

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE INGENIERIA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN POLÍMEROS Y MATERIALES

SÍNTESIS DE CATALIZADORES ASIMÉTRICOS PARA LA OBTENCIÓN DE CICLOPROPANOS QUIRALES

Presentada al Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales como
requisito parcial para obtener el grado de:

DOCTOR EN CIENCIA DE MATERIALES

Presenta:

M. en C. Karla Alejandra López Gastélum

Director:

Dr. Fernando Rocha Alonzo

Codirector:

Dr. Enrique Fernando Velázquez Contreras

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**

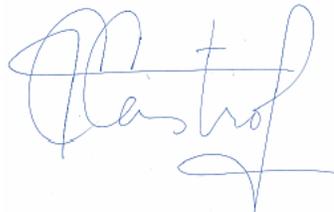


Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual de la Universidad de Sonora y del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales (DIPM). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del director de tesis, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director de la Tesis.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al DIPM, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director de tesis.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Castro', with a stylized flourish at the end.

Dra. Teresa del Castillo Castro

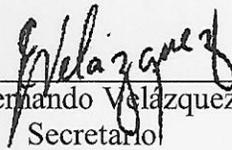
Jefe del Departamento

APROBACION DE TESIS

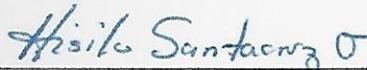
Los miembros del jurado designado para revisar la tesis de doctorado de M.C Karla Alejandra López Gastélum han dictaminado que el trabajo cumple satisfactoriamente como requisito parcial para obtener el grado de Doctor en Ciencia de Materiales otorgado por la Universidad de Sonora.



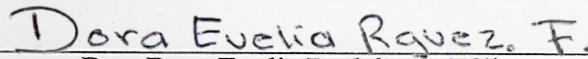
Dr. Fernando Rocha Alonzo
Presidente



Dr. Enrique Fernando Velázquez Contreras
Secretario



Dra. Hisila del Carmen Santacruz Ortega
Sinodal



Dra. Dora Evelia Rodríguez Félix
Sinodal



Dr. Felipe Medrano Valenzuela
Sinodal



Dr. Juventino García Alejandre
Sinodal Externo

Este trabajo se realizó en el laboratorio de Química Supramolecular del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales, de la Universidad de Sonora, en la Facultad de Química e Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, en el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo y en el Centro de Graduados e Investigación en Química del Instituto Tecnológico de Tijuana, bajo la dirección del Dr. Fernando Rocha Alonzo y codirección del Dr. Enrique Fernando Velázquez Contreras y con el apoyo económico del Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEP/103.5/11/4462) y la red temática de Conacyt Química Supramolecular 294810 y Red de Aplicación Ambiental de los Nanomateriales y el Departamento de Ciencias Químico Biológicas de la Universidad de Sonora.

DEDICATORIAS

Con todo mi amor para mi hermosa familia

 Mi padre José Noé

 Mi hermano Noé

 Mis hermanas Martha, Nancy, Noelia y Lupita

 Mi madre que todo esto es en su memoria

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi agradecimiento a la Universidad de Sonora principalmente al Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales, por las facilidades otorgadas para llevar a cabo este proyecto de investigación. Así mismo al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada, a la red temática de Química Supramolecular 294810 y a la red temática de colaboración académica de PRODEP “Aplicación ambiental de los nanomateriales”.

Un agradecimiento muy especial a mis directores de tesis Dr. Fernando Rocha Alonzo y Dr. Enrique Fernando Velázquez Contreras por su gran apoyo tanto en el ámbito académico como personal, muchas gracias por sus enseñanzas, correcciones y paciencia y por más años de trabajo en equipo.

A los miembros del comité evaluador, Dra. Hisila del Carmen Santacruz Ortega, Dra. Dora Evelia Rodríguez Félix, Dr. Felipe Medrano Valenzuela y Dr. Juventino García Alejandre, muchas gracias por sus valiosas aportaciones y correcciones para este trabajo, así como su gran apoyo durante estos cuatro años.

Gracias a todas las personas que contribuyeron de manera directa o indirecta para la realización de este trabajo principalmente al Dr. Marcos Flores, Dr. Diego Hernández, Dra. Irela Santos, Dra. Rocío Sugich, Dr. Refugio Pérez y M. C. María del Carmen Estrada.

A mis amigos durante este largo camino, por sus consejos y sobre todo por brindarme su hermosa amistad, en especial Diego Hernández, Damián Plascencia, Irela Santos, Claudia Vázquez, Astrid Hernández, Tamara Jurado, Jorge Garduño, Tania, Manuel Gutiérrez, Luis López y Arsenio Félix.

A mis compañeros y amigos del laboratorio, gracias por sus consejos y apoyo a Jonathan Moreno, Iván Chávez, Luis Ángel Barreras, Yulissa García y América Hernández; Carlos Lizárraga, René Navarro, Bruno Zavala, Beatriz González, Melissa Beltrán, Oswín Urías.

Por último y no menos importante a Dios por darme la fuerza para seguir adelante y por poner en mi vida a personas tan maravillosas y extraordinarias.

CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABLAS	X
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	6
General.....	6
Particulares.....	6
ANTECEDENTES	7
Catálisis y química verde	7
Ciclopropanos.....	8
Obtención de ciclopropanos	10
Catalizadores para ciclopropanación de olefinas.....	12
Centro metálico.....	12
Ligantes tipo base de Schiff.....	13
Complejos con ligantes tipo base de Schiff derivados de aminoácidos.....	15
METODOLOGÍA.....	17
Reactivos	17
Métodos	17
Síntesis de los Complejos de Cobre(II)	17
Evaluación de los Complejos de Cobre(II) en Ciclopropanación de Olefinas.....	18
Caracterización.....	18
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
Síntesis y caracterización de los complejos metálicos	21
Espectroscopia de infrarrojo	22
Análisis térmico	26
Espectroscopia de Ultravioleta-Visible (UV-Vis)	31
Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR).....	34
Difracción de Rayos X.....	37
Evaluación de la complejos de Cu(II) en Catálisis Asimétrica.....	47
CONCLUSIONES.....	53

PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES.....	54
BIBLIOGRAFÍA.....	55
ANEXOS.....	64
Espectros de infrarrojo.....	64
Termogramas.....	75
Espectros de UV-Vis.....	85
Espectros de EPR.....	95
Espectros de masas de los ciclopropanos.....	106
Participación en congresos.....	107
Estancias de investigación.....	108
Publicaciones relacionadas con el trabajo de tesis.....	109

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama general de la reacción de ciclopropanación [18].	8
Figura 2. Productos naturales y fármacos que contienen el anillo ciclopropano.	9
Figura 3. Ciclo catalítico de la ciclopropanación de olefinas.	10
Figura 4. Intermediario metal-carbeno formado.	11
Figura 5. Estructura de rayos X del complejo 1b-Cu , con una relación <i>cis/trans</i> de 31/69 y <i>ee cis</i> de 1.51.	14
Figura 6. Estructura del catalizador de cobre.	15
Figura 7. Enantiómeros del complejo del cobre(II) con ligante derivado de la fenilalanina.	16
Figura 8. Reacción de formación de los complejos de cobre(II) con ligantes tipo base de Schiff.	22
Figura 9. Espectros de Infrarrojo del ligante L-H-Ala y complejo L-H-AlaCu.	23
Figura 10. Espectros de Infrarrojo del ligante L-H-Gly y complejo L-H-GlyCu.	24
Figura 11. Gráficos TG y DTG del complejo (A) L-HNO ₂ -GlyCu y (B) L-HNO ₂ -PheCu.	28
Figura 12. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-H-GlyCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 646 nm asignada a una geometría plano-cuadrada.	32
Figura 13. Espectro experimental y calculado de EPR de L-H-GlyCu en metanol a 77 K.	35
Figura 14. Representación ORTEP del complejo L-H-GlyCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.	38
Figura 15. Representación ORTEP del complejo L-H-Ser-Cu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad.	39
Figura 16. Representación ORTEP del complejo L-HCl-ThrCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad.	41
Figura 17. Representación ORTEP del complejo L-HCl-IleCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.	42
Figura 18. Representación ORTEP de la estructura polimérica del complejo L-HCl-IleCu.	42

Figura 19. Representación ORTEP del complejo L-HNO ₂ -GlyCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad.	43
Figura 20. Representación ORTEP del complejo L-HNO ₂ -PheCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.	44
Figura 21. Representación ORTEP de la estructura polimérica del complejo L-HNO ₂ -PheCu. .	45
Figura 22. Representación ORTEP del complejo L-HNO ₂ -IleCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad.	46
Figura 23. Representación ORTEP del complejo L-HCH ₃ -GlyCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad.	47
Figura 24. Reacción de ciclopropanación catalítica de estireno y diazoacetato de etilo.	48
Figura 25. Seguimiento por IR de las mezclas de reacción de la ciclopropanación de estireno a diferentes tiempos del complejo L-H-GlyCu.	48
Figura 26. Cromatograma representativo de la ciclopropanación de estireno y EDA optimizado.	49
Figura 27. Propuesta del mecanismo de la ciclopropanación del catalizador L-HNO ₂ -AlaCu....	52

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Datos espectrales de infrarrojo de los ligantes tipo base de Schiff y sus complejos de cobre(II).	24
Tabla 2. Datos del análisis termogravimétrico de los complejos de cobre(II).	29
Tabla 3. Datos espectrales de UV-Vis en nm de los ligantes y complejos sintetizados.....	32
Tabla 4. Propiedades espectrales de EPR de los complejos de cobre(II).	35
Tabla 5. Ciclopropanación de estireno con EDA con los diferentes complejos.....	50

RESUMEN

La obtención de derivados de ciclopropano quirales es de importancia para diversas industrias debido a que son elementos estructurales en un gran número de compuestos biológicamente activos, es por ello que la optimización de las rutas de síntesis de estos compuestos tiene una repercusión práctica importante. Una estrategia particularmente atractiva para la síntesis enantioselectiva de los ciclopropanos quirales se basa en la ciclopropanación de olefinas catalizada por metales de transición con compuestos del tipo diazo. Por lo anterior en el presente trabajo se sintetizaron veintidós complejos de cobre(II) con ligantes tipo base de Schiff y se evaluaron sus actividades catalíticas en la reacción de ciclopropanación de estireno. Los ligantes utilizados se obtuvieron mediante la condensación de los aminoácidos glicina, alanina, serina, fenilalanina, treonina e isoleucina, con derivados de la 2'-hidroxiacetofenona con grupos electroattractores/electrodonadores (H, NO₂, Cl, CH₃) en la posición *para* con respecto al hidroxilo, de los veintidós complejos metálicos ocho formaron cristales de calidad adecuada para difracción de rayos X de monocristal, de los cuales siete presentaron una geometría plano cuadrada y uno de ellos con geometría pirámide base cuadrada (L-HNO₂-IleCu); adicionalmente, los complejos cristalizados mostraron distintos arreglos en el estado sólido: monomérica (L-H-SerCu, L-HNO₂-GlyCu, L-HNO₂-IleCu), polinucleares-cíclicos (L-H-GlyCu y L-HCH₃-GlyCu) o polinucleares-cadenas (L-HCl-IleCu, L-HCl-ThrCu y L-HNO₂-PheCu). Con respecto a la evaluación catalítica, todos los complejos resultaron ser activos, mostrando una marcada *trans*-diastereoselectividad, de hasta el 100 % para los complejos L-H-GlyCu, L-H-AlaCu, L-HCl-SerCu, L-HCl-PheCu, L-HNO₂-AlaCu, y una enantioselectividad moderada, de hasta el 44 %, correspondiente al complejo L-HNO₂-AlaCu.

ABSTRACT

Obtaining chiral cyclopropane derivatives is important for a variety of industries since they are structural elements in a large number of biologically active compounds, which is why the optimization of the routes of synthesis of these compounds has an important practical impact. A particularly attractive strategy for the enantioselective synthesis of chiral cyclopropanes is based on the cyclopropanation of olefins catalyzed by transition metal with diazo compounds. Therefore, in the present work, twenty-two copper(II) complexes bearing Schiff base ligands were synthesized and their catalytic activities were evaluated in styrene cyclopropanation. Ligands were obtained by means of condensation of the amino acids glycine, alanine, serine, phenylalanine, threonine and isoleucine, with 2-hydroxyacetophenone-derivatives with electron withdrawing/donating groups (H, NO₂, Cl, CH₃) in the *para* position with respect to the hydroxyl, achieving twenty-two metal complexes, eight formed crystals of adequate quality for monocrystal X-ray diffraction; of which seven presented a square plane geometry and one of them presented a square base pyramid geometry (L-HNO₂-IleCu); additionally, the crystallized complexes showed different arrangements in the solid state: monomeric (L-H-SerCu, L-HNO₂-GlyCu, L-HNO₂-IleCu), polynuclear-cyclic (L-H-GlyCu and L-HCH₃-GlyCu) or polynuclear-chains (L-HCl-IleCu, L-HCl-ThrCu and L-HNO₂-PheCu). With respect to the catalytic evaluation, all the complexes were active, showing a marked *trans*-diastereoselectivity, up to 100% for the complexes L-H-GlyCu, L-H-Ala-Cu, L-H-SerCu, L-HCl-PheCu, L-HNO₂-AlaCu, and a moderate enantioselectivity, up to 44%, corresponding to the L-HNO₂-AlaCu complex.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de la quiralidad desempeña un papel clave en el desarrollo de la vida [1]. Todas las biomoléculas (proteínas, enzimas, aminoácidos, carbohidratos, nucleósidos, hormonas, etc.) de origen natural son homoquirales, sin embargo, en las industrias farmacéuticas, el 56 % de los medicamentos actualmente en uso son productos quirales y solamente el 12 % se comercializan en su forma enantiopura, el resto se comercializa como racemato, que consisten en una mezcla equimolar de dos enantiómeros. La mayoría de los enantiómeros de fármacos racémicos exhiben marcadas diferencias en actividades biológicas tales como farmacología, toxicología, farmacocinética, metabolismo, etc. [2].

La existencia de esta homoquiralidad en los sistemas biológicos ocasiona que el efecto de un enantiómero y otro sea distinto en el organismo; por ejemplo la talidomida, un fármaco quiral utilizado en mujeres embarazadas, en el cual el enantiómero *R* es un sedante y calmante de náuseas, mientras que su enantiómero *S* provoca efectos teratogénicos [3]. Otro ejemplo que se puede mencionar son algunos medicamentos cardiovasculares utilizados para el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca, arritmias y otras enfermedades. Estos son los bloqueadores β -adrenérgicos en donde el isómero levógiro es más potente en el bloqueo de los adrenoceptores β que su isómero dextrógiro [4].

Los derivados de ciclopropanos son una clase de elementos estructurales encontrados en un gran número de compuestos biológicamente importantes. Muchos productos naturales como curacina A, cilastatina, ambruticina y solandelactona, que presentan en su estructura un anillo ciclopropano, poseen propiedades biológicas que van desde la inhibición de enzimas hasta propiedades antibióticas, antivirales, antitumorales y neuroquímicas [5].

La importancia de la quiralidad en compuestos con actividad biológica, como es el caso de los ciclopropanos, ha sido ampliamente documentada [6,7], por lo que el desarrollo de métodos de síntesis que permitan su obtención de manera enantiopura o enantioenriquecida es de gran importancia. De entre los diversos métodos para lograr este cometido sobresale la catálisis asimétrica, la cual permite obtener una alta selectividad, mediante el uso de un catalizador quiral que discrimine cinéticamente entre átomos, grupos o caras enantiotópicas en diversas moléculas y así obtener compuestos enantioenriquecidos y no racematos (como se obtiene en una síntesis convencional) [8].

Una estrategia atractiva para la síntesis enantioselectiva de los ciclopropanos se basa en la ciclopropanación mediante la transferencia de carbenos de compuestos diazoicos a alquenos, catalizada por complejos de metales de transición. Entre la amplia variedad de sistemas utilizados, los complejos de cobre presentan una muy buena selectividad, rendimiento y relevancia biológica, por lo que se han utilizado muy ampliamente como catalizadores para este tipo de reacción.

Dos aspectos muy importantes para considerar en el diseño de un catalizador en síntesis asimétrica son: (i) la estructura del ligante, ya que normalmente este es la especie responsable de la inducción asimétrica [9], asimismo, el ligante tiene efectos electrónicos importantes en el centro metálico, que pueden repercutir en el proceso catalítico; y (ii) el uso de agentes menos tóxicos y de bajo costo [10]. En ese sentido, una clase de ligantes que ha sido explorado en muchos modelos de reacción y que ha mostrado gran eficacia en catálisis asimétrica es el de las bases de Schiff, también conocidas como iminas o azometinas. Las bases de Schiff han sido llamadas “ligantes privilegiados” por su síntesis relativamente sencilla; esta facilidad en síntesis es muy útil, pues permite evaluar efectos electrónicos/estéricos de manera sencilla en el catalizador [11].

En este trabajo se presenta la síntesis de complejos de cobre(II) con ligantes tipo base de Schiff derivados de aminoácidos [12], los cuales, al ser moléculas de origen natural, suponen un centro quiral muy barato, comparado con la utilización de alguna otra amina quiral de origen sintético, asimismo el proporcionar átomos donadores adicionales, podría establecer una interacción más fuerte con los cationes metálicos y proporcionar una mayor estabilidad al complejo de coordinación [13]. Además de evaluar los efectos estéricos de la cadena lateral del residuo de aminoácido, en este trabajo utilizamos 2-hidroxiacetofenonas sustituidas por grupos electroattractores o electrodonadores en la posición *para* con respecto al hidroxilo, con la intención de modificar el carácter electrófilo del carbeno formado en el proceso catalítico, lo cual se ha visto que influye en la enantioselectividad [12].

OBJETIVOS

General

Sintetizar complejos de cobre(II) con ligantes tipo base de Schiff derivados de aminoácidos que funcionen como catalizadores en la ciclopropanación de olefinas.

Particulares

- Sintetizar ligantes tipo base de Schiff mediante la condensación de los aminoácidos (glicina, L-alanina, L-serina, L-fenilalanina, L-isoleucina y L-treonina) y derivados de la 2-hidroxiacetofenona con diferentes sustituyentes (R= H, NO₂, Cl, CH₃) en posición para al hidroxilo.
- Formar los complejos de cobre(II) con los ligantes sintetizados.
- Caracterizar los ligantes y sus complejos de cobre(II) mediante las técnicas de IR, UV-Vis, TGA, EPR y DRX de cristal único.
- Evaluar la actividad en catálisis asimétrica de los complejos de cobre(II) en la reacción de ciclopropanación de olefinas.

ANTECEDENTES

Catálisis y química verde

La quiralidad fue descubierta por Louis Pasteur, cuando separó por primera vez, en 1848, los dos isómeros del tartrato de sodio y amonio. Sin embargo, fue necesario que transcurriera aproximadamente un siglo para encontrar que el fenómeno de la quiralidad juega un papel clave en la vida de las plantas y los animales; en consecuencia también es de suma importancia en las industrias farmacéutica, agrícola y química [1]. La palabra quiral se deriva del griego *cheir*, que significa mano, fue introducida por William Thomson (Lord Kelvin) en 1894 y hace referencia a objetos, que al igual que un par de manos, sus imágenes de espejo no son superponibles una sobre la otra [14]. Las moléculas que se comportan de esta manera son llamadas quirales y a cada una del par se le denomina enantiómero. Dos enantiómeros tienen todas sus propiedades físicas y químicas idénticas (como punto de fusión y ebullición, energía de disociación de enlace, etc.) excepto que rotan la luz polarizada en sentido opuesto e interaccionan de manera diferente con otras moléculas quirales [1].

En los últimos años los químicos se han visto en la necesidad de obtener enantiómeros puros, lo cual resulta complicado por métodos tradicionales ya que las propiedades termodinámicas y cinéticas de cada par de enantiómeros es la misma y por lo tanto obtenemos mezclas racémicas. Esta problemática dio paso al desarrollo de la síntesis enantioselectiva o asimétrica, definida por la IUPAC como “Reacción química o secuencia de reacciones donde se producen enantiómeros en cantidades desiguales” [15]. Existen cuatro criterios que deben seguirse para que la síntesis enantioselectiva sea efectiva:

- (i) Debe ser altamente estereoselectiva,
- (ii) Si se utiliza un catalizador, este debe permanecer en baja concentración y ser fácil de separar del producto,
- (iii) En caso de utilizar un auxiliar quiral, este debe poder removerse sin afectar el nuevo estereocentro y recuperarse en buena proporción y sin racematos y
- (iv) El catalizador y/o auxiliar debe ser preferentemente económico y fácil de obtener [16]

Estos criterios están íntimamente relacionados con los 12 principios de la química verde propuestos por Anastas y Werner en la década de los 90's, donde se destaca que debe evitarse producirse subproductos en las reacciones, obtener altos rendimientos y utilizar la menor cantidad de catalizadores y auxiliares posibles [17]. Los catalizadores con ligantes y complejos derivados de bases de Schiff han resultado una excelente opción para la síntesis asimétrica, principalmente por ser fáciles de preparar, económicos y mostrar buena estereoselectividad, cumpliendo así con los criterios de la síntesis asimétrica. El primer reporte de un complejo de un metal de transición con un ligante tipo base de Schiff surgió en la década de los 60's, cuando H. Nozaki utilizó un complejo de cobre (II) para la síntesis de *Cis/Trans* ciclopropanocarboxilatos aromáticos a partir de estireno y etildiazoacetato, obteniendo un exceso enantiomérico de 10 y 6% respectivamente (Figura 1) [18].

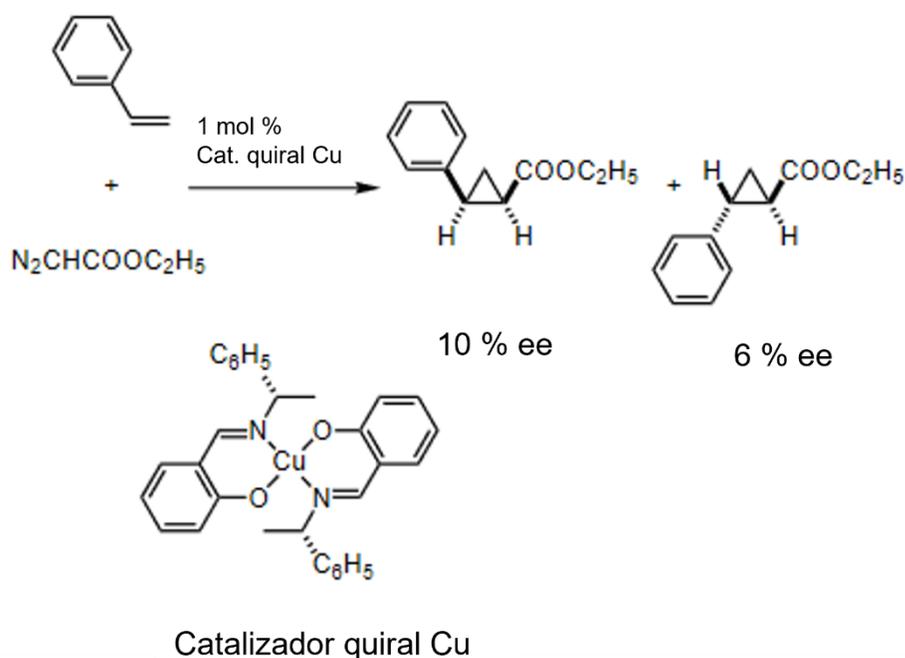


Figura 1. Diagrama general de la reacción de ciclopropanación [18].

Ciclopropanos

Los derivados de ciclopropanos son una clase de elementos estructurales encontrados en un gran número de compuestos biológicamente importantes. Muchos productos naturales como curacina A, cilastatina, ambruticina y solandelactona, que presentan en su estructura un anillo ciclopropano poseen propiedades biológicas que van desde la inhibición de enzimas hasta

propiedades antibióticas, antivirales, antitumorales y neuroquímicas (Figura 2) [5]. Otra aplicación de compuestos que contienen en su estructura un anillo ciclopropano, son algunos insecticidas de la familia de los piretroides, los cuales presentan excelentes propiedades, como alta actividad, amplio espectro insecticida y baja toxicidad para los humanos y otros mamíferos. Los insecticidas de tipo piretroide presentan en su estructura átomos de carbono asimétricos en el anillo ciclopropano, que les proporcionan carácter quiral. Dentro de los compuestos más importantes de esta familia de insecticidas se tiene a la permetrina, cismetrina, aletrina, *d*-fenotrina, tetrametrina, deltametrina, cialotrina, fenvalerato, cirpemetrina y fenpropatrina [19].

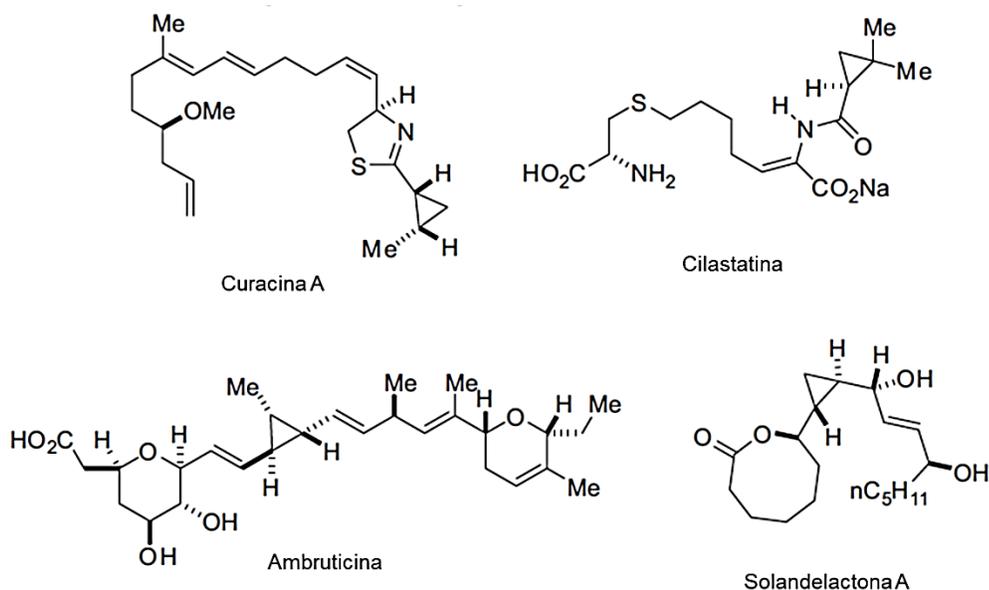


Figura 2. Productos naturales y fármacos que contienen el anillo ciclopropano.

El mecanismo de acción de los piretroides se basa en prolongar la apertura del canal de sodio sensible al voltaje y aumentar la corriente de sodio prolongada en las neuronas de los mamíferos e invertebrados [20]. La baja toxicidad aguda que presentan los piretroides en los mamíferos se debe a su rápida biotransformación por hidrólisis o hidroxilación. Debido a estas ventajas, los piretroides son actualmente una de las principales armas elegidas por los productores agropecuarios y la más importante herramienta en el combate hogareño de los mosquitos y otros insectos [21]. Un ejemplo que muestra la utilización de este tipo de compuestos en el estado de Sonora es un estudio llevado a cabo por Salazar y colaboradores en almacenes de granos de

Hermosillo Sonora, para determinar la presencia de plaguicidas, quienes encontraron que algunos de los plaguicidas mayormente utilizados son los ciclopropanos cipermetrina y deltametrina [22].

Obtención de ciclopropanos

Se han informado una amplia variedad de metodologías sintéticas para la construcción de ciclopropanos, el mayormente utilizado es la ciclopropanación de olefinas con diazoacetatos catalizada por metales de transición, debido a que es uno de los métodos más atractivos para la síntesis de ciclopropanos enantioespecíficos [23]. En la figura 3 se muestra el ciclo catalítico de una reacción típica de ciclopropanación: el catalizador (ML_n) reacciona con un compuesto diazo ($N_2=CRR'$) formando un metalocarbeno ($L_nM=CRR'$), el cual puede entonces reaccionar con la olefina para formar el ciclopropano correspondiente; se ha informado que es posible que el metalocarbeno reaccione con otra molécula de compuesto diazo, originando una nueva olefina como producto de condensación ($RR'C=CRR'$), por lo que es habitual que la adición del compuesto diazo se realice de manera lenta, para evitar esta reacción secundaria [5].

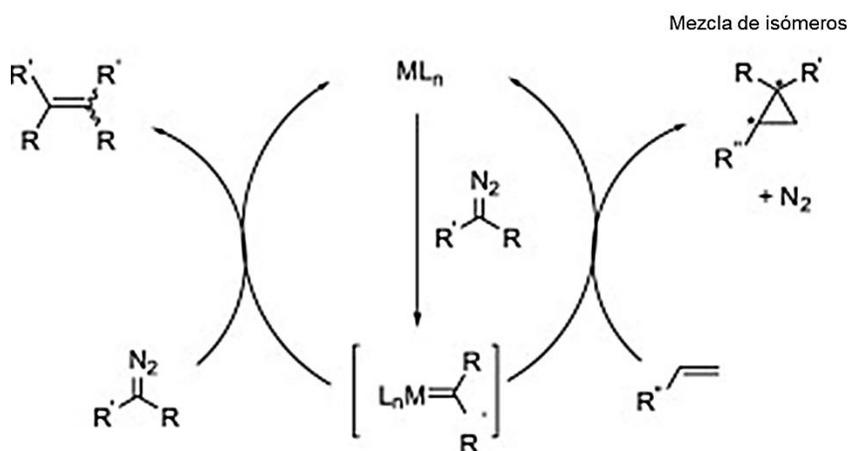


Figura 3. Ciclo catalítico de la ciclopropanación de olefinas.

Si los sustituyentes del compuesto diazo son diferentes, las olefinas sustituidas conducen a la formación de dos diastereoisómeros, *cis* y *trans*, correspondiendo cada uno de ellos a una mezcla de dos enantiómeros. La reactividad de compuestos diazo catalizada por metales de transición conduce a la formación de metalocarbenos, que no son aislables, pero que transfieren el carbeno a una molécula aceptora adecuada o a un sitio aceptor apropiado dentro del

metalcarbeno [24]. En estas especies metal-carbeno, las interacciones químicas se producen a través de la donación de electrones del tipo σ desde el carbono carbénico hasta un orbital d del metal vacío y potencialmente la rerdonación π al orbital p vacío del carbono carbénico; en la Figura 4 se muestra una imagen del intermediario metal-carbeno formado. Por lo tanto, se espera que los complejos metal-carbeno formados in situ sean altamente electrofílicos y, por tanto, más reactivos hacia olefinas ricas en electrones en reacciones de ciclopropanación asimétricas [25].

Los primeros trabajos dedicados al desarrollo de la ciclopropanación de olefinas altamente estereoselectivos fueron de Nozaki y colaboradores, mediante la transferencia de carbeno catalizada por diversos complejos metálicos como cobre, rodio, rutenio y cobalto [18]. En este tipo de metodología se utiliza principalmente como compuesto olefínico derivados de estireno, ricos en electrones, debido a su alta reactividad hacia el intermediario electrofílico metal-carbeno, con los cuales se han obtenido excelentes resultados que han sido descritos en más de 300 informes en las últimas dos décadas [25]; otro gran avance en la ciclopropanación fue de Zhang y colaboradores, quienes sintetizaron un complejo de Co(II) que probó ser un catalizador general y eficaz para la ciclopropanación asimétrica de varias olefinas deficientes en electrones (carbamatos de vinilo, alenos y compuestos de carbonilo α, β insaturados), formando los productos de ciclopropano con altos rendimientos y buena estereoselectividad [26].

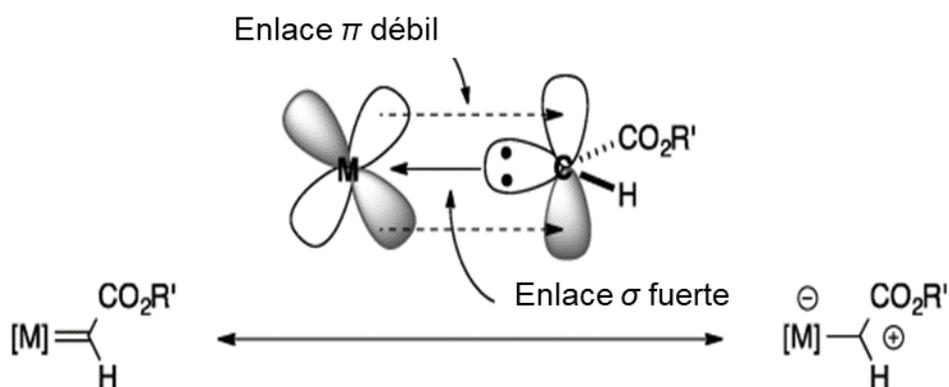


Figura 4. Intermediario metal-carbeno formado.

Catalizadores para ciclopropanación de olefinas

Un aspecto muy importante para el diseño de un catalizador en síntesis asimétrica es el relacionado con el centro metálico y la estructura del ligante auxiliar. Los primeros trabajos dedicados al desarrollo de la ciclopropanación de olefinas altamente estereoselectivos fueron de Nozaki y colaboradores, quienes reportaron el primer complejo metálico utilizado en catálisis asimétrica, un complejo quirral de cobre(II). A partir de este descubrimiento, la industria se interesó en buscar nuevas alternativas de catalizadores mayormente efectivos. Entre los catalizadores desarrollados, unos de los más importantes han sido complejos de rutenio(II), cobre(II), rodio(III) y cobalto(II), todos ellos evaluados con diferentes tipos de olefinas obteniendo buenos resultados de estereoselectividad [26]. De estos catalizadores, los que han atraído un mayor interés en los últimos años han sido los complejos de cobre, especialmente debido a su alta eficiencia y menor costo en comparación con otros derivados metálicos como los catalizadores de rodio o rutenio [27–29].

Centro metálico

El cobre es un metal de transición de número atómico 29, ampliamente distribuido en la corteza terrestre como sulfuro, cloruro o carbonato. En su forma metálica es un metal blando y maleable, muy buen conductor de electricidad y calor. Presenta números de oxidación de +1, +2 y +3, siendo los dos primeros los más comunes. Su configuración electrónica es $[\text{Ar}] 3d^{10}4s^1$; al oxidarse a Cu(I) pasa a ser $[\text{Ar}]3d^{10}$ y en su estado de oxidación más común, cobre(II), tiene una configuración de $[\text{Ar}]3d^9$ [30].

La configuración electrónica d^9 de Cu(II) ($t_{2g}^6e_g^3$) está sujeta al efecto Jahn-Teller que generalmente se supone como el alargamiento de dos enlaces axiales en la geometría octaédrica. Los cálculos por los métodos *Ab initio* y DFT han demostrado que los complejos de Cu(II) pierden uno o dos ligandos axiales y tienden a formar complejos de cuatro o cinco coordinaciones. Los complejos de Cu(II) presentan una alta flexibilidad en sus geometrías de coordinación tanto en la fase cristalina como en las fases acuosas de la solución [31].

A pesar de que las ventajas de un centro metálico sobre otro siguen siendo el tema de desarrollo para diversas investigaciones; en este trabajo se ha propuesto el uso de complejos de

cobre(II) ya que éstos, además de conducir a buenos rendimientos y enantioselectividades, han mostrado eficiencia en la ciclopropanación de una amplia variedad de sustratos [32].

Ligantes tipo base de Schiff

El factor de mayor importancia para el diseño del catalizador corresponde a la estructura del ligante, normalmente este es la especie que posee el centro quiral y por consiguiente el responsable de la inducción quiral. Los ligantes quirales permiten que la interacción con el sustrato proquiral sea más favorable con una de las caras enantiotópicas del sustrato que con la otra y de esta manera producir idealmente un único enantiómero [33]. Una clase de ligantes que ha sido explorado en muchos modelos de reacción y que ha mostrado gran eficacia en catálisis asimétrica es el de las bases de Schiff, también conocidas como iminas o azometinas. Estructuralmente son análogos de nitrógeno de un aldehído o cetona en la que el grupo carbonilo (C=O) ha sido reemplazado por una imina o grupo azometina (C=N) [34]; estas son el producto de condensación de aminas primarias con compuestos de carbonilo y se informó de ellas por primera vez por Hugo Schiff [35].

Las bases de Schiff son consideradas ligantes privilegiados ya que se sintetizan de manera relativamente fácil y permiten introducir centros estereogénicos y otros elementos de quiralidad de manera sencilla, por lo que se pueden obtener una amplia variedad de compuestos seleccionando la materia prima adecuada [36]. También presentan una amplia variedad de aplicaciones en muchos campos como en la industria alimentaria, industria de los colorantes, química analítica, catálisis, agroquímicos y actividades biológicas (antibacteriano, antiviral, anticancerígeno, antifúngico) [37].

Los ligantes tipo base de Schiff por su naturaleza química presentan un átomo donador de electrones, el nitrógeno. Dependiendo de las moléculas utilizadas para su preparación, se pueden formar ligantes polidentados que aumenten la estabilidad de los complejos. Los ligantes tipo base de Schiff han mostrado excelente afinidad a la hora de formar complejos con plata(II), aluminio(III), cobalto(II), cobre(II), gadolinio(III), mercurio(II), níquel(II), itrio(III) y cinc(II) [38], así como estabilidad a altas temperaturas, pues hay reportes de complejos con propiedades catalíticas; estables a temperaturas superiores a los 100°C [39]. Todas estas características hacen a este tipo de ligantes muy atractivos para ser utilizados en la ciclopropanación de olefinas, de

hecho ya se tienen informes donde se utilizan bases de Schiff para este tipo de catálisis en particular [40,41].

Existen en la literatura una gran diversidad de artículos acerca de la formación de complejos de cobre(II) con ligantes tipo base de Schiff empleados como catalizadores; a continuación se presentarán dos ejemplos con este tipo de complejos enfocados particularmente en la ciclopropanación de olefinas:

Iglesias y colaboradores en 2004 sintetizaron 16 complejos de cobre(II) con ligantes tipo base de Schiff derivadas de (*1R,2S*)-(+)-*cis*-1-amino-2-indanol y otras aminas quirales con salicilaldehídos sustituidos. Seis de los complejos fueron caracterizados por cristalografía de rayos X mostrando al ión metálico con una geometría plano cuadrada distorsionada con estructuras dimericas o monomericas; también se evaluó su uso potencial en la ciclopropanación de estireno obteniendo resultados moderados. En la Figura 5 se muestra la estructura cristalina de uno de los complejos obtenidos [42].

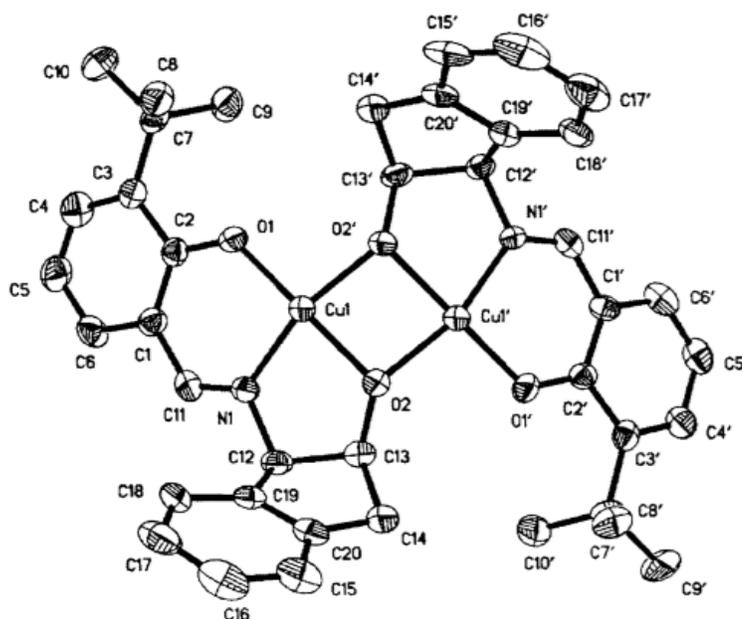


Figura 5. Estructura de rayos X del complejo **1b-Cu**, con una relación *cis/trans* de 31/69 y *ee cis* de 1.51.

