

Fecha de presentación del Informe: Día Mes Año

1. Datos generales del Proyecto

Código del proyecto: 9033			
Título del proyecto: Nuevos complejos de Ni (II) y Co (III) soportados en ligandos <i>N</i> – heterocíclicos. Síntesis, caracterización y estudio <i>in vitro</i> de su actividad antibacteriana			
Facultad o Instituto Académico: Sede Yumbo			
Departamento o Escuela: Tecnología Química			
Grupo(s) de investigación: Asocio con el grupo de investigación del Departamento de Química (GISIOMCA)			
Entidades: Universidad del Valle			
Palabras claves: síntesis orgánica, ligandos azólicos, complejos pinza, actividad antibacteriana.			
Investigadores ¹	Nombre	Tiempo asignado	Tiempo dedicado
Investigador Principal	Álvaro De la Parra Morales	10 horas	10 horas
Coinvestigadores	Julián Patiño Rivera	6 horas	6 horas
	Esperanza Galarza de Becerra	5 horas	5 horas
	Gala Paulina de la Vega	8 horas	8 horas
	Neyla Benítez de Campo	4 horas	4 horas
Otros participantes	Javier Eliecer Tombe Sebastián Díaz Serrano Johan Sebastián Aguilar	Estudiantes, dedican al menos 10 horas/semana	Estudiantes, dedican al menos 10 horas/semana

¹ Todas las personas relacionadas en el informe y que participen en el proyecto deben haber suscrito el acta de propiedad intelectual de acuerdo con los formatos establecidos.

2. Resumen ejecutivo

La alta versatilidad de los ligandos tipo pincer, radica en que son una serie de compuestos orgánicos que pueden enlazarse por tres sitios a un centro metálico, siendo clasificados como quelatos; y los ligandos basados en piridinas son altamente estudiados debido a su facilidad para llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica. Los compuestos derivados de azoles son sólidos presentando buena estabilidad y porcentajes altos de rendimiento para la síntesis de compuestos de coordinación con centros metálicos y posible estudio de su actividad biológica antibacteriana. Teniendo en cuenta el potencial antibacteriano que presentan los derivados azólicos y los elementos de transición, este proyecto de investigación contempló sintetizar y estudiar *in vitro* la actividad antibacteriana de nuevos complejos de Ni (II) y Co (II) soportados en ligandos N-heterocíclicos. La obtención de los ligandos y los complejos de Ni (II) y Co (II) se efectuó realizando cambios en los métodos de síntesis reportados en la literatura; y para su caracterización se emplearon métodos espectroscópicos como infrarrojo con transformada de Fourier (IR-TF), resonancia magnética nuclear (RMN) monodimensionales ^1H , ^{13}C y bidimensionales; y métodos espectrométricos como la espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases (EM-CG). De lo anterior, se obtuvieron cuatro ligandos N-heterocíclicos derivados de azoles: 1,3-bis(6-nitro-1-*H*-indazol-1-il)xileno (L1), 2,6-bis((6-nitro-1-*H*-indazol-1-il)metil)piridina (L2), 1,3-bis((1-*H*-benzotriazol-1-il)metanona)benceno (L3), 1,3-bis((1-*H*-benzotriazol-1-il)metil)benceno (L4). Los complejos de Ni (II) con los ligandos L1 a L4, condujeron a rendimientos del 38.78%, 52.43%, 50.74% y 66.59%, respectivamente. Por otra parte, se sintetizaron complejos de Co (II) con los ligandos L1 y L2. En cuanto a la actividad antibacterial de ligandos y complejos, frente a bacterias tipo Gram positiva y Gram negativa, no fue posible llegar a resultados confiables con la metodología empleada debido a la baja solubilidad de los compuestos sintetizados.

The high versatility of pincer-type ligands lies in the fact that they are a series of organic compounds that can be linked at three sites to a metal center, being classified as chelates; and ligands based on pyridines are highly studied due to their ease in carrying out nucleophilic substitution reactions. The compounds derived from azoles are solid, presenting good stability and high percentages of yield for the synthesis of coordination compounds with metallic centers and possible study of their antibacterial biological activity. Taking into account the antibacterial potential of azole derivatives and transition elements, this research proposal aims to synthesize and study *in vitro* the antibacterial activity of new complexes of Ni (II) and Co (II) supported on N-heterocyclic ligands. The obtaining of ligands and complexes of Ni (II) and Co (II) was made by making changes in the synthesis methods reported in the literature; and for its characterization were used spectroscopic methods such as Fourier transform infrared (FT-IR), nuclear magnetic resonance (NMR) ^1H , ^{13}C and two-dimensional; and spectrometric methods such as gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS). New complexes were

obtained that have not been previously reported in the literature with the purpose of evaluating their pharmacological potential. New ones were established. From the above, four N-heterocyclic ligands derived from azoles were obtained: 1,3-bis(6-nitro-1-*H*-indazol-1-yl)xylene (L1), 2,6-bis((6-nitro-1*H*-indazol-1-yl)methyl)pyridine (L2), 1,3-bis((1*H*-benzotriazol-1-yl)methanone)benzene (L3), 1,3-bis((1*H*-benzotriazol-1-yl)methyl)benzene (L4). Complexes of Ni (II) with ligands L1 to L4, led to yields of 38.78%, 52.43%, 50.74% y 66.59%, respectively. On the other hand, Co (II) complexes were synthesized with ligands L1 and L2. Regarding the antibacterial activity ligands and complexes, against Gram positive and Gram negative bacteria, it was not possible to reach reliable results with the methodology used due to the low solubility of synthesized compounds.

3. Síntesis del proyecto:

3.1. INTRODUCCIÓN

Cuando los agentes bacterianos evaden las barreras físicas, mecánicas y químicas, aparecen los mecanismos de autodefensa y resistencia celular, sin embargo, estos sistemas no son suficientes. El mayor número de trasplantes de órganos, quimioterapia, cirugías complejas, antibióticos de amplio espectro, hemodiálisis, diabetes, SIDA entre otros, permiten que las infecciones bacterianas sigan en una elevada preferencia. Se ha logrado avance en el diagnóstico clínico y de laboratorio. Sin embargo, estas infecciones continúan siendo una causa muy importante de mortalidad (85% y 45% *Cándida* y *Aspergillus* respectivamente) [1].

3.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Las bacterias son agentes patógenos que pueden invadir el cuerpo cuando este se encuentra inmunodeprimido, ya sea por enfermedad, trasplantes de órganos o por el uso de medicamentos inmunosupresores. El uso indiscriminado de antibióticos, ha generado que las bacterias desarrollen resistencia a los medicamentos, por lo tanto, es una necesidad el desarrollo de nuevas moléculas que a futuro puedan convertirse en fármacos que sean más efectivos y no generen tanta dependencia.

Actualmente los metales de transición, níquel, cobalto y cobre, son elementos esenciales para los sistemas biológicos que al enlazarse a compuestos *N*-donores, se obtienen complejos de coordinación con propiedades antibacterianas. Sus iones pueden penetrar en las células microbianas y matar principalmente bacterias mediante la inactivación de sus enzimas que muestran su acción biológica. Además, la actividad inhibidora de los iones metálicos depende de la geometría del complejo y la estabilidad térmica del metal en los mismo (Kamalakkannan y Venkappayya, 2002).

La investigación se centra en obtener nuevos compuestos de coordinación empleando

sales de níquel y cobalto que contengan ligandos *N*-heterocíclicos derivados de azoles con resistencia al aire (bajo costo) y con mayor actividad antibacteriana incorporando restos alifáticos y/o aromáticos y modificando el ambiente geométrico de los mismos.

Estudios desarrollados por investigadores han mostrado complejos que se obtienen con altos rendimientos [2-3]. En este contexto, poder obtener nuevos complejos con estas características y con un incremento en la actividad antibacteriana, contribuirá al desarrollo de potenciales fármacos que permitan combatir con este problema.

Algunos compuestos *N*-heterocíclicos derivados de azoles han mostrado actividad antifúngica y antibacteriana con seguridad en el tratamiento [4]. Se destacan los avances encontrados contra: infección por *Scedosporium ssp* [5-6], infección por *Pseudallescheria boydii* [7], micosis e infecciones viscerales [8,9].

Los primeros azoles fueron publicados en 1969, clotrimazol y miconazol. Estos dos compuestos contienen un anillo imidazólico donde recae la actividad antimicótica, pero se diferencian en la distancia entre el imidazol y el carbono asimétrico (Figuras 1 y 2).

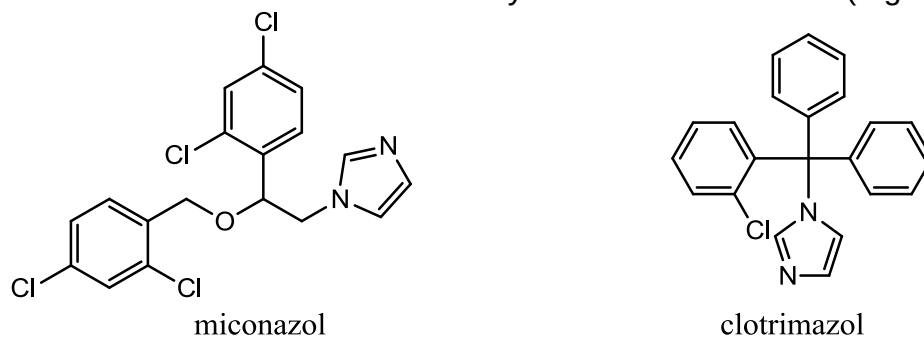


Figura 1. Estructura química de imidazoles

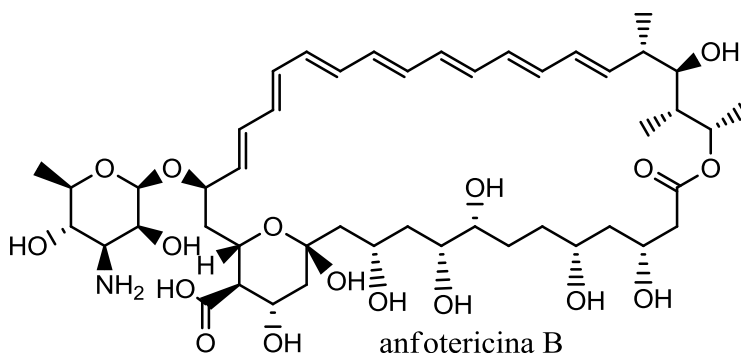


Figura 2. Estructura química de anfotericina B.

La parte activa del clotrimazol se ha utilizado en pocos derivados y siempre para

administración tópica. En cambio, el miconazol ha servido para derivados de aplicación oral y de uso tópico. En los años 1980, se introdujeron dos cambios en la estructura química de estos fármacos: 1) sustitución del imidazol por triazol y 2) cambio de los átomos de cloro por flúor en el anillo benceno unido al carbono asimétrico. Ambas modificaciones se han relacionado con una mayor actividad antifúngica [10]. En la década de 1990, aparecieron el fluconazol e itraconazol (Figura 3) [11].

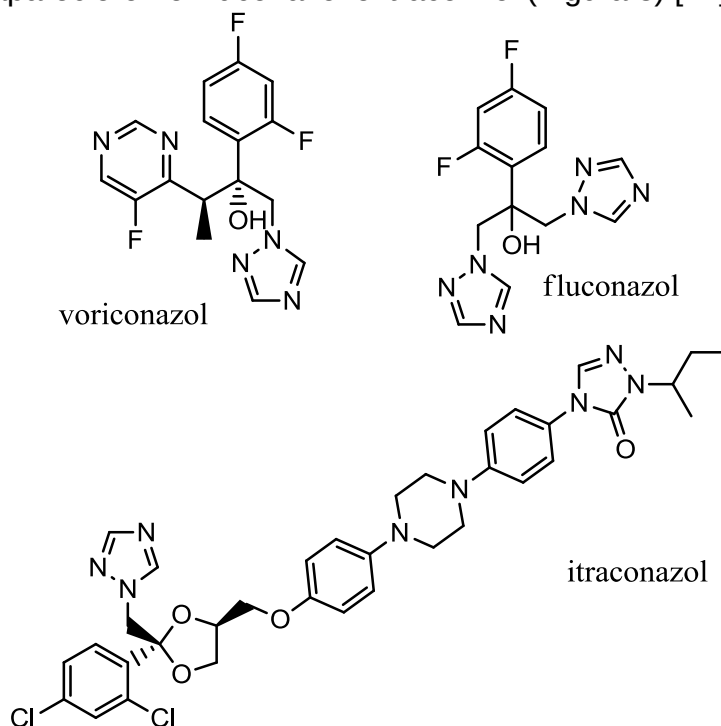


Figura 3. Estructura química de derivados triazólicos

Se encontró que la ubicación del átomo de oxígeno en posición C2 favorece la actividad biológica [12]. Esta modificación permite que los fármacos sean más potentes, mejor tolerados y metabólicamente más estables. Las cadenas laterales no son determinantes para la actividad biológica, aunque desempeñan un papel importante en las propiedades fisicoquímicas y la síntesis de la molécula.

