Universidad de Concepción
Facultad de Farmacia

Síntesis y evaluación de complejos mono- y binucleares tipo *ONO*-Cu(II) y N_4-Cu(II) como sensores de azúcares de interés epidemiológico y modelos biomiméticos del sitio activo de la Superóxido Dismutasa 1

Bruno Nicolás Fuentealba Donoso

Tesis presentada en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción
para optar al título profesional de Bioquímico

Profesor Patrocinante y Guía: Dr. Néstor Alonso Novoa Serrano
Laboratorio de Química Inorgánica y Organometálica
Departamento de Química Analítica e Inorgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad de Concepción

Profesor Co-Guía: Dr. Santiago Toledo
Departament Of Chemistry
College of Arts Of Sciences
American University – WDC - USA

Profesor Co-Guía: Dr. César Soto Salazar
Departamento de Química Analítica e Inorgánica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad de Concepción

Mayo, 2024

Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción parcial o total, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

© 2024, Bruno Nicolás Fuentealba Donoso

Agradecimientos

Quisiera comenzar expresando mi profundo agradecimiento a Dios por permitirme vivir estas experiencias y por guiar mi camino, que es parte de su plan perfecto. Agradezco a mis padres, Sussy y Osvaldo, quienes siempre han sido un pilar fundamental en mi vida, apoyándome y animándome en cada paso, sin importar lo difícil que pudiera ser. También quiero agradecer a mis hermanos, Franco y Constanza por su cariño y apoyo, aunque la distancia nos separe en este momento.

Agradezco a mi familia extendida, mis tías, tíos y primos, quienes me han brindado su afecto y apoyo incondicional, aunque a veces confundan mi carrera con medicina. Agradezco especialmente al profesor tutor y guía Dr. Néstor Novoa, por enseñarme a que no hay talento sin esfuerzo y perseverancia, también por haberme aguantado en mis mejores y peores momentos siempre confiando en mi trabajo. Al profesor Dr. César Soto por aceptarme en su laboratorio y guiarme en este camino científico, enseñándome a ser un científico integral. También quiero agradecer al profesor Dr. Santiago Toledo por su interés en mi trabajo y por permitirme realizar una pasantía en su laboratorio en EE. UU., donde pude aprender y crecer como científico y persona.

A mis amigos del colegio, Pascal Griott, Christian Hontavilla, Vicente del Solar, Catalina Arcos, Krishna Frigeiro, Milenco Ramos y Felix Lavin, les agradezco por mantener nuestra amistad a lo largo de los años, aunque la distancia nos separe físicamente, ustedes siempre estuvieron A mi segunda familia en Concepción,

Oscar Flores, Francisca Estuardo y Valenzuela, Rodrigo Castillo, Valentina Muñoz y Briones, Emilio Cáceres, Sebastián Sánchez y San Martin, Cristóbal Apileo, Bernardita Sáez, Joaquín León, Diego Gamboa, Belén Spuler, Catalina Sepúlveda y muchos más, les agradezco por acogerme y hacer de esta ciudad mi hogar.

No puedo olvidar a aquellos que me enseñaron en las aulas y en los laboratorios, Dr. Rodrigo Arancibia, Luciano Becerra, Mg. Edison Matamala, Paula Campos, Ignacio Almendras, Mg. Ignacio Peña, Dr. Miguel Gallardo, Patricio Luo, Massiel Mora, Catalina Sepúlveda, y todo el equipo del Laboratorio de Química Inorgánica y Organometálica, como del Toxico Lab, quienes me brindaron conocimientos y apoyo invaluable.

Agradezco también FONDECYT REGULAR (Chile), Grant No. 1201680 (IR: N.N.) por el financiamiento de reactivos, insumos, participaciones en congresos y una beca de estudiante de pregrado durante el año 2023. También al FONDEQUIP MEDIANO EQM200138 (Chile) por realizar la resolución de estructuras cristalinas en este trabajo. A la American University (USA) por el grant “New Faculty Start-up Funds (S.T)”, por costear el hospedaje y estadía durante mi pasantía en Washington D.C y a la Facultad de Farmacia, (UDEC) por su apoyo con un estipendio durante mi estadía en USA.

A la gente que estuvo conmigo, a quienes me acompañaron un tiempo, gracias totales

Índice de Contenidos

I. Índice de Contenidos **1**

I. Índice de Esquemas **4**

II. Índice de Figuras e Imágenes **6**

III. Índice de Tablas..... **8**

1. Resumen..... **9**

2. Abstract..... **10**

3. Introducción..... **11**

3.1.1 ¿Qué es la Bioinorgánica? **11**

3.1.2 Influencia de los ligandos en la química de coordinación …… **13**

3.1.3 Cobre (II): Geometría, estado y aplicaciones …… **18**

3.2.1 ELA y Proteína SOD1..... **22**

3.2.2 Modelos bioinorgánicos que imitan al centro de Cu(II) de SOD1..... **25**

3.2.3 Reactividad de los biomodelos frente a peróxidos de alquilo **28**

3.3.1 Prevención y biosensores..... **34**

3.3.2 Tipos de biosensores **41**

4. Problema y pregunta de investigación..... **44**

5. Hipótesis..... **45**

6. Objetivos..... **46**

Objetivo general..... **46**

Objetivos específicos..... **46**

7. Metodología..... **47**

7.1 Condiciones generales y Métodos..... **47**

7.1.1 Técnicas de caracterización..... **48**

7.1.2 Estudios electroquímicos..... **49**

7.1.3 Difracción de rayos X de monocristal..... **50**

7.1.4 Uso de Caja de Guantes (Síntesis en atmósfera inerte) **51**

7.1.5 Espectroscopia UV-Vis..... **52**

7.2 Síntesis y Caracterización del sistema N_4-Cu(II)..... **53**

7.2.1 Síntesis del ligando *N1,N1-DimetII-N2,N2-bis(2-pyridinilmetil)-1,2-ethanediamin* ……..... **53**

7.2.2 Síntesis de *[$Cu^{II}(N_4$(iso-bpmen)(H_2O))]($OTf)_2$]..... **55**

7.3 Síntesis y caracterización de los complejos *oxo*-Cu(II) ……**57**

7.3 1 Síntesis de *β-dicetona 1-(4-bromofenil)butan-1,3-diona* (*β 1*)…..... **57**

7.3.2 Síntesis de β-dicetona: *1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona* (*β 2)*:..... **59**

7.3.3 Síntesis de las Bases de Schiff *[4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N(H)- C_6H_4-2-OH] (HL1) y [4-(Th)-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N(H)- C_6H_4-2-OH]* (*HL2)* **61**

7.3.4 Síntesis de Complejo *[{4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$* (*C1*) y *[{4-Th-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$* (*C2)* **63**

7.4 Voltamperometría Cíclica……..……..…… **65**

8. Resultados y Discusión..... **68**

8.1 Síntesis y caracterización del sistema N_4-Cu(II) **68**

8.1.1 Síntesis del ligando *N1,N1-DimetII-N2,N2-bis(2-piridinilmetil)-1,2-etanodiamina* (iso-bpmen)……..... **68**

8.1.2 Síntesis de *[$Cu^{II}(N_4$(iso-bpmen)(H_2O))]($OTf)_2$]* **70**

8.2.1 Estudios UV-Vis del biomodelo frente a la exposición de peróxidos de alquilo
……..... **73**

8.3 Sintesis y caracterización de los *oxo*-Cu(II) complejos ……..... **88**

8.3.1 Síntesis de *β-dicetona 1-(4-bromofenil)butan-1,3-diona (β1)*……..... **88**

8.3.2 Síntesis de *1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona (β2)*..... **90**

8.3.3 Síntesis y caracterización de Bases de Schiff ***HL1*** y ***HL2***……..... **93**

8.3.4 Síntesis y caracterización de: *[{4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4-2-O}Cu]$_2$* (**C1**) y *[{4-Th-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$* (**C2**)..... **98**

8.3.5 Determinación de estructuras cristalinas mediante difracción de rayos X de monocristal..... **102**

8.4 Estudios Electroquímicos ……..…..... **107**

8.4.1 Estudios y caracterización vía Voltamperometría Cíclica ……..... **107**

8.4.2 Optimización de variables electroquímicas para la detección de glucosa ……..……..... **116**

9. Conclusiones……..... **124**

10. Proyecciones ……..... **127**

11. Glosario..... **128**

11. Bibliografía **130**

12. Anexos..... **139**

Índice de Esquemas

Esquema 1. Formas tautoméricas ceto-enol, reportadas para b-dicetona ..…. **14**

Esquema 2. Mecanismo general de reacción del acoplamiento entrecruzado asistido por Pd tipo Stille…… **15**

Esquema 3. Formación de superoxo complejos y peroxo complejos……..... **29**

Esquema 4. Mecanismos de reacción de Cu(I) y Cu(II) frente a la exposición de peróxidos de alquilo …… **29**

Esquema 5. Posibles mecanismos de reactividad que pueden realizar los biomodelos de Cu(II) que imitan a SOD1 ..……..……..…… **31**

Esquema 6. Reactividad de complejos coordinados con CmOOH frente a especies de fácil oxidación …… **33**

Esquema 7. Etapas de prevención posibles a lo largo de la vida de un paciente ……..... **35**

Esquema 8. Mecanismo del funcionamiento de glucosensor……..……..…. **37**

Esquema 9. Resumen de moléculas sintetizadas para la obtención del complejo N_4-Cu(II) ……..... **53**

Esquema 10. Condiciones de síntesis para el ligando *iso-bpmen* ..……. **54**

Esquema 11. Condiciones de síntesis para el biomodelo ……. **55**

Esquema 12. Resumen de compuestos sintetizados para la obtención de complejos *oxo*-Cu(II) ……..…… **57**

Esquema 13. Condiciones de síntesis para la formación de la *β-dicetona* …….…… **58**

Esquema 14. Esquematización del acoplamiento Stille realizado …….. **60**

Esquema 15. Condiciones de síntesis para la basea de Schiff HL1 y HL2 ……..…….…… **62**

Esquema 16. Condiciones de síntesis para la obtención de los compuestos binucleares. ……..... **64**

Esquema 17. Mecanismos de reacción para la reacción de biomodelos de Cu(II) frente a la exposición de peróxidos de alquilo ……..……..... **83**

Esquema 18. Mecanismo de electropolimerización de tiofenos …… **113**

Esquema 19. Actividad electrocatalítica propuesta para el sensor ……..... **123**

Índice de Figuras e Imágenes

Figura 1. Estructura general de una Imina…….. **16**

Figura 2. Esquematización de sistemas N_4 ……..…… **17**

Figura 3. Distribución espacial de las posibles geometrías que puede tener un complejo …….. …..... **19**

Figura 4. Vista ORTEP del complejo [*oxo*-$(ONO)_2Cu_2$]…… **20**

Figura 5. Vista ORTEP del complejo N_4-Cu(II) ……..…..…… **21**

Figura 6. Voltamperograma *[{4-Th-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4-2-O}Cu]$_2$* (C2) …….. **66**

Figura 7. Ligando *N1,N1-DimetIl-N2,N2-bis(2-piridinilmetil)-1,2-etanodiamina* (iso-bpmen) …… **69**

Figura 8. Esquemas moleculares de peróxido de Cumeno (CmOOH) y peróxido de *tert*-butilo (*t*BuOOH)……..……..... **74**

Figura 9. Espectro UV-Vis del complejo *[$Cu^{II}(N_4$(iso-bpmen)(H_2O))]$(OTf)_2$* en MeCN. frente *t*BuOOH ……...……...…… **75**

Figura 10. Espectro UV-Vis del complejo *[$Cu^{II}(N_4$(iso-bpmen)(H_2O))]$(OTf)_2$* en MeCN frente CmOOH……..…… **76**

Figura 11. Estructuras moleculares de 2-fenilpropionaldehído, 1,4-ciclohexadieno y tioanisol …… **84**

Figura 12. Espectro UV-Vis de los productos con *t*BuOOH frente a la exposición con 2-PPA …..…… **84**

Figura 13. Espectro UV-Vis de los productos con *t*BuOOH frente a la exposición con tioanisol …… **85**

Figura 14. Espectro UV-Vis de los productos con *t*BuOOH frente a la exposición con CHD ……..... **86**

Figura 15. Región aromática de *1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona* …….. **91**

Figura 16. Estructura molecular del ligando *1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona* …… **91**

Figura 17. Espectro ^{1}H-RMN registrado para **HL1** ...……..... **96**

Figura 18. Espectro ^{1}H-RMN registrado para **HL2** ..…….….. **97**

Figura 19. Vista ORTEP de compuesto HL1 mostrando un esquema parcial de etiquetas ……..…… **104**

Figura 20. Vista ORTEP de ligando HL2 mostrando un esquema parcial de etiquetas
…….. **104**

Figura 21. Voltamograma de **HL2** con **C2 …**……..…… **108**

Figura 22. Voltamogramas de adiciones consecutivas de glucosa ……. **118**

Figura 23. Voltamograma de electrodo de trabajo limpio post-adiciones de glucosa.
…….. **121**

Figura 24. Empaquetamiento molecular compuesto HL2, plano 001 …….. **153**

Figura 25. Empaquetamiento molecular compuesto HL2, plano 101 …….. **154**

Figura 26. Empaquetamiento molecular compuesto HL1, plano 010 …….. **155**

Figura 32. Empaquetamiento molecular compuesto HL1, plano 100 …….. **156**

Gráfico 1. Relación entre la $V^{1/2}$ e Ipa ……... **114**

Gráfico 2. Relación entre la $V^{1/2}$ e Ipc …… **115**

Imagen 1. Respuesta del biomodelo frente a la exposición de peróxidos de alquilo
……. **82**

Índice de Tablas

Tabla 1. Comparación de valores de $[Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$ obtenido con el reportado por Healy (2020)…. ……..... **56**

Tabla 2. Comparación de datos espectroscópicos para complejos *$[Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$*……..... **71**

Tabla 3. Comparación en la reactividad de *t*-BuOOH frentre a *$[Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$* ……..... **77**

Tabla 4. Comparación en la reactividad de CmOOH frentre a *$[Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$* ……..... **77**

Tabla 5. Data recolectada de modelos Cu(II) expuestos a peróxidos de alquilo ……..…… **80**

Tabla 6. Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] de enlace seleccionados para los ligandos HL1 y HL2……..…. **103**

Tabla 7. Comparación de procesos electroquímicos de **HL2** con **C2**…….. **109**

Tabla 8. Barrido de velocidad de C2, presentando los valores obtenidos para los potenciales anódicos (Epa) y catódicos (Epc) …..……..... **110**

Tabla 9. Efecto en la corriente a -0,022 V al añadir glucosa al sistema ….. **119**

Tabla 10. Refinamiento de estructura y datos de cristal compuesto **HL2** … **157**

Tabla 11. Longitudes de enlace compuesto **HL2** ……. **158**

Tabla 12. Ángulos de enlace compuesto **HL2** …….. **159**

Tabla 13. Refinamiento de estructura y datos de cristal del compuesto **HL1** ……... **160**

Tabla 14. Longitudes de enlace del compuesto HL2 …….. **161**

Tabla 15. Ángulos de enlace del compuesto HL2 …… **162**

Tabla 16. Resumen de potenciales y corrientes obtenidos al variar el sentido de barrido …….. **177**

1. Resumen

La bioinorgánica es una rama de la química inorgánica que se enfoca en el estudio de las interacciones entre los organismos vivos y los elementos inorgánicos, como los iones metálicos. Esta disciplina ha sido de gran interés debido a su contribución en el desarrollo de diversas aplicaciones biomédicas como especies bactericidas, biosensores y compuestos biomiméticos. En este contexto, este trabajo busca desarrollar un nuevo biosensor compuesto por un complejo binuclear de Cu(II), que presenta un ligando tipo base de Schiff funcionalizado con un grupo tiofeno en uno de sus extremos. La síntesis del biosensor mediante electropolimerización, fue utilizado para la detección de carbohidratos de interés clínico. Por otro lado, se propone la síntesis de un nuevo ente de coordinación tipo N_4, que permitió el desarrollo y estudio de una nueva especie biomimética. Esta especie fue estudiada para comprobar el efecto de las modificaciones en el ambiente químico de la proteína SOD1, los cuales son relevantes en la enfermedad amiotrófica lateral (ELA), sirviendo como un modelo alternativo para comprender la inactivación del sistema Cu-Zn presente en la proteína y posibles modificaciones en las cadenas laterales de los residuos que rodean la esfera de coordinación. Se espera que estos sistemas puedan contribuir a un mejor entendimiento de cómo estudiar la ELA y ofrecer un nuevo sistema de prevención temprana de patologías. Finalmente, las entidades moleculares se confirmaron mediante técnicas espectroscópicas como RMN, FT-IR, UV-Vis, DRX y análisis electroquímicos como CV y amperometría.

2. Abstract

Bioinorganic science is an extension of inorganic chemistry that focuses on the study of interactions between organisms and inorganic elements, such as metallic ions. This discipline has gained great interest due to its contribution in the development of different biomedical applications such as bactericide compounds, biosensors and biomimetic compounds. In this context, the goal of this work is the development of a new biosensor made of a binuclear complex of Cu(II), using a Schiff base ligand that contains a 2-thiophene group in the outer part. Additionally, this work proposes the synthesis of a new coordination entity of the N_4 type, that could help the development and study of a new biomimetic species. This species allows the study of the effect that modifications have in the chemical environment in the SOD1 protein, that has a significant impact on amyotrophic lateral schlerosis (ALS), which could be useful as an alternative model for understanding the inactivation of the Cu-Zn system included in the protein and the possible modification residues that surround the coordination sphere. Moreover, the synthesis of the biosensor via electropolymerizing could be used for the detection of different sugars of epidemiological interest. We hope these systems could contribute to a better understanding of ALS and offer a new early tool for diseases. The molecular entities are confirmed via spectroscopic techniques like NMR, FT-IR, UV-Vis, XRD and electrochemical studies like CV and amperometry.

3. Introducción

3.1.1 ¿Qué es la Bioinorgánica?

La bioinorgánica es un campo de la Química Inorgánica que estudia el rol de los metales en procesos biológicos. Esta rama surge debido a que muchas proteínas presentan un ion metálico en su estructura, los cual puede estar relacionado con su función en el transporte, almacenamiento, entre otras funciones [1]. También, la presencia de centros metálicos favorece el estudio de cambios conformacionales en enzimas, alterando su estructura terciaria, lo que podría otorgar o potenciar, la actividad intrínseca de ella. Esto se debe por el acercamiento de las cadenas laterales en ciertos residuos, o bien, podría ampliar el tamaño de un sitio activo ya existente para un mejor funcionamiento por un efecto alostérico, o incluso, generar uno nuevo [2].

Por otro lado, la Bioinorgánica ha tenido una fuerte importancia en la medicina moderna, ya que algunos investigadores han desarrollado nuevas especies con propiedades bactericidas, antifúngicas y antivirales, las cuales pueden ser una gran alternativa para el tratamiento de cepas resistentes a los antibióticos convencionales, quedando los análisis clínicos como pendiente para su aprobación [3]. Otros trabajos, presentan el desarrollo de nuevos biosensores, los cuales, mediante técnicas analíticas, permiten la detección específica de analitos, en muy bajas concentraciones y en una gran variedad de matrices [4–6].

Algunas especies metálicas utilizadas en estos sistemas son Zn, Mg, Fe, Co, Ni, en los que, dependiendo del ion involucrado, el sistema podría presentar ciertas propiedades, como: redox, electrónicas, radicalarias, entre otras. Debido a lo anterior, es de suma importancia considerar la naturaleza que centro metálico para la finalidad de la investigación y las ventajas y desventajas de cada uno [7].

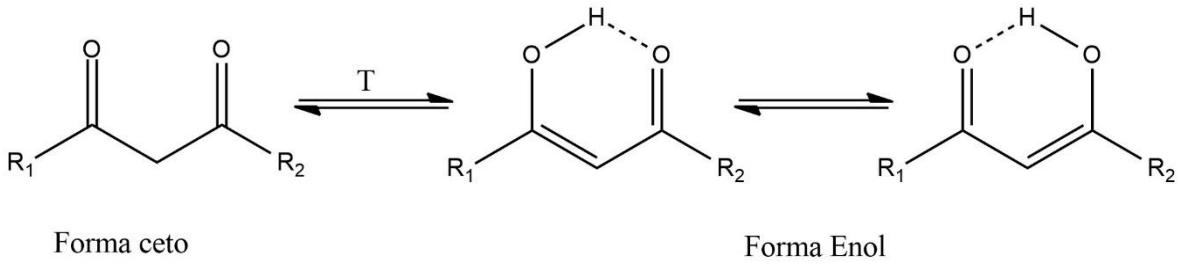
Sin embargo, el centro metálico no es el único que define el comportamiento o reactividad del sistema, ya que hay una dependencia directa también respecto a la conformación que presente su ambiente químico, el cual puede ser modificado en función del tipo de ligando usado.

3.1.2 Influencia de los ligandos en la química de coordinación

Las 1,3-dicetonas, también conocidas como β-dicetonas, son moléculas ampliamente utilizadas en la química de coordinación debido a su estructura general [**R1**C(O)-C(O)**R2**], donde los grupos **R1** y **R2** pueden ser diversos sustituyentes orgánicos y/u organometálicos[8]. Estos compuestos son dicarbonílicos separados por un átomo de carbono (metino o metileno), que varía en función de la forma tautomérica presente (esquema 1, *vide infra)*, y que al presentar los grupos **R1** y **R2**, pueden ser mono- o bi-funcionalizados. Estas moléculas pueden interactuar con iones de metales de transición (M^{n+}, donde n=1+ a 7+) formando complejos con diversas geometrías moleculares [8]. Estos complejos han sido ampliamente estudiados por sus notables propiedades químicas y físicas, que incluyen la formación de ligandos base de Schiff [9,10], electroquímica [11], precursores para nuevas moléculas [12], óptica no lineal (ONL), entre otros.

Una de las peculiaridades de las β-dicetonas es su naturaleza tautomérica, que es relevante para la química de coordinación. El equilibrio ceto-enol corresponde a un equilibrio dinámico reversible que depende de la polaridad del sistema (influenciado por los sustituyentes) [13] y del medio en que se encuentre (solvente, pH) [14]. La especie mayoritaria será aquella que deslocalice mejor la carga, permitiendo la migración del hidrogeno alfa entre el carbono β en medio de los

carbonilos, o a uno de los oxígenos para formar el fragmento enol, como se puede visualizar en el esquema 1 (*vide infra).*

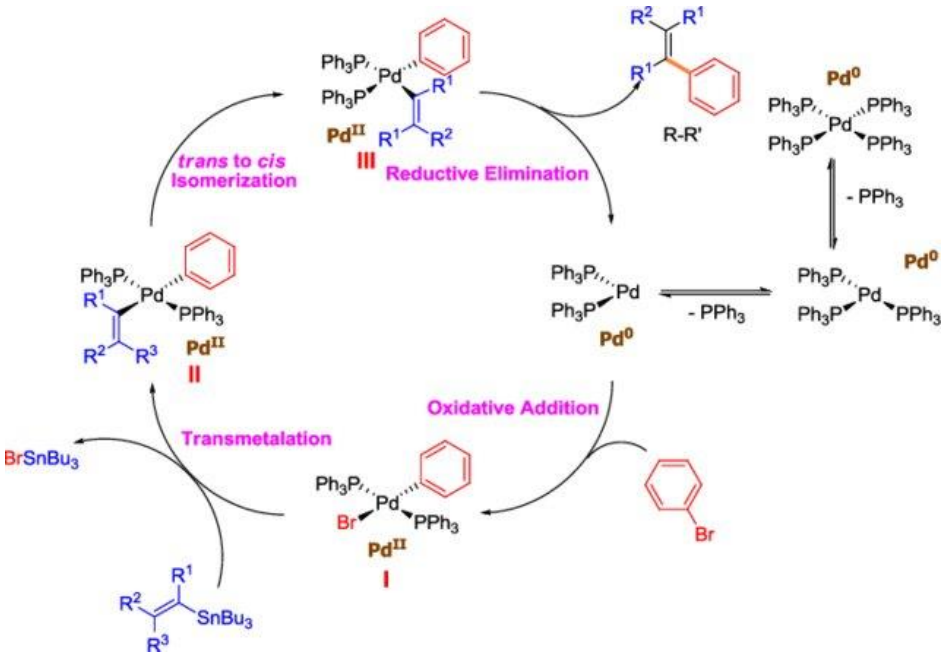


Esquema 1. Formas tautoméricas ceto-enol, reportadas para β-dicetonas mono- y bi-funcionalizadas.

En el esquema 1 (*vide supra)*, se observa que en los extremos de la molécula se encuentran grupos R1 y R2, los cuales pueden ser grupos donadores y/o sustractores de densidades electrónica, dependiendo de la estructura que se quiera sintetizar. Esto permite ajustar la distribución electrónica del entorno que coordinará con el ion del metal de transición que se quiera utilizar [15].

En este trabajo, se realiza la inclusión de un fragmento 2-tiofenil como uno de los grupos R en una β-dicetona previamente sintetizada. Para esto, se empleará un acoplamiento carbono-carbono (C-C) utilizando la reacción de Stille. El acoplamiento Stille es una reacción de acoplamiento cruzado ampliamente utilizada en síntesis orgánica, que permite la formación de un nuevo enlace C-C entre un compuesto organometálico de estaño y un compuesto orgánico halogenado, utilizando un catalizador de *trans*-$PdCl_2(PPh_3)_2$. Esta reacción

consta de tres etapas: (i) Adición oxidativa (AO), (ii) Transmetalación, (iii) Eliminación Reductiva (ER), como se puede visualizar en el esquema 2 (*vide infra)*.



Esquema 2. Mecanismo general de reacción del acoplamiento entrecruzado asistido por Pd tipo Stille. Realizado por Heravi, M. M., *et al*, (2014)

Por otro lado, se puede ampliar los puntos de coordinación de las β-dicetonas al realizar una condensación con amina primarias, formando un nuevo compuesto conocido como iminas. Las iminas o "base de Schiff" (BS) (figura 1, *vide infra)*, fueron sintetizados por primera vez por el científico alemán Hugo Schiff en 1864[16], al realizar una condensación entre una β-dicetona y un derivado

que presente un grupo amino primario, ambos reactivos podrían estar previamente funcionalizados. Estas especies han despertado un gran interés en el desarrollo de nuevas entidades de coordinación que utilizan este tipo de ligandos, dada la estabilidad que otorgan al sistema al coordinarse con el centro metálico [17]. Las aplicaciones de este tipo de ligandos son bastante amplias, incluyendo propiedades bactericidas, antifúngicas, anti-apoptóticas, anti-inflamatorias, electroluminiscentes, entre otras [18].

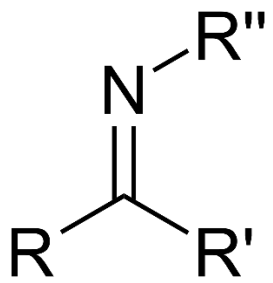


Figura 1. Estructura general de un enlace Imina (base de Schiff), conteniendo sustituyentes según se indica figura, siendo R, R', R'': cadenas alquilo o arilo.

Cabe destacar que las bases de Schiff derivadas de β-dicetonas pueden experimentar una segunda condensación con otros derivados de amina primaria, lo que provoca la eliminación del grupo carbonilo y la transformación sistemas bi-enaminas. Esta capacidad no es exclusiva en BS y puede ocurrir en diferentes compuestos que presenten algún carbonilo, dando lugar a ligandos polidentados

del tipo *homo,* ya que presentan el mismo elemento para la coordinación con iones metálicos, como lo son los sistemas N_4 [19,20]. Los ligandos N_4 presentan cuatro átomos de nitrógeno como centros de coordinación, lo que permite dos tipos de geometrías posibles: tetraédrica y piramidal de base cuadrada. La geometría adoptada dependerá de la flexibilidad que presente el esqueleto alifático que conecta cada nitrógeno en el sistema [20,21].

Cuando la cadena alifática es corta, el ligando tiende a adoptar una geometría tetraédrica, donde los cuatro átomos de nitrógeno tienden a estar en distancias similares en torno al ion metálico. Mientras que, cuando la cadena alifática es más larga, es posible que tres nitrógenos se encuentren en un plano y el cuarto sobresalga de manera apical otorgando la geometría piramidal de base trigonal. Esta flexibilidad en la geometría es significativa, ya que permite a estos ligandos adaptarse a diferentes condiciones y entornos (figura 2), lo que les posibilita participar en una amplia variedad de reacciones y aplicaciones [22–25].

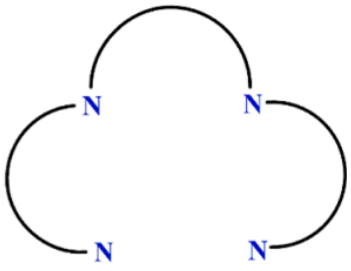


Figura 2. Esquema de sistemas N_4, en donde no se específica el largo de las cadenas alifáticas.

3.1.3 Cobre (II): Geometría, estados de oxidación y relevancia

Este trabajo se divide en dos partes: el desarrollo de biomodelos del superóxido dismutasa 1 (SOD1) para entender su influencia respecto a la esclerosis lateral amiotrófica, y el desarrollo de biosensores para detectar azúcares de interés clínico. Aunque estos temas parecen muy diferentes y podrían ser investigados por separados, comparten un elemento en común: el ion Cu(II).

El ion Cu(II) se ha utilizado en diversos contextos debido a su amplia gama de propiedades, que incluyen actividad antimicrobiana, formación de nanopartícula, actividad catalítica, entre otras. Esta versatilidad está influenciada por su estado de oxidación (2+), pero también por el entorno químico que presenta el sistema, ya que, dependiendo de los puntos de coordinación y variaciones en la estructura de los ligandos, podría afectar la geometría del compuesto [26]. De hecho, el ion Cu(II) puede adoptar distintas geometrías pasando de geometría lineal, plana cuadrada, tetraédrica hasta octaédrica, variando según la naturaleza y puntos de coordinación presentes en el ligando, los cuales deforman los orbitales “d” del cobre [27], como se visualiza en la figura 3.

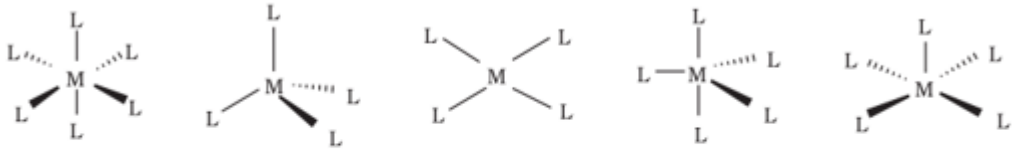


Figura 3. Distribución espacial de las posibles geometrías que puede tener un complejo. Extraído desde *Chourasiya* et al., Samareducation, (2023)

La relación entre la geometría del ion Cu(II) y su actividad radica en cómo la disposición espacial de los ligandos afectan su capacidad para participar en reacciones químicas específicas. Por ejemplo, en estudios de actividad catalítica, se prefiere el desarrollo de sistemas tetraédricos o deformaciones de este, como la pirámide de base cuadrada, debido a que facilitan el acceso del sustrato al centro metálico. Por otro lado, para el desarrollo de compuestos con aplicación como dispositivos, se prefiere el desarrollo geometría plana cuadrada, que proporciona una mayor estabilidad en la coordinación con los ligandos y un fácil acceso del sustrato al compuesto [28].

Debido al precedente, se decidió converger estas dos líneas de investigación. El objetivo del desarrollo del biosensor es obtener un sistema plano binuclear de Cu(II). Nuestro equipo de laboratorio cuenta con experiencia en la obtención de sistemas binucleares de Cu(II) conteniendo ligandos dipróticos tipo ONO, como se muestra en la figura 4 *(vida infra)*.

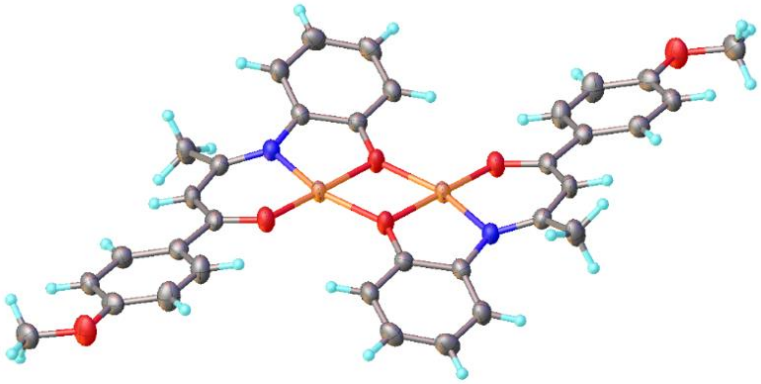


Figura 4. Vista ORTEP del complejo [*oxo*-$(ONO)_2Cu_2$], reportado por Novoa N. et al., Polyhedron (2015), donde se utilizaron grupos electrodonantes del tipo anisilo. Código de colores: C: gris, H: celeste, Cu: cobre, N: azul, O: rojo.

Adicionalmente, biomodelos reportados a la fecha utilizan un ligando tetradentado tipo N_4, que dará lugar a una geometría piramidal de base cuadrada, como se ilustra en la figura 5 (*vide infra*).

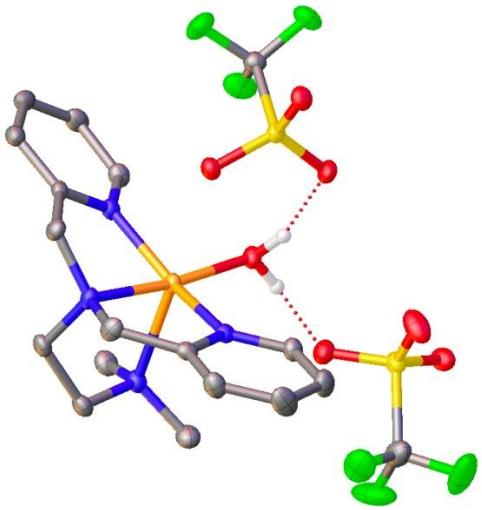


Figura 5. Vista ORTEP del complejo N_4-Cu(II), biomodelo de la SOD1 presentando triflatos (OTf) en su estructura. Publicado por Toledo's Lab: Healy *et al*., JOIBC (2020). Código de color: C: gris, H: blanco, Cu: naranjo, N: azul, O: rojo, S: amarillo, F: verde.

3.2.1 Esclerosis lateral amiotrófica y Proteína SOD1

La *esclerosis lateral amiotrófica* (ELA, o ALS por sus siglas en inglés) es una enfermedad neurodegenerativa de tipo neuromuscular, en donde las motoneuronas disminuyen de manera gradual su funcionamiento, al punto de morir, lo que provoca una parálisis muscular y progresiva la cual puede llegar a ser una parálisis total del organismo, culminando en la muerte del paciente [29]. La mayoría de los casos se da en pacientes varones, de 40 a 70 años [30], sin embargo, no es exclusivo para este grupo.

La ELA fue estudiada por el médico francés Jean Martin Charcot en 1869, el cual la nombró como “esclerosis lateral” por la pérdida de las fibras nerviosas, o a la cicatrización en la zona lateral de la médula espinal, que es la región que presenta los axones nerviosos encargados de los movimientos voluntarios y “amiotrófica” por la atrofia muscular debido a la inactividad generada por la parálisis [31].

Actualmente esta enfermedad no tiene cura, pero ha habido numerosos avances respecto a cómo entender esta patología, siendo uno de los grandes aportes en su clasificación:

- Esclerosis lateral amiotrófica esporádica (sALS): Ocurre de manera esporádica, sin la presencia de algún factor de riesgo previo que pueda relacionarse con la enfermedad. Corresponde al 90-95% de los casos [32].

- Esclerosis lateral amiotrófica familiar (fALS): Variante de tipo genética, en donde los pacientes tienen un perfil autosómico dominante. Es el 5-10% restante de los casos. Cabe destacar que no es una patología hereditaria, pero en el caso de tener algún familiar con esta patología, hay que tenerlo en cuenta en la historia clínica del paciente [32].

Sobre este último grupo, un 20-25% presentan un plegamiento incorrecto de la proteína SOD1, la cual podría estar relacionada con la pérdida de funcionamiento en las motoneuronas y su posterior muerte.

La proteína superóxido dismutasa (abreviada como: CuZn(SOD1)), es una de las enzimas encargadas de la destrucción de radicales libres en el organismo, transformando el superóxido a peróxido y oxígeno, mediante un mecanismo redox que reduce el Cu(I) a Cu(II), mientras que el Zn(II) otorga un soporte estructural a la proteína. Se encuentra codificada en el gen CuZn(SOD1), en el cromosoma 21, y es una de las tres isoformas de SOD, pesando 32 KDa. Es expresada mayoritariamente en varias zonas del cerebro como el hipotálamo, lóbulo frontal, corteza prefrontal-dorsolateral, por decir algunos. Esta proteína ha sido de gran interés, ya que numerosos estudios la relacionan con la apoptosis, fALS y la enfermedad de Parkinson [33].

Se han descubierto cerca de 140 mutaciones en el gen que codifica SOD1, presentes en pacientes con fALS, las cuales están relacionados con la desestabilización del homodímero, lo que tiene un impacto en la formación de

agregados proteicos de esta enzima [34,35]. A partir de esta información, Wang *et al.* (2008) presentó un trabajo el cual usaba ratones transgénicos que sobre-expresaban la mutación G93A presente en pacientes con fALS, y un control de ratones tipo WT que también sobre-expresaban proteína SOD1 humana sin mutación [36]. Ambos modelos presentaron elevados niveles de actividad de la proteína SOD1, pero sólo los ratones mutantes desarrollaron ELA. Por otro lado, Canto y Gurney (1997), comprobaron que ratones transgénicos con una baja expresión de SOD1 humana WT y SOD1 con la mutación, arrojaban los mismos resultados que Wang [37].

Para comprobar la influencia que tiene SOD1 respecto al fALS, Reaume *et al*. (1996) utilizó ratones KO, los cuales tenían silenciado el gen que codificaba SOD1. Los resultados señalaron que ninguno de los ratones desarrolló una condición que afectase a las motoneuronas, dando a entender que mutaciones con la proteína podrían estar relacionadas con el desarrollo de la enfermedad, y no así la ausencia de ella [38].

La información recopilada sugiere que la desestabilización del homodímero de la proteína SOD1, ya sea por la pérdida de su funcionamiento, como mutaciones en el sitio activo de la proteína, son un factor clave en la formación de agregados proteicos y su relación con fALS. Estos hallazgos pueden ser utilizados como base para desarrollar modelos biomiméticos de esta enzima, los cuales podrían imitar la desestabilización y/o malfuncionamiento de la proteína. Estos modelos

podrían servir para el desarrollo de nuevas líneas de investigación, las cuales podrían ayudar a comprender como sucede la agregación proteica, desestabilización en la proteína, o la adquisición de una nueva función como la inactivación o sobreoxidación en la célula. Incluso, una vez logrado estos sistemas, se podrían realizar estudios con herramientas de bioingeniería, o con modelos animales, los cuales cuenten estas modificaciones para así comprobar que tan útil fue el desarrollo de estos modelos biomiméticos.

3.2.2 *Modelos bioinorgánicos que imitan al centro de Cu(II) de SOD1*

Como ya se mencionó previamente, la proteína CuZn(SOD1) es un homo-dímero con un sitio activo binuclear, el cual cataliza la reacción que convierte el superóxido, en oxígeno y peróxido de hidrogeno En el caso de la ELA, se ha teorizado que esta enzima pasa a tener “un comportamiento aberrante”, lo que podría afectar su plegamiento proteico, siendo el causante de la sALS.

De hecho, numerosos estudios han comprobado que varias mutaciones en la proteína SOD1 afectan su plegamiento causando un comportamiento tipo “priónico”, y la formación de agregados proteicos [39]. Al verse afectada la estructura de la enzima disminuye la función de detoxificación de radicales de oxígeno, lo que podría desembocar en un aumento del estrés oxidativo, daño celular y plegamiento “aberrante” [40].

Algunos trabajos han comprobado que los oligómeros de SOD1 no tienen relación con el mal plegamiento, sino que afectan al mecanismo de oxidación catalizado por el centro de Cu(I)[41]. Incluso, otras publicaciones señalan que la alteración del sitio activo que contiene el centro de Cu podría promover la generación de radicales derivados del bicarbonato, lo cual ya ha sido reportado en otros tipos de sistemas [42].

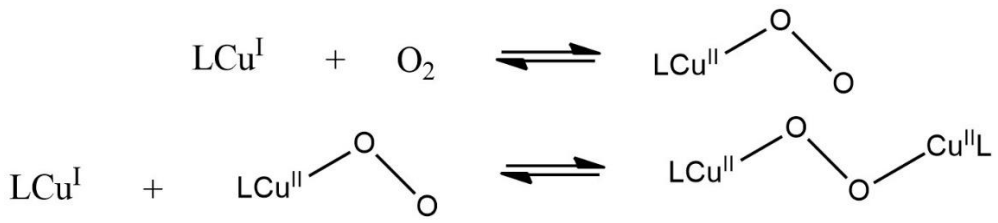
En el trabajo de Toledo, *et a*l. (2020) [41], se propuso un mecanismo de "ganancia", el cual permitía acoplar, por cambios conformacionales, algunos motivos proteicos que podrían imitar el sistema presente en CuZn(SOD1), específicamente aquellos que están impedidos por la estructura del sitio activo, utilizando un sistema biomimético tipo N_4-Cu(II). De hecho, en este mismo trabajo se propone que estas restricciones pudiesen generar cambios en su geometría, modificando así la estructura del sitio activo, afectando su función normal. Si llegase a ser ese el caso, las estructuras aberrantes del sitio activo de Cu de SOD1 podrían ser más susceptibles a realizar la actividad oxidativa.

A partir de esto, resulta interesante el desarrollo de nuevos sistemas biomiméticos que puedan imitar a la proteína SOD1, variando las estructuras de los ligandos para promover distintas geometrías, las cuales puedan representar distintos intermediaros que podrían estar relacionados con mutaciones y/o estados de agregación.

Otra línea de investigación que podría surgir es el estudio de los intermediarios en el proceso de reducción del superóxido, pudiendo así comprender mejor cuales son los mecanismos de reacción que se ven involucrados frente a la presencia, en exceso o en bajas concentraciones, de peróxido de hidrogeno o peróxidos de alquilo. Esto podría otorgar información valiosa sobre como estas especies reactivas de oxígeno interactúan con la proteína y cómo es que se ven afectados los procesos celulares en condiciones patológicas como la ELA, lo cual podría estar relacionado con la obtención de una nueva función de la enzima [41].

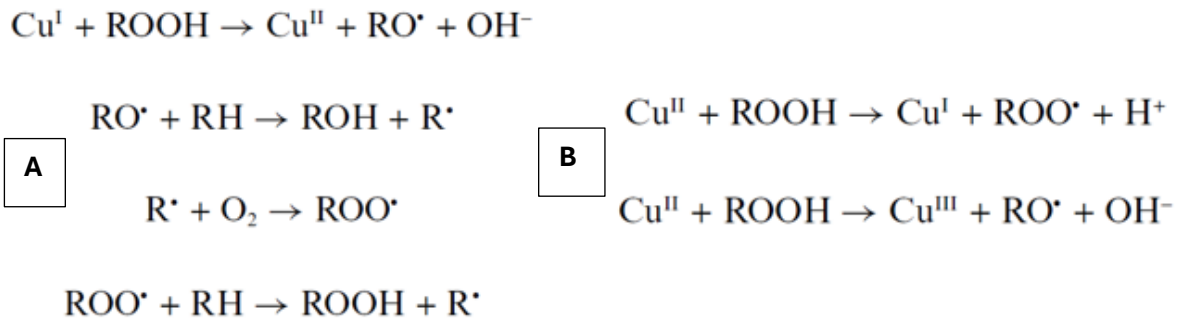
3.2.3 *Reactividad de los biomodelos frente peróxidos de alquilo*

Las monooxigenasas que contienen Cu(II) en su sitio activo realizan una hidroxilación selectiva de los sustratos orgánicos, lo que ha suscitado interés en el desarrollo de modelos basados en complejos de bajo peso molecular que imiten su reactividad. La activación del enlace O-O presente en el oxígeno molecular es crucial en varios procesos metabólicos y ha sido imitada por modelos biosintéticos que incluyen iones metálicos de Fe, Mn y Cu, presentes en metaloproteínas como los compuestos de coordinación conteniendo unidades hemo [43]. Estos complejos han sido estudiados para comprender mejor las monooxigenasas que contienen hierro, las cuales realizan un equilibrio Fe(IV)=O a Fe(V)=O, generando una ruptura homolítica o heterolítica del enlace O-O presente en el intermediario Fe(III)-OOR, lo que es clave para su reactividad [44]. Algunos estudios han logrado formar "aductos de dioxígeno" uniendo dos centros de Cu(I) (ver esquema 3) [45–47], obteniendo moléculas binucleares con un aducto peróxido, los cuales pueden ser aislados a bajas temperaturas (-80°C). Otros estudios han aislado complejos con el mismo aducto a temperatura ambiente, pero utilizando ligandos especialmente diseñados, como los de tipo N_4-tetradentado, que encapsulan mejor la carga catiónica del centro metálico [48,49]. La elección del solvente también es crucial, ya que podría afectar la estabilidad de los complejos por posibles interacciones con la entidad molecular, por lo que se debe utilizar solventes cuya interacción sea fácil de separar para no afectar las reacciones de oxidación que se deseen estudiar [50].



