

# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERÍA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN POLÍMEROS Y MATERIALES

**Modificación de los Brazos Ácidos de los Ligantes Dioxotetraazacicloalcanos por Grupos Amida y Evaluación de las Propiedades de Coordinación de la Histamina a Complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  de los Ligantes Modificados**



Hermosillo, Sonora

Octubre de 2012

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## **APROBACIÓN DE TESIS**

Los miembros del jurado designado para revisar la tesis de Maestría de Luis Miguel López Martínez, han dictaminado: Que el trabajo cumple satisfactoriamente como requisito para obtener el grado de Maestro en Ciencia de Materiales otorgado por la Universidad de Sonora.

---

Dra. Rosa Elena Navarro Gautrin  
Presidente

---

Dra. Lorena Machi Lara  
Secretaria

---

Dra. María Mónica Castillo Ortega  
Sinodal

---

Dr. Rogerio Sotelo Mundo  
Sinodal Externo

---

Dra. Karen Lilian Ochoa Lara  
Sinodal Suplente

## AGRADECIMIENTOS

Primeramente a CONACyT por el financiamiento económico para realizar este proyecto, y a la Universidad de Sonora, en especial al Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales por prestar sus instalaciones.

A la Dra. Hisila Santacruz Ortega por creer en mí, y permitir desarrollar este proyecto con el fin de obtener mi posgrado en Maestría en Ciencias de Materiales, también agradezco sus enseñanzas para ampliar mi conocimiento en el ámbito de la investigación científica, por contribuir en mi formación profesional y por su apoyo dentro y fuera del laboratorio.

A mi director de tesis, la Dra. Rosa Elena Navarro Gautrin por admitirme como su alumno para desarrollar este proyecto y por sus regaños los cuales contribuyeron de alguna manera en mi formación académica ¡Gracias!.

A mis sinodales, Dra. Lorena Machi Lara, Dra. María Mónica Castillo Ortega, Dra. Karen Lilian Ochoa Lara y al Dr. Rogerio Sotelo Mundo por afinar nuestro trabajo con su gran experiencia y conocimientos.

Un agradecimiento especial para la Dra. Lorena Machi Lara por contribuir en la solución de algunas de mis dudas.

A la Dra. Pina y Dr. Adrián Ochoa del Centro de Graduados de Tijuana por permitir realizar algunos análisis para concluir mi tesis y por brindarme su amistad.

De igual forma a todos los catedráticos de la Universidad de Sonora por darme las herramientas y los conocimientos necesarios, para sobresalir en el área de la investigación.

A mis amigos de polímeros Caro “El champy”, Jan “El Tlatuani”, Adrian “El Soldado”, Blanca, Sheyla, Cuco, Jesus “Galatzia”, Compa Jorge, Fersho, Gaby, Cristy “La Pisting”, Luis “El Team Peaning”, Moises “Yakimeshy”, Compa Lizeth “Eselee” y a mis compañeros de generación, por su apoyo y momentos de distracción durante la estancia de mí posgrado.

## **DEDICATORIA**

Antes que a cualquier persona, quiero agradecer a Dios, por darme la fuerza y la paciencia para no rendirme en los momentos difíciles y desesperantes que se cursaron en el trabajo de mi tesis ¡Gracias!.

A mis padres María de Jesús Martínez Ochoa y Martin Ignacio López Escalante, por darme la vida y por apoyarme en mis estudios ¡Gracias!, a mis hermanos: Ivan, Haydee y Elda, por aguantarme cuando llegaba de mal humor por el estrés y enfado de exámenes y tareas ¡Gracias!, a mis guerrero Addjareth y Ritchel hijos de mi hermano Ivan, por alegrarme en los momentos difíciles ¡Gracias!.

A la Dra. Hisila Santacruz por apoyarme y tenerme paciencia en todo momento, a mis maestros por ofrecerme la formación y el conocimiento necesario, en especial a mi asesor de tesis la rabiosa (Dra. Hisila) por abrirme la posibilidad de trabajar con ella ¡Gracias!, también agradezco a todas las personas que aceptaron participar en este proyecto, Dra. Rosa Elena (Roelena) de la Universidad de Sonora, Dra. Pina y Dr. Adrián Ochoa del Centro de Graduados de Tijuana, entre otros ¡Gracias!.

A mis amigos y compañeros por estar conmigo en mi formación ¡Gracias!, también quiero agradecer nuestra alma mater por darme la oportunidad de realizarme en ella y prestar sus instalaciones para adquirir esta nueva sabiduría ¡Gracias!.

**¡GRACIAS!**

## CONTENIDO

	Página
<b>CONTENIDO</b> .....	<b>i</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>v</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>ix</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>x</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>4</b>
Amidas.....	<b>4</b>
Síntesis de amidas.....	<b>6</b>
Síntesis por microondas.....	<b>9</b>
Calentamiento térmico convencional vs calentamiento por microondas.....	<b>10</b>
Reacciones por sustitución nucleofílica.....	<b>11</b>
Mecanismos de sustitución nucleofílica.....	<b>12</b>
Sustitución nucleofílica para un carbono trigonal alifático (Mecanismo tetraédrico).....	<b>12</b>
Sustitución por el mecanismo de ionización S <sub>N</sub> 1.....	<b>12</b>
Sustitución por el mecanismo de desplazamiento directo S <sub>N</sub> 2.....	<b>13</b>
Ligantes.....	<b>13</b>
Clasificación de ligantes.....	<b>13</b>
Ligantes macrocíclicos.....	<b>15</b>
Clasificación de los ligantes macrocíclicos.....	<b>17</b>
Síntesis de ligantes macrocíclicos.....	<b>18</b>
Síntesis por alta dilución.....	<b>19</b>
Síntesis por plantilla.....	<b>20</b>

## CONTENIDO

	Página
Efecto de los brazos pendientes en macrociclos.....	21
Selectividad.....	22
Uso potencial de las moléculas macrocíclicas.....	23
Complejos macrocíclicos (anfitrión-huésped).....	24
Complejos metálicos de Cu <sup>2+</sup> y Zn <sup>2+</sup> .....	25
Interacción con moléculas de importancia biológica.....	28
Técnicas espectroscópicas.....	30
Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV-Vis).....	31
Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	34
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>37</b>
<b>EXPERIMENTAL</b> .....	<b>38</b>
Materiales.....	38
Métodos.....	39
Síntesis de los ligantes ácido 2,9-dioxo-1,4,7,10-tetraaza-4,7-ciclododecanodiacético (L12) y ácido 2,9-dioxo-1,4,7,10-tetraaza-4,7-ciclotridecanodiacético (L13).....	39
Modificación de los brazos ácidos de los ligantes L12 y L13 por grupos amida de diferentes longitudes.....	40
Caracterización de los ligantes L12 y L13 con brazos amida de distintas longitudes.....	42
Punto de fusión.....	42
Espectroscopia Infrarroja.....	42
Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C.....	42
Espectrometría de Masas.....	43

## CONTENIDO

	Página
Análisis Elemental.....	43
Estudios de protonación por RMN de $^1\text{H}$ de los ligantes modificados.....	43
Estudios de coordinación de los ligantes modificados con iones de $\text{Cu}^{2+}$ por espectroscopia de absorción.....	44
Efecto del pH sobre complejos de $\text{Cu}^{2+}$ con los derivados de L13 por espectroscopia de absorción.....	44
Estudios de coordinación de los ligantes modificados con iones de $\text{Zn}^{2+}$ por espectroscopia de RMN de $^1\text{H}$ .....	44
Estudios de coordinación de histamina con complejos de $\text{Cu}^{2+}$ por espectroscopia de UV-Vis.....	45
Estudios de coordinación de histamina con complejos de $\text{Zn}^{2+}$ por espectroscopia de RMN de $^1\text{H}$ .....	45
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>48</b>
Caracterización de los ligantes L12 y L13.....	48
Caracterización de los compuestos con brazos amida.....	48
Estudios de protonación.....	55
Estudios de coordinación de $\text{Cu}^{2+}$ por UV-Vis.....	61
Efecto del pH sobre complejos de $\text{Cu}^{2+}$ con derivados de L12 y L13.....	65
Estudios de coordinación de $\text{Zn}^{2+}$ por RMN de $^1\text{H}$ .....	70
Estudios de coordinación de histamina con complejos de $\text{Cu}^{2+}$ .....	73
Estudios de coordinación de histamina con complejos de $\text{Zn}^{2+}$ .....	78
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>81</b>
<b>PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>91</b>



## CONTENIDO

	Página
Conjunto de espectros de infrarrojo como parte de la caracterización para la series de precursores y macrociclos sintetizados en este trabajo.....	91
Conjunto de espectros de RMN de $^1\text{H}$ como parte de la caracterización para la series de precursores y macrociclos sintetizados en este trabajo.....	94
Conjunto de espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ como parte de la caracterización para la algunos macrociclos sintetizados en este trabajo.....	98
Conjunto de espectros de masas como parte de la caracterización para la series de macrociclos sintetizados en este trabajo.....	99
Conjunto de curvas de desplazamientos químicos de RMN de $^1\text{H}$ con respecto a la variación de pD para la series de macrociclos sintetizados en este trabajo.....	102
Conjunto de espectros de UV-Vis de las titulaciones con $\text{Cu}^{2+}$ para la series de macrociclos sintetizados en este trabajo.....	105
Conjunto de graficas de las constantes de formación determinadas para los complejos de $\text{Cu}^{2+}$ sintetizados en este trabajo.....	107
Conjunto de espectros de UV-Vis del efecto del pH sobre los complejos $\text{Cu}^{2+}$ de los ligantes derivados de L13.....	110
Conjunto de graficas donde se muestran las estequiometrias determinadas por el método de JOB de algunos complejos de $\text{Zn}^{2+}$ sintetizados en este trabajo.....	111
Conjunto de espectros de UV-Vis de las titulaciones con histamina para la series de complejos de $\text{Cu}^{2+}$ sintetizados en este trabajo.....	113
Conjunto de graficas de las constantes de formación determinadas para la formación de aductos de histamina con complejos de $\text{Cu}^{2+}$ .....	115
Productos obtenidos.....	118
Presentación de trabajos en eventos nacionales e internacionales.....	118

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1 Representación de la Hemoglobina (Izquierda) y Grupo hemo (Derecha).....	1
2 Estructuras de los macrociclos L12 y L13 (Izquierda) y de sus derivados amida (Derecha) sintetizados en el presente trabajo.....	3
3 Puentes de hidrógeno en la formamida.....	5
4 Síntesis directa de amidas: condensación de ácidos con aminas.....	7
5 Principio del proceso de activación para la formación del enlace amida.....	7
6 Acoplamiento utilizando diciclohexilcarbodiimida (DCC).....	8
7 Mecanismo de activación por el 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol (HOBt) cuando se utiliza como aditivo con DCC .....	9
8 Comparación del calentamiento convencional (a) y el calentamiento por microondas (b).....	11
9 Estructuras de los ligantes L12 y L13.....	26
10 Estructura molecular prevista para el $[\text{CuL12}(\text{H}_2\text{O})]^0$ y el $[\text{ZnL12}(\text{H}_2\text{O})]^0$ en solución.....	27
11 Estructura de $[\text{Zn}_2\text{bis-edtanap}(\text{H}_2\text{O})_2]^0$ .....	28
12 Posibles estructuras $[\text{CuL13-hsH}^+]^+$ . La estructura también es posible para los correspondientes complejos de $\text{Zn}^{2+}$ . Esta estructura es solo conveniente para la visualización de la complejación entre el quelato metálico y un ion histaminum(+). .....	29
13 Representación idealizada en una escala de la energía potencial de los orbitales moleculares ocupados y desocupados en el estado de basal electrónico (izquierda) y la configuración electrónica de un estado excitación que surge por la promoción de un electrón desde el orbital molecular más alto ocupado al orbital molecular más bajo desocupado (derecha).....	32
14 Energías relativas del orbital electrónico y transiciones seleccionadas en orden creciente de energía.....	32
15 Terminología de desplazamientos en la posición de una banda de absorción.....	33
16 Espectro de UV-Vis de 3(R)-metilciclohexanona, 0.0245 M en metanol, corrida en una cubeta de 1.0 cm. La longitud de onda en el máximo ( $A_{\text{max}}$ ) se llama $\lambda_{\text{max}}$ . El espectro de UV-Vis también se puede graficar como $\epsilon$ contra $\lambda$ , donde $\epsilon$ es la absortividad molar (coeficiente de extinción molar).....	34

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página	
17	Propiedades de spin del núcleo de hidrógeno. (a) La rotación del núcleo de hidrógeno y su momento magnético. (b) Momento magnético del núcleo alineado con el campo magnético externo aplicado. (c) Momento magnético del núcleo alineado en contra del campo magnético aplicado.....	36
18	Reacción de síntesis de los Ligantes L12 y L13.....	40
19	Reacciones para la modificación de los brazos ácidos de los ligantes L12 y L13 por grupos amida de diferentes longitudes.....	41
20	Espectros de IR de los ligantes L12 (superior) y L12Buta (inferior) en KBr.....	50
21	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del ligante L12Buta a concentración de 5mM en $\text{D}_2\text{O}$ a un pD de 7.6, utilizando DSS como referencia.....	52
22	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del ligante L12Buta a concentración de 10 mg / 0.5 mL en $\text{D}_2\text{O}$ , a un pD de 7.6.....	54
23	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del ligante L13Buta a concentración de 10 mg / 0.5 mL en $\text{D}_2\text{O}$ , a un pD de 7.6.....	54
24	Espectros de RMN de $^1\text{H}$ del ligante L13Buta a concentración de 5mM en $\text{D}_2\text{O}$ a diferentes valores de pD, utilizando DSS como referencia.....	57
25	Curvas de desplazamientos químicos de RMN de $^1\text{H}$ con respecto a los distintos pD del ligante L13Buta a concentración de 5mM en $\text{D}_2\text{O}$ .....	57
26	Espectros de UV-Vis del ligante L12Buta a concentración de $5 \times 10^{-4}$ M en presencia de diferentes concentraciones de $\text{Cu}^{2+}$ (0 a $8 \times 10^{-4}$ M) a pH 7.2. El recuadro muestra los espectros en la región visible de la banda d-d.....	62
27	Espectros de UV-Vis del ligante L13Buta a concentración de $5 \times 10^{-4}$ M en presencia de diferentes concentraciones de $\text{Cu}^{2+}$ (0 a $8 \times 10^{-4}$ M) a pH 7.2. El recuadro muestra los espectros en la región visible de la banda d-d.....	63
28	Variación de la absorbancia a 275 nm del ligante L12Buta [ $5 \times 10^{-4}$ M] en función de la concentración molar de $[\text{Cu}^{2+}]$ , pH = 7.2 (Buffer trizma).....	64
29	Espectro de absorción de los complejos de $\text{CuL12Fea}$ (A) y $\text{CuL13Fea}$ (B), en solución acuosa a pH 10.8 y 5.7 con fuerza iónica 0.01 M NaCl.....	66
30	Efecto del pH sobre el complejo $[\text{CuL13Buta}]^0$ [ $5 \times 10^{-4}$ M] en solución acuosa con fuerza iónica 0.01 M NaCl. En la esquina superior derecha se muestran el efecto del pH sobre la banda d-d del mismo compuesto.....	68
31	En la parte superior se muestra la variación de absorción por efecto del pH a	

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
240 nm (●) y el coeficiente de extinción molar de la banda d-d a 550 nm (°) del complejo metálico CuL13Buta. En la parte inferior se muestra la distribución de especies determinadas por los cambios observados en la absorción en la banda de 240 nm.....	<b>68</b>
<b>32</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H del ligante L13Buta [5 mM] en D <sub>2</sub> O al llevar a cabo la titulación con ZnCl <sub>2</sub> , a pD de 7.2.....	<b>70</b>
<b>33</b> Espectros de RMN de <sup>1</sup> H en D <sub>2</sub> O, pD 7.2 y concentración 5 mM del ligante L13Buta libre (inferior) y del complejo [ZnL13Buta] <sup>2+</sup> (superior) de relación 1:1 [M]/[L].....	<b>71</b>
<b>34</b> Estequiometría 1:1 determinada por el método JOB del complejo [ZnL13Hexa] <sup>2+</sup> .....	<b>73</b>
<b>35</b> Espectros electrónicos de la titulación del complejo [CuL12Buta] <sup>2+</sup> [5x10 <sup>-4</sup> ] con histamina en Buffer Trizma (pH 7.2), donde se muestran los cambios que sufre las bandas de transferencia de carga. El recuadro muestra los cambios que se manifiestan en la banda d-d.....	<b>74</b>
<b>36</b> Espectros electrónicos de la titulación del complejo [CuL13Buta] <sup>0</sup> [5x10 <sup>-4</sup> ] con histamina en Buffer Trizma (pH 7.2), donde se muestran los cambios que sufre las bandas de transferencia de carga. El recuadro muestra los cambios que se manifiestan en la banda d-d.....	<b>76</b>
<b>37</b> Espectros electrónicos de la titulación del complejo [CuL13Hexa] <sup>0</sup> [5x10 <sup>-4</sup> ] con histamina en Buffer Trizma (pH 7.2), donde se muestran los cambios que sufre las bandas de transferencia de carga. El recuadro muestra los cambios que se manifiestan en la banda d-d.....	<b>76</b>
<b>38</b> El complejo ternario [CuL12Fea-hsH <sup>+</sup> ] <sup>3+</sup> muestra una constante de formación (K) igual a 1.3x10 <sup>3</sup> .....	<b>77</b>
<b>39</b> Espectros de la región aromática de la histamina en presencia de los complejos metálicos en relación 2:1 y por saturación con histamina, en la razón [hsH <sup>+</sup> ]/[ML] <sup>2+</sup> , en D <sub>2</sub> O, pD 7.6 y concentración del complejo de [5 mM]. Espectros <b>a</b> (saturada), <b>b</b> (2:1), de [ZnL12Fea] <sup>2+</sup> , <b>c</b> (saturada), <b>d</b> (2:1) de [ZnL12Buta] <sup>2+</sup> y <b>e</b> de la histamina libre.....	<b>79</b>
<b>40</b> Espectros de la región aromática de la histamina en presencia de los complejos metálicos en relación 2:1 y por saturación con histamina, en la razón [hsH <sup>+</sup> ]/[ML] <sup>2+</sup> , en D <sub>2</sub> O, pD 7.6 y concentración del complejo de [5 mM]. Espectros <b>a</b> (saturada), <b>b</b> (2:1), de [ZnL13Fea] <sup>0</sup> , <b>c</b> (saturada), <b>d</b> (2:1) de [ZnL13Buta] <sup>0</sup> y <b>e</b> de la histamina libre.....	<b>79</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
<b>41</b> Histamina a un pH básico (pH=7.23).....	<b>80</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1 Ligantes típicos y sus nombres .....	16
2 Cantidades utilizadas de los reactivos para llevar a cabo las reacciones de modificación de los brazos ácidos de los ligantes L12 y L13.....	42
3 Relación de histamina con respecto al complejo de $\text{Cu}^{2+}$ $[\text{hsH}^+]/[\text{ML}]$ , para llevar a cabo la titulación por UV-Vis.....	46
4 Relación de histamina con respecto al complejo de $\text{Zn}^{2+}$ $[\text{hsH}^+]/[\text{ML}]$ , para llevar a cabo la titulación por RMN de $^1\text{H}$ .....	47
5 Rendimiento y punto de fusión de los ligantes con brazos amida.....	49
6 Frecuencias de vibración de los ligantes modificados con grupos amida.....	51
7 Desplazamientos químicos de los protones de los ligantes L12 y L13 y sus productos modificados con grupos amidas. Los espectros de los ligantes se adquirieron utilizando el solvente $\text{D}_2\text{O}$ y DSS como referencia, a un pD de 7.6.	53
8 Desplazamientos químicos de $^{13}\text{C}$ de los ligantes L12 y L13 y sus productos modificados con grupos amidas.....	55
9 Análisis elemental de los ligantes con brazos amida y peso molecular obtenido por espectrometría de masas.....	56
10 Valores de las constantes de protonación de los ligantes L12 y L13 y de sus respectivos ligantes modificados.....	58
11 Longitudes de onda del máximo de absorción de las bandas de transferencia de carga y las bandas d-d de los complejos metálicos estudiados en relación 1:1 $[\text{M}]/[\text{L}]$ , junto con su coeficiente de extinción molar ( $\epsilon$ ).....	63
12 Constantes de formación de los complejos de $\text{Cu}^{2+}$ de los ligantes en estudio.....	64
13 Desplazamientos químicos de los protones de los ligantes macrocíclicos derivados de L12 y L13 con brazos amida, y de sus respectivos complejos con $\text{Zn}^{2+}$ en una relación 1:1 en la razón $[\text{M}]/[\text{L}]$ .....	72
14 Constantes de formación de los aductos formados por la histamina con los complejos de $\text{Cu}^{2+}$ .....	77

## RESUMEN

Se sintetizaron y caracterizaron seis nuevos ligantes con brazos pendientes amida; L12Buta, L12Hexa, L12Fea, L13Buta, L13Hexa y L13Fea, a partir de los ligantes dioxocicloalcanos de 12 y 13-miembros con brazos carboximetilos; L12 y L13, y las aminas butilamina, hexilamina y fenetilamina. Las reacciones se llevaron a cabo en un microondas y se utilizaron agentes acoplantes para mejorar los tiempos de reacción y los rendimientos. Se estudió la coordinación metálica de los seis nuevos ligantes hacia  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ , mediante técnicas espectroscópicas de UV-Vis y RMN de  $^1\text{H}$ . Los estudios por UV-Vis revelan que los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los derivados de L12 presentan una geometría de coordinación octaédrica en todo el intervalo de pH, mientras que los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los derivados de L13 presentan una geometría plano cuadrado a un  $\text{pH} > 5$  y una geometría octaédrica a  $\text{pH} < 5$ . Los resultados obtenidos de los desplazamientos de las señales de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los derivados de L12 y L13 con  $\text{Zn}^{2+}$ , indican que se forman complejos. Con los complejos obtenidos de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ , se formaron aductos con histamina, obteniendo complejos ternarios. Los estudios de coordinación de la histamina hacia los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  se realizaron por la técnica de UV-Vis y los de  $\text{Zn}^{2+}$  mediante RMN de  $^1\text{H}$ . En los espectros de absorbancia de los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los derivados de L12 y L13 se observaron cambios en las bandas de TC y d-d al adicionar la histamina, de donde se deduce que existe una interacción entre la histamina y los complejos, confirmando la formación de los aductos. Los desplazamientos de las señales de RMN de los complejos de  $\text{Zn}^{2+}$  indican que la interacción con la histamina ocurre a través del átomo N3 del anillo imidazol de la histamina hacia el centro metálico del complejo. Por otra parte, el tipo de brazo que está presente en el macrociclo influye en la coordinación con la histamina. Los complejos metálicos de los ligantes macrocíclicos con brazos amida alifáticos presentan mayor afinidad que los que tienen brazos amida aromáticos, posiblemente debido al impedimento estérico del anillo. En la formación de aductos, los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  presentaron afinidades más altas que los complejos de  $\text{Zn}^{2+}$ , por lo que se deduce que estos complejos tienen mayor preferencia en la formación de aductos. Estos complejos se pudieran utilizar como modelos de estudio de metaloproteínas en el futuro.

## INTRODUCCIÓN

Los receptores artificiales más utilizados como sistemas modelo para el reconocimiento molecular son los compuestos macrocíclicos. Una ventaja que ofrecen estos compuestos sintéticos, es que se pueden diseñar de acuerdo a lo que se desee estudiar, es decir, es posible elegir el tipo de grupos funcionales que se requieran para conferirles las características de asociación. En el Departamento de Investigación de Polímeros y Materiales (DIPM) de la Universidad de Sonora (UNISON), se han sintetizado una variedad de compuestos macrocíclicos que contienen en su estructura grupos: amino, amida y ácidos carboxílicos; que pueden ser utilizados como modelos de estudio de interacciones proteína-metal. Las metaloproteínas tienen funciones muy variadas en las células, actuando como enzimas, proteínas de transporte y almacenamiento, y en la transducción de señales. Aproximadamente un cuarto a un tercio de todas las proteínas requieren metales para llevar a cabo sus funciones. Un ejemplo de una metaloproteína, es la hemoglobina (Hb), una heteroproteína de la sangre, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos en vertebrados y algunos invertebrados, que está formada por cuatro cadenas polipeptídicas llamadas globinas, a cada una de las cuales se une un grupo hemo, cuyo átomo de hierro es capaz de unir de forma reversible una molécula de oxígeno. En la Figura 1, se representa la Hb y el grupo hemo.

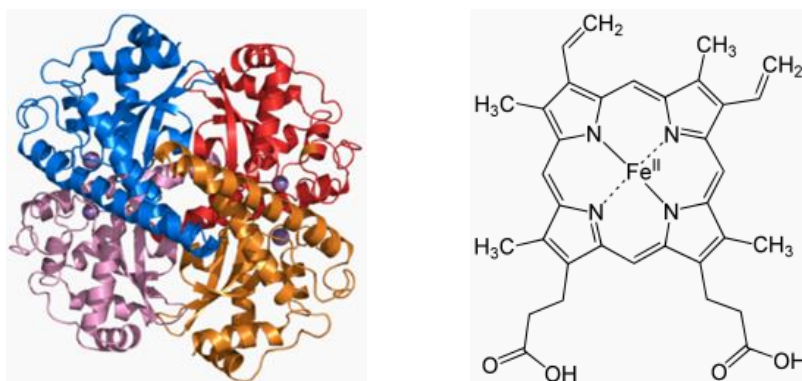


Figura 1. Representación de la Hemoglobina (Izquierda) y Grupo hemo (Derecha).



Los ligandos L12 y L13 reportados por Inoue *et al.* en 1992 y 1993, cuyas estructuras se muestran en la Figura 2, son algunos de los macrociclos que se pueden utilizar como modelos de estudio de metaloproteínas. Estos ligandos presentan buenas propiedades de coordinación hacia los iones metálicos de transición, las cuales han sido confirmadas mediante estudios en estado sólido y en solución. Los estudios en estado sólido de los complejos de L12 con  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  y de L13 con  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ , indican que estos compuestos presentan una geometría octaédrica (Inoue *et al.*, 1992, 1993, 1995, 1996 y 1997). Por otro lado, los estudios en solución del complejo de L12 con  $\text{Cu}^{2+}$  muestran que este compuesto presenta una geometría octaédrica de coordinación en todo el intervalo de pH, mientras que la geometría del complejo del ligante L13 con  $\text{Cu}^{2+}$  depende del pH del medio, a pH ácido tiene una geometría octaédrica y a pH básico geometría cuadrada (Inoue *et al.*, 1997).

Los estudios en solución sugieren que la coordinación en forma octaédrica que presentan los complejos de L12 y L13 con diferentes iones metálicos se lleva a cabo a través de cinco átomos donadores del ligante; dos nitrógenos amino, un oxígeno amida, y dos átomos de oxígeno carboxilato de los brazos ácidos pendientes, mientras que el sexto sitio de coordinación del ion metálico es ocupado por el oxígeno de una molécula de agua (Inoue *et al.*, 1997). Sin embargo, al modificar la naturaleza de los grupos sustituyentes de los brazos pendientes de estos compuestos, la coordinación del ligante hacia el ion metálico cambia (Inoue *et al.*, 1998). Inoue *et al.* en 1998, reportaron derivados diésteres de los macrociclos L12 y L13 donde se encontró que los átomos de oxígeno de los grupos éster no participan en la coordinación metálica. En este trabajo se planeo modificar los grupos ácidos de los ligandos L12 y L13 por grupos amida, dado que los grupos amida presentan mayor estabilidad que los grupos éster, además de presentar mejores propiedades de coordinación hacia los iones metálicos de transición.

Por otra parte, los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  formados con los ligandos macrocíclicos L12 y L13, pueden formar aductos con alguna molécula donadora, la cual es coordinada al sitio vacante de unión del ion metálico, sin causar un cambio significativo en la geometría de coordinación del ligante macrocíclico (Inoue *et al.*, 1997). Este tipo de interacción se observa en quelatos metálicos biológicamente importantes, tales como en los complejos metálicos

basados en porfirina, en el cual las moléculas secundarias donadoras controlan las funciones de los quelatos. Una molécula donadora en este caso sería la histamina, la cual puede formar un aducto con un complejo metálico. La histamina tiene numerosos efectos fisiológicos, tales como, participación en procesos inflamatorios, en la secreción de ácido gástrico, como un neurotransmisor, tiene efecto estimulante sobre el musculo liso, estimula la contractilidad cardíaca, etc.

Considerando lo anteriormente expuesto, en este trabajo se presentan los resultados de la modificación de los brazos ácidos de los ligantes L12 y L13 por grupos amida y un estudio de coordinación de estos ligantes hacia los iones metálicos de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ , así como también, el estudio del efecto de los brazos pendientes amida de los quelatos metálicos de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  en la coordinación de histamina. Este estudio se realizó con el fin de conocer si los sistemas diseñados L12 y L13 con grupos amida podrían ser utilizados como modelos de estudio de metaloproteínas y si tendrían alguna aplicación a futuro.

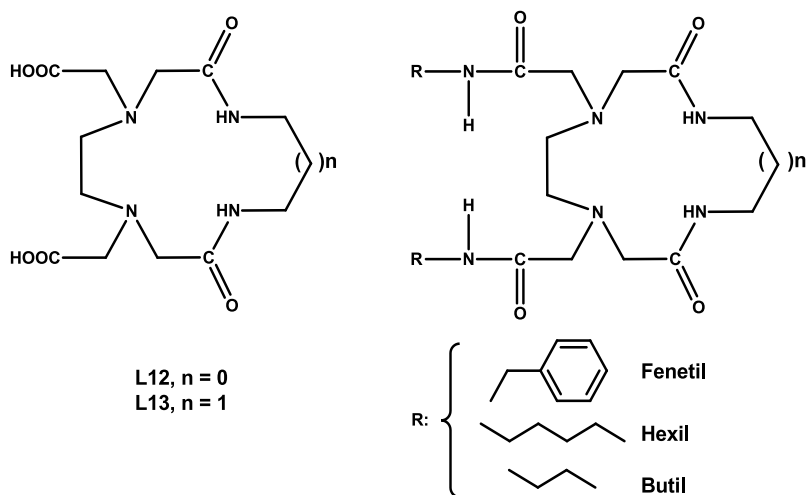


Figura 2. Estructuras de los macrociclos L12 y L13 (Izquierda) y de sus derivados amida (Derecha) sintetizados en el presente trabajo.

## ANTECEDENTES

### Amidas

Las amidas son un tipo de compuestos orgánicos que pueden considerarse derivados de los ácidos carboxílicos que se forman a partir de la combinación de un ácido con amoníaco o con una amina (Wade, 2004). La relativa estabilidad del enlace amida juega un papel importante en la elaboración y composición de sistemas biológicos; los enlaces amida son los principales enlaces químicos que unen los bloques de construcción de aminoácidos para formar a las proteínas. Existen muchos métodos para la síntesis de carboxiamidas. En general, la formación de carboxiamidas a partir de aminas y ácidos carboxílicos que implica la activación del grupo carboxi ya sea por la conversión previa a un agente acilante más reactivo, tales como el cloruro de acilo, anhídridos o ésteres activos, o activación *in situ* por el uso de agentes acoplantes, tales como el DCC y HOBt (Chang, 2007; Perreux *et al.*, 2002 y Valeur y Bradley, 2009).

La estructura de las amidas sencillas presenta un par de electrones no enlazantes en el átomo de nitrógeno; sin embargo, al contrario de las aminas, las amidas son bases muy débiles, por lo que al grupo amida se le suele considerar neutro. Se requiere un ácido fuerte concentrado para protonar a una amida. La protonación se produce en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo en lugar de hacerlo en el nitrógeno. La débil basicidad se puede explicar representando la amida como un híbrido de resonancia de la estructura convencional y una estructura con un doble enlace entre el carbono y el nitrógeno (McMurry, 2008 y Wade, 2004).

La deslocalización del par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno disminuye el carácter positivo del carbono carbonílico, y hace que las amidas sean menos reactivas que otros derivados de ácido carboxílico ante el ataque de nucleófilos. La deslocalización electrónica en las amidas, además de influir sobre las propiedades químicas, también afecta sus propiedades físicas. Por ejemplo, el momento dipolar de la formamida es

3.7 D, y su mapa de potencial electrostático muestra la carga positiva concentrada en los hidrógenos del grupo NH<sub>2</sub> y la carga negativa en el oxígeno carbonílico. Esta combinación se presta bien a la formación de puentes de hidrógeno entre el enlace N-H de una molécula y el oxígeno carbonílico de otro. La Figura 3, ilustra los puentes de hidrógeno entre una molécula de formamida y otras tres.

Las moléculas de amidas con un (o sin) sustituyente en el átomo de nitrógeno, son capaces de formar enlaces de hidrógeno fuertes entre sí y en consecuencia, tales amidas presentan temperaturas de fusión y de ebullición altas. Las moléculas de amidas *N,N*-disustituidas no pueden formar puentes de hidrógeno fuertes entre sí, por lo que poseen temperaturas de fusión y de ebullición menores. Las fuerzas intermoleculares, en especial los puentes de hidrógeno, son evidentes cuando se comparan los puntos de ebullición de compuestos en los que se forman, con los de otros, donde no se forman (Carey, 2003).

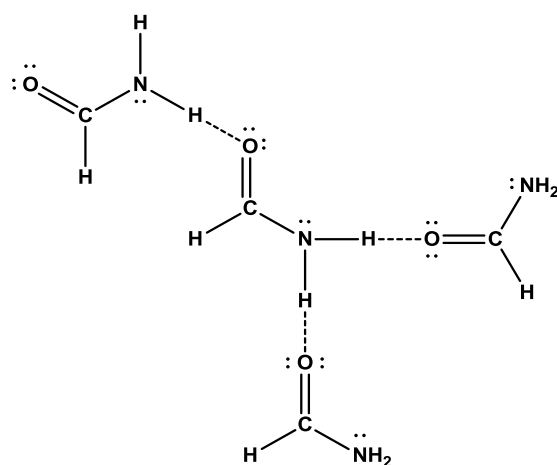


Figura 3. Puentes de hidrógeno en la formamida (Carey, 2003).

Las amidas son los compuestos menos reactivos de los derivados de ácidos carboxílicos, y la única reacción de sustitución nucleofílica en el grupo acilo en la que participa es la hidrólisis. Las amidas experimentan hidrólisis para producir ácidos carboxílicos y amoníaco o una amina mediante el calentamiento en un ácido acuoso o en una base acuosa. Las condiciones requeridas para la hidrólisis de amidas son más severas que las requeridas para la hidrólisis de cloruros de ácido o de ésteres, pero los mecanismos son similares, mediante una sustitución nucleofílica (McMurry, 2008).

Por otra parte, en la espectroscopia infrarroja, las amidas sencillas tienen unas frecuencias de tensión del grupo carbonilo menores que las de otros derivados de ácidos carboxílicos, absorbiendo entre 1640 y 1680  $\text{cm}^{-1}$ . Esta baja frecuencia está de acuerdo con las formas resonantes de la amida. Las amidas primarias y secundarias tienen enlaces N-H que dan lugar a absorciones de tensión en el infrarrojo en la región de 3200 a 3500  $\text{cm}^{-1}$ . Mientras que las amidas terciarias no tienen enlaces N-H, por lo que no presentan absorciones N-H (Solomons, 2000; Wade, 2004).

### **Síntesis de amidas**

Hay un considerable interés en la formación de amidas por la combinación directa de ácidos carboxílicos y aminas, para la síntesis de péptidos y lactámicos, debido a que poseen gran importancia en la bioquímica. Los enlaces que unen a los aminoácidos individuales para formar las proteínas son principalmente enlaces amida. En general la formación de carboxiamidas a partir de aminas y ácidos carboxílicos implica la activación del grupo carboxilo. Los métodos más comunes involucran cualquier conversión de los ácidos carboxílicos a un grupo funcional más reactivo, como un cloruro de acilo, anhídrido o un éster activo, o a través de una activación del grupo carboxilo *in situ* por algún reactivo acoplante como las carbodiimidas y aditivos. En consecuencia, se han hecho muchas investigaciones con el fin de encontrar maneras nuevas y de fácil conducción para sintetizar dichas amidas (Gelens *et al.*, 2005; Perreux *et al.*, 2002 y Petricci *et al.*, 2004).

Las amidas se preparan muchas veces en forma directa a partir de los ácidos carboxílicos y las aminas, mediante un proceso en dos etapas. La reacción inicial es una reacción ácido-base en la que se combinan un ácido carboxílico con una amina, para formar una sal de amonio. El ión carboxilato es un electrófilo pobre y el ión amonio no es nucleofílico, por lo que la reacción cesa en este punto. Si se calienta la sal por encima de 100 °C, se libera vapor de agua y se forma una amida, ver la Figura 4. En la práctica se pueden combinar ambos pasos en una sola operación, con sólo calentar la mezcla de un ácido carboxílico y una amina (Perreux *et al.*, 2002 y Valeur y Bradley, 2009).

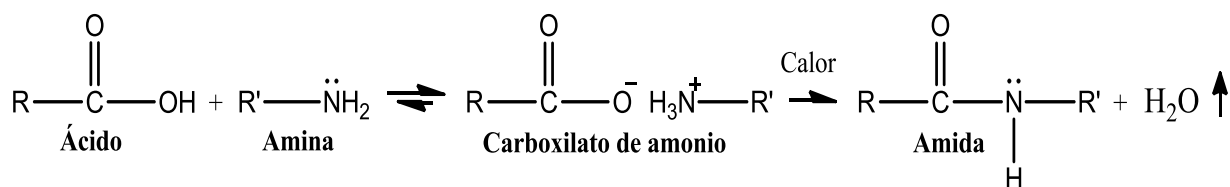


Figura 4. Síntesis directa de amidas: condensación de ácidos con aminas (Wade, 2004).

Las amidas son difíciles de preparar mediante la reacción directa de los ácidos carboxílicos con aminas, debido a que éstas son bases que convierten a los grupos carboxilos ácidos en sus aniones carboxilato no reactivos. Por esta razón, por lo general es necesario activar primero el ácido carboxílico, un proceso que generalmente se lleva a cabo por conversión del  $-\text{OH}$  del ácido en un buen grupo saliente antes del tratamiento con amina (Figura 5) (McMurry, 2008 y Valeur y Bradley, 2009).

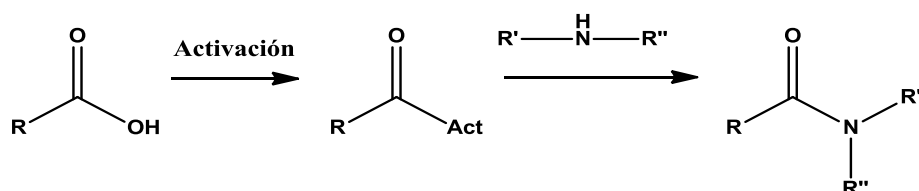


Figura 5. Principio del proceso de activación para la formación del enlace amida (Valeur y Bradley, 2009).

En general, la preparación de amidas por métodos térmicos, usualmente sufre de condiciones bastantes agresivas con respecto a la temperatura y los tiempos de reacción, lo cual la hace limitada. Con frecuencia, en el laboratorio se preparan amidas a partir de cloruros de acilo, anhídridos de ácidos o ésteres, que son los métodos más comunes para la síntesis de amidas. Todos estos métodos incluyen reacciones de sustitución nucleófila con el amoniaco o una amina, en el carbono acilo (Carey, 2003). Las amidas se preparan generalmente por la reacción de un cloruro de ácido con una amina. El amoniaco, las aminas monosustituidas y las aminas disustituidas pueden reaccionar con el cloruro de ácido (Wade, 2004).

El compuesto dicitclohexilcarbodiimida, DCC ( $\text{C}_6\text{H}_{11}-\text{N}=\text{C}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_{11}$ ), es un reactivo de utilidad especial que promueve la formación de amidas al reaccionar con el grupo carboxilo de un ácido y activarlo frente a la sustitución nucleófila. El ácido se adiciona primero a un

enlace C=N de la DCC, y después se efectúa la sustitución nucleofílica en el grupo acilo por la amina, como se muestra en la Figura 6. No es necesario aislar al intermediario de esta síntesis, ambos pasos se llevan a cabo a temperatura ambiente. Las amidas se producen con alto rendimiento (McMurry, 2008 y Solomons, 2000).

La dicitlohexilcarbodiimida (DCC) y la diisopropilcarbodiimida (DIC) han sido utilizadas para el acoplamiento de ácidos carboxílicos y aminas. El mecanismo para el acoplamiento de ácidos carboxílicos a las aminas se muestra en la siguiente Figura 6 (Valeur y Bradley, 2009).

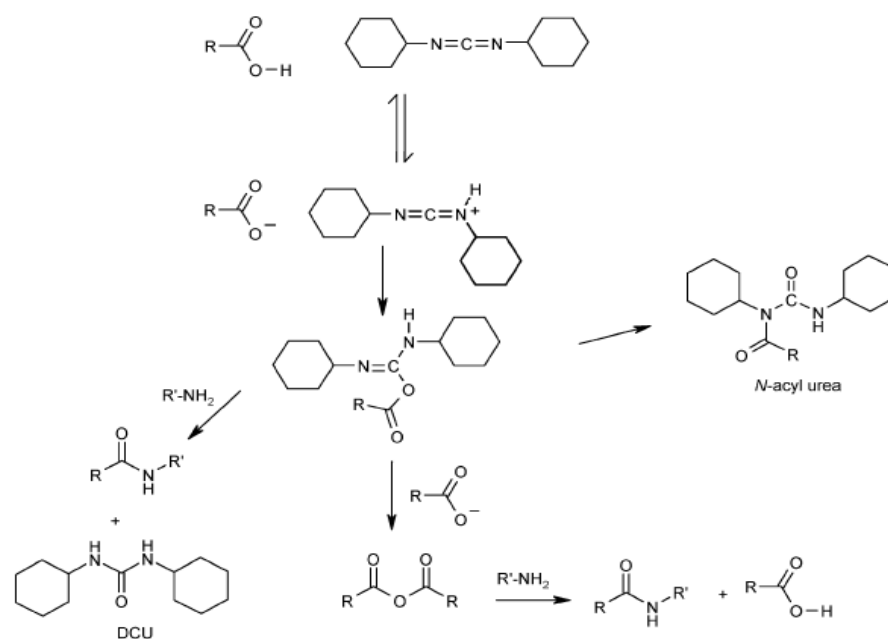


Figura 6. Acoplamiento utilizando dicitlohexilcarbodiimida (DCC) (Valeur y Bradley, 2009).

Por otra parte, el uso de aditivos se administran con el fin de reducir el nivel de epimerización cuando se utilizan carbodiimidias como agentes acoplantes. Koenig y Geiger introdujeron el 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBt) como un aditivo, demostrando que, cuando se utiliza este aditivo, el rendimiento es mayor y los niveles de epimerización menores. El HOBt se cree que funciona inicialmente reaccionando con el *O*-acilurea para dar el éster activo OBt, que aumenta la reactividad del éster activado mediante la estabilización de la

aproximación de la amina mediante un puente de hidrógeno (Figura 7) (Sabatino *et al.*, 2002 y Valeur y Bradley, 2009).

