



**Universitat de les  
Illes Balears**

Facultat de Ciències

**Memòria del Treball de Fi de Grau**

# Química de Coordinació de drogues antiinflamatòries no esteroïdals (AINEs): naproxén

Francina Maria Payeras Perelló

**Grau de Química**

Any acadèmic 2013-14

DNI de l'alumne: 41524098J

Treball tutelat per Joan Jesús Fiol Arbós  
Departament de Química



S'autoritza la Universitat a incloure el meu treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

Paraules clau del treball:

Naproxén, complex metàl·lic, AINEs, metall, complex, aciclovir



## INDEX:

1.-INTRODUCCIÓ.....	3
2.-ANTECEDENTS: Complexos metall-naproxén.....	4
3.-OBJECTIUS .....	10
4.-PART EXPERIMENTAL.....	11
4.1.-Material i mètodes.....	11
4.2.-Preparació del complex Cu-nap.....	11
4.3.-Preparació de complexos Zn-nap .....	11
4.4.-Preparació complexos de Co-nap .....	13
4.5.-Preparació del complex Mn-nap .....	14
4.6.-Preparació del complex Ag-nap.....	14
5.-RESULTATS I DISCUSSIÓ .....	15
5.1.-Complex Cu-nap.....	15
5.2.-Complexos Zn-nap .....	17
5.3.-Complexos Co-nap .....	20
5.4.-Complex Mn-nap .....	24
5.5.-Complex Ag-nap.....	26
6.-RESUM.....	28
7.-VALORACIÓ PERSONAL.....	28
8.-ANNEX.....	29
8.1.-Llista d'abreviatures.....	29
8.2.-Taula resum dels complexos preparats en el laboratori .....	30

## 1.-INTRODUCCIÓ

El desenvolupament de la química inorgànica medicinal va ser estimulat per el descobriment de l'agent anticancerígen cisplatí (Cis-DDP). Els centres metàl·lics, carregats positivament, tenen la possibilitat d'interaccionar amb biomolècules neutres o carregades negativament. Així, els constituents de les proteïnes i àcids nucleics, presenten llocs de coordinació apropiats per a la interacció amb ions metàl·lics. El disseny de fàrmacs amb l'activitat modulada per la presència d'ions metàl·lics és un focus de la investigació bioinorgànica medicinal actual. S'han pogut reunir una àmplia gamma de complexos metàl·lics amb fàrmacs constituïts per molècules orgàniques. Inclús la síntesis i caracterització de complexos ternaris (amb dos lligands diferents) també té molt d'interès, especialment si el lligand ja presenta activitat farmacològica<sup>1(2,3)</sup>. Per altra banda, l'acumulació d'ions metàl·lics en el cos pot conduir a efectes tòxics. En aquest sentit, s'ha d'estudiar molt bé la biodistribució i l'aclariment de complexos metàl·lics així com l'especificitat farmacològica.<sup>4</sup>

L'ús d'alguns metalls en preparacions medicinals es remunta a mils d'anys. Per exemple l'observació de Koch de l'acció bactericida del cianur d'or en el 1890 va permetre un punt de vista diferent per a la utilització de compostos d'or a la farmàcia. A l'any 1909 Ehrlich va introduir compostos d'arsènic per al tractament de la sífilis i 20 anys més tard, es varen introduir al mercat diferents compostos de bismut en combinació amb compostos d'arsènic per al tractament de la sífilis. A l'any 1930 es varen descobrir diferents compostos que presentaven grups tiolats i Au(I) efectius per al tractament d'artritis reumatoide. Aquests fàrmacs, especialment aquells que involucren l'arsènic, són generalment tòxics i no molt adequats per al seu ús en fàrmacs. Ja en el segle XX hi va haver dos elements químics (Pt i Tc) molt importants amb els quals es formaven complexos farmacològicament molt actius i que varen desencadenar un gran volum d'investigació per tal d'afinar els complexos més actius i menys tòxics. Es va observar que uns quants complexos amb platí (II) podien inhibir la divisió cel·lular de *E. Coli* i al 1978 es va començar a utilitzar en el tractament de càncer d'ovaris i testicles.<sup>5</sup>

---

<sup>1</sup> El Grup de Química Bioinorgànica i Bioorgànica de la UIB, té experiència en la síntesi de Complexos Metall-Fàrmac i complexos ternaris. Ha sintetitzat, per exemple, complexos d'aciclovir amb Zn(II) actius. L'aciclovir (ACV: 9-[(2-hidroxietoxi)metil]guanina)) és un dels fàrmacs contra virus hepàtics més importants en l'actualitat. L'aciclovir normalment es troba coordinat al metall mitjançant el nitrogen lliure de l'anell imidazòlic, i l'anell de la guanina a l'hora de formar complexos es sol trobar pla; **Error! Marcador no definit.** Les propietats metal-lo-coordinació de l'aciclovir són de gran interès, ja que algunes polimerases d'ADN contenen zinc (II) o bé s'activen per ions metàl·lics com el magnesi (II), manganès (II) o cobalt (II); **Error! Marcador no definit.**

<sup>2</sup> F. B. Jovani, **Complexos metàl·lics amb derivats de bases púriques: bis-adenines i Aciclovir**, UIB (2000)

<sup>3</sup> S. Grabner, J. Plavec, N. Bukovec, D. D. Leo, R. Cini, G. Natle, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1447-1451 (1998)

<sup>4</sup> C. X. Zhang, S. J. Lippard, *Current Opinion in Chemical Biology*, 7, 481-489 (2003)

<sup>5</sup> C. J. Jones, J. R. Thornback, *Medicinal Applications of Coordination Chemistry* (1<sup>a</sup> Edició) Ed. The Royal Society of Chemistry (2007)

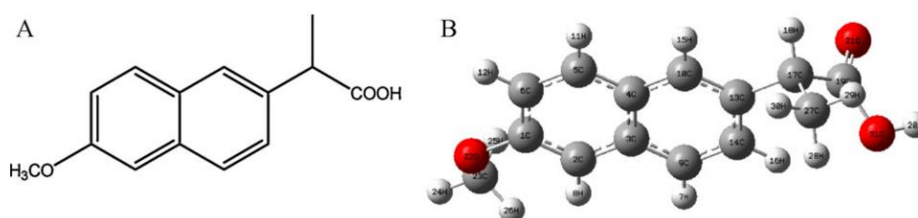
## 2.-ANTECEDENTS: Complexos metall-naproxén

La síntesis i estudi de complexos metàl·lics amb fàrmacs antiinflamatoris com a lligants és una àrea d'investigació de gran interès, particularment amb complexos que mostren activitat conjunta entre el metall i el fàrmac. En aquests fàrmacs tant potser que el lligant es comporti com a portador de l'ió metàl·lic o bé el complex interfereix en el procés inflamatori actuant com a catalitzador.<sup>6</sup> Per exemple, complexos amb ions metàl·lics com el coure (II) i zinc (II) s'estan estudiant per al tractament de la malaltia d'Alzheimer.<sup>4</sup>

El naproxén és un fàrmac antiinflamatori no esteroïdal (AINE) indicat en l'alleujament simptomàtic del dolor ocasional lleu o moderat. El naproxén s'absorbeix completament per via oral, unint-se a proteïnes plasmàtiques en el 99,7%, el seu  $t_{max}$  és de 1-2h (en el cas de la sal sòdica). Es metabolitza en el fetge per desmetilació i conjugació, eliminant-se gairebé completament per l'orina ( $t_{1/2}$  = 13-14h).<sup>7</sup> El naproxén presenta toxicitat gastrointestinal però la seva toxicitat cardiovascular és menor que altres fàrmacs de la seva espècie.<sup>8</sup>

Els fàrmacs AINEs són els fàrmacs més consumits en el tractament del dolor i la inflamació. El seu efecte sobre l'organisme es basa en la inhibició de les ciclooxigenases (COX), les quals s'encarreguen de la síntesis de prostaglandines.<sup>9</sup> D'una manera similar a altres AINEs, el naproxén bloqueja l'enzim ciclooxigenasa responsable de la conversió de l'àcid araquidònic en prostaglandines. Aquest tipus de fàrmac és més utilitzat pel tractament dels dolors d'origen inflamatori com el dolor ossi o articular.<sup>10</sup> El naproxén s'utilitza pel tractament del dolor o la inflamació causada en condicions tals com artritis, l'espondilitis anquilosant, tendinitis, bursitis, gota o rampes menstruals.<sup>11</sup> Recentment s'ha vist que pot prevenir el càncer de bufeta, fins i tot després de diverses setmanes després que es formés el tumor.<sup>8</sup>

L'estructura del naproxén és la següent:



*Imatge 1: Estructura del naproxén (A) i l'estructura optimitzada del naproxén (B)<sup>12</sup>*

El naproxén (NAP) segons la IUPAC es coneix baix diferents noms, com l'àcid 2-naftalenacètic, 6-metoxi- $\alpha$ -metil, àcid (s)-(+)-(s)-6-metoxi- $\alpha$ -metil-2-naftalenacètic i la seva formula general és  $C_{14}H_{14}O_3$ .<sup>11</sup>

<sup>6</sup> D. K. Demertzis, S. K. Hadjikakou, M. A. Demertzis, Y. Deligiannakis. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **69**, 223-229 (1998)

<sup>7</sup> C. Álamo, *Guía Farmacológica de analgésicos* (1ª Edició) Ed. Aran (2005)

<sup>8</sup> K. C. Duggan, M. J. Walters, J. Musee, J. M. Harp, J. R. Kiefer, J. A. Oates, L. J. Marnett, *The Journal of Biological Chemistry*, **285**, 34950-34959 (2010)

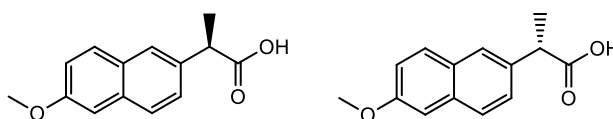
<sup>9</sup> N. Scheuren, H. Bang, T. Münster, K. Brune, A. Pahl, *British Journal of Pharmacology*, **123**, 645-652 (1998)

<sup>10</sup> J. M. Valoria, *Cirurgia pediàtrica* (1ª Edició) Ed. Ediciones Díaz Santos, S.A. (1994)

<sup>11</sup> M. A. Zayed, M. F. Hawash, M. El-Desawy, A. M. M. El-Gizouli, *Arabian Journal of Chemistry*, (2013) **DOI: 10.1016/j.arabjc.2013.09.025**

<sup>12</sup> L. Liu, H. Gao, *Spectrochimica Acta Part A*, **86**, 131-138 (2012)

El naproxén té un centre quiral, per tant podem tenir (R)-naproxén i (S)-naproxén, el que passa és que s'ha comprovat amb diferents estudis que l'enantiòmer S és un agent antiinflamatori més potent que l'enantiòmer R. En una prova in vivo es va veure que l'isòmer S era 28 vegades més efectiu que l'isòmer R i tres vegades més efectiu que la mescla racèmica.<sup>13</sup>



Imatge 2: Estructures del (R)-naproxén i (S)-naproxén

El mecanisme d'acció del naproxén no es coneix exactament, però en diferents estudis s'ha vist com els grups que pengen del grup naftalè són molt importants per a la inhibició de les COXs, i que només es toleren substitucions mínimes. El pas del triptòfan 387 a fenilalanina es redueix significativament per la inhibició del naproxén.<sup>14</sup>

D'aquesta manera s'han estudiat diferents complexos metàl·lics amb diferents AINEs. Amb el naproxén es coneixen:

METALL	COMPLEX	Raigs X	An. El.	IR	UV-vis	Cond.	RMN- <sup>1</sup> H	Ref.
Manganès	Mn(nap) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		X	X		X		15
Cobalt	Co(nap) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		X	X		X		15
	Co(nap) <sub>2</sub> (MeOH) <sub>4</sub>		X	X	X			19
	Co(nap) <sub>2</sub> (Py) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	X	X	X	X			19
	Co(nap) <sub>2</sub> (Phen)(MeOH) <sub>2</sub>		X	X	X			19
	Co(nap) <sub>2</sub> (bipy)(MeOH) <sub>2</sub>		X	X	X			19
Coure	Cu(nap) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		X	X		X		15
	Cu(nap) <sub>2</sub> (bipy)·H <sub>2</sub> O	X	X	X	X			34
	Cu(nap) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	X	X	X				22
	Cu(nap) <sub>2</sub> (phen)·H <sub>2</sub> O	X	X	X	X			34
	Cu <sub>2</sub> (nap) <sub>4</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		X	X	X			34,21
	Cu <sub>2</sub> (nap) <sub>4</sub> (dmsO) <sub>2</sub>	X						16
	Cu(nap) <sub>2</sub> (py) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O)		X	X	X			34
Zinc	Zn(nap) <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O		X	X		X		15
	Zn(nap) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>		X	X				24
	Zn(nap) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	X	X	X				22
Ferro	Fe(nap) <sub>3</sub> ·3H <sub>2</sub> O		X	X		X		15
Crom	Cr(nap) <sub>3</sub> (H(nap))·2H <sub>2</sub> O		X	X		X		15
Níquel	Ni(nap)(H(nap))OH		X	X		X		15
	Ni(nap) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>6</sub> ·2H <sub>2</sub> O	X	X	X				22
Ruteni	Ru <sub>2</sub> (nap) <sub>4</sub> (H <sub>2</sub> O)PF <sub>6</sub>		X	X	X			15
Platí	Pt(en)(nap) <sub>2</sub>		X	X			X	24
	Pt(dach)(nap) <sub>2</sub>		X	X			X	24
Cadmi	Cd(nap) <sub>2</sub> (EtOH) <sub>2</sub>	X	X	X				24
	Cd(nap) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	X	X	X				22
Plata	Ag(nap)	X	X	X			X	17

Taula 1: Resum dels complexos de naproxén trobats en la bibliografia

<sup>13</sup> A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby, *Chirality in industry II: Developments in the manufacture and Applications of optically active compounds* (1<sup>a</sup> edició) Ed. Wiley (1997)

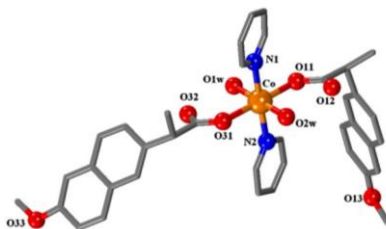
<sup>14</sup> K. C. Duggan, M. J. Walters, J. Musee, J. M. Harp, J. R. Kiefer, J. A. Oates, L. J. Marnett, *The Journal of Biological Chemistry*, **285**, 34950 - 34959 (2010)

<sup>15</sup> M. Q. Zhang, Y. C. Zhu, J. G. Wu, P. Shi, R. W. Deng, Z. N. Chen, *Chemical Papers*, **55**(3), 202-205 (2001)

<sup>16</sup> R. Cini, *Comments on Inorganic Chemistry*, **22**, 151-186 (2000)

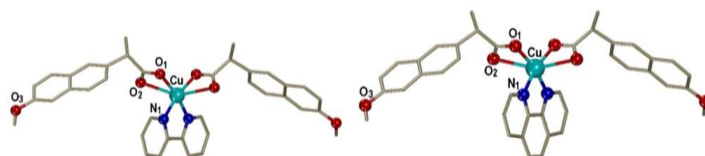
<sup>17</sup> M. I. Azócar, H. Muñoz, P. Levin, N. Dinamarca, G. Gómez, A. Ibañez, M. T. Garland, M.A. Paez, *Communications in Inorganic Synthesis*, **1**, 19-21 (2013)

