



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO
BIOLÓGICAS**



TESIS

**“SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO
COORDINANTE DE LOS LIGANDOS LISINA-GLICINA Y CISTEÍNA
SERINA FRENTE A Pd (II)”**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

PRESENTA:

Q.FB. JUAN CARLOS JIMÉNEZ CRUZ

ASESORES:

D.C. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO

D.Q. GABRIELA RODRÍGUEZ GARCÍA

Morelia, Mich, Enero 2016

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de síntesis orgánica del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología con la beca otorgada al QFB. Juan Carlos Jimenez Cruz con número de CVU 553364, con financiamiento del proyecto 2.34 de la Coordinación de la Investigación Científica (CIC) y del proyecto de ciencia básica CB-2009 131812-Q aprobado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

Parte de este trabajo se presentó en el marco del Aniversario del Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Michoacana de san Nicolás de Hidalgo, llevado a cabo en la ciudad de Morelia, Michoacán, el día 5 de septiembre del 2014 con el tema titulado “**Ruta sintética para la obtención de los ligandos *N,N* lisina-glicina y cisteína-serina**”.

También fue presentado en el encuentro nacional de Ciencias Químicas, Dr. Norberto Farfán, llevado a cabo en la ciudad de Colima, Colima, (Universidad de Coima), el día 26 de febrero del 2015, con el tema “**Síntesis del éster *N*-Boc-cisteína(*S*-Bn)-*O*-serina(*N*-Boc)-*OMe***”.

En el 10° congreso estatal de ciencia tecnología e innovación y cuarto encuentro de jóvenes investigadores del estado de Michoacán, (Consejo estatal de ciencia, tecnología e innovación) llevado a cabo en la ciudad de Morelia, Michoacán el día 27 de septiembre del 2015, con el tema, “**Síntesis del derivado peptídico *NH*₂-*S*-Bn-*Cis*-*O*-Ser-*OMe***”.

DEDICATORIA

A mis padres, las personas más valiosas de mi vida a quien debo quien soy hoy, por todo su apoyo, comprensión, amor, confianza y valores inculcados, por hacerme saber que todo en esta vida es posible.

A mi hermana Mary por su apoyo incondicional y sus palabras de aliento, por siempre estar ahí cuando más he necesitado, a mis sobrinos, Santi y Diego por ser cada día esa chispa de alegría en mi vida.

A toda mi familia por siempre creer en mí, por todo su apoyo consejos y comprensión.

A mi novia Verito, por todo su apoyo, por creer en mí, y por ser parte importante en esta trayectoria, por todo su amor, consejos y comprensión.

A la vida.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar un extenso agradecimiento por todas y cada una de las personas que han permitido el desarrollo de esta tesis y permitirme poder cumplir una meta más.

Muchas gracias Dra. Judit Araceli Aviña Verduzco, por toda su confianza puesta en mí, por permitirme desarrollar investigación a su lado y quien en este transcurso además de compartir su conocimiento ha compartido conmigo su amistad.

A la Dra. Gabriela Rodríguez García por adentrarme al basto mundo de la química inorgánica, por su paciencia comprensión y sobre todo por sus conocimientos transmitidos.

Con la misma convicción quiero agradecer al D.C. Juan Diego Hernández Hernández, a la D.C Yliana López Castro y el D.Q. Mario Armando Gómez Hurtado, por sus conocimientos transmitidos, por sus sabios consejos y sugerencias acertadas para enriquecer mi conocimiento y este trabajo.

A la M.C. Concepción Armenta salinas y al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos por su apoyo en la obtención de los espectros de RMN, por ponerse en mi lugar y apoyarme con todos mis espectros obtenidos, por todas sus sugerencias, por su amabilidad, por su paciencia al obtener mis espectros en DMSO-*d*₆, aun cuando tenían muestras por montones, gracias por nunca darme un no como respuesta.

Al D.C. Juan Pablo García Merino, por la obtención de los espectros de infrarrojo, siempre de manera muy amable, con una gran sonrisa y chascarrillos, además por sus conocimientos transmitidos.

Al M.C. Ramón Guzmán Mejía, por todo su apoyo en el laboratorio, por compartir su conocimiento en la implementación de metodologías sintéticas, por siempre estar al pendiente de los reactivos que necesitaba y sobre todo por su valiosa amistad.

A todos mis compañeros y amigos del instituto de investigaciones químico biológicas, a ustedes Angélica y Maribel dos de mis grandes amigas con las que he compartido tanto tiempo en el laboratorio, por ser de las primeras personas que conocí en este mundo de la investigación, por esas charlas y sobre todo por sus consejos y enseñanzas que ustedes han dejado a mi vida.

A mis grandes amigos de generación, May, Techy, Chava, Héctor y Toño, sin duda alguna los mejor compañeros que pude tener, todos ustedes son importantísimos en mi vida.

A las nuevas generaciones que he tenido oportunidad de verse formar y crecer junto a ellos, a Lupita, Paquito y Jourdan, Mary Yuritzí, Yaricsa, Omar, Poliz y Esthepanie, aún recuerdo cuando llegaron al laboratorio y sin duda alguna son ustedes unos excelentes químicos y compañeros pero sobre todo unos excelentes amigos.

A mi gran amigo y excompañero de mesa de trabajo Alex, sin duda alguna todo un ejemplo a seguir, de quien he aprendido tanto, pero sobre todo sencillez como ser humano.

A todas las personas que he tenido oportunidad de conocer en este pequeño espacio: a ti Chiquilin, Michel, Blanca, Miguel, Paquito, Belen, Jaz, Karen, Moni, Luisja, Angel, Alex Corona, Cristina, Yuni. Son ustedes unas excelentes personas.

RESUMEN

Los aminoácidos son moléculas orgánicas quirales, las cuales están presentes en numerosos procesos biológicos, dichos aminoácidos contienen átomos blandos altamente donadores de electrones; además estos compuestos tienen la característica de ser polifuncionalizados y la posibilidad de reaccionar frente a ácidos de Lewis blandos. Un ácido de Lewis blando es el paladio, este metal presenta características importantes dentro de las que se pueden destacar su alta reactividad, baja toxicidad, accesibilidad y a que la gran mayoría de los productos obtenidos son estables y útiles en la sociedad moderna.

En el presente trabajo se describe el diseño y síntesis de dos nuevos ligandos de naturaleza peptídica los cuales funcionan como bases de Lewis debido a que tienen la posibilidad de coordinarse frente al Pd (II). Esta capacidad coordinante péptido-Pd fue evaluada a través de distintas técnicas instrumentales como resonancia magnética nuclear de 1 y 2 dimensiones, espectroscopia de infrarrojo, espectroscopia de energías dispersivas, espectrometría de masas, análisis elemental, así como de sus propiedades físicas y químicas de los complejos de coordinación generados.

Palabras clave: Aminoácidos, paladio, complejo, RMN, quiral.

ABSTRACT

Amino acids are chiral organic molecules, which are present in numerous biological processes, such amino acids containing highly electron donors soft atoms; these compounds also have the characteristic of being polyfunctionalized and the possibility to react to soft Lewis acids. Palladium is a soft Lewis acid, the metal presents significant features among which we can highlight it is high reactivity, low toxicity, availability as the most of the products obtained are stable and useful in modern society.

In this work describes the design and synthesis of two new natural peptide ligands which act as Lewis bases because they have the ability to coordinate front of palladium (II). This capability coordinating peptide-Pd was evaluated through various instrumental techniques as nuclear magnetic resonance of 1 and 2 dimensions, infrared spectroscopy, energy dispersive spectroscopy, mass spectrometry, elemental analysis, and their physical and chemical properties of coordination complexes generated.

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS, FÓRMULAS Y SÍMBOLOS	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Aminoácidos	3
2.2 Átomos metálicos	9
3. ANTECEDENTES	13
3.1 Complejos de coordinación	13
4. JUSTIFICACIÓN	20
5. OBJETIVOS	21
5.1 OBJETIVO GENERAL	21
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	22
6.1 Síntesis del péptido <i>L</i>-lisina-glicina (1)	22
6.2 Síntesis de derivado peptídico <i>L</i>-cisteína-<i>O</i>-<i>L</i>-serina (2)	29
6.3 Evaluación del comportamiento coordinante del ligante 1	36
6.3.1 Formación del complejo neutro con el ligante 1	36
6.3.2 Formación del complejo iónico con el ligante 1	48
6.4 Evaluación del comportamiento coordinante del ligante 2	57
6.4.1 Formación del complejo neutro con el ligante 2	57
6.4.2 Formación del complejo iónico con el ligante 2	67
7. CONCLUSIONES	76
8. PARTE EXPERIMENTAL	79
8.1 Generalidades	79
8.2 Procedimientos para la síntesis de los ligantes 1 y 2	81
8.2.1 <i>O</i>-Protección de los aminoácidos	81
8.2.2 2-aminoacetato de metilo (3)	81
8.2.3 (<i>S</i>)-2-amino-3-hidroxiopropionato de metilo (9)	81
8.2.4 (<i>R</i>)-ácido-(tiobencil)-propanoico (11)	82
8.2.5 (<i>S</i>)-ácido-<i>N,N</i>-dibenciloxicarbonil-2,6-diamino)-hexanoico (4)	82
8.2.6 (<i>R</i>)-ácido-3-tiobencil-(<i>N-tert</i>-butoxicarbonil)-2-amino-propanoico (12)	83

8.2.7 (S)-N-(tert-butiloxicarbonil-2-amino-3-hidroxiopropanoato de metilo (10)	84
8.2.8 (S)-2-((N,N-benciloxicarbonil)-2,6-diamino)hexamida acetato de metilo (5).....	84
8.2.9 (R, S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil-3-(tiobencil)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propionato de metilo (13)	85
8.2.10 (S)-2-(2,6-diaminohexanamido)-acetato de metilo (7).....	86
8.2.11 (R, S)-2-amino-3-oxopropil-2-amino-3-(benciltio)propanoato de metilo (14).....	87
8.3 Procedimiento para la formación de los complejos 15, 16, 17 y 18.....	87
8.3.1 Cloruro de bis-(2-(2,6-diaminohexamido de metil)acetato de paladio(II) (15)	88
8.3.2 Di-tetrafluoroborato de tetra-(2-(2,6-diaminohexamido de metil)acetato de paladio (II) (16)	89
8.3.3 Dicloro (R)-(S)-2-amino-3-oxopropil-2-amino-3-(benciltio)-propanoato de metil paladio (II) (17)	90
8.3.4 Tetrafluoroborato de di-(R)-(S)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil-2-amino-3-(benciltio)- propanoato de metil paladio (II) (18)	90
9 BIBLIOGRAFÍA	92
10. ANEXO.....	94

