



UNIVERSIDAD MICHOACANA
DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**PREPARACIÓN DE COMPLEJOS ZINC(II) A PARTIR DE
TIOSEMICARBAZONAS DE KETOPROFENO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE QUÍMICA
FARMACOBIOLOGA

PRESENTA

MARÍA GUADALUPE CRUZ CORONA

ASESORES

D.Q GABRIELA RODRÍGUEZ GARCÍA
M.C JOSE ANTONIO FERREIRA SERENO

MORELIA, MICHOACÁN

NOVIEMBRE 2022

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 Nicolas de Hidalgo bajo la asesoría de la D.Q Gabriela Rodríguez García y el M.C José Antonio Ferreira Sereno.

Si piensas que la aventura es peligrosa, prueba la rutina. Es mortal. -Pablo Coelho

CONTENIDO

- AGRADECIMIENTOS.....I
- ÍNDICE.....II
- ABREVIATURASIV

AGRADECIMIENTOS

- Principalmente a mis padres Salvador Cruz Núñez y Rosa María Corona Zúñiga por siempre apoyarme en todo momento, aguantar mi temperamento y sobre todo los sacrificios que realizaron para que lograra superarme y ser alguien en la vida.
- A mis hermanos Rosalba, Salvador, Daniel, Alberto por haber contribuido en mi formación como persona y especialmente a Rosalba por apoyarme y corregirme.
- A mis asesores D.Q Gabriela Rodríguez García y el M.C. José Antonio Ferreira Sereno por darme parte de su tiempo y la oportunidad de crecer.
- A mis mejores amigos Elizabeth Gómez Mujica y Brayan Nicolás Ortega León por darme un espacio en sus corazones y aguantarme tantos años.
- Al D.Q Mario Armando Gómez Hurtado por haberme apoyado desde mi primer día en el laboratorio.
- A mi novio Roberto Ruíz por ser alguien especial en mi vida y apoyarme en todo momento.
- Y por último a mis compañeros del laboratorio por brindar un ambiente agradable dentro del laboratorio, especialmente a Elizabeth R. por ser mi amiga.

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	ABSTRACT.....	2
III.	INTRODUCCIÓN.....	3
IV.	ANTECEDENTES.....	4
	• GENERALIDADES DE LOS FARMÁCOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.....	4
	-CLASIFICACIÓN.....	4
	-USOS CLÍNICOS.....	5
	-MECANISMO DE ACCIÓN.....	6
	-EFECTOS SECUNDARIOS.....	7
	-INTERACCIONES	7
	• EL KETOPROFENO.....	8
	• ASPECTOS HISTÓRICOS DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN	10
	• COMPUESTOS DE COORDINACIÓN.....	11
	-METAL-LIGANTE.....	12
	-TIPOS DE LIGANTE.....	13
	• INTERÉS BIOLÓGICO DE LOS METALES.....	15
	• EL ZINC.....	16
	-IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL ZINC.....	17
	-TOXICIDAD.....	18
	• BASES DE SCHIFF.....	19
	-MECANISMO DE FORMACIÓN.....	20
	-TIOSEMICARBAZONA.....	21
V.	JUSTIFICACIÓN.....	26
VI.	HIPÓTESIS.....	27
VII.	OBJETIVOS.....	27

• OBJETIVO GENERAL.....	27
• OBJETIVO PARTICULARES.....	27
VIII. METODOLOGÍA.....	28
IX. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	29
• EL KETOPROFENO (1)	29
• COMPLEJO CON ZINC(II) Y TIOSEMICARBAZONAS DE KETOPROFENO (4a y 4b)	44
X. CONCLUSIÓN	52
XI. PARTE EXPERIMENTAL.....	53
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	57

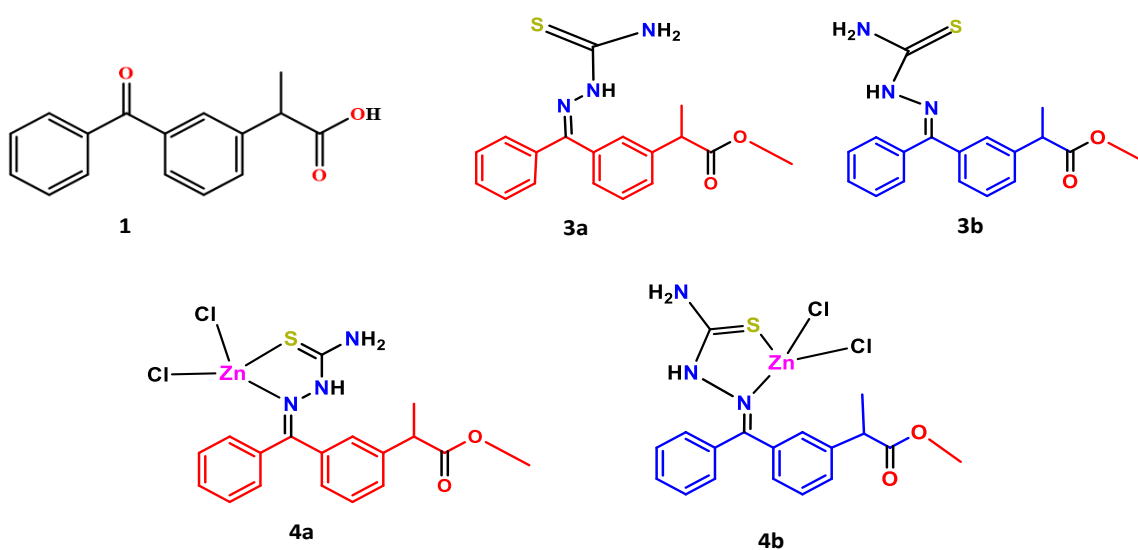
ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

✓ °C	Grados Celsius
✓ AA	Ácido araquidónico
✓ AcOEt	Acetato de etilo
✓ AINE's	Antinflamatorios no esteroideos
✓ AR	Artritis reumatoide
✓ ATP7A	Proteína de Menkes
✓ ATP7B	Gen que codifica para una ATPasa transportadora de cobre
✓ c	Señal cuádruple
✓ CH ₂ Cl ₂	diclorometano
✓ cm	Centímetros
✓ COX-2	Ciclooxigenasa-2
✓ d	Señal doble
✓ dd	Señal doble de dobles
✓ g	Gramos
✓ GI	Gastrointestinal
✓ h	Horas
✓ Hex	Hexanos
✓ In	Pulgadas
✓ IR	Infrarrojo
✓ IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
✓ J	Constante de acoplamiento
✓ m	Señal múltiple
✓ MeOH	Metanol
✓ mg	Miligramos
✓ mL	Mililitro
✓ OA	Osteoartritis
✓ P.F.	Punto de fusión
✓ PG	Prostaglandinas
✓ PGI ₂	Prostaciclina
✓ ppm	Partes por millón

- ✓ PTGS₁ Ciclooxygenasa constitutiva
- ✓ PTGS₂ Ciclooxygenasa inducible
- ✓ RMN de ¹³C Resonancia magnética nuclear de carbono-13
- ✓ RMN de ¹H Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
- ✓ ROS Especies reactivas de oxígeno
- ✓ s Señal simple
- ✓ sa Señal simple ancha
- ✓ SOD/Cu/Zn Supero oxido dismutasa
- ✓ t Señal triple
- ✓ T.A. Temperatura ambiente
- ✓ TLC Cromatografía en capa fina
- ✓ TxA₂ Tromboxano A2
- ✓ δ Desplazamiento químico

I. RESUMEN

El ketoprofeno (**1**) purificado a partir de una forma farmacéutica comercial, fue utilizado como materia prima en la obtención de dos nuevos derivados nitrogenados del ketoprofeno (**3a** y **3b**), los cuales se hicieron reaccionar frente al cloruro de zinc con la finalidad de preparar complejos de Zn(II). Las estructuras de los compuestos sintetizados fueron caracterizadas mediante métodos físicos, espectroscópicos y espectrométricos.

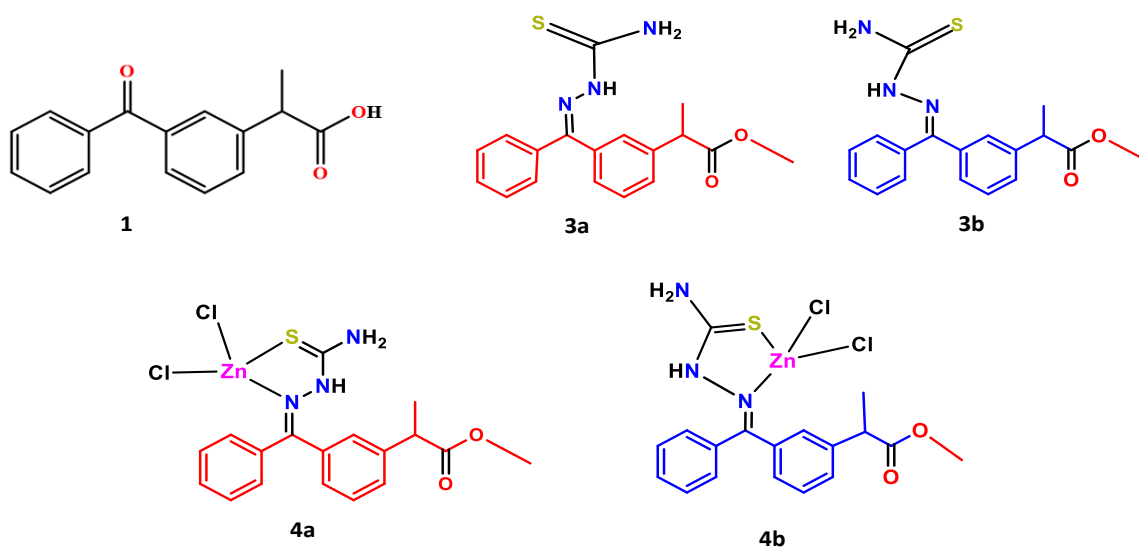


Con base en los análisis realizados, se proponen la formación de complejos constituidos por un átomo central de zinc(II), dos átomos de cloro y una molécula de tiosemicarbazona del ketoprofeno, esta última coordinada de manera bidentada quelato a través del átomo de azufre y el nitrógeno terminal de tipo tiourea con diferente arreglo espacial en la posición imínica (**4a** y **4b**).

Palabras clave: Ketoprofeno, tiosemicarbazona, zinc, antiinflamatorios no esteroideos, complejos metálicos.

II. ABSTRACT

Ketoprofen (**1**) purified from a commercial pharmaceutical form, was used as raw material to obtain two new nitrogen derivatives of ketoprofen (**3a** and **3b**), which were reacted with zinc chloride in order to prepare Zn(II) complexes. The structures of the synthesized compounds were characterized by physical, spectroscopic and spectrometric methods.



Based on the analyzes carried out, the formation of complexes consisting of a central zinc (II) atom, two chlorine atoms and a molecule of ketoprofen thiosemicarbazone are proposed, the latter being coordinated in a bidentate chelate manner through the sulfur atom and terminal nitrogen of the thiourea type with different spatial arrangement in the iminic position (**4a** and **4b**).

Key words: Ketoprofen, thiosemicarbazone, zinc, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, metal complexes.

III. INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) son medicamentos muy populares por sus propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Se encuentran dentro de los medicamentos prescritos con mayor frecuencia en todo el mundo. El ketoprofeno (derivado del ácido fenilpropiónico) es un AINE utilizado en el tratamiento del dolor moderado, fiebre e inflamación asociados con artritis reumatoide y osteoartritis por mencionar algunos. Sus efectos terapéuticos se atribuyen a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos por inhibición de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Osorio *et al.*, 2014; Oscanoa-Espinoza, 2015; Centro Nacional de Información Biotecnológica, 2020; Toledo, 2015).

En la estructura del ketoprofeno se destacan dos grupos carbonilos (C=O), formando una cetona y un ácido carboxílico, respectivamente. El grupo carbonilo, es uno de los grupos funcionales más importantes por sus aplicaciones en la industria, la medicina y por formar parte estructural de proteínas, glúcidos, hormonas, etc. El carbono carbonílico tiene una hibridación sp^2 con una geometría trigonal, su reactividad depende de efectos inductivos y de resonancia que, como resultado, hace que este átomo sea particularmente electrofílico. Es por ello que el ketoprofeno es una molécula ideal para formar bases de Schiff, también conocidas como imina o azometina, las cuales contienen un doble enlace carbono nitrógeno (C=N) (Ortega, 2001).

Dentro de la química de coordinación, las bases de Schiff son considerados como ligandos privilegiados, debido a su importancia en la coordinación de muchos elementos metálicos y estabilizarlos al formar complejos. Los metales más utilizados en la formación de complejos son zinc, rutenio, hierro, cobre, y cobalto debido a sus actividades antimicrobianas, anticancerígenas, antifúngicas, entre otras (Nath & Saini, 2011; Sahoo & Paidesetty, 2018).

IV. ANTECEDENTES

GENERALIDADES DE LOS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), también conocidos como analgésicos no opioides (Prieto, 2007), son medicamentos frecuentemente utilizados en el alivio de la fiebre, la inflamación y el dolor (Osorio *et al.*, 2014). Mundialmente están dentro de los medicamentos más prescritos. Además, su amplio consumo también se debe a su venta sin necesidad de receta médica y a la automedicación (Oscanoa-Espinoza, 2015).

Los AINE's constituyen un grupo amplio de fármacos con estructura química variada, pero tienen en común propiedades fisicoquímicas, mecanismo de acción, propiedades terapéuticas y clínicas (Cabezas *et al.*, 2000).

CLASIFICACIÓN

Existen dos formas habituales en la clasificación de los AINE's, una de ellas es por su mecanismo de acción, dividiéndose en:

- Inhibidores no selectivos de ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) más habituales son: aspirina, acetaminofén (paracetamol), indometacina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, ketoprofeno, entre otros.
- Los inhibidores selectivos del COX-2 son: rofecoxib y celecoxib (Ordóñez, 2016).

Otra de las clasificaciones de los AINE's se basa en la estructura química de los mismos (Tabla 1). Aunque el paracetamol no tiene propiedades antiinflamatorias, clásicamente se le ha agrupado como un AINE (Ordóñez, 2016).

Tabla 1. Clasificación basada en la estructura química de los AINE´s,

SALICILATOS	Ácido acetil salicílico, acetilsalicilato de lisina, diflunisal, salsalato
DERIVADOS DEL ÁCIDO ACÉTICO	Arilacético: Aceclofenaco, diclofenaco, etc. Indolacético: Acemetacina, Indometacina. Pirrolacético: Ketorolaco
DERIVADOS DEL ÁCIDO FENILPROPIÓNICO	Dexketoprofeno, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, butibufeno, fenbufeno
PIRAZOLONAS	Metamizol magnésico, propifenazona, fenilbutazona, feprazona, oxipizona
PARAAMINOFENOLES	Paracetamol
DERIVADOS DEL ÁCIDO NICOTÍNICO	Clonixinato de lisina, morniflumato, ácido niflúmico

USOS CLÍNICOS

Los AINE´s son utilizados clínicamente para el tratamiento de procesos o patologías relacionados con el dolor, inflamación y fiebre (Cabezas *et al.*, 2000). A menudo son utilizados en el tratamiento de dolor musculoesquelético de grado leve a moderado, de forma crónica o aguda. Por ejemplo, en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), osteoartritis (OA) y trastornos de la columna, así como en procesos comunes como el dolor de cabeza. Además, son utilizados en el tratamiento de la fiebre en procesos infecciosos (Brooks & Kubler, 2006).

MECANISMO DE ACCIÓN

Los AINE´s tienen múltiples efectos centrales y periféricos, una cantidad importante están mediados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG) (Rivera-Ordoñez, 2006) que actúan como mediadores en el desarrollo de la inflamación y del dolor (Rosas *et al.*, 2013). La inhibición de la prostaglandina-endoperoxido sintasa conocida como ciclooxigenasa (COX), afecta la transformación del ácido araquidónico (AA) encontrado esterificado en los fosfolípidos de membrana en prostaglandinas (PG), prostaciclina (PGI₂) y del tromboxano (TxA₂), denominados en su conjunto prostanoides (Brunton *et al.*, 2019).

Los AINE´s no selectivos o tradicionales inhiben las dos isoenzimas; COX-1 “constitutiva” (PTGS₁), la cual se expresa en casi todos los tejidos sanos, produciendo prostaglandinas como parte de la regulación homeostática en condiciones fisiológicas (Mazario *et al.*, 2000). Se encarga de regular procesos como la protección gástrica, agregación plaquetaria, función renal y la homeostasis vascular. Por tanto, su inhibición puede provocar efectos secundarios a estos niveles (Rosas *et al.*, 2013). La COX-2 “inducible” (PTGS₂), habitualmente no se detecta en los tejidos y aparece en la respuesta inflamatoria, por citocinas, mitógenos y endotoxinas, es la responsable de la elevada producción de prostaglandinas durante la inflamación (Ortiz-Pereda *et al.*, 2007). Su expresión se inhibe por todos los AINE´s y también por los corticoides (Rosas *et al.*, 2013).

