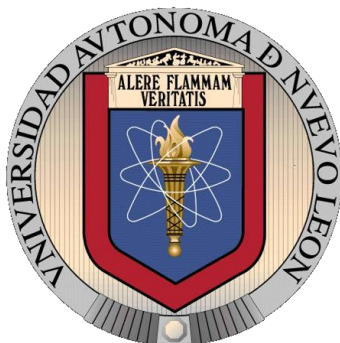


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AMIDAS QUIRALES DERIVADAS DE
LA (S)-FENILALANINA. EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD
ANTIBACTERIANA *IN VITRO*

Por

L. Q. I. KAREN GUADALUPE ONTIVEROS CASTILLO

Como requisito parcial para obtener el Grado de
MAESTRÍA EN CIENCIAS con orientación en
Farmacia

Julio, 2012

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AMIDAS QUIRALES DERIVADAS DE
LA (S)-FENILALANINA. EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD
ANTIBACTERIANA *IN VITRO*

Aprobación de la tesis:

Dr. Eugenio Hernández Fernández
Director de Tesis

Dra. Patricia González Barranco
Co-Directora de Tesis

Dr. Víctor Manuel Rosas García
Comité Tutorial

Dra. Mónica Noel Sánchez González
Comité Tutorial

Dr. Xristo Zárate Kalfópulos
Comité Tutorial

Dra. María Teresa Garza González
Subdirectora de Estudios de Posgrado

RESUMEN

Karen Guadalupe Ontiveros Castillo

Fecha de Graduación: Julio, 2012

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

Título del Estudio: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AMIDAS QUIRALES DERIVADAS DE LA (S)-FENILALANINA. EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA *IN VITRO*

Número de páginas: 139

Candidata para el grado de Maestría en Ciencias con orientación en Farmacia.

Área de Estudio: Farmacia.

Propósito y Método del Estudio: El presente trabajo de tesis centró su atención en la síntesis de nuevas amidas quirales con distintas características estructurales con la finalidad de estudiar el efecto que estas presentan sobre la actividad antibacteriana de cada una de las moléculas; en todos los casos, la materia prima utilizada fue la (S)-fenilalanina, molécula sencilla y de fácil adquisición. Asimismo, es bien conocido que la química organometálica ha cobrado gran auge en el área farmacéutica, ya que al incorporar iones metálicos en la estructura de compuestos orgánicos se ha potenciado en innumerables casos su actividad biológica, por lo que en el proyecto también se planteó estudiar las reacciones de complejamiento de los ligantes sintetizados con Sn (IV).

Contribuciones y Conclusiones: Se lograron obtener mediante síntesis orgánica asimétrica: 1 aminoalcohol, 1 malonamida, 1 clorhidrato de aminoácido, 2 fosfonoamidas, 3 bromoamidas, 3 imidazol acetamidas y 5 amidas α,β -insaturadas. Se efectuaron las reacciones de complejamiento de **L1**, **L3**, **L6** y **L7** con Bu_2SnCl_2 y Bu_2SnO ; no obstante, los productos obtenidos son de naturaleza lábil a temperatura ambiente y/o insolubles en los disolventes comunes empleados en el laboratorio. La caracterización se realizó mediante Espectroscopia de Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear, Espectrometría de Masas de Alta Resolución y Difracción de Rayos X. Asimismo, se probó la actividad antibacteriana de **L1** y **L3-L7**, observándose actividad en los compuestos **L4** y **L5** contra *S. aureus*, mientras que contra *E. coli* se observó mejor actividad en los compuestos **L1**, **L3**, **L4**, **L5** y **L7**.

FIRMA DEL ASESOR:

Dr. Eugenio Hernández Fernández

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE AMIDAS QUIRALES DERIVADAS DE
LA (S)-FENILALANINA. EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD
ANTIBACTERIANA *IN VITRO*

Presentado por:

L. Q. I. Karen Guadalupe Ontiveros Castillo

El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Laboratorios Especializados (CELAES) de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León bajo la dirección del Dr. Eugenio Hernández Fernández. Asimismo, algunos experimentos se realizaron en el Laboratorio 8-B del Centro de Investigaciones Químicas (CIQ) de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, con la tutoría del Dr. Miguel Ángel Muñoz Hernández. Las pruebas biológicas se realizaron en el Laboratorio de Microbiología 4 de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León con la asesoría de la Dra. Patricia González Barranco. Todo fue posible gracias a la beca # 238030 y recursos proporcionados por el proyecto CB-101898 otorgados por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y PROMEP (103.5/09/3905 y 103.5/10/6698), respectivamente.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre Dios, por ser mi escudo, la roca mía, la fuerza de mi salvación, mi alto refugio, mi fortaleza y mi libertador. Gracias por tanto, Señor.

A mis padres, Subtte. Jesús Ontiveros y Lic. Gloria Castillo, por dejarme la mayor herencia, que es mi educación. Los amo.

A mis hermanos Jesús Manuel, Edwin Reynaldo y Gloria Abigail, por ser mis cómplices y por tantos momentos divertidos. Todo es por ustedes.

A Oscar, gracias por tu amor, cariño, ternura y comprensión que son GRANDES, MUY GRANDES.

A mi abuelita Reyna y mi Tata que me cuidan y me procuran tanto, y a mi mamá Tota que me cuida desde El Cielo. Son los mejores abuelos, los admiro.

A mi asesor, el Dr. Eugenio Hernández, por todo su apoyo incondicional, su abismal paciencia, su amistad y todo lo que me ha dado muy inmerecidamente de mi parte. Que Dios le bendiga y prospere.

A mis mejores amigos Misael, Lilo y Lalo, por ser mis confidentes y apoyarme aunque muchas veces no estén de acuerdo conmigo. Los adoro.

A mis amigos y compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica: Mino, Saúl, Darío, Erika, las Laurita's, Mayira, Olivia, Sofi, Caro, Saira, Sarita, Aided, Annie, Víctor, Shayera, Valeko, Samani y Rocío, por compartir conmigo risas, tristezas, aventuras, travesuras y de más. Los extrañaré de más.

Muy afectuosamente a la familia Castillo Degante, que me recibió con tanto amor y cariño en todo el tiempo que les estuve en Cuernavaca, Morelos, sin esperar algo a cambio. A mis tíos Silverio Castillo y Esperanza Degante, Noel y Celia, Fernando y Selene, Eloy y Paloma, Mary y Saúl. Y en especial a mis niños Jonathan, Erik, Naomy y Jackie, porque con sus diabluras, gritos y emociones amenizaron mi estancia y me hicieron sentir como en casa. Los llevaré siempre en mi corazón.

A mi club Tigres de la Universidad Autónoma de Nuevo León, porque durante la realización de esta tesis me brindó el mejor día de mi vida: 11 de diciembre de 2011. Gracias por las alegrías. Yo siempre estaré ahí.

A mis amigos Libres y Lokos, por que compartiendo una misma pasión encontré una gran familia. En especial a Kroz, Gerardo, Shely y Brenda, así como a mis valedores de LyL DF por ayudarme tanto el tiempo que estuve fuera de mi ciudad. El cariño que siento por ustedes es INCOMPARABLE.

A mis amigos del Centro de Investigaciones Químicas de Cuernavaca: Neto, Fabio, Natalie y Manuel. Gracias por todo mientras estuve allá.

A mi co-asesora, la Dra. Patricia González, por su apoyo y dedicación al proyecto. Asimismo, gracias a Zianya y Brenda por su valiosa ayuda.

A mis amigas de los equipos de fútbol soccer, fútbol rápido y fútbol 7, así como a mis compañeros del club de teatro, por que todos esos momentos de ocio y distracción me sirvieron bastante durante estos años.

A todos los que me ayudaron en este tiempo: GRACIAS TOTALES.

DEDICATORIA

A mi mamá Tota

Estuviste ahí cuando terminé mi carrera, pero ya no alcanzaste a verme obtener el presente grado. Sin embargo, sé que nunca me has dejado sola y por eso te dedico completamente este logro a ti.

Al escribir estas líneas no puedo expresar todo el sentimiento que sale por mis ojos, pues falta una parte de mí desde aquel 4 de marzo de 2010. Quisiera tenerte aquí, y que no te vayas nunca.

Te extraño demasiado, es muy difícil cada día que pasa y no poder ver los rizos de tu cabello o tu sonrisa de nuevo, pero sé que a ti no te hubiera gustado que yo esté triste, me es imposible pero le pido a Dios que me dé fuerzas, porque si Él te llamó fue porque seguramente ocupaba a una gran madre y excelente cocinera en el Cielo, ¿no?

Gracias por todo lo que me diste en vida, por consentirme de más, por dedicarte a mí. Siempre viste que todo era mutuo, siempre te hice ver cuán importante eres para mí: tú eres y serás siempre mi persona favorita en el mundo.

Te amo, mamá. Te extraño.

Sígueme cuidando desde Allá, y no me dejes nunca.

Tuya siempre, tu Pajarita.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
RESUMEN.....	i
AGRADECIMIENTOS.....	iii
DEDICATORIA	v
TABLA DE CONTENIDO	vi
LISTA DE TABLAS	xiii
LISTA DE FIGURAS	xv
LISTA DE ESQUEMAS.....	xvii
NOMENCLATURA.....	xix
LISTA DE ESTRUCTURAS	xxii
Materias Primas.....	xxii
Productos	xxiii
Ligantes	xxiv
CAPÍTULO 1	1
1 MARCO TEÓRICO.....	1
1.1 Antimicrobianos	1
1.2 Resistencia a los antimicrobianos	2
1.3 Amidas.....	3
1.3.1 Amidas α,β -insaturadas	5
1.4 Imidazol	6
1.5 Compuestos orgánicos con estaño	7
CAPÍTULO 2	9
2 ANTECEDENTES	9
2.1 Preparación de amidas α,β -insaturadas.....	9

Capítulo	Página
2.2 Preparación de complejos organometálicos que contienen imidazol en su estructura.....	11
2.3 Preparación de complejos metálicos a partir de ligantes orgánicos ...	12
2.4 Preparación de complejos de estaño	13
 CAPÍTULO 3	 15
3.1 Hipótesis.....	15
3.2 Objetivo General.....	15
3.3 Objetivos Específicos	15
 CAPÍTULO 4	 17
4 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	17
4.1 Información general.....	17
4.1.1 Métodos sintéticos.....	17
4.1.2 Métodos biológicos.....	19
4.2 Métodos sintéticos	20
4.2.1 Ligantes.....	20
4.2.1.1 Síntesis de L1	20
4.2.1.1.1 Preparación del (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (1).....	20
4.2.1.1.2 Preparación de la <i>N</i> ¹ - <i>N</i> ³ -bis((S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)malonamida (L1).....	22
4.2.1.2 Síntesis de L2	23
4.2.1.2.1 Preparación del ácido 2-(dietoxifosforil)acético (2).....	24
4.2.1.2.2 Preparación del (S)-(2-((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (3)	25
4.2.1.2.3 Preparación del 3,5-di- <i>tert</i> -butil-2-hidroxibenzaldehído (4)	26

4.2.1.2.4 Preparación de la (S,E)-3-(3,5-di- <i>tert</i> -butil-2-hidroxifenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L2).....	27
4.2.1.3 Síntesis de L3	28
4.2.1.3.1 Preparación del clorhidrato del (S)-2-amino-3-fenilpropanoato de metilo (5).....	29
4.2.1.3.2 Preparación del (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (6).....	30
4.2.1.3.3 Preparación del (S)-2-(2-(dimetoxifosforil)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (7).....	31
4.2.1.3.4 Preparación del (S,E)-2-(3-(4-clorofenil)acrilamido)-3-fenilpropanoato de metilo (8).....	32
4.2.1.3.5 Preparación de la (S,E)-3-(4-clorofenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L3).....	34
4.2.1.4 Síntesis de L4	35
4.2.1.4.1 Preparación del (S)-2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (9).....	35
4.2.1.4.2 Preparación de la (S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)acetamida (L4).....	37
4.2.1.5 Síntesis de L5	38
4.2.1.5.1 Preparación de la (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acetamida (10).....	39
4.2.1.5.2 Preparación del acetato de (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropilo (11).....	40
4.2.1.5.3 Preparación del acetato de (S)-2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropilo (L5).....	41
4.2.1.6 Síntesis de L6	42
4.2.1.7 Síntesis de L7	43

Capítulo	Página
4.2.1.8 Síntesis alterna de L4 a partir de L5	45
4.2.2 Complejos	46
Procedimiento I	46
Procedimiento II	47
Procedimiento III	48
4.2.2.1 Síntesis de L1a y L1b	49
4.2.2.1.1 Procedimiento I	49
4.2.2.1.2 Procedimiento II	50
4.2.2.1.3 Procedimiento III.....	51
4.2.2.2 Preparación de L3a y L3b	51
4.2.2.2.1 Procedimiento II	51
4.2.2.3 Preparación de L6a	52
4.2.2.3.1 Procedimiento III.....	52
4.2.2.4 Preparación de L7a	53
4.2.2.4.1 Procedimiento III.....	53
4.3 Métodos biológicos.....	53
4.3.1 Cultivo de los microorganismos.....	53
4.3.2 Preparación del inóculo.....	54
4.3.3 Preparación de la muestra	54
4.3.4 Método de difusión en disco.....	55
4.3.5 Método de microdilución en caldo.....	56
4.4 Seguridad en el laboratorio y disposición de residuos.....	57
CAPÍTULO 5	58
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	58

Capítulo	Página
5.1 Ligantes	58
5.1.1 Síntesis de L1	58
5.1.1.1 Preparación del (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (1)	58
5.1.1.2 Preparación de la N^1-N^3 -bis((S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)malonamida (L1)	62
5.1.2 Síntesis de L2	65
5.1.2.1 Preparación del ácido 2-(dietoxifosforil)acético (2)	65
5.1.2.2 Preparación del (S)-2-((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (3)	69
5.1.2.3 Preparación del 3,5-di- <i>tert</i> -butil-2-hidroxibenzaldehído (4).....	73
5.1.2.4 Preparación de la (S,E)-3-(3,5-di- <i>tert</i> -butil-2-hidroxifenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L2).....	74
5.1.3 Síntesis de L3	74
5.1.3.1 Preparación del clorhidrato del (S)-2-amino-3-fenil propanoato de metilo (5)	74
5.1.3.2 Preparación del (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (6)	77
5.1.3.3 Preparación del (S)-2-(2-(dimetoxifosforil)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (7).....	80
5.1.3.4 Preparación del (S,E)-2-(3-(4-clorofenil)acrilamido)-3-fenilpropanoato de metilo (8).....	83
5.1.3.5 Preparación de la (S,E)-3-(4-clorofenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L3)	83
5.1.4 Síntesis de L4	86
5.1.4.1 Preparación del (S)-2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (9).....	86

Capítulo	Página
5.1.4.2 Preparación de la (S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida (L4).....	90
5.1.5 Síntesis de L5	96
5.1.5.1 Preparación de la (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acetamida (10)	96
5.1.5.2 Preparación del acetato de (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropilo (11)	99
5.1.5.3 Preparación del acetato de (S)-2-(2-(1H-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropilo (L5)	102
5.1.6 Síntesis de L6	106
5.1.6.1 Preparación de la (S,E)-3-(furan-2-il)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L6)	106
5.1.7 Síntesis de L7	109
5.1.7.1 Preparación de la (S,E)-3-(4-(benciloxi)fenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L7)	109
5.2 Complejos.....	114
5.2.1 Síntesis de L1a y L1b	114
5.2.1.1 Procedimiento I.....	114
5.2.1.2 Procedimiento II.....	117
5.2.1.3 Procedimiento III.....	119
5.2.2 Síntesis de L3a y L3b	121
5.2.2.1 Procedimiento II.....	121
5.2.3 Preparación de L6a	122
5.2.3.1 Procedimiento III.....	122
5.2.4 Preparación de L7a	124
5.2.4.1 Procedimiento III.....	124

Capítulo	Página
5.3 Actividad antibacteriana.....	126
CAPÍTULO 6	129
6 CONCLUSIONES.....	129
REFERENCIAS	131

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos.....	2
2. Zona de inhibición (mm) a concentración $75 \mu\text{g mL}^{-1}$ de los compuestos de Nishat y colaboradores.....	12
3. Porcentaje de inhibición después de 96 h a concentración $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ de los compuestos de Singh y colaboradores.....	14
4. Porcentaje de inhibición a concentración $500 \mu\text{g mL}^{-1}$ de los compuestos de Singh y colaboradores.....	14
5. Datos de IR del compuesto 1	59
6. Datos de RMN de ^1H del compuesto 1	61
7. Datos de IR del ligante L1	63
8. Datos de RMN de ^1H del ligante L1	64
9. Datos de IR del compuesto 2	66
10. Datos de RMN de ^1H del compuesto 2	68
11. Datos de IR del compuesto 3	70
12. Datos de RMN de ^1H del compuesto 3	72
13. Datos de IR del compuesto 5	76
14. Datos de RMN de ^1H del compuesto 5	77
15. Datos de RMN de ^1H del compuesto 6	79
16. Datos de RMN de ^1H del compuesto 7	82
17. Datos de RMN de ^1H del ligante L3	85
18. Datos de IR del compuesto 9	87
19. Datos de RMN de ^1H del compuesto 9	89
20. Datos de IR del ligante L4	91
21. Datos de RMN de ^1H del ligante L4	93
22. Parámetros cristalográficos del ligante L4	95
23. Datos de IR del compuesto 10	97
24. Datos de RMN de ^1H del compuesto 10	98
25. Datos de RMN de ^1H del compuesto 11	101

Esquema	Página
26. Datos de RMN de ^1H del ligante L5	104
27. Parámetros cristalográficos del ligante L5	105
28. Datos de IR del ligante L6	107
29. Datos de RMN de ^1H del ligante L6	109
30. Datos de IR del ligante L7	110
31. Datos de RMN de ^1H del ligante L7	113
32. Datos de IR del complejo L1b	120
33. Datos de IR del complejo L6a	123
34. Datos de IR del complejo L7a	125
35. Grado de inhibición a concentración de 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en difusión en disco a las 48 horas.....	126
36. Actividad antibacteriana sobre <i>S. aureus</i> a diferentes concentraciones ($\mu\text{g}/\text{mL}$).....	127
37. Actividad antibacteriana sobre <i>E. coli</i> a diferentes concentraciones ($\mu\text{g}/\text{mL}$).....	128

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Estructuras químicas de fármacos en el mercado que contienen un enlace amida.....	4
2. Algunas amidas α,β -insaturadas con actividad biológica.....	5
3. Imidazol y fármacos derivados.....	6
4. Precursor de los complejos de Nishat y colaboradores	12
5. Ligantes de Singh y colaboradores.....	13
6. Ejemplo de un resultado positivo obtenido mediante la técnica de difusión en disco.....	55
7. IR del compuesto 1	58
8. RMN de ^1H del compuesto 1	60
9. IR del ligante L1	62
10. RMN de ^1H del ligante L1	63
11. IR del compuesto 2	65
12. RMN de ^1H del compuesto 2	67
13. RMN de ^{31}P del compuesto 2	68
14. IR del compuesto 3	69
15. RMN de ^1H del compuesto 3	71
16. RMN de ^{31}P del compuesto 3	73
17. IR del compuesto 5	75
18. RMN de ^1H del compuesto 5	76
19. RMN de ^1H del compuesto 6	78
20. RMN de ^1H del compuesto 7	80
21. RMN de ^1H del ligante L3	84
22. IR del compuesto 9	86
23. RMN de ^1H del compuesto 9	88
24. IR del ligante L4	90
25. RMN de ^1H del ligante L4	92
26. Representación ORTEP de la estructura cristalina del ligante L4	94

Figura	Página
27. IR del compuesto 10	96
28. RMN de ^1H del compuesto 10	97
29. RMN de ^1H del compuesto 11	99
30. RMN de ^1H del ligante L5	102
31. Representación ORTEP de la estructura cristalina del ligante L5	105
32. IR del ligante L6	106
33. RMN de ^1H del ligante L6	107
34. IR del ligante L7	110
35. RMN de ^1H del ligante L7	111
36. IR de la sal de potasio de L1a a $t = 0$ y su comparación con L1	115
37. IR de la sal de potasio de L1a a $t = 0$ y $t = 10$ min	116
38. RMN de ^{119}Sn de L1a a $t = 0$	118
39. RMN de ^{119}Sn de L1a a $t = 16$ h.....	118
40. IR del complejo L1b	119
41. IR del complejo L6a	122
42. IR del complejo L7a	124

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema	Página
1. Síntesis de Wu y colaboradores.....	9
2. Síntesis de Jeddloh y colaboradores	10
3. Síntesis de Sakaguchi y colaboradores	11
4. Ruta de síntesis general.....	16
5. Preparación general de L1	20
6. Preparación del (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (1).....	20
7. Preparación de la N^1-N^3 -bis((S)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)malonamida (L1).....	22
8. Preparación general de L2	23
9. Preparación del ácido 2-(dietoxifosforil)acético (2)	24
10. Preparación del (S)-(2-((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (3)	25
11. Preparación del 3,5-di- <i>tert</i> -butil-2-hidroxibenzaldehído (4)	26
12. Preparación de la (S, <i>E</i>)-3-(3,5-di- <i>tert</i> -butil-2-hidroxifenil)- <i>N</i> -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L2)	27
13. Preparación general de L3	29
14. Preparación del clorhidrato del (S)-2-amino-3-fenilpropanoato de metilo (5)	29
15. Preparación del (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (6)	30
16. Preparación del (S)-2-(2-(dimetoxifosforil)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (7)	31
17. Preparación del (S, <i>E</i>)-2-(3-(4-clorofenil)acrilamido)-3-fenilpropanoato de metilo (8)	32
18. Preparación de la (S, <i>E</i>)-3-(4-clorofenil)- <i>N</i> -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L3)	34
19. Preparación general de L4	35

20. Preparación del (S)-2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (9)	35
21. Preparación de la (S)- <i>N</i> -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)acetamida (L4)	37
22. Preparación general de L5	38
23. Preparación de la (S)-2-bromo- <i>N</i> -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acetamida (10)	39
24. Preparación del acetato de (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropilo (11)	40
25. Preparación del acetato de (S)-2-(2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropilo (L5)	41
26. Preparación general de L6	42
27. Preparación general de L7	43
28. Preparación de la (S)- <i>N</i> -(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)acetamida (L4) a partir de L5	45
29. Preparación de L1a y L1b mediante el Procedimiento I	49
30. Preparación de L1a y L1b mediante el Procedimiento II	50
31. Preparación de L1b mediante el Procedimiento III	51
32. Preparación de L3a y L3b mediante el Procedimiento II	52
33. Preparación de L6a mediante el Procedimiento III	52
34. Preparación de L7a mediante el Procedimiento III	53
35. Equilibrio dinámico propuesto de 11 a 11a	101

NOMENCLATURA

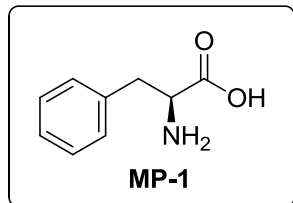
μg	Microgramos
μL	Microlitros
Å	Angstrom
ACE	Enzima convertidora de Angiotensina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AcOEt	Acetato de etilo
AcONa	Acetato de sodio
ATCC	American Type Culture Collection
Bn	Radical bencilo
Bu	Radical butilo
Bu_2SnCl_2	Cloruro de dibutil estaño
Bu_2SnO	Óxido de dibutil estaño
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
CDCl_3	Cloroformo deuterado
CHCl_3	Cloroformo
CH_2Cl_2	Diclorometano
CH_3CN	Acetonitrilo
δ	Desplazamiento químico
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difracción de Rayos X de monocristal
EMAR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución

EtOH	Etanol
Eq	Equivalentes
FCQ	Facultad de Ciencias Químicas
FDA	Agencia de Alimentos y Medicamentos norteamericana
h	Horas
H ₂ O	Agua
HAT	Histona Acetil Transferasa
HDAC	Histona Desacetilasa
HCl	Ácido clorhídrico
Hex	Hexano
HWE	Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
LiCl	Cloruro de litio
<i>m</i>	Posición meta
Me	Radical metilo
(MeO ₃)P	Trimetilfosfita
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
MHz	Mega Hertz
min	Minutos
mmol	Milimoles

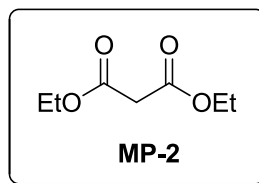
N ₂	Gas nitrógeno
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
<i>o</i>	Posición orto
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
<i>p</i>	Posición para
Ph	Radical fenilo
P. F.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
R _F	Factor de retención (en cromatografía de capa fina)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SnCl ₄	Cloruro de estaño (IV)
SOCl ₂	Cloruro de tionilo
<i>t</i>	Tiempo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

LISTA DE ESTRUCTURAS

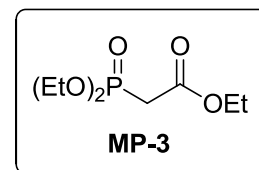
Materias Primas



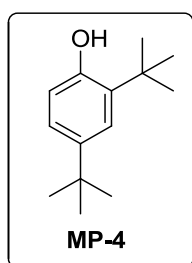
(S)-fenilalanina



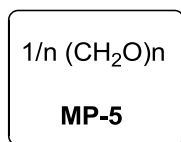
Malonato de dietilo



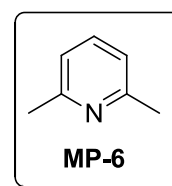
Trietilfosfonoacetato



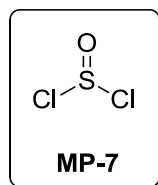
2,4-di-*tert*-butilfenol



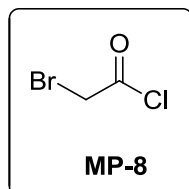
p-formaldehído



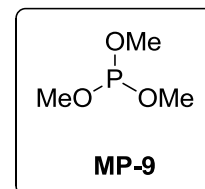
2,6-lutidina



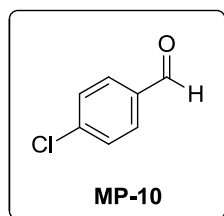
Cloruro de tionilo



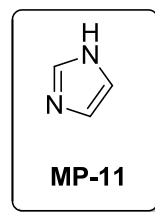
Cloruro de bromoacetilo



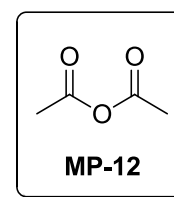
Trimetilfosfita



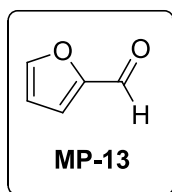
4-clorobenzaldehído



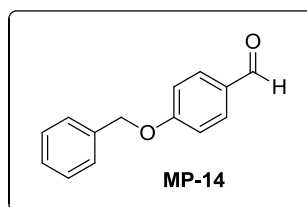
Imidazol



Anhídrido acético

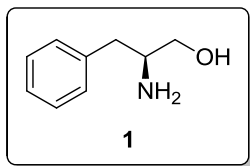


Furan-2-carbaldehído

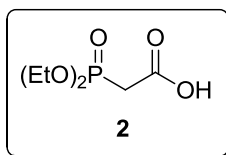


4-(benciloxi) benzaldehído

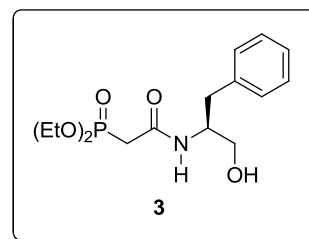
Productos



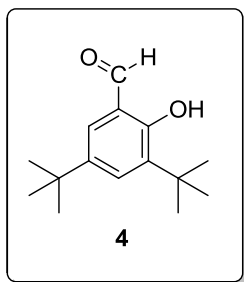
(S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol



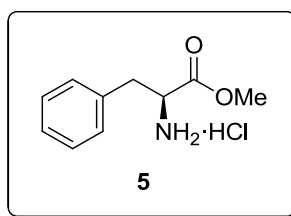
Ácido 2-(dietoxifosforil)acético



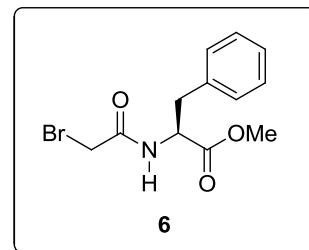
(S)-2-((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo



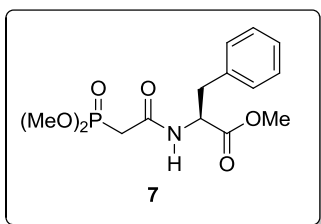
3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldehído



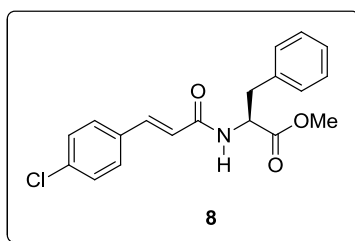
Clorhidrato del (S)-2-amino-3-fenilpropanoato de metilo



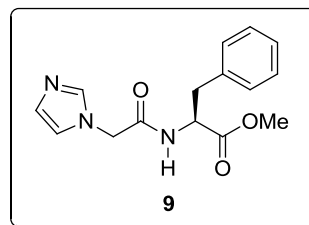
(S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropanoato de metilo



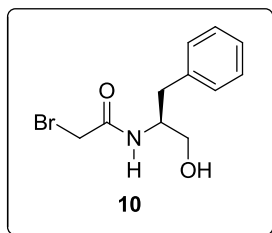
(S)-2-(2-(dimetoxifosforil)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo



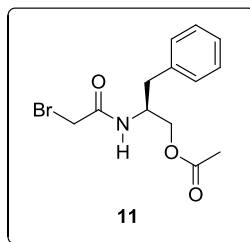
(S,E)-2-(3-(4-clorofenil)acrilamido)-3-fenilpropanoato de metilo



(S)-2-(2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo

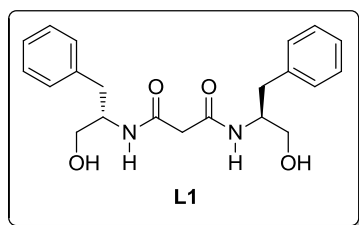


(S)-2-bromo-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acetamida

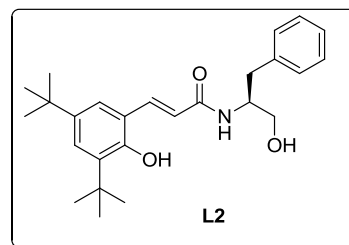


Acetato de (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropilo

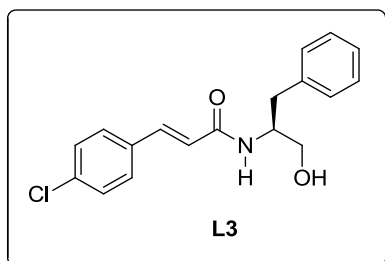
Ligantes



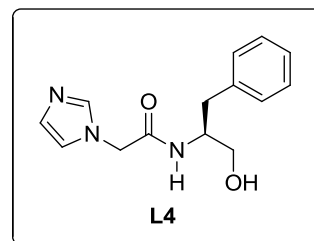
*N*¹-*N*³-bis((*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)malonamida



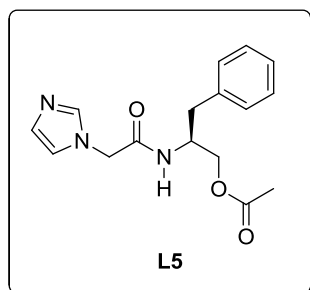
(*S,E*)-3-(3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxi-fenil)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida



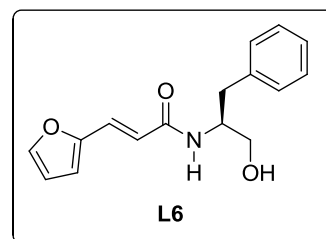
(*S,E*)-3-(4-clorofenil)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida



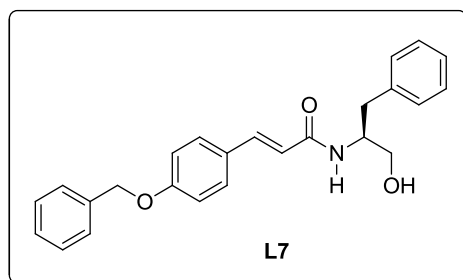
(*S*)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamida



Acetato de (*S*)-2-(2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropilo



(*S,E*)-3-(furan-2-il)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida



(*S,E*)-3-(4-(benciloxi)fenil)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida

CAPÍTULO 1

1 MARCO TEÓRICO

1.1 Antimicrobianos

Un antimicrobiano es una sustancia que mata o inhibe el crecimiento de microorganismos, tales como bacterias, hongos o protozoarios. Los fármacos antimicrobianos pueden tanto eliminar por completo (microbicidas) como inhibir el crecimiento de microbios (microbiostáticos).

Además de utilizarse para tratar infecciones *in vivo*, los antimicrobianos se pueden utilizar como antisépticos y desinfectantes:¹

- Antiséptico: Agente antimicrobiano que es suficientemente poco tóxico como para ser aplicado sobre los tejidos vivos.
- Desinfectante: Producto químico que elimina prácticamente todos los patógenos (pero no todos los microorganismos) de objetos inanimados o de superficies.

Su eficacia se ve afectada por la neutralización de los microbicidas provocada por la presencia de materiales orgánicos o por el recubrimiento de las superficies del tejido con varias capas de células microbianas, además de la *resistencia a antimicrobianos* que presentan actualmente los microorganismos.

1.2 Resistencia a los antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de verse afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible. Los microorganismos resistentes (entre ellos las bacterias, los virus y algunos parásitos) son inmunes a los efectos de los antimicrobianos, de modo que los tratamientos habituales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten y pueden transmitirse a otras personas.² La resistencia es una consecuencia del uso de los antimicrobianos, y en particular de su abuso. Surge por mutación del microorganismo o adquisición de genes de resistencia; esto se transmite a sus descendientes, los cuales resultan también insensibles al antimicrobiano en cuestión.³

Algunos ejemplos de resistencia bacteriana a antibióticos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos

Mecanismo de resistencia	Base genérica de la resistencia	Mecanismo presente en
Permeabilidad reducida	Cromosómica	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bacterias entéricas
Inactivación del antibiótico	Plasmídica y cromosómica	<i>Staphylococcus aureus</i> Bacterias entéricas <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Alteración de la diana del antibiótico	Cromosómica	<i>Staphylococcus aureus</i> Bacterias entéricas
Desarrollo de una ruta bioquímica resistente	Cromosómica	Bacterias entéricas <i>Staphylococcus aureus</i>
Eflujo (bombeo hacia el exterior de la célula)	Plasmídica y cromosómica	Bacterias entéricas <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus subtilis</i>

Actualmente, la eficacia futura de la terapia antimicrobiana está en duda debido a que los microorganismos (especialmente las bacterias) se están volviendo resistentes a más y más agentes antimicrobianos.⁴

Esto constituye un problema con grandes implicaciones clínicas, pues obliga a la utilización y desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos. Las bacterias encontradas en hospitales son especialmente resistentes y están causando un aumento considerable en las complicaciones de los pacientes internados, quienes usualmente son los más vulnerables. Este inconveniente ha atraído la atención de la comunidad científica, desarrollando varias estrategias como: estudios en extractos naturales buscando actividad antimicrobiana,⁵ desarrollando materiales poliméricos que posean esta propiedad,⁶ diseño y síntesis de diversas moléculas orgánicas que incorporan en su estructura grupos funcionales que les confiere esta característica,^{7,8} entre otras.

1.3 Amidas

El enlace amida juega un papel muy importante en la elaboración y composición de sistemas biológicos.⁹ Es uno de los enlaces más importantes en química orgánica y constituye el grupo funcional clave en péptidos, polímeros y muchos productos naturales y farmacéuticos.^{10,11}

Un profundo análisis de las bases de datos de química medicinal reveló que el grupo carboxamida aparece en más del 25 % de los fármacos conocidos.^{12,13}

Por ejemplo, la atorvastatina (bloqueador de la producción de colesterol), el fármaco más vendido mundialmente desde 2003, contiene un enlace amida,¹⁴ así como el Reyataz® (un inhibidor de proteasa usado para tratar el VIH)¹⁵, Gleevec® (un inhibidor de la proteína tirosina kinasa usado para tratar la leucemia mieloide crónica)¹⁶ y Altace® (un inhibidor de ACE usado para tratar la hipertensión y las enfermedades del corazón)¹⁷. Las estructuras de estos fármacos se muestran en la Figura 1.

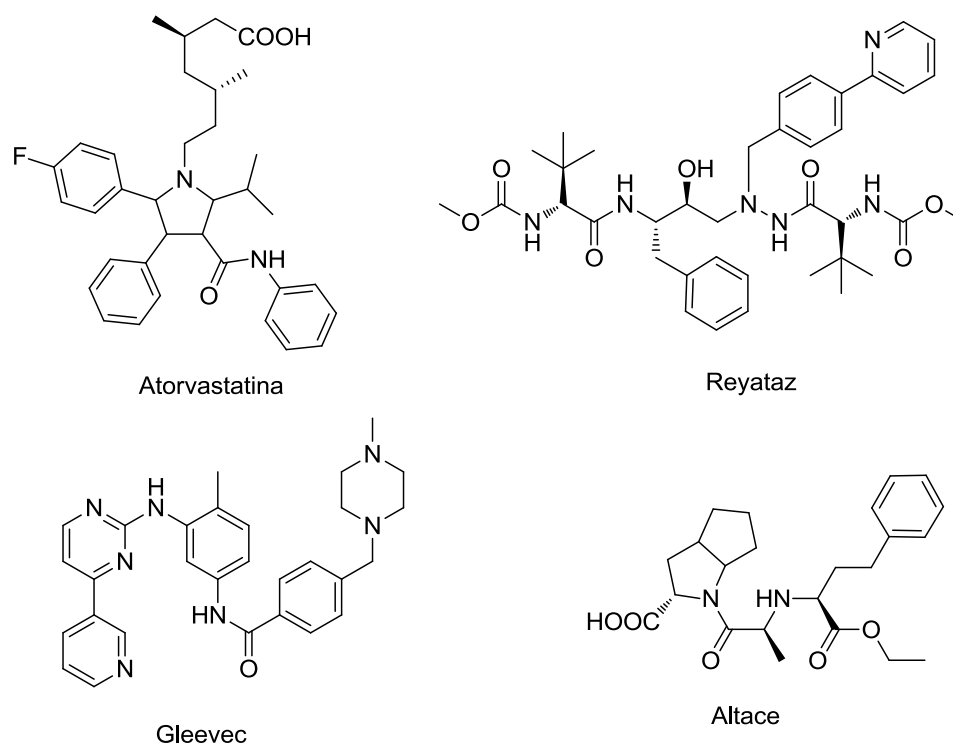


Figura 1. Estructuras químicas de fármacos en el mercado que contienen un enlace amida

Debido a su importancia en sistemas biológicos, la formación del enlace amida ha sido una de las reacciones más ampliamente estudiadas en química orgánica.¹⁸

1.3.1 Amidas α,β -insaturadas

Las amidas α,β -insaturadas se encuentran presentes en moléculas naturales o preparadas mediante síntesis orgánica, y presentan propiedades biológicas interesantes. Por ejemplo, la acetilación y desacetilación de histonas es un proceso de regulación en células eucariotas que es mediado por histona acetil transferasas (HATs) e histona desacetilasas (HDACs), respectivamente.¹⁹ Se ha encontrado sobreproducción de HDACs en cánceres, por lo que el desarrollo de inhibidores de HDACs parece ser una solución prometedora a esta enfermedad.²⁰

Un caso de este tipo es el fármaco tricostatina A (TSA), el cual ha sido aprobado por la FDA como tratamiento para el linfoma de células T cutáneas.²¹ De igual manera, el fármaco NVP-LAQ824 ha mostrado actividad sobre tumores de colon y pulmón²² (Figura 2).

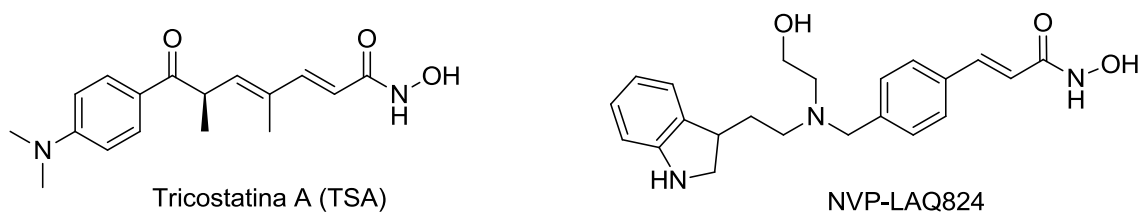


Figura 2. Algunas amidas α,β -insaturadas con actividad biológica

1.4 Imidazol

El imidazol (Figura 3) es un compuesto que se encuentra formando parte de moléculas con actividad biológica; pertenece a la familia de los compuestos aromáticos y se caracteriza por disponer de un anillo pentagonal nitrogenado. Además, es importante en la biosíntesis de la histidina por estar presente como intermediario en forma de imidazol-glicerol-fosfato.²³

Su estructura ha servido de base para el desarrollo de numerosos fármacos con distintas propiedades,²⁴ como por ejemplo: antihipertensivos,²⁵ antihistamínicos H_2 ,²⁶ antibacterianos y antiprotozoarios (metronidazol),²⁷ antihelmínticos (tiabendazol, mebendazol),²⁸ antitiroideos (carbimazol, metimazol),²⁹ inmunomoduladores (levamisol)³⁰ y antifúngicos (clotrimazol,³¹ miconazol,³² econazol, ketoconazol,^{33,34} sulconazol, tioconazol, fluconazol, itraconazol).³⁵ En la Figura 3 se muestran estas estructuras.

