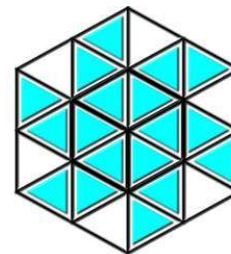




Universidad de Los Andes  
Facultad de Ciencias  
Departamento de Química  
Laboratorio de Cristalografía-LNDRX  
Mérida - Venezuela



## Trabajo Especial de Grado

# Síntesis y Caracterización por Espectroscopia Infrarroja y Difracción de Rayos-X de Derivados de Zinc, Hierro, Cobre y Cobalto del Ácido Mefenámico

Br. Manuel E. Vivas A.

**Tutor:** Profa. Graciela Díaz de Delgado

**Cotutor:** Prof. José Miguel Delgado Q.

Mérida, Junio 2021

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Dedicado a ...**

Mi hermana, por el apoyo durante toda mi carrera. Sin ti,  
este logro no habría sido posible. Te amo.

## Agradecimientos

- Ante todo, gracias a Dios, el guía a lo largo de este camino, por haberme dado la sabiduría y fortaleza necesaria para continuar adelante.
- A mis padres, aunque estando lejos siempre me apoyaron y estuvieron atentos a todas mis necesidades.
- A mi hermana, por ser la base fundamental en mi vida y que a pesar de la distancia siempre estuvo conmigo en cada momento. Gracias, te amo, este triunfo es tuyo.
- A mis primos Álvaro, José, Jesús, María y Ana por ser parte importante en mi formación tanto personal como profesional.
- A mis tíos Américo, Magaly, Isabel, Vilma y Libardo, quienes me han brindado su apoyo incondicional, por compartir conmigo buenos y malos momentos. En especial a mis tíos Ramón, Carlos y Leonel por ser parte significativa en mi vida, gracias por su apoyo y comprensión. Por todas sus atenciones y por su permanente preocupación por mí.
- A mi abuela Ciria, que con la sabiduría de Dios me ha enseñado a ser quien soy. Gracias por siempre llevarme en sus oraciones.
- A mis abuelos Enrique, Rita y Pascual, que a pesar de no haber estado físicamente siempre estuvieron en mis pensamientos. Gracias.
- A mis tutores, Profesores Graciela Díaz de Delgado y José Miguel Delgado, por ser mis guías en esta etapa de mi vida, agradecido siempre por la confianza, sus consejos y por todas las oportunidades brindadas.
- A los Profesores Ricardo Hernández y Juan Carlos Villegas, por su disposición, consejos y paciencia en la revisión de este trabajo.
- Al Profesor Carmelo Rosquete por su tiempo, dedicación y consejos prestados.
- Al Profesor Carlos Ayala y al Laboratorio de Espectroscopía Molecular por el apoyo instrumental para la realización de este trabajo.
- A la M.Sc. Iris Santos, por el apoyo técnico prestado durante el desarrollo de este trabajo.
- A mis amigos Víctor, Kevin, Ramón, Camilo, Junior y Bryan, en especial a mi amigo Alexander. Gracias por ser de esos amigos que trascienden con el tiempo. Es grato saber que, sin importar la ubicación o el tiempo transcurrido, estamos conectados por el afecto y la admiración.
- A mis amigos y compañeros de laboratorio Laura, Moisés, Yuby, Leidy, Rafael, Jesús, Michaelle, Duvela, Luisana y Carla, quienes entre risas, bromas y enojos han formado parte

de esta meta tan importante en mi vida. Gracias por el apoyo incondicional que me dieron a lo largo de la carrera, nunca los olvidaré.

- Al Dr. José Antonio Henao y Dr. Robert Toro de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia, por el apoyo instrumental para la realización del presente Trabajo Especial de Grado.
- Al Laboratorio de Cristalografía-LNDRX, en especial a sus integrantes, M.Sc. Jines Contreras, Lic. Analio Dugarte, Lic. Astrid Mora y Lic. Marilia Guillén. Su sabiduría y apoyo impulsaron a formarme profesionalmente.
- A la Ilustre Universidad de Los Andes, por permitirme ser parte de esta gran familia.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

### Agradecimientos Institucionales.

- Expresamos nuestro agradecimiento a la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia) y al Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia, Sede Parque Tecnológico Guatiguará, por el acceso al Difractómetro Rigaku XtaLab Pro para el registro de datos de monocristal.
- Se agradece el apoyo del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la Facultad de Ciencias de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia, para el registro de espectros infrarrojo de Reflectancia Total Atenuada (*ATR-FTIR*) en el espectrofotómetro *Bruker Alpha* con accesorio ATR de ZnSe.
- Gracias al Laboratorio de Espectroscopía Molecular (LEM) de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela, por el registro de espectros infrarrojo por Transformada de Fourier (*FT-IR*) en el espectrofotómetro *Perkin Elmer* modelo *Spectrum 2000*.
- El acceso al *Cambridge Structural Database (CSD)* fue posible gracias al *Frank H. Allen International Research & Education Programme (FAIRE)* del *Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)*, Cambridge, Reino Unido).
- Se agradece al FONACIT-Venezuela por el financiamiento a través del Proyecto LAB-97000821.

## TABLA DE CONTENIDO

	ÍNDICE DE FIGURAS.	8
	ÍNDICE DE TABLAS.	11
	RESUMEN.	12
	INTRODUCCIÓN.	17
CAPÍTULO I. Aspectos Generales.		19
1.1.	Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs).	19
1.2.	Ácido Mefenámico.	20
1.3.	Química de Coordinación.	21
1.4.	Geometría de los Complejos de Coordinación.	22
1.5.	Teoría de Campo Cristalino (TCC).	27
1.6.	Teoría de Campo Ligando (TCL).	28
1.7.	Ligandos.	29
1.7.1.	Tipos de Ligandos.	30
1.8.	Ácidos Carboxílicos.	31
1.8.1.	Coordinación Iónica.	33
1.8.2.	Coordinación Monodentada M-O.	34
1.8.3.	Coordinación Bidentada.	35
1.8.4.	Coordinación Tipo Puente.	35
1.9.	Química del Cobalto y Cobre.	36
CAPÍTULO II. Métodos de Síntesis y Cristalización.		41
2.1.	Reacciones de Sustitución en Medio Acuoso.	41
2.2.	Síntesis Mecanoquímica.	41
2.3.	Métodos de Cristalización.	42
2.3.1.	Evaporación Lenta.	42
2.3.2.	Enfriamiento Lento.	43
2.3.3.	Difusión de Vapor.	44
CAPÍTULO III. Técnicas de Caracterización.		45
3.1.	Espectroscopía Infrarroja ( <i>FT-IR</i> ).	45
3.2.	Difracción de Rayos X.	48
3.2.1.	Difracción de Rayos X en Muestras Policristalinas o de Polvos.	49
3.2.2.	Difracción de Rayos X de Monocristal o Cristal Único.	51
CAPÍTULO IV. Antecedentes.		57
4.1.	Estudios del Ácido Mefenámico por Difracción de Rayos X en Monocristal.	57
4.2.	Complejos metálicos del Ácido Mefenámico estudiados por Difracción de Rayos X en Monocristal.	58
4.3.	Estudios del Ácido Mefenámico por Difracción de Rayos X en Muestras Policristalinas.	62

CAPÍTULO V. Justificación del Trabajo.		63
5.1.	Planteamiento del Problema.	63
5.2.	HIPÓTESIS.	63
5.3.	OBJETIVOS.	63
5.3.1.	Objetivo General	63
5.3.2.	Objetivos Específicos.	63
CAPÍTULO VI. Desarrollo Experimental.		64
6.1.	Extracción del Ácido Mefenámico.	64
6.2.	Pruebas de Solubilidad del Ácido Mefenámico.	65
6.3.	Análisis por Espectroscopia Infrarroja del Ácido Mefenámico.	66
6.4.	Estudio por Difracción de Rayos X de Polvo del Ácido Mefenámico extraído.	69
CAPÍTULO VII. Formación de Derivados del Ácido Mefenámico.		72
7.1.	Síntesis por Métodos Tradicionales.	72
7.1.1.	Derivado de Zinc.	72
7.1.2.	Derivado de Hierro.	75
7.1.3.	Derivado de Cobre.	77
7.1.4.	Derivado de Cobalto.	83
7.2.	Ensayos de Síntesis de Derivados Metálicos por vía Mecanoquímica.	84
CAPÍTULO VIII. Análisis Estructural del Derivado CoMefDMF.		89
8.1.	Desarrollo Experimental.	89
8.2.	Análisis por Difracción de Rayos X en Monocristal.	90
8.2.1.	Coordinación de los Ligandos Mefenamato.	93
8.2.2.	Esfera de Coordinación alrededor de los Átomos de Cobalto.	98
8.2.3.	Elongación Cuadrática.	110
8.2.4.	Coordinación de las Moléculas de Agua y Enlaces de Hidrógeno.	110
8.2.5.	Interacciones $\pi-\pi$ y $C-H-\pi$ .	114
	Conclusiones.	121
	Recomendaciones.	122
	Referencias Bibliográficas.	123
	Apéndice 1. Patrón de difracción de polvo del derivado de zinc.	128
	Apéndice 2. Patrón de difracción de polvo del derivado de zinc.	128
	Apéndice 3. Datos cristalinos y detalles de la determinación de la estructura.	129
	Apéndice 4. Posiciones atómicas de los átomos no-hidrógeno y factores de desplazamiento térmico isotrópicos.	130
	Apéndice 5. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento térmico isotrópicos de los átomos hidrógeno.	136
	Apéndice 6. Factores de desplazamiento térmico anisotrópicos.	142
	Apéndice 7. Ángulos de Torsión.	149

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Diagramas moleculares de algunos AINEs: a) diclofenaco, b) ácido acetilsalicílico, c) ibuprofeno, d) naproxeno.	20
Figura 2	Diagrama molecular del Ácido Mefenámico.	21
Figura 3	Diagrama molecular de un complejo de titanio con propiedades antitumorales.	22
Figura 4	Distorsiones a partir de un tetraedro regular: (a) y (b) Distorsión Tetragonal, (c) Distorsión rómbica y (d) Distorsión trigonal.	26
Figura 5	Seis ligandos aproximándose a un metal de transición, el cual dispone de sus cinco orbitales <i>d</i> . Por conveniencia los orbitales se ubicaron en los ejes <b>x</b> , <b>y</b> , <b>z</b> , <b>-x</b> , <b>-y</b> , <b>-z</b> .	27
Figura 6	Esquema del desdoblamiento por Campo Cristalino de los cinco orbitales <i>d</i> de un metal de transición cuando seis ligandos se enlazan a él en una simetría octaédrica.	28
Figura 7	Diferentes tipos de ligandos.	31
Figura 8	Dimerización del grupo Ácido Carboxílico: a) Estructura cíclica, b) Estructura abierta.	32
Figura 9	Diagrama de Resonancia del grupo Carboxílico.	33
Figura 10	Enlace iónico entre un Ion carboxilato y un metal.	34
Figura 11	Diagrama molecular del formiato de potasio.	34
Figura 12	Diagrama de un ácido carboxílico actuando como ligando monodentado.	35
Figura 13	Diagrama de la coordinación tipo quelato: a) Simétrico, b) Asimétrico.	35
Figura 14	Modos de coordinación tipo puente del ion Carboxilato: a) <i>syn-syn</i> , b) <i>anti-anti</i> , c) <i>anti-syn</i> , d) monoatómica, e) Bidentado con puente monoatómico, f) Arreglo que involucra puente y quelación.	36
Figura 15	Minerales de Cobalto: a) Cobalto puro, b) Esferocobaltita, c) Cobaltita, d) Siegenita.	37
Figura 16	Cobalamina en sus diversas formas.	38
Figura 17	Minerales de Cobre: a) Cobre puro, b) Cuprita, c) Azurita, d) Malaquita, e) Calcocita o Calcosina, f) Calcopirita.	39
Figura 18	Diagrama del método de evaporación lenta del solvente.	43
Figura 19	Diagrama del método enfriamiento lento del solvente.	43
Figura 20	Diagrama de la técnica de difusión de vapor.	44
Figura 21	Representación esquemática de vibraciones en moléculas.	45
Figura 22	Espectro <i>FT-IR</i> del Ácido Mefenámico obtenido del <i>SDBS</i> .	46
Figura 23	Espectrómetro <i>FT-IR Perkin Elmer</i> modelo <i>Spectrum 2000</i> del LEM del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la ULA.	48

Figura 24	Derivación de la Ley de Bragg.	49
Figura 25	Ejemplo de un Patrón de Difracción de una Muestra Policristalina.	50
Figura 26	a) Difractómetro SIEMENS D-5005 del Laboratorio de Cristalografía-LNDRX del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes, b) Difractómetro <i>BRUKER D8 ADVANCE</i> del Laboratorio de Difracción de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.	56
Figura 27	Difractómetro de Monocristal <i>RigakuXtaLAB Pro</i> con detector <i>PILATUS 200K</i> de la Universidad Industrial de Santander (UIS), Bucaramanga, Colombia.	53
Figura 28	Presentación farmacéutica del Ácido Mefenámico MK® de Tecnoquímicas, S.A., Colombia.	64
Figura 29	Espectro <i>FT-IR</i> del Ácido Mefenámico reportado en el <i>SDBS</i> (N° 51771).	66
Figura 30	Espectro <i>FT-IR</i> del producto extraído de la formulación farmacéutica MK®.	68
Figura 31	Patrón de difracción de rayos X de polvo del Ácido Mefenámico extraído.	70
Figura 32	Superposición del patrón de polvo del Ácido Mefenámico extraído (Azul) con los patrones calculados para el Polimorfo I (Rojo), Polimorfo II (Verde) y Polimorfo III (Morado).	70
Figura 33	Superposición del patrón de polvo del Ácido Mefenámico extraído (Azul) y el patrón calculado para el Polimorfo I (Rojo).	71
Figura 34	Comparación del espectro <i>FT-IR</i> del Ácido Mefenámico (parte superior) y el del derivado de zinc (parte inferior).	74
Figura 35	Comparación del espectro <i>FT-IR</i> del Ácido Mefenámico (parte superior) y el del derivado de hierro (parte inferior).	76
Figura 36	Agregado Policristalino Cobre-Ácido Mefenámico (CuHmef).	78
Figura 37	Comparación del espectro <i>FT-IR</i> del Ácido Mefenámico (parte superior) y el del derivado de cobre (parte inferior).	79
Figura 38	Patrón de difracción de polvo de un posible derivado de cobre del Ácido Mefenámico.	77
Figura 38	Ajuste del patrón de difracción registrado para el derivado de cobre, realizado por el Método de Le Bail.	79
Figura 40	Comparación del espectro <i>FT-IR</i> del Ácido Mefenámico (parte superior) y el del derivado de cobalto (parte inferior).	84
Figura 41	Cristales en forma de aguja del derivado CoMefDMF.	85
Figura 42	Espectro <i>FTIR-ATR</i> del derivado CoMefDMF.	86
Figura 43	Comparación del espectro <i>FT-IR</i> del Ácido Mefenámico (parte superior) y el del material obtenido Hmef-Sulfato de cobre por vía Mecanoquímica (parte inferior).	88
Figura 44	Esfera de coordinación de los átomos de cobalto del grupo 1 en el derivado CoMefDMF.	90

Figura 45	Esfera de coordinación de los átomos de cobalto del grupo 2 en el derivado CoMefDMF.	91
Figura 46	Esfera de coordinación de los átomos de cobalto del grupo 3 en el derivado CoMefDMF.	92
Figura 47	Arreglo tipo <i>cluster</i> formado por los átomos de cobalto en el derivado CoMefDMF.	92
Figura 48	Estructura del complejo CoMefDMF vista a lo largo del eje <b>a</b> de la celda Unidad.	93
Figura 49	Coordinación para los ligandos Mefenamato A y Mefenamato B.	94
Figura 50	Coordinación para los ligandos Mefenamato A y Mefenamato B.	95
Figura 51	Coordinación para los ligandos Mefenamato E y Mefenamato F.	95
Figura 52	Coordinación para los ligandos Mefenamato G y Mefenamato H.	96
Figura 53	Coordinación directa de los ligandos Mefenamato.	97
Figura 54	Coordinación completa para la formación del <i>cluster</i> en el derivado CoMefDMF.	97
Figura 55	Esfera de coordinación alrededor del átomo Co1.	98
Figura 56	Esfera de coordinación alrededor del átomo Co2.	99
Figura 57	Esfera de coordinación alrededor del átomo Co3.	99
Figura 58	Esfera de coordinación alrededor del Átomo Co4.	100
Figura 59	Esfera de coordinación alrededor del átomo Co5.	101
Figura 60	Esfera de coordinación alrededor del átomo Co6.	101
Figura 61	Esfera de coordinación alrededor del átomo Co7.	102
Figura 62	Esfera de coordinación alrededor del átomo Co8.	103
Figura 63	Esfera de coordinación alrededor del átomo Co9.	103
Figura 64	Interacciones intermoleculares de las moléculas de agua O1W y O2W presentes en el derivado CoMefDMF.	111
Figura 65	Interacciones intermoleculares de las moléculas de agua O3W presente en el derivado CoMefDMF.	112
Figura 66	Interacciones N—H...O (Azul) y C—H...O (Verde) presentes en los Mefenamatos A, B, C y D.	113
Figura 67	Interacciones N—H...O (Azul) y C—H...O (Verde) presentes en los Mefenamatos E, F, G y H.	113
Figura 68	Interacciones $\pi$ — $\pi$ entre los anillos 3 y 6.	116
Figura 69	Interacciones $\pi$ — $\pi$ entre los anillos 5 y 8.	116
Figura 70	Interacciones $\pi$ — $\pi$ entre los anillos 8 y 13.	117
Figura 71	Interacciones C—H— $\pi$ entre el Mefenamato E y el centroide Cg8.	118
Figura 72	Interacciones C—H— $\pi$ entre el Mefenamato F y el centroide Cg3.	119

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Algunas Propiedades del Ácido Mefenámico.	21
Tabla 2	Geometrías comunes según el número de coordinación.	23
Tabla 3	Iones complejos con número de coordinación igual a dos de elementos de los grupos 11 y 12 de la Tabla Periódica.	24
Tabla 4	Ejemplos de iones complejos con número de coordinación igual a cuatro y simetría tetraédrica.	25
Tabla 5	Ejemplos de iones complejos y compuestos con número de coordinación igual a cuatro y simetría plano-cuadrada.	25
Tabla 6	Energía de desdoblamiento de campo ligando para algunos complejos octaédricos de metales de transición.	29
Tabla 7	Principales Bandas de Absorción en el espectro del Ácido Mefenámico (SDBS. N° 51771).	47
Tabla 8	Rutina de comandos que suele usarse con el programa <i>SHELXS</i> .	52
Tabla 9	Rutina de comandos comúnmente usados con el programa <i>SHELXL</i> .	53
Tabla 10	Factores de discrepancia	55
Tabla 11	Distancias promedio para algunos enlaces característicos.	55
Tabla 12	Estructuras encontradas en el <i>CSD</i> para el Ácido Mefenámico (Hmef).	58
Tabla 13	Algunos de los complejos metálicos del Ácido Mefenámico reportados en el <i>CSD</i> .	59
Tabla 14	Resultados de la búsqueda en el <i>PDF-4/Organics</i> para el Ácido Mefenámico.	62
Tabla 15	Temperatura de fusión del Ácido Mefenámico.	65
Tabla 16	Solubilidad del Ácido Mefenámico extraído.	65
Tabla 17	Principales Bandas de Absorción en el espectro del Ácido Mefenámico reportado en la <i>SDBS</i> (N° 51771). <i>f</i> = fenil.	67
Tabla 18	Asignación de las bandas de absorción ( $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ ) en el espectro <i>FT-IR</i> del producto de la extracción de la formulación farmacéutica MK <sup>®</sup> (N.O.= no observado).	69
Tabla 19	Solubilidad del derivado de zinc.	73
Tabla 20	Asignación de las bandas de absorción principales en el espectro <i>FT-IR</i> del derivado de zinc y del Ácido Mefenámico.	74
Tabla 21	Solubilidad del derivado de hierro sintetizado.	75
Tabla 22	Asignación de las bandas de absorción principales en el espectro <i>FT-IR</i> del derivado de hierro y del Ácido Mefenámico.	76
Tabla 23	Solubilidad del derivado de cobre sintetizado.	77
Tabla 24	Asignación de las bandas de absorción principales en el espectro <i>FT-IR</i> del derivado de cobre y del Ácido Mefenámico.	79

Tabla 25	Posible celda unidad de la fase mayoritaria presente en el material sintetizado.	81
Tabla 26	Parámetros de la celda unidad obtenida en el ajuste del patrón de difracción realizado por el Método de Le Bail.	82
Tabla 27	Solubilidad del derivado de cobalto sintetizado.	83
Tabla 28	Asignación de las principales bandas de absorción en el espectro <i>FT-IR</i> del derivado de cobalto y del Ácido Mefenámico.	84
Tabla 29	Asignación tentativa de las principales bandas de absorción en el espectro del derivado CoMefDMF.	86
Tabla 30	Ensayos de Síntesis de derivados metálicos por vía Mecanoquímica.	87
Tabla 31	Datos cristalinos, registro de datos y refinamiento-del derivado CoMefDMF.	89
Tabla 32	Distancias de enlace obtenidas para la esfera de coordinación de los átomos de cobalto en el derivado CoMefDMF.	104
Tabla 33	Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del cobalto 1.	107
Tabla 34	Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del cobalto 2.	107
Tabla 35	Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del cobalto 3.	107
Tabla 36	Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del cobalto 4.	108
Tabla 37	Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del cobalto 5.	108
Tabla 38	Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del cobalto 6.	108
Tabla 39	Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del cobalto 7.	109
Tabla 40	Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del cobalto 8.	109
Tabla 41	Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del cobalto 9.	109
Tabla 42	Enlaces de hidrógeno en la estructura del CoMefDMF.	114
Tabla 43	Disposición de los centroides presentes en los ligandos Mefenamato.	115
Tabla 44	Interacciones $\pi \cdots \pi$ presentes en los ligandos Mefenamato.	118
Tabla 45	Interacciones $C-H \cdots \pi$ presentes en el derivado CoMefDMF.	119
Tabla 46	Interacciones $C-X \cdots \pi$ presentes en el derivado CoMefDMF.	120

## RESUMEN

En este trabajo de grado se presenta la síntesis y caracterización de derivados de cobre y cobalto del Ácido Mefenámico, aislado de la formulación comercial producida por la compañía colombiana Tecnoquímicas, S.A. También se incluye un breve resumen de los estudios exploratorios realizados en intentos de preparar derivados de hierro y zinc.

La reacción en medio acuoso entre  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  y la sal sódica del Ácido Mefenámico produjo un complejo color morado. Dicho complejo se caracterizó por espectroscopía *FT-IR*. Un patrón de difracción de rayos X de polvo mostró la naturaleza amorfa del material obtenido por lo que no se pudo realizar su caracterización por difracción de rayos X.

El posible derivado de hierro sintetizado a partir de  $FeCl_2 \cdot 4H_2O$  y el Mefenamato de sodio fue de color amarillo. Al igual que el derivado de zinc, este compuesto sólo se caracterizó por espectroscopía *FT-IR* por cuanto el patrón de difracción de rayos X de polvo mostró que el material obtenido también era amorfo.

A partir de la reacción de  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  con la sal sódica del Ácido Mefenámico se obtuvo un complejo de cobre de color verde. La recristalización de este producto en acetato de etilo produjo un material policristalino. Se le denominó Cu-Ácido Mefenámico. La caracterización de este material se llevó a cabo tanto por espectroscopía infrarroja *FT-IR* como difracción de rayos X de polvo.

El análisis por difracción de rayos X de polvo mostró que la estructura del derivado de cobre se puede describir en una celda unidad con simetría triclinica y parámetros de celda  $a = 18.821 \text{ \AA}$ ,  $b = 10.791 \text{ \AA}$ ,  $c = 8.306 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 80.58^\circ$ ,  $\beta = 109.13^\circ$ ,  $\gamma = 102.87^\circ$ , con un volumen de celda  $V = 15373.78 \text{ \AA}^3$ .

El derivado de cobalto obtenido mediante la reacción entre el  $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$  y el mefenamato de sodio fue de color púrpura. La caracterización de este precipitado se realizó por espectroscopía *FT-IR*. El material se recristalizó en *N,N*-dimetilformamida haciendo uso de la técnica evaporación lenta, obteniéndose cristales de color rosado en forma de agujas. Al producto formado se le denominó CoMefDMF. Este material se caracterizó mediante espectroscopía *ATR FT-IR* y difracción de rayos X de monocristal. Se demostró que este material cristaliza en el

sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/c$  (No. 14), con parámetros de celda  $a = 15.9550(2)$  Å,  $b = 33.5553(11)$  Å,  $c = 31.6703(10)$  Å,  $\beta = 90.898^\circ$  y volumen de celda  $V = 16953.4$  Å<sup>3</sup>.

La determinación estructural del derivado CoMefDMF y el refinamiento se realizó con el paquete de programas *SHELX*. Se obtuvieron valores de factores de discrepancia  $R_1 = 0.1348$ ,  $wR_2 = 0.3942$  y  $S = 1.06$ . La representación gráfica de la estructura se realizó con el programa *DIAMOND* y mostró que dicha estructura, tipo *cluster*, es compleja y contiene nueve átomos de cobalto cristalográficamente independientes coordinados octaédricamente. Los ligandos mefenamatos, coordinados de manera monodentada, presentan interacciones de tipo  $\pi \cdots \pi$  y C-H $\cdots\pi$ . El empaquetamiento cristalino está estabilizado por interacciones fuertes del tipo N-H—O y C-H—O, así como interacciones entre moléculas de agua y DMF de coordinación y/o solvatación.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## ABSTRACT

This undergraduate degree thesis presents the synthesis and characterization of copper and cobalt derivatives of Mefenamic Acid, isolated from the commercial formulation produced by the Colombian company Tecnoquímicas, S.A. A brief summary of exploratory studies conducted in attempts to prepare iron and zinc derivatives is also included.

The reaction in aqueous medium between  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  and the sodium salt of Mefenamic Acid produced a purple complex. This complex was characterized by FT-IR spectroscopy. A powder X-ray diffraction pattern showed the amorphous nature of the material obtained and, therefore, its characterization by X-ray diffraction could not be performed.

The possible iron derivative synthesized from  $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  and sodium Mefenamate was yellow in color. As the zinc derivative, this complex was characterized only by FT-IR spectroscopy because the powder X-ray diffraction pattern showed that the material obtained was also amorphous.

A green copper complex was obtained from the reaction of  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  with the sodium salt of Mefenamic Acid. Recrystallization of this product from ethyl acetate produced polycrystalline material. It was called Cu-Mefenamic Acid. The characterization of this material was carried out both by FT-IR infrared spectroscopy and X-ray powder diffraction.

X-ray powder diffraction analysis showed that the structure of the copper derivative can be described in a unit cell with triclinic symmetry and cell parameters  $a = 18.821 \text{ \AA}$ ,  $b = 10.791 \text{ \AA}$ ,  $c = 8.306 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 80.58^\circ$ ,  $\beta = 109.13^\circ$ ,  $\gamma = 102.87^\circ$ , with a cell volume of  $V = 15373.78 \text{ \AA}^3$ .

The cobalt derivative obtained by the reaction between  $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  and sodium mefenamate was purple in color. The characterization of this precipitate was carried out by FT-IR spectroscopy. The material was recrystallized in *N,N*-dimethylformamide using the slow evaporation technique, obtaining pink crystals in the shape of needles. The product formed was called CoMefDMF. This material was characterized by ATR FT-IR spectroscopy and single crystal X-ray diffraction. It was shown that this material crystallizes in the monoclinic system with space group  $P2_1/c$  (No. 14), with cell parameters  $a = 15.9550(2) \text{ \AA}$ ,  $b = 33.5553(11) \text{ \AA}$ ,  $c = 31.6703(10) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 90.898^\circ$  and cell volume  $V = 16953.4 \text{ \AA}^3$ .

The structural determination of the CoMefDMF derivative and the refinement was carried out with the SHELX program package. Discrepancy values  $R_1 = 0.1348$ ,  $wR_2 = 0.3942$  and  $S = 1.06$  were obtained. The graphical representation of the structure was carried out with the DIAMOND program and showed that this cluster-type structure is complex and contains nine octahedrally

coordinated, crystallographically independent cobalt atoms. The mefenamate ligands, coordinate in a monodentate manner, and exhibit interactions of the type  $\pi \cdots \pi$  and C-H  $\cdots \pi$ . Crystal packing is stabilized by strong N-H—O and C-H—O interactions, as well as through coordination and/or solvation interactions between water molecules and DMF.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## INTRODUCCIÓN

Entre los medicamentos formulados sobre la base de Principios Farmacéuticamente Activos (PFAs) se encuentran los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, comúnmente denominados AINEs [Ferrándiz Santos y Mataix Sanjuan, 2004]. Estos medicamentos se emplean para aliviar la inflamación y el dolor asociado con diferentes dolencias [Brunton *et al.*, 2007]. Sin embargo, los efectos secundarios inducidos por los AINEs, particularmente en el tracto gastrointestinal y los riñones, a menudo limitan sus aplicaciones. Por esta razón, se han realizado esfuerzos para minimizar esos efectos secundarios sin sacrificar su acción terapéutica, o incluso mejorándola.

Una de las maneras de realizar dichas mejoras es modificando la estructura del PFA, que se puede lograr adicionando algún grupo funcional o incluyendo metales para formar compuestos de coordinación. Previo al estudio farmacológico de las modificaciones que se pudieran preparar se deben caracterizar adecuadamente dichas modificaciones, determinando las propiedades físicas del o los compuestos formados, definiendo su estructura cristalina junto a la posible formación de polimorfos [Byrn, 2015]. Para los complejos de coordinación, sus propiedades dependen del tipo de metal, de los diferentes estados de oxidación que pueden exhibir dichos metales, su número de coordinación y su disposición estructural [Rafique *et al.*, 2010].

El uso de complejos metálicos derivados de compuestos con actividad antiinflamatoria ha ganado particular importancia en los últimos años. Weder *et al.* [2002] y Leung *et al.* [2015] encontraron que los complejos de cobre y zinc de la indometacina podrían mejorar el efecto farmacológico y reducir su toxicidad. Konstandinidou *et. al* [1998] reportaron que la actividad antiinflamatoria del diclofenaco puede mejorarse al coordinarse con iones como  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  y  $\text{Pd}^{2+}$ . Algo similar ocurre con algunos complejos del Ácido Mefenámico (Hmef) con iones metálicos divalentes ( $\text{M}^{2+}$ ; M: Ni, Cu, Co, Zn, Fe y Mn) los cuales han demostrado mayor efectividad antinflamatoria y antioxidante que el propio Ácido Mefenámico [Kovala-Demertzi *et al.*, 2008; Campos *et al.*, 2013; Feng *et al.*, 2014].

El objetivo central del presente trabajo es la síntesis y caracterización de algunos derivados metálicos del Ácido Mefenámico, por lo cual resulta necesario entender los fundamentos de la Química de Coordinación [Atkins *et al.*, 2008]. Esta rama de la Química se ocupa esencialmente del estudio de complejos metálicos formados por ligandos (formados principalmente por elementos del bloque “p” de la Tabla Periódica) y metales de transición (usualmente, elementos

del bloque “d” de la Tabla Periódica). Uno de los aspectos más resaltantes de la interacción química presente en los complejos metálicos antes mencionados es la “coordinación” que se establece a través de enlaces covalentes entre el ligando y el metal. La gran variedad de posibilidades de interacción genera una enorme cantidad de nuevos materiales que han encontrado una extraordinaria diversidad de aplicaciones tecnológicas con gran impacto en la sociedad en que vivimos. Entre estas aplicaciones, resulta de interés el gran avance experimentado en el campo de la Química Medicinal por el desarrollo de nuevos y cada vez, más eficientes fármacos para combatir diversas enfermedades. Se deben destacar, particularmente, los progresos alcanzados en la lucha contra el cáncer usando complejos de metales de transición [Feldman *et al.*, 2008; Bergamo y Sava, 2011].

El Ácido Mefenámico (ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoico,  $C_{15}H_{15}NO_2$ ) es uno de los antiinflamatorios no esteroideos comúnmente utilizados en el tratamiento del dolor leve o moderado. Es un sólido blanco insoluble en agua que se deriva del ácido fenámico (ácido 2-(fenilamino) benzoico) [O’Neil, 2006]. Debido a sus efectos adversos en el cuerpo humano se han preparado complejos de metales de transición. Estas síntesis se pueden realizar por métodos tradicionales (*vía húmeda*) haciendo uso de agua y metanol como solventes y utilizando metales como Cu, Zn, Sr, Ca, Mn, Fe, Co, Ni, entre otros. Como se mencionó anteriormente, se ha demostrado que algunos mefenamatos metálicos tienen mayor actividad farmacológica con respecto al Ácido Mefenámico, además de disminuir los efectos secundarios del ácido en el tracto digestivo [Kovala-Demertzi *et al.*, 2008; Campos *et al.*, 2013; Feng *et al.*, 2014].

En el presente proyecto de investigación se ha planteado la síntesis en solución y por vía mecanoquímica de complejos de zinc(II), hierro(II), cobalto(II) y cobre(II) del Ácido Mefenámico. Estos complejos serán caracterizados por espectroscopía infrarroja y técnicas de difracción de rayos X en polvo y monocristal con el fin de determinar la estructura cristalina de los complejos preparados.

## CAPÍTULO I. Aspectos Generales.

### 1.1. Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs).

En los antiinflamatorios no esteroideos se incluyen medicamentos tan conocidos y usados como el ácido acetilsalicílico (o Aspirina®), ibuprofeno, ácido mefenámico, indometacina, diclofenaco, piroxicam, entre otros. Se trata de fármacos que se utilizan para aliviar el dolor y la inflamación aguda y crónica, contribuyendo de forma muy importante a mejorar la calidad de vida del ser humano. Son de gran utilidad para controlar diversas enfermedades incapacitantes tales como enfermedades reumáticas. Estas enfermedades afectan hasta a un tercio de la población por algún problema del aparato locomotor, artrosis y reumatismo de partes blandas [Ferrándiz Santos y Mataix Sanjuan, 2004].

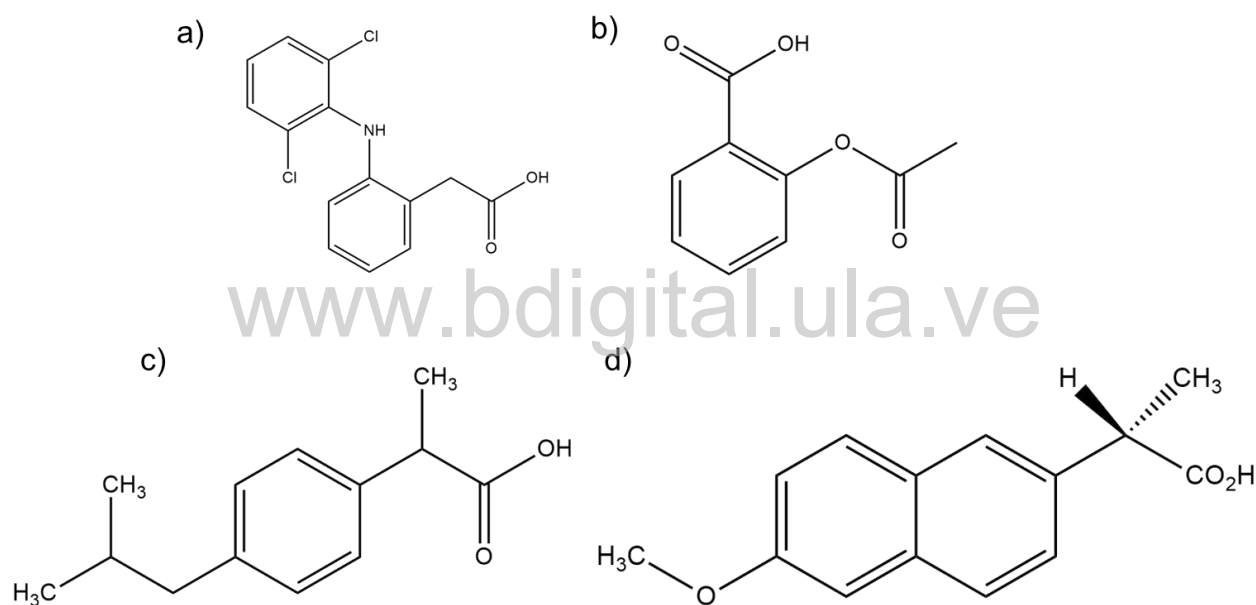
Hay que destacar que además estos medicamentos son de gran utilidad por su potencial como antiagregante. Es decir, poseen la propiedad de disminuir la capacidad de las plaquetas para unirse y formar trombos, como es el caso de la aspirina. Por esa capacidad se usan en la prevención y tratamiento de enfermedades vasculares tan importantes y prevalentes en la actualidad como los accidentes cerebro-vasculares e infartos de miocardio.

Sin embargo, los AINEs, por su mecanismo de acción, pueden producir efectos adversos no deseados en el organismo. Uno de los órganos donde principalmente se manifiestan estos efectos secundarios es el aparato digestivo. Estos efectos se relacionan con la irritación directa o indirecta del tracto gastrointestinal. La mayoría de las veces es leve y no genera síntomas, pero en algunos casos pueden ser muy graves. Estos efectos dependen de la inhibición de las prostaglandinas, unas moléculas que juegan un papel importante en la protección de la mucosa gástrica, pues limitan la secreción ácida gástrica y estimulan la formación de mucus. Los AINEs, además de producir lesión local, reducen el flujo sanguíneo y dificultan el funcionamiento de las defensas en la mucosa del tubo digestivo. Los efectos secundarios gastrointestinales más frecuentes son: esofagitis, úlceras (siendo sus complicaciones más frecuentes hemorragia y perforación), gastroduodenitis, lesiones tóxicas y diarrea [Brunton *et al.*, 2007].

Por las razones antes mencionadas, se han sintetizado diversos complejos metálicos teniendo medicamentos antiinflamatorios no esteroideos como ligandos. Ello ha tomado un gran impulso en la última década. Esencialmente porque los AINEs son ligandos muy versátiles que muestran

una gran variedad de modos de coordinación en función del metal y de las condiciones de reacción y porque, como se mencionó anteriormente, la formación de complejos metálicos puede mejorar la actividad farmacológica del principio farmacéuticamente activo disminuyendo también, en muchos casos, los efectos secundarios [Weder *et al.*, 2002; Leung *et al.*, 2015].

Además de la eventual mejoría en la actividad farmacéutica, la formación de complejos metálicos es también de interés desde el punto de vista químico. La mayoría de los AINEs, incluida la aspirina, poseen un grupo carboxilato que puede coordinar iones metálicos. En la figura 1 se muestran algunos de los AINEs comunes que poseen grupos carboxílicos.



**Figura 1. Diagramas moleculares de algunos AINEs: a) diclofenaco, b) ácido acetilsalicílico, c) ibuprofeno, d) naproxeno.**

## 1.2. Ácido Mefenámico.

El Ácido Mefenámico (ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoico, figura 2) es un sólido blanco insoluble en agua del grupo de derivados del ácido fenámico el cual tiene acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias [Brunton *et al.*, 2007]. Se han reportado tres polimorfos de este principio activo: formas estables I [McConnell & Company, 1976; Fang *et al.*, 2004] y II [Lee *et al.*,

2006; SeethaLekshmi & Row, 2012, Yang *et al.*, 2012] y una forma metaestable III [SeethaLekshmi & Row, 2012]. La tabla 1 contiene algunas de las propiedades relevantes del Ácido Mefenámico.

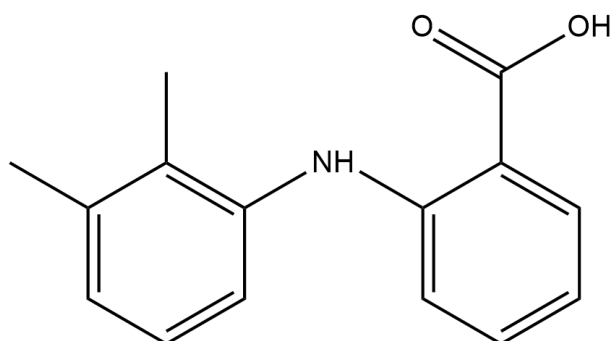


Figura 2. Diagrama molecular del Ácido Mefenámico.

Tabla 1. Algunas Propiedades del Ácido Mefenámico.  
(Tomado de O'Neil, 2006, p. 1001)

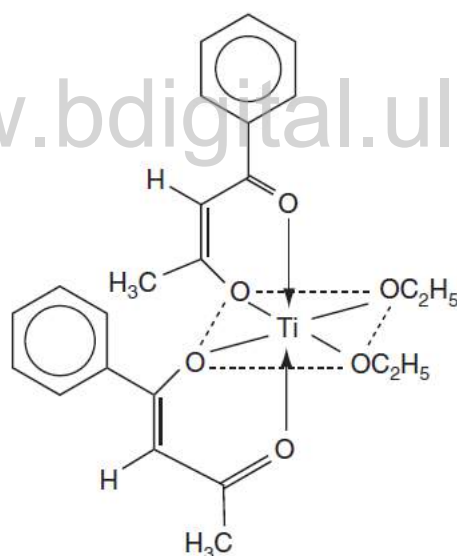
<b>Nombre IUPAC</b>	ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoico
<b>Fórmula</b>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>
<b>Masa molar</b>	241,3 g/mol
<b>Temperatura de Fusión</b>	230-231°C (Descomposición)
<b>Descripción</b>	Sólido de color blanco
<b>pKa</b>	4,2 (agua a 25°C)
<b>Solubilidad</b>	Moderadamente soluble en éter y cloroformo. Ligeramente soluble en etanol. Insoluble en agua.

### 1.3. Química de Coordinación.

Los complejos de coordinación tienen particular importancia en la química de los elementos de transición. En estos complejos, un átomo o ion metálico central está rodeado por un conjunto de átomos, iones o moléculas (ligandos) que donan electrones al metal [Miessler *et al.*, 2014]. En este tipo de compuestos, el grupo central actúa como ácido de Lewis y los ligandos, debido a que

son donadores de pares de electrones, actúan como base de Lewis. Por tanto, los complejos de coordinación se suelen considerar como aductos ácido-base. En los complejos de coordinación, el átomo central debe disponer de orbitales vacíos capaces de aceptar pares de electrones. Los cationes de los grupos 1 y 2 al disponer de orbitales con poca tendencia a captar electrones forman por lo general compuestos iónicos, mientras que los metales del bloque *d* (metales de transición) presentan mayor predisposición a captar electrones formando compuestos complejos con enlaces del tipo covalente. Es bien conocido que los compuestos que tienen un enlace metal-carbono se denominan comúnmente **compuestos organometálicos**.

Estos compuestos poseen diversas aplicaciones en distintas áreas como en la bioinorgánica, medicina y farmacología, la nanotecnología y en la industria química en el desarrollo de catalizadores y nuevos pigmentos, entre otras aplicaciones. La figura 3 muestra el diagrama molecular de un complejo de titanio con propiedades antitumorales [Gielen y Tiekink, 2005].



**Figura 3. Diagrama molecular de un complejo de Titanio con propiedades antitumorales. (Tomado de Gielen y Tiekink, 2005).**

#### 1.4. Geometría de los Complejos de Coordinación.

La geometría que adopta un complejo está determinada, en primer lugar, por el número de coordinación, es decir, por el número de ligandos que se encuentran unidos directamente al

átomo central formando la denominada esfera de coordinación. A diferencia de los sólidos metálicos o iónicos, los complejos de los metales de transición suelen presentar números de coordinación menores. Los más frecuentes son cuatro y seis. Entre los factores que determinan el número de coordinación en un complejo se encuentran:

- El tamaño del átomo central o ion.
- Las interacciones estéricas (de tamaño) entre los ligandos.
- Las interacciones electrónicas (densidad de carga eléctrica transferida desde los ligandos al metal).

En general, el gran tamaño de los átomos o iones de los períodos 5 y 6 favorecen los números de coordinación mayores para estos elementos. Por las mismas razones, los ligandos muy voluminosos originan, por lo general, complejos con bajo número de coordinación. Altos números de coordinación son más comunes en la parte izquierda de las series de transición, donde los átomos presentan radios mayores y poseen pocos electrones en los orbitales *d*, de forma que el ion metálico es capaz de aceptar más electrones de las bases de Lewis. Los números de coordinación bajos se suelen encontrar en complejos de metales de transición de la parte derecha de la Tabla Periódica porque estos iones metálicos son muy ricos en electrones *d*.

Se debe tomar en cuenta que el número de coordinación no puede ser superior a nueve en los metales de transición, ya que sólo tienen nueve orbitales de valencia y cada ligando necesitará uno de éstos para coordinarse [Crabtree y Peris Fajarnés, 1997]. Los ligandos se disponen en el espacio lo más alejados posibles unos de otros. En la tabla 2 se presentan los números de coordinación más frecuentes y las geometrías más comunes que se presentan en los complejos.

**Tabla 2. Geometrías comunes según el número de coordinación.**

Número de coordinación	Geometría
2	Lineal
4	Tetraédrica o Plano cuadrado
6	Octaédrica

El número de coordinación 1 no es común en complejos metálicos en fase sólida o líquida. Se ha observado en unos complejos de Tl(I) e In(I) con ligandos muy voluminosos [Miessler *et al.*, 2014]. El número de coordinación 2 se presenta frecuentemente en complejos de iones de los grupos 11 y 12: Cu(I), Ag(I) y Hg(II) (Tabla 3).

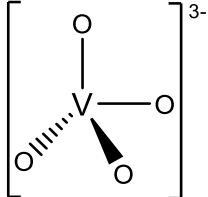
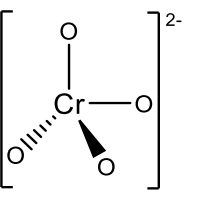
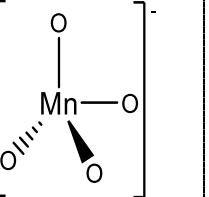
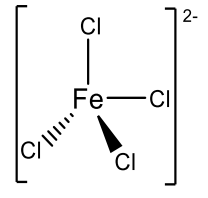
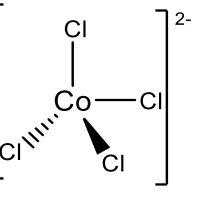
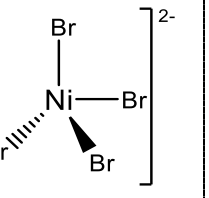
**Tabla 3. Iones complejos con número de coordinación igual a dos de elementos de los Grupos 11 y 12 de la Tabla Periódica.**

Grupo 11	Grupo 12
Cu(I): $[\text{CuCl}_2]^-$ , $[\text{CuBr}_2]^-$ Ag(I): $[\text{Ag}(\text{CN})_2]^-$ , $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ Au(I): $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$	Hg(CN) <sub>2</sub> $[\text{Hg}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$

Como ejemplos de complejos con número de coordinación 3 se tienen  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_3]^+$ ,  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$  y  $[\text{Cu}(\text{SPPH}_3)_3]^+$ . Estos complejos presentan geometría trigonal-plana [Miessler *et al.*, 2014].

El número de complejos que presentan un número de coordinación igual a cuatro es elevado. Cuando el átomo o ion central es pequeño y los ligandos son voluminosos, la geometría tetraédrica es la más favorecida. Los óxidos de los metales de la parte izquierda del bloque *d*, o los haluros de los metales de la parte derecha de la serie 3*d* son generalmente tetraédricos (Tabla 4) [Miessler *et al.*, 2014].

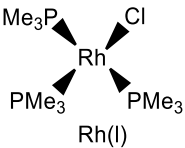
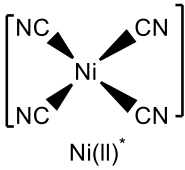
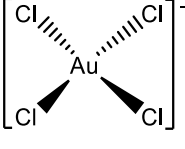
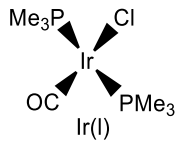
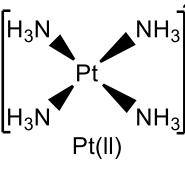
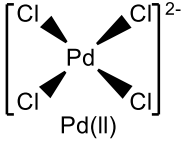
**Tabla 4. Ejemplos de iones complejos con número de coordinación igual a cuatro y simetría tetraédrica.**

Grupo 5	Grupo 6	Grupo 7
		
Grupo 8	Grupo 9	Grupo 10
		

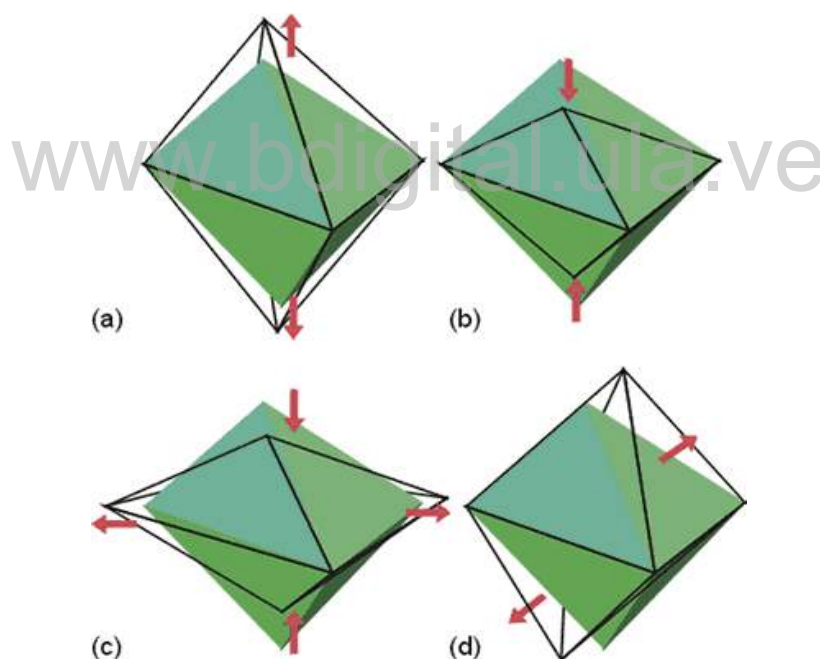
Los iones de configuración  $d^8$  (Pd(II), Pt(II), Rh(I), Ir(I), Au(III)) forman complejos de número de coordinación cuatro y geometría plano-cuadrada (Tabla 5) [Miessler *et al.*, 2014].

www.bdigital.ula.ve

**Tabla 5. Ejemplos de iones complejos y compuestos con número de coordinación igual a cuatro y simetría plano-cuadrada.**

Grupo 9	Grupo 10	Grupo 11
		
		
		

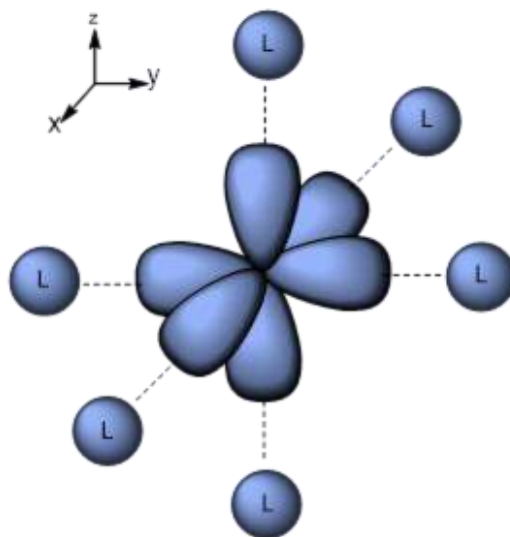
El número de coordinación seis es el más común para las configuraciones electrónicas desde  $d^0$  hasta  $d^9$ . Los complejos de los iones  $M^{3+}$  de la serie  $3d$ , tales como  $[\text{Sc}(\text{OH})_6]^{3+}$  ( $d^0$ ),  $[\text{Cr}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$  ( $d^3$ ),  $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$  ( $d^6$ ),  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$  y  $[\text{RhCl}_6]^{3-}$  ( $d^6$ ), demuestran esa observación. Estos complejos, así como muchos de los complejos de número de coordinación seis, son octaédricos. Sin embargo, sus geometrías no suelen ser octaedros perfectos (seis distancias  $M-L$  iguales y todos los ángulos iguales a  $90^\circ$ ) sino que sufren distorsiones (Figura 4). Esto da origen a geometrías intermedias tales como octaedro elongado y octaedro comprimido, cuando la distorsión afecta distancias de enlaces  $M-L$  opuestas (disposición *trans*). Esta distorsión se denomina “tetragonal”. Otras distorsiones de elongación o comprensión que involucran las caras triangulares de un octaedro conducen a geometrías denominadas “prisma trigonal” y “antiprisma trigonal”, así como a una variedad de geometrías intermedias [Miessler *et al.*, 2014].