Otro ejemplo relevante es el de Li y colaboradores, quienes llevaron a cabo la ciclopropanación asimétrica de olefinas con complejos de cobre de bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos sustituidos y un aminoalcohol quiral. Este grupo de investigación demostró que

ligeros cambios en la estructura del ligante conducen a efectos significativos sobre la actividad: aquellos complejos derivados de salicilaldehído con grupos electroattractores aumentaron la diastereoselectividad hacia el isomero *cis* hasta un 89% *ee*, mientras que los sustituyentes voluminosos en posición *orto* al hidroxilo del grupo fenol las disminuyeron (56% *ee cis*). En la Figura 6 se muestra la estructura del catalizador [12].

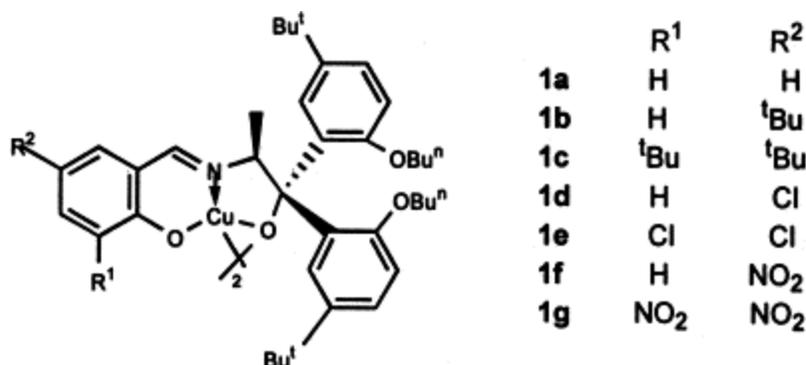


Figura 6. Estructura del catalizador de cobre.

Complejos con ligantes tipo base de Schiff derivados de aminoácidos

El atractivo de sintetizar bases de Schiff tomando como materia prima aminoácidos es la generación de ligantes multidentados, lo que podría conducir a la formación de quelatos generando complejos más estables, además debido a que los aminoácidos se encuentran en la naturaleza, son económicos, no son tóxicos y son fáciles de conseguir [13].

Un aspecto importante en el uso de aminoácidos es el grupo sustituyente de la cadena lateral, pues parece afectar en gran medida la actividad del complejo. Por ejemplo, Abu-Dief y colaboradores en 2015 reportaron cinco nuevos complejos de cobre(II) derivados de la condensación de 5-bromosalicilaldehído y α -aminoácidos (*L*-alanina, *L*-fenilalanina, *L*-ácido aspártico, *L*-histidina y *L*-arginina). Tanto ligantes como complejos fueron evaluados contra bacterias Grampositivas (*Micrococcus luteus* y *Bacillus cereus*) y una bacteria Gramnegativa (*Pseudomonas aeruginosa*). Todos los complejos mostraron mejor actividad que el ligante libre y la actividad aumentó en los aminoácidos con sustituyentes en la cadena lateral más voluminosos [43].

En el ámbito de la catálisis asimétrica no solo el sustituyente del carbono quiral debe tomarse en cuenta, sino también su orientación. Gan y colaboradores en 2006 prepararon dos complejos de cobre(II) con ligantes derivados de ambos enantiómeros de la fenilalanina (Figura 7), los cuales fueron evaluados en la reacción de Henry de *para*-nitrobenzaldehído y nitrometano. El complejo preparado con el enantiómero *L* de la fenilalanina condujo a un 85 % de rendimiento y solo se produjo el isómero *S* en el producto de reacción; el complejo preparado con el enantiómero *D* condujo a un rendimiento del 83% y sólo formó el isómero *R* [44].

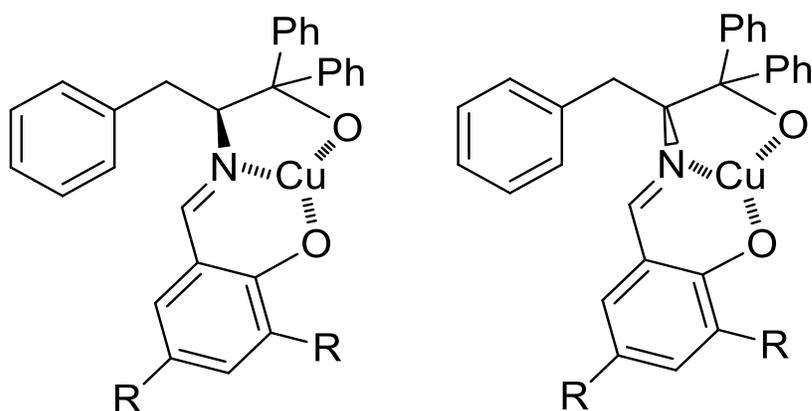


Figura 7. Enantiómeros del complejo del cobre(II) con ligante derivado de la fenilalanina.

METODOLOGÍA

Reactivos

Reactivos utilizados en este trabajo, todos ellos fueron de la marca Sigma-Aldrich con pureza superior al 99 %.

- Glicina
- *L*-alanina
- *L*-fenilalanina
- *L*-serina
- *L*-isoleucina
- *L*-treonina
- 2-hidroxiacetofenona
- 5-nitro-2-hidroxiacetofenona
- 5-cloro-2-hidroxiacetofenona
- 5-metilo-2-hidroxiacetofenona
- Metóxido de sodio
- Sulfato de cobre(II) pentahidratado
- Metanol
- Estireno
- Diazoacetato de etilo
- 1,2-dicloroetano

Métodos

Síntesis de los Complejos de Cobre(II)

La síntesis de los complejos se llevó a cabo mediante una estrategia en un solo recipiente, la cual consiste en dos etapas, la formación de los ligantes y la posterior reacción con el centro metálico:

Ligantes tipo Base de Schiff. En un matraz de bola se agregó el aminoácido (1 mmol) y metóxido de sodio (1 mmol, 54 mg), disueltos en metanol (20 mL); se dejó reaccionar a reflujo por una hora con agitación magnética, y se agregó la acetofenona correspondiente (1mmol) disuelta en metanol (10 mL) y se dejó reaccionar a reflujo por 24 horas más.

Complejos de Cobre(II) Al matraz de bola anterior se añadió el sulfato de cobre(II) pentahidratado (1 mmol, 250 mg) disuelto en metanol (10 mL), se dejó reaccionar con agitación magnética por 24 horas a reflujo. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se centrifugó el contenido (30 minutos a 6000 rpm). El sobrenadante se transfirió a un vaso de precipitado para su posterior cristalización mediante la técnica de evaporación lenta. La reacción general se muestra en la figura 8.

Evaluación de los Complejos de Cobre(II) en Ciclopropanación de Olefinas

En un matraz de tres bocas, bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó el complejo de cobre como catalizador (0.05 mmol, 5 % mol) en 1,2-dicloroetano (2 mL) como disolvente y se adicionó estireno (1 mL, 0.0086 moles). Con la ayuda de una bomba de inyección, se añadió lentamente el diazoacetato de etilo (EDA) (110 mg, 1 mmol) disuelto en 2.8 mL de 1,2-dicloroetano; el tiempo de inyección fue de seis horas. Una vez concluida la adición del diazoacetato, se dejó reaccionando por 16 horas a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se realizó mediante espectroscopia de infrarrojo, siguiendo la disminución de intensidad de la señal a 2114 cm^{-1} , la cual corresponde a la frecuencia del estiramiento del estiramiento N=N. Después de la desaparición total de la señal de EDA la mezcla de reacción se pasó por una columna de gel de sílice (1 g), usando como eluyente CH_2Cl_2 . Se determinó la relación diastereomérica y el exceso enantiomérico (% ee) por cromatografía de gases utilizando una columna quiral β -DEX.

Caracterización

La caracterización de los ligantes se realizó mediante espectroscopia de Infrarojo (IR) y ultravioleta visible, mientras que la de los complejos se llevó a cabo por espectroscopia de IR, UV-vis, Análisis termogravimétrico (TGA), Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR) y Difracción de Rayos X de monocristal en los casos donde se lograron aislar cristales adecuados.

Espectroscopia de infrarrojo (IR). Los espectros de IR se obtuvieron en un equipo Frontier FT-IR/FIR marca PerkinElmer. Las muestras sólidas (ligantes y complejos) fueron medidas preparando pastillas de KBr y las muestras líquidas (catálisis) mediante películas delgadas sobre placas de NaCl.

Espectroscopia Ultravioleta Visible (UV-Vis). Los espectros de UV-Vis fueron obtenidos en un equipo de Ultravioleta-Visible marca Perkin Elmer Lambda 20 de doble haz equipado con lámparas de deuterio y de halógeno, con un intervalo espectral de 200-1100 nm. Se prepararon soluciones de los ligantes y complejos utilizando metanol como disolvente.

Análisis termogravimétrico (TGA). Las mediciones del análisis termogravimétrico se llevaron a cabo en un equipo Pyris 1 TGA del analizador Perkin Elmer en atmósfera de aire con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min en el rango de temperatura de 30–800 °C.

Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR). Las mediciones de EPR de los complejos se realizaron a 77 K disueltos en metanol y en estado sólido a temperatura ambiente en tubos de cuarzo con un espectrómetro JEOL JES-TE300 equipado con una cavidad cilíndrica (modo TE011) que funciona a frecuencia de banda X (9,4 GHz) a una modulación de campo de 100 KHz, en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Difracción de rayos X (DRX). La difracción de rayos X se realizó en tres diferentes equipos. El primero de ellos, facilitado por el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, es un difractómetro para monocristales Bruker D8 Quest con detector Photon 100 y tecnología CMOS, microfuelle de radiación CuK α Inocoatec, sistema Oxford Cryosystems para colecta de datos y plataforma APEX3 como software de análisis. Para la obtención de datos del cristal, longitud y ángulos de enlace se utilizó el programa Mercury [45]. El segundo, facilitado por el Instituto Tecnológico de Tijuana, es un difractómetro SuperNova, Dual, Cu a cero, AtlasS2, microfuelle de radiación CuK α ($\lambda = 1.54184$). El cristal se registró a 295.6 K durante la recopilación de datos. Usando Olex2 [46], la estructura se resolvió con el programa de solución de estructura ShelXT [47] usando fases intrínsecas y se refinó con el paquete de refinamiento ShelXL [48] usando la minimización de mínimos cuadrados. El tercero, facilitado por la Universidad Nacional Autónoma de México, es un difractómetro Oxford A de difracción Géminis con un detector de

área CCD ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$, fuente de monocromador: grafito), equipado con una fuente de rayos X de tubo sellado a 130 K. Se utilizaron los paquetes de software CrysAlisPro y CrysAlis RED25 [49] para la recopilación e integración de datos y la solución estructural y el refinamiento se llevaron a cabo con el software SHELXS-2018 [47] y SHELXL-2018 [48] y WinGX v2020.2 [50] para preparar el material para la publicación.

Cromatografía de Gases (CG). Los cromatogramas se obtuvieron en dos diferentes equipos, el primero facilitado por la Universidad Nacional Autónoma de México, en un cromatógrafo de gases 7890B acoplado a un espectrómetro de masas 5977A, ambos marca Agilent Technologies y el segundo por el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, en un cromatógrafo de gases marca VARIAN 431-GC acoplado a un detector de masas modelo VARIAN 210-MS y detector FID. En ambos equipos se utilizó una columna capilar (30m x 0.25mm x 0.25 μ m) con fase estacionaria quiral β -DEX 120, marca SUPELCO y helio de alta pureza como gas acarreador. Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes: temperatura inicial del horno 60 °C por 2 min; incremento a 210 °C (15 °C/min), por 10 min. Las temperaturas del puerto de inyección y del detector se mantuvieron a 210 °C. La separación cromatográfica total se logró en 22 min. El resultado es la media de tres experimentos independientes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis y caracterización de los complejos metálicos

Para llevar a cabo la síntesis de los ligantes y complejos metálicos se tomó como base un método previamente reportado por Chohan y colaboradores [51]; en la figura 8 se muestra las reacciones llevadas a cabo. La primera evidencia de la formación de los ligantes fue la aparición inmediata de un color amarillo, característico de las bases de Schiff [52]; la formación de cada ligante se confirmó por IR y UV-Vis; aunque la formación del complejo se realizó directamente en el mismo matraz, se encontró que el rendimiento en esta etapa osciló entre el 70 y el 98 % después de un proceso de lavado y secado de los ligantes.

En lo que corresponde a la formación de los complejos de cobre(II), un cambio en la coloración de la mezcla de reacción al añadir el sulfato del cobre(II) pentahidratado, de amarillo a verde oscuro, fue el primer indicador de la coordinación del cobre con los ligantes tipo base de Schiff; estos mismos cambios fueron similares para todos los complejos y son similares a los reportados por otros autores para la formación de complejos de cobre(II) con ligantes estructuralmente relacionados [53]. La caracterización de los complejos de cobre(II) se realizó mediante IR, UV-Vis, TGA, EPR y, para los casos donde se obtuvieron cristales de calidad apropiada, difracción de rayos X. A continuación se describen los resultados de la caracterización de los complejos de cobre(II) sintetizados.

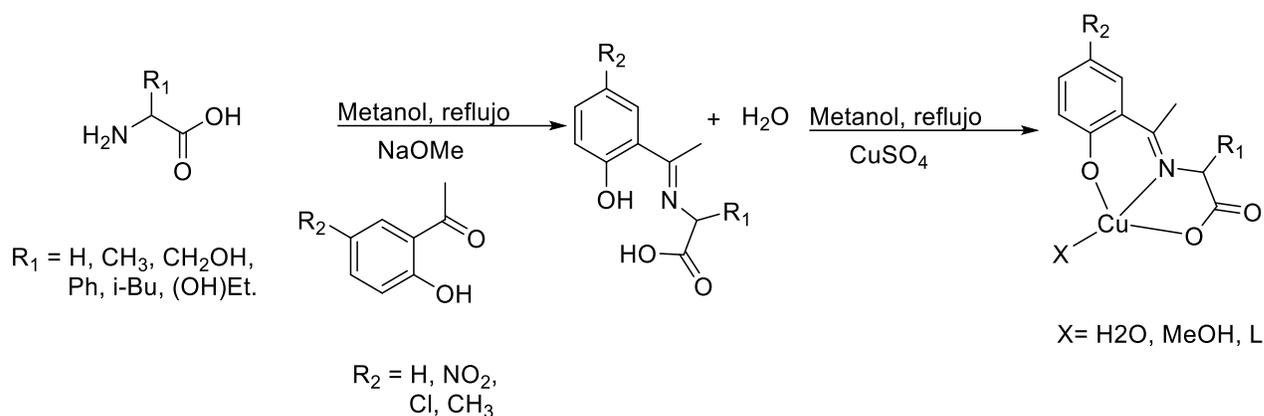


Figura 8. Reacción de formación de los complejos de cobre(II) con ligantes tipo base de Schiff.

Espectroscopia de infrarrojo

La espectroscopia de infrarrojo (IR) se usa a menudo para identificar grupos funcionales que dan lugar a bandas características, tanto en términos de intensidad como de posición; es posible proponer los sitios de unión del ligante al centro metálico analizando los cambios de estas bandas en el espectro del ligante libre y el complejo. En la Figura 9 se muestran los espectros de IR del ligante L-H-Ala y su complejo de cobre(II) L-H-AlaCu. Se puede observar una banda ancha alrededor de los 3300 cm^{-1} . Esta señal está asociada al estiramiento del enlace O-H, sugiriendo la presencia de una molécula de agua en la esfera de coordinación, la cual es muy común encontrarla en complejos con estructura similar [54,55]. También existen informes en la literatura en donde esta banda está asociada a una molécula de metanol coordinado [56].

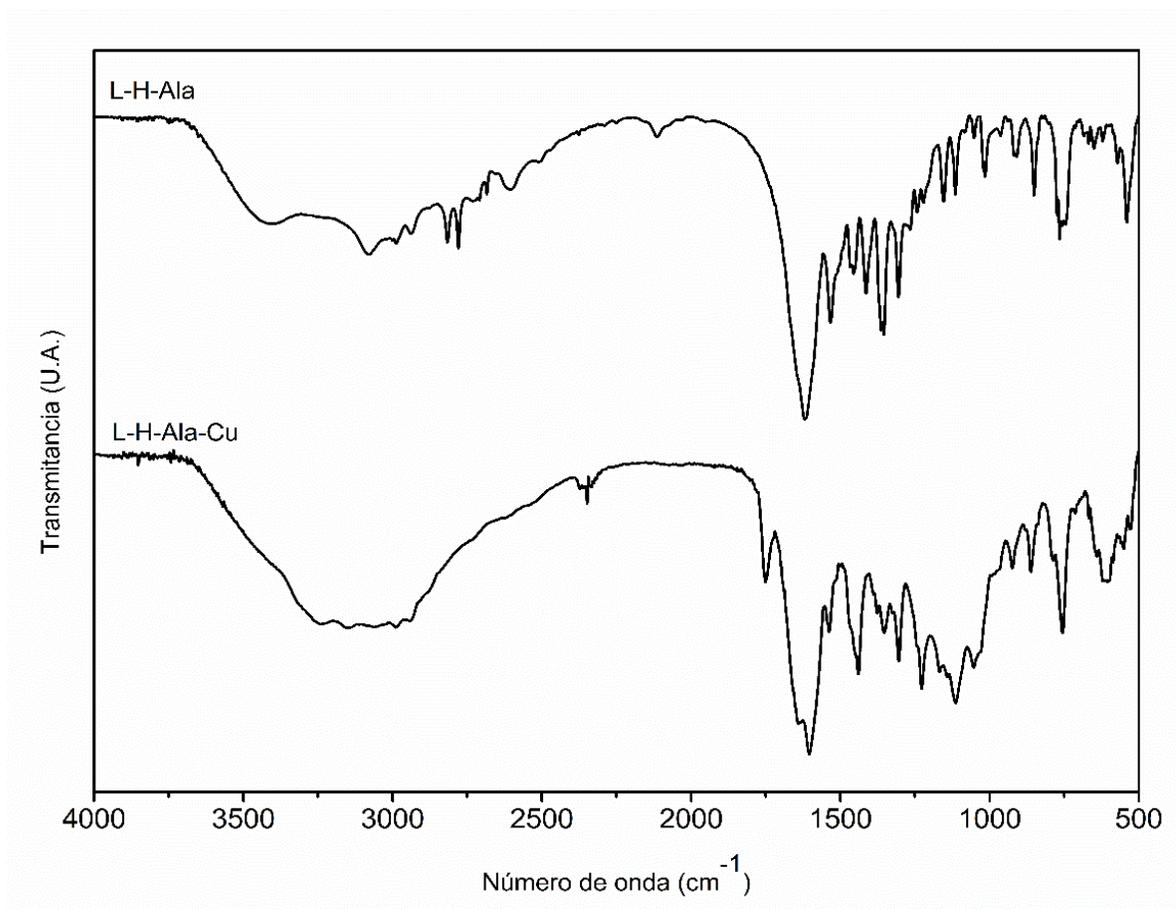


Figura 9. Espectros de Infrarrojo del ligante L-H-Ala y complejo L-H-AlaCu.

Es preciso mencionar que los complejos metálicos L-H-GlyCu, L-HCl-IleCu, L-HNO₂-PheCu y L-HCH₃-GlyCu no mostraron la banda ancha alrededor de los 3300 cm⁻¹, en la figura 10 se muestra el complejo L-H-GlyCu, sugiriendo en estos caso la ausencia de moléculas de agua y/o metanol en la esfera de coordinación. También se observaron en todos los complejos que las señales asignadas a C=O y C=N se desplazaron a números de onda inferiores, indicando la coordinación al centro metálico a través de los átomos de oxígeno y nitrógeno de estos grupos funcionales [57], en la Tabla 1 se muestran las señales mencionadas tanto para los ligantes como para sus complejos de cobre(II).

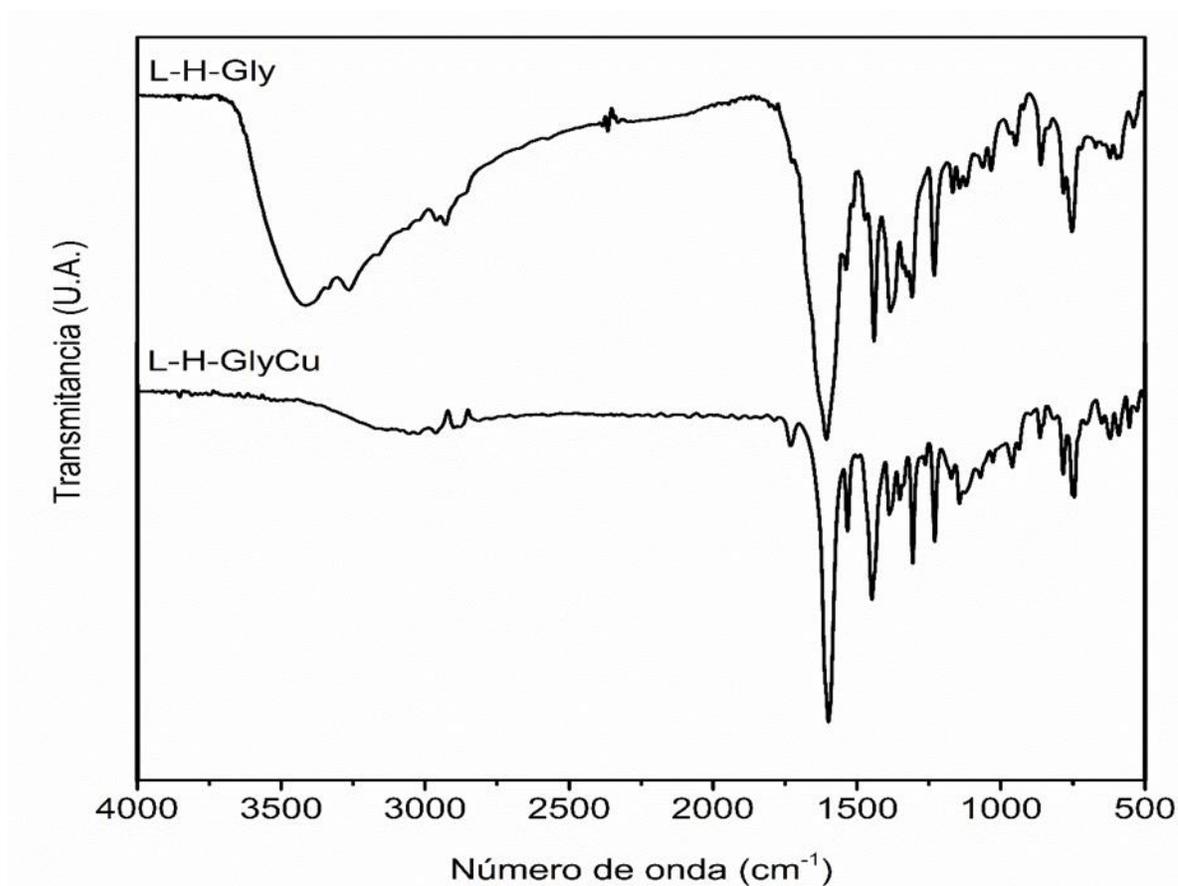


Figura 10. Espectros de Infrarrojo del ligante L-H-Gly y complejo L-H-GlyCu.

Tabla 1. Datos espectrales de infrarrojo de los ligantes tipo base de Schiff y sus complejos de cobre(II).

Compuesto	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$	C-Cl	N-O
L-H-Gly	3356	1611	1611	1442	1369	-	-
L-H-GlyCu	-	1597	1597	1450	1345	-	-
L-H-Ala	3290	1660	1623	1439	1396	-	-
L-H-AlaCu	3236	1636	1599	1537	1353	-	-
L-H-Phe	3416	1613	1567	1407	1358	-	-
L-H-PheCu	3246	1639	1600	1448	1370	-	-

L-H-Ser	3234	1619	1619	1530	1362	-	-
L-H-SerCu	3444	1620	1519	1536	1440	-	-
L-H-Thr	3357	1611	1611	1416	1348	-	-
L-H-ThrCu	3275	1632	1598	1441	1365	-	-
L-H-Ile	3377	1611	1611	1421	1393	-	-
L-H-IleCu	3167	1632	1607	1441	1389	-	-
L-HCl-Gly	3337	1620	1602	1418	1361	1097	-
L-HCl-GlyCu	3132	1620	1584	1454	1314	1109	-
L-HCl-Ala	3419	1624	1608	1415	1363	1112	-
L-HCl-AlaCu	3243	1648	1610	1464	1374	1101	-
L-HCl-Phe	3416	1642	1615	1411	1369	1077	-
L-HCl-PheCu	3437	1636	1599	1453	1369	1109	-
L-HCl-Ser	3214	1648	1613	1477	1354	1095	-
L-HCl-SerCu	3251	1645	1607	1459	1312	1096	-
L-HCl-Thr	3181	1626	1626	1468	1360	1122	
L-HCl-ThrCu	3235	1618	1597	1448	1312	1116	
L-HCl-Ile	3423	1619	1619	1464	1395	ND	-
L-HCl-IleCu	-	1599	1599	1452	1313	ND	-
L-HNO ₂ -Gly	3400	1616	1616	1398	1342	-	1348
L-HNO ₂ -GlyCu	3065	1601	1601	1433	1382	-	1484,1324
L-HNO ₂ -Ala	3086	1643	1623	1417	1369		1341,1300
L-HNO ₂ -AlaCu	3038	1650	1602	1438	1341		1341,1321
L-HNO ₂ -Phe	3079	1632	1606	1504	1453	-	1344,1305
L-HNO ₂ -PheCu	-	1646	1605	1492	1460	-	1344,1312
L-HNO ₂ -Ser	3425	1645	1610	ND	ND	-	1338,1305
L-HNO ₂ -SerCu	3415	1639	1604	ND	ND	-	1338,1317
L-HNO ₂ -Thr	3230	1629	1609	ND	ND	-	1348,1314

L-HNO ₂ -ThrCu	3285	1636	1602	ND	ND	-	1341,1321
L-HNO ₂ -Ile	3435	1612	1612	ND	ND	-	1337,1298
L-HNO ₂ -IleCu	3400	1599	1599	ND	ND	-	1312
L-HCH ₃ -Gly	3239	1618	1618	1406	1350	-	-
L-HCH ₃ -GlyCu	-	1605	1605	1452	1305	-	-
L-HCH ₃ -Ala	3433	1616	1606	1407	1362	-	-
L-HCH ₃ -AlaCu	3419	1616	1596	1466	1303	-	-
L-HCH ₃ -Phe	3421	1612	1612	1406	1363		
L-HCH ₃ -PheCu	3160	1618	1587	1370	1301	-	-
L-HCH ₃ -Ser	3238	1577	1577	-	-	-	-
L-HCH ₃ -SerCu	3238	1621	1596	-	-	-	-

Nota. Los espectros de infrarrojo se muestran en la sección de Anexos, figuras A1-A20.
 ND: No determinado

Análisis térmico

Una forma de comprobar la presencia de moléculas de agua u otro disolvente en la esfera de coordinación del centro metálico y de evaluar la estabilidad térmica de las muestras es realizando la degradación térmica controlada de los complejos, la cual fue estudiada usando análisis termogravimétrico (TG) y su derivada (DTG) en un intervalo de temperatura de 25–800 °C. Los resultados del análisis termogravimétrico indicaron claramente que la descomposición de los complejos se realiza en dos, tres, cuatro o cinco etapas.

En la mayoría de los complejos se muestra que en la primera etapa tienen una pérdida de peso de 2.5- 11.0 % en el intervalo de temperatura 31-214 °C. Estas pérdidas de peso corresponden a la eliminación de moléculas de agua ya sea de hidratación (antes de 100 °C) o cristalización y/o coordinación (después de 100 °C) dependiendo del intervalo de temperatura en la que aparezcan y el porcentaje en peso perdido [58–60]. En el caso de los complejos L-HCl-ThrCu y L-HNO₂-IleCu se encontró la presencia de metanol de cristalización o coordinación,

respectivamente; por último hubo tres complejos (L-H-GlyCu, L-HNO₂-PheCu y L-HCH₃-GlyCu) que no mostraron pérdida de peso entre 31-214 °C, concluyendo que estos tres casos son complejos anhidros, los cuales son muy escasos en la literatura [61,62]; todos estos datos corroboran lo obtenido por IR.

En la segunda etapa de descomposición, se lleva a cabo la degradación y eliminación del resto de aminoácidos, la cual tiene lugar en el intervalo de temperatura de 158-341 °C, seguido por la tercera etapa en la que se produce la eliminación de otros restos orgánicos 2'-hidroxiacetofenona sustituidas en el intervalo de temperatura de 328-632 °C [55,63,64]. La figura 11 muestra los termogramas de un complejo acuoso (L-HNO₂-GlyCu) y un complejo anhidro (L-HNO₂-PheCu). Los datos de estabilidad térmica para todos los complejos se presentan en la Tabla 2.

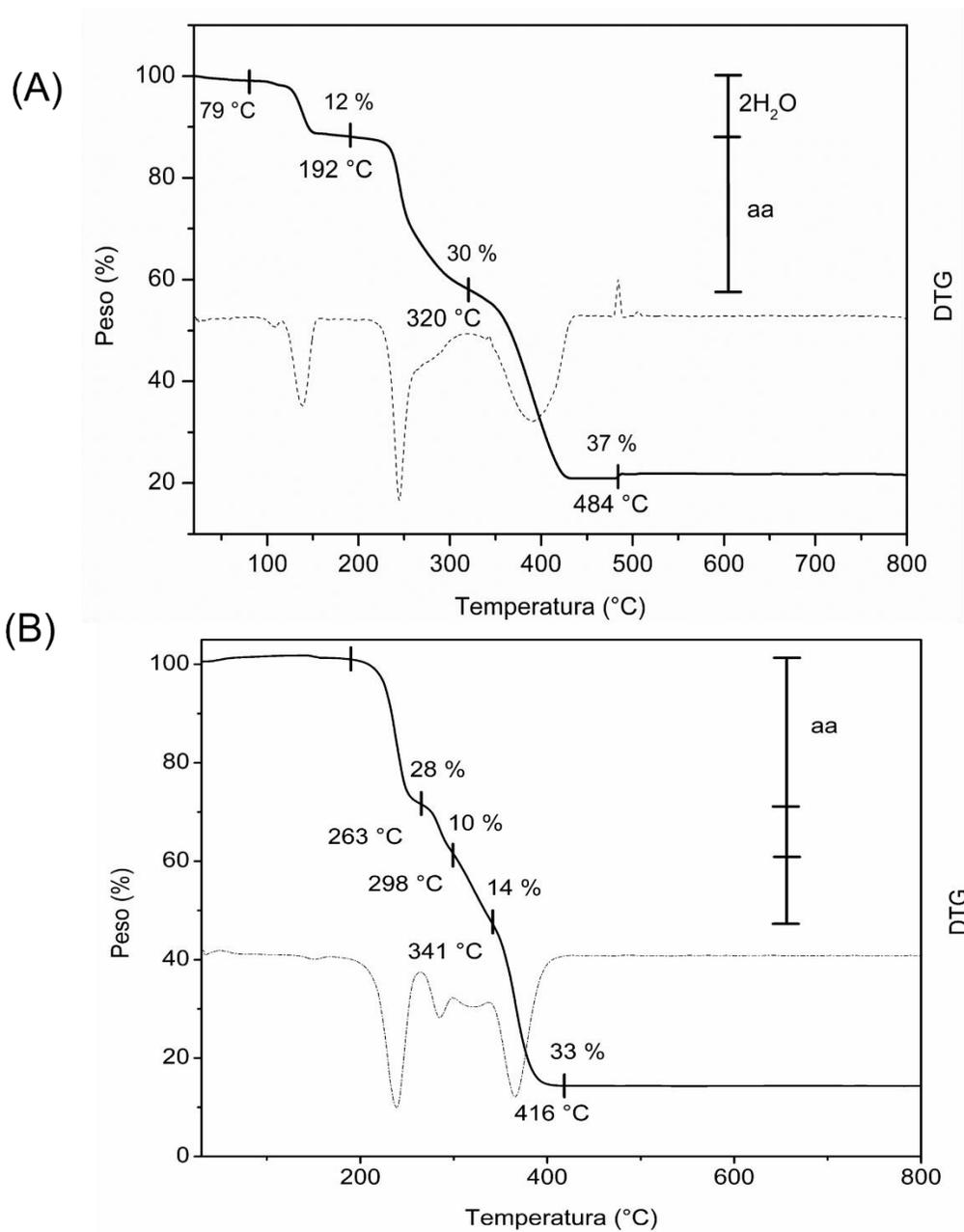


Figura 11. Gráficos TG y DTG del complejo (A) L-HNO₂-GlyCu y (B) L-HNO₂-PheCu.

Tabla 2. Datos del análisis termogravimétrico de los complejos de cobre(II).

Complejo	Fórmula molecular	Etapas	Temperatura de TGA (°C)	Temperatura de DTG (°C)	Pérdida de masa (%)		Asignación
					Exp.	Calc.	
L-H-GlyCu	C ₄₀ H ₃₆ Cu ₄ N ₄ O ₁₂	1	210-281	253	52		-
		2	281-323	309	5		
L-H-SerCu	C ₁₁ H ₁₄ CuNO ₅	1	68-197		6	5.9	1 H ₂ O
		2	197-328	234	30		
		3	328-517	422	25		
L-H-AlaCu	C ₁₁ H ₁₄ CuNO ₄	1	74-174	113	7	6.3	1 H ₂ O
		2	174-341	237	32		
		3	341-632	482	28		
L-H-PheCu	C ₁₇ H ₁₈ CuNO ₄	1	60-158	73	5.6	5	1 H ₂ O
		2	158-243	197	29		
		3	243-417	305	23		
		4	417-657	577	19		
L-H-ThrCu	C ₁₂ H ₁₅ CuNO ₅	1	26-137		6	5.5	1 H ₂ O
		2	137-283	217	30		
		3	283-418	357	11		
		4	418-698	541	25		
L-H-IleCu	C ₁₄ H ₁₉ CuNO ₄	1	41-152	104	10.5	10.9	2 H ₂ O
		2	142-324	210	38		
		3	324-472	427	26		
L-HCl-GlyCu	C ₁₀ H ₁₀ ClCuNO ₄	1	30-133	-	10.9	11.5	2H ₂ O
		2	133-294	206	30.8		
		3	294-667	-	44.1		
L-HCl-AlaCu	C ₁₁ H ₁₂ ClCuNO ₄	1	49-148	-	5.4	5.6	1H ₂ O
		2	148-316	217	42.2		
		3	316-599	509	31.8		
L-HCl-SerCu	C ₁₁ H ₁₂ CuNO ₆	1	55-134	112	5.3	5.4	1H ₂ O
		2	134-175	162	9.7		
		3	175-374	200	30.5		
		4	374-580	-	16.64		
L-HCl-PheCu	C ₁₇ H ₁₆ ClCuNO ₄	1	100-208	112	30.55		H ₂ O, a
		2	208-327	162	36.84		
		3	327-585	200	14.76		

L-HCl-ThrCu	C ₃₇ H ₄₈ Cl ₃ Cu ₃ N ₃ O ₁₇	1	25-120	-	5.04	5.6	3H ₂ O H ₂ O,MeOH 3H ₂ O aa	
		2	120-212	190	17.8			
		3	212-235	218	8.78			
		4	235-302	254	7.50			
		5	302-634	-	40.5			
L-HCl-IleCu	C ₂₈ H ₃₂ Cl ₂ Cu ₂ N ₂ O ₆	1	109-242		5	4.9	1 H ₂ O	
		2	242-282	264	37			
		3	282-475	294	38			
L-HNO₂-GlyCu	C ₁₀ H ₁₂ CuN ₂ O ₇	1	79-192	138	12	11	2 H ₂ O	
		2	192-320	243	30			
		3	320-484	392	37			
L-HNO₂-AlaCu	C ₁₁ H ₁₂ CuN ₂ O ₆	1	68-124	106	6	5.5	1H ₂ O 1H ₂ O	
		2	124-152	132	3.5			5.1
		3	152-315	205	32			
		4	315-529	423	32.6			
		5	529-687		4.9			
L-HNO₂-PheCu	C ₂₅ H ₂₁ CuN ₃ O ₉	1	190-263	237	28		-	
		2	263-298	284	10			
		3	298-341	318	14			
			341-416	364	33			
L-HNO₂-SerCu	C ₁₁ H ₁₂ CuN ₂ O ₇	1	31-100	97	5.4	5.5	1 H ₂ O	
		2	205-266	251	22			
		3	266-307	281	12			
		4	307-398	347	43			
L-HNO₂-ThrCu	C ₁₂ H ₁₄ CuN ₂ O ₇	1	25-126	-	9.10	9.90	2 H ₂ O	
		2	126-182	-	15.3			
		3	182-231	-	15.6			
		4	231-394	-	15.3			
		5	394-640	-	24.0			
L-HNO₂-IleCu	C ₁₆ H ₂₃ CuN ₂ O ₇	1	25-125	-	4.15	4.28	1 H ₂ O 2 MeOH aa	
		2	125-251	242	17.3			15.24
		3	251-342	264	10.47			
		4	342-519	424	43.08			
L-HCH₃-GlyCu	C ₄₄ H ₄₄ Cu ₄ N ₄ O ₁₂	1	193-267	233	39	-	-	
		2	267-363	291	32			
		3	363-453	403	9			
L-HCH₃-AlaCu	C ₂₄ H ₂₆ Cu ₂ N ₂ O ₆	1	40-150	-	3	3.1	1H ₂ O	
		2	150-246	220	34.6			
		3	246-391	-	14.2			

		4	391-476	433	22.8		
L-HCH₃-SerCu	C ₁₂ H ₁₅ CuNO ₅	1	61-221	188	26.5	-	-
		2	221-495	438	46.5		
L-HCH₃-PheCu	C ₁₈ H ₁₉ CuNO ₄	1	43-141	-	3.5	3.1	1H ₂ O
		2	141-213	194	20.8		
		3	213-376	-	38.7		
		4	376-579	456	17.0		

Nota. Los termogramas se muestran en la sección de Anexos, figuras A21-A40

Espectroscopia de Ultravioleta-Visible (UV-Vis)

La espectroscopia de UV-Vis es muy utilizada en la caracterización de los complejos de coordinación; la coordinación al centro metálico en muchas ocasiones conlleva a un cambio en el espectro de absorción tanto del ligante, como del centro metálico. En el caso de elementos de transición como el cobre(II) es posible obtener información relacionada con la geometría de coordinación analizando las bandas *d-d* [65].

En el espectro electrónico de los ligantes se observaron dos bandas de absorción, a 266–273 nm y a 362–393 nm; estas bandas han sido asignadas a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, del anillo aromático, y a transiciones $n \rightarrow \pi^*$, de los grupos C=N [66]; en los espectros de los complejos metálicos se observaron estas mismas transiciones, pero a diferente longitud de onda, a 247-269 nm y 327-363 nm respectivamente. Con relación a las transiciones *d-d*, todos los complejos de cobre(II) mostraron una banda ancha y de baja intensidad centrada aproximadamente en 636-660 nm, que corresponde a la transición ${}^2B_{2g} \rightarrow {}^2B_{1g}$, la cual se atribuye a una geometría plano-cuadrada [67], por lo que se infiere que, en disolución, todos los complejos presentan dicha geometría. En la figura 12 se presentan los espectros de absorción del ligante y complejo derivado del aminoácido glicina (L-H-GlyCu) y en la Tabla 3 los datos obtenidos de todos los complejos.