Esquema 3. Formación de superoxo complejos y peroxo complejos. Extraído desde (C. Würtele et al, 2009)

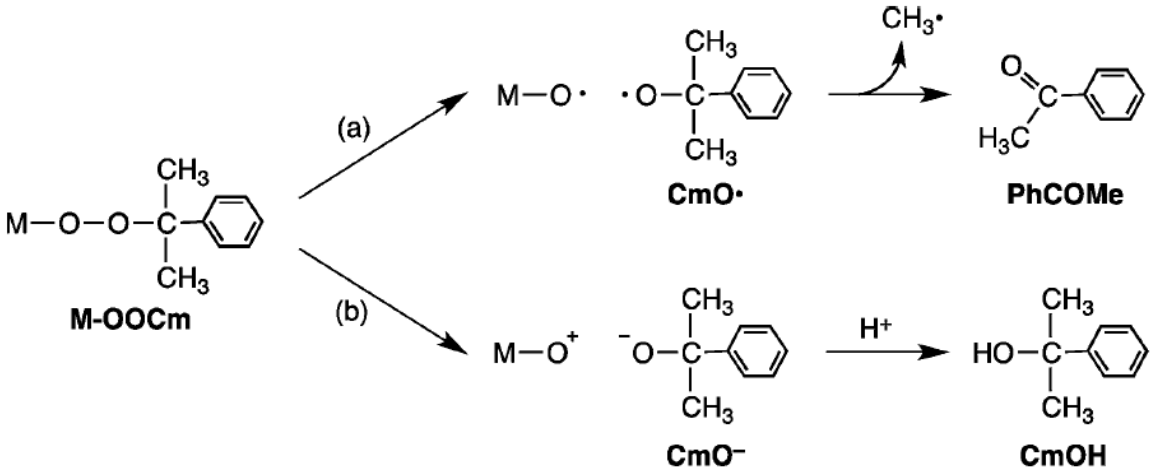
El ambiente químico y los enlaces de coordinación alrededor del centro metálico son fundamentales para la reactividad de los complejos de cobre. Estos complejos han sido estudiados en relación con el desarrollo de intermediarios activos de oxígeno en procesos biológicos y catalíticos de oxidación/oxigenación. A pesar de los estudios realizados, la información sobre estructura y reactividad de los complejos Cu(II)-OOR es bastante escaza, siendo necesarios estudios complementarios que permitan identificar intermediarios y mecanismos de reacción. Estos complejos presentan intermediarios clave en reacciones de deformilación de aldehídos y oxidación por transferencia de un electrón (OET). Algunos estudios han demostrado una auto-oxidación del sistema mediante un mecanismo de radicales libres inducido por la ruptura homolítica del enlace O-O, como se presenta en el esquemas 4 [51].



Esquemas 4. Mecanismos de reacción de Cu(I) y Cu(II) frente a la exposición de peróxidos de alquilo. (A) Mecanismo de Cu(I) y generación de nuevas especies radicalarias. (B) Mecanismo de Cu(II) y generación de nuevas especies radicalarias. Extraído desde Tano *et al*, (2011).

Esta ruptura del peróxido es clave en la generación de enlaces de alta valencia en los óxido-complejos, siendo esencial en intermediarios de reacción en procesos catalíticos. La reactividad de los complejos de Cu(II) que rompen el enlace O-O de manera homolítica e inducen reacciones intra e intermoleculares sobre el sustrato de oxidación proporciona información sobre el mecanismo catalítico de las monooxigenasas de cobre, pudiendo en dos posibles rutas (A) la que desemboca en Cu(I) a Cu(II) o (B) aquella que forma una nueva especie de Cu(III) y puede coordinar con el peróxido de alquilo . En este mecanismo, el Cu(II) es el centro de reacción para generar la especie RO mediante la ruptura homolítica del peróxido, etapa clave en la reactividad del intermediario para la hidroxilación de compuestos alifáticos. Los intermediarios mononucleares de Cu(II)-OOR han sido utilizados como modelos para entender la reactividad de sistemas no binucleares, como las enzimas dopamina β-monooxigenasa y

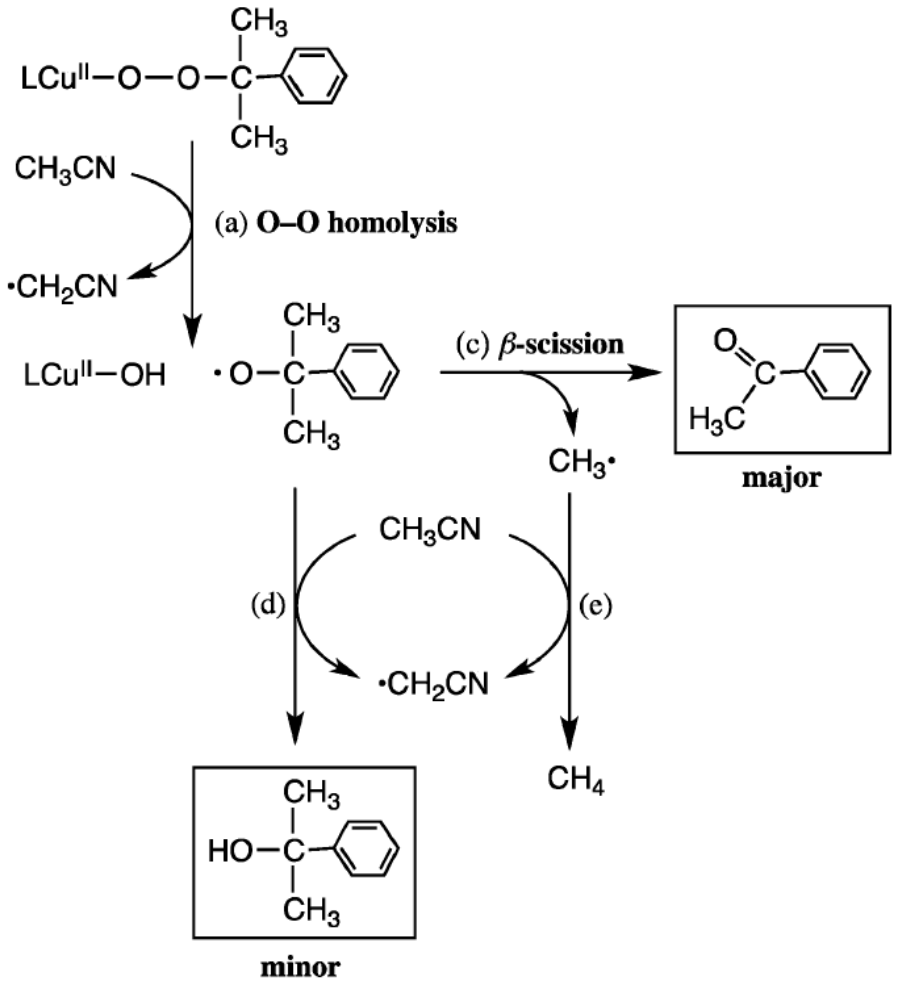
peptidiglicina α-hidroxilasa monooxigenasa. La mayoría de los complejos Cu(II)-OOR muestran una reactividad electrofílica frente a sustratos orgánicos, con pocos ejemplos con capacidad oxidativa del tipo nucleofílica.



Esquema 5. Posibles mecanismos de reactividad que pueden realizar los biomodelos de Cu(II) que imitan a SOD1. Extraído desde (Tano et al, 2011).

En el trabajo de T. Tano (2011) [51], se sintetizaron complejos Cu(II)-OOR (esquema 5, *vide supra*) y se estudió su reactividad frente a reactivos externos para comprender mejor su papel en los primeros pasos de la peroxidación de lípidos. Se usó 1,4-ciclohexadieno (CHD) como sustrato externo y se realizaron mediciones UV-Vis en acetonitrilo a 30°C en condiciones anaeróbicas (esquema 6, *vide infra*). Se registró una disminución en las bandas características a 405 nm, indicando una reacción más rápida que la descomposición por temperatura,

y se confirmó que a mayor concentración de CHD utilizada, más rápido sucedía la descomposición del compuesto. También se observaron dos productos de reacción, un compuesto carbonílico que fue minoritario y un alcohol que fue el mayoritario. Estos resultados sugieren la dependencia de radical LCu(II)-O o del radical cumiloxilo, pero ninguno de esos radicales se generó completamente por la ruptura homolítica del enlace O-O post sustracción del protón por el sustrato. Este antecedente sugiere que los biomodelos de SOD1 no son sólo específicos para el peróxido de hidrogeno, sino que también pueden actuar sobre peróxidos de alquilo pudiendo relacionarse así con las nuevas funciones que puede adquirir esta proteína al presentar mutaciones que afectan en su sitio activo.



Esquema 6. Reactividad de complejos coordinados con CmOOH frente a especies de fácil oxidación. Extraído desde (Tano et al., 2011)

3.3.1 *Prevención y biosensores*

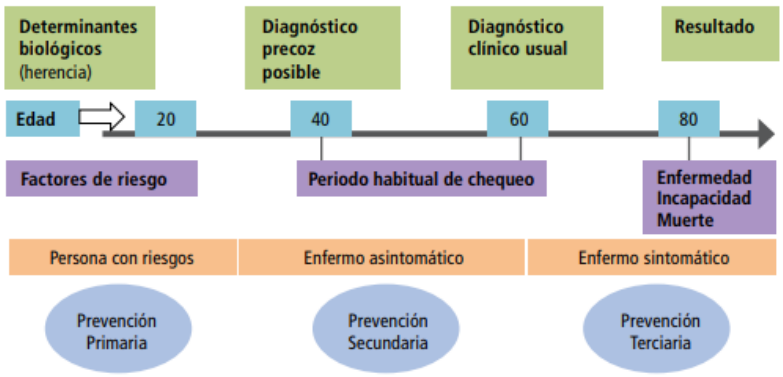
En la actualidad, uno de los grandes problemas de las técnicas de detección temprana de patologías es la baja sensibilidad que tienen las actuales técnicas de detección temprana en cuanto a patologías se habla. Una situación común es que un paciente asistirá al médico cuando presenta molestias, dolor o por sugerencia de algún tercero, lo que puede terminar en un diagnóstico tardío frente a la dolencia de la persona. Es por ello, que se aconseja la realización de controles preventivos, los cuales se componen de exámenes que sirven para evaluar ciertos parámetros que evidencian alguna posible patología. Estas pruebas consideran rangos de referencia según sexo, edad, etnia del paciente, generando un perfil que permita diferenciar una condición fisiológica de una patológica[52].

Sin embargo, estos análisis son escasos, o bien, el paciente debe realizar tomar ciertas condiciones para analizar su muestra (como ayuno, retención de orina, correcto almacenamiento de la muestra), dificultando así su realización. Por lo tanto, surge la necesidad en el desarrollo de técnicas reproducibles que faciliten la toma, almacenamiento y condiciones de muestra, otorgando una mayor sensibilidad, permitiendo así una prevención temprana a una mayor parte de la población.

La prevención se puede dar de dos formas: por medidas individuales, que consisten en un chequeo preventivo, evaluación precoz de síntomas, etc. La otra

forma es mediante normativas gubernamentales, ya que puede contribuir al realizar políticas públicas, como lo es la ley N° 18.290 conocida como Ley de tolerancia cero, aumentar el impuesto a las drogas licitas (como el cigarrillo, o el alcohol), normativa más estricta frente a la calidad de los alimentos, ley Nº 20.606 nombrada ley de etiquetado, etc. Estas son las definiciones de “prevención individual” y “prevención poblacional” [53,54].

Respecto a lo mismo, la prevención se puede dar en tres etapas o niveles [52], esquematizado por el esquema 7 (*vide infra).*



Esquema 7. Etapas de prevención posibles a lo largo de la vida de un paciente. Extraído desde (Revista Médica, Clínica las Condes - 2010; 21(5) 674-683) 2010).

(i) *Prevención primaria*: consiste en modificaciones al estilo de vida de la persona, reduciendo así los factores que podrían predisponer una enfermedad, ejemplo: reducción en el consumo de alcohol, dejar de fumar, entre otros.

(ii) *Prevención secundaria*: es la detección precoz de la patología en su etapa temprana, con ella se puede reducir el impacto o de lleno eliminar dicho riesgo. Esto es factible, por ejemplo, con el chequeo médico.

(iii) *Prevención terciaria*: es el último nivel, y trata de minimizar lo más que se pueda el daño ya causado por una enfermedad presente en el paciente.

A partir de la evidencia ya presentada es que urge el desarrollo de nuevas técnicas, las cuales puedan contribuir en el diagnóstico temprano y efectivo de enfermedades. Debido a esto, es que surge como una propuesta la síntesis y formación de nuevos complejos, los cuales poseen un amplio abanico de propiedades y aplicaciones, ya que, al utilizar un centro metálico, se puede otorgar o potenciar, cualidades que el anión metálico o el ligando carecía por su cuenta [55–57].

En la última década se ha preferido hacer estudios respecto al fenómeno de oxidación por vía electroquímica, ya que previamente se habían hecho publicaciones de procesos no-enzimáticos para detectar glucosa, siendo una alternativa costosa, con un tiempo de respuesta elevado y no necesariamente se lograba una sensibilidad más baja que las técnicas ya reportadas a la fecha.

La importancia en la detección de glucosa se debe a que es la principal fuente de carbono que utilizan las bacterias en su metabolismo, también es un componente de otros disacáridos, como lactosa y sacarosa. Estas, son azúcares

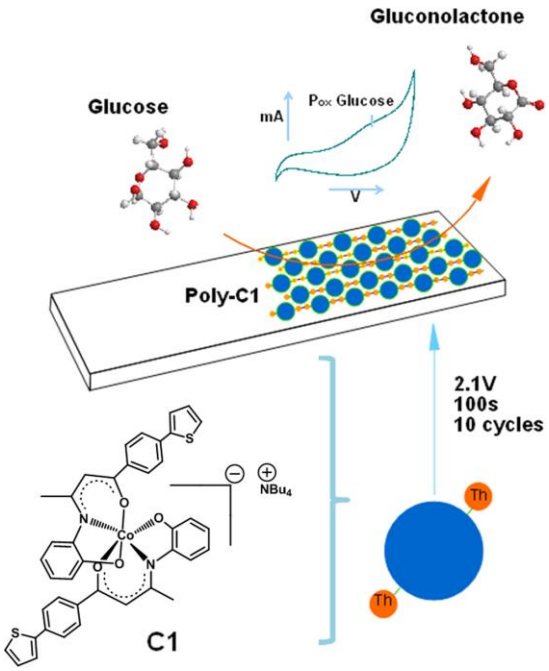
más complejos utilizadas por cepas fermentadoras, o con un metabolismo más complejo [58]. Otra particularidad es que este analito es eliminado vía urinaria en seres humanos cuando el poro del glomérulo se expande, permitiendo así la filtración de proteínas mayores a 50 kDa y una salida indirecta de este hidrato de carbono, permitiendo así su presencia en orina en pacientes que no presenten sintomatología asociada a una infección urinaria, dando indicios del estado del metabolismo de carbohidratos, particularmente de pacientes que aún no debutan con diabetes, pero pudieran estar en etapas tempranas de su desarrollo [59].

Debido a esto es que ha habido un gran interés en el desarrollo de nuevas entidades de coordinación que mediante electropolimerización generen un depósito en la superficie del electrodo el cual contiene algún metal de transición. Estos electrodos modificados son derivados de compuestos organometálicos, que presentan Pd, Au, Pt, Ag, Cu, etc. y están inmovilizados en la superficie del FTO constituyendo un electrodo de trabajo. El precipitado que se produce es el encargado en generar el proceso oxidativo de la glucosa. Esta línea de investigación ya ha sido explorada por varios investigadores los cuales han tenido prometedoras respuestas frente a la detección de este analito [60,61].

Una variante de esta rama es el desarrollo de metalopolímeros, los cuales, mediante estudios catalíticos y electroanálisis, han logrado el desarrollo de nuevos sensores, como lo es el trabajo publicado por M. Revenga-Parra *et al*, (2020) [62] quienes desarrollaron un nuevo complejo de Ni(II) que contenía un

ligando base de Schiff, permitiendo su electropolimerización en un electrodo modificado con nanotubos de carbono, pudiendo así lograr una sensibilidad de $0{,}12 \cdot 10^{-3}$ (mol L^{-1}) [63], la cual es mucho mayor considerando como referencia la tira reactiva de orina, la cual presenta un rango de detección cercano $8{,}9 \cdot 10^{-3}$ (mol L^{-1}) hasta $10 \cdot 10^{-3}$ (mol L^{-1}) [64].

Nuestro trabajo utiliza la publicación de Manzur *et al.*, (2021) como base para el desarrollo de un nuevo biosensor. En este reporte se presenta un sistema de Co(III), con un ligando BS que presenta un grupo fenil-(2-tiofeno) en su extremo. La inclusión de este fragmento permite la electropolimerización, a través de voltamperometría cíclica sobre la entidad de coordinación (ver esquema 8). Una vez lograda la formación del polímero, se observa si logra acoplar la oxidación de la glucosa a gluconolactona, obteniendo así, un LOD de $0{,}93 \cdot 10^{-6}$ (mol L^{-1}) siendo uno de los más bajos reportados hasta la fecha [62].



Esquema 8. Mecanismo del funcionamiento de glucosensor. Extraído desde: (Manzur *et al*., 2021)

Debido a esto, se propone la generación de un nuevo sistema, el cual contendrá el mismo ligando reportado por Manzur *et al*, (2021) pero se cambiará el centro metálico por Cu(II) generando un sistema binuclear con puente *oxo*-Cu(II), ambos centros cuadrados planos. El gran beneficio que se puede lograr es la inducción de una geometría distinta a la reportada, y otorgar una nueva distribución espacial que beneficie la formación del polímero [65]. En nuestro caso, al utilizar Cu(II), en una relación 1:1 con el ligando, podemos inducir el plano cuadrado, con esto se puede realizar la formación de un nuevo polímero mediante electropolimerización vía voltamperometría cíclica. Al otorgar esta geometría podemos lograr una entidad polimérica que sea mucho más estable,

pueda tener un mayor crecimiento y difusión en la superficie del electrodo, un desarrollo en más de un plano.

Respecto a lo anterior, esta propiedad será de mucha relevancia en el trabajo, ya que se harán uso de espaciadores β-dicetona bifuncionalizados con tiofenilo en sus extremos, los cuales permitirán el desarrollo de co-polímeros. Para ello, es necesario que la molécula no posea ángulos de torsión o quiebre que dificulten el fenómeno de polimerización. El objetivo de la formación de estas nuevas entidades poliméricas que actúen como electrocatalizadores es que frente a la exposición de a un analito genere una respuesta la cual pueda ser interpretada como sensor.

3.3.2 *Biosensores de tipo electrocatalíticos:*

Los biosensores electrocatalíticos se dividen en tres tipos: amperométricos, voltamperométricos y potenciométricos, empleando diferentes técnicas electroquímicas para la detección y cuantificación de analitos [66].

En los de tipo amperométricos, se utiliza voltamperometría, que es una técnica la cual aplica un potencial constante al electrodo modificado con su receptor, lo que provoca la oxidación o reducción del analito en la superficie del electrodo, generando así corrientes eléctricas proporcionales a su concentración, que se registran como una señal amperométrica [67]. Esta técnica ofrece alta sensibilidad y selectividad, con un amplio rango de concentración detectable, siendo útil en la detección de sustancias como glucosa, ácido úrico y peróxido de hidrógeno.

Por otro lado, los biosensores voltamperométricos emplean voltamperometría cíclica, donde se aplica un potencial que varía linealmente con el tiempo, lo que permite la observación de picos de corriente correspondiente a las reacciones redox que sufre el analito, proporcionando información detallada sobre la cinética y mecanismo de reacción [67]. Son ideales para la determinación de metales pesados, vitaminas y fármacos, ofreciendo también la ventaja de poder detectar múltiples analitos en una muestra.

En cuanto a los biosensores potenciométricos, se basan en la potenciometría que es una técnica que implica medir la diferencia del potencial entre el electrodo y una referencia externa mientras el analito interactúa con el receptor [67]. Los

cambios en el potencial del electrodo debido a la reacción electroquímica proporcionan información sobre la concentración del analito. Aunque son más simples y económicos, ofrecen una sensibilidad menor en comparación con las otras técnicas, siendo adecuados para la detección en variaciones de pH, gases disueltos y iones.

Para desarrollar un biosensor electroquímico, se siguen varios pasos que implican estudios electroquímicos específicos:

i) Estudios Preliminares: Se llevan a cabo para seleccionar los materiales y electrodos más adecuados para el diseño del electrodo modificado. Esto implica la evaluación de diversas opciones para garantizar la sensibilidad y selectividad del biosensor [66,68].

ii) Voltamperometría Cíclica: Esta técnica se utiliza para caracterizar el comportamiento electroquímico del electrodo modificado. Proporciona información sobre los potenciales eléctricos en los cuales se realizan fenómenos de oxidación y reducción relacionados al electrodo modificado o su interacción con el analito [69,70].

iii) Optimización del electrodo: Basándose en los resultados de voltamperometría cíclica, se procede a optimizar cada una de las variables electroquímicas que influyen en la obtención del electrodo modificado. Esto permite mejorar la transferencia de electrones y la respuesta analítica del biosensor [71].

iv) Potenciometría o Amperometría: Una vez optimizado el electrodo, se realiza estudios electroquímicos que permiten cuantificar la concentración del analito.

La potenciometría mide la diferencia de potencial eléctrico entre dos electrodos en una celda electroquímica, sin flujo de corriente entre ellos. La amperometría, en cambio, cuantifica la concentración del analito mediante mediciones de corriente a un potencial de corriente fijo [72].

Estos pasos son fundamentales para garantizar la sensibilidad, selectividad y fiabilidad del biosensor electroquímico en la detección y cuantificación precisa de analitos en diversas muestras y matrices [73].

4. Problema y pregunta de investigación

Las técnicas actuales para la detección de analitos de interés (como por ejemplo azúcares), no permiten realizar un diagnóstico preventivo (baja sensibilidad), en etapas iniciales de ciertas patologías o condiciones médicas. Así también, los modelos actuales de la proteína SOD1, no entregan claridad sobre su comportamiento normal, como aberrante.

Por lo tanto, surge la oportunidad en desarrollar biosensores que permitan acceder a nuevas entidades de coordinación y polímeros basados en Cu(II), a través de variaciones en las condiciones electroquímicas sobre azúcares de interés clínico. Así también, el desarrollo de nuevos modelos biomiméticos, podrían permitir una mayor comprensión en como la estructura del sitio activo de Cu(II) SOD1, altera o impacta el funcionamiento de esta proteína, y el impacto respecto al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

Debido a esto es que surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál será el potencial impacto en el desarrollo de electrocatalizadores altamente sensibles (uso directo) generados a partir de entidades de coordinación tipo *oxo*-Cu(II) conteniendo fragmentos tiofenilo? Por otro lado, ¿Qué impacto tendrá la síntesis de modelos biomiméticos con geometría piramidal de base trigonal, en la comprensión de la actividad aberrante de la proteína SOD1 utilizando un sistema tipo N_4-Cu(II)?

5. Hipótesis

1.- Nuevos complejos *oxo*-Cu(II) y sus oligómeros obtenidos a través de electropolimerización generarán una respuesta electroquímica característica asociada a la oxidación de glucosa, permitiendo así su detección con una alta sensibilidad.

2.- Nuevos complejos N_4-Cu(II), conteniendo ligandos modulables electrónicamente, pueden ser utilizados para racionalizar la actividad aberrante en modelos biomiméticos de SOD1, en relación a la enfermedad ELA.

6. Objetivos

Objetivo Principal

Comprobar, mediante la síntesis y el estudio de complejos tipo *oxo*-Cu(II) y N_4-Cu(II), su capacidad de actuar como: electrocatalizadores de glucosa y modelos biomiméticos para la racionalización del sitio activo de la SOD1, respectivamente.

.

Objetivos específicos

1. Explorar el comportamiento biomimético de los complejos N_4-Cu(II) respecto al comportamiento aberrante de la proteína SOD1, a través de su comportamiento espectroscópico.
2. Utilizar los oligómeros del complejo *oxo*-Cu(II) para la detección redox de glucosa a través de un método electrocatalítico basado en voltamperometría.
3. Determinar la respuesta, reproducibilidad y principales variables electroquímicas asociadas al proceso electrocatalítico implicado en la detección de glucosa, a través de un estudio electroquímico

7. Metodología

7.1 *Condiciones generales y métodos*

Todas las reacciones se realizaron en atmósfera inerte usando N_2. El tolueno y THF que es usado en las reacciones fueron previamente tratados para ser anhidros con el objetivo de optimizar los rendimientos [39]. Todos los reactivos secundarios en las distintas etapas fueron comprados en MERCK®.

La ruta de síntesis propuesta es una modificación a la presentada en “Manzur C. *et al.*, 2021” [62]. La purificación de los productos de síntesis se llevó a cabo mediante: técnicas de recristalización por difusión lenta, y técnicas cromatográficas en columna de silica gel 60 (70-230 Mesh ASTM), empleando los eluyentes indicados en cada síntesis. Además, las reacciones químicas fueron monitoreadas a través de cromatografía en capa fina (*Thin Layer chromatography,* TLC) sobre sílica gel 60 F_{254} apropiadamente activada.

7.1.1 *Técnicas de caracterización*

Todos los productos fueron analizados por FT-IR utilizando un espectrofotómetro Nicolet FT-IR (Magna 550). Se midieron las muestras en pastilla (KBr) con un rango de 4000-400 cm^{-1} (zona media) y en pastillas de polietileno en un rango de 400-10 cm^{-1} (zona lejana), entregando los valores de frecuencia (ν), en cm^{-1}, las bandas descritas en inglés fueron: w = *weak/débil,* s = *strong/fuerte,* m = *médium/mediana,* v = *very/muy.* Los espectros de RMN ^{1}H se realizaron en un espectrómetro Bruker modelo Ascend TM 400 MHz, obteniendo los espectros. Entregando espectros en ppm (δ), desde un campo de resonancia de campo bajo a un campo alto, las constantes de acoplamiento (J) se indican en Hz y la multiplicidad se denomina según la abreviatura: (s)= singlete; (d)= doblete; (dd)= doblete de dobletes; (ddd)= doblete de doblete de dobletes; (td)= triplete de dobletes; (t)= triplete; (m)=multiplete.

7.1.2 *Estudios electroquímicos*

Se realizaron estudios electroquímicos de voltamperometría cíclica y cronoamperometría utilizando un potenciostato Palmsens EmStat3 Potentioastat bajo atmósfera de nitrógeno. Como electrolito de soporte se utilizó una concentración de 0,001 (mol L^{-1}) tetrabutilamonio de hexafluorofosfato ($NBu_4^+PF_4^-$). Se utilizó una celda de 3 electrodos: un electrodo de trabajo de carbono vitrificado de 3 mm de diámetro; un electrodo de referencia no acuoso Ag/Ag^+ que contenía 0,001 (mol L^{-1}) de $NBu_4^+PF_4^-$ y 0,01 (mol L^{-1}) de $AgNO_3$, utilizando DMSO como solvente; y por último un contraelectrodo de alambre platino de 3,2 cm de largo.

Para desplazar el oxígeno presente en la celda, previo a cada medición, se realizó un burbujeo de cinco minutos con N_2 gaseoso y agitación de diez segundos. Finalizada la lectura se procedió con la limpieza del electrodo de trabajo, al hacer unos movimientos en “8” en tres superficies que contienen alumina de 1,0, 0,3 y 0,05 micrones, respectivamente, pasando de la más grande a la más pequeña.

7.1.3 *Difracción de rayos X de monocristal*

Los resultados obtenidos fueron a temperatura ambiente, usando un equipo Bruker APEX II CCD Quazar, equipado con una microfuente Silver Incotec (0,56086 Å) y en un Bruker, modelo D8 VENTURE con radiación Mo-Kα (0,71073 Å). El D8 Venture incorpora un detector de siguiente generación CMOS bidimensional Photon III-C14. Los datos de intensidad se procesaron con un conjunto de programas de procesamientos de datos Apex3 de Bruker (Bruker Analytical X–ray Systems, Inc.). 2016. Apex3, Version 1 User Manual, M86–EXX229, Madison, WI) y se aplicaron correcciones de absorción con SADABS [74]. La estructura cristalina fue resuelta con el programa SUPERFLIP [75], mediante el método de *charge flipping.* Además, también se utilizó el programa SheIXT [76] utilizando el método *Intrinsic Phasing.* Todos los datos fueron refinados con SheIXL mediante el refinamiento de mínimos cuadrados usando la versión OLEX2 1.5 [77].

Finalmente, todos los átomos fueron refinados con parámetros anisotrópicos. Los átomos de hidrógeno se calcularon y refinaron a partir de parámetros térmicos isotrópicos con coordenadas de conducción. Todos los grupos CH (aromático), CH_2 y NH se refinaron con coordenadas de conducción. Los grupos metilo (CH_3) e hidroxilo (OH) idealizados, se refinaron como un grupo giratorio [78].

7.1.4 *Uso de Caja de Guantes (Síntesis en atmósfera inerte)*

Para síntesis que requerían ausencia de oxígeno, se utilizó una caja de guantes modelo PureLab HE2GB marca INERT I-Lab. Puntualmente, esta metodología fue empleada para la ruta de síntesis descrita en la sección 7.3.

Antes de realizar algún procedimiento en la caja de guantes, los materiales y reactivos deben ser tratados según su estado. Para reactivos sólidos, se deben colocar en un vial y cubrir con un pañuelo de papel sujeto con un elástico al recipiente, con el fin de evitar pérdidas y facilitar la purga de oxígeno. En cuanto a los solventes, es crucial tratarlos previamente en la línea Schlenk, congelándolos para después purgarlos en la línea Schlenk para eliminar cualquier traza de oxígeno. Una vez completado el tratamiento pueden ingresar a la caja de guantes sólo si se encuentran en vacío y tienen una conexión Schlenk bien sellada al esmeril, lo que permite la entrada lenta y cuidadosa de nitrógeno en la caja de guantes.

Después de haber realizado el tratamiento correspondiente, se abre la compuerta que comunica con el ambiente para insertar los materiales y reactivos.

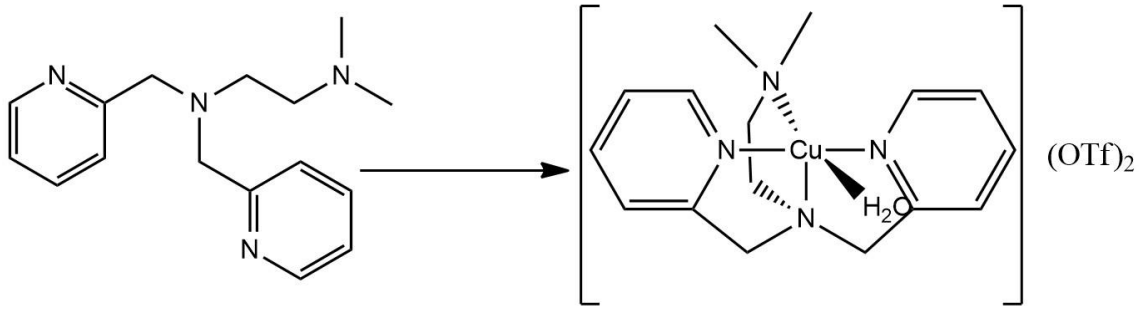
El proceso dentro de la caja de guantes comienza con un primer ciclo de purga, purgando completamente el compartimiento colocando vacío por un minuto. Luego, se procede con un llenado con nitrógeno y una purga hasta alcanzar los 15 mbar. Una vez alcanzado este valor, se coloca la llave en posición “neutro” y se espera un minuto; este proceso se repite de 2 a 3 veces. Finalmente, se

realiza un último ciclo en el que se purga el compartimiento hasta 0 mbar, se espera un minuto y se procede a un último llenado con nitrógeno. La llave se vuelve a colocar en posición “neutro” lo que permite la apertura del compartimiento desde el interior de la caja de guantes para introducir los materiales que contenía. Este procedimiento fue establecido con el manual de laboratorio del Dr Santiago Toledo [41].

7.1.5 *Espectroscopia UV-Vis*

Se llevó a cabo la caracterización y análisis de reactividad de los compuestos sintetizados en el punto 7.3 utilizando un espectrofotómetro modelo Cary 60 UV-Vis marca Agilent. Se emplearon cubetas de cuarzo de 5,0 mL con un espesor de 1,0 cm, las cuales fueron cargadas con una concentración de $0{,}5 \cdot 10^{-3}$ (mol L^{-1}) del complejo sintetizado y rellenadas con acetonitrilo hasta llegar a 2,5 mL. Los espectros obtenidos fueron posteriormente analizados utilizando los softwares Cary WinUV-Scan Mode y Spectragryph 1.2. Es importante destacar que los estudios de comportamiento del complejo frente peróxidos de alquilo serán analizados en detalle en la sección 7.5.

7.2 Síntesis y Caracterización del sistema N_4-Cu(II)

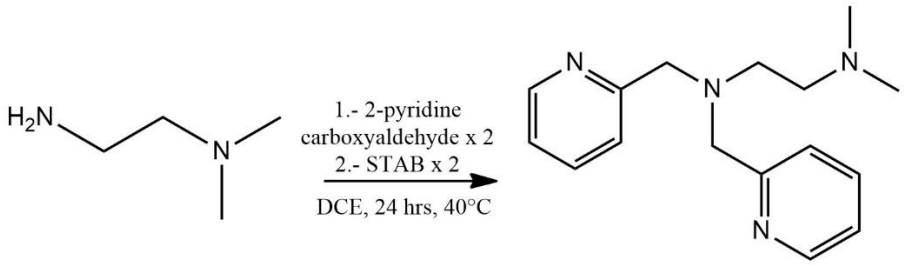


Esquema 9. Resumen de moléculas sintetizadas para la obtención del complejo N_4-Cu(II). Elaboración Propia.

7.2.1 Síntesis del ligando *N1,N1-dimetIl-N2,N2-bis(2-piridinilmetil)-1,2-etanodiamina*

Se utilizó un balón Schlenk el cual fue cargado con un agitador magnético y una relación molar 2:1 de 2-formilpiridina (140 µL, 1,47 mmol), con N,N'-dimetiletilendiamina (161 µL, 1,47 mmol) usando 5 mL de diclorometano (DCM) como solvente, dejando reaccionar a temperatura ambiente por 15 minutos. Posterior a este tiempo, se adicionó 1,2 equivalente molar de $NaBH(OAc)_3$ (STAB) (377 mg, 1,78 mmol) y se dejó reaccionar hasta comprobar por TLC que no queda del compuesto amino sin reaccionar. Finalizado el tiempo de reacción se adicionó un equivalente molar de 2-formilpiridina y se dejó reaccionar por 15 minutos, para así después adicionar 1,2 de equivalente molar de $NaBH(OAc)_3$ y se dejó reaccionar por 24 horas.

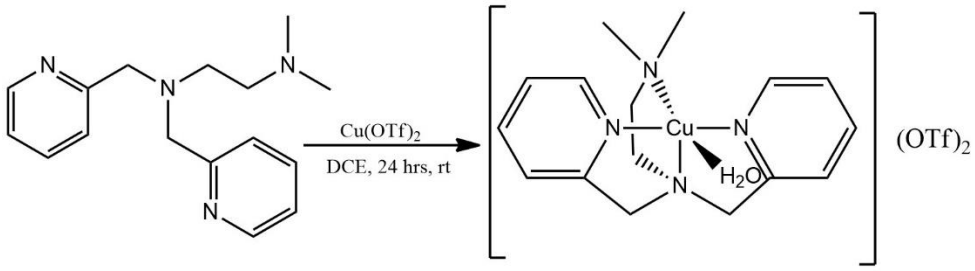
Finalizado el tiempo de reacción, se adicionó 15 mL de NaOH 2.0 (mol L^{-1}) y se extraerá con DCM y una solución saturada de NaCl, para luego ser secada con $NaSO_4$. Finalmente, la solución fue concentrada con el rotavapor. Se obtuvo 140 mg (0,546 mmol), siendo un rendimiento del 35% (ver esquema 10, *vide infra)*. Masa molar: 256,35 (g mol^{-1}) ^{1}H RMN (400 Hz, $CDCl_3$): δ 8,58 (dt, J = 4,9, 1,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 1,7 Hz, 3H), 7,19 (ddd, J = 6,7, 4,8, 2,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 4H), 2,84 – 2,67 (m, 2H), 2,62 – 2,47 (m, 2H), 2,22 (s, 6H).



Esquema 10. Condiciones de síntesis para el ligando *iso-bpmen.*

7.2.2 Síntesis de *[$Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$]*

Se cargó un balón redondo con un agitador magnético, 140 mg del ligando previamente sintetizado (iso-bpmen), 353 mg de triflato de Cu(II) para luego adicionar 5 mL de acetonitrilo anhidro. La reacción fue agitada por 24 horas a temperatura ambiente, para luego dejar reaccionar otras 24 horas a 45°C. La solución obtenida fue filtrada por frita, y luego concentrada la disolución, obteniendo un aceite. El producto cual fue lavado con dietil éter anhidro y secado con la línea Schlenk, obteniendo 250 mg (0,385 mmol) de un polvo verde/azulado, dando un rendimiento de 70% (ver esquema 11), el cual fue caracterizado por espectroscopía UV-Vis. Masa molar 650,08 (g mol^{-1}).



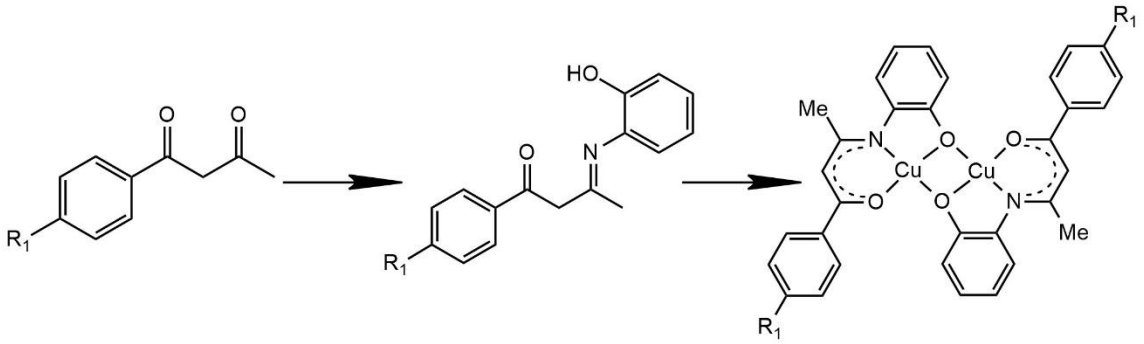
Esquema 11. Condiciones de síntesis para el biomodelo. Elaboración Propia.

Se utilizó la metodología detallada en el punto 7.1.5 para caracterizar al complejo *[$Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$]* con esta técnica. En la siguiente tabla se reportan los valores obtenidos y se compara junto al reporte de Healy E., *et al.* (2020) [41].

Tabla 1. Comparación de valores de *[$Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$* obtenido con el reportado por Healy (2020).

Compuesto	**λ max** [nm] zona UV	**ε** [L mol^{-1} cm^{-1}]	**λ** [nm] zona d	**ε** [L mol^{-1} cm^{-1}]
[$Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$ Reportado	257 283	6667 2070	769	100
[$Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$ Obtenido	260 290	4324 1172	769	64,5

7.3 Síntesis y caracterización de los complejos oxo-Cu(II)

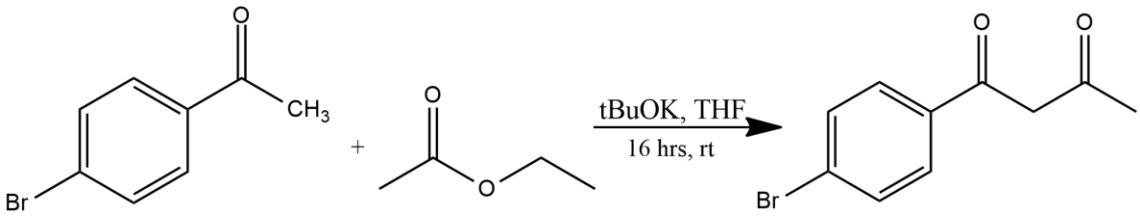


Esquema 12. Resumen de compuestos sintetizados para la obtención de complejos *oxo*-Cu(II). Elaboración Propia

7.3.1 Síntesis de *β-dicetona 1-(4-bromofenil)butan-1,3-diona* (*β1*):

Se cargó un tubo Schlenk con 5.0 g (25 mmol) de 4-bromoacetofenona, 40 mL de THF anhidro y 4.2 g (37 mmol) de *tert*-butóxido de potasio, y un agitador magnético. Después de 10 minutos de agitación vigorosa, se adicionó 10 mL de acetato de etilo y se dejó reaccionar toda la noche. Debido a que la solución se puso demasiado espesa, se adicionó un excedente de THF para facilitar la agitación.

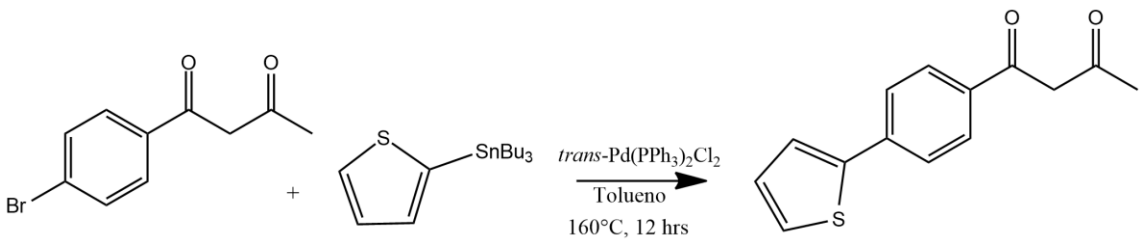
Finalizado el tiempo de reacción, la solución fue filtrada y lavada reiteradas veces en una frita con dietil éter, obteniendo un sólido rosa pálido el cuál fue solubilizado en agua desionionizada. A esta nueva solución se le adicionó 50 mL de HCl 0,1 (mol L^{-1}), para posteriormente realizar tres lavados con 20 mL de cloroformo para su extracción. La fase orgánica fue secada con $MgSO_4$ y concentrada por rotavapor, obteniéndose así el producto de interés (ver esquema 13). Se obtuvo 4,661 g (19,3 mmol), es decir un rendimiento de 77%. Masa Molar: 241,08 (g mol $^{-1}$). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1923 (νC=C),1588 (νC=O), 1427 (νC=C), 461 (νC-Br). ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-D_6): δ 14,83 (s, 1H, OH); 6,49 (m, 2H, Ph); 6,34 (m, 2H, Ph); 6,01 (s, 0,5H, CH_2); 4,89 (s, 1H, CH_2), 0,95 (s, 3H, CH_3).



Esquema 13. Condiciones de síntesis para la formación de la *β-dicetona.*

7.3.2 Síntesis de β-dicetona: *1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona* (*β2)*:

Se cargó un tubo Schlenk con 1,0 g (4,2 mmol) de 1-(4-bromofenil)butan-1,3-diona, 88 mg (1,25 mmol) de catalizador trans-$PdCl_2(PPh_3)_2$, 15 mL de tolueno anhidro, y un agitador magnético. Después de 5 minutos de agitación, se adicionó 2,64 mL (8,3 mmol) de 2-(tributilestanil)tiofeno por goteo y se dejó 12 horas en reflujo a 160°C. Finalizado el tiempo de reacción la solución negra fue filtrada con un papel filtro y lavada reiteradamente con dietil éter. Posteriormente la solución fue concentrada y fijada en silica gel para luego ser purificada por una columna cromatográfica de silica gel, la cual fue primeramente ambientada con hexano. La fase móvil utilizada fue hexano-acetato de etilo con una relación de 7:3. Mediante el uso de TLC se comprobó que las fracciones que contienen el producto de interés para combinarlos y concentrarlos en el rotavapor. Se obtuvo 1,0 g (4,09 mmol), es decir un rendimiento del 99% (ver esquema 14). Masa molar: 244,28 (g mol^{-1}). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3433 (νO-H), 2954, 2918, 1925 (νC=S),1600 (νC=O), 1265 (νC=S). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 16,22 (s, 1H, OH), 7,92, (m, 2H, Ph), 7,71 (m, 2H, Ph), 7,45 (dd, J=3,6, J=1,0, 1H, Th), 7,39 (dd, J=5,0, J=1,1, 1H, Th), 7,14 (dd, J=5,0, J=3,5, 1H, Th), 6,22 (s, 1H, CH_2) 2,24 (s, 3H, CH_3).



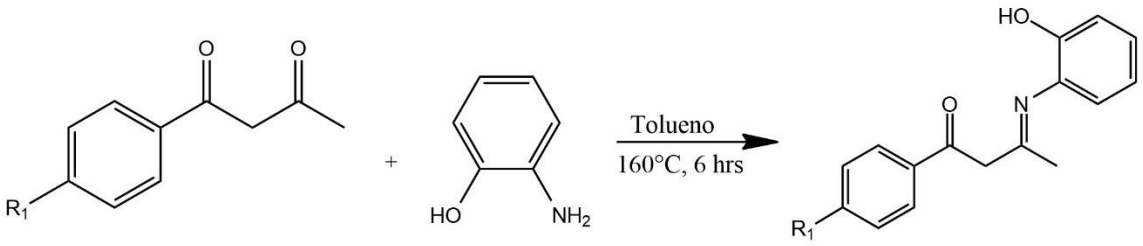
Esquema 14. Esquematización del acoplamiento Stille realizado.