**Figura 4. Distorsiones a partir de un tetraedro regular: (a) y (b) distorsión tetragonal, (c) distorsión rómbica y (d) distorsión trigonal.**

### 1.5. Teoría de Campo Cristalino (TCC).

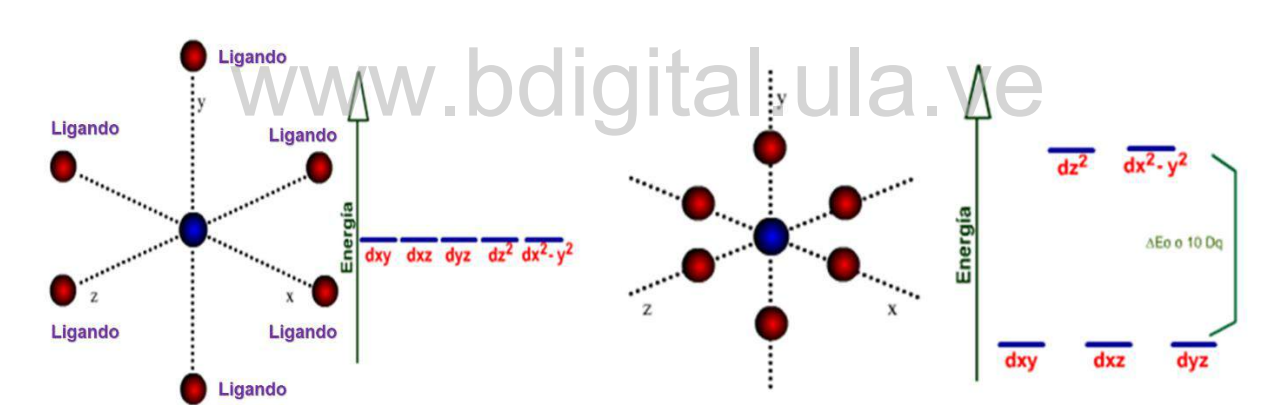
Para entender la interacción electrostática entre los orbitales  $d$  de un ion metálico central y los átomos donadores de los ligandos, fue necesario desarrollar una serie de teorías como lo es la *Teoría de Campo Cristalino (TCC)*, la cual fue propuesta y desarrollada en 1935 por los físicos Hans A. Bethe y John H. van Vleck. Para metales de transición aislados, los electrones de valencia están en los orbitales " $d$ ". A la vez, los 5 orbitales " $d$ " están degenerados, es decir, tienen la misma energía [Atkins y Jones, 2006]. Al momento en que los ligandos se acercan, se produce una interacción con los orbitales de valencia debido al campo eléctrico del ligando. Esa interacción provoca el rompimiento de la degeneración en los niveles de energía de los orbitales. La energía involucrada en tal rompimiento se conoce como *energía de desdoblamiento del campo cristalino*. El desdoblamiento dependerá de la geometría que hayan adoptado los ligandos alrededor del metal (Figura 5). La diferencia de energía en este tipo de interacciones es la base para explicar la notable variedad de colores observados en los compuestos de coordinación. Este modelo explica, además del color, el comportamiento magnético y otras propiedades de los compuestos de coordinación que no podían ser explicadas por la Teoría de Enlace Valencia [Basolo y Johnson, 1980].



**Figura 5. Seis ligandos aproximándose a un metal de transición, el cual dispone de sus cinco orbitales  $d$ . Por conveniencia los orbitales se ubicaron en los ejes  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ,  $-x$ ,  $-y$ ,  $-z$ .**

En la TCC, el par de electrones sin compartir de un ligando se considera una carga puntual negativa que repele a los electrones que están en los orbitales  $d$  del ion metálico central. Como se mencionó anteriormente, el objetivo de estudio de esta teoría es la caracterización del desdoblamiento de los orbitales  $d$  y de las diferentes energías involucradas, además de la racionalización y correlación de los espectros ópticos, la estabilidad termodinámica y las propiedades magnéticas de los complejos de coordinación en función del desdoblamiento resultante [Atkins *et al.*, 2008].

En el caso de la geometría octaédrica ( $O_h$ ), presente en muchos compuestos de coordinación, los ligandos pueden interactuar con los orbitales  $d_{z^2}$  y  $d_{x^2-y^2}$ , por lo que dichos orbitales experimentan un incremento de energía debido a la interacción directa con el campo de los ligandos. Por el contrario, los orbitales que se encuentran entre los ejes bajan su energía, generando la formación de dos grupos de orbitales. La diferencia de energía entre ellos se denomina comúnmente  $10Dq$ ,  $\Delta o$  ó  $\Delta E$  (Figura 6).



**Figura 6. Esquema del desdoblamiento por Campo Cristalino de los cinco orbitales  $d$  de un metal de transición cuando seis ligandos se enlazan a él en una simetría octaédrica.**

### 1.6. Teoría de Campo Ligando (TCL).

Por su parte, la Teoría de Campo Ligando (TCL) explica el desdoblamiento de los orbitales  $d$ , por efecto de un campo ligando, siendo este desdoblamiento la sumatoria de una serie de contribuciones individuales de efectos electrostáticos y de enlaces, tales como tamaño y estado de oxidación del ion metálico, enlaces  $\sigma$  ( $\sigma$ ),  $\pi$  ( $\pi$ ) y  $\delta$  ( $\delta$ ), geometría, efectos estéricos

de los ligandos, entre otros factores [Atkins *et al.*, 2008]. En el caso de los complejos que presentan geometría octaédrica, se puede tabular la energía de desdoblamiento del campo octaédrico ( $\Delta_o$ ) en función del ion metálico y el ligando, como se resume en la tabla 6 [Bellandi, 2018].

Así, para los cationes que se muestran en la tabla 6, los ligandos se pueden ordenar según la capacidad creciente para desdoblar los orbitales *d*:  $\text{Cl}^- < \text{H}_2\text{O} < \text{NH}_3 < \text{etilendiamina} < \text{CN}^-$ .

**Tabla 6. Energía de desdoblamiento de campo ligando para algunos complejos octaédricos de metales de transición. (Tomado de Bellandi, 2018).**

Metal	Ligando	$\Delta_o(\text{cm}^{-1})$ , M(II)	$\Delta_o(\text{cm}^{-1})$ , M(III)
Cr	$\text{Cl}^-$	13000	13200
Cr	$\text{H}_2\text{O}$	14000	17400
Cr	etilendiamina	18000	21900
Cr	$\text{CN}^-$	-	26600
Co	$\text{H}_2\text{O}$	9300	18200
Co	$\text{NH}_3$	10100	22900
Co	etilendiamina	11000	23200
Co	$\text{CN}^-$	-	33500
Rh	$\text{Cl}^-$	-	20000
Rh	$\text{H}_2\text{O}$	-	27000
Rh	$\text{NH}_3$	-	34100
Rh	etilendiamina	-	34600
Ir	$\text{Cl}^-$	-	25000
Ir	$\text{NH}_3$	-	41000
Ir	etilendiamina	-	41400
Mn	$\text{Cl}^-$	7500	20000
Mn	$\text{H}_2\text{O}$	8500	21000
Mn	etilendiamina	10100	-

### 1.7. Ligandos.

En general, los ligandos son iones o moléculas capaces de coordinar con un centro metálico. Estos cuentan con al menos un par de electrones de valencia no compartidos. Las moléculas que

poseen un único átomo donador de electrones se denominan ligandos monodentados, mientras que las que poseen más de un átomo donador reciben el nombre de ligandos polidentados o agentes quelantes. Existe también un tercer tipo de ligandos conocidos genéricamente como ligandos ambidentados que son en realidad ligandos que actúan como monodentados, pero de dos maneras diferentes, es decir, tienen más de un átomo donador potencial. Un ejemplo es el ion tiocianato ( $\text{SCN}^-$ ) [Atkins *et al.*, 2008]. Entre los ligandos más comúnmente usados se encuentran el monóxido de carbono y las fosfinas, con su enlace por retrodonación. También se utilizan una gran variedad de ligandos como hidruros, alquilos, alquénilos, alquínilos, arilos, alquenos, alquinos, dienos no conjugados, polienos, cicloalquenos, cicloalcanos, bencenos, arenos, carbenos, aminas, amidas, azidas, entre otros compuestos nitrogenados.

### 1.7.1. Tipos de Ligandos.

Según su número de enlaces al centro metálico, los ligandos se pueden clasificar como monodentado, cuando el ligando se enlaza al centro metálico con un solo par de electrones ( $M \leftarrow :L$ ) o polidentado si el ligando se coordina con más de un par de electrones.

Ejemplos clásicos de ligandos monodentados son el amonio ( $:\text{NH}_3$ ) y el agua ( $:\text{OH}_2$ ), entre otros. Si la interacción se genera mediante dos pares de electrones, se llama bidentado, por tres pares, tridentado, y así, sucesivamente. En general, los ligandos con átomos terminales como O, S, N y P pueden entrar en este grupo (ver figura 7).

Dependiendo del tipo de enlace de coordinación los ligandos se pueden clasificar como ligandos donadores  $\sigma$ , donadores  $\sigma$ /donadores  $\pi$ , donadores  $\sigma$ /aceptores  $\pi$  y complejos  $\pi$ .

Los donadores  $\sigma$  se caracterizan por estabilizar el estado de oxidación más estable de los metales de la primera serie de transición. Algunos ejemplos de estos ligandos son el agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ), amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) y aminas en general ( $\text{NR}_3$ ) [Atkins *et al.*, 2008].

Los donadores  $\sigma$ /donadores  $\pi$  son bases duras, muy electronegativas, que proveen una gran densidad de carga electrónica alrededor del núcleo metálico. Se caracterizan por estabilizar principalmente altos estados de oxidación de los metales de transición, ya que estos metales poseen orbitales  $d$  vacíos, de manera que pueden aceptar la interacción  $\pi$  que les ofrece el

ligando. Ejemplos de estas interacciones se observan en halogenuros, óxidos y en general otros complejos formados por elementos altamente electronegativos.

Los ligandos donadores  $\sigma$ /aceptores  $\pi$  estabilizan bajos estados de oxidación. El metal, al tener bajo estado de oxidación, ha perdido pocos electrones, por lo que todavía tiene electrones disponibles en sus orbitales  $d$  de valencia por lo que también puede establecerse interacción  $\pi$  con el ligando. Entre estos ligandos se encuentran el CO, las fosfinas ( $PR_3$ ), el  $N_2$  y los cianuros.

Por último, se encuentran los complejos  $\pi$ , que en realidad son un caso especial de ligandos donadores  $\sigma$ /aceptores  $\pi$ . Estos también estabilizan metales con bajos estados de oxidación, en donde ocurre una donación electrónica del ligando al metal. Sin embargo, el ligando también es un aceptor electrónico debido a que en el enlace interviene simetría de tipo  $\pi$ . El enlace  $\pi$  de una olefina se coordina al metal como donador  $\sigma$ , mientras que los orbitales  $d$  llenos del metal donan densidad electrónica por retrodonación a los orbitales  $\pi^*$  de la olefina (etileno y otras olefinas).

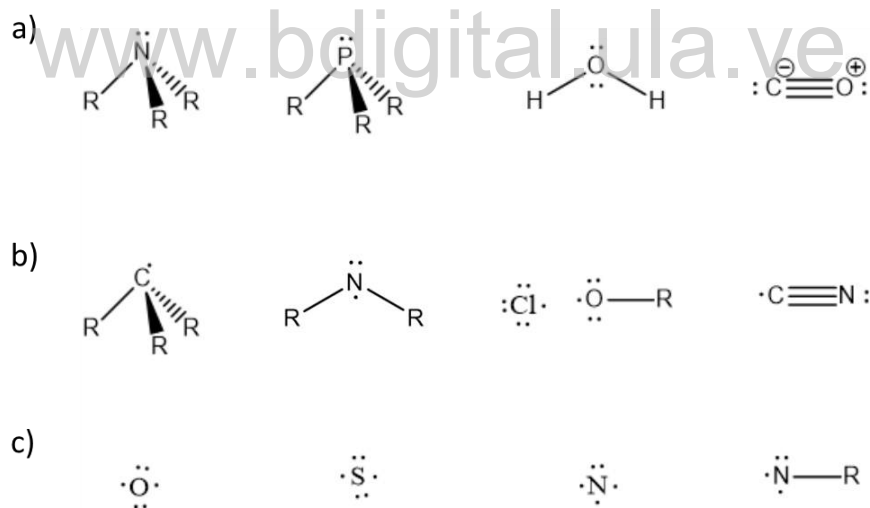


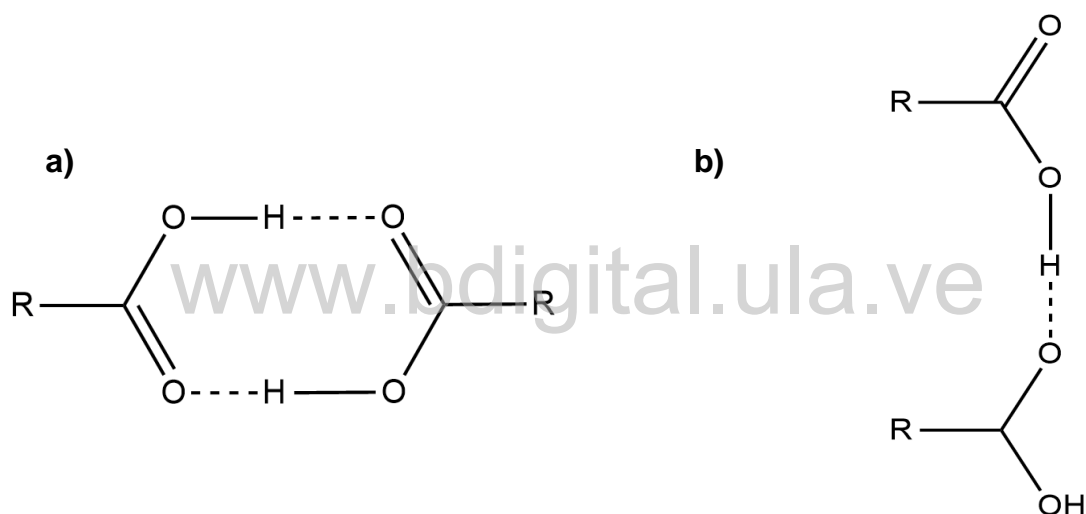
Figura 7. Diferentes tipos de ligandos.

### 1.8. Ácidos Carboxílicos.

Entre los compuestos orgánicos que presentan acidez apreciable, los ácidos carboxílicos son por muchas razones uno de los grupos más importantes. Como es bien conocido, estos ácidos se

caracterizan por el grupo carboxilo ( $R\text{-COOH}$ ), formado un grupo carbonilo y un grupo hidroxilo enlazados a un mismo átomo de carbono. Los ácidos carboxílicos son moléculas polares capaces de formar enlaces de hidrógeno entre sí y con otros tipos de moléculas. Los ácidos, al igual que los alcoholes, experimentan una disminución en su solubilidad en agua a medida que aumenta el número de carbonos en la cadena. La solubilidad en agua se debe a la formación de enlaces de hidrógeno entre el agua y el ácido carboxílico [Wade, 2011].

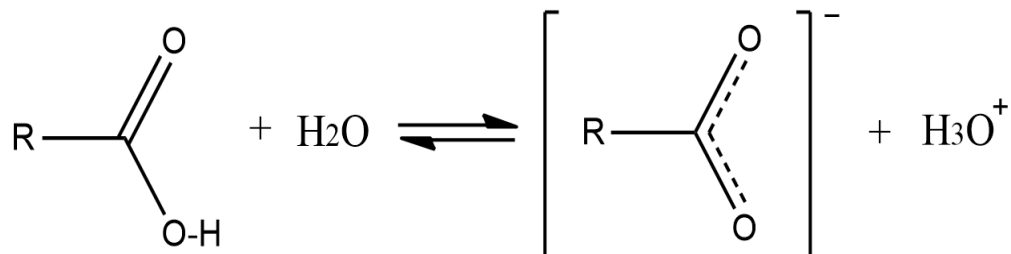
Debido a las fortalezas de los enlaces de hidrógeno que se forman, las temperaturas de fusión y de ebullición de los ácidos son más altos que los de los alcoholes, cetonas o aldehídos de pesos moleculares similares [Wade, 2011]. Los ácidos carboxílicos suelen formar dímeros a través de enlaces de hidrógeno estables como se muestra en la figura 8.



**Figura 8. Dimerización de un Ácido Carboxílico: a) Estructura cíclica, b) Estructura abierta.**

Los ácidos carboxílicos de pocos átomos de carbono en la cadena principal son líquidos a temperatura ambiente, pero al ir aumentando el número de carbonos incrementará su viscosidad hasta llegar al estado sólido. Los ácidos de más de ocho carbonos en su cadena generalmente son sólidos a menos que contengan dobles enlaces lo que impide la formación de redes cristalinas compactas haciendo que la temperatura de fusión sea más baja [Wade, 2011]. En solución acuosa los ácidos carboxílicos ceden protones mediante la ruptura heterolítica del enlace  $\text{O—H}$  para dar lugar a un protón y a un ion carboxilato obteniéndose una estructura de resonancia

(Figura 9). Además, tienden a dimerizar en forma de cadena abierta (Figura 8b) y no en forma cíclica como se observa en el estado sólido, gaseoso o en solventes no ionizables (Figura 8a).



**Figura 9. Diagrama de Resonancia del grupo Carboxílico.**

La mayoría de los ácidos carboxílicos tienen un valor de  $pK$  alrededor de 5. Sin embargo, dependiendo del sustituyente “ $R$ ” la acidez puede variar dependiendo si estabiliza o no el anión carboxilato por atracción electrónica [Wade, 2011].

Los ácidos carboxílicos son capaces de formar sales y complejos metálicos mediante reacciones de sustitución del protón por iones metálicos. La síntesis de complejos metálicos se lleva a cabo, comúnmente, por métodos tradicionales de vía húmeda. Se hace uso de solventes acuosos o no acuosos [Mehrotra y Bohra, 1983]. También se puede sintetizar empleando métodos libres de solvente como los mecanoquímicos, asociados con la “Química Verde”. Los diversos tipos de coordinación de complejos del tipo  $RCO_2-M$  se presentan en las siguientes secciones.

### 1.8.1. Coordinación Iónica.

Los hidróxidos pueden desprotonar completamente a un ácido carboxílico dando como productos al ion carboxilato, el catión procedente de la base y agua. El ion carboxilato puede posteriormente enlazarse a un determinado catión para formar la sal correspondiente (figura 10). La fuerza de interacción se produce mediante una atracción electrostática catión-anión. Se ha comprobado mediante estudios de difracción de rayos X que los enlaces C—O del anión carboxilato con elementos altamente electropositivos como el sodio y el potasio son iguales (Figura 11), consecuencia de una interacción netamente iónica. Ello también se refleja en espectros de

infrarrojo, ya que sólo se observa una banda de absorción estrecha a  $1366\text{ cm}^{-1}$  [Mehrotra y Bohra, 1983].

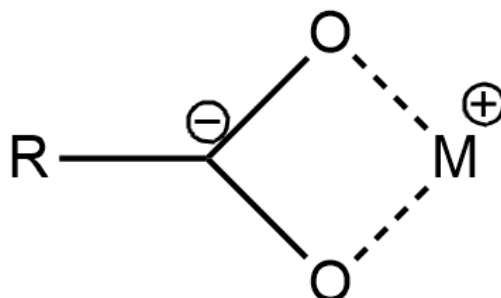


Figura 10. Enlace iónico entre un ion carboxilato y un metal.

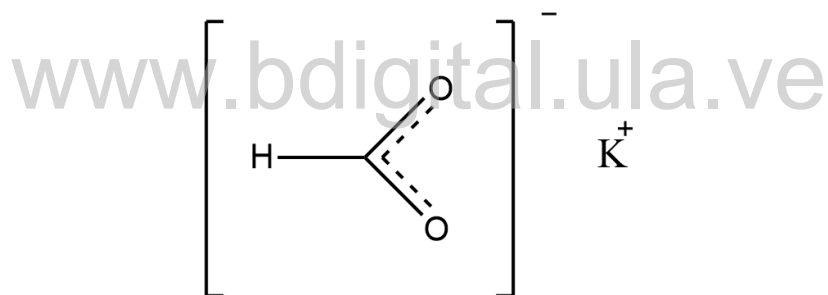


Figura 11. Diagrama molecular del formiato de potasio.

### 1.8.2. Coordinación Monodentada M-O.

La coordinación más sencilla se forma cuando uno de los dos átomos de oxígeno del ion carboxilato se enlaza de manera covalente al ion metálico (Figura 12).

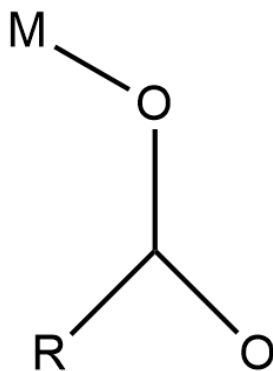


Figura 12. Diagrama de un ácido carboxílico actuando como ligando monodentado.

### 1.8.3. Coordinación Bidentada.

En esta forma de coordinación ambos átomos de oxígeno del ion carboxilato están enlazados al centro metálico formando un anillo estable de cuatro miembros (Figura 13). Los complejos quelantes poseen enlaces simétricos, aunque existen compuestos en los que uno de los enlaces es más largo que el otro, comportándose como un grupo quelante asimétrico.

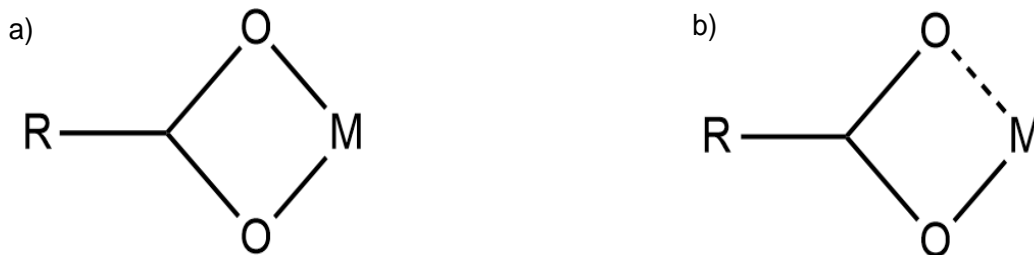
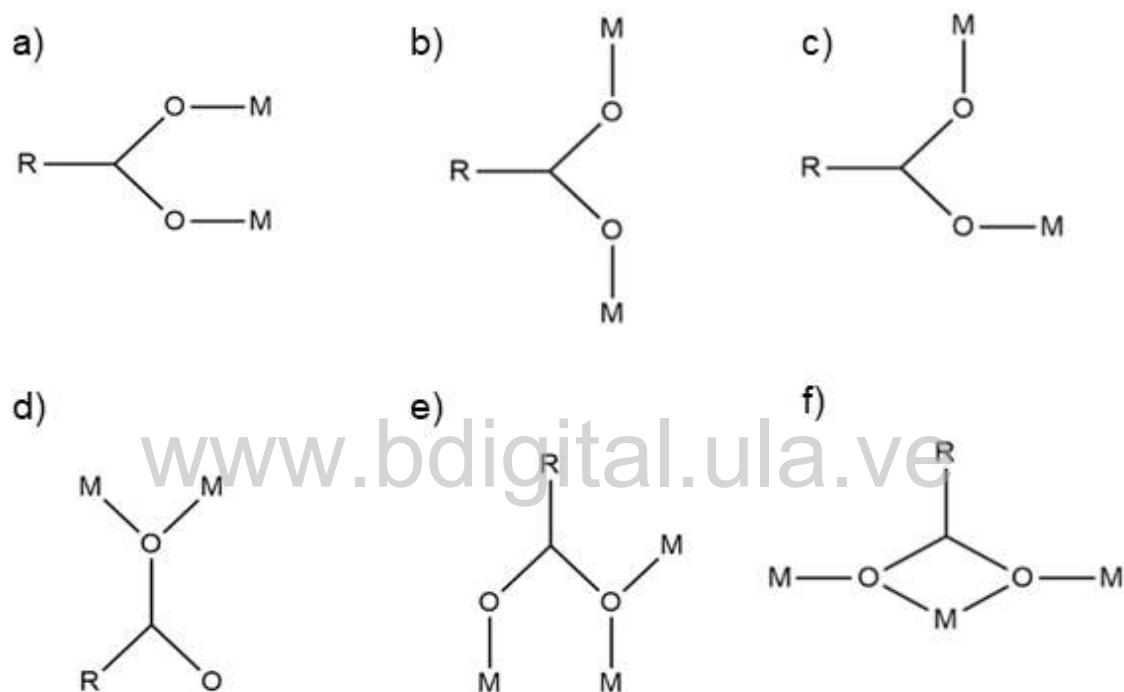


Figura 13. Diagrama de la coordinación tipo quelato: a) simétrico, b) asimétrico.

### 1.8.4. Coordinación Tipo Puente

La geometría del ion carboxilato es especialmente apropiada para la formación de complejos en los que el anión se coordina a más de un centro metálico simultáneamente en modos de puente (Figura 14). De los distintos modos de coordinación tipo puente observados, sólo la configuración

*syn-syn* (Figura 14a) tiene los átomos metálicos lo bastante cercanos como para formar estructuras con enlaces metal-metal. Por otra parte, las configuraciones *anti-anti* y *anti-syn* (Figura 14b; 14c, respectivamente) tienen la ventaja de dar origen a la formación de estructuras poliméricas. También se han observado combinaciones entre las configuraciones *syn-syn* y puente monoatómico (Figura 14e)



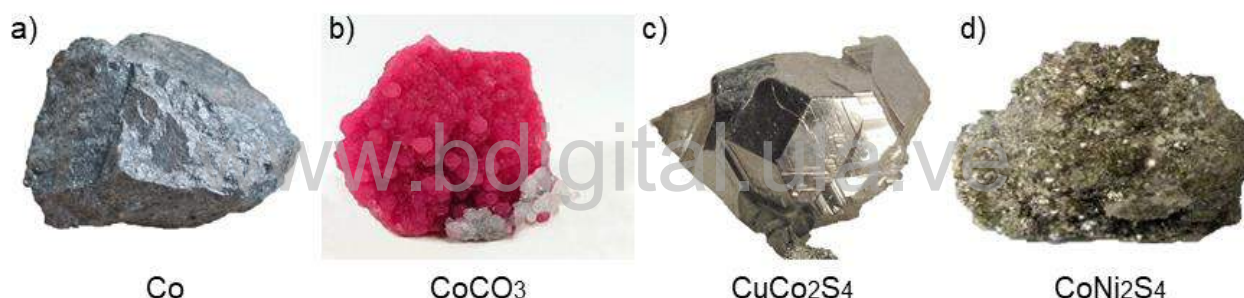
**Figura 14. Modos de coordinación tipo puente del ion carboxilato: a) *syn-syn*, b) *anti-anti*, c) *anti-syn*, d) monoatómica, e) bidentado con puente monoatómico, f) Arreglo que involucra puente y quelación.**

### 1.9. Química del Cobalto y Cobre.

El cobalto [Ochiai, 1985] es un metal de transición de color blanco azulado, con propiedades ferromagnéticas. Tiene configuración electrónica  $[Ar] 3d^7 4s^2$ . Sus temperaturas de fusión y ebullición son de 1495 °C y 2927 °C, respectivamente. Su temperatura de Curie es de 1114 °C. El cobalto es un metal duro que se disuelve lentamente en ácidos minerales diluidos. Su potencial

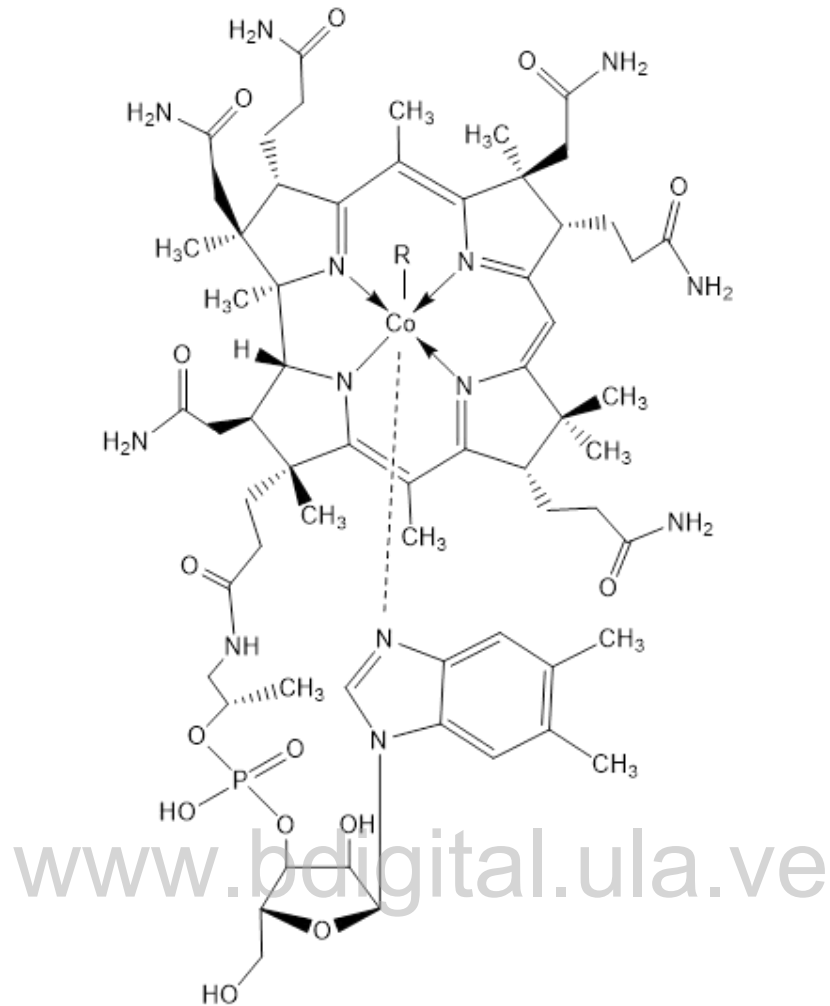
electroquímico  $\text{Co}^{2+}/\text{Co}$  es igual a  $-0,277$  v. Es poco reactivo por lo que no se conocen hidruros ni nitruros de cobalto. Aunque sí se conocen carbonatos, fosfatos y sulfatos que se pueden obtener a medianas y altas temperaturas. El oxígeno atmosférico y el vapor de agua pueden atacarlo, oxidándolo.

Los minerales más importantes del cobalto son la esferocobaltita y la cobaltita (Figura 15). Son utilizados ampliamente en la industria metalúrgica. El cobalto es un oligoelemento y sus complejos con ligandos macrocíclicos nitrogenados se encuentran en muchos organismos, incluyendo los humanos. El cobalto forma parte del sitio activo de la Vitamina B12, una coenzima de cobalamina (Figura 16), necesaria por su papel clave en la promoción de varias transformaciones moleculares.



**Figura 15. Minerales de Cobalto: a) Cobalto puro, b) Esferocobaltita, c) Cobaltita, d) Siegenita.**

En su estado de oxidación más estable,  $\text{Co}^{2+}$ , exhibe complejos con diversas geometrías, aunque las más comunes son octaédrica y tetraédrica. También existe cierto número de complejos plano-cuadrados y algunos pentacoordinados. El  $\text{Co}^{2+}$  forma un mayor número de complejos tetraédricos que cualquier otro metal de transición. Esto es debido a que en iones  $d^7$  la energía de estabilización del campo de los ligandos favorece a la configuración tetraédrica respecto a la octaédrica.



**Figura 16. Cobalamina en sus diversas formas: cianocobalamina con  $R = \text{CN}^-$ , Hidroxicobalamina con  $R = \text{OH}^-$ , metilcobalamina con  $R = \text{CH}_3^-$  y adenosilcobalamina con  $R = \text{Adenosilo}$ .**

El cobre es uno de los elementos más abundantes en la corteza terrestre y puede presentarse como metal, sulfuros, óxidos, carbonatos, entre otras formas. Presenta la configuración electrónica  $[\text{Ar}] 3d^{10}4s^1$ . Es un típico elemento de transición puesto que es un metal que se presenta en diferentes estados de oxidación y sus iones forman fácilmente complejos, dando lugar a una gran variedad de compuestos de coordinación. Los estados de oxidación del elemento varían desde  $\text{Cu}^0$  hasta  $\text{Cu}^{4+}$ , pasando por los estados intermedios [Balboa Benavente, 2007].

El cobre metálico es de color rojo con buenas propiedades de conductividad térmica y eléctrica, capaz de oxidarse con el aire formando una capa de color verde correspondiente al hidroxido

carbonato de cobre. Es soluble en soluciones de amoníaco y cianuro de potasio en presencia de oxígeno. Los principales minerales de cobre son los derivados de sulfuros como la calcopirita ( $\text{CuFeS}_2$ ) y la calcocita ( $\text{Cu}_2\text{S}$ ). También son comunes la cuprita ( $\text{Cu}_2\text{O}$ ), la azurita ( $\text{Cu}_3(\text{CO}_3)_2(\text{OH})_2$ ) y la malaquita ( $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$ ) (Figura 17).



**Figura 17. Minerales de Cobre: a) Cobre puro, b) Cuprita, c) Azurita, d) Malaquita, e) Calcocita o Calcosina, f) Calcopirita.**

Los compuestos en los que los estados de oxidación son 0 y 4+ son muy poco frecuentes. Además, el  $\text{Cu}^{3+}$  también se considera poco común ya que se reduce con facilidad. Las formas de  $\text{Cu}^+$  y  $\text{Cu}^{2+}$  son las más estables, siendo este último el más estable en condiciones normales [Linder y Hazegh-Azam, 1996]. Tanto el  $\text{Cu}^+$  como el  $\text{Cu}^{2+}$  forman complejos en los que el catión actúa como ácido de Lewis y los correspondientes ligandos como bases de Lewis. Sin embargo, el  $\text{Cu}^+$  se comporta claramente como un ácido blando según la clasificación de Pearson, mientras que el  $\text{Cu}^{2+}$  se encuentra en un estado intermedio entre ácidos duros y blandos, según la misma clasificación.

Como oligoelemento, el cobre es un cofactor esencial para las reacciones de oxidación y reducción que implican a las enzimas oxidasas que contienen cobre. Estas enzimas regulan varios procesos fisiológicos, como la producción de energía, el metabolismo del hierro, maduración del tejido conjuntivo y la neurotransmisión. El llamado “centro azul” de Cu es el sitio

activo de varias proteínas pequeñas de transferencia electrónica, así como de enzimas de mayor tamaño que contienen, adicionalmente, otros sitios activos de Cu. La enzima cobre-dependiente, llamada *citocromo C oxidasa* juega un papel crítico en la producción de energía celular, al catalizar la reducción del oxígeno molecular a agua [Uauy, 1998].

El cobre se encuentra en una amplia variedad de alimentos y es más abundante en mariscos, frutos secos y semillas. Los cereales de salvado de trigo y los productos de grano entero también son buenas fuentes de cobre [*Institute of Medicine* (US), 2001].

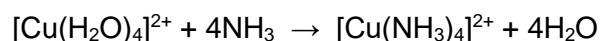
[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPÍTULO II. Métodos de Síntesis y Cristalización.

Existen una gran variedad de métodos para preparar compuestos de coordinación. La obtención de materiales cristalinos se realiza mediante procesos que permiten un equilibrio entre las moléculas presentes en una red cristalina y las moléculas en solución, dando como resultado un sólido puro. A este proceso se le denomina *cristalización*. Para el presente estudio, se utilizarán algunos métodos sencillos para la obtención de materiales cristalinos, comparando el rendimiento en cada uno y a la vez la forma cristalina que el fármaco, sus derivados metálicos y cocrystalos puedan generar. A continuación, se presenta un breve bosquejo sobre los dos métodos de síntesis que se utilizarán en este trabajo.

### 2.1. Reacciones de Sustitución en Medio Acuoso.

Es el método más empleado para la síntesis de complejos metálicos. Este método consiste en hacer reaccionar un agente coordinador con una sal de un metal en un medio acuoso superficial [Bottani y Odetti, 2006]. Por ejemplo, el complejo  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)]\text{SO}_4$ , se prepara fácilmente a temperatura ambiente haciendo reaccionar una disolución acuosa de  $\text{CuSO}_4$  y un exceso de  $\text{NH}_3$ . El cambio de color azul claro del complejo  $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$  a azul oscuro del complejo  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$  indica que el agua de coordinación inicialmente presente alrededor del ion  $\text{Cu}^{2+}$  es remplazada por amoníaco. La sal de  $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$  formada cristaliza en el seno de la reacción al agregar etanol.



En algunos casos las reacciones de sustitución de complejos metálicos tienden a ser lentas. Generalmente, para estas reacciones se requieren condiciones experimentales más enérgicas (aumento de temperatura, presión, etc).

### 2.2. Síntesis Mecanoquímica.

Es uno de los métodos de síntesis más económicos y amigables con el ambiente, ya que no requiere de solventes o si lo requiere, se utilizan cantidades muy pequeñas. La energía necesaria para la reacción se genera mecánicamente. Para tal efecto se utiliza comúnmente un mortero, en el que se lleva a cabo por molienda mecánica de los reactantes. La síntesis mecanoquímica es

un proceso de molienda de alta energía sin el suministro de calor externo, es decir, a temperatura ambiente. Esta técnica ha ganado interés debido a su versatilidad y viabilidad para producir materiales meta-estables, aleaciones amorfas, materiales cuasi-cristalinos y nano-cristalinos. Durante el proceso de molienda se disminuye el tamaño de partícula y, en consecuencia, se incrementa la energía superficial [Rojas *et al*, 2010].

Este método de síntesis puede conllevar a diversos procesos como transformación de fases polimórficas, formación de sales, intercambio iónico, formación de complejos, reacciones de oxido-reducción, entre otros.

### **2.3. Métodos de Cristalización.**

Las técnicas de difracción de cristal único, como su nombre lo indica, requiere de cristales que deben tener un tamaño aproximado de al menos unas fracciones de milímetro y ser de buena calidad. No todos los métodos de síntesis producen este tipo de cristales. Por ello se requiere usar métodos de cristalización para obtener dichos cristales (Grases *et al.*, 2000).

Entre los métodos más sencillos, comúnmente usados para la obtención de cristales, figuran la evaporación lenta, el enfriamiento lento y la difusión de vapor.

#### **2.3.1. Evaporación Lenta.**

Es la técnica más simple para el crecimiento cristalino (Segovia, 2020). Es apropiado para la cristalización de compuestos estables en condiciones ambientales y no higroscópicos. Es ampliamente usado para la cristalización de moléculas pequeñas.

La técnica consiste en preparar una solución saturada del compuesto en un solvente apropiado, en el que el compuesto es parcialmente soluble. Se cubre el envase con la solución con papel parafinado o papel aluminio agujerado, sin sellarlo herméticamente, de manera que el solvente pueda evaporarse muy lentamente (Figura 18).

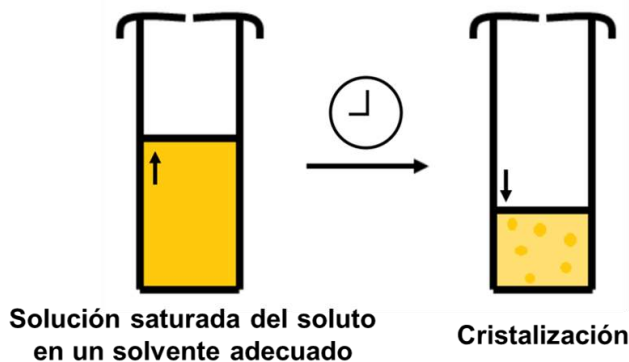


Figura 18. Diagrama del método de evaporación lenta del solvente.

### 2.3.2. Enfriamiento Lento.

Esta técnica es adecuada en compuestos poco solubles en un solvente y cuando la temperatura de ebullición del solvente es menor a los 100°C (Segovia, 2020). En este procedimiento se prepara una solución saturada del compuesto, con el solvente caliente a una temperatura cercana a su temperatura de ebullición. Se transfiere la solución a un tubo de ensayo sellado. A su vez, éste se coloca en un recipiente con agua calentada a una temperatura cercana a la temperatura de ebullición del solvente. El nivel del agua debe exceder el nivel del solvente en el tubo (Figura 19). El sistema se deja enfriar muy lentamente hasta la aparición del material sólido.

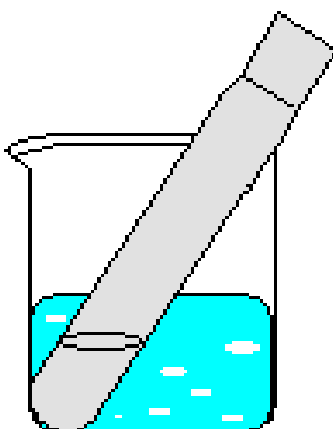


Figura 19. Diagrama del método enfriamiento lento del solvente.

### 2.3.3. Difusión de Vapor.

Esta técnica consiste en colocar una porción del material en solución con cierta cantidad de solvente  $S_1$  en un tubo  $T$ , como se muestra en la figura 20.



Figura 20. Diagrama de la técnica de difusión de vapor.

El tubo  $T$  se coloca dentro de un vaso de precipitado  $B$  cerrado que contiene un segundo solvente  $S_2$ , en el cual el material que se desea cristalizar es menos soluble. El cambio de solubilidad como consecuencia de la difusión lenta de  $S_2$  dentro de  $T$  y  $S_1$  fuera de  $T$ , conduce a una cristalización controlada. Las densidades de ambos solventes deben ser similares y la presión de vapor del solvente  $S_2$  debe ser mayor que la presión de vapor del solvente  $S_1$ .

## CAPÍTULO III. Técnicas de Caracterización.

### 3.1. Espectroscopía Infrarroja (*FT-IR*).

Esta espectroscopía se fundamenta en la absorción de la radiación infrarroja (IR) por la vibración de las moléculas del material bajo estudio. Una molécula absorberá la energía de un haz de luz cuando dicha energía incidente sea igual a la necesaria para que se dé una transición entre los modos vibracionales de la molécula.

Pueden distinguirse dos categorías básicas de vibraciones, las de tensión y las de flexión (Figura 21). Las vibraciones de tensión generan cambios en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos. Las vibraciones de flexión se originan por cambios en el ángulo que forman dos enlaces.

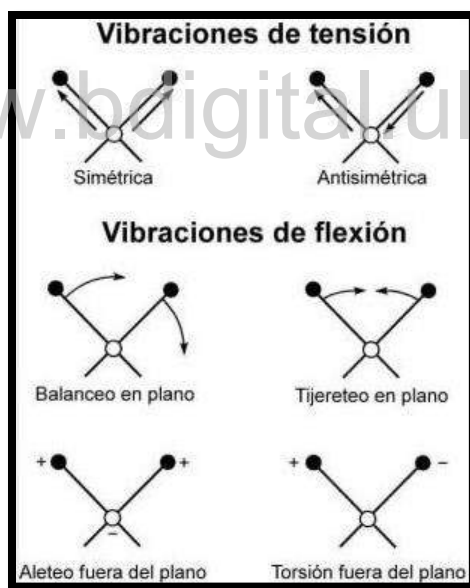
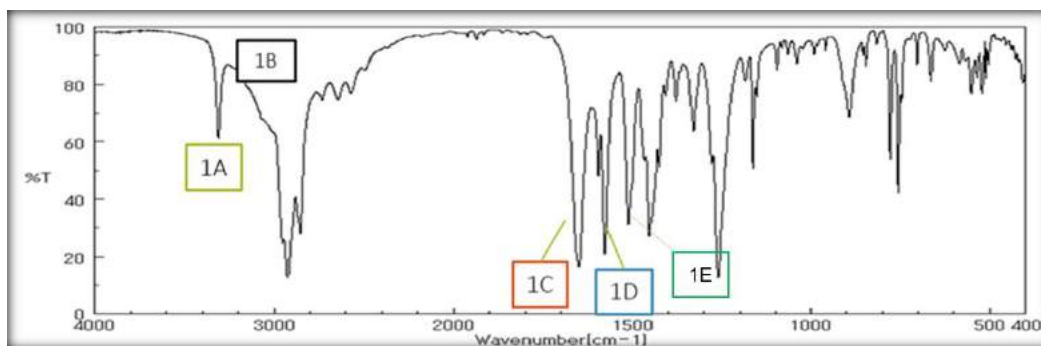


Figura 21. Representación esquemática de vibraciones en moléculas.

En principio, cada molécula presenta un espectro IR característico (huella dactilar) debido a que cada molécula tiene algunas vibraciones particulares que, al activarse, provocan la absorción de una determinada longitud de onda característica en la zona del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo. De esta forma, analizando cuáles son las longitudes de onda (o frecuencias) a las que absorbe una sustancia en la zona del infrarrojo, se puede obtener información acerca de la naturaleza química de las moléculas que conforman dicho compuesto.

Dado que los materiales que se desea obtener se derivan de un compuesto que contiene un grupo ácido carboxílico y uno de los objetivos específicos es obtener diversos carboxilatos, se debe tomar en cuenta que, para el caso de los carboxilatos iónicos en el espectro infrarrojo no se observa la banda del grupo carbonilo alrededor de  $1700\text{ cm}^{-1}$ . Sin embargo, se observa la banda característica del grupo carboxilato en los intervalos de  $1650\text{-}1510\text{ cm}^{-1}$  y  $1400\text{-}1280\text{ cm}^{-1}$ . En estos casos, donde el carácter iónico es bastante atenuado, solamente se observa una banda de adsorción C–O. Para carboxilatos metálicos no iónicos, las vibraciones de tensión asimétricas ( $\nu_{\text{asim}}$ ) y simétrica ( $\nu_{\text{sim}}$ ) se observan en el espectro infrarrojo de acuerdo con el tipo de coordinación y se puede determinar a través de la diferencia del, ( $\Delta\nu = \nu_{\text{asimétrica}} - \nu_{\text{simétrica}}$ ) [Mehrotra y Bohra, 1983]. El valor del  $\Delta\nu$  para una coordinación iónica suele estar entre  $100$  y  $200\text{ cm}^{-1}$ . En el caso de una coordinación monodentada, el  $\Delta\nu$  es menor que  $200\text{ cm}^{-1}$  mientras que una coordinación bidentada tipo puente un  $\Delta\nu$  está en el rango  $100\text{-}200\text{ cm}^{-1}$ . Para las coordinaciones tipo quelato el  $\Delta\nu$  es menor que  $100\text{ cm}^{-1}$ .

En la base de datos *Spectral Database for Organic Compounds (SDBS)*, para el Ácido Mefenámico se encuentra el espectro que se muestra en la figura 22.



**Figura 22. Espectro FT-IR del Ácido Mefenámico obtenido del SDBS.**

Las bandas principales de dicho espectro se muestran en la tabla 7. Entre los picos principales se tienen la vibración de tensión N–H a  $3300\text{ cm}^{-1}$ (1A), la vibración de tensión O–H desde a  $3300\text{ cm}^{-1}$ (1B), la vibración de tensión C=O a  $1670\text{ cm}^{-1}$ (1C) y el estiramiento simétrico y asimétrico del enlace C–O a  $1595\text{ cm}^{-1}$  y  $1570\text{ cm}^{-1}$  respectivamente. El registro se realizó en Nujol y no en pastillas de KBr.

**Tabla 7. Principales Bandas de Absorción en el espectro del Ácido Mefenámico (SDBS. N° 51771).**

Tipo de grupo funcional	Asignación	Posición de la banda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Intensidad de adsorción
N–H	1A	3300	Media
O–H	1B	3300	
C=O	1C	1670	Fuerte
Estiramiento Simétrico C–O	1D	1595	Media
Estiramiento Asimétrico C–O	1E	1570	Media

Empleando esta técnica es posible determinar los grupos funcionales que se encuentran presentes en los materiales sintetizados. Además, se pueden observar los desplazamientos de las bandas características, para precisar la eventual formación del enlace covalente coordinado.

Para la caracterización de los materiales por espectroscopia infrarroja se usó de un espectrómetro FT-IR *Perkin Elmer* modelo *Spectrum 2000* (ver figura 23) del Laboratorio de Espectroscopía Molecular (LEM) del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes (ULA).



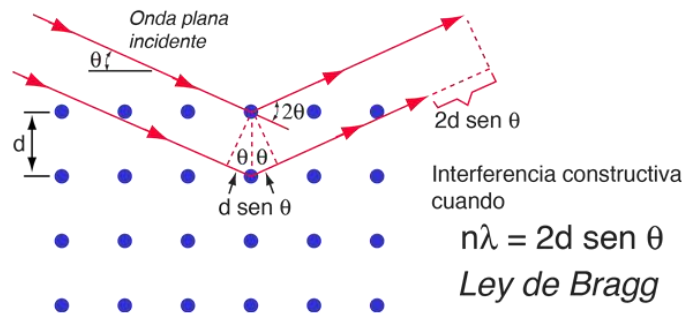
**Figura 23. Espectrómetro FT-IR Perkin Elmer modelo Spectrum 2000 del LEM del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la ULA.**

### 3.2. Difracción de Rayos X.

La difracción es un fenómeno asociado con la radiación electromagnética. Cuando la luz se hace incidir sobre un conjunto de obstáculos, de dimensiones comparables con la longitud de onda de la luz empleada, se observa el fenómeno de difracción. En 1912, Max von Laue sugirió que si los átomos de un cristal tenían un orden periódico podían difractar rayos X, si efectivamente estos rayos eran una radiación electromagnética con longitudes de ondas del orden del espaciamiento existente entre los átomos ordenados del cristal. Estos servirían como redes de difracción de una manera análoga a lo observado cuando la luz visible se hacía incidir sobre el conjunto de obstáculos antes mencionado. Friedrich y Knipping demostraron experimentalmente ese hecho. Esta experiencia fue explicada de una manera geométrica sencilla, al año siguiente, por el físico inglés William L. Bragg. Bragg [Hammond, 2009] representó el fenómeno de difracción como si la reflexión del haz de rayos X sobre los planos cristalinos de un cristal fuese similar a la reflexión que ocurre en un espejo con la luz visible. Sobre esta idea, Bragg derivó la expresión que relaciona la longitud de onda de los rayos X ( $\lambda$ ) la distancia interplanar ( $d_{hkl}$ ) y el ángulo de difracción ( $\theta_{hkl}$ ) que se conoce como la Ley de Bragg:

$$n \lambda = 2d \text{ Sen } \theta \quad \text{ó} \quad \lambda = 2d_{hkl} \text{ Sen } \theta_{hkl}$$

En la figura 24 se presenta esquemáticamente la derivación de la Ley de Bragg.