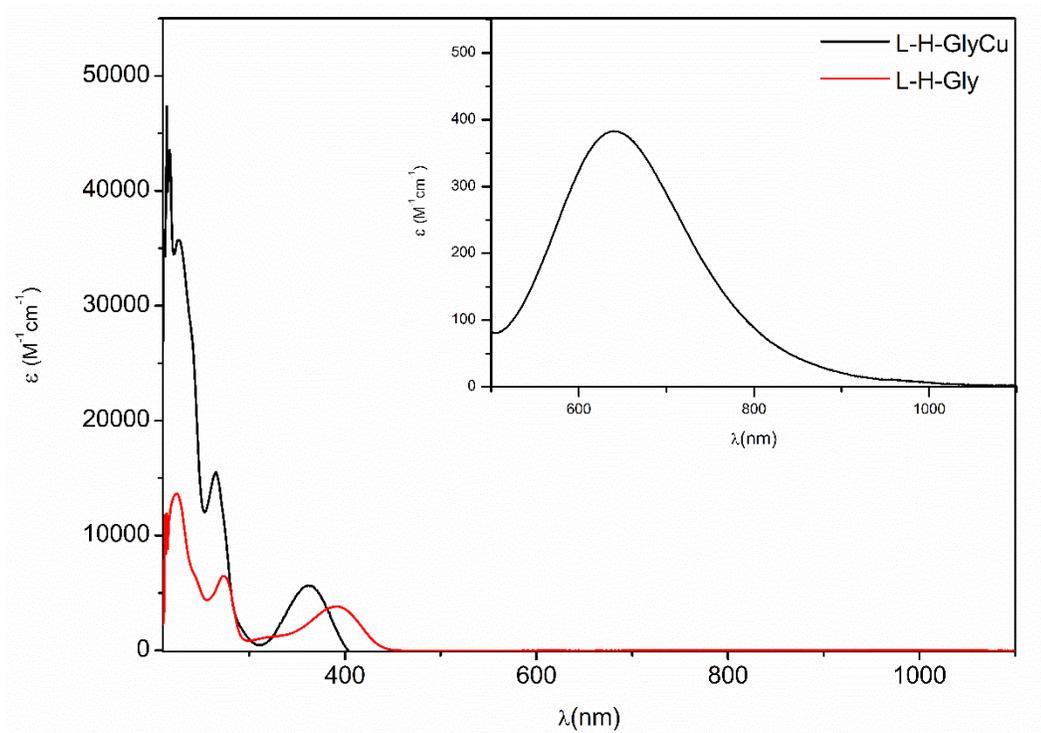


Figura 12. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-H-GlyCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 646 nm asignada a una geometría plano-cuadrada.

Tabla 3. Datos espectrales de UV-Vis en nm de los ligantes y complejos sintetizados.

Compuestos	$\pi-\pi^*$	$n-\pi^*$	d-d
L-H-Gly	273	391	
L-H-GlyCu	266	363	646
L-H-Ala	271	393	
L-H-AlaCu	269	362	660
L-H-Phe	272	387	
L-H-PheCu	247	352	636
L-H-Ser	266	362	
L-H-SerCu	247	327	638
L-H-Thr	274	384	
L-H-ThrCu	272	368	644

L-H-Ile	228,269	387	
L-H-IleCu	225	348	678
L-HCl-Gly	224	402	
L-HCl-GlyCu	235	373	648
L-HCl-Ala	220	339	
L-HCl-AlaCu	233	371	673
L-HCl-Ser	209	400	
L-HCl-SerCu	234	378	654
L-HCl-Phe	219	402	
L-HCl-PheCu	235	357	640
L-HCl-Thr	229	340	
L-HCl-ThrCu	235	373	653
L-HCl-Ile	219	377	
L-HCl-IleCu	252	362	646
L-HNO ₂ -Gly	241	382	
L-HNO ₂ -GlyCu	249	364	652
L-HNO ₂ -Ala	234	318	
L-HNO ₂ -AlaCu	234, 247	364	656
L-HNO ₂ -Ser	233	366	
L-HNO ₂ -SerCu	237	371	655
L-HNO ₂ -Phe	255	384	
L-HNO ₂ -PheCu	230	365	655
L-HNO ₂ -Thr	232	368	
L-HNO ₂ -ThrCu	227	362	649
L-HNO ₂ -Ile	247	351	
L-HNO ₂ -IleCu	249	362	657
L-HCH ₃ -Gly	254	338	
L-HCH ₃ -GlyCu	267	377	638
L-HCH ₃ -Ala	223	377	
L-HCH ₃ -AlaCu	233	375	649
L-HCH ₃ -Ser	241	307	

L-HCH ₃ -SerCu	231	370	633
L-HCH ₃ -Phe	208	404	
L-HCH ₃ -PheCu	230	369	643

Nota. Los espectros de UV-Vis se muestran en la sección de Anexos, figuras A41-A61.

Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR)

Para analizar el entorno de coordinación alrededor de los iones Cu(II), se realizaron mediciones de EPR para todos los complejos, tanto en estado sólido a temperatura ambiente, como en disolución congelada en metanol a 77 K. Se encontró que los espectros EPR policristalinos a temperatura ambiente de todos los complejos fueron axiales, lo que es consistente con una geometría plano-cuadrada o pirámide base cuadrada (Tabla 4). Los espectros de EPR en disolución criogénica de todos los complejos también fueron axiales (Figura 13 y Tabla 4) con $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2.0$, $G = (g_{\parallel} - 2) / (g_{\perp} - 2) = 4.154-5.340$. Palaniandavar [68] y Addison [69] han señalado que valores como los encontrados en este trabajo sugieren la presencia de un estado fundamental $d_{x^2-y^2}$ para cobre(II) con geometría cuadrada.

Otro parámetro importante que se obtiene en el espectro de EPR es el índice $g_{\parallel}/A_{\parallel}$, el cual está relacionado al entorno molecular en el que se encuentra el centro metálico; valores entre 105-135 cm están asociados a una geometría plano-cuadrada perfecta [58,66]. Los complejos L-H-GlyCu y L-H-SerCu presentan valores que entran en este intervalo (121 y 134 cm respectivamente). El resto de los complejos metálicos evaluados presentan valores de $g_{\parallel}/A_{\parallel}$ más altos (136-138 cm), lo que indica que la geometría de coordinación plano-cuadrada presenta una pequeña distorsión [70,71].

Los valores de g_{\parallel} y A_{\parallel} para un cromóforo CuN₄ con geometría plano cuadrado son alrededor de 2.200 y $200 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Al reemplazar los donantes de nitrógeno por los donantes de oxígeno, el valor de g_{\parallel} aumenta y el valor de A_{\parallel} disminuye y por lo tanto los valores de g_{\parallel} y A_{\parallel} para un cromóforo CuO₄ son alrededor de 2.420 y $145 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$, respectivamente. Para complejos con CuNO₃ se ha demostrado que los cromóforos poseen valores mayores de g_{\parallel} y menores de A_{\parallel} [72]. Todos los complejos sintetizados, exhiben valores de g_{\parallel} (2.262–2.273) y A_{\parallel} ($164 - 186 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$) consistentes con un cromóforo CuNO₃.

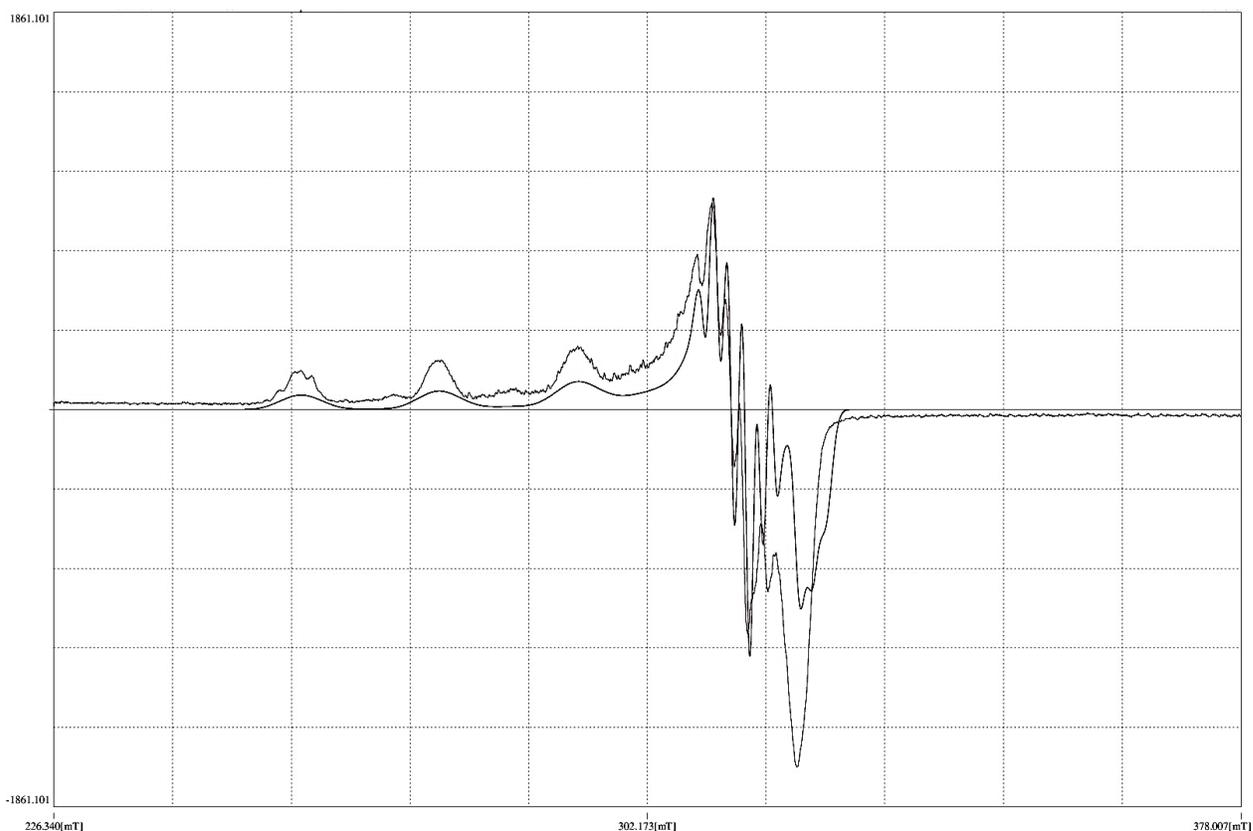


Figura 13. Espectro experimental y calculado de EPR de L-H-GlyCu en metanol a 77 K.

Tabla 4. Propiedades espectrales de EPR de los complejos de cobre(II).

Complejo	Sólido	Disolución congelada
L-H-GlyCu	$g_{\parallel} = 2.247$ $g_{\perp} = 2.093$	$g_{\parallel} = 2.270$, $g_{\perp} = 2.059$ $A_{\parallel} = 17.591$ mT $A_{\perp} = 1.650$ mT $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 121$ cm $G = 5.094$
L-H-SerCu	$g_{\parallel} = 2.374$ $g_{\perp} = 2.108$	$g_{\parallel} = 2.264$, $g_{\perp} = 2.050$ $A_{\parallel} = 18.065$ mT $A_{\perp} = 1.238$ mT $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 134$ cm $G = 5.280$
L-H-IleCu	$g_{\text{iso}} = 2.124$	$g_{\parallel} = 2.272$, $g_{\perp} = 2.055$

		$A_{\parallel} = 17.591 \text{ mT}$ $A_{\perp} = 1.615 \text{ mT}$ $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 139 \text{ cm}$ $G = 5.110$
L-H-ThrCu	$g_{\text{iso}} = 2.117$	$g_{\parallel} = 2.265, g_{\perp} = 2.059$ $A_{\parallel} = 17.781 \text{ mT}$ $A_{\perp} = 1.997 \text{ mT}$ $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 136 \text{ cm}$ $G = 4.630$
L-HCl-AlaCu	$g_{\text{iso}} = 2.125$	$g_{\parallel} = 2.271, g_{\perp} = 2.052$ $A_{\parallel} = 18.071 \text{ mT}$ $A_{\perp} = 1.239 \text{ mT}$ $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 135 \text{ cm}$ $G = 5.410$
L-HCl-IleCu	$g_{\text{iso}} = 2.110$	$g_{\parallel} = 2.270, g_{\perp} = 2.056$ $A_{\parallel} = 17.801 \text{ mT}$ $A_{\perp} = 1.750 \text{ mT}$ $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 136 \text{ cm}$ $G = 4.821$
L-HNO ₂ -GlyCu	$g_{\parallel} = 2.203$ $g_{\perp} = 2.047$	$g_{\parallel} = 2.271, g_{\perp} = 2.065$ $A_{\parallel} = 17.611 \text{ mT}$ $A_{\perp} = 1.540 \text{ mT}$ $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 138 \text{ cm}$ $G = 4.154$
L-HNO ₂ -PheCu	$g_{\text{iso}} = 2.136$	$g_{\parallel} = 2.273, g_{\perp} = 2.052$ $A_{\parallel} = 17.688 \text{ mT}$ $A_{\perp} = 1.236 \text{ mT}$ $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 137 \text{ cm}$ $G = 5.250$
L-HNO ₂ -SerCu	$g_{\text{iso}} = 2.134$	$g_{\parallel} = 2.269, g_{\perp} = 2.057$ $A_{\parallel} = 17.801 \text{ mT}$ $A_{\perp} = 1.580 \text{ mT}$ $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 136 \text{ cm}$ $G = 4.710$
L-HNO ₂ -IleCu	$g_{\text{iso}} = 2.114$	$g_{\parallel} = 2.262, g_{\perp} = 2.051$ $A_{\parallel} = 17.715 \text{ mT}$ $A_{\perp} = 1.720 \text{ mT}$ $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 137 \text{ cm}$ $G = 5.137$

L-HCH ₃ -GlyCu	$g_{\parallel} = 2.231$ $g_{\perp} = 2.086$	$g_{\parallel} = 2.266, g_{\perp} = 2.053$ $A_{\parallel} = 17.813 \text{ mT}$ $A_{\perp} = 1.440 \text{ mT}$ $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 136 \text{ cm}$ $G = 5.01$
L-HCH ₃ -IleCu	$g_{\text{iso}} = 2.095$	$g_{\parallel} = 2.267, g_{\perp} = 2.050$ $A_{\parallel} = 17.620 \text{ mT}$ $A_{\perp} = 1.325 \text{ mT}$ $g_{\parallel}/A_{\parallel} = 138 \text{ cm}$ $G = 5.340$

Nota. Los espectros de EPR se muestran en la sección de Anexos, figuras A62-A82.

Difracción de Rayos X

Después de un proceso de cristalización mediante la técnica de evaporación lenta en metanol, se lograron recuperar cristales de los complejos derivados de 2-hidroxiacetofenona y los aminoácidos glicina (L-H-GlyCu) y serina (L-H-SerCu); 5-cloro-2-hidroxiacetofenona y los aminoácido treonina (L-HCl-ThrCu) e isoleucina (L-HCl-IleCu); 5-nitro-2-hidroxiacetofenona y los aminoácidos glicina (L-HNO₂-GlyCu), fenilalanina (L-HNO₂-PheCu) e isoleucina (L-HNO₂-IleCu) así como para 5-metilo-2-hidroxiacetofenona y el aminoácido glicina (L-HCH₃-GlyCu). Los cristales obtenidos se analizaron mediante difracción de rayos X, corroborando en todos los casos los resultados obtenidos de la caracterización por las diferentes técnicas utilizadas. Las estructuras se buscaron en la base de datos cristalográficos de Cambridge y se encontraron como no informadas con excepción del complejo L-H-SerCu.

A continuación, se describen los resultados cristalográficos para cada uno de los cristales obtenidos de los complejos metálicos:

Complejo L-H-GlyCu. Cristalizó en un sistema tetragonal dentro del grupo espacial P4_{2/n}. La entidad de coordinación es un metalociclo formado por cuatro iones de cobre(II) unidos a través de cuatro moléculas de ligante, con la estructura general [Cu₄(LGly)₄]. Cada centro de cobre(II) tiene un entorno tetracoordinado con geometría plano cuadrada, confirmando los hallazgos de espectroscopia UV-Vis y EPR, y se encuentra unido a dos unidades de ligante: la primera unidad coordina al ion cobre(II) a través del átomo de nitrógeno (N1) del grupo imina, del oxígeno fenólico (O1) y de uno de los oxígenos del grupo carboxilato (O2), tal y como fue

anticipado en espectroscopia de IR; la segunda unidad completa la esfera de coordinación a través de uno de los oxígenos del grupo carboxilato (O3*); el segundo oxígeno del grupo carboxilato de la primera unidad del ligante (O3) se une a un segundo centro metálico, mientras que el resto de átomos donadores en la segunda unidad (O1*, O2*, N1*) se encuentran unidos con un tercer centro metálico. Esta situación termina con un cuarto centro metálico, formándose la estructura mostrada en la figura 14. Las distancias de enlace Cu1-O1, Cu1-O2 y Cu1-O3* están en el rango de 1.853-1.981 Å, mientras que los ángulos de enlace para los diferentes átomos presentes en el complejo son: O1-Cu1-N1 94.44°, O1-Cu1-O3* 91.24°, N1-Cu1-O2 85.56°, O3*-Cu1-O2 88.84°, O1-Cu1-O2 178.56° y N1-Cu1-O3* 173.63°. Estos valores de distancias y ángulos de enlace están de acuerdo con los reportes de complejos similares [55,73].

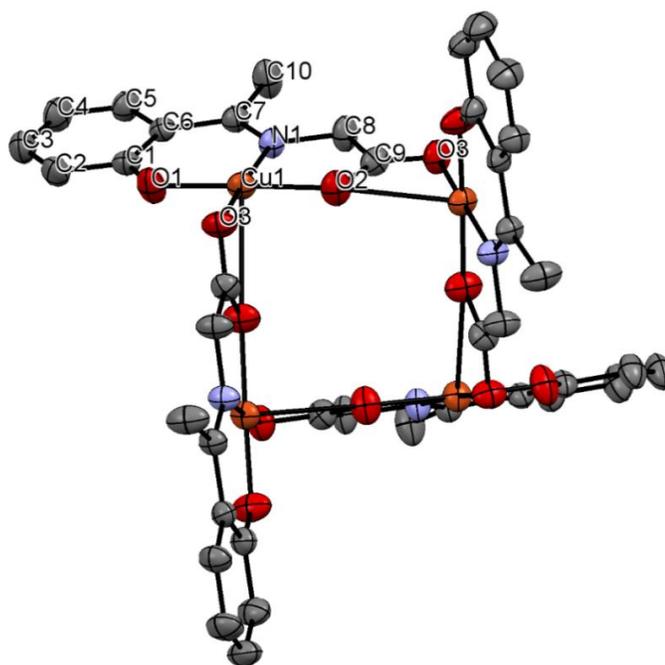


Figura 14. Representación ORTEP del complejo L-H-GlyCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.

Complejo L-H-SerCu. Se obtuvo una estructura cristalina previamente reportada por Zhao y colaboradores en 2009 la cual consiste en un complejo de cobre(II) monomérico con geometría plano cuadrada distorsionada, donde cada ion metálico está coordinado por un átomo

de N y dos átomos de O de una unidad del ligante y por un átomo de O de una molécula de agua (Figura 15), la cual había sido anticipada mediante la espectroscopia de IR y el análisis termogravimétrico. La estructura cristalina se estabiliza mediante enlaces de hidrógeno de tipo O-H...O, que unen a moléculas de agua en columnas aplanadas que se propagan en dirección [100] [74].

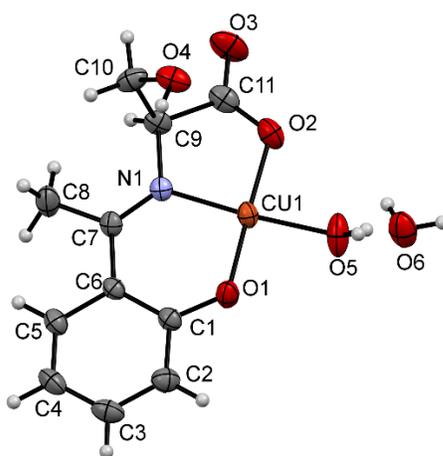


Figura 15. Representación ORTEP del complejo L-H-Ser-Cu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad.

Complejo L-HCl-ThrCu. Cristalizó en un sistema triclinico dentro del grupo espacial P1. La entidad de coordinación es primero un dímero formado por dos centros de cobre(II) unidos a través de dos moléculas de ligante y un tercer átomo de cobre unido a un ligante con una geometría diferente y con una molécula de agua coordinada además de una molécula de metanol de cristalización (Figura 16). Los dos centro de cobre(II) del dímero tienen un entorno tetracoordinado con geometría plano cuadrada distorsionada, la primera unidad coordina al ion cobre(II) a través del átomo de nitrógeno del grupo imina (N1), del oxígeno fenólico (O1), uno de los oxígenos del grupo carboxilato (O2) y un tercer átomo de oxígeno del grupo carboxilato de la otra unidad del ligante (O7); el segundo centro metálico se une igual al nitrógeno imínico (N2), oxígeno fenólico (O5), oxígeno carboxilato (O6) y un tercer átomo de oxígeno pero de una molécula de agua coordinada (O9). El tercer átomo metálico también está unido al nitrógeno del

grupo imina (N3), oxígeno fenólico (O10), oxígeno carboxilato (O11) y un tercer átomo de oxígeno de una molécula de agua coordinada (O14), estos cuatro átomos están en la base del plano cuadrado y un cuarto átomo de oxígeno (O15) de una molécula de agua ocupando la quinta posición de la pirámide base cuadrada. Este arreglo encontrado no es tan común en este tipo de complejos por lo que resulta muy interesante el estudio de las diferentes geometrías de coordinación presentes [75,76] .

Las distancias de enlace para los centros metálico Cu1-O1, Cu1-N1, Cu1-O2 y Cu1-O7; Cu2-O5, Cu2-N2, Cu2-O6 y Cu2-O9 están en el rango de 1.854-1.971 Å, mientras que los ángulos de enlace para el centro metálico uno: O1-Cu1-N1 94.1°, O2-Cu1-N1 85.1°, O1-Cu1-O7 89.3°, O2-Cu1-O7 91.8°, O1-Cu1-O2 175.7° y N1-Cu1-O7 175.9°; para el segundo: O5-Cu2-N2 94.3 °, O5-Cu2-O9 90.1 °, N2-Cu2-O6 84.4 °, O9-Cu2-O6 93.0 °, N2-Cu2-O9 172.1 ° y O5-Cu2-O6 164.5 °, estos valores de distancias y ángulos de enlace están de acuerdo con los reportes de complejos similares [58,59]. Las distancias para el tercer átomo de cobre(II) Cu3-O10, Cu3-N3, Cu3-O11 y Cu3-O14 están en el rango de 1.867-1.985 Å y Cu3-O15 en 2.344 Å; mientras que los ángulos de enlace son O10-Cu3-O11 170.3°, O10-Cu3-N3 95.1°, O11-Cu3-N3 85.5°, O10-Cu3-O14 90.2°, O11-Cu3-O4 87.6°, N3-Cu3-O14 168.9°, O10-Cu3-O15 94.1°, O11-Cu3-O15 95.3°, N3-Cu3-O15 101.0° y O14-Cu3-O15 88.3° estos valores de distancias y ángulos de enlace están de acuerdo con complejos con estructura similar presentes en la literatura [77].

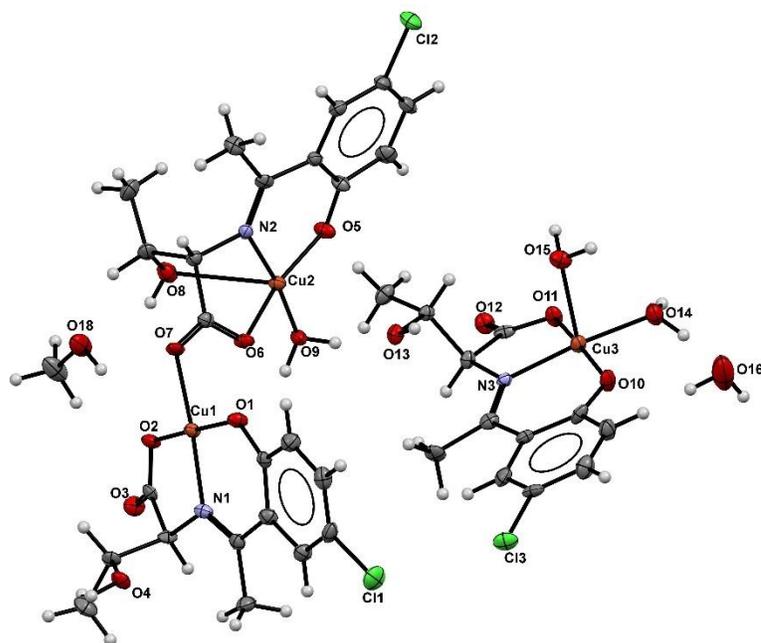


Figura 16. Representación ORTEP del complejo L-HCl-ThrCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad.

Complejo L-HCl-IleCu. Cristalizó en un sistema ortorrómbico dentro del grupo espacial P212121. La entidad de coordinación es un dímero formado por 2 centros de cobre(II) unidos a través de dos moléculas de ligante (Figura 17), las cuales son unidades que se repiten n veces para formar un arreglo polimérico. Cada centro de cobre(II) tiene un entorno tetracoordinado con geometría plano cuadrada distorsionada y se encuentra unido a dos unidades de ligante: la primera unidad coordina al ion cobre(II) a través del átomo de nitrógeno (N2) del grupo imina, del oxígeno fenólico (O6) y de uno de los oxígenos del grupo carboxilato (O4), la segunda unidad completa la esfera de coordinación a través de uno de los oxígenos del grupo carboxilato (O3); el segundo oxígeno del grupo carboxilato de la primera unidad del ligante (O1) se une a un segundo centro metálico, junto con el resto de átomos donadores en la segunda unidad (O2, O5, N1). Esta situación se repite n veces para formar un polímero de coordinación, formándose la estructura mostrada en la figura 18. Las distancias de enlace para el primer centro metálico Cu1-O6, Cu1-N2, Cu1-O4 y Cu1-O3 están en el intervalo de 1.852-1.980 Å, mientras que los ángulos de enlace son: O6-Cu1-N2 95.59°, N2-Cu1-O4 85.08°, N2-Cu1-O4 85.08°, O6-Cu1-O3 95.51°, O6-Cu1-O4 155.81° y N2-Cu1-O3 154.32°. Para el segundo centro metálico se presentan distancias de enlace Cu2-O2, Cu2-N1, Cu2-O1 y Cu2-O5 en el intervalo de 1.855-1.980 Å y los ángulos de

enlace son: O2-Cu2-N1 95.71°, N1-Cu2-O1 85.07°, O2-Cu2-O5 94.14°, O1-Cu2-O5 94.47°, O2-Cu2-O1 156.32° y N1-Cu2-O5 156.07°. Estos valores de distancias y ángulos de enlace están de acuerdo con los reportes de complejos similares [70,78,79].

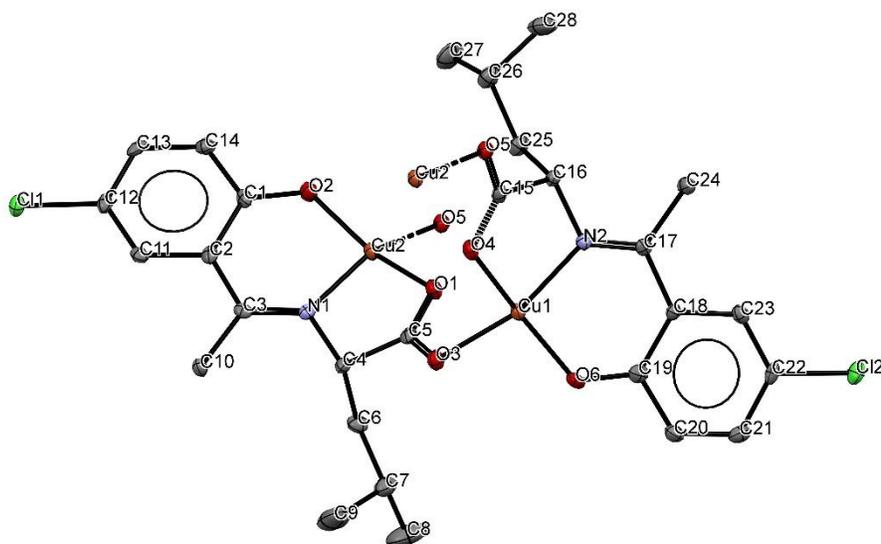


Figura 17. Representación ORTEP del complejo L-HCl-IleCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.

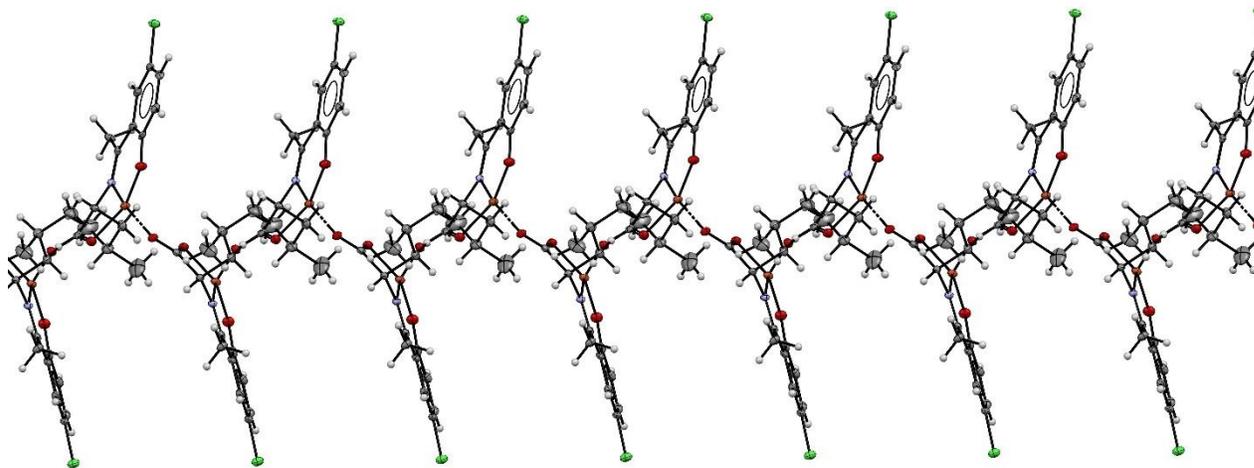


Figura 18. Representación ORTEP de la estructura polimérica del complejo L-HCl-IleCu.

Complejo L-HNO₂-GlyCu. Cristalizó en un sistema tetragonal dentro del grupo espacial I4_{1/a}. La entidad de coordinación consiste en un complejo de cobre(II) monomérico con geometría plano cuadrada. El centro de cobre(II) se coordina a través del átomo de nitrógeno (N1) del grupo imina, del oxígeno fenólico (O1) y de uno de los oxígenos del grupo carboxilato (O2) y por un átomo de O de una molécula de agua (O6) (Figura 19). La estructura cristalina se estabiliza mediante enlaces de hidrógeno de tipo O-H...O, que unen a moléculas de agua en columnas aplanadas que se propagan en dirección [100] [74]. Las distancias de enlace para el centro metálico Cu1-O1, Cu1-O2, Cu1-O6 y Cu1-N1 están en el intervalo de 1.851-1.929 Å, mientras que los ángulos de enlace son: O1-Cu1-O6 89.40°, O1-Cu1-N1 95.28°, O2-Cu1-O6 89.64°, O2-Cu1-N1 86.30°, O1-Cu1-O2 176.10° y O6-Cu1-N1 169.41°. Estos valores de distancias y ángulos de enlace están de acuerdo con los reportes de complejos similares [80,81].

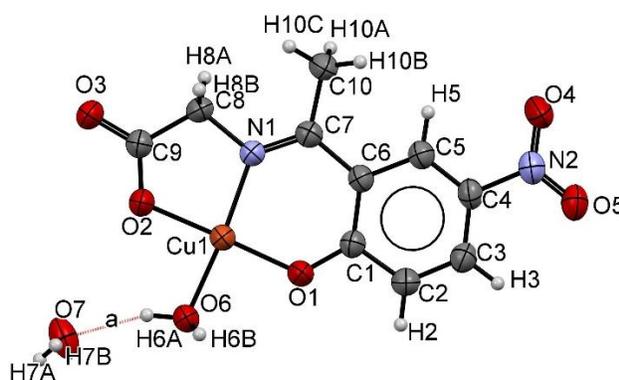


Figura 19. Representación ORTEP del complejo L-HNO₂-GlyCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad.

Complejo L-HNO₂-PheCu. Cristalizó en un sistema ortorrómbico dentro del grupo espacial P2₁2₁2₁. La entidad de coordinación es un ión de cobre(II) unido a una molécula de ligante (Figura 20) la cual se repite n veces formando un polímero de coordinación (figura 21), entre las dos unidades de ligante del polímero formado se encuentra una molécula de 5-nitro-2-hidroxiacetofenona intercalada mediante interacciones π - π con el anillo aromático. Cada centro de cobre(II) tiene un entorno tetracoordinado con geometría plano cuadrada distorsionada y se encuentra unido a dos unidades de ligante: la primera unidad coordina al ion cobre(II) a través del átomo de nitrógeno (N1) del grupo imina, del oxígeno fenólico (O1) y de uno de los oxígenos del

grupo carboxilato (O2), la segunda unidad completa la esfera de coordinación a través de un átomo de oxígeno del grupo carboxilato (O5). Las distancias de enlace para el centro metálico Cu1-O1, Cu1-N1, Cu1-O2 y Cu1-O5 están en el intervalo de 1.869-1.981 Å, mientras que los ángulos de enlace son: O1-Cu1-N1 94.3°, N1-Cu1-O2 85.6°, O1-Cu1-O5 90.68°, O2-Cu1-O5 93.69°, O1-Cu1-O2 164.9° y N1-Cu1-O5 163.38°. Para el segundo centro metálico se presentan distancias de enlace Cu2-O2, Cu2-N1, Cu2-O1 y Cu2-O5 están en el intervalo de 1.855-1.980 Å y los ángulos de enlace son: O2-Cu2-N1 95.71°, N1-Cu2-O1 85.07°, O2-Cu2-O5 94.14°, O1-Cu2-O5 94.47°, O2-Cu2-O1 156.32° y N1-Cu2-O5 156.07°. Estos valores de distancias y ángulos de enlace están de acuerdo con los reportes de complejos similares [70,78,79].

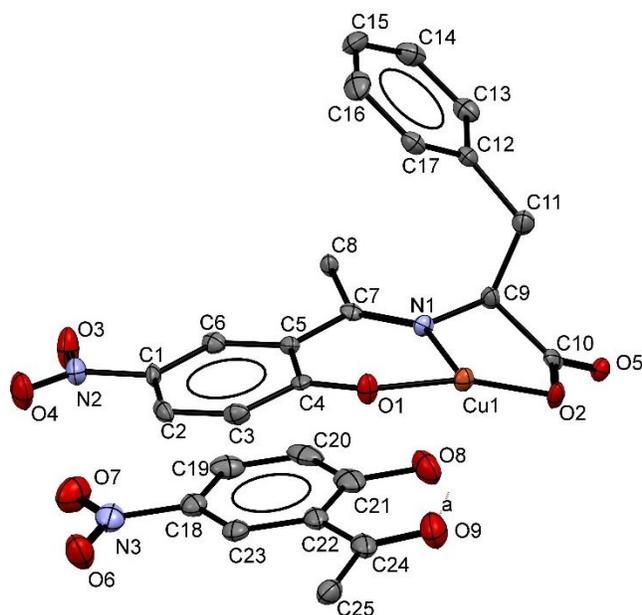


Figura 20. Representación ORTEP del complejo L-HNO₂-PheCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad. Los átomos de hidrógeno se omiten para mayor claridad.

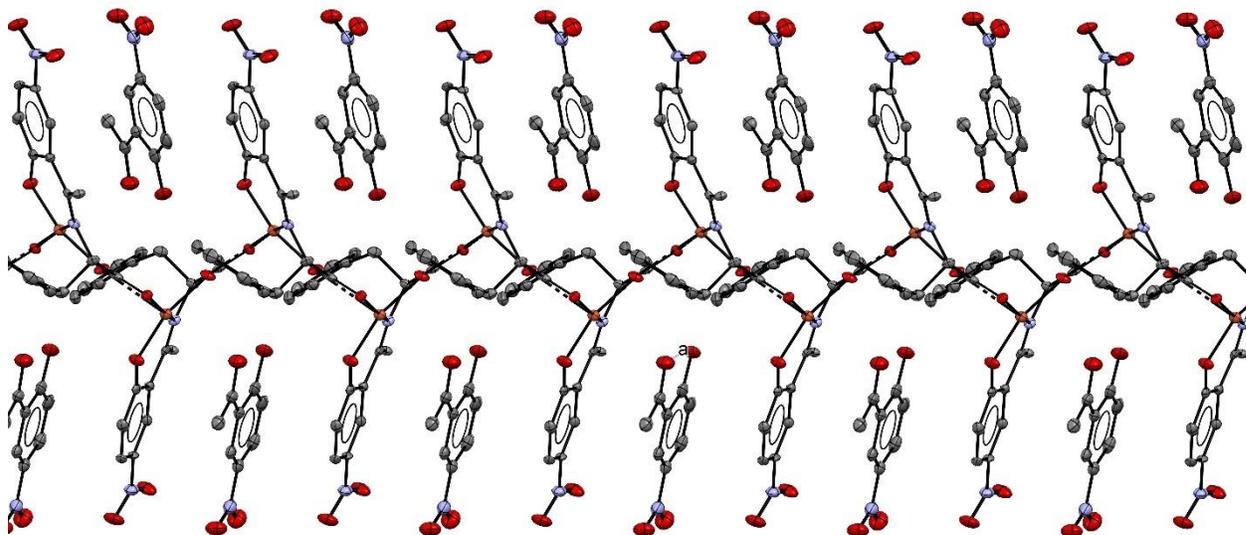


Figura 21. Representación ORTEP de la estructura polimérica del complejo L-HNO₂-PheCu.

Complejo L-HNO₂-IleCu. Cristalizó en un sistema ortorrómbico dentro del grupo espacial P2₁2₁2₁. La entidad de coordinación es un monómero formado por un centro de cobre(II) unido a una unidad de ligante y una molécula de metanol y una segunda molécula de metanol en la estructura cristalina (Figura 22). El centro de cobre(II) tiene un entorno pentacoordinado con geometría pirámide base cuadrada, el ligante coordina al ion cobre(II) a través del átomo de nitrógeno (N2) del grupo imina, del oxígeno fenólico (O3), uno de los oxígenos del grupo carboxilato (O4), un tercer átomo de oxígeno de una molécula de metanol (O6) y un cuarto átomo de oxígeno (O7) de otra molécula de metanol en posición axial. Las distancias de enlace para el centro metálico Cu1-O6, Cu1-N2, Cu1-O4, Cu1-O3 están en el rango de 1.855-1.989 Å, mientras que la distancia Cu1-O7 es de 2.34 Å que se encuentra en el intervalo de complejos con geometría pirámide base cuadrada [82,83]. Los ángulos de enlace son: O3-Cu1-N2 94.34°, N2-Cu1-O4 85.45°, O4-Cu1-O6 88.75°, O6-Cu1-O3 90.57°, O3-Cu1-O4 173.38° y N2-Cu1-O6 170.59°. Estos valores de distancias y ángulos de enlace están de acuerdo con los reportes de complejos similares [56,75].