El **cobalt** és un element traça essencial i component de la vitamina B12.<sup>18</sup> Alguns estudis estructurals sobre complexos de cobalt amb lligants biològicament rellevants, han demostrat l'activitat antitumoral, antiproliferativa, antimicrobiana, antifúngica, antiviral i activitat antioxidant d'aquests derivats de Co(II). En el complex  $\text{Co}(\text{nap})_2(\text{py})_2(\text{H}_2\text{O})_2$  tenim l'ió cobalt que es troba hexacoordinat, rodejat amb dos lligants de naproxén coordinats pel grup carboxilat, dues molècules de piridina i dues molècules d'aigua amb una geometria octaèdrica distorsionada.<sup>19</sup>



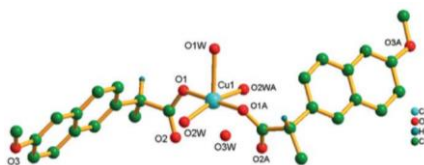
*Imatge 3: Estructura molecular del complex de naproxén amb cobalt*

El **coure** és un dels més interessants biometalls degut a la seva funció biològica i la seva potencial activitat sinèrgica amb els fàrmacs. És un metall essencial que es requereix per a la respiració cel·lular, l'oxidació del ferro (II), la biosíntesis dels neurotransmissors, la defensa antioxidant, entre d'altres. El coure pot canviar fàcilment l'estat d'oxidació Cu(I)/Cu(II) en la majoria de sistemes bioquímics on està present.<sup>20</sup> Es coneixen diversos complexos de Cu (II) – AINEs, com per exemple naproxén, ibuprofè, suprofè, indometacina i diclofenac. S'ha comprovat un augment de l'activitat antiinflamatòria i també una reducció de la toxicitat gastrointestinal dels complexos de coure-fàrmac AINE, respecte al lligant AINE lliure<sup>21</sup>. Hi ha dos complexos ternaris interessants amb naproxén que són el  $\text{Cu}(\text{nap})_2(\text{bipy})\cdot\text{H}_2\text{O}$  i el  $\text{Cu}(\text{nap})_2(\text{phen})\cdot\text{H}_2\text{O}$ . En el complex  $\text{Cu}(\text{nap})_2(\text{bipy})\cdot\text{H}_2\text{O}$  tenim el coure hexacoordinat i es troba envoltat per dos lligants naproxenat i una bipyridina bidentada presentant una geometria octaèdrica distorsionada. Els dos complexos  $\text{Cu}(\text{nap})_2(\text{bipy})\cdot\text{H}_2\text{O}$  i  $\text{Cu}(\text{nap})_2(\text{phen})\cdot\text{H}_2\text{O}$  són isoestructurals.<sup>19</sup>



*Imatge 4: Estructura molecular del complex de naproxén amb coure i a) bipyridina b) fenantrolina*

Un complex de coure addicional amb estructura resolta per difracció de Raigs X és el  $[\text{Cu}(\text{nap})_2(\text{H}_2\text{O})_3]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , el qual presenta coordinació piramidal quadrada del catió metàl·lic, dues molècules de lligant naproxén enllaçades de forma monodentada via carboxilat i 3 molècules d'aigua coordinades.



*Imatge 5: Estructura del complex de naproxén amb coure (II)*

<sup>18</sup> M. H. Rodríguez, A. S. Gallego, *Tratado de nutrición (1ª Edició)* Ed. Díaz de Santos (1999)

<sup>19</sup> F. Dimiza, A. N. Papadopoulos, V. Tangoulis, V. Psycharis, C. P. Raptopoulou, D. P. Kessissoglou, G. Psomas, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **107**, 54-64 (2012)

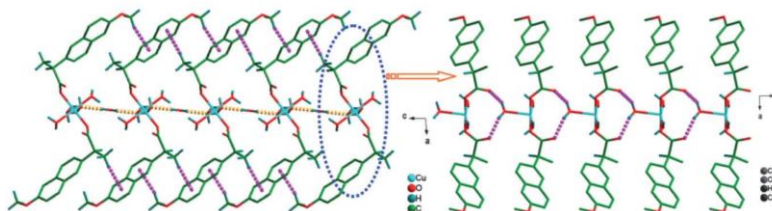
<sup>20</sup> E. Alessio, *Bioinorganic Medicinal Chemistry (1ª Edició)* Ed. Wiley-VCH (2011)

<sup>21</sup> A. Trincherò, S. Bonora, A. Tinti, G. Fini, *Biopolymers*, **74**, 120-124 (2004)

En l'estructura supramolecular podem trobar diferents interaccions febles:

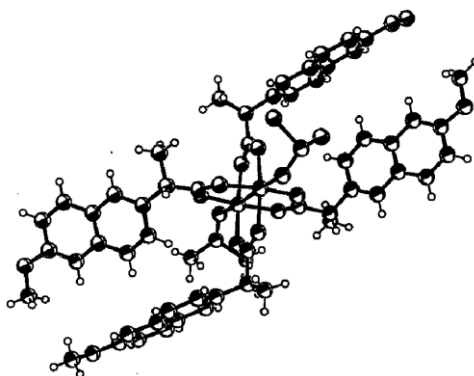
- Enllaç d'hidrogen entre els oxígens de les molècules d'aigua coordinades i els oxígens dels grups carboxílic.
- Enllaç d'hidrogen entre molècules d'aigua lliures i molècules d'aigua coordinades.

Apart d'aquestes interaccions també podem trobar una interacció feble tipus C-H... $\pi$  i es troben entre el grup CH<sub>3</sub>O- i l'anell naftalè:<sup>22</sup>



*Imatge 6: Interaccions tipus C-H... $\pi$*

Un altre complex estudiat és el Cu<sub>2</sub>(nap)<sub>4</sub>(dmsO)<sub>2</sub>, on l'estructura consta de dímers on les posicions apicals es troben ocupades per els àtoms d'oxigen de DMSO. El complex té múltiples interaccions intramoleculares C-H... $\pi$  entre protons i sistemes pi dels anells naftalè.



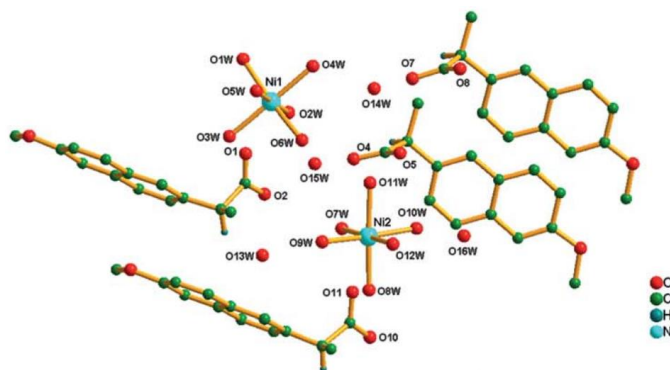
*Imatge 7: Estructura del complex Cu<sub>2</sub>(nap)<sub>4</sub>(dmsO)<sub>2</sub>*

El cas del **níquel**, també element essencial està present en enzims tipus hidrogenases i ureases<sup>23</sup>. No obstant, l'exposició a elevats nivells de níquel pot tenir com a conseqüència efectes adversos per als éssers humans. L'acumulació crònica de níquel en el cos pot provocar malalties cardiovasculars, pulmonars i renals.<sup>20</sup> El complex que està caracteritzat amb naproxén és d'esfera externa [Ni(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>](nap)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O on no existeix coordinació directa del lligant amb el Ni(II) sinó interaccions d'enllaç d'hidrogen a través de molècules d'aigua del catió [Ni(H<sub>2</sub>O)<sub>6</sub>]<sup>2+</sup>.

<sup>22</sup> Y. T. Wang, G. M. Tang, W. Z. Wang, Y. Wu, T. C. Tian, J. H. Wang, C. He, X. F. Long, J. J. Wang, S. W. Ng, CrystEngComm, **14**, 3802-3812 (2012)

<sup>23</sup> H. B. Kraatz, N. M. Naltes, Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry (1<sup>a</sup> Edició) Ed. Wiley-VCH (2006)



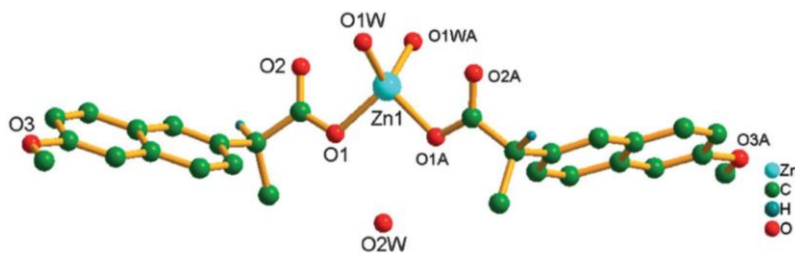


Imatge 8: Estructura del complex de naproxén amb níquel (II)

L'estructura supramolecular depèn de les forces electrostàtiques i dels tres tipus d'enllaços d'hidrogen O-H...O.

- Enllaç d'hidrogen entre àtoms d'oxigen de les molècules d'aigua coordinades i els àtoms d'oxigen dels grups carboxílics.
- Enllaç d'hidrogen entre àtoms d'oxigen de les molècules d'aigua coordinades i àtoms d'oxigen de les molècules d'aigua lliures.
- Enllaç d'hidrogen entre àtoms d'oxigen de les molècules d'aigua lliures i àtoms d'oxigen dels grups carboxílics.<sup>22</sup>

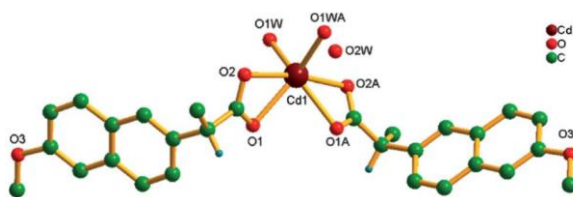
El **zinc** és present en més de 200 enzims biològics, particularment enzims involucrats en la síntesi de proteïnes. Entre 3% i 10% de totes les proteïnes en mamífers s'uneixen al zinc. De les particularitats del zinc cal destacar la seva acidesa de Lewis, el seu caràcter intermedi (HSAB) i la manca d'activitat redox. És un dels elements traça més abundants en el cos, el qual està present en tots els teixits i fluids.<sup>20</sup> El zinc pot formar complexos amb el naproxén, un d'ells és  $[Zn(nap)_2(H_2O)_2] \cdot H_2O$  on tenim un ió de zinc (II) tetraèdricament coordinat a dos lligants naproxén via carboxilat monodentat i dues molècules d'aigua. Existeix un tipus d'enllaç d'hidrogen entre molècules d'aigua no coordinades i molècules d'aigua coordinades. Un altre tipus d'enllaç d'hidrogen es forma entre el carboni del grup  $CH_3O$ - i àtoms d'oxigen del grup carboxílic.<sup>22</sup>



Imatge 9: Estructura del complex de naproxén amb zinc

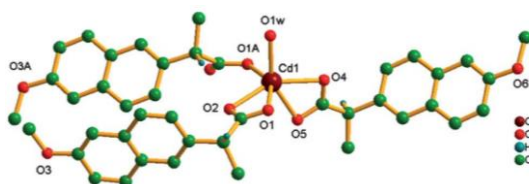
El **cadmi**, malgrat tractar-se d'un element tòxic, es coneixen diferents tipus de complexos de naproxén depenent de les condicions de síntesi:

- A temperatura ambient es pot formar el complex  $[Cd(nap)_2(H_2O)_2] \cdot H_2O$  on el cadmi (II) es troba hexacoordinat a dos carboxilats bidentats de dos lligants naproxén i dues molècules d'aigua. Existeixen interaccions tipus enllaç d'hidrogen entre molècules d'aigua coordinades i àtoms d'oxigen dels grups carboxílics, però també podem trobar enllaços d'hidrogen entre molècules d'aigua coordinades i lliures o bé entre àtoms de carboni del lligant amb molècules d'aigua no coordinades.

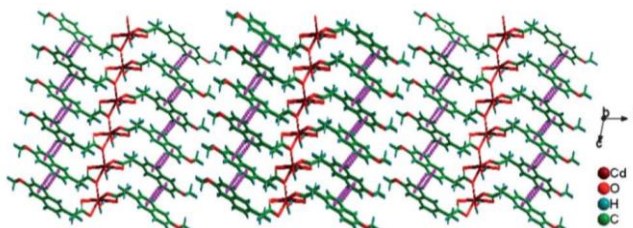


Imatge 10: Estructura del complex  $[Cd(nap)_2(H_2O)_2] \cdot H_2O$  format a temperatura ambient

- A elevades temperatures  $[Cd(nap)_2(H_2O)]_n$ : el cadmi(II) es troba hexacoordinat, envoltat per 5 àtoms d'oxigen, provinents de 3 lligands *NAP* diferents (dos carboxilats bidentats i un monodentat) i un d'una molècula d'aigua. En aquest cas, la reacció a elevades temperatures genera la formació d'estructures polimèriques. En aquest cas només existeix un tipus d'enllaç d'hidrogen que es forma entre una molècula d'aigua coordinada i els oxígens dels grups carboxilats. És interessant les interaccions  $\pi \cdots \pi$  i altres tipus d'interaccions que no són òbvies.<sup>22</sup>

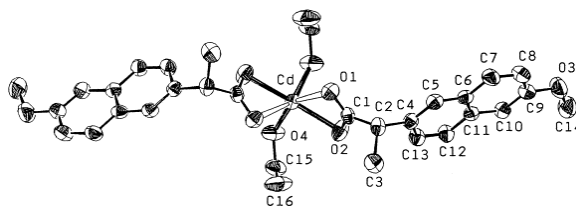


Imatge 11: Estructura del complex  $[Cd(nap)_2(H_2O)]_n$  format a elevades temperatures



Imatge 12: Interaccions  $\pi \cdots \pi$  entre els diferents anells aromàtics

Un altre complex descrit de naproxén amb cadmi és el  $Cd(nap)_2(EtOH)_2$  on el cadmi presenta una geometria de prisma trigonal distorsionat, envoltat per sis àtoms d'oxigen, quatre dels quals provenen del grup carboxilat del naproxén i dos dels dos etanols.<sup>24</sup>



Imatge 13: Estructura del complex  $Cd(nap)_2(EtOH)_2$

<sup>24</sup> C. D. Samara, G. Tsotsou, L. V. Ekateriniadou, A. H. Kortsaris, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, D. A. Kyriakidis, D. P. Kessissoglou, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **71**, 171-179 (1998)

### 3.-OBJECTIUS

Els objectius proposats en la realització d'aquest treball es resumeixen en els següents apartats:

- Realitzar una revisió bibliogràfica dels complexos metall-naproxén descrits i estudiats espectroscòpicament així com per difracció de Raigs X.
- Preparar alguns complexos amb naproxén ja descrits en la bibliografia i caracteritzats per anàlisi elemental i tècniques espectroscòpiques. Discutir els resultats obtinguts. Es triaran metalls de transició disponibles en el laboratori (per exemple, Cu(II), Zn(II), Mn(II), entre d'altres).
- Sintetitzar i caracteritzar nous complexos de naproxén no descrits en la bibliografia consultada. Caracteritzar els complexos per les tècniques espectroscòpiques disponibles en el nostre departament com IR, UV-vis i RMN- $H^1$ . Si és possible l'obtenció de monocristalls adequats, també s'estudiaran estructuralment per difracció de raigs X. Discutir els resultats obtinguts en cada cas.