7.3.3 Síntesis de las Bases de Schiff *[4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N(H)- C_6H_4-2-OH]* (***HL1***) y *[4-(Th)-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N(H)- C_6H_4-2-OH]* (***HL2***):

Se usó la trampa Dean-Stark conectada a un tubo Schlenk el cual contenía un agitador magnético, 0,680 g (6,22 mmol) de 2-aminofenol y 15 mL de tolueno anhidro. El equipo fue calentado lenta y progresivamente hasta disolver el 2-aminofenol, adicionando 0,760 g (3,11 mmol) de 1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona en el caso de la preparación del ligando HL1, y [4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N(H)- C_6H_4-2-OH] para la preparación del ligando HL2. Lograda la adición, se aumentó la temperatura hasta los 140°C y se dejó reaccionar por seis horas.

Finalizado el tiempo de reacción, se adicionó 20 mL de una mezcla 1:1 hexano-dietil éter dejando enfriar la solución a temperatura ambiente, con el objetivo de ayudar la precipitación del producto. El precipitado fue filtrado y lavado con 5,0 mL de etanol 5°C reiteradas veces, posteriormente se realizó un segundo lavado con 10 mL de dietil éter. El solvente fue removido a través de presión reducida y secado bajo las mismas condiciones por 30 min. (***HL1***) Se obtuvo 0,980 g (3,083 mmol), es decir 99% de rendimiento (ver esquema 15). Masa Molar 317,9 (g mol^{-1}). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1920 (νC=C),1584 (νC=O), 1488 (νC=C), 464 (νC-Br). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO- D_6): δ 11,14 (s, 1H, OH), 6,49 (s, 2H, Ph y NH), 6,33 (s, 2H, Ph), 6,01 (d, J= 1.4 Hz, 1H, NH), 5,94 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H, Ph), 5,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H, Ph), 5,77 (m, 1H, Ph) 5,65 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H, Ph), 4,50 (s,

1H, CH_2), 0,58 (s, 3H, CH3). (***HL2***) Se obtuvo 960,1 mg (1,21 mmol), es decir un 53% de rendimiento. Masa molar: 335,42 (g mol^{-1}). FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3035 (νO-H y νN-H), 1910 (νC=S), 1578 (νC=O), 1327 (νC=S). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D_6): δ 12,86 (s, 1H, OH), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2H, Ph), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 2H, Ph), 7,64 (dd, J = 6,7, 4,4 Hz, 2H, 2-Th), 7,27 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H, Ph), 7,19 (t, J = 2,6 Hz, 1H, 2-Th), 7,07 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H, Ph), 6,97 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H, Ph), 6,84 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H, Ph), 6,07 (s, 1H, NH), 4,47 (s, 1H, CH_2), 2,17 (s, 3H, CH_3).



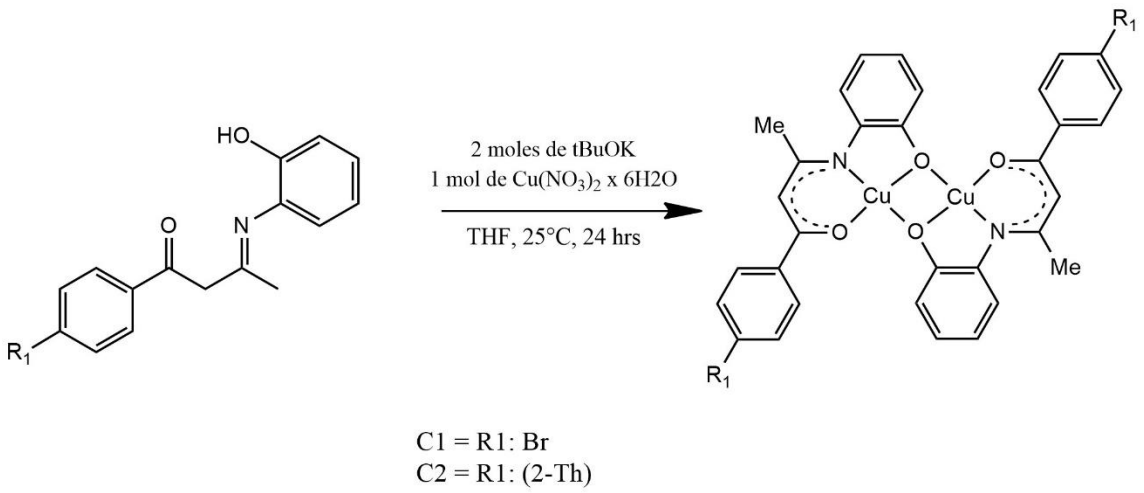
HL1 = R1: Br
HL2 = R1: (2-Th)

Esquema 15. Condiciones de síntesis para las bases de Schiff **HL1** y **HL2**.

7.3.4 Síntesis de Complejo *[{4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$* (***C1***) y *[{4-Th-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$* (***C2***)

Para esta etapa de síntesis se utilizó el procedimiento presentado por Novoa N., *et al.* (2015) [79]. Un tubo Schlenk fue cargado con un agitador magnético, 500 mg (1,57 mmol) del ligando **HL1** para la síntesis del complejo **C1**, y en otro tubo Schlenk se adicionó 500 mg (1,49 mmol) de **HL2** para la síntesis de **C2**, posteriormente a cada tubo se añadió 334 mg (2,98 mmol) de *tert*-butóxido de potasio y 20 mL de THF anhidro con agitación fuerte hasta solubilizar todo. Después de 20 minutos, se adicionó con una cánula y por goteo, una solución de 5,0 mL de THF anhidro que contenía 353 mg (1,49 mmol) de $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, dejando reaccionar toda la noche.

Finalizado el tiempo de reacción, el precipitado fue filtrado y lavado reiteradas veces en una frita con 10 mL de EtOH y 10 mL de dietil éter. Terminado los procesos de lavado, se conectó a la línea Schlenk para secarlo (ver esquema 16). (***C1***) Se obtuvo 1,10 g (1,40 mmol), es decir un 49% de rendimiento. Masa molar: 787,44 (g mol^{-1}). Masa molar: 787,44 (g mol^{-1}) FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1488 (νC=O), 1574 (νC=N), 588 (νC-Br), 475 (νCu-N), 192 (νCu-O), 475 (νCu-N). Espectro de masa (m/z): No disponible. (***C2***) Se obtuvo 1,20 g (1,51 mmol), es decir 53% de rendimiento. Masa Molar: 793,90 (g mol^{-1}) FT-IR (KBr, cm^{-1}): 1490 (νC=O), 1581 (νC=N), 1305 (νC=S), 458 (νCu-N), 212 (νCu-O). Espectro de masa (m/z): 792,02390 [M^+].



C1 = R1: Br
C2 = R1: (2-Th)

Esquema 16. Condiciones de síntesis para la obtención de los compuestos binucleares **C1** y **C2**.

7.4 Voltamperometría Cíclica

Con el objetivo de conocer el comportamiento redox que presenta el biosensor de Cu(II) y la posible polimerización que puede realizar el fragmento 2-tiofenilo, se realizó de manera preliminar estudios de las propiedades electroquímicas, tanto del ligando **HL2**, como del complejo **C2**. No se analizó las propiedades electroquímicas del complejo **C1** debido a la discusión desarrollada en la sección 8.1.4. Para ello se utilizaron las variables previamente descritas en la sección 7.1.2. A continuación, la figura 6 (*vide infra)* muestra los resultados obtenidos:

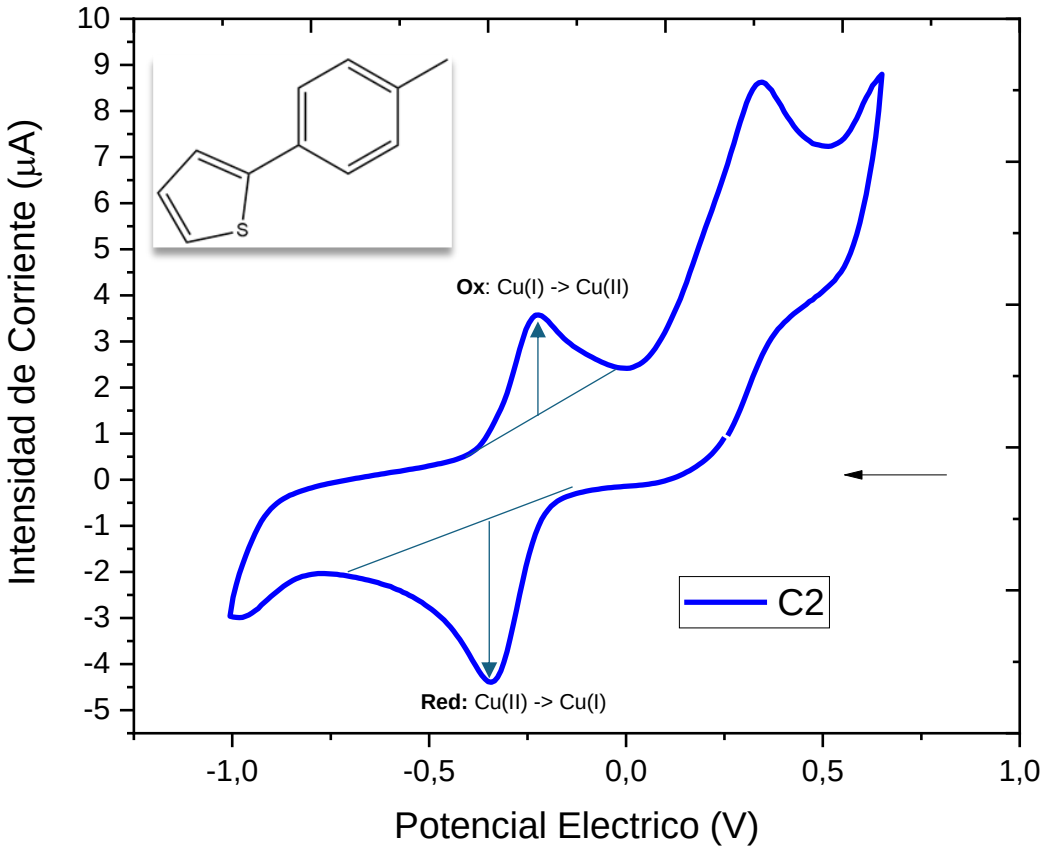


Figura 6. Voltamperograma *[{4-Th-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$* (C2) Utilizando una velocidad de 100 mV s^{-1} a 25°C y con un barrido hacia los negativos.

En este voltamperograma se puede observar una cupla redox cercacano a los -0,30 V. En ella se observa su potencial catódico (Epc) en -0,355 (V) y su potencial anódico (Epa) a -0,230 (V). El Epa presenta una corriente (Ipa) de 1,97 (µA) y el Epc una corriente de -3,53 (µA). Con esta información podríamos suponer que hay una preferencia en el sistema a la reducción del sistema por sobre a la oxidación de este. El descarte y eliminación de sólidos y solventes fue realizado utilizando el procedimiento señalado en el anexo 1.

8. Resultados y Discusión:

8.1 Síntesis y caracterización del sistema N_4-Cu(II):

8.1.1 Síntesis del ligando *N1,N1-DimetIl-N2,N2-bis(2-pyridinilmetil)-1,2-ethanediamin* (iso-bpmen):

La síntesis de este ligando se realizó siguiendo la metodología presentada en Britovsek *et al*. (2005) [80], la cual consiste en una doble condensación del grupo amino que presenta el precursor *N,N'*-dietil-1,2-etandiamina. Este trabajo caracterizó el compuesto utilizando ^{1}H RMN, al igual que el trabajo de Haely et al. (2020) [41].

El espectro ^{1}H RMN obtenido presenta varias similitudes con los espectros de Britovsek y Healy. Por ejemplo, la señal en δ 8,58 (dt, J = 4,9, 1,4 Hz, 2H) corresponde a la señal δ 8,52 (d, 2H) reportada por Healy, lo que sugiere una estructura similar en la región aromática. Asimismo, las señales en δ 7,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H) y δ 7,62 (t, J = 1,7 Hz, 3H) coinciden con las señales δ 7,57 (t, 2H) y δ 7,45 (d, 2H) de Britovsek, indicando similitud en los grupos fenilos que presentan en su estructura.

En la región de 4 ppm a 2 ppm, nuestro espectro presenta varias similitudes, como la señal en δ 3,91 (s, 4H), reportada por Healy a δ 3,84 (s, 4H), sugiriendo la presencia de grupos metileno (-CH_2-). Por otro lado, la señal en δ 2,22 (s, 6H) de nuestro espectro concuerda con la señal reportada por Healy en δ 2,26 (s, 6H), lo que sugiere la presencia de grupos metilo (-CH_3). Estas

similitudes del espectro obtenido con los reportados respaldan la identificación correcta del ligando (ver figura 7, *vide infra)*.

Sin embargo, pese a tener similitudes que nos permitan respaldar la obtención del ligando, hay diferencias en las constantes de acoplamiento. Estas diferencias pueden deberse a variaciones en las condiciones experimentales, como concentración utilizada, disolvente, estado del disolvente, o temperatura, que pueden influir en la magnitud de los acoplamientos observados. Además, las diferencias en las condiciones de purificación pueden afectar las constantes de acoplamiento [81] y explicar el bajo rendimiento obtenido, ya que el reporte de Britovsek presenta un rendimiento del 92%, mientras que nosotros obtuvimos un 35%.

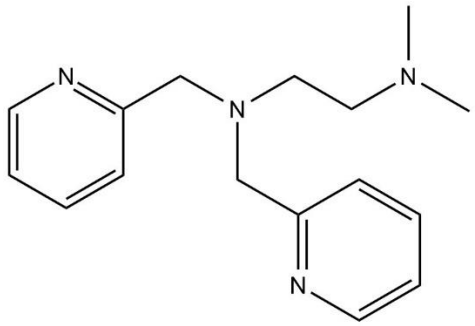


Figura 7. Ligando *N1,N1-DimetIl-N2,N2-bis(2-piridinilmetil)-1,2-etanodiamina* (iso-bpmen) utilizado por Toledo's Lab. Elaboración Propia.

8.1.2 Síntesis de *[$Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$]*

Esta etapa de síntesis se realizó siguiendo la metodología de Healy et al. (2020) [41], quienes fueron los primeros en lograr la obtención de esta especie de coordinación. Al igual que en el punto 8.1.4, esta especie presenta un ion metálico Cu(II), el cual no puede ser caracterizado por ^{1}H RMN como se discutió anteriormente. Debido a esto, se utilizó la misma técnica de caracterización que empleó la publicación mencionada inicialmente, que corresponde a la absorción molecular.

La absorción molecular utiliza las regiones: ultravioleta (UV) y visible (Vis) del espectro electromagnético para caracterizar compuestos, ya que proporciona información sobre las transiciones electrónicas de los electrones de valencia en los átomos de un compuesto. En el caso de un complejo de Cu(II), se espera ver bandas de absorción en la región visible debido a las transiciones d-d que pueden realizar los electrones contenidos en el orbital “d” del ion Cu(II) [82]. Estas transiciones se encuentran en la región de 600 a 900 nm en el espectro visible y pueden proporcionar información sobre la geometría y simetría del complejo, así como el estado de oxidación del cobre. Por otro lado, en la región ultravioleta (UV), se espera ver interacciones ion metálico-ligando, las cuales pueden manifestarse como bandas de absorción debido a transiciones de carga entre el ion metálico y el ligando. Estas transiciones pueden involucrar transferencias de electrones desde los orbitales del ligando hacia los orbitales “d” del centro

metálico, resultando en cambios en la distribución y, por lo tanto, en la absorción en la región UV [82].

Para la preparación de la muestra que fue analizada por espectroscopía de absorción molecular, se seguió el procedimiento presentado en la sección 7.1.5. Los resultados obtenidos se encuentran en la tabla 2, donde se comparan con los valores reportados por Healy et al (2020) [41].

Tabla 2. Comparación de datos espectroscópicos para complejos *[Cu^{II}(N_4(iso-bpmen)(H_2O))]($OTf)_2$]*

Compuesto	**λ max [nm]**	**ε [L mol^{-1} cm^{-1}]**	**λ [nm] zona d**	**ε [L mol^{-1} cm^{-1}]**
[Cu^{II}(N_4(iso-bpmen)(H_2O))]($OTf)_2$ Reportado	257 283	6667 2070	769	100
[Cu^{II}(N_4(iso-bpmen)(H_2O))]($OTf)_2$ Obtenido	260 290	4324 1172	769	64,5

En primer lugar, se observa que ambos reportes presentan valores cercanos de λ_{max} en la región UV, lo que sugiere que comparten características

estructurales similares en cuanto a las transiciones electrónicas en esta región, respaldando la formación y obtención del complejo.

En segundo lugar, al analizar la zona “d”, ambos reportes tienen concordancia, lo que indica la presencia de transiciones d-d en el complejo de Cu(II). Cabe destacar que la presencia de esta señal confirma la obtención del complejo, pero aún más importante, se confirma que el estado de oxidación del cobre es (2+). Esto es de suma importancia, ya que una variación en el estado de oxidación podría causar una geometría molecular no deseada, lo que significaría en la obtención de un producto no deseado.

En tercer lugar, es importante considerar las reglas de selección en espectroscopía electrónica de metales de transición. Estas reglas establecen que las transiciones permitidas deben cumplir ciertos criterios de simetría y cambio en el momento angular. En este caso, al presentar un sistema Cu(II), las transiciones d-d son permitidas cuando el complejo presenta una geometría octaédrica o plano cuadrada. En el caso de la geometría octaédrica, las transiciones d-d son más intensas en la región del espectro visible, mientras que en la geometría plano cuadrada tienden a ser más débiles y desplazadas hacia la región del infrarrojo cercano [82–84]. Por lo tanto, la observación de transiciones d-d en la región “d” confirma la geometría octaédrica del complejo, lo que concuerda con la estructura esperada para estas entidades.

En conclusión, la comparación de los valores obtenidos y reportados de absorción molecular nos confirma la obtención del complejo de Cu(II). Además, la presencia de las transiciones d-d en la región d confirma el estado de oxidación del Cu(II) y la geometría octaédrica del complejo, lo que respalda aún más la identificación y caracterización adecuada de este compuesto. Es importante destacar que el rendimiento en esta reacción fue del 40%, lo que representa un rendimiento total de la síntesis del 14%.

8.2.1 Estudios UV-Vis del biomodelo frente a la exposición de peróxidos de alquilo

La idea de estudiar complejos que coordinen con peróxidos de alquilo, surge por la relevancia biológica y catalítica en reacciones de oxidación. Debido a esto, es que se realizó estudios de reactividad al biomodelo sintetizado previamente. Se adicionó Et_3N y de dos derivados de peróxidos de alquilo: peróxido de cumeno (CmOOH) y peróxido de *tert*-butilo (tBuOOH) (ver figura 8, *vide infra*). El uso de ambos derivados fue para investigar si la variación del fragmento de alquilo presente en el peróxido implicaría el desarrollo de un mecanismo de reacción distinto. Estas adiciones se llevaron en una cubeta de cuarzo que contenía una concentración de $0{,}5 \cdot 10^{-3}$ (mol L^{-1}) del complejo *[Cu^{II}(N_4(iso-bpmen)(H_2O))]$(OTf)_2$*. Se agregaron 2 equivalentes de base por cada 10 equivalentes de peróxido de alquilo.

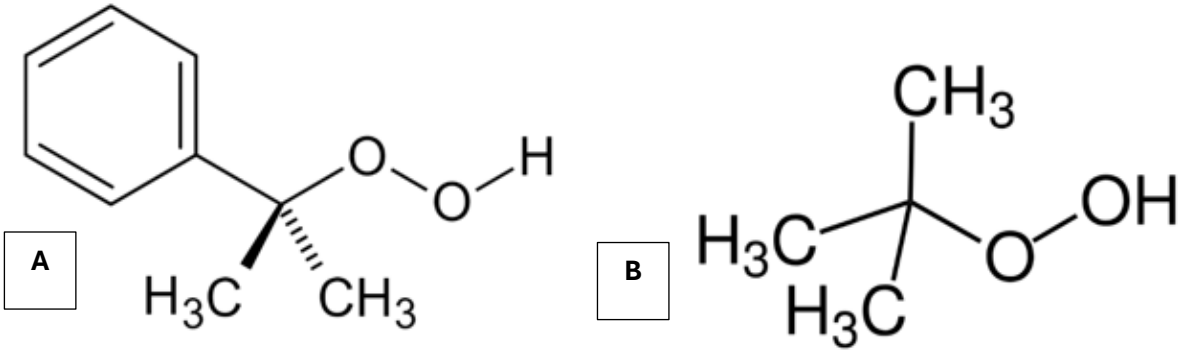


Figura 8. Esquemas moleculares de (A) peróxido de Cumeno (CmOOH) y (B) peróxido de *tert*-butilo (*t*BuOOH). Elaboración Propia.

También se realizaron estudios usando una relación de cuatro equivalentes de Et_3N por cada veinte equivalentes de peróxido de alquilo. Posteriormente, se dejó reaccionar por más de doce horas, realizando mediciones de espectrogramas a temperatura ambiente cada 5 minutos, utilizando un rango de longitud de onda de 200 a 11000 nm, con el fin de identificar algún intermediario de reacción que pudiera estar formándose o desapareciendo a medida que aumentaba el tiempo de reacción. A continuación, en las figuras 9 y 10 se presenta la reactividad frente *t*-BuOOH y en 12 y 13 la reactividad frente CmOOH.

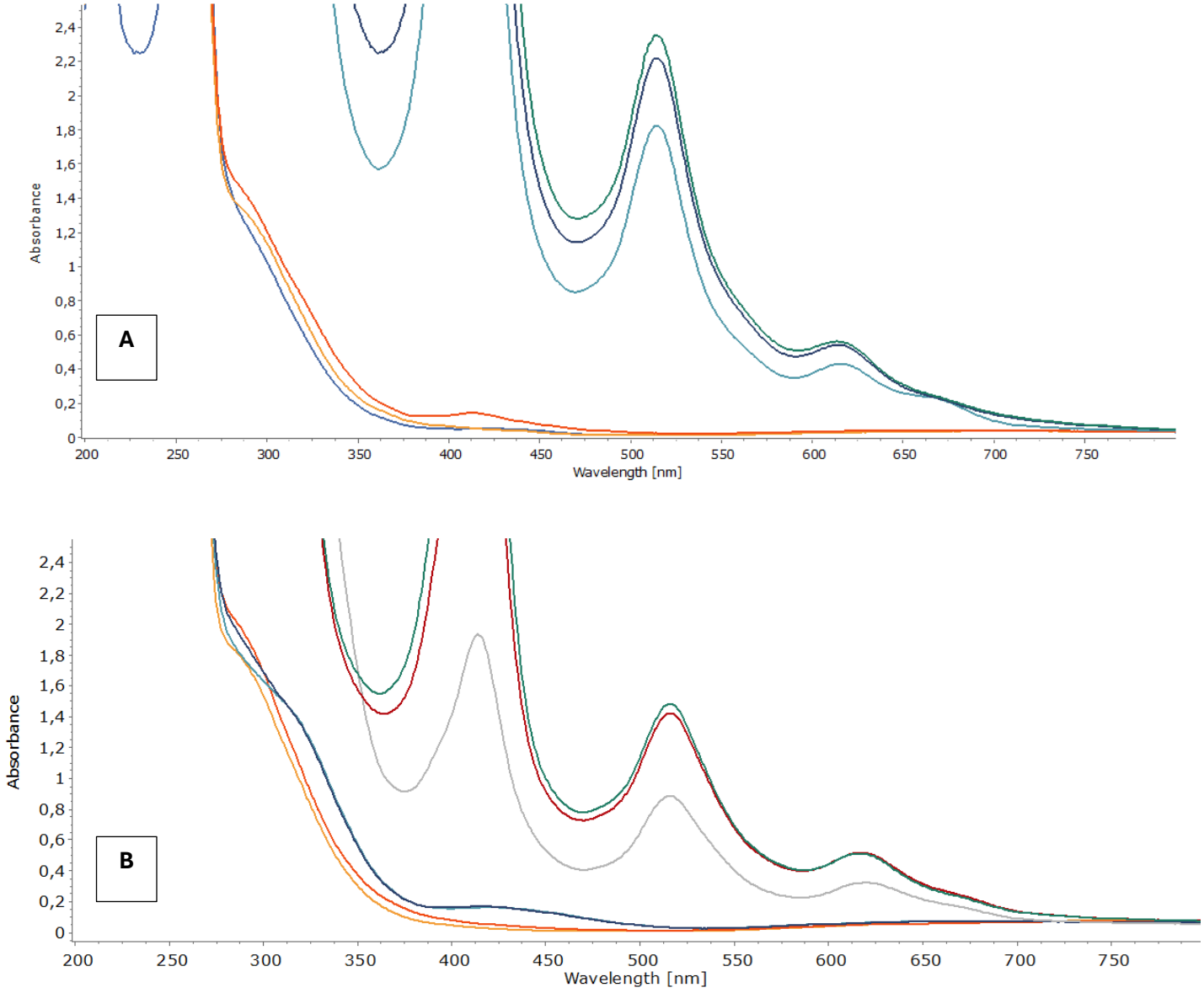


Figura 9. Espectro UV-Vis del complejo *[Cu^{II}(N$_4$(iso-bpmen)(H$_2$O))](OTf)$_2$* en MeCN. (A) En azul se encuentra el biomodelo solo, amarillo es la adición 2 eq Et$_3$N y en rojo se logra ver el efecto de 10 eq de *t*BuOOH y su influencia a través del tiempo. (B) En amarillo se encuentra el biomodelo solo, rojo es la adición de 4 eq de Et$_3$N y en azul se logra ver el efecto de la adición de 20 eq de tBuOOH y su influencia a través del tiempo.

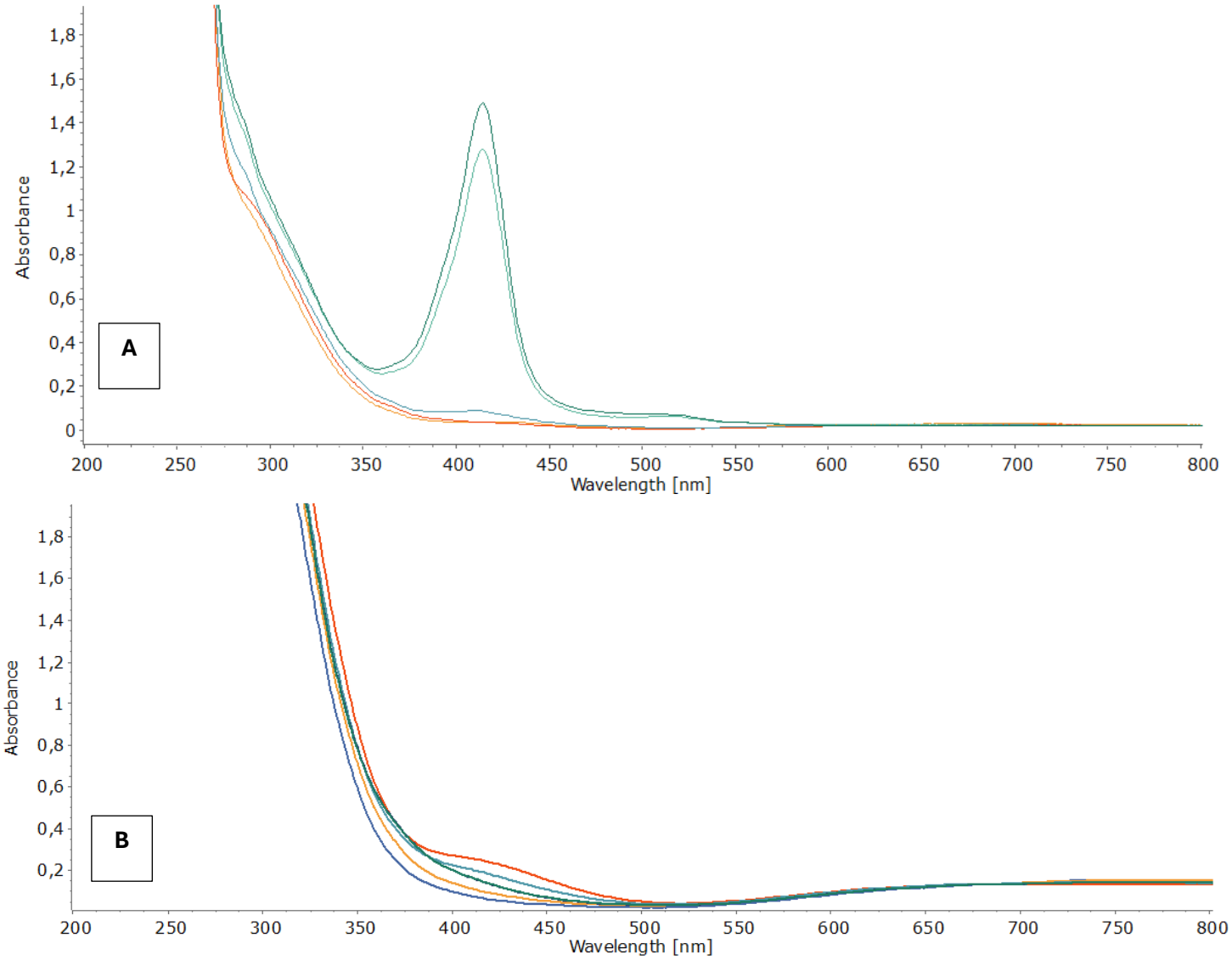


Figura 10. Espectro UV-Vis del complejo *[Cu^{II}(N$_4$(iso-bpmen)(H$_2$O))](OTf)$_2$* en MeCN. (A) En amarillo se encuentra el biomodelo solo, rojo es la adición de 2 eq de Et$_3$N y en turquesa se logra ver el efecto de la adición de 10 eq CmOOH y su influencia a través del tiempo. (B) En turquesa se encuentra el biomodelo solo, amarillo es la adición de 4 eq de Et$_3$N y en naranjo se logra ver el efecto de la adición de 20 eq CmOOH y su influencia a través del tiempo.

Para simplificar el análisis, se crearon las tablas 3 y 4 que recopilan la información sobre la reactividad de *t*BuOOH y CmOOH, indicando la longitud de onda de cada nueva señal, la absorbancia máxima obtenida y el tiempo en que apareció la señal.

Tabla 3. Comparación en la reactividad de *t*-BuOOH frentre a *[Cu^{II}(N_4(iso-bpmen)(H_2O))]$(OTf)_2$*

Relación *t*-BuOOH:Et_3N	Nuevas especies λ (nm)	Absorción Max	Tiempo al que aparece (min)
10:2	414	3,00	1
	514	2,35	5
	614	0,547	720
20:4	414	4,00	1
	516	1,497	30
	619	0,505	30

Tabla 4. Comparación en la reactividad de CmOOH frentre a *[Cu^{II}(N_4(iso-bpmen)(H_2O))]$(OTf)_2$*

Relación CmOOH:Et_3N	Nuevas especies λ (nm)	Absorción Max	Tiempo al que aparece (min)
10:2	414	1,493	1
	513	0,052	5
20:4	414	0,253	1

Los datos proporcionados por la tabla 3 indican que en la relación 10:2 hay 3 nuevas señales frente a la exposición, siendo el pico en 414 nm de mayor absorción. A medida que aumenta la longitud de onda, la absorción de las demás señales va disminuyendo. Esta relación entre la base y el peróxido de *tert*-butilo podría indicar una sensibilidad de la reacción a la proporción de reactantes, lo que podría estar relacionado con la formación de intermediarios o productos específicos en función de esta relación.

En el caso de la relación 20:4 de Et_3N con *t*-BuOOH, se observa la aparición de un nuevo pico con un máximo de absorción en 414 nm, que es mayor en comparación con la relación 10:2. Esto podría sugerir una mayor eficacia en la reacción en condiciones donde hay más peróxido de *tert*-butilo con la base. La presencia de los demás picos en diferentes longitudes de onda indica que la reacción entre los reactivos y el complejo resulta en la formación de nuevos productos o intermediarios. Esto sugiere que la coordinación con este peróxido de alquilo podría dar origen a especies muy estables, ya que a medida que aumenta el tiempo de reacción, aumenta la absorción de estas señales, sin decrecer ningún momento, lo que podría estar relacionado con la degradación de nuevas especies.

Por otro lado, la reactividad respecto a la relación 2 equivalentes de Et_3N con 10 equivalentes de peróxido de cumeno presenta un máximo de absorción en 414 nm, seguido por una señal en 513 nm. Esto sugiere que se favorece una especie

por sobre la otra, además de indicar que ambas especies son estables a través del tiempo.

En cuanto a la relación 20 eq de CmOOH por cada 4 eq de Et_3N, se observa un único pico en 414 nm, el cual puede estar relacionado con la formación de un intermediario o producto de reacción. Otro punto por destacar es que el compuesto formado no es estable a través del tiempo, comenzando a disminuir la intensidad de la señal a medida que aumenta el tiempo de exposición. Esto podría servir como indicio de que la formación de nuevos intermediarios o productos de reacción entre $[Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2$ y el CmOOH podría estar limitada por la concentraciones usadas.

Para complementar los resultados obtenidos, se realizó una búsqueda bibliográfica para comparar las nuevas señales obtenidas en los espectros con espectrogramas reportados de sistemas de Cu(II) que lograron coordinar peróxidos de alquilo en su estructura. A continuación, la tabla 5 (*vide infra)*, un resumen de esta información.

Tabla 5. Data recolectada de modelos Cu(II) expuestos a peróxidos de alquilo.

Publicado por	Peróxido de alquilo utilizado	λ max obtenida (nnm)
Tano et al. (2011c)	CmOOH	388
Abe et al. (2017)	CmOOH	(1) 416, 561 y 617 (2) 390, 563 y 612
Nag et al. (2019b)	*t*BuOOH	423 y 610
Shimizu et al. (2019b)	CmOOH	505
Kim et al. (2017)	CmOOH	475 y 758
Kunishita et al. (2008)	CmOOH	465

En la tabla proporcionada, se observa que las longitudes de onda de máxima absorción (λ_{max}) obtenidas para el peróxido de cumeno (CmOOH) son comparables a las reportadas por las publicaciones mencionadas. Por ejemplo, Tano et al. (2011) reportan una λ_{max} de absorción de 414 nm [51], que coincide con la obtenida en nuestra relación 10:2 de Et_3N con CmOOH

Además, Abe et al. (2017) reportan dos compuestos con un λ_{max} de absorción de 416 y 390 nm [85], respectivamente, que también son similares a las obtenidas en las relaciones 10:2 y 20:4 de Et_3N y CmOOH. Estas similitudes sugieren que los intermediarios o productos de reacción formados podrían ser comparables a los obtenidos en este trabajo. Por otro lado, Nag et al. (2019) reporta reactividad

frente a *t*BuOOH, dando un λ_{max} en 423 y una señal débil en 610 [43], la cuales son bastantes cercanas a la relación 10:2 presentadas en este trabajo.

Sin embargo, Shimizu et al. (2019), Kim et al. (2017) y Kunishita et al. (2008) reportan λ_{max} entre los 465 a 505 nm, que no coincide con los resultados obtenidos en este estudio [44,86,87]. Esto podría indicar que la influencia de los ligandos utilizados en la formación de los complejos repercute no solo en la reactividad frente a la exposición de peróxidos de alquilo, sino también en los productos de reacción que se pueden formar según la conformación del complejo utilizado.

Se observó que los productos eran muy estables a lo largo del tiempo, incluso permaneciendo sin signos de descomposición durante más de doce horas (Imagen 1, *vide infra*). Por esta razón, se llevaron a cabo estudios de reactividad de los productos obtenidos con el objetivo de recabar más información sobre el papel que desempeñan estos compuestos o intermediarios frente a la exposición a especies de fácil oxidación, las cuales podrían imitar a eventuales sustratos en un sistema biológico. Varios reportes [44,85–87] han propuesto mecanismos de acción que podrían desarrollar estos complejos, incluyendo la ruptura homolítica del enlace peróxido, la ruptura heterolítica del enlace peróxido, o la inactividad del sistema (Esquema 17, *vide infra*).

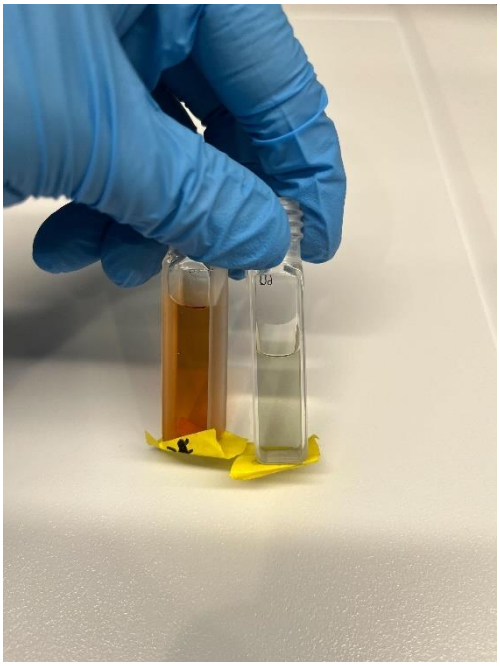
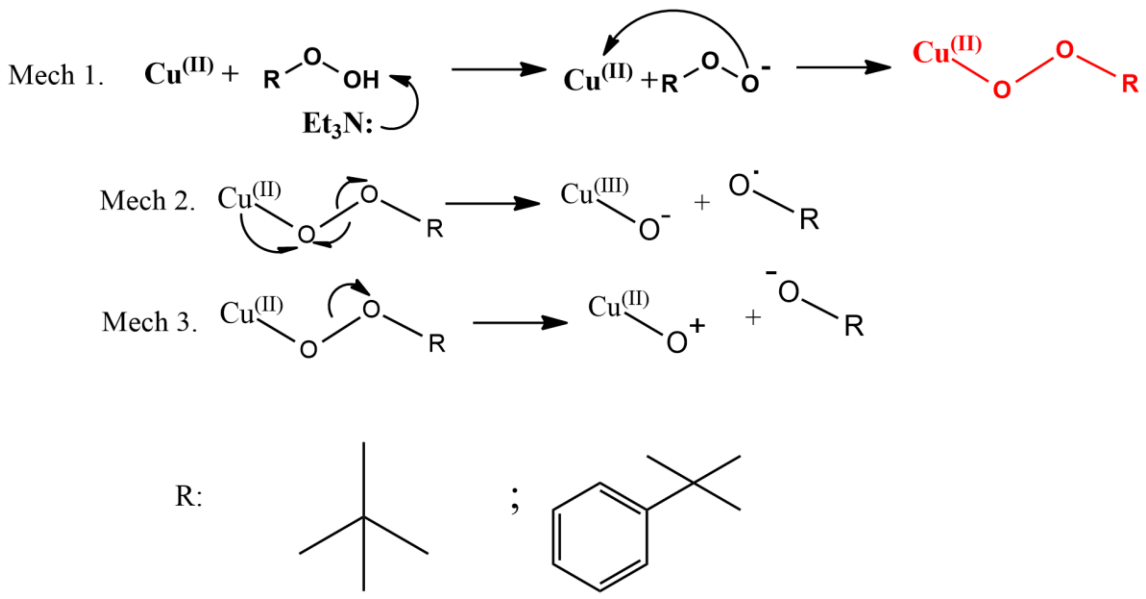
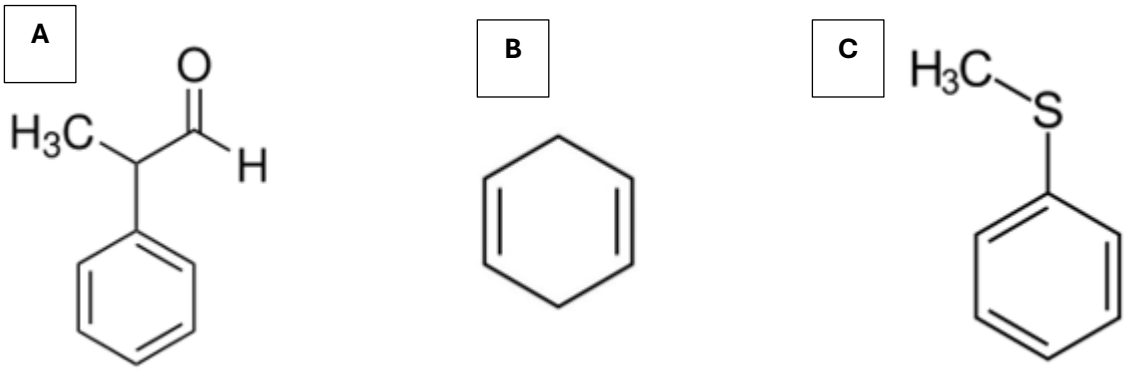


Imagen 1. Exposición del biomodelo frente a peróxidos de alquilo. En la izquierda: Respuesta del biomodelo Cu(II)-N4 frente a la exposición de peróxidos de alquilo a través del tiempo (12 hrs de reacción). En la derecha: complejo Cu(II)-N_4 sin exposición a peróxidos.



Esquema 17. Mecanismos de reacción para la reacción de biomodelos de Cu(II) frente a la exposición de peróxidos de alquilo: (Mecanismo 1) Inactividad del sistema, (Mecanismo 2.) Ruptura homolítica del enlace peróxido, (Mecanismo 3.) Ruptura heterolítica del enlace peróxido [44,85–87].

Para determinar el mecanismo de reacción que realiza nuestro sistema, se añadieron diferentes especies fácilmente oxidables, como 1,4-ciclohexadieno (CHD), 2-fenilpropionaldehido (2-PPA) y tioanisol (ver figura 11), a la cubeta que contenía los productos de reacción con tBuOOH. Debido a un problema de almacenamiento que tuvo el CmOOH, es que se presentan solo los resultados del sistema *t*BuOOH. En las figuras 12 a la 14 se encuentran los espectrogramas de cada especie.



Figuras 11. Estructuras moleculares de (A) 2-fenilpropionaldehído, (B) 1,4-ciclohexadieno y (C) tioanisol, respectivamente.

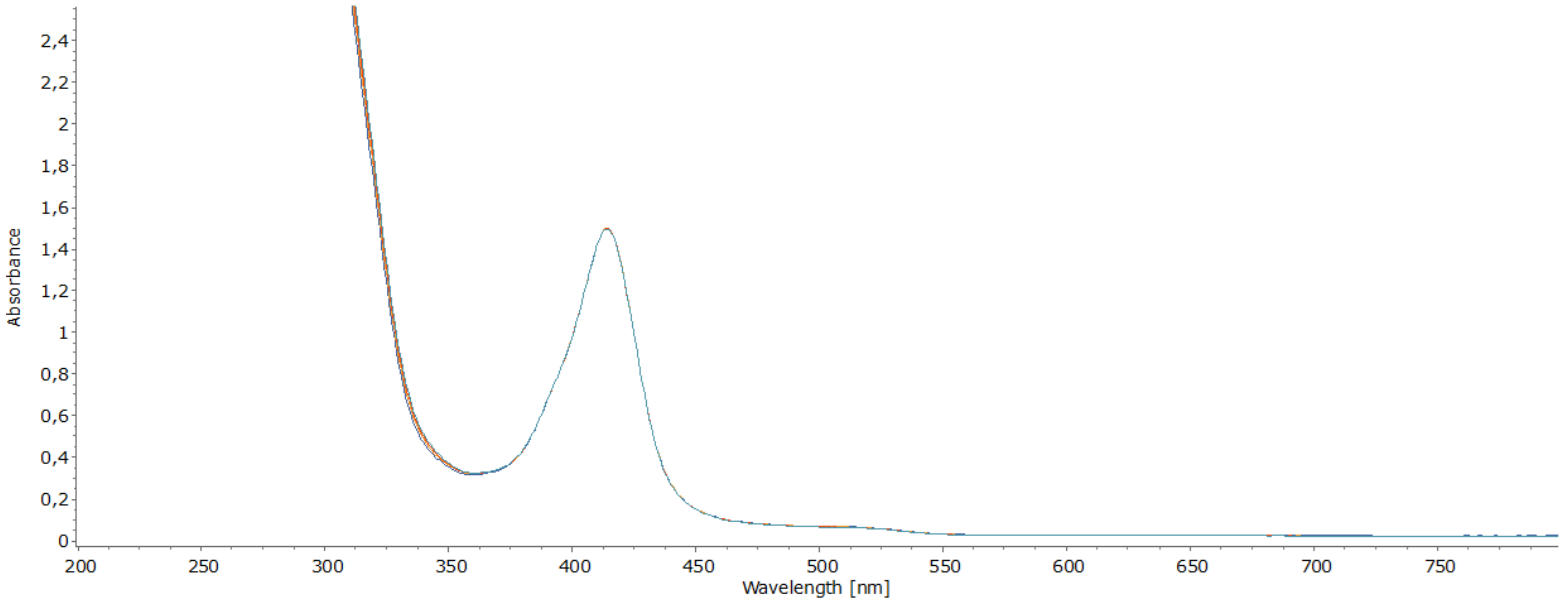


Figura 12. Espectro UV-Vis de los productos con *t*BuOOH frente a la exposición con 2-PPA en MeCN a 25°C, por más de 12 horas.