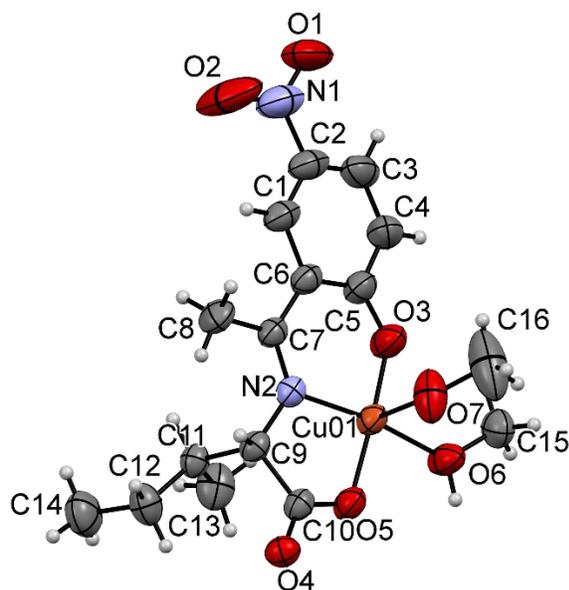


Figura 22. Representación ORTEP del complejo L-HNO₂-IleCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad.

Complejo L-HCH₃-GlyCu. Cristalizó en un sistema tetragonal dentro del grupo espacial I4_{1/a}. La entidad de coordinación es un metalociclo formado por cuatro iones de cobre(II) unidos a través de cuatro moléculas de ligante. Cada centro de cobre(II) tiene un entorno tetracoordinado con geometría plano cuadrada distorsionada y se encuentra unido a dos unidades de ligante: la primera unidad coordina al ion cobre(II) a través del átomo de nitrógeno (N1) del grupo imina, del oxígeno fenólico (O3) y de uno de los oxígenos del grupo carboxilato (O1), la segunda unidad completa la esfera de coordinación a través de uno de los oxígenos del grupo carboxilato (O2*); el segundo oxígeno del grupo carboxilato de la primera unidad del ligante (O1*) se une a un segundo centro metálico, mientras que el resto de átomos donadores en la segunda unidad (O3*, O2*, N1*) se encuentran unidos con un tercer centro metálico. Esta situación termina con un cuarto centro metálico, formándose la estructura mostrada en la Figura 23. Las distancias de enlace Cu1-N1, Cu1-O1, Cu1-O2 y Cu1-O3* están en el intervalo de 1.856-1.957 Å, mientras que los ángulos de enlace para los diferentes átomos presentes en el complejo son: O3-Cu1-N1 95.19°, N1-Cu1-O1 85.82°, O3-Cu1-O2 91.42°, O1-Cu1-O2 87.56°, O3-Cu1-O1 178.97° y N1-Cu1-O2 173.12°. Estos valores de distancias y ángulos de enlace están de acuerdo con los reportes de complejos similares [84,85].

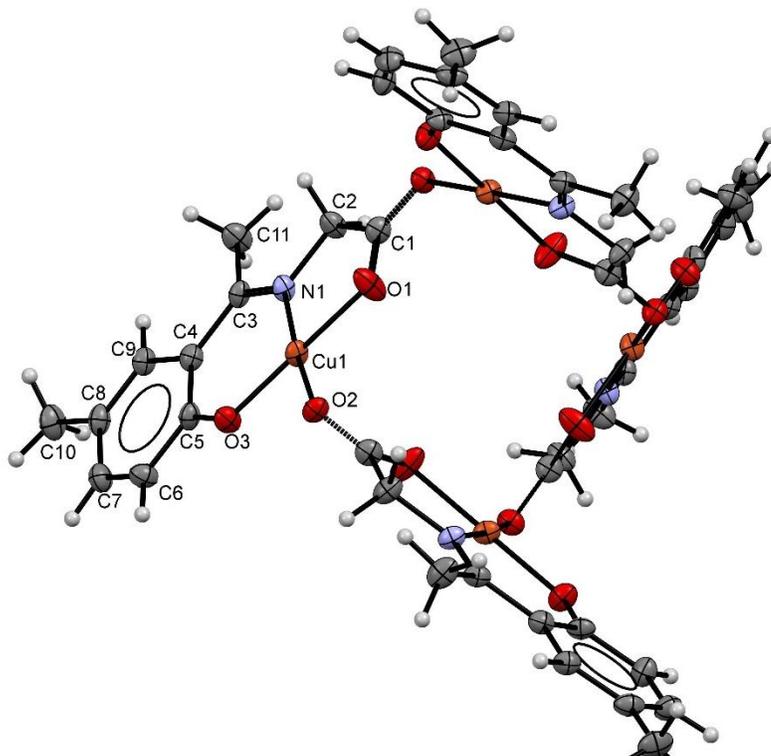


Figura 23. Representación ORTEP del complejo L-HCH₃-GlyCu. Los elipsoides se dibujan con un 50 % de probabilidad.

Evaluación de la complejos de Cu(II) en Catálisis Asimétrica

Una vez formados los complejos metálicos antes presentados, se llevó a cabo su evaluación como catalizadores en la reacción de ciclopropanación de estireno, usando diazoacetato de etilo (EDA) para dar 2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo como una mezcla de isómeros *trans* y *cis*, de acuerdo con la reacción mostrada en la Figura 24.

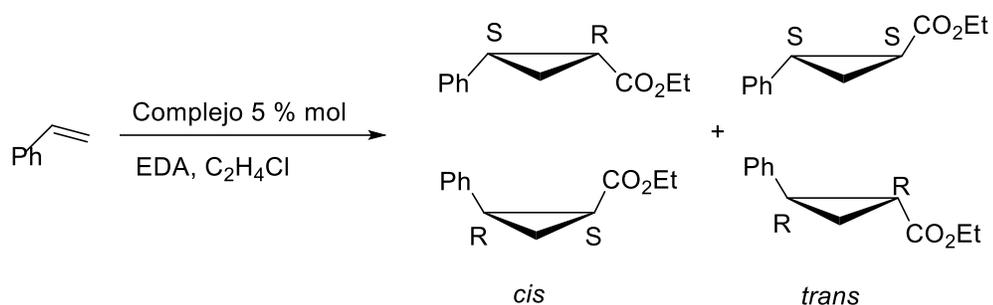


Figura 24. Reacción de ciclopropanación catalítica de estireno y diazoacetato de etilo.

La reacción catalítica se realizó añadiendo el EDA a una disolución que contenía estireno y el complejo metálico en dicloroetano; la reacción se siguió por espectroscopia de infrarrojo, mediante la desaparición de la señal a 2114 cm^{-1} , asociada al estiramiento $\text{N}\equiv\text{N}$ del EDA. En la Figura 25 se muestra el seguimiento por IR de la catálisis del complejo L-H-GlyCu.

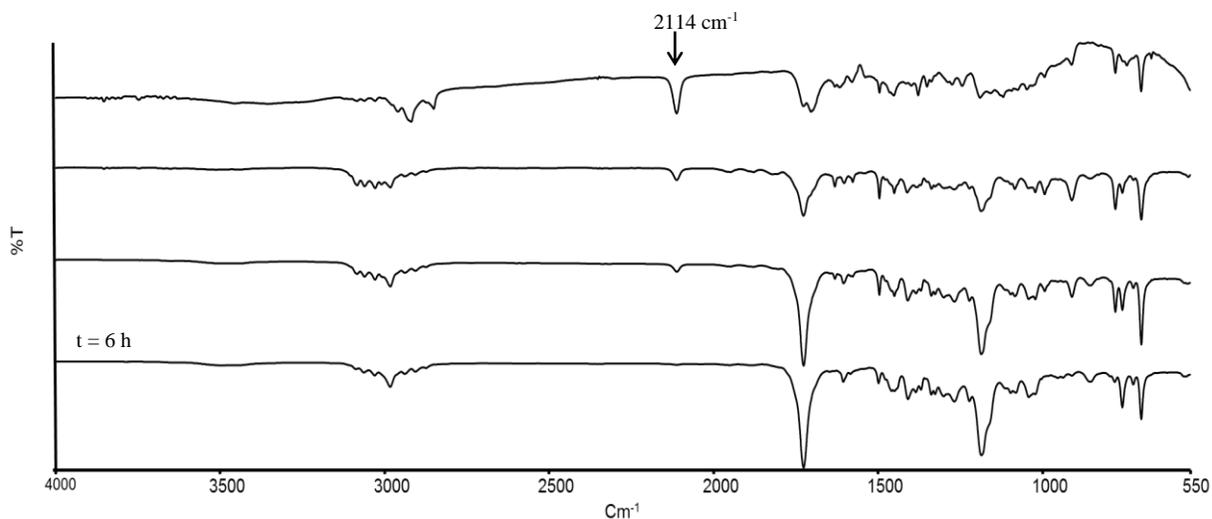


Figura 25. Seguimiento por IR de las mezclas de reacción de la ciclopropanación de estireno a diferentes tiempos del complejo L-H-GlyCu.

La mezclas de reacción se analizaron posteriormente por GC-MS usando una columna quiriral (β^{TM} -DEX); la identificación de los picos se realizó mediante la comparación de los espectros de masas de cada uno de los picos cromatográficos con la base de datos de referencia estándar NIST (National Institute of Standards and Technology) y comparando con la literatura los tiempos de retención [55]. En la Figura 26 se muestra uno de los cromatogramas obtenidos. Se analizaron las áreas bajo la curva de los ciclopropanos *trans* [*RR* (12.6 min) y *SS* (12.9 min)] y *cis* [*RS* (13.2 min) y *SR* (13.4 min)] y de los productos secundarios malato de etilo (9.9 min) y fumarato de etilo (9.6 min), con estos datos se calculó:

- Rendimiento (%) = $\frac{\text{Área trans+cis}}{\text{Área trans+cis+fumarato+malato}} \times 100$
- Relación diasteromérica (% *trans*) = $\frac{\text{Área trans}}{\text{Área trans+Área cis}} \times 100$
- Relación diasteromérica (% *cis*) = $100 - \% \text{ trans}$
- Exceso enantiomérico *trans* (% ee_{trans}) = $\frac{\text{Área RR-SS}}{\text{Área RR+SS}} \times 100$
- Exceso enantiomérico *cis* (% ee_{cis}) = $\frac{\text{Área RS-SR}}{\text{Área RS+SR}} \times 100$

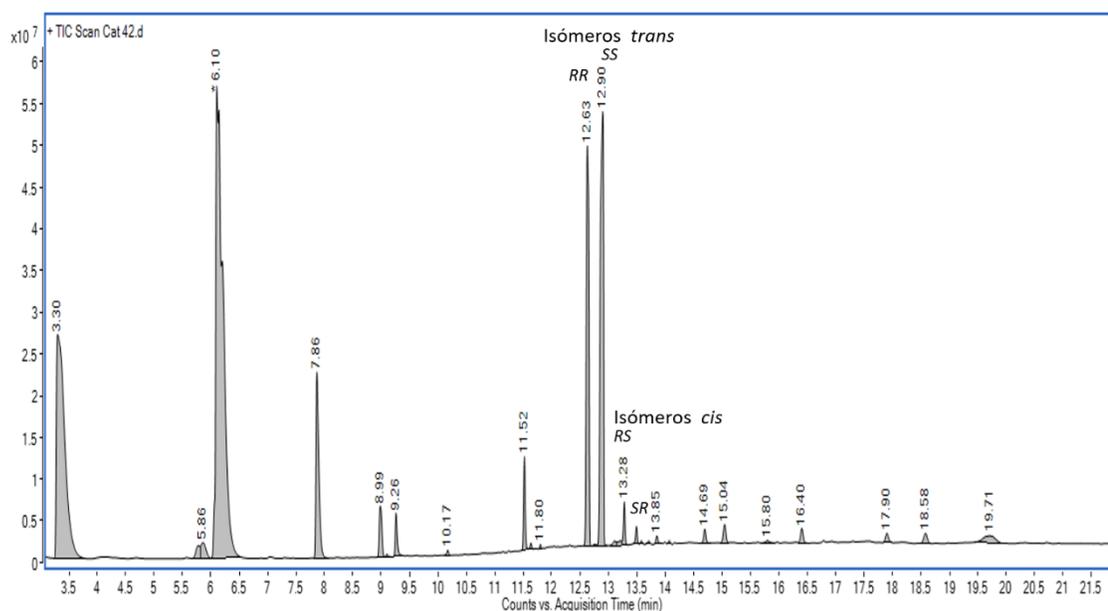


Figura 26. Cromatograma representativo de la ciclopropanación de estireno y EDA optimizado.

En la Tabla 5 se muestran los resultados obtenidos del promedio de los triplicados de cada catálisis realizadas a temperatura ambiente, durante 24 horas, de todos los complejos de cobre(II) sintetizados. Se puede observar que todos los complejos lograron catalizar la reacción de ciclopropanación de estireno con rendimientos de moderados a muy buenos.

La diastereoselectividad de los catalizadores sintetizados en este trabajo es bastante alta, con relaciones *trans:cis* de 100:0 o muy cercanos a esta cifra. Esto implica una alta selectividad, donde prácticamente sólo se obtiene isómero *trans*.

Estos resultados son muy superiores a los reportados previamente en la literatura relacionados con complejos de cobre(II) y ligantes tipo base de Schiff de estructura similar a los presentados en este trabajo, los cuales han mostrado relaciones *trans/cis* mucho más bajas. Por ejemplo, en los complejos estudiados por Li y col. [12], quienes utilizaron derivados de salicilaldehído y alcoholes quirales en la formación de sus bases de Schiff, obtuvieron una relación *trans/cis* de aproximadamente 64:36; Iglesias y col. [42], sintetizaron ligantes derivados de salicilaldehído y aminas quirales obteniendo relaciones *trans/cis* de 70:30; Masterson y col. [86] sintetizaron complejos con bases de Schiff derivados de 2-hidroxiacetofenona y paraciclofanilo, obteniendo relaciones *trans/cis* de 2:1.

Con relación al exceso enantiomérico, en todos los casos éste fue bajo y no se logró apreciar influencia alguna de los sustituyentes presentes en el anillo aromático. El complejo derivado de 5-nitro-2-hidroxiacetofenona y el aminoácido *L*-alanina mostró el mayor *ee* 44% (Tabla 5, entrada 14). En la Figura 27 se muestra una propuesta mecanística del ciclo catalítico con este complejo, como primer paso se observa el catalizador que cual interacciona con el diazoacetato de etilo para obtener el metalocarbeno, con liberación de nitrógeno, este metalocarbeno reacciona con el estireno y se obtiene el ciclopropano correspondiente.

Tabla 5. Ciclopropanación de estireno con EDA con los diferentes complejos.

Entrada	Catalizador	Rendimiento %	<i>Trans:cis</i>	<i>ee</i> % <i>trans</i>	<i>ee</i> % <i>cis</i>
1	L-H-GlyCu	>99	98:2	-	-
2	L-H-AlaCu	>99	97:3	24	46

3	L-H-SerCu	93	99:1	14	ND
4	L-H-PheCu	96	98:2	17	57
5	L-H-IleCu	91	100:0	25	ND
6	L-H-ThrCu	95	100:0	18	ND
7	L-HCl-GlyCu	87	99:1	-	-
8	L-HCl-AlaCu	82	100:0	21	ND
9	L-HCl-SerCu	>99	100:0	37	ND
10	L-HCl-PheCu	100	97:3	13	43
11	L-HCl-IleCu	80	100:0	27	ND
12	L-HCl-ThrCu	77	100:0	22	ND
13	L-HNO ₂ -GlyCu	96	98:2	-	-
14	L-HNO ₂ -AlaCu	>99	100:0	44	ND
15	L-HNO ₂ -SerCu	90	99:1	18	ND
16	L-HNO ₂ -PheCu	81	100:0	23	ND
17	L-HNO ₂ -IleCu	74	100:0	22	ND
18	L-HCH ₃ -GlyCu	90	100:0	-	-
19	L-HCH ₃ -AlaCu	81	100:0	26	ND

ND (no determinado) dado que la señal de los enantiómeros *cis* era demasiado baja, comparable con el ruido instrumental.

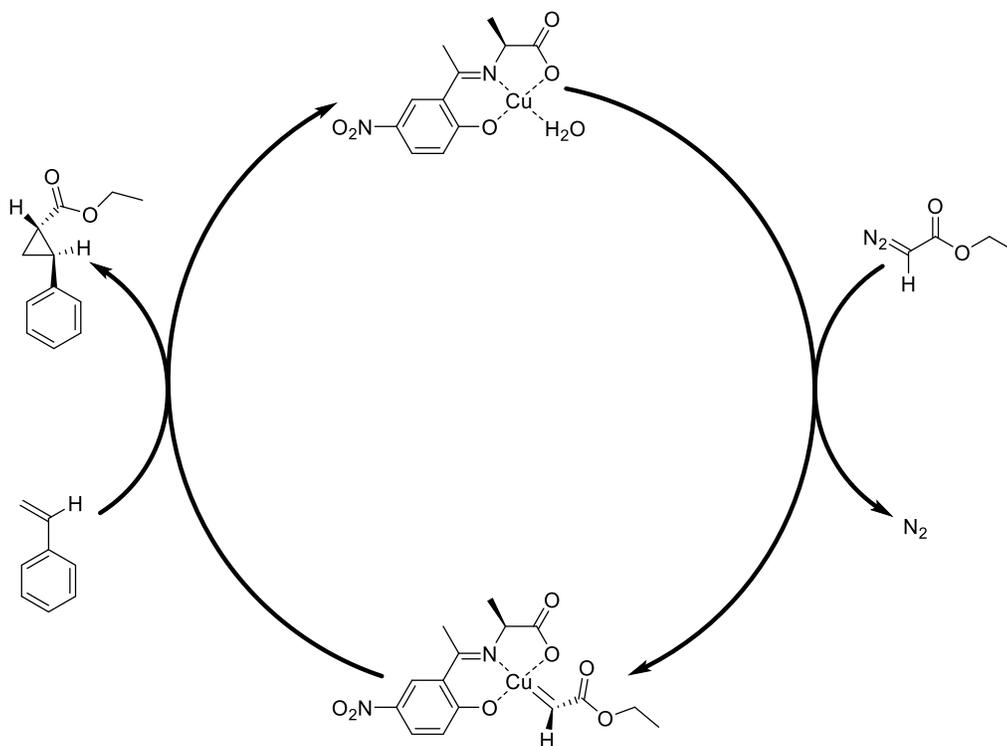


Figura 27. Propuesta del mecanismo de la ciclopropanación del catalizador L-HNO₂-AlaCu.

En relación con el exceso enantiomérico el hecho de que este no haya mejorado con las modificaciones realizadas en los complejos con los sustituyentes electroattractores en posición *para* al OH fenólico, representa un área de oportunidad para realizar modificaciones que lo mejoren; algunas variables que podrían considerarse están relacionadas con (i) la estructura del catalizador, por ejemplo Li y col. [12], han reportado que factores estéricos en el anillo del fragmento fenólico tienen un efecto importante; (ii) la estructura de los sustratos, como lo reportado por Chanthamath [87], quien encontró influencia de factores estéricos y electrónicos de las olefinas y los diazoacetatos utilizados; y (iii) las condiciones (temperatura, disolvente etc.) de reacción, Zhu y col. [88] han reportado la influencia de la temperatura y Huang y col. [89] han estudiado el efecto del disolvente.

CONCLUSIONES

Se lograron sintetizar 22 complejos de cobre(II), ocho de ellos formaron cristales de calidad adecuada para estudios de difracción de rayos X de monocristal. Solo una de las estructuras encontradas ha sido reportada previamente. En general, la mayoría de los complejos obtenidos presentan un número de coordinación de cuatro alrededor del centro metálico, con una geometría de coordinación plano-cuadrada, con excepción del complejo L-HNO₂-IleCu que tiene un entorno penta-coordinado y una geometría pirámide base cuadrada. Los ligantes se coordinan a un mismo centro metálico a través de tres átomos donadores: el nitrógeno, el oxígeno fenólico y uno de los oxígenos del grupo carboxilato; el cuarto sitio de coordinación es ocupado por una molécula de agua o de metanol, generando una especie monomérica, o por el segundo oxígeno del grupo carboxilato, pero de otra unidad de ligante, generando arreglos polinucleares (ciclos o cadenas). Las estructuras encontradas por difracción de rayos X son consistentes con los resultados encontrados mediante las técnicas de IR, UV-Vis, análisis térmico y EPR, lo que permite inferir, una estructura similar para los complejos que no cristalizaron. Todos los complejos sintetizados presentaron buena actividad catalítica en la reacción de ciclopropanación de estireno, obteniendo una sobresaliente diastereoselectividad y moderada enantioselectividad comparados con complejos con estructura similar.

PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo son alentadores, ya que muestran que los complejos de cobre(II) con ligantes tipo base de Schiff derivados de aminoácidos son efectivos en la ciclopropanación de estireno; sin embargo, a pesar de la excelente diastereoselectividad mostrada, es necesario mejorar el diseño de los complejos metálicos, modificar los sustratos olefínicos y diazoacetatos, así como realizar cambios en las condiciones de reacción, con el objetivo de obtener excesos enantioméricos mayores. Los cambios que se pueden realizar en el complejo metálico son diversos, por ejemplo, modificaciones a los ligantes utilizando aminoácidos más voluminosos, o grupos electroattractores en posición *orto* respecto al grupo imina. También se recomienda llevar a cabo la evaluación catalítica variando la temperatura, la estructura de las olefinas y diazoacetatos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] L.A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, Chiral drugs: an overview, *Int. J. Biomed. Sci. IJBS*. 2 (2006) 85.
- [2] A. Pizzano, E.C. Guzmán, Síntesis asimétrica catalítica, in: *An. La Real Soc. Española Química, Real Sociedad Española de Química*, 2001: pp. 50–55.
- [3] N.M. Davies, X.W. Teng, Importance of chirality in drug therapy and pharmacy practice: Implications for psychiatry, *Adv. Pharm.* 1 (2003) 242–252.
- [4] K. Stoschitzky, W. Lindner, G. Zernig, Racemic beta-blockers-fixed combinations of different drugs, *J. Clin. Basic Cardiol.* 1 (1998) 15–19.
- [5] R.M. Moriarty, S. Tyagi, M. Kinch, Metal-free intramolecular cyclopropanation of alkenes through iodonium ylide methodology, *Tetrahedron*. 66 (2010) 5801–5810.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2010.05.005>.
- [6] D.Y.K. Chen, R.H. Pouwer, J.A. Richard, Recent advances in the total synthesis of cyclopropane-containing natural products, *Chem. Soc. Rev.* 41 (2012) 4631–4642.
- [7] A. Armstrong, J.N. Scutt, Total synthesis of (+)-belactosin A, *Chem. Commun.* (2004) 510–511.
- [8] R. Noyori, Asymmetric catalysis: Science and opportunities (nobel lecture), *Angew. Chemie - Int. Ed.* 41 (2002) 2008–2022.
- [9] C. Gennari, U. Piarulli, Combinatorial libraries of chiral ligands for enantioselective catalysis, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3071–3100.
- [10] G. Brahmachari, Screening for Low-Cost, Efficient and Eco-Friendly Catalysts in Current Green Chemistry Practice: A Test Case with Sodium Formate, *Trends Green Chem.* 1 (2015) 1–7.
- [11] M. Yadav, N. Mishra, N. Sharma, S. Chandra, D. Kumar, Microwave assisted synthesis, characterization and biocidal activities of some new chelates of carbazole derived Schiff bases of cadmium and tin metals, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 132 (2014) 733–742. <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.04.185>.
- [12] Z. Li, G. Liu, Z. Zheng, H. Chen, Asymmetric Cyclopropanation of Styrene Catalyzed by Cu –(Chiral Schiff-Base) Complexes, 56 (2000) 7187–7191.
- [13] I. Sakıyan, E. Loğoğlu, S. Arslan, N. Sari, N. Şakiyan, Antimicrobial activities of N-(2-hydroxy-1-naphthalidene)-amino acid(glycine, alanine, phenylalanine, histidine,

- tryptophane) Schiff bases and their manganese(III) complexes, *BioMetals*. 17 (2004) 115–120.
- [14] R.T. Morrison, R.N. Boyd, *Química Orgánica*. 5a, Edición Addison-Wesley Interam. México. (1990).
- [15] A.D. McNaught, A. Wilkinson, *Compendium of chemical terminology*, Blackwell Science Oxford, 1997.
- [16] R.E. Gawley, J. Aubé, *Principles of asymmetric synthesis*, Elsevier, 2012.
- [17] H.C. Erythropel, J.B. Zimmerman, T.M. de Winter, L. Petitjean, F. Melnikov, C.H. Lam, A.W. Lounsbury, K.E. Mellor, N.Z. Janković, Q. Tu, The Green ChemisTREE: 20 years after taking root with the 12 principles, *Green Chem.* 20 (2018) 1929–1961.
- [18] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya and R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 5239 (1966).
- [19] Z. Zheng, J. Wang, D. Zhang, X. Guan, S. Gao, Z. Chen, X. Zou, Design, Synthesis, and Insecticidal Activities of Novel Monohalovinylated Pyrethroids, (2011) 1171–1177.
- [20] Y. Matsuya, D. Ihara, M. Fukuchi, D. Honma, K. Itoh, A. Tabuchi, H. Nemoto, M. Tsuda, Bioorganic & Medicinal Chemistry Synthesis and biological evaluation of pyrethroid insecticide-derivatives as a chemical inducer for Bdnf mRNA expression in neurons, *Bioorg. Med. Chem.* 20 (2012) 2564–2571. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.02.048>.
- [21] P.J. Walsh, M.C. Kozlowski, *Fundamentals of asymmetric catalysis*, University Science Books, 2009.
- [22] S. J., Determinación de Plaguicidas Organofosforados y Piretroides en trigo almacenado en Hermosillo Sonora por medio de Cromatografía de Gases, (n.d.).
- [23] A. Berkessel, E. Ertürk, Asymmetric cyclopropanation of olefins catalyzed by a chiral cobalt (II) porphyrin, *Org. Commun.* 10 (2017) 79.
- [24] X. Xu, W. Hu, M.P. Doyle, Highly enantioselective catalytic synthesis of functionalized chiral diazoacetoacetates, *Angew. Chemie.* 123 (2011) 6516–6519.
- [25] S. Chanthamath, S. Iwasa, Enantioselective Cyclopropanation of a Wide Variety of Olefins Catalyzed by Ru (II) – Pheox Complexes, (2016). <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00070>.
- [26] Y. Zhang, P. Liu, H. Zhang, Synthesis and crystal structure of new chiral ferrocenyl Schiff base ligands and application in the asymmetric transfer hydrogenation of acetophenone, *Synth. React. Inorganic, Met. Nano-Metal Chem.* 37 (2007) 293–296.

- [27] N.S. Youssef, A.M.A. El-seidy, M. Schiavoni, B. Castano, F. Ragaini, E. Gallo, A. Caselli, Thiosemicarbazone copper complexes as competent catalysts for olefin cyclopropanations, *J. Organomet. Chem.* 714 (2012) 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2012.03.018>.
- [28] J.A.S. Howell, On the mechanism of the Rh (II)-catalysed cyclopropanation of alkenes, *Dalt. Trans.* (2007) 1104–1114.
- [29] V. Dragutan, I. Dragutan, L. Delaude, A. Demonceau, NHC–Ru complexes—Friendly catalytic tools for manifold chemical transformations, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 765–794.
- [30] T. Theophanides, J. Anastassopoulou, Copper and carcinogenesis, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 42 (2002) 57–64.
- [31] F.S. Vilhena, J. Felcman, B. Szpoganicz, F.S. Miranda, Potentiometric and DFT studies of Cu (II) complexes with glycylglycine and methionine of interest for the brain chemistry, *J. Mol. Struct.* 1127 (2017) 226–230.
- [32] R. Ahuja, A.G. Samuelson, Catalytic cyclopropanation of olefins using copper (I) diphosphinoamines, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 1153–1160.
- [33] C. Gennari, U. Piarulli, Combinatorial libraries of chiral ligands for enantioselective catalysis, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3071–3100.
- [34] P. Anand, V.M. Patil, V.K. Sharma, R.L. Khosa, N. Masand, Schiff bases: A review on biological insights, *Int. J. Drug Des. Discov.* 3 (2012) 851–868.
- [35] P.G. Cozzi, Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects, *Chem. Soc. Rev.* 33 (2004) 410–421.
- [36] S.M. Saadeh, Synthesis, characterization and biological properties of Co (II), Ni (II), Cu (II) and Zn (II) complexes with an SNO functionalized ligand, *Arab. J. Chem.* 6 (2013) 191–196.
- [37] A. Kajal, S. Bala, S. Kamboj, N. Sharma, V. Saini, Schiff bases: a versatile pharmacophore, *J. Catal.* 2013 (2013).
- [38] N.S. Youssef, E. El-zahany, A.M.A. El-seidy, A. Caselli, S. Cenini, *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical Synthesis and characterization of some transition metal complexes with a novel Schiff base ligand and their use as catalysts for olefin cyclopropanation*, 308 (2009) 159–168. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2009.04.004>.

- [39] K. Brodowska, E. Łodyga-Chruścińska, Zasady Schiffa—interesujący zakres zastosowań w różnych dziedzinach nauki, *Chemik*. 68 (2014).
- [40] H. Aneetha, J. Padmaja, P.S. Zacharias, Synthesis, characterization and catalytic activity of dinuclear iron (III) and ruthenium (III) complexes, *Polyhedron*. 15 (1996) 2445–2451.
- [41] K.C. Gupta, A.K. Sutar, Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes, 252 (2008) 1420–1450. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.09.005>.
- [42] A.L. Iglesias, G. Aguirre, R. Somanathan, M. Parra-hake, New chiral Schiff base – Cu (II) complexes as cyclopropanation catalysts, *Polyhedron*. 23 (2004) 3051–3062.
- [43] A.M. Abu-Dief, L.A.E. Nassr, Tailoring, physicochemical characterization, antibacterial and DNA binding mode studies of Cu(II) Schiff bases amino acid bioactive agents incorporating 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde, *J. Iran. Chem. Soc.* 12 (2015) 943–955. <http://dx.doi.org/10.1007/s13738-014-0557-9>.
- [44] X. Liu, C. Manzur, N. Novoa, S. Celedón, D. Carrillo, J.-R. Hamon, Multidentate unsymmetrically-substituted Schiff bases and their metal complexes: Synthesis, functional materials properties, and applications to catalysis, *Coord. Chem. Rev.* 357 (2018) 144–172.
- [45] C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J.V.D. Streek, P.A. Wood, Mercury CSD 2.0—new features for the visualization and investigation of crystal structures, *J. Appl. Crystallogr.* 41 (2008) 466–470.
- [46] O. V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program, *J. Appl. Crystallogr.* 42 (2009) 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
- [47] G.M. Sheldrick, SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.
- [48] G.M. Sheldrick, Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* 71 (2015) 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
- [49] S. ABSPACK, CrysAlisPro, version 1.171. 36.32, (2013).
- [50] L.J. Farrugia, WinGX and ORTEP for Windows: An update, *J. Appl. Crystallogr.* 45 (2012) 849–854. <https://doi.org/10.1107/S0021889812029111>.

- [51] Z.H. Chohan, M. Arif, M. Sarfraz, Metal-based antibacterial and antifungal amino acid derived Schiff bases: their synthesis, characterization and in vitro biological activity, *Appl. Organomet. Chem.* 21 (2007) 294–302.
- [52] N.F. Choudhary, N.G. Connelly, P.B. Hitchcock, G.J. Leigh, New compounds of tetradentate Schiff bases with vanadium(IV) and vanadium(V), *J. Chem. Soc. - Dalt. Trans.* (1999) 4437–4446. <https://doi.org/10.1039/a908337e>.
- [53] A. García-Raso, J.J. Fiol, A. López-Zafra, A. Cabrero, J. Castro, I. Mata, E. Molins, Crystal structure of the copper (II) ternary complex of N-salicylidene- Toxicity studies against *Drosophila melanogaster*, *Polyhedron.* 22 (2003) 403–409.
- [54] K.-A. López-Gastélum, E.F. Velázquez-Contreras, J.J. García, M. Flores-Alamo, G. Aguirre, D. Chávez-Velasco, J. Narayanan, F. Rocha-Alonzo, Mononuclear and tetranuclear copper (Ii) complexes bearing amino acid schiff base ligands: Structural characterization and catalytic applications, *Molecules.* 26 (2021) 7301.
- [55] X. Wen, Y. Liu, Z. Li, Diaquasodium (I) perchlorate bis [μ -2-(carboxylatomethyliminomethyl) phenolato] bis [(3-methylpyridine) copper (II)], *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* 64 (2008) m1634–m1634.
- [56] M. Lavanya, M. Jagadeesh, J. Haribabu, R. Karvembu, H.K. Rashmi, P.U.M. Devi, A.V. Reddy, Synthesis, crystal structure, DNA binding and antitumor studies of β -diketonate complexes of divalent copper, zinc and palladium, *Inorganica Chim. Acta.* 469 (2018) 76–86.
- [57] S.A. Warda, The Chain Polymers (Imidazole)(N-salicylideneglycinato) copper (II) and (2-Ethylimidazole)(N-salicylideneglycinato) copper (II), *Acta Crystallogr. Sect. C Cryst. Struct. Commun.* 53 (1997) 1590–1593.
- [58] G. Tabbì, A. Giuffrida, R.P. Bonomo, Determination of formal redox potentials in aqueous solution of copper(II) complexes with ligands having nitrogen and oxygen donor atoms and comparison with their EPR and UV-Vis spectral features, *J. Inorg. Biochem.* 128 (2013) 137–145. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.07.035>.
- [59] M.S. Refat, I.M. El-Deen, H.K. Ibrahim, S. El-Ghool, Synthesis and spectroscopic studies of some transition metal complexes of a novel Schiff base ligands derived from 5-phenylazo-salicyladehyde and o-amino benzoic acid, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 65 (2006) 1208–1220. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2006.01.049>.

- [60] A.J. Salazar-Medina, R. Gámez-Corrales, J.Z. Ramírez, G.A. González-Aguilar, E.F. Velázquez-Contreras, Characterization of metal-bound water in bioactive Fe(III)-cyclophane complexes, *J. Mol. Struct.* 1154 (2018) 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.018>.
- [61] J.P. Naskar, C. Biswas, L. Lu, M. Zhu, Synthesis, crystal structure and spectroscopic properties of an oximato bridged Cu(II) dimer, *J. Chem. Crystallogr.* 41 (2011) 502–507. <https://doi.org/10.1007/s10870-010-9909-1>.
- [62] J. Chakraborty, S. Thakurta, G. Pilet, D. Luneau, S. Mitra, A novel tetra(μ_3 -phenoxo) bridged copper(II) Schiff base complex containing a Cu₄O₄ cubane core: Synthesis, structural aspects and magneto-structural correlations, *Polyhedron*. 28 (2009) 819–825. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.12.018>.
- [63] A.A. Soliman, G.G. Mohamed, Study of the ternary complexes of copper with salicylidene-2- aminothiophenol and some amino acids in the solid state, *Thermochim. Acta.* 421 (2004) 151–159. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2004.03.010>.
- [64] S. Shobana, P. Subramaniam, L. Mitu, J. Dharmaraja, S. Arvind Narayan, Synthesis, structural elucidation, biological, antioxidant and nuclease activities of some 5-Fluorouracil-amino acid mixed ligand complexes, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 134 (2015) 333–344. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.06.093>.
- [65] Ž. Mitić, M. Cakić, G.M. Nikolić, R. Nikolić, G.S. Nikolić, R. Pavlović, E. Santaniello, Synthesis, physicochemical and spectroscopic characterization of copper(II)-polysaccharide pullulan complexes by UV-vis, ATR-FTIR, and EPR, *Carbohydr. Res.* 346 (2011) 434–441. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2010.12.011>.
- [66] T.A. Reena, M.R.P. Kurup, Copper(II) complexes derived from di-2-pyridyl ketone-N4-phenyl-3-semicarbazone: Synthesis and spectral studies, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 76 (2010) 322–327. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.03.011>.
- [67] P.I. Paulose, G. Jose, V. Thomas, G. Jose, N. V. Unnikrishnan, M.K.R. Warriar, Spectroscopic studies of Cu²⁺ ions in sol-gel derived silica matrix, *Bull. Mater. Sci.* 25 (2002) 69–74. <https://doi.org/10.1007/BF02704598>.
- [68] M. Palaniandavar, T. Pandiyan, M. Lakshminarayanan, H. Manohar, Facial co-ordination in bis [bis (benzimidazol-2-ylmethyl)-amine] copper (II) perchlorate dihydrate. Synthesis, structure, spectra and redox behaviour, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* (1995) 455–461.

