

Universidad de Guanajuato
Campus Guanajuato
División de Ciencias Naturales y Exactas



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANTES N-
DONADORES DERIVADOS DE (R)-(+)- α -METIL-
BENCILAMINA CON POTENCIAL COORDINACIÓN A
CENTROS DE PLATINO (II)

TESIS

PARA LA OBTENCIÓN DE GRADO EN:
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

Q. MARIA JOSE RIOS ROJAS

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. CRISPIN SILVIANO CRISTÓBAL GASGA

Dra. MARIA DE LOS ÁNGELES MENDOZA

Agosto de 2025

Guanajuato, Gto., 5 de agosto de 2025

DR. HÉCTOR HERNÁNDEZ ESCOTO
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
PRESENTE

Por medio de la presente, los abajo firmantes hacemos constar que el trabajo desarrollado por la estudiante del Posgrado en Química **Q. María Jose Rios Rojas**, con título "SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANTES N-DONADORES DERIVADOS DE (R)-(+)-a-METIL-BENCILAMINA CON POTENCIAL COORDINACIÓN A CENTROS DE PLATINO (II)" para obtener el título de Maestra en Ciencias Químicas, fue realizado en el laboratorio de Organometálica del Depto. de Química de la DCNE, y que a menos que se indique lo contrario, todo el trabajo es de la estudiante, y no ha sido presentado para obtener un grado en esta o cualquier otra Universidad.

Sin mas por el momento, agradezco de antemano sus amables atenciones.

Atentamente,


Dr. Crispin Silviano Cristóbal Gasga
Director de Tesis
Departamento de Química
División de Ciencias Naturales y Exactas
Campus Guanajuato
Universidad de Guanajuato


Dra. María de los Ángeles Mendoza
Codirectora de Tesis
Departamento de Ingenierías Químicas,
Electrónica y Biomédica
División de Ciencias e Ingenierías
Campus León, Universidad de
Guanajuato

El trabajo descrito en esta tesis que lleva por título “SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANTES N-DONADORES DERIVADOS DE (R)-(+)-a-METIL-BENCILAMINA CON POTENCIAL COORDINACIÓN A CENTROS DE PLATINO (II)”, fue llevado a cabo en el Laboratorio de Organometálica del edificio antiguo CIQI del Departamento de Química de la Universidad de Guanajuato, bajo la asesoría de los doctores Crispin Silviano Cristóbal Gasga y María de los Ángeles Mendoza. A menos que se indique lo contrario, todo el trabajo es mío y no ha sido presentado para obtener un grado en esta o cualquier Universidad.



Q. Maria Jose Rios Rojas

Estudiante de la Maestría en Ciencias Químicas

DCNE-UG

Agradecimientos

Al concluir esta etapa tan importante de mi formación académica, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todos los que hicieron posible la realización de esta tesis.

En primer lugar, quiero agradecer a mi director de tesis, Dr. CRISPIN SILVIANO CRISTÓBAL GASGA, y mi co-directora Dra. MARIA DE LOS ÁNGELES MENDOZA, por su invaluable orientación, paciencia y dedicación a lo largo de todo este proceso. Sus conocimientos, experiencia y constante apoyo fueron fundamentales para el desarrollo y culminación de este trabajo de investigación.

A los miembros del tribunal evaluador, Dr. ORACIO SERRANO TORRES, Dr. JOSÉ ANTONIO REYES AGUILERA, Dr. RAMÓN ANTONIO ZÁRRAGA NÚÑEZ, Dr. GERARDO GONZÁLEZ GARCÍA y Dr. JOSÉ EDUARDO BÁEZ GARCÍA, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y por sus valiosos comentarios y sugerencias que contribuyeron a enriquecer la calidad de esta investigación.

A la Universidad de Guanajuato y especialmente a la División de Ciencias Naturales y Exactas, por brindarme la oportunidad de formarme y por proporcionar los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación.

A mi familia, a mis padres, JOSE RIOS PADILLA y MARIBEL ROJAS GARCÍA y mi hermano JUAN JOSE RIOS ROJAS, por su amor incondicional, su constante apoyo emocional y económico, y por creer siempre en mi capacidad para alcanzar mis metas. Su sacrificio y aliento fueron el motor que me impulsó a seguir adelante en los momentos más difíciles.

A mis mascotas, meme, pato, milk, cheta, toto, queso, chapa, chavo y chester por siempre estar para mi y sacarme una sonrisa.

Quiero agradecer a todas aquellas personas que de una u otra forma contribuyeron a hacer realidad este sueño. Cada palabra de aliento, cada gesto de apoyo y cada momento compartido han sido parte fundamental de este logro.

Al amor de mi vida, OMAR SAID JUAREZ BECERRIL, por su paciencia y apoyo en cada momento, por enseñarme su forma tan peculiar de ver la vida y su creatividad para la resolución de problemas.

Este trabajo es el resultado del esfuerzo conjunto de todas estas personas maravillosas, y estoy profundamente agradecida por haber contado su apoyo en esta importante etapa de mi vida.

Maria Jose Rios Rojas

Guanajuato, agosto 2025

ÍNDICE GENERAL

Contenido

Abreviaturas	viii
Capítulo I.....	2
I.1 Introducción:	2
I.1.1.- Compuestos de platino como agentes anticancerígenos	2
I.1.2 Diseño de ligantes para formar complejos de platino.	3
I.1.2 .1 Ligantes de tipo aminas quirales.....	4
I.1.2 .2 Ligantes de tipo imidazol.....	4
I.1.3 Reacción de condensación de Mannich.....	9
I.1.3.1 Ligantes con características de grupos lábiles	9
I.1.4 Características de interés en los complejos de platino(II).....	10
3.1 Complejos del tipo $[PtX_2(Lm)_2]$	10
I.1.4.1 Complejos del tipo $[PtX_2(Lm)(Lm')]$	11
I.1.4.2 Complejos del tipo $[PtX_2(Lm)]$	12
I.1.5 Isómeros Cis VS isómeros Trans	13
Capítulo II.....	16
II.1 Justificación:	16
II.2 Hipótesis:	17
II.3 Objetivos:.....	18
II.3.1 Objetivo general:.....	18
II.3.2 Objetivos específicos:	18
Capítulo III.....	20
Desarrollo experimental	20
III.1 Consideraciones generales:.....	20
III.2 Síntesis de los ligantes y sus precursores	21
III.2.1 Síntesis del Clorhidrato de (R)-(+)- α -metil-bencilamina.....	21
III.2.2 Síntesis del 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol.....	22
III.2.3 Síntesis del 1,3,5-tris[(R)-(+)-feniletihexahidrotiazina	23

III.2.4 Síntesis del ligante MIAQ	24
III.2.5 Síntesis del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico.....	25
III.3 Síntesis de los complejos de platino	26
III.3.1 Síntesis del complejo de platino azul	26
III.3.3 Síntesis del complejo PtCl ₂ (MIAQ).....	27
Capítulo IV	29
Resultados y discusión	29
IV.1 Síntesis de los ligantes y sus precursores	29
IV.1.1 Síntesis del clorhidrato de la (R)-(+)- α -metil-bencilamina	29
IV.1.2 Síntesis del 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol	33
IV.1.3 Síntesis del ligante MIAQ	40
IV.1.3.1 Resultados a pH básico.....	40
IV.1.3.2 Resultados a pH ácido.....	49
IV.1.4 Síntesis del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico	56
IV.2 Síntesis de los complejos de platino	64
IV.2.1 Síntesis del complejo PtCl ₂ (MIAQ)	64
IV.2.2 Síntesis del complejo de platino azul	68
Capítulo V	79
V.1 Conclusiones:.....	79
V.2 Perspectivas:.....	79
ANEXO	80
Estructura de rayos X	80
Referencias:	82

Abreviaturas:

MIAQ	Clorhidrato de N-(2-etil-4-metil-imidazol-5-ilmetil)-1-feniletilamina
BIAQ	N,N-bis(2-etil-4-metil-imidazol-5-ilmetil)-1-feniletilamina
D ₂ O	Agua deuterada
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
RMN de ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H
RMN de ¹³ C{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de ¹³ C desacoplado de ¹ H
RMN de ¹⁹⁵ Pt	Resonancia Magnética Nuclear de ¹⁹⁵ Pt
COSY	Correlation Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
ppm	partes por millón; unidades de desplazamiento químico en RMN
MHz	Megahertz
TMS	Tetrametilsilano
s	singulete
D	Multiplicidad doblete
t	Multiplicidad triplete
q	Multiplicidad cuadruplete
m	multiplete
δ	Desplazamiento químico en ppm.
Cq-Ph	Carbono cuaternario del fenilo
MeOH	Metanol

EtOH	Etanol
CH ₃ CN	Acetonitrilo
DMSO	Dimetil Sulfoxido
CHCl ₃	Cloroformo
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
THF	Tetrahidrofurano
(BOC) ₂ O	Dicarbonato de di-terc-butilo
Et ₂ O	Etér dietílico
FTIR	Espectroscopía de Infrarrojo con Transformada de Fourier
ν	Frecuencia de vibración en cm ⁻¹
KBr	Bromuro de Potasio
mg	miligramo
mL	mililitro
mmol	Cantidad de sustancia en milimol
p.f.	Temperatura de fusión
p.d.	Temperatura de descomposición

Capítulo I

Capítulo I

I.1 Introducción:

I.1.1.- Compuestos de platino como agentes anticancerígenos

Los complejos metálicos tienen un amplio rango de aplicaciones como catalizadores, radiofármacos, agentes de diagnóstico y terapéuticos, entre otros¹.

El interés en el desarrollo de compuestos de platino como agentes anticancerígenos se dio a raíz del descubrimiento de la actividad del antineoplásica del *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], mejor conocido como cisplatino, en estudios realizados por Barnett en la década de los 60s², durante las últimas décadas se han sintetizado centenas de compuestos de platino con gran variedad de ligantes y propiedades³, el desarrollo de la investigación de este tipo de compuestos de coordinación, se dio a consecuencia del enorme éxito del uso del metalofármaco cisplatino en el tratamiento de diversos tipos de cáncer⁴, siendo éste uno de los principales problemas de salud en el mundo⁵, se estima que cerca de la mitad de los pacientes que reciben quimioterapia son tratados con algún fármaco con platino⁶, no obstante, hasta el momento solo hay tres metalofármacos de platino aprobados mundialmente para su uso en quimioterapias (**Figura 1**); cisplatino, carboplatino y oxaliplatino. Sin embargo, hay otros complejos de platino que han sido aprobados para su uso solo en países específicos; por ejemplo: nedaplatino en Japón, heptaplatino en Corea del Sur y el lobaplatino en China⁷ (**Figura 2**). La resistencia es considerada la principal limitante en medicamentos de platino y puede ser inherente al tipo de cáncer o desarrollada con el uso continuo del medicamento, por lo que es necesario ampliar el desarrollo de nuevos complejos que puedan ser utilizados como agentes antineoplásicos.

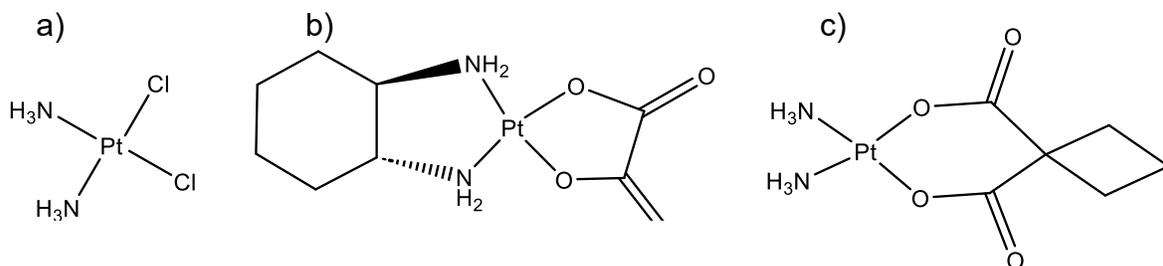


Figura 1. Complejos de platino aprobados mundialmente como agentes antineoplásicos
 a) cisplatino, b) oxaliplatino, c) carboplatino

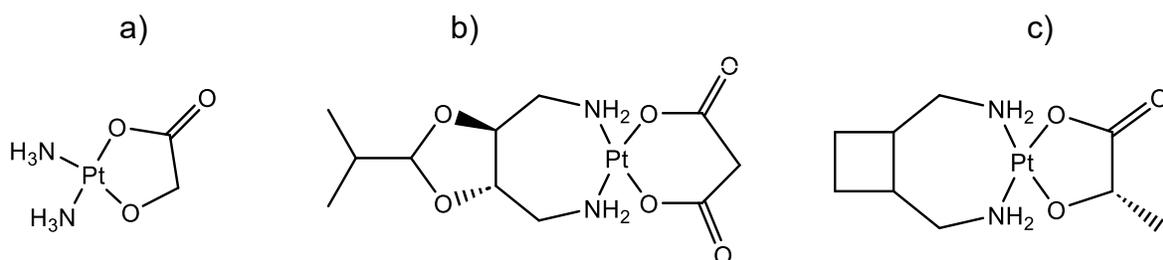


Figura 2. Complejos de platino aprobados en regiones específicas como agentes antineoplásicos, a) nedaplatino, b) heptaplatino, c) lobaplatino.

1.1.2 Diseño de ligantes para formar complejos de platino.

En la búsqueda de nuevos complejos de platino más selectivos y menos tóxicos, el diseño de nuevos ligantes N-donadores monodentados o polidentados capaces de estabilizar compuestos de coordinación de Pt(II) juega un papel importante en la síntesis de nuevas moléculas con potencial antineoplásico. Desde el punto de vista de la química de coordinación, el cisplatino y compuestos análogos, forman aductos esencialmente idénticos con el ADN, por lo que su actividad biológica es comparable⁸.

El mecanismo de acción de los complejos de platino(II) que poseen dos ligantes lábiles en posición *cis* se basa en un proceso de hidrólisis intracelular, en el que los grupos salientes son reemplazados por dos moléculas de agua, dando lugar a hidróxido-complejos cargados positivamente que son capaces de interactuar con la molécula del ADN. Estos compuestos son capaces de atacar a la doble hélice, formando enlaces covalentes coordinados con las bases nitrogenadas, causando daño en dos

fragmentos del ADN de la célula cancerosa al mismo tiempo que impide la correcta replicación del ADN por lo que finalmente conduce a la muerte celular. Durante todo este proceso, los ligantes N-donadores se mantienen estables⁹, y es aquí en donde el uso de ligantes bidentados proporciona una alternativa al uso de ligantes monodentados que pueden dar lugar a isómeros *cis* o *trans* que poseen efectividades particulares. También se ha demostrado que la formación de anillos quelato de cinco o seis miembros le confieren a la molécula una mayor estabilidad, siendo los quelatos de cinco miembros los más estables¹⁰.

I.1.2 .1 Ligantes de tipo aminas quirales

El uso de ligantes N-donadores derivados de aminas, confiere a los complejos de platino una gran estabilidad, ya que el enlace Pt—N es termodinámicamente más estable y prevalece aun cuando se forma el aducto de platino con la molécula de ADN¹¹ y junto con el carbono, puede dotar de quiralidad a la molécula, lo que está en concordancia con un gran número de biomoléculas que poseen esta misma propiedad, por ejemplo, ácidos nucleicos, las proteínas, los carbohidratos, etc. Es bien sabido que los diferentes estereoisómeros quirales de compuestos orgánicos interaccionaran de manera diferente en el organismo logrando objetivos distintos, y lo mismo sucede con los derivados de platino con aplicación biológica, pues se han documentado los efectos de la quiralidad sobre la citotoxicidad, mutagenicidad y diferencias en la interacción con la molécula del ADN, es por ello que su estudio en el laboratorio es importante para determinar tanto su estructura como para elucidar las interacciones con las biomoléculas y los mecanismos de acción¹².

I.1.2 .2 Ligantes de tipo imidazol

Otro tipo de moléculas de gran interés en el área de los metalofármacos es el anillo de imidazol, un heterociclo aromático de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3 (**Figura 3**), en donde el nitrógeno de la posición 3 del ciclo es de tipo piridínico y el de la posición 1 es de tipo pirrólico, pero esto no quiere decir que

sean completamente distintos dentro del sistema aromático, pues existe en dos formas tautoméricas equivalentes en donde el átomo de hidrógeno del grupo NH puede estar localizado en cualquiera de los dos átomos de nitrógeno¹³.

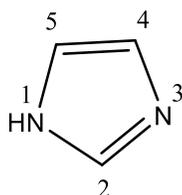


Figura 3. Anillo de imidazol

Este heterociclo se encuentra presente en un amplio número de moléculas tanto naturales como sintéticas, en los seres vivos juega un rol crítico en estructuras como la histidina (un aminoácido esencial), y en su producto de descarboxilación, la histamina (**Figura 4**). Además, el anillo de imidazol también forma parte de la estructura de ligantes más comunes en sitios activos de metaloproteínas¹⁴, por ejemplo, hemeritrina¹⁵, metano monooxigenasa¹⁶, ribonucleótido reductasa¹⁷, ureasa¹⁸, polifenol oxidasa¹⁹, entre otras.

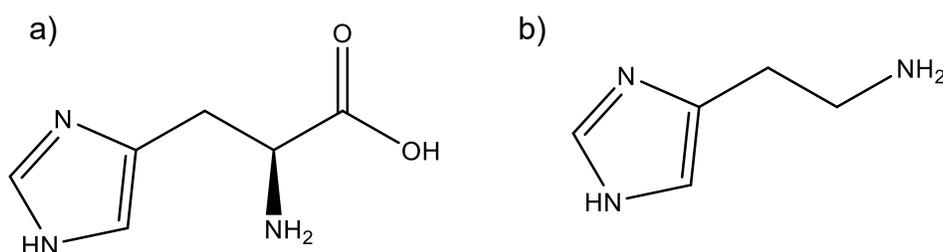


Figura 4. Estructuras de a) L-histidina, y b) histamina

En la Figura 5 se muestran otras moléculas derivadas de este anillo de imidazol que abarcan un amplio rango de aplicaciones que van desde medicamentos¹³, catalizadores²⁰, agroquímicos²¹ o materiales²², entre otros. En el área de la medicina, por ejemplo, se aprovechan sus características electrónicas y estructurales, ya que

esta molécula es capaz de interactuar con enzimas y receptores en sistemas biológicos de diferentes formas, ya sea mediante puentes de hidrógeno, ion-dipolo, coordinación, catión- π , apilamiento π - π , fuerzas de Van der Waals, efectos hidrofóbicos, entre otros¹³.

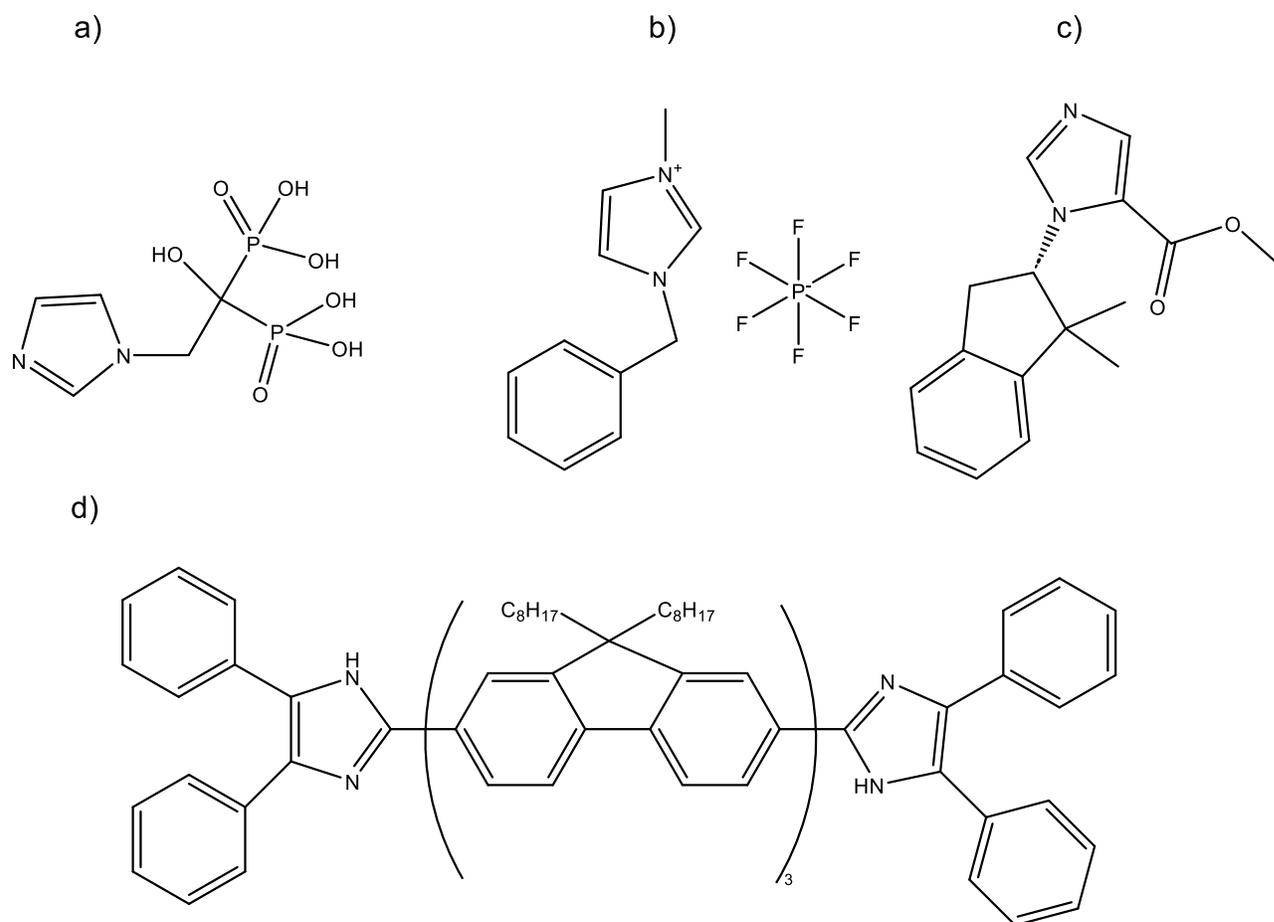


Figura 5. Moléculas derivadas de imidazol con diversas aplicaciones, a) anticancerígeno, b) catalizador, c) agroquímico y d) material optoelectrónico

Otros derivados de imidazol que se muestran en la Figura 6, se ha estudiado en el área médica como agentes anticancerígenos²³, antifúngicos²⁴, antibacteriales²⁵, antiparasitarios²⁶, antihistamínicos²⁷, antihipertensivos²⁸, antivirales²⁹, por mencionar algunos. Por lo que el desarrollo y estudio de nuevos ligantes derivados de imidazol es de gran importancia debido a su versatilidad de aplicaciones.

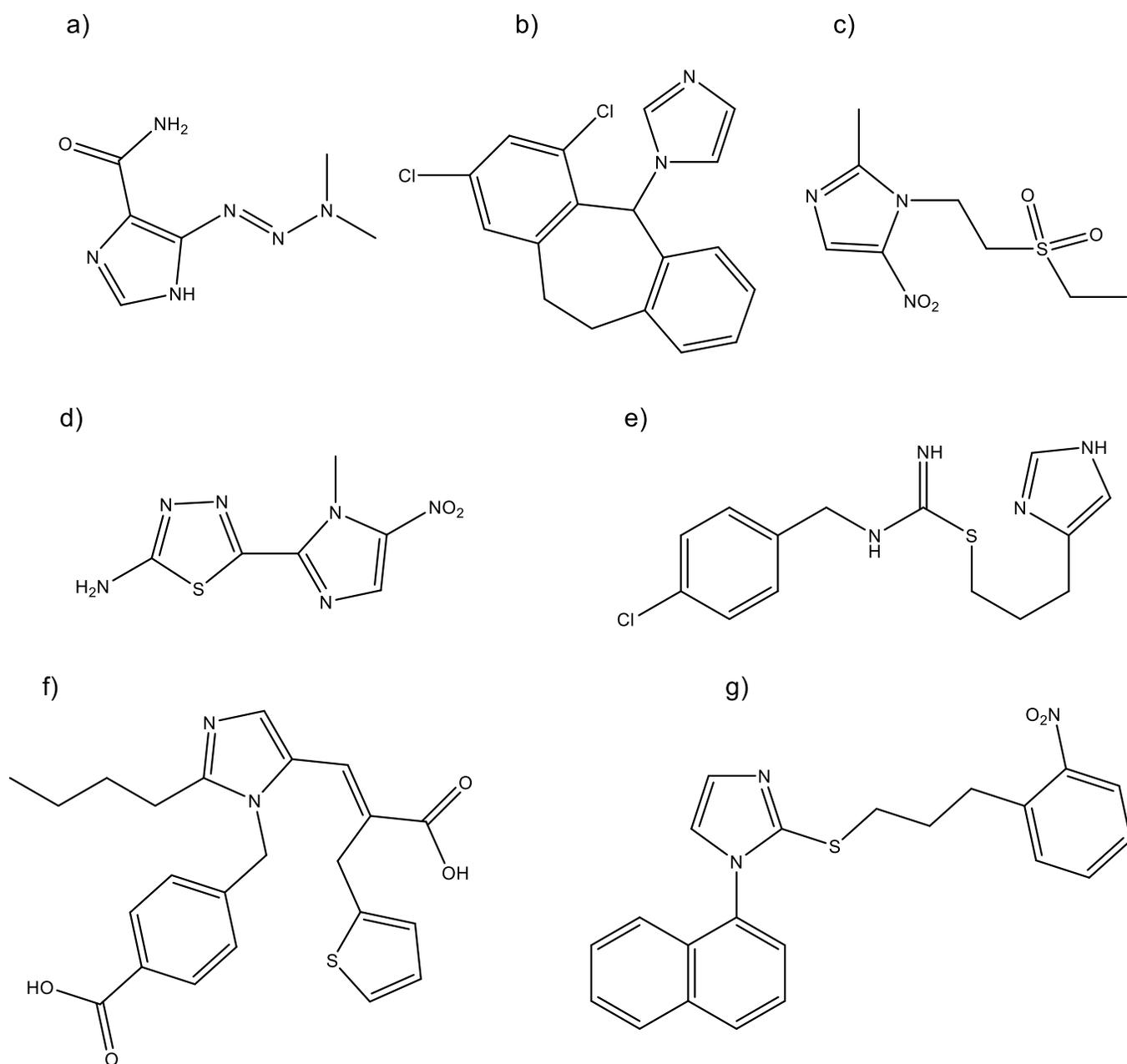


Figura 6. Derivados de imidazol en el área médica; a) anticancerígeno, b) antifúngico, c) antibacterial, d) antiparasitario, e) antihistamínico, f) antihipertensivo, g) antiviral.

Se ha observado que ligantes derivados de anillos de imidazol pueden llevar a cabo una coordinación al átomo de platino(II) mediante el átomo de nitrógeno del tipo piridínico, formando un enlace covalente coordinado muy estable, además, la

presencia de este heterociclo puede incrementar la solubilidad en agua de los complejos formados, siendo otra razón más a considerar para el uso de este heterociclo en el diseño y desarrollo de moléculas bioactivas¹³. En la Figura 7 se presentan algunos complejos de platino (II) con ligantes derivados de imidazol que han mostrado tener actividad antineoplásica¹³.

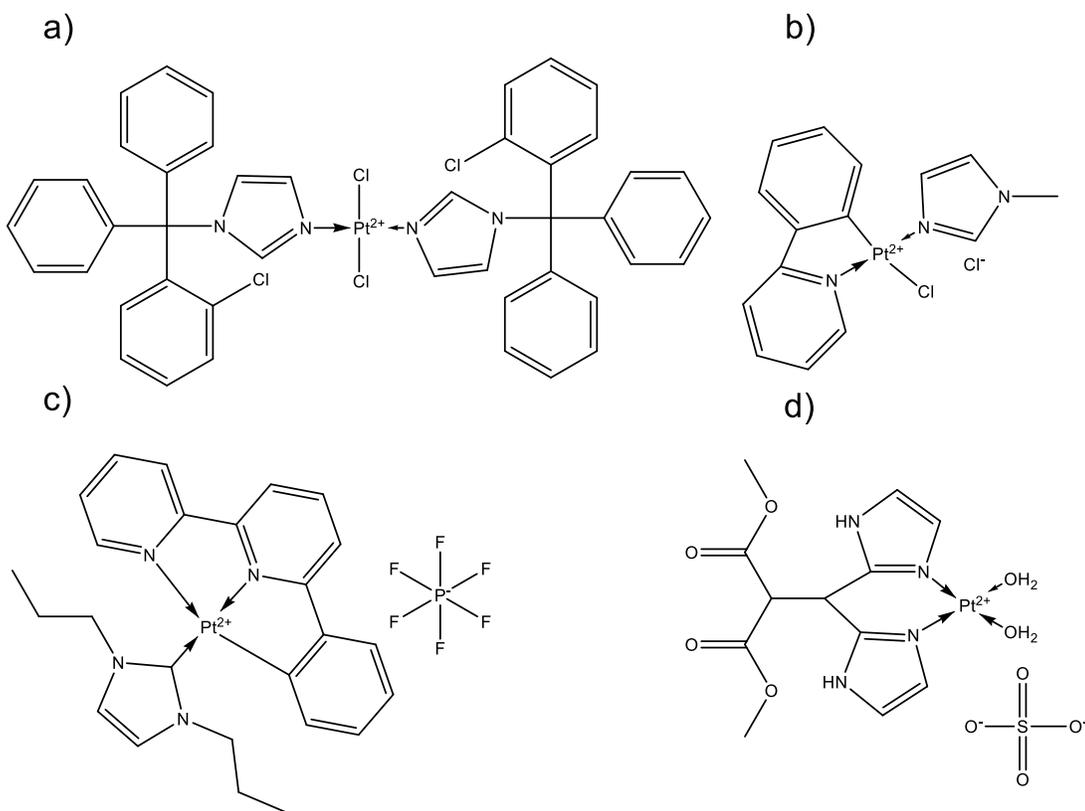


Figura 7. Complejos de platino (II) con ligantes derivados de imidazol.

