinomimética aparte de prevenir la enfermedad y protección de las células  $\beta$  encargadas de la producción de insulina (Moreano., et al; 2012). Y a partir del 2000 se han sintetizado numerosos complejos de zinc con distintos ligandos como son los antidiabéticos Zn (ka)<sub>2</sub>, Zn (3hp)<sub>2</sub>, Zn(mal)<sub>2</sub> por mencionar algunos (**Figura 15**). (Adachi, 2004)



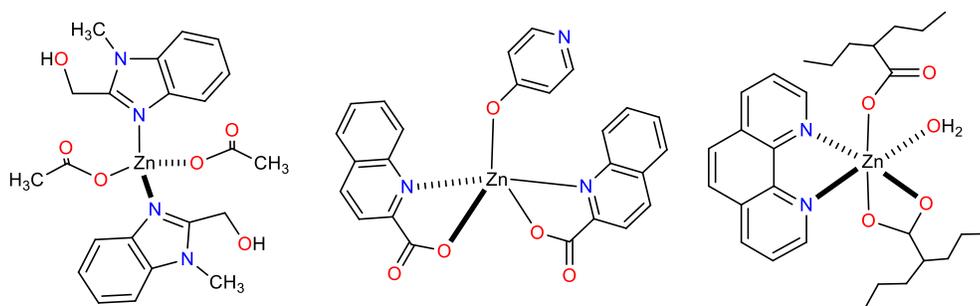
**Figura 15.** Complejos de zinc con actividad insulinomimética.

Uno de los ligandos que han sido ampliamente estudiados son los grupos carboxilato ya que constituyen una clase de ligandos de importancia y versatilidad en el campo de la química inorgánica y bioinorgánica, debido a los modos de coordinación que pueden adoptar (**Figura 16**). (Deacon, 1980)



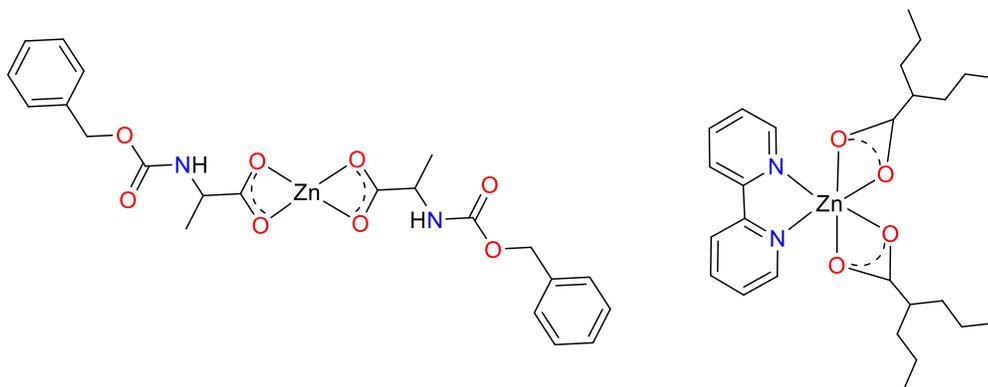
**Figura 16.** Modos de coordinación de un ligando carboxilato al centro metálico.

Los carboxilatos que se coordinan de manera monodentada al Zn(II), por lo general, forman complejos con geometría tetraédrica. (Benhassine *et al.*, 2018) La presencia de otros átomos donadores puede propiciar la formación de complejos quelatos con una geometría bipirámide trigonal (Modéc *et al.*, 2018) u octaédrica (**Figura 17**). (Hijazi Abu Ali *et al.*, 2013)



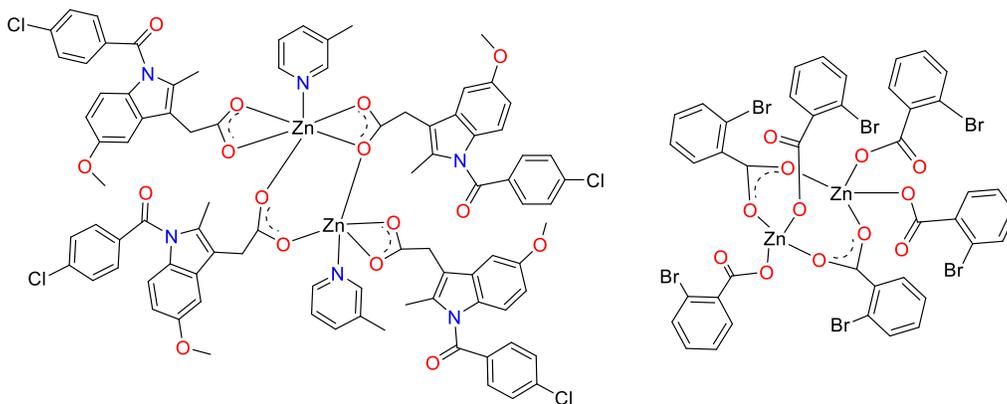
**Figura 17.** Complejos de zinc con carboxilatos monodentados.

Cuando el carboxilato se comporta como ligante bidentado frente al zinc, forma anillos quelato, que le confieren mayor estabilidad a los complejos, los cuales adoptan principalmente una geometría tetraédrica (Mitic *et al.*, 2008) u octaédrica (dos Santos *et al.*, 2015). (**Figura 18**)



**Figura 18.** Complejos de zinc con carboxilatos bidentados quelato.

En complejos de zinc con ligandos carboxilato puente, predomina la geometría tetraédrica (Bahaa Jabali 2016). Debido a esta versatilidad, se han descrito carboxilatos coordinados de distinta manera en el mismo complejo; incrementando las posibilidades de coordinación del ligando en un solo compuesto (**Figura 19**). (Krajíková *et al.*, 2010)



**Figura 19.** Complejos de zinc con carboxilatos puente.

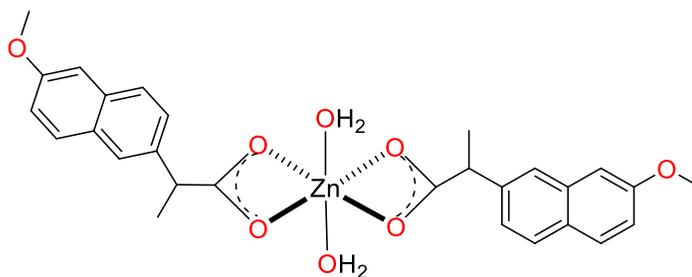
En la caracterización de complejos metálicos con ligandos carboxilato, la espectroscopia de infrarrojo ha sido una técnica fundamental, ya que permite proponer el modo de coordinación con base en la diferencia ( $\Delta$ ) de desplazamiento entre las bandas de estiramiento asimétrico y simétrico características del grupo carboxilato [ $\Delta = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$ ].

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 quelato muestran un  $\Delta$  significativamente menor que los valores iónicos, y en complejos con carboxilatos puente la diferencia ( $\Delta$ ) es ligeramente menor o igual al valor iónico.

En el 2006, Zelenák y colaboradores reportaron la correlación que existe entre los espectros de infrarrojo de los carboxilatos de zinc y sus estructuras; concluyeron que valores de  $\Delta > 180 \text{ cm}^{-1}$  sugieren una coordinación monodentada, un  $\Delta = 170 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$  corresponden a una coordinación bidentada puente, y valores de  $\Delta < 120 \text{ cm}^{-1}$  frecuentemente indican grupos carboxilatos bidentados quelato.

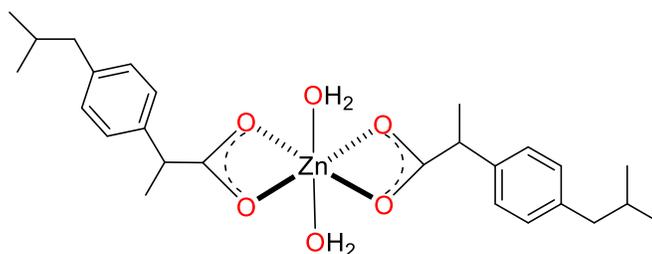
En 2018 A. Tanskanen y M. Karppinen reportan los posibles tipos de unión del anión carboxilato al catión metálico y las distancias de separación de picos correspondientes ( $\Delta$ ) de las vibraciones asimétricas y simétricas del grupo carboxílico, la separación ( $\Delta$ ) entre las bandas de vibración del grupo carboxílico simétrico ( $\nu_s$ ) y asimétrica ( $\nu_{as}$ ) indica el tipo de enlace metal-carboxilato, es decir, si el enlace es iónico presentará valores de  $\Delta \gg 200 \text{ cm}^{-1}$ , para un enlace monodentado ( $\Delta \gg 200 \text{ cm}^{-1}$ ), en un bidentado quelato ( $50 < \Delta < 150 \text{ cm}^{-1}$ ) o bidentado puente ( $130 < \Delta < 200 \text{ cm}^{-1}$ ).