Los compuestos *N*-heterocíclicos derivados de azoles se caracterizan por un mayor espectro de acción que los imidazoles y presentan un mejor perfil de tolerabilidad [13]. Bendaha y col informaron en el 2011, que ligandos polidentados derivados de triazol son más activos contra *saccharomyces cerevisiae* comparados con 3,5-dimetilpirazol [14].

Los compuestos *N*-heterocíclicos derivados de azoles presentan actividad fungistática y, desde un punto de vista general, su espectro es amplio. La mayor ventaja que

ofrecen es que los derivados de azoles de nueva generación presentan una mayor actividad *in vitro* que sus predecesores, razón por la cual amplían su espectro a especies y cepas con resistencia intrínseca o adquirida a éstos.

Los metales se han empleado para el tratamiento de enfermedades de los seres humanos desde la antigüedad. Los chinos por ejemplo emplearon el uso de oro elemental para el tratamiento de enfermedades, una práctica conocida como crisoterapia, desde el 2500 a. C. [15]. Posteriormente, se obtuvo un complejo de coordinación de Pt estable denominado *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] (*cis*-platino) [16], el cual se ha convertido en el compuesto más conocido de todos los medicamentos con elementos metálicos y desde entonces se han publicado cientos de artículos, empleando la síntesis y la actividad biológica de compuestos derivados del mismo.

Por ejemplo, los complejos de oro como auranofina son comúnmente utilizados para tratar la artritis reumatoide [17], se han empleado radiofármacos con complejos de tecnecio y el renio ha sido empleado en imagenología y radioterapia [18]; por otra parte, los complejos de rutenio han tenido cierto éxito como medicamentos contra el cáncer [19].

Los complejos que contienen gadolinio, cobalto, litio, bismuto, hierro, calcio, lantano, galio, estaño, arsénico, rodio, cobre, zinc, aluminio y lutecio han sido utilizados en medicina [20]. Recientemente, se han encontrado complejos de cobalto (III) que poseen tanto actividad antiviral como antibacteriana.

Sorprendentemente, los complejos de Co (III) derivados de ligandos donantes han mostrado aplicación como agentes antibacterianos o antivirales. Una de las clases más prometedores de Co (III) complejos que contienen ligandos donantes N, S es la serie CTC de los complejos 1 basado en una base de Schiff quelante (IMD = imidazol, 2-mimd = 2-metilimidazol) (Figura 4).

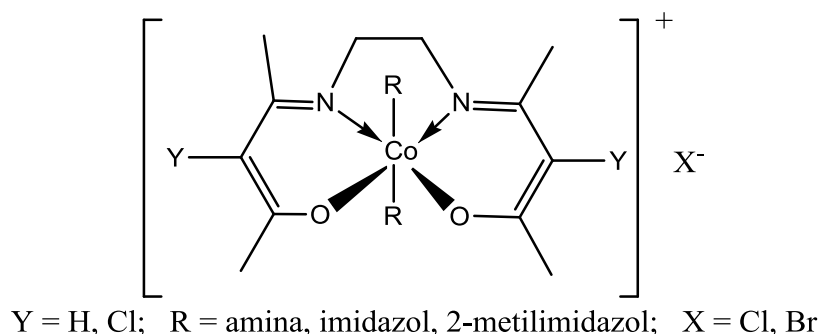


Figura 4. Estructura de tipo CTC cobalto (III) (IMD = imidazol, 2-mimd = 2-metilimidazol).

En 1998, Epstein y colaboradores informaron que el complejo de cobalto CTC-96 (1d) fue eficaz en el tratamiento de la queratitis herpética epitelial, una de las principales causas de ceguera en los países industrializados [21]. Los estudios que utilizan la clase de fármacos CTC se realizaron utilizando un modelo de ojo de conejo infectados con el virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) y todos los complejos de HSV-1 inhibió la replicación *in vitro* con tan poco como 5 mg/mL requerido para una fuerte actividad antiviral.

En las Tablas 1 y 2, se comparan las actividades *in vitro* de diferentes complejos de níquel, cobalto y sus ligandos *N*-donores [22-25].

Tabla 1. Susceptibilidad *in vitro* de diferentes especies de bacterias a compuestos de níquel y sus ligandos. Valores expresados en CIM₅₀ (µg/mL).

Microorganisms	No of strains	MIC ₅₀						
		Ni 1	Ni 2	Ni 3	Ni 4	TAMEN	BAMP	Th
<i>S. aureus</i>	6	44.0±18.6	19.3±9.1	144.0±40.3	122.7±31.1	112.0±16.0	160.0±32.0	10.4±4.8
<i>S. pyogenes</i>	7	22.6±8.2	5.6±1.9	128.0±0.0	68.6±10.9	80.0±16.0	106.0±56.32	4.4±2.0
<i>B. subtilis</i>	4	10.5±0.9	5.8±0.3	no data	84.0±12.0	no data	no data	3.0±0.0
<i>E. coli</i>	5	65.6±18.9	103.6±24.4	160.0±32.0	121.6±6.4	104.0±24.0	82.0±28.9	2.0±0.8
<i>K. pneumoniae</i>	2	6.0±1.2	14.0±5.8	no data	40.0±4.6	no data	no data	13.7±1.2
<i>P. aeruginosa</i>	6	51.0±18.4	49.5±19.1	160.0±32.0	133.3±26.7	112.0±16.0	130.0±50.6	15.5±4.5
<i>P. fluorescens</i>	3	10.7±2.9	12.7±5.9	no data	80.0±9.2	no data	no data	7.0±1.2
<i>Candida spp.</i>	4	21.0±14.4	19.3±14.9	no data	21.8±4.0	no data	no data	56.0±24.0
All strains	37	33.1±5.9	30.7±7.1	148.0±13.9	96.8±8.4	102.0±7.6	119.5±16.7	12.6±3.6

MIC₅₀ - 50% inhibition; Ni 1 - Ni(TAMEN)(ClO₄)₂; Ni 2 - Ni(TAMEN)(NCS)₂; Ni 3 - Ni₂(BAMP)(Ac)₄; Ni 4 - Ni₂(BAMP)(Cl)₄

Tabla 2. Sensibilidad de complejos de Cobalto con ligandos *N*- heterocíclicos a una concentración de 1000 µg/mL. [15,17]

Compound	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Bacillus sp.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. lutea</i>	<i>S. cerevisiae</i>
L ¹	+	Ø	Ø	Ø	Ø
[Co(L ¹) ₂ Cl ₂]	Ø	+++	+++	+++	++
L ²	+	++	++	++	Ø
[Co(L ²) ₂ Cl ₂]	+++	+++	+++	+++	Ø
L ³	++	++++	++++	++++	+
[Co(L ³) ₂ Cl ₂]	+++	+++	+++	+++	Ø

Very highly active +++++, Highly active +++, Moderately active ++, Slightly active +, Inactive Ø

Se han obtenido complejos de coordinación de Ni (II) que contienen ligandos *NNN*-donores han sido estudiados con éxito como agentes antimicóticos *in vitro*. En este contexto, Hanan y col en el año 2011, informaron la síntesis, caracterización y actividad antifúngica de complejos soportados en ligandos 2,6-*bis*(2-aminopiridina)piridina o hidroxifenilimina (Figura 5).

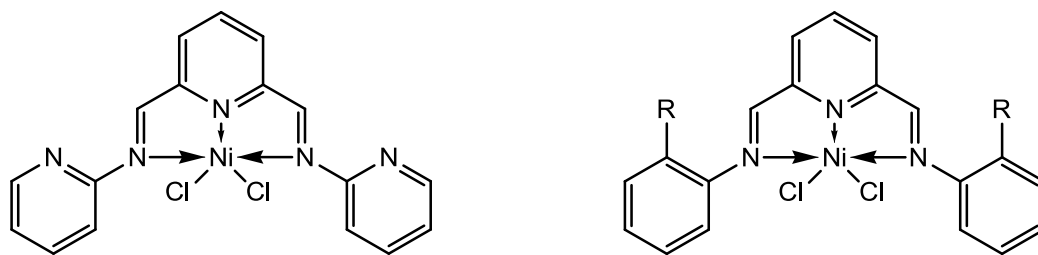


Figura 5. Complejos de Ni(II) con ligandos *NNN*-donores activos contra hongos.

Los compuestos mostrados en la Figura 5 presentan geometría bipirámide trigonal. En este estudio se encontró que los complejos metálicos son agentes antifúngicos más poderosos que los ligandos orgánicos [26].

Continuando las investigaciones de compuestos *N*-heterocíclicos derivados de azoles, hemos reportado la síntesis de los ligandos: 3,5-bis(3,5-dimetilpirazol)tolueno; 2,6-bis(azolil)piridina y 3,5-bis(indazolil)tolueno (Figura 6) [27].

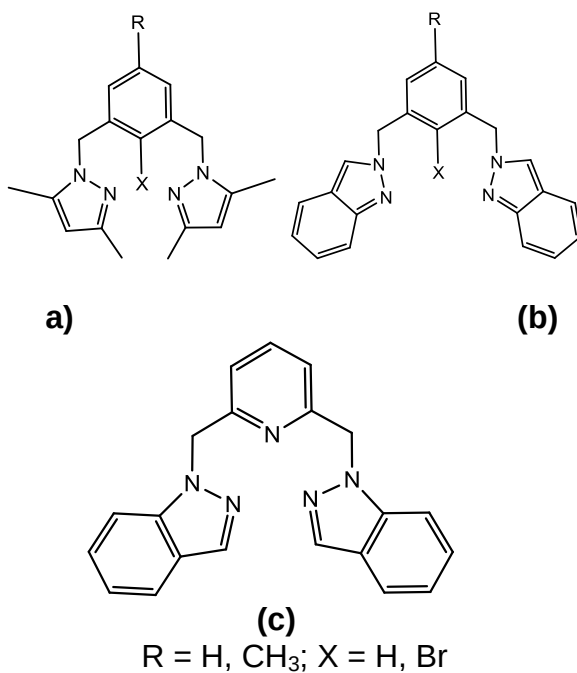


Figura 6. Ligandos derivados de azoles: **a)** 3,5-bis(3,5-dimetilpirazol-1-ilmetil)tolueno **b)** 2,6-bis(azolil)piridina; **c)** 3,5-bis(indazol-2-ilmetil)tolueno

Los ligandos anteriores se obtuvieron como sólidos de color blanco, estables al aire y altos rendimiento. Fueron caracterizados mediante: RMN (¹H, ¹³C) mono y bidimensional, FT-IR, análisis elemental, espectrometría de masas y determinación

estructural mediante difracción de rayos X en monocristales. Los ligandos se utilizaron para sintetizar complejos organometálicos y de coordinación con: Pd(II), Ni(II) y Cr(III) fueron obtenidos como sólidos estables al aire (Figura 7) [28].

