

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN COMPLEJO DE COBRE(II) CON UN LIGANTE TIPO BASE DE SCHIFF DERIVADO DE GLICINA

TESIS PROFESIONAL PRÁCTICA

Que para obtener el título de
QUÍMICO BIOLÓGO CLÍNICO

Presenta:
JONATHAN MORENO URBALEJO

Hermosillo, Sonora

Junio de 2017

Repositorio Institucional UNISON



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



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

VOTOS APROBATORIOS

Los miembros del jurado calificador del examen profesional de JONATHAN MORENO URBALEJO hemos revisado detenidamente su trabajo escrito titulado SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN COMPLEJO DE COBRE(II) CON UN LIGANTE TIPO BASE DE SCHIFF DERIVADO DE GLICINA y encontramos que cumple con los requisitos para la presentación de su examen profesional. Por tal motivo recomendamos se acepte dicho trabajo como requisito parcial para la obtención de título de QUÍMICO BIOLÓGO CLINICO.

Atentamente:

Dr. Fernando Rocha Alonzo
Presidente

Dra. Aned de León Flores
Secretario

Dra. Rocío Sugich Miranda
Vocal

Dra. Iliana Celina Infanta Muñoz Palma
Suplente

Este trabajo se realizó en el laboratorio de Química Supramolecular del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales de la Universidad de Sonora, así como en el Laboratorio de Estructura Biomolecular del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., bajo la dirección del Dr. Fernando Rocha Alonzo y con el apoyo económico del Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEP/103.5/11/4462) y la red temática de Conacyt Química Supramolecular 281251.

A mis padres y hermano que fueron los principales artífices de este logro.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primeramente a mis padres y hermano, pues han sido mis pilares desde el día en que nací, no podría haber logrado nada sin su amor, apoyo y regaños.

A mí director, el Dr. Fernando Rocha Alonzo, pues fue mi tutor desde que entré a la universidad y se han convertido en un gran amigo, además de excelente maestro. A mis sinodales, la Dra Rocio Sugich y la Dra. Aned de León por sus valiosos consejos y en especial a la Dra. Iliana Muñoz, que fue una de las mejores maestras que tuve en mi estancia universitaria además de ser también una valiosa amiga.

A la maestra Rossy Lerma, que además de enseñarme química orgánica, me dio consejos sobre la vida personal y profesional que me han servido mucho.

Y por último, a todas las maravillosas personas que conocí en la universidad, que hicieron de estos cinco años una aventura que nunca olvidaré. Muchas gracias principalmente a Jazmín Ruiz por aguantarme tantos años, guardo recuerdos muy valiosos que nunca olvidaré, a Rene y Karla que se convirtieron en mis hermanos postizos, Abigail, Gabriela, Melissa, Osara, Evelyn, Ibis, Oscar y Sarah, con las que nunca me faltaron risas y buen humor, a Rosa que siempre tuvo palabras para levantarme el ánimo, Adriana que ha sido mi amiga por más tiempo del que puedo recordar, Cassandra y Jorge con los que siempre pude divagar y hacer muchas tonterías divertidas, Erick y Jazmín con los que discutía información “clasificada” y pasé muy buenos ratos, a los chicos del laboratorio de polímeros, principalmente Melissa y Elio y en fin, a todas las personas que me sacaron una sonrisa y me hicieron pasar un momento agradable. ¡Muchas gracias!

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	9
LISTA DE FIGURAS	11
RESUMEN.....	13
INTRODUCCIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	16
REVISIÓN DE LA LITERATURA	17
Compuestos de Coordinación	17
Importancia de los Compuestos de Coordinación.....	20
Compuestos de Coordinación con Cobre(II).....	20
Ligantes Tipo Base de Schiff.....	23
Actividades de Complejos de Cobre(II) con Ligantes tipo Base de Schiff	23
Actividad Antibacteriana	23
Otras Actividades Antimicrobianas.....	26
Actividad Anticancerígena.....	27
Actividad Catalítica	28
Complejos con Ligantes Tipo Base de Schiff Derivados de Aminoácidos.....	30
METODOLOGÍA	33
Reactivos	33
Métodos	33
Síntesis del Ligante.....	33
Síntesis del Complejo	33
Caracterización.....	34
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
Síntesis del Ligante y su Complejo de Cobre(II).....	35
Caracterización	37
Espectroscopía de Infrarrojo	37
Resonancia Magnética Nuclear	39
Difracción de Rayos X	40
CONCLUSIONES	47
RECOMENDACIONES.....	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Principales números de coordinación con su geometría y ejemplos.....	19
2.	Longitudes y ángulos de enlace selectos del complejo L-GlyCu	42
3.	Comparación de ángulos de enlace entre átomos del plano cuadrado y átomo en posición axial de cristal L-GlyCu y cristal de Rychlewska.	43
4.	Comparación de ángulos de enlace de cristal L-GlyCu y cristal de Andrade.....	44
5.	Longitud de enlaces y ángulos de cristal de cobre(II) con ligante de N-(2-hidroxibencil)alanina.	45

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1.	Diferentes conformaciones que puede tomar el ligante bis(piridinurea).	19
2.	Estructura del grupo hemo de la hemoglobina.	20
3.	Complejo hexaacuo níquel(II) con configuración d^8 y complejo hexaacuo de cobre(II) con configuración d^9	21
4.	Estructura del sulfato de cobre(II) pentahidratado.	22
5.	Estructura de la plastocianina.	22
6.	N-saliciliden-2-hidroxianilina.	24
7.	Complejo con ligante derivado del DAPY y salicilaldehído.	24
8.	1-[2-hidroxifenil-1-N-fenilamino]hidracina carbotoamida y 2-hidroxi-N-fenilbenzamida.	25
9.	Estructura de los complejos con ligantes derivados del 4-aminoantipirina.	25
10.	Estructura de complejo con ligante derivado del naftol.	26
11.	Ligantes derivados de la Isatina, benzaisatina y diaminas aromáticas.	26
12.	Complejo de cobre (II) derivado de la 2-(2-aminoetil)piridina.	27
13.	Complejo de cobre (II) con ligante derivado de piridina-2-carbaldehído y 2-amino-4-clorofenol.	28
14.	Complejo de cobre (II) con ligante derivado de N,N'-dimetiletildiamina y 2-hidroxiacetofenona.	28
15.	Ligante derivado del 1-(N-orto-hidroxi-acetofenoimina)-2-metil-piridina.	29
16.	Estructura general del complejo de Fe(III) con ligante derivado de la 2-hidroxiacetofenona y etilendiamina.	29
17.	Estructura del complejo de cobre(II) con ligante derivado del (S)-2-amino-1,2,3-tri-fenilpropanol.	30
18.	Complejo de manganeso(III) con ligante derivado de N-2-(2-hidroxi-1-naftalideno) y aminoácidos.	31
19.	Enantiómeros del complejo del cobre(II) con ligante derivado de la fenilalanina.	31
20.	Complejo de cobre(II) con ligante derivado de la valina.	32

21.	Matraz antes y después de agregar la 2'-hidroxiacetofenona a la solución con el aminoácido. La aparición de un color amarillo es un método cualitativo para determinar la formación de un enlace imina.....	35
22.	Estructura del ligante L-Gly	35
23.	Matraz de reacción al añadir la sal de cobre(II) al ligante. El cambio de color es una prueba cualitativa para determinar la formación de un complejo.....	36
24.	Vista macroscópica y por medio de un estereoscopio de los cristales L-GlyCu	37
25.	Espectro de Infrarrojo de 2'-hidroxiacetofenona, glicina y L-Gly	38
26.	Espectro de Infrarrojo de L-Gly y L-GlyCu	38
27.	Espectro de resonancia magnética nuclear de protones del ligante derivado de glicina.	39
28.	Celda unitaria vista desde dos perspectivas.	40
29.	Diagrama ORTEP y representación en dos dimensiones del complejo L-GlyCu	41
30.	Estructura de cada entidad de coordinación formadora de ciclo.	42
31.	Complejo de cobre(II) con EDTA de Rychlewska.....	43
32.	Estrcutura de complejo de cobre(II) con ligante aminoguanidina de Andrade.	44
33.	Complejo de cobre(II) con ligante de N-(-2-hidroxibencil)alanina de Koh.....	45

RESUMEN

Los complejos de coordinación son aquellos que contienen en su estructura enlaces de coordinación entre centros metálicos y átomos donadores de pares de electrones libres provenientes de iones o moléculas llamados ligantes. Son una clase de compuestos muy apreciados por sus distintas aplicaciones en la industria, minería y medicina. De manera especial se ha visto que aquellos que se preparan con ligantes tipo base de Schiff y cobre(II) presentan distintas actividades de interés, como actividad antimicrobiana, agentes antitumorales y catalizadores de reacciones químicas. En este trabajo se presenta la síntesis de un complejo de cobre(II) con un ligante tipo base de Schiff derivado del aminoácido glicina. La síntesis consistió en la reacción del ligante formado *in situ* a partir de glicinato de sodio y 2'-hidroxiacetofenona para formar el ligante tipo base de Schiff con sulfato de cobre(II). La caracterización de los compuestos obtenidos incluyó espectroscopia de infrarrojo y resonancia magnética nuclear de protón. Adicionalmente se obtuvieron cristales del complejo de cobre(II) y se realizaron estudios de difracción de rayos X de monocristales. Se encontró que el cíclico está constituido por cuatro centros de cobre(II) y cuatro unidades de ligante. Cada centro de cobre presentó una geometría plano cuadrada, coordinado por el nitrógeno, dos átomos de oxígeno de un ligante y un átomo de oxígeno de un segundo ligante.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la sociedad, la química se ha encargado de responder las preguntas más elementales del hombre sobre el medio que lo rodea, la comprensión y aplicación de esta ha satisfecho las necesidades más básicas de la sociedad tales como alimentos, medicina, energía, producción de materiales, entretenimiento, etcétera. Por algo se conoce a la química como la ciencia central, pues se relaciona íntimamente con todas las otras ramas de las ciencias naturales como la física, biología, geología y astronomía para traer respuestas, producir conocimiento y desarrollar tecnologías para el bienestar del ser humano. (Chang, 2010) .

La química con sus numerosas ramas de estudio como química orgánica, inorgánica, analítica, bioquímica, petroquímica, entre otras, han sido las responsables de traernos grandes avances médicos a través de la historia, como las sustancias antimicrobianas, las anti cancerígenas, anestesia para las intervenciones quirúrgicas, el desarrollo de vacunas y técnicas de terapia génica; también ha traído grandes avances en materia energética y medio ambiente: el desarrollo de nuevos combustibles que desplacen los hidrocarburos por otros más amigables con el medio ambiente es trabajo de grandes grupos de investigadores donde destacan químicos expertos en diferentes ramas de esta ciencia (Chang, 2010) .

En el cuerpo académico de química de coordinación y supramolecular, donde se estudia la formación, interacción y aplicaciones de los compuestos de coordinación, de los cuales estamos principalmente interesados en aquellos que se forman con ligantes tipo base de Schiff, que son compuestos orgánicos que contienen en su estructura un enlace imina, el cual consiste en un átomo de carbono y uno de nitrógeno unidos por un enlace doble, los cuales han resultado ser excelentes ligantes que confieren una gran estabilidad a los distintos complejos que pueden formar con los cationes metálicos. (Da Silva et al., 2011).

Desde la década de los ochentas se han reportado distintas bases de Schiff y sus complejos con diversos cationes metálicos como cobre, plata, rutenio, hierro, manganeso, cinc, entre otros con aplicaciones muy diversas como agentes antibacterianos, antifúngicos, antivirales, anticancerígenos y catalizadores. El desarrollo de esta clase de compuestos, que resultan más económicos que los ya existentes, más fáciles de producir y más amigables con el medio ambiente, es fundamental para ayudar al progreso de la sociedad y convertirnos en una comunidad sustentable y autosuficiente. (Brown, 2009)

OBJETIVOS

General

- Sintetizar y caracterizar un complejo de cobre(II) con un ligante tipo base de Schiff derivado de glicina.

