



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

“SÍNTESIS DE PSEUDOPÉPTIDOS Y SUS COMPLEJOS DE
COORDINACIÓN DE COBRE(II) Y ZINC(II)”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA

P R E S E N T A

VÍCTOR DANIEL LECHUGA ISLAS

ASESORES

DRA. ÁNGELA MARGARITA TLAHUEXTL ROMERO

DR. ANTONIO RAFAEL TAPIA BENAVIDES

El presente trabajo de Tesis se realizó en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo bajo la dirección de la Dra. Ángela Margarita Tlahuextl Romero y del Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides.

El presente trabajo de Tesis fue soportado por:

- La beca crédito CONACyT [20979] y el proyecto: “Síntesis y estudio de la actividad citotóxica de arsoranos” fondo SEP-CONACyT [CB-2011/169010].

Parte del trabajo fue presentado en el congreso:

- Synthesis of Optically Active Copper Complexes Derivate from 2-(Aminomethyl)benzimidazole Amides. M. Tlahuextl, **V. Lechuga-Islas**, M. Falcón-León, H. Tlahuext, C. Galán, A. Tapia-Benavides. 41st International Conference on Coordination Chemistry (ICCC-41) del 21 al 25 de julio de 2014 en Singapur. *Presentación cartel*. Pág 136.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ángela Margarita Tlahuexltl Romero y al Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides por aceptarme en su equipo trabajo, por todo su apoyo durante mi estancia en el laboratorio 3 y por su dirección y consejos en la realización de esta tesis.

A mi mamá Irma Islas Monzalvo, quien siempre ha creído en mí y que con trabajo, fuerza de voluntad y sabios consejos me ha ayudado a obtener todo lo que tengo y a ser la persona que soy. Gracias por todo.

A mis hermanos Celeste del Rocío y Jafeth Essaú Lechuga Islas que me han entregado su compañía, su cariño y apoyo incondicional en todo momento. Siempre estaré con ustedes.

A Melisa Trejo Maldonado quien ha sido mi mejor amiga, mi amor y mi mayor inspiración para continuar adelante siempre con unidad, decisión y mucho trabajo.

A los miembros del jurado por sus valiosas contribuciones en este trabajo.

A todos mi compañeros y amigos de la Licenciatura en Química con quienes comparto muchos recuerdos.

A todos los que han formado parte de mi formación profesional y en especial a mis compañeros en el laboratorio 3, Conchita, Javier y Patricio.

DEDICATORIAS

A mi mamá

Irma Islas Monzalvo

A mis hermanos

Celeste del Rocío y Jafeth Essaú Lechuga Islas

A mi bi

Melisa Trejo Maldonado

Lista de abreviaturas

2-AMBZ	2-(aminometil)bencimidazol
IR	Infrarrojo
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
UV	Ultravioleta
M	Molaridad
ppm	Partes por millón
$\Delta\delta$	Variación del desplazamiento químico
RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C desacoplada de ^1H
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de ^1H
D₂O	Óxido de Deuterio
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido deuterado
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofurano
v	Vibración de tensión
Å	Angstrom (10^{-8} cm)
°	Grados
R_d^a(n)	Patrón del enlace de hidrógeno
C	Chain: cadena (del inglés)
R	Ring: anillo (del inglés)
S	Patrón de enlace de hidrógeno <i>intra</i> -molecular
a	Número de donadores de enlaces de hidrógeno
d	Número de aceptores de enlaces de hidrógeno
n	Número de átomos involucrados en el patrón de enlace
m/z	Relación masa/carga

Contenido

RESUMEN	1
CAPÍTULO I	3
I. INTRODUCCIÓN	4
II. ANTECEDENTES	6
II.1 MÉTODOS PARA LA SÍNTESIS DE AMIDAS.	8
II.1.1. Acilación de aminas con ácidos carboxílicos.	8
II.1.2. Acilación de aminas con haluros de acilo.	8
II.1.3. Acilación de aminas con anhídridos.	9
II.1.4. Síntesis de amidas utilizando arilborónicos como catalizadores.	10
II.1.4.1. Síntesis de amidas mediante reacciones oxido-reducción.	11
II.1.5. Síntesis de amidas derivadas de α -aminoácidos.	13
II.1.6. Síntesis de amidas derivadas de α -aminoácidos y bencimidazol.	17
II.1.6.1. Estudios y aplicaciones de amidas derivadas de α -aminoácidos y bencimidazol.	22
III. OBJETIVOS	26
III.1. OBJETIVO GENERAL	26
III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
IV.1. SÍNTESIS DE LAS AMIDAS DERIVADAS DEL 2-AMBZ Y α -AMINOÁCIDOS.	27
IV.2 ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE LAS AMIDAS 1 Y 2 POR RMN.	33
IV.2.1. Resonancia Magnética Nuclear de ^1H .	33
IV.2.2. Resonancia Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	38
III.3. ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE LAS AMIDAS 1 Y 2 POR ESPECTROSCOPIA EN EL IR.	41
IV.4. ANÁLISIS ESTRUCTURAL DE LAS AMIDAS 1 Y 2 POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X.	44
IV.4.1. Amida 1b .	44
IV.4.1. Amida 2b .	48
V. CONCLUSIONES	52
VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL	53

VII. REFERENCIAS	55
-------------------------	-----------

CAPÍTULO II	59
--------------------	-----------

I. INTRODUCCIÓN	60
------------------------	-----------

II. ANTECEDENTES	62
-------------------------	-----------

II.1. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DERIVADOS DEL 2-AMBZ	63
---	----

II.2. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE CU(II) DERIVADOS DEL 2-AMBZ	64
---	----

II.3. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE ZN(II) DERIVADOS DEL 2-AMBZ	68
---	----

II.4. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN TERNARIOS Y CUATERNARIOS DE ZN(II) Y CU(II) DERIVADOS DEL 2-AMBZ Y α -AMINOÁCIDOS	71
--	----

II.5. COMPLEJOS PEPTÍDICOS DE CU(II) Y ZN(II) DERIVADOS DEL 2-AMBZ Y α -AMINOÁCIDOS	76
--	----

III. OBJETIVOS	82
-----------------------	-----------

III.1. OBJETIVO GENERAL	82
-------------------------	----

III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	82
------------------------------	----

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	83
-----------------------------------	-----------

IV.1. SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE CU(II) DERIVADOS DE LAS AMIDAS 1 Y 2.	83
---	----

IV.1.1. ANÁLISIS ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE MONOCRISTAL DEL COMPLEJO 3 DERIVADO LA AMIDA 1.	88
--	----

IV.1.2. ANÁLISIS ESTRUCTURAL POR ESPECTROSCOPIA IR DE LOS COMPLEJOS 3 Y 4.	92
---	----

IV.2. SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE ZN(II) DERIVADOS DE LA AMIDA 1.	95
--	----

IV.2.1 RMN de los compuestos de coordinación de Zn(II).	95
---	----

IV.2.2. Espectroscopia en el IR de los compuestos de coordinación de Zn(II).	98
--	----

V. CONCLUSIONES	101
------------------------	------------

VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL	102
------------------------------------	------------

VII. REFERENCIAS	103
-------------------------	------------

ANEXOS	107
---------------	------------

Resumen

La obtención de moléculas bioinspiradas por métodos libres de residuos y contaminantes como disolventes orgánicos es de gran importancia. Una de las estrategias exitosas para construir moléculas bioinspiradas es la combinación de bloques naturales que provean los elementos funcionales con fragmentos abióticos que puedan funcionar como soportes estructurales. Por consiguiente, los compuestos pseudopeptídicos representan una opción para explorar y evaluar la actividad biológica de compuestos naturales análogos.¹

En adición, la introducción de compuestos heterocíclicos en péptidos y proteínas puede modificar las propiedades químicas y físicas a través de diferentes factores ambientales, proveyendo de nuevos dispositivos moleculares. Por otra parte, varios de los pseudopéptidos sintetizados han demostrado interesantes propiedades en reconocimiento molecular, sensores, actividad catalítica, biológica, entre otras.¹ Esto ofrece múltiples oportunidades en el diseño y síntesis de sistemas relativamente abióticos pero bioinspirados en sistemas que exhiben propiedades específicas.

Idealmente, cualquier combinación de componentes naturales y no naturales diseñados utilizando el conocimiento obtenido de sistemas naturales, podrían alcanzar las propiedades deseadas con moléculas de bajo peso molecular.

El objetivo de este trabajo es obtener compuestos derivados del 2-(aminometil)bencimidazol (2-AMBZ) y α -aminoácidos por reacciones de condensación, que permitan el diseño de modelos moleculares para entender los factores y parámetros estructurales que determinan las propiedades de interés en péptidos y proteínas. Del mismo modo, conocer las capacidades coordinantes de los pseudopéptidos hacia metales de transición, para su posterior evaluación citotóxica.

La presente tesis está integrada por dos capítulos. En el primero se reporta un método sintético de condensación para la obtención de pseudopéptidos derivados del heterociclo 2-(aminoalquil)bencimidazol y los α -aminoácidos alanina y leucina. El método de síntesis presenta relativa facilidad en la formación del enlace peptídico. Los estudios obtenidos por espectroscopia de RMN, IR y difracción de rayos-X demuestran que los derivados amídicos **1** y **2** se obtienen como diclorhidratos de mezclas racémicas. (Figura 1).

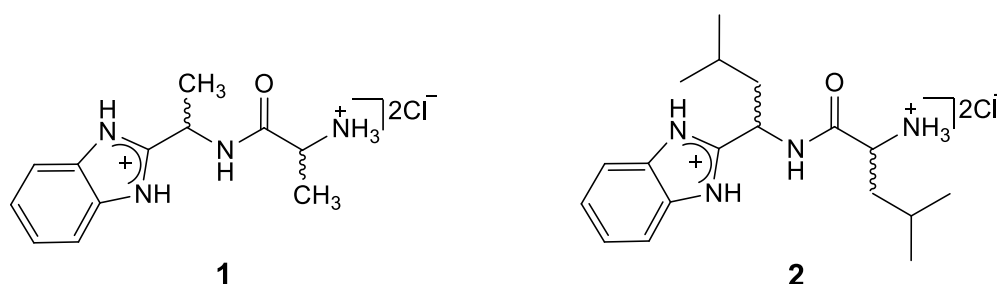


Figura 1. Estructura molecular de los derivados amídicos **1** y **2**.

En el capítulo II se reporta la síntesis y el análisis estructural de complejos de coordinación derivados de las amidas **1** y **2** (figura 2). El estudio de las propiedades coordinantes de los ligantes se realizó hacia las sales de Cu(II) $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ y Zn(II) (ZnCl_2) , lo que permitió la obtención y caracterización de compuestos con diferentes geometrías. El estudio espectroscópico de los complejos **3-7** se realizó mediante espectroscopia en el infrarrojo, RMN de ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ y difracción de rayos-X.

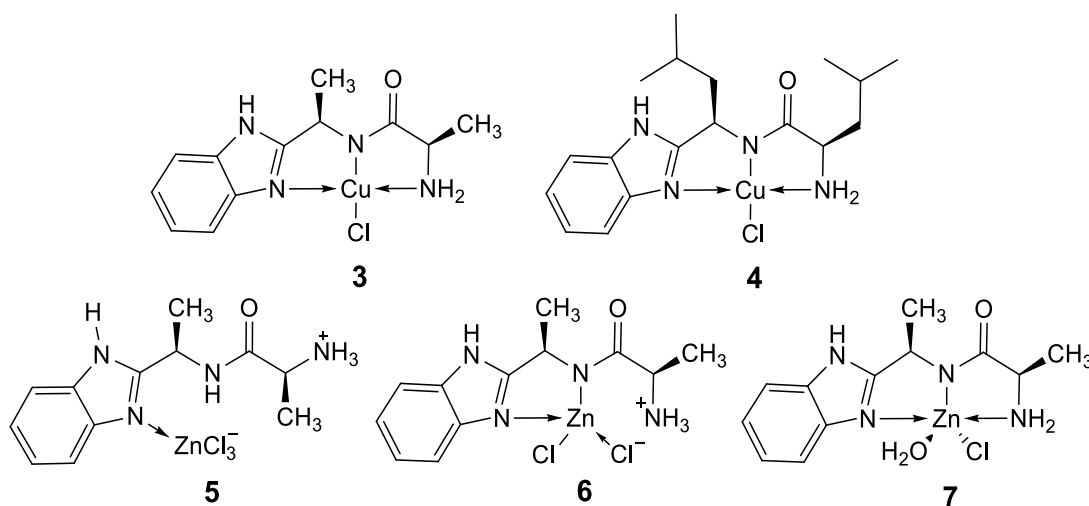


Figura 2. Estructura de los compuestos de coordinación **3-7**.

CAPÍTULO I

**Síntesis y análisis estructural de pseudopéptidos
derivados del 2-(aminoalquil)bencimidazol y α -
aminoácidos.**

I. Introducción

El grupo funcional amida es de gran interés debido a su prevalencia en la estructura molecular de productos naturales y sintéticos. Así mismo, las amidas derivadas de α -aminoácidos representan una interesante subclase de derivados de estos compuestos que son biológicamente activos y poseen propiedades terapéuticas útiles como analgésicos, antibióticos, entre otras.

Adicionalmente, las amidas derivadas de α -aminoácidos funcionan como intermediarios de gran utilidad en la síntesis orgánica. Además, están presentes en organocatalizadores y en la química de coordinación como ligantes para transformaciones estereoselectivas.¹

Del mismo modo, se conoce que los oligopéptidos tienen una amplia actividad biológica. La incorporación de grupos heterocíclicos (como el bencimidazol) en dichos péptidos ofrece una gran posibilidad para diseñar moléculas con propiedades fisicoquímicas nuevas y lograr que la actividad biológica se potencie de forma sustantiva.

Los compuestos que en su estructura involucran uno o varios grupos de bencimidazol son de especial interés en la química sintética y medicinal, debido a las propiedades químicas y biológicas únicas que estos heterociclos otorgan a los nuevos derivados. Esto se debe a que los grupos bencimidazólicos tienen estructura rígida, plana y estable frente a la hidrólisis, oxidación y reducción.²

En este contexto, en el presente capítulo se muestra la síntesis y estudio estructural en solución y en estado sólido de amidas derivadas del 2-(aminoalquil)bencimidazol y α -aminoácidos **1** y **2** (figura 1.1).

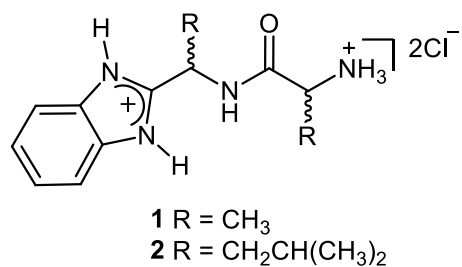


Figura 1.1. Estructura amidas **1** y **2**.

El estudio por resonancia magnética nuclear de las amidas **1** y **2** permite analizar la presencia de efectos inductivos y estéricos. La espectroscopia en el infrarrojo contribuye a la identificación de grupos funcionales. Y finalmente, la difracción de rayos-X de monocristal permite determinar la configuración de los centros quirales, así como las interacciones *inter* e *intra*-moleculares en los derivados amídicos **1** y **2**.

II. Antecedentes

Entre los derivados de aminoácidos más importantes se encuentran los ésteres, los nitrilos y las amidas.³

El grupo funcional amida tiene presencia en una gran variedad de moléculas incluyendo numerosos compuestos industrialmente importantes. Así como una gran selección de compuestos y productos naturales activos en sistemas biológicos.⁴ Algunos ejemplos de compuestos naturales que incluyen al grupo amídico son: la urea **1**, la amida más simple presente en la naturaleza, la cual es producida por el cuerpo humano. La melatonina **2**, una hormona que regula el ciclo reproductivo en humanos. La fibroína **3**, que forma parte de la seda y las telarañas (figura 1.2) y la queratina **4**, proteína de la piel y las uñas⁵ (figura 1.3).

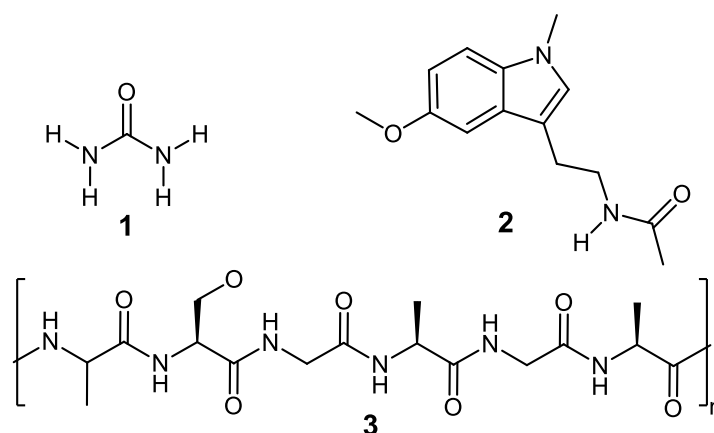


Figura 1.2. Algunos compuestos naturales que incluyen al grupo funcional amida en su estructura.

El enlace amida contribuye a las propiedades en péptidos, proteínas, antibióticos y numerosos polímeros sintéticos.⁶ Los aminoácidos que conforman las proteínas están enlazados mediante grupos funcionales amida, lo que les otorga diversas funciones biológicas vitales en los seres vivos. Igualmente, la mayor parte de las enzimas que catalizan las miles de reacciones biológicas dentro de las células, son proteínas.⁵

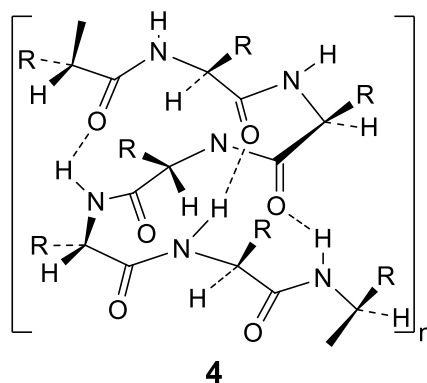


Figura 1.3. Estructura base de la queratina.

En la industria farmacéutica, la síntesis de derivados amídicos es importante porque un gran número de amidas sintéticas exhiben actividad fisiológica y son usadas como drogas en el cuerpo humano. Por esta razón, se conoce que hasta un 25% de los productos farmacéuticos contienen el grupo amida y son los de mayor interés comercial.²

Algunos de los ejemplos más representativos de derivados amídicos, incluyen el acetaminofén **5**, uno de los analgésicos más vendidos. Las penicilinas **6**, antibióticos empleados profusamente en infecciones. Y la amida terciaria *N,N*-dietil-*m*-toluamida (DEET) **7**, ingrediente activo en la mayoría de los repelentes contra insectos.^{7,8} (Figura 1.4).

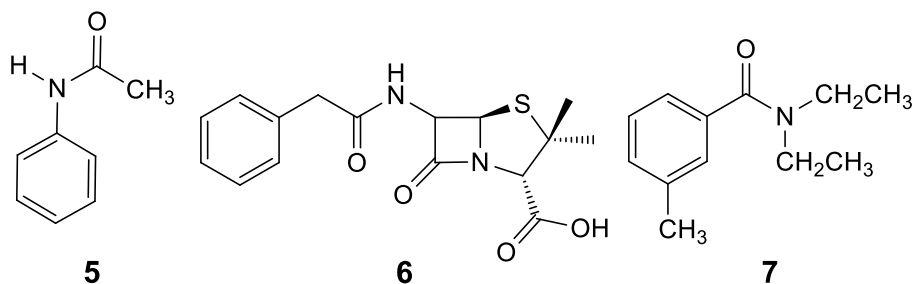


Figura 1.4 Compuestos amídicos representativos: acetaminofén **5**, penicilina **6** y DEET **7**.

Por otra parte, las propiedades favorables de las amidas, tales como: alta polaridad, estabilidad, diversidad conformacional y la posibilidad que tienen para la formación de puentes de hidrógeno,⁹ lo convierten en uno de los grupos funcionales más populares y fiables en todas las ramas de la química orgánica.¹⁰

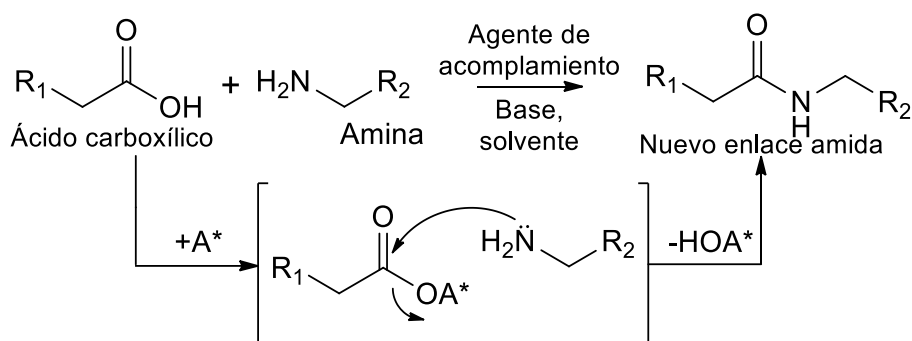
Por lo tanto, diversos métodos de síntesis de derivados amídicos han sido reportados.

II.1 Métodos para la síntesis de amidas.

II.1.1. Acilación de aminas con ácidos carboxílicos.

La condensación entre un ácido carboxílico activado y una amina representa el método más común que se realiza para la síntesis de amidas (esquema 1.1). Este tipo de mecanismo requiere del uso de un agente de acoplamiento (A^*) que activa al ácido carboxílico [como diciclohexilcarbodiimida (DCC)] y conduce a la reacción de deshidratación. Posteriormente, el ataque nucleofílico de una amina genera el nuevo enlace amida.¹⁰

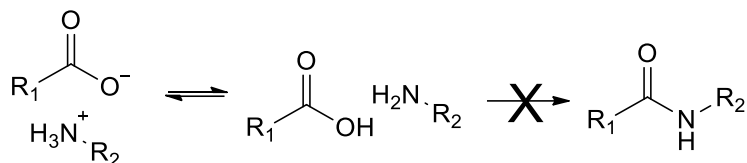
Esta reacción es particularmente usada para evitar la epimerización del carbono quiral α al grupo carbonilo.¹¹



Esquema 1.1. Síntesis de amidas mediante la acilación de ácidos carboxílicos.

II.1.2. Acilación de aminas con haluros de acilo.

Es conocido que la mezcla del ácido carboxílico y la amina favorece termodinámicamente la sal de carboxilato de amonio, en lugar de la amida¹⁰ (esquema 1.2).

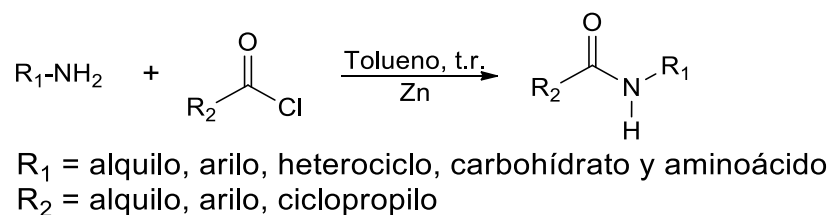


Esquema 1.2. Formación de carboxilato de amonio en lugar de la condensación.

Por esta razón, para formar el enlace amídico es conveniente la activación del ácido carboxílico previa a la reacción con aminas. Así, una reacción general para la preparación de amidas es a partir de los haluros de acilo con aminas o amoniaco.

En un haluro de acilo, el átomo de halógeno sustrae densidad electrónica del carbonilo, aumentando su naturaleza electrofílica y su reactividad respecto a la sustitución nucleofílica del grupo acilo.³ En ocasiones se adiciona una base alcalina o un exceso de la amina para neutralizar al ácido que se forma en la reacción.¹²

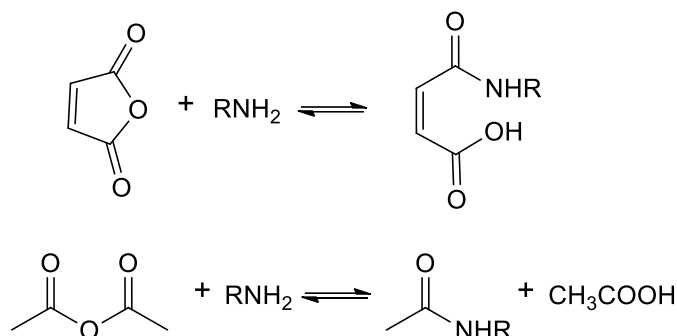
Además, el zinc activado puede requerirse para incrementar la velocidad de formación de aminas con impedimento estérico. (Esquema 1.3).¹³



Esquema 1.3. Conversión de haluros de acilo en una amida catalizada con Zn.

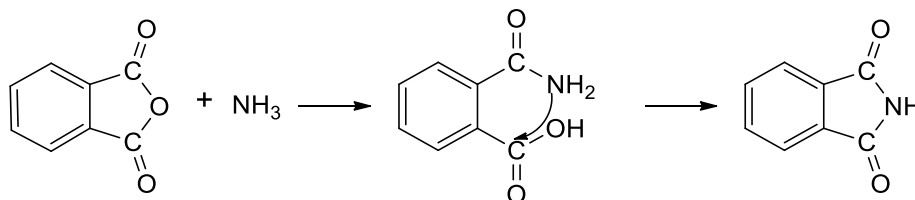
II.1.3. Acilación de aminas con anhídridos.

Las aminas primarias o secundarias reaccionan fácilmente con un anhídrido en medio acuoso, para obtener una amida estable y un ácido carboxílico. El mecanismo es similar a las acilaciones de aminas con haluros de acilo,¹² en donde aminas primarias o secundarias reaccionan con un anhídrido en medio acuoso para obtener una amida estable y un ácido carboxílico.¹⁴ (Esquema 1.4).



Esquema 1.4. Transformación de un anhídrido de acilo en una amida.

Sin embargo, las reacciones del amoníaco y las aminas primarias con anhídridos cíclicos también pueden producir amidas e imidas, (dos grupos acilo enlazados al nitrógeno).¹⁵ En el mecanismo de reacción; la segunda etapa es el paso limitante, donde ocurre el ataque del nitrógeno amídico al carbono carboxílico.¹² (Esquema1.5).



Esquema 1.5. Mecanismo de reacción para la formación de imidas.

II.1.4. Síntesis de amidas utilizando arilborónicos como catalizadores.

Las reacciones de acilación de aminas con ácidos carboxílicos en la ausencia de agentes de acoplamiento han sido retomadas recientemente,¹⁰ logrando la formación del enlace amídico por medio de radiación de microondas,¹⁶ catálisis,¹⁷ o pirólisis.^{4,18}

La catálisis más prominentemente reportada, es la efectuada con ácido borónico, donde el catalizador actúa como agente de acoplamiento, generando un éster activo, disponible para la amidación catalítica libre de residuos.¹⁹

La amidación oxidativa catalizada con rutenio ha tenido especial atención, ya que es un método económico y limpio. El procedimiento evita el uso de ácidos, bases o aditivos para que se efectúe el acoplamiento directo entre alcoholes y aminas. Así, se obtienen amidas e hidrógeno molecular (H_2) como producto secundario de la reacción.²⁴

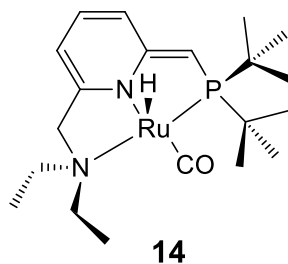
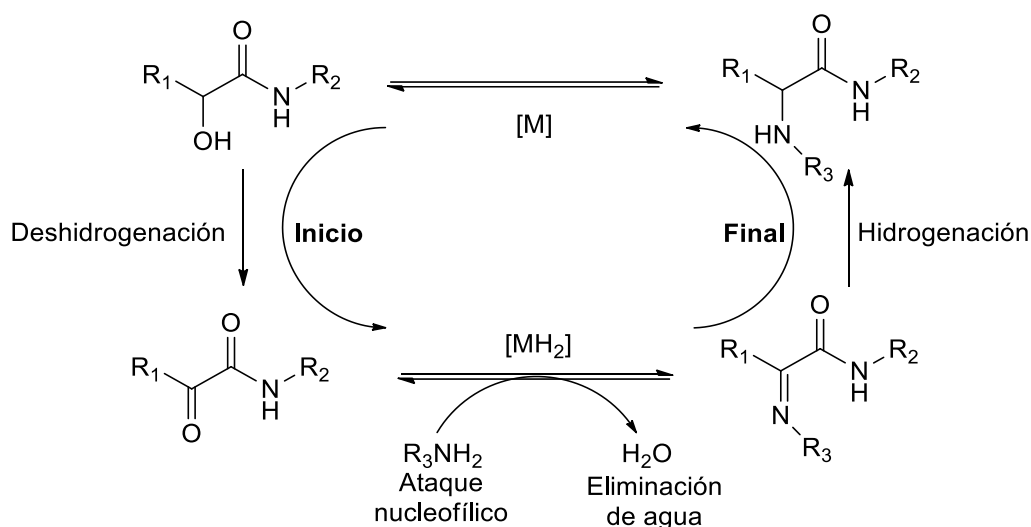


Figura 1.6. Estructura del complejo PNN tipo tenaza de Ru(II), (PNN = 2-(di-tert-butilfosfinometil)-6-(dietilaminometil) piridina).

Milstein *et al.* han reportado que el complejo **14** (figura 1.6), cataliza la reacción de alcoholes con aminas para formar amidas e hidrógeno molecular, dando lugar a una gran variedad de amidas en buenos rendimientos.²⁴

Así mismo, la amidación catalizada con rutenio se ha utilizado en la síntesis de amidas *N*-sustituidas derivadas de α -aminoácidos. El complejo $[Ru_3(CO)_{12}]$ en presencia de fosfinas voluminosas lleva a la obtención α -aminoamidas.²⁵ (Esquema 1.7).

En el paso inicial del ciclo se propone la oxidación de la amida derivada de α -aminoácidos. Posteriormente, en presencia del catalizador se produce una sustitución nucleofílica para obtener una imina. La reducción del grupo imina lleva a la formación de la amida *N*-sustituída en el paso final del ciclo catalítico.²⁵



Esquema 1.7. Mecanismo propuesto para la síntesis de amidas *N*-sustituidas derivadas de α -aminoácidos, catalizada con $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$.²⁵

En el paso de hidrogenación final del mecanismo, se regenera el catalizador y el hidrógeno necesario es producido por la deshidrogenación del alcohol. Por lo tanto, no se necesita hidrógeno adicional para continuar con el ciclo.²⁵

II.1.5. Síntesis de amidas derivadas de α -aminoácidos.

Los aminoácidos son moléculas que en su estructura contienen un grupo carboxilo y un grupo amino, los cuales al reaccionar entre ellos con la pérdida de agua, forman amidas. Esta reacción es la más importante de los aminoácidos porque dirige a la formación de proteínas (las moléculas orgánicas más abundantes en los seres vivos).³

Estructuralmente, las proteínas son poliamidas largas provenientes de aminoácidos. Los enlaces amida que unen a los residuos de aminoácido son llamados enlaces peptídicos y los productos que se forman a partir de esta unión se denominan péptidos.²⁶

El método clásico para la obtención de péptidos es la “**síntesis de péptidos en solución**”, en donde se deben evitar las reacciones colaterales en los aminoácidos.

Por lo tanto, se requiere utilizar grupos protectores para los dos grupos funcionales de los aminoácidos. Los grupos amino son casi universalmente protegidos como amidas.¹¹ Sin embargo, otro grupo como el carbamato puede ser utilizado como grupo protectores para minimizar las reacciones de racemización en los aminoácidos.²⁷ En la figura 1.7, se muestran los compuestos más representativos que al reaccionar con el grupo amina producen al grupo protector carbamato, tales como, el *tert*-butoxicarbonilo (Boc), el benciloxicarbonilo (Cbz) y el fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc).

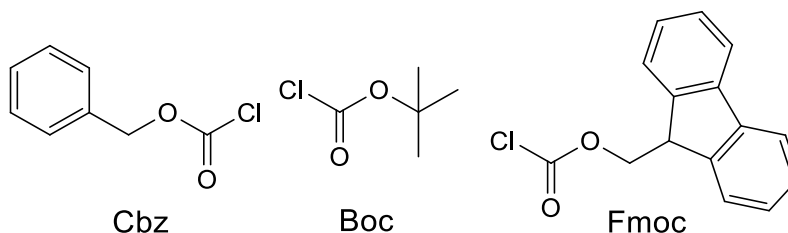


Figura 1.7. Reactivos para formar al grupo protector carbamato.

Por otra parte, el ácido carboxílico es normalmente protegido como un éster; usando diciclopropilmetiléster (Dcpm) **15**, 9-antrilmetiléster **16**, o difenilmetiléster (DPM) **17**, entre otros^{11,27}. Los reactivos comúnmente utilizados para proteger al grupo carboxilo se muestran en la figura 1.8.

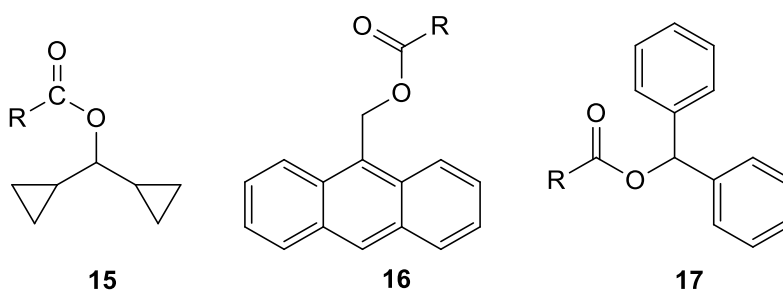
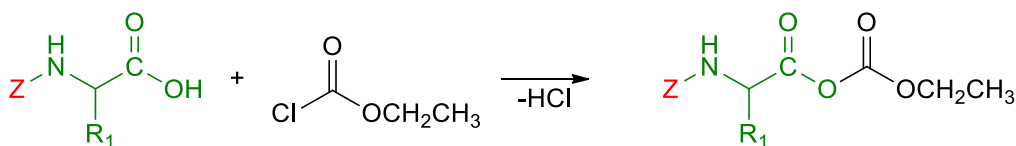


Figura 1.8. Reactivos para formar el grupo protector éster.