Un grupo de moléculas que se han coordinado a través del grupo carbonilo de interés farmacológico son los AINE's en donde se ha podido observar que los complejos formados mejoraron sus características con relación al ligante libre. Un ejemplo de esto es el naproxeno, el cual al coordinarse al Zn presenta una mejor actividad antiinflamatoria y menor daño en las paredes del estómago, en comparación a la del naproxeno libre (**Figura 20**). (Sharma, 2003)



**Figura 20.** Estructura química del complejo zinc naproxeno.

Otra molécula de importancia biológica que también ha sido coordinada a Zn(II) con la finalidad de mejorar su actividad es el ibuprofeno. En el 2016 Hijazi Abu Ali y colaboradores reportaron un dímero de zinc con ibuprofeno. Éste compuesto presentó actividad antibacteriana contra bacterias Gram positivas con un diámetro en la zona de inhibición de 10-12 mm. (Hijazi *et al.*, 2016)



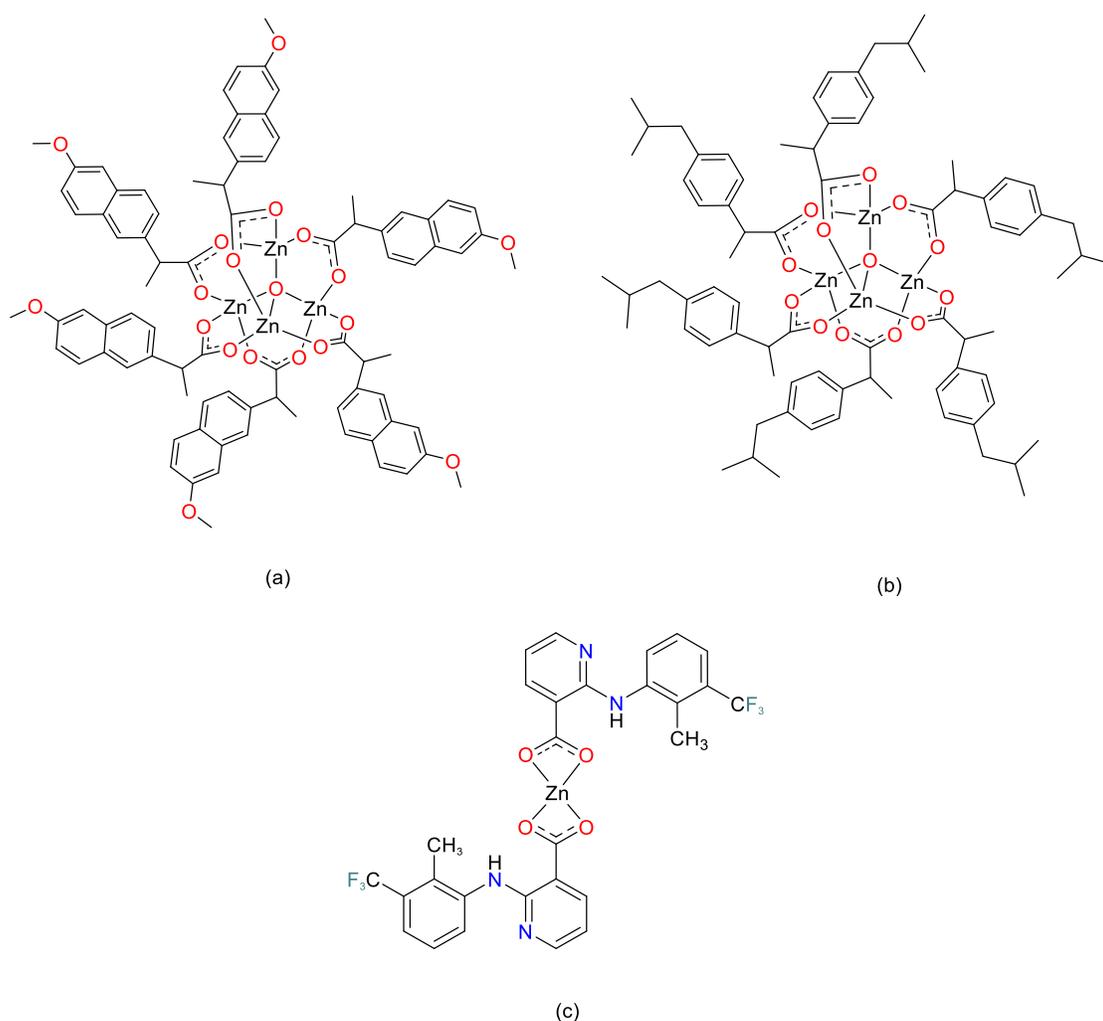
**Figura 21.** Estructura del dímero de Ibuprofeno

La formación de complejos de coordinación entre fármacos antiinflamatorios con metales es de gran interés ya que algunos de estos complejos muestran una actividad sinérgica entre el metal y el fármaco, para interferir con el proceso inflamatorio, potenciando la actividad farmacológica.

La síntesis y el estudio de complejos metálicos con fármacos antiinflamatorios como ligandos es un área de investigación de gran interés.

Recientemente en nuestro grupo de trabajo reporto la obtención de tres complejos con diferentes tipos de AINE's [naproxeno (**a**), ibuprofeno (**b**) y flunixin (**c**)] en donde se obtuvieron complejos con diferente composición. Para el caso del

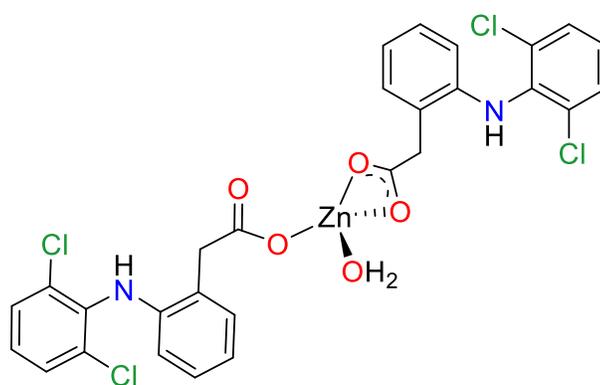
naproxeno **(a)** e ibuprofeno **(b)** se obtuvieron complejos tipo cluster, para los cuales se propone la coordinación de seis moléculas del AINE unidas a través del grupo carboxilato de manera bidentado puente, con cuatro átomos de zinc con geometría tetraédrica. En el caso del flunixin **(c)** se propone que dos moléculas del ligante se coordina de manera bidentado quelato un átomo de zinc con geometría tetraédrica (**Figura 22**).



**Figura 22.** Estructuras de los complejos de AINE's.

Para la mayoría de los AINE's como en el caso del diclofenaco, poco se sabe acerca de la influencia sobre su actividad farmacológica cuando se une a metales.

En 1993 Dimitra Kovala Demertzi reportan la formación del complejo de zinc con diclofenaco, coordinándose dos moléculas de diclofenaco, una de manera monodentada y la otra de manera bidentado quelato formando un ciclo de cuatro miembros, teniendo una geometría pseudo-tetraédrica con un núcleo  $ZnO_4$  (**Figura 23**).



**Figura 23.** Pseudo- tetraedro  $ZnO_4$ .

### 3. Justificación

Por lo mencionado anteriormente resulta de gran importancia realizar la purificación y caracterización del diclofenaco ya que, al existir poca información sobre su comportamiento frente a metales de transición, surge el interés de realizar un análisis preliminar de la reactividad del diclofenaco frente a zinc(II) en medio acuoso, bajo condiciones de química verde, con la finalidad de obtener un complejo con diferente modo de coordinación a la reportada, y con potenciales aplicaciones biológicas y/o catalíticas.

### 4. Hipótesis

El diclofenaco al presentar en su estructura un grupo carboxilato podrá coordinarse hacia el átomo de zinc(II) formando un complejo novedoso con propiedades físicas y espectroscópicas particulares y de estabilidad adecuada para futuras aplicaciones científicas.

### 5. Objetivos

#### 5.1 Objetivo general

Evaluar la capacidad coordinante del diclofenaco sódico (1) con  $ZnCl_2$  bajo condiciones de reacción amigables con el medio ambiente, para generar un novedoso complejo de coordinación con potencial aplicación biológica y/o catalítica.

#### 5.2 Objetivos específicos

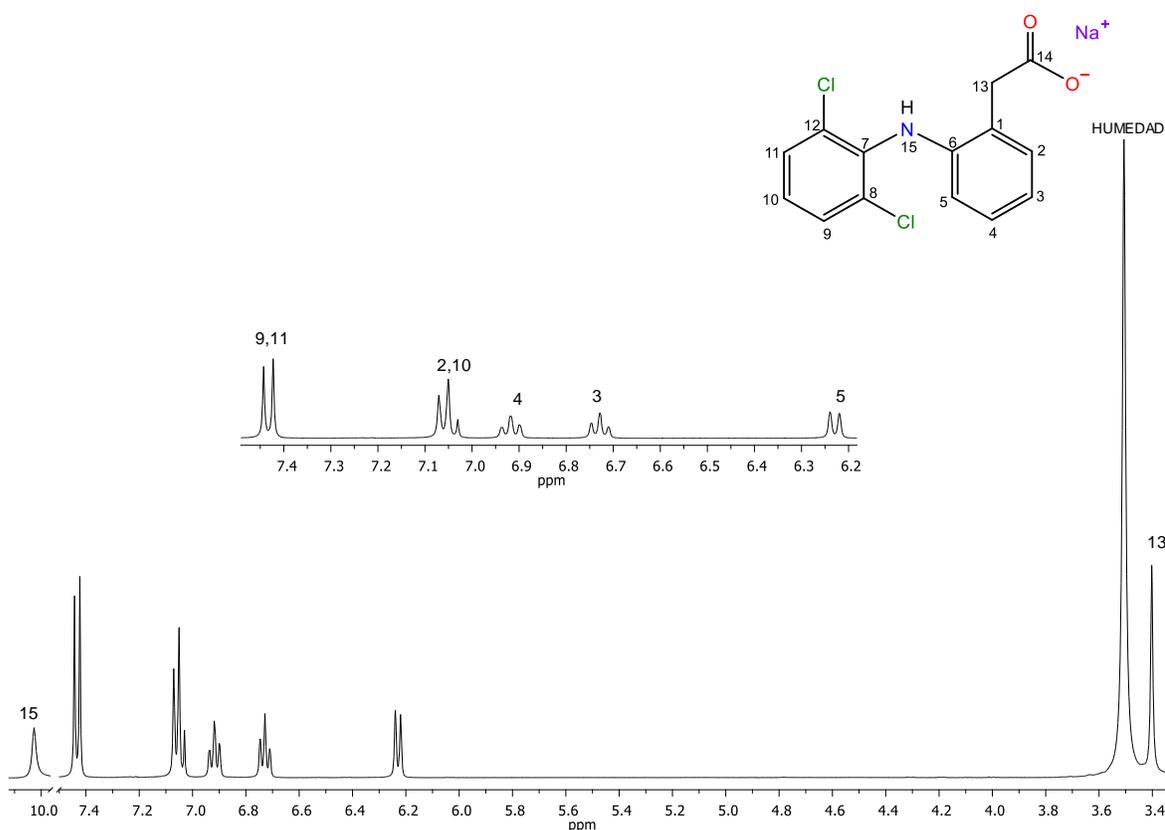
Aislar el diclofenaco de una forma farmacéutica comercial.