Particulares

- Sintetizar un ligante tipo base Schiff a partir de 2'-hidroxiacetofenona y el aminoácido glicina.
- Sintetizar un complejo de cobre(II) con el ligante formado.
- Caracterizar los compuestos sintetizados mediante las técnicas de espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y difracción de rayos X.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Para una mejor comprensión del tema desarrollado, en este apartado se presenta una revisión que va de lo general hacia lo particular. Se inicia con una revisión breve de la química de coordinación: compuestos de coordinación, historia, definición, estructura, importancia de éstos en distintos aspectos de la sociedad y sus ejemplos mas representativos. Después, se centra la atención al cobre(II), sus complejos de coordinación y algunas particularidades. Más adelante se enfoca esta revisión hacia los complejos de coordinación de cobre(II) preparados específicamente con ligantes tipo base de Schiff. Por último, la revisión se hace todavía más particular, exponiendo algunos trabajos antecedentes sobre complejos de cobre(II) con ligantes tipo bases de Schiff derivados de aminoácidos.

Compuestos de Coordinación

La química de coordinación es aquella que estudia los enlaces entre una molécula o ión con uno o más átomos con un par de electrones libres que interaccionan con un centro metálico, formando un enlace más fuerte que una interacción intermolecular. Estos átomos donadores de electrones son comúnmente oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, entre otros. La especie química que los porta recibe el nombre de ligante o ligando, al conjunto ligante-catión se le llama complejo de coordinación y al compuesto que lo contiene se le llama compuesto de coordinación. (Huheey, 2005)

Los complejos de coordinación fueron descritos por primera vez en 1930 por Alfred Werner. En su teoría, Werner postula que la mayoría de los elementos tienen dos valencias, siendo una el número de oxidación y otra el número de coordinación, esta última que corresponde al número de pares de electrones que puede aceptar un átomo. (Brown, 2009). Los ligantes de los complejos de coordinación actúan como bases de Lewis donando un par de electrones mientras que los metales actúan como ácidos de Lewis al aceptar un par de electrones. El número de pares de electrones que puede recibir un átomo es determinado por su número de coordinación y el número de pares de electrones que puede compartir una molécula depende del número de átomos donadores que tenga, por lo que pueden considerarse ligantes monodentados si solo tienen un átomo donador en su estructura, bidentados si contienen dos átomos donadores o polidentados si contienen más. El Agua, el dióxido de carbono y el ión cloruro son ejemplos de ligantes monodentados; la etilendiamina y el ion oxalato son ligantes bidentados; el ion etilendiaminatetraacetato (EDTA) es un ligante polidentado con seis átomos donadores. Un

ligante bidentado o polidentado también se denomina agente quelante al poder unirse al átomo como una pinza.

El número de coordinación de un metal no es constante salvo contadas ocasiones (cromo(III) y cobalto(III) es seis y platino(II) es cuatro) (González, 2012), éste cambia dependiendo las características del metal y su ligante, en general los números de coordinación bajos son favorecidos por las siguientes características metal-ligante: (Huheey, 2005)

1. Ligantes blandos y metales con número de oxidación bajo: Un átomo con un bajo número de oxidación ya es rico en electrones, no necesita buscar aumentar su densidad electrónica coordinándose con muchos ligantes.
2. Ligantes voluminosos: El impedimento espacial evita que muchos ligantes coordinen un mismo átomo.
3. Iones contrarios de basicidad baja: Es decir, no muestran tendencia por coordinar sus pares de electrones.

Los factores que favorecen los números de coordinación altos son:

1. Estados de oxidación altos y ligantes duros: Los átomos necesitan aumentar densidad electrónica incorporando numerosos ligandos.
2. Ligantes pequeños: No hay impedimento estérico entre ellos.
3. Cationes no ácidos de gran tamaño: Un catión muy voluminoso es capaz de estabilizar una red cristalina a pesar de contar con muchos ligantes.

El número de coordinación también determina la estructura tridimensional y la posición de los átomos en el espacio, un complejo con un metal de número de coordinación 2, tomará una estructura lineal con ligante y metal en un mismo plano, un complejo con un centro metálico de número con número de coordinación 4 tomará una estructura tetraédrica o plano cuadrada y uno con número de coordinación 6 será octaédrico. En la tabla 1 se observan ejemplos de números de coordinación con la estructura y geometría que forman. (Cotton, 1999)

En ocasiones los átomos se intercalan entre ligantes formando polímeros de coordinación, que son supramoléculas conectadas a través de enlaces de coordinación, que pueden formar redes con enésimas unidades o ciclos con un número definido de metales y ligantes, sin embargo, la estructura de los polímeros de coordinación es difícil de predecir incluso en un mismo metal con un número de coordinación constante, dependiendo de la procedencia del catión metálico podemos obtener estructuras en una, dos o tres dimensiones aunque mantengamos el resto de reactivos y condiciones de reacción constantes. De manera análoga, un mismo ligante puede comportarse de distinta manera dependiendo del metal y la procedencia de este, a pesar de que estos contengan el mismo número de coordinación. Por ejemplo, el ligante bis(piridinurea)

mostrado en la figura 1 es capaz de formar estructuras planas en forma de zigzag o formar redes en dos dimensiones al tomar una estructura cíclica. (González, 2012)

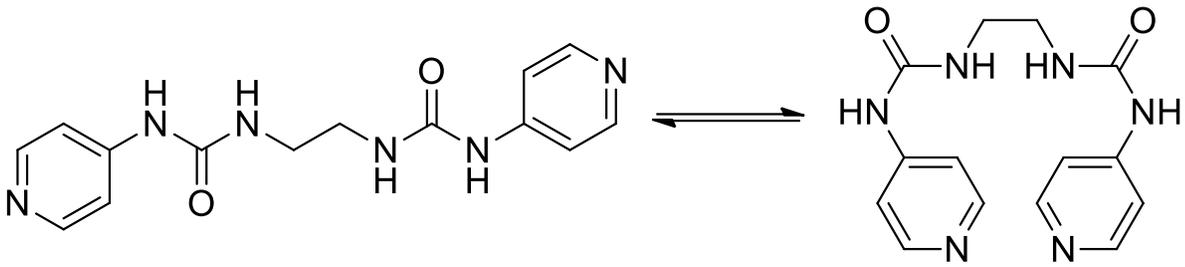
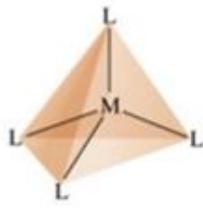
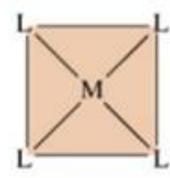
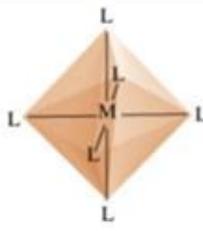


Figura 1. Diferentes conformaciones que puede tomar el ligante bis(piridinurea).

Tabla 1. Principales números de coordinación con su geometría y ejemplos.

Número de coordinación	Estructura	Geometría	Ejemplo
2	$L - M - L$	Lineal	$[Ag(NH_3)_2]^+$ $[CuCl_2]$
4		Tetraédrica	$[CoCl_4]^{2-}$ $[Zn(NH_3)_4]^{2+}$
4		Plano Cuadrado	XeF_4
6		Octaédrico	$[Fe(CN)_6]^{2-}$

(Cotton, 1999)

Importancia de los Compuestos de Coordinación

Los complejos de coordinación se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y el hombre se ha aprovechado de estos en diferentes ramas de la industria, la medicina, incluso en el hogar. La extracción de minerales preciosos como el oro y la plata se llevan a cabo mediante un proceso donde estos se coordinan con cianuro, el análisis químico utiliza distintos agentes quelantes para cuantificar cationes en solución, la medicina utiliza quelantes como el EDTA para tratar la intoxicación con plomo y complejos de platino en el desarrollo de quimioterapia, en nuestro hogar los jabones y detergentes contienen quelantes para capturar calcio que forma sales insolubles, etc. En los seres humanos el complejo de coordinación más estudiado es el grupo hemo presente en la hemoglobina, formado por una molécula de porfirina y un átomo de hierro(II) que transporta el oxígeno a todas las células que se muestra en la figura 2; en las plantas también se encuentra un complejo muy parecido pero con magnesio(II) llamado clorofila. (Brown, 2009)

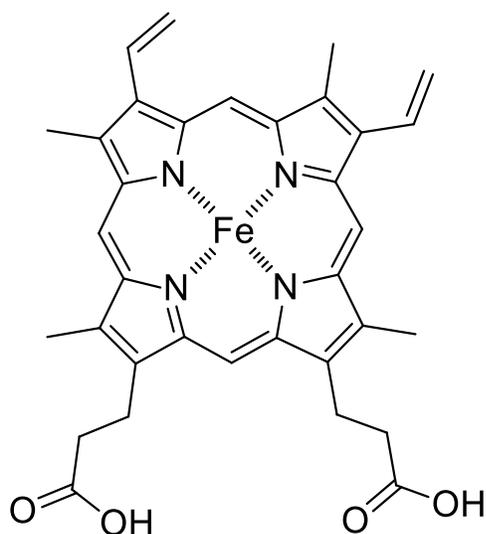


Figura 2. Estructura del grupo hemo de la hemoglobina.

Compuestos de Coordinación con Cobre(II)

El cobre es un metal de transición de número atómico 29, ampliamente distribuido en la corteza terrestre en su forma metálica, como sulfuro, cloruro o carbonato. En su forma metálica es un

metal blando y maleable conductor de electricidad y calor. Presenta los números de oxidación de +1, +2 y +3, siendo los dos primeros los más comunes. Su configuración electrónica es $[Ar] 3d^{10}4s^1$, al oxidarse a Cu(I) pasa a ser $[Ar]3d^{10}$ y en su estado de oxidación más común, cobre(II), tiene una configuración de $[Ar]3d^9$. La configuración d^9 del cobre(II) confiere cierta peculiaridad: estos electrones no pueden distribuirse simétricamente en los orbitales d, lo que obliga a distorsiones en los complejos; este fenómeno es conocido como efecto de Jahn Teller. Para ilustrar esto, en la figura 3 se muestran un par de complejos hexaacuo, uno con cobre(II) y otro con níquel(II) (d^8). La configuración electrónica d^8 permite esta distribución simétrica, haciendo que el complejo formado sea un octaedro completamente simétrico, en cambio, con el cobre(II), es necesario una distorsión, elongando al octaedro a lo largo de uno de los ejes. El complejo plano cuadrado es un caso extremo de este tipo de distorsión. (Theophanides, 2002)

Los complejos octaédricos de cobre(II) suelen formarse en solución o con ligantes pequeños, por ejemplo, el sulfato de cobre pentahidratado ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ó $[Cu(H_2O)_5]SO_4$), una de las principales fuentes de cobre tanto en la naturaleza como en el laboratorio, tiene una estructura octaédrica distorsionada con enlaces Cu-O en el plano ecuatorial de 1.9 Å y 2.4 Å en el plano axial, el cobre está enlazado a cuatro moléculas de agua y dos iones sulfato, mientras que la molécula de agua restante interacciona con un ión sulfato como se muestra en la figura 4. (DOUGLAS, 1988)

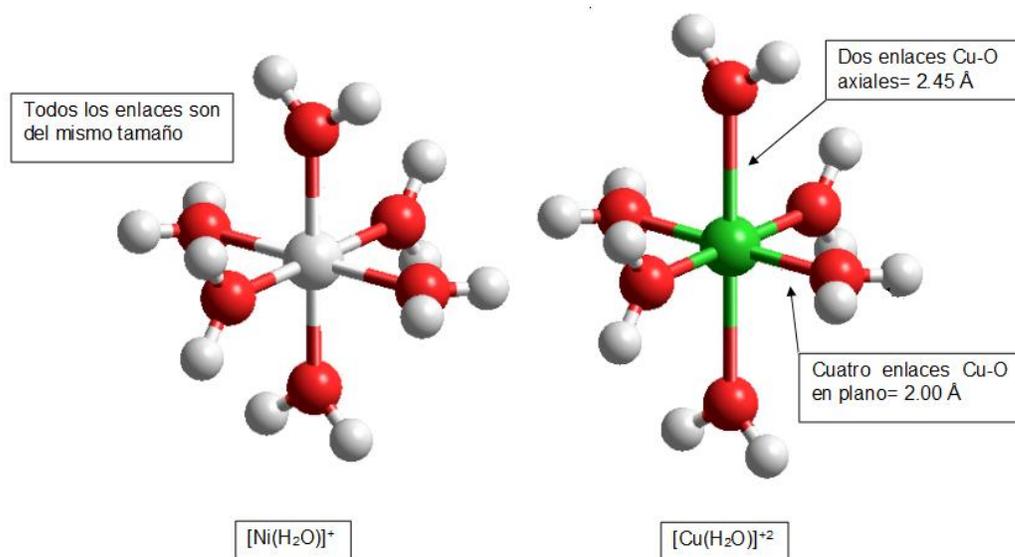


Figura 3. Complejo hexaacuo níquel(II) con configuración d^8 y complejo hexaacuo de cobre(II) con configuración d^9 .