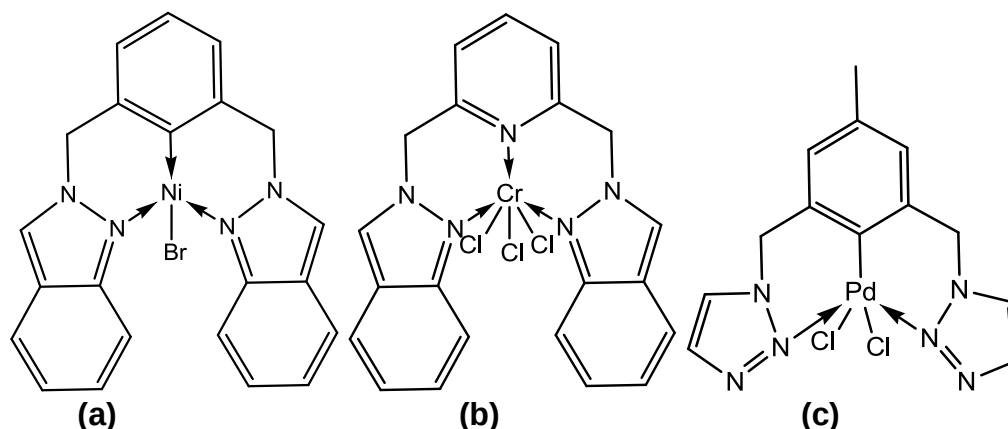


Figura 7. Complejos organometálicos y de coordinación soportados en ligandos: a y b) azoles; c) triazoles.

Se cree que la actividad antibacteriana de los complejos se debe a factores como: solubilidad, conductividad, momento dipolar, mecanismos de permeabilidad celular entre otros. La coordinación del ligando al metal incrementa la lipofilicidad de los compuestos, cualidad que les permite ingresar a través de la membrana lipídica del microorganismo, posteriormente el complejo inhibe el sitio activo de enzimas o síntesis de proteínas lo que deriva en la muerte del mismo.

Teniendo en cuenta los antecedentes anteriormente descritos sobre el potencial antibacterial que presentan los derivados N-heterocíclicos derivados de azoles y los elementos de transición. Este proyecto contempla: sintetizar y estudiar *in vitro* la actividad antibacteriana de nuevos complejos N-heterocíclicos con los metales de transición, Co (III) y Ni (II).

De este modo se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Los nuevos complejos de Co (III) y Ni (II) con ligandos N-heterocíclicos derivados de azoles poseerán una mayor actividad antibacteriana y disminuyen la capacidad defensiva que sus homólogos correspondientes frente a especies de bacterias Gram positivas y negativas?

3.3. OBJETIVOS

a) General:

Diseñar y evaluar la actividad antibacteriana *in vitro* de nuevos complejos N-

heterocíclicos de Co (III) y Ni (II).

b) Específicos:

- a. Desarrollar nuevos ligandos N- heterocíclicos donores y complejos de Co (III) y Ni (II) a partir de los ligandos
- b. Evaluar *in vitro* la actividad biológica de ligandos y los complejos como agentes antibacterianos.

3.4. METODOLOGÍA

a) Condiciones generales

Las reacciones se monitorearon usando placas (TLC) de silica gel Merck F254, que se revelaron empleando una lámpara UVSL-25 con longitudes de onda corta y larga. Los análisis de IR se realizaron en un espectrofotómetro FTIR-8400/8900 SHIMADZU serie N° A20963900666 con un rango de 400 a 4000 cm^{-1} y en un NICOLET 6700 FT-IR 4000-225 cm^{-1} en pastillas de KBr para muestras sólidas, en nujol para aceites y en el solvente apropiado para muestras líquidas.

Los espectros electrónicos se tomaron en un espectrofotómetro UV-VIS 160A SHIMADZU en un rango de 200-800 nm. Los espectros RMN ^1H y ^{13}C , se tomaron en el espectrofotómetro BRUKER 400 UltraShield Avance II de 400 MHz, usando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, y como disolventes deuterados cloroformo (CDCl_3), acetona ($\text{CD}_3\text{COCD}_3\text{-d}_6$) o dimetilsulfóxido (DMSO-d_6). Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Büchi. El análisis elemental se realizó en un Agilent elemental analyzer y en un equipo CHN Analyzer Flash EA 1112 Series.

Los espectros de masas por impacto electrónico fueron obtenidos en un cromatógrafo de gases acoplado a masas GCMS-QP2010 Ultra de marca SHIMADZU con automuestreador AOC-20(i+s), con modo de ionización por impacto electrónico a 70eV.

b) Síntesis

- Síntesis de los ligandos

Síntesis del ligando 1,3-bis(6-nitro-1-*H*-indazol-1-il)xileno (L1)

Para la síntesis se partió del precursor 1,3-biscloroxileno (250 mg, 1.43 mmol) y del precursor 6-nitro-1*H*-indazol (400 mg, 2.46 mmol) empleando *N,N*-dimetilformamida (DMF), carbonato de potasio K_2CO_3 como base no coordinante, a una temperatura de

130 °C por un tiempo de 8 h, bajo agitación constante y en una atmósfera de nitrógeno. Una vez finalizada la síntesis del ligando, se llevó a cabo el desarrollo de una separación por columna con mezclas de hexano-acetona. El seguimiento de las fracciones se realizó empleando CCD y espectroscopía de infrarrojo, hasta llegar a la extracción de todo el precursor de xileno empleado y que quedó en exceso, obteniendo con ello un ligando más puro. De la fracción hexano: acetona (6:4), se obtuvo el producto purificado, que es un aceite de color marrón que pesó 460 mg.

(Rendimiento: 87.58%). FT-IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{N-H}}$ ausente, ν_{CH_2} 3118.30, $\nu_{\text{C-H}}_{\text{anillo}}$, 2968.58, $\nu_{\text{N-O}}$ 1515.38 y 1328.77, $\delta_{\text{C-H}}_{\text{fuera del plano}}$ 832.29 y 730.11. RMN ^1H (400MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3\text{-d}_6$, ppm): 9.27 (s, 2H) Hh, 8.07 (d, 2H, $J=7.6$) Hf, 7.94 (s, 2H) He, 7.92 (d, 2H, $J=7.5$) Hg, 7.76 (t, 1H, $J=8.6$ Hz) Ha, 7.39 (d, 2H, $J=8.6$ Hz) Hb, 7.29 (s, 1H) Hc, 5.70 (s, 4H) Hd. El MS (m/z): 428 M^+ , 266 [M-162].

Síntesis del ligando 2,6-bis((6-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)piridina (L2)

Se sintetizó desprotonando el precursor 6-nitro-1*H*-indazol (166.23 mg, 1,02 mmol) con 0.24 mL de trietilamina (Et_3N). Posteriormente el precursor ya desprotonado, reaccionó con el precursor, 2,6-bis(bromometil)piridina (150 mg, 0.57 mmol) por medio de una sustitución nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$), este proceso se realizó en 12 mL de tolueno seco, a reflujo durante 72 horas y en atmósfera de nitrógeno. La reacción se siguió por CCD, hasta observar la desaparición de la piridina y la aparición de un nuevo producto. Este producto se purificó extrayendo la parte orgánica de una mezcla de cloroformo:agua (7:3), posteriormente se eliminó el solvente al vacío y se obtuvo un sólido color crema que pesó 142.3 mg.

(Rendimiento: 65,04%). FT-IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{N-H}}$ ausente, ν_{CH_2} 3111.18, $\nu_{\text{C-H}}_{\text{anillo}}$, 2951.34, $\nu_{\text{N-O}}$ 1521.84 y 1336.67, $\delta_{\text{C-H}}_{\text{fuera del plano}}$ 833.25 y 731.02. RMN ^1H (400MHz, $\text{CD}_3\text{COCD}_3\text{-d}_6$, ppm): 9.34 (s, 2H) Hd, 8.12 (d, 2H, $J=7.3$) Hf, 7.90 (s, 2H) Hg, 7.88 (d, 2H, $J=7.3$) He, 7.68 (t, 1H, $J=8.1$ Hz) Ha, 7.35 (d, 2H, $J=8.1$ Hz) Hb, 7.26 (s, 1H) Hd, 5.73 (s, 4H) Hc. El MS (m/z): 429 M^+ y pico base.

Síntesis del ligando 1,3-bis((1*H*-benzotriazol-1-il)metanona)benceno, (L3)

Una mezcla de tolueno 5 mL, benzotriazol, (586.8 mg, 4.9 mmol) y trietilamina (Et_3N) (1.5 mL) se calentó a 130 °C durante 30 minutos, posteriormente se le agregó una disolución de dicloruro de isoftaloilo, (500 mg, 2.5 mmol) en tolueno (10 mL), la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 h con agitación constante, bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Posterior al tiempo de reacción se secó al vacío para retirar el solvente; el sólido obtenido fue disuelto en cloroformo y a este se le hizo una extracción con solución acuosa de NaCl saturada (3 veces x 15 mL). La fase orgánica fue separada y secada con MgSO_4 anhidro. Se agregó éter etílico para precipitar el ligando de la solución de CHCl_3 , obteniéndose 381.2 mg de un sólido color blanco.

(Rendimiento: 41.78%). El ligando fue soluble en solventes polares. FT-IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{CH-Ph}}$ 3082.25, ν_{CO} 1695.43, $\nu_{\text{C=C-C}}$ 1487.12, $\nu_{\text{C-N}}$ 1450.47, $\nu_{\text{benzotriazol}}$ 1039.63, $\nu_{\text{benzotriazol}}$ 869.89; RMN ^1H (400MHz, CDCl_3 , ppm): 8.46 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$) H10, 8.21 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$) H7, 7.86 (t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$) H1, 7.61 (t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$) H9, 7.78 (t, 2H, $J=7.7\text{Hz}$) H8, 8.59 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$) H3, 9.10 (s, 1H) H2. RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3 , ppm): 165.56 C5, 145.85 C11, 132.22 C4, 132.05 C6, 135.02 C2, 136.25 C3, 130.75 C7, 128.76 C8, 126.67 C9, 120.38 C10, 114.85 C1; EI MS (m/z): 368 M^+ , 222 [M-146].

Síntesis del ligando 1,3-bis((1*H*-benzotriazol-1-il)metil)benceno, (L4)

Una mezcla de benzotriazol, 4 (676.6 mg, 5.7 mmol) disuelto en 5 mL de tolueno y trietilamina (1.5 mL, 1.09 mol) se calentó a 130 °C durante 30 minutos con agitación constante, a esta mezcla se añadió una disolución de 1,3-diclorometilxileno, 2 (500 mg, 2.4 mmol) en tolueno (10 mL), llevándose a reflujo durante 72 h con agitación constante, usando bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Posterior al tiempo de reacción se realizó secado al vacío para retirar el solvente; el sólido obtenido fue disuelto en cloroformo y a este se le hizo una extracción con solución acuosa de NaCl saturada (3 veces x 15 mL). La fase orgánica fue separada y secada con MgSO_4 anhidro. Se agregó éter etílico para precipitar el ligando, obteniéndose 518.8 mg de un sólido color blanco.

(Rendimiento: 53.08%). Este ligando presentó buena solubilidad en los solventes orgánicos comunes. FT-IR (KBr, cm^{-1}): $\nu_{\text{CH-Ph}}$ 3057.17, $\nu_{\text{as-CH}_2}$ 2980.02, $\nu_{\text{C=C-C}}$ 1492.90, $\nu_{\text{C-N}}$ 1452.40, $\nu_{\text{benzotriazol}}$ 1078.21, $\nu_{\text{benzotriazol}}$ 902.69; RMN ^1H (400MHz, CD_3COCD_3 , ppm): 8.03 (d, 2H) H10, 7.62 (d, 2H) H7, 7.40 (s.a, 1H) H1, 7.43 (d.a, 2H) H9, 7.47 (d.a, 2H) H8, 7.37 (d, 2H) H3, 7.33 (s, 1H) H2, 5.98 (s, 4H) H5. RMN ^{13}C (100MHz, CD_3COCD_3 , ppm): 51.16 C5, 146.14 C11, 136.75 C4, 132.90 C6, 129.44 C2, 127.23 C3, 119.47 C7, 123.74 C8, 127.60 C9, 110.19 C10, 126.32 C1; EI MS (m/z): 340 M^+ , 207 [M-132].

- Síntesis de los complejos de níquel (II):

Síntesis del complejo, $[\text{Ni}(\text{L1})\text{Cl}_2]$ (1)

Utilizando la técnica de Schlenk bajo una atmósfera inerte de nitrógeno (N_2), para una solución de cloruro de níquel hexahidratado $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (150 mg, 0.35 mmol) en 15 mL de metanol (MeOH), se hace reaccionar el ligando L1 en exceso, (65 mg, 0.50 mmol) a 200 °C y se mantiene la mezcla de reacción en reflujo por 4 h con agitación constante. Se hizo seguimiento de la reacción por la técnica de CCD. El producto de reacción fue secado al vacío para su posterior remoción del solvente. Se obtuvo un compuesto sólido el cual se lavó con CHCl_3 caliente para retirar el exceso de ligando. Se obtuvo un sólido de color verde pálido.