1. ABREVIATURAS, FÓRMULAS Y SÍMBOLOS

°C	Grados Celsius
δ	Desplazamiento químico
Á	Amstroms
<i>i</i> Pro	<i>Iso</i> -propanol
AcOEt	Acetato de etilo
Anh.	Anhídrido
ATR	Reflectancia total atenuada
Bn	Bencilo
Boc ₂ O	Diterbutildicarbonato
Boc	ter-butiloxicarbonil
CbzCl	Cloroformiato de bencilo
Cbz	Benciloxicarbonil
COSY	Correlation Spectroscopy
Cis	Cisteína
<i>d</i>	Señal doble
<i>dd</i>	Señal doble de dobles
D ₂ O	Oxido de deuterio
DCM	Diclorometano
DIEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EDS	Espectroscopia de energías dispersivas
Equiv.	Equivalente químico
F	Flúor
FAB +	Bombardeo de átomos rápidos con ionización positiva
GP	Grupo protector
g	Gramo
HBTU	Hexafluorofosfonato de 2-(1-H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
IR	Infrarrojo
TEA	Trietilamina
Gli	Glicina
h	Hora (s)
Hex	Hexano
Hz	Hertz
<i>i</i> -BBCI	Cloroformiato de <i>iso</i> -butilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Molar
<i>m</i>	Señal múltiple

m/m	Relación peso peso
m/z	Relación masa/carga
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
Mol	Mol
Mmol	Milimol
N	Normal
p.f.	Punto de fusión
Pd/C	Paladio sobre carbón activado
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
% Rto	Porcentaje de rendimiento
THF	Tetrahidrofurano
t.a.	Temperatura ambiente
UV	Ultravioleta
W	Watts

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Aminoácidos

Los aminoácidos o compuestos aminocarbonílicos son moléculas pequeñas formadas por átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Estas moléculas se encuentran en todas las células de los seres vivos como responsables de la producción de proteínas, siendo estas las biomoléculas más abundantes en los sistemas biológicos. Estos aminoácidos se unen entre sí formando cadenas de diferentes tamaños dando lugar a miles de compuestos llamados proteínas.¹

Estructuralmente los aminoácidos están constituidos por un grupo carboxilo, un amino, un grupo R y un átomo de hidrógeno, todos unidos covalentemente al átomo de carbono α (figura 1).²

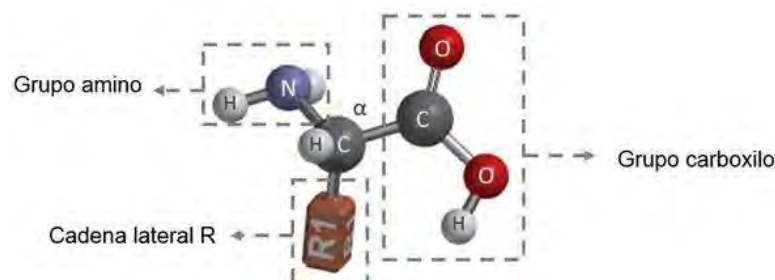


Figura 1. Estructura general de un aminoácido.

La sustitución de la cadena lateral R les confiere propiedades químicas y estructurales únicas, dando como resultado más de 700 aminoácidos,³ encontrados en bacterias, algas y algunas plantas, denominados aminoácidos no proteícos. Con respecto a los seres humanos son solo 20 los importantes y por tanto los formadores de las proteínas del organismo, llamados también aminoácidos proteicos.^{4, 5}

Al encontrarse la cadena R lateral sobre un átomo de carbono con sus cuatro sustituyentes diferentes (excepto el aminoácido glicina), conlleva a la formación de un centro estereogénico y por tanto la formación de una molécula asimétrica; dando a los aminoácidos una de las propiedades más importantes de la naturaleza "la quiralidad". Dicha quiralidad propicia que cada aminoácido exista en 2 formas especulares no

superponibles entre sí denominados enantiómeros (figura 2), siendo exclusivamente la forma del enantiómero *L* la elegida por la naturaleza y expresada en la mayoría de los seres vivos.⁶

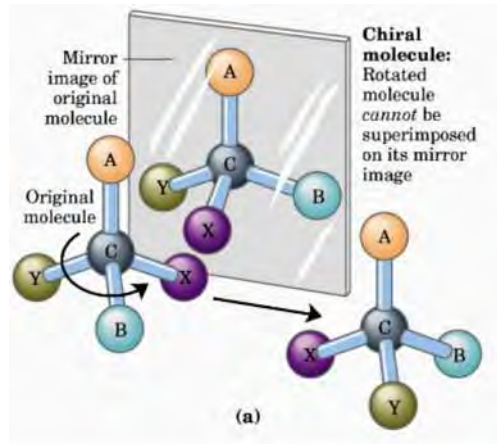
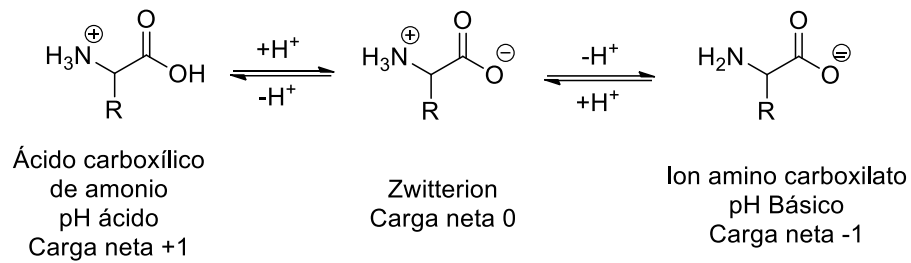


Figura 2. Quiralidad.

Además, los aminoácidos poseen grupos ionizables como los grupos COOH y NH₂, los cuales le confieren polaridad; dicha polaridad está determinada por el punto isoeléctrico, el cual dependerá del pH del medio; pudiendo existir por tanto aminoácidos polares, apolares, polares con carga positiva y polares con carga negativa. Cada aminoácido tiene un punto isoeléctrico diferente, 3 de ellos son aminoácidos básicos como la histidina, arginina y lisina y tienen puntos isoeléctricos superiores a 6; en contraparte los aminoácidos ácidos como el ácido glutámico y ácido aspártico tiene valores inferiores a este. A pH fisiológico los aminoácidos se encuentran en su forma de zwitterion formando una especie de sal interna, siendo esta carga la que les da propiedades propias de las sales, como su solubilidad en agua, e insolubilidad en solventes apolares, puntos de fusión altos, etc.

Finalmente, los aminoácidos tienen la cualidad de ser anfóteros es decir comportarse dependiendo de las condiciones en la que se encuentren como ácidos o como bases (esquema 1).⁷



Esquema 1. Aminoácidos en forma anfotérica y zwitteriónica.

Debido a las características antes mencionadas y a su reactividad hacen que los aminoácidos tengan un papel fundamental en la gran mayoría de los procesos biológicos naturales y en las funciones biológicas de los organismos vivos. Ejemplo de ello es la glicina, el glutamato y el ácido gama amino butírico quienes tienen la función de ser mensajeros químicos, se conocen también hormonas como la tiroxina y el ácido indolacético derivados de tirosina y triptófano respectivamente, así como los neurotransmisores serotonina y melatonina estos derivados también del triptófano solo por citar algunos ejemplos (figura 3).⁸

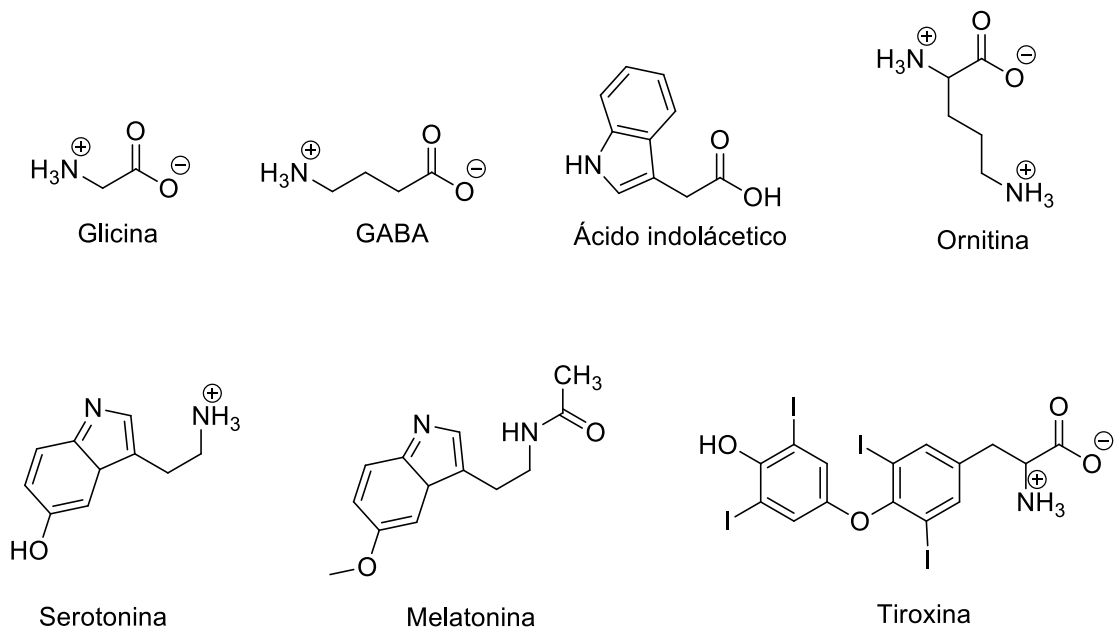
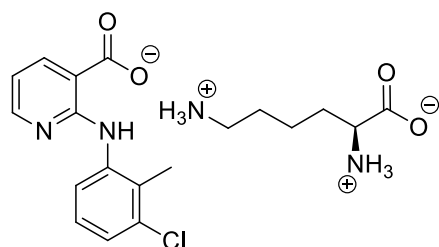
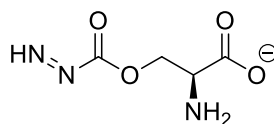


Figura 3. Moléculas bioactivas derivadas de aminoácidos.

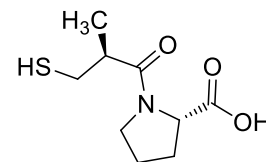
Gracias a su amplia actividad, los aminoácidos han servido de base para la síntesis nuevos fármacos, como antibióticos y antiinflamatorios además de aditivos alimenticios y edulcorantes entre otros (figura 4).⁹



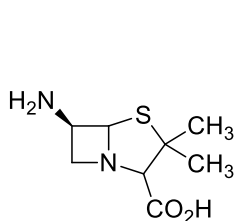
Clonixinato de lisina
(Antiinflamatorio)



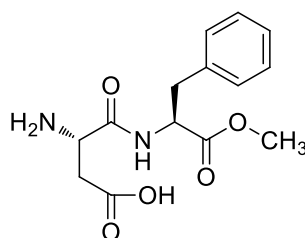
Aza-serina
(Antineoplásico)



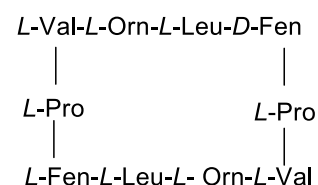
Captopril
(Antihipertensivo)



Ácido 6-aminopenicilánico
(Antibiótico)



Aspartame
(Edulcorante)



Gramicidina S
(Antibiótico)

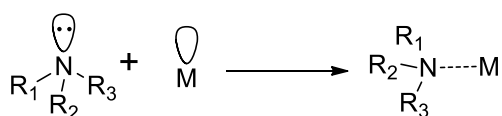
Figura 4. Productos de importancia derivados de aminoácidos.

En este contexto los aminoácidos contienen un grupo amino y un grupo carboxilo los cuales pueden reaccionar de diversas formas, en este sentido el grupo amino puede reaccionar de tres formas diferentes.