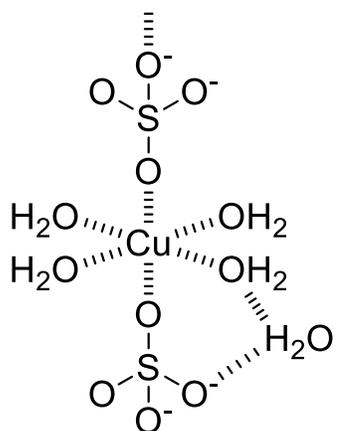


Figura 4. Estructura del sulfato de cobre(II) pentahidratado.

Otra geometría importante en los complejos de cobre(II) es la tetraédrica. Estas estructuras pueden ser formadas con ligantes parecidos a los imidazoles, cisteína, metionina, bases de Schiff y en general cualquier donador de nitrógeno voluminoso. La plastocianina, una proteína involucrada en la cadena transportadora de electrones de las plantas es el complejo tetraédrico de cobre(II) modelo y se muestra en la figura 5. (Hristina R. Zhekova, 2014).

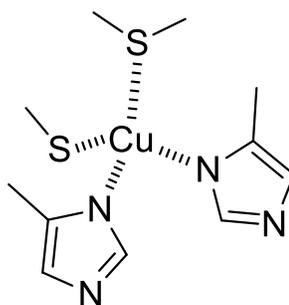


Figura 5. Estructura de la plastocianina.

Los complejos con estructura trigonal bipyramidal son escasos, suelen tomar esta estructura ligantes aromáticos donadores de nitrógeno. Ejemplos: $\text{Cu}(\text{terpy})\text{Cl}_2$, $[\text{Cu}(\text{bipy})_2\text{I}]^+$, $[\text{Cu}(\text{phen})_2(\text{H}_2\text{O})]^{+2}$.

Ligantes Tipo Base de Schiff

Las iminas o bases de Schiff fueron descritas por primera vez en 1864 por Hugo Schiff, a quien deben su nombre. Hoy en día forman una clase importante de compuestos orgánicos con una amplia variedad de propiedades físicas y químicas, por lo que siguen atrayendo la atención. Las bases de Schiff son el producto de la condensación de amoníaco o una amina y una cetona o aldehído, generándose un grupo azometino ($C=N$). La fórmula general de una imina es $RHC=N-R'$, donde R y R' pueden ser alquilo, arilo, cicloalquilo o grupos heterocíclicos que pueden ser sustituidos de forma diversa. (Da Silva et al., 2011) La obtención de las bases de Schiff es relativamente sencilla por lo que se pueden obtener una amplia variedad de compuestos seleccionando la materia prima adecuada. No es raro encontrar en la literatura el reporte de la síntesis de bibliotecas químicas de esta clase de compuestos. (Saadeh, 2013)

Los ligantes tipo base de Schiff por su naturaleza química presentan un átomo donador de electrones, el nitrógeno. Dependiendo de las moléculas utilizadas para la preparación, se pueden formar ligantes polidentados que aumenten la estabilidad de los complejos. Los ligantes tipo base de Schiff han mostrado excelente afinidad a la hora de formar complejos con plata(II), aluminio(III), cobalto(II), cobre(II), gadolinio(III), mercurio(II), níquel(II), itrio(III) y cinc(II) (Yousif et al., 2013), así como excelente estabilidad frente a altas temperaturas, pues hay reportes de complejos con propiedades catalíticas estables a temperaturas superiores a los 100°C (Brodowska & Łodyga-Chruścińska, 2014).

Actividades de Complejos de Cobre(II) con Ligantes tipo Base de Schiff

Las bases de Schiff y sus complejos de cobre(II) son compuestos muy interesantes que han destacado por su gran número de aplicaciones. Existen numerosos reportes sobre sus actividades antimicrobiana y anticancerígena, además de su aplicación en síntesis orgánica, ya sea como materia prima, como intermediario y como catalizador. A continuación se muestran algunos ejemplos de estas actividades.

Actividad Antibacteriana

La acelerada resistencia que obtienen las bacterias a los fármacos comerciales representa un problema muy grande de salud pública. Por ello la industria farmacéutica y las instituciones gubernamentales invierten cada vez más en el desarrollo de sustancias con propiedades

antimicrobianas, sean de origen natural, modificaciones de antibióticos actuales o sintéticos (Rocha, Reynolds, & Simons, 2015). Un compuesto sintético prometedor para combatir la tuberculosis es el N-saliciliden-2-hidroxianilina mostrado en la figura 6, resultado de la condensación del 2-hidroxianilina y el salicilaldehído, presenta una concentración inhibitoria mínima (MIC) de 8 µg/mL sin efecto citotóxico en macrófagos J774 incluso en concentraciones cien veces mayores. (Da Silva et al., 2011; Silva, 2011)

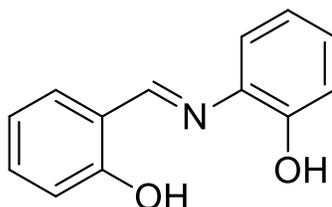


Figura 6. N-saliciliden-2-hidroxianilina.

El ejemplo anterior no es un caso aislado, pues desde los 1980's hay numerosos reportes de bases de Schiff y sus complejos con metales de transición que lucen prometedores en la lucha contra las bacterias multiresistentes emergentes aisladas de muestras clínicas, en la figura 7 podemos observar los complejos de cobre y níquel con ligantes derivados del 2,3-diaminopiridina (DAPY) y el salicilaldehído reportados por Jeewoth y colaboradores en 1999, que tuvieron actividad bactericida contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella typhi* aisladas en el hospital Victoria de la Isla de Mauricio.

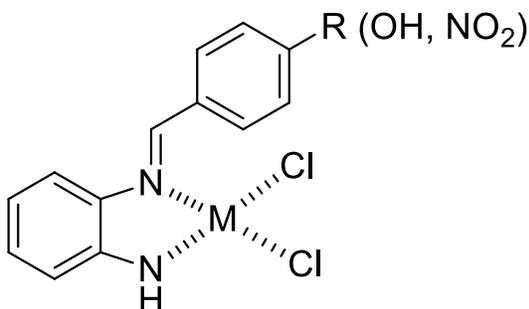


Figura 7. Complejo con ligante derivado del DAPY y salicilaldehído.

A pesar de no conocerse completamente el mecanismo de acción antibacterial de las bases de Schiff y sus complejos de coordinación, hay estudios donde se ha observado que los complejos son más efectivos que los ligandos a la hora de inhibir el crecimiento bacteriano y sobre eso se han encaminado los esfuerzos para dilucidar el mecanismo de acción. Singh y colaboradores reportaron en 1999 dos complejos de molibdeno (IV) y manganeso (II) con ligandos derivados de la hidracina con actividad contra *Staphylococcus aureus* y *Xanthomonas campestris*, donde los halos de inhibición de los complejos fueron mayores que los de los ligandos. Propusieron que los complejos pueden anclarse a la pared celular de las bacterias, afectando su permeabilidad y causando la muerte celular. Una mejor explicación de esto llegó en 2001 con Raman y colaboradores, que reportaron una serie de ligandos derivados de la 2-aminoantipirina y sus complejos con cobre(II) y cobalto(II) que mostraron una eficacia similar a la de la ampicilina comercial a la hora de inhibir el desarrollo de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *S. typhi*, propusieron que el complejo al ser una molécula más neutra que los ligandos o los metales pueden interaccionar y anclarse en la pared celular, cambiando la permeabilidad de esta y causando la muerte de la bacteria

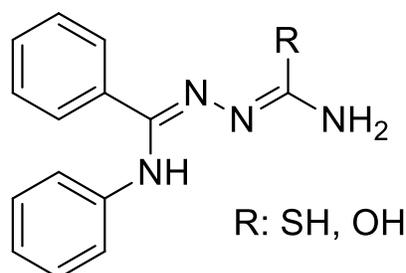


Figura 8. 1-[2-hidroxifenil-1-N-fenilamino]hidracina carbotioamida y 2-hidroxi-N-fenilbenzamida.

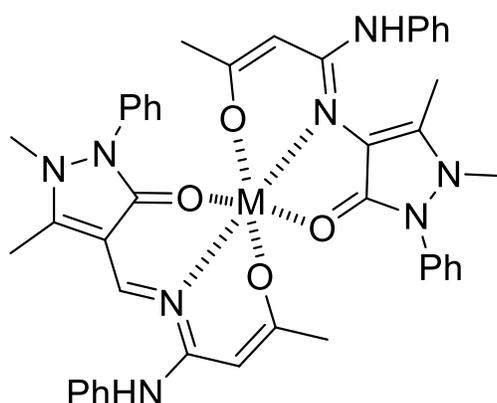


Figura 9. Estructura de los complejos con ligandos derivados del 4-aminoantipirina.

Otras Actividades Antimicrobianas

Con la aparición de enfermedades inmunosupresoras como la diabetes, el cáncer y el SIDA, las infecciones virales y micóticas aparecieron en el foco de atención de la salud pública, pues en muchos casos, infecciones de esta naturaleza son las primeras en aparecer en pacientes inmunocomprometidos, por lo tanto, también es importante el desarrollo de nuevos compuestos antimicóticos y antivirales. De forma similar a la actividad antibacteriana, el mecanismo de acción antifúngico y antiviral no está del todo demostrado pero Aliyu y colaboradores en 2012 encontraron una serie de complejos de manganeso(II), hierro(II), cobalto(II), níquel(II) y cobre(II) con ligantes derivados del naftol. La actividad que mostraron los complejos contra las especies de *Mucor sp* y *Rhizopus nigricana* fue mayor que la mostrada por los ligantes por lo que propone que la quelación y la distribución de electrones de los átomos donadores hacia el catión metálico permite a la molécula atravesar la pared celular e inhibir su síntesis o causarle cambios estructurales que comprometan su permeabilidad.



Figura 10. Estructura de complejo con ligante derivado del naftol.

Otro compuesto que resultó interesante por no dañar las células del hospedero es un ligante derivado de la isatina, benzaisatina y diaminas aromáticas reportado por Jarrahpour y colaboradores en 2007, que mostró actividad contra el virus del herpes simple 1 y 2, reovirus, virus estomatitis vesicular y virus respiratorio sincital. Su citotoxicidad fue evaluada en líneas celulares HEL (eritoblasto), Vero (riñón) y HELA (cáncer cervico uterino).

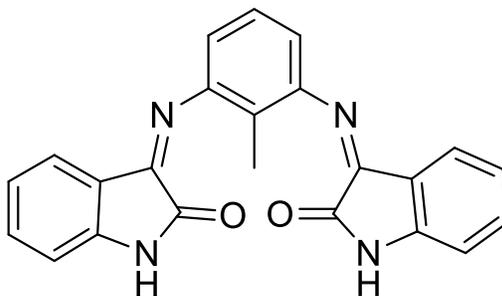


Figura 11. Ligantes derivados de la Isatina, benzaisatina y diaminas aromáticas.

