

ANTECEDENTES

Amidas

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

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

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

3.7 D, y su mapa de potencial electrostático muestra la carga positiva concentrada en los hidrógenos del grupo NH_2 y la carga negativa en el oxígeno carbonílico. Esta combinación se presta bien a la formación de puentes de hidrógeno entre el enlace N-H de una molécula y el oxígeno carbonílico de otro. La Figura 3, ilustra los puentes de hidrógeno entre una molécula de formamida y otras tres.

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

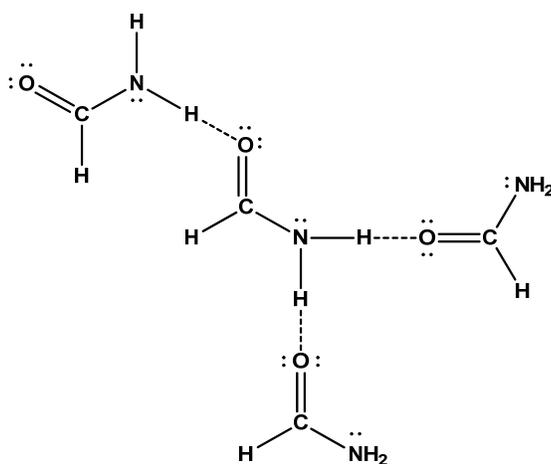


Figura 3. Puentes de hidrógeno en la formamida (Carey, 2003).

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

para la hidrólisis de cloruros de ácido o de ésteres, pero los mecanismos son similares, mediante una sustitución nucleofílica (McMurry, 2008).

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

Síntesis de amidas

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

Las amidas se preparan muchas veces en forma directa a partir de los ácidos carboxílicos y las aminas, mediante un proceso en dos etapas. La reacción inicial es una reacción ácido-base en la que se combinan un ácido carboxílico con una amina, para formar una sal de amonio. El ión carboxilato es un electrófilo pobre y el ión amonio no es nucleofílico, por lo que la reacción cesa en este punto. Si se calienta la sal por encima de $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, se libera vapor de agua y se forma una amida, ver la Figura 4. En la práctica se pueden

combinar ambos pasos en una sola operación, con sólo calentar la mezcla de un ácido carboxílico y una amina (Perreux *et al.*, 2002 y Valeur y Bradley, 2009).

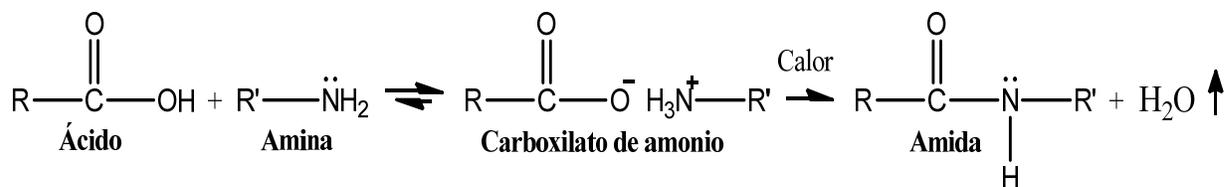


Figura 4. Síntesis directa de amidas: condensación de ácidos con aminas (Wade, 2004).

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

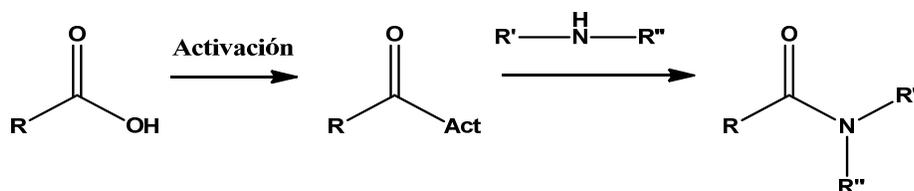


Figura 5. Principio del proceso de activación para la formación del enlace amida (Valeur y Bradley, 2009).