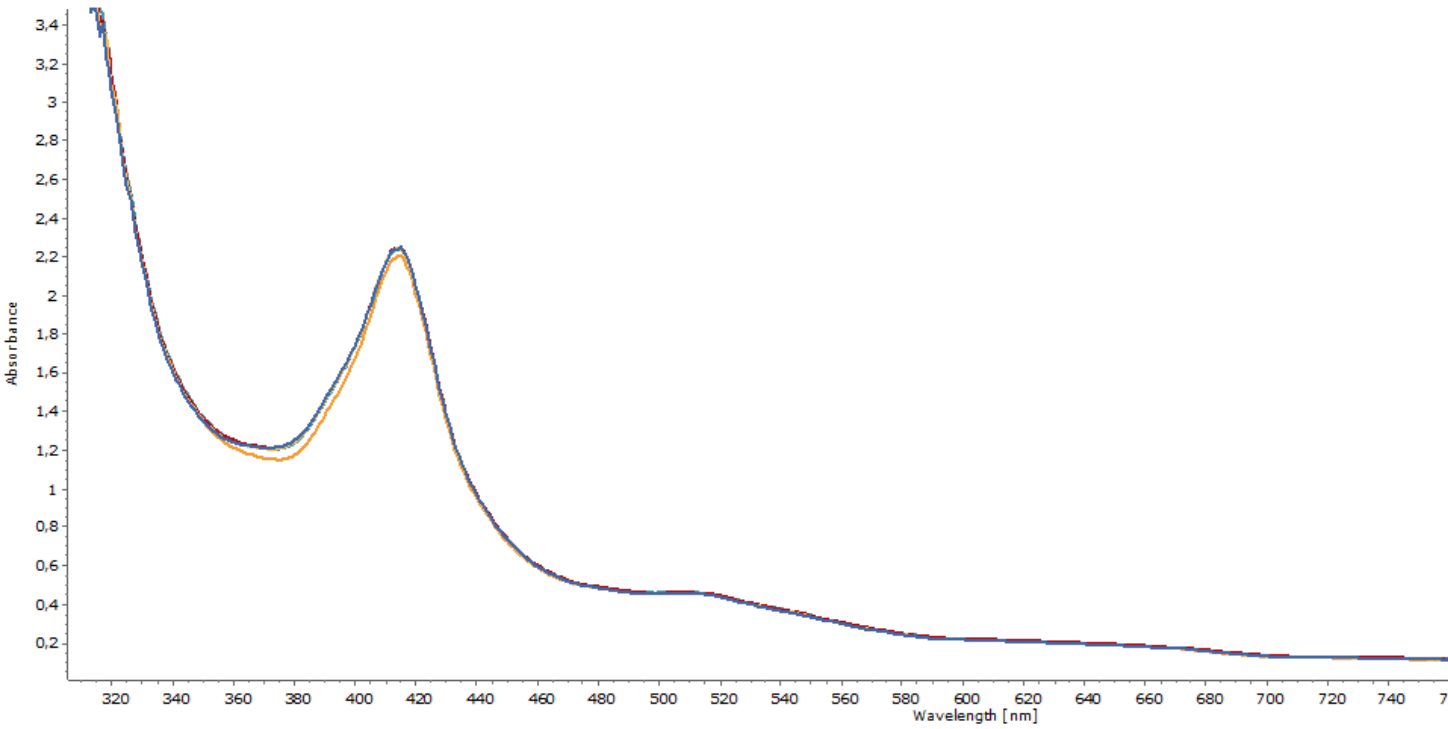


Figura 13. Espectro UV-Vis de los productos con *t*BuOOH frente a la exposición con tioanisol en MeCN a 25°C, por más de 12 horas. Línea amarilla es ausencia de Tioanisol.

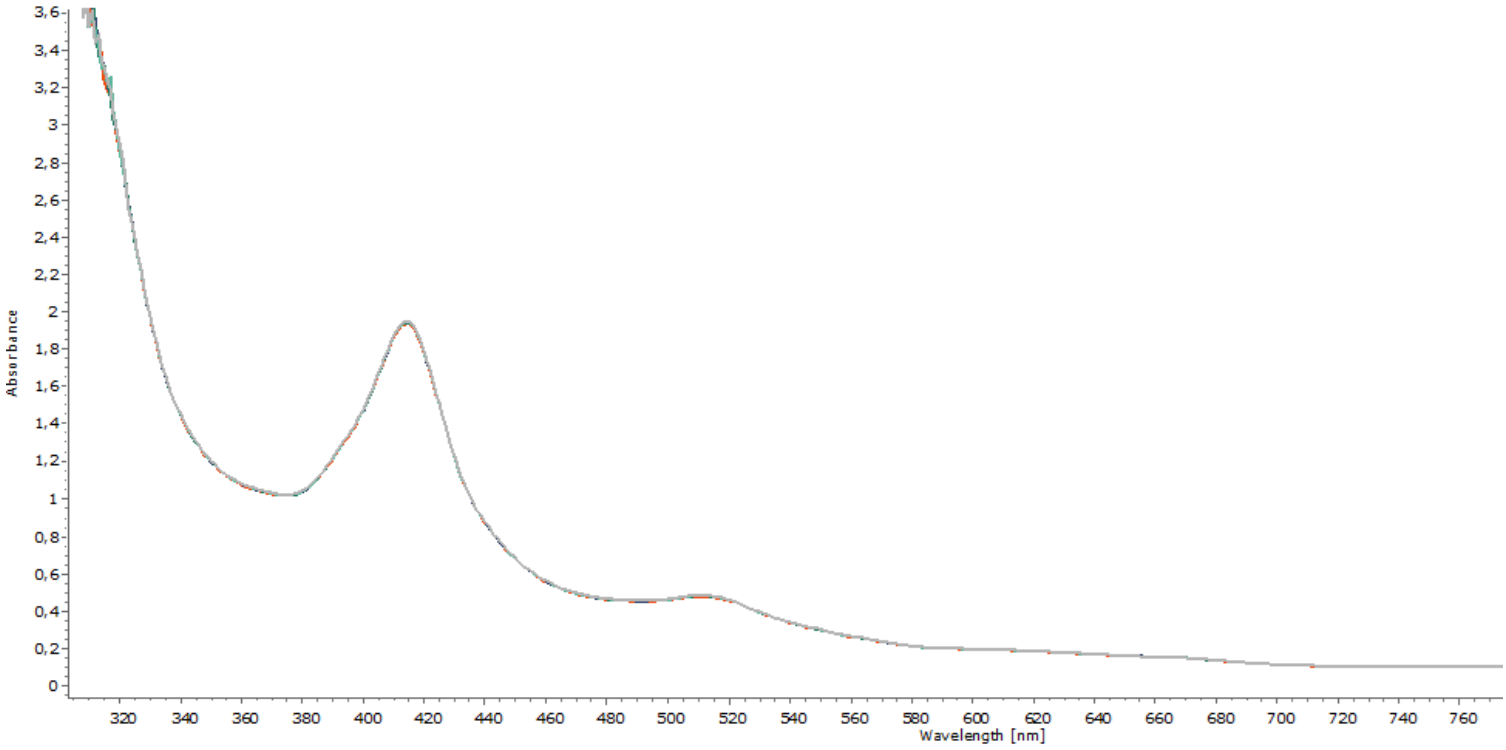


Figura 14. Espectro UV-Vis de los productos con *t*BuOOH frente a la exposición con CHD en MeCN a 25°C, por más de 12 horas.

Las mediciones se llevaron a cabo durante más de 12 horas, y en los espectros presentados no se observó un cambio significativo en la actividad de los productos o intermediarios frente al *t*BuOOH, incluso se mantuvo de manera constante un λ máx en 414 nm, una señal débil a 514 nm, las cuales ya estaban previo a la exposición de estos compuestos. Esto podría indicar una alta afinidad de este sistema con el peróxido de terbutilo, lo que dificultaría la reacción con los reactivos de fácil oxidación. Este comportamiento concuerda con el primer mecanismo de reacción propuesto en el esquema 25 (*vide supra)*. Sin embargo, la literatura [44,85–87] sugiere que la medición de la actividad debería realizarse durante más de tres días, como mínimo. Lamentablemente, debido al tiempo limitado de la estadía en USA, no fue posible realizar estas mediciones adicionales.

8.3 Síntesis y caracterización de los *oxo*-Cu(II) complejos

8.3.1 Síntesis de *β-dicetona 1-(4-bromofenil)butan-1,3-diona (β1)*:

Utilizando las condiciones de reacción señaladas en la sección 7.1, se llevó a cabo una condensación de Claisen para la síntesis de esta *β-dicetona,* propuesta por Popic V. *et al* (1991) [88]. En primer lugar, se formó el carbanión mediante la acción del *tert*-butóxido de potasio sobre la 4-bromoacetofenona. Este carbanión atacó nucleofílicamente al grupo carbonilo del acetato de etilo, utilizando THF anhidro como medio de reacción. La estequiometría utilizada en esta reacción fue de 1:1,5:5 entre la 4-bromoacetofenona, *tert*-butoxido de potasio y el acetato de etilo.

En los primeros intentos de purificación, se llevó a cabo una extracción de la *β-dicetona* con $Cu(CH_3COO)_2$ en una relación de 2,0 moles de *β-dicetona* por cada mol de Cu(II). El objetivo de esto fue secuestrar el producto mediante la formación de un complejo entre la *β-dicetona* y el Cu(II). Una vez formado el complejo se procedió a romperlo y se finalizó con una extracción por solvente para obtener el producto puro, con un rendimiento del 49%.

Debido al bajo rendimiento obtenido, se decidió emplear un nuevo protocolo en la etapa de purificación. En esta alternativa no se utilizó la formación de un complejo de Cu(*β-dicetona)*$_2$, sino que se siguió el protocolo señalado en la sección 7.2.1. El objetivo de esta modificación fue filtrar el carbanión que no

reaccionó y lavar la sal de *β-dicetona* de potasio formada en medio alcalino. Por ello, se realiza la adición de HCl para obtener la *β-dicetona* sin carga y con una mayor pureza, logrando un rendimiento más alto que el obtenido anteriormente, siendo del 77%.

Para comprobar la obtención de la *β-dicetona*, se realizaron estudios espectroscópicos de FT-IR, obteniendo la señal característica en 1588 cm^{-1} que corresponde a la presencia de un grupo carbonilo. También se llevó a cabo un análisis ^{1}H RMN, el cual confirmó la obtención del producto, pero se centrará la discusión en dos señales específicas. La primera se encuentra en 14,83 ppm, correspondiente a un singlete atribuido a un protón del grupo hidroxilo, debido al equilibrio ceto-enol que presentan las β-dicetonas. La segunda señal destacada se encuentra en 6,01 ppm, también es un singlete, pero integra por 0,5 protones, lo que confirma la presencia del equilibrio tautomérico en este compuesto. Estos espectros pueden ser visualizados en la sección 3 de Anexos.

8.3.2 Síntesis de *1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona (β2)*:

El siguiente paso descrito en la sección 7.1.2 fue la realización de un acoplamiento Stille, utilizando la metodología realizada por Heravi M. M., *et al* (2014) [89].

El espectro FT-IR presenta una banda en 3433 cm^{-1} correspondiente al grupo O-H, una señal en 1600 cm^{-1} atribuida al estiramiento del grupo carbonilo [90], y una señal en 1265 cm^{-1} que corresponde al estiramiento C=S [91]. Para confirmar que se realizó con éxito el acoplamiento Stille, se analizó el espectro ^{1}H RMN en detalle.

El espectro de ^{1}H RMN presenta un singlete en 16,22 ppm que integra un protón, lo que confirma la obtención de la especie enólica, puesto que en 6,22 ppm se observa otro singlete que también integra un protón comprobando un desplazamiento hacia esta especie. En la región aromática, que se puede visualizar en la figura 22, se observan 5 señales: las de 7,92 y 7,71 ppm son multipletes que integran por dos protones, atribuibles a los protones del fenilo presente en el compuesto, ya que no hay una diferencia en el ambiente químico que comparten. Sin embargo, las otras tres señales que quedan son doblete de dobletes que integran por 1 protón cada una. Este acoplamiento ocurre cuando un protón tiene interacciones con dos protones vecinales no equivalentes, dividiendo la señal de doblete en otro doblete. Esto tiene sentido, ya que los 3 protones que pertenecen al anillo 2-tiofeno no tienen el mismo ambiente químico

y acoplan de manera diferente según su cercanía al sistema completo, o al átomo de azufre que presenta el anillo (ver figura 15 y 16).

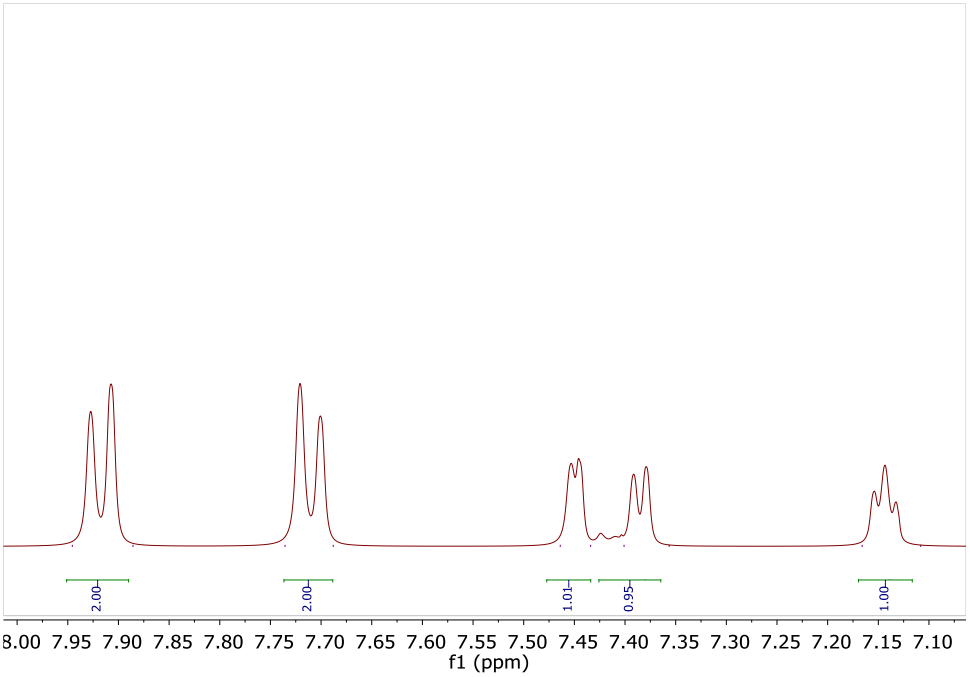


Figura 15. Espectro ^{1}H RMN de la región aromática de *1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona.*

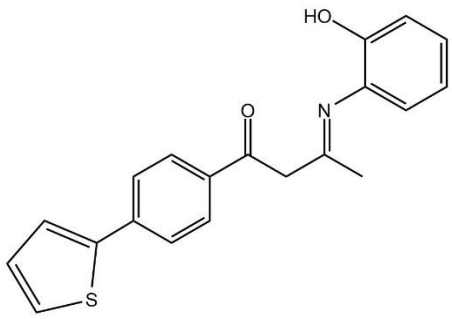


Figura 15. Estructura molecular del ligando *1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona.*

Por último, cabe destacar que esta reacción es muy sensible al tiempo, siendo un total de 12 horas el tiempo ideal de reacción. En caso de no realizar la purificación en el tiempo señalado, el rendimiento se ve afectado de forma significativa. Esto puede deberse a que a medida que se aumenta el tiempo de reacción, se favorece la formación de productos secundarios no deseados, debido a la exposición de los reactivos a las condiciones de reacción [92]. Estos productos secundarios pueden ser especies oligomerizadas o polimerizadas, así como compuestos derivados de la degradación de los reactivos. Además, una extensión en el tiempo de reacción puede aumentar la degradación del catalizador de Pd, disminuyendo su eficacia y formar especies catalíticamente inactivas. Todo esto contribuye a una disminución en el rendimiento de la reacción a medida que se prolonga el tiempo de reacción.

8.3.3 Síntesis y caracterización de Bases de Schiff ***HL1*** y ***HL2***

En esta etapa de síntesis, se llevó a cabo una condensación de amina primaria utilizando la metodología presentada por Revenga-Parra M. *et al* (2021) [62], dando como producto una imina [93].

El motivo por el cual se realizó este procedimiento fue reemplazar el grupo enólico que presentaba la β-dicetona por una enamina y, al mismo tiempo, permitir la adición de un fragmento -OH proveniente del 2-aminofenol. Esto último permitió la incorporación de un nuevo grupo dador de densidad electrónica y pasar de un sistema bidentado a uno tridentado, lo cual es de gran importancia. Independientemente de la β-dicetona utilizada, ambos sistemas presentarán tres dientes que coordinarán con dos iones Cu(II), permitiendo la formación de un complejo binuclear de geometría plano-cuadrado a través de un puente oxo-Cu.

Respecto al análisis espectroscópico infrarrojo con transformada de Fourier, el compuesto **HL1** presenta una fuerte banda en 3035 cm^{-1} que superpone las bandas νO-H y νN-H. Además, se observa una banda en 1578 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo y otra en 1327 cm^{-1} se encuentra una banda de estiramiento del enlace C=S. Mientras que el compuesto **HL2** presenta el sobretono en 1920 y 1488 cm^{-1} del grupo fenilo, junto a la banda en 1584 cm^{-1} del grupo carbonilo y en 464 cm^{-1} que corresponde a la tensión del enlace C-Br.

Respecto al análisis espectroscópico infrarrojo con transformada de Fourier, el compuesto **HL1** presenta una fuerte señal en 3035 cm^{-1} que superpone las

bandas νO-H y νN-H. Además, se observa una banda en 1578 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo y otra en 1327 cm^{-1} que corresponde al νC=S. Por otro lado, el compuesto **HL2** presenta un sobretono en 1920 y 1488 cm^{-1} del grupo fenilo, junto con la señal en 1584 cm^{-1} del grupo carbonilo.

En las figuras 3 y 4 se muestra la región aromática que permite realizar el análisis ^{1}H RMN, ya que ambos compuestos comparten el mismo esqueleto, pero se diferencian en la ausencia (**HL1**) o presencia (**HL2**) del grupo 2-Tiofeno, el cual será evidente en esta zona. En el caso de HL1 (figura 17, *vide infra*), es bastante sencillo de analizar, ya que al estar ausente el grupo 2-Tiofeno, la zona aromática presenta una señal en 6,49 ppm y en 6,33 ppm que corresponden a los protones cercano al halógeno. En 6,01 ppm se encuentra un doblete con un *J* de 1.4 Hz, el cual corresponde al protón NH. Finalmente, el fenilo que contiene la enamina presenta cada uno de sus núcleos desacoplados, ya que, dependiendo de la cercanía al resto del ligando, será menos apantallado que el resto, en contraparte aquel más cercano al OH será más apantallado.

Por otro lado, el espectro **HL2** (figura 18, *vide infra*) se observan dos señales que integran cada una por dos protones en 7,97 y 7,76 ppm, correspondientes a los protones del grupo fenilo cercano al 2-tiofeno. El grupo 2-Tiofeno presenta una señal en 7,64 ppm que corresponde a un doblete de dobletes. Esta señal es compuesta, ya que integra por dos protones, el protón cercano al esqueleto del ligando y al azufre presente en el anillo. Sin embargo, el último protón del grupo

tiofeno puede ser confundido con aquellos presentes en el grupo fenilo cercano a la enamina, ya que cada uno de sus núcleos presenta un ambiente químico distinto dependiendo de su cercanía al alcohol o a la enamina. Al hacer un análisis minucioso en las constantes de acoplamiento, podemos comprobar que la señal en 7,19 ppm corresponde al último protón del grupo 2-Tiofeno, ya que su constante de acoplamiento es de 2,6 Hz, mientras que las señales en 7,27 ppm, 7,07 ppm, 6,97 ppm y 6,84 ppm corresponden a dobletes de dobletes, teniendo un valor de *J* entre 8,1 a 7,7 Hz correspondiente al valor esperado en un grupo fenilo y un segundo valor de *J* que va entre 1,5-1,7 Hz por su cercanía al resto del sistema o al grupo -OH.

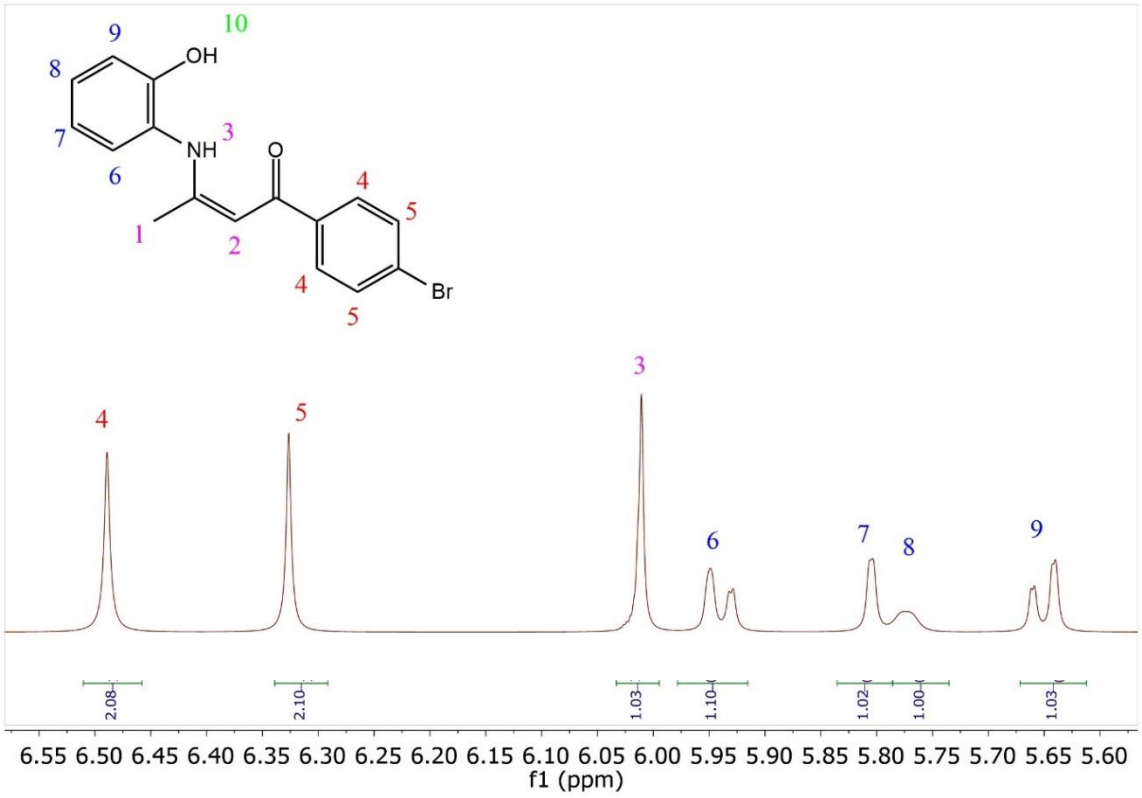


Figura 17. Espectro ^{1}H-RMN registrado para **HL1** disuelto en *DMSO deuterado* a 298 K. Ampliación de zona aromática entre 6.5 ppm y 5.6 ppm.

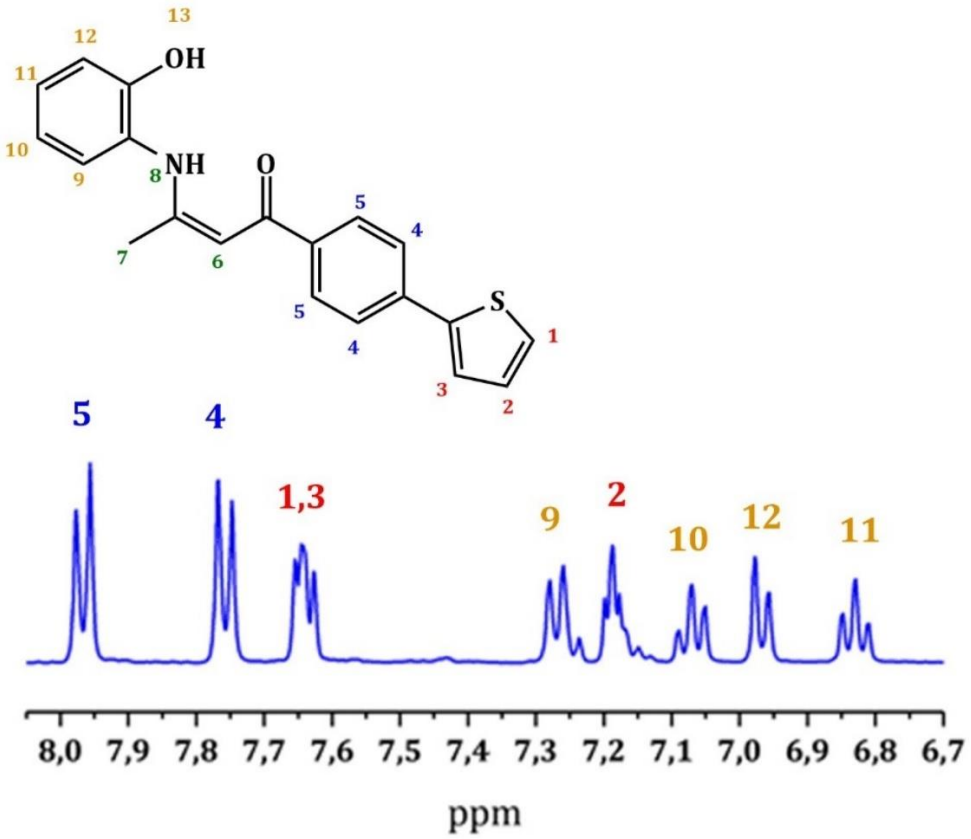


Figura 18. Espectro ^{1}H-RMN registrado para **HL2** disuelto en *DMSO deuterado* a 298 K. Ampliación de zona aromática entre 8.0 ppm y 6.7 ppm.

8.3.4 Síntesis y caracterización de: *[{4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N-C_6H_4- 2-O}$Cu]_2$* (**C1**) y *[{4-Th-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N-C_6H_4- 2-O}$Cu]_2$* (**C2**)

En esta etapa de síntesis, se realizó una búsqueda bibliográfica para obtener un complejo diferente al descrito en el trabajo de Manzur C. *et al* (2021) [62], quienes utilizaron un sistema octaédrico con el ligando HL1 y un ion metálico de Co(III). Debido a esto, se consideró la formación de un nuevo complejo con una geometría y centro metálico diferentes para que fuera novedoso y llamativo. Se llegó así a la metodología de Novoa N. *et al* (2015) [79], donde se describe la síntesis de un sistema binuclear de Cu(II) que compartía similitudes estructurales con los ligandos HL1 y HL2, puesto que el ligando presentado en este trabajo era de tipo ONO, lo que permitía la formación de la entidad binuclear mediante un puente fenoxo compartido entre ambos núcleos de Cu(II).

Esta metodología señala que la obtención de un complejo binuclear de Cu(II) se realiza utilizando una relación estequiométrica de 1:1 ligando: ion de Cu(II). También sugiere el uso de nitrato de cobre(II) en lugar de acetato de cobre(II), para evitar la formación de productos secundarios no deseados, como complejos mononucleares. Sin embargo, pese a la simplicidad de la metodología, se debe tener precaución con las condiciones de reacción y la relación estequiométrica señalada. De existir exceso de Cu(II) en el ambiente, o en caso de no utilizar THF completamente anhidro, podría desembocar en la formación de dímeros.

Además, la utilización del ion Cu(II) presenta un desafío para la caracterización mediante RMN, ya que este ion metálico (ion metal d^9, plano cuadrado) produce un acoplamiento espín muy grande con los núcleos cercanos, lo que dificulta el análisis [94]. Por lo tanto, se tuvo que recurrir a otras técnicas que permitieran su caracterización.

La primera opción para caracterizar los compuestos **C1** y **C2** fue el uso de FT-IR, que permite utilizar la zona media para evaluar las propiedades de los ligandos y la zona lejana para conocer posibles interacciones de los centros de Cu(II) con los ligandos. En el caso de **C1**, su zona media presenta en 1488 cm^{-1} su grupo carbonilo, en 1574 cm^{-1} su grupo enamina y en 588 cm^{-1} el estiramiento del enlace C-Br. En el caso de **C2** presenta en 1490 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo carbonilo, en 1581 cm^{-1} se observa el estiramiento del grupo enamina y en 1305 cm^{-1} se observa una señal correspondiente a ν$C{=}S$.

Respecto a la zona lejana, **C1** presenta también dos bandas con las mismas características 475 cm^{-1} y otra en 192 cm^{-1}, las cuales podrían atribuirse a posibles vibraciones de enlaces Cu-N y Cu-O. Mientras que en **C2** se observan dos bandas anchas y marcadas, una en 458 cm^{-1} y otra en 212 cm^{-1}. Sin embargo, esta es una especulación, ya que estas frecuencias podrían corresponder a vibraciones de enlace tipo metal-ligando o a modos de vibración de la red cristalina, pudiendo no ser específicas para el ion Cu(II) [95]. Por lo tanto, es necesario utilizar alguna técnica que permita respaldar la obtención de los

compuestos, FT-IR de los complejos C1 y C2 fue el uso de espectrometría de masa.

Respecto a C2, su fórmula molecular es $C_{40}H_{30}N_2O_4S_2{}^{63}Cu_2$ teniendo una masa teórica de 792,02 (g mol^{-1}). Al ser analizado, en su espectro (anexo 5) se observa un pico molecular en 792,02390 [M^+], presentando una diferencia de 0,00055 ua, la cual podría deberse por la presencia de algún isotopo en su estructura. Este resultado comprobaría la obtención de C1, con un rendimiento de 49% en esta etapa, y un rendimiento total de 24% en la síntesis.

Sin embargo, en el caso de C1, cuya fórmula molecular es de $C_{32}H_{24}N_2O_4Br_2{}^{63}Cu_2$ y una masa teórica de 786,2212 (g mol^{-1}), no presentó ningún pico molecular cercano a este valor. De hecho, se observan señales en el rango de 600-700 ua y de 900 a 1000 ua, lo que podría señalar la obtención de otra especie, pero no la esperada.

Finalmente, se realizaron pruebas de solubilidad del complejo C2 para determinar en qué solvente podrían realizar las mediciones voltamperometría cíclica, encontrando que solamente el dimetil sulfoxido (DMSO) era capaz de disolver este compuesto. Es posible suponer que la dificultad para disolver el compuesto en otros solventes se debe a su tamaño molecular y a la presencia de zonas altamente polares en los puntos de coordinación (como el grupo fenóxido, la enamina y el carbonilo), combinadas con un esqueleto alifático en el resto del esqueleto del ligando. Por otro lado, la estructura del DMSO se compone de un

átomo de azufre altamente electronegativo y dos grupos metilos, lo que le permite la capacidad de realizar enlaces puente de hidrógeno, facilitando así la capacidad de solubilizar moléculas polares y apolares [96].

8.3.5 Determinación de estructuras cristalinas mediante difracción de rayos X de monocristal

Para complementar la caracterización de los compuestos **HL1** y **HL2** se realizó una comparación de los parámetros estructurales de los estudios cristalográficos de ambos ligandos.

El monocristal de **HL2** fue obtenido mediante la evaporación lenta de una solución concentrada del compuesto que se encontraba disuelto en cloroformo. En contraparte, el monocristal de **HL1** fue obtenido y resuelto por el Dr. Novoa en la Universidad de Rennes, Francia en 2015. En las figuras 19 y 20 (*vide infra)* se presentan los ORTEP de cada ligando, mientras que la distancia de enlaces y ángulos se encuentran recopilados en la tabla 6 (*vide infra)*.

Tabla 6. Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] de enlace seleccionados para los ligandos HL1 y HL2.

Distancia de enlace	**HL1** [Å]	**HL2** [Å]
C(1)-O(1)	1.375(3)	1.347(3)
C(2)-N(2)	1.422(7)	1.422(3)
C(7)-N(2)	1.341(7)	1.321(3)
C(9)-O(2)	1.267(7)	1.259(3)
C(9)-C(11)	1.505(7)	1.482(3)
C(14)-Br(1)	1.901(5)	-
C(14)-C(17)	-	1.464(3)
S(1)-C(17)	-	1.701(3)
S(1)-C(20)	-	1.663(4)
Ángulos de enlace		
O(1)-C(1)-C(2)	132.8(8)	116.2(2)
N(1)-C(2)-C(1)	119.9(6)	117.0(2)
O(2)-C(9)-C(11)	118.0(5)	118.9(2)
C(15)-C(14)-Br(1)	118.6(4)	-
C(14)-C(17)-S(1)	-	121.48(18)
C(14)-C(17)-C(18)	-	126.9(2)

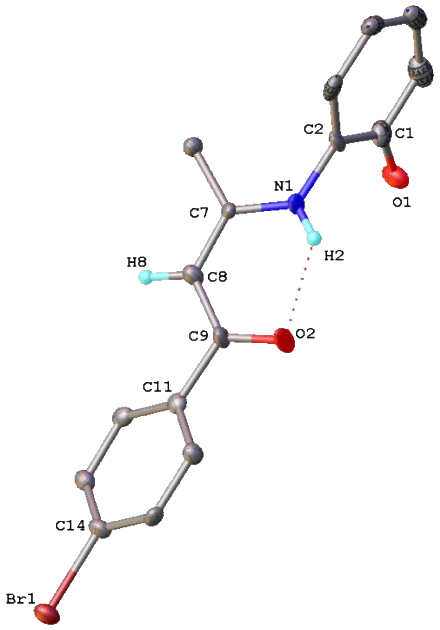


Figura 19. Vista ORTEP de compuesto HL1 mostrando un esquema parcial de etiquetas. Las elipsoides termales fueron dibujadas a un 60% de probabilidad.

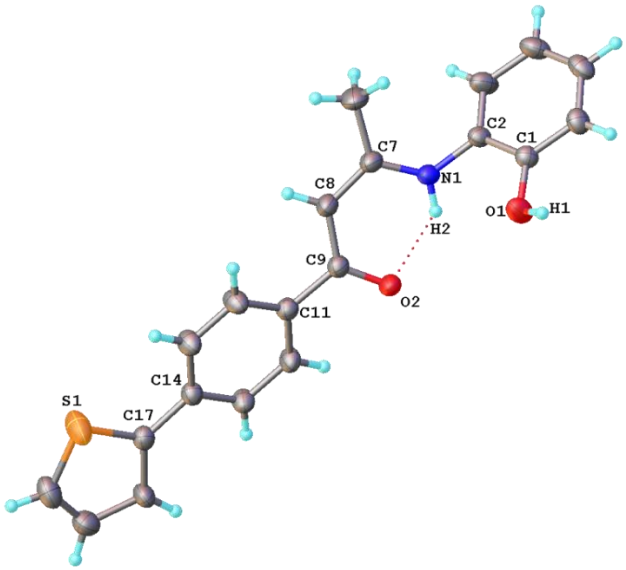


Figura 20. Vista ORTEP de ligando HL2 mostrando un esquema parcial de etiquetas. Las elipsoides termales fueron dibujadas a un 60% de probabilidad.

Al observar ambos compuestos, es posible identificar similitudes entre ellos, diferenciándose en el fragmento que se une al C(14), siendo en **HL1** un bromo y en **HL2** un grupo 2-tiofeno. De hecho, al comparar las distancias de enlace, se observa que el enlace C(2)-N(2) en ambos sistemas presenta la misma longitud, mientras que los enlaces C(1)-O(1) y C(9)-O(2) tienen una diferencia de 0.028 [Å] y 0.008 [Å], respectivamente, lo cual es muy baja para considerarla como significante. Esto se sustenta al comparar los ángulos N(1)-C(2)-C(1) y O(2)-C(9)-C(11), que presentan una diferencia de 2.9° y 0.9° respectivamente.

Al realizar un estudio al compuesto **HL1,** cristaliza en un sistema tetragonal con un grupo espacial $P4_2bc$. El enlace C(14)-Br(1) presenta una distancia de 1.901 [Å] y el ángulo C(15)-C(14)-Br(1) es de 118.6°. Esto evidencia que el C(14) que une al bromo corresponde a un carbono sp^2 con geometría trigonal plana distorsionada también.

Por otro lado, el compuesto **HL2**, se observa que cristaliza en un sistema cristalino monoclínico con un grupo espacial $P2_{1/c}$. Con respecto al enlace entre el grupo fenilo y el 2-tiofeno, el enlace C(14)-C(17) presentan una distancia de 1.464 [Å] y sus ángulos C(14)-C(17)-S(1) y C(14)-C(17)-C(18) son 121,48° y 126.9° respectivamente. Esto evidencia una hibridación sp^2 del C(14), con una geometría trigonal plana distorsionada.

En ambos sistemas se puede observar la presencia de un enlace tipo “puente de hidrógeno”, confirmando la formación de la estructura enol-imina en ambas celdas. Sin embargo, este no es el único enlace puente de hidrógeno presente. También se encuentra una interacción intermolecular entre el protón del fenóxido y el carbonilo que presenta el esqueleto (anexo 6, *vide infra*), lo que estabiliza a la celda unitaria de cada compuesto. Debido a esto, el sistema **HL1** requiere cuatro unidades para conformar su celda unitaria, mientras que en **HL2** la completa con ocho unidades.

8.4 Estudios Electroquímicos

8.4.1 Estudios y caracterización vía Voltamperometría Cíclica

El objetivo de la síntesis del compuesto **C2** es la creación de una nueva entidad de coordinación capaz de responder a la presencia de glucosa. Esta idea se inspira en el trabajo de Manzur C. et al (2021) [62], quienes emplearon un sistema mononuclear de Co(III) que coordina con el ligando **HL2**. Este ligando, que contiene un fragmento 2-tiofenil en uno de sus extremos, facilita la formación y el crecimiento de un polímero con la capacidad de oxidar y detectar glucosa a un potencial fijo de 0,360 (V). En este contexto, surge la necesidad de investigar si el sistema **C2**, que también utiliza el ligando **HL2** pero con dos centros metálicos de Cu(II), puede ofrecer una respuesta similar ante la presencia de glucosa.

Para abordar esta pregunta, se llevaron a cabo estudios de voltamperometría cíclica siguiendo la metodología descrita en el punto 7.1.2. Se utilizó una concentración de 0.001 (mol L^{-1}) del compuesto analizado en la celda electroquímica con un rango de lectura de -2,0 a 0,650 (V), con una velocidad de 100 (mV s^{-1}). El primer voltamperograma presentado en esta sección (figura 26 y tabla 7) corresponde a la comparación entre el ligando **HL2** y **C2**, con el fin de identificar y atribuir los procesos electroquímicos relacionados con el ligando, así como identificar cualquier proceso redox asociado con los centros de Cu(II) presentes en el complejo.

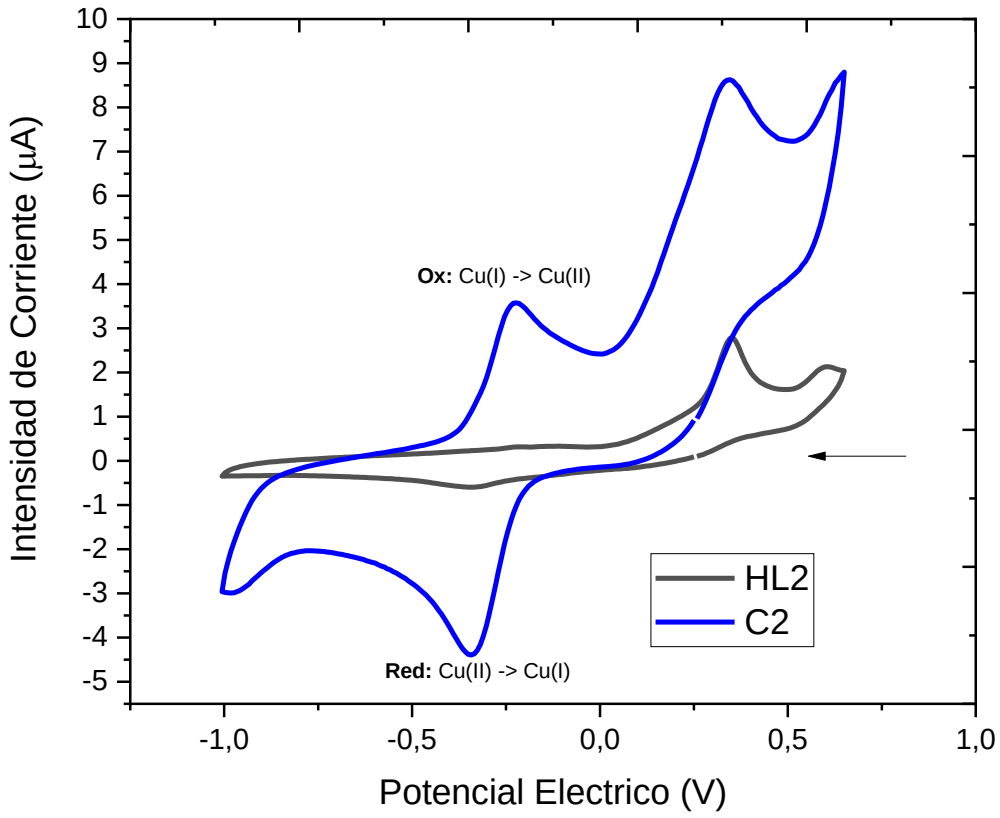


Figura 21. Voltamograma de **HL2** con **C2**, realizado en DMSO, utilizando $NBu_4^+PF_6^-$ con una velocidad de barrido de 100 mV s^{-1}.

Tabla 7. Comparación de procesos electroquímicos de **HL2** con **C2**.

Compuesto	E (V)	I (µA)
HL2	0,354	2,70
	0,590	2,11
C2	0,346	8,63
	0,640	8,88
	-0,230	1,97
	-0,355	-3,53

En el análisis de los voltamogramas, se observa que tanto **HL2** como **C2** presentan dos procesos irreversibles. En el caso de **HL2**, estos procesos se observan a 0,354 y 0,590 (V), mientras que en **C2** se encuentran a 0,346 y 0,640 (V). Estos valores son consistentes con reportes de otros colaboradores y pueden atribuirse a los procesos coordinativos de los centros metálicos, como fenóxido y enamina, ya que aumentan significativamente su corriente al estar coordinado con ambos centros metálicos.[62].

Los procesos fenóxido y enamina aumentan en su corriente al coordinar con los centros metálicos, debido a que la formación de la nueva entidad de coordinación se ve favorecida. Esto se debe a la deprotonación que sufre **HL2**, la cual conlleva a la formación de una carga en el ligando, lo que permite la coordinación con el Cu(II) proveniente del $Cu(NO_3)_2$. Estas interacciones de los orbitales “d” del metal

formen un enlace de coordinación con el sistema π y la carga presente en **HL2,** generando un aumento en la corriente al estabilizar estas cargas [97].

Además, C2 presenta una cupla redox en -0,230 y -0,355 (V), que podría estar relacionada al par Cu(II)/Cu(I). Para verificar esta suposición, se realizó un estudio difusional a diferentes velocidades de barrido, el cual nos proporciona información sobre la naturaleza del proceso redox y la cinética de la reacción. Los resultados se encuentran en la tabla 8 y gráficos 1 y 2 (*vide infra)*.

Tabla 8. Barrido de velocidad de C2, presentando los valores obtenidos para los potenciales anódicos (Epa) y catódicos (Epc)

Velocidad de barrido ($mV\ s^{-1}$)	**Epa (V)**	**Ipa (μA)**	**Epc (V)**	**Ipc (μA)**	**Relación Ipa/Ipc**	**ΔE/n**
25	-0,227	1,04	-0,305	-1,19	0,874	0,039
50	-0,214	1,43	-0,310	-1,25	1,144	0,048
75	-0,249	1,62	-0,363	-3,09	0,524	0,057
100	-0,230	1,97	-0,355	-3,53	0,558	0,0625
125	-0,219	2,83	-0,371	-4,35	0,651	0,076
150	-0,203	3,03	-0,387	-5,27	0,575	0,092
175	-0,214	3,42	-0,385	-5,32	0,643	0,0855
200	-0,211	3,49	-0,382	-5,80	0,602	0,0855

Con los valores presentes en la tabla, se observa que, a medida que aumentan la velocidad de barrido, los potenciales Epa y Epc se mantienen constante, mientras que Ipa e Ipc aumentan su corriente. Esto podría tener relación con un aumento en la concentración de las especies que sufren los procesos de oxido/reducción, siendo un proceso difusional por consecuencia de un proceso electroquímico. Esta tendencia sugiere una respuesta estable y reproducible en el sistema. Además, la consistencia de estos valores sugiere una respuesta estable y reproducible en el sistema.