I.1.3 Reacción de condensación de Mannich

En el desarrollo de este trabajo de grado, se utilizan rutas sintéticas orgánicas ya descritas para la preparación de los ligantes que se emplean en desarrollo experimental, una de ellas es la reacción de Mannich, que consiste en la condensación de amoníaco, una amina primaria o secundaria con un aldehído y un compuesto con al menos un hidrógeno ácido³⁰, por ejemplo, R_2N-H , $RO-H$, $RS-H$. Durante la reacción se forman nuevos enlaces $C-C$ y $C-N$, cuyos derivados de esta condensación son conocidos como “Bases de Mannich”. Se pueden formar múltiples productos dependiendo de los reactivos que se utilicen. Por ejemplo, para aminas secundarias es posible solo un producto, mientras que con aminas primarias se pueden obtener dos productos. Además, el pH y los disolventes a utilizar dependerán de los reactivos a emplear, debido a que muchas aminas de interés no son solubles en H_2O , por lo que en esos casos comúnmente se opta por reactivos en forma de sus correspondientes³⁰ clorhidratos, lo que restringe el pH a valores ácidos. Debido a la versatilidad de reactivos que se pueden emplear, es una excelente opción para la síntesis de ligantes derivados de aminas.

I.1.3.1 Ligantes con características de grupos lábiles

Es importante mencionar que, aunque se requiere que los enlaces metal-ligante sean lo suficientemente fuertes como para hacer estable al complejo, también se requiere que la electrónica genere la posibilidad de generar ligantes lábiles, es decir, capaz de disociarse en el momento adecuado. La modificación de los grupos salientes en compuestos de platino(II) tiene como consecuencia diferencias en las propiedades farmacocinéticas que presentan los complejos, además influyen en la toxicidad y efectos secundarios que estos compuestos pueden presentar.

Los complejos con grupos lábiles aniónicos como el cloruro o el yoduro se hidrolizan más rápido formando intermediarios más reactivos, los cuales pueden reaccionar fácilmente con una gran variedad de biomoléculas causando diversos daños antes de llegar a su objetivo. Hay que encontrar un buen equilibrio entre el efecto de labilidad y

la estabilidad, pues una desventaja de este complejo es que este tipo de ligantes disminuye el potencial antineoplásico de los complejos, lo que también está estrechamente relacionado con su solubilidad en medio acuoso.¹¹ La investigación en esta área es bastante ardua y a la fecha parece imposible obtener agentes anticancerígenos de platino con ambas propiedades, que sean potencialmente activos tanto como el cisplatino, pero que tengan una baja toxicidad junto una buena solubilidad en agua, y que además sean tan estables como el carboplatino.

I.1.4 Características de interés en los complejos de platino(II)

Los complejos derivados de platino en estado de oxidación +2 han sido los más estudiados hasta el momento. Entre los complejos con mejores resultados antineoplásicos se encuentran los del tipo $[PtX_2(Lm)_2]$, $[PtX_2(Lm)(Lm')]$, $[PtX_2(Lm)]$ (siendo X un halógeno y Lm un tipo de ligante en particular monodentado o bidentado). Estos complejos son monofuncionales, ya que la actividad esta mediada por el núcleo de platino, aunque también han sido estudiados los multinucleares, es decir, con más de un átomo de platino respecto a los que se comentan en este párrafo³¹.

3.1 Complejos del tipo $[PtX_2(Lm)_2]$

A decir verdad, la mayoría de los compuestos de platino sintetizados que presentan actividad biológica tienen la forma empírica $[PtX_2(Lm)_2]$, siendo X un ion I^- o Cl^- y Lm un ligante monodentado en posición *cis* o *trans* como se muestra en la Figura 8. Otra característica habitual es que la mayoría de las veces el ligante Lm contiene un nitrógeno como átomo donador, es decir es un ligante N-donador, y principalmente es un derivado de aminas alifáticas o de una especie heterocíclica. En la Figura 9 se presentan algunos compuestos de este tipo de estructuras³²⁻³⁶.



Figura 8. Formula estructural general de complejos de tipo a) $cis-[PtX_2(Lm)_2]$ y b) $trans-[PtX_2(Lm)_2]$ con $X = I$ o Cl y $Lm =$ ligante monodentado N-donador.

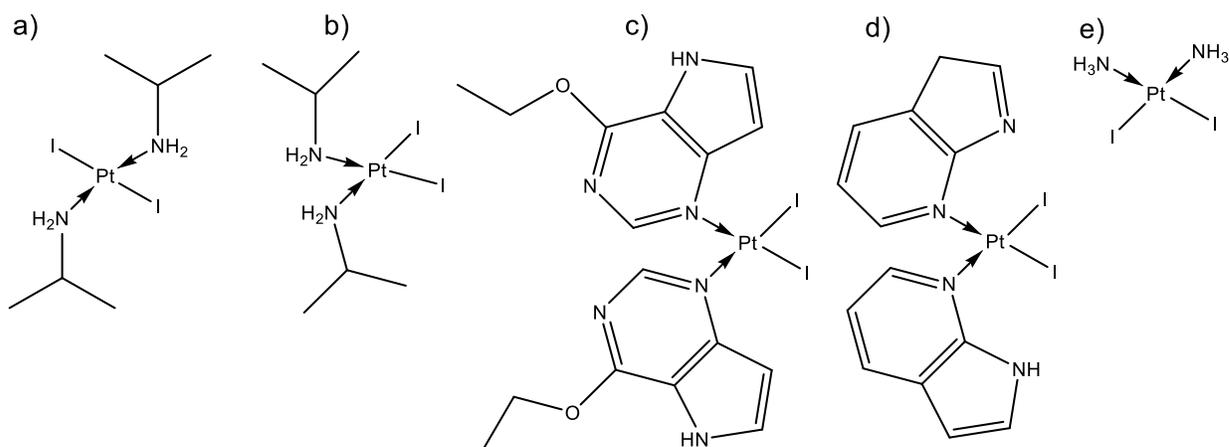


Figura 9. Complejos del tipo $[PtX_2(Lm)_2]$ que han mostrado citotoxicidad comparable al cisplatino en estudios in vitro.

I.1.4.1 Complejos del tipo $[PtX_2(Lm)(Lm')]$

Otros tipos de compuestos de platino(II) que también ha sido ampliamente estudiado incluyen aquellos con formula empírica $[PtX_2(Lm)(Lm')]$ como se muestra en la figura 10. siendo nuevamente $X = Cl^-$ o I^- , aunque esta vez los ligantes monodentados N-donadores Lm y Lm' son distintos. Lo que conduce nuevamente a la posibilidad de tener isomería *cis* y *trans*, en la figura 11 se presentan algunos compuestos de este tipo de estructuras.



Figura 10. Fórmula estructural general de complejos de tipo a) *cis*-[PtX₂(L_m)(L_m')] y b) *trans*-[PtX₂(L_m)(L_m')] con X: I o Cl, mientras que (L_m) y (L_m') son ligantes monodentados distintos entre sí.

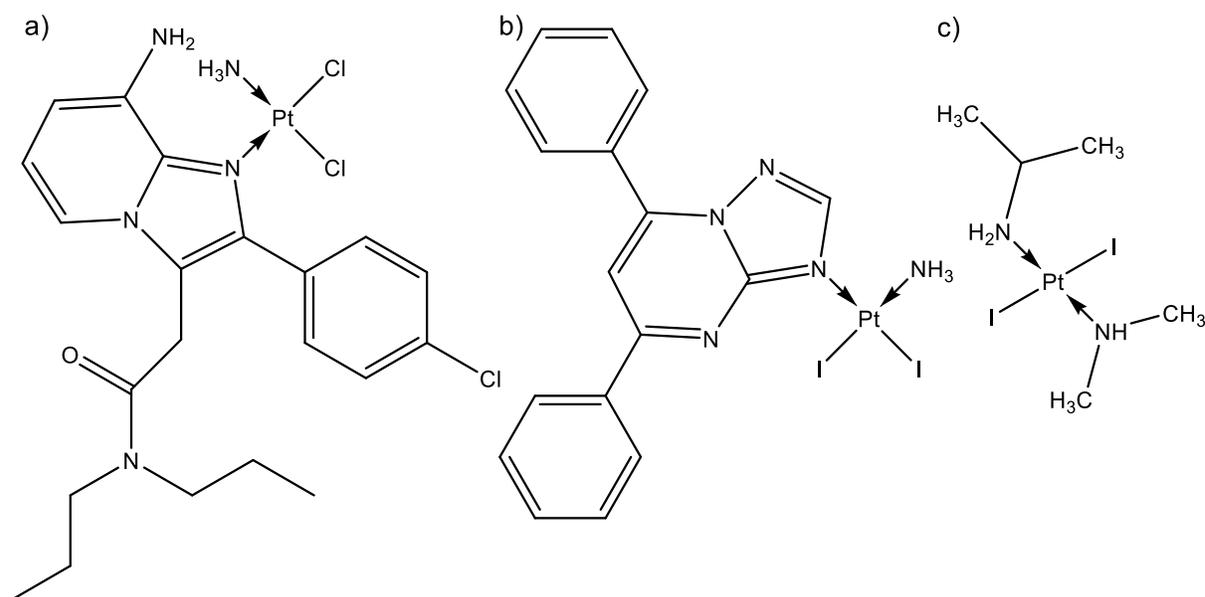


Figura 11. Complejos del tipo [PtX₂(L_m)(L_m')] que han mostrado citotoxicidad comparable al cisplatino en estudios *in vitro*³⁷⁻³⁹.

1.1.4.2 Complejos del tipo [PtX₂(Lm)]

Entre los complejos del tipo [PtX₂(Lm)] con X = Cl⁻ o I⁻, y con Lm siendo un ligante bidentado (Figura 12), también se han estudiado y valorado su actividad citotóxica. Estos principalmente contienen ligantes bidentados del tipo N,N donador y N,S donador. En este tipo de compuestos, el ligante bidentado fuerza a ocupar dos posiciones vecinas *cis*, es decir, cercanas en aproximadamente 90° de distancia angular, considerando la geometría habitual plano cuadrada alrededor del átomo

metálico, por lo que no hay posibilidad de tener isómeros *trans*. Dos ejemplos representativos se muestran en la Figura 13.

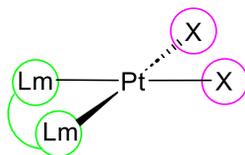


Figura 12. Formula estructural general de complejos del tipo $[PtX_2(L_m)]$ con $X = I$ o Cl y $L_m =$ ligante bidentado.

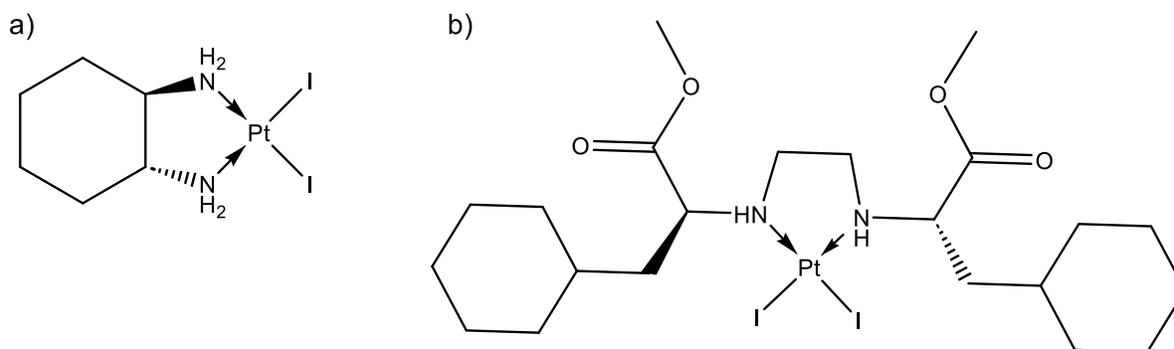


Figura 13. Complejos de tipo $[PtX_2(L_m)]$ que han mostrado citotoxicidad comparable al cisplatino en estudios *in vitro*^{40,41}.

I.1.5 Isómeros Cis VS isómeros Trans

El descubrimiento de la actividad antineoplásica presentada por el isómero *cis* del diclorodiaminoplatino(II) impulsó estudios para determinar la actividad biológica de complejos de platino(II) con isomería *cis* y *trans*⁴². Los resultados mostraron que los complejos *trans* fueron inactivos, por lo que se determinó a la isomería *cis* como un requisito que deben tener las especies de platino, de tal manera que todos los esfuerzos sintéticos han sido dirigidos en esa dirección. La diferencia en la actividad biológica presentada por estos isómeros puede deberse principalmente a dos factores; 1) los isómeros *trans* son cinéticamente más reactivos que sus análogos *cis* por lo que se pueden llevar a cabo reacciones previas no deseadas disminuyendo la actividad

farmacológica, y 2) los isómeros *cis* pueden enlazarse covalentemente de manera bidentada al ADN mientras que los isómeros *trans* lo hacen de forma monodentada, lo que trae como consecuencia que los isómeros *cis* causen lesiones más difíciles de reparar. Sin embargo, en los últimos años se han encontrado excepciones al requisito de tener dos grupos salientes en posición *cis* para la actividad biológica de complejos de platino(II)⁴². En general se ha observado que al aumentar el volumen de los sustituyentes N-donadores de los complejos con isomería *trans*, se mejoran los resultados en la actividad biológica de cultivos *in vitro*, lo cual puede deberse a que disminuye la cinética de la reacción, disminuyendo reacciones secundarias no deseadas y aumentando su actividad farmacológica. Por otro lado, ya que los aductos que forman los complejos con isomería *cis* y *trans* con la molécula del ADN son diferentes, se ha determinado que no es necesario que los complejos tengan la particular isomería *cis* para poder tener actividad antineoplásica⁴².

Capítulo II

Capítulo II

II.1 Justificación:

En nuestro grupo de trabajo se cuentan con estudios preliminares que demuestran la capacidad de ligantes nitrogenados para coordinar hacia el centro metálico de platino(II). Estos son principalmente de tipo tridentado (N,N,N donadores) y bidentado (N,N-donadores) y contienen en su estructura el anillo de imidazol. Por otra parte, en el ADN que está formado por bases nitrogenadas, los átomos de nitrógeno se encuentran en estructuras cíclicas que contienen al anillo de imidazol, esto sucede por ejemplo en los aminoácidos esenciales adenina y guanina, lo que sugiere la necesidad de investigar los modos de enlace de este tipo de derivados con el centró metálico de platino, de tal manera que se pueden sintetizar nuevos complejos de coordinación y evaluar en un futuro sus propiedades sobre la actividad en sistemas biológicos.

En este proyecto se propone desarrollar una nueva ruta de síntesis para la obtención de nuevos complejos metálicos de platino(II) con ligantes tipo N,N-donadores derivados de imidazol conteniendo una amina quiral como segundo átomo de donador, dando lugar de manera inicial a la formación de complejos clorados, que serán transformados posteriormente en derivados yodados mediante reacciones de sustitución. La justificación de desarrollar yodo complejos es analizar el efecto de los grupos salientes frente a una estabilidad química, que evidentemente podría tendrían un impacto sobre su actividad biológica final, siendo ese fin, su aplicación como metalofármaco en el tratamiento de diversos tipos de cáncer, ya que sigue siendo una de los principales problemas de salud a nivel mundial, donde se estima que cerca de la mitad de los pacientes que reciben quimioterapia son tratados con fármacos derivados de platino.

Otra justificación por demás relevante es que, a pesar de la eficiencia del medicamento cisplatino, se sabe que también presenta varios efectos indeseados, por lo de aquí surge la necesidad de desarrollar nuevos complejos de platino que presenten efectos secundarios mínimos o nulos en el mejor de los casos, y que a su vez tengan un mayor espectro de actividad. Las variaciones en los sustituyentes enlazados a la amina pueden presentar efectos significativos sobre la actividad y toxicidad de estos complejos. En ese sentido, se conocen varios complejos de platino con ligantes de tipo N-heterocíclicos, como imidazol, tiazol, bencilimidazol, benzoazoles y benzotiazoles que han sido reportados y que algunos de ellos mostraron citotoxicidad significativa⁴³⁻⁴⁸. También se tienen reportes de que al sustituir los grupos NH_3 del cisplatino por aminas cíclicas, se reduce la toxicidad de estos complejos⁴⁹.

II.2 Hipótesis:

Los complejos metálicos de platino(II) obtenidos serán estabilizados por ligantes derivados de un anillo heterocíclico, los cuales tendrán la capacidad de actuar de forma bidentada a través de átomos N,N'-donadores empleando una amina quiral como segundo átomo donador, donde el centro metálico completa su esfera de coordinación con la presencia de dos grupos salientes halogenados. Para el complejo formado se espera la formación de una especie tetracoordinada con una geometría plano cuadrada, y que puedan experimentar reacciones de sustitución de cloruros por yoduros que presenten estabilidad suficiente como para ser estudiados química y estructuralmente.

II.3 Objetivos:

II.3.1 Objetivo general:

Estudiar las propiedades químicas y estructurales de los nuevos complejos de coordinación tipo $Pt^{II}LX_2$, donde L es un ligante bidentado tipo N,N'-donador, y donde $X = Cl^-$ o I^- .

II.3.2 Objetivos específicos:

- Desarrollar un nuevo ligante de tipo N,N'-donador formado por anillos de imidazol y una amina quiral mediante la reacción de condensación de Mannich, en donde el ligante se comporte de manera bidentada.
- Obtener los complejos de coordinación de platino(II) con el ligante L potencialmente bidentados de tipo N, N'-donador.
- Estudiar la caracterización y la determinación estructural de los complejos obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas comunes.

Capítulo III

Capítulo III

Desarrollo experimental

III.1 Consideraciones generales:

Todos los estudios espectroscópicos y de difracción de rayos-X de monocristal de los compuestos sintetizados se realizaron en la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato.

Los espectros de Infrarrojo se obtuvieron en un equipo con Transformada de Fourier (FTIR) marca Bruker modelo Tensor 27 con óptica sellada y desecada; Cada muestra fue analizada en forma de pastilla, para ello se mezcló una porción de la muestra con KBr de pureza $\geq 99\%$ grado espectroscópico IR de Fisher Scientific Inc. La recolección del espectro fue a 32 scans, con una resolución de 4 cm^{-1} en el rango de frecuencia de 4000 a 400 cm^{-1} .

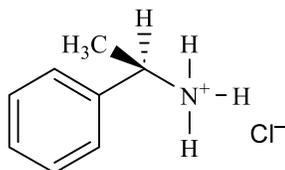
Los espectros de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{195}Pt y 2D (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) se obtuvieron en un equipo Bruker de 500 MHz en CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ y D_2O como disolventes según se indica para cada compuesto. Las señales son abreviadas como: s: singulete, d: doblete, t: triplete, c: cuadruplete, m: multiplete. Las muestras fueron adquiridas por el Q. Daniel Ruiz Plaza, técnico del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de esta División.

Los estudios de difracción de rayos-X fueron obtenidos con un equipo de difracción de Rayos-X de Monocristal SuperNova A (Dual) con Cryostream, fuente de Molibdeno (Mova), y los datos fueron refinados con el apoyo del Dr. Gerardo González García del Depto. de Química de esta División.

El análisis elemental de los compuestos fue obtenido en un equipo Perkin Elmer Series II CHNS/O Analyzer, con apoyo de las Dra. Rebeca Jasmín Pérez Rodríguez responsable del laboratorio de Servicios de Espectroscopía y Calorimetría de esta División.

III.2 Síntesis de los ligantes y sus precursores

III.2.1 Síntesis del Clorhidrato de (R)-(+)- α -metil-bencilamina



En un vaso de precipitados se colocan 4 mL de EtOH y (R)-(+)- α -metil-bencilamina en relación volumétrica 3:1, se adiciona lentamente 3 mL de HCl concentrado y se deja en agitación durante 12 h. Se seca la solución resultante a temperatura ambiente y se obtienen cristales blancos solubles en H₂O, EtOH, MeOH y CH₃CN, Conductividad 1mM en H₂O a 25 °C, $\Lambda = 102 \mu\text{S}$, rendimiento = 92%.

Datos espectroscópicos y analíticos:

Sólido blanco.

Peso molecular: 157.64 g/mol

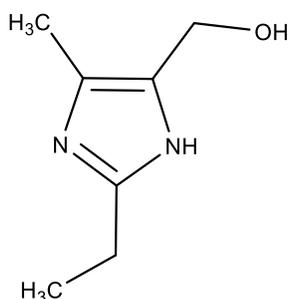
p.f.: 158°C

IR (KBr, cm⁻¹): ν (CN) 1618, ν (NH) 2879

RMN de ¹H (D₂O, 25°C, 500MHz) δ : 1.66 (3H, d, CH₃), 4.56 (1H, q, CH), 7.46 - 7.54 (5H, m, Ph) ppm.

RMN de ¹³C{¹H} (D₂O, 25°C, 500MHz) δ : 19.30 (CH₃), 51.02 (CH), 126.53 (CH_{m-Ph}), 129.17 (CH_{p-Ph}), 129.27 (CH_{o-Ph}), 137.74(C_{qPh}) ppm.

III.2.2 Síntesis del 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol



En un matraz balón se disuelve 110.16 mg (1 mmol) de 2-etil-4-metil-imidazol con 3 mmol de H₂O, y se adicionan lentamente 0.4 mL (5 mmol) de formaldehído en solución al 37% en peso, y 210 mg (1.5 mmol) de KOH (solución al 40% p/v). La mezcla se agita durante 28 h a 25°C y posteriormente se evapora la solución hasta sequedad. Se obtiene un sólido blanco el cual se lava con acetona fría y se seca. El producto final es soluble en H₂O, EtOH, y parcialmente soluble en éter etílico, y CHCl₃. Rendimiento 65%

Datos espectroscópicos y analíticos:

Sólido blanco

Peso molecular: 140.18 g/mol

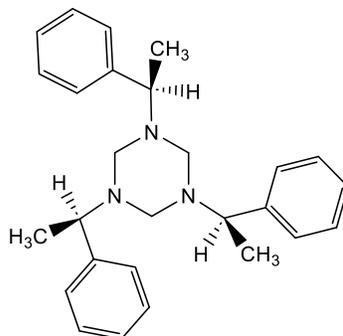
P.f.: 101°C

IR (KBr, cm⁻¹): ν (CN) 1595, ν (OH) 3406

RMN de ¹H (D₂O, 25°C, 500MHz) δ : 1.23 (CH₃CH₂), 2.17(CH₃), 2.67 (CH₃CH₂), 4.49 (CH₂) ppm.

RMN de ¹³C{¹H} (D₂O, 25°C, 500MHz) δ : 8.97 (CH₃), 11.75 (CH₃CH₂), 20.71 (CH₃CH₂), 54.34 (CH₂) ppm.

III.2.3 Síntesis del 1,3,5-tris[(R)-(+)-feniletilhexahidrotriazina



Se disuelve 0.9829 g (3.5 mmol) de 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol en 4 mL de H₂O, se le agrega 0.5882 g (3.5 mmol) de clorhidrato de (R)-(+)- α -metil-bencilamina disuelto en 1 mL de agua. Se obtiene un pH~8 en la mezcla final, y se deja en agitación 5 minutos a temperatura ambiente. Al término de la reacción se obtiene un precipitado blanco que se separa por filtración. Rendimiento 78%

Datos espectroscópicos y analíticos:

Sólido blanco

Peso molecular: 399.5710 g/mol

p.f.: 58° C

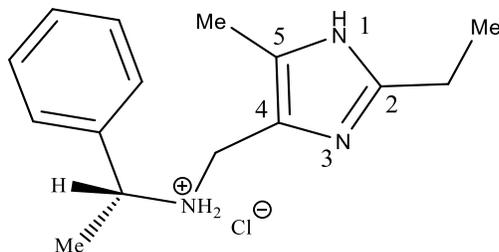
Análisis elemental calculado 81.15% C, 10.51% N, 8.32% H

Análisis elemental obtenido: 79% C, 10.22% N.

RMN de ¹H (CDCl₃, 25°C, 500MHz) δ : 1.18 (d, 3 H, CH₃), 3.27 (s, 2 H, CH₂), 3.63 (q, 1 H, CH), 7.06 - 7.18 (m, 5 H, Ph) ppm

RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 25°C, 500MHz) δ : 20.21 (CH₃), 70.12 (CH₂), 59.59 (CH) 127.52 (CH_{m-Ph}), 126.90 (CH_{p-Ph}), 128.26 (CH_{o-Ph}), 144.47 (C_{qPh}) ppm.

III.2.4 Síntesis del ligante MIAQ



Se disuelve 982.9 mg (3.5 mmol) de 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol en 4 mL de H₂O, y se agrega 588.2 mg (3.5 mmol) de clorhidrato de (R)-(+)- α -metil-bencilamina disuelto en 1 mL de agua. La solución presenta un pH~5 por lo que se le adiciona una solución de HCl hasta llevar el pH~2. Posteriormente se deja en agitación 9 días a temperatura ambiente. Se deja evaporar hasta obtener un aceite, el cual se extrae con acetona fría para eliminar residuos de hidroximetilimidazol sin reaccionar. El aceite resultante se lava en un embudo con papel filtro, empleando diclorometano y posteriormente con éter para eliminar restos de clorhidrato de la amina. Rendimiento 68%

Datos espectroscópicos y analíticos:

Aceite amarillo

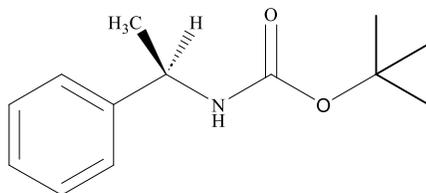
Peso molecular: 279.8 g/mol

IR (KBr, cm⁻¹): ν (OH) 3416, ν (NH) 2970

RMN de ¹H (D₂O, 25 °C, 500MHz) δ : 1.33 (t, 3 H, C²CH₂Me), 1.66 (d, 3 H, Me), 2.27 (s, 3 H, C⁵Me), 2.92 (q, 2 H, C²CH₂Me), 4.56 (q, 1 H, CH), 4.60 (2, 2 H, CH₂), 7.47-7.53 (m, 5 H, *o*-, *m*- y *p*-Ph) ppm. Los núcleos del grupo N⁺H₂ no se observan.

RMN de ¹³C{¹H} (D₂O, 25 °C, 500MHz) δ : 7.79 (C⁵Me), 10.32 (C²CH₂Me), 18.89 (C²CH₂Me), 19.29 (Me), 51.02 (CH), 52.10 (CH₂), 125.83 (C⁵), 126.24 (C⁴), 126.52 (*o*-Ph), 129.16 (*p*-Ph), 129.25 (*m*-Ph), 137.75 (C_q-Ph), 147.79 (C²) ppm.

III.2.5 Síntesis del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico



En un matraz balón con 218.25 mg (1 mmol) de $(\text{BOC})_2\text{O}$ se le agrega lentamente una solución con 121.16 mg (1 mmol) de (R)-(+)- α -metil-bencilamina previamente disueltos en 1 mL de agua. La mezcla resultante se mantiene en agitación constante por 10 minutos. Se obtiene un precipitado blanco el cual se filtra y se lava con agua para posteriormente recristalizarlo en EtOH. El producto es soluble en CH_2Cl_2 , EtOH, éter etílico, CHCl_3 y CH_3CN . Rendimiento 90%

Datos espectroscópicos y analíticos:

Sólido blanco.

Peso molecular: 221.14 g/mol

p.f.: 81°C

Análisis elemental calculado 70.45% C, 6.32% N, 8.65% H, 14.45% O.

Análisis elemental obtenido: 70.22% C, 6.36% N,

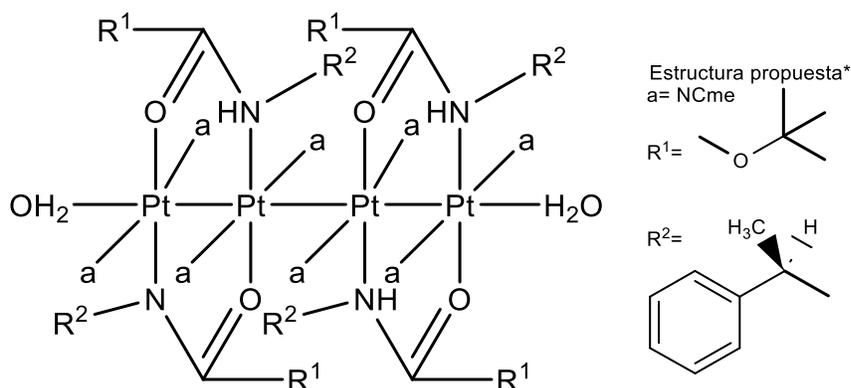
IR (KBr, cm^{-1}): ν (CO) 1687, ν (NH) 3383

RMN de ^1H (CDCl_3 , 25°C, 500MHz) δ : 1.43 (sa, 12 H, Me_3BOC , 3 Me), 4.80 (sa, 2 H, CH y NH), 7.23 - 7.34 (m, 5 H, Ph) ppm.

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 25°C, 500MHz) δ : 22.78 (Me), 28.55 (Me_3BOC), 50.23 (CH), 79.50 (C_{qBOC}), 126.07 ($\text{CH}_{\text{m-Ph}}$), 127.23 ($\text{CH}_{\text{p-Ph}}$), 128.72 ($\text{CH}_{\text{o-Ph}}$), 144.21 (C_{qPh}), 155.19 (CO_{BOC}) ppm.

III.3 Síntesis de los complejos de platino

III.3.1 Síntesis del complejo de platino azul



Se agrega 98.3 mg (0.4447 mmol) del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico y 92.4 mg (0.2224 mmol) de K₂PtCl₄ a un matraz balón. Para disolver totalmente la amina protegida con BOC se le agrega 3 mL de acetonitrilo, y se agregan gota o gota 2 mL de H₂O para disolver el K₂PtCl₄ manteniendo siempre una agitación constante. La mezcla resultante se mantiene en agitación por 4 días, tiempo durante el cual se va formando un precipitado amarillo claro que se separa por filtración. En las aguas de lavado se forma un compuesto de color azul, que se aísla como un polvo tras evaporar lentamente el disolvente. No se pudo caracterizar el complejo por RMN debido a la baja cantidad obtenida del producto.

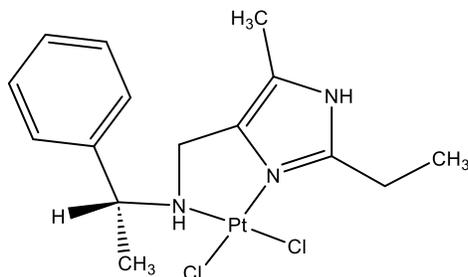
Datos espectroscópicos y analíticos:

Sólido pulverulento azul

p.d.: 170-230 °C

IR (KBr, cm⁻¹): ν (NH) 3228, ν (CO)1602.