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

El compuesto dicitclohexilcarbodiimida, DCC ($C_6H_{11}-N=C=N-C_6H_{11}$), es un reactivo de utilidad especial que promueve la formación de amidas al reaccionar con el grupo carboxilo de un ácido y activarlo frente a la sustitución nucleófila. El ácido se adiciona primero a un enlace C=N de la DCC, y después se efectúa la sustitución nucleofílica en el grupo acilo por la amina, como se muestra en la Figura 6. No es necesario aislar al intermediario de esta síntesis, ambos pasos se llevan a cabo a temperatura ambiente. Las amidas se producen con alto rendimiento (McMurry, 2008 y Solomons, 2000).

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

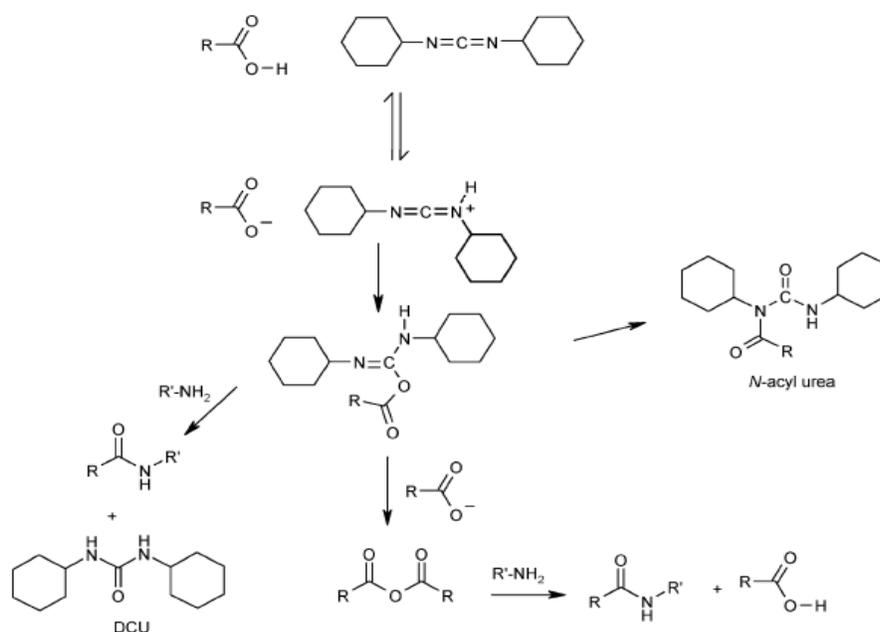


Figura 6. Acoplamiento utilizando dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (Valeur y Bradley, 2009).

Por otra parte, el uso de aditivos se administran con el fin de reducir el nivel de epimerización cuando se utilizan carbodiimidas como agentes acoplantes. Koenig y Geiger introdujeron el 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBt) como un aditivo, demostrando que, cuando se utiliza este aditivo, el rendimiento es mayor y los niveles de epimerización menores. El

HOBt se cree que funciona inicialmente reaccionando con el *O*-acilurea para dar el éster activo OBt, que aumenta la reactividad del éster activado mediante la estabilización de la aproximación de la amina mediante un puente de hidrógeno (Figura 7) (Sabatino *et al.*, 2002 y Valeur y Bradley, 2009).

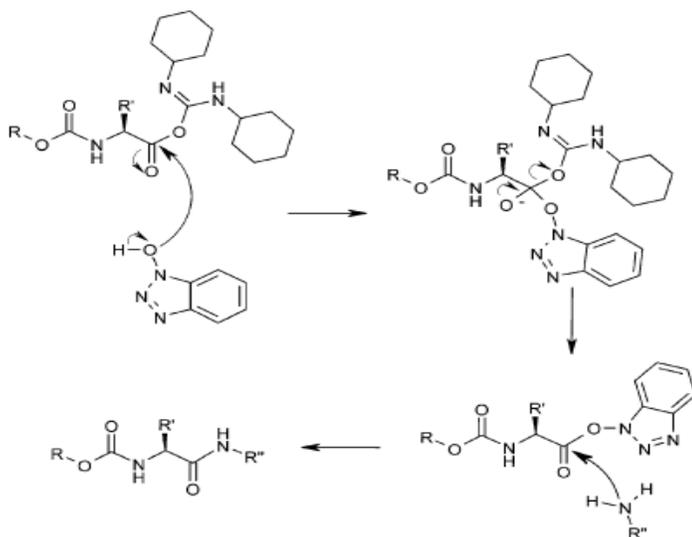


Figura 7. Mecanismo de activación por el 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBt) cuando se utiliza como aditivo con DCC (Valeur y Bradley, 2009).