Actividad Anticancerígena

Cáncer es el nombre general para un grupo de más de cien enfermedades, todas causadas por la proliferación exagerada de células anormales sin seguir los mecanismos celulares ni metabólicos normales. Una de las alternativas terapéuticas más usadas es la quimioterapia, que consiste en la utilización de una serie de medicamentos citostáticos o citolíticos con capacidad de inhibir la evolución de los tumores malignos restringiendo la multiplicación de sus células, dificultando el proceso de división (Alberts, 2004). Algunas de las bases de Schiff han mostrado actividad antiproliferativa en líneas celulares malignas.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la actividad antitumoral de este tipo de compuestos: Silveira y colaboradores en 2008 propusieron en base a evidencia espectroscópica que su complejo de cobre (II) con ligante derivado de la 2-(2-aminoetil)piridina atravesaba la membrana plasmática de células de la línea SH-5Y5Y (neuroblastoma) y se intercalaban en el ADN, desestabilizando la doble hélice. En estudios más recientes, Qiao y colaboradores en 2011 encontraron evidencia de que su complejo de cobre (II) con ligante derivado de piridina-2-carbaldehído y 2-amino-4-clorofenol inducía apoptosis en células HeLa por la vía de la caspasa-2 y caspasa-9, teniendo una IC_{50} de 16.123 μ M. Hajrezaie y colaboradores en 2014 también encontraron evidencia de la activación de caspasas, en este caso de la caspasa 3 y 7 con un complejo de cobre (II) con ligante derivado de la N,N'-dimetiltildiamina y 2-hidroxiacetofenona. En este caso, se evaluó en las líneas HT-29 (cáncer de colón) y CCD 841 (células de colón), lo interesante es que la IC_{50} del compuesto en la línea HT-29 tras 72 horas de incubación fue de 1.44 μ M, contra 50 μ M de la línea CCD 841, siendo casi treinta veces más sensible la célula maligna que la célula sana.

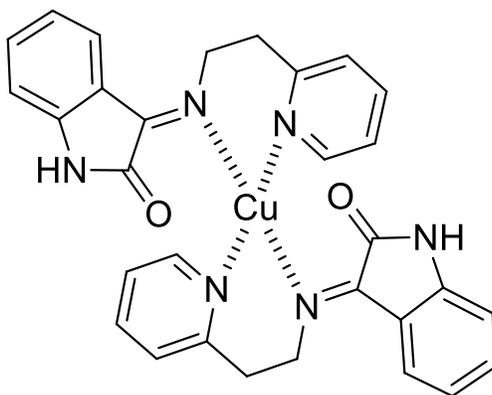


Figura 12. Complejo de cobre (II) derivado de la 2-(2-aminoetil)piridina.

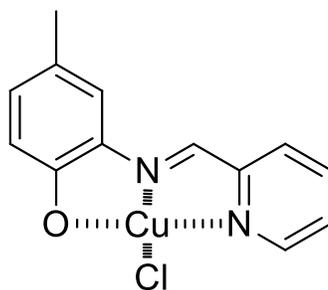


Figura 13. Complejo de cobre (II) con ligante derivado de piridina-2-carbaldehído y 2-amino-4-clorofenol.

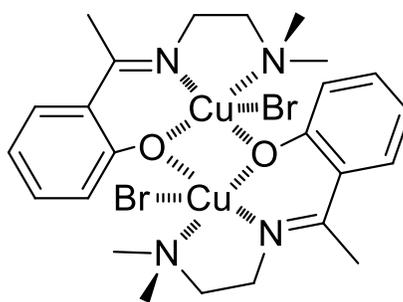


Figura 14. Complejo de cobre (II) con ligante derivado de N,N'-dimetiletildiamina y 2-hidroxiacetofenona.

Actividad Catalítica

La catálisis es el proceso por el cual se aumenta la velocidad de una reacción química. Es de gran importancia en la industria y en los sistemas biológicos. La investigación en catálisis es uno de los principales campos en ciencia aplicada e involucra muchas áreas de la química, especialmente en química organometálica y en ciencia de materiales. Las bases de Schiff son una clase de compuesto que han mostrado utilidad en la síntesis de catalizadores y que han resultado ser eficaces para una inmensa gama de reacciones. (Kumar, 2009)

Los complejos con ligantes tipo base de Schiff parecen tener facilidad por catalizar reacciones de epoxidación. Adhikary y colaboradores en 2008 sintetizaron un complejo de cobre(II) con un ligante derivado de la 1-(N-orto-hidroxi-acetofenoimina)-2-metil-piridina que catalizó la epoxidación de las olefinas ciclohexeno y estireno con rendimientos del 26% y 39% respectivamente tras 24 horas de reacción.

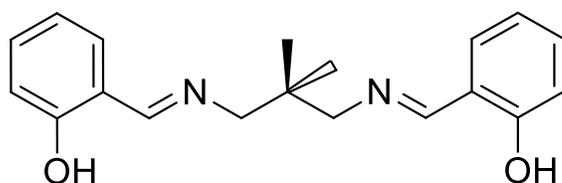


Figura 15. Ligante derivado del 1-(N-orto-hidroxi-acetofenoimina)-2-metil-piridina.

Otras reacciones de oxidación fueron reportadas en 2007, primer Gupta y colaboradores sintetizaron un complejo de cobre(II) con ligante derivado de la 2'-hidroxiacetofenona y la etilendiamina que catalizaba la oxidación de fenol a catecol e hidroxiquinona en presencia de peróxido de hidrógeno. El complejo, que presenta una estructura plano cuadrado, alcanzaba un rendimiento máximo de 70% en veinticuatro horas a 70°C. El otro complejo con actividades catalíticas fue reportado por Pouralimardan y colaboradores, un complejo de manganeso con ligante derivado de la benzohidracida y el salicilaldehído que catalizaba la oxidación de ciclohexeno en presencia de imidazol y iodosilbenceno. En la primera hora el 70% del reactivo había sido oxidado, y a las veinticuatro horas la reacción había alcanzado su rendimiento máximo de 84%.

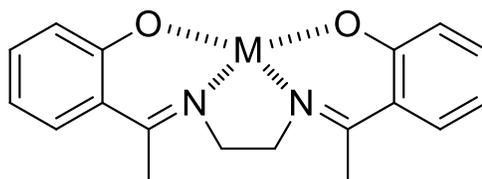


Figura 16. Estructura general del complejo de Fe(III) con ligante derivado de la 2-hidroxiacetofenona y etilendiamina.

Se han encontrado también complejos con centros quirales que catalizan reacciones asimétricas, como el reportado por Lai y colaboradores en 2008. El complejo de cobre(II) con el ligante derivado de la (S)-2-amino-1,2,3-tri-fenilpropanol cataliza la reacción asimétrica de Henry al condensar 4-nitro-benzaldehído y nitrometano con un rendimiento del 99% del isómero S.

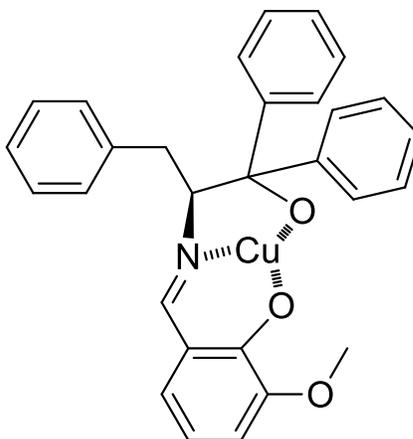


Figura 17. Estructura del complejo de cobre(II) con ligante derivado del (S)-2-amino-1,2,3-triphenilpropanol.

Complejos con Ligantes Tipo Base de Schiff Derivados de Aminoácidos

El atractivo de sintetizar bases de Schiff tomando como materia prima aminoácidos es la generación de ligantes multidentados, lo que podría establecer una interacción más fuerte con los cationes metálicos y otorgar mayor estabilidad al complejo de coordinación; aunado a eso, los reactivos a utilizarse son económicos, no tóxicos y fáciles de conseguir.

Un aspecto muy importante a la hora de preparar ligantes utilizando aminoácidos es el grupo sustituyente del carbono quiral de esta clase de moléculas, pues parece afectar en gran medida la efectividad de los complejos a la hora de mostrar alguna actividad de interés. Por ejemplo, en 2004 Sakiyan reportó un panel de complejos de manganeso(III) con ligantes sintetizados a partir de N-2-(2-hidroxi-1-naftalideno) y aminoácidos glicina, alanina, fenilalanina, histidina y triptófano, donde los complejos con ligantes derivados de aminoácidos con sustituyentes del carbono quiral muy voluminosos fueron poco efectivos al impedir el desarrollo de *S. aureus* y *E. coli*.

En el ámbito de la catálisis no sólo el sustituyente del carbono quiral debe tomarse en cuenta, si no también su orientación. Gan y colaboradores en 2006 prepararon dos complejos de cobre(II) con ligantes derivados de ambos enantiómeros de la fenilalanina y fueron evaluados en la reacción de Henry de *para*-nitrobenzaldehído y nitrometano. El complejo preparado con el enantiómero L de la fenilalanina catalizó una reacción del 91% de rendimiento donde sólo se encontró el isómero S. El complejo preparado con el enantiómero D catalizó una reacción con rendimiento del 83% donde sólo se encontró el isómero R.

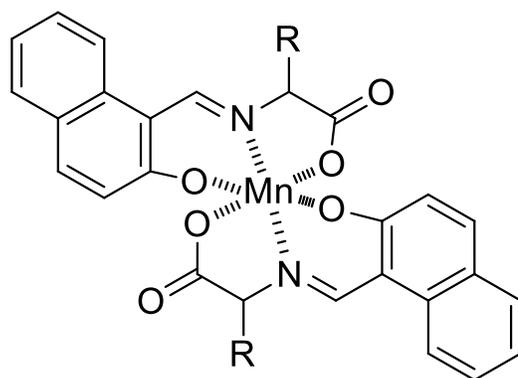


Figura 18. Complejo de manganeso(III) con ligante derivado de N-2-(2-hidroxi-1-naftalideno) y aminoácidos.

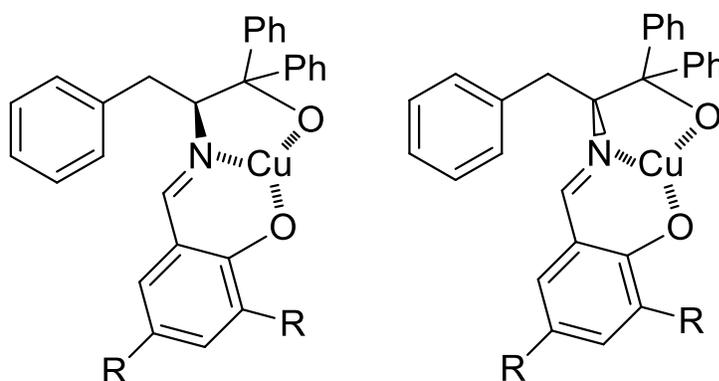


Figura 19. Enantiómeros del complejo del cobre(II) con ligante derivado de la fenilalanina.

Otra característica importante a destacar de estos compuestos es su baja toxicidad, Jian y colaboradores en 2006 sintetizaron un complejo de cobre(II) con un ligante derivado de la valina, piridina y *o*-aminobenzofenona que se muestra en la figura 20, el cual mostró actividad antibacterial contra *Staphylococcus aureus* resistente a metilina obtenido de muestras clínicas y *Pseudomonas aeruginosa*, además de actividad antifúngica contra *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*. El complejo no resultó citotóxico para los eritrocitos aún en concentraciones mayores a los 4000 ug/mL.

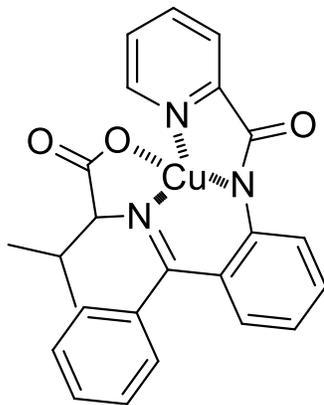


Figura 20. Complejo de cobre(II) con ligante derivado de la valina.

METODOLOGÍA

Reactivos

A continuación se enlistan los reactivos que se utilizaron en este trabajo, todos ellos fueron de la marca Sigma-Aldrich con pureza >99%.