Los AINE´s que son inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 provocan inhibición solo en la síntesis de prostaglandinas inducida por el proceso inflamatorio, y no sobre la síntesis fisiológica de prostaglandinas necesaria para la conservación del equilibrio homeostático de tejidos. En consecuencia, los efectos terapéuticos, analgésicos y antiinflamatorios, serían muy potentes mientras que los efectos secundarios serían irrelevantes (Mazario *et al.*, 2000).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los AINE´s son generalmente bien tolerados y un elevado porcentaje de los pacientes no presentan efectos secundarios. Sin embargo, una cantidad moderada de pacientes presentan reacciones adversas, principalmente las de origen gastrointestinal leve, como dispepsia, hiperacidez, náuseas, vómitos y dolor epigástrico o reacciones severas como úlcera gastroduodenal, sangrado y perforación. Aparentemente, estas reacciones están relacionadas con dosis altas y tratamientos prolongados, además de un perfil de riesgo individual del paciente, por ejemplo con falla renal, anemia, úlcera gástrica, entre otras (Prieto, 2007).

Estos efectos secundarios suponen una importante limitación para su utilización clínica, una buena manera de reducir la incidencia de efectos secundarios es evitar su uso indiscriminado (Cabezas *et al.*, 2000).

INTERACCIONES

Las interacciones no aparecen en todos los pacientes ya que existen diferencias individuales que dependen de distintos factores como enfermedad de base y la edad (Cabezas *et al.*, 2000). La mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos presentan interacciones cuando se combinan con ciertos medicamentos al mismo tiempo. Estas interacciones pueden hacer que la concentración en el plasma sanguíneo de los AINE´s sea mayor de la deseada con la dosis administrada, o bien puede hacer que la concentración plasmática del otro medicamento aumente o disminuye anormalmente. El consumo de alcohol puede potenciar los efectos secundarios sobre el hígado o el estómago cuando se combina con el paracetamol o con la aspirina, respectivamente (Ordóñez, 2016).

KETOPROFENO

El ketoprofeno también conocido como cetoprofeno (Figura 1), nombrado por la IUPAC como ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico (Centro Nacional de Información Biotecnológica, 2020).

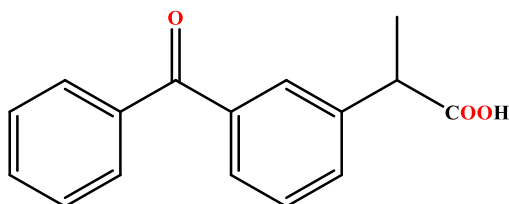


Figura 1. Estructura química del ketoprofeno.

Es un sólido cristalino color blanco con un peso molecular de 254.28 g/mol, y un punto de fusión de 94 °C. Fue sintetizado por primera vez en los laboratorios Rhône-Poulenc Research en París en 1967, aprobándose su uso clínico en el año de 1973 (Cailleteau, 1988). Actúa inhibiendo las enzimas ciclooxigenasas “COX-1” y “COX-2”, lo que resulta en una disminución de precursores como prostaglandinas.

Pertenece a la clase de compuestos orgánicos conocidos como benzofenonas (Figura 2), estos son compuestos orgánicos que contienen una cetona unida a dos grupos fenilo (Centro Nacional de Información Biotecnológica, 2020; Cabezas *et al.*, 2000).

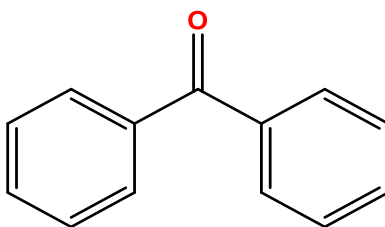


Figura 2. Estructura química de benzofenona.

El ketoprofeno administrado de forma oral se absorbe rápidamente y los niveles plasmáticos máximos se presentan en 0,5-2,0 h, se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. Se metaboliza rápida y extensamente en el hígado con una vida media estimada entre 2 y 4 h (Mazieres, 2005). Los efectos secundarios que los pacientes desarrollan son en un 30% GI leve y ~13% alteración en la función hepática (Brunton *et al.*, 2019). Es comercializado en diferentes formas farmacéuticas como: cápsulas, soluciones inyectables, supositorios y gel tópico (Centro Nacional de Información Biotecnológica, 2020).

El ketoprofeno hasta la fecha se comercializa como “racemato” o mezcla racémica, es decir, está formado en proporciones equivalentes (1:1) por los enantiómeros *R* y *S*. La actividad farmacológica beneficiosa del mismo se debe al enantiómero (*S*)-(+)-2-(3-benzoilfenil)propiónico, inhibidor *in vitro* potente de la síntesis de prostaglandinas, mientras que el enantiómero (*R*)-(-)-2-(3-benzoilfenil)propiónico carece de actividad farmacológica. (Barbanoj *et al.*, 2001; Mauleón *et al.*, 1996; Jamali & Brocks, 1990). Dentro del metabolismo del ketoprofeno, el isómero *R* sufre una inversión quiral estereoespecífica a su forma activa *S*, por lo que es considerado como un profármaco (Schneider, 2016).

La estructura química del ketoprofeno muestra dos grupos importantes, una cetona y un ácido carboxílico ambos caracterizados por poseer un grupo carbonilo (C=O). El carbono carbonílico tiene una hibridación sp^2 con una geometría trigonal, en esta hibridación existe un movimiento dipolar químico hacia el oxígeno por mayor electronegatividad, además de estabilizarse mediante resonancia. Los efectos inductivos también mantienen al átomo de carbono deficiente en cuanto a su densidad electrónica. Como resultado, este átomo es particularmente electrófilo y susceptible de un ataque de un nucleófilo (Ortega, 2001).

ASPECTOS HISTÓRICOS DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

Los compuestos de coordinación o complejos son encontrados habitualmente en la naturaleza y diferentes procesos químicos. Las estructuras de estos compuestos eran desconocidas y por ello se les denominó “complejos”. Sin embargo, se comenzaron a estudiar y con el tiempo se logró determinar su estructura, reactividad y estabilidad. Hoy en día se sigue conservando esa denominación, aunque sean estructuras completamente conocidas (López *et al.*, 2020).

A finales del siglo XVIII y a lo largo de todo el siglo XIX se aislaron y estudiaron numerosos compuestos de coordinación. Los cuales mostraban propiedades que parecían desafiar las reglas comunes de valencia de aquella época. Esta serie de compuestos se formaban por la reacción entre el cloruro de cobalto(III) y el amoníaco, produciendo colores notablemente distintos (Theodore *et al.*, 2004). Las teorías químicas existentes no permitían explicar los resultados experimentales obtenidos, ya que aseveraban que dos compuestos estables como el CoCl_3 y el NH_3 , cuyas valencias se suponían saturadas, no podían formar otro compuesto estable (López *et al.*, 2020). A estos compuestos formados por otros más sencillos se les denominó compuestos de coordinación (Petrucci *et al.*, 2011).

En 1893, a la edad de 26 años, el químico suizo Alfred Werner propuso la teoría que hoy se conoce como “teoría de Werner de la coordinación” (López *et al.*, 2020). Para explicar el comportamiento de los compuestos de coordinación, Werner postuló que la mayoría de los elementos presentan dos tipos de valencia: una valencia primaria y una valencia secundaria. El término actual para valencia primaria corresponde al número de oxidación y la valencia secundaria equivale al número de coordinación del elemento. El número de coordinación se define como el número de átomos donadores que se unen al metal en un complejo. El átomo del ligando enlazado directamente al metal se llama átomo donador (Raymond & Goldsby, 2013). Estos postulados lo hacen acreedor al Premio Nobel de Química

en 1913, colocándose como el primer Químico Inorgánico en recibir el premio (López *et al.*, 2020).

COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

Los compuestos de coordinación presentan una estructura formada por un átomo o ion central metálico generalmente de transición, el cual se encuentra rodeado y unido a un grupo de moléculas, átomos, iones neutros o con carga denominados ligandos (Rafique *et al.*, 2010).

La Química de Coordinación en la actualidad constituye uno de los campos más importantes dentro de la Química Inorgánica, además de su amplitud y complejidad, se le destina un gran espacio dentro de la investigación. Esta importancia se ve incrementada debido a su contribución en el desarrollo de otra área dentro de la química denominada “Química Bioinorgánica” (López, 2016). Los descubrimientos de la Química Inorgánica y Bioinorgánica han tenido un impacto significativo en la medicina clínica moderna (Cohen, 2007). Ofreciendo un amplio abanico de posibilidades a la hora de diseñar nuevos fármacos para su uso, tanto diagnóstico como en terapia, y así encontrar nuevos tratamientos (Laguna & Gimeno, 2011).

Una de las aplicaciones de la Química Bioinorgánica, es la utilización de ligantes polidentados también conocidos como agentes quelantes, para la eliminación de iones metálicos, así como de aniones que resultan tóxicos para el cuerpo humano (Nurchi & Crisponi, 2018). Un ejemplo de ello, es el caso del ion etilendiaminotetraacético (EDTA), el cual es un ligante polidentado que sirve como antídoto en el envenenamiento por metales, sus seis átomos donadores le permiten formar un ion complejo muy estable con el plomo. De esta forma, el metal se logra eliminar de la sangre, de los tejidos y es expulsado del cuerpo. El EDTA (Figura 3) también es usado para limpiar superficies donde se han derramado metales radiactivos (Raymond & Goldsby, 2013).

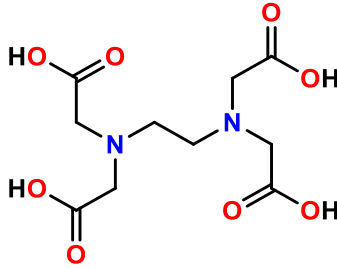


Figura 3. Estructura del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

La Química Bioinorgánica ha realizado importantes contribuciones a la medicina, al explicar el mecanismo de enfermedades asociadas con metaloproteínas o homeostasis de iones metálicos (Cohen, 2007), por ejemplo:

- La enfermedad de Wilson y Menkes debida a mutaciones en los reguladores centrales del metabolismo celular del cobre (ATP7A y ATP7B), alteran el equilibrio del cobre homeostático, lo que da como resultado una deficiencia de cobre (enfermedad de Menkes) o una sobrecarga de cobre (enfermedad de Wilson) respectivamente (de Bie & Muller, 2007).
- La esclerosis lateral amiotrófica (también conocida como enfermedad de Lou Gehrig) (Cohen, 2007). Se ha demostrado que la cobre-zinc superóxido dismutasa (SOD/Cu/Zn), es una isoenzima responsable de eliminar las ROS (especies reactivas de oxígeno) por dismutación, el aumento de ROS conduce a un daño por estrés oxidativo y por ende la muerte neuronal (López *et al.*, 2004).

Metal-Ligante

Las interacciones que existen entre el centro metálico y el ligante son producidas por reacciones de carácter ácido-base de Lewis (Raymond & Goldsby 2013). De esta forma, los ligandos al tener la capacidad de ceder pares de electrones a los átomos metálicos, actúan como “bases de Lewis”. Por lo tanto el ion metálico (generalmente de transición) tiene orbitales de valencia vacíos que

aceptan los pares de electrones actuando como “ácidos de Lewis” (Petrucci *et al.*, 2011). De esta manera, los enlaces metal-ligante casi siempre son enlaces covalentes coordinados (Raymond & Goldsby 2013).

Un complejo metálico es una especie química definida cuyas propiedades químicas son diferentes al del ion metálico y de los ligandos que lo conforman. La formación de complejos también altera de modo significativo otras propiedades de los iones metálicos, como su facilidad de oxidación o reducción (Theodore *et al.*, 2004).

Un ejemplo es el ion Ag^+ , el cual se reduce fácilmente en agua, en cambio, el ion $[\text{Ag}(\text{CN})_2]^-$ no se reduce con tanta facilidad porque la formación de un complejo con iones CN^- estabiliza la plata en el estado de oxidación +1 (Theodore *et al.*, 2004).

TIPOS DE LIGANTES

Según el número de átomos donadores presentes en los ligandos, estos se pueden clasificar en:

- **Monodentados:** son aquellos ligandos que ocupan una única posición dentro de la esfera de coordinación, en general iones monovalentes o moléculas neutras como el H_2O y el NH_3 (Figura 4) (López *et al.*, 2020).

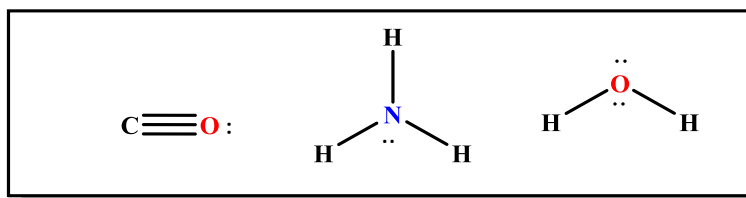


Figura 4. Estructura química de ligandos monodentados.

- **Bidentados:** (ligando “de dos dientes”) se trata de aquellos ligantes que comparten dos pares de electrones y puede ocupar dos posiciones de

coordinación (López *et al.*, 2020). Por ejemplo, la etilendiamina (Figura 5) es clasificado como un ligante bidentado al tener dos átomos de nitrógeno con pares de electrones no compartidos.

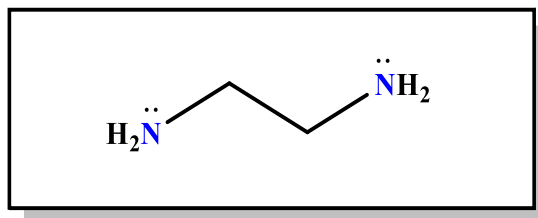


Figura 5. Estructura química del etilendiamina.

- **Polidentados:** tienen más de dos átomos donadores capaces de coordinarse simultáneamente a un ion metálico, por lo que ocupan más de dos sitios de coordinación. Se les denomina “de muchos dientes”, debido a que parecen sujetar el metal entre varios átomos donadores, los ligandos polidentados se conocen también como agentes quelantes (Theodore *et al.*, 2004).

En general, los agentes quelantes forman complejos más estables que los ligandos monodentados afines, a este fenómeno se le conoce como “efecto quelato”. Muchas moléculas de importancia biológica, como las porfirinas, son complejos de agentes quelatos (de Bie & Muller., 2007).

INTERÉS BIOLÓGICO DE LOS METALES

El organismo vivo solo requiere pequeñas cantidades de metales ya sea como iones o complejos, también denominados como elementos traza. Su concentración puede variar según el elemento, estando regulados homeostáticamente por el cuerpo mediante procesos biológicos de asimilación y excreción (López, 2016). Solo diez de los 29 elementos que se conoce, que son necesarios para la vida humana son metales de transición, tales como: V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo y Cd, su importancia se debe principalmente a su capacidad para formar complejos con diversos grupos donadores presentes en el sistema biológico. Aunque nuestro organismo requiere sólo pequeñas cantidades del metal, las deficiencias de éstos dan origen a graves enfermedades. Por ejemplo, una deficiencia del manganeso provoca trastornos convulsivos (Theodore *et al.*, 2004).

Entre los agentes quelantes más importantes de la naturaleza se encuentran los derivados de la molécula de porfirina (figura 6). Las distintas porfirinas pueden contener diferentes iones metálicos y diversos grupos sustituyentes. Dos de las porfirinas o compuestos semejantes a las porfirinas más importantes son el hemoglobina (figura 6) y la clorofila, que contienen Fe(II) y Mg(II), respectivamente (Theodore *et al.*, 2004).

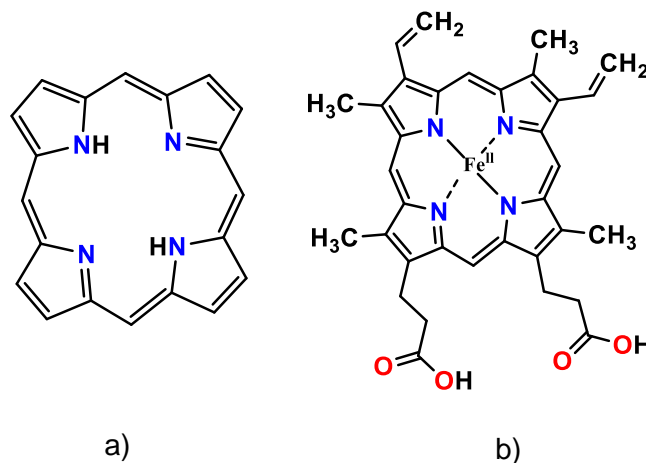


Figura 6. Estructura química de la porfirina (a) y la hemoglobina (b).

EL ZINC

El zinc es un elemento que se encuentra presente en la mayoría de los alimentos, principalmente en los productos de origen marino, como las ostras, seguidos de las carnes rojas, derivados lácteos, huevos, y los cereales integrales (López, 2016).

El zinc es un metal brillante de color blanco azulado (Figura 7). Es frágil a temperaturas ordinarias pero maleable entre 100 y 150 °C. Es un buen conductor de la electricidad y arde en el aire con un color rojo, su configuración electrónica en estado puro es de $[\text{Ar}]3d^{10}4s^2$ y al formar compuestos con estado de oxidación +2 su configuración cambia a $[\text{Ar}]3d^{10}$ (Centro Nacional de Información Biotecnológica, 2020). Al contar con la subcapa d completa hace que los complejos formados con zinc sean diamagnéticos e incoloros (López, 2016).