La metodologia a desenvolupar en la síntesis de nous complexos serà dependent del tipus de complex a sintetitzar.

## 4.-PART EXPERIMENTAL

### 4.1.-Material i mètodes

Els productes químics utilitzats s'han adquirit de manera comercial (Sigma, Aldrich, Scharlau, Merck, ...) sense dur-se a terme tractaments de purificació previs a la seva utilització. Els anàlisis elementals s'han realitzat en el Servei de Microanàlisi del CSIC (Barcelona) i s'han dut a terme en un aparell tipus *Carlo-Erba* (models 1106 i 1108) i micro-analitzadors *ThermoFinigan Flash 1112*<sup>25</sup>. Els espectres d'infraroig (4000 – 400 cm<sup>-1</sup>) s'han obtingut amb un espectròmetre *Bruker Tensor 27*, utilitzant KBr en la preparació de les pastilles. Els espectres UV-VIS realitzats (800 – 200nm) s'han obtingut amb una solució metanòlica utilitzant un aparell *Shimadzu 2401-PC* de doble feix. Els espectres de ressonància magnètica nuclear de protó <sup>1</sup>H-NMR s'han enregistrat en un equip *Bruker AMX 300* amb les mostres en dissolució de DMSO-d<sub>6</sub>, on els valors estan referenciats als valors propis del DMSO-d<sub>6</sub> [<sup>1</sup>H-NMR, δ(DMSO) = 2,50ppm]. L'espectroscòpia de masses d'alta resolució amb ionització per electroespai (ESI-HRMS) s'ha dut a terme sempre que la solubilitat del producte ho ha fet possible en un aparell AUTOSPECT 3000, emprant metanol com a dissolvent i els patrons PEG-600 i PEG-900 per a determinar les masses exactes. Els anàlisis termogravimètrics s'han dut a terme amb un equip TA Instruments SDT 2960 amb termobalança DSC-TGA en l'interval de temperatura 30-950°C i atmosfera d'oxigen (aire) o de N<sub>2</sub> depenent dels casos, i velocitat d'escalfament de 5°C/min.

### 4.2.-Preparació del complex Cu-nap

#### 4.2.1.-Preparació del complex a partir de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O

El procediment experimental realitzat per a la preparació d'aquest complex ha estat basat en síntesis prèviament descrites.<sup>22</sup> Es dissol 0,11g (0,5 mmol) de naproxenat sòdic (Na(nap)) en 20ml d'aigua destil·lada. A aquesta solució se li afegeixen 0,06g (0,25mmol) de sulfat de coure penta-hidratat. Es forma immediatament un precipitat massiu cel turquesa. S'agita la mescla durant una hora a temperatura ambient i es deixa reposar, finalment es filtra. En contra de l'indicat en el procediment original, no es va poder evitar la formació del precipitat inicial massiu.

**Rendiment:** 83,3% respecte al lligant. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3599s; 2958m; 2975m; 1671s; 1632m; 1604s; 1555s; 1502m; 1481m; 1454m; 1405s; 1371m; 1309m; 1258m; 1213m; 1197m; 1028s; 927w; 862m; 835m; 812m; 751w; 717w; 695w; 556w; 473m; 426w. **TG:** el complex experimenta una pèrdua de pes entre 80 i 130°C corresponent a les dues molècules d'aigua per pes fórmula corresponent al dímer [Cu<sub>2</sub>(nap)<sub>4</sub>]·2H<sub>2</sub>O (teòric 3,3%; experimental 3,1%).

### 4.3.-Preparació de complexos Zn-nap

Amb l'objecte d'explorar la conveniència del millor producte de partida de Zn(II) de cara a la possible obtenció de millors mostres cristal·lines i no de precipitats, s'han provat diferents sals que en la majoria de casos han conduït a macles d'agulles fines.

<sup>25</sup> Per qüestions de pressupost, només s'han realitzat les Anàlisis Elementals d'una representació de les mostres preparades

#### 4.3.1.-Preparació del complex a partir de $ZnCl_2$

El procediment experimental realitzat per a la preparació d'aquest complex ha estat basat en síntesis prèviament descrites.<sup>24</sup> No obstant, s'ha variat el reactiu de partida, ja que disposàvem només de la sal sòdica de naproxén, i les quantitats dels reactius inicials també s'han variat. Es dissol 0,12g (0,5mmol) de naproxenat sòdic en 10 ml de MeOH:H<sub>2</sub>O 2:1. A aquesta dissolució se li afegeix amb agitació una solució de 35mg (0,25mmol) de  $ZnCl_2$  en 10ml MeOH:H<sub>2</sub>O 2:1 gota a gota i a temperatura ambient. S'ha format un precipitat (no ha estat abundant) i a la mitja hora ho hem posat al bany maria i s'ha afegit 5ml de la mescla de dissolvents. S'ha observat un augment important del precipitat i als 20 minuts, s'ha deixat agitant una hora més i finalment s'ha filtrat. Del filtrat recollit en una setmana, s'han obtingut macles blanques d'agulles fines.

**Rendiment:** 62% respecte al lligant, **AE:** C: 60,65%, H: 5,7%. Calculat per a  $Zn(nap)_2(H_2O)_2$  C: 60,06%, H: 5,4%. **ESI-HRMS:** [ $Zn(nap)_2H$ ]<sup>+</sup>: massa exacta exp. 523.1085; calc. 523.1099. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3442m, 3199m, 3069m, 2970m, 2938m, 2842m, 2050w, 1927w, 1728m, 1685m, 1631m, 1605s, 1568s, 1505m, 1484m, 1456m, 1396s, 1367s, 1299w, 1266s, 1229s, 1193m, 1176s, 1160m, 1122w, 1091w, 1069, 1029s, 963w, 928m, 896m, 858s, 822s, 806m, 794m, 753m, 714m, 674w, 643w, 601w, 532w, 483m, 474m, 423w. **<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$ (DMSO):** 7,7 (triplet), 7,4 (quadruplet), 7,3 (doblet), 7,1 (quadruplet), 3,8 (singlet), 3,6 (doblet), 3,4 (singlet), 2,5 (triplet), 1,4 (doblet). **TG:** el complex  $Zn(nap)_2(H_2O)_2$  experimenta una pèrdua de pes entre 0 i 75°C corresponent a les dues molècules d'aigua (teòric 6,4%; experimental 5,8%).

#### 4.3.2.-Preparació del complex a partir de $ZnClO_4 \cdot 6H_2O$ <sup>26</sup>

Per a la preparació del complex de naproxén amb zinc hem utilitzat la sal sòdica de naproxén i el perclorat de zinc hexahidratat. S'ha dissolt 0,13g (0,5mmol) de naproxén en 10ml d'aigua destil·lada, a aquesta solució se li ha afegit una solució de 0,10g (0,25mmol) de perclorat de zinc dissolt en 10ml H<sub>2</sub>O. Immediatament ha precipitat un producte blanc massiu. S'ha agitat la mescla durant 1 hora i finalment s'ha filtrat.

**Rendiment:** 71,4% respecte al lligant. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3452s, 3068m, 3021m, 2970s, 2933m, 2879m, 2428w, 2051w, 1931w, 1780w, 1631m, 1606s, 1566s, 1505m, 1485m, 1456m, 1400s, 1367s, 1298m, 1266m, 1229m, 1215s, 1193w, 1176m, 1163m, 1121m, 1968m, 1030s, 996w, 967w, 930w, 896m, 858s, 823s, 806m, 753m, 714m, 667m, 627m, 606m, 580m, 534m, 581m, 453m.

#### 4.3.3.-Preparació del complex a partir de $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$

El procediment experimental s'ha basat amb síntesis prèviament descrites.<sup>22</sup> S'han dissolt 0,11g (0,5mmol) de naproxenat sòdic en 10ml d'H<sub>2</sub>O i en aquesta solució se li ha afegit una dissolució de 0,07g (0,25mmol) de sulfat de zinc heptahidratat en 10ml H<sub>2</sub>O. S'ha format un precipitat abundant immediatament que s'ha deixat agitant durant una hora a temperatura ambient i finalment s'ha filtrat.

**Rendiment:** 77% respecte al lligant. **AE:** C: 59,7%, H: 5,3%. Calculat per a  $Zn(nap)_2(H_2O)_2$  C: 60,06%, H: 5,4%. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3386m, 3059m, 3027m, 3006m, 2980m, 2959m, 2929m, 2853m, 1631m, 1605s, 1544s, 1505m, 1486m, 1462m, 1412m, 1393m, 1370m, 1298w, 1260m, 1229w, 1214m, 1193m, 1162w, 1118w, 1067w, 1029m, 926w, 898w, 863w, 856w, 811w, 750w, 714w, 665w, 473w.

<sup>26</sup> La manipulació de perclorats com per exemple el  $ZnClO_4$  requereix especials mesures de seguretat pel possible risc d'explosió d'aquestes substàncies. No obstant, en el nostre cas s'han utilitzat quantitats mínimes que no han suposat cap problema.

#### 4.3.4.-Intents de preparació del complex ternari de zinc, naproxén i ACV

**\*A partir de  $Zn(AcO)_2$ :** S'ha preparat una suspensió de 0,05g (0,25mmol) d'acetat de zinc en MeOH:H<sub>2</sub>O 1:1 en la qual li hem afegit 53,7mg (0,25mmol) d'aciclovir i ho hem deixat en agitació 15 hores a temperatura ambient i 7 hores a reflux. A continuació li hem afegit una dissolució 0,11g (0,5mmol) de naproxenat sòdic en 5ml H<sub>2</sub>O i s'ha alternat dia i nit, durant 3 dies a reflux durant tot el dia i agitació durant la nit. El producte obtingut es va filtrar finalment. L'espectre IR del producte obtingut no presentava cap banda característica del naproxén i ens va indicar clarament que es tractava del complex binari Zn-ACV. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3436m, 3401m, 3285m, 3183m, 3091m, 2996w, 2922w, 2853w, 2789w, 2696w, 1757m, 1698s, 1664m, 1630m, 1602m, 1574m, 1539m, 1521w, 1479m, 1446m, 1386w, 1340m, 1313m, 1297m, 1251w, 1228w, 1183m, 1109m, 1092m, 1070m, 1018m, 987m, 921m, 896m, 868m, 822m, 784m, 754m, 680m, 632m, 590m, 534m, 503m.

**\*A partir de  $2ZnCO_3 \cdot 3Zn(OH)_2$ :** A una dissolució de 0,26g (1mmol) de naproxenat sòdic en 15ml H<sub>2</sub>O s'ha afegit una suspensió de 0,16g (0,166mmol) de carbonat bàsic de zinc en 15ml H<sub>2</sub>O. La suspensió resultant s'escalfa a reflux durant dues hores i es filtra en calent i s'ha afegit 0,22g (1mmol) d'ACV i ho hem acoblat a reflux durant dues hores més. S'ha deixat agitant durant dos dies i mig. Finalment s'ha filtrat.<sup>27</sup> Al igual que a l'experiment anterior, l'espectre IR del producte obtingut no presentava cap banda característica del naproxén i ens va indicar clarament que es tractava del complex binari Zn-ACV. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3530m, 3472m, 3436s, 3403s, 3310s, 3182s, 2938m, 2878m, 2857m, 2722m, 1724s, 1695s, 1631s, 1609m, 1575m, 1541m, 1483m, 1462m, 1385m, 1347m, 1309m, 1264w, 1227w, 1183m, 1113m, 1079m, 1049m, 1015w, 1002w, 906, 893w, 867w, 842w, 781m, 754m, 697w, 681m, 626m, 506m, 414m.

### 4.4.-Preparació complexos de Co-nap

#### 4.4.1.-Preparació del complex a partir de $CoCl_2 \cdot 6H_2O$

El procediment experimental realitzat per a la preparació d'aquest complex està basat en síntesis prèviament descrites<sup>19</sup>, amb algunes modificacions<sup>28</sup>. S'ha dissolt 0,1g (0,4mmol) de naproxenat sòdic en 15ml de MeOH i se li ha afegit una dissolució 0,05g (0,2mmol) de clorur de cobalt hexahidratat dissolt en 10ml de MeOH. En aquest cas no s'ha format cap tipus de precipitat. S'ha deixat agitant la dissolució rosa durant una hora. S'ha deixat en repòs la solució final rosa durant unes tres setmanes i s'han obtingut unes macles de color rosa.

**Rendiment:** 73% respecte al lligant AE: C: 58,5%, H: 5,8%. Calculat per a  $Co(nap)_2(H_2O)_4$  C: 57,1%, H: 5,8%. **IR (cm<sup>-1</sup>):** 3060m, 2974m, 2938m, 2905m, 2825m, 2286w, 1633m, 1608s, 1563s, 1504m, 1486m, 1457m, 1392s, 1365m, 1342m, 1304w, 1264m, 1254s, 1218s, 1163m, 1120w, 1090w, 1068w, 1030s, 928w, 889m, 854m, 815m, 749w, 717m, 695m, 649w, 545w, 473m. **TG:** el producte experimenta la pèrdua de pes corresponent a 4 molècules d'aigua per pes fórmula (pèrdua de pes teòrica: 12,22%; pèrdua de pes experimental: 12,64%). **UV-vis:** (MeOH):  $\lambda$  512 ( $\epsilon$  15).

#### 4.4.2.-Preparació del complex ternari a partir $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ i ACV

Per a la preparació del complex ternari s'ha dissolt 0,1g (0,4mmol) de naproxenat sòdic en 15ml de MeOH i a aquesta solució se li ha afegit una solució de 0,05g (0,2mmol) de  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ . No s'ha format cap tipus de precipitat i s'ha deixat agitant durant 1h a temperatura ambient. A continuació se li afegeix 0,09g (0,4mmol) d'ACV sòlid deixant la solució agitant durant 15h a temperatura ambient i 10h a reflux. Durant el temps de reflux el color ha canviat de rosa a lila, probablement com a conseqüència de la formació del complex ternari (coordinació del lligant nitrogenat i/o canvi del complex).<sup>29</sup> Seguidament es rota-evapora la solució a sequedat obtenint-se un producte de color

<sup>27</sup> Aquest complex s'ha preparat dues vegades, i a la segona vegada es varen utilitzar les següents quantitats de reactius: 0,1605g (0,166mmol)  $2ZnCO_3 \cdot 3Zn(OH)_2$ ; 0,2533g (1mmol) naproxén; 0,1151g (0,5mmol) ACV

<sup>28</sup> Enlloc d'utilitzar naproxén, s'ha utilitzat directament la sal sòdica.

<sup>29</sup> Si la solució es deixa en repòs a temperatura ambient el color canvia a rosa, indicant la descomposició del producte ternari.

lila. Posteriorment el producte lila s'ha tractat amb aigua milliQ, obtenint-se de la dissolució filtrada un precipitat microcristal·lí de color rosa.