Síntesis por microondas

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

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

Calentamiento térmico convencional vs calentamiento por microondas

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

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

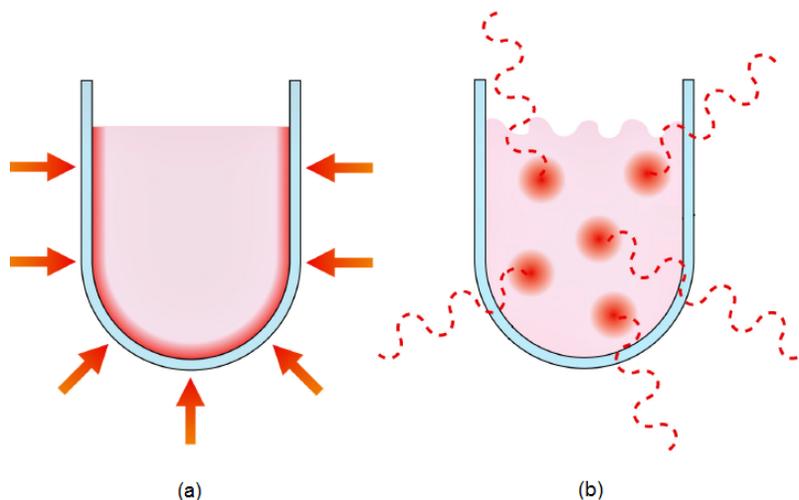


Figura 8. Comparación del calentamiento convencional (a) y el calentamiento por microondas (b) (Hayes, 2002 y Kappe *et al.*, 2009).

Reacciones por sustitución nucleofílica

Cualquier especie que tiene un par de electrones no compartido puede ser un nucleófilo de modo que todos los nucleófilos son bases de Lewis, por lo que tienen gran afinidad a las cargas positivas. El par electrónico no compartido es utilizado para formar un enlace con algún otro átomo. Los nucleófilos pueden ser neutros o cargados negativamente. Un nucleófilo con una carga negativa es siempre un nucleófilo más fuerte que su ácido conjugado (suponiendo que este último también es un nucleófilo). Así, que el ion OH^- es más fuerte que el H_2O , el NH_2^- es más fuerte que el NH_3 , etc (Carey, 2003 y Carey y Sundberg 2007).

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

Mecanismos de sustitución nucleofílica

Sustitución nucleofílica para un carbono trigonal alifático (Mecanismo tetraédrico)

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

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

Sustitución por el mecanismo de ionización S_N1

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

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

Sustitución por el mecanismo de desplazamiento directo S_N2

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

Ligantes

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

Clasificación de ligantes

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

donadores de los ligantes y cómo se enlacen con el ion metálico. Por ejemplo, el ligante NH_3 debe unirse al ion metálico a través del átomo de nitrógeno, mientras que el ligante etilendiamina tiene dos centros activos y por lo tanto puede formar complejos usando solo un átomo de nitrógeno lo cual es poco común o utilizar los dos átomos de nitrógeno lo que es más frecuente. En este último caso cuando el ligante une a un ion metálico este puede actuar como lo que se conoce como ligante quelante, o uniendo dos átomos metálicos simultáneamente actuando como un puente ligando (Cotton y Wilkinson, 2001; Ribas, 2008 y Rodgers, 1995).