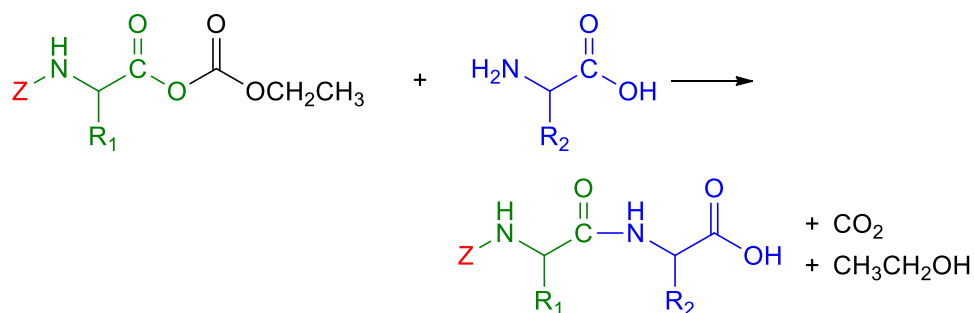
El uso de grupos protectores y agentes de acoplamiento reduce las racemizaciones y no afecta la estereoquímica del carbono α en los aminoácidos. Los pasos involucrados en la síntesis de péptidos son³:

1. Un aminoácido amino-protector (Z = benciloxycarbonilo) es tratado con cloroformiato de etilo para activar al grupo carboxilo y formar un anhídrido mixto del aminoácido y el ácido carbónico.



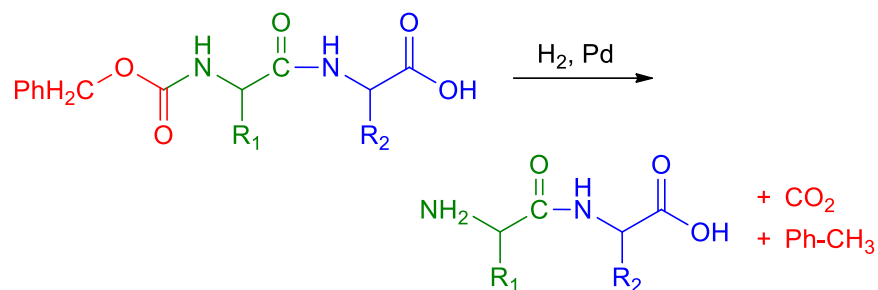
Esquema 1.8. Activación del grupo carbonilo.

2. Se añade el segundo aminoácido, el grupo amino del segundo aminoácido ataca al grupo carboxilo activado, desplazando el anhídrido y formando un enlace peptídico.



Esquema 1.9. Formación del enlace peptídico con el siguiente aminoácido.

3. Los pasos 1 a 2 se repiten por cada aminoácido añadido a la cadena peptídica.
4. Finalmente, el grupo protector es removido. La hidrogenólisis del grupo protector benciloxycarbonilo se produce en condiciones suaves que no rompen los enlaces peptídicos.

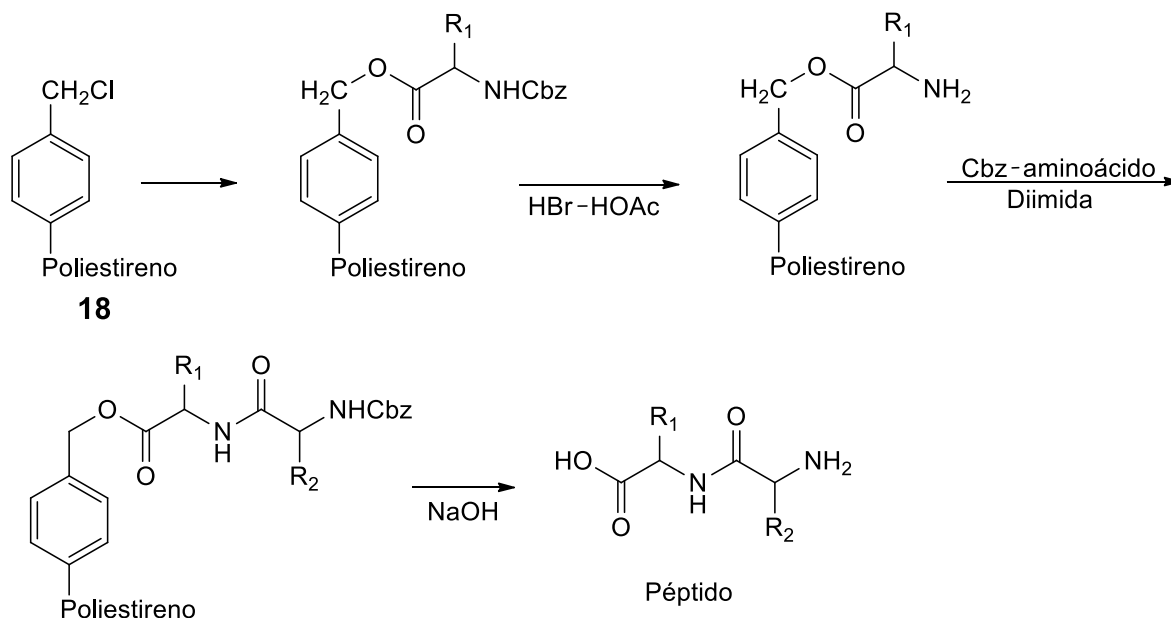


Esquema 1.10. Eliminación del grupo protector de la cadena peptídica.

La síntesis en solución no es un método viable, ya que requiere un gran número de reacciones y purificaciones, lo que significa una gran cantidad de tiempo y rendimiento bajo total.³

El desarrollo de la “**síntesis de péptidos en fase sólida**” o “**síntesis de Merrifield**” soluciona el problema de los bajos rendimientos de la síntesis en solución.

El método consiste básicamente en anclar el primer fragmento de aminoácido a un soporte polimérico insoluble (resina de Merrifield: copolímero clorometilado de estireno y divinilbenceno, **18**) el cual es después usado como estructura soporte para construir el péptido.²⁸ (Esquema 1.11).



Esquema 1.11. Síntesis de péptidos en fase sólida.

Una vez finalizada la síntesis, el péptido sintetizado es liberado de la estructura polimérica por saponificación o en el caso de utilizar una resina bromada, por tratamiento de HBr. Los péptidos liberados son purificados por cromatografía de intercambio iónico.²⁸

El desarrollo de la síntesis de Merrifield, y sus subsecuentes mejoras en agentes acoplantes, grupos protectores, resinas y métodos cromatográficos, han posibilitado la síntesis de péptidos en pequeñas cantidades y de tamaño moderado, con mayores rendimientos.¹⁰

II.1.6. Síntesis de amidas derivadas de α -aminoácidos y bencimidazol.

En la actualidad, se han sintetizado diferentes derivados del bencimidazol sustituidos en la posición 2. Dichos bencimidazoles se ha encontrado tienen actividad biológica y farmacológica importante. Así, actúan como antivirales, antifúngicos, antimicrobianos antiinflamatorios, antihipertensivos, antibacteriales, anti-VIH, anticancerígenos, antihelmínticos, etc.^{29,30,31,32} Además, estos compuestos presentan actividad catalítica como ligantes en compuestos de coordinación.³³

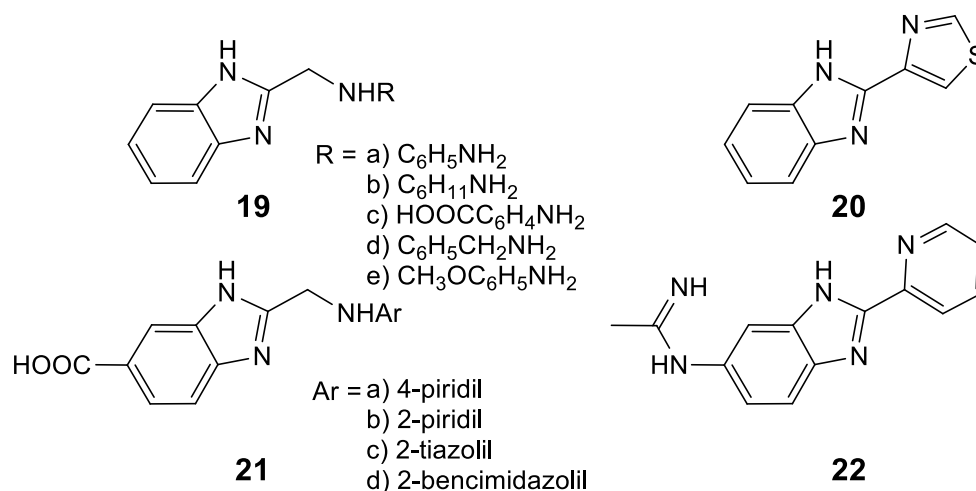
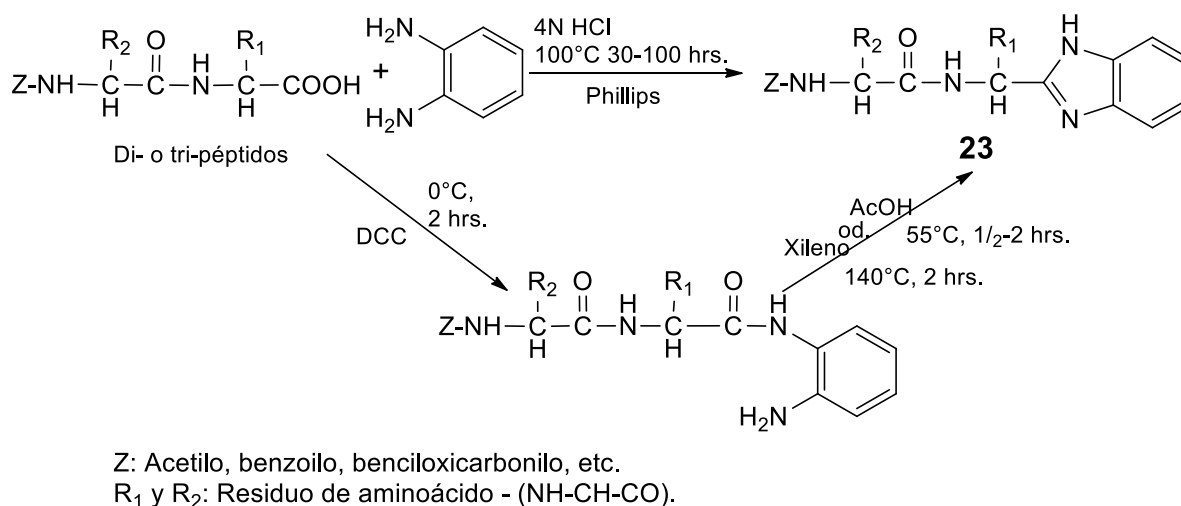


Figura 1.9. Ejemplos de derivados bencimidazólicos sustituidos en la posición 2, con actividad antimicrobiana **19**, antihelmíntica **20**, anticancerígena **21** y antiviral **22**.

El primer reporte de la obtención de derivados del bencimidazol y aminoácidos *N*-protegidos fue realizado en 1975 por Maekawa & Ohtani.³⁴ La síntesis de bencimidazoles derivados de péptidos se llevó a cabo por la reacción de di o tripéptidos *N*-protegidos con *o*-fenilendiamina en la presencia de agentes de condensación, seguida de calentamiento ligero en ácido acético. Además, también se aplicó el método de elongación de bencimidazoles derivados de péptidos **23**, previamente formados (Esquema 1.12).³⁵

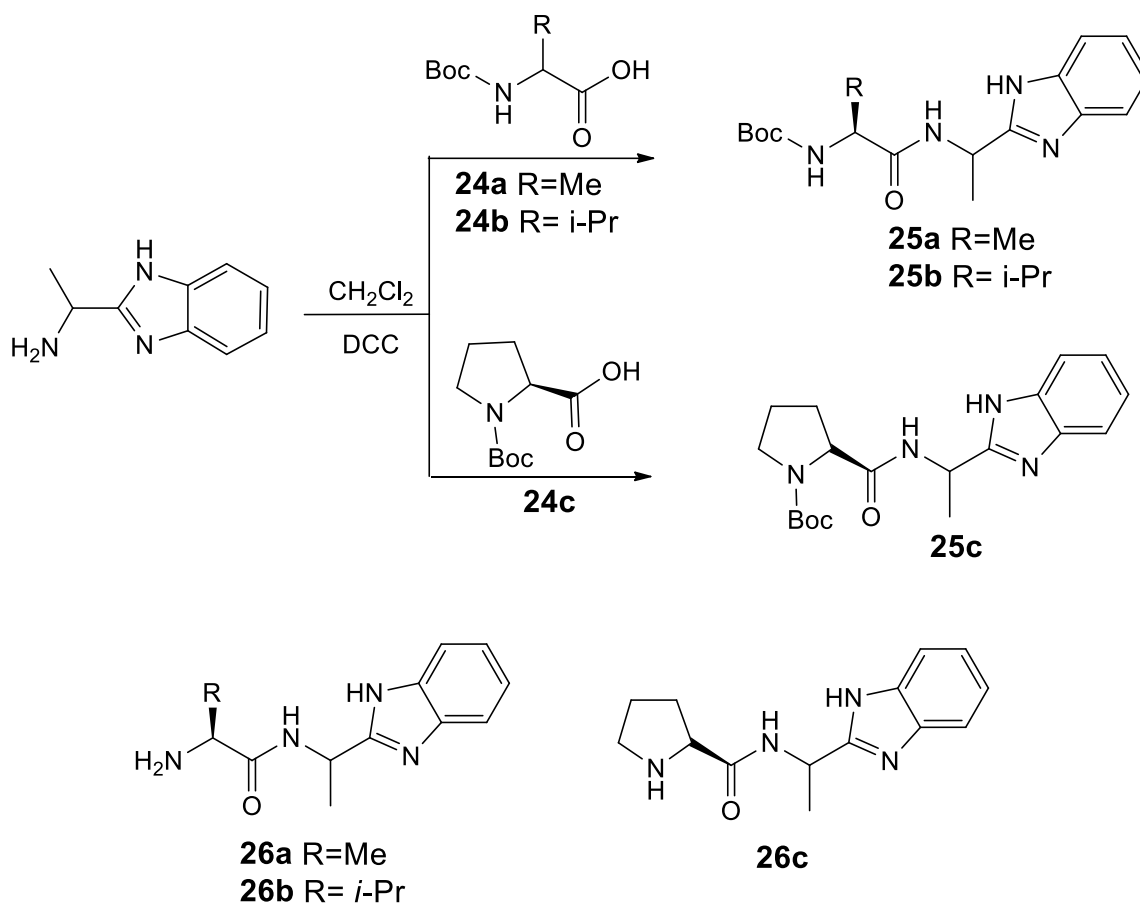


Esquema 1.12. Síntesis de bencimidazoles derivados de péptidos *N*-protegidos.

Los derivados bencimidazólicos fueron purificados en columna de sílica gel y el análisis estructural se realizó por espectroscopia UV, demostrándose el mismo patrón para los derivados **23**. Por otra parte, los espectros IR presentaron las bandas características en 1530, 1440, 1270, 1050 y 750 cm⁻¹.

Wang *et al.* reportaron la síntesis de ligantes amida **25a-25c** derivados de α -aminoácidos y bencimidazol (esquema 1.13). Los bencimidazoles derivados de péptidos fueron sintetizados en dos pasos; primero, la *N*-protección de los aminoácidos (*L*-alanina **24a**, *L*-valina **24b** y *L*-prolina **24c**) empleando el grupo protector Boc, en un procedimiento estándar. Posteriormente, el acoplamiento de los aminoácidos *N*-protegidos con 2-aminoetilbencimidazol, se lleva a cabo en diclorometano seco, utilizando 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente de acoplamiento para obtener **25a-25c**. Finalmente, el grupo protector (Boc), es

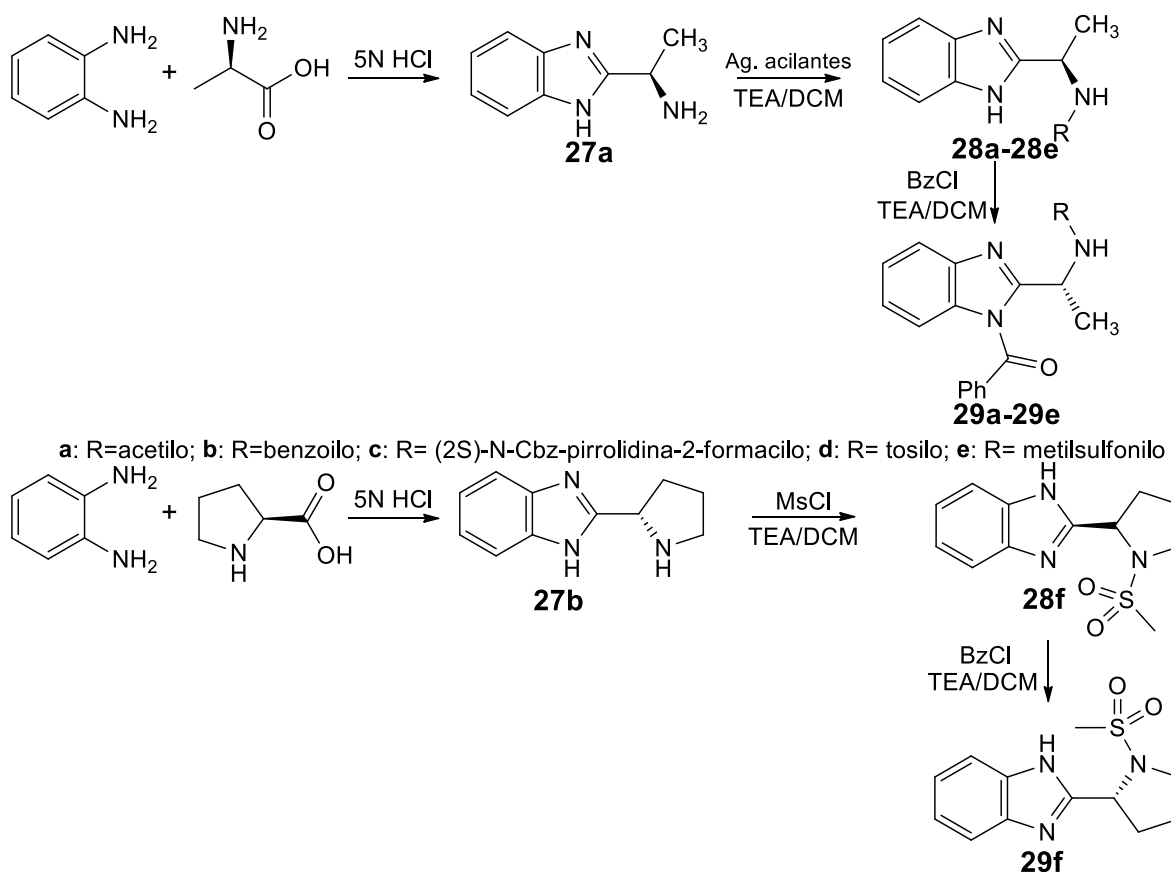
removido por la acción de una solución de HCl en acetato de etilo para obtener a los compuestos **26a** y **26c** (EA).³³



Esquema 1.13. Síntesis de bencimidazoles derivados de péptidos *N*-protegidos.

Debido a que el 2-aminoetilbencimidazol es racémico, los compuestos **25a-25c** y **26a-26c**, son diastereoisómeros. Con el fin de proporcionar información sobre la actividad de los ligantes amida en la catálisis de reacciones de hidrogenación asimétrica, los diastereoisómeros de **26c** fueron aislados para obtener los productos quirales puros, con configuración (S,S) y (S,R). Los compuestos fueron caracterizados por RMN de ¹H y ¹³C en D₂O, IR y análisis elemental.³³

Zhang *et al.* han reportado la síntesis de derivados N-acilbencimidazol de α -aminoácidos con varios centros quirales, entre los que se encuentran las amidas **28a** y **29a** (Esquema 1.14). La síntesis se llevó a cabo por la ciclación de aminoácidos quirales con *o*-fenilendiamina en ácido clorhídrico.^{36,37,38}

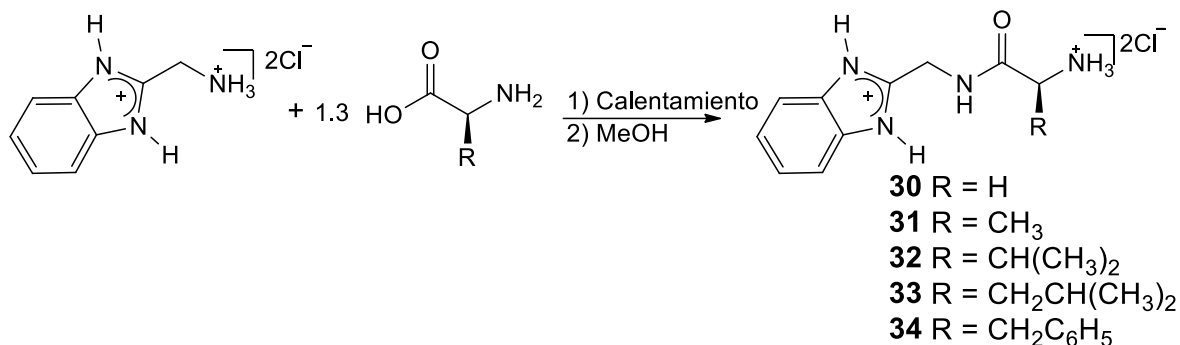


Esquema 1.14. Ruta de síntesis de los derivados del bencimidazol y aminoácidos.

Los bencimidazoles quirales obtenidos **27a** y **27b** son posteriormente tratados con agentes acilantes para llegar a los productos **28a-28f**. Por último, se lleva a cabo la reacción de benzoilación, en un sistema de diclorometano (DCM) y trietilamina (TEA), para llegar a los productos **29a-29f**.³⁹

El rendimiento de la reacción de ciclación mejora en atmósfera de N_2 con calentamiento a $130^\circ C$ (89-94%). Los productos son purificados en una columna de sílica gel. El análisis estructural se realiza mediante RMN de 1H y $^{13}C\{^1H\}$ en $CDCl_3$, espectroscopia de masas y análisis elemental.³⁹

Recientemente, Falcón-León informó la síntesis de amidas quirales a partir de la condensación de 2-(aminometil)bencimidazol y diferentes α -aminoácidos (glicina, D-alanina, L-valina, L-leucina y L-fenilalanina).⁴⁰ (Esquema 1.15).



Esquema 1.15. Síntesis de las amidas derivadas del 2-AMBZ y α -aminoácidos

Las condiciones de reacción son de calentamiento intenso hasta llegar a la fundición, para posteriormente inducir la precipitación de los derivados bencimidazólicos con metanol.

La caracterización de las amidas **30-34** se realizó a través de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} en D₂O, e IR, además se introduce la difracción de rayos-X de la amida **31**. Los estudios de RMN demostraron las señales características del grupo bencimidazólico, así como las señales para los metilenos y los carbonos quirales, en la estructura base de las amidas. La espectroscopia IR señaló la existencia de enlaces de hidrógeno en los compuestos **30-34**, así como la señal característica para el grupo carbonilo (1676-1692 cm⁻¹).⁴⁰

La difracción de rayos-X de la amida **31**, corroboró la estructura propuesta por RMN e IR. Así, se encontró que existen dos átomos de cloro y una molécula agua estabilizando la estructura cristalina; confirmando que las amidas se encuentran como clorhidratos. Además, se observó que los iones cloruro son aceptores de enlaces de hidrógeno, lo que lleva a la formación de cadenas y pseudociclos macroestructurales.⁴⁰

II.1.6.1. Estudios y aplicaciones de amidas derivadas de α -aminoácidos y bencimidazol.

La actividad biológica y herbicida de los compuestos bencimidazólicos derivados de péptidos **23** (figura 1.10) ha sido evaluada en pruebas de actividad fungicida, insecticida, acaricida, antiviral y pruebas de inhibición de germinación en protistas específicas.

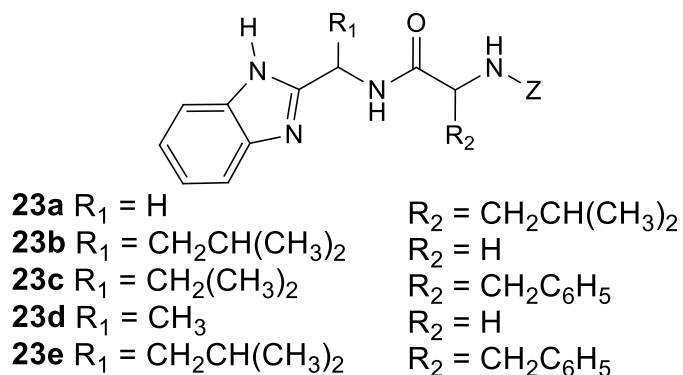


Figura 1.10. Bencimidazoles derivados de péptidos **23a-23e** con actividad biológica.

Se demostró que los derivados **23a** y **23b** tienen efecto inhibitorio selectivo en el crecimiento de plántulas de rábano. Del mismo modo, los derivados **23c** y **23d**, muestran inhibición selectiva hacia plantas gramíneas, mientras que el compuesto **23e** impide el crecimiento de capín arroz.³⁵

Por otra parte, el derivado **24f** con el grupo amino libre (figura 1.11), muestra efecto inhibitorio en el hongo *Phytophthora capsici*, además de encontrarse pequeña actividad insecticida contra el gorgojo chino del frijol (*Callosobruchus chinensis*).³⁵ Esto coincide con lo reportado previamente, donde bencimidazoles derivados de α -aminoácidos *N*-protegidos presentan menor efecto inhibitorio e insecticida, respecto a los derivados bencimidazólicos de α -aminoácidos con el grupo amino libre.³⁴

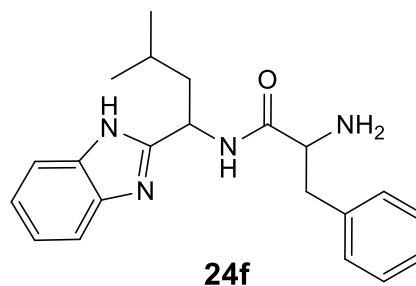
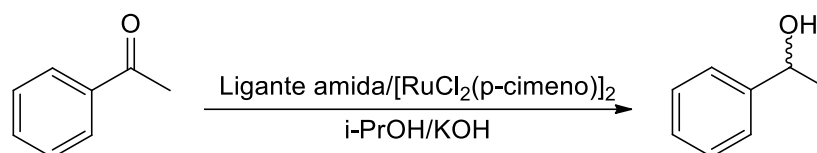


Figura 1.11. Derivado bencimidazólico de los α -aminoácidos leucina y fenilalanina, con el grupo amino libre.

Recientemente, los derivados del bencimidazol y α -aminoácidos se han utilizado como ligantes quirales de bajo costo,³⁷ aplicados en la catálisis de reacciones de hidrogenación de transferencia asimétrica (ATH) para lograr la síntesis de alcoholes quirales puros.^{41,42}



Esquema 1.16. Reacción de hidrogenación de transferencia asimétrica de acetofenona, catalizada por los ligantes amídicos y $\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})_2$.

La actividad catalítica de los ligantes quirales **25a-25c** y **26a-26c** fue analizada *in situ* junto con $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$, en la hidrogenación de transferencia asimétrica de acetofenona a 25°C y utilizando alcohol isopropílico como fuente de hidrógeno (esquema 1.16).³³

La actividad catalítica fue evaluada en el número de moléculas de producto producidas por segundo (TOF: *Turnover Frequency*) y en la enantioselectividad.⁴³ Se observó que el sistema catalítico **26c**/ $\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})_2$ presenta mayor actividad en la hidrogenación de la acetofenona a 110°C, probablemente debido al anillo pirrolidínico.⁴⁴ Mientras que los ligantes **25a-25c** muestran poca actividad catalítica por la presencia del grupo protector.³³

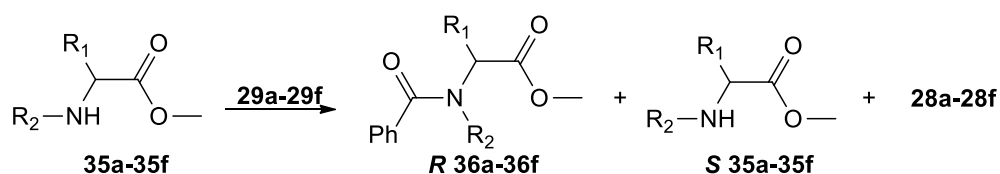
Tabla 1.1. Actividad catalítica y enantioselectividad de los ligantes amida con rutenio a 110°C.

Sistema catalítico	Turnover Frequency (h ⁻¹)	Enantioselectividad
25a-26b/RuCl ₂ (<i>p</i> -cimeno)] ₂	260	-
25c/RuCl ₂ (<i>p</i> -cimeno)] ₂	355	20% (<i>R</i>)
26a/RuCl ₂ (<i>p</i> -cimeno)] ₂	930	Producto racémico
26b/RuCl ₂ (<i>p</i> -cimeno)] ₂	870	12% (<i>R</i>)
26c/RuCl ₂ (<i>p</i> -cimeno)] ₂	1140	61% (<i>R</i>)

La actividad catalítica y enantioselectividad del sistema **26c**/RuCl₂(*p*-cimeno)]₂ fueron optimizadas modificando el tiempo y temperatura de reacción, así como la relación molar sustrato/catalizador.³³

Se ha reportado que derivados del bencimidazol y α-aminoácidos pueden ser utilizados como agentes acilantes en la resolución cinética de mezclas racémicas de α-aminoésteres.³⁹ Esto representa un medio efectivo para la diferenciación de enantiómeros en un racemato y la posterior obtención de compuestos enantioméricamente puros.⁴⁵

La resolución cinética de los *N*-acilbencimidazoles, fue evaluada mediante la reacción con la mezcla racémica de fenilalanina metil éster **35a-35f** en DCM/TEA. (Esquema 1.17).



35a: R₁ = CH₂Ph, R₂ = H; **35b:** R₁ = CH₃, R₂ = H; **35c:** R₁ = CH₂OH, R₂ = H; **35d:** R₁ = R₂ = CH₂CH₂CH₂; **35e:** R₁ = CH₂CH₂(CH₃)₂, R₂ = H; **35f:** R₁ = CH₂(CH₃)₂, R₂ = H.

Esquema 1.17. Bezoilación enantioselectiva de α-aminoésteres.

Utilizando el derivado amídico **29a** se obtienen productos traza de **36a** en diferentes solventes a temperatura ambiente después de 120 horas. Sin embargo, cuando se usa cloruro de zinc anhidro como ácido de Lewis en el sistema THF/TEA, el producto **36a** se observa después de 120 horas en un pobre exceso enantiomérico (ee = 32%). Los agentes acilantes **29b** y **29e** con grupos voluminosos en el centro quiral otorgan menor actividad y selectividad.³⁹

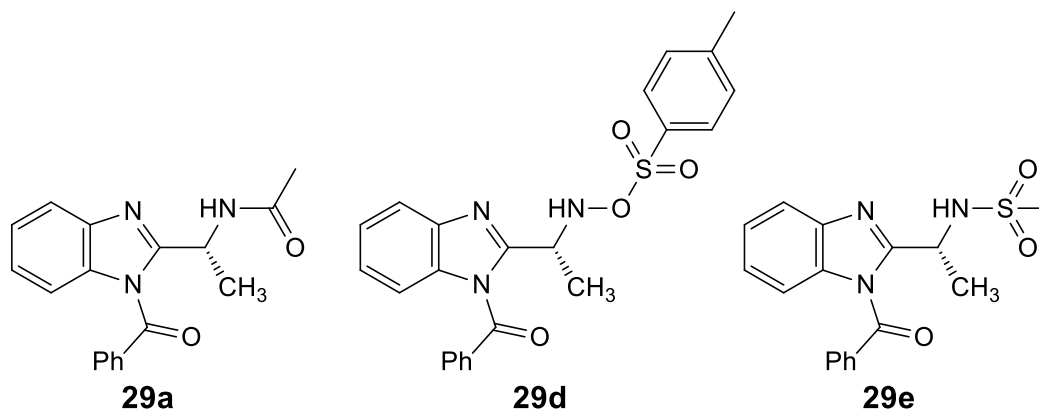


Figura 1.12. Derivados de α -aminoácidos y benzimidazol con actividad en la resolución cinética de α -aminoésteres **35a-35f**.

Por otra parte, los derivados que incluyen grupos sulfonil **29d** y **29e** (figura 1.12) dan actividad razonable, principalmente, el derivado benzimidazólico 1-benzil-2-(α -metilsulfonilaminoetil)benzimidazol **29e** exhibe la mayor enantioselectividad para los α -aminoésteres, esto debido a la presencia del sustituyente metilsulfonil, el cual otorga carácter ácido al protón del grupo amino. La resolución cinética de **35a** utilizando el agente acilante **29e** se optimizó a diferentes temperaturas con bases inorgánicas en THF y en menor tiempo.³⁹

Considerando la información de los métodos de síntesis y el análisis estructural de las amidas derivadas del 2-AMBZ y α -aminoácidos, se plantearon los siguientes objetivos.

III. Objetivos

III.1. Objetivo general

- Sintetizar y caracterizar pseudopéptidos del tipo clorhidratos del 2-{1-[(2-amonioalquiloil)amino]alquil}-1H-bencimidazol-3-io. Para establecer su estructura en solución y en estado sólido, e identificar fenómenos de epimerización. (Figura 1.13).

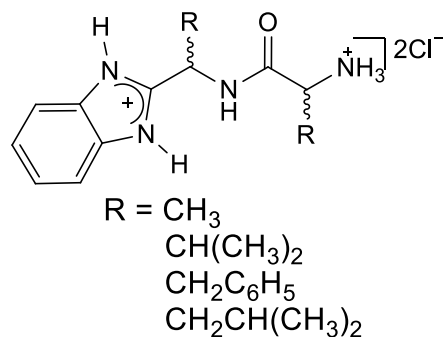


Figura 1.13. Pseudopéptidos derivados de α -aminoácidos y 2-AMBZ.