**Producte A (lila)**, Rendiment: 93,3% respecte al lligant **AE**: C: 45,33%, H: 4,49% N:11,30. Calculat per a  $[\text{Co}(\text{nap})(\text{ACV})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]\cdot\text{H}_2\text{O}$  C: 45,2%, H: 4,8% N: 11,97%. **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3378m, 3125m, 1694s, 1606s, 1541m, 1504w, 1485m, 1461w, 1393m, 1314w, 1267m, 1229m, 1214m, 1180w, 1112m, 1068m, 1032w, 927w, 894w, 855w, 815w, 783w, 761w, 696w, 633w, 476w. **TG**: el complex Co-nap-ACV experimenta una pèrdua de pes entre 30 i 140°C corresponent a una molècula d'aigua per pes fórmula (teòric 3,07%; experimental 2,68%).

**Producte B (rosa)**: **ESI-HRMS**:  $[\text{Co}(\text{nap})(\text{ACV})]^+$ : massa exacta exp. 513,1062; calc. 513, 1059. **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3398s, 1694s, 1608s, 1539s, 1484m, 1461m, 1398s, 1344m, 1308m, 1263m, 1217m, 1182m, 1162m, 1112m, 1069m, 1049m, 1031m, 927w, 889m, 853m, 815m, 783m, 762m, 694m, 632m, 473m. **TG**: el complex  $[\text{Co}(\text{nap})(\text{ACV})(\text{H}_2\text{O})_3\text{Cl}]\cdot\text{H}_2\text{O}$  experimenta una pèrdua de pes entre 30 i 80°C corresponent a quatre molècules d'aigua per pes fórmula (teòric 11,6%; experimental 12,8%).

## 4.5.-Preparació del complex Mn-nap

### 4.5.1.-Preparació del complex a partir de $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Per a preparar el complex binari de manganès i naproxén s'ha dissolt 0,23g (1mmol) de naproxenat sòdic en 12ml d'una mescla  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}$  1:5 i se l'hi ha afegit 0,13g (0,5mmol) de nitrat de manganès dissolt en 12ml de la mateixa mescla. S'ha deixat una hora a temperatura ambient en agitació apareixent un precipitat de color blanc que finalment s'ha filtrat.

**Rendiment**: 58% respecte al lligant **AE**: C: 60,76%, H: 5,3%. Calculat per  $\text{Mn}(\text{nap})_2(\text{H}_2\text{O})_2$  C: 61,20%, H: 5,5%. **ESI-HRMS**:  $[\text{Mn}(\text{nap})(\text{MeOH})_3]^+$ : massa exacta exp. 380.1069; calc. 380.1032.  $[\text{Mn}(\text{nap})_2(\text{MeOH})\text{H}]^+$ : massa exacta exp. 546.1449; calc. 546.1450. **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3386m, 3211m, 3058m, 2996m, 2959m, 2939m, 2911m, 2841m, 2603m, 1632s, 1606s, 1561s, 1519s, 1486s, 1464m, 1422s, 1413s, 1391s, 1372m, 1343w, 1304w, 1259s, 1229w, 1215s, 1164m, 1120w, 1097w, 1072w, 1028m, 960w, 927m, 904m, 896m, 860m, 814m, 794w, 751w, 695m, 660w, 645w, 598w, 565w, 535w, 500w, 474m, 433w.

## 4.6.-Preparació del complex Ag-nap

### 4.6.1.-Preparació del complex de plata amb estequiometria $1\text{Ag}\cdot 1(\text{nap})$ a partir de $\text{AgNO}_3$

Per a preparar el complex de naproxén amb plata s'ha dissolt 0,50g (3mmol) de nitrat de plata en 10ml  $\text{H}_2\text{O}$ , en aquesta dissolució se li ha afegit 112,8mg (0,5mmol) de naproxén dissolt en 10ml  $\text{H}_2\text{O}$ , apareixent un precipitat blanc immediatament. S'ha deixat agitant durant 1 hora i s'ha filtrat.<sup>30</sup>

**Rendiment**: 92,3% respecte al lligant. **IR (cm<sup>-1</sup>)**: 3384m, 1566s, 1485w, 1452w, 1394s, 1263m, 1218m, 1162m, 1121w, 1030m, 928w, 889m, 854m, 817m, 679w, 473w. **<sup>1</sup>H-RMN  $\delta$ (DMSO)**: 7.7 (quadruplet), 7,4 (doblet), 7,2 (doblet), 7,1 (quadruplet), 3,8 (singlet), 3,5 (multiplet), 2,5 (singlet), 1,4 (doblet).

<sup>30</sup> Aquest procediment s'ha realitzat quatre vegades, i en la segona vegada s'han utilitzat les següents quantitats: 1,02g (6mmol)  $\text{AgNO}_3$  i 0,23g (1mmol) naproxenat sòdic, i el dissolvent ha estat aigua (20ml  $\text{H}_2\text{O}$  en total). Aquest procediment també s'ha realitzat utilitzant naproxén i MeOH com a dissolvent.

## 5.-RESULTATS I DISCUSSIÓ

L'espectroscòpia infraroja és una de les tècniques menys destructives per a l'anàlisi de mostres en estat sòlid, i permet la diferenciació de grups funcionals, així com el possible mode de coordinació de l'ió metàl·lic amb el lligant, a partir de la informació que proporcionen les bandes de tensió i deformació d'enllaços a l'espectre. La formació dels complexos metàl·lics sol causar desplaçaments de freqüència i canvis d'intensitat en algunes bandes del lligant. Per als complexos de naproxén les bandes d'absorció més importants a tenir en compte són les corresponents a les vibracions de tensió simètriques i asimètriques del grup carboxilat ( $\text{COO}^-$ ), que permet una primera aproximació al possible mode de coordinació del carboxilat amb el metall. En la següent taula podem observar les principals bandes de complexos amb naproxén:

<b>Banda</b> <sup>31(32)</sup>	<b>Assignació de banda</b>
3500 – 3200 $\text{cm}^{-1}$	$\nu\text{OH}$
1520 – 1620 $\text{cm}^{-1}$	$\nu\text{COO}^-$ asimètrica
1370 – 1450 $\text{cm}^{-1}$	$\nu\text{COO}^-$ simètric

$\Delta(\nu_{\text{asimètrica}} - \nu_{\text{simètric}})$	<b>Observacions</b>
> 200 $\text{cm}^{-1}$	Lligant monodentat
< 100 $\text{cm}^{-1}$	Lligant bidentat
100 – 200 $\text{cm}^{-1}$	Lligant bidentat pont

Taula 2: Principals bandes dels complexos amb naproxén i diferenciació entre els diferents tipus de carboxilats<sup>33,24,21,19,34</sup>

### 5.1.-Complex Cu-nap

#### 5.1.1.-Complex Cu-nap a partir $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

L'espectre d'infraroig del complex preparat mostra una banda molt intensa i aguda a  $3599\text{cm}^{-1}$ . Aquesta banda s'ha assignat temptativament a les vibracions  $\nu\text{OH}$  lliure<sup>35</sup>, la qual cosa està d'acord amb la presència de dues molècules d'aigua de cristal·lització per unitat complexa, que ens indica el **termograma** del complex amb corrent de  $\text{N}_2$ . Pel que fa a les bandes de vibracions de tensió  $\nu\text{COO}^-$  simètriques i asimètriques apareixen a  $1405\text{cm}^{-1}$  i  $1555\text{cm}^{-1}$  respectivament. La diferència entre ambdues bandes és de  $150\text{cm}^{-1}$  que suggereix la presència del lligant naproxenat bidentat pont. Segons la bibliografia consultada<sup>21</sup>, es tracta del mateix complex  $[\text{Cu}_2(\text{nap})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . A la taula següent es mostra la comparativa entre les dades  $\Delta(\nu\text{COO}^-)$  publicades per el complex de coure i les nostres dades experimentals.

<b>Lligant (naproxenat)</b>	<b>Complex descrit</b> <sup>21</sup>	<b>Complex preparat</b>	<b>Assignació</b>
1544 $\text{cm}^{-1}$	1554 $\text{cm}^{-1}$	1555 $\text{cm}^{-1}$	$\nu\text{COO}^-$ asimètrica
1385 $\text{cm}^{-1}$	1395 $\text{cm}^{-1}$	1405 $\text{cm}^{-1}$	$\nu\text{COO}^-$ simètric
159 $\text{cm}^{-1}$	159 $\text{cm}^{-1}$	150 $\text{cm}^{-1}$	$\Delta\nu = \nu_{\text{asimètrica}} - \nu_{\text{simètric}}$

Taula 3: Comparació de bandes entre el lligant lliure, el complex descrit i el complex preparat en el nostre laboratori

<sup>31</sup> S'ha utilitzat la banda de l'espectre de naproxenat que apareix a  $473\text{cm}^{-1}$  (assignada temptativament a la flexió fora del pla de  $=\text{C}-\text{H}$  de l'anell aromàtic, influenciada per el grup metoxi veí).

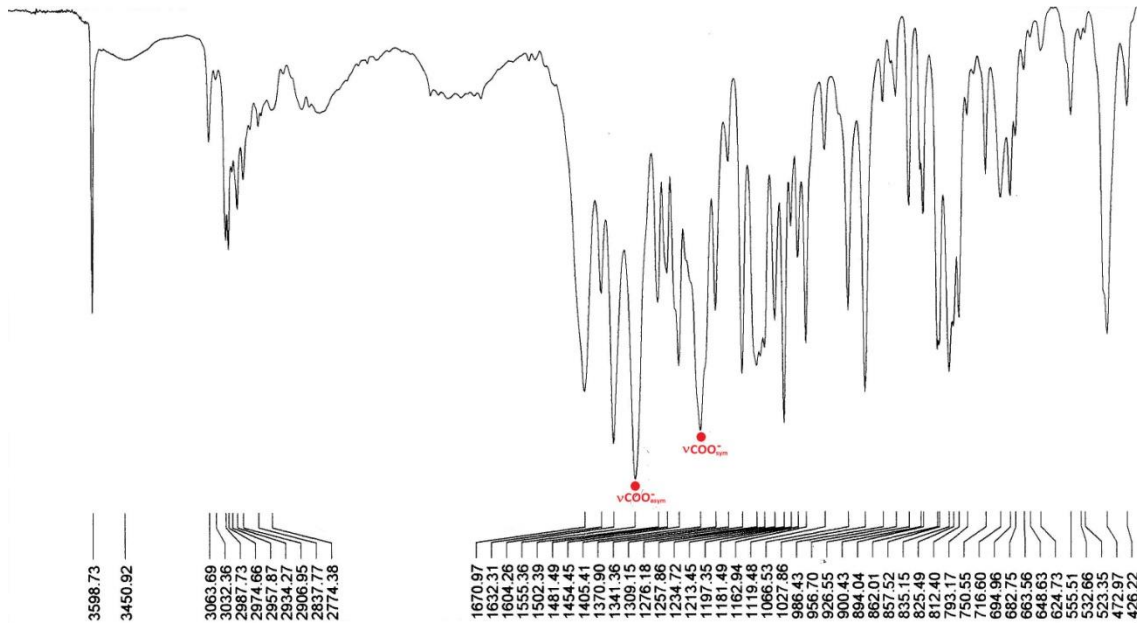
<sup>32</sup> R. T. Conley, *Espectroscopia infraroja*, Ed. Alhambra (1979), 1<sup>a</sup> Edició, Madrid

<sup>33</sup> K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds (4th Edition)*, John Wiley, (1986)

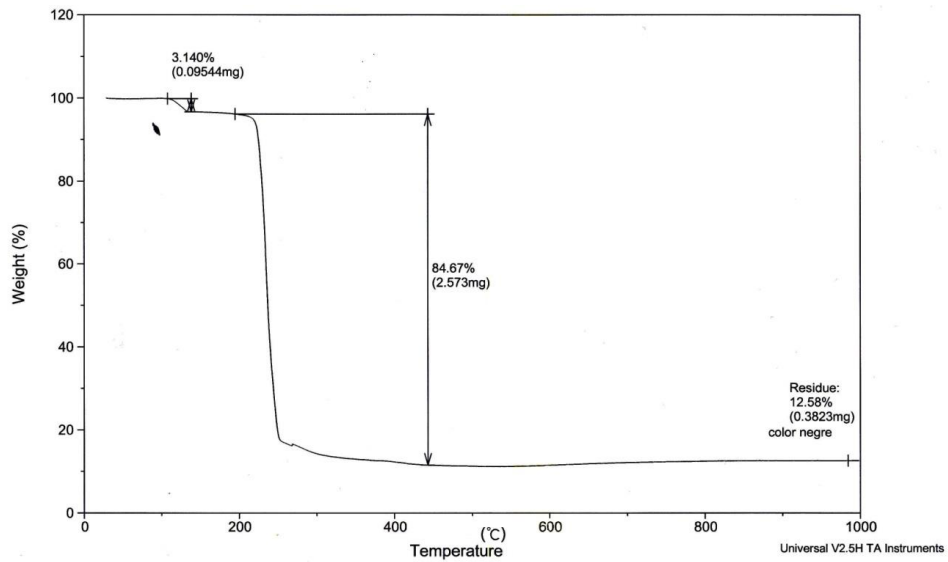
<sup>34</sup> F. Dimiza, F. Perdih, V. Tangoulis, I. Turel, D. P. Kessissoglou, G. Psomas, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **105**, 476 – 489 (2011)

<sup>35</sup> B. E. Douglas, J. J. Alexander, *Concepts and Models of Inorganic Chemistry*, Ed. John Wiley & Sons (1982), 2<sup>a</sup> Edició, Nova York



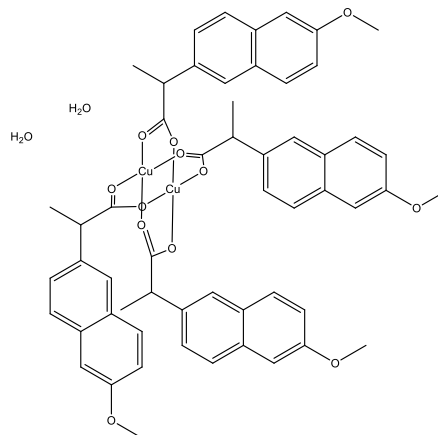


Imatge 14: Espectre infraroig del complex Cu-nap



Imatge 15: Termograma del complex Cu-nap amb corrent N<sub>2</sub>

Aquests resultats són concordants amb una estructura dimèrica del complex Cu-nap.