Evaluar la reactividad química del diclofenaco sódico (1) con  $ZnCl_2$ .

Caracterizar los productos de reacción por métodos físicos, espectroscópicos y espectrométricos.

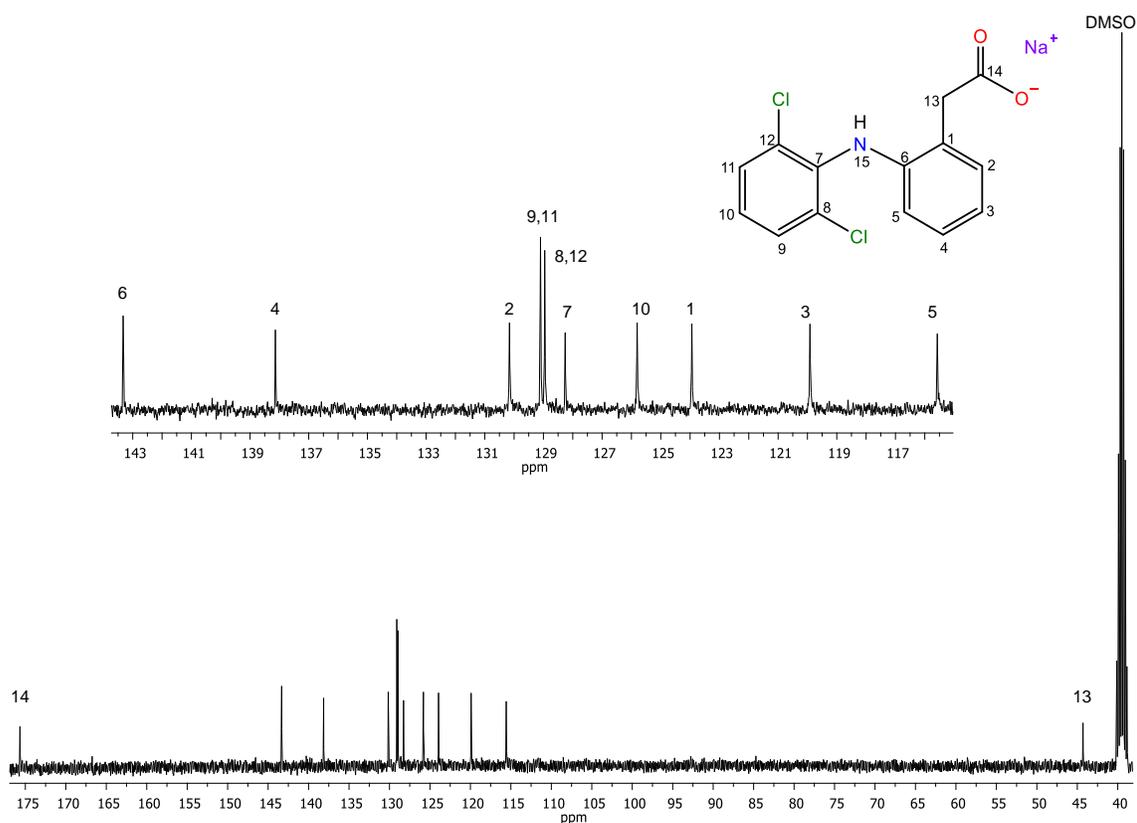
## 6. Resultados y discusión

El diclofenaco sódico (**1**) se obtuvo como un sólido blanco con un p.f 285-290 °C. En su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) se observó en 10.02 ppm una señal simple correspondiente al grupo NH-15 de la molécula; en 7.43 ppm se encontró una señal doble con una constante de acoplamiento de  $J_o= 8.0$  Hz, atribuida a los protones H-9 y H-11; en 7.05 ppm un señal triple ( $J_o= 8.0$  Hz) atribuida a H-2 y H-10; en 6.91 ppm una señal triple de dobles ( $J_o= 7.6$  Hz,  $J_m= 1.2$  Hz) para H-4; en 6.73 ppm una señal ddd ( $J_o= 8.0$  Hz,  $J_o= 7.6$  Hz,  $J_m= 0.98$  Hz) para el protón H-3; en 6.23 ppm una señal doble con  $J_o= 7.6$  Hz para el protón H-5; en 3.40 ppm una señal simple correspondiente al protón H-13 (**Figura 24**).



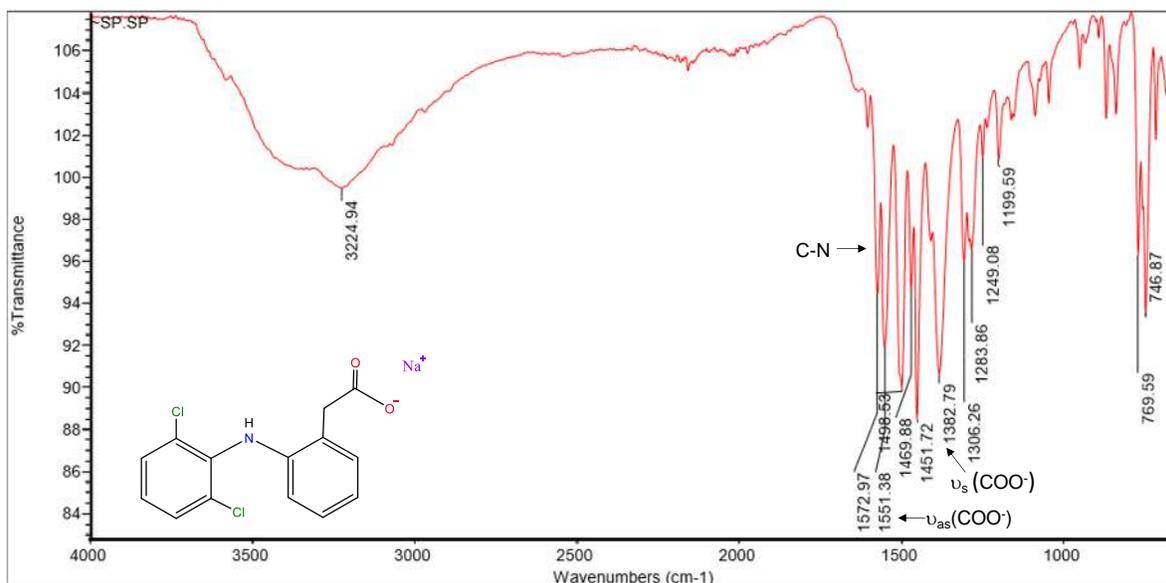
**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  de diclofenaco sódico (**1**).

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) mostró en 175.5 ppm la señal para el grupo carbonilo (C-14), entre 143.3 ppm y 115.6 ppm se encontraron las señales correspondientes a los carbonos aromáticos (C-6, C-4, C-2, C-9, C-11, C-8, C-12, C-7, C-10, C-1, C-3, C-5) y en 44.3 ppm una señal para el carbono alifático (C-13) (**Figura 25**).



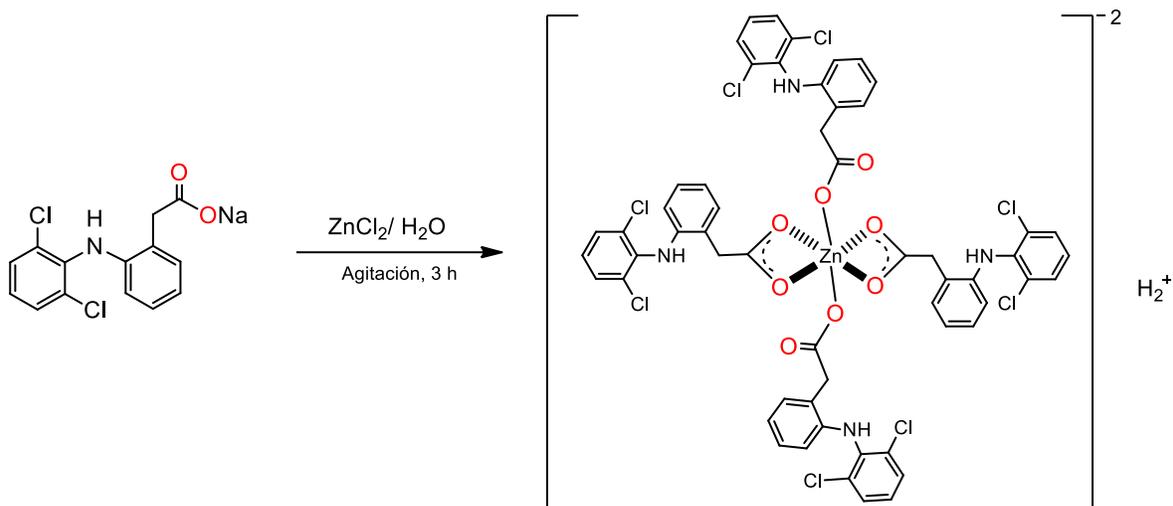
**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  de diclofenaco sódico (1).