Figura 7. Representación del elemento zinc (imagen tomada de <https://es.wikipedia.org/wiki/Zinc>).

La geometría más común de los complejos de zinc es la tetraédrica, debido a que se cumple la regla del octeto. Sin embargo, no son raros los complejos octaédricos, o bipirámide trigonal (Figura 8). Forma complejos fuertes con el oxígeno debido a su gran afinidad, aunque también forma complejos con el nitrógeno y el azufre (Escudero-Almanza *et al.*, 2012).

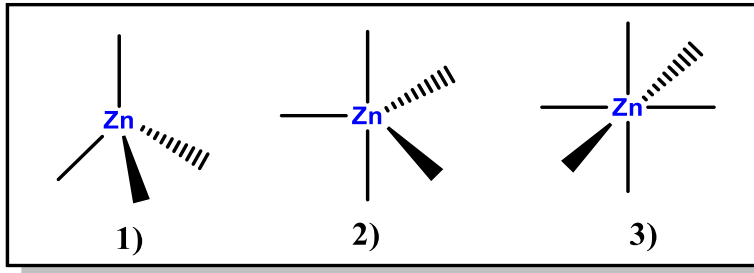


Figura 8. Geometría del Zinc: 1) Tetraédrica, 2) Bipirámide Trigonal y 3) Octaédrica.

IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL ZINC

El zinc es un oligoelemento biológicamente esencial; fundamental para el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular. Es el segundo elemento más abundante, después del hierro con un peso corporal en el cuerpo humano aproximado de 2 a 3 g de los cuales el 30% se fijan en los huesos y el 60% en los músculos (Favier & Hininger-Favier, 2005).

Es necesario para la actividad catalítica de más de 300 enzimas, por ejemplo: la anhidrasa carbónica (Figura 9), la carboxipeptidasas, la fosfatasa alcalina, la superóxido-dismutasa, etc. (López de romaña *et al.*, 2010). Además de participar en varios procesos celulares enzimáticos y metabólicos en el cuerpo humano.

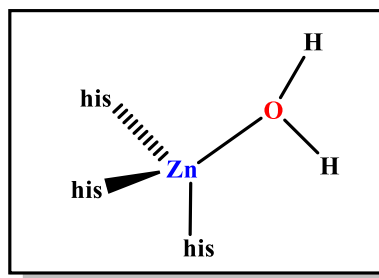


Figura 9. Metaloenzima anhidrasa carbónica con Zn como cofactor.

El zinc estabiliza la estructura terciaria de las enzimas, dándoles una forma conocida como dedos de zinc denominados como “motivos estructurales” (Figura 10) (John *et al.*, 2010). Por ejemplo, la óxido nítrico sintasa (NOS), una familia de metaloenzimas involucradas en la regulación de la presión arterial y las funciones cardiovasculares y renales, utilizando al zinc para su estabilización estructural (Choi *et al.*, 2018).

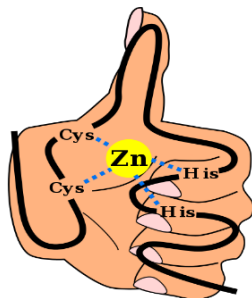


Figura 10. Estructura primaria de un dominio dedo de zinc C_2H_2 (imagen tomada de <https://www.lifeder.com/dedos-de-zinc/>).

La deficiencia de zinc está involucrada en el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS), ya que actúa como cofactor de varias enzimas antioxidantes (superóxido-dismutasa, que realiza la dismutación del O_2^- en O_2 y H_2O_2), que son capaces de oxidar componentes celulares, como la bicapa lipídica (Choi *et al.*, 2018). Los individuos particularmente en riesgo de deficiencia de zinc incluyen los ancianos, los vegetarianos y los pacientes con enfermedades crónicas (Wong & Ho, 2012).

TOXICIDAD DEL ZINC

El zinc tiene una toxicidad muy baja, mucho menor que otros metales como el hierro, cobre, mercurio o cadmio que se acumulan en los tejidos. Son raros los casos descritos de intoxicación aguda o crónica. La ingestión masiva de sales de zinc o quelatos del mismo (225 a 570 mg de zinc metálico) resulta en náuseas, cólicos, dolores de cabeza, vómitos con o sin diarrea. Además la ingesta excesiva y descontrolada puede interferir con el metabolismo de otros elementos, en particular con el cobre (Favier & Hininger-Favier, 2005).

BASES DE SCHIFF

Las bases de Schiff (Figura 11) son compuestos que exhiben una amplia gama de actividades fisicoquímicas y biológicas. Juegan un papel importante dentro de la Química de Coordinación, son considerados los "ligandos privilegiados" más utilizados debido a su síntesis versátil y buena solubilidad en disolventes comunes (Nath & Saini, 2011). Además de ser flexibles y estructuralmente similares a las sustancias biológicas debido a la presencia de un grupo imina (Sahoo & Paidesetty, 2018).

Reciben su nombre en honor a Hugo Schiff, el científico que sintetizó por primera vez los miembros de esta clase de compuestos en 1864 (De Fátima *et al.*, 2018). Estructuralmente, son compuestos de tipo aldehído o cetona en los que el grupo carbonilo (C=O) está reemplazado por un grupo imina o azometino (Xia *et al.*, 2015).

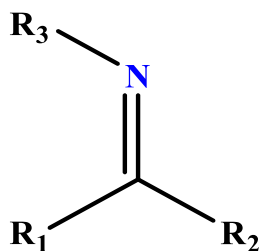


Figura 11. Representación general de una base de Schiff.

Pueden coordinarse con muchos elementos metálicos y estabilizarlos en diferentes estados de oxidación al formar compuestos de coordinación (Nath & Saini, 2011). Los complejos exhiben diferentes actividades biológicas dependiendo del ion metal al que se estén coordinando, por ejemplo; anticancerígenas, antimicrobianas, antioxidantes, entre otras (Sahoo & Paidesetty, 2018).

MECANISMO DE FORMACIÓN

Los aldehídos y cetonas son compuestos orgánicos que al presentar un grupo funcional carbonilo pueden llevar a cabo reacciones de adición nucleofílica, en la que se agrega un nucleófilo al carbono electrofílico (C=O) (Figura 12) (McMurry, 2008). El carbono carbonílico es capaz de reaccionar con aminas primarias o amoniaco para la formación de iminas (bases de Schiff) (Lobaina *et al.*, 2005).

El mecanismo comienza con un ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de la amina (o amoniaco) al carbono carbonílico. Después se protona el oxígeno del grupo carbonilo, formando como intermediario de reacción la carbinolamina (un grupo hidroxilo y amina unidos al mismo átomo de carbono). El grupo hidroxilo es protonado nuevamente para formar agua y por deshidratación formar un carbocatión estabilizado por el nitrógeno. Por transferencia de protón al agua se forma la imina o base de Schiff (Figura 12) (Carey, 2006).

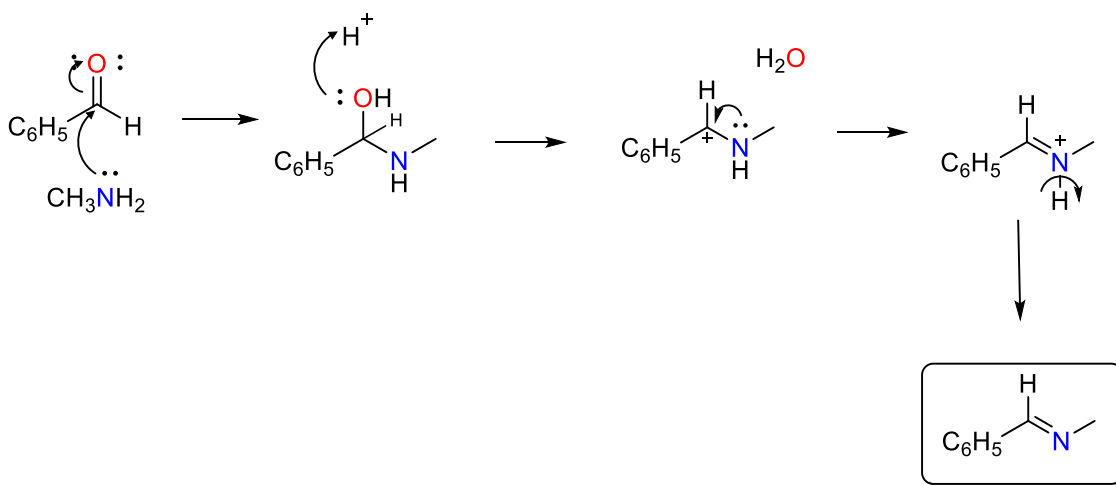


Figura 12. Mecanismo general de la formación de bases de Schiff.

TIOSEMICARBAZONA

Las tiosemicarbazonas, son ligandos ampliamente utilizados por su capacidad de formar complejos con una gran variedad de iones metálicos (Figura 13). Además de poseer propiedades biológicas como ligando libre, fundamentalmente antimicrobianas y anticancerígenas (Salina-Aguilera *et al.*, 2013; Abril, 2010).

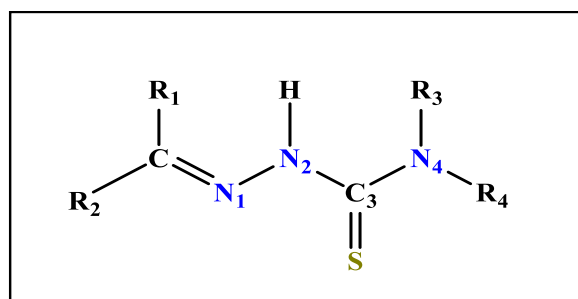


Figura 13. Estructura general de la Tiosemicarbazona.

Una característica de las tiosemicarbazonas es su tautomeria tiona-tiol (Figura 14), lo que provoca una deslocalización electrónica de la cadena, por lo que puede considerarse como una molécula “plana” (Lopez de Romaña *et al.*, 2010).

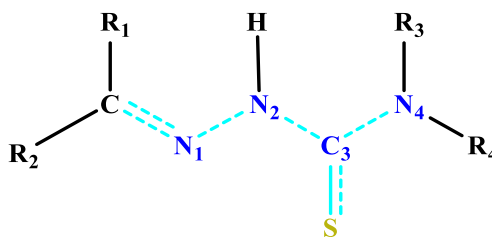


Figura 14. Deslocalización de carga de la tiosemicarbazona en color azul.

Pueden coordinarse de distintas maneras, pero usualmente se comportan como ligandos monodentados a través del átomo de azufre (tiocarbonilo) y bidentado quelato a través del átomo de nitrógeno (azometina N, S). Así mismo al presentarse más átomos donadores de electrones, pueden comportarse como ligandos tridentados, tetradentados o pentadentados. Además suelen dar lugar a compuestos neutros (forma de tiona), aniónicos o catiónicos, dando lugar a una gran variedad formas de coordinación (Figura 15) (Lopez de Romaña *et al.*, 2010; Abril, 2010).

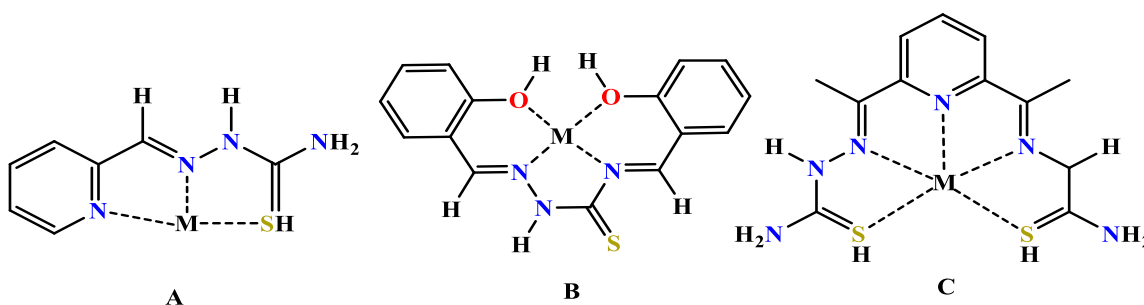
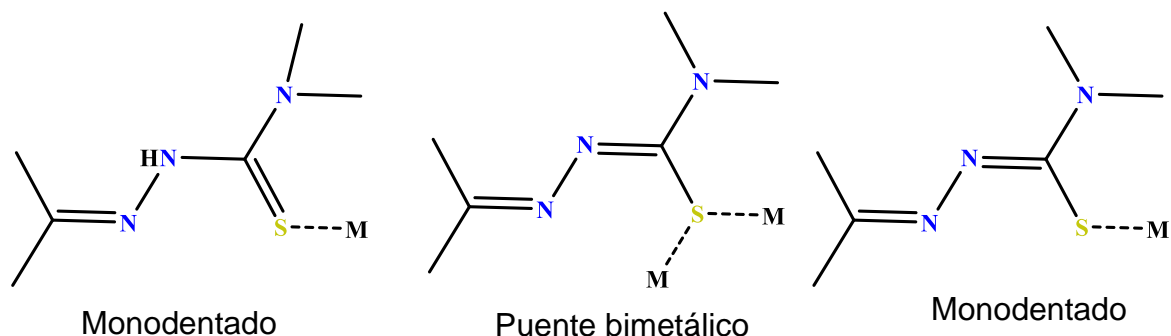


Figura 15. Modos de coordinación de la tiosemicarbazona: A) Tridentada, B) Tetradentada y C) Pentadentada.

Al presentar más de un sitio de coordinación este ligante puede coordinarse de manera puente, dando origen a diferentes modos de coordinación (Figura 16). Esto combinado con el equilibrio químico y configuracional de la tiosemicarbazona abre el abanico de posibilidades para obtener complejos diferentes (González, 2010).



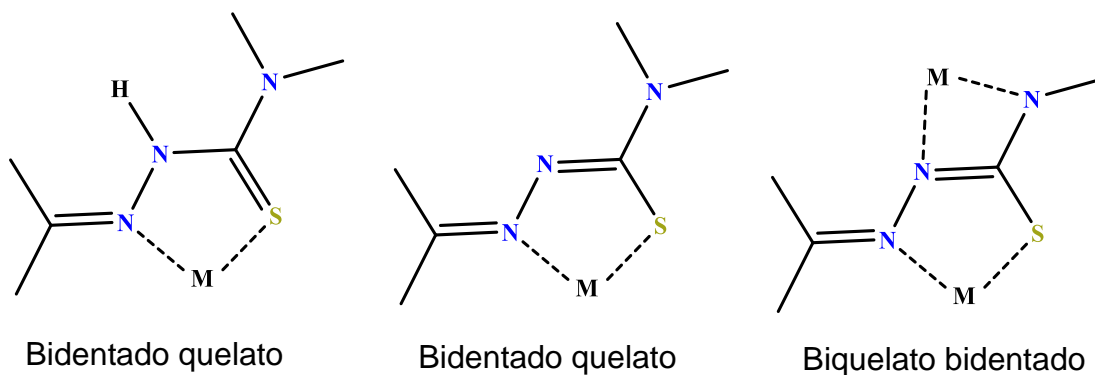


Figura 16. Modos de coordinación de la tiosemicarbazona.

En la actualidad la Química de Coordinación juega un papel importante dentro de la farmacología y la medicina, al aportar nuevos fármacos con potencial bioactivo mediante el uso de compuestos de coordinación. Recientemente se han planteado nuevos compuestos de coordinación con actividad antitumoral y anticancerígena como una alternativa a los ya utilizados en quimioterapias.

El grupo de investigación de Zhiqiang S. y colaboradores observaron que el aspirinato de cobre(II) tiene una actividad antiinflamatoria similar a la aspirina pero utilizando una concentración menor (figura 17) (Zhiqiang *et al.*, 1998).

En el 2018 Radovits y colaboradores demostraron que el complejo aspirinato de cobre(II) revierte los efectos del estrés oxidativo y la inflamación en la disfunción cardiovascular causadas por la edad (figura 17) (Radovits *et al.*, 2008).

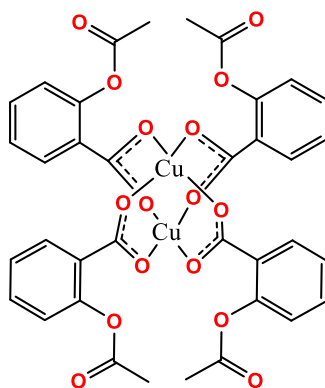


Figura 17. Aspirinato de Cu(II).

En el 2001 Dilip y colaboradores demostraron que un complejo de cobre con la tiosemicarbazona del ketoprofeno exhibe efectos antiproliferativos contra el cáncer de mama (figura 17) (Dilip *et al.*, 2001).

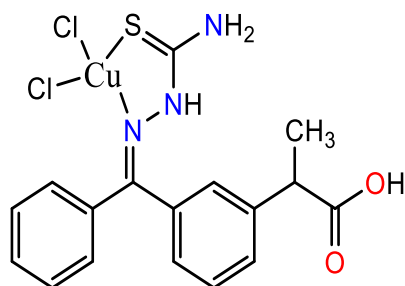


Figura 18. Tiosemicarbazona de ketoprofeno con Cu(II).