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

- Ligantes monodentados

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

Vamos a considerar una molécula al agua, H_2O . Ya que sólo tiene un átomo donador de electrones, el átomo de oxígeno, se puede considerar como un ligante monodentado. Sin embargo, este puede actuar de varias maneras: si se une a un solo centro metálico se diría que es un ligante monodentado que actúa como un ligante monodentado, pero si este une a dos centros metálicos se dice que el ligante actúa como un puente ligando. En contraste, la etilendiamina esto parece ser un típico ligante bidentado (este tiene dos átomos donadores capaces de unirse con uno o dos iones metálicos). Sin embargo, si sólo se une a través de un átomo de nitrógeno entonces actuará como un ligante monodentado lo cual es poco común (Atkins *et al.*, 2008; Housecroft y Sharpe, 2006 e Inoue *et al.*, 2001).

- Ligantes polidentados

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

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

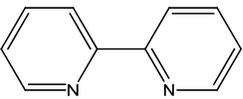
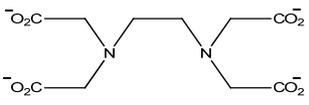
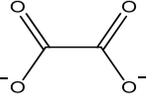
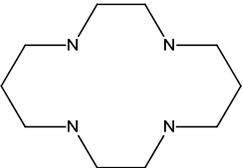
Los ligantes polidentados se pueden subdividir en cadena abierta y cadena cerrada. Los ligantes de cadena abierta que se ramifican a partir de un átomo (o grupos de átomos) son llamados ligantes polipodales; los otros son denominados ligantes no polipodales. Por otra parte, están los ligantes de cadena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

Ligantes macrocíclicos

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

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

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

Nombre	Fórmula	Abreviatura	Átomos donadores	Número de donadores
Amino	NH_3		N	1
Acuo	H_2O		O	1
2,2-Bipiridino		bipy	N	2
Bromo	Br^-		Br	1
Cloro	Cl^-		Cl	1
Ciano	CN^-		C	1
Etilendiamino	$\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	en	N	2
Etilendiaminotetraacetato		edta	N,O	2N, 4O
Isotiocianato	NCS^-		N	1
Nitrato	NO_3^-		O	1 o 2
Nitro	NO_2^-		N	1
Oxalato		ox	O	2
Tetraazaciclodecane		cyclam	N	4
Tiocianato	SCN^-		S	1

Algunos macrociclos son por ejemplo derivados de la porfirina, y sus complejos metálicos, se sabe que se producen en la naturaleza. Ciertos macrociclos naturales son muy importantes, entre ellos se encuentran los macrociclos incluidos en la clorofila, en el grupo hemo de la sangre y la vitamina B₁₂. Sin embargo, los compuestos macrocíclicos sintéticos son de una importancia mucho mayor para el análisis químico. Los analistas han considerado que el surgimiento de los macrociclos sintéticos es muy importante, particularmente debido a que estos compuestos son potencialmente muy selectivos hacia los iones metálicos (alcalinos y alcalinotérreos) y las moléculas de algunos compuestos importantes, por ejemplo, aminas y aminoácidos. En la actualidad una gran atención se está centrando sobre los ligantes macrocíclicos debido a que ellos juegan un papel importante en muchos aspectos de la química, medicina y en la industria química (Ribas, 2008; Steed y Atwood, 2009 y Zolotov, 1997).

Clasificación de los ligantes macrocíclicos

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

- Éteres corona.

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

- Macrociclos nitrogenados o Azacoronas (poliaza).

La clase de azacoronas es la más grande y más diversa en el ámbito de los compuestos macrocíclicos. En este tipo de ligantes los átomos donadores son tres o más nitrógenos. Justamente como los éteres corona son buenos ligantes para iones alcalinos y alcalinotérreos, los macrociclos nitrogenados son buenos ligantes para casi todos los elementos de transición. Ellos pueden contener enlaces sencillos, lo que les da una gran flexibilidad, o dobles enlaces lo que los hace más rígidos. Los ligantes macrocíclicos son fácilmente obtenidos a través de la condensación de grupos R-NH₂ con grupos R-CO, a menudo por la síntesis de plantilla. Un ejemplo de macrociclo tipo poliaza son las porfirinas, las cuales consisten de cuatro anillos de pirrol enlazados y este forma parte de distintos sistemas macrocíclicos biológicos tales como en el grupo hemo de la sangre.