- [69] A.W. Addison, Copper coordination chemistry: biochemical and inorganic perspectives, Karlin, KD, Zubieta, J., Eds. (1983) 109.
- [70] N. Aiswarya, M. Sithambaresan, S.S. Sreejith, S.W. Ng, M.R.P. Kurup, Polymeric polymorphs and a monomer of pseudohalide incorporated Cu(II) complexes of 2,4-dichlorido-6-((2-(dimethylamino)ethylimino)methyl)phenol]: Crystal structures and spectroscopic behavior, *Inorganica Chim. Acta.* 443 (2016) 251–266.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.01.008>.
- [71] M. Labanowska, E. Bidzińska, A. Para, M. Kurdziel, EPR investigation of Cu(II)-complexes with nitrogen derivatives of dialdehyde starch, *Carbohydr. Polym.* 87 (2012) 2605–2613.
- [72] K. Sundaravel, E. Suresh, M. Palaniandavar, Synthesis, structures, spectral and electrochemical properties of copper(II) complexes of sterically hindered Schiff base ligands, *Inorganica Chim. Acta.* 362 (2009) 199–207.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.03.083>.
- [73] B. Yang, J. Pan, X. Meng, J. Cao, Y. Li, F. Xiao, D. Li, Tetracopper complexes with two-mode cubane-like Cu₄O₄ core from similar hydroxyl-rich salicylaldehyde Schiff bases: Structure and magnetic properties, *Polyhedron.* 110 (2016) 182–187.
- [74] G.Q. Zhao, D.M. Tian, Y.J. Han, L.W. Xue, Q.L. Peng, Aqua-{N-[1-(2-oxidophenyl)ethylidene]-l-serinato}copper(II) monohydrate, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online.* 65 (2009) 0–5. <https://doi.org/10.1107/S1600536809045292>.
- [75] S. Thakurta, Synthesis, Spectral Studies and Crystal Structure of a New Trinuclear Copper (II) Schiff Base Complex, 7 (2018) 123–128.
- [76] A. Roth, J. Becher, C. Herrmann, H. Görls, G. Vaughan, M. Reiher, D. Klemm, W. Plass, Trinuclear copper(II) complexes derived from Schiff-base ligands based on a 6-amino-6-deoxyglucopyranoside: Structural and magnetic characterization, *Inorg. Chem.* 45 (2006) 10066–10076.
- [77] N. Alvarez, L.F.S. Mendes, M.G. Kramer, M.H. Torre, A.J. Costa-Filho, J. Ellena, G. Facchin, Development of copper (II)-diimine-iminodiacetate mixed ligand complexes as potential antitumor agents, *Inorganica Chim. Acta.* 483 (2018) 61–70.
- [78] M. Das, B.K. Kundu, R. Tiwari, P. Mandal, D. Nayak, R. Ganguly, S. Mukhopadhyay, Investigation on chemical protease, nuclease and catecholase activity of two copper

- complexes with flexidentate Schiff base ligands, *Inorganica Chim. Acta.* 469 (2018) 111–122.
- [79] H. Adams, D.E. Fenton, G. Minardi, E. Mura, A.M. Pistuddi, C. Solinas, A coordination polymer derived from the copper (II) complex of a bis-(salicylhydrazone) derived from iminodiacetic acid diethyl ester, *Inorg. Chem. Commun.* 3 (2000) 24–28.
- [80] S. Godlewska, J. Jezierska, K. Baranowska, E. Augustin, A. Dołęga, Copper (II) complexes with substituted imidazole and chlorido ligands: X-ray, UV–Vis, magnetic and EPR studies and chemotherapeutic potential, *Polyhedron.* 65 (2013) 288–297.
- [81] Y.-J. Dong, X.-Y. Dong, W.-K. Dong, Y. Zhang, L.-S. Zhang, Three asymmetric Salamo-type copper (II) and cobalt (II) complexes: Syntheses, structures and fluorescent properties, *Polyhedron.* 123 (2017) 305–315.
- [82] M. Alagesan, N.S.P. Bhuvanesh, N. Dharmaraj, *Dalton Transactions*, (2013) 7210–7223.
- [83] J.P. Reddy, Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of dichlorido (methanol- j O) bis (2-methylpyridine- j N) - copper (II) research communications, (2020) 1771–1774.
- [84] Y. Soberanes, K.-A. López-Gastélum, J. Moreno-Urbalejo, A.J. Salazar-Medina, M. del Carmen Estrada-Montoya, R. Sugich-Miranda, J. Hernandez-Paredes, A.F. Gonzalez-Córdova, B. Vallejo-Cordoba, R.R. Sotelo-Mundo, E.F. Velázquez-Contreras, F. Rocha-Alonzo, Tetrameric copper(II) metallocyclic complex bearing an amino acid derived Schiff base ligand: Structure, catalytic and antioxidant activities, *Inorg. Chem. Commun.* 94 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2018.06.010>.
- [85] K. Jayakumar, M. Sithambaresan, N. Aiswarya, M.R.P. Kurup, Synthesis and spectral characterization of mono- and binuclear copper(II) complexes derived from 2-benzoylpyridine-N4-methyl-3-thiosemicarbazone: Crystal structure of a novel sulfur bridged copper(II) box-dimer, *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 139 (2015) 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.11.042>.
- [86] D.S. Masterson, C. Shirley, D.T. Glatzhofer, *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical paracyclophane Schiff-base ligand for use in catalytic asymmetric cyclopropanation reactions*, "Journal Mol. Catal. A, Chem. 361–362 (2012) 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2012.05.009>.
- [87] S. Chanthamath, S. Iwasa, Enantioselective cyclopropanation of a wide variety of olefins catalyzed by Ru (II)–Pheox complexes, *Acc. Chem. Res.* 49 (2016) 2080–2090.

- [88] S. Zhu, X. Xu, J.A. Perman, X.P. Zhang, A General and Efficient Cobalt (II) -Based Catalytic System for Highly Stereoselective Cyclopropanation of Alkenes with α -Cyanodiazooacetates, (2010) 12796–12799. <https://doi.org/10.1021/ja1056246>.
- [89] L. Huang, Y. Chen, G. Gao, X.P. Zhang, Diastereoselective and Enantioselective Cyclopropanation of Alkenes Catalyzed by Cobalt Porphyrins, (2003) 8179–8184. <https://doi.org/10.1021/jo035088o>.

ANEXOS

Espectros de infrarrojo

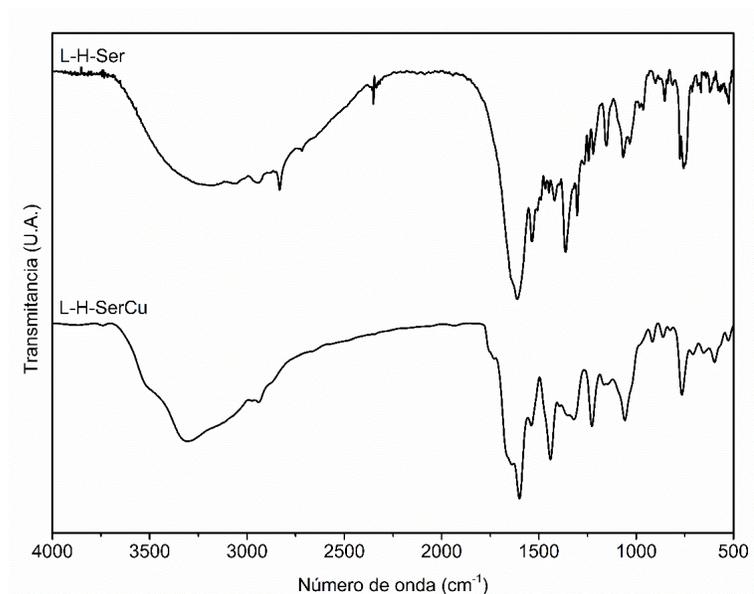


Figura A1. Espectros de IR del ligante L-H-Ser y el complejo L-H-SerCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm^{-1} , sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

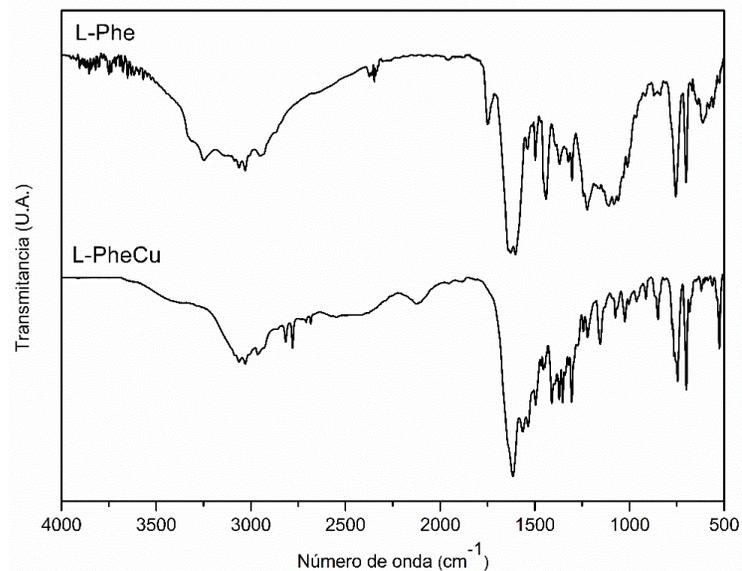


Figura A2. Espectros de IR del ligante L-H-Phe y del complejo L-H-PheCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm^{-1} , sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

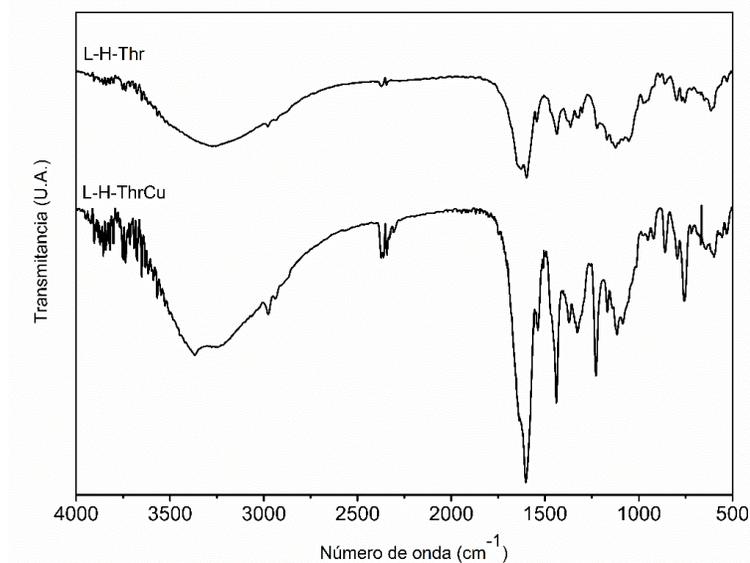


Figura A3. Espectros de IR de L-H-Thr y L-H-ThrCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm^{-1} , sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

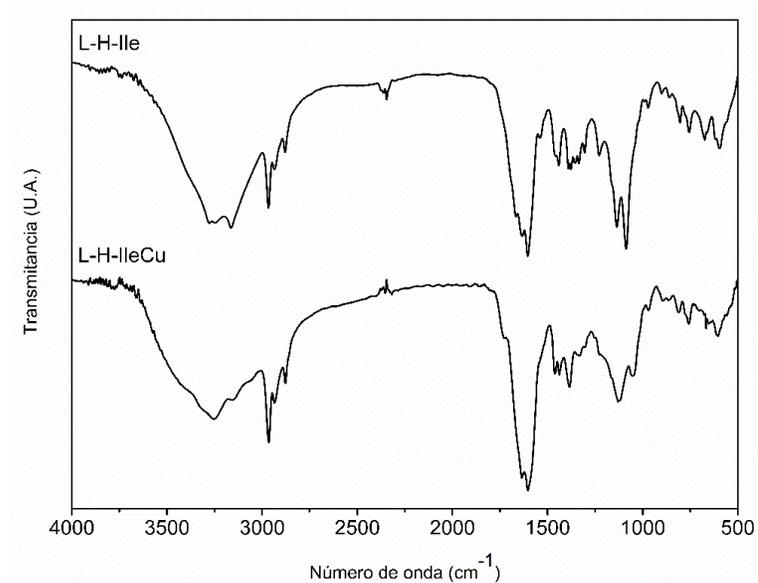


Figura A4. Espectros de IR de L-H-Ile y L-H-IleCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹, sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

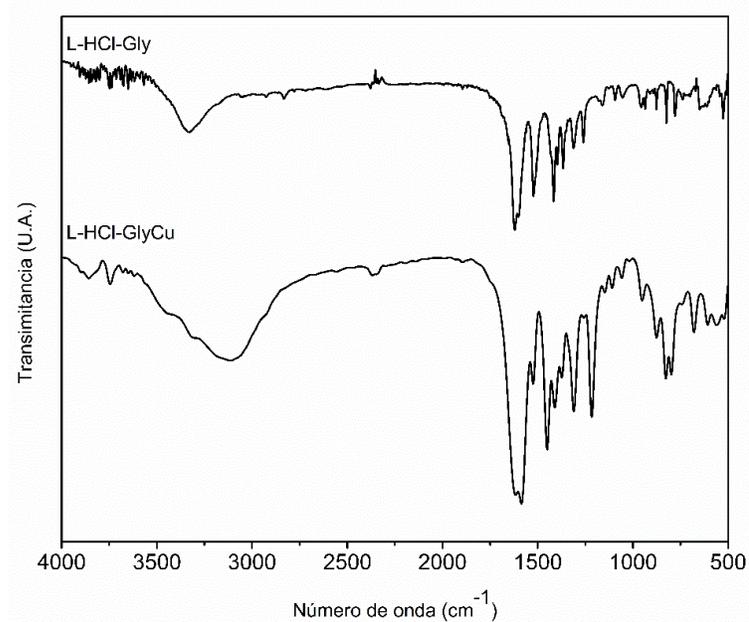


Figura A5. Espectros de IR del ligante L-HCl-Gly y del complejo L-HCl-GlyCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹, sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

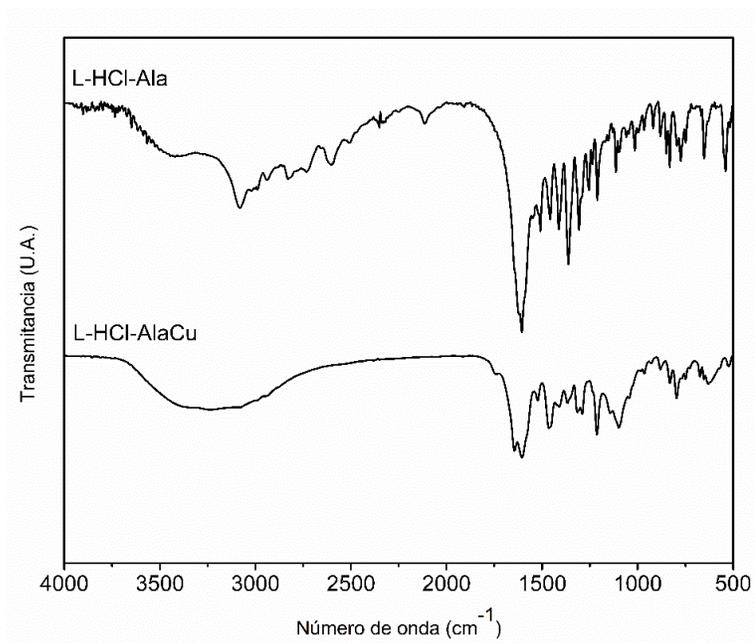


Figura A6. Espectros de IR del ligante L-HCl-Ala y del complejo L-HCl-AlaCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm^{-1} , sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

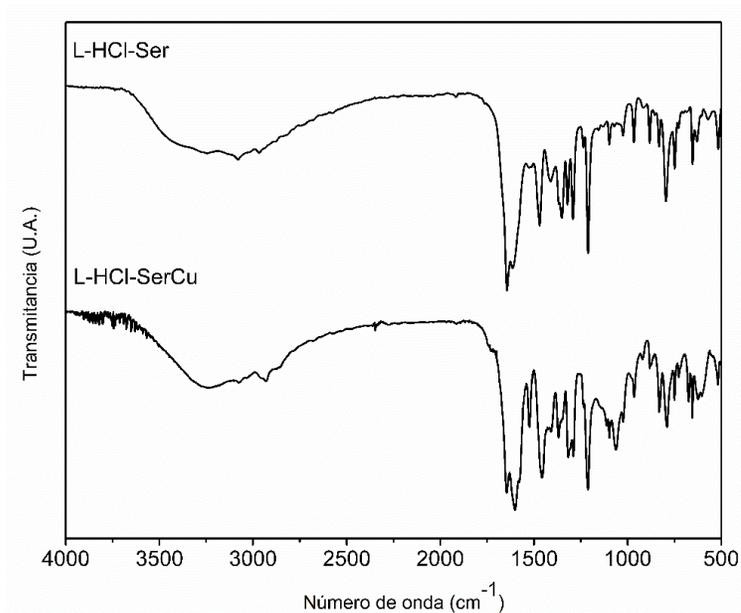


Figura A7. Espectros de IR del ligante L-HCl-Ser y del complejo L-HCl-SerCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm^{-1} , sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

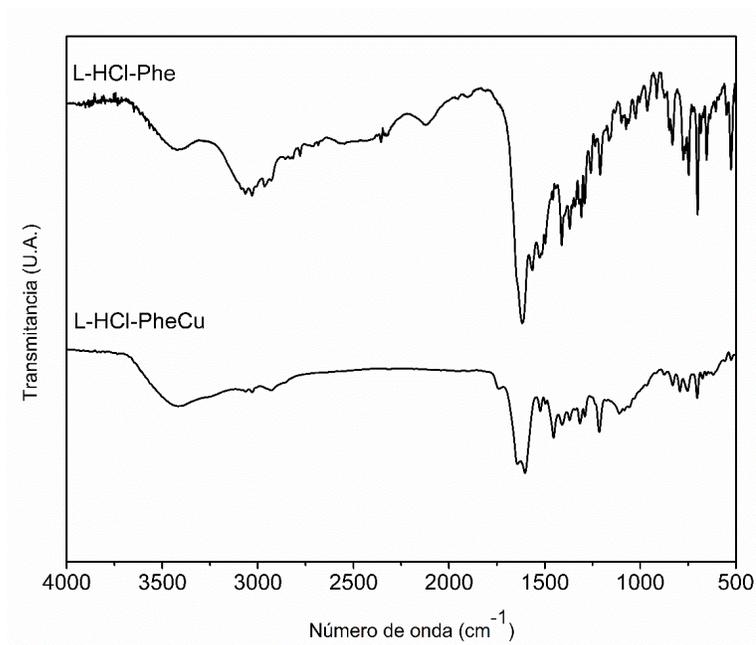


Figura A8. Espectros de IR del ligante L-HCl-Phe y del complejo L-HCl-PheCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm^{-1} sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

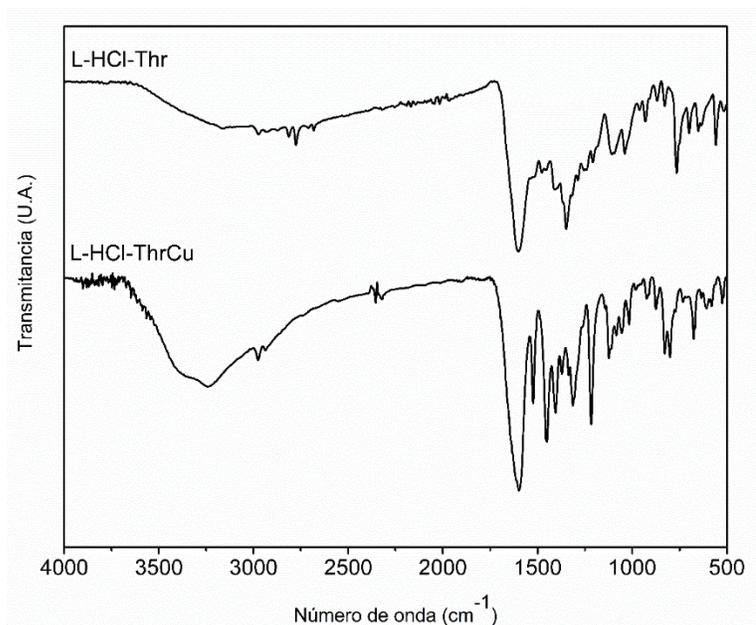


Figura A9. Espectros de IR del ligante L-HCl-Thr y del complejo L-HCl-ThrCu, en donde se observa la banda ancha aproximadamente a los 3200 cm^{-1} , sugiriendo la presencia de agua y/o metanol coordinado en la estructura.

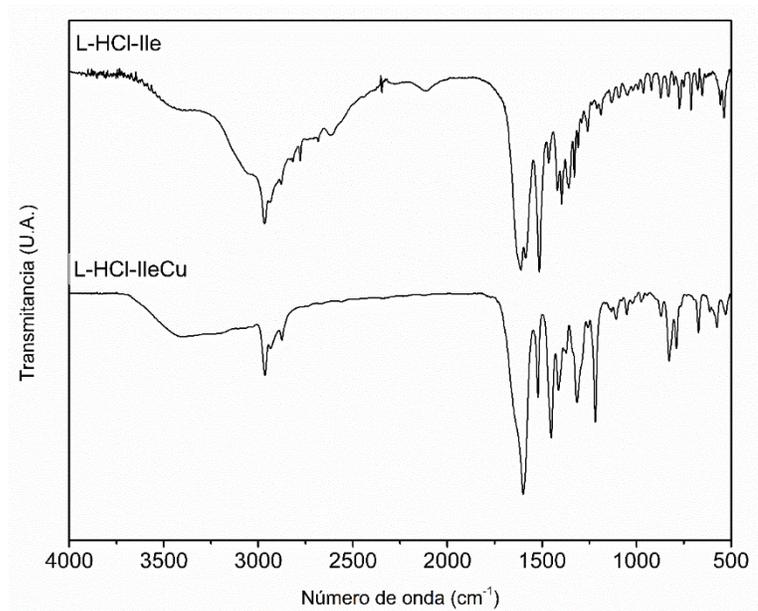


Figura A10. Espectros de IR del ligante L-HCl-Ile y del complejo L-HCl-IleCu, en donde ya no se observa la banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹, sugiriendo la ausencia de agua coordinada en la estructura.

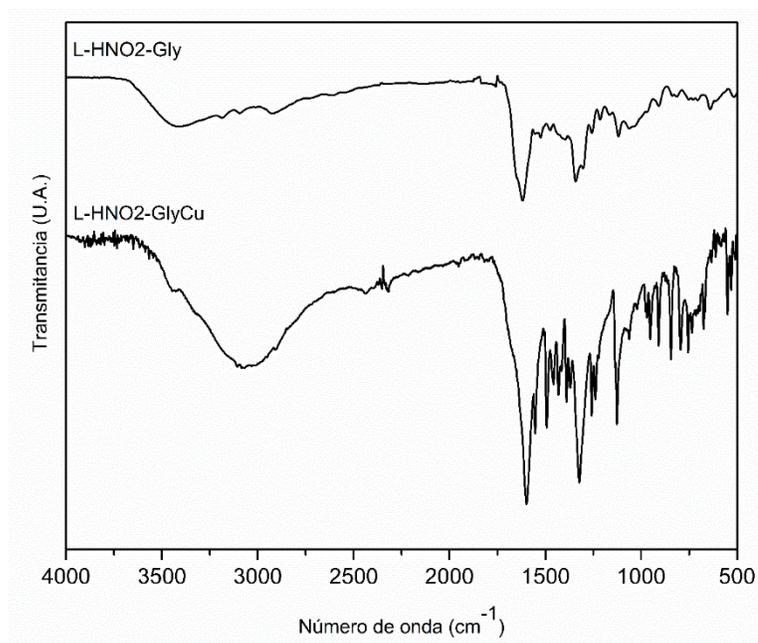


Figura A11. Espectros de IR del ligante L-HNO₂-Gly y del complejo L-HNO₂-GlyCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹ sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

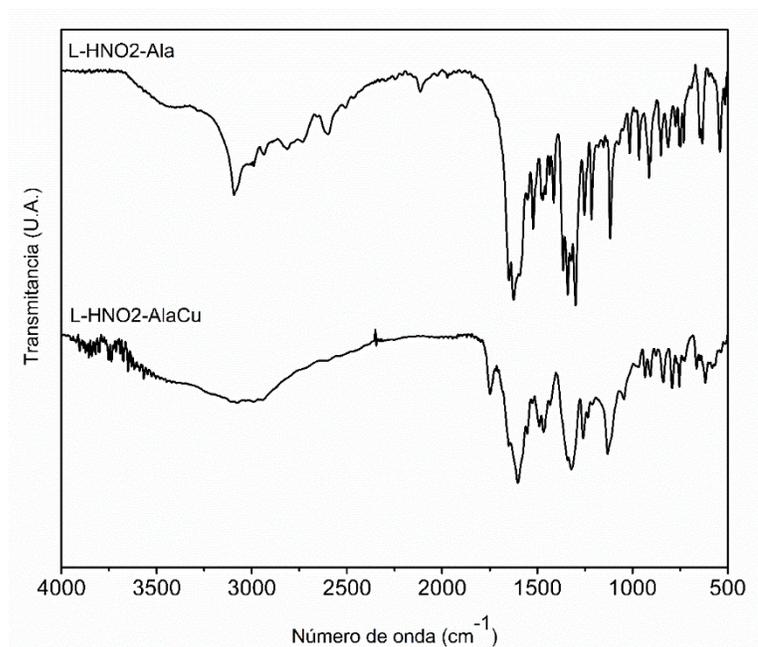


Figura A12. Espectros de IR del ligante L-HNO₂-Ala y del complejo L-HNO₂-AlaCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹ sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

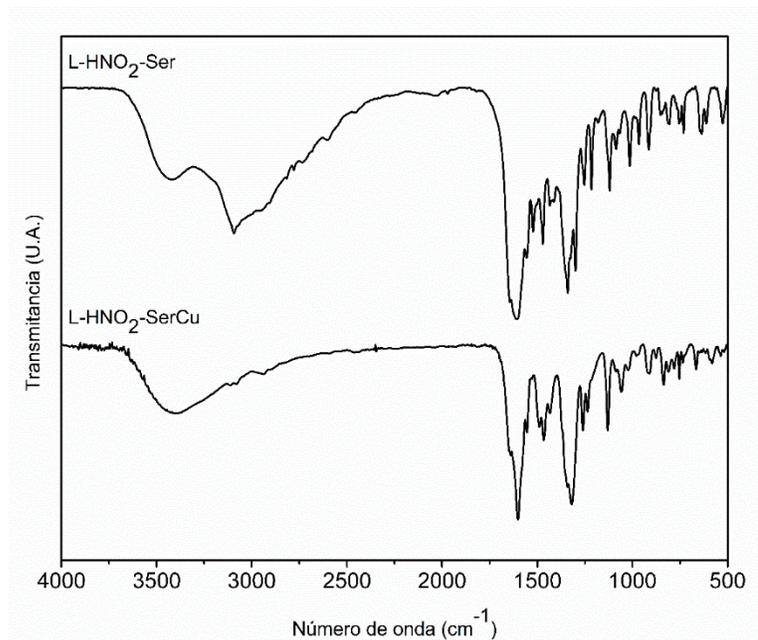


Figura A13. Espectros de IR del ligante L-HNO₂-Ser y del complejo L-HNO₂-SerCu, en donde se observa una banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹ sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

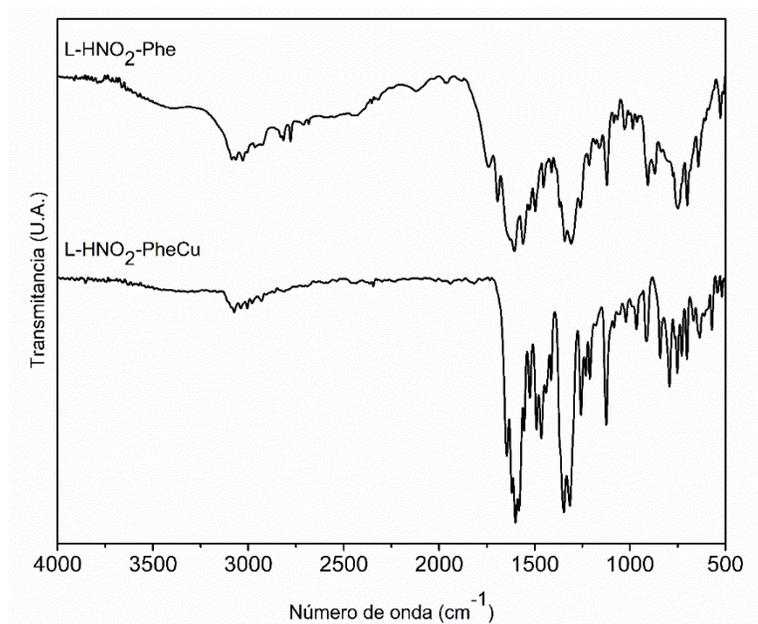


Figura A14. Espectros de IR del ligante L-HNO₂-Phe y del complejo L-HNO₂-PheCu, en donde ya no se observa la banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹, sugiriendo la ausencia de agua coordinada en la estructura.

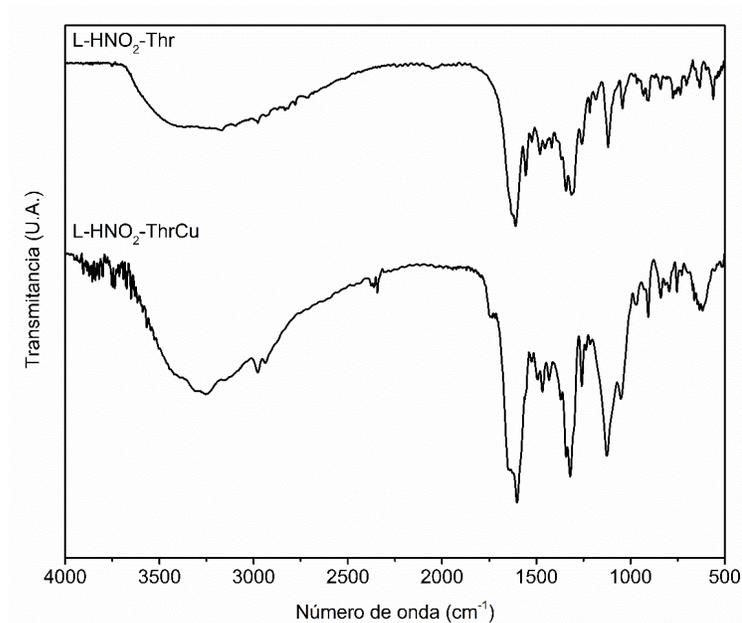


Figura A15. Espectros de IR del ligante L-HNO₂-Thr y del complejo L-HNO₂-ThrCu, en donde ya no se observa la banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹, sugiriendo la ausencia de agua coordinada en la estructura.

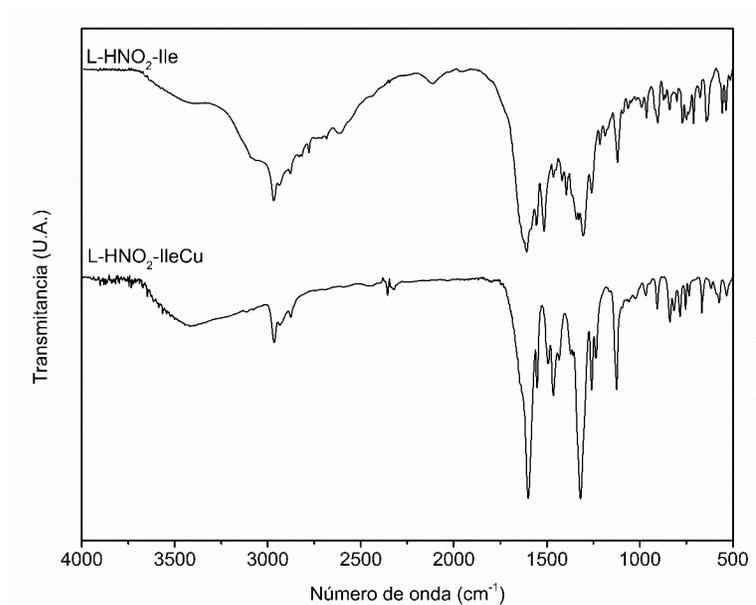


Figura A16. Espectros de IR del ligante L-HNO₂-Ile y del complejo L-HNO₂-IleCu, en donde ya no se observa la banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹, sugiriendo la ausencia de agua coordinada en la estructura.

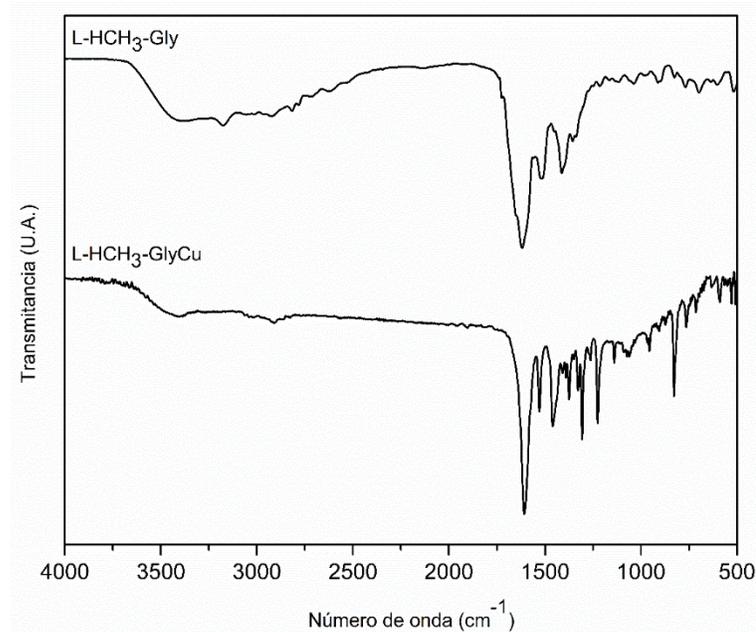


Figura A17. Espectros de IR del ligante L-HCH₃-Gly y del complejo L-HCH₃-GlyCu, en donde ya no se observa la banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹, sugiriendo la ausencia de agua coordinada en la estructura.

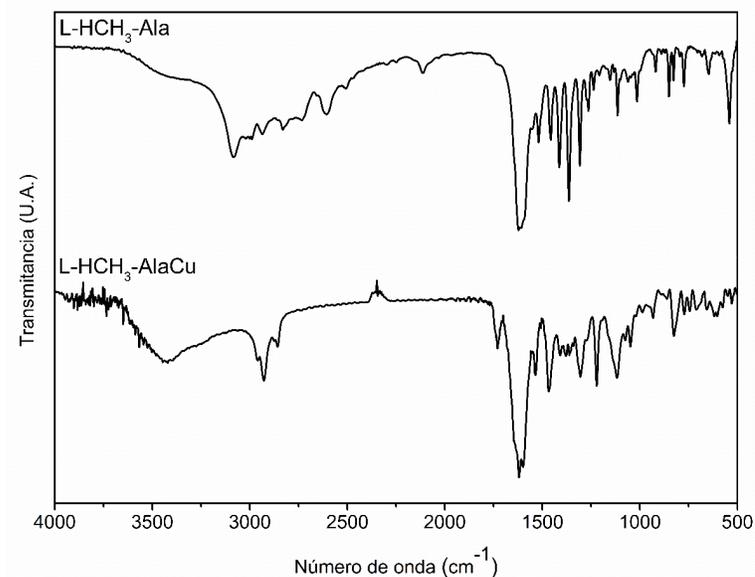


Figura A18. Espectros de IR del ligante L-HCH₃-Ala y del complejo L-HCH₃-AlaCu, en donde se observa la banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹, sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

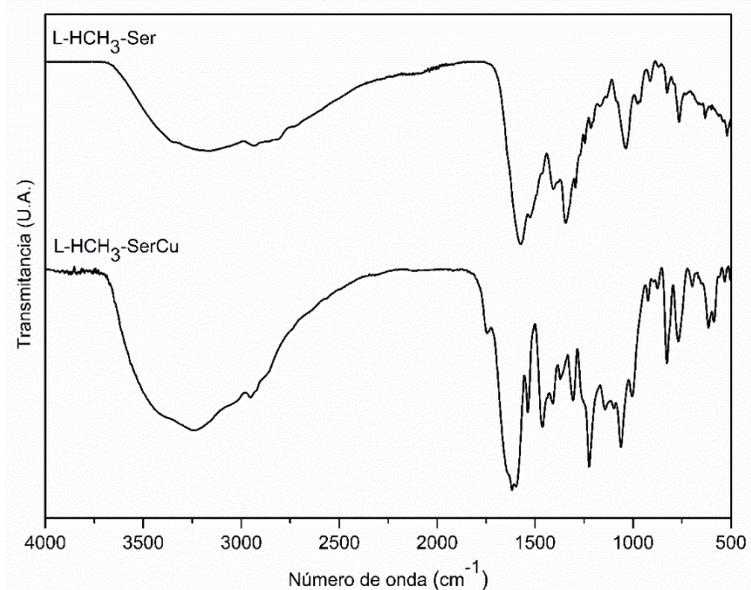


Figura A19. Espectros de IR del ligante L-HCH₃-Ser y del complejo L-HCH₃-SerCu, en donde se observa la banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹, sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

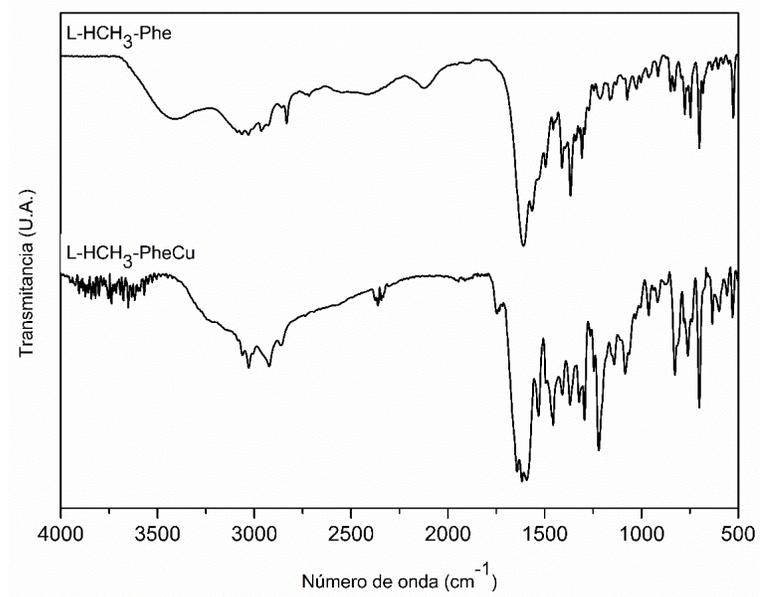


Figura A20. Espectros de IR del ligante L-HCH₃-Phe y del complejo L-HCH₃-PheCu, en donde se observa la banda ancha aproximadamente a los 3200 cm⁻¹, sugiriendo la presencia de agua coordinada en la estructura.

Termogramas

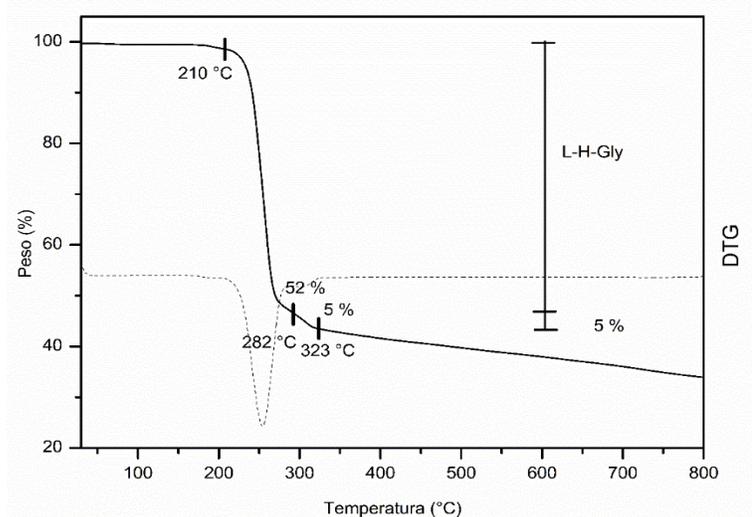


Figura A21. Gráficos TG y DTG del complejo L-H-GlyCu, en donde no se observa pérdida de peso en un intervalo de temperatura de 31-210 °C asociado a la presencia de moléculas de agua y/o metanol.

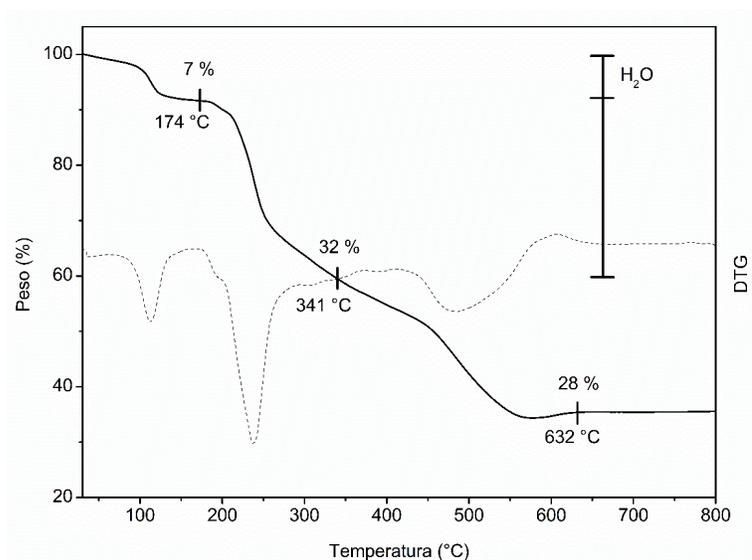


Figura A22. Gráficos TG y DTG del complejo L-H-AlaCu, en donde se observa una pérdida de peso de 7 % en un intervalo de temperatura de 74-174 °C asociado a la presencia de una molécula de agua.