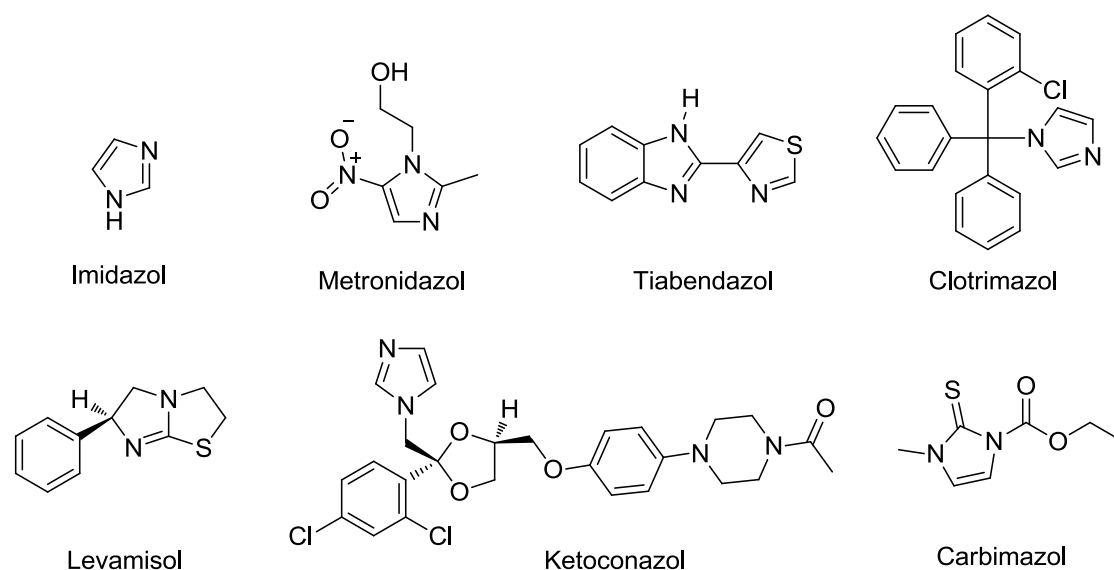


Figura 3. Imidazol y fármacos derivados.

1.5 Compuestos orgánicos con estaño

En un intento por encontrar nuevos fármacos que puedan resolver la problemática actual de resistencia bacteriana, la investigación en la síntesis y aplicación de fármacos conteniendo metales en su estructura es considerada actualmente una de las áreas con mayor expansión en química biomédica e inorgánica; un ejemplo de ello son los compuestos orgánicos con estaño.

El uso de este tipo de compuestos se ha incrementado dramáticamente a partir de los últimos treinta años como resultado de su amplio rango de aplicaciones técnicas y propiedades ambientales y toxicológicas.³⁶

Actualmente, el uso industrial de compuestos de estaño de los tipos R_2SnX_2 y R_3SnX_3 representa casi 2/3 del consumo mundial total, aunque otro de los usos mayores para estos derivados [como biocidas selectivos y plaguicidas (R_3SnX_3)] se ha incrementado rápidamente en años recientes.³⁷⁻³⁹

Se ha encontrado que este tipo de compuestos poseen diferentes propiedades como plaguicidas,⁴⁰ estabilizadores, retardadores de fuego, aplicaciones agrícolas e industriales, entre otras. Tienen aplicaciones en diversos campos como fungicidas,⁴¹ acaricidas, molusquicidas, aditivos en pinturas marinas anti-incrustantes, desinfectantes de superficie y agentes de conservación de la madera⁴² y biocidas en general.^{43,44}

Además, se han usado en varias áreas de la medicina,^{45,46} pues se ha demostrado que presentan actividad antibacteriana,⁴⁷ antiinflamatoria,⁴⁸ insecticida,⁴⁹ fungicida,⁵⁰ antitumoral^{51,52} y antineoplásica.^{53,54}

Como se pudo observar, existe una creciente necesidad de contar con nuevos fármacos antimicrobianos para combatir la resistencia que los microorganismos presentan.

Incluir amidas α,β -insaturadas o el grupo imidazol en la estructura de una molécula, así como obtener complejos de estos ligantes orgánicos con metales, parece ser prometedor para potenciar su actividad biológica.

Por todo lo anterior, en el presente trabajo surgió la idea de diseñar y sintetizar nuevas amidas quirales (**L1** a **L7**) con distintas características estructurales y llevar a cabo sus reacciones de complejamiento con Sn (IV), además de estudiar el efecto de los diferentes grupos funcionales sobre la actividad antibacteriana.

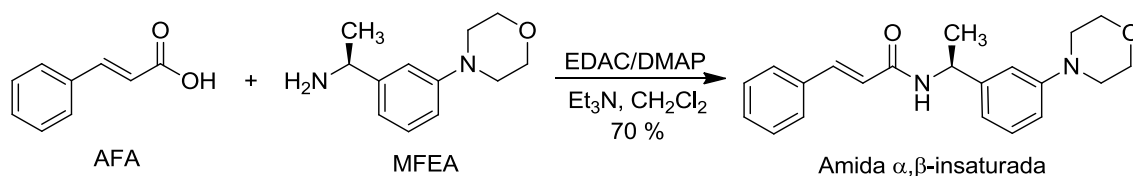
CAPÍTULO 2

2 ANTECEDENTES

2.1 Preparación de amidas α,β -insaturadas

Existen diferentes métodos para la preparación de amidas; uno de ellos consiste en hacer reaccionar una amida con un ácido carboxílico.

Por ejemplo, en **2003** Wu y colaboradores⁵⁵ llevaron a cabo la preparación de una acrilamida (amida α,β -insaturada) al hacer reaccionar el ácido 3-fenilacrílico (AFA) con la (S)-1-(3-metoxifenil)etilamina (MFEA) en presencia del cloruro de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC), 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y trietilamina en diclorometano (CH_2Cl_2), obteniéndose la acrilamida deseada con un rendimiento químico del 70 % (Esquema 1).



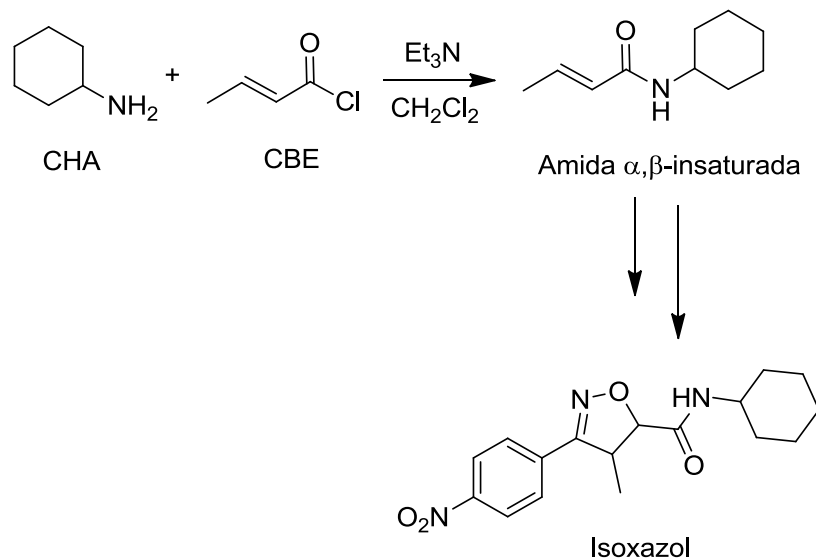
Esquema 1. Síntesis de Wu y colaboradores

La amida α,β -insaturada obtenida en esta reacción ha sido utilizada para incrementar el diámetro de los canales de potasio conocidos como KCNQ2.

Otro de los métodos más comunes para preparar amidas consiste en llevar a cabo una reacción entre la amina con un cloruro de ácido.

En este caso, en **2007** Jeddelloh y colaboradores⁵⁶ prepararon una amida α,β -insaturada a partir de la ciclohexilamina (CHA) y el cloruro de (*E*)-but-2-enoílo (CBE), utilizando trietilamina y diclorometano como disolvente.

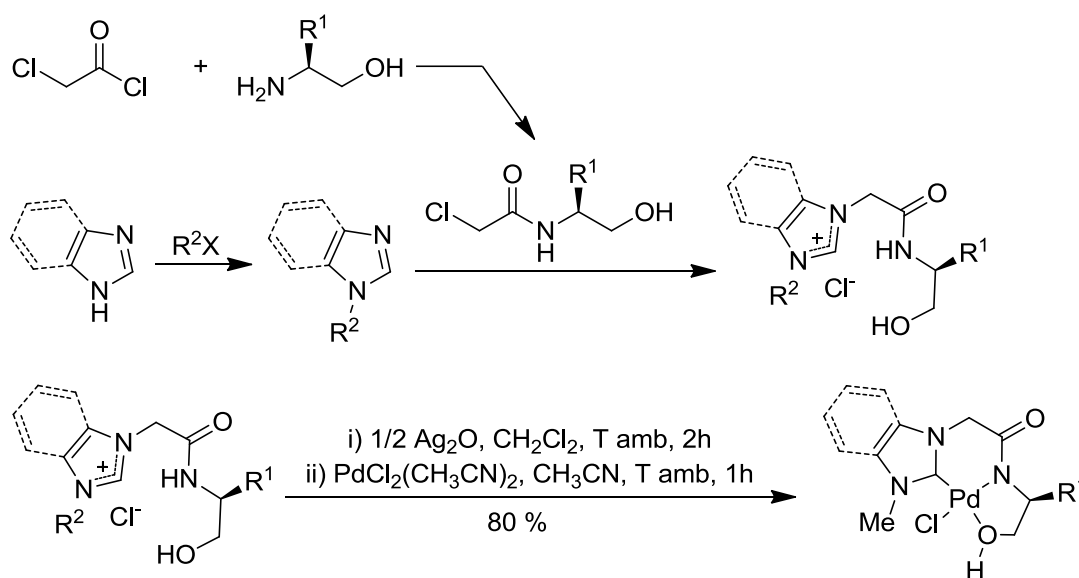
Es importante señalar que la amida α,β -insaturada fue utilizada para preparar un compuesto heterocíclico que pertenece a la gama de los isoxazoles, los cuales presentan propiedades antiinflamatorias y bactericidas (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de Jeddelloh y colaboradores

2.2 Preparación de complejos organometálicos que contienen imidazol en su estructura

En **2010**, Sakaguchi y colaboradores⁵⁷ prepararon complejos de paladio (II) a partir de cloruros de azolio, utilizando óxido de plata (Ag_2O) en CH_2Cl_2 como primer paso y un cloruro de paladio en acetonitrilo (CH_3CN) como segundo paso. Los cloruros de azolio fueron preparados mediante la reacción de cloruro de cloroacetilo con el correspondiente β -aminoalcohol, la cual proporciona la α -cloroacetamida que consecuentemente se enlaza con el azol *N*-alquilado para dar el respectivo cloruro de azolio (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de Sakaguchi y colaboradores

2.3 Preparación de complejos metálicos a partir de ligantes orgánicos

En 2006, Nishat y colaboradores⁵⁸ sintetizaron la *N-N'*-tetracarboxidietiloxamida (Figura 4) y obtuvieron complejos con distintos metales (Mn, Co, Cu, Ni, Zn).

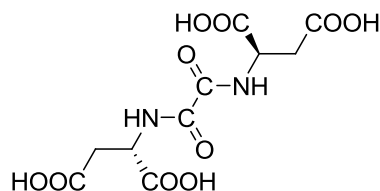


Figura 4. Precursor de los complejos de Nishat y colaboradores

Posteriormente, midieron su actividad antimicrobiana con respecto a la zona de inhibición a una concentración de 75 µg/mL contra diferentes cepas, comparando los resultados con el fármaco ampicilina (Tabla 2).

Tabla 2. Zona de inhibición (mm) a concentración 75 µg mL⁻¹ de los compuestos de Nishat y colaboradores

Compuesto	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. typhi</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>A. brasilense</i>
Ampicilina	31	35	34	35	34	36	35
H ₆ L	-	17	18	16	18	19	17
Mn ₂ H ₂ L·4H ₂ O	-	25	26	24	24	27	24
Co ₂ H ₂ L·4H ₂ O	-	23	23	23	24	25	23
Ni ₂ H ₂ L·4H ₂ O	-	26	22	26	26	29	25
Cu ₂ H ₂ L	-	22	24	24	23	32	25
Zn ₂ H ₂ L	-	22	21	23	23	28	24

Como se observa, el complejo de cobre es el que presentó la mejor actividad contra *Bacillus subtilis*; sin embargo, no fue mejor que la ampicilina.

2.4 Preparación de complejos de estaño

En **2010**, Singh y colaboradores⁵⁹ sintetizaron diversos ligantes (Figura 5) y sus complejos metálicos con estaño, variando el número de carbonos en la cadena hidrocarbonada. Posteriormente, midieron las actividades antifúngica y antibacteriana tanto de los ligantes como de los complejos metálicos a distintas concentraciones.

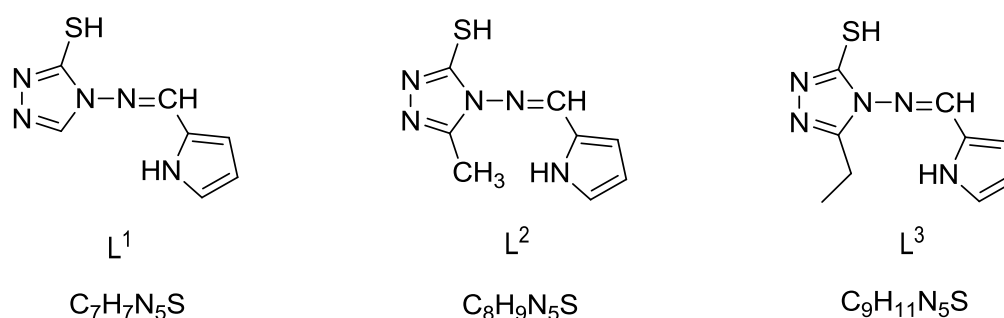


Figura 5. Ligantes de Singh y colaboradores

La actividad antifúngica se midió con respecto al porcentaje de inhibición después de 96 horas contra cepas de *Aspergillus*.

La Tabla 3 muestra los resultados obtenidos a una concentración de 100 $\mu\text{g/mL}$, debido a que es la concentración a la cual se presentan los porcentajes de inhibición mayores. Se puede observar que el complejo $\text{Me}_2\text{SnCl}(L^2)$ es el que presenta un mayor porcentaje de inhibición para ambas cepas.

Tabla 3. Porcentaje de inhibición después de 96 h a concentración $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ de los compuestos de Singh y colaboradores

Ligantes y complejos metálicos	Fórmula empírica	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Aspergillus niger</i>
L^1	$C_7H_7N_5S$	05.98	09.54
$Me_2SnCl(L^1)$	$C_9H_{12}N_5SnClS$	50.15	47.29
$Me_2Sn(L^1)_2$	$C_{16}H_{18}N_{10}S_2Sn$	65.22	74.82
L^2	$C_8H_9N_5S$	34.10	17.75
$Me_2SnCl(L^2)$	$C_{10}H_{14}N_5SnClS$	79.40	77.21
$Me_2Sn(L^2)_2$	$C_{18}H_{22}N_{10}SnS_2$	66.41	72.62
L^3	$C_9H_{11}N_5S$	38.97	28.43
$Me_2SnCl(L^3)$	$C_{11}H_{16}N_5SnClS$	52.57	47.86
$Me_2Sn(L^3)_2$	$C_{20}H_{26}N_{10}SnS_2$	54.20	45.22

La actividad antibacteriana se midió con respecto al porcentaje de inhibición contra *E. coli* y *B. subtilis*. En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos a una concentración de $500 \mu\text{g/mL}$ (concentración a la cual se presentan los mayores porcentajes de inhibición). Los mejores compuestos fueron: el complejo $Me_2SnCl(L^2)$ para *E. coli* y el ligante L^2 para *B. subtilis*.

Tabla 4. Porcentaje de inhibición a concentración $500 \mu\text{g mL}^{-1}$ de los compuestos de Singh y colaboradores

Ligantes y complejos	Fórmula	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>
L^1	$C_7H_7N_5S$	24	22
$Me_2SnCl(L^1)$	$C_9H_{12}N_5SnClS$	82	70
$Me_2Sn(L^1)_2$	$C_{16}H_{18}N_{10}S_2Sn$	83	75
L^2	$C_8H_9N_5S$	67	88
$Me_2SnCl(L^2)$	$C_{10}H_{14}N_5SnClS$	91	84
$Me_2Sn(L^2)_2$	$C_{18}H_{22}N_{10}SnS_2$	66	83
L^3	$C_9H_{11}N_5S$	55	60
$Me_2SnCl(L^3)$	$C_{11}H_{16}N_5SnClS$	78	67
$Me_2Sn(L^3)_2$	$C_{20}H_{26}N_{10}SnS_2$	76	85

CAPÍTULO 3

3.1 Hipótesis

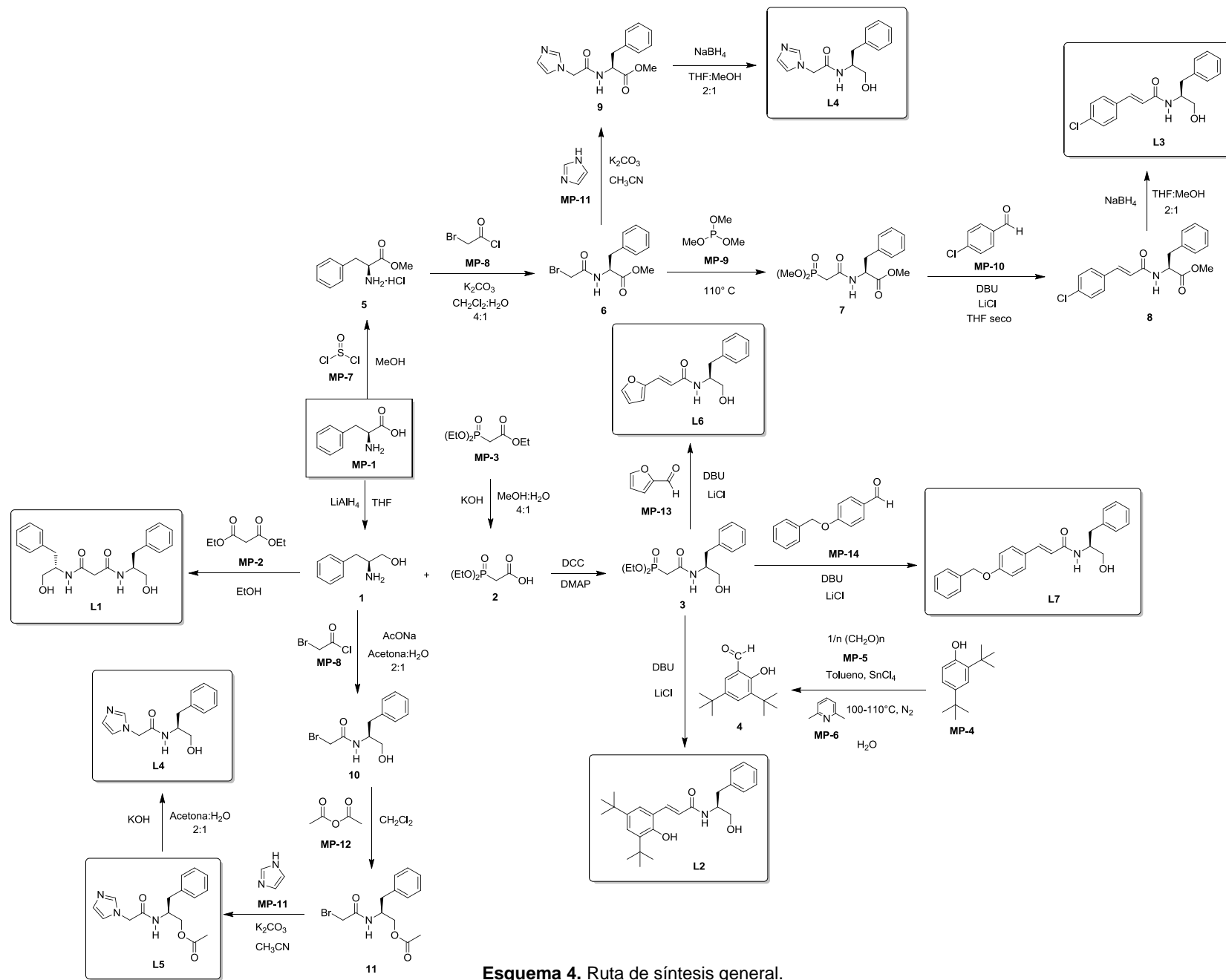
Las amidas quirales (**L1** a **L7**) derivadas de la (*S*)-fenilalanina presentan actividad antibacteriana *in vitro*.

3.2 Objetivo General

Sintetizar y caracterizar nuevas amidas quirales derivadas de la (*S*)-fenilalanina y evaluar su actividad biológica contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus in vitro*.

3.3 Objetivos Específicos

- Sintetizar nuevas amidas quirales (4 amidas α,β -insaturadas, 2 imidazol acetamidas y 1 malonamida) a partir de la (*S*)-fenilalanina (Esquema 4).
- Llevar a cabo las reacciones de complejamiento de los ligantes **L1** a **L7** con Sn (IV).
- Caracterizar cada uno de los compuestos por medio de Resonancia Magnética Nuclear (RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{119}Sn), Espectroscopia de Infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas de Alta Resolución (EMAR) y Difracción de Rayos X de monocristal.
- Evaluar la actividad antibacteriana *in vitro* de los compuestos obtenidos y comparar los resultados con la referencia ampicilina.



Esquema 4. Ruta de síntesis general.

CAPÍTULO 4

4 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

4.1 Información general

4.1.1 Métodos sintéticos

El material de vidrio, agitadores magnéticos, jeringas, cánulas y agujas que se utilizaron para reacciones en condiciones anhidras se secaron en una estufa a una temperatura de 120 °C. Todas las materias primas y reactivos empleados se adquirieron en Aldrich, Fluka y otros distribuidores de reactivos y equipos para laboratorio.

Todos los experimentos que requirieron condiciones anhidras fueron llevados a cabo en atmósfera inerte de nitrógeno (N₂) usando técnicas de Schlenk en una línea dual de nitrógeno/vacío junto con una caja de guantes de atmósfera de argón (Ar). Los disolventes utilizados para estos experimentos (THF, Hex, CH₂Cl₂) se obtuvieron de una caja de disolventes MBRAUN MB-SPS.

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, empleando gel de sílice como fase estacionaria, diferentes mezclas de disolventes (AcOEt, Hex, MeOH, EtOH) como fase móvil y luz ultravioleta y vapores de yodo como reveladores.

La purificación de los productos obtenidos se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 60 (230 – 400 mm) como fase estacionaria y diversas mezclas de disolventes como fase móvil.

Los puntos de fusión se determinaron en equipos Mel-Temp.

Los espectros de IR se corrieron en un infrarrojo IR-FT Nicolet 550 Modelo Magna-IR Spectrometer.

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian MERCURY 200 a 200MHz para ^1H , 81MHz para ^{31}P y 50MHz para ^{13}C , Varian MERCURY 300 a 300MHz para ^1H , 121MHz para ^{31}P y 75MHz para ^{13}C , Varian INOVA 400 a 400MHz para ^1H y 100MHz para ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) con respecto a la referencia interna de tetrametilsilano (TMS) para ^1H ; las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se denotan con las siguientes abreviaturas: **s** para indicar una señal simple, **d** para indicar una señal doble, **dd** para indicar una señal doble de dobles, **t** para indicar una señal triple, **dt** para indicar un doble de triples, **c** para indicar una señal cuádruple, **m** para indicar una señal múltiple, **a** para indicar una señal ancha, Sistema AB; (en algunas ocasiones se emplean combinaciones de ellas). El disolvente deuterado empleado en las determinaciones fue CDCl_3 .

Los análisis de masas de alta resolución (EMAR) se llevaron a cabo en un equipo JEOL MStation JMS-700.

4.1.2 Métodos biológicos

Se emplearon las siguientes cepas de microorganismos obtenidos de la ATCC: *Escherichia coli* ATCC 51813 y *Staphylococcus aureus* ATCC 6538.

Se enlista el material utilizado y su origen:

- Agar nutritivo, Merck.
- Asa bacteriológica de platino, Baxter.
- Caldo Müeller-Hinton, DIFCO.
- Agar Müeller-Hinton, BIOXON.
- Membranas de filtración de 0.22 μm , Millipore.
- Placas de cultivo de 96 celdillas, Costar.
- Pipetas automáticas y puntillas de: 10-100, 20-200, 100-1000 y 1000-5000 μL , Brand.

La esterilización del material se realizó en una autoclave modelo EF-36 marca Novatech.

Se trabajó en una campana de flujo laminar clave LM-4LC-4.

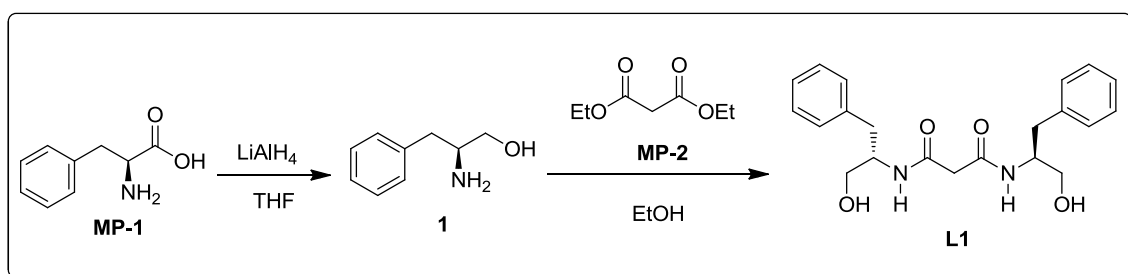
La incubadora utilizada es modelo 1575 marca Shel-Lab.

4.2 Métodos sintéticos

4.2.1 Ligantes

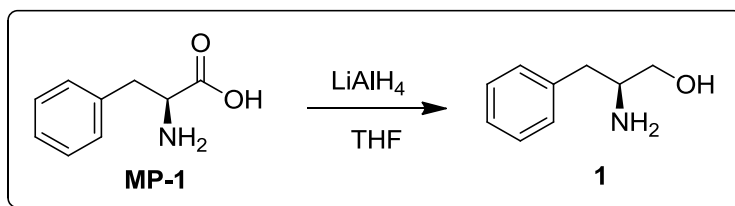
4.2.1.1 Síntesis de L1

Se planteó la siguiente ruta sintética para preparar el ligante **L1**: se realizó la reducción de la (*S*)-fenilalanina (**MP-1**) con LiAlH_4 en THF como disolvente para generar el aminoalcohol **1**; posteriormente, se efectuó una reacción con malonato de dietilo (**MP-2**) en EtOH absoluto para con esto generar el ligante **L1** (Esquema 5).



Esquema 5. Preparación general de L1

4.2.1.1.1 Preparación del (*S*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**1**)



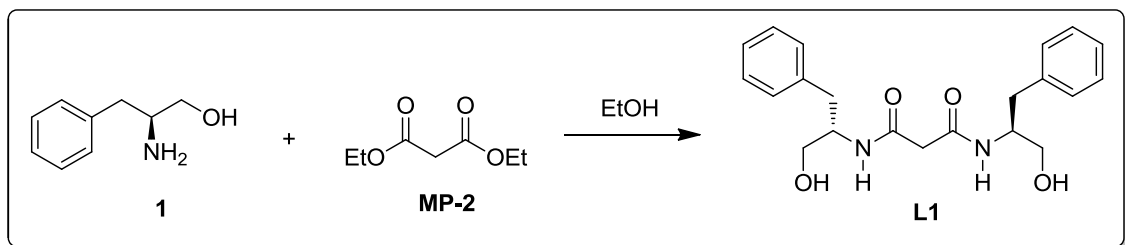
Esquema 6. Preparación del (*S*)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (**1**)

En un matraz redondo de 250 mL provisto de un agitador magnético, se colocaron 5.00 g (30.26 mmol, 1.0 Eq) de (S)-fenilalanina (**MP-1**) y 100 mL de THF. Posteriormente, la mezcla se colocó en agitación y se enfrió a 0° C en baño de hielo. En un vaso de vidrio con tapa se pesaron 2.29 g (60.5 mmol, 2.1 Eq) de LiAlH₄ y después se agregaron con cuidado al matraz. La reacción se colocó en reflujo con atmósfera inerte y agitación constante, y se dejó reaccionar por 6 horas. Terminado el tiempo de reacción, se enfrió a 0 °C en baño de hielo; se agregaron gota a gota 10 mL de agua destilada y posteriormente 10 mL de solución de hidróxido de sodio al 10%; se mantuvo agitación constante durante las adiciones. La reacción se filtró a vacío y la solución obtenida se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL); la fase orgánica se secó utilizando sulfato de sodio (Na₂SO₄) anhidro y después se retiró el disolvente con el evaporador rotativo, obteniéndose un líquido viscoso de color amarillo oscuro al cual se le agregó AcOEt y se dejó en congelación hasta cristalizar. El producto obtenido se filtró a vacío en un embudo Büchner, lavándose primero con éter etílico y después con AcOEt para remover las impurezas.

Sólido blanco cristalino, P. F. = 90 – 92° C (P. F. reportado en literatura: 93 – 94° C), 69 %. **IR**: ν 1452, 1574 (C=C); 2916, 2937 (C-H); 3150 (OH); 3300, 3354 (N-H). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2.31 (a, 1H, OH), 2.52 (dd, J = 8.7, 13.4 Hz, 1H, Ph-CH₂), 2.79 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H, Ph-CH₂), 3.11 (m, 1H, NCH), 3.40 (dd, J = 7.2, 10.7 Hz, 1H, CH₂O), 3.63 (dd, J = 3.8, 10.7 Hz, 1H, CH₂O), 7.25 (m, 5H, H_{arom}).

4.2.1.1.2 Preparación de la N^1-N^3 -bis((*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)malonamida

(L1)

Esquema 7. Preparación de la N^1-N^3 -bis((*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)malonamida (L1)

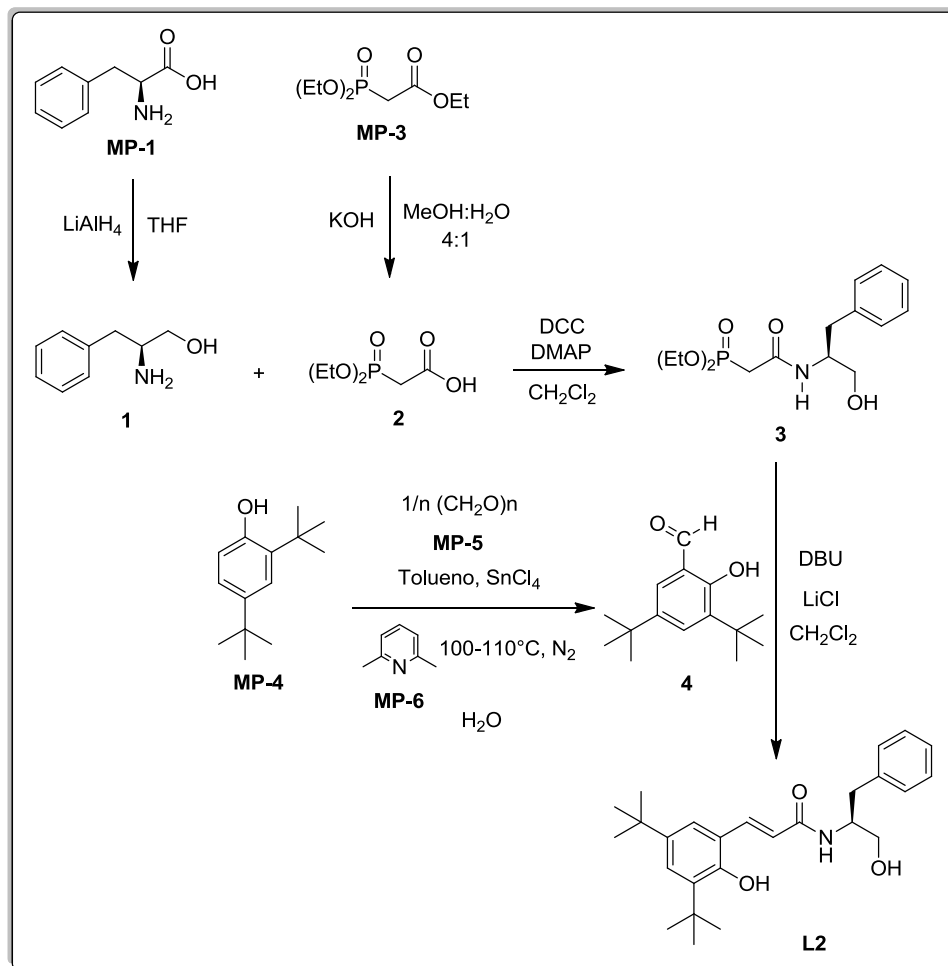
En un matraz redondo de 250 mL provisto de un agitador magnético, se colocaron 3.37 g (22.30 mmol, 2.2 Eq) de **1** y 5 mL de EtOH absoluto para disolver; se puso en agitación por 10 min. Se agregó 0.77 mL (0.8112 g, 5.10 mmol, 0.50 Eq) de malonato de dietilo (**MP-2**) y se dejó en agitación constante por 20 horas a temperatura ambiente. Terminado el tiempo de reacción, se lavó el sólido resultante con AcOEt y se filtró a vacío.

Sólido blanco, P. F. = 149 – 151° C, 72 %. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 2.72 (dd, $J = 7.8, 13.7$ Hz, 2H, Ph- CH_2), 2.87 (dd, $J = 6.6, 13.7$ Hz, 2H, Ph- CH_2), 3.08 (s, 2H, CH_2CO), 3.47 (dd, $J = 5.5, 11.2$ Hz, 2H, CH_2O), 3.54 (dd, $J = 4.8, 11.2$ Hz, 2H, CH_2O), 4.10 (m, 2H, CHN), 7.20 (m, 10H, H_{arom}).

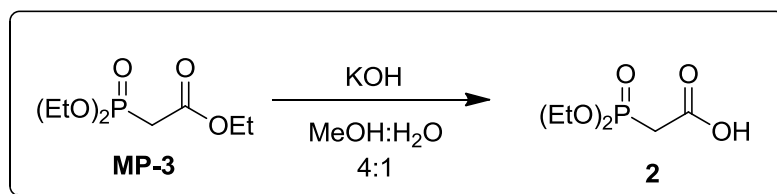
4.2.1.2 Síntesis de L2

Se planteó la siguiente ruta sintética para preparar el ligante **L2**: se realizó la hidrólisis del trietilfosfonoacetato (**MP-3**) para obtener el ácido 2-(dietoxifosforil) acético (**2**), el cual se hizo reaccionar con el producto de la reducción de la (*S*)-fenilalanina (**MP-1**) para generar el producto **3**.

A partir de 2,4-di-*tert*-butilfenol (**MP-4**), *p*-formaldehído (**MP-5**) y 2,6-lutidina (**MP-6**) se preparó el 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldehído (**4**), el cual se sometió a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons con el producto **3** previamente obtenido, para con esto generar el ligante **L2** (Esquema 8).

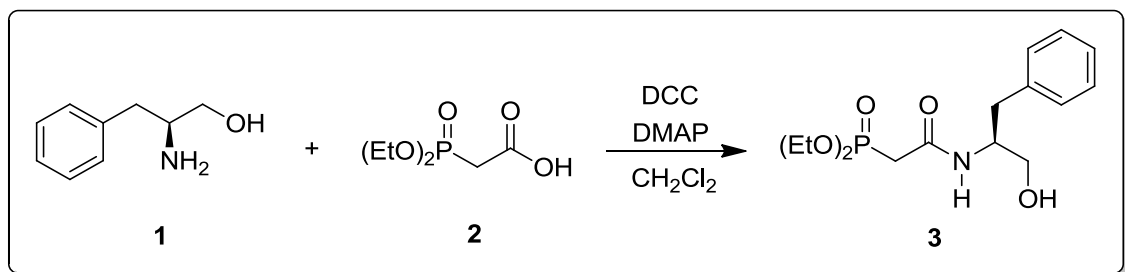


Esquema 8. Preparación general de **L2**

4.2.1.2.1 Preparación del ácido 2-(dietoxifosforil)acético (**2**)Esquema 9. Preparación del ácido 2-(dietoxifosforil)acético (**2**)

En un matraz redondo de 250 mL provisto de un agitador magnético, se colocaron 8.02 g (35.80 mmol, 1.0 Eq) de trietilfosfonoacetato (**MP-3**), 4.01 g (71.50 mmol, 2.0 Eq) de hidróxido de potasio (KOH) y 100 mL de una solución MeOH:H₂O en relación 4:1; se dejó en agitación constante por 12 h. Terminado el tiempo de reacción, se agregaron 25 mL de una solución HCl/MeOH al 20 % hasta llegar a pH 2. Se dejó en agitación por 10 min, luego se filtró a vacío, lavando con MeOH. El disolvente fue disminuido hasta la mínima cantidad en el evaporador rotativo, luego se llevó a congelación por una noche para precipitar las posibles sales presentes, las cuales fueron nuevamente filtradas a vacío. Al filtrado se le realizaron extracciones con AcOEt (3 x 30 mL); la fase orgánica se secó utilizando Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema AcOEt:MeOH en relación 1:1.

Líquido viscoso ligeramente café, 92 %. **IR**: ν 1200 (P=O), 1750 (C=O), 3000 (C-H), 3500 (OH). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 6H, CH₃CH₂O), 3.00 (d, J = 21.6 Hz, 2H, CH₂COOH), 4.10 (m, J = 7.5, 22.5 Hz, 4H, CH₂O), 7.30 (a, 1H, OH).

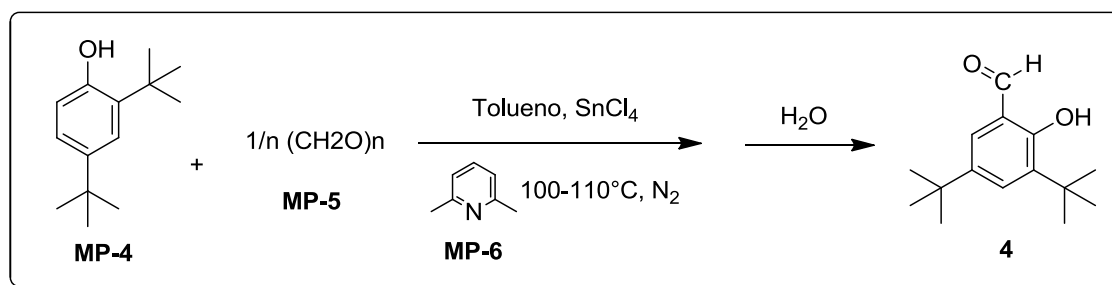
4.2.1.2.2 Preparación del (S)-2-((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (**3**)

Esquema 10. Preparación del (S)-2-((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (**3**)

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 1.53 g (7.40 mmol, 1.0 Eq) de DCC y 0.18 g (1.5 mmol, 0.2 Eq) de DMAP; se tapó el matraz y se selló con Parafilm para purgarse con atmósfera inerte de N₂. Se agregaron 30 mL de CH₂Cl₂ seco vía cánula, y se agitó hasta disolver. En un matraz redondo de 250 mL provisto con un agitador magnético se colocaron 1.12 g (7.4 mmol, 1.0 Eq) de **1** y 1.60 g (8.1 mmol, 1.1 Eq) de **2**; se tapó el matraz y se selló con Parafilm para purgarse con atmósfera inerte de N₂. Se agregaron 30 mL de CH₂Cl₂ seco vía cánula, y se puso en agitación. La solución del primer matraz se transfirió al segundo matraz vía cánula; la mezcla resultante se dejó en agitación constante durante 20 horas en atmósfera inerte. Terminado el tiempo de reacción, se filtró a vacío para eliminar sales presentes, lavando con AcOEt. Se le retiró el disolvente al filtrado obtenido mediante un evaporador rotativo. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluente un sistema AcOEt:Hexano:MeOH en relación 5:4:1.

Líquido viscoso ligeramente amarillento, 96 %. **IR:** ν 1250 (P=O), 1550 (C=C-C Ar), 1660 (C=O amida), 3000 (C-H), 3500 (O-H, N-H). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 2.90 (c, $J = 8.7, 15.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3.60 (ddd, $J = 6.6, 15.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.10 (m, 7H, CH_2OP , CH_2OH , CHBn), 7.30 (m, 5H, H_{arom}), 7.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH).

4.2.1.2.3 Preparación del 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldehído (**4**)



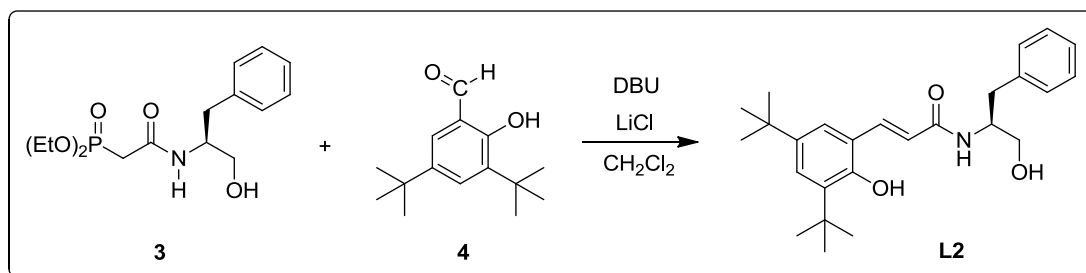
Esquema 11. Preparación del 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldehído (**4**)

En un matraz redondo de dos bocas de 1 L provisto de un agitador magnético se colocaron un condensador y un adaptador con tapón y llave; ambos se conectaron a la línea dual de nitrógeno/vacío para mantener atmósfera inerte mediante técnicas de Schlenk. Se agregaron 24.84 g (120.40 mmol, 1.0 eq) de 2,4-di-*tert*-butilfenol (**MP-4**) y 30 mL de tolueno seco al matraz. Se puso en agitación y posteriormente se inyectaron 5.58 mL (5.16 g, 48.2 mmol, 0.4 Eq) de 2,6-lutidina (**MP-6**) y 1.41 mL (3.14 g, 12.00 mmol, 0.1 Eq) de tetracloruro de estaño (SnCl_4). La mezcla se dejó reaccionando por 45 min bajo atmósfera de N_2 . Se pesaron 11.93 g (397.30 mmol, 3.3 Eq) de *p*-formaldehído

(MP-5) y se agregaron al matraz con ayuda de un embudo de plástico. El matraz se colocó en baño de aceite con agitación a 100 – 110° C por 2.5 horas. La reacción se terminó agregando 300 mL de H₂O. La solución se transfirió a un embudo de separación de 1 L y se realizaron extracciones con éter etílico anhidro (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio (MgSO₄) anhidro y se purificó por columna utilizando etanol como eluyente.