**Figura 24. Derivación de la Ley de Bragg**

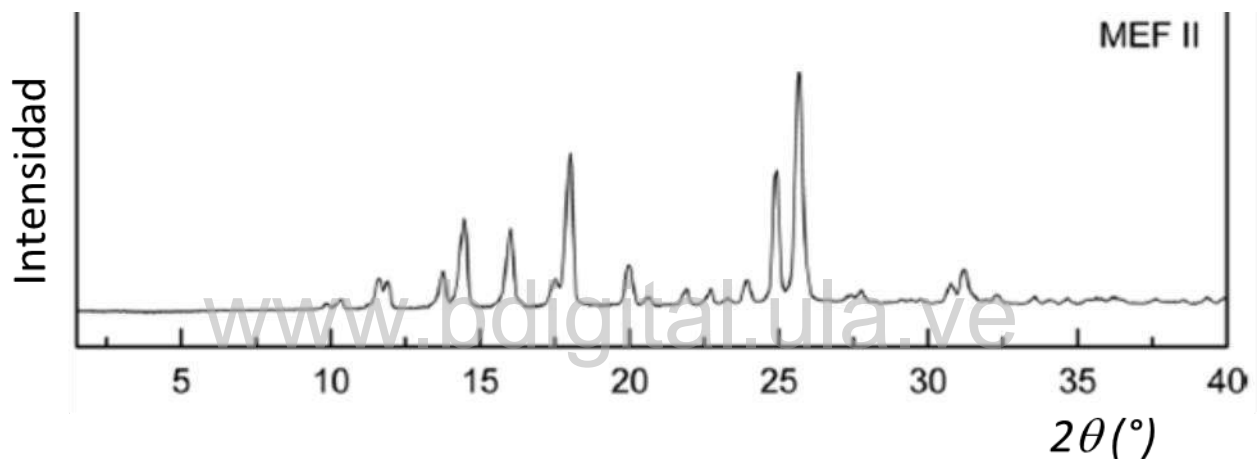
Cuando se cumple la Ley de Bragg, la interferencia de los rayos X es de naturaleza constructiva observándose los llamados máximos de difracción. Esta ley define la dirección de los rayos difractados, determinada por  $2\theta_{hkl}$  respecto al haz incidente. En tales direcciones, la amplitud de la onda resultante es la suma de las amplitudes de todos los rayos difractados en dichas direcciones.

El registro de los máximos de difracción se le llama comúnmente *patrón de difracción* o *difractograma*. Cada material cristalino tiene su patrón de difracción característico. Constituye una suerte de “huella dactilar” asociada con la estructura cristalina particular de cada material.

### 3.2.1. Difracción de Rayos X en Muestras Policristalinas o de Polvos.

En esta técnica se hace incidir un haz monocromático de rayos X sobre una muestra constituida por un agregado policristalino o polvo. La difracción de rayos X de muestras policristalinas permite la identificación de fases cristalinas tanto en su aspecto cualitativo como cuantitativo. Los estudios de polimorfismo, transiciones de fase, medida del tamaño de dominio cristalino, entre otros, se realizan habitualmente por difracción de rayos X. Además, estudios difractométricos detallados suministran la información precisa y completa de la simetría que exhiben los átomos o moléculas que forma el material, las posiciones de esos átomos o moléculas en el espacio tridimensional y, consecuentemente, las distancias y ángulos de enlaces en las interacciones de dichos átomos y moléculas que constituyen el material.

El registro del patrón de difracción se realiza por medio de difractómetros automatizados que utilizan contadores de radiación como sistema de detección (Figura 25). Como se mencionó anteriormente el difractograma es característico para cada material. Por ello, esta técnica se utiliza para identificar el o los materiales que forman una determinada muestra, donde a partir de las posiciones de los máximos de difracción registrados, se pueden determinar los parámetros de la celda unidad: **a**, **b**, **c**,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ . La celda unidad es la región que representa la mínima expresión de una estructura cristalina que al repetirse mediante traslación reproduce todo el cristal.



**Figura 25. Ejemplo de un Patrón de Difracción de una Muestra Policristalina.**

Por otra parte, a partir de las intensidades de los máximos del patrón de difracción se puede determinar la estructura cristalina del material. Esto es, se puede precisar la naturaleza y las posiciones en el espacio tridimensional de cada uno de los átomos que forman el material. Como se mencionó anteriormente el difractograma es característico para cada material. Por ello, esta técnica se utiliza para identificar el o los materiales que forman una determinada muestra.

Existen bases de datos donde se compilan los patrones de difracción de muestras policristalinas. La más completa de ellas es la base de datos *PDF-4+* del *ICDD (International Centre for Diffraction Data)* que contiene los patrones de difracción de muestras policristalinas de una amplia gama de compuestos orgánicos e inorgánicos [Kabekkodu, 2015].

Para la caracterización de los materiales mediante esta técnica se utilizó el difractómetro del Laboratorio de Cristalografía-LNDRX de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes (ULA), modelo SIEMENS D-5005 y el difractómetro BRUKER D8 ADVANCE del Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander (UIS), Bucaramanga, Colombia (Figura 26).



**Figura 26. a) Difractómetro SIEMENS D-5005 del Laboratorio de Cristalografía-LNDRX del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes, b) Difractómetro *BRUKER D8 ADVANCE* del Laboratorio de Difracción de Rayos X, de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.**

### 3.2.2. Difracción de Rayos X en Monocristal o Cristal Único.

La difracción de rayos X de monocristal permite la determinación absoluta de la estructura de un material sólido cristalino mediante procedimientos bien establecidos, implementados en eficientes programas de computación. Con la estructura determinada se pueden calcular las distancias y ángulos de enlace entre los átomos que conforman el material. En el caso de estructuras moleculares, se pueden estudiar las interacciones intra- e intermoleculares presentes.

Como se mencionó anteriormente, los datos de difracción de cristal único dependen de la calidad del cristal y su correcta elección. Un cristal apropiado no debe presentar fisuras, conglomerados o incrustaciones de otro material. Debe mostrarse homogéneo en color y brillo. El cristal no debe

estar maclado, es decir, no debe presentar crecimiento en más de una dirección de la red cristalina.

Las metodologías más usadas para la determinación estructural son aquellas que se basan en los llamados *Métodos Directos*. Esta metodología y el proceso de *Refinamiento Estructural* han sido implementadas en programas de computación de dominio público. *SHELX* es el paquete de programas más utilizado. Esta facilidad computacional está compuesta por varios programas ejecutables que permiten realizar tanto la determinación de la estructura como su refinamiento. *SHELXS* y *SHELXT* son los programas utilizados para la determinación de la estructura, que suele realizarse usando Métodos Directos [Sheldrick, 2015a]. El archivo de instrucciones de este programa se muestra en la tabla 8. Por otra parte, con el programa *SHELXL* [Sheldrick, 2015b] se ejecuta la rutina de refinamiento de la estructura, usualmente por el Método de Mínimos Cuadrados. Un archivo de instrucciones típico se muestra en la tabla 9.

**Tabla 8. Rutina de comandos que suele usarse con el programa *SHELXS*.**

<b>TITL</b>	Título para la identificación del material en estudio.
<b>CELL</b>	Parámetros de la celda unidad.
<b>LATT</b>	El número de unidades formula por celda unidad. Errores en los parámetros de celda.
<b>SYMM</b>	Operaciones de simetría.
<b>SFAC</b>	Factores de dispersión de los distintos tipos de átomos contenidos en la celda unidad.
<b>UNIT</b>	Contenido de la celda unidad.
<b>TREF</b>	Activación de la rutina para los métodos directos.
<b>HKLF</b>	Lista de reflexiones experimentales.

Tabla 9. Rutina de comandos comúnmente usados con el programa *SHELXL*.

<b>TITL</b>	Título para la identificación del material en estudio.
<b>CELL</b>	Parámetros de la celda unidad.
<b>LATT</b>	El número de unidades fórmula por celda unidad. Errores en los parámetros de celda.
<b>SYMM</b>	Operaciones de simetría.
<b>SFAC</b>	Factores de dispersión de los distintos tipos de átomos contenidos en la celda unidad.
<b>UNIT</b>	Contenido de la celda unidad.
<b>L.S.</b>	Representa el número de ciclos de refinamiento para la matriz completa de mínimos cuadrados.
<b>BOND</b>	Lista de distancias y ángulos de enlaces entre los átomos a refinar.
<b>FMAP</b>	Cálculo de la transformada de Fourier de densidad electrónica.
<b>PLAN</b>	Número de picos de Fourier que se van a encontrar en el mapa de Fourier.
<b>WGHT</b>	Esquema de peso estadístico.
<b>FVAR</b>	Valores de partida para todos los factores de escala y las variables libres.
<b>ATOM</b>	Identificación mediante cuatro caracteres ASCII, del átomo a refinar, su tipo, coordenadas fraccionales (x, y, z), factores de ocupación y factores de desplazamiento atómico.
<b>HKLF</b>	Lista de reflexiones experimentales.

www.bdigital.ula.ve

El formato estándar requiere dos archivos, el primero de ellos denominado “*nombre.ins*” contiene las instrucciones generales. Un segundo archivo, “*nombre.hkl*”, contiene los datos. Esto es, los valores  $h$ ,  $k$ ,  $l$ ,  $F^2$  y  $\sigma(F^2)$ .

La calidad de los datos registrados experimentalmente se estima utilizando fundamentalmente dos factores de discrepancia: el  $R_{int}$  y el  $R_\sigma$ . El  $R_{int}$  es un excelente indicador de la consistencia interna de los datos y la correcta asignación del grupo espacial, entre otros factores. El  $R_\sigma$  refleja la calidad de los datos en términos de las incertidumbres de las mediciones. Ambos factores se definen mediante las siguientes relaciones:

$$R_{int} = \frac{\sum |F_0^2 - F_0^2(\text{media})|}{\sum [F_0^2]} \quad R_\sigma = \frac{\sigma[F_0^2]}{\sum [F_0^2]}$$

donde  $F_0^2$  es proporcional a las intensidades registradas. En general, el  $R_{int}$  y el  $R_\sigma$  deben tener valores muy similares, normalmente menores que el 5 %.

Una vez establecido un modelo estructural inicial, éste se completa calculando mapas de diferencias de Fourier para confirmar la presencia de picos residuales debidos a átomos faltantes. Con el modelo estructural lo más completo posible, se procede a realizar la comparación directa del patrón registrado con el calculado a partir del modelo estructural. Luego, se ajusta el modelo hasta alcanzar la mayor coincidencia entre ambos patrones. Esto es, hasta que el patrón calculado para la estructura es capaz de reproducir el patrón medido experimentalmente.

Este proceso de ajuste se realiza por el Método de Mínimos Cuadrados. El principio de este método radica en que los mejores valores para los parámetros que describen el modelo son aquellos que minimizan la diferencia de los cuadrados de las intensidades observadas y calculadas. Esta concordancia se puede estimar utilizando los factores de discrepancias,  $R(F)$  y  $wR(F^2)$ , que se definen a continuación:

$$\text{Factor de discrepancia } R(F): \quad R(F) = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|}$$

$$\text{Factor de discrepancia } wR(F^2): \quad wR(F^2) = \left\{ \frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right\}^{1/2}$$

Donde:  $F_o$  = Factor de estructura observado

$F_c$  = Factor de estructura calculado

$w = [\sigma^2(F) + g(F^2)]$  representa la distribución estadística de pesos

Dependiendo de la calidad del cristal y de los datos experimentales el refinamiento estructural puede conducir a diferentes factores de discrepancia. Para una estructura bien determinada se estima que el valor de  $R(F)$  debe estar entre un 2% y 5%. Mientras que el valor de  $wR(F^2)$  es aproximadamente dos a tres veces el valor de  $R(F)$ . Otra manera de evaluar el ajuste entre  $|F_o|$  y  $|F_c|$  y la distribución esperada al utilizar los pesos asignados en el refinamiento, lo provee el parámetro denominado "bondad de ajuste" (*Goodness of Fit*, GooF), el cual se puede expresar como:

$$\text{GooF} = S(F^2) = \left\{ \frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)}{(n-p)} \right\}^{1/2}$$

Donde  $n$  es el número de reflexiones medidas y  $P$  es el número de parámetros usados en el refinamiento.

Si los pesos estadísticos obtenidos en el refinamiento son los adecuados, el valor de este parámetro debe estar alrededor de 1. En la tabla 10 se resumen los valores apropiados para los factores de discrepancias.

**Tabla 10. Factores de discrepancia**

Factores de discrepancia			
$R_1$	$wR_2$	S	$R_{int}$
< 0,10	2 veces $R_1$	Cercano a 1	Menor que $R_1$

Para el análisis e interpretación de los resultados se utilizan programas como *PLATON* [Spek, 2009], *Mercury* [Macrae et al., 2008], *DIAMOND* [Brandenburg, 1999], entre otros. A partir del modelo estructural se calculan las distancias y ángulos de enlace, las distorsiones de los enlaces, los enlaces de hidrógeno inter- e intra-moleculares, se compara la estructura determinada con estructuras similares reportadas para otros materiales, se representa la naturaleza del empaquetamiento a lo largo de las direcciones cristalográficamente importantes y cualquier otra característica estructural de interés.

Como referencia, las distancias promedio de algunos de enlaces característicos se muestran en la tabla 11.

**Tabla 11. Distancias promedio para algunos enlaces característicos.**

Enlace	Distancia (Å)
C–C	1,541(3)
C=C	1,337(6)
C–N	1,464(2)
C–O	1,430(1)
C=O	1,23(1)

Para el estudio por difracción de rayos X en monocristal se escogen cristales apropiados utilizando un microscopio óptico. El cristal *seleccionado* se coloca en un *microloop MitTeGen Dual*

*Thickness 200  $\mu\text{m}$* , montado a su vez en una cabeza goniométrica con traslaciones XYZ. En nuestro caso, esta cabeza se transfiere a un difractómetro *Rigaku XtaLAB PRO* equipado con un detector tipo *HPAD (Hybrid Pixel Array Detector) Pilatus 200K*, una fuente de radiación  $\text{CuK}\alpha$  del tipo  $\mu\text{-source}$  y una fuente de radiación  $\text{MoK}\alpha$  con óptica *SHINE* (monocromador curvo de grafito), como se aprecia en la figura 27. Este equipo está ubicado en el Laboratorio Rayos X de la Universidad Industrial de Santander (UIS) en Bucaramanga, Colombia.



**Figura 27. Difractómetro de Monocristal *RigakuXtaLAB Pro* con detector *PILATUS 200K* de la Universidad Industrial de Santander (UIS), Bucaramanga, Colombia.**

## CAPITULO IV. Antecedentes.

### 4.1. Estudios del Ácido Mefenámico por Difracción de Rayos X en Monocristal.

Una búsqueda realizada en la base de datos *Cambridge Structural Database*, *CSD*, versión 5.40 [Groom *et al.*, 2016], utilizando como criterio de búsqueda el diagrama molecular del Ácido Mefenámico (Hmef) resultó en 82 reportes. Siete de ellos corresponden al Hmef y sus polimorfos (Tabla 12). Se observó que 27 entradas corresponden a sales orgánicas del Hmef y 48 reportes son complejos metal-orgánicos algunos de los cuales se muestran en la Tabla 13.

Se debe mencionar que el *CSD* constituye el más completo repositorio de información de estructuras cristalinas de compuestos que tienen al menos un enlace C–C o C–H, lo que incluye a los materiales comúnmente clasificados como materiales orgánicos y metal-orgánicos.

La estructura del Hmef fue reportada en 1976 [McConnell *et al.*, 1976] en el sistema triclínico, grupo espacial  $P\bar{1}$  (*Refcode CSD: XYANAC*). El factor de discrepancias del refinamiento fue  $R = 4,50\%$  el cual se considera bastante bueno. Fang *et al.* (2004) realizaron una redeterminación (*Refcode CSD: XYANAC01*) logrando un  $R = 7,80\%$ . Cabe destacar que estos autores no suministraron la información de los datos experimentales que el *CSD* les solicitó. Para el año 2006 se reportó un polimorfo estable [Lee *et al.*, 2006], denominado polimorfo II (*Refcode CSD: XYANAC02*) cuya estructura se reporta con desorden (con  $R = 5,20\%$ ). Un nuevo estudio en el del polimorfo II [SeethaLekshmi y Row, 2012] (*XYANAC04*) reporta un refinamiento a  $R = 8,93\%$ , también con desorden. Sin embargo, el reporte de Yang *et al.* [2012] en el mismo año, condujo a mejores valores de  $R$  ( $3,44\%$ , *Refcode CSD: XYANAC05*), sin reportar desorden. Para el año 2017 se reportó un nuevo estudio del polimorfo II [Mague y Ouzidan, 2017], (*Refcode CSD: XYANAC06*) con un factor de discrepancia del refinamiento  $R = 4,77\%$ . Un nuevo polimorfo (*Refcode CSD: XYANAC03*, polimorfo III), metaestable, fue reportado por SeethaLekshmi y Row, (2012). Es interesante señalar que todos estos materiales cristalizan en el sistema Triclínico.

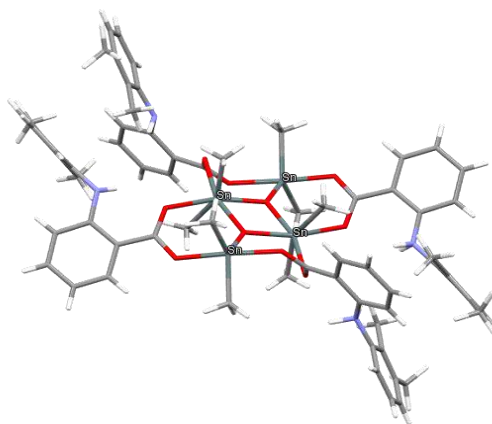
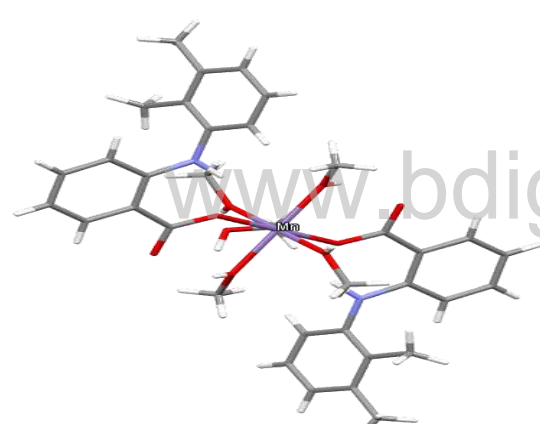
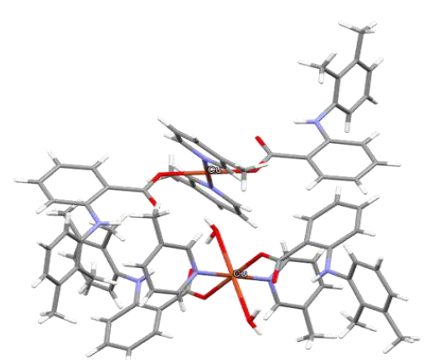
Tabla 12. Estructuras encontradas en el CSD para el Ácido Mefenámico (Hmef).

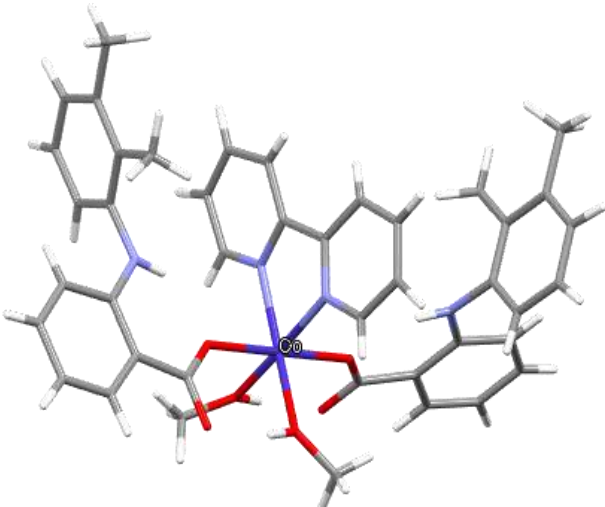
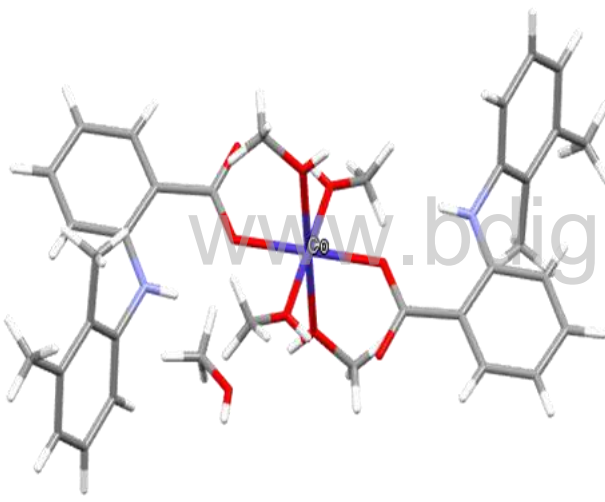
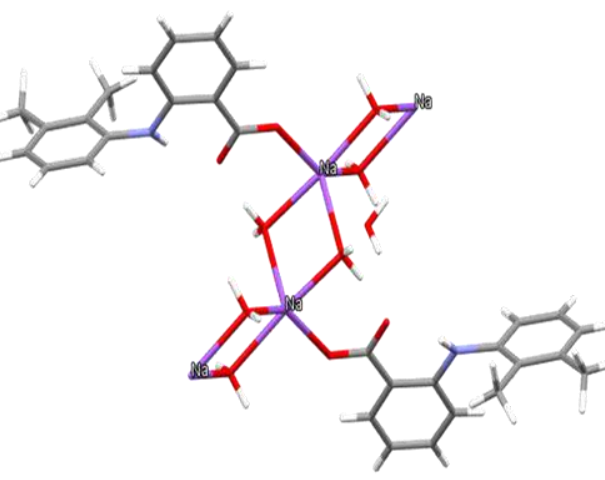
Código	XYANAC	XYANAC01	XYANAC02	XYANAC03	XYANAC04	XYANAC05	XYANAC06	
Fórmula	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	
Polimorfo	I	I	II	III	II	II	II	
Sistema Cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Triclínico	
Grupo Espacial	P $\bar{1}$ (N° 2)	P $\bar{1}$ (N° 2)	P $\bar{1}$ (N° 2)	P $\bar{1}$ (N° 2)	P $\bar{1}$ (N° 2)	P $\bar{1}$ (N° 2)	P $\bar{1}$ (N° 2)	
Volumen	631,766	625,380	618,891	626,959	632,523	613,454	614,379	
Z	2	2	2	2	2	2	2	
R (%)	4,50	7,80	5,20	4,24	8,93	3,44	4,77	
Parámetros de celda	a	14,556	7,337	7,397	7,723	9,277	9,102	6,7953
	b	6,811	14,306	9,123	7,934	9,277	9,102	7,3737
	c	7,657	6,790	9,454	11,232	9,399	9,397	13,967
	$\alpha$	119,57	101,01	107,11	83,59	106,31	107,29	77,072
	$\beta$	103,93	114,64	91,79	80,94	91,85	91,41	79,912
	$\gamma$	91,30	76,05	101,48	67,51	101,86	101,80	64,746

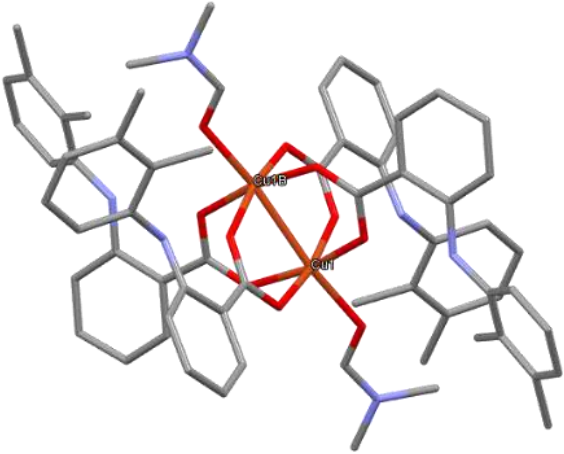
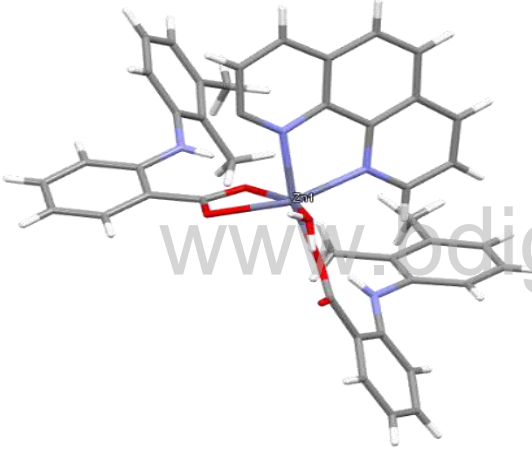
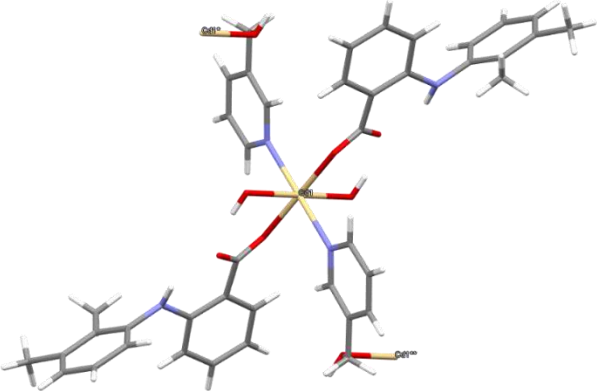
#### 4.2. Complejos metálicos del Ácido Mefenámico estudiados por Difracción de Rayos X en Monocristal.

Los elementos con los que el Ácido Mefenámico forma complejos son diversos y van desde metales alcalinos (Na y K) [Kruszynski *et al.*, 2010], alcalinotérreos (Ca) [Kruszynski *et al.*, 2010], así como metales de transición (Cd<sup>2+</sup> [Moncol *et al.*, 2008], Zn<sup>2+</sup> [Tarushi *et al.*, 2013], Cu<sup>2+</sup> [Kovala-Demertzi *et al.*, 2008, Sharma *et al.*, 2016], y Co<sup>2+</sup> [Dimiza *et al.*, 2010] y no metales como Sn<sup>2+</sup> y Sn<sup>4+</sup> [Dokorou *et al.*, 2001]. Algunos de estos derivados se presentan en la tabla 13.

Tabla 13. Algunos de los complejos metálicos del Ácido Mefenámico reportados en el CSD.

Compuesto	Descripción		
		<b>Código</b>	<i>ICOBOR</i> [Dokorou <i>et al.</i> , 2001]
<b>Fórmula</b>		$C_{68}H_{80}N_4O_{10}Sn_4$	
<b>Sistema Cristalino</b>		$P\bar{1}$ , N° 2	
<b>Grupo espacial</b>		Triclínico	
<b>R (%)</b>		3,29	
<b>Parámetros de celda</b>		<b>a (Å)</b>	9,898
		<b>b (Å)</b>	12,009
		<b>c (Å)</b>	15,498
		<b><math>\alpha</math> (°)</b>	68,14
		<b><math>\beta</math> (°)</b>	76,52
<b><math>\gamma</math> (°)</b>	87,03		
	<b>Código</b>	<i>FOHFEP</i> [Feng <i>et al.</i> , 2014]	
	<b>Fórmula</b>	$C_{34}H_{44}MnN_2O_8 \cdot 2(CH_4O)$	
	<b>Sistema Cristalino</b>	$P\bar{1}$ , N° 2	
	<b>Grupo espacial</b>	Triclínico	
	<b>R (%)</b>	6,52	
	<b>Parámetros de celda</b>	<b>a (Å)</b>	7,7330
		<b>b (Å)</b>	8,0126
		<b>c (Å)</b>	15,932
		<b><math>\alpha</math> (°)</b>	91,59
		<b><math>\beta</math> (°)</b>	95,39
<b><math>\gamma</math> (°)</b>	92,27		
	<b>Código</b>	<i>OVECOJ</i> [Sharma <i>et al.</i> , 2016]	
	<b>Fórmula</b>	$(C_{42}H_{46}CuN_4O_6)_2$	
	<b>Sistema Cristalino</b>	$P\bar{1}$ , N° 2	
	<b>Grupo espacial</b>	Triclínico	
	<b>R (%)</b>	6,72	
	<b>Parámetros de celda</b>	<b>a (Å)</b>	11,2953
		<b>b (Å)</b>	11,3767
		<b>c (Å)</b>	16,1337
		<b><math>\alpha</math> (°)</b>	93,629
		<b><math>\beta</math> (°)</b>	99,882
<b><math>\gamma</math> (°)</b>	108,993		

Compuesto	Descripción		
	<b>Código</b>	PUVPEC [Dimiza <i>et al.</i> , 2010]	
	<b>Fórmula</b>	C <sub>42</sub> H <sub>44</sub> CoN <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	
	<b>Sistema Cristalino</b>	Ic2a, N° 38	
	<b>Grupo espacial</b>	Ortorrómbico	
	<b>R (%)</b>	3,51	
	<b>Parámetros de celda</b>	<b>a (Å)</b>	7,2187
		<b>b (Å)</b>	17,6361
<b>c (Å)</b>		29,6060	
<b>α (°)</b>		90	
<b>β (°)</b>		90	
<b>γ (°)</b>	90		
	<b>Código</b>	PUVPIG [Dimiza <i>et al.</i> , 2010]	
	<b>Fórmula</b>	C <sub>34</sub> H <sub>44</sub> CoN <sub>2</sub> O <sub>8</sub> ·2(CH <sub>4</sub> O)	
	<b>Sistema Cristalino</b>	P $\bar{1}$ , N° 2	
	<b>Grupo espacial</b>	Triclínico	
	<b>R (%)</b>	5,23	
	<b>Parámetros de celda</b>	<b>a (Å)</b>	7,660
		<b>b (Å)</b>	7,889
<b>c (Å)</b>		15,763	
<b>α (°)</b>		90,28	
<b>β (°)</b>		99,29	
<b>γ (°)</b>	92,77		
	<b>Código</b>	NUSSUQ [Kruszynski <i>et al.</i> , 2010]	
	<b>Fórmula</b>	(C <sub>30</sub> H <sub>36</sub> Na <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> ) <sub>n</sub> ·2n(H <sub>2</sub> O)	
	<b>Sistema Cristalino</b>	P $\bar{1}$ , N° 1	
	<b>Grupo espacial</b>	Triclínico	
	<b>R (%)</b>	3,99	
	<b>Parámetros de celda</b>	<b>a (Å)</b>	6,539
		<b>b (Å)</b>	6,809
<b>c (Å)</b>		19,200	
<b>α (°)</b>		81,61	
<b>β (°)</b>		87,76	
<b>γ (°)</b>	70,06		

Compuesto	Descripción		
	<b>Código</b>	MPANCU20 [Myskiv <i>et al.</i> , 1982]	
	<b>Fórmula</b>	$C_{66}H_{70}Cu_2N_6O_{10}$	
	<b>Sistema Cristalino</b>	$P2_1/c$ , N° 14	
	<b>Grupo espacial</b>	Monoclínico	
	<b>R (%)</b>	7,30	
	<b>Parámetros de celda</b>	<b>a</b> (Å)	8,940
		<b>b</b> (Å)	14,870
<b>c</b> (Å)		23,394	
$\alpha$ (°)		90	
$\beta$ (°)		103,30	
$\gamma$ (°)	90		
	<b>Código</b>	GIPDUG [Tarushi <i>et al.</i> , 2013]	
	<b>Fórmula</b>	$C_{42}H_{38}N_4O_5Zn$	
	<b>Sistema Cristalino</b>	$P\bar{1}$ , N° 2	
	<b>Grupo espacial</b>	Triclínico	
	<b>R (%)</b>	4,18	
	<b>Parámetros de celda</b>	<b>a</b> (Å)	9,4286
		<b>b</b> (Å)	12,1232
<b>c</b> (Å)		15,6454	
$\alpha$ (°)		97,64	
$\beta$ (°)		96,20	
$\gamma$ (°)	98,12		
	<b>Código</b>	KIWLOS [Moncol <i>et al.</i> , 2008]	
	<b>Fórmula</b>	$(C_{42}H_{42}CdN_4O_6)_n$	
	<b>Sistema Cristalino</b>	$P\bar{1}$ , N° 2	
	<b>Grupo espacial</b>	Triclínico	
	<b>R (%)</b>	6,19	
	<b>Parámetros de celda</b>	<b>a</b> (Å)	6,829
		<b>b</b> (Å)	7,765
<b>c</b> (Å)		16,930	
$\alpha$ (°)		79,25	
$\beta$ (°)		85,31	
$\gamma$ (°)	86,71		

#### 4.3. Estudios del Ácido Mefenámico por Difracción de Rayos X en Muestras Policristalinas.

La búsqueda en la base de datos *PDF-4/Organics* [Kabekkodu, 2015] resultó en los 14 reportes que contenían la palabra “*mefenamic*” que se resumen en la tabla 14. De estas 14 entradas, 9 pertenecen al Hmef, con 7 patrones experimentales no-indexados, uno experimental indexado y un patrón calculado a partir de los datos de la estructura reportada con el código *XYANAC* en el *CSD*. Los parámetros de celda del patrón indexado corresponden con los de la estructura reportada con el código *XYANAC01*, que corresponde al polimorfo I. También se encuentran reportes de patrones calculados a partir de datos del *CSD* para el metil éster del Ácido Mefenámico (*TICFUH*), complejos de inclusión en  $\beta$ -ciclodextrina (*MUPNEQ* y *MUPNEQ01*) y un complejo Cu-DMSO (*SUTPIG*).

**Tabla 14. Resultados de la búsqueda en el *PDF-4/Organics* para el Ácido Mefenámico.**

Código PDF-4	Criterio
00-039-1561	Experimental, Baja Precisión (O)
00-039-1687	Experimental, Baja Precisión (O)
00-058-0971	Experimental, Baja Precisión (O)
00-058-0972	Experimental, Baja Precisión (O)
00-058-0973	Experimental, Baja Precisión (O)
00-045-1578	Experimental, Baja Precisión (O)
00-064-1572	Experimental, Baja Precisión (O)
00-045-1577	Experimental, Indexado (I)
02-064-1402	<i>CSD</i> (S) (Código <i>XYANAC</i> [16])

## CAPITULO V. Justificación del Trabajo.

### 5.1. Planteamiento del Problema.

Como se mencionó anteriormente, existen relativamente pocos reportes de derivados metálicos del Ácido Mefenámico, a pesar de ser ampliamente conocido. Resulta de interés estudiar la formación de algunos de sus derivados metálicos, en virtud de la posibilidad de mejorar el comportamiento terapéutico del ácido a través de la formación de compuestos metálicos. Estos estudios también pudieran ayudar a comprender los mecanismos de acción del Ácido Mefenámico, así como su potencial uso con fines diferentes a los netamente terapéuticos. Aunque en el presente trabajo no se realizará este tipo de estudios, se prevé que pueden ser de mucha importancia. Previamente a ellos, se debe conocer si dichos compuestos se pueden formar, que sí es el objeto de este trabajo.

### 5.2. HIPÓTESIS

El principio activo Ácido Mefenámico, por poseer grupos funcionales amino y carboxílico, pudiera formar derivados metálicos a partir de síntesis tradicionales y mecanoquímicas.

### 5.3. OBJETIVOS

#### 5.3.1. Objetivo General.

- Sintetizar y caracterizar derivados metálicos del ácido mefenámico, un antiinflamatorio y analgésico utilizado ampliamente.

#### 5.3.2. Objetivos específicos.

- Sintetizar por vías de solución y mecanoquímicas, derivados de zinc, hierro, cobre y cobalto del ácido mefenámico.
- Caracterizar por espectroscopía *FT-IR* los reactivos utilizados y productos obtenidos.
- Caracterizar mediante técnicas de difracción de rayos X en polvo y monocristal los reactivos y productos.

## CAPITULO VI. Desarrollo Experimental.

### 6.1. Extracción del Ácido Mefenámico.

Para el desarrollo experimental se utilizó una formulación farmacéutica de Ácido Mefenámico. El ácido de interés se separó de los excipientes y se utilizó en reacciones con diferentes sales metálicas, según el caso. La formulación farmacéutica utilizada fue Ácido Mefenámico (500 mg, 25 tabletas, Tecnoquímicas, S.A., Colombia) como la que se observa en la figura 28.



**Figura 28. Presentación farmacéutica del Ácido Mefenámico MK<sup>®</sup> de Tecnoquímicas, S.A., Colombia.**

Una tableta de la formulación farmacéutica antes mencionada se pesó [(0,7691 ± 0,0001) g], se trituyó y se transfirió a un vaso de precipitado con 5 mL de agua bajo agitación constante durante una hora a temperatura ambiente. Se realizaron decantaciones sucesivas tomando en cuenta la solubilidad de los excipientes en el medio de reacción. El sólido resultante se dejó secar. Se recuperó 0,4853(1) g de Ácido Mefenámico libre de excipientes. Posteriormente se determinó la temperatura de fusión del sólido obtenido. Los resultados se presentan en la tabla 15.

Se puede observar que la temperatura de fusión del ácido extraído es menor que la reportada en el Merck Index [O'Neil, 2006].

Tabla 15. Temperatura de fusión del Ácido Mefenámico.

Muestra	Temperatura de Fusión (°C)
Ácido Mefenámico extraído	224,1 – 224,3
Reportado [O'Neil, 2006]	230 – 231

## 6.2. Pruebas de Solubilidad del Ácido Mefenámico.

El ácido mefenámico extraído de la formulación comercial Ácido Mefenámico MK<sup>®</sup> se sometió a pruebas de solubilidad en algunos solventes comunes disponibles en el Laboratorio de Cristalografía. Los resultados se presentan en la tabla 16. Como se puede observar, el compuesto mostró solubilidad moderada en caliente para solventes como metanol y etanol. Es soluble en cloroformo y éter dietílico.

Tabla 16. Solubilidad del Ácido Mefenámico extraído.

Solvente	Resultado Experimental	
	Ambiente	Caliente
<b>Agua</b>	Insoluble	Parcialmente Soluble
<b>Metanol</b>	Parcialmente Soluble	Soluble
<b>Etanol</b>	Parcialmente Soluble	Soluble
<b>Cloroformo</b>	Soluble	
<b>Diclorometano</b>	Soluble	

Los resultados coinciden con lo reportado en el Merck Index [O'Neil, 2006]. Allí también se reporta que el compuesto es altamente soluble en DMA (*N,N'*-dimetilacetamida), DMF (*N,N'*-dimetilformamida), acetato de etilo y propanona, y posee una solubilidad moderada en etanol y propanodiol. Además, se reporta insolubilidad en hexano, heptano, ciclohexeno y agua. Para el presente trabajo se tomarán en cuenta los solventes en los que el compuesto es parcialmente soluble por ser buenos candidatos para las diferentes técnicas de cristalización.

### 6.3. Análisis por Espectroscopía Infrarroja del Ácido Mefenámico.

El espectro *FT-IR* del Ácido Mefenámico se encuentra reportado en la base de datos *Spectral Database for Organic Compounds (SDBS, N° 51771)* y se muestra en la figura 29. Se debe mencionar que el registro se realizó en Nujol y no en pastillas de KBr.

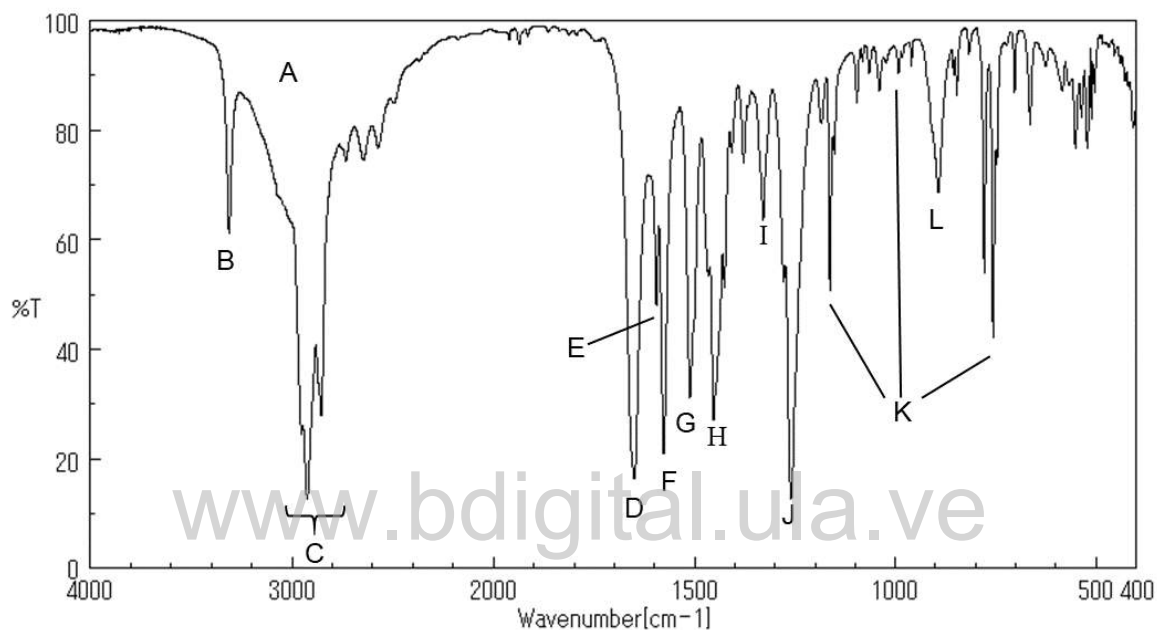


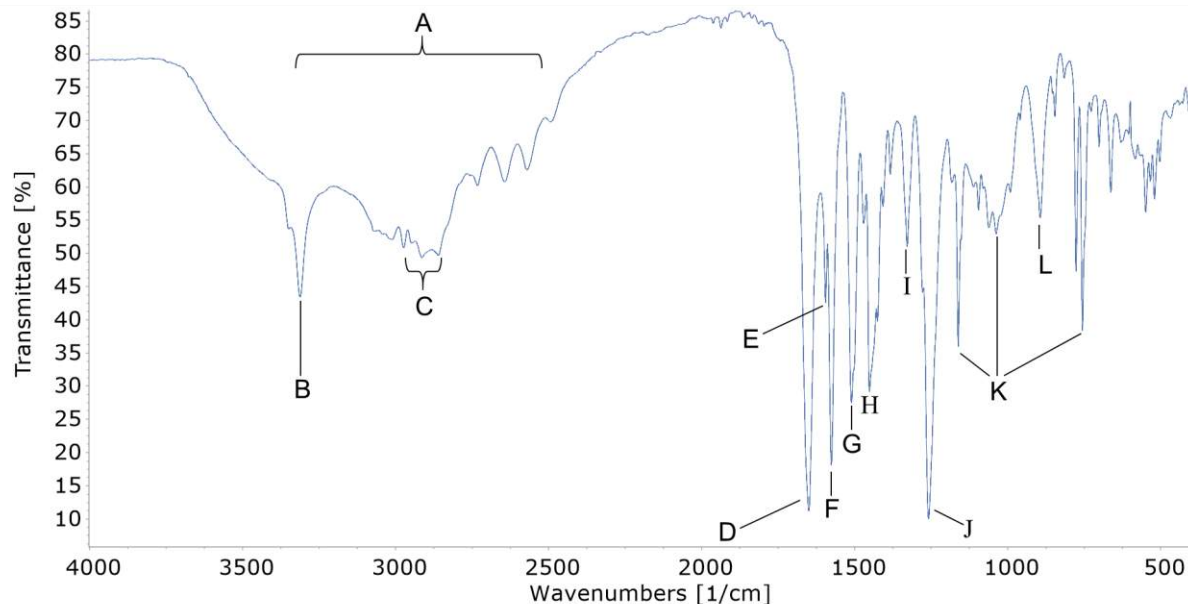
Figura 29. Espectro *FT-IR* del Ácido Mefenámico reportado en el *SDBS* (N° 51771).

Las bandas principales en el espectro se resumen en la tabla 17. Cunha *et al.* [2004] realizaron un estudio detallado de los espectros *FT-Raman* y *FT-IR* de los polimorfos I y II del Ácido Mefenámico y una comparación con espectros calculados usando *Density Functional Theory (DFT)*. Este estudio se utilizó como base para la asignación de las bandas principales observadas en los espectros *FT-IR* mostrados a continuación. En el espectro contenido en la *SDBS* resaltan la tensión característica del O–H carboxílico entre 3300 y 3000  $\text{cm}^{-1}$  (A), la tensión N–H a 3311  $\text{cm}^{-1}$  (B), la tensión de –C–H de metilos en 2924 y 2854  $\text{cm}^{-1}$  (C), la tensión C=O (carboxílico) a 1651  $\text{cm}^{-1}$  (D), la flexión N–H en 1453  $\text{cm}^{-1}$  (D) y las flexiones de O–H y C–H en 1259  $\text{cm}^{-1}$ .

**Tabla 17. Principales Bandas de Absorción en el espectro del Ácido Mefenámico reportado en la SDBS (N° 51771). *f* = fenil.**

Tipo de Vibración	Asignación	Posición de la banda (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad de absorción
Tensión O–H	A	3300-3000	Variable
Tensión N–H	B	3311	Media
Tensión –C–H de metilos	C	2924 y 2854	Variable
Tensión C=O	D	1651	Fuerte
Tensión C=C( <i>f</i> )	E	1595	Media
Flexión N–H, Tensión C–C( <i>f</i> )	F	1577	Media
	G	1511	Media
Flexión N–H, Flexión C–H ( <i>f</i> )	H	1453	Media
Tensión C–N	I	1329	Débil
Flexión O–H, Flexión C–H	J	1259	Fuerte
Flexiones C–H fuera del plano de fenilo di-sustituido	K	1163	Variable
		1039	
		756	
Flexión O–H fuera del plano	L	893	Débil

En la figura 30 se muestra el espectro registrado en el Espectrofotómetro *FT-IR Perkin Elmer* modelo *Spectrum 2000* del Laboratorio de Espectroscopía Molecular (LEM) del Departamento de Química de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes (ULA) para el Ácido Mefenámico extraído de la formulación farmacéutica MK®.



**Figura 30. Espectro *FT-IR* del producto extraído de la formulación farmacéutica MK<sup>®</sup>.**

La tabla 18 resume las absorciones más importantes en el espectro del ácido extraído de la formulación y se comparan con las reportadas en la SDBS y en la publicación de Cunha *et al.* [2004]. La tensión O–H del grupo carboxílico (A) se presenta como una banda ancha entre 3300 y 2500  $\text{cm}^{-1}$  (A); no se define una posición como en el reporte de Cunha *et al.*, quienes la reportan a 3061  $\text{cm}^{-1}$ . Sin embargo, este grupo se manifiesta a través de una flexión O–H (J) en 1259  $\text{cm}^{-1}$ , muy probablemente solapada con flexiones C–H. La tensión N–H de la amina secundaria (B) se observa en 3312  $\text{cm}^{-1}$  y las tensiones C–H de los metilos (C) a 2975 y 2861  $\text{cm}^{-1}$ . Se debe resaltar que la tensión del C=O (D) en 1650  $\text{cm}^{-1}$  concuerda con los reportes de Cunha *et al.* [2014] para el polimorfo I del Ácido Mefenámico. La señal en 1596  $\text{cm}^{-1}$  se asocia con tensiones C–C de los fenilos las cuales también se manifiestan en 1577  $\text{cm}^{-1}$  y 1511  $\text{cm}^{-1}$  (bandas F y G) solapadas con flexiones N–H. En comparación con los datos de la tabla 7 se puede concluir que el compuesto extraído de la formulación farmacéutica es Ácido Mefenámico, por su gran similitud con el espectro reportado en la base de datos SDBS y con el reportado por Cunha *et al.* (2014). El espectro *FT-IR* del polimorfo I del Ácido Mefenámico es muy similar al del polimorfo II [Cunha *et al.*, 2004]. Sólo se diferencian en la tensión N–H, que aparece en 3312  $\text{cm}^{-1}$  en el polimorfo I y a 3346  $\text{cm}^{-1}$  en el polimorfo II y en algunas flexiones por debajo de 900  $\text{cm}^{-1}$ . Esto hace que la identificación de los polimorfos por métodos espectroscópicos sea muy difícil. Como se verá más

adelante, los métodos de difracción de rayos X permiten identificar de manera inequívoca los polimorfos del Ácido Mefenámico.

**Tabla 18. Asignación de las bandas de absorción ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) en el espectro *FT-IR* del producto de la extracción de la formulación farmacéutica MK<sup>®</sup> (N.O.= no observado).**

Tipo de vibración	Asignación	Producto extraído	SDBS 51771	Cunha <i>et al.</i>
Tensión O–H	<b>A</b>	3300-2500	3300-3000	3061
Tensión N–H	<b>B</b>	3312	3311	3312
Tensión –C–H de metilos	<b>C</b>	2975 y 2861	2924 y 2854	N.O.
Tensión C=O (+ C–C( <i>f</i> ))	<b>D</b>	1650	1651	1651
Tensiones C–C( <i>f</i> )	<b>E</b>	1596	1595	N.O.
Flexión N–H, Tensiones C–C( <i>f</i> )	<b>F</b>	1577	1577	1577
	<b>G</b>	1511	1511	1507
Flexión N–H, Flexiones C–H( <i>f</i> )	<b>H</b>	1452	1453	1450
Tensión C–N	<b>I</b>	1329	1329	1277
Flexión O–H, Flexiones C–H	<b>J</b>	1259	1259	1257
		1163	1163	1162, 1096
Flexiones C–H fuera del plano de fenilo di-sustituido	<b>K</b>	1039	1039	1039
		756	756	756
Flexión O–H Fuera del Plano	<b>L</b>	894	893	894

#### 6.4. Estudio por Difracción de Rayos X de polvo del Ácido Mefenámico extraído.

En la figura 31 se muestra el patrón de difracción de polvo del material extraído de la formulación farmacéutica. Este patrón se registró en el difractómetro *SIEMENS D-5005* del Laboratorio de Cristalografía-LNDRX de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes (ULA). Para verificar la naturaleza química y estructural de dicho material se realizó una comparación con los patrones de difracción calculados con el programa *Mercury* [Macrae *et al.*, 2020] usando como entrada los archivos *.cif* contenidos de la base de datos *CSD* [Groom *et al.*, 2016] para los tres polimorfos del Ácido Mefenámico (*XYANAC*, *XYANAC02* y *XYANA03*). Para facilitar dicha comparación se realizó la superposición de los cuatro patrones, como se muestra en la figura 32.