(Rendimiento: 75.76 mg, 38.78%). FT-IR (KBr, cm^{-1}): νCH_2 3300-3100 solapada con el H_2O , $\nu\text{C-H}_{\text{anillo}}$, 2925.03, $\nu\text{N-O}$ 1525.88 y 1342.41, $\delta\text{C-H}_{\text{fuera del plano}}$ 836.83 y 733.54, $\nu\text{Ni-N}$ 486.51. El MS (m/z): 557.5 M^+ , 91 [M-467]. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NiCl}_2\text{N}_6\text{O}_4$ (558): calculado: C 47.35, H 2.89, N 15.06%; experimental: C 47.18, H 2.88, N 15.01%.

Síntesis del complejo, $[\text{Ni}(\text{L2})\text{Cl}_2]$

Para la síntesis de este complejo de níquel se utilizó el mismo protocolo del complejo anterior, se obtuvo un compuesto sólido en polvo de color verde – azulado (similar al aguamarina).

(Rendimiento: 102.3 mg, 52.43%). FT-IR (KBr, cm^{-1}): νCH_2 3105.66, $\nu\text{C-H}_{\text{anillo}}$, 2918.75, $\nu\text{N-O}$ 1521.09 y 1341.16, $\delta\text{C-H}_{\text{fuera del plano}}$ 842.88 y 744.35, $\nu\text{Ni-N}$ 452.33. El MS (m/z): 559.5 M^+ , 91 [M-467]. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NiCl}_2\text{N}_7\text{O}_4$ (559): calculado: C 45.12, H 2.70, N 17.54%; experimental: C 45.28, H 2.71, N 17.60%.

Síntesis del complejo, $[\text{Ni}(\text{L3})\text{Cl}_2]$

Utilizando la técnica de Schlenk bajo una atmósfera inerte de nitrógeno (N_2), para una solución de cloruro de níquel hexahidratado $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, (34 mg, 0.17 mmol) en 10 mL de metanol (MeOH), se hace reaccionar el ligando L3 en exceso, (0.30 mmol) a 200 °C y se mantiene la mezcla de reacción en reflujo por 10 h con agitación constante. Se hizo seguimiento de la reacción por la técnica de CCD. El producto de reacción fue secado al vacío para su posterior remoción del solvente. Se obtuvo un compuesto sólido el cual se lavó con CHCl_3 caliente para retirar el exceso de ligando. Se obtuvo un sólido de color azul claro.

(Rendimiento: 42.6 mg, 50.74%). FT-IR (KBr, cm^{-1}): $\nu\text{CH-Ph}$ 2981.21 (solapamiento con H_2O), $\nu\text{C=O}$ 1621.22, $\nu\text{C=C-C}$ 1489.42, $\nu\text{C-N}$ 1447.26, $\nu_{\text{benzotriazol}}$ 1272.96 y 1151.08, $\delta_{\text{benzotriazol}}$ 790.27 y 753.11, $\nu\text{Ni-N}$ 644.01, $\nu\text{Ni-Cl}$ 363.07. El MS (m/z): 496 M^+ , 86 [M-410]. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{NiCl}_2\text{N}_6\text{O}_2$ (497.95): calculado: C 48.24, H 2.43, N 16.88%; experimental: C 48.01, H 2.42, N 16.80%.

Síntesis del complejo $[\text{Ni}(\text{L4})\text{Cl}_2]$

Para la síntesis de este complejo de níquel se utilizó el mismo protocolo del complejo anterior, se obtuvo un compuesto sólido en polvo de color verde.

(Rendimiento: 53.2 mg, 66.59%). NMR ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 8.01 (d, 2H) H_{10} , 7.87 (d, 2H) H_7 , 7.31 (b.s., 1H) H_1 , 7.34 (b.d., 2H) H_9 , 7.81 (b.d., 2H) H_8 , 7.24 (d, 2H) H_3 , 7.18 (s, 1H) H_2 , 5.88 (s, 4H) H_5 . NMR ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): 51.78 C_5 , 148.51 C_{11} , 136.60 C_4 , 134.45 C_6 , 129.77 C_2 , 128.23 C_3 , 120.19 C_7 , 124.23 C_8 , 128.21 C_9 , 111.23 C_{10} , 127.76 C_1 ; El MS (m/z): 470 M^+ , 193 [M-277]. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NiCl}_2\text{N}_6$ (469.98):

calculado: C 51.11, H 3.43, N 17.88%; experimental: C 51.17, H 3.43, N 17.90%.

- Síntesis de los complejos de cobalto (II):

Inicialmente en la propuesta se contempló trabajar con el cobalto (III), sin embargo, no se obtenían complejos con rendimientos superiores al 5%, por lo cual se procedió a trabajar con el Co (II) disponible para el presente estudio.

En este caso para la síntesis de los complejos de cobalto (II) de los ligandos L1 y L2 (**5-6**), se parte de una solución de MeOH (15 mL), $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.0 mmol) y el ligando precursor L1 (1.0 mmol) el cual se disolvió previamente en 5 mL de DMF. Esta mezcla se somete a reflujo con agitación constante durante 10 h. La solución resultante se filtra y se procede a enfriar durante varios días en los cuales no se observa la formación de cristales, sino un polvo en poca proporción que corresponde al complejo de cobalto del ligando L1(**5**). Se emplea el mismo protocolo para el precursor L2, que conduce al complejo de cobalto del ligando L2 (**6**)

$[\text{Co}(\text{L1})\text{Cl}_2]$ (**5**): FT-IR (KBr, cm^{-1}): ν_{CH_2} 3200.32 solapada con el H_2O , $\nu_{\text{C-H}_{\text{anillo}}}$, 2925.05, $\nu_{\text{N-O}}$ 1524.20 y 1342.55, $\delta_{\text{C-H}_{\text{fuera del plano}}}$ 845.41 y 734.00, $\nu_{\text{Co-N}}$ < 650 solapada. El MS (m/z): 556.99 M^+ , 73 [M-484]. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{CoCl}_2\text{N}_6\text{O}_4$ (558.24): calculado: C 47.33, H 2.89, N 15.05%; experimental: C 47.44, H 2.90, N 15.08%.

$[\text{Co}(\text{L2})\text{Cl}_2]$ (**6**): FT-IR (KBr, cm^{-1}): ν_{CH_2} 3130.14, $\nu_{\text{C-H}_{\text{anillo}}}$, 2934.89, $\nu_{\text{N-O}}$ 1520.16 y 1317.94, $\delta_{\text{C-H}_{\text{fuera del plano}}}$ 823.15 y 721.01, $\nu_{\text{Co-N}}$ 605.23. El MS (m/z): 557.99 M^+ , 91 [M-467]. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{CoCl}_2\text{N}_7\text{O}_4$ (559.23): calculado: C 45.10, H 2.70, N 17.53%; experimental: C 45.20, H 2.71, N 17.57%.

c) Actividad antibacterial

Estudio in vitro de la actividad antibacteriana de ligandos y complejos

Preparación del medio de cultivo: suspender 65 g de medio deshidratado en un litro de agua destilada. Calentar agitando frecuentemente y dejar hervir durante 1 minuto para disolver completamente los ingredientes (evitando el sobrecalentamiento). Luego se esteriliza a 121°C durante 15 minutos.

Distribuir y enfriar a temperatura ambiente antes de su utilización (pH final $5,6 \pm 0,2$). El bajo pH del medio resulta favorable para el crecimiento de los hongos y ligeramente inhibitorio para las bacterias. En caso de requerirse un incremento en la inhibición del crecimiento de bacterias, se puede añadir gentamicina o cloramfenicol.

Inocular el organismo en el Agar para evidenciar que el inóculo del organismo está activo.

Verificar que los compuestos presenten actividad biológica y compararlo con el disolvente solo (DMSO). Se ha encontrado que concentraciones de 10% de DMSO es altamente tóxico para *C. albicans* (ATCC 10231), 5% inhibe (80%) de crecimiento, 2% inhibe (55%). Una concentración de 1% no inhibe el crecimiento de las bacterias [49 - 51]. Para el estudio, se incubó en Agar los compuestos y por separado se realiza otra incubación en DMSO y así, descartar actividad biológica del disolvente solo.

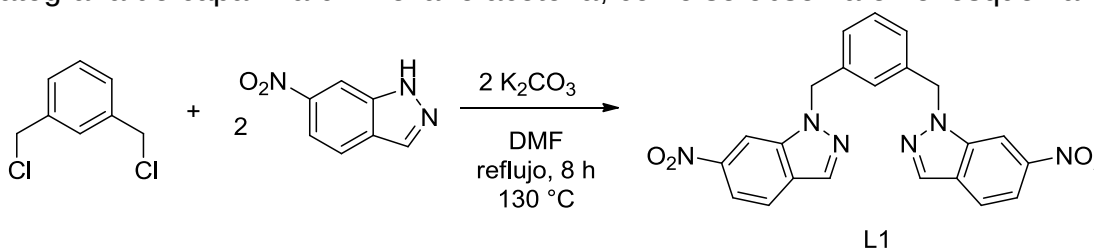
Encontrar la CMI, para ello se inocula en caja de Petri la bacteria con diferentes concentraciones del compuesto y se espera un período adecuado de incubación. Después de 12 - 24 horas se evalúa el crecimiento. La concentración del compuesto a la cual no se observa crecimiento se reporta como CMI (ppm o $\mu\text{g/mL}$). Estos pasos se realizan por duplicado para cada compuesto [43]. Las cepas a estudiar corresponden a bacterias Gram positiva y Gram negativa, respectivamente, como lo son, *Staphylococcus aureus* y *Salmonella tiphy*.

3.5. RESULTADOS OBTENIDOS

a) Síntesis y caracterización de los ligandos:

Ligando 1,3-bis(6-nitro-1-*H*-indazol-1-il)xileno, (1)

La síntesis se llevó a cabo bajo un reflujo de DMF, K_2CO_3 como base no coordinante, a una temperatura de 130 °C por un tiempo de 8 h. La reacción se siguió mediante cromatografía de capa fina 6:4 hexano:acetona, como se observa en el esquema 1.



Esquema 1. Ruta de síntesis del ligando 1

Una vez finalizada la síntesis del ligando, se llevó a cabo el desarrollo de una separación por columna. La primera fracción empezó en hexano y una vez caracterizada esta fracción por espectroscopia de infrarrojo muestra como resultado la extracción de todo el *m*-xileno que quedó en exceso, obteniendo con ello un ligando más puro. Al llegar a la fracción 6:4 hexano:acetona, el espectro de IR muestra con mayor lucidez la ausencia de la banda de tensión del enlace $\nu\text{N-H} > 3200 \text{ cm}^{-1}$ (**Figura 8**).

La caracterización del ligando **L1** se llevó a cabo mediante espectrometría de masas (figura 9), espectroscopía FT-IR (figura 8) y RMN (figura 10).