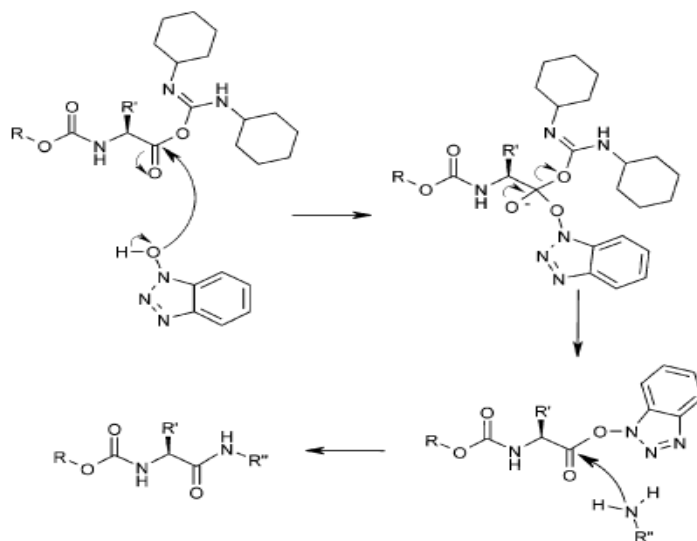


Figura 7. Mecanismo de activación por el 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBt) cuando se utiliza como aditivo con DCC (Valeur y Bradley, 2009).

### Síntesis por microondas

En los últimos años, el calentamiento de las reacciones químicas mediante la energía de microondas ha sido un tema cada vez más popular en la comunidad científica. La síntesis por microondas representa un gran avance en la metodología de la química sintética. El calentamiento convencional, se conoce desde hace tiempo que es ineficiente y consume mucho tiempo, lo que lo hace limitado. La síntesis por microondas puede ser aplicada para algunas reacciones, creando reacciones más rápidas, mejorando los rendimientos y produciendo reacciones más limpias, mediante la reducción de reacciones secundarias no deseadas. Debido a que las microondas pueden transferir energía directamente a las especies reactivas, se denomina calentamiento molecular, que pueden promover las transformaciones que actualmente no son posibles con los métodos de calentamiento convencional, como resultado los reactores de microondas se han convertido en una poderosa herramienta de síntesis (Gelens *et al.*, 2005; Kappe *et al.*, 2009 y Loupy *et al.*, 2001).



Todos los tipos de reacciones químicas térmicamente impulsadas pueden ser aceleradas por microondas: adiciones, cicloadiciones, sustituciones, eliminaciones, fragmentaciones, etc (Hayes, 2002 y Sabatino *et al.*, 2002). La activación por microondas ha sido utilizada con gran éxito en varios casos de síntesis de amidas por irradiación directa de la mezcla de aminas y ácidos carboxílicos. La síntesis de amidas asistida por microondas es eficiente y selectiva para la acilación de las aminas (Gelens *et al.*, 2005 y Petricci *et al.*, 2004). Por otra parte, podría decirse que, el avance en el campo de la síntesis orgánica asistida por microondas se inició en la industria farmacéutica alrededor del año 2000. La síntesis por microondas desde entonces ha demostrado ser una herramienta invaluable para las aplicaciones de la química médica y el descubrimiento de fármacos ya que a menudo reduce considerablemente los tiempos de reacción, típicamente de días o de horas a minutos o incluso segundos. En conjunto con las condiciones libres de solvente, los métodos de microondas resultan en una tecnología eficiente y segura, apoyando a la química verde (Kappe *et al.*, 2009 y Perreux *et al.*, 2002).

### **Calentamiento térmico convencional vs calentamiento por microondas**

Tradicionalmente, la síntesis orgánica es llevada a cabo por calentamiento conductivo con una fuente de calor externa (por ejemplo, baño de aceite). Este es un método relativamente lento e ineficiente para la transferencia de energía en el sistema ya que depende de las corrientes de convección y de la conductividad térmica de los diversos materiales que deben ser penetrados, y generalmente resultando una mayor temperatura en el recipiente de reacción que en la mezcla de reacción (Hayes, 2002 y Sabatino *et al.*, 2002). En contraste, la irradiación de microondas produce un calentamiento eficiente interno por acoplamiento directo de la energía de las microondas con las moléculas (solventes, reactivos, catalizadores) que están presentes en la mezcla de reacción. Debido a que el proceso no depende de la conductividad térmica de los materiales del reactor, el resultado es un supercalentamiento instantáneo en cualquier cosa que va a reaccionar ya sea por rotación dipolar o conducción iónica, los dos mecanismos fundamentales para la transferencia de energía de microondas a la sustancia que se calienta. La irradiación de microondas, por lo tanto, aumenta la temperatura del volumen total simultáneamente (mayor calentamiento) mientras que en el recipiente de calentamiento

convencional, la mezcla de reacción en contacto con la pared del recipiente se calienta primero (Figura 8) (Gelens *et al.*, 2005 y Loupy *et al.*, 2001).

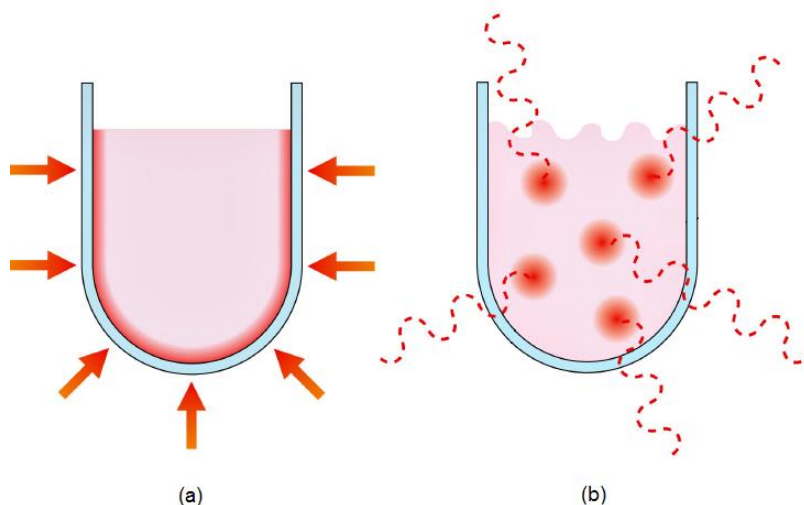


Figura 8. Comparación del calentamiento convencional (a) y el calentamiento por microondas (b) (Hayes, 2002 y Kappe *et al.*, 2009).

### Reacciones por sustitución nucleofílica

Cualquier especie que tiene un par de electrones no compartido puede ser un nucleófilo de modo que todos los nucleófilos son bases de Lewis, por lo que tienen gran afinidad a las cargas positivas. El par electrónico no compartido es utilizado para formar un enlace con algún otro átomo. Los nucleófilos pueden ser neutros o cargados negativamente. Un nucleófilo con una carga negativa es siempre un nucleófilo más fuerte que su ácido conjugado (suponiendo que este último también es un nucleófilo). Así, que el ion  $\text{OH}^-$  es más fuerte que el  $\text{H}_2\text{O}$ , el  $\text{NH}_2^-$  es más fuerte que el  $\text{NH}_3$ , etc (Carey, 2003 y Carey y Sundberg 2007).

Por otra parte, la sustitución nucleofílica es también importante para los carbonos trigonales, especialmente cuando el carbono está unido con un doble enlace a un oxígeno, azufre, o a un nitrógeno. La sustitución del grupo carbonilo comúnmente procede por un mecanismo de segundo orden, el cual es llamado mecanismo tetraédrico. Sin embargo, el mecanismo tetraédrico es por mucho el más frecuente. Aunque este mecanismo muestra cinética de segundo orden, no es el mismo que el mecanismo  $\text{S}_\text{N}2$  (McMurry, 2008 y Smith y March, 2007).

## **Mecanismos de sustitución nucleofílica**

### **Sustitución nucleofílica para un carbono trigonal alifático (Mecanismo tetraédrico)**

La sustitución nucleofílica en el grupo acilo también se conoce como reacción de transferencia del grupo acilo, ya que se transfiere el grupo acilo desde el grupo saliente al nucleófilo que se añade. Las sustituciones nucleofílicas en el acilo siguen un mecanismo de dos etapas y pasan por un intermediario tetraédrico.

En el mecanismo tetraédrico, primeramente ocurre una adición del nucleófilo en el átomo de carbono del carbonilo para dar un intermediario que contiene tanto al nucleófilo como al grupo saliente. Este ataque inicial se facilita mediante los siguientes factores: la apertura estérica del átomo de carbono del carbonilo y la capacidad del átomo de oxígeno del carbonilo para acomodar un par de electrones en el enlace doble carbono-oxígeno. El intermediario tetraédrico generado, generalmente, elimina al grupo saliente; esta eliminación conduce a la regeneración del enlace doble carbono-oxígeno y a un producto de sustitución. El proceso general en el caso de la sustitución acílica ocurre, por tanto, mediante un mecanismo de adición-eliminación nucleofílica. Esta secuencia, es imposible para un átomo saturado, y si es posible para un carbono insaturado porque el carbono central puede liberar un par de electrones al oxígeno y así preservar su octeto (Carey y Sundberg, 2007; Smith y March, 2007 y Wade, 2004).

### **Sustitución por el mecanismo de ionización $S_N1$**

El mecanismo de ionización por sustitución nucleofílica consiste en dos pasos: El primer paso procede mediante la determinante de la velocidad de disociación heterolítica del reactivo a un carbocatión tricoordinado y el grupo saliente. Esta disociación es seguida por una combinación rápida del carbocatión electrofílico con una base de Lewis (nucleófilo) presente en el medio. El mecanismo de ionización tiene varias características distintivas. El paso de ionización es determinante de la velocidad y la reacción exhibe cinética de primer orden, con la velocidad de descomposición del reactivo siendo independiente de la

concentración y la identidad del nucleófilo. El símbolo asignado a este mecanismo es  $S_N1$ , para la sustitución nucleofílica unimolecular.

### **Sustitución por el mecanismo de desplazamiento directo $S_N2$**

El mecanismo de desplazamiento directo es concertado y procede a través de un único estado de transición que determina la velocidad. De acuerdo con este mecanismo, el reactivo es atacado por un nucleófilo desde el lado opuesto del grupo saliente, ocurriendo la formación de un enlace simultáneamente con la ruptura de un enlace entre el átomo de carbono y el grupo saliente, para generar un estado de transición (carbono pentacoordinado). Esta reacción exhibe una cinética de segundo orden. El mecanismo es designado  $S_N2$  para la sustitución nucleofílica bimolecular (Carey y Sundberg, 2007; McMurry, 2008 y Smith y March, 2007).

### **Ligantes**

La palabra ligante deriva del verbo en latín *ligare* que significa unir. Los ligantes se pueden definir como iones o moléculas que poseen por lo menos un par de electrones que pueden ser donados. Las moléculas con átomos de los elementos no metálicos, actúan como donadores de electrones. Los átomos más comunes son N, P, O, S, X (Halógenos) y C (en los compuestos son denominados compuestos organometálicos). Los ligantes se pueden llamar también bases de Lewis; en términos utilizados en la química orgánica, son nucleófilos, debido a que cede los electrones utilizados en la formación del enlace. Los iones metálicos o moléculas, con capas de electrones de valencia incompleta son ácidos de Lewis o electrófilos. Cuando una base de Lewis cede un par de electrones a un ácido de Lewis, se forma un enlace coordinado y la especie resultante es un aducto (Atkins *et al.*, 2008; Housecroft y Sharpe, 2006 y Rodgers, 1995).

### **Clasificación de ligantes**

Existen innumerables maneras de clasificar a los ligantes. Cualquiera que sea su clasificación, un ligante dado puede pertenecer a más de un grupo y, por lo tanto, ellos no deberían ser divididos en grupos exclusivos o clases. No obstante, existe un aspecto que debe destacarse: el aspecto estructural. Esto se refiere a la naturaleza y al número de átomos

donadores de los ligantes y cómo se enlacen con el ion metálico. Por ejemplo, el ligante  $\text{NH}_3$  debe unirse al ion metálico a través del átomo de nitrógeno, mientras que el ligante etilendiamina tiene dos centros activos y por lo tanto puede formar complejos usando solo un átomo de nitrógeno lo cual es poco común o utilizar los dos átomos de nitrógeno lo que es más frecuente. En este último caso cuando el ligante une a un ion metálico este puede actuar como lo que se conoce como ligante quelante, o uniendo dos átomos metálicos simultáneamente actuando como un puente ligando (Cotton y Wilkinson, 2001; Ribas, 2008 y Rodgers, 1995).

Estructuralmente, los ligantes pueden ser clasificados de acuerdo con la naturaleza del dentado de sus grupos donadores: ligantes monodentados y ligantes polidentados (Cotton y Wilkinson, 2001).

- Ligantes monodentados

Estos se definen como aquellos que sólo cede un par de electrones al átomo o ion metálico. La palabra monodentado proviene del griego *mono* y del latín *dentis* que quiere decir un diente.

Vamos a considerar una molécula al agua,  $\text{H}_2\text{O}$ . Ya que sólo tiene un átomo donador de electrones, el átomo de oxígeno, se puede considerar como un ligante monodentado. Sin embargo, este puede actuar de varias maneras: si se une a un solo centro metálico se diría que es un ligante monodentado que actúa como un ligante monodentado, pero si este une a dos centros metálicos se dice que el ligante actúa como un puente ligando. En contraste, la etilendiamina esto parece ser un típico ligante bidentado (este tiene dos átomos donadores capaces de unirse con uno o dos iones metálicos). Sin embargo, si sólo se une a través de un átomo de nitrógeno entonces actuará como un ligante monodentado lo cual es poco común (Atkins *et al.*, 2008; Housecroft y Sharpe, 2006 e Inoue *et al.*, 2001).

- Ligantes polidentados

Cuando un ligante con más de un átomo donador actúa como un ligante polidentado, puede hacerlo en distintas maneras, uniendo a varios metales y dando lugar a un complejo polinuclear ó para un solo metal formando lo que se conoce como un quelato. Un ligante

quelante es un ligante en el que los átomos de enlace y el centro metálico forman un anillo quelato; el término quelato deriva del griego *chele*, y significa pinza. Por lo tanto, un ligante quelante debe tener al menos dos átomos donadores para permitir la formación de estos anillos. El número de átomos enlazantes que pueden unir simultáneamente a un centro metálico determina la naturaleza del dentado del ligando. Así, nos referimos a los ligantes bidentados, tridentados, tetradentados y en general, un ligando con más de un átomo donador se denomina polidentado. En la Tabla 1, se muestran algunos de los ligantes típicos y sus nombres (Atkins *et al.*, 2008 y Ribas, 2008).

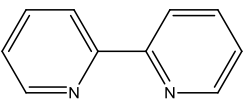
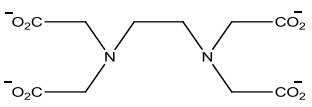
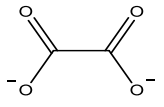
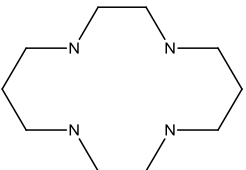
Los ligantes polidentados se pueden subdividir en cadena abierta y cadena cerrada. Los ligantes de cadena abierta que se ramifican a partir de un átomo (o grupos de átomos) son llamados ligantes polipodales; los otros son denominados ligantes no polipodales. Por otra parte, están los ligantes de cadena cerrada, es decir, ligantes cíclicos y policíclicos que forman sus complejos más importantes con iones alcalinos y alcalinotérreos. Los ligantes polidentados forman complejos más estables que los monodentados, esto se debe al efecto quelato (Cotton y Wilkinson, 2001 y Housecroft y Sharpe, 2006).

### **Ligantes macrocíclicos**

Los ligantes macrociclos son compuestos orgánicos cíclicos cuyas moléculas contienen nueve o más átomos en el ciclo, incluyendo al menos tres heteroátomos, comúnmente en química supramolecular contienen un número de sitios de unión que están dispuestos alrededor del sistema cerrado. Típicamente, los heteroátomos son átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre; átomos de otros elementos tales como fósforo, arsénico o silicio son mucho menos comunes pero también pueden formar parte de un macrociclo (Ribas, 2008 y Steed *et al.*, 2007). Los compuestos cíclicos tienen sitios de unión posicionados en un arreglo de anillo cerrado. Como resultado, los sistemas cíclicos están más preorganizados y por lo tanto forman complejos más estables termodinámicamente que los compuestos acíclicos, debido a que sufren menos cambios conformacionales durante la unión del ion metálico, a esto se le conoce como efecto macrociclo. Los macrociclos presentan las siguientes características termodinámicas: un término entálpico el cual deriva del hecho de que los anfitriones

macrocíclicos son a menudo menos solvatados que sus análogos acíclicos y el un término entrópico, que deriva del hecho de que los macrociclos son menos flexibles por lo tanto tienen menos grados de libertad sobre la complejación (Cotton y Wilkinson, 2001 y Housecroft y Sharpe, 2006).

Tabla 1. Ligantes típicos y sus nombres (Atkins *et al.*, 2008 y Housecroft y Sharpe, 2006).

Nombre	Fórmula	Abreviatura	Átomos donadores	Número de donadores
Amino	NH <sub>3</sub>		N	1
Acuo	H <sub>2</sub> O		O	1
2,2-Bipiridino		bipy	N	2
Bromo	Br <sup>-</sup>		Br	1
Cloro	Cl <sup>-</sup>		Cl	1
Ciano	CN <sup>-</sup>		C	1
Etilendiamino	NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	en	N	2
Etilendiaminotetraacetato		edta	N,O	2N, 4O
Isotiocianato	NCS <sup>-</sup>		N	1
Nitrato	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		O	1 o 2
Nitro	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>		N	1
Oxalato		ox	O	2
Tetraazaciclotetradecano		cyclam	N	4
Tiocianato	SCN <sup>-</sup>		S	1

Algunos macrociclos son por ejemplo derivados de la porfirina, y sus complejos metálicos, se sabe que se producen en la naturaleza. Ciertos macrociclos naturales son muy importantes, entre ellos se encuentran los macrociclos incluidos en la clorofila, en el grupo hemo de la sangre y la vitamina B<sub>12</sub>. Sin embargo, los compuestos macrocíclicos sintéticos son de una importancia mucho mayor para el análisis químico. Los analistas han considerado que el surgimiento de los macrociclos sintéticos es muy importante, particularmente debido a que estos compuestos son potencialmente muy selectivos hacia los iones metálicos (alcalinos y alcalinotérreos) y las moléculas de algunos compuestos importantes, por ejemplo, aminas y aminoácidos. En la actualidad una gran atención se está centrando sobre los ligantes macrocíclicos debido a que ellos juegan un papel importante en muchos aspectos de la química, medicina y en la industria química (Ribas, 2008; Steed y Atwood, 2009 y Zolotov, 1997).

### **Clasificación de los ligantes macrocíclicos**

La mayoría de los ligantes cíclicos sintéticos contienen átomos donadores de oxígeno, nitrógeno, fosforo o azufre. Los ligantes macrocíclicos pueden ser subdivididos, por lo tanto, de acuerdo a los átomos donadores de los ligantes, los dos grupos más importantes son los éteres corona y los macrociclos nitrogenados. En esta ocasión hablaremos un poco más de los macrociclos nitrogenados por el interés referido hacia al trabajo.

- Éteres corona.

Los primeros éteres corona sintéticos fueron sintetizados por Pedersen a finales de los años de 1960. Los átomos donadores son oxígenos (tipo éter) y tienen una gran capacidad de coordinar iones metálicos alcalinos y alcalinotérreos. Los éteres corona varían en tamaño de 9 a 60 átomos. La síntesis de éteres corona se lleva a cabo a través del efecto plantilla. Los macrociclos oxigenados en el que uno o más átomos de oxígeno han sido sustituidos por un átomo de nitrógeno o azufre, modifica la naturaleza dura de los átomos de oxígeno, también se consideran éteres corona.



- Macrociclos nitrogenados o Azacoronas (poliaza).

La clase de azacoronas es la más grande y más diversa en el ámbito de los compuestos macrocíclicos. En este tipo de ligantes los átomos donadores son tres o más nitrógenos. Justamente como los éteres corona son buenos ligantes para iones alcalinos y alcalinotérreos, los macrociclos nitrogenados son buenos ligantes para casi todos los elementos de transición. Ellos pueden contener enlaces sencillos, lo que les da una gran flexibilidad, o dobles enlaces lo que los hace más rígidos. Los ligantes macrocíclicos son fácilmente obtenidos a través de la condensación de grupos R-NH<sub>2</sub> con grupos R-CO, a menudo por la síntesis de plantilla. Un ejemplo de macrociclo tipo poliaza son las porfirinas, las cuales consisten de cuatro anillos de pirrol enlazados y este forma parte de distintos sistemas macrocíclicos biológicos tales como en el grupo hemo de la sangre.

- Macrociclos con otros átomos donadores.

Estos macrociclos contienen átomos donadores tales como fósforo, azufre o arsénico, estos compuestos presentan las mismas características de formar complejos con iones metálicos de transición y algunos iones metálicos pesados, como los poliaza (Cotton y Wilkinson, 2001; Ribas, 2008 y Zolotov, 1997).

### **Síntesis de ligantes macrocíclicos**

La formación de anillos es un paso fundamental en la síntesis de un compuesto macrocíclico. Hay dos métodos diferentes que se utilizan para la formación de un macrociclo: (1) la ciclización de un precursor adecuado de cadena abierta y (2) la construcción de un compuesto macrocíclico a partir de dos fragmentos, también conocida como condensación 1:1 (relación de los reactivos) (Zolotov, 1997). La síntesis de macrociclos es complicada y se logra mediante uno o ambos de los dos procedimientos generales; la síntesis por alta dilución y la síntesis por plantilla (Lindoy, 1989; Steed y Atwood, 2009 y Steed *et al.*, 2007).

Un compuesto macrocíclico puede formarse por la unión de: (a) dos heteroátomos, (b) un heteroátomo y un átomo de carbono, y (c) dos átomos de carbono. La mayoría de las síntesis de macrociclos están basadas en el método b. Por otra parte, todos los macrociclos

sintetizados hasta la fecha son los productos de reacciones sustitución nucleofílica. Un heteroátomo puede ser un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, etc., el cual se comporta como la fracción nucleofílica en esta reacción, mientras el átomo de carbono es un centro electrofílico (Zolotov, 1997).

### **Síntesis por alta dilución**

Las reacciones de ciclización por el método de alta dilución, se llevan a cabo por adición simultánea de soluciones de dos componentes a una velocidad controlada en un gran volumen de un solvente bajo agitación vigorosa. Cuando la condensación es intramolecular, el precursor de cadena abierta es lentamente añadido en un gran volumen de un solvente que contiene una sustancia iniciadora o promotora de la ciclización, en agitación constante durante un tiempo determinado (Lindoy, 1989 y Zolotov, 1997). Esto garantiza que se mantenga una concentración baja de los reactantes y que la formación del macrociclo se lleve a cabo, debido a que a una baja concentración de reactante de cadena abierta tiene mayor posibilidad de reaccionar con ella misma para formar un sistema de anillo cerrado a que reaccione con otra molécula para formar un polímero. La velocidad de adición de los reactivos es crítica y puede ser controlado mediante el uso de cualquier embudo de adición de precisión.

En términos de velocidad de reacción, el cierre del anillo intramolecular es un proceso unimolecular y tiene una velocidad que es proporcional a la concentración de la sustancia reaccionante. La reacción intermolecular que conduce finalmente a la formación del polímero no deseado es un proceso bimolecular y su velocidad es proporcional al cuadrado de la concentración de un solo reactivo. Por lo tanto, la alta dilución favorece una reacción intramolecular. Este método de síntesis ha sido ampliamente utilizado y se emplea en la producción comercial de algunas poliaminas macrocíclicas (Steed y Atwood, 2009 y Steed *et al.*, 2007).

El método de alta dilución ofrece distintas ventajas: la reacción procede por la ruta apropiada; los macrociclos de cualquier tamaño y tipo deseado pueden ser preparados; y estructuras bi- y policíclicas pueden ser sintetizadas a partir de un macrociclo adecuado como

uno de los reactivos iniciales. La única desventaja es el rendimiento relativamente bajo del producto deseado en relación con el volumen de la mezcla de reacción (Zolotov, 1997).

### **Síntesis por plantilla**

El método de síntesis por plantilla o síntesis por hormado, es una técnica utilizada para la formación de macrociclos, este involucra reacciones en donde la presencia de iones metálicos, activan y orientan a uno de los componentes de la reacción de macrociclización por medio de la complejación, para inducir la ciclización. Los metales alcalinos, alcalinotérreos, metales de transición y cationes lantánidos todos pueden mostrar un comportamiento plantilla. La formación de los macrocíclicos con preferencia a oligómeros lineales a través del uso de una plantilla es conocido como efecto plantilla (Lindoy, 198; Singh *et al.*, 2004 y Steed *et al.*, 2007). Este método es ampliamente utilizado en la síntesis de los éteres corona, también se utiliza en la síntesis de compuestos macrobíclicos, anillos entrelazados (catenanos) y muchos otros, y se puede mejorar notablemente el rendimiento del compuesto deseado haciendo una selección apropiada del ion metálico. Este efecto es ampliamente aplicado en la síntesis de macrociclos de bases de Schiff, que producen solo productos poliméricos en la ausencia de iones metálicos (Ribas, 2008; Steed y Atwood, 2009 y Zolotov, 1997).

Las síntesis de moléculas cíclicas pueden producirse por el uso de plantillas externas, tales como iones metálicos, conocidos como exo-plantilla, mediante el cual el metal actúa como un centro temporal y se elimina en la etapa final. Alternativamente, la expansión del anillo de un sistema de un anillo más pequeño, se conoce como un endo-plantilla. Fuera de los dos métodos sintéticos la exo-plantilla es la más común.

El ion metálico puede interactuar de dos maneras en este tipo de reacción; cinético o termodinámico. El efecto plantilla cinético involucra la formación real alrededor del centro metálico. El papel de la plantilla es mejorar la velocidad de formación del producto cíclico mediante la estabilización del intermediario para su formación. Por otra parte, el efecto plantilla termodinámico involucra una especie de plantilla en particular (usualmente un ion metálico de transición) y este concierne en la capacidad de un catión metálico de seleccionar a un ligante complementario a partir de una mezcla de productos en equilibrio, por lo tanto la

unión de la plantilla termodinámicamente estabiliza el producto más complementario (Lindoy, 1989 y Steed y Atwood, 2009).

Los compuestos macrocíclicos sintetizados por el método de plantilla siempre exhiben la capacidad de formar complejos, que surge del método de su preparación. Los métodos de plantilla sufren de numerosos inconvenientes; los principales inconvenientes son:

- a) La ruta de condensación es ambigua. Cuando una reacción de plantilla puede producir distintos productos con el ciclo del mismo tamaño y con el mismo conjunto de átomos donadores, una mezcla de todos los posibles isómeros es producida.
- b) Una síntesis de plantilla por lo general produce un complejo del macrociclo con el ion metálico. El aislamiento del ligante puro a partir de este complejo es a menudo imposible de obtener. Hay un número de estrategias eficaces para remover el metal, dependiendo de la estabilidad del complejo de metal-macrociclo (Steed *et al.*, 2007 y Zolotov *et al.*, 1997).

### **Efecto de los brazos pendientes en macrociclos**

Los sustituyentes periféricos o brazos pendientes de los compuestos macrocíclicos pueden añadir preorganización; el más mínimo cambio en el esqueleto del macrociclo puede incrementar la eficiencia de complejación, también puede causar cambios torsionales del esqueleto del ligante e inducir conformaciones más preorganizadas (Zolotov *et al.*, 1997).

Los ligantes macrocíclicos tipo poliaza pueden poseer brazos pendientes funcionales. Estos brazos aumentan el número de sitios donadores e incrementan la preorganización y la selectividad del macrociclo. Frecuentemente, los brazos pendientes pueden contener terminaciones de grupos de coordinación tales como: grupos hidroxilo, amino, amida, carboxilato o fosfato, que junto con las aminas terciarias en el anillo macrocíclico constituyen el set donador del ligante polidentado (Aqra, 1999; Inoue *et al.*, 1992 y Plush *et al.*, 2004).

Las reacciones de condensación entre una diamina y el etilendiaminotetraacético dianhídrido (edta) o el dietilentriaminopentaacético dianhídrido (dtpa) dan dioxopoliazacicloalcanos de diferentes tamaños de anillos y con un número diferente de

grupos pendientes carboximetil. Estos ligantes macrocíclicos forman quelatos con iones metálicos divalentes y trivalentes, respectivamente (YingMing *et al.*, 2007).

Un ejemplo donde se observa el efecto del grupo pendiente, es el descrito por Inoue *et al.*, donde se sintetizó el ligante macrocíclico (L13OH)<sub>2</sub>, el cual incorpora un grupo hidroxilo como grupo pendiente adicional, para formar complejos metálicos con manganeso<sup>2+</sup> y gadolinium<sup>3+</sup>. Los resultados de los estudios de RMN de <sup>1</sup>H muestran que la introducción de un grupo OH incrementa la rigidez del anillo macrocíclico; por otra parte, la basicidad de los átomos donadores no se afecta significativamente. El incremento de la rigidez se causó debido a la interacción entre el grupo hidroxilo y el grupo amida (Inoue *et al.*, 1995).

### **Selectividad**

La selectividad es la unión de un huésped, o familia de huéspedes, significativamente más fuerte que para otros, por una molécula anfitrión. Esta selectividad se mide en términos de constantes de equilibrio y puede incrementarse a partir de diferentes factores, como, la complementariedad de los sitios de unión del anfitrión y el huésped (requerimientos estéricos y electrónicos), efectos quelato y macrocíclico, la preorganización de la conformación del anfitrión o la cooperatividad de los grupos de unión.

La unión selectiva de un catión metálico con un macrociclo ilustra el principio del reconocimiento molecular y es la base de muchas aplicaciones. Algunos factores importantes que afectan a la selectividad son: los tamaños relativos de las cavidades de los macrociclos y los iones metálicos, la conformación del macrociclo y las posibilidades de su cambio. Por otra parte, el carácter de los átomos donadores (sitios de unión) que conforman parte de la cavidad del macrociclo, sus densidades de electrones, la compatibilidad de los átomos donadores con los iones metálicos, y otros factores juegan un papel importante. Los sitios de unión deben estar dispuestos en un andamio o estructura orgánica de tamaño adecuado para acomodar al huésped, además deben estar separados unos de otros para minimizar las repulsiones entre ellos, pero dispuestos de modo que todos puedan interactuar simultáneamente con el huésped. También, los anfitriones pueden presentar otras características, tales como regiones hidrofílicas e hidrofóbicas para la unión selectiva de algún catión orgánico. Los complejos

más estables se forman por la coincidencia más cercana entre la cavidad del anfitrión y el tamaño del catión (complementariedad) (Steed y Atwood, 2009; Yatsimirsky y Schneider, 2000 y Zolotov, 1997).

### **Uso potencial de las moléculas macrocíclicas**

Existen dos clases de bioligantes muy importantes, estos son; las proteínas con cadenas laterales de aminoácidos y los ligantes macrocíclicos biosintetizados. Los ligantes macrocíclicos más importantes en los seres vivos son los tetrapirroles o porfirinoides. Los porfirinoides naturales, como el pigmento verde de las plantas y el pigmento rojo de la sangre humana y el animal, son compuestos intensamente coloridos y son indispensables para la vida. Los metaloporfirinoides se utilizan como cofactores en un gran número de enzimas con el fin de lograr transportar y almacenar electrones. Actualmente, hay una gran atención centrada sobre los ligantes macrocíclicos, porque ellos juegan un papel importante en muchos aspectos de la química, medicina y la industria química (Keypour *et al.*, 2010 y Zolotov, 1997). En la literatura se cita, que estas moléculas macrocíclicas tienen aplicaciones como quelantes efectivos de iones metálicos y como sensores químicos. Los ligantes macrocíclicos forman complejos estables con lantánidos, actínidos y muchos metales de transición, y por lo tanto ellos sirven como impulsores para explorar la química de coordinación de estos iones metálicos (Kumar y Alexander, 1995; Recillas-Mota *et al.*, 2009 y Ribas, 2008).

Los ligantes macrocíclicos con grupos amida forman quelatos metálicos con diferentes estructuras, esto como resultado de la diversidad de coordinación del grupo amida, lo cual proporciona nuevas funciones tales como el transporte selectivo de iones y la detección de iones (Inoue *et al.*, 1998). Por otra parte, es referido por muchos autores que estos ligantes macrocíclicos al formar complejos con iones metálicos tienen potenciales aplicaciones, tales como; la escisión catalítica del ARN, en radioinmunoterapias, en la tomografía por emisión de positrones, en el diseño de fármacos con propiedades antitumorales, como radiofármacos, como agentes de contraste en resonancia magnética de imagen, para pruebas fluorescentes en fluoroinmunoensayos y como etiquetas luminiscentes en inmunoensayos de luminiscencia y desde una perspectiva industrial, son utilizados para la extracción de iones metálicos valiosos

(Kumar y Alexander, 1995; Ribas, 2008 y YingMing *et al.*, 2007). Los ligantes macrocíclos, también pueden ser utilizados como modelos de metaloproteínas. Estos compuestos mimetizan las principales características de los sitios activos y por lo tanto se han utilizado para caracterizar mejor la relación entre la estructura y la función de estas enzimas (Árus *et al.*, 2012; Myari *et al.*, 2003 y Török *et al.*, 1998).

### **Complejos macrocíclicos (anfitrión-huésped)**

En un complejo de coordinación, un átomo o ion metálico central está coordinado por una o más moléculas o iones (ligantes) que actúan como bases de Lewis, formando enlaces coordinados con el átomo o ion metálico central; este último actúa como ácido de Lewis. Los átomos de los ligantes unidos directamente al átomo o ion central son átomos donadores (Atkins *et al.*, 2008; Housecroft y Sharpe, 2006 y Rodgers, 1995).

La química supramolecular considera que un complejo anfitrión-huésped o supermolécula, es la unión de una molécula anfitrión a una molécula huésped a través de interacciones no covalentes. Los complejos moleculares se llevan a cabo generalmente entre sí por puentes de hidrógeno, por apareamiento iónico, por interacciones  $\pi$ -ácido con  $\pi$ -base, mediante la unión metal-ligando, por fuerzas atractivas de Van der Waals, por preorganización por efecto del disolvente. El anfitrión se define como la entidad molecular que posee sitios de unión convergentes y el huésped tiene sitios de unión divergentes. A su vez un sitio de unión se define como una región del anfitrión o de un huésped capaz de tomar parte en una interacción no covalente (Steed y Atwood, 2009).

Los complejos formados por cationes juegan un papel importante en muchos de los sistemas biológicos; los iones de sodio, potasio, magnesio, calcio, entre otros iones metálicos, son importantes para la vida. Por ejemplo, un gradiente de concentración de  $K^+$  y  $Na^+$  que atraviesan las membranas celulares biológicas son vitales para la transducción de señales nerviosas. Del mismo modo, el magnesio es un componente vital en la hidrólisis de nucleótidos y como un componente del pigmento en la fotosíntesis de las plantas, mientras que el calcio está íntimamente ligado a la señalización y el control celular (Steed *et al.*, 2007).

Durante casi 40 años, desde los primeros trabajos de Curtis *et al.* ha existido un interés en la estabilidad cinética y termodinámica de los complejos macrocíclicos. Por esta razón, la complejación de ligantes macrocíclicos multidentados es un campo de estudio importante. Los complejos macrocíclicos tienen característicamente las siguientes propiedades:

1. Tiene una marcada inercia cinética, tanto en la formación de los complejos, a partir del ligante y del ion metálico, como lo contrario, la liberación del ion metálico del ligante.
2. Pueden estabilizar altos estados de oxidación, lo cual normalmente no se alcanza con facilidad, como sucede con el  $\text{Cu}^{3+}$  o el  $\text{Ni}^{3+}$ .
3. Poseen una alta estabilidad termodinámica (las constantes de formación de los macrociclos  $\text{N}_4$  pueden ser de órdenes de magnitud mayor que las constantes de formación de los ligantes  $\text{N}_4$  que no son macrocíclicos) (Agra, 1999; Cotton y Wilkinson, 2001 y Ribas, 2008).

### **Complejos metálicos de $\text{Cu}^{2+}$ y $\text{Zn}^{2+}$**

Se han realizado a lo largo del tiempo distintos estudios de coordinación de iones metálicos con ligantes macrocíclicos. Los iones metálicos más estudiados son los metales de transición, tales como: níquel, manganeso, cobre, zinc, platino y cadmio; y lantánidos: gadolinio y europio. En esta sección se hará referencia a algunos complejos metálicos de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ .

Los ligantes dioxobis(carboximetil)tetraazamacrociclos de doce y trece miembros (L12 y L13, respectivamente) cuyas estructuras se muestran en la Figura 9, reportados por Inoue *et al.* y Navarro *et al.*; tienen una moderada rigidez en la estructura macrocíclica como resultado de la incorporación de dos enlaces C-N de los grupos amida, debido a que tienen un carácter parcial de doble enlace. Estudios de rayos X, de complejos metálicos de estos macrociclos han mostrado que tienen una característica estructural en común: uno de los dos átomos de oxígeno amida está coordinado al centro metálico, y el otro no está incluido en la primera esfera de coordinación. Esta asimetría de coordinación se corroboró mediante estudios de RMN de  $^1\text{H}$  para los complejos de  $\text{Zn}(\text{L12})$  resultando en una diferencia significativa entre las



distancias del enlace M-N de dos átomos de nitrógeno amino en la fracción  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  (Inoue *et al.*, 1995, 1996 y 1997 y Navarro *et al.*, 2005).

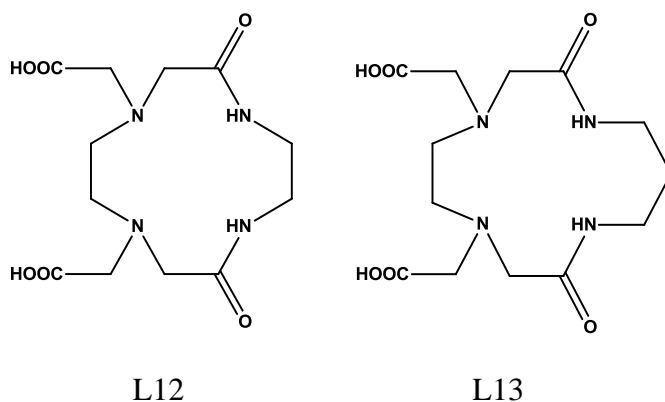


Figura 9. Estructuras de los ligantes L12 y L13.

La geometría de coordinación que presentan los ligantes L12 y L13 alrededor del átomo de  $\text{Zn}^{2+}$  y de  $\text{Cu}^{2+}$  es octaédrica distorsionada con cinco átomos donadores; dos nitrógenos amino, un oxígeno amida, y dos átomos de oxígeno carboxilato, de una molécula ligante y un átomo de oxígeno carboxilato de un quelato de zinc vecino (Inoue *et al.*, 1992, y 2000 y Singh *et al.*, 2004).

Los quelatos de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ , en estado sólido el sexto sitio de coordinación esta ocupado por un átomo de oxígeno carboxílico de la molécula de quelato metálico vecino, resultando en la formación de una estructura polimérica. En solución acuosa, las moléculas poliméricas se disocian a moléculas monoméricas, y el átomo de oxígeno del quelato adyacente se reemplaza por el átomo oxígeno de una molécula de agua. Este tipo de coordinación se muestra en la Figura 10. También se menciona que los complejos metálicos de  $\text{CuL12}$  y  $\text{ZnL12}$ , son isoestructurales (Inoue *et al.*, 1995 y Navarro *et al.*, 2005).

Cuando  $[\text{ML}(\text{H}_2\text{O})]^0$  está en equilibrio con una base que tiene gran capacidad de donar electrones, una molécula donadora de electrones puede tomar el lugar de la molécula de agua. Tal coordinación secundaria se espera que ocurra de manera distinta para los complejos  $[\text{ML12}(\text{H}_2\text{O})]^0$  y  $[\text{ML13}(\text{H}_2\text{O})]^0$ , debido al ambiente alrededor del sexto sitio de coordinación

el cual es dependiente de las propiedades estructurales de los macrociclos coordinados (Inoue *et al.*, 1997).

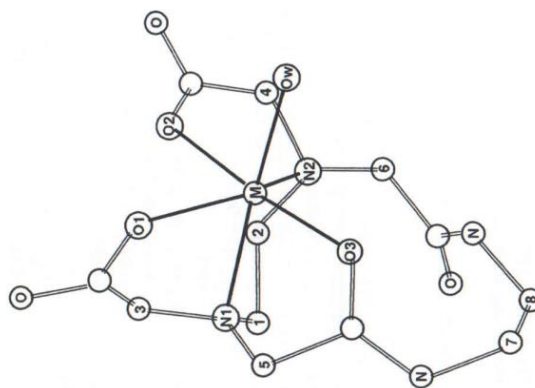


Figura 10. Estructura molecular prevista para el  $[\text{CuL12}(\text{H}_2\text{O})]^0$  y el  $[\text{ZnL12}(\text{H}_2\text{O})]^0$  en solución (Inoue *et al.*, 1992).

Por otra parte, se menciona que las propiedades de coordinación de los ligantes de L12 y L13 hacia iones  $\text{Cu}^{2+}$  son significativamente diferentes, aun cuando sus tamaños de anillo difieran por solo un grupo  $-\text{CH}_2-$ . En la literatura encontramos distintos casos en que, a pH alto, un grupo amida es desprotonado y el resultado es un átomo de nitrógeno cargado negativamente coordinado al ion  $\text{Cu}^{2+}$  en lugar de un átomo de oxígeno amida. Los cambios espectrales observados para los complejos de  $(\text{L13})^{2-}$  indican que tal desprotonación de los grupos amida ocurre en la especie  $\text{CuLH}_2$ , en la que dos átomos de nitrógeno amida cargados negativamente junto con dos átomos de nitrógeno amino son coordinados con el ion metálico central, de este modo formando una estructura cuadrada plana. Los átomos de oxígeno carboxilato son débilmente coordinados al ion metálico central en una molécula de  $\text{CuLH}_2$  y están fuera de la primera esfera de coordinación. Los cambios espectrales sugieren que el modo de coordinación en los complejos  $(\text{L13})\text{H}_2$  cambia significativamente con el pH, mientras no ocurren cambios significativos en los complejos  $(\text{L12})\text{H}_2$ , esto se debe a que el ligante  $(\text{L12})\text{H}_2$  tiene un anillo más pequeño y por lo tanto no puede acomodar a un ion metálico en su cavidad (Inoue *et al.*, 1995, 1998 y 1999)

Por otra parte, otros estudios donde se utilizan otros tipos de ligantes macrocíclicos, los cuales pueden formar complejos metálicos binucleares. Como el compuesto naftalenofano basado en amida  $(\text{bis-edtanap})\text{H}_4$  reportado por Inoue *et al.*, el cual forma complejos metálicos

binucleares con iones  $Zn^{2+}$ . Los estudios de rayos X confirman la formación de complejos metálicos binucleares  $[Zn_2bis-edtanap(H_2O)_2]^0$ , como se muestra en la Figura 11. En los complejos de  $Zn^{2+}$ , cada ion metálico tiene una geometría hexacoordinada que consiste de un átomo de oxígeno amida, dos átomos de oxígeno carboxilato y dos átomos de nitrógeno amino a partir de la mitad de la molécula del ligando y un átomo de oxígeno de la molécula de agua; el átomo de oxígeno de la segunda amida, O2, esta localizado demasiado lejos del ion metálico central para ser incluido en la primera esfera de coordinación. Sin embargo, otros ligantes con estructuras semejantes al mencionado, son capaces de formar complejos metálicos binucleares con  $Cu^{2+}$ , presentando características similares de coordinación a los complejos binucleares formados con el ligante naftalenofano (Inoue *et al.*, 2000 y 2001).