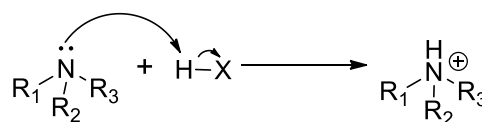
1. Si se encuentra frente a un ácido de Lewis este se comportará como base de Lewis reaccionando así para la formación de un enlace covalente coordinado, formando este enlace debido a que el par de electrones libres que se sitúan sobre el nitrógeno ocuparán un orbital *d* vacío del ácido de Lewis (esquema 2A).¹⁰

2. Si este grupo amino se encuentra frente a una especie donadora de protones, se comportará como base de Bronsted-Lowry, llevándose así a cabo una reacción ácido-base (esquema 2B).¹¹

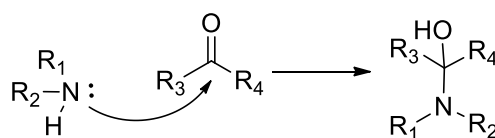
3. Finalmente si el amino se encuentra frente a una especie electrofílica se comportará como nucleófilo, lo cual desencadena la formación de un enlace covalente C-N, reaccionando principalmente frente a halogenuros de alquilo primarios para la formación de sales de aminas o frente a otros tipos de electrófilos como carbonilos (esquema 2C).¹²



A) Reacción frente a ácido de Lewis



B) Reacción frente un ácido de Bronsted



C) Reacción frente a electrófilos

Esquema 2. Reactividad del grupo amino de los aminoácidos.

Por otro lado el ácido carboxílico presente en los aminoácidos tiene como característica su acidez, por lo que forma sales con cierta facilidad, este ácido carboxílico se disocia ligeramente en soluciones acuosas formando el anión carboxilato.

Para entender este fenómeno de disociación en medio acuoso y la reactividad de este grupo, es importante mencionar que el carbono que sostiene a los oxígenos es electrofílico, los oxígenos son centros básicos y fuertes electroattractores que desencadenan esta característica del carbono y además de que contiene un átomo de hidrógeno muy ácido (figura 5),¹² y es en este centro electrofílico donde radica la reactividad del grupo COOH, la cual se caracteriza por experimentar reacciones de adición nucleofílica-eliminación (esquema 3).¹³

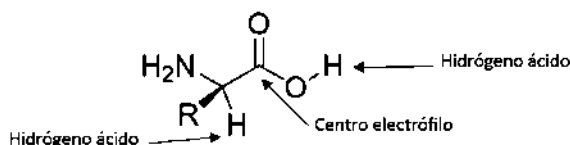
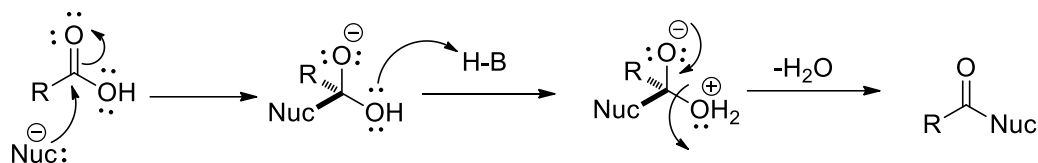
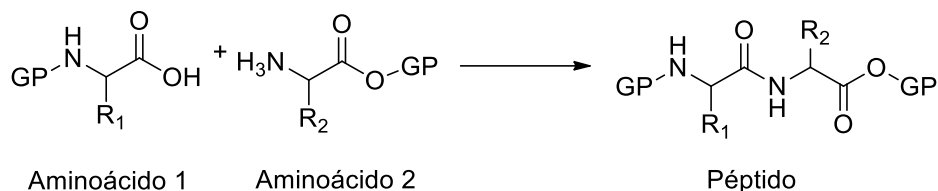


Figura 5. Centros reactivos del grupo carboxilo.



Esquema 3. Reacción de adición-eliminación del grupo COOH.

Por otro lado, los péptidos se definen como la unión de dos o más aminoácidos unidos mediante la formación de enlaces amídicos, llamados enlaces peptídicos, formados por el grupo COOH de un aminoácido con el grupo NH₂ de otro aminoácido mediante una reacción de condensación intermolecular (esquema 4).¹⁴



Esquema 4. Reacción general en la síntesis de péptidos.

El enlace peptídico no muestra las mismas propiedades del grupo amino ni del ácido carboxílico de los aminoácidos que lo forman. De hecho, las propiedades del grupo amida están gobernadas por la conjugación del par de electrones del nitrógeno con el grupo carbonílico (figura 6A) dándole gran estabilidad y por tanto características propias de un doble enlace, ya que los átomos que se encuentran alrededor del enlace amida son coplanares¹⁵ debido a que los electrones del nitrógeno interactúan con el enlace del grupo carbonilo; en consecuencia, los orbitales p del nitrógeno, el carbono y el oxígeno se encuentran en el mismo plano, condición necesaria para que la conjugación se lleve a cabo (figura 6B). La coplanaridad del enlace amida es particularmente importante para definir la conformación de los péptidos (estructura secundaria).¹⁶

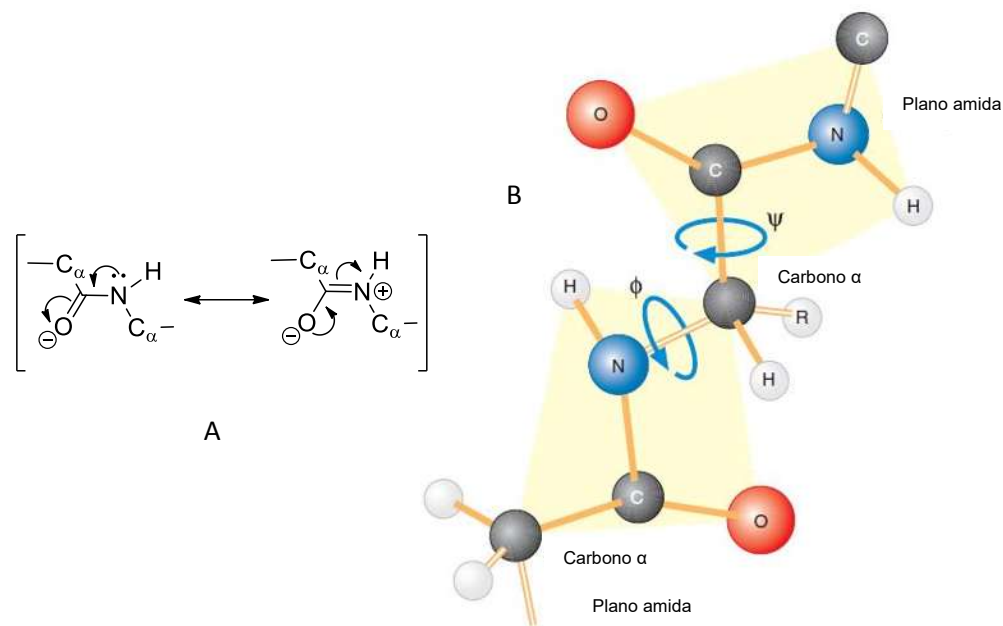


Figura 6. A) Conjugación del enlace amida, B) Coplanaridad del enlace peptídico.

La consecuencia de la estabilización por resonancia del grupo amida y su gran estabilidad se debe a que el enlace peptídico es químicamente poco reactivo y a que el grupo amida puede actuar ocasionalmente como nucleófilo.¹⁶

Por lo tanto, los aminoácidos y péptidos son un conjunto de moléculas versátiles, con un número importante de reportes y con un sinnúmero de aplicaciones, lo que hace que sean uno de los compuestos químicos más estudiados en las últimas décadas.

2.2 Átomos metálicos

La gran mayoría de los metales útiles en la sociedad moderna pertenecen al bloque *d* de la tabla periódica y son denominados metales de transición (figura 10). Los elementos químicos pertenecientes a este bloque poseen características físicas similares como el lustre metálico, la conductibilidad eléctrica, conductividad térmica, maleabilidad, puntos de ebullición elevados y la capacidad de formar aleaciones; además de que todos ellos pueden presentar más de un estado de oxidación.¹⁷

Como consecuencia de los diferentes estados de oxidación, los metales de transición se comportan como ácidos de Lewis polivalentes, es decir tienen la capacidad de poder aceptar pares de electrones en sus orbitales vacíos y son los compuestos orgánicos los que se comportan entonces como bases de Lewis, especies capaces de ceder electrones libres al metal para la formación del enlace covalente coordinado, denominándose entonces como ligandos o ligantes (L), formando los complejos de coordinación o complejos $M-L_n$ también llamados complejos de Werner.¹⁷

Dentro de los metales de transición del bloque **d** cabe destacar al Ni, Pd y Pt, quienes además de pertenecer al grupo 10 de la tabla periódica, presenta un estado de oxidación +2, teniendo por lo tanto una configuración electrónica **d^8** , aunque se tienen reportes de que el Platino puede también existir en un estado de oxidación de +4.¹⁸

Otra característica importante que presentan este grupo de metales es la contracción lantánida es decir que mantienen constante el tamaño de su radio iónico entre Pd y Pt, ya que el tamaño de los iones aumenta al pasar del Ni al Pd, pero se mantiene cercano al pasar del Pd al Pt (figura 7).¹⁸




			Radio/Å
Ni ²⁺	3d ⁸		0.69
Pd ²⁺	4d ⁸		0.86
Pt ²⁺	5d ⁸		0.80

Figura 7. Representación esquemática del radio iónico de Ni (II), Pd (II) y Pt (II).

Dentro de estos tres metales cabe destacar al Pd el cual es un metal de transición con número atómico 46. Es un sólido blanco, duro y maleable, se combina fácilmente con azufre, selenio y otros metales; se disuelve en soluciones altamente ácidas derivadas de HCl, HNO₃, H₂SO₄ o la denominada agua regia.¹⁹ Presenta propiedades fisicoquímicas muy similares a los metales de transición denominados

como preciosos (Au, Pt, etc.) pero es relativamente más barato y accesible que estos, además es resistente a la humedad y estable frente a oxígeno lo que lo hace un metal manejable y noble. Otra propiedad destacable es su baja toxicidad respecto a otros metales como el platino, osmio o rodio.

El Pd se puede encontrar combinado en la naturaleza al platino; representando aproximadamente 1.5×10^{-6} en peso en la corteza terrestre, pudiéndolo encontrar en forma nativa como Pd (0) o en su forma de ión como Pd (II).²⁰

Según la teoría de Pearson el paladio es un metal que se encuentra clasificado como un ácido de Lewis blando o blando frontera (figura 8), por lo que no tiene afinidad por átomos duros como el oxígeno o flúor, prefiriendo la unión a átomos blandos como el nitrógeno, azufre, fósforo y cloro.^{21, 22}

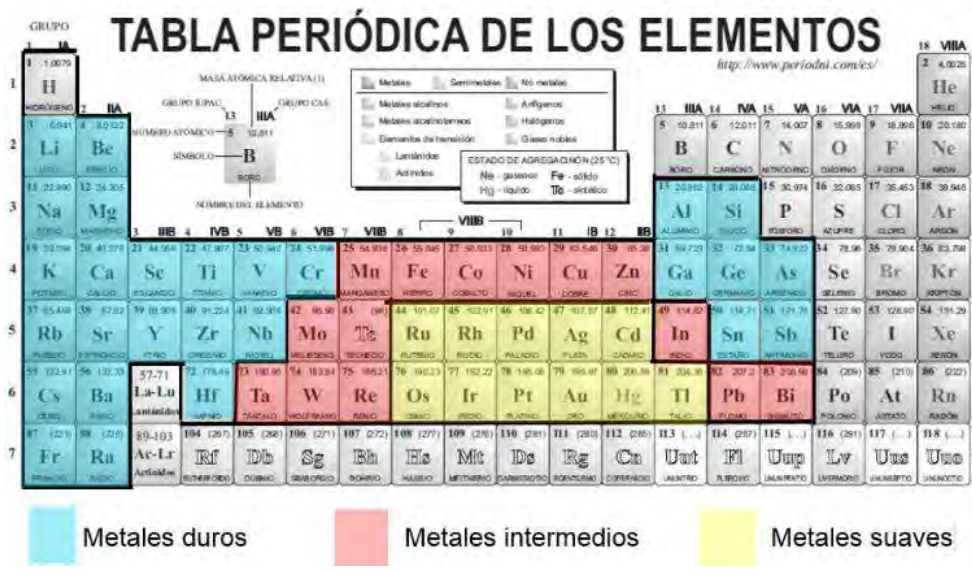


Figura 8. Clasificación de los metales de transición de acuerdo a Pearson.