III.2. Objetivos específicos

- Llevar a cabo reacciones de condensación entre los α -aminoácidos y la *o*-fenilendiamina.
- Caracterizar a los pseudopéptidos por medio de espectroscopia en el infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y difracción de rayos-X de monocristal.
- Identificar la existencia de fenómenos de epimerización de los centros de quiralidad en la posición α -peptídicas utilizando RMN.

IV. Resultados y discusión

IV.1. Síntesis de las amidas derivadas del 2-(aminometil)bencimidazol y α -aminoácidos.

Como se mencionó en la sección de antecedentes (página 18) las amidas **1** y **2** ya fueron reportadas con el nitrógeno amina protegido (NHZ, donde Z es el grupo protector). (Figura 1.14). Asimismo, se informó sobre la síntesis y estructura de la amida **1** como ligante polidentado **26a** (página 19). Sin embargo, en el presente capítulo se informa la síntesis y estructuras moleculares de los cloruros de las amidas **1** y **2** protonadas (Esquema 1.18).

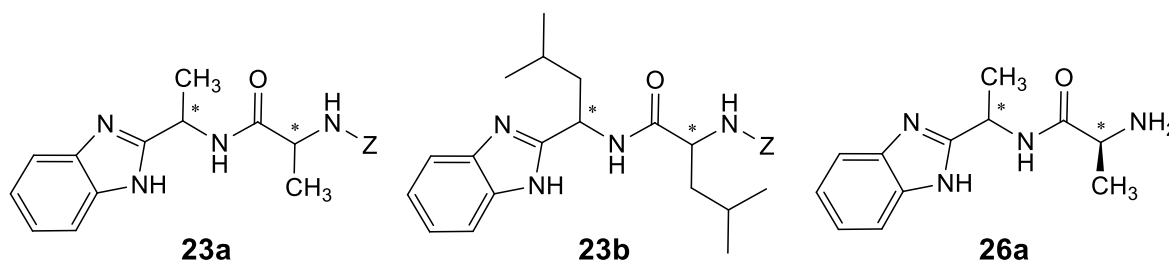
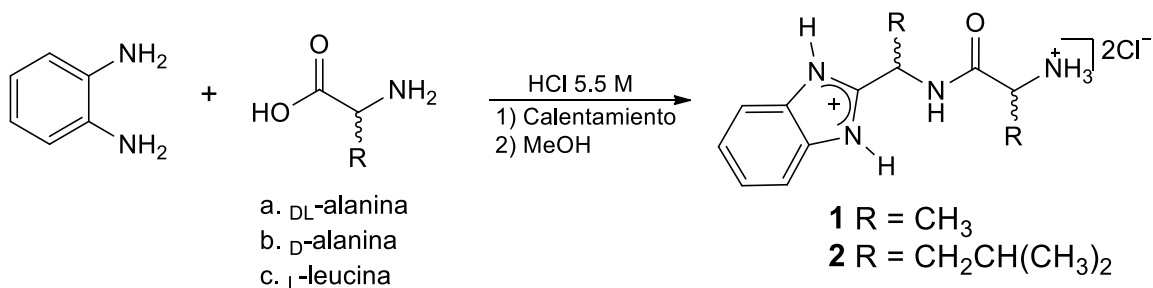


Figura 1.14. Amidas **23a-23b** y **26a** reportadas por Maekawa y Ohtani³⁵ y Wang *et al.*³³ respectivamente.

Cabe mencionar que las reacciones con los α -aminoácidos L-valina, L-fenilalanina y L-triptófano también se llevaron a cabo, pero no se pudieron establecer las condiciones para obtener las amidas.

Los clorhidratos del 2-{1-[(2-aminoalquiloil)amino]alquil}-1H-benzimidazol-3-ilo **1** y **2** fueron obtenidos a partir de las reacciones de 1 equivalente de *o*-fenilendiamina con 2.5 equivalentes del α -aminoácido correspondiente (DL-alanina, D-alanina y L-leucina), en presencia de ácido clorhídrico como agente de condensación. (Esquema 1.18).



Esquema 1.18. Síntesis de las amidas **1** y **2**.

El crudo de la reacción de síntesis de la amida **1** al tratarse con MeOH, produjo un sólido amorfo y un líquido viscoso. Los espectros de ¹H y ¹³C{¹H} respectivos mostraron principalmente dos grupos de señales para compuestos amídicos en diferentes proporciones. Adicionalmente, el espectro RMN de ¹H del líquido viscoso mostró señales para otros compuestos (figura 1.15). Las señales fueron asignadas a dos diastereoisómeros **1a** y **1b**.

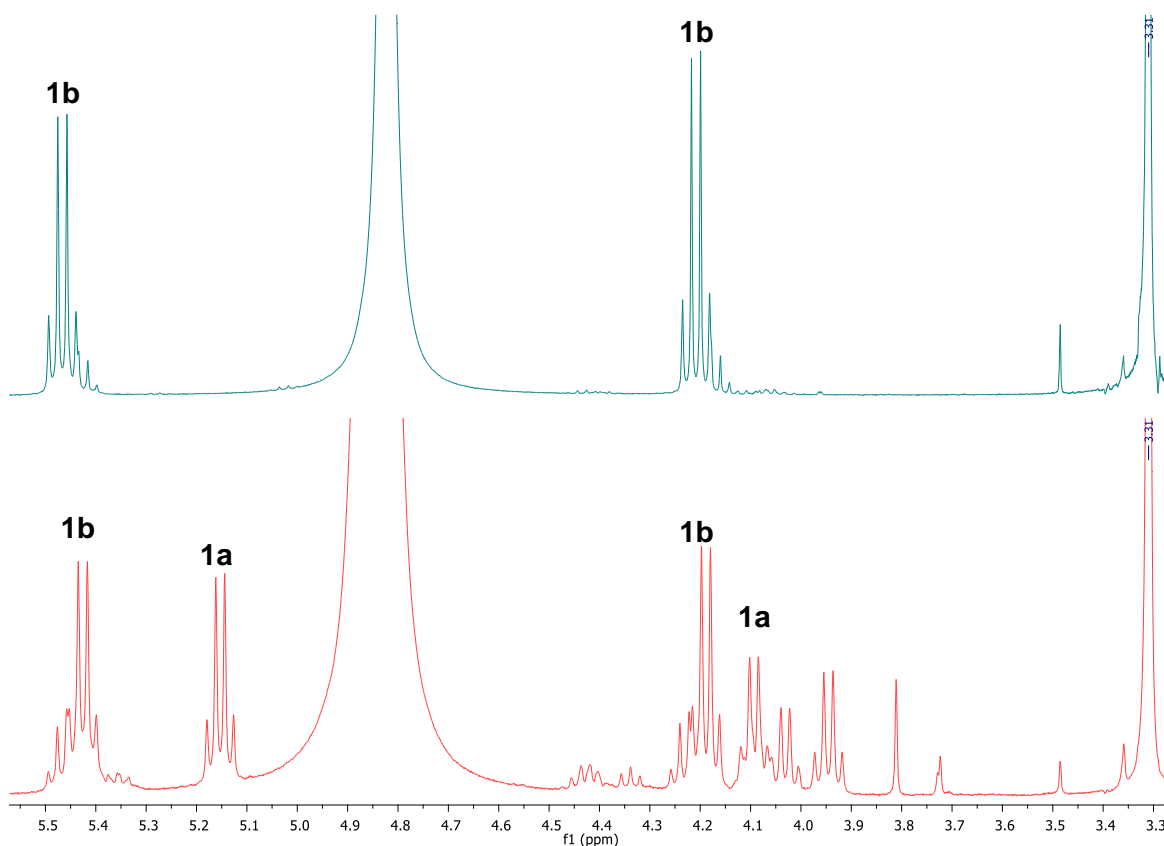


Figura 1.15. Espectros de RMN de ¹H en D₂O (3.3 - 5.5 ppm) de las fases obtenidas de **1**, en azul la fase sólida y en rojo la fase líquida.

En la figura 1.16 se muestran los cuatro estereoisómeros con las configuraciones de los centros de quiralidad en las amidas [(10*R*,13*R*); (10*S*,13*S*); (10*R*,13*S*) y (10*S*,13*R*)]. Como se puede observar los compuestos **1a** y **1b** son enantiómeros de **1a'** y **1b'** respectivamente; y a su vez, **1a** y **1a'** son diastereoisómeros con **1b** y **1b'**. Como se ha reportado, los enantiómeros tienen las mismas propiedades físicas y químicas, mientras que para los diastereoisómeros se observan propiedades diferentes.⁴⁶ Esto explica que en los espectros de resonancia se observen dos grupos de señales para la amida **1**.

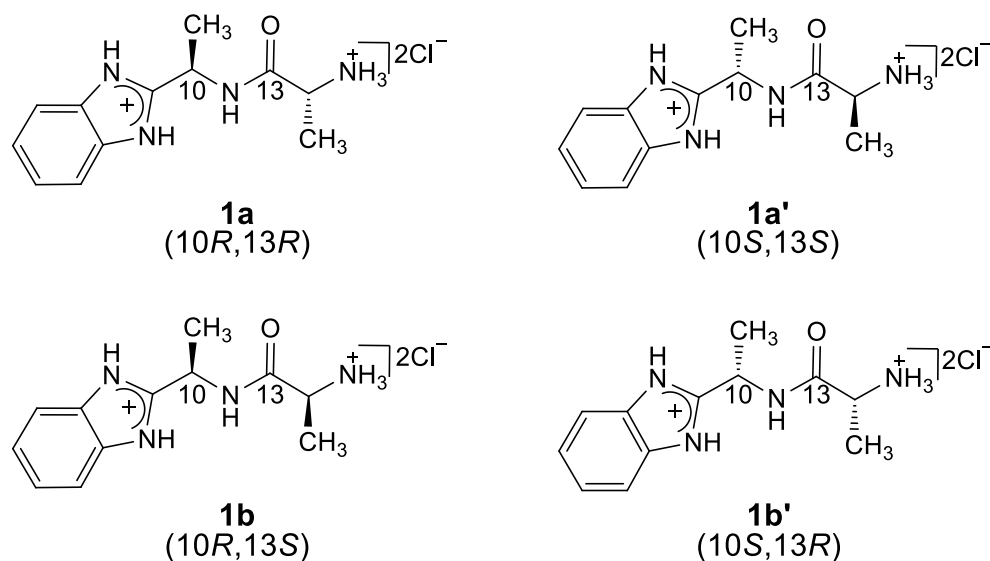


Figura 1.16. Estereoisómeros de la amida **1**, derivada de la DL-alanina.

La precipitación en medio ácido de la fase sólida permitió separar la mezcla racémica **1b-1b'** (figura 1.17) del crudo de la reacción, (la configuración de los centros de quiralidad fue determinada mediante la difracción de rayos-X).

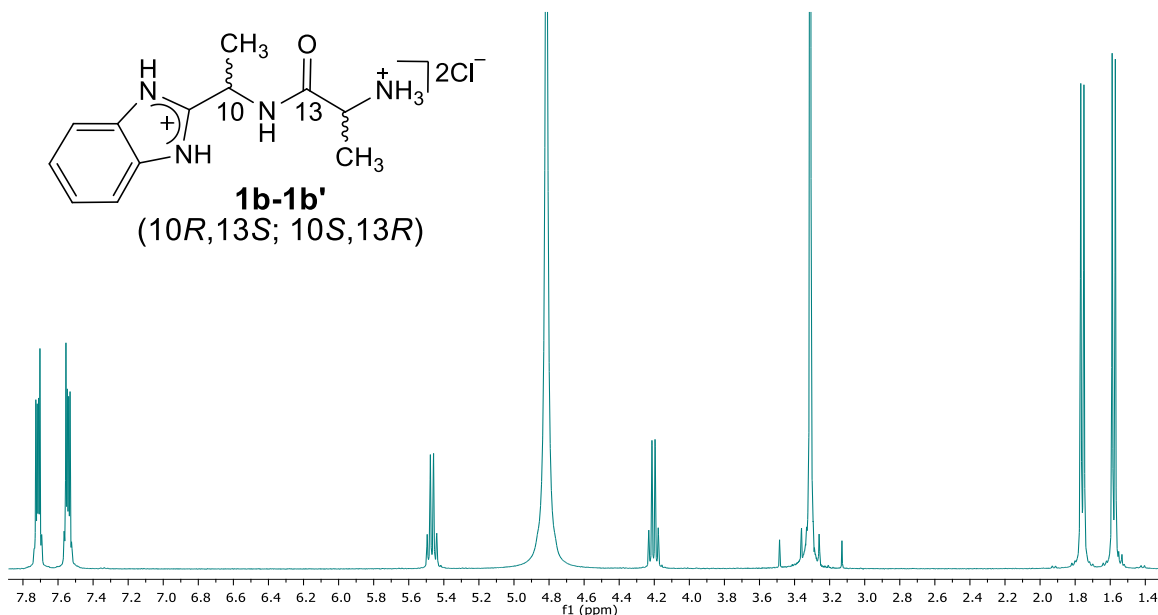
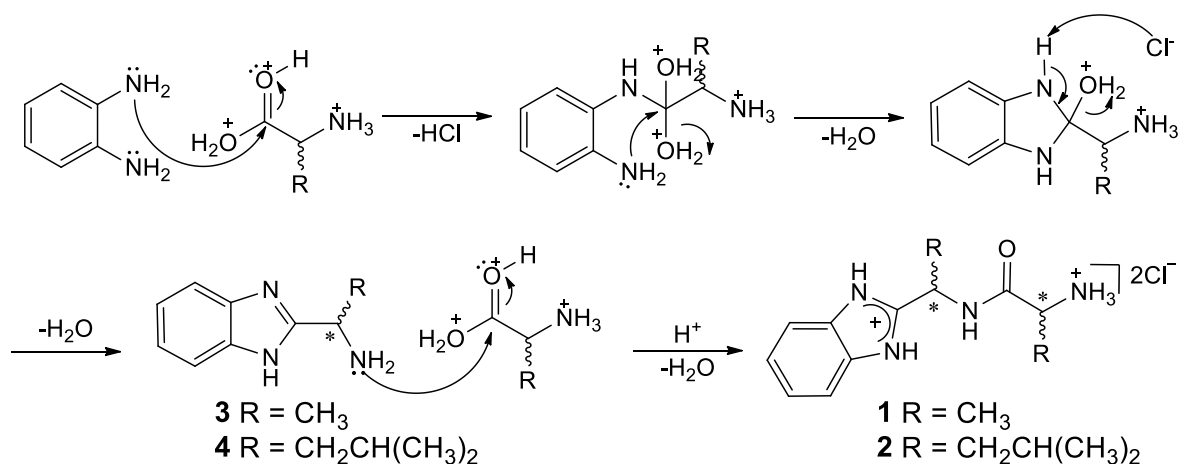


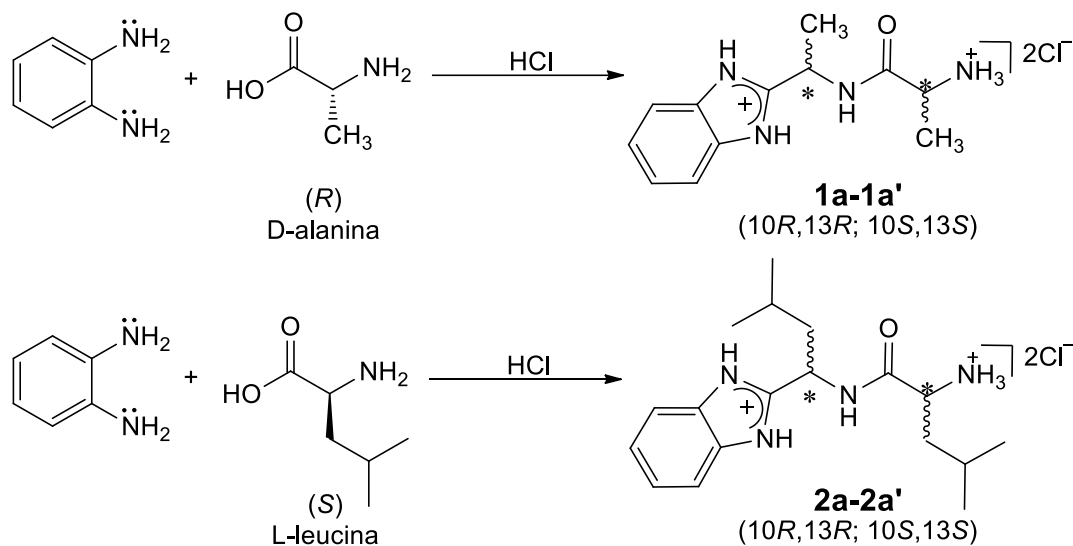
Figura 1.17. Espectro de ^1H en D_2O de la mezcla racémica **1b** y **1b'** ($10R,13S$; $10S,13R$).

En el esquema 1.19 se muestra la reacción que da origen a los cuatro diastereoisómeros, además es importante resaltar que también es posible la formación de los compuestos **3** y **4**.



Esquema 1.19. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de las amidas **1** y **2** con sus diastereoisómeros.

De acuerdo a la observación anterior, se propuso realizar la síntesis de las amidas **1** y **2** utilizando los aminoácidos ópticamente activos *D*-alanina y *L*-leucina respectivamente para obtener amidas con actividad óptica. (Esquema 1.20).



Esquema 1.20. Reacción de síntesis de las amidas **1** y **2**, utilizando aminoácidos ópticamente activos.

Sin embargo, los espectros de RMN de ^1H del crudo de la reacción con aminoácidos ópticamente activos, mostraron nuevamente las señales para dos diastereoisómeros (figura 1.18). Por lo tanto, existen procesos de epimerización en los carbonos quirales. La difracción de rayos-X de monocristal para **1** y **2**, mostró que la cristalización corresponde a la mezcla racémica (10*R*,13*S*; 10*S*,13*R*).

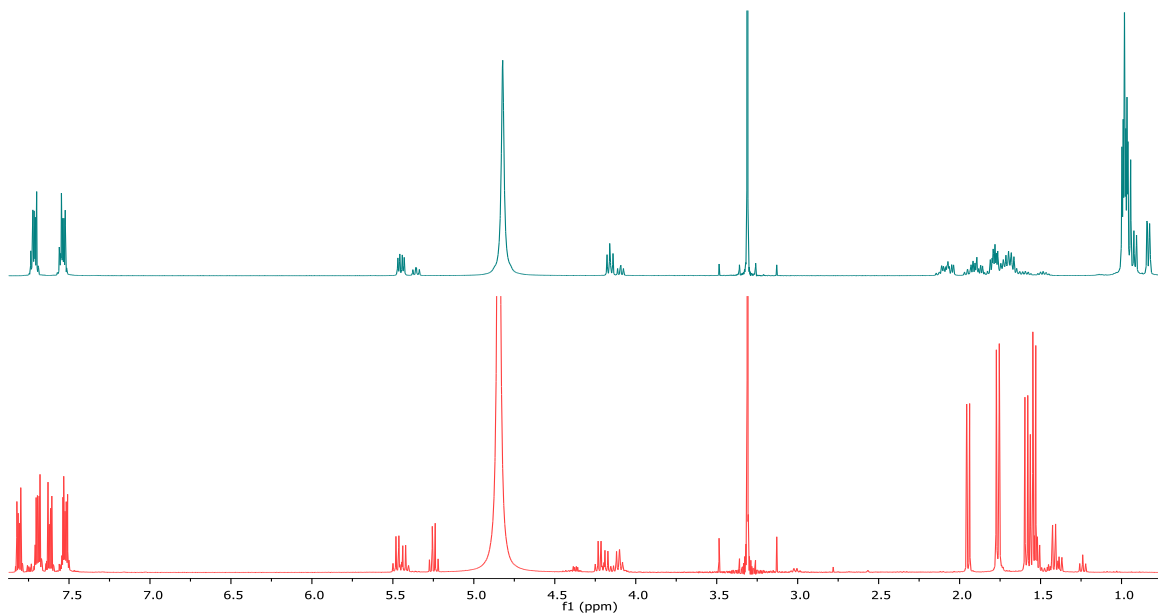


Figura 1.18. Espectros de ^1H del crudo de la reacción de las amidas **1** (azul) y **2** (rojo), derivadas de D-alanina y L-leucina respectivamente.

La epimerización de los carbonos quirales se corroboró al fundir el par enantiomérico **1b-1b'**. El espectro de RMN de ^1H muestra la aparición del par enantiomérico **1a-1a'** en mayor proporción, después de fundir la amida **1b-1b'** (figura 1.19). Demostrando que se llevan a cabo reacciones de epimerización con el calentamiento de los productos amídicos.

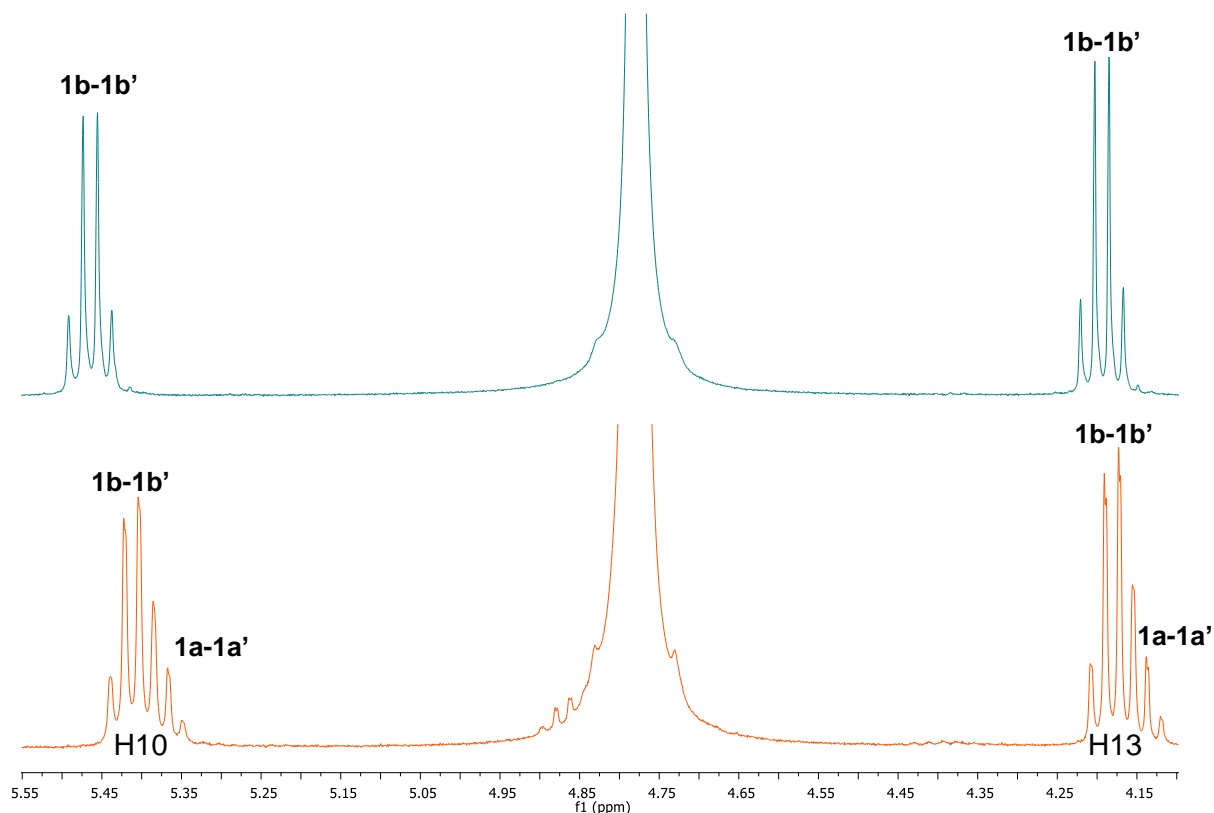


Figura 1.19. Espectro de ^1H en D_2O de la mezcla racémica **1b** y **1b'** ($10R,13S$; $10S,13R$) antes (azul) y después (anaranjado) de fundir.

Considerando que las amidas **1** y **2** son clorhidratos, a continuación se presenta la asignación en RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, y se realiza la comparación de los datos de espectroscopia en el infrarrojo y resonancia magnética nuclear con los ya reportados, además de contribuir con el análisis estructural por difracción de rayos-X de monocristal.

IV.2 Análisis estructural de las amidas 1 y 2 por RMN.

Las amidas **1** y **2** fueron caracterizadas mediante experimentos de RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, utilizando como disolventes D_2O (MeOH como referencia) y DMSO-d_6 a 25°C .

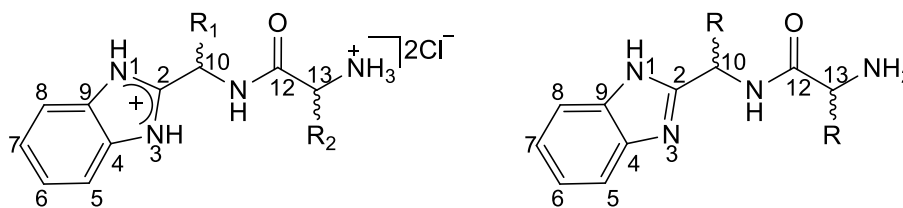
IV.2.1. Resonancia Magnética Nuclear de ^1H .

En la tabla 1.2 se muestran los datos de RMN de ^1H de los productos amídicos mayoritarios **1b** y **2b**, así como de las amidas **1a**, **2a** y **1c** (**1c** es derivada de la D -alanina), y las amidas previamente reportadas **26a**, **31** y **33**.

Los desplazamientos químicos de los protones de la amida **26a** reportada por Wang *et al.*, se encuentran a frecuencias más bajas que **1a-1b** debido a que la molécula **26a** es un ligante polidentado, mientras que **1a-1b** contienen a los átomos de nitrógenos imidazólicos y amonio cargados positivamente, los cuales generan efectos electroattractores.

Los desplazamientos del compuesto **1b** y **1c** son muy similares, debido a que el centro de quiralidad del α -aminoácido D -alanina se epimeriza, generando la misma mezcla racémica presente en el producto **1b**.

Por otra parte, se observa que los datos de desplazamiento químico de los hidrógenos metínicos en los diastereoisómeros **1b** y **2b** están ligeramente desplazados a frecuencias más altas que **1a** y **2a**, debido a las conformaciones dictaminadas por los centros de quiralidad. Asimismo, las frecuencias del protón metínico (H-13) en **1a-2b** son cercanas a los mismos H-13 de **31** y **33**, lo cual corrobora la asignación correcta de los compuestos.



1a (*S,S;R,R*) $R_1, R_2 = \text{CH}_3$

1b (*S,R;R,S*) $R_1, R_2 = \text{CH}_3$

1c (derivada de la D-alanina)

2a (*S,S;R,R*) $R_1, R_2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

2b (*S,R;R,S*) $R_1, R_2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

31 $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CH}_3$

33 $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

26a $R = \text{CH}_3$

Tabla 1.2. Desplazamientos químicos de ^1H (ppm) en D_2O (ref. MeOH) de las amidas **1a-1c**, **2a-2b**, **26a**, **31** y **33**.

Compuesto	H-10	H-13	H-5 y H-8	H-6 y H-7
1a	5.44	4.18	7.71	7.54
1b	5.47	4.21	7.72	7.55
1c	5.47	4.23	7.67	7.51
26a ³³	5.15-5.17	3.64-3.68	7.54-7.57	7.25-7.28
31 ⁴⁰	4.93	4.22	7.73	7.54
2a	5.36	4.10	7.71	7.54
2b	5.45	4.16	7.71	7.54
33 ⁴⁰	4.93	4.15	7.74	7.50

³³ Datos reportados por Wang *et al.*

⁴⁰ Datos reportados por Falcón-León M.

En la figura 1.20, se muestran los desplazamientos químicos de los protones metínicos para los isómeros de las amidas **1b** y **2b**, respectivamente. El protón H-10 se encuentra a frecuencias más altas ($\Delta\delta = 5.45\text{-}5.47$ ppm) que el protón H-13 ($\Delta\delta = 4.16\text{-}4.20$ ppm); esto se debe a un mayor efecto inductivo electroatractor del anillo imidazólico protonado y de la presencia del NH amídico.

El efecto inductivo también se observa en los protones del anillo bencénico del bencimidazol. De este modo, los protones en posición *orto* H-5 y H-8 ($\Delta\delta = 7.71\text{-}7.72$ ppm) se encuentran más desplazados que los protones en posición *meta* H-6 y H-7 ($\Delta\delta = 7.54\text{-}7.55$ ppm).

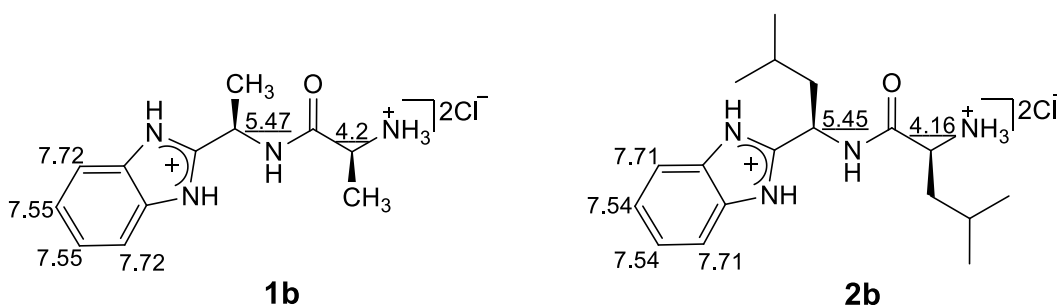


Figura 1.20. Desplazamientos químicos en RMN de ^1H en D_2O (ppm) del esqueleto base de las amidas **1** y **2**.

Por otra parte, se observa que los desplazamientos químicos de H-10 de **1b** y **2b**, así como H-13 de **1b** y **2b** son similares (diferencia máxima, $\Delta\delta = 0.04$). Esto muestra que los efectos estéricos y electrodonadores de los grupos metilo e isobutilo no generan ambientes magnéticos distintos.

En la figura 1.21 se observa que en el espectro de la amida **1b** (en rojo), las señales de H-10 y H-13 son cuadrupletes ocasionados por el acoplamiento con el grupo metílico (CH_3), mientras que las señales para la amida **2b** (en azul), son doble de dobles, debido a que los protones H-10 y H-13 están acoplados a los hidrógenos diastereotópicos del CH_2 .⁴⁷

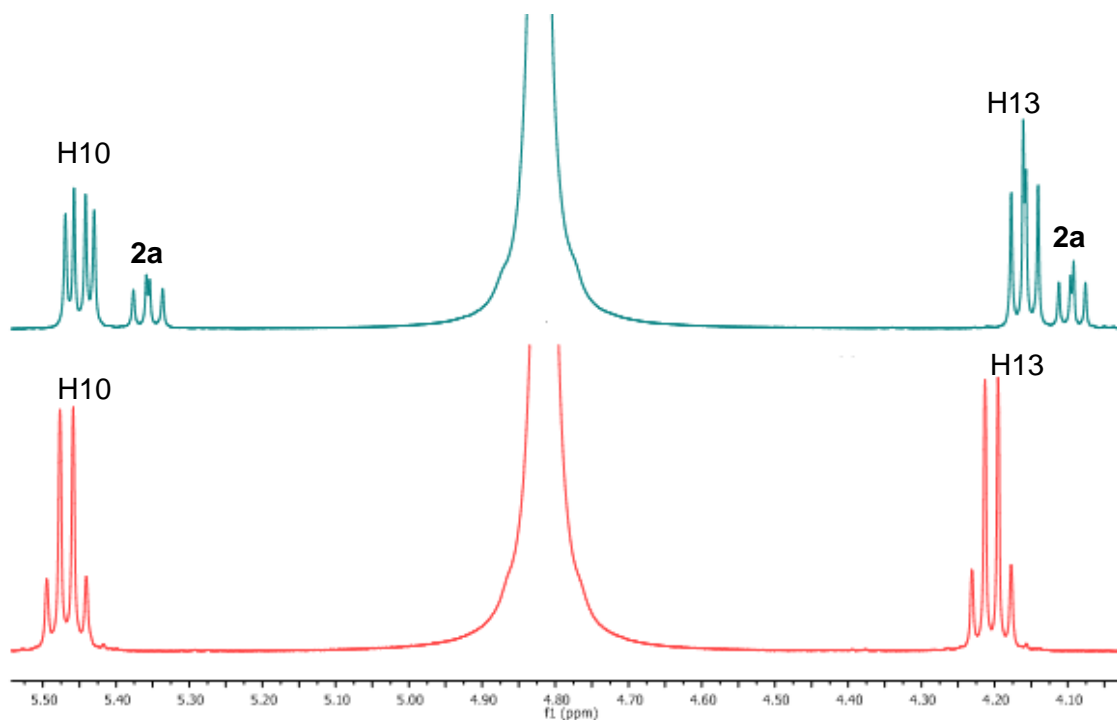


Figura 1.21. Espectros de ^1H en D_2O , para las amidas **1b** en rojo y **2b** en azul (también se observan las señales para el diastereoisómero **2a**), en la zona de las señales de H-10 y H-13.

Con el objetivo de observar los NH de las amidas **1** y **2** se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H en $\text{DMSO-}d_6$. Las señales anchas en 8.4-8.7 ppm son asignadas a los NH-imidazólicos (N-1 y N-3). El ancho de la señal se atribuye a que el disolvente no está completamente seco, y por lo tanto, la velocidad de intercambio protón-protón aumenta.⁵² (Figura 1.22).

Las señales doblete cercanas a 9.8 ppm se asignaron a los NH-amida (N-11), este desplazamiento químico se encuentra en el intervalo de amidas secundarias reportadas.⁵³ Adicionalmente, la multiplicidad se debe al acoplamiento a tres enlaces entre los protones N-H y H-10 metínicos (H-N-C-H).⁵⁴ (Figura 1.22).