III.3.3 Síntesis del complejo $\text{PtCl}_2(\text{MIAQ})$



Se agrega 243.35 mg (1 mmol) del ligante MIAQ disuelto en 2 mL de H_2O a un matraz bola, y se le adiciona lentamente 375.98 mg (1 mmol) de K_2PtCl_4 previamente disuelto en 1 mL de H_2O . La mezcla resultante se mantiene en agitación por 6 días a temperatura ambiente, tiempo en el cual se obtiene un precipitado café oscuro que se aísla por filtración y tras lavados con H_2O . El complejo presenta una conductividad molar en DMSO que correspondiente a una especie de tipo no electrolito.

Datos espectroscópicos y analíticos:

Sólido café oscuro.

p.d.: 160-240°C

La caracterización por RMN no se realizó debido a problemas de purificación de los productos esperados.

Capítulo IV

Capítulo IV

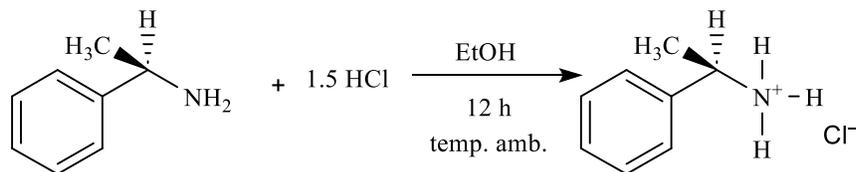
Resultados y discusión

IV.1 Síntesis de los ligantes y sus precursores

En esta sección se detallan las síntesis y caracterizaciones mediante las técnicas espectroscópicas de FTIR y RMN de los compuestos estudiados en este trabajo de tesis de maestría. Como punto de partida, se estudió la reacción de condensación tipo Mannich entre el clorhidrato de la (*R*)-(+)- α -metil-bencilamina y el 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol. Pero antes de realizar la síntesis del ligante, se trabajó en el desarrollo de los precursores o materiales de partida, lo que se puede considerar como la búsqueda de las mejores condiciones de reacción.

IV.1.1 Síntesis del clorhidrato de la (*R*)-(+)- α -metil-bencilamina

El primero de los precursores para sintetizar, fue una sal de la amina, descrita en este trabajo como el clorhidrato de la metilbencilamina. El propósito particular para trabajar con una sal de la amina, se fundamenta en mejorar su solubilidad en disolventes polares, ya que como se verá posteriormente, el agua fue el medio de reacción que condujo a los mejores resultados. Es así que, al hacer reaccionar ((*R*)- (+)- α -metil-bencilamina) con 1.5 equivalentes de HCl concentrado empleando etanol como disolvente, se obtiene como producto el clorhidrato de la amina correspondiente, tal como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1. Reacción de síntesis del clorhidrato de (*R*)-(+)- α -metil-bencilamina.

El producto es un sólido cristalino de color blanco que funde a 158 °C y que se obtuvo en un 92% de rendimiento. La sal es soluble en disolventes polares como era de esperarse, siendo en etanol, acetonitrilo, metanol y particularmente en agua, el orden creciente en que los disolventes mejor solubilizaron el producto. La obtención de la sal se estudió mediante la obtención de su conductividad molar en agua destilada a una concentración de 0.001M, en donde se obtuvo un valor de $\Lambda = 102 \mu\text{S}$, lo que está de acuerdo para un compuesto de tipo electrolito 1:1.

Un análisis detallado mediante RMN de ^1H , corrobora la estructura del producto que se observa en la Figura 14. En el espectro que se muestra en la Figura 15 se observan un doblete a 1.66 ppm y un cuadruplete a 4.56 ppm, la relación de las integrales 3:1 que guardan ambas señales es representativo del grupo metilo (CH_3) y metino (CH), respectivamente. Ambas señales se encuentran ligeramente desplazadas a energías bajas respecto a la amina de partida (en CDCl_3 , $\delta = 1.40$ y 4.08 ppm, respectivamente), aunque se debe tener cuidado en esta comparación, pues diferentes disolventes deuterados generalmente son los responsables de distintos valores de desplazamientos. En contra parte, el hecho de que el producto obtenido sea soluble en agua y no en cloroformo es un mejor indicio de que se ha obtenido la sal de la amina, dada su característica iónica. De manera interesante, en el producto no se observan las señales correspondientes al catión $-\text{NH}_3^+$, lo que sí se percibe es la amina de partida ($\delta = 1.49$ ppm, $-\text{NH}_2$). Este fenómeno puede explicarse considerando para este caso, que los protones de la amina se intercambian rápidamente en la escala de tiempo de la adquisición en RMN con el disolvente deuterado, y que pueden estar involucrados en enlaces de hidrógeno con el disolvente deuterado, lo que afecta a su desplazamiento químico y también en el tiempo de relajación, dando lugar a señales poco anchas en el espectro, e incluso si son demasiado anchas pueden no ser observables. Por su parte, las señales aromáticas correspondientes a cinco protones del anillo aromático se observan como un multiplete en el rango de 7.46 a 7.54 ppm.

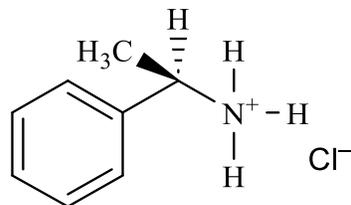


Figura 14. Clorhidrato de (R)-(+)- α -metil-bencilamina

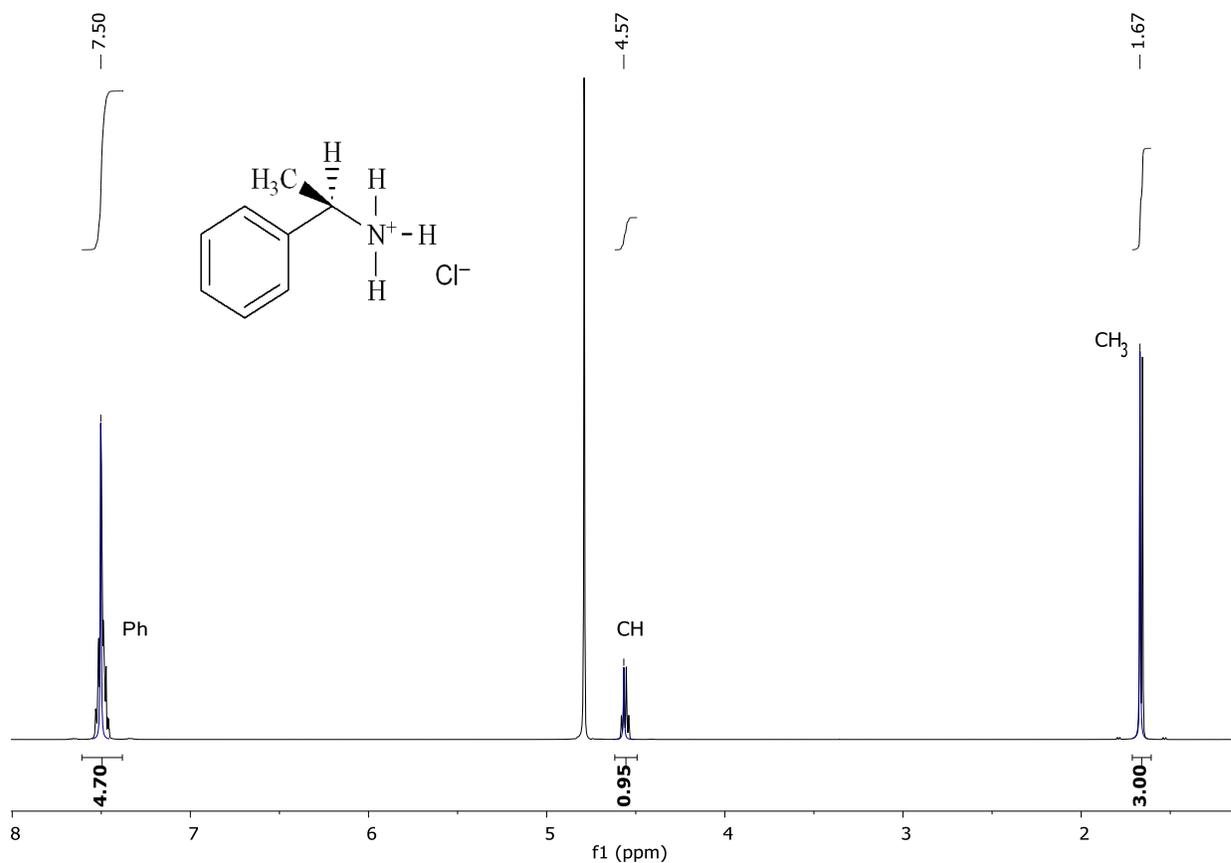


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (D_2O , 500 MHz) del clorhidrato de (R)-(+)- α -metil-bencilamina.

El producto también fue caracterizado mediante RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y su espectro se muestra en la Figura 16. Las señales alifáticas del metilo y metino se encuentran a $\delta = 19.3$ y 51.0 ppm, viéndose más afectado el metilo, que se observa a energías considerablemente más bajas respecto al valor de 26.0 ppm en CDCl_3 del material de partida. En contra parte, el grupo CH casi no experimenta una desprotección de su núcleo de carbono en esta nueva molécula tipo clorhidrato. Las tres señales restantes que se observan entre 126 y 130 ppm, corresponden a los cinco carbonos CH del anillo

aromático, siendo la de menor intensidad asignada al carbono en posición *para* respecto al sustituyente. Es necesario aclarar que las otras dos señales no se pueden asignar inequívocamente, y en realidad su asignación no es muy relevante en esta situación, pero en casos necesarios, se requieren de experimentos bidimensionales como el HMBC para determinarlo de forma inequívoca. Lo que sí es posible asignar es el carbono cuaternario del ciclo, pues es el menos desprotegido de todos los carbonos en la molécula, y para este compuesto resuena a $\delta = 137.7$ ppm.

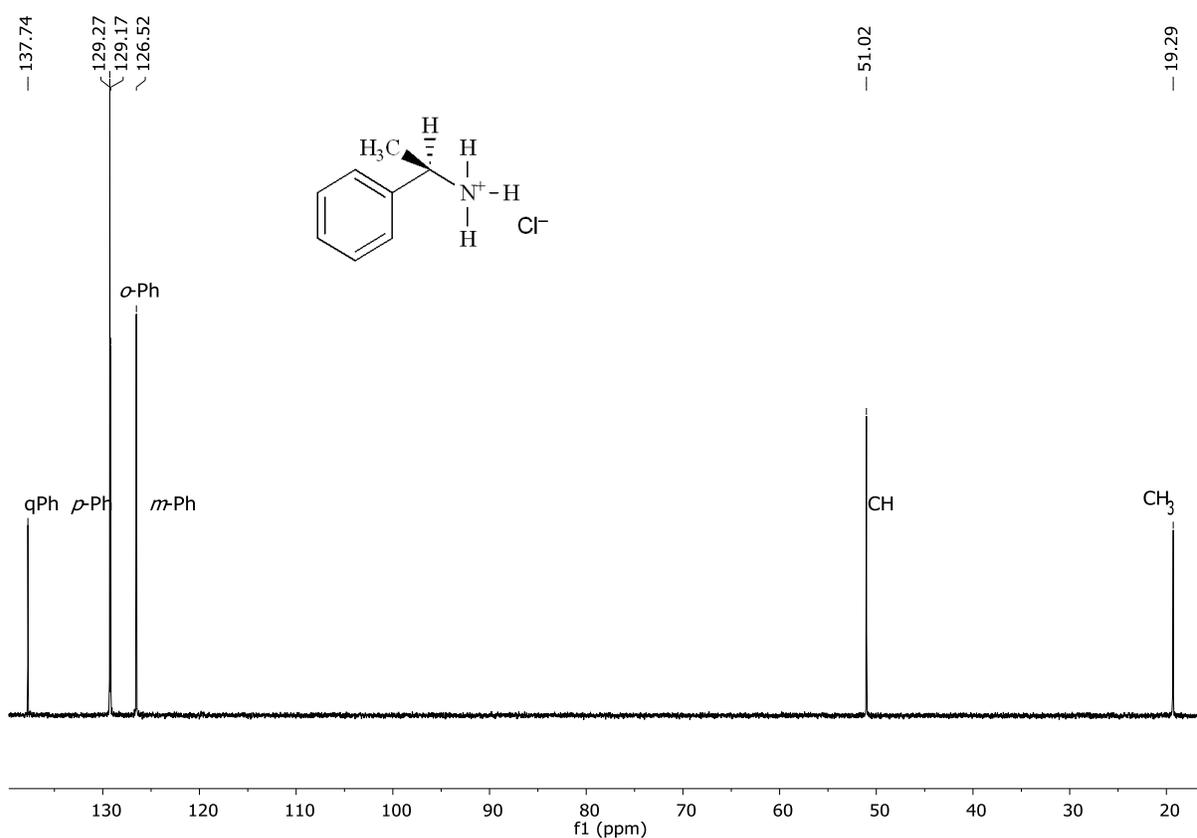


Figura 16. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (D_2O , 25°C , 500 MHz) del clorhidrato de (R)-(+)- α -metilbencilamina.

En el espectro de infrarrojo de la Figura 17 se asignan aquellas señales más representativas del clorhidrato de la amina, en donde se observan las bandas de frecuencia de alargamiento de los enlaces N-H a 2879 cm^{-1} , la cual es particularmente

ancha, mientras que la correspondiente al enlace C-N aparece a $\nu = 1618 \text{ cm}^{-1}$, siendo aguda y menos intensa.

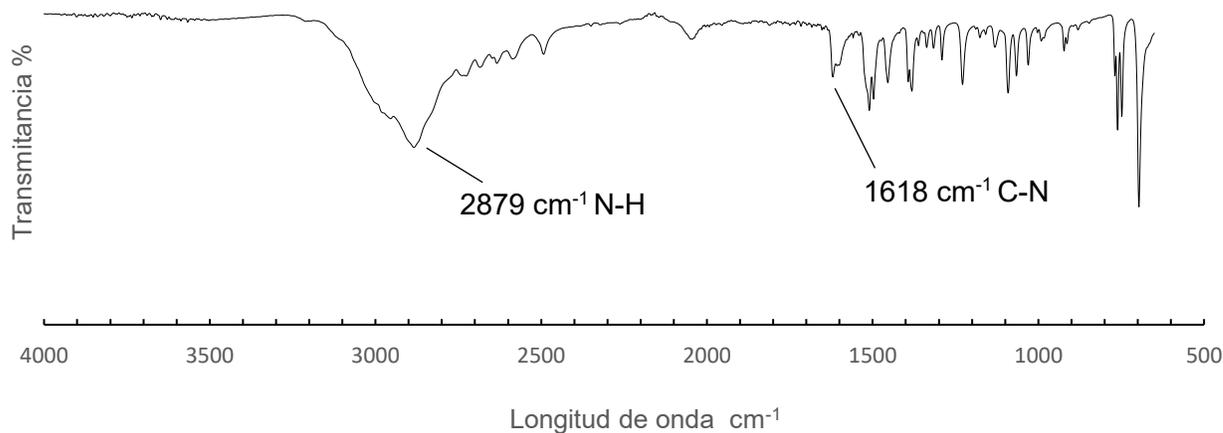


Figura 17. Espectro de FTIR del clorhidrato de (R)-(+)- α -metil-bencilamina obtenido en pastilla de KBr.

IV.1.2 Síntesis del 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol

El anillo de imidazol tiene cuatro posibles sitios de reacción en los que se puede llevar a cabo la reacción de condensación de Mannich, las posiciones susceptibles son la 1, 2, 4 y 5 (Figura 18)

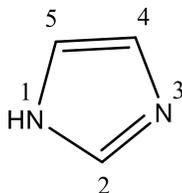
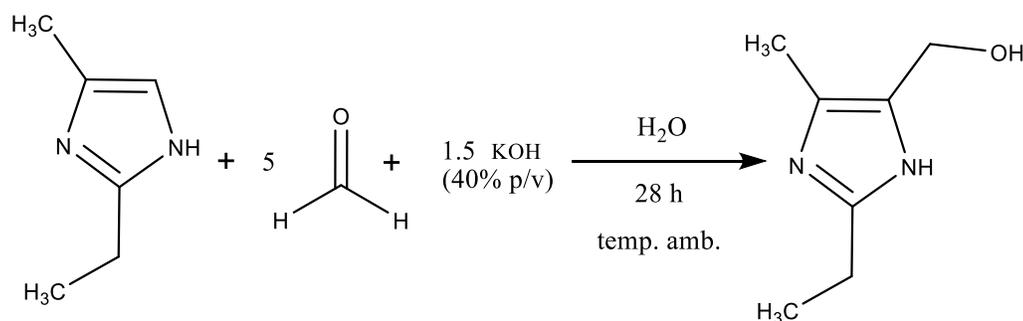


Figura 18. Anillo de imidazol

Se ha encontrado que en la reacción de condensación de Mannich bajo condiciones ácidas se favorece la sustitución en la posición 1 del anillo, siendo la predominante,

mientras que bajo condiciones básicas se favorece la sustitución en las posiciones 2, 4 y 5.⁵⁰ Aunque es evidente pensarlo, si se colocan sustituyentes en algunas posiciones se puede impedir la condensación y obtener productos deseados de manera más selectiva. En nuestro caso particular, el uso del precursor 2-etil-4-metilimidazol, en donde se encuentran bloqueadas las posiciones 2 y 4, dará lugar a dos posibles sitios de reacción, esto es, en las posiciones 1 y 5. Además, si la reacción se realiza en medio básico se favorecerá la sustitución únicamente en la posición 5 del ciclo.

En base al razonamiento anterior, se llevó a cabo un estudio para obtener las mejores condiciones para la síntesis de 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol, y en el Esquema 2 se indican precisamente las condiciones optimizadas de esta condensación.



Esquema 2. Reacción de síntesis del 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol

El producto obtenido se aisló con un 65% de rendimiento, siendo un sólido blanco que funde a 101 °C, evidentemente mucho mayor que el rango de 47 a 54 °C en el que funde el material de partida 2-etil-4-metilimidazol. Ya que la reacción se realizó a temperatura ambiente, el disolvente también se removió por evaporación a esta condición de temperatura, de tal manera que con este proceso se evitó generar productos indeseables por calentamiento. Uno de esos productos indeseables sucede como producto de la reacción de polimerización que experimenta el formaldehído, aunque su formación se elimina mediante lavados con acetona fría y posterior extracción con etanol. En este proceso de purificación también se elimina la base

inorgánica empleada y la cantidad minoritaria de 2-etil-4-metilimidazol que no se consumió totalmente en la reacción. Este producto de partida se ve sustancialmente reducido cuando se emplea un exceso de formaldehído en el medio de reacción, por esa razón se consideró incrementar hasta cinco equivalentes de formaldehído.

La estructura correspondiente al producto se observa en la Figura 19, en donde se puede ver la sustitución del átomo de hidrógeno en la posición 5 del anillo de imidazol. Este sólido blanco es mayormente soluble en disolventes polares como agua o etanol, como consecuencia de la funcionalización del grupo hidroximetilo en la posición 5 del anillo de imidazol.

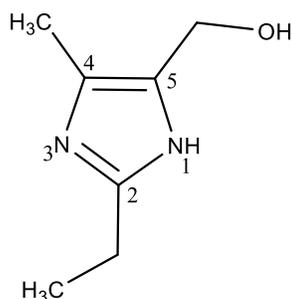


Figura 19. 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol

Debido a esa propiedad de polaridad y su mayor solubilidad en disolventes polares, se decidió estudiar el complejo mediante RMN empleando D_2O en lugar de $CDCl_3$. En la Figura 20, se observan los desplazamientos químicos en RMN de 1H a $25^\circ C$ para la especie 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol, donde se puede apreciar la señal a 2.17 ppm para el grupo metilo enlazado directamente al imidazol, y el patrón de señales a 1.23 y 2.67 que guardan una relación de intensidad de 3:2, y que se asignan inequívocamente a los protones del grupo etilo. Los acoplamientos y multiplicidades de estos protones ayudan a evidenciar su asignación en el espectro, por ejemplo, la señal del CH_3 se muestra como un triplete a campo alto debido al acoplamiento con el grupo CH_2 , mientras que estos últimos núcleos de protón se desdoblan en un cuadruplete por el acoplamiento con el metilo. En el caso del fragmento $-CH_2OH$,

únicamente se observa la señal correspondiente al metileno, a un $\delta = 4.49$ ppm, mientras que no se aprecia aquella correspondiente al protón del alcohol. Este desplazamiento a energías mayores en comparación con el metileno del etilo unido al imidazol está afectado por la desprotección que induce el átomo de oxígeno vecino más electronegativo. El OH no se aprecia en el espectro, aunque su protón pudiera estar muy junto a la señal residual del D₂O, a 4.79 ppm, pero no hay que descartar que pudiera no verse debido a la naturaleza de intercambio con el solvente. Existe una señal que se desplaza a 8.38 ppm que corresponde a una impureza que no se pudo identificar, y que presenta RMN de ¹³C{¹H} a 171.55 ppm, y la certeza de no pertenecer al producto deseado 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol, es que en otros espectros esta señal se observa con una menor intensidad, sin afectar la relación de los núcleos previamente descritos.

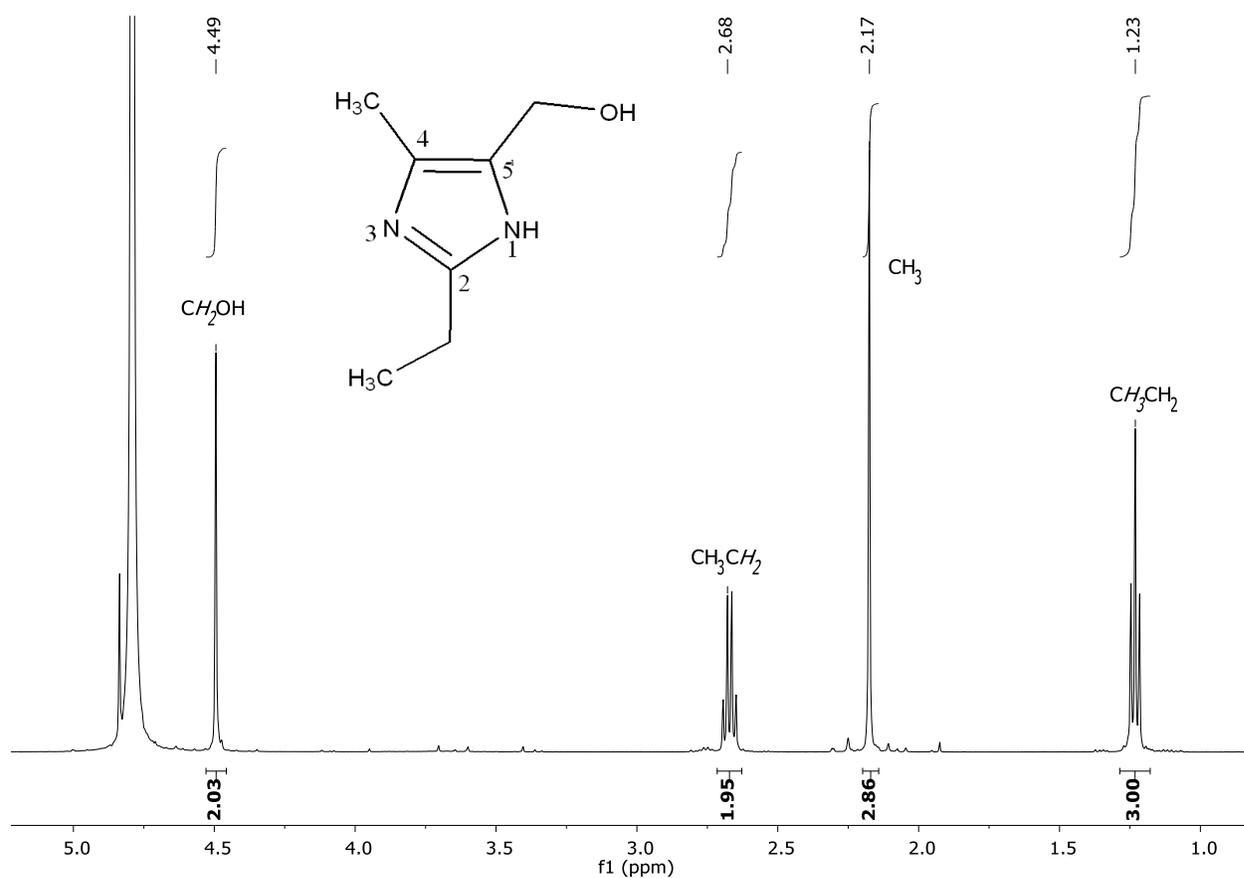


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H (D₂O, 500MHz) con las señales correspondientes al clorhidrato del 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol.

El espectro de RMN DEPT 135 que se muestra en la Figura 21, es consistente con la estructura propuesta del imidazol sustituido. En donde se observan las señales con fase positiva (picos hacia arriba) para ambos grupos CH₃, del metilo unido al imidazol y del grupo etilo a $\delta = 8.97$ y 11.75 ppm respectivamente. Mientras que las señales para ambos grupos metilenos que se encuentran en fase negativa (picos hacia abajo), mantienen desplazamientos a 20.71 y 54.34 ppm para el etilo y el grupo hidroximetilo, respectivamente. En común acuerdo con el espectro de RMN de protón, el núcleo de carbono del metileno unido al oxígeno se localiza a campo más bajo a $\delta = 33.63$ ppm.

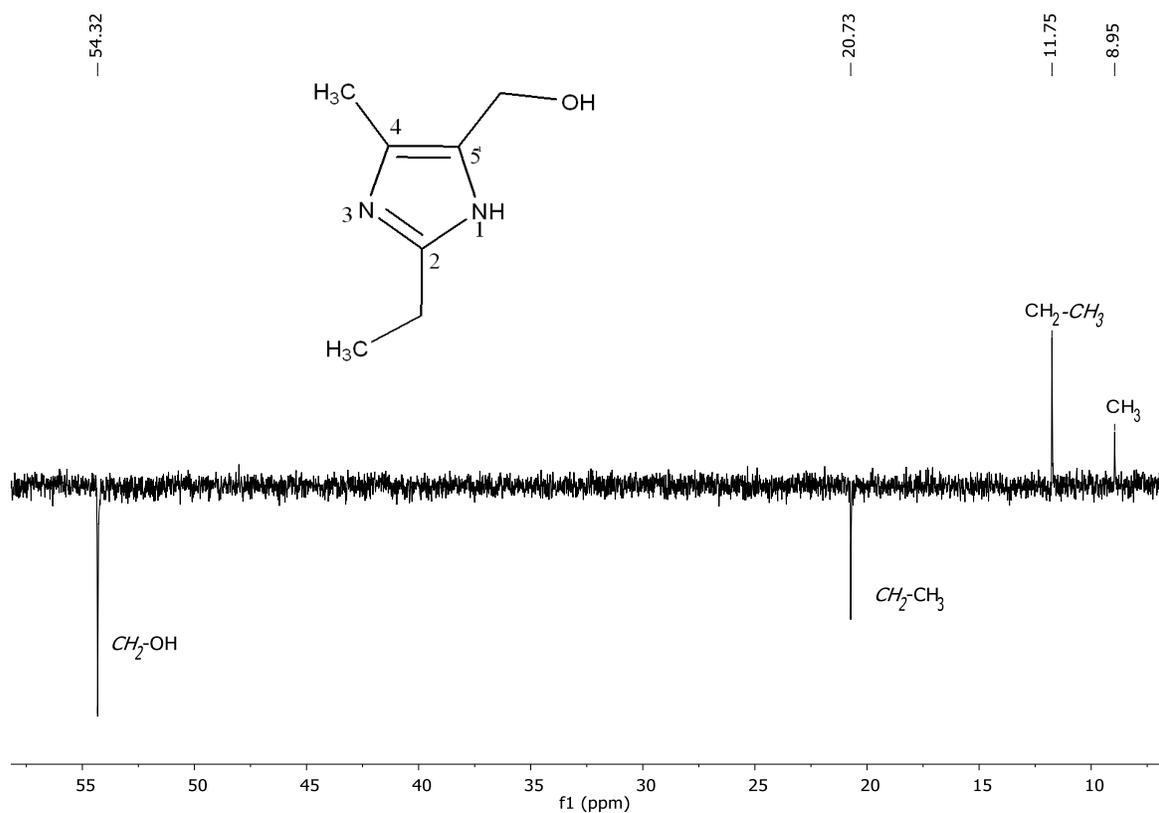


Figura 21. Espectro de RMN DEPT-135 (D₂O, 500MHz) del 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol.