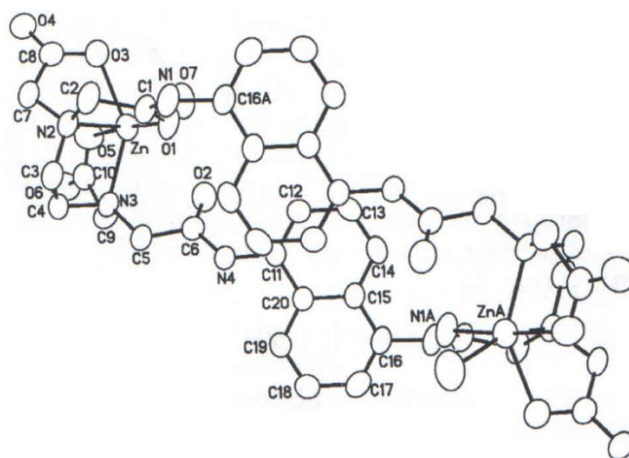


Figura 11. Estructura de  $[Zn_2bis-edtanap(H_2O)_2]^0$  (Inoue *et al.*, 2000).

### **Interacción con moléculas de importancia biológica**

Cuando un ligante macrocíclico bien organizado tiene una geometría de coordinación cuatro o cinco alrededor de un ion metálico capaz de tener un número de coordinación de seis o más, el sitio de coordinación vacante del ion metálico puede ser ocupado por otra molécula donadora, sin resultar un cambio significativo en la coordinación del ligante macrocíclico. Este tipo de coordinación se presenta en quelatos metálicos biológicamente importantes tales como, los complejos metálicos basados en porfirina, en la cual la molécula donadora secundaria controla las funciones del quelato metálico.

Un modelo simple para la comprensión de la coordinación secundaria, es el estudio de las reacciones de la histamina y la histidina con quelatos metálicos. Los quelatos metálicos de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  de los ligantes L12 y L13, los cuales han sido discutidos en muchos trabajos de investigación de Inoue *et al.* se observa que en estos complejos  $[\text{ML}(\text{H}_2\text{O})]^0$  cuando se encuentran en equilibrio con una base que tiene gran capacidad de donar electrones, una molécula donadora de electrones puede tomar el lugar de la molécula de agua, formando un aducto. Estas bases que tiene capacidad de donar electrones puede ser la histidina, imidazol e histamina, esta ultima teniendo importancia en muchos procesos biológicos. Estudios realizados por Inoue *et al.* han demostrado que una molécula de  $\text{hsH}^+$  (ion histaminum) es coordinada al ion metálico central tomando el lugar de una molécula de agua en  $[\text{ML}(\text{H}_2\text{O})]^0$ . En los sistemas de  $[\text{ZnL}]^0\text{-hsH}^+$ , las observaciones sugieren que el N(3) de la  $\text{hsH}^+$  antes que el N(1) es coordinado al átomo central (Figura 12). Por otra parte, se menciona que el aducto de histamina es estabilizado por una interacción entre los grupos  $-\text{CO}_2^-$  y el  $-\text{NH}_3^+$  en adición al enlace de coordinación Cu-N. Este es un ejemplo de reconocimiento molecular de un quelato metálico por una molécula huésped (Inoue *et al.*, 1997 y 1999).

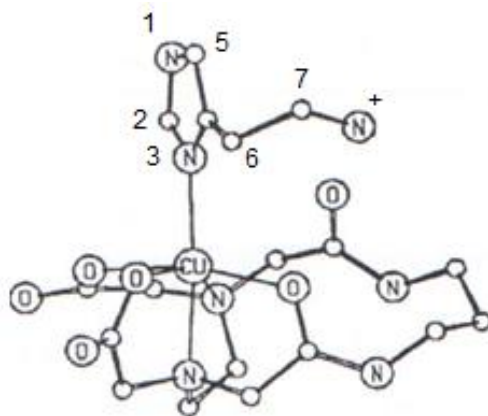


Figura 12. Posibles estructuras  $[\text{CuL13-hsH}^+]^+$ . La estructura también es posible para los correspondientes complejos de  $\text{Zn}^{2+}$ . Esta estructura es solo conveniente para la visualización de la complejación entre el quelato metálico y un ion histaminum(+) (Inoue *et al.*, 1997).

En términos generales, los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  formados son más estables y esto es consistente con algunos ejemplos encontrados en la literatura, donde se ha reportado que la histamina tiene una mayor constante de complejación con  $\text{Cu}^{2+}$  que con  $\text{Zn}^{2+}$  en solución acuosa (Árus *et al.*, 2012; Recillas-Mota *et al.*, 2009 y Török *et al.*, 1998).

Otros estudios reportados por Inoue *et al.* mencionan que el nitrógeno del anillo de imidazol en derivados de histidina puede ocupar un sitio de coordinación axial de un quelato metálico plano cuadrado estable, y este tipo de coordinación secundaria se encuentra en quelatos metálicos de importancia biológica. Sin embargo, la fracción imidazol juega un papel importante en el centro activo de un gran número de metaloproteínas. Por lo tanto, estos compuestos pueden ser utilizados como modelos para mimetizar las principales características de los sitios activos, han sido utilizadas para caracterizar mejor la relación entre la estructura y la función de estas enzimas (Inoue *et al.*, 1999 y Myari *et al.*, 2003).

### **Técnicas espectroscópicas**

Las técnicas espectroscópicas son aquellas en las que el analito (elemento, compuesto o ion) sufre procesos de absorción, emisión o luminiscencia, esta última se puede dividir en dos tipos: fluorescencia y fosforescencia (Delgado *et al.*, 2002 y Rubinson y Rubinson, 2001). Las técnicas espectroscópicas se diferencian según la forma en la que se encuentra el analito en el momento en el que sufre el proceso espectroscópico, dando lugar a la espectroscopia atómica y a la espectroscopia molecular.

Según el rango de energía que presente la radiación electromagnética existen diferentes métodos actuales de análisis espectroscópico molecular: la resonancia magnética nuclear (RMN), infrarrojo (IR), ultravioleta (UV), espectroscopia visible, espectroscopia de fluorescencia y espectrometría de masas (Roberts *et al.*, 1985 y Silverstein *et al.*, 2005).

El propósito de la espectroscopia es la caracterización de un sistema molecular a través de un espectro. Las diversas formas de espectroscopia pueden proporcionar una amplia gama de información estructural de la manera más rápida posible, para todas las fases de la materia, en mezclas, así como en los compuestos puros. El proceso de elucidación estructural por métodos espectroscópicos es deductivo (Ernst *et al.*, 1997 y Lambert *et al.*, 1998).

El uso de un solo tipo de espectroscopia es rara vez suficiente para definir una estructura de forma inequívoca. Por lo tanto, la combinación de las técnicas espectroscópicas permite al químico orgánico la identificación de compuestos a partir de la información

proporcionada por la combinación de los espectros de masas (MS), infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y ultravioleta (UV). El desarrollo de la espectroscopia como una herramienta para la determinación de la estructura ha contribuido en gran medida al rápido crecimiento de la química orgánica en los últimos 20-30 años (Roberts *et al.*, 1985 y Silverstein *et al.*, 2005).

### **Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV-Vis)**

La espectroscopia de ultravioleta-visible, el más antiguo de los métodos espectrométricos y a menudo es llamada espectroscopia de absorción electrónica. La espectroscopia de UV-Vis mide las transiciones electrónicas dentro de las moléculas.

La espectroscopia de absorción implica la medida de la fracción de luz de una longitud de onda dada que pasa a través de una muestra. Usualmente los rangos de longitud de onda para el UV-vis son de 200 nanómetros a 360 nm (rango del UV cercano) y de 360 nm a 800 nm (rango visible). La absorción de energía de la luz en estos rangos de longitudes de onda solo ocurre cuando la energía de la radiación incidente es la misma que la de una posible transición electrónica en las moléculas estudiadas (cuantización de energía). Dicha absorción de energía se denomina excitación electrónica y está asociada típicamente con el movimiento de un solo electrón desde un orbital molecular ocupado a uno desocupado (Figura 13), mediante el cual la molécula es promovida desde el estado basal molecular a uno de energía superior, estado electrónicamente excitado. En una molécula determinada muchas transiciones electrónicas son posibles; y aquellas que son importantes en la química orgánica a menudo implican la promoción de un electrón desde el orbital molecular más alto ocupado de enlace o no enlazante (HOMO) al orbital molecular más bajo desocupado (LUMO) (Ault, 1998; Lambert *et al.*, 1998 y Skoog *et al.*, 2001).

Las transiciones electrónicas más comunes observadas en las regiones de UV (por encima de los 190 nm) y visible (Figura 14):

- Transiciones  $n \rightarrow \pi^*$ . Estas transiciones involucran la excitación de un electrón en un orbital atómico no enlazante, tales como los electrones no compartidos en

O, N, S o átomos de halógenos, a un orbital  $\pi^*$  antienlazante asociado con un centro insaturado en la molécula.

- Transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Moléculas que contienen dobles y triples enlaces o anillos aromáticos pueden someterse a transiciones en la que un electrón  $\pi$  es excitado a un orbital  $\pi^*$  antienlazante.
- Transiciones  $n \rightarrow \sigma^*$ . Estas transiciones, son de menos importancia que las primeras dos clases, involucrando la excitación de un electrón desde un orbital de no enlace a un orbital  $\sigma^*$  de antienlazante.
- Transiciones  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ . Son principalmente para estados excitados superiores. Para muchas moléculas orgánicas, éstas ocurren a longitudes de onda por debajo de los 200 nm (Lambert *et al.*, 1998 y Roberts *et al.*, 1985).

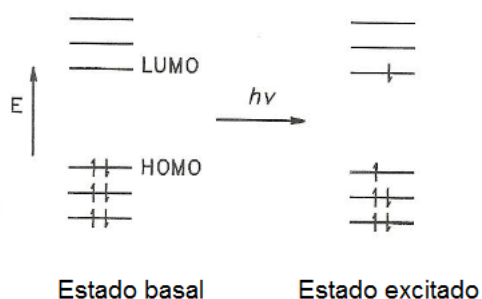


Figura 13. Representación idealizada en una escala de la energía potencial de los orbitales moleculares ocupados y desocupados en el estado de basal electrónico (izquierda) y la configuración electrónica de un estado excitación que surge por la promoción de un electrón desde el orbital molecular más alto ocupado al orbital molecular más bajo desocupado (derecha) (Lambert *et al.*, 1998).

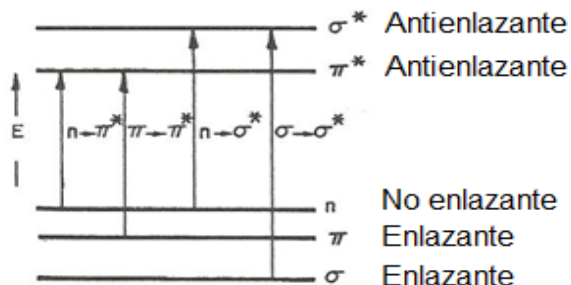


Figura 14. Energías relativas del orbital electrónico y transiciones seleccionadas en orden creciente de energía (Lambert *et al.*, 1998).

La espectroscopia de UV-vis se utiliza comúnmente en la determinación de la estructura de moléculas que contienen sistemas de dobles enlaces conjugados (cromóforos), especialmente cromóforos conjugados tales como aromáticos, dienos y polienos, cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, etc. Por otra parte, las mediciones de absorción de la radiación ultravioleta y visible es una prueba útil y sensible en la determinación cuantitativa de una gran variedad de especies tanto inorgánicas como orgánicas, donde el conocimiento de la concentración es importante (Ault, 1998; Rubinson y Rubinson, 2001 y Skoog *et al.*, 2001).

Los grupos que dan lugar a la absorción electrónica se conocen como cromóforos. El término auxocromo se utiliza para sustituyentes que contienen electrones desapareados (OH, NH, SH, halógenos, etc.). Cuando se conectan a cromóforos con electrones  $\pi$ , los auxocromos generalmente mueven el máximo de absorción a longitudes de onda mayores (energía más bajas). Tal movimiento se describe como un desplazamiento hacia el rojo o batocrómico. El término hipsocrómico denota un desplazamiento de menor longitud de onda (desplazamiento hacia el azul). El aumento de enlaces conjugados por lo general resulta en una mayor intensidad, denominada hipercrómismo. Una disminución en la intensidad de una banda de absorción es denominada hipocrómismo. Estos términos se representan en la Figura 15, para una mejor comprensión.

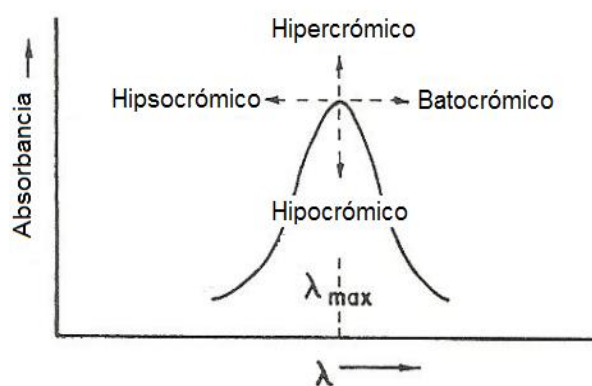


Figura 15. Terminología de desplazamientos en la posición de una banda de absorción (Lambert *et al.*, 1998).

El espectro electrónico proporciona información acerca de las propiedades electrónicas de las moléculas, especialmente compuestos insaturados. Los resultados se muestran



normalmente como una gráfica de la intensidad de absorbancia (A) en el eje vertical y la longitud de onda de la luz ( $\lambda$ , en nanómetros) en el eje horizontal dando la curva de absorción de UV-vis tal como se muestra en la Figura 16, para 3-metilciclohexanona (Lambert *et al.*, 1998 y Roberts *et al.*, 1985).

La absorbancia de una muestra es proporcional a la concentración de la sustancia que absorbe la luz incidente. Esta cantidad de luz absorbida por una solución en particular se define cuantitativamente por la ley de Lambert-Beer (Rubinson y Rubinson, 2001 y Skoog *et al.*, 2001).

$$A = -\log T = \log (P_0/P) = \epsilon bc \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde: A: Absorbancia; T: Transmitancia;  $P_0$ : Intensidad de la incidencia de la luz a cierta longitud de onda; P: Intensidad de la luz transmitida a través de la muestra a la misma longitud de onda;  $\epsilon$ : Coeficiente de excitación molar; b: Longitud de la celda en cm; c: Concentración de la muestra en moles/litros.

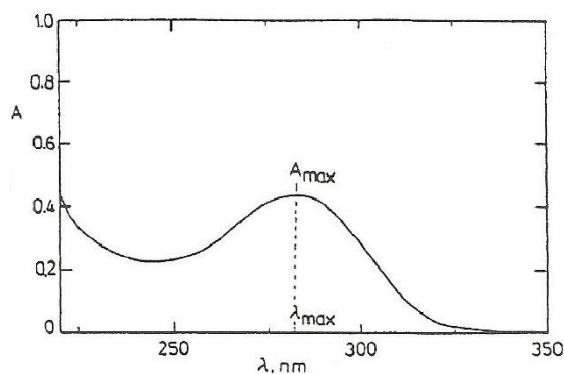


Figura 16. Espectro de UV-Vis de 3(R)-metilciclohexanona, 0.0245 M en metanol, corrida en una cubeta de 1.0 cm. La longitud de onda en el máximo ( $A_{\max}$ ) se llama  $\lambda_{\max}$ . El espectro de UV-Vis también se puede graficar como  $\epsilon$  contra  $\lambda$ , donde  $\epsilon$  es la absortividad molar (coeficiente de extinción molar) (Lambert *et al.*, 1998).

### **Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)**

La resonancia magnética nuclear es una técnica para determinar las estructuras de moléculas orgánicas y biomoléculas en solución. Esta técnica espectroscópica depende de las propiedades magnéticas del núcleo atómico. Cuando se colocan en un fuerte campo magnético

externo, ciertos núcleos resuenan y tratan de alinearse con él, a una frecuencia característica en el rango de frecuencia de radio del espectro electromagnético. Estos núcleos tienen un número cuántico de spin distinto a cero. Además, solo los núcleos con un  $I=1/2$  son adecuados para las mediciones de RMN debido a que tiene una distribución de carga uniforme sobre la superficie nuclear. Como resultado, no tienen momento eléctrico cuadrupolar de modo que se pueden registrar como picos estrechos en sus espectros de RMN (Becker, 2000 y Jacobsen, 2007). Algunos de los núcleos más importantes en química orgánica son  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$ . Para una mejor comprensión, esto puede ser observado para el caso del núcleo de hidrógeno en la Figura 17. La frecuencia de resonancia no solo es una característica de los tipos de núcleos, sino también varía ligeramente dependiendo de la posición de dicho átomo dentro de una molécula (el ambiente químico). Esto ocurre debido a los electrones de enlace que crean su propio campo magnético pequeño que modifica el campo magnético externo en los alrededores del núcleo. Esta variación sutil, en el orden de una parte por millón (ppm), se le llama desplazamiento químico, y proporciona información detallada acerca de la estructura de las moléculas. En una molécula se pueden identificar átomos diferentes por su desplazamiento químico, basándose en la simetría molecular y los efectos previsibles de los átomos electronegativos cercanos y grupos insaturados. El desplazamiento químico de las señales de una molécula, es relativo a un núcleo de referencia, generalmente el protón en tetrametilsilano (TMS), que da la línea de cero en el espectro (Ning, 2007 y Silverstein *et al.*, 2005).

Para implementar la técnica de RMN se prefieren los isótopos abundantes en la naturaleza tales como el  $^1\text{H}$ , debido a que la sensibilidad efectiva se reduce para los núcleos que presentan una abundancia natural baja. Por ejemplo, la abundancia natural de  $^{13}\text{C}$  es 5700 veces menos sensible ( $1 / (0,011 \times 0,016)$ ) que la de  $^1\text{H}$ . Aproximadamente una cantidad de un  $\mu\text{mol}$  de una molécula pura en 0,5 mL de disolvente se requiere para realizar esta prueba no destructiva. Debido a que la medición puede realizarse en solución acuosa, también se puede estudiar los efectos de temperatura, pH, y las interacciones con ligandos y otras biomoléculas. La intensidad de las señales de RMN es directamente proporcional a la concentración (Jacobsen, 2007 y Rubinson y Rubinson, 2001).

La espectroscopia de RMN se ha convertido en una de las técnicas analíticas de mayor éxito para un amplia gama de aplicaciones que van desde la física de estado sólido a todas las ramas de la química, la biología molecular y el diagnóstico médico. En la medicina, el RMN se ha utilizado para la obtención de imágenes anatómicas de los seres humanos y para la exploración de procesos fisiológicos, y esta técnica se conoce como resonancia magnética de imagen (RMI) (Becker, 2000; Ernst *et al.*, 1997 y Ning, 2007).

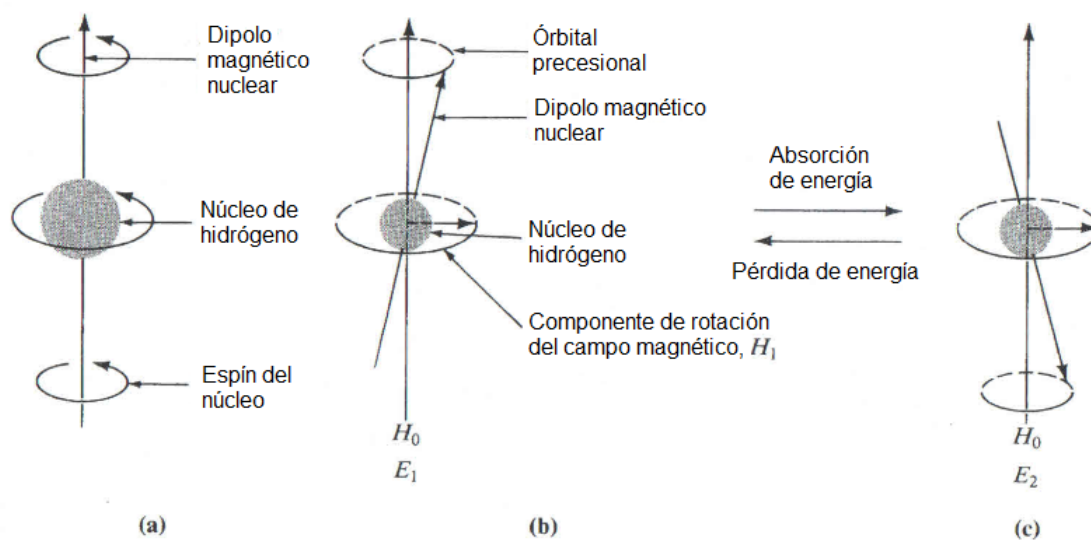


Figura 17. Propiedades de spin del núcleo de hidrógeno. (a) La rotación del núcleo de hidrógeno y su momento magnético. (b) Momento magnético del núcleo alineado con el campo magnético externo aplicado. (c) Momento magnético del núcleo alineado en contra del campo magnético aplicado (Roberts *et al.*, 1985).

## **OBJETIVOS**

### **General**

Modificar los brazos ácidos pendientes de los ligantes macrocíclicos L12 y L13 por grupos amida de diferentes longitudes y evaluar las propiedades de coordinación de la histamina en complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  de los ligantes modificados.

### **Particulares**

1. Modificar los brazos ácidos de los ligantes L12 y L13 previamente sintetizados por grupos amida, utilizando las aminas: butilamina, hexilamina y fenetilamina.
2. Caracterizar los seis productos sintetizados por punto de fusión, espectroscopia infrarroja (IR), espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , masas y análisis elemental.
3. Estudiar la coordinación metálica de los ligantes modificados con  $\text{Cu}^{2+}$  por espectroscopia de ultravioleta-visible (UV-Vis).
4. Estudiar la coordinación metálica de los ligantes modificados con  $\text{Zn}^{2+}$  por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ .
5. Estudiar la coordinación de la histamina con los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  de los ligantes modificados.
6. Estudiar el efecto de la longitud de la cadena en la coordinación de la histamina en los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  de los ligantes modificados.

## EXPERIMENTAL

### Materiales

Los materiales que se utilizaron en la síntesis de los ligantes, de los complejos y en los estudios espectroscópicos como se encuentran disponibles comercialmente y se enuncian a continuación. Todos los reactivos se utilizaron tal como se obtuvieron del proveedor, excepto en el caso de la *N,N*-Dimetilformamida (DMF), el cual se trató durante 24 horas previas a la reacción con malla molecular 4 Å previamente activada a 100 °C durante 24 horas, con el propósito de secar lo más posible el disolvente y con esto obtener un mayor rendimiento.

- Acetona (CH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>), 99.5 %, marca Faga Lab.
- Ácido clorhídrico ACS (HCl), marca Fermont.
- Alcohol etílico absoluto (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH), 99.91%, marca Faga Lab.
- Alcohol metílico ACS (CH<sub>3</sub>OH), 99.8%, marca Química Meyer.
- Bromuro de potasio (KBr), 100.4%, marca Sigma.
- Butilamina (C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N), 99.5%, marca Sigma-Aldrich.
- Cloruro de cobre (II) dihidrato (CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O), 99.99+%, marca Sigma-Aldrich.
- Cloruro de deuterio (DCl), 35%, en solución de óxido de deuterio, 98%, marca Aldrich.
- Cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>), marca Fermont.
- Cloruro de zinc (ZnCl<sub>2</sub>), 99.999%, marca Aldrich.
- Deuteróxido de potasio (KOD), 40%, en solución de óxido de deuterio, 98%, marca Aldrich.
- Dianhidrido etilendiaminotetraacético (C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>), 98%, marca Aldrich.
- Diclorometano anhídrido (DCM) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), ≥ 99.8%, marca Sigma-Aldrich.
- Etilendiamina reagentPlus (C<sub>2</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>), ≥ 99%, marca Sigma-Aldrich.
- Fenetilamina (C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N), 99%, marca Aldrich.
- Hexilamina (C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N), 99%, marca Aldrich.

- Hidróxido de sodio en lentejas (NaOH), marca Merck.
- Histamina dihidroclorada (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>.2HCl), ≥ 99%, marca Sigma.
- *N,N*-Dimetilformamida anhídrida (DMF) (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO), 99.8%, marca Sigma-Aldrich.
- *N,N'*-Diisopropilcarbodiimida (DIC) (C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>), 99%, marca Sigma-Aldrich.
- Oxido de deuterio (D<sub>2</sub>O), 99.9%, marca Aldrich.
- Oxido de deuterio (D<sub>2</sub>O), 99.9%, con 1% de ácido 2,2-Dimetil-2-Silapentano-5-Sulfónico, sal de sodio (DSS), marca Aldrich.
- Silica gel 60 Å, 230-400 mesh, marca Sigma-Aldrich.
- Tetrahidrofurano (THF) (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O), marca J. T. Baker.
- Tetrahidrofurano anhídrido (THF), ≥ 99.9%, marca Sigma-Aldrich.
- Trizma base (C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>), 99.9%, marca Sigma.
- 1-Hidroxibenzotriazol, hidrato (HOBt) (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O), 97%, marca Aldrich.
- 1,3-Diaminopropano (C<sub>3</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>), 99%, marca Aldrich.

## Métodos

Para la síntesis de los ligantes ácido 2,9-dioxo-1,4,7,10-tetraaza-4,7-ciclododecanodiacético (L12) y ácido 2,9-dioxo-1,4,7,10-tetraaza-4,7-ciclotridecanodiacético (L13) se siguió la metodología reportada por Inoue *et al.*, 1992 y 1993.

**Síntesis de los ligantes ácido 2,9-dioxo-1,4,7,10-tetraaza-4,7-ciclododecanodiacético (L12) y ácido 2,9-dioxo-1,4,7,10-tetraaza-4,7-ciclotridecanodiacético (L13).**

La síntesis de los ligantes L12 y L13, se llevó a cabo a través de la reacción de condensación del dianhidrido etilendiaminotetraacético con etilendiamina (L12) y con 1,3-diaminopropano (L13) en una relación molar 1:1, a alta dilución en atmósfera de nitrógeno (N<sub>2</sub>). El esquema de reacción se muestra en la Figura 18.

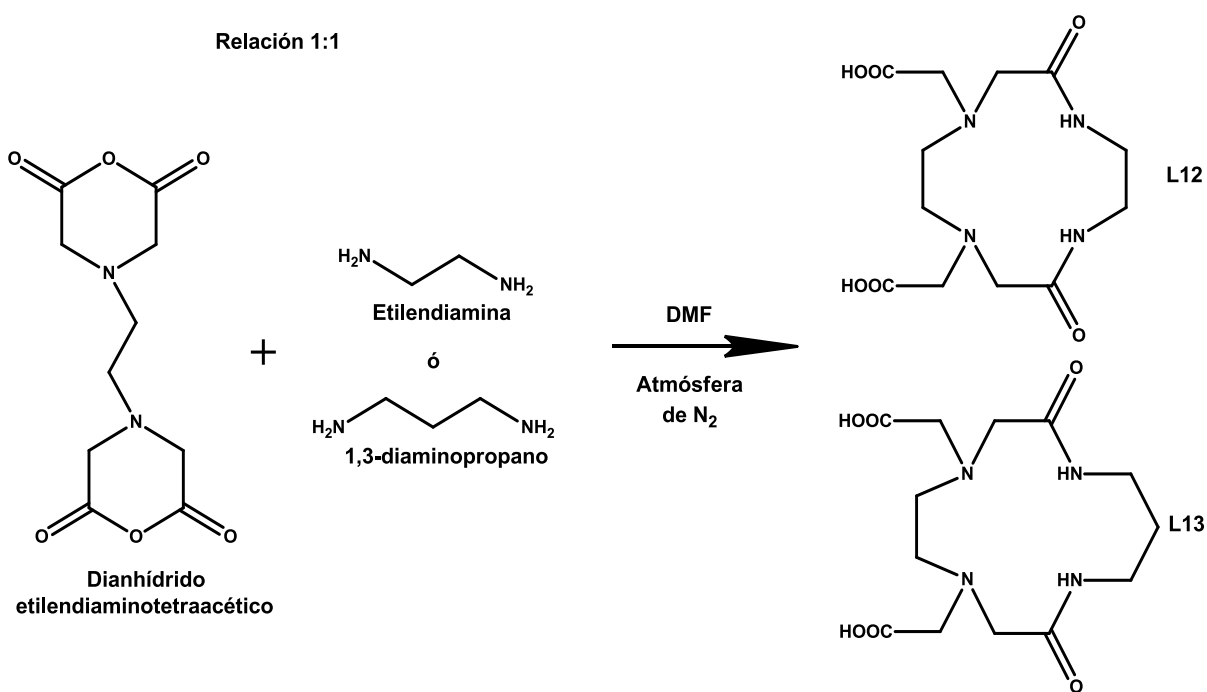


Figura 18. Reacción de síntesis de los Ligantes L12 y L13.

Los productos obtenidos de las reacciones anteriores, se lavaron 2 o 3 veces con THF para asegurar productos más puros, los productos se secaron a vacío y se caracterizaron mediante las técnicas de punto de fusión, espectroscopia infrarroja (IR) y espectroscopia de resonancia magnética, para posteriormente comparar los resultados obtenidos con los ya reportados por Inoue *et al.* (Inoue *et al.*, 1992 y 1993). Con este método de purificación se obtuvieron rendimientos mayores a los reportados, para el ligante L12 se obtuvo un rendimiento del 38.8%, con un punto de descomposición de 258 °C y para el ligante L13 se obtuvo un rendimiento del 42.6%, con un punto de descomposición de 222 °C. Los espectros de IR y RMN de <sup>1</sup>H de ambos ligantes tuvieron concordancia con los espectros reportados.

### **Modificación de los brazos ácidos de los ligantes L12 y L13 por grupos amida de diferentes longitudes.**

La modificación de los brazos ácidos de los ligantes L12 y L13 se llevó a cabo en un equipo de microondas marca CEM, modelo Discover utilizando reactores de 10 mL. Se hicieron reaccionar 0.3 mmol del ligante L12 o L13 con 0.75 mmol de la amina primaria

correspondiente (butilamina, hexilamina ó fenetilamina), en 4 mL de diclorometano (DCM). El esquema de reacción se muestra en la Figura 19. Para facilitar la reacción se utilizó un reactivo acoplante, la *N,N'*-Diisopropilcarbodiimida (DIC) y un reactivo como aditivo, el 1-Hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt), en una relación similar a las aminas utilizadas, 1:2.5 ligante:reactivo. Las reacciones se llevaron a cabo en un tiempo de 25 minutos a una temperatura de 50 °C en el microondas.

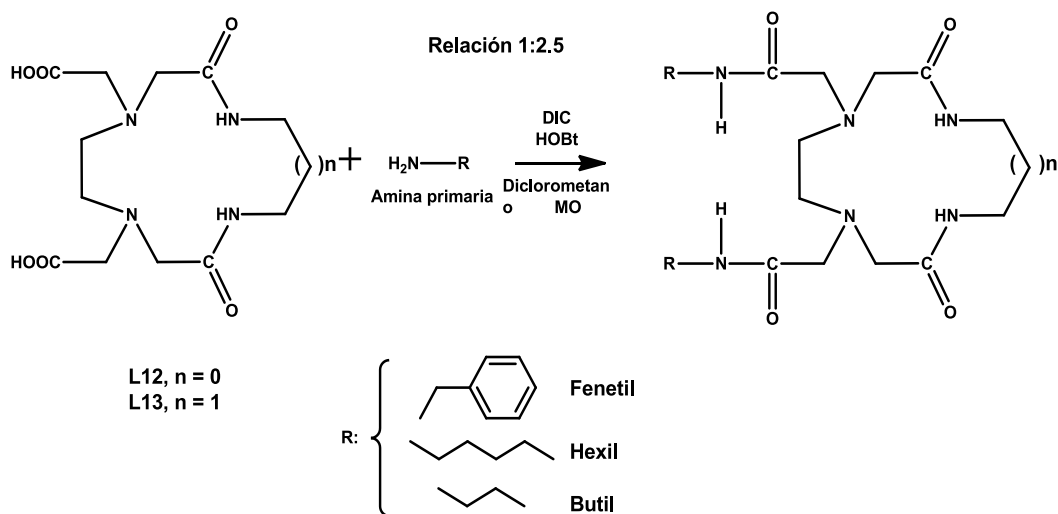


Figura 19. Reacciones para la modificación de los brazos ácidos de los ligantes L12 y L13 por grupos amida de diferentes longitudes.

En la Tabla 2, se resumen las cantidades utilizadas de los ligantes, aminas, reactivos y solventes para llevar a cabo las reacciones. La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía de columna utilizando silica gel 60 Å, 230-400 mesh como fase estacionaria, y como fase móvil se utilizaron los siguientes solventes por separado: acetona (80 mL), alcohol etílico (80 mL), agua desionizada (80 mL) y alcohol metílico (100 mL). Una vez purificados los compuestos se caracterizaron mediante punto de fusión y distintas técnicas analíticas como espectroscopia de IR, espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, espectrometría de masas y análisis elemental.



Tabla 2. Cantidades utilizadas de los reactivos para llevar a cabo las reacciones de modificación de los brazos ácidos de los ligantes L12 y L13

L12 (0.3 mmol)	L13 (0.3 mmol)	Butilamina (0.75 mmol)	Hexilamina (0.75 mmol)	Fenetilamina (0.75 mmol)	DIC (0.75 mmol)	HOBt (0.75 mmol)	DCM
90 mg		70.6 $\mu$ L			110.2 $\mu$ L	96.2 mg	4 mL
90 mg			94.2 $\mu$ L		110.2 $\mu$ L	96.2 mg	4 mL
90 mg				89.6 $\mu$ L	110.2 $\mu$ L	96.2 mg	4 mL
	100 mg	75.2 $\mu$ L			117.2 $\mu$ L	102.3 mg	4 mL
	100 mg		100.2 $\mu$ L		117.2 $\mu$ L	102.3 mg	4 mL
	100 mg			95.4 $\mu$ L	117.2 $\mu$ L	102.3 mg	4 mL

### Caracterización de los ligantes L12 y L13 con brazos amida de distintas longitudes.

- **Punto de fusión.**

Los puntos de fusión de los compuestos se obtuvieron en el equipo Mel-Temp II.

- **Espectroscopia Infrarroja.**

Los espectros de infrarrojo de los compuestos, se obtuvieron en pastillas de bromuro potasio, en un espectrómetro FT-IR Perkin-Elmer Modelo GX.

- **Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .**

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos se adquirieron a temperatura ambiente en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker Avance 400 que opera a 400 MHz. Para llevar a cabo las mediciones, las muestras se disolvieron en oxido de deuterio ( $\text{D}_2\text{O}$ ) o cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y se utilizó DSS para  $\text{D}_2\text{O}$  y TMS para  $\text{CDCl}_3$  como referencia interna.

- **Espectrometría de Masas.**

El análisis de espectrometría de masas se realizó en el Centro de Graduados e Investigación en Química del Tecnológico de Tijuana, en un espectrómetro marca Agilent Technologies, modelo 5975C, y las muestras se analizaron por inserción directa, utilizando el método de ionización por impacto electrónico.

- **Análisis Elemental.**

La determinación de porcentajes de carbono, hidrógeno y nitrógeno de los productos se realizó en los laboratorios Columbia Analytical Services de Tucson, Arizona, U.S.A.

### **Estudios de protonación por RMN de <sup>1</sup>H de los ligantes modificados.**

Para identificar los sitios de protonación en los ligantes modificados, se realizaron titulaciones en RMN de <sup>1</sup>H a temperatura ambiente. El procedimiento consistió en lo siguiente: se preparó una solución a una concentración de 5 mM en D<sub>2</sub>O del ligante a evaluar y se colocaron 0.5 mL de esta solución en cinco tubos de resonancia para llevar a cabo el estudio. Posteriormente se prepararon soluciones de DCl y KOD en D<sub>2</sub>O, y a los tubos se le agregaron  $\mu$ L de estas soluciones para cambiar el pH de la solución, y así cubrir todo el rango de pH (2-12). Los valores de pH de las soluciones se determinaron con un pH metro Marca Thermo Modelo Orion 525A+ equipado con un electrodo de combinación con referencia de Calomel superdelgado y largo marca Aldrich. Los valores de pH se convirtieron a pD por la ecuación,  $pD = pH_{medido} + 0.44$ , reportada por Mikkelsen y Nielsen (Mikkelsen y Nielsen, 1960). Este procedimiento se le realizó a todos los ligantes.

Los estudios de protonación de los ligantes modificados permitieron decidir a qué pH trabajar para la formación de los complejos metálicos con histamina. Un pH de 7.2 fue seleccionado debido a que a este pH solo tenemos una especie y una molécula neutra del ligante, además de tener solo una especie de la molécula de histamina (la histamina presenta dos sitios de protonación, por lo tanto dos pK<sub>a</sub> distintos: pK<sub>a1</sub> = 6.02 y pK<sub>a2</sub> = 9.70) (Inoue *et al.*, 1997), a este pH solo el brazo de la histamina se encuentra protonado. Por otra parte, este

pH es considerado un pH fisiológico, lo cual nos permitirá realizar estudios biológicos posteriores.

#### **Estudios de coordinación de los ligantes modificados con iones de $\text{Cu}^{2+}$ por espectroscopia de absorción.**

Se estudió la formación de complejos de los ligantes modificados con iones  $\text{Cu}^{2+}$  en solución, mediante titulaciones por espectroscopia de ultravioleta-visible (UV-Vis). Las titulaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente en solución buffer trizma base 0.01 M a pH 7.2.

En una celda de cuarzo para UV-Vis, se colocaron 3.0 mL de solución del ligante a evaluar de concentración  $5 \times 10^{-4}$  M, y se adicionaron 12.8  $\mu\text{L}$  de solución de cloruro de  $\text{Cu}^{2+}$  de concentración 0.0117 M, para variar la relación de  $[\text{M}]/[\text{L}]$ . Después de cada adición la solución se agitó durante 3 minutos utilizando un agitador magnético y enseguida se tomó el espectro. Los espectros de absorción electrónica se obtuvieron de un espectrofotómetro de arreglo de diodos marca Agilent, modelo 8453. Este estudio se realizó para cada uno de los ligantes modificados.

#### **Efecto del pH sobre complejos de $\text{Cu}^{2+}$ con los derivados de L13 por espectroscopia de absorción.**

Se estudió el efecto del pH en los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los ligantes L13Buta, L13Hexa y L13Fea. Se prepararon dos soluciones del complejo a concentración  $5 \times 10^{-4}$  M en NaCl para mantener una fuerza iónica de 0.01 M. Una solución se aforó con NaOH 0.01 M y la otra con HCl 0.01 M. De estas dos soluciones se hicieron mezclas para cubrir todo el rango de pH; a cada mezcla se le tomó el pH y su respectivo espectro de UV-Vis.

#### **Estudios de coordinación de los ligantes modificados con iones de $\text{Zn}^{2+}$ por espectroscopia de RMN de $^1\text{H}$ .**

Se estudió la formación de complejos de los ligantes modificados con iones de  $\text{Zn}^{2+}$  en solución, mediante titulaciones por RMN de  $^1\text{H}$ . Las titulaciones se llevaron a cabo a

temperatura ambiente. En un tubo de resonancia se colocaron 0.5 mL de una solución del ligante de concentración 5 mM en D<sub>2</sub>O. En el mismo tubo se hicieron varias adiciones de 5 µL de una solución de cloruro de Zn<sup>2+</sup> de concentración 0.1 M en D<sub>2</sub>O, para tener diferentes relaciones molares [M]/[L]. Después de llevar a cabo cada adición la solución se agitó y enseguida se tomó el espectro. Este experimento se repitió para cada ligante modificado.

### **Estudios de coordinación de histamina con complejos de Cu<sup>2+</sup> por espectroscopia de UV-Vis.**

En este estudio se realizaron titulaciones de los complejos de Cu<sup>2+</sup> con histamina. Primeramente se prepararon soluciones de los complejos metálicos en relación 1:1 a una concentración de 5x10<sup>-4</sup> M en buffer trizma base 0.01 M, a pH 7.2.

Se preparó una solución de histamina a concentración 0.375 M y posteriormente se realizó una dilución para obtener una solución a concentración 0.075 M. Ambas soluciones se prepararon en buffer trizma base a un pH de 7.2 y se utilizaron para llevar a cabo las titulaciones.

En una celda de cuarzo para UV-Vis de 3 mL, se colocaron 2.0 mL de solución del complejo de Cu<sup>2+</sup> a evaluar, y a esta solución se adicionaron varias alícuotas de la solución de histamina, para variar la relación [hsH<sup>+</sup>]/[ML], de 0:1 a 30:1. Después de realizar cada adición, la solución se agitó durante 3 minutos y se procedió a obtener el espectro. En la Tabla 3, se muestra el orden que se siguió para variar la relación [hsH<sup>+</sup>]/[ML].

### **Estudios de coordinación de histamina con complejos de Zn<sup>2+</sup> por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H.**

Se estudió la coordinación de histamina hacia los complejos de Zn<sup>2+</sup> mediante RMN de <sup>1</sup>H. El experimento consistió en realizar titulaciones de los complejos Ligante-Zn<sup>2+</sup> (a una concentración fija: 5x10<sup>-3</sup> M) con histamina. Primeramente se prepararon soluciones de los complejos metálicos en relación 1:1 ligante-metal en D<sub>2</sub>O, a una concentración de 5x10<sup>-3</sup> M a pH 7.2. El pH del complejo metálico se ajustó adicionando soluciones de DCl y KOD en D<sub>2</sub>O.

Se preparó una solución madre de histamina a concentración 0.125 M en D<sub>2</sub>O, se ajustó el pH a 7.2 con DCl y KOD. Esta solución se utilizó para llevar a cabo todas las titulaciones.

En un tubo de resonancia, se colocaron 0.5 mL de la solución del complejo de Zn<sup>2+</sup> a evaluar, y a esta solución se adicionaron varias alícuotas de la solución de histamina, para variar la relación [hsH<sup>+</sup>]/[ML], de 0:1 a 1.375:1. Después de realizar cada adición, la solución se agito y posteriormente se procedió a obtener el espectro. En la Tabla 4, se muestra el orden que se siguió para variar la relación [hsH<sup>+</sup>]/[ML].

Tabla 3. Relación de histamina con respecto al complejo de Cu<sup>2+</sup> [hsH<sup>+</sup>]/[ML], para llevar a cabo la titulación por UV-Vis.