- L-Glicina
- 2'-Hidroxiacetofenona
- Hidróxido de Sodio
- Sulfato de cobre(II)pentahidratado
- Metanol

Métodos

Síntesis del Ligante

En un matraz de bola se agregó glicina (1 mmol, 751 mg) e hidróxido de sodio (1 mmol, 40 mg) disueltos en 20 mL de metanol. Se dejó reaccionar a reflujo por una hora con agitación magnética y se agregó la 2'-hidroxiacetofenona (1mmol, 136 mg) disuelta en 10 mL de metanol y se dejó reaccionar a reflujo dos horas más. A partir de este punto, el ligante sintetizado será indicado como ligante **L-Gly**. La síntesis está basada en el procedimiento reportado por Chohan y colaboradores en 2007.

Síntesis del Complejo

Al matraz de bola mencionado en el apartado anterior se añadió el sulfato de cobre(II) pentahidratado (1 mmol, 250 mg) disuelto en 10 mL de metanol. Se dejó reaccionar con agitación magnética por dos horas a reflujo. Después, se dejó enfriar el matraz a temperatura ambiente y se centrifugó el contenido (30 minutos a 6000 rpm). El sobrenadante se recuperó con una pipeta y se dejó evaporar en un vaso de precipitados para su cristalización. A partir de este punto, el complejo sintetizado será indicado como complejo **L-GlyCu**.

Caracterización

Espectroscopia de infrarrojo. Los espectros de IR se obtuvieron en un sistema FTIR marca PerkinElmer modelo GX. Las muestras se secaron a vacío por 24 horas y se prepararon pastillas con bromuro de potasio.

Resonancia magnética nuclear. Los espectros de RMN de ^1H se obtuvieron disolviendo la muestra en CDCl_3 y se analizaron en un equipo Bruker Avance 400 que opera a 400 MHz para ^1H utilizando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno.

Difracción de rayos X. La difracción de rayos X de monocristal se realizó con un difractómetro para monocristales Bruker D8 Quest con detector Photon 100 y tecnología CMOS, microfuelle de radiación $\text{CuK}\alpha$ Incoatec, sistema Oxford Cryosystems para colecta de datos y plataforma APEX3 como software de análisis. Para la obtención de datos del cristal, longitud y ángulos de enlace se utilizó el programa Mercury.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis del Ligante y su Complejo de Cobre(II)

La primera evidencia de la formación del enlace doble carbono-nitrógeno fue la aparición inmediata de un color amarillo en el matraz de reacción al añadir la 2'-hidroxiacetofenona al aminoácido. La reacción tuvo un rendimiento del 98%.

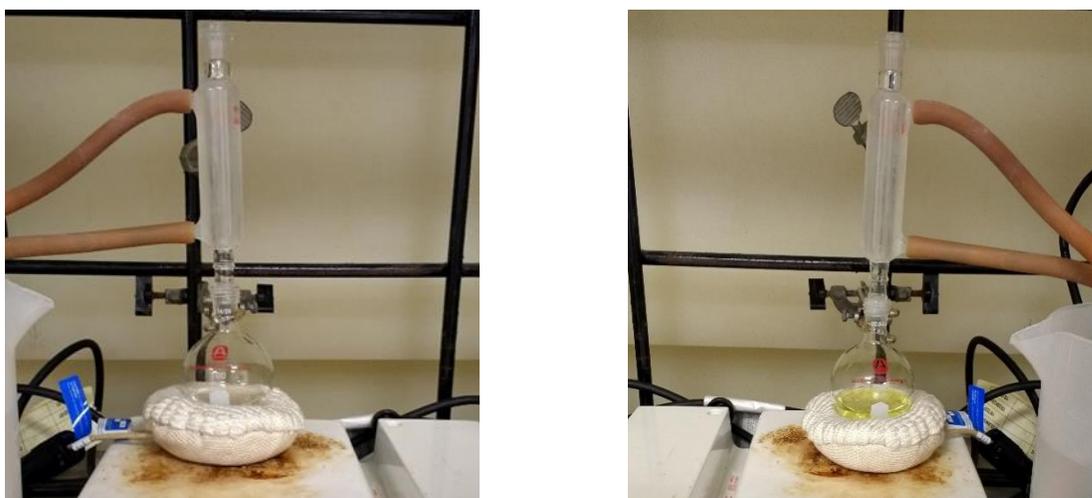


Figura 21. Matraz antes y después de agregar la 2'-hidroxiacetofenona a la solución con el aminoácido. La aparición de un color amarillo es un método cualitativo para determinar la formación de un enlace imina.

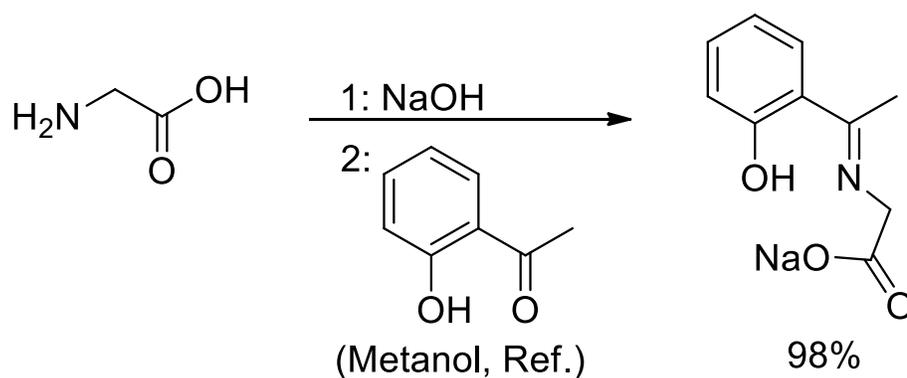


Figura 22. Estructura del ligante **L-Gly**.

Al añadir la solución de cobre(II) se observa la aparición de un color verde que indica la coordinación de los iones cobre con los ligantes tipo base de Schiff:

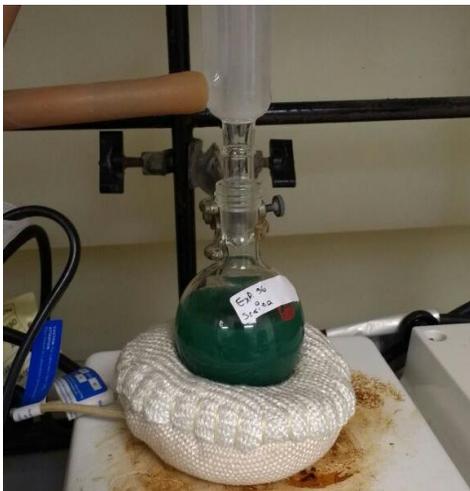


Figura 23. Matraz de reacción al añadir la sal de cobre(II) al ligante. El cambio de color es una prueba cualitativa para determinar la formación de un complejo.

Después de un proceso de cristalización mediante la técnica de evaporación lenta, que duró aproximadamente una semana, se recuperaron algunos cristales para su análisis de difracción de rayos X y para su análisis de espectroscopía de infrarrojo. La reacción tuvo un rendimiento del 13%.

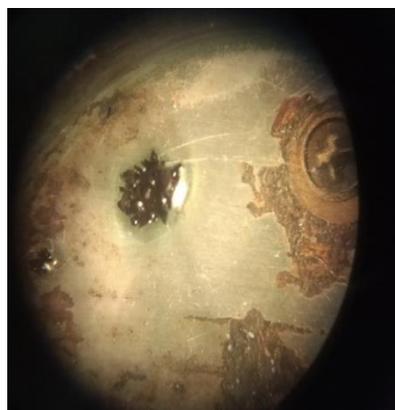


Figura 24 Vista macroscópica y por medio de un estereoscopio de los cristales **L-GlyCu**.

Caracterización

Espectroscopía de Infrarrojo

El análisis de espectroscopía de Infrarrojo se realizó de la 2'-hidroxiacetofenona, el aminoácido Glicina, **L-Gly** y el complejo **L-GlyCu** y se observó la aparición y desaparición de señales en las distintas etapas de la síntesis.

En la figura 25 se muestran los espectros de 2'-hidroxiacetofenona y glicina, los cuales fueron los reactivos utilizados para la síntesis del **L-Gly**. Se señalaron las bandas que se utilizaron para dar seguimiento a la formación del **L-Gly**. En el espectro de la 2'-hidroxiacetofenona se observan bandas a 3441 cm^{-1} correspondiente al grupo hidroxilo y otra banda a 1614 cm^{-1} que corresponde al enlace carbonilo. En el espectro de la glicina se observa una banda ancha de 2500 cm^{-1} a 3170 cm^{-1} correspondiente al grupo amina que en este caso se encuentra como zwitterión con el grupo carboxílico, una banda a 1611 cm^{-1} corresponde al enlace carbonilo del grupo carboxílico, que también muestra una señal muy ancha centrada en 2852 cm^{-1} correspondiente al enlace O-H, característica de los ácidos carboxílicos. En el espectro de **L-Gly**, observamos una banda a 3356 cm^{-1} que corresponde al enlace hidroxilo del fragmento de la 2'-hidroxiacetofenona y una banda a 1611 cm^{-1} que corresponde al enlace carbonilo y al imina. También podemos observar la desaparición de la banda que iba desde 2500 cm^{-1} a 3170 cm^{-1} en la glicina correspondiente al grupo amina en forma de zwitterión y de la banda a 2852 cm^{-1} del enlace O-H del grupo carboxílico.

En la figura 26 se muestra el espectro de infrarrojo del **L-Gly** y el **L-GlyCu**. Señalamos una banda a 3393 cm^{-1} que podría corresponder a residuo de 2'-hidroxiacetofenona, y dos bandas, una a 1611 cm^{-1} y otra a 1597 cm^{-1} correspondientes al enlace carboxílico e imina.

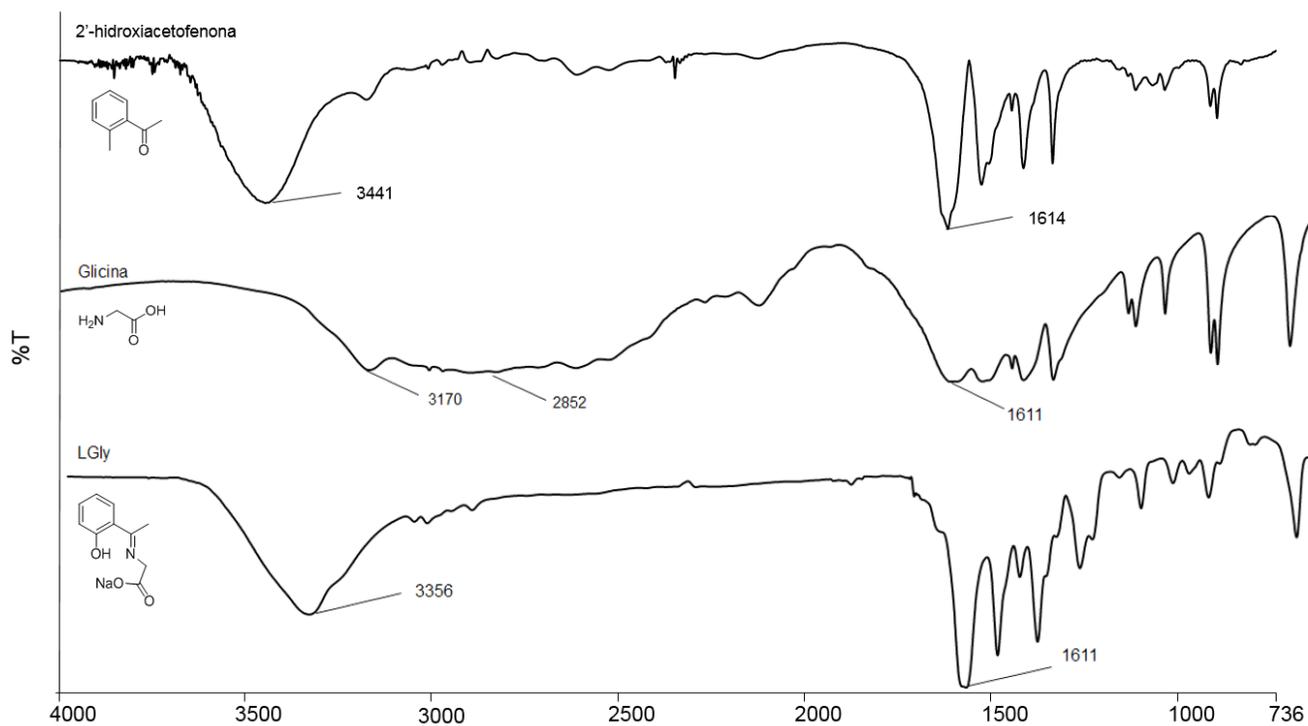


Figura 25. Espectro de Infrarrojo de 2'-hidroxiacetofenona, glicina y L-Gly.