Líquido viscoso de color amarillo, 78 %. Se comprobó por cromatografía en capa fina contra el mismo producto previamente obtenido en el grupo de investigación, por lo cual no fue caracterizado.

4.2.1.2.4 Preparación de la (*S,E*)-3-(3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxifenil)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (**L2**)



Esquema 12. Preparación de la (*S,E*)-3-(3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxifenil)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (**L2**)

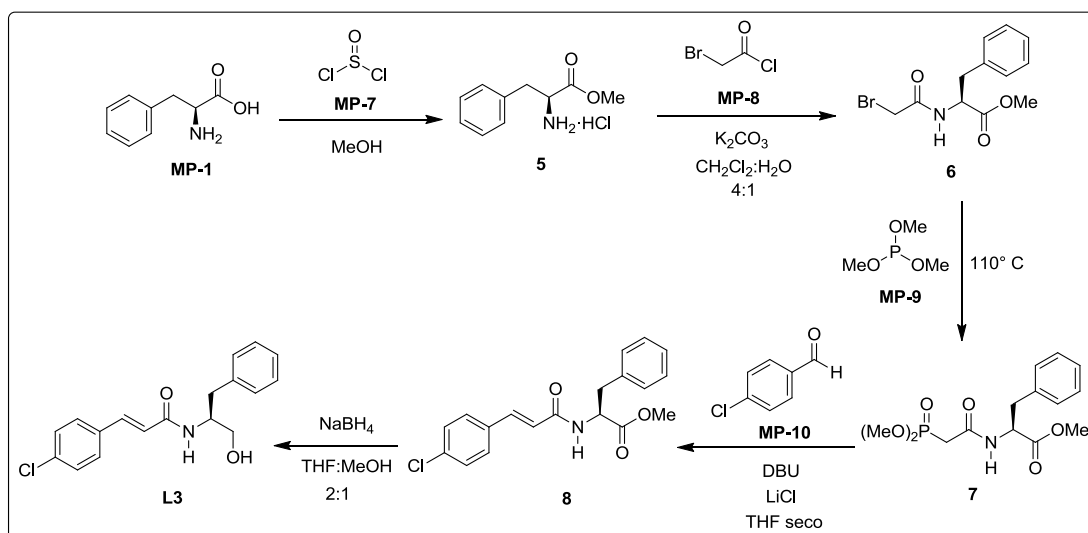
En un matraz redondo de 250 mL provisto con un agitador magnético se colocaron 0.59 g (1.8 mmol, 1.0 Eq) de **3** y 0.23 g (5.4 mmol, 3.0 Eq) de LiCl; se tapó el matraz y se selló con Parafilm para purgarse con atmósfera inerte de N₂. Se agregaron 30 mL de CH₂Cl₂ seco vía cánula, y se agitó hasta disolver.

Después de 5 min, se inyectaron 0.80 mL (0.82 g, 5.4 mmol, 3.0 Eq) de DBU y se mantuvo en agitación durante 15 min. En un matraz redondo de 100 mL, se pesaron 0.42 g (1.8 mmol, 1.0 Eq) de **4**; se tapó el matraz y se selló con Parafilm para purgarse con atmósfera inerte de N₂. Posteriormente, se agregaron 15 mL de CH₂Cl₂ seco vía cánula, agitándose manualmente hasta disolver el compuesto. Se transfirió esta solución al matraz inicial vía cánula; la mezcla resultante se dejó en agitación constante durante 2 h bajo atmósfera inerte. La reacción se terminó agregando una disolución saturada de NH₄Cl; se retiró la fase acuosa y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro para posteriormente eliminar el disolvente con el evaporador rotativo.

Nota: El producto no se logró caracterizar al resultar una mezcla compleja de productos.

4.2.1.3 Síntesis de L3

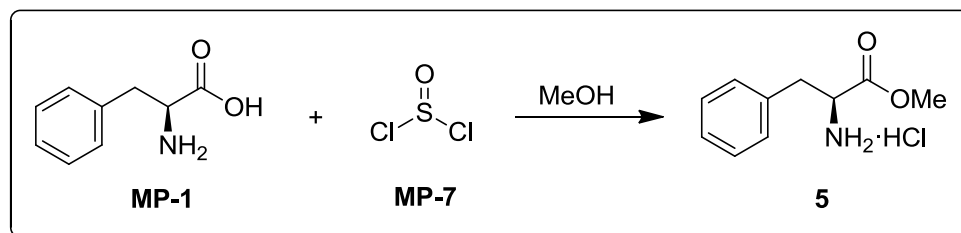
Se planteó la siguiente ruta sintética para preparar el ligante **L3**: se realizó la esterificación de la (S)-fenilalanina (**MP-1**) con SOCl₂ en MeOH para obtener el éster **5**, al cual se le efectuó una acetilación con cloruro de bromoacetilo (**MP-8**) y K₂CO₃ en una mezcla 4:1 de CH₂Cl₂:H₂O como disolvente para generar el bromoéster **6**. El producto obtenido se hizo reaccionar con trimetilfosfita (**MP-9**) a 110 °C para obtener el correspondiente producto fosforado (**7**). Después se realizó una reacción de HWEemmons con *p*-clorobenzaldehído (**MP-10**) para llegar al producto **8**, seguida de una reducción con NaBH₄ para con esto obtener el ligante **L3** (Esquema 13).



Esquema 13. Preparación general de L3

4.2.1.3.1 Preparación del clorhidrato del (S)-2-amino-3-fenilpropanoato de metilo

(5)

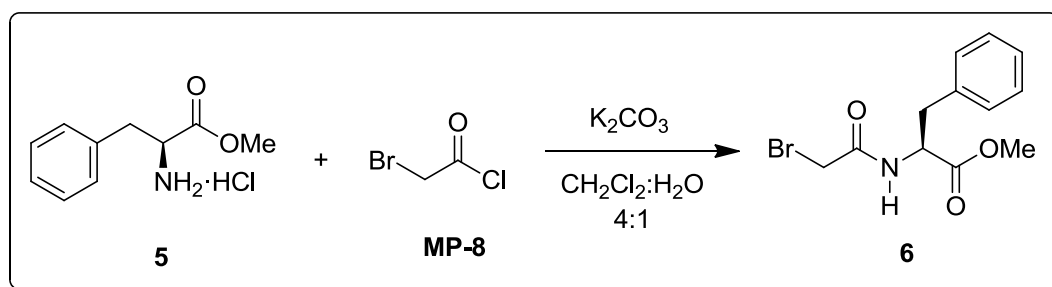


Esquema 14. Preparación del clorhidrato del (S)-2-amino-3-fenilpropanoato de metilo (5)

En un matraz redondo de 500 mL provisto de un agitador magnético se agregaron 5.00 g (30.27 mmol, 1.0 Eq) de (S)-fenilalanina (**MP-1**) y 150 mL de MeOH. El matraz se enfrió en baño de hielo a 0° C y se añadieron 3.93 g (2.40 mL, 33.29 mmol, 1.1 Eq) de cloruro de tionilo (**MP-7**). La mezcla se dejó reaccionar por 20 h a temperatura ambiente; luego se evaporó el disolvente, se agregaron 20 mL de éter etílico al sólido resultante, se dejó en agitación por 10 min, se filtró a vacío con un embudo Büchner y se secó.

Sólido blanco, P. F. = 157 – 159° C (P. F. reportado en literatura: 158 – 163° C), 96 %. **IR**: ν 1523 (C=C-C Ar), 1712 (C=O), 2933 (C-H), 3362 (N-H). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3): δ 3.4 (ddd, $J = 5.7, 14.4$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.7 (s, 3H, OCH_3), 4.4 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, CHNH_2), 7.2 (m, 5H, H_{arom}).

4.2.1.3.2 Preparación del (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (6)

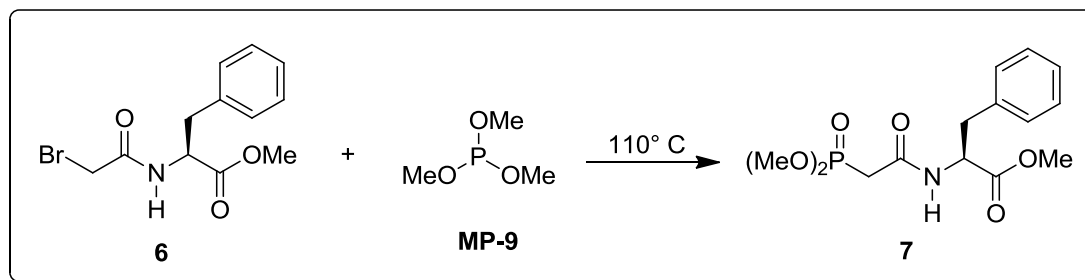


Esquema 15. Preparación del (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (6)

En un matraz redondo de 500 mL provisto de un agitador magnético se agregaron 6.00 g (27.81 mmol, 1.0 Eq) de **5** y se adicionaron 150 mL de una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ en relación 4:1. A la solución resultante se le adicionaron 9.60 g (69.50 mmol, 2.5 Eq) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y posteriormente se agregaron 2.50 mL (5.16 g, 30.50 mmol, 1.1 Eq) de cloruro de bromoacetilo (**MP-8**) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se realizaron extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL); la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se retiró el disolvente con el evaporador rotativo.

Sólido blanco, P. F. = 82° C, 90 %. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 3.13 (dd, *J* = 6.0, 21.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.17 (dd, *J* = 5.6, 21.6 Hz, 1H, CH₂Ph); 3.74 (s, 3H, CH₃O), 3.82 (sistema AB, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂Br); 3.86 (sistema AB, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂Br), 4.85 (dt, *J* = 5.8, 7.6 Hz, 1H, CHBn), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH); 7.20 (m, 5H, H_{arom}). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 28.81 (CH₂Br), 37.93 (CH₂Ph), 52.69 (CH₃O), 53.93 (CHBn), 127.56 (C_{meta}), 128.90 (C_{para}), 129.49 (C_{orto}), 135.54 (C_{ipso}), 165.35 (CONH), 171.51 (CO₂Me). **EMAR** (FAB⁺, CH₄): m/z calculado para C₁₂H₁₅BrNO₃ (MH⁺): 300.0235; encontrado: 300.0301 y 302.0289.

4.2.1.3.3 Preparación del (S)-2-(2-(dimetoxifosforil)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (7)



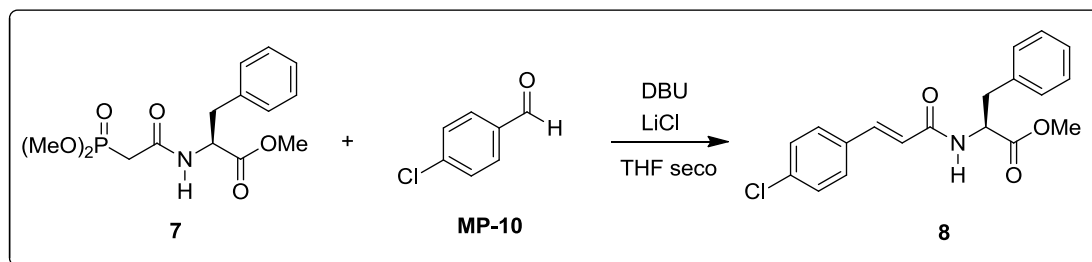
Esquema 16. Preparación del (S)-2-(2-(dimetoxifosforil)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (7)

En un matraz redondo de 50 mL provisto de un agitador magnético se agregaron 2.50 g (8.33 mmol, 1.0 Eq) de **6** y se adicionaron 2.95 mL (3.10 g, 24.99 mmol) de trimetilfosfita (**MP-9**) en ausencia de disolvente. Se colocó un condensador al matraz y se puso en baño de aceite mineral a 110 ± 5° C; la

mezcla de reacción se dejó en agitación por 5 horas. Transcurrido este tiempo, el matraz se montó en un sistema de destilación a presión reducida a 130° C durante 5 horas para eliminar los compuestos volátiles.

Líquido viscoso ligeramente amarillento, 92 %. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2.82 (dd, *J* = 4.8, 20.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.91 (dd, *J* = 4.8, 20.4 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.06 (dd, *J* = 6.8, 14.0 Hz, 1H, CH₂P), 3.18 (dd, *J* = 5.6, 14.4 Hz, 1H, (CH₂P), 3.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 3.71 (s, 3H, CH₃OC=O), 3.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H, (CH₃O)₂P), 4.84 (dt, *J* = 6.6, 7.2 Hz, 1H, CHPh), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 7.25 (m, 5H, H_{arom}). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃): δ 34.26 (d, *J*_{C/P} = 130.4 Hz, CH₂P(CH₃O)₂), 37.82 (CH₂Ph), 52.43 (CH₃O), 53.17 (d, *J* = 6.0 Hz, P(CH₃O)₂), 53.35 (d, *J* = 6.0 Hz, P(CH₃O)₂), 53.93 (CHPh), 127.20 (C_{meta}), 128.68 (C_{para}), 129.37 (C_{orto}), 136.01 (C_{ipso}), 163.83 (CONH) 171.75 (CO₂Me). **RMN ³¹P** (81 MHz, CDCl₃): δ 25.664 (P=O). **EMAR** (FAB⁺, CH₄): m/z calculado para C₁₄H₂₁NO₆P (MH⁺): 303.1106; encontrado: 330.1119.

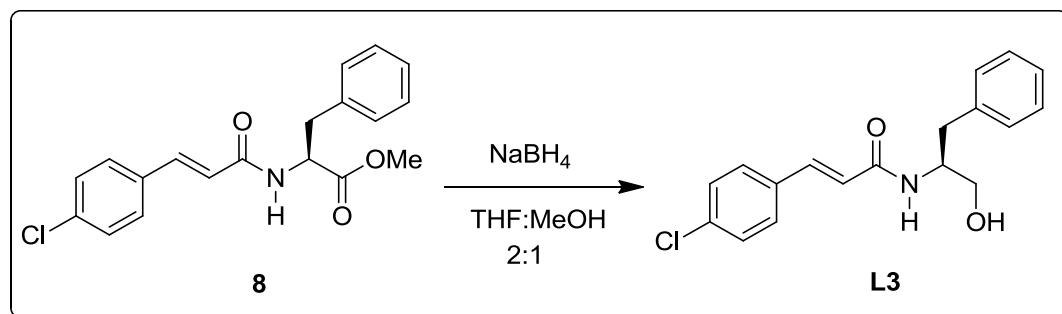
4.2.1.3.4 Preparación del (*S,E*)-2-(3-(4-clorofenil)acrilamido)-3-fenilpropanoato de metilo (**8**) de metilo (**8**)



Esquema 17. Preparación del (*S,E*)-2-(3-(4-clorofenil)acrilamido)-3-fenilpropanoato de metilo (**8**)

En un matraz redondo de 500 mL provisto de un agitador magnético se colocaron, bajo atmósfera inerte de N₂, 10.12 g (30.70 mmol, 1.0 Eq) de **7** y 3.91 g (92.20 mmol, 3.0 Eq) de LiCl; se agregaron 80 mL de THF seco vía cánula y se puso en agitación. Después de 15 min, se inyectaron 13.78 mL (14.03 g, 92.20 mmol, 3.0 Eq) de DBU y se dejó en agitación por 15 min. En un matraz redondo de 100 mL, se colocaron, bajo atmósfera inerte de N₂, 4.32 g (30.70 mmol, 1.0 Eq) de 4-clorobenzaldehído (**MP-10**); se añadieron 20 mL de THF seco vía cánula y se agitó hasta disolver. La solución del segundo matraz se transfirió al primero vía cánula; la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 4 h. Finalizado este tiempo, la reacción se terminó al adicionar una solución saturada de NH₄Cl hasta disolución de las sales presentes. La solución se transfirió a un embudo de separación: la fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x 40 mL) y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó a presión reducida y el producto obtenido se lavó con AcOEt.

Sólido blanco, 88 %. Se comprobó la pureza de este compuesto mediante cromatografía de capa fina (Hex:AcOEt 7:3), por lo que no fue caracterizado.

4.2.1.3.5 Preparación de la (*S,E*)-3-(4-clorofenil)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (**L3**)

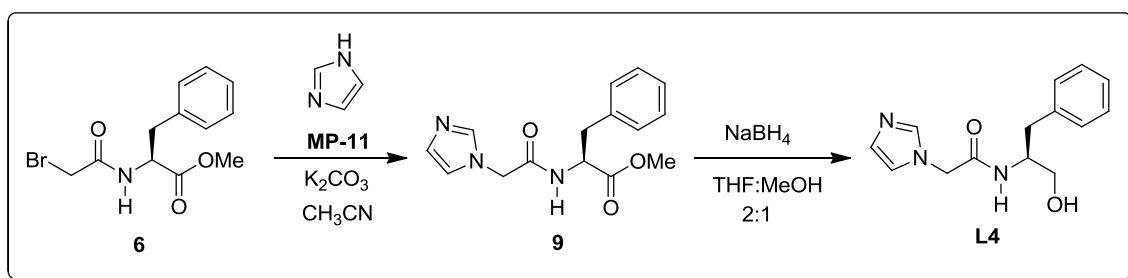
Esquema 18. Preparación de la (*S,E*)-3-(4-clorofenil)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (**L3**)

En un matraz redondo de 250 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 2.43 g (7.80 mmol, 1.0 Eq) de **8** con 40 mL de THF; se puso en agitación. Se agregaron 1.19 g (31.40 mmol, 4.0 Eq) de borohidruro de sodio (NaBH₄); se puso en reflujo por 30 min. Se añadieron 20 mL de MeOH gota a gota; se quitó el reflujo y se dejó en agitación por 12 h. La reacción se terminó agregando gotas de una solución HCl/MeOH al 30 % hasta llegar a pH 6, luego se añadieron 20 mL de H₂O destilada para disolver las sales presentes. Se eliminó la mezcla MeOH:THF en el evaporador rotativo, luego se extrajo la solución con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se retiró mediante el evaporador rotativo.

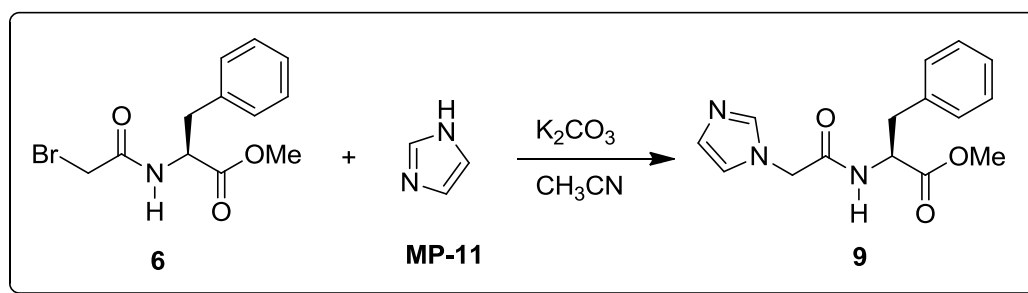
Sólido blanco, P. F. 127 – 129 °C, 79 %. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.63 (dd, *J* = 5.1, 11.1 Hz, 1H, CH₂OH), 3.73 (dd, *J* = 3.3, 11.1 Hz, 1H, CH₂OH), 4.32 (m, 1H, CHN), 6.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 6.3 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CHC=O), 7.2-7.4 (m, 9H, H_{arom}), 7.5 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CHPh).

4.2.1.4 Síntesis de L4

Se planteó la siguiente ruta sintética para preparar el ligante **L4**: teniendo en mano la bromoamida en forma de éster, **6**, obtenida previamente en la ruta sintética de la preparación de **L3**, esta se hizo reaccionar con imidazol (**MP-11**) y K_2CO_3 usando CH_3CN como disolvente para generar el compuesto **9**. Posteriormente, se realizó la reducción del grupo éster al grupo hidroxilo con $NaBH_4$ utilizando una mezcla 2:1 de THF:MeOH como disolvente para con esto obtener el ligante **L4** (Esquema 19).



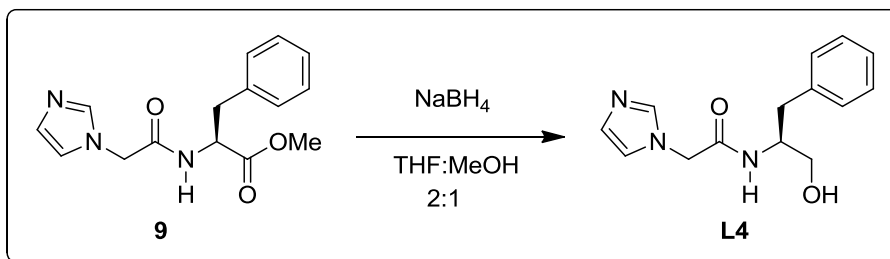
Esquema 19. Preparación general de L4

4.2.1.4.1 Preparación del (*S*)-2-(2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (**9**)Esquema 20. Preparación del (*S*)-2-(2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (**9**)

En un matraz redondo de 250 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 5.00 g (16.60 mmol, 1.0 Eq) de **6**, y se disolvió en 60 mL de acetonitrilo (CH₃CN). Posteriormente, se adicionaron 5.75 g (41.60 mmol, 2.5 Eq) de carbonato de potasio (K₂CO₃) y 1.13 g (16.60 mmol, 1.0 Eq) de imidazol (**MP-11**); la mezcla de reacción se colocó a reflujo durante 4 horas con agitación constante. Terminado el tiempo de reacción, se adicionaron 10 mL de solución saturada de NH₄Cl y luego 10 mL de H₂O destilada. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL) y la fase orgánica se secó utilizando Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó la fase orgánica a presión reducida, y el producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema de AcOEt:Hexano:MeOH en relación 5:4:1.

Líquido viscoso naranja claro, 83 %. **RMN ¹H** (400MHz, CDCl₃): δ 2.9 ppm (dd, *J* = 6.2, 14.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.13 (dd, *J* = 6.2, 14.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.56 (sistema AB, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH₂CO), 4.61 (sistema AB, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH₂CO), 4.82 (ddd, *J* = 6.0, 13.2 Hz, 1H, CHN), 6.13 (a, 1H, NH), 6.82 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH_b), 6.97 (m, 2H, H_{arom orto}), 7.1 (a, 1H, CH_c), 7.27 (m, 3H, H_{arom meta y para}), 7.43 (a, 1H, CH=N).

4.2.1.4.2 Preparación de la (*S*)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamida (**L4**)



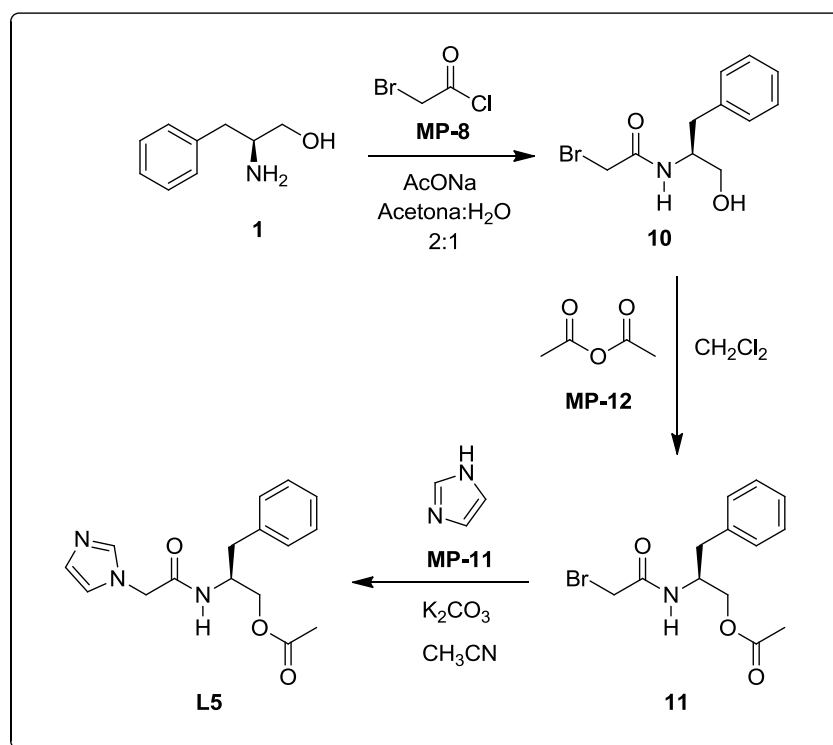
Esquema 21. Preparación de la (*S*)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamida (**L4**)

En un matraz redondo de 250 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 3.46 g (12 mmol) de **9** en 30 mL de THF. Luego se adicionaron 1.82 g (48.3 mmol) de NaBH₄, y se colocó a reflujo con agitación constante durante 15 min. Después se agregaron 15 mL de MeOH gota a gota y se continuó con el reflujo durante 4 h. Posteriormente se agregaron 10 mL de H₂O destilada para disolver las sales y se formaron dos fases, las cuales se separaron: la fase acuosa se extrajo tres veces con 30 mL de CH₂Cl₂; la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida, obteniéndose un líquido viscoso transparente que se purificó por cromatografía en columna con sistema 5:4:1 de AcOEt:Hex:MeOH.

Sólido blanco, P. F. = 114 – 116° C, 16 %. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2.72 (dd, *J* = 12.0, 20.0 Hz, 1H, Ph-CH₂), 2.91 (dd, *J* = 12.0, 20.0 Hz, 1H, Ph-CH₂), 3.31 (a, 1H, OH), 3.52 (dd, *J* = 8.0, 16.0 Hz, 1H, CH₂O), 3.59 (dd, *J* = 4.0, 8.0 Hz, 1H, CH₂O), 4.14 (m, 1H, CHN), 4.67 (sistema AB, *J* = 24.0 Hz, 2H, CH₂CO), 4.68 (sistema AB, *J* = 24.0 Hz, 2H, CH₂CO), 4.86 (s, 1H, CH_a), 6.97 (t, 2H, CH_b=CH_c), 7.23 (m, 5H, Harom), 7.89 (s, 1H, NH).

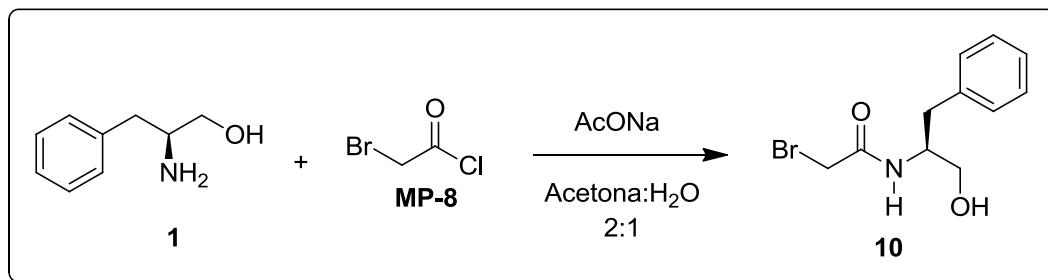
4.2.1.5 Síntesis de L5

Se planteó la siguiente ruta sintética para preparar el ligante **L5**: teniendo en mano el aminoalcohol **1** obtenido previamente en la ruta sintética de la preparación de **L1**, este se hizo reaccionar con cloruro de bromoacetilo (**MP-8**) y AcONa usando como disolvente una mezcla de acetona y H₂O en relación 2:1 para obtener el bromoaminoalcohol **10**. Posteriormente, se realizó la reacción con anhídrido acético (**MP-12**) en CH₂Cl₂ para generar el producto **11**, el cual se puso a reaccionar con imidazol (**MP-11**) y K₂CO₃ usando CH₃CN como disolvente para obtener el ligante **L5** (Esquema 22).



Esquema 22. Preparación general de L5

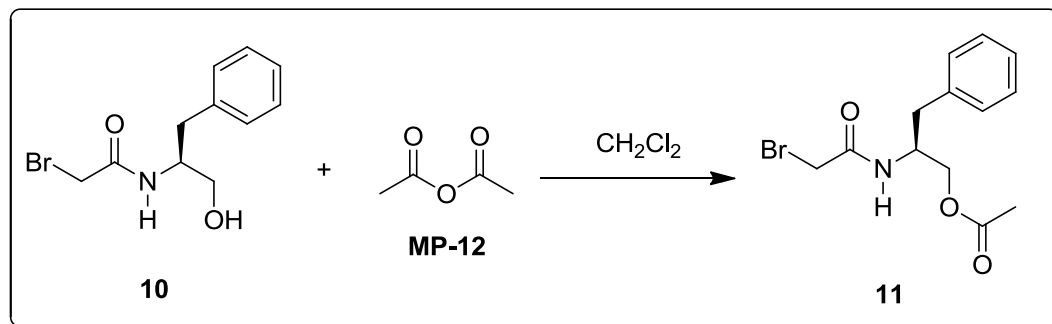
4.2.1.5.1 Preparación de la (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acetamida (**10**)



Esquema 23. Preparación de la (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acetamida (**10**)

En un matraz redondo de 250 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 2.45 g (16.20 mmol, 1.0 Eq) de **1** y 2.66 g (32.41 mmol, 2.0 Eq) de AcONa en 50 mL de una mezcla acetona:H₂O en relación 2:1. El matraz se colocó en agitación constante con baño de hielo para enfriar a 0 °C. Luego se agregaron 1.49 mL (2.81 g, 17.82 mmol, 1.1 Eq) de cloruro de bromoacetilo (**MP-8**) gota a gota. La mezcla se dejó en agitación durante 8 h a temperatura ambiente. Posteriormente se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 30 mL); la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se retiró el disolvente con el evaporador rotativo, obteniéndose un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema 2:1 de AcOEt:Hex.

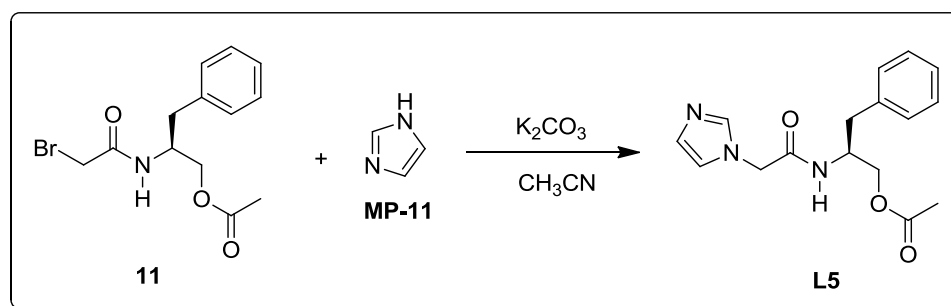
Sólido blanco, P. F. = 83 °C, 86 %. **IR:** ν 1452, 1554 (C=C-C Ar), 1661 (C=O), 2970 (C-H), 3200 (O-H), 3276 (N-H). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2.90 (dd, J = 2.8, 7.1 Hz, 1H, Ph-CH₂), 3.00 (dd, J = 3.6, 6.5 Hz, 1H, Ph-CH₂), 3.50 (dd, J = 4.9, 11.1 Hz, 1H, CH₂O), 3.70 (dd, J = 3.9, 11.2 Hz, 1H, CH₂O), 3.90 (sistema AB, J = 5.5 Hz, 1H, CH₂CO), 4.00 (sistema AB, J = 4.8 Hz, 1H, CH₂CO), 4.20 (m, 1H, CHN), 6.90 (a, 1H, NH), 7.30 (m, 5H, H_{arom}).

4.2.1.5.2 Preparación del acetato de (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropilo (**11**)Esquema 24. Preparación del acetato de (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropilo (**11**)

En un matraz redondo de 125 mL provisto de un agitador magnético se colocó 1.00 g (3.67 mmol) de **10**, el cual se disolvió en 15 mL de CH₂Cl₂; se colocó el matraz en agitación. Posteriormente se adicionaron gota a gota 0.35 mL (0.38 g, 3.67 mmol) de anhídrido acético (**MP-12**); la mezcla se dejó reaccionando en agitación constante durante 4 h. Terminado el tiempo de reacción, se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 30 mL); la fase orgánica se secó utilizando Na₂SO₄ anhidro y se retiró el disolvente con el evaporador rotativo, obteniéndose un sólido pastoso de color blanco. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema 7:3 de AcOEt:Hex.

Sólido blanco, P. F. = 83 °C, 93 %. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2.11 (s, 3H, CH₃O), 2.85 (dd, *J* = 7.4, 13.7 Hz, 1H, Ph-CH₂), 2.92 (dd, *J* = 6.5, 13.7 Hz, 1H, Ph-CH₂), 3.84 (dd, *J* = 13.7, 17.22 Hz, 1H, CH₂O), 4.01 (dd, *J* = 13.7, 15.74 Hz, 1H, CH₂O), 4.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, CH₂Br), 4.42 (m, 1H, CHBn), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 6.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 7.27 (m, 5H, H_{arom}).

4.2.1.5.3 Preparación del acetato de (*S*)-2-(2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropilo (**L5**)



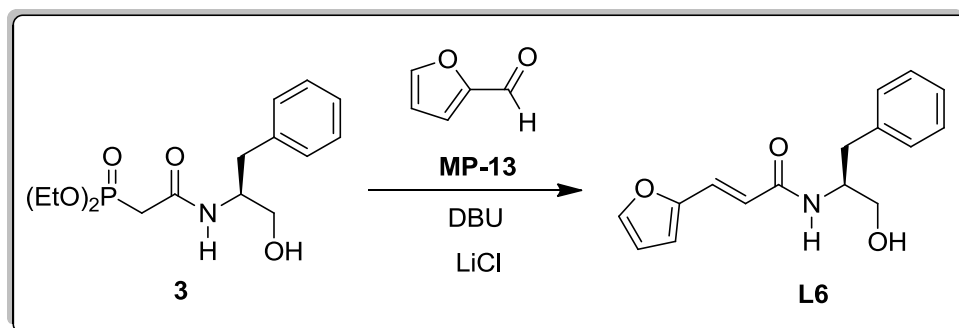
Esquema 25. Preparación del acetato de (*S*)-2-(2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropilo (**L5**)

En un matraz redondo de 250 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 0.35 g (1.12 mmol, 1.0 Eq) de **11**, 0.39 g (2.79 mmol, 2.5 Eq) de carbonato de potasio (K_2CO_3) y 0.08 g (1.12 mmol, 1.0 Eq) de imidazol (**MP-11**) en 20 mL de CH_3CN ; la mezcla de reacción se colocó a reflujo durante 4 horas con agitación constante. Terminado el tiempo de reacción, se adicionaron 10 mL de H_2O destilada y se realizan extracciones con AcOEt (2 x 15 mL); la fase orgánica se secó utilizando Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el disolvente por medio del evaporador rotativo. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando un sistema de AcOEt:Hexano:MeOH en relación 5:3:2. Se obtuvo un sólido blanco que cristalizó en una semana con MeOH.

Sólido blanco, P. F. = 82 – 84 °C, 66 %. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.03 (s, 3H, CH_3O), 2.78 (dd, $J = 7.0, 13.2$ Hz, 1H, Ph- CH_2), 2.84 (dd, $J = 6.4, 13.2$ Hz, 1H, Ph- CH_2), 4.03 (dd, $J = 5.8, 11.4$ Hz, 1H, CH_2O), 4.11 (dd, $J = 4.4, 11.4$ Hz, 1H, CH_2O), 4.42 (m, 1H, CHBn), 4.54 (s, 2H, CH_2Br), 6.81 (s, 1H, CH_b), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 7.20 (m, 5H, H_{arom}), 7.39 (s, 1H, CH_c), 7.67 (s, 1H, CH_a).

4.2.1.6 Síntesis de L6

Se planteó la siguiente ruta sintética para preparar el ligante **L6**: teniendo en mano el fosfonoalcohol **3** obtenido previamente en la ruta sintética de la preparación de **L2**, este se hizo reaccionar con furan-2-carbaldehído (**MP-13**) en una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons para con esto obtener el ligante **L6** (Esquema 26).



Esquema 26. Preparación general de L6

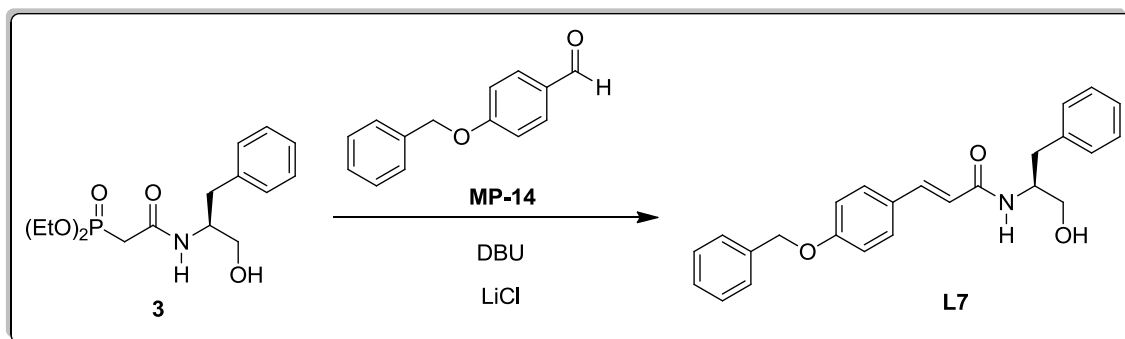
En un matraz redondo de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocaron, bajo atmósfera inerte de N_2 , 1.01 g (3.06 mmol, 1.0 Eq) de **3** y 0.38 g (9.20 mmol, 3.0 Eq) de LiCl; se agregaron 15 mL de THF seco vía cánula y se puso en agitación. Después de 15 min, se inyectaron 1.37 mL (1.40 g, 9.20 mmol, 3.0 Eq) de DBU y se dejó en agitación por 15 min. En un matraz redondo de 50 mL se colocaron, bajo atmósfera inerte de N_2 , 0.25 mL (0.29 g, 3.06 mmol, 1.0 Eq) de furan-2-carbaldehído (**MP-13**); se añadieron 5 mL de THF seco vía cánula y se agitó hasta disolver. La solución del segundo matraz se transfirió al primero vía cánula; la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 4 h. Finalizado este tiempo, la reacción se terminó al adicionar una solución saturada de NH_4Cl hasta disolución de las sales presentes. La solución se

transfirió a un embudo de separación: la fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x 10 mL); la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se eliminó el disolvente presente en un evaporador rotativo hasta obtener un sólido amarillo.

Sólido amarillo, P. F. = 108.2 – 111.4 °C, 68 %. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃): δ 2.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.61 (dd, *J* = 5.1, 11.2 Hz, 1H, CH₂O), 3.71 (dd, *J* = 3.7, 11.2 Hz, 1H, CH₂O), 4.29 (m, 1H, CHBn), 6.28 (a, 1H, NH), 6.29 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, CH_a), 6.40 (dd, *J* = 1.8, 3.4 Hz, 1H, CH_d), 6.49 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, CH_c), 7.24 (m, 6H, CH_e, H_{arom}), 7.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH_b).

4.2.1.7 Síntesis de L7

Se planteó la siguiente ruta sintética para preparar el ligante **L7**: teniendo en mano el fosfonoalcohol **3** obtenido previamente en la ruta sintética de la preparación de **L2**, este se hizo reaccionar con 4-(benciloxi)benzaldehído (**MP-14**) en una reacción de HWE para con esto obtener el ligante **L7** (Esquema 27).



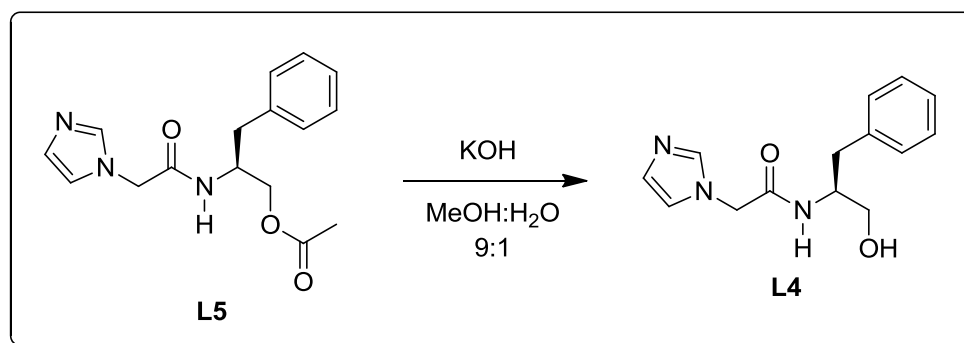
Esquema 27. Preparación general de L7

En un matraz redondo de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocaron, bajo atmósfera inerte de N₂, 1.27 g (3.80 mmol, 1.0 Eq) de **3** y 0.48 g (11.50 mmol, 3.0 Eq) de LiCl; se agregaron 15 mL de THF seco vía cánula y se puso en agitación. Después de 15 min, se inyectaron 1.73 mL (1.76 g, 11.50 mmol, 3.0 Eq) de DBU y se dejó en agitación por 15 min. En un matraz redondo de 50 mL se colocaron, bajo atmósfera inerte de N₂, 0.81 g (3.80 mmol, 1.0 Eq) de 4-(benciloxi)benzaldehído (**MP-14**); se añadieron 5 mL de THF seco vía cánula y se agitó hasta disolver. La solución del segundo matraz se transfirió al primero vía cánula; la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 4 h. Terminado este tiempo, la reacción se terminó al adicionar una solución saturada de NH₄Cl hasta disolución de las sales presentes. La solución se transfirió a un embudo de separación: la fase acuosa se lavó con AcOEt (3 x 10 mL); la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se eliminó el disolvente presente en un evaporador rotativo hasta obtener un sólido blanco.

Sólido blanco, P. F. = 186.4 – 187.7 °C, 79 %. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃):
δ 2.68 (dd, *J* = 8.5, 13.7 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.91 (dd, *J* = 5.4, 13.7 Hz, 1H, CH₂Ph),
3.36 (dd, *J* = 5.6, 10.7 Hz, 1H, CH₂OH), 3.43 (dd, *J* = 4.6, 9.9 Hz, 1H, CH₂OH),
3.59 (s, 1H, OH), 4.05 (m, 1H, CHBn), 5.12 (s, 2H, CH₂O), 6.50 (d, *J* = 15.7 Hz,
1H, CH_a), 7.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 7.16 (d, *J* = 5.7, 2H, CH_e, CH_f), 7.31 (m,
10H, H_{arom}), 7.48 (d, *J* = 8.5, 2H, CH_c, CH_d), 7.95 (d, *J* = 8.3, 1H, CH_b).