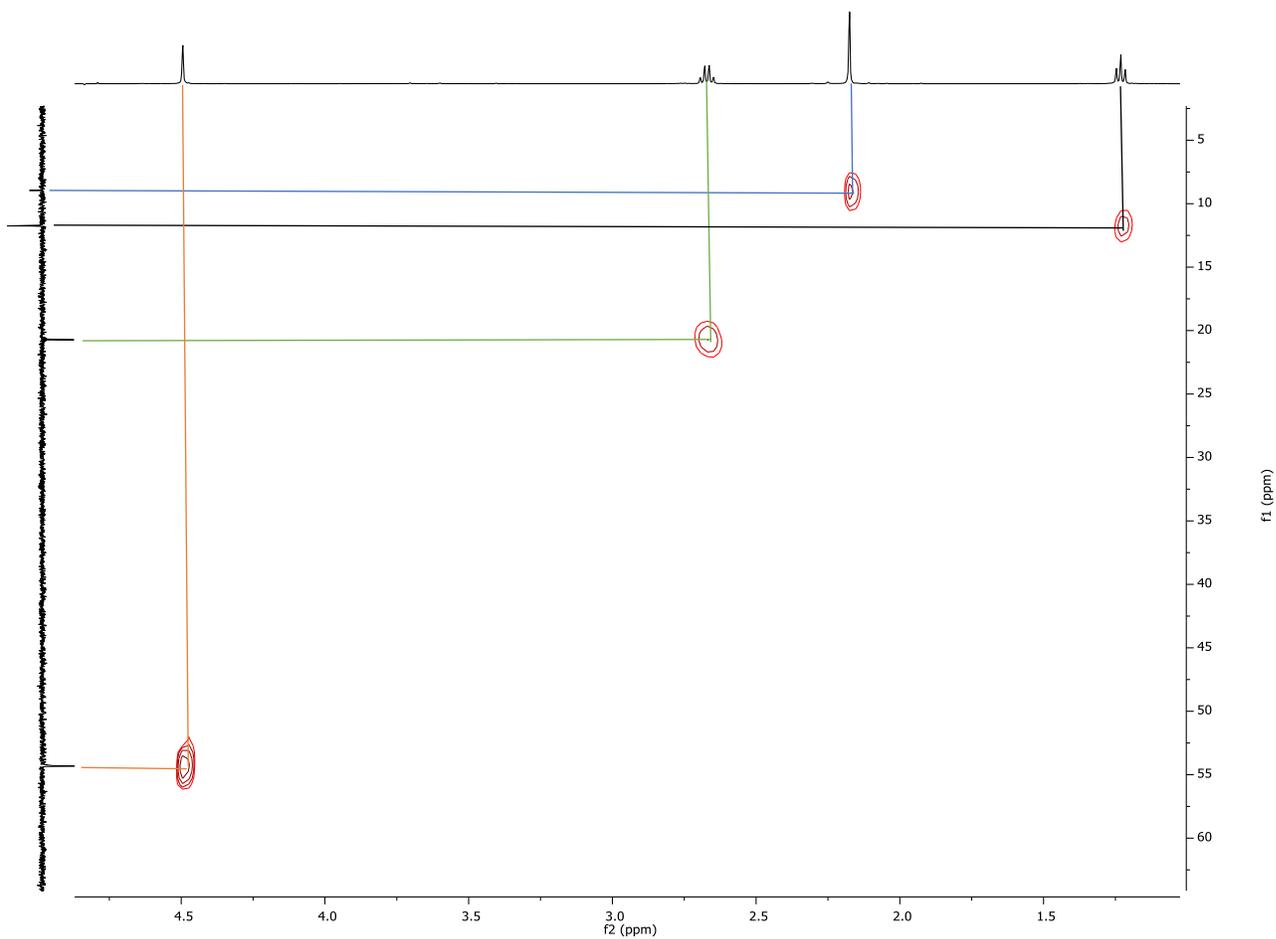


Figura 22. Espectro de RMN HSQC (D₂O, 500MHz) del 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol

La asignación inequívoca de los desplazamientos químicos para los carbonos se llevó a cabo mediante el espectro de RMN bidimensional HSQC, y en la Figura 22 se evidencia la correlación protón-carbono que existe en la molécula.

En el espectro de FTIR que se muestra en la Figura 23, se observan las bandas de frecuencia de alargamiento de los enlaces correspondientes al O-H y N-H a $\nu = 3416$ y 2970 cm^{-1} , respectivamente. La señal se ve especialmente ancha debido a enlaces de hidrógeno que fácilmente forma con la humedad del ambiente. La señal intensa a 1600 cm^{-1} , se puede asignar a la frecuencia de vibración de alargamiento de los enlaces C=C en el sistema aromático del imidazol, aunque no debería ser tan intensa, aunque también puede asignarse a la frecuencia de deformación del enlace N-H, ya que esta suele aparecer a 1587 cm^{-1} como una señal de intensidad media. Finalmente, la señal a 1000 cm^{-1} se puede asignar a la frecuencia de vibración del enlace C-O del grupo hidroximetilo.

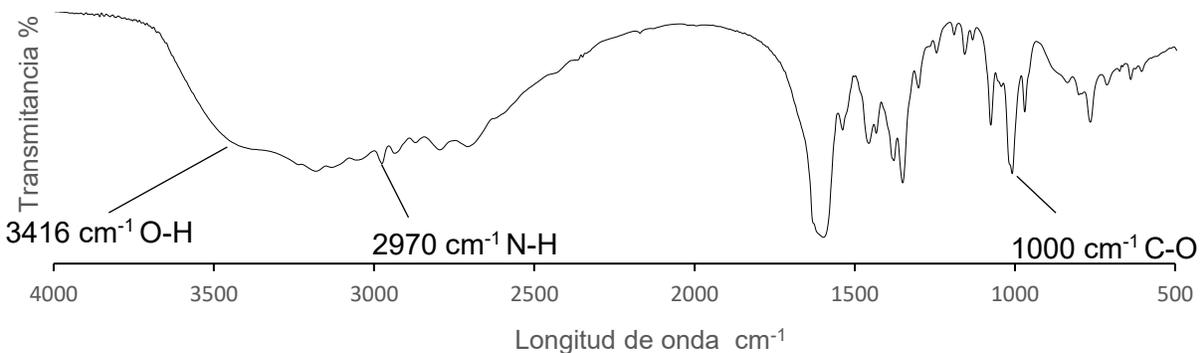


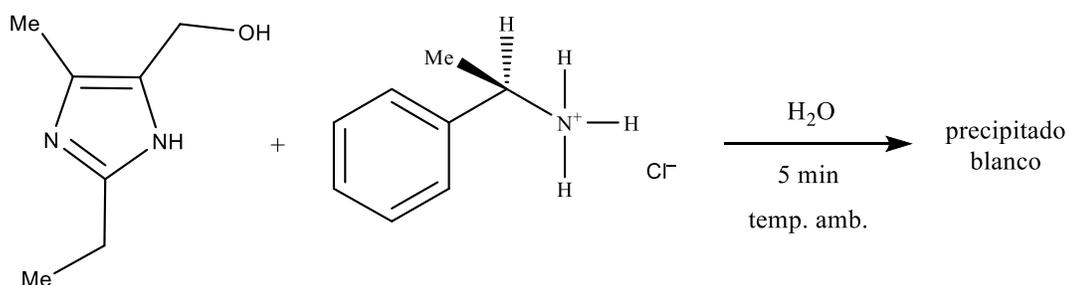
Figura 23. Espectro de FT-IR de 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol obtenido en pastilla de KBr.

IV.1.3 Síntesis del ligante MIAQ

Antes de discutir los resultados correspondientes al estudio de las mejores condiciones de reacción para la síntesis del ligante MIAQ, se mencionarán otros resultados interesantes obtenidos previamente, los cuales se obtuvieron bajo condiciones básicas de reacción.

IV.1.3.1 Resultados a pH básico

Durante el estudio de las primeras reacciones estudiadas entre el clorhidrato de la (*R*)-(+)- α -metil-bencilamina y el 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol, se llevaron a cabo reacciones a un pH de 8 bajo condiciones de temperatura ambiente, tal como se expresan en el Esquema 3. El resultado que se observó fue la formación de un precipitado blanco que se obtiene en gran cantidad durante los primeros 5 minutos de reacción. Este precipitado se separó mediante filtración y se lavó en frío con agua destilada para finalmente estudiarlo mediante diversas técnicas espectroscópicas previo a su secado.



Esquema 3. Reacción general entre los derivados de hidroximetilimidazol con clorhidrato de bencilamina.

Al analizar el espectro de RMN de ¹H de la Figura 24, se observan señales a campo alto a $\delta = 1.18$ y 3.27 ppm, ambas señales son inequívocamente asignadas a un grupo

-CH-CH₃ ya que además se encuentran en una relación de 3:1 cuando se analizan sus integrales y mantienen una correlación COSY a tres enlaces, como lo demuestra su espectro de la Figura 25. Relacionado con este patrón de señales se encuentran aquellas relacionadas con el grupo fenilo, con picos en la región aromática entre 7.06 y 7.18 ppm, y que integran para cinco protones. Aunque la cantidad y multiplicidad de las señales corresponden a la metilbencilamina, es evidente que estamos ante un compuesto nuevo, no solo por el distinto estado de agregación, sino y además porque en el espectro de resonancia de protón el grupo metino se encuentra desplazado 1 ppm a campo alto, aunque el resto de las señales presenten un pequeño desplazamiento como el CH₃ o no lo presenten, como sucede con el fenilo.

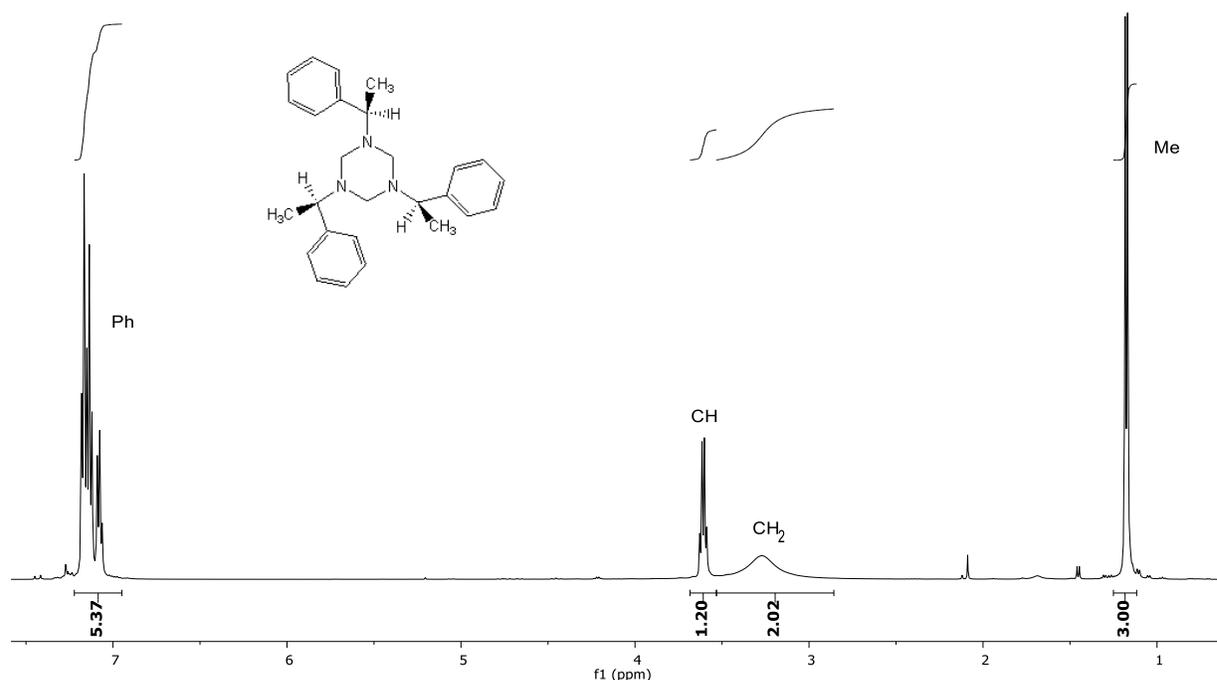


Figura 24. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz) de 1,3,5-tris[(R)-(+)-feniletil]hexahidrotriazina.

Llama la atención una señal ancha que se observa a 3.27 ppm, y que integra para dos protones en relación con el resto de las señales. Cómo se pone de manifiesto en el espectro de la Figura 25, esta señal ancha no mantiene ninguna correlación con el resto de las señales mencionadas, lo que quiere decir que se encuentra a más de tres enlaces entre cualquiera de los protones contenidos en su estructura molecular. La

anchura de la señal singulete podría relacionarse con hidrógenos enlazados a una amina, ya que estos suelen ser ácidos y experimentar un intercambio rápido con disolventes próticos principalmente, pero, además, existe un fenómeno llamado relajación cuadrupolar, que está directamente relacionado con el momento cuadrupolar eléctrico del nitrógeno. Esto significa que su carga nuclear no está distribuida de forma esférica, sino que tiene una distribución de carga que se asemeja a un cuadrupolo, de tal manera que afecta a los protones que se encuentren enlazados al él, y como consecuencia hace que las señales tiendan a ser anchas.

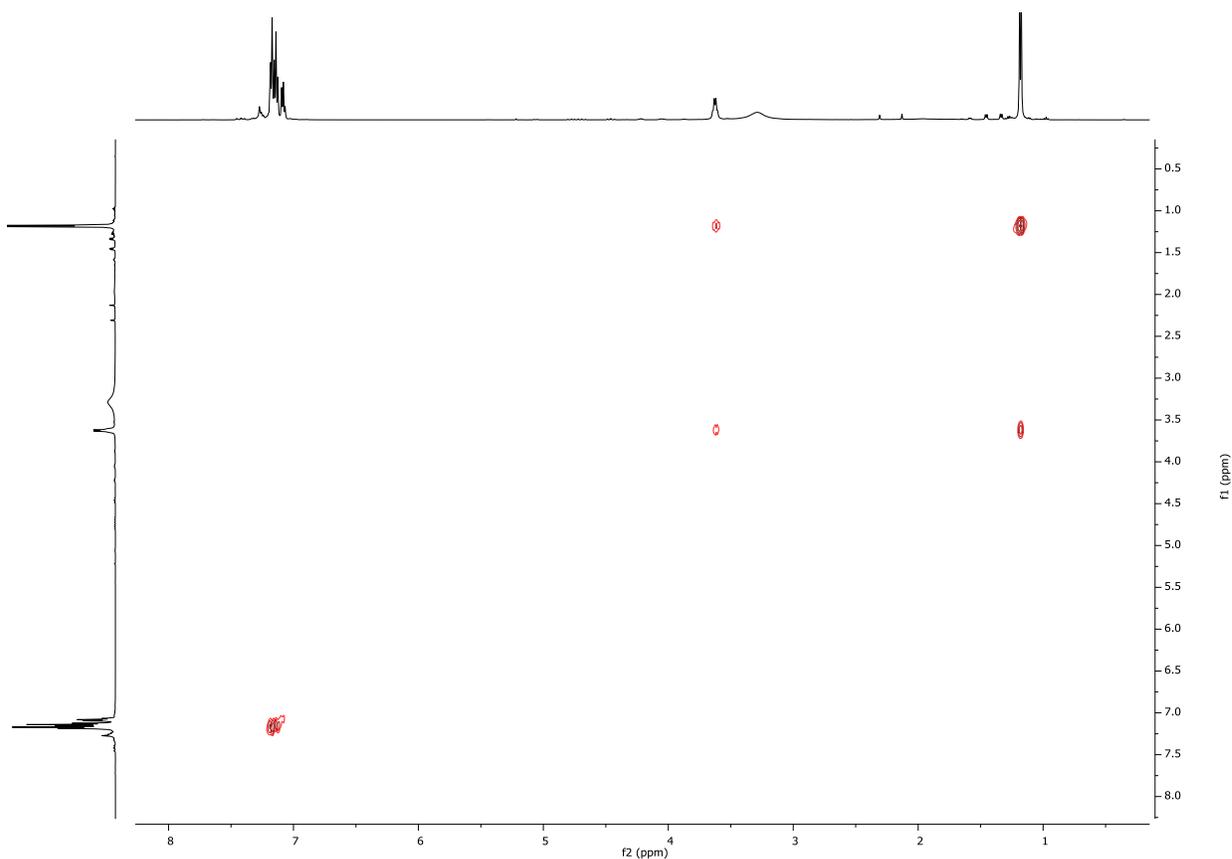


Figura 25. Espectro de RMN COSY (CDCl_3 , 500MHz) de la 1,3,5-tris((R)-(+)-feniletihexahidrotriazina

Para mayor sorpresa, al obtener el espectro bidimensional HSQC que se muestra en la Figura 26, el sólido blanco muestra que su señal ancha a 3.27 ppm en RMN de ^1H que corresponde a dos núcleos de hidrógeno, está directamente enlazada a un átomo de carbono, ya que presenta una correlación con una señal cuyo desplazamiento en RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ es de 70.12 ppm, lo que descarta toda posibilidad de asignar los hidrógenos enlazados a un átomo de nitrógeno en una amina.

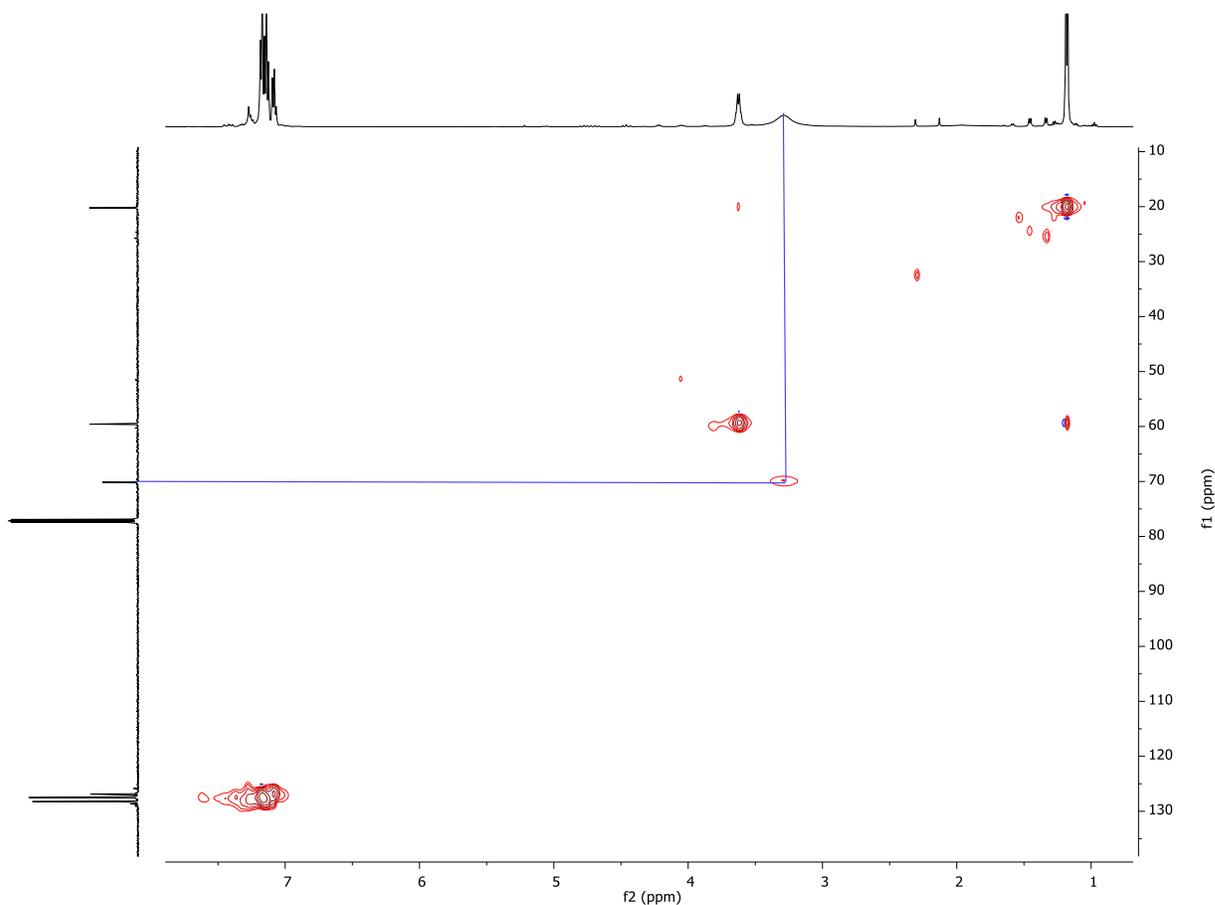


Figura 26. Espectro de RMN HSQC (CDCl_3 , 500MHz) de la 1,3,5-tris[(R)-(+)-feniletihexahidrotriazina.

A partir del espectro HSQC y del espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ que se muestra en la Figura 27, se pueden identificar los carbonos correspondientes al metilo y al metino, los cuales aparecen a un desplazamiento de 20.23 y 59.57 ppm. A mayores energías se observan todas las señales correspondientes a CH's aromáticos, y a 144.46 ppm resuena el carbono cuaternario del grupo fenilo.

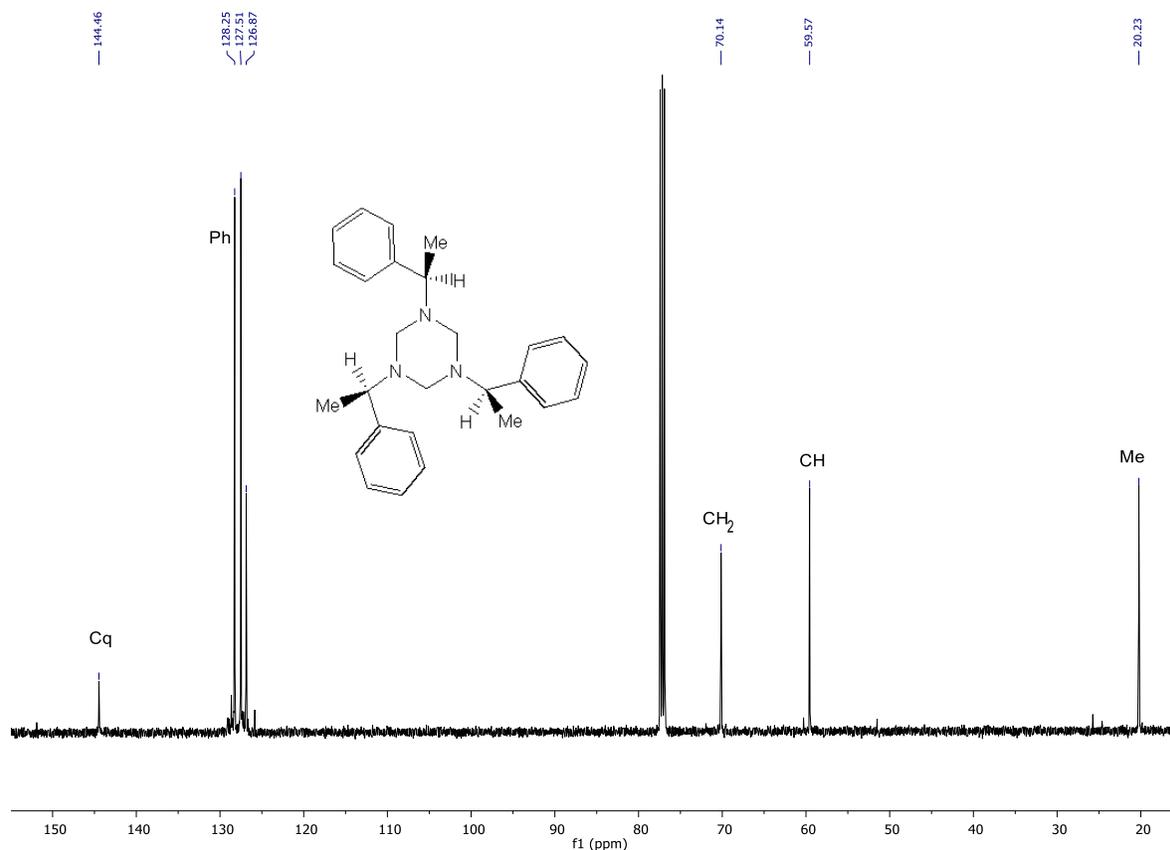


Figura 27. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 500MHz) de la 1,3,5-tris[(R)-(+)-feniletilhexahidrotriazina

La señal ancha, entonces, corresponde inequívocamente a un grupo metileno CH_2 , y esto queda evidenciado al obtener el espectro DEPT de la Figura 28. Ya que la señal ($\delta = 70.14$ ppm) tiene una fase negativa en el espectro, mientras que el resto de los carbonos relacionados con los grupos metilo, metino y CH's aromáticos presentan todos fases positivas.

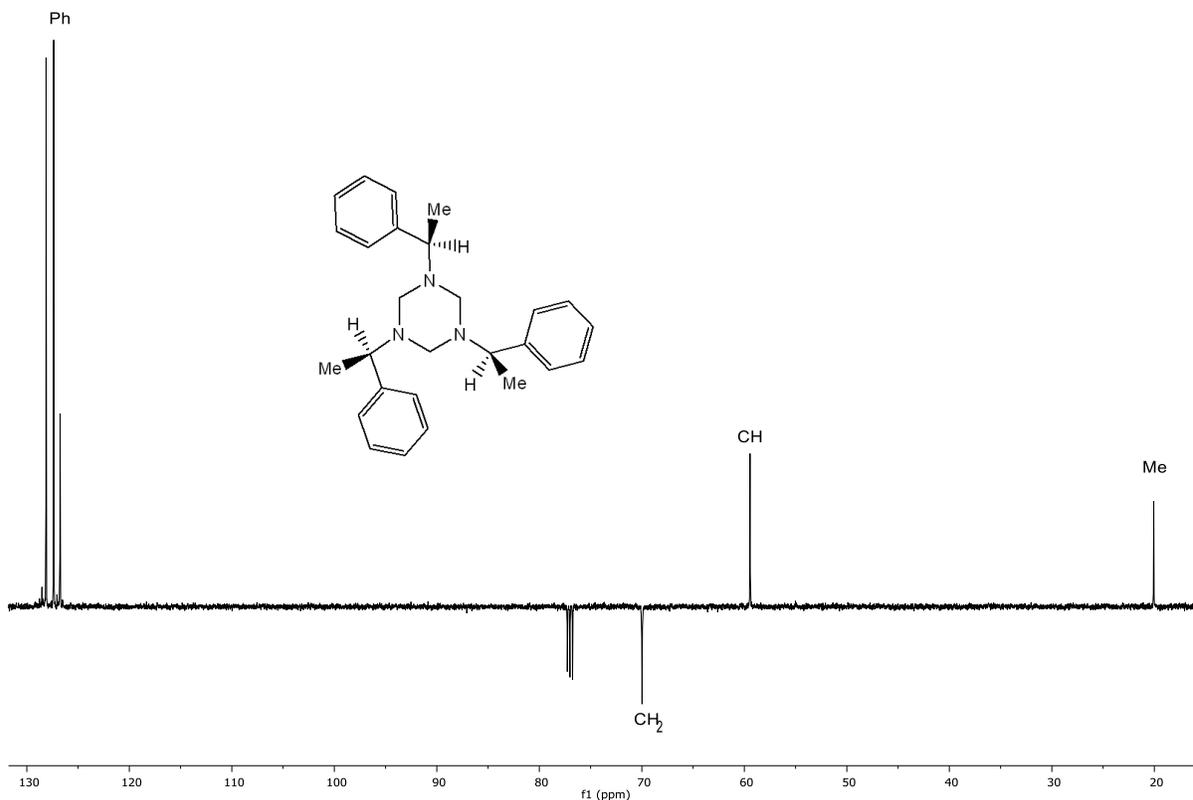


Figura 28. Espectro de RMN DEPT (CDCl_3 , 500MHz) de la 1,3,5-tris[(R)-(+)-feniletihexahidrotiazina

En un espectro de RMN de ^{13}C acoplado a protón, se puede notar la multiplicidad de triplete (a 70.14 ppm) del metileno que en protón se ve como señal ancha ($\delta = 3.27$), la cual tiene una constante de acoplamiento a un enlace de $^1J_{\text{C-H}} = 142.3$ Hz. En el mismo espectro se ve el metino ($\delta = 59.57$ ppm) como un doblete con una $^1J_{\text{C-H}} = 135.3$ Hz, y el metilo como un cuadruplete ($\delta = 20.23$ ppm) con un valor de $^1J_{\text{C-H}} = 127.0$ Hz. Todos estos valores caen próximos al rango habitual de 115 a 140 Hz típicos de constantes de acoplamiento $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ a un enlace.

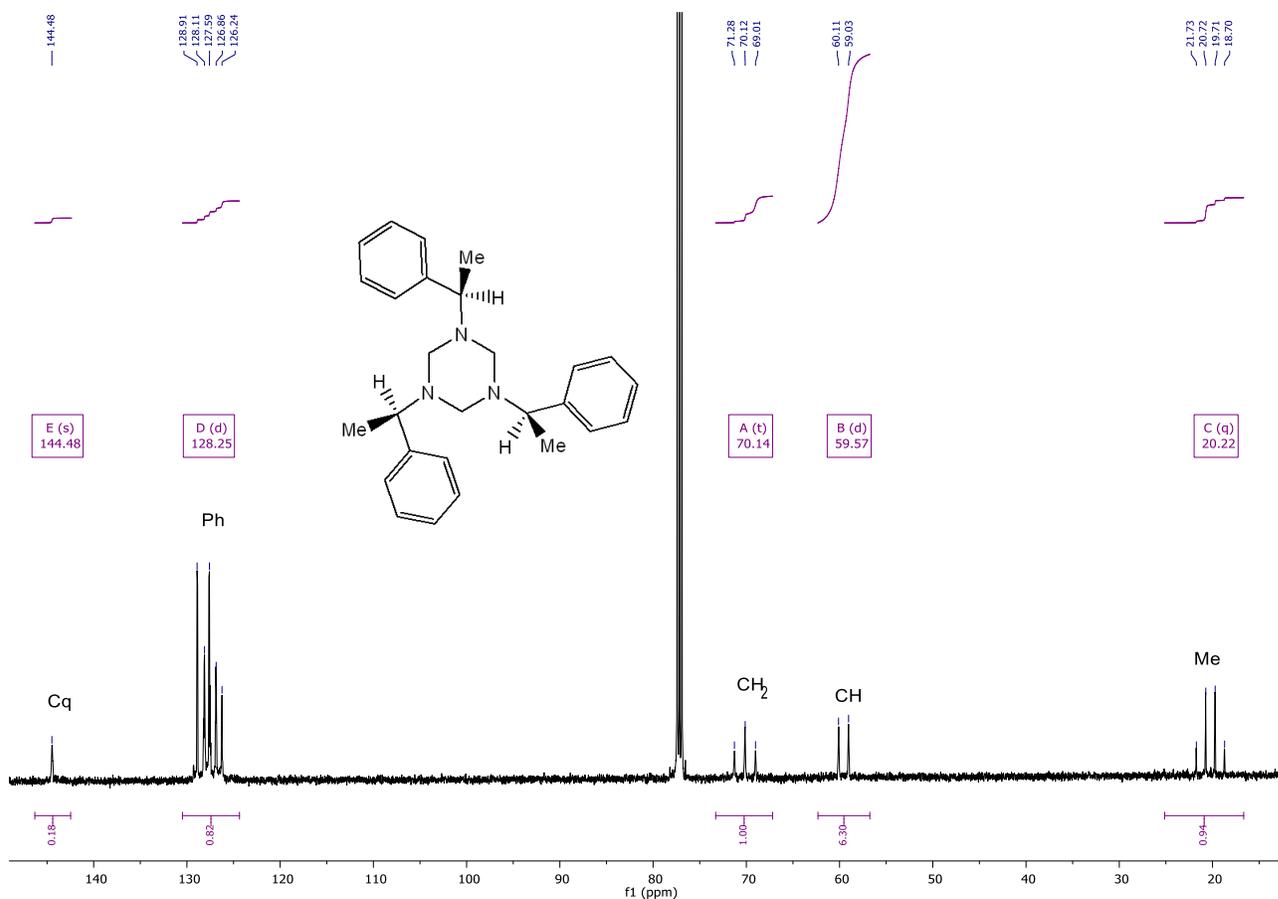


Figura 29. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 500MHz) de la 1,3,5-tris[(R)-(+)-feniletihexahidrotriazina. No considerar los valores de integración que aquí aparecen.