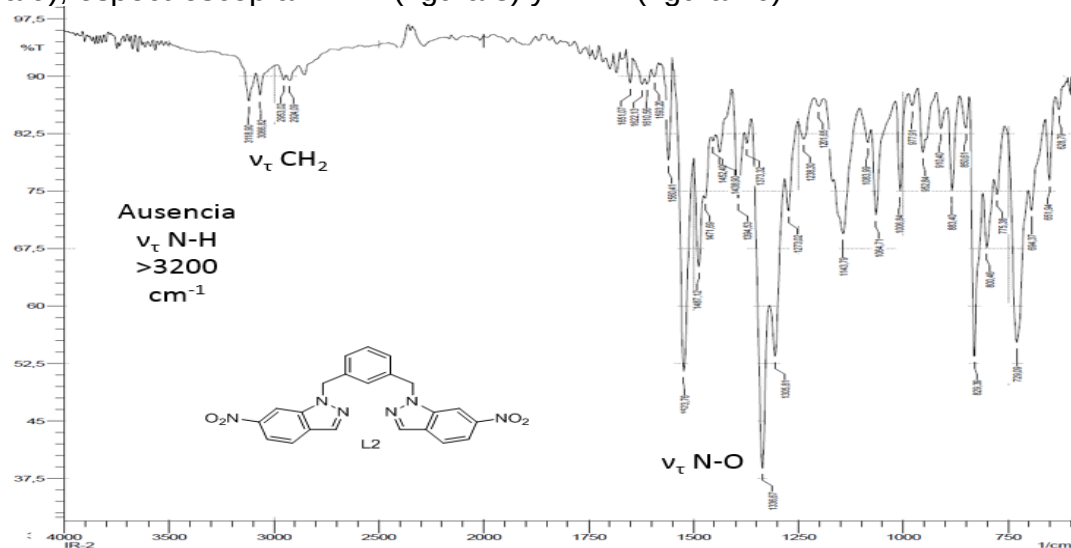


Figura 8. Espectro de IR para el ligando (L1)

El espectro de masas obtenido evidencia el ion molecular m/z de 428, que corresponde a la masa molecular del ligando **L1**.

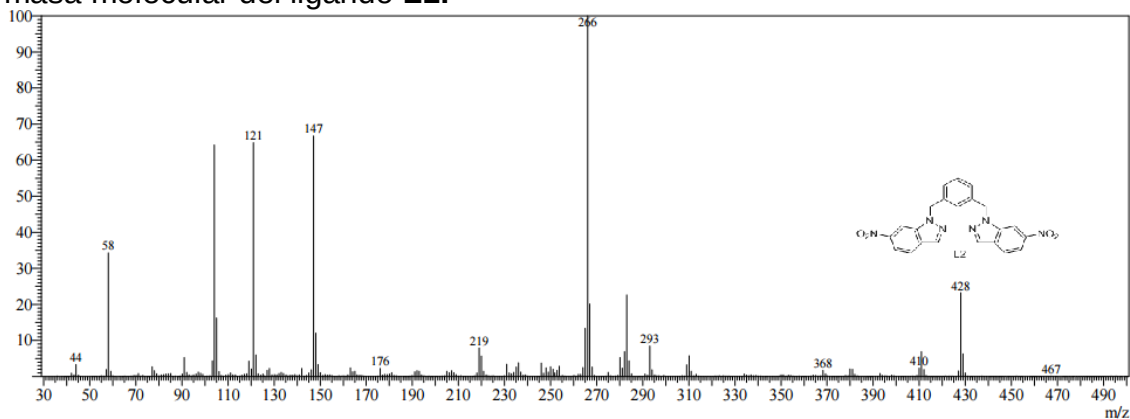


Figura 9. Espectro de masas para el ligando (L1)

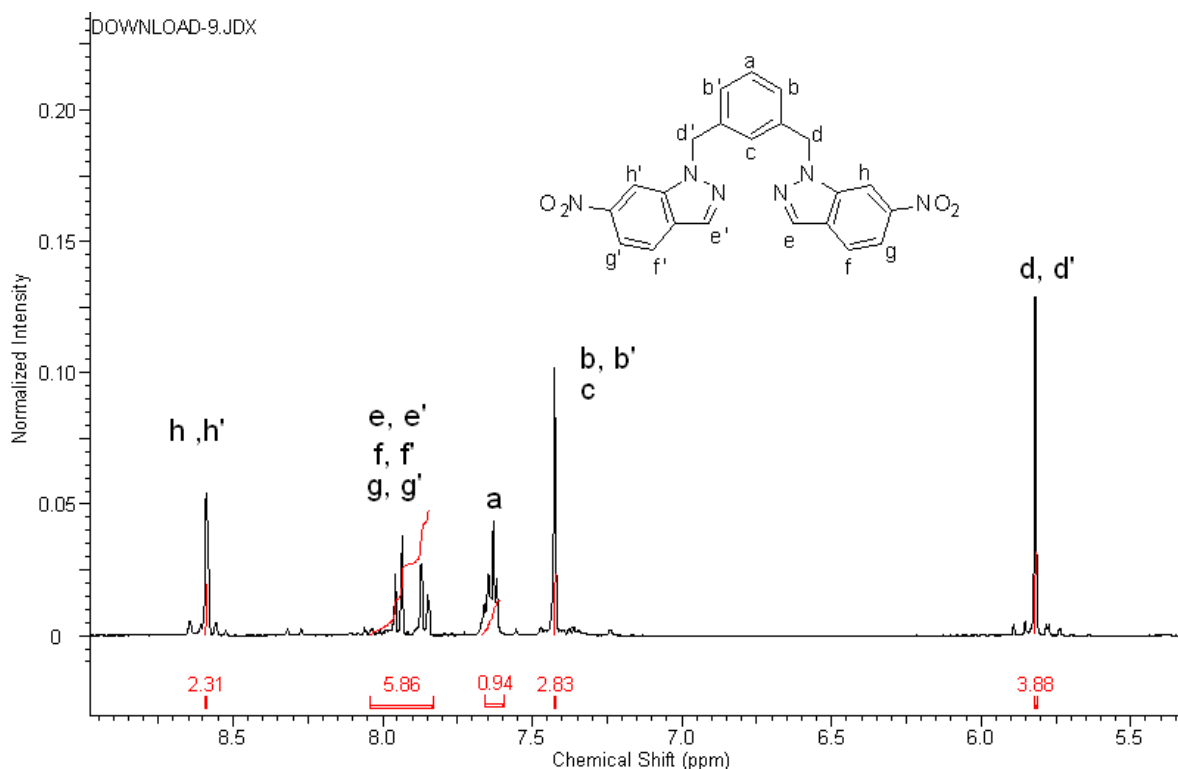
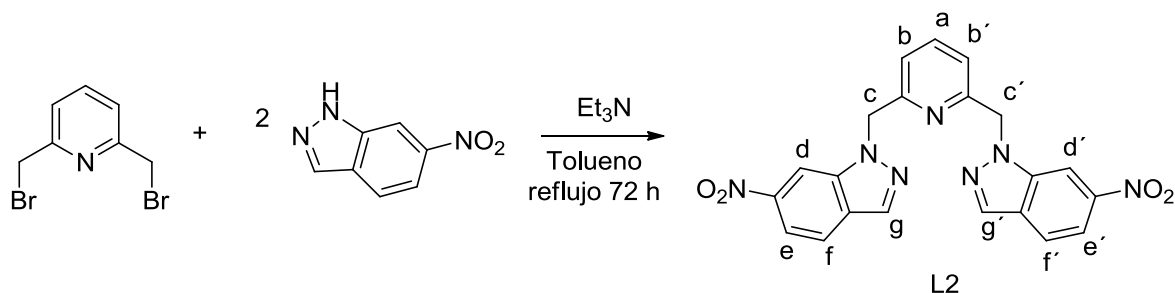


Figura 10. Espectro RMN ^1H en CD_3COCD_3 para el ligando (L1)

Los datos espectroscópicos de RMN ^1H se asignaron con base en el esqueleto base presentado en la figura 10. El ligando L1 fue caracterizado por FT-IR, RMN y Masas, observándose la ausencia de bandas en el FT-IR referente a la vibración de tensión del enlace N-H, por lo cual se dio la desprotonación, además se observa en el RMN la señal a 5.70 ppm relacionada con los protones metilénicos (CH_2) y junto con estos las señales relacionadas con los protones de los anillos procedentes de indazol y el anillo central de xileno, el patrón de fragmentación en el masas muestra un ion molecular de 428 m/z, los otros fragmentos se relacionan con la pérdida de los grupos nitroindazol; por lo tanto, se confirma la estructura del ligando L1.

Ligando 2,6-bis((6-nitro-1H-indazol-1-il)metil)piridina, (L2)

El ligando se obtuvo desprotonando el 6-nitro-1H-indazol con K_2CO_3 , convirtiéndolo en un nucleófilo, el cual posteriormente ataca sin formar intermediarios al grupo metil desplazando al bromo. El desplazamiento de ambos átomos de bromo son los que dan como producto el ligando del tipo NN, es decir bidentado, esquema 2.



Esquema 2. Ruta de síntesis del ligando **L2**

La caracterización del ligando **L2** se llevó a cabo mediante espectrometría de masas y espectroscopía FT-IR y RMN.

En el espectro de IR (Figura 11) se pueden observar las bandas correspondientes a los grupos funcionales metileno (3111.18 cm^{-1}), nitro (1521.84 y 1336.67 cm^{-1}) y piridina (2968.58 cm^{-1}) y se observa ausencia de la banda correspondiente al enlace N-H.

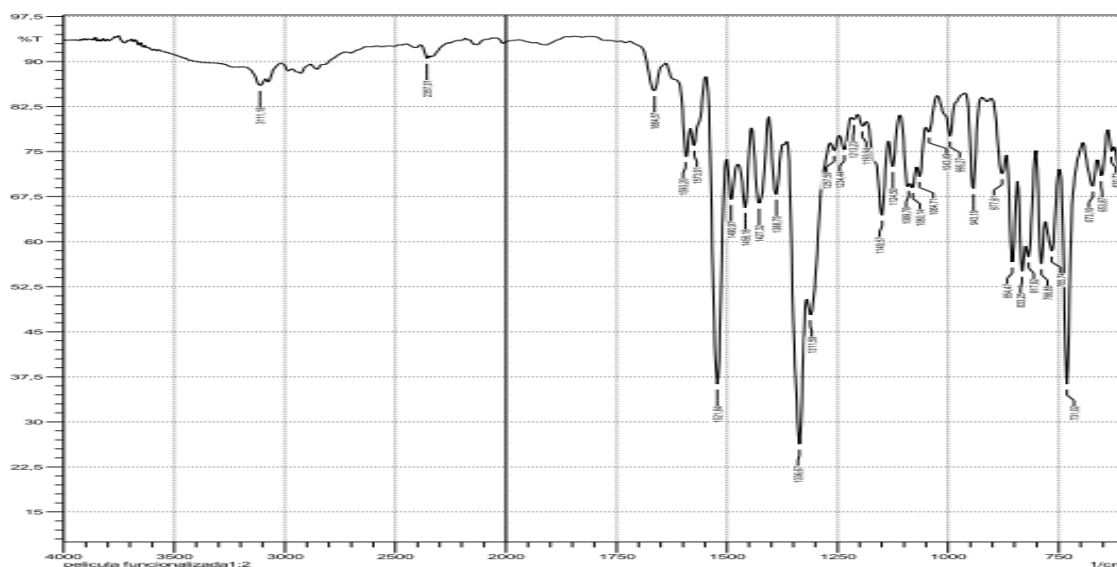


Figura 11. Espectro de IR para el ligando tipo pinza (2)

El espectro de masas (Figura 12) obtenido evidencia el ion molecular a una m/z de 429.12, que corresponde a la masa molecular del ligando **L2**.