4.2.1.8 Síntesis alterna de L4 a partir de L5

Se planteó una nueva forma para preparar **L4** partiendo de la ruta sintética del ligante **L5**: teniendo en mano **L5**, este se sometió a una hidrólisis usando como disolvente una mezcla de MeOH y H₂O en relación 9:1 para obtener el ligante **L4** (Esquema 28).



Esquema 28. Preparación de la (S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida (**L4**) a partir de **L5**

En un matraz redondo de 250 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 0.11 g (0.36 mmol, 1.0 Eq) de **L5**, 0.04 g (0.72 mmol, 2.0 Eq) de hidróxido de potasio (KOH) y 10 mL de una solución MeOH:H₂O en relación 9:1; la solución se dejó en reflujo con agitación constante por 8 horas. Terminado el tiempo de reacción, se retiró el disolvente con el evaporador rotativo. Se obtuvo un líquido viscoso que cristalizó en una semana con un sistema AcOEt:Hex en relación 9:1.

Sólido blanco, P. F. = 114 – 116° C, 30 %. Se comprobó la obtención del producto mediante comparación con el ligante **L4** ya obtenido previamente.

4.2.2 Complejos

Procedimiento I

En este procedimiento se prepararon las sales de potasio de los ligantes con 1.0, 2.0 y/o 4.0 Eq (según sea el caso del ligante), las cuales fueron aisladas para su posterior reacción con Bu_2SnCl_2 .

Dentro de una caja de guantes con atmósfera de argón fue colocado un matraz Schlenk provisto de un agitador magnético en el cual se colocaron 1.0 Eq del ligante y los equivalentes necesarios de *tert*-butóxido de potasio. Se añadió CH_2Cl_2 seco y se puso en agitación constante por 24 h. Finalizado este tiempo, se aisló el matraz para dejarlo en reposo para sedimentación por 2 h. Luego se conectó el matraz a una línea dual de nitrógeno/vacío para mantener atmósfera inerte mediante técnicas de Schlenk; se filtró la solución vía cánula. El sólido obtenido se secó con el vacío de la línea dual por 4 h, obteniendo así las correspondientes sales de potasio de los ligantes. Una vez aisladas las sales, se pusieron a reaccionar con los equivalentes necesarios de Bu_2SnCl_2 ; se dejó en agitación constante por 24 h. Transcurrido este tiempo, se tapó el matraz con Parafilm y se dejó en reposo para sedimentación por 24 h. Después se conectó el matraz a una línea dual de nitrógeno/vacío para mantener atmósfera inerte mediante técnicas de Schlenk; se filtró la solución vía cánula (colocándole papel filtro a la cánula en el extremo que va dentro de la solución a filtrar). El sólido obtenido se secó con el vacío de la línea dual por 4 h.

Procedimiento II

En este procedimiento también se prepararon las sales de potasio de los ligantes, pero la diferencia con respecto al Procedimiento I es que en este caso la posterior reacción con Bu_2SnCl_2 se realizó *in situ* sin aislar las correspondientes sales.

Dentro de una caja de guantes con atmósfera de argón fue colocado un matraz Schlenk provisto de un agitador magnético en el cual se colocó el número de equivalentes necesarios del ligante y los equivalentes necesarios de *tert*-butóxido de potasio. Se añadió CH_2Cl_2 seco y se puso en agitación constante por 4 h.

Terminado este tiempo, se agregó el número de equivalentes necesario de Bu_2SnCl_2 y se dejó en agitación constante por 12 h. Transcurrido este tiempo, se tapó el matraz con Parafilm y se dejó en reposo para sedimentación por 24 horas. Después de esto, el matraz se conectó a una línea dual de nitrógeno/vacío para mantener atmósfera inerte mediante técnicas de Schlenk; se filtró la solución vía cánula. El sólido obtenido se secó con el vacío de la línea dual por 4 h.

Procedimiento III

En este procedimiento se realizó la reacción directa (sin la formación de sales intermedias) utilizando una trampa Dean Stark. La diferencia con respecto a los Procedimientos I y II es que en este caso no se utilizó Bu_2SnCl_2 , sino Bu_2SnO .

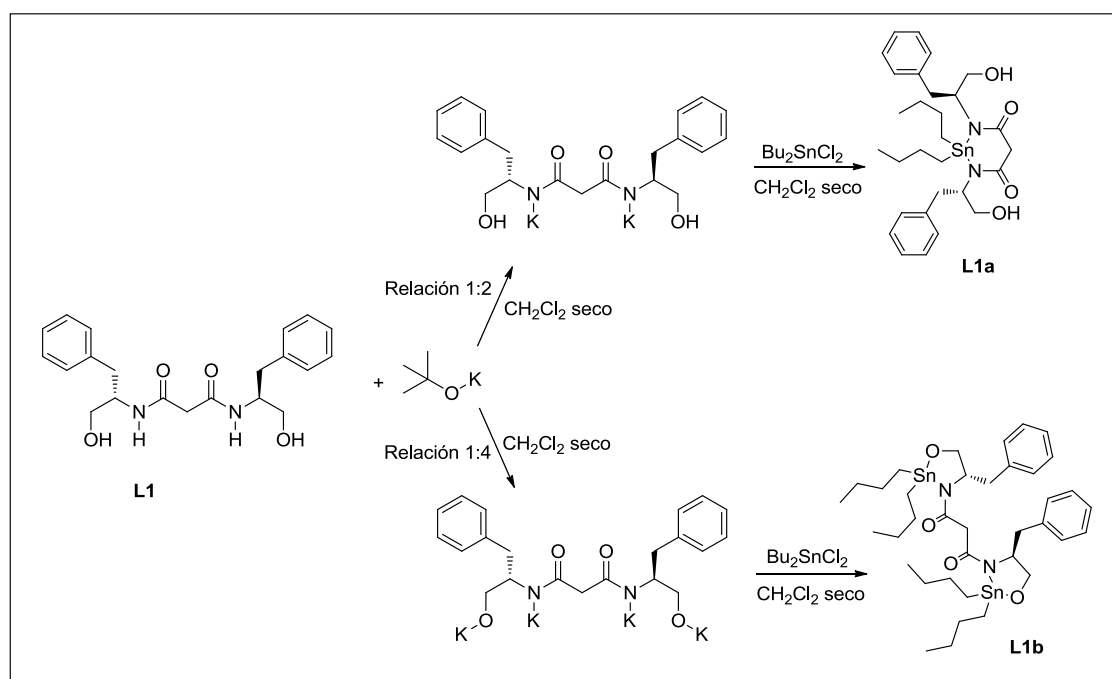
En un matraz redondo provisto de un agitador magnético y acoplado a una trampa Dean Stark se colocó 1.0 Eq del ligante y el número de equivalentes necesario de Bu_2SnO en 20 mL de tolueno. La mezcla de reacción se mantuvo en reflujo con agitación constante por 24 h. Finalizado este tiempo, se aisló el matraz para dejarlo en reposo para sedimentación por 24 h. Después de esto, la solución se filtró a vacío con un embudo Büchner. El sólido obtenido se secó con la bomba de vacío por 4 h.

Nota: A diferencia de los Procedimientos I y II, en el Procedimiento III no se controla el número de protones que se sustraen, así que se obtiene directamente el complejo del ligante mayoritariamente sustituido.

4.2.2.1 Síntesis de L1a y L1b

4.2.2.1.1 Procedimiento I

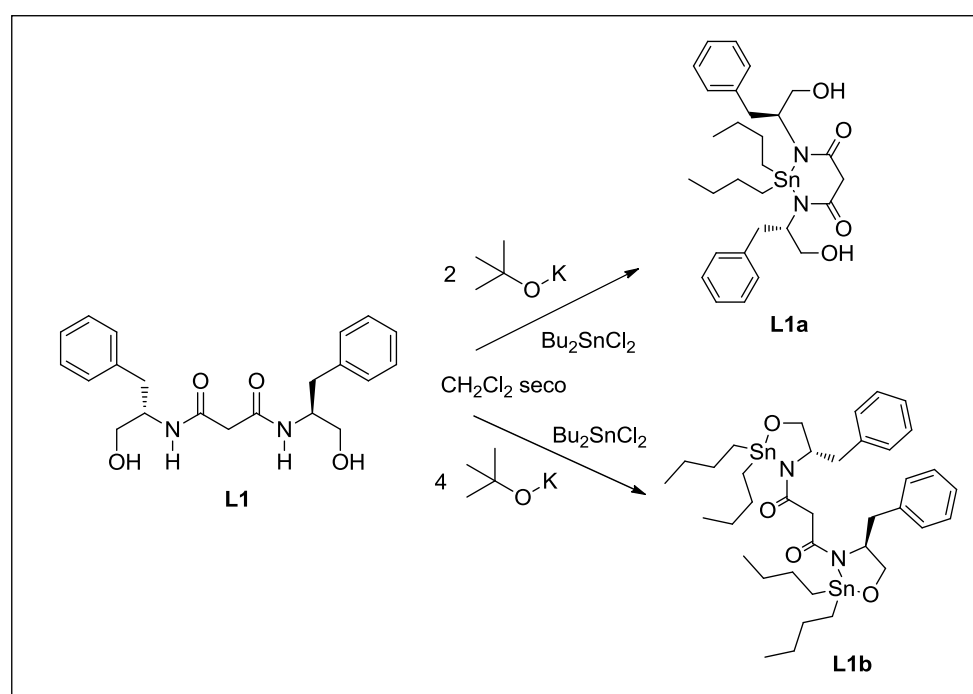
Siguiendo el procedimiento ya descrito, se colocaron 1.0 Eq de **L1** y los equivalentes necesarios de *tert*-butóxido de potasio: 2.0 Eq para el **L1a** y 4.0 Eq para el **L1b**. Una vez aisladas las respectivas sales, se pusieron a reaccionar con Bu_2SnCl_2 : 1.0 Eq para el **L1a** y 2.0 Eq para el **L1b** para con esto generar los complejos **L1a** y **L2b** deseados (Esquema 30).



Esquema 29. Preparación de L1a y L1b mediante el Procedimiento I

4.2.2.1.2 Procedimiento II

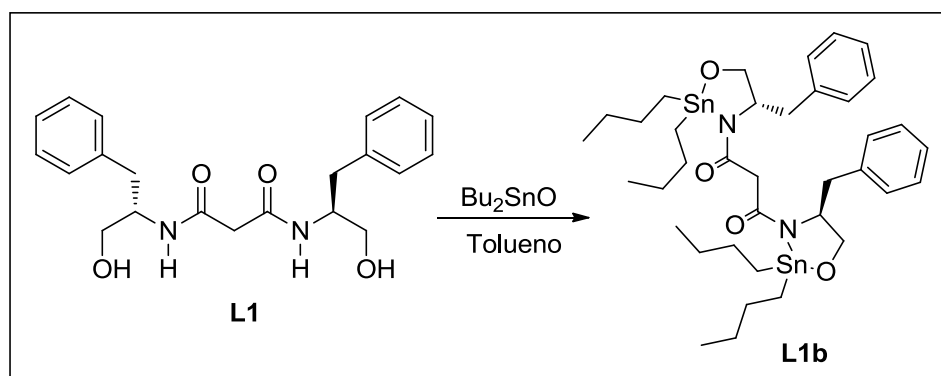
Siguiendo el procedimiento ya descrito, se colocaron 1.0 Eq de **L1** y los equivalentes necesarios de *tert*-butóxido de potasio (2.0 Eq para el **L1a** y 4.0 Eq para el **L1b**); luego se agregó Bu_2SnCl_2 : 1.0 Eq para el **L1a** y 2.0 Eq para el **L1b** para así obtener los complejos **L1a** y **L2b** deseados (Esquema 31).



Esquema 30. Preparación de **L1a** y **L1b** mediante el Procedimiento II

4.2.2.1.3 Procedimiento III

Siguiendo el procedimiento ya descrito, se colocaron 0.30 g (0.81 mmol, 1.0 Eq) de **L1** y 0.40 g (1.62 mmol, 2.0 Eq) de Bu_2SnO en 20 mL de tolueno para así obtener el complejo **L1b** deseado (Esquema 32).

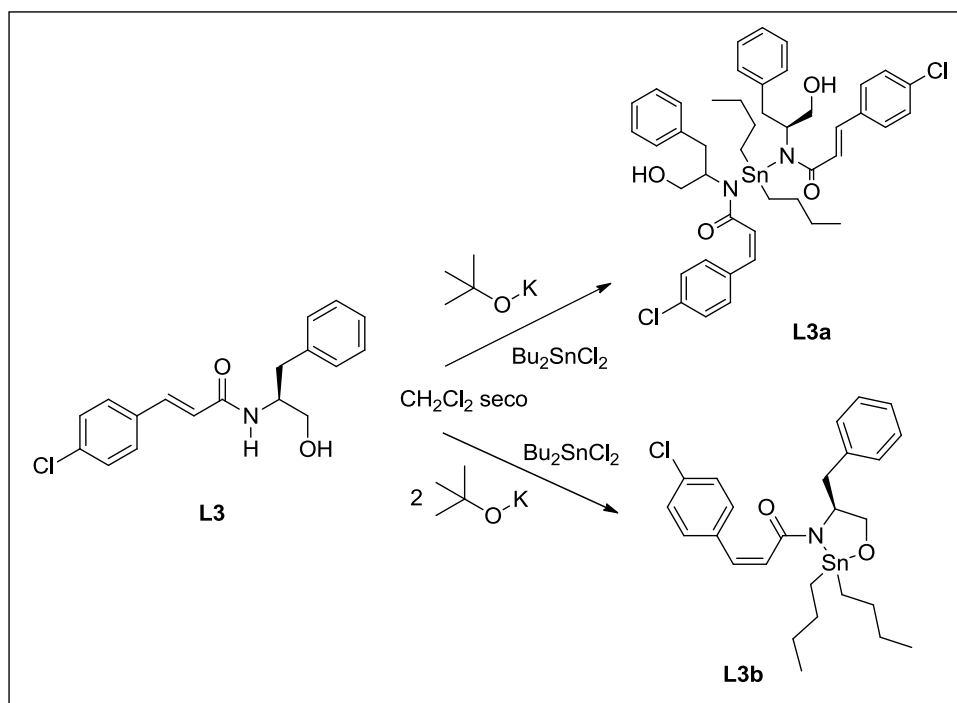


Esquema 31. Preparación de **L1b** mediante el Procedimiento III

4.2.2.2 Preparación de **L3a** y **L3b**

4.2.2.2.1 Procedimiento II

Siguiendo el procedimiento ya descrito, se colocaron 1.0 Eq de **L3** y los equivalentes necesarios de *tert*-butóxido de potasio (1.0 Eq para el **L3a** y 2.0 Eq para el **L3b**); luego se agregó 1.0 Eq de Bu_2SnCl_2 en ambos casos, para así obtener los complejos **L3a** y **L3b** deseados (Esquema 33).

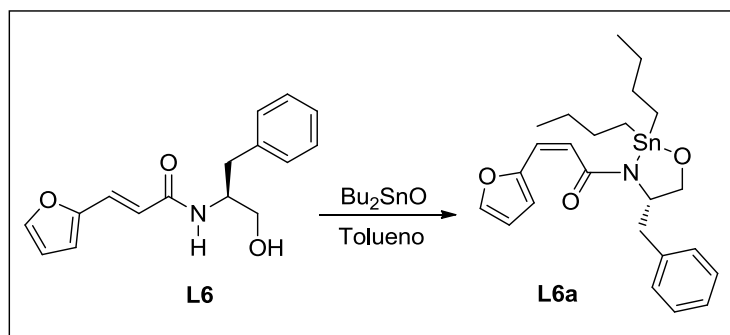


Esquema 32. Preparación de **L3a** y **L3b** mediante el Procedimiento II

4.2.2.3 Preparación de **L6a**

4.2.2.3.1 Procedimiento III

Siguiendo el procedimiento ya descrito, se colocaron 0.21 g (0.78 mmol, 1.0 Eq) de **L6** y 0.19 g (0.78 mmol, 1.0 Eq) de Bu_2SnO en 20 mL de tolueno para así obtener el complejo **L6a** deseado (Esquema 35).

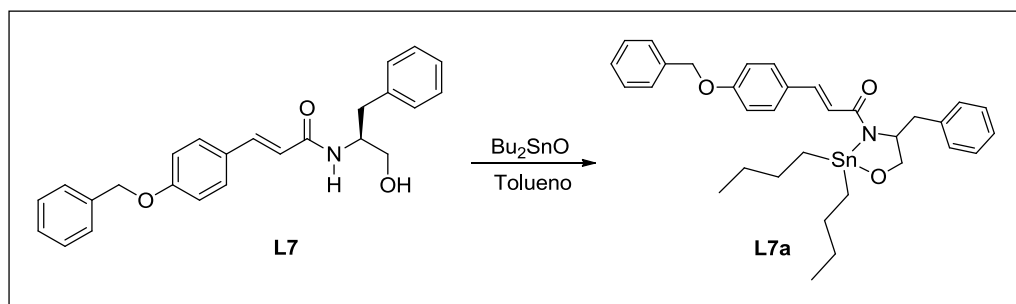


Esquema 33. Preparación de **L6a** mediante el Procedimiento III

4.2.2.4 Preparación de L7a

4.2.2.4.1 Procedimiento III

Siguiendo el procedimiento ya descrito, se colocaron 0.20 g (0.51 mmol, 1.0 Eq) de **L7** y 0.13 g (0.51 mmol, 1.0 Eq) de Bu_2SnO en 20 mL de tolueno para así obtener el complejo **L7a** deseado (Esquema 36).



Esquema 34. Preparación de **L7a** mediante el Procedimiento III

4.3 Métodos biológicos

4.3.1 Cultivo de los microorganismos

La actividad antimicrobiana de los compuestos a probar se evaluó en *Escherichia coli* ATCC 51813 y *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Los microorganismos fueron cultivados en agar nutritivo.

Partiendo de una suspensión de cada uno de los microorganismos mantenida en congelación en medio de conservación, se procedió a tomar una muestra de la misma e inocularla en agar nutritivo; los cultivos se incubaron a 37 °C durante una semana.

Posteriormente, se procedió a resembrar a partir de estos cultivos; una vez realizado esto, los cultivos se incubaron a 37 °C durante 3 días antes de la preparación del inóculo para la prueba, en el caso del método de difusión en disco, y durante una semana, para el método de microdilución en caldo.

4.3.2 Preparación del inóculo

El inóculo empleado en ambos métodos se ajustó de acuerdo con el número 1 del nefelómetro de MacFarland. Para preparar las suspensiones celulares se emplearon las colonias sembradas de los microorganismos y una solución estéril de NaCl al 0.9 %.

4.3.3 Preparación de la muestra

Las muestras de los compuestos se pesaron y se preparó una solución a una concentración de 1000 µg/mL para difusión en disco y 2000 µg/mL para difusión en caldo utilizando el disolvente en el cual los compuestos a probar fueran solubles; posteriormente, se esterilizaron al hacerlas pasar por una membrana de filtración de 0.22 µm de tamaño de poro.

4.3.4 Método de difusión en disco

Esta técnica se basa en la observación de un halo de inhibición del crecimiento microbiano alrededor del lugar donde se colocó la muestra a evaluar; la actividad antimicrobiana es directamente proporcional al tamaño de diámetro del halo de inhibición⁶⁰ (Figura 6).

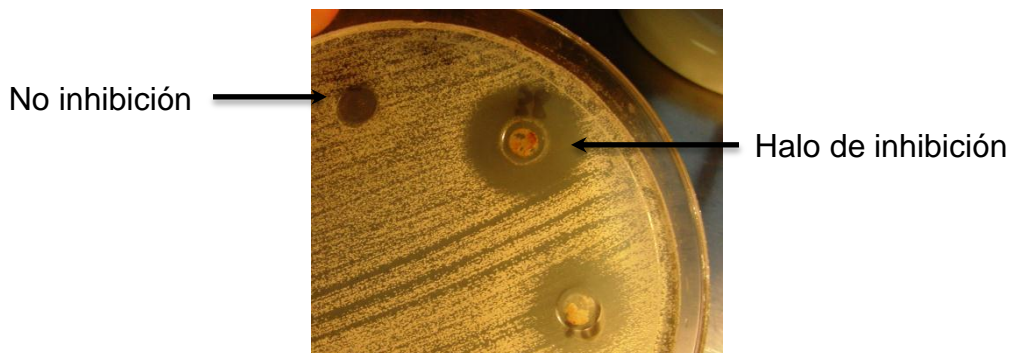


Figura 6. Ejemplo de un resultado positivo obtenido mediante la técnica de difusión en disco

Una vez preparado el inóculo, se procedió a colocar 0.4 mL del mismo sobre una caja de Petri conteniendo agar Müller-Hinton y se distribuyó uniformemente con una varilla en L; posteriormente se aplicaron las muestras (0.1 mL) en cada uno de los penicilindros colocados para este propósito. Las cajas Petri se incubaron durante 48 horas a 37 °C; pasado este tiempo, se observó si existía o no un halo de inhibición del crecimiento alrededor del lugar donde se colocó la muestra.

Además de los compuestos a ensayar, se colocó el antibiótico de referencia de elección: la ampicilina.

4.3.5 Método de microdilución en caldo

El método de microdilución en caldo es un ensayo en el que se mide la mínima concentración que se requiere del compuesto que se está evaluando para producir la inhibición del crecimiento microbiano.⁶¹ A diferencia del método anterior, este método es cuantitativo.

Después de la preparación del inóculo y de las soluciones de las muestras a evaluar a una concentración de 2000 µg/mL, se realizaron diluciones seriadas a partir de la muestra (diluciones de 1000 µg/mL a 31.25 µg/mL). Posteriormente, se procedió a colocar en placas de 96 pozos 0.1 mL del inóculo y 0.1 mL de cada una de las diluciones en una disposición que permitiera probar todas las diluciones con cada uno de los inóculos.

Como control positivo de crecimiento microbiano se emplearon celdillas a las que se les agregaron 0.1 mL de medio de cultivo y 0.1 mL del inóculo correspondiente; como control negativo de crecimiento microbiano se utilizaron celdillas que contenían 0.2 mL de medio de cultivo; adicionalmente, se agregaron celdillas con ampicilina como referencia de actividad antimicrobiana y en caso de que el disolvente de prueba no fuera agua, se colocó el disolvente junto con inóculo y medio de cultivo para ver la afectación de los microorganismos por el solvente utilizado.

4.4 Seguridad en el laboratorio y disposición de residuos

Se siguió el Reglamento Interno de Seguridad e Higiene de la Facultad de Ciencias Químicas (UANL) para gestionar la disposición de los residuos generados a lo largo del trabajo de laboratorio.

- **Colector A:** Soluciones salinas de pH 6-8, sales, ácidos y bases orgánicas.
- **Colector B:** Sólidos inorgánicos, sales inorgánicas.
- **Colector C:** Tóxicos e inflamables, aminas, disolventes orgánicos halogenados.
- **Colector D:** Tóxicos e inflamables, aminas, disolventes orgánicos no halogenados.
- **Colector E orgánico:** Muy tóxico, cancerígeno, orgánico.
- **Colector E inorgánico:** Muy tóxico, cancerígeno, inorgánico.
- **Colector F:** Sales de metales preciosos.
- **Colector G:** Combinaciones orgánicas sólidas.
- **Colector H:** Oxidantes.
- **Colector de residuos de cianuro.**

CAPÍTULO 5

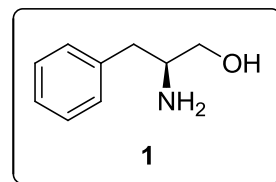
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Ligantes

5.1.1 Síntesis de L1

5.1.1.1 Preparación del (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (1)

Se obtuvo el (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol, **1**, (3.15 g, 69 %) en forma de cristales de un tono blanquecino (P. F. 90 – 92° C, P. F. reportado en literatura: 92 – 94° C).⁶²



El espectro de IR del compuesto **1** se muestra en la Figura 7.

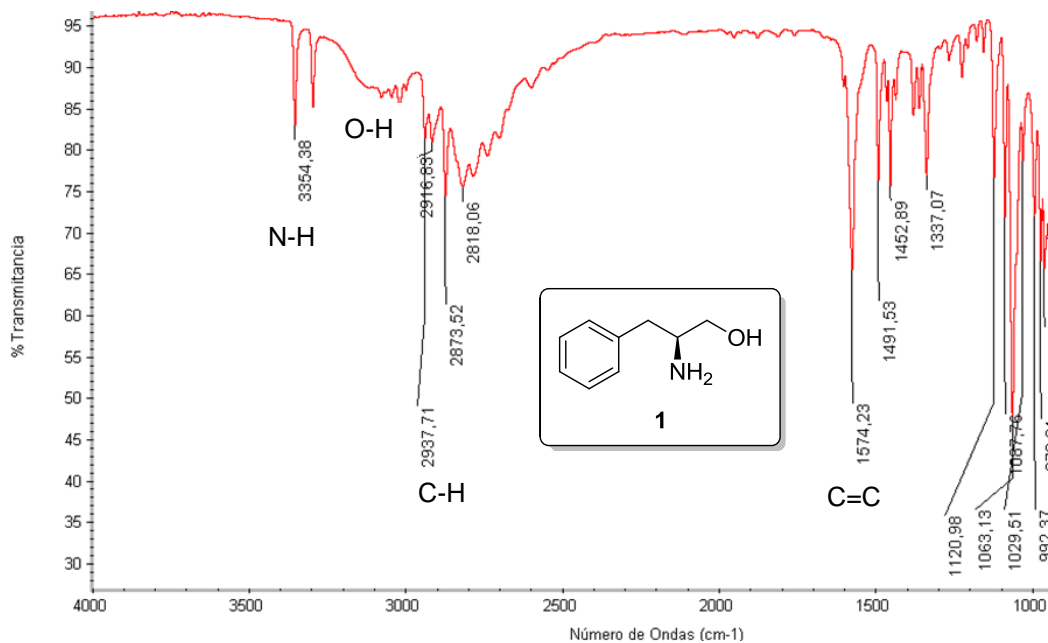


Figura 7. IR del compuesto **1**

En este espectro se pueden apreciar las bandas de estiramiento N-H en 3354 y 3300 cm^{-1} , correspondientes a una amina primaria. También puede verse una banda ancha que tiene su máximo en aproximadamente 3150 cm^{-1} , la cual corresponde al estiramiento O-H del grupo hidroxilo. Asimismo, pueden notarse las absorciones C-H en 2937 y 2916 cm^{-1} . Por último, se perciben las absorciones C=C en 1574 y 1452 cm^{-1} , características de anillos aromáticos. En la Tabla 5 se resumen estos datos.

Tabla 5. Datos de IR del compuesto 1

cm^{-1}	Origen
3354, 3300	N-H
3150	O-H
2937, 2916	C-H
1574, 1452	C=C

La aparición de la banda ancha característica de grupos hidroxilo nos confirma que la reacción se llevó a cabo correctamente, además de la ausencia de la banda correspondiente al grupo carboxilo, el cual está presente en la estructura de la materia prima (*S*)-fenilalanina (**MP-1**).

El espectro de RMN de ^1H del compuesto 1 se muestra en la Figura 8.

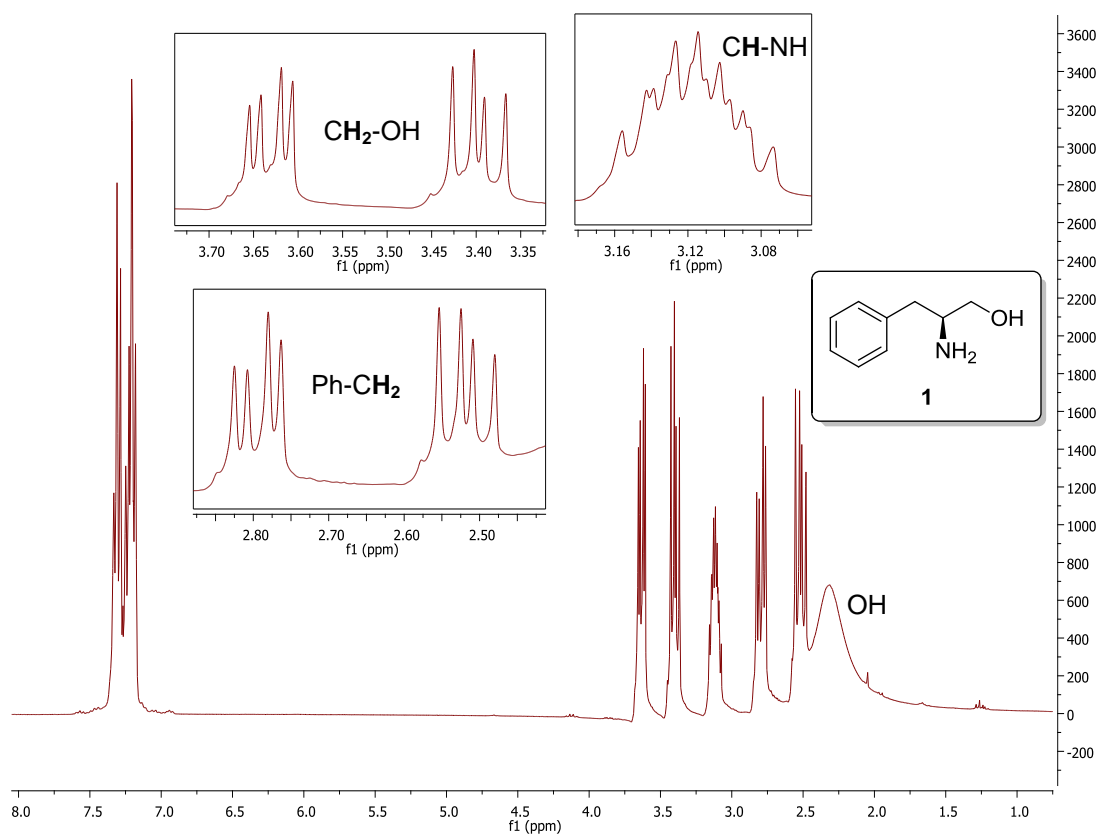


Figura 8. RMN de ^1H del compuesto **1**

En este espectro se puede apreciar en 2.31 ppm una señal ancha que integra para 1H, la cual corresponde al protón del grupo hidroxilo (OH). En 2.52 ppm se tiene un doble de dobles con constantes de acoplamiento de 8.7 y 13.4 Hz que integra para 1H, el cual corresponde a uno de los hidrógenos del carbono bencílico (Ph-CH_2); en 2.79 ppm se observa otro doble de dobles con constantes de acoplamiento de 5.1 y 13.4 Hz que integra para 1H, que pertenece al otro hidrógeno del carbono bencílico (Ph-CH_2). En 3.11 ppm se tiene una señal múltiple que integra para 1H, y pertenece al hidrógeno del carbono quiral (CH-NH). En 3.40 ppm se tiene un doble de dobles con constantes de acoplamiento de 7.2 y 10.7 Hz que integra para 1H, el cual

corresponde a uno de los hidrógenos adyacentes al grupo hidroxilo ($\text{CH}_2\text{-OH}$); en 3.63 ppm se observa otro doble de dobles con constantes de acoplamiento de 3.8 y 10.7 Hz que integra para 1H, que pertenece al otro hidrógeno adyacente al grupo hidroxilo ($\text{CH}_2\text{-OH}$). Por último, puede verse una señal múltiple en 7.25 ppm que integra para 5H, característica de hidrógenos aromáticos del grupo fenilo (Ph). En la Tabla 6 se resumen estos datos.

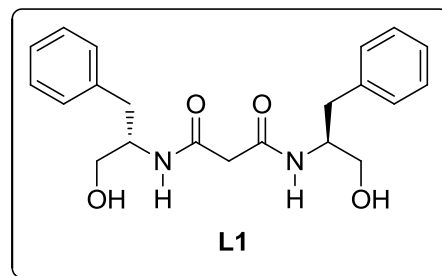
Tabla 6. Datos de RMN de ^1H del compuesto 1

Señal	δ [ppm]	Integra	Corresponde a	J [Hz]
a	2.31	1H	OH	-
dd	2.52	1H	Ph- CH_2	8.7, 13.4
dd	2.79	1H		5.1, 13.4
m	3.11	1H	CH-NH	-
dd	3.40	1H	$\text{CH}_2\text{-OH}$	7.2, 10.7
dd	3.63	1H		3.8, 10.7
m	7.25	5H	Ph	-

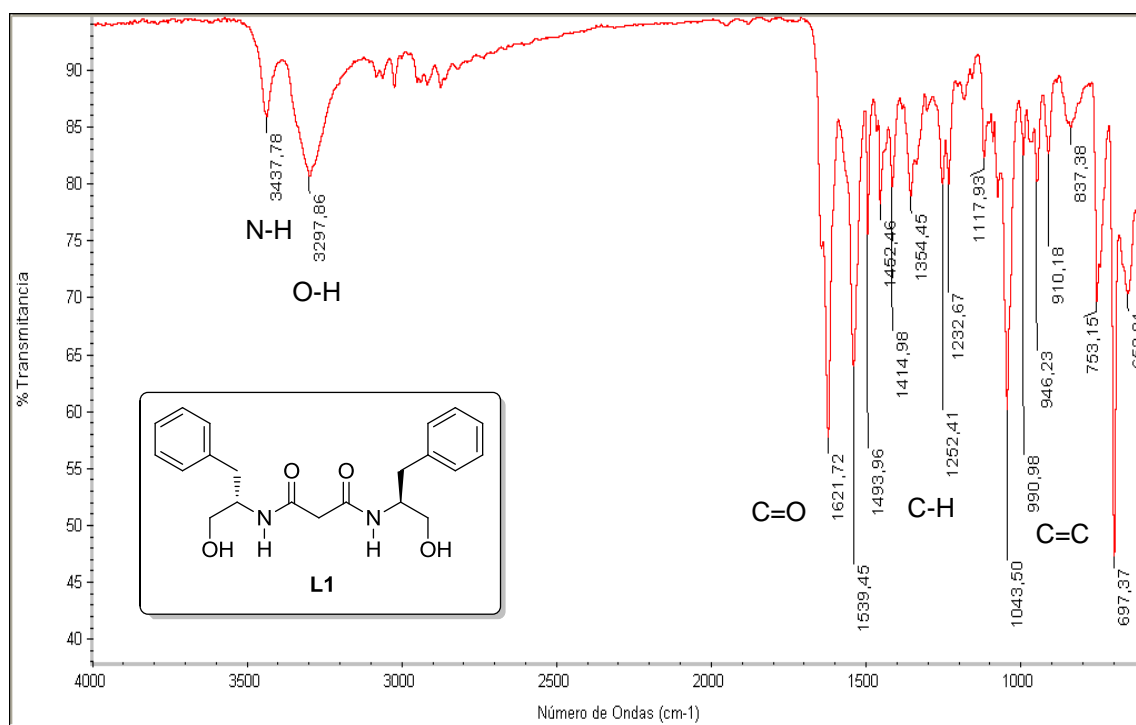
La concordancia de las señales encontradas en RMN de ^1H con las esperadas, confirman la identidad del compuesto deseado.

5.1.1.2 Preparación de la *N*¹-*N*³-bis((*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)malonamida (L1)

Se obtuvo la *N*¹-*N*³-bis((*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)malonamida, **L1**, (1.35 g, 72 %) como un sólido blanco (P. F. 149 – 151° C).



El espectro de IR del ligante **L1** se muestra en la Figura 9.



En este espectro se puede apreciar la banda de estiramiento N-H en 3437.78 cm^{-1} . También puede verse una banda ancha en 3297.86 cm^{-1} , la cual corresponde al estiramiento O-H de los grupos hidroxilos. En 1621.72 cm^{-1} se observa el pico característico del grupo carbonilo (C=O). Asimismo, pueden notarse las absorciones C-H en 1539.45 y 1493.96 cm^{-1} . Por último, se perciben

las absorciones C=C en 1043.50 y 990.98 cm^{-1} , características de anillos aromáticos. En la Tabla 7 se resumen estos datos.

Tabla 7. Datos de IR del ligante L1

cm^{-1}	Origen
3437.78	N-H
3297.86	O-H
1621.72	C=O
1539.45, 1493.96	C-H
1043.50, 990.98	C=C

La aparición del pico en 1621.72 cm^{-1} característico del grupo carbonilo (C=O) nos corrobora que obtuvimos correctamente el producto deseado.

El espectro de RMN de ^1H del ligante L1 se muestra en la Figura 10.

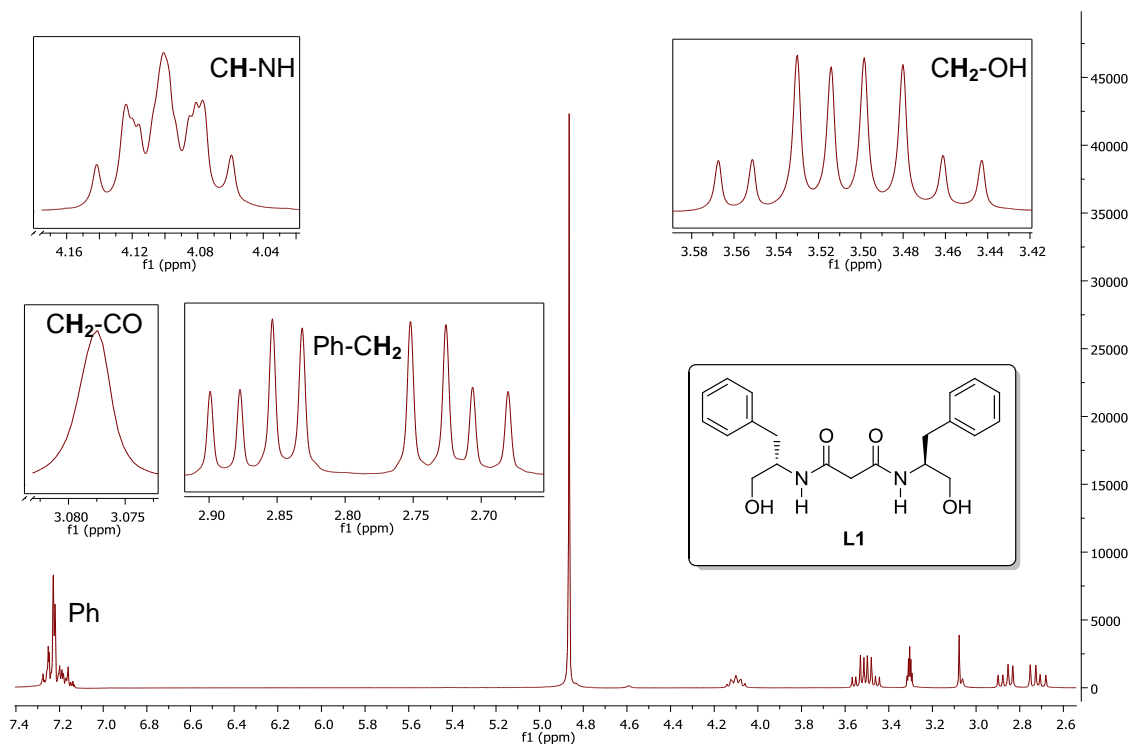


Figura 10. RMN de ^1H del ligante L1

En este espectro se puede apreciar en 2.72 ppm un doble de dobles con constantes de acoplamiento de 7.8 y 13.7 Hz que integra para 2H, el cual corresponde a uno de los hidrógenos del carbono bencílico (Ph-CH_2); en 2.87 ppm se observa otro doble de dobles con constantes de acoplamiento de 6.6 y 13.7 Hz que integra para 2H, que pertenece al otro hidrógeno del carbono bencílico (Ph-CH_2). En 3.08 ppm se tiene una señal simple que integra para 2H y pertenece a los hidrógenos del carbono central ($\text{CH}_2\text{-CO}$). En 3.47 ppm se ve un doble de dobles con constantes de acoplamiento de 5.5 y 11.2 Hz que integra para 2H, el cual es de uno de los hidrógenos adyacentes al hidroxilo ($\text{CH}_2\text{-OH}$); en 3.54 ppm se observa otro doble de dobles con constantes de acoplamiento de 4.8 y 11.2 Hz que integra para 2H, que es del otro hidrógeno adyacente al hidroxilo ($\text{CH}_2\text{-OH}$). Se ve una señal múltiple en 4.10 ppm que integra para 2H, y pertenece al hidrógeno adyacente al amino (CH-NH). Por último, hay una señal múltiple en 7.21 ppm que integra para 10H, propia de los hidrógenos aromáticos del fenilo (Ph). En la Tabla 8 se resumen estos datos.

Tabla 8. Datos de RMN de ^1H del ligante L1

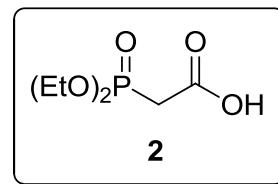
Señal	δ [ppm]	Integra	Corresponde a	J [Hz]
dd	2.72	2H	Ph-CH ₂	7.8, 13.7
dd	2.87	2H		6.6, 13.7
s	3.08	2H	CH ₂ -CO	-
dd	3.47	2H	CH ₂ -OH	5.5, 11.2
dd	3.54	2H		4.8, 11.2
m	4.10	2H	CH-NH	-
m	7.21	10H	Ph	-

El producto se obtuvo correctamente al encontrarse las señales esperadas, como por ejemplo la de CH_2CO en 3.08 ppm.

5.1.2 Síntesis de L2

5.1.2.1 Preparación del ácido 2-(dietoxifosforil)acético (**2**)

Se obtuvo el ácido 2-(dietoxifosforil)acético, **2**, (6.45 g, 92 %) como un líquido viscoso de color ligeramente café.



El espectro de IR del compuesto **2** se muestra en la Figura 11.