Por otro lado, nuestro grupo de trabajo ha explorado la reactividad química de diferentes AINE's para la elaboración de complejos metálicos tipo clusters. Utilizando la sal sódica de cada carboxilato y el cloruro de zinc(II) como fuente metálica. Obteniendo compuestos oxotetrazinc carboxilatos novedosos con posible actividad farmacológica. Cada complejo presenta un centro formado por un oxígeno central unido a cuatro moléculas de zinc y seis moléculas del carboxilato, como el caso de los complejos: a) oxotetrazinc carboxilato del naproxeno, b) oxotetrazinc carboxilato del ketoprofeno y el c) hexaibuprofenooxotetrazinc (figura 19) (Rodríguez L., 2017; López A., 2017; Santaclara A., 2019).

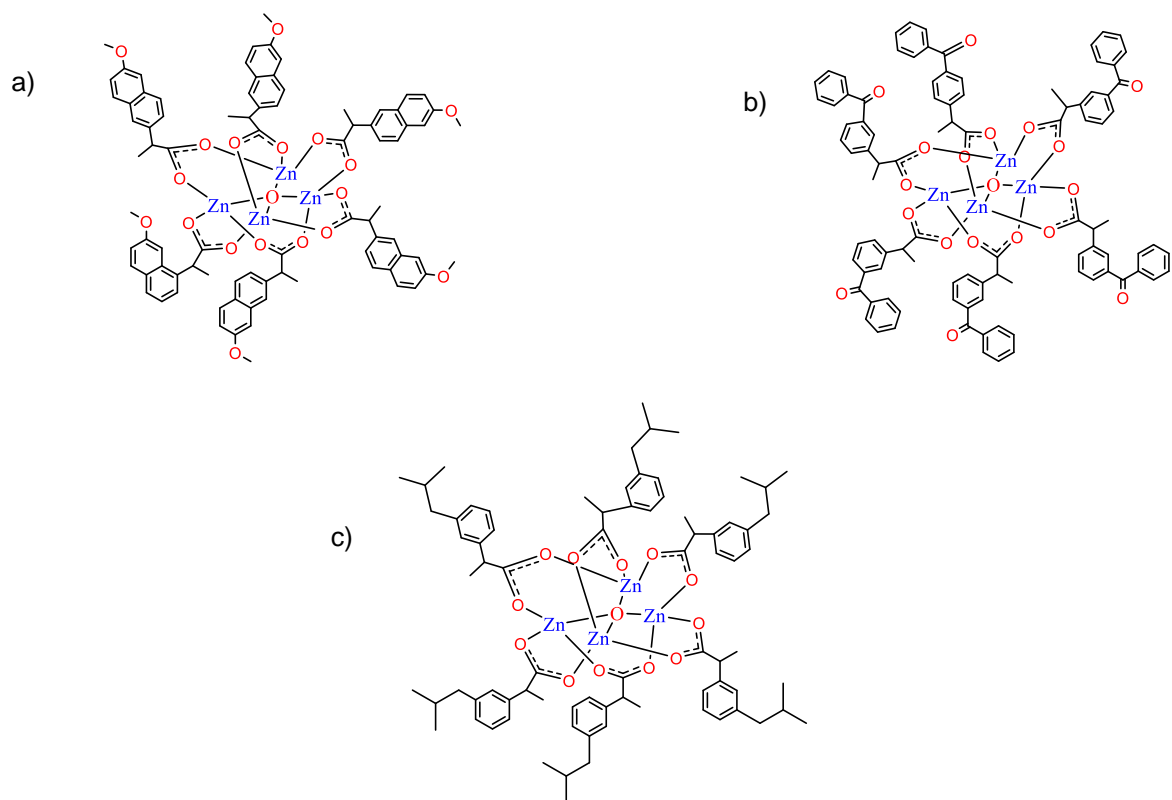


Figura 19. Complejos metálicos tipo clusters. a) Complejo oxotetrazinc carboxilato del naproxeno, **b)** Complejo oxotetrazinc carboxilato del ketoprofeno y **c)** Complejo hexaibuprofenooxotetrazinc.

V. JUSTIFICACIÓN

Las bases de Schiff son compuestos de gran interés en la Química de Coordinación por sus propiedades biológicas y su diversidad estructural. Además, en la actualidad son utilizadas junto a los AINE's para la síntesis de compuestos de coordinación con potencial biológico, la biocompatibilidad del Zn y la alta reactividad de este elemento frente a las bases de Schiff lo hace un metal de importancia científica. Por ello, surge el interés de preparar complejos de coordinación a partir de una base de Schiff derivada del ketoprofeno como lo son las tiosemicarbazonas (**4a** y **4b**) y como fuente metálica $ZnCl_2$ (figura 20), con la finalidad de obtener complejos de coordinación con posible actividad biológica.

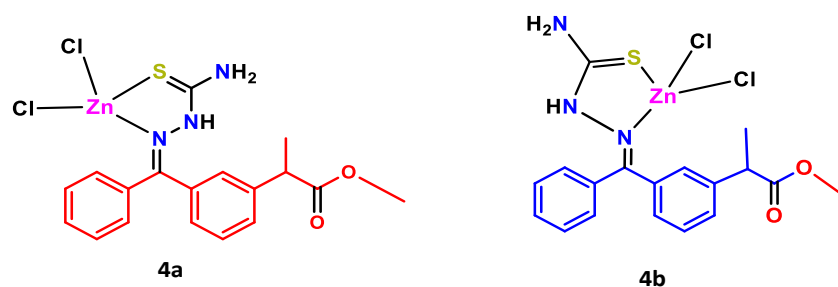


Figura 20. Complejo metálico del zinc(II) con la tiosemicarbazona del ketoprofeno

VI. HIPÓTESIS

La presencia de grupos donadores de electrones como el tiocarbonilo o el azometino en la tiosemicarbazona de ketoprofeno (**4a** y **4b**), permitirán su coordinación con el zinc(II) para la obtención de novedosos complejos de coordinación.

VII. OBJETIVOS

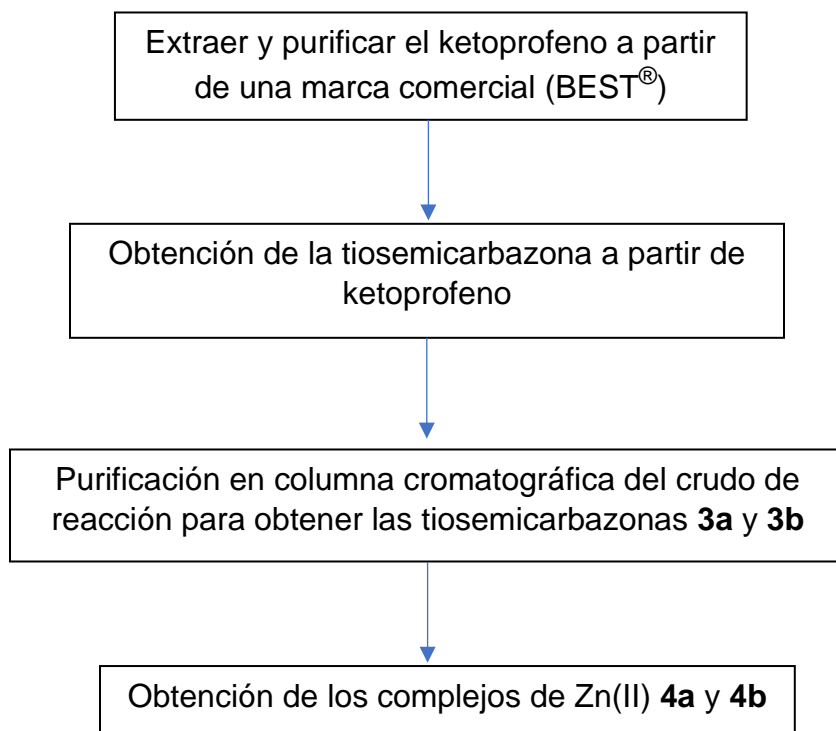
Objetivo general

- Sintetizar complejos de zinc(II) a partir de tiosemicarbazona de ketoprofeno (**3a** y **3b**).

Objetivos específicos

- Extraer el ketoprofeno a partir de una forma farmacéutica.
- Sintetizar las bases de Schiff del ketoprofeno (**3a** y **3b**).
- Sintetizar los complejos del ketoprofeno a partir de $ZnCl_2$ y las tiosemicarbazonas de ketoprofeno (**4a** y **4b**).
- Caracterizar los complejos metálicos obtenidos mediante métodos físicos, espectroscópicos y espectrométricos.

XIII. METODOLOGÍA



IX. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- **KETOPROFENO (1)**

15 cápsulas de 100 mg de ketoprofeno marca Best ® se suspendieron en cloruro de metileno (CH_2Cl_2). Se llevó a agitación en temperatura ambiente (T.A), se filtró y evaporó a presión reducida en rotavapor. Se obtuvo un sólido de color blanco cristalino, con peso de 1.28 g y punto de fusión de 90-94°C. El cual fue analizado por RMN de ^1H y ^{13}C en cloroformo deuterado (CDCl_3) y por IR.

En el análisis de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) se observaron las señales características del ketoprofeno, en 7.78 ppm se visualizó una señal doble atribuida a los hidrógenos H-7', H-3' y H-5, en 7.66 ppm se mostró una señal doble correspondiente al H-7, en 7.58 ppm se observó una señal múltiple asignada al H-5', en 7.54 ppm se visualizó una señal doble correspondiente al H-9, en 7.43 ppm se observó una señal múltiple correspondiente a los H-8, H-6' y H-4', en 3.78 ppm se aprecia una señal cuádruple del H-2 y por último en 1.52 ppm se observó una señal doble característica del metilo H-3 (Figura 21).

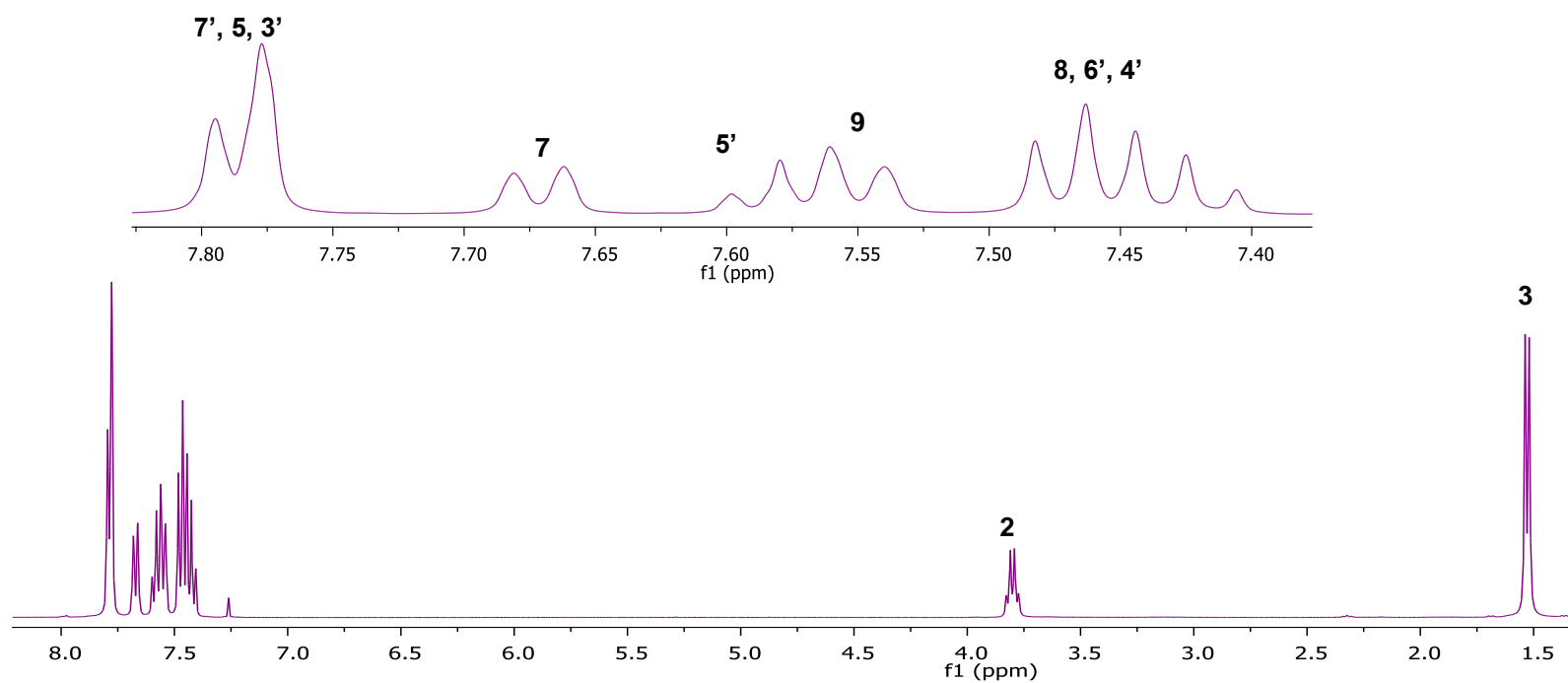
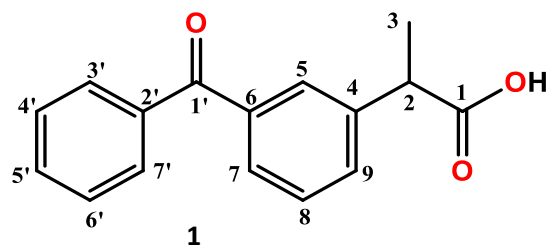


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz del ketoprofeno (1).

En el análisis de RMN de ^{13}C (100MHz, CDCl_3), mostró en 196.7 y 180.3 ppm las señales correspondientes a los grupos carbonilo C-1' y C-1 respectivamente, de 140.4 ppm a 128.4 ppm se ubican las señales atribuidas a los carbonos aromáticos (C-9, C-8, C-7, C-7', C-6, C-6', C-5, C-5', C-4, C-4', C-3', C-2'), en 45.4 ppm la señal que corresponde al C-2 y por último en 18.3 ppm se encontró la señal del metilo C-3 (Figura 22).

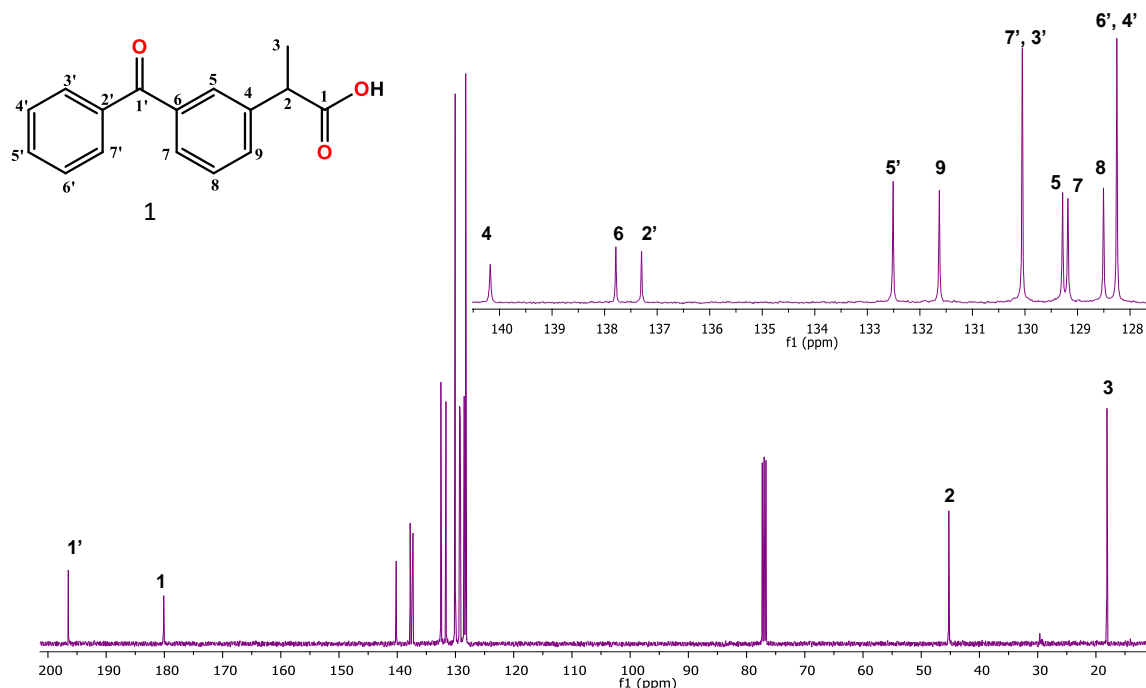


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 400 MHz del ketoprofeno (1).

En el análisis del espectro de infrarrojo del ketoprofeno (1) se observan las bandas de vibración características del C=O del ácido en 1694 cm^{-1} y en 1655 cm^{-1} el C=O de cetona (figura 23).