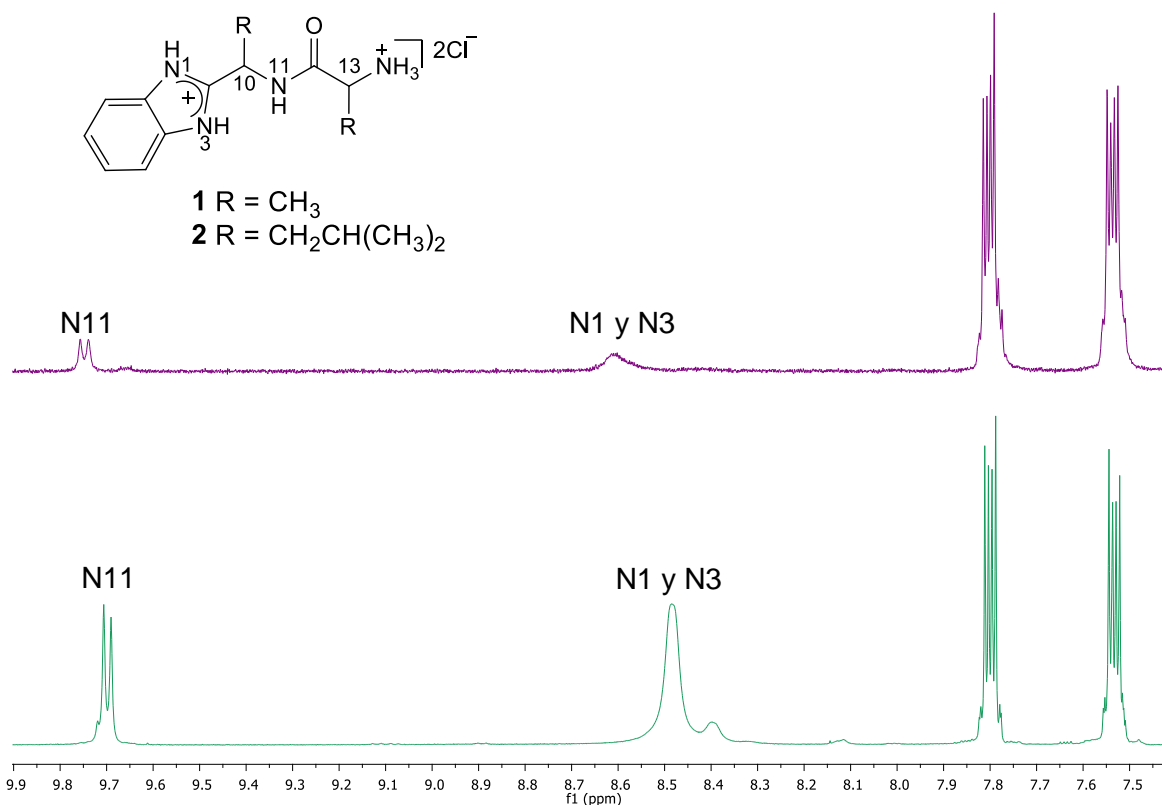


Figura 1.22. Espectros de RMN de ^1H en DMSO-d_6 , de las amidas **1** (en verde) y **2** (en morado) en la zona de señales de los NH.

Por otra parte, la RMN de ^1H en DMSO-d_6 , permite observar los acoplamientos existentes entre los hidrógenos del anillo imidazólico protonado y los H-10 en la amida **1**, generando señales multipletes para estos protones (figura 1.23). El acoplamiento de H-10 con el anillo imidazólico se produce a cuatro enlaces.

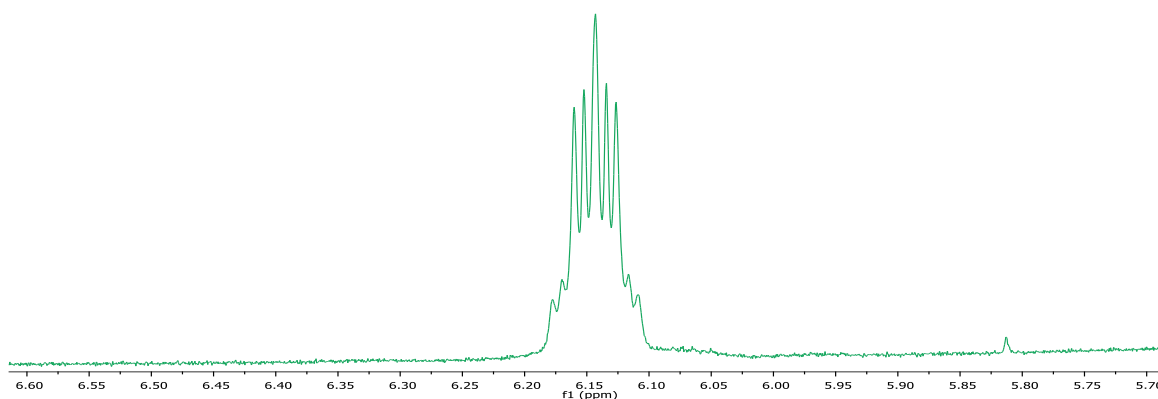
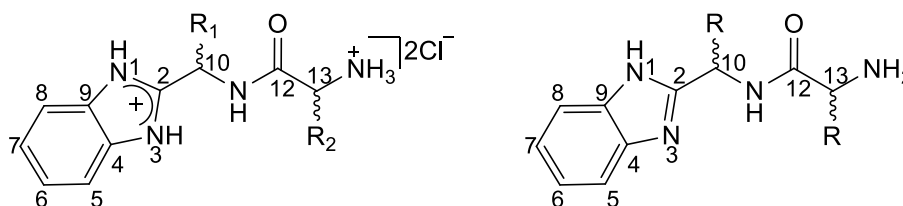


Figura 1.23. Espectro de RMN de ^1H en DMSO-d_6 , de la amida **1**, en la zona de H-10.

IV.2.2. Resonancia Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

La RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ permite obtener más información sobre la cadena peptídica y el anillo bencimidazólico. En la tabla 1.3 se muestran los datos de los productos amídicos **1a-1c**, **2a-2b**, así como los previamente reportados **26a**, **31** y **33**.



1a (S,S;R,R) $R_1, R_2 = \text{CH}_3$

1b (S,R;R,S) $R_1, R_2 = \text{CH}_3$

1c (derivada de la D-alanina)

2a (S,S;R,R) $R_1, R_2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

2b (S,R;R,S) $R_1, R_2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

31 $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CH}_3$

33 $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

26a $R = \text{CH}_3$

Tabla 1.3. Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) en D_2O (ref. MeOH) de las amidas **1a-d**, **2a-2b**, **26a**, **31** y **33**.

Compuesto	C-2	C-4 y C-9	C-5 y C-8	C-6 y C-7	C-10	C-12	C-13
1a	153.1	130.8	114.1	126.7	43.6	171.4	49.2
1b	153.3	130.8	114.0	126.6	43.6	171.4	49.4
1c	153.3	130.7	113.9	126.5	43.6	171.4	49.4
26a ³³	155.4	137.8	115.1	122.7	43.8	175.3	50.3
31 ⁴⁰	149.4	130.4	113.8	126.4	35.7	172.0	49.4
2a	152.2	130.6	114.1	126.8	46.2	171.2	51.8
2b	152.8	130.8	114.0	126.6	46.0	171.6	52.2
33 ⁴⁰	149.9	126.7	114.1	126.7	35.7	171.9	53.2

Los desplazamientos de los isómeros **1a-1c** son similares, lo que indica que por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ no sería fácil identificar cada diastereoisómero. Sin embargo, es posible diferenciar entre la especie protonada y el ligante polidentado, puesto que existen diferencias de más de 4 ppm entre algunos núcleos (C=O, C-4, C-6).

Comparando los datos de la amida **1a-1c** con **31**, se observa que los desplazamientos del C-13 en **1a-1c** y **31** son similares. Sin embargo, para las amidas **2a-2b** y **33** en los desplazamientos de C-13 se observa una diferencia de más de 1 ppm. Por lo tanto, los efectos estéricos de los sustituyentes son un factor importante en los desplazamientos químicos de los carbonos, porque el isobutilo en C-10 debe modificar la conformación molecular.

En la figura 1.24 se puede apreciar que los carbonos metínicos C-10 y C-13 de **1b** aparecen a frecuencias bajas comparados con los mismos carbonos de **2b**. Esto se debe a la propiedad de aditividad de los desplazamientos químicos en RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, la cual es ocasionada por la contribución de los sustituyentes alquilo en las amidas **1b** y **2b**.⁴⁸ Así, para **1b** se pueden distinguir que los efectos en la posición α debido a los metilos (CH_3), ocasionan menor desplazamiento químico comparado con los efectos α , β y γ del isobutilo ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) en el compuesto **2b**.

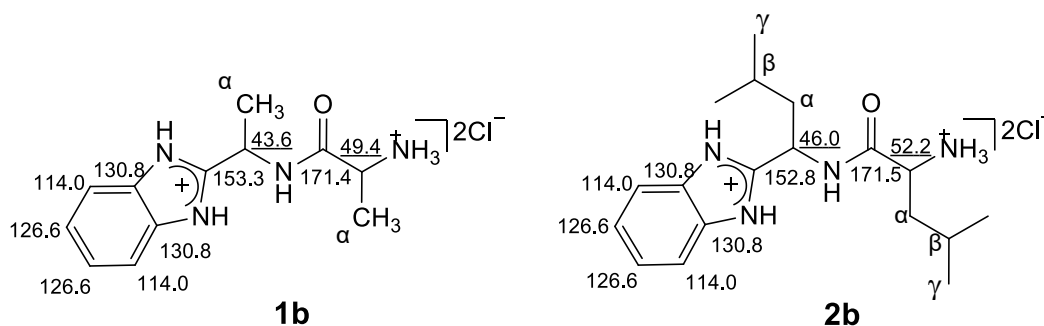


Figura 1.24. Desplazamientos químicos en $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para las amidas **1b** y **2b**.

La aditividad de los desplazamientos en RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ también se observa en el C-10 de **1b** y **2b** (43.6 y 46.0 ppm), los cuales aparecen a frecuencias más altas que el C-10 de las amidas **31** y **33** ($\delta = 35.7$ ppm).

Adicionalmente, se observaron señales para cuatro tipos de carbono aromático, indicando que los carbonos *orto*, *meta* y *para* son químicamente equivalentes, y consecuentemente, que el anillo imidazólico se encuentra protonado en los dos nitrógenos.

Finalmente, contrastando las observaciones en RMN de ^1H , donde los H-C-10 estaban desplazados a frecuencias más altas que los H-C-13, en RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ los C-10 se encuentran a frecuencias más bajas que C-13. Dicha observación indica que en RMN de ^1H los efectos inductivos son más importantes, mientras que para RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ son los efectos estéricos.

III.3. Análisis estructural de las amidas **1** y **2** por espectroscopia en el infrarrojo.

Los espectros de IR de las amidas **1** y **2** se obtuvieron en el intervalo de 4000-370 cm^{-1} , en donde se presentan frecuencias vibracionales características del anillo bencimidazólico y del grupo amida. En la figura 1.25, se muestran los espectros de vibración de los derivados **1** y **2**.

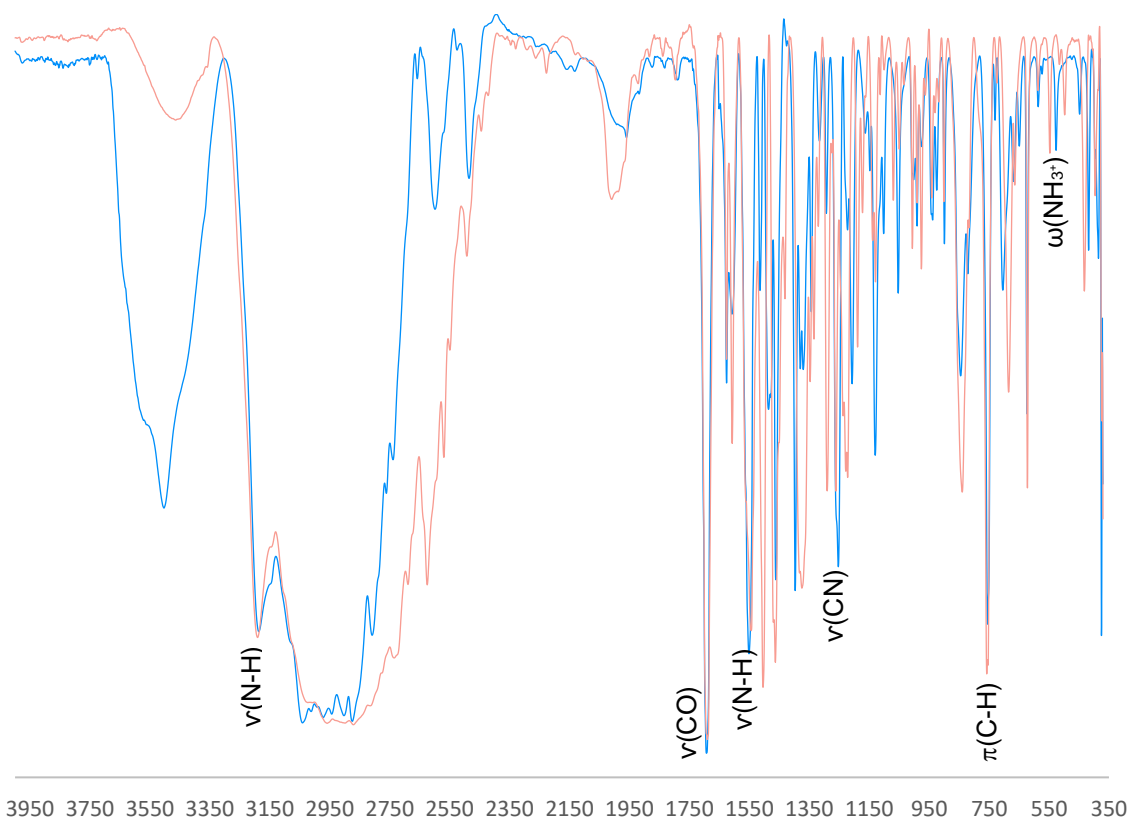


Figura 1.25. Espectro de vibración en el IR de las amidas **1** (en azul) y **2** (en rojo).

Los espectros vibracionales de **1** y **2** son similares, lo que corrobora que ambas amidas poseen estructuras moleculares análogas en el estado sólido. Las señales características del anillo bencimidazólico se localizan en 758-760 cm^{-1} , donde se observa la vibración fuera del plano de los C-H aromáticos. En las señales de sobretono (1797-1881 cm^{-1}) se observa el patrón característico que indica la sustitución del anillo en las posiciones *orto*. Adicionalmente, en 1553 cm^{-1}

para **1** y 1544 para cm^{-1} para **2**, se observa la vibración de flexión N-H (banda amida II).⁴⁰

Las bandas de 1253, 1222 y 1207 cm^{-1} para **1** y 1290, 1262 y 1222 cm^{-1} para **2**, resultan del estiramiento del enlace C-N y su interacción con la flexión de N-H.⁴⁹

En los dos compuestos se observan señales anchas en frecuencias entre 3450 y 3503 cm^{-1} correspondientes a $\nu(\text{O-H})$, señales características para aquellos compuestos en los cuales el enlace O-H se encuentra participando en la formación de redes de puentes de hidrógeno.⁵⁰ La frecuencia de vibración del enlace O-H, se ve desplazada del rango entre 3610-3645 a 3450-3600 cm^{-1} debido a que el grupo O-H del agua de solvatación participa en interacciones intermoleculares de las amidas **1** y **2**.⁵⁰

La vibración de tensión del grupo carbonilo $\nu(\text{C=O})$ aparece en el intervalo 1688-1694 cm^{-1} , este desplazamiento indica que el enlace C=O tiene mayor carácter de enlace doble. Adicionalmente, la presencia del anillo bencimidazólico, el cual es un grupo electroatractor, influye en el aumento de la frecuencia de absorción del carbonilo, indicando que fuerza del enlace C=O aumenta.⁴⁹

La frecuencia de vibración del estiramiento $\nu_{\text{N-H}}$ en **1** y **2** se observa como una banda ancha en la región de 3187-3189 cm^{-1} , mientras que para el grupo amino aparece normalmente en frecuencias de 3440 cm^{-1} .⁴⁹ Este desplazamiento hacia frecuencias menores en las amidas **1** y **2** es evidencia de que el grupo amino se encuentra protonado (NH_3^+). Así mismo, las vibraciones fuera del plano $\omega_{\text{N-H}}$ que se observan en el rango de 526-548 cm^{-1} corresponden al grupo amino protonado.⁴⁰

Por otra parte, también se obtuvo el espectro IR del precipitado de la amida **1** a pH de 0.5 y se comparó con el espectro amida **1** con pH de 2.2. Se encontró que los espectros son similares, muestra de que los derivados amídicos son estables a pH ácidos (figura 1.26).

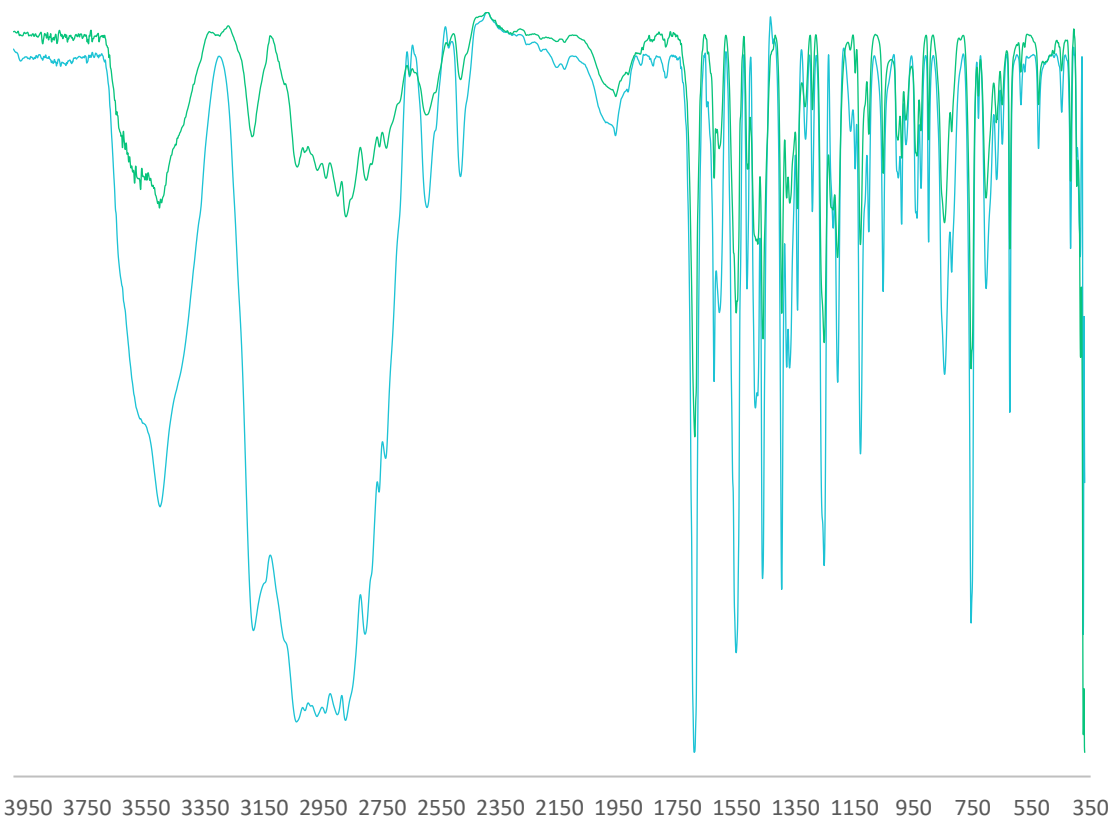


Figura 1.26. Espectro de vibración en el IR del precipitado de la amida **1** a pH de 0.5 (en verde) y del sólido precipitado a pH de 2.2 (en azul).

IV.4. Análisis estructural de las amidas **1** y **2** por difracción de rayos-X.

Las amidas **1** y **2** fueron cristalizadas por evaporación lenta en una mezcla de disolventes MeOH/hexano (8:2), lo que permitió realizar análisis por difracción de rayos-X de monocristal. Los datos cristalográficos y de solución correspondientes a los dos derivados se muestran en los anexos.

IV.4.1. Amida **1b**.

El compuesto **1b** cristalizó en un sistema triclínico con grupo espacial *P*-1 (figura 1.27). La estructura molecular muestra que la amida se encuentra estabilizada como diclorhidrato y con la presencia de moléculas de agua de solvatación.

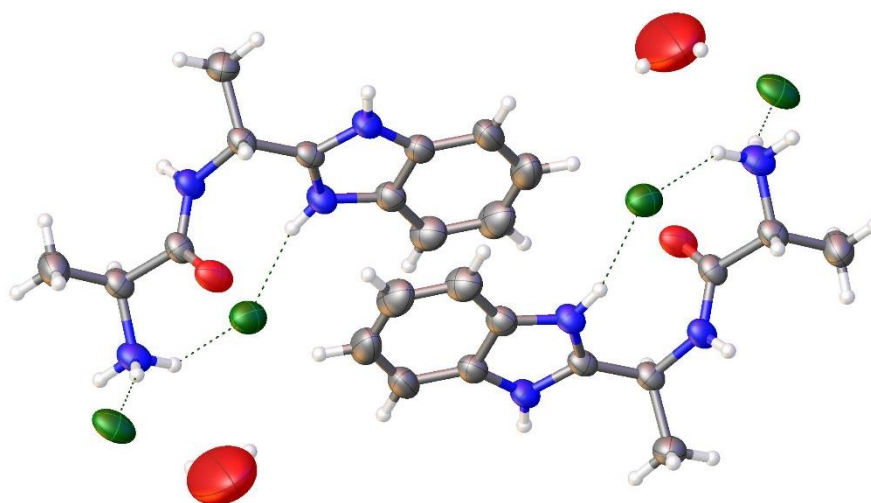


Figura 1.27. Celda unitaria de la amida **1**.

En la estructura cristalina se observan interacciones intermoleculares originadas por los iones cloruro, los nitrógenos del anillo imidazólico, y los grupos amino y amida, originando estructuras pseudomacromoleculares (tabla 1.4). En la figura 1.28, se muestra la estructura de la molécula de la amida **1**, señalando la numeración correspondiente.

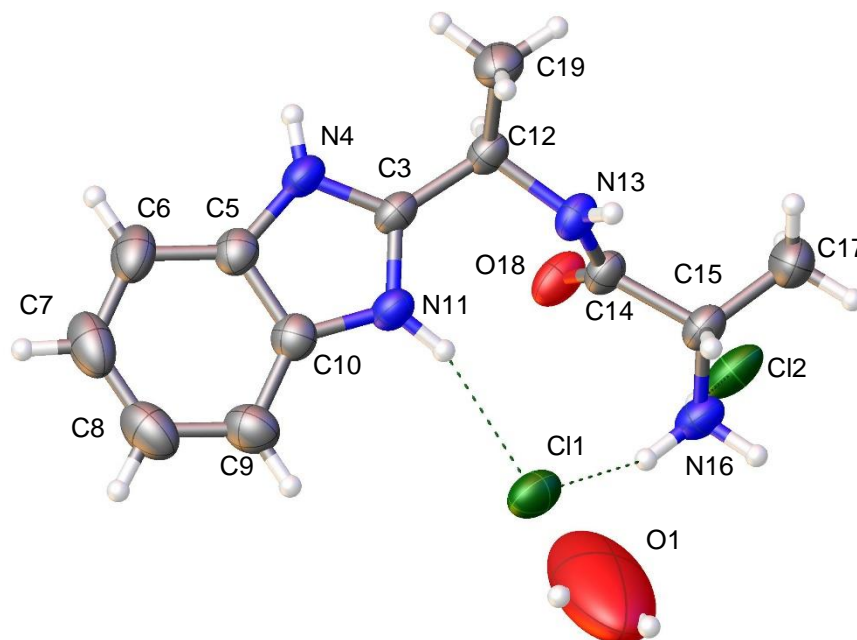


Figura 1.28. Representación de Ortep de la amida **1b**.

En la figura 1.28, se observa que el átomo de cloro Cl1 es aceptor de dos enlaces de hidrógeno. Las interacciones N11-H11...Cl1 [2.272 Å] y N16-H16A...Cl1 [2.466 Å] dan lugar a la formación de pseudociclos con series gráficas $S_2^1(10)$.

También el átomo de cloro Cl1 forma un enlace de hidrógeno con otra molécula de la amida **1b** dando origen a especies diméricas y a la formación de pseudociclos. (Figura 1.29).

Tabla 1.4. Interacciones de enlace de hidrógeno (Å, °) en la amida **1b**.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N4-H4A...Cl2	0.834	2.285	3.107	169
N11-H11A...Cl1	0.879	2.272	3.115	161
N13-H13A...Cl1	0.828	2.372	3.196	174
N16-H16A...Cl2	0.924	2.229	3.139	169
N16-H16B...Cl2	0.920	2.343	3.241	165
N16-H16C...Cl1	0.963	2.446	3.283	145

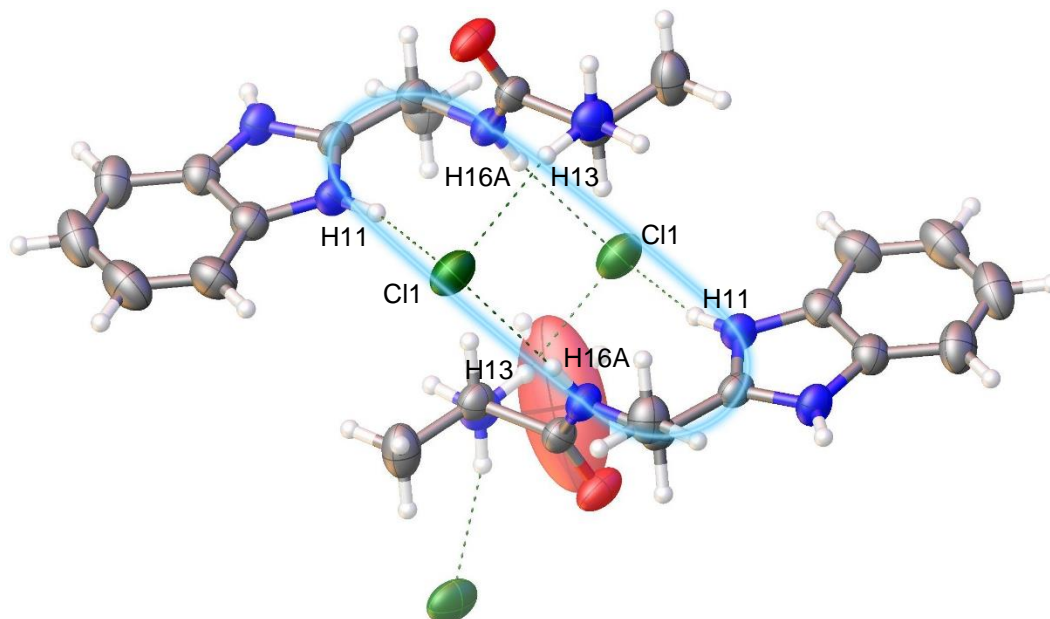


Figura 1.29. Especie dimérica de la amida **1b**, interconectada por átomos de cloro (Cl1) formando pseudociclos de serie gráfica $R_4^2(14)$.

La presencia de un segundo átomo de cloro, el cual también es aceptor de enlaces de hidrógeno proporciona diferentes arreglos estructurales. En la figura 1.30, se observa la formación de cadenas de 10 miembros, debido a los enlaces de hidrógeno moderados⁵⁵ con el átomo de cloro N16-H16B...Cl2 [2.229 Å] y N4-H4...Cl2 [2.285 Å]

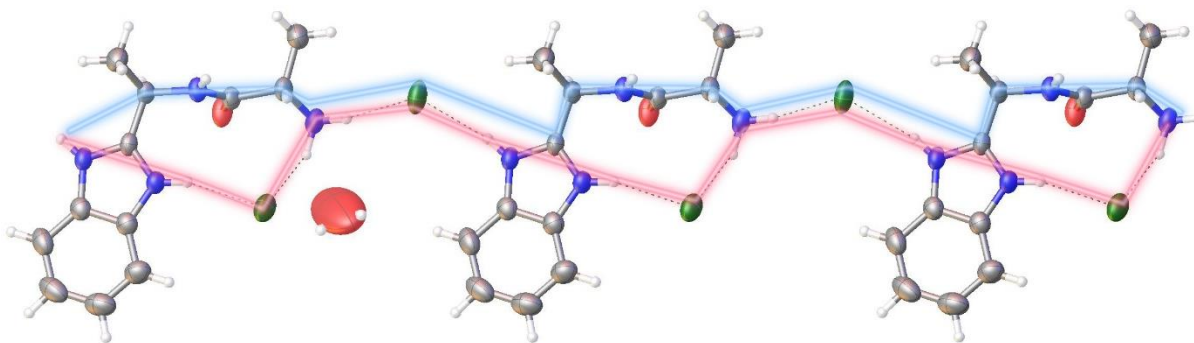


Figura 1.30. Cadenas a lo largo del eje *b* de la amida **1b**, con series gráficas $C_2^4(10)$ en rojo y $C_2^1(10)$ en azul.

Debido a que un pseudociclo forma parte de la cadena a lo largo del eje *b*, la designación gráfica total para la estructura en la figura 1.30 es $C_2^4(10)[R_2^1(9)]$.⁵¹

El átomo de cloro Cl2, es aceptor de un enlace de hidrógeno más. Esta interacción origina arreglos supramoleculares mostrados en la figura 1.31, donde se señala la formación de un pseudomacro ciclo de 20 miembros entre dos estructuras amídicas (rojo).

El pseudomacro ciclo con serie gráfica $R_8^4(20)$ es originado por cuatro átomos de cloro (dos Cl1 y dos Cl2), los cuales se encuentran interconectados con los anillos imidazólicos y los átomos de nitrógeno que forman parte de la cadena peptídica. El enlace de hidrógeno que origina este macrociclo es N16-H16C...Cl2 [2.343 Å].

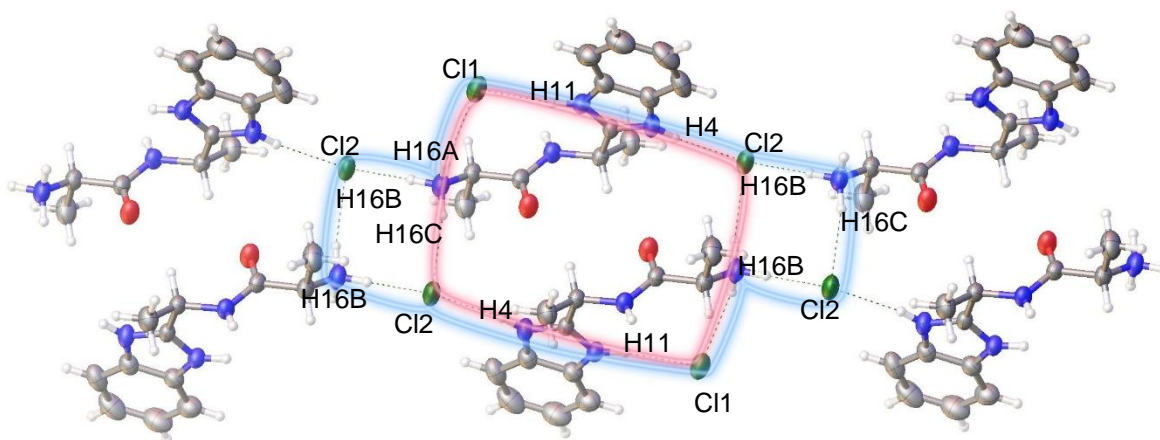


Figura 1.31. Especie hexamérica de la amida **1b**, originada por los aceptores (Cl1 y Cl2) y donadores (N4, N11 y N16) de enlaces de hidrógeno.

En la figura 1.31, también se distingue un segundo pseudomacro ciclo de 28 miembros (azul), que involucra seis átomos de cloro y seis estructuras de la amida **1b**. El motivo gráfico es $R_{12}^6(28)$, las interacciones que forman parte de este ciclo se han descrito en los párrafos anteriores.

IV.4.1. Amida 2b.

La amida **2b** cristalizó en un sistema ortorrómbico con grupo espacial *Pbca*. Como se observa en la figura 1.32, la amida se encuentra protonada y es estabilizada por dos átomos de cloro, los cuales son aceptores de enlaces de hidrógeno moderados,⁵⁵ lo que da origen a estructuras macrocíclicas. (Tabla 1.5).

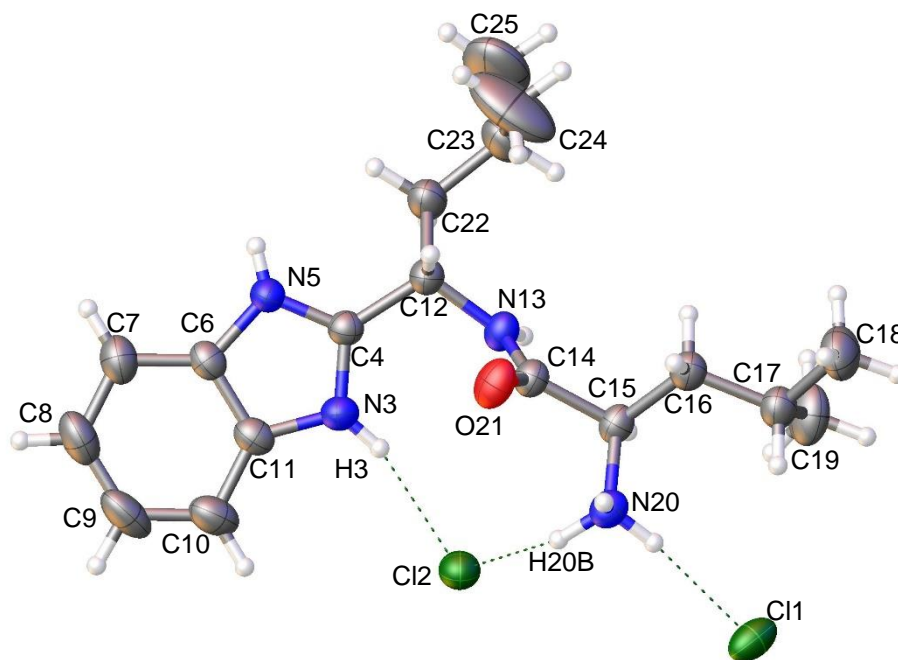


Figura 1.32. Representación de Ortep de la amida **2b**.