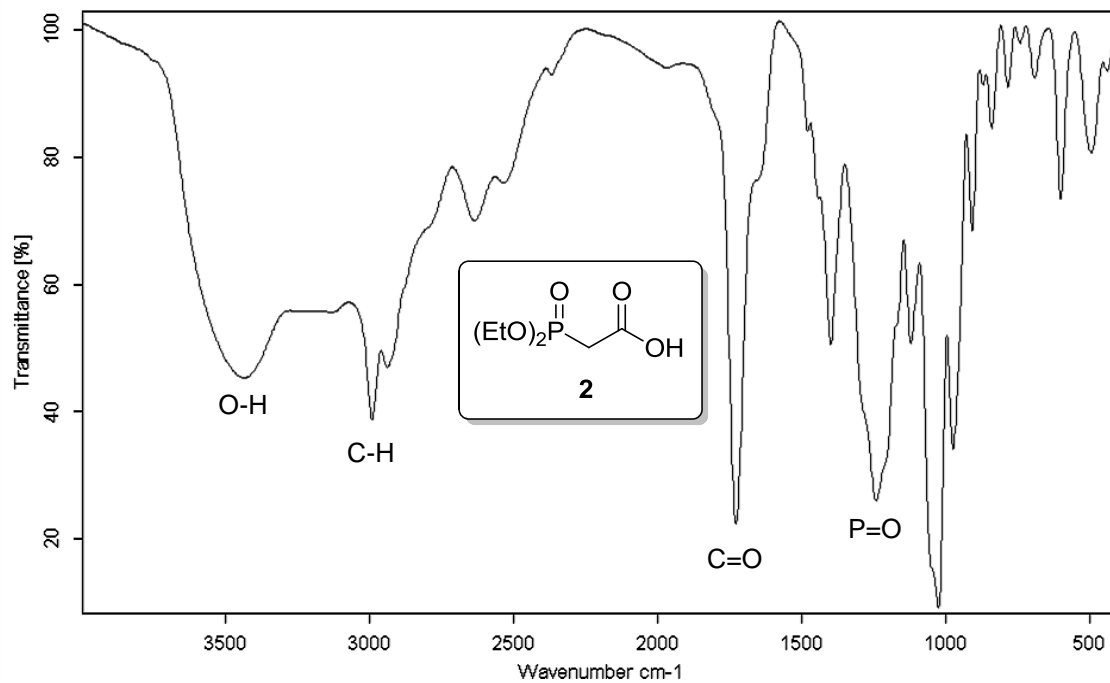


Figura 11. IR del compuesto **2**

En este espectro se puede observar en 3500 cm^{-1} una señal ancha intensa correspondiente al grupo hidroxilo del ácido carboxílico; en 3000 cm^{-1} se encuentran las bandas correspondientes al enlace C-H de los metilenos; mientras que aproximadamente en 1750 cm^{-1} se encuentra el pico característico del grupo carbonilo del ácido carboxílico; finalmente, en 1200 cm^{-1} , se observa la señal correspondiente al enlace P=O. En la Tabla 9 se resumen estos datos.

Tabla 9. Datos de IR del compuesto **2**

cm⁻¹	Origen
3500	O-H
3000	C-H
1750	C=O
1200	P=O

La presencia del pico característico del grupo hidroxilo (ácido carboxílico) sugiere que el producto esperado se obtuvo correctamente bajo las condiciones empleadas en la reacción.

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **2** se muestra en la Figura 12.

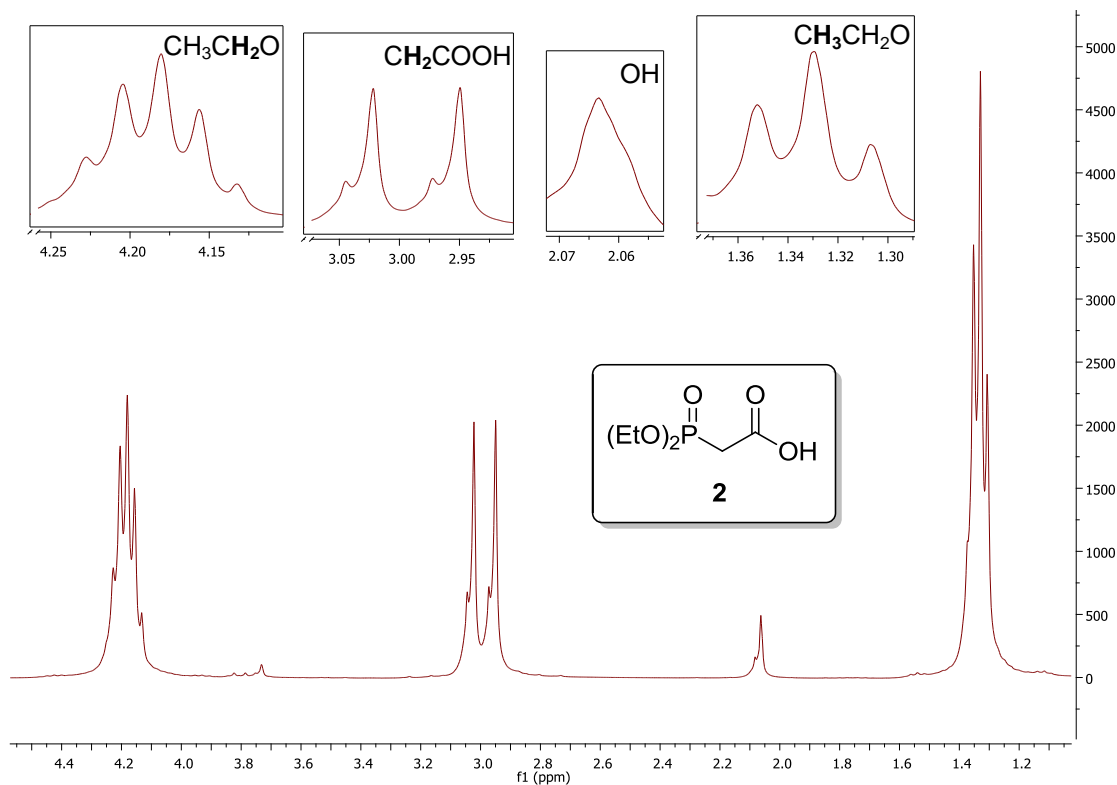


Figura 12. RMN de ^1H del compuesto **2**

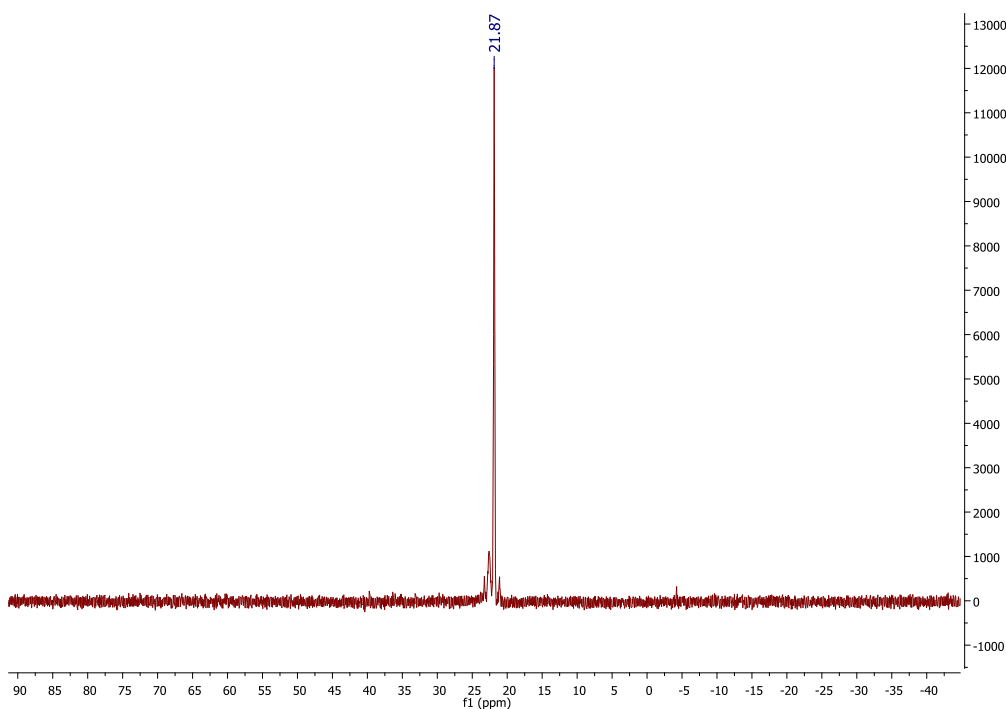
En este espectro se aprecia en 1.34 ppm una señal triple con constante de acoplamiento de 6.8 Hz que integra para 6H, que es de los protones de los grupos metilos de los etoxi ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). En 2.07 ppm se observa una señal ancha que integra para 1H, correspondiente al hidrógeno del grupo hidroxilo (OH). En 2.99 ppm se puede ver un doble con constante de acoplamiento de 21.7 Hz que integra para 2H, y es atribuido a los hidrógenos del grupo metileno unido al carbonilo (CH_2COOH). Finalmente, en 4.18 ppm se puede observar una señal múltiple que integra para 4H y pertenece a los protones de los grupos metileno de los etoxi ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). En la Tabla 10 se resumen estos datos.

Tabla 10. Datos de RMN de ^1H del compuesto 2

Señal	δ [ppm]	Integra	Corresponde a	J [Hz]
t	1.34	6H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	6.8
a	2.07	1H	OH	-
d	2.99	2H	CH_2COOH	21.7
m	4.18	4H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	-

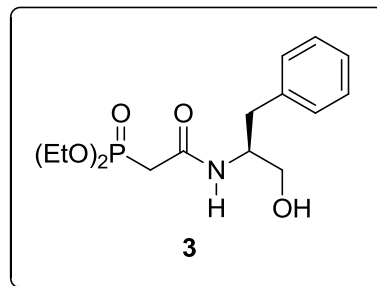
La ausencia de señales adicionales correspondientes al grupo etilo de la materia prima y la aparición de una señal ancha en el área de 2.07 ppm indican la obtención del producto deseado.

El espectro de RMN de ^{31}P del compuesto 2 mostró una sola señal en 21.87 ppm, por lo que podemos concluir que el producto está libre de posibles subproductos, como se muestra en la Figura 13.

Figura 13. RMN de ^{31}P del compuesto 2

5.1.2.2 Preparación del (S)-2-((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (3)

Se obtuvo el (S)-2-((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)-2-oxoetil)fosfonato de dietilo (3) (2.35 g, 96 %) como un líquido viscoso de color ligeramente amarillento.



El espectro de IR del compuesto **3** se muestra en la Figura 14.

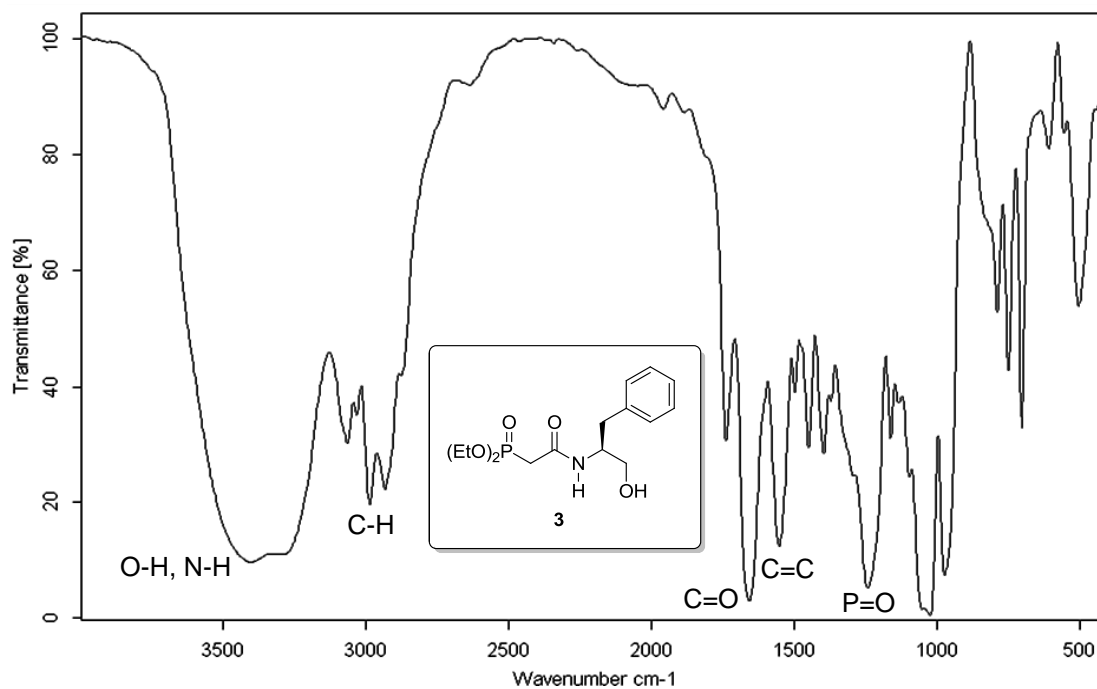


Figura 14. IR del compuesto **3**

En este espectro se puede apreciar el traslape de los picos característicos de los grupos OH y NH en 3500 cm^{-1} y la banda atribuida a los metilenos en 3000 cm^{-1} . En 1660 cm^{-1} se aprecia el pico correspondiente al carbonilo del grupo amido, mientras que en 1550 cm^{-1} se observa la señal de los dobles enlaces aromáticos. Finalmente, en 1250 cm^{-1} se aprecia un pico característico del enlace P=O. En la Tabla 11 se resumen estos datos.

Tabla 11. Datos de IR del compuesto **3**

cm^{-1}	Origen
3500	O-H, N-H
3000	C-H
1660	C=O (amida)
1550	C=C-C (Ar)
1250	P=O

La marcada intensidad de la banda de 3500 cm^{-1} nos corrobora que se obtuvo el producto deseado, pues previamente sólo teníamos el grupo O-H o el grupo N-H, pero en este caso ya se presentan ambos grupos y se intensifica la señal correspondiente.

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **3** se muestra en la Figura 15.

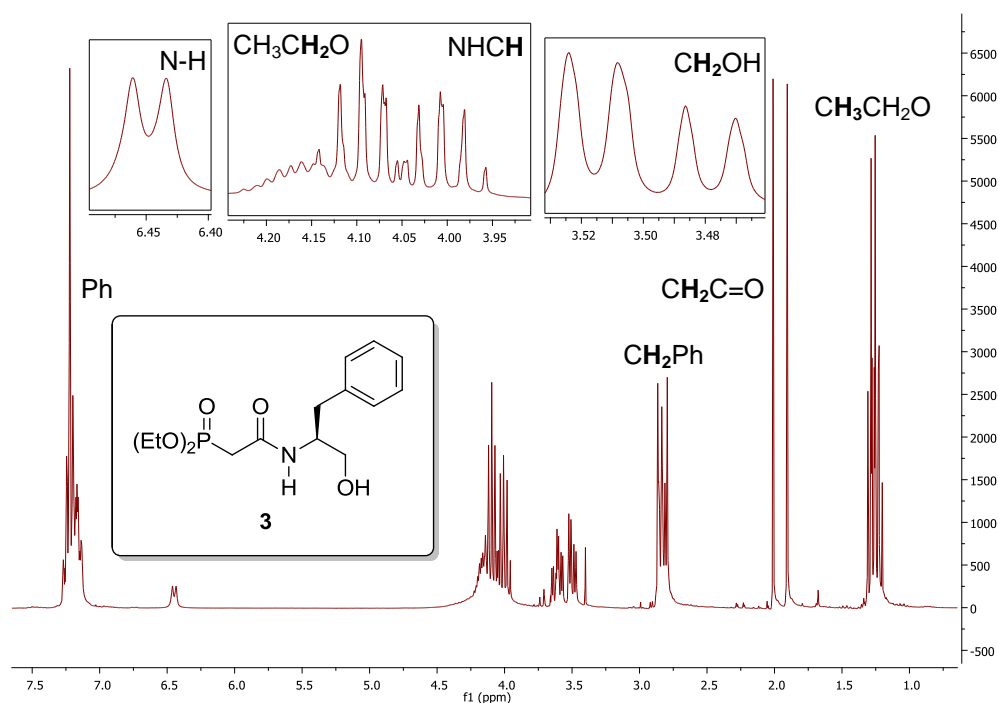


Figura 15. RMN de ^1H del compuesto **3**

En este espectro se puede observar en 1.26 ppm una señal triple con constante de acoplamiento de 7.5 Hz que integra para 6H, que corresponde a los hidrógenos de los metilos del fosforilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). En 1.96 ppm se encuentra una señal doble con constante de acoplamiento de 31.6 Hz que integra para 2H, atribuido a los protones del metileno unido carbonilo ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). En 2.84 ppm se aprecia un doble de doble de dobles con constantes de acoplamiento de 7.1 y 14.1 Hz que integra para 2H, el cual corresponde a los hidrógenos del carbono unido al fenilo (CH_2Ph). En 3.50 ppm se observa un doble de dobles con constantes de acoplamiento de 4.8 y 11.4 Hz que integra para 2H, atribuido a los protones del grupo metileno unido al hidroxilo (CH_2OH). En 4.00 se aprecia una señal múltiple que integra para 1H, correspondiente al hidrógeno del carbono unido al nitrógeno (NHCH). En 4.12 ppm se observa otra

señal múltiple que integra para 4H, que es de los hidrógenos de los grupos metileno de los etoxi ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$). Se puede ver en 6.45 ppm una señal doble con constante de acoplamiento de 8.1 Hz que integra para 1H, atribuida al grupo amino (**NH**). Finalmente, en 7.21 ppm se aprecia un multiplete que integra para 5H, correspondiente a los protones del anillo aromático (Ph). En la Tabla 12 se resumen estos datos.

Tabla 12. Datos de RMN de ^1H del compuesto **3**

Señal	δ [ppm]	Integra	Corresponde a	J [Hz]
t	1.26	6H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	7.5
d	1.96	2H	$\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$	31.6
dd	2.84	2H	CH_2Ph	7.1, 14.1
dd	3.50	2H	CH_2OH	4.8, 11.4
m	4.00	1H	NHCH	-
m	4.12	4H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	-
d	6.45	1H	NH	8.1
m	7.21	5H	Ph	-

Las señales correspondientes a los protones esperados (como por ejemplo la del grupo **NH** y la señal del protón NHCH) nos confirman la obtención del producto deseado, pues las integrales correspondieron con la estructura del compuesto.

El espectro de RMN de ^{31}P del compuesto **3** mostró una sola señal en 23.89 ppm, por lo que se concluye que no hay subproductos presentes, como se muestra en la Figura 16.

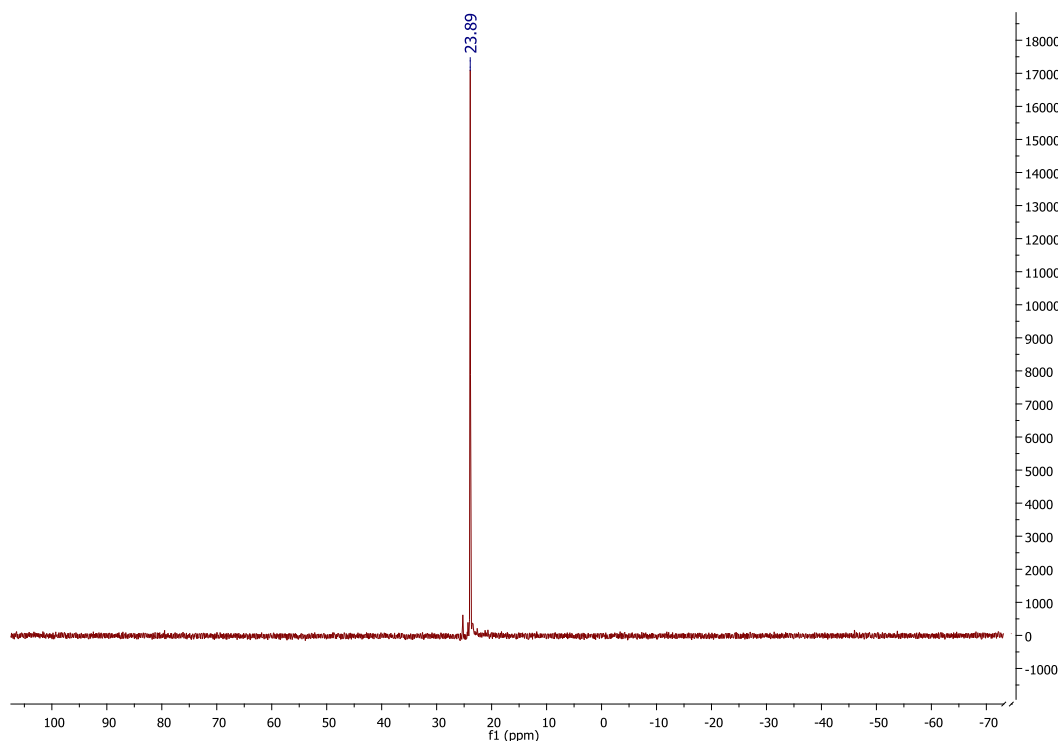
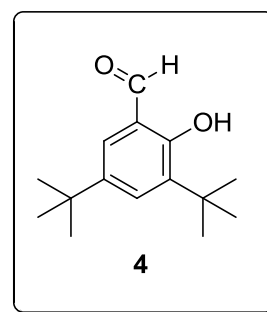


Figura 16. RMN de ^{31}P del compuesto 3

5.1.2.3 Preparación del 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldehído (4)

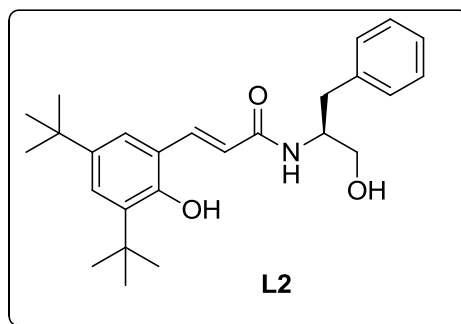
Se obtuvo el 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldehído, **4**, (22.04 g, 78 %) como un líquido viscoso de color amarillo.

Este compuesto se comparó mediante cromatografía de capa fina contra el mismo producto previamente obtenido en el grupo de investigación, presentando ambos el mismo R_F al utilizar como eluente un sistema de CHCl_3 :Hex en proporción 1:1,⁶³ por lo cual no requirió caracterización adicional.



5.1.2.4 Preparación de la (S,E)-3-(3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxifenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L2)

Se obtuvo un líquido viscoso de color verde oscuro, el cual se esperaba que fuera la (S,E)-3-(3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxifenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida, **L2**.

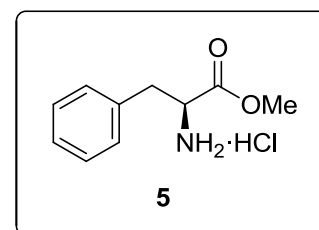


Se realizaron la reacción de síntesis y sus análisis por triplicado; sin embargo, en ninguna de las ocasiones se logró aislar el producto deseado, obteniéndose siempre una mezcla compleja de productos. La razón por la cual se planteó sintetizar este ligante es para que los grupos *tert*-butilos brindaran una mejor solubilidad a la molécula; sin embargo, los análisis parecen indicar que precisamente estos grupos generan un impedimento estérico que evita que se lleve a cabo correctamente la reacción. Por lo tanto, no se logró obtener **L2**.

5.1.3 Síntesis de L3

5.1.3.1 Preparación del clorhidrato del (S)-2-amino-3-fenil propanoato de metilo (5)

Se obtuvo el clorhidrato del (S)-2-amino-3-fenil propanoato de metilo, **5**, (6.28 g, 96 %) como un sólido de color blanco (P. F. 157 – 159° C, P. F. reportado en literatura: 158 – 162° C).⁶⁴



El espectro de IR del compuesto **5** se muestra en la Figura 17.

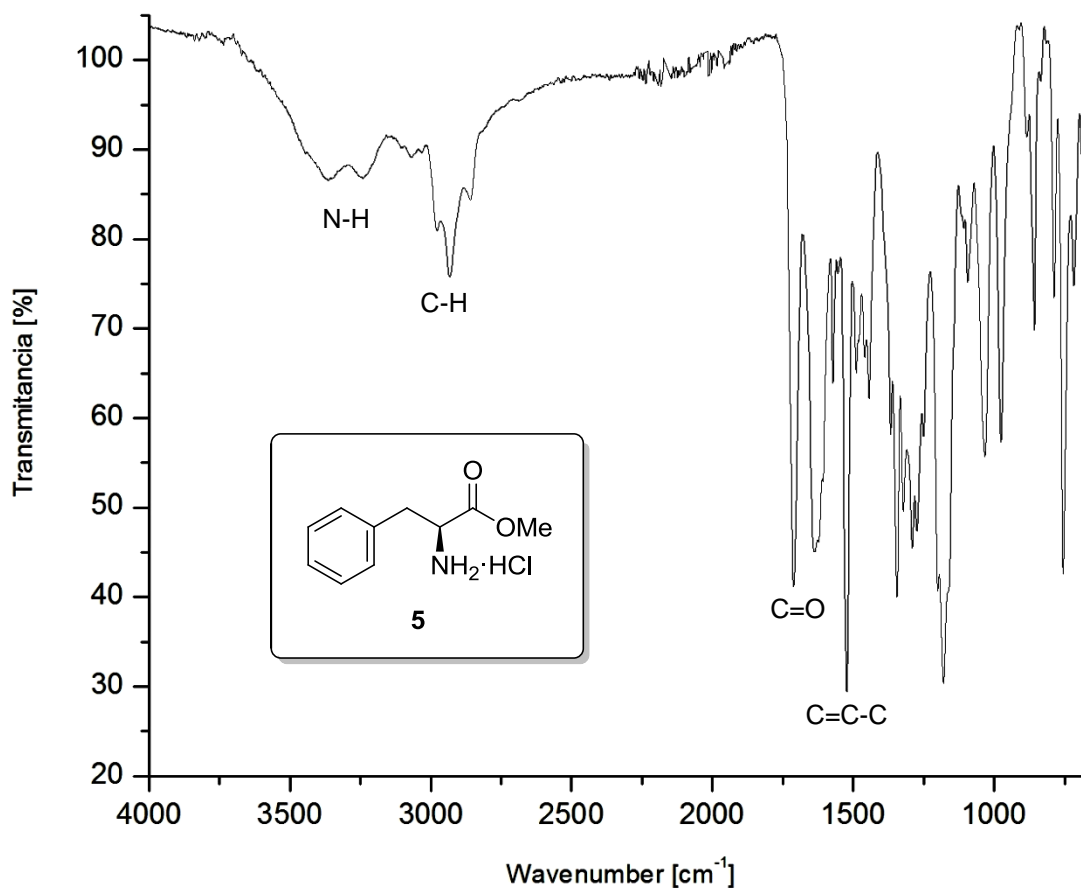


Figura 17. IR del compuesto **5**

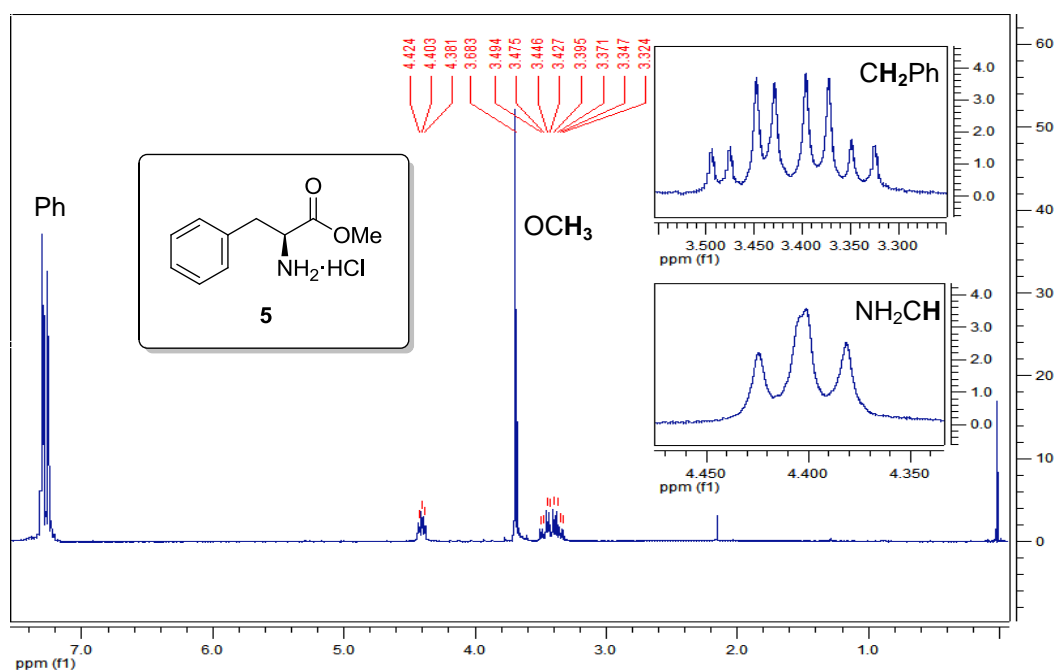
En el espectro se puede apreciar la señal correspondiente al estiramiento del enlace N-H en 3362 cm⁻¹, al igual que la banda atribuida a los metilenos cerca de 2933 cm⁻¹. En 1712 cm⁻¹ se aprecia el pico correspondiente al carbonilo del éster, mientras que en 1523 cm⁻¹ se observa la señal correspondiente a los dobles enlaces aromáticos. Estos datos se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13. Datos de IR del compuesto 5

cm ⁻¹	Origen
3362	N-H
2933	C-H
1712	C=O
1523	C=C-C (Ar)

Como se puede observar, ha desaparecido la banda ancha del grupo hidroxilo, por lo que se concluye que la reacción se llevó a cabo correctamente.

El espectro de RMN de ¹H del compuesto 5 se muestra en la Figura 18.

Figura 18. RMN de ¹H del compuesto 5

En este espectro se puede observar en 3.4 ppm un doble de doble de dobles con constantes de acoplamiento de 5.7 y 14.4 Hz que integra para 2H, el cual corresponde a los hidrógenos metilénicos del carbono bencílico (CH₂Ph).

En 3.7 ppm se observa una señal simple que integra para 3H, correspondiente a los protones del metilo del éster (OCH₃). En 4.4 ppm se observa una señal triple con constante de acoplamiento de 6.3 Hz, atribuido al protón del metino unido al grupo amino (NH₂CH). Finalmente, se puede observar en 7.2 ppm una señal múltiple que integra para 5H, característica de los hidrógenos aromáticos (Ph). Estos datos se resumen en la Tabla 14.

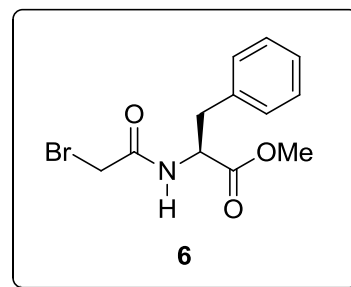
Tabla 14. Datos de RMN de ¹H del compuesto 5

Señal	δ [ppm]	Integra	Corresponde a	J [Hz]
ddd	3.4	2H	CH ₂ Ph	5.7, 14.4
s	3.7	3H	OCH ₃	-
t	4.4	1H	NH ₂ CH	6.3
m	7.2	5H	Ph	-

La señal simple en 3.7 ppm correspondiente al OCH₃ nos confirma que se obtuvo el producto deseado, al ser esta la nueva señal esperada.

5.1.3.2 Preparación del (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (6)

Se obtuvo el (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropanoato de metilo, **6**, (6.30 g, 90 %) como un sólido de color blanco (P. F. 82 °C).



El espectro de RMN de ¹H del compuesto **6** se muestra en la Figura 19.

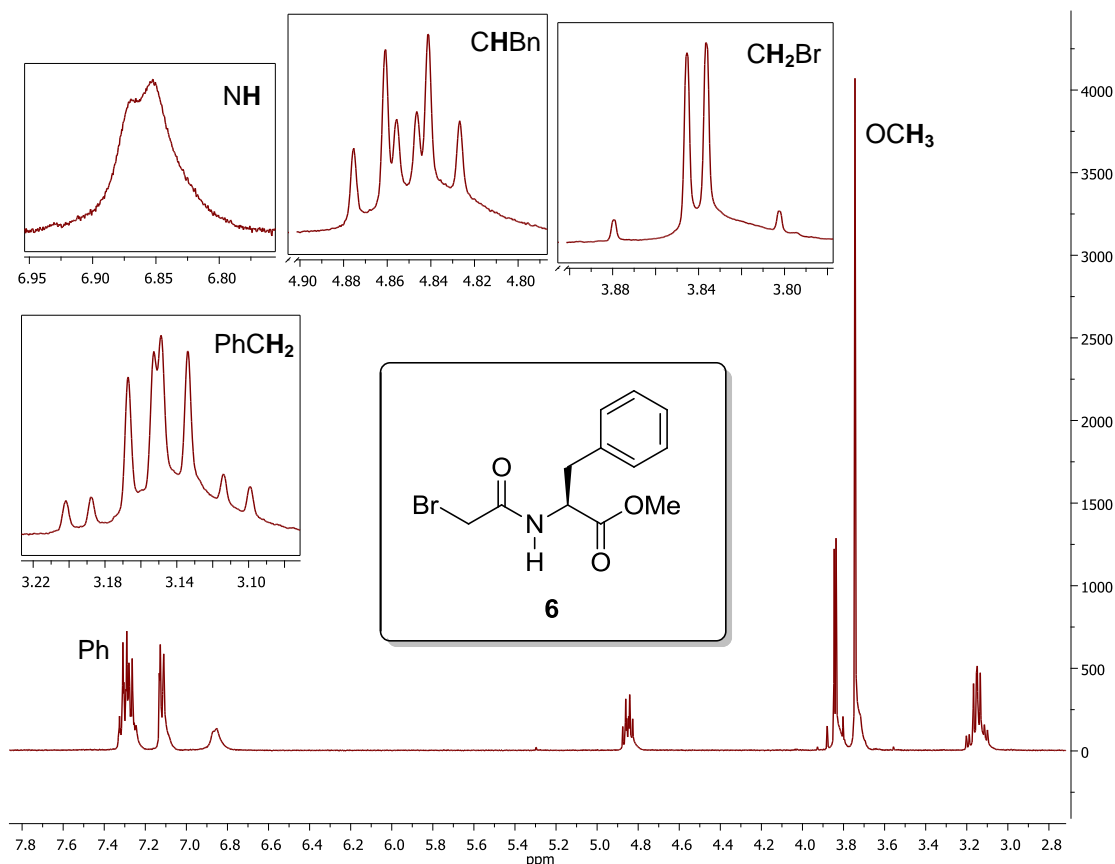


Figura 19. RMN de ^1H del compuesto **6**

En este espectro se pueden observar dos señales dobles de dobles: una en 3.12 ppm con constantes de acoplamiento de 6.0 y 13.9 Hz que integra para 1H, la otra en 3.18 ppm con constantes de acoplamiento de 5.7 y 13.9 Hz que integra para 1H; estas son de los hidrógenos del carbono bencílico (CH_2Ph). En 3.74 ppm se aprecia una señal simple que integra para 3H de los protones del grupo metoxilo (OCH_3). Los sistemas AB del metileno del bromo (CH_2Br) pueden observarse en las señales de 3.82 ppm con constante de acoplamiento de 13.6 Hz y 3.86 ppm con constante de acoplamiento de 13.7 Hz que integran para 1H cada una. En 4.85 ppm se ve un doble de triples con constantes de acoplamiento de 5.8 y 7.9 Hz que integra para 1H, el cual es del metino del

bencilo (**CHBn**). En 6.86 ppm se aprecia una señal doble con constante de acoplamiento de 5.4 Hz que integra para 1H, del hidrógeno del nitrógeno (**NH**). Finalmente, en 7.29 se ve una señal múltiple que integra para 5H de los hidrógenos aromáticos del fenilo (**Ph**). En la Tabla 15 se resumen estos datos.

Tabla 15. Datos de RMN de ^1H del compuesto 6

Señal	δ [ppm]	Integración	Corresponde a	J [Hz]
dd	3.12	1H	PhCH ₂	6.0, 13.9
dd	3.18	1H		5.7, 13.9
s	3.74	3H	OCH ₃	-
Sistema AB	3.82	1H	CH ₂ Br	13.6
Sistema AB	3.86	1H		13.7
dt	4.85	1H	CHBn	5.8, 7.9
d	6.86	1H	NH	5.4
m	7.29	5H	Ph	-

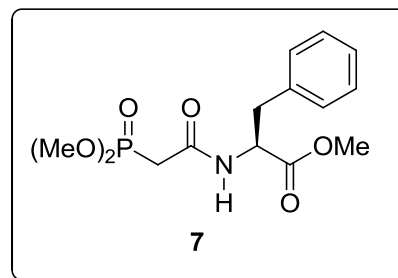
La presencia del sistema AB de CH₂Br en 3.84 ppm nos corrobora que la reacción se llevó a cabo correctamente al ser la señal nueva y esperada.

El espectro de RMN de ^{13}C de **6** mostró las siguientes señales: δ 28.81 (CH₂Br), 37.93 (CH₂Ph), 52.69 (OMe), 53.93 (CHBn), 127.56 (C_{meta}), 128.90 (C_{para}), 129.49 (C_{orto}), 135.54 (C_{ipso}), 165.35 (CONH), 171.51 (CO₂Me). La señal del carbono CH₂Br en 28.81 ppm confirma nuevamente la estructura.

La EMAR de **6** utilizando la técnica FAB⁺ presentó los siguientes resultados: m/z para C₁₂H₁₅BrNO₃ (MH⁺): 300.0235 calculado, 300.0301 y 302.0289 encontrados. Esto indica que el compuesto analizado presenta bromo en su estructura al observarse un M⁺² con patrón isotópico de bromo.

5.1.3.3 Preparación del (S)-2-(2-(dimetoxifosforil)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (7)

Se obtuvo el (S)-2-(2-(dimetoxifosforil)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo, **7**, (2.53 g, 92 %) como un líquido viscoso de color ligeramente amarillento.



El espectro de RMN de ^1H del compuesto **7** se muestra en la Figura 20.

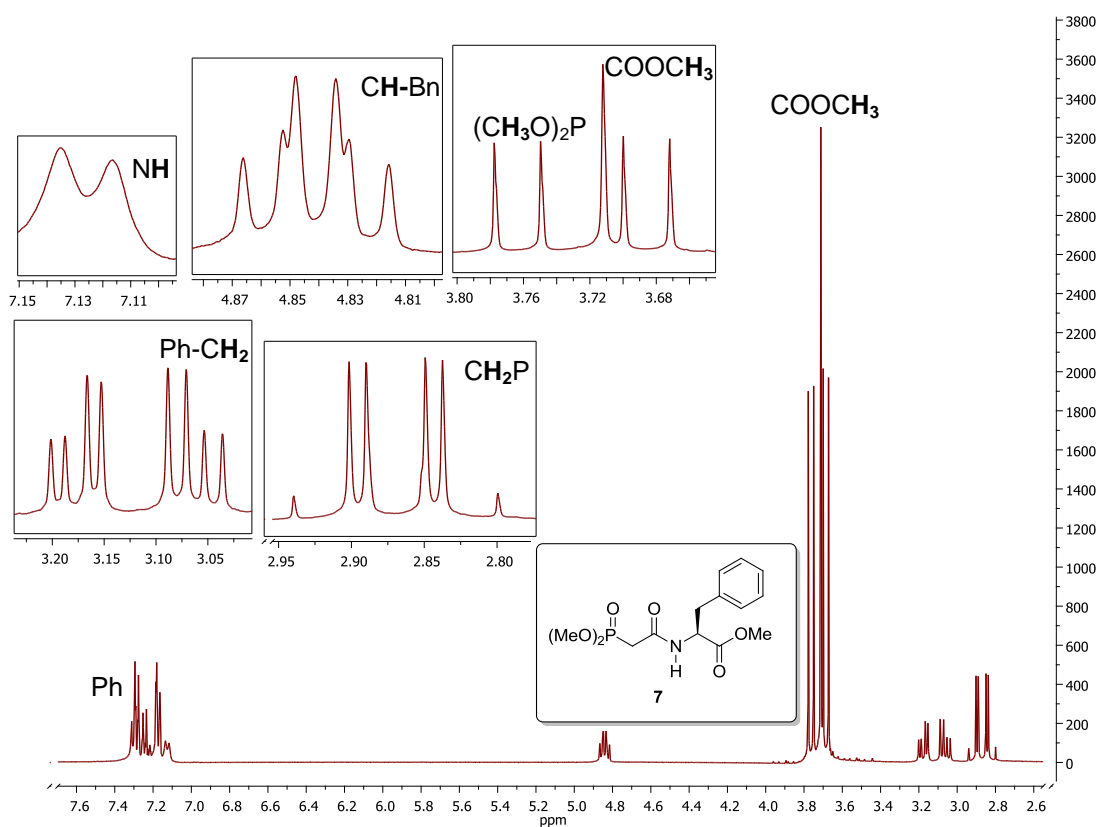


Figura 20. RMN de ^1H del compuesto **7**

En este espectro se pueden observar un par de sistemas AB en 2.84 y 2.90 ppm con constantes de acoplamiento de 15.12 y 19.9 Hz que integran para 2H, los cuales corresponden a los hidrógenos del grupo metileno unido al fósforo (CH_2P). Se ve un par de señales dobles de dobles: una en 3.06 ppm con constantes de acoplamiento de 7.1 y 14.0 Hz que integra para 1H, la otra en 3.18 ppm con constantes de acoplamiento de 5.5 y 14.0 Hz que integra para 1H; estas corresponden a los hidrógenos del carbono bencílico ($\text{CH}_2\text{-Ph}$). Los dos dobles de los protones de los grupo metoxi unidos al fósforo [$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}$] pueden observarse en las señales de 3.69 ppm y 3.76 ppm, ambas con constantes de acoplamiento de 11.2 Hz que integran para 3H cada una. En 3.71 ppm se aprecia una señal simple que integra para 3H, que es de los protones del grupo metoxilo unido al carbonilo (COOCH_3). En 4.84 ppm se observa un doble de triples con constantes de acoplamiento de 5.5 y 7.3 Hz que integra para 1H, el cual corresponde al grupo metino unido al bencilo (CHBn). En 7.13 ppm se observa una señal doble con constante de acoplamiento de 7.5 Hz que integra para 1H, la cual pertenece al hidrógeno unido al nitrógeno (NH). Finalmente, en 7.18 puede verse una señal múltiple que integra para 5H, característica de los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo (Ph). En la Tabla 16 se resumen estos datos.