Imatge 16: Possible estructura del complex preparat

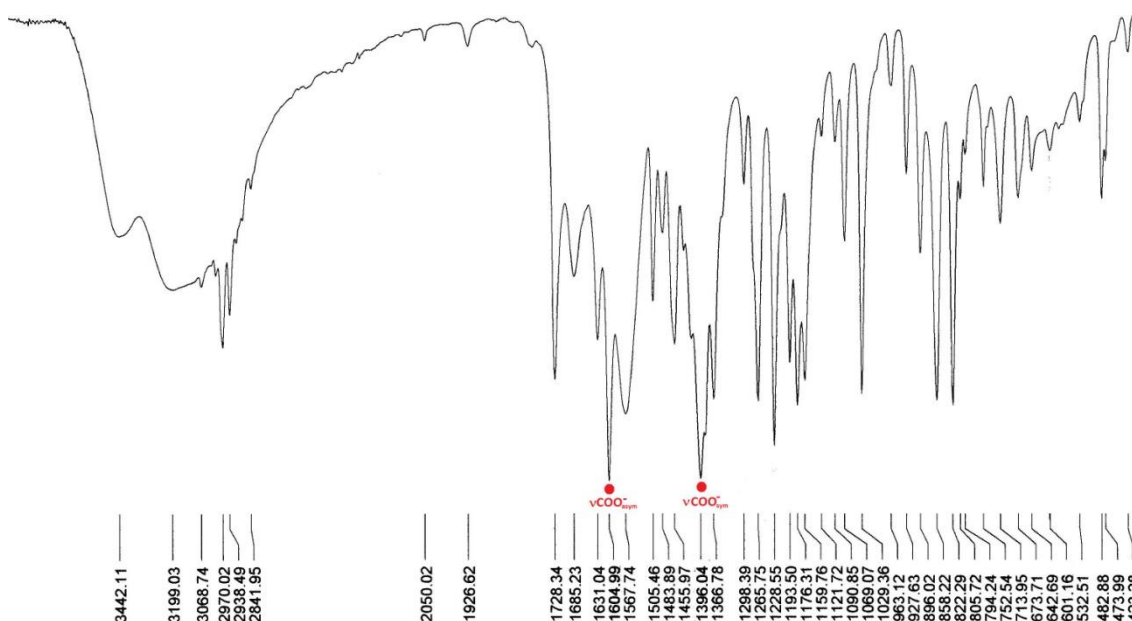
## 5.2.-Complexos Zn-nap

### 5.2.1.-Complex Zn-nap a partir de ZnCl<sub>2</sub>

L'espectre d'infraroig del complex  $Zn(nap)_2(H_2O)_2$  mostra una àmplia banda d'absorció a 3442 – 2842cm<sup>-1</sup>, on el màxim d'absorció és a 2938 cm<sup>-1</sup>. Aquesta banda és característica de les vibracions νOH, amb la qual cosa confirmem la presència de molècules d'aigua. També podem assignar les bandes que corresponen a les vibracions de tensió νCOO- simètrica i asimètrica situades a 1396 – 1605cm<sup>-1</sup> respectivament, per tant la diferència és de 209cm<sup>-1</sup>, que correspon al lligant monodentat.

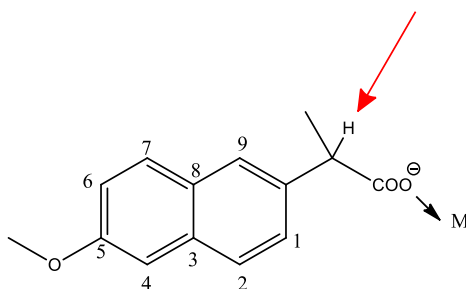
Lligant (naproxenat)	Complex descrit <sup>22</sup>	Complex preparat	Assignació
1544 cm <sup>-1</sup>	1603 cm <sup>-1</sup>	1605 cm <sup>-1</sup>	νCOO- asimètrica
1385 cm <sup>-1</sup>	1387 cm <sup>-1</sup>	1396 cm <sup>-1</sup>	νCOO- simètric
159 cm <sup>-1</sup>	216 cm <sup>-1</sup>	209 cm <sup>-1</sup>	Δν = ν <sub>asimètrica</sub> - ν <sub>simètric</sub>

Taula 4: Comparació de bandes entre el lligant, complex descrit i el complex preparat



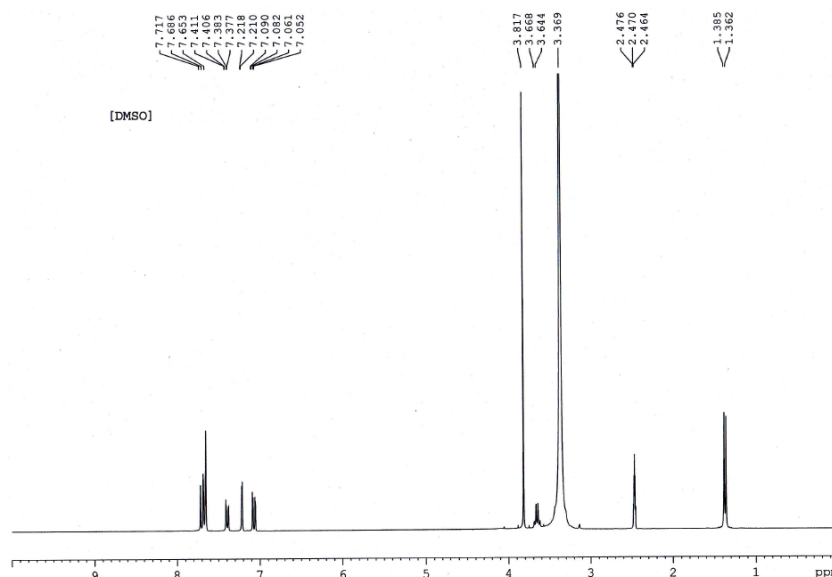
Imatge 17: Espectre infraroig del complex Zn-nap

Pel que fa a l'espectre de ressonància <sup>1</sup>H-RMN del complex en DMSO-d<sub>6</sub>, si el comparem amb l'espectre del naproxenat sòdic podem comprovar com hi ha un lleu desplaçament dels senyals. La major diferència la trobam en el quadruplet 3,67-3,64ppm, el qual correspon a la senyal de l'hidrogen que s'acobla amb el metil. El desplaçament d'aquest senyal, el més gran de l'espectre, es podria justificar pel fet de que aquest hidrogen es troba molt pròxim al grup carboxilat coordinat al metall.



Imatge 18: Indicació de l'hidrogen en el qual trobam una major diferència entre el complex i el lligant

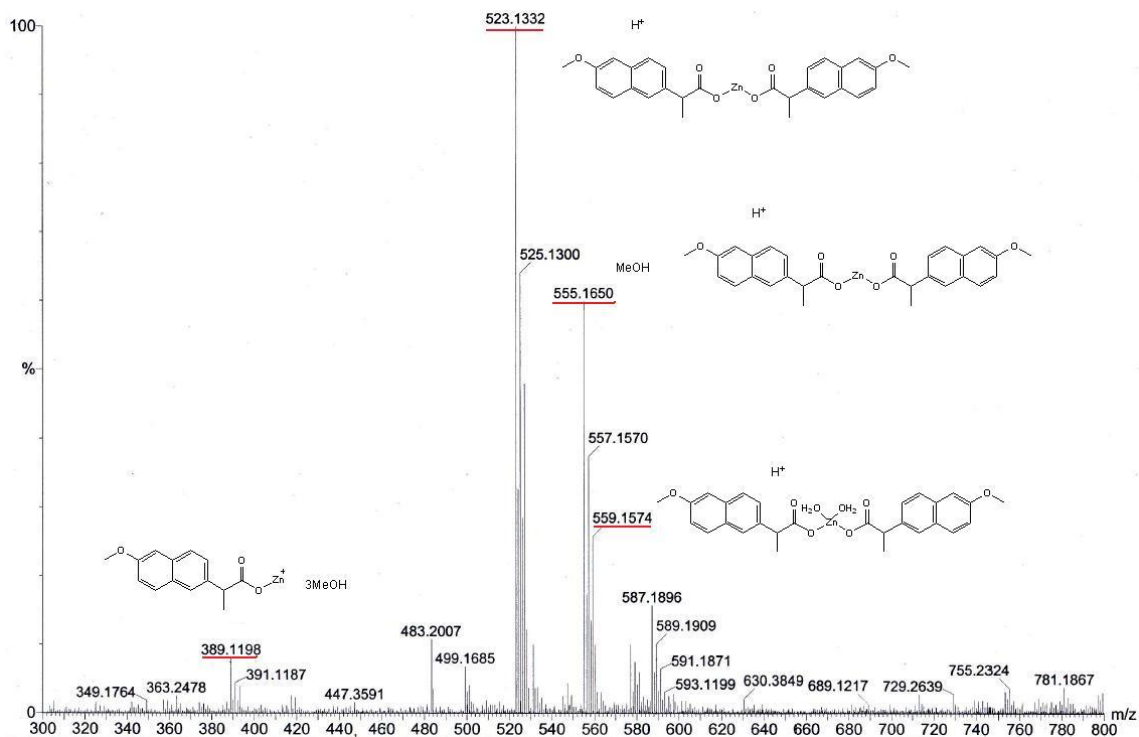
En les senyals aromàtiques podem observar com també hi ha un lleu desplaçament. Malgrat no tenir una assignació inequívoca dels senyals de la zona aromàtica, cosa que es podria fer amb un espectre bidimensional, podem assumir que els hidrògens de l'anell aromàtic més pròxims al grup carboxilat del naproxén, són els que més es desplacen, especialment l'hidrogen 9.



Imatge 19: Espectre de ressonància 1H-RMN per al complex Zn-nap

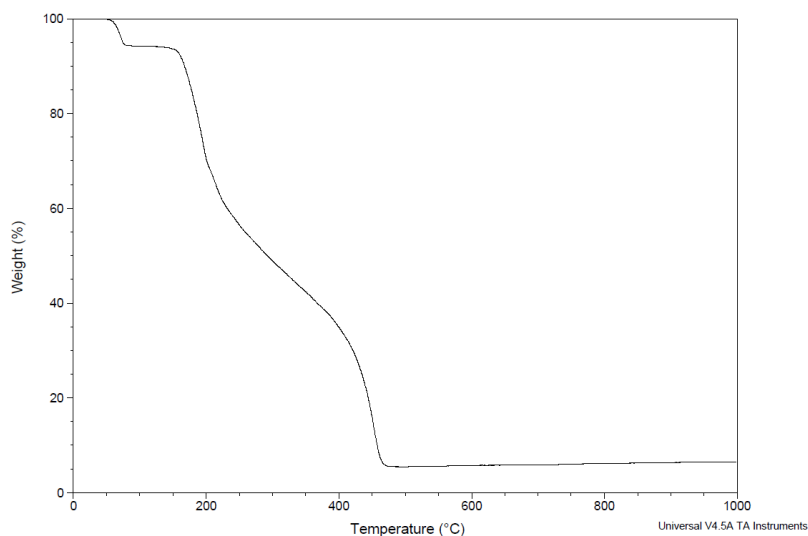
L'**anàlisi elemental** del complex mostra dades de composició de carboni i hidrogen concordants amb la fórmula  $\text{Zn}(\text{nap})_2(\text{H}_2\text{O})_2$ , la qual cosa concorda amb el descrit a la bibliografia<sup>24</sup>.

Respecte l'**espectre de Masses d'Alta Resolució**, el complex Zn-nap ha presentat solubilitat adequada (2mg/10ml MeOH), s'ha detectat l'espècie  $[\text{Zn}(\text{nap})_2\text{H}]^+$ : m/z, 523.1085 que està d'acord amb l'estructura del complex proposada.



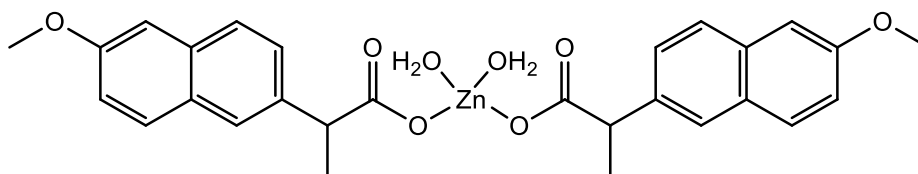
Imatge 20: Espectre ESI-MASSSES del complex Zn-nap

L'*estudi termogravimètric* en atmosfera d'aire del complex ens dóna una corba de descomposició en dues etapes significatives. En la primera etapa, que té lloc entre 0 i 75°C, correspon a la pèrdua de dues molècules d'aigua (pèrdua de pes experimental 5,8; teòric 6,4%). En la segona etapa (75 - 460°C) es dóna la pèrdua de massa corresponent als dos lligants naproxenat.



*Imatge 21: TG del complex amb estequiometria 1Zn-2 nap*

Del conjunt de l'estudi de l'espectre infraroig, de la ressonància de protó i de l'anàlisi termogravimètric podem deduir la possible estructura del complex preparat en el nostre laboratori que concorda amb l'estructura descrita en la bibliografia per difracció de Raigs X<sup>22</sup>.



*Imatge 22: Possible estructura del complex de zinc preparat en el nostre laboratori*

### 5.2.2.-Complex Zn-nap a partir de $ZnClO_4 \cdot 6H_2O$

L'*espectre d'infraroig* del complex de zinc mostra una sèrie de bandes amples entre 3453 - 2879 $cm^{-1}$  que corresponen a les vibracions  $\nu OH$ , per tant es confirma la presència de molècules d'aigua en el complex. També podem observar les bandes corresponents a les vibracions de tensió de COO- simètriques i asimètriques a 1400 i 1606  $cm^{-1}$  respectivament. La diferència, per tant, és de 206 $cm^{-1}$ , la qual cosa ens indica que la coordinació del lligant és monodentat.

<i>Lligant (naproxenat)</i>	<i>Complex preparat</i>	<i>Assignació</i>
1544 $cm^{-1}$	1606 $cm^{-1}$	$\nu COO^-$ asimètrica
1385 $cm^{-1}$	1400 $cm^{-1}$	$\nu COO^-$ simètric
159 $cm^{-1}$	206 $cm^{-1}$	$\Delta\nu = \nu_{asimètrica} - \nu_{simètric}$

*Taula 5: Comparació entre les bandes IR del lligant i el complex preparat*

De l'estudi de l'espectre d'infraroig deduïm que l'estructura del complex preparat és la mateixa a la representada a la Imatge 22.

### 5.2.3.-Complex Zn-nap a partir de $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$

L'espectre d'infraroig del complex de zinc amb naproxén mostra una sèrie de bandes amples entre  $3386 - 2853 \text{ cm}^{-1}$ , on el màxim d'absorció es troba a  $2823 \text{ cm}^{-1}$ . Aquestes bandes corresponen a les vibracions de  $\nu OH$  de les molècules d'aigua presents en el complex. A continuació podem observar les dues bandes del carboxilat, la de  $1605 \text{ cm}^{-1}$  correspon a les vibracions asimètriques del grup carboxilat i la de  $1393 \text{ cm}^{-1}$  a la simètrica. La diferència és de  $212 \text{ cm}^{-1}$  deduïm, per tant, que es tracta d'un lligant monodentat.

Lligant (naproxén)	Complex preparat	Assignació
$1544 \text{ cm}^{-1}$	$1605 \text{ cm}^{-1}$	$\nu COO^-$ asimètrica
$1385 \text{ cm}^{-1}$	$1393 \text{ cm}^{-1}$	$\nu COO^-$ simètric
$159 \text{ cm}^{-1}$	$212 \text{ cm}^{-1}$	$\Delta\nu = \nu_{\text{asimètrica}} - \nu_{\text{simètric}}$

L'anàlisi elemental del complex Zn-nap mostra dades de composició de carboni i hidrogen concordants amb la fórmula  $Zn(nap)_2(H_2O)_2$  que concorda amb el trobat en la bibliografia consultada<sup>22</sup>. Per la qual cosa, deduïm que la possible estructura del complex Zn-nap preparat en el laboratori a partir del sulfat de zinc és la mateixa a la representada a la Imatge 22.