Lo que hasta ahora no se ha comentado, es que el desplazamiento de esa señal ancha a 3.27 ppm en RMN de ¹H asociada a un grupo metileno, se encuentra a campo más bajo de lo esperado para un grupo -CH₂-, es decir, mucho mayor al valor habitual de 1.70 ppm, lo que se puede estar asociado con la interacción a través de un enlace con un heteroátomo. Por otra parte, el espectro bidimensional HMBC de la Figura 30, muestra que el protón metínico, mantiene una correlación a largo alcance con el carbono de este -CH₂-heteroátomo, lo que sin duda está a tres enlaces, y no podría estar a dos enlaces debido a que no existe acoplamiento entre sus correspondientes protones. Con este análisis se puede proponer que el heteroátomo está formando un enlace entre ambos grupos funcionales, es decir, el fragmento en cuestión es Me-CH(Ph)-X-CH₂-, donde X es el heteroátomo en cuestión, y sabiendo que se parte de

la bencilamina no puede ser otro más que el átomo de nitrógeno. Es importante señalar que el protón CH correlaciona a todos los núcleos carbono presentes en la molécula (casi todos, excepto para los CH en *meta* y *para* del anillo, que están mucho más lejanos), lo que está de acuerdo con el fragmento identificado.

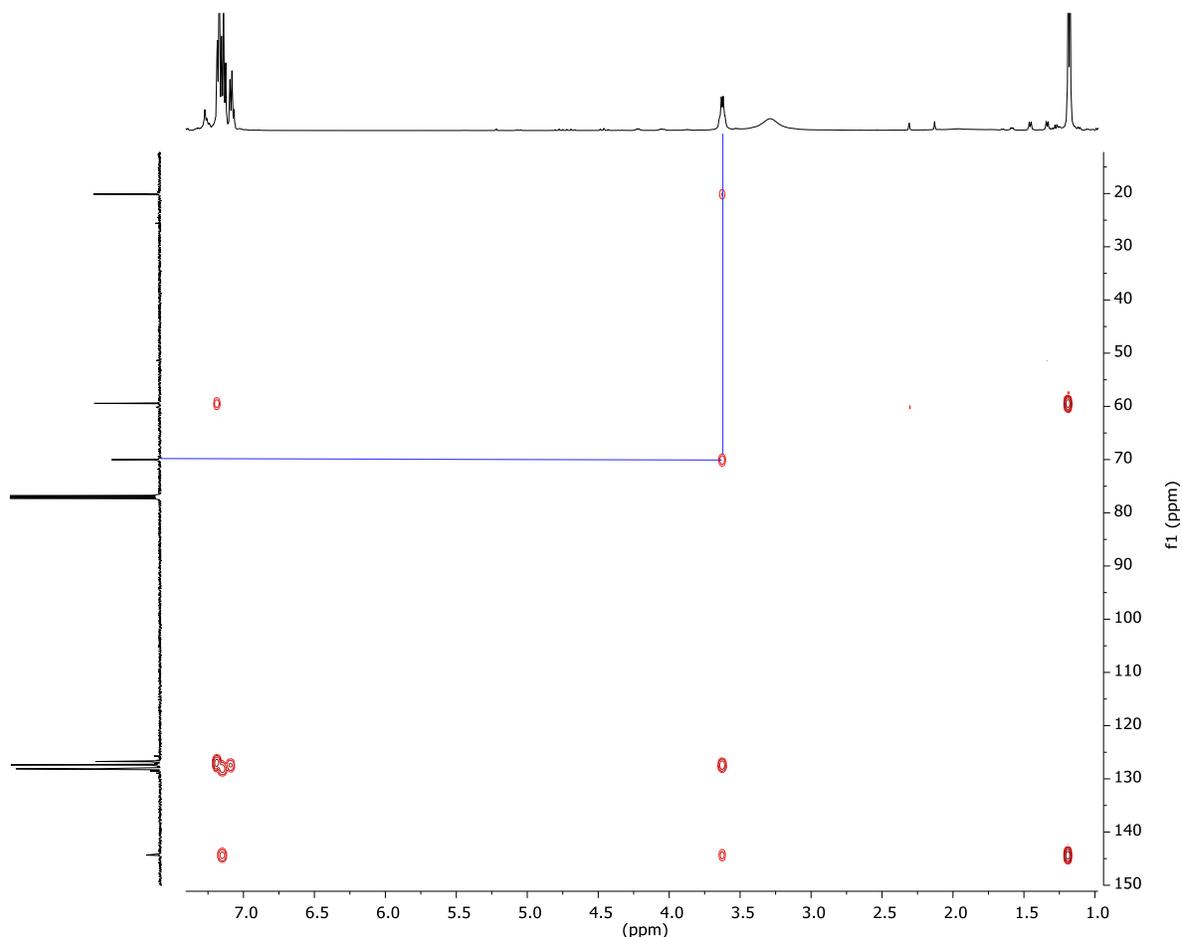


Figura 30. Espectro de RMN HMBC (CDCl₃, 500MHz) de 1,3,5-tris[(R)-(+)-feniletilhexahidrotriazina].

En ese mismo espectro de la Figura 30, se puede ver que la señal ancha, no muestra correlación con ningún carbono, y esto puede explicarse, si se considera que los hidrógenos experimentan un prolongado tiempo de relajación de sus núcleos en relación con el tiempo de adquisición de la resonancia magnética nuclear posiblemente debido a la cercanía con el átomo de nitrógeno. Finalmente, por NOESY (Figura 31),

queda explícitamente confirmado el fragmento descrito anteriormente, y la cercanía espacial que mantienen el metileno y el metino.

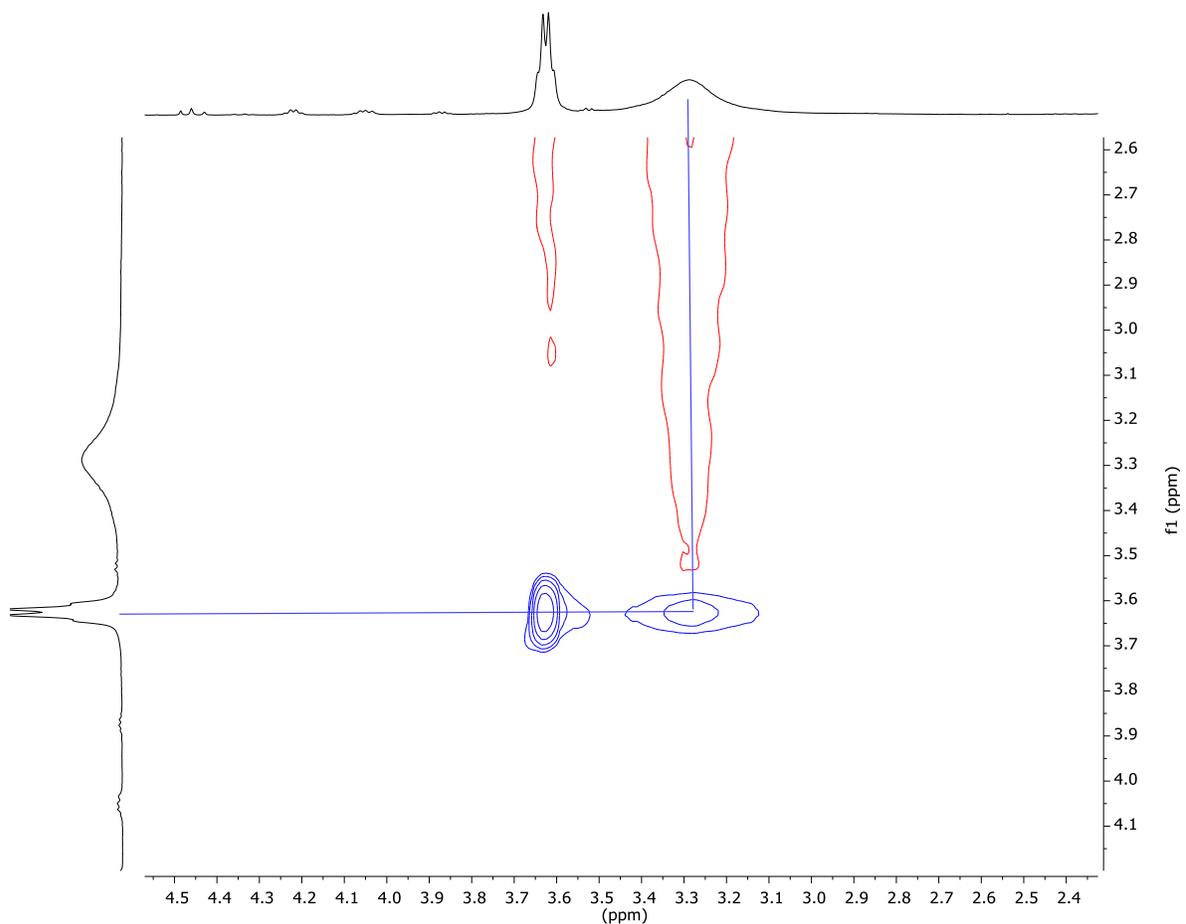


Figura 31. Espectro de RMN NOESY (CDCl₃, 500MHz) de 1,3,5-tris[(R)-(+)-feniletihexahidrotiazina].

Así, la razón de que la señal del metileno a 70.12 ppm se encuentre más desprotegida que la del metino a 59.57 ppm, pudiera deberse a que el metileno se encuentra enlazado a dos átomos de nitrógeno.

El último resultado que se logró obtener se obtuvo tras el estudio mediante análisis elemental, cuyos resultados muestra porcentajes de 79.00% y C, 10.22%. Por otro lado, el grupo de investigación de Flores-Parra del IPN⁵¹, aisló una serie de

hexahidrotriazinas sustituidas, con lo que tras analizar y contrastar los estudios de RMN obtenidos en este trabajo de tesis, se observa que la especie obtenida corresponde a la especie cíclica que se muestra en la Figura 32. El análisis elemental teórico de esa especie es de 81.16% C; 10.52% N y 8.32% H, lo que está dentro del rango experimental para carbono e hidrógeno de la molécula sintetizada. Cabe señalar que el porcentaje de hidrógeno experimental es sumamente bajo, debido a problemas actuales en el equipo con el que cuenta la División, por lo que en este trabajo se omitió ese resultado.

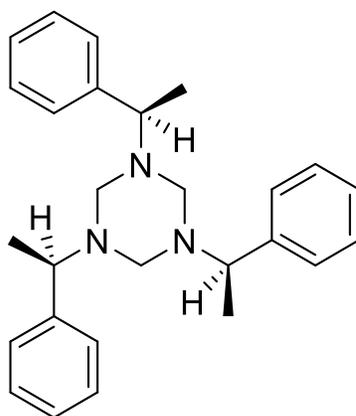
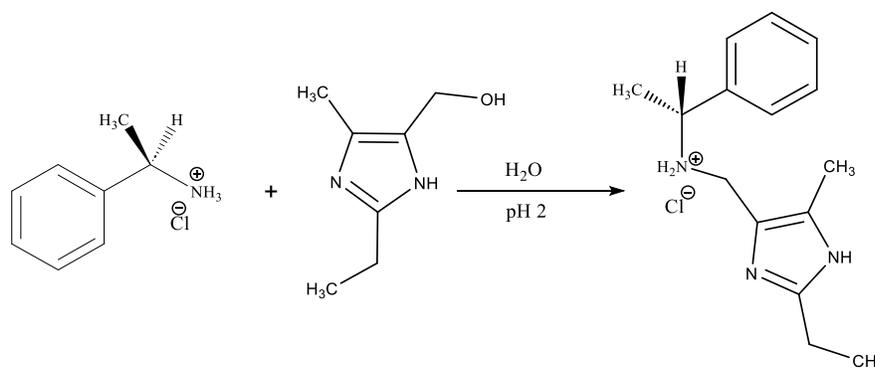


Figura 32. Compuesto sintetizado 1,3,5-tris[(R)-(+)-feniletihexahidrotriazina].

IV.1.3.2 Resultados a pH ácido

Debido a que a pH básico se obtuvo un producto diferente al deseado, se estudió la reacción para la síntesis del ligante MIAQ (Figura 33) a pH ácido bajo las condiciones de reacción indicadas en el Esquema 4.



Esquema 4. Reacción de síntesis del ligante MIAQ

La reacción se inicia con la adición de 2-etil-4-metil-5-hidroximetilimidazol previamente disuelto en H_2O , y cuando se adiciona una solución acuosa de clorhidrato de (R)-(+)- α -metil-bencilamina se obtiene un pH de aproximadamente 5. Es en ese momento donde la solución resultante se acidifica con HCl concentrado hasta alcanzar un pH~2. La agitación constante durante 9 días favorece la evaporación del disolvente dando lugar a un aceite, de donde se extrae el producto con acetona y se remueven impurezas tras lavados con diclorometano y éter etílico, de la tal manera que con este tratamiento se eliminan residuos de los materiales de partida que quedaron sin reaccionar.

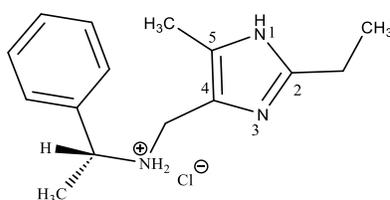


Figura 33. Estructura del ligante MIAQ

El estudio por RMN de ^1H que se muestra en la Figura 34, pone de manifiesto la obtención del clorhidrato de la amina sustituida con el imidazol. Las señales más características son los metilos a 2.27, 1.66 y 1.33 ppm, los cuales dan señales de distinta multiplicidad siendo singulete, doblete y triplete, y que se asignan de manera inequívoca al unido directamente al imidazol, al metilo del fragmento bencilamina y al

fragmento etilo del imidazol respectivamente. El metino a 4.57 ppm da una multiplicidad de cuadruplete debido precisamente a los tres protones del metilo vecino, mientras que, para distinguir los dos metilenos presentes en la molécula, basta saber que uno de ellos está directamente enlazado a un átomo de nitrógeno, por lo que se observa a campo bajo como un singulete ($\delta = 4.60$ ppm) y el otro, unido al imidazol, se localiza más protegido a campo alto como un cuadruplete ($\delta = 2.92$ ppm) debido al acoplamiento con el metilo vecino a 1.66 ppm.

Debido a que el espectro en solución fue obtenido en D_2O como disolvente no es posible observar las señales correspondientes a los protones unidos al nitrógeno, no obstante, las multiplicidades e integrales de las señales restantes corresponden perfectamente a las esperadas para el ligante MIAQ.

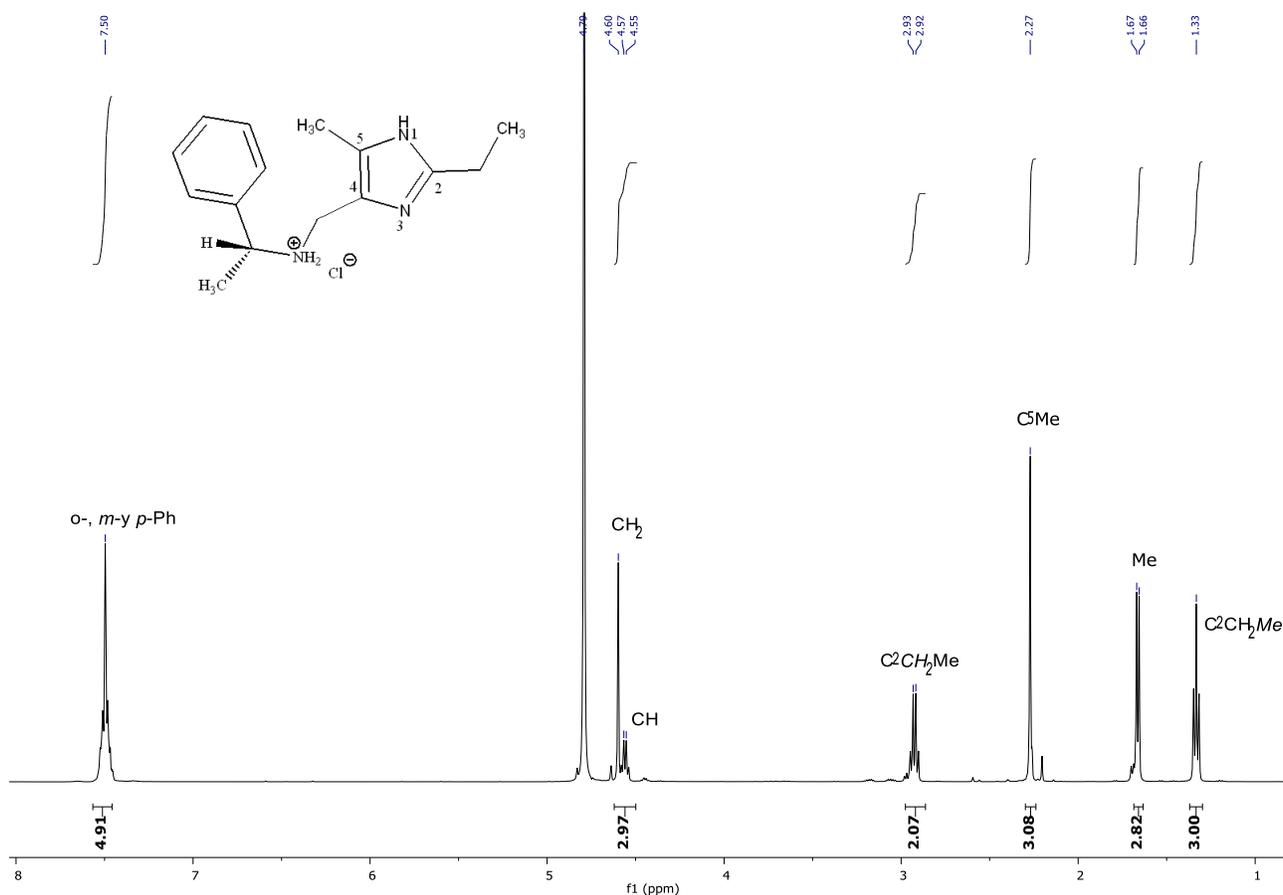


Figura 34. Espectro de RMN de 1H (D_2O , 500MHz) del ligante MIAQ

Por su parte, el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ muestra que los metilos resuenan a $\delta = 7.78$, 10.31 y 19.28 , para el unido al imidazol, el de la bencilamina y el del fragmento etilo unido al imidazol, respectivamente. El metino resuena a 51.01 ppm, y los metilenos unidos al grupo NH_2^+ y al imidazol, resuenan a $\delta = 52.09$ y 18.88 ppm respectivamente. Como se puede ver el mismo espectro de la Figura 35, el resto de las señales que aparecen a energías más altas (campo bajo) corresponden a núcleos de carbono de tipo aromático, con excepción de la señal más protegida y que resuena a 125.82 ppm, que esta asignada al carbono metínico del fragmento bencilamina. Finalmente, la señal más desprotegida de todas y que se observa a 147.79 ppm corresponde al carbono cuaternario al que está unido el grupo etilo sobre el anillo de imidazol.

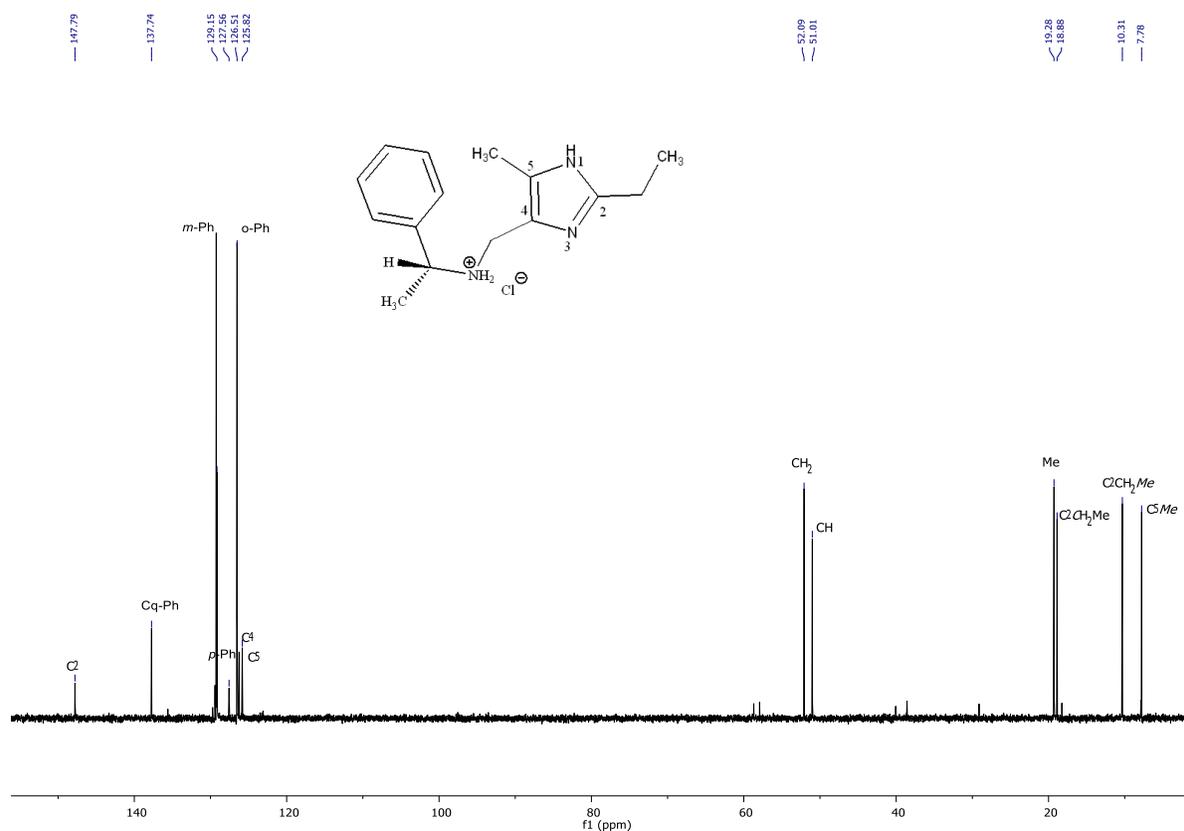


Figura 35. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (D_2O , 500MHz) del ligante MIAQ

Las señales de los metilenos presentes en la molécula se pudieron determinar mediante un espectro de RMN APT (Figura 36), los cuales se observan con fase negativa. Como se mencionó previamente, la señal del metileno puente entre la molécula de imidazol y la amina aromática se encuentra desplazado a 52.09 ppm debido a su unión con el átomo de nitrógeno. Este valor se encuentra ligeramente a campo más alto en comparación con su precursor, ya que al estar unido a un átomo de oxígeno se desprotege dando un desplazamiento de 54.34 ppm (Figura 21) siendo un $\Delta\delta = 2.25$ ppm. El otro par de metilenos presenta un $\Delta\delta = 1.85$, siendo el correspondiente al MIAQ ligeramente más protegido.

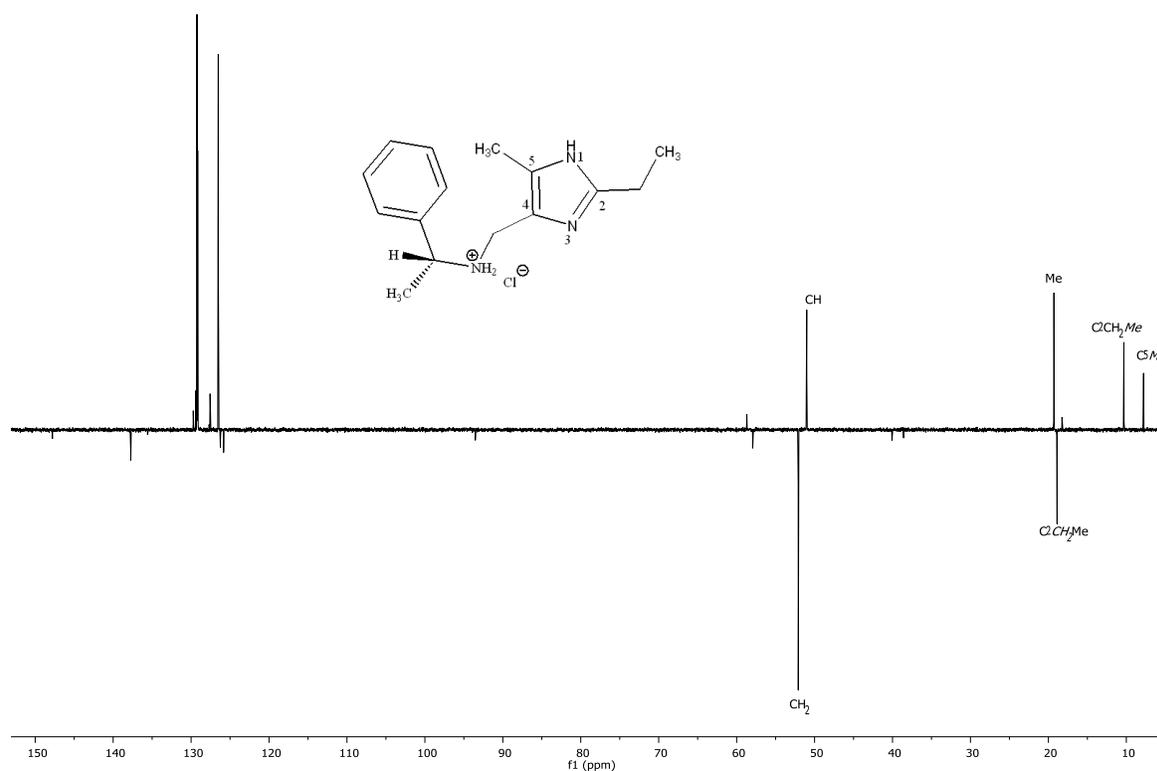


Figura 36. Espectro de RMN APT (D₂O, 500MHz) del ligante MIAQ

La asignación completa de todos los núcleos de protón y carbono de la molécula MIAQ, fue posible tras completar el estudio de RMN con espectros bidimensionales HSQC (Figura 37) y HMBC (Figura 38). Así se puede ver en el primer espectro la correlación que tienen los núcleos alifáticos con sus correspondientes carbonos a los que están

unidos de manera directa, y en el segundo espectro se aprecia la correlación que tienen ambos tipos de núcleos a más de un enlace.

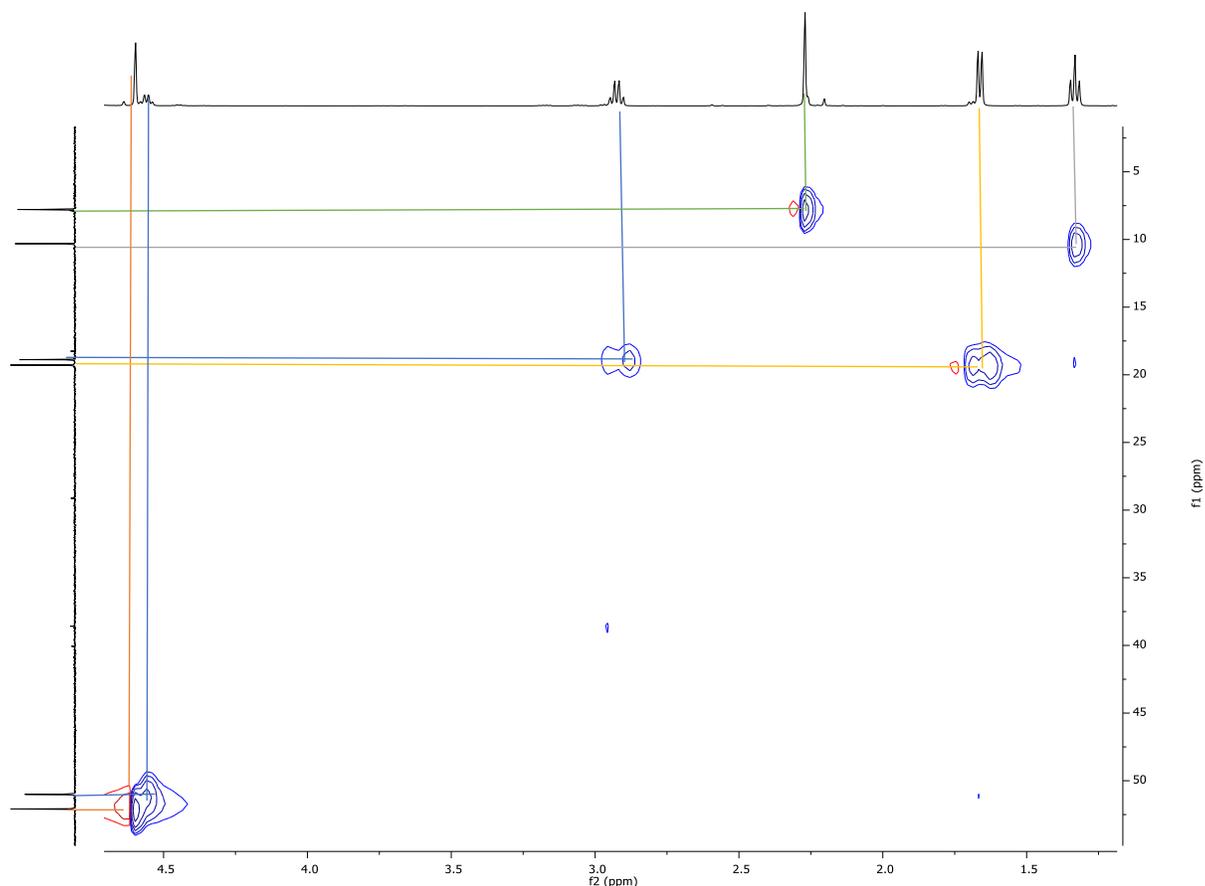


Figura 37. Espectro de RMN HSQC (D₂O, 500MHz) del MIAQ.

Aunque en el espectro HMBC de la Figura 38, se puede ver la correlación de los protones y carbonos de ambos fragmentos separados por el grupo —NH_2^+ , se evidencia que la correlación entre átomos grupos es tan débil que no se alcanza a apreciar, es decir, en el espectro no hay evidencia de la correlación heteronuclear entre el metino y el metileno unidos al —NH_2^+ , esto puede deberse a que la distancia entre los núcleos es considerable, pues se sabe que esta juega un papel importante en la interacción spin-spin que se transmite a través de los enlaces químicos.