- Macrociclos con otros átomos donadores.

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

Síntesis de ligantes macrocíclicos

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

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

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

Síntesis por alta dilución

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

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

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

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

Síntesis por plantilla

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

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

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

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

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

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

Efecto de los brazos pendientes en macrociclos

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

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

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

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

Un ejemplo donde se observa el efecto del grupo pendiente, es el descrito por Inoue *et al.*, donde se sintetizó el ligante macrocíclico (L13OH)₂, el cual incorpora un grupo hidroxilo como grupo pendiente adicional, para formar complejos metálicos con manganeso²⁺ y gadolinium³⁺. Los resultados de los estudios de RMN de ¹H muestran que la introducción de un grupo OH incrementa la rigidez del anillo macrocíclico; por otra parte, la basicidad de los átomos donadores no se afecta significativamente. El incremento de la rigidez se causó debido a la interacción entre el grupo hidroxilo y el grupo amida (Inoue *et al.*, 1995).

Selectividad

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

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

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

Uso potencial de las moléculas macrocíclicas

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

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

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

Complejos macrocíclicos (anfitrión-huésped)

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

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

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

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

1. Tiene una marcada inercia cinética, tanto en la formación de los complejos, a partir del ligante y del ion metálico, como lo contrario, la liberación del ion metálico del ligante.
2. Pueden estabilizar altos estados de oxidación, lo cual normalmente no se alcanza con facilidad, como sucede con el Cu^{3+} o el Ni^{3+} .
3. Poseen una alta estabilidad termodinámica (las constantes de formación de los macrociclos N_4 pueden ser de órdenes de magnitud mayor que las constantes de formación de los ligantes N_4 que no son macrocíclicos) (Agra, 1999; Cotton y Wilkinson, 2001 y Ribas, 2008).

Complejos metálicos de Cu^{2+} y Zn^{2+}

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

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

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

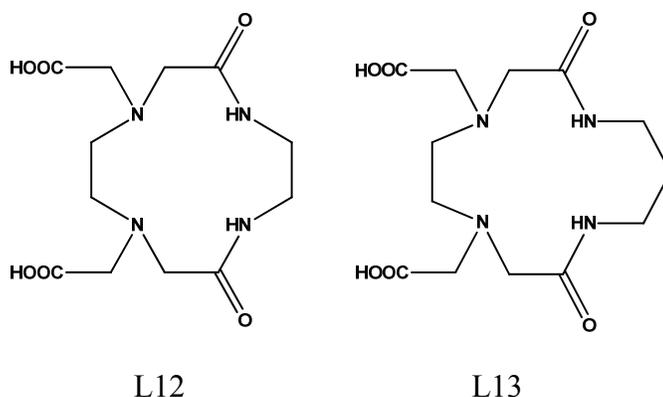


Figura 9. Estructuras de los ligantes L12 y L13.

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

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

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

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

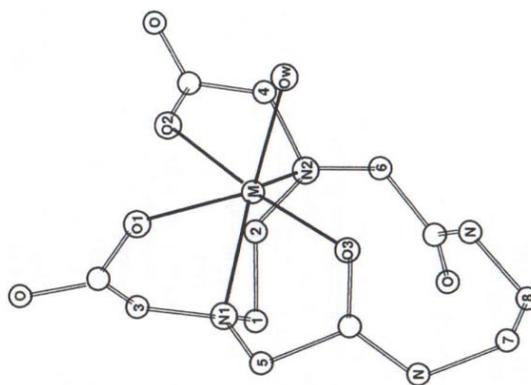


Figura 10. Estructura molecular prevista para el $[\text{CuL12}(\text{H}_2\text{O})]^0$ y el $[\text{ZnL12}(\text{H}_2\text{O})]^0$ en solución (Inoue *et al.*, 1992).