Como se mencionó anteriormente el estado de oxidación más importante para el paladio es (+2), y los complejos formados son generalmente diamagnéticos con una geometría cuadrada. Los complejos formados son de tipo MX_2L_2 , donde X es un anión monodentado y L un ligando sin carga neta, formando complejos de tipo: ML_4^{+2} , ML_3X^+ , MLX_3^- y MX_4^{+2} (figura 9).¹⁸

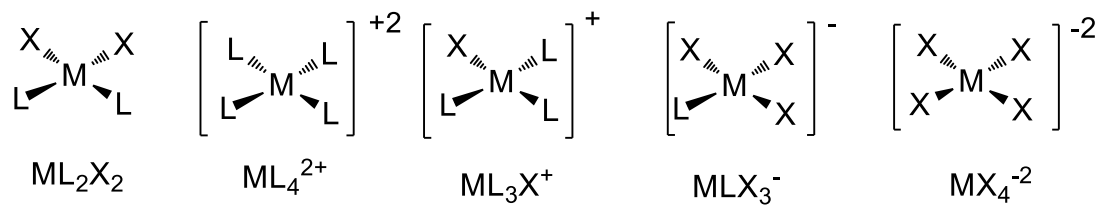


Figura 9. Tipos de complejos formados por Pd (II).

3. ANTECEDENTES

3.1 Complejos de coordinación

La importancia de los complejos de coordinación se remonta al año de 1969 cuando Rogenberg *et al.*²³ observaron que los complejos que contenían Pt en su estructura tenían gran potencial de citotoxicidad frente a células cancerosas, tal fue el caso del *cis*-diaminodicloroplatino (II) denominado *cis*-platino (figura 10) compuesto que sigue siendo hasta hoy día el fármaco ideal para el tratamiento del cáncer.

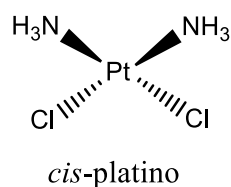


Figura 10. Estructura del *cis*-paladio.

El Pd es otro metal con el que han formado complejos de coordinación. Este metal pertenece a la misma familia del Pt y presente afinidad hacia átomos como nitrógeno, azufre y fósforo. Rosenberg sintetizó el análogo del *cis*-platino, el *cis*-paladio para su evaluación como anticancerígeno, encontrando resultados moderados debido a la labilidad de los ligantes (figura 11).²³

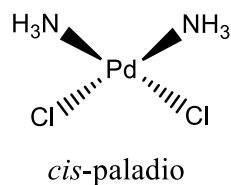


Figura 11. Estructura del *cis*-diaminodicloropaladio(II).

Este fue el punto de partida para la evolución, diseño y síntesis de una variedad de complejos de coordinación basados en paladio con un importante número de ligantes de distinta naturaleza.

Navarro *et al.*²⁴ reportaron la síntesis de complejos metálicos, utilizando como ligantes aminas como espermidina, espermina y putresina, obteniendo complejos bimetálicos, que mostraron relativa actividad anticancerígena, con una IC₅₀ comparable con la del *cis*-platino (figura 12).

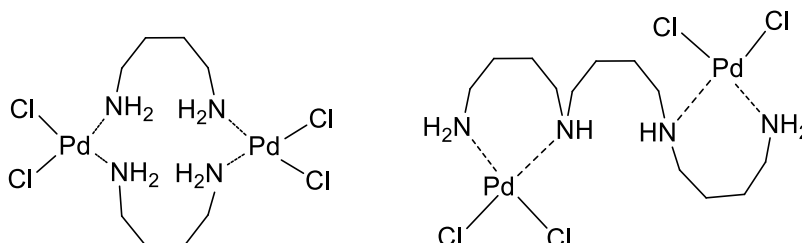


Figura 12. Complejos basados en aminas a) putresina, b) espermina.

Otros ligantes con los que este metal se ha coordinado son los derivados de fósforo y azufre. En este contexto da Silva y col.²⁵ sintetizaron complejos con ligantes trifenilfosfinas, tiourea y pirazoles formando complejos de tipo quelato dinuclear (figura 13), los cuales mostraron una buena actividad inhibidora contra *Mycobacterium Tuberculosis* trabajo que actualmente se encuentra en fase de estudio.

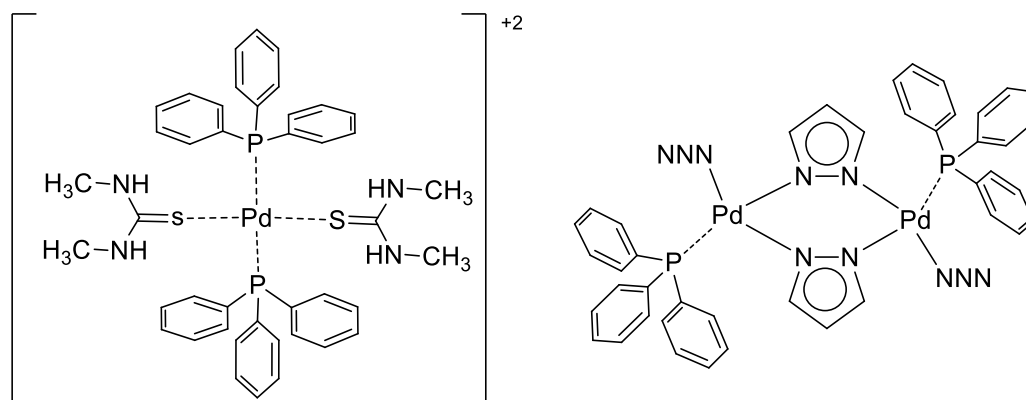


Figura 13. Complejos sintetizados por da Silva.

La incorporación de moléculas quirales como ligantes fue de gran relevancia en la síntesis de complejos de coordinación asimétricos derivados de Pd (figura 14). Estos complejos mostraron actividad antineoplásica, antimicrobiana y antiparasitaria. Dicha

actividad es atribuida principalmente a que los receptores biológicos también son quirales y reconocen adecuadamente a estos complejos.²⁶

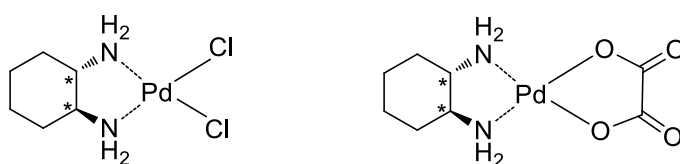


Figura 14. Complejos de coordinación con ligantes quirales.

Es debido a esto, a la alta polifuncionalidad atómica, diversidad estructural y a que se encuentran presentes en sistemas biológicos, que los aminoácidos han sido estudiados como ligantes para la formación de complejos en un número importante de reportes. Tal es el caso de los síntesis complejos de coordinación con metales de transición como titanio, vanadio, molibdeno (figura 15)²⁷, zinc, cobre y níquel²⁸, metales con los que ha sido posible la formación de complejos de naturaleza neutra e iónica de tipo quelato o de cadena abierta.

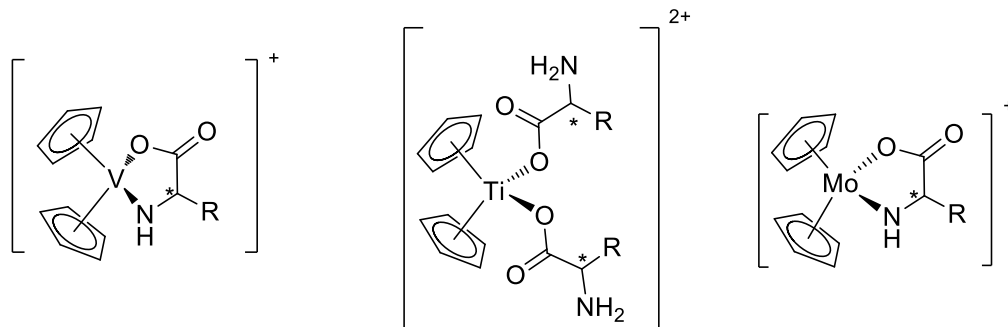


Figura 15. Complejos de coordinación de aminoácidos con V, Ti y Mo.

Para el caso del Pd el primer reporte que se tiene fue del año 1943 cuando Sharrat y col.²⁹ obtuvieron complejos derivados de glicina de forma *cis*-Pd(GlyO)₂ (figura 16).

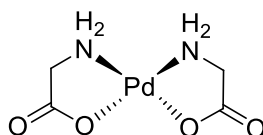


Figura 16. Primer complejo aminoácido-Pd.

Posteriormente Castillo y col.³⁰ reportaron la síntesis de dos complejos neutros a partir de glicina en su forma *cis* y *trans* de estos complejos. En ambos casos la glicina se encuentra coordinado al Pd por el grupo amino (figura 17).

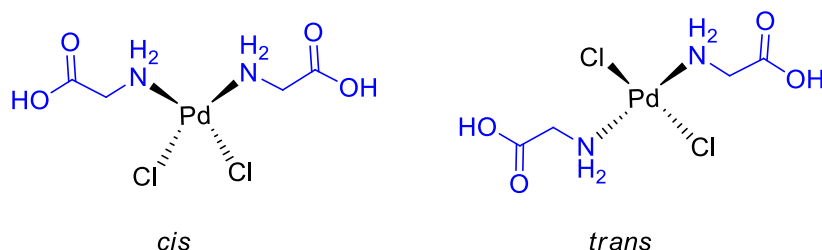


Figura 17. Complejos *cis* y *trans* basados de glicina.

Por su parte Krylova y col.³¹ obtuvieron un complejo en el cual el Pd se encuentra coordinado a una molécula de glicina, a través del átomo de nitrógeno (figura 18).

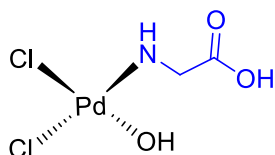


Figura 18. Complejo Pd-glicina reportado por Krilova.

Otros aminoácidos que se han explorado en la química de coordinación, son los reportados por Jin y col,³² utilizando ácido glutámico y ácido aspártico junto con la 1,10-fenantrolina formando complejos iónicos [Pd(phen)asp]⁺ y [Pd(phen)glu]⁺ (figura 19). Estos complejos fueron evaluaron frente a células de leucemia linfocítica humana con resultados de citotoxicidad comparables con los del *cis*-platino.