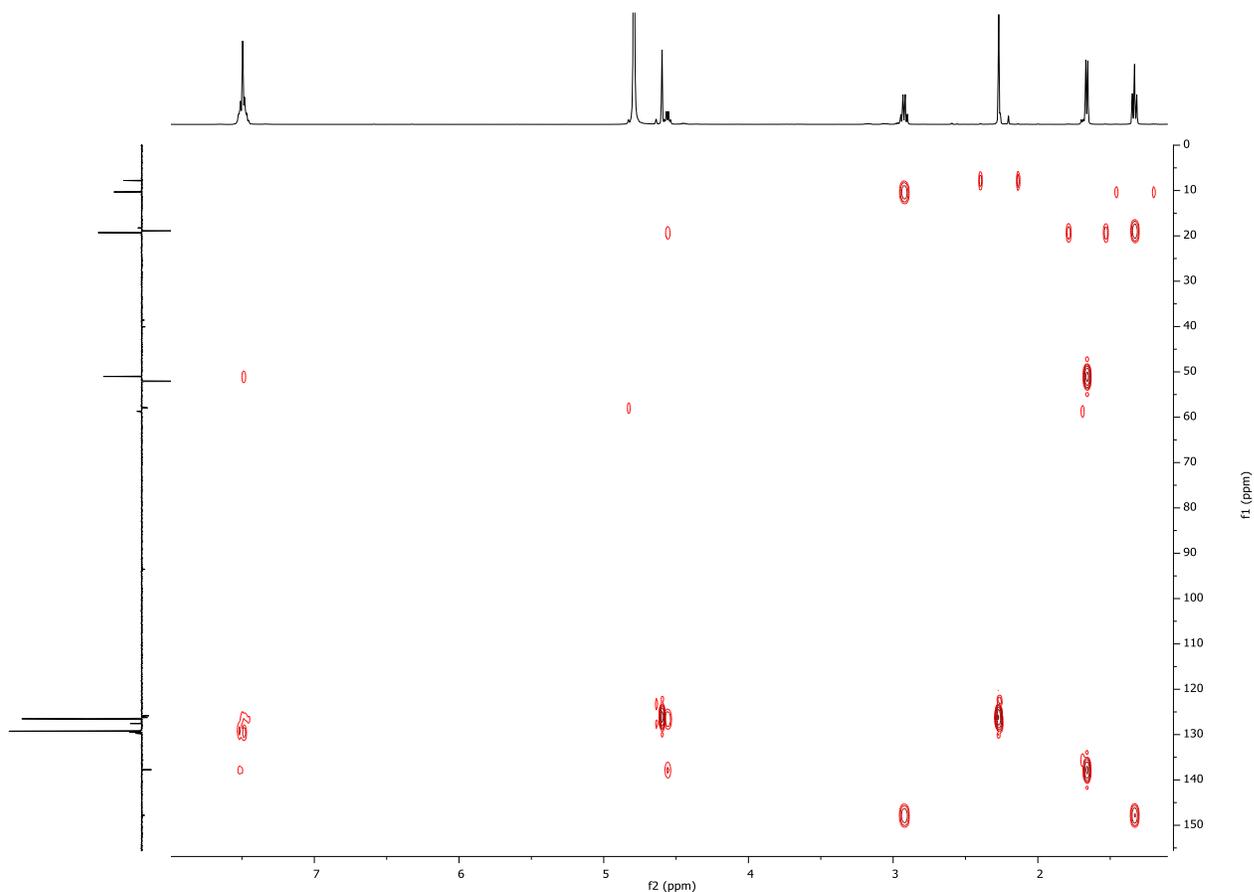


Figura 38. Espectro de RMN 2D HMBC (CDCl_3 , 500MHz) del MIAQ

Por su parte, el ligante MIAQ también se estudió mediante espectroscopia infrarroja. En el espectro de FT-IR de la Figura 39 se observan las bandas de alargamiento de enlace correspondientes al O-H y N-H, a $\nu(\text{OH})$ 3416 cm^{-1} y $\nu(\text{NH})$ 2970 cm^{-1} , aunque en realidad esta región no se ve completamente definida, ya que la muestra es sumamente higroscópica y forma puentes de hidrógeno con el agua de hidratación. La frecuencia de vibración a 1658 cm^{-1} , está asociada al enlace C=C de los grupos aromáticos presentes en el ligante.

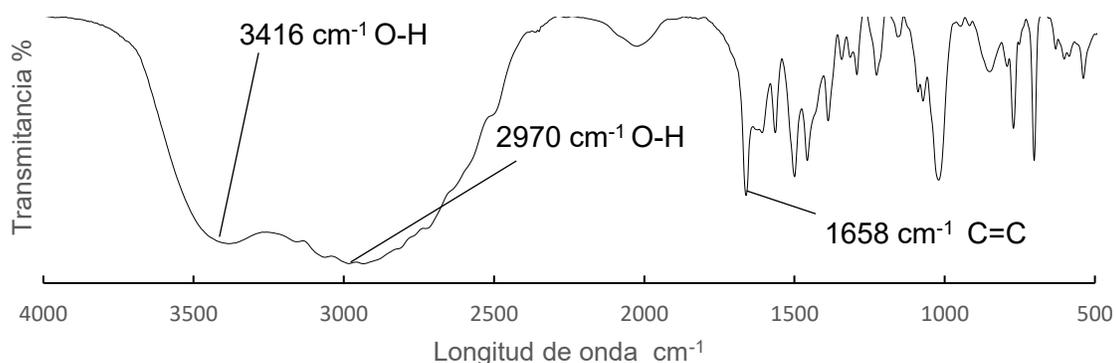
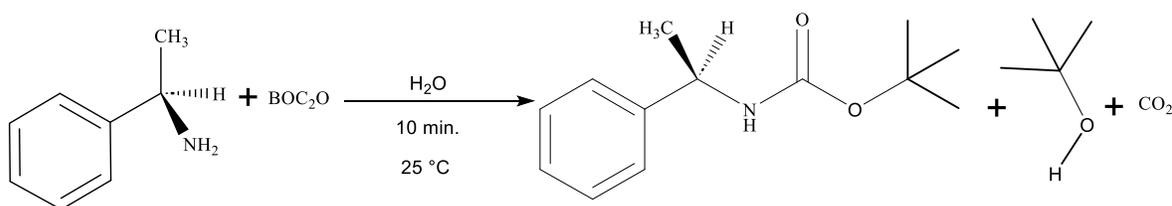


Figura 39. Espectro de FT-IR del ligante MIAQ

IV.1.4 Síntesis del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico

De acuerdo con lo reportado por el grupo de Stocker⁵⁰, el uso de una amina primaria en reacciones de condensación tipo Mannich puede dar lugar a mezclas de productos derivados de la condensación con uno o ambos hidrógenos del nitrógeno, mientras que con una amina secundaria solo un producto es posible. Para evitar una doble condensación sobre la (R)-(+)- α -metil-bencilamina, en este proyecto se consideró proteger una posición sobre la amina, convirtiendo la amina primaria en una amina secundaria, con el claro objetivo inducir una sola condensación posteriormente. Así, en la búsqueda de las mejores condiciones para la síntesis del ligante bidentado MIAQ se llevó a cabo la protección con el grupo protector BOC empleando di-terc-butil dicarbonato, tal como se muestra en el Esquema 5.



Esquema 5. Reacción de síntesis del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico

Como se puede ver el Esquema 5, la reacción de (*R*)-(+)- α -metil-bencilamina con un equivalente de (BOC)₂O se produce de manera rápida, y a los 10 minutos de reacción se obtiene el producto como un precipitado de color blanco, que al separar por filtración y recristalizar posteriormente en etanol, se obtiene en un 90% de rendimiento. El sólido es soluble también en diclorometano, éter etílico, cloroformo y acetonitrilo. Además, presenta un punto de fusión de 81 °C, y mediante un estudio por análisis elemental se obtuvieron los siguientes porcentajes de 70.22% para carbono y 6.36% para nitrógeno, los cuales concuerdan con los porcentajes teóricos de 70.45% y 6.32% respectivamente, siendo consistente con la estructura propuesta de la Figura 40. Los porcentajes máxicos de 8.65% de hidrógeno y 14.45% de oxígeno, completan la composición total de la molécula.

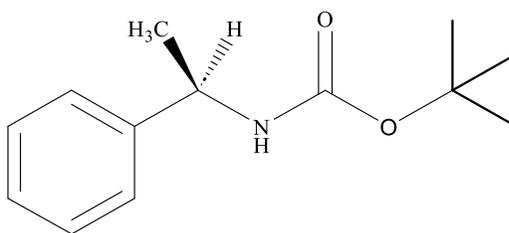


Figura 40. Estructura de (*R*)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico.

El producto también fue analizado mediante RMN de ¹H. En la Figura 41, se pueden ver las señales correspondientes al fragmento BOC, con desplazamiento de 1.42 ppm para los tres grupos metilos, y observando en RMN de ¹³C{¹H} señales a $\delta = 28.55$, 79.50 y 155.19 ppm para los carbonos de tipo metilos, y cuaternarios del terbutilo y carbonilo respectivamente. Evidentemente, el desplazamiento respecto al (BOC)₂O es una evidencia de la protección y enlace sobre el grupo amina. Por su parte, el fragmento restante del compuesto muestra desplazamientos a 4.80 y multipletes traslapados en un rango de 7.23 a 7.34, siendo la primera señal asignada a dos protones; del grupo amina y CH, y la segunda señal que integra para cinco protones asignada al grupo fenilo. Cabe mencionar que el metilo enlazado al CH resuena a la misma frecuencia que los metilos del BOC.

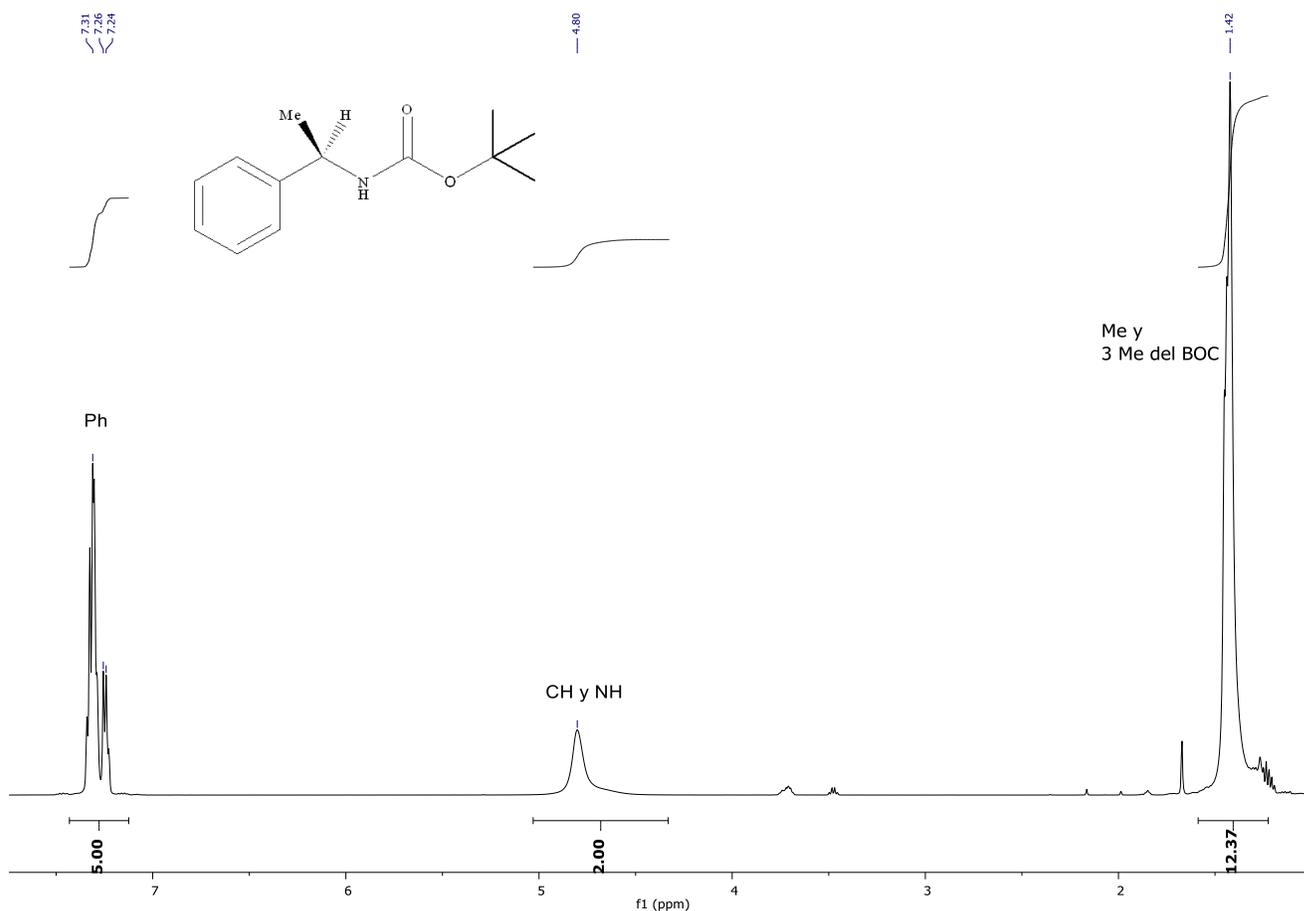


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) de (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico.

El espectro de la Figura 42 muestra el resto de las señales de la molécula protegida con BOC. Se observan los desplazamientos químicos a $\delta = 126.07$, 127.23 , 128.72 y 144.21 para los carbonos aromáticos de las posiciones meta, para, orto y cuaternario respectivamente, mientras que a energías más bajas a 50.23 ppm resuena el carbono del grupo CH, y el metilo enlazado a él, resuena a 22.78 ppm.

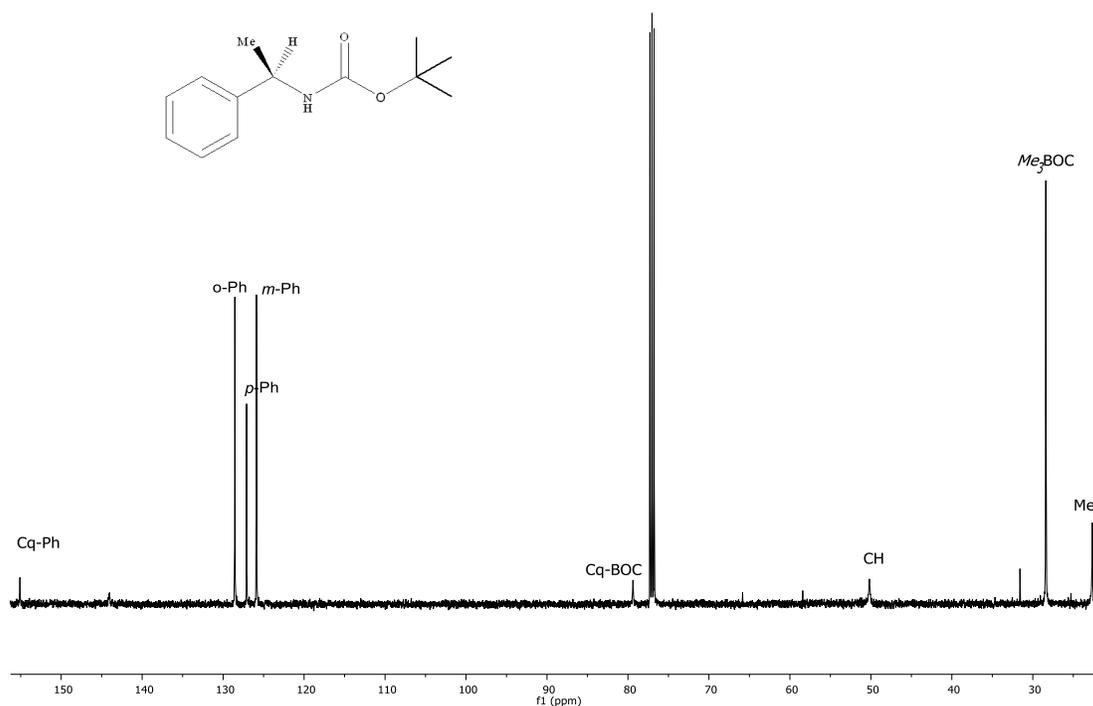


Figura 42. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 500MHz) del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico.

Como se mencionó anteriormente, los protones CH_3 tanto del terbutilo como del fragmento bencilamina se traslapan y dan una sola señal (ver Figura 41). Sin embargo, sus respectivos núcleos de carbono no presentan el mismo ambiente químico, y resuenan a diferente frecuencia, estando el metilo unido a la bencilamina a campo ligeramente más alto que en el grupo terbutilo, encontrándose desplazado 5.77 unidades más a la derecha según el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de la Figura 42, y siendo corroborado con el espectro bidimensional HSQC que se muestra en la Figura 43. En este último espectro se puede notar de manera más precisa que los protones del metilo unido a la bencilamina resuenan una centésimas o quizás décimas más a la izquierda respecto al terbutilo, tal es el caso que se aprecia un pequeño hombro en la señal, pero que por ser ligeramente ancha en este trabajo se ha considerado que todos poseen el mismo desplazamiento de 1.42 ppm.

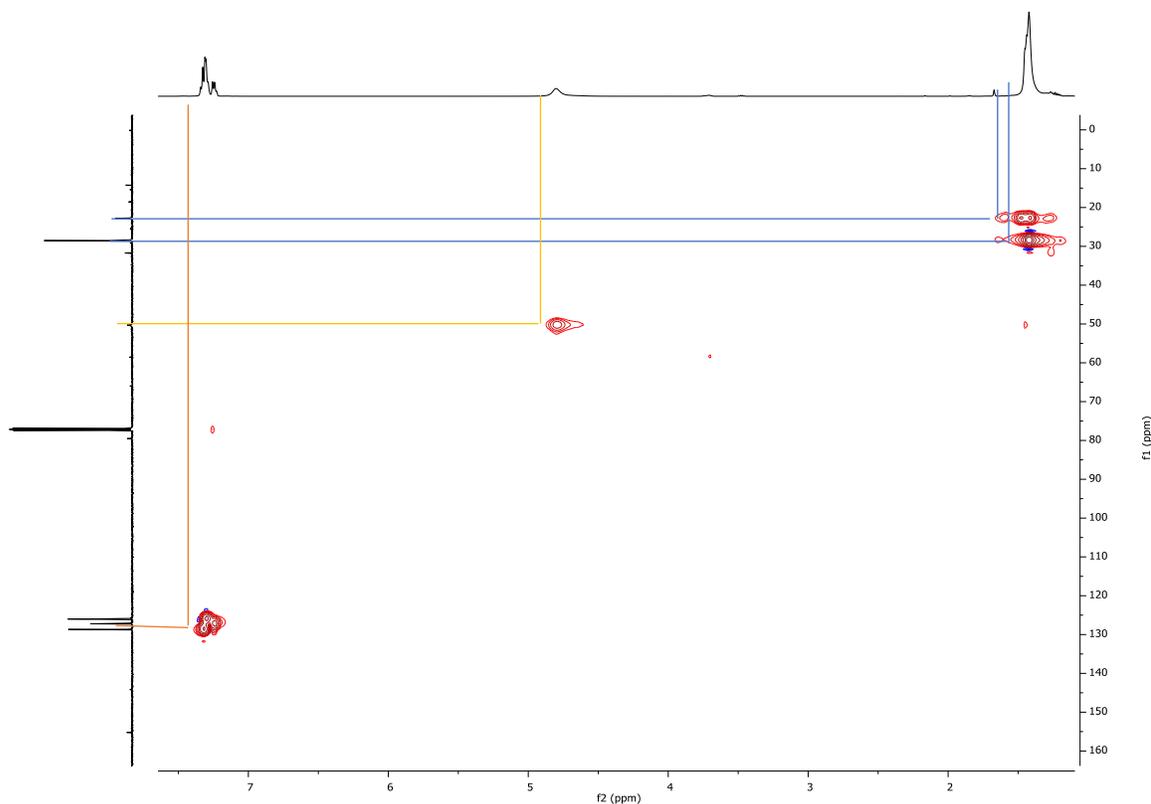


Figura 43. Espectro de RMN HSQC (CDCl_3 , 500MHz) del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico.

Como parte de la elucidación estructural del ligante protegido, se lograron obtener cristales adecuados para el estudio de difracción de rayos X. Así, la cristalización del compuesto de la Figura 40 mediante evaporación lenta de una solución saturada en etanol, conduce a la formación de cristales incoloros. El resultado se muestra en la proyección del diagrama ORTEP de la Figura 44, y las tablas de colección de los datos de difracción de rayos X se presentan en el Anexo para su completa consulta.

El compuesto (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico cristaliza en un sistema monoclinico. Tras análisis de los datos se observa que el N1 tiene una geometría trigonal plana, forman los enlaces con el carbono del carbonilo, el grupo metino y el hidrógeno. El carbonilo por su parte presenta una distancia de enlace C9-O1 de 1.210 Å, consistente con un enlace doble para este grupo funcional, mientras que la distancia C9-O2 es ligeramente más larga, siendo de 1.350 Å, propia de un

enlace sencillo. El nitrógeno por su parte presenta una distancia de enlace de 1.464 Å en el enlace N1-C7, pero es mucho más corto en el enlace N1-C9, pues la distancia es de tan solo 1.327 Å. Esta distancia tan corta indica que tiene un fuerte carácter de doble enlace con el carbono del carbonilo, lo que indica que la densidad electrónica se encuentra deslocalizada entre los átomos de N1-C9-O1. Este resultado también es consistente con la geometría trigonal plana, pues en caso de ser completamente una amina primaria de tipo RN(H)R', debería de tener una geometría tetraédrica asociada a una hibridación sp^3 , pero que más bien está asociada a la hibridación sp^2 , por lo que se espera que el par electrónico de no enlace se encuentre en un orbital p puro y seguramente formando parte del sistema deslocalizado juntos con los electrones π del carbonilo. Además, los ángulos de enlace alrededor del nitrógeno son de 118.87, 118.75 y 122.37°, siendo el más grande el formado por C7-N-C9, lo que define la planaridad alrededor del átomo de nitrógeno.

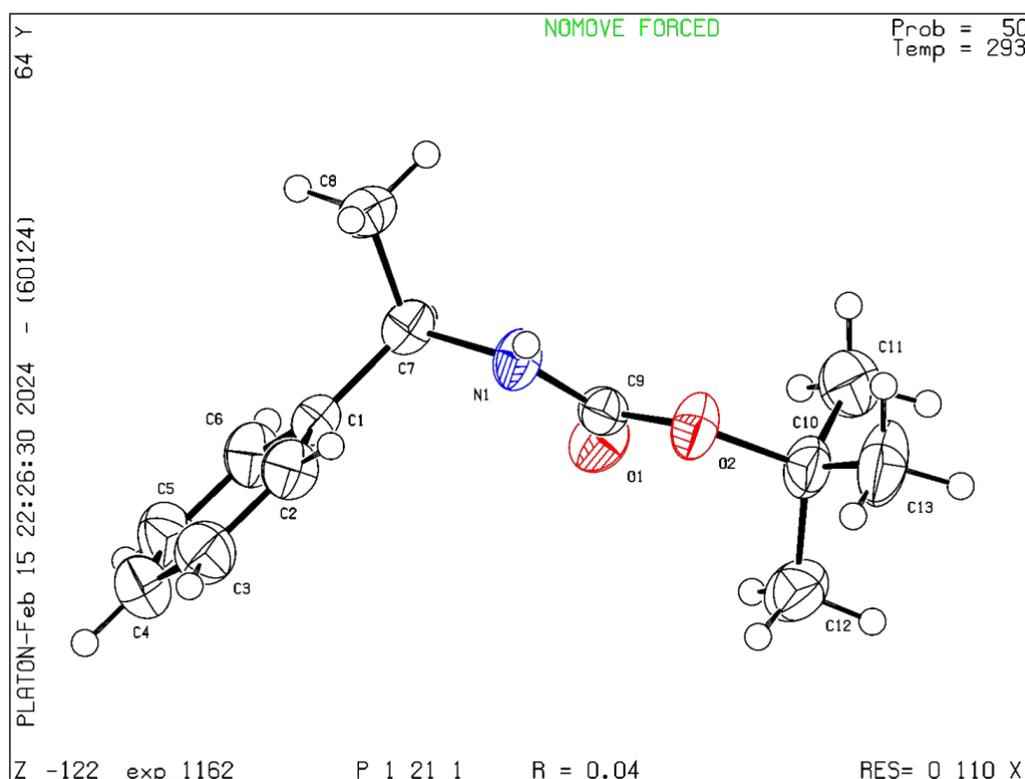


Figura 44. Estructura de rayos-X del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico.

En la Figura 45 se muestra el espectro de FT-IR de esta especie orgánica, donde se puede ver a 3383 cm^{-1} la señal correspondiente a la frecuencia de vibración del enlace N-H. Este valor a altas frecuencias es indicativo de una posición *trans* respecto al grupo carbonilo, ya que reportes⁵² indican que a 3200 cm^{-1} o a menos frecuencias son indicativos de una conformación *cis*, junto con la presencia de otra banda característica a 1540 cm^{-1} que está ausente en el caso de la Figura 45. El grupo carbonilo por su parte, muestra una frecuencia de vibración $\nu(\text{CO}) = 1519\text{ cm}^{-1}$, que también es consistente con la posición *trans* en el grupo HN-CO, mientras que la señal que se encuentra ligeramente a la izquierda a 1687 cm^{-1} , corresponde a la frecuencia de vibración de alargamiento de los dobles enlaces C=C presentes en la molécula.

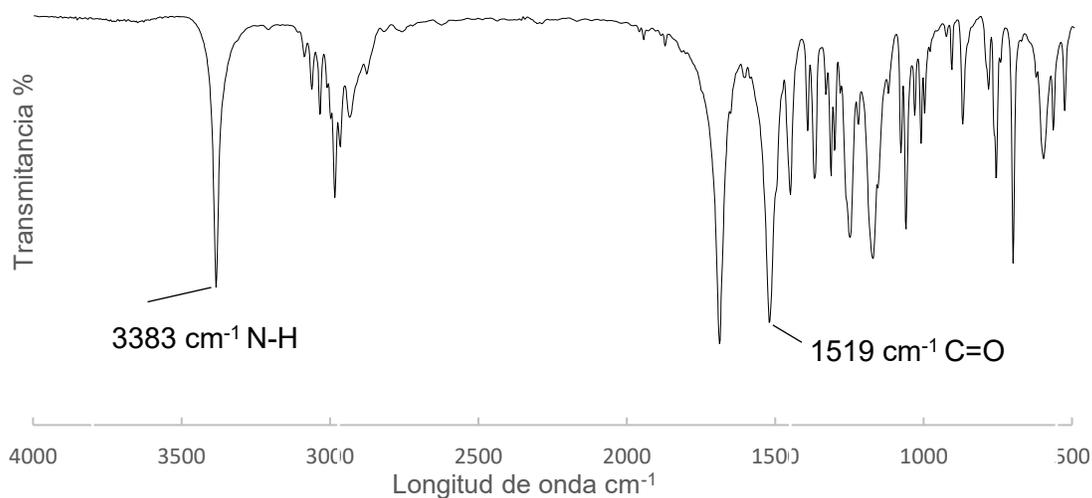


Figura 45. Espectro de FT-IR de (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico.

La estructura de este compuesto que se muestra en la Figura 40, es un tipo de compuesto denominado carbamato, y que puede ser descrita mediante las siguientes estructuras resonantes que se muestran en la Figura 46. En la estructura **A** el nitrógeno mantiene un par electrónico del nitrógeno en un orbital p, y el oxígeno presenta un doble enlace con el carbono, tanto el nitrógeno como el oxígeno son átomos neutros a diferencia de la estructura **B**, en donde ahora el nitrógeno mantiene una carga positiva y el oxígeno una carga negativa, siendo localizado el doble enlace entre el

nitrógeno y el carbono. La estructura **C** corresponde a una especie más adecuada, en donde existe la deslocalización electrónica entre los átomos de N, C y O, lo que podría ser mejor descrito como un carbamato alílico.⁵³

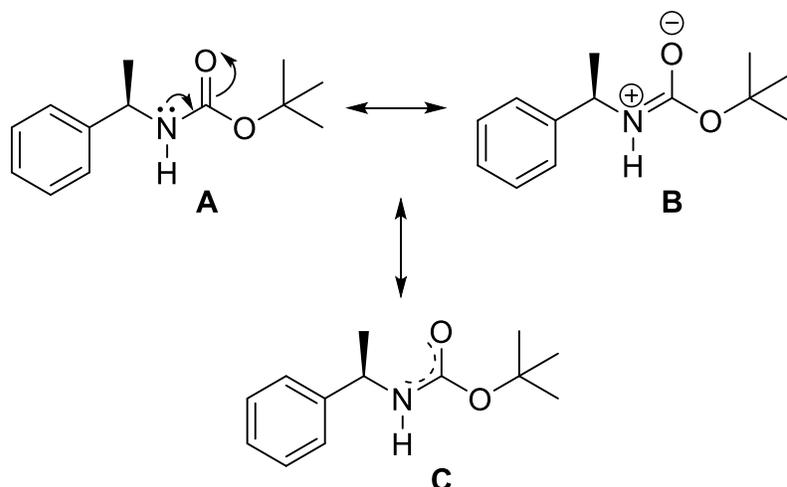
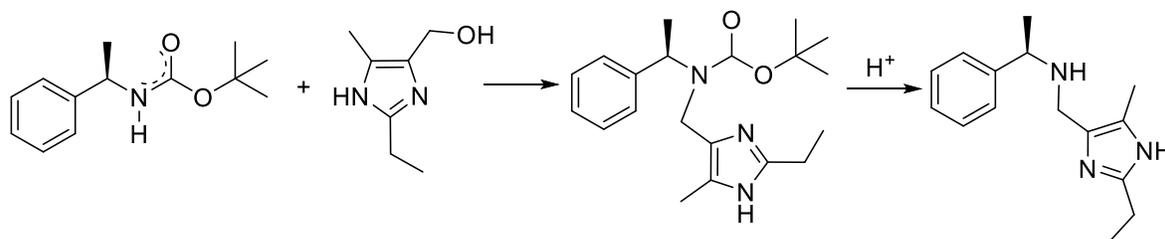


Figura 46. Estructuras resonantes de la especie carbamato alílico sintetizado.