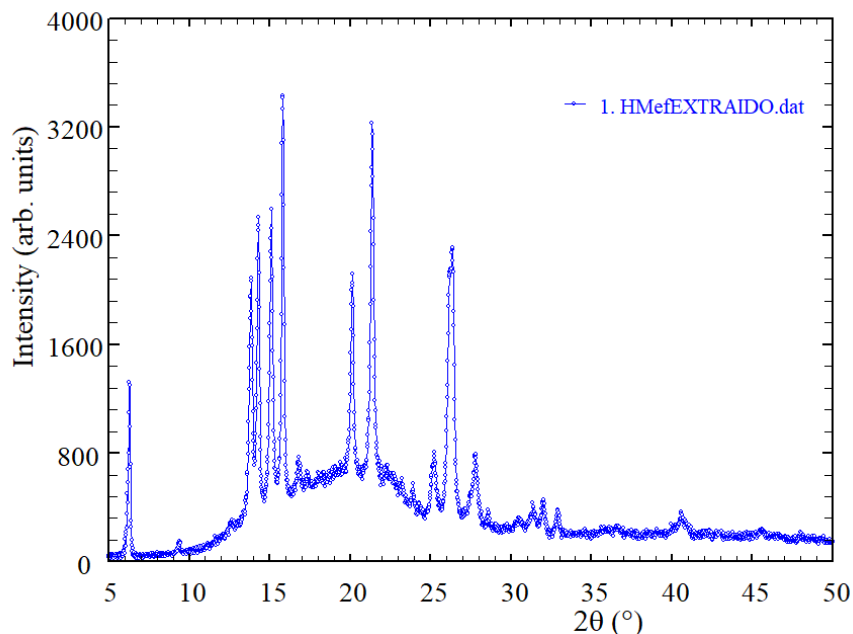


Figura 31. Patrón de difracción de polvo del Ácido Mefenámico extraído.

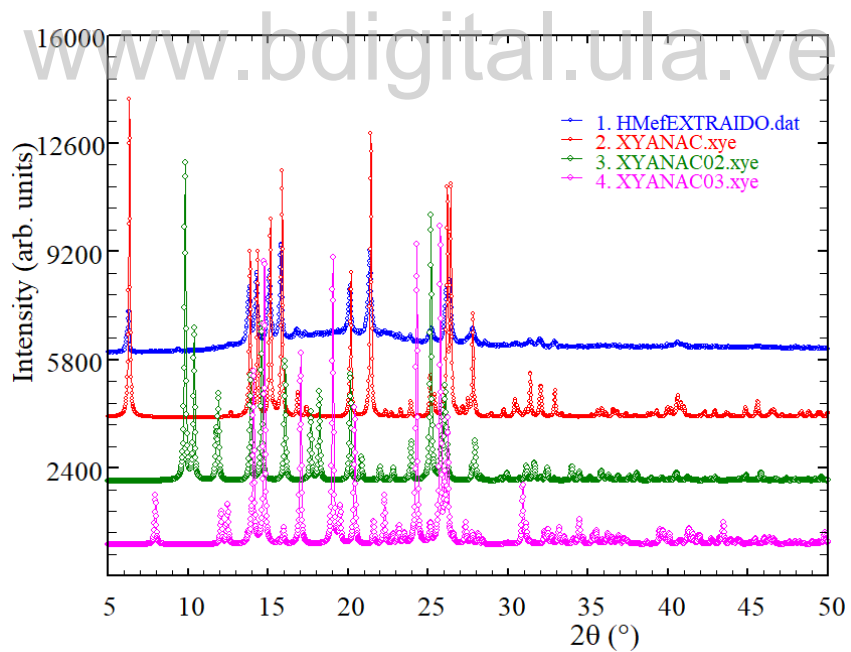
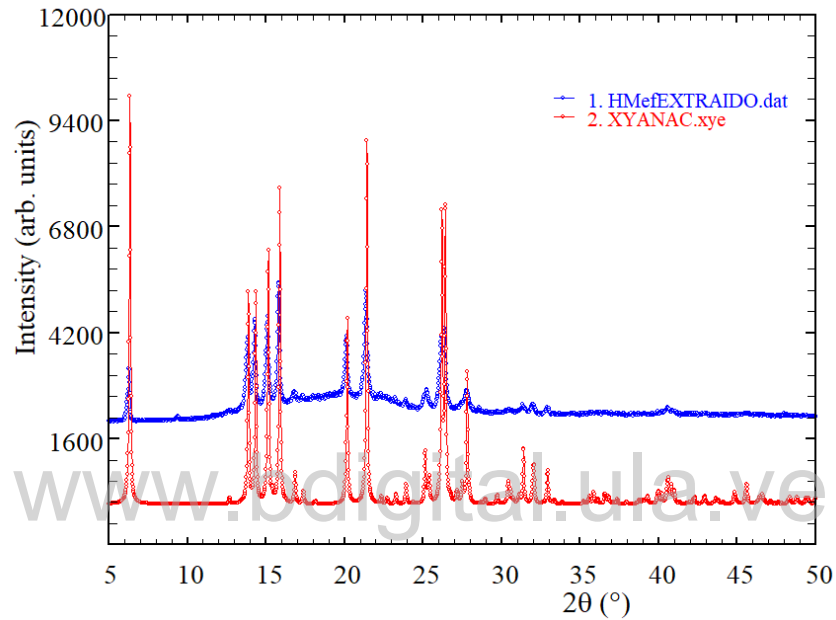


Figura 32. Superposición del patrón de polvo del Ácido Mefenámico extraído (Azul) con los patrones calculados para el polimorfo I (Rojo), polimorfo II (Verde) y polimorfo III (Morado).

En la figura 32 se observa la concordancia entre el patrón del Ácido Mefenámico extraído y el patrón calculado para el polimorfo I. Dicha concordancia se evidencia claramente en la superposición directa de estos dos patrones como se muestra en la figura 33. De esta forma se puede concluir inequívocamente que se extrajo el polimorfo I del Ácido Mefenámico de la formulación farmacéutica.



**Figura 33. Superposición del patrón de polvo del Ácido Mefenámico extraído (Azul) y el patrón calculado para el polimorfo I (Rojo).**

## CAPÍTULO VII. Formación de Derivados del Ácido Mefenámico.

### 7.1. Síntesis por Métodos Tradicionales.

Una vez separado el Ácido Mefenámico de la formulación farmacéutica se realizaron varios intentos de síntesis de derivados de metales de transición. A continuación, se presenta un resumen de los resultados obtenidos en las experiencias realizadas para la síntesis de derivados de zinc, hierro, cobre y cobalto. En todas las síntesis se utilizó como reactante mefenamato de sodio en solución. Como solvente se utilizó una mezcla metanol/agua con el fin de minimizar la presencia de excipientes en producto.

#### 7.1.1. Derivado de Zinc.

Partiendo de la mezcla de 0,2444 g (1,01 mmol) de Ácido Mefenámico (Hmef) y 0,0406 g (1,02 mmol) de hidróxido de sodio (NaOH, Alfa Aesar™ (pellets), 98%) en la mínima cantidad de agua destilada, se preparó la sal sódica del Ácido Mefenámico. Para la síntesis del derivado de zinc se utilizó sulfato de zinc heptahidratado ( $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ). Se hizo reaccionar 0,1247 g (0,43 mmol) de  $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$  disueltos en 10 mL de agua destilada con la solución de mefenamato de sodio, previamente preparada, durante 2 horas bajo agitación constante a temperatura ambiente. El precipitado obtenido, de color amarillo claro, fue lavado con una mezcla metanol/agua (4:1) y filtrado al vacío hasta sequedad [Kafarska *et al.*, 2017].

Al producto obtenido se le realizaron pruebas de solubilidad en diferentes solventes disponibles en el laboratorio. Los resultados se presentan en la tabla 19. Un patrón de difracción de rayos X de muestra policristalina registrado para el material obtenido mostró que éste es amorfo por lo que no se pudo realizar la caracterización por difracción de Rayos X.

El espectro *FT-IR* obtenido para el posible derivado de zinc sintetizado se muestra en la figura 34 mientras que en la tabla 20 se presentan las absorciones más importantes observadas. Para facilitar la comparación, el espectro del Ácido Mefenámico extraído se muestra en la parte superior de la figura. En base a lo observado para otros derivados reportados en la literatura, se espera que el grupo carboxílico se desprotone y los átomos metálicos coordinen al grupo carboxilato de manera monodentada. Por ello, se deben observar diferencias significativas en las absorciones relacionadas con el grupo carboxílico mientras que las demás señales sólo deberían

experimentar pequeños desplazamientos en su posición inicial. En el espectro del producto de reacción se evidencian algunos cambios que indican que se formó un mefenamato de zinc. La señal entre  $3600-3000\text{ cm}^{-1}$  (A) asociada a tensiones de O–H es más ancha debido a la posible presencia de moléculas de agua de cristalización y/o de coordinación que participan en enlaces de hidrógeno y en otras interacciones intra- e intermoleculares que puedan estar presentes en el compuesto formado. En el espectro se observa una absorción débil pero aguda entre  $3600$  y  $3500\text{ cm}^{-1}$  que pudiera asociarse a agua de cristalización que participa en enlaces de hidrógeno. Las tensiones a  $3340\text{ cm}^{-1}$  (B) y  $1615\text{ cm}^{-1}$  (E), asociadas a los enlaces N–H y C=C, respectivamente, sufren desplazamientos producto de la interacción del ión metálico con el grupo carboxilato. Se observan las tensiones, asimétrica (F) y simétrica (H), características del grupo carboxilato ( $\text{COO}^-$ ) en  $1579\text{ cm}^{-1}$  y  $1456\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente.

**Tabla 19. Solubilidad del derivado de Zinc.**

Solvente	Resultado Experimental	
	Ambiente	Caliente
Agua	Insoluble	Insoluble
Metanol	Insoluble	Parcialmente Soluble
Etanol	Insoluble	Parcialmente Soluble
n-butanol	Parcialmente Soluble	Soluble
Acetato de Etilo	Soluble	
Cloroformo	Soluble	
Diclorometano	Soluble	
Acetona	Soluble	
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Parcialmente Soluble	Soluble
N,N-dimetilformamida (DMF)	Parcialmente Soluble	Soluble

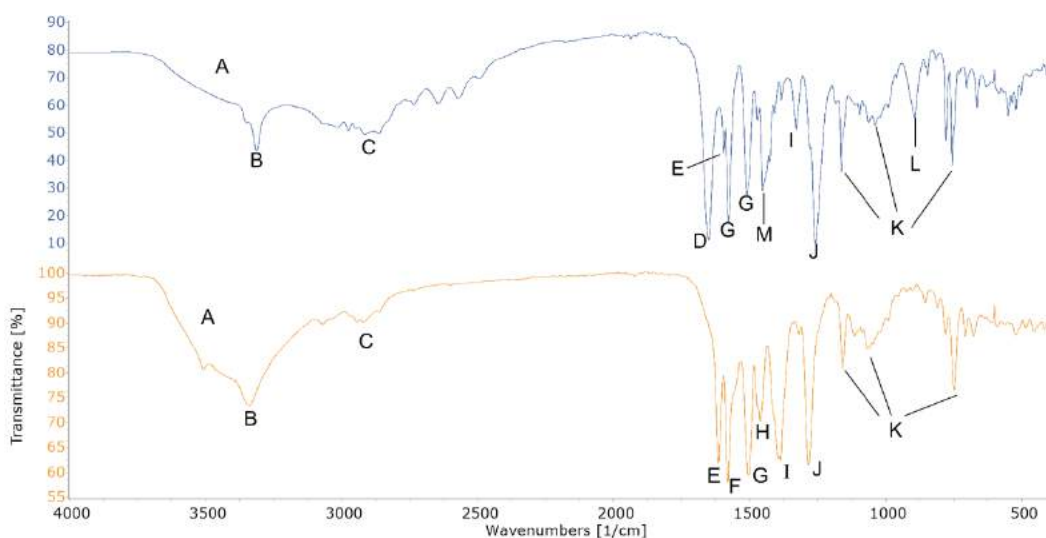


Figura 34. Comparación del espectro *FT-IR* del Ácido Mefenámico (parte superior) y el del derivado de zinc (parte inferior).

Tabla 20. Asignación de las bandas de absorción principales en el espectro *FT-IR* del derivado de zinc y del Ácido Mefenámico.

Asignación	Tipo de vibración	Derivado	Ácido Mefenámico
		$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
A	Tensión O–H, H <sub>2</sub> O	3600-3000	3300-2500
B	Tensión N-H	3340	3312
C	Tensión –C–H de metilos	2967 y 2863	2975 y 2861
D	Tensión C=O ácido	-	1650
E	Tensión C=C ( <i>f</i> )	1615	1596
F	Estiramiento asimétrico C–O	1579	-
G	Flexión N-H, Tensión C–C ( <i>f</i> )	1503	1577 y 1511
H	Estiramiento simétrico C–O	1456	-
I	Tensión C–N	1386	1329
J	Flexión O–H, Flexión C–H ( <i>f</i> )	1284	1259
K	Flexiones C–H fuera del plano de fenilo di-sustituido	1158	1163
		1063	1039
		748	756
L	Flexión O–H de H <sub>2</sub> O	895	
	Flexión O–H fuera del plano		894
M	Flexión N–H, Flexión C-H ( <i>f</i> )	-	1452

### 7.1.2. Derivado de Hierro.

En uno de los numerosos intentos de síntesis del derivado de hierro realizados, se disolvieron 0,4053 g (0,26 mmol) de cloruro de hierro tetrahidratado ( $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , Merck, 99,0 %) en 10 mL de agua destilada y se hizo reaccionar durante 2 horas bajo agitación constante con el mefenamato de sodio antes preparado. Se obtuvo un precipitado de color morado oscuro que se lavó con una mezcla metanol/agua (4:1). Luego se secó al vacío.

Los resultados de las pruebas de solubilidad para el compuesto obtenido se muestran en la tabla 21. A pesar de los numerosos intentos de cristalización realizados, no se pudo obtener cristales de tamaño y calidad adecuados para realizar estudios de difracción de rayos X de cristal único. También el patrón de difracción de polvo registrado evidenció que el material obtenido es amorfo.

**Tabla 21. Solubilidad del derivado de hierro sintetizado.**

Solvente	Resultado Experimental	
	Ambiente	Caliente
Agua	Insoluble	Insoluble
Metanol	Insoluble	Parcialmente Soluble
Etanol	Insoluble	Parcialmente Soluble
n-butanol	Parcialmente Soluble	Soluble
Acetato de Etilo	Parcialmente Soluble	Soluble
Cloroformo	Soluble	
Diclorometano	Soluble	
Acetona	Soluble	
DMSO <sub>4</sub>	Parcialmente Soluble	Soluble
DMF	Parcialmente Soluble	Soluble

En la figura 35 se muestra el espectro *FT-IR* registrado para este material. Las absorciones más importantes observadas se presentan en la tabla 22. Al igual que para el derivado de zinc, se observa una banda ancha (A) en  $3600\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$  que se asocia con la presencia de agua de cristalización y/o de coordinación. Sin embargo, no se observa la señal aguda en aproximadamente  $3550\text{ cm}^{-1}$  que se observa en el compuesto de Zn. La tensión N-H se presenta en  $3344\text{ cm}^{-1}$  (B) y se observa una absorción intensa en  $1652\text{ cm}^{-1}$  (D) que indica la presencia de ácido sin reaccionar. En  $1613\text{ cm}^{-1}$  se observa la tensión de los enlaces C=C de los fenilos (E).

Las tensiones asimétrica y simétrica del carboxilato se asocian con las bandas en  $1576\text{ cm}^{-1}$  y  $1452\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente (F y H). La banda en  $895\text{ cm}^{-1}$  (L) pudiera corresponder a la flexión O–H del ácido. En la región alrededor de  $2300\text{ cm}^{-1}$  en el espectro del derivado de hierro se observa un salto indicativo de una señal residual debida al  $\text{CO}_2$  que pudo haber quedado en la muestra.

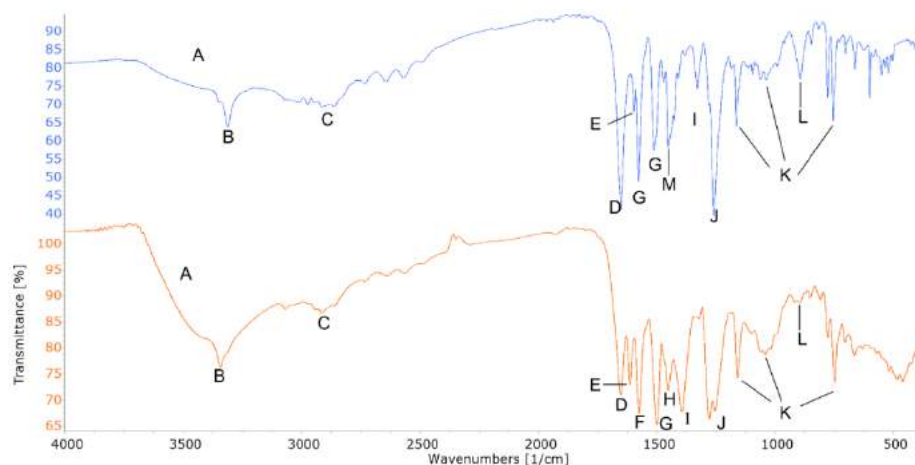


Figura 35. Comparación del espectro *FT-IR* del Ácido Mefenámico (parte superior) y el del derivado de hierro (parte inferior).

Tabla 22. Asignación de las bandas de absorción principales en el espectro *FT-IR* del derivado de hierro y del Ácido Mefenámico.

Asignación	Tipo de vibración	Derivado	Ácido Mefenámico
		$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$	$\nu\text{ (cm}^{-1}\text{)}$
A	Tensión O–H, $\text{H}_2\text{O}$	3600-3000	3300-2500
B	Tensión N–H	3344	3312
C	Tensión –C–H de metilos	2967 y 2863	2975 y 2861
D	Tensión C=O ácido	1652	1650
E	Tensión C=C (f)	1613	1596
F	Estiramiento asimétrico C–O	1576	-
G	Flexión N–H, Tensión C–C (f)	1499	1577 y 1511
H	Estiramiento simétrico C–O	1452	-
I	Tensión C–N	1394	1329
J	Flexión O–H ácido, Flexión C–H (f)	1278	1259
K	Flexión C–H fuera del plano de fenilo di-sustituido	1158	1163
		1063	1039
		747	756
L	Flexión O–H Fuera del plano	-	895
M	Flexión N-H, Flexión C-H (f)	-	1452

### 7.1.3. Derivado de Cobre.

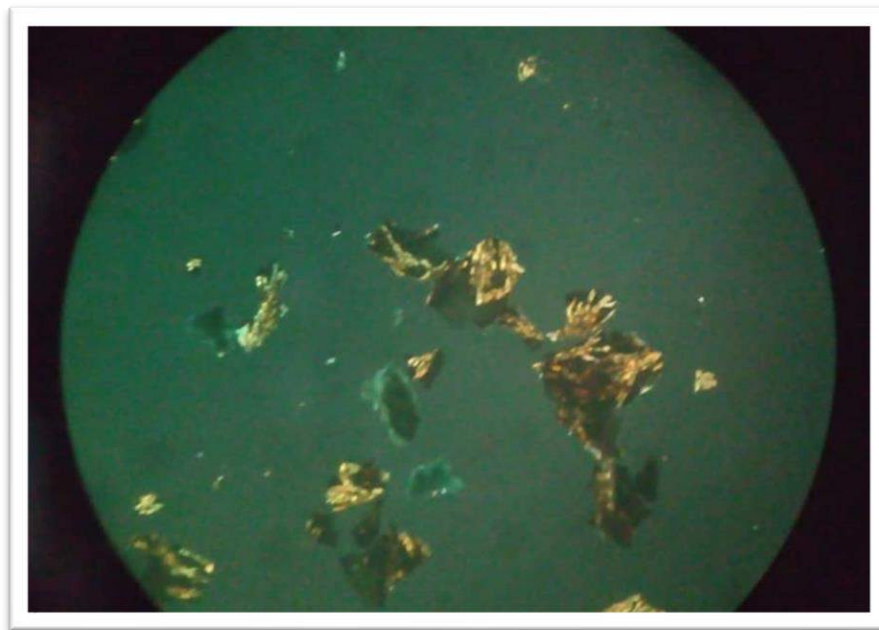
En un matraz Erlenmeyer se disolvió 0,5009 g (2,01 mmol) de sulfato de cobre pentahidratado ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ , Analytical Reagent, 99,5 % de pureza) con 10 mL de agua destilada. Esta solución se agregó a una solución de mefenamato de sodio preparada como se indicó anteriormente. La solución se mantuvo durante 2 horas bajo agitación constante obteniéndose por filtración un precipitado de color verde oliva. Éste se lavó con una solución de metanol/agua (4:1) y se secó al vacío.

Se realizaron distintas pruebas de solubilidad utilizando los solventes señalados en la tabla 23. Las numerosas experiencias de cristalización que se ensayaron no condujeron a la formación de cristales de tamaño y calidad adecuados para realizar estudios de difracción de rayos X de cristal único. Las cristalizaciones realizadas en acetato de etilo produjeron un material policristalino de color verde aguamarina (Figura 36). Se le registró el patrón de difracción de rayos X de polvo de este material. Aunque no fue posible determinar la estructura cristalina, el proceso de indexado del patrón de difracción permitió proponer una celda unidad plausible para este compuesto.

www.bdigital.ula.ve

**Tabla 23. Solubilidad del derivado de cobre sintetizado.**

Solvente	Resultado Experimental	
	Ambiente	Caliente
Agua	Insoluble	Insoluble
Metanol	Insoluble	Parcialmente Soluble
Etanol	Insoluble	Parcialmente Soluble
n-butanol	Parcialmente Soluble	Soluble
Acetato de Etilo	Soluble	
Cloroformo	Soluble	
Diclorometano	Soluble	
Acetona	Soluble	
DMSO <sub>4</sub>	Parcialmente Soluble	Soluble
DMF	Parcialmente Soluble	Soluble



**Figura 36. Agregado Policristalino Cobre-Ácido Mefenámico (CuHmef).**

El espectro *FT-IR* registrado para el material sintetizado y recristalizado (parte inferior) y el espectro del Ácido Mefenámico extraído (parte superior de la figura) se muestran en la figura 37. En la tabla 24 se presentan las absorciones más importantes observadas. Al igual que en los compuestos anteriores, se observa la señal ancha entre  $3600-3000\text{ cm}^{-1}$  (A), correspondiente a la tensión O–H de moléculas de agua que pudieran encontrarse como solvente de cristalización y/o de coordinación. La tensión N–H se observa en  $3334\text{ cm}^{-1}$  (B) mientras que la absorción en  $1613\text{ cm}^{-1}$  (E) se asocia a tensiones C–C de los fenilos. Las tensiones asimétrica y simétrica del carboxilato se asignan a las bandas observadas en  $1579$  y  $1456\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente (F y H). La ausencia de absorción en  $1650\text{ cm}^{-1}$  indica que el material recristalizado no contiene Ácido Mefenámico libre.

El material policristalino aislado de las experiencias de cristalización realizadas con acetato de etilo se utilizó para el registro de un patrón de difracción de rayos X de polvo. El patrón registrado en el Difractómetro *Siemens D-5005* del Laboratorio de Cristalografía de la Universidad de Los Andes se presenta en la figura 38.

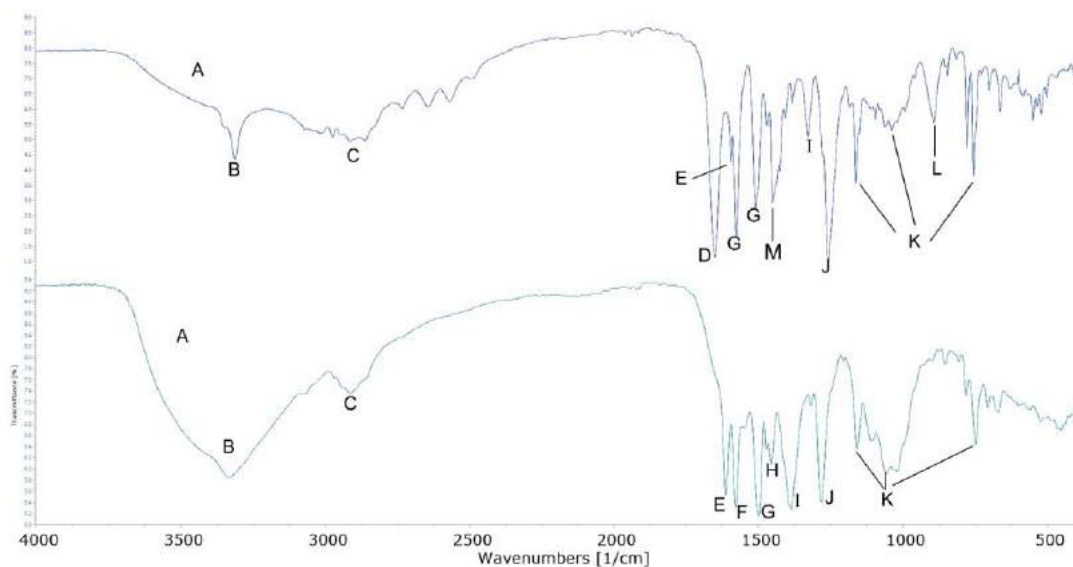
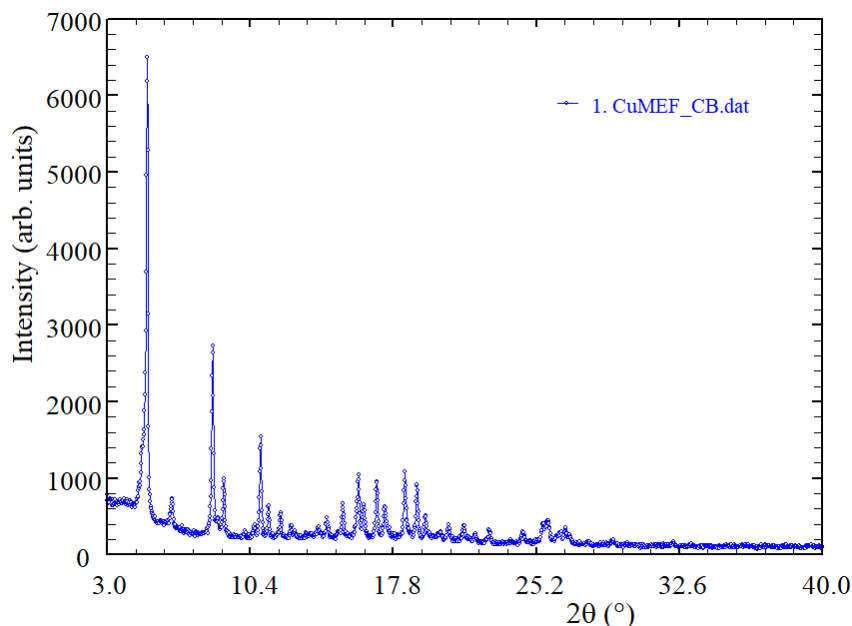


Figura 37. Comparación del espectro *FT-IR* del Ácido Mefenámico (parte superior) y el del derivado de cobre (parte inferior).

Tabla 24. Asignación de las bandas de absorción principales en el espectro *FT-IR* del derivado de cobre y del Ácido Mefenámico.

Asignación	Tipo de vibración	Derivado	Ácido Mefenámico
		$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
A	Tensión O–H, H <sub>2</sub> O	3600-3000	3300-2500
B	Tensión N–H	3334	3312
C	Tensión –C–H de metilos	2970 y 2860	2975 y 2861
D	Tensión C=O ácido	-	1650
E	Tensión C=C ( <i>f</i> )	1613	1596
F	Estiramiento asimétrico C–O	1579	-
G	Flexión N–H, Tensión C–C ( <i>f</i> )	1503	1577 y 1511
H	Estiramiento simétrico C–O	1456	-
I	Tensión C–N	1386	1329
J	Flexión O–H ácido, Flexión C–H ( <i>f</i> )	1284	1259
K	Flexión C–H fuera del plano de fenilo di-sustituido	1159	1163
		1059	1039
		748	756
L	Flexión O–H Fuera del plano	-	895
M	Flexión N–H, Flexión C–H ( <i>f</i> )	-	1452



**Figura 38. Patrón de difracción de polvo de un posible derivado de cobre del Ácido Mefenámico.**

La comparación del patrón registrado previamente para el Ácido Mefenámico (Figura 31) con el patrón registrado para el material sintetizado (Figura 38) muestra que ambos materiales son fases cristalinas distintas. El análisis por “búsqueda/superposición” realizado con el programa *Sieve+* de la base de datos *PDF-4+/Organics* [Gates-Rector y Blanton, 2019] no condujo a ninguna identificación de fases posibles al no haber coincidencia entre el patrón registrado y alguno de los contenidos en la mencionada base de datos.

Para tratar de determinar los parámetros de la celda unidad en la que cristaliza el material obtenido se intentó “indexar” el patrón registrado con el programa *DICVol-06* [Boultif *et al.*, 2004], implementado en el paquete de programas *FullProf* [Rodríguez-Carvajal, 1990]. Se sospechó que el patrón de difracción pudiera no corresponder a una fase única, pudiendo estar presente en la muestra más de una fase cristalina. Esto abre la posibilidad de que la muestra examinada contenga más de un compuesto.

Luego de un extenso proceso de análisis, se seleccionaron algunos de los máximos de difracción presentes en el patrón, a fin de determinar una celda unidad que correspondería a la fase cristalina mayoritaria, eliminando los máximos débiles de las fases minoritarias. De los 41

máximos más intensos, 38 corresponderían a la fase mayoritaria mientras que los 3 restantes sería de la fase minoritaria. La tabla 25 contiene los datos cristalinos de la fase mayoritaria. Los valores de las figuras de mérito obtenidas,  $M_{20}$  y  $F_{20}$ , sugieren que la celda unidad obtenida puede ser la correcta.

**Tabla 25. Posible celda unidad de la fase mayoritaria presente en el material sintetizado.**

Patrón	Cu-Ácido Mefenámico
<b>Simetría</b>	Triclínica
<b><math>a</math> (Å)</b>	17,92 (1)
<b><math>b</math> (Å)</b>	10,793 (4)
<b><math>c</math> (Å)</b>	8,312 (4)
<b><math>\alpha</math> (°)</b>	99,32 (3)
<b><math>\beta</math> (°)</b>	96,82 (6)
<b><math>\gamma</math> (°)</b>	99,02 (3)
<b><math>M_{20}</math></b>	20,4
<b><math>F_{20}</math></b>	44,9 (0,0065, 69)
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	1549,29

El ajuste del patrón de difracción mediante el Método de Le Bail, realizado con el programa *FullProf* [Rodríguez-Carvajal, 1990], mostró efectivamente que la gran mayoría de los máximos de difracción se ajustan a la celda unidad determinada en el indexado con *DICVol-06* [Boultif *et al.*, 2004], como se puede observar en la figura 39. De igual manera, se observa que un pequeño número de picos registrados no son adecuadamente tomados en cuenta por la celda unidad determinada. Algunos de esos picos, los más intensos, se señalan con un asterisco en la figura 39.

Los parámetros de celda obtenidos en el proceso de ajuste por Le Bail se presentan en la tabla 26. El volumen de esta celda (igualmente triclínica) es muy similar al volumen de la celda obtenida en el indexado con *DICVol-06*.

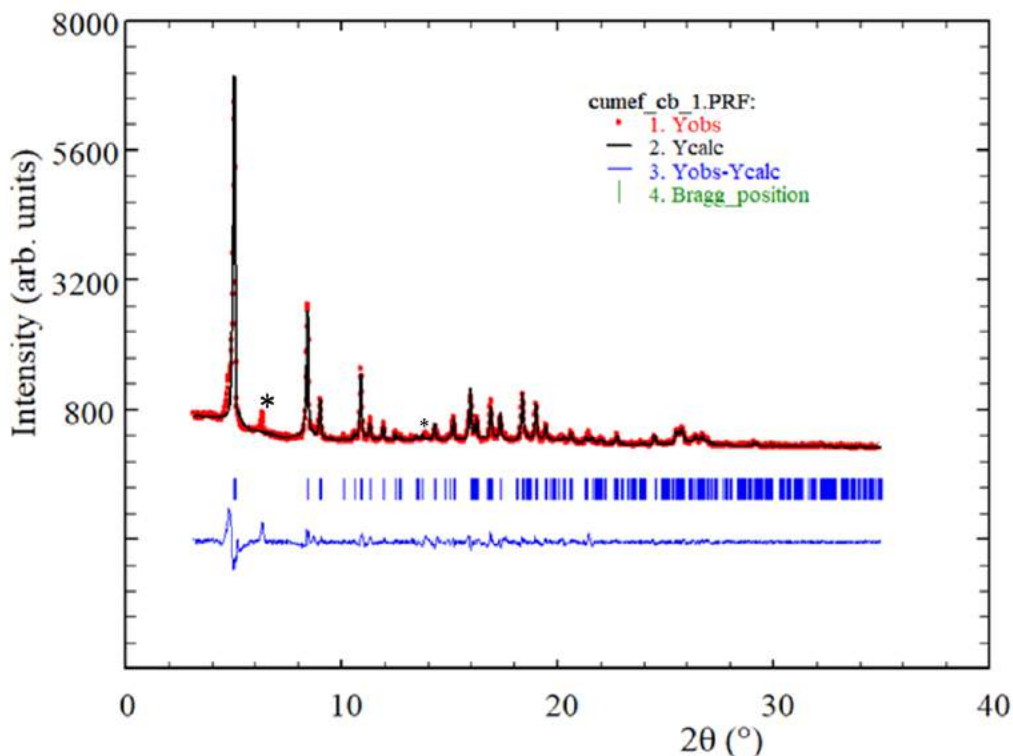


Figura 39. Ajuste del patrón de difracción registrado para el derivado de cobre, realizado por el Método de Le Bail.

Tabla 26. Parámetros de la celda unidad obtenida en el ajuste del patrón de difracción realizado por el Método de Le Bail.

Patrón	Cu-Ácido Mefenámico
Simetría	Triclínica
$a$ (Å)	18,821 (3)
$b$ (Å)	10,791 (1)
$c$ (Å)	8,306 (1)
$\alpha$ (°)	80,58 (1)
$\beta$ (°)	109,13 (1)
$\gamma$ (°)	102,87 (2)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1532,78

#### 7.1.4. Derivado de Cobalto.

Para la preparación del derivado de cobalto se disolvió 0,5131 g (2,06 mmol) de acetato de cobalto tetrahidratado ((CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>Co·4H<sub>2</sub>O, Riedel de Haën, 99,0 % de pureza) en 10 mL de

agua destilada. Esta solución se mezcló con una solución de mefenamato de sodio que se preparó disolviendo 0,2481 g (1,03 mmol) de Ácido Mefenámico y 0,0459 g (1,14 mmol) de NaOH en la mínima cantidad de agua destilada. La mezcla se mantuvo durante dos horas bajo agitación constante a temperatura ambiente. El resultado de la reacción fue un precipitado de color púrpura que, posteriormente, se filtró al vacío. Luego se sometió a lavados con una solución metanol/agua (4:1) y se permitió que seca.

El material obtenido se sometió a pruebas de solubilidad en varios solventes disponibles en el laboratorio. Los resultados se presentan en la tabla 27.

**Tabla 27. Solubilidad del derivado de cobalto sintetizado.**

Solvente	Resultado Experimental	
	Ambiente	Caliente
Agua	Insoluble	Insoluble
Metanol	Insoluble	Parcialmente Soluble
Etanol	Insoluble	Parcialmente Soluble
Acetato de Etilo	Soluble	
Cloroformo	Soluble	
Diclorometano	Soluble	
Acetona	Soluble	
DMSO <sub>4</sub>	Parcialmente Soluble	Soluble
DMF	Parcialmente Soluble	Soluble

En la figura 40 se muestra el espectro *FT-IR* registrado para el material sintetizado. De forma similar a los complejos anteriores, se observa la banda ancha entre 3600 y 3000  $\text{cm}^{-1}$  (A) asociada a la tensión O–H de moléculas de agua de cristalización y/o coordinación. No se observa alguna absorción aguda entre 3600 y 3500  $\text{cm}^{-1}$  que confirme la presencia de moléculas de agua involucradas en enlaces de hidrógeno fuertes. La tensión de N–H se presenta en 3304  $\text{cm}^{-1}$  (B). La tensión del enlace C=C aromático se presenta en 1613  $\text{cm}^{-1}$  (E) mientras que las tensiones asimétrica y simétrica del grupo carboxilato se observan en 1580 y 1456  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente (bandas F y H). La Tabla 28 resume la asignación tentativa de las principales señales características en este espectro.

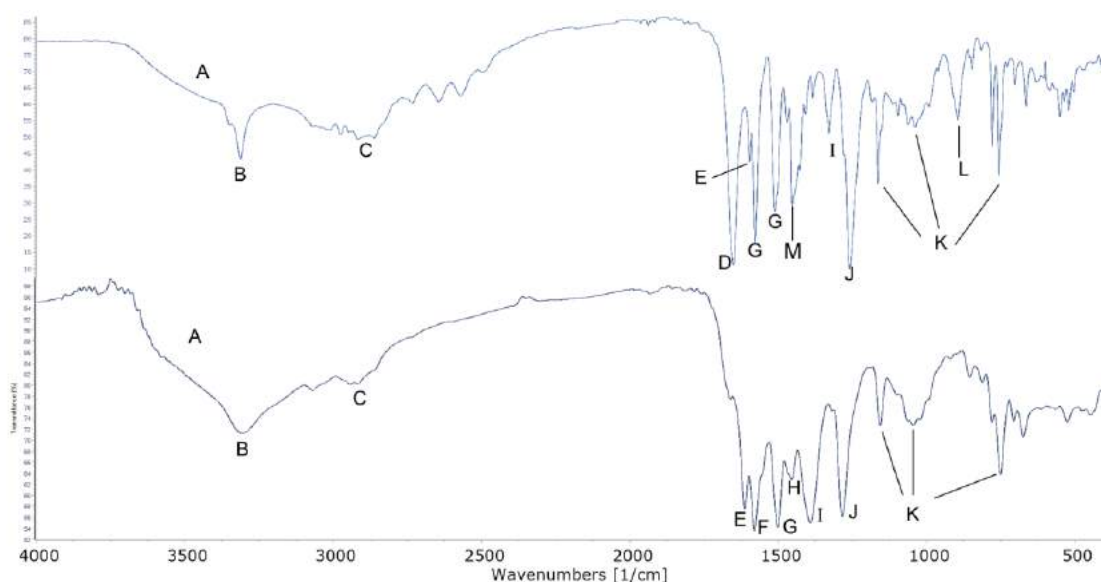


Figura 40. Comparación del espectro *FT-IR* del Ácido Mefenámico (parte superior) y el del derivado de cobalto (parte inferior).

Tabla 28. Asignación de las principales bandas de absorción en el espectro *FT-IR* del derivado de cobalto y del Ácido Mefenámico.

Asignación	Tipo de vibración	Derivado	Ácido Mefenámico
		$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
A	Tensión O–H, H <sub>2</sub> O	3600-3000	3300-2500
B	Tensión N–H	3304	3312
C	Tensión –C–H de metilos	2971 y 2864	2975 y 2861
D	Tensión C=O ácido	-	1650
E	Tensión C=C ( <i>f</i> )	1613	1596
F	Estiramiento asimétrico C–O	1580	-
G	Flexión N-H, Tensión C–C ( <i>f</i> )	1501	1577 y 1511
H	Estiramiento simétrico C–O	1456	-
I	Tensión C–N	1392	1329
J	Flexión O–H ácido, Flexión C–H ( <i>f</i> )	1284	1259
K	Flexión C–H fuera del plano de fenilo di-sustituido.	1157	1163
		1045	1039
		750	756
L	Flexión O–H Fuera del plano	-	895
M	Flexión N–H, Flexión C–H ( <i>f</i> )	-	1452

La técnica de evaporación lenta de solvente permitió obtener cristales de color rosado oscuro en forma de agujas (ver figura 41), utilizando *N,N*-dimetilformamida (DMF) como solvente. Al producto formado se le denominó CoMefDMF.



**Figura 41. Cristales en forma de aguja del derivado CoMefDMF.**

El espectro *ATR FT-IR* del derivado CoMefDMF se registró entre  $4000$  y  $500\text{ cm}^{-1}$ , con una resolución de  $4\text{ cm}^{-1}$ , en 24 barridos realizados en 30 segundos. El espectro obtenido se muestra en la figura 42. Para el registro se utilizó el espectrofotómetro *Bruker Alpha* con accesorio *ATR* de ZnSe del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la Facultad de Ciencias de la Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. Se pueden observar claramente diferencias con el espectro del material antes de recrystalizar. En este espectro se aprecia la señal en  $3534\text{ cm}^{-1}$  (A) que se asocia a la presencia de moléculas de agua de coordinación que participan en enlaces de hidrógeno y en  $3237\text{ cm}^{-1}$  (C) la absorción correspondiente a la tensión de O–H de moléculas de agua y/o de alcohol que actúan como solvente de cristalización. La tensión de N–H se presenta en  $3358\text{ cm}^{-1}$  (B) y las tensiones de C–H de metilos en la zona entre  $2963$  y  $2854\text{ cm}^{-1}$  (D). La absorción aguda pero de baja intensidad relativa en  $1605\text{ cm}^{-1}$  (E) pudiera corresponder a tensiones C=C aromáticos y/o a C=O de carbonilos. Señales debidas a estiramiento asimétrico del ión carboxilato se observan en  $1534$

$\text{cm}^{-1}$  y  $1522 \text{ cm}^{-1}$  (F). El estiramiento simétrico se observa como una sola señal en  $1405 \text{ cm}^{-1}$  (I). La asignación tentativa de éstas y otras absorciones importantes se resumen en la tabla 29.

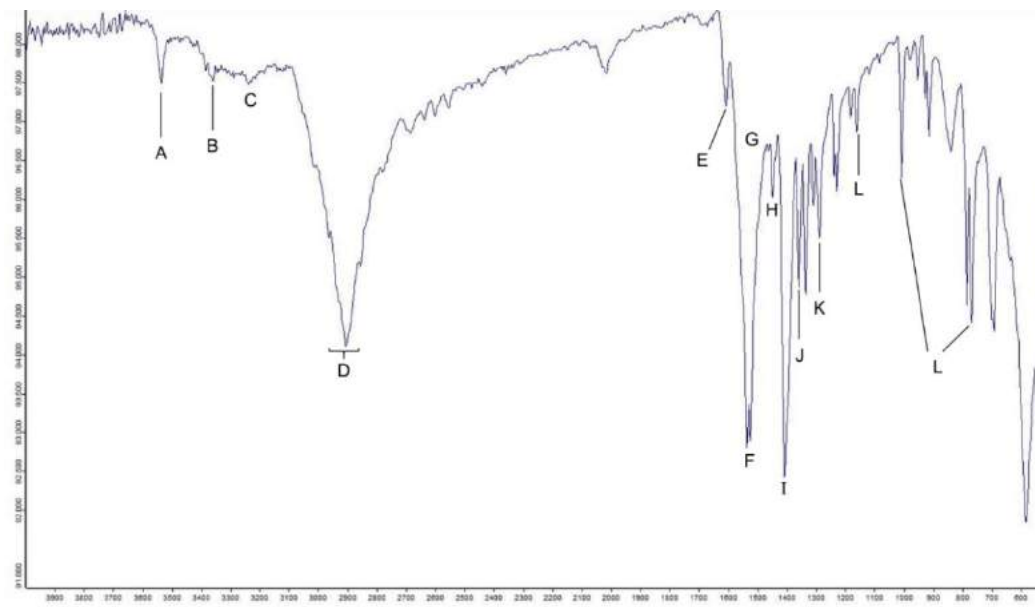


Figura 42. Espectro FTIR-ATR del derivado CoMefDMF.

Tabla 29. Asignación de las principales bandas de absorción en el espectro del derivado CoMefDMF.

Banda	Tipo de vibración	CoMefDMF
		$\nu \text{ (cm}^{-1}\text{)}$
A	Tensión O–H, H <sub>2</sub> O de coordinación	3534
B	Tensión N–H	3358
C	Tensión O–H de agua o alcohol (crist.)	3237
D	Tensión –C–H de metilos	2963 - 2854
E	Tensión C=C ( <i>f</i> ) y/o C=O	1605
F	Tensión asimétrica COO <sup>-</sup>	1534, 1522
G	Flexión N–H	~1500
H	Flexión C–H	1442
I	Tensión simétrica COO <sup>-</sup>	1405
J	Tensión C–N	1356
K	Flexión C–H ( <i>f</i> )	1286
L	Flexión C–H fuera del plano de fenilo di-sustituido	1158
		1005
		766

## 7.2. Ensayos de Síntesis de Derivados Metálicos por vía Mecanoquímica.

En los ensayos de preparación de derivados por vía mecanoquímica manual se utilizó una pequeña cantidad del material sólido, tanto del principio activo ácido mefenámico como de la sal metálica tomando en cuenta la proporción molar 2:1. A este sólido se le agregó una gota de una solución diluida de NaOH 0.02 M para tratar de inducir la reacción. La molienda manual se llevó a cabo en un mortero de ágata durante una hora con una pauta de 30s a los 30min de haber iniciado la molienda. En los ensayos realizados se utilizaron los parámetros de la tabla 30.

**Tabla 30. Ensayos de Síntesis de derivados metálicos por vía Mecanoquímica.**

Nomenclatura asignada	Sustancias de partida		Peso (g)		(mmol)		Tiempo de Molienda	Observación
	Fármaco	Sal	Principio activo	Sal	Principio activo	Sal		
CoMef	Hmef	Acetato de cobalto (II)	0,1050	0,0526	0,4216	0,2182	1h	Sin cambios de coloración
CuMef	Hmef	Sulfato de cobre (II)	0,0785	0,0392	0,3144	0,1626	1h	Sin cambios de coloración
FeMef	Hmef	Cloruro de hierro (II)	0,1038	0,0518	0,5238	0,2149	1h	Sin cambios de coloración
ZnMef	Hmef	Sulfato de Zinc (II)	0,0698	0,0310	0,2432	0,1286	1h	Sin cambios de coloración

Los sólidos resultantes se caracterizaron mediante espectroscopía infrarroja. Ninguno de los espectros evidenció que ocurrió alguna reacción. La figura 43 muestra el espectro *FT-IR* del producto obtenido para la reacción Hmef-Sulfato de cobre. Se puede apreciar que no hubo cambios en la región entre 1700 y 1400  $\text{cm}^{-1}$  del espectro que evidenciara la formación de algún derivado metálico.

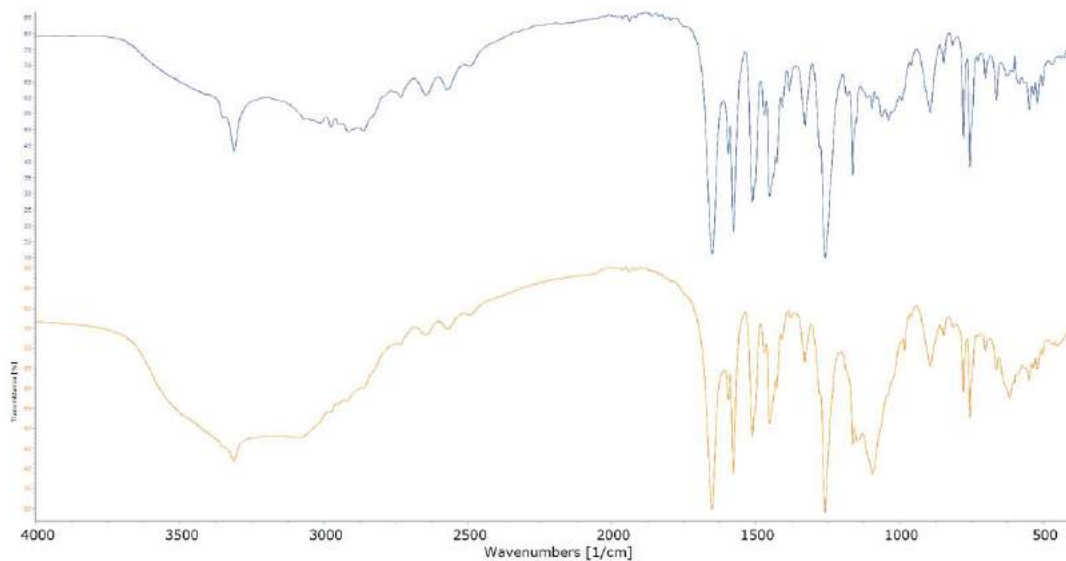


Figura 43. Comparación del espectro *FT-IR* del Ácido Mefenámico (parte superior) y el del material obtenido Hmef-Sulfato de cobre por vía mecanoquímica (parte inferior).

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPÍTULO VIII. Análisis Estructural del Derivado CoMefDMF

## 8.1. Desarrollo Experimental.

Del material CoMefDMF obtenido se seleccionó bajo un microscopio óptico una aguja traslúcida rosada de 0,10 x 0,15 x 0,22 mm<sup>3</sup>. Esta aguja se montó en un *microloop MiTeGen Dual-Thickness* de 200  $\mu\text{m}$  unido a una cabeza goniométrica con traslaciones XYZ. Este montaje se transfirió al difractómetro *Rigaku XtaLAB PRO* del Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander (UIS) en Bucaramanga, Colombia. Dicho difractómetro posee un detector *Pilatus 200K* y óptica *SHINE* con monocromador curvo de grafito. Los datos de intensidad se registraron a 293 K con radiación  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ ) proveniente de un tubo sellado, con el difractómetro operando a 50 kV y 40 mA. El registro de datos, refinamiento de los parámetros de la celda unidad, integración y reducción de datos se llevó a cabo con los programas *Crystal Clear-SM Expert* [Rigaku, 2000] y *CrysAlisPro* [Rigaku, 2015]. La tabla 31 resume los datos cristalinos, condiciones del registro de datos y resultados del refinamiento de la estructura del complejo CoMefDMF.