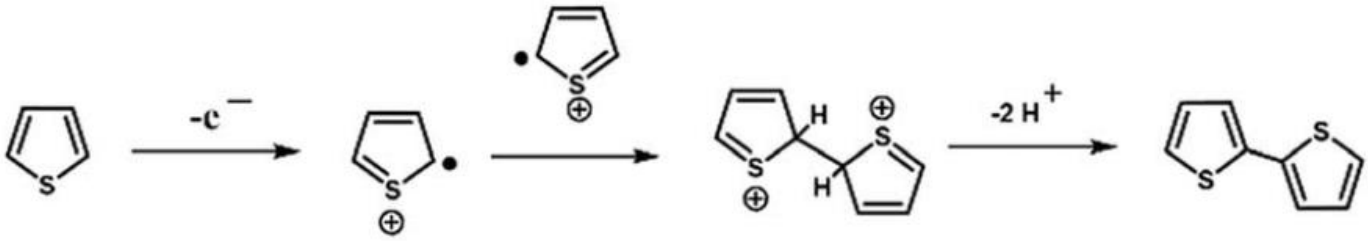
Por otro lado, la relación Ipa/Ipc debiese ser cercana 1 para considerarse como reversible, mientras que valores mayores o menores sugieren irreversibilidad. En este caso, los valores fluctúan entre 0,524 y 1,144, sugiriendo cierto grado de irreversibilidad.

La diferencia entre Epa y Epc, dividida por el número de electrones (ΔE/n) del proceso redox en estudio, proporciona información sobre la separación entre picos de oxidación y reducción. Teóricamente, si hay una diferencia cercana a 0,059 (V), se podría tratar de un proceso reversible, lo que significa que la velocidad de reacción directa (oxidación) es aproximadamente igual a la velocidad de la reacción inversa (reducción) [98]. En este caso, al tratarse de un sistema binuclear, se necesita realizar estudios complementarios que podrían entregar el valor real de los electrones asociados a este proceso (n). Por lo tanto, se asignó un valor de dos electrones por la presencia de los dos centros de

Cu(I)/Cu(II). Los resultados presentes en la tabla 6, señalan que las velocidades de 75 (mV s^{-1}) y 100 (mV s^{-1}) son las más cercanas al valor teórico esperado, lo que podría entregar una mayor reversibilidad en el sistema.

Por otro lado, es de suma importancia comprobar que el fenómeno de electropolimerización en este sistema sea difusional, facilitando la formación del polímero. En electroquímica, un proceso difusional implica que las especies redox en solución difundan hacia el electrodo donde ocurre la reacción redox, lo que está influenciado por la velocidad de difusión en el medio [68].

La comprobación de que este proceso es difusional es muy relevante, ya que la técnica de voltamperometría cíclica es una técnica de electroanálisis superficial, por lo que la facilitación en el fenómeno de difusión de las especies involucradas podría relacionarse con la facilitación del fenómeno de polimerización (esquema 18*)*. Esto se debe a que la difusión de las especies redox hacia el electrodo podría facilitar la formación de nuevas especies radicalarias, lo que a su vez podría activar a otros complejos y permitir el crecimiento del polímero. Este proceso se da por una reacción radicalaria, la cual forma un nuevo enlace C-C en el C(3) del 2-tiofeno ya unido al ligando, lo que permite la unión de dos monómeros [99].



Esquema 18. Mecanismo de electropolimerización de tiofenos. Realizado por Chahma, 2021

Para realizar un estudio sobre si este fenómeno es difusional, se debe analizar la relación entre la corriente de los Epa y Epc con la raíz de la velocidad de barrido. Si existe una relación lineal entre estos dos parámetros, se sugiere un proceso controlado por difusión. A continuación, se presentan los gráficos 1 y 2, en donde se realiza el análisis entre Ipa e Ipc respecto a la raíz de la velocidad de barrido.

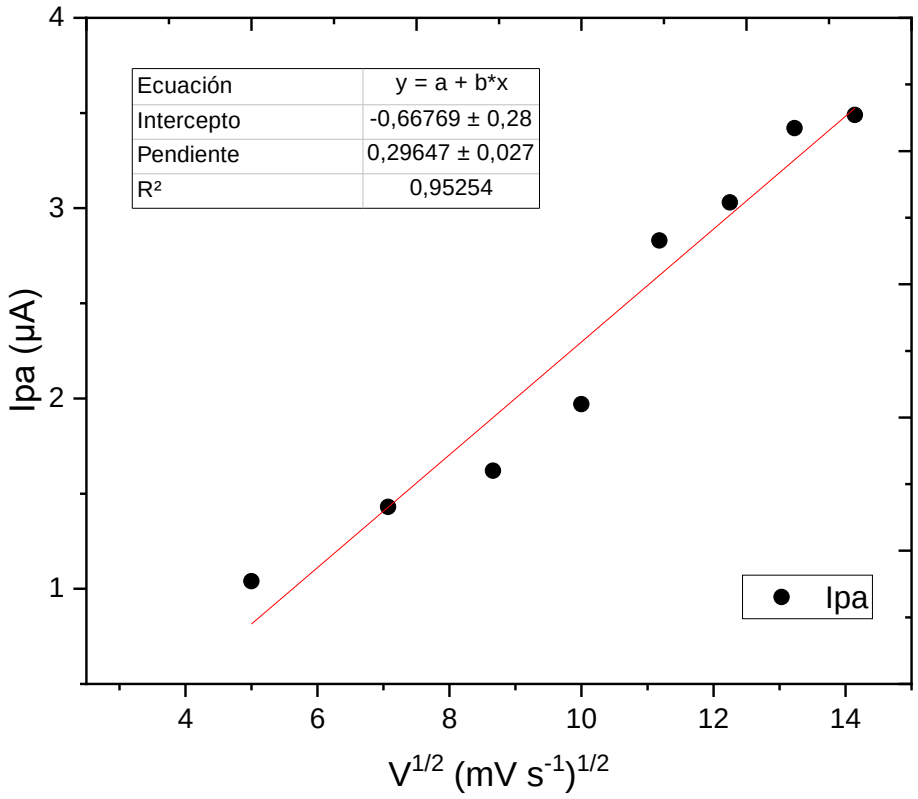


Gráfico 1. Relación entre la $V^{1/2}$ e Ipa en C2.

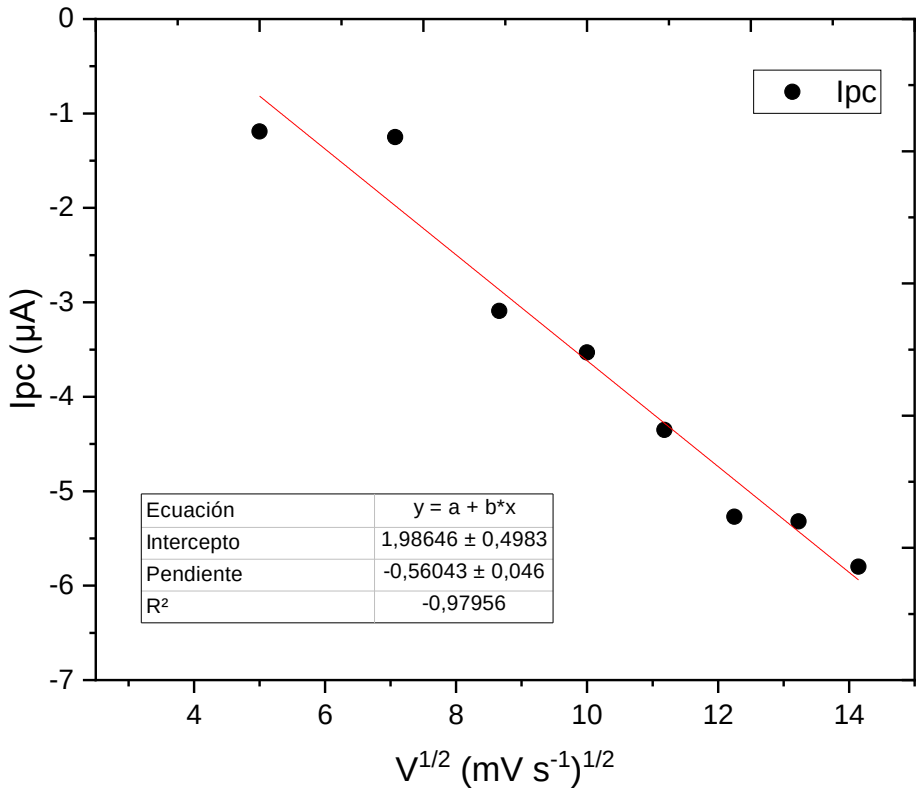


Gráfico 2. Relación entre $V^{1/2}$ e Ipc en C2.

Al observar ambos gráficos, se encuentra una relación lineal entre la corriente y la raíz de velocidad de barrido, lo que sugiere un proceso controlado por difusión. Por lo tanto, si al aumentar la velocidad de barrido, se observa un aumento proporcional en la corriente, respaldando la premisa de que este sistema es difusional.

8.4.2 Optimización de variables electroquímicas para la detección de glucosa

A continuación, se realizaron estudios para demostrar y verificar la capacidad de este sistema en la generación de una respuesta ante la exposición de glucosa. Para lograrlo, se optimizaron las siguientes variables electroquímicas:

-Ventana de Trabajo.

-Potencial de Inicio.

-Potencial de reposo.

-Velocidad de Barrido.

-Sentido de Barrido.

-Tiempo de agitación.

-Tiempo de reposo.

-Número de ciclos para la polimerización.

El objetivo de la optimización fue determinar las condiciones óptimas de trabajo en las variables electroquímicas que pudieran estar relacionadas con la formación del polímero en la superficie del electrodo de trabajo, y así favorecer la detección de glucosa. La optimización y el tratamiento de datos relacionados con cada una de estas variables se encuentra en la sección 8 de anexos.

Los resultados obtenidos en la optimización sugieren el uso de una ventana de trabajo de -2,0 a 0,650 (V), un potencial de inicio de escaneo de 250 (mV), un potencial de reposo de -1,2 (V), un tiempo de agitación de 10 segundos, un tiempo de reposo post-agitación de 10 segundos, una velocidad de barrido de 100 mV s^{-1}, con un sentido de barrido desde los valores negativos y entre 40-50 ciclos para garantizar que el polímero formado cubra la mayor parte de la superficie del electrodo de trabajo. Para estos estudios, se utilizó una concentración de 0,001 (mol L^{-1}) del complejo **C2** en la celda electroquímica.

Para medir la respuesta de la celda electroquímica, la cual contenía el electrodo de trabajo con el polímero en su superficie (o electrodo modificado), frente a la exposición de glucosa, se realizaron adiciones consecutivas de 10 µL de una solución madre que la cual presentaba una concentración de 0,001 (mol L^{-1}) de glucosa y KOH respectivamente. A continuación, en la figura 22 se presenta un voltamograma que expone la variación de la respuesta del sistema frente a la adición de glucosa.

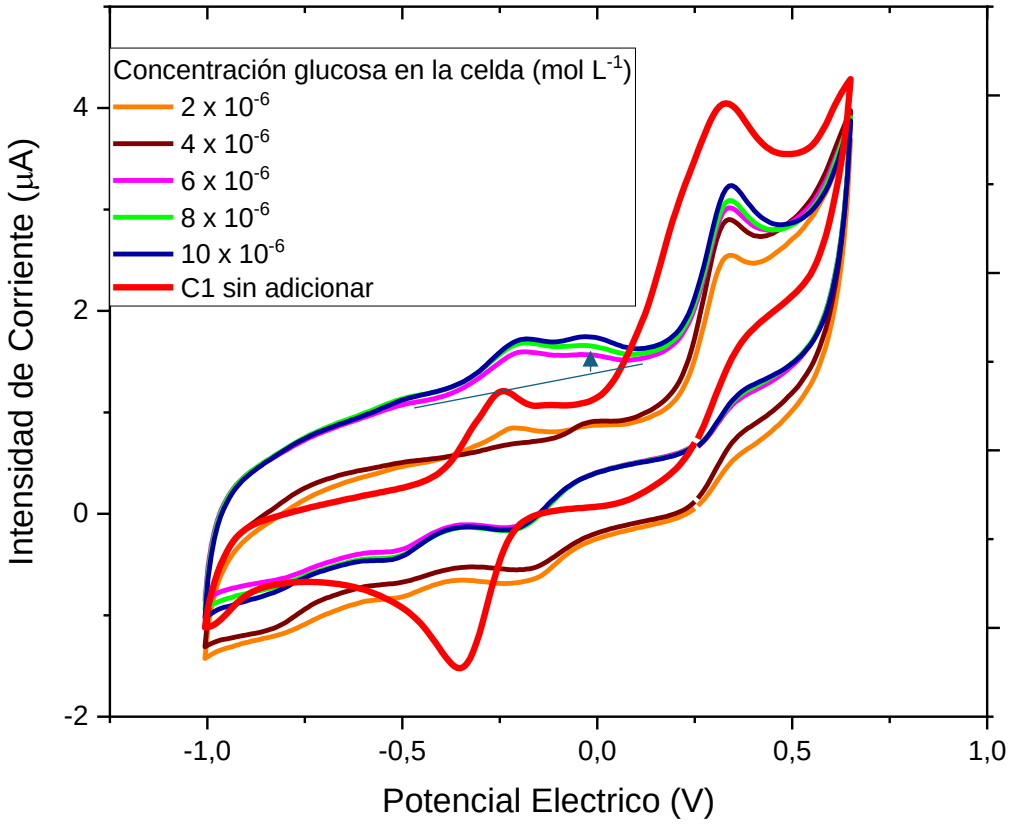


Figura 22. Voltamogramas de adiciones consecutivas de glucosa, realizado a 298 K, con dirección de barrido hacia los negativos.

En el voltamograma, se puede observar un cambio significativo en la respuesta del complejo frente a la exposición de glucosa. En rojo se encuentra el complejo sin exposición de glucosa, mientras que los demás voltamogramas corresponden

a adiciones consecutivas de glucosa. Se puede notar una pérdida en la reversibilidad del par Cu(II)/Cu(I) desde la primera adición. Además, desde los 100 (mmol L^{-1}), comienza a aparecer un nuevo proceso en -0,022 (V), el cual aumenta su corriente a medida que se adicionan más alícuotas. Esto sugiere una respuesta generada por el polímero en superficie del electrodo de trabajo frente a la adición del hidrato de carbono, por lo que a continuación se expondrá la tabla 9 con los valores de corrientes obtenidos a -0,022 (V)

Tabla 9. Efecto en la corriente a -0,022 V al añadir glucosa al sistema.

Concentración de glucosa en la celda (mol L^{-1})	**Corriente obtenida a -0,022 (V) (µA)**
0	0,19
$2 \cdot 10^{-6}$	0,20
$4 \cdot 10^{-6}$	0,20
$6 \cdot 10^{-6}$	0,38
$8 \cdot 10^{-6}$	0,56
$1 \cdot 10^{-5}$	0,75

Al realizar un análisis de los datos presentes en la tabla, se observa un fenómeno interesante en las concentraciones más bajas. En las concentraciones de $2 \cdot 10^{-6}$ a $4 \cdot 10^{-6}$ (mol L^{-1}), llama la atención que la corriente en ausencia de glucosa sea ligeramente menor a las primeras concentraciones. Este comportamiento sugiere que, en las concentraciones más bajas de glucosa, la interacción entre la glucosa y el polímero en la superficie del electrodo puede estar afectando de manera muy leve en la corriente medida.

A partir de una concentración de $6 \cdot 10^{-6}$ (mol L^{-1}), se observa un cambio brusco en la corriente medida a -0,022 (V), lo que indica que, a partir de esta concentración, la presencia de glucosa comienza a tener un efecto notable en la respuesta del sistema, lo que se puede traducir en una respuesta del sistema frente a la exposición de este azúcar.

La respuesta que el sistema genera frente a la exposición de glucosa sugiere que la presencia del polímero en la superficie del electrodo de trabajo permite la detección. De hecho, en la figura 23 se presenta un voltamograma en el que se realiza una limpieza física al electrodo de trabajo después de la adición de cada alícuota, mostrando un comportamiento estable sin variación y sin evidencia de un nuevo proceso que indique alguna posible respuesta.

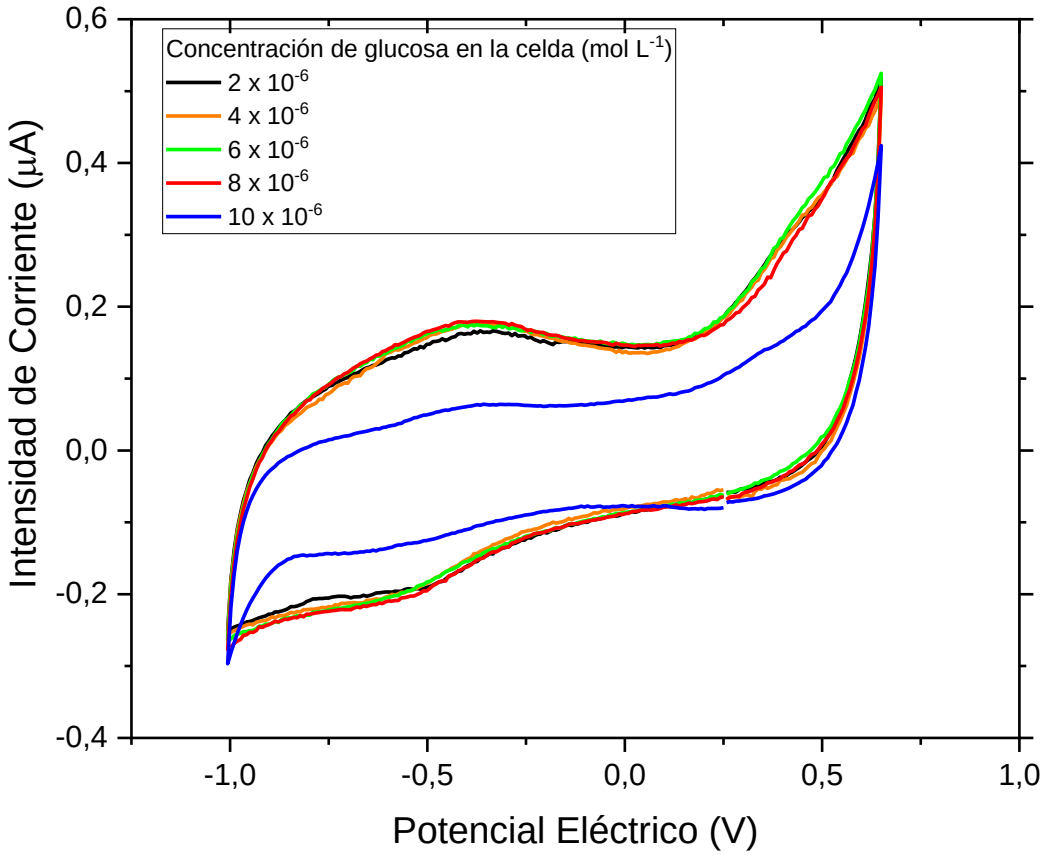
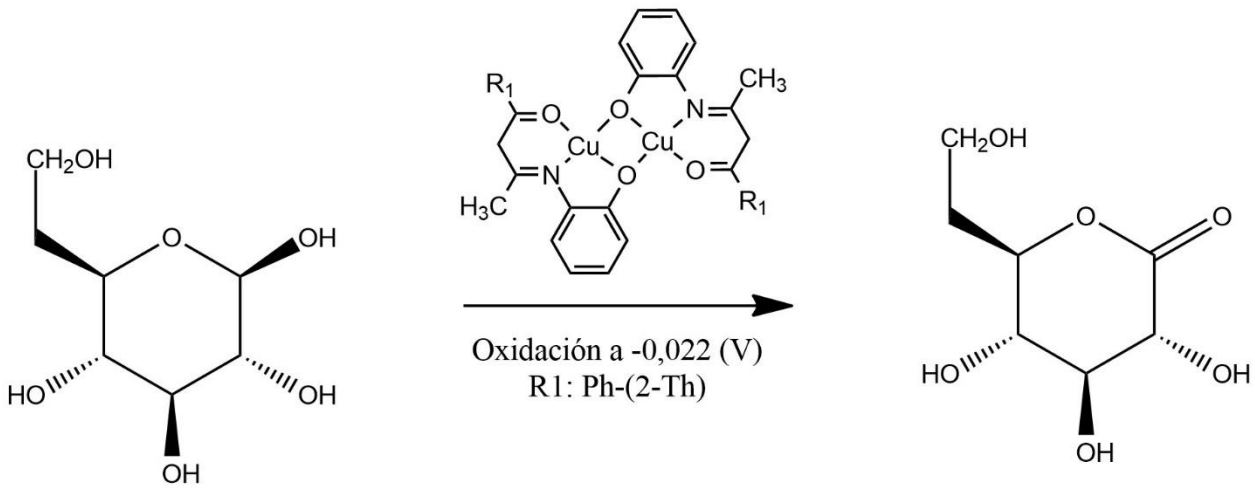


Figura 23. Voltamograma de electrodo de trabajo limpio post-adiciones de glucosa.

Este último voltamograma confirma que la presencia del polímero en la superficie del electrodo de trabajo es realmente necesaria para la detección de glucosa. Debido a esto, surge la pregunta de cómo el sistema es capaz de realizar esta detección.

Varios colaboradores [100–102] señalan que el posible mecanismo de electrooxidación de glucosa a gluconato en entidades de coordinación implica la transferencia de dos electrones, lo que oxida la glucosa a un radical. Este radical luego reacciona con iones hidroxilo para formar la gluconolactona, lo que permite así la detección.

Con este antecedente, se propone un mecanismo de detección de glucosa mediante el proceso de oxidación de D-glucosa a D-gluconolactona, como se aprecia en el esquema 19 (*vide infra*). Este mecanismo presenta de manera preliminar un límite de detección cercano $6 \cdot 10^{-6}$ (mol L^{-1}). Esto es una gran mejoría al compararlo a las tiras reactivas de orina, las cuales son comúnmente utilizadas para la detección de glucosa en orina pero que presentan un límite de detección en el rango del milimolar (10^{-3} mol L^{-1}). Por lo tanto, esta nueva metodología surge como una alternativa esperanzadora para la prevención de nefropatías en etapas iniciales, siendo necesarias pruebas complementarias que respalden su efectividad, linealidad y sensibilidad.



Esquema 19. Actividad electrocatalítica propuesta para el sensor, el cual realiza la oxidación de D-glucosa a D-gluconolactona a un potencial fijo de -22 (mV). Elaboración Propia.

9. Conclusiones

En este trabajo, se sintetizaron y caracterizaron exitosamente los ligandos **HL1** y **HL2** mediante una condensación con amina primaria, con el propósito de utilizarlos como precursores para la formación de nuevos complejos binucleares de Cu(II). Estos ligandos fueron identificados mediante técnicas espectroscópicas como FT-IR, ^{1}H RMN y difracción de rayos-X de monocristal. Los complejos resultantes, **C1** y **C2**, mostraron bandas características en sus espectros FT-IR, pero solo se pudo confirmar la obtención de **C2** mediante espectrometría de masa (MS), lo que permitió continuar con los estudios de sus propiedades electroquímicas.

Los voltamogramas de **C2** mostraron una oxidación característica del par Cu(I)/Cu(II). Además, los estudios electroquímicos revelaron una tendencia similar a los sistemas con el fragmento 2-tiofenil, lo que sugiere la formación de un polímero por electropolimerización. Esto se aprovechó para optimizar las variables electroquímicas que favorecieron la formación de un polímero en la superficie del electrodo de trabajo, con el fin de realizar pruebas preliminares en la detección de glucosa. Finalmente se observó un nuevo proceso en -0,022 (V) como respuesta frente a la exposición de este azúcar, lo que permitió proponer un mecanismo de oxidación de este hidrato de carbono.

También se logró sintetizar y caracterizar con éxito al ligando *iso-bpmen* a través de una condensación de Claisen, para utilizarlo como precursor en la síntesis del

complejo *[Cu^{II}(N_4(iso-bpmen)(H_2O))]($OTf)_2$.* Este ligando fue caracterizado por ^{1}H RMN y comparado con el espectro ^{1}H RMN previamente reportado por Healy et al. (2020), comprobando así su obtención exitosa. El complejo *[Cu^{II}(N_4(iso-bpmen)(H_2O))]($OTf)_2$* presentó bandas características en su espectro UV-Vis en la región ultravioleta, que pudieron ser atribuidas a la coordinación con el ligando. Además, mostró un hombro en 769 nm correspondiente a las transiciones d-d del ion Cu(II) confirmando la presencia de este ion en el compuesto y estado de oxidación esperado.

Los estudios frente a la exposición de peróxidos de alquilo indican que, en el caso de CmOOH, la relación de 10 eq peróxido de cumeno es a 2 eq de Et_3N es la ideal para su coordinación, ya que un exceso de estos reactivos conlleva a una degradación del compuesto. En cuanto a *t*BuOOH, las relaciones 10:2 y 20:4 deben ser complementadas con estudios de cinética para determinar cuál proporción es más efectiva en la obtención de los intermediarios o productos de reacción.

Respecto a los estudios de reactividad de los productos de reacción con *t*-BuOOH frente a compuestos de fácil oxidación, no arrojaron ningún cambio significativo después de 12 horas de reacción, lo que podría atribuirse al primer mecanismo de reacción presentado en el esquema 25. Sin embargo, esta aseveración debe ser mirada con cautela puesto que se realizaron medidas en el último periodo de la estadía, analizando por 12 horas máximo. Muchos reportes sugieren que se

debe realizar estudios por un mínimo de 3 días, por lo que se sugieren nuevas mediciones en un tiempo más prolongado.

Finalmente, respecto a las hipótesis presentadas en nuestro trabajo, es posible concluir que si se confirma la primera, ya que el uso de estas nuevas entidades tipo *oxo*-Cu(II), las cuales son electropolimerizadas en un electrodo carbono-vitrificado, generan una respuesta frente a la exposición de glucosa, la cual se obtiene a -0,022 (V). Por otro lado, la segunda hipótesis queda parcialmente aceptada, ya que se pudo obtener y realizar un nuevo biomodelo tipo N_4-Cu(II), pero los estudios para racionalizar el comportamiento aberrante que podría tener la proteína SOD1 al relacionarse con el ELA, fueron netamente preliminares, debido al tiempo limitado de la estadía, quedando esta parte como pendiente para futuras investigaciones.

10. Proyecciones

Con relación a las proyecciones respecto al biosensor, se sugiere realizar estudios en otros materiales, como FTO, que permitiría una mayor superficie para la electropolimerización, potencialmente mejorando la respuesta del sistema. Además, se necesitan estudios de cuantificación y validación para determinar el rango de detección del dispositivo, estudios respecto a la presencia de interferentes en la detección, el impacto que podría tener el cambio de matriz de detección, entre otros aspectos.

En cuanto al biomodelo, se recomienda llevar a cabo estudios cinéticos adicionales para determinar las proporciones óptimas para la formación de complejos con peróxidos de alquilo, como también estudios que permitan confirmar la geometría obtenida una vez coordinado el fragmento peróxido. También se sugiere utilizar peróxidos de alquilo almacenados en nonano en lugar de agua, ya que la presencia de este solvente podría provocar reacciones radicalarias que afecten la estabilidad y reactividad tanto al modelo, como al reactivo. Finalmente, se propone realizar estudios de exposición a agentes de fácil oxidación durante periodos más prolongados, ya que en este trabajo solo se pudieron realizar mediciones por un tiempo acotado debido a limitaciones logísticas.

11. Glosario

SOD1: Superóxido Dismutasa 1

ALS: Amyotrophic lateral sclerosis

ELA: Esclerosis lateral Amiotrófica

sALS: Esclerosis lateral amiotrófica esporádica

fALS; Esclerosis lateral amiotrófica familiar

OET: Oxidación por transferencia de un electrón

1H RMN: Resonancia Magnética Nuclear de protón

FT-IR: Espectroscopia Infrarroja con transformada de Fourier

UV-Vis: Espectroscopia ultravioleta visible

DRX/XRD: Difracción de rayos X de monocristal

THF: Tetrahidrofurano

DCM: Diclorometano

STAB: Triacetoxiborohidruro de sodio

Rx: Reacción

CV/VC: Voltamperometría cíclica/Cyclic Voltammetry

Ox: Oxidación

Red: Reducción

Epa: Potencial anódico

Ipa: Corriente del potencial anódico

Epc: Potencial catódico

Ipc: Corriente del potencial catódico

FTO: Fluorine-doped Tin Oxide glass

λ max: Señal nueva con máximo de absorbancia

CmOOH: peróxido de cumeno

*t*BuOOH: peróxido de *tert*butilo.

Eq: equivalente

2-PPA: 2-fenilpropionaldehído

CHD: 1,4-ciclohexadieno

Mech: Mecanismo

12. Bibliografía

1. Crabtree RH. Metal Ions at Work: *Principles of Bioinorganic Chemistry* . Stephen J. Lippard and Jeremy M. Berg. University Science Books, Sausalito, CA, 1994. xx, 411 pp., illus. $40; paper, $30. Science (1979). 1994 Dec 2;266(5190):1591–2.

2. Gumerova NI, Rompel A. Interweaving Disciplines to Advance Chemistry: Applying Polyoxometalates in Biology. Inorg Chem. 2021 May 3;60(9):6109–14.

3. Thawabteh AM, Swaileh Z, Ammar M, Jaghama W, Yousef M, Karaman R, et al. Antifungal and Antibacterial Activities of Isolated Marine Compounds. Toxins (Basel). 2023 Jan 18;15(2):93.

4. C CC, & PDR. Biosensores: Aplicaciones y perspectivas en el control y calidad de procesos y productos alimenticios. Vitae-revista De La Facultad De Quimica Farmaceutica. 2009;16:144–54.

5. Rizzotto F, Khalife M, Hou Y, Chaix C, Lagarde F, Scaramozzino N, et al. Recent Advances in Electrochemical Biosensors for Food Control. Micromachines (Basel). 2023 Jul 13;14(7):1412.

6. Lavanya N, Fazio E, Neri F, Bonavita A, Leonardi SG, Neri G, et al. Simultaneous electrochemical determination of epinephrine and uric acid in the presence of ascorbic acid using SnO2/graphene nanocomposite modified glassy carbon electrode. Sens Actuators B Chem. 2015 Dec;221:1412–22.

7. Sigel A, Sigel H, Sigel RKO, editors. Biomineralization. Wiley; 2008.

8. Vigato PA, Peruzzo V, Tamburini S. The evolution of β-diketone or β-diketophenol ligands and related complexes. Coord Chem Rev. 2009 Apr;253(7–8):1099–201.

9. Vigato PA, Peruzzo V, Tamburini S. Acyclic and cyclic compartmental ligands: Recent results and perspectives. Coord Chem Rev. 2012 Jun;256(11–12):953–1114.

10. Trujillo A, Fuentealba M, Carrillo D, Manzur C, Hamon JR. Synthesis, characterization and X-ray crystal structure of an allyloxo functionalized nonsymmetric nickel coordination complex based on N2O2 chelating ferrocenyl ligand. J Organomet Chem. 2009 Apr;694(9–10):1435–40.

11. Chiyindiko E, Stuurman NF, Langner EHG, Conradie J. Electrochemical behaviour of bis(β-diketonato)copper(II) complexes containing γ-substituted β-diketones. Journal of Electroanalytical Chemistry. 2020 Mar;860:113929.

12. Celedon S, Fuentealba M, Roisnel T, Hamon JR, Carrillo D, Manzur C. Stepwise construction of a 4-hydroxyphenyl functionalized O,N,N-tridentate ferrocene-containing enaminone: Spectral, analytical and structural studies. Inorganica Chim Acta. 2012 Jul;390:184–9.

13. Jiménez-Cruz F, Ríos-Olivares H, García-Gutiérrez JL, Mar LF. Electronic effects on keto–enol tautomerism of p-substituted aryl-1,3-diketone malonates. J Mol Struct. 2015 Dec;1101:162–9.

14. Devterova JM, Sokolov ME, Buz'ko VYu, Repina IN, Rudnov PS, Panyushkin VT. Subphase pH effect on the limiting molecular area of amphiphilic β-diketones in Langmuir monolayers. Mendeleev Communications. 2020 Jul;30(4):505–6.

15. Belova N V., Sliznev V V., Oberhammer H, Girichev G V. Tautomeric and conformational properties of β-diketones. J Mol Struct. 2010 Aug;978(1–3):282–93.

16. Tidwell TT. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff Bases, and a Century of β-Lactam Synthesis. Angewandte Chemie International Edition. 2008 Jan 25;47(6):1016–20.

17. Clarke RM, Storr T. The chemistry and applications of multimetallic salen complexes. Dalton Transactions. 2014;43(25):9380.

18. Yang J, Shi R, Zhou P, Qiu Q, Li H. Asymmetric Schiff bases derived from diaminomaleonitrile and their metal complexes. J Mol Struct. 2016 Feb;1106:242–58.

19. Boulechfar C, Ferkous H, Delimi A, Berredjem M, Kahlouche A, Madaci A, et al. Corrosion inhibition of Schiff base and their metal complexes with [Mn (II), Co (II) and Zn (II)]: Experimental and quantum chemical studies. J Mol Liq. 2023 May;378:121637.

20. Al-Amiery A, Kadhum A, Kadihum A, Mohamad A, How C, Junaedi S. Inhibition of Mild Steel Corrosion in Sulfuric Acid Solution by New Schiff Base. Materials. 2014 Jan 28;7(2):787–804.

21. Shakir M, Khanam S, Firdaus F, Latif A, Aatif M, Al-Resayes SI. Synthesis, spectroscopic characterization, DNA interaction and antibacterial study of metal complexes of tetraazamacrocyclic Schiff base. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2012 Jul;93:354–62.

22. Wang Y, Yang ZY. Crystal structure of Ni(II) complex and fluorescence properties of Zn(II) complex with the Schiff base derived from diethenetriamine and PMBP. J Lumin. 2008 Mar;128(3):373–6.

23. Bagihalli GB, Badami PS, Patil SA. Synthesis, spectral characterization and in vitro biological studies of Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with 1,2,4-triazole Schiff bases. J Enzyme Inhib Med Chem. 2009 Apr 1;24(2):381–94.

24. Kuchtanin V, Kleščíková L, Šoral M, Fischer R, Růžičková Z, Rakovský E, et al. Nickel(II) Schiff base complexes: Synthesis, characterization and catalytic activity in Kumada–Corriu cross-coupling reactions. Polyhedron. 2016 Oct;117:90–6.

25. Pahonțu E, Ilieș DC, Shova S, Paraschivescu C, Badea M, Gulea A, et al. Synthesis, Characterization, Crystal Structure and Antimicrobial Activity of Copper(II) Complexes with the Schiff Base Derived from 2-Hydroxy-4-Methoxybenzaldehyde. Molecules. 2015 Apr 2;20(4):5771–92.

26. Rubino JT, Franz KJ. Coordination chemistry of copper proteins: How nature handles a toxic cargo for essential function. J Inorg Biochem. 2012 Feb;107(1):129–43.

27. Jensen WB. Holleman-Wiberg's Inorganic Chemistry (edited by Wiberg, Nils). J Chem Educ. 2002 Aug 1;79(8):944.

28. Solomon EI, Heppner DE, Johnston EM, Ginsbach JW, Cirera J, Qayyum M, et al. Copper Active Sites in Biology. Chem Rev. 2014 Apr 9;114(7):3659–853.

29. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic Lateral Sclerosis. New England Journal of Medicine. 2001 May 31;344(22):1688–700.

30. Bruijn LI, Miller TM, Cleveland DW. UNRAVELING THE MECHANISMS INVOLVED IN MOTOR NEURON DEGENERATION IN ALS. Annu Rev Neurosci. 2004 Jul 21;27(1):723–49.

31. Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol. 2013 Mar;12(3):310–22.

32. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. New England Journal of Medicine. 2017 Jul 13;377(2):162–72.

33. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature. 1993 Mar 4;362(6415):59–62.

34. Khare SD, Caplow M, Dokholyan N V. FALS mutations in Cu, Zn superoxide dismutase destabilize the dimer and increase dimer dissociation propensity: A large-scale thermodynamic analysis. Amyloid. 2006 Jan 6;13(4):226–35.

35. Wang Q, Johnson JL, Agar NYR, Agar JN. Protein Aggregation and Protein Instability Govern Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis Patient Survival. PLoS Biol. 2008 Jul 29;6(7):e170.

36. Wang L, Deng HX, Grisotti G, Zhai H, Siddique T, Roos RP. Wild-type SOD1 overexpression accelerates disease onset of a G85R SOD1 mouse. Hum Mol Genet. 2009 Jan 24;18(9):1642–51.

37. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, Dal Canto MC, Polchow CY, Alexander DD, et al. Motor Neuron Degeneration in Mice that Express a Human Cu,Zn Superoxide Dismutase Mutation. Science (1979). 1994 Jun 17;264(5166):1772–5.

38. Reaume AndrewG, Elliott JL, Hoffman EK, Kowall NW, Ferrante RJ, Siwek DR, et al. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. Nat Genet. 1996 May;13(1):43–7.

39. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano P, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. Surg Neurol Int. 2015;6(1):171.

40. Guareschi S, Cova E, Cereda C, Ceroni M, Donetti E, Bosco DA, et al. An over-oxidized form of superoxide dismutase found in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with bulbar onset shares a toxic mechanism with mutant SOD1. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012 Mar 27;109(13):5074–9.

41. Healy EF, Roth-Rodriguez A, Toledo S. A model for gain of function in superoxide dismutase. Biochem Biophys Rep. 2020 Mar;21:100728.

42. Zhang S, Nava MJ, Chow GK, Lopez N, Wu G, Britt DR, et al. On the incompatibility of lithium–O_2 battery technology with CO_2. Chem Sci. 2017;8(9):6117–22.

43. Nag SS, Mukherjee G, Barman P, Sastri C V. Influence of induced steric on the switchover reactivity of mononuclear Cu(II)-alkylperoxo complexes. Inorganica Chim Acta. 2019 Jan;485:80–5.

44. Shimizu I, Morimoto Y, Velmurugan G, Gupta T, Paria S, Ohta T, et al. Characterization and Reactivity of a Tetrahedral Copper(II) Alkylperoxido Complex. Chemistry – A European Journal. 2019 Aug 22;25(47):11157–65.

45. Würtele C, Sander O, Lutz V, Waitz T, Tuczek F, Schindler S. Aliphatic C−H Bond Oxidation of Toluene Using Copper Peroxo Complexes That Are Stable at Room Temperature. J Am Chem Soc. 2009 Jun 10;131(22):7544–5.

46. Zhang CX, Liang HC, Humphreys KJ, Karlin KD. Copper-dioxygen complexes and their roles in biomimetic oxidation reactions. In 2003. p. 79–121.

47. Weitzer M, Schatz M, Hampel F, Heinemann FW, Schindler S. Low temperature stopped-flow studies in inorganic chemistryBased on the presentation given at Dalton Discussion No. 4, 10–13th January 2002, Kloster Banz, Germany. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions. 2002 Feb 15;(5):686–94.

48. Blackman AG, Tolman WB. Copper-Dioxygen and Copper-Oxo Species Relevant to Copper Oxygenases and Oxidases. In: Metal-Oxo and Metal-Peroxo Species in Catalytic Oxidations. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; p. 179–211.

49. Pidcock E, Obias H V., Abe M, Liang HC, Karlin KD, Solomon EI. Spectroscopic and Theoretical Studies of Oxygenated Dicopper(I) Complexes Containing Hydrocarbon-Linked Bis[2-(2-pyridyl)ethyl]amine Units: Investigation of a Butterfly $[Cu_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2)(O_2)]^{2+}$ Core. J Am Chem Soc. 1999 Feb 1;121(6):1299–308.

50. Karlin KD, Lee DH, Kaderli S, Zuberbühler AD. Copper dioxygen complexes stable at ambient temperature: optimization of ligand design and solvent. Chemical Communications. 1997;(5):475–6.

51. Tano T, Ertem MZ, Yamaguchi S, Kunishita A, Sugimoto H, Fujieda N, et al. Reactivity of copper(ii)-alkylperoxo complexes. Dalton Transactions. 2011;40(40):10326.

52. Joaquín Montero L, Luz Montero O, Lili Moraga U, Carolina Althausen K. La consulta por “chequeo médico” en adultos. Revista Médica Clínica Las Condes. 2010 Sep;21(5):674–83.

53. Ministerio de Justicia. LEY DE TRANSITO. 2009.

54. Ministerio de Justicia. SOBRE COMPOSICIÓN NUTRICIONAL DE LOS ALIMENTOS Y SU PUBLICIDAD. 2012;

55. Tashkhourian J, Nami-Ana SF, Shamsipur M. A new bifunctional nanostructure based on Two-Dimensional nanolayered of Co(OH)2 exfoliated graphitic carbon nitride as a high performance enzyme-less glucose sensor: Impedimetric and amperometric detection. Anal Chim Acta. 2018 Nov;1034:63–73.

56. Sheikhshoaie I, Ebrahimipour SY, Lotfi N, Mague JT, Khaleghi M. Synthesis, spectral characterization, X-ray crystal structure and antimicrobial activities of two cis dioxido-vanadium(V) complexes incorporating unsymmetrical

dimalonitrile-based (NNO) Schiff base ligands. Inorganica Chim Acta. 2016 Mar;442:151–7.

57. Liu X, Manzur C, Novoa N, Celedón S, Carrillo D, Hamon JR. Multidentate unsymmetrically-substituted Schiff bases and their metal complexes: Synthesis, functional materials properties, and applications to catalysis. Coord Chem Rev. 2018 Feb;357:144–72.

58. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, S. Gupta R. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2016 Dec 1;66(12):5575–99.

59. Ugarte P. F, Carranza B. C. Nefropatía Diabética. Rev Chil Pediatr. 2002 Sep;73(5).

60. Asadi M, Khah MS. Some new unsymmetrical diimino tetradentate schiff base derived from 3,4-Diaminobenzophenone: Synthesis, characterization and the formation constant of Ni(II) and Cu(II) complexes. Journal of the Iranian Chemical Society. 2010 Dec;7(4):875–82.

61. Liu B, Li Z. Electrochemical treating of a smooth Cu-Ni-Zn surface into layered micro-chips of rice grain-like Cu/Ni(OH)2 nanocomposites as a highly sensitive enzyme-free glucose sensor. Journal of Electroanalytical Chemistry. 2019 Dec;855:113493.

62. Revenga-Parra M, Robledo SN, Martínez-Periñán E, González-Quirós MM, Colina A, Heras A, et al. Direct determination of monosaccharides in honey by coupling a sensitive new Schiff base Ni complex electrochemical sensor and chemometric tools. Sens Actuators B Chem. 2020 Jun;312:127848.

63. Shervedani RK, Karevan M, Amini A. Prickly nickel nanowires grown on Cu substrate as a supersensitive enzyme-free electrochemical glucose sensor. Sens Actuators B Chem. 2014 Dec;204:783–90.

64. Bakan E, Bayraktutan Z, Baygutalp NK, Gul MA, Umudum FZ, Bakan N. Evaluation of the analytical performances of Cobas 6500 and Sysmex UN series automated urinalysis systems with manual microscopic particle counting. Biochem Med (Zagreb). 2018 Jun 15;28(2).

65. Leonard J, Lygo B, Procter G. Advanced Practical Organic Chemistry. CRC Press; 2013.

66. Wang J. Electrochemical biosensors: Towards point-of-care cancer diagnostics. Biosens Bioelectron. 2006 Apr;21(10):1887–92.

67. Electrochemical Sensors, Biosensors and their Biomedical Applications. Elsevier; 2008.

68. Allen J. Bard, Larry R. Faulkner. Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications, 2nd Edition. 2000.

69. Compton RG, Banks CE. Understanding Voltammetry. IMPERIAL COLLEGE PRESS; 2010.

70. Kissinger PT, Heinema WR, editors. Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry, Revised and Expanded. CRC Press; 2018.

71. Laviron E. General expression of the linear potential sweep voltammogram in the case of diffusionless electrochemical systems. J Electroanal Chem Interfacial Electrochem. 1979 Jul;101(1):19–28.

72. Osteryoung JG, Osteryoung RA. Square wave voltammetry. Anal Chem. 1985 Jan 1;57(1):101–10.

73. Handbook of Electrochemistry. Elsevier; 2007.

74. Krause L, Herbst-Irmer R, Sheldrick GM, Stalke D. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination. J Appl Crystallogr. 2015 Feb 1;48(1):3–10.

75. Palatinus L, Chapuis G. *SUPERFLIP* – a computer program for the solution of crystal structures by charge flipping in arbitrary dimensions. J Appl Crystallogr. 2007 Aug 1;40(4):786–90.

76. Sheldrick GM. Crystal structure refinement with *SHELXL*. Acta Crystallogr C Struct Chem. 2015 Jan 1;71(1):3–8.

77. Dolomanov O V., Bourhis LJ, Gildea RJ, Howard JAK, Puschmann H. *OLEX2* : a complete structure solution, refinement and analysis program. J Appl Crystallogr. 2009 Apr 1;42(2):339–41.

78. Guseinov FI, Knyazev A V., Shuvalova E V., Kobrakov KI, Samigullina AI, Atioğlu Z, et al. Synthesis, crystal structure and Hirshfeld surface analysis of (2 *Z* ,2' *E*)-2,2'-(3-methoxy-3-phenylpropane-1,2-diylidene)bis(hydrazine-1-carbothioamide) dimethylformamide monosolvate. Acta Crystallogr E Crystallogr Commun. 2023 Oct 1;79(10):910–5.