Tabla 1.5. Interacciones de enlace de hidrógeno (Å, °) de la amida **2b**.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N3-H3A...Cl2	0.829	2.317	3.121	164
N5-H5A...Cl1	0.781	2.355	3.123	168
N13-H13A...Cl2	0.791	2.477	3.261	171
N20-H20A...Cl1	0.879	2.351	3.212	166
N20-H20B...Cl2	0.972	2.231	3.126	153
N20-H20C...Cl1	0.889	2.262	3.141	170

La estructura molecular de la amida **2b**, muestra un pseudociclo intramolecular de diez miembros, formado por el átomo de cloro Cl2, y los enlaces de hidrógeno N3-H3...Cl2 [2.317 Å] y N20-H20B...Cl2 [2.231 Å]; con motivo estructural $S_2^1(10)$.

El átomo de cloro Cl2 forma un puente de hidrógeno N13-H13...Cl2 [2.477 Å]; con una molécula de amida más, lo que da lugar a especies diméricas en la estructura cristalina, con la formación de pseudociclos de 14 miembros con serie gráfica $R_6^2(14)$ (figura 1.33).

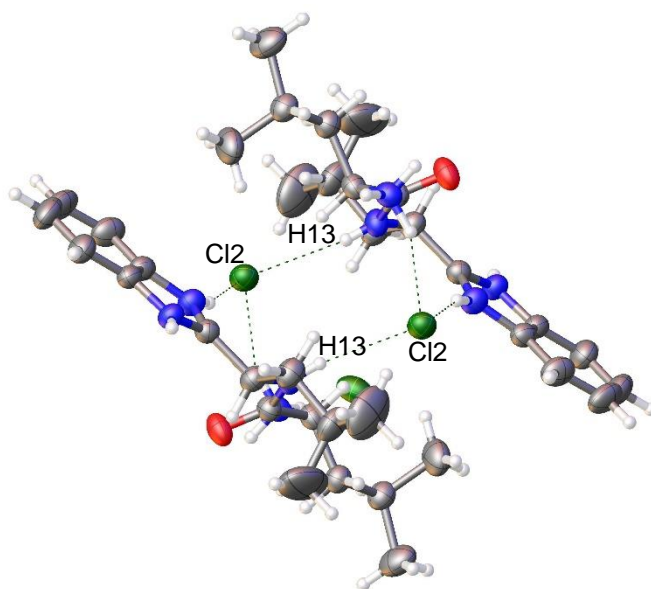


Figura 1.33. Especie dimérica de la amida **2b**, formada por los átomos de cloro Cl2.

Por otra parte, la celda unitaria muestra interacciones intermoleculares debido a la presencia del átomo de cloro Cl1, el cual es un aceptor de tres enlaces de hidrógeno, generando especies triméricas, por las interacciones N20-H20C...Cl1 [2.262 Å], N5-H5...Cl1 [2.355 Å], N20-H20A...Cl1 [2.351 Å] (Figura 1.34).

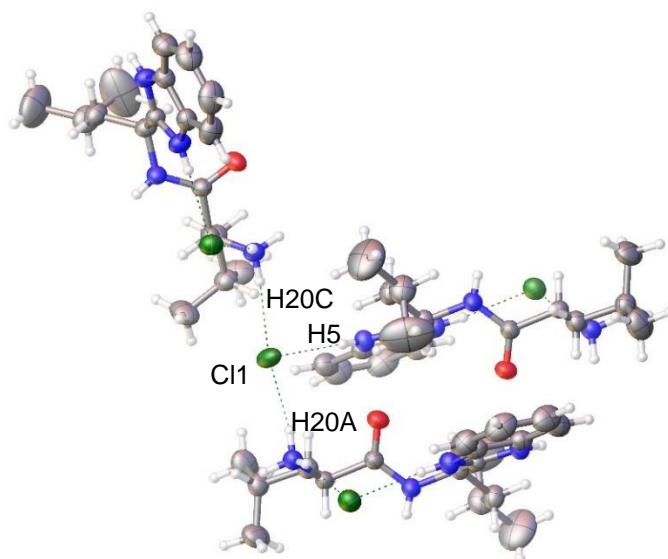


Figura 1.34. Especie trimérica de la amida **2b**.

En la figura 1.35, se muestra la formación decadenas en zigzag a lo largo del eje *a*, originadas por los enlaces de hidrógeno formados con el Cl1, además de los enlaces de hidrógeno formados por Cl2.

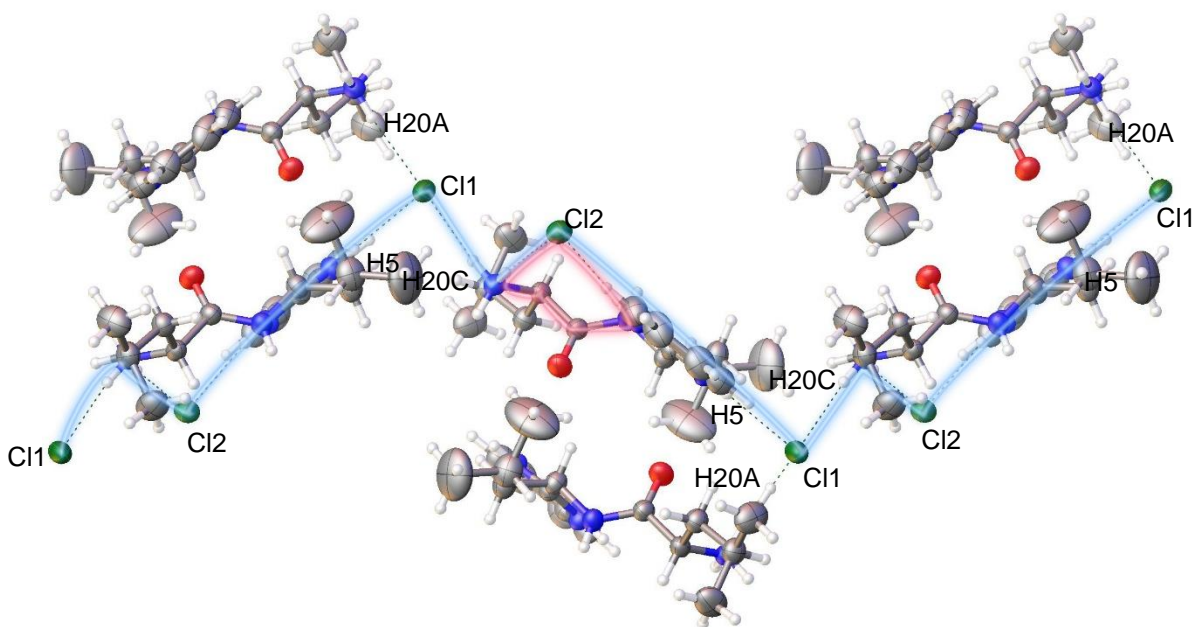


Figura 1.35. Cadenas a lo largo del eje *a* de la amida **2b**, con serie gráfica $C_3^2(10)$ (en azul). La notación extendida es $C_3^2(10)[S_2^1(10)]$.⁵¹

Las interacciones entre diferentes estructuras amídicas, da lugar a diferentes pseudociclos. En la figura 1.36, se observan dos pseudociclos diferentes, el primero es de 15 miembros y otro mayor de 21 miembros. Estos arreglos estructurales son generados por los mismos átomos de Cl, pero con diferentes puentes de hidrógeno.

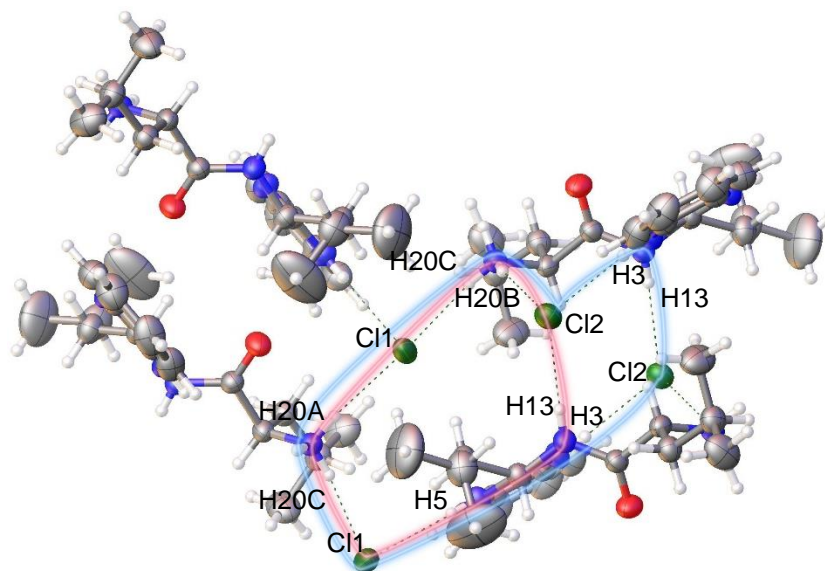


Figura 1.36. Pseudociclos generados entre cuatro amidas.

La interacción entre seis derivados amida mediante dos átomos cloro Cl1 y dos de Cl2, da lugar a pseudomacrociclos de hasta 20 miembros con serie gráfica $R_4^8(20)$ (figura 1.37).

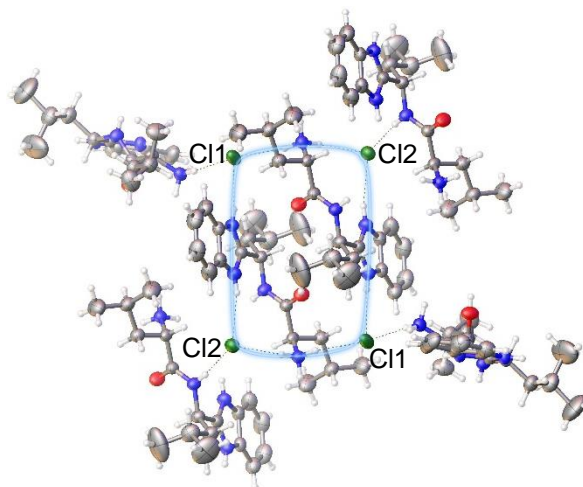


Figura 1.37. Pseudociclos generados por dos átomos Cl1 y dos átomos Cl2, entre 6 especies amídicas.

V. Conclusiones

Los clorhidratos de las amidas **1** y **2** fueron obtenidos. Con el empleo de una metodología de síntesis sencilla y rendimientos de 32.6% para **1** y 44.4% para **2**.

Los estudios por RMN mostraron que las amidas sintetizadas a partir de la mezcla racémica del α -aminoácido o del aminoácido ópticamente activo producen la mezcla de cuatro estereoisómeros. De los cuales, fue posible separar el par enantiomérico **1b-1b'** y **2b-2b'** (*R,S*; *S,R*).

La epimerización de los centros estereogénicos es asistida por los efectos electroattractores del amonio y bencimidazol, a través del incremento de la temperatura.

El estudio de RMN de ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ de las amidas **1** y **2** muestra a los NH-imidazólicos a frecuencias más bajas con respecto a los NH-amídicos. Adicionalmente, el hidrógeno metínico adyacente al bencimidazol mostró acoplamiento a cuatro enlaces con los NH-imidazólicos, demostrando que en solución de $\text{DMSO-}d_6$ los movimientos conformacionales son observados en la escala de tiempo de RMN de ^1H .

El estudio RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ permitió conocer que el efecto de aditividad en **2** es mayor que en **1**. Es decir, para el compuesto **2** los grupos isobutilo aportan efectos α , β y γ , sobre los C-metínicos, mientras que para los mismos carbonos en **1** sólo hay efectos α .

Los estudios de difracción de rayos-X de monocristal muestran que los compuestos **1** y **2** corresponden a las mezclas racémicas (grupos espaciales *P-1* y *Pbca*, respectivamente). Sin embargo, en estado sólido se lograron determinar las configuraciones de los centros de quiralidad del par enantiomérico (*R,S*; *S,R*). Así mismo, se encontró que los átomos de cloro en **1b** y **2b** son aceptores de enlaces de hidrógeno. Los cuales conducen a la formación de cadenas y pseudociclos via interacciones *intra* e *inter*-moleculares de puentes de hidrógeno $\text{H}\cdots\text{Cl}$.

VI. Desarrollo experimental

Síntesis del compuesto 1: diclorhidrato de 2-[(1*R*)-1-[(2*S*)-2-amoniopropanoil]amino}etil]-1*H*-bencimidazol-3-*io*

Una mezcla de DL-alanina (5 g, 56.12 mmol) y *o*-fenilendiamina (2.4281 g, 22.45 mmol) es disuelta en una solución de 50 mL de HCl 5.5 M. La mezcla resultante es sometida a calentamiento y agitación hasta llegar a la homogeneización. El calentamiento continúa hasta la evaporación del disolvente y la fundición de la mezcla (color azul). La precipitación de la amida se induce por la adición de metanol. El solvente es removido por filtración y la amida es obtenida como un sólido color beige (2.2347 g, 32.61%), que se lava con metanol. La cristalización se lleva a cabo disolviendo el sólido beige en agua desionizada, ajustando el pH a 0.56. Posteriormente, la solución es concentrada por evaporación, para finalmente disolver en una solución de metanol/hexano y obtener cristales por evaporación lenta [α]_D³⁰ = 0.000° (c 0.0038 g ml⁻¹ en H₂O), δ_H (400 MHz, D₂O, MeOH): 1.58 (3H, d, H15), 1.76 (3H, d, H14), 4.21 (H, m, H13), 5.47 (H, m, H10), 7.55 (2H, m, H6 y H7), 7.72 (2H, m, H5 y H8). δ_C (100 MHz, D₂O, MeOH): 16.59 (C15), 17.62 (C14), 49.36 (C13), 43.60 (C10), 114.03 (C5 y C8), 126.61 (C6 y C7), 130.76 (C4 y C9), 153.26 (C2), 171.38 (C12). $m/z = 304$ [M-H]⁺

Síntesis del compuesto 2: diclorhidrato de 2-[(1*R*)-1-[(2*S*)-2-amonioetilpentanoil]amino}-3-metilbutil]-1*H*-bencimidazol-3-*io*

Una mezcla de L-leucina (5 g, 38.12 mmol) y *o*-fenilendiamina (1.6488 g, 15.25 mmol) es disuelta en una solución de 50 mL de HCl 5.5 M. La mezcla resultante es sometida a calentamiento y agitación hasta llegar a la homogeneización. El calentamiento continúa hasta la evaporación del disolvente y la fundición de la mezcla (color amarillo-café). La precipitación de la amida se induce por la adición de metanol. El solvente es removido por filtración y la amida es obtenida como un sólido color blanco (2.6344 g, 44.38 %), que se lava con metanol. La cristalización se lleva a cabo disolviendo el sólido color blanco en

agua desionizada y ajustando el pH a 1.03. Posteriormente la solución es concentrada por evaporación, para finalmente disolver en una solución de metanol/hexano y obtener cristales por evaporación lenta. δ_H (400 MHz, D₂O, MeOH): 4.16 (H, m, H13), 5.45 (H, m, H10), 7.54 (2H, m, H6 y H7), 7.71 (2H, m, H5 y H8). δ_C (100 MHz, D₂O, MeOH): 52.22 (C13), 46.0 (C10), 114.03 (C5 y C8), 126.61 (C6 y C7), 130.80 (C4 y C9), 152.78 (C2), 171.55 (C12).

VII. Referencias

1. (a) Luis, S.; Alfonso, I. *Accounts Chem. Res.* 2014, *47*, 112-114. (b) Sardina, J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825-1869.
2. Hofmann, K. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Its Derivatives* Nueva York, John Wiley & Sons, **2009**.
3. Wade, L. G. *Química Orgánica* quinta edición, Madrid, Pearson Educación, **2004**.
4. Lanigan, R. M.; Sheppard, T. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7453-7465.
5. Albors, M.; Caballero, Y.; Gonzalez, Y.; Pozas, R.; *Grupos Funcionales. Nomenclatura Y Reacciones Principales* México D.F., Facultad de Química, UNAM, **2006**.
6. Greenberg, A.; Breneman, C. M.; y Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science* primera edición, Nueva York, John Wiley & Sons, **2003**.
7. Stoker, S. H.; *Organic and Biological Chemistry Sexta edición*, Belmont, Cengage Learning, **2012**.
8. Malone, L. J.; Dolter, T. *Basic Concepts of Chemistry* Octava edición, Illinois, John Wiley & Sons, **2008**.
9. Fedorov, A.V. y Cable, J. R. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *104*, 4943-4952.
10. Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W.; *Nature* **2011**, *480*, 471-479.
11. Lewis, D. E.; *Organic Chemistry a Modern Perspective* edición preliminar, Wisconsin, Wm. C. Brown Publishers, **1996**.
12. Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* quinta edición, Nueva Jersey, John Wiley & Sons, **2001**.
13. Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Reddy, M. M.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4103-4106.
14. Kluger, R.; Hunt, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3325-3328.

15. Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 439-440.
16. Perreux, L.; Loupy, A.; Volatron, F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2155.
17. Ishihara, K.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1085-1109.
18. Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2761–2770.
19. Ishihara, Kazuaki, Ohara, Suguru y Yamamoto, Hisashi. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560.
20. Ekoue-Kovi, K.; Wolf, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6302.
21. Chan, W.-K.; Ho, C.-M.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14797.
22. Yoo, W.-J.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13064.
23. Allen, L.; Williams, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405-3415.
24. Gunanathan, C.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Science* **2007**, *317*, 790-792.
25. Zhang, M.; Imm, S.; Bähn, S.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed* **2011**, *50*, 11197-11201.
26. Yurkanis, P. B. *Organic Chemistry* **2007**, Quinta edición, California, Pearson Education.
27. Greene, T. W.; Wuts, P. G. *Protective Groups in Organic Synthesis* Tercera edición, Nueva Jersey, John Wiley & Sons, **1999**.
28. Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2194-2154.
29. Husain, A.; Varshney, M. M.; Rashid, M.; Mishra, R.; Akhter, A. *Journal of Pharmacy Research* **2011**, *4*, 413-419.
30. Dhua, M.; Biswas, S. *PharmaSciTech* **2011**, *1*, 48-50.
31. Chawla, A.; Kaur, R.; Goyal, A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2011**, *3*, 925-944.
32. Abu-Bakr, S. M.; Bassyouni, F. A.; y Abdel-Rehim, M. *Res. Chem. Intermed.* **2011**, *3*, 925-944.
33. Li, X.; Zhou, H.; Feng, L.; Duan, K.; Wang, J. *Appl. Organometal. Chem.* **2012**, *26*, 168-174.
34. Maekawua, K.; Ohtani, J. *Agr. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 791-799.
35. Maekawua, K.; Ohtani, J. *Agr. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 811-818.

36. Alatorre-Santamaría, S.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 15, 2533.
37. Li, Y.; Ding, K.; Sandoval, C. A.; *Org. Lett.* **2009**, 11, 907.
38. Reddy, K. R.; Krishna, G. G.; Rajasekhar, C. V. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 4289.
39. Xu, H.; Tian, H.; Zheng, L.; Liu, Q.; Wang, L.; Zhang, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, 49, 1108.
40. Tesis de doctorado, Falcón León M. P. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, **2014**.
41. Ohta, T.; Nakahara, S.-I.; Shigemura, Y.; Hattori, K.; Furukawa, I. *Appl. Organometal. Chem.* **2001**, 15, 699-709.
42. Kathó, Á.; Carmona, D.; Viguri, F.; Remacha, C. D.; Kovács, J.; Joó, F.; Oro, L. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 299, 593-594.
43. Somorjai, G. A.; Li, Y. *Introduction to Surface Chemistry and Catalysis* segunda edición, Nueva Jersey, John Wiley & Sons, **2010**.
44. Ahlford, K.; Adolfsson, H. *Catal. Commun.* **2011**, 12, 1118.
45. Pellissier, H. *Chirality from Dynamic Kinetic Resolution* primera edición, Oxford, Royal Society of Chemistry, **2011**.
46. Bailey, P. S.; Bailey, C. A. *Química orgánica: conceptos y aplicaciones* Londres, Pearson Educación, **1998**.
47. Juaristi, E. *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional* primera edición, México D.F., Rosa Campos de la Rosa, **2007**.
48. Pihlaja, K.; Kleinpeter, E. *Carbon-13 NMR Chemical Shifts in Structural and Stereochemical Analysis*, Nueva York, VCH Publishers, Inc., **1994**.
49. Stuart, B. *Infrared spectroscopy: Fundamentals and applications*, West Sussex, John Wiley & Sons, **2005**.
50. Inokuchi, Y.; Ohashi, K.; Honkawa, Y.; Yamamoto, N.; Sekiya, H.; Nishi, N. *J. Phys. Chem A* **2003**, 107, 4230-4237.
51. Bernstein, J.; Raymond, E. D.; Shimoni, L.; Chang, N.-L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1555-1573.

52. Sierra-Zenteno, A.; Galán-Vidal, C.A.; Tapia-Benavides, A. R. *Mex. Chem. Soc.* **2002**, *46*, 125-130.
53. (a) Martínez-Martínez, F. J.; Padilla-Martínez, I. I.; Brito, M. A.; Rojas, R. C.; Saavedra, J. B. R.; Höpfl, H.; Tlahuextl, M.; Contreras, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, *2*, 1481-1485. (b) Martínez-Martínez, F. J.; Ariza-Castolo, A.; Tlahuext, H.; Tlahuextl, M.; Contreras, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, *2*, 1481-1485.
54. Sanders, J. K. M.; Hunter, B. K. *Modern NMR Spectroscopy: a guide for chemists*, segunda edición, Nueva York, Oxford University Press, **1993**.
55. Jeffrey, G. A.; Saenger, W. *An Introduction to Hydrogen Bonding*, Nueva York, Oxford University Press, **1997**.

CAPÍTULO II

Estudio de reactividad de los pseudopéptidos derivados del 2-(aminoalquil)bencimidazol-3-io y α -aminoácidos hacia compuestos de Cu(II) y Zn(II).

I. Introducción

Una gran parte de los estudios en bioquímica está relacionada con la química de coordinación de iones metálicos en organismos vivos; y el estudio de las interacciones de estos iones metálicos con el proteoma en las células.¹

Los complejos ternarios de metales de transición son un tema de gran interés por su papel en sistemas biológicos. Los iones metálicos promueven interacciones específicas proteína-ácido nucleico a través de la formación de complejos ternarios y complejos metal-péptidos.^{2,3} Así mismo, estos pueden simular interacciones metal-sustrato, ion-enzima en el centro activo de las enzimas.

Entre los complejos formados con iones metálicos y bioligantes, los complejos de Cu(II) y Zn(II) son conocidos por tener un rol significativo en las propiedades de sistemas biológicos, así como en agentes farmacológicos.⁴

Adicionalmente, resultados de diversas investigaciones demuestran que algunos complejos de ligantes 2-AMBZ y aminoácidos coordinados iones metálicos Cu(II) y Zn(II), presentan gran potencial antimicrobiano y antibacterial.¹

Las diferentes aplicaciones han dado lugar a numerosas investigaciones experimentales y teóricas para estudiar las propiedades espectroscópicas y estructurales del bencimidazol y muchos de sus complejos de coordinación.⁵

En este contexto, en el presente capítulo se informa la síntesis y análisis estructural de los compuestos de coordinación de Cu(II) **3**, **4**, y Zn(II) **5**, **6** y **7** derivados de los ligantes **1** y **2** procedentes de 2-AMBZ y α -aminoácidos. (Figura 2.1).

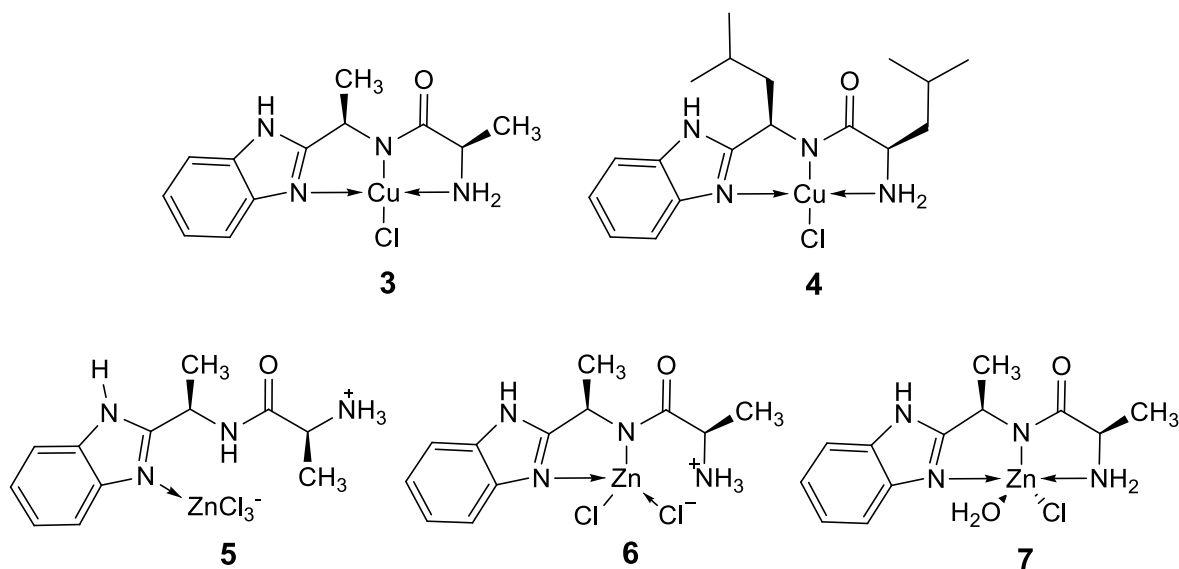


Figura 2.1. Compuestos de coordinación de Cu(II) y Zn(II) sintetizados.

La elucidación estructural de los complejos se llevó a cabo por técnicas espectroscópicas y difracción de rayos-X de monocristal. Del mismo modo, se determinó la presencia de moléculas de agua en las estructuras moleculares de estos complejos.

II. Antecedentes

Como mencionan Wilkinson y Cotton⁶, “la bioquímica no es meramente una parte de la química orgánica, sino que envuelve, en una forma esencial, muchos de los elementos químicos, incluyendo los metales”. Así, el estudio de muchos compuestos de coordinación que son esenciales biológicamente, por ejemplo, la hemoglobina, la vitamina B₁₂, las metaloenzimas, las proteínas de cobre “azules”, han sido de gran relevancia.⁷

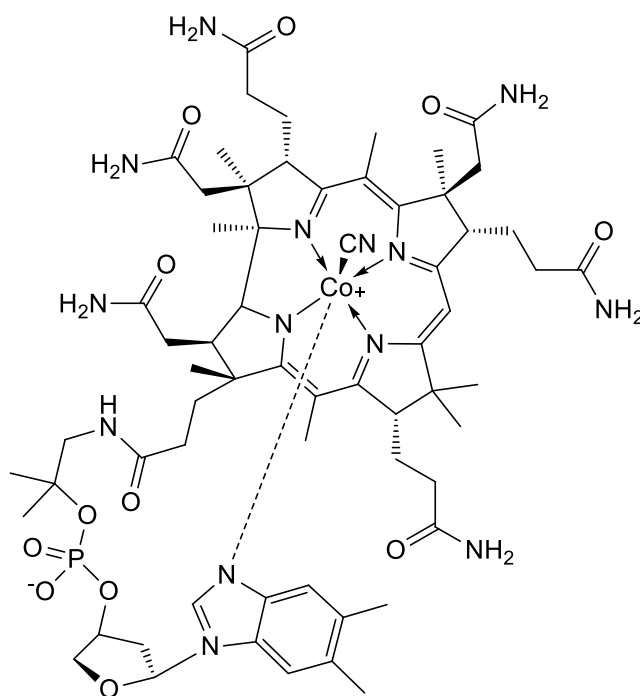


Figura 2.2. Estructura química de la de la vitamina B12 (cianocobalamina).

Los compuestos de coordinación binarios y ternarios se encuentran comúnmente en fluidos biológicos. Ligantes potenciales como los aminoácidos, o sus derivados y compuestos heterocíclicos *N*-donadores, pueden ser encontrados *in vivo*, compitiendo por los metales de transición biológicamente importantes como Cu(II), Ni(II) y Zn(II), entre otros.¹

Los complejos que contienen el anillo imidazólico (presente en la histidina), pueden funcionar como compuestos modelo de interés bioinorgánico,^{8,9} debido a que el imidazol es un sitio coordinante esencial en las metaloproteínas.^{9,10} Asimismo, los complejos ternarios formados entre iones metálicos y diferentes ligandos derivados de aminoácidos (o péptidos) pueden ser considerados como modelos para estudiar las interacciones sustrato-metal, ion-enzima y algunas otras interacciones bioquímicas.⁴

Los derivados del imidazol, como el bencimidazol, son ligandos importantes en química de coordinación y bioquímica, especialmente en proteínas que contienen complejos de cobre y zinc.¹¹

En la literatura se ha informado de un número considerable de complejos metálicos derivados de bencimidazol incluyendo los iones metálicos: Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Zn, Pd, Pt, Au, Cu y Re.^{5,12,13,14,15,16} Estos complejos metálicos han sido sujeto de investigaciones por el gran potencial para su aplicación como agentes farmacológicos¹³, dispositivos emisores de luz⁵, materiales poliméricos^{14,17}, entre otras.

Así mismo, se ha demostrado que la coordinación del bencimidazol con un ion metálico modifica sus propiedades biológicas considerablemente.¹⁸

II.1. Compuestos de coordinación derivados del 2-(aminometil)bencimidazol

El 2-aminometilbencimidazol (2-AMBZ) posee dos anillos aromáticos, el anillo imidazólico posee nitrógenos básicos con propiedades π -aceptoras, lo que provee mejor estabilidad a los complejos debido a la interacción hidrofóbica con los grupos sustituyentes en los aminoácidos.¹ (Figura 2.3).

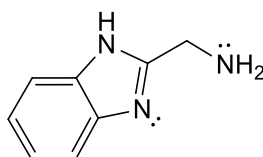


Figura 2.3. Estructura química del 2-(aminometil)bencimidazol.

Del mismo modo, se ha identificado que el grupo amino en el 2-AMBZ actúa como un sitio de coordinación primario para iones metálicos. La coordinación N-M, como tal, es capaz de promover la desprotonación y la subsecuente coordinación de otros átomos de nitrógeno en el 2-AMBZ protonado. De esta forma, se produce la formación de un anillo de cinco miembros, el cual es hidrolíticamente estable, otorgando efectos importantes en las estructuras y funciones de los complejos.¹

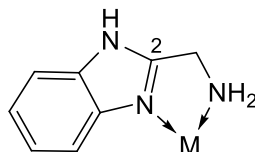


Figura 2.4. Anillo quelato de cinco miembros formado por enlaces N-M.

Por otra parte, la actividad antiviral de algunos bencimidazoles sustituidos en la posición 2 se encuentra relacionada a su capacidad de coordinarse con trazas de iones metálicos en sistemas biológicos.¹⁹ Adicionalmente, múltiples reportes sustentan que los complejos de metales de transición con ligantes bencimidazólicos sustituidos en la posición 2, actúan como agentes citotóxicos²⁰, antimicrobianos²¹, antivirales²², antiamebianos²³, entre otros.

Se han reportado diferentes complejos del 2-AMBZ con ligantes biológicamente relevantes, como los aminoácidos, péptidos y constituyentes del ADN. Entre los metales de transición utilizados se encuentran algunos de relevancia biológica y farmacéutica como Pd²⁴, Co^{25,26}, Ni²⁷, Cd¹, V¹⁵, Mn¹⁵, Cu^{28,29} y Zn^{30,31}.

II.2. Compuestos de coordinación de Cu(II) derivados del 2-(aminometil)bencimidazol

Los compuestos de coordinación de Cu(II) han atraído especial atención principalmente por la presencia de uno o más iones de cobre en el centro activo de numerosas enzimas.³² Diferentes complejos de cobre quelato con ligantes que contienen grupos imizadolio han sido descritos como compuestos modelo para la hemocianina y otras proteínas de cobre.^{33,34}

Además, se ha reportado que diferentes complejos de cobre con derivados del bencimidazol, sustituidos en la posición 2, poseen propiedades farmacológicas. Recientemente, compuestos de coordinación de Cu(II) con derivados del bencimidazol como el 2-metilbencimidazol, 2-fenilbencimidazol, 2-clorobenzimidazol, 2-bencimidazolcarbamato y 2-guanidinobencimidazol son presentados como una nueva clase de compuestos con significativa actividad citotóxica.^{35,36} (Figura 2.5).

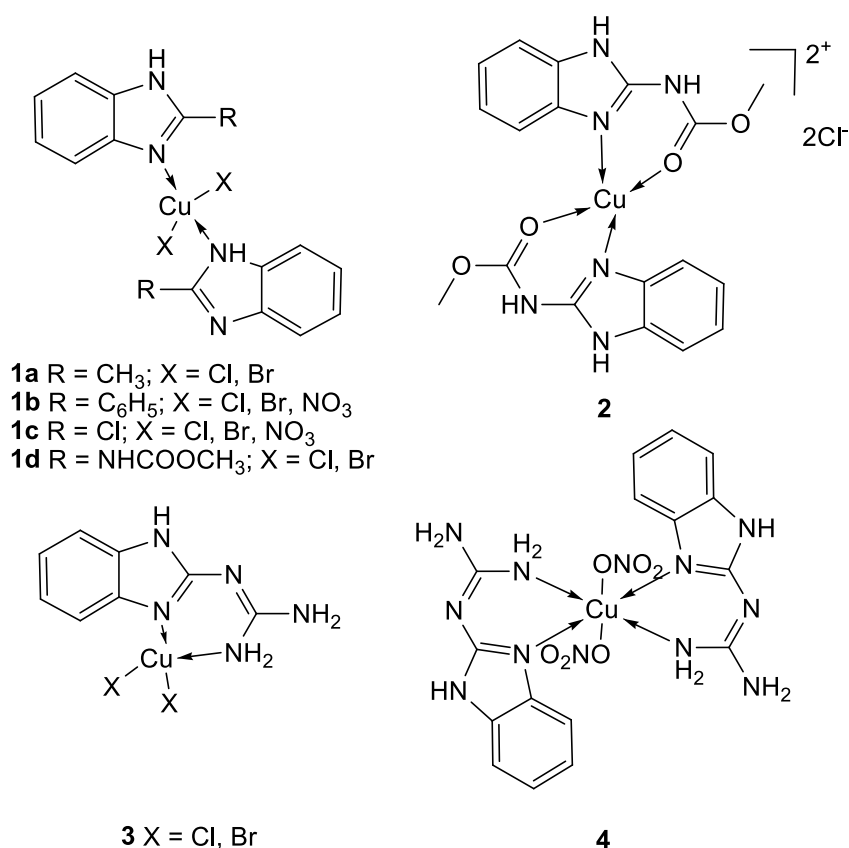


Figura 2.5. Estructuras de complejos de cobre con ligantes derivados del bencimidazol que presentan actividad citotóxica.