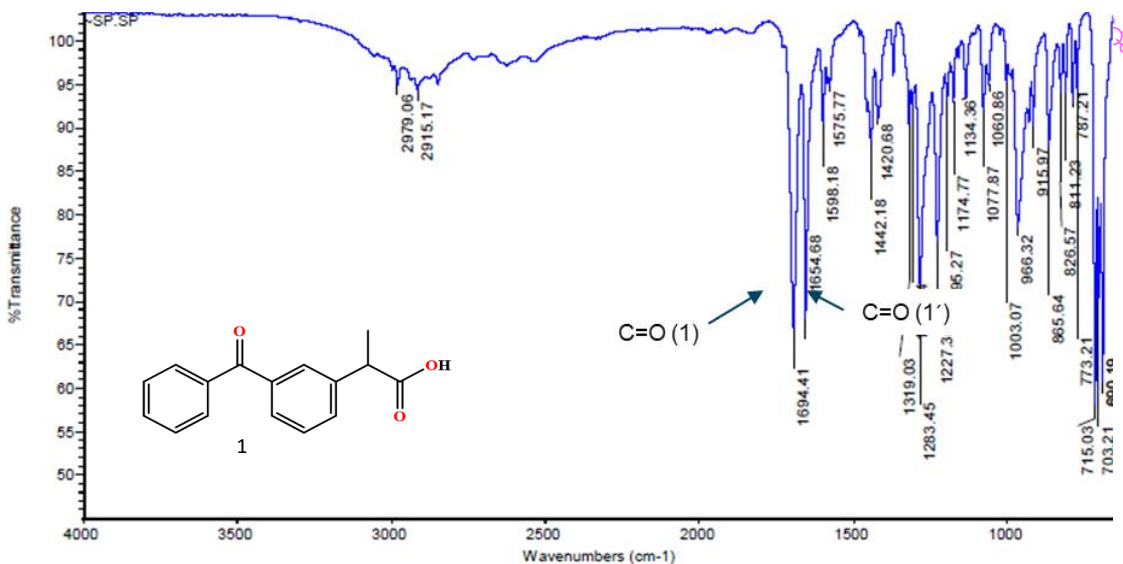


Figura 23. Espectro de Infrarrojo del ketoprofeno (1).

Una vez obtenido el ketoprofeno (1), se decidió preparar la tiosemicarbazona del ketoprofeno (1) para lo cual se hizo reaccionar el ketoprofeno (1) y la tiosemicarbazona en metanol (MeOH) y ácido clorhídrico (HCl) concentrado. Se colocó a reflujo por 5 horas, para después evaporar a presión reducida en rotavapor, obteniéndose un compuesto con aspecto de miel color amarillo, con un peso de 0.5815 g (Figura 24). El cual fue analizado por RMN de ^1H en CDCl_3 .



Figura 24. Crudo de reacción

En el espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de reacción, se logró observar una mezcla de varios compuestos. Destacando la presencia de señales características para la base de Schiff del ketoprofeno (tiosemicarbazona). Se observaron en 6.90 ppm y 8.70 ppm desplazamientos típicos para hidrógenos

de tipo amina, en la región cercana a 4.00 ppm se visualizaron varias señales correspondientes a los hidrógenos del éster metílico, así como señales próximas a 1.50 ppm para los hidrógenos del metilo. Además, de observarse el desplazamiento químico característico de los compuestos aromáticos en 7.20 ppm a 7.85 ppm.

El crudo de reacción se analizó por cromatografía en capa fina (TLC), posteriormente se buscó el sistema de eluyente adecuado para la separación de los compuestos. Una vez encontrada la polaridad adecuada se elaboró una cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como fase estacionaria y como eluyente la mezcla hexanos-acetato de etilo en proporción 4:1 (Figura 25). Por último, las 36 fracciones obtenidas se analizaron por TCL y se juntaron las tenían el mismo nivel de pureza (4 a la 10 y de la 20 a la 30).



Figura 25. Preparación del crudo de reacción para su adición en la columna.

De 1.3262 g del crudo de reacción se obtuvieron dos compuestos puros. El primero corresponde al éster metílico del ketoprofeno (**2**) (fracciones 4 a la 10) y el segundo correspondiente a la tiosemicarbazona del ketoprofeno (**3**) (fracciones 20 a la 30) (Figura 26). Los cuales fueron analizados por RMN de ^1H y ^{13}C en CDCl_3 .



2



3

Figura 26. Éster metílico (2), tiosemicarbazona del ketoprofeno (3).

En el análisis del espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del éster metílico (2), se observaron las señales típicas para el ketoprofeno (1), en 7.80 ppm se observó una señal doble que integra para 2H con una $J_o = 7.6$ Hz correspondiente a los H-3' y H-7', en 7.75 ppm se observó una señal simple ancha que integra para 1H atribuida al H-5, en 7.67 ppm se visualizó una señal doble que integra para 1H con una $J_o = 8.0$ Hz que corresponde al H-7, en 7.60 ppm se observó una señal doble de dobles que integra para 1H con una $J_o = 8.0$ Hz y $J_o = 7.2$ Hz perteneciente al H-5', en 7.55 ppm se visualizó una señal doble que integra para 1H con una $J_o = 8.0$ Hz atribuida al H-9, en 7.48 ppm se observó una señal triple que integra para 1H con una $J_o = 8.0$ Hz correspondiente al H-8, en 7.43 ppm se visualizó una señal doble de dobles que integra para 2H con una $J_o = 8.0$ y $J_o = 7.6$ Hz que corresponde a los H-4' y H-6', en 3.80 ppm se visualizó una señal cuádruple que integra para 1H con una $J = 7.5$ Hz correspondiente al H-2, en 3.65 ppm se mostró una nueva señal simple que integra para 3H correspondientes al grupo metilo del éster metílico, confirmando su obtención, en 1.53 ppm se observó una señal doble que integra para 3H con una $J = 7.5$ Hz atribuida al H-3. (Figura 27).

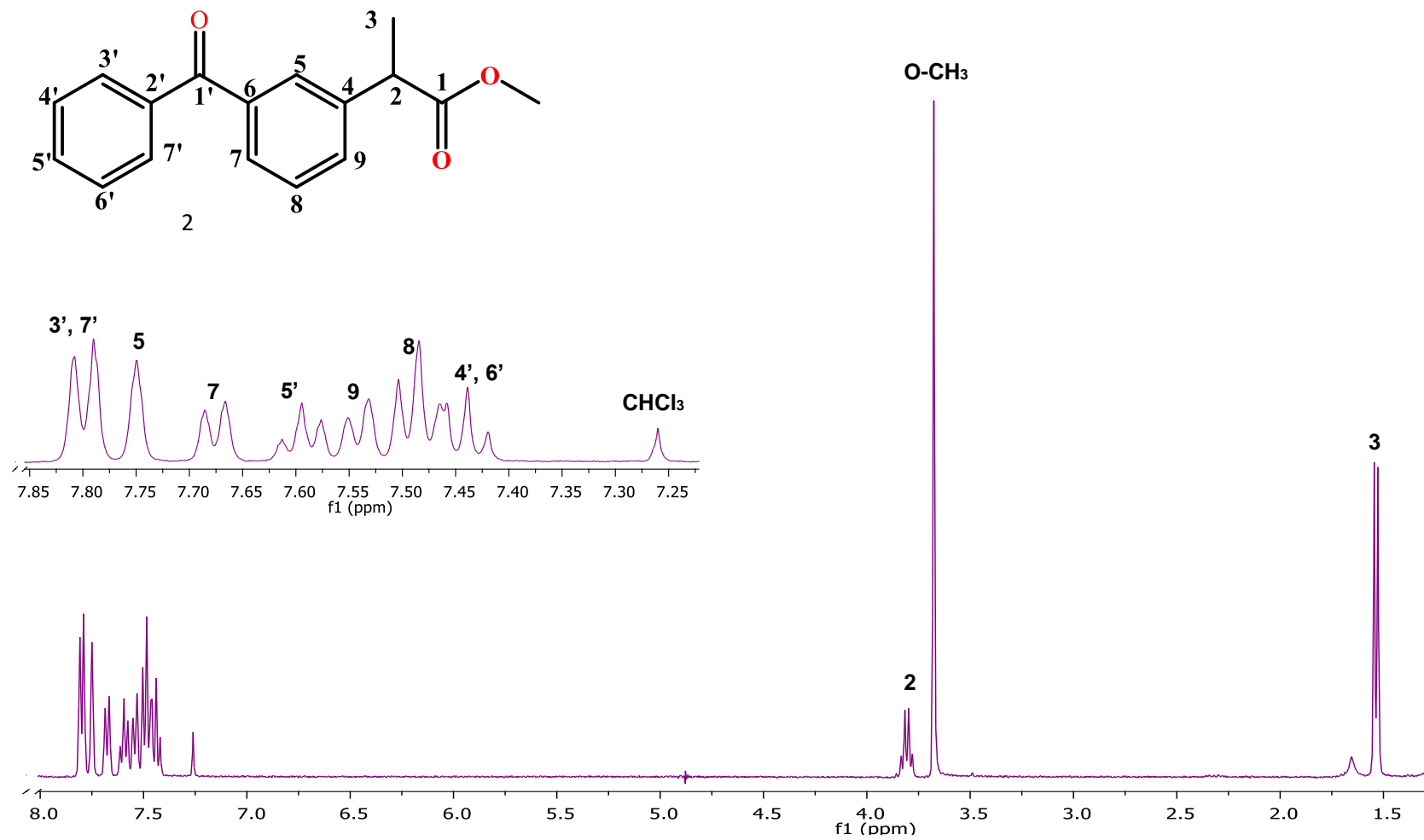


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz del éster metílico (2).

El análisis de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) del éster metílico (**2**), se observaron las señales características del ketoprofeno (**1**), destacando que la señal C-1 se desplaza a frecuencias menores, observándose en 174.6 ppm. Adicionalmente se aprecia una nueva señal en 52.2 ppm atribuida al carbono del éster metílico (O-CH_3) (Figura 28).

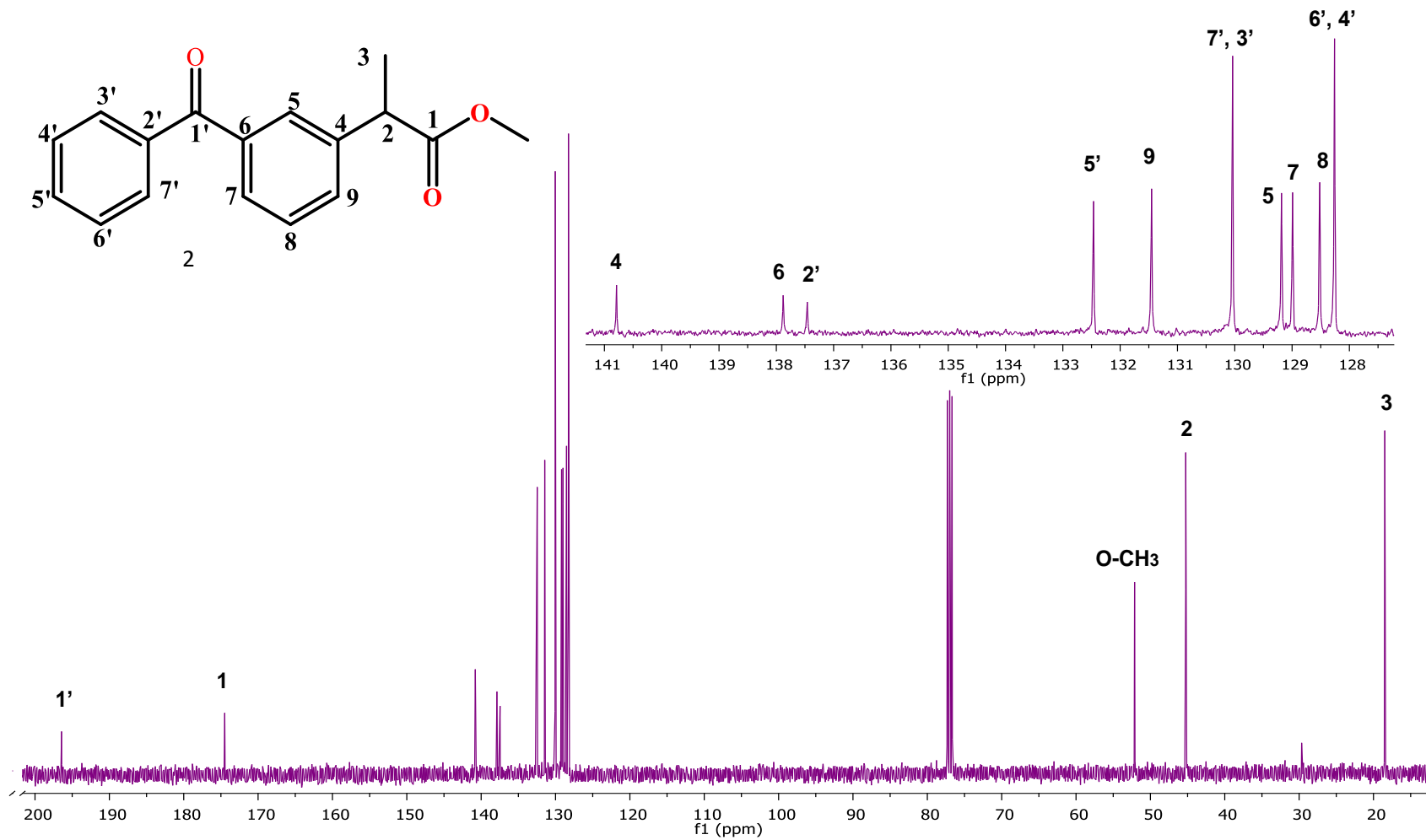


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 400 MHz del éster metílico (2).

En el análisis por espectroscopia de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) de las fracciones 20 a 30 mostraron dos juegos de señales correspondientes para los isómeros *cis* y *trans* (**3a** y **3b**), en 8.69 y 8.67 ppm se observaron dos señales simples que integra para 1H correspondientes a los 2 NH, en 7.54 ppm se observó una señal múltiple que integra para 8H correspondientes a los H-7', H-3', H-5, H-7, H-7', H-3', H-5, H-7, en 7.47 ppm se visualizó una señal múltiple que integra para 2H atribuida a los H-5' y H-5', 7.35 ppm se observó una señal múltiple que integra para 2H correspondientes a los H-8 y H-9, 7.31 ppm se mostró una señal múltiple que integra para 2H, atribuida a los H-4' y H-6', en 7.28 ppm se encontró una señal múltiple que integra para 3H correspondientes a los H-4', H-6' y H-8, en 7.21 ppm se observó una señal múltiple que integra para 1H atribuido al H-9, en 6.75 ppm se mostró una señal simple ancha que integra para 4H correspondientes al NH_2 , en 3.79 ppm y 3.76 ppm se observaron dos señales cuádruples que integra para 1H cada una, atribuidas a los H-2, en 3.70 ppm y 3.65 ppm se observaron dos señales simples que integran para 3H cada una atribuidas a los O- CH_3 , en 1.54 ppm y 1.48 ppm se observaron dos señales dobles que integran para 3H cada una, correspondientes a los H-3 (Figura 29).

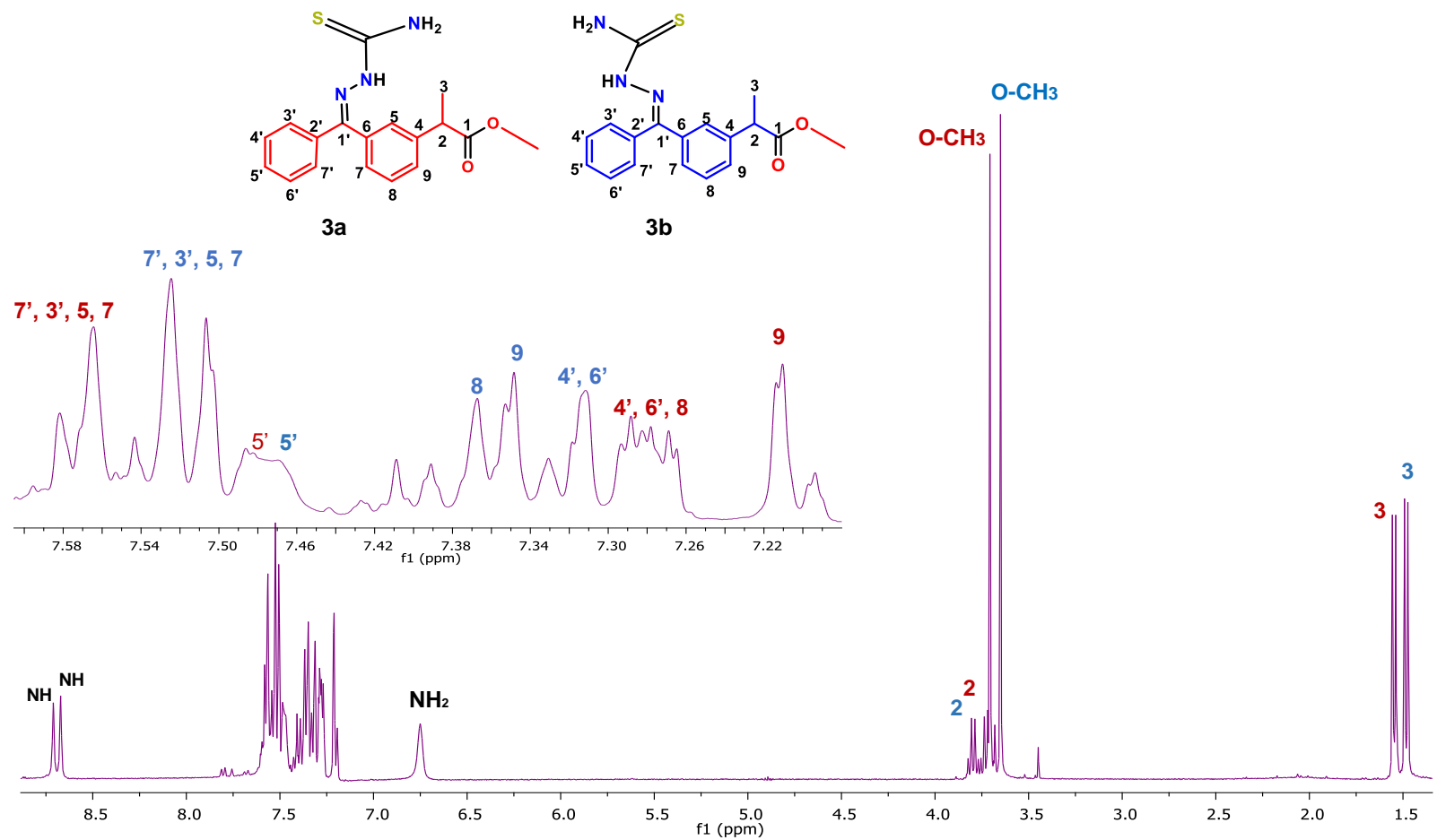


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de las tiosemicarbazonas del ketoprofeno (3a y 3b).