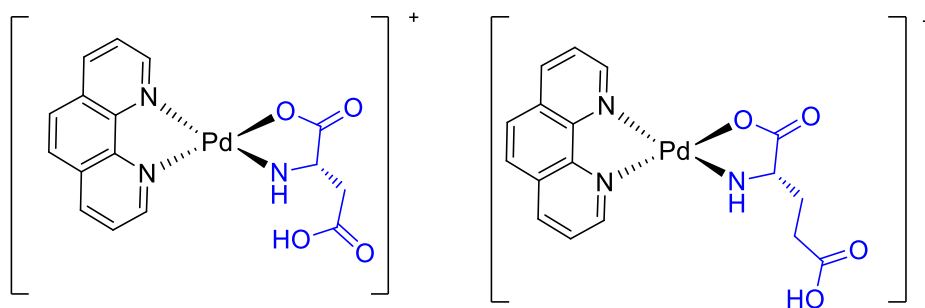


Figura 19. Complejos iónicos basados en ácido aspártico y ácido glutámico.

Por otro lado se ha analizado la formación de complejos con aminoácidos como metionina y péptidos como serina-histidina y alanina-histidina (figuras 20 A, B y C).³³ Como se puede observar en el complejo **A**, la coordinación se lleva a cabo a través de los átomos de azufre y nitrógeno de la metionina, teniendo un complejo neutro; mientras que para el complejo **B**, la coordinación se lleva a cabo por medio de los nitrógenos del anillo de imidazol de la histidina, dos grupos amino provenientes de la etilendiamina y un átomo de cloro, originando un complejo con carga $+1$. Finalmente, en el complejo **C** se coordinan las dos aminas provenientes de la etilendiamina, el nitrógeno del anillo de imidazol y el nitrógeno de la alanina lo que origina un complejo con carga $+2$.

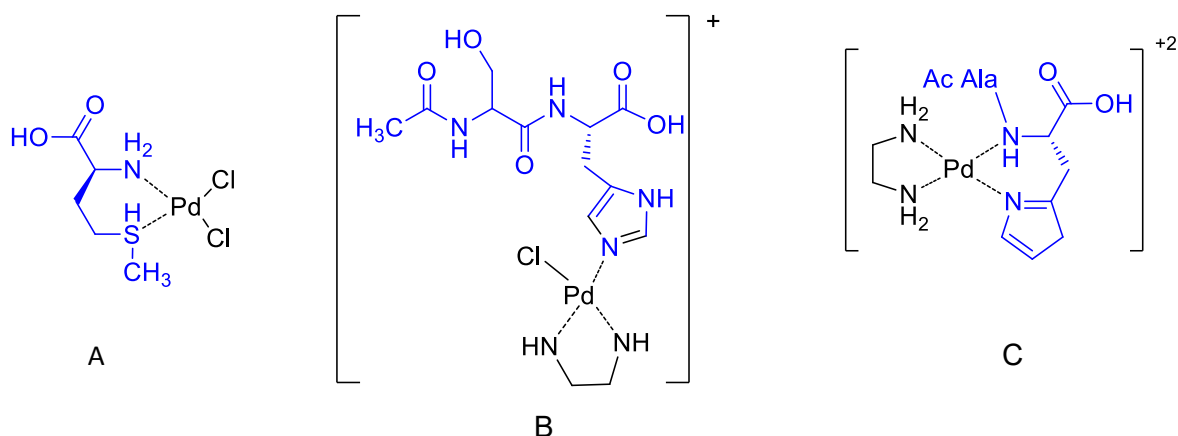


Figura 20. Complejos con metionina y los péptidos Ser-His y Ala-His.

Sood y colaboradores³⁴, reportaron la formación de complejos con paladio y platino, observándose una gran afinidad de estos metales hacia los átomos de nitrógeno; por otro lado los complejos sintetizados han mostrado una excelente actividad contra cáncer de ovario y testicular, siendo el complejo con platino el que se encuentran en la fase de pruebas clínicas nivel II (figura 21).

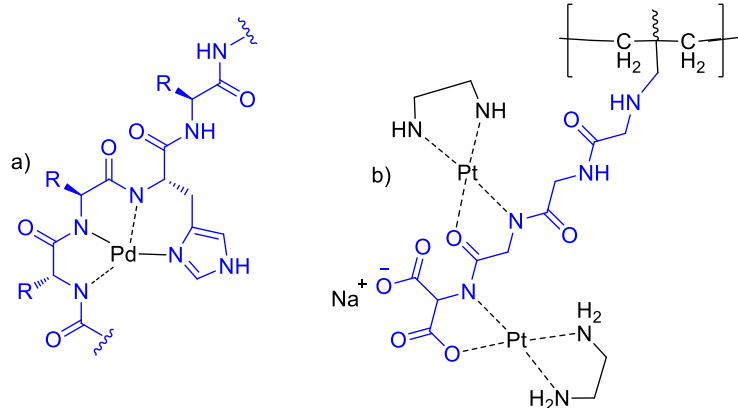


Figura 21. Complejos de coordinación con amidas.

Por otra parte Milovic *et al.*³⁵ utilizaron polipéptidos como la AcAla-Lis-Tir-Gil-Gii-Met-Ala-Ala-Arg-Ala, AcVal-Lis-Gli-Gli-His-Ala-Lis-Tir-Gli-Gli-Met-Ala-Ala-Arg-Ala y albumina, para la formación de complejos con Pd. La determinación del sitio de complejación se determinó por medio de espectrometría de masas (MALDI), siendo posible identificar complejos principalmente con residuos de metionina (figura 22).

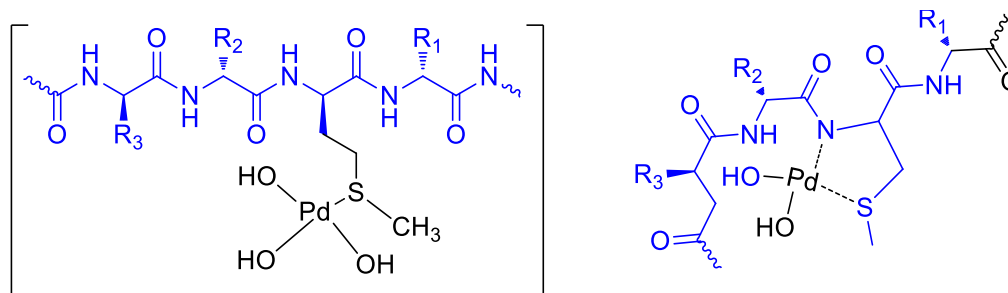


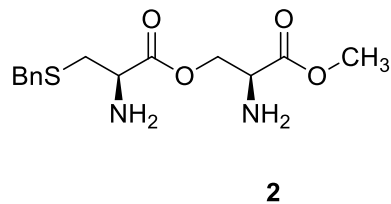
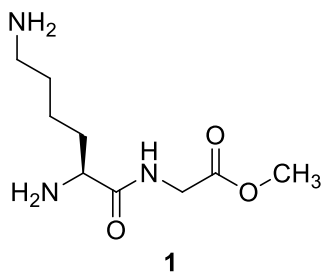
Figura 22. Complejos metálicos derivados de oligopéptidos.

Debido a lo antes mencionado se puede observar que los aminoácidos son ideales para el uso como ligantes dentro de la química de coordinación ya que contienen en su estructura átomos altamente donadores de electrones y que pueden originar ligantes polifuncionalizados, además de que este tipo de moléculas se encuentran presentes en sistemas biológicos, por lo que su estudio no solo se ha enfocado a su afinidad frente a metales; sino que se ha ampliado al estudio de los complejos formados, estudiándose su coordinación, geometría, estructura, estabilidad,

termodinámica, así como la interconversión de ligantes, interacción con el DNA, dinámica molecular, actividad biológica y/o catalítica para la formación de enlaces C-C.³⁶ Es por esto que el presente trabajo se enfoca en el estudio del comportamiento coordinante frente a Pd (II) de dos nuevos ligantes de naturaleza peptídica.

4. JUSTIFICACIÓN

En base a lo anterior con la finalidad de estudiar el comportamiento coordinante del Paladio (II) frente a ligantes de naturaleza peptídica se propone el diseño de los ligantes **1** y **2**.

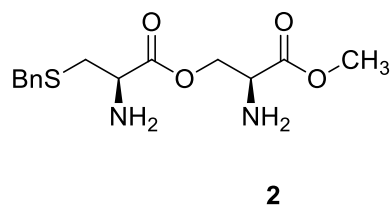
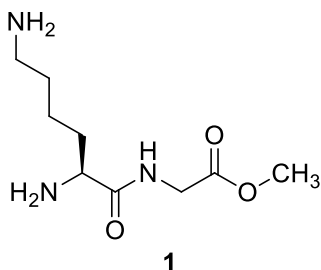


Estas moléculas **1** y **2** al ser multifuncionalizadas tienen la capacidad de reaccionar frente al centro metálico teniendo la posibilidad de formar complejos de coordinación.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y evaluar el comportamiento coordinante de los ligantes (*S*)-lisina-glicina (**1**) y (*R*)-cisteína-(*S*)-serina (**2**) frente a Pd (II).



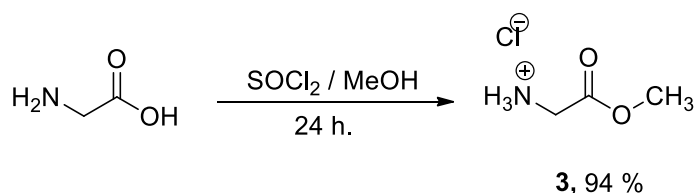
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar los ligandos peptídicos Lis-Gli (**1**) y Cis-Ser (**2**) caracterizarlos mediante sus propiedades fisicoquímicas y por medio de técnicas espectroscópicas, tales como RMN, IR y espectrometría de masas.
- Utilizar los compuestos **1** y **2** como ligandos en reacción de complejación de Pd (II), frente a sales de distinta naturaleza como PdCl₂ y [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂.
- Caracterizar los productos de reacción entre los ligandos **1** y **2** con Pd (II) por medio de sus propiedades físico-químicas y técnicas espectroscópicas tales como RMN, IR y espectrometría de masas.
- Interpretar resultados obtenidos.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

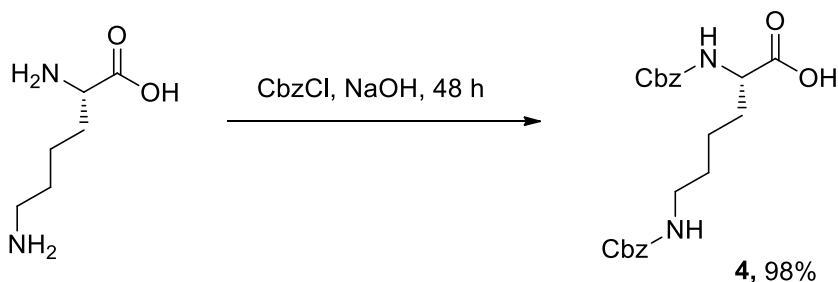
6.1 Síntesis del péptido *L*-lisina-glicina (1)

Como primer paso de síntesis se decidió iniciar por la preparación del péptido (*S*)-lisina-glicina **1**, para ello se comenzó con la *O*-protección del aminoácido, por medio de la esterificación de la glicina utilizando cloruro de tionilo (SOCl₂) en metanol (MeOH) (esquema 5). Obteniendo el glicinato de metilo **3** en forma de un polvo fino blanco de apariencia algodonosa, con un 94 % de rendimiento y un p.f. 179-181 °C.



Esquema 5. Esterificación de la glicina.