Por otra parte, se menciona que las propiedades de coordinación de los ligantes de L12 y L13 hacia iones Cu^{2+} son significativamente diferentes, aun cuando sus tamaños de anillo difieran por solo un grupo $-\text{CH}_2-$. En la literatura encontramos distintos casos en que, a pH alto, un grupo amida es desprotonado y el resultado es un átomo de nitrógeno cargado negativamente coordinado al ion Cu^{2+} en lugar de un átomo de oxígeno amida. Los cambios espectrales observados para los complejos de $(\text{L13})^{2-}$ indican que tal desprotonación de los grupos amida ocurre en la especie CuLH_2 , en la que dos átomos de nitrógeno amida cargados negativamente junto con dos átomos de nitrógeno amino son coordinados con el ion metálico central, de este modo formando una estructura cuadrada plana. Los átomos de oxígeno carboxilato son débilmente coordinados al ion metálico central en una molécula de CuLH_2 y están fuera de la primera esfera de coordinación. Los cambios espectrales sugieren que el modo de coordinación en los complejos $(\text{L13})\text{H}_2$ cambia significativamente con el pH, mientras no ocurren cambios significativos en los complejos $(\text{L12})\text{H}_2$, esto se debe a que el ligante $(\text{L12})\text{H}_2$ tiene un anillo más pequeño y por lo tanto no puede acomodar a un ion metálico en su cavidad (Inoue *et al.*, 1995, 1998 y 1999)

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

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

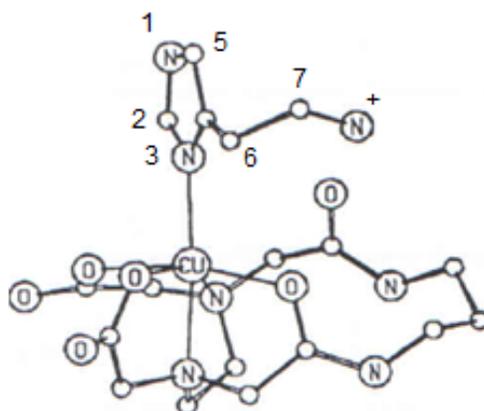


Figura 12. Posibles estructuras $[\text{CuL13-hsH}^+]^+$. La estructura también es posible para los correspondientes complejos de Zn^{2+} . Esta estructura es solo conveniente para la visualización de la complejación entre el quelato metálico y un ion histaminum(+) (Inoue *et al.*, 1997).

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

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

Técnicas espectroscópicas

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

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

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

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

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

Espectroscopia Ultravioleta-Visible (UV-Vis)

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

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

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

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

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

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

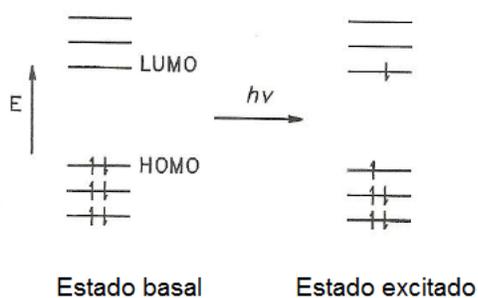


Figura 13. Representación idealizada en una escala de la energía potencial de los orbitales moleculares ocupados y desocupados en el estado de basal electrónico (izquierda) y la configuración electrónica de un estado excitación que surge por la promoción de un electrón desde el orbital molecular más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

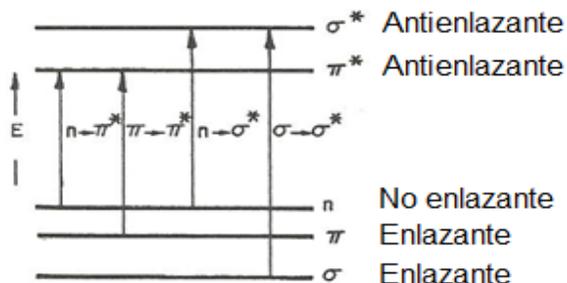


Figura 14. Energías relativas del orbital electrónico y transiciones seleccionadas en orden creciente de energía (Lambert *et al.*, 1998).