El análisis del diclofenaco sódico (**1**) por espectroscopia de infrarrojo (IR) mostró las bandas de vibración de los grupos C-N en  $1572\text{ cm}^{-1}$  y dos bandas de tensión asimétrica y simétrica del grupo carboxilato en  $1551\text{ cm}^{-1}$  y  $1383\text{ cm}^{-1}$  respectivamente con un  $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  de  $168\text{ cm}^{-1}$ .



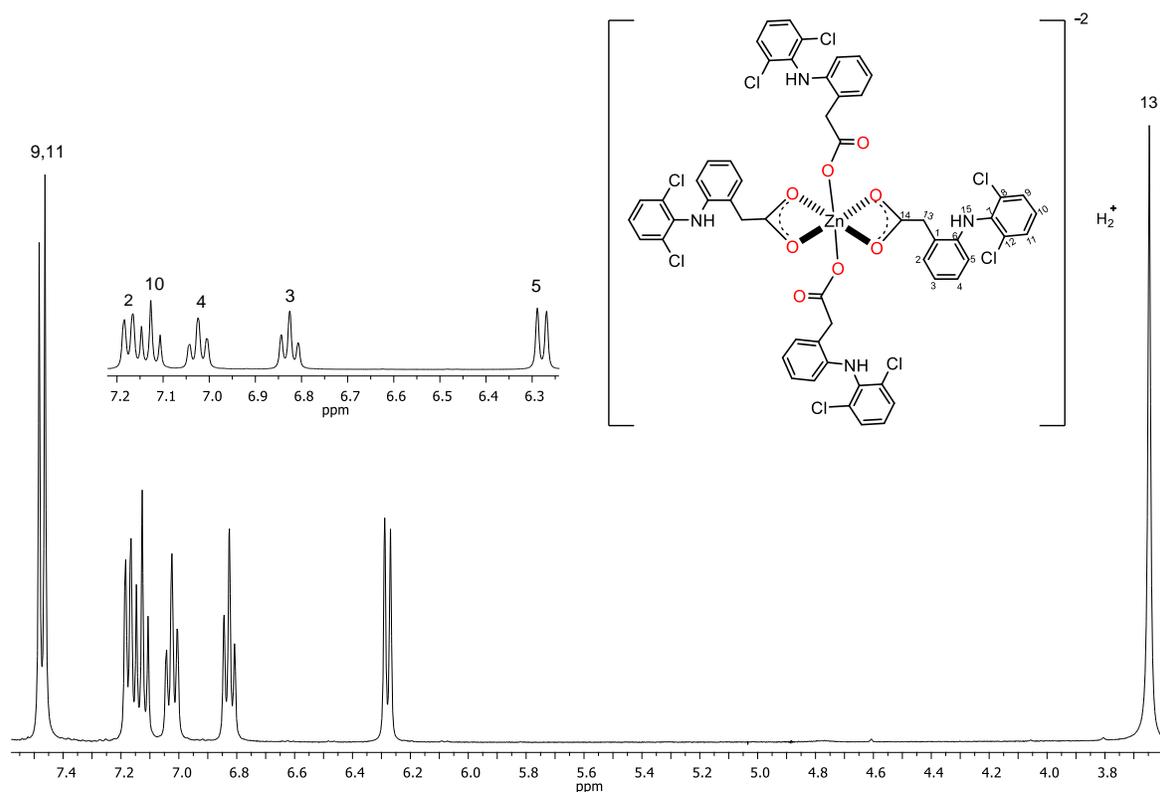
**Figura 26.** Espectro de IR del diclofenaco sódico (**1**).

Se evaluó el comportamiento coordinante del diclofenaco sódico (**1**) una vez obtenido y caracterizado se llevaron a cabo el estudio de la reactividad frente a  $\text{ZnCl}_2$ , en una proporción estequiometría 2:1 (ligante-metal), en agitación con agua durante 3 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se realizó una bipartición con acetato de etilo, filtrando por sulfato de sodio anhidro, el líquido filtrado se evaporó a presión reducida; obteniéndose un sólido amorfo de color blanco con p.desc.=  $160\text{-}165\text{ }^\circ\text{C}$ , en un rendimiento del 90%.



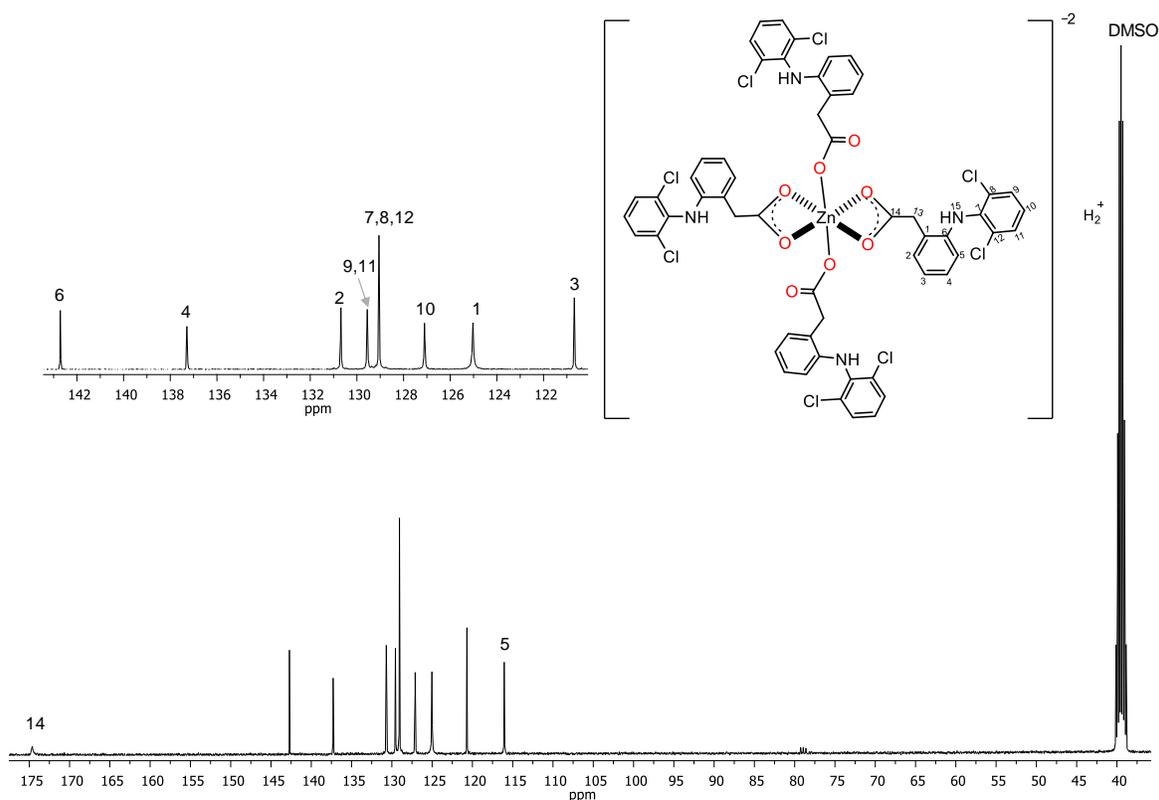
**Esquema 1.** Preparación del complejo  $H_2[Zn(\text{diclofenaco})_4]$  (**2**).

El análisis por RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) mostró en 7.48 ppm una señal doble, con una constante de acoplamiento orto de 8.0 Hz correspondiente a los protones H-9 y H-11, en 7.17 ppm una señal doble de dobles ( $J_o = 7.6$  Hz,  $J_m = 1.2$  Hz) para el protón H-2, en 7.13 ppm una señal triple con una constante de acoplamiento orto de 8.0 Hz para el protón H-10, en 7.02 se localiza una señal doble de doble de dobles ( $J_o = 8.0$  Hz,  $J_o = 7.6$  Hz,  $J_m = 1.2$  Hz) para el protón H-4, en 6.81 ppm se localiza una señal *ddd* ( $J_o = 7.6$  Hz,  $J_o = 7.6$  Hz,  $J_m = 1.2$  Hz) para el protón H-3, en 6.27 ppm se observó una señal doble ( $J_o = 8.0$  Hz) para el protón H-5, en 3.63 ppm se observó una señal simple para el protón H-13 (**Figura 27**).



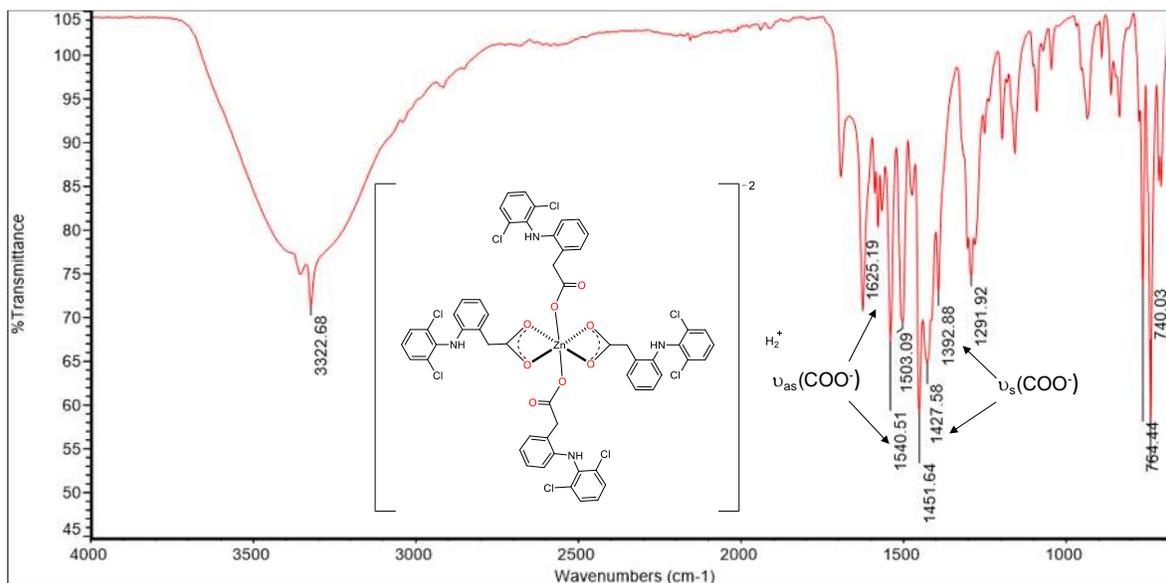
**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  del complejo (2).