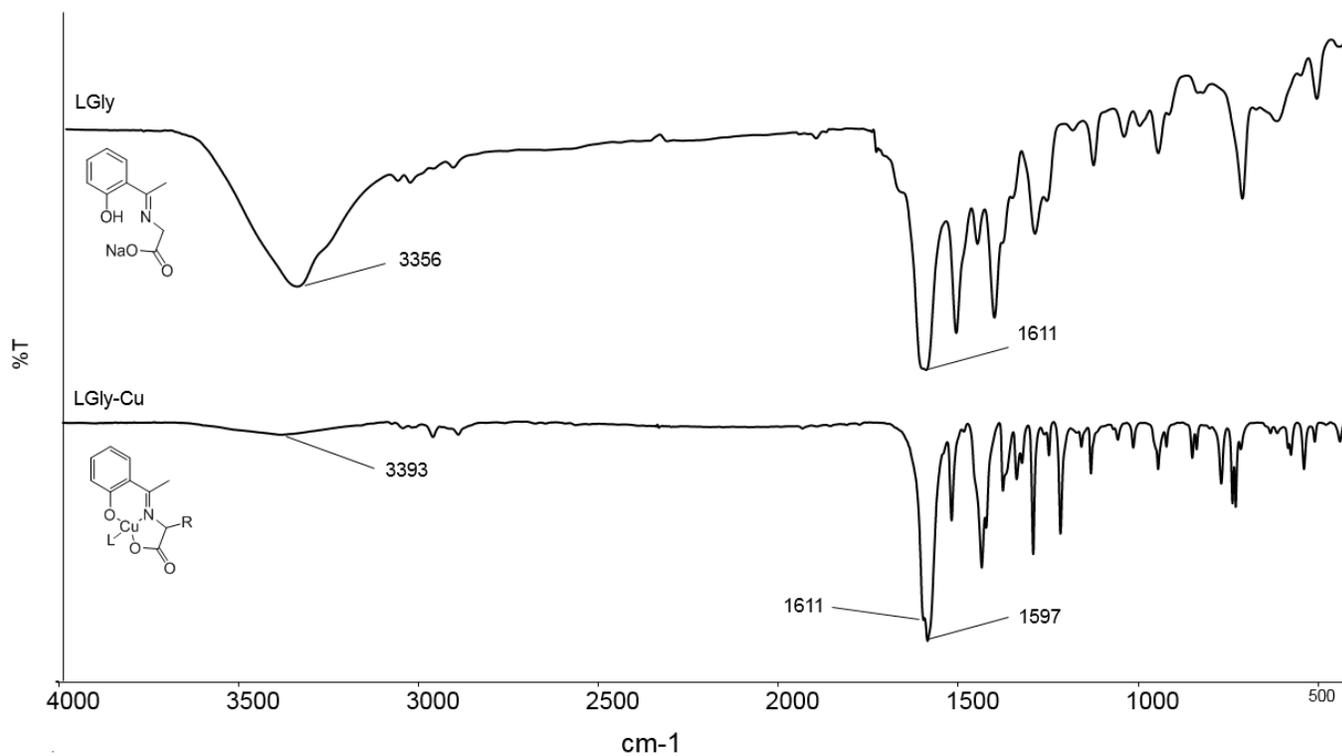


Figura 26. Espectro de Infrarrojo de L-Gly y L-GlyCu.

Resonancia Magnética Nuclear

El la figura 27 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de protones del **L-Gly** que muestra una señal a 1.57 ppm correspondiente a los hidrógenos que forman el metilo unido al carbono del enlace imina, una señal a 2.65 ppm que corresponde a los hidrógenos del carbono unido al nitrógeno del enlace imina, cuatro señales pequeñas que van desde 6.89 ppm hasta 7.76 ppm que corresponden a los cuatro hidrógenos del anillo aromático, además de una señal a 12.27 correspondiente al grupo hidroxilo.

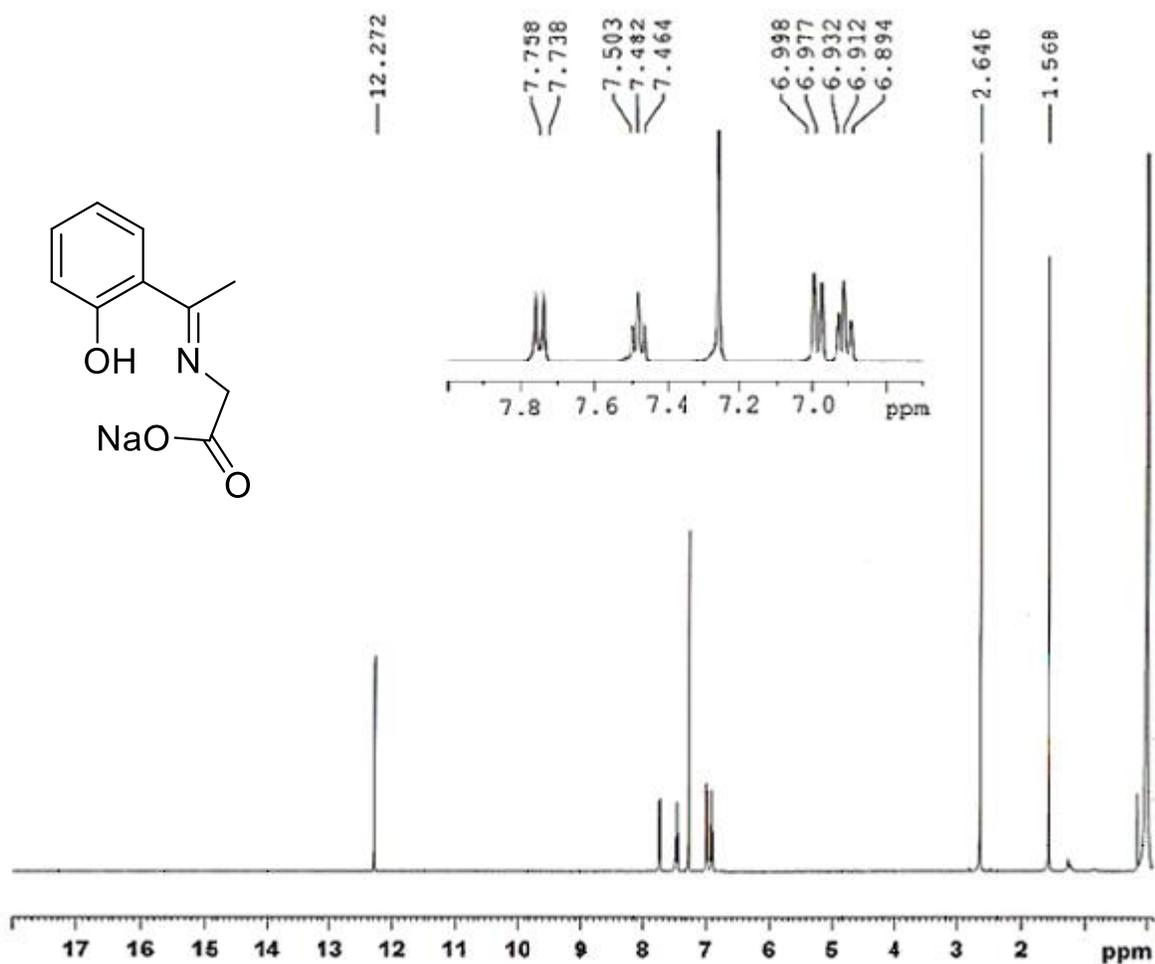


Figura 27. Espectro de resonancia magnética nuclear de protones del ligante derivado de glicina.

Difracción de Rayos X

A continuación se discutirá la estructura cristalina y molecular del complejo **L-GlyCu** obtenidas por difracción de rayos X. El análisis estructural se acompañará con representaciones gráficas y las distancias de enlace y ángulos de estos por medio de tablas.

La celda unitaria que se muestra en la figura 28 corresponde a una red tetragonal con un volumen de 1931.62 \AA^3 y longitud de aristas a: 14.7611 \AA , b: 14.7611 \AA y c: 8.8651 \AA , con ángulos $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$. Cada celda unitaria contiene dos complejos de coordinación.

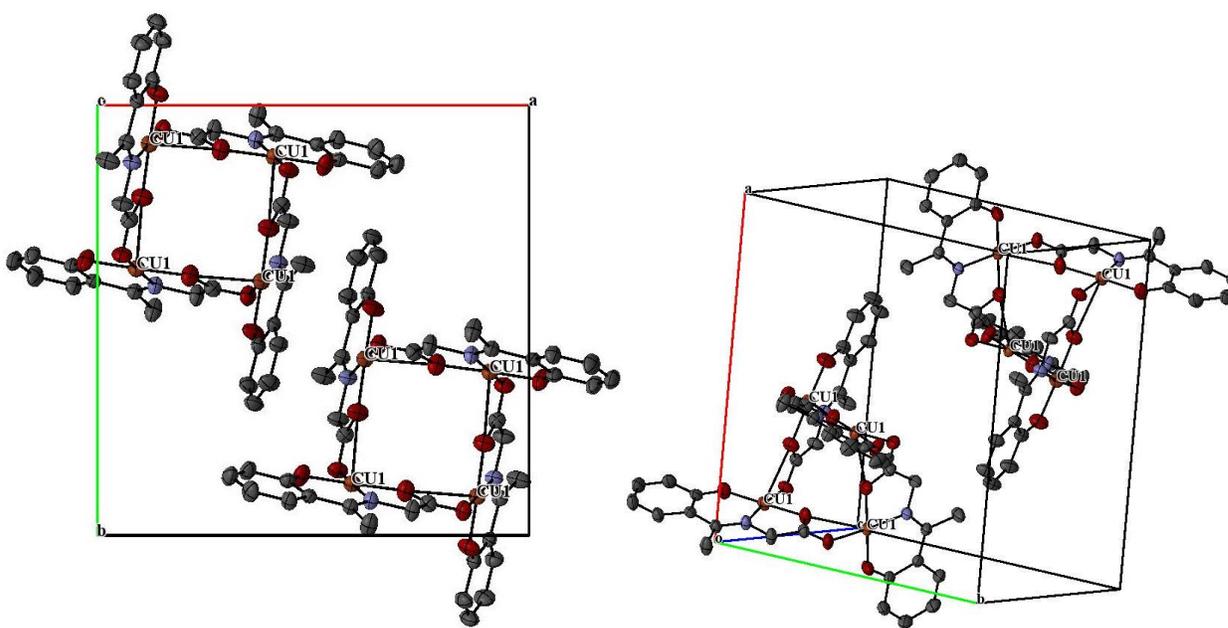


Figura 28. Celda unitaria vista desde dos perspectivas.

En la figura 29 se presenta la estructura de rayos X del complejo cristalizado (diagrama de ORTEP, donde los elipsoides corresponden al 50 % de probabilidad de encontrar el átomo correspondiente. Los colores usados son gris, para carbono; azul, para nitrógeno; rojo, para oxígeno; naranja para cobre). Para un mejor entendimiento se simplificó la estructura y esta se incluye en la misma figura 29. Se puede observar que el complejo forma una estructura cíclica (metalociclo), formada por cuatro centros de cobre(II) y cuatro unidades de ligante.