Relación [hsH <sup>+</sup> ]/[ML]	Complejo de Cu <sup>2+</sup> [5 x 10 <sup>-4</sup> M]	Adición total de solución de histamina (hsH <sup>+</sup> ) [0.075M]	Adición total de solución de histamina (hsH <sup>+</sup> ) [0.375M]
0:1	2 mL	0 µL	
0.25:1	2 mL	5 µL	
0.5:1	2 mL	10 µL	
0.75:1	2 mL	15 µL	
1:1	2 mL	20 µL	
2.5:1	2 mL		26 µL
5:1	2 mL		36 µL
10:1	2 mL		56 µL
15:1	2 mL		76 µL
20:1	2 mL		96 µL
25:1	2 mL		116 µL
30:1	2 mL		136 µL

Tabla 4. Relación de histamina con respecto al complejo de  $Zn^{2+}$  [hsH<sup>+</sup>]/[ML], para llevar a cabo la titulación por RMN de <sup>1</sup>H.

Relación [hsH <sup>+</sup> ]/[ML]	Complejo de $Zn^{2+}$ [5 x 10 <sup>-3</sup> M]	Adición total de solución de histamina (hsH <sup>+</sup> ) [0.125M]
0:1	2 mL	0 μL
0.25:1	2 mL	5 μL
0.5:1	2 mL	10 μL
0.75:1	2 mL	15 μL
1:1	2 mL	20 μL
1.125:1	2 mL	22.5 μL
1.25:1	2 mL	25 μL
1.375:1	2 mL	27.5 μL

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Caracterización de los ligantes L12 y L13

Los productos de las reacciones del EDTA dianhídrido con etilendiamina y 1,3-diaminopropano, L12 y L13, respectivamente, se caracterizaron mediante punto de fusión, espectroscopia de IR y RMN de  $^1\text{H}$ . Los resultados concuerdan con los reportados por Inoue *et al.* (Inoue *et al.*, 1992 y 1993). Los espectros se muestran en los Anexos: A7 y A8.

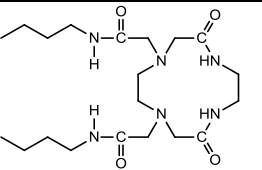
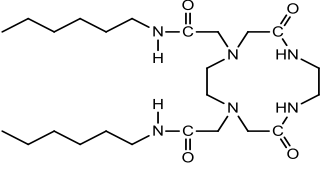
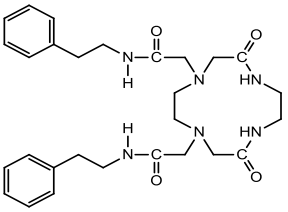
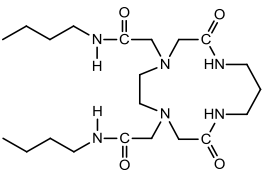
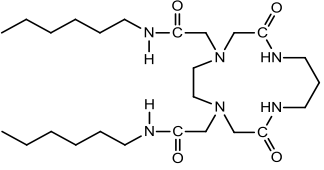
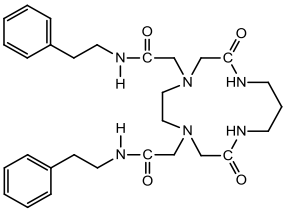
### Caracterización de los compuestos con brazos amida

Los productos de las reacciones de los ligantes L12 y L13 con las aminas butilamina, hexilamina y fenetilamina, se purificaron mediante cromatografía en columna, y se caracterizaron mediante punto de fusión, espectroscopia de IR, espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ , espectrometría de masas y análisis elemental. Los resultados indican que los brazos pendientes ácidos de los ligantes L12 y L13 se sustituyeron por brazos amida. En la Tabla 5, se reporta el rendimiento de los productos después de purificarlos y los puntos de fusión de cada uno de ellos.

Al comparar los espectros de IR de los ligantes de partida L12 y L13 con los ligantes con brazos amida, la banda de vibración de los grupos carboxilos la cual aparece en el rango de  $3500$  a  $2700\text{ cm}^{-1}$  y la señal que aparece a los  $1720\text{ cm}^{-1}$  la cual corresponde al grupo carbonilo del grupo ácido de los ligantes L12 y L13 desaparecen al llevarse a cabo la sustitución por brazos pendientes amida, mientras que los derivados amida presentan las bandas de los grupos funcionales amida, las señales de dos estiramientos N-H amida que aparecen a los  $3320$  y  $3280\text{ cm}^{-1}$ , y las señales de los estiramientos de los grupos carbonilo de los grupos amida que aparecen a los  $1655$  y  $1645\text{ cm}^{-1}$  (el estiramiento del grupo carbonilo del grupo amida a menor número de onda pertenece al carbonilo del grupo amida que forma el anillo). En la Figura 20, se muestran los espectros de IR del ligante L12 y del compuesto L12Buta y se puede observar las diferencias cuando se lleva a cabo la sustitución de los brazos pendientes ácidos por brazos amida. En la Tabla 6, se reportan las posiciones de los picos de

absorción de los grupos funcionales señalados, para cada uno de los ligantes. Los espectros de IR de los ligantes con brazos amida (L12Buta, L12Hexa, L12Fea, L13Buta, L13Hexa y L13Fea), pueden ser verificados en los Anexos: A1-A6.

Tabla 5. Rendimiento y punto de fusión de los ligantes con brazos amida.

Ligante	Estructura	Rendimiento en %	Punto de fusión en °C
L12Buta		56	178 ± 1
L12Hexa		63	180 ± 1
L12Fea		34	186 ± 1
L13Buta		32	178 ± 1
L13Hexa		84	190 ± 1
L13Fea		47	169 ± 1



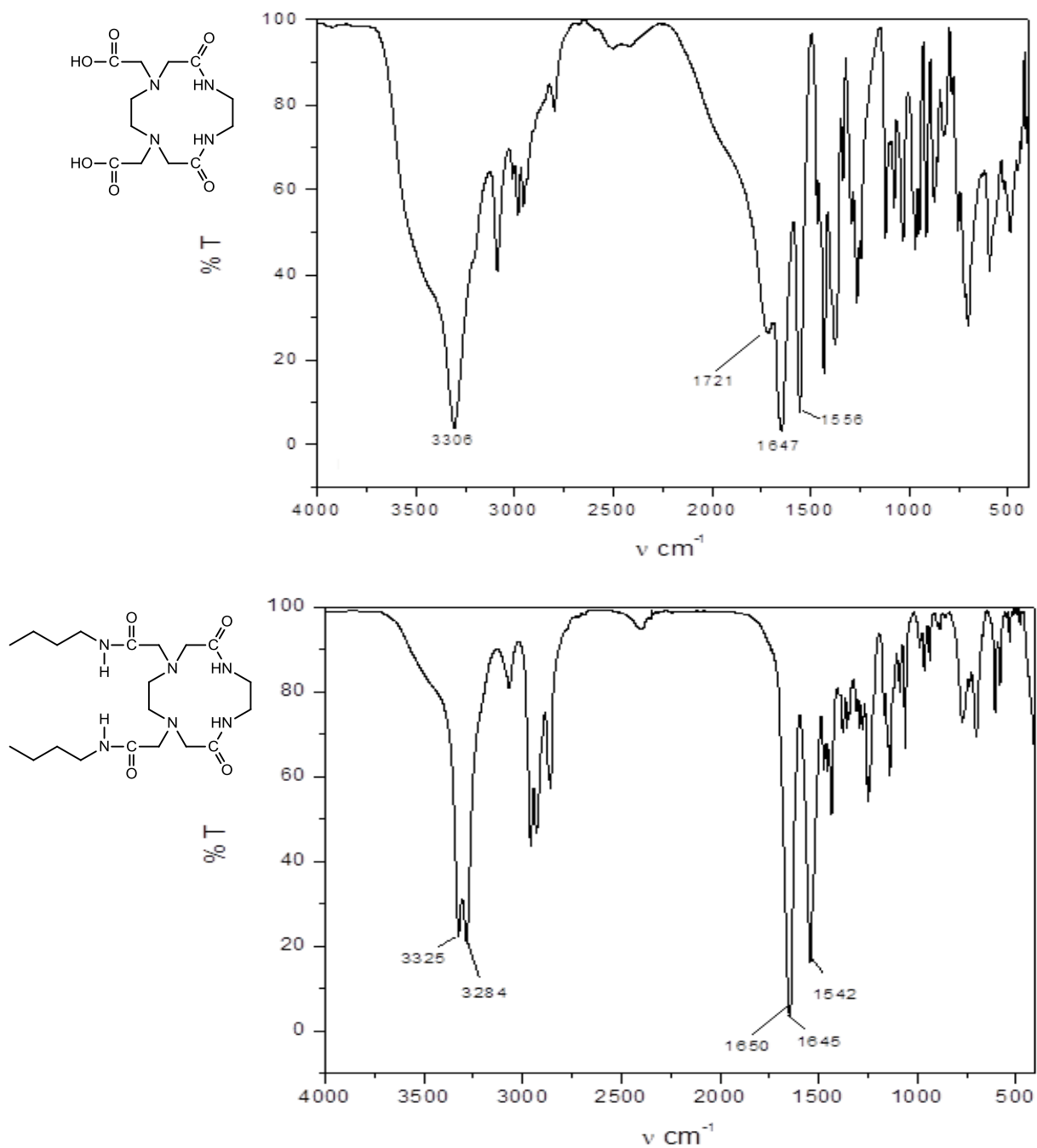


Figura 20. Espectros de IR de los ligandos L12 (superior) y L12Buta (inferior) en KBr.

Tabla 6. Frecuencias de vibración de los ligantes modificados con grupos amida.

Ligante	Estiramientos						Flexiones		
	N-H	N-H	C-H Aromático	C=O Ácido	C=O Amida	C=O Amida	N-H	Aromático Monosustituido	
L12	3306			1721	1647		1556		
L12Buta	3325	3284			1650	1645	1542		
L12Hexa	3326	3284			1650	1645	1542		
L12Fea	3330	3287	3063		1645	1645	1542	749	698
L13	3389			1720	1671		1571		
L13Buta	3315	3315			1677	1636	1532		
L13Hexa	3345	3300			1642	1642	1546		
L13Fea	3333	3276	3027		1639	1639	1536	741	700

Para confirmar la formación de los derivados se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . Todos los espectros de los ligantes con brazos amida se obtuvieron en  $\text{D}_2\text{O}$ , utilizando DSS como referencia. En la Figura 21, se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante L12Buta, los espectros de los otros ligantes se muestran en los Anexos: A9-A13. En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante L12Buta (Figura 21) se observan cuatro singuletes que corresponden a las señales de los protones *a*, *b* y *c* que se encuentran alrededor de los grupos aminos que forman parte del anillo y *d* que pertenece a los protones que se encuentran cerca del nitrógeno del grupo amida del anillo, de los cuatro singuletes la señal de los protones *d* son las señales que aparecen a mayor campo bajo debido a que son los protones más desprotegidos por acción de los grupos amida que forman parte del anillo, mientras que las señales *a* y *c* presentan un desplazamiento muy similar entre ellas debido a la acción de los grupos carbonilo de los grupos amida, la señal *c* se desplaza a mayor campo alto que *a* esto por acción de la rigidez del anillo. Por otra parte, el espectro también muestra cuatro señales adicionales *e*, *f*, *g* y *h* las cuales corresponden a las señales de los protones de los brazos, la señal del protón *e* aparece como un triplete localizada entre las señales de *a* y *c*, y a mayor campo bajo

que las señales *f*, *g* y *h*, esto debido a la acción de los grupos amida de los brazos pendientes; las señales de *f* y *g* estas aparecen como dos multipletes a campo alto, mientras que la señal de los protones *h* aparecen como un triplete y es la señal que se encuentra desplazada a mayor campo alto por el hecho de ser los protones más protegidos. En la Tabla 7, se recopilan los desplazamientos químicos de los protones de todos los productos. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  demuestran la presencia de nuevas señales correspondientes a los protones de los brazos amida del compuesto y el corrimiento de las señales de los protones base que forman parte del anillo, esto debido a la modificación de los brazos ácidos por brazos amida.

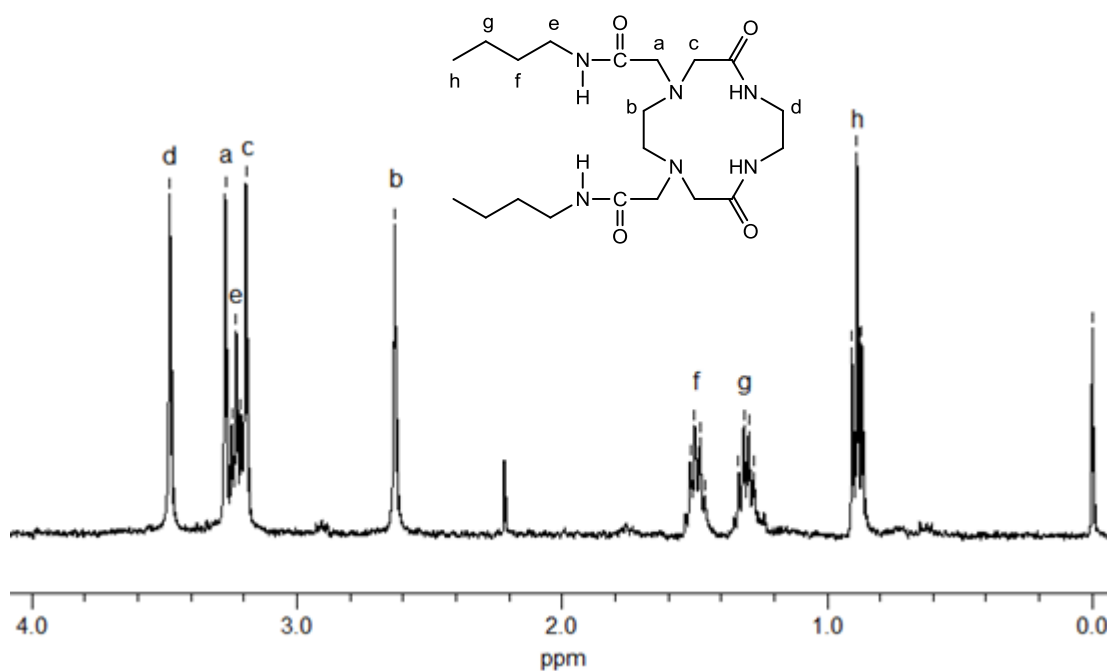


Figura 21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante L12Buta a concentración de 5mM en  $\text{D}_2\text{O}$  a un pD de 7.6, utilizando DSS como referencia.

Por otra parte, también se realizó la caracterización por RMN de  $^{13}\text{C}$ . Solamente cuatro compuestos se pudieron caracterizar por esta técnica, debido a la solubilidad que presentaron los ligantes, ya que el requerimiento de muestra es mucho mayor en RMN de  $^{13}\text{C}$  que para  $^1\text{H}$ . Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de L12Buta y L13Buta se llevaron a cabo en  $\text{D}_2\text{O}$  y para obtener de los espectros de L12Fea y L13Fea se utilizó el solvente  $\text{CDCl}_3$ , debido a que estos compuestos presentaron mayor solubilidad en  $\text{CDCl}_3$  que en  $\text{D}_2\text{O}$ . Sin embargo, los espectros de los ligantes L12Hexa y L13Hexa estos no pudieron ser obtenidos debido a la baja

solubilidad que presentaron con distintos solventes. En las Figuras 22 y 23, se muestran los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de los ligantes L12Buta y L13Buta en  $\text{D}_2\text{O}$ , los espectros de los ligantes L12Fea y L13Fea pueden ser observados en los Anexos: A14 y A15. En la Tabla 8, se recopilan los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  de todos los productos.

Tabla 7. Desplazamientos químicos de los protones de los ligantes L12 y L13 y sus productos modificados con grupos amidas. Los espectros de los ligantes se adquirieron utilizando el solvente  $\text{D}_2\text{O}$  y DSS como referencia, a un pD de 7.6.

Ligante	Desplazamientos químicos en ppm (RMN de $^1\text{H}$ )										
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
L12	3.231 <i>s, 2H</i>	2.624 <i>s, 2H</i>	3.144 <i>s, 2H</i>	3.458 <i>s, 2H</i>							
L12Buta	3.271 <i>s, 2H</i>	2.631 <i>s, 2H</i>	3.193 <i>s, 2H</i>	3.480 <i>s, 2H</i>	3.229 <i>t, 2H,</i> <i>J=7.2</i>	1.499 <i>m, 2H,</i> <i>J=7.2</i>	1.314 <i>m, 2H,</i> <i>J=7.2</i>	0.887 <i>t, 3H,</i> <i>J=7.2</i>			
L12Hexa	3.267 <i>s, 2H</i>	2.641 <i>s, 2H</i>	3.187 <i>s, 2H</i>	3.481 <i>s, 2H</i>	3.235 <i>t, 2H,</i> <i>J=7</i>	1.522 <i>m, 2H,</i> <i>J=7</i>	1.277 <i>m, 2H,</i> <i>J=7</i>	1.277 <i>m, 2H,</i> <i>J=7</i>	1.277 <i>m, 2H,</i> <i>J=7</i>	0.848 <i>t, 3H,</i> <i>J=7</i>	
L12Fea	3.046 <i>s, 2H</i>	2.350 <i>s, 2H</i>	2.789 <i>s, 2H</i>	3.296 <i>s, 2H</i>	3.558 <i>t, 2H,</i> <i>J=6</i>	2.875 <i>t, 2H,</i> <i>J=6</i>	7.236 <i>d, 2H,</i> <i>J=7</i>	7.314 <i>t, 2H,</i> <i>J=7</i>	7.253 <i>t, 1H,</i> <i>J=7</i>		
L13	3.581 <i>s, 2H</i>	3.080 <i>s, 2H</i>	3.564 <i>s, 2H</i>	3.248 <i>t, 2H,</i> <i>J=5.8</i>	1.630 <i>m, 1H,</i> <i>J=5.8</i>						
L13Buta	3.282 <i>s, 2H</i>	2.653 <i>s, 2H</i>	3.211 <i>s, 2H</i>	3.432 <i>t, 2H,</i> <i>J=5.8</i>	1.827 <i>m, 1H,</i> <i>J=5.8</i>	3.223 <i>t, 2H,</i> <i>J=7</i>	1.480 <i>m, 2H,</i> <i>J=7</i>	1.293 <i>m, 2H,</i> <i>J=7</i>	0.876 <i>t, 2H,</i> <i>J=7</i>		
L13Hexa	3.277 <i>s, 2H</i>	2.650 <i>s, 2H</i>	3.204 <i>s, 2H</i>	3.433 <i>t, 2H,</i> <i>J=5.8</i>	1.826 <i>m, 1H,</i> <i>J=5.8</i>	3.229 <i>t, 2H,</i> <i>J=7</i>	1.502 <i>m, 2H,</i> <i>J=7</i>	1.255 <i>m, 2H,</i> <i>J=7</i>	1.255 <i>m, 2H,</i> <i>J=7</i>	1.255 <i>m, 2H,</i> <i>J=7</i>	0.843 <i>t, 3H,</i> <i>J=7</i>
L13Fea	3.025 <i>s, 2H</i>	2.385 <i>s, 2H</i>	2.831 <i>s, 2H</i>	3.285 <i>t, 2H,</i> <i>J=5.8</i>	1.733 <i>m, 1H,</i> <i>J=5.8</i>	3.538 <i>t, 2H,</i> <i>J=6</i>	2.853 <i>t, 2H,</i> <i>J=6</i>	7.202 <i>d, 2H,</i> <i>J=7</i>	7.294 <i>t, 2H,</i> <i>J=7</i>	7.223 <i>t, 1H,</i> <i>J=7</i>	

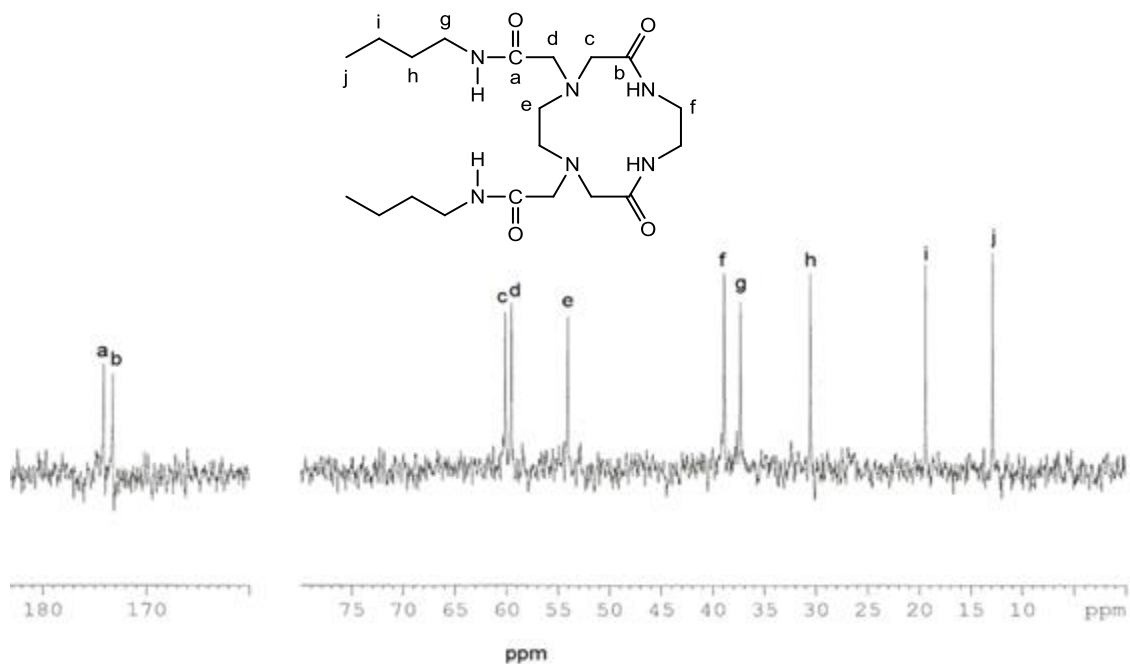


Figura 22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del ligante L12Buta a concentración de 10 mg / 0.5 mL en  $\text{D}_2\text{O}$ , a un pD de 7.6.

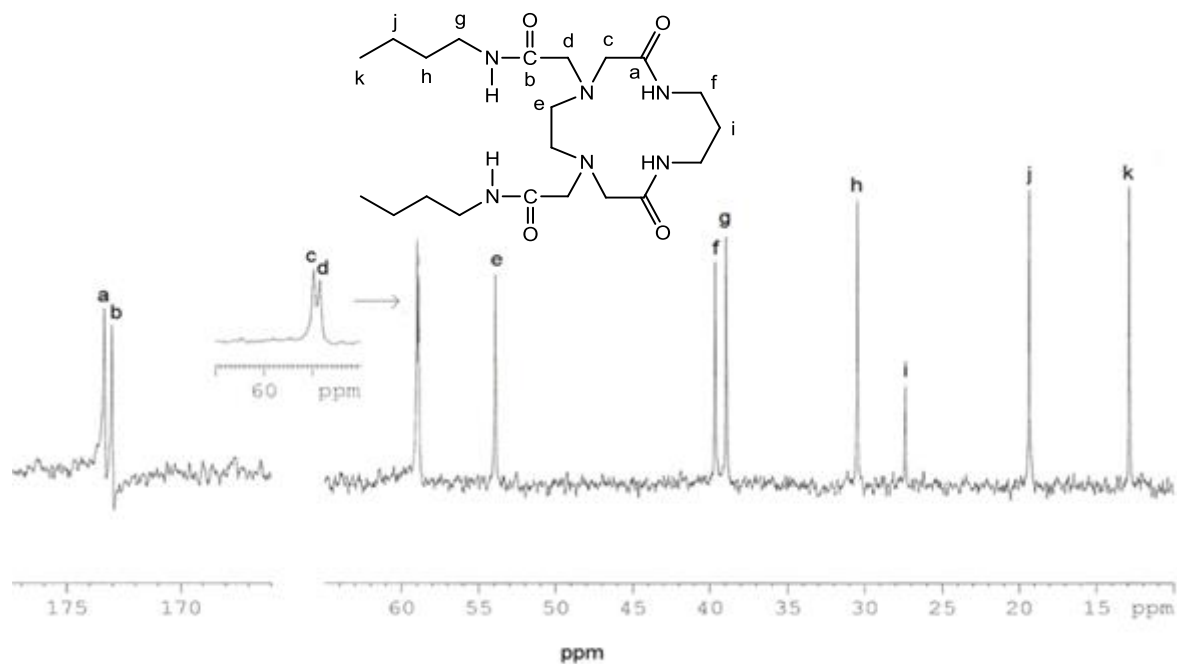


Figura 23. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del ligante L13Buta a concentración de 10 mg / 0.5 mL en  $\text{D}_2\text{O}$ , a un pD de 7.6.

Tabla 8. Desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  de los ligantes L12 y L13 y sus productos modificados con grupos amidas.

Ligante	Desplazamientos químicos en ppm (RMN de $^{13}\text{C}$ )												Disolvente	
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l		m
L12Buta	174.0	173.2	60.1	59.5	54.0	38.9	37.3	30.5	19.4	12.9				$\text{D}_2\text{O}$
L12Hexa	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	Baja solubilidad
L12Fea	172.3	170.7	60.7	59.9	54.1	40.1	38.2	35.1	139.1	128.7	128.7	126.4		$\text{CDCl}_3$
L13Buta	173.3	173.0	59.0	58.9	53.9	39.6	38.9	30.5	27.4	19.3	12.9			$\text{D}_2\text{O}$
L13Hexa	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	Baja solubilidad
L13Fea	170.7	170.5	60.6	60.0	55.6	40.6	39.7	35.4	28.5	138.5	128.6	128.6	126.6	$\text{CDCl}_3$

Los espectros de masas confirman la formación de los compuestos esperados, en todos los casos la señal corresponde al ion molecular esperado. En la Tabla 9, se observa la comparación entre el peso molecular teórico y el encontrado, los espectros de masas de los compuestos pueden ser observados en los Anexos: A16-A21. Por otra parte, el análisis elemental de los compuestos solo arrojó resultados convincentes con las fórmulas propuestas para los compuestos L12Fea, L13Buta y L13Fea, mientras que los otros tres compuestos no tuvieron correlación alguna con lo esperado. En la Tabla 9, se muestran los valores porcentuales de C, H, N y O, correspondientes a los tres ligantes que se lograron caracterizar a través de la técnica de análisis elemental. Los contenidos porcentuales encontrados coinciden satisfactoriamente con los valores teóricos, para las fórmulas propuestas. En los casos del ligantes L12Fea y L13Fea por cada molécula de compuesto hay 1.5 y 0.75 moléculas de agua de cristalización respectivamente.

### Estudios de protonación

La identificación de las especies formadas en solución de los ligantes sintetizados se obtuvo mediante los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a diferentes valores de pD. En la Figura 24, se muestran los espectros del compuesto L13Buta a diferentes valores de pD, y en la Figura 25,

se muestran los cambios en los desplazamientos químicos de los distintos protones presentes en la molécula L13Buta por efecto del pD. Como se observa en la Figura 24, las señales de los protones alifáticos *a*, *b* y *c*, las cuales corresponden a los grupos CH<sub>2</sub> unidos al átomo de nitrógeno amino, presentan un desplazamiento simultáneo a campo bajo a medida que el valor de pD disminuye en el intervalo de 5.5 a 2, esto indica que la protonación ocurre en los átomos de nitrógeno amino. Los protones vecinos a grupos funcionales susceptibles a la protonación son sensibles a los cambios de ambiente electrónico causados por el fenómeno. Cuando se protona un sitio básico, los hidrógenos metilénicos vecinos se desprotegen y por consiguiente se desplazan a campo bajo. Por otra parte, al no presentarse un desdoblamiento de las señales de los protones cercanos al sitio de protonación, indica que el protón adicionado no se mantiene fijo en uno de los dos átomos de nitrógeno amino de la unidad >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<, sino que se intercambia entre ellos. Esto implica que durante el proceso de protonación, los dos nitrógenos aminos son equivalentes y tienen igual población de protón, lo cual indica que solo ocurre una protonación en el compuesto. Este mismo comportamiento se observó en el estudio de protonación de los otros cinco compuestos, ver Anexos: A22-A26.

Tabla 9. Análisis elemental de los ligantes con brazos amida y peso molecular obtenido por espectrometría de masas.

Ligante y Fórmula molecular	Análisis elemental en %								Masas (gr/mol)		P.M.
	Teórico (P.M. %)				Encontrado (P.M. %)				Teórico	Encontrado	
	C	H	N	O	C	H	N	O	gr/mol	gr/mol	
L12Buta (C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> ) <sup>a</sup>	56.31	8.98	19.70	15.01	----	----	----	----	426.55		426.3
L12Hexa (C <sub>24</sub> H <sub>46</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> ) <sup>a</sup>	59.72	9.60	17.41	13.27	----	----	----	----	482.66		482.3
L12Fea (C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> )•1.5H <sub>2</sub> O	61.18	7.52	15.29	16.01	61.07	6.62	15.07	16.01	522.64		522.3
L13Buta (C <sub>21</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> )	57.25	9.15	19.08	14.52	57.49	8.03	18.91	15.57	440.58		440.3
L13Hexa (C <sub>25</sub> H <sub>48</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> ) <sup>a</sup>	60.45	9.74	16.92	12.89	----	----	----	----	496.69		496.4
L13Fea (C <sub>29</sub> H <sub>40</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> )•0.75H <sub>2</sub> O	63.31	7.60	15.28	13.81	63.53	6.80	15.22	14.45	536.67		536.3

<sup>a</sup> El análisis elemental encontrado no coincidió con los valores teóricos para estos ligantes (se volverá a repetir análisis).

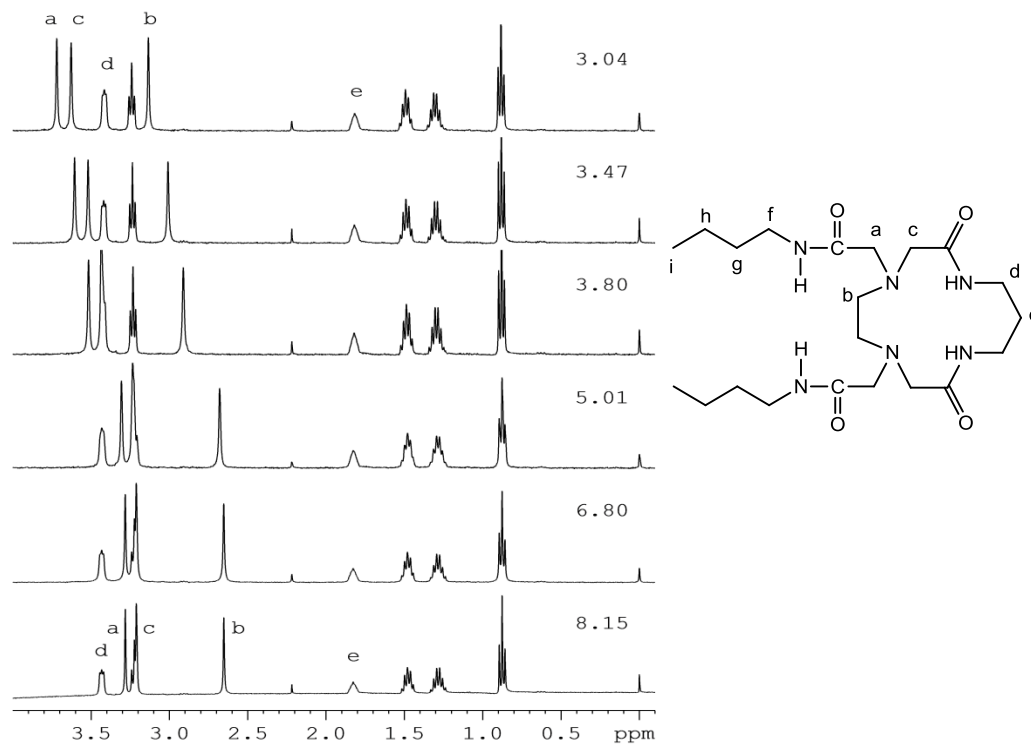


Figura 24. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante L13Buta a concentración de 5mM en  $\text{D}_2\text{O}$  a diferentes valores de pD, utilizando DSS como referencia.

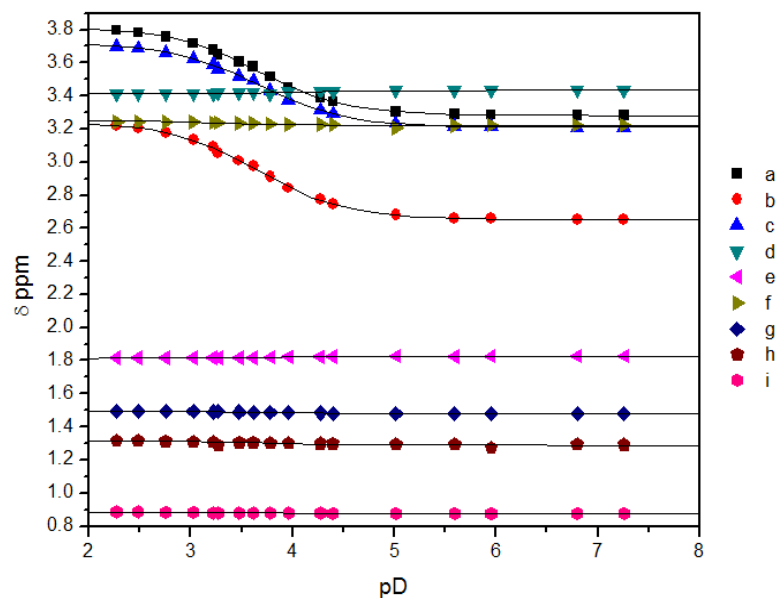


Figura 25. Curvas de desplazamientos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  con respecto a los distintos pD del ligante L13Buta a concentración de 5mM en  $\text{D}_2\text{O}$ .



De las curvas de desplazamiento químico de los protones en función del pD es posible obtener una estimación de las constantes de protonación. El desplazamiento del protón “x” durante la protonación está dada por la siguiente función del pD:

$$\delta_x(pD) = \frac{\delta_{x,0} + \delta_{x,1}K_D[D^+]}{1 + K_D[D^+]} \quad (Ec. 2)$$

Donde  $K_D$  es la constante de protonación en  $D_2O$ ,  $[D^+]$  es la concentración del ion  $D^+$  dado por  $10^{-pD}$ ,  $\delta_{x,0}$  es el desplazamiento químico del protón x en la especie totalmente desprotonada L y  $\delta_{x,1}$  es el desplazamiento químico del protón x en la especie formada en la primera protonación LH. Los desplazamientos de las señales de todos los protones de los ligantes se ajustaron a la ecuación anterior (Ec. 2), utilizando el programa desarrollado por el Dr. Motomichi Inoue en Excel. Los valores de  $pK_D$  se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10. Valores de las constantes de protonación de los ligantes L12 y L13 y de sus respectivos ligantes modificados.

Ligante	L12	L12Buta	L12Hexa	L12Fea	L13	L13Buta	L13Hexa	L13Fea
$pK_D$	6.50 <sup>a</sup>	4.01	3.90	5.59	6.41 <sup>a</sup>	3.66	3.70	3.49

<sup>a</sup> Valor reportado por Inoue *et al.*, 1995 para la primer protonación ( $pK_1$ ) del ligante.

El estudio de protonación de los ligantes, demostró la existencia de dos especies en solución. Los valores de  $pK_D$  de los productos obtenidos son más bajos que los valores de los ligantes de partida. Al llevar a cabo la modificación de los grupos ácidos de los ligantes L12 y L13 por grupos amida se encontró una reducción de la basicidad de los átomos de nitrógeno aminos, ver Tabla 10. Diversos reportes indican que la basicidad de un sitio de coordinación en un macrociclo esta influenciado por varios factores como son la presencia de grupos electroattractores cercanos a los sitios de protonación, la rigidez, el arreglo y la densidad electrónica en el anillo macrociclo. Delgado *et al.*, reportaron que la presencia de grupos electroattractores causan la disminución en el valor del  $pK_D$  (Delgado *et al.*, 2002), para confirmar esto, se llevó a cabo la medición del valor de  $pK_D$  del ligante L13metilester, este ligante se diferencia de los derivados con brazos amida del ligantes L13, por tener grupos éster en sus brazos. El ligante L13metilester presentó un valor de  $pK_D$  igual a 3.57, el mismo

comportamiento que los ligantes con brazos amida. Estos resultados demuestran que la presencia de grupos electroattractores, como los grupos amida y éster presentan una influencia marcada en el valor del  $pK_D$  de los grupos aminos del anillo macrocíclico.

Por otra parte, otro factor importante que influye en los valores de  $pK_D$  es la rigidez que presenta el anillo macrociclo. Al comparar los valores de  $pK_a$  de dos ligantes macrocíclicos tipo tetraza como son el teta (anillo de 14 miembros) con el dota (anillo de 12 miembros) que presentan valores de 10.58 y 12.32 respectivamente se observa la influencia de la flexibilidad del anillo en el valor de  $pK_a$  (Fuzerov *et al.*, 2005). La introducción de grupos amida en el anillo del macrociclo y el tamaño del anillo aumentan la rigidez del mismo (Inoue *et al.*, 1995). Al comparar los valores de  $pK_D$  entre los ligantes L13 y L12, (6.41 y 6.50 respectivamente), esto reveló un comportamiento similar a lo observado en la comparación de los valores de  $pK_a$  de los ligantes teta y dota, lo cual corrobora la influencia de la rigidez del anillo en los valores de  $pK_D$ . Al analizar los valores de  $pK_D$  de los derivados de L13 y L12 con el mismo tipo de brazos pendientes, se encontró que en todos los casos los derivados de L13 tienen valores menores de  $pK_D$  que sus análogos L12, ver Tabla 10. En el caso del ligante L13 la presencia de un grupo  $-CH_2-$  adicional en el anillo del macrociclo, este ofrece mayor flexibilidad que el ligante L12, lo que ratifica los resultados observados en este trabajo.

El arreglo que presenta un anillo macrocíclico está influenciado por las repulsiones electrostáticas que están presentes en el anillo, además de las posibles interacciones intramoleculares, como puede ser la formación de puentes de hidrógeno. Los ligantes macrocíclicos L12 y L13, presentan un arreglo de los grupos amida de  $180^\circ$ , donde la carga parcial positiva de los átomos de hidrógeno del N-H se encuentran dirigidos hacia la cavidad del anillo, provocando repulsión electrostática entre los dos grupos amida. Este efecto puede provocar que la conformación en el ligante macrocíclico L12 no sea plana, mientras que el ligante macrocíclico L13 permite un arreglo más plano por el hecho de ser un poco más grande que el ligante L12. Un antecedente de este comportamiento lo reporta Fitzpatrick y Ulrich para los ligantes macrocíclicos tipo poliaza ciclen y ciclám, los cuales tienen estructuras similares a los ligantes estudiados en este trabajo de tesis (Fitzpatrick y Ulrich, 2010). Por otra parte, está reportado que en ligantes macrocíclicos que poseen grupos aminos y amida en el

anillo, la basicidad de los átomos de nitrógeno amino y el protón de la amida dirigido hacia el interior de la cavidad del anillo macrocíclico, es influenciada por interacciones específicas de puentes de hidrógeno (Choi *et al.*, 2002; Nasiri *et al.*, 2012 y Semenov *et al.*, 2008). Estos factores pueden explicar porque los ligantes derivados de L13 con grupos amida en sus brazos pendientes presentan valores de  $pK_D$  más bajos con su comparativo derivado de L12.

Analizando los datos que se presentan en la Tabla 10, se puede observar que la diferencia más grande en los valores de  $pK_D$  la presentan la pareja de los ligantes L12Fea y L13Fea, esto se puede atribuir al arreglo que presentan los ligantes. Relacionando los valores de  $pK_D$  obtenidos con los desplazamientos químicos que presentan los diferentes protones de todos los ligantes derivados con su ligante de partida, (desplazamientos químicos obtenidos a un mismo valor de  $pD$ ;  $pD = 7.6$ ), se pueden observar cambios en su desplazamiento por efecto de la modificación del grupo carboxilato por grupos amida, sin embargo los cambios más grandes se encuentran en los ligantes L12Fea y L13Fea. Una posible explicación a este comportamiento es que los grupos aromáticos por su carácter hidrofóbico buscan la cavidad del macrociclo, pero las características de rigidez ligante L12Fea (el anillo del lígate L12Fea es más rígido el anillo del lígate L13Fea), el acomodo del anillo aromático no se favorece completamente, en cambio en el ligante L13Fea al ser mas flexible el anillo se acomoda de tal manera que los protones *a*, *b* y *c* quedan en la región de protección del anillo aromático provocando que la señal aparezca a campo alto, y los protones que se encuentran mas alejados de donde ocurrió la modificación estos se desplazan a campo bajo lo que nos indica que están en la región de desprotección del anillo aromático. Este posible arreglo de los anillos aromáticos, puede provocar que los grupos aminos no estén tan disponibles para que ocurra la protonación.

Por los resultados obtenidos en las determinaciones de los valores de  $pK_D$  se eligió el valor de  $pH$  de 7.2 para realizar los estudios de coordinación metálica, esto debido a que a este  $pH$  solo existe una especie de los ligantes. También a este  $pH$  encontramos solo una especie de histamina, la cual se encuentra como ion histaminum ( $hsH^+$ ) por tener su brazo protonado y que posteriormente esta será utilizada en los estudios de formación de aductos con los complejos metálicos de los ligantes en estudio. Por otra parte este es  $pH$  fisiológico, el cual

permitiría trabajar en un futuro con estos ligantes en sistemas biológicos para observar sus actividades.

### Estudios de coordinación de Cu<sup>2+</sup> por UV-Vis

Con los ligantes obtenidos se realizaron estudios de coordinación metálica con Cu<sup>2+</sup> a pH de 7.2. Los estudios se realizaron mediante titulaciones de los ligantes con Cu<sup>2+</sup> por la técnica de UV-Vis, utilizando la metodología que se describe en la sección experimental.

Los espectros obtenidos de las titulaciones de los ligantes revelan que al ir adicionando la solución de metal aparece una banda alrededor de los 255 nm la cual se atribuye a una transición de transferencia de carga (TC). También se observa la presencia de una banda a los 690 nm para los complejos metálicos de los derivados de L12 y una banda a los 550 nm para los derivados de L13, las cuales se atribuyen a la banda d-d. Las Figuras 26 y 27, muestran los espectros de la titulación de los ligantes L12Buta y L13Buta con Cu<sup>2+</sup>, los espectros de los otros ligantes se encuentran en los Anexos: A27-A30. En la Tabla 11, se muestran las longitudes de onda del máximo de absorción donde aparecen las bandas de TC y la banda d-d de los complejos metálicos estudiados, junto con su coeficiente de extinción molar.