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) mostró en 174.6 ppm la señal de carboxilato, además se puede observar un desplazamiento ligero a frecuencias mayores para C-7 en 129.6 ppm traslapándose con C-8 y C-12 esto atribuido a la coordinación del centro metálico; el resto de las señales presenta ligeros desplazamientos químicos hacia frecuencias menores comparándose con el carboxilato sódico (1) (Figura 28).



**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  del complejo (2).

El análisis del complejo (2) por IR mostró cuatro bandas fuertes en  $1625\text{ cm}^{-1}$ ,  $1427\text{ cm}^{-1}$ ,  $1540\text{ cm}^{-1}$  y  $1392\text{ cm}^{-1}$ , las dos primeras asignadas a los estiramientos asimétrico [ $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ ] y las dos últimas a estiramientos simétrico [ $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ ] evidenciando la presencia de dos grupos carboxilato. Las diferencias en desplazamiento con respecto a la sal sódica (1) es atribuido a la coordinación del centro metálico (Figura 29). Con base a lo descrito por D. Kovala-Demertzi *et al.*, 1993 se propone dos modos de coordinación diferentes del grupo carboxilato, uno de manera monodentada y el otro de manera bidentada (Tabla 3).



**Figura 29.** Espectro de IR del complejo (2).

**Tabla 3.** Tabla comparativa de desplazamientos de IR.

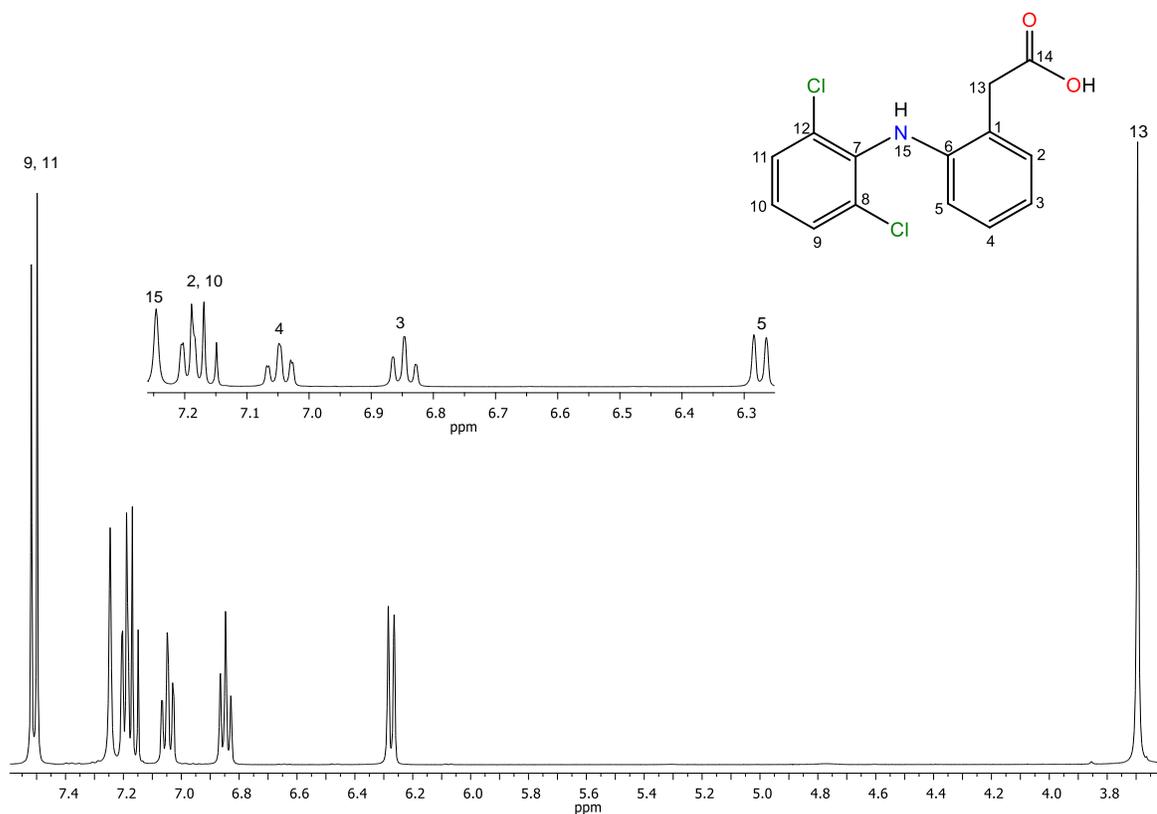
COO <sup>-</sup>	D. Kovala-Demertzi <i>et al.</i> , 1993		Complejo (2)	
$\nu_{as}$	1630 cm <sup>-1</sup>	1545 cm <sup>-1</sup>	1625 cm <sup>-1</sup>	1540 cm <sup>-1</sup>
$\nu_s$	1395 cm <sup>-1</sup>	1436 cm <sup>-1</sup>	1392 cm <sup>-1</sup>	1427 cm <sup>-1</sup>
$\Delta$ $\Delta\nu_{as} - \Delta\nu_s$	235 cm <sup>-1</sup>	109 cm <sup>-1</sup>	233 cm <sup>-1</sup>	113 cm <sup>-1</sup>
Modo de coordinación	Ligando monodentado	Quelato bidentado	Monodentado	Bidentado quelato

Lo datos obtenidos fueron comparados con los reportados para el complejo de diclofenaco en 1993 por Dimitra Kovala Demertzi mostrando ligeras diferencias (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Comparación de desplazamientos químicos en RMN de complejos de diclofenaco.

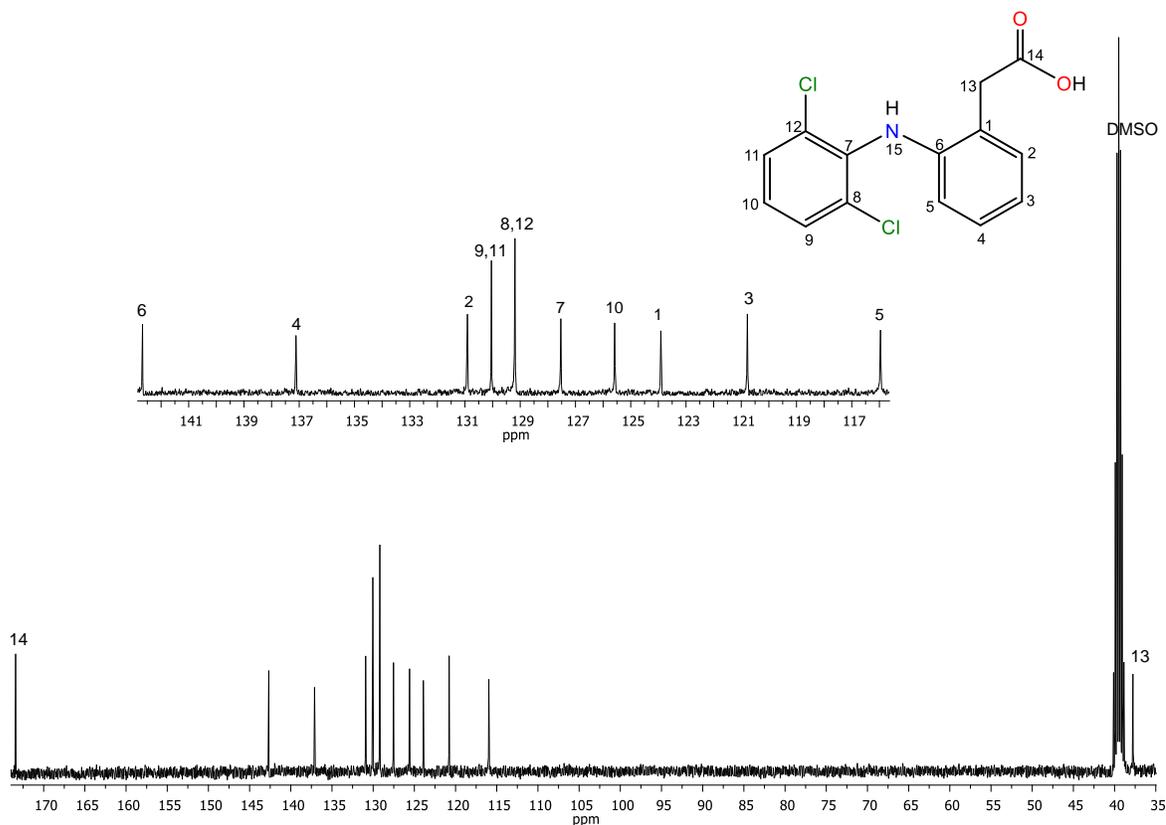
	<sup>1</sup> H ( $\delta$ en ppm, multiplicidad y <i>J</i> en Hz)	
	Experimental	Literatura
NH	---	8.29 s
9,11	7.45; 7.48 <i>d</i> <i>J</i> = 8.0	7.42; 7.45 <i>J</i> = 8.0
10	7.11; 7.13; 7.15 <i>t</i> <i>J</i> = 8.0	7.06; 7.09; 7.12 <i>J</i> = 7.8
2	7.15;7.17 <i>dd</i> <i>J</i> <sub>o</sub> = 7.6 <i>J</i> <sub>m</sub> = 1.2	7.15; 7.18 <i>J</i> = 6.4 <i>J</i> = 1.5
4	7.00; 7.01; 7.03 <i>ddd</i> <i>J</i> <sub>o</sub> = 8.0 <i>J</i> <sub>o</sub> = 7.6 <i>J</i> <sub>m</sub> =1.2	6.99; 7.01; 7.04 <i>J</i> = 7.3 <i>J</i> = 1.2
3	6.79; 6.81; 6.83 <i>ddd</i> <i>J</i> <sub>o</sub> = 7.6 <i>J</i> <sub>o</sub> = 7.6 <i>J</i> <sub>m</sub> = 1.2	6.79; 6.82; 6.85 <i>J</i> = 6.49 <i>J</i> = 1.4
5	6.26; 6.28 <i>d</i> <i>J</i> <sub>o</sub> = 8.0 <i>J</i> <sub>m</sub> = 1.2	6.29; 6.32 <i>J</i> = 7.5 <i>J</i> =0.9
13-CH <sub>2</sub>	3.63 s	3.59 s
H <sub>2</sub> O	----	3.36 s