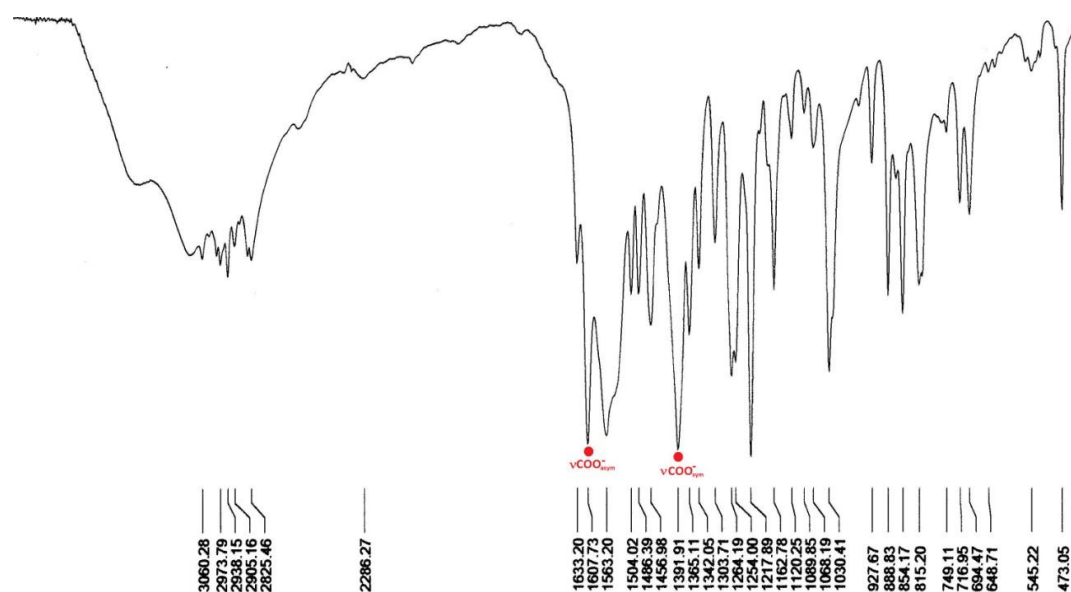
## 5.3.-Complexos Co-nap

### 5.3.1.-Complex Co-nap a partir de $CoCl_2 \cdot 6H_2O$

L'espectre infraroig del complex Co-nap presenta una sèrie de bandes entre  $3060$  i  $2825 \text{ cm}^{-1}$  que corresponen a les vibracions de l'enllaç O-H amb la qual cosa es compatible amb la presència de molècules d'aigua. També podem observar les bandes corresponents a les vibracions de tensió de  $COO^-$  simètriques i asimètriques,  $1392$  i  $1608 \text{ cm}^{-1}$  respectivament. Amb la diferència de  $216 \text{ cm}^{-1}$  ( $\Delta\nu = \nu_{COO^- \text{ asimètrica}} - \nu_{COO^- \text{ simètrica}}$ ) podem deduir segons la coordinació monodentada del naproxén. L'estructura del complex preparat seria similar a la descrita en el treball de F. Dimiza i col·laboradors (ref. 19) amb coordinació octaèdrica del  $Co(II)$  amb dos naproxenat monodentats i quatre molècules de metanol.

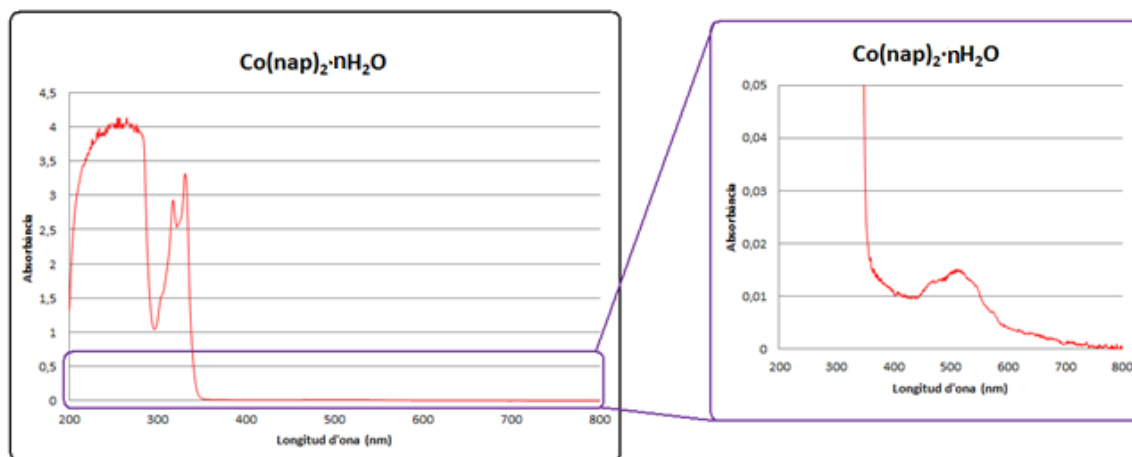
Lligant (naproxenat)	Complex descrit <sup>19</sup>	Complex preparat	Assignació
$1544 \text{ cm}^{-1}$	$1604 \text{ cm}^{-1}$	$1608 \text{ cm}^{-1}$	$\nu COO^-$ asimètrica
$1385 \text{ cm}^{-1}$	$1398 \text{ cm}^{-1}$	$1392 \text{ cm}^{-1}$	$\nu COO^-$ simètric
$159 \text{ cm}^{-1}$	$206 \text{ cm}^{-1}$	$216 \text{ cm}^{-1}$	$\Delta\nu = \nu_{\text{asimètrica}} - \nu_{\text{simètric}}$

Taula 6: Comparació entre les bandes IR del lligant, complex descrit i el complex preparat en el nostre laboratori



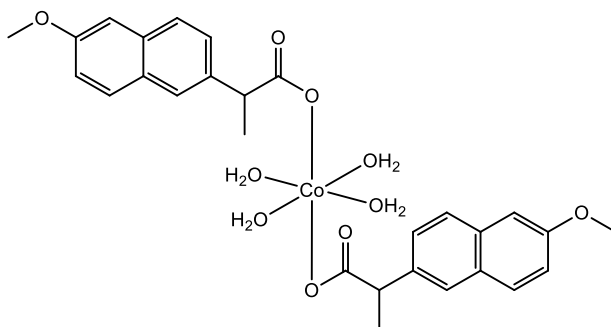
Imatge 23: Espectre IR del complex Co-nap

El complex presenta una solució rosa en dissolució en metanol. L'**espectre electrònic** del complex de Co(II) mostra una banda ampla a 512nm ( $\epsilon = 15$ ), la qual suggereix un entorn octaèdric del catió metàl·lic. El cobalt (II), segons la bibliografia consultada<sup>36</sup>, pot presentar tres transicions possibles [ $4T1g \rightarrow 4T2g$ ,  $4T1g \rightarrow 4A2g$ ,  $4T1g \rightarrow 4T1g$  (p)] on la primera de les quals surt del rang de l'aparell, la segona pràcticament mai s'observa i la tercera és la responsable de la banda ampla i dèbil a 512nm. També podem observar les bandes de les transicions  $\pi-\pi^*$  de l'anell aromàtic del lligant a 331nm ( $3.3 \times 10^3$ ), 318nm ( $2.9 \times 10^3$ ) i 255nm ( $4.1 \times 10^3$ ).



*Imatge 24: Espectre UV-vis obtingut per al complex de cobalt (II), on es pot observar el màxim d'absorció a 512nm*

La composició que s'ajusta millor a les dades de l'anàlisi elemental i el termograma realitzats és la de  $\text{Co}(\text{nap})_2(\text{H}_2\text{O})_4$ . Per tant, el complex preparat en el laboratori no correspon al descrit prèviament que presentava 4 molècules de MeOH. Amb les dades que tenim, no podem discernir si es tracta del complex *cis* o *trans*, però per analogia amb altres complexos de Co(II) descrits<sup>19</sup>, la possible estructura del complex preparat en el laboratori de cobalt seria la següent:



*Imatge 25: Possible estructura del complex Co-nap*

<sup>36</sup> A. B. P. Lever. *Inorganic Electronic Spectroscopy*, (2<sup>a</sup> Edició), Elsevier (1984)

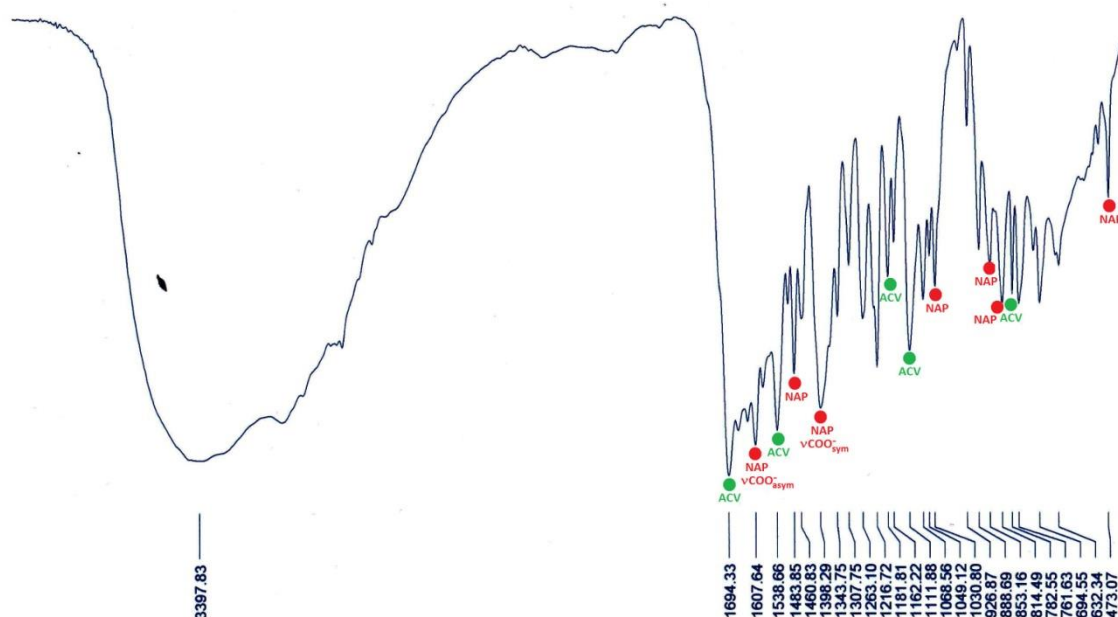
### 5.3.2.-Complex Co-nap-ACV a partir de $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i aciclovir<sup>37</sup>

L'anàlisi per **espectroscòpia d'infraroig** mostra unes bandes amples, on el màxim d'absorció es troba a  $3398\text{cm}^{-1}$  que correspon a les vibracions de  $\nu\text{OH}$ . En la regió corresponent a les vibracions del grup carboxilat s'observen dues bandes intenses a  $1608$  i  $1398\text{cm}^{-1}$  que corresponen a les vibracions de tensió  $\nu\text{COO}^-$  asimètrica i simètrica. Per tant la diferència és de  $210\text{cm}^{-1}$ , amb la qual cosa deduïm que el lligant es troba probablement monodentat.

Una banda molt important que podem observar en aquest espectre (*Imatge 26*) és la que surt a  $473\text{cm}^{-1}$  que correspon a la banda característica del naproxén, abans mencionada, que ens confirma a primera vista la presència d'aquest. La comparació entre els espectres IR de l'aciclovir i el complex sintetitzat indica la presència de les bandes  $1694$ ;  $1180$ ;  $1112$ ;  $783\text{cm}^{-1}$  en ambdós espectres, la qual cosa confirma la formació del complex ternari entre el cobalt, naproxén i aciclovir. A més, es pot observar un desdoblament de la banda que surt a  $1485\text{cm}^{-1}$  (IR aciclovir) assignada a  $\nu\text{C}_8\text{-H}$  i  $\nu\text{C}_8\text{-N}_7$  relacionada amb la formació de l'enllaç directe  $\text{N}_7\text{-M}$ . S'han trobat desdoblaments similars en altres complexos estructuralment relacionats<sup>38</sup>.

Lligant (naproxenat)	Complex preparat	Assignació
$1544\text{cm}^{-1}$	$1608\text{cm}^{-1}$	$\nu\text{COO}^-$ asimètrica
$1385\text{cm}^{-1}$	$1398\text{cm}^{-1}$	$\nu\text{COO}^-$ simètric
$159\text{cm}^{-1}$	$210\text{cm}^{-1}$	$\Delta\nu = \nu_{\text{asimètrica}} - \nu_{\text{simètric}}$

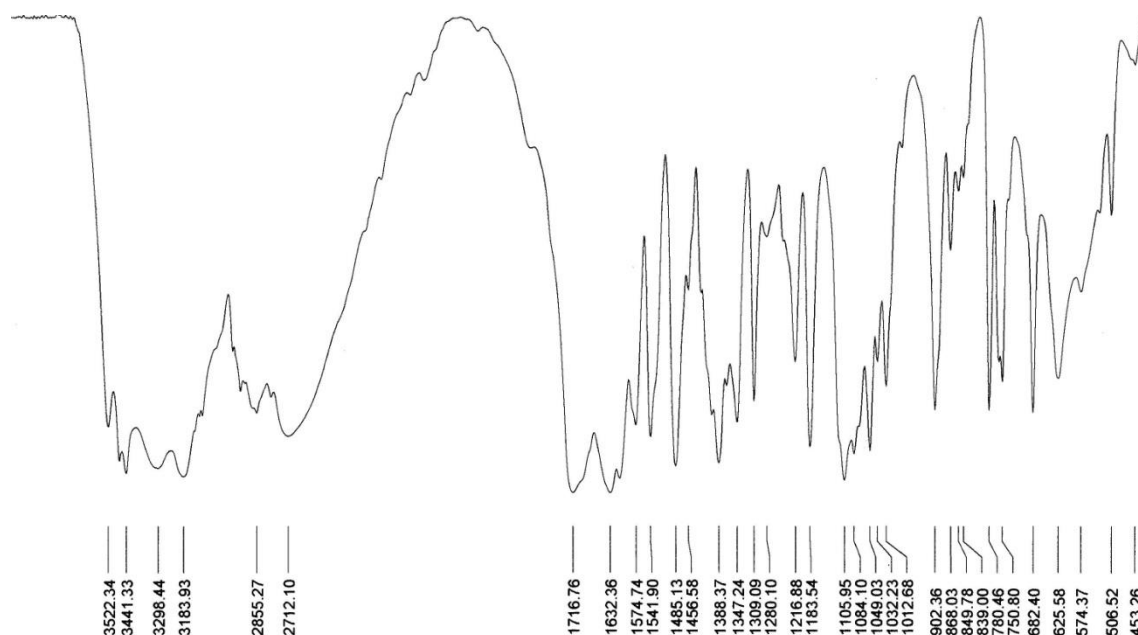
Taula 7: Comparació entre les bandes d'IR que apareixen a l'espectre del lligant i en el complex preparat