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

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

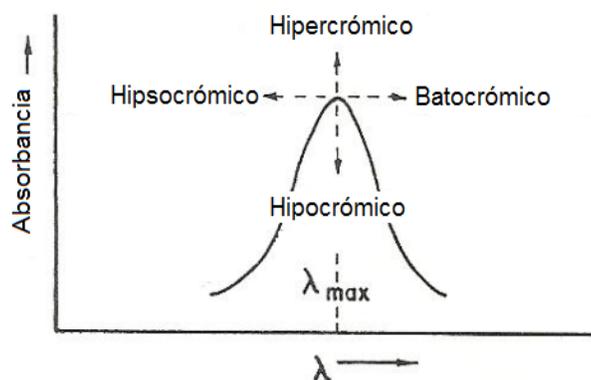


Figura 15. Terminología de desplazamientos en la posición de una banda de absorción (Lambert *et al.*, 1998).

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

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

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

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

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

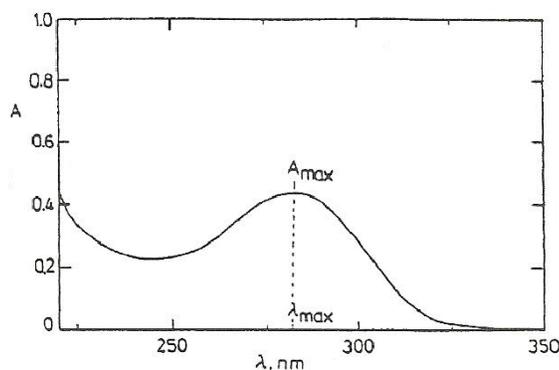


Figura 16. Espectro de UV-Vis de 3(R)-metilciclohexanona, 0.0245 M en metanol, corrida en una cubeta de 1.0 cm. La longitud de onda en el máximo (A_{\max}) se llama λ_{\max} . El espectro de UV-Vis también se puede graficar como ϵ contra λ , donde ϵ es la absortividad molar (coeficiente de extinción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

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

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

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

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

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

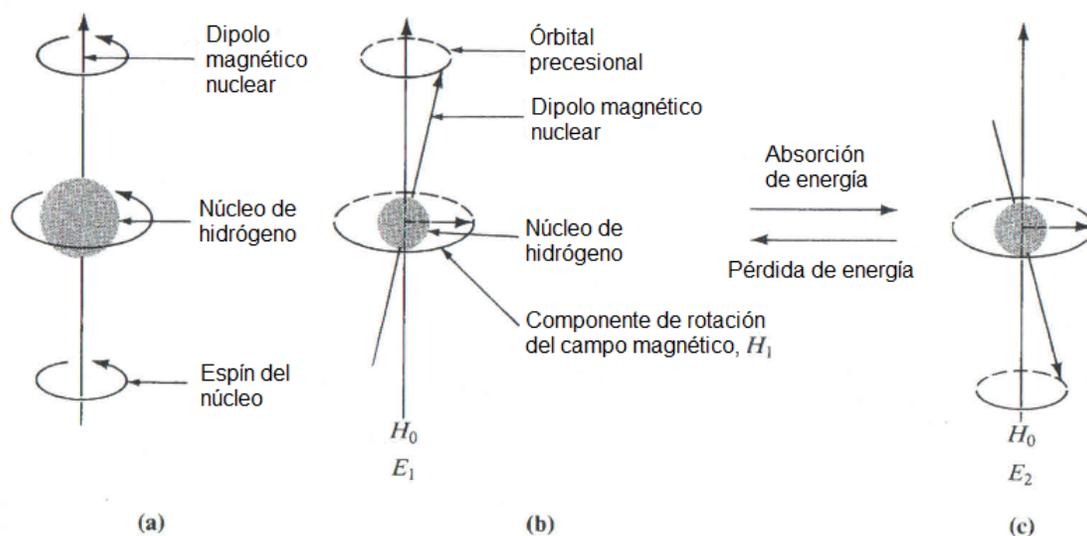


Figura 17. Propiedades de spin del núcleo de hidrógeno. (a) La rotación del núcleo de hidrógeno y su momento magnético. (b) Momento magnético del núcleo alineado con el campo magnético externo aplicado. (c) Momento magnético del núcleo alineado en contra del campo magnético aplicado (Roberts *et al.*,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