Con la finalidad de descartar la posibilidad de que el producto de reacción fuera el diclofenaco ácido **3**, este se caracterizó encontrándose los siguientes datos: un sólido cristalino con un p.f. de 155-160 °C. Su análisis de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) mostró 7.50 ppm una señal doble con una constante de acoplamiento orto de 8.0 Hz, atribuida a los protones H-9 y H-11, en 7.24 ppm una señal simple correspondiente al grupo NH-15 de la molécula, en 7.17 ppm apareció la señal múltiple de los protones H-2 y H-10, en 7.17 ppm apareció la señal múltiple de los protones H-2 y H-10, en 7.05 ppm se observó una señal triple ( $J_o=7.6$  Hz) para el protón H-4, en 6.84 se observó una señal triple con una constante de acoplamiento ( $J_o=7.6$  Hz) para el protón H-3, en 6.27 ppm se observó una señal doble con una constante de acoplamiento orto de 8.0 Hz, correspondiente al protón H-5, en 3.69 ppm se ubicó a la señal simple perteneciente al protón H-13 (**Figura 30**).



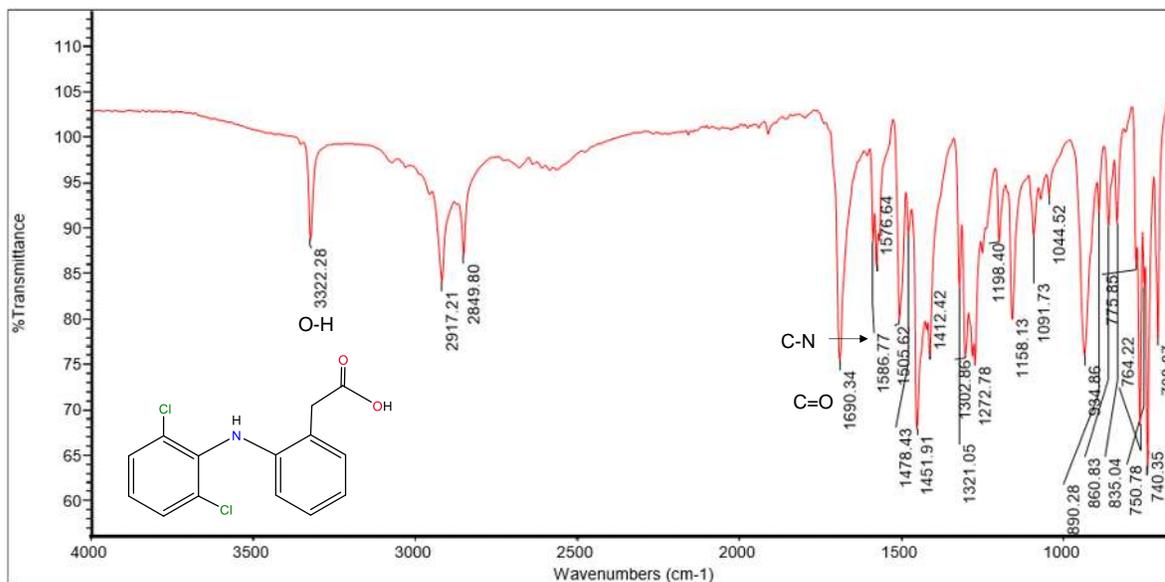
**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$  de diclofenaco ácido (**3**).

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) mostró en 173.4 ppm la señal para el grupo carbonilo (C-14) de la molécula, entre 142.6 ppm y 115.9 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos (C-6, C-4, C-2, C-9, C-11, C-8, C-12, C-7, C-10, C-1, C-3, C-5), finalmente en 37.8 ppm se observa una señal para el carbono alifático de la molécula C-13 (**Figura 31**)



**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{DMSO}-d_6$  de diclofenaco ácido (3).

El análisis del diclofenaco ácido (**3**) por espectroscopia de infrarrojo (IR) mostró las bandas de vibración de los grupos O-H en  $3322\text{ cm}^{-1}$ , C-N en  $1587\text{ cm}^{-1}$  y C=O en  $1690\text{ cm}^{-1}$  (**Figura 32**).



**Figura 32.** Espectro de IR del diclofenaco ácido (**3**).

El diclofenaco ácido (**3**) presentó propiedades físicas distintas a las de diclofenaco sódico (**1**) y al complejo (**2**) (**Tabla 5**).

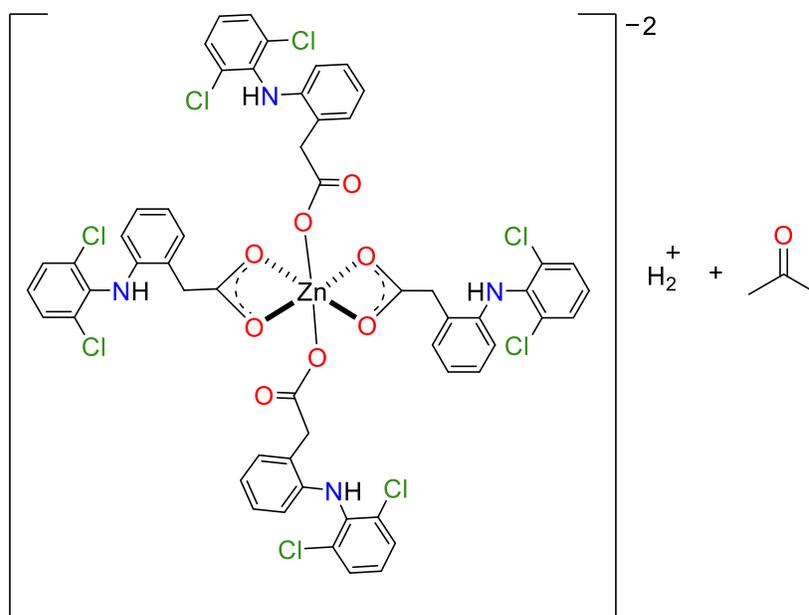
**Tabla 5.** Propiedades físicas del diclofenaco sódico (**1**), complejo (**2**) y diclofenaco ácido (**3**).

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Aspecto	Sólido	Sólido	Sólido cristalino
Color	Blanco	Blanco	Incoloro
Punto de fusión	285-290 °C	-	155-160 °C
Punto de descomposición	-	160-165 °C	-
Solubilidad	H <sub>2</sub> O, Acetona, DMSO	Acetona, DMSO	Acetona, DMSO

El análisis elemental mostró valores de C= 54.15% y H= 3.58% el cual se ajusta a la fórmula  $H_2[(C_{14}H_{10}Cl_2NO_2)_4 Zn] + C_3H_6O$

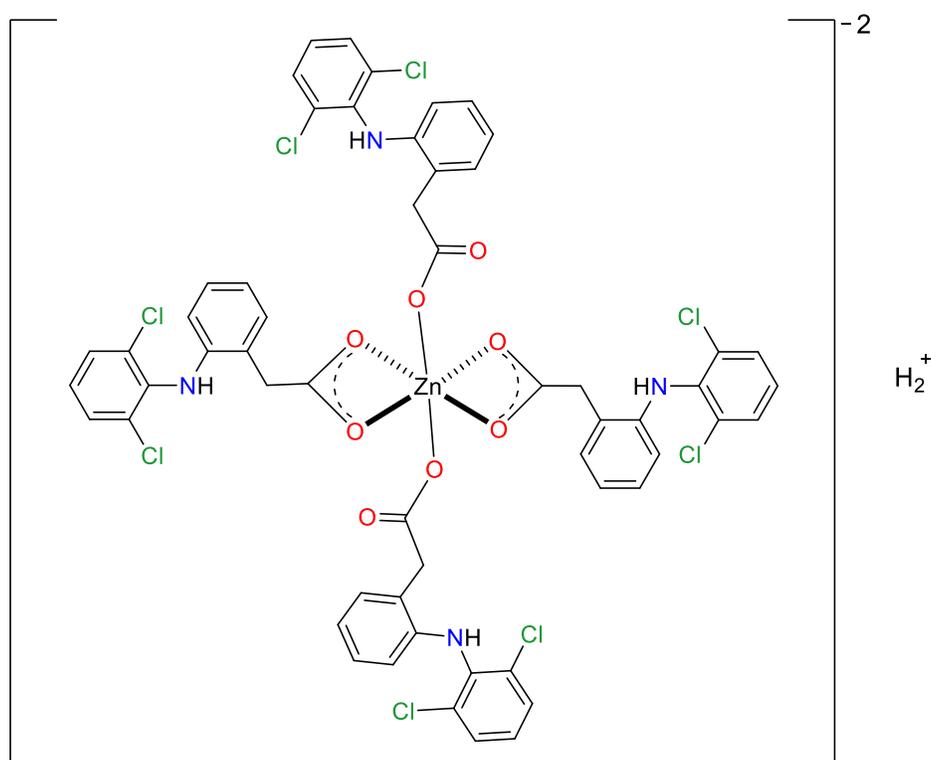
**Tabla 6.** Resultados del análisis elemental.