El análisis de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz, mostró una nueva señal en 178.8 ppm característica para los dos grupo $\text{C}=\text{S}$, en 174.7 ppm se observó una señal para el carbonilo C-1, en 150.7 ppm se visualizó una señal para el carbonilo imínico C-1', de 142.5 ppm a 126.7 ppm se observaron las señales atribuidas a los carbonos aromáticos de las estructuras, en 52.3 ppm se observó una señal intensa para el carbono de los éster metílicos $\text{O}-\text{CH}_3$, en 45.3 ppm se visualizó una señal para los C-2, en 18.6 ppm señal para el carbono de los metilos C-3 (Figura 30).

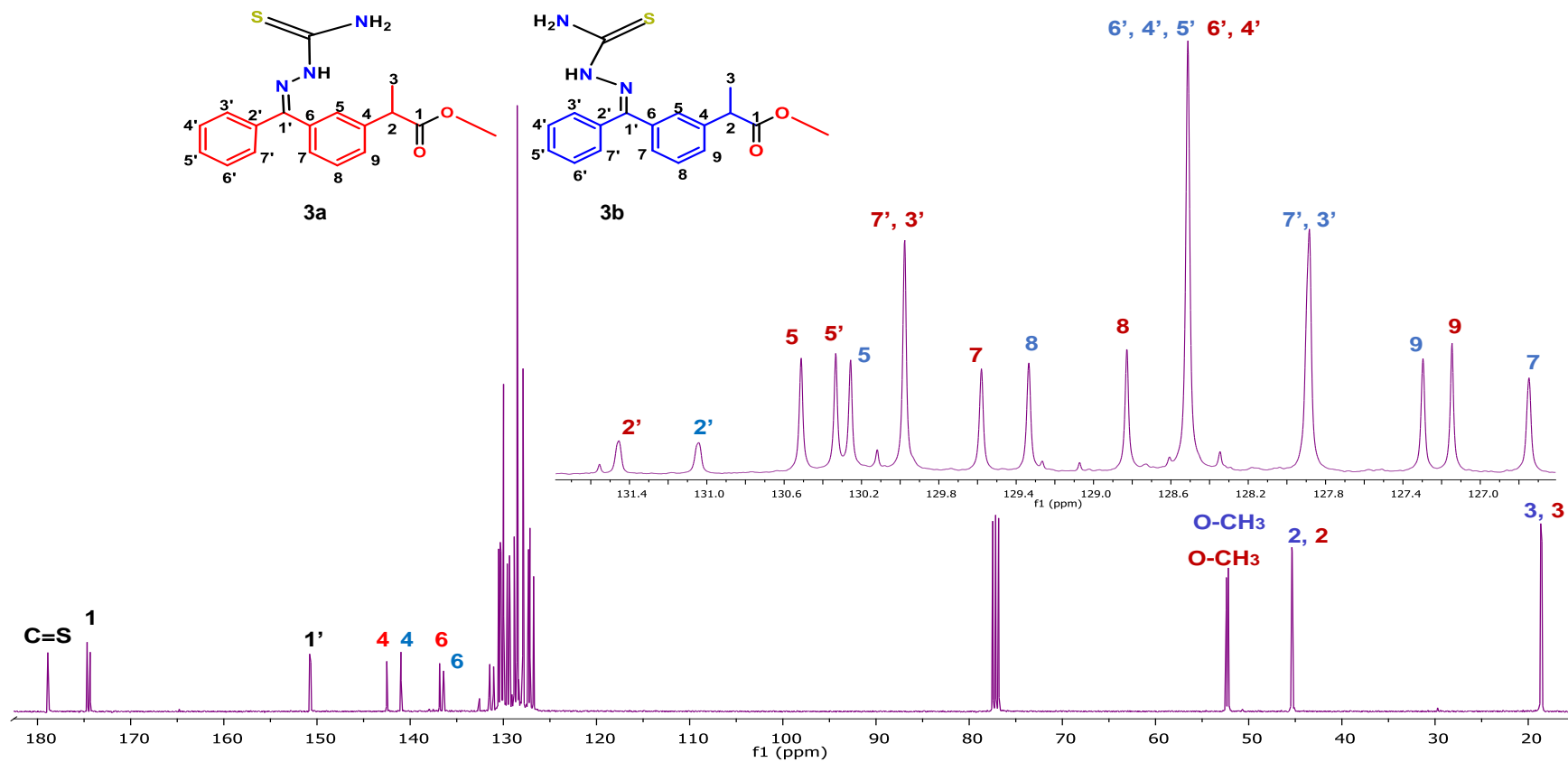


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de las tiosemicarbazonas del ketoprofeno (3a y 3b).

En la expansión del experimento NOESY se determinó la existencia de los isómeros *cis* y *trans* (**3a** y **3b**) (Figura 31). Modelados en el programa spartan 04, utilizando mecánica molecular, donde se muestra la correlación entre los hidrógenos (H-6', H-8, H-4' y H-9) con el hidrogeno iminico. Las señales etiquetadas en color rojo corresponden al isómero *cis* y las etiquetadas en azul corresponden al isómero *trans*, esto con base a lo observado en el experimento NOESY.

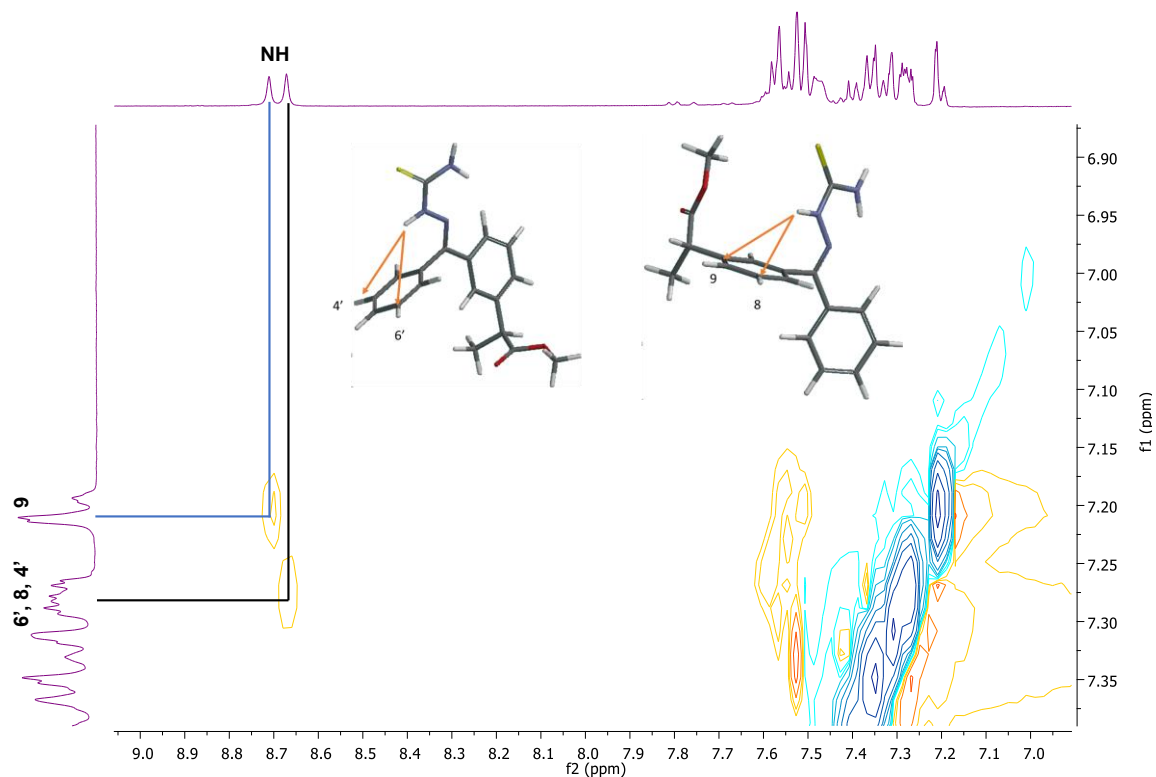


Figura 31. Expansión del experimento NOESY de las tiosemicarbazonas del ketoprofeno (3a y 3b).

Adicionalmente esta mezcla fue analizada por espectroscopia de infrarrojo, en 3436 cm^{-1} se observó una señal para la imina (NH), en 3340 cm^{-1} señal típica para la amida (NH_2), en 1729 cm^{-1} se puede apreciar una banda intensa para un carbonilo tipo éster metílico ($\text{C}=\text{O}$), en 1582 cm^{-1} se visualizó una banda típica para el carbono imínico ($\text{C}=\text{N}$), en 1467 cm^{-1} se observó una banda intensa característica del tiocarbonilo $\text{C}=\text{S}$, y complementando la caracterización de las tiosemicarbazonas del ketoprofeno (**3a** y **3b**) (Figura 32).

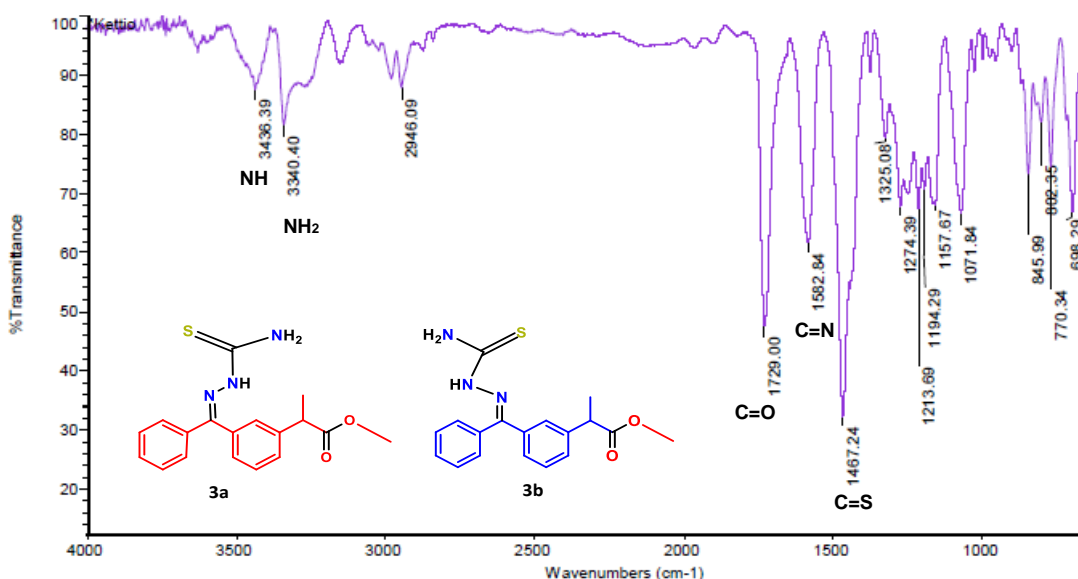


Figura 32. Espectroscopia de infrarrojo de las tiosemicarbazonas del ketoprofeno (3a y 3b).

La obtención de estos compuestos permitirá la exploración de reacciones de coordinación frente a Zn(II) con la finalidad de obtener complejos.

- **COMPLEJO CON ZINC(II) Y TIOSEMICARBAZONAS DE KETOPROFENO (4a y 4b)**

Para la formación del complejo, se agregó cloruro de zinc en acetona para llevarlo a reflujo. A los 15 minutos se adicionó la base de Schiff disuelta en acetona (al agregarse existe un cambio de coloración de transparente a amarillo). Después de dos horas en reflujo, se llevó a evaporación en rotavapor para posteriormente lavarlo y filtrarlo con hexanos, acetato de etilo, diclorometano y metanol en distintos viales (Figura 33). Se dejaron secar a T.A.



Figura 33. Evaporación y lavados del compuesto.

El producto obtenido fue un sólido de color amarillo cristalino, de peso 0.1397 g con un punto de fusión de 65 a 68 °C y un punto de descomposición de 205 °C (tabla 2). El cual fue caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C en CDCl_3 e IR.

Tabla 2. Características físicas de los compuestos obtenidos

Características	Ketoprofeno (1)	Tiosemicarbazona del ketoprofeno (3)	Mezcla del complejo 4a y 4b
Aspecto	Sólido	Miel	Sólido
Color	Blanco	Amarillo	Amarillo
Punto de fusión	90-94°C	----	65-68°C
Punto de descomposición	-----	----	205°C
Solubilidad	Acetona, CH ₃ OH, CHCl ₃ , CH ₂ Cl ₂	CH ₂ Cl ₂ , Acetona	Hexanos, CH ₂ Cl ₂ , AcOEt, MeOH

En el análisis de RMN de ¹H a 400 MHz, se observaron dos juegos de señales correspondientes a los isómeros *cis* y *trans*, en 8.97 y 8.95 ppm se observaron dos señales simples que integra para 1H cada una, atribuidas a los NH, en 8.58 ppm y 8.61 ppm se visualizaron dos señales simples anchas que integran para 1H cada una correspondientes a los NH₂, en 7.79 ppm se observó una señal simple ancha que integra para 2H atribuida a otro NH₂, en 7.55 ppm se observó una señal múltiple que integra para 10 H atribuidos a los H-7', H-3', H-5, H-7, H-5', H-7', H-3', H-5, H-7 y H-5', en 7.42 ppm se observó una señal múltiple para 1H correspondiente al H-8, en 7.38 ppm se mostró una señal múltiple que integra para 3H atribuidos al H-4', H-6' y H-9, en 7.32 ppm se visualizó una señal múltiple para 1H del H-8, en 7.26 ppm se observó una señal múltiple para 2H correspondientes a los H-4' H-6', en 7.21 ppm se mostró una señal múltiple que integra para 1H atribuido al H-9, en 3.79 ppm y 3.74 ppm se observaron dos cuádruples que integra para 1H cada una atribuidas a los H-2, en 3.68 ppm y 3.64 ppm se visualizaron dos señales simples que integran para 3H cada una atribuidas a los O-CH₃, en 1.54 ppm y 1.48 ppm se visualizaron dos señales dobles que integran para 3H cada una atribuidas a los hidrógenos en la posición 3 de las estructuras *cis* y *trans* H-3 (Figura 34).