Con los buenos resultados conseguidos en la obtención del carbamato alílico, se dio paso a emplear una ruta de síntesis adecuada para la obtención del ligante MIAQ. Así, la reacción de condensación Mannich con el hidroximetilimidazol daría lugar al producto protegido MIAQ-BOC, que mediante un tratamiento en medio ácido o mediante calor conduciría al ligante deseado MIAQ, tal como se muestra en el Esquema 6.



Esquema 6. Ruta alterna para la síntesis del ligante MIAQ.

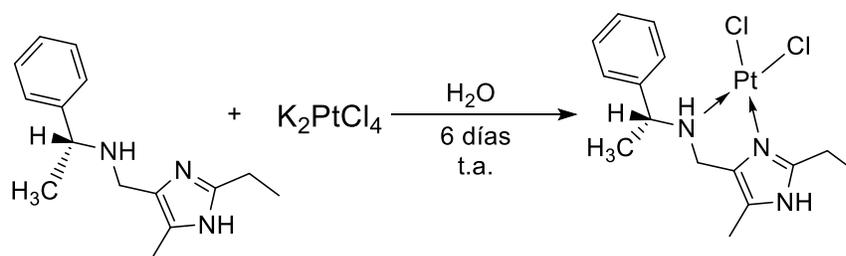
A pesar de los intentos realizados para obtener el ligante MIAQ a partir del carbamato alílico siguiendo las condiciones ácidas de reacción habituales de la condensación de Mannich, es decir, empleando HCl como catalizador, y probando también con PTSA, siempre se observó en el matraz de reacción la mezcla de los reactivos.

IV.2 Síntesis de los complejos de platino

IV.2.1 Síntesis del complejo $\text{PtCl}_2(\text{MIAQ})$

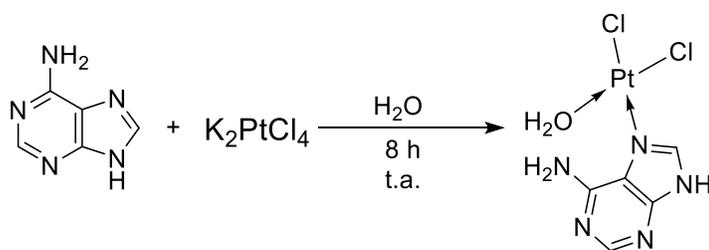
En vista de que el ligante MIAQ solo se pudo obtener mediante la ruta descrita en el Esquema 4 en un 68% de rendimiento bajo las condiciones previamente descritas, se continuó con la síntesis de los complejos de platino. La primera reacción se realizó empleando cantidades estequiométricas del ligante y el complejo K_2PtCl_4 , mediante la adición del precursor metálico previamente disuelto en una solución del ligante, agitando la disolución acuosa concentrada durante seis días a temperatura ambiente. El sólido resultante de color café oscuro que se obtuvo mediante lavados con agua presenta un punto de descomposición a partir de 180 °C, por lo que es evidente que se trata de un complejo de coordinación formado por la coordinación del ligante MIAQ con el átomo de platino. Además, el resultado de la conductividad molar medida de su disolución en DMSO corresponde a un no electrolito, por lo que se trata de un complejo neutro en donde los cloros aún permanecen coordinados al átomo de platino. Con todo esto, se puede proponer una estructura en donde el complejo formado es una especie plano-cuadrada de platino(II), en donde el ligante ocupa dos sitios de coordinación del metal, favorecidos por una coordinación bidentada del ligante a través de dos átomos de nitrógeno.

El complejo presentó punto de descomposición a 180°C y una conductividad molar en DMSO de correspondiente a un no electrolito, faltan estudios de caracterización para poder determinar su estructura, en el Esquema 7 se presenta una propuesta de estructura del producto obtenido de la reacción del ligante MIAQ con la sal de platino.



Esquema 7. Reacción de síntesis del complejo PtCl₂(MIAQ)

Tal como se puede ver en el Esquema 7, el ligante debe comportarse como un ligante neutro, manteniendo los protones de la amina y del anillo de imidazol. El ligante entonces debe estar enlazado al metal específicamente a través de los pares electrónicos del nitrógeno de la amina y del nitrógeno del imidazol de la posición 3, formando un ciclo quelato de cinco miembros. Existe también la posibilidad de que una molécula de disolvente ocupe un sitio de coordinación, de esta forma el ligante actuaría como ligante neutro monodentado, coordinando a través del nitrógeno de la posición 3 del imidazol, es decir, de manera análoga al reportado por Khan⁵⁴ en la síntesis de un complejo de platino(II) empleando adenina como ligante (ver Esquema 8).



Esquema 8. Reacción de síntesis del complejo PtCl₂(Ad)H₂O.

En el espectro de RMN de ¹H de la Figura 47, se aprecian señales anchas tanto en la parte aromática como en la parte alifática, además de señales entre 4.00 y 5.25 ppm. Ya que las señales no están bien definidas es un reto realizar las asignaciones de los núcleos presentes en la molécula, y es indiscutible que el espectro está más bien relacionado con una mezcla de productos. Aun así, en esa mezcla existen compuestos

que tienen el fragmento aromático de la bencilamina, pero sorprende que, en la región de los metilos, entre 1.00 y 2.00 ppm no se vean definidos como para asociar al fragmento del imidazol. El metileno del grupo etilo podría encontrarse a 4.41 ppm, y hay una señal de menor intensidad, pero comparable a 5.07 ppm, lo que podría estar asociados a dos tipos de grupos imidazolilos.

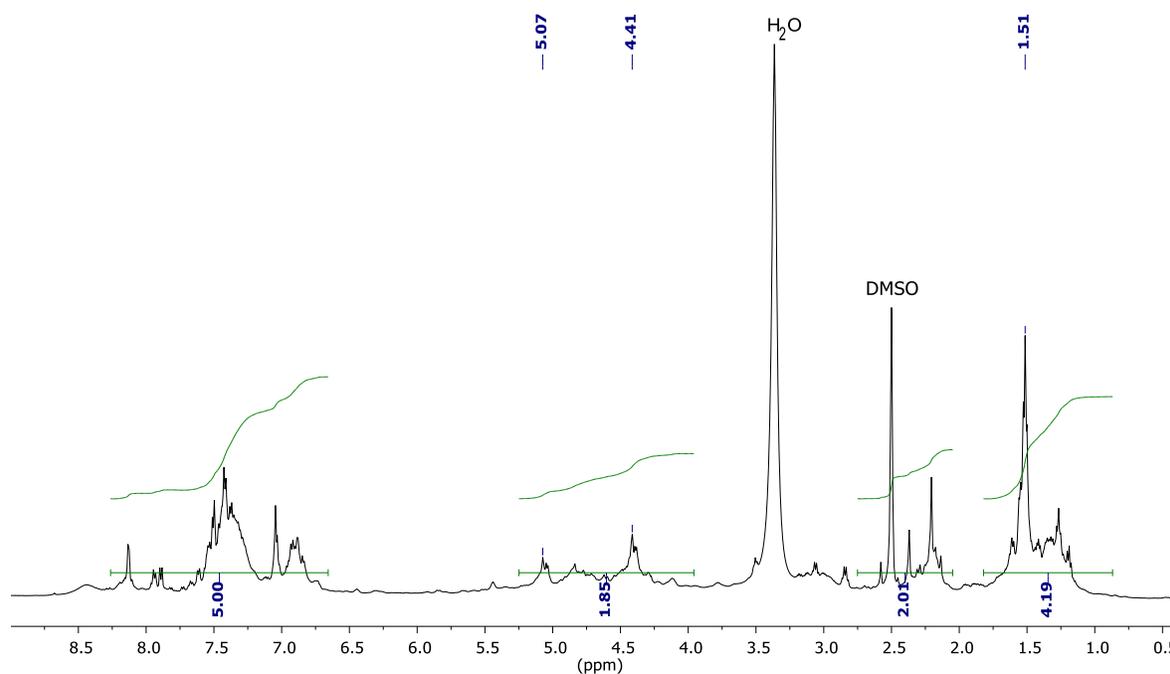


Figura 47. Espectro de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 25 °C, 500MHz) de una fracción de la reacción del ligante MIAQ con K_2PtCl_4 .

En el espectro bidimensional HSQC de la Figura 48, se observa que la señal a 1.51 ppm en RMN de ^1H está asociada a dos núcleos de ^{13}C a 21.26 y 27.66 ppm, lo que podría asociarse a dos tipos de metilos del fragmento de bencilamina, que, aunque tienen el mismo ambiente magnético en protón, son muy distintos en carbono 13. Lo que corrobora que al menos hay dos especies mayoritarias en la mezcla, la propuesta entonces es que en una de ellas el ligante este de forma bidentada mientras que, en la otra, el ligante se encuentra coordinado de manera monodentada, análogamente al producto del Esquema 8.

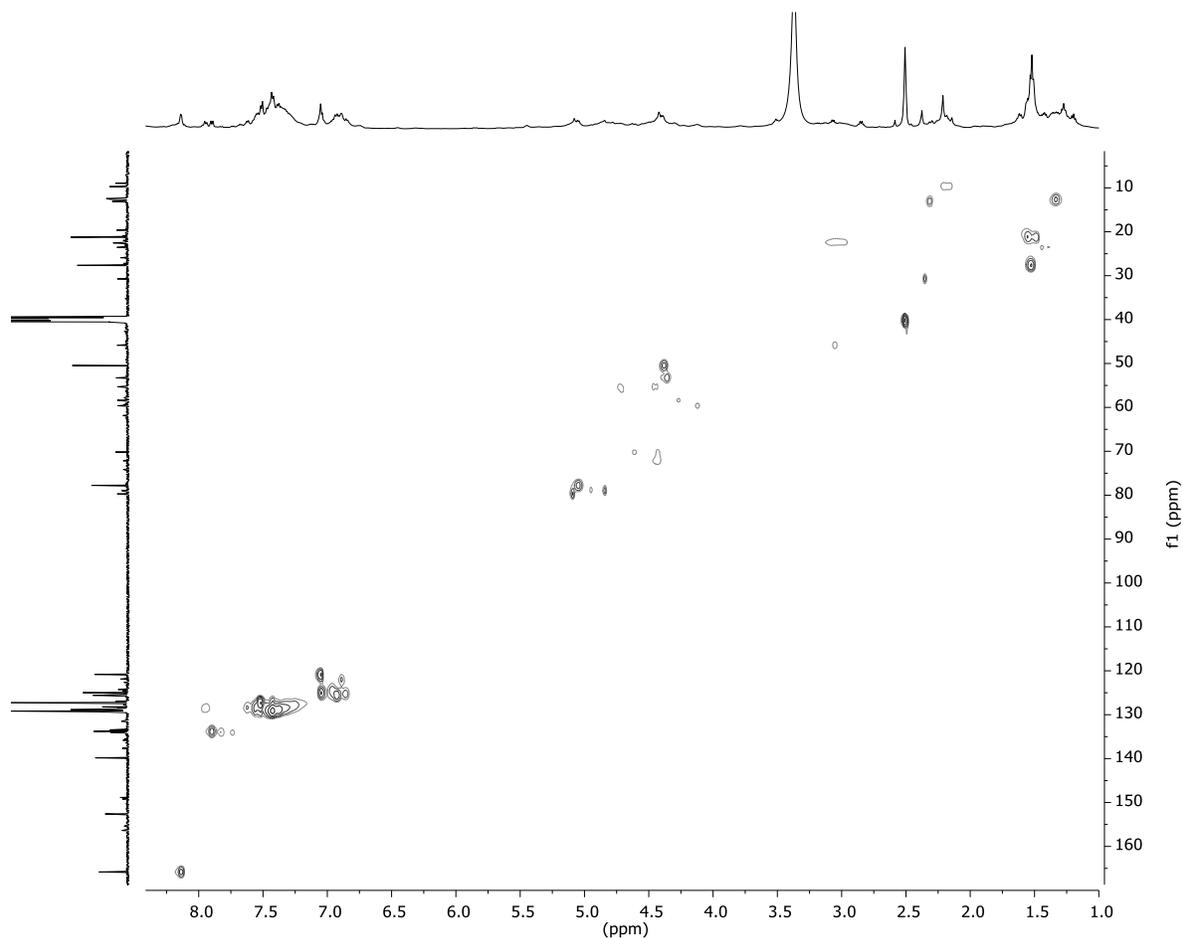


Figura 48. Espectro de RMN HSQC (DMSO-d₆, 25 °C, 500MHz) de una fracción de la reacción del ligante MIAQ con K₂PtCl₄.

Por último, en el espectro de RMN de ¹⁹⁵Pt, se observan tres señales, a $\delta = 3606$, 3634 y 3693 ppm, siendo las dos últimas de menor intensidad que la primera por casi una sexta parte, de hecho, las dos últimas son de la misma intensidad lo que erróneamente podríamos pensar en un doblete, si no fuera porque al considerarlo de esa forma la constante de acoplamiento J es de 6331.6 Hz, lo que un valor demasiado grande, considerando que valores considerablemente grandes están asociados a acoplamientos con núcleos de estaño 119, los cuales son de alrededor de 28954 Hz.⁵⁵ Por tanto, se puede decir que a partir del espectro de la Figura 49, se tienen tres

complejos de platino, con desplazamientos del núcleo ^{195}Pt similares pero que se encuentran en distinta proporción.

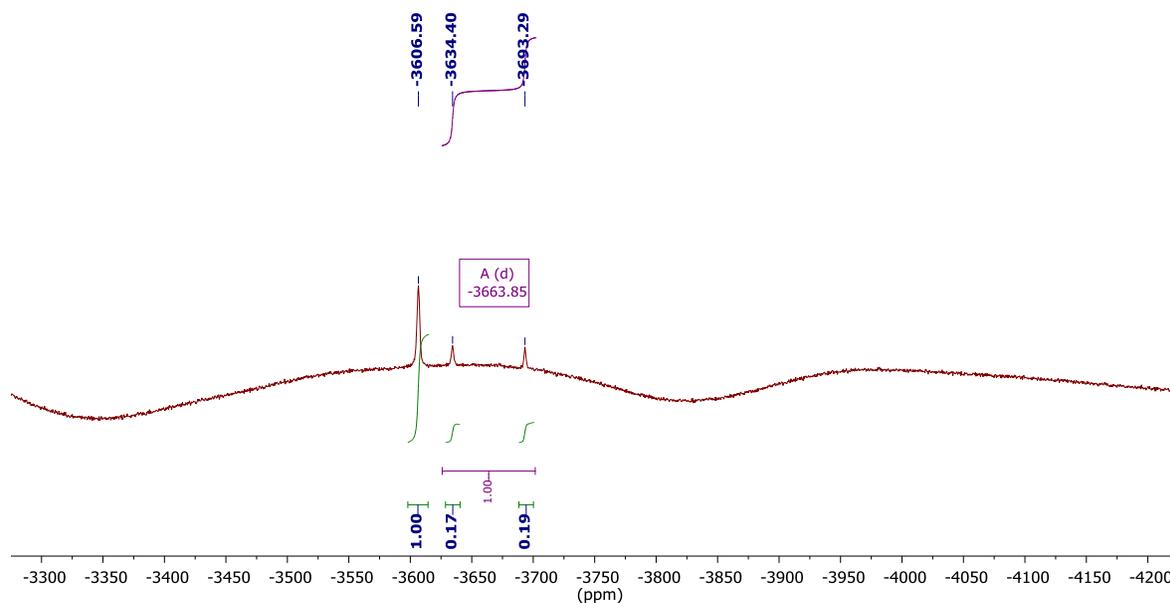
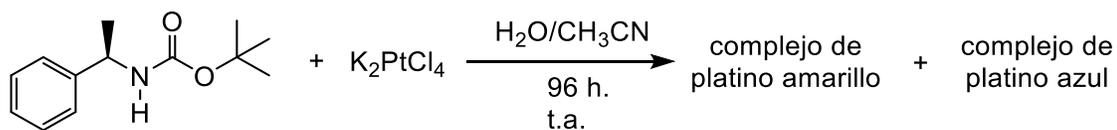


Figura 49. Espectro de RMN de ^{195}Pt (DMSO- d_6 , 25 °C, 500MHz) de una fracción de la reacción del ligante MIAQ con K_2PtCl_4 .

Los intentos por separar alguna de estas especies no fueron posibles por diversas causas, y queda pendiente el desarrollo de una metodología optimizada para su purificación y elucidación estructural completa de todas las especies presentes en la reacción.

IV.2.2 Síntesis del complejo de platino azul

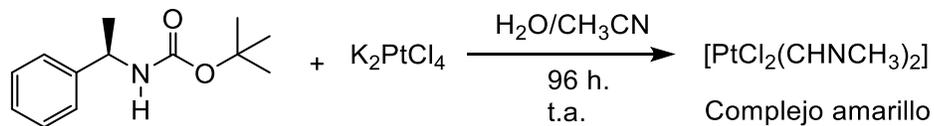
El carbamato alílico sintetizado también se estudió para la formación de complejos de platino(II). En este caso, en la reacción se emplearon dos equivalentes del ligante, considerando su capacidad de coordinación monodentada, por cada equivalente de metal empleando el precursor K_2PtCl_4 , de acuerdo con las condiciones que se describen en el Esquema 9.



Esquema 9. Reactividad del carbamato alílico con el precursor de platino(II).

La reacción es lenta y en el transcurso de cuatro días se van obteniendo una serie de cambios interesantes e incluso dependientes de la temperatura. Inicialmente la reacción toma una coloración rojiza debido al precursor metálico, y posteriormente de manera progresiva vira a un color amarillo durante el transcurso de las primeras 24 horas de reacción, tiempo en el cual ya comienza a observarse un precipitado de color amarillo. La reacción se continúa hasta completar 96 horas para obtener la mayor conversión posible. El precipitado obtenido en la mezcla de reacción en el medio H_2O/CH_3CN se separa por filtración, y sobre él se realizan lavados sucesivos con agua, y posteriormente con cloroformo para eliminar exceso del ligante sin reaccionar. A partir de las aguas madres que es una solución amarilla, se obtiene otro producto de gran interés que se discutirá posteriormente.

El precipitado amarillo es una especie neutra, que fue determinada mediante el análisis de su conductividad en DMSO a distintas concentraciones, dando como resultado una especie no electrolítica. Mediante su espectroscopía infrarroja se observa en su espectro, señales correspondientes a bandas de vibración de alargamiento de los grupos CN a $\nu = 2970\text{ cm}^{-1}$ y de CH a $\nu = 2922\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. La primera de ellas está relacionada con moléculas de acetonitrilo coordinado directamente a la esfera de coordinación del metal platino, lo que está de acuerdo con la formación del complejo diclorodiacetonitriloplatino(II) que se muestra como uno de los productos en el Esquema 10. El producto que se obtuvo en un 38%, es una especie estable tanto en estado sólido como en disolución. Cabe mencionar que el complejo amarillo $[PtCl_2(NCCH_3)_2]$ fue primeramente preparado por Hoffmann y Bugge desde 1907.⁵⁶



Esquema 10. Reactividad del carbamato alílico con el precursor de platino(II).

Por su parte, las aguas madres que en principio se podría esperar que se tratasen del mismo producto amarillo en disolución, presenta un comportamiento singular con la temperatura. Pues en un intento por obtener una mayor cantidad de $[\text{PtCl}_2(\text{NCCH}_3)_2]$ a temperatura ambiente (en ese momento $\sim 35^\circ\text{C}$) se observa un cambio de color del amarillo al verde durante las primeras dos horas sin la formación de precipitados. Lo que es más interesante es que el cambio continúa hasta la formación de una solución de color azul si se prolonga aún más el tiempo manteniendo esa temperatura. En la Figura 50 se muestra en resumen esquemático de los cambios observados en la reacción.

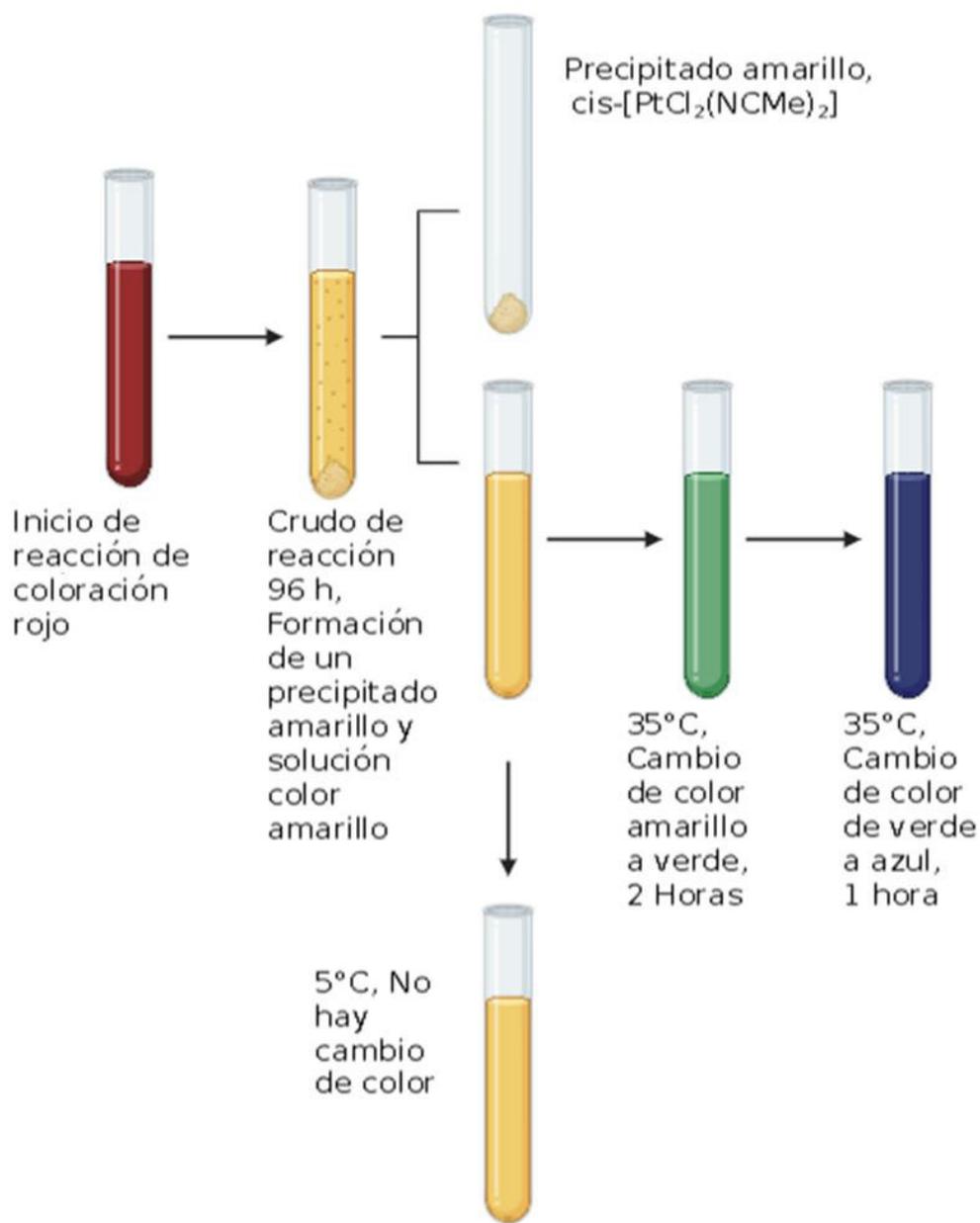


Figura 50. Cambios de color observados en la reacción del ligante monodentado alil carbamato con el precursor metálico K_2PtCl_4 .

Cabe mencionar que el cambio de color gradual de verde y finalmente azul, no se observa cuando se mantiene la solución filtrada como parte del crudo de la reacción, ni cuándo la solución filtrada se mantiene dentro del refrigerador a una temperatura constante de 5 °C (ver Figura 50).

El espectro de FT-IR de la Figura 51 muestra las diferencias que hay en los espectros del compuesto amarillo y el compuesto azul al compararlo con el ligante alil carbamato. Se observa la vibración de alargamiento $\nu(\text{N-H})$ en 3383 cm^{-1} correspondientes al ligante libre, mientras que en el complejo de platino azul se observa la misma en 3228 cm^{-1} , aunque se observa particularmente ancho debido a cantidades considerables de humedad suficientes para formar enlaces de hidrógeno, por lo que se resuelven dando lugar a una banda ancha. Además, la frecuencia de vibración de alargamiento a 1687 cm^{-1} correspondiente a $\nu(\text{C=O})$ en el ligante libre, se desplaza a 1602 cm^{-1} , es decir, a bajas energías dentro del complejo de platino azul. Por su parte, el compuesto amarillo no presenta esas bandas, pues evidentemente no contiene al ligante coordinado como parte de su estructura molecular.

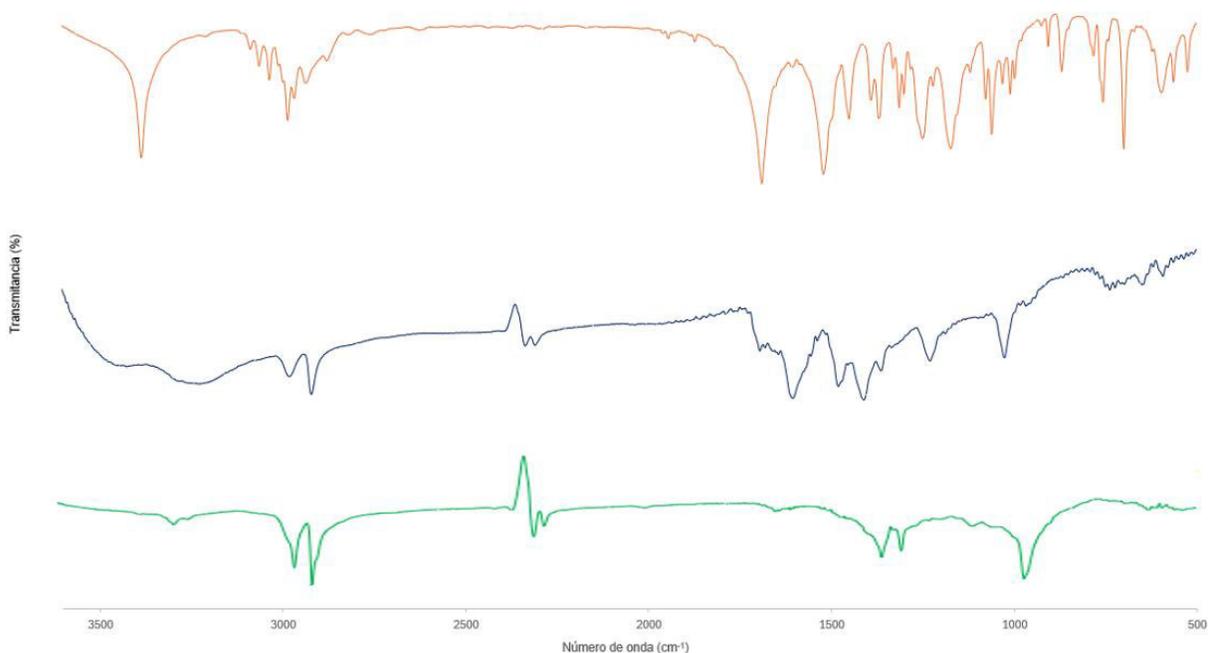
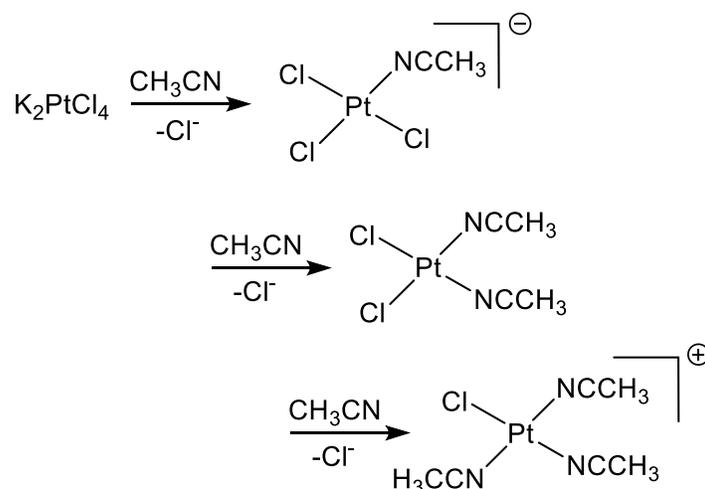


Figura 51. Espectros de FTIR de ligante alil carbamato (arriba); complejo de platino azul (centro) y complejo $[\text{PtCl}_2(\text{NCCH}_3)_2]$ (abajo).

Ambas especies de platino(II), tanto en el complejo amarillo como en el complejo azul, presentan dos señales ligeramente por debajo de 3000 cm^{-1} ; ⁵⁷ asociadas a vibraciones de tensión asimétrica y simétrica de los grupos C-H del acetonitrilo coordinado; el par

2909 y 2777 cm^{-1} correspondiente al complejo azul y el par 2909 y 2964 cm^{-1} propio el complejo amarillo. Las correspondientes frecuencias de vibraciones de flexión asimétrica y simétrica se observan con bandas de menor energía; a $\nu = 1409$ y 1367 cm^{-1} para el complejo azul y $\nu = 1367$ y 1303 cm^{-1} para el complejo amarillo. Esto pone de manifiesto que el complejo de color azul también contiene acetonitrilo coordinado directamente al núcleo de platino, pero, además, en este complejo el ligante se encuentra coordinado al núcleo metálico.

El grupo de Natile⁵⁸ encontró en 1990 que la preparación del complejo $[\text{PtCl}_2(\text{NCCH}_3)]$ da lugar a una serie de productos como resultado de la sustitución de cloruros del precursor por un dos o tres equivalentes de acetonitrilo. Esas especies se muestran en el Esquema 11.



Esquema 11. Productos de sustitución de moléculas de acetonitrilo sobre el complejo K_2PtCl_4 .

Se pudiera pensar que el producto de la doble sustitución puede dar paso tanto a la especie *cis* como la especie *trans* debido a la conformación plano-cuadrada definida por una especie d^8 de platino(II). Evidentemente la más favorecida es la especie *cis* debido principalmente al efecto *trans* que ejerce el ligante cloruro. Por otra parte, en la coordinación de acetonitrilo, las especies monosustituidas y trisustituidas dan como resultado la formación de complejos iónicos a diferencia de la especie disustituida.