Fórmula molecular	Calculado	Experimental	$\Delta$
$H_2[(C_{14}H_{10}Cl_2NO_2)_4 Zn] + C_3H_6O$	C 54.26%	C 54.14%	0.11
	H 3.70%	H 3.58%	0.12



**Figura 33.** Estructura del complejo  $H_2[(C_{14}H_{10}Cl_2NO_2)_4 Zn] + C_3H_6O$ .

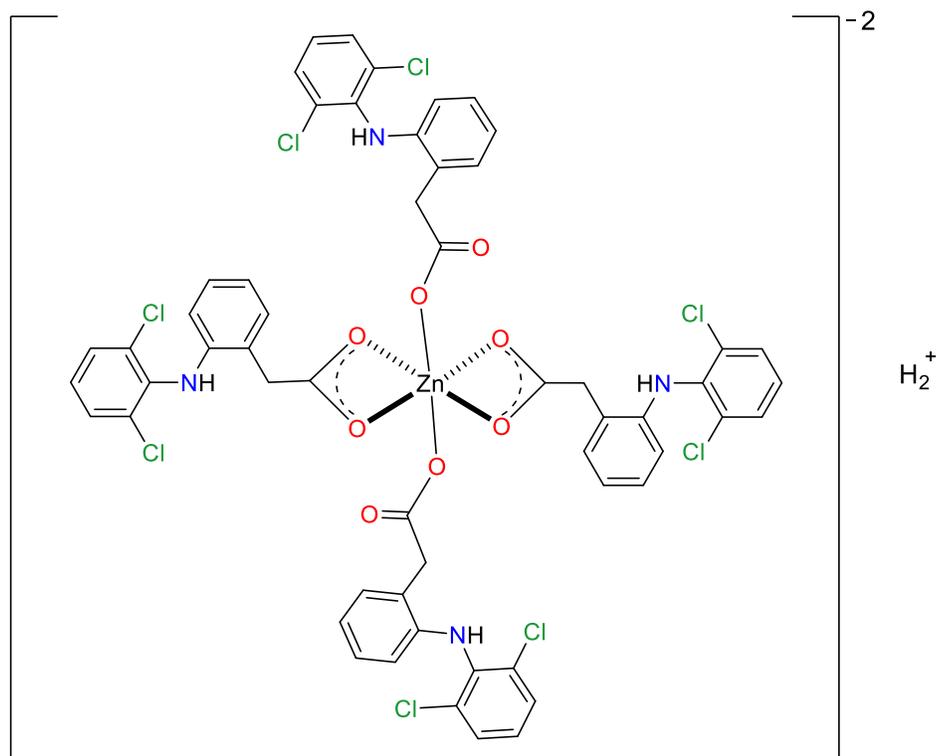
En base a todos los datos experimentales obtenidos se propone un complejo constituido por dos moléculas de diclofenaco coordinadas a través del carboxilato de manera bidentada quelato hacia un átomo de zinc y dos moléculas de diclofenaco coordinadas de manera monodentada, esto en base a lo reportado por Deacon y Phillips (1988) y Tanskanen y Karppinen (2018); promoviendo una geometría octaédrica; lo que evidencia la formación de un complejo diferente al reportado por D. Kovala-Demertzi *et al.*, 1993. El análisis elemental permitió confirmar la propuesta del complejo  $H_2[Zn(\text{diclofenaco})_4] \cdot C_3H_6O$  (2) (**Figura 34**).



**Figura 34.** Estructura propuesta del complejo  $H_2[Zn(\text{diclofenaco})_4]$  (2).

## 7. Conclusiones

Bajo las condiciones de reacción ensayadas en este trabajo fue posible generar un novedoso complejo de coordinación empleando diclofenaco y  $ZnCl_2$ , cuya estabilidad permitió su análisis físico y espectroscópico, con lo que se propone un complejo de zinc con geometría octaédrica donde dos moléculas de diclofenaco se coordinan de manera bidentado quelato, mientras que otras dos más lo hacen de manera monodentada. Estos resultados sugieren la continuación de estudios científicos que relacionen el potencial biológico y/o catalítico con la composición química del complejo obtenido.



## 8. Parte experimental

### 8.1 Generalidades

Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT-IR/ FT-NIR el intervalo de 4,000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ .

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 Bruker AVANCE III HD 500, 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 espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro MStation JMS-700, por la forma de ionización FAB+.

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

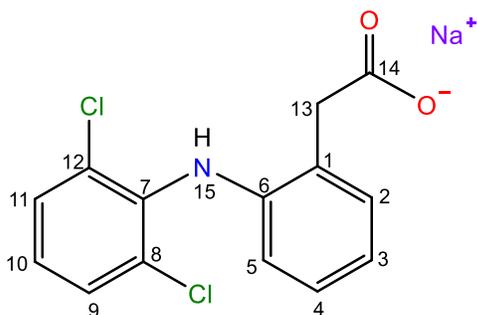
### 8.2 Reactivos y disolventes

El  $\text{ZnCl}_2$  se adquirió de manera comercial de la marca Fermont®, peso molecular: 136.315 g/mol, punto de fusión 283-287  $^{\circ}\text{C}$ , aspecto: polvo amorfo, color blanco.

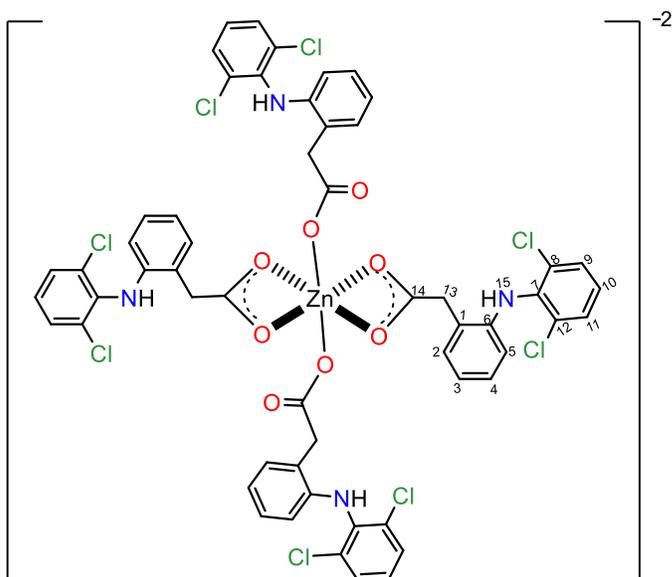
El NaOH fue adquirido de manera comercial de la marca Fermont®. Estos reactivos fueron usados sin recibir un tratamiento posterior.

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

### 8.3 Diclofenaco sódico (1).



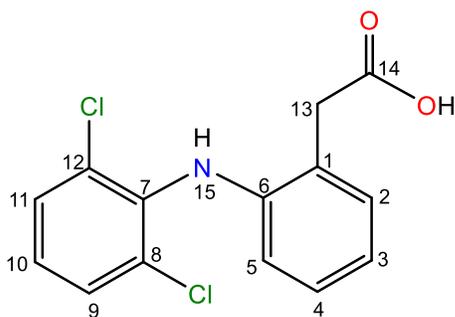
El diclofenaco sódico se obtuvo a partir de 20 tabletas de 0.1 g (0.314 mmol) de diclofenaco, las cuales fueron pulverizadas obteniendo un polvo blanco que se suspendió en 100 mL acetona, dejando en agitación por 2 horas, una vez transcurrido este tiempo se filtró y la solución se evaporó a presión reducida en rotavapor, obteniendo 1.693 g de un sólido blanco con un punto de fusión de 285–290 °C con un rendimiento del 85 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 10.02 (1H, s, NH) 7.43 (2H, *d*,  $J_o = 8.0$  Hz, H-9 y H-11), 7.05 (2H, *t*,  $J_o = 8.0$  Hz, H-2 y H10), 6.91 (1H, *td*,  $J_o = 7.6$  Hz,  $J_m = 1.2$  Hz, H-4), 6.73 (1H, *ddd*,  $J_o = 8.0$  Hz,  $J_o = 7.6$  Hz,  $J_m = 0.98$  Hz H-3), 6.23 (1H, *d*,  $J_o = 7.6$  Hz H-5), 3.40 (2H, *s*, H-13); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm 175.5 (C=O), 143.3 (C-6), 138.1 (C-4), 130.2 (C-2), 129.1 (C-9, C-11), 128.9 (C-8, C,12), 128.2 (C-7), 125.8 (C-10), 123.9 (C-1), 119.9 (C-3), 115.5 (C-5), 44.2 (C-13) m ;IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$  1551,  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$  1383,  $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ : 168  $\text{cm}^{-1}$ .