Los resultados demuestran que las bandas de TC de todos los ligantes, crece en forma lineal hasta alcanzar una saturación. En la Figura 28, se muestra la variación de la absorbancia a 275 nm en función de la razón de la concentración molar [Cu<sup>2+</sup>]/[L12Buta]. Mediante los cambios de absorción que presentan las bandas de transferencia de carga, se calcularon las constantes de formación (K) y se dedujo la estequiometría, utilizando el método de ajuste no lineal y la ecuación de balance de masas para una estequiometría 1:1 (Ec. 3). Las curvas de los otros complejos se encuentran en los Anexos: A31-A35. En la Tabla 12, están reportados los valores obtenidos de K de los complejos de Cu<sup>2+</sup>, los cuales fueron del orden de 10<sup>4</sup> y 10<sup>5</sup>.

$$Y = P1 + 0.5 \cdot P2 \left\{ \frac{P3 + X + \frac{1}{P4} - \sqrt{\left(P3 + X + \frac{1}{P4}\right)^2 - 4P3 \cdot X}}{P3} \right\} \quad (Ec. 3)$$

Donde:  $Y$  es el cambio observado (absorbancia o desplazamiento químico),  $P1$  es la absorbancia o desplazamiento químico del anfitrión,  $P2$  es el  $\Delta Abs$  o  $\Delta\delta$  (CIS, cambio máximo de desplazamiento químico o absorbancia inducido por complejación),  $X$  es la concentración total del huésped,  $P3$  es la concentración total del anfitrión y  $P4$  es la constante (K).

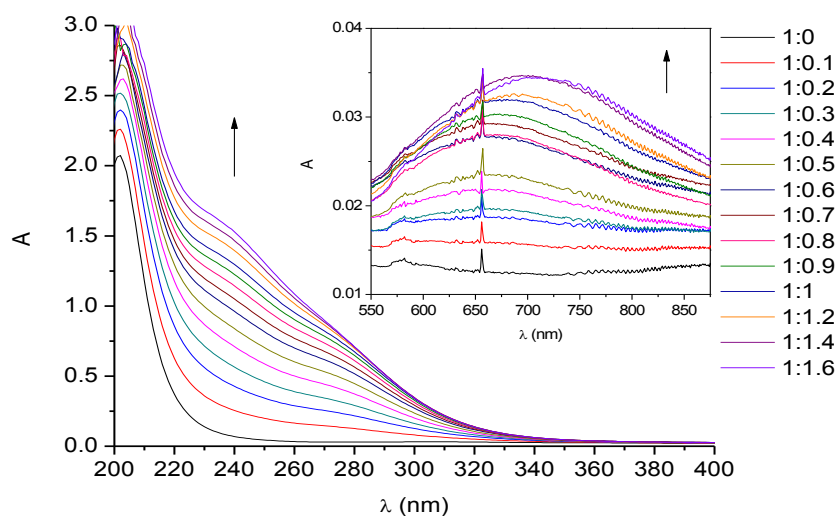


Figura 26. Espectros de UV-Vis del ligante L12Buta a concentración de  $5 \times 10^{-4}$  M en presencia de diferentes concentraciones de  $\text{Cu}^{2+}$  (0 a  $8 \times 10^{-4}$  M) a pH 7.2. El recuadro muestra los espectros en la región visible de la banda d-d.

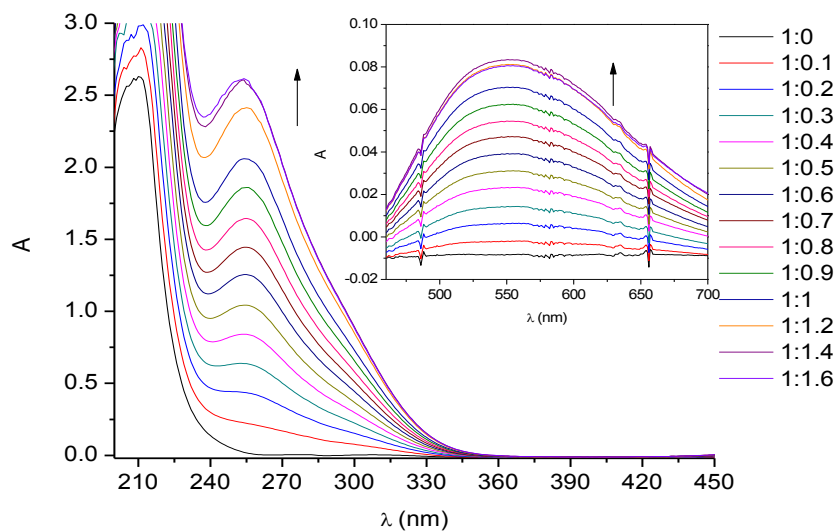


Figura 27. Espectros de UV-Vis del ligante L13Buta a concentración de  $5 \times 10^{-4}$  M en presencia de diferentes concentraciones de  $\text{Cu}^{2+}$  (0 a  $8 \times 10^{-4}$  M) a pH 7.2. El recuadro muestra los espectros en la región visible de la banda d-d.

Tabla 11. Longitudes de onda del máximo de absorción de las bandas de transferencia de carga y la banda d-d de los complejos metálicos estudiados en relación 1:1 [M]/[L], y coeficiente de extinción molar ( $\epsilon$ ).

Complejos metálicos	Bandas de transferencia de carga		Banda d-d
	$\lambda/\text{nm}$ ( $\epsilon$ )	$\lambda/\text{nm}$ ( $\epsilon$ )	$\lambda/\text{nm}$ ( $\epsilon$ )
CuL12 <sup>a</sup>	-----	-----	704 (46.0)
CuL12Buta	231 ( $2.8 \times 10^3$ )	262 ( $1.8 \times 10^3$ )	690 (63.8)
CuL12Hexa	235 ( $2.0 \times 10^3$ )	273 ( $1.3 \times 10^3$ )	690 (52.0)
CuL12Fea	263 ( $2.3 \times 10^3$ )	285 ( $1.4 \times 10^3$ )	683 (42.2)
CuL13 <sup>a</sup>	-----	-----	572 (216.0)
CuL13Buta	255 ( $4.1 \times 10^3$ )	290 ( $1.9 \times 10^3$ )	550 (140.9)
CuL13Hexa	252 ( $2.4 \times 10^3$ )	-----	532 (84.6)
CuL13Fea	255 ( $4.7 \times 10^3$ )	295 ( $1.9 \times 10^3$ )	554 (159.9)

<sup>a</sup> Reportado por Inoue *et al.*, 1997.

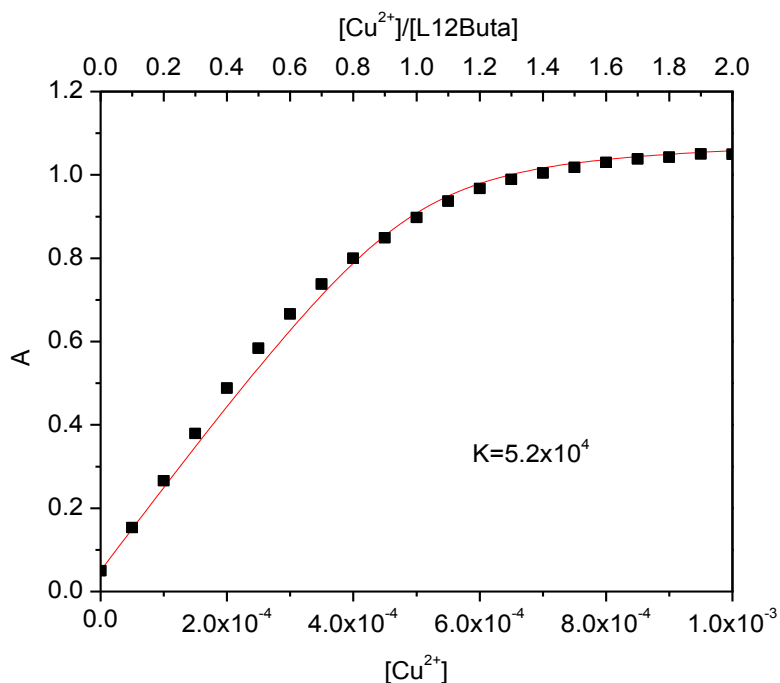


Figura 28. Variación de la absorbancia a 275 nm del ligante L12Buta [ $5 \times 10^{-4}$  M] en función de la concentración molar de  $[Cu^{2+}]$ , pH = 7.2 (Buffer trizma).

Tabla 12. Constantes de formación de los complejos de  $Cu^{2+}$  de los ligantes en estudio.

Complejo metálico	Constante de formación (K)	Desviación estándar (DS)
CuL12Buta	$5.2 \times 10^4$	$\pm 2.2\%$
CuL12Hexa	$4.8 \times 10^5$	$\pm 3.9\%$
CuL12Fea	$1.5 \times 10^4$	$\pm 3.9\%$
CuL13Buta	$8.6 \times 10^4$	$\pm 3.3\%$
CuL13Hexa	$1.3 \times 10^5$	$\pm 2.6\%$
CuL13Fea	$2.8 \times 10^5$	$\pm 0.3\%$

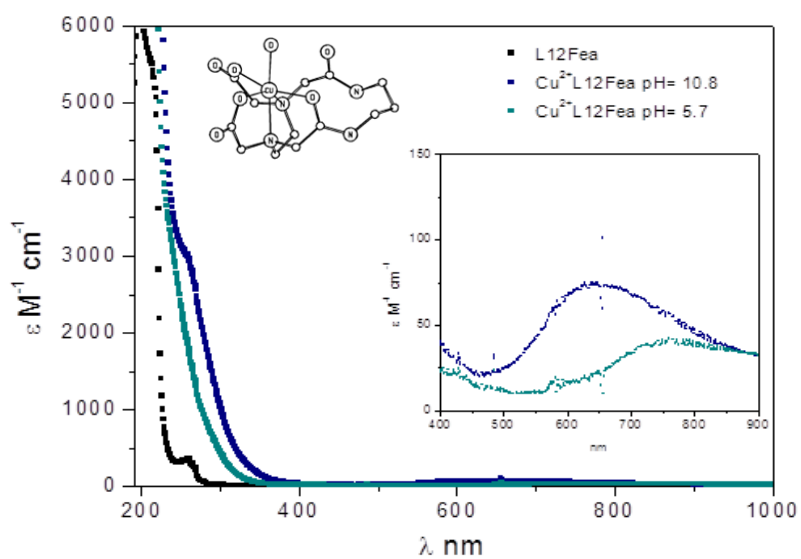
Por otra parte, la aparición de la banda d-d de los complejos metálicos, sugiere que los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los derivados de L12 tienen una geometría de coordinación distinta a los complejos de los derivados de L13. Esto puede deducirse al comparar los espectros de UV-Vis de los complejos de  $[\text{CuL12Buta}]^{2+}$  y de  $[\text{CuL13Buta}]^0$  (ver Figuras 26 y 27), donde la banda d-d para  $[\text{CuL12Buta}]^{2+}$  aparece desplazada hacia el rojo a una longitud de onda de 690 nm, mientras que para  $[\text{CuL13Buta}]^0$  aparece desplazada hacia el azul a 550 nm. Esto sugiere que  $[\text{CuL12Buta}]^{2+}$  tiene una geometría de coordinación octaédrica mientras que  $[\text{CuL13Buta}]^0$  tiene una geometría cuadrada, similar a lo reportado por Inoue *et al.* para los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de L12 y L13 (Inoue *et al.*, 1997). La coordinación del ion metálico en la geometría cuadrada ocurre con los cuatro nitrógenos del macrociclo, mientras que la geometría octaédrica se da con los dos átomos de nitrógeno amino, un átomo de oxígeno amida del macrociclo y con dos átomos de oxígeno de los grupos amida de los brazos. Esta forma distinta de coordinación metálica entre los derivados de L12 y L13 se atribuye directamente al tamaño del anillo del ligante. En el caso de los derivados de L13 la entrada del ion metálico a la cavidad del macrociclo es más favorable que para los derivados de L12.

### **Efecto del pH sobre complejos de $\text{Cu}^{2+}$ con derivados de L12 y L13**

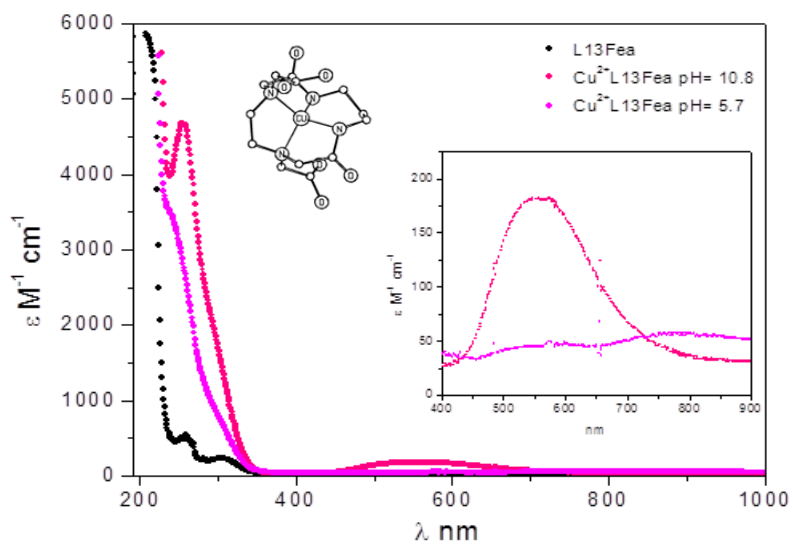
Se realizó un estudio por espectroscopia de absorción donde se evaluaron todos los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los derivados de L12 y L13 a dos pH distintos: 5.7 y 10.8. En los espectros de los complejos de los derivados de L12 se observó que aun cuando la banda d-d se desplaza aproximadamente 100 nm al azul, la geometría octaédrica se mantiene (quizá distorsionada), sin mostrar evidencia de una geometría cuadrada, como en el caso de los complejos de L13 (ver Figura 29A). Por lo tanto esto sugiere que los ligantes L12 solo tienen una geometría de coordinación en ambos pH. Sin embargo, los espectros de los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los derivados de L13, muestran un desplazamiento de la banda d-d hacia el azul a pH alcalino y un desplazamiento hacia el rojo a pH ácido, esto indica que estos ligantes presentan dos geometrías de coordinación al formar el complejo a pH diferente, esto se muestra en la Figura 29B. Otra observación, en el caso de los complejos de los ligantes derivados de L13, es que muestran un color azul claro en solución ácida y al aumentar el pH a uno más alcalino se



observa un cambio de color a morado. Estos cambios de color se deben a que la geometría de coordinación del  $\text{Cu}^{2+}$  varía con el pH.



(A)



(B)

Figura 29. Espectro de absorción de los complejos de  $\text{CuL12Fea}$  (A) y  $\text{CuL13Fea}$  (B), en solución acuosa a pH 10.8 y 5.7 con fuerza iónica 0.01 M NaCl.

Se llevó a cabo un estudio con más detalle de los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los derivados de L13 al variar el pH. Todos los complejos presentan características similares con respecto a la variación de pH. Los ligantes derivados de L13, presentan una geometría cuadrada de coordinación cuando la banda d-d se sitúa alrededor de los 550 nm, a pH alcalino. Al realizar el estudio del efecto de pH, se confirmó que los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de estos ligantes a pH 7.2 presentan esta geometría. Por otra parte, al ir acidificando el medio la banda d-d se desplazaron hacia el rojo aproximadamente a los 780 nm, indicando un cambio de geometría. También se observó que las bandas de transferencia de carga (TC) de los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  cambian; a pH alcalino aproximadamente de 10, se observa la presencia de una banda a los 255 nm, mientras que a un pH ácido aproximado a 3 aparecen dos bandas, una a 234 nm y otra a 290 nm. Los cambios observados tanto en las bandas de TC como en la banda d-d a diferente pH sugiere dos modos distintos de coordinación de los ligantes hacia el ion  $\text{Cu}^{2+}$ . Por otra parte, también se observa que a  $\text{pH} < 2$ , los complejos metálicos se disocian. La disociación del compuesto se afirma por la ausencia de las bandas de TC en el espectro y las características que presenta la banda d-d de acuerdo a la posición y absorbancia, las cuales corresponden a la banda d-d de cobre acuoso. La banda d-d de cobre acuoso han sido reportadas por Cotton y Wilkinson (Cotton y Wilkinson, 2001). La Figura 30, muestra el efecto de pH sobre el complejo  $[\text{CuL13Buta}]^0$ . El efecto de pH sobre los complejos  $[\text{CuL13Hexa}]^0$  y  $[\text{CuL13Fea}]^0$  se encuentran en los Anexos: A36 y A37.

En la Figura 31 (parte superior), se muestra la variación de la absorbancia de las bandas de TC del complejo  $[\text{CuL13Buta}]^0$  a 240 nm a diferentes valores de pH, y la variación del coeficiente de extinción molar de la banda d-d a 550 nm. La variación de la absorbancia presenta varios escalones a lo largo del pH del medio estudiado, lo que sugiere la existencia de diferentes especies en solución e indica que los complejos adquieren diferentes conformaciones al variar el pH del medio. Utilizando el programa diseñado por el Dr. Inoue para determinar especies por cambios en los datos espectrales, se determinaron cuatro posibles especies.

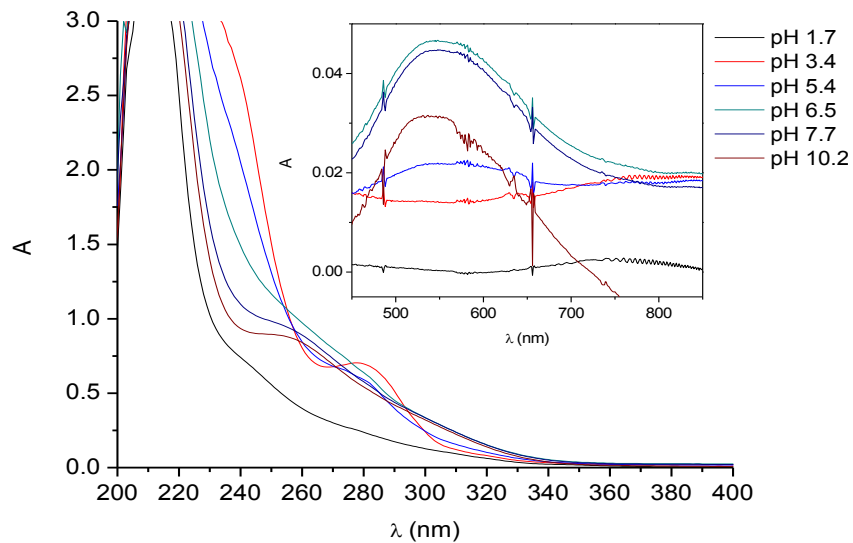


Figura 30. Efecto del pH sobre el complejo  $[\text{CuL13Buta}]^0$   $[5 \times 10^{-4} \text{ M}]$  en solución acuosa con fuerza iónica  $0.01 \text{ M NaCl}$ . En la esquina superior derecha se muestran el efecto del pH sobre la banda d-d del mismo compuesto.

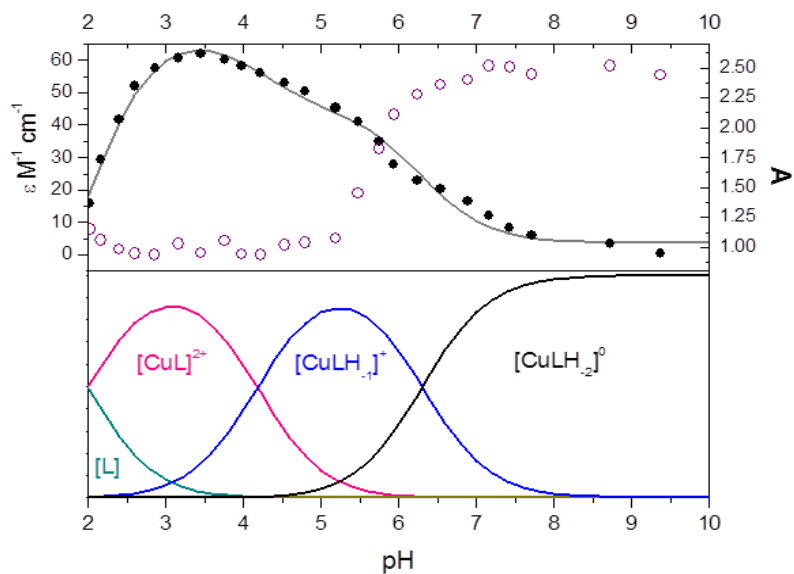


Figura 31. En la parte superior se muestra la variación de absorción por efecto del pH a  $240 \text{ nm}$  ( $\bullet$ ) y el coeficiente de extinción molar de la banda d-d a  $550 \text{ nm}$  ( $\circ$ ) del complejo metálico  $\text{CuL13Buta}$ . En la parte inferior se muestra la distribución de especies determinadas por los cambios observados en la absorción en la banda de  $240 \text{ nm}$ .

El ajuste y la distribución de especies propuesta se muestran en la Figura 31 (parte inferior). La primera especie que se propone, se encuentra en el rango de pH entre 6.5 y 10, en este rango de pH las soluciones se tornaron de color morado y la banda d-d del complejo formado en el espectro se encuentra situada a 550 nm, por lo que se propone que la especie presente en esta región es  $[\text{CuL13ButaH}_2]^0$ , donde el metal se encuentra unido a los dos nitrógenos aminos y los dos nitrógenos de los grupos amida que se encuentran desprotonados del anillo del macrociclo, por que el complejo metálico adquiere una geometría de coordinación plano cuadrado, esta misma especie se presenta en los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  con L13 y L13des (Inoue *et al.*, 1995 y 1998). La segunda inflexión se presenta en el rango de pH entre 5 y 6.5, la especie que se propone en esta región es  $[\text{CuL13ButaH}]^+$  donde el metal se encuentra unido a los dos nitrógeno amino y posiblemente a un oxígeno de un grupo amida que forma parte del anillo del macrociclo, y se propone que uno de los dos nitrógenos de los grupos amida que forman parte del anillo se encuentra desprotonado. Por otra parte, en este rango de pH los espectros de absorción muestran dos bandas d-d: una a 550 nm, y otra que empieza a crecer a los 780 nm, lo que sugiere que hay una mezcla de especies. La tercera inflexión se presenta entre los valores de pH 3.5 y 4.5. En este rango de pH ya no se observa la transición de la banda d-d a 550 nm, solo la de 780 nm esta presente, lo que sugiere que el complejo de  $\text{Cu}^{2+}$  tiene una geometría de coordinación octaédrica, y la especie que se propone es  $[\text{CuL13Buta}]^{2+}$ . En esta especie se propone que el metal se coordina con los dos nitrógenos aminos, con un oxígeno de un grupo amida que forma parte del anillo del macrociclo y con los oxígenos de los grupos amida de los brazos pendientes. La última inflexión en la curva de variación de absorbancia a 240 nm aparece a valores de pH menores de 3.5, donde el cambio de A es marcado. Se observó que la banda d-d esta aparece alrededor de 780 nm y el coeficiente de extinción molar corresponde al cobre acuoso (Cotton y Wilkinson, 2001), lo que indica que en este rango de pH el complejo se encuentra disociado. Este mismo comportamiento también los presentaron los complejos  $[\text{CuL13Hexa}]^0$  y  $[\text{CuL13Fea}]^0$ .

## Estudios de coordinación de $Zn^{2+}$ por RMN de $^1H$

El estudio se realizó mediante titulación de los ligantes con iones de  $Zn^{2+}$  por la técnica de RMN de  $^1H$ , utilizando la metodología que se describe en la sección experimental. En la Figura 32, se muestran una serie de espectros del ligante L13Buta obtenidos durante la titulación con una solución de  $ZnCl_2$ .

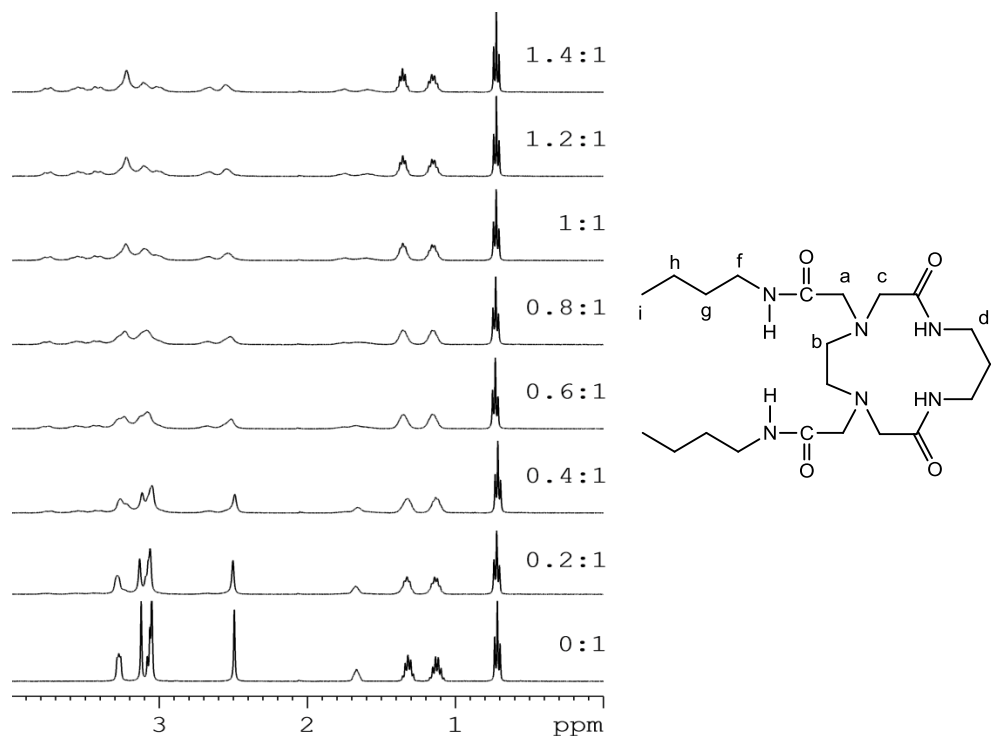


Figura 32. Espectros de RMN de  $^1H$  del ligante L13Buta [5 mM] en  $D_2O$  al llevar a cabo la titulación con  $ZnCl_2$ , a pD de 7.2.

Los espectros de los ligantes revelan que al ir adicionando la solución metálica, las señales de los protones que conforman el anillo del macrociclo y de los protones del primer grupo  $-CH_2-$  del brazo amida se desdoblan, debido a que al llevarse a cabo la coordinación con el  $Zn^{2+}$  cambia el ambiente químico al que se someten los protones y la estructura se hace más rígida, perdiendo la simetría.

Los ligantes derivados de L12 y L13 muestran un comportamiento similar al llevar a cabo la coordinación del ion metálico. La asignación correcta de las señales de los complejos de  $Zn^{2+}$  estudiados se realizó mediante un análisis bidimensional de correlación (COSY); esta

asignación resulta ser difícil, debido a los ensanchamientos de las señales de los protones y traslape de las mismas. De acuerdo con los resultados obtenidos el desdoblamiento que presentan las señales de los protones que conforman el anillo de los macrociclos y de los protones del primer grupo  $-CH_2-$  del brazo amida (protones  $e$  y  $f$  de los ligantes derivados de L12 y L13, respectivamente), sugiere que la coordinación del metal se lleva a cabo en el anillo del macrociclo y la posible intervención de los brazos amida en la formación del complejo. Por estos motivos, la geometría de coordinación tanto de los ligantes derivados de L12 y L13 hacia el ion  $Zn^{2+}$  es de forma octaédrica, además de que el ion metálico  $Zn^{2+}$  solo presenta una esfera de coordinación, por ser un metal de transición de capa completa ( $d^{10}$ ) y su geometría de coordinación es octaédrica. La Figura 33, muestra el espectro del ligante L13Buta libre y su complejo de  $[ZnL13Buta]^{2+}$  para una mejor comprensión. Estos cambios se presentan en todos los ligantes estudiados en este trabajo, los desplazamientos de las señales están reportados en la Tabla 13.

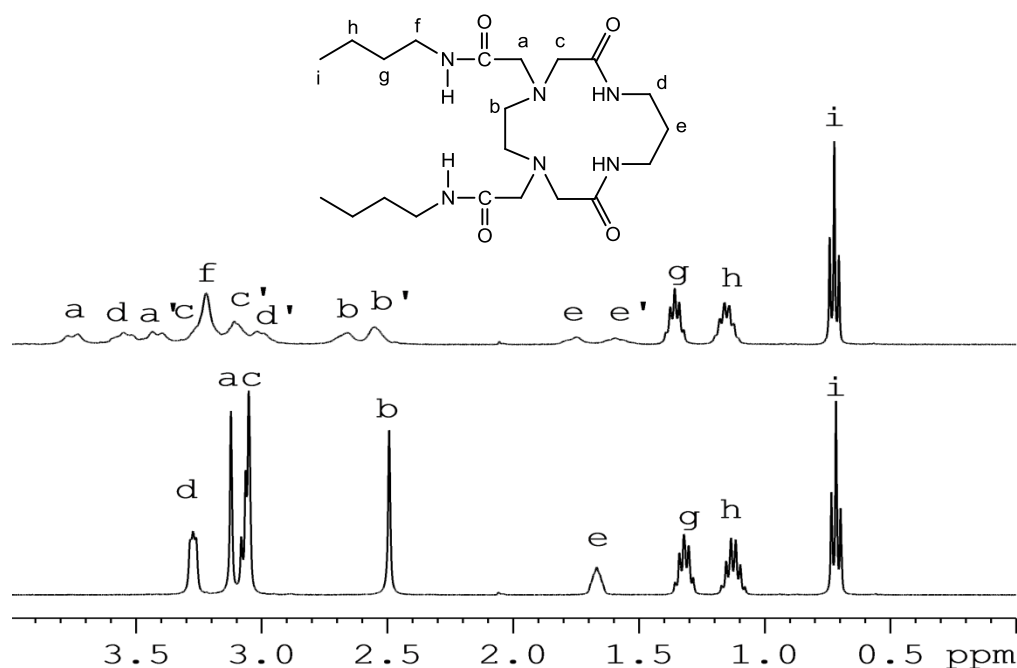


Figura 33. Espectros de RMN de  $^1H$  en  $D_2O$ , pD 7.2 y concentración 5 mM del ligante L13Buta libre (inferior) y del complejo  $[ZnL13Buta]^{2+}$  (superior) de relación 1:1  $[M]/[L]$ .

Tabla 13. Desplazamientos químicos de los protones de los ligantes macrocíclicos derivados de L12 y L13 con brazos amida, y de sus respectivos complejos con Zn<sup>2+</sup> en una relación 1:1 en la razón [M]/[L].

Desplazamientos químicos en ppm (RMN de <sup>1</sup> H)												
	L12 Buta	ZnL12 Buta	L12 Hexa	ZnL12 Hexa	L12 Fea	ZnL12 Fea	L13 Buta	ZnL13 Buta	L13 Hexa	ZnL13 Hexa	L13 Fea	ZnL13 Fea
a	3.271	3.313	3.267	3.521	3.046	3.681	3.282	3.734	3.277	3.745	3.025	3.420
a'		3.115		3.241		3.178		3.436		3.410		3.014
b	2.631	2.625	2.641	2.638	2.350	2.328	2.653	2.664	2.650	2.653	2.365	2.257
b'		2.564		2.773		2.096		2.537		2.583		2.073
c	3.193	3.218	3.187	3.405	2.789	3.194	3.211	3.351	3.204	3.470	2.831	2.813
c'		2.847		2.952		2.740		3.104		3.102		2.636
d	3.480	3.608	3.481	3.738	3.296	3.702	3.432	3.555	3.433	3.546	3.265	3.113
d'		3.313		3.501		3.194		3.026		3.039		2.599
e	3.229	3.272	3.235	3.347	3.558	3.565	1.827	1.744	1.826	1.752	1.733	1.749
e'								1.601		1.614		1.563
f	1.499	1.363	1.522	1.543	2.875	2.908	3.223	3.226	3.229	3.230	3.538	3.483
g	1.314	1.166	1.277	1.283	7.236	7.250	1.480	1.355	1.502	1.387	2.853	2.713
h	0.887	0.728	1.277	1.283	7.314	7.314	1.293	1.159	1.255	1.125	7.202	7.099
i			1.277	1.283	7.253	7.298	0.876	0.725	1.255	1.125	7.294	7.141
j			0.848	0.855					1.255	1.125	7.223	7.123
k									0.843	0.697		

Los cambios de área que presentaron las señales de los protones de cada ligante durante la titulación se utilizaron para determinar la estequiometría de los complejos de  $Zn^{2+}$  mediante el método de JOB. Se encontró que todos los complejos de  $Zn^{2+}$  en estudio tienen una relación 1:1 [M]/[L]. En la Figura 34, se muestra el resultado obtenido para el complejo para el complejo  $[ZnL13Hexa]^{2+}$ . En los Anexos: A38-A40, se encuentran las graficas obtenidas por el método de JOB para los otros complejos de  $Zn^{2+}$ . Para este estudio de complejación no se determinaron constantes de asociación, esto debido a que las constantes de complejos metálicos son muy grandes.

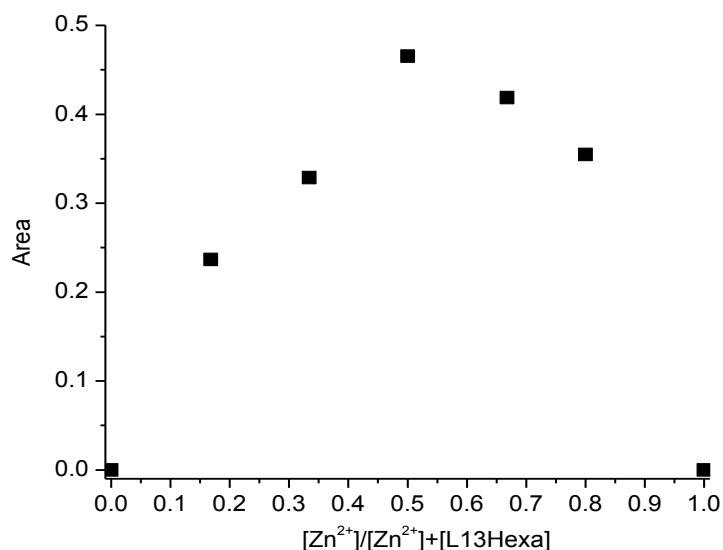


Figura 34. Estequiometría 1:1 determinada por el método JOB del complejo  $[ZnL13Hexa]^{2+}$ .

### Estudios de coordinación de histamina con complejos de $Cu^{2+}$

Todos los complejos de cobre de los ligantes derivados de L12 y L13 estudiados, presentan una banda de transferencia de carga (TC) alrededor de los 230-250 nm como se menciono anteriormente. Al realizar el estudio de coordinación de histamina con los complejos de  $Cu^{2+}$ , se observaron distintos cambios tanto en las bandas de transferencia de carga como en la banda d-d de los complejos metálicos.



Al llevar a cabo la titulación de los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  obtenidos de los derivados de L12 con histamina, en los espectros de absorción las bandas de TC presentan un aumento en su absorción y un desplazamiento hipsocrómico (hacia menor longitud de onda) evidenciando la interacción de la histamina con los complejos. También se observa la presencia de un punto isobéptico en un rango de los 260-275 nm, lo cual indica un equilibrio entre dos especies, además, se presenta un cambio en la banda d-d de los complejos metálicos, aumentando la absorción y desplazándose hacia el azul. Los desplazamientos de la banda d-d que presentan los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los ligantes derivados de L12 van desde los 685 a los 595 nm, indican un cambio en la geometría de coordinación de los complejos y la formación del aducto con la histamina debido a los cambios que se presentan en los espectros. Estos cambios se muestran en la Figura 35, para la titulación del complejo metálico  $[\text{CuL12Buta}]^{2+}$  con histamina.

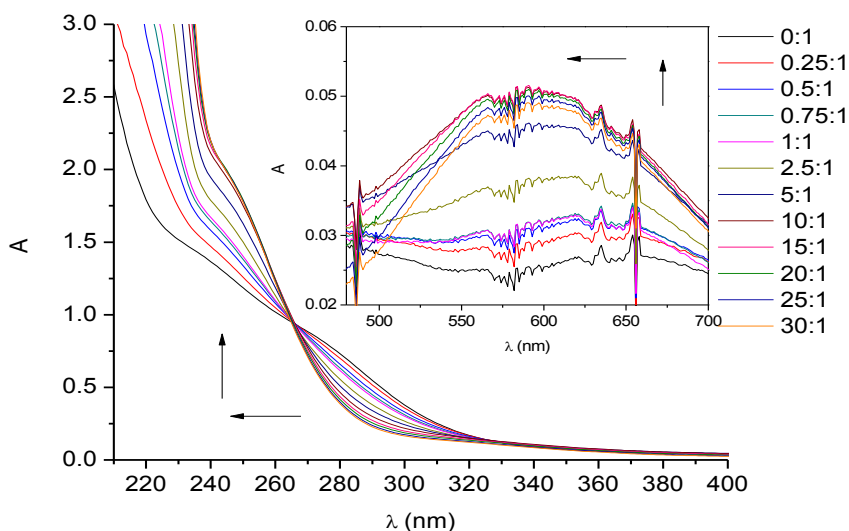


Figura 35. Espectros electrónicos de la titulación del complejo  $[\text{CuL12Buta}]^{2+}$   $[5 \times 10^{-4}]$  con histamina en Buffer Trizma (pH 7.2), donde se muestran los cambios que sufre las bandas de transferencia de carga. El recuadro muestra los cambios que se manifiestan en la banda d-d.

Por otra parte, en los espectros obtenidos de las titulaciones de los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los derivados de L13 con histamina, las bandas de TC muestran un comportamiento similar al observado en la titulación de los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los derivados de L12 con histamina.

La formación del aducto de histamina con los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  (complejos ternarios) durante la titulación muestra un punto isosbético a una longitud de onda de 240-265 nm, en comparación con los complejos ternarios que provienen de los ligantes derivados de L12. Sin embargo, la banda d-d de los complejos de los ligantes derivados de L13 durante la adición de histamina, tienen un comportamiento distinto al observado en sus análogos provenientes de los ligantes derivados de L12. La banda d-d presentan una disminución en la absorción en el caso del  $[\text{CuL13Buta}]^0$  y  $[\text{CuL13Fea}]^0$  con histamina, mientras que el  $[\text{CuL13Hexa}]^0$  presenta un aumento en la absorción. Sin embargo todos mostrarán un desplazamiento batocrómico. Estos desplazamientos de la banda d-d que presentan los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los ligantes derivados de L13 van desde los 530 a los 590 nm, al igual que los complejos ternarios de los ligantes derivados de L12, esta observación indica un cambio en la geometría de coordinación de los complejos y la formación del aducto con la histamina debido a los cambios que se presentan en los espectros. Estos cambios se muestran en las Figuras 36 y 37, para los complejos metálicos de  $[\text{CuL13Buta}]^0$  y  $[\text{CuL13Hexa}]^0$  con histamina. En los Anexos: A41-A43, se muestran los espectros de UV-Vis de la titulación con histamina de los otros complejos de  $\text{Cu}^{2+}$ .

Se determinaron las constantes de formación de los aductos utilizando los cambios de absorbancia de las bandas de transferencia de carga de los complejos. Para la determinación del valor de la constante de formación se utilizó un método de ajuste no lineal utilizando la ecuación de balance de masas (Ec. 3). Se obtuvieron constantes de formación del orden de  $10^3$  para los aductos formados con los complejos metálicos de los ligantes derivados de L12, mientras que para los complejos ternarios de los ligantes derivados de L13 mostraron constantes de formación del orden de  $10^1$  y  $10^2$  (Ver Anexos: A44-A48). En la Figura 38, se muestra el ajuste de la determinación de la constante en la formación del complejo ternario  $[\text{CuL12Fea-hsH}^+]^{3+}$ , utilizando la variación en la absorbancia a 285 nm y en la Tabla 14, se muestran las constantes de formación de los aductos formados por la histamina con los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$ .

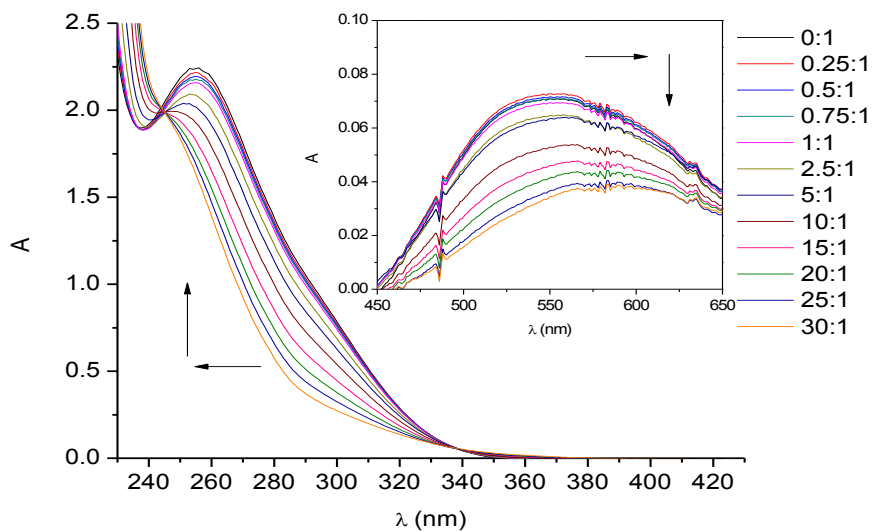


Figura 36. Espectros electrónicos de la titulación del complejo  $[\text{CuL13Buta}]^0$   $[5 \times 10^{-4}]$  con histamina en Buffer Trizma (pH 7.2), donde se muestran los cambios que sufre las bandas de transferencia de carga. El recuadro muestra los cambios que se manifiestan en la banda d-d.

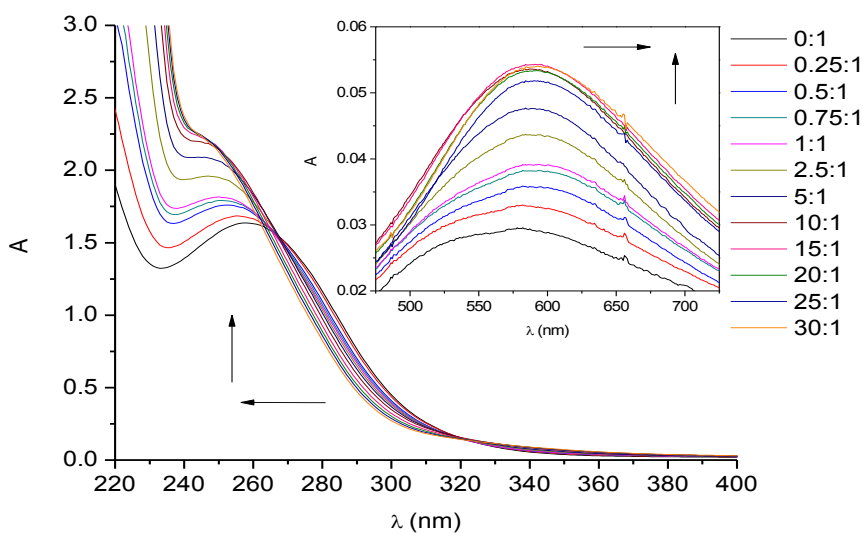


Figura 37. Espectros electrónicos de la titulación del complejo  $[\text{CuL13Hexa}]^0$   $[5 \times 10^{-4}]$  con histamina en Buffer Trizma (pH 7.2), donde se muestran los cambios que sufre las bandas de transferencia de carga. El recuadro muestra los cambios que se manifiestan en la banda d-d.