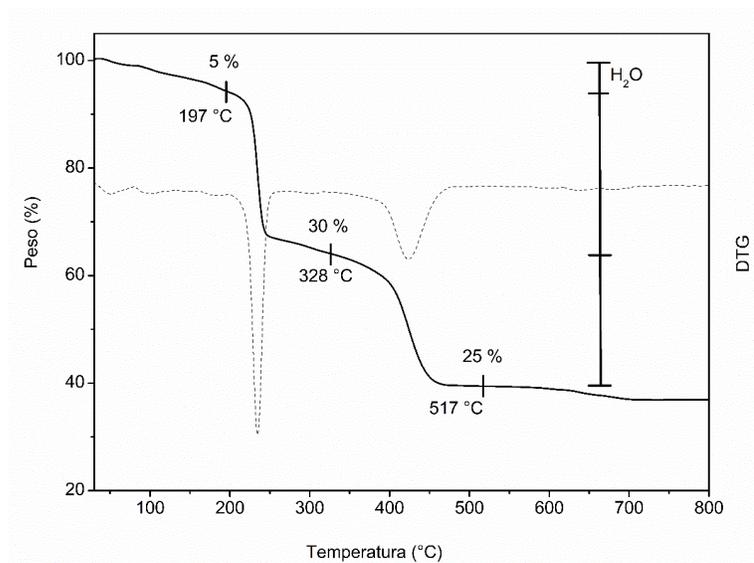


Figura A23. Gráficos TG y DTG del complejo L-H-SerCu, en donde se observa una pérdida de peso de 5 % en un intervalo de temperatura de 68-197 °C asociado a la presencia de una molécula de agua.

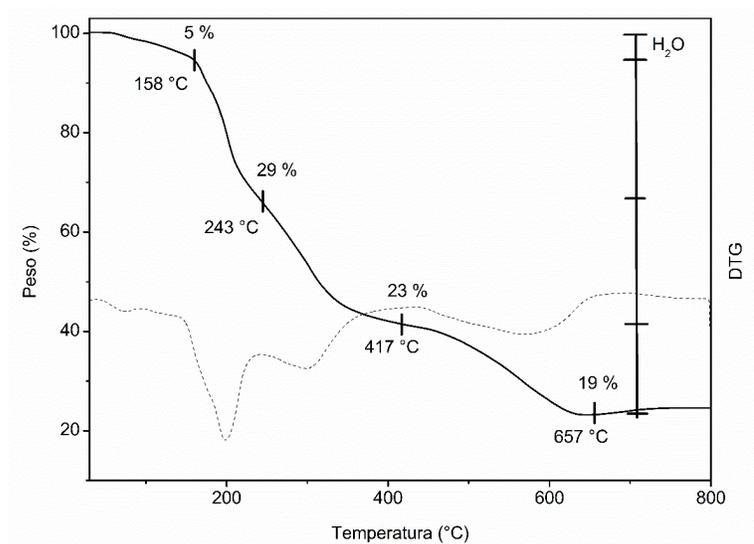


Figura A24. Gráficos TG y DTG del complejo L-H-PheCu, en donde se observa una pérdida de peso de 5 % en un intervalo de temperatura de 60-158 °C asociado a la presencia de una molécula de agua.

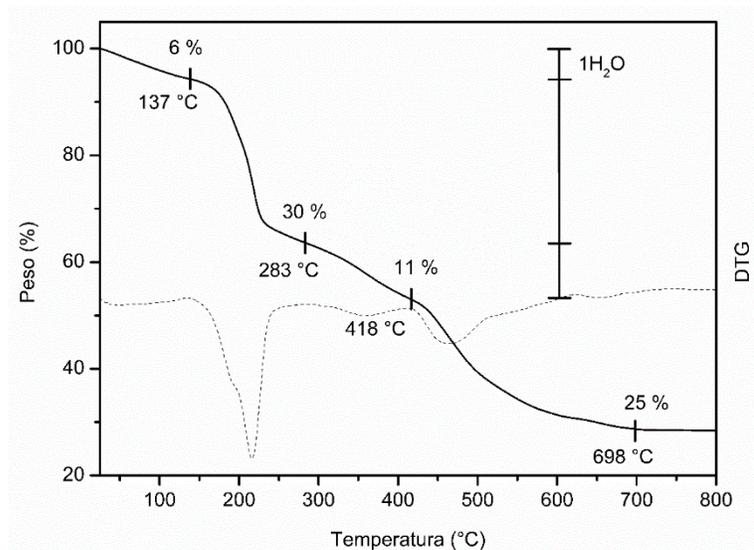


Figura A25. Gráficos TG y DTG del complejo L-H-ThrCu, en donde se observa una pérdida de peso de 6 % en un intervalo de temperatura de 26-137 °C asociado a la presencia de una molécula de agua.

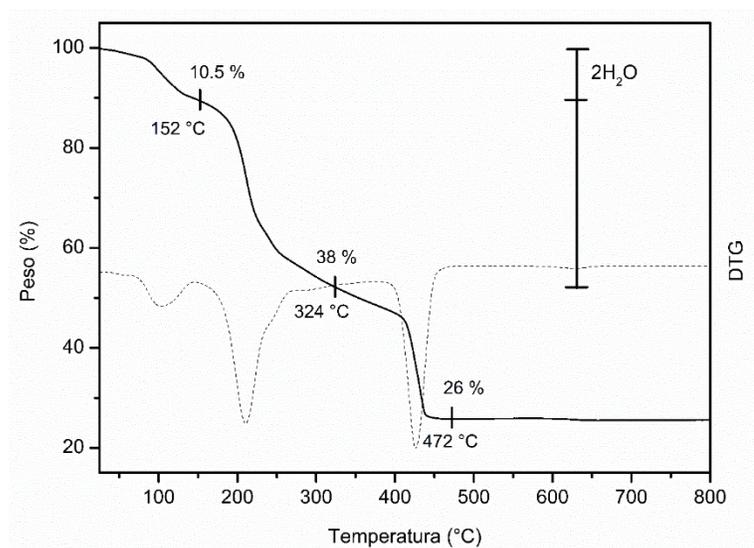


Figura A26. Gráficos TG y DTG del complejo L-H-IleCu, en donde se observa una pérdida de peso de 10.5 % en un intervalo de temperatura de 41-152 °C asociado a la presencia de dos moléculas de agua.

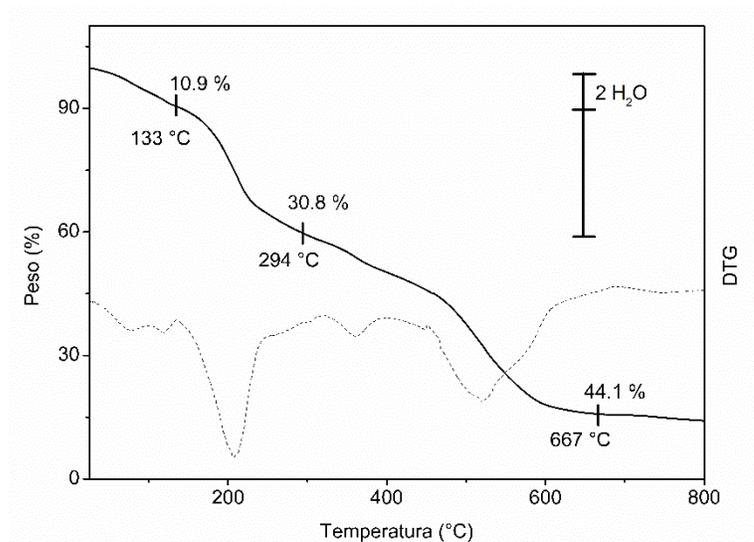


Figura A27. Gráficos TG y DTG del complejo L-HCl-GlyCu, en donde se observa una pérdida de peso de 10.9 % en un intervalo de temperatura de 30 -133° C asociado a la presencia de dos moléculas de agua.

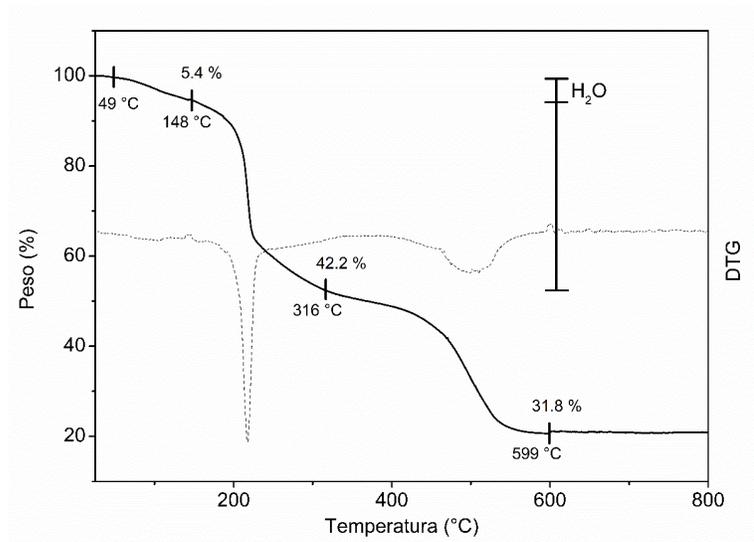


Figura A28. Gráficos TG y DTG del complejo L-HCl-AlaCu, en donde se observa una pérdida de peso de 5.4 % en un intervalo de temperatura de 49 -148° C asociado a la presencia de una molécula de agua.

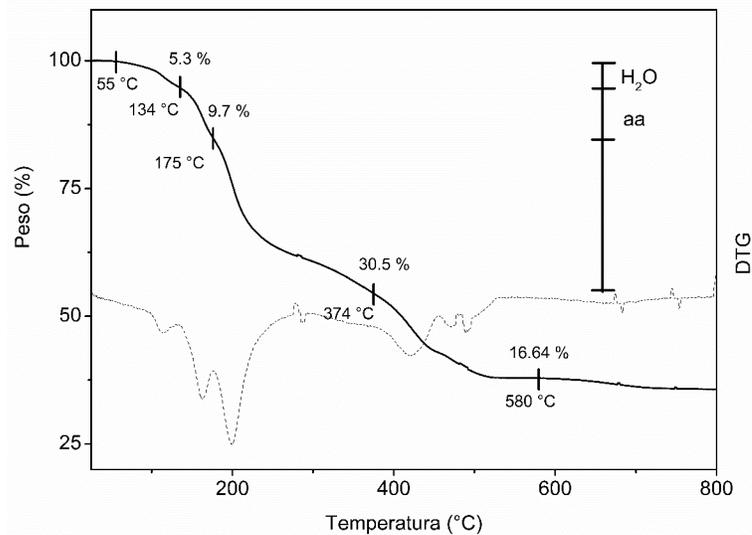


Figura A29. Gráficos TG y DTG del complejo L-HCl-SerCu, en donde se observa una pérdida de peso de 5.3 % en un intervalo de temperatura de 55 -134°C asociado a la presencia de una molécula de agua.

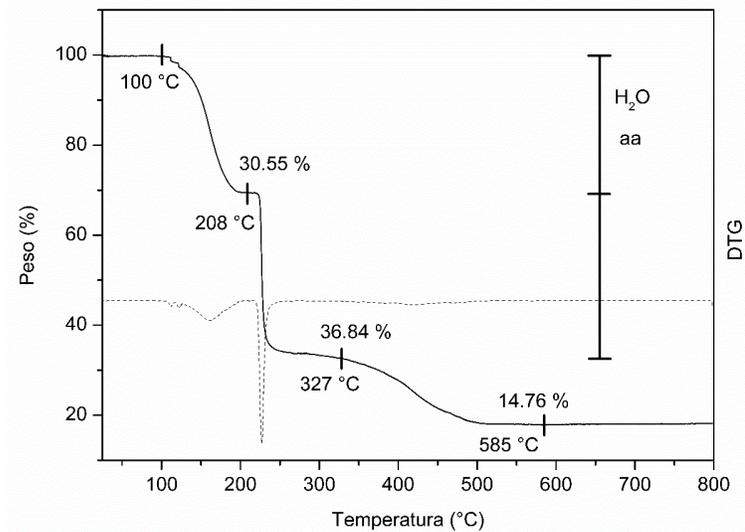


Figura A30. Gráficos TG y DTG del complejo L-HCl-PheCu, en donde se observa una pérdida de peso de 30.5 % en un intervalo de temperatura de 100 -208°C asociado a la presencia de una molécula de agua y la degradación del aminoácido.

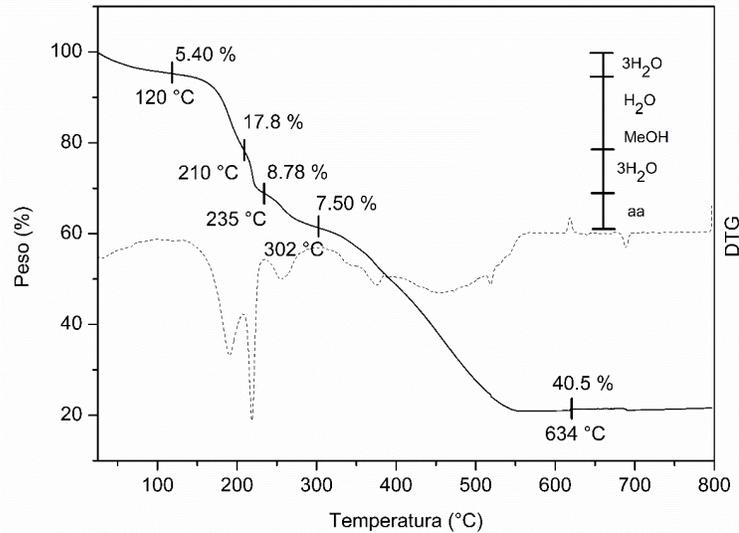


Figura A31. Gráficos TG y DTG del complejo L-HCl-ThrCu, en donde se observa una pérdida de peso de 5.40 % en un intervalo de temperatura de 25 -120°C asociado a la presencia de tres moléculas de agua de hidratación, una segunda caída entre 120-210 °C con una pérdida en peso de 17.8 % asignado a una molécula de agua y una de metanol de cristalización y una tercera caída entre 210-235°C asociada a 3 moléculas de agua de coordinación y por último la degradación del ligante, todos estos datos están de acuerdo con la estructura cristalina de este complejo.

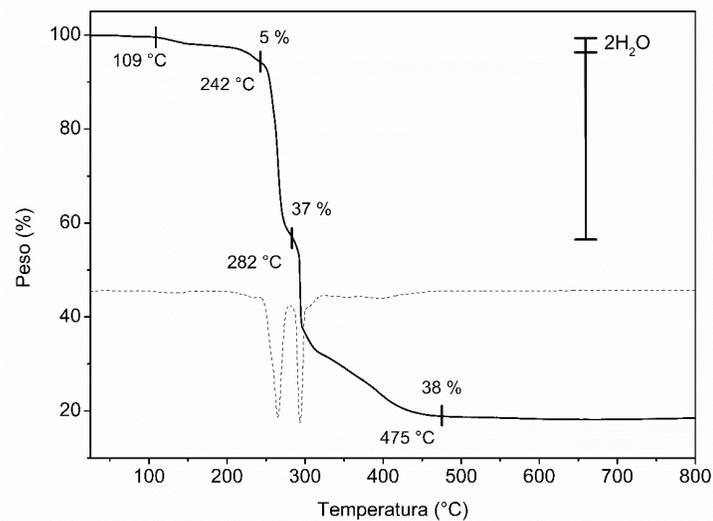


Figura A32. Gráficos TG y DTG del complejo L-HCl-IleCu, en donde se observa una pérdida de peso de 5 % en un intervalo de temperatura de 109 -242° asociado a la presencia de dos moléculas de agua.

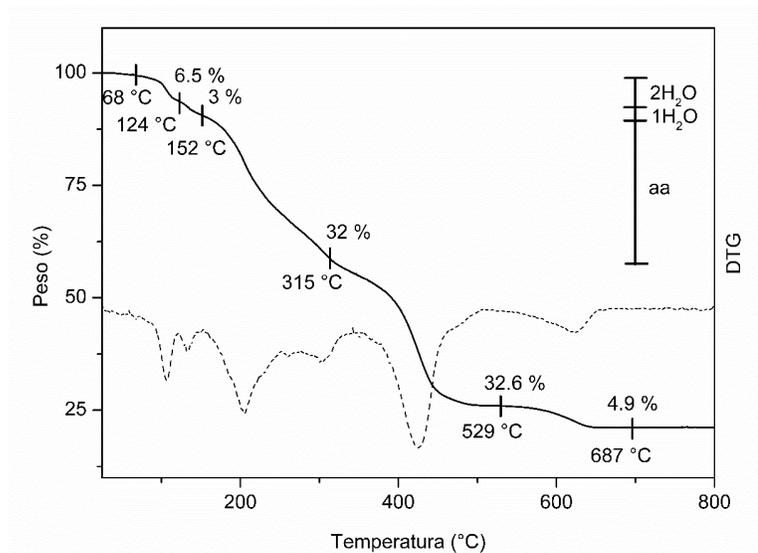


Figura A33. Gráficos TG y DTG del complejo L-HNO₂-AlaCu, en donde se observa una pérdida de peso de 6.5 % en un intervalo de temperatura de 68-124 °C y 124 °C-152 °C asociado a la presencia de dos moléculas de agua una de hidratación y otra de coordinación respectivamente.

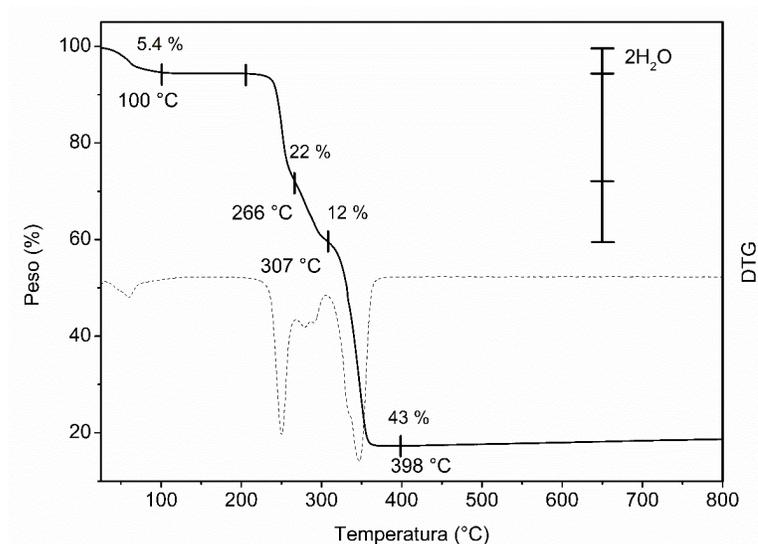


Figura A34. Gráficos TG y DTG del complejo L-HNO₂-SerCu, en donde se observa una pérdida de peso de 5.4 % en un intervalo de temperatura de 31-100 °C asociada a la presencia de dos moléculas de agua de hidratación.

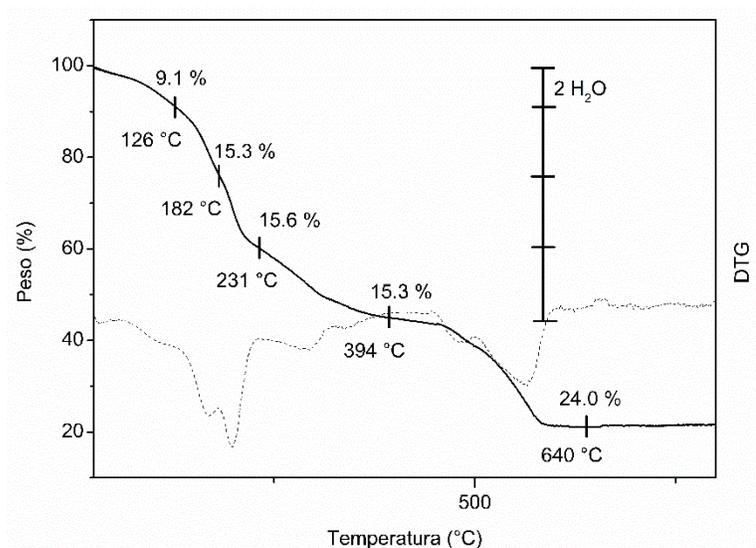


Figura A35. Gráficos TG y DTG del complejo L-HNO₂-ThrCu, en donde no se observa pérdida de peso en un intervalo de temperatura de 25-190 °C asociado a la presencia de moléculas de agua.

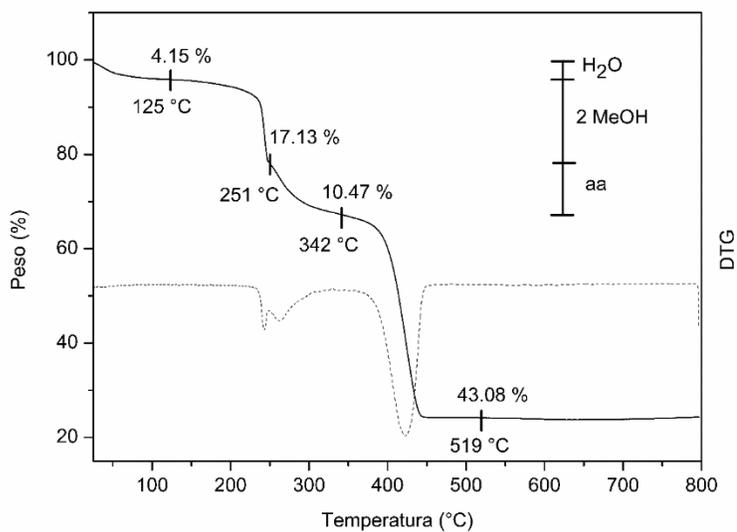


Figura A36. Gráficos TG y DTG del complejo L-HNO₂-IleCu, en donde se observa una pérdida de peso de 4.15 % en un intervalo de temperatura de 35 -125 °C asociado a la presencia de una molécula de agua de hidratación y una segunda caída entre 125-251 °C asignada a dos moléculas de metanol coordinado, de acuerdo con la estructura cristalina de este complejo.

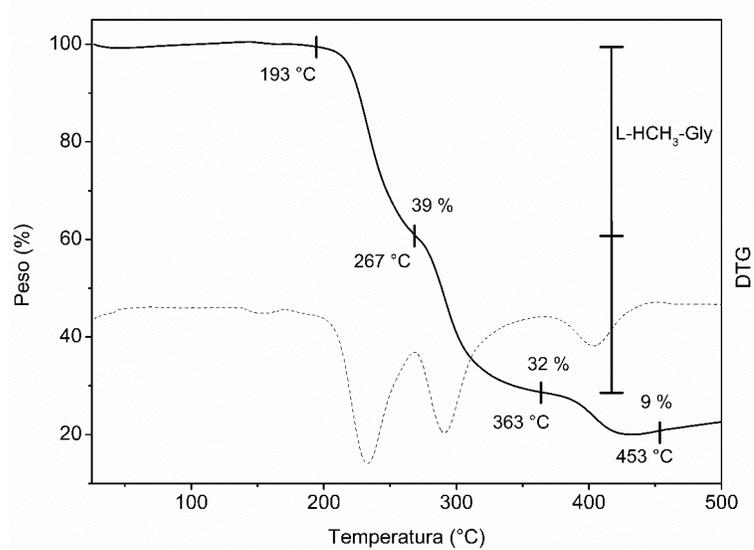


Figura A37. Gráficos TG y DTG del complejo L-HCH₃-GlyCu, en donde no se observa pérdida de peso en un intervalo de temperatura de 25-193 °C asociado a la presencia de moléculas de agua.

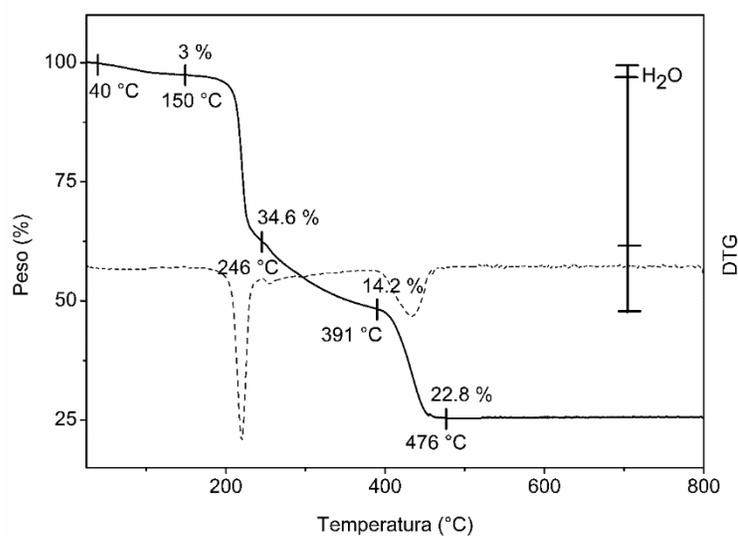


Figura A38. Gráficos TG y DTG del complejo L-HCH₃-AlaCu, en donde se observa una pérdida de peso del 3% en un intervalo de temperatura de 40-150 °C asociado a la presencia de una molécula de agua.

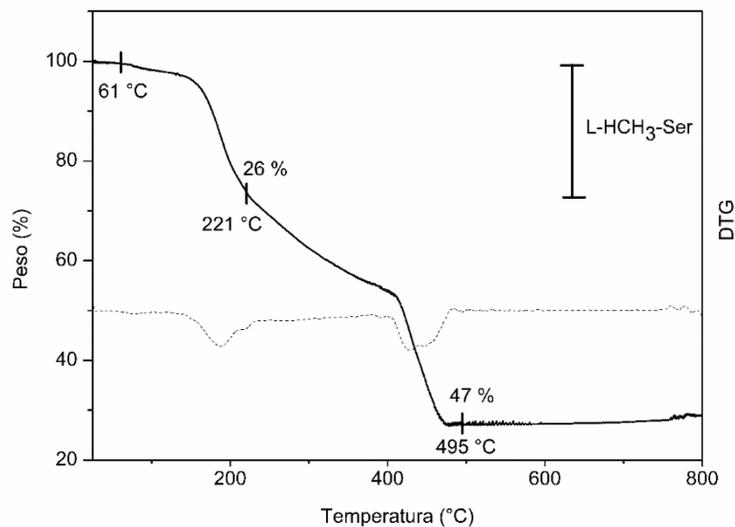


Figura A39. Gráficos TG y DTG del complejo L-HCH₃-SerCu, en donde se observa una pérdida de peso del 26% en un intervalo de temperatura de 61-221 °C asociado a la degradación del ligante y una molécula de agua.

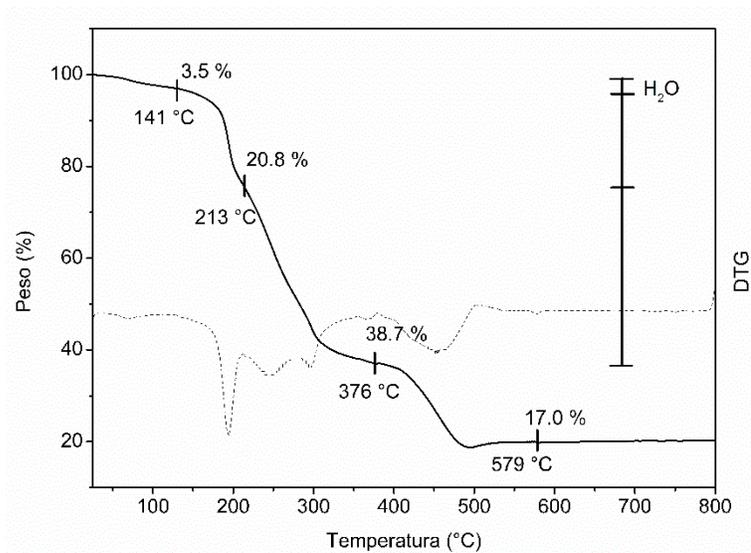


Figura A40. Gráficos TG y DTG del complejo L-HCH₃-PheCu, en donde se observa una pérdida de peso del 3.5% en un intervalo de temperatura de 60-141 °C asociado a una molécula de agua.

Espectros de UV-Vis

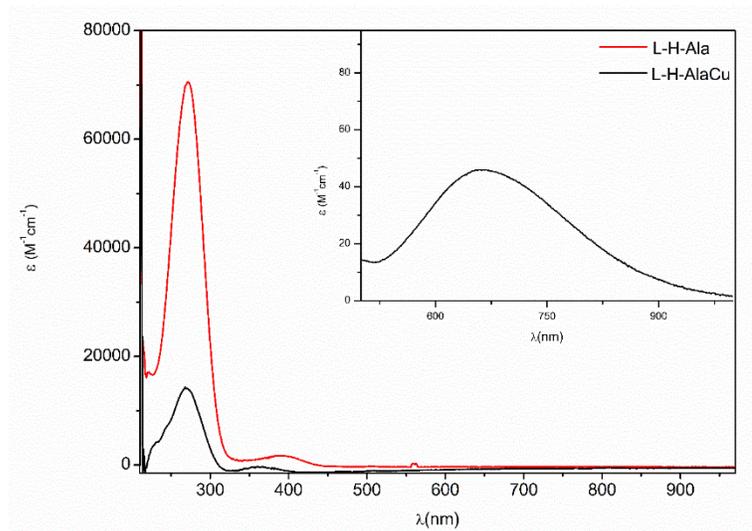


Figura A41. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-H-AlaCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 660 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

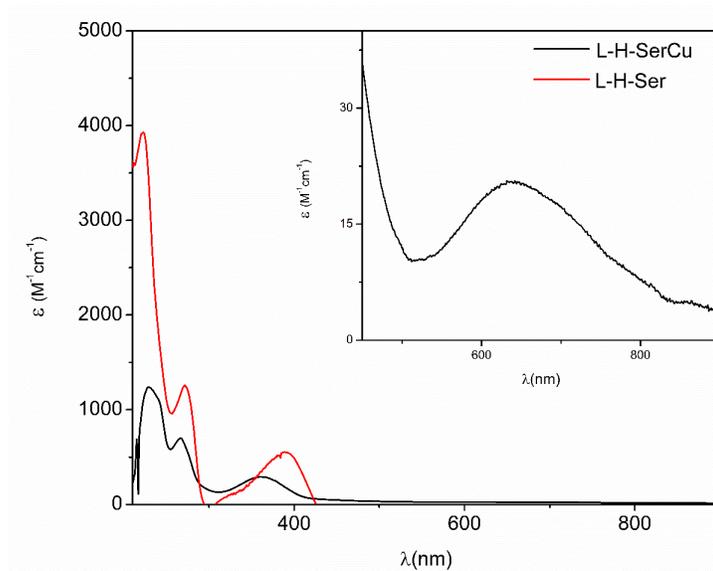


Figura A42. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-H-SerCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 638 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

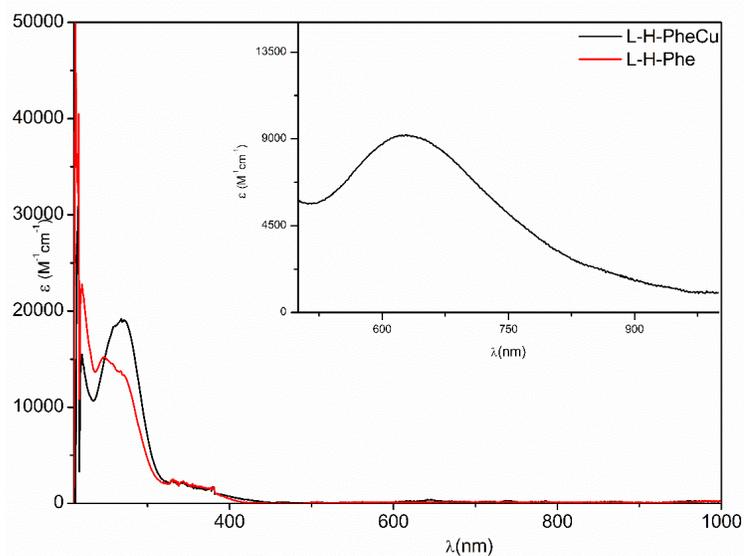


Figura A43. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-H-PheCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 636 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

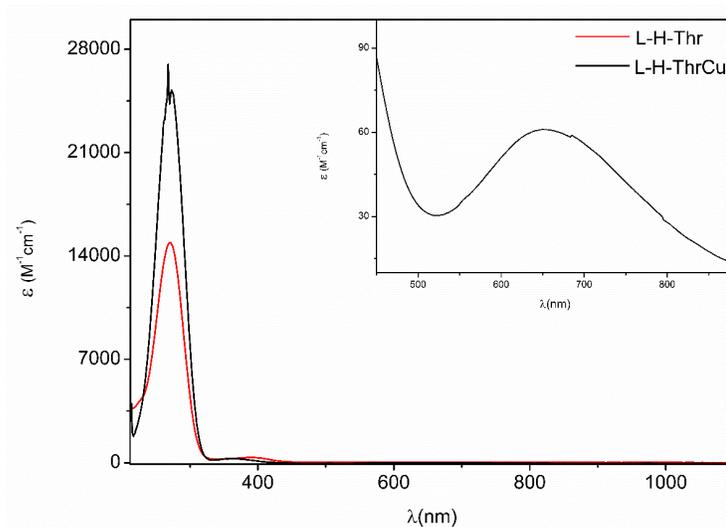


Figura A44. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-H-ThrCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 652 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

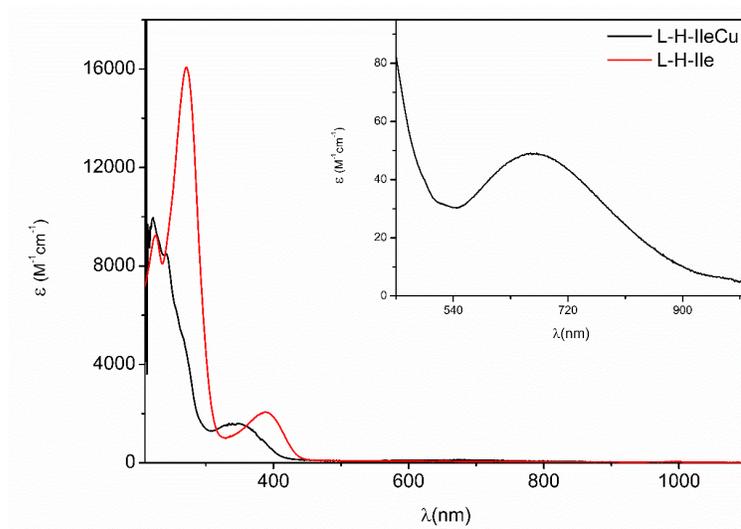


Figura A45. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-H-IleCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 665 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

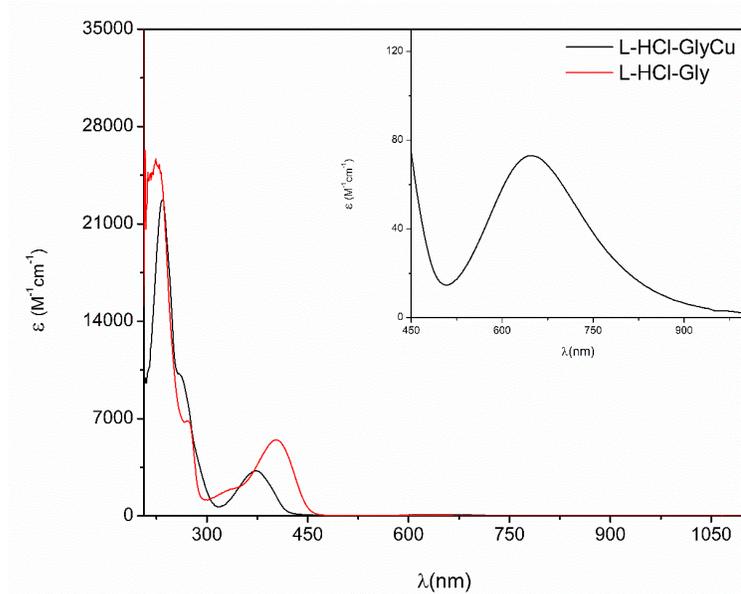


Figura A46. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HCl-GlyCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 649 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

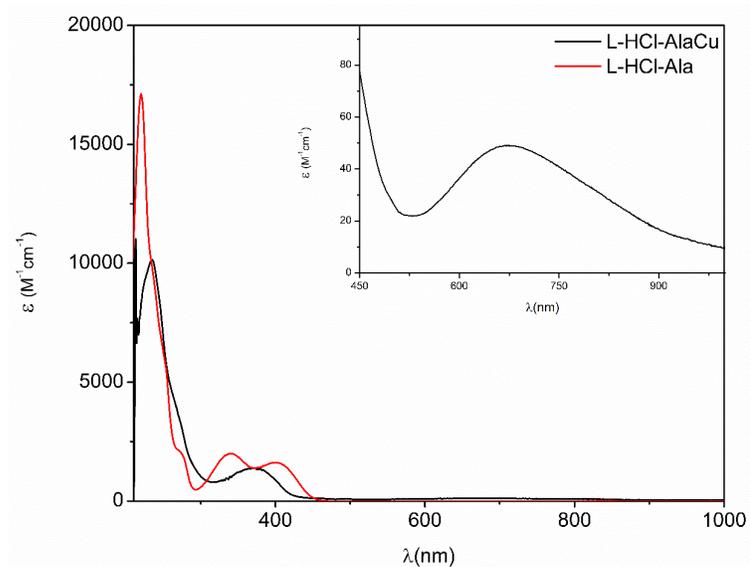


Figura A47. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HCl-AlaCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 673 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

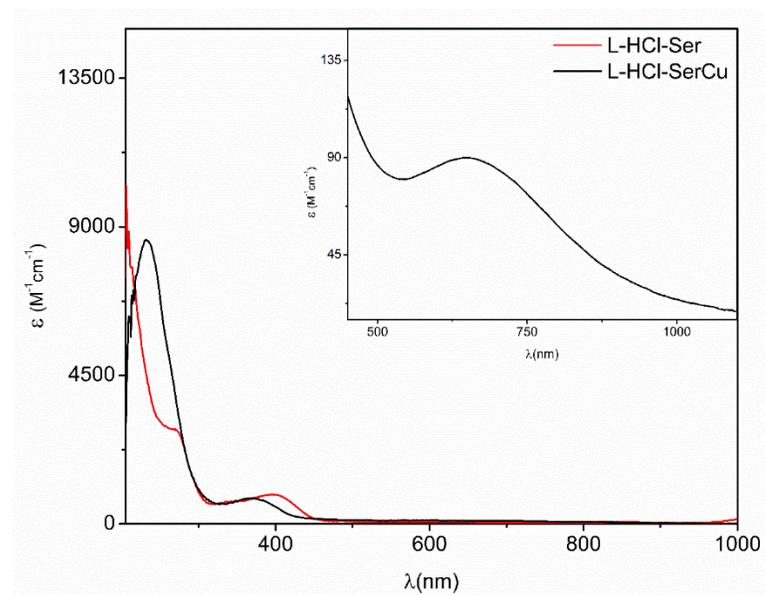


Figura A48. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HCl-SerCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 653 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

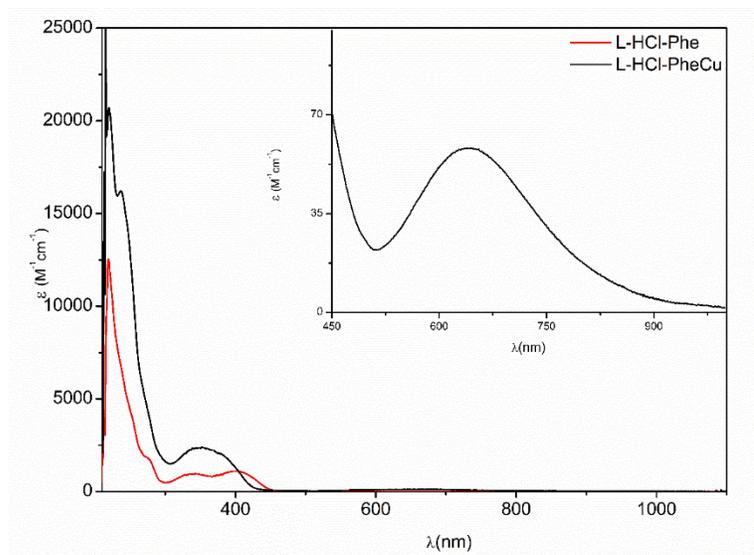


Figura A49. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HCl-PheCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 737 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