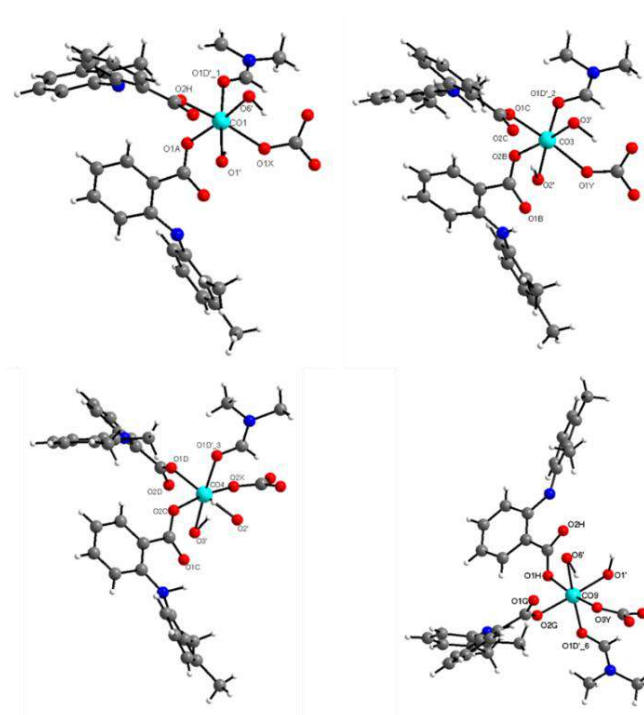
Tabla 31. Datos cristalinos, registro de datos y refinamiento del derivado CoMefDMF.

Datos Cristalinos	
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$ (No. 14)
$a, b, c$ [Å]	15,9550(2) / 33,5553(11) / 31,6703(10)
$\beta$ [°]	90,898(2)
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	16953,4(8)
Z	4
$\rho$ (calc) [g/cm <sup>-3</sup> ]	1.359
Forma, color y tamaño del cristal	Agujas rosadas / 0,10 x 0,15 x 0,22 mm
Registro de datos	
Temperatura (K)	293
Radiación [Å]	$\text{CuK}\alpha$ / 1,54184
Theta Min-Max [°]	3,0, 74,8
Datos registrados	$-19 \leq h \leq 19$ ; $-40 \leq k \leq 40$ ; $-39 \leq l \leq 33$
Datos Tot. / Únicos / R(int)	89860 / 33530 / 0,052
Datos Observados [ $I > \sigma(I)$ ]	12879
Refinamiento	
Nref, Npar	33530, 2032
R / wR2 / S	0,1365 / 0,3971 / 1,07
Dens. Res. Min. y Max. [ $e \text{ \AA}^{-3}$ ]	-0,67 / 0,92

## 8.2. Análisis por Difracción de Rayos X en Monocristal.

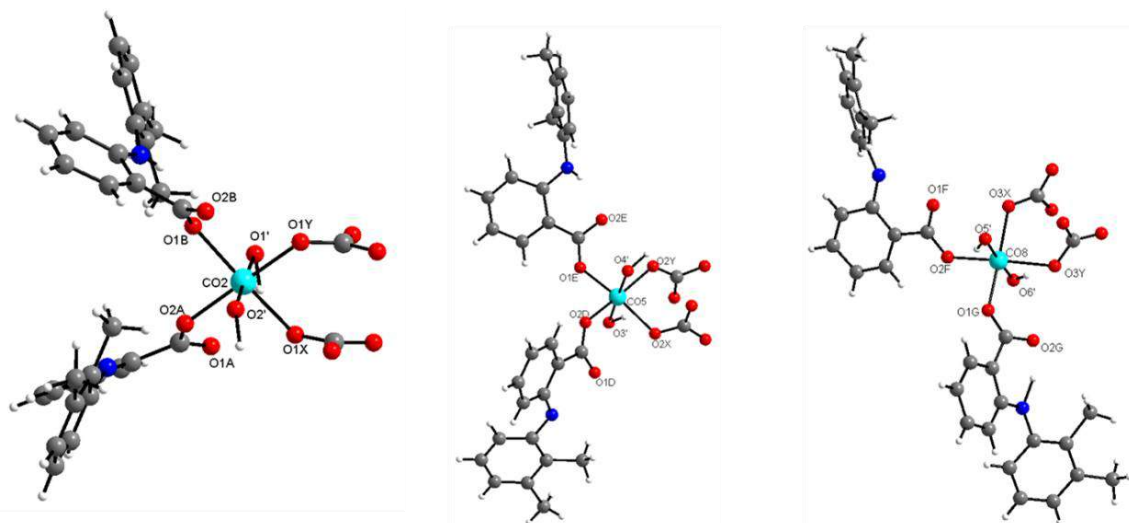
Los programas *SHELXT* [Sheldrick, 2015a] y *SHELXL* [Sheldrick, 2015b] se utilizaron para la determinación y el refinamiento de la estructura, a través de las interfaces gráficas *ShelXle* [Hübschle *et al.*, 2011] y *Olex2* [Dolomanov *et al.*, 2009]. Se refinaron posiciones y factores de desplazamiento atómicos anisotrópicos para los átomos no-hidrógenos. Los átomos de hidrógeno se identificaron en el mapa de diferencias de Fourier y se le refinaron sus posiciones y factores de desplazamiento atómico isotrópicos.

La representación gráfica de la estructura del derivado CoMefDMF, realizada con el programa *DIAMOND* [Brandenburg, 1999], muestra una estructura compleja ya que la celda unidad de este derivado contiene nueve átomos de cobalto cristalográficamente independientes. Todos ellos muestran coordinación octaédrica. Estos átomos se pueden clasificar en 3 grupos, de acuerdo con la conformación de su esfera de coordinación. Un primer grupo lo componen 4 cobaltos independientes, cada uno coordinado a dos mefenamatos, dos grupos hidroxilo, una molécula de DMF y un carbonato, como se muestra en la figura 44. Los átomos de cobalto se representan en color celeste, los átomos de oxígeno en rojo, los átomos de nitrógeno en azul y los átomos de carbono en gris.



**Figura 44. Esfera de coordinación de los átomos de cobalto del grupo 1 en el derivado CoMefDMF.**

El segundo grupo lo compone tres átomos de cobalto independientes, cuyas esferas de coordinación está formada por dos mefenamatos, dos grupos hidroxilo y dos carbonatos, como se puede ver en la figura 45.



**Figura 45. Esfera de coordinación de los átomos de cobalto del grupo 2 en el derivado CoMefDMF.**

Finalmente, se puede definir un tercer grupo (Figura 46) de 2 cobaltos independientes a los que se coordinan dos grupos hidroxilo, una molécula de agua, un mefenamato, una molécula de DMF y un carbonato.

Los átomos de cobalto conforman un interesante arreglo tipo *cluster* el cual no se esperaba, dadas las condiciones relativamente “suaves” en las que se realizó la síntesis y cristalización. Este tipo de complejos requiere, normalmente, condiciones extremas de síntesis tales como altas temperaturas y presiones. En la Figura 47 se muestra el arreglo que forman los nueve átomos de cobalto octaédricamente coordinados a átomos de oxígeno provenientes de ligandos mefenamato, moléculas de agua, moléculas de DMF y de iones carbonatos.

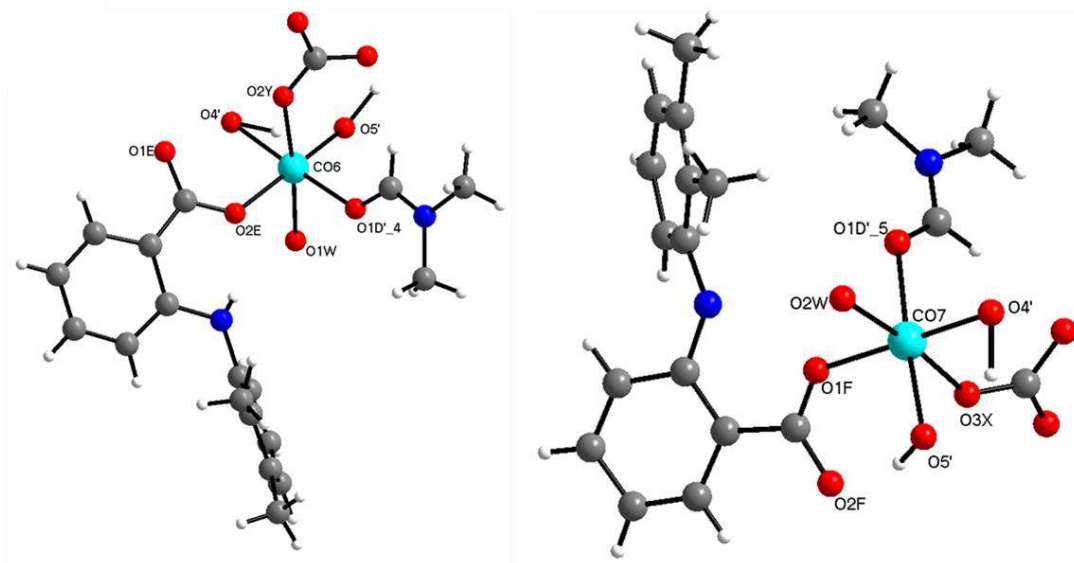


Figura 46. Esfera de coordinación de los átomos de cobalto del grupo 3 en el derivado CoMefDMF.

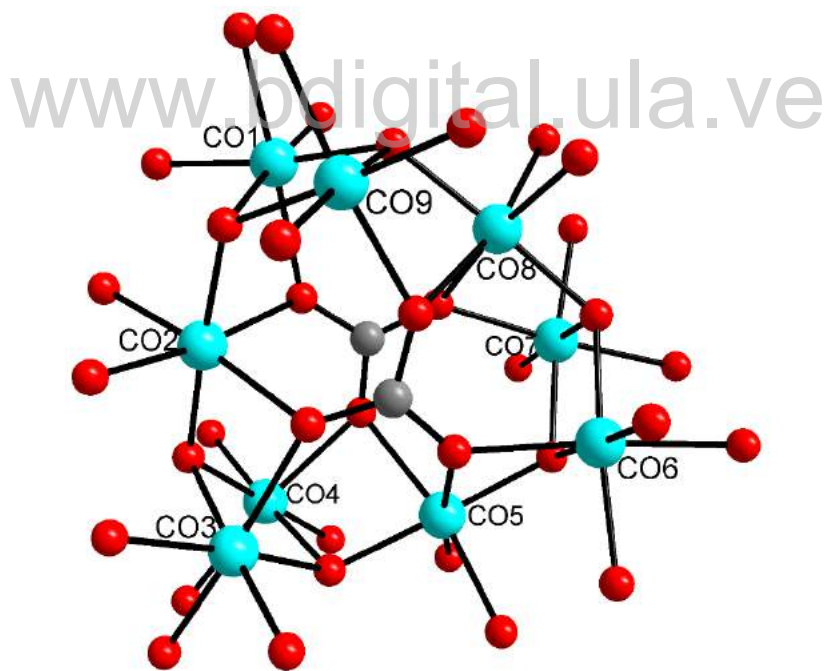


Figura 47. Arreglo tipo *cluster* formado por los átomos de cobalto en el derivado CoMefDMF.

El complicado empaquetamiento de la celda unidad que se presenta en la figura 48, graficado con *DIAMOND*, muestra un arreglo de cuatro moléculas de CoMefDMF por celda unidad.

Adicionalmente, el proceso de determinación y refinamiento estructural indica la presencia de cuatro moléculas de DMF, una de metanol de solvatación y una molécula de agua de hidratación, que se incorporaron en el material durante la cristalización. En la figura 48 no se muestran estas moléculas.

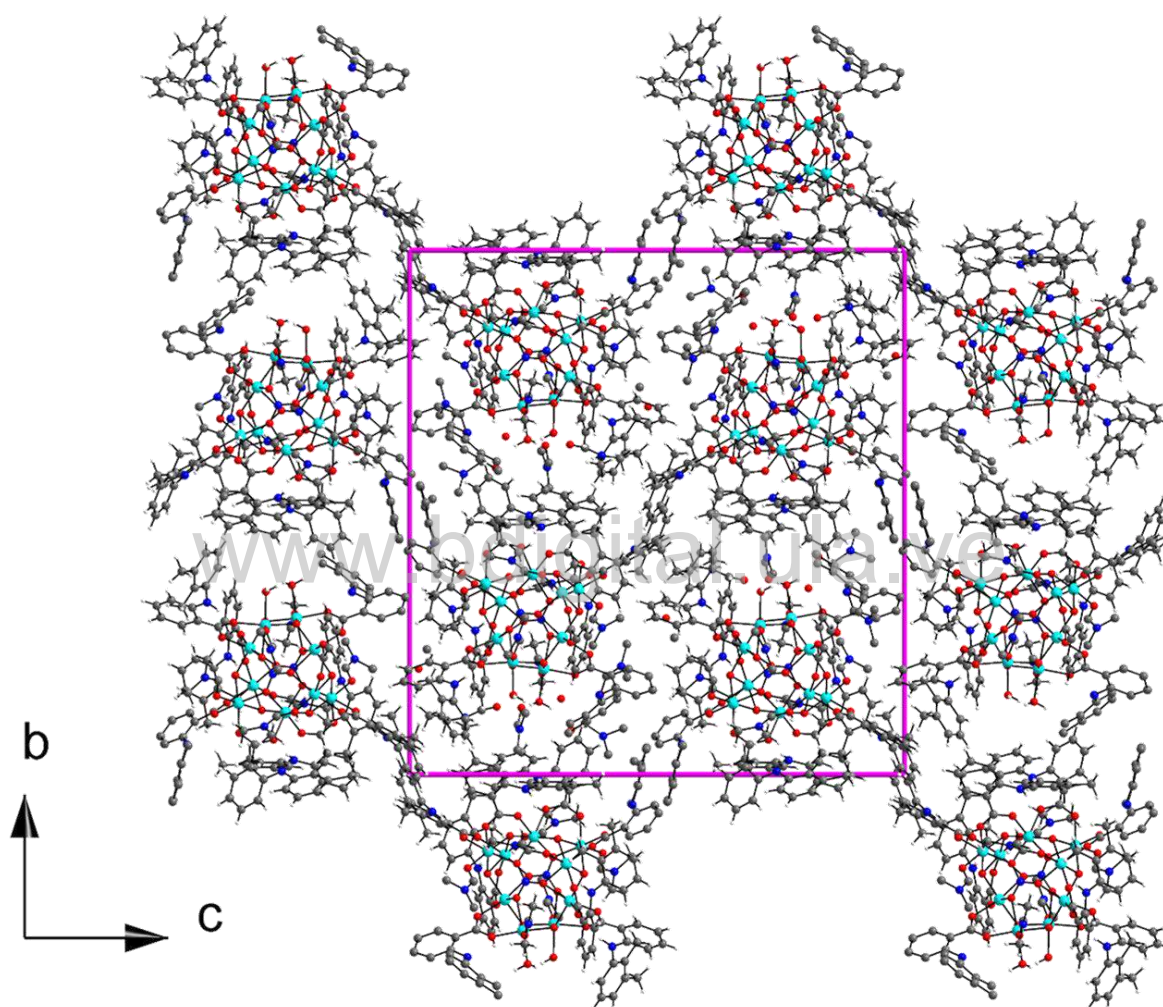
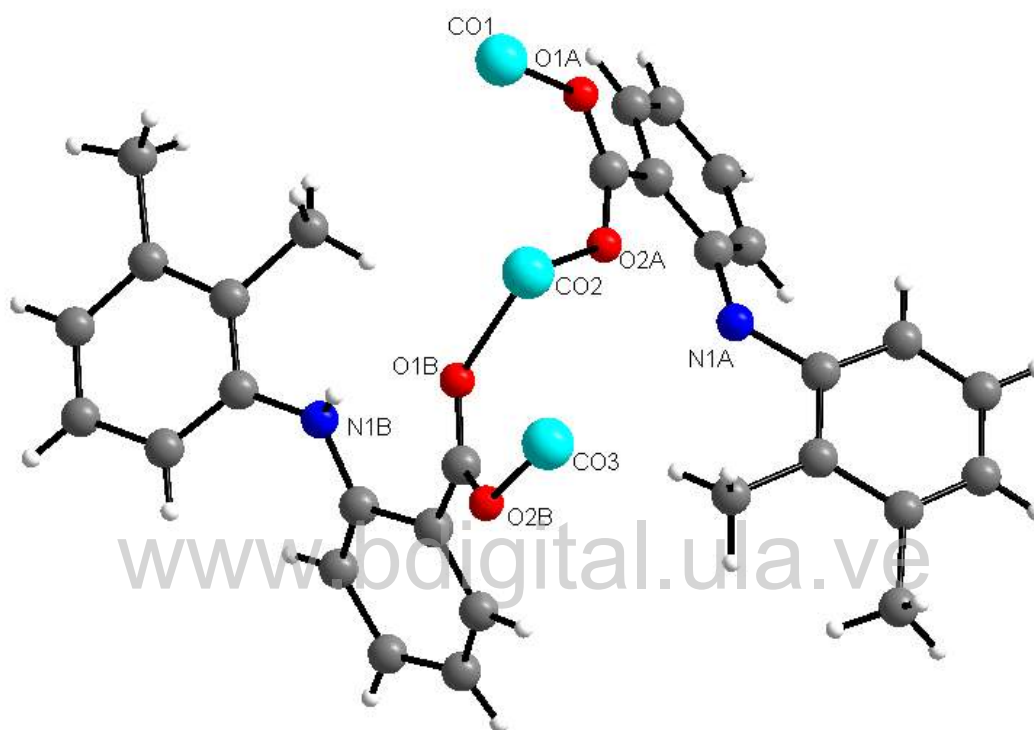


Figura 48. Estructura del complejo CoMefDMF vista a lo largo del eje *a* de la celda unidad.

### 8.2.1. Coordinación de los Ligandos Mefenamato.

Los oxígenos de los grupos carboxilato presentes en los ocho ligandos Mefenamato (denominados A, B, C, D, E, F, G y H), que conforman el derivado CoMefDMF, coordinan de

forma monodentada a los diferentes átomos de cobalto que forman el arreglo tipo *cluster* mostrado en la Figura 47. Los ligandos Mefenamato A y Mefenamato B se enlazan directamente al átomo de cobalto Co2 a través de los átomos de oxígeno O2A (Mef A) y O1B (Mef B), respectivamente. Además, el átomo Co2 actúa como puente entre ambos ligandos (Figura 49).



**Figura 49. Coordinación para los ligandos Mefenamato A y Mefenamato B.**

Los ligandos Mefenamato C y Mefenamato D coordinan directamente al átomo de cobalto Co4 mediante los átomos de oxígeno O2C y O1D de los grupos carboxilato (ver figura 50). A su vez, los átomos O1C y O2D coordinan de manera monodentada a los cobaltos Co3 y Co5.

Para el caso de los ligandos Mefenamato E y F, el grupo carboxilato del Mef E coordina de manera monodentada a los átomos de cobalto Co5 y Co6 mientras que el ligando F coordina a los átomos Co7 y Co8 (ver figura 51).

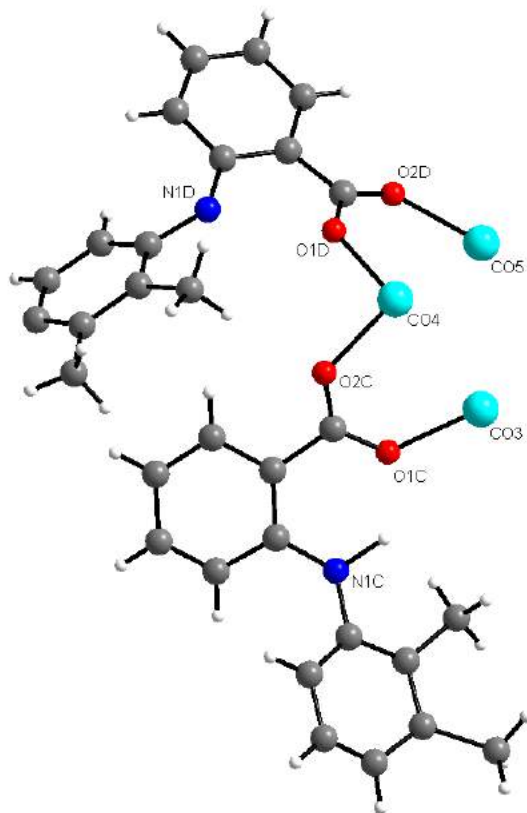


Figura 50. Coordinación para los ligandos Mefenamato C y Mefenamato D.

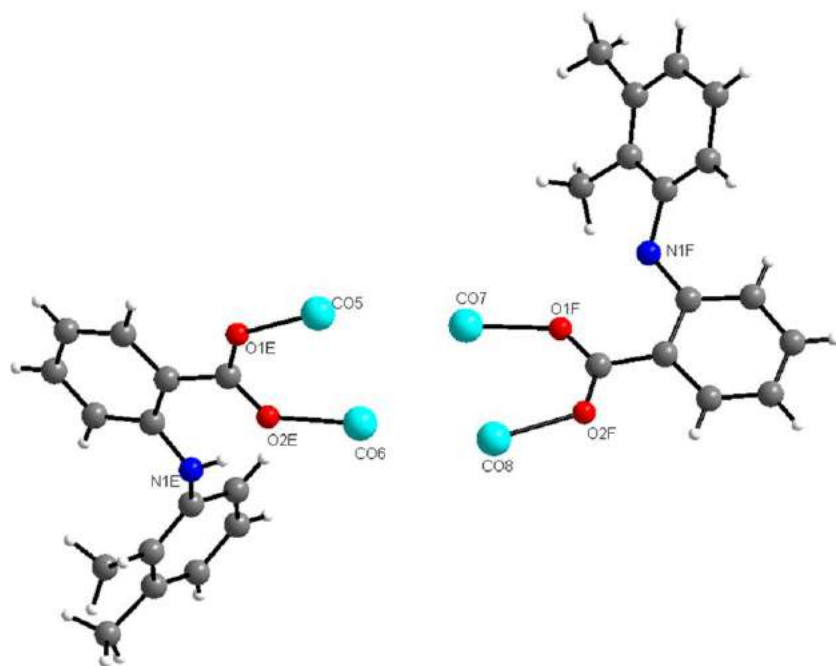
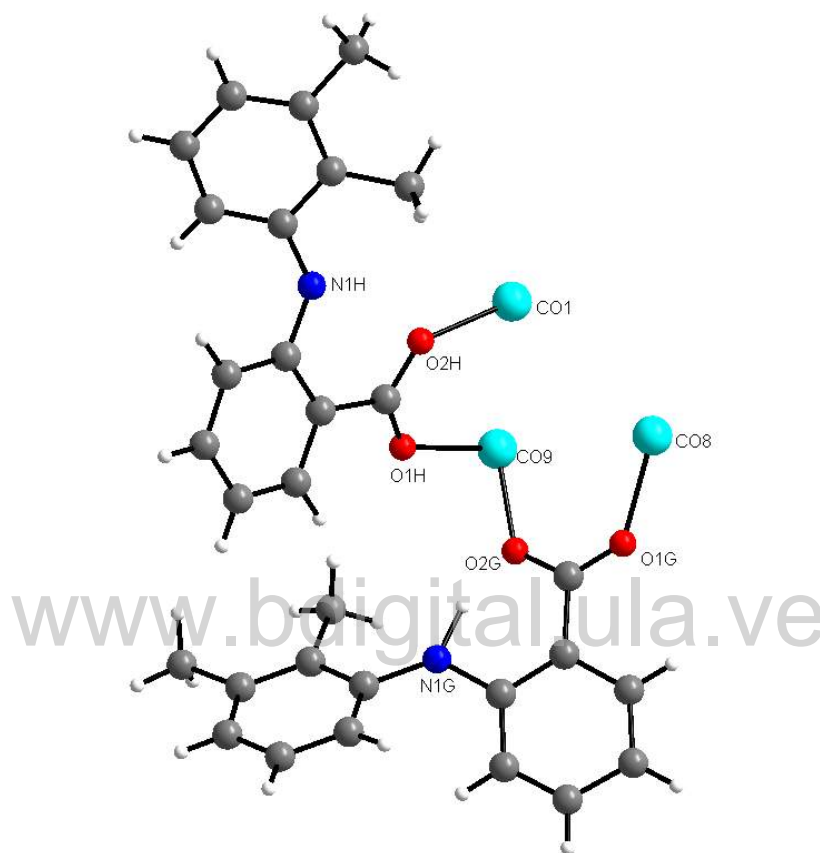


Figura 51. Coordinación para los ligandos Mefenamato E y Mefenamato F.

Los Mefenamatos G y H coordinan al átomo de cobalto Co9 mediante los átomos de oxígeno O2G y O1H de los grupos carboxilato. Mientras que los átomos O1G y O2H coordinan a los átomos Co8 y Co1, respectivamente (Figura 52).



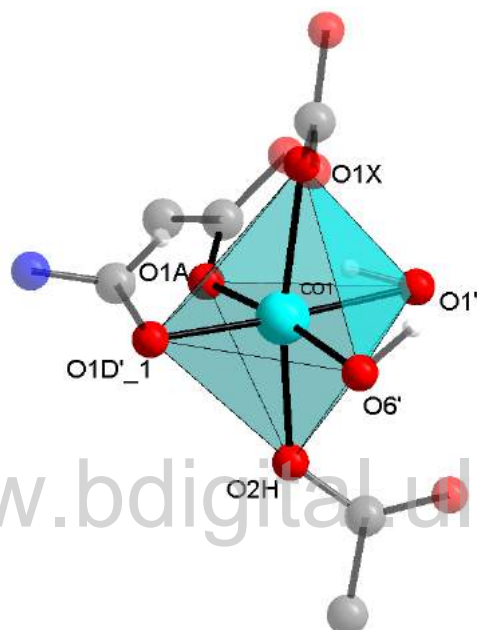
**Figura 52. Coordinación para los ligandos Mefenamato G y Mefenamato H.**

La coordinación de cada uno de los ligandos Mefenamato se puede observar de manera directa en la figura 53. Se debe resaltar que los átomos de oxígeno de los grupos carboxilato de los ligandos E y F no actúan como puente entre los átomos de cobalto Co6 y Co7. Es decir, que el *cluster* no está conformado sólo por átomos de oxígeno provenientes de los grupos carboxilatos, también grupos hidroxilos forman parte de dicho *cluster* (Figura 54).



### 8.2.2. Esfera de Coordinación alrededor de los Átomos de Cobalto.

La esfera de coordinación del átomo Co1 (Figura 55) consiste en dos oxígenos (O1A y O2H) de dos grupos carboxilato pertenecientes al ligando Mefenamato A y el Mefenamato H que coordinan de forma monodentada. La esfera de coordinación del tipo octaédrica se completa con un carbonato, una molécula de DMF y dos grupos hidroxilo (O1' y O6').



**Figura 55. Esfera de coordinación alrededor del átomo Co1.**

La esfera de coordinación alrededor del átomo Co2 está constituida por dos ligandos mefenamato (Mefenamato A y Mefenamato B). Los átomos de oxígeno (O2A y O1B) del grupo carboxilato presentes en cada Mefenamato, coordinan al átomo central de forma monodentada. La esfera de coordinación alrededor de Co2 de geometría octaédrica es completada por dos carbonatos y dos grupos hidroxilo (O1' y O2') (Figura 56).

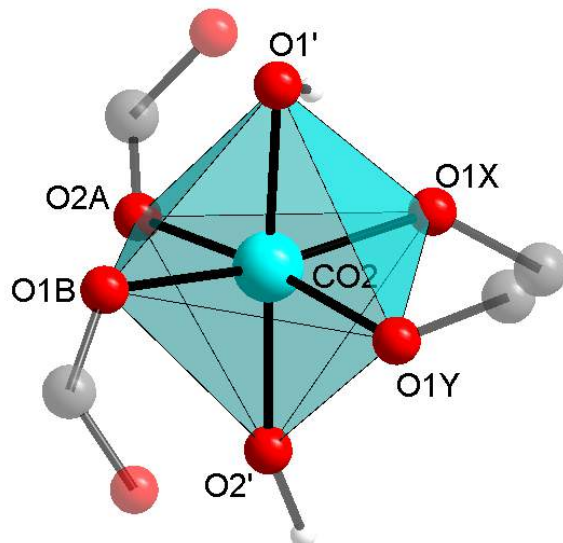


Figura 56. Esfera de coordinación alrededor del átomo Co2.

El átomo central Co3 se coordina de forma monodentada a dos átomos de oxígeno de dos grupos carboxilato (O2B y O1C) de los Mefenamatos B y C. La esfera de coordinación es completada por dos grupos hidroxilo (O2' y O3'), un carbonato y una molécula de DMF (Figura 57).

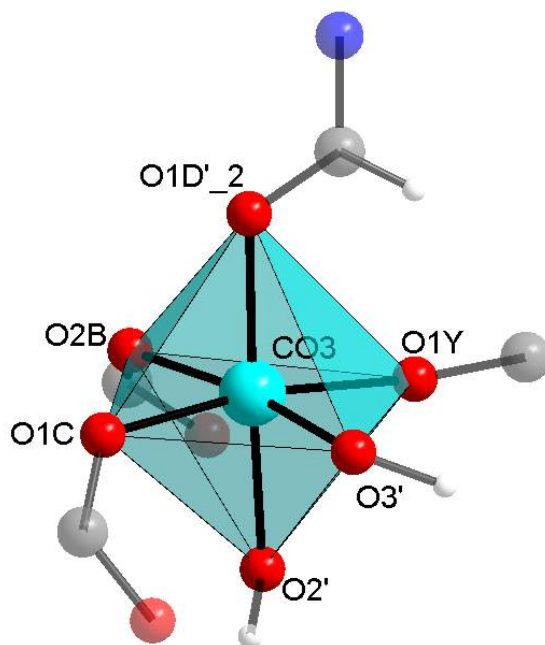
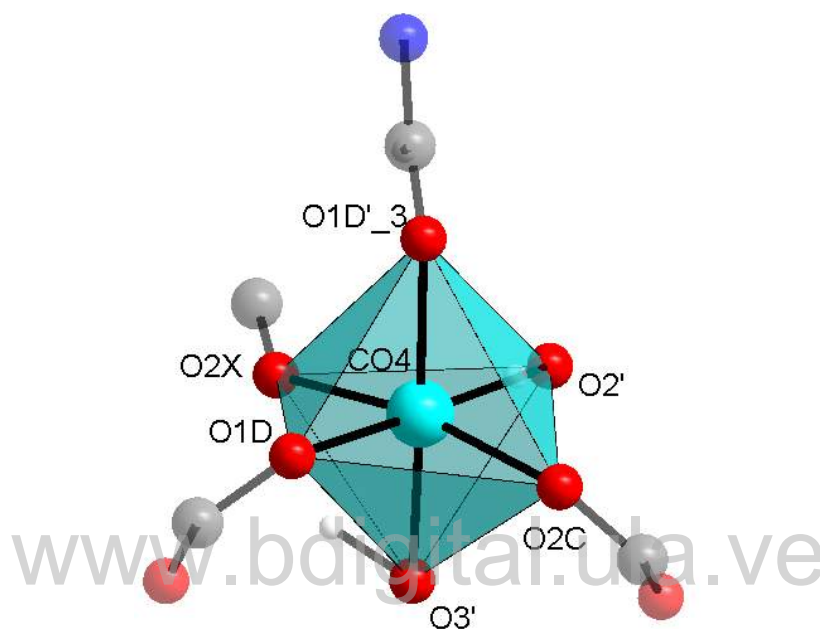


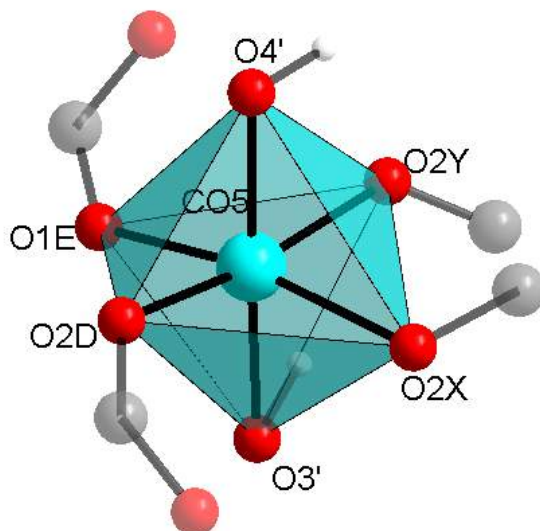
Figura 57. Esfera de coordinación alrededor del átomo Co3.

La esfera de coordinación en torno al átomo Co4 consiste en dos ligandos Mefenamato (C y D) coordinados de forma monodentada mediante uno de los átomos de oxígeno de cada grupo carboxilato (O2C y O1D). Un grupo carbonato, una molécula de DMF y dos grupos hidroxilo (O2' y O3') completan la esfera de coordinación octaédrica del átomo Co4 (Figura 58).



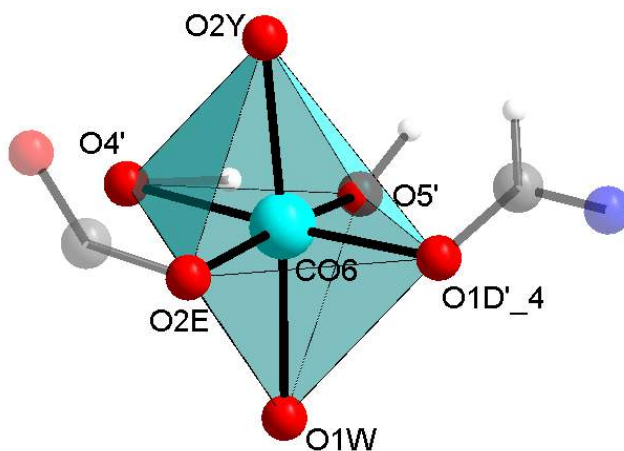
**Figura 58. Esfera de coordinación alrededor del átomo Co4.**

La figura 59 muestra la esfera de coordinación del átomo central Co5, conformada por dos carbonatos, dos átomos de oxígeno (O1D y O1E) de dos grupos carboxilatos pertenecientes al ligando Mefenamato D y Mefenamato E que coordinan de forma monodentada al átomo central y dos grupos hidroxilo (O3' y O4').



**Figura 59. Esfera de coordinación alrededor del átomo Co5.**

La esfera de coordinación del átomo Co6 (Figura 60) está constituida por un carbonato, una molécula de DMF, una molécula de agua y dos grupos hidroxilo (ligandos O4' y O5'). La esfera de coordinación octaédrica es completada por un átomo de oxígeno (O2E) del grupo carboxilato perteneciente al ligando Mefenamato E. Esta coordinación es de tipo monodentada.



**Figura 60. Esfera de coordinación alrededor del átomo Co6.**



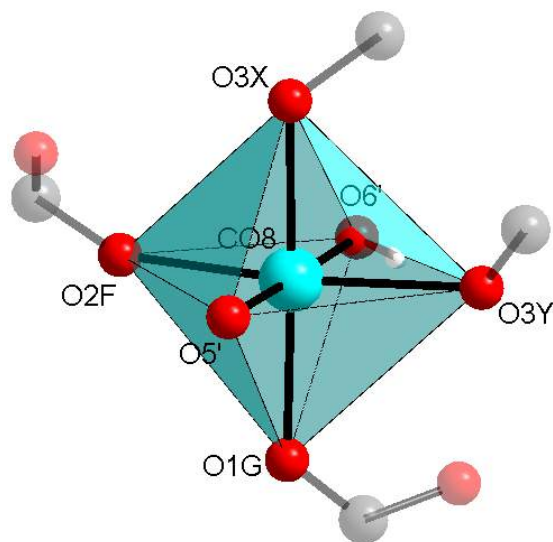


Figura 62. Esfera de coordinación alrededor del átomo Co8.

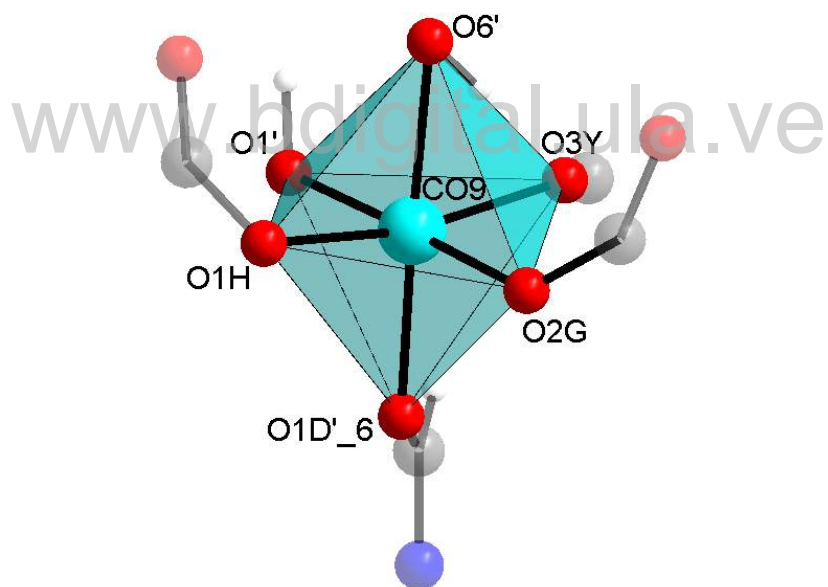
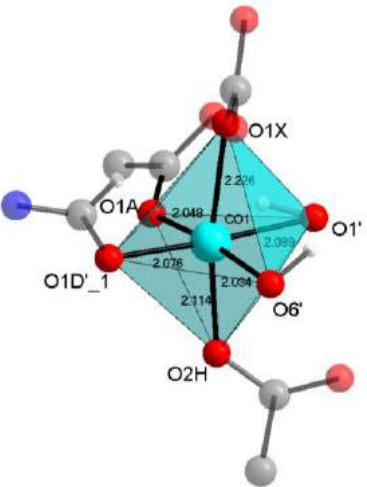
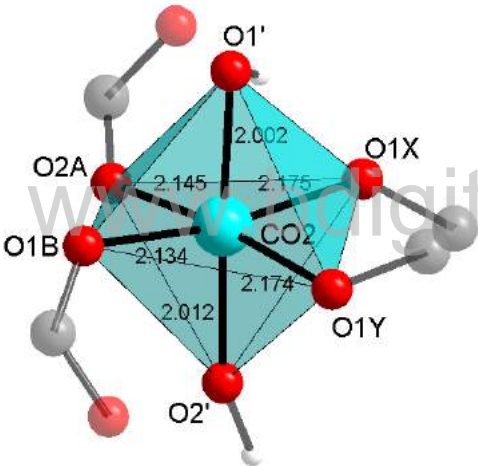
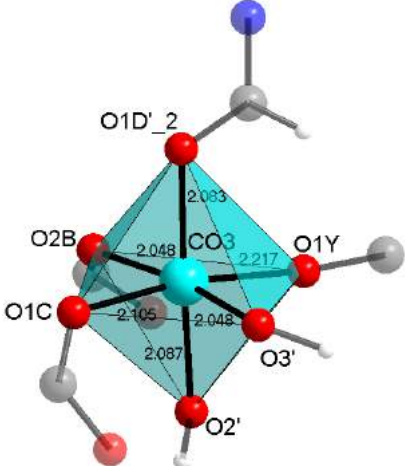
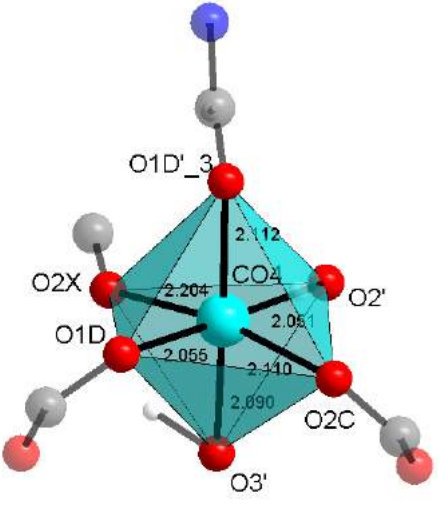
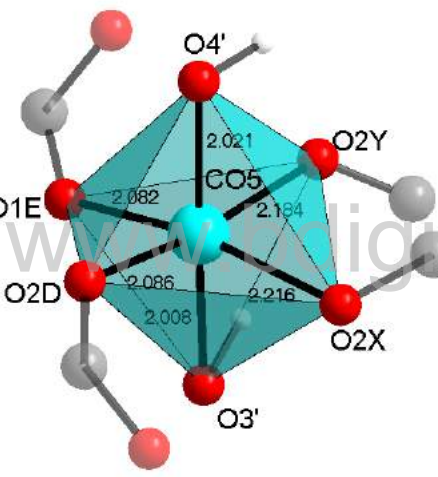
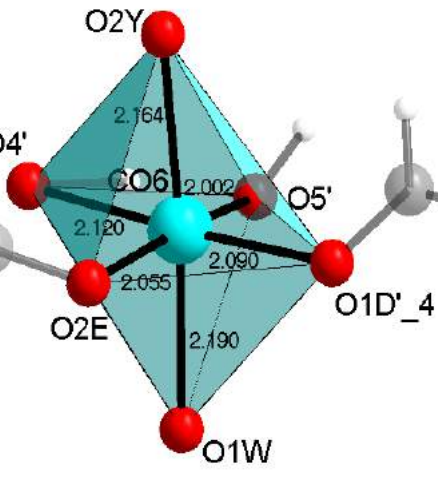


Figura 63. Esfera de coordinación alrededor del átomo Co9.

Las distancias y ángulos de enlace de los átomos involucrados en la esfera de coordinación de cada átomo de cobalto se presentan resumidas en las tablas 32 a 41.

Tabla 32. Distancias de enlace obtenidas para la esfera de coordinación de los átomos de cobalto en el derivado CoMefDMF.

	Enlace	Longitud (Å)
 <p>Diagram showing the coordination sphere of Co1. The cobalt atom (Co1) is coordinated to six oxygen atoms: O1A, O1X, O1', O2H, O2', and O1D'_1. Bond lengths are: Co1-O1A (2.048 Å), Co1-O1X (2.226 Å), Co1-O1' (2.089 Å), Co1-O2H (2.114 Å), Co1-O2' (2.034 Å), and Co1-O1D'_1 (2.076 Å).</p>	Co1-O1A	2,048
	Co1-O2H	2,114
	Co1-O1D'_1	2,076
	Co1-O1X	2,226
	Co1-O1'	2,089
	Co1-O2'	2,034
 <p>Diagram showing the coordination sphere of Co2. The cobalt atom (Co2) is coordinated to six oxygen atoms: O1', O1X, O1Y, O2', O2A, and O1B. Bond lengths are: Co2-O1' (2.002 Å), Co2-O1X (2.175 Å), Co2-O1Y (2.174 Å), Co2-O2' (2.012 Å), Co2-O2A (2.145 Å), and Co2-O1B (2.134 Å).</p>	Co2-O2A	2,145
	Co2-O1B	2,134
	Co2-O1X	2,175
	Co2-O1Y	2,174
	Co2-O1'	2,002
	Co2-O2'	2,012
 <p>Diagram showing the coordination sphere of Co3. The cobalt atom (Co3) is coordinated to six oxygen atoms: O1D'_2, O1Y, O3', O2', O1C, and O2B. Bond lengths are: Co3-O1D'_2 (2.083 Å), Co3-O1Y (2.217 Å), Co3-O3' (2.048 Å), Co3-O2' (2.087 Å), Co3-O1C (2.105 Å), and Co3-O2B (2.048 Å).</p>	Co3-O2B	2,048
	Co3-O1C	2,105
	Co3-O1D'_2	2,083
	Co3-O1Y	2,217
	Co3-O2'	2,087
	Co3-O3'	2,048

	Enlace	Longitud (Å)
	Co4-O2C	2,110
	Co4-O1D	2,055
	Co4-O1D'_3	2,112
	Co4-O2X	2,204
	Co4-O2'	2,051
	Co4-O3'	2,090
	Co5-O2D	2,082
	Co5-O1E	2,086
	Co5-O2X	2,216
	Co5-O2Y	2,184
	Co5-O3'	2,008
	Co5-O4'	2,021
	Co6-O2E	2,055
	Co6-O1W	2,190
	Co6-O1D'_4	2,090
	Co6-O2Y	2,164
	Co6-O4'	2,120
	Co6-O5'	2,005

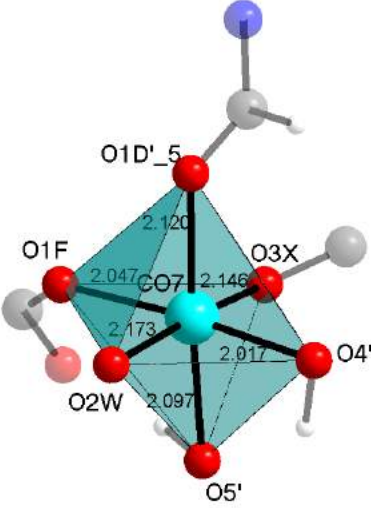
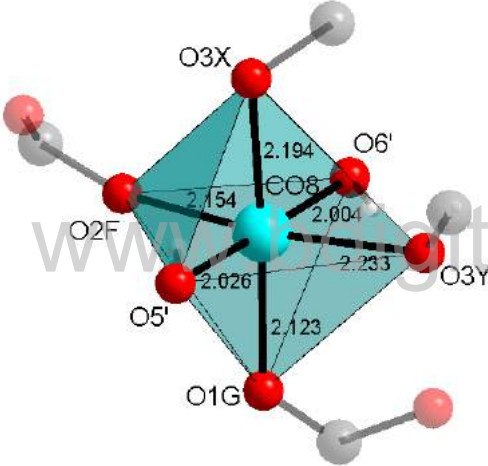
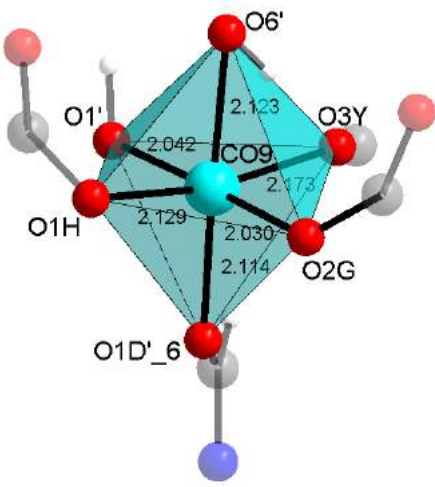
	Enlace	Longitud (Å)
	Co7-O1F	2,047
	Co7-O2W	2,173
	Co7-O1D'_5	2,120
	Co7-O3X	2,146
	Co7-O4'	2,017
	Co7-O5'	2,097
	Co8-O2F	2,154
	Co8-O1G	2,123
	Co8-O3X	2,194
	Co8-O3Y	2,233
	Co8-O5'	2,026
	Co8-O6'	2,004
	Co9-O2G	2,030
	Co9-O1H	2,129
	Co9-O1D'_6	2,114
	Co9-O3Y	2,173
	Co9-O6'	2,123
	Co9-O1'	2,042

Tabla 33. Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del Cobalto 1.

Átomos	Ángulo de Enlace (°)	Átomos	Ángulo de Enlace (°)
O1A – Co1 – O2H	88,197(1)	O2H – Co1 – O1'	89,835(2)
O1A – Co1 – O1D'_1	88,717(2)	O1D'_1 – Co1 – O6'	92,439(1)
O1A – Co1 – O6'	172,096(1)	O1D'_1 – Co1 – O1X	95,750(2)
O1A – Co1 – O1X	94,207(2)	O1D'_1 – Co1 – O1'	175,680(1)
O1A – Co1 – O1'	92,567(1)	O6' – Co1 – O1X	93,457(1)
O2H – Co1 – O1D'_1	94,329(1)	O6' – Co1 – O1'	86,853(2)
O2H – Co1 – O6'	83,920(2)	O1X – Co1 – O1'	80,046(1)
O2H – Co1 – O1X	169,685(2)	--	--

Tabla 34. Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del Cobalto 2.

Átomos	Ángulo de Enlace (°)	Átomos	Ángulo de Enlace (°)
O2A – Co2 – O1B	86,763(1)	O1B – Co2 – O2'	93,866(1)
O2A – Co2 – O1'	91,720(1)	O1' – Co2 – O1Y	94,973(2)
O2A – Co2 – O1Y	173,252(1)	O1' – Co2 – O1X	83,229(1)
O2A – Co2 – O1X	92,061(2)	O1' – Co2 – O2'	177,084(1)
O2A – Co2 – O2'	90,676(2)	O1Y – Co2 – O1X	89,588(1)
O1B – Co2 – O1'	87,929(2)	O1Y – Co2 – O2'	82,660(1)
O1B – Co2 – O1Y	92,608(2)	O1X – Co2 – O2'	95,027(2)
O1B – Co2 – O1X	171,043(2)	--	--

Tabla 35. Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del Cobalto 3.

Átomos	Ángulo de Enlace (°)	Átomos	Ángulo de Enlace (°)
O2B – Co3 – O1C	86,060(1)	O1C – Co3 – O2'	91,550(2)
O2B – Co3 – O1D'_2	88,400(2)	O1D'_2 – Co3 – O3'	95,474(1)
O2B – Co3 – O3'	95,474(1)	O1D'_2 – Co3 – O1Y	96,582(2)
O2B – Co3 – O1Y	171,119(1)	O1D'_2 – Co3 – O2'	176,284(1)
O2B – Co3 – O2'	91,550(2)	O3' – Co3 – O1Y	91,280(1)
O1C – Co3 – O1D'_2	91,946(1)	O3' – Co3 – O2'	86,061(2)
O1C – Co3 – O3'	85,423(2)	O1Y – Co3 – O2'	79,983(1)
O1C – Co3 – O1Y	171,119(1)	--	--

Tabla 36. Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del Cobalto 4.

Átomos	Ángulo de Enlace (°)	Átomos	Ángulo de Enlace (°)
O2C – Co4 – O1D	90,606(2)	O1D – Co4 – O3'	95,998(1)
O2C – Co4 – O1D'_3	95,304(2)	O1D'_3 – Co4 – O2X	96,821(1)
O2C – Co4 – O2X	167,858(2)	O1D'_3 – Co4 – O2'	92,308(1)
O2C – Co4 – O2'	89,007(1)	O1D'_3 – Co1 – O3'	175,859(1)
O2C – Co4 – O3'	88,396(1)	O2X – Co4 – O2'	89,855(2)
O1D – Co4 – O1D'_3	85,851(2)	O2X – Co4 – O3'	79,465(1)
O1D – Co4 – O2X	90,918(1)	O2' – Co4 – O3'	85,885(2)
O1D – Co4 – O2'	178,077(1)	--	--

Tabla 37. Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del Cobalto 5.

Átomos	Ángulo de Enlace (°)	Átomos	Ángulo de Enlace (°)
O2D – Co5 – O1E	88,163(1)	O1E – Co5 – O3'	87,292(2)
O2D – Co5 – O4'	87,620(1)	O4' – Co5 – O2Y	83,291(1)
O2D – Co5 – O2Y	170,898(1)	O4' – Co5 – O1X	98,026(2)
O2D – Co5 – O1X	92,761(1)	O4' – Co5 – O3'	178,001(2)
O2D – Co5 – O3'	94,116(2)	O2Y – Co5 – OX	88,051(1)
O1E – Co5 – O4'	93,761(2)	O2Y – Co5 – O3'	94,964(1)
O1E – Co5 – O2Y	92,895(1)	O1X – Co5 – O3'	80,913(2)
O1E – Co5 – O1X	168,205(2)	--	--

Tabla 38. Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del Cobalto 6.

Átomos	Ángulo de Enlace (°)	Átomos	Ángulo de Enlace (°)
O2E – Co6 – O4'	94,129(1)	O4' – Co6 – O1W	95,453(1)
O2E – Co6 – O2Y	90,442(2)	O2Y – Co6 – O5'	95,870(2)
O2E – Co6 – O5'	171,384(2)	O2Y – Co6 – O1D'_4	95,778(1)
O2E – Co6 – O1D'_4	86,858(1)	O2Y – Co6 – O1W	174,947(2)
O2E – Co6 – O1W	85,742(2)	O5' – Co6 – O1D'_4	98,298(1)
O4' – Co6 – O2Y	81,500(1)	O5' – Co6 – O1W	87,600(2)
O4' – Co6 – O5'	81,057(1)	O1D'_4 – Co6 – O1W	87,331(1)
O4' – Co6 – O1D'_4	177,105(1)	--	--

Tabla 39. Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del Cobalto 7.