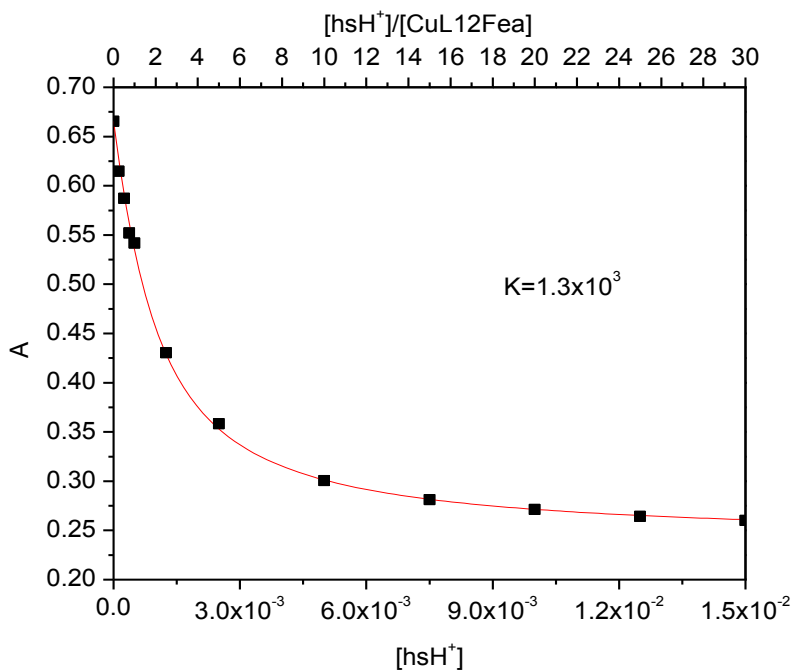


Figura 38. El complejo ternario  $[\text{CuL12Fea-hsH}^+]^{3+}$  muestra una constante de formación (K) igual a  $1.3 \times 10^3$ .

Tabla 14. Constantes de formación de los aductos formados por la histamina con los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$ .

Complejo molecular	Constante de formación (K)	Desviación estándar (DS)
$[\text{Cu}^{2+}\text{L12Buta-hsH}^+]^{3+}$	$1.2 \times 10^3$	$\pm 2.2\%$
$[\text{Cu}^{2+}\text{L12Hexa-hsH}^+]^{3+}$	$9.6 \times 10^3$	$\pm 2.9\%$
$[\text{Cu}^{2+}\text{L12Fea-hsH}^+]^{3+}$	$1.3 \times 10^3$	$\pm 2.9\%$
$[\text{CuL13Buta-hsH}^+]^+$	$7.7 \times 10$	$\pm 2.3\%$
$[\text{CuL13Hexa-hsH}^+]^+$	$6.3 \times 10^2$	$\pm 2.6\%$
$[\text{CuL13Fea-hsH}^+]^+$	$7.6 \times 10$	$\pm 0.3\%$

## Estudios de coordinación de histamina con complejos de $Zn^{2+}$

Se llevaron a cabo titulaciones de los complejos de  $Zn^{2+}$  con histamina a pD de 7.67, donde el complejo de  $Zn^{2+}$  en estudio tienen una geometría de coordinación octaédrica, se propone que el ion metálico se coordina con los dos átomos de nitrógeno amino, con un oxígeno de un grupo carbonilo de los enlaces amida del anillo, y posiblemente con el grupo carbonilo de los brazos amida y el último sitio de coordinación del ion metálico lo ocupa una molécula de agua  $[ML(H_2O)]^{2+}$ . Al realizar las titulaciones, tanto el pH de la solución de histamina como el pH del complejo metálico se mantuvieron constantes, esto con el fin de solo observar el efecto de la concentración del complejo sobre el desplazamiento químico de la histamina. En las Figuras 39 y 40, se muestran los espectros de la región aromática de la histamina cuando está libre y en presencia de diferentes complejos metálicos. La señal que aparece a campo más bajo corresponde a los protones H2 y el que aparece a campo más alto son los protones H5 de la histamina. Los protones H2 y H5 de histamina pueden ser visualizados en la Figura 41.

En la región donde aparecen las señales del complejo, correspondientes al anillo macrocíclico no se observan cambios en las señales al estar en presencia de la histamina, esto sugiere que la geometría de coordinación y la conformación del complejo  $[ML(H_2O)]^{2+}$  no es influenciada significativamente por la sustitución de la molécula de  $H_2O$  por una molécula de histamina. Por otra parte, si se observó un cambio en la región aromática de la histamina, como se puede observar en las Figuras 39 y 40, las señales de histamina sufren un cambio en el desplazamiento químico al coordinarse con el complejo, las señales se desplazan a campo bajo. El cambio de desplazamiento de las señales a campo bajo se debe a que al coordinarse la molécula donadora (nitrógeno de la histamina) al ion  $Zn^{2+}$ , la densidad electrónica del átomo donador disminuye hacia los protones vecinos y esto provoca que las señales se desplacen a campo bajo. El cambio en el desplazamiento químico es generalmente relacionado con el grado de donación electrónica de la molécula donadora al centro metálico.

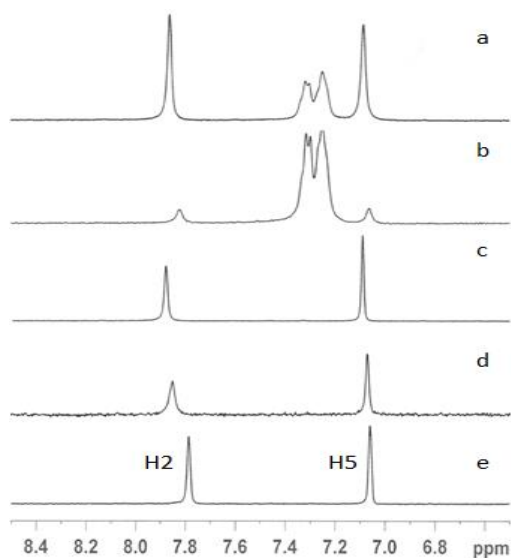


Figura 39. Espectros de la región aromática de la histamina en presencia de los complejos metálicos en relación 2:1 y por saturación con histamina, en la razón  $[\text{hsH}^+]/[\text{ML}]^{2+}$ , en  $\text{D}_2\text{O}$ , pD 7.6 y concentración del complejo de [5 mM]. Espectros **a** (saturada), **b** (2:1), de  $[\text{ZnL12Fea}]^{2+}$ , **c** (saturada), **d** (2:1) de  $[\text{ZnL12Buta}]^{2+}$  y **e** de la histamina libre.

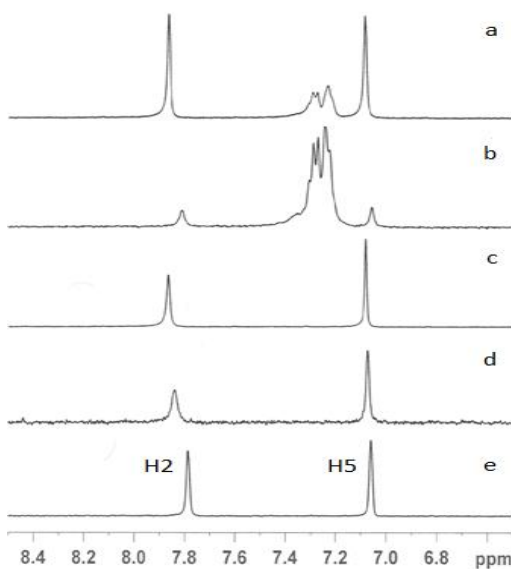


Figura 40. Espectros de la región aromática de la histamina en presencia de los complejos metálicos en relación 2:1 y por saturación con histamina, en la razón  $[\text{hsH}^+]/[\text{ML}]^{2+}$ , en  $\text{D}_2\text{O}$ , pD 7.6 y concentración del complejo de [5 mM]. Espectros **a** (saturada), **b** (2:1), de  $[\text{ZnL13Fea}]^0$ , **c** (saturada), **d** (2:1) de  $[\text{ZnL13Buta}]^0$  y **e** de la histamina libre.

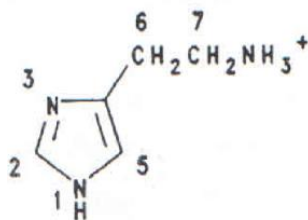


Figura 41. Histamina a un pH básico (pH=7.23) (Inoue *et al.*, 1997).

Respecto a los desplazamientos químicos que sufren los protones H2 y H5 de la región aromática de la histamina cuando interactúan con los complejos de  $Zn^{2+}$ . La señal H2 de la histamina con los complejos  $[ZnL12Buta]^{2+}$ ,  $[ZnL13Buta]^0$ ,  $[ZnL12Hexa]^{2+}$  y  $[ZnL13Hexa]^0$  se observó el mismo efecto, la señal se hizo ancha, mientras que la señal H5 se mantuvo delgada (ver Figuras 39 y 40). Esto sugiere que la coordinación ocurre en el nitrógeno 3 de anillo imidazol de la histamina (ver Figura 41) con el centro metálico. En el caso de los complejos  $[ZnL12Fea]^{2+}$  y  $[ZnL13Fea]^0$  se observó que las señales tanto del protón H2 y el H5 de la histamina se hicieron anchas en la misma magnitud, esto sugiere que el protón H5 presenta mayor rigidez o menor rotación por efecto de los brazos con anillos feniles de los macrociclos.

Las constantes de formación de los aductos de histamina con los complejos de  $Zn^{2+}$  (complejo ternario) no pudieron ser determinadas por el método de ajuste no lineal mediante la ecuación de balance de masas (Ec. 3). Sin embargo, Recillas-Mota *et al.* y Török *et al.* reportaron que los complejos de  $Cu^{2+}$  tienen mayor preferencia por la histamina que los complejos metálicos de  $Zn^{2+}$  (Recillas-Mota *et al.*, 2009 y Török *et al.*, 1998). Por lo mencionado en la literatura, se esperarían menores constantes de formación, para los aductos de histamina con complejos de  $Zn^{2+}$ , que sus respectivos análogos de  $Cu^{2+}$ .

## CONCLUSIONES

Se obtuvieron los ligantes macrocíclicos con brazos amida L12Buta, L12Hexa, L12Fea, L13Buta, L13Hexa y L13Fea, a partir de los macrocíclicos L12 y L13 con grupos ácidos pendientes sintetizados previamente por el método reportado por Inoue *et al.*, 1992 y 1993. La reacción de amidación se llevó a cabo en microondas a una temperatura de 50 °C en diclorometano como medio de reacción y se utilizaron DIC y HOBt como agentes acoplantes. Los productos se purificaron por columna utilizando acetona, etanol, agua y metanol como eluyentes, se obtuvieron polvos blancos con rendimientos mayores de 32%. Mediante espectroscopia de IR se determinó la formación del grupo amida y mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , masas y análisis elemental se confirmaron las estructuras propuestas para cada compuesto.

Se llevó a cabo el estudio de coordinación de los macrociclos modificados con iones de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ . El estudio de la formación de complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  se llevó a cabo mediante UV-Vis a  $\text{pH} = 7.2$ , en los espectros de absorción de los derivados de L12 se observa que al ir adicionando la solución de  $\text{Cu}^{2+}$  aparece una banda alrededor de 250 nm y otra a 690 nm, características de TC y d-d respectivamente. En el caso de los derivados de L13 la banda d-d aparece alrededor de 550 nm, de aquí se deduce que los derivados de L12 tienen una geometría octaédrica de coordinación y los derivados de L13 una geometría plano cuadrado. En el caso de los complejos derivados de L12 mantienen la estructura octaédrica en todo el rango de  $\text{pH}$ , mientras que los derivados de L13 cambian su estructura octaédrica a plano cuadrado a  $\text{pH}$  mayor de 5. Se calcularon las constantes de formación (K) de los complejos mediante un método de ajuste no lineal con la variación de absorbancia a diferentes relaciones molares  $[\text{Cu}^{2+}]/[\text{Ligante}]$ , obteniéndose valores del orden de  $10^4$  y  $10^5$ , y se determinó una estequiometría de los complejos 1:1.

El estudio de coordinación con  $\text{Zn}^{2+}$  se llevó a cabo mediante RMN de  $^1\text{H}$  a  $\text{pH} = 7.2$ . En los espectros se observa que al ir adicionando la solución de  $\text{Zn}^{2+}$ , las señales de los protones del anillo macrocíclico así como el  $\text{CH}_2$ , unido directamente al grupo amida de los



brazos, se desdoblan por efecto de la coordinación con el metal provocando un cambio en el ambiente químico de los protones al adquirir una estructura más rígida, por lo cual se propone que los complejos tienen una geometría octaédrica de coordinación. Mediante el método de JOB se determinó la estequiometría 1:1.

Los estudios de coordinación de histamina con complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  por la técnica de UV-Vis, confirman la interacción de la histamina con todos los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  de los derivados de L12 y L13, esto se manifiesta en los cambios en las bandas de TC y la banda d-d de los complejos. La banda d-d de los complejos de los ligandos L12Buta, L12Hexa y L12Fea, se desplaza a menor longitud de onda al formarse el aducto de histamina, mientras que los complejos de los ligandos L13Buta, L13Hexa y L13Fea, presentan un desplazamiento de la banda d-d a mayor longitud de onda. Con los valores de los cambios de absorbancia se calcularon las constantes de formación, siendo mayores para los complejos de los ligandos derivados de L12.

Los estudios de coordinación de histamina con complejos de  $\text{Zn}^{2+}$  por RMN de  $^1\text{H}$ , indican que la interacción de la histamina con el centro metálico ocurre en el N3 del anillo imidazol de la histamina.

Los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  tanto de los ligandos derivados de L12 y L13 pueden ser utilizados como modelos de estudio de metaloproteínas, debido al tipo de estructura que presentan y el reconocimiento hacia histamina.

## RECOMENDACIONES Y PERSPECTIVAS

### Recomendaciones

1. Se recomienda obtener monocristales de los ligantes en forma libre y en su forma de complejos con  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  con la intención de elucidar las estructuras cristalinas de estos compuestos por estudios de difracción de rayos X.
2. También sería interesante elucidar las estructuras cristalinas de algunos de los aductos con histamina.
3. Se recomienda llevar a cabo estudios de formación de aductos con otras moléculas como es el imidazol y dopamina, las cuales tienen importancia biológica.
4. Se recomienda que se realice modelaje molecular, a nivel de mecánica molecular y/o métodos semiempíricos de los ligantes así como de los complejos, para un mejor entendimiento del funcionamiento de estos receptores durante el proceso de complejación.

### Perspectivas

5. Realizar pruebas de la capacidad antioxidante de los complejos de cobre<sup>2+</sup> con los ligantes derivados de L13, debido a que presentan la geometría de plano cuadrado.
6. Sintetizar ligantes derivados de L13 que presenten brazos pendientes de histamina y otros grupos aromáticos más grandes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aqra, F. M. A. M.; *New macrocyclic complexes containing amide, amine and secondary amine functions*; *Transition Met. Chem.*, (1999), 24, 337-339.
2. Árus, D., Jancsó, A., Szunyogh, D., Matyuska, F., Nagy, N. V., Hoffmann, E., Körtvélyesi, T. and Gajda, T.; *On the possible roles of N-terminal His-rich domains of Cu,Zn SODs of some Gram-negative bacteria*; *Journal of Inorganic Biochemistry* 106 (2012) 10-18.
3. Atkins, P., Overton, T., Rourke, J., Weller, M. and Armstrong, F.; *Química Inorgánica*; Editorial, Mc Graw Hill; Cuarta Edición; 2008; pag., 219, 226, 227.
4. Ault, A.; *Techniques and Experimental for Organic Chemistry*; Editorial, University Science Books; Sixth Edition; 1998; pag., 201-211.
5. Becker, E. D.; *High Resolution NMR Theory and Chemical Applications*; Editorial, Academic Press; Third Edition; 2000; pag., 1,2-7,13,14.
6. Carey, F. A.; *Química Orgánica*; Editorial, Mc Graw Hill; Sexta Edición; 2003; pag., 50, 843, 845-856, 860, 869-878.
7. Carey, F. A. and Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*; Editorial, Springer; Fifth Edition; 2007; pag., 389, 391, 393, 629, 654, 659, 662, 664, 665.
8. Chang, R.; *Química*; Editorial, Mc Graw Hill; Novena Edición; 2007; pag., 1046.
9. Choi, H. J., Bae, Y. K., Kang, S. Ch., Park, Y. S., Park, J. W., Kim, W. I. and Bell, T. W.; *Strongly basic macrocyclic triamines, 1,5,9-triazacyclododecanes for solvent extraction of gold(I) cyanide*; *Tetrahedron*; 2002, 43, 9385-9389.
10. Cotton, F. A. and Wilkinson, G.; *Química Inorgánica Avanzada*; Editorial, Noriega-Limusa; 2001; pag., 86-88, 100-103, 153, 171, 172.
11. Delgado, R.; Cabral, M. F.; Castanheira, R.; Zhang, A.; Herrmann, R.; *Metal complexes of edta-derived macrocyclic ether bis(lactones). Hydrolysis of the macrocycles and the metal catalysis effect*; *Polyhedron*; 2002; Vol. 21, 2207-2322.

12. Ernst, R. R., Bodenhausen, G. y Wokaun, A.; *Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions*; Editorial, Oxford; 1997; pag., 1.
13. Fitzpatrick, D. W. and Ulrich H. J.; *Macrocyclic Chemistry. New Research Developments, Chemistry Research and Applications*; Editorial, Nova Science Publishers, Inc; 2010.
14. Fuzerov, S., Kotek, J., C'isarova, I., Hermann, P., Binnemans, K. and Lukes, I.; *Cyclam (1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane) with one methylphosphonate pendant arm: a new ligand for selective copper(II) binding*; DaltonTrans, 2005, 2908-2915.
15. Gelens, E., Smeets, L., Sliedregt, L. A. J. M., van Steen, B. J., Kruse, Ch. G., Leurs, R. and Orru, R. V. A.; *An atom efficient and solvent-free synthesis of structurally diverse amides using microwaves*; Tetrahedron Letters, 2005, 46, 3751-3754.
16. Hayes, B. L.; *Microwave Synthesis chemistry at the speed of light*; Editorial, CEM Publishing; 2002; pag., 7, 11, 12, 15-18, 113, 117.
17. Housecroft, C. E. and Sharpe, A. G.; *Química Inorgánica*; Editorial, Pearson Prentice Hall; Segunda Edición; 2006; pag., 178, 179, 183-186.
18. Inoue, M. B., Fernando, Q., Villegas, C. A. and Inoue, M.; *Structure of Lead(II) Complex of a New 13-Membered Macrocyclic with Two Pendant Carboxymethyl Groups*; Acta Cryst. (1993). C49, 875-878.
19. Inoue, M. B., Machi, L., Inoue, M. and Fernando, Q.; *Coordination of histamine and imidazole with macrocyclic Zn<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> and Cu<sup>2+</sup> chelates of dioxotetraazacycloalkanediacetates*; Inorganica Chimica Acta, 261 (1997) 59-65.
20. Inoue, M. B., Machi, L., Inoue, M. and Fernando, Q.; *Structural and spectroscopic studies of a metacyclophane and its binuclear Cu<sup>2+</sup> complex*; Inorganica Chimica Acta, 317 (2001) 320-323.
21. Inoue, M. B., Muñoz, I. C., Inoue, M. and Fernando, Q.; *X-ray structures and fluorescence spectra of binuclear Zn<sup>2+</sup> and Cd<sup>2+</sup> complexes of an amide-based naphthalenophane*; Inorganica Chimica Acta 300-302 (2000) 206-211.
22. Inoue, M. B., Navarro, R. E., Inoue, M. and Fernando, Q.; *Manganese(II) and Gadolinium(II) Complexes with New 13- and 16-Membered Dioxopolyazacycloalkanes*

- Having Pendant Hydroxy and Carboxymethyl Groups*; Inorg. Chem. 1995, 34, 6074-6079.
23. Inoue, M. B., Navarro, R. E., Inoue, M. and Fernando, Q.; *Potentiometric and spectroscopic studies of reactions of histidine with 13-membered amide-based macrocyclic Cu<sup>2+</sup> chelates*; Inorganica Chimica Acta 295 (1999) 115-119.
24. Inoue, M. B., Navarro, R. E., Landín, I. O., López, D. M., Inoue, M. and Fernando, Q.; *Electronic spectra and structures of Cu<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> complexes with dioxotetraazacycloalkanediacetates and their diester derivatives*; Inorganic Chimica Acta, 269 (1998) 224-228.
25. Inoue, M. B., Oram, P., Andreu-de-Riquer, G., Inoue, M., Borbat, P., Raitsimring, A. and Fernando, Q.; *Transition Metal Complexes of 12- and 13-Membered Functionalized Macrocycles, Dioxotetraazacycloalkanediacetates*; Inorganic Chemistry, Vol. 34, No. 13, 1995, 3528-3535.
26. Inoue, M. B., Oram, P., Inoue, M. and Fernando, Q.; *Solution <sup>1</sup>H NMR and X-ray crystal structures of Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> and Cd<sup>2+</sup> complexes with 12- and 13-membered macrocycles, dioxotetraazacycloalkanediacetic acids*; Inorganic Chimica Acta, 246 (1996) 401-412.
27. Inoue, M. B., Oram, P., Inoue, M. and Fernando, Q.; *<sup>1</sup>H NMR and protonation constants of new metal-chelating macrocycles, oxocyclopolymines with pendant carboxymethyl groups, and the stabilities of their Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup> complexes*; Inorganic Chimica Acta, 232 (1995) 91-98.
28. Inoue, M. B., Villegas, C. A., Asano, K., Nakamura, M., Inoue, M. and Fernando, Q.; *New 12-Membered and 24-Membered Macrocycles with Pendent Acetato Groups and X-ray Crystal Structures of the Copper(II) and Manganese(II) Complexes*; Inorganic Chemistry, Vol. 31, No. 12, 1992, 2480-2483.
29. Jacobsen, N. E.; *NMR Spectroscopy Explained Simplified Theory, Applications and Examples for Organic Chemistry and Structural Biology*; Editorial, Wiley-Interscience; 2007; pag., xi, xii, 1-3.

30. Kappe, C. O., Dallinger, D. and Murphree, S. Sh.; *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists Strategies, Instruments, and Protocols*; Editorial, Wiley-VCH; 2009; pag., ix, 1, 2, 19, 192.
31. Keypour, H., Arzhangi, P., Rahpeyma, N., Rezaeivala, M., Elerman, Y., Büyükgüngör, O., Valencia, L. and Khavasi, H. R.; *Synthesis and characterization of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with new macrocyclic Schiff base ligands containing piperazine moiety*; Journal of Molecular Structure 977 (2010) 6-11.
32. Kumar, D. S. and Alexander, V.; *Macrocyclic complexes of lanthanides in identical ligand frameworks Part I. Synthesis of lanthanide(III) and yttrium(III) complexes of an 18-membered dioxatetraaza macrocycle*; Inorganica Chimica Acta 238 (1995) 63-71.
33. Lambert, J. B.; Shurvell, H. F.; Lightner D. A. y Graham Cooks R.; *Organic Structural Spectroscopy*; Editorial, Prentice Hall; 1998; pag., 1,8-14, 252-258, 274-278.
34. Lindoy, L. F.; *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes*; Editorial, Cambridge; 1989; pag., 22, 26-29.
35. Loupy, A., Perreux, L., Liagre, M., Burle, K. and Moneuse, M.; *Reactivity and selectivity under microwaves in organic chemistry. Relation with medium effects and reaction mechanisms*; Pure Appl. Chem., 2001, Vol. 73, 161-166.
36. McMurry, J.; *Química Orgánica*; Editorial, Cengage Learning; Séptima Edición; 2008; pag., 363, 785, 787-792, 797, 798, 803, 807, 811, 813-816.
37. Mikkelsen, K. and Nielsen, S. O.; *Acidity Measurements with the Glass Electrode in H<sub>2</sub>O-D<sub>2</sub>O Mixtures*; J. Phys. Chem., 1960; Vol. 64, 632-637.
38. Myari, A., Malandrinos, G., Plakatouras, J., Hadjiliadis, N. and Sóvágó, I.; *Interaction of Cu(II) with His-Val-Gly-Asp and of Zn(II) with His-Val-His, Two Peptides at the Active Site of Cu,Zn-Superoxide Dismutase*; Bioinorganic Chemistry and Applications, Volumen 1. No. 1, 2003, 99-111.
39. Nasiri, M., Shakourian-Fard, M. and Fattahi, A.; *Influence of the hydrogen bonding on the basicity of selected macrocyclic amines*; J. Phys. Org. Chem.; 2012.
40. Navarro, R. E., Cruz-Valenzuela, M. and Inoue, M.; *Solution <sup>1</sup>H n.m.r. of paramagnetic Co<sup>2+</sup> complexes with dioxobis(carboxymethyl)tetraazamacrocycles*; Transition Metal Chemistry, (2005) 30: 5-12.

41. Ning, Y. Ch.; *Structural Identification of Organic Compounds with Spectroscopic Techniques with a Foreword by Nobel Prize Winner, Richard R. Ernst*; Editorial, Wiley-VCH; 2007; pag., vii, 1-7.
42. Perreux, L., Loupy, A. and Volatron, F.; *Solvent-free preparation of amides from acids and primary amines under microwave irradiation*; *Tetrahedron*, 58, (2002), 2155-2162.
43. Petricci, E., Mugnaini, C., Radi, M., Corelli, F. and Botta, M.; *Microwave-Assisted Acylation of Amines, Alcohols, and Phenols by the Use of Solid-Supported Reagents (SSRs)*; *J. Org. Chem.*, 2004, 69, 7880-7887.
44. Plush, S. E., Lincoln, S. F. and Wainwright, K. P.; *Aminoacid N-substituted 1,4,7-triazacyclononane and 1,4,7,10-tetraazacyclododecane  $Zn^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$  and  $Cu^{2+}$  complexes. A preparative, potentiometric titration and NMR spectroscopic study*; *Dalton Trans.*, 2004, 1410-1417.
45. Recillas-Mota, J. J., Bernad-Bernad, M. J. and Gracia-Mora, J.; *Histamine interaction with  $Zn^{2+}$  and  $Cu^{2+}$  porphyrins*; *Pharmazie* 64 (2009) 8, 521-524.
46. Ribas, G. J.; *Coordination Chemistry*; Editorial, Wiley-VCH; 2008; pag., 31-33, 35-40, 558-560.
47. Roberts, R. M., Gilbert, J. C., Rodewald, L. R. y Wingrove, A. S.; *Modern Experimental Organic Chemistry*; Editorial, Saunders College Publishing; Fourth Edition; 1985; pag., 188, 234-237, 305-314 .
48. Rodgers, G. E.; *Química Inorgánica Introducción a la Química de Coordinación, del Estado Sólido y Descriptiva*; Editorial, Mc Graw Hill; 1995; pag., 11, 23-26.
49. Rubinson, K. A. y Rubinson, J. F.; *Análisis Instrumental*; Editorial, Prentice Hall; Primera Edición; 2001; pag., 288-289, 303-302, 484-490.
50. Sabatino, G., Mulinacci, B., Alcaro, M. C., Chelli, M., Rovero, P. and Papini, A. M.; *Assessment of new 6-Cl-HOBt based coupling reagents for peptide synthesis. Part 1: Coupling efficiency study*; *Letters in Peptide Science*, 2002, 9, 119-123.
51. Semenov, V. E., Nikolaev, A. E., Kozlov, A. V., Pod'yachev, S. N., Lodochnikova, O. A., Kataeva, O. N., Latypov, Sh. K. and Reznik V. S.; *Structure and Properties of*

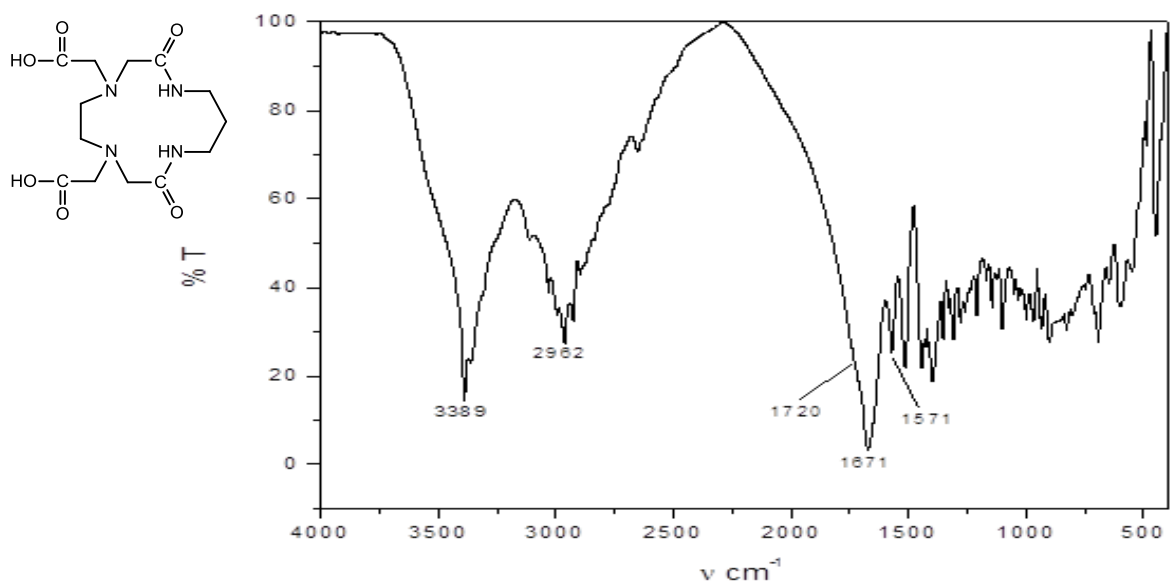
- Macrocyclic Compounds Containing a Pyrimidine Fragment*; Russian Journal of Organic Chemistry; 2008; Vol. 44, No. 6, 891-900.
52. Silverstein, R. M., Webster, F. X. y Kiemle, D. J.; *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; Editorial, Wiley; Seventh Edition; 2005; pag., iii, 127,128,137-141.
53. Singh, A. K., Singh, R. and Saxena, P.; *Macrocyclic metal complexes: synthesis and characterization of 14- and 16-membered tetraaza macrocyclic complexes of transition metals*; Transition Metal Chemistry 29 (2004) 867-869.
54. Skoog, D. A., Holler, F. J. y Nieman, T. A.; *Principios de Análisis Instrumental*; Editorial, Mc Graw Hill; Quinta Edición; 2001; pag., 322-326.
55. Smith, M. B. and March, J.; *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*; Editorial, Wiley-Interscience; Sixth Edition; 2007; pag., 297, 425, 432, 490, 1253-1255.
56. Solomons, T. W. G.; *Química Orgánica*; Editorial, Limusa Wiley; Segunda Edición; 2000; pag., 118, 919, 927, 929, 933, 935, 936, 949-955, 973, 974.
57. Steed, J. W. and Atwood, J. L.; *Supramolecular Chemistry*; Editorial, Wiley; Second Edition; 2009; pag., 3, 4, 22, 23, 24, 25, 41, 42, 61, 112, 129, 130, 153-158.
58. Steed, J. W., Turner, D. R. and Wallace, K. J.; *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*; Editorial, Wiley; 2007; pag., 4-11, 30-36.
59. Török, I., Gajda, T., Gyurcsik, B., Tóth, G. K. and Péter, A.; *Metal complexes of imidazole ligands containing histamine-like donor sets: equilibrium, solution structure and hydrolytic activity*; J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1998, 1205-1212.
60. Valeur, E. and Bradley, M.; *Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents*; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606-631.
61. Wade, Jr. L. G.; *Química Orgánica*; Editorial, Pearson Prentice Hall; Quinta Edición; 2004; pag., 73, 928, 929, 942, 943, 952, 957-959, 970, 974, 984.
62. Yatsimirsky, A and Schneider H. J.; *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*; Editorial, Wiley; 2000; pag., 1, 11-22, 25-35.



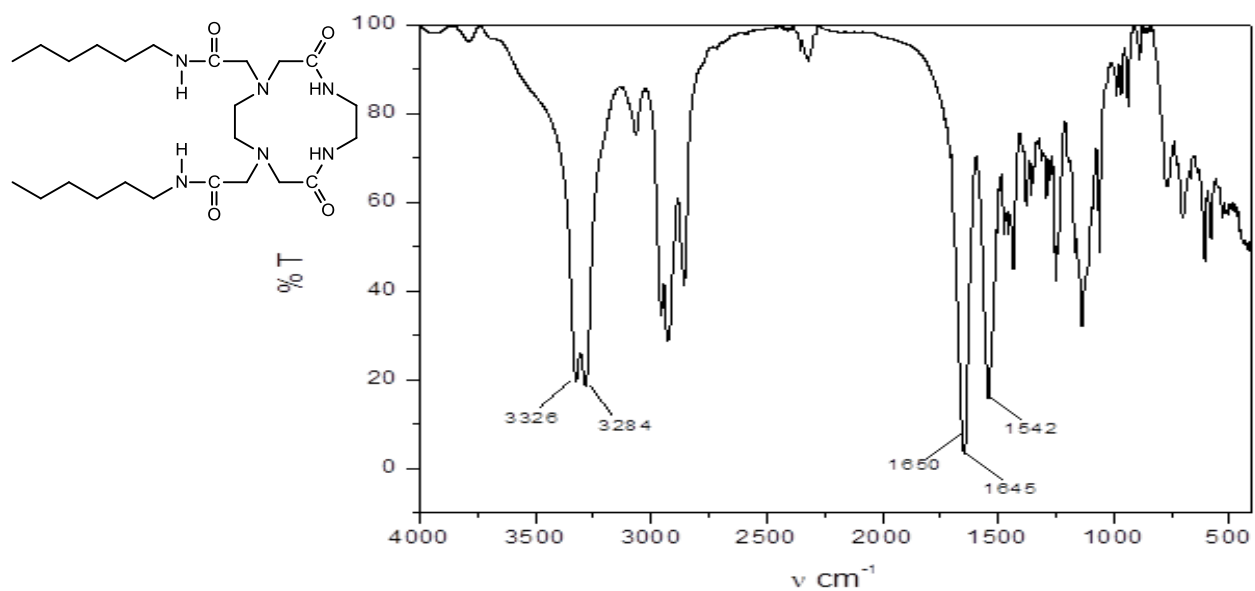
63. YingMing, Y., Qi, S. and Wing Tank, W.; *Synthesis and structural characterization of lanthanide coordination polymers constructed from a 13-membered macrocycle*; Chinese Science Bulletin; 2007; Vol. 52, no. 4, 467-470.
64. Zolotov, Y. A.; *Macrocyclic Compounds in Analytical Chemistry*; Editorial, Wiley-Interscience; 1997; pag., 1, 2, 6-8, 14, 48, 49, 151.

## ANEXOS

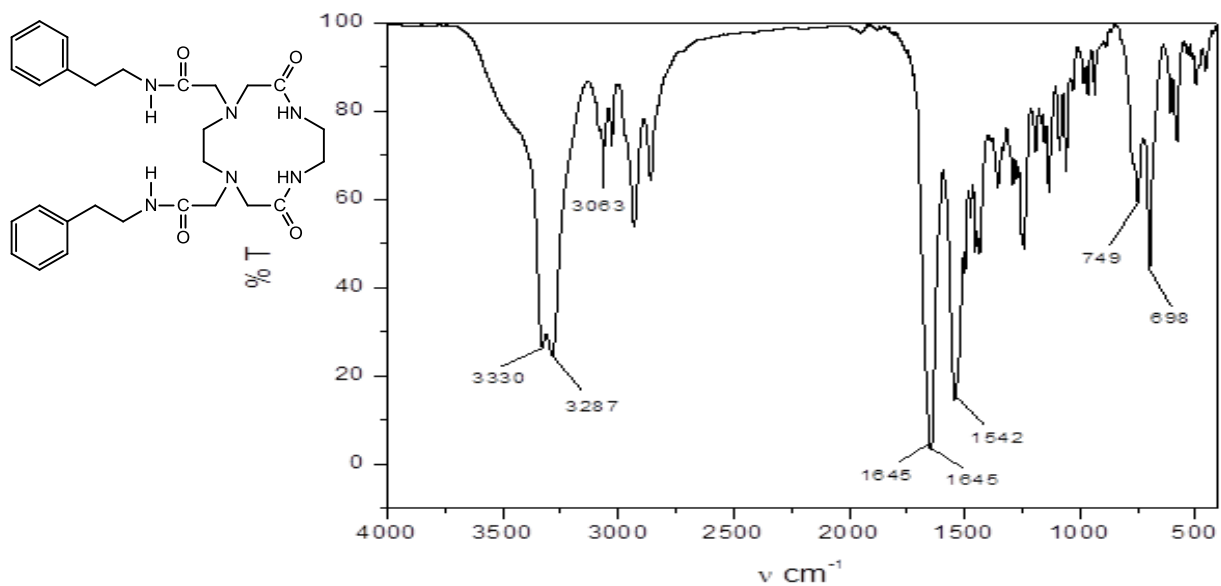
Conjunto de espectros de infrarrojo como parte de la caracterización para la series de precursores y macrociclos sintetizados en este trabajo.



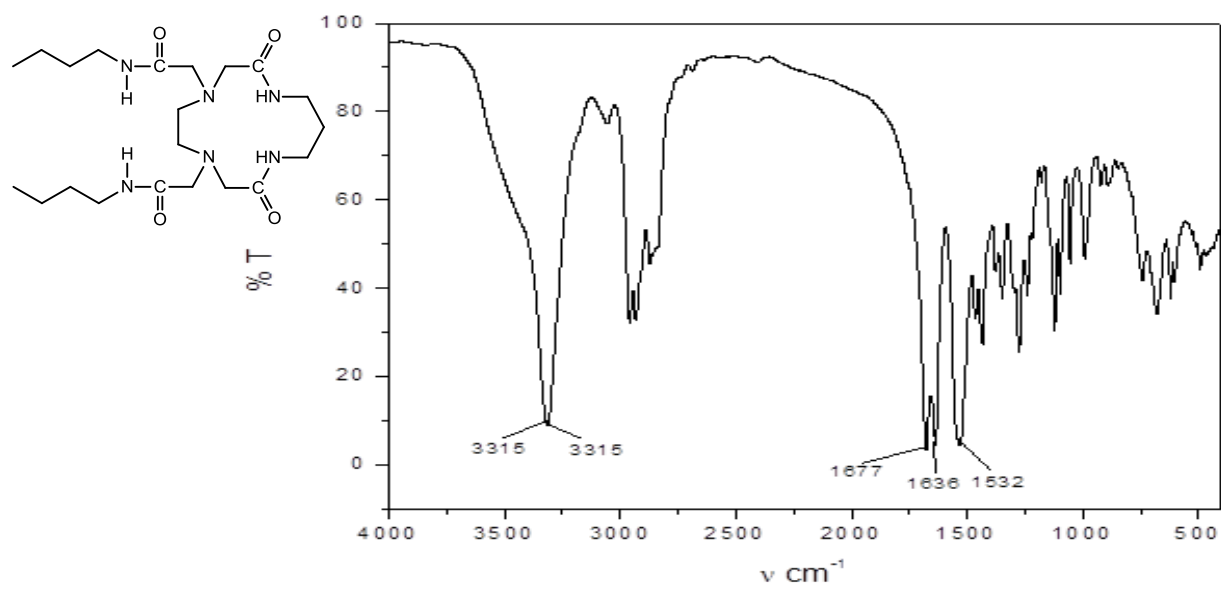
A1. Espectro de IR del ligante L13 en KBr.



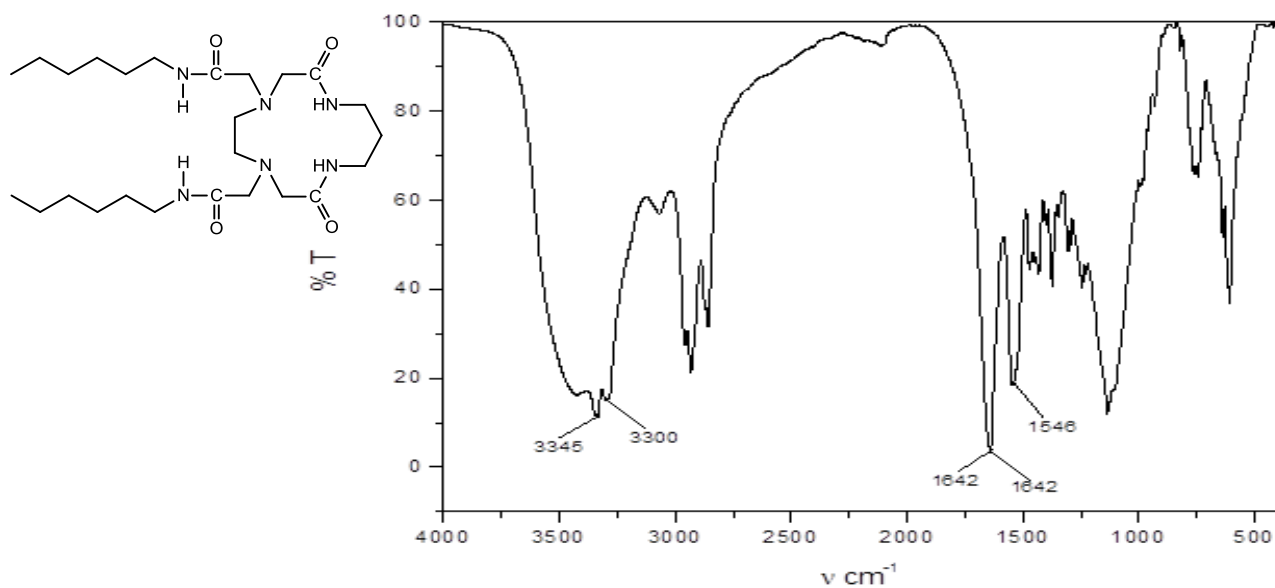
A2. Espectro de IR del ligante L12Hexa en KBr.



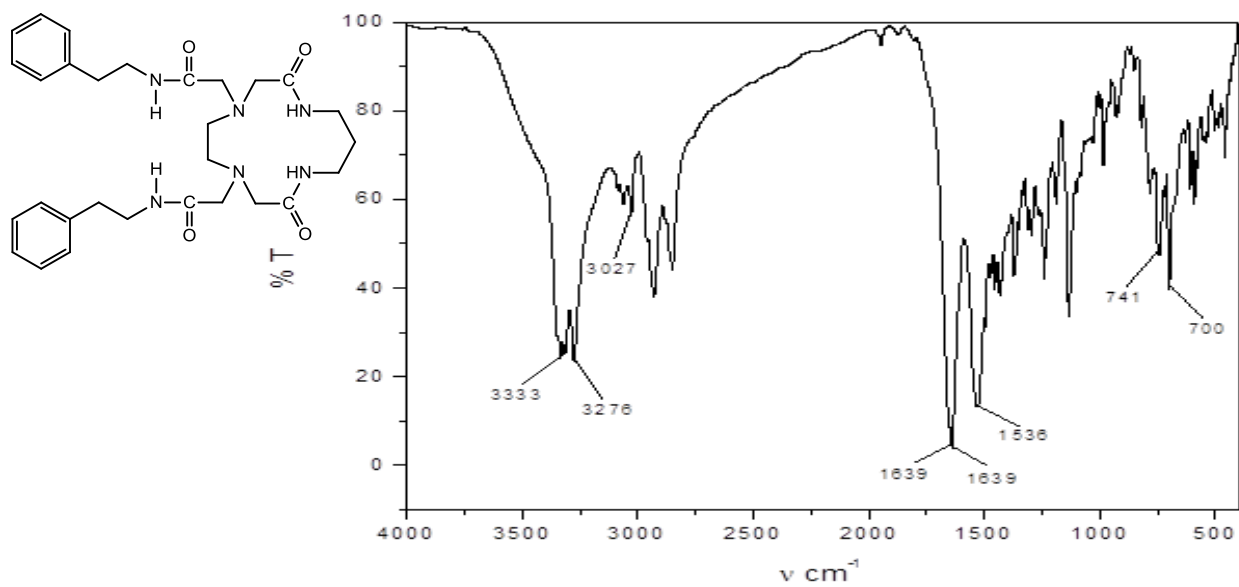
A3. Espectro de IR del ligante L12Fea en KBr.