Dada la importancia de los compuestos de coordinación 2-AMBZ con Cu, recientemente se han reportado estudios estructurales de complejos de Cu-2AMBZ. En 2003, Kou *et al.* reportaron dos complejos de cobre coordinado a percloratos, ligantes dicianamida (dca) y 2-AMBZ. (Figura 2.6). El complejo [Cu(2-AMBZ)₂(ClO₄)₂] **5** fue preparado en solución acuosa con 2-AMBZ·2HCl, la sal Cu(ClO₄)₂·6H₂O y NaN₃ a temperatura ambiente. Esta reacción dio como

resultado cristales púrpura, los cuales fueron caracterizados por difracción de rayos-X.²⁸

El complejo $[\text{Cu}(\text{2-AMBZ})_2(\text{dca})_2]$ **6** fue sintetizado a partir de la neutralización del 2-AMBZ·2HCl en solución acuosa con NaOH y su posterior mezcla con $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ y $\text{NaN}(\text{CN})_2$, formando una solución azul de la cual se separaron cristales azules para difracción de rayos-X.²⁸

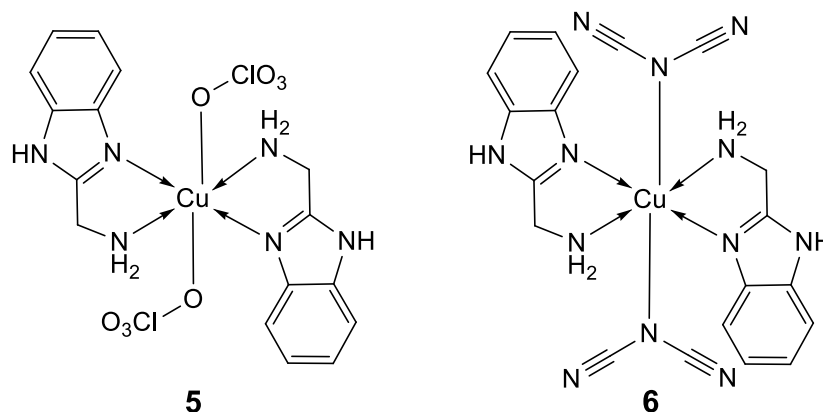


Figura 2.6. Estructura molecular de los complejos de cobre **7** y **8**.

Las estructuras cristalinas de **5** y **6** muestran geometrías octaédricas distorsionadas, alargadas en el eje axial; dos ligantes 2-AMBZ bidentados ocupan el plano ecuatorial en posición *trans*. Para el complejo **5**, dos átomos de oxígeno de aniones perclorato se encuentran coordinados en las posiciones axiales [2.725-2.746 Å]. En tanto para el complejo **6**, dos nitrógenos amídicos provenientes de los aniones dicianamida (dca) están en los sitios axiales con distancia de 2.573 Å. El espectro IR de **5**, demuestra la presencia del grupo dicianamida por las bandas de absorción observadas en 2248, 2209 y 2141 cm^{-1} .²⁸

En 2007, Tlahuext, *et al.* reportaron la estructura cristalina del complejo Bis[2-(aminometil)-1*H*-bencimidazol- k^2, N^2, N^3]acuacobre(II); con una geometría de pirámide de base cuadrada. Como se muestra en la figura 2.7, el ion Cu(II) está coordinado a cuatro átomos de nitrógeno provenientes de dos ligantes bidentados 2-(aminometil)bencimidazol y una molécula de agua como ligante apical.³⁷

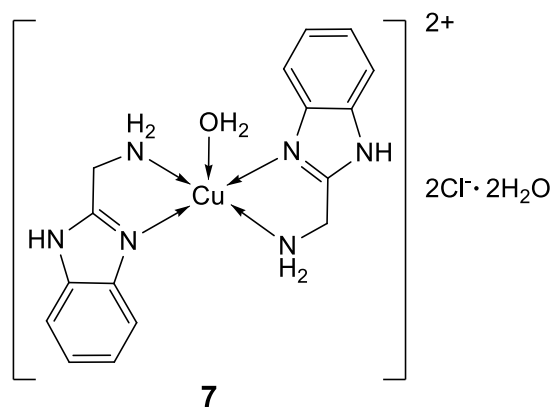


Figura 2.7. Estructuras molecular del complejo de cobre con ligantes 2-AMBZ.

Las moléculas de agua de solvatación forman parte de la red cristalina; lo mismo sucede con los átomos de cloro, los cuales son aceptores de 4 átomos de H; dos protones provienen del complejo y los dos restantes son donados por moléculas de agua del solvente.³⁷

En 2013, Machura et al. reportaron complejos de cobre tiocianato, entre los cuales se encuentra el ligante 2-AMBZ. El complejo **8** (figura 2.8) fue preparado a partir de la mezcla de NH_4SCN en agua y $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ junto con 2-AMBZ en solución metanólica. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 12 horas. La caracterización estructural fue realizada mediante IR, EPR y difracción de rayos X.³⁸

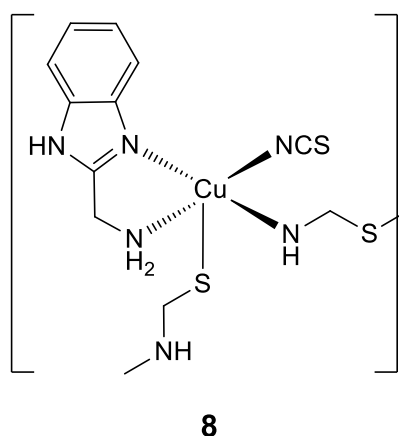


Figura 2.8. Estructura molecular del complejo **8** de cobre con ligantes tiocianato y 2-AMBZ.

Los espectros IR, mostraron la presencia de los grupos tiocianato con señales de absorción intensas en 2124 cm^{-1} . En difracción de rayos-X la estructura molecular consiste en moléculas neutras $\text{cis-}[\text{Cu}(\text{2-AMBZ})(\text{SCN})_2]$ unidas por grupos tiocianato unidos de extremo a extremo en una cadena infinita en zig-zag (figura 2.8) El cobre se encuentra pentacoordinado por dos átomos de nitrógeno del ligante 2-AMBZ, dos átomos de nitrógeno de los grupos NCS y un átomo de azufre (el cual forma el puente para la cadena).³⁸

II.3. Compuestos de coordinación de Zn(II) derivados del 2-(aminometil)bencimidazol.

El papel fisiológico del zinc, está relacionado con la interacción con proteínas, especialmente con las que presentan actividad enzimática. El zinc, se encuentra como un componente activo en enzimas como la anhidrasa carbónica, carboxipeptidasa, múltiples deshidrogenasas y en muchos otros complejos proteínicos y hormonales relevantes.³⁹

Además, el ion metálico Zn(II), ofrece diferentes características químicas: Es un buen ácido de Lewis, no tóxico, inerte en la oxidación-reducción, intercambia ligantes rápidamente y adopta su geometría de coordinación de acuerdo a los ambientes de reacción en los que se encuentre.⁴⁰

En este contexto, la síntesis de compuestos de coordinación de zinc con aminoácidos, péptidos y derivados del imidazol y bencimidazol ha sido propuesta para estudiar modelos estructurales y espectroscópicos de sistemas biológicos, tales como los sitios activos de diferentes metaloenzimas.⁴¹

Estos informes muestran la actividad biológica y los usos potenciales en la farmacéutica que algunos de estos compuestos de coordinación pueden tener. Además, de propiedades relevantes como es el caso de complejos de Zn(II) reportados en 2008 por Wu *et al.* los cuales presentan luminiscencia.⁴² (Figura 2.9).

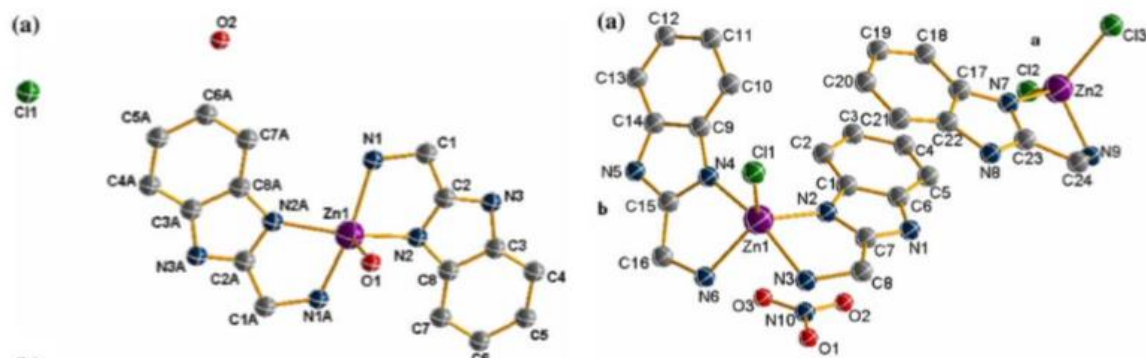


Figura 2.9. Complejos de coordinación de Zn(II) con ligantes 2-AMBZ que exhiben luminiscencia en 583-591 nm.⁴²

En 2008, Tapia-Benavides *et al.* reportaron que la formación de los complejos de Zn con 2-AMBZ depende de la concentración de Zn(II), así como del pH (figura 2.10). En el rango de pH 0 a 2.4, se da la formación del complejo **9**, debido a que estas condiciones los sitios de coordinación del ligante son bloqueados por enlaces N-H, originando al dianión tetraclorozincato (2-). El complejo **10** predomina a valores mayores de pH, donde un nitrógeno del anillo imidazólico pierde su protón y es capaz de coordinarse al metal. A valores de pH más básicos (4.5 a 6.4) la presencia del 2-AMBZ en su forma bidentada favorece la formación del complejo **12**, sin embargo la evaporación total de las soluciones en pH de 5.6 a 6.4 lleva a la formación del compuesto **11**.⁴³

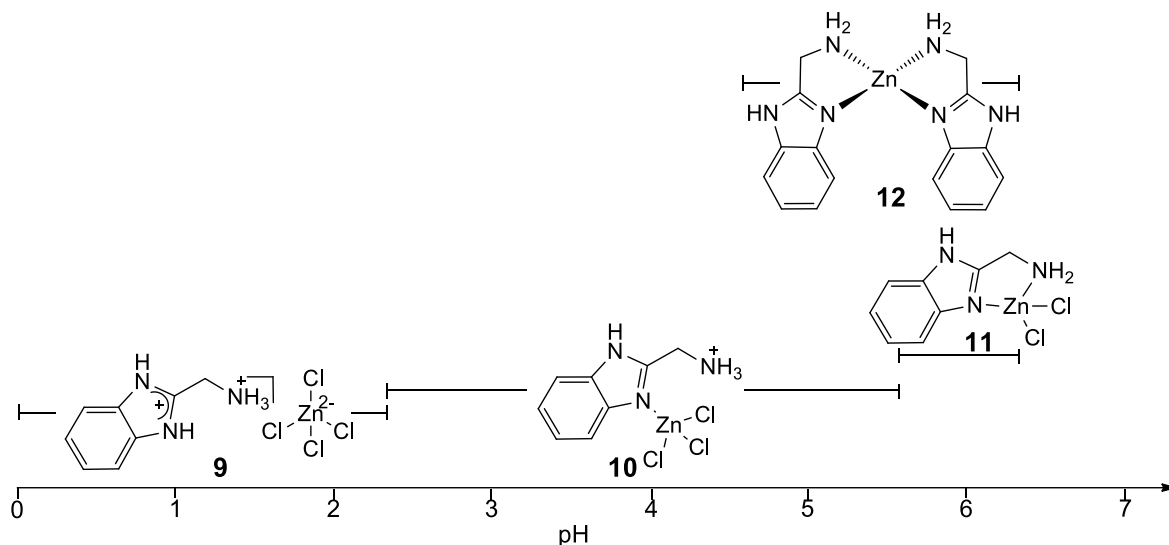


Figura 2.10. Complejos de coordinación de Zn(II) con ligantes 2-AMBZ en función del pH.

Los compuestos **9-12** fueron caracterizados por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y ^1H , identificando que la coordinación del 2-AMBZ el Zn(II) en **3-5** provoca desplazamientos hacia frecuencias más bajas respecto al ligante libre. Por otra parte la simetría de los espectros de RMN y la difracción de rayos X, demuestra que en los compuestos **10** y **12** existen equilibrios de transferencia *inter-molecular* de protón con el disolvente.⁴³

Recientemente en 2014, Gutiérrez-Sanjuan *et al.* reportaron la síntesis y estructuras cristalinas de complejos de coordinación de Zn(II) derivados del 2-AMBZ y agua (figura 2.11). El análisis estructural demostró que el pH del medio y la concentración de las especies químicas (ligante, Zn(II) y contraion), afecta a la coordinación del ligante y por lo tanto, determina la geometría del átomo metálico.⁴⁴

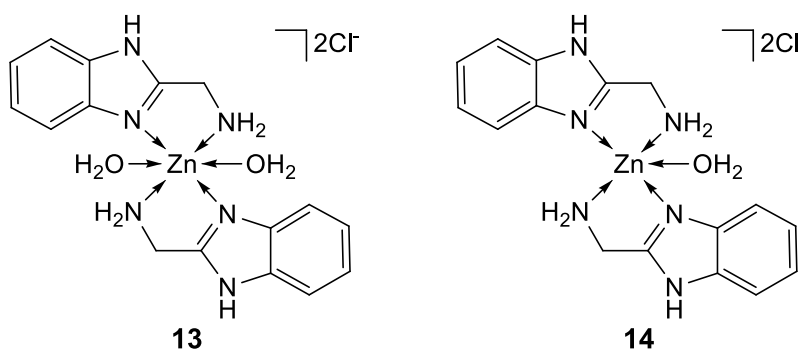


Figura 2.11. Complejos de Zn(II) hexa y pentacoordinados.

Los complejos son sintetizados en diferentes condiciones de pH y concentración de ZnCl_2 . El complejo hexacoordinado **13** cristaliza en mayores rendimientos a $\text{pH} = 4.5$. En el rango de pH de 5.0-6.0 el producto mayoritario es el precipitado $\text{Zn}(\text{OH})_2$, aunque el complejo **14** es formado en estas condiciones con rendimientos bajos. La dilución del complejo **13** produce el complejo **14**, aunque también se observa el precipitado $\text{Zn}(\text{OH})_2$. Esta observación indica que a pH de 5.5, la baja concentración del Zn(II) y el ambiente químico alrededor del ion, son factores relevantes en la cristalización de **14**.

La difracción de rayos-X, corrobora la geometría de los complejos. El complejo **13** tiene geometría pseudo-octaédrica (con dos moléculas de H₂O coordinadas al centro metálico). Los puentes de hidrógeno originados por los átomos de cloro producen dos motivos pseudocíclicos $R_6^3(14)$. El complejo **14** tiene geometría pseudo-cuadrada piramidal con solo una molécula de agua enlazada al átomo de Zn. El átomo de cloro es pseudotetraédrico y tiene interacciones de puentes de hidrógeno originando series gráficas $R_4^2(10)$.⁴⁴

II.4. Compuestos de coordinación ternarios y cuaternarios de Zn(II) y Cu(II) derivados del 2-(aminometil)bencimidazol y α -aminoácidos.

Los complejos ternarios de Zn(II) y Cu(II), que involucran derivados del imidazol como el ligante primario y biomoléculas como ligantes secundarios, han sido objeto de estudio por su posible aplicación como modelos para entender las interacciones enzima-ion metálico-sustrato que ocurren en las reacciones bioquímicas catalizadas por metaloenzimas.⁴⁵

En 2007, Shoukry y El-Sherif reportan las constantes de formación de complejos de Cu(II) con 2-AMBZ y α -aminoácidos. Dichas constantes son del mismo orden de magnitud, lo que indica que la coordinación del 2-AMBZ y los aminoácidos procede simultáneamente.⁴⁶

También determinaron el parámetro $\Delta \log K$ el cual expresa el efecto de la coordinación del ligante primario 2-AMBZ sobre la coordinación del ligante secundario (α -aminoácidos). Los complejos de cobre con 2-AMBZ y los aminoácidos glicina, alanina, serina y treonina tienen valores menores de $\Delta \log K$ (-0.81, -0.62, -1.82 y -1.31, respectivamente) menores al valor teórico para complejos de cobre con geometría plana (-0.6),⁴⁷ lo que es evidencia de una estabilidad menor. Por otra parte, los complejos formados con los aminoácidos con sustituyentes aromáticos (fenilalanina **15**, tirosina **16** y triptófano **17**), tienen valores de $\Delta \log K$ mayores a los valores predichos, indicando que la formación de estos complejos está favorecida. Esto se debe a que en sus estructuras existen

interacciones moleculares del tipo π entre los anillos aromáticos de los ligantes, otorgando mayor estabilidad a los sistemas **15**, **16** y **17**. (Figura 2.12).

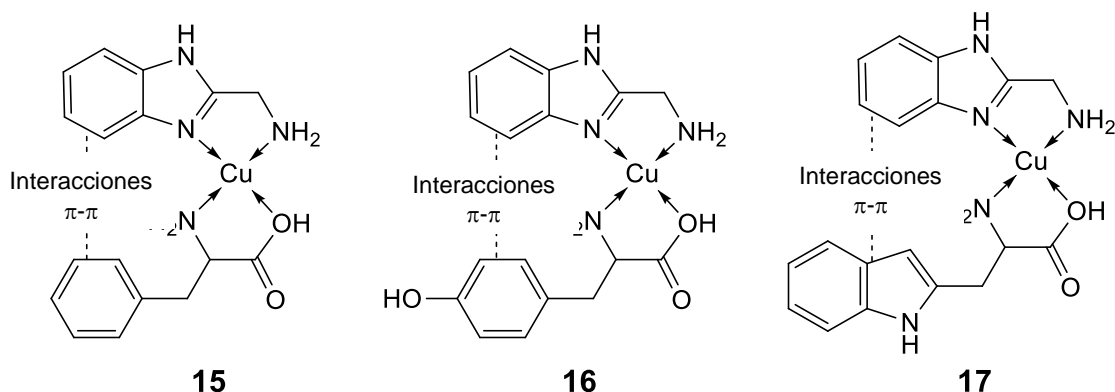


Figura 2.12. Estructura molecular de los complejos de Cu(II) con 2-AMBZ y fenilalanina **15**, tirosina **16** y triptófano **17**, mostrando las interacciones del tipo π entre los anillos aromáticos de los ligantes.

En 2008, Reyes-Ortega *et al.* reportaron la síntesis y estudio estructural del complejo $[\text{Cu}(2\text{-AMBZ})(\text{Cl}(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2))]$ **18**, con geometría de pirámide de base cuadrada. En este complejo el 2-AMBZ e isoleucinato actúan como ligantes bidentados, formando la base de la pirámide alrededor del ion Cu(II). La posición apical es ocupada por un átomo de cloro.⁴⁸ (Figura 2.13).

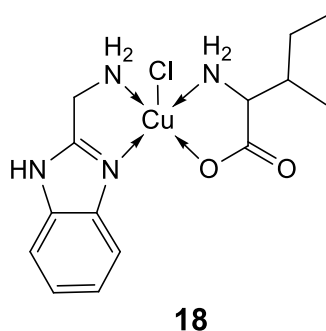


Figura 2.13. Estructura molecular del complejo $[\text{Cu}(2\text{-AMBZ})(\text{Cl}(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2))]$ **18**.⁴⁸

La celda unitaria muestra el empaquetamiento de los complejos con la separación $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ más corta de 5.7757 Å. Otra interacción intermolecular relevante es la originada por los átomos de oxígeno del grupo carboxilato $\text{Cu}-\text{O}\cdots\text{Cu}^i$ con una distancia de 4.214 Å, la cual da lugar a un ordenamiento magnético a través de una cadena en zigzag infinita.⁴⁸ (Figura 2.14).

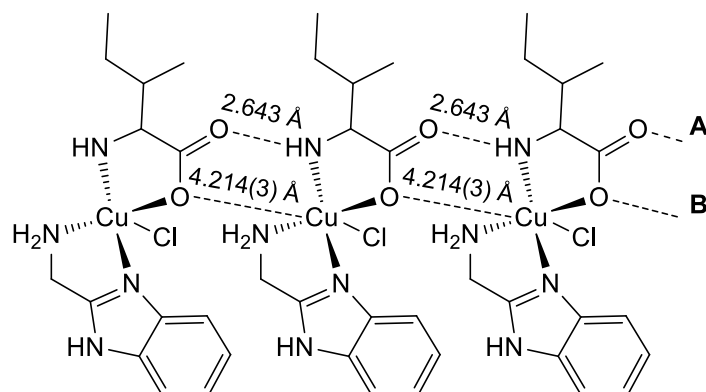


Figura 2.14. Interacciones magnéticas **A** ($\text{Cu-O}\cdots\text{Cu}^{\text{I}}$) y **B** ($\text{Cu-O-C=O}\cdots\text{H-N-Cu}$) a través de cadenas infinitas en zigzag del complejo **18**.

Otro camino posible para la interacción magnética entre los complejos puede ser a través de las interacciones $\text{Cu-O-C=O}\cdots\text{H-N-Cu}$, formando una cadena infinita en zigzag.

En 2012, Aljahdali y El-Sherif describieron los equilibrios de formación de complejos de Zn(II) involucrando 2-AMBZ, α -aminoácidos y otros ligantes relevantes biológicamente.³⁰

Dichos autores establecieron que en la síntesis de complejos ternarios con α -aminoácidos y 2-AMBZ, la formación de las especies Zn(2-AMBZ) , Zn(2-AMBZ)_2 , Zn(aminoácido) , Zn(aminoácido)_2 y $\text{Zn(2-AMBZ)-aminoácido}$ es simultánea. Por otra parte, las constantes de estabilidad de los complejos $\text{Zn(2-AMBZ)-aminoácido}$ son más grandes que las constantes de los complejos de imidazol y metilamina monodentados (figura 2.15). Esto indica que los aminoácidos simples sin grupos funcionales extra, como glicina, alanina, prolina, fenilalanina e isoleucina, están coordinados como ligantes bidentados a través de los grupos amino y carboxilato.³⁰

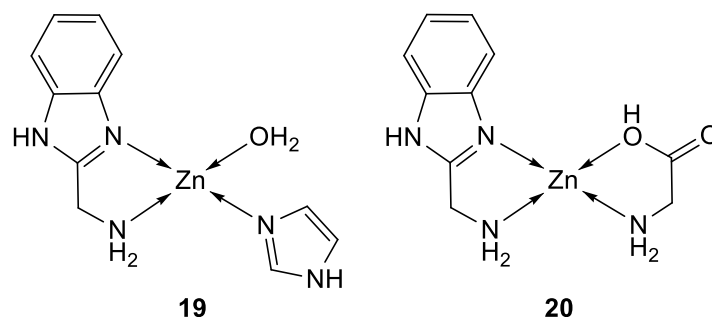


Figura 2.15. Modos de coordinación de imidazol **19** como ligante monodentado ($\log\beta = 7.04$) y de glicina **20** como ligante bidentado ($\log\beta = 9.6$) en complejos de Zn(2-AMBZ).³⁰

Aljahdali y El-Sherif también realizaron el cálculo de Δ_R con el objetivo de evaluar el efecto de la cadena lateral del ligante aminoácido y su habilidad de coordinación. Los valores de Δ_R demuestran que cadenas laterales con grupos aromáticos otorgan mayor estabilidad al complejo comparado con la glicina. Asimismo, las cadenas alquílicas muestran un efecto de estabilización como resultado de interacciones intermoleculares hidrofóbicas con el 2-AMBZ en solución acuosa. Por otra parte, las cadenas laterales hidrofílicas tienen un efecto depresor en la estabilidad de los complejos.³⁰

La caracterización del complejo **20** por medio de espectroscopía IR muestra el desplazamiento de las bandas $\nu(\text{NH})$ del 2-AMBZ ($3340\text{-}3280\text{ cm}^{-1}$) hacia frecuencias menores ($3240\text{-}3018\text{ cm}^{-1}$) por la coordinación con el ion metálico. El desplazamiento a frecuencias menores de la banda de tensión del grupo carbonilo (1620 cm^{-1}) respecto a la materia prima ($1750\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$) muestra la coordinación del aminoácido en el complejo. Del mismo modo, la RMN de ^1H demuestra que las señales de la glicina se desplazan hacia frecuencias más altas por su coordinación con el ion metálico.³⁰

En 2014, Falcón-León *et al.* reportaron la síntesis y análisis estructural de complejos cuaternarios de Cu(II) **21** y Zn(II) **22** derivados del 2-AMBZ y el aminoácido glicina. Los complejos fueron sintetizados y cristalizados en condiciones controladas de pH [2.8 para **21** y 5.0-6.3 para **22**]. La activación con ultrasonido fue necesaria para la obtención de **21**. La concentración de los iones

cloruro fue controlada, ya que concentraciones altas llevan a la obtención de complejos binarios con dos ligantes 2-AMBZ para Cu(II) y Zn(II).⁴⁹

Los iones metálicos no promueven la formación de la amida en la reacción del 2-AMBZ con glicina, sin embargo los compuestos de coordinación ternarios muestran estructuras supramoleculares específicas en diferentes condiciones de reacción.⁴⁹

El análisis por difracción de rayos-X del complejo **20** demuestra que el compuesto de coordinación cristalizado posee dos unidades independientes $\{[\text{CuII}(\text{L})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})0.25(\text{L}')] [\text{CuII}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})1.5(\text{L}')][\text{Cl}][1.25\text{H}_2\text{O}]\}_\infty$ (L = 2-AMBZ), L' = glicinato). (Figura 2.16).

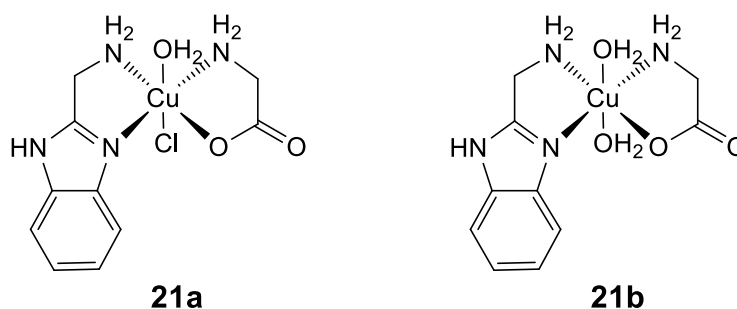


Figura 2.16. Estructura molecular de las unidades independientes del complejo de Cu(II) **21a** y **21b**.

Los iones de Cu(II) presentan geometría hexacoordinada distorsionada, con el 2-AMBZ y el glicinato actuando como ligantes bidentados con moléculas de agua situadas alrededor del ion metálico. En el caso de **21a**, se presenta un enlace covalente con Cl, para **21b** dos moléculas de agua se encuentran en los sitios apicales. La presencia de enlaces de hidrógeno N-H...O y O-H...Cl, produce estructuras supramoleculares pseudo-tubulares en el ensamblaje de estos compuestos de coordinación.⁴⁹

El complejo cuaternario de Zn(II) consiste en las unidades independientes: **22a** $[\text{Zn}(\text{L})\text{Cl}(\text{L}')]$; **22b** $[\text{Zn}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}')]$, $[0.5\text{ZnCl}_4]$ (L = 2-AMBZ), L' = glicinato). El complejo **22a** presenta geometría intermedia entre pirámide de base cuadrada y bipirámide trigonal, mientras que **22b** tiene estructura octaédrica distorsionada.⁴⁹ (Figura 2.17).

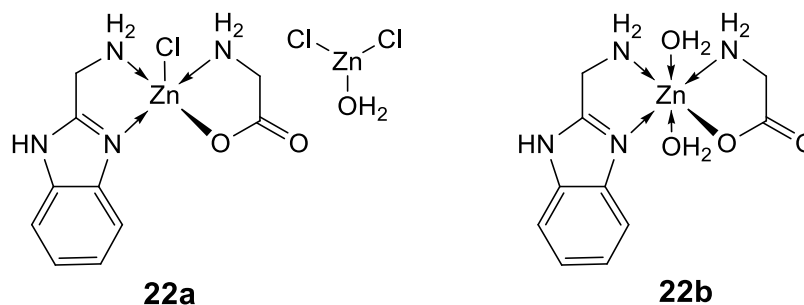


Figura 2.17. Estructura molecular de las unidades independientes del complejo de Zn(II) **22a** y **22b**.

Los iones de Zn(II) tienen diferentes ambientes de coordinación, el complejo **22a** está compuesto por 2-AMBZ, el aminoácido, un cloruro y otro átomo de Zn. Mientras que **22b** está formado por los ligandos 2-AMBZ y glicinato en el plano ecuatorial y moléculas de agua en las posiciones axiales. La presencia de puentes de hidrógeno N-H...O y O-H...Cl originan estructuras supramoleculares helicoidales.⁴⁹

II.5. Complejos peptídicos de Cu(II) y Zn(II) derivados del 2-(aminometil)bencimidazol y α -aminoácidos

Los complejos metal-peptido que contienen ligandos heteroaromáticos son de especial interés por su posible acción mimética en las interacciones sustrato-ion metálico-enzima en el centro activo de enzimas.² La comprensión de los efectos de ligandos unidos a complejos peptídicos ternarios es estereoquímicamente de gran importancia y el estudio de los compuestos modelo ha dado lugar a varios estudios estructurales en los últimos años.⁵⁰

Li, Wen-Long reporta la síntesis de un complejo cuaternario con 2-AMBZ y el dipéptido glicilglicina (figura 2.18). El complejo **23** fue sintetizado en solución acuosa mediante la mezcla del diclorhidrato del 2-AMBZ y glicilglicina. La evaporación a temperatura ambiente permitió obtener cristales adecuados para la difracción de rayos-X.¹¹

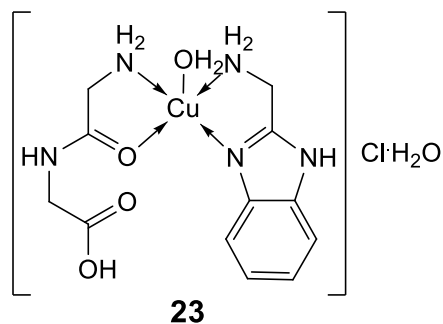
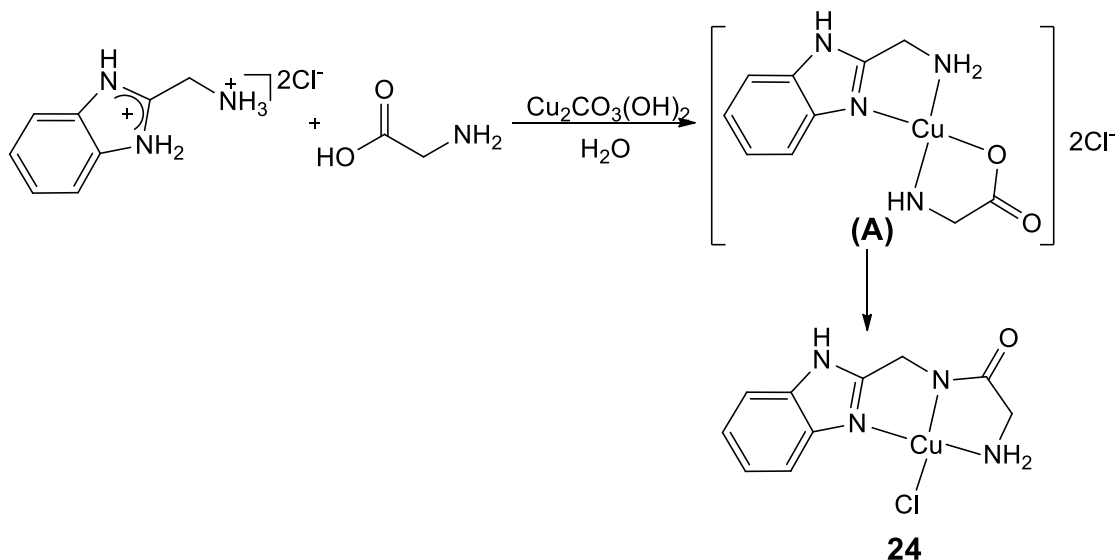


Figura 2.18. Estructura molecular del complejo $[\text{Cu}(\text{glygly}(2\text{-AMBZ}))(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}]$.

El complejo **23** tiene geometría de pirámide cuadrada alrededor del ion de cobre. El 2-AMBZ y el dipéptido actúan como ligantes bidentados y se encuentran en la base cuadrada de la pirámide. El dipéptido se encuentra coordinado por medio del NH_2 terminal y el carbonilo. El 2-AMBZ se coordina al $\text{Cu}(\text{II})$ a través del anillo imidazólico y el grupo amino; y la posición apical es ocupada por un enlace débilmente establecido con una molécula de agua.¹¹

En 2002, García Orozco *et al.* reportaron la síntesis en medio ácido del compuesto **20** (esquema 2.1). El mecanismo de reacción propuesto por los autores describe que la acción del $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$ fue neutralizar al clorhidrato de bencimidazol, pasando a través del intermediario **A** para formar el compuesto **24**.⁵¹



Esquema 2.1. Reacción propuesta para la síntesis del complejo **24**.⁵¹

La coordinación tridentada del ligante forma dos anillos de cinco miembros, con un enlace covalente Cu-N cada uno, lo que incrementa la estabilidad y evita la hidrólisis del enlace peptídico formado.⁵²

El compuesto **24**, cristalizó con geometría pseudocuadrada plana, empaquetándose en columnas helicoidales a través del eje *a*, produciendo interacciones intermoleculares débiles a través de los enlaces Cu-N(1)-Cu', Cu-Cl(1)-Cu''; Cu-Cl(1,) y Cu-N(1').⁵¹ (Figura 2.19).