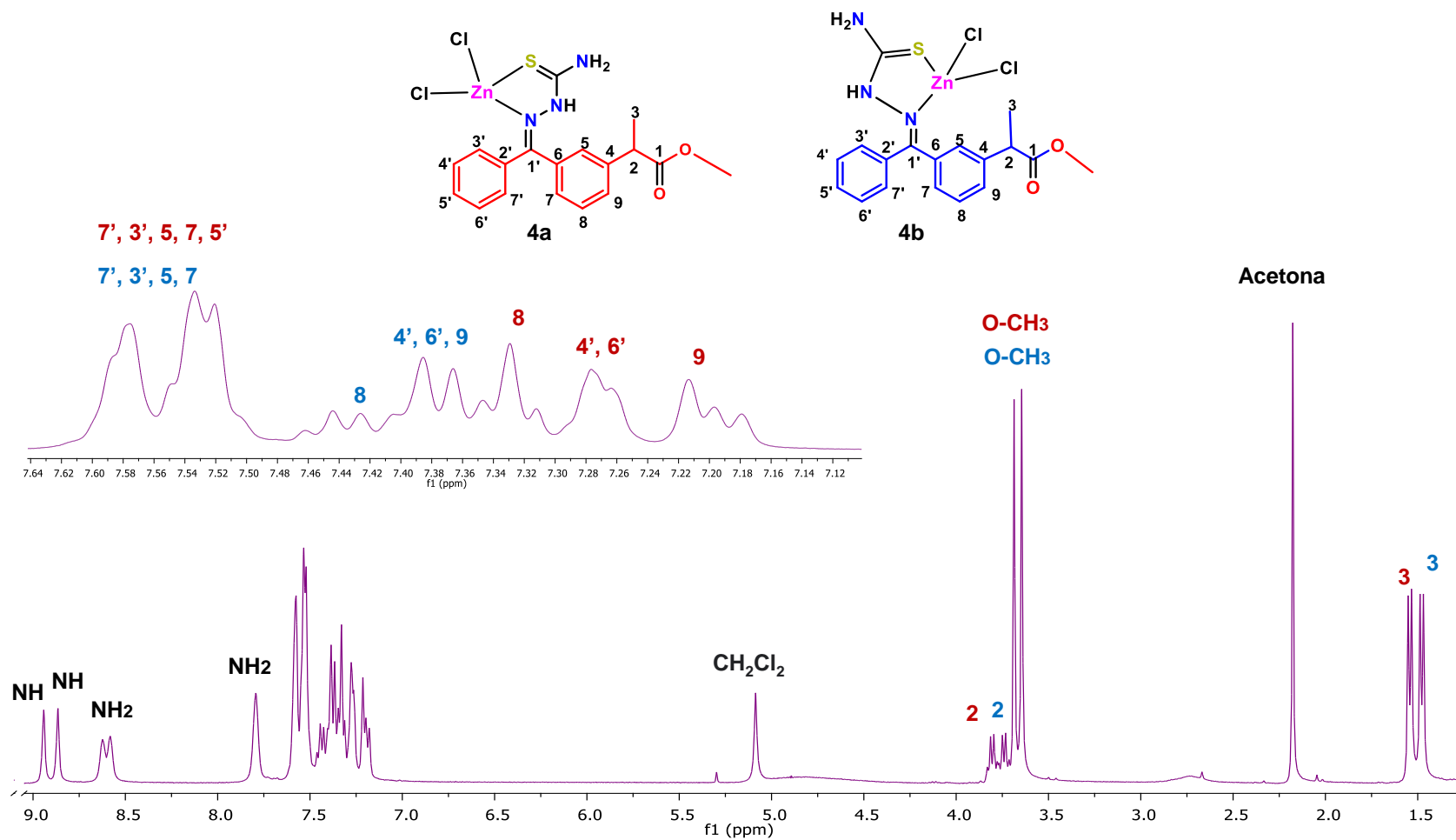


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz de los complejos con zinc (4a y 4b).

En el espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de la mezcla de complejos, se observan dos juegos de señales (*cis* y *trans*), en 174.5 ppm se observó una señal atribuida al carbonilo C-1, en 173.6 ppm se observó una señal para el C=S, en 155.5 ppm se visualizó una señal para el carbonilo imínico C-1', de 142.4 ppm a 127.3 ppm se observaron las señales características para los anillos aromáticos de las estructuras, en 52.4 ppm y 52.2 ppm se observaron las señales para el carbono de los ésteres metílicos O-CH₃ en 45.2 ppm se mostró la señal para los C-2, en 18.6 ppm y 18.4 ppm se mostraron las señales para los C-3 (Figura 35).

Por lo que se propone la formación de dos complejos en donde la coordinación se lleva por el nitrógeno imínico y el átomo de azufre del tiocarbonilo difiriendo en el arreglo espacial en la posición imínica, esto evidenciado en los espectros de RMN.

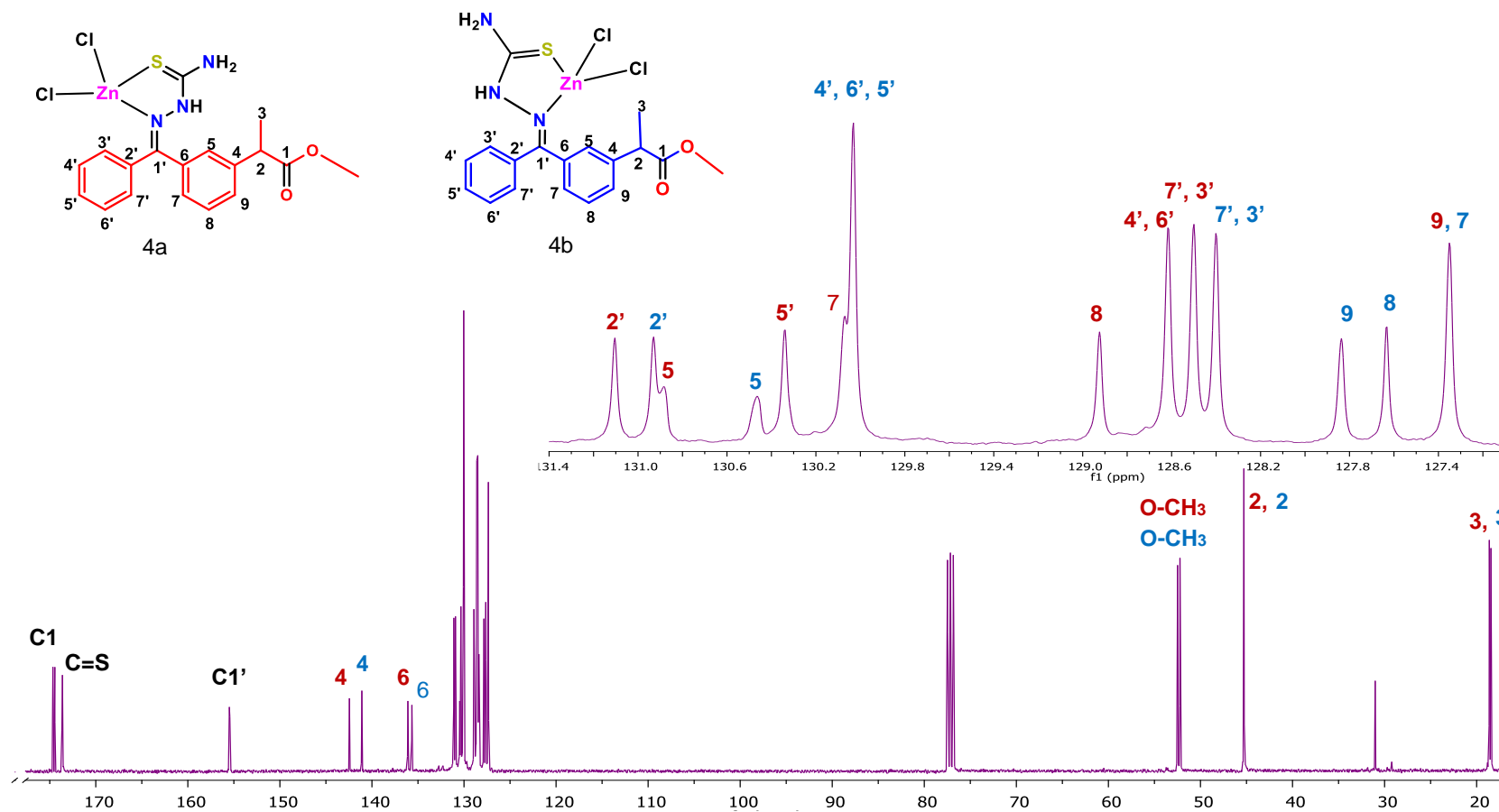


Figura 35. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 100 MHz de los complejos con zinc (4a y 4b).

El análisis de la espectroscopía de infrarrojo para la mezcla de complejos (**4a** y **4b**), mostró en 3416 cm^{-1} la señal para la imina (NH), en 3274 cm^{-1} para la amida (NH_2), en 1721 cm^{-1} se observó una banda característica para el carbonilo del éster metílico ($\text{C}=\text{O}$), en 1598 cm^{-1} se visualizó una banda típica para el carbono imínico ($\text{C}=\text{N}$), en 1512 cm^{-1} se observó una banda intensa para el tiocarbonilo ($\text{C}=\text{S}$), los cambios de desplazamiento para las vibraciones de los enlaces $\text{C}=\text{S}$ y la amida con respecto al ligante libre (**3a** y **3b**) indican, la coordinación del metal a través de estos grupos (Figura 36).

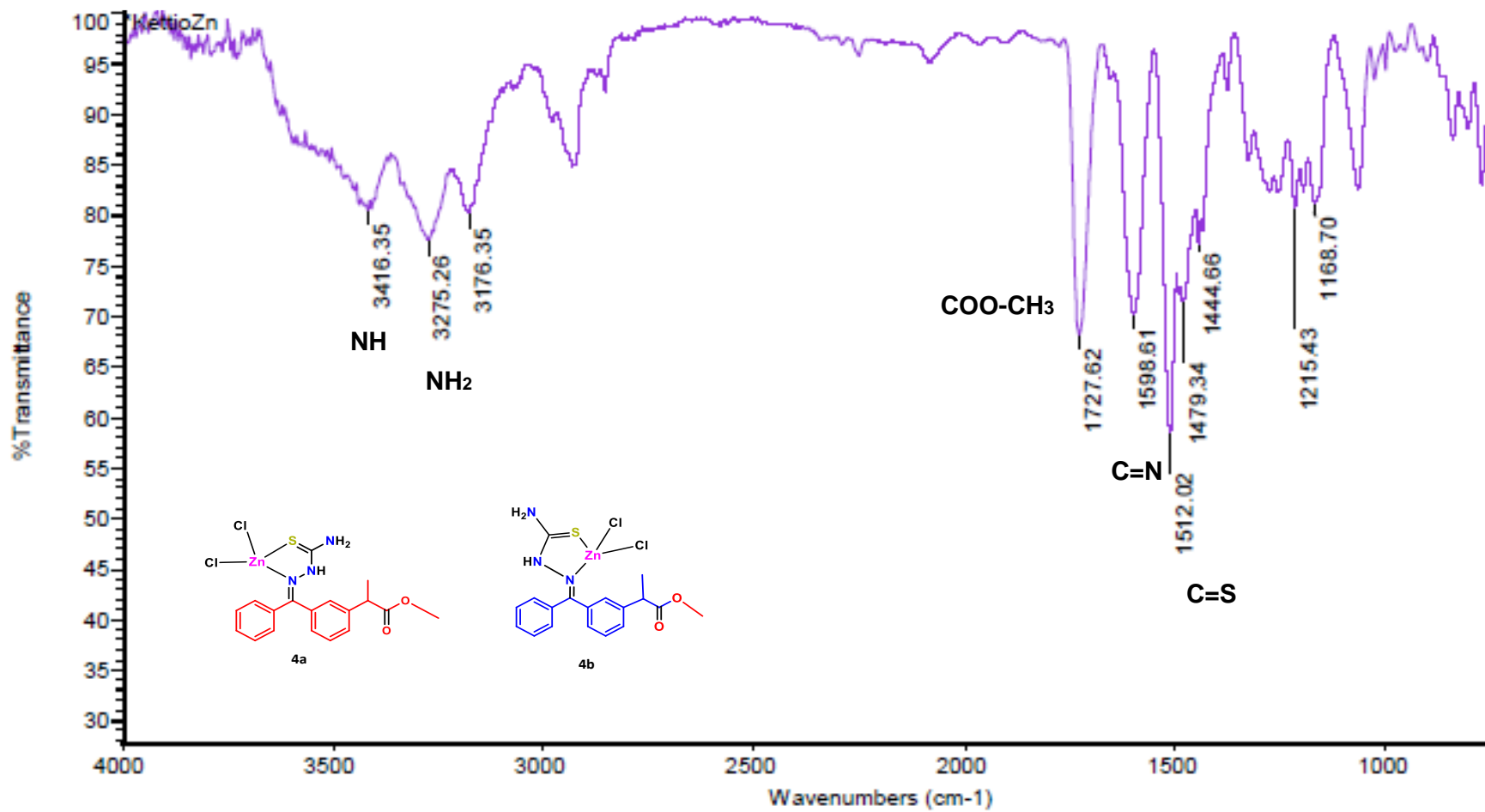


Figura 36. Espectroscopia de infrarrojo de los complejos con zinc (4a y 4b).

El producto de reacción también fue analizado por análisis elemental (Tabla 3), con base al resultado obtenido y la información anteriormente descrita se propone la formación de un complejo formado por un átomo de zinc(II), dos átomos de cloro coordinados al centro metálico y una molécula del compuesto **3a** o **3b** coordinada de manera bidentado quelato a través del átomo de azufre de la tiosemicarbazona y del átomo de nitrógeno imínico, en presencia de dos moléculas de agua provenientes del proceso de obtención.

Tabla 3. Análisis elemental de la mezcla de complejos **4a** y **4b**.

Formula molecular	Calculado	Experimental	Δ
C₁₉H₂₂Cl₂N₃O₃SZn·H₄O₂	%C 42.08	%C 42.68	0.6
	%H 4.51	%H 4.49	0.02

X. CONCLUSIÓN

Se aisló y caracterizó el ketoprofeno (**1**) a partir de una forma farmacéutica comercial marca BEST[®], lo que permitió preparar la tiosemicarbazona del ketoprofeno (**3a y 3b**), las cuales además de ser compuestos novedoso, sirvieron como ligantes en la preparación de complejos de zinc(II).

De esta manera se obtuvo la formación de dos complejos neutros constituidos por dos átomos de cloro, una molécula de la tiosemicarbazona del ketoprofeno coordinada de manera bidentado quelato a través del átomo de azufre y del nitrógeno imínico. En donde la diferencia se encuentra en la conformación del ligante ya que se tiene la forma *cis* y *trans* en proporciones 1:1 con lo que se abre la posibilidad a una serie de estudios relacionados a sus propiedades químicas, así como la exploración en busca de potenciales propiedades biológicas y/o catalíticas.

XI. PARTE EXPERIMENTAL

- **Generalidades**

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón (^1H a 400 MHz) y de carbono (^{13}C a 100 MHz) se midieron en un equipo Varian Mercury en donde se utilizó como disolvente el cloroformo deuterado (CDCl_3) y el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los puntos de fusión se obtuvieron en el aparato de Fisher-Scientific y no se encuentran corregidos.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Nicolet iS10 en un intervalo de 400 a 4000 cm^{-1} , empleando la técnica por ATR.

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

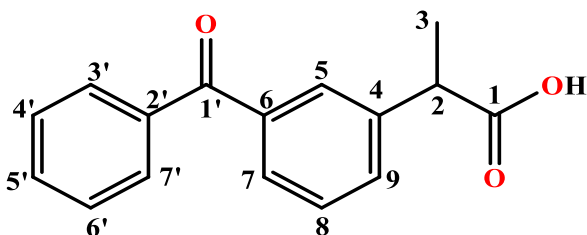
- **Reactivos y disolventes**

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

El ZnCl_2 y el HCl concentrado fueron obtenidos de manera comercial.

El ketoprofeno es comercial marca BEST[®].

• KETOPROFENO (1)

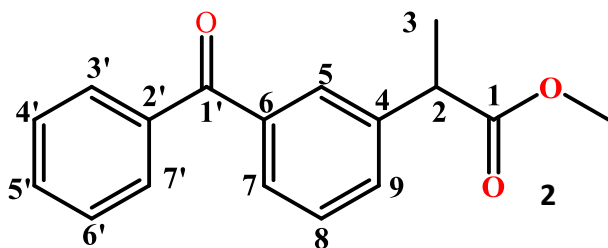


Para la obtención del ketoprofeno (1) se destaparon 15 cápsulas de ketoprofeno comercial marca BEST[®] de 100 mg, se molieron en mortero y el polvo blanco obtenido

se suspende en CH₂Cl₂ para dejarlo en agitación durante una hora. Una vez transcurrido el tiempo se filtró y se evaporó en rotavapor. Obteniéndose 1.28 g de un sólido blanco cristalino, con punto de fusión de 90-95°C. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 7.78 (3H, *d*, *J*= 7.08 Hz, H-7', H-3', H-5), 7.66 (1H, *d*, *J*_o= 7.64 Hz, H-7), 7.58 (1H, *m*, H-5'), 7.54 (1H, *d*, *J*_o = 8.32 Hz, H-9), 7.43 (3H, *m*, H-8, H-6', H-4'), 3.78 (1H, *c*, *J*= 7.10 Hz, H-2), 1.52 (3H, *d*, *J*=7.10 Hz, H-3); RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ en ppm: 196.7 (C-1'), 180.3 (C-1), 140.4 (C-4), 138.0 (C-6), 137.5 (C-2'), 132.7 (C-5'), 131.8 (C-9), 130.2 (C-7', C-3'), 129.5 (C-5), 129.4 (C-7), 128.7 (C-8), 128.4 (C-6', C-4'), 45.4 (C-2), 18.3 (C-3). IR (ν, cm⁻¹): (COOH) = 1694 y (C=O) = 1655.