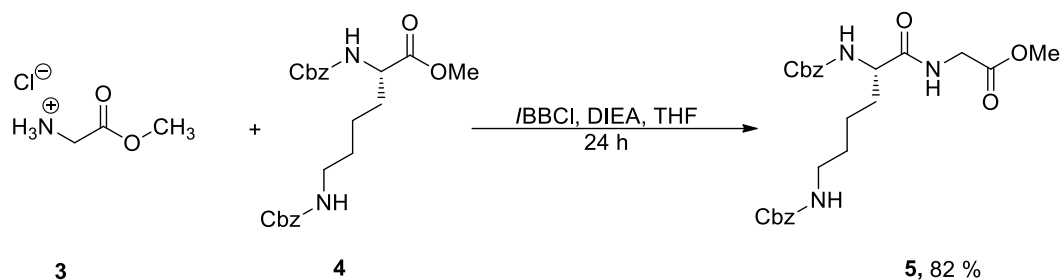
Por otro lado se llevó cabo la protección de los grupos amino de la *L*-lisina usando como grupo protector cloroformiato de bencilo (CbzCl), NaOH como base, la mezcla se dejó reaccionar por 48 h, obteniendo así la *N,N*-Cbz-*L*-lisina **4** en forma de una miel cristalina ligeramente amarilla, en un 98% de rendimiento (esquema 6).



Esquema 6. *N*-protección de la *L*-lisina.

Una vez preparados los fragmentos **3** y **4** se procedió a una reacción de acoplamiento vía anhídridos mixtos, utilizando isobutilcloroformiato (*i*BBCl) como agente activante, diisopropiletilamina como base (DIEA) y tetrahidrofurfano (THF) como medio de reacción (esquema 7). Una vez purificado el crudo de reacción, se

obtuvo el dipéptido **5**, en forma de un sólido blanco, con p.f. de 119-121 °C y un rendimiento del 82%.



Esquema 7. Obtención del compuesto **5**.

En el espectro de RMN ¹H (figura 23) podemos observar en 7.35 ppm una señal múltiple característica de los hidrógenos aromáticos del grupo protector Cbz la cual integra para 10 H's, también se puede observar una señal múltiple en 5.05 ppm que integra para 4 hidrógenos la cual corresponde a los metilenos 10 y 10', posteriormente en 4.20 ppm se localiza una señal doble de dobles ($J = 13.0, 7.7$ Hz) que es asignada al hidrógeno unido al centro estereogénico H-4, en 4.02 ppm se ubica una señal doble de dobles ($J = 13.2, 5.2$ Hz) correspondiente a los 2 hidrógenos del H-2, en 3.75 ppm se observa una señal simple característica del metilo de éster, en 3.19 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2 protones asignada al metilo 8, en 1.78 ppm se observa una señal múltiple asignada a los protones del metileno 5. Posteriormente en 1.52 ppm y 1.49 ppm se observan dos señales múltiples correspondientes a los metilenos 7 y 8. Finalmente en 8.57, 5.52 y 4.93 ppm se observan 3 señales simples anchas correspondientes a los H's de amida 2', 4' y 8' respectivamente.

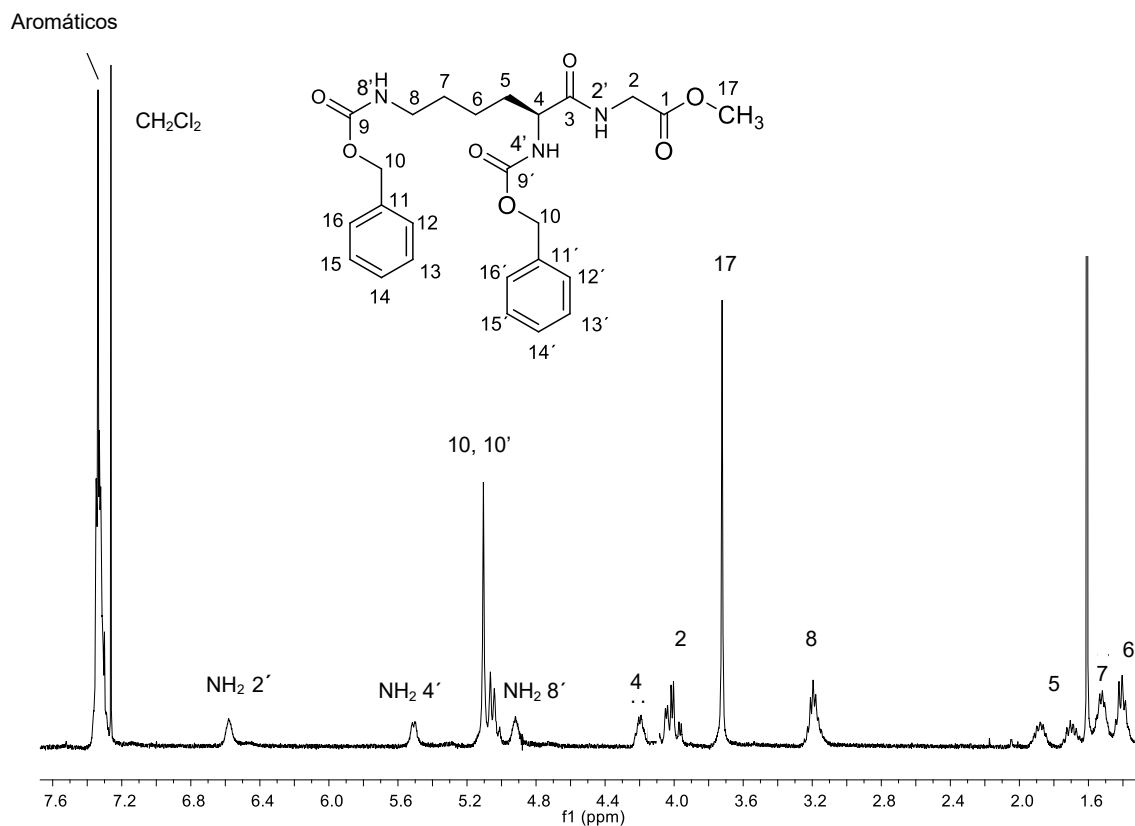


Figura 23. Espectro RMN ¹H éster metílico de la *N,N*-Cbz-*L*-lisina-glicina **5** en CDCl₃.

En el espectro de RMN de ¹³C se observaron 17 señales características del compuesto **5**, en 171.9 ppm se observa la señal del carbonilo 1, posteriormente en 170.0 ppm se localiza la señal correspondiente al carbonilo 3, entre 128.0 ppm y 128.5 ppm se observan las señales que corresponden a los 8 carbonos aromáticos y los C-*ipso* del GP. Posteriormente en 41.4 ppm y 54.4 ppm se localizan las señales de los carbonos alfa 2 y 4 respectivamente. Finalmente en 22.1, 29.3, 31.8 y 40.1 ppm se observan las señales correspondientes a los metilenos 6, 7, 5 y 8 respectivamente (figura 24).

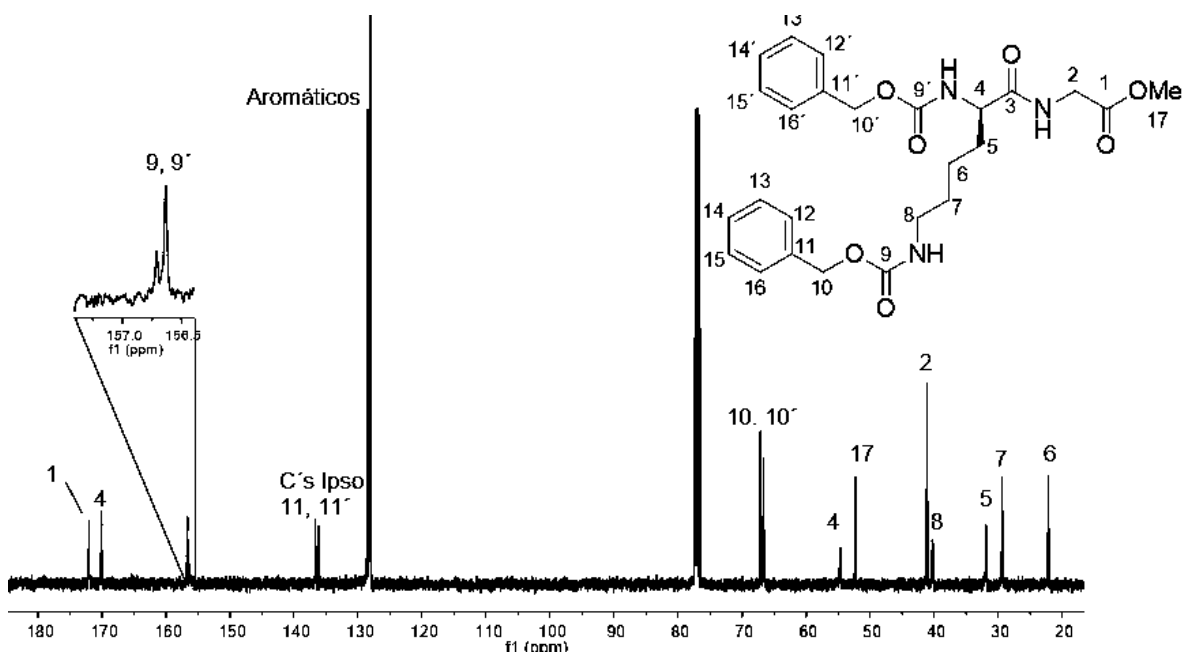
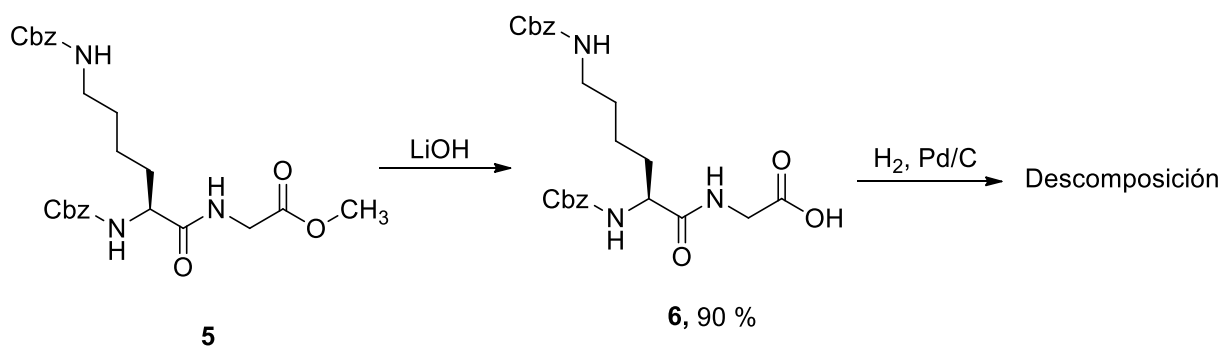


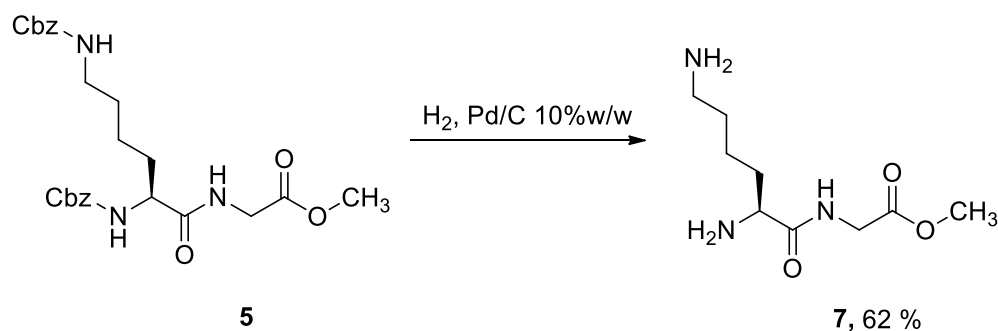
Figura 24. Espectro RMN de ^{13}C de compuesto **5** obtenido en CDCl_3 a 100 MHz.