8.4 H<sub>2</sub> [zinc(diclofenaco)<sub>4</sub>] (2).

El complejo fue preparado en una relación mola L-M (2:1). Se disolvieron 0.02 g ( $1.46 \times 10^{-4}$  mmol) de ZnCl<sub>2</sub> en 5 mL de agua destilada, dejándose en agitación toda la noche. Posteriormente se adicionaron 0.1g (0.314 mmol) de diclofenaco sódico (1) dejando en agitación por 3 horas, una vez transcurrido el

tiempo de reacción se realizaron tres biparticiones con acetato de etilo, las fases orgánicas fueron filtradas por sulfato de sodio anhidro, posteriormente se evaporó a presión reducida en rotavapor obteniéndose un sólido de color blanco con un punto de descomposición 160-165 °C y un rendimiento del 90%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ en ppm: 7.48 (2H, *d*,  $J_o = 8.0$  Hz, H-9, H-11), 7.17 (1H, *dd*,  $J_o = 7.6$  Hz,  $J_m = 1.2$  Hz H-2), 7.13 (1H, *t*,  $J_o = 8.0$  Hz, H-10), 7.02 (1H, *ddd*,  $J_o = 8.0$  Hz,  $J_o = 7.6$  Hz,  $J_m = 1.2$  Hz, H-4), 6.81 (1H, *ddd*,  $J_o = 7.6$  Hz,  $J_o = 7.6$  Hz,  $J_m = 1.2$  Hz, H-3), 6.27 (1H, *d*,  $J_o = 8.0$  Hz, H-5), 3.63 (2H, *s*, H-13) RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ en ppm: 174.6 (C=O), 142.7 (C-6), 137.2 (C-4), 130.6 (C-2), 129.5 (C-9, C-11), 129.0 (C-7, C-8, C-12) 127.1 (C-10), 125.0 (C-1), 120.6 (C-3), 116.0 (C-5), 44.2 (C-13) A. E calculado para H<sub>2</sub> [(C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Zn] + C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O C 54.26%, H 3.70 %; Experimental C 54.14%, H 3.58%: IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>),  $\nu_{as}(\text{COO}^-)$  1625, 1540,  $\nu_s(\text{COO}^-)$  1427, 1392,  $\Delta(\text{COO}^-) = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$ : 233,  $\Delta(\text{COO}^-) = \nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)$ : 113.

### 8.5 Diclofenaco ácido (3).



Para la obtención de diclofenaco ácido se disolvieron 0.2 g (0.675 mmol) de diclofenaco sódico en 10 mL de agua destilada, se adiciono gota a gota HCl al 10% hasta obtener un pH entre 5 y 6 observando un precipitado blanco, se filtró y se realizó una bipartición con 30 mL de Acetato de etilo, se evaporó la solución a presión

reducida en rotavapor obteniendo un sólido cristalino en forma de agujas con un punto de fusión 155-160 °C y un rendimiento del 86 %. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 7.50 (2H, *d*,  $J_o= 8.0$  Hz, H-9 y H-11), 7.24 (1H, *s*, NH-15), 7.17 (2H, *m*, H-2 y H-10), 7.05 (1H, *t*,  $J_o= 7.6$  Hz, H-4), 6.84 (1H, *t*,  $J_o= 7.6$  Hz, H-3), 6.27 (1H, *d*,  $J_o= 8.0$  Hz, H-5), 3.69 (2H, *s*, H-13). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  en ppm: 173.4 (C-14), 142.6 (C-6), 137.1 (C-4), 130.9 (C-2), 130.0 (C-9, C-11), 129.1 (C-8, C-12), 127.5 (C-7), 125.5 (C-10), 123.9 (C-1), 120.7 (C-3), 115.9 (C-5), 37.8 (C-13); IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): (O-H) 3322, (CN) 1586, (C=O) 1690.

## 9. Bibliografía

- Adachi Y., Yoshida J., Kodera Y., Kato A., Yoshikawa Y., Kojima Y., Sakurai H.; A new insulin-mimetic bis(allixinato)zinc(II) complexes: structure-activity relationship of zinc(II) complexes; *Journal of Biological Inorganic Chemistry* (2004) 885-893.
- Bahaa Jabali., Hijazi Abu Ali.: New zinc(II) complex of the Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug (indomethacin) and various nitrogen donor ligands. Synthesis, characterization and biological activity.; *Polyhedron* (2016) 250-254.
- Bañares A., Abasolo L., Salido M.; Revisión de antiinflamatorios inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2; Información terapéutica de la unidad nacional de salud.; *Alergia México* (2001) 46-52.
- Benhassine Anfel, Houssein Boulebd, Barkahem Anak, Abdelmalek Bouraiou, Sofiane Bouacida, Mustapha Bencharif, Ali Belfaitah.; Copper(II) and zinc(II) as metal-carboxylate coordination complexes based on (1-methyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) methanol derivative: Synthesis, crystal structure, spectroscopy, DFT calculations and antioxidant activity.; *Journal of Molecular Structure* (2018) 407-408.
- Betés de Toro M., Duran., Mestres., Nogués; Farmacología para Fisioterapeutas. Editorial Medica Panamericana (2008) 90-99.
- Brown Theodore L., y H. Eugene LeMay, Jr., Bruce E. Bursten and Julia R. Burdge. Química. La ciencia central., Pearson Educación, México, (2004) 950-976.
- Brunton L. L., Lazo S. J., Parker L. K.; Goodman's & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; McGraw-Hill Interamericana; Colombia (2007) 863-865.
- Burgess J., Prince R. H.; Zinc: Inorganic & Coordination Chemistry; *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Wiley (2006) 1-25.
- Chang R.; Química. 11ma Edición; Editorial Mc Graw Hill (2013) 933-937.
- Deacon G. B., Phillips R. J.; *Coordination Chemistry Reviews* (1980) 227-250.

- Dimitra Kovala-Demertzi., Metal complexes of the anti-inflammatory drug sodium [(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetate (diclofenac sodium). Molecular and crystal structure of cadmium diclofenac.; *Polyhedron*(**1993**) 1361-1370.
- Domínguez M. A.; Química: la ciencia básica; *Editorial Paraninfo* (**2005**) 920-947.
- Dos Santos Paulo Roberto, Roesch Ely Mariana, Dumas Françoise, Moura Sidnei; Synthesis, structural characterization and previous cytotoxicity assay of Zn(II) complex containing 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine with Valproic acid.; *Polyhedro* (**2015**) 3-6.
- Emsley J.; Nature's Building Blocks: An A-Z Guide to the Elements; Oxford University Press (**2001**) 113-118.
- Fathi Habashi. A History of zinc, Discovering the 8th Metal.; *CIM bull* (**2002**) 71-76.
- Ferreira Sereno José Antonio., Tesis Comportamiento coordinante de Flunixin frente a zinc (II). Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (**2017**).
- García, C.C; Las versátiles proteínas zinc fingers; *Revista Química Viva* (**2006**) 8-18.
- Gray, Leon; Zinc; *Marshall Cavendish* (**2006**) 4-10.
- Greenwood N. N., Earnshaw A.; Chemistry of the Elements; 2ª edición, *Elsevier* (**2012**) 1201-1208.
- Heinz Lüllmann., Klaus Mohr and Lutz Hein; Taschenatlas pharmakologie. 6 Georg Thieme Verlag KG (**2008**) 2-190
- Hijazi Abu Ali, Mohanad D. Darawsheh, Emilia Rappocciolo.: Synthesis, crystal structure, spectroscopic and biological properties of mixed ligand complexes of zinc(II) valproate with 1,10-phenanthroline and 2-aminomethylpyridine.; *Polyhedro* (**2013**) 237-238.
- 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.
- Katzung Bertram G.; Farmacología básica y clínica. Editorial el Manual Moderno. 8ª Edición. Mexico (**2001**) 290-301.
- Krajíková A., Gyepes R., Györyová K.; *Journal of Chemical Crystallography* (**2010**) 650-655.

- Lawrance, G. A.; Introduction to Coordination Chemistry; *Wiley, Australia* (2013).
- Lorenzo Velázquez, B.; Farmacología básica y clínica. Editorial Medica Panamericana 18ª Edición. Buenos Aires (2008) 526-527.
- López Aparicio Salvador., Tesis Preparación de hexaibuprofenooxotetrazinc(II). Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (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.
- Mitić D. M., Miodragović E. U., Sladić D. M., Vitnik Z. J., Miodragović Z. M., Anđelković K. K., Radulović M. D., Juranić N. O.; Synthesis, NMR, DFT and antimicrobial studies of Zn(II) complexes with *N*-Benzyloxycarbonyl-*S*-alanine; *Journal of the Serbian Chemical Society* (2008) 815-824.
- Modéc Barbara, Crystal Chemistry of Zinc Quinaldinate Complexes with Pyridine-Based Ligands.; *Crystals* (2018) 2-5.
- Mutschler E., Derendorf H., Schafer-Korting M., Elrod K., Estes S. K. Drug actions: basic principles and therapeutic aspects. Boca Raton, Florida CRC Press, (1995).350-355
- Rang P. H., Dale M. M., Ritter M. J., Flower J. R.; Rang y Dale Farmacología; *Elsevier* (2008) 226-232.
- Rodriguez Lopez Emmanuel., Tesis Reactividad de Naproxeno frente a ZnCl<sub>2</sub> bajo condiciones de formación de clusters metálicos. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (2017).
- Roe R. R., Pang Y. P.; Zinc's Exclusive tetrahedral coordination governed by its electronic structure; *Journal of Molecular Modeling* (1999)134-140.
- Salas M.A.; Importancia del zinc en la nutrición humana; *Revista Científica, Bolivia* (2002) 36-45.
- Sallmann, A. Chemical aspects of diclofenac. in: FJ Wagenhäuser (Ed.) Chronic forms of polyarthritis. *International Symposium* (1976)196–301.
- Sharma Y., Singla K., Singla., Dhawan S.; Zinc–naproxen complex: synthesis, physicochemical and biological evaluation; *International Journal of Pharmaceutics* (2003) 217-227.

Zhi-Qiang Liu, Yoke Mooi Ng, Pei Jen Tiong, Ruwaida Asyikin Abu Talip, Nornadia Jasin, Vivien Yi Mian Jong, and Meng Guan Tay.; Five-Coordinate Zinc(II) Complex: Synthesis, Characterization, Molecular Structure, and Antibacterial Activities of Bis-[(E)-2-hydroxy-N'-(1-(4-methoxyphenyl) ethylidene) benzohydrazido] dimethylsulfoxidezinc(II) Complex.; *International Journal of Inorganic Chemistry* (2017) 1-3.

Zhou, Gong-Du. Fundamentals of Structural Chemistry. *World Scientific Publishing. Singapore*, (1993) 260-270.