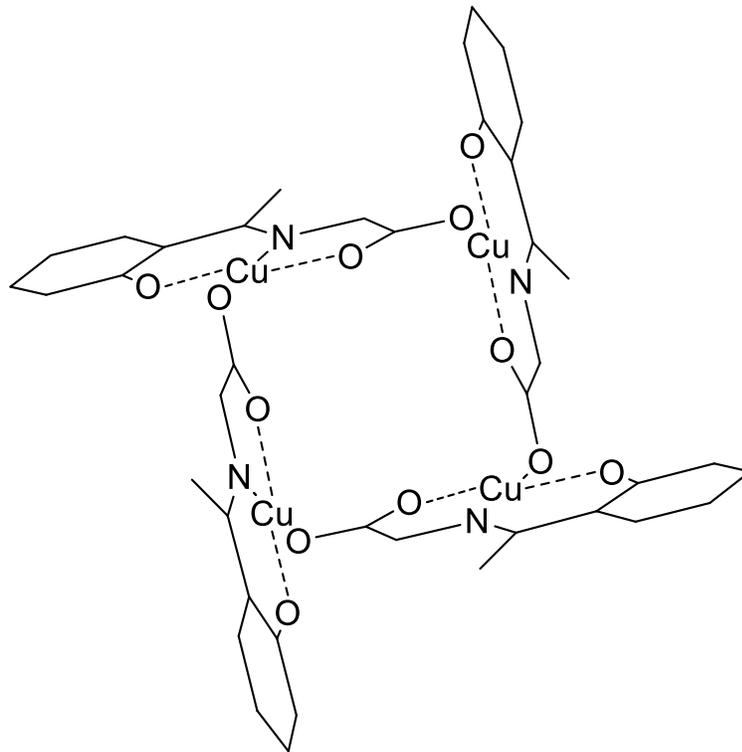
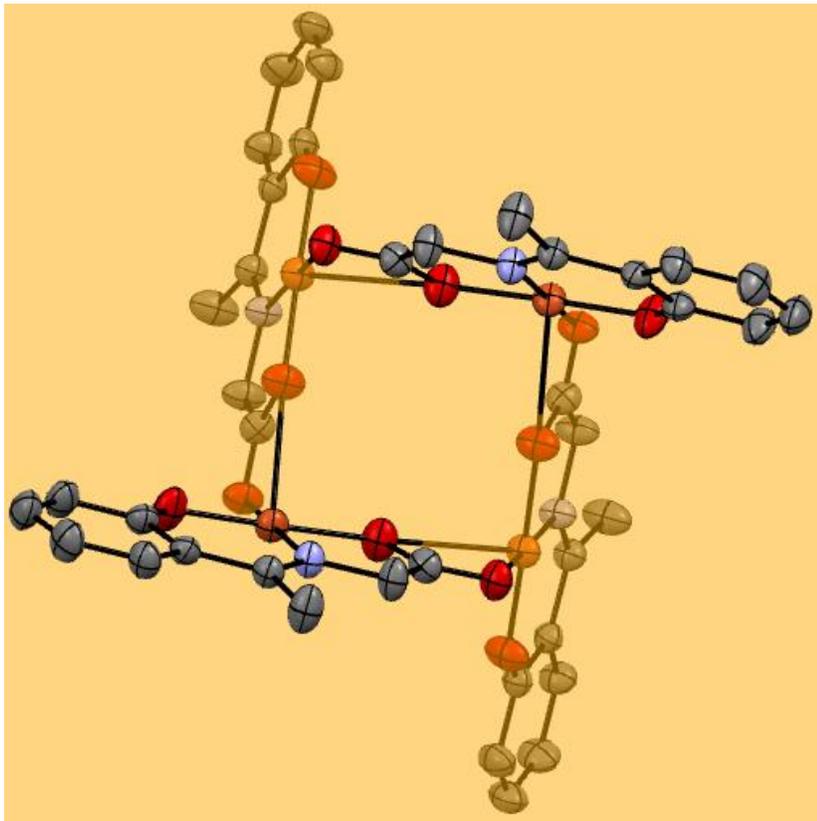


Figura 29. Diagrama ORTEP y representación en dos dimensiones del complejo **L-GlyCu**.

La figura 30 muestra un fragmento representativo del metalociclo. Se puede observar que cada centro de cobre(II) presenta una geometría plano cuadrada, coordinado por el átomo de nitrógeno del grupo imina, el oxígeno del grupo hidroxilo proveniente de la 2'-hidroxiacetofenona, uno de los oxígenos del grupo carboxilato (que formaba parte del aminoácido) y un tercer átomo de oxígeno, también del grupo carboxilato, pero de otra unidad de ligante. En la Tabla 2 se muestran algunas longitudes y ángulos de enlace del complejo.

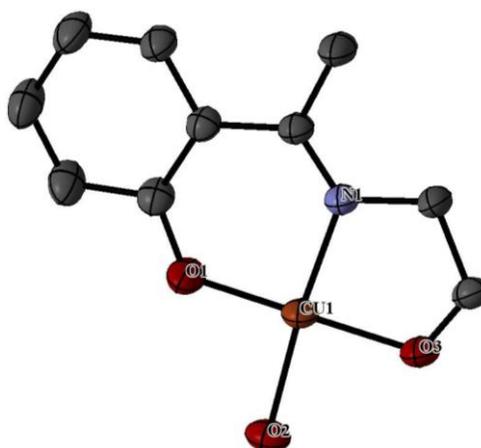


Figura 30. Estructura de cada entidad de coordinación formadora de ciclo.

Tabla 2. Longitudes y ángulos de enlace selectos del complejo **L-GlyCu**.

Enlace	Longitud de enlace (Å)	Enlace	Ángulo de enlace (°)
O1-Cu	1.853	O1-Cu-N1	94.44
N1-Cu	1.939	O1-Cu-O2	91.24
O2-Cu	1.981	N1-Cu-O3	85.56
O3-Cu	1.938	O2-Cu-O3	88.84
		O1-Cu-O3	178.59
		N1-Cu-O2	173.63

La estructura tridimensional, las longitudes de sus enlaces y los ángulos que estos forman sugieren una estructura plano cuadrada donde el plano del catión de cobre(II) y sus cuatro átomos donadores forman un ángulo de 5.33° con el plano perteneciente al anillo aromático y un ángulo de 5.52° con el plano del fragmento perteneciente al anillo aromático.

Algo importante de señalar es que pareciera que el centro metálico se encuentra coordinado por un quinto átomo de oxígeno proveniente del grupo carboxilato de otra unidad de ligante, dando una estructura piramidal cuadrada, sin embargo, la distancia de este enlace sería de 2.710 Å el cual es muy largo comparado con otros complejos reportados, como el de Rychlewska y colaboradores en 2001 de la figura 31, el cual consiste en un centro metálico coordinado por dos átomos de oxígeno y dos átomos de nitrógeno provenientes de una molécula de EDTA formando un plano cuadrado y un átomo de nitrógeno en posición axial también proveniente de una molécula de EDTA, con una distancia de 2.173 Å. Los ángulos que forman los átomos del plano cuadrado con el átomo en posición axial tampoco concuerdan con los ángulos reportados por Rychlewska. La Tabla 3 muestra una comparación de los ángulos que forman los átomos del plano cuadrado con el átomo en posición axial de ambos complejos.

Tabla 3. Comparación de ángulos de enlace entre átomos del plano cuadrado y átomo en posición axial de cristal **L-GlyCu** y cristal de Rychlewska.

Cristal L-GlyCu		Cristal de Rychlewska	
Enlace	Ángulo de enlace (°)	Enlace	Ángulo de enlace (°)
O1-Cu-O4	93.73	O1-Cu-O5	90.65
N1-Cu-O4	129.24	O3-Cu-O5	94.88
O2-C-O4	85.19	N1-Cu-O5	91.64
O3-Cu-O4	53.25	N2-Cu-O5	105.17

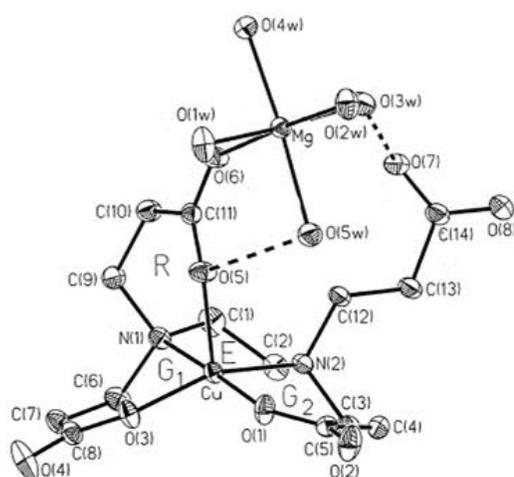


Figura 31. Complejo de cobre(II) con EDTA de Rychlewska.

En la figura 32 se muestra una estructura reportada por Andrade y colaboradores en 2015, que consiste en un complejo de cobre(II) con ligante de aminoguanidina con geometría piramidal cuadrada. Aunque la distancia de enlace del átomo de cobre(II) respecto al átomo en posición axial es de 2.728 Å, los ángulos que forman los átomos del plano cuadrado con él, tampoco son parecidos a los encontrados en nuestra estructura. En la tabla 4 podemos ver una comparación de los ángulos de enlace del compuesto de Andrade con el L-GlyCu.

Tabla 4. Comparación de ángulos de enlace de cristal L-GlyCu y cristal de Andrade.

Cristal L-GlyCu		Cristal de Andrade	
Enlace	Ángulo de enlace (°)	Enlace	Ángulo de enlace (°)
O1-Cu-O4	93.73	N2-Cu-Cl	99.70
N1-Cu-O4	129.24	N4-Cu-Cl	92.22
O2-C-O4	85.19	N5-Cu-Cl	87.71
O3-Cu-O4	53.25	N7-Cu-Cl	96.61

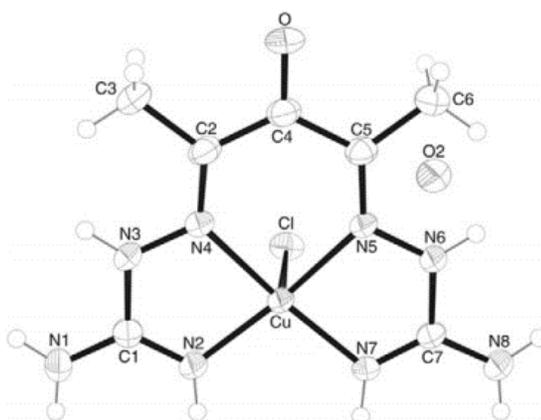


Figura 32. Estructura de complejo de cobre(II) con ligante aminoguanidina de Andrade.

Una estructura muy parecida a la del **L-GlyCu** fue descrita en 1999 por Koh y colaboradores, el cual consistía en un cristal de N-(-2-hidroxibencil)alanina con cobre (II) como se observa en la figura 33, el cual muestra un complejo con estructura plano cuadrado, en la tabla 5 podemos observar la longitud de sus enlaces y sus ángulos de enlace.

Tabla 5. Longitud de enlaces y ángulos de cristal de cobre(II) con ligante de N-(2-hidroxibencil)alanina.

Enlace	Longitud de enlace (Å)	Enlace	Ángulo de enlace (°)
Cu-N1	1.976	N1-Cu-O6	92.98
Cu-N2	1.947	N2-Cu-O6	91.42
Cu-O12	1.954	N2-Cu-O12	91.27
Cu-O6	1.923	N1-Cu-O12	84.23
		O12-Cu-O6	177.09
		N1-Cu-N2	173.67

Las longitudes y ángulos de enlace del compuesto **L-GlyCu** se ajustan más a las longitudes y ángulos de enlace del complejo reportado por Koh con estructura plano cuadrado que a las longitudes y ángulos de enlace de los compuesto de Rychlewska y Andrade con estructura piramidal cuadrada.

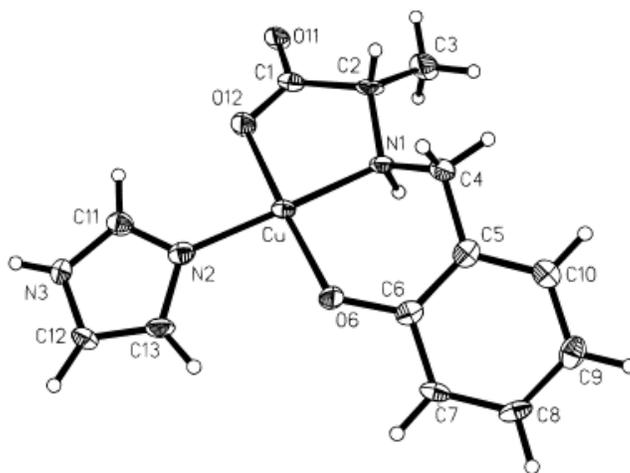


Figura 33. Complejo de cobre(II) con ligante de N-(2-hidroxibencil)alanina de Koh.