Átomos	Ángulo de Enlace (°)	Átomos	Ángulo de Enlace (°)
O2F – Co7 – O5'	96,418(1)	O5' – Co7 – O2W	92,765(1)
O2F – Co7 – O3X	89,810(2)	O3X – Co7 – O4'	95,459(2)
O2F – Co7 – O4'	173,850(2)	O3X – Co7 – O1D'_5	97,551(1)
O2F – Co7 – O1D'_5	86,978(1)	O3X – Co7 – O2W	173,524(3)
O2F – Co7 – O2W	87,719(2)	O4' – Co7 – O1D'_5	95,448(1)
O5' – Co7 – O3X	81,560(1)	O4' – Co7 – O2W	86,707(2)
O5' – Co7 – O4'	81,266(1)	O1D'_5 – Co7 – O2W	88,298(1)
O5' – Co7 – O1D'_5	176,476(1)	--	--

Tabla 40. Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del Cobalto 8.

Átomos	Ángulo de Enlace (°)	Átomos	Ángulo de Enlace (°)
O2F – Co8 – O1G	90,650(1)	O1G – Co8 – O5'	90,174(1)
O2F – Co8 – O6'	87,167(2)	O6' – Co8 – O3Y	81,162(2)
O2F – Co8 – O3Y	168,106(2)	O6' – Co8 – O3X	96,146(1)
O2F – Co8 – O1X	91,123(1)	O6' – Co8 – O5'	177,837(3)
O2F – Co8 – O5'	93,989(2)	O3Y – Co8 – O3X	87,875(1)
O1G – Co8 – O6'	91,642(1)	O3Y – Co8 – O5'	97,604(2)
O1G – Co8 – O3Y	91,959(1)	O3X – Co8 – O5'	82,012(1)
O1G – Co8 – O3X	172,089(1)	--	--

Tabla 41. Ángulos de enlace obtenidos para la esfera de coordinación del Cobalto 9.

Átomos	Ángulo de Enlace (°)	Átomos	Ángulo de Enlace (°)
O2G – Co9 – O1H	88,598(1)	O1H – Co9 – O1D'_6	95,096(2)
O2G – Co9 – O6'	94,736(1)	O6' – Co9 – O1'	85,760(2)
O2G – Co9 – O1'	176,981(1)	O6' – Co9 – O3Y	80,007(1)
O2G – Co9 – O3Y	92,150(1)	O6' – Co9 – O1D'_6	175,854(1)
O2G – Co9 – O1D'_6	86,746(2)	O1' – Co9 – O3Y	90,868(2)
O1H – Co9 – O6'	88,816(1)	O1' – Co9 – O1D'_6	92,962(1)
O1H – Co9 – O1'	88,436(1)	O3Y – Co9 – O1D'_6	96,082(1)
O1H – Co9 – O3Y	168,822(2)	--	--

### 8.2.3. Elongación Cuadrática.

De la información suministrada en las tablas de la 32 a la 41 cabe resaltar la distorsión de la geometría octaédrica que exhiben los átomos de cobalto. Las longitudes y ángulos de enlace difieren de las esperadas para un octaedro ideal debido al efecto Jahn-Teller ocasionado por los grupos ligandos coordinados a cada átomo metálico. Es bien conocido que este efecto se observa en sistemas de configuración  $d^4$  (alto espín),  $d^7$  (bajo espín) y  $d^9$  con geometría octaédrica  $O_h$  (Housecroft C. *et al.*, 2005). Este efecto se manifiesta en diferencias en las longitudes de enlaces en posición *trans* lo cual resulta en un cambio a simetría  $D_{4h}$ . Los complejos de cobalto (II) presentan en algunas ocasiones este efecto debido a su configuración electrónica  $3d^7$ .

Una manera cuantitativa de estudiar la distorsión en complejos octaédricos la proporciona el valor de la elongación cuadrática [Hazen R. *et al.*, 2000]. Este cálculo se encuentra implementado en el programa PLATON [Spek, 2009].

La ecuación utilizada para estudiar la elongación cuadrática de un octaedro es:

$$\lambda_{octaedro} = \sum_{i=1}^6 \frac{\left(\frac{l_i}{l_0}\right)^2}{6}$$

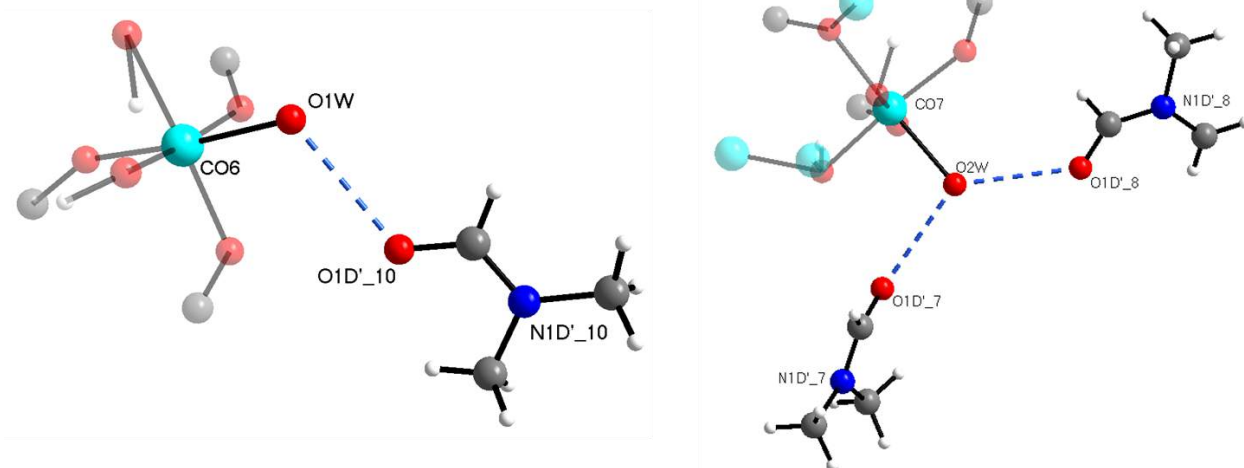
donde  $l_0$  es la distancia centro-a-vértice para un octaedro con simetría  $O_h$  cuyo volumen es igual al de un octaedro distorsionado con longitudes de enlace  $l_i$ .

Cuando el valor calculado es igual a 1, se considera un octaedro ideal. Un valor distinto a 1 indica un octaedro distorsionado. Mientras mayor sea dicho valor, mayor será la distorsión. El valor calculado para  $\lambda_{octaedro}$  utilizando el programa PLATON [Spek, 2009], para la estructura del derivado CoMefDMF, es de 1,012.

### 8.2.4 Coordinación de las Moléculas de Agua y Enlaces de Hidrógeno.

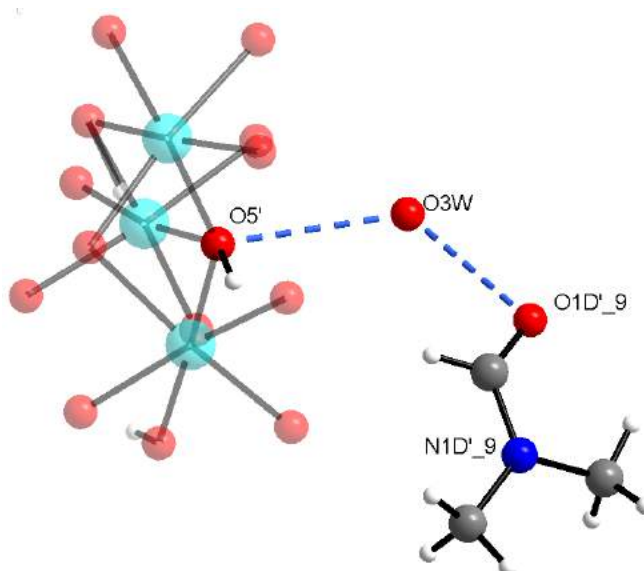
Las moléculas de agua presentes en la unidad asimétrica participan en diferentes enlaces de hidrógeno. Las moléculas O1W y O2W coordinan directamente a los átomos de cobalto Co6 y Co7, respectivamente (Figura 64). La molécula O1W presenta una sola interacción intermolecular

con el oxígeno O1D'\_10 de una DMF de solvatación, mientras que O2W presenta dos interacciones intermoleculares, una con el oxígeno O1D'\_7 y otra con el átomo de oxígeno O1D'\_8, ambos pertenecientes a una molécula de DMF de solvatación.



**Figura 64. Interacciones intermoleculares de las moléculas de agua O1W y O2W presentes en el derivado CoMefDMF.**

Una tercera molécula de agua (O3W) no coordina directamente a un átomo metálico, sino que se encuentra ocluida como solvente (Agua de hidratación) y tiene 2 interacciones de tipo intramolecular con el grupo hidroxilo O5' y el oxígeno O1D'\_9 de una molécula de DMF de solvatación (Figura 65).



**Figura 65. Interacciones intermoleculares de las moléculas de agua O3W presente en el derivado CoMefDMF.**

Se debe tomar en cuenta que debido al alto número de átomos relativamente pesados que componen el *cluster* y a que los datos difractométricos fueron registrados a temperatura ambiente no fue posible determinar la posición espacial de los átomos hidrógeno (átomos livianos) para los oxígenos O1W, O2W, O3W, O1M', los nitrógenos N1A, N1D, N1F, N1H y para los carbonos C2D'\_1 y C2D'\_8.

Los Mefenamatos que componen la unidad asimétrica presentan enlaces de hidrógeno intramoleculares de tipo N--H...O y enlaces de hidrógeno no convencionales de tipo C--H...O que estabilizan la estructura (ver Figuras 66 y 67). El análisis detallado de estas y otras interacciones se presentan en la tabla 42.

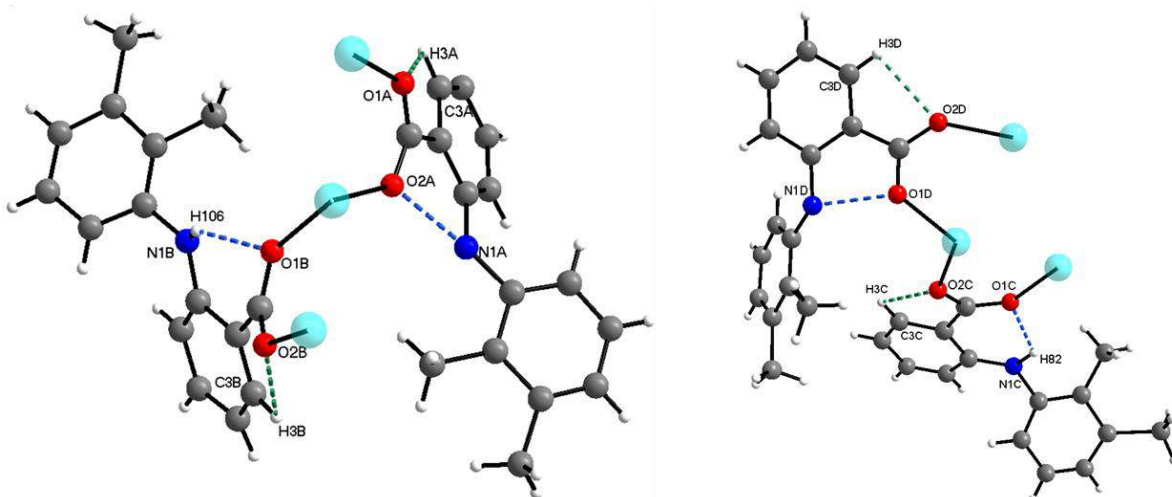


Figura 66. Interacciones N—H...O (Azul) y C—H...O (Verde) presentes en los Mefenamatos A, B, C y D.

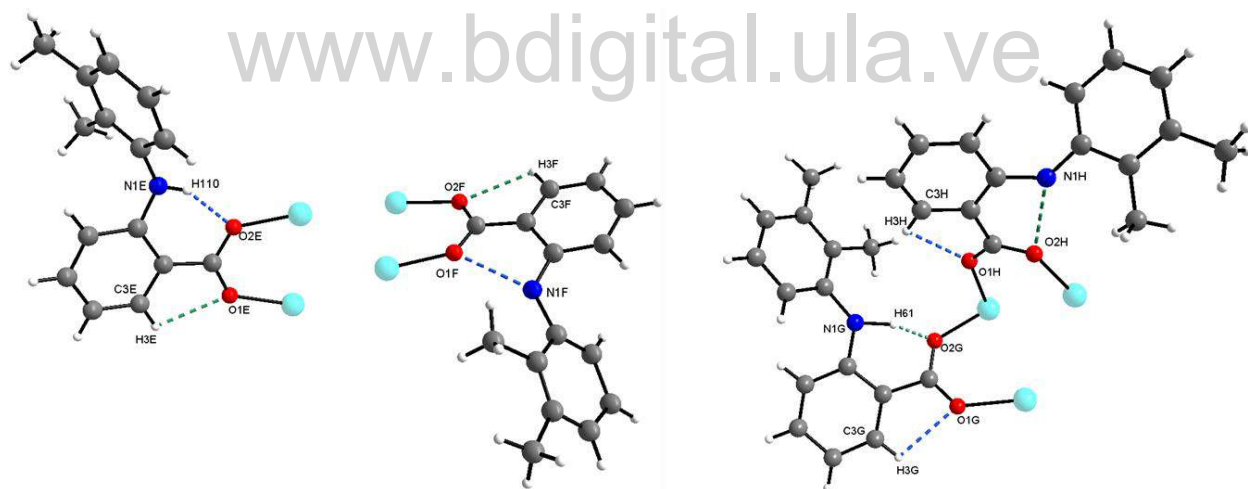


Figura 67. Interacciones N—H...O (Azul) y C—H...O (Verde) presentes en los Mefenamatos E, F, G y H.

Tabla 42. Enlaces de hidrógeno en la estructura del CoMefDMF.

Donador	H	Aceptor	Distancia D—H (Å)	Distancia H...A (Å)	Distancia D...A (Å)	Ángulo (°)
N1A	--	O2A	--	--	2,665(14)	--
N1B	H106	O1B	0,65	2,22	2,743(19)	138
N1C	H82	O1C	1,24	1,80	2,640(15)	118
N1D	--	O1D	--	--	2,618(12)	--
N1E	H110	O2E	0,83	1,95	2,648(17)	141
N1F	--	O1F	--	--	2,629(15)	--
N1G	H61	O2G	1,25	1,43	2,646(13)	161
N1H	--	O2H	--	--	2,626(13)	--
C3A	H3A	O1A	0,93	2,40	2,724(19)	100
C3B	H3B	O2B	0,93	2,54	2,810(2)	97
C3C	H3C	O2C	0,93	2,49	2,783(15)	99
C3D	H3D	O2D	0,93	2,43	2,745(17)	100
C3E	H3E	O1E	0,93	2,43	2,758(17)	100
C3F	H3F	O2F	0,93	2,44	2,775(17)	101
C3G	H3G	O1G	0,93	2,43	2,740(14)	99
C3H	H3H	O1H	0,93	2,44	2,752(15)	100
O1W	--	O1D'_10	--	--	2,820(2)	--
O2W	--	O1D'_7	--	--	2,831(18)	--
O2W	--	O1D'_8	--	--	2,780(2)	--
O3W	--	O1D'_9	--	--	2,750(2)	--
O3W	--	O5'	--	--	2,897(15)	--

### 8.2.5. Interacciones $\pi-\pi$ y $C-H-\pi$ .

Como se mencionó anteriormente, el derivado obtenido está conformado por 8 ligandos Mefenamato, que contienen 16 anillos aromáticos. Dentro de este grupo destaca un primer anillo formado por los átomos C1A, C2A, C3A, C4A, C5A y C6A pertenecientes al Mefenamato A, con centroide Cg1 en posición espacial X=0,9110, Y=0,49243, Z=0,3501. El anillo 9, también perteneciente al Mefenamato A, está constituido por los átomos C8A, C9A, C10A, C11A, C12A y C13A. La posición espacial del centroide Cg9 es X=1,0660, Y=0,4822, Z=0,2138.

La tabla 43 muestra en forma detallada los átomos de cada uno de los anillos aromáticos que forman parte de la estructura del material bajo estudio. De igual manera, contiene las coordenadas espaciales de los centroides que se pueden definir alrededor de los anillos aromáticos.

Tabla 43. Disposición de los centroides presentes en los ligandos Mefenamato.

Centroide	Átomos						Coordenadas		
							X	Y	Z
Cg1	C1A	C2A	C3A	C4A	C5A	C6A	0,9110(4)	0,49243(19)	0,3501(2)
Cg2	C1B	C2B	C3B	C4B	C5B	C6B	0,6187(5)	0,5267(2)	0,1700(2)
Cg3	C1C	C2C	C3C	C4C	C5C	C6C	0,9520(4)	0,41290(19)	0,03083(18)
Cg4	C1D	C2D	C3D	C4D	C5D	C6D	1,0673(4)	0,1941(2)	0,1391(2)
Cg5	C1E	C2E	C3E	C4E	C5E	C6E	0,5936(4)	0,19112(17)	0,02930(19)
Cg6	C1F	C2F	C3F	C4F	C5F	C6F	0,7585(4)	0,17607(19)	0,4499(2)
Cg7	C1G	C2G	C3G	C4G	C5G	C6G	0,2675(3)	0,2419(2)	0,34435(18)
Cg8	C1H	C2H	C3H	C4H	C5H	C6H	0,5005(3)	0,42547(16)	0,46647(16)
Cg9	C8A	C9A	C10A	C11A	C12A	C13A	1,0660(5)	0,4822(2)	0,2138(3)
Cg10	C8B	C9B	C10B	C11B	C12B	C13B	0,4195(4)	0,52007(18)	0,2911(2)
Cg11	C8C	C9C	C10C	C11C	C12C	C13C	0,7198(7)	0,5153(4)	0,0307(3)
Cg12	C8D	C9D	C10D	C11D	C12D	C13D	1,1960(4)	0,3180(3)	0,0759(2)
Cg13	C8E	C9E	C10E	C11E	C12E	C13E	0,3607(5)	0,1092(3)	0,0888(2)
Cg14	C8F	C9F	C10F	C11F	C12F	C13F	1,0280(7)	0,1282(4)	0,3853(4)
Cg15	C8G	C9G	C10G	C11G	C12G	C13G	0,1901(3)	0,3778(2)	0,40142(18)
Cg16	C8H	C9H	C10H	C11H	C12H	C13H	0,8018(4)	0,46722(19)	0,49753(18)

Cada uno de los anillos aromáticos presentan interacciones de tipo  $\pi \cdots \pi$  entre anillos de diferentes *cluster*. Los centroides Cg3 y Cg6 (Figura 68) presentan una interacción medianamente fuerte con distancia de contacto 4.976(6)Å y desplazamiento de 4.862(6)Å formando un ángulo de 12.3° y un ángulo de desplazamiento de 88.6° que corresponde al ángulo entre Cg3 y el mejor plano formado por Cg6. Ambos centroides se relacionan por la operación de simetría X, 1/2-Y, -1/2+Z.

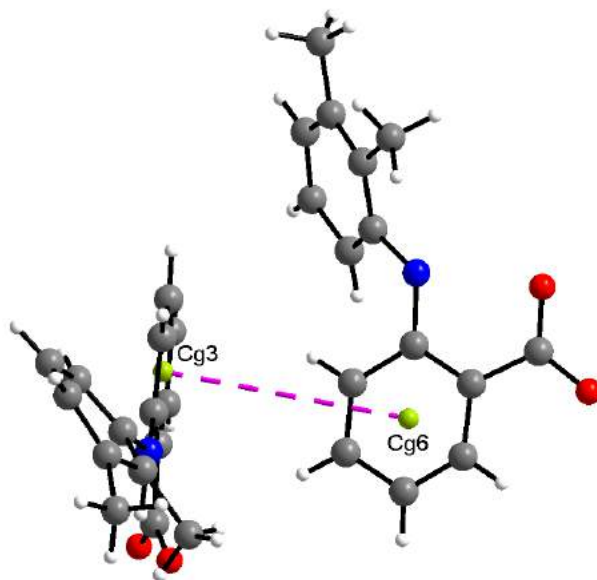


Figura 68. Interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos 3 y 6.

Las interacciones fuertes se dan entre los centroides Cg8 y Cg5 situados a una distancia de 4.624(8)Å con un ángulo de 11.3° (Figura 69). El desplazamiento entre ambos centroides es de 4.534(6)Å con un ángulo de 53.0°. La operación de simetría que los relacionan es X,1/2-Y,1/2+Z.

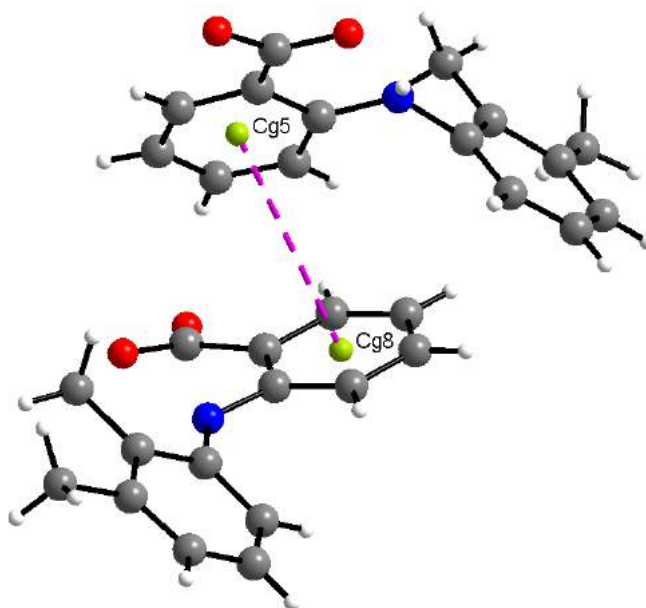


Figura 69. Interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos 5 y 8.

Los centroides Cg13 y Cg8 (Figura 70) también muestran interacción  $\pi\cdots\pi$  fuerte a 4.649(9)Å de distancia y un ángulo de 10.1°, con un desplazamiento de 4.577(5)Å y un ángulo de desplazamiento de 55.8°. Ambos anillos se relacionan por la operación de simetría X,1/2-Y,1/2+Z.

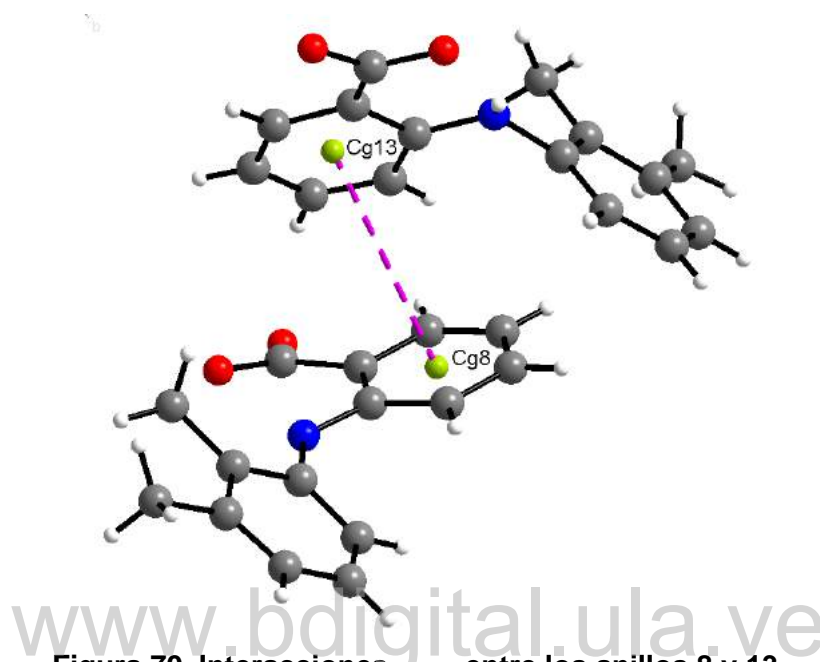


Figura 70. Interacciones  $\pi-\pi$  entre los anillos 8 y 13.

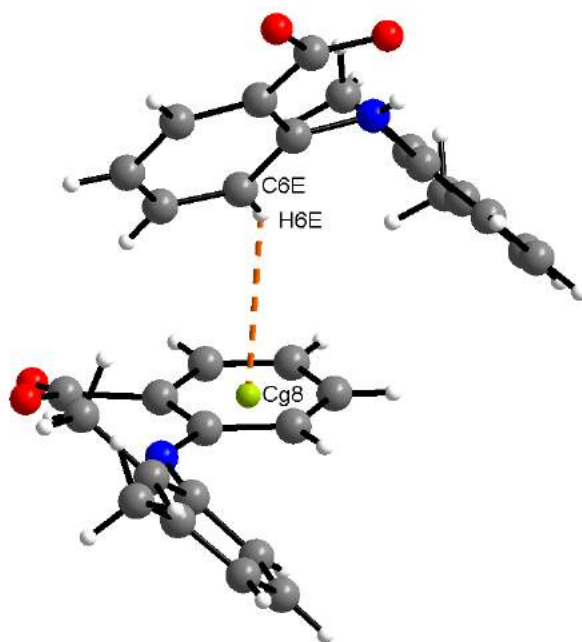
En la tabla 44 se detallan el resto de interacciones de tipo  $\pi\cdots\pi$ , donde **CgI** y **CgJ** corresponden a los centroides de cada anillo.

Además de las interacciones de tipo  $\pi\cdots\pi$  presentes en el *cluster*, se pueden observar algunas interacciones **C-H $\cdots\pi$** . Una de ellas, entre el átomo de carbono C3 del Mefenamato E y el centroide del anillo 8 con una distancia de contacto **C-H-Cg** de 3.543(17)Å y un ángulo de 123° (Figura 71). El carbono 6 del Mefenamato F presenta interacción con el centroide Cg3 con una distancia de 3.757(18)Å y un ángulo de 143° (Figura 72).

Tabla 44. Interacciones  $\pi \cdots \pi$  presentes en los ligandos Mefenamato.

CgI	CgJ	CgI-CgJ(Å)	Angulo $\gamma$ CgI-CgJ(°)	CgI-J(Å)	Angulo $\gamma$ CgI-J(°)	Operación de Simetría
3	6	4,976(9)	12,3	4,862(6)	88,6	X,1/2-Y,-1/2+Z
3	14	4,979(15)	53,0	3,000(13)	35,2	X,1/2-Y,-1/2+Z
8	5	4,624(8)	11,3	4,534(6)	65,5	X,1/2-Y,1/2+Z
8	8	5,434(7)	53,0	4,343	53,0	1-X,1-Y,1-Z
8	13	4,649(9)	55,8	2,615(9)	10,1	X,1/2-Y,1/2+Z
9	14	5,996(16)	32,4	5,063(13)	68,1	2-X,1/2+Y,1/2-Z
10	13	5,941(11)	34,4	4,904(8)	89,3	1-X,1/2+Y,1/2-Z
11	2	4,736(12)	24,4	4,313(7)	71,9	X,Y,Z
12	3	5,211(10)	23,5	4,779(6)	87,6	X,Y,Z
13	4	5,727(11)	35,7	4,653(7)	86,9	-1+X,Y,Z
13	8	4,649(9)	10,1	4,577(5)	55,8	X,1/2-Y,1/2+Z
14	3	4,979(15)	35,2	4,066(6)	53,0	X,1/2-Y,1/2+Z
14	7	5,572(14)	36,1	4,499(6)	79,6	1+X,Y,Z
15	8	5,570(7)	19,4	5,254(5)	87,2	X,Y,Z
16	1	5,080(9)	13,6	4,938(7)	87,5	X,Y,Z

www.bdigital.ula.ve

Figura 71. Interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  entre el Mefenamato E y el centroide Cg8.

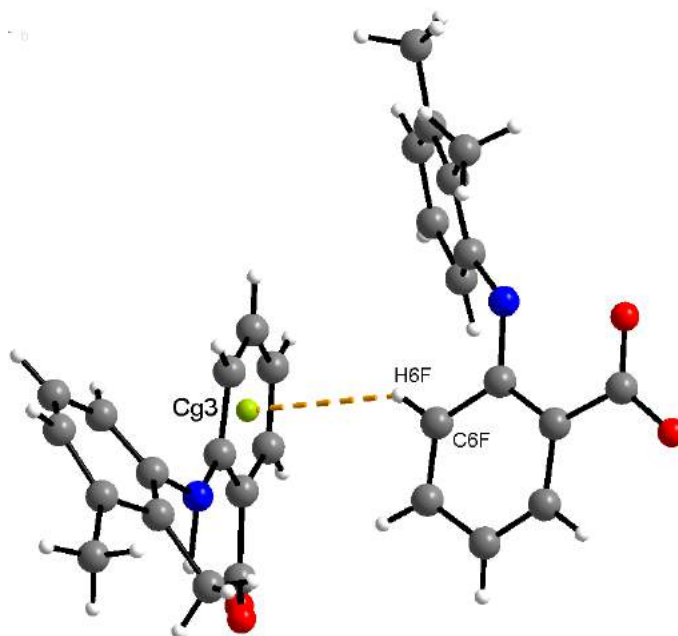


Figura 72. Interacciones  $C-H\cdots\pi$  entre el Mefenamato F y el centroide Cg3.

Demás interacciones de tipo  $C-H\cdots\pi$  se dan entre moléculas de DMF y los centroides Cg7 y Cg15. Los detalles se muestran en la tabla 45.

Tabla 45. Interacciones  $C-H\cdots\pi$  presentes en el derivado CoMefDMF.

Carbono	Hidrogeno	Cg	Distancia C-H-Cg(Å)	Distancia H-Cg(Å)	Angulo C-H-Cg(°)	Operación de Simetria
C6E	H6E	Cg8	3,543(17)	2,950	123	X,1/2-Y,-1/2+Z
C6F	H6F	Cg3	3,757(18)	2,970	143	X,1/2-Y,1/2+Z
C2D'_3	H2DC_3	Cg15	3,577(16)	2,710	151	1+X,Y,Z
C3D'_8	H3DA_8	Cg7	3,540(4)	2,610	165	X,Y,Z
C2D'_9	H2DB_9	Cg7	3,760(3)	2,950	142	X,Y,Z

Finalmente, en la tabla 46 se muestra una interacción de tipo  $C-X\cdots\pi$ , donde X corresponde al átomo de oxígeno de la molécula de metanol. La distancia de contacto C-O-Cg es de 4.130(3) Å y un ángulo de 91°.

Tabla 46. Interacciones C–X $\cdots\pi$  presentes en el derivado CoMefDMF.

Carbono	Oxígeno	Cg	Distancia C–O–Cg(Å)	Distancia O–Cg(Å)	Ángulo C–O Cg(°)	Operación de Simetría
C1M'	O1M'	Cg4	4,130(3)	3,730(3)	91	X,Y,Z

www.bdigital.ula.ve

### Conclusiones.

1. Se logró extraer el principio activo Ácido Mefenámico de pastillas comerciales de la farmacéutica Tecnoquímicas S.A.
2. Para el Ácido Mefenámico extraído se registró un patrón de difracción de polvo, obteniéndose buena concordancia con el patrón calculado para el polimorfo I de dicho ácido.
3. Se realizaron numerosos intentos de síntesis de derivados de zinc, hierro, cobre y cobalto del ácido mefenámico extraído, lográndose obtener policristales de un derivado de cobre y monocristales en forma de aguja de un derivado de cobalto (CoMefDMF).
4. Se identificaron las bandas de absorción características de los grupos funcionales presentes en los diferentes derivados metálicos y el derivado CoMefDMF mediante espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (*FT-IR*) y *ATR FT-IR* respectivamente.
5. Los patrones de difracción de rayos X de polvo de los derivados de zinc y hierro mostraron que ambos materiales eran amorfos. Por otra parte, el patrón del derivado de cobre (Cu-ácido mefenámico) permitió determinar los parámetros de la celda unidad y el sistema cristalino del material obtenido.
6. La obtención de monocristales adecuados permitió determinar la estructura molecular y el empaquetamiento cristalino del derivado CoMefDMF mediante difracción de rayos X de monocristal. Se encontró que este material cristaliza en el sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/c$ .
7. Se identificaron las diferentes interacciones que estabilizan el arreglo tipo *cluster* formado en el derivado CoMefDMF, encontrándose que son enlaces de hidrógeno de tipo **C-H...O**, **N-H...O**, enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo **C-H... $\pi$** , **C-O... $\pi$** , interacciones  $\pi\cdots\pi$  e interacciones entre las moléculas de agua.
8. La técnica de síntesis por vía mecanoquímica no condujo a ningún resultado favorable.

### **Recomendaciones.**

- Utilizar otros métodos de re-cristalización para tratar de obtener cristales de tamaño apropiado de los derivados de zinc, hierro y cobre que permitan el uso de las técnicas de difracción de rayos X de monocristal.
- Optimizar los parámetros de síntesis por vía mecanoquímica que pudieran llevar a mejores resultados en la preparación de los derivados metálicos.
- Realizar un análisis térmico mediante las técnicas TGA y DSC que proporcione información acerca de la estabilidad y la pérdida de agua en los materiales sintetizados.
- Registrar datos de difracción de rayos X en monocristal a bajas temperaturas del derivado CoMefDMF, para tratar de precisar algunos detalles de la estructura.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Referencias Bibliográficas

- Atkins, P. W., Jones, L., *Principios de Química, Los caminos del descubrimiento*. 3era Edición. Médica Panamericana: Madrid, España, **2006**.
- Atkins, P. W., Shriver, D. F., Overton, T. L., Rourke, J. P., *Química Inorgánica*. McGraw-Hill: Madrid, España, **2008**.
- Balboa Benavente, S., *Química de Coordinación de iones metálicos en estado de oxidación II derivados de alpha-hidroxicarboxilatos*. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, España. 17/12/**2007**. <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/2370>.
- Basolo, F., Johnson, R., *Química de los compuestos de coordinación*. Reverté: Barcelona, España, **1980**.
- Bellandi, F., *Estructuras y Espectros de Absorción Electrónica. Guía de Estudio*. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. **2018**.
- Bergamo, A., Sava, G., Ruthenium anticancer compounds: myths and realities of the emerging metal-based drugs. *Dalton Transactions*, **2011**, 40 (31), 7817-7823.
- Bottani, E., Odetti, H. S. *Introducción a la Química Inorgánica*, 4° ed.; Universidad Nacional del Litoral: Santa Fe, **2006**; pp 292.
- Boultif, A., Loüer, D., Indexing of powder diffraction patterns of low symmetry lattices by successive dichotomy method, *J. Appl. Crystallogr.* **2004**, 37, 724–731.
- Brandenburg, K., DIAMOND. 2.1e. Crystal Impact GbR, Bonn, Germany, 1999.
- Brunton, L. L., Lazo, J. S., Parker, K. L., Goodman & Gilman's. *Las Bases farmacológicas de la Terapéutica*. Undécima edición, McGraw-Hill Interamericana: Mexico D. F., **2007**, Capítulo 26; pp 671-715.
- Byrn, S., *Solid State Properties of Pharmaceutical Materials*. John Wiley, 2015.
- Campos, F. X., Soares, M. R. S., Terezo, A. J., Siqueira, A. B., Synthesis, characterization, and antioxidant evaluation of solid-state mefenamates of some bivalent metals. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2013**, 115 (1), 167–176.
- Cotton, F. A., Wilkinson, G., *Química inorgánica básica*. Limusa: México, **1996**.
- Crabtree, R. H.; Peris Fajarnés, E., *Química Organometálica de los Metales de Transición*, Universitat Jaume I: Castellón, España, **1997**.
- Cunha, V.; Izumi, C.; Petersen, P.; Magalhães, A.; Temperini, M.; Petrilli, H.; Constantino, V., Mefenamic Acid Anti-Inflammatory Drug: Probing Its Polymorphs by Vibrational (IR and Raman) and Solid-State NMR Spectroscopies. *J. Phys. Chem.*, **2014**, 118, 4333-4344.

Dimiza, F.; Papadopoulos, A. N.; Tangoulis, V.; Psycharis, V.; Raptopoulou, C. P.; Kessissoglou, D. P.; Psomas, G., Biological evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs-cobalt(ii) complexes. *Dalton Transactions* **2010**, 39 (19), 4517-4528.

Dokorou, V.; Ciunik, Z.; Russo, U.; Kovala-Demertzi, D., Synthesis, crystal structures and spectroscopic studies of diorganotin derivatives with mefenamic acid. Crystal and molecular structures of 1,2:3,4-di- $\mu_2$ -2-[(2,3-dimethylphenyl)amino]benzoato-O,O'-1,3-bis-2-[-[(2,3-dimethylphenyl)amino]benzoato-O-1,2,4:2,3,4-di- $\mu_3$ -oxo-tetrakis[di-methyltin(IV)] and 1,2:3,4-di- $\mu_2$ -2-[-[(2,3-dimethylphenyl)amino]benzoato-O,O'-1,3-bis-2-[-[(2,3-dimethylphenyl)amino]benzoato-O-1,2,4:2,3,4-di- $\mu_3$ -oxo-tetrakis[di-n-butyltin(IV)] *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 630 (2), 205-214.

Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H., OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.*, **2009**, 42, 339-341.

Fang, L.; Numajiri, S.; Kobayashi, D.; Ueda, H.; Nakayama, K.; Miyamae, H.; Morimoto, Y., Physicochemical and crystallographic characterization of mefenamic acid complexes with alkanolamines. *J. Pharm. Sci.* **2004**, 93 (1), 144-154.

Feldman, D.R., Bosl, G.J., Sheinfeld, J., Motzer, R.J., Medical Treatment of Advanced Testicular Cancer. *JAMA*, **2008**, 299 (6), 672-684.

Feng, J., Du, X., Liu, H., Sui, X., Zhang, C., Tang, Y., Zhang, J., Manganese-mefenamic acid complexes exhibit high lipoxygenase inhibitory activity. *Dalton Trans.*, **2014**, 43 (28), 10930-10939.

Ferrándiz Santos, J., Mataix Sanjuan, A. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. Formación Médica Continua en Atención Primaria, **2004**, 11 (10), 641-650.

Gates-Rector, S. D.; Blanton, T. N., The Powder Diffraction File: A Quality Materials Characterization Database. *Powder Diffr.*, **2019**, 34, 352-60.

Gielen, M., Tiekink, E. R. T., Eds. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*, Wiley: Chichester, **2005**; pp 128.

Grases, F., Costa, A., Söhnel, O. Cristalización en disolución, conceptos básicos. Editorial Reverté, España. **2000**, 1-7.

Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P., Ward, S. C., The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallogr.* **2016**, B72 (2), 171-179.

Hammond, C., The Basics of Crystallography and Diffraction. Third Edition. IUCr Texts on Crystallography. Oxford University: Oxford, **2009**; pp. 10-30.

Hazen R., Downs R., Prewitt C., Principles of Comparative Crystal Chemistry. Rev. Mineral. Geochem., **2000**, 41(1), pp. 30.

Housecroft, C.; Sharpe, A., Inorganic Chemistry, 2da ed., New York: Education Pearson Limited, **2005**.

Hübschle, C. B.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B.; ShelXle: a Qt graphical user interface for SHELXL. *J. Appl. Cryst.*, **2011**, 44, 1281-1284.

Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Chapter 7 - Copper. En *Dietary reference intakes for Vitamin A, Vitamin K, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. National Academies Press (US): Washington, D.C., **2001**, pp. 224-257.

Kabekkodu, S., *PDF-4/Organics Database*. International Centre for Diffraction Data (ICDD): Newtown Square, PA, USA, **2015**.

Kafarska, K., Gacki, M., Wolf, Wojciench., Synthesis, Spectroscopic and Thermal Investigations of Metal Complexes with Mefenamic Acid. *J. Chem.*, **2017**, 1-7.

Konstandinidou, M., Kourounakis, A., Yiangou, M., Hadjipetrou, L., Kovala-Demertzi, D., Hadjikakou, S., Demertzis, M., Anti-inflammatory properties of diclofenac transition metalloelement complexes. *J. Inorg. Biochem.*, **1998**, 70, 63-69.

Kovala-Demertzi, D., Hadjipavlou-Litina, D., Staninska, M., Primikiri, A., Kotoglou, C., Demertzis, M. A., Anti-oxidant, in vitro, in vivo anti-inflammatory activity and antiproliferative activity of mefenamic acid and its metal complexes with manganese(II), cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II). *J. Enzyme Inhib.*, **2008**, 24(3), 742-752.

Kruszynski, R., Trzesowska-Kruszynska, A., Majewski, P., Łukaszewicz, E., Majewska, K.; Sierański, T., Lewiński, B., Structure and properties of the sodium, potassium and calcium salts of 2-(2,3-dimethylphenyl)aminobenzoic acid. *J. Mol. Struct.*, **2010**, 970 (1), 79-89.

Lee, E. H., Byrn, S. R., Carvajal, M. T., Additive-Induced Metastable Single Crystal of Mefenamic Acid. *Pharmaceutical Research* **2006**, 23 (10), 2375-2380.

Leung, C.-H., Lin, S., Zhong, H.-J., Ma, D.-L., Metal complexes as potential modulators of inflammatory and autoimmune responses. *Chemical Science* **2015**, 6 (2), 871-884.

Linder, M. C.; Hazegh-Azam, M., Copper biochemistry and molecular biology. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1996**, 63 (5), 797S-811S.

Macrae, C. F., Bruno, I., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E. Rodriguez-Monge, L., Taylor, R., van de Streek, J., Wood, P. A., Mercury CSD 2.0 new features for the visualization and investigation of crystal structures. *J. Appl. Cryst.*, **2020**, 41(2), 466-470.

Mague, J.; Ouzidan, Y. *CSD Communication (Private Communication)* **2017**.

McConnell, J. F., Company, F. Z., N-(2,3-xylyl) anthranilic acid, mefenamic acid, *Cryst. Struct. Commun.*, **1976**, 5, 861-864.

Mehrotra, R. C.; Bohra, R. *Metal Carboxylates*. Academic Press: London, **1983**.

Mefenamic Acid. *SDBSWeb*. National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. [https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](https://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi). Acceso 16/05/2021.

Miessler, G. L.; Fischer, P. J.; Tarr, D. A., *Inorganic Chemistry*. Chapter 9. Pearson: Boston, **2014**.

- Moncol, J.; Miklos, D.; Segla, P.; Koman, M.; Lis, T., catena-Poly[[bis[2-(2,3-dimethylanilino)benzoato-[kappa]O]cadmium(II)]-di-[mu]-3-pyridylmethanol-[kappa]2N:O:[kappa]2O:N]. *Acta Crystallogr., Section E* **2008**, 64 (3), m440-m441.
- Myskiv, M. G.; Olijnik, V. V.; Kriss, E. E.; Konakhovich, N. F.; Grigorieva, A. S. *Koord. Khim.*, **1982**, 8, 1415.
- Ochiai, E.-I., *Química Bioinorgánica. Una Introducción*. Reverté: Barcelona, España, **1985**.
- O'Neil, M. J. The Merck Index, 14<sup>th</sup> ed., Merck & Co.: Whitehouse, NJ, USA, **2006**.
- Rafique, S., Idrees, M., Nasim, A., Akbar H., Athar, A., Transition metal complexes as potential therapeutic agents. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews*, **2010**, 5(2), 38-45.
- Rigaku/*CrysAlisPro, Software System*, version 1.171.38.41. Rigaku Oxford Diffraction. **2015**.
- Rigaku/MSO I CRYSTALCLEAR, Software Users Guide, version 1.3.6. The Woodlands, TX, USA. **2000**.
- Rodriguez J. "FULLPROF: A Program for Rietveld Refinement and Pattern Matching Analysis", Abstracts of the Satellite Meeting on Powder Diffraction of the XV Congress of the IUCr, Toulouse, France, 127, **1990**.
- Rojas-Chávez, H., Reyes-Carmona, F., Jaramillo-Vigueras, D. Síntesis mecanoquímica de un compuesto termoelectrónico cristalino. *Revista de metalurgia*, **2010**, 46 (6), 548-554.
- SeethaLekshmi, S.; Row, T. N. Guru, Conformational Polymorphism in a Non-steroidal Anti-inflammatory Drug, Mefenamic Acid. *Crystal Growth & Design* **2012**, 12 (8), 4283-4289.
- Segovia, M.; Crecimiento de monocristales orgánicos y meta-orgánicos por el método de evaporación lenta y el estudio de sus propiedades ópticas lineales y no lineales. Tesis de maestría. Centro de investigaciones en óptica, Guanajuato, México. **2020**, 12-20.
- Sharma, R. P.; Kumar, S.; Venugopalan, P.; Ferretti, V.; Tarushi, A.; Psomas, G.; Witwicki, M., New copper(ii) complexes of the anti-inflammatory drug mefenamic acid: a concerted study including synthesis, physicochemical characterization and their biological evaluation. *RSC Advances* **2016**, 6 (91), 88546-88558.
- Sheldrick, G. M. SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr, A Found Adv.*, **2015a**, A71 (1), 3-8.
- Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.*, **2015b**, C71 (1), 3-8.
- Spek, A. L., Structure validation in Chemical Crystallography. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, **2009**, D65 (2), 148-155.
- Tarushi, A.; Karaflou, Z.; Kljun, J.; Turel, I.; Psomas, G.; Papadopoulos, A. N.; Kessissoglou, D. P., Antioxidant capacity and DNA-interaction studies of zinc complexes with a non-steroidal anti-inflammatory drug, mefenamic acid. *J. Inorg. Biochem.*, **2013**, 128, 85-96.

Tong, M. L., Chen, X. M., Chapter 8 - Synthesis of Coordination Compounds and Coordination Polymers. En *Modern Inorganic Synthetic Chemistry (Second Edition)*, Xu, R.; Xu, Y., Eds. Elsevier: Amsterdam, **2017**, pp 189-217.

Uauy, R.; Olivares, M.; Gonzalez, M., Essentiality of copper in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **1998**, 67 (5), 952S-959S.

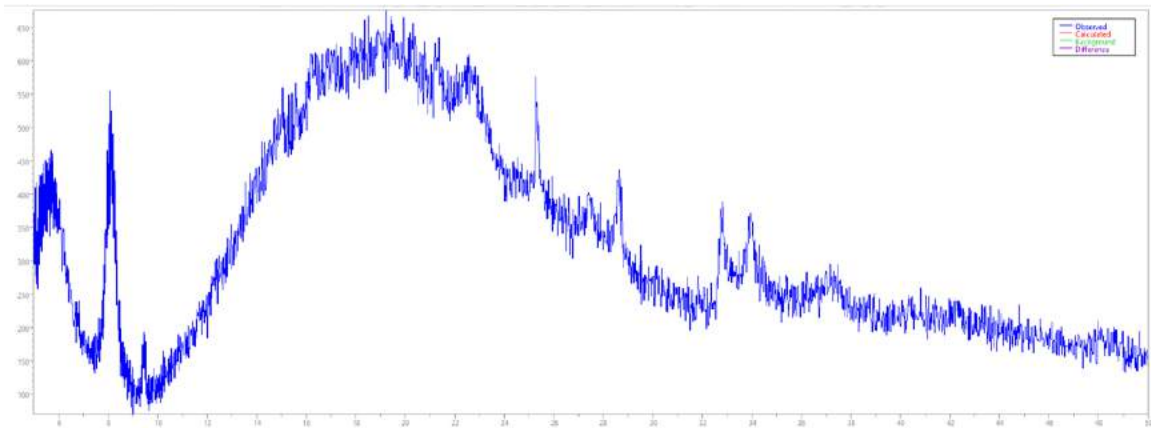
Wade, L. G., *Química Orgánica*. 7ma. ed. Capítulo 20. Pearson: México, **2011**.

Weder, J. E., Dillon, C. T., Hambley, T. W., Kennedy, B. J., Lay, P. A., Biffin, J. R., Regtop, H. L., Davies, N. L., Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized. *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 232, 95–126.