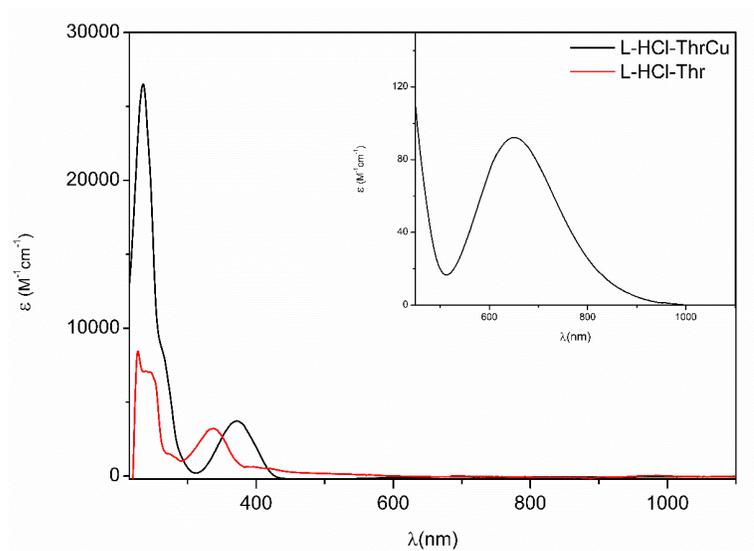


Figura A50. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HCl-ThrCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 653 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

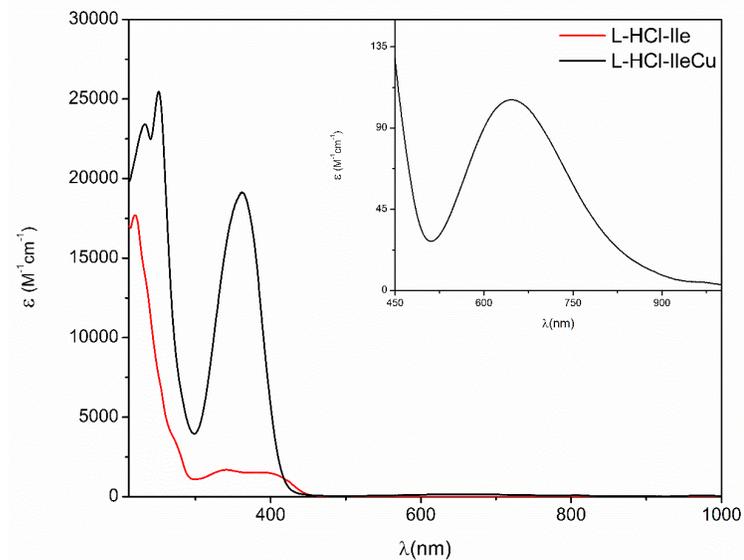


Figura A51. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HCl-IleCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 646 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

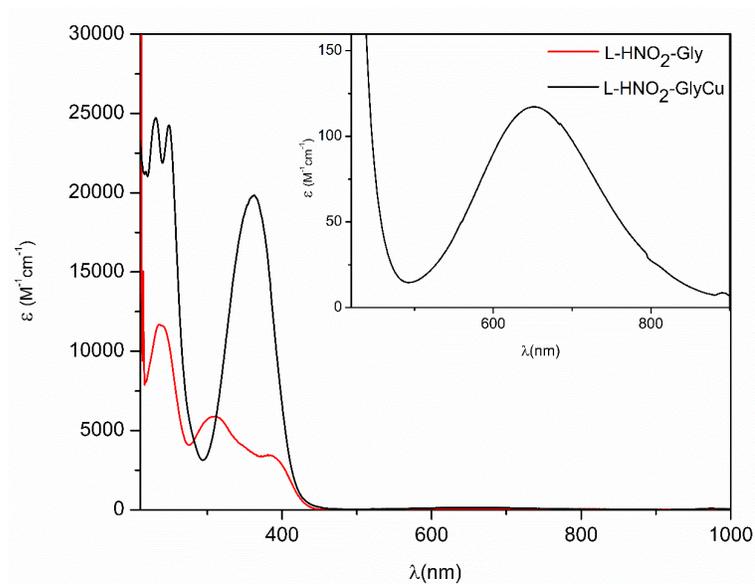


Figura A52. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HNO₂-GlyCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 652 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

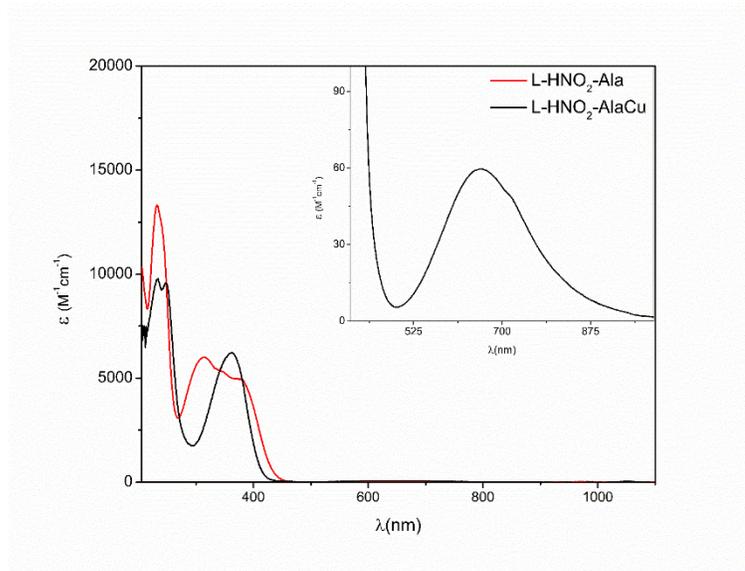


Figura A53. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HNO₂-AlaCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 658 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

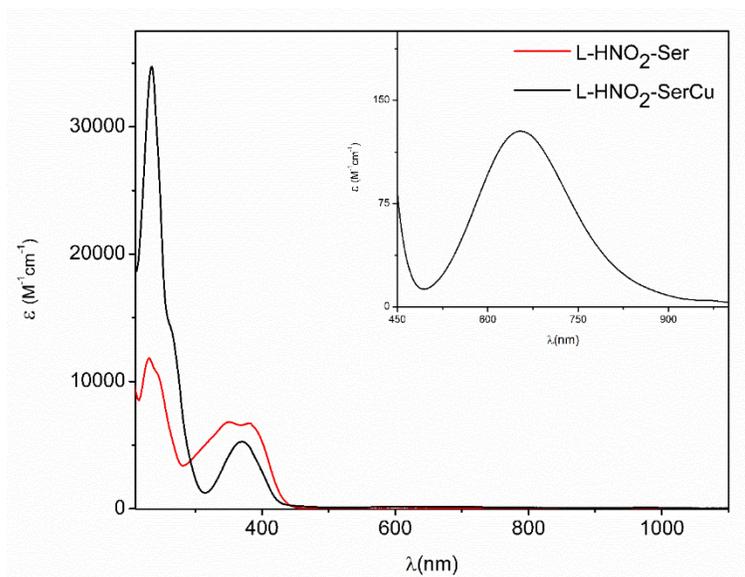


Figura A54. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HNO₂-SerCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 655 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

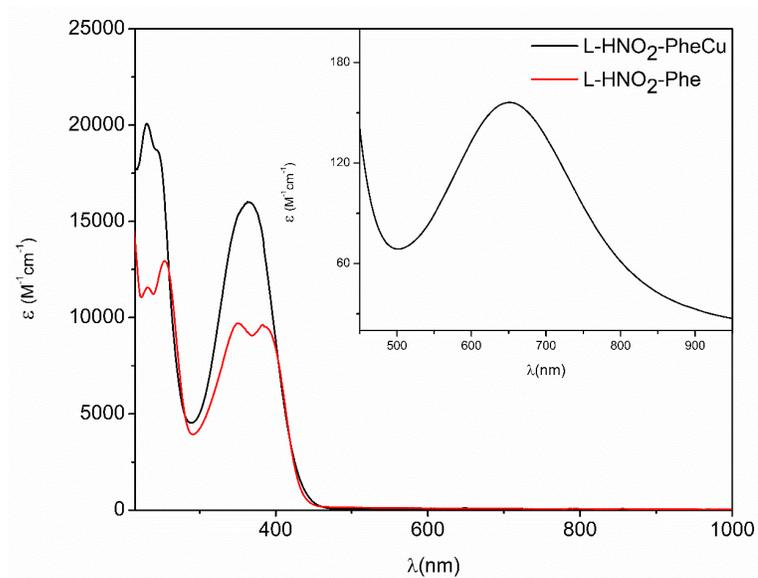


Figura A55. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HNO₂-PheCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 655 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

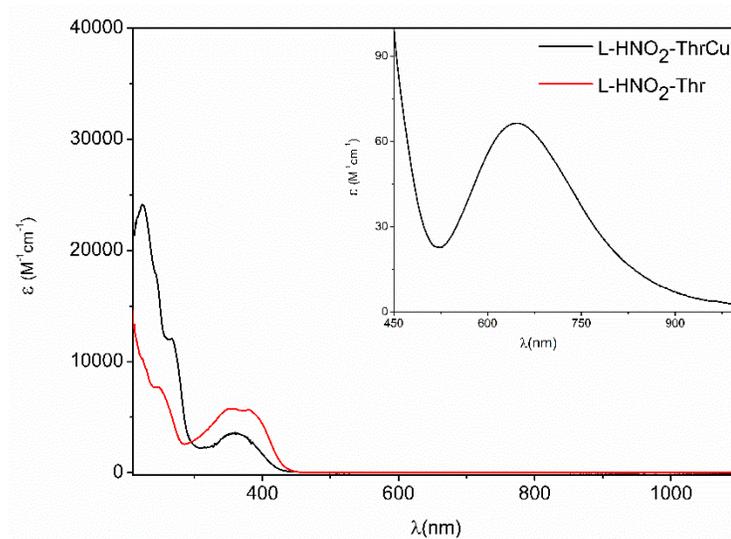


Figura A56. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HNO₂-ThrCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 655 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

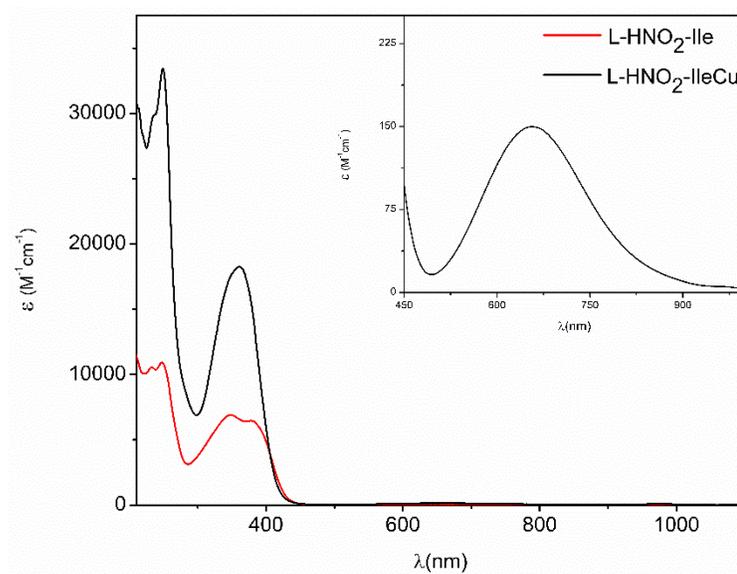


Figura A57. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HNO₂-IleCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 657 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

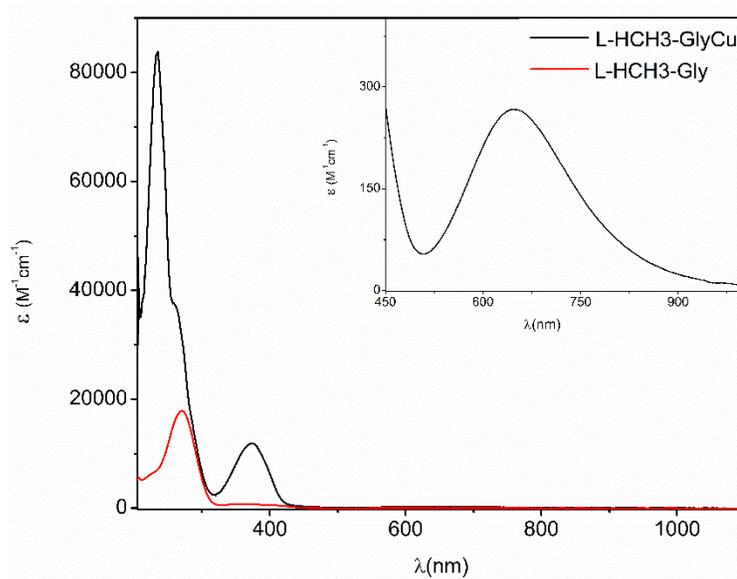


Figura A58. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HCH₃-GlyCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 655 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

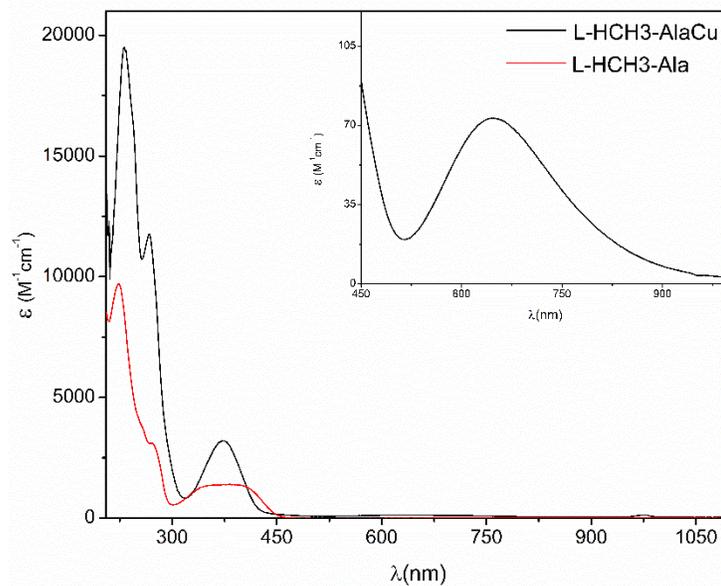


Figura A59. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HCH₃-AlaCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 647 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

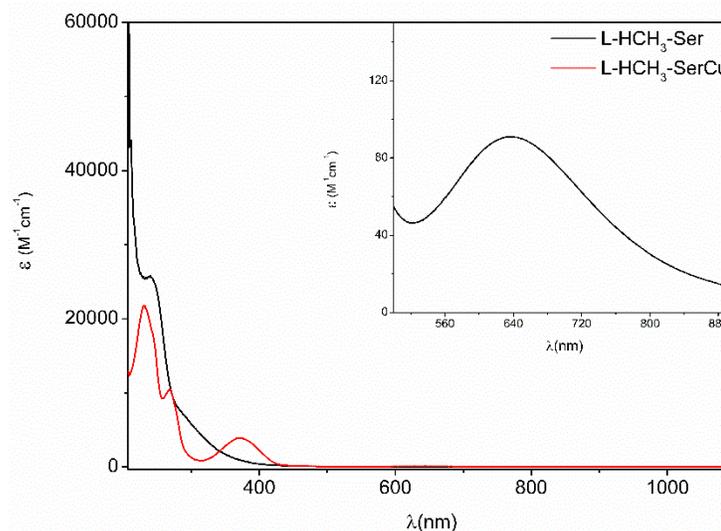


Figura A60. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HCH₃-SerCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 647 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

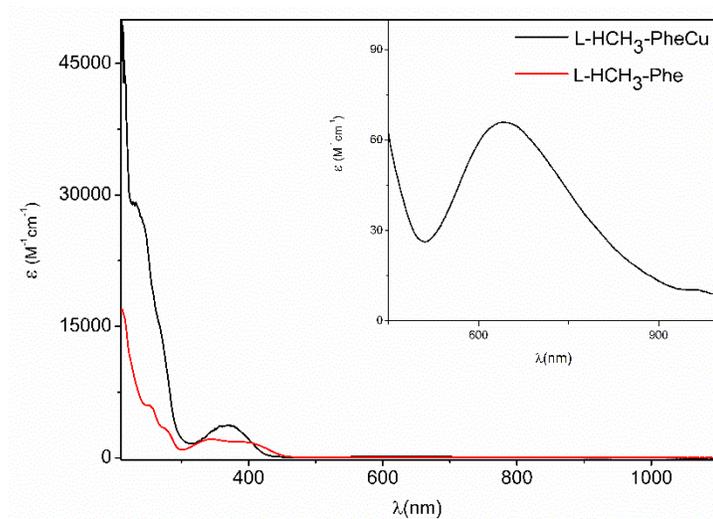


Figura A61. Espectros de UV-Vis del ligante y complejo L-HCH₃-PheCu, se observa la banda d-d aproximadamente a 647 nm asociada a una geometría plano-cuadrada.

Espectros de EPR

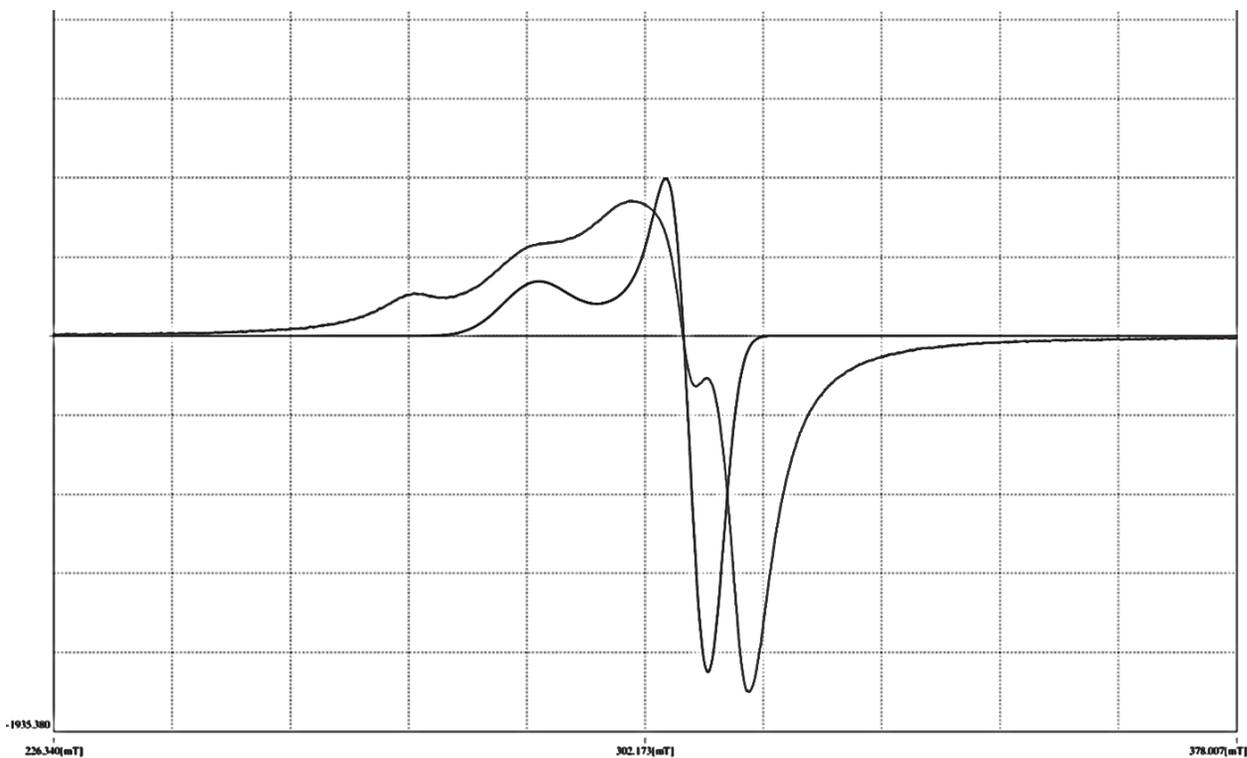


Figura A62. Espectro de EPR experimental y simulado de L-H-GlyCu en estado sólido a temperatura ambiente.

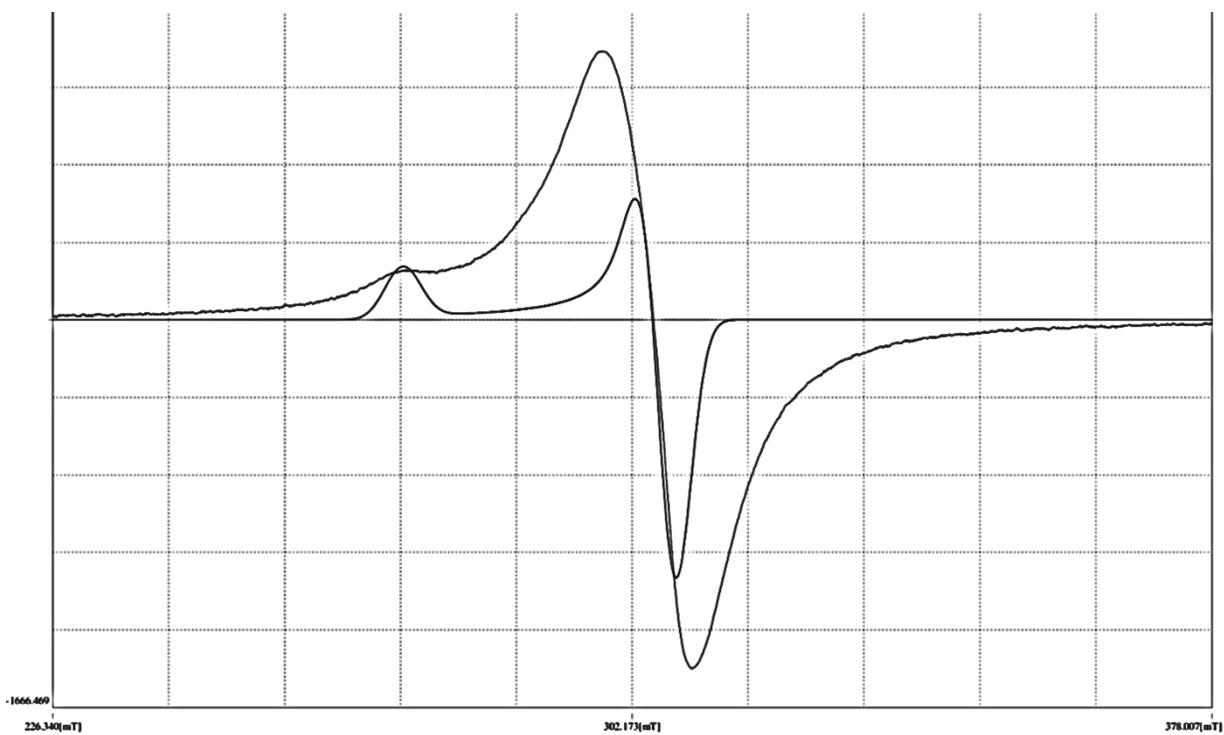


Figura A63. Espectro de EPR experimental y simulado de L-H-SerCu en estado sólido a temperatura ambiente.

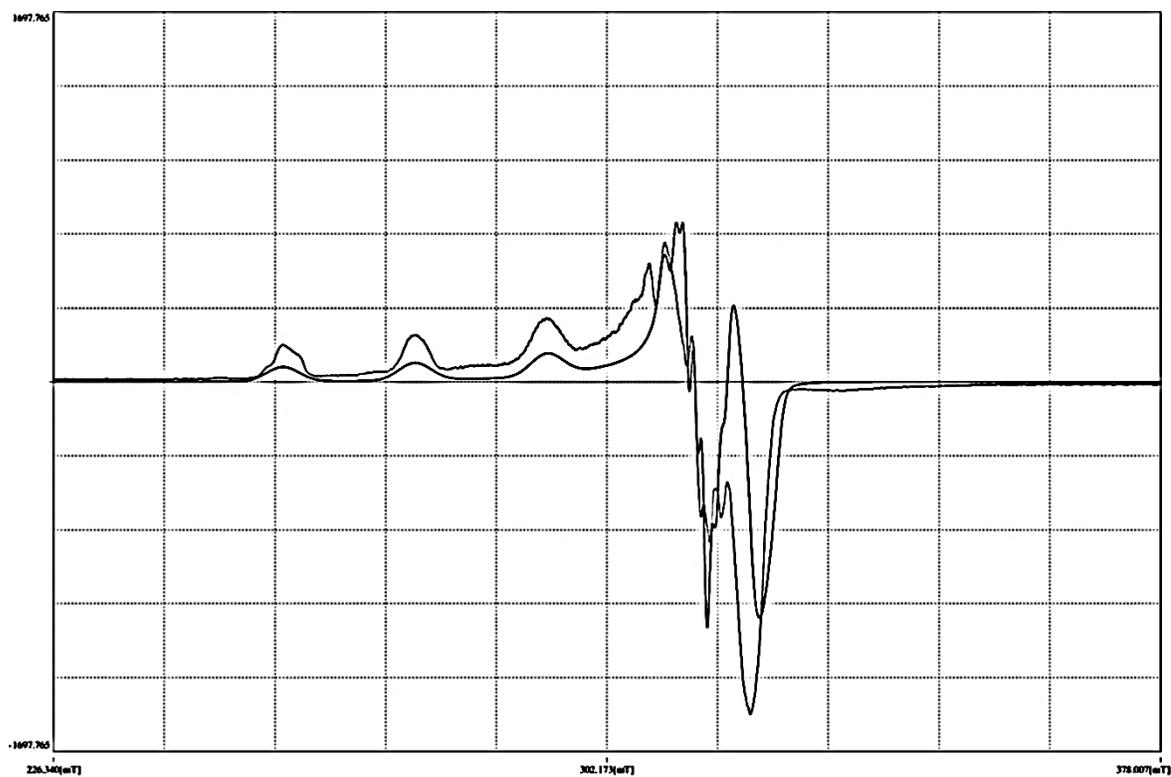


Figura A64. Espectro de EPR experimental y simulado de L-H-SerCu en metanol a 77K.

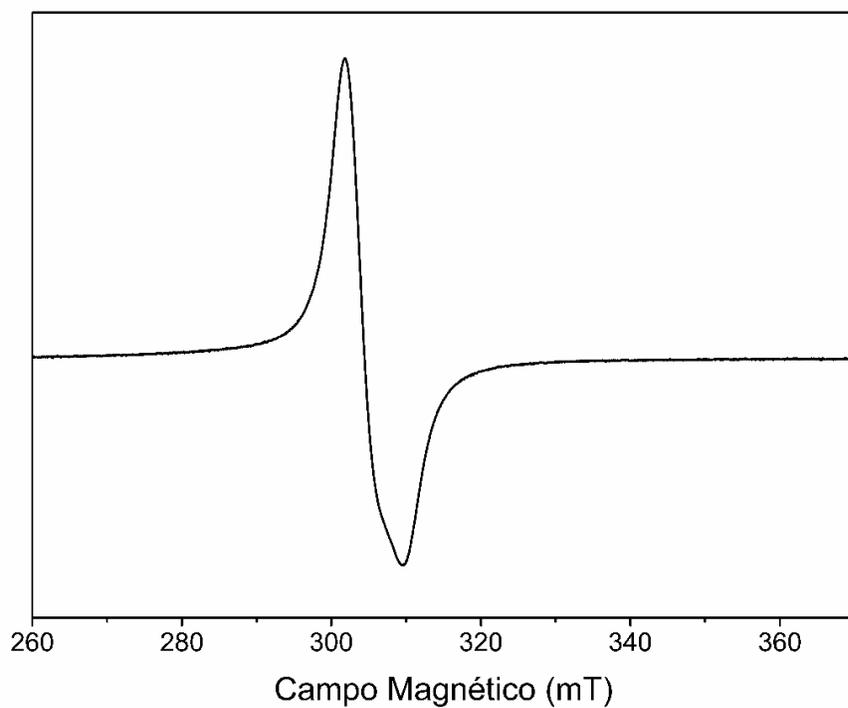


Figura A65. Espectro de EPR experimental de L-H-IleCu en estado sólido a temperatura ambiente.

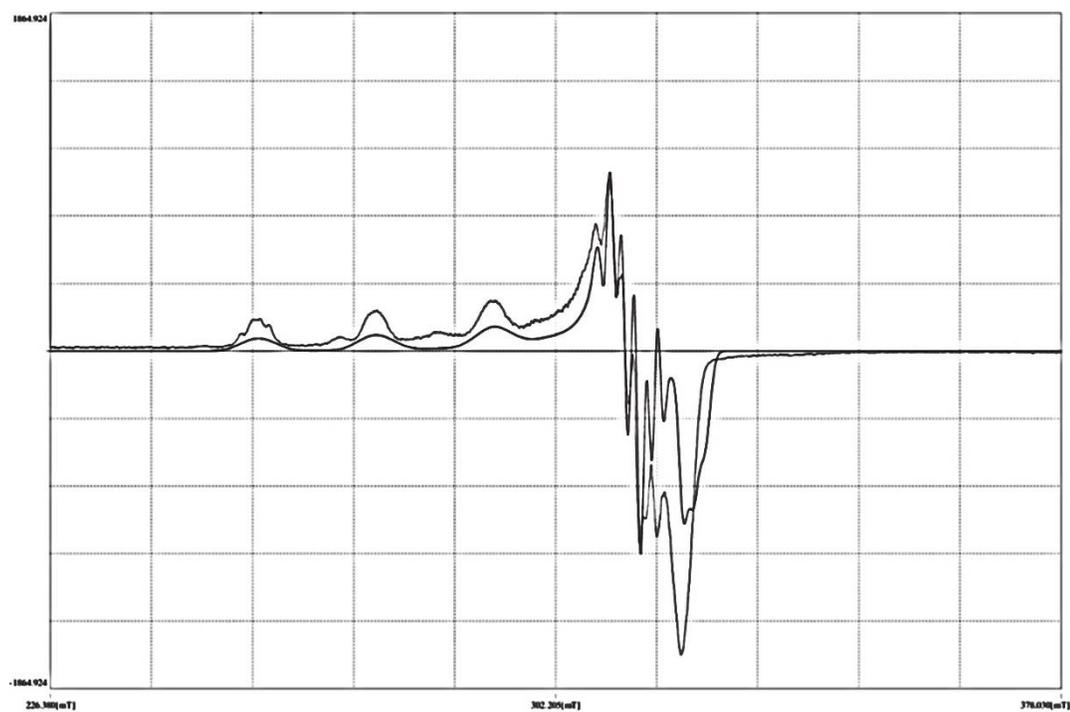


Figura A66. Espectro de EPR experimental y simulado de L-H-IleCu en metanol a 77K.

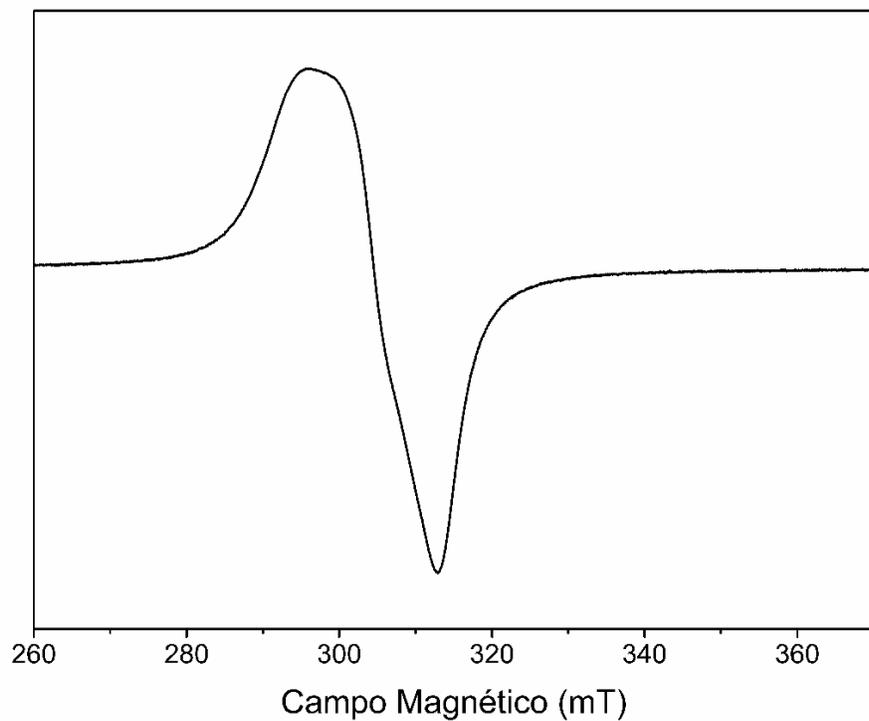


Figura A67. Espectro de EPR experimental de L-H-ThrCu en estado sólido a temperatura ambiente.

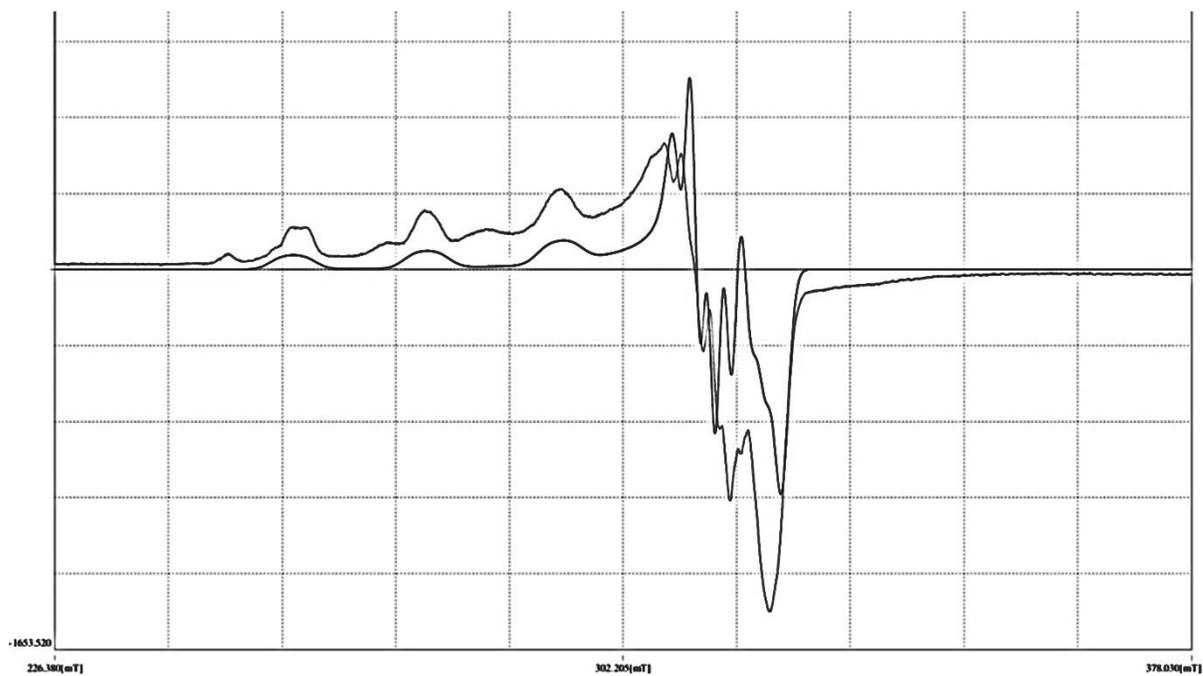


Figura A68. Espectro de EPR experimental y simulado de L-H-ThrCu en metanol a 77K.

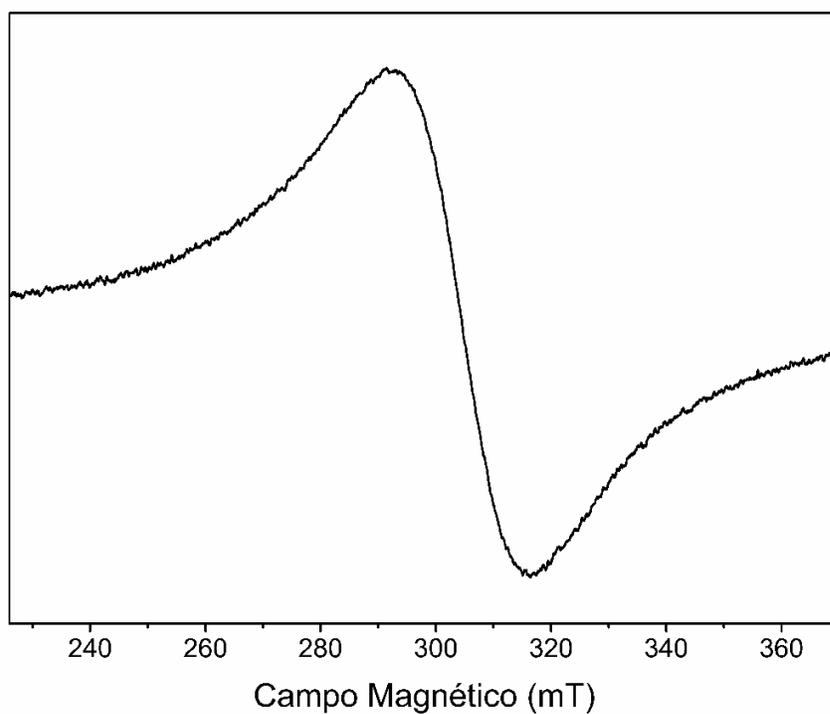


Figura A69. Espectro de EPR experimental de L-HCl-AlaCu en estado sólido a temperatura ambiente.

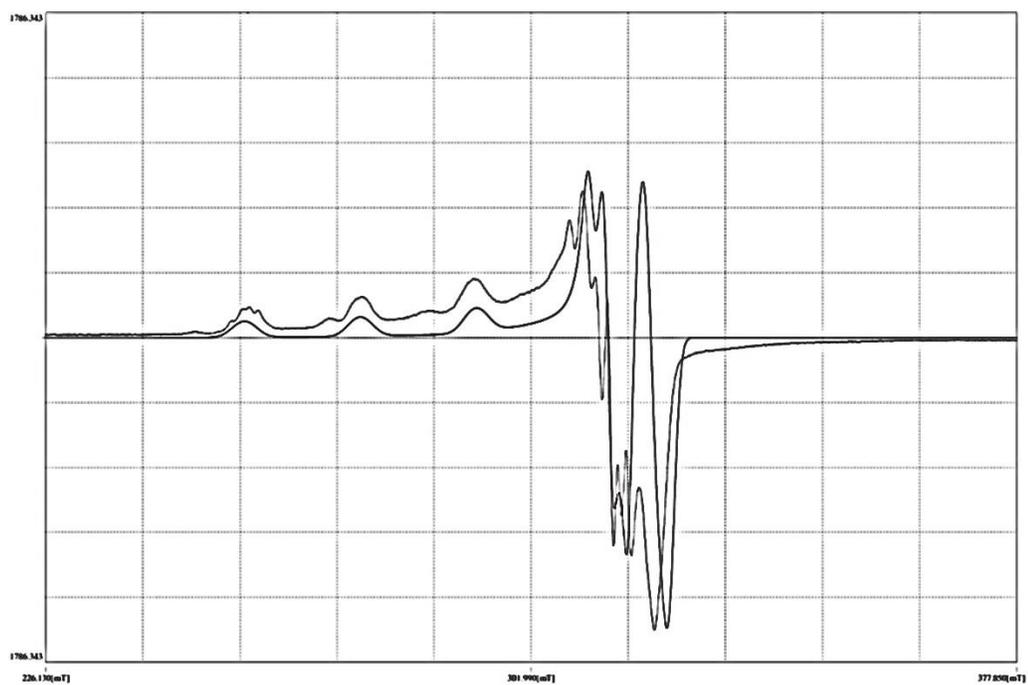


Figura A70. Espectro de EPR experimental y simulado de L-HCl-AlaCu en metanol a 77K.