Imatge 26: Espectre IR del complex ternari Co-nap-ACV

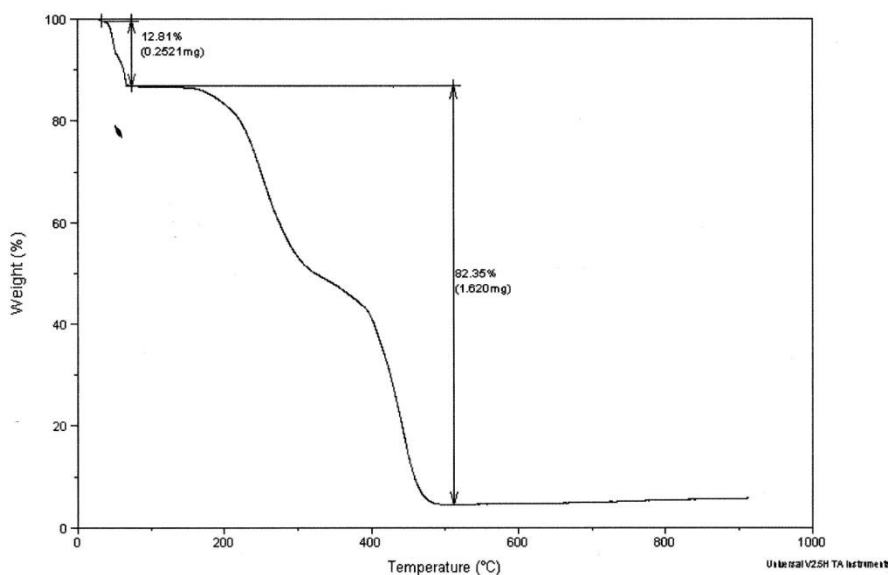
<sup>37</sup> Els resultats exposats només corresponen al producte B (rosa)

<sup>38</sup> H. A. Tajmir-Riari, T. Theophanides, *Canadian Journal of Chemistry*, **63**, 2065-2072 (1985)



*Imatge 27: Espectre IR de l'aciclovir*

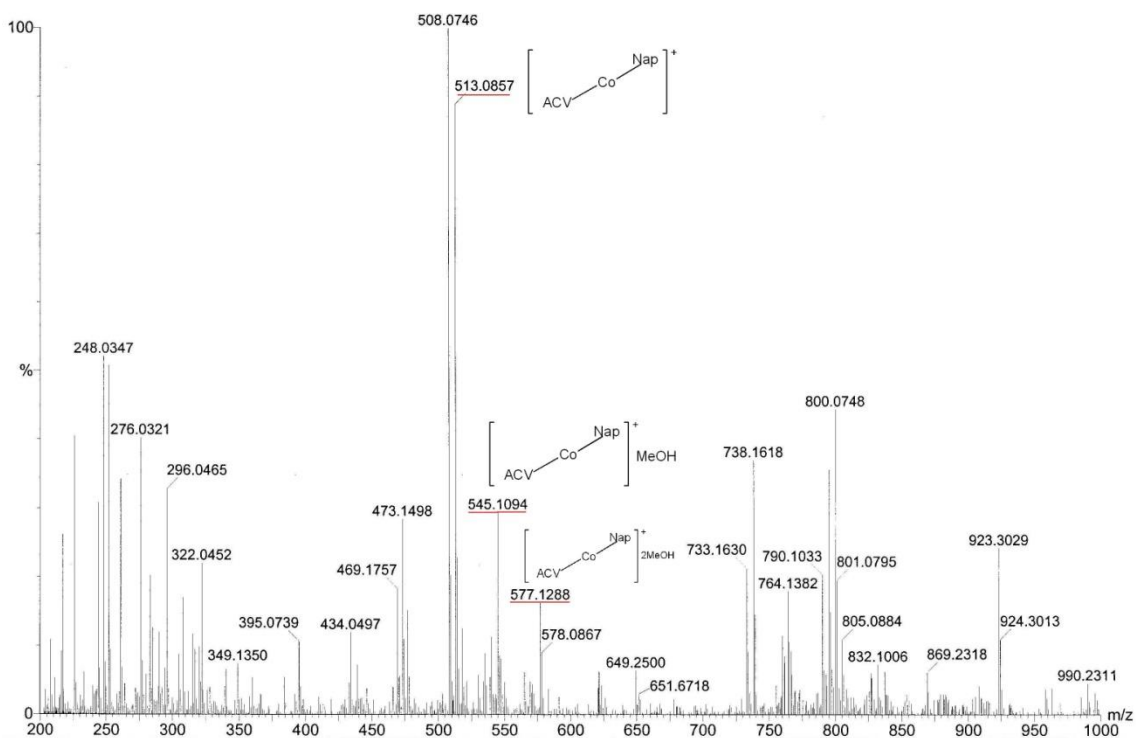
L'*estudi termogravimètric* en atmosfera d'oxigen del complex ens dona una corba de descomposició en tres etapes significatives, una corresponent a la pèrdua de molècules d'aigua i dues a la pèrdua dels dos lligands. En la primera etapa (30 i 80°C), correspon a la pèrdua de quatre molècules d'aigua per pes fórmula (experimental 12,8; teòric 11,6). A continuació (2<sup>a</sup> i 3<sup>a</sup> etapa) entre 80 i 510°C té lloc la pèrdua del naproxenat, un clorur i un aciclovir per pes fórmula, pèrdua de pes calculada 78,89% i experimental 82,35%. La desviació de la pèrdua de pes, ha estat difícil de interpretar amb la formació probable de CoO i/o mescles d'òxids CoO/Co<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Aquest estudi termogravimètric ens ha confirmat no obstant, la formació del complex ternari.



*Imatge 28: Termograma del complex ternari Co-nap-ACV*

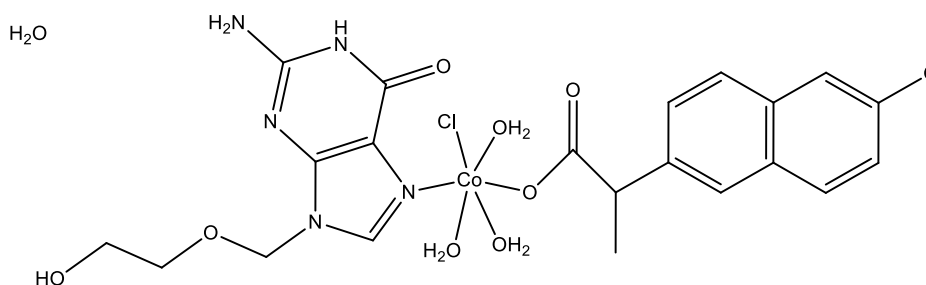
Respecte l'*espectre de Masses d'Alta Resolució*, el complex ternari ha presentat solubilitat adequada (2mg/10ml MeOH), s'ha detectat l'espècie [Co(nap)(ACV)]<sup>+</sup>: m/z, 513.1062 que està d'acord amb l'estructura del complex proposada.





Imatge 29: ESI-Masses del complex ternari Co-nap-ACV

Per tant, l'estructura possible del compost ternari (rosa)<sup>39</sup> és la que s'indica a continuació on el Co(II) presenta geometria octaèdrica amb coordinació monodentada del naproxén, coordinació de la molècula d'aciclovir via nitrogen heterocíclic, un clorur i tres molècules d'aigua. Una molècula de cristal·lització addicional completaria la unitat complexa.



Imatge 30: Estructura del complex ternari sintetitzat en el laboratori

## 5.4.-Complex Mn-nap

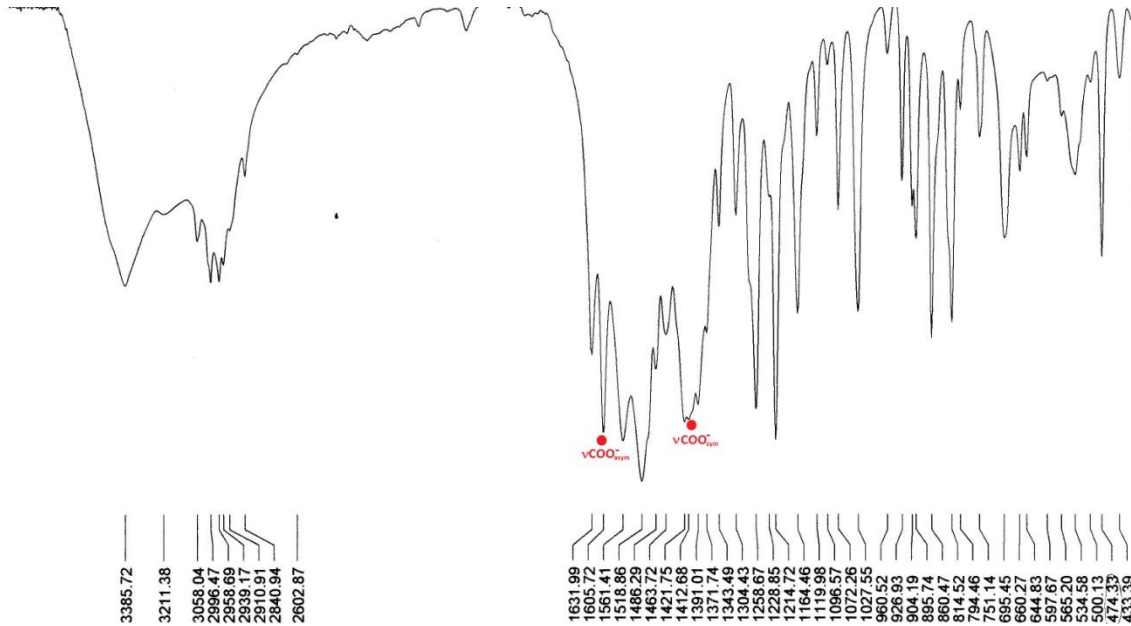
### 5.4.1.-Complex Mn-nap a partir de $Mn(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$

A l'**espectre IR** del complex Mn-nap apareixen una sèrie de bandes entre  $3386$  i  $2603\text{cm}^{-1}$ , on el seu màxim d'absorció apareix a  $3386\text{cm}^{-1}$ . Aquestes senyals corresponen a les vibracions de  $\nu_{OH}$ , la qual cosa confirma la presència de molècules d'aigua en el complex. S'observen unes bandes molt intenses a  $1606$  i  $1413\text{cm}^{-1}$  que corresponen a les vibracions de tensió  $\nu_{COO^-}$  asimètrica i simètrica. La diferència ( $\Delta\nu = \nu_{\text{asimètrica}} - \nu_{\text{simètric}}$ ) en aquest cas és de  $193\text{cm}^{-1}$ , per tant no podem assegurar que el lligant sigui bidentat pont ja que la diferència es troba en el límit.

<sup>39</sup> A. G. Sharpe, *Química Inorgànica*, Ed. Reverté (1996)

Lligant (naproxenat)	Complex descrit <sup>15</sup>	Complex preparat	Assignació
1544 cm <sup>-1</sup>	1560 cm <sup>-1</sup>	1606 cm <sup>-1</sup>	vCOO <sup>-</sup> asimètrica
1385 cm <sup>-1</sup>	1410 cm <sup>-1</sup>	1413 cm <sup>-1</sup>	vCOO <sup>-</sup> simètric
159 cm <sup>-1</sup>	150 cm <sup>-1</sup>	193 cm <sup>-1</sup>	$\Delta\nu = \nu_{\text{asimètrica}} - \nu_{\text{simètric}}$

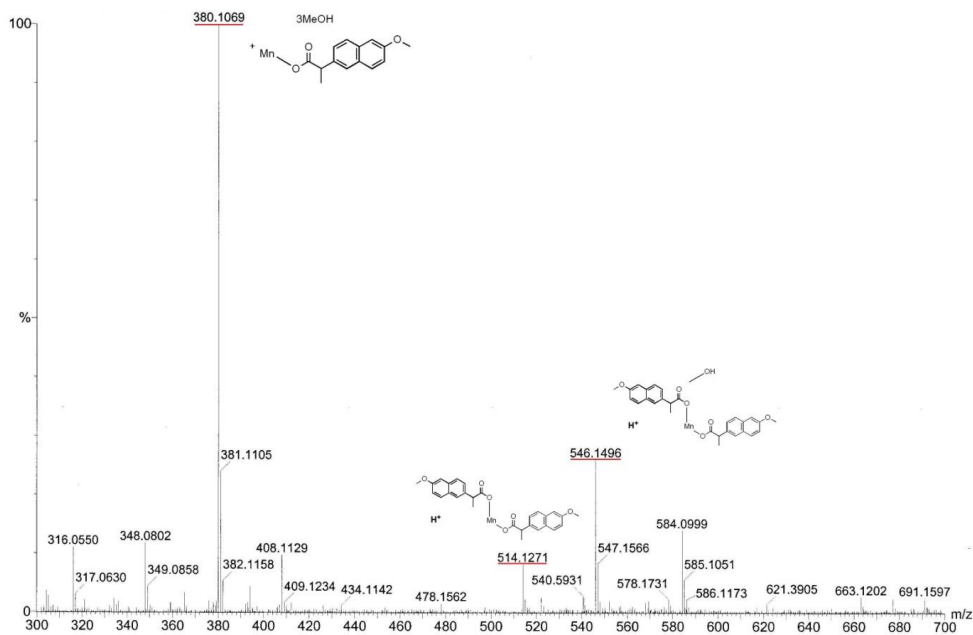
Taula 8: Comparació entre les bandes IR del lligant, complex descrit i el complex preparat



Imatge 31: Espectre IR del complex Mn-nap

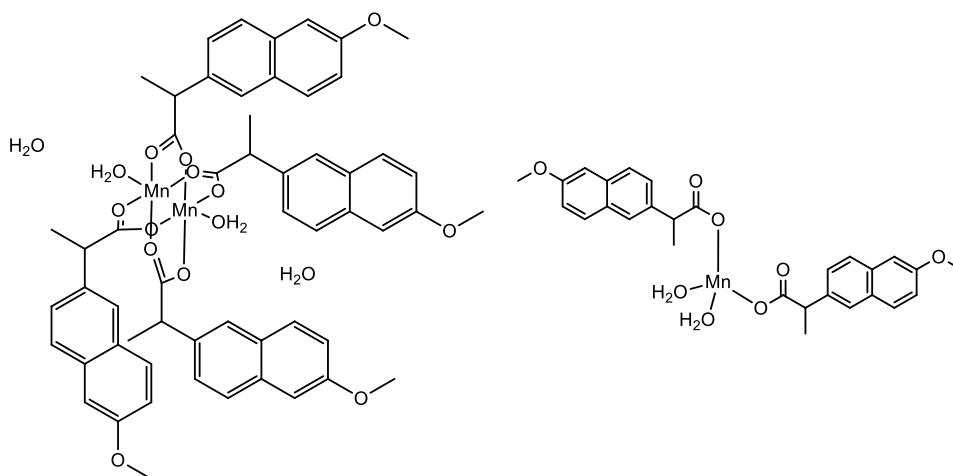
Els resultats de l'**anàlisi elemental** per a carboni i hidrogen indiquen que la fórmula del complex de manganès és Mn(nap)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>. Aquests resultats són semblants als resultats descrits<sup>15</sup>, no obstant no són iguals del tot i la fórmula indicada a la bibliografia és Mn(nap)<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O.

Respecte l'**espectre de Masses d'Alta Resolució**, el complex Mn-nap ha presentat solubilitat adequada (2mg/10ml MeOH), s'ha detectat l'espècie [Mn(nap)<sub>2</sub>(MeOH)H]<sup>+</sup>: m/z, 546.1449 i una altra espècie detectada és [Mn(nap)(MeOH)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: m/z, 380.1069.