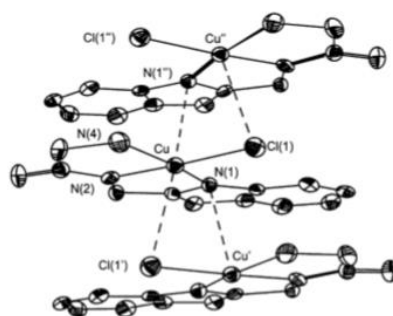
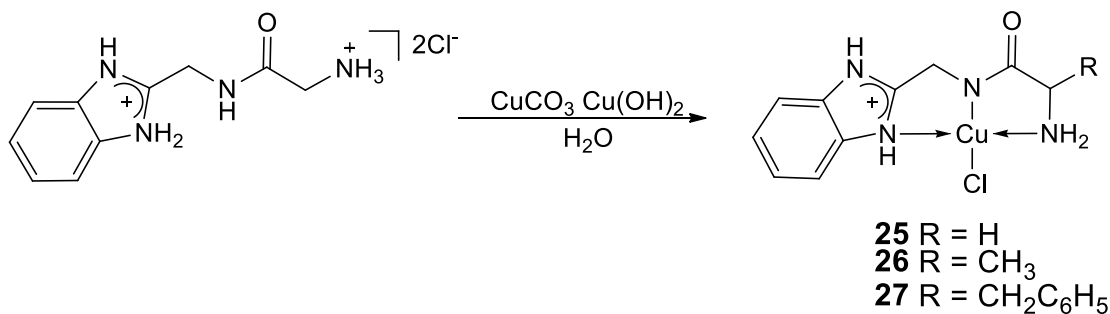


Figura 2.19. Diagrama de ORTEP del complejo [Cu(N-glicil-(2-AMBZ))] **24** mostrando interacciones moleculares.⁵¹

Las columnas infinitas son estabilizadas por enlaces de hidrógeno provenientes de moléculas de agua de solvatación.⁵¹

Por otra parte, Falcón-León en 2014, presentó la síntesis y caracterización estructural de compuestos de coordinación de Zn(II) y Cu(II) con pseudopéptidos derivados de α -aminoácidos y 2-AMBZ.⁵³ (Esquema 2.2).



Esquema 2.2. Síntesis de los complejos de Cu(II) **25-27**.

La obtención de los complejos de Cu(II) se llevó a cabo a partir de sales de cobre $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ y $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, junto con los ligantes en solución acuosa. La síntesis de los complejos depende de la acidez del medio. Por esta razón, el pH de la reacción fue controlado rigurosamente. (Tabla 2.1)

Tabla 2.1. Condiciones óptimas para la obtención de los complejos **25**, **26** y **27**.

Complejo	Sal de cobre	pH	Rendimiento
25	$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$	4.0	15.4
26	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	3.4	12.9
27	$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$	2.5	36.1

En las estructuras cristalinas de los complejos **25-27** el Cu tiene a un cloro y una amida enlazados covalentemente. La geometría de **25** y **26** es cuadrada plana distorsionada, adicionalmente, se reporta que la presencia de los iones cloruro y las moléculas de agua de solvatación en la estructura cristalina genera puentes de hidrógeno intermoleculares, formando motivos pseudocíclicos.⁵³

La síntesis de compuestos quelato con las amidas derivadas del 2-AMBZ y Zn(II) se llevó a cabo en medio acuoso a valores de pH de 1 a 4.8 y tiempos de reacción variables.

Se presentaron tres estructuras cristalinas. Todas con isomería Z, en la cual el carbonilo y el metileno bencimidazólico están orientados hacia el mismo lado. Para los compuestos **28** y **29** se observó que las amidas se encuentran protonadas y su contraion es un tetraclorozincato. Por su parte, el compuesto **30** muestra que el átomo de zinc se encuentra monocoordinado al anillo imidazólico de la amida, acompañado de 3 átomos de cloro.⁵³ (Figura 2.20).

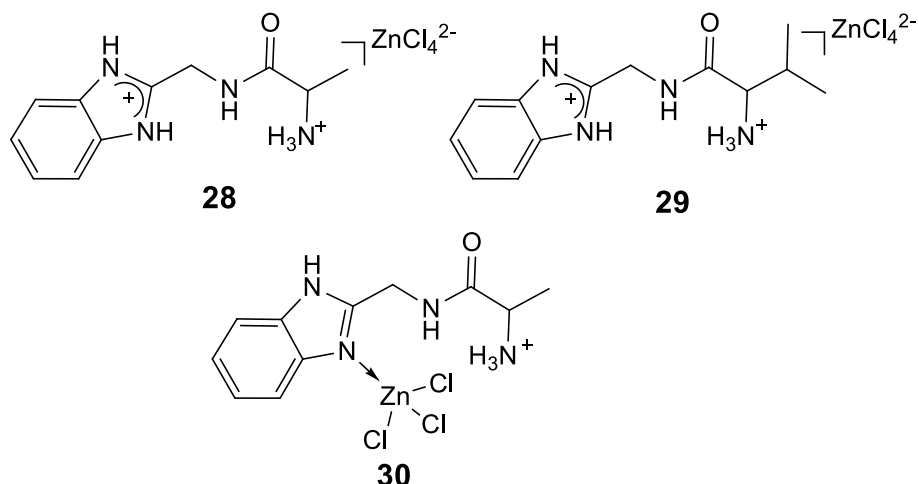


Figura 2.20. Estructuras moleculares de los compuestos **28-30**.

Así mismo, en las tres redes cristalinas se observó la presencia de interacciones *intra*-moleculares de enlace de hidrógeno. Dichas interacciones dan lugar a la formación de cadenas y pseudociclos.⁵³ (Tabla 2.2)

Tabla 2.2. Interacciones *intra*-moleculares en los complejos **28-30**.⁵³

Compuesto	Interacciones	Arreglo estructural
28	N3-H3...Cl4 y N1-H1...Cl1	Cadena en el eje a
28	N11-H11...Cl1 y N11-H11...Cl1	Pseudociclos
28	N14-H14A...O12	Especies diméricas
29	N14-H14B...O12 y N14'-H14A'...O12'	Especies diméricas
30	C10-H10A...Cl2	Cadena en el eje a
30	C10-H10A...Cl2 y C4-H4...Cl4	Pseudociclos de 6 miembros
30	C13-H13...Cl3, N14-H14...O12 y N14-H14a...Cl3	2 pseudociclos de 10 miembros

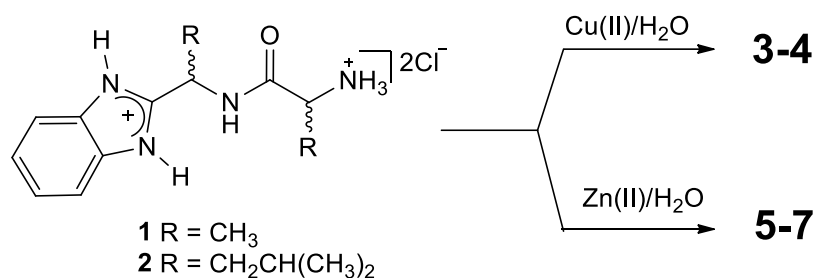
Por otra parte, el estudio por IR demostró la presencia de los grupos funcionales en el esqueleto base de los ligantes. Asimismo, corroboró la presencia de los enlaces de coordinación y de las interacciones por la presencia de puentes de hidrógeno.

El análisis estructural por RMN permitió observar el efecto inductivo del átomo de zinc y el efecto electroattractor del átomo de cloro. Finalmente, se corroboró que las amidas en **28** y **30** se encuentran protonadas por la comparación de los desplazamientos químicos con las materias primas.⁵³

III. Objetivos

III.1. Objetivo general

- Evaluar la capacidad de coordinación de los derivados pseudopeptídicos **1** y **2** hacia Cu(II) (**3-4**) y Zn(II) (**6-7**) en medio acuoso, los cuales podrían presentar actividad biológica y funcionar como modelos moleculares para interpretar las interacciones metal-sustrato en metaloenzimas.



Esquema 2.3. Síntesis de los complejos de coordinación de Cu(II) y Zn(II).

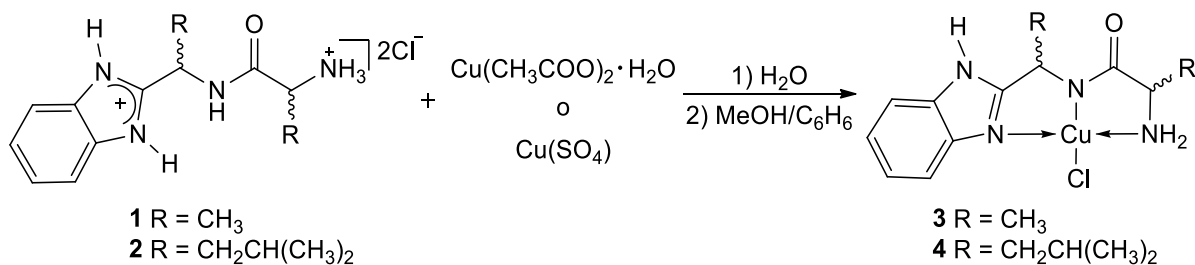
III.2. Objetivos específicos

- Establecer las condiciones óptimas de pH, tiempo de reacción y de cristalización para la síntesis de los complejos **3-7**.
- Realizar los estudios estructurales de los compuestos de coordinación por medio de espectroscopia en el infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para los complejos diamagnéticos y difracción de rayos-X de monocristal.
- Determinar las interacciones *intra* e *inter*-moleculares de los complejos en el estado sólido e identificar los arreglos supramoleculares.

IV. Resultados y discusión

IV.1. Síntesis de compuestos de coordinación de Cu(II) derivados de las amidas **1** y **2**

La síntesis de los compuestos de coordinación de Cu(II) derivados de las amidas **1**, **1c** y **2** (derivados de la DL-alanina, D-alanina y L-leucina) se realizó llevando a cabo la mezcla de los correspondientes ligantes, y la sal de acetato de cobre monohidratado [Cu(CH₃COO)₂·H₂O] en medio acuoso (Esquema 2.4). En los procesos se controló el pH y el tiempo de reacción.



Esquema 2.4. Síntesis de los complejos de Cu(II) derivados de las amidas **1** y **2**.

La tabla 2.3 muestra el número de reacciones que se realizaron en diferentes valores de pH y tiempo de reacción para la obtención del compuesto **3**. Los productos de reacción fueron sólidos azules, los cuales se cristalizaron en mezclas de MeOH/hexano por evaporación lenta, a temperatura ambiente.

Sin embargo, los cristales obtenidos se encontraban mezclados con sólidos amorfos, por lo que se recrystalizaron nuevamente. Los cristales resultantes fueron color violeta, para los cuales se realizó el análisis estructural por difracción de rayos-X y espectroscopia en el infrarrojo.

Tabla 2.3. Condiciones de reacción para la síntesis de los complejos de Cu(II) derivados de la amida 1.

Reacción	pH	[Amida 1]	[Cu(CH ₃ COO) ₂ ·H ₂ O]	Tiempo
1	1.40	0.0765	0.1	10 min.
2-3	2.41-2.67	0.0761	0.1	10 min.
4-6	3.21-3.26	0.0762-0.1	0.1	10-20 min.
7	3.25	0.1	0.1	24 hrs.
8	3.26	0.1	0.1	1 hr.
9-10	3.50	0.0897-0.1	0.0897-0.1	10-20 min.
11-12	3.99-4.01	0.0765-0.1	0.1	10-20 min.
13	4.50	0.1	0.1	20 min.
14	6.98	0.1	0.1	20 min.

Al aumentar el pH en las reacciones **2-14** la mezcla no fue homogénea, pero al término del tiempo de reacción se obtuvo mayor cantidad de sólido. Dicho sólido requirió de una mayor cantidad de disolvente para llevar a cabo la cristalización.

En la reacción 1, la mezcla de reacción fue homogénea y al final del tiempo de agitación se obtuvo una solución verde. Dicha solución se evaporó a temperatura ambiente resultando en cristales verdes, los cuales fueron identificados como acetato de cobre por difracción de rayos-X. Este resultado demuestra que el ambiente ácido promueve la protonación de los sitios de coordinación de la amida, evitando la formación de los complejos.

En el intervalo de pH de 3.21-3.50 se obtuvieron los mejores cristales para la difracción de rayos-X.

Con el objetivo de preparar complejos ópticamente activos se trabajó con la amida derivada del D-alanina **1c** a pHs de 2.42 y 3.5 (tabla 2.4). La reacción **17** se llevó a cabo a partir de la mezcla de las soluciones de la amida **1c** en MeOH y la sal de cobre en H₂O. Para mejorar la disolución del ligante amida y homogeneizar de mejor manera la mezcla de reacción, se utilizó metanol. Sin embargo, no pudo cuantificarse el pH de la solución.

Los resultados obtenidos fueron similares a los observados anteriormente. Esto corroboró que la amida que se utilizó fue la mezcla racémica, debido al fenómeno de racemización en las amidas **1-2**, explicado en el capítulo I (página 32).

Tabla 2.4. Condiciones de reacción para la síntesis de los complejos de Cu(II), derivados de la amida **1c**.

Reacción	pH	[Amida 1c]	[Cu(CH ₃ COO) ₂ ·H ₂ O]	Tiempo
15	2.41	0.0761	0.1	10 min.
16	3.50	0.0897	0.0897	10 min.
17	-	0.0761	0.1	10 min.

Del mismo modo que en las reacciones **2-14**, en la reacción **16** a pH 3.50 se obtuvieron los mejores cristales para la difracción de rayos-X.

Por otra parte la solubilidad de la amida **1c** aumentó en MeOH, lo que permitió obtener la mezcla de reacción de forma homogénea. Con el transcurso del tiempo de reacción en el seno del sistema se formó el producto sólido color azul.

Los complejos derivados de la amida **2** se sintetizaron bajo condiciones de reacción similares a los complejos anteriores. Igualmente, se intentaron cristalizar en soluciones de MeOH/hexano. Sin embargo, se obtuvieron cristales en forma de agujas, los cuales no pudieron ser difractados. Por lo cual, estos complejos se estudiaron por espectroscopia en el IR. Las reacciones **25-27** se realizaron a partir de la mezcla de las soluciones de la amida **2** en MeOH y la sal de cobre en H₂O para mejorar la disolución del ligante y homogeneizar de mejor manera la mezcla de reacción, por lo cual tampoco en esta ocasión pudo cuantificarse el pH.

Tabla 2.5. Condiciones de reacción para la síntesis de los complejos de Cu(II), derivados de la amida **2**.

Reacción	pH	[Amida 2]	[Cu(CH ₃ COO) ₂ ·H ₂ O]	Tiempo
18	3.25	0.0809	0.1	20 min.
19	3.52	0.0999	0.1	24 hrs.
20-21	3.68-3.70	0.0809-0.1	0.1	10-30 min.
22	3.99	0.0999	0.1	1 hr.
23	4.01-5.00	0.1	0.1	20 min.
24	5.98	0.1	0.1	20 min.
25-27	-	0.0809-0.1	0.1	10-40 min.

En las mismas condiciones descritas anteriormente, se llevaron a cabo reacciones de coordinación de las amidas **1** y **2** utilizando sulfato de cobre (CuSO₄), observándose la formación de cristales con las mismas características que los compuestos sintetizados con acetato de cobre [Cu(CH₃COO)₂·H₂O]. (Tabla 2.6).

Tabla 2.6. Condiciones de reacción para la síntesis de los complejos de Cu(II), derivados de la amidas **1** y **2**.

Reacción	pH	[Amida 2]	[CuSO ₄]	Tiempo
28	3.5	0.0809	0.1	20 min.
29	4.54	0.1	0.1	20 min.
30	5.31	0.0809	0.1	20 min.
31	5.42	0.0809	0.1	30 min.
Reacción	pH	[Amida 1]	[CuSO ₄]	Tiempo
32	3.26	0.0784	0.1	20 min.

Del mismo modo, que en los casos anteriores se llevaron a cabo las reacciones en las que el pH del ligante amida era ajustado previo a la mezcla con la sal de cobre, para evaluar si la neutralización de la amida con NaOH 1.0 M mejoraba la coordinación con el Cu(II). Las condiciones de reacción se muestran en la tabla 2.7.

Tabla 2.7. Condiciones de reacción para la síntesis de los complejos de Cu(II), derivados de la amidas **1** y **2** con pH ajustado.

Reacción	pH _{amida}	pH _{final}	[Amida 1]	[Cu(CH ₃ COO) ₂ ·H ₂ O]	Tiempo
33	7.00	4.08	0.1	0.1	20 min
Reacción	pH _{amida}	pH _{final}	[Amida 2]	[Cu(CH ₃ COO) ₂ ·H ₂ O]	Tiempo
34	6.98	-	0.0999	0.1	20 min

La solubilidad de las amidas **1** y **2** en agua disminuyó al ajustar el pH. Posteriormente, al adicionar la sal de cobre, se observó la formación del mismo sólido azul formado en las reacciones de coordinación anteriores.

IV.1.1. Análisis estructural por difracción de rayos-X de monocristal del complejo **3 derivado la amida **1**.**

El complejo **3** cristalizó en un sistema monoclinico en el grupo espacial $P2_1/c$. La estructura molecular muestra que el átomo de cobre presenta una geometría cuadrada plana. La amida actúa como ligante un tridentado. Los sustituyentes metilo se encuentran en posiciones *trans* debido a la configuración de los centros de quiralidad C12 (*R*) y C15 (*S*) (figura 2.21). Por lo tanto, la quiralidad del ligante no fue alterada al reaccionar con el cobre en los intervalos de pH trabajado.

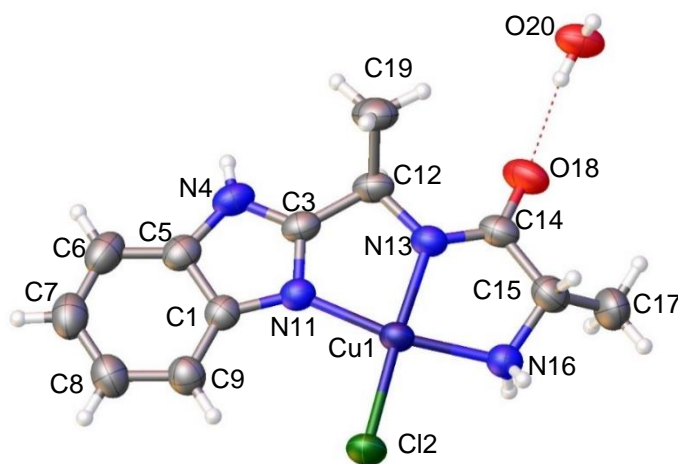


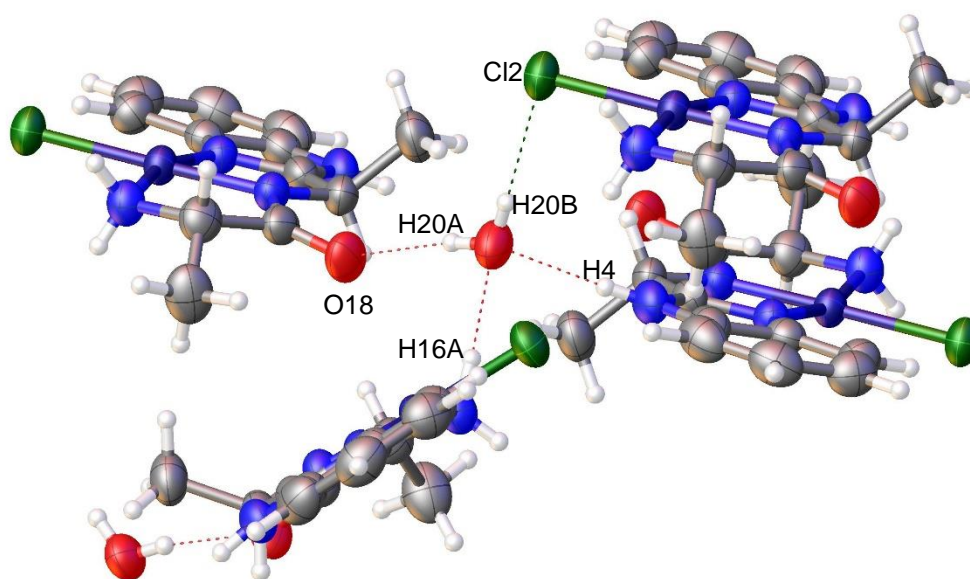
Figura 2.21. Estructura molecular del complejo **3**.

El empaquetamiento de la celda muestra que existen moléculas de agua de cristalización, las cuales son donadoras yceptoras de enlaces de hidrógeno. Igualmente, el átomo de cloro Cl1 enlazado al cobre es aceptor de un enlace de hidrógeno. (Tabla 2.8).

Tabla 2.8. Interacciones de enlace de hidrógeno (Å, °) en el complejo **3**.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
N4-H4A...O20	0.763	2.020	2.768	167
N16-H16A...O20	0.901	2.117	3.000	166
O20-H20B...Cl2	0.797	2.401	3.197	179
O20-H20A...O18	0.769	1.879	2.638	169

Las moléculas de agua interaccionan por medio de enlaces hidrógeno con cuatro complejos. Así, el agua como donador interacciona con Cl2, O18 de un grupo carbonilo, NH₂-amonio y NH-imidazol (O20-H20B...Cl2 [2.401 Å], N4-H4...O20 [2.020 Å], N16-H16A...O20 [2.117 Å] y O20-H20A...O18 [1.879 Å]) (figura 2.22).

**Figura 2.22.** Especie tetramérica en la estructura de cristalina de **3**, interconectada por una molécula de agua de cristalización.

Las interacciones O20-H20A...O18 [1.879 Å] y N16-H16A...O20 [2.117 Å] da lugar a cadenas infinitas en zigzag a lo largo del eje *b*, con motivo estructural $C_2^2(7)$.⁵⁴ (Figura 2.23).

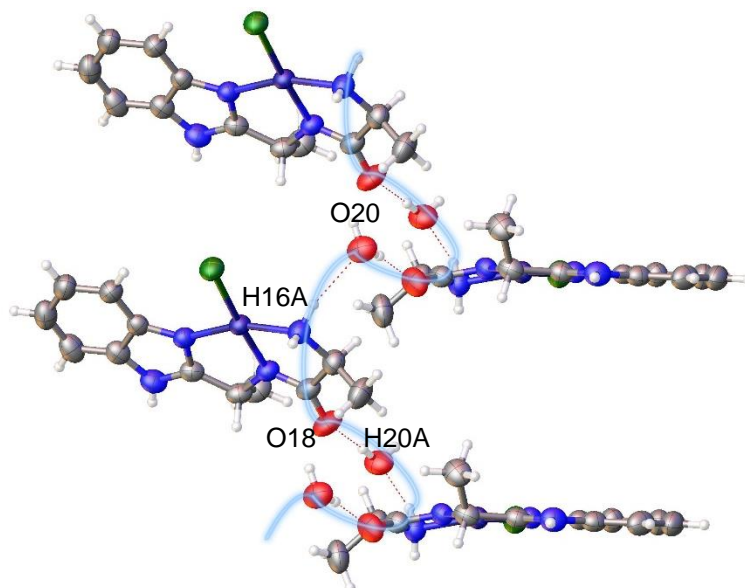


Figura 2.23. Cadena infinita en zigzag a lo largo del eje *b*.

Del mismo modo, las interacciones por enlaces de hidrógeno O20-H20B...Cl2 [2.401 Å] y O20-H20A...O18 [1.879 Å], producen cadenas infinitas a lo largo del eje *a*, con serie gráfica $C_2^1(8)$. (Figura 2.24).

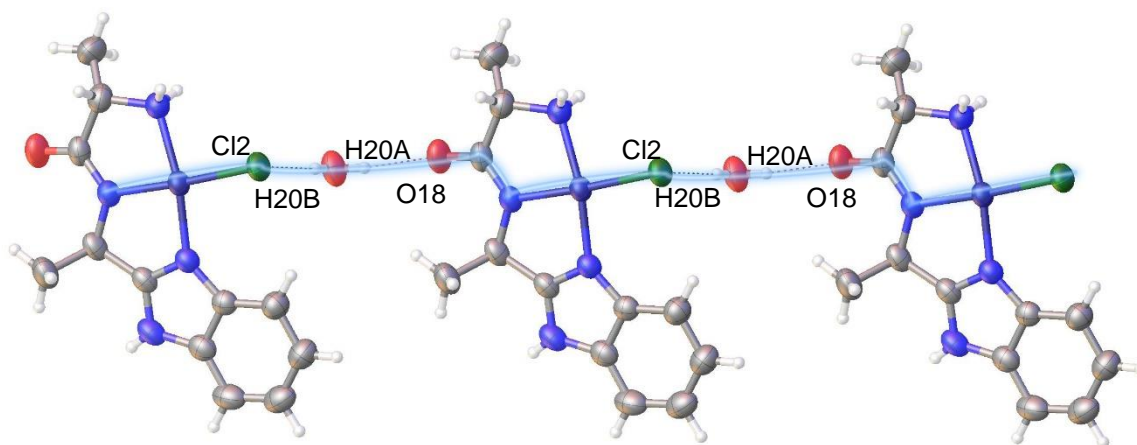


Figura 2.24. Cadena infinita a lo largo del eje *a*.

Como se observa en la figura 2.25 la formación de especies diméricas por interacciones de puentes de hidrógeno entre el grupo carbonilo del ligante y las moléculas de agua de solvatación dan lugar a pseudociclos con motivos estructurales $R_4^4(18)$.

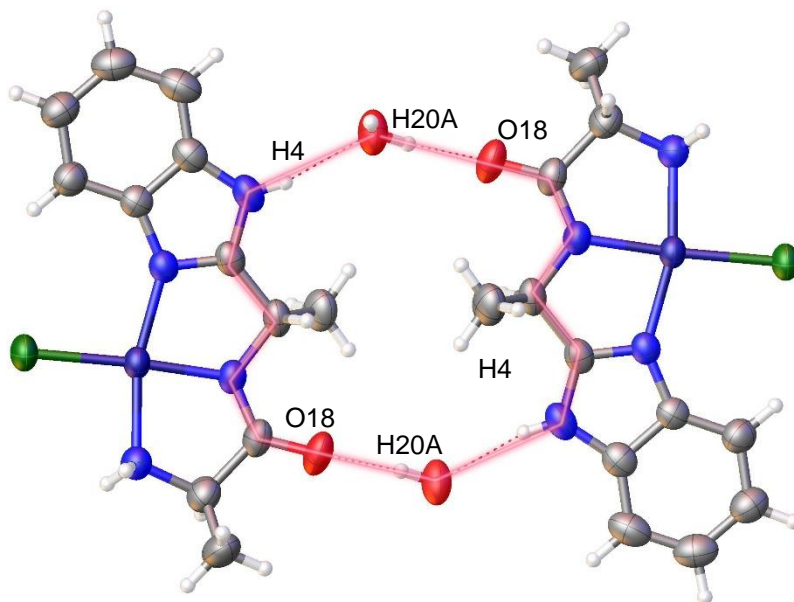


Figura 2.25. Especie dimérica, originada por los enlaces de hidrógeno N4-H4...O20 [2.020 Å] y O20-H20A...O18 [1.879 Å].

Así mismo, es posible distinguir pseudociclos entre dímeros del complejo **3** originados por enlaces de hidrógeno entre los átomos de cloro coordinados al cobre y las moléculas de agua de solvatación (figura 2.26). La serie gráfica resultante es $R_4^4(16)$.

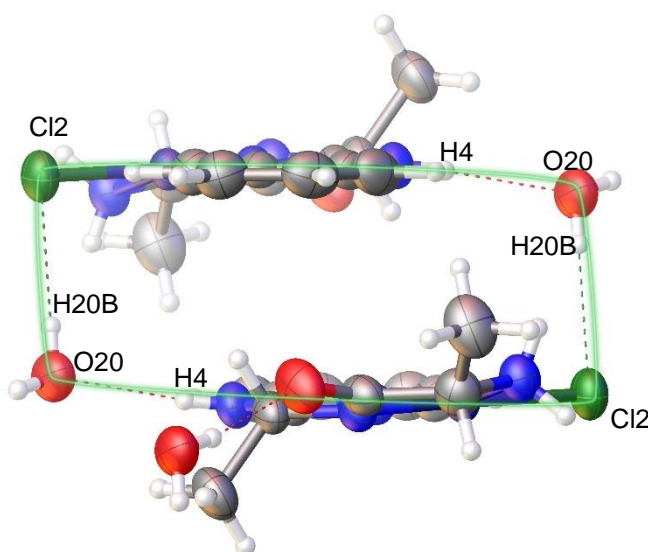


Figura 2.26. Especie dimérica, originada por los enlaces de hidrógeno O20-H20B...Cl2 [2.401 Å] y H4...O20 [2.020 Å].

Finalmente, las interacción por enlaces de hidrógeno anteriormente descritas originan trímeros los cuales forman parte de pseudociclos de 22 miembros con serie gráfica $R_6^6(22)$. Este pseudociclo está formado por cadenas paralelas que se repiten infinitamente a lo largo del eje *a*, dando origen a una cadena de dos dimensiones en zigzag. (Figura 2.27).

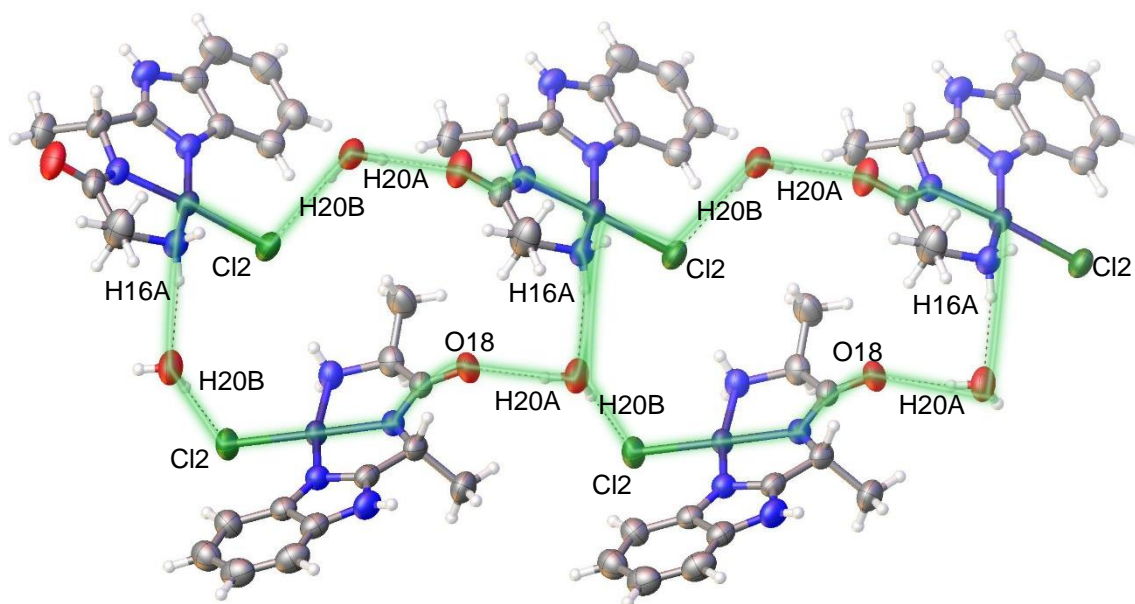


Figura 2.27. Especies triméricas con pseudociclos de arreglo estructural $R_6^6(22)$.

IV.1.2. Análisis estructural por espectroscopia en el infrarrojo de los complejos 3 y 4.

El espectro de IR del complejo **3** se obtuvo en un intervalo de 4000-370 cm^{-1} y fue comparado con el espectro de IR de la materia prima (amida **1c**). (Figura 2.28).

Las bandas en 3502 cm^{-1} fueron asignadas a las moléculas de H_2O de cristalización para la amida **1c**. En el complejo **3**, dichas bandas se desplazan hacia frecuencias bajas [3439 cm^{-1}] debido al efecto del Cu(II) . La frecuencia de vibración del grupo C=O del complejo se desplazó hasta 100 cm^{-1} hacia frecuencias bajas respecto a la materia prima (como resultado de la interacción intermolecular $\text{C=O}\cdots\text{H-O-H}$ y la disminución del carácter de doble enlace C=O).