Una vez elucidada la estructura del dipéptido protegido **5**, el siguiente paso de la ruta de síntesis fue la hidrólisis básica del éster peptídico **5** con LiOH , en una mezcla de THF/MeOH, por un periodo de 45 min a 0°C (esquema 8), obteniendo el producto **6** en forma de un polvo cristalino blanco en un 90 % de rendimiento. Posteriormente este producto hidrolizado se llevó a una reacción de hidrogenación con Pd/C al 10% como catalizador y presión atmosférica, con la finalidad de eliminar el grupo protector Cbz. Sin embargo no se obtuvo el péptido esperado, solo se observó descomposición de la materia prima.



Esquema 8. Desprotección del dipéptido **5**.

Con la finalidad de obtener un compuesto estable, se decidió mantener el éster metílico del dipéptido **5** ya que este fragmento no se encuentra involucrado en los siguientes pasos de la ruta sintética inicialmente establecida y tampoco modifica la reactividad del resto de los grupos funcionales presentes en la molécula. Por lo tanto se llevó a cabo la remoción del grupo Cbz del dipéptido **5** por medio de una reacción de hidrogenación catalítica con Pd/C al 10% como catalizador, MeOH como disolvente y atmósfera de H₂, por un período de 6 h. (esquema 9). El compuesto **7** se obtuvo como un sólido blanco en un rendimiento del 62% y un p.f. de 180-182 °C.



Esquema 9. Hidrogenación catalítica del compuesto **5**.

El análisis espectroscópico del compuesto **7** se realizó mediante RMN de 1 y 2 dimensiones. En el espectro de RMN de ¹H (figura 25), se observa en 3.72 ppm una señal ancha que integra para 1 hidrógeno, que corresponde al protón H-4, posteriormente se mostró una señal doble de dobles en 3.71 ppm ($J = 9.6 \text{ Hz}$ y 2.4 Hz), que integra para 2H's, asignada al metileno 2; en 3.61 ppm se observa una señal simple que integra para 3 hidrógenos asignada al metilo de éster 9; en 2.59 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 6.9, 4.0 \text{ Hz}$) asignada al metileno 8, Finalmente, en frecuencias mayores, se observan en 1.94, 1.70 y 1.38 ppm, 3 señales múltiples anchas correspondientes a los CH₂'s 6, 5 y 7 respectivamente.

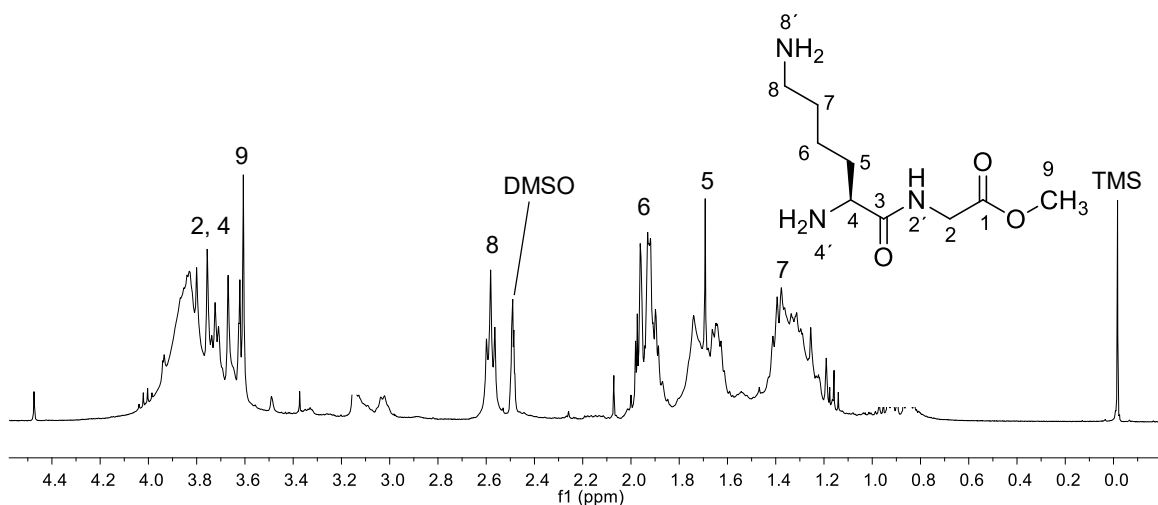


Figura 25. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ del péptido **7**.

Esta información fue corroborada mediante el experimento COSY (figura 26), en cual fue posible observar la correlación mostrada entre el hidrógeno del metino 4 con el metileno 5, así también se pudo observar la relación que existe entre los hidrógenos del metileno 7 con el metileno 8.

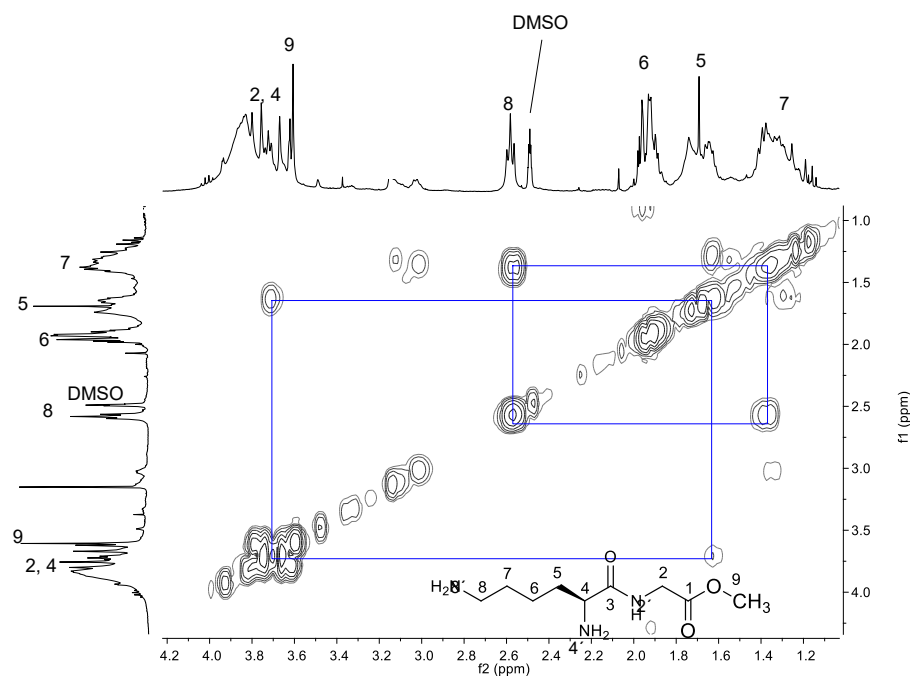


Figura 26. Espectro COSY del compuesto **7**.

En el espectro RMN de ^{13}C (figura 27) podemos observar en 21.2, 30.4 y 32.5 ppm los carbonos 6, 7 y 5 respectivamente, en 44.3 ppm se observa la señal que corresponde a los carbonos 2 y 8, en 54.0 ppm se traslapan las señales de los carbonos 4 y 9. Finalmente, en 166.1 ppm se observa la señal del carbonilo 1 y en 168.0 ppm la señal correspondiente al carbonilo 3.

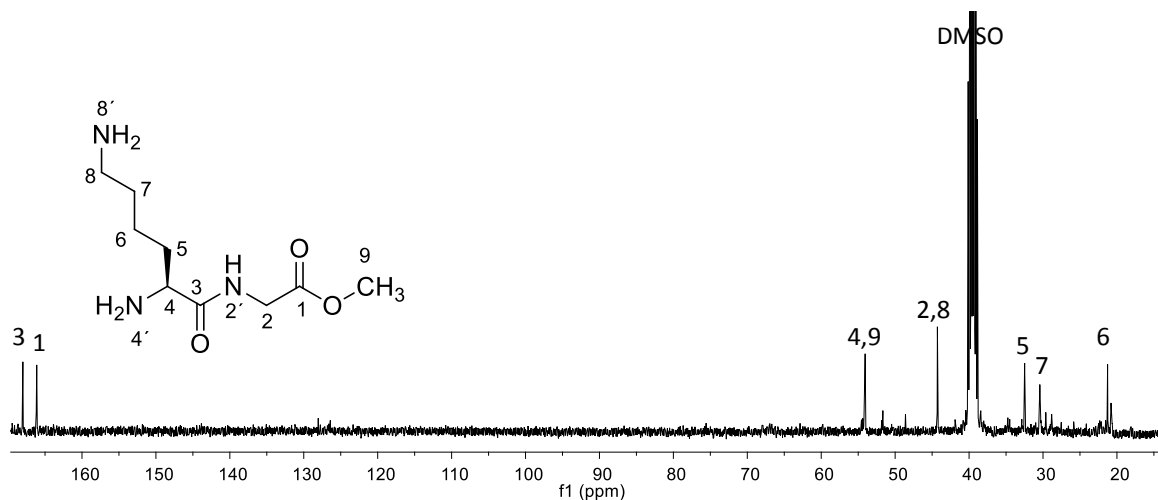


Figura 27. Espectro ^{13}C a 100 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ del péptido 7.

En el espectro de Infrarrojo se observan los estiramientos N-H de amina en 3354, 3087 y 3053 cm^{-1} , así como el estiramiento de carbonilo en 1686 cm^{-1} (figura 28).

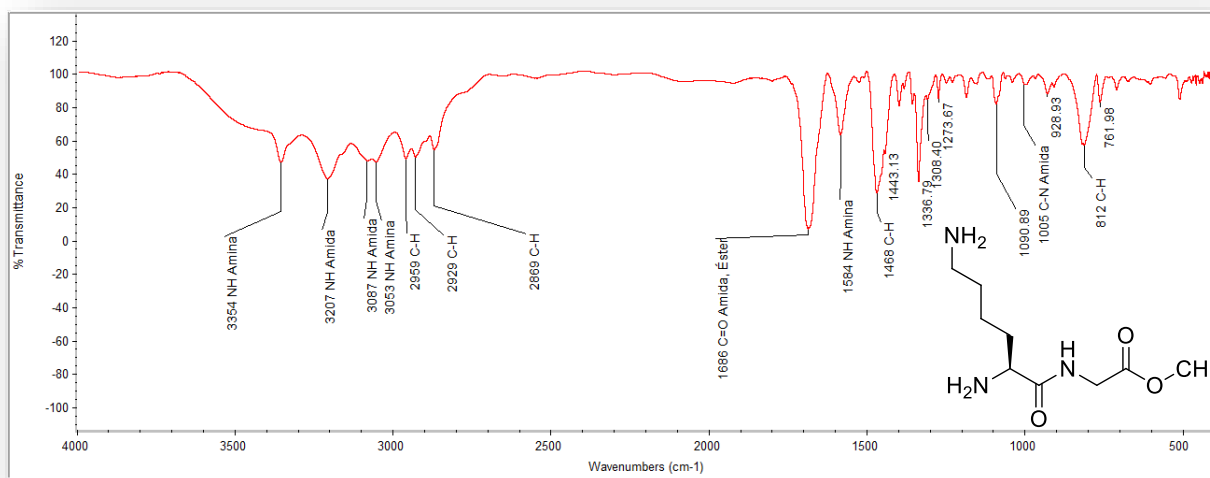
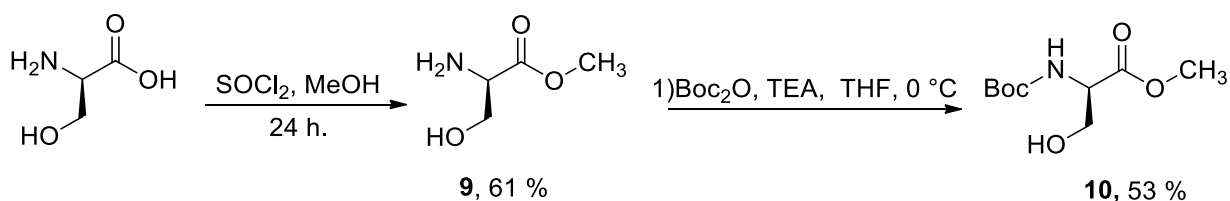


Figura 28. Espectro IR obtenido en pastilla de KBr del péptido 7.