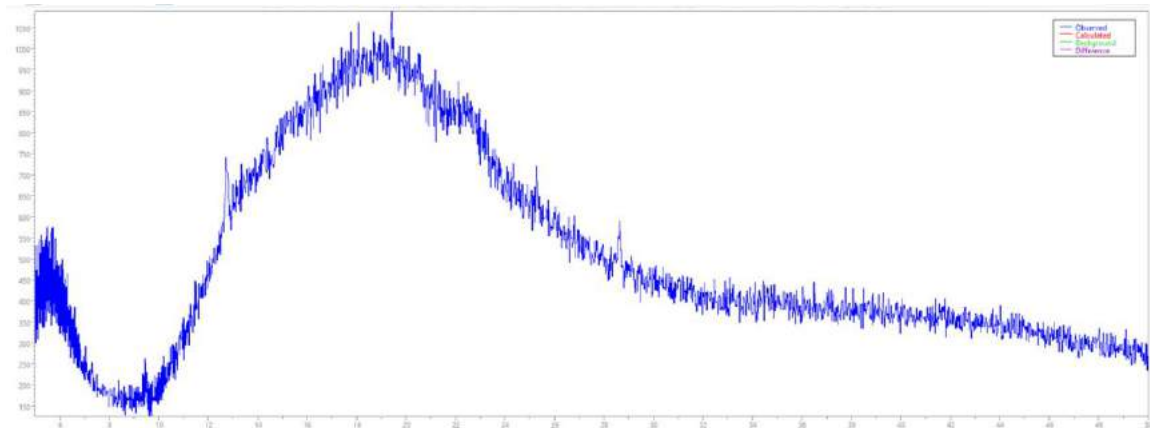
Yang, X., Sarma, B. Myerson, A. S., Polymorph Control of Micro/Nano-Sized Mefenamic Acid Crystals on Patterned Self-Assembled Monolayer Islands. *Crystal Growth & Design* **2012**, 12 (11), 5521-5528.

www.bdigital.ula.ve

**Apéndice 1. Patrón de difracción de polvo del derivado de zinc.**



**Apéndice 2. Patrón de difracción de polvo del derivado de hierro.**



## Apéndice 3. Datos cristalinos y detalles de la determinación de la estructura.

Datos Cristalinos	
Fórmula	C <sub>140</sub> H <sub>155</sub> Co <sub>9</sub> N <sub>14</sub> O <sub>36</sub> , 3(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO), C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NO, CH <sub>3</sub> O, O
Peso Fórmula [g/mol]	3478,57
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i> (No. 14)
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> [Å]	15,9550(2) / 33,5553(11) / 31,6703(10)
$\beta$ [°]	90,898(2)
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	16953,4(8)
Z	4
$\rho$ (calc) [g/cm <sup>-3</sup> ]	1,359
Forma, color y tamaño del cristal	Agujas rosadas / 0,10 x 0,15 x 0,22 mm
Registro de datos	
Temperatura (K)	293
Radiación [Å]	CuK $\alpha$ / 1,54184
Theta Min-Max [°]	3,0, 74,8
Datos registrados	-19 $\leq$ <i>h</i> $\leq$ 19 ; -40 $\leq$ <i>k</i> $\leq$ 40 ; -39 $\leq$ <i>l</i> $\leq$ 33
Datos Tot, / Únicos / R(int)	89860 / 33530 / 0,052
Datos Observados [ <i>I</i> > $\sigma$ ( <i>I</i> )]	12879
Refinamiento	
Nref, Npar	33530, 2032
<i>R</i> / <i>wR</i> <sup>2</sup> / <i>S</i>	0,1365 / 0,3971 / 1,07
Dens, Res, Min, y Max, [e Å <sup>-3</sup> ]	-0,67 / 0,92

**Apéndice 4. Posiciones atómicas de los átomos no-hidrógeno y factores de desplazamiento térmico isotrópicos.**

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	$U_{eq}(Å^2)$
Co1	0,71331(9)	0,35350(5)	0,34186(6)	0,1021(6)
Co2	0,71844(9)	0,38146(5)	0,24912(5)	0,1039(6)
Co3	0,70810(9)	0,36391(5)	0,15364(6)	0,1078(7)
Co4	0,87200(9)	0,33000(6)	0,18372(5)	0,1028(6)
Co5	0,74739(9)	0,25889(6)	0,17699(6)	0,1053(7)
Co 6	0,50093(10)	0,21522(5)	0,20834(6)	0,1093(7)
Co7	0,74157(9)	0,20211(5)	0,27114(6)	0,1075(7)
Co8	0,61571(9)	0,26147(5)	0,30796(5)	0,1029(6)
Co9	0,53760(9)	0,34689(6)	0,30749(6)	0,1044(7)
O1A	0,7952(4)	0,4003(3)	0,3466(2)	0,118(3)
O1B	0,6580(5)	0,4335(3)	0,2247(3)	0,125(3)
O1C	0,7878(4)	0,3244(2)	0,1059(2)	0,118(3)
O1D	0,9501(4)	0,2838(3)	0,1678(3)	0,118(3)
O1E	0,6944(5)	0,2386(3)	0,1204(2)	0,125(3)
O1F	0,7533(5)	0,1903(2)	0,3345(3)	0,124(3)
O1G	0,4891(4)	0,2519(2)	0,3249(2)	0,119(3)
O1H	0,5137(4)	0,3803(2)	0,3632(3)	0,112(3)
O2A	0,8033(4)	0,4211(2)	0,2813(3)	0,121(3)
O2B	0,6638(5)	0,4212(3)	0,1558(3)	0,125(3)
O2C	0,9120(4)	0,3634(3)	0,1311(3)	0,120(3)
O2D	0,8602(4)	0,2331(2)	0,1589(3)	0,126(3)
O2E	0,5781(5)	0,2100(3)	0,1439(3)	0,128(3)
O2F	0,6587(5)	0,2294(2)	0,3630(2)	0,118(3)
O2G	0,4358(4)	0,3130(3)	0,3203(3)	0,116(3)
O2H	0,6436(4)	0,3798(2)	0,3908(2)	0,114(3)
O1X	0,7685(4)	0,3299(2)	0,2827(2)	0,107(3)
O1Y	0,6420(4)	0,3419(2)	0,2100(2)	0,102(3)
O2X	0,8077(4)	0,29195(19)	0,2298(2)	0,099(3)
O2Y	0,6263(4)	0,2772(2)	0,2016(2)	0,105(3)
O'1	0,6382(4)	0,3830(2)	0,2970(2)	0,104(3)
O'2	0,7974(4)	0,3771(2)	0,2004(2)	0,107(3)
O'3	0,7694(4)	0,3107(2)	0,1473(2)	0,107(3)
O'4	0,7228(4)	0,2078(2)	0,2083(2)	0,111(3)

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
O'5	0,6119(4)	0,2124(2)	0,2708(2)	0,105(3)
O'6	0,6224(4)	0,3109(3)	0,3427(3)	0,104(4)
O1W	0,5621(5)	0,1515(2)	0,2102(3)	0,139(4)
O2W	0,7257(5)	0,1384(2)	0,2617(3)	0,139(4)
O3W	0,5262(9)	0,1441(4)	0,3057(4)	0,209(7)
O1M'	1.010(3)	0.2047(7)	0.0251(9)	0.570(4)
O1D'_1	0,7909(5)	0,3215(3)	0,3827(3)	0,140(4)
O1D'_2	0,6131(5)	0,3508(3)	0,1100(3)	0,136(4)
O1D'_3	0,9704(4)	0,3489(2)	0,2244(3)	0,122(3)
O1D'_4	0,4618(4)	0,2256(3)	0,2092(3)	0,135(4)
O1D'_5	0,8728(5)	0,1933(3)	0,2678(3)	0,131(4)
O1D'_6	0,4575(4)	0,3811(2)	0,2680(3)	0,123(3)
O1D'_7	0,7741(9)	0,1295(4)	0,1766(5)	0,179(6)
O1D'_8	0,6979(11)	0,0849(5)	0,3268(6)	0,221(9)
O1D'_9	0,4637(13)	0,1519(5)	0,3856(6)	0,240(9)
O1D'_10	0,3950(11)	0,1295(6)	0,2263(7)	0,247(10)
C1A	0,9206(7)	0,4822(4)	0,3069(5)	0,131(6)
C1B	0,5784(11)	0,5097(5)	0,2047(5)	0,154(7)
C1C	0,8730(8)	0,4286(4)	0,0418(5)	0,134(6)
C1D	1,0821(8)	0,2351(6)	0,1345(5)	0,141(7)
C1E	0,5354(8)	0,1811(4)	0,0607(4)	0,124(5)
C1F	0,8108(8)	0,1655(5)	0,4161(5)	0,137(6)
C1G	0,2804(6)	0,2822(5)	0,3533(4)	0,127(5)
C1H	0,5873(8)	0,4279(4)	0,4597(4)	0,118(5)
C2A	0,8687(7)	0,4595(4)	0,3336(4)	0,118(5)
C2B	0,6347(9)	0,4860(4)	0,1790(5)	0,141(6)
C2C	0,9100(7)	0,3987(4)	0,0662(4)	0,118(5)
C2D	1,0028(7)	0,2211(5)	0,1473(4)	0,128(6)
C2E	0,6063(7)	0,2064(4)	0,0711(4)	0,119(5)
C2F	0,7405(7)	0,1894(4)	0,4081(4)	0,121(5)
C2G	0,3461(6)	0,2596(4)	0,3370(4)	0,114(5)
C2H	0,5351(7)	0,4087(3)	0,4304(3)	0,105(4)
C3A	0,8619(9)	0,4700(5)	0,3757(5)	0,142(6)
C3B	0,6706(11)	0,5044(6)	0,1454(5)	0,159(8)
C3C	0,9892(7)	0,3834(4)	0,0559(4)	0,130(5)
C3D	0,9911(9)	0,1806(5)	0,1516(5)	0,146(7)
C3E	0,6613(8)	0,2144(4)	0,0386(5)	0,142(6)

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
C3F	0,6940(8)	0,2004(4)	0,4434(5)	0,132(6)
C3G	0,3317(7)	0,2195(5)	0,3284(4)	0,133(6)
C3H	0,4484(7)	0,4064(4)	0,4382(4)	0,121(5)
C4A	0,9021(10)	0,5035(5)	0,3921(5)	0,156(7)
C4B	0,6601(13)	0,5447(6)	0,1368(6)	0,187(9)
C4C	1,0295(9)	0,3981(6)	0,0206(5)	0,159(8)
C4D	1,0540(12)	0,1539(5)	0,1440(6)	0,180(9)
C4E	0,6486(10)	0,2007(4)	-0,0023(5)	0,146(7)
C4F	0,7087(10)	0,1879(5)	0,4834(5)	0,140(6)
C4G	0,2546(8)	0,2009(5)	0,3359(5)	0,152(7)
C4H	0,4146(9)	0,4232(4)	0,4734(5)	0,140(6)
C5A	0,9518(11)	0,5249(5)	0,3675(7)	0,162(8)
C5B	0,6033(14)	0,5665(6)	0,1595(7)	0,197(10)
C5C	0,9927(11)	0,4276(5)	-0,0045(5)	0,156(8)
C5D	1,1290(11)	0,1671(7)	0,1314(6)	0,174(9)
C5E	0,5828(10)	0,1770(4)	-0,0111(5)	0,144(6)
C5F	0,7735(10)	0,1614(5)	0,4904(5)	0,150(7)
C5G	0,1911(8)	0,2253(6)	0,3517(5)	0,147(7)
C5H	0,4663(10)	0,4419(4)	0,5015(4)	0,135(6)
C6A	0,9608(9)	0,5145(5)	0,3248(7)	0,154(8)
C6B	0,5650(13)	0,5490(6)	0,1945(6)	0,185(10)
C6C	0,9176(9)	0,4410(5)	0,0050(4)	0,151(7)
C6D	1,1450(10)	0,2065(7)	0,1259(6)	0,169(8)
C6E	0,5271(9)	0,1671(5)	0,0188(5)	0,141(6)
C6F	0,8233(10)	0,1518(5)	0,4579(6)	0,156(8)
C6G	0,2028(8)	0,2641(5)	0,3598(5)	0,142(6)
C6H	0,5514(8)	0,4447(4)	0,4956(4)	0,128(5)
C7A	0,8182(6)	0,4241(4)	0,3198(4)	0,107(5)
C7B	0,6538(7)	0,4431(4)	0,1869(5)	0,117(5)
C7C	0,8668(8)	0,3811(4)	0,1045(4)	0,116(5)
C7D	0,9329(7)	0,2476(4)	0,1598(4)	0,116(5)
C7E	0,6285(8)	0,2186(3)	0,1145(4)	0,113(5)
C7F	0,7161(7)	0,2040(4)	0,3655(4)	0,108(5)
C7G	0,4310(6)	0,2760(4)	0,3260(3)	0,107(5)
C7H	0,5656(7)	0,3885(3)	0,3912(4)	0,107(5)
C8A	0,9990(9)	0,4772(4)	0,2403(6)	0,140(7)
C8B	0,4852(10)	0,5080(4)	0,2658(5)	0,141(6)

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
C8C	0,7562(11)	0,4792(6)	0,0388(5)	0,149(7)
C8D	1,1489(7)	0,2964(6)	0,1041(5)	0,145(7)
C8E	0,4174(9)	0,1400(6)	0,0882(5)	0,144(7)
C8F	0,9460(10)	0,1392(6)	0,3874(7)	0,157(8)
C8G	0,2399(6)	0,3507(5)	0,3815(4)	0,129(6)
C8H	0,7356(8)	0,4485(4)	0,4763(4)	0,117(5)
C9A	0,9854(9)	0,4769(4)	0,1969(6)	0,141(7)
C9B	0,4863(9)	0,4998(4)	0,3073(5)	0,135(6)
C9C	0,6724(15)	0,4810(7)	0,0388(6)	0,189(11)
C9D	1,1669(8)	0,3359(7)	0,1126(5)	0,149(8)
C9E	0,3458(11)	0,1439(6)	0,0654(5)	0,150(7)
C9F	0,9734(15)	0,1134(7)	0,3569(8)	0,185(10)
C9G	0,2416(7)	0,3900(4)	0,3690(4)	0,119(5)
C9H	0,8146(7)	0,4287(4)	0,4819(4)	0,116(5)
C10A	1,0566(13)	0,4812(5)	0,1702(6)	0,161(8)
C10B	0,4220(11)	0,5111(4)	0,3344(5)	0,148(7)
C10C	0,6366(15)	0,5207(12)	0,0335(7)	0,239(16)
C10D	1,2146(8)	0,3582(7)	0,0838(6)	0,160(8)
C10E	0,2882(10)	0,1114(6)	0,0652(7)	0,150(8)
C10F	1,054(2)	0,1037(12)	0,3541(15)	0,246(18)
C10G	0,1890(7)	0,4180(5)	0,3876(4)	0,130(6)
C10H	0,8797(8)	0,4490(5)	0,5024(4)	0,123(6)
C11A	1,1326(14)	0,4872(7)	0,1882(10)	0,200(13)
C11B	0,3547(12)	0,5317(5)	0,3151(8)	0,175(9)
C11C	0,688(2)	0,5506(11)	0,0205(11)	0,30(2)
C11D	1,2429(10)	0,3383(9)	0,0477(6)	0,184(12)
C11E	0,3033(13)	0,0777(8)	0,0888(7)	0,173(10)
C11F	1,107(3)	0,1155(14)	0,3816(15)	0,27(3)
C11G	0,1393(8)	0,4044(6)	0,4203(5)	0,143(7)
C11H	0,8650(9)	0,4856(6)	0,5188(5)	0,151(7)
C12A	1,1440(13)	0,4875(7)	0,2306(10)	0,204(13)
C12B	0,3509(12)	0,5413(5)	0,2745(7)	0,175(9)
C12C	0,765(2)	0,5481(7)	0,0219(7)	0,222(14)
C12D	1,2241(11)	0,3003(8)	0,0399(6)	0,174(9)
C12E	0,3763(16)	0,0763(6)	0,1124(6)	0,186(10)
C12F	1,0870(15)	0,1420(10)	0,4147(10)	0,239(15)
C12G	0,1396(8)	0,3654(6)	0,4341(5)	0,148(7)

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
C12H	0,7901(11)	0,5048(5)	0,5134(5)	0,147(7)
C13A	1,0786(10)	0,4832(5)	0,2563(6)	0,169(8)
C13B	0,4176(11)	0,5285(5)	0,2496(6)	0,162(8)
C13C	0,8005(16)	0,5119(7)	0,0308(7)	0,217(13)
C13D	1,1788(8)	0,2791(6)	0,0672(5)	0,168(8)
C13E	0,4332(11)	0,1059(6)	0,1129(6)	0,158(8)
C13F	1,0003(13)	0,1551(7)	0,4169(8)	0,208(11)
C13G	0,1909(7)	0,3380(5)	0,4160(4)	0,138(6)
C13H	0,7255(9)	0,4867(4)	0,4924(4)	0,132(6)
C14A	0,9001(11)	0,4702(5)	0,1777(5)	0,170(8)
C14B	0,5588(11)	0,4766(5)	0,3280(5)	0,161(7)
C14C	0,6187(11)	0,4461(7)	0,0526(7)	0,205(10)
C14D	1,1342(9)	0,3558(5)	0,1524(5)	0,155(7)
C14E	0,3279(11)	0,1799(6)	0,0401(6)	0,177(9)
C14F	0,9173(16)	0,0981(7)	0,3237(10)	0,246(16)
C14G	0,2995(7)	0,4013(4)	0,3331(4)	0,133(5)
C14H	0,8255(8)	0,3882(4)	0,4642(5)	0,142(6)
C15A	1,0398(13)	0,4824(6)	0,1227(7)	0,206(11)
C15B	0,4232(12)	0,5020(5)	0,3825(5)	0,190(9)
C15C	0,5389(17)	0,5264(10)	0,0442(10)	0,310(2)
C15D	1,2306(11)	0,4028(7)	0,0930(6)	0,205(10)
C15E	0,2131(12)	0,1132(7)	0,0376(7)	0,216(11)
C15F	1,0959(14)	0,0800(8)	0,3232(11)	0,28(2)
C15G	0,1872(9)	0,4603(5)	0,3738(5)	0,157(7)
C15H	0,9629(7)	0,4290(4)	0,5083(5)	0,147(6)
C1D'_1	0,8383(11)	0,2962(5)	0,3718(5)	0,145(7)
C2D'_1	0,928(2)	0,2948(8)	0,4270(10)	0,339(19)
C3D'_1	0,9490(12)	0,2474(6)	0,3704(6)	0,200(10)
C1D'_2	0,5656(9)	0,3218(5)	0,1125(4)	0,129(6)
C1M'	0,956(2)	0,2467(9)	0,0347(8)	0,320(2)
C2D'_2	0,4882(12)	0,3427(8)	0,0511(7)	0,224(13)
C3D'_2	0,4478(11)	0,2808(5)	0,0914(7)	0,204(9)
C1D'_3	0,9620(7)	0,3558(4)	0,2610(4)	0,118(5)
C2D'_3	1,0108(9)	0,3730(6)	0,3324(5)	0,175(8)
C3D'_3	1,1086(8)	0,3681(6)	0,2723(5)	0,184(9)
C1D'_4	0,4244(7)	0,2548(5)	0,2216(4)	0,132(6)
C2D'_4	0,2906(11)	0,2296(7)	0,1989(10)	0,289(18)

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
C3D'_4	0,3065(9)	0,2983(6)	0,2321(6)	0,184(9)
C1D'_5	0,9230(8)	0,2195(5)	0,2601(4)	0,131(6)
C2D'_5	1,0599(9)	0,2480(5)	0,2502(5)	0,152(7)
C3D'_5	1,0421(9)	0,1756(5)	0,2669(6)	0,176(8)
C1D'_6	0,4720(7)	0,3891(4)	0,2313(5)	0,122(5)
C2D'_6	0,3446(9)	0,4240(5)	0,2202(5)	0,175(8)
C3D'_6	0,4448(9)	0,4163(6)	0,1627(5)	0,182(8)
C1D'_7	0,7319(13)	0,1234(6)	0,1469(7)	0,172(9)
C2D'_7	0,6963(13)	0,1034(6)	0,0755(7)	0,193(10)
C3D'_7	0,8353(16)	0,0898(9)	0,1130(9)	0,283(18)
C1D'_8	0,6746(16)	0,0891(9)	0,3615(13)	0,236(18)
C2D'_8	0,712(4)	0,0350(15)	0,3971(17)	0,55(5)
C3D'_8	0,638(3)	0,0889(10)	0,4318(10)	0,37(3)
C1D'_9	0,4765(13)	0,1848(9)	0,3971(7)	0,186(12)
C2D'_9	0,3544(15)	0,1831(12)	0,4361(7)	0,32(2)
C3D'_9	0,441(3)	0,2469(10)	0,4374(9)	0,35(3)
C1D'_10	0,3652(17)	0,0962(9)	0,2196(8)	0,213(14)
C2D'_10	0,2583(13)	0,0472(7)	0,2180(8)	0,228(13)
C3D'_10	0,2373(18)	0,1174(9)	0,2348(15)	0,400(3)
N1A	0.9271(7)	0.4718(4)	0.2647(4)	0.145(5)
N1B	0.5497(10)	0.4948(5)	0.2413(5)	0.156(7)
N1C	0.7926(7)	0.4426(4)	0.0499(4)	0.145(5)
N1D	1.0964(6)	0.2756(4)	0.1325(4)	0.145(5)
N1E	0.4761(8)	0.1727(4)	0.0903(5)	0.148(6)
N1F	0.8607(7)	0.1524(4)	0.3834(4)	0.161(6)
N1G	0.2945(6)	0.3216(4)	0.3620(4)	0.143(5)
N1H	0.6743(6)	0.4286(3)	0.4540(4)	0.133(5)
N1D'_1	0.9011(8)	0.2795(4)	0.3887(5)	0.155(6)
N1D'_2	0.5015(7)	0.3143(4)	0.0865(5)	0.155(6)
N1D'_3	1.0231(6)	0.3648(4)	0.2870(3)	0.132(5)
N1D'_4	0.3444(6)	0.2609(4)	0.2179(4)	0.155(6)
N1D'_5	1.0040(6)	0.2146(4)	0.2600(4)	0.135(5)
N1D'_6	0.4223(6)	0.4084(4)	0.2053(4)	0.140(5)
N1D'_7	0.7502(10)	0.1089(5)	0.1113(5)	0.172(7)
N1D'_8	0.6745(18)	0.0700(11)	0.3946(8)	0.272(18)
N1D'_9	0.4313(10)	0.2053(8)	0.4263(5)	0.209(9)
N1D'_10	0.2888(11)	0.0867(6)	0.2237(6)	0.189(8)

**Apéndice 5. Posiciones atómicas y factores de desplazamiento térmico isotrópicos de los átomos hidrógeno.**

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	$U_{eq}(Å^2)$
H3A	0,82981	0,45428	0,39343	0,1710
H3B	0,70350	0,48934	0,12743	0,1910
H3C	1,01415	0,36365	0,07250	0,1550
H3D	0,93909	0,17114	0,15995	0,1760
H3E	0,70875	0,22963	0,04457	0,1700
H3F	0,64922	0,21770	0,43896	0,1590
H3G	0,37497	0,20441	0,31725	0,1600
H3H	0,41355	0,39319	0,41901	0,1450
H4A	0,89424	0,51086	0,42006	0,1870
H4B	0,69132	0,55694	0,11585	0,2240
H4C	1,08192	0,38818	0,01366	0,1910
H4D	1,04485	0,12680	0,14762	0,2160
H4E	0,68542	0,20784	-0,02346	0,1750
H4F	0,67621	0,19692	0,50560	0,1680
H4G	0,24600	0,17396	0,33061	0,1820
H4H	0,35728	0,42184	0,47796	0,1680
H5A	0,98053	0,54679	0,37858	0,1940
H5B	0,59036	0,59250	0,15170	0,2370
H5C	1,02066	0,43765	-0,02772	0,1870
H5D	1,17122	0,14868	0,12624	0,2090
H5E	0,57546	0,16714	-0,03835	0,1730
H5F	0,78275	0,15033	0,51698	0,1800
H5G	0,13892	0,21416	0,35681	0,1760
H5H	0,44344	0,45333	0,52544	0,1620
H6A	0,99523	0,52997	0,30803	0,1850
H6B	0,52980	0,56431	0,21110	0,2220
H6C	0,89230	0,45947	-0,01301	0,1810
H6D	1,19720	0,21466	0,11654	0,2030
H6E	0,48215	0,15070	0,01165	0,1690
H6F	0,86862	0,13500	0,46333	0,1880
H6G	0,15856	0,27917	0,36989	0,1700
H6H	0,58501	0,45761	0,51557	0,1530
H11A	1,17849	0,49124	0,17094	0,2410
H11B	0,31006	0,53916	0,33189	0,2080

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
H11C	0,66407	0,57390	0,01016	0,3580
H11D	1,27582	0,35214	0,02863	0,2210
H11E	0,26553	0,05660	0,08883	0,2050
H11F	1,16225	0,10634	0,37985	0,3220
H11G	0,10418	0,42250	0,43352	0,1720
H11H	0,90749	0,49814	0,53422	0,1810
H12A	1,19764	0,49073	0,24199	0,2440
H12B	0,30616	0,55567	0,26313	0,2090
H12C	0,79797	0,57038	0,01696	0,2690
H12D	1,24257	0,28840	0,01527	0,2090
H12E	0,38685	0,05376	0,12880	0,2230
H12F	1,12725	0,15067	0,43421	0,2880
H12G	0,10458	0,35781	0,45587	0,1780
H12H	0,78325	0,53033	0,52415	0,1760
H13A	1,08721	0,48424	0,28540	0,2020
H13B	0,41603	0,53423	0,22088	0,1950
H13C	0,85865	0,51004	0,03128	0,2630
H13D	1,16716	0,25243	0,06148	0,2020
H13E	0,48187	0,10391	0,12928	0,1900
H13F	0,98261	0,17314	0,43723	0,2500
H13G	0,19365	0,31198	0,42591	0,1660
H13H	0,67466	0,49993	0,48881	0,1590
H14A	0,56496	0,44745	0,03862	0,3100
H14B	0,61133	0,44716	0,08263	0,3100
H14C	0,64583	0,42154	0,04533	0,3100
H14D	0,89614	0,48373	0,15102	0,2550
H14E	0,85833	0,48047	0,19628	0,2550
H14F	0,89128	0,44219	0,17352	0,2550
H14G	0,88360	0,38393	0,45810	0,2130
H14H	0,79268	0,38568	0,43869	0,2130
H14I	0,80744	0,36876	0,48434	0,2130
H14J	0,28007	0,42560	0,32019	0,2000
H14K	0,29942	0,38041	0,31239	0,2000
H14L	0,35537	0,40510	0,34401	0,2000
H14M	0,92739	0,07018	0,31974	0,3680
H14N	0,92750	0,11208	0,29783	0,3680
H14O	0,86012	0,10211	0,33176	0,3680

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
H14P	0,26935	0,18060	0,03275	0,2660
H14Q	0,36034	0,17923	0,01484	0,2660
H14R	0,34241	0,20314	0,05625	0,2660
H14S	1,16260	0,38068	0,15684	0,2320
H14T	1,14439	0,33865	0,17626	0,2320
H14U	1,07508	0,36045	0,14930	0,2320
H14V	0,57020	0,48710	0,35569	0,2420
H14W	0,60795	0,47914	0,31107	0,2420
H14X	0,54380	0,44897	0,33016	0,2420
H15A	0,52662	0,55430	0,04679	0,4690
H15B	0,52689	0,51320	0,07033	0,4690
H15C	0,50504	0,51512	0,02194	0,4690
H15D	1,07285	0,50313	0,11028	0,3090
H15E	0,98140	0,48771	0,11738	0,3090
H15F	1,05441	0,45724	0,11050	0,3090
H15G	0,37048	0,50948	0,39435	0,2840
H15H	0,46749	0,51686	0,39606	0,2840
H15I	0,43250	0,47402	0,38690	0,2840
H15J	1,27092	0,41296	0,07354	0,3060
H15K	1,25183	0,40584	0,12135	0,3060
H15L	1,17909	0,41735	0,08981	0,3060
H15M	0,18324	0,08839	0,03918	0,3220
H15N	0,22957	0,11787	0,00905	0,3220
H15O	0,17743	0,13447	0,04673	0,3220
H15P	1,14501	0,09379	0,31387	0,4280
H15Q	1,05872	0,07556	0,29948	0,4280
H15R	1,11176	0,05492	0,33537	0,4280
H15S	0,14981	0,47508	0,39140	0,2350
H15T	0,16794	0,46179	0,34497	0,2350
H15U	0,24250	0,47139	0,37616	0,2350
H15V	0,98685	0,43649	0,53512	0,2200
H15W	0,99962	0,43719	0,48614	0,2200
H15X	0,95563	0,40066	0,50727	0,2200
H2DA_1	0,90004	0,31633	0,43887	0,4080
H2DB_1	0,97406	0,28370	0,44098	0,4080
H3DA_1	0,92077	0,23791	0,34536	0,3000
H3DB_1	0,95441	0,22600	0,39039	0,3000

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
H3DC_1	1,00371	0,25696	0,36325	0,3000
H2DA_2	0,53469	0,36077	0,04999	0,3380
H2DB_2	0,43746	0,35739	0,05545	0,3380
H2DC_2	0,48382	0,32820	0,02503	0,3380
H3DA_2	0,47150	0,26302	0,11212	0,3070
H3DB_2	0,44185	0,26715	0,06490	0,3070
H3DC_2	0,39377	0,28965	0,10051	0,3070
H2DA_3	0,96157	0,35940	0,34175	0,2630
H2DB_3	1,00404	0,40120	0,33650	0,2630
H2DC_3	1,05871	0,36388	0,34827	0,2630
H3DA_3	1,10900	0,36514	0,24212	0,2760
H3DB_3	1,14234	0,34757	0,28506	0,2760
H3DC_3	1,13090	0,39372	0,27986	0,2760
H2DA_4	0,31423	0,20388	0,20496	0,4360
H2DB_4	0,28721	0,23336	0,16884	0,4360
H2DC_4	0,23546	0,23122	0,21045	0,4360
H3DA_4	0,34471	0,31180	0,25092	0,2760
H3DB_4	0,25548	0,29252	0,24665	0,2760
H3DC_4	0,29430	0,31490	0,20816	0,2760
H2DA_5	1,02722	0,27008	0,23986	0,2280
H2DB_5	1,09881	0,23993	0,22905	0,2280
H2DC_5	1,09005	0,25587	0,27530	0,2280
H3DA_5	0,99920	0,15552	0,26669	0,2630
H3DB_5	1,07109	0,17537	0,29365	0,2630
H3DC_5	1,08104	0,17022	0,24478	0,2630
H2DA_6	0,33805	0,41693	0,24930	0,2620
H2DB_6	0,29901	0,41307	0,20375	0,2620
H2DC_6	0,34456	0,45251	0,21744	0,2620
H3DA_6	0,49800	0,40420	0,15710	0,2760
H3DB_6	0,44878	0,44460	0,15856	0,2760
H3DC_6	0,40292	0,40554	0,14391	0,2760
H2DA_7	0,63898	0,10519	0,08401	0,2890
H2DB_7	0,70621	0,07759	0,06336	0,2890
H2DC_7	0,70744	0,12362	0,05489	0,2890
H3DA_7	0,85269	0,08630	0,14189	0,4280
H3DB_7	0,87481	0,10652	0,09885	0,4280
H3DC_7	0,83287	0,06428	0,09924	0,4280

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
H2DA_8	0,73817	0,02454	0,37366	0,6560
H2DB_8	0,71115	0,02081	0,42229	0,6560
H3DA_8	0,66074	0,11512	0,43544	0,5480
H3DB_8	0,65010	0,07315	0,45643	0,5480
H3DC_8	0,57799	0,09077	0,42790	0,5480
H2DA_9	0,36112	0,15569	0,42837	0,4880
H2DB_9	0,30792	0,19434	0,42053	0,4880
H2DC_9	0,34386	0,18498	0,46580	0,4880
H3DA_9	0,49942	0,25372	0,43782	0,5180
H3DB_9	0,41792	0,25154	0,46474	0,5180
H3DC_9	0,41199	0,26310	0,41683	0,5180
H2DA_10	0,30412	0,02871	0,22025	0,3440
H2DB_10	0,23226	0,04484	0,19056	0,3440
H2DC_10	0,21798	0,04133	0,23928	0,3440
H3DA_10	0,27059	0,14002	0,24295	0,5970
H3DB_10	0,20335	0,10931	0,25805	0,5970
H3DC_10	0,20178	0,12439	0,21120	0,5970
H1D'_1	0,82616	0,28661	0,34482	0,1740
H1D'_2	0,57563	0,30382	0,13433	0,1550
H1D'_3	0,90819	0,35452	0,27177	0,1420
H1D'_4	0,45607	0,27456	0,23491	0,1580
H1D'_5	0,90217	0,24476	0,25377	0,1570
H1D'_6	0,52329	0,38082	0,22090	0,1460
H1D'_7	0,67589	0,13038	0,14976	0,2060
H1D'_8	0,64911	0,11385	0,36492	0,2840
H1D'_9	0,52147	0,19811	0,38511	0,2220
H1D'_10	0,40172	0,07631	0,21096	0,2590
H1	0,687(15)	0,373(7)	0,308(8)	0,37(11)
H8	0,655(6)	0,218(3)	0,221(3)	0,090(2)
H9	0,571(6)	0,319(3)	0,316(3)	0,090(3)
H10	0,868(2)	0,3632(14)	0,1856(12)	0,013(9)
H14	0,625(3)	0,2271(16)	0,3050(16)	0,024(11)
H23	0,767(4)	0,292(2)	0,177(2)	0,058(17)
H61	0,360(8)	0,324(3)	0,341(4)	0,150(4)
H82	0,758(7)	0,432(3)	0,083(4)	0,130(3)
H106	0,559(7)	0,476(3)	0,244(4)	0,100(4)
H110	0,498(8)	0,176(4)	0,114(4)	0,130(5)

Átomo	x(Å)	y(Å)	z(Å)	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
H1MA	0,97312	0,25743	0,06154	0,4820
H1MB	0,89708	0,24086	0,03496	0,4820
H1MC	0,96690	0,26587	0,01290	0,4820

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Apéndice 6. Factores de desplazamiento atómico anisotrópicos.

Átomo	$U_{11}(\text{Å}^2)$	$U_{22}(\text{Å}^2)$	$U_{33}(\text{Å}^2)$	$U_{23}(\text{Å}^2)$	$U_{13}(\text{Å}^2)$	$U_{12}(\text{Å}^2)$
Co1	0,0862(8)	0,1140(12)	0,1064(12)	-0,0030(9)	0,0145(8)	0,0009(8)
Co2	0,0920(9)	0,1097(12)	0,1106(12)	-0,0025(9)	0,0183(8)	-0,0021(8)
Co3	0,0899(9)	0,1203(13)	0,1135(12)	-0,0007(9)	0,0135(8)	-0,0001(8)
Co4	0,0845(8)	0,1165(13)	0,1107(12)	-0,0037(9)	0,0159(8)	-0,0016(8)
Co5	0,0905(9)	0,1095(13)	0,1165(13)	-0,0081(9)	0,0176(8)	-0,0055(8)
Co6	0,0894(9)	0,1169(13)	0,1219(13)	-0,0068(10)	0,0121(9)	-0,0047(8)
Co7	0,0949(9)	0,1091(12)	0,1189(13)	-0,0038(9)	0,0135(8)	0,0059(8)
Co8	0,0893(9)	0,1047(12)	0,1153(12)	-0,0016(9)	0,0176(8)	0,0011(8)
Co9	0,0836(8)	0,1103(13)	0,1198(13)	-0,0020(10)	0,0165(8)	0,0021(8)
O1A	0,106(4)	0,141(6)	0,106(5)	0,003(5)	0,014(4)	-0,006(4)
O1B	0,115(5)	0,129(6)	0,132(7)	0,000(5)	0,019(5)	0,014(4)
O1C	0,099(4)	0,141(6)	0,113(5)	0,008(4)	0,015(4)	-0,007(4)
O1D	0,090(4)	0,119(6)	0,146(6)	-0,003(5)	0,037(4)	0,004(4)
O1E	0,116(5)	0,147(7)	0,111(5)	-0,022(5)	0,008(4)	-0,019(5)
O1F	0,11(5)	0,116(6)	0,139(7)	0,000(5)	0,013(5)	0,013(4)
O1G	0,06(4)	0,134(6)	0,137(6)	0,005(5)	0,019(4)	0,000(4)
O1H	0,93(4)	0,126(6)	0,117(6)	-0,006(4)	0,009(4)	0,014(4)
O2A	0,110(5)	0,120(6)	0,133(7)	-0,007(5)	0,022(4)	-0,019(4)
O2B	0,134(6)	0,144(7)	0,098(5)	-0,004(5)	0,012(4)	0,008(5)
O2C	0,099(4)	0,134(6)	0,126(6)	0,015(5)	0,016(4)	-0,009(4)
O2D	0,090(4)	0,142(6)	0,147(7)	-0,008(5)	0,024(4)	0,004(4)
O2E	0,110(5)	0,149(7)	0,124(6)	-0,015(5)	0,013(4)	-0,016(4)
O2F	0,107(4)	0,117(6)	0,130(6)	0,010(4)	0,020(4)	0,007(4)
O2G	0,091(4)	0,113(6)	0,145(6)	0,005(5)	0,022(4)	-0,002(4)
O2H	0,090(4)	0,140(6)	0,112(5)	-0,011(4)	0,016(3)	0,007(4)
O1'	0,0836(3)	0,116(5)	0,112(5)	-0,002(4)	0,015(3)	-0,001(3)
O2'	0,086(3)	0,120(5)	0,115(5)	0,004(4)	0,026(3)	0,002(3)
O3'	0,094(4)	0,117(5)	0,110(5)	0,007(4)	0,013(3)	-0,004(4)
O4'	0,089(4)	0,119(5)	0,125(5)	-0,007(4)	0,013(4)	0,000(3)
O5'	0,089(4)	0,114(5)	0,111(5)	-0,013(4)	0,012(3)	-0,007(3)
O6'	0,094(4)	0,101(5)	0,117(5)	-0,002(4)	0,016(4)	-0,001(3)
O1W	0,148(6)	0,120(6)	0,148(7)	-0,007(5)	0,007(5)	-0,024(5)
O2W	0,151(6)	0,118(6)	0,148(7)	-0,001(5)	0,018(5)	0,002(5)
O3W	0,260(13)	0,171(10)	0,197(11)	-0,013(8)	0,057(9)	-0,069(9)
O1X	0,088(4)	0,109(5)	0,124(5)	-0,003(4)	0,016(3)	0,004(3)

Átomo	$U_{11}(\text{Å}^2)$	$U_{22}(\text{Å}^2)$	$U_{33}(\text{Å}^2)$	$U_{23}(\text{Å}^2)$	$U_{13}(\text{Å}^2)$	$U_{12}(\text{Å}^2)$
O1Y	0,088(3)	0,111(5)	0,107(5)	-0,005(4)	0,012(3)	-0,001(3)
O2X	0,090(3)	0,104(5)	0,103(5)	-0,006(3)	0,023(3)	0,003(3)
O2Y	0,088(4)	0,107(5)	0,121(5)	-0,006(4)	0,013(3)	0,002(3)
O3X	0,086(3)	0,099(5)	0,123(5)	0,007(4)	0,011(3)	-0,002(3)
O3Y	0,095(4)	0,113(5)	0,106(5)	-0,005(4)	0,017(3)	0,008(3)
O1M'	1,14(10)	0,23(2)	0,34(3)	-0,01(2)	-0,40(5)	0,00(4)
O1D'_1	0,128(6)	0,159(8)	0,134(7)	-0,004(6)	0,007(5)	0,034(6)
O1D'_2	0,108(5)	0,160(8)	0,141(7)	0,005(6)	-0,009(5)	-0,011(5)
O1D'_3	0,093(4)	0,143(6)	0,129(6)	-0,009(5)	0,014(4)	-0,007(4)
O1D'_4	0,087(4)	0,160(8)	0,157(7)	-0,009(6)	0,010(4)	-0,002(5)
O1D'_5	0,096(4)	0,148(7)	0,148(7)	-0,005(5)	0,017(4)	0,006(5)
O1D'_7	0,209(12)	0,165(9)	0,163(11)	-0,027(8)	0,022(9)	0,000(8)
O1D'_6	0,093(4)	0,137(6)	0,138(7)	0,000(5)	0,013(4)	0,008(4)
O1D'_8	0,246(16)	0,208(14)	0,210(15)	0,022(12)	0,017(12)	-0,021(11)
O1D'_9	0,273(18)	0,196(14)	0,253(17)	-0,015(13)	0,025(13)	-0,046(13)
O1D'_10	0,205(14)	0,236(17)	0,30(2)	-0,010(15)	0,046(13)	-0,038(13)
N1A	0,141(8)	0,158(10)	0,136(9)	-0,005(7)	0,019(7)	-0,040(7)
N1B	0,197(13)	0,119(10)	0,155(11)	0,030(9)	0,063(9)	0,049(9)
N1C	0,125(7)	0,160(10)	0,152(9)	0,030(8)	0,026(7)	-0,001(7)
N1D	0,109(6)	0,174(11)	0,154(9)	-0,024(8)	0,040(6)	-0,001(7)
N1E	0,139(9)	0,178(12)	0,128(10)	-0,024(8)	0,002(8)	-0,049(8)
N1F	0,123(7)	0,182(11)	0,178(11)	0,010(9)	0,019(7)	0,042(7)
N1G	0,103(6)	0,132(9)	0,194(11)	-0,017(8)	0,040(7)	-0,013(6)
N1H	0,109(6)	0,144(9)	0,145(9)	-0,019(7)	0,004(6)	0,012(6)
N1D'_1	0,124(8)	0,171(11)	0,169(12)	-0,013(9)	-0,016(8)	0,025(8)
N1D'_2	0,124(8)	0,156(11)	0,185(12)	0,010(9)	-0,033(8)	-0,005(8)
N1D'_3	0,100(6)	0,179(10)	0,117(8)	-0,020(7)	-0,001(5)	0,001(6)
N1D'_4	0,094(6)	0,187(12)	0,185(11)	-0,019(9)	-0,001(6)	0,018(7)
N1D'_5	0,093(6)	0,160(10)	0,153(9)	0,006(7)	0,005(5)	0,003(6)
N1D'_6	0,095(6)	0,185(11)	0,139(9)	0,028(8)	0,005(6)	0,030(6)
N1D'_7	0,151(11)	0,216(15)	0,150(12)	-0,018(11)	0,039(9)	-0,015(10)
N1D'_8	0,300(3)	0,340(4)	0,180(2)	0,030(2)	0,107(18)	-0,060(2)
N1D'_9	0,171(12)	0,320(2)	0,136(12)	0,011(13)	0,026(10)	0,014(14)
N1D'_10	0,137(10)	0,185(15)	0,245(17)	-0,022(12)	0,042(10)	0,004(11)
C1A	0,106(7)	0,130(11)	0,157(12)	0,007(9)	0,001(8)	-0,015(7)
C1B	0,197(14)	0,127(12)	0,137(12)	0,021(9)	-0,003(11)	0,040(10)
C1C	0,111(8)	0,143(11)	0,148(11)	0,009(9)	0,012(8)	-0,024(8)

Átomo	$U_{11}(\text{Å}^2)$	$U_{22}(\text{Å}^2)$	$U_{33}(\text{Å}^2)$	$U_{23}(\text{Å}^2)$	$U_{13}(\text{Å}^2)$	$U_{12}(\text{Å}^2)$
C1D	0,113(8)	0,171(14)	0,139(11)	-0,032(10)	0,012(7)	0,013(9)
C1E	0,121(8)	0,120(9)	0,130(10)	0,003(7)	0,019(7)	-0,009(7)
C1F	0,116(8)	0,169(13)	0,127(11)	0,007(9)	0,006(8)	0,004(8)
C1G	0,090(6)	0,145(11)	0,146(10)	-0,001(8)	0,028(6)	-0,014(7)
C1H	0,135(9)	0,116(9)	0,102(8)	-0,008(6)	0,013(7)	0,014(7)
C2A	0,119(8)	0,117(9)	0,119(9)	-0,003(7)	0,010(7)	-0,003(7)
C2B	0,173(12)	0,125(11)	0,126(10)	0,004(8)	0,041(9)	0,012(9)
C2C	0,120(8)	0,131(9)	0,103(8)	0,011(7)	0,016(6)	-0,011(7)
C2D	0,092(6)	0,161(12)	0,130(10)	-0,019(9)	0,018(6)	0,021(7)
C2E	0,115(7)	0,113(8)	0,130(10)	-0,004(7)	0,016(7)	0,005(6)
C2F	0,103(7)	0,121(9)	0,138(11)	-0,002(8)	0,003(7)	0,001(6)
C2G	0,094(6)	0,125(9)	0,122(9)	0,005(7)	0,007(6)	-0,007(6)
C2H	0,113(7)	0,111(8)	0,090(7)	-0,004(6)	0,014(6)	0,014(6)
C3A	0,147(10)	0,136(11)	0,144(12)	-0,004(9)	0,015(9)	-0,012(9)
C3B	0,192(14)	0,159(14)	0,127(11)	0,011(10)	0,024(10)	0,030(11)
C3C	0,109(7)	0,134(10)	0,147(11)	0,006(8)	0,023(7)	-0,006(7)
C3D	0,129(9)	0,148(13)	0,163(13)	-0,028(10)	0,026(8)	0,024(9)
C3E	0,138(10)	0,165(12)	0,123(11)	-0,005(9)	0,005(8)	-0,037(9)
C3F	0,116(8)	0,153(11)	0,128(11)	-0,002(9)	0,008(7)	0,006(7)
C3G	0,108(7)	0,151(12)	0,140(10)	0,002(9)	0,022(7)	-0,011(8)
C3H	0,113(7)	0,134(9)	0,117(9)	0,015(7)	0,023(6)	0,022(7)
C4A	0,166(12)	0,162(14)	0,140(12)	-0,019(10)	0,015(10)	-0,031(11)
C4B	0,227(18)	0,149(15)	0,185(16)	0,030(13)	0,043(14)	0,012(14)
C4C	0,119(9)	0,211(17)	0,148(13)	-0,004(12)	0,045(9)	-0,027(10)
C4D	0,166(14)	0,157(14)	0,217(18)	-0,014(12)	0,023(13)	0,048(12)
C4E	0,180(13)	0,140(11)	0,118(10)	-0,011(8)	0,021(9)	-0,034(10)
C4F	0,157(11)	0,149(12)	0,114(10)	0,013(8)	0,011(8)	0,001(10)
C4G	0,116(9)	0,146(12)	0,194(14)	0,007(10)	-0,006(9)	-0,021(8)
C4H	0,133(9)	0,143(11)	0,144(12)	-0,007(9)	0,050(9)	0,020(8)
C5A	0,156(12)	0,142(13)	0,186(17)	-0,011(12)	-0,025(12)	-0,031(10)
C5B	0,242(19)	0,152(14)	0,199(18)	0,025(13)	0,053(16)	0,073(14)
C5C	0,161(13)	0,171(15)	0,136(12)	0,017(10)	0,027(10)	-0,017(11)
C5D	0,147(13)	0,189(18)	0,188(16)	-0,032(14)	0,028(11)	0,057(13)
C5E	0,163(11)	0,116(10)	0,154(12)	-0,023(9)	0,009(10)	-0,023(9)
C5F	0,150(11)	0,180(14)	0,120(11)	0,027(10)	0,005(9)	0,010(11)
C5G	0,094(7)	0,192(15)	0,155(12)	0,001(11)	0,026(7)	-0,013(9)
C5H	0,183(13)	0,127(10)	0,097(8)	-0,003(7)	0,035(9)	0,051(9)

Átomo	$U_{11}(\text{Å}^2)$	$U_{22}(\text{Å}^2)$	$U_{33}(\text{Å}^2)$	$U_{23}(\text{Å}^2)$	$U_{13}(\text{Å}^2)$	$U_{12}(\text{Å}^2)$
C6A	0,143(11)	0,121(11)	0,199(17)	0,009(11)	0,003(11)	-0,036(9)
C6B	0,242(19)	0,162(16)	0,152(14)	0,016(12)	0,039(13)	0,056(14)
C6C	0,127(9)	0,186(14)	0,140(11)	0,027(9)	0,037(8)	-0,014(9)
C6D	0,127(10)	0,189(17)	0,193(16)	-0,024(14)	0,027(9)	0,052(12)
C6E	0,148(10)	0,161(12)	0,115(10)	-0,014(9)	0,001(8)	-0,033(9)
C6F	0,148(11)	0,169(14)	0,152(14)	0,021(11)	0,001(10)	0,023(10)
C6G	0,106(8)	0,143(12)	0,177(13)	-0,021(10)	0,026(8)	-0,007(8)
C6H	0,127(8)	0,142(10)	0,114(9)	-0,014(7)	0,022(7)	0,033(7)
C7A	0,085(5)	0,152(11)	0,084(7)	-0,026(7)	0,003(5)	-0,002(6)
C7B	0,112(7)	0,112(9)	0,127(11)	0,020(8)	0,022(7)	0,004(6)
C7C	0,114(8)	0,114(9)	0,119(9)	0,004(7)	0,017(7)	-0,011(7)
C7D	0,107(8)	0,124(10)	0,116(9)	-0,004(7)	0,022(6)	0,010(7)
C7E	0,116(8)	0,100(8)	0,123(10)	-0,011(7)	0,014(7)	0,006(6)
C7F	0,106(7)	0,108(8)	0,109(9)	-0,001(7)	0,010(6)	-0,005(6)
C7G	0,077(5)	0,134(10)	0,111(8)	-0,008(7)	0,024(5)	0,002(6)
C7H	0,100(7)	0,122(9)	0,098(8)	0,003(6)	0,014(6)	0,002(6)
C8A	0,125(10)	0,135(11)	0,162(14)	0,008(9)	0,037(9)	-0,007(8)
C8B	0,169(12)	0,124(10)	0,131(11)	0,009(8)	0,027(10)	0,025(9)
C8C	0,140(12)	0,153(14)	0,153(12)	0,044(10)	0,011(9)	0,012(11)
C8D	0,087(7)	0,201(16)	0,147(12)	0,000(11)	0,014(7)	0,006(9)
C8E	0,112(9)	0,188(16)	0,133(11)	-0,042(11)	0,016(8)	-0,024(10)
C8F	0,121(10)	0,158(14)	0,192(17)	0,035(12)	0,012(11)	0,018(10)
C8G	0,087(6)	0,161(12)	0,140(10)	-0,031(9)	0,017(6)	-0,006(7)
C8H	0,130(9)	0,113(9)	0,108(8)	-0,018(7)	0,011(7)	-0,007(7)
C9A	0,128(10)	0,129(11)	0,167(14)	-0,005(9)	0,039(10)	-0,011(8)
C9B	0,138(10)	0,120(10)	0,148(12)	-0,005(9)	0,023(9)	0,008(8)
C9C	0,172(17)	0,20(2)	0,195(18)	0,027(14)	0,009(14)	0,041(16)
C9D	0,096(7)	0,234(19)	0,116(10)	-0,001(11)	0,001(7)	-0,005(10)
C9E	0,138(11)	0,190(16)	0,124(11)	-0,026(11)	0,023(9)	-0,018(12)
C9F	0,166(17)	0,162(17)	0,23(2)	0,033(15)	0,072(16)	0,044(13)
C9G	0,091(6)	0,120(9)	0,147(10)	-0,020(8)	-0,006(6)	0,001(6)
C9H	0,112(7)	0,122(9)	0,115(8)	-0,014(7)	0,027(6)	0,005(7)
C10A	0,192(16)	0,136(12)	0,157(14)	-0,022(10)	0,065(12)	-0,028(11)
C10B	0,181(13)	0,114(10)	0,151(13)	-0,005(8)	0,047(11)	0,012(9)
C10C	0,174(19)	0,36(4)	0,184(19)	0,00(2)	0,017(15)	0,09(2)
C10D	0,093(7)	0,230(19)	0,156(14)	0,037(13)	0,004(8)	-0,019(10)
C10E	0,110(10)	0,170(15)	0,172(15)	-0,047(12)	0,024(10)	-0,012(10)