Tabla 16. Datos de RMN de ^1H del compuesto 7

Señal	δ [ppm]	Integración	Corresponde a	J [Hz]
Sistema AB	2.84	1H	CH_2P	15.2, 19.9
Sistema AB	2.90	1H		
dd	3.06	1H	Ph-CH_2	5.5, 14.0
dd	3.18	1H		7.1, 14.0
d	3.69	3H	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}$	11.2
d	3.76	3H		
s	3.71	3H	COOCH_3	-
dt	4.84	1H	CH-Bn	5.5, 7.3
d	7.13	1H	NH	7.5
m	7.18	5H	Ph	-

La presencia de los dos dobles en 3.60 y 3.76 ppm para $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}$ nos confirman que el grupo fosfónico que incorporó correctamente a la estructura.

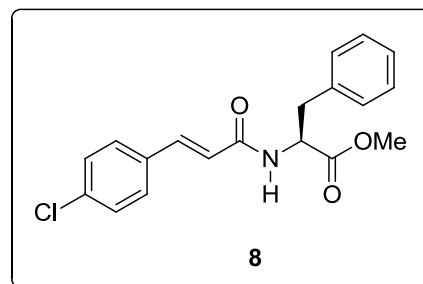
Asimismo, el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 7 mostró las siguientes señales: δ 34.26 (CH_2P), 37.82 (CH_2Ph), 52.43 (CH_3O), 53.17 (CH_3OP), 53.35 (CH_3OP), 53.93 (CHBn), 127.20 (C_{meta} de Ph), 128.68 (C_{para} de Ph), 129.37 (C_{orto} de Ph), 136.01 (C_{ipso} de Ph), 163.83 (CONH), 171.75 (COO). En este caso, las señales de 53.17 y 53.35 ppm para los carbonos de CH_3OP nos indican que efectivamente obtuvimos el compuesto esperado.

De igual manera, el espectro de RMN de ^{31}P del compuesto 7 arrojó una sola señal en 25.664 ppm, confirmando que no hay subproductos presentes.

Por otro lado, la EMAR de 7 utilizando la técnica FAB^+ presentó los siguientes resultados: m/z para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{P}$ (MH^+): 330.1106 calculado, 330.1119 encontrado. Por lo tanto, se confirma la obtención del producto.

5.1.3.4 Preparación del (S,E)-2-(3-(4-clorofenil)acrilamido)-3-fenilpropanoato de metilo (**8**)

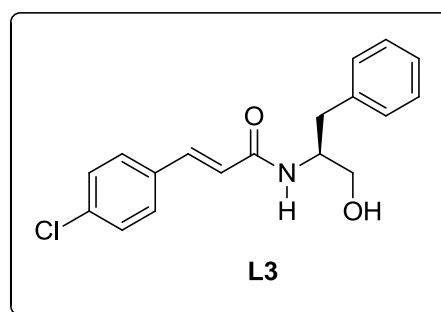
Se obtuvo el (S,E)-2-(3-(4-clorofenil)acrilamido)-3-fenilpropanoato de metilo, **8**, (8.36 g, 88 %) como un sólido de color blanco.



Se comprobó la pureza del compuesto **8** mediante cromatografía de capa fina utilizando un sistema de Hex:AcOEt en relación 7:3, observándose una sola mancha después de los lavados con AcOEt, por lo que no fue necesaria una purificación mediante cromatografía en columna y así se utilizó el compuesto **8**.⁶⁵

5.1.3.5 Preparación de la (S,E)-3-(4-clorofenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (**L3**)

Se obtuvo la (S,E)-3-(4-clorofenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida, **L3**, (1.97 g, 79 %) como un sólido de color blanco (P. F. 127 – 129 °C).



El espectro de RMN de ¹H del ligante **L3** se muestra en la Figura 21.

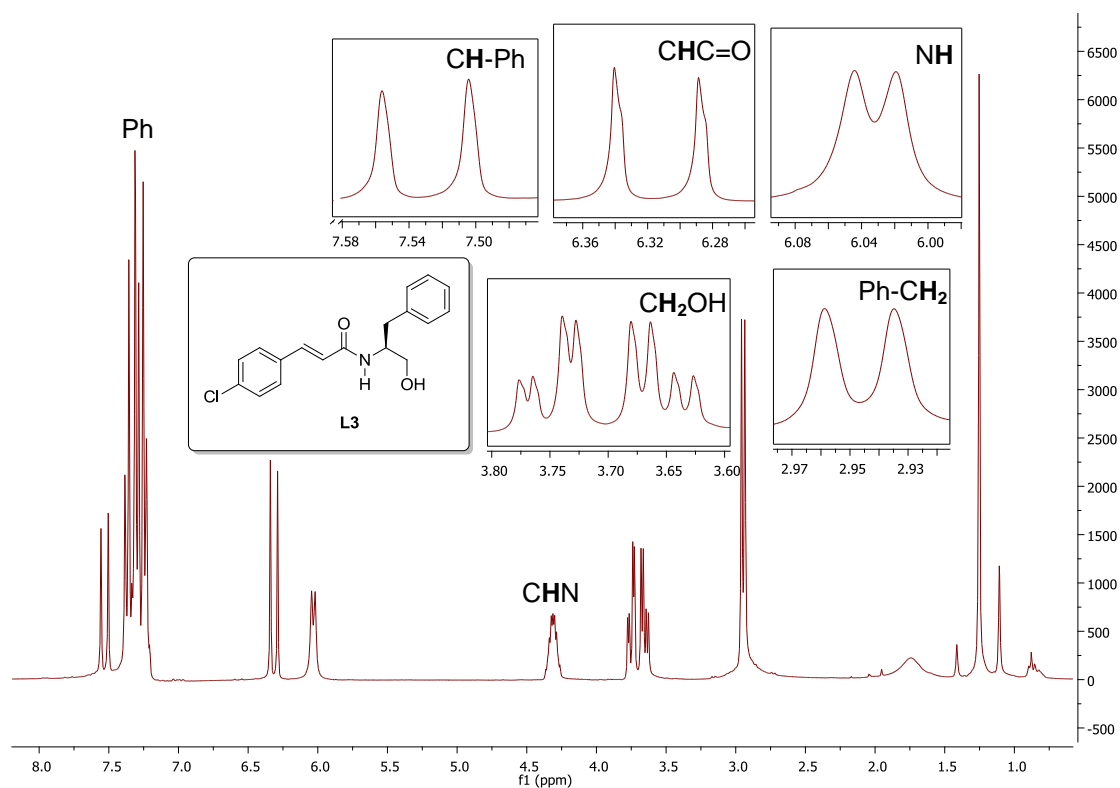


Figura 21. RMN de ^1H del ligante L3

En este espectro se puede observar una señal doble en 2.94 ppm con constante de acoplamiento de 7.2 Hz que integra para 2H, la cual corresponde a los hidrógenos del carbono bencílico ($\text{CH}_2\text{-Ph}$). Se ven un par de señales dobles de dobles: una en 3.63 ppm con constantes de acoplamiento de 5.1 y 11.1 Hz que integra para 1H, la otra en 3.73 ppm con constantes de acoplamiento de 3.3 y 11.1 Hz que integra para 1H; estas pertenecen a los hidrógenos del carbono unido al grupo hidroxilo (CH_2OH). En 4.32 ppm se aprecia una señal múltiple que integra para 1H, que es del protón del carbono unido al grupo amino (NH-CH). En 6.10 ppm se observa una señal doble con constante de acoplamiento de 7.5 Hz que integra para 1H, el cual corresponde al hidrógeno del grupo amino (NH). En 6.30 ppm se ve una señal doble con

constante de acoplamiento de 15.6 Hz que integra para 1H, el cual pertenece al hidrógeno del carbono unido al grupo carbonilo ($\text{CHC}=\text{O}$). En 7.30 se observa una señal múltiple que integra para 9H, característica de los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo (Ph). Finalmente, en 7.5 ppm puede verse una señal doble con constante de acoplamiento de 15.6 Hz que integra para 1H, que corresponde al hidrógeno del carbono unido al fenilo (CHPh). En la Tabla 17 se resumen estos datos.

Tabla 17. Datos de RMN de ^1H del ligante L3

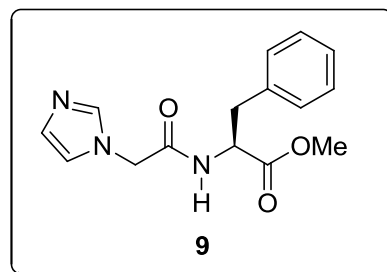
Señal	δ [ppm]	Integración	Corresponde a	J [Hz]
d	2.94	2H	Ph- CH_2	7.2
dd	3.63	1H	CH_2OH	5.1, 11.1
dd	3.73	1H		3.3, 11.1
m	4.32	1H	CHN	-
d	6.10	1H	NH	7.5
d	6.33	1H	$\text{CHC}=\text{O}$	15.6
m	7.30	9H	Ph	-
d	7.50	1H	CH-Ph	15.6

Las señales dobles correspondientes al doble enlace (6.33 y 7.50 ppm) con constantes de acoplamiento de 15.6 Hz indican que el alqueno presenta una disposición *E*, con lo que se confirma que la reacción HWE se llevó a cabo correctamente. Además, la integral para 9 H de la señal múltiple en 7.30 ppm nos corrobora que tenemos el producto con el anillo de *p*-cloro incorporado, pues anteriormente esta misma señal sólo integraba para los protones del grupo fenilo derivado del aminoácido.

5.1.4 Síntesis de L4

5.1.4.1 Preparación del (S)-2-(2-(1H-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo (9)

Se obtuvo el (S)-2-(2-(1H-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropanoato de metilo **9** (4.20 g, 83 %) como un líquido viscoso de color naranja claro.



El espectro de IR del compuesto **9** se muestra en la Figura 22.

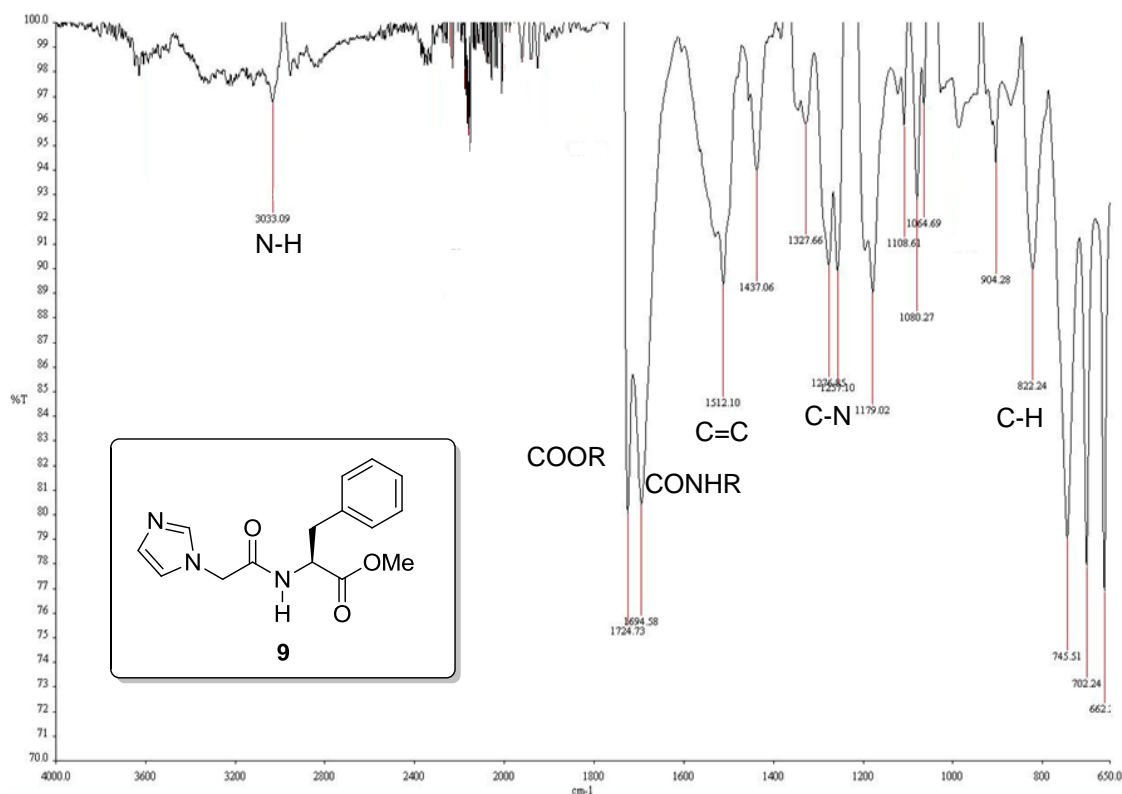


Figura 22. IR del compuesto **9**

En este espectro se puede apreciar la banda de estiramiento N-H en 3033 cm^{-1} . También pueden verse las bandas características de los carbonilos en 1694.58 cm^{-1} (carbonilo de amida, CONHR) y 1724.73 cm^{-1} (carbonilo de éster, COOR). Asimismo, pueden notarse las absorciones C=C en 1512.10 y 1437.06 cm^{-1} , características de anillos aromáticos. En 1327.66 y 1064.69 cm^{-1} se aprecian las bandas correspondientes al enlace C-N. Por último, se ven las absorciones C-H en 904.28 y 662.21 cm^{-1} . En la Tabla 18 se resumen estos datos.

Tabla 18. Datos de IR del compuesto 9

cm⁻¹	Origen
3033.09	N-H
1724.73	COOR
1694.58	CONHR
1512.10, 1437.06	C=C
1327.66, 1064.69	C-N
904.28, 662.21	C-H

El espectro de IR obtenido para este compuesto no proporciona información relevante que nos indica la formación del producto, ya que las bandas de los grupos funcionales son muy similares a las del precursor; por lo tanto, es necesario efectuar el análisis por RMN.

El espectro de RMN de ^1H del compuesto 9 se muestra en la Figura 23.

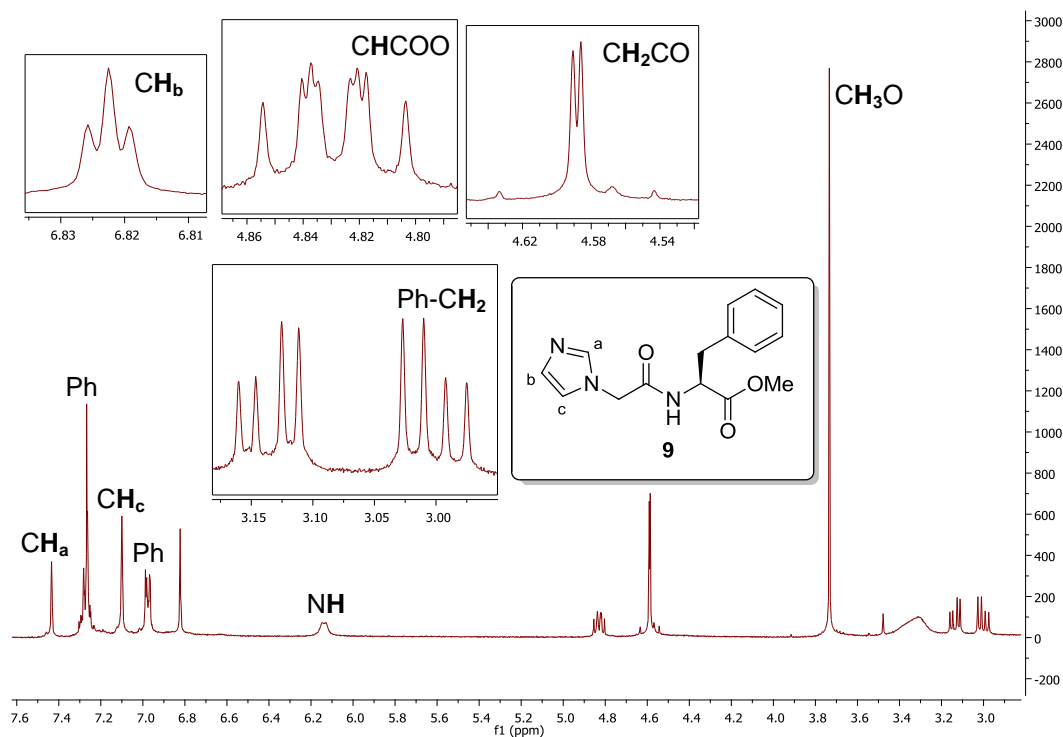


Figura 23. RMN de ^1H del compuesto **9**

En este espectro se pueden observar dos señales dobles de dobles en 2.90 y 3.13 ppm, ambas con constantes de acoplamiento de 6.2 y 14.0 Hz que integran cada una para 1H, las cuales corresponden a los hidrógenos del carbono bencílico ($\text{CH}_2\text{-Ph}$). Se ve una señal simple en 3.73 ppm que integra para 3H, la cual pertenece a los hidrógenos del grupo metoxi (CH_3O). El sistema AB que se observa en las señales de 4.56 ppm con constante de acoplamiento de 7.2 Hz y en 4.61 con constante de acoplamiento de 17.0 Hz, donde ambas integran para 1H, corresponde a los protones del carbono unido al carbonilo (CH_2CO). En 4.82 ppm se aprecia una señal doble de doble de dobles con constantes de acoplamiento de 6.0 y 13.2 Hz que integra para 1H, que es del hidrógeno del carbono unido al carbonilo del éster (CHCOO). En 6.13 ppm se observa una señal ancha que integra para 1H, que corresponde al

hidrógeno unido al nitrógeno (NH). En 6.82 ppm se ve una señal triple con constante de acoplamiento de 4.8 Hz que integra para 1H, la cual pertenece al hidrógeno del carbono en posición 4 del anillo de imidazol (CH_b). En 6.97 ppm se puede apreciar una señal múltiple que integra para 2H, que es de los hidrógenos *o* del fenilo (Ph). En 7.10 ppm se observa una señal ancha que integra para 1H, la cual corresponde al hidrógeno del carbono en posición 5 del anillo de imidazol (CH_c). En 7.27 ppm se ve una señal múltiple que integra para 3H, que es de los hidrógenos *m* y *p* del fenilo (Ph). Finalmente, en 7.43 ppm se aprecia una señal ancha que integra para 1H, característica del hidrógeno en posición 2 del anillo de imidazol (CH_a). En la Tabla 19 se resumen estos datos.

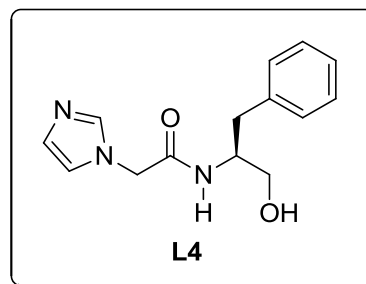
Tabla 19. Datos de RMN de ¹H del compuesto 9

Señal	δ [ppm]	Integración	Corresponde a	J [Hz]
dd	2.90	1H	Ph-CH ₂	6.2, 14.0
dd	3.13	1H		
s	3.73	3H	CH ₃ O	-
Sistema AB	4.56	1H	CH ₂ CO	7.2
Sistema AB	4.61	1H		17.0
ddd	4.82	1H	CHCOO	6.0, 13.2
a	6.13	1H	NH	-
t	6.82	1H	CH _b	4.8
m	6.97	2H	Ph <i>o</i>	-
a	7.10	1H	CH _c	-
m	7.27	3H	Ph <i>m</i> y <i>p</i>	-
a	7.43	1H	CH _a	-

Las señales de los protones del imidazol (CH_{a,b,c}) que antes no estaban presentes nos confirman que el producto se obtuvo exitosamente.

5.1.4.2 Preparación de la (S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)acetamida (L4)

Se obtuvo la (S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il) acetamida, **L4**, (0.50 g, 16 %) como un sólido blanco (P. F. 114 – 116° C).



El espectro de IR del ligante **L4** se muestra Figura 24.

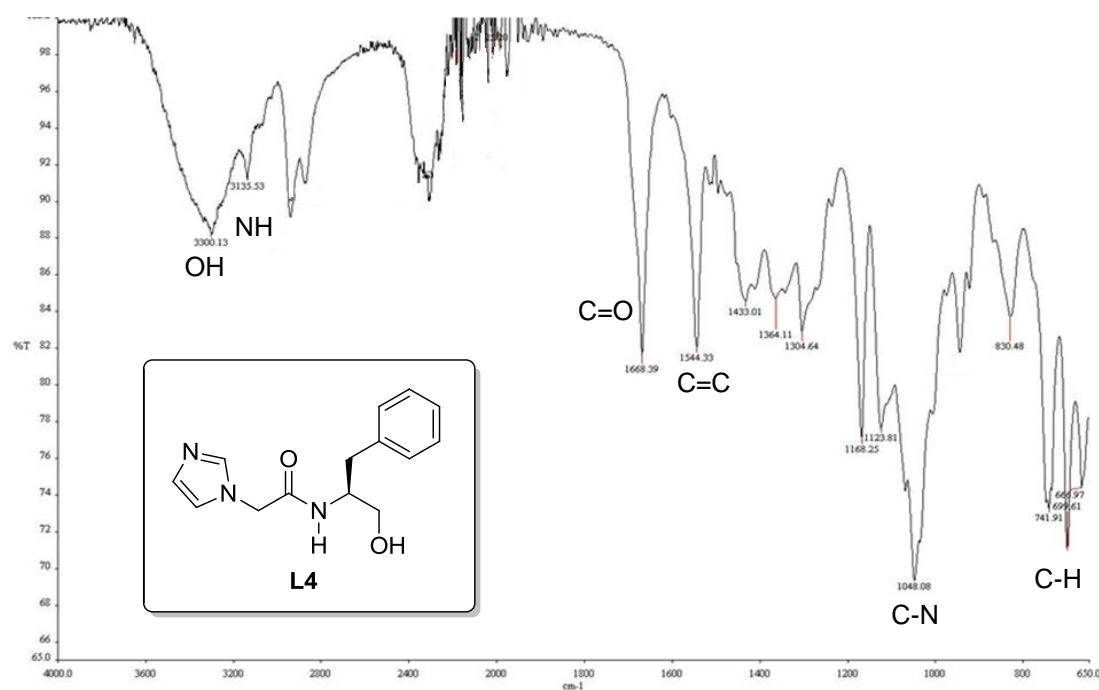


Figura 24. IR del ligante **L4**

En este espectro se pueden apreciar una banda muy ancha en 3300.13 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento O-H del grupo hidroxilo de alcohol. En 3135.53 cm^{-1} se ve la banda de estiramiento N-H, correspondiente al grupo amino. También puede notarse la banda característica del grupo carbonilo C=O

en 1688.39 cm^{-1} . Asimismo, se observan las absorciones C=C en 1544.33 y 1433.01 cm^{-1} , características de anillos aromáticos. De igual manera, se perciben las absorciones C-N en 1364.11 y 1048.08 cm^{-1} . Por último, en 830.48 , 699.61 cm^{-1} podemos apreciar las absorciones C-H correspondientes al grupo fenilo. En la Tabla 20 se resumen estos datos.

Tabla 20. Datos de IR del ligante **L4**

cm^{-1}	Origen
3300.13	OH
3135.53	NH
1668.39	C=O
1544.33, 1433.01	C=C
1364.11, 1048.08	C-N
830.48, 699.61	C-H

Si se compara el espectro de IR del compuesto **9** (Figura 22) con el obtenido anteriormente (Figura 24), se puede apreciar cómo desaparece la banda de 1724.73 cm^{-1} correspondiente al carbonilo del grupo éster que anteriormente estaba presente en el compuesto **9**, pero no en la estructura del ligante **L4**.

Además, aparece una nueva banda en 3300.13 cm^{-1} correspondiente al grupo hidroxilo, lo cual corrobora que la reacción se llevó a cabo correctamente y se obtuvo el ligante **L4**.

El espectro de RMN de ^1H del ligante **L4** se muestra en la Figura 25.

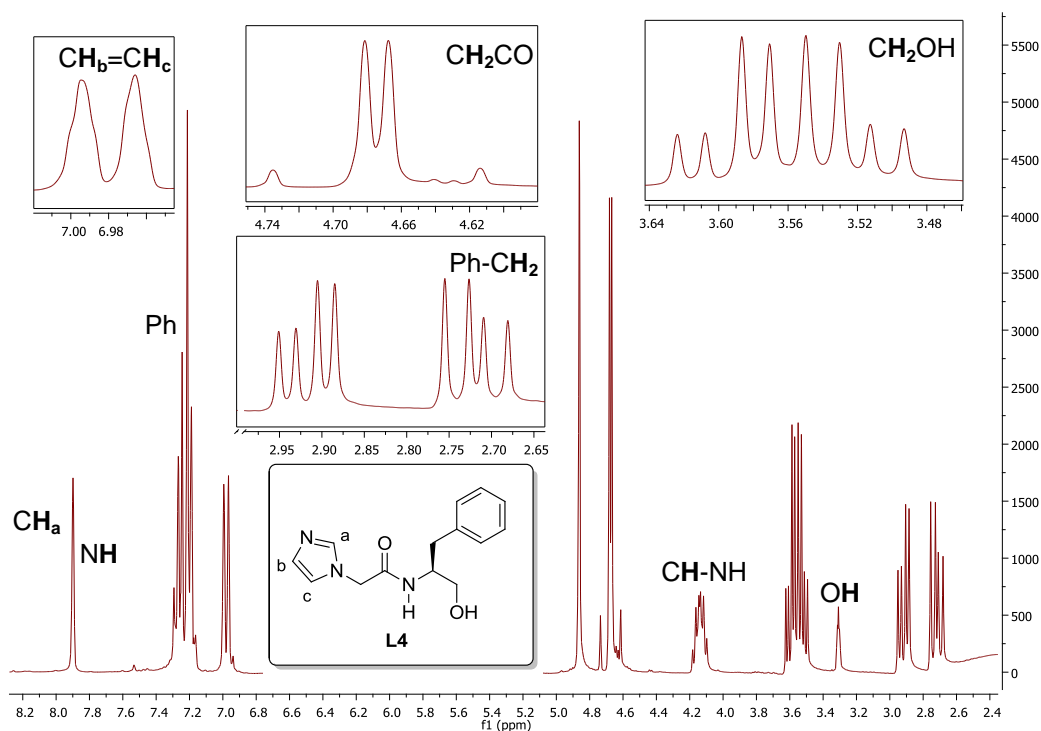


Figura 25. RMN de ^1H del ligante L4

En este espectro se pueden observar dos señales dobles de dobles en 2.72 y 2.91 ppm, ambas con constantes de acoplamiento de 12.0 y 20.0 Hz que integran cada una para 1H, las cuales corresponden a los hidrógenos del carbono bencílico ($\text{CH}_2\text{-Ph}$). Se ve una señal ancha en 3.31 ppm que integra para 1H, la cual es del hidrógeno del grupo hidroxilo (OH). Se observa un par de señales dobles de dobles: una en 3.52 ppm con constantes de acoplamiento de 8.0 y 16.0 Hz, la otra en 3.59 ppm con constantes de acoplamiento de 4.0 y 8.0 Hz; ambas integran cada una para 1H, las cuales corresponden a los hidrógenos del carbono unido al hidroxilo ($\text{CH}_2\text{-OH}$). En 4.14 ppm se aprecia una señal múltiple que integra para 1H, que es del hidrógeno del carbono unido al grupo amino (CH-NH). El sistema AB que se observa en las señales de 4.67 y 4.68 ppm con constante de acoplamiento de 24.0 Hz, donde ambas integran

para 1H, corresponde a los protones del carbono unido al carbonilo (CH_2CO). En 6.98 ppm se ve una señal doble con constante de acoplamiento de 8.6 Hz que integra para 2H, la cual pertenece a los hidrógenos de los carbonos 4 y 5 del anillo de imidazol ($\text{CH}_b = \text{CH}_c$). En 7.23 ppm se ve una señal múltiple que integra para 5H, la cual pertenece a los hidrógenos del grupo fenilo (Ph). En 7.89 ppm se observa una señal simple que integra para 1H, que es del hidrógeno unido al nitrógeno (NH). Finalmente, en 7.90 ppm se aprecia una señal simple que integra para 1H, que corresponde al hidrógeno en posición 2 del anillo de imidazol (CH_a). En la Tabla 21 se resumen estos datos.

Tabla 21. Datos de RMN de ^1H del ligante L4

Señal	δ [ppm]	Integración	Corresponde a	J [Hz]
dd	2.72	1H	Ph- CH_2	12.0, 20.0
dd	2.91	1H		
a	3.31	1H	OH	-
dd	3.52	1H	CH_2 -OH	8.0, 16.0
dd	3.59	1H		4.0, 8.0
m	4.14	1H	CH-NH	-
Sistema AB	4.67	1H	CH_2CO	24.0
Sistema AB	4.68	1H		
d	6.98	2H	$\text{CH}_b = \text{CH}_c$	8.6
m	7.23	5H	Ph	-
s	7.89	1H	NH	-
s	7.90	1H	CH_a	-

La ausencia de la señal simple en 3.73 ppm del grupo metoxi del éster (CH_3O) y la presencia de los 2 dd en 3.52 y 3.59 ppm correspondientes al

metileno unido al hidroxilo nos confirman que la reacción se llevó a cabo correctamente.

Del ligante **L4** se obtuvieron cristales apropiados para su estudio por DRX de monocristal, confirmando la estructura sugerida con base en los resultados de IR y RMN de ^1H .

La estructura cristalina se presenta en la Figura 26 y los parámetros cristalográficos se muestran en la Tabla 22.

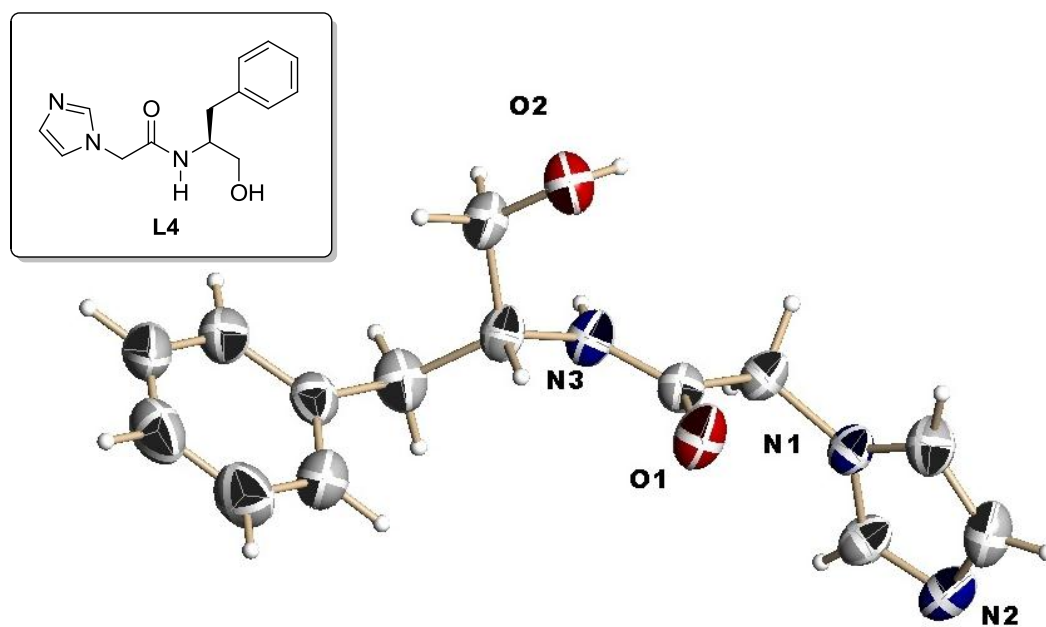


Figura 26. Representación ORTEP de la estructura cristalina del ligante L4

Tabla 22. Parámetros cristalográficos del ligante L4

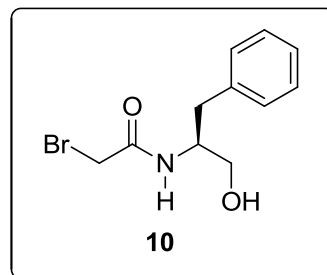
Datos cristalográficos	L4
Color y forma	Prismas incoloros
Fórmula empírica	$C_{14}H_{17}N_3O_2$
Peso molecular	259.31 g/mol
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21
Dimensiones de la celda unitaria	a = 5.0007 (10) Å b = 8.4124 (17) Å c = 16.2290 (3) Å
Ángulos de la celda unitaria	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 97.029 (3)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	677.6 (2) Å ³
Densidad (calculada)	1.271 g/cm ³
Tamaño de cristal	0.07 mm x 0.11 mm x 0.14 mm

Cabe mencionar que **L4** también se preparó a partir de **L5** con el procedimiento descrito en el punto 4.2.1.8; para este caso, se obtuvo el ligante **L4** con un 30 % de rendimiento, mejorando en casi el doble el rendimiento químico obtenido con la primera ruta de síntesis propuesta. La identificación del compuesto obtenido mediante esta ruta alterna de síntesis se realizó por comparación en cromatografía en capa fina (utilizando un sistema de AcOEt:Hex:MeOH en relación 5:4:1) con respecto al producto obtenido en la primera ruta de síntesis.

5.1.5 Síntesis de L5

5.1.5.1 Preparación de la (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acetamida (10)

Se obtuvo la (S)-2-bromo-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acetamida, **10**, (3.79 g, 86 %) como un sólido de color blanco (P. F. = 83 °C).



El espectro de IR del compuesto **10** se muestra en la Figura 27.

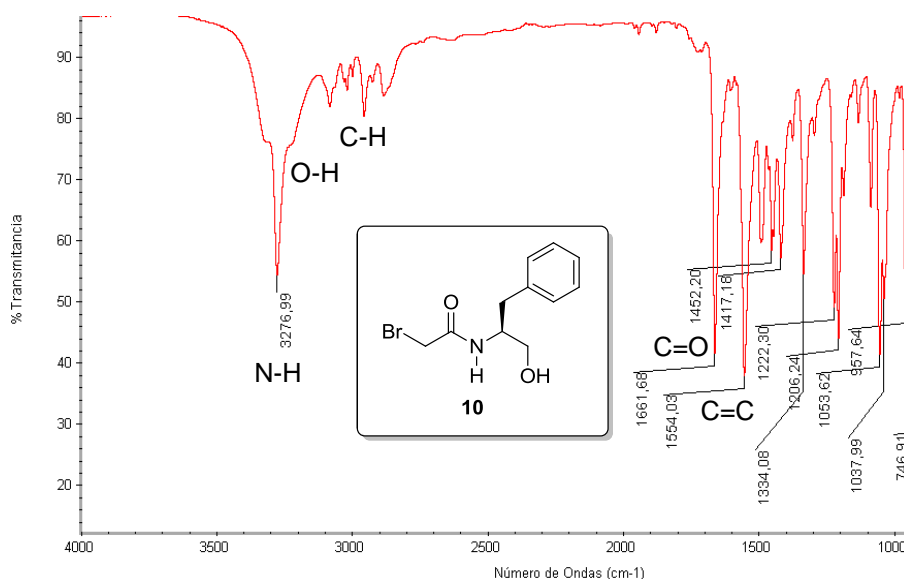


Figura 27. IR del compuesto **10**

En el espectro se observa la banda de absorción intensa correspondiente al estiramiento N-H a 3276 cm^{-1} ; esta se nota ancha por el traslape con el estiramiento del grupo hidroxilo O-H que tiene su máximo alrededor de 3200 cm^{-1} . También puede notarse el estiramiento C-H en 2970 cm^{-1} . Se ve la banda de absorción intensa característica de un carbonilo C=O de amida en 1661 cm^{-1} .

Por último, se presentan las bandas dobles características de las absorciones C=C en 1554 y 1452cm^{-1} . En la Tabla 23 se resumen estos datos.

Tabla 23. Datos de IR del compuesto **10**

cm^{-1}	Origen
3276	N-H
3200	O-H
2970	C-H
1661	C=O
1554, 1452	C=C

La presencia del pico en 1661cm^{-1} correspondiente al carbonilo nos confirma que la reacción se llevó a cabo correctamente, pues no aparecía previamente en la materia prima (compuesto **1**).

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **10** se muestra en la Figura 28.

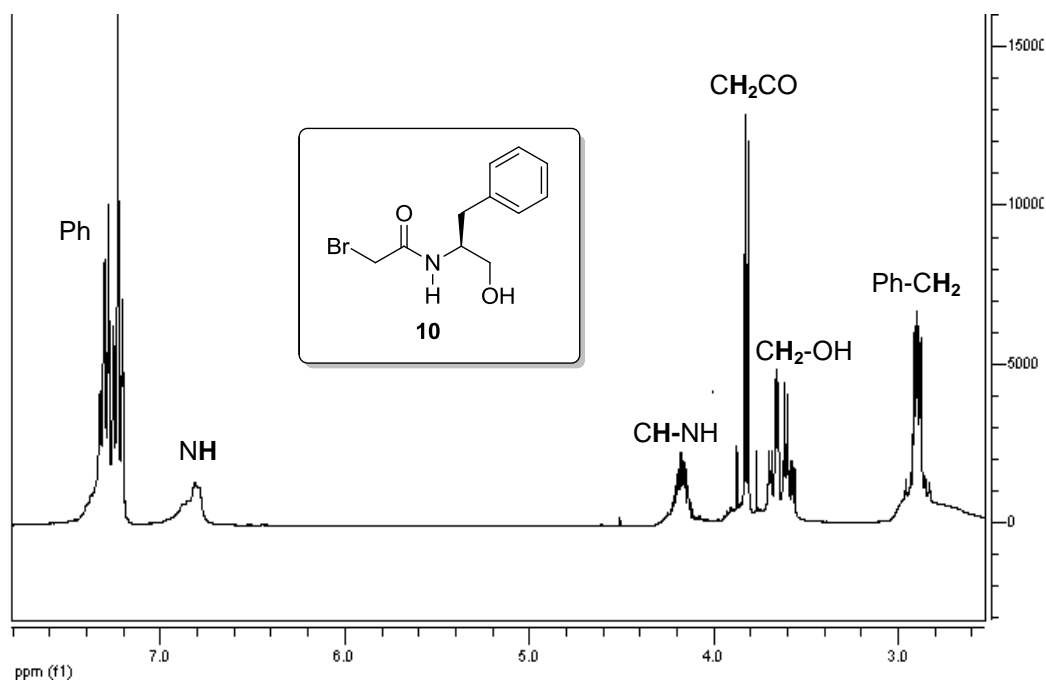


Figura 28. RMN de ^1H del compuesto **10**

En este espectro podemos observar un par de señales dobles de dobles entre 3.0 y 2.9 ppm que integran para 2H, las cuales corresponden a los hidrógenos del carbono bencílico (CH_2Ph). Se aprecia un par más de señales dobles de dobles entre 3.7 y 3.5 ppm que integra para 2H, el cual pertenece a los hidrógenos adyacentes al grupo hidroxilo (CH_2OH). El sistema AB que se observa entre 4.0 y 3.9 ppm que integra para 2H corresponde a los protones del carbono unido al carbonilo (CH_2CO). Posteriormente se tiene una señal múltiple a 4.2 ppm que integra para 1H, que es del hidrógeno del carbono unido al grupo amino (CHNH). En 6.9 ppm tenemos una banda ancha que integra para 1H y pertenece al hidrógeno de la amida (NH). Finalmente, en 7.3 ppm se observa una señal múltiple que integra para 5H, la cual es característica de los hidrógenos aromáticos del fenilo (Ph). En la Tabla 24 se resumen estos datos.

Tabla 24. Datos de RMN de ^1H del compuesto 10

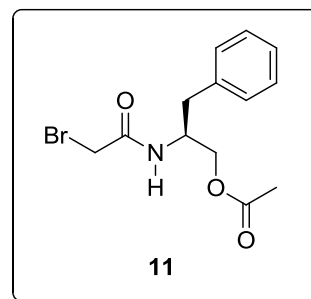
Señal	δ [ppm]	Integración	Corresponde a	J [Hz]
dd	2.90	1H	Ph- CH_2	2.8, 7.1
dd	3.00	1H		3.6, 6.5
dd	3.50	1H	CH_2 -OH	4.9, 11.1
dd	3.70	1H		3.9, 11.2
Sistema AB	3.90	1H	CH_2CO	5.5
Sistema AB	4.00	1H		4.8
m	4.20	1H	CH-NH	-
a	6.90	1H	NH	-
m	7.30	5H	Ph	-

El sistema AB en 3.95 ppm de los protones CH_2CO nos corroboran que la estructura es la deseada, pues es la señal nueva que se esperaba.

5.1.5.2 Preparación del acetato de (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropilo

(11)

Se obtuvo el acetato de (S)-2-(2-bromoacetamido)-3-fenilpropilo, **11**, (1.07 g, 93 %) como un sólido pastoso de color blanco (P. F. = 83 °C).



El espectro de RMN de ^1H del compuesto **11** se muestra en la Figura 29.