Aunque en el caso particular de este proyecto se planteó la posibilidad de tener una mezcla de las especies mono y tri sustituidas, estas fueron descartadas debido al resultado que dio la medición de la conductividad mencionado previamente; para un no electrolito. Así que la posibilidad de tener tanto la especie *cis* como la especie *trans* fue planteada como únicas opciones posibles, siendo considerada la especie *trans* la menos probable. Como se puede ver en los espectros de infrarrojo de las especies obtenidas por el grupo de Natile (Figura 52), no hay una diferencia considerable entre las especies *cis* y *trans* (espectros b y c), pero es notorio que la única diferencia entre estos isómeros se centra en las relativas intensidades de las bandas de absorción localizadas por debajo de los valores de 3000 y 1500 cm^{-1} .

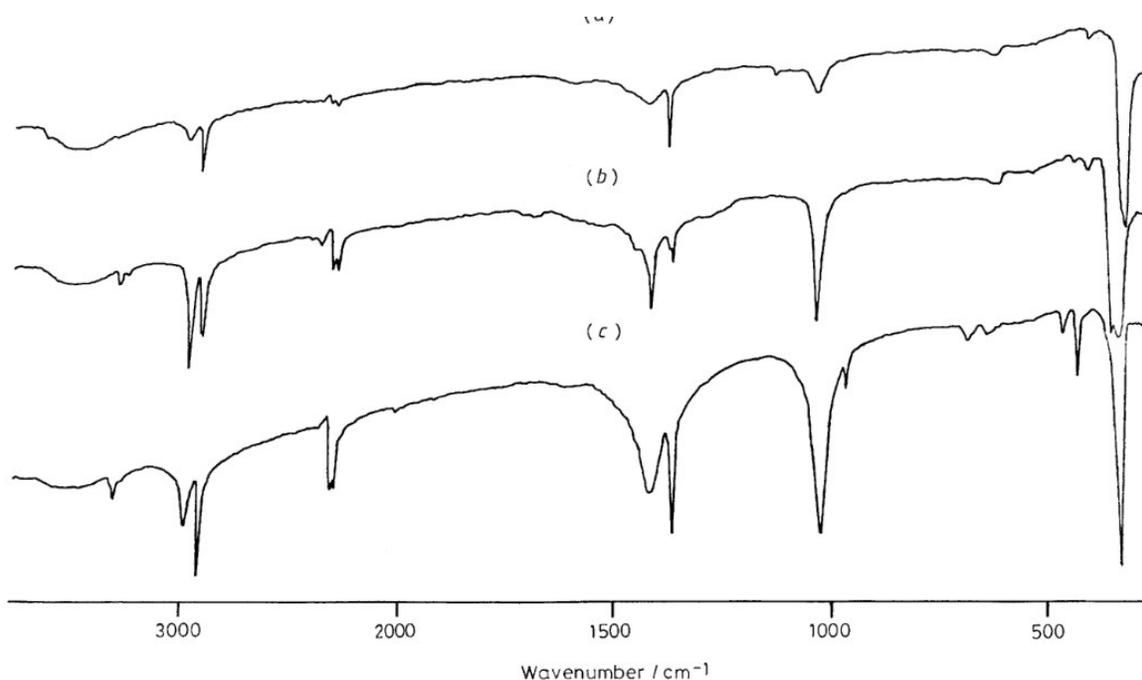


Figura 52. Espectros de los complejos $\text{K}[\text{PtCl}_3(\text{NCCH}_3)]$, (a); *cis*- $[\text{PtCl}_2(\text{NCCH}_3)_2]$, (b) y *trans*- $[\text{PtCl}_2(\text{NCCH}_3)_2]$, (c).⁵⁸

En base a la comparación con los espectros obtenidos por Natile, se propone que el precipitado amarillo obtenido como producto en la reacción descrita en el Esquema 10, es la especie *cis*, lo que también está de acuerdo con el resultado de solubilidad encontrado por Natile, ya que este isómero *cis* es el que se forma como precipitado en

la reacción que realizan. Las condiciones reportadas por Natile implican una relación molar de 1:16; precursor metálico: NCCH_3 , a $25\text{ }^\circ\text{C}$ por ocho días de reacción. En el caso de este proyecto, la reacción se efectúa directamente en acetonitrilo, lo que por concentración evita la observación de la especie monosustituda.

Aunque en nuestro caso no realizamos un seguimiento mediante placa cromatográfica, se reporta que la separación de ambos estereoisómeros puede llevarse a cabo mediante cromatografía, obteniendo una separación cuantitativa de ambos, donde el isómero *trans* eluye primeramente empleando una mezcla de diclorometano-acetona (9:1, v/v), mientras que el isómero *cis* se extrae eluyendo con acetona pura debido a una mayor polaridad del compuesto, lo que está de acuerdo con el producto amarillo que se obtiene como precipitado en la reacción del Esquema 9, y que únicamente fue soluble en DMSO. El planteamiento que se puede proponer en nuestro estudio es que se tenga el isómero *trans* en solución como parte de las aguas madres, que de alguna manera presente una mayor reactividad hacia el alil carbamato para dar lugar al producto verde que posteriormente evoluciona al complejo de color azul (ver Figura 53).

Respecto a la fracción de color amarillo obtenido como las aguas madres, se propone que evoluciona para dar lugar a una especie multinuclear octaédrica de color azul. En esta estructura el ligante debería estar coordinado de manera bidentada formando puentes entre los centros metálicos, y con moléculas de acetonitrilo y agua coordinadas sobre un ambiente octaédrico de platino(II).⁵⁹⁻⁶¹ Cabe recordar que la formación de este producto de color azul sucede cuando se tiene la solución de manera separada del crudo de la reacción y que se inhibe cuando se encuentra a una temperatura de $\sim 5\text{ }^\circ\text{C}$, por lo que se podría plantear una condición de equilibrio.

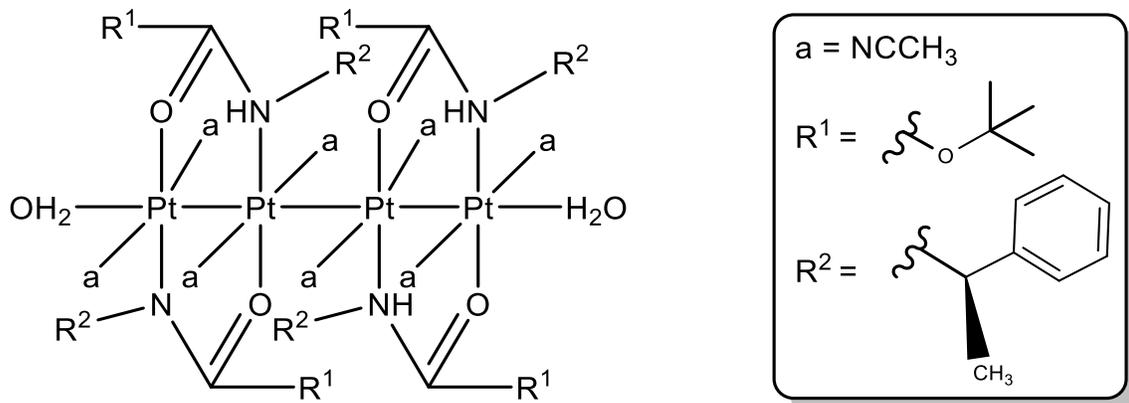


Figura 53. Propuesta de la estructura del complejo de platino azul.

La propuesta de tener una estructura como la que se muestra en la Figura 53 surge del conocimiento que complejos de platino azul tienen propiedades de valencias mixtas y paramagnetismo en donde existen interacciones Pt...Pt formando estructuras de cadenas lineales,⁵⁹ pero que, en algunos casos, dependiendo del tipo de ligante, se pueden obtener estructuras cíclicas del tipo metacali[x]arenos.⁶⁰ Estos factores son los responsables de que exista una transición electrónica que absorba luz de cierta longitud de onda, dando como resultado la apariencia azul característica del complejo.

En el espectro de UV-Vis de la Figura 54, se observa que para el complejo azul hay una banda de absorción a 623 nm, valor que es comparable en compuestos de platino (IV) con geometría octaédrica mientras que para el complejo amarillo de *cis*-[PtCl₂(NCCH₃)₂] con geometría plano cuadrado no presenta banda de absorción alguna en esta región. Por otra parte, algunos complejos dinucleares que han sido reducidos en un electrón para dar especies tetranucleares; [Pt^{2.0}]₂ → [Pt^{2.25}]₄, exhiben un característico color azul verdoso que presentan bandas de absorción máxima de 740 nm.⁶²

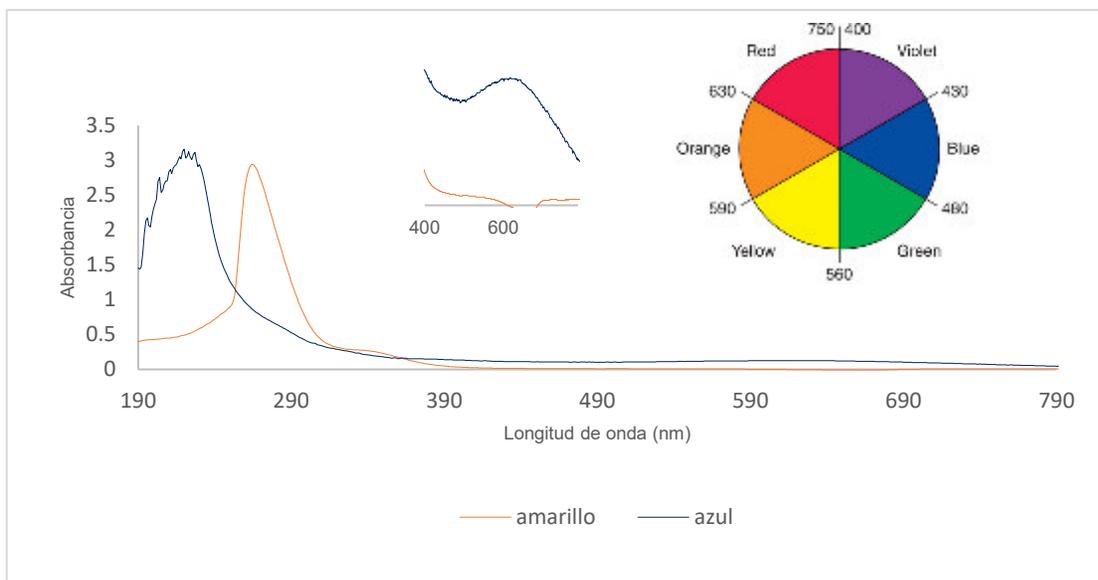


Figura 54. Espectros de UV-Vis del complejo de platino azul (azul) y del *cis*-[PtCl₂(NCCH₃)₂] (amarillo)

Desde luego que la propuesta de tener la estructura que se muestra en la Figura 53 deberá estudiarse en profundidad, pues, aunque es un complejo que tiene un color azul intenso, no se tiene la certeza de que sea un complejo de platino(IV), tampoco hay evidencia de que presente valencias mixtas, pero no se puede dejar de lado que la observación de un intenso color azul formado durante la reacción llevada a cabo por Rosenberg⁶³ entre el cisplatino con ligantes poliuridina, y demás serie de reacciones análogas con otras bases nitrogenadas; como uracilo, o ligantes pirdimidinas; como tiamina o citocina, y numerosas amidas, presentan gran interés por ser complejos de platino azul, y son a día de hoy un reto dentro del estudio de la química de coordinación.

Este trabajo da lugar a una nueva área de estudio dentro del grupo de investigación relacionada con el estudio y la aplicación de complejos de platino azul.

Capítulo V

Capítulo V

V.1 Conclusiones:

En la reacción del ligante (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico con K_2PtCl_4 se obtienen un complejo soluble en agua de color azul, que presenta evidencia de la coordinación del ligante y moléculas de agua de acuerdo con lo observado mediante espectroscopía UV-Vis e infrarrojo. El tipo de estructura propuesta se basa actualmente en la comparación de resultados reportados con ligantes amidato N,O-donadores, que forman puentes entre dos centros metálicos, por lo que es probable una coordinación similar del ligante en nuestro caso. Es importante hacer mención que se requieren muchos más estudios de caracterización para corroborar la estructura de manera inequívoca.

V.2 Perspectivas:

Se requiere completar estudios de caracterización de los complejos derivados de la reacción entre el ligante MIAQ y la sal de platino K_2PtCl_4 . Elucidar la estructura del compuesto de platino azul obtenido de la reacción entre el (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico y el K_2PtCl_4 resulta ser un reto, tal como lo demuestra la literatura. Sin embargo, esto permite un área de oportunidad para estudiar complejos de platino azul y su utilización en sistemas biológicos, lo que resulta de gran interés dentro del grupo de investigación.

ANEXO

Estructura de rayos X

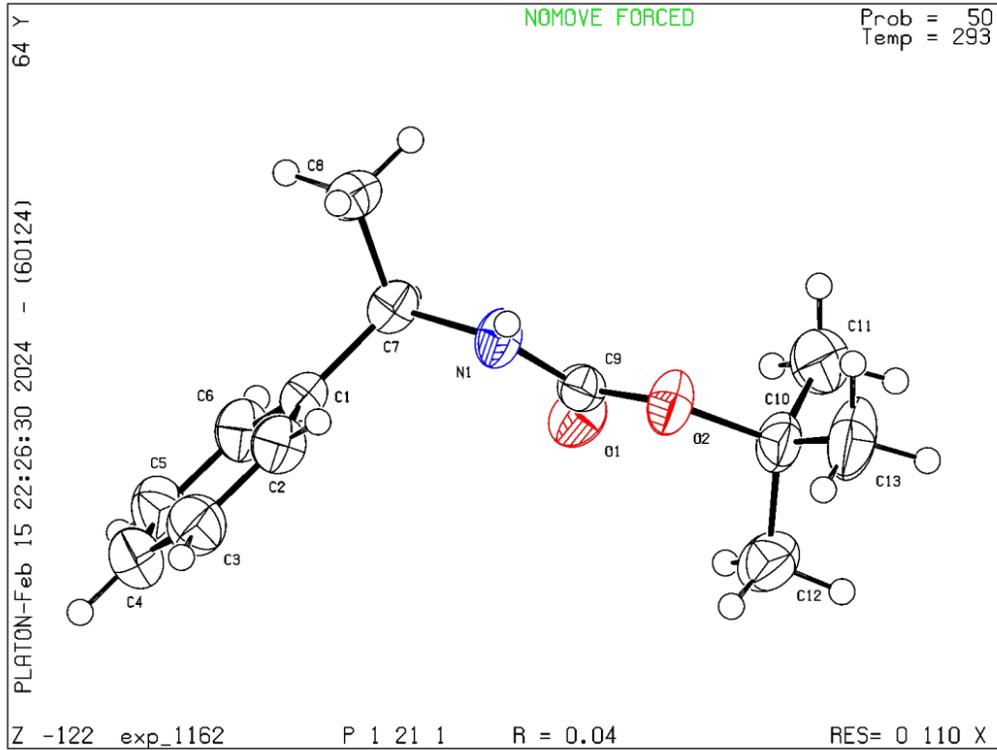


Figura 44. Estructura de rayos-X del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico.

Tabla 1. Datos cristalográficos y estructurales del (R)-(1-fenil-etil)-éster terbutil del ácido carbámico

Formula empírica	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂
Peso molecular	221.29
Temperatura/K	293(2)
Sistema Cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁
a/Å	5.3239(6)
b/Å	10.1913(15)
c/Å	11.9755(15)
α/°	90.00
β/°	98.428(11)
γ/°	90.00

Volumen/Å ³	642.74(14)
Z	2
ρ _{calc} g/cm ³	1.143
μ/mm ⁻¹	0.077
F (000)	240.0
Tamaño de cristal/mm ³	0.8 × 0.4 × 0.2
Radiación Mo Kα	λ = 0.71073
Rango 2θ para la adquisición de datos/°	6.88 to 52.74
Rangos de índice	-6 ≤ h ≤ 4, -12 ≤ k ≤ 6, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexiones acumuladas	2778
Reflexiones independientes	1791 [R _{int} = 0.0223, R _{sigma} = 0.0405]
Datos/restricciones/parámetros	1791/1/149
Bondad de ajuste en F ²	0.888
índices finales R [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0422, wR ₂ = 0.1211
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0511, wR ₂ = 0.1321
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.12/-0.13
Flack parameter	-1.8(19)

Tabla 1.2 Longitudes de enlace (Å) del ligante L2

Átomo	Átomo	Longitud	Átomo	Átomo	Longitud
O1	C9	1.210(3)	C7	C8	1.510(4)
O2	C9	1.350(3)	C2	C3	1.375(4)
O2	C10	1.469(3)	C10	C12	1.506(4)
N1	C9	1.327(3)	C10	C13	1.505(4)
N1	C7	1.463(3)	C10	C11	1.520(5)
C1	C7	1.513(4)	C6	C5	1.371(4)
C1	C2	1.383(4)	C3	C4	1.383(4)
C1	C6	1.381(3)	C5	C4	1.372(5)

Tabla 1.3 Ángulos de enlace (°) del ligante L2

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo/°
C9	O2	C10	120.8(2)	C3	C2	C1	121.5(2)
C9	N1	C7	122.37(19)	O2	C10	C12	110.3(2)
O1	C9	O2	125.0(2)	O2	C10	C13	102.2(2)
O1	C9	N1	125.1(2)	O2	C10	C11	109.4(3)
N1	C9	O2	109.83(19)	C12	C10	C11	113.3(3)
C2	C1	C7	121.49(19)	C13	C10	C12	109.8(3)
C6	C1	C7	120.5(2)	C13	C10	C11	111.4(3)
C6	C1	C2	118.0(2)	C5	C6	C1	121.0(3)
N1	C7	C1	112.5(2)	C2	C3	C4	119.5(3)
N1	C7	C8	109.40(19)	C6	C5	C4	120.5(3)
C8	C7	C1	111.6(2)	C5	C4	C3	119.5(3)

Referencias:

- [1] Savić, A., Filipović, L., Arandžević, S., Dojčinović, B., Radulović, S., Sabo, T. J., & Grgurić-Šipka, S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 82, 372–384. doi:10.1016/j.ejmech.2014.05.060
- [2] Rosenberg, B., Van Camp, L., & Krigas, T. *Nature*, 1965, 205, 698-699. doi:10.1038/205698a0
- [3] Wilson, J. J., & Lippard, S. J. *Chemical Reviews*, 2014, 114, 4470–4495. doi:10.1021/cr4004314
- [4] Dasari, S., & Tchounwou, P. B. *European Journal of Pharmacology*, 2014, 740, 364–378. doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.025
- [5] Siegel, R., Miller, K., & Jemal, A. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68, 7–30. doi:10.3322/caac.21442
- [6] Ghosh, S. *Bioorganic Chemistry*, 2019, 88, 1-20. doi:10.1016/j.bioorg.2019.102925
- [7] Liu, Y.-C., & Miller, J. J. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, 2020, 1–19.
- [8] Montaña, A., & Batalla, C. *Current Medicinal Chemistry*, 2009, 16, 2235-2260. doi:10.2174/092986709788453087
- [9] Pinato, O., Musetti, C., & Sissi, C. *Metallomics*, 2014, 6, 380-395. doi:10.1039/c3mt00357d
- [10] Gavrilova, A., & Bosnich, B. *Chemical Reviews*, 2004, 104, 349-383.
- [11] Bai, L., Gao, C., Liu, Q., Yu, C., Zhang, Z., Cai, L., Yang, B., Qian, Y., Yang, J., & Liao, X. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 140, 349-382. doi:10.1016/j.ejmech.2017.09.034

- [12] Arnesano, F., Pannunzio, A., Coluccia, M., & Natile, G. *Coordination Chemical Reviews*, 2014, 284, 286-297. doi:10.1016/j.ccr.2014.07.016
- [13] Ling, Z., Xin-Mei, P., Guri, L. V. D., Rong-Xia, G., & Cheng-He, Z. *Medicinal Research Reviews*, 2014, 34, 340-437. doi:10.1002/med.21290
- [14] Molina, P., Tárraga, A., & Otón, F. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2012, 10, 1711-1724. doi:10.1039/C2OB06808G
- [15] Stenkamp, R. E., *Chem Rev.* 1994, 715-726 doi:10.1021/cr00027a008
- [16] Sakai, Y., Yurimoto, H., & Shima, S. *Catalysis Science & Technology*, 2023, 13, 6342-6354. doi:10.1039/D3CY00737E
- [17] Greene, B., Kang, G., Cui, C., Bennati, M., Nocera, D., Drennan, C., & Stubbe, J. *Annual Review of Biochemistry*, 2020, 89, 45-75. doi:10.1146/annurev-biochem-013118-111843
- [18] Mazzei, L., Musiani, F., & Ciurli, S. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2020, 25, 829-845. doi:10.1007/s00775-020-01808-w
- [19] Nikolaiviti, E., Valmas, A., Dedes, G., Topakas, E., & Dimarogona, M. *Applied and Environmental Microbiology*, 2021, 87, 11. doi:10.1128/AEM.00396-21
- [20] Ge, G., Rong, X., Yi, Y., Cheng-He, Z., Jingsong, Y., & Ru-Gang, X. *Journal of Chemical Research*, 2002, 6, 262–263. doi:10.3184/030823402103172130
- [21] Fischer, H. P., Buser, H. P., Chemla, P., Huxley, P., Lutz, W., Mirza, S., Ramos, G. M., Van-Lommen, G., & Sipido, V. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 1994, 103, 565–581. doi:10.1002/bscb.19941030908
- [22] Zhao, L., Biao, S., Wen, G., Peng, B., & Huang, W. *Materials Chemistry and Physics*, 2006, 100, 460-463. doi:10.1016/j.matchemphys.2006.01.025
- [23] Iradyan, M. A., Iradyan, N. S., Stepanyan, G. M., Arsenyan, F. G., & Garibdzhanyan, B. T. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2010, 44, 175–182. doi:10.1007/s11094-010-0425-6

- [24] Moodahadu-Bangera, L. S., Martis, J., Mittal, R., Krishnankutty, B., Kumar, N., Bellary, S., Varughese, S., & Rao, P. K. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 2012, 78, 217–222. doi:10.4103/0378-6323.93651
- [25] Fung, H. B., & Doan, T. L. *Clinical Therapeutics*, 2005, 27, 1859–1884. doi:10.1016/j.clinthera.2005.12.012
- [26] Carvalho, A. S., Salomão, K., Castro, S. L., Conde, T. R., Zamith, H. P. S., Caffarena, E. R., Hall, B. S., Wilkinson, S. R., & Boechat, N. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2014, 109, 315–323. doi:10.1590/0074-0276140497
- [27] Sharma, A., Muresanu, D. F., Patnaik, R., Menon, P. K., Tian, Z. R., Sahib, S., Castellani, R. J., Nozari, A., Lafuente, J. V., Buzoianu, A. D., Skaper, S. D., Bryukhovetskiy, I., Manzhulo, I., Wiklund, L., & Sharma, H. S. *Progress in Brain Research*, 2021. doi:10.1016/bs.pbr.2021.06.003
- [28] Ladhari, A., La Mura, G., Di Marino, C., Di Fabio, G., & Zarrelli, A. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 2021. doi:10.1016/j.scp.2021.100409
- [29] Mumtaz, A., Saeed, A., Fatima, N., Dawood, M., Rafique, H., & Iqbal, J. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 2016, 11, 756–766. doi:10.3329/bjp.v11i4.26835
- [30] Blackburn, B. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1968, 57, 715-733.
- [31] Štarha, P., Vančo, J., & Trávníček, Z. *Coordination Chemistry Reviews*, 2019, 380, 103–135. doi:10.1016/j.ccr.2018.09.017
- [32] Messori, L., Cubo, L., Gabbiani, C., Álvarez-Valdés, A., Michelucci, E., Pieraccini, G., Ríos-Luci, C., León, L. G., Padrón, J. M., Navarro-Ranninger, C., Casini, A., & Quiroga, A. G. *Inorganic Chemistry*, 2012. doi:10.1021/ic202036c
- [33] Vančo, J., Trávníček, Z., Křikavová, R., Gáliková, J., Dvořák, Z., & Chalupová, M. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2017, 173, 423–433. doi:10.1016/j.jphotobiol.2017.06.017
- [34] Štarha, P., Vančo, J., Trávníček Z., Hošek, J., Klusáková, J., & Dvořák, Z., *PLOS ONE*, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0165062

- [35] Marzo, T., Pillozzi, S., Hrabina, O., Kasparkova, J., Brabec, V., Arcangeli, A., Bartoli, G., Severi, M., Lunghi, A., Totti, F., Gabbiani, C., Quiroga, A. G., & Messori, L. *Dalton Transactions*, 2015. doi:10.1039/C5DT01196E
- [36] Margiotta, N., Denora, N., Ostuni, R., Laquintana, V., Anderson, A., Johnson, S. W., Trapani, G., & Natile, G. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53, 5144–5154. doi:10.1021/jm100429r
- [37] Margiotta, N., Denora, N., Ostuni, R., Laquintana, V., Anderson, A., Johnson, S. W., Trapani, G., & Natile, G. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53, 5144–5154. doi:10.1021/jm100429r
- [38] Łakomska, I., Fandzloch, M., Popławska, B., & Sitkowski, J. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2012, 91, 126–129. doi:10.1016/j.saa.2012.01.050
- [39] Parro, T., Medrano, M. A., Cubo, L., Muñoz-Galván, S., Carnero, A., Navarro-Ranninger, C., & Quiroga, A. G. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2013, 127, 182–187. doi:10.1016/j.jinorgbio.2013.04.010
- [40] Cirri, D., Pillozzi, S., Gabbiani, C., Tricomi, J., Bartoli, G., Stefanini, M., Michelucci, E., Arcangeli, A., Messori, L., & Marzo, T. *Dalton Transactions*, 2017, 46, 3311–3317. doi:10.1039/C6DT03867K
- [41] Savić, A., Filipović, L., Arandžević, S., Dojčinović, B., Radulović, S., Sabo, T. J., & Grgurić-Šipka, S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 82, 372–384. doi:10.1016/j.ejmech.2014.05.060
- [42] Coluccia, M., & Natile, G. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 111–123. doi:10.2174/187152007779314080
- [43] Domnina, E. S., Varopayev, V. N., Skvorsov, G. G., Minakova, S. M., & Cervou, B. A. *Khim.-Farm. Zh.*, 1983, 17, 700–703.
- [44] Mylonas, S. S., Valavanidis, A., Dimitropoulus, K., Polissiouv, M., Tsiftsoglov, A. S., & Vizirianakis, I. S. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1988, 34, 265–275.

- [45] Nuir, M. M., Gomez, G. M., Cadiz, M. E., & Muir, J. A. *Inorganica Chimica Acta*, 1990, 168, 47–57.
- [46] Nuir, M. M., Cox, O., Rivera, L. A., Cadiz, M. E., & Medina, E. *Inorganica Chimica Acta*, 1992, 191, 131–139
- [47] Bloemink, M. J., Engelking, H., Karentzopoulos, S., Krebs, B., & Reedijk, J. *Inorganic Chemistry*, 1996, 35, 619–627.
- [48] Gümüs, F., Izgü, F., & Algül, Ö. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1996, 21, 7-15.
- [49] Gümüs, F., & Algül, Ö. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1997, 68, 71–74.
- [50] Stocker, F. B., Kurtz, J. L., Gilman, B. L., & Forsyth, D. A. *The Journal of Organic Chemistry*, 1970, 35, 883–887. doi:10.1021/jo00829a003
- [51] Martinez-Aguilera, L. M. R., Cadenas-Pliego, G., Contreras, R., & Flores-Parra, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6, 1585–1592. doi:10.1016/0957-4166(95)00202-
- [52] Podyachev, S. N., Burmakina, N. E., Syakaev, V. V., Sudakova, S. N., Shagidullin, R. R., & Konovalov, A. I. *Tetrahedron*, 2009, 65(1), 408-417. doi.org/10.1016/j.tet.2008.10.008
- [53] Ghrairi, S., Retailleau, P., Crousse, B., & Slimi, T. B. *Journal of Molecular Structure*, 2022, 1258, 132548. doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132548
- [54] a) Khan, Badar Taqui Mrs.; Kumari, S. Vijaya; Goud, G. Narsa *Indian Journal of Chemistry, Section A: Inorganic, Physical, Theoretical & Analytical*. 1982, 21A(3), 264-7 <https://nopr.niscpr.res.in/handle/123456789/49755>. b) Khan, B. T., Goud, G. N., & Kumari, S. V. *Inorganica Chimica Acta*, 1983, 80, 145-149. doi:10.1016/S0020-1693(00)91275-1.
- [55] Starzewski, Karl-HA Ostoja; Pregosin, Paul S. *Angewandte Chemie International Edition* 1980, 19, (4), 316-317, doi: 10.1002/anie.198003162.
- [56] K. A. Hoffmann; G. Bugge. *Ber.*, 1907, 40, 1772.

- [57] Fernández, G. (6 de julio de 2025) Espectroscopía de infrarrojo. Espectro IR: Nitrilos. Química orgánica. Universitatis Chemia. <https://www.quimicaorganica.org/espectroscopia-infrarroja/789-espectro-infrarrojo-de-nitrilos.html>
- [58] Fanizzi, F. P., Intini, F. P., Maresca, L., & Natile, G. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, **1990**, 1, 199-202. doi: 10.1039/DT9900000199
- [59] Lippert, Bernhard, Chimia, **2007**, 61.11, 732-732. <https://doi.org/10.2533/chimia.2007.732>
- [60] Matsumoto, Kazuko, & Ken. Advances in Inorganic Chemistry, **1999**, 49, 375-427. [https://doi.org/10.1016/S0898-8838\(08\)60273-1](https://doi.org/10.1016/S0898-8838(08)60273-1)
- [61] Brown, D, R. D. Burbank & M. B. Robin. Journal of the American Chemical Society, **1969**, 91.11, 2895-2902. <https://doi.org/10.1021/ja01039a012>
- [62] Peilert, M., Andrea E., & Lippert, B., Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie, **1996**, 622.2, 267-274. <https://doi.org/10.1002/zaac.19966220212>
- [63] Davidson, J. P., et al. Cancer chemotherapy reports, 1975, 59.2, 287-300.