A4. Espectro de IR del ligante L13Buta en KBr.

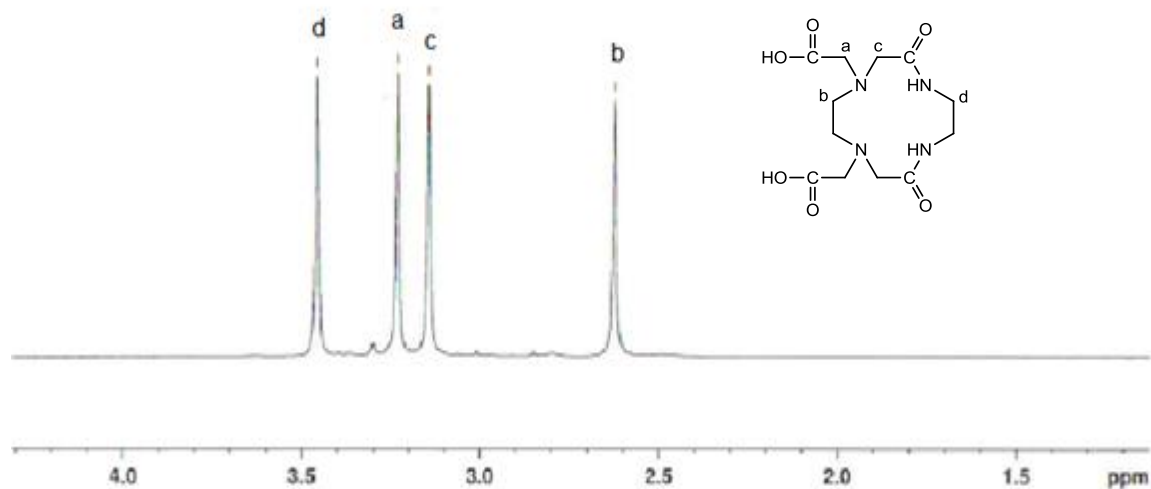


A5. Espectro de IR del ligante L13Hexa en KBr.

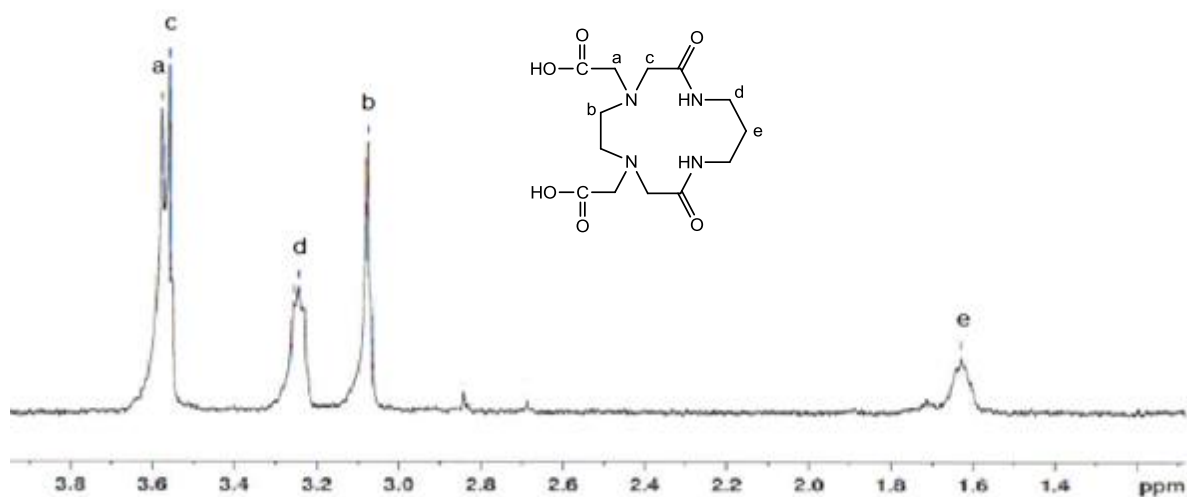


A6. Espectro de IR del ligante L13Fea en KBr.

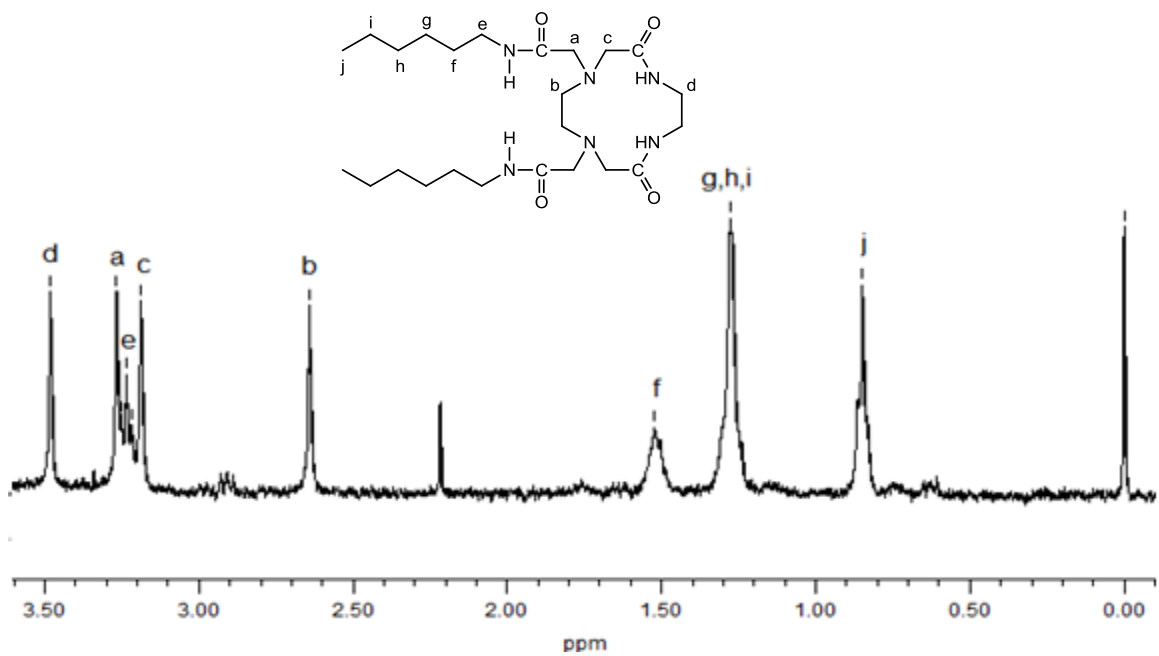
Conjunto de espectros de RMN de  $^1\text{H}$  como parte de la caracterización para la series de precursores y macrociclos sintetizados en este trabajo.



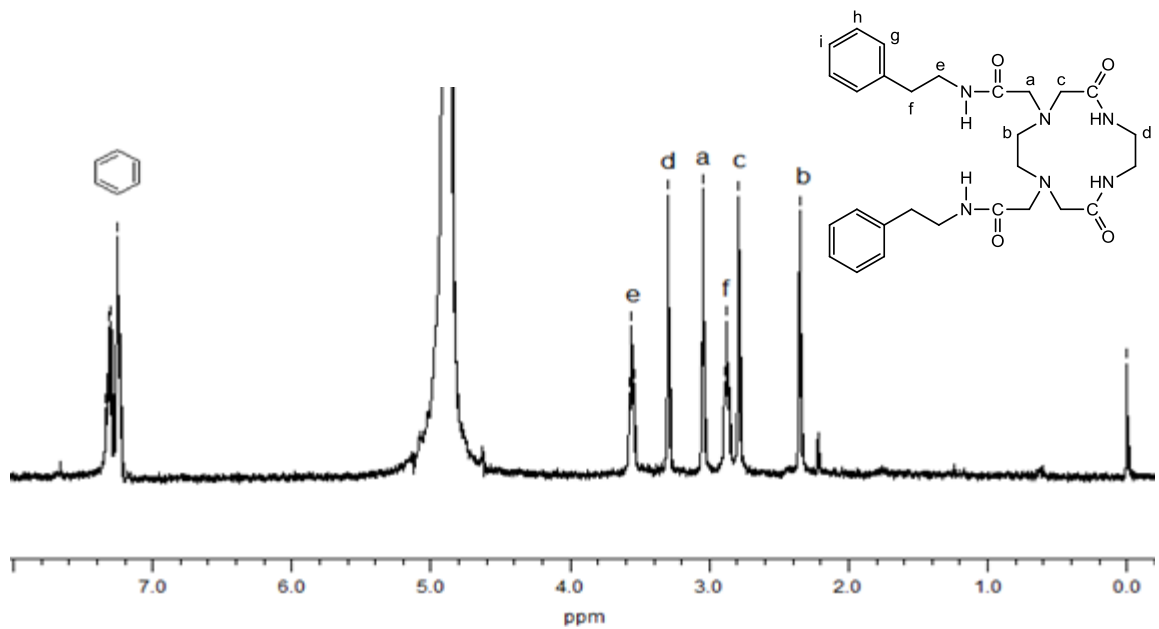
A7. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante L12 a concentración de 5mM en  $\text{D}_2\text{O}$  a un pD de 7.6, utilizando DSS como referencia.



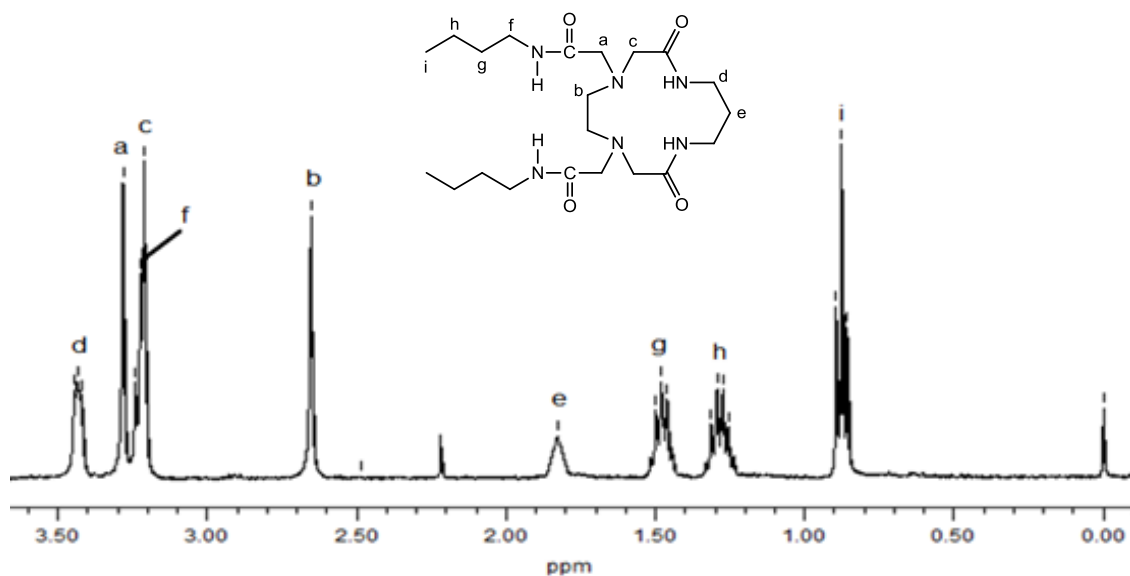
A8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante L13 a concentración de 5mM en  $\text{D}_2\text{O}$  a un pD de 7.6, utilizando DSS como referencia.



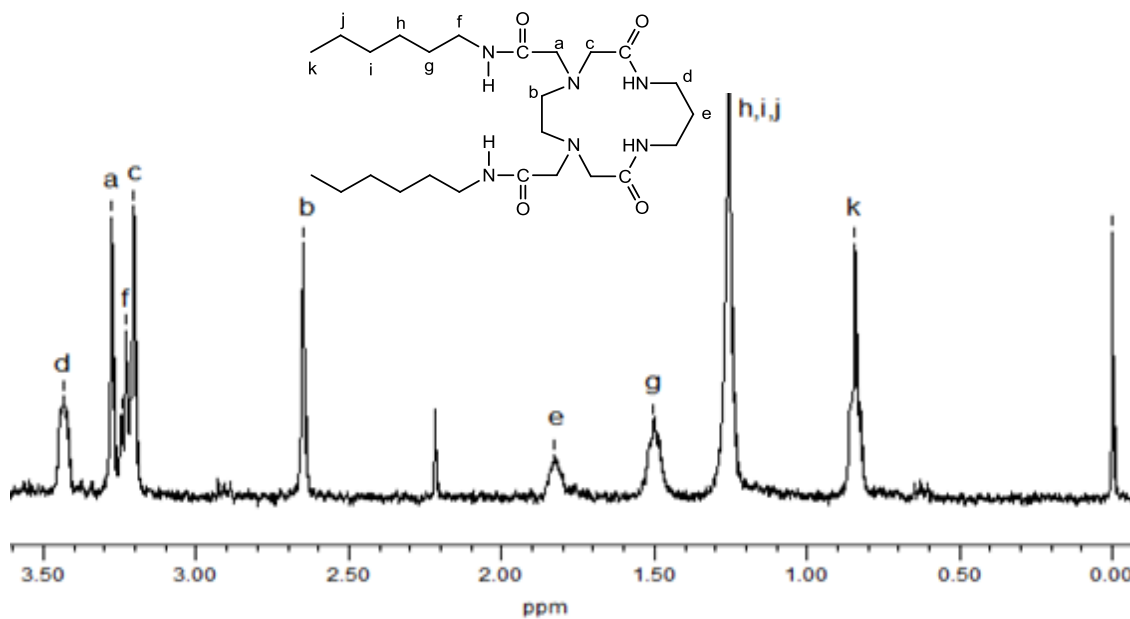
A9. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del ligante L12Hexa a concentración de 5mM en D<sub>2</sub>O a un pD de 7.6, utilizando DSS como referencia.



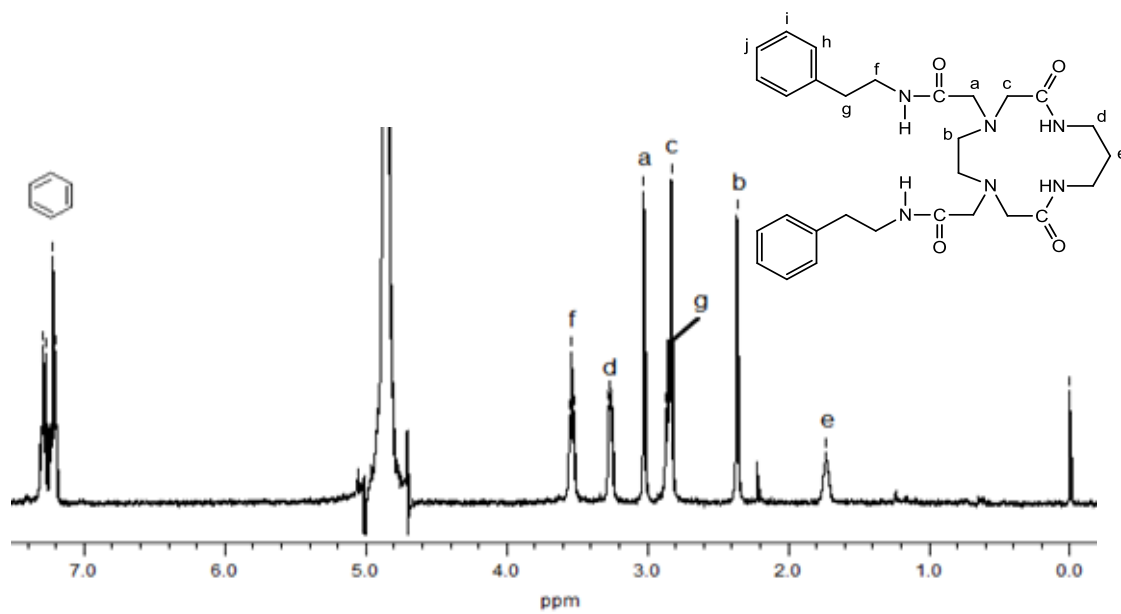
A10. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del ligante L12Fea a concentración de 5mM en D<sub>2</sub>O a un pD de 7.6, utilizando DSS como referencia.



A11. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del ligante L13Buta a concentración de 5mM en D<sub>2</sub>O a un pD de 7.6, utilizando DSS como referencia.



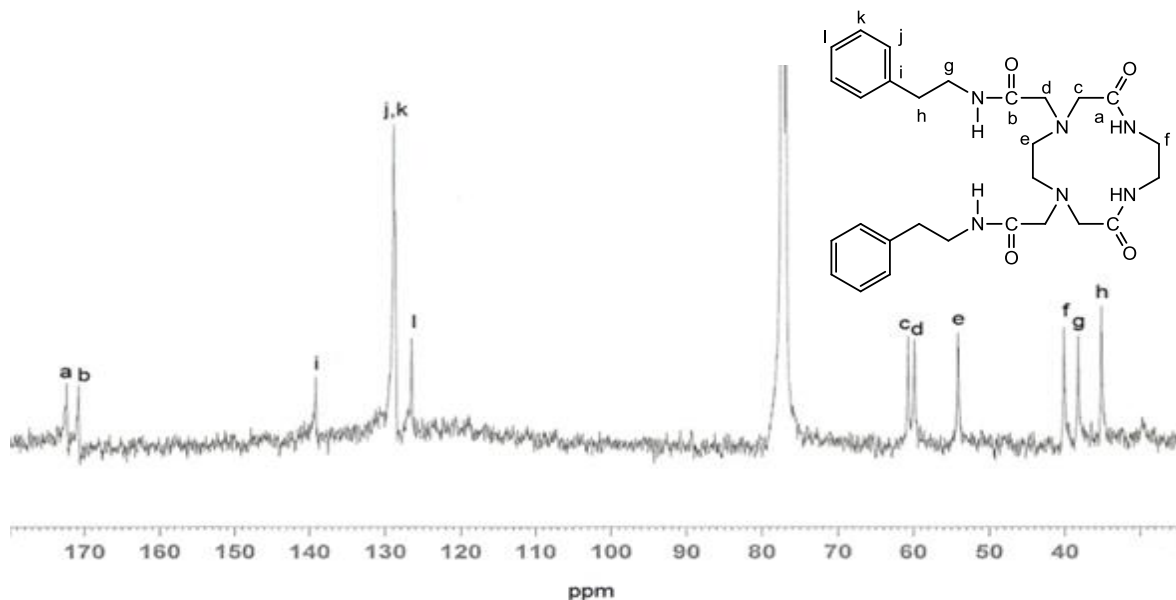
A12. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del ligante L13Hexa a concentración de 5mM en D<sub>2</sub>O a un pD de 7.6, utilizando DSS como referencia.



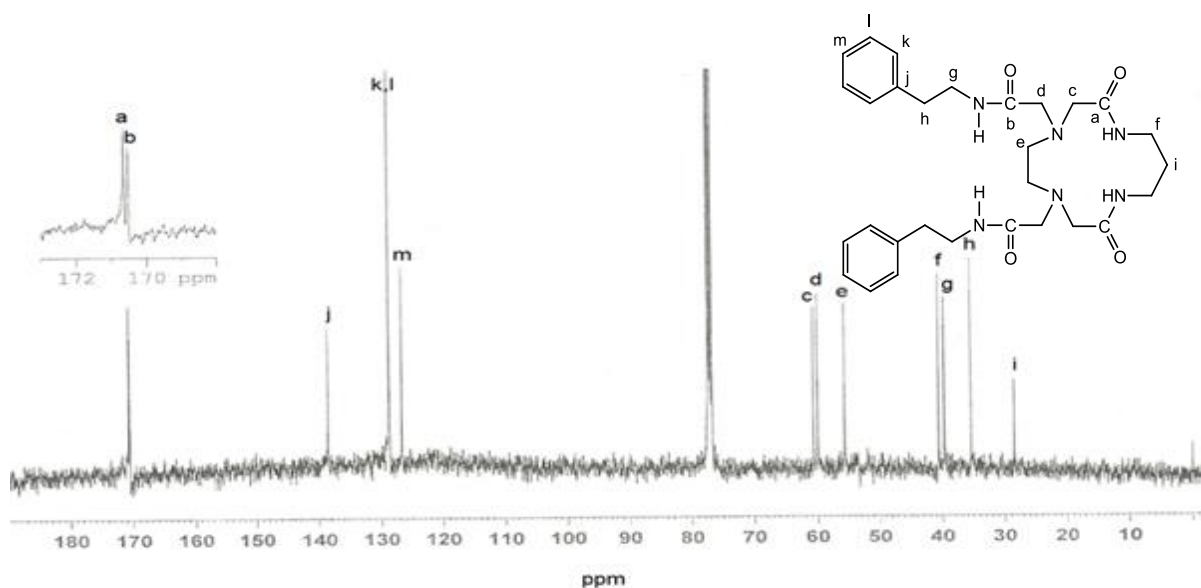
A13. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligante L12Fea a concentración de 5mM en  $\text{D}_2\text{O}$  a un pD de 7.6, utilizando DSS como referencia.



Conjunto de espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  como parte de la caracterización para la algunos macrociclos sintetizados en este trabajo.

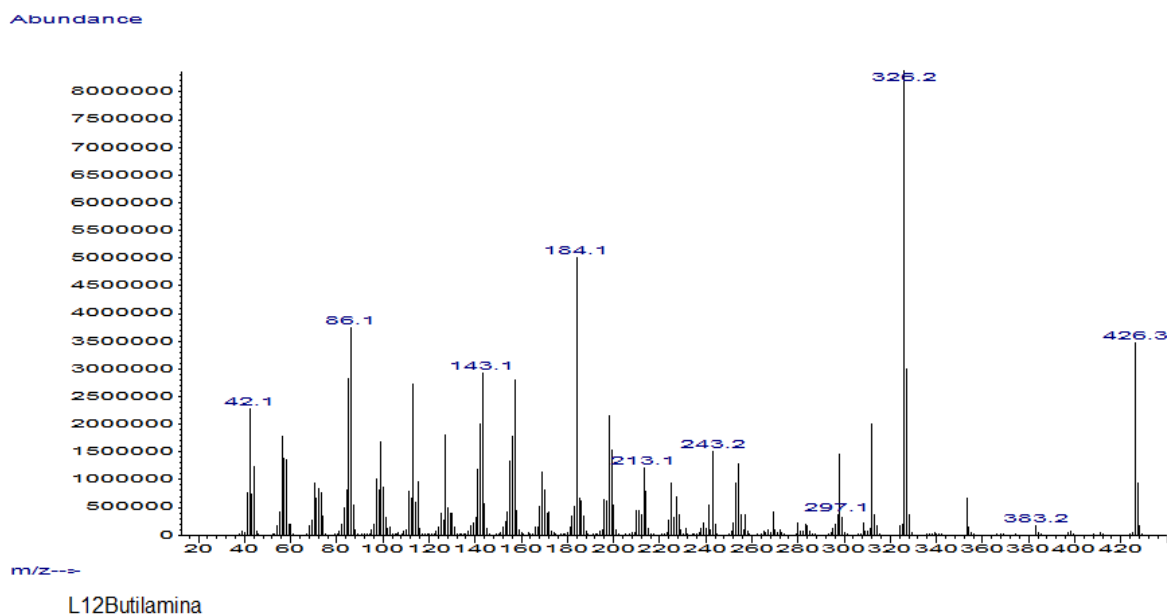


A14. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del ligante L12Fea a concentración de 10 mg / 0.5 mL en  $\text{CDCl}_3$ , a un pD de 7.6.

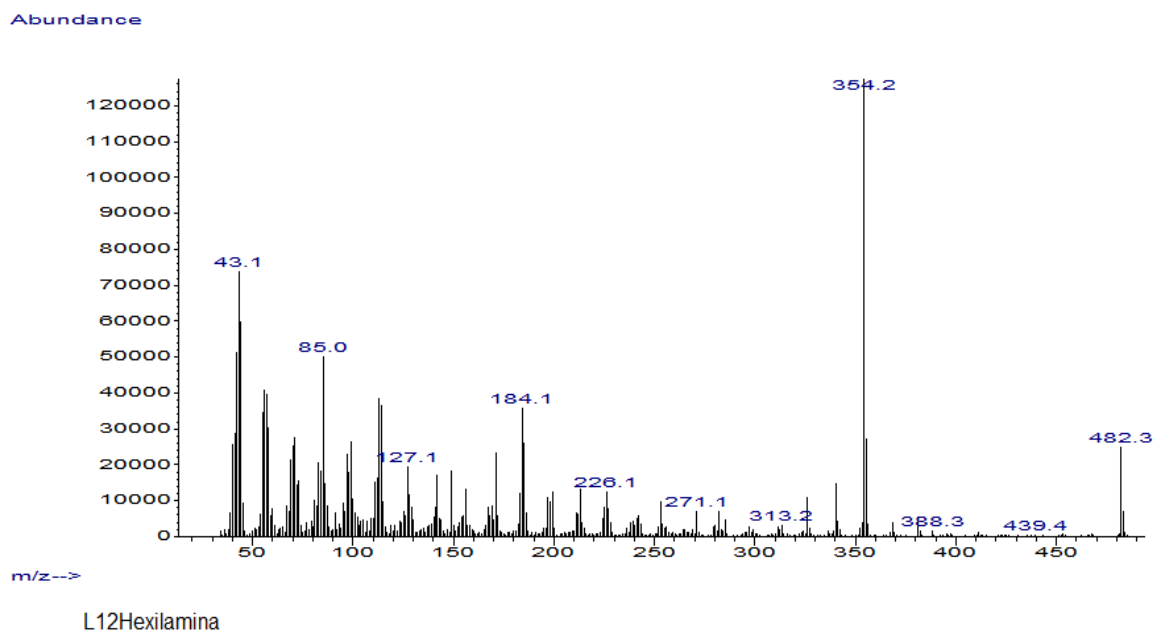


A15. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del ligante L13Fea a concentración de 10 mg / 0.5 mL en  $\text{CDCl}_3$ , a un pD de 7.6.

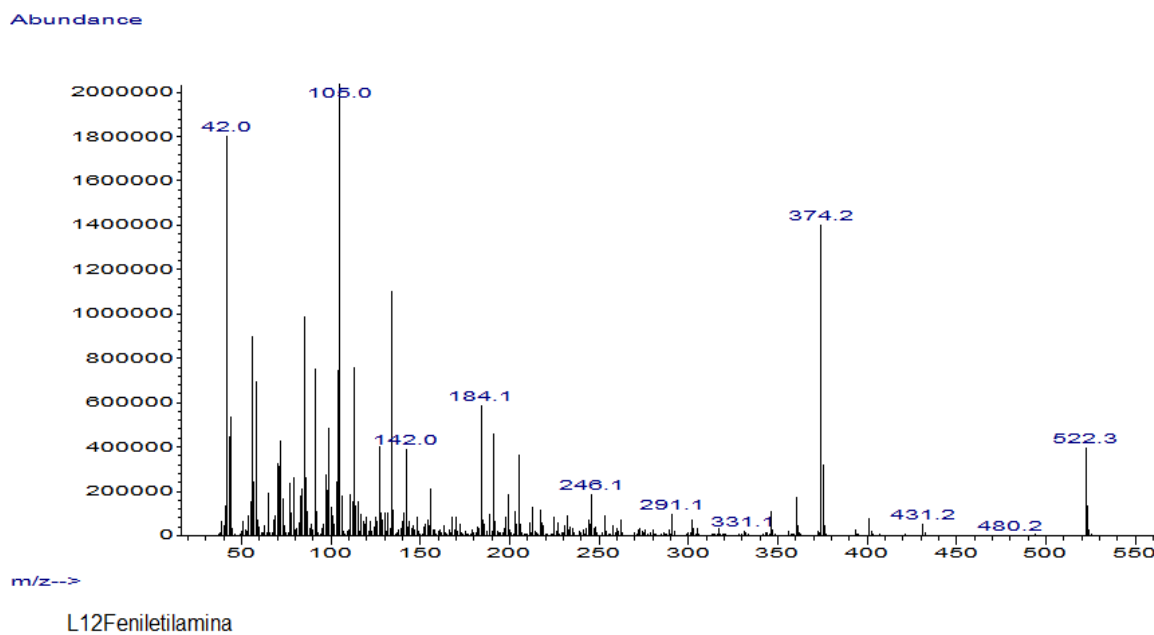
**Conjunto de espectros de masas como parte de la caracterización para la series de macrociclos sintetizados en este trabajo.**



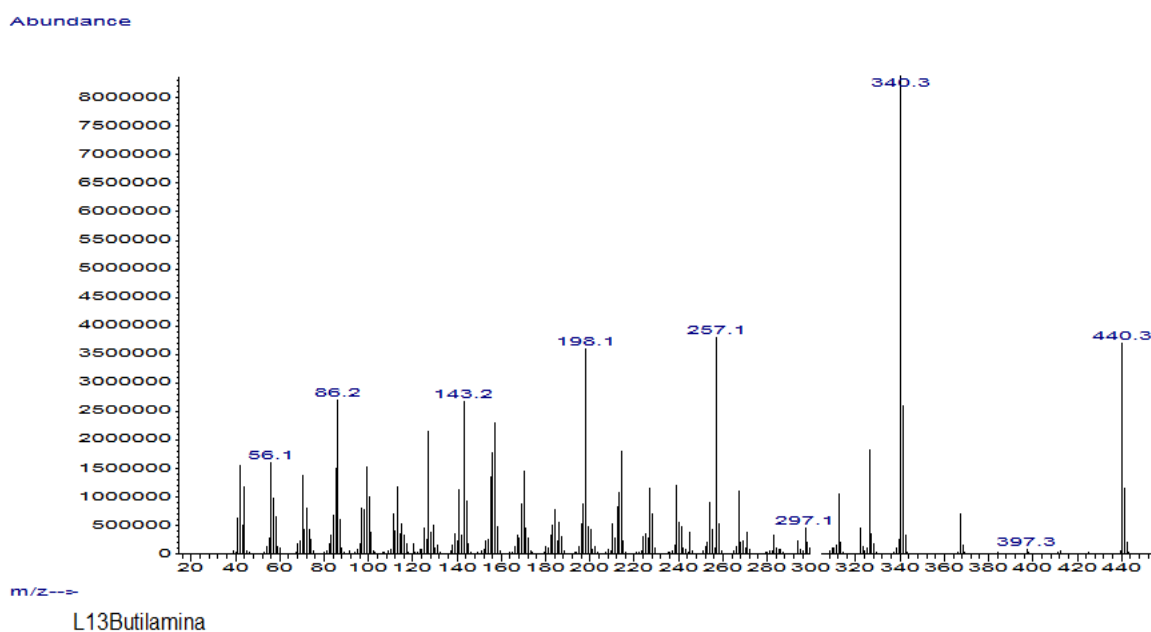
A16. Espectro de masas utilizando el método de ionización por impacto electrónico del ligante L12Buta.



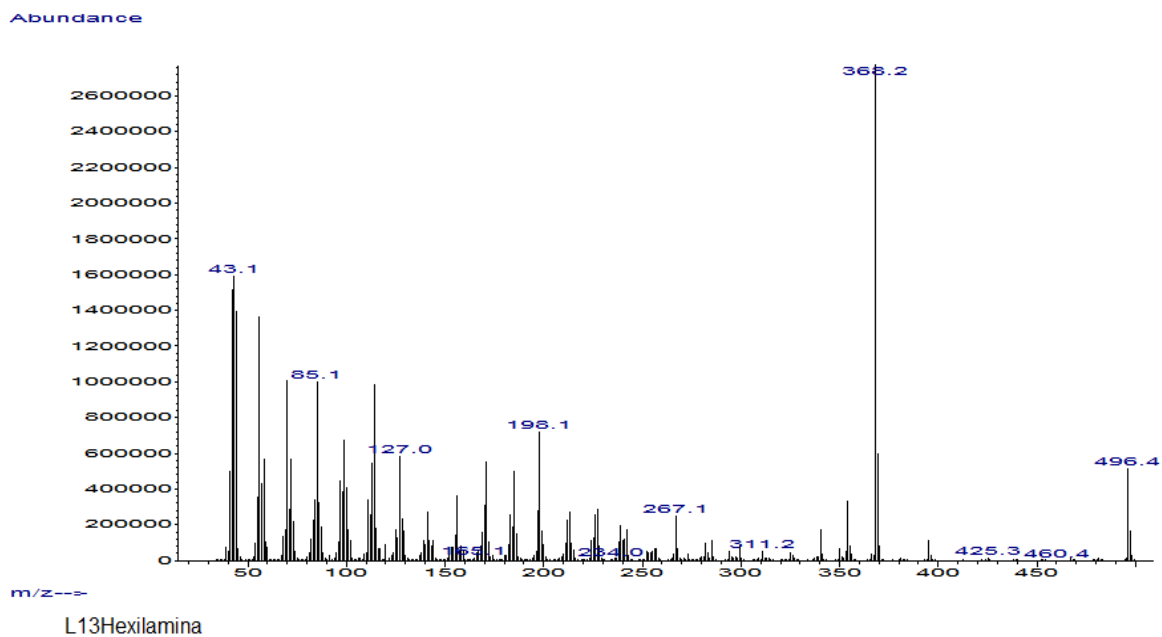
A17. Espectro de masas utilizando el método de ionización por impacto electrónico del ligante L12Hexa.



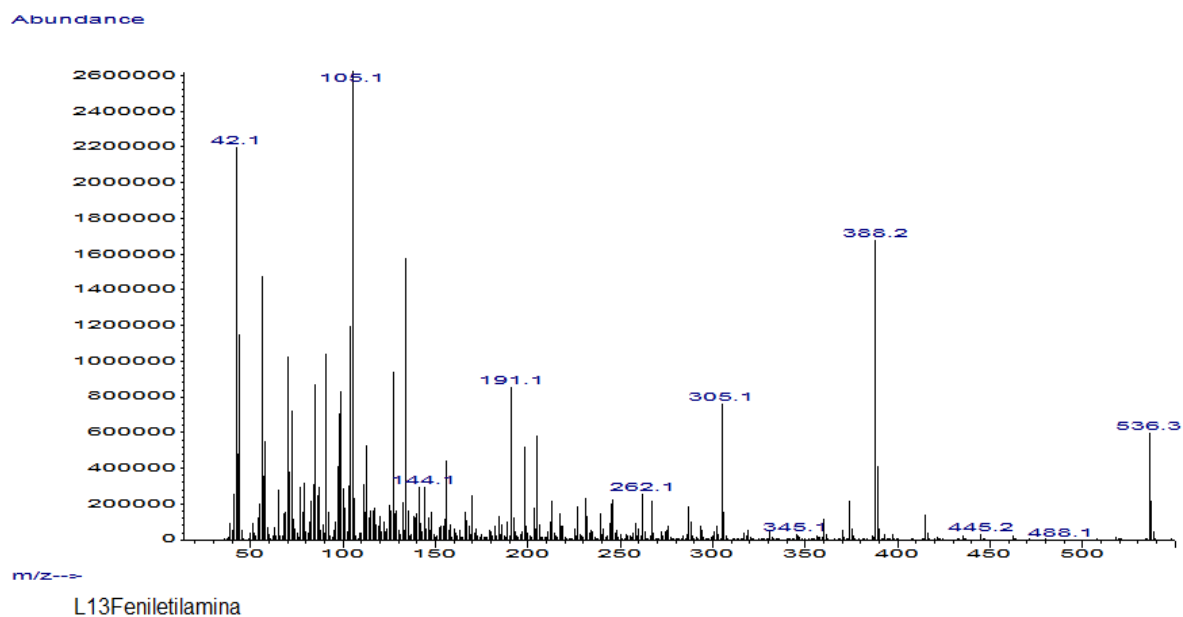
A18. Espectro de masas utilizando el método de ionización por impacto electrónico del ligante L12Fea.



A19. Espectro de masas utilizando el método de ionización por impacto electrónico del ligante L13Buta.

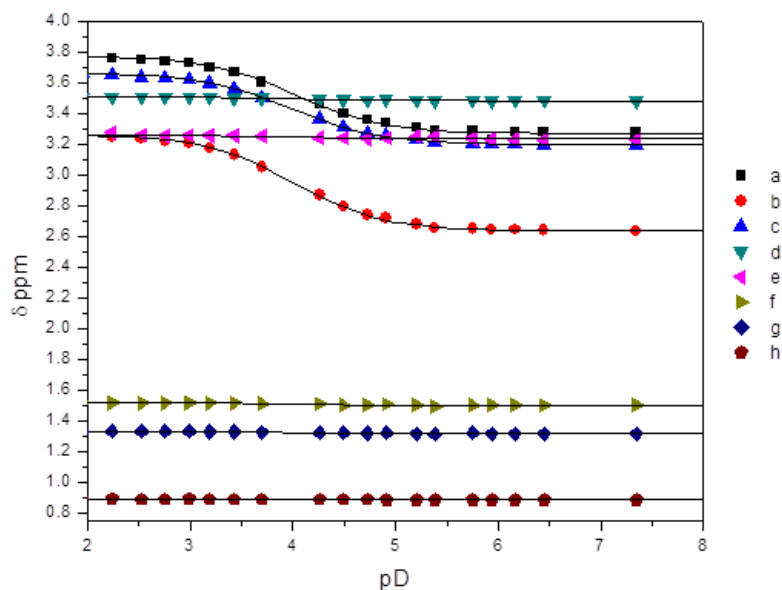


A20. Espectro de masas utilizando el método de ionización por impacto electrónico del ligante L13Hexa.

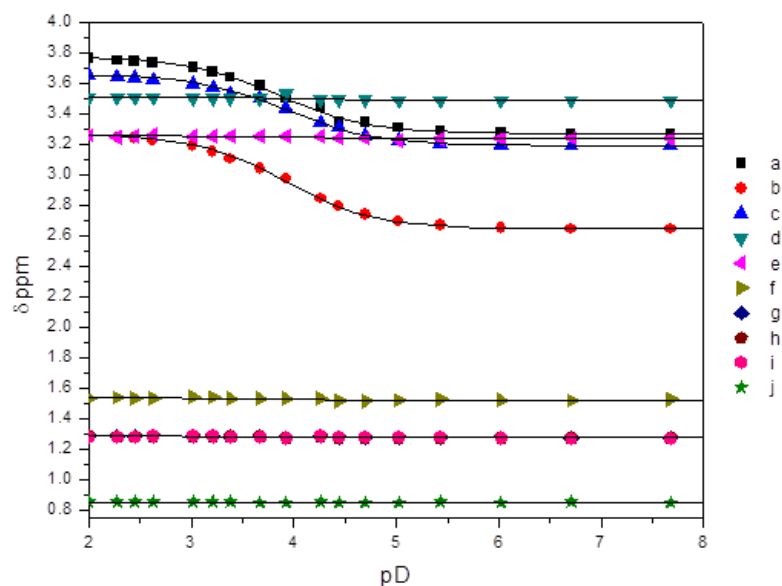


A21. Espectro de masas utilizando el método de ionización por impacto electrónico del ligante L13Fea.

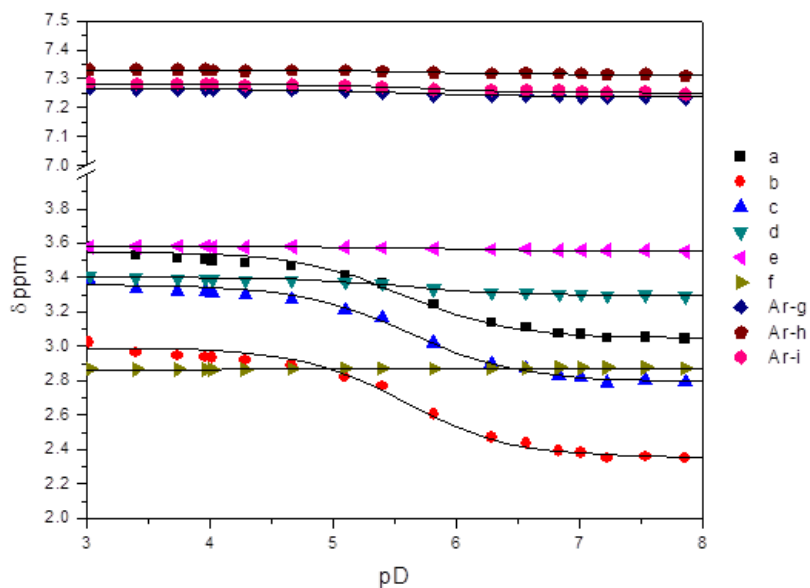
Conjunto de curvas de desplazamientos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  con respecto a la variación de pD para la series de macrociclos sintetizados en este trabajo.



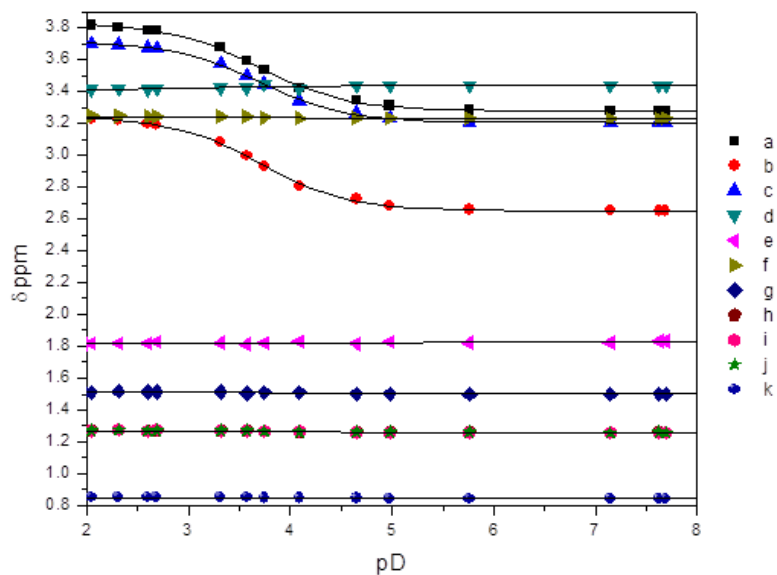
A22. Curvas de desplazamientos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  con respecto a los distintos pD del ligante L12Buta a concentración de 5mM en  $\text{D}_2\text{O}$ .