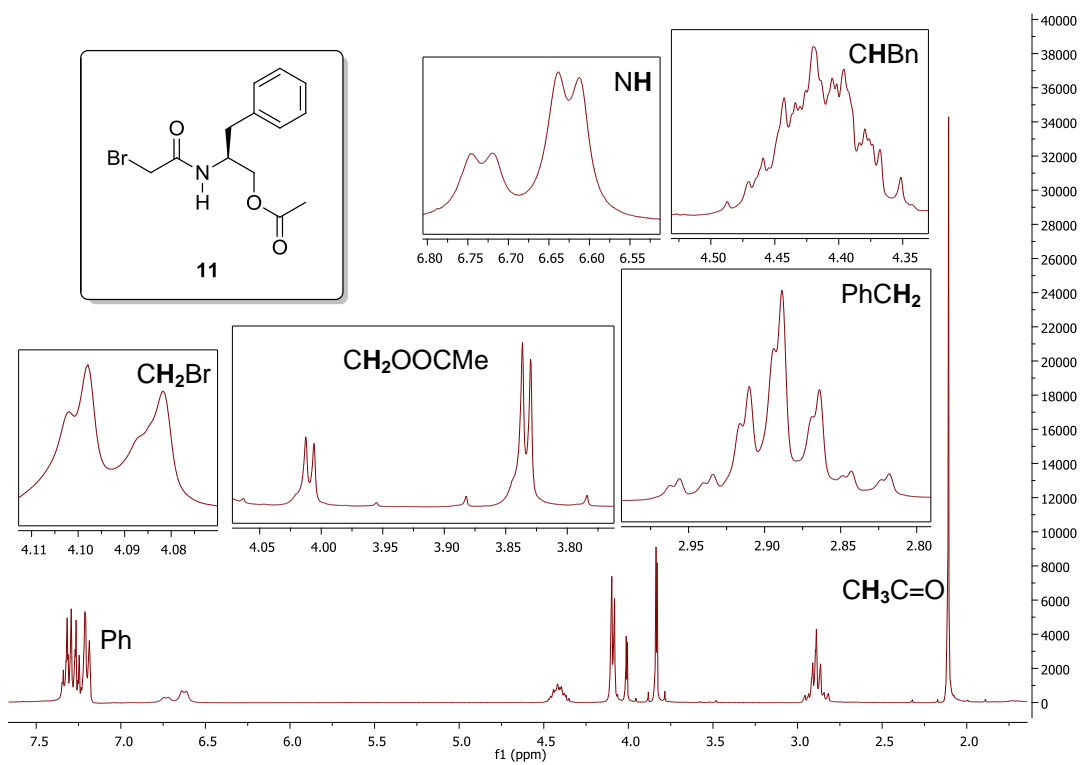


Figura 29. RMN de ^1H del compuesto **11**

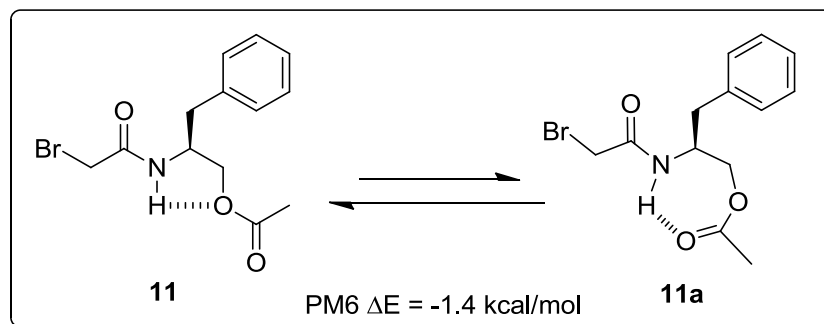
En este espectro se aprecia una señal simple en 2.11 ppm que integra para 3H y pertenece a los hidrógenos del grupo metilo ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$). También se pueden observar dos señales dobles de dobles: una en 2.85 ppm con constantes de acoplamiento de 7.4 y 13.7 Hz que integra para 1H, la otra en 2.92 ppm con constantes de acoplamiento de 6.5 y 13.7 Hz que integra para 1H; estas son de los hidrógenos del carbono bencílico (CH_2Ph). Se ve otro par de señales dobles de dobles: una en 3.84 ppm con constantes de acoplamiento de 13.7 y 17.2 Hz que integra para 1H, la otra en 4.01 ppm con constantes de acoplamiento de 13.7 y 15.7 Hz que integra para 1H; estas corresponden a los hidrógenos del carbono unido al grupo acetilo (CH_2OOCMe). En 4.09 ppm se aprecia una señal doble con constante de acoplamiento de 4.9 Hz que integra para 2H, la cual es de los hidrógenos del grupo metileno unido al bromo (CH_2Br). En 4.42 ppm se ve una señal múltiple que integra para 1H, la cual es del hidrógeno del grupo metino del bencilo (CHBn). Curiosamente, se pueden observar dos señales dobles muy bien definidas para el grupo amino (NH), como si se tratara de dos moléculas distintas: una aparece en 6.63 ppm con constante de acoplamiento de 7.6 Hz que integra para 1H; la otra aparece en 6.73 ppm con constante de acoplamiento de 7.7 Hz. Finalmente, en 7.27 se aprecia una señal múltiple que integra para 5H de los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo (Ph). En la Tabla 25 se resumen estos datos.

La presencia de la señal simple en 2.11 ppm que corresponde al $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ nos confirma que la estructura obtenida es la deseada, al ser la señal nueva esperada después de realizar esta reacción.

Tabla 25. Datos de RMN de ^1H del compuesto 11

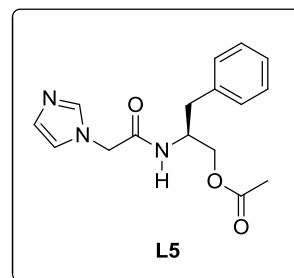
Señal	δ [ppm]	Integración	Corresponde a	J [Hz]
s	2.11	3H	$\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$	-
dd	2.85	1H	PhCH ₂	7.4, 13.7
dd	2.92	1H		6.5, 13.7
dd	3.84	1H	CH ₂ OOCMe	13.7, 17.22
dd	4.01	1H		13.7, 15.74
d	4.09	2H	CH ₂ Br	4.9
m	4.42	1H	CHBn	-
d	6.63	1H	NH	7.6
d	6.73	1H		7.7
m	7.27	5H	Ph	-

Como se observa en el espectro, las señales presentan una especie de pico "fantasma", hecho que es más notorio en el pico del NH pues incluso se desdoblan muy bien las señales y se aprecian definitivamente, por lo cual se propone que existen 2 conformeros (**11** y **11a**), cuya diferencia de energía (ΔE) es de 1.4 kcal/mol de acuerdo a cálculos teóricos semiempíricos realizados por el Dr. Víctor Manuel Rosas García (ver Esquema 35).⁶⁶

Esquema 35. Equilibrio dinámico propuesto de **11** a **11a**

5.1.5.3 Preparación del acetato de (*S*)-2-(2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropilo (**L5**)

Se obtuvo el acetato de (*S*)-2-(2-(1*H*-imidazol-1-il)acetamido)-3-fenilpropilo, **L5**, (0.22 g, 66 %) como un sólido cristalino incoloro (P. F. 82 – 84 °C).



El espectro de RMN de ^1H del ligante **L5** se muestra en la Figura 30.

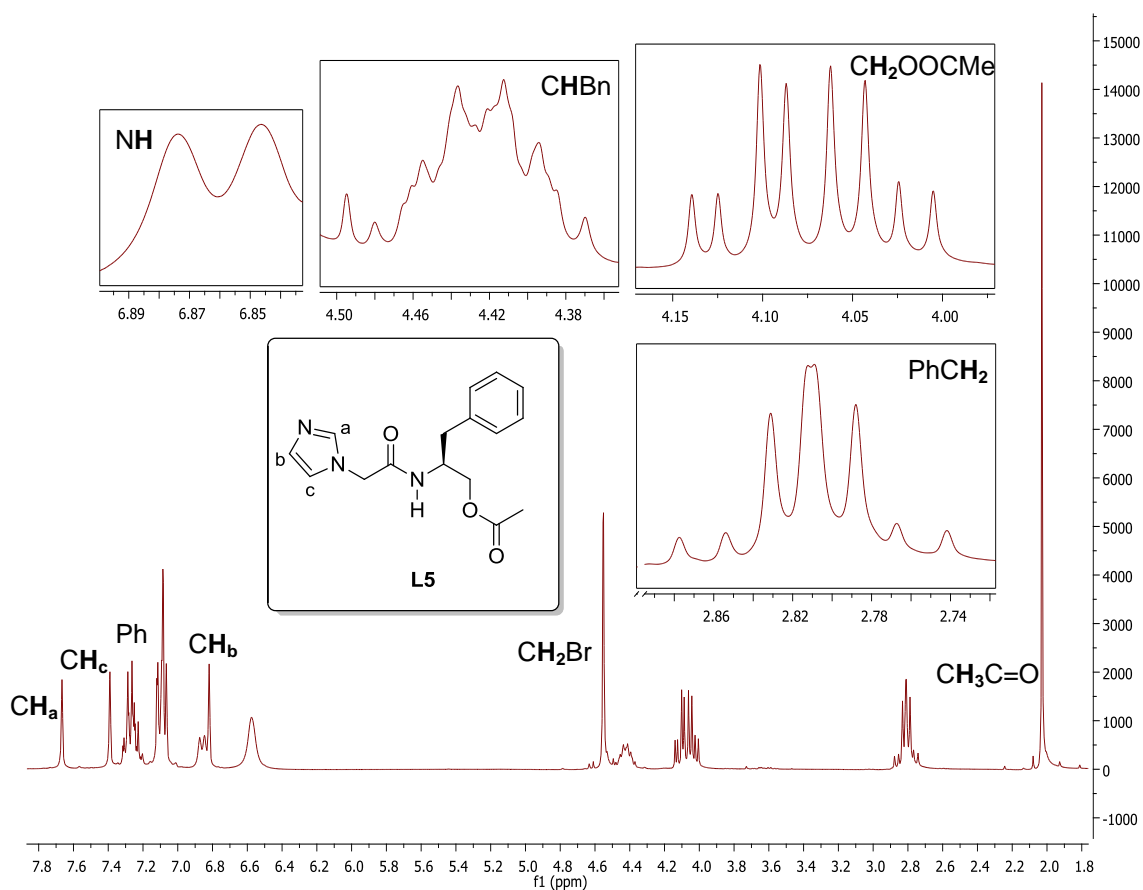


Figura 30. RMN de ^1H del ligante **L5**

En este espectro se aprecia una señal simple en 2.03 ppm que integra para 3H y pertenece a los hidrógenos del grupo metilo ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$). También se pueden observar dos señales dobles de dobles: una en 2.78 ppm con constantes de acoplamiento de 7.0 y 13.2 Hz que integra para 1H, la otra en 2.84 ppm con constantes de acoplamiento de 6.4 y 13.2 Hz que integra para 1H; estas son de los hidrógenos del carbono bencílico (CH_2Ph). Se ve otro par de señales dobles de dobles: una en 4.03 ppm con constantes de acoplamiento de 5.8 y 11.4 Hz que integra para 1H, la otra en 4.11 ppm con constantes de acoplamiento de 4.4 y 11.4 Hz que integra para 1H; estas corresponden a los hidrógenos del carbono unido al grupo acetilo (CH_2OOCMe). En 4.42 ppm se aprecia una señal múltiple que integra para 1H, la cual es del hidrógeno del grupo metino del bencilo (CHBn). En 4.54 ppm se aprecia una señal simple que integra para 2H, la cual es de los hidrógenos del grupo metileno unido al bromo (CH_2Br). Se nota una señal simple en 6.81 ppm que integra para 1H; esta corresponde al hidrógeno del carbono en posición 4 del anillo de imidazol (CH_b). Se puede observar una señal doble en 6.86 ppm con constante de acoplamiento de 8.2 Hz que integra para 1H, el cual es el hidrógeno del grupo amino (NH). En 7.20 se aprecia una señal múltiple que integra para 5H, y es de los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo (Ph). En 7.39 ppm se ve una señal simple que integra para 1H, la cual corresponde al hidrógeno del carbono en posición 5 del anillo de imidazol (CH_c). Finalmente, en 7.67 ppm se aprecia una señal simple que integra para 1H y pertenece al hidrógeno del carbono en posición 2 del anillo de imidazol (CH_a). En la Tabla 25 se resumen estos datos.

Tabla 26. Datos de RMN de ^1H del ligante L5

Señal	δ [ppm]	Integración	Corresponde a	J [Hz]
s	2.03	3H	$\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$	-
dd	2.78	1H	PhCH_2	7.0, 13.2
dd	2.84	1H		6.4, 13.2
dd	4.03	1H	CH_2OOCMe	5.8, 11.4
dd	4.11	1H		4.4, 11.4
m	4.42	1H	CHBn	-
s	4.54	2H	CH_2Br	-
s	6.81	1H	CH_b	-
d	6.86	1H	NH	8.2
m	7.20	5H	Ph	-
s	7.39	1H	CH_c	-
s	7.67	1H	CH_a	-

La aparición de las señales simples en 7.67, 6.81 y 7.39 ppm correspondientes a los protones del ciclo de imidazol ($\text{CH}_{a,b,c}$, respectivamente) nos confirman que reacción se llevó a cabo correctamente, pues son las señales nuevas que se esperaban.

Del ligante L5 se obtuvieron cristales apropiados para su estudio por DRX de monocristal confirmando lo sugerido por los resultados de RMN de ^1H . La estructura cristalina se presenta en la Figura 31 y los parámetros cristalográficos se muestran en la Tabla 27.

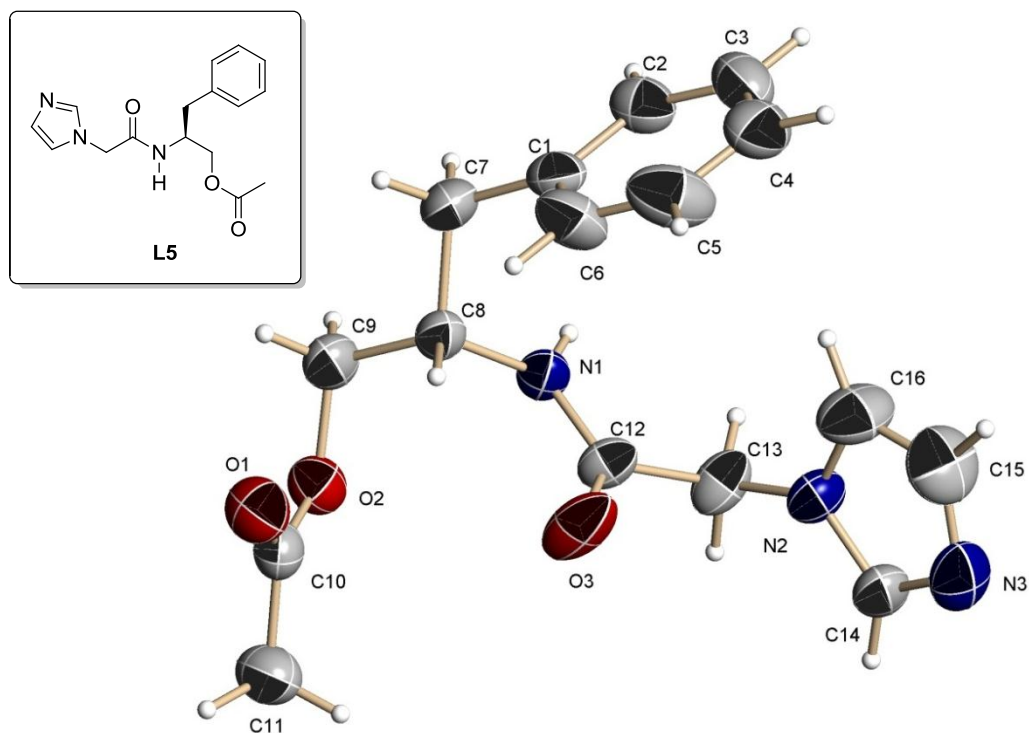


Figura 31. Representación ORTEP de la estructura cristalina del ligante **L5**

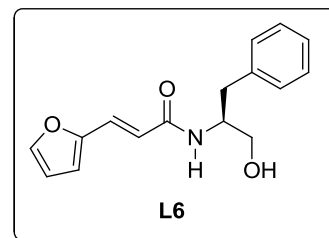
Tabla 27. Parámetros cristalográficos del ligante **L5**

Datos cristalográficos	L5
Color y forma	Prismas incoloros
Fórmula empírica	$C_{16}H_{19}N_3O_3$
Peso molecular	301.34 g/mol
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P212121
Dimensiones de la celda unitaria	a = 7.7662 (11) Å b = 12.2034 (17) Å c = 16.4840 (2) Å
Volumen	1562.3 Å ³
Densidad (calculada)	1.281 g/cm ³
Tamaño de cristal	0.23 mm x 0.29 mm x 0.40 mm

5.1.6 Síntesis de L6

5.1.6.1 Preparación de la (S,E)-3-(furan-2-il)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L6)

Se obtuvo la (S,E)-3-(furan-2-il)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida, **L6**, (0.57 g, 68 %) como un sólido de color amarillo (P. F. 108.2 – 111.4 °C).



El espectro de IR del ligante **L6** se muestra en la Figura 32.

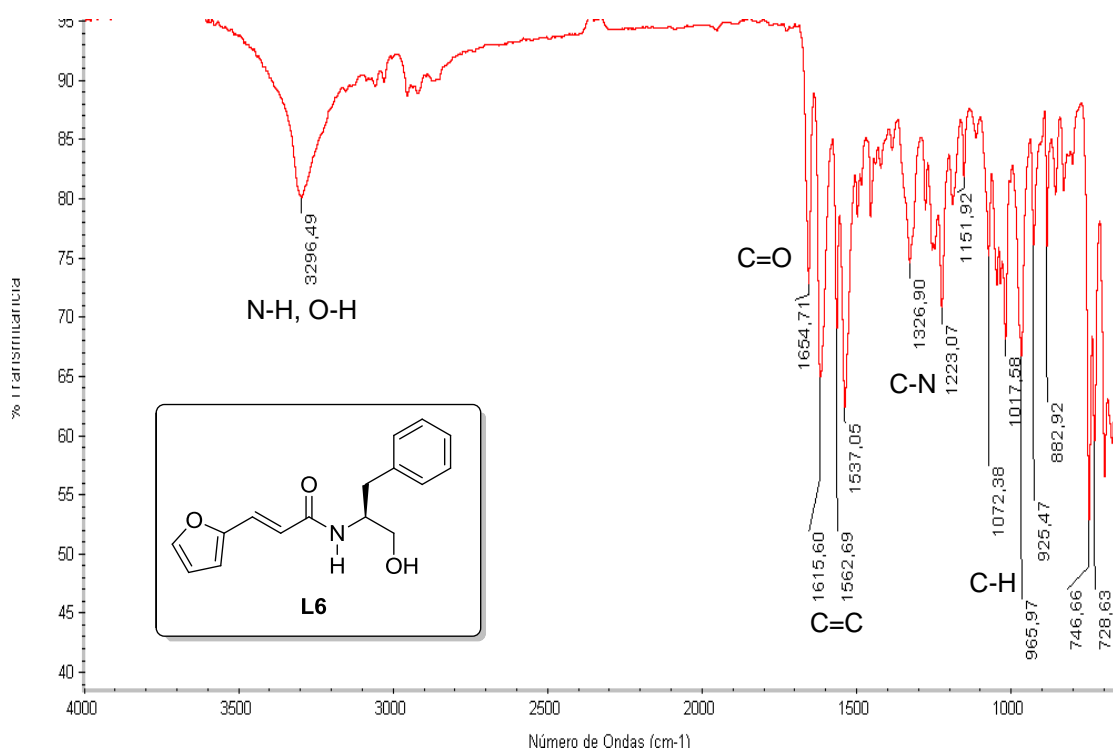


Figura 32. IR del ligante **L6**

En este espectro se pueden apreciar las bandas de estiramiento N-H y O-H en 3296.49 cm⁻¹. También puede verse la banda característica del carbonilo (C=O) en 1654.71 cm⁻¹. Asimismo, pueden notarse las absorciones C=C en 1615.60, 1562.69 y 1537.05 cm⁻¹, región característica de anillos

aromáticos, insaturaciones y ciclos de furano. En 1326.90 cm^{-1} se aprecia la banda correspondiente al enlace C-N. Por último, se ven las absorciones C-H en 965.27 y 925.47 cm^{-1} . En la Tabla 28 se resumen estos datos.

Tabla 28. Datos de IR del ligante L6

cm^{-1}	Origen
3296.49	N-H, O-H
1654.71	C=O
1615.60, 1562.69, 1537.05	C=C
1326.90	C-N
965.27, 925.47	C-H

La ausencia del pico característico del enlace P=O que estaba en 1250 cm^{-1} nos confirma que el grupo fosfónico ha desaparecido de la molécula.

El espectro de RMN de ^1H del ligante L6 se muestra en la Figura 33.

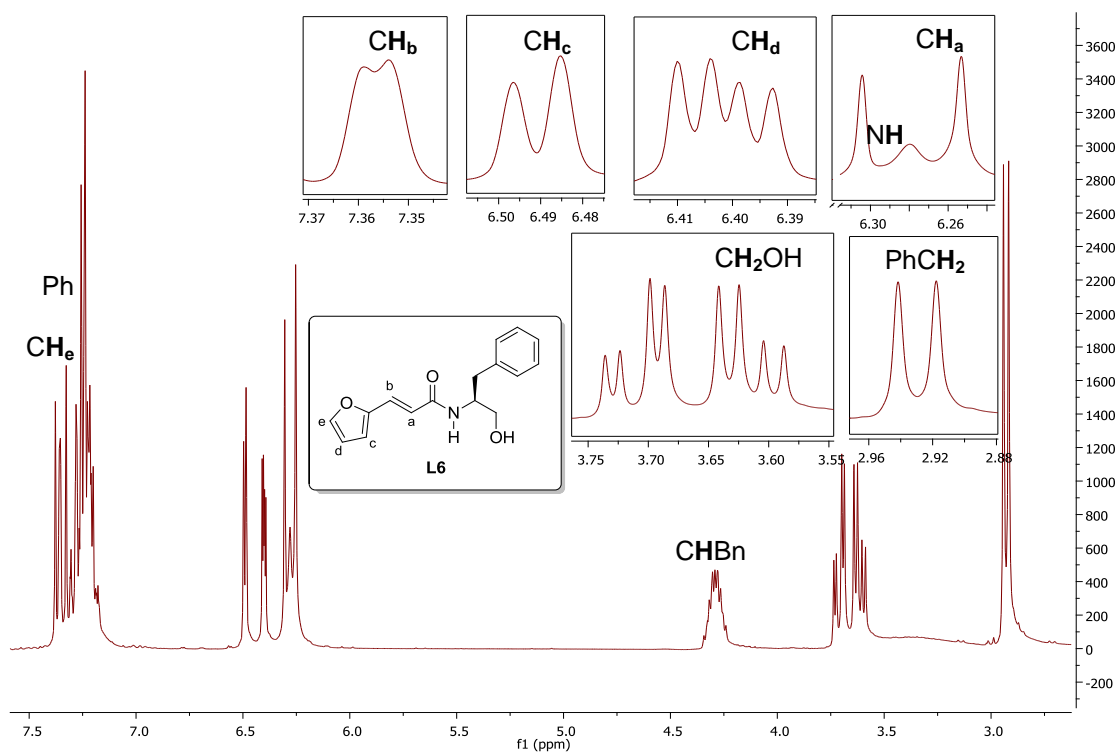


Figura 33. RMN de ^1H del ligante L6

En este espectro se aprecia una señal doble en 2.93 ppm que integra para 2H y pertenece a los hidrógenos del carbono bencílico (CH_2Ph). Se observan dos señales dobles de dobles: una en 3.61 ppm con constantes de acoplamiento de 5.1 y 11.2 Hz que integra para 1H, la otra en 3.71 ppm con constantes de acoplamiento de 3.7 y 11.2 Hz que integra para 1H; estas son de los hidrógenos adyacentes al grupo hidroxilo (CH_2OH). En 4.29 ppm se aprecia una señal múltiple que integra para 1H, la cual es del hidrógeno del grupo metino del bencilo (CHBn). En 6.28 ppm se ve una señal ancha que integra para 1H y pertenece al hidrógeno del grupo amino (NH). Asimismo, en 6.29 ppm se observa el centro de una señal doble con constante de acoplamiento de 15.3 Hz que integra para 1H, la cual corresponde al hidrógeno del carbono unido al carbonilo (CH_a). En 6.40 se aprecia una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de 1.8 y 3.4 Hz que integra para 1H, que es para el hidrógeno del carbono en posición 4 del anillo de furano (CH_d). Se nota en 6.49 ppm una señal doble con constante de acoplamiento de 3.4 Hz que integra para 1H; esta pertenece al hidrógeno del carbono en posición 5 del anillo de furano (CH_e). En 7.24 se aprecia una señal múltiple que integra para 6H: 5H aromáticos del grupo fenilo (Ph) y 1H del carbono en posición 2 del anillo de furano (CH_f). Finalmente, en 7.35 se aprecia una señal doble con constante de acoplamiento de 1.5 Hz que integra para 1H y pertenece al hidrógeno del carbono directamente unido al anillo de imidazol (CH_b). En la Tabla 29 se resumen estos datos.

Tabla 29. Datos de RMN de ^1H del ligante L6

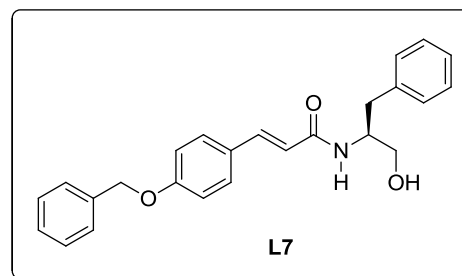
Señal	δ [ppm]	Integración	Corresponde a	J [Hz]
d	2.93	2H	PhCH ₂	7.2
dd	3.61	1H	CH ₂ OH	5.1, 11.2
dd	3.71	1H		3.7, 11.2
m	4.29	1H	CHBn	-
a	6.28	1H	NH	-
d	6.29	1H	CH _a	15.3
dd	6.40	1H	CH _d	1.8, 3.4
d	6.49	1H	CH _c	3.4
m	7.24	6H	Ph, CH _e	-
d	7.35	1H	CH _b	1.5

La ausencia de las señales del grupo fosfónico (**t**, 1.26 ppm, CH₃CH₂O y **m**, 4.12 ppm, CH₃CH₂O), así como la presencia de las señales del ciclo y la insaturación (CH_{a-e}) nos confirman que la reacción se efectuó correctamente.

5.1.7 Síntesis de L7

5.1.7.1 Preparación de la (S,E)-3-(4-(benciloxi)fenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida (L7)

Se obtuvo la (S,E)-3-(4-(benciloxi)fenil)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida, **L7**, (1.18 g, 79 %) como un sólido de color blanco (P. F. 186.4 – 187.7 °C).



El espectro de IR del ligante **L7** se muestra en la Figura 34.

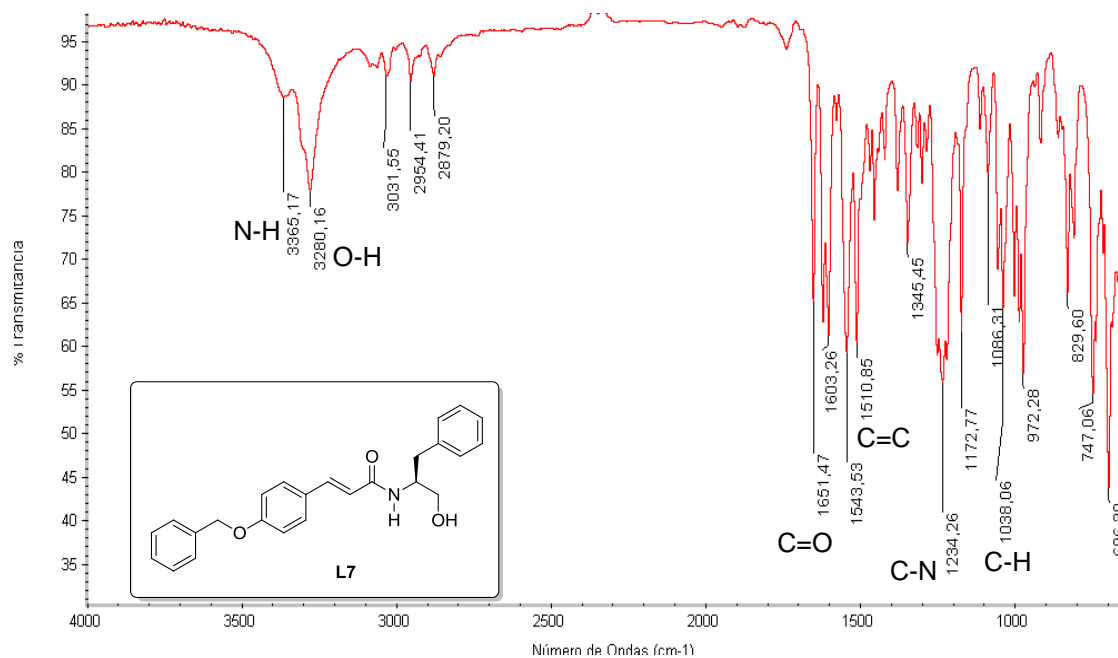


Figura 34. IR del ligante L7

En este espectro se puede apreciar el estiramiento N-H en 3365.17 cm⁻¹. La banda del hidroxilo (O-H) se ve en 3280.16 cm⁻¹. Se nota la banda del carbonilo (C=O) en 1651.47 cm⁻¹. En 1543.53 y 1510.85 cm⁻¹ se aprecian las absorciones C=C de anillos aromáticos e insaturaciones. Se observa la banda del enlace C-N en 1234.26 cm⁻¹. Por último, se ven las absorciones C-H en 1038.06 y 972.28 cm⁻¹. En la Tabla 29 se resumen estos datos.

Tabla 30. Datos de IR del ligante L7

cm ⁻¹	Origen
3365.17	N-H
3280.16	O-H
1651.47	C=O
1543.53, 1510.85	C=C
1234.26	C-N
1038.06, 972.28	C-H

La ausencia del pico característico del enlace P=O que estaba en 1250 cm^{-1} nos confirma que el grupo fosfónico ha desaparecido de la molécula.

El espectro de RMN de ^1H del ligante **L7** se muestra en la Figura 35.

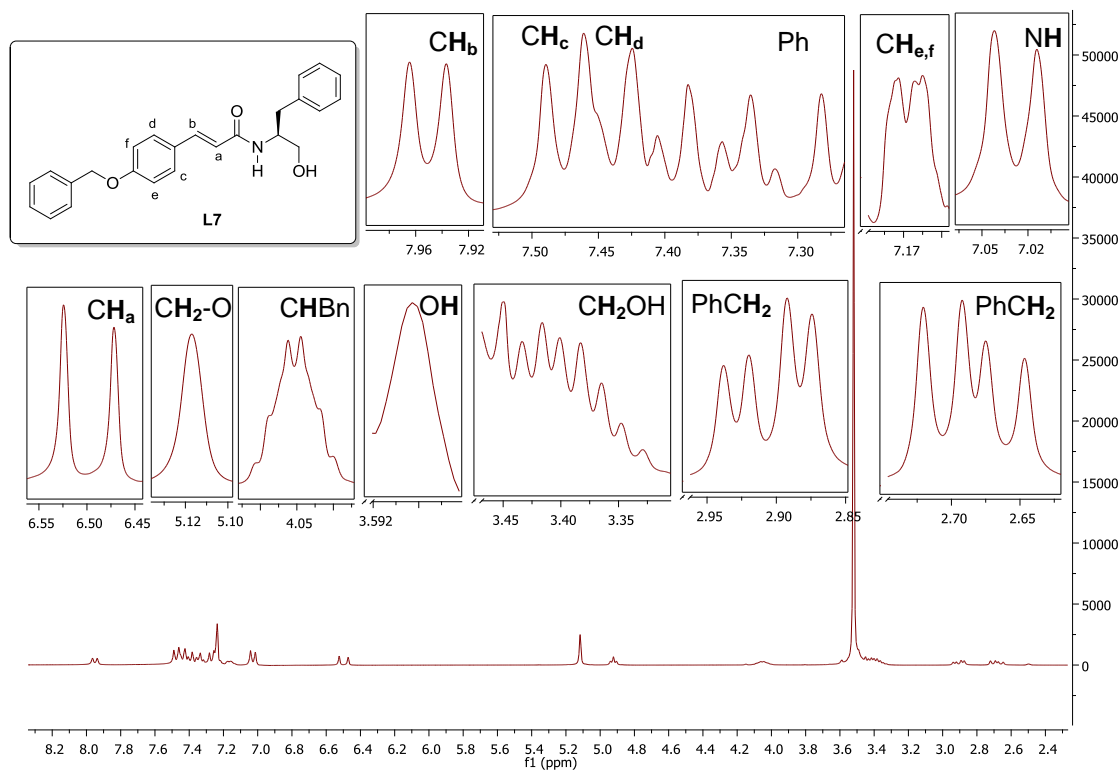


Figura 35. RMN de ^1H del ligante **L7**

En este espectro se pueden observar dos señales dobles de dobles: una en 2.68 ppm con constantes de acoplamiento de 8.5 y 13.7 Hz que integra para 1H, la otra en 2.91 ppm con constantes de acoplamiento de 5.4 y 13.7 Hz que integra para 1H; estas son de los hidrógenos del carbono bencílico (CH_2Ph). Se ve otro par de señales dobles de dobles: una en 3.36 ppm con constantes de acoplamiento de 5.6 y 10.7 Hz que integra para 1H, la otra en 3.43 ppm con

constantes de acoplamiento de 4.6 y 9.9 Hz que integra para 1H; estas corresponden a los hidrógenos adyacentes al grupo hidroxilo (CH_2OH). En 3.59 ppm se aprecia una señal ancha que integra para 1H, la cual es del hidrógeno del grupo hidroxilo (OH). En 4.05 ppm se ve una señal múltiple que integra para 1H y pertenece al hidrógeno del grupo metino del bencilo (CHBn). Asimismo, en 5.12 ppm se observa una señal simple que integra para 2H, la cual corresponde a los hidrógenos del carbono unido al oxígeno entre los dos ciclos ($\text{CH}_2\text{-O}$). En 6.50 ppm se aprecia una señal doble con constante de acoplamiento de 15.7 Hz, que es del hidrógeno del carbono de la insaturación unido al grupo carbonilo (CH_a). En 7.05 ppm puede observarse una señal doble con constante de acoplamiento de 8.3 Hz que integra para 1H y pertenece al hidrógeno del grupo amino (NH). En 7.16 ppm se nota una señal doble con constante de acoplamiento de 5.7 Hz que integra para 2H, que es para los hidrógenos de los carbonos del ciclo intermedio más cercanos al oxígeno (CH_e y CH_f). En 7.31 ppm se aprecia el centro de una señal múltiple que integra para 10H; esta pertenece a los hidrógenos de los radicales fenilos terminales (Ph). En 7.48 ppm se ve una señal doble con constante de acoplamiento de 8.5 Hz que corresponde a los hidrógenos de los carbonos del ciclo intermedio más cercanos a la insaturación (CH_c y CH_d). Finalmente, en 7.95 ppm se aprecia una señal doble con constante de acoplamiento de 8.3 Hz que integra para 1H y pertenece al hidrógeno del carbono de la insaturación unido al ciclo intermedio (CH_b). En la Tabla 31 se resumen estos datos.

Tabla 31. Datos de RMN de ^1H del ligante L7

Señal	δ [ppm]	Integración	Corresponde a	J [Hz]
dd	2.68	1H	PhCH ₂	8.5, 13.7
dd	2.91	1H		5.4, 13.7
dd	3.36	1H	CH ₂ OH	5.6, 10.7
dd	3.43	1H		4.6, 9.9
s	3.59	1H	OH	-
m	4.05	1H	CHBn	-
s	5.12	2H	CH ₂ -O	-
d	6.50	1H	CH _a	15.7
d	7.05	1H	NH	8.3
d	7.16	2H	CH _e , CH _f	5.7
m	7.31	10H	Ph	-
d	7.48	2H	CH _c , CH _d	8.5
d	7.95	1H	CH _b	8.3

La ausencia de las señales del grupo fosfónico (**t**, 1.26 ppm, CH₃CH₂O y **m**, 4.12 ppm, CH₃CH₂O), así como la aparición de las señales correspondientes a los hidrógenos de los anillos aromáticos, la insaturación y los hidrógenos unidos del carbono unidos al oxígeno corroboran que la estructura es la esperada.

5.2 Complejos

5.2.1 Síntesis de L1a y L1b

5.2.1.1 Procedimiento I

Al momento de la preparación de los complejos de estaño del ligante **L1**, las soluciones se tornaron gradualmente en suspensiones lechosas a partir de los 40 minutos de reacción. Después de la filtración, ambos licores madre fueron colocados en el congelador y los sólidos se llevaron a sequedad. Las posibles sales de potasio de **L1** se apreciaban como líquidos ligeramente viscosos, por lo cual se consideró una posible descomposición de las mismas y se repitieron los experimentos.

Se obtuvieron los espectros de IR de las sales de potasio inmediatamente después de su preparación ($t = 0$), comparándolos con el ligante **L1** (Figura 36).

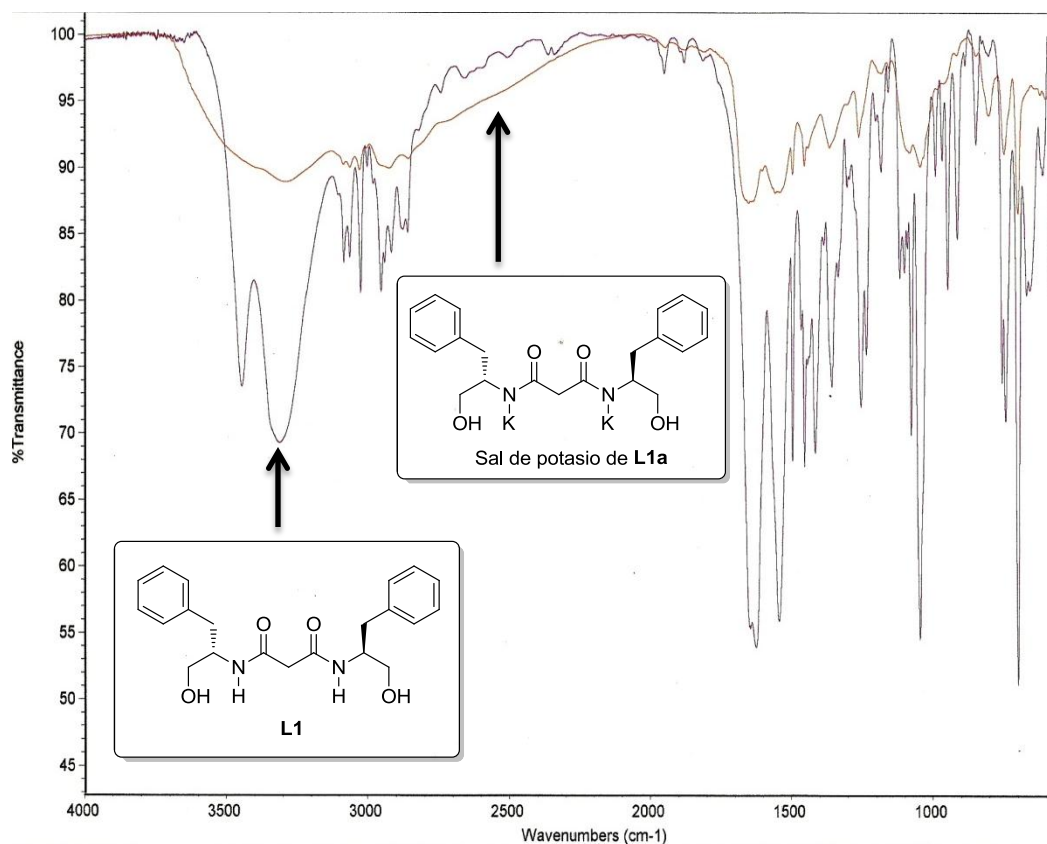


Figura 36. IR de la sal de potasio de L1a a $t = 0$ y su comparación con L1

Como puede observarse, las señales encima de los 3300 cm^{-1} que corresponden a los enlaces O-H y N-H han desaparecido, lo cual nos indica que la reacción se llevó a cabo correctamente. Sin embargo, se volvió a correr un IR de la misma muestra para observar si existía la descomposición pensada conforme pasaba el tiempo (Figura 37).

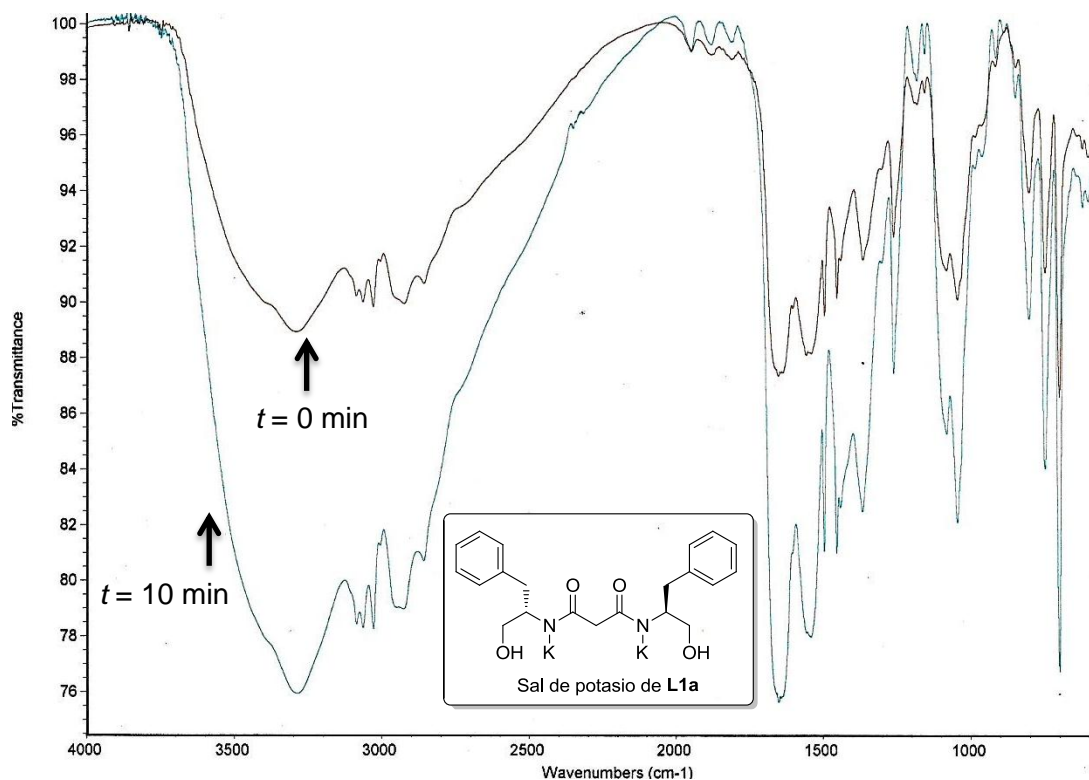


Figura 37. IR de la sal de potasio de **L1a** a $t = 0$ y $t = 10$ min

Como puede observarse en este espectro, todos los picos presentan una marcada disminución en su % de transmitancia, especialmente los que se encuentran en la zona de los 3300 cm^{-1} ; por lo tanto, se puede suponer que posiblemente la sal de potasio se está hidratando. Resultados similares se presentaron para el caso de **L1b**.