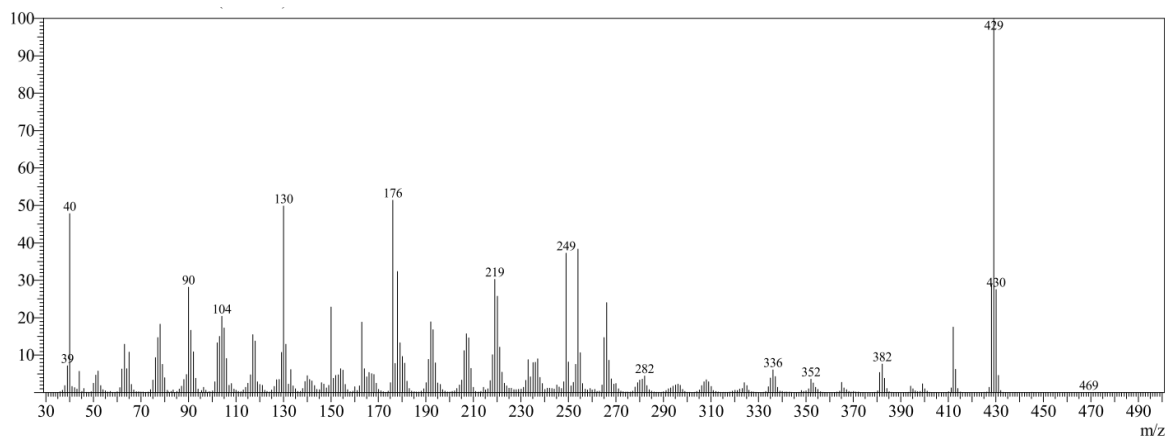
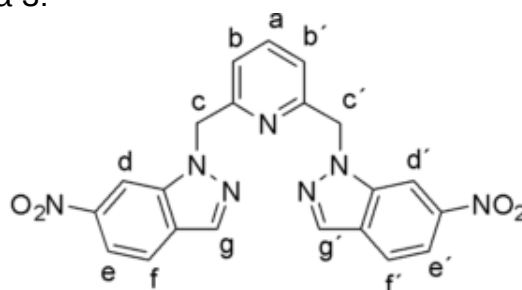


Figura 12. Espectro de masas para el ligando tipo pinza (2)

Los datos espectroscópicos de RMN ^1H se asignaron con base en el siguiente esqueleto base, esquema 3:



Esquema 3. Numeración para asignar las señales del espectro de ^1H RMN del ligando L2

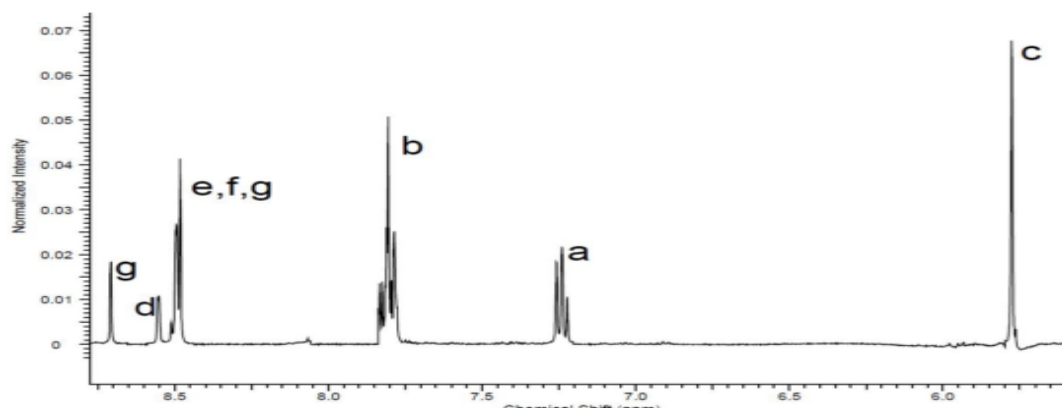


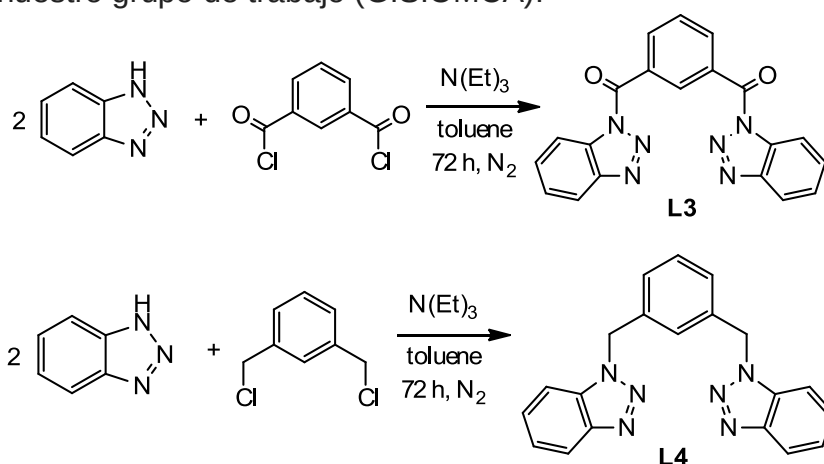
Figura 12. Espectro RMN ^1H en CD_3COCD_3 para el ligando tipo pinza (2)

Con base en lo anterior, los resultados anteriores permiten caracterizar la estructura del ligando L2.

Síntesis de los ligandos L3 y L4

La síntesis de los ligandos, 1,3-fenilenbis(1*H*-benzotriazol-1-yl)metanona, (L3), y 1,3-bis(1*H*-benzotriazol-1-ilmetil)benceno, (L4) se llevó a cabo de acuerdo al **Esquema 4**.

Las síntesis se realizaron siguiendo las metodologías estándar reportadas en la literatura y la caracterización de los mismos se llevó a cabo con base en lo reportado por Hurtado y nuestro grupo de trabajo (GISIOMCA).



Esquema 4. Síntesis de los ligandos L3 y L4

A continuación, en la figura 13 se observa la asignación de las señales de RMN ^1H y ^{13}C que conllevan a la caracterización del ligando L3.

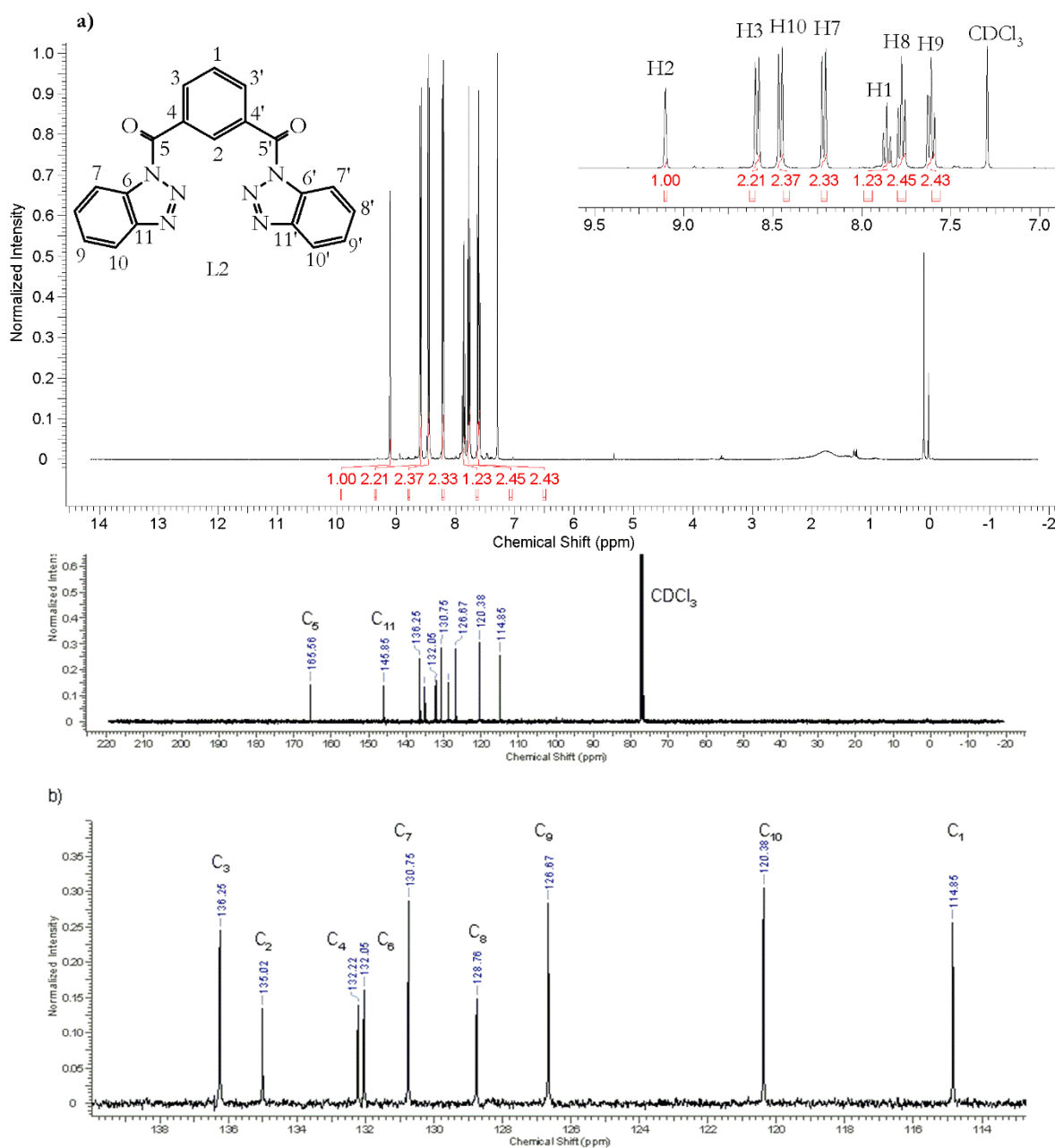
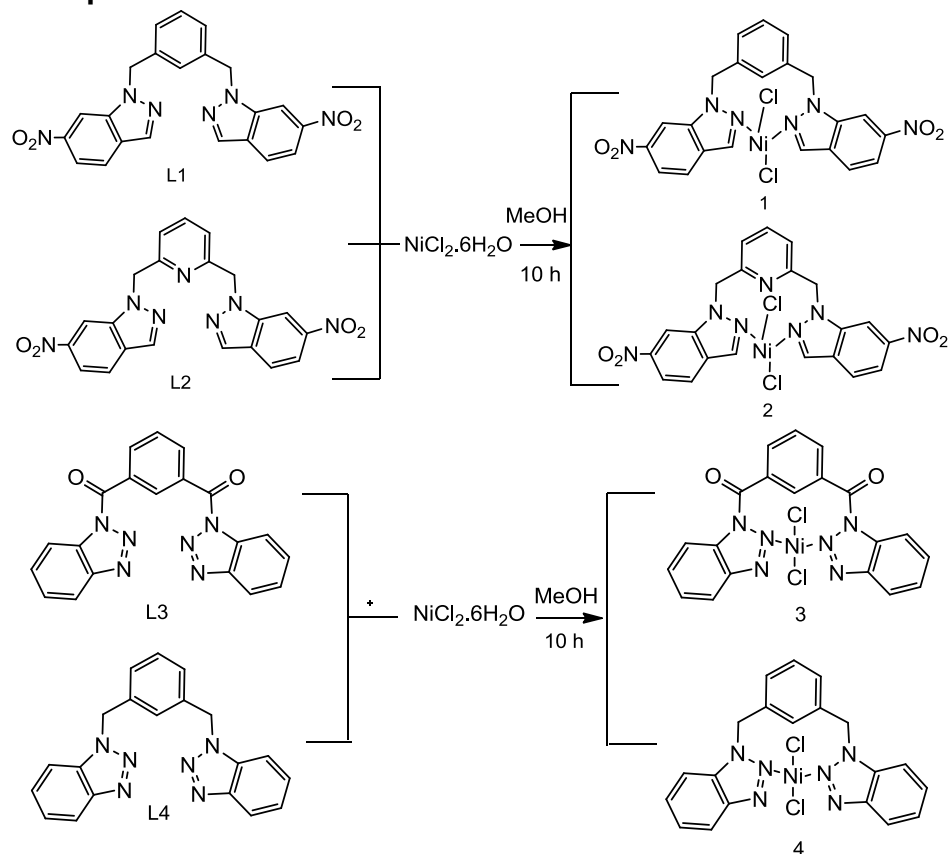


Figure 13. a) Espectro RMN ^1H con expansiones para el ligando L3. b) Espectro RMN ^{13}C con expansiones para el ligando L3

b) Síntesis y caracterización de los complejos:

Síntesis de complejos de níquel

Los complejos de níquel (II) se sintetizaron con base en los ligandos L1 – L4 de acuerdo con las metodologías reportadas en anteriores investigaciones con modificaciones particulares. **Esquema 5.**



Esquema 5. Síntesis de los complejos de níquel a partir de sus ligandos.

Los complejos de níquel (**1-4**) se obtienen como sólidos en forma de polvo, estables al aire y con puntos de fusión elevados ($> 250\text{ }^\circ\text{C}$). Además, los complejos eran insolubles en agua, etanol, metanol, acetato de etilo y ligeramente solubles en DMSO, acetona o DMF. Además, los análisis elementales de los complejos mostraron estequiometría 1: 1 (metal a ligando)

Los resultados del análisis elemental y de CG-MS para el complejo $[\text{Ni}(\text{L1})_2\text{Cl}_2]$ (**1**), condujeron al ion molecular $m/z\ 557.5\ [\text{M}^+]$ lo que evidencia la formación del mismo.