79. Novoa N, Justaud F, Hamon P, Roisnel T, Cador O, Le Guennic B, et al. Doubly phenoxide-bridged binuclear copper(II) complexes with ono tridentate schiff

base ligand: Synthesis, structural, magnetic and theoretical studies. Polyhedron. 2015 Jan;86:81–8.

80. Britovsek GJP, England J, White AJP. Non-heme Iron(II) Complexes Containing Tripodal Tetradentate Nitrogen Ligands and Their Application in Alkane Oxidation Catalysis. Inorg Chem. 2005 Oct 1;44(22):8125–34.

81. GEROTHANASSIS IP, TROGANIS A, EXARCHOU V, BARBAROSSOU K. NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE (NMR) SPECTROSCOPY: BASIC PRINCIPLES AND PHENOMENA, AND THEIR APPLICATIONS TO CHEMISTRY, BIOLOGY AND MEDICINE. Chem Educ Res Pract. 2002;3(2):229–52.

82. Jutzi P. Advanced Inorganic Chemistry. Von F. A. Cotton und G. Wilkinson. 5. Aufl. John Wiley & Sons, New York 1988. 1455 S., Tab., Abb., geb. £ 21.95. ISBN 0-471849979. Chemie in unserer Zeit. 1989 Feb 20;23(1):35–6.

83. Gliemann G. A. B. P. Lever: *Inorganic Electronic Spectroscopy* , Vol. 33 aus: *Studies in Physical and Theoretical Chemistry* , Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, Tokio 1984. 863 Seiten, Preis: $ 113, 50. Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie. 1985 Jan 7;89(1):99–100.

84. Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Wiley; 2008.

85. Abe T, Morimoto Y, Mieda K, Sugimoto H, Fujieda N, Ogura T, et al. Geometric effects on O O bond scission of copper(II)-alkylperoxide complexes. J Inorg Biochem. 2017 Dec;177:375–83.

86. Kim B, Jeong D, Cho J. Nucleophilic reactivity of copper(<scp>ii</scp>)–alkylperoxo complexes. Chemical Communications. 2017;53(67):9328–31.

87. Kunishita A, Ishimaru H, Nakashima S, Ogura T, Itoh S. Reactivity of Mononuclear Alkylperoxo Copper(II) Complex. O−O Bond Cleavage and C−H Bond Activation. J Am Chem Soc. 2008 Apr 1;130(13):4244–5.

88. Popic V V., Korneev SM, Nikolaev VA, Korobitsyna IK. An Improved Synthesis of 2-Diazo-1,3-diketones. Synthesis (Stuttg). 1991;1991(03):195–8.

89. Heravi MM, Hashemi E, Azimian F. ChemInform Abstract: Recent Developments of the Stille Reaction as a Revolutionized Method in Total Synthesis. ChemInform. 2014 Apr 15;45(15).

90. Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Wiley; 2008.

91. Aouad MR, Messali M, Rezki N, Said MA, Lentz D, Zubaydi L, et al. Hydrophobic pocket docking, double-proton prototropic tautomerism in contradiction to

single-proton transfer in thione ⇔thiol Schiff base with triazole-thione moiety: Green synthesis, XRD and DFT-analysis. J Mol Struct. 2019 Mar;1180:455–61.

92. Horbaczewskyj CS, Fairlamb IJS. Pd-Catalyzed Cross-Couplings: On the Importance of the Catalyst Quantity Descriptors, mol % and ppm. Org Process Res Dev. 2022 Aug 19;26(8):2240–69.

93. Al Zoubi W, Ko YG. Schiff base complexes and their versatile applications as catalysts in oxidation of organic compounds: part I. Appl Organomet Chem. 2017 Mar 15;31(3).

94. Alsiary RA, Alghrably M, Saoudi A, Al-Ghamdi S, Jaremko L, Jaremko M, et al. Using NMR spectroscopy to investigate the role played by copper in prion diseases. Neurological Sciences. 2020 Sep 24;41(9):2389–406.

95. Infrared Spectra of Inorganic Coordination Compounds. By Kazuo Nakamoto. John Wiley & Sons Inc.. 400 Park Ave. South, New York 16, N. Y. xii + 328pp. 15 X 23cm. Price $9.50. J Pharm Sci. 1963 Aug;52(8):818.

96. Delgado-Goñi T, Martín-Sitjar J, Simões R V., Acosta M, Lope-Piedrafita S, Arús C. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as a potential contrast agent for brain tumors. NMR Biomed. 2013 Feb 20;26(2):173–84.

97. Poizot P, Hung CJ, Nikiforov MP, Bohannan EW, Switzer JA. An Electrochemical Method for CuO Thin Film Deposition from Aqueous Solution. Electrochemical and Solid-State Letters. 2003;6(2):C21.

98. Elgrishi N, Rountree KJ, McCarthy BD, Rountree ES, Eisenhart TT, Dempsey JL. A Practical Beginner's Guide to Cyclic Voltammetry. J Chem Educ. 2018 Feb 13;95(2):197–206.

99. Chahma M. Doped Polythiophene Chiral Electrodes as Electrochemical Biosensors. Electrochem. 2021 Dec 20;2(4):677–88.

100. Pletcher D. Electrocatalysis: present and future. J Appl Electrochem. 1984 Jul;14(4):403–15.

101. Burke LD. Premonolayer oxidation and its role in electrocatalysis. Electrochim Acta. 1994 Aug;39(11–12):1841–8.

102. Tian K, Prestgard M, Tiwari A. A review of recent advances in nonenzymatic glucose sensors. Materials Science and Engineering: C. 2014 Aug;41:100–18.

12. Anexos

1. Descarte de residuos inorgánicos y solventes:

-Tratamiento de solventes:

Idealmente se tratará de recuperar todos los solventes que serán utilizados en la metodología mediante un proceso de destilación al vacío utilizando un rotavapor a un baño de 40°C, en donde la presión será la variable modificable dependiendo de la solución.

Sin embargo, cuando se trate de una mezcla la cual contenga muchos contaminantes, esta será almacenada en bidones ya marcados, los cuales están previamente etiquetados que según el tipo de solvente que almacenen, pudiendo ser: “Orgánico Halogenado”, “Orgánico No Halogenado”, “Ácidos corrosivos”, “Bases”, “Tolueno, Benceno y Nitrobenceno”, “Metales pesados”.

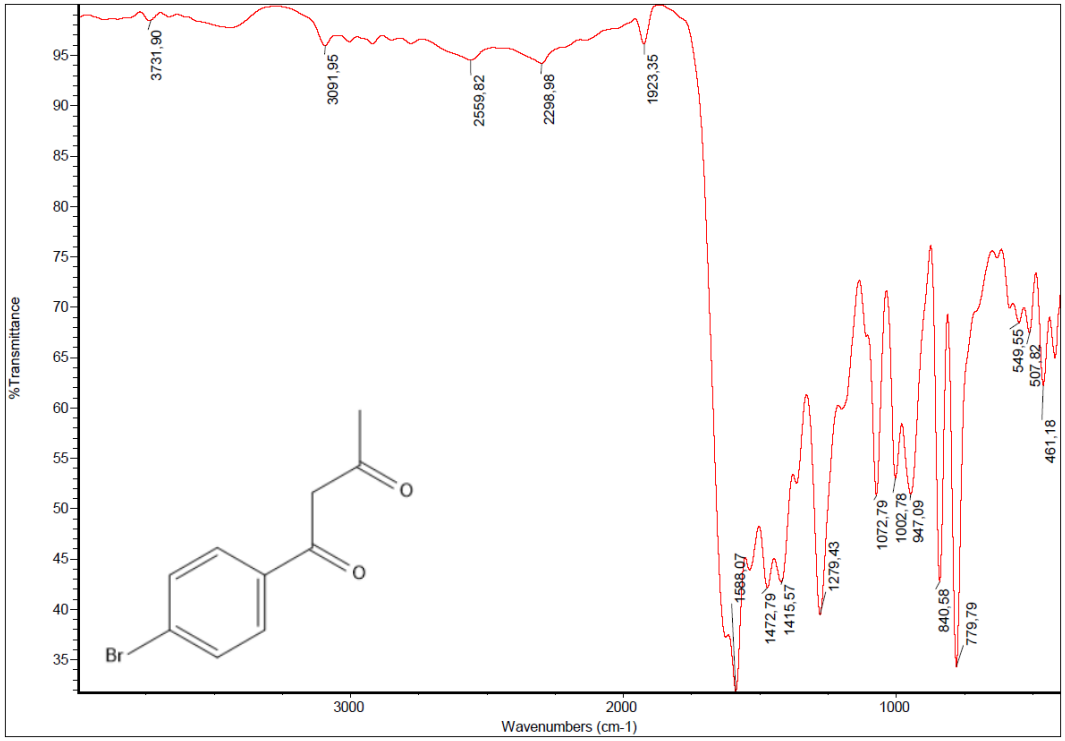
Una vez que se llegue a la máxima capacidad de carga, los contenedores serán separados y guardados en un lugar establecido. A fin de mes, se hará entrega de estos desechos con la visita de RESPEL, empresa división UdeC encargada del retiro de estas sustancias, la cual tendrá a su disposición un documento que señalará: quienes son los profesores encargados del laboratorio, cuantos recipientes de cada tipo fueron entregados, el contenido de cada uno de ellos, entre otros. Así también, dicha empresa, nos hará entrega de la misma cantidad de bidones nuevos y limpios, los cuales ya estarán etiquetados.

-Tratamiento de sólidos inorgánicos:

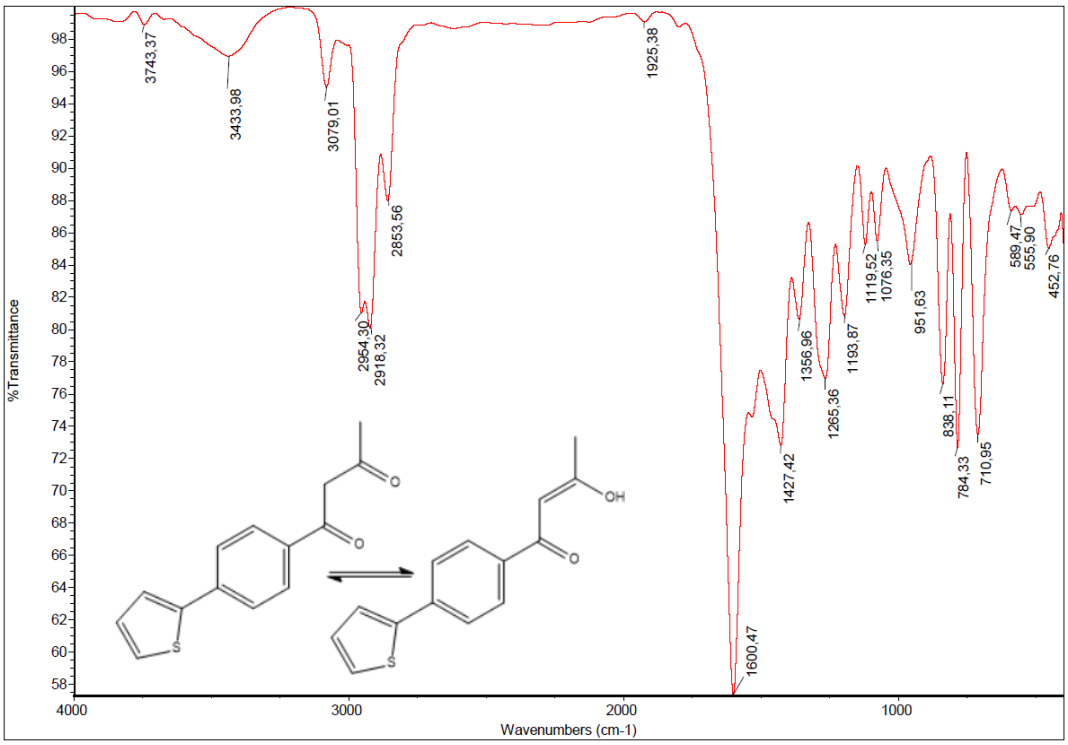
En este caso, todo precipitado que se forme que no sea un producto de interés, será recolectado y almacenado en contenedores etiquetados como “solidos inorgánicos”. Al igual que como los solventes, estos serán llenados hasta su máxima capacidad de carga. Una vez alcanzado serán almacenados en un lugar establecido y serán entregados de igual forma a RESPEL, siguiendo el mismo protocolo previamente descrito en “Tratamiento de solventes”.

2. Espectros FT-IR

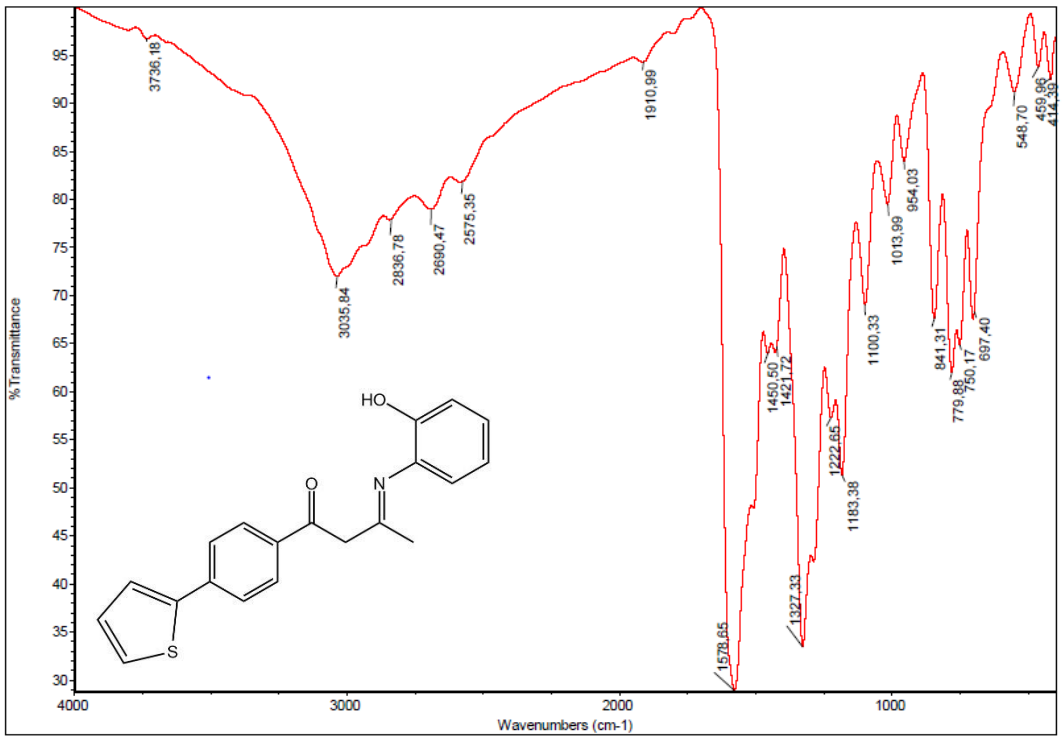
2.1 β-dicetona 1-(4-bromofenil)butan-1,3-diona (β1)



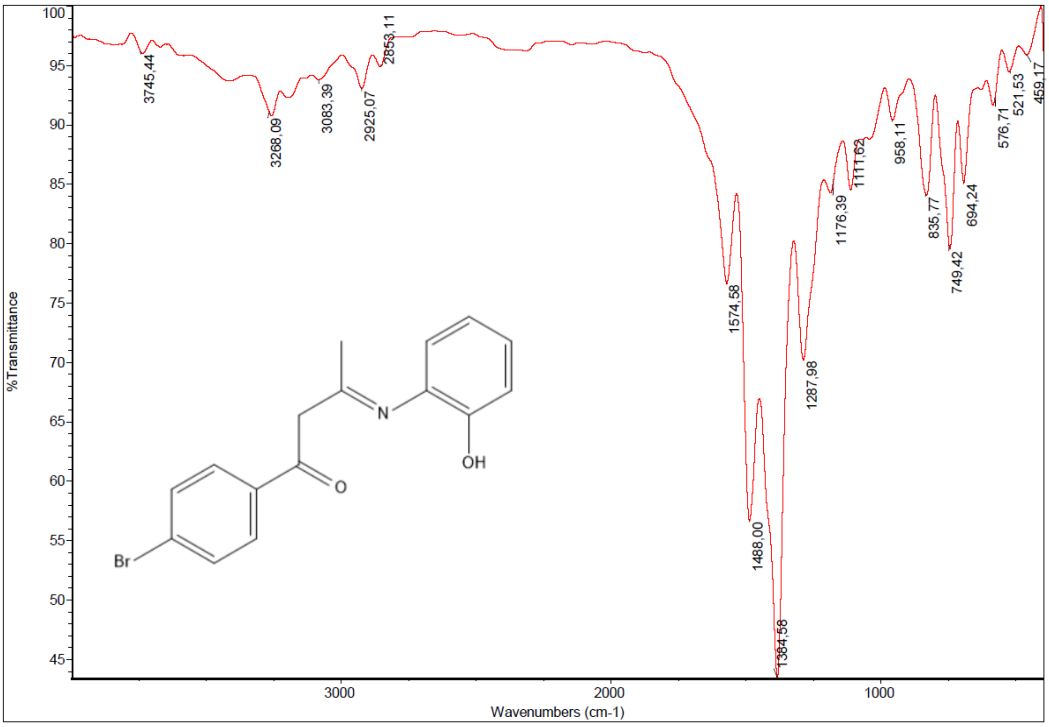
2.2 β-dicetona: *1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona*: (β2)



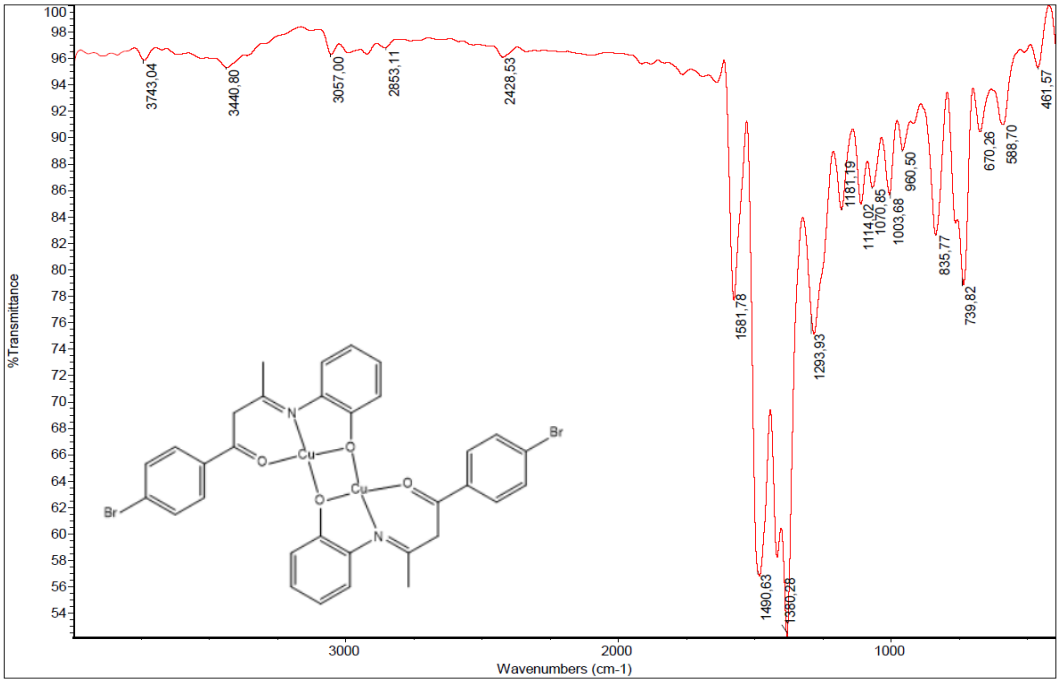
2.3 Base de Schiff *[4-(Th)-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N(H)- C_6H_4-2-OH]* (HL2)



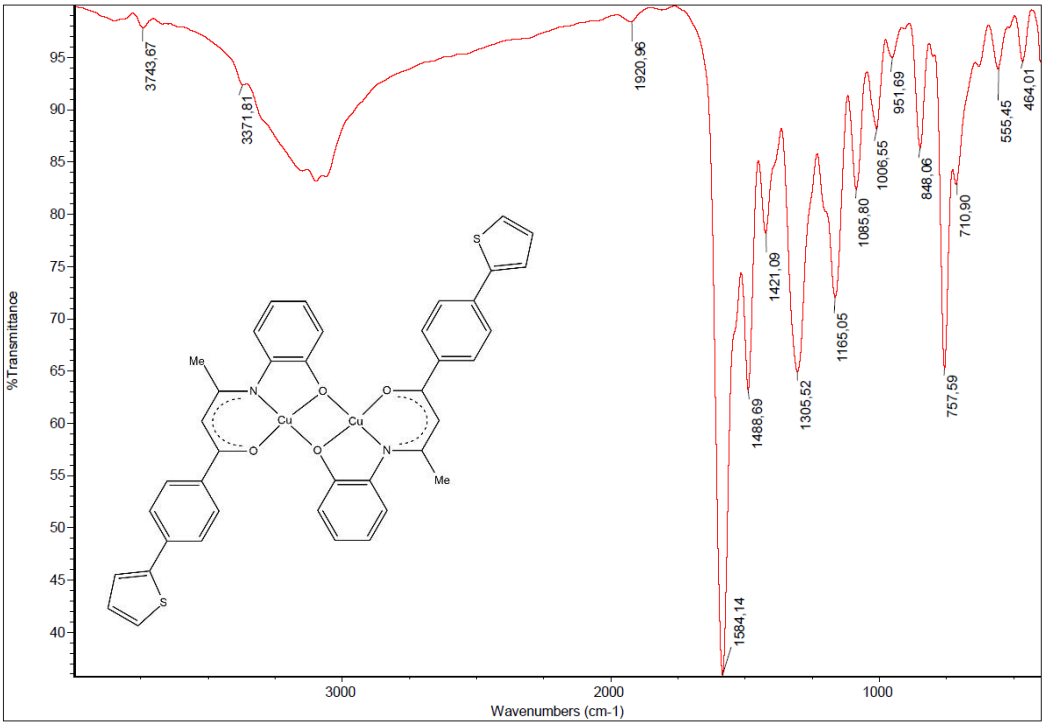
2.4 Base de Schiff *[4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N(H)- C_6H_4-2-OH]* (HL1)



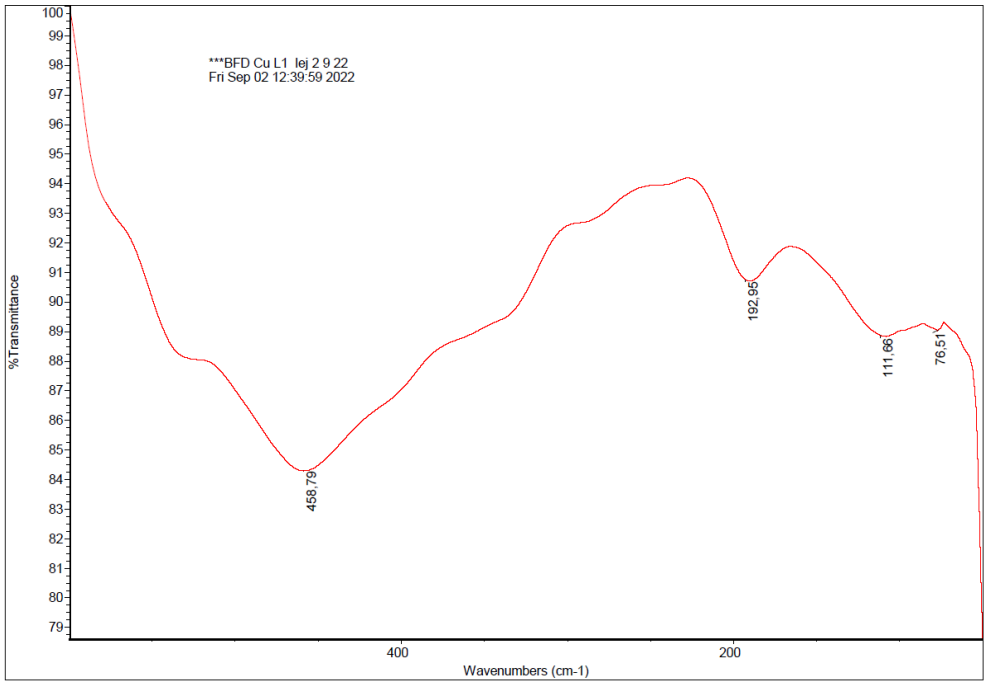
2.5 Complejo [{4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$ (C1)



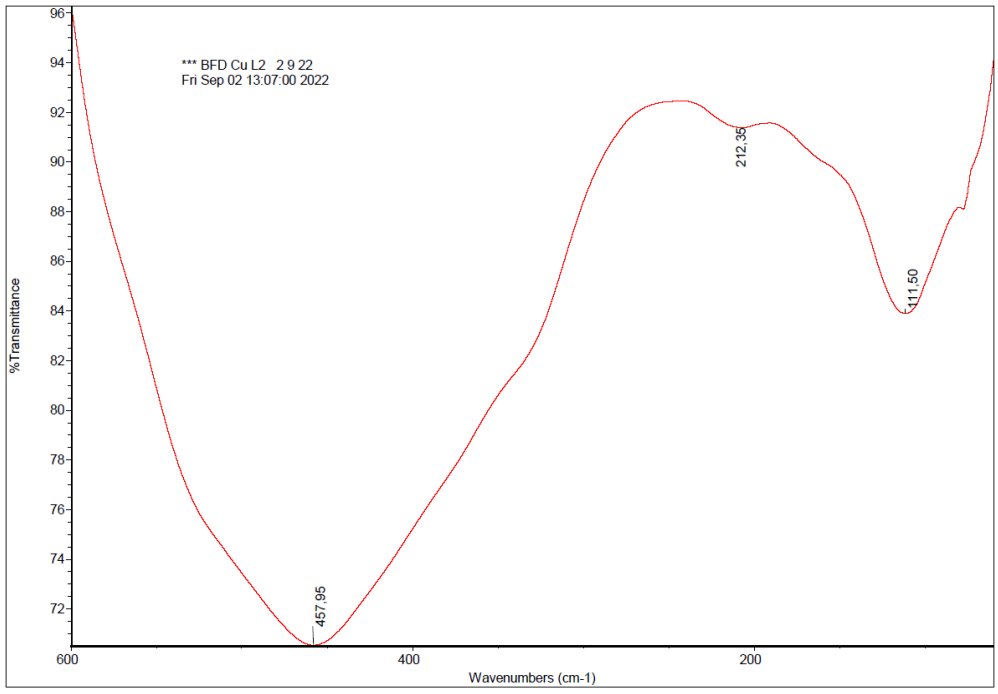
2.6 Complejo [{4-Th-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$ (C2)



2.8 Espectro lejano [{4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$ (C1)

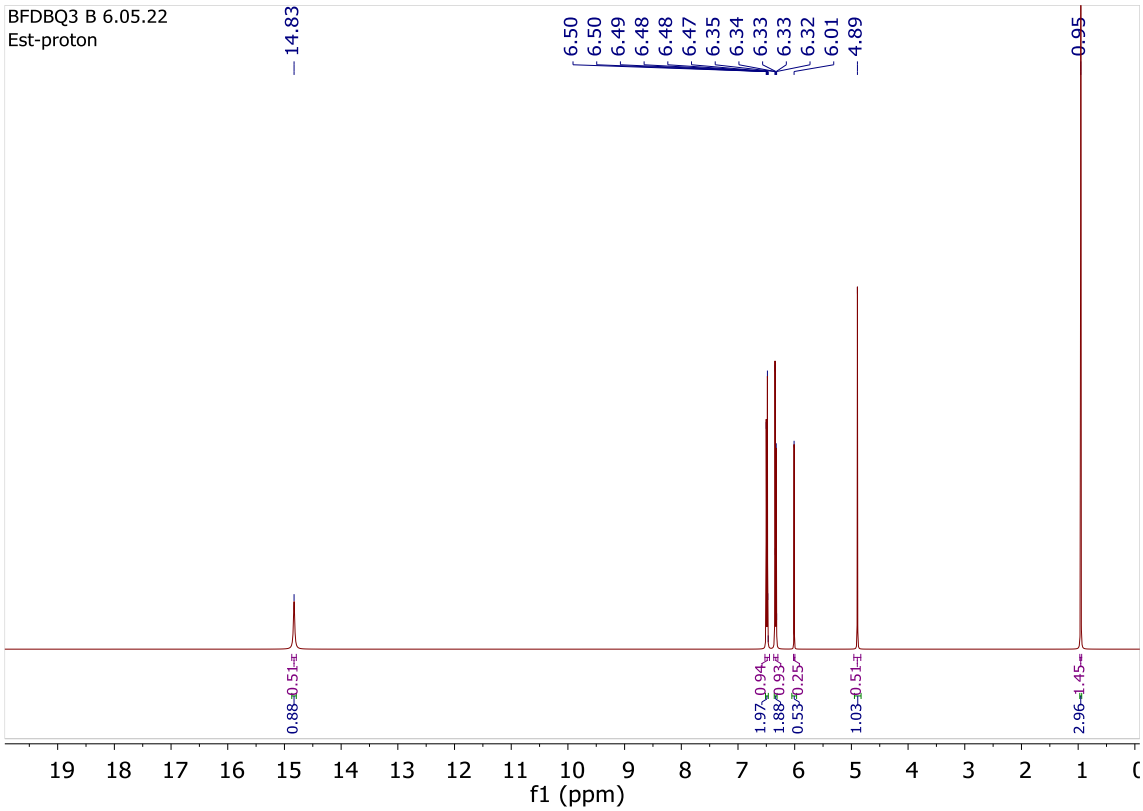


2.7 Espectro lejano [{4-Th-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$ (C2)

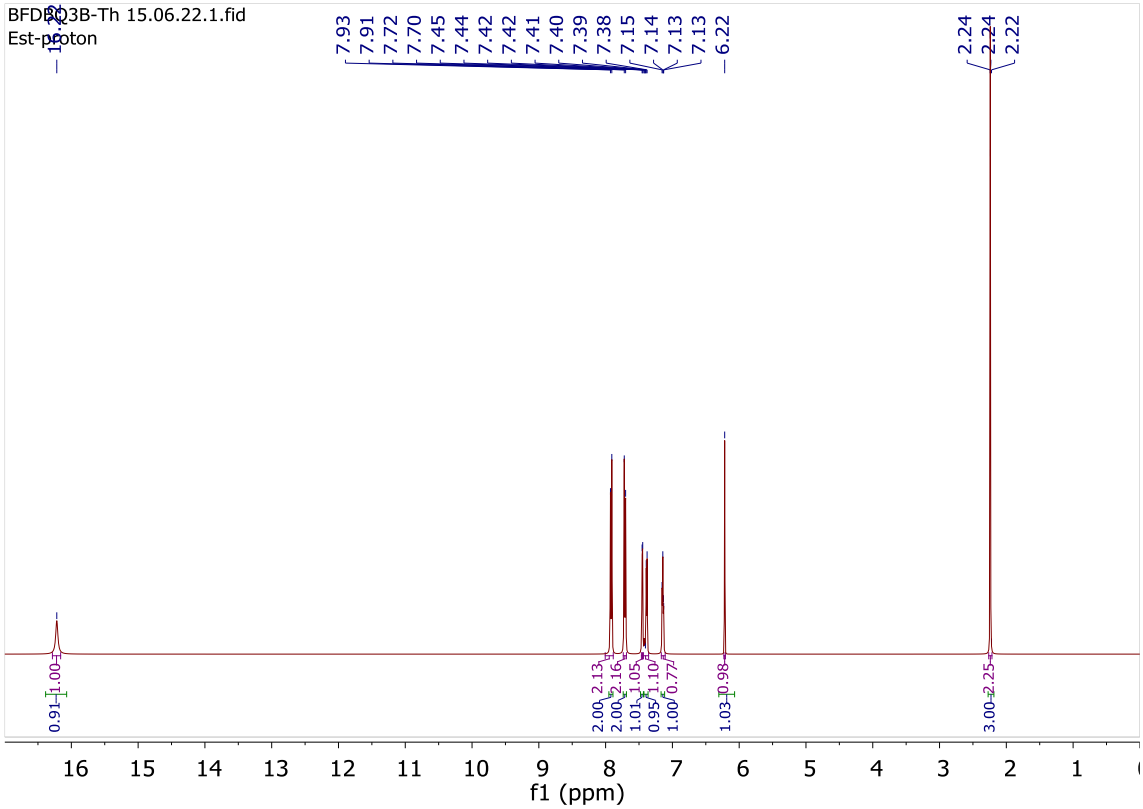


3. Espectros ^{1}H-RMN

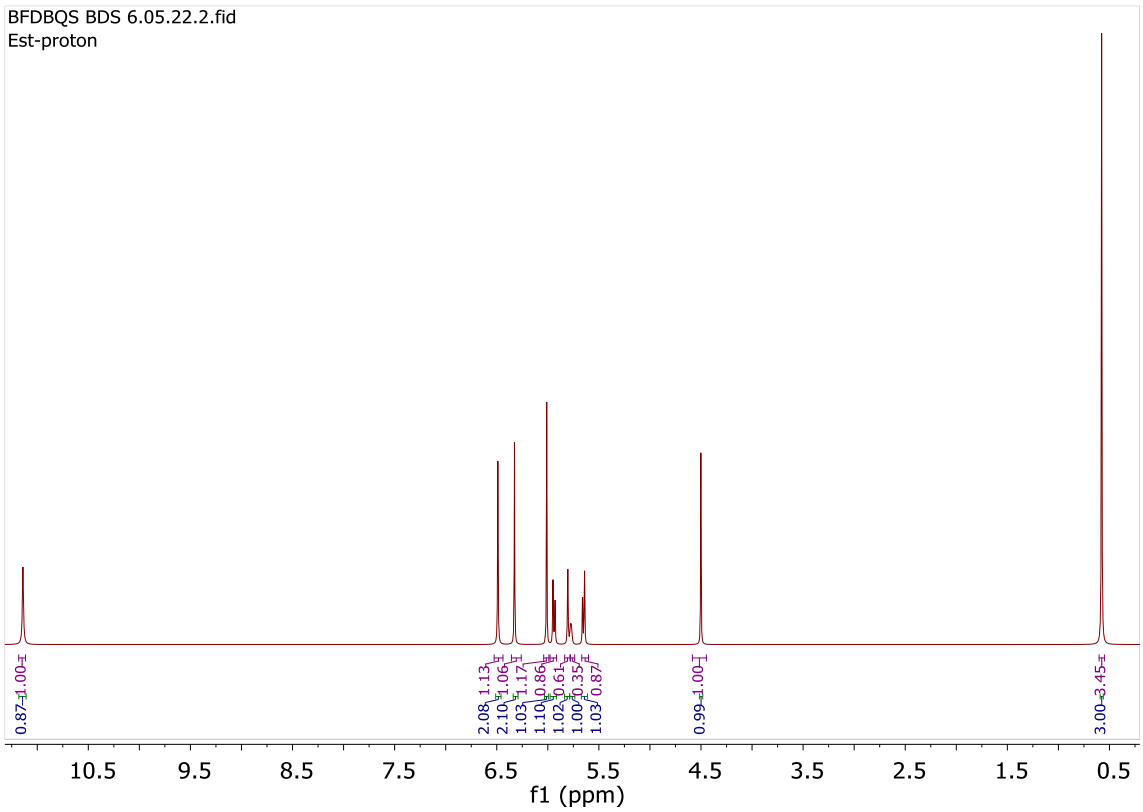
3.1 β-dicetona 1-(4-bromofenil)butan-1,3-diona (β1)



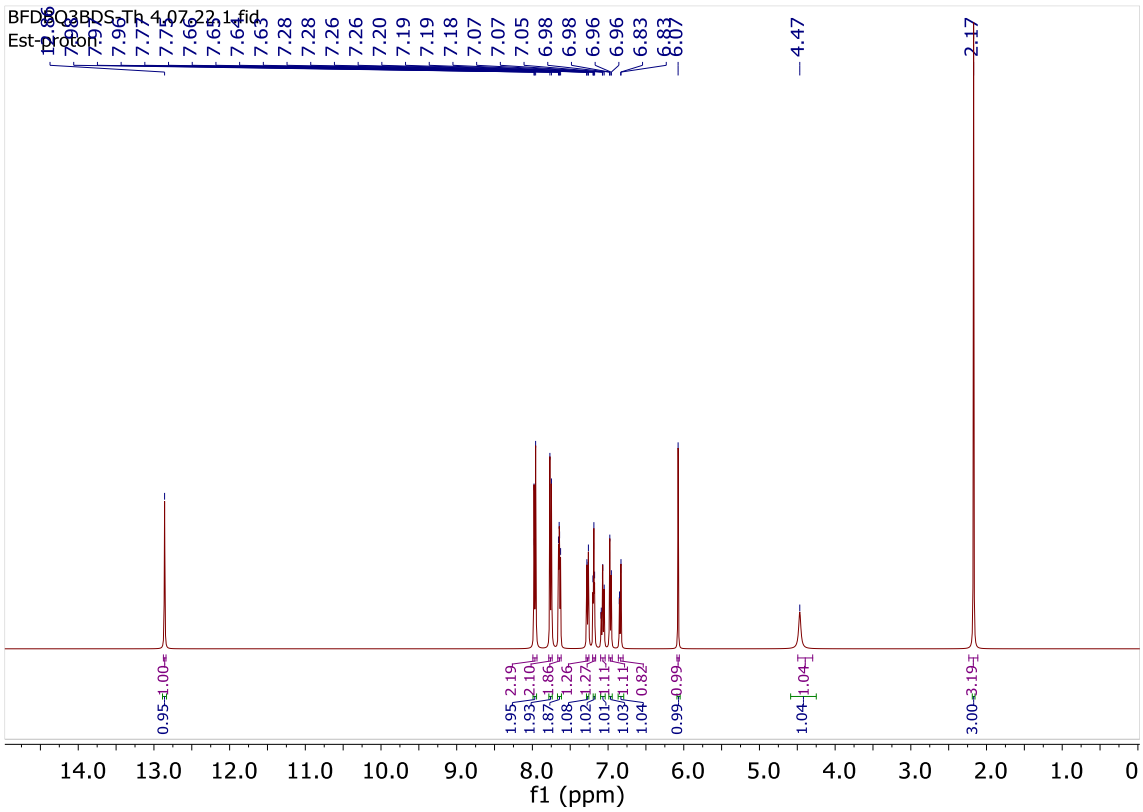
3.2 β-dicetona: *1-{4-(tiofen-2-il)fenil}butan-1,3-diona*: (β2)



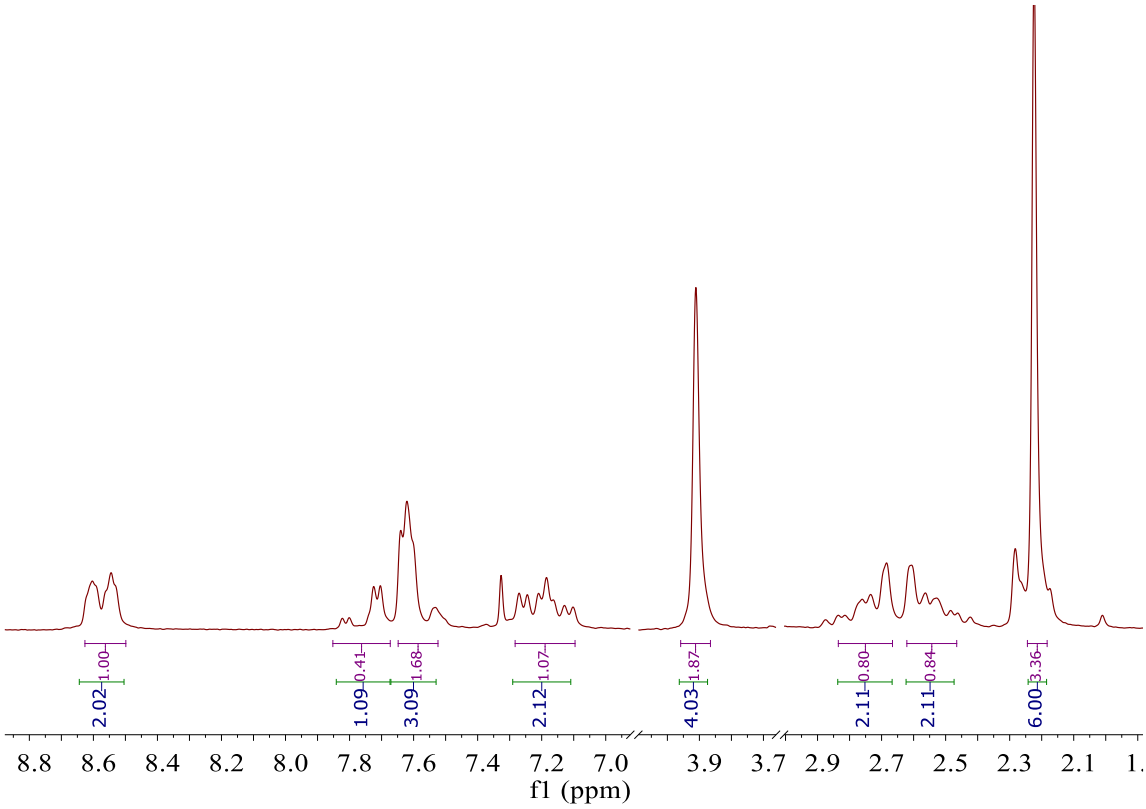
3.4 Base de Schiff *[4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N(H)- C_6H_4-2-OH]* (HL1)



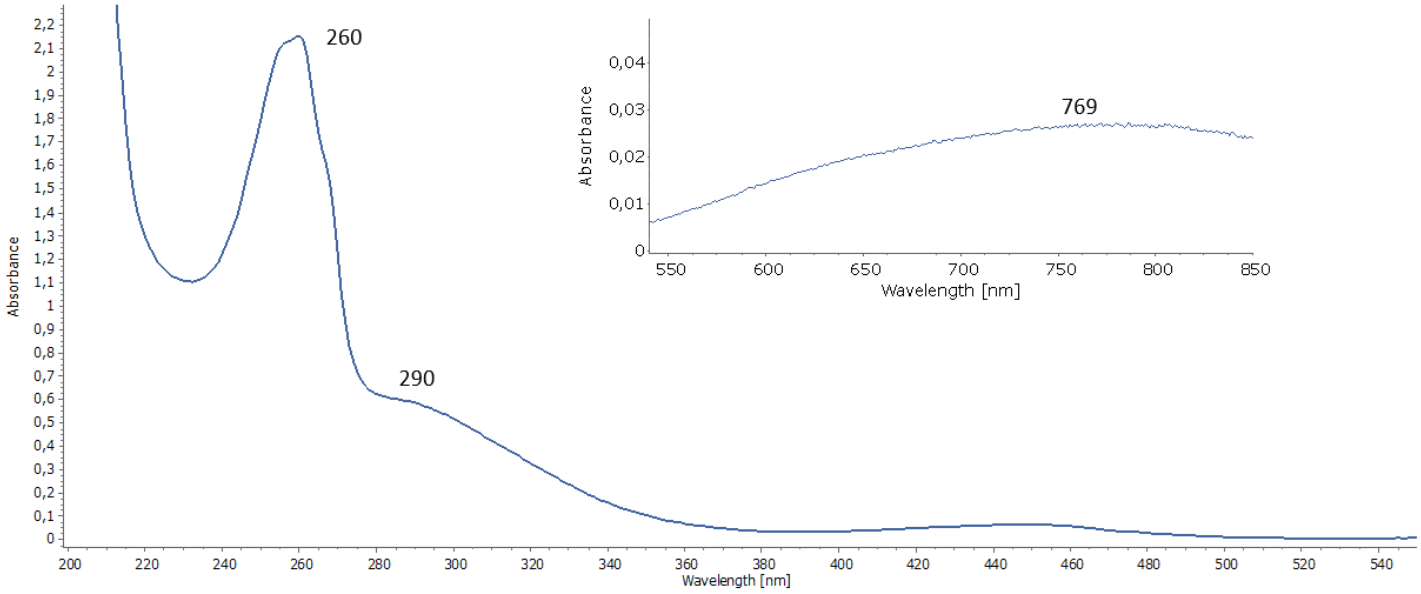
3.3 Base de Schiff *[4-(Th)-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N(H)- C_6H_4-2-OH]* (HL2)



3.5 *N1,N1-DimetIl-N2,N2-bis(2-pyridinilmetil)-1,2-ethanediamin*



4. Espectros UV-Vis

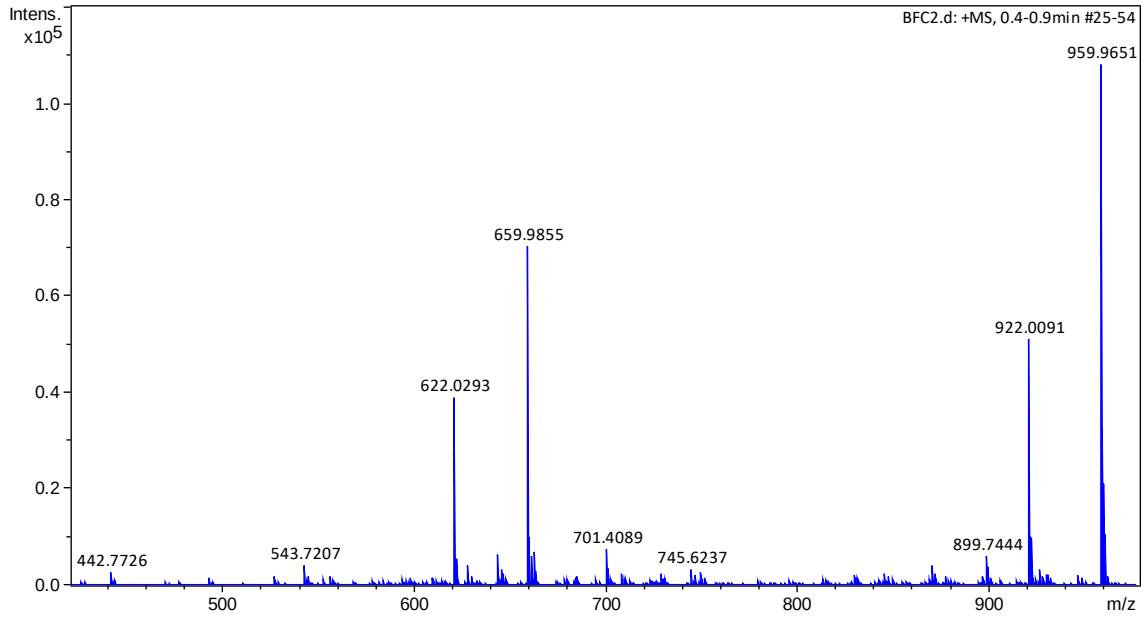


4.1 Espectro obtenido $[Cu^{II}(N_4(iso\text{-}bpmen)(H_2O))](OTf)_2]$

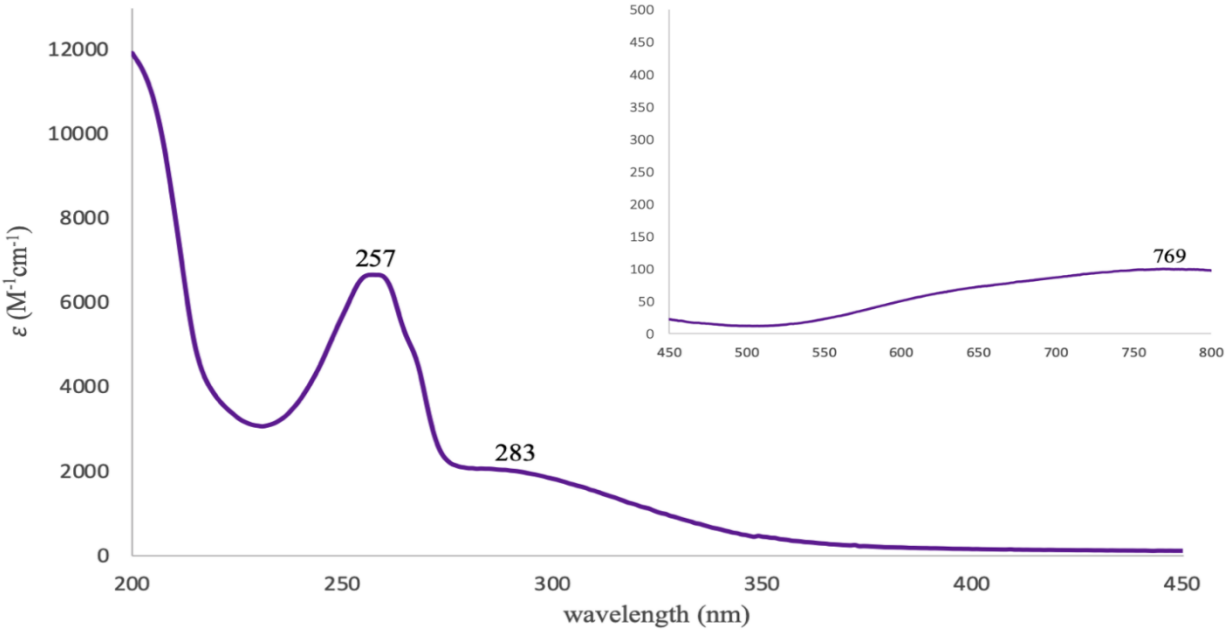
4.2 Espectro reportado por Haely et al. (2020)

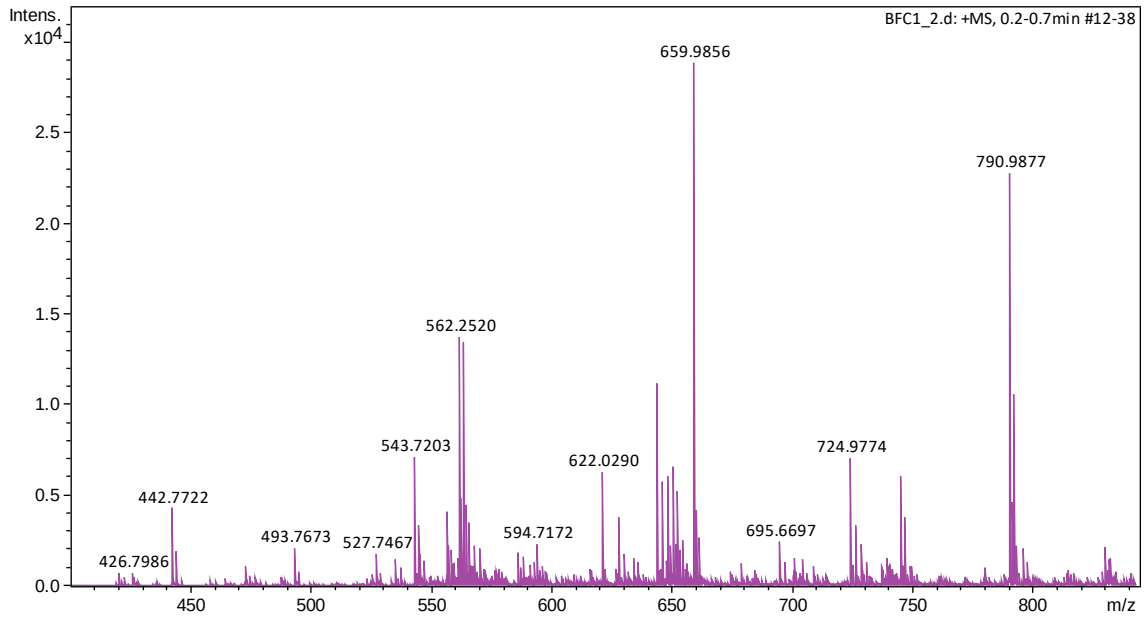
5. Espectros de masa

5.2 Complejo [{4-(Br)-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$ (C1)



5.1 Complejo [{4-Th-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$ (C2)





6. Empaquetamiento molecular de los compuestos

Figura 24. Empaquetamiento molecular compuesto HL2, plano 001.