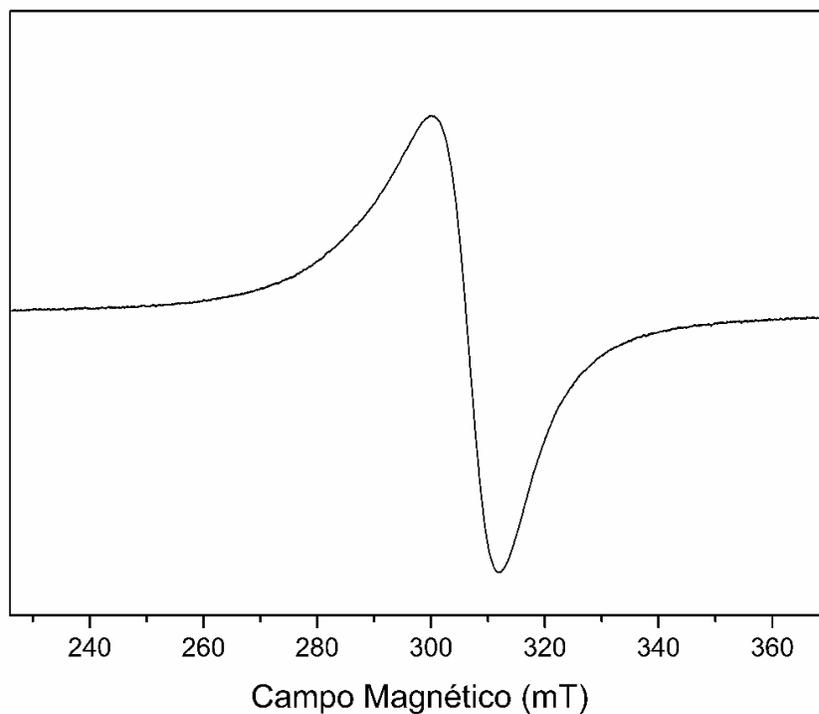


Figura A71. Espectro de EPR experimental de L-HCl-IleCu en estado sólido a temperatura ambiente.

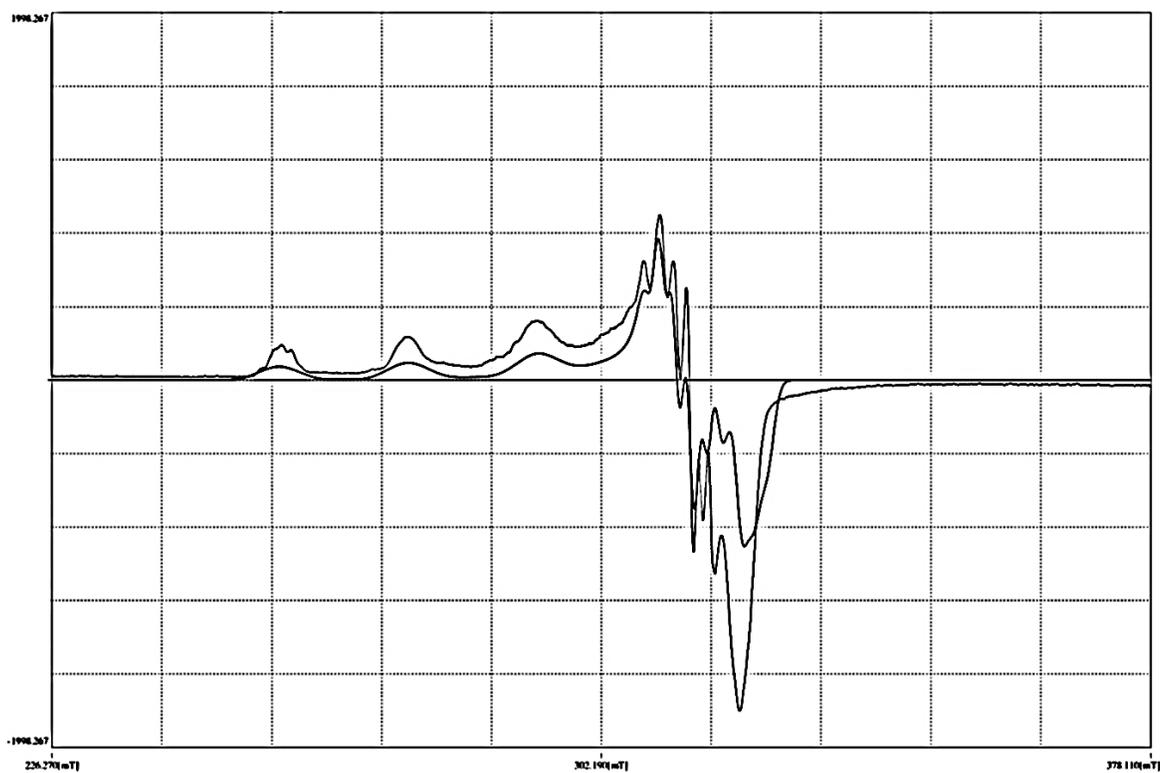


Figura A72. Espectro de EPR experimental y simulado de L-HCl-IleCu en metanol a 77K.

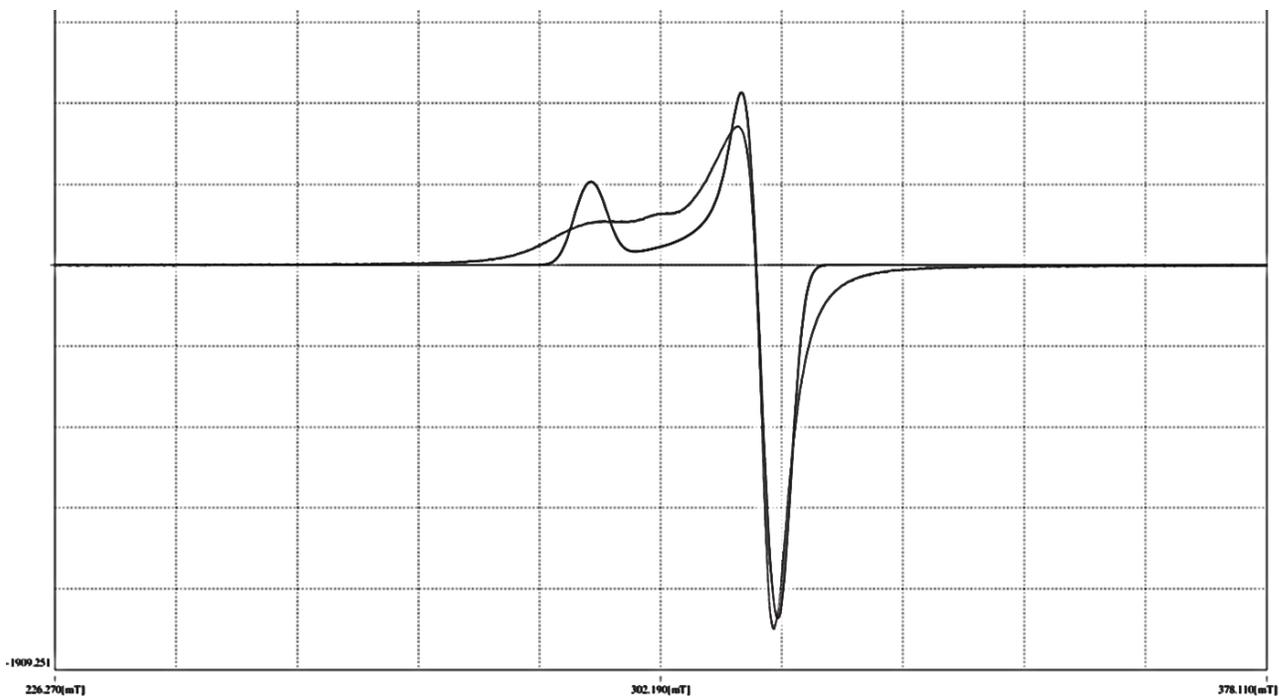


Figura A73. Espectro de EPR experimental y simulado de L-HNO₂-GlyCu en estado sólido a temperatura ambiente.

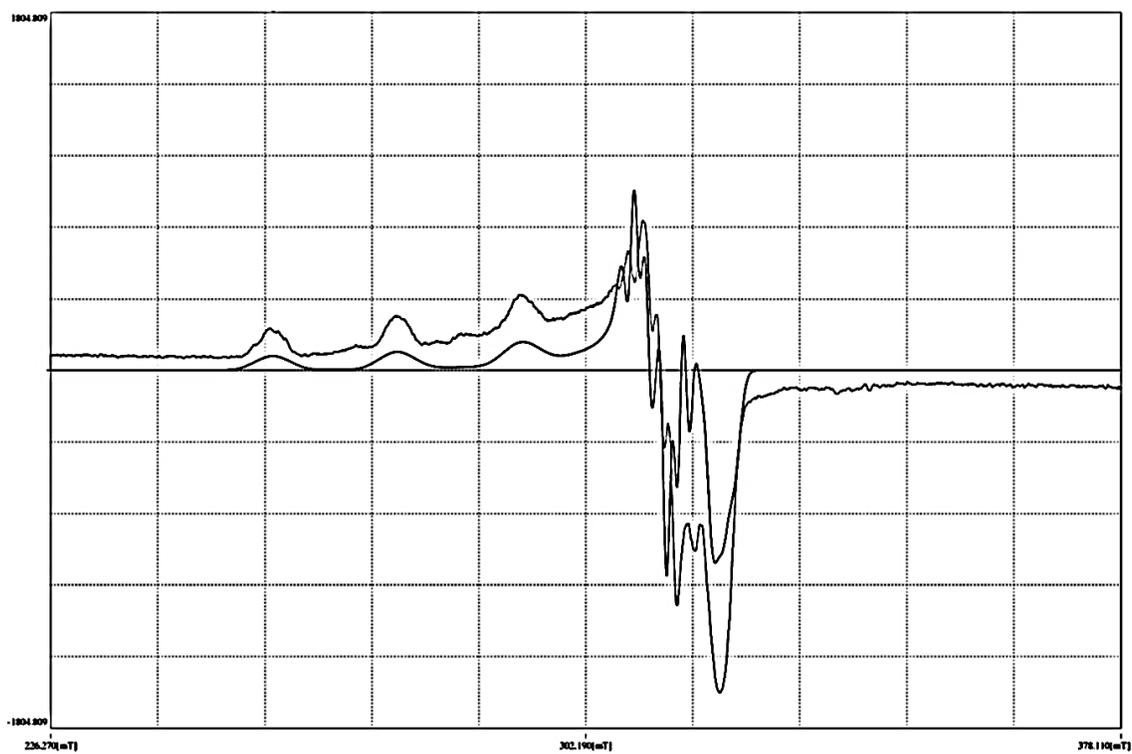


Figura A74. Espectro de EPR experimental y simulado de L-HNO₂-GlyCu en metanol a 77K.

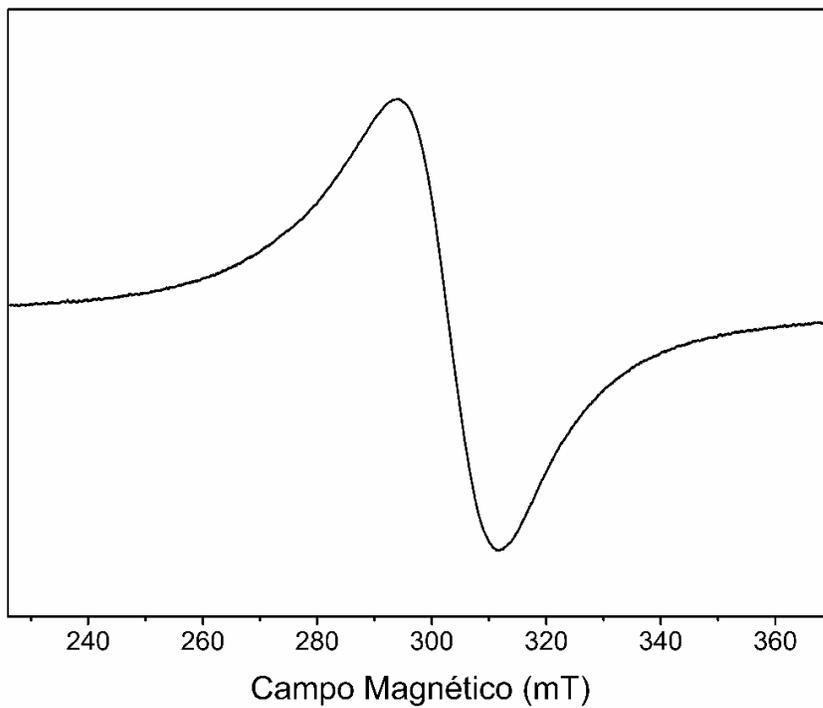


Figura A75. Espectro de EPR experimental de L-HNO₂-SerCu en estado sólido a temperatura ambiente.

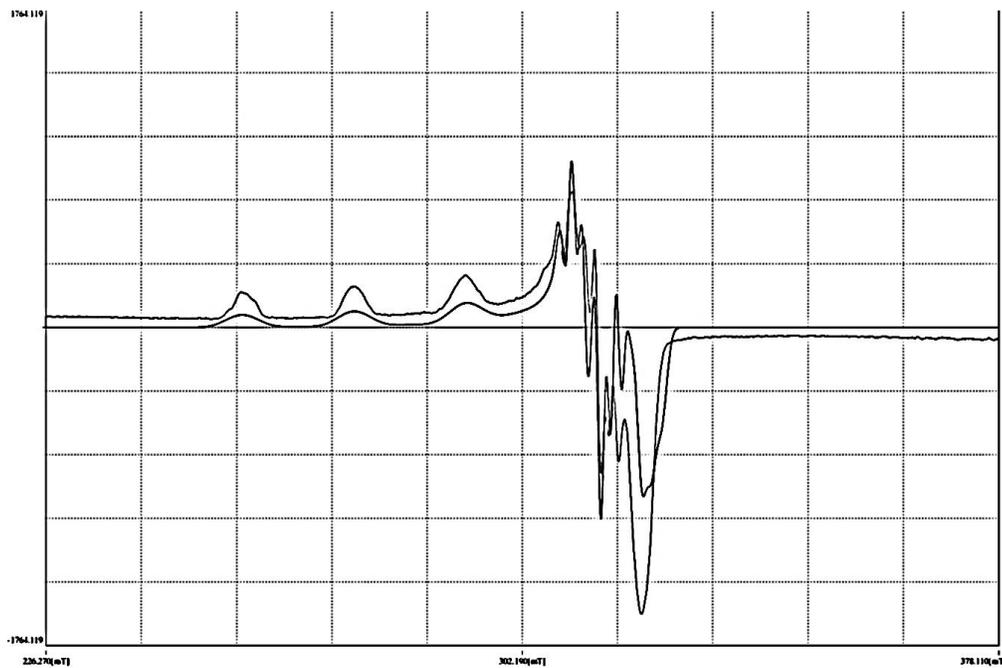


Figura A76. Espectro de EPR experimental y simulado de L-HNO₂-SerCu en metanol a 77K.

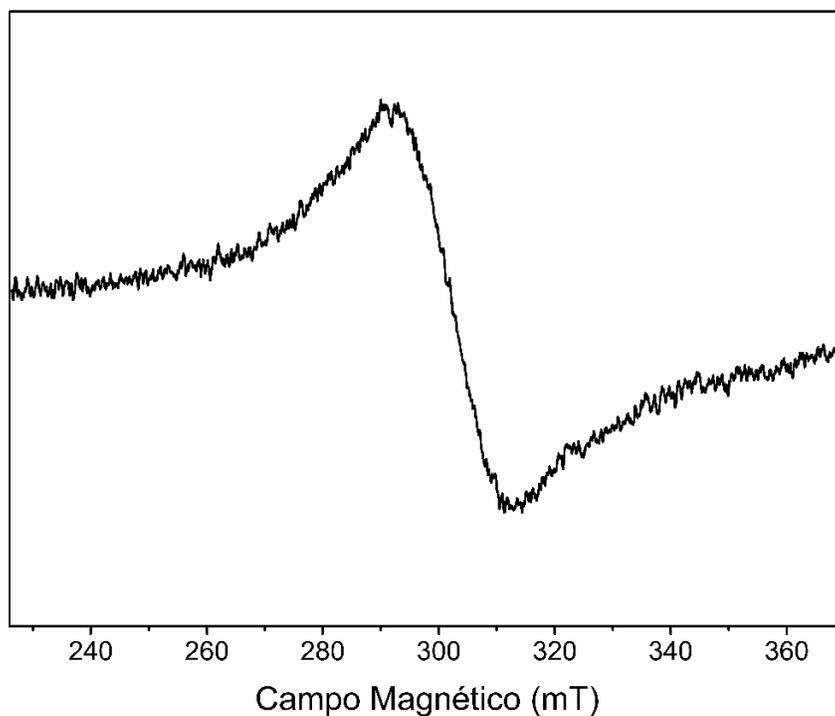


Figura A77. Espectro de EPR experimental de L-HNO₂-PheCu en estado sólido a temperatura ambiente.

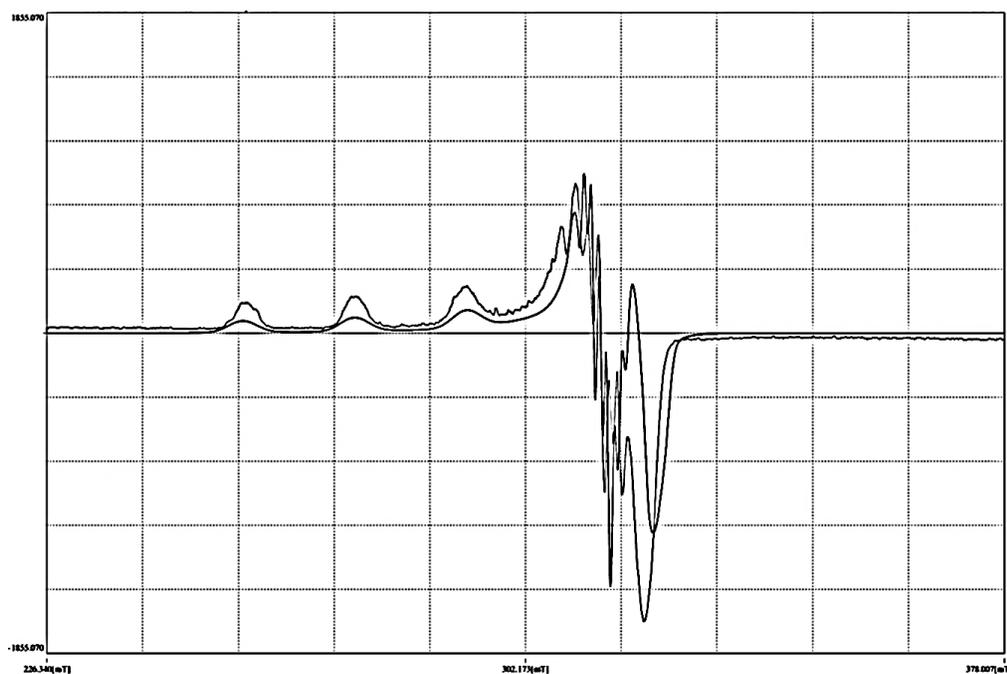


Figura A78. Espectro de EPR experimental y simulado de L-HNO₂-PheCu en metanol a

77K.

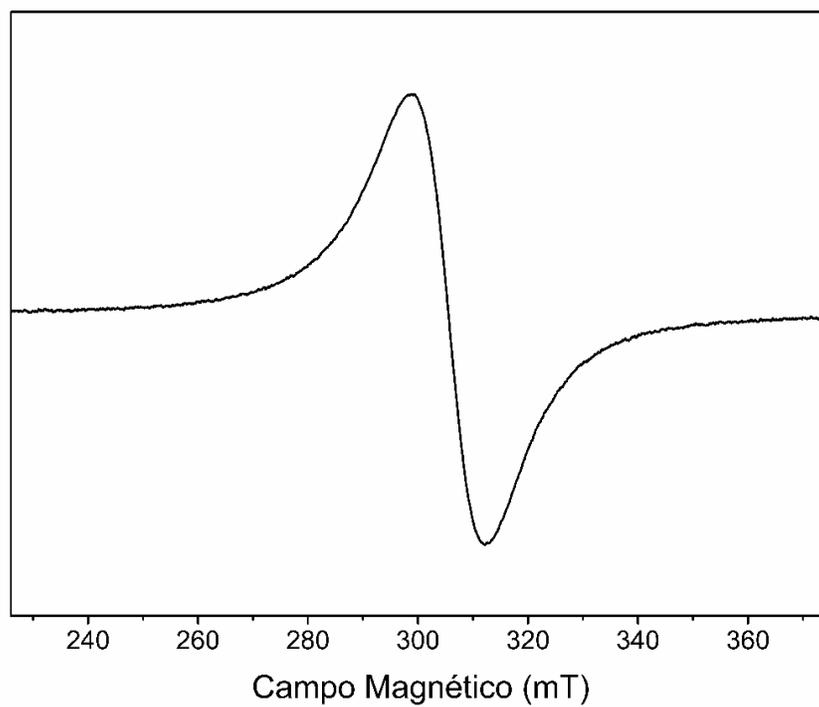


Figura A79. Espectro de EPR experimental de L-HNO₂-IleCu en estado sólido a temperatura ambiente.

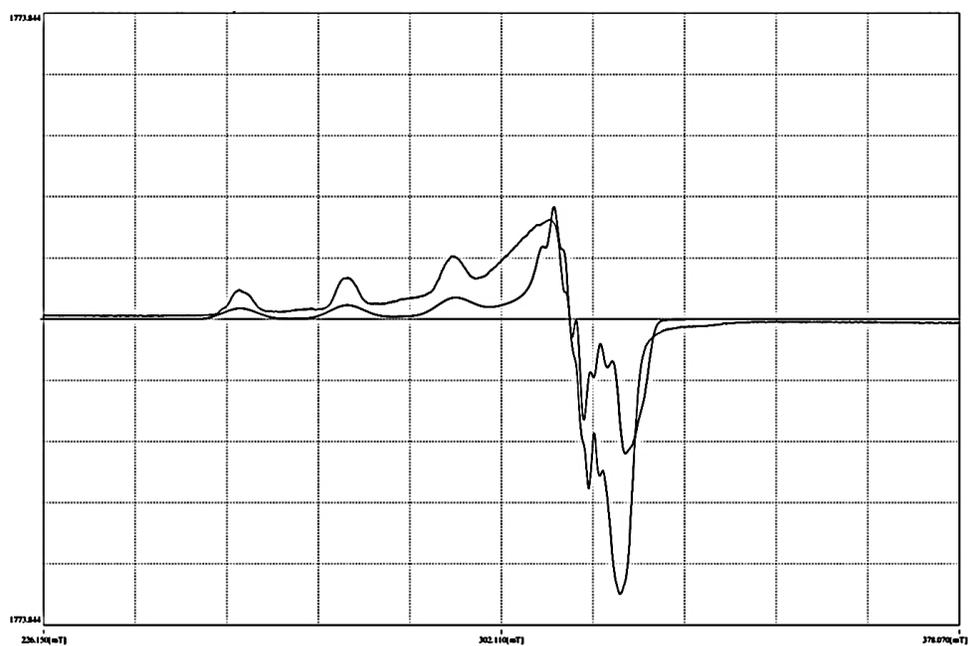


Figura A80. Espectro de EPR experimental y simulado de L-HNO₂-IleCu en metanol a

77K.

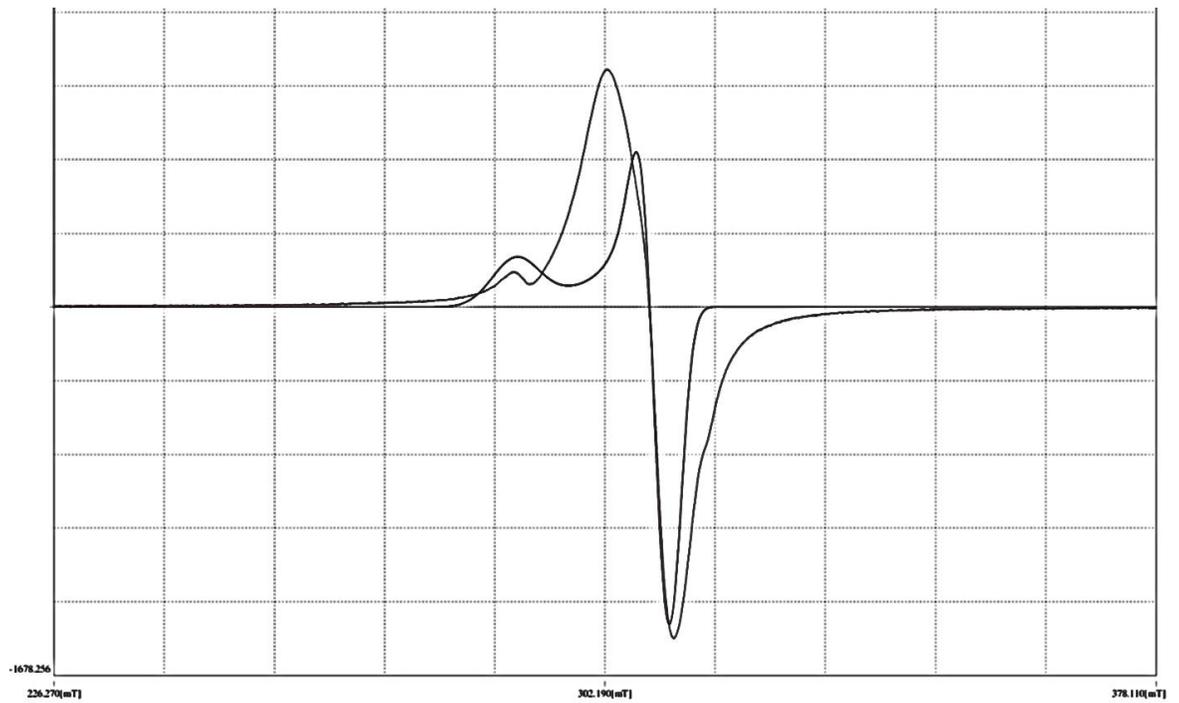


Figura A81. Espectro de EPR experimental y simulado de L-HCH₃-GlyCu en estado sólido a temperatura ambiente.

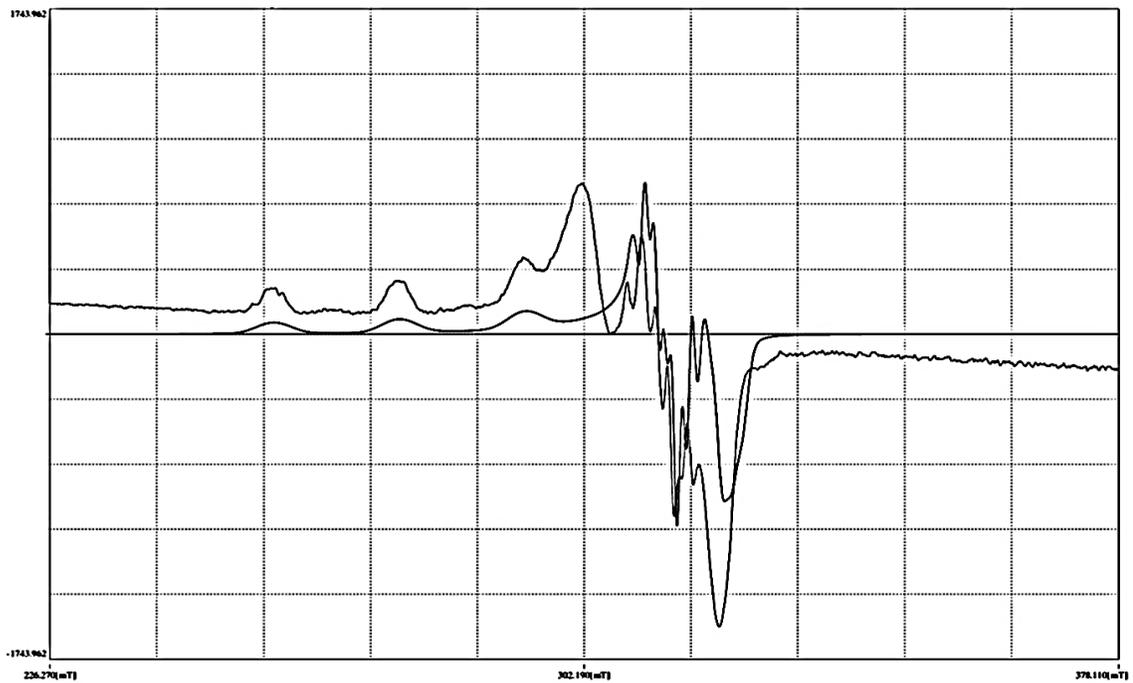


Figura A82. Espectro de EPR experimental y simulado de L-HCH₃-GlyCu en metanol a

77K.

Espectros de masas de los ciclopropanos

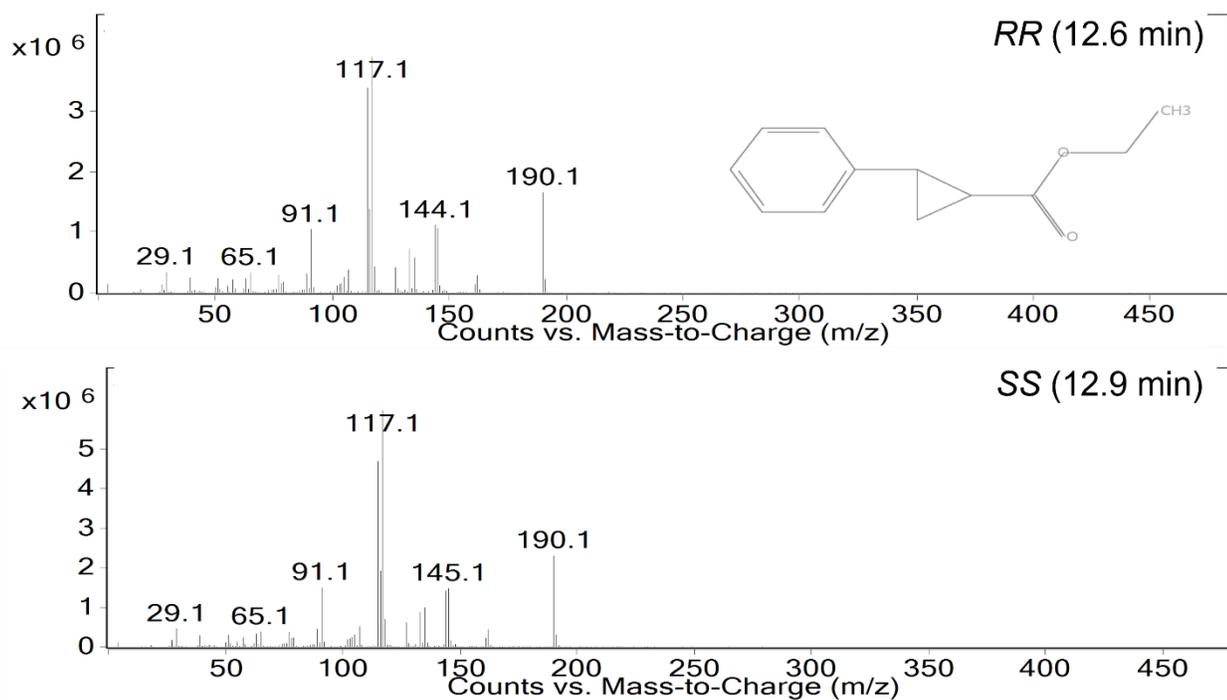


Figura A83. Espectros de masas de los ciclopropanos *trans*.

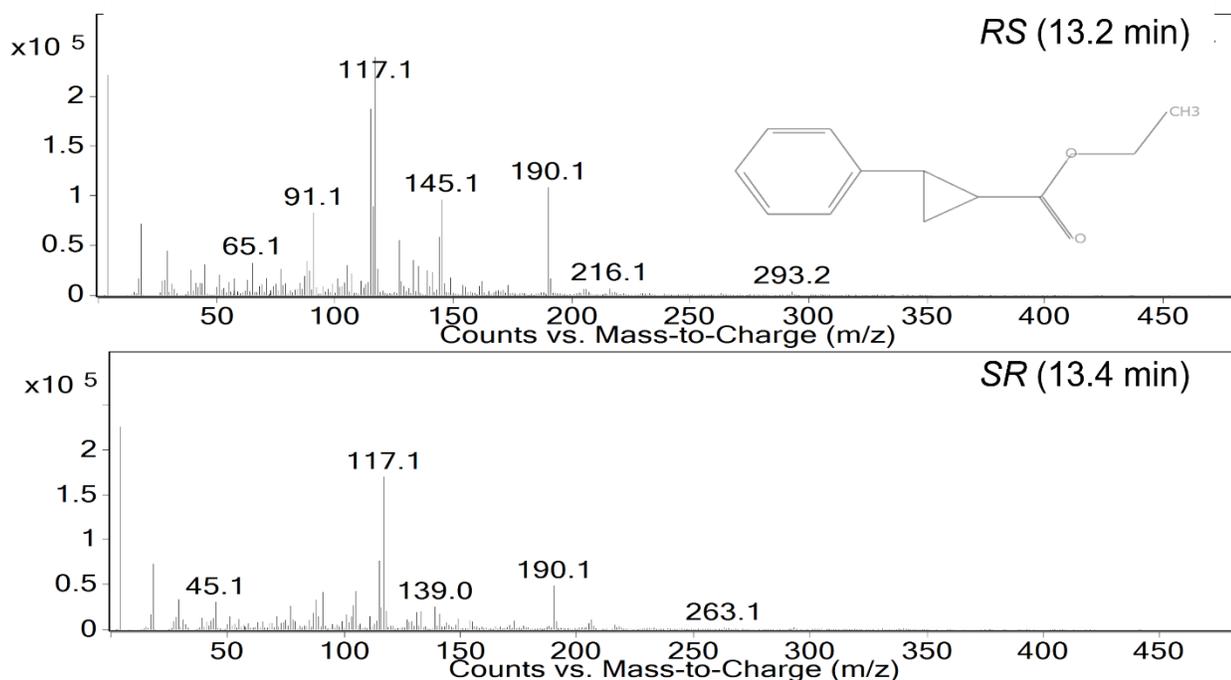


Figura A84. Espectros de masas de los ciclopropanos *cis*.

Participación en congresos

- **2018** (Póster). Tetrameric copper(II) complex bearing an amino acid derived from a Schiff base ligand. XI Simposio Internacional: Investigación Química en la Frontera. **Karla-Alejandra López-Gastélum**, Jonathan Moreno-Urbalejo, Yedith Soberanes, Roció Sugich Miranda, Rogerio R. Sotelo-Mundo, Enrique F. Velázquez-Contreras, Fernando Rocha-Alonzo. Tijuana, México.
- **2018** (Póster). Evaluación en Catálisis Asimétrica de Complejos de Cobre(II) con Ligantes Tipo Base de Schiff derivados de aminoácidos. XXIII Reunión Universitaria de Investigación en Materiales. **K. A. López-Gastélum**, E. F. Velázquez-Contreras, F. Rocha-Alonzo. Hermosillo, México.
- **2018** (Póster). Síntesis, caracterización y evaluación en catálisis asimétrica de complejos de cobre(II) con ligantes tipo base de Schiff derivados de aminoácidos. C. A. García-Carlos **K. A. López-Gastélum**, E. F. Velázquez-Contreras, F. Rocha-Alonzo. Hermosillo, México.

- **2018** (Póster). Síntesis de complejos de cobre(II) con bases de Schiff derivadas de aminoácidos y su evaluación en catálisis asimétrica. XXIII Reunión Universitaria de Investigación en Materiales. I. F. Chavez-Urias, **K. A. López-Gastélum**, E. F. Velázquez Contreras, F. Rocha Alonzo. Hermosillo, México.
- **2018** (Oral). Metallocyclic Copper(II) Complex Bearing an Amino Acid Derived Schiff Base Ligand: Structure, Catalytic and Antioxidant Activities. XXVII International Materials Research Congress. **Karla Alejandra Lopez Gastelum**, Fernando Rocha Alonzo, Enrique F. Velázquez Contreras, Yedith Soberanes, Alex J. Salazar Medina. Cancún, México.
- **2019** (Póster). Evaluación en Catálisis Asimétrica de Complejos de Cobre(II) con Ligantes Tipo Base de Schiff derivados de aminoácidos. XIII Coloquio Bienal y II Coloquio Internacional en Ciencia de Materiales: desafíos en salud y ambiente. **Karla A. López-Gastélum**, Enrique F. Velázquez-Contreras, Fernando Rocha-Alonzo. Hermosillo, México.
- **2020** (Oral). Evaluación en Catálisis Asimétrica de Complejos de Cobre(II) con Ligantes Tipo Base de Schiff Derivados de Aminoácidos. Tercera Semana de Materiales en el Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. **Karla A. López-Gastélum**. Guadalajara, México.
- **2021** (Ponencia). Complejos de cobre(II) mononuclear y tetranuclear con ligantes base de Schiff derivados de aminoácidos: caracterización estructural y aplicaciones catalíticas. XIV Coloquio Bienal en Ciencia de Materiales “Responsabilidad Social en la Ciencia de Materiales”. **Karla A. López-Gastélum**, Enrique F. Velázquez-Contreras, Fernando Rocha-Alonzo. Hermosillo, México.
- **2021** (Ponencia). Mononuclear and tetranuclear copper(II) complexes bearing amino acid Schiff base ligands: structural characterization and catalytic applications. XII Simposio Internacional: Investigación Química en la Frontera. **Karla A. López-Gastélum**, Enrique F. Velázquez-Contreras, Fernando Rocha-Alonzo. Tijuana, México.

Estancias de investigación

- Se realizó una estancia de investigación en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) bajo la tutoría del Dr. Juventino José García Alejandre, trabajando en la caracterización de los complejos metálicos mediante las técnicas de Rayos X de monocristal, análisis elemental, resonancia paramagnética electrónica, espectrometría de masas y cromatografía de gases (GC-MS).

Publicaciones relacionadas con el trabajo de tesis

- Yedith Soberanes, **Karla-Alejandra López-Gastélum**, Jonathan Moreno-Urbalejo, Alex J. Salazar-Medina, María del Carmen Estrada-Montoya, Rocío Sugich-Miranda, Javier Hernandez-Paredes, Aarón F. Gonzalez-Córdova, Belinda Vallejo-Cordoba, Rogerio R. Sotelo-Mundo, Enrique F. Velázquez-Contreras, Fernando Rocha-Alonzo (2018). “Tetrameric copper(II) metallocyclic complex bearing an amino acid derived Schiff base ligand: Structure, catalytic and antioxidant activities”. *Inorganic Chemistry Communications*. Doi:10.1016/j.inoche.2018.06.010
- **López-Gastélum, K. A.**, Velázquez-Contreras, E. F., García, J. J., Flores-Alamo, M., Aguirre, G., Chávez-Velasco, D., ... & Rocha-Alonzo, F. (2021). Mononuclear and tetranuclear copper (II) complexes bearing amino acid Schiff base ligands: Structural characterization and catalytic applications. *Molecules*, 26(23), 7301. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26237301>