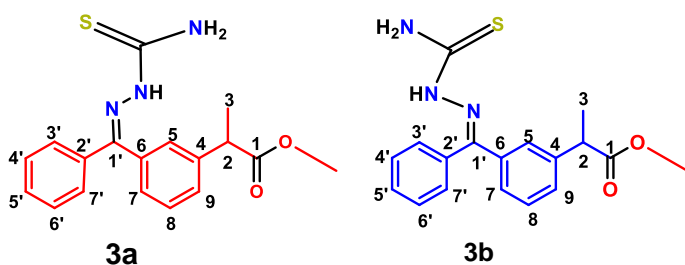
• OBTENCIÓN DE EL ÉSTER METÁLICO DE KETOPROFENO (2) Y DE LA TIOSEMICARBAZONA DEL KETOPROFENO (3a y 3b)

Una suspensión de 0.5 g de ketoprofeno (1), 0.179 g de tiosemicarbazona, 5 mL de MeOH y 5 gotas de HCl concentrado se dejó reaccionar a reflujo durante 5 h. Posteriormente se evaporó a presión reducida en rotavapor. Obteniéndose una miel de color amarillo con un peso de 0.5815 g. El proceso se repitió hasta juntar un total de 1.3262 g, el cual fue sometido a purificación en columna cromatográfica, utilizándose una mezcla de disolventes hexanos-acetato de etilo en proporción 4:1. Obteniéndose 36 fracciones.



De las fracciones 4 a la 10 se obtuvo una miel incolora (0.156 g) correspondiente al éster metílico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 7.80 (2H, *d*, $J_o=7.6$ Hz, H-3' y H-7'), 7.75 (1H, *sa*, H-5), 7.67 (1H, *d*, $J_o=8.0$ Hz, H-7), 7.60 (1H, *dd*, $J_o=8.0$ Hz, $J_o=7.2$ Hz, H-5'), 7.55 (1H, *d*, $J_o=8.0$ Hz, H-9), 7.48 (1H, *t*, $J_o=8.0$ Hz, H-8), 7.43 (2H, *dd*, $J_o=8.0$ Hz, $J_o=7.6$ Hz, H-4' y H-6'), 3.80 (1H, *c*, $J_o=7.5$ Hz, H-2), 3.65 (3H, *s*, O-CH₃), 1.53 (3H, *d*, $J_o=7.5$, H-3).

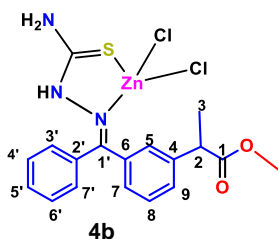
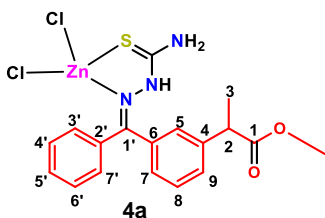
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 196.6 (C-1'), 174.6 (C-1), 140.9 (C-4), 138.0 (C-6), 137.6 (C-2'), 132.6 (C-5'), 131.6 (C-9), 130.2 (C-7', C-3'), 129.3 (C-5), 129.1 (C-7), 128.7 (C-8), 128.4 (C-6', C-4'), 52.2 (O-CH₃), 45.4 (C-2), 18.6 (C-3).



En las fracciones 20 a la 30 se obtuvo una miel transparente (0.569 g) correspondiente a la mezcla de tiosemicarbazonas (**3a** y **3b**).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 8.69 (1H, *s*, NH), 8.67 (1H, *s*, NH), 7.54 (8H, *m*, H-7', H-3', H-5, H-7, H-7', H-3', H-5, H-7), 7.47 (2H, *m*, H-5', H-5'), 7.35 (2H, *m*, H-8, H-9), 7.31 (2H, *m*, H-4', H-6'), 7.28 (3H, *m*, H-4', H-6', H-8), 7.21 (1H, *m*, H-9), 6.75 (4H, *sa*, NH₂), 3.79 (1H, *c*, $J=7.2$ Hz, H-2), 3.76 (1H, *c*, $J=7.2$ Hz, H-2), 3.70 (3H, *s*, O-CH₃), 3.65 (3H, *s*, O-CH₃), 1.54 (3H, *d*, $J=7.2$ Hz, H-3), 1.48 (3H, *d*, $J=7.2$ Hz, H-3). RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ en ppm: 178.8 (C=S), 174.7 (C-1), 150.7 (C-1'), 142.5 (C-4), 140.9 (C-4), 136.8 (C-6), 136.4 (C-6), 131.4 (C-2'), 131.0 (C-2'), 130.5 (C-5), 130.3 (C-5'), 130.2 (C-5), 129.9 (C-7', C-3'), 129.5 (C-7), 129.3 (C-8), 128.8 (C-8), 128.5 (C-6', C-4', C-5', C-6', C-4'), 127.8 (C-7', C-3'), 127.2 (C-9), 127.1 (C-9), 126.7 (C-7), 52.3 (O-CH₃), 45.3 (2 C-2), 18.6 (2 C-3). IR (ν , cm^{-1}): (NH) =3436, (NH₂) = 3340, (C=O) =1729, (C=N) =1582, (C=S) =1467.

• **OBTENCIÓN DEL COMPLEJO CON ZINC (4a y 4b)**



0.0450g de $ZnCl_2$ se disolvieron en 3mL de acetona, a reflujo por 15 min. Después se agregó 0.1052g de la mezcla de tiosemicarbazona (**3a** y **3b**)

disuelta en 5 mL de acetona, observándose un cambio de coloración inmediato de transparente a amarillo. Después de dos hora en reflujo, se llevó a evaporación en el rotavapor. Posteriormente se realizaron lavados con distintos disolventes, hexanos, diclorometano, acetato de etilo y metanol. El sólido del residuo mostró un punto de fusión de 65-85°C. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 8.97 (1H, s, NH), 8.95 (1H, s, NH), 8.58 (1H, sa, NH_2), 8.61 (1H, sa, NH_2), 7.79 (2H, sa, NH_2), 7.55 (10 H, m, H-7', H-3', H-5, H-7, H-5', H-7', H-3', H-5, H-7, H-5'), 7.42 (1H, m, H-8), 7.38 (3H, m, H-4', H-6', H-9), 7.32 (1H, m, H-8), 7.26 (2H, m, H-4', H-6'), 7.21 (1H, m, H-9), 3.79 (1H, c, $J=7.2$ Hz, H-2), 3.74 (1H, c, $J=7.2$, H-2), 3.68 (3H, s, O- CH_3), 3.64 (3H, s, O- CH_3), 1.54 (3H, d, $J=7.2$, H-3), 1.48 (3H, d, $J=7.2$, H-3). RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ en ppm: 174.5 (C1), 173.6 (C=S), 155.5 (C1'), 142.4 (C-4), 141.0 (C-4), 136.0 (C-6), 135.6 (C-6), 131.1 (C-2'), 130.9 (C-2'), 130.8 (C-5), 130.5 (C-5), 130.3 (C-5'), 130.0 (C-7), 130.0 (C-4', C-6', C-5'), 128.9 (C-8), 128.6 (C-4', C-6'), 128.5 (C-7', C-3'), 128.4 (C-7', C-3'), 127.8 (C-9), 127.6 (C-8), 127.3 (C-9, C-7), 52.4 (O- CH_3), 52.2 (O- CH_3), 45.2 (C-2, C-2), 18.6 (C-3), 18.4 (C-3). IR (ν , cm^{-1}): (NH) = 3416, (NH_2) = 3274, (C=O) =1721, (C=N) =1598, (C=S) =1512. A. E. Calculado para $C_{19}H_{22}Cl_2N_3O_3SZn \cdot H_4O_2$: C= 42.08%, H= 4.51%,. Experimental: C= 42.68%, H= 4.49%.

XII. BIBLIOGRAFÍA

Abril L. (2008). Complejos de Pd(II) y Ag(I) tiosemicarbazonas. Universidad Nacional de Colombia. Tesis de maestría.

Barbanoj M. J., Antonijoan R. M., & Gich I. (2001). Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clinical pharmacokinetics*, 40(4), 245–262.

Brooks P., & Kubler P. (2006). Etoricoxib for arthritis and pain management. *Therapeutics and clinical risk management*, 2(1), 45–57.

Brunton L. L. Goodman & Gilman. (2018). *Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*. Mexico: McGRAW-HILL Interamericana Editores, S.A. de C.V., pag 686–703.

Cabezas L. J. A., Urbina B. S., López M. J. A., & Ibáñez A. E. (2000). Antiinflamatorios no esteroideos (I). clasificación. mecanismo de acción. indicaciones. efectos secundarios. interacciones. empleo en situaciones clínicas especiales. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 8(28), 1440–1448.

Cailleateau J. G. (1988). Ketoprofeno en odontología: una revisión farmacológica. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 66(5), 620–4.

Carey Francis A. (2006). *Química Orgánica: McGRAW-HILL/ INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.* pag 736.

Centro Nacional de Información Biotecnológica. (2020). Resumen de compuestos de PubChem para CID 3825, ketoprofeno. Obtenido el 20 de octubre de 2020 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketoprofen>.

Chohan Z. H., Farooq M. A., Scozzafava A., & Supuran, C. T. (2002). Antibacterial Schiff bases of oxalyl-hydrazine/diamide incorporating pyrrolyl and salicylyl moieties and of their zinc(II) complexes. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 17(1), 1–7.

Choi S., Liu X., & Pan Z. (2018). Zinc deficiency and cellular oxidative stress:

- prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta pharmacologica Sinica*, 39(7), 1120–1132.
- Cohen S. M. (2007). New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. *Current opinion in chemical biology*, 11(2), 115–120.
- de Bie P., Muller, P., Wijmenga, C., & Klomp, L. W. (2007). Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *Journal of medical genetics*, 44(11), 673–688.
- de Fátima Â., Pereira C. P., Olímpio C., de Freitas Oliveira B. G., Franco L. L., & da Silva P. (2018). Schiff bases and their metal complexes as urease inhibitors - A brief review. *Journal of advanced research*, 13, 113–126.
- Dilip K. S., Padhye S. & Padhye S. (2001). Targeting estrogen receptor sites in human breast cancer cell line T47D with copper conjugates of non-steroidal anti-inflammatory drug derivatives: antiproliferative activity of ketoprofen derivative and its copper complex. *Metal-Based Drugs*, 8(2), 73–77.
- Escudero-Almanza D. J., Ojeda-Barrios D. L., Hernández-Rodríguez O. A., Sánchez C. E., Ruíz-Anchondo T., & Sida-Arreola J. P. (2012). Carbonic Anhydrase and Zinc in Plant Physiology. *Chilean Journal of Agricultural Research*, 72(1), 140–146.
- Favier M., & Hininger-Favier I. (2005). Zinc et grossesse [Zinc and pregnancy]. *Gynecologie, obstetrique & fertilité*, 33(4), 253–258.
- González C. D. (2010). Caracterización estructural de compuestos de coordinación con ligandos tiosemicarbazona asimétrico. Universidad Autónoma de Madrid. Tesis doctoral
- Jamali F., & Brocks D. R. (1990). Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clinical pharmacokinetics*, 19(3), 197–217.
- John E., Laskow T. C., Buchser W. J., Pitt B. R., Basse P. H., Butterfield L. H., Kalinski P., & Lotze M. T. (2010). Zinc in innate and adaptive tumor immunity. *Journal of translational medicine*, 8, 118.

- Laguna A., Gimeno Ma. C. (2011). Metales en Medicina ARTE y CIENCIA: la estética del conocimiento. *ConCIENCIAS.Digital: Revista de Divulgación Científica de Las Facultad de Ciencias de Zaragoza*, 8, 16–31.
- Lopez A. S. Preparación de hexaibuprofenooxotetrazinc(II), Tesis. Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo, (2018).
- Lopez de Romaña. D., Castillo C. D. & Diazgranados D. (2010). El zinc en la salud humana II. *Revista chilena de nutrición*, 37(2), 234–239.
- López F., Hernández-Palazón J., López R., Alarcón E., & Martínez-Lage J. F. (2004). Actividad de la cobre-zinc superóxido dismutasa en un modelo de lesión cerebral isquémica global sin hipotensión arterial. *Neurocirugia*, 15(2), 151–158.
- Lopez P. A. J., Pérez M. M. E. & Rojas C. M. L. (2020). Introducción A Los Compuestos De Coordinación y Organometálicos. Editorial UNED.
- López T. L. (2016). Estudio de Complejos Metálicos con Ligandos de interés Biológico. Universidad Nacional de la Plata. Tesis doctoral.
- Lobaina C. A. R., Tamayo O. Y., & Zamora C. Y. (2005). Obtención de bases de Schiff por condensación del *o*-hidroxibenzaldehído con anilina y *p*-derivados. *Revista Cubana de Química*, XVII(2), 33–43.
- Mauleón D., Artigas, R., García, M. L., & Carganico, G. (1996). Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*, 52 Suppl 5, 24–46.
- Mazario J., Solano, R. E., & Herrero, J. F. (2000). El efecto analgésico agudo de los antiinflamatorios no esteroideos se debe al bloqueo de la ciclooxigenasa-1. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 7(8), 503–510.
- Mazières B. (2005). Topical ketoprofen patch. *Drugs in R&D*, 6(6), 337–344.
- McMurry J. (2008). Química Orgánica. Mexico. Editores, S.A.de CV. Pag 710–711.
- Nath M., & Saini P. K. (2011). Chemistry and applications of organotin (IV) complexes of Schiff bases. *Dalton Trans.*,40, 7077–7121.

- Nurchi V. M., & Crisponi, G. (2018). Editorial: Applications of Medicinal Bioinorganic Chemistry. *Current Medicinal Chemistry*, 25(1), 3–4.
- Ordóñez S. A. S. (2016). Estrategia de intervención farmacéutica en la adecuación de los tratamientos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos en pacientes del Distrito Sanitario Huelva-Costa. Universidad de Sevilla. Tesis doctoral.
- Ortega C., J. Ignacio. (2001). Aldehídos y Cetonas : Revisión De Su Síntesis Y Reactividad. Universidad de Complutense. Tesis de licenciatura
- Ortiz-Pereda V., López, M., Arroita, A., Aguilera, L., Azkue, J., Torre-Mollinedo, F., & Isla-Baranda, A. (2007). Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol en el tratamiento del dolor. *Gaceta Médica de Bilbao*, 104(4), 148–155.
- Oscanoa-Espinoza Teodoro J. (2015). Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53 (2), 172–179.
- Osorio A., Otero R. W. & Gomez Z. M. (2). Utilización de AINES y uso de IBP profilácticos en pacientes de medicina interna. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 29(2), 125–130.
- Petrucci R. H., Herring, F. G., Madura, J. D., & Bissonnette, C. (2011). *Química General*. Madrid: Pearson Educación S.A. Pag 1031–1069.
- Prieto J. M. (2007). Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs). ¿Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos? (Primera Parte). *Journal Cient Dent* 4(3), 203–212.
- Radovits T., Gerö D., Lin L. N., Loganathan S., Hoppe-Tichy T., Szabó C., Karck M., Sakurai H., & Szabó G. (2008). Improvement of aging-associated cardiovascular dysfunction by the orally administered copper(II)-aspirinate complex. *Rejuvenation Research*, 11(5), 945–956.
- Rafique S., Idrees M., Nasim A., Akbar H & Athar A. (2010). Transition metal complexes as potential therapeutic agents. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, 5(2), 38–45.

- Raymond C. & Goldsby K. A. (2013). *Química*. Mexico: McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V. Pag. 997–1021.
- Rivera-Ordoñez, A. (2006). AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 29, 36–40.
- Rosas J., Santos G., Martín R., Cortés R., & Álvarez A. (2013). Enfermedades reumáticas: Actualización SVR. IBÁÑEZ & PLAZA ASOCIADOS S. L. Pag 469–476.
- Rodriguez L. E. Reactividad de naproxeno frente a $ZnCl_2$ bajo condiciones de formación de clusters metálicos, Tesis. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, (2017).
- Sahoo J., & Paidesetty, S. K. (2018). Biological investigation of novel metal complexes of 2-amino-4-substituted phenylthiazole Schiff bases. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 13(2), 142–155.
- Salina-Aguilera Y., Ferrer-Serrano A. & Napoles- Esculery F (2013). Complejos de cobre II y cinc II con la 2-(4-cloroanilina)-1,2-difenil-1-etanonatisemicarbazona: posible competencia por los sitios de coordinación del ligando. *Revista Cubana de Química*, 26(9), 94–103.
- Santaclara A. C. A. (2019). Preparación de un complejo oxotetrazinc carboxilato con derivados del ácido propiónico como ligante. UMSNH. Tesis de licenciatura
- Schneider Y. C. (2006). Perfil Farmacológico Del Dexketoprofeno En Dolor Agudo Experimental Visceral. Universidad de Chile. Tesis de licenciatura
- Theodore L. Brown, H. Eugene LeMay, Jr., Bruce E. Bursten, J. R. B. (2004). *Chemistry The Central Science*.
- Toledo M. V. (2015). *Resolución Cinética Enzimática Eco-Compatible De R / S-Ketoprofeno*. Universidad Nacional de la Plata. Tesis doctoral.
- Wong C. P., & Ho E. (2012). Zinc and its role in age-related inflammation and immune dysfunction. *Molecular nutrition & food research*, 56(1), 77–87.

Xia L., Xia, Y. F., Huang L. R., Xiao X., Lou H. Y., Liu T. J., Pan W. D., & Luo H. (2015). Benzaldehyde Schiff bases regulation to the metabolism, hemolysis, and virulence genes expression in vitro and their structure-microbicidal activity relationship. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 83–93.

Zhiqiang S., Lei W. Y., Li L., Chen Z. H., & Liu W. P. (1998). Coordination of copper with aspirin improves its anti-inflammatory activity. *Inflammopharmacology*, 6(4), 357–362.