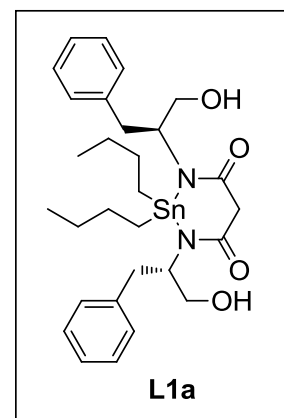
Debido a esto, se decide llegar a los complejos de **L1** mediante el Procedimiento II: preparando las sales de potasio *in situ*.

5.2.1.2 Procedimiento II

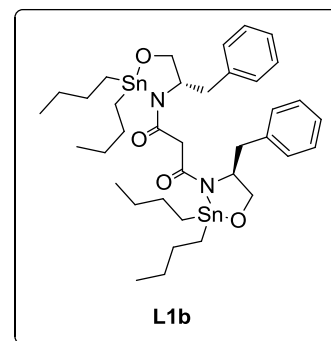
Una vez obtenida la suspensión lechosa a partir del *tert*-butóxido, se agregó el Bu_2SnCl_2 e inmediatamente la suspensión se tornó a una solución cristalina ligeramente amarilla para **L1a** y café clara para **L1b**.

Los resultados de cada experimento fueron:

Se obtuvo un sólido color beige (0.28 g, 57 %, P. F. 212 – 214 °C), el cual se esperaba que fuera la 2,2-dibutil-1,3-bis((*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-1,3,2-diazaestannano-4,6-diona, **L1a**.



Se obtuvo un sólido color café claro (0.18 g, 24 %, P. F. Se descompone a 240° C), el cual se esperaba que fuera la 1,3-bis((*S*)-4-bencil-2,2-dibutil-1,3,2-oxazaestanolidin-3-il)propan-diona, **L1b**.



En los análisis de RMN de ^1H se encontraron señales pertenecientes a los grupos Bu unidos al átomo de estaño, pero las señales restantes eran incongruentes con lo esperado.

Asimismo, se obtuvieron análisis de Espectrometría de Masas de Alta Resolución, pero no mostraron el ion molecular o las fragmentaciones para los complejos deseados.

Con base en lo anterior, se decidió repetir los experimentos, obteniendo resultados similares en todos los análisis.

Por lo tanto, se decidieron realizar análisis de RMN de ^{119}Sn , tanto recién iniciadas las reacciones ($t = 0$) como después de haberse aislado los sólidos ($t = 16$ h). En la Figura 38 se muestra $t = 0$ y en la Figura 39 el resultado para $t = 16$ h de **L1a**; cabe mencionar que los espectros de **L1b** son muy similares.

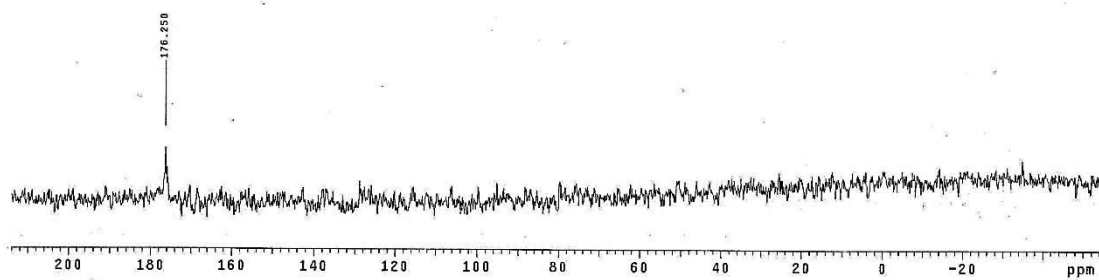


Figura 38. RMN de ^{119}Sn de **L1a** a $t = 0$

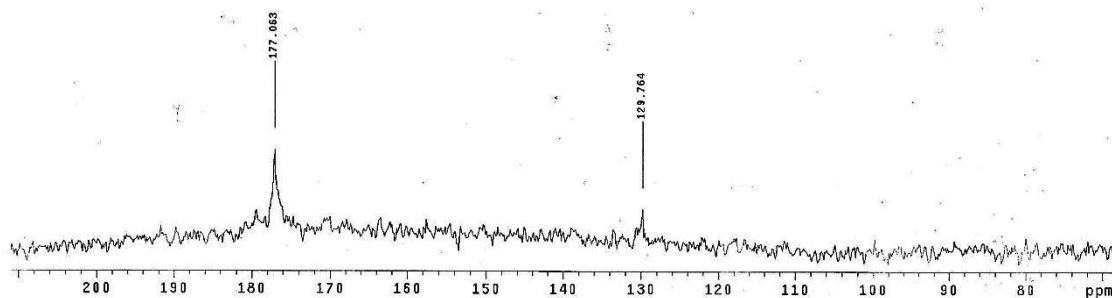


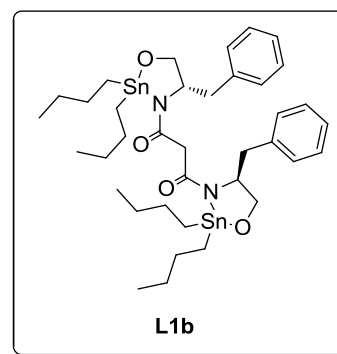
Figura 39. RMN de ^{119}Sn de **L1a** a $t = 16$ h

Al analizar la evolución de la reacción, se aprecia la formación inicial de un solo producto a $t = 0$, pero después hay una posible descomposición al aparecer más picos cuando se lleva hasta $t = 16$ h.

Con base en todo lo anteriormente descrito, aunque probablemente se obtienen los complejos de estaño, se descarta su capacidad para ser utilizados en pruebas biológicas debido a su carácter lábil al ambiente.

5.2.1.3 Procedimiento III

Se obtuvo un sólido color beige, el cual se esperaba que fuera la 1,3-bis((S)-4-bencil-2,2-dibutil-1,3,2-oxazaestanolidin-3-il)propan-diona, **L1b**.



El espectro de IR del complejo **L1b** se muestra en la Figura 40.

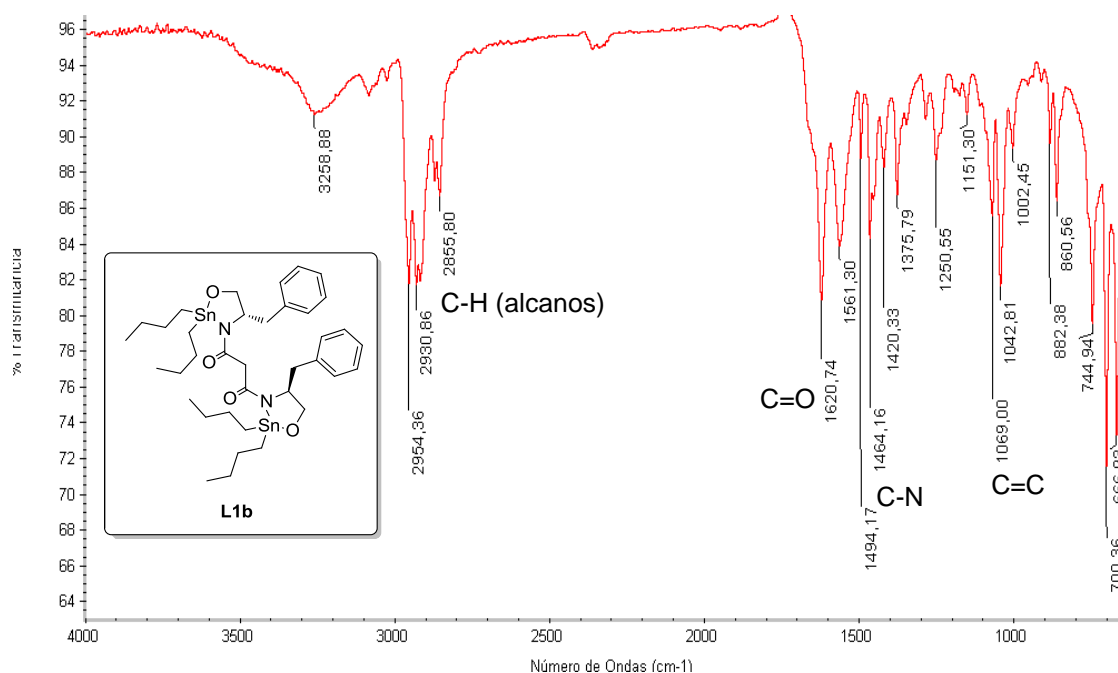


Figura 40. IR del complejo **L1b**

En este espectro se pueden apreciar las características bandas de estiramiento C-H de alcanos en 2954.36, 2930.86 y 2855.80 cm⁻¹. En 1620.74 cm⁻¹ se observa el pico del grupo carbonilo (C=O). Asimismo, pueden notarse las absorciones C-N en 1494.17 y 1464.16 cm⁻¹. Por 3ltimo, se perciben las absorciones C=C en 1069.00 y 1042.81 cm⁻¹, caracter3sticas de anillos arom3ticos. En la Tabla 32 se resumen estos datos.

Tabla 32. Datos de IR del complejo L1b

cm^{-1}	Origen
2954.36, 2930.86, 2855.80	C-H (alcanos)
1620.74	C=O
1494.17, 1464.16	C-N
1069.00, 1042.81	C=C

La principal diferencia en cuanto al IR del ligante **L1** (Figura 9) es que han desaparecido las bandas de estiramiento N-H y O-H que estaban en 3437.78 y 3297.86 cm^{-1} , respectivamente. Además, se observa la aparición de las bandas de estiramiento C-H características de alcanos, las cuales suelen aparecer entre 2960 – 2850 cm^{-1} .

Por lo anterior, podemos concluir que efectivamente se sustraen los protones indicados para que se forme el complejo deseado **L1b**. Sin embargo, al realizarle las pruebas de solubilidad para las pruebas biológicas correspondientes, los resultados arrojaron que este sólido sólo es parcialmente soluble en DMSO (incluso se le sometió a baño de ultrasonido y calentamiento, aun así no se solubilizó por completo). Por lo tanto, se descarta este complejo al no ser completamente soluble en alguno de los disolventes disponibles en el laboratorio.

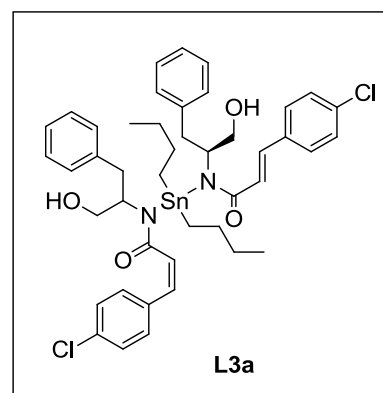
5.2.2 Síntesis de L3a y L3b

5.2.2.1 Procedimiento II

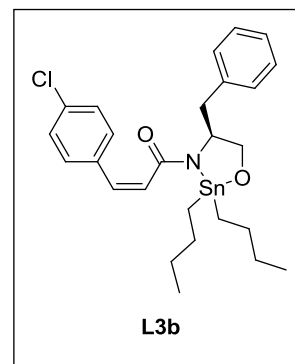
Una vez obtenida la suspensión lechosa a partir del *tert*-butóxido, se agregó el Bu_2SnCl_2 e inmediatamente la suspensión se tornó a una solución transparente ligeramente blanca para **L3a** y beige para **L3b**.

Los resultados de cada experimento fueron los siguientes:

Se obtuvo un sólido color blanco (0.03 g, 21 %, P. F. 197 – 199 °C), el cual se esperaba que fuera la (*Z*)-3-(4-clorofenil)-*N*-(dibutil((*E*)-3-(4-clorofenil)-*N*((*S*)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamido)estanil)-*N*-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)acrilamida, **L3a**.



Se obtuvo un sólido color beige (0.02 g, 12 %, P. F. 174 – 178 °C), el cual se esperaba que fuera la (*S,Z*)-1-(4-bencil-2,2-dibutil-1,3,2-oxazaestanolidin-3-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona, **L3b**.

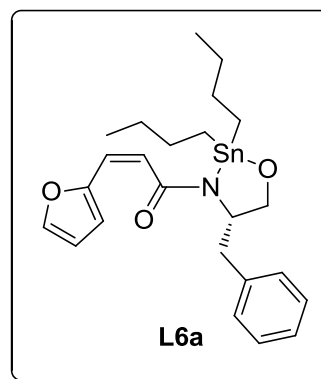


Los análisis realizados a estos compuestos (EMAR y RMN de ^1H y ^{119}Sn) presentaron exactamente el mismo patrón encontrado en **L1a** y **L1b**; por lo tanto, no existe evidencia contundente que nos indique la formación de los complejos propuestos; además, se descarta su capacidad para ser utilizados en pruebas biológicas debido a su carácter lábil al ambiente.

5.2.3 Preparación de L6a

5.2.3.1 Procedimiento III

Se obtuvo un sólido color café claro, el cual se esperaba que fuera la (S,Z)-1-(4-bencil-2,2-dibutil-1,3,2-oxazaestanolidin-3-il)-3-(furan-2-il)prop-2-en-1-ona, **L6a**.



El espectro de IR del complejo **L6a** se muestra en la Figura 41.

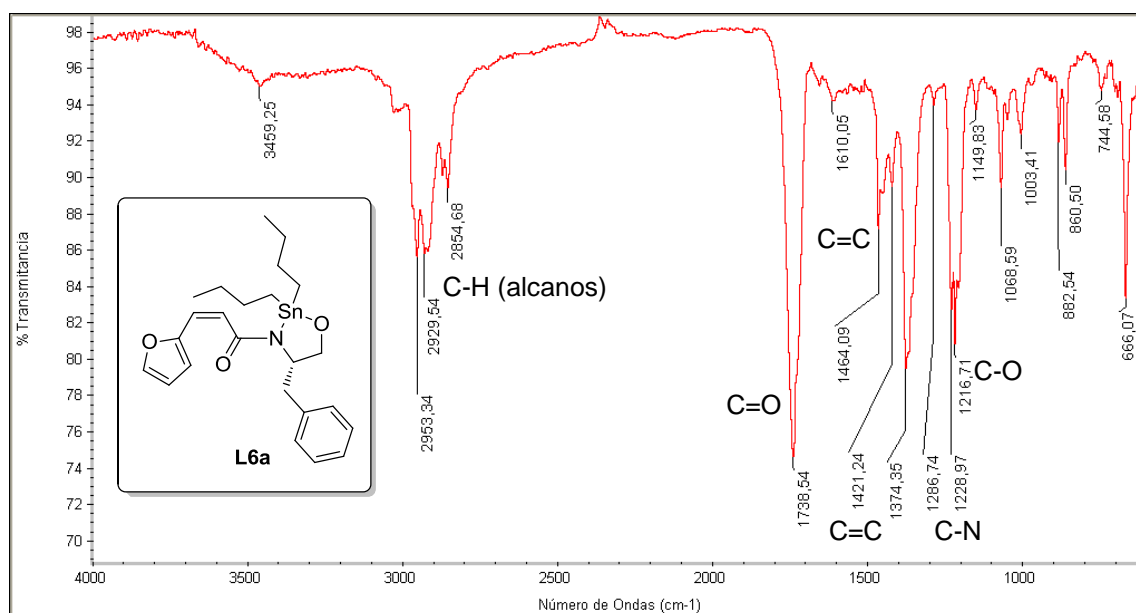


Figura 41. IR del complejo **L6a**

En este espectro se pueden apreciar las bandas características de estiramiento C-H de alcanos en 2953.34, 2929.54 y 2854.68 cm^{-1} . En 1738.54 cm^{-1} se observa el pico del grupo carbonilo (C=O). Asimismo, se notan las absorciones C=C de insaturaciones, aromáticos y furanos en 1464.09, 1421.24 y 1374.35 cm^{-1} . Se ve la absorción C-N en 1228.97 cm^{-1} . Por último, se aprecia la absorción C-O en 1216.71 cm^{-1} . En la Tabla 33 se resumen estos datos.

Tabla 33. Datos de IR del complejo L6a

cm ⁻¹	Origen
2953.34, 2929.54, 2854.68	C-H (alcanos)
1738.54	C=O
1464.09, 1421.24, 1374.35	C=C
1228.97	C-N
1216.71	C-O

La principal diferencia en cuanto al IR del ligante **L6** (Figura 32) es que ha desaparecido la banda de estiramiento N-H y O-H que estaba en 3296.49 cm⁻¹. Además, se observa la aparición de las bandas de estiramiento C-H características de alcanos, las cuales suelen aparecer entre 2960 – 2850 cm⁻¹.

Por lo anterior, podemos concluir que efectivamente se sustraen los protones indicados para que se forme el complejo deseado **L6a**.

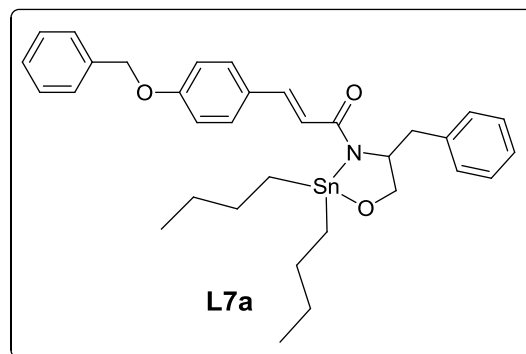
Sin embargo (tal y como sucediera con **L1b**), al realizarle las pruebas de solubilidad para las pruebas biológicas correspondientes, los resultados arrojaron que este sólido sólo es parcialmente soluble en DMSO (incluso se le sometió a baño de ultrasonido y calentamiento, aun así no se solubilizó por completo).

Por lo tanto, también se descarta este complejo al no ser soluble en alguno de los disolventes disponibles en el laboratorio.

5.2.4 Preparación de L7a

5.2.4.1 Procedimiento III

Se obtuvo un sólido color blanco, el cual se esperaba que fuera la (*E*)-1-(4-bencil-2,2-dibutil-1,3,2-oxazaestanolidin-3-il)-3-(4-(benciloxi)fenil)prop-2-en-1-ona, **L7a**.



El espectro de IR del complejo **L7a** se muestra en la Figura 42.

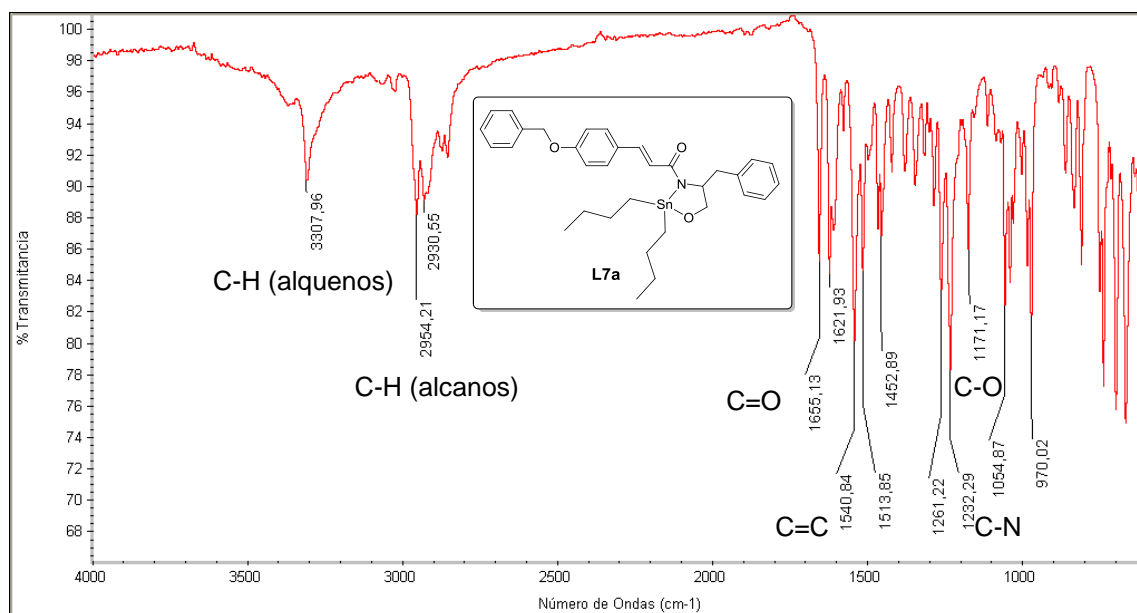


Figura 42. IR del complejo **L7a**

En este espectro se ve la banda de estiramiento C-H de alquenos en 3307.96 cm⁻¹. Se pueden apreciar las bandas características de estiramiento C-H de alcanos en 2954.21 y 2930.55 cm⁻¹. En 1655.13 cm⁻¹ se observa el pico

del grupo carbonilo (C=O). Asimismo, se notan las absorciones C=C de insaturaciones y aromáticos en 1540.84, 1513.85 y 1452.89 cm^{-1} . Se ve la absorción C-N en 1232.29 cm^{-1} . Por último, se aprecia la absorción C-O en 1054.87 cm^{-1} . En la Tabla 34 se resumen estos datos.

Tabla 34. Datos de IR del complejo **L7a**

cm^{-1}	Origen
3307.96	C-H (alquenos)
2954.21, 2930.55	C-H (alcanos)
1655.13	C=O
1540.84, 1513.85, 1452.89	C=C
1232.29	C-N
1054.87	C-O

La principal diferencia en cuanto al IR del ligante **L7** (Figura 34) es que han desaparecido las bandas de N-H y O-H que estaban en 3365.17 y 3280.16 cm^{-1} . Además, se observa la aparición de las bandas de estiramiento C-H características de alcanos, las cuales suelen aparecer entre 2960 – 2850 cm^{-1} .

Por lo anterior, podemos concluir que efectivamente se sustraen los protones indicados para que se forme el complejo deseado **L7a**. Sin embargo (tal y como sucediera con **L1b** y **L6a**), al realizarle las pruebas de solubilidad para la actividad biológica, los resultados arrojaron que este sólido sólo es parcialmente soluble en DMSO (incluso se le sometió a baño de ultrasonido y calentamiento, aun así no se solubilizó por completo). Por lo tanto, también se descarta este complejo al no ser completamente soluble en alguno de los disolventes disponibles en el laboratorio.

5.3 Actividad antibacteriana

Para realizar los análisis biológicos se realizaron pruebas de solubilidad de los compuestos a probar (ligantes). Todos los ligantes fueron solubles en EtOH.

En el caso de la evaluación de la actividad antimicrobiana mediante la prueba de difusión en disco, se muestran los resultados en la Tabla 35.

Tabla 35. Grado de inhibición a concentración de 1000 µg/mL en difusión en disco a las 48 horas

Compuesto	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
L1	++	+
L3	+	+
L4	++	+++
L5	++	+++
L6	+	+
L7	+++	+
Etanol	+	+
Ampicilina	++++	++++

+ = Bajo, ++ = Significativo, +++ = Bueno, ++++ = Excelente

Como se puede observar, los halos presentados por los compuestos fueron muy pequeños en comparación con el mostrado por el fármaco de referencia ampicilina, el cual presentó un halo de inhibición muy grande. Además, se midió el halo de inhibición del disolvente EtOH, mostrando uno muy pequeño; por lo tanto, no potencia considerablemente la inhibición de los ligantes al estar disueltos en él.

Posteriormente, se evaluaron las muestras utilizando la técnica de microdilución en caldo, reportada como de mayor sensibilidad. Los resultados se muestran en la Tabla 36 para *S. aureus* y en la Tabla 37 para *E. coli*.

Tabla 36. Actividad antibacteriana sobre *S. aureus* a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/mL}$)

Compuesto	1000	500	250	125	62.5	31.25
L1	+	+	-	-	-	-
L3	+	+	-	-	-	-
L4	+	+	+	-	-	-
L5	+	+	+	-	-	-
L6	+	+	-	-	-	-
L7	+	+	-	-	-	-
Etanol	+	-	-	-	-	-
Ampicilina	+	+	+	+	+	+

+ = Presentó inhibición
- = No presentó inhibición

Para esta cepa, los ligantes **L4** y **L5** son los que presentaron la mejor inhibición, con una CMI de 250 $\mu\text{g/mL}$. El fármaco de referencia ampicilina mostró una total inhibición a todas las concentraciones. El disolvente EtOH también se probó para ver si afectaba el hecho de que los ligantes estuvieran disueltos en él, pero sólo inhibió en el primer pocillo de concentración.

Tabla 37. Actividad antibacteriana sobre *E. coli* a diferentes concentraciones ($\mu\text{g/mL}$)

Compuesto	1000	500	250	125	62.5	31.25
L1	+	+	+	-	-	-
L3	+	+	+	-	-	-
L4	+	+	+	-	-	-
L5	+	+	+	-	-	-
L6	+	+	-	-	-	-
L7	+	+	+	-	-	-
Etanol	+	-	-	-	-	-
Ampicilina	+	+	+	+	+	+

+ = Presentó inhibición
 - = No presentó inhibición

Para esta cepa, los ligantes **L1**, **L3**, **L4**, **L5** y **L7** son los que presentaron la mejor inhibición, con una CMI de 250 $\mu\text{g/mL}$. El fármaco de referencia ampicilina mostró una total inhibición a todas las concentraciones. El disolvente EtOH también se probó para ver si afectaba el hecho de que los ligantes estuvieran disueltos en él, pero sólo inhibió en el primer pocillo de concentración.

CAPÍTULO 6

6 CONCLUSIONES

1. Se diseñaron rutas sintéticas efectivas para preparar los ligantes **L1**, **L3**, **L5**, **L6** y **L7** con rendimientos químicos de bajos a excelentes.
2. **L2** no se logró sintetizar debido al impedimento estérico que presenta **MP-4**.
3. Se lograron obtener las estructuras cristalinas de **L4** y **L5**, las cuales no han sido reportadas previamente.
4. Se logró mejorar el rendimiento químico para la obtención de **L4** mediante la propuesta de una segunda ruta sintética a partir de **L5** (de 16 a 30 %).
5. Las sales de potasio se descomponen a temperatura ambiente, por lo que es necesario que este procedimiento se realice *in situ* para intentar obtener los respectivos complejos de estaño.
6. Los posibles complejos **L1a**, **L1b**, **L3a** y **L3b** no son aptos para someterse a pruebas biológicas dado su carácter lábil al ambiente.

7. Los posibles complejos que son estables a temperatura ambiente (**L6a** y **L7a**) resultaron insolubles en todos los disolventes disponibles en el laboratorio; por lo tanto, no se pudieron utilizar para las pruebas biológicas.
8. Es necesario efectuar un estudio más detallado para evidenciar la formación de los complejos de estaño utilizando los diferentes procedimientos previamente descritos.
9. Los ligantes **L4** y **L5** mostraron la mejor actividad antibacteriana contra *S. aureus*, con una CMI de 250 µg/mL.
10. Los ligantes **L1**, **L3**, **L4**, **L5** y **L7** presentaron la mejor actividad antibacteriana contra *E. coli*, con una CMI de 250 µg/mL.
11. Ninguno de los ligantes sintetizados tuvo mejor actividad antibacteriana que el fármaco de referencia ampicilina.

REFERENCIAS

- ¹ Brock. Biología de los microorganismos. Madigan, Martinko, Parker. 10^a edición. Capítulo 20: 687-718.
- ² Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) **2012**. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.html> (31/03/12).
- ³ Riverón F, Hernández J, Ponce L, Machado C. Resistencia bacteriana. *Revista Cubana de Medicina Militar* **2003**; 32 (1): 44-48.
- ⁴ Kumarasamy K, Toleman M, Walsh T, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R *et al.* Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet Infectious Diseases* **2010**; 10 (9): 597-602.
- ⁵ Kumolu-Johnson CA, Ndimele PE. The anti-oxidative and anti-fungal effects of fresh garlic (*Allium sativa*) on the shelf-life of hot smoked catfish (*Clarias gariepinus*, Burchell, 1822). *World Applied Sciences Journal* **2011**; 13 (7): 1628-1634.
- ⁶ Haroun AA, Ahmed EF, Abd El-Ghaffar MA. Preparation and antimicrobial activity of poly (vinyl chloride)/gelatin/montmorillonite biocomposite films. *Journal of Materials Science* **2011**; 22 (11): 2545-2553.
- ⁷ Khan MI, Gul S, Hussain I, Khan AM, Ashfaq M, Rahman, I *et al.* *In vitro* anti-leishmanial and anti-fungal effects of new Sb^{III} carboxylates. *Organic and Medicinal Chemistry Letters* **2011**; 1 (1): 1-7.
- ⁸ Alshahateet SF, Al-Zereini WA, Algezawi NM. Structural and antimicrobial activity analyses of different forms of sulfur-nitrogen containing heterocyclic supramolecule. *Journal of Chemical Crystallography* **2011**; 41 (12): 1807-1811.

- ⁹ Yang XD, Zeng XH, Zhao YH, Wang XQ, Pan ZQ, Li L *et al.* Silica gel-mediated amide bond formation: an environmentally benign method for liquid-phase synthesis and cytotoxic activities of amides. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2010**; 12: 307-310.
- ¹⁰ Valeur E, Bradley M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chemical Society Reviews* **2009**; 38: 606-631.
- ¹¹ Greenberg A, Breneman CM, Liebman JF. The amide linkage: structural significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science. John Wiley & Sons: New York, **1999**.
- ¹² Montalbetti CAGN, Falque V, Park M, Ox A. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron* **2005**; 61 (46): 10827-10852.
- ¹³ Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry* **1999**; 1 (1): 55-68.
- ¹⁴ Graul A, Castaner J. Atorvastatin calcium. *Drugs future* **1997**; 22 (9): 956-968.
- ¹⁵ Roskoski R. STI-571: an anticancer protein-tyrosine kinase inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2003**; 309: 709-717.
- ¹⁶ Patel RN. Synthesis of chiral pharmaceutical intermediates by biocatalysis. *Coordination Chemistry Reviews* **2008**; 252: 659-701.
- ¹⁷ Hogan BL, Williams M, Idiculla A, Veysoglu T, Parente E. Development and validation of a liquid chromatographic method for the determination of the related substances of ramipril in Altace capsules. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2000**; 23 (4): 637-651.

- ¹⁸ Colombo M, Bossolo S, Aramini A. Phosphorus trichloride mediated and microwave-assisted synthesis of a small collection of amides bearing strong electron-withdrawing group substituted anilines. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2009**; 40 (39): 335-337.
- ¹⁹ Hodawadekar SC, Marmorstein R. Chemistry of acetyl transfer by histone modifying enzymes: structure, mechanism and implications for effector design. *Oncogene* **2007**; 26 (37): 5528-5540.
- ²⁰ Dokmanovic M, Clarke C, Marks PA. Histone deacetylase inhibitors: overview and perspectives. *Molecular Cancer Research* **2007**; 5 (10): 981-989.
- ²¹ Charrier C, Clarhaut J, Gesson J-P, Estiu G, Wiest O, Roche J *et al.* Synthesis and modeling of new benzofuranone histone deacetylase inhibitors that simulate tumor suppressor gene expression. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**; 52: 3112-3115.
- ²² Remiszewski SW, Sambucetti LC, Bair KW, Bontempo J, Cesarz D *et al.* *N*-hydroxy-3-phenyl-2-propenamides as novel inhibitors of human histone deacetylase with in vivo antitumor activity: discovery of (2*E*)-*N*-hydroxy-3-[4[[2-hydroxyethyl][2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]-phenyl]-2-propenamide (NVP-LAQ824). *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**; 46: 4609-4624.
- ²³ Amaro R, Tajkhorshid E, Luthey-Schulten Z. Developing an energy landscape for the novel function of a (beta/alpha)₈ barrel: ammonia conduction through HisF. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2003**; 100 (13): 7599-7604.
- ²⁴ Armijo M. Dermatitis por hongos. *Editorial Médica Internacional S. A.* Madrid **1989**: 45.

- ²⁵ <http://patentados.com/invento/producto-que-comprende-un-inhibidor-de-la-transduccion-de-las-senales-de-las-proteinas-g-heterotrimericas-en-asociacion-con-un-agente-antihipertensor-para-una-utilizacion-terapeutica-en-el-tratamiento-de-la-hi.html> (21/08/11).
- ²⁶ Vitali T, Impicciatore M, Ferrari C, Morini G. Imidazole H₂-antagonists and H₂-antagonists: effects of 5-alkyl substitution. *Farmaco Sci* **1980**; 35 (5): 366-379.
- ²⁷ Aguirre G, Boiani M, Cerecetto H, Gerpe A, González M, Sainz YF *et al.* Novel antiprotozoal products: imidazole and benzimidazole N-oxide derivatives and related compounds. *Archive der Pharmazie* **2004**; 337 (5): 259-270.
- ²⁸ Dahiya R, Kumar A. Synthesis, spectral and anthelmintic activity studies on some novel imidazole derivatives. *E-journal of Chemistry* **2008**; 5: 1133-1143.
- ²⁹ Martindale. The Extra Pharmacopoeia. 28^a edición. *The Pharmaceutical Press*. Londres **1982**; 356.
- ³⁰ Raeymaekers AHM, Roevens LFC, Janssen PAJ. The absolute configurations of the optical isomers of the broad spectrum anthelmintic tetramisole. *Tetrahedron Letters* **1967**; 8 (16): 1467-1470.
- ³¹ Ryszard P, Leszek H. New developments in the synthesis of clotrimazole. *Polish Journal of Applied Chemistry* **1992**; 36: 217-23.
- ³² Van Cutsem JM, Thienpont D. Miconazole, a broad-spectrum antimycotic agent with antibacterial activity. *Chemotherapy* **1972**; 17 (6): 392-404.
- ³³ Heeres J, Backx LJ, Mostmans JH, Van Cutsem J. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. *Journal of Medicinal Chemistry* **1979**; 22 (8): 1003–1005.

- ³⁴ Rotstein DM, Kertesz DJ, Walker KAM, Swinney DC. Stereoisomers of ketoconazole: preparation and biological activity. *Journal of Medicinal Chemistry* **1992**; 35 (15): 2818-2825.
- ³⁵ Fortún Abete J. *Antifúngicos: azoles, imidazoles, triazoles*. *Medicine* **1998**; 7 (91): 4231.
- ³⁶ Davies AG, Smith PJ. Recent advances in organotin chemistry. *Advances in Inorganic Chemistry and Radio Chemistry* **1980**; 23: 1.
- ³⁷ Nhan DD, Loan DT, Tolosa I, De Mora SJ. Occurrence of butyltin compounds in marine sediments and bivalves from three harbor areas (Saigon, Da Nang and Hai Phong) in Vietnam. *Applied Organometallic Chemistry* **2005**; 19 (7): 811-818.
- ³⁸ Chaudhary A, Agarwal M, Singh RV. Organotin(IV) and organolead(IV) complexes as biocides and fertility regulators: synthetic, spectroscopic and biological studies. *Applied Organometallic Chemistry* **2006**; 20 (4): 295-303.
- ³⁹ Tripathi UN, Venubabu G, Ahmad MS, Kolisetty SSR, Srivastava AK. Synthesis, spectral and antimicrobial studies of diorganotin(IV) 3(2'-hydroxyphenyl)-5-(4-substituted phenyl)pyrazolates. *Applied Organometallic Chemistry* **2006**; 20 (10): 669-676.
- ⁴⁰ Jain M, Gaur S, Diwedi SC, Joshi SC, Singh RV, Bansal A. Nematicidal, insecticidal, antifertility, antifungal and antibacterial activities of salicylanilide sulphathiazole [sic] and its manganese, silicon and tin complexes. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2004**; 179 (8): 1517-1537.

- ⁴¹ G. Eng G, Whalen D, Musingarimi P, Tierney J, Derosa M. Fungicidal and spectral studies of some triphenyltin compounds. *Applied Organometallic Chemistry* **1998**; 12 (1): 25-30.
- ⁴² Jamil K, Wajid R, Bakhtiar M, Danish M. Biologically active organotin(IV) Schiff base complexes. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2010**; 7 (2): 495-499.
- ⁴³ Chaudhary A, Phor A, Aggarwal GK, Singh RV. Studies on Cephadrine and its compounds with tin(II), lead(II), manganese(II) and iron(II). *Heterocyclic Communications* **2004**; 10 (6): 393-398.
- ⁴⁴ Van der Kerk GM, Luitjen JG. The biocidal properties of organotin compounds. *Journal of Applied Chemistry* **1954**; 4: 314.
- ⁴⁵ Gerasimchuk N, Maher T, Durhan P, Domasevitch KV, Wilking J, Mokhir A. Tin (IV) Cyanoximates: Synthesis, Characterization, and Cytotoxicity. *Inorganic Chemistry* **2007**; 46: 7268-7284.
- ⁴⁶ Gómez-Ruiz S, Prashar S, Walther T, Fajardo M, Steinborn D *et al.* Cyclopentadienyltin(IV) derivatives: synthesis, characterization and study of their cytotoxic activities. *Polyhedron* **2010**; 29: 16-23.
- ⁴⁷ Xie Q, Yang Z, Jiang L. Preparation, structure and biological activities of mixed methylcyclohexyltin carboxylates. *Main Group Metal Chemistry* **1996**; 19 (8): 509-520.
- ⁴⁸ Nath M, Pokharia S, Eng G, Song X, Kumar A. New triorganotin(IV) derivatives of dipeptides as anti-inflammatory–antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**; 40 (3): 289-298.

- ⁴⁹ Jain M, Maanju S, Singh RV. Synthesis, structural studies and some biological aspects, including nematicidal and insecticidal properties, of organotin(IV) complexes formed with biologically active sulfonamide imine ligand. *Applied Organometallic Chemistry* **2004**; 18 (9): 471-479.
- ⁵⁰ Ruzicka A, Dostal L, Jambor R, Buchta V, Brus J, Cisarova I *et al.* Structure and *in vitro* antifungal activity of [2,6-bis(dimethylaminomethyl)phenyl] diphenyltin(IV) compounds. *Applied Organometallic Chemistry* **2002**; 16 (6): 315-322.
- ⁵¹ Basu Baul TS, Dutta S, Rivarola E, Scopelliti M, Choudhuri S. Synthesis, characterization of diorganotin(IV) complexes of N-(2-hydroxyarylidene)aminoacetic acid and antitumor screening *in vivo* in Ehrlich ascites carcinoma cells. *Applied Organometallic Chemistry* **2001**; 15 (12): 947-953.
- ⁵² Gielen M. Tin-Based Antitumor Drugs. *NATO ASI Series (Springer Verlag, Berlin)* **1990**; H37: 201.
- ⁵³ Gielen M, Bouhdid A, Kayser F, Biesemans M, De Vos D, Mahieu B, Willem R. Di(n-butyl)tin bis(dihydroxybenzoate)s: synthesis, spectroscopic characterization and *in vitro* antitumor activity. *Applied Organometallic Chemistry* **1995**; 9(3): 251-257.
- ⁵⁴ Samuel PM, De Vos D, Raveendra D, Sarma JARP, Roy S. 3-D QSAR studies on new dibenzyltin(IV) anticancer agents by comparative molecular field analysis (CoMFA). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2002**; 12 (1): 61-4.
- ⁵⁵ Wu Y, Davis D, Dworetzky S, Fitzpatrick W, Harden D *et al.* Fluorine substitution can block CYP3A4 metabolism-dependent inhibition: identification of

(S)-N-[1-(4-fluoro-3-morpholin-4-ylphenyl)ethyl]-3-(4-fluorophenyl)acrylamide as an orally bioavailable KCNQ2 opener devoid of CYP3A4 metabolism-dependent inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry* **2003**; 46: 3778-3781.

⁵⁶ Jeddelloh Mr, Holden JB, Nouri DH, Kurth MJ. A library of 3-aryl-4,5-dihydroisoxazole-5-carboxamides. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2007**; 9 (6): 1041-1045.

⁵⁷ Sakaguchi S, Kawakami M, O'Neill J, Yoo KS, Jung KW. Tridentate, anionic tethered N-heterocyclic carbene of Pd(II) complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2010**; 695: 195-200.

⁵⁸ Nishat N, Rahisuddin, Haq M, Kumar V. Synthesis, characterization and antimicrobial activity studies of N-N'-tetracarboxydiethyloxamide ligand and its metal(II) complexes. *Journal of Coordination Chemistry* **2006**; 59 (15): 1729-1738.

⁵⁹ Singh K, Dharampala, Dhimanb SS. Synthetic, structural and biological studies of organotin (IV) complexes of Schiff bases derived from pyrrol-2-carboxaldehyde. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2010**; 7 (1): 243-250.

⁶⁰ Alcalá L, García-Garrote F, Cercenado E, Peláez T, Ramos G, Bouza E. Comparison of broth microdilution method using *Haemophilus* test medium and agar dilution method for susceptibility testing of *Eikenella corrodens*. *Journal of Clinical Microbiology* **1998**; 36 (8): 2386-2388.

⁶¹ National Committee for Clinical Laboratory Standard. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved estándar M7-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.

- ⁶² Hoja Técnica de Seguridad del Material: (S)-(-)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/190438?lang=es®ion=MX> Sigma Aldrich, CAS: 3182-95-4 (20/08/11).
- ⁶³ Wong YL, Tong LH, Dilworth JR, Ng DKP, Lee HK. New dioxo–molybdenum(VI) and –tungsten(VI) complexes with *N*-capped tripodal N₂O₂ tetradentate ligands: Synthesis, structures and catalytic activities towards olefin epoxidation. *Dalton Transactions* **2010**; 39 (19): 4602-4611.
- ⁶⁴ Hoja Técnica de Seguridad del Material: L-Phenylalanine methyl ester hydrochloride. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/p17202?lang=es®ion=MX> Sigma Aldrich, CAS: 7524-50-7 (04/09/11).
- ⁶⁵ Ávalos Alanís FG. Síntesis y caracterización de oxazolinas y amidas quirales α,β -insaturadas: evaluación del efecto citotóxico *in vitro*. Tesis de Maestría en Ciencias, **2011** UANL.
- ⁶⁶ Rosas VM. Comunicación personal.