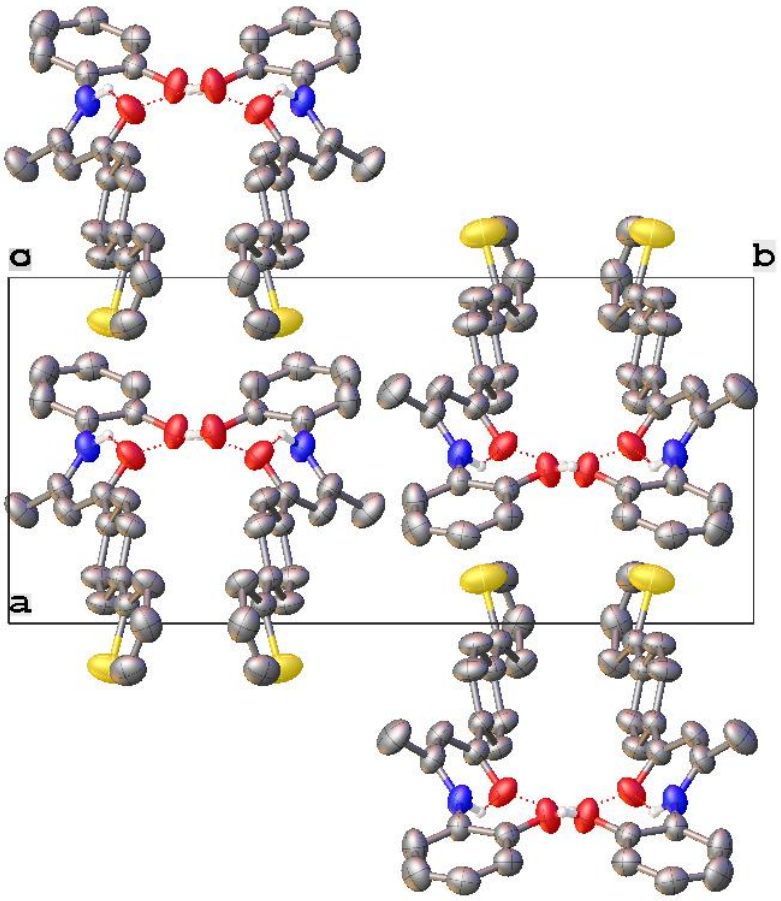

c
b
a

Figura 25. Empaquetamiento molecular compuesto HL2, plano 101.

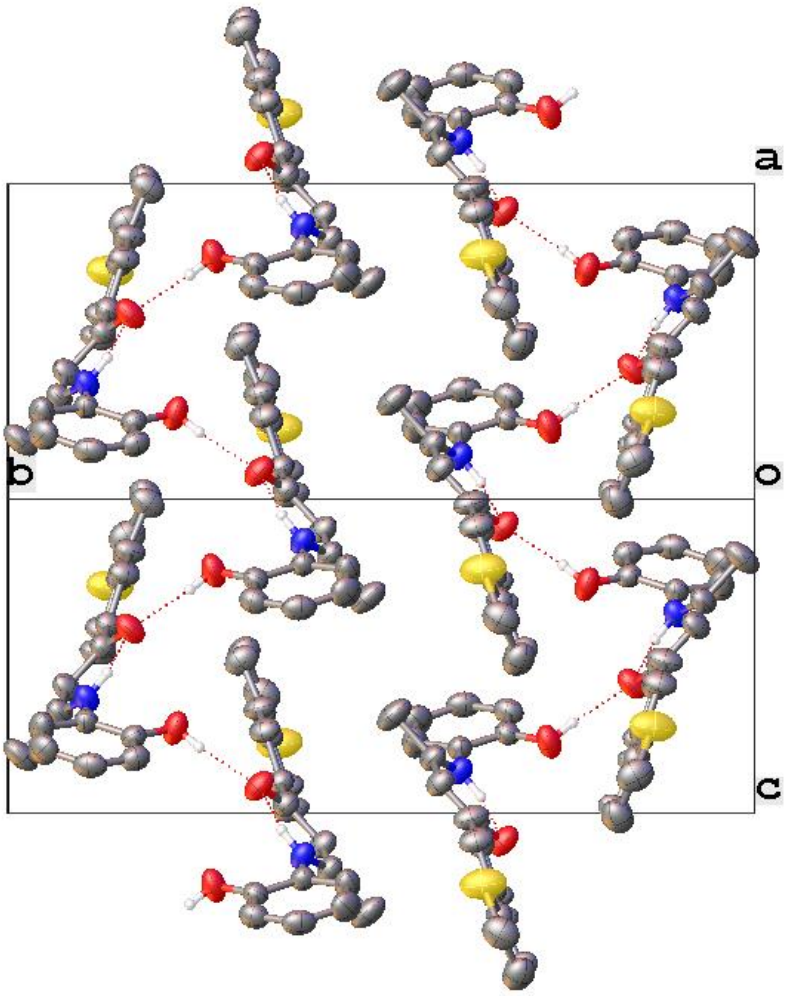


Figura 26. Empaquetamiento molecular compuesto HL1, plano 010.

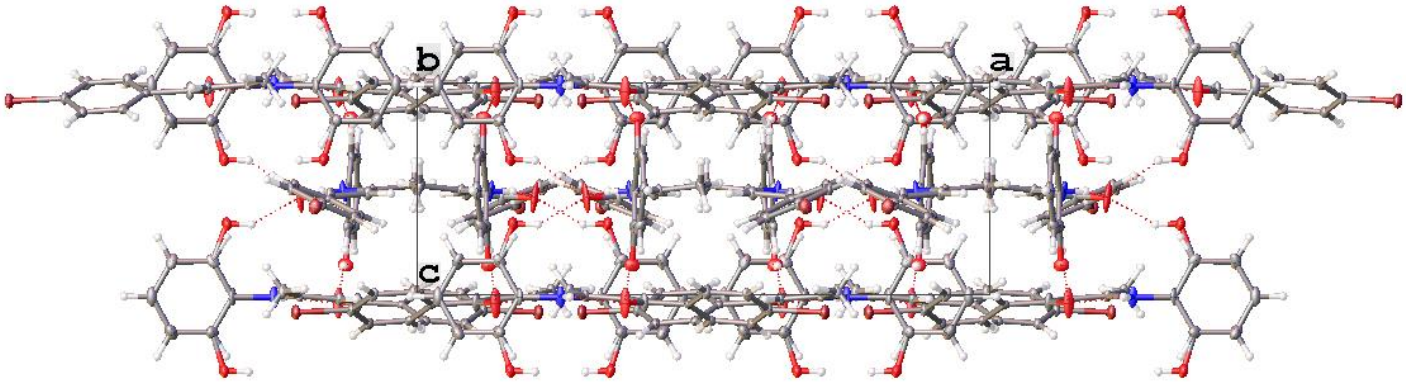
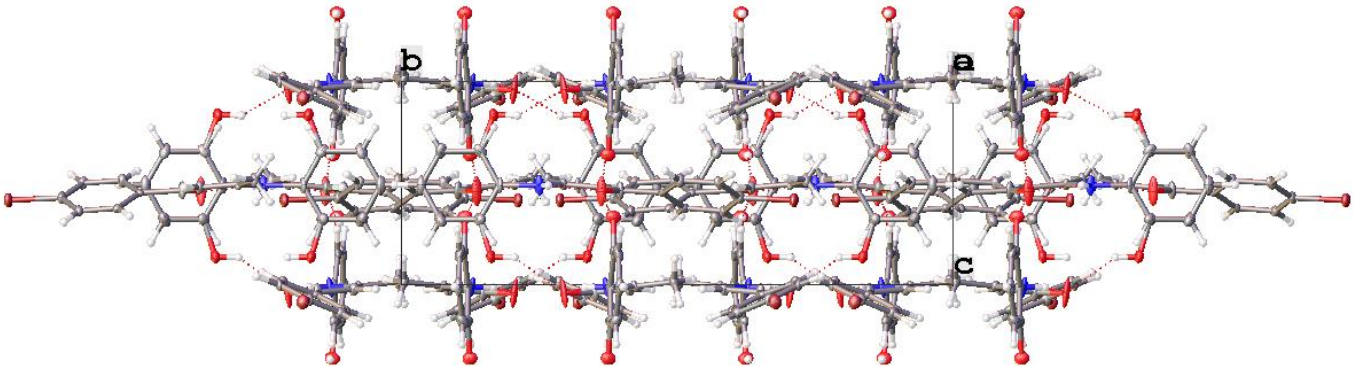


Figura 27. Empaquetamiento molecular compuesto HL1, plano 100.



7. Datos tabulados de estructuras cristalinas

Tabla 10. Refinamiento de estructura y datos de cristal compuesto HL2

Código de identificación	HL2
Formula Empírica	$C_{20}H_{17}NO_2S$
Peso molecular	335.40
Temperatura/K	296.15
Sistema del cristal	Monoclinic
Grupo espacial	$P2_1/c$
a/Å	9.6300(3)
b/Å	19.2871(7)
c/Å	10.0233(4)
α/°	90
β/°	111.6480(10)
γ/°	90
Volumen/Å^3	1730.37(11)
Z	4
ρ_{calc}g/cm^3	1.287
μ/mm^{-1}	0.198
F(000)	704.0
Tamaño del cristal/mm^3	N/A × N/A × N/A
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ rango para la recolección de data/°	4.55 to 64.178
Rangos de Index	-14 ≤ h ≤ 14, -28 ≤ k ≤ 28, -13 ≤ l ≤ 14
Reflexiones recolectadas	41620
Reflexiones Independientes	6034 [R_{int} = 0.0923, R_{sigma} = 0.0465]
Data/restricciones/parámetros	6034/0/219
Goodness-of-fit on F^2	1.064
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0794, wR_2 = 0.2430
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.1282, wR_2 = 0.2887
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.77/-0.84

Tabla 11. Longitudes de enlace compuesto HL2

Átomo	Átomo	Distancia/Å
S1	C17	1.701(3)
S1	C20	1.663(4)
O1	C1	1.347(3)
N1	C6	1.422(3)
N1	C7	1.321(3)
C1	C2	1.395(3)
C1	C6	1.391(3)
O2	C10	1.259(3)
C2	C3	1.376(4)
C3	C4	1.372(4)
C4	C5	1.393(4)
C5	C6	1.375(3)
C7	C8	1.501(3)
C7	C9	1.382(3)
C9	C10	1.416(3)
C10	C11	1.482(3)
C11	C12	1.396(3)
C11	C13	1.403(3)
C12	C14	1.385(3)
C13	C15	1.387(4)
C14	C16	1.397(3)
C15	C16	1.386(3)
C16	C17	1.464(3)
C17	C18	1.465(4)
C18	C19	1.450(4)
C19	C20	1.348(5)

Tabla 12. Ángulos de enlace compuesto HL2

Átomo	Átomo	Átomo	Angulo/˚
C20	S1	C17	93.55(16)
C7	N1	C6	128.6(2)
O1	C1	C2	124.9(2)
O1	C1	C6	116.2(2)
C6	C1	C2	118.9(2)
C3	C2	C1	120.5(2)
C4	C3	C2	120.5(3)
C3	C4	C5	119.6(3)
C6	C5	C4	120.3(3)
C1	C6	N1	117.0(2)
C5	C6	N1	122.7(2)
C5	C6	C1	120.3(2)
N1	C7	C8	119.2(2)
N1	C7	C9	121.3(2)
C9	C7	C8	119.5(2)
C7	C9	C10	124.2(2)
O2	C10	C9	121.9(2)
O2	C10	C11	118.9(2
C9	C10	C11	119.1(2)
C12	C11	C10	119.7(2)
C12	C11	C13	117.3(2)
C13	C11	C10	123.0(2)
C14	C12	C11	121.2(2)
C15	C13	C11	121.0(2)
C12	C14	C16	121.5(2)
C16	C15	C13	121.7(2)
C14	C16	C17	120.4(2)
C15	C16	C14	117.3(2)
C15	C16	C17	122.3(2)
C16	C17	S1	121.48(19)
C16	C17	C18	126.9(2)
C18	C17	S1	111.62(19)
C19	C18	C17	106.7(3)
C20	C19	C18	115.2(3)
C19	C20	S1	112.9(3)
C20	S1	C17	93.55(16)

HL1

Tabla 13. Refinamiento de estructura y datos de cristal del compuesto **HL1**

Código de Identificación	**HL1**
Formula Empírica	$C_{16}H_{14}NO_2Br$
Peso molecular	332.19
Temperatura/K	150
Sistema del cristal	Tetragonal
Grupo espacial	$P4_2bc$
a/Å	19.5018(8)
b/Å	19.5018
c/Å	7.1908(3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volumen/Å^3	2734.8(3)
Z	8
ρ_{calc}g/cm^3	1.614
μ/mm^{-1}	3.006
F(000)	1344.0
Tamaño del cristal/mm^3	0.56 × 0.08 × 0.06
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ rango para la recolección de data/°	5.908 to 55.076
Rangos de Index	-25 ≤ h ≤ 25, -25 ≤ k ≤ 25, -9 ≤ l ≤ 9
Reflexiones recolectadas	53151
Reflexiones Independientes	3148 [R_{int} = 0.0526, R_{sigma} = 0.0185]
Data/restricciones/parámetros	3148/1/191
Goodness-of-fit on F^2	1.219
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0432, wR_2 = 0.0912
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0455, wR_2 = 0.0923
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	1.04/-0.81

Tabla 14. Longitudes de enlace del compuesto **HL1**

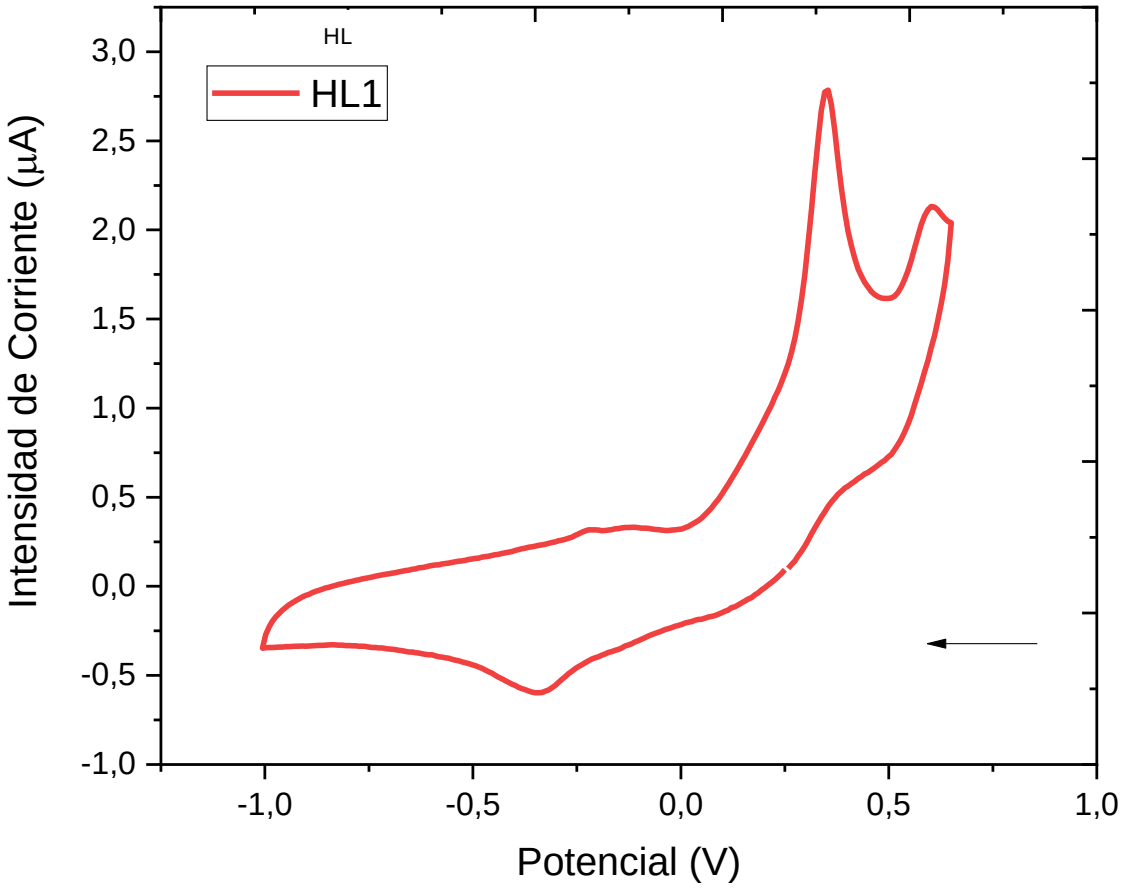
Átomo	Átomo	Distancia/Å
Br1	C17	1.901(5)
O1A	C2A	1.356(10)
C2A	C3A	1.401(9)
C2A	C7	1.395(10)
C3A	C4A	1.372(10)
C4A	C5A	1.396(10)
C5A	C6A	1.401(9)
C6A	C7	1.385(9)
C2B	C3B	1.401(9)
C2B	C7	1.395(10)
C3B	C4B	1.372(10)
C4B	C5B	1.396(10)
C5B	C6B	1.401(9)
C6B	O1B	1.377(16)
C6B	C7	1.385(9)
C7	N8	1.422(7)
N8	C9	1.341(7)
C9	C10	1.491(8)
C9	C11	1.387(7)
C11	C12	1.403(7)
C12	O13	1.267(7)
C12	C14	1.505(7)
C14	C15	1.395(8)
C14	C19	1.397(7)
C15	C16	1.394(8)
C16	C17	1.381(8)
C17	C18	1.379(8)
C18	C19	1.395(7)

Tabla 15. Ángulos de enlace del compuesto HL1

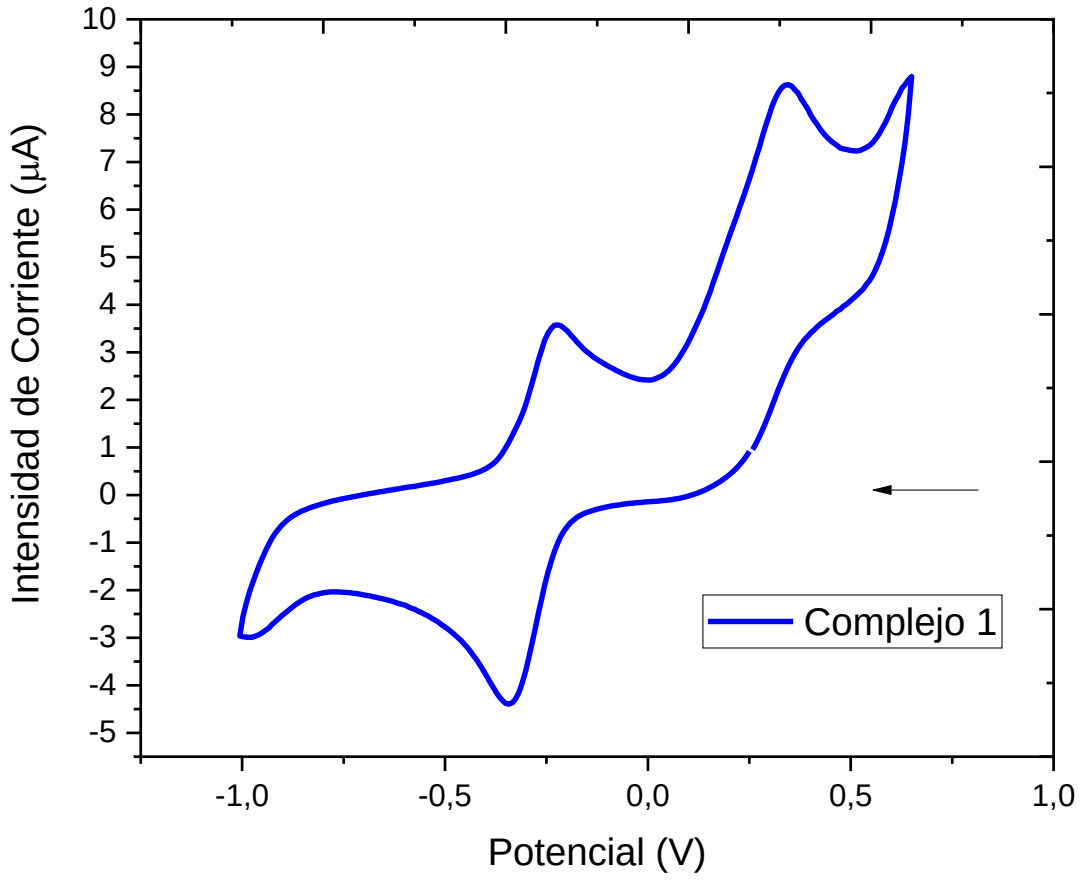
Átomo	Átomo	Átomo	Angle/˚
O1A	C2A	C3A	111.2(6)
O1A	C2A	C7	129.8(7)
C7	C2A	C3A	119.0(6)
C4A	C3A	C2A	120.4(7)
C3A	C4A	C5A	120.9(6)
C4A	C5A	C6A	119.0(6)
C7	C6A	C5A	120.1(6)
C7	C2B	C3B	119.0(6)
C4B	C3B	C2B	120.4(7)
C3B	C4B	C5B	120.9(6)
C4B	C5B	C6B	119.0(6)
O1B	C6B	C5B	107.1(8)
O1B	C6B	C7	132.8(8)
C7	C6B	C5B	120.1(6)
C2A	C7	N8	119.5(6)
C6A	C7	C2A	120.6(5)
C6A	C7	N8	119.9(6)
C2B	C7	N8	119.5(6)
C6B	C7	C2B	120.6(5)
C6B	C7	N8	119.9(6)
C9	N8	C7	124.1(5)
N8	C9	C10	117.5(5)
N8	C9	C11	121.7(5)
C11	C9	C10	120.9(5)
C9	C11	C12	124.7(5)
C11	C12	C14	119.8(5)
O13	C12	C11	122.2(5)
O13	C12	C14	118.0(5)
C15	C14	C12	118.2(5)
C15	C14	C19	119.7(5)
C19	C14	C12	122.1(5)
C16	C15	C14	119.9(5)
C17	C16	C15	119.8(5)
C16	C17	Br1	118.7(4)
C18	C17	Br1	120.4(4)
C18	C17	C16	120.9(5)
C17	C18	C19	119.7(5)
C18	C19	C14	120.0(5)

8. Electroquímica

Voltamograma de Base de Schiff *[4-(Th)-C_6H_4-C(O)CH-$C(CH_3)$=N(H)- C_6H_4-2-OH]* (HL1)



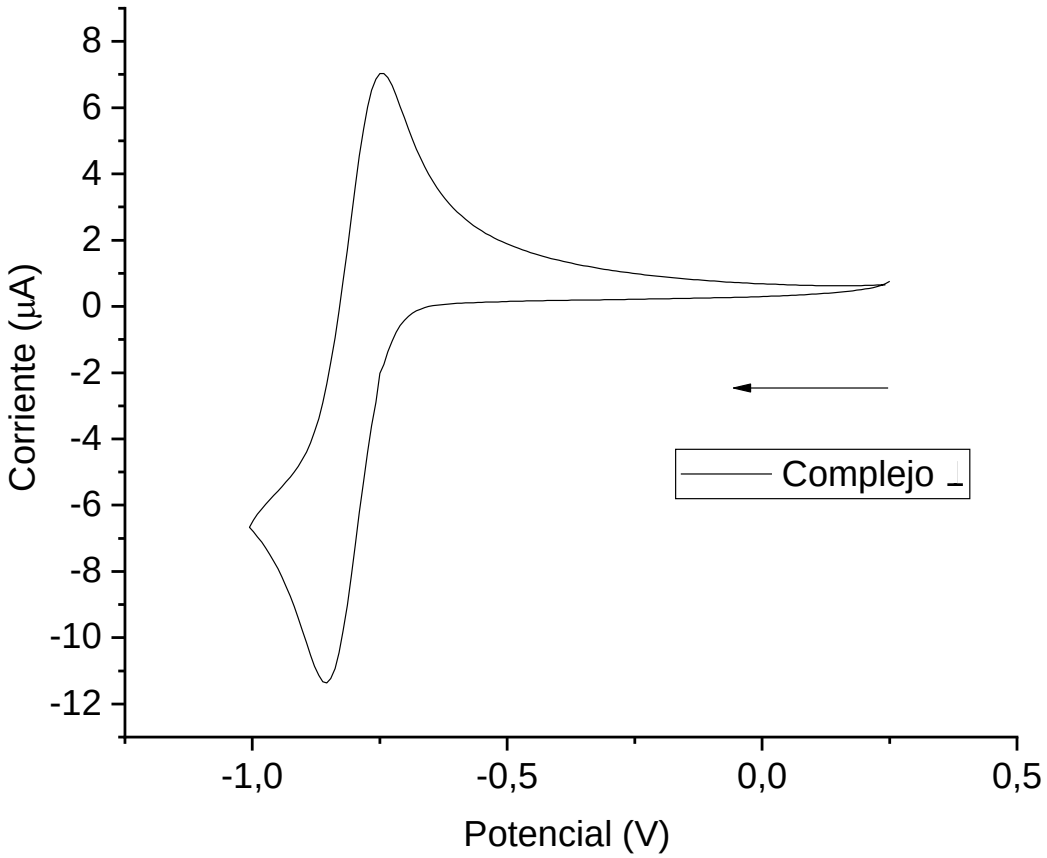
Voltamograma de Complejo [{4-Th-C_6H_4-C(O)CH-C(CH_3)=N-C_6H_4- 2-O}Cu]$_2$ (C2)



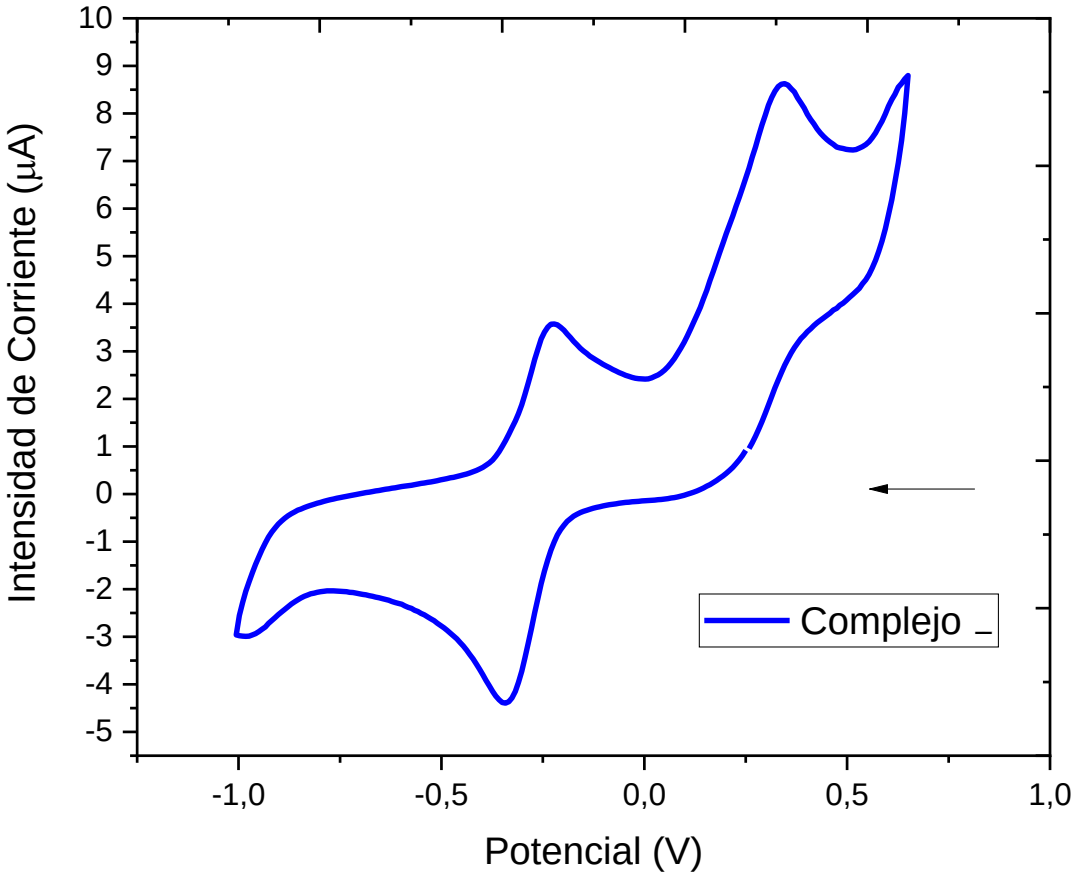
Variables que fueron optimizadas:

-Ventana de Trabajo:

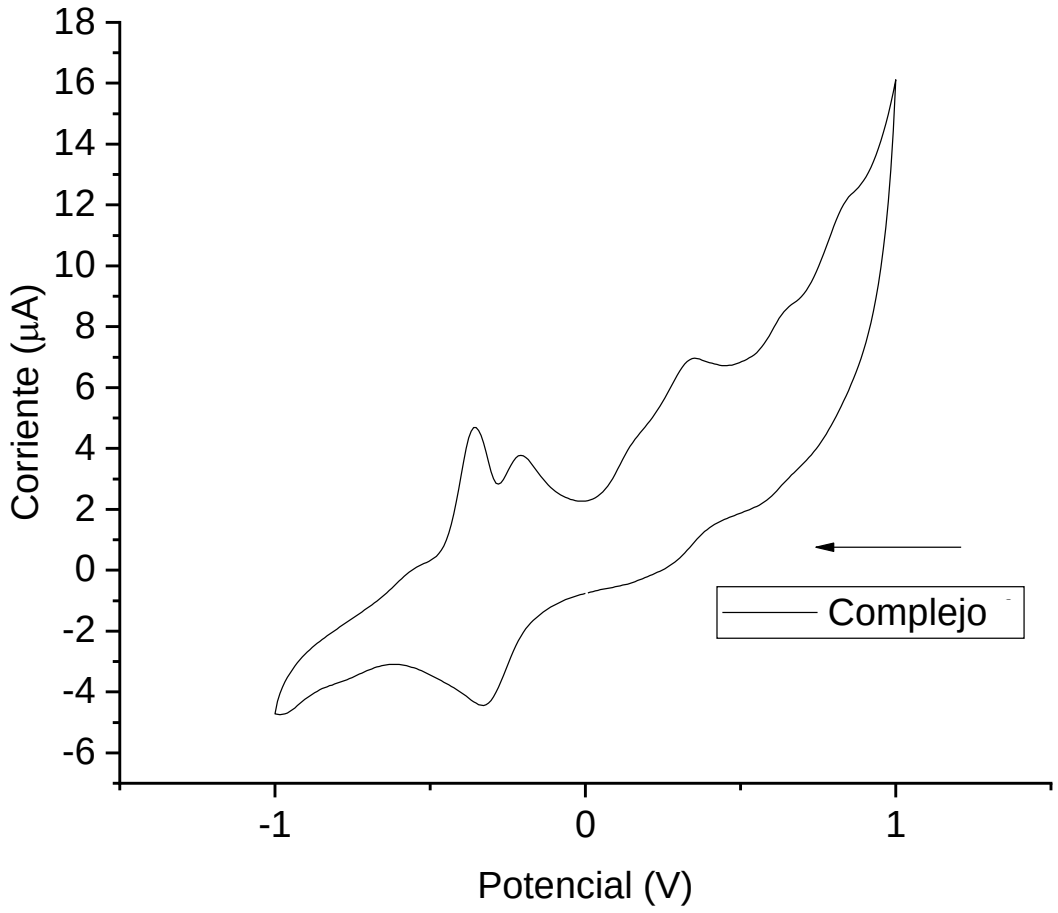
a) -1,0 a 250 mV



b) -1,0 a 650 mV

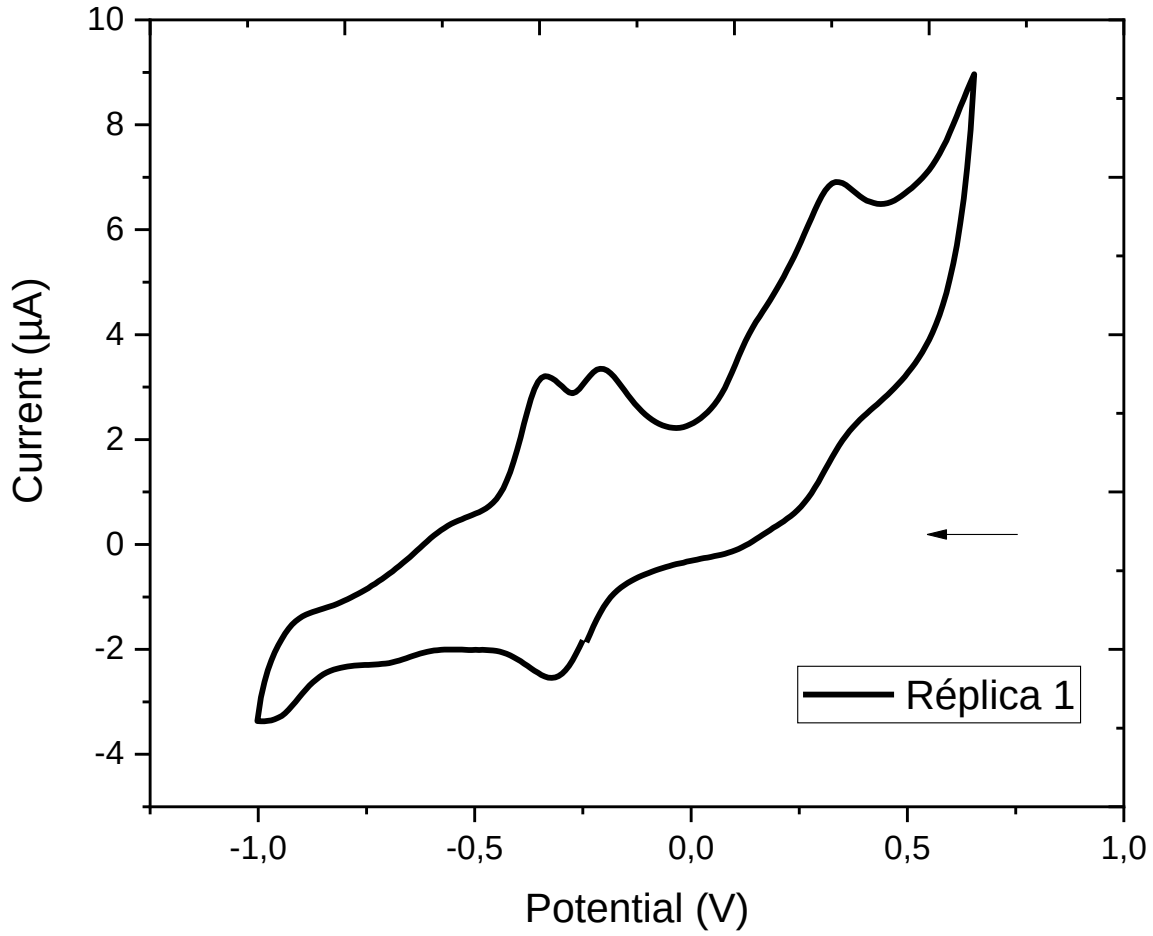

Intensidad de Corriente (μA)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-1,0
-0,5
0,0
0,5
1,0
Potencial (V)
Complejo _

c) -1 a 1 (V)

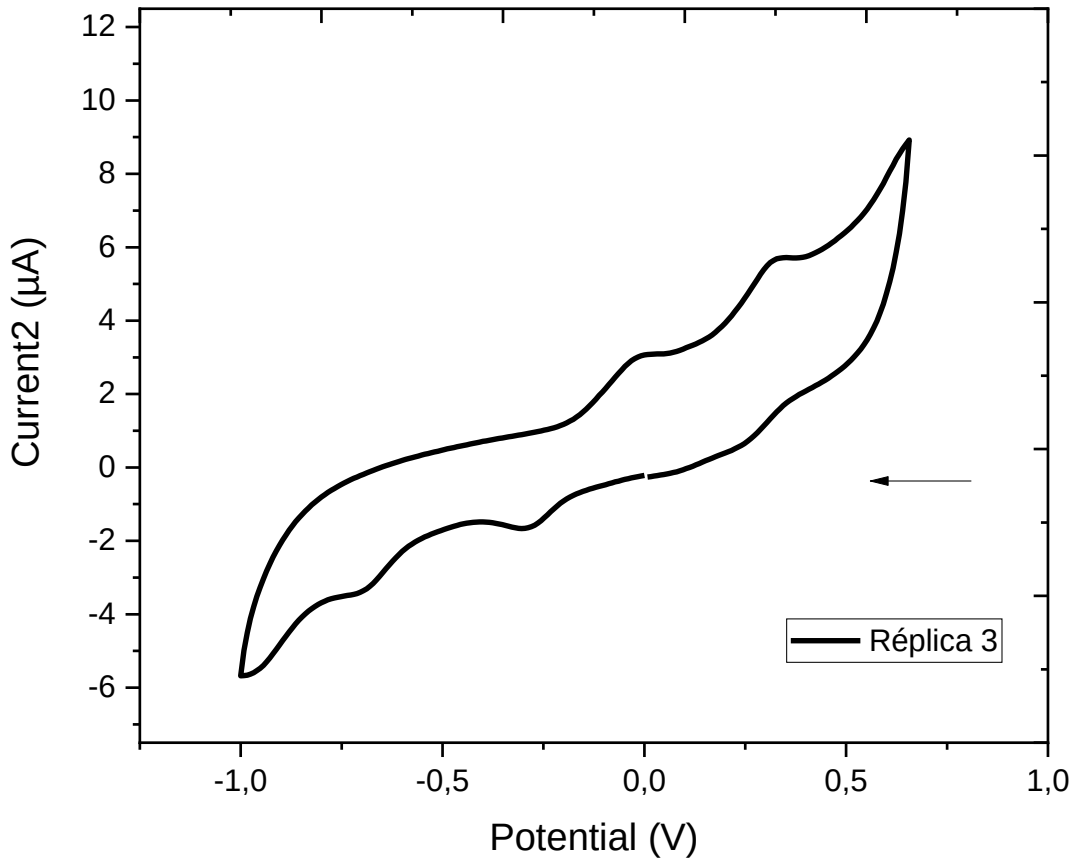

18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
Corriente (µA)
-1
0
1
Potencial (V)
Complejo

-Potencial de Inicio:

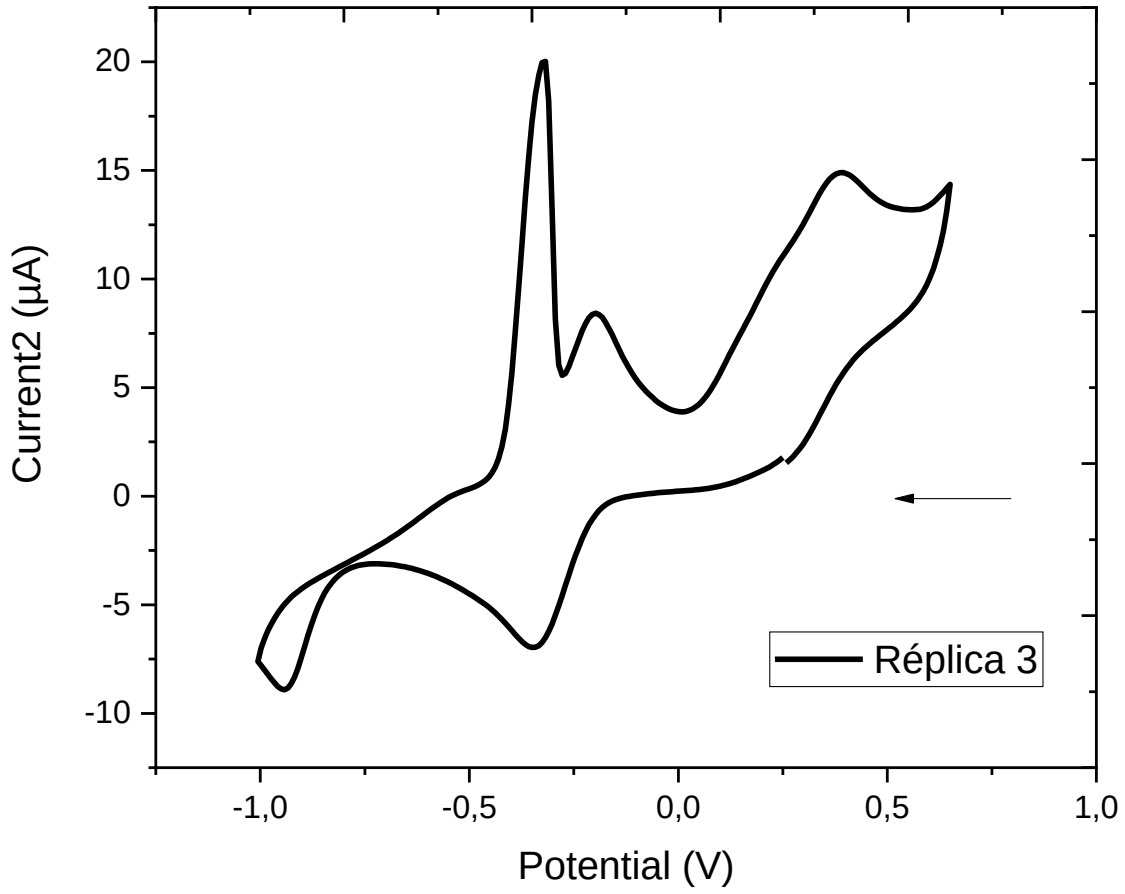
1) -250 (mV)



2) 0 (V)

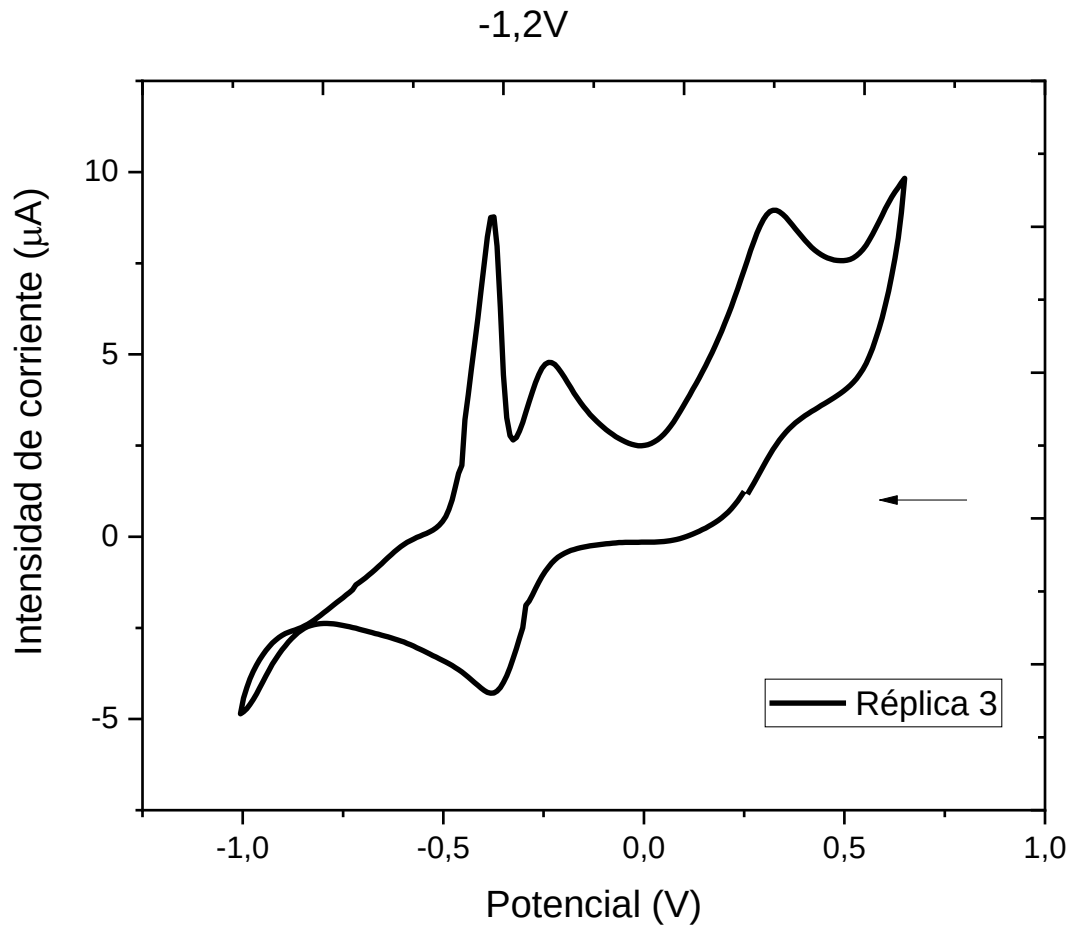

12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
Current2 (µA)
-1,0
-0,5
0,0
0,5
1,0
Potential (V)
Réplica 3

3) 250 (mV)

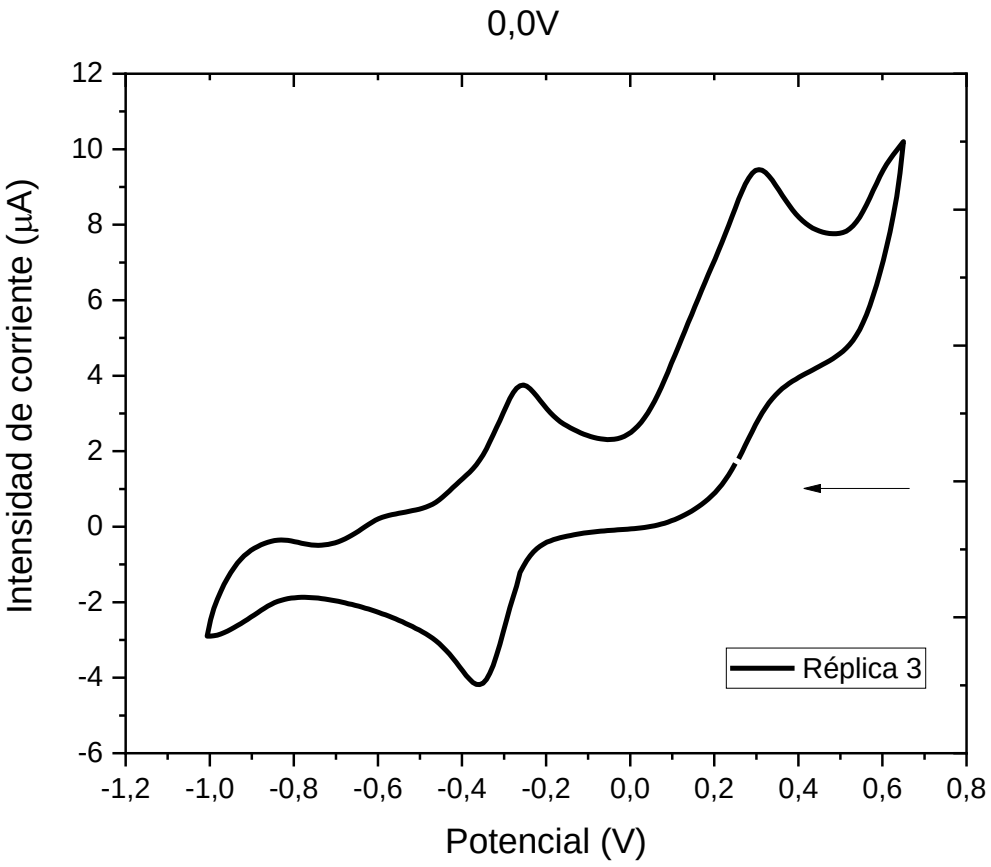


-Potencial de reposo:

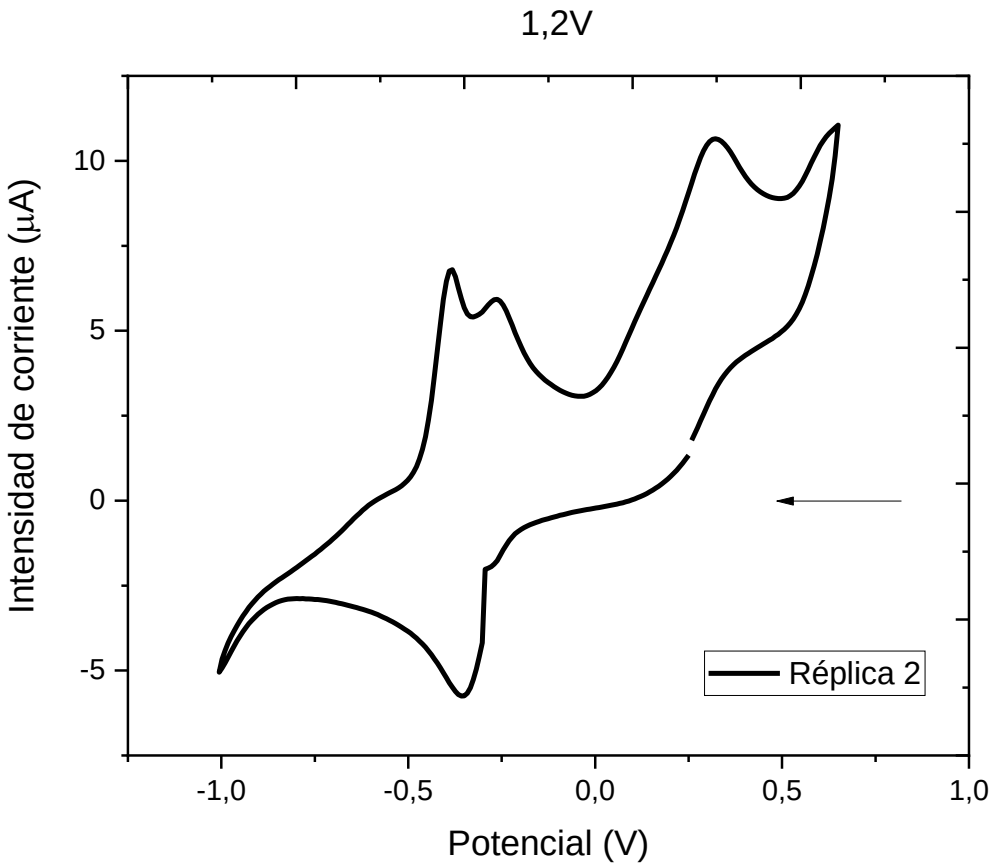
1) -1,2 (V)



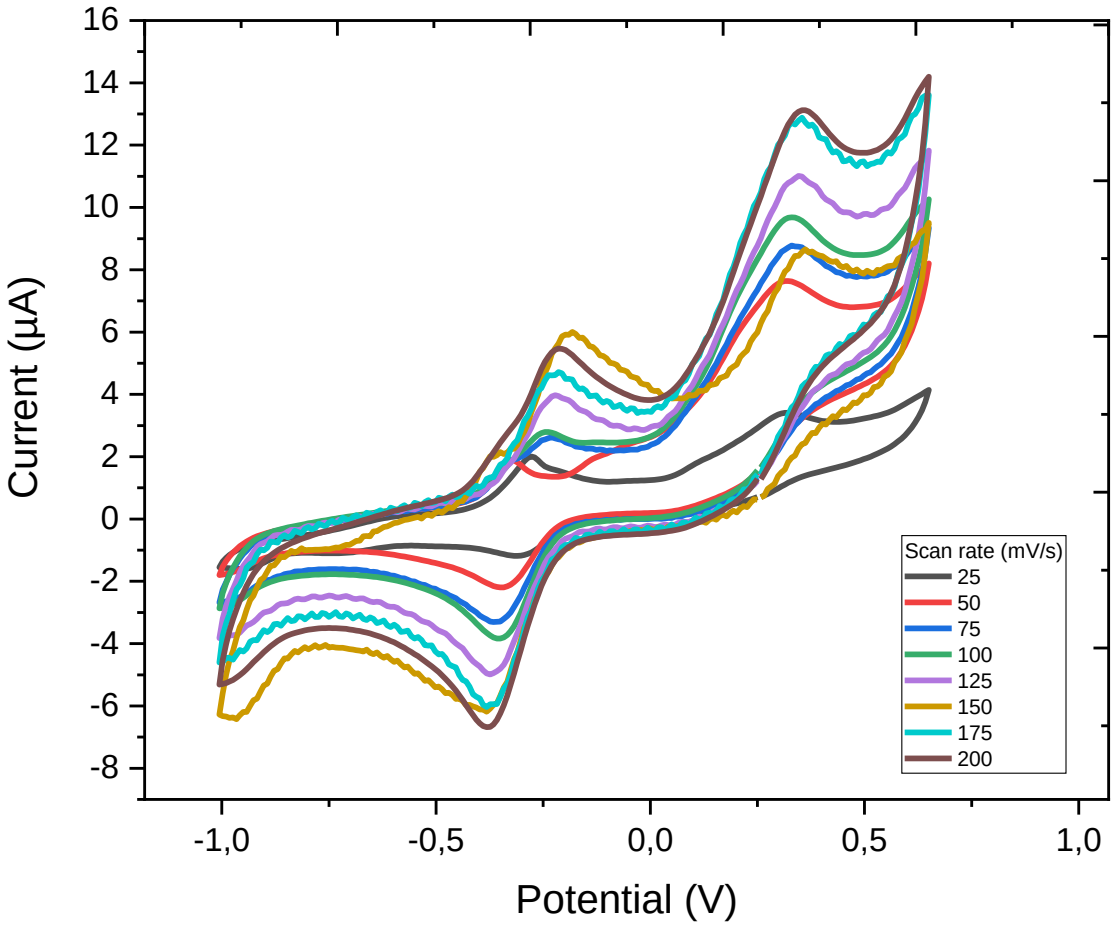
2) 0 (V)


0,0V
Intensidad de corriente (µA)
Potencial (V)
Réplica 3
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
-6
-1,2
-1,0
-0,8
-0,6
-0,4
-0,2
0,0
0,2
0,4
0,6
0,8

3) 1,2 (V)

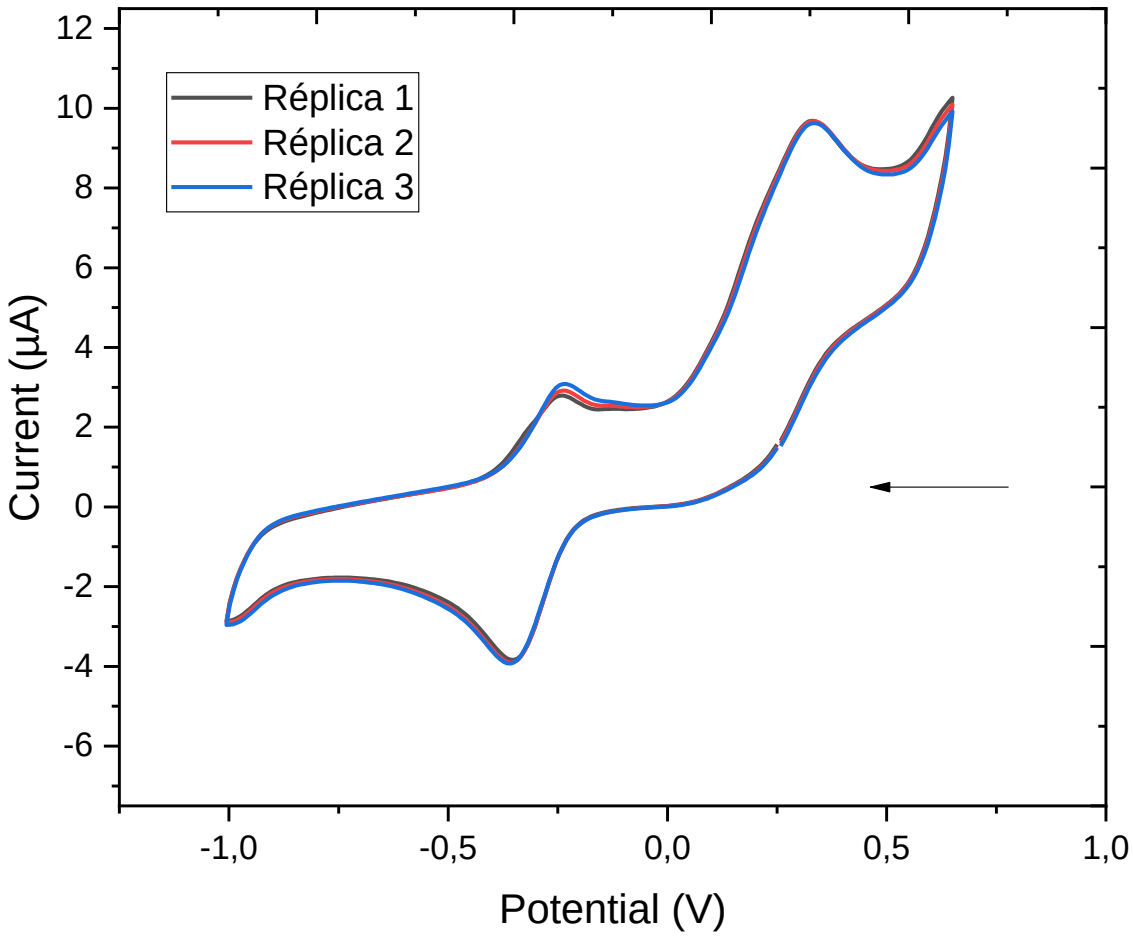

1,2V
Intensidad de corriente (μA)
10
5
0
-5
-1,0
-0,5
0,0
0,5
1,0
Potencial (V)
Réplica 2

-Barrido de velocidad:



-Sentido de Barrido:

1) Sentido hacia los negativos



2) Sentido hacia los positivos

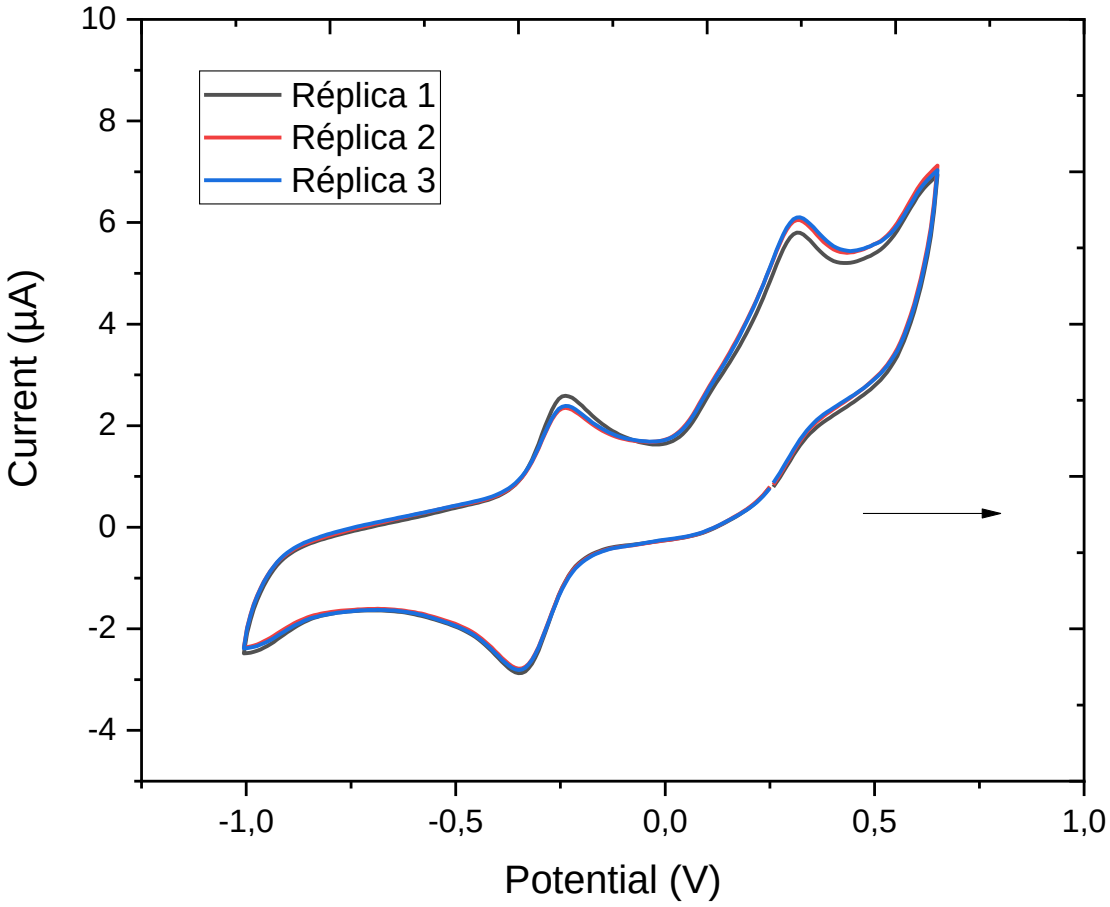
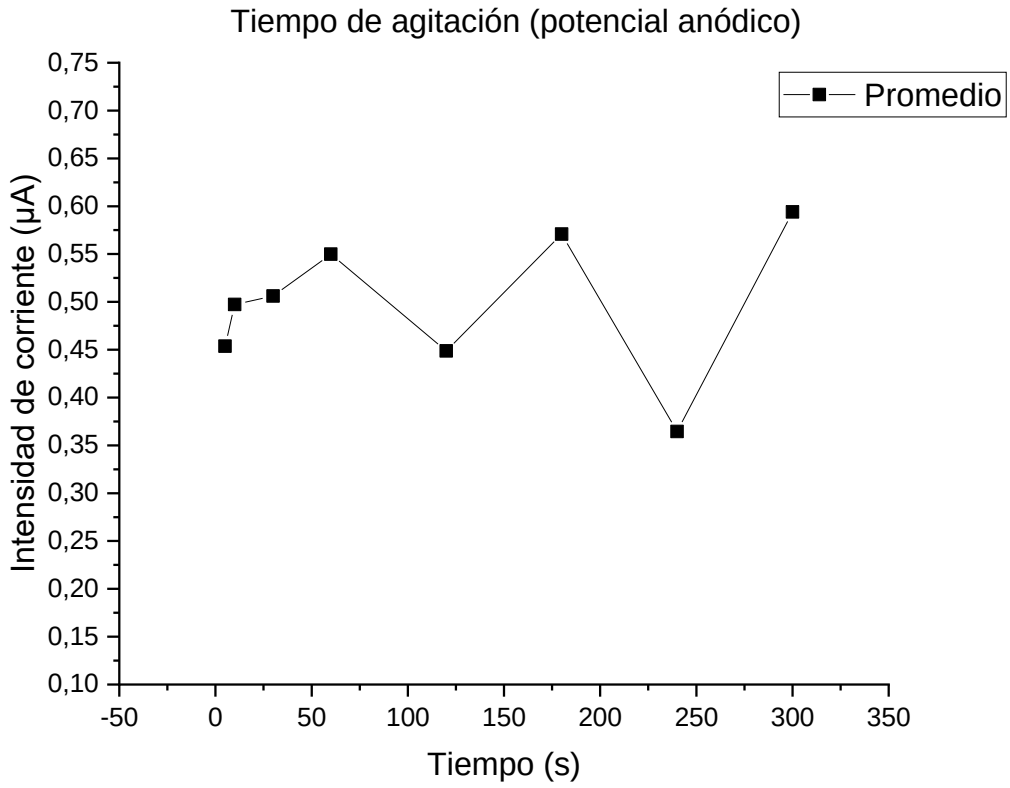


Tabla 16. Resumen de potenciales y corrientes obtenidos al variar el sentido de barrido

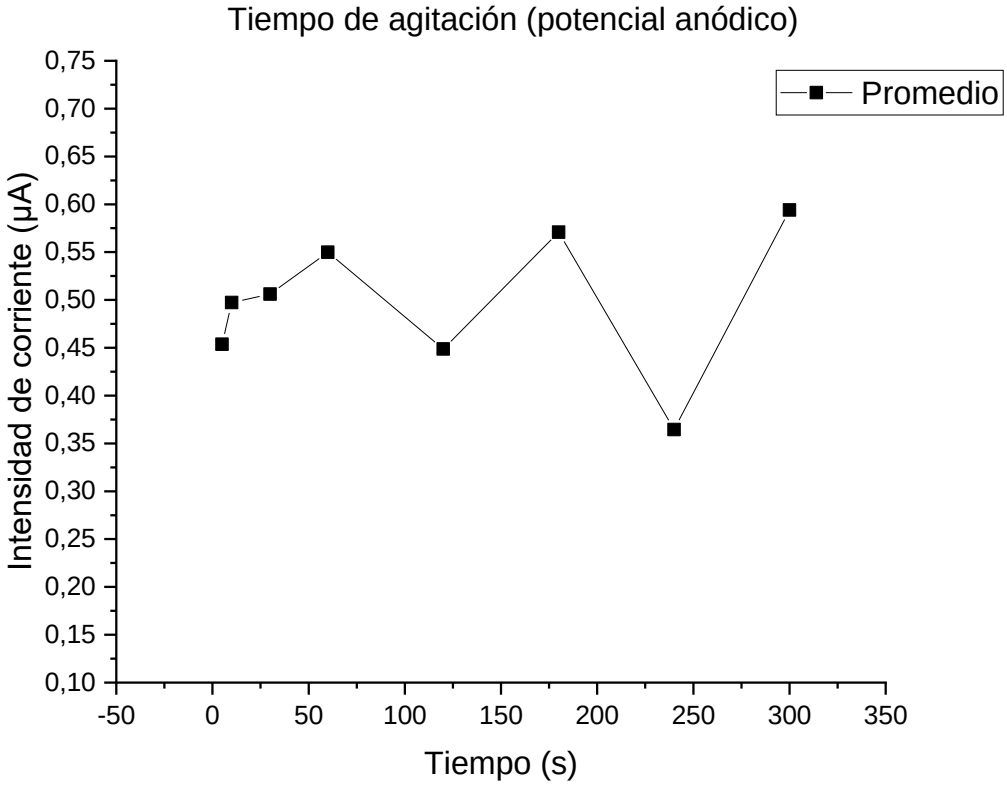
Barrido hacia los positivos			**Barrido hacia los negativos**		
Promedio	**Potencial (V)**	**Corriente (uA)**	**Promedio**	**Potencial (V)**	**Corriente (uA)**
IPA	-0.241	1.965	IPA	-0.342	-2.158
IPC	-0.355	-3.534	IPC	-0.241	1.565

-Tiempo de agitación:

1) Potencial Anódico

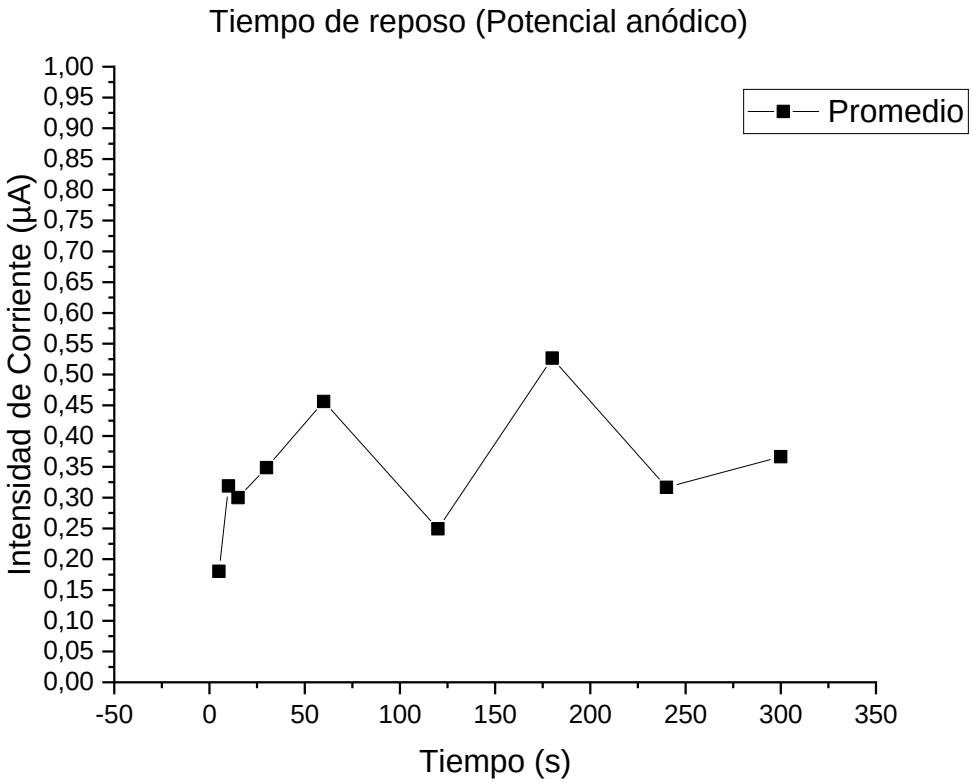


2) Potencial Catódico

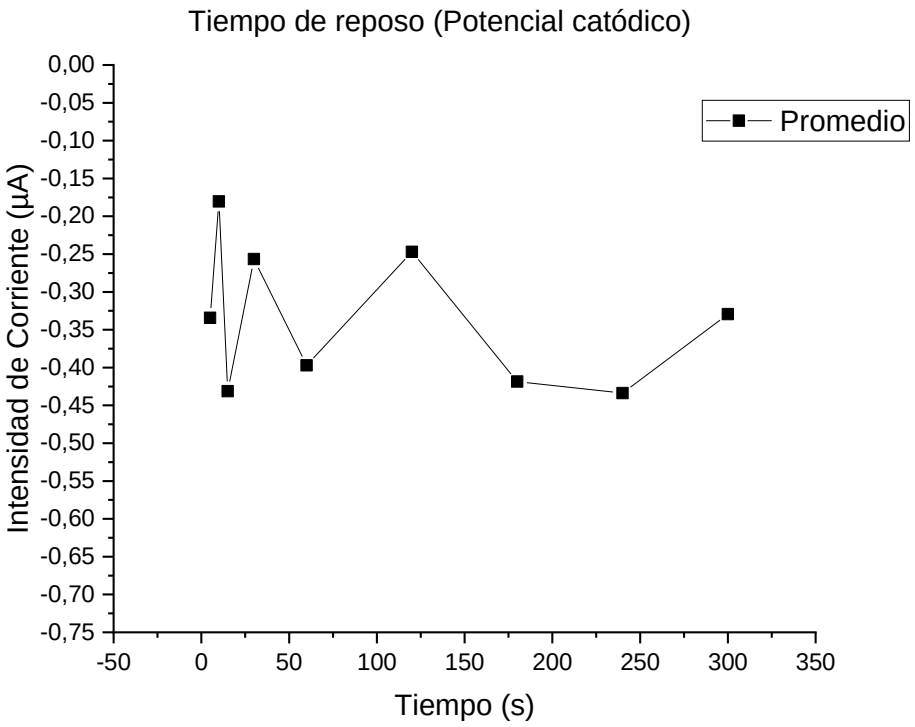


-Tiempo de reposo:

1) Potencial Anódico

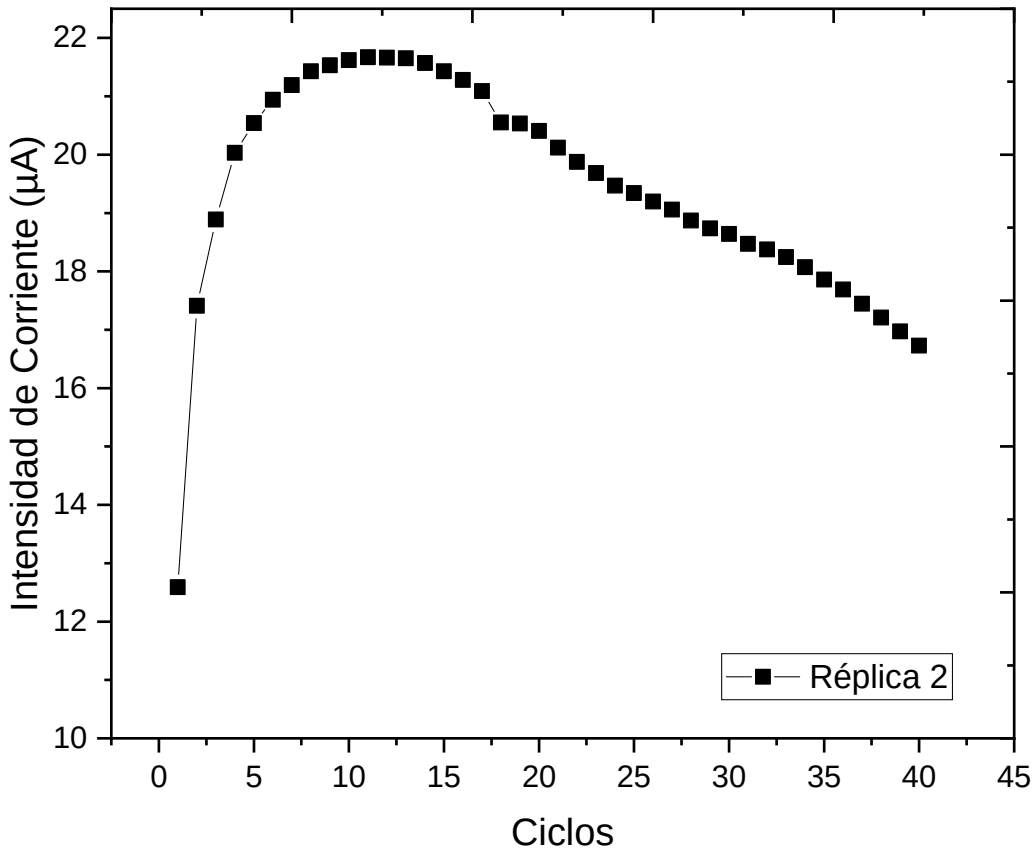


2) Potencial Catódico

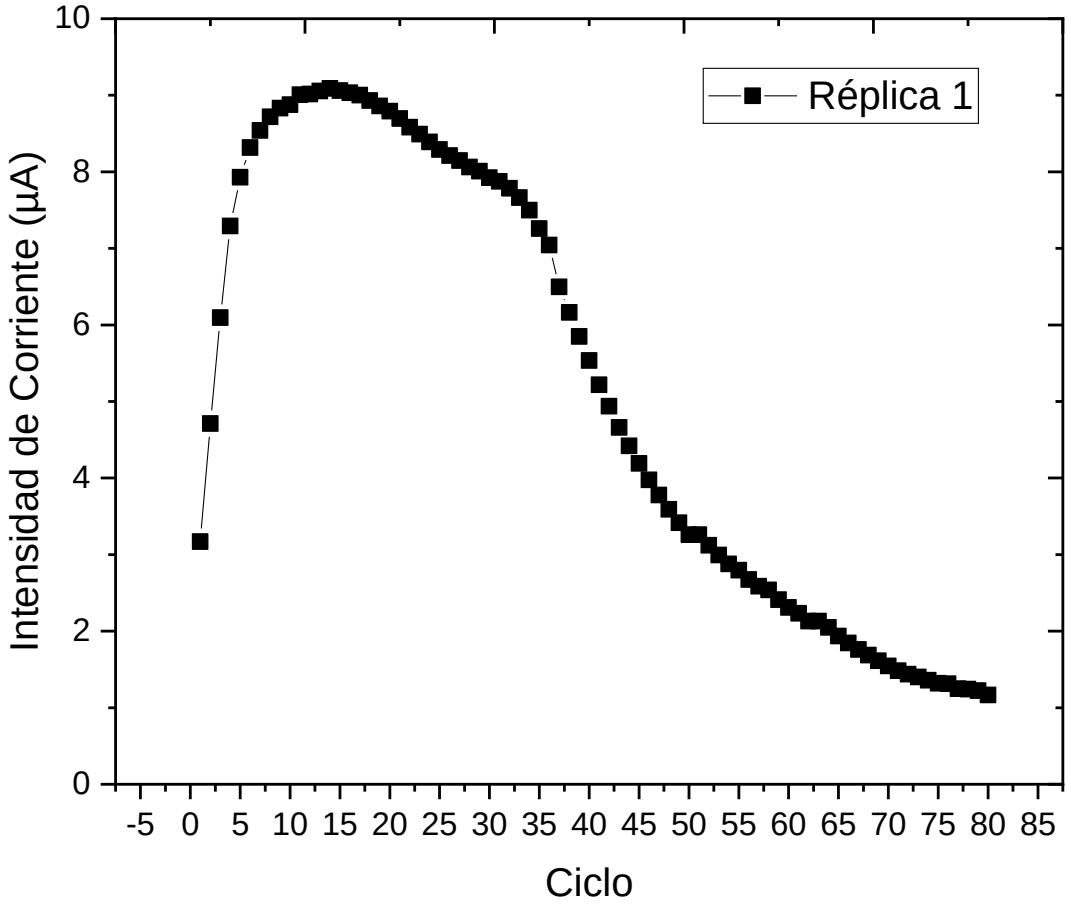


-Polimerización:

1) 40 Ciclos

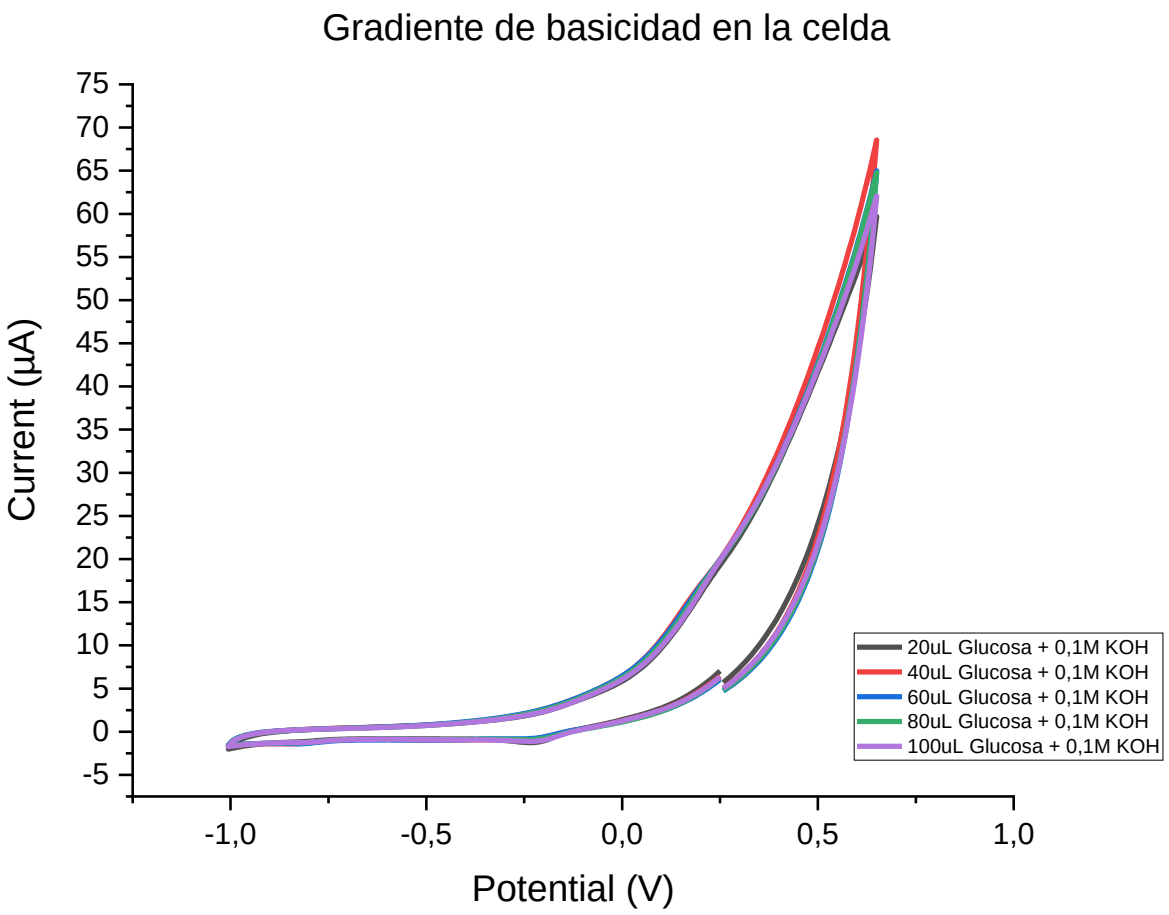
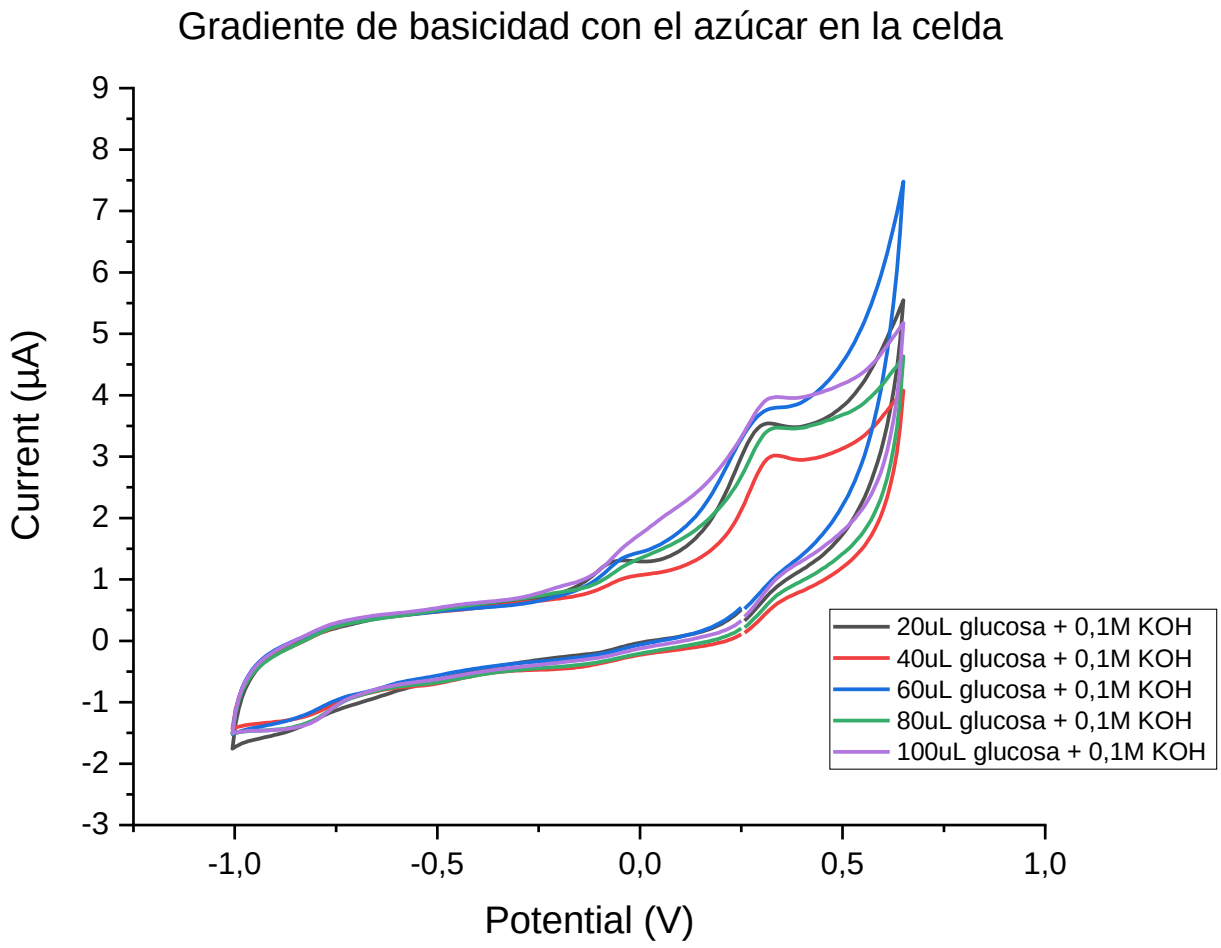


2) 80 Ciclos


Réplica 1
Intensidad de Corriente (µA)
Ciclo
0
2
4
6
8
10
-5 0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85

-Presencia KOH:

1) KOH en la celda



2) KOH en el azúcar