Además, la figura 14 presenta las bandas FT-IR (tomadas en KBr) para el complejo **1**.

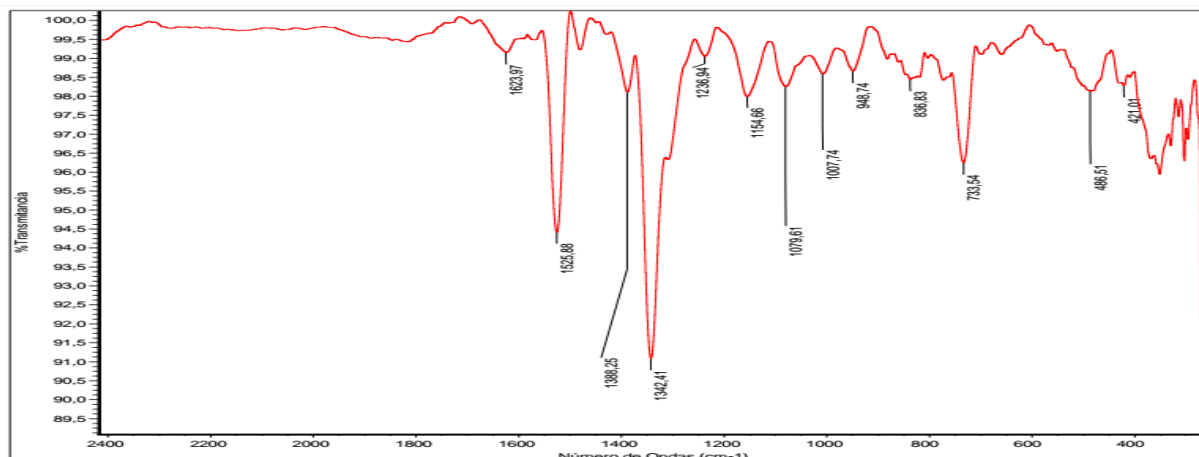


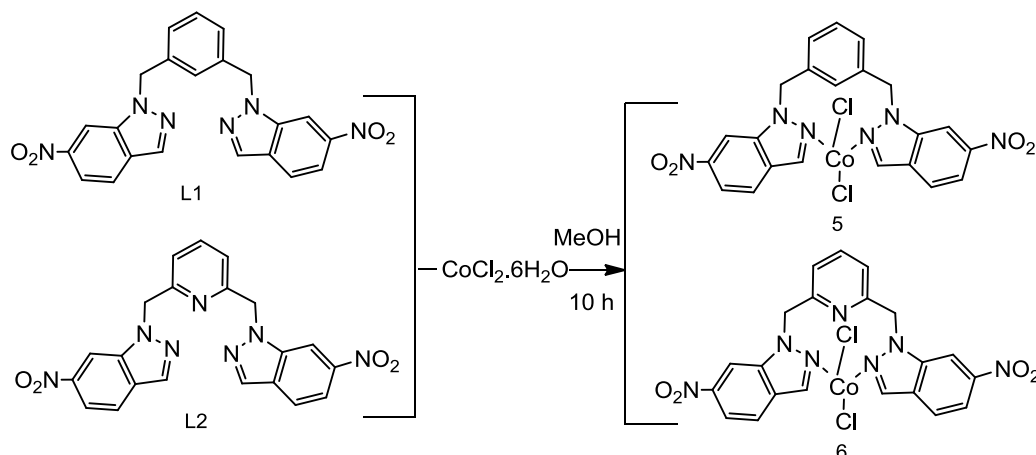
Figura 14. Espectro de IR con pastilla de KBr, parte inorgánica del complejo con Ni(II) del Ligando L1.

A partir de esta gráfica y de lo presentado en la parte experimental, se puede observar que las bandas FT-IR del complejo 1 presentan una modificación con respecto al ligando libre L1, tal modificación aparece en los números de onda más bajos (cm^{-1}) en relación con su posición de las bandas de tensión C – N y el enlace. grupo metileno CH_2 en el ligando libre; De esta forma, indica claramente la coordinación del ligando y el centro metálico. Además, gracias a los datos obtenidos en la región por debajo de 700 cm^{-1} , y como se informó para los complejos de níquel con ligandos de base de Schiff, la banda a 498.51 cm^{-1} se debe al estiramiento de $\mu\text{M-N}$ en el complejo 1, que corresponde a la interacción del níquel con el átomo de nitrógeno.

Los resultados de caracterización por espectroscopía FT-IR se proceden de manera análoga para los complejos 2 al 4.

Síntesis de complejos de cobalto

Los complejos de cobalto (II) se sintetizaron con base en los ligandos L1 y L2 de acuerdo con las metodologías reportadas en anteriores investigaciones con modificaciones particulares. **Esquema 6.**



Esquema 6. Síntesis de los complejos de cobalto a partir de sus ligandos.

La figura 15 presenta las bandas FT-IR (tomadas en KBr) para el complejo 5.

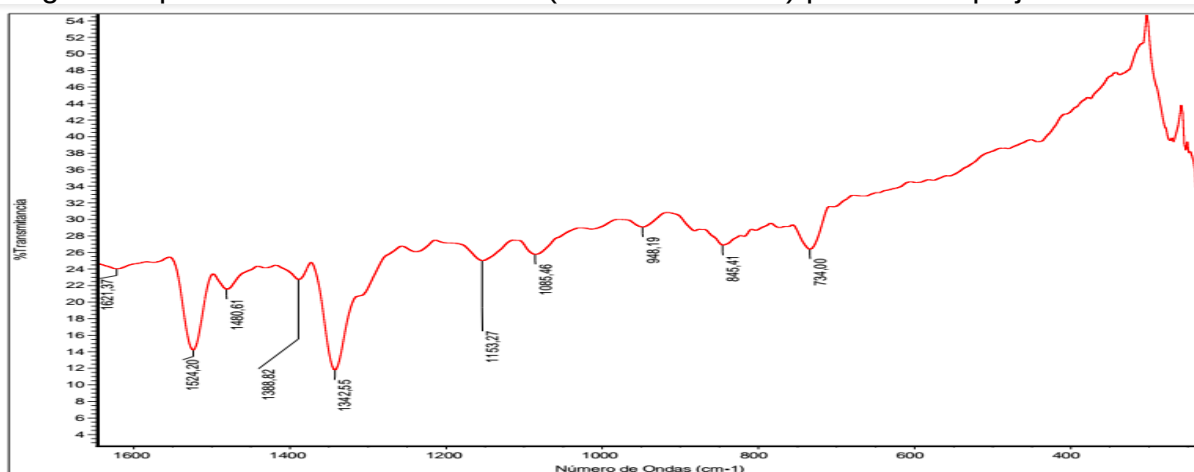


Figura 15. Espectro de IR con pastilla de KBr, parte inorgánica del complejo con Co(II) del Ligando L1.

Al realizar un análisis semejante al mostrado para los complejos de Ni (II), se conduce a la caracterización de los complejos de Cobalto (II), **5** y **6**.

c) Actividad antibacterial

El estudio *in vitro* de la actividad antibacterial de los ligandos y complejos sintetizados se realizó con base en el protocolo que se mencionó en la sección denominada “metodología”, pero no se pudo llegar a resultados confiables, debido a la baja solubilidad en los disolventes polares empleados (agua y DMSO). Actualmente, nuestro equipo de investigación trabaja en conjunto con el Departamento de Biología de la Universidad del Valle, para buscar otra ruta metodológica que permite la evaluación de

la actividad bacteriana.

3.6. Principales conclusiones y/o recomendaciones

Se sintetizaron y caracterizaron cuatro ligandos derivados de azoles: 1,3-bis(6-nitro-1-*H*-indazol-1-il)xileno, (L1), 2,6-bis((6-nitro-1*H*-indazol-1-il)metil)piridina, (L2), 1,3-bis((1*H*-benzotriazol-1-il)metanona)benceno, (L3), 1,3-bis((1*H*-benzotriazol-1-il)metil)benceno, (L4)

Se sintetizaron y caracterizaron cuatro complejos de níquel (II) derivados de los ligandos L1 a L4.

Se obtuvieron y caracterizaron dos complejos de cobalto (III) derivados de los ligandos L1 y L2.

Se recomienda mejorar la solubilidad de los productos obtenidos para realizar los estudios de actividad antibacterial según la metodología propuesta.

3.7. Referencias

- [1] Steinbach, W. J., Stevens, D. A. (2003). Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* 37, 157-187.
- [2] Ogawa, H., Summerbell, R. C., Clemons, K. V., Shonle P. G. *et al.* (1998) Dermatophytes and host defense in cutaneous mycoses. *Med Mycol.* 36, 1, 166-173.
- [3] Carrillo-Muñoz, A. J., Brió, S., Quindós, G. (2001). Una nueva generación de fármacos antifúngicos. *Rev. Iberoam. Micol.* 18, 2-5.
- [4] Como, J. A., Dismukes, W. E. (1994) Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N. Engl. J. Med.* 330, 263-72.
- [5] Schwuartz, S., Milatovic, D., Thiel, E. (1997) Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazoles (voriconazole) in a patient with acute leukaemia. *B. J. Haematol.* 97, 663-665.
- [6] Torres, C. J., González-Ruiz, A., Hodges, M. R., Lutsar, I. (2000) Voriconazoles (Vori) for the treatment of *S. apiospermium* and *S. prolificans* infection. En: 38th Annual Meeting of the Infections Diseases Society of America, New Orleans, USA.
- [7] Nesky, M. A., McDougal, C. C., Peacock, J. (2000). *Pseudallescheria boydii* brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical drainage: case report and review of CNS *Pseudallescheria* En: 38th Annual Meeting of the Infections Diseases

Society of America, New Orleans, USA.

[8] Werweij, P. E., And Den Bergh, M. F., Rath, P. M., De Pauw, B. E., Voss, a. M. (1999) Invasive aspergillosis caused by aspergillus ustus. Case report and review. *J. Clin. Microbiol.* 37, 1606-1609.

[9] Perfect, J., Lutsar, I., González-Ruiz, A. (2000) Voriconazoles (Vori) for the treatment of resistant and rare fungal pathogens. En: 38th Annual Meeting of the Infections Diseases Society of America, New Orleans, USA.

[10] Walsh, T. J., Viviani, M. A., Arathoon, E., Chiou, C., Ghannoum, M. A., Groll, A. H. (2000). *Odds new targets and delivery systems for antifungal therapy.* *Med. Mycol.* 38, 335-347.

[11] Bailey, E. M., Krakovsky, D. J., Rybak, M. J. (1990) The triazole antifungal agents: A review of itraconazole and fluconazole. *Pharmacotherapy.* 10, 146-153.

[12] Ji, H., Zhang, W., Zhou, Y., Zhang, M., Zhu, J., Song, Y., Lu, J. (2000). A three-dimensional model of lanosterol 14 alpha-demethylase of *Candida albicans* and its interaction with azole antifungals. *J. Med. Chem.* 43, 2493-2505.

[13] Fica, C. A. (2004). Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas Primera parte: fluconazol, itraconazol y voriconazol. *Rev. Chil. Infect.* 21, 26-38.

[14] Hasnae Bendaha, Lisa Yu, Rachid Touzani, Rachid Souane, Guri Giaever Corey Nislow, Charles Boone, Sghir El Kadiri, Grant W. Brown, Mohammed Bellaoui. (2011) New azole antifungal agents with novel modes of action: Synthesis and biological studies of new tridentate ligands based on pyrazole and triazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 46, 4117-4124.

[15] Johnson, L. B., Kaufmann C A. (2003) Voriconazol: A new triazole agent. *Clin Infect Dis.* 36: 630-7.

[16]. Rosenberg, B. (1978). Platinum complexes for the treatment of cancer. *Interdiscipl. Sci. Rev.*, 3, 134-147.

[17]. Merchant, B. (1998). Gold, the noble metal and the paradoxes of its toxicology. *Biologicals*, 26, 49-59.

[18]. Sadler, P.J. The biological chemistry of gold. *Struct. Bond.* **2010**, 29, 171-214. *Pharmaceuticals*, 3, 1726.

[19]. Cowan, J.A. *Inorganic Biochemistry*, 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, NY, USA,

1997.