Con esta evidencia es posible establecer que la geometría del complejo **L-GlyCu** es plano cuadrado y la aparente coordinación con un átomo extra de oxígeno es un efecto del metalociclo,

que causa que los átomos esten muy cercanos entre si aunque no estén formando enlaces de coordinación. Sin embargo, sería interesante realizar experimentos adicionales que permitieran indagar acerca del efecto de este acercamiento; por ejemplo, mediante Química Computacional se podrían calcular los orbitales atómicos y moleculares del complejo y analizar la influencia de este acercamiento. ¿Tendría este acercamiento de orbitales influencia en la actividad de los centros metálicos? Pensando en algunas de las actividades que nuestro grupo de investigación tiene interés en explorar, como catálisis y actividad antioxidante, ésta sería una pregunta interesante de resolver.

CONCLUSIONES

Los objetivos planteados al inicio de este trabajo se cumplieron en su totalidad, ya que se logró sintetizar un ligante tipo base de Schiff preparado a partir de la 2'-hidroxiacetofenona y glicina y un complejo de cobre(II) formado con el ligante preparado.

Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal del complejo sintetizado. Mediante esta técnica se encontró que el complejo tiene una estructura cíclica constituida por cuatro centros de cobre(II) y cuatro unidades de ligante. Cada centro de cobre presenta una geometría de coordinación plano cuadrada, coordinado por el nitrógeno y dos átomos de oxígeno de un ligante y un átomo de oxígeno de un segundo ligante.

Al hacer revisión en la base de datos cristalográfica, no se encontraron reportes de este compuesto, por lo que se puede considerar como un compuesto nuevo.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar una caracterización más profunda del complejo sintetizado, por ejemplo, estabilidad térmica, espectroscopías como Raman y resonancia paramagnética electrónica, análisis electroquímico, etc.
- Nuestro grupo de investigación tiene interés en la síntesis de compuestos con actividades biomiméticas, como la actividad antioxidante, antimicrobiana y anticancerígena, por lo que se recomienda la evaluación del complejo sintetizado en algunas de estas actividades,
- En la sección de resultados y discusión se comentó que la estructura del complejo encontrada presenta particularidades interesantes. Se recomienda incluir la realización de estudios de Química Computacional, con el fin de comprender mejor la estructura del complejo y su relación con las actividades que este posea.
- Como se mencionó en la revisión de la literatura, las bases de Schiff ofrecen ventajas sintéticas que permiten la generación de bibliotecas químicas de manera relativamente sencilla. En ese sentido se recomienda extender la síntesis desarrollada a otros aminoácidos y especies portadoras del grupo carbonilo que participó en la formación de la base de Schiff (la 2'-hidroxiacetofenona). Asimismo, se recomienda el uso de otros centros metálicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberts, B. (2004). *Biología molecular de la célula* (5ta ed. pp 1345-1385). Barcelona, España: Omega.
- Aliyu, H. N. (2012). Synthesis, characterization and biological activity of manganese(II), iron(II), cobalt(II), nickel(II) and copper(II) schiff base complexes against multidrug resistant bacterial and fungal pathogens (Vol. 2, pp. 40-44): *International Research Journal of Pharmacy and Pharmacology*.
- Andrade, G. R. (2015). Synthesis and X-ray structural characterization of square-pyramidal copper(II) complex with aminoguanidine derivative. In L. P. Jéssica Kunsminkas, Ademir dos Anjos, Simone D. Inglez, Bárbara Tirloni, Patrícia H. Suegama (Ed.) (Vol. 61, pp. 210–213): *Inorganic Chemistry Communications*.
- Bhowon, M. G. (1998). Schiff base complexes of ruthenium(II) and their use as catalytic oxidants. In R. N. H. Li Kam Wah (Ed.) (Vol. 18, pp. 341–345): *Polyhedron*.
- Brodowska, K., & Łodyga-Chruścińska, E. (2014). Schiff bases - Interesting range of applications in various fields of science. *Chemik*, 68(2), 129-134.
- Brown, T. L. (2009). *Química la ciencia central* (11 ed. pp 3-28, 1012-1038.). México, DF: Pearson.
- Chang, R. (2010). *Química* (Décima ed., pp. 1083). Ciudad de México, México.: Mc Graw Hill.
- Chohan, Z. H., Arif, M., & Sarfraz, M. (2007). Metal-based antibacterial and antifungal amino acid derived Schiff bases: their synthesis, characterization and in vitro biological activity. *Applied Organometallic Chemistry*, 21(4), 294-302.
- Cotton, F. A. (1999). *Advanced inorganic chemistry* (6 ed. pp 854-877). Texas, USA.
- Da Silva, C. M., Da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., De Resende, M. A., Martins, C. V. B., et al. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced Research*, 2(1), 1-8.
- DOUGLAS, B. (1988). Nd models of inorganic chemistry. In J. A. DARRL mcdaniel (Ed.) (3 ed., pp. 928): *blacjwell scientific*.
- Gan, C. (2006). Efficient and enantioselective nitroaldol reaction catalyzed by copper Schiff-base complexes. In Z. Z. Guoyin Lai, Zhiyong Wang , Ming-Ming Zhou (Ed.) (Vol. 17, pp. 725–728): *Tetrahedron: Asymmetry*.
- González, A. G. (2012). Síntesis y caracterización de nuevos polímeros de coordinación basados en cobre y ligandos organoazufrados con propiedades multifuncionales.[Tesis Doctoral, pp 12-52] Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

- Gupta, K. C. (2007). Polymer anchored Schiff base complexes of transition metal ions and their catalytic activities in oxidation of phenol. In A. K. Sutar (Ed.) (Vol. 272, pp. 64–74): Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.
- Hajrezaie, M. (2014). A Schiff Base-Derived Copper (II) Complex Is a Potent Inducer of Apoptosis in Colon Cancer Cells by Activating the Intrinsic Pathway (Vol. 2014, pp. 12): The Scientific World Journal.
- Hristina R. Zhekova. (2014). A perspective on the relative merits of time-dependent and time-independent density functional theory in studies of the electron spectra due to transition metal complexes. An illustration through applications to copper tetrachloride and plastocyanin (Vol. 114, pp. 1019-1029)
- Huheey, J. E. (2005). Química inorgánica: Principios de estructura y reactividad. In R. L. K. Ellen A. Keiter (4 Ed. pp 500-553). Oxford, Inglaterra: OXFORD UNIVERSITY PRESS.
- Jarrahpour, A. (2007). Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Antiviral Activity Evaluation of Some New bis-Schiff Bases of Isatin and Their Derivatives. In E. D. C. Dariush Khalili , Chanaz Salmi and Jean Michel Brunel (Ed.) (Vol. 12, pp. 1920-1930): Molecules.
- Jeewoth, T. (1999). Synthesis, characterization and antibacterial properties of Schiff bases and Schiff base metal complexes derived from 2,3-diaminopyridine. In M. G. B. A. H. L. K. Wah (Ed.) (Vol. 24, pp. 445-448): Transition Met. Chem.
- Lv, J. (2006). Synthesis, structure and biological activity of cobalt(II) and copper(II) complexes of valine-derived schiff bases. In S. C. Tingting Liu, Xin Wang, Lei Liu, Yongmei Wang (Ed.) (Vol. 100, pp. 1888–1896): Journal of Inorganic Biochemistry.
- Koh, L. L. (1999). Model for the Reduced Schiff Base Intermediate between Amino Acids and Pyridoxal: Copper(II) Complexes of N-(2-Hydroxybenzyl)amino Acids with Nonpolar Side Chains and the Crystal Structures of [Cu(N-(2-hydroxybenzyl)- d , l -alanine)(phen)]·H₂O and [Cu(N-(2-hydroxybenzyl)- d , l -alanine)(imidazole)]. (Vol. 35, pp. 6466–6472): Inorganic Chemistry.
- Kumar, S., Dhar, D. N., & Saxena, P. N. (2009). Applications of metal complexes of Schiff bases- A review. Journal of Scientific and Industrial Research, 68(3), 181-187.
- Lai, G. (2008). Asymmetric Henry reaction catalyzed by a copper tridentate chiral schiff-base complex. In S. W. Guoyin Lai, Zhiyong Wang (Ed.) (Vol. 19, pp. 1813–1819): Tetrahedron: Asymmetry.
- Pandeya, S. N. (1999). Synthesis, Antibacterial, Antifungal and Anti-VIH Activity of Schiff and Mannich Bases of Isatin with N-[6-chlorobenzothiazol-2-yl] Thiosemicarbazide (Vol. 6, pp. 358-361): Indian J. Pharm. Sci.

- Pouralimardan, O. (2007). Hydrazone Schiff base-manganese(II) complexes: Synthesis, crystal structure and catalytic reactivity. In C. J. Anne-Christine Chamayou, Hassan Hosseini-Monfared (Ed.) (Vol. 360, pp. 1599–1608): *Inorganica Chimica Acta*.
- Qiao, X. (2011). Study on potential antitumor mechanism of a novel Schiff Base copper(II) complex: Synthesis, crystal structure, DNA binding, cytotoxicity and apoptosis induction activity. In C.-Z. X. Zhong-Ying Ma, Fei Xue, Yan-Wen Zhang, Jing-Yuan Xu, Zhao-Yan Qiang, Jian-Shi Lou, Gong-Jun Chen, Shi-Ping Yan (Ed.) (Vol. 105, pp. 728-737): *Journal of Inorganic Biochemistry*.
- Raman, N. (2001). Synthesis, spectral, redox and antimicrobial activities of Schiff base complexes derived from 1-phenyl-2,3-dimethyl-4-aminopyrazol-5-one and acetoacetanilide. In A. K. A. A. Shunmugasundaram (Ed.) (Vol. Transition Metal Chemistry, pp. 131-135): *Transition Metal Chemistry*.
- Rocha, C., Reynolds, N. D., & Simons, M. P. (2015). Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. (spanish). [article]. *Emerging antibiotic resistance: a global threat and critical healthcare problem.* (English), 32(1), 117-123.
- Rychlewska, U. (2001). Square-pyramidal copper(II) chelate complexes of edta-type and related ligands forming six-membered rings. Crystal structure of magnesium (ethylenediamine-N,N,N'-tri-3-propionato-N'-3-propionate)copper(II) decahydrate, Mg[Cu(edtp)]·10H₂O. In M. D. D. Urszduřanka D Radanović, Divna M Ristanović, Miorad M Vasojević, Duřan J Radanović (Ed.) (Vol. 20, pp. 2523–2530): *Polyhedron*.
- Saadeh, S. M. (2013). Synthesis, characterization and biological properties of Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes with an SNO functionalized ligand. *Arabian Journal of Chemistry*, 6(2), 191-196.
- Sakiyan, I. (2004). Antimicrobial activities of N-(2-hydroxy-1-naphthalidene)-amino acid(glycine, alanine, phenylalanine, histidine, tryptophane) Schiff bases and their manganese(III) complexes. In S. A. Elif Logoglu, Nurřen Sari, Nazmiye řakiyan (Ed.) (Vol. 17, pp. 115-120): *Biometals*.
- Silveira, V. C. D. (2008). Double-strand DNA cleavage induced by oxindole-Schiff base copper(II) complexes with potential antitumor activity. In C. C. O. Juliana Silva Luz, Ilaria Graziani, Maria Rosa Ciriolo, Ana Maria da Costa Ferreira (Ed.) (Vol. 102, pp. 1090-1103): *Journal of Inorganic Biochemistry*.

- Singh, R. V. (1999). Stereochemical, thermal and biochemical aspects of dioxomolybdenum (VI) and manganese (II) complexes. In N. F. Neeti Gupta (Ed.) (pp. 1150-1158): Indian Journal of Chemistry.
- Theophanides, T. (2002). Copper and carcinogenesis (pp. 57-64): Critical Reviews in Oncology/Hematology.
- Yousif, E., Majeed, A., Al-Sammarrae, K., Salih, N., Salimon, J., & Abdullah, B. (2013). Metal complexes of Schiff base: Preparation, characterization and antibacterial activity. Arabian Journal of Chemistry. Article in press.