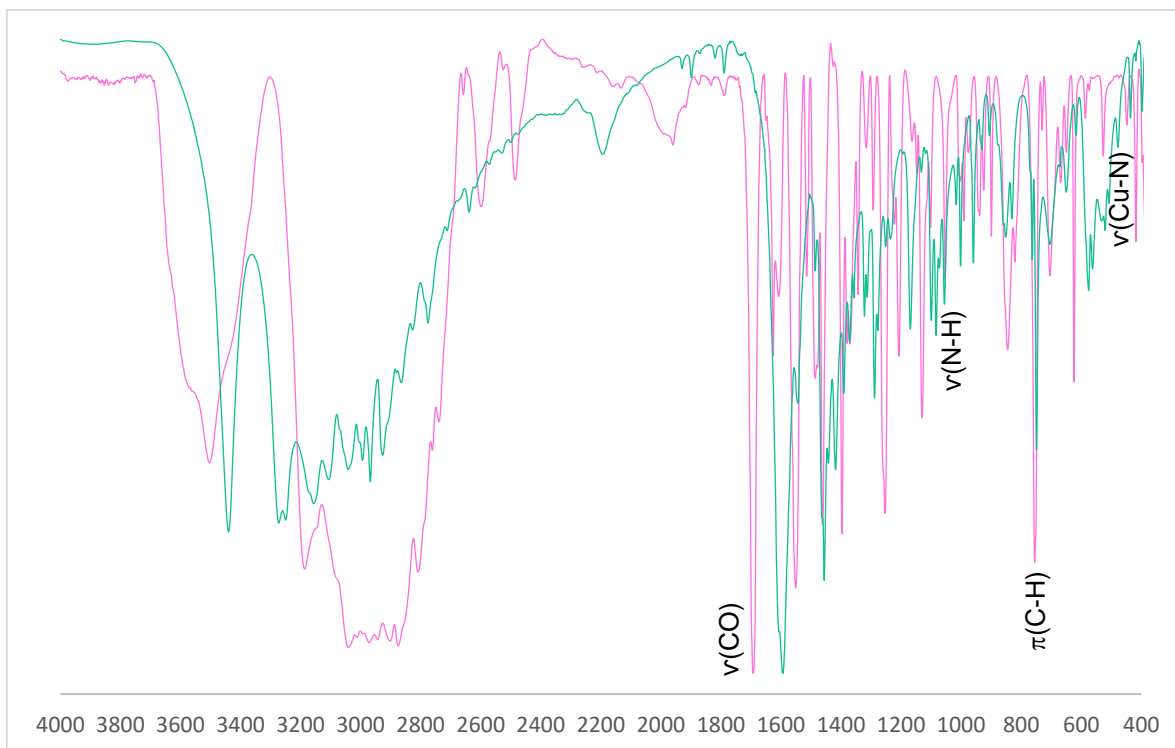


Figura 2.28. Espectros de IR de la amida **1** en rosa y el complejo **3** en verde.

La presencia de moléculas de agua en el complejo **3** es demostrada por las vibraciones $\rho_r(\text{H}_2\text{O})$ [849 cm^{-1}] y $\rho_w(\text{H}_2\text{O})$ [523 cm^{-1}].⁵⁵ Mientras que la presencia de las vibraciones $\rho_t(\text{NH}_2)$ [1114 cm^{-1}] y $\rho_w(\text{NH}_2)$ [1056 cm^{-1}], demuestran que el grupo amino se encuentra coordinado al Cu(II). Más aún, las señales en 478 y 656 cm^{-1} asignadas a la vibración $\nu(\text{Cu-N})$ sustentan la quelación en el compuesto **3**.^{43,48}

El espectro de **3** fue comparado con el espectro del complejo **4**, para establecer la estructura de este compuesto. (Figura 2.29).

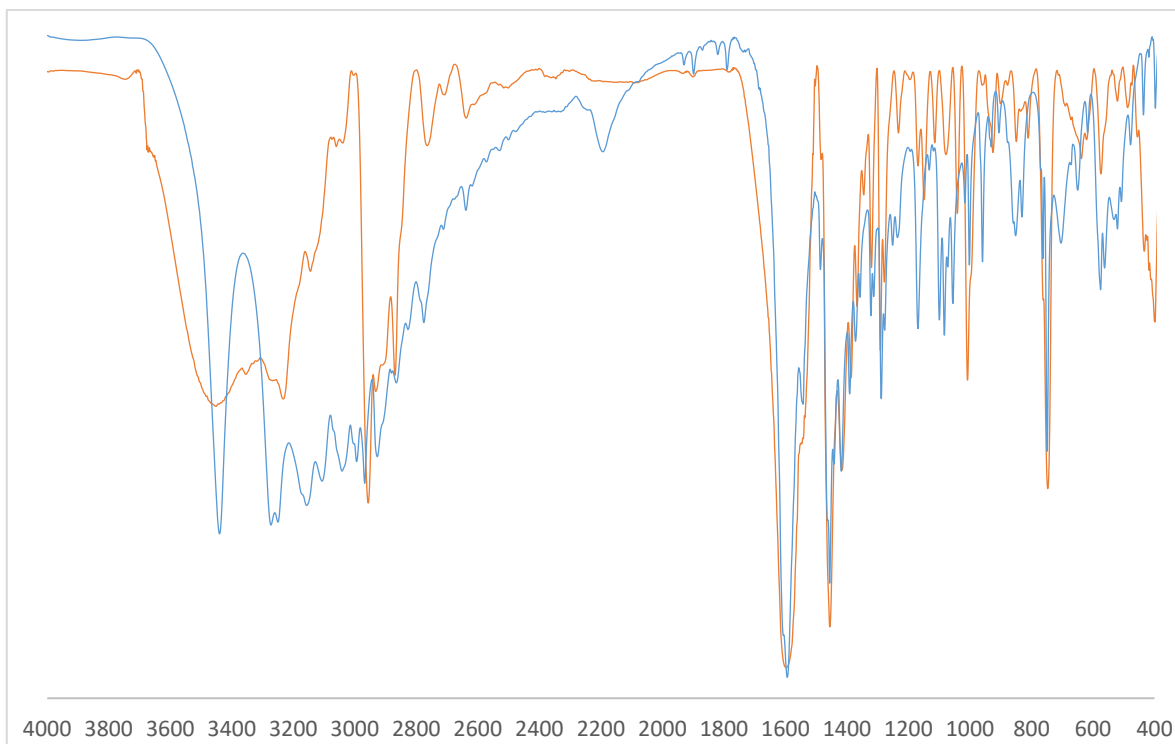


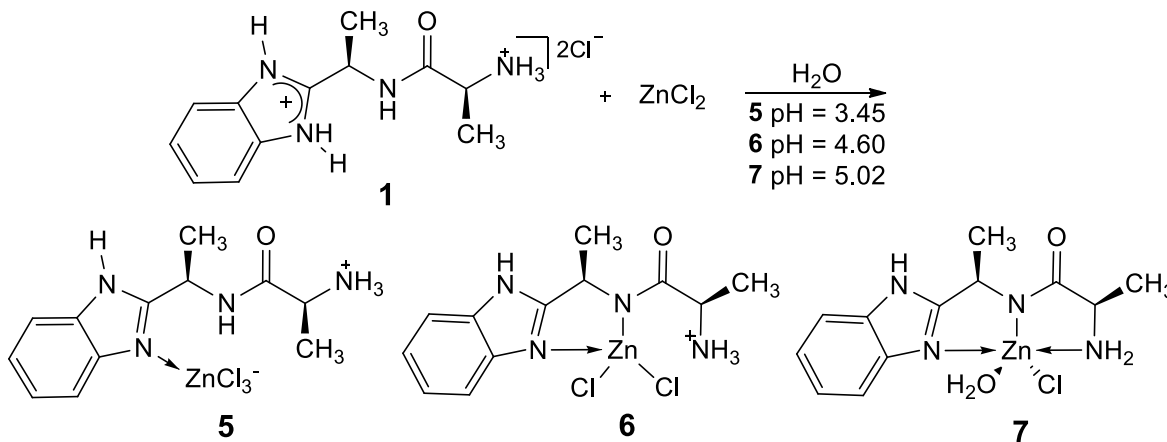
Figura 2.29. Espectros de IR de los complejos **3** (azul) y **4** (anaranjado).

La similitud en las frecuencias de absorción en los complejos **3** y **4**, permite corroborar que los dos complejos tienen estructuras moleculares análogas en el estado sólido. Las señales características se encuentran en 3495, 1591, 1116, 1047, 851, 820, 745, 686 y 518 cm^{-1} .

Es importante resaltar que la presencia de los sustituyentes alquílicos en los ligantes amida (grupo metilo en **3** y grupo isobutilo en **4**) no tienen influencia significativa en los espectros IR.

IV.2. Síntesis de compuestos de coordinación de Zn(II) derivados de la amida 1.

La síntesis de los compuestos de coordinación de Zn se realizó llevando a cabo la mezcla de la amida **1** (derivada de la DL-alanina) [0.0761 M], y una solución de cloruro de zinc [0.1M] en medio acuoso (esquema 2.5). La reacción se llevó a cabo en un rango de pH de 3.45-5.02.



Esquema 2.5. Reacción de síntesis de los complejos **5**, **6** y **7**.

Los sólidos amorfos obtenidos a diferentes valores de pH, presentaron menor solubilidad con el aumento de la basicidad. El análisis estructural se realizó por espectroscopia en el IR y RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

IV.2.1 Resonancia Magnética Nuclear de los compuestos de coordinación de Zn(II).

En el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se distinguen desplazamientos significativos de los compuestos **5-7** respecto a la materia prima **1**. A medida que aumenta el pH, las diferencias en el desplazamiento aumentan (diferencia máxima, $\Delta\delta = 6.4$ ppm). Esto se debe a la coordinación del ligante con el ion metálico.

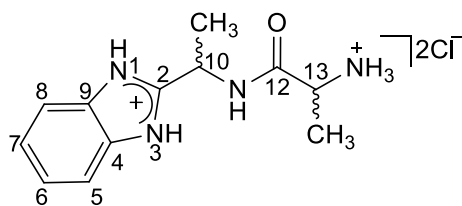


Tabla 2.9. Datos de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ppm) en D_2O (ref. MeOH) de los complejos **2-4** y la amida **1**.

Compuesto	pH	C-2	C-4 y C-9	C-5 y C-8	C-6 y C-7	C-10	C-12	C-13
1	-	153.3	130.8	114.0	126.6	43.6	171.4	49.4
5	3.45	153.8	132.0	114.1	125.7	43.9	171.2	49.4
6	4.60	155.6	134.7	114.6	124.3	44.7	171.4	49.3
7	5.02	158.1	137.2	116.0	124.8	46.1	172.0	50.4

Como se ha reportado anteriormente,⁵³ en el intervalo de pH 3.5-4.8, es posible obtener el complejo de Zn(II) monocoordinado. Estas mismas condiciones de reacción se obtuvieron para el compuesto **5**. Así, se propone la presencia del complejo monocoordinado de Zn(II). En el desplazamiento químico de **5** sucedió un cambio significativo respecto a la amida **1** (principalmente en el C-2, C-4, C-9, C-6 y C-7), donde existe mayor efecto inductivo por la presencia del ion metálico coordinado a uno de los nitrógenos imidazólicos.

En el compuesto **6**, obtenido a pH de 4.60, es factible la desprotonación del nitrógeno amídico.⁵³ Con esta observación, se plantea que el ligante se comporta de forma bidentada, debido al aumento en los desplazamientos químicos de C-2 y C-10, respecto a **1** y **5**. Esto se debe al efecto inductivo que ejerce el ion metálico coordinado al nitrógeno amídico y al anillo imidazólico.

En reacciones realizadas en pH mayor a 5.0 se promueve la desprotonación del nitrógeno amídico y el grupo amino para dar lugar a complejos quelato de zinc.⁵³ En el compuesto **7**, a pH de 5.02, se pueden observar mayores desplazamientos químicos respecto a **1**, **5** y **6**. Por esta razón se propone que la estructura del complejo quelato fue obtenida, debido a que se observa que los carbonos C-2, C-10 y C-13 sufren mayores desplazamientos por la coordinación del Zn(II) en el nitrógeno amídico y en el grupo amino.

Los espectros de RMN de ^1H muestran un ensanchamiento de las señales y cambios en los desplazamientos químicos de los protones respecto a la materia prima, lo cual comprueba la presencia del ion metálico enlazado a la amida (figura 2.30).

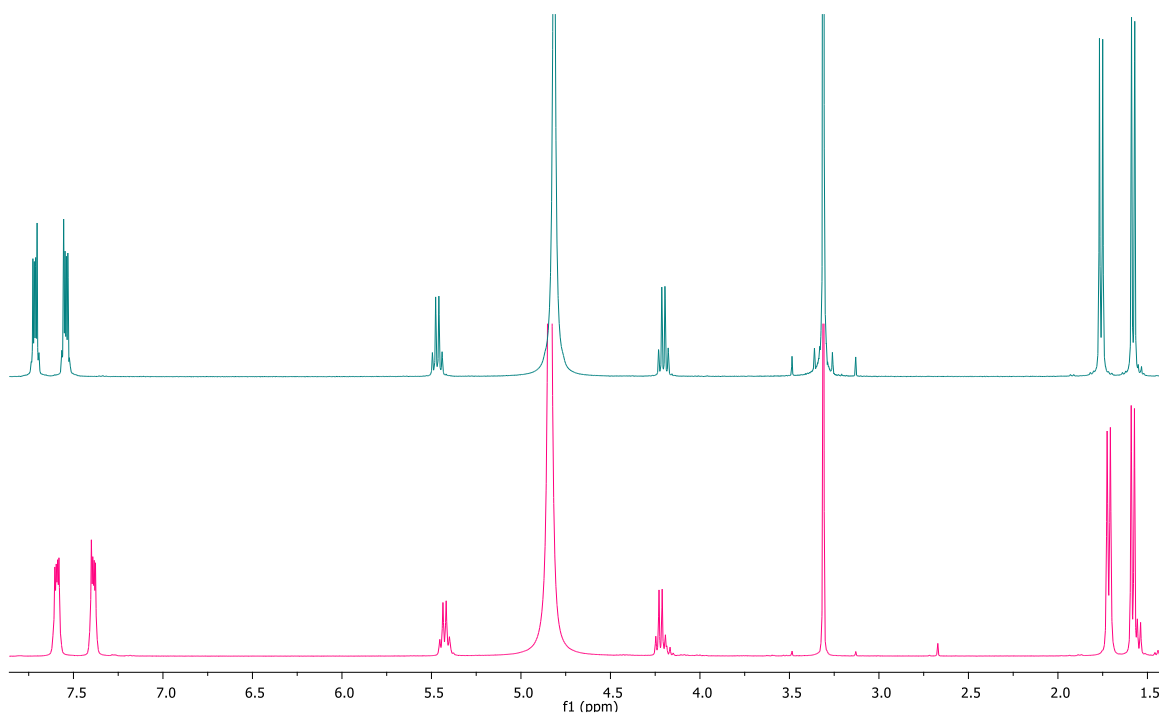


Figura 2.30. Espectros de ^1H de la amida **1** (azul) y el producto **2** (rosa), obtenidos en D_2O (ref. MeOH).

Las diferencias en desplazamientos se observan principalmente en H-10 y H-13, que son los protones cercanos a los sitios de coordinación de los ligantes.

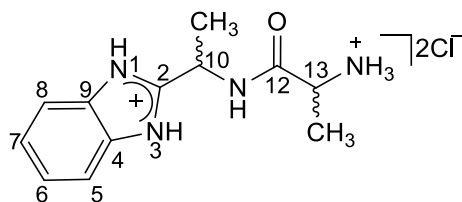


Tabla 2.10. Datos de RMN de ^1H (ppm) en D_2O (ref. MeOH) de los complejos **2-4** y la amida **1**.

Compuesto	pH	H-10	H-13	H-5 y H-8	H-6 y H-7
1	-	5.47	4.21	7.72	7.55
5	3.45	5.43	4.22	7.60	7.39
6	4.60	5.41	4.17	7.50	7.17
7	5.02	5.65	4.21	7.76	7.28

Como se ha descrito en RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, el cambio en los desplazamientos químicos es mayor a medida que se formaron los complejos con el aumento del pH. Igualmente, a pH de 3.4 se desprotona el anillo imidazólico generando al ligante monodentado, seguido por las desprotonaciones del NH amídico y el NH_3^+ para formar a un ligante bidentado (pH = 4.6) y tridentado (pH = 5.0) respectivamente.

IV.2.2. Espectroscopia en el infrarrojo de los compuestos de coordinación de Zn(II).

Los espectros de IR de los compuestos **5-7** se obtuvieron en un intervalo de $4000\text{-}370\text{ cm}^{-1}$ y fueron comparados con el espectro de IR de la materia prima (amida **1c**) y el complejo de cobre **3** (figura 2.31). Los espectros corresponden a las muestras utilizadas para la RMN y se mantuvieron en medio acuoso por 14 meses, por lo tanto la banda de ν_{CO} [1690 cm^{-1}] de la materia prima fue observada.

Los compuestos **5-7** presentan bandas anchas e intensas en la región de $3350\text{-}3550\text{ cm}^{-1}$, las cuales fueron asignadas a moléculas de H_2O presentes en los tres compuestos. El desplazamiento de las vibraciones $\nu(\text{O-H})$ hacia frecuencias menores, (respecto a moléculas de agua libres [3707 cm^{-1}], sugiere la presencia de interacciones de enlaces de hidrógeno del tipo $\text{O-H}\cdots\text{Cl}^-$.⁴⁴

La vibración de estiramiento del grupo carbonilo de los compuestos **5-7** se encuentra a frecuencias bajas (cerca de 1630 cm^{-1}) comparada con la banda del CO de **1**. Esto se debe a la pérdida del carácter de doble enlace del C=O , por la presencia de interacciones moleculares del grupo carbonilo y moléculas de agua ($\text{C=O}\cdots\text{H-O-H}$). Dicha observación permitió proponer la coordinación del nitrógeno amídico al átomo de zinc.

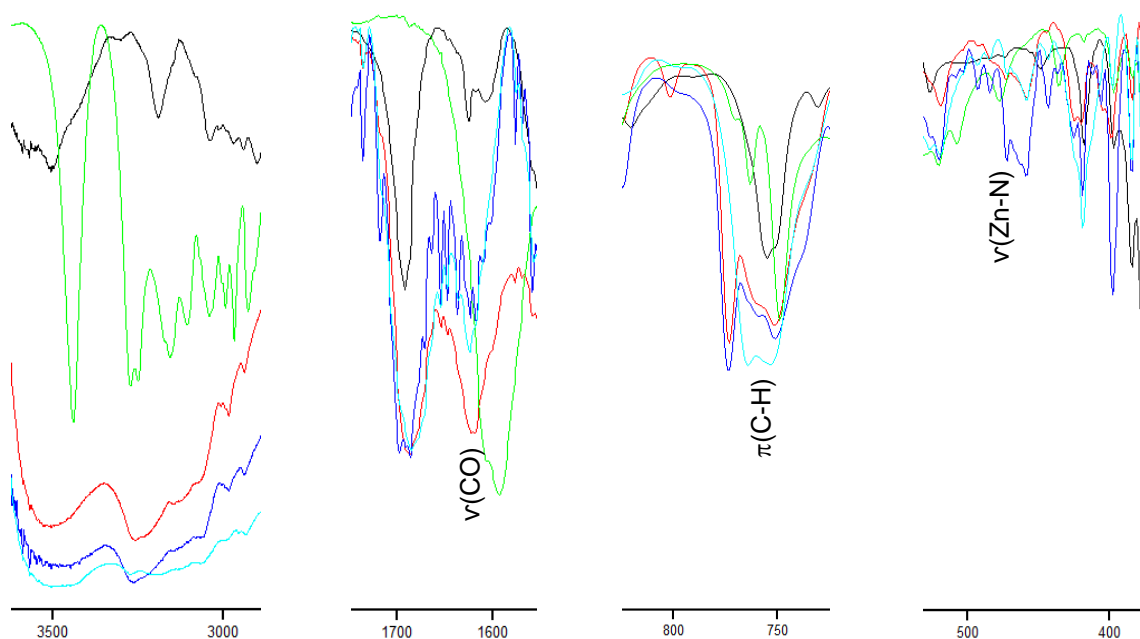


Figura 2.31. Comparación de los espectros IR de la materia prima **1** (negro), el complejo de cobre **3** (verde) y los complejos de Zn(II) **5** (azul cielo), **6** (azul marino) y **7** (rojo).

La diferencia en las vibraciones $\nu(\text{Zn-N})$ de los complejos **5-7** (492 , 472 y 467 cm^{-1} , respectivamente) indica que las distancias del enlace de coordinación $\text{NH}_2\text{-Zn}$ no son equivalentes.⁴⁴

Las señales de vibración fuera del plano de los protones aromáticos $\pi(\text{C-H})$ permite distinguir los complejos **5-7**. Para **5**, las señales correspondientes se encuentran en 756 y 752 cm^{-1} como una señal intensa y fina que se desdobra en dos picos. En el caso de **6** y **7**, la señal de $\pi(\text{C-H})$ tiene mayor desdoblamiento debido al mayor número de coordinación. Esto modifica a los protones aromáticos y por tanto, origina un mayor desdoblamiento en **7** (773 y 751 cm^{-1}) que en **6** (774-771 cm^{-1}). Además, genera mayor número de señales en la región de 600-900 cm^{-1} por la pérdida de simetría de **5** a **7**.⁴³

V. Conclusiones

Se establecieron las condiciones de reacción óptimas para la obtención y cristalización de los compuestos de coordinación de Cu(II) **3** y **4**.

La estructura molecular del complejo **3** mostró que la coordinación del ligante al Cu(II) no afecta la estereoquímica de los carbonos quirales. La inclusión de moléculas de agua en la celda unitaria lleva a la formación de enlaces de hidrógeno.

El átomo de cloro en la estructura molecular **3**, actúa como un aceptor de enlaces de hidrógeno, lo que lleva a la formación de pseudociclos via interacciones *intra* e *inter*-moleculares, así como cadenas supramoleculares.

La similitud de los espectros de IR de **3** y **4** y la asignación de las bandas más características, permite proponer que el complejo **4** tiene la misma estructura molecular que **3**, con el ligante actuando de manera tridentada y un átomo de cloro formando la geometría cuadrada.

Los estudios de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ permitieron proponer que la estructura de los compuestos **5**, **6** y **7** está en función del pH de la reacción. La espectroscopia IR demuestra los diferentes modos de coordinación del ligante **1c** hacia Zn(II).

VI. Desarrollo experimental

Síntesis del complejo de Cu(II) 3, derivado del diclorhidrato de 2-[(1*R*)-1-[(2*S*)-2-amoniopropanoil]amino}etil]-1*H*-bencimidazol-3-*io*

2 mL de la solución de amida **1** (0.0929 g, 0.3044 mmol) en H₂O desionizada se mezclaron con 2 mL de Cu(CH₃COO)₂·H₂O en H₂O (0.0799 g, 0.4002 mmol). La mezcla se homogenizó por agitación por 10 minutos. A continuación el pH fue ajustado con NaOH 1.0 M hasta pH = 3.25. El sólido amorfo azul resultante se separó de la solución por filtración y se disolvió en una mezcla de metanol/hexano. El complejo se obtuvo como cristales color violeta, por evaporación lenta del solvente.

Síntesis del complejo Cu(II) 4, derivado del diclorhidrato de 2-[(1*R*)-1-[(2*S*)-2-amoniometilpentanoil]amino}-3-metilbutil]-1*H*-bencimidazol-3-*io*

2 mL de solución la de amida **2** (0.0929 g, 0.3044 mmol) en H₂O desionizada se mezclaron con 2 mL de Cu(CH₃COO)₂·H₂O en H₂O (0.0799 g, 0.4002 mmol). La mezcla se homogenizó con agitación magnética por 10 minutos. A continuación el pH fue ajustado con NaOH 1.0 M hasta pH = 3.25. El sólido amorfo azul resultante se separó de la solución por filtración y se disolvió en una mezcla de metanol/hexano. El complejo se obtuvo como cristales en forma de agujas color violeta, por evaporación lenta del disolvente.

Síntesis de los complejos de Zn(II) 5-7, derivados del diclorhidrato de 2-[(1*R*)-1-[(2*S*)-2-amoniopropanoil]amino}etil]-1*H*-bencimidazol-3-*io*

2 mL de la solución de amida **1** (0.0929 g, 0.3044 mmol) en H₂O desionizada se mezclaron con 2 mL de ZnCl₂ 0.2 M (0.0799 g, 0.4002 mmol). La mezcla se homogenizó por agitación por 10 minutos. A continuación el pH fue ajustado con NaOH 1.0 M hasta pH = 3.45, 4.60 y 5.02. El sólido amorfo blanco resultante se separó de la solución por filtración y se disolvió en una mezcla de metanol. Los complejos se obtuvieron por evaporación lenta del solvente.

VII. Referencias

1. Aljahdali, M. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectros.* **2013**, 112, 364-376
2. Eichhorn, G. en: Sigel H. *Metal Ions in Biological Systems*, Marcel Dekker, **1980**.
3. Helene, C.; Maurizot, J. C. *Crit. Rev. Biochem.* **1981**, 10, 213.
4. García-Raso, Á.; Fiol, J.; Adrover, B.; Tauler, P.; Pons, A.; Mata, I.; Espinosa, E.; Molins, E. *Polyhedron*, **2003**, 22, 3255-3264.
5. Abdel-Ghani, N. T.; El-Ghar, M. F. A.; Mansour, A. M. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectros.* **2013**, 104, 134-142.
6. Cotton, F.A.; Wilkinson, G. *Basic inorganic Chemistry* tercera edición, Nueva York, John Wiley & Sons, **1976**.
7. Cotton, F.A. en: Müller, A. & Diemann, E. *Eighty Years of Coordination Chemistry*, Weinheim, Verlag Chemie, **1981**.
8. Karlin, K. D.; Tyeklar, Z. *Bioinorganic Chemistry of Copper*, Nueva York, Chapman and Hall, **1993**.
9. Spiro, T. J. *Metal Ions in Biology Series: Copper Proteins*, Nueva York, Wiley Interscience **1981**.
10. Frausto J.; Williams R. *The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of the Life*, Oxford, Clarendon Press, **1991**.
11. Liu, W.-L.; Zou, Y.; Ni, C.-L.; Ni, Z.-P.; Li, Y.-Z.; Yao, Y.-G.; Meng, Q.-J. *J. Coord. Chem*, **2004**, 57, 899-906.
12. Téllez, F.; López-Sandoval, H.; Castillo-Blum, S.; Barba-Behrens, N. *Arkivoc*, **2008**, 5, 245-275.
13. Chen, Z.; Zhang, J.; Zeng, P.; Zhang, S.; Jin, C. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2014**, 640, 1506-1513.
14. Thompson, J. R.; Ovens, J. S.; Williams, V. E.; Leznoff, D. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 16572–16578.
15. Jogi, P., Padmaja, M., Pavan Kumar, K.V.T.S., Gyanakumari, C. J. *Chem. Pharm. Res.* **2012**, 4, 1389-1397.

16. Abdel-Ghani, N. T.; Mansour, A. M. *J. Mol. Struct.* **2011**, *991*, 108-126.
17. Mansour, A. M. *Inorg. Chim. Acta* **2013**, *408*, 186-192.
18. Arjmand, F.; Parveen, S.; Afzal, M.; Shahid, M.; *J. Photoch. Photobio. B* **2012**, *114*, 15-26.
19. Kratz, F.; Nuber, B.; Weiss, B. K.; Keppler, *Polyhedron* **1999**, *11*, 487.
20. Gümüs, F.; Algül, Ö.; Eren, G.; Eroglu, H.; Diril, N.; Gür, S.; Özkul, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 473-480.
21. Devereux, M.; McCann, M.; O'Shea, D.; Kelly, R.; Egan, D.; Deegan, C.; Kavanagh, K.; McKee, V.; Finn, G. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1023-1031.
22. Gökce, M.; Utku, S.; Gür, S.; Özkul, A.; Gümüs, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *30*, 135-141.
23. Bharti, N.; Shailendra, Gonzalez-Garza, M.; Cruz-Vega, D. E.; Castro-Garza, J.; Saleem, K.; Naqvi, F.; Maurya, M.; Azam, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 869-871.
24. El-Sherif, A. A. *J. Solution Chem.* **2006**, *35*, 1287-1301.
25. El-Sherif, A. A. *J. Solution Chem.* **2010**, *39*, 1562-1581.
26. Gómez-Segura, J.; Prieto, M. J.; Font-Bardia, M.; Solans, X.; Moreno, V. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10031-10033.
27. Materazzi, S.; Finamore, J.; Risoluti, R.; Napoli, A. *Microchem. J.* **2014**, *115*, 27-31.
28. He, Y.; Kou, H.-Z.; Wang, R.-J.; Li, Y. *Transit. Metal Chem.* **2003**, *28*, 464-467.
29. Jiang, Y.-B.; Kou, H.-Z.; Gao, F.; Wang, R.-J. *Acta Cryst.* **2004**, *60*, 261-262.
30. Aljahdali, M.; El-Sherif, A. A. *J. Solution Chem.* **2012**, *41*, 1759-1776.
31. Sahin, E.; İde, S.; Kurt, M.; Yurdakul, Ş. *J. Mol. Struct.* **2002**, *616*, 259-264.
32. Ülküseven, B.; Kizilcokli, I.; Tavman, A.; Akkurt, B.; *Rev. Inorg. Chem.* **2001**, *21*, 369-379.
33. Larrabee, J. A.; Spiro, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4217-4223.

34. Brown, J. M.; Powers, L.; Kincaid, B.; Larrabee, J. A.; Spiro, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4210-4216.
35. Sanchez-Guadarrama, O.; López-Sandoval, H.; Sánchez-Bartéz, F.; García-Mora, I.; Höpfl, H.; Barba-Behrens, N. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 1204-1213.
36. Santini, C.; Pellei, M.; Gandin, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Marzano, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 815-862.
37. Tlahuext, H.; Tlahuextl, M.; López-Gómez, S. Tapia-Benavides, A. R. *Acta Crystallogr. E* **2007**, *63*, 1263-1265.
38. Machura, B.; Switlicka, A.; Mrozinski, J. Kalinska, B.; Krusynski, R. *Polyhedron* **2013**, *52*, 1276-1286.
39. Mathewson, C. H. *Zn the Science and Technology of the Metal, It's alloys and Compounds*, Reinhold Pub. Corp., **1959**.
40. Parveen, S.; Arjmand, F. *Spectrochim. Acta A* **2012**, *85*, 53-60.
41. Sundberg, R.; Martin, B. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 471-517.
42. Wu, H.-Y.; Li, H.; Zhu, B.-L.; Wang, S.-R.; Zhang, S.-M. Wu, S.-H.; Huang, W.-P. *Transition Met. Chem.* **2008**, *33*, 9-15.
43. Tapia-Benavides, A. R.; Tlahuextl, M.; Tlahuext, H.; Galán-Vidal, C. *Arkivoc* **2008**, *5*, 172-186.
44. Gutiérrez-Sanjuan, E.; Tlahuextl, M.; Falcón-León, M.; Tlahuext, H.; Marmolejo-Santillán, Y.; Tapia-Benavides, A. R. *Struct. Chem.* **2014**, *25*, 1385-1389.
45. Abdel-Rahman, L.; Battaglia, L. *Polyhedron* **1996**, *15*, 327-334.
46. El-Sherif, A.; Shoukry, M. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 473-487.
47. Sigel, H.; Martin, R.; *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 385.
48. Carpinteyro-López, G.; Alcántara-Flores, J.; Ramírez-Rosales, D.; Escudero, R.; Cabrera-Vivas, B.; Bernès, S.; Zamorano-Ulloa, R.; Reyes-Ortega, Y. *Arkivoc* **2008**, *5*, 31-42.
49. Falcón-León, M.; Tlahuext, H.; Lechuga-Islas, V.; Tlahuextl, M.; Martínez-Martínez, F. J.; Höpfl, H.; Tapia-Benavides, A. R. *J. Coord. Chem.* **2014**, *67*, 1873-1887.

50. Garcia-Raso, A.; Terrón, A.; Fiol, J.; Molins, E. Miravittles, C. *Polyhedron* **1995**, *14*, 2537-2541.
51. García-Orozco I.; Tapia-Benavides, A. R.; Alvarez-Toledano, C.; Toscano, R. A.; Ramírez-Rosales, D.; Zamorano-Ulloa, R.; Reyes-Ortega Y. *J. Mol. Chem.* **2002**, *604*, 57-64.
52. Rode, B.; Eder, A.; Yongyai, Y. *Inorg. Chem. Acta* **1997**, *254*, 309-314.
53. Tesis de doctorado, Falcón León M. P. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Pachuca de Soto, **2014**.
54. Bernstein, J.; Raymond, E. D.; Shimon, L.; Chang, N.-L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1555-1573.
55. Espinoza, C.; Szczepanski, J.; Vala, M. Polfer, N. *J. Phys. Chem. A*, **2010**, *114*, 5919-5927.

Anexos

Tabla 1. Datos cristalográficos de las amidas 1 y 2

Amida	1	2
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O	C ₂₀ H ₂₉ Cl ₂ N ₂ O ₃
Peso molecular	305.20	345.45
Sistema cristalino	Triclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>P</i> -1	<i>Pbca</i>
a (Å)	9.6651(5)	18.9746(5)
b (Å)	10.0701(5)	10.2159(2)
c (Å)	10.2324(4)	22.1866(5)
α (°)	94.840(4)	90.00
β (°)	116.479(4)	90.00
γ (°)	106.344(4)	90.00
V (Å³)	829.50(6)	4,300.70(17)
Z	2	8
ρ_{calc} (mg/ml)	1.222	1.067
Coeficiente de absorción (mm⁻¹)	0.390	0.072
F(000)	320.0	1496.0
2θ	6.06 a 58.72°	5.84 a 58.88°
Reflecciones colectadas	11285	46343
Reflecciones independientes (R_{int})	4025(0.0266)	5649(0.0368)
Datos/restricciones/parámetros	4025/0/175	5649/0/231
Confiabilidad del ajuste sobre F²	1.095	2.108
Índice final de R [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0829, wR ₂ = 0.2660	R ₁ = 0.1802, wR ₂ = 0.4575
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.1060, wR ₂ = 0.2950	R ₁ = 0.2104, wR ₂ = 0.4911

Tabla 2. Datos cristalográficos del complejo 3.

Complejo	3
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₁₇ ClCuN ₄ O ₂
Peso molecular	348.29
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P2₁/n</i>
a (Å)	9.9697(3)
b (Å)	7.6785(2)
c (Å)	19.2142(6)
α (°)	99.00
β (°)	99.100(3)
γ (°)	90.00
V (Å³)	1452.39(7)
Z	4
ρ_{calc} (mg/ml)	1.593
Coeficiente de absorción (mm⁻¹)	1.694
F(000)	716.0
2θ	6.42 a 58.98°
Reflecciones colectadas	21984
Reflecciones independientes (R_{int})	3773(0.0303)
Datos/restricciones/parámetros	3773/0/186
Confiabilidad del ajuste sobre F²	1.035
Índice final de R [I ≥ 2s(I)]	R ₁ = 0.0364, wR ₂ = 0.0810
Índices R (todos los datos)	R ₁ = 0.0520, wR ₂ = 0.0893