[20]. Clark, M. J. E. (1989). *Ruthenium and Other Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*; Springer-Verlag: Heidelberg, Germany.

[21]. Bertini, I.; Gray, H.B.; Stiefel, E.I.; Valentine, J.S. (2007) *Biological Inorganic Chemistry: Structure and Reactivity*; University Science Books: Sausalito, CA, USA.

[22]. Kobayashi, M.; Shimizu, S. (1999). Cobalt proteins. *Eur. J. Biochem.*, 261, 1–9.

[23]. Hatchikian, E.C. (1988). A cobalt porphyrin containing protein reducible by hydrogenase isolated from *Desulfovibrio desulfuricans* (Norway). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 103, 521–530.

[24]. Asbell, P.A.; Epstein, S.P.; Wallace, J.A.; Epstein, D.; Stewart, C.C.; Burger, R.M. (1998). Efficacy of cobalt chelates in the rabbit eye model for epithelial herpetic keratitis. *Cornea*, 17, 550–557.

[25] Moore, E. C.; Sartorelli, A. C. (1984). Inhibition of ribonucleotide reductase by alpha-(N)-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones. *Pharmac. Ther.* 24, 439-447.

[26] Moore, E. C.; Sartorelli, A. C. (1984). Inhibition of ribonucleotide reductase by alpha-(N)-heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones. *Pharmac. Ther.* 24, 439-447.

[27] Girois, S. B., Chapuis, F., Decullier, E., Revol, B.G. (2006) Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. *Eur. J. Clin Microbiol. Infect. Dis.* 25, 138-149.

[28] Iffat Masih, Nighat Fahmi. (2011) Synthesis, spectroscopic studies and electrochemistry of palladium (II) macrocyclic complexes derived from a new tetraazahalogen substituted ligands by template method and their antimicrobial and pesticidal activities. *Spectrochimica Acta Part A* 79 940– 947.

4. Impactos actual o potencial:

Formación de recurso humano en nuevas tecnologías y en gestión tecnológica.

El proyecto de investigación permitió la vinculación de dos estudiantes del plan de estudios de Tecnología Química de la sede Yumbo logrando así aspectos de suma importancia como: la implementación de la materia Pasantía en investigación I–Ciencias para el fortalecimiento del semillero de investigación–SITQUVY, participación de los estudiantes en eventos de divulgación y la interacción con otros grupos de investigación de la Universidad del Valle.

Impacto social y económico

Se contribuyó por medio del proyecto a la obtención de compuestos N-heterocíclicos derivados de azoles y a diseñar nuevas metodologías sintéticas lo que aporta conocimiento científico sobre la temática.

Impacto ambiental

La ejecución del proyecto requería el uso de disolventes y reactivos que generan efectos negativos en el medio ambiente. Sin embargo, en la actualidad la Universidad del Valle cuenta con investigaciones realizadas que han tenido como objetivo principal encontrar la forma más adecuada ambiental y económicamente de tratar residuos generados en los laboratorios de análisis químicos. Además, las cantidades empleadas fueron mínimas, por lo cual el impacto ambiental negativo es casi nulo.

5. Productos:

Tabla 1. Cantidad y tipo de productos pactados en el *Acta de Trabajo y Compromiso* y productos finalmente presentados

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS				No. de PRODUCTOS PRESENTADOS			
Productos de nuevos conocimientos								
Artículo en revista ISI-SCOPUS:	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
	0	0	0	0	0	0	0	0
Artículo completo publicado en revistas indexadas	A1	A2	B	C	A1	A2	B	C
	0	1* (sometido)	1	0	0	0	0	0
Libros de autor que publiquen resultados de investigación	0				0			
Capítulos en libros que publican resultados de investigación	0				0			
Productos o procesos tecnológicos patentados o registrados	0				0			
• Prototipos y patentes	0				0			
• Software	0				0			

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS		No. de PRODUCTOS PRESENTADOS	
Productos o procesos tecnológicos usualmente no patentables o protegidos por secreto industrial	0		0	
Normas basadas en resultados de investigación	0		0	
Formación de recursos humanos	No. de estudiantes vinculados	No. de tesis	No. De estudiantes Vinculados	No. De tesis
Estudiantes de pregrado	2	0	2	0
Semillero de Investigación	0	0	0	0
Estudiantes de maestría	0	0	0	0
Estudiantes de doctorado	0	0	1	0
Joven investigador	0	0	0	0
Productos de divulgación				
Ponencias presentadas en eventos (congresos, seminarios, coloquios, foros)	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales
Cantidad	1	0	4	0
Socialización de los resultados con la comunidad objeto (conversatorio, simposio, etc)	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales
Cantidad	1	0	2	0

Tipo de producto:	Producto de socialización
Nombre General:	Simposio: VI Simposio de química 2016. Departamento de química y el postgrado en ciencias químicas
Nombre Particular:	Síntesis y caracterización de un nuevo ligando tipo pincer basado en 6-nitroindazol
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, Noviembre 1 de 2016
Participantes:	Sebastián Díaz Serrano, Álvaro De la Parra Morales, Julián Patiño Rivera, Gala Paulina de la Vega, Esperanza Galarza, John Hurtado.

Sitio de información:	RESUMEN
Formas organizativas:	GISIOMCA (grupo de investigación en Química Orgnometálica y Catálisis). Universidad del Valle Sede Yumbo

Tipo de producto:	Producto de socialización
Nombre General:	Simposio: VI Simposio de química 2016. Departamento de química y el postgrado en ciencias químicas
Nombre Particular:	Síntesis e identificación espectroscópica del ligando 2,6-bis((6-nitro-1H-indazol-1-yl)metil)piridina
Ciudad y fechas:	Santiago de Cali, Noviembre 1 de 2016
Participantes:	Johan Aguilar Sepúlveda, Álvaro De la Parra Morales, Julián Patiño Rivera, Gala Paulina de la Vega, Esperanza Galarza, John Hurtado.
Sitio de información:	RESUMEN
Formas organizativas:	GISIOMCA (grupo de investigación en Química Orgnometálica y Catálisis). Universidad del Valle Sede Yumbo

Tabla No. 2. Detalle de productos

Para cada uno de los productos obtenidos y relacionados en la tabla anterior, indique la información solicitada para cada uno, anexando copia de las respectivas constancias.

Tipo de producto:	Artículo de Revista
Nombre General:	Revista <i>Universitas Scientiarum</i> . (Año 2019). Vol: XX. Núm: XX. Págs: XX - XX (sometido a publicación). ISSN: 0122-7483
Nombre Particular:	Artículo Synthesis and biological activity for nickel complexes and azole ligands
Ciudad y fechas:	Santa Fe de Bogotá, Noviembre 19 de 2018.
Participantes:	Alejandra Ocampo, Álvaro De la Parra Morales, Julián Patiño Rivera, Gala Paulina De la Vega Quintero, Esperanza Galarza de Becerra

Sitio de información:	https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/scientarium
Formas organizativas:	GISIOMCA (grupo de investigación en Química Orgnometálica y Catálisis). Universidad del Valle Sede Yumbo

Tipo de producto:	Producto de divulgación
Nombre General:	Encuentro: V Encuentro departamental de semilleros de investigación. Instituto de educación técnica profesional de Roldanillo – INTEP y la Red regional de semilleros de investigación - RREDSI
Nombre Particular:	Ponencia departamental: Síntesis del ligando 3,5-bis(1-H-6-nitroindazol)isofalamida del proyecto de nuevos complejos de Ni (II) y Co (III) soportados en ligandos N–heterocíclicos
Ciudad y fechas:	Roldanillo, Mayo 19 de 2016
Participantes:	Javier Eliecer Tombe, Álvaro De la Parra Morales, Julián Patiño Rivera, Gala Paulina de la Vega, Esperanza Galarza, John Jady Hurtado.
Sitio de información:	RESUMEN
Formas organizativas:	GISIOMCA (grupo de investigación en Química Orgnometálica y Catálisis). Universidad del Valle Sede Yumbo

Tipo de producto:	Producto de divulgación
Nombre General:	Encuentro: V Encuentro departamental de semilleros de investigación. Instituto de educación técnica profesional de Roldanillo – INTEP y la Red regional de semilleros de investigación – RREDSI
Nombre Particular:	Ponencia departamental: Nuevos complejos de Ni (II) y Co (III) soportados en ligandos N-heterocíclicos. Síntesis, caracterización y estudio in vitro de su actividad antibacteriana.
Ciudad y fechas:	Roldanillo, Mayo 19 de 2016
Participantes:	Sebastián Díaz Serrano, Álvaro De la Parra Morales, Julián Patiño Rivera, Gala Paulina de la Vega, Esperanza Galarza, John Jady Hurtado.
Sitio de información:	RESUMEN
Formas organizativas:	GISIOMCA (grupo de investigación en Química Orgnometálica y Catálisis). Universidad del Valle Sede Yumbo

Tipo de producto:	Producto de divulgación
Nombre General:	Encuentro: VI Encuentro departamental de semilleros de investigación. Red regional de semilleros de investigación – RREDSI. Unidad central del Valle del Cauca – UCEVA.
Nombre Particular:	Ponencia departamental: Nuevos complejos de Ni (II) y Co (III) soportados en ligandos N-heterocíclicos. Síntesis, caracterización y estudio in vitro de su actividad antibacteriana.
Ciudad y fechas:	Tuluá, Mayo 25 de 2017
Participantes:	Sebastián Díaz Serrano, Estefanía Villamil Salazar, Álvaro de la Parra Morales, Julián Patiño Rivera, Gala Paulina de la Vega, Esperanza Galarza, John Jady Hurtado.
Sitio de información:	RESUMEN
Formas organizativas:	GISIOMCA (grupo de investigación en Química Orgnometálica y Catálisis). Universidad del Valle Sede Yumbo

Tipo de producto:	Producto de divulgación
Nombre General:	Encuentro: VII Encuentro regional semilleros de investigación-RREDSI. VI Encuentro nacional de experiencias significativas en investigación formativa. II Encuentro de estudiantes de movilidad del programa Delfín.
Nombre Particular:	Ponencia departamental: Síntesis de nuevos complejos de Ni (II) y Co (III) soportados en ligandos N – heterocíclicos.
Ciudad y fechas:	Manizales, Octubre 18 de 2017
Participantes:	Sebastián Díaz Serrano, Lina Marcela Moriones, Álvaro de la Parra Morales, Julián Patiño Rivera, Gala Paulina de la Vega, Esperanza Galarza, John Jady Hurtado
Sitio de información:	RESUMEN
Formas organizativas:	GISIOMCA (grupo de investigación en Química Orgnometálica y Catálisis). Universidad del Valle Sede Yumbo



Tipo de producto:	Producto de divulgación
Nombre General:	Encuentro: IV Congreso latinoamericano de estudiantes de química y XVI Encuentro de estudiantes de química pura y aplicada.
Nombre Particular:	Ponencia departamental: Síntesis de nuevos complejos de Ni y Co con el ligando tipo pincer 2,6-bis((6-nitro-1H-imidazol-1-1-)metil)piridina.
Ciudad y fechas:	Pereira, Abril 19 - 21 de 2017
Participantes:	Johan Sebastián Aguilar Sepúlveda, Gala Paulina de la Vega Quintero, Álvaro de la Parra Morales.
Sitio de información:	RESUMEN
Formas organizativas:	GISIOMCA (grupo de investigación en Química Orgnometálica y Catálisis). Universidad del Valle Sede Yumbo



Tipo de producto:	Producto de divulgación
Nombre General:	Encuentro: XVI Encuentro nacional de estudiantes de química pura y aplicada - ENEQUIM.
Nombre Particular:	Ponencia departamental: Síntesis y caracterización de complejos de Ni (II) y Co (III) soportados en ligandos N – heterocíclicos.
Ciudad y fechas:	Pereira, Abril 19 - 21 de 2017
Participantes:	Sebastián Díaz Serrano, Álvaro de la Parra Morales, Julián Patiño Rivera, Gala Paulina de la Vega, Esperanza Galarza, John Jady Hurtado
Sitio de información:	RESUMEN
Formas organizativas:	GISIOMCA (grupo de investigación en Química Orgnometálica y Catálisis). Universidad del Valle Sede Yumbo

Firma del investigador principal

VoBo. Vicedecano de Investigaciones