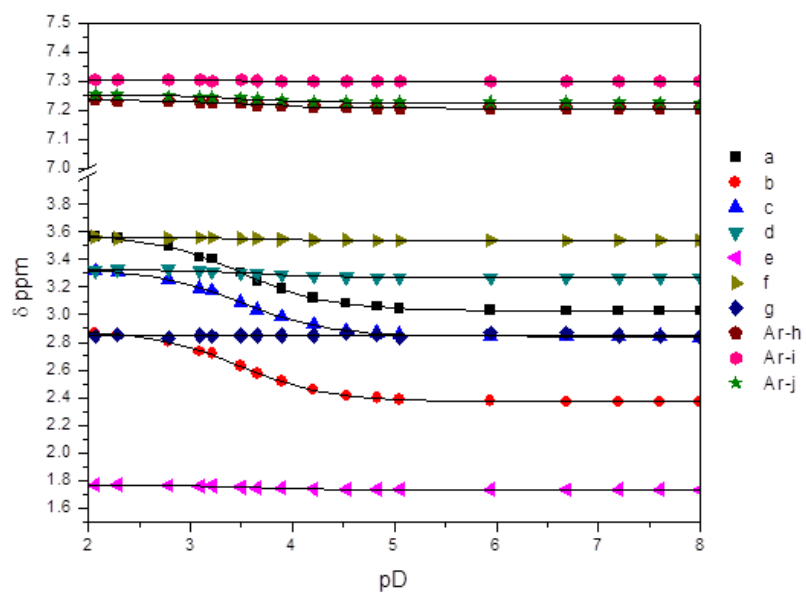
A23. Curvas de desplazamientos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  con respecto a los distintos pD del ligante L12Hexa a concentración de 5mM en  $\text{D}_2\text{O}$ .



A24. Curvas de desplazamientos químicos de RMN de <sup>1</sup>H con respecto a los distintos pD del ligante L12Fea a concentración de 5mM en D<sub>2</sub>O.

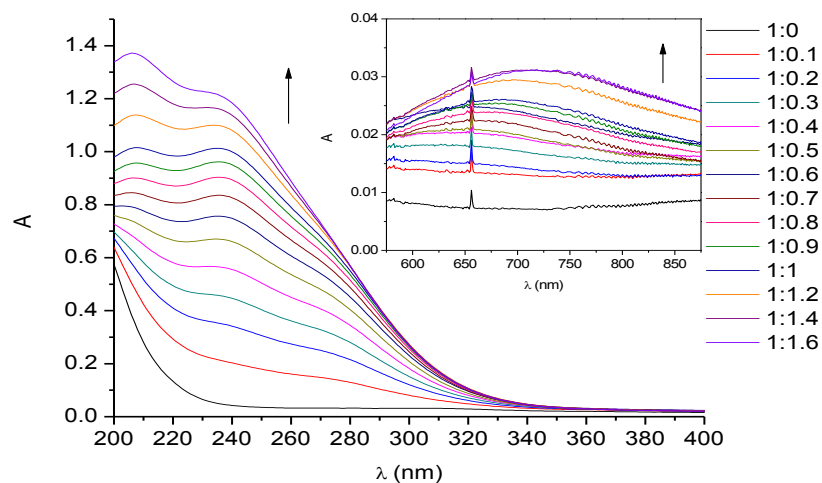


A25. Curvas de desplazamientos químicos de RMN de <sup>1</sup>H con respecto a los distintos pD del ligante L13Hexa a concentración de 5mM en D<sub>2</sub>O.

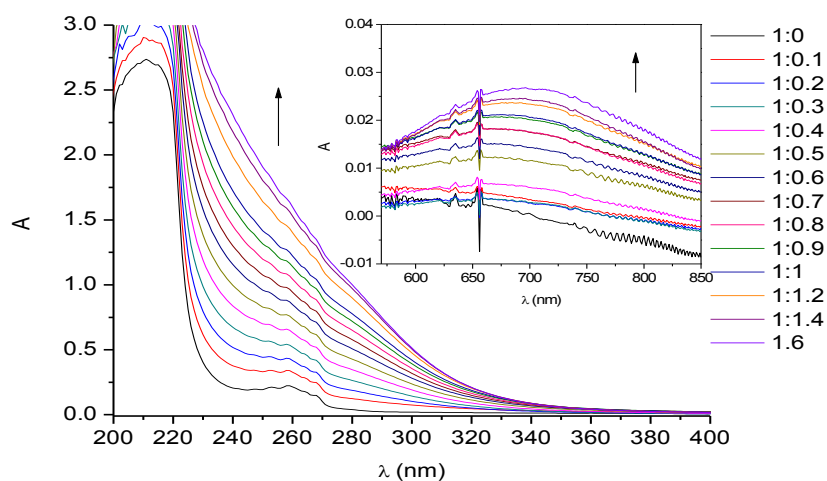


A26. Curvas de desplazamientos químicos de RMN de  $^1\text{H}$  con respecto a los distintos pD del ligante L13Fea a concentración de 5mM en  $\text{D}_2\text{O}$ .

**Conjunto de espectros de UV-Vis de las titulaciones con  $\text{Cu}^{2+}$  para la series de macrociclos sintetizados en este trabajo.**

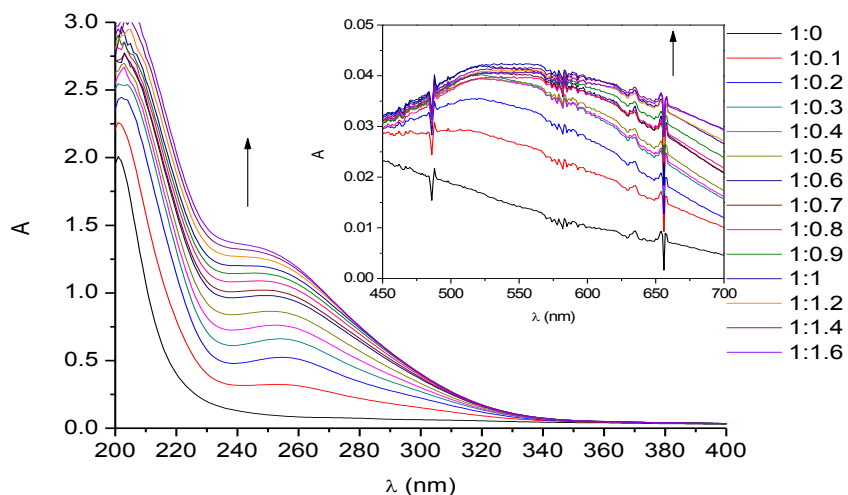


A27. Espectros de UV-Vis del ligante L12Hexa a concentración de  $5 \times 10^{-4}$  M en presencia de diferentes concentraciones de  $\text{Cu}^{2+}$  (0 a  $8 \times 10^{-4}$  M) a pH 7.2. El recuadro muestra los espectros en la región visible de la banda d-d.

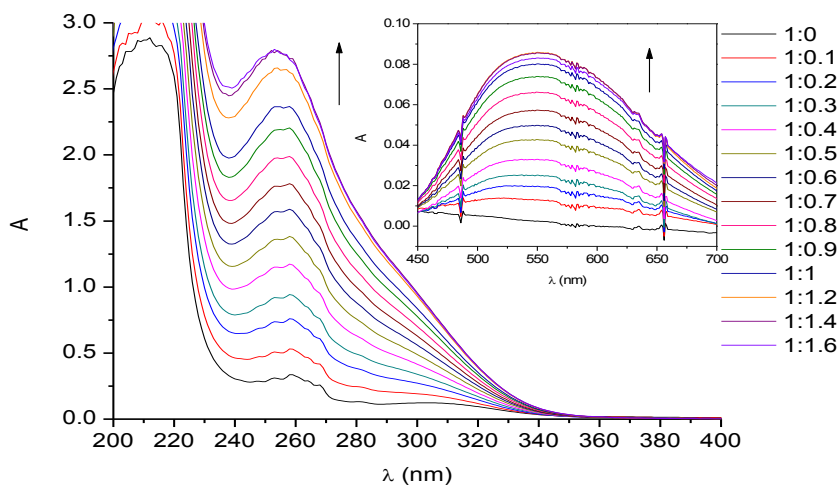


A28. Espectros de UV-Vis del ligante L12Fea a concentración de  $5 \times 10^{-4}$  M en presencia de diferentes concentraciones de  $\text{Cu}^{2+}$  (0 a  $8 \times 10^{-4}$  M) a pH 7.2. El recuadro muestra los espectros en la región visible de la banda d-d.



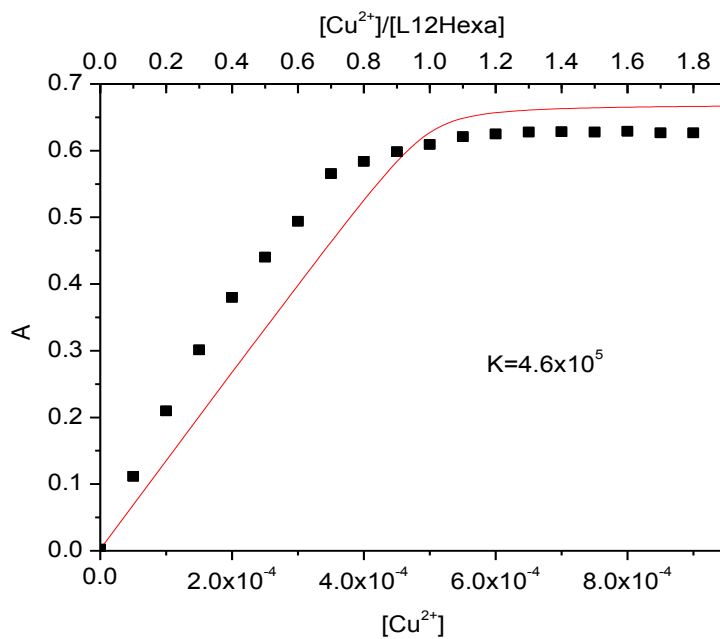


A29. Espectros de UV-Vis del ligante L13Hexa a concentración de  $5 \times 10^{-4}$  M en presencia de diferentes concentraciones de  $\text{Cu}^{2+}$  (0 a  $8 \times 10^{-4}$  M) a pH 7.2. El recuadro muestra los espectros en la región visible de la banda d-d.

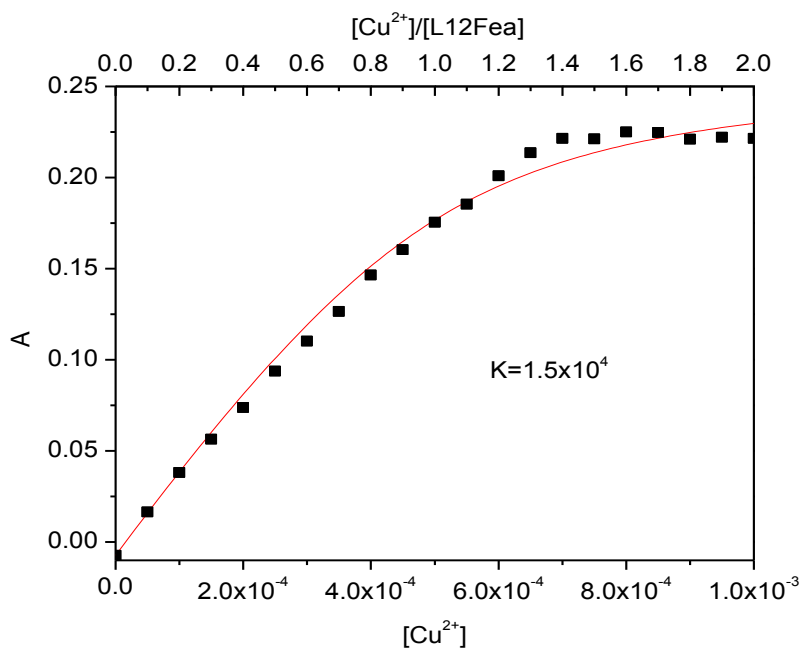


A30. Espectros de UV-Vis del ligante L13Fea a concentración de  $5 \times 10^{-4}$  M en presencia de diferentes concentraciones de  $\text{Cu}^{2+}$  (0 a  $8 \times 10^{-4}$  M) a pH 7.2. El recuadro muestra los espectros en la región visible de la banda d-d.

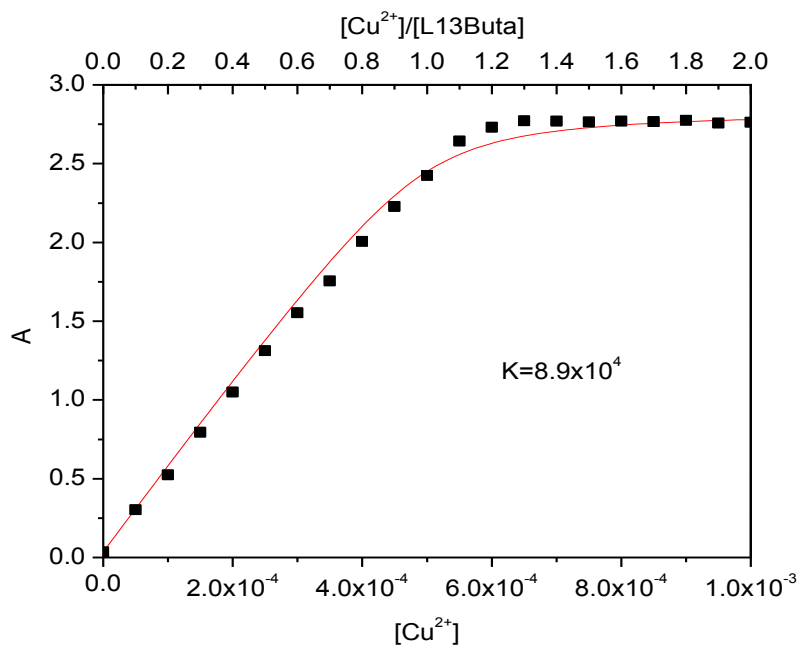
Conjunto de graficas de las constantes de formación determinadas para los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  sintetizados en este trabajo.



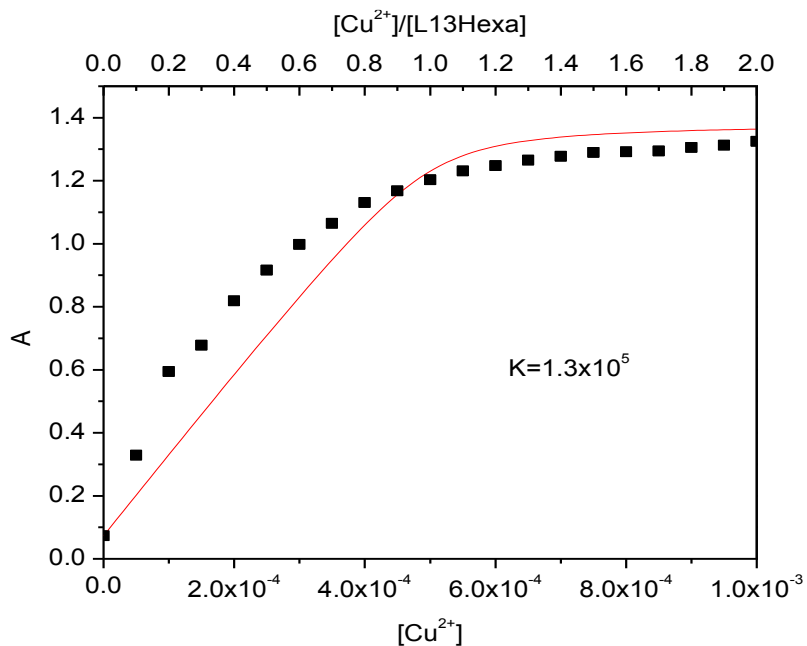
A31. Variación de la absorbancia a 279 nm del ligante L12Hexa [ $5 \times 10^{-4}$  M] en función de la concentración molar de  $[\text{Cu}^{2+}]$ , pH = 7.2 (Buffer trizma).



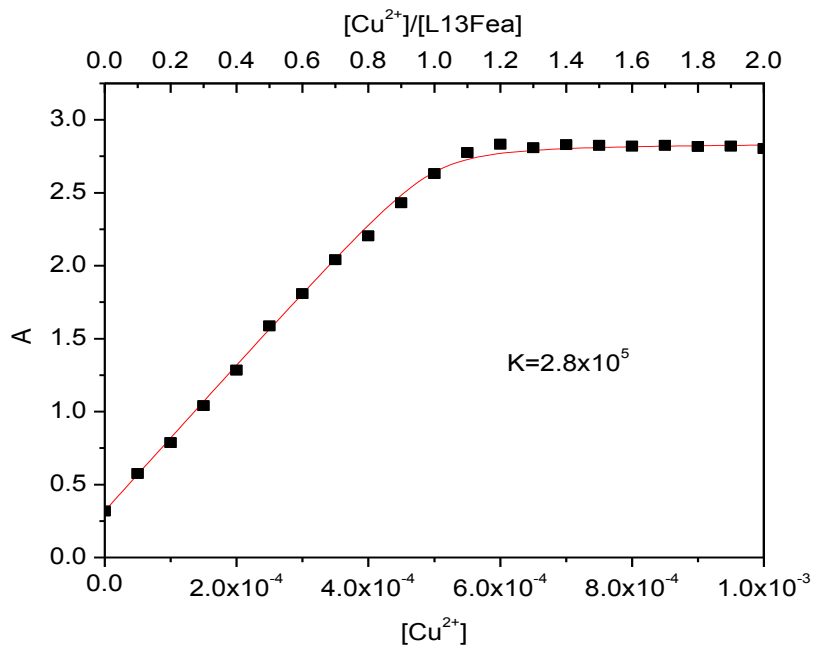
A32. Variación de la absorbancia a 318 nm del ligante L12Fea [ $5 \times 10^{-4}$  M] en función de la concentración molar de  $[Cu^{2+}]$ , pH = 7.2 (Buffer trizma).



A33. Variación de la absorbancia a 257 nm del ligante L13Buta [ $5 \times 10^{-4}$  M] en función de la concentración molar de  $[Cu^{2+}]$ , pH = 7.2 (Buffer trizma).

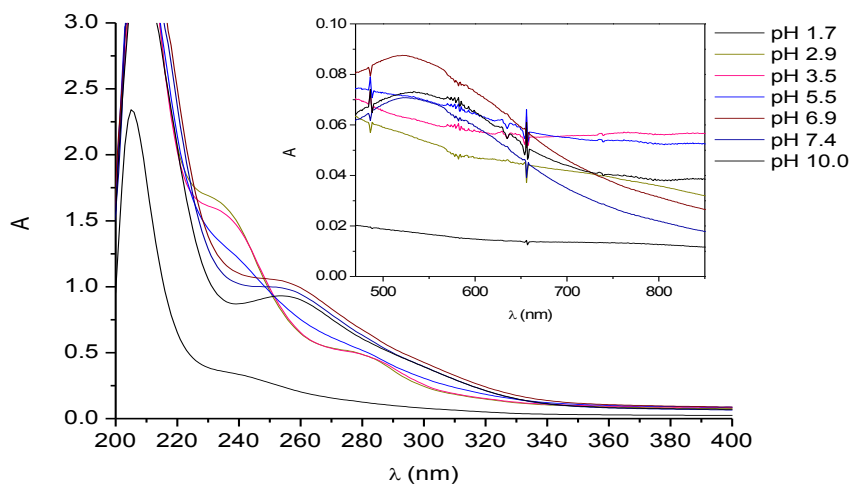


A34. Variación de la absorbancia a 264 nm del ligante L13Hexa [ $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ ] en función de la concentración molar de  $[\text{Cu}^{2+}]$ , pH = 7.2 (Buffer trizma).

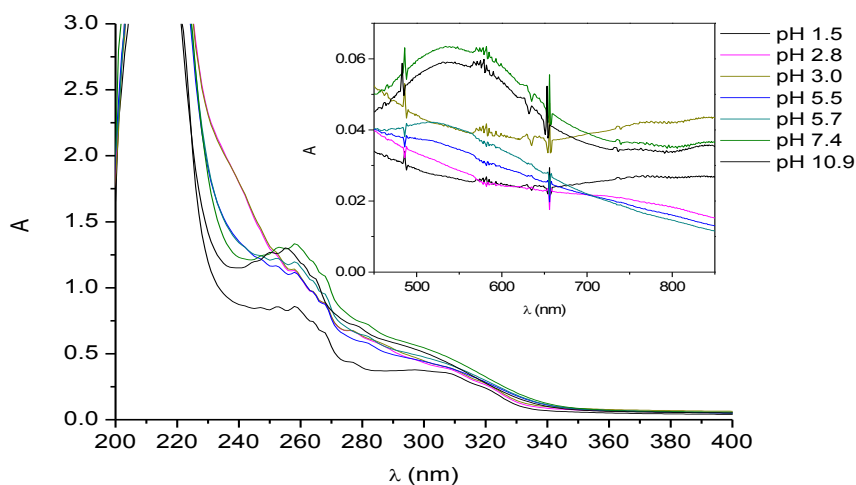


A35. Variación de la absorbancia a 260 nm del ligante L13Fea [ $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ ] en función de la concentración molar de  $[\text{Cu}^{2+}]$ , pH = 7.2 (Buffer trizma).

**Conjunto de espectros de UV-Vis del efecto del pH sobre los complejos  $\text{Cu}^{2+}$  de los ligantes derivados de L13.**

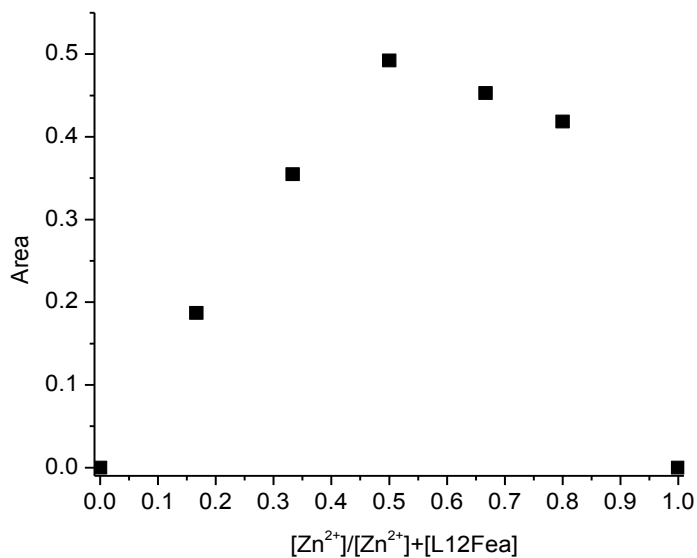


A36. Efecto del pH sobre el complejo  $[\text{CuL13Hexa}]^0$  [ $5 \times 10^{-4}$  M] en solución acuosa con fuerza iónica 0.01 M NaCl. En la esquina superior derecha se muestran el efecto del pH sobre la banda d-d del mismo compuesto.

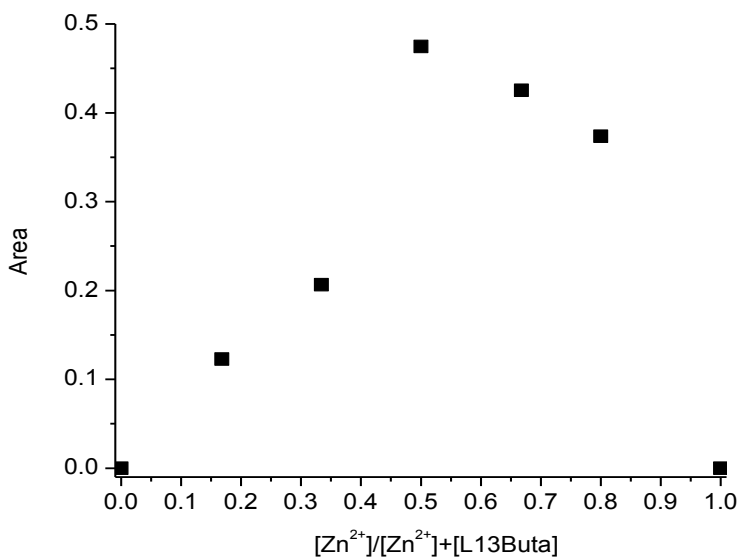


A37. Efecto del pH sobre el complejo  $[\text{CuL13Fea}]^0$  [ $5 \times 10^{-4}$  M] en solución acuosa con fuerza iónica 0.01 M NaCl. En la esquina superior derecha se muestran el efecto del pH sobre la banda d-d del mismo compuesto.

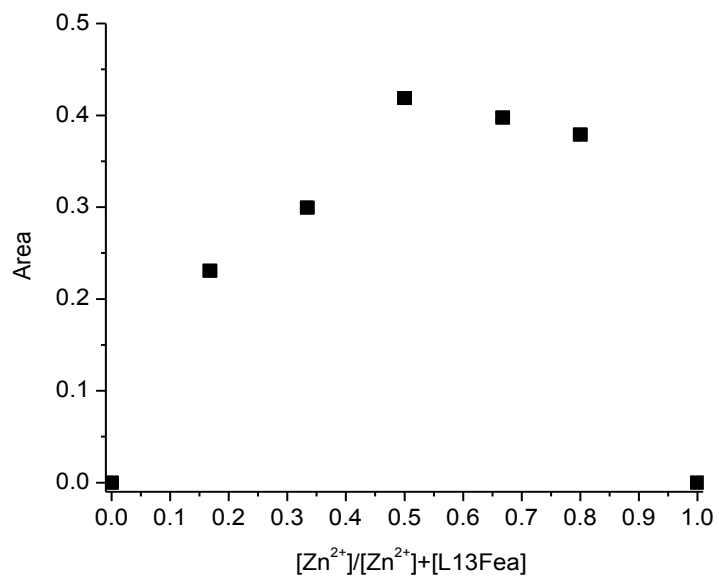
Conjunto de graficas donde se muestran las estequiometrias determinadas por el método de JOB de algunos complejos de  $Zn^{2+}$  sintetizados en este trabajo.



A38. Estequiometría 1:1 determinada por el método JOB del complejo  $[ZnL12Fea]^{2+}$ .

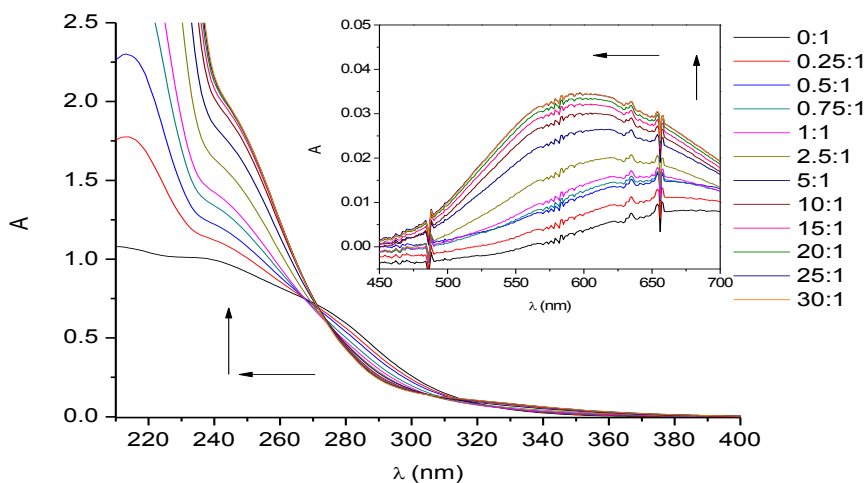


A39. Estequiometría 1:1 determinada por el método JOB del complejo  $[ZnL13Buta]^0$ .

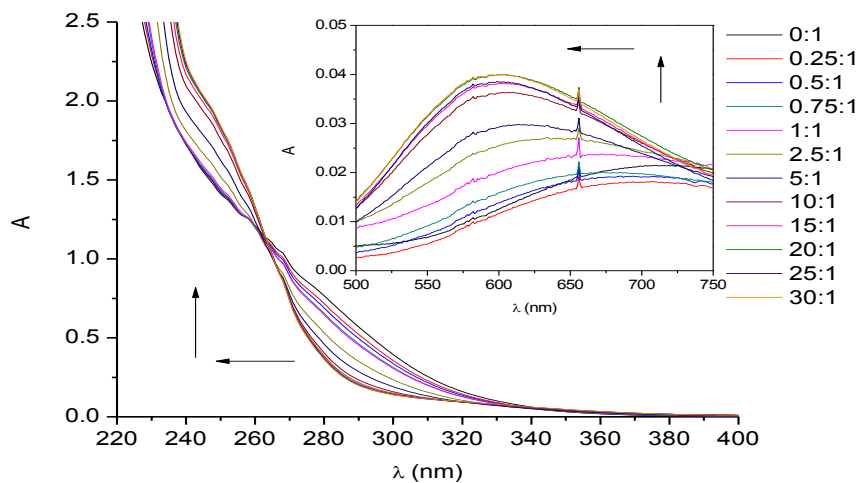


A40. Estequiometría 1:1 determinada por el método JOB del complejo  $[ZnL13Fea]^0$ .

**Conjunto de espectros de UV-Vis de las titulaciones con histamina para la series de complejos de Cu<sup>2+</sup> sintetizados en este trabajo.**

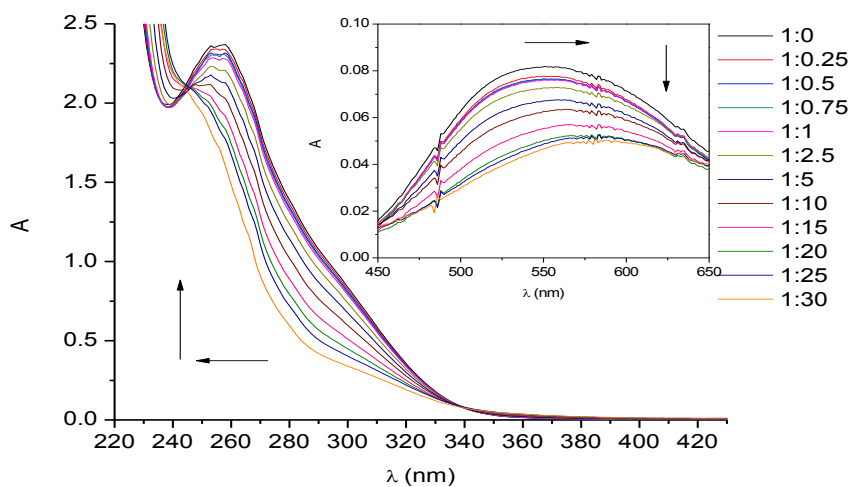


A41. Espectros electrónicos de la titulación del complejo [CuL12Hexa]<sup>2+</sup> [5x10<sup>-4</sup>] con histamina en Buffer Trizma (pH 7.2), donde se muestran los cambios que sufre las bandas de transferencia de carga. El recuadro muestra los cambios que se manifiestan en la banda d-d.



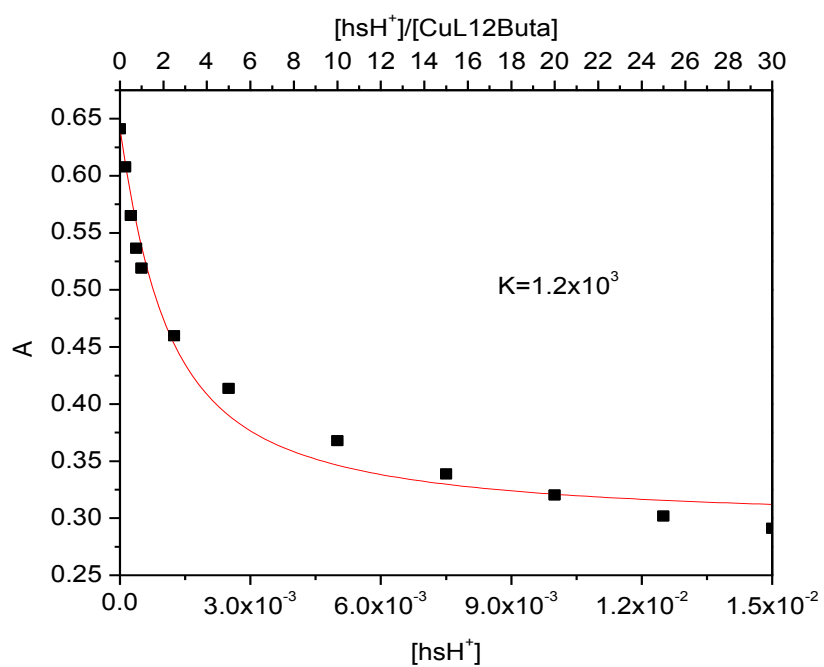
A42. Espectros electrónicos de la titulación del complejo [CuL12Fea]<sup>2+</sup> [5x10<sup>-4</sup>] con histamina en Buffer Trizma (pH 7.2), donde se muestran los cambios que sufre las bandas de transferencia de carga. El recuadro muestra los cambios que se manifiestan en la banda d-d.



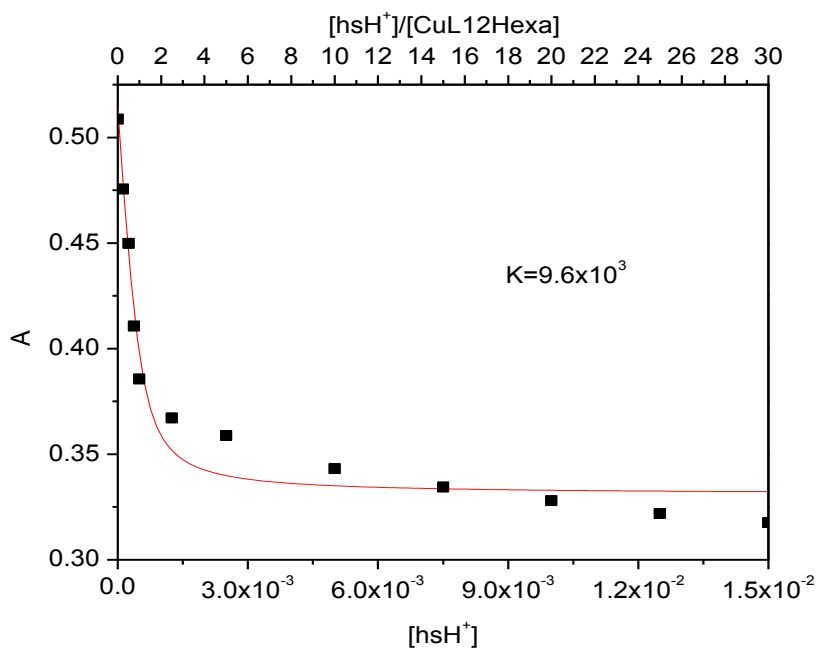


A43. Espectros electrónicos de la titulación del complejo  $[\text{CuL13Fea}]^0$   $[5 \times 10^{-4}]$  con histamina en Buffer Trizma (pH 7.2), donde se muestran los cambios que sufre las bandas de transferencia de carga. El recuadro muestra los cambios que se manifiestan en la banda d-d.

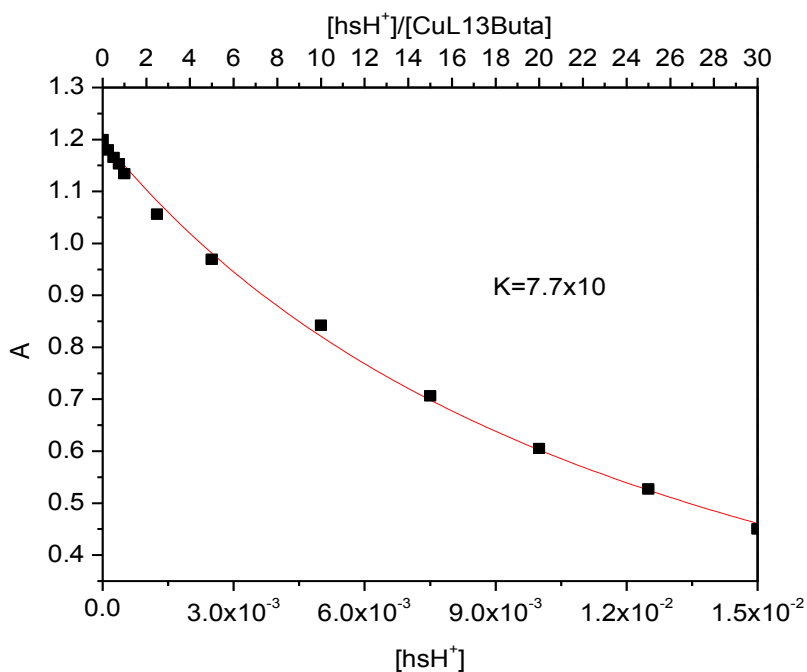
Conjunto de graficas de las constantes de formación determinadas para la formación de aductos de histamina con complejos de  $\text{Cu}^{2+}$ .



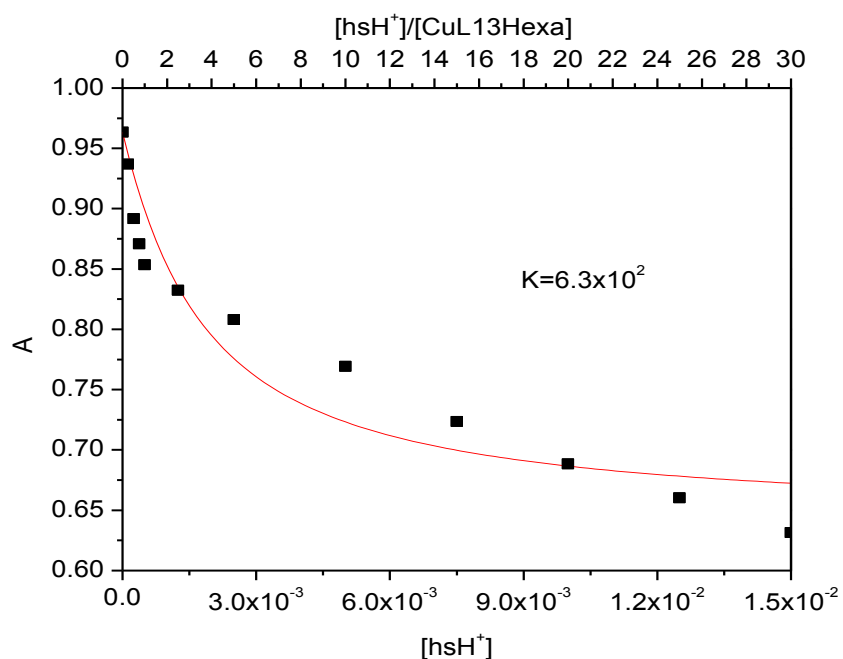
A44. El complejo ternario  $[\text{CuL12Buta-hsH}^+]^{3+}$  muestra una constante de formación (K) igual a  $1.2 \times 10^3$ .



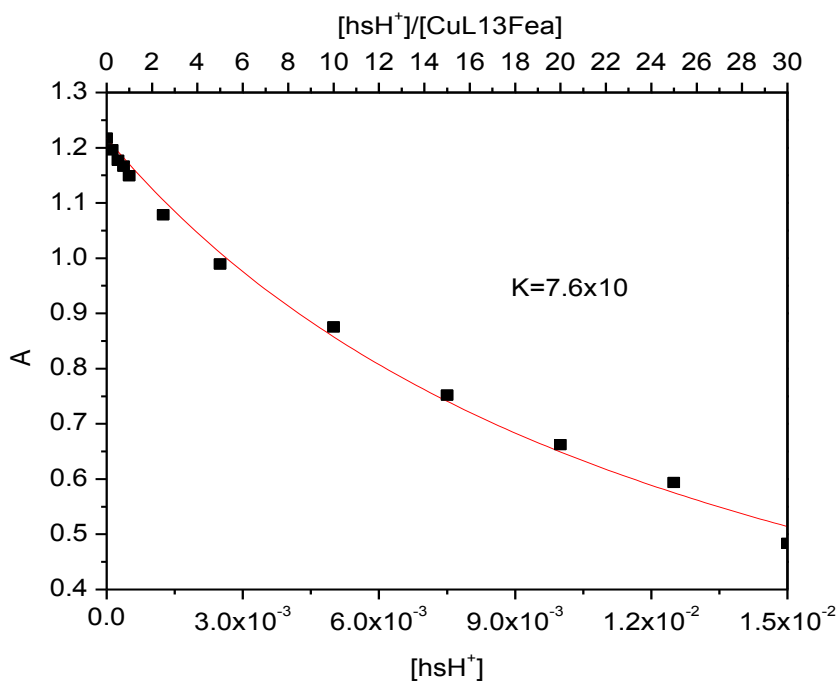
A45. El complejo ternario  $[CuL12Hexa-hsH^+]^{3+}$  muestra una constante de formación (K) igual a  $9.6 \times 10^3$ .



A46. El complejo ternario  $[CuL13Buta-hsH^+]^+$  muestra una constante de formación (K) igual a  $7.7 \times 10$ .



A47. El complejo ternario  $[CuL13Hexa-hsH^+]^+$  muestra una constante de formación (K) igual a  $6.3 \times 10^2$ .



A48. El complejo ternario  $[CuL13Fea-hsH^+]^+$  muestra una constante de formación (K) igual a  $7.6 \times 10$ .

## **Productos obtenidos**

Presentación del trabajo en eventos nacionales e internacionales

Participación como expositor de cartel ***“ESTANDARIZACIÓN DE CONDICIONES DE REACCIÓN POR MICROONDAS DE LA SÍNTESIS DE LIGANTES ACÍCLICOS DERIVADOS DE EDTA<sub>H4</sub> AMINAS PRIMARIAS”*** en el IX Coloquio Bienal de Ciencia de Materiales realizado en Hermosillo, Sonora, México del 1 al 4 de Marzo de 2011.

Participación como expositor de cartel ***“MODIFICACIÓN DE LOS BRAZOS ÁCIDOS DE LOS MACROCICLOS L12 Y L13 POR GRUPOS AMIDA Y ESTUDIOS DE COORDINACIÓN HACIA IONES Cu<sup>2+</sup> Y Zn<sup>2+</sup>”*** en el 46° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA y 30° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA, de la SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C., Querétro, Qro., del 10 al 14 de Septiembre, 2011.

Participación como expositor de cartel ***“ESTUDIOS DE COORDINACIÓN HACIA LOS IONES Cu<sup>2+</sup> Y Zn<sup>2+</sup> POR LOS MACROCÍCLICOS L12 Y L13 CON BRAZOS PENDIENTES AMIDA DE DIFERENTES LONGITUDES”*** en el VIII SIMPOSIO INTERNACIONAL: INVESTIGACIÓN QUÍMICA EN LA FRONTERA DE CIENCIA, llevado a cabo en el Instituto Tecnológico de Tijuana Centro de Graduados e Investigación en Química, Noviembre 16-18, 2011, Tijuana. B. C.

Participación como expositor de cartel ***“ESTUDIOS DE COORDINACIÓN DE LOS IONES Cu<sup>2+</sup> Y Zn<sup>2+</sup> CON LOS MACROCÍCLICOS L12 Y L13 CON BRAZOS PENDIENTES AMIDA”*** en el XVI Reunión Universitaria de Investigación en Materiales RUIM 2011, celebrada en el Auditorio del Centro de las Artes de la Universidad de Sonora, los días 23, 24 y 25 de Noviembre 16-18, 2011.

Participación como expositor de cartel ***“ESTUDIO DE FORMACIÓN DE ADUCTOS DE HISTAMINA CON QUELATOS DE COBRE Y ZINC DE***

***MACROCICLOS DE 12 Y 13 MIEMBROS CON BRAZOS PENDIENTES AMIDA*** en el ***30° CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, CLAQ-2012***, que tendrá lugar en la ciudad de Cancún, QR., México del 27 al 31 de octubre del 2012.

Participación como expositor de cartel ***“DETERMINACIÓN DE pK DE MACROCICLOS POR RMN Y POTENCIOMETRÍA”*** en el ***30° CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA, CLAQ-2012***, que tendrá lugar en la ciudad de Cancún, QR., México del 27 al 31 de octubre del 2012.