Imatge 32: ESI-Masses del complex Mn-nap

Tenint en compte l'espectre infraroig, l'anàlisi elemental, el termograma i l'espectre de Masses d'Alta Resolució no podem saber l'estructura real del complex, sinó que els resultats indiquen que el manganès pot tenir una coordinació octaèdrica o bé tetraèdrica, depenent de si el lligant es troba monodentat o bidentat, per aquest motiu es presenten les dues estructures possibles:



Imatge 33: Possibles estructures del complex preparat en el laboratori

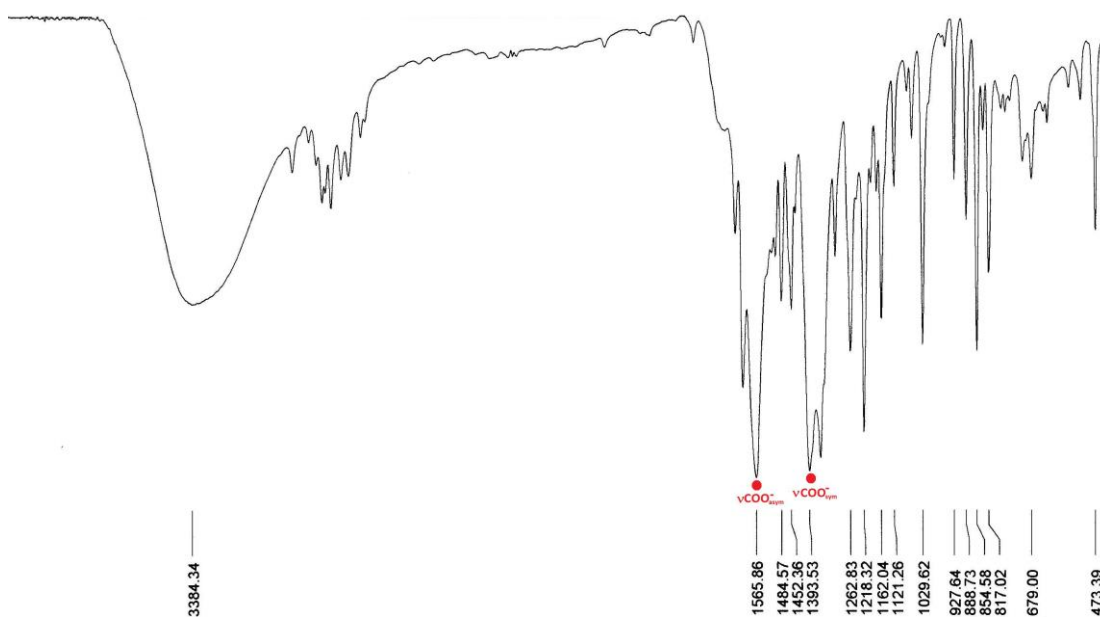
## 5.5.-Complex Ag-nap

### 5.5.1.-Complex Ag-nap a partir de AgNO<sub>3</sub>

A l'espectre IR del complex Ag-nap s'observen unes bandes molt intenses a 1566 i 1394cm<sup>-1</sup> que corresponen a les vibracions de tensió νCOO<sup>-</sup> asimètrica i simètrica. La diferència ( $\Delta\nu = \nu_{\text{asimètrica}} - \nu_{\text{simètric}}$ ) és de 172cm<sup>-1</sup>, per tant la coordinació del lligant és bidentada pont. La banda centrada a 3384cm<sup>-1</sup> ens indica la presència de molècules d'aigua en el complex.

Lligant (naproxenat)	Complex descrit <sup>15</sup>	Complex preparat	Assignació
1544 cm <sup>-1</sup>	1564 cm <sup>-1</sup>	1566cm <sup>-1</sup>	νCOO <sup>-</sup> asimètrica
1385 cm <sup>-1</sup>	1394 cm <sup>-1</sup>	1394cm <sup>-1</sup>	νCOO <sup>-</sup> simètric
159 cm <sup>-1</sup>	170 cm <sup>-1</sup>	172cm <sup>-1</sup>	$\Delta\nu = \nu_{\text{asimètrica}} - \nu_{\text{simètric}}$

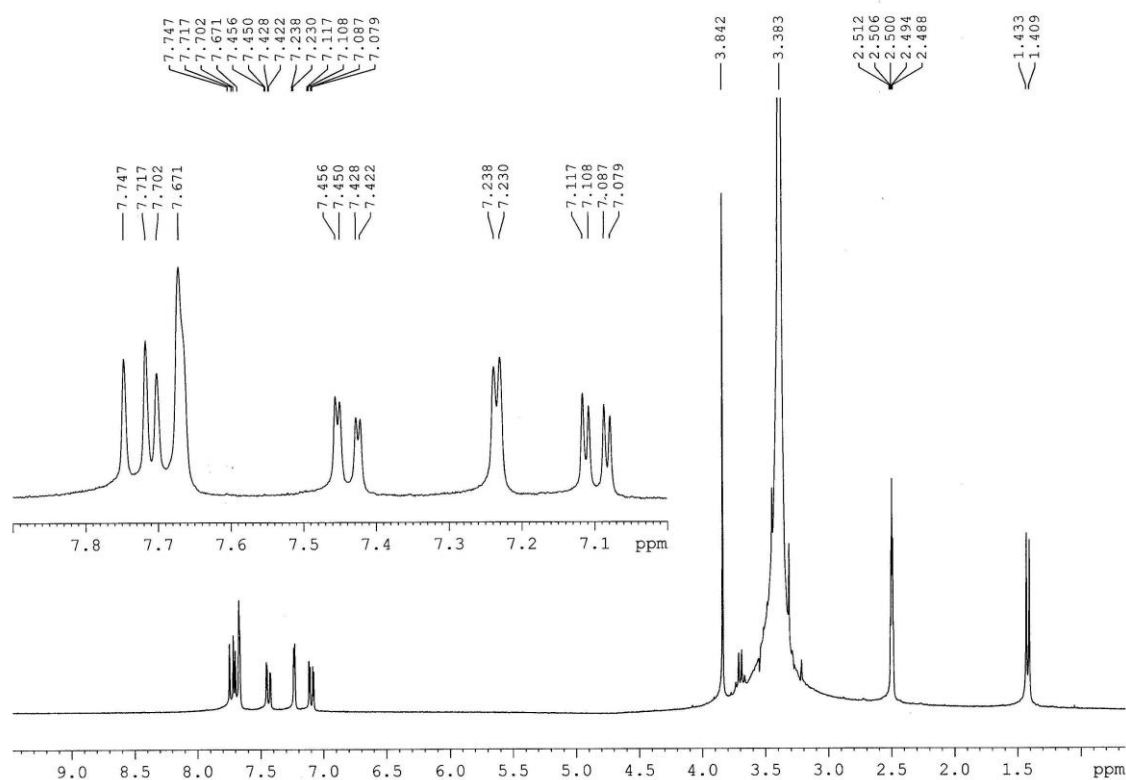
Taula 9: Comparació entre les bandes IR del lligant, complex descrit i el complex preparat



Imatge 34: Espectre IR del complex Ag-nap

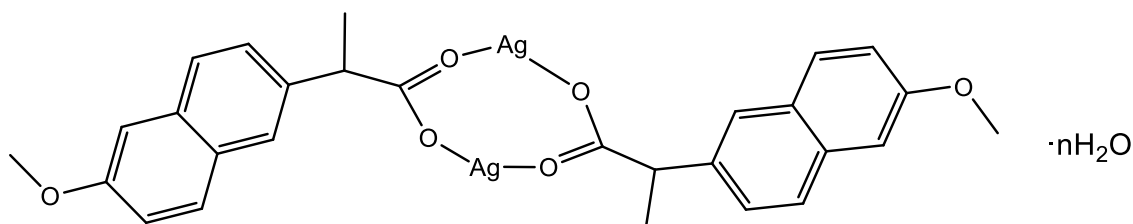
Pel que fa a l'espectre de **ressonància**  $^1\text{H}$ -RMN, al comparar amb l'espectre del naproxenat podem comprovar un lleu desplaçament de les senyals. La major diferència, novament la trobam en el quadruplet 3,6-3,7ppm, el qual correspon a la senyal de l'hidrogen més proper al grup carboxilat coordinat al metall.

A la zona aromàtica, podem observar com també hi ha un lleu desplaçament. Malgrat no tenir una assignació inequívoca dels senyals de la zona aromàtica, cosa que es podria fer amb un espectre bidimensional, podem assumir que els hidrògens de l'anell aromàtic més pròxims al grup carboxilat del naproxén, són els que més es desplacen, especialment l'hidrogen 9.



*Imatge 35: Espectre RMN- $^1\text{H}$  del complex Ag-nap*

La possible estructura del complex de plata preparat en el laboratori podria ser la següent:



*Imatge 36: Possible estructura del complex Ag-nap*

## 6.-RESUM<sup>40</sup>

S'ha realitzat una recerca bibliogràfica dels complexos amb naproxén descrits i caracteritzats, tant espectroscòpicament com per difracció de Raigs X.

També s'han preparat una sèrie de complexos ja descrits, com és el cas del coure (II), zinc (II), cobalt (II), manganès (II) i plata (I). Els complexos s'han caracteritzat per l'anàlisi elemental<sup>41</sup>, i espectroscòpicament, per IR, <sup>1</sup>H-RMN, ESI-HRMS, UV-vis així com per termogravimetria. Amb els resultats obtinguts s'ha comprovat com l'estructura deduïda dels complexos preparats és la mateixa que la descrita en la bibliografia, excepte en el cas de manganès on l'espectre IR té certes diferències amb els dels complexos descrits i el cas del cobalt, ja que el complex descrit presentava quatre molècules de metanol.

S'han intentat preparar complexos ternaris amb lligants que presenten activitat farmacològica, com és el cas de l'aciclovir. Però l'únic complex preparat amb èxit ha estat el de cobalt-naproxén-aciclovir.

## 7.-VALORACIÓ PERSONAL

En el treball fi de Grau he posat en pràctica molts conceptes teòrics que havia après durant el Grau de Química, com és el cas dels coneixements adquirits a l'assignatura de Determinació Estructural, que han estat útils per a poder discutir els diferents espectres IR, <sup>1</sup>H-RMN i ESI-MASSES.

Gràcies al TFG, no només he après a preparar els meus propis productes i a estudiar la seva possible estructura, sinó que també m'ha servit per veure realment com es treballa en un laboratori real i que no és el de pràctiques.

La meua opinió sobre la realització del TFG és molt positiva ja que crec que et fa madurar com a químic. Aprens a ser relativament independent dins el laboratori ja que dus a terme una recerca bibliogràfica, sobre el naproxén en el meu cas, intentes dur a terme la preparació dels productes, obtens els resultats de les diferents determinacions i finalment els discuteixes arribant a una conclusió. També aprens que en la investigació no surt tot així com esperes i que la vida real no és igual que el que es fa durant les pràctiques.

---

<sup>40</sup> A l'annex hi ha una taula resum dels complexos preparats

<sup>41</sup> D'una part de les mostres preparades.

## 8.-ANNEX

### 8.1.-Llista d'abreviatures

<b>AINEs</b>	<i>Fàrmac anti-inflamatori no esteroïdal</i>
<b>COX</b>	<i>Enzims ciclooxigenases</i>
<b>NAP</b>	<i>Naproxén</i>
<b>IUPAC</b>	<i>Unió internacional de química pura i aplicada</i>
<b>bipy</b>	<i>2,2'-bipiridina</i>
<b>py</b>	<i>Piridina</i>
<b>Phen</b>	<i>1,10-fenantrolina</i>
<b><math>t_{max}</math></b>	<i>Paràmetre farmacocinètic que representa el temps requerit per arribar a la concentració màxima del fàrmac en la sang després de la seva administració</i>
<b>en</b>	<i>Etilendiamina</i>
<b>dach</b>	<i>Diaminociclohexà</i>
<b>DMSO</b>	<i>Dimetilsulfòxid</i>
<b><math>CDCl_3</math></b>	<i>Cloroform deuterat</i>
<b><math>^1H-NMR</math></b>	<i>Ressonància magnètica nuclear de protó</i>
<b>IR</b>	<i>Infraroig</i>
<b>g</b>	<i>Gram</i>
<b>ACV</b>	<i>aciclovir</i>
<b>cis-DDP</b>	<i>Anti-cancerígen cisplatin</i>
<b>Ref.</b>	<i>referència</i>
<b>E.Coli</b>	<i>Escherichia Coli</i>

## 8.2.-Taula resum dels complexos preparats en el laboratori

<i>Codi</i>	<i>Estequiometria</i>	<i>Reactius</i>	<i>Medi reacció</i>	<i>Data</i>	<i>A.E.</i>	<i>IR</i>	<i>TG</i>	<i>UV-vis</i>	<i>ESI masses</i>	<i>RMN-<sup>1</sup>H</i>
FP1	1Cu·2nap	CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	2/4/14		X	X			
FP2	1Zn·2 nap	ZnCl <sub>2</sub>	MeOH:H <sub>2</sub> O 2:1	3/4/14						
FC2	1Zn·2 nap	ZnCl <sub>2</sub>	MeOH:H <sub>2</sub> O 2:1	3/4/14	X	X	X		X	X
FP3	1Zn·2 nap	ZnClO <sub>4</sub> ·6H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	4/4/14		X				
FP4	1Zn·2 nap	ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	7/4/14						
FC4	1Zn·2 nap	ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	7/4/14	X	X				
FP5	1ACV·1Zn·2 nap	ACV/Zn(AcO) <sub>2</sub>	MeOH:H <sub>2</sub> O 1:2	7/4/14		X				
FC6	1Co·2 nap	CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	MeOH	8/4/14	X	X	X	X		
FP7	6Ag·1 nap	AgNO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	10/4/14		X	X			X
FP8	1ACV·1Zn·2 nap	ACV/2ZnCO <sub>3</sub> ·3Zn(OH) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	11/4/14		X				
FC9	1ACV·1Co·2 nap	ACV/CoCl <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O	MeOH	15/4/14	X	X	X	X	X	
FP10	6Ag·1 nap	AgNO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	29/4/14						
FP11	1ACV·1Zn·2 nap	ACV/2ZnCO <sub>3</sub> ·3Zn(OH) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	30/4/14						
FC11	1ACV·1Zn·2 nap	ACV/2ZnCO <sub>3</sub> ·3Zn(OH) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	30/4/14		X				
FP12	1Mn·2 nap	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O:MeOH 1:5	30/4/14						
FC12	1Mn·2 nap	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ·4H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O:MeOH 1:5	30/4/14	X	X			X	
FP13	1ACV·1Cu·2nap	CuCO <sub>3</sub> ·Cu(OH) <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	7/05/14						
FP14	1ACV·1Cu·2nap	CuCO <sub>3</sub> ·Cu(OH) <sub>2</sub>	MeOH	13/05/14						
FC15	6Ag·1nap	AgNO <sub>3</sub>	MeOH	16/5/14		X				X
FP16	6Ag·1nap	AgNO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	20/5/14		X				
FP17	1Ag·1nap	AgNO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	3/6/14						
FP18	1VO·2nap	VOSO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O	MeOH	30/6/14						
FP19	1La·3nap	La(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	MeOH	1/7/14		X				
FP20	1Nd·3nap	Nd(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·6H <sub>2</sub> O	MeOH	3/7/14						
FP21	1Ni(en) <sub>2</sub> ·2nap	Ni(en) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ·0,5H <sub>2</sub> O	EtOH:H <sub>2</sub> O 9:1	7/7/14						
FP22	1Dy·3nap	Dy(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·5H <sub>2</sub> O	MeOH	7/7/14						

P: Precipitat // C: Cristalls // nap: lligant naproxenat