El péptido **7** se utilizará posteriormente como ligante en la posible formación de enlaces covalentes coordinados frente al paladio, por lo que en adelante será denominado como “ligante **1**”.

6.2 Síntesis de derivado peptídico *L*-cisteína-*O*-*L*-serina (**2**)

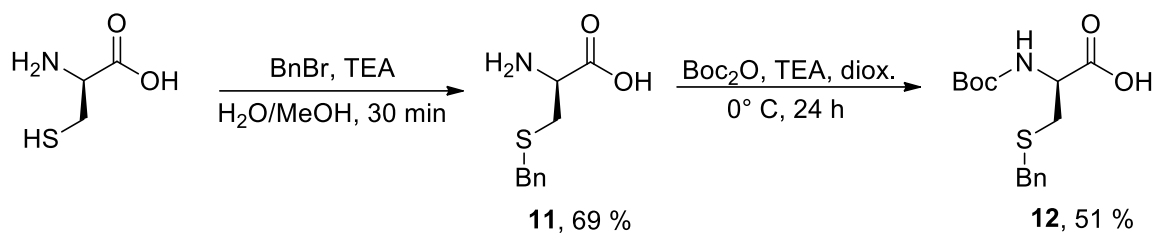
La preparación del derivado peptídico *L*-cisteína-*O*-*L*-serina (**2**), se inició con la esterificación de la *L*-serina, utilizando para ello SOCl_2 en metanol, dejando reaccionar por 24 h., obteniendo el producto **9** en forma de un polvo blanco, higroscópico, en un rendimiento del 61% y un p.f. de 163-165°C (esquema 10); enseguida el producto **9** se hizo reaccionar con diterbutildicarbonato (Boc_2O) en THF anhidro y TEA como base, se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 24 h., para posteriormente someter la mezcla de reacción a reflujo por un periodo de 3 horas, obteniendo así el aminoácido *N,O*-protegido el cual fue sometido a purificación en cromatografía en columna, obteniendo así el compuesto **10** en forma de una miel transparente en un rendimiento del 53 %.



Esquema 10. *N,O*-protección de la *L*-serina.

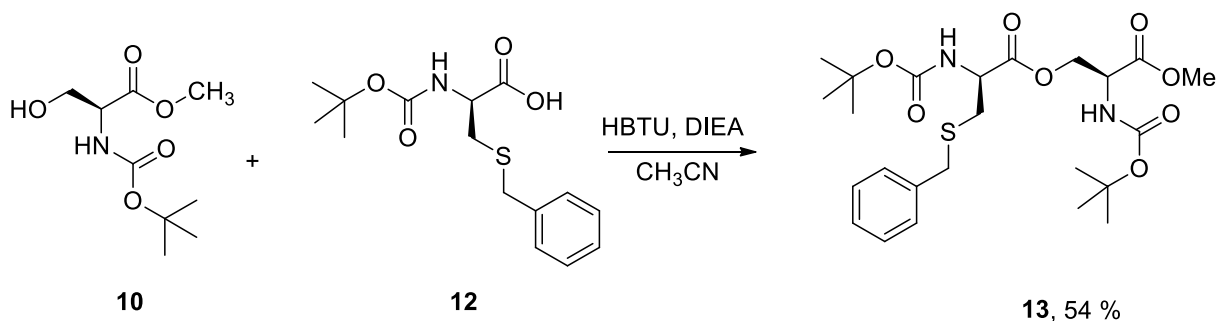
Por otro lado, se llevó a cabo la bencilación del grupo SH de la cisteína, utilizando bromuro de bencilo (BnBr), TEA como base y $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ como medio de reacción, dejando en agitación por un periodo de 30 min a 0°C; obteniendo, después de purificación, el producto **11** en forma de un polvo sólido ligeramente amarillo, con un rendimiento del 69% y un p.f. de 212-214 °C. Posteriormente se realizó la *N*-protección de **11**, usando $(\text{Boc})_2\text{O}$, TEA, en una mezcla de $\text{H}_2\text{O}/\text{dioxano}$, dejando en agitación durante 24 h. a temperatura ambiente, obteniendo así el producto *N*-Boc-*S*-

bencil-*L*-cisteína **12** (esquema 11), en forma de una miel amarilla, en un rendimiento del 51%.



Esquema 11. Obtención del compuesto **12**.

Una vez que los productos derivados de los aminoácidos protegidos **10** y **12** fueron preparados, como siguiente paso en la ruta sintética fue el acoplamiento de estos compuestos, para ello se realizó la reacción de condensación intermolecular utilizando como agente acoplante hexafluorofosfonato de 2-(1-*H*-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3 tetrametiluronio (HBTU), como base diisopropiletilamina (DIEA) en acetonitrilo (esquema 12). El derivado peptídico **13** fue obtenido en un 54% de rendimiento en forma de miel incolora.



Esquema 12. Obtención del derivado peptídico **13**.

La estructura del compuesto **13** fue corroborada mediante el espectro de RMN de ^1H (figura 29) en el cual se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos en 7.32 ppm con integral igual a 5 H's, en 5.49 ppm se observa una señal doble ($J = 8.9$ Hz) asignada al hidrógeno de amida 3, en 5.23 ppm se observa una señal doble ($J = 8.3$ Hz) la cual integra para 1 hidrógeno y es asignada para H-5', en 4.58 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos asignada al metileno 7, en 4.52 ppm se observa una señal múltiple asignada a H-2, posteriormente

en 4.45 una señal múltiple con integral igual a 1 hidrógeno es asignada al metino 5, en 3.77 ppm se observa una señal simple asignada al éster metílico 13, en 3.74 ppm una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos es asignada para el metileno 3, posteriormente en 2.80 ppm se observa una señal múltiple correspondiente al metileno 6. Finalmente en 1.45 ppm y 1.43 ppm se observan 2 señales simples cada una, con una integral para 9 H's, estas señales son asignadas para los metilos del grupo protector.

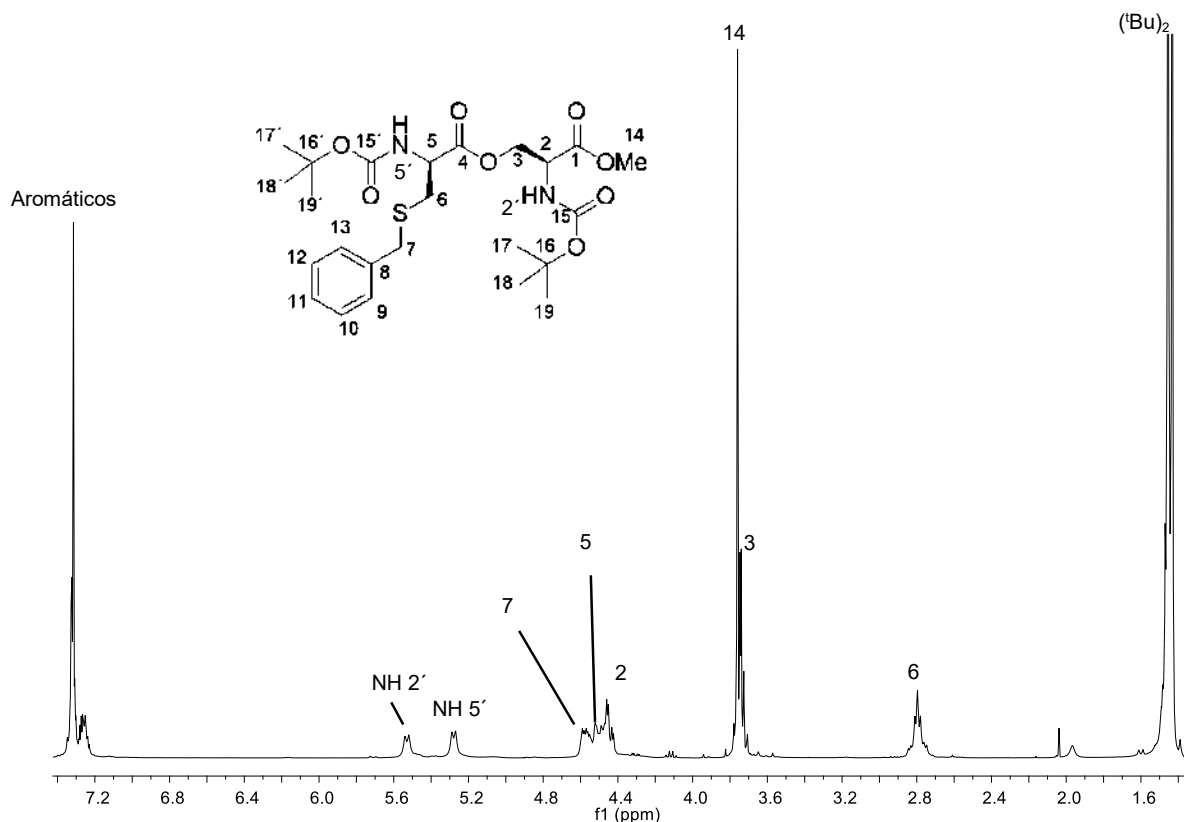


Figura 29. Espectro RMN de ¹H del derivado peptídico **13** obtenido a 400 MHz.

En el espectro de RMN de ¹³C (figura 30), se observa en 171.5 ppm una señal que corresponde al carbonilo de éster 4, en 169.8 ppm se observa la señal asignada al carbonilo de éster 1, posteriormente en 155.1 ppm y 154.8 ppm se observan 2 señales de los carbonilos 15 y 15', en 137.3 ppm se observa la señal del C-8, en 129.0, 128.0 y 127.2 ppm se localizan las señales para los carbonos aromáticos 9 y 10, 12 y 13 y 14 respectivamente. En 80.1 ppm se observa una señal asignada a los carbonos 16 y 16', la señal del C-7 se localiza en 65.0 ppm, mientras que en 52.9 ppm y 52.7 ppm se localizan las señales asignadas C-2 y C-5; en 36.3 ppm se observa la señal

que corresponde al metilo 14, en 32.3 ppm se localiza el C-6 y finalmente en 28.1 ppm se localiza la señal correspondiente a los 6 metilos del *ter*-butilo.