Átomo	$U_{11}(\text{Å}^2)$	$U_{22}(\text{Å}^2)$	$U_{33}(\text{Å}^2)$	$U_{23}(\text{Å}^2)$	$U_{13}(\text{Å}^2)$	$U_{12}(\text{Å}^2)$
C10F	0,17(2)	0,26(3)	0,31(4)	0,08(3)	0,07(2)	0,06(2)
C10G	0,098(7)	0,157(12)	0,135(10)	-0,026(9)	-0,004(7)	0,021(7)
C10H	0,126(9)	0,155(12)	0,088(7)	-0,015(7)	0,019(6)	-0,017(8)
C11A	0,142(15)	0,191(18)	0,27(3)	-0,01(2)	0,069(18)	-0,035(12)
C11B	0,170(14)	0,126(12)	0,23(2)	0,024(13)	0,063(14)	0,026(10)
C11C	0,20(2)	0,34(4)	0,37(4)	0,18(3)	0,09(3)	0,04(3)
C11D	0,119(10)	0,29(3)	0,144(15)	0,056(16)	0,044(10)	-0,008(14)
C11E	0,139(13)	0,21(2)	0,170(16)	-0,023(14)	0,030(12)	-0,017(13)
C11F	0,20(3)	0,29(4)	0,32(6)	0,12(4)	0,10(3)	0,09(3)
C11G	0,109(8)	0,187(15)	0,134(11)	-0,033(10)	0,024(7)	0,000(9)
C11H	0,123(10)	0,178(15)	0,152(12)	-0,024(11)	0,005(9)	-0,022(10)
C12A	0,134(13)	0,21(2)	0,27(3)	0,02(2)	0,046(18)	0,007(12)
C12B	0,190(15)	0,149(14)	0,186(17)	0,026(13)	0,029(13)	0,044(11)
C12C	0,28(3)	0,168(19)	0,22(2)	0,057(16)	0,07(2)	0,00(2)
C12D	0,128(11)	0,24(2)	0,154(14)	-0,009(15)	0,043(10)	0,021(15)
C12E	0,194(18)	0,182(18)	0,182(17)	0,041(13)	0,047(15)	0,005(13)
C12F	0,145(17)	0,30(3)	0,27(3)	0,16(3)	-0,023(17)	-0,026(18)
C12G	0,123(9)	0,175(14)	0,148(12)	-0,004(11)	0,035(8)	-0,017(10)
C12H	0,164(13)	0,131(11)	0,147(12)	-0,031(9)	0,009(10)	-0,013(10)
C13A	0,130(11)	0,176(15)	0,200(16)	0,036(12)	0,020(11)	-0,014(10)
C13B	0,166(12)	0,140(12)	0,181(15)	-0,010(10)	0,010(11)	0,036(10)
C13C	0,240(2)	0,142(15)	0,27(3)	0,059(16)	0,034(18)	0,018(16)
C13D	0,118(9)	0,234(18)	0,154(13)	-0,025(12)	0,044(9)	0,007(10)
C13E	0,148(11)	0,155(13)	0,173(15)	0,014(12)	0,025(10)	-0,043(11)
C13F	0,153(15)	0,23(2)	0,24(2)	0,099(18)	-0,015(15)	0,010(15)
C13G	0,105(7)	0,160(12)	0,150(11)	0,003(9)	0,024(7)	0,001(8)
C13H	0,137(9)	0,129(10)	0,131(10)	-0,013(8)	-0,008(8)	0,012(8)
C14A	0,200(16)	0,167(14)	0,144(12)	-0,001(10)	0,029(11)	-0,041(12)
C14B	0,192(14)	0,149(12)	0,144(12)	-0,005(9)	0,046(10)	0,011(11)
C14C	0,146(12)	0,24(2)	0,23(2)	0,021(17)	0,005(13)	-0,010(14)
C14D	0,139(10)	0,181(14)	0,144(12)	-0,002(10)	0,014(9)	-0,010(9)
C14E	0,180(14)	0,200(18)	0,152(14)	0,007(13)	0,016(11)	0,009(13)
C14F	0,200(2)	0,20(2)	0,34(4)	-0,01(2)	0,06(2)	0,012(18)
C14G	0,112(7)	0,156(11)	0,133(10)	-0,010(8)	0,034(7)	0,000(7)
C14H	0,117(8)	0,145(11)	0,163(12)	-0,017(9)	0,014(8)	0,008(8)
C15A	0,227(18)	0,207(19)	0,186(18)	-0,036(14)	0,062(15)	-0,059(15)
C15B	0,243(18)	0,158(14)	0,171(15)	0,007(11)	0,083(13)	0,025(13)

Átomo	$U_{11}(\text{Å}^2)$	$U_{22}(\text{Å}^2)$	$U_{33}(\text{Å}^2)$	$U_{23}(\text{Å}^2)$	$U_{13}(\text{Å}^2)$	$U_{12}(\text{Å}^2)$
C15C	0,24(3)	0,37(4)	0,33(4)	0,00(3)	-0,04(2)	0,11(3)
C15D	0,154(13)	0,27(2)	0,192(17)	0,043(16)	0,020(11)	-0,062(15)
C15E	0,158(15)	0,24(2)	0,25(2)	-0,041(17)	0,022(15)	-0,005(14)
C15F	0,175(17)	0,24(3)	0,44(5)	0,02(3)	0,09(2)	0,058(17)
C15G	0,141(10)	0,137(12)	0,193(14)	-0,015(10)	0,009(9)	0,036(9)
C15H	0,110(8)	0,173(13)	0,157(12)	-0,024(10)	0,018(8)	-0,007(8)
C1M'	0,48(5)	0,27(3)	0,20(2)	0,04(2)	-0,22(3)	-0,09(3)
C1X	0,083(5)	0,088(7)	0,109(7)	0,001(6)	0,004(5)	0,002(5)
C1Y	0,090(5)	0,067(6)	0,113(7)	0,003(5)	0,012(5)	0,001(4)
C1D'_1	0,143(11)	0,149(13)	0,144(12)	0,013(9)	0,019(10)	0,020(10)
C2D'_1	0,41(4)	0,30(3)	0,30(3)	-0,10(3)	-0,21(3)	0,19(3)
C3D'_1	0,187(15)	0,220(19)	0,194(18)	-0,009(14)	0,019(13)	0,050(15)
C1D'_2	0,117(9)	0,139(11)	0,132(10)	0,000(8)	-0,004(8)	0,006(8)
C2D'_2	0,171(15)	0,29(3)	0,21(2)	0,04(2)	-0,061(14)	-0,043(16)
C3D'_2	0,171(14)	0,140(13)	0,30(2)	0,024(14)	-0,049(15)	-0,031(12)
C1D'_3	0,090(6)	0,151(11)	0,114(9)	-0,020(8)	0,015(6)	-0,003(6)
C2D'_3	0,125(9)	0,257(19)	0,143(13)	-0,049(12)	-0,008(9)	0,014(11)
C3D'_3	0,104(8)	0,26(2)	0,189(15)	-0,047(14)	0,008(9)	-0,023(10)
C1D'_4	0,091(7)	0,158(12)	0,146(11)	-0,016(9)	0,009(7)	0,002(7)
C2D'_4	0,126(12)	0,23(2)	0,51(5)	-0,15(3)	-0,056(19)	-0,017(13)
C3D'_4	0,132(10)	0,202(17)	0,218(17)	-0,024(14)	-0,027(11)	0,042(11)
C1D'_5	0,100(7)	0,175(13)	0,118(9)	-0,003(8)	0,017(6)	0,010(8)
C2D'_5	0,129(9)	0,175(14)	0,153(12)	0,002(10)	0,008(8)	0,003(9)
C3D'_5	0,126(9)	0,152(13)	0,249(19)	-0,011(12)	-0,001(11)	0,041(9)
C1D'_6	0,090(6)	0,151(11)	0,125(10)	0,000(8)	0,016(7)	0,007(7)
C2D'_6	0,134(10)	0,202(16)	0,190(15)	0,033(12)	0,023(10)	0,047(10)
C3D'_6	0,137(10)	0,29(2)	0,120(11)	0,031(12)	-0,004(9)	0,027(12)
C1D'_7	0,183(17)	0,194(17)	0,140(15)	-0,027(13)	0,043(13)	0,015(13)
C2D'_7	0,201(17)	0,186(17)	0,191(19)	-0,011(14)	0,021(15)	0,000(14)
C3D'_7	0,20(2)	0,35(4)	0,30(3)	-0,10(3)	0,03(2)	-0,02(2)
C1D'_8	0,22(2)	0,24(3)	0,25(4)	-0,05(3)	0,08(3)	-0,061(19)
C2D'_8	0,76(12)	0,40(6)	0,49(8)	0,17(5)	0,25(7)	0,37(8)
C3D'_8	0,49(6)	0,37(4)	0,24(3)	0,02(3)	0,14(4)	-0,15(4)
C1D'_9	0,163(14)	0,25(3)	0,144(16)	0,040(17)	0,014(12)	-0,013(17)
C2D'_9	0,195(19)	0,60(6)	0,18(2)	0,07(3)	0,075(16)	-0,03(3)
C3D'_9	0,53(7)	0,27(3)	0,24(3)	-0,09(3)	0,03(3)	0,10(4)
C1D'_10	0,18(2)	0,24(3)	0,22(2)	-0,02(2)	0,030(17)	-0,02(2)

Átomo	$U_{11}(\text{Å}^2)$	$U_{22}(\text{Å}^2)$	$U_{33}(\text{Å}^2)$	$U_{23}(\text{Å}^2)$	$U_{13}(\text{Å}^2)$	$U_{12}(\text{Å}^2)$
C2D'_10	0,184(17)	0,21(2)	0,29(3)	-0,046(19)	-0,021(17)	-0,040(16)
C3D'_10	0,19(2)	0,23(3)	0,77(9)	0,06(4)	0,12(4)	0,03(2)

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## Apéndice 7. Ángulos de Torsión.

Átomos	Ángulo(°)	Átomos	Ángulo(°)
O1A -Co1 -O1' -Co2	69,5(3)	O5' -Co6 -O2Y -Co5	101,9(3)
O1A -Co1 -O1' -Co9	-161,0(3)	O5' -Co6 -O2Y -C1Y	-38,9(8)
O1X -Co1 -O1' -Co2	-24,3(3)	O1D'_4 -Co6 -O2Y -Co5	-159,2(3)
O1X -Co1 -O1' -Co9	105,1(3)	O1D'_4 -Co6 -O2Y -C1Y	60,1(9)
O2H -Co1 -O1' -Co2	157,7(3)	O1W -Co6 -O4' -Co5	152,0(3)
O2H -Co1 -O1' -Co9	-72,8(3)	O1W -Co6 -O4' -Co7	-83,9(3)
O6' -Co1 -O1' -Co2	-118,0(3)	O2E -Co6 -O4' -Co5	65,9(4)
O6' -Co1 -O1' -Co9	11,5(3)	O2E -Co6 -O4' -Co7	-170,0(4)
O1' -Co1 -O1A -C7A	-33,9(10)	O2Y -Co6 -O4' -Co5	-23,8(3)
O1X -Co1 -O1A -C7A	46,3(10)	O2Y -Co6 -O4' -Co7	100,3(3)
O1D'_1 -Co1 -O1A -C7A	142,0(10)	O5' -Co6 -O4' -Co5	-121,2(3)
O2H -Co1 -O1A -C7A	-123,7(10)	O5' -Co6 -O4' -Co7	2,9(3)
O1' -Co1 -O1X -Co2	22,0(2)	O1W -Co6 -O5' -Co7	93,1(3)
O1' -Co1 -O1X -C1X	-114,4(8)	O1W -Co6 -O5' -Co8	-163,1(4)
O1A -Co1 -O1X -Co2	-69,8(3)	O2Y -Co6 -O5' -Co7	-83,2(3)
O1A -Co1 -O1X -C1X	153,7(8)	O2Y -Co6 -O5' -Co8	20,6(4)
O1D'_1 -Co1 -O1X -Co2	-159,0(3)	O4' -Co6 -O5' -Co7	-2,8(3)
O1D'_1 -Co1 -O1X -C1X	64,6(8)	O4' -Co6 -O5' -Co8	101,0(4)
O6' -Co1 -O1X -Co2	108,1(3)	O1D'_4 -Co6 -O5' -Co7	-179,9(3)
O6' -Co1 -O1X -C1X	-28,4(8)	O1D'_4 -Co6 -O5' -Co8	-76,1(4)
O1A -Co1 -O1D'_1 -C1D'_1	-102,1(12)	O1W -Co6 -O1D'_4 -C1D'_4	154,6(12)
O1X -Co1 -O1D'_1 -C1D'_1	-8,0(12)	O2E -Co6 -O1D'_4 -C1D'_4	-119,5(12)
O2H -Co1 -O1D'_1 -C1D'_1	169,8(12)	O2Y -Co6 -O1D'_4 -C1D'_4	-29,5(12)
O6' -Co1 -O1D'_1 -C1D'_1	85,3(12)	O5' -Co6 -O1D'_4 -C1D'_4	67,4(12)
O1' -Co1 -O2H -C7H	34,0(8)	O2W -Co7 -O1F -C7F	-125,7(10)
O1A -Co1 -O2H -C7H	126,5(8)	O3X -Co7 -O1F -C7F	48,3(10)
O1D'_1 -Co1 -O2H -C7H	-144,9(8)	O5' -Co7 -O1F -C7F	-33,2(10)
O6' -Co1 -O2H -C7H	-52,6(8)	O1D'_5 -Co7 -O1F -C7F	145,9(11)
O1' -Co1 -O6' -Co8	92,2(4)	O1F -Co7 -O3X -Co8	-73,8(3)
O1' -Co1 -O6' -Co9	-11,1(3)	O1F -Co7 -O3X -C1X	145,1(8)
O1X -Co1 -O6' -Co8	12,4(4)	O4' -Co7 -O3X -Co8	102,9(3)
O1X -Co1 -O6' -Co9	-90,9(3)	O4' -Co7 -O3X -C1X	-38,2(8)
O1D'_1 -Co1 -O6' -Co8	-83,6(5)	O5' -Co7 -O3X -Co8	22,6(2)
O1D'_1 -Co1 -O6' -Co9	173,2(3)	O5' -Co7 -O3X -C1X	-118,5(8)
O2H -Co1 -O6' -Co8	-177,6(4)	O1D'_5 -Co7 -O3X -Co8	-160,8(3)
O2H -Co1 -O6' -Co9	79,2(3)	O1D'_5 -Co7 -O3X -C1X	58,1(8)

Átomos				Ángulo(°)	Átomos				Ángulo(°)
O1B	-Co2	-O1'	-Co1	-153,9(3)	O2W	-Co7	-O4'	-Co5	-167,1(4)
O1B	-Co2	-O1'	-Co9	106,0(5)	O2W	-Co7	-O4'	-Co6	90,6(3)
O1X	-Co2	-O1'	-Co1	24,7(3)	O3X	-Co7	-O4'	-Co5	19,0(4)
O1X	-Co2	-O1'	-Co9	-75,4(4)	O3X	-Co7	-O4'	-Co6	-83,3(3)
O1Y	-Co2	-O1'	-Co1	113,6(3)	O5'	-Co7	-O4'	-Co5	99,6(4)
O1Y	-Co2	-O1'	-Co9	13,5(4)	O5'	-Co7	-O4'	-Co6	-2,7(3)
O2A	-Co2	-O1'	-Co1	-67,2(3)	O1D'_5	-Co7	-O4'	-Co5	-79,2(4)
O2A	-Co2	-O1'	-Co9	-167,3(4)	O1D'_5	-Co7	-O4'	-Co6	178,5(3)
O1'	-Co2	-O1B	-C7B	-152,3(10)	O1F	-Co7	-O5'	-Co6	-171,4(3)
O1Y	-Co2	-O1B	-C7B	-57,3(10)	O1F	-Co7	-O5'	-Co8	64,0(3)
O2'	-Co2	-O1B	-C7B	25,4(10)	O2W	-Co7	-O5'	-Co6	-83,3(3)
O2A	-Co2	-O1B	-C7B	115,9(10)	O2W	-Co7	-O5'	-Co8	152,1(3)
O1'	-Co2	-O1X	-Co1	-22,9(2)	O3X	-Co7	-O5'	-Co6	99,8(3)
O1'	-Co2	-O1X	-C1X	121,9(7)	O3X	-Co7	-O5'	-Co8	-24,8(3)
O1Y	-Co2	-O1X	-Co1	-118,0(2)	O4'	-Co7	-O5'	-Co6	2,9(3)
O1Y	-Co2	-O1X	-C1X	26,8(6)	O4'	-Co7	-O5'	-Co8	-121,7(3)
O2'	-Co2	-O1X	-Co1	159,4(2)	O1F	-Co7	-O1D'_5	-C1D'_5	-112,0(10)
O2'	-Co2	-O1X	-C1X	-55,8(7)	O2W	-Co7	-O1D'_5	-C1D'_5	160,1(11)
O2A	-Co2	-O1X	-Co1	68,6(3)	O3X	-Co7	-O1D'_5	-C1D'_5	-22,6(11)
O2A	-Co2	-O1X	-C1X	-146,6(7)	O4'	-Co7	-O1D'_5	-C1D'_5	73,6(11)
O1'	-Co2	-O1Y	-Co3	157,8(3)	O2F	-Co8	-O1G	-C7G	132,8(8)
O1'	-Co2	-O1Y	-C1Y	-54,9(7)	O3Y	-Co8	-O1G	-C7G	-35,5(8)
O1B	-Co2	-O1Y	-Co3	69,7(3)	O5'	-Co8	-O1G	-C7G	-133,2(8)
O1B	-Co2	-O1Y	-C1Y	-143,0(7)	O6'	-Co8	-O1G	-C7G	45,3(8)
O1X	-Co2	-O1Y	-Co3	-118,9(2)	O1G	-Co8	-O2F	-C7F	136,4(9)
O1X	-Co2	-O1Y	-C1Y	28,4(7)	O3X	-Co8	-O2F	-C7F	-35,9(9)
O2'	-Co2	-O1Y	-Co3	-23,8(2)	O5'	-Co8	-O2F	-C7F	46,2(10)
O2'	-Co2	-O1Y	-C1Y	123,5(7)	O6'	-Co8	-O2F	-C7F	-131,9(9)
O1B	-Co2	-O2'	-Co3	-66,7(3)	O2F	-Co8	-O3X	-Co7	70,5(3)
O1B	-Co2	-O2'	-Co4	-166,2(4)	O2F	-Co8	-O3X	-C1X	-141,6(7)
O1X	-Co2	-O2'	-Co3	114,4(3)	O3Y	-Co8	-O3X	-Co7	-121,5(2)
O1X	-Co2	-O2'	-Co4	14,9(4)	O3Y	-Co8	-O3X	-C1X	26,5(7)
O1Y	-Co2	-O2'	-Co3	25,6(3)	O5'	-Co8	-O3X	-Co7	-23,5(2)
O1Y	-Co2	-O2'	-Co4	-74,0(4)	O5'	-Co8	-O3X	-C1X	124,5(7)
O2A	-Co2	-O2'	-Co3	-153,4(3)	O6'	-Co8	-O3X	-Co7	158,0(3)
O2A	-Co2	-O2'	-Co4	107,0(4)	O6'	-Co8	-O3X	-C1X	-54,0(7)
O1'	-Co2	-O2A	-C7A	33,5(9)	O1G	-Co8	-O3Y	-Co9	67,6(3)

Átomos				Ángulo(°)	Átomos				Ángulo(°)
O1B	-Co2	-O2A	-C7A	121,2(9)	O1G	-Co8	-O3Y	-C1Y	-142,3(7)
O1X	-Co2	-O2A	-C7A	-50,0(9)	O3X	-Co8	-O3Y	-Co9	-120,3(3)
O2'	-Co2	-O2A	-C7A	-145,0(9)	O3X	-Co8	-O3Y	-C1Y	29,8(7)
O2'	-Co3	-O1C	-C7C	36,0(9)	O5'	-Co8	-O3Y	-Co9	158,1(2)
O2B	-Co3	-O1C	-C7C	126,4(10)	O5'	-Co8	-O3Y	-C1Y	-51,9(7)
O3'	-Co3	-O1C	-C7C	-50,0(9)	O6'	-Co8	-O3Y	-Co9	-23,8(2)
O1D'_2	-Co3	-O1C	-C7C	-145,3(10)	O6'	-Co8	-O3Y	-C1Y	126,3(7)
O2'	-Co3	-O1Y	-Co2	23,1(2)	O1G	-Co8	-O5'	-Co6	97,5(4)
O2'	-Co3	-O1Y	-C1Y	-116,1(8)	O1G	-Co8	-O5'	-Co7	-157,2(3)
O2B	-Co3	-O1Y	-Co2	-66,3(3)	O2F	-Co8	-O5'	-Co6	-171,8(4)
O2B	-Co3	-O1Y	-C1Y	154,5(8)	O2F	-Co8	-O5'	-Co7	-66,5(3)
O3'	-Co3	-O1Y	-Co2	108,9(3)	O3X	-Co8	-O5'	-Co6	-81,2(4)
O3'	-Co3	-O1Y	-C1Y	-30,3(8)	O3X	-Co8	-O5'	-Co7	24,2(3)
O1D'_2	-Co3	-O1Y	-Co2	-155,5(3)	O3Y	-Co8	-O5'	-Co6	5,6(4)
O1D'_2	-Co3	-O1Y	-C1Y	65,3(8)	O3Y	-Co8	-O5'	-Co7	110,9(3)
O1C	-Co3	-O2'	-Co2	157,5(3)	O1G	-Co8	-O6'	-Co1	-166,9(4)
O1C	-Co3	-O2'	-Co4	-72,9(3)	O1G	-Co8	-O6'	-Co9	-66,9(3)
O1Y	-Co3	-O2'	-Co2	-25,3(3)	O2F	-Co8	-O6'	-Co1	102,4(4)
O1Y	-Co3	-O2'	-Co4	104,4(3)	O2F	-Co8	-O6'	-Co9	-157,5(3)
O2B	-Co3	-O2'	-Co2	71,5(3)	O3X	-Co8	-O6'	-Co1	11,5(4)
O2B	-Co3	-O2'	-Co4	-158,9(3)	O3X	-Co8	-O6'	-Co9	111,6(3)
O3'	-Co3	-O2'	-Co2	-117,3(3)	O3Y	-Co8	-O6'	-Co1	-75,3(4)
O3'	-Co3	-O2'	-Co4	12,4(3)	O3Y	-Co8	-O6'	-Co9	24,8(2)
O1C	-Co3	-O2B	-C7B	-130,9(10)	O1H	-Co9	-O1'	-Co1	78,2(3)
O1Y	-Co3	-O2B	-C7B	40,7(10)	O1H	-Co9	-O1'	-Co2	-179,4(4)
O2'	-Co3	-O2B	-C7B	-39,4(10)	O3Y	-Co9	-O1'	-Co1	-90,5(3)
O1D'_2	-Co3	-O2B	-C7B	137,0(10)	O3Y	-Co9	-O1'	-Co2	11,9(4)
O1C	-Co3	-O3'	-Co4	79,7(3)	O6'	-Co9	-O1'	-Co1	-11,1(3)
O1C	-Co3	-O3'	-Co5	-177,0(4)	O6'	-Co9	-O1'	-Co2	91,4(4)
O1Y	-Co3	-O3'	-Co4	-92,1(3)	O1D'_6	-Co9	-O1'	-Co1	173,3(3)
O1Y	-Co3	-O3'	-Co5	11,2(4)	O1D'_6	-Co9	-O1'	-Co2	-84,3(5)
O2'	-Co3	-O3'	-Co4	-12,2(3)	O1'	-Co9	-O1H	-C7H	-50,1(9)
O2'	-Co3	-O3'	-Co5	91,2(4)	O2G	-Co9	-O1H	-C7H	130,5(9)
O1D'_2	-Co3	-O3'	-Co4	171,2(3)	O6'	-Co9	-O1H	-C7H	35,7(9)
O1D'_2	-Co3	-O3'	-Co5	-85,5(5)	O1D'_6	-Co9	-O1H	-C7H	-142,9(9)
O1C	-Co3	-O1D'_2	-C1D'_2	143,3(11)	O1H	-Co9	-O2G	-C7G	-121,5(10)
O1Y	-Co3	-O1D'_2	-C1D'_2	-34,2(11)	O3Y	-Co9	-O2G	-C7G	47,2(10)

Átomos	Ángulo(°)	Átomos	Ángulo(°)
O2B -Co3 -O1D'_2 -C1D'_2	-130,8(11)	O6' -Co9 -O2G -C7G	-32,5(10)
O3' -Co3 -O1D'_2 -C1D'_2	57,7(11)	O1D'_6 -Co9 -O2G -C7G	143,2(10)
O2C -Co4 -O1D -C7D	-121,9(11)	O1' -Co9 -O3Y -Co8	108,0(3)
O2X -Co4 -O1D -C7D	46,0(11)	O1' -Co9 -O3Y -C1Y	-33,3(8)
O3' -Co4 -O1D -C7D	-33,5(11)	O2G -Co9 -O3Y -Co8	-72,0(3)
O1D'_3 -Co4 -O1D -C7D	142,8(11)	O2G -Co9 -O3Y -C1Y	146,8(8)
O2C -Co4 -O2' -Co2	178,1(4)	O6' -Co9 -O3Y -Co8	22,4(2)
O2C -Co4 -O2' -Co3	76,3(3)	O6' -Co9 -O3Y -C1Y	-118,8(8)
O2X -Co4 -O2' -Co2	10,3(4)	O1D'_6 -Co9 -O3Y -Co8	-159,0(2)
O2X -Co4 -O2' -Co3	-91,6(3)	O1D'_6 -Co9 -O3Y -C1Y	59,8(8)
O3' -Co4 -O2' -Co2	89,7(4)	O1' -Co9 -O6' -Co1	11,4(3)
O3' -Co4 -O2' -Co3	-12,1(3)	O1' -Co9 -O6' -Co8	-117,2(3)
O1D'_3 -Co4 -O2' -Co2	-86,6(4)	O1H -Co9 -O6' -Co1	-77,2(3)
O1D'_3 -Co4 -O2' -Co3	171,6(3)	O1H -Co9 -O6' -Co8	154,2(3)
O1D -Co4 -O2C -C7C	132,3(11)	O2G -Co9 -O6' -Co1	-165,7(3)
O2' -Co4 -O2C -C7C	-49,6(11)	O2G -Co9 -O6' -Co8	65,7(4)
O3' -Co4 -O2C -C7C	36,4(11)	O3Y -Co9 -O6' -Co1	103,0(3)
O1D'_3 -Co4 -O2C -C7C	-141,8(11)	O3Y -Co9 -O6' -Co8	-25,6(3)
O1D -Co4 -O2X -Co5	-72,3(3)	O1' -Co9 -O1D'_6 -C1D'_6	54,8(9)
O1D -Co4 -O2X -C1X	146,6(9)	O1H -Co9 -O1D'_6 -C1D'_6	143,6(9)
O2' -Co4 -O2X -Co5	109,5(2)	O2G -Co9 -O1D'_6 -C1D'_6	-128,2(10)
O2' -Co4 -O2X -C1X	-31,7(9)	O3Y -Co9 -O1D'_6 -C1D'_6	-36,3(9)
O3' -Co4 -O2X -Co5	23,6(2)	Co1 -O1A -C7A -O2A	-10,1(17)
O3' -Co4 -O2X -C1X	-117,6(9)	Co1 -O1A -C7A -C2A	170,5(7)
O1D'_3 -Co4 -O2X -Co5	-158,2(2)	Co2 -O1B -C7B -O2B	19,4(17)
O1D'_3 -Co4 -O2X -C1X	60,6(9)	Co2 -O1B -C7B -C2B	-160,4(8)
O1D -Co4 -O3' -Co3	-167,2(3)	Co3 -O1C -C7C -O2C	3,3(18)
O1D -Co4 -O3' -Co5	63,3(4)	Co3 -O1C -C7C -C2C	-179,9(8)
O2' -Co4 -O3' -Co3	12,4(3)	Co4 -O1D -C7D -O2D	2,5(19)
O2' -Co4 -O3' -Co5	-117,2(3)	Co4 -O1D -C7D -C2D	177,4(8)
O2C -Co4 -O3' -Co3	-76,7(3)	Co5 -O1E -C7E -O2E	6,0(17)
O2C -Co4 -O3' -Co5	153,8(3)	Co5 -O1E -C7E -C2E	-177,4(8)
O2X -Co4 -O3' -Co3	103,0(3)	Co7 -O1F -C7F -O2F	-0,2(18)
O2X -Co4 -O3' -Co5	-26,5(3)	Co7 -O1F -C7F -C2F	-179,8(8)
O1D -Co4 -O1D'_3 -C1D'_3	-127,4(10)	Co8 -O1G -C7G -O2G	-6,0(15)
O2' -Co4 -O1D'_3 -C1D'_3	53,2(10)	Co8 -O1G -C7G -C2G	176,6(7)
O2C -Co4 -O1D'_3 -C1D'_3	142,4(10)	Co9 -O1H -C7H -O2H	3,1(15)

Átomos				Ángulo(°)	Átomos				Ángulo(°)
O2X	-Co4	-O1D'_3	-C1D'_3	-37,0(10)	Co9	-O1H	-C7H	-C2H	-173,7(7)
O2D	-Co5	-O1E	-C7E	128,2(10)	Co1	-O1X	-C1X	-O2X	178,1(6)
O2Y	-Co5	-O1E	-C7E	-42,8(10)	Co1	-O1X	-C1X	-O3X	-3,8(13)
O3'	-Co5	-O1E	-C7E	-137,6(10)	Co2	-O1X	-C1X	-O2X	52,3(10)
O4'	-Co5	-O1E	-C7E	40,7(10)	Co2	-O1X	-C1X	-O3X	-129,7(7)
O1E	-Co5	-O2D	-C7D	133,0(11)	Co2	-O1Y	-C1Y	-O2Y	-129,7(7)
O2X	-Co5	-O2D	-C7D	-35,3(11)	Co2	-O1Y	-C1Y	-O3Y	51,1(10)
O3'	-Co5	-O2D	-C7D	45,9(11)	Co3	-O1Y	-C1Y	-O2Y	-0,5(13)
O4'	-Co5	-O2D	-C7D	-133,2(11)	Co3	-O1Y	-C1Y	-O3Y	-179,7(6)
O2D	-Co5	-O2X	-Co4	69,3(3)	Co1	-O1D'_1	-C1D'_1	-N1D'_1	162,5(16)
O2D	-Co5	-O2X	-C1X	-139,7(7)	Co2	-O2A	-C7A	-O1A	11,5(16)
O2Y	-Co5	-O2X	-Co4	-119,8(2)	Co2	-O2A	-C7A	-C2A	-169,1(7)
O2Y	-Co5	-O2X	-C1X	31,3(7)	Co3	-O2B	-C7B	-O1B	-10,4(18)
O3'	-Co5	-O2X	-Co4	-24,5(2)	Co3	-O2B	-C7B	-C2B	169,4(8)
O3'	-Co5	-O2X	-C1X	126,6(7)	Co4	-O2C	-C7C	-O1C	4,1(19)
O4'	-Co5	-O2X	-Co4	157,2(2)	Co4	-O2C	-C7C	-C2C	-172,7(8)
O4'	-Co5	-O2X	-C1X	-51,7(7)	Co5	-O2D	-C7D	-O1D	-8,8(19)
O1E	-Co5	-O2Y	-Co6	70,6(3)	Co5	-O2D	-C7D	-C2D	176,2(8)
O1E	-Co5	-O2Y	-C1Y	-141,7(7)	Co6	-O2E	-C7E	-O1E	-11,7(17)
O2X	-Co5	-O2Y	-Co6	-121,2(2)	Co6	-O2E	-C7E	-C2E	171,7(8)
O2X	-Co5	-O2Y	-C1Y	26,5(7)	Co8	-O2F	-C7F	-O1F	-6,4(17)
O3'	-Co5	-O2Y	-Co6	158,1(3)	Co8	-O2F	-C7F	-C2F	173,2(8)
O3'	-Co5	-O2Y	-C1Y	-54,2(7)	Co9	-O2G	-C7G	-O1G	-0,1(16)
O4'	-Co5	-O2Y	-Co6	-22,9(2)	Co9	-O2G	-C7G	-C2G	177,3(8)
O4'	-Co5	-O2Y	-C1Y	124,9(7)	Co1	-O2H	-C7H	-O1H	5,6(15)
O1E	-Co5	-O3'	-Co3	105,7(4)	Co1	-O2H	-C7H	-C2H	-177,5(6)
O1E	-Co5	-O3'	-Co4	-153,9(3)	Co4	-O2X	-C1X	-O1X	0,9(13)
O2D	-Co5	-O3'	-Co3	-166,4(4)	Co4	-O2X	-C1X	-O3X	-177,2(6)
O2D	-Co5	-O3'	-Co4	-65,9(3)	Co5	-O2X	-C1X	-O1X	-131,9(7)
O2X	-Co5	-O3'	-Co3	-74,2(4)	Co5	-O2X	-C1X	-O3X	50,0(10)
O2X	-Co5	-O3'	-Co4	26,3(3)	Co5	-O2Y	-C1Y	-O1Y	52,0(11)
O2Y	-Co5	-O3'	-Co3	13,0(4)	N1D	-C1D	-C6D	-C5D	175,2(16)
O2Y	-Co5	-O3'	-Co4	113,5(3)	N1E	-C1E	-C2E	-C7E	12(2)
O1E	-Co5	-O4'	-Co6	-68,9(3)	C6E	-C1E	-C2E	-C7E	-171,6(12)
O1E	-Co5	-O4'	-Co7	-172,5(4)	C6E	-C1E	-C2E	-C3E	-0,8(19)
O2D	-Co5	-O4'	-Co6	-156,9(3)	N1E	-C1E	-C2E	-C3E	-177,7(13)
O2D	-Co5	-O4'	-Co7	99,5(4)	N1E	-C1E	-C6E	-C5E	176,4(14)

Átomos				Ángulo(°)	Átomos				Ángulo(°)
O2X	-Co5	-O4'	-Co6	110,6(3)	C2E	-C1E	-C6E	-C5E	-1(2)
O2X	-Co5	-O4'	-Co7	7,0(4)	N1F	-C1F	-C2F	-C3F	179,1(13)
O2Y	-Co5	-O4'	-Co6	23,5(3)	C6F	-C1F	-C2F	-C3F	6(2)
O2Y	-Co5	-O4'	-Co7	-80,1(4)	C6F	-C1F	-C2F	-C7F	-176,2(13)
O1W	-Co6	-O2E	-C7E	-124,3(11)	N1F	-C1F	-C6F	-C5F	-175,5(15)
O2Y	-Co6	-O2E	-C7E	52,4(10)	N1F	-C1F	-C2F	-C7F	-3(2)
O4'	-Co6	-O2E	-C7E	-29,1(11)	C2F	-C1F	-C6F	-C5F	-2(2)
O1D'_4	-Co6	-O2E	-C7E	148,1(11)	C6G	-C1G	-C2G	-C3G	-0,9(19)
O2E	-Co6	-O2Y	-Co5	-72,3(3)	N1G	-C1G	-C2G	-C3G	179,7(12)
O2E	-Co6	-O2Y	-C1Y	147,0(8)	N1G	-C1G	-C2G	-C7G	-3,4(19)
O4'	-Co6	-O2Y	-Co5	21,9(2)	N1G	-C1G	-C6G	-C5G	-178,8(14)
O4'	-Co6	-O2Y	-C1Y	-118,9(8)	C6G	-C1G	-C2G	-C7G	176,1(12)
Co5	-O2Y	-C1Y	-O3Y	-128,8(7)	C2G	-C1G	-C6G	-C5G	2(2)
Co6	-O2Y	-C1Y	-O1Y	-177,2(6)	N1H	-C1H	-C2H	-C3H	176,3(11)
Co6	-O2Y	-C1Y	-O3Y	2,0(13)	C6H	-C1H	-C2H	-C3H	-0,9(18)
Co3	-O1D'_2	-C1D'_2	-N1D'_2	175,6(11)	C6H	-C1H	-C2H	-C7H	-178,3(11)
Co7	-O3X	-C1X	-O1X	-175,5(6)	C2H	-C1H	-C6H	-C5H	0,3(19)
Co7	-O3X	-C1X	-O2X	2,5(13)	N1H	-C1H	-C2H	-C7H	-1,2(18)
Co8	-O3X	-C1X	-O1X	53,2(10)	N1H	-C1H	-C6H	-C5H	-176,8(12)
Co8	-O3X	-C1X	-O2X	-128,8(7)	C1A	-C2A	-C7A	-O2A	-20,0(17)
Co8	-O3Y	-C1Y	-O1Y	-130,1(7)	C3A	-C2A	-C7A	-O1A	-21,1(16)
Co8	-O3Y	-C1Y	-O2Y	50,7(10)	C1A	-C2A	-C3A	-C4A	3(2)
Co9	-O3Y	-C1Y	-O1Y	2,5(13)	C1A	-C2A	-C7A	-O1A	159,5(11)
Co9	-O3Y	-C1Y	-O2Y	-176,7(6)	C7A	-C2A	-C3A	-C4A	-176,7(13)
Co4	-O1D'_3	-C1D'_3	-N1D'_3	175,1(10)	C3A	-C2A	-C7A	-O2A	159,5(11)
Co6	-O1D'_4	-C1D'_4	-N1D'_4	173,5(11)	C3B	-C2B	-C7B	-O1B	144,9(14)
Co7	-O1D'_5	-C1D'_5	-N1D'_5	176,6(10)	C3B	-C2B	-C7B	-O2B	-34,9(19)
Co9	-O1D'_6	-C1D'_6	-N1D'_6	176,3(11)	C1B	-C2B	-C7B	-O2B	144,0(14)
C2D'_1	-N1D'_1	-C1D'_1	-O1D'_1	-6(3)	C7B	-C2B	-C3B	-C4B	-176,5(16)
C3D'_1	-N1D'_1	-C1D'_1	-O1D'_1	177,0(18)	C1B	-C2B	-C7B	-O1B	-36,2(19)
C8A	-N1A	-C1A	-C2A	-148,2(13)	C1B	-C2B	-C3B	-C4B	5(2)
C1A	-N1A	-C8A	-C9A	-160,4(13)	C3C	-C2C	-C7C	-O2C	20,0(18)
C8A	-N1A	-C1A	-C6A	33(2)	C7C	-C2C	-C3C	-C4C	178,5(13)
C1A	-N1A	-C8A	-C13A	19(2)	C1C	-C2C	-C7C	-O2C	-160,5(13)
C8B	-N1B	-C1B	-C6B	24(3)	C1C	-C2C	-C7C	-O1C	22,4(19)
C8B	-N1B	-C1B	-C2B	-165,9(16)	C1C	-C2C	-C3C	-C4C	-1(2)
C1B	-N1B	-C8B	-C9B	-154,3(17)	C3C	-C2C	-C7C	-O1C	-157,1(11)

Átomos	Ángulo(°)	Átomos	Ángulo(°)
C1B -N1B -C8B -C13B	28(3)	C7D -C2D -C3D -C4D	-174,9(15)
C8C -N1C -C1C -C6C	-30(2)	C1D -C2D -C7D -O1D	-15,0(19)
C1C -N1C -C8C -C13C	-23(3)	C1D -C2D -C7D -O2D	160,3(13)
C8C -N1C -C1C -C2C	157,5(15)	C3D -C2D -C7D -O2D	-24,7(18)
C1C -N1C -C8C -C9C	160,5(16)	C1D -C2D -C3D -C4D	0(2)
C8D -N1D -C1D -C6D	35(2)	C3D -C2D -C7D -O1D	159,9(13)
C1D -N1D -C8D -C13D	16(2)	C3E -C2E -C7E -O1E	5,1(18)
C1D -N1D -C8D -C9D	-167,8(13)	C7E -C2E -C3E -C4E	173,9(12)
C8D -N1D -C1D -C2D	-147,7(13)	C1E -C2E -C3E -C4E	3(2)
C8E -N1E -C1E -C2E	-161,4(14)	C1E -C2E -C7E -O1E	175,6(12)
C1E -N1E -C8E -C9E	-83(2)	C1E -C2E -C7E -O2E	-7,6(18)
C8E -N1E -C1E -C6E	22(2)	C3E -C2E -C7E -O2E	-178,2(12)
C1E -N1E -C8E -C13E	102,0(19)	C3F -C2F -C7F -O2F	7,2(18)
C8F -N1F -C1F -C2F	158,9(15)	C1F -C2F -C3F -C4F	-4(2)
C1F -N1F -C8F -C9F	154,8(18)	C3F -C2F -C7F -O1F	-173,2(12)
C8F -N1F -C1F -C6F	-28(2)	C1F -C2F -C7F -O2F	-170,7(13)
C1F -N1F -C8F -C13F	-33(3)	C7F -C2F -C3F -C4F	177,7(14)
C8G -N1G -C1G -C2G	-175,3(13)	C1F -C2F -C7F -O1F	8,9(19)
C1G -N1G -C8G -C9G	-145,6(14)	C1G -C2G -C7G -O1G	157,8(11)
C8G -N1G -C1G -C6G	5(2)	C1G -C2G -C3G -C4G	-1(2)
C1G -N1G -C8G -C13G	39,8(19)	C3G -C2G -C7G -O2G	157,1(11)
C8H -N1H -C1H -C2H	173,3(12)	C1G -C2G -C7G -O2G	-19,9(17)
C8H -N1H -C1H -C6H	-10(2)	C3G -C2G -C7G -O1G	-25,2(15)
C1H -N1H -C8H -C13H	-38(2)	C7G -C2G -C3G -C4G	-178,0(12)
C1H -N1H -C8H -C9H	144,2(13)	C7H -C2H -C3H -C4H	178,8(12)
C3D'_2 -N1D'_2 -C1D'_2 -O1D'_2	-178,7(15)	C1H -C2H -C7H -O2H	18,6(15)
C2D'_2 -N1D'_2 -C1D'_2 -O1D'_2	2(2)	C1H -C2H -C7H -O1H	-164,3(11)
C2D'_3 -N1D'_3 -C1D'_3 -O1D'_3	-179,6(14)	C1H -C2H -C3H -C4H	1,2(18)
C3D'_3 -N1D'_3 -C1D'_3 -O1D'_3	2(2)	C3H -C2H -C7H -O1H	18,2(15)
C2D'_4 -N1D'_4 -C1D'_4 -O1D'_4	3(2)	C3H -C2H -C7H -O2H	-158,9(10)
C3D'_4 -N1D'_4 -C1D'_4 -O1D'_4	-176,7(14)	C2A -C3A -C4A -C5A	-4(2)
C3D'_5 -N1D'_5 -C1D'_5 -O1D'_5	4(2)	C2B -C3B -C4B -C5B	-8(3)
C2D'_5 -N1D'_5 -C1D'_5 -O1D'_5	179,8(13)	C2C -C3C -C4C -C5C	0(2)
C3D'_6 -N1D'_6 -C1D'_6 -O1D'_6	-179,9(14)	C2D -C3D -C4D -C5D	-1(3)
C2D'_6 -N1D'_6 -C1D'_6 -O1D'_6	3(2)	C2E -C3E -C4E -C5E	-3(2)
C6A -C1A -C2A -C7A	178,3(12)	C2F -C3F -C4F -C5F	-2(2)
C6A -C1A -C2A -C3A	-1,2(19)	C2G -C3G -C4G -C5G	2(2)

Átomos				Ángulo(°)	Átomos				Ángulo(°)
N1A	-C1A	-C6A	-C5A	178,7(14)	C2H	-C3H	-C4H	-C5H	-1(2)
C2A	-C1A	-C6A	-C5A	0(2)	C3A	-C4A	-C5A	-C6A	3(3)
N1A	-C1A	-C2A	-C3A	-179,7(12)	C3B	-C4B	-C5B	-C6B	8(3)
N1A	-C1A	-C2A	-C7A	-0,2(19)	C3C	-C4C	-C5C	-C6C	-2(3)
C2B	-C1B	-C6B	-C5B	1(3)	C3D	-C4D	-C5D	-C6D	0(3)
N1B	-C1B	-C2B	-C7B	10(2)	C3E	-C4E	-C5E	-C6E	2(2)
N1B	-C1B	-C6B	-C5B	171,6(18)	C3F	-C4F	-C5F	-C6F	5(2)
N1B	-C1B	-C2B	-C3B	-171,4(16)	C3G	-C4G	-C5G	-C6G	-1(2)
C6B	-C1B	-C2B	-C7B	-179,8(15)	C3H	-C4H	-C5H	-C6H	0(2)
C6B	-C1B	-C2B	-C3B	-1(2)	C4A	-C5A	-C6A	-C1A	-1(3)
C6C	-C1C	-C2C	-C3C	3,3(19)	C4B	-C5B	-C6B	-C1B	-5(3)
N1C	-C1C	-C6C	-C5C	-178,0(15)	C4C	-C5C	-C6C	-C1C	4(3)
N1C	-C1C	-C2C	-C3C	176,2(13)	C4D	-C5D	-C6D	-C1D	2(3)
N1C	-C1C	-C2C	-C7C	-3(2)	C4E	-C5E	-C6E	-C1E	0(2)
C6C	-C1C	-C2C	-C7C	-176,3(12)	C4F	-C5F	-C6F	-C1F	-4(3)
C2C	-C1C	-C6C	-C5C	-5(2)	C4G	-C5G	-C6G	-C1G	-1(2)
C6D	-C1D	-C2D	-C7D	176,2(14)	C4H	-C5H	-C6H	-C1H	0(2)
C6D	-C1D	-C2D	-C3D	1(2)	C13A	-C8A	-C9A	-C10A	3(2)
N1D	-C1D	-C2D	-C3D	-176,1(13)	N1A	-C8A	-C9A	-C14A	-2(2)
N1D	-C1D	-C2D	-C7D	-1(2)	C10F	-C11F	-C12F	-C13F	1(6)
C2D	-C1D	-C6D	-C5D	-2(3)	C10G	-C11G	-C12G	-C13G	1(2)
C9A	-C8A	-C13A	-C12A	-2(2)	C10H	-C11H	-C12H	-C13H	3(2)
C13A	-C8A	-C9A	-C14A	179,5(14)	C11A	-C12A	-C13A	-C8A	2(3)
N1A	-C8A	-C9A	-C10A	-178,4(13)	C11B	-C12B	-C13B	-C8B	-2(3)
N1A	-C8A	-C13A	-C12A	179,0(17)	C11C	-C12C	-C13C	-C8C	-1(4)
C9B	-C8B	-C13B	-C12B	1(2)	C11D	-C12D	-C13D	-C8D	1(3)
N1B	-C8B	-C13B	-C12B	178,7(16)	C11E	-C12E	-C13E	-C8E	0(3)
C13B	-C8B	-C9B	-C14B	179,3(14)	C11F	-C12F	-C13F	-C8F	2(4)
N1B	-C8B	-C9B	-C14B	1(2)	C11G	-C12G	-C13G	-C8G	-3(2)
C13B	-C8B	-C9B	-C10B	0(2)	C11H	-C12H	-C13H	-C8H	0(2)
N1B	-C8B	-C9B	-C10B	-178,1(14)	C2D'_7	-N1D'_7	-C1D'_7	-O1D'_7	-178(2)
N1C	-C8C	-C13C	-C12C	-176,8(19)	C3D'_7	-N1D'_7	-C1D'_7	-O1D'_7	14(3)
C9C	-C8C	-C13C	-C12C	-1(3)	C2D'_8	-N1D'_8	-C1D'_8	-O1D'_8	4(7)
C13C	-C8C	-C9C	-C10C	-5(3)	C3D'_8	-N1D'_8	-C1D'_8	-O1D'_8	179(4)
C13C	-C8C	-C9C	-C14C	-172,8(19)	C2D'_9	-N1D'_9	-C1D'_9	-O1D'_9	-10(3)
N1C	-C8C	-C9C	-C10C	171,0(16)	C3D'_9	-N1D'_9	-C1D'_9	-O1D'_9	-173(3)
N1C	-C8C	-C9C	-C14C	4(3)	C8C	-C9C	-C10C	-C15C	-166(2)

Átomos				Ángulo(°)	Átomos				Ángulo(°)
N1D	-C8D	-C13D	-C12D	176,1(14)	C8C	-C9C	-C10C	-C11C	13(3)
C9D	-C8D	-C13D	-C12D	0(2)	C8D	-C9D	-C10D	-C15D	177,3(14)
C13D	-C8D	-C9D	-C14D	179,2(13)	C8D	-C9D	-C10D	-C11D	-1(2)
N1D	-C8D	-C9D	-C10D	-176,2(13)	C14D	-C9D	-C10D	-C15D	-2(2)
C13D	-C8D	-C9D	-C10D	0(2)	C14D	-C9D	-C10D	-C11D	-179,9(14)
N1D	-C8D	-C9D	-C14D	3(2)	C8E	-C9E	-C10E	-C11E	3(3)
C13E	-C8E	-C9E	-C10E	-3(3)	C14E	-C9E	-C10E	-C15E	4(3)
C13E	-C8E	-C9E	-C14E	178,7(17)	C14E	-C9E	-C10E	-C11E	-179,5(19)
N1E	-C8E	-C9E	-C10E	-178,0(16)	C8E	-C9E	-C10E	-C15E	-174,5(17)
N1E	-C8E	-C9E	-C14E	4(3)	C14F	-C9F	-C10F	-C11F	-180(4)
C9E	-C8E	-C13E	-C12E	2(3)	C8F	-C9F	-C10F	-C11F	6(6)
N1E	-C8E	-C13E	-C12E	176,8(17)	C14F	-C9F	-C10F	-C15F	0(5)
C13F	-C8F	-C9F	-C10F	-2(4)	C8F	-C9F	-C10F	-C15F	-175(3)
C13F	-C8F	-C9F	-C14F	-176(2)	C14G	-C9G	-C10G	-C15G	-0,7(18)
N1F	-C8F	-C13F	-C12F	-174(2)	C14G	-C9G	-C10G	-C11G	-179,6(12)
C9F	-C8F	-C13F	-C12F	-2(3)	C8G	-C9G	-C10G	-C15G	-177,8(12)
N1F	-C8F	-C9F	-C10F	171(3)	C8G	-C9G	-C10G	-C11G	3,3(18)
N1F	-C8F	-C9F	-C14F	-4(3)	C8H	-C9H	-C10H	-C11H	4(2)
N1G	-C8G	-C9G	-C14G	2,5(17)	C14H	-C9H	-C10H	-C11H	-178,4(14)
C13G	-C8G	-C9G	-C10G	-5,9(18)	C14H	-C9H	-C10H	-C15H	-2(2)
N1G	-C8G	-C13G	-C12G	-179,8(12)	C8H	-C9H	-C10H	-C15H	-179,6(12)
C9G	-C8G	-C13G	-C12G	5,7(18)	C9A	-C10A	-C11A	-C12A	3(3)
C13G	-C8G	-C9G	-C14G	176,9(11)	C15A	-C10A	-C11A	-C12A	177(2)
N1G	-C8G	-C9G	-C10G	179,8(11)	C9B	-C10B	-C11B	-C12B	-2(2)
N1H	-C8H	-C9H	-C14H	-0,9(18)	C15B	-C10B	-C11B	-C12B	178,2(16)
C13H	-C8H	-C9H	-C10H	-1,8(19)	C15C	-C10C	-C11C	-C12C	163(3)
C13H	-C8H	-C9H	-C14H	-179,2(12)	C9C	-C10C	-C11C	-C12C	-16(5)
N1H	-C8H	-C13H	-C12H	-178,5(13)	C9D	-C10D	-C11D	-C12D	2(3)
C9H	-C8H	-C13H	-C12H	0(2)	C15D	-C10D	-C11D	-C12D	-176,5(17)
N1H	-C8H	-C9H	-C10H	176,5(12)	C15E	-C10E	-C11E	-C12E	177(2)
C8A	-C9A	-C10A	-C11A	-3(2)	C9E	-C10E	-C11E	-C12E	-1(3)
C8A	-C9A	-C10A	-C15A	-177,7(14)	C9F	-C10F	-C11F	-C12F	-5(7)
C14A	-C9A	-C10A	-C11A	180,0(17)	C15F	-C10F	-C11F	-C12F	175(4)
C14A	-C9A	-C10A	-C15A	5(2)	C9G	-C10G	-C11G	-C12G	-1(2)
C14B	-C9B	-C10B	-C15B	1(2)	C15G	-C10G	-C11G	-C12G	-179,7(14)
C8B	-C9B	-C10B	-C15B	-179,5(14)	C15H	-C10H	-C11H	-C12H	179,0(15)
C8B	-C9B	-C10B	-C11B	0(2)	C9H	-C10H	-C11H	-C12H	-5(2)

Átomos	Ángulo(°)	Átomos	Ángulo(°)
C14B -C9B -C10B -C11B	-178,8(14)	C2D'_10-N1D'_10-C1D'_10-O1D'_10	-176(2)
C14C -C9C -C10C -C15C	2(3)	C3D'_10-N1D'_10-C1D'_10-O1D'_10	3(4)
C14C -C9C -C10C -C11C	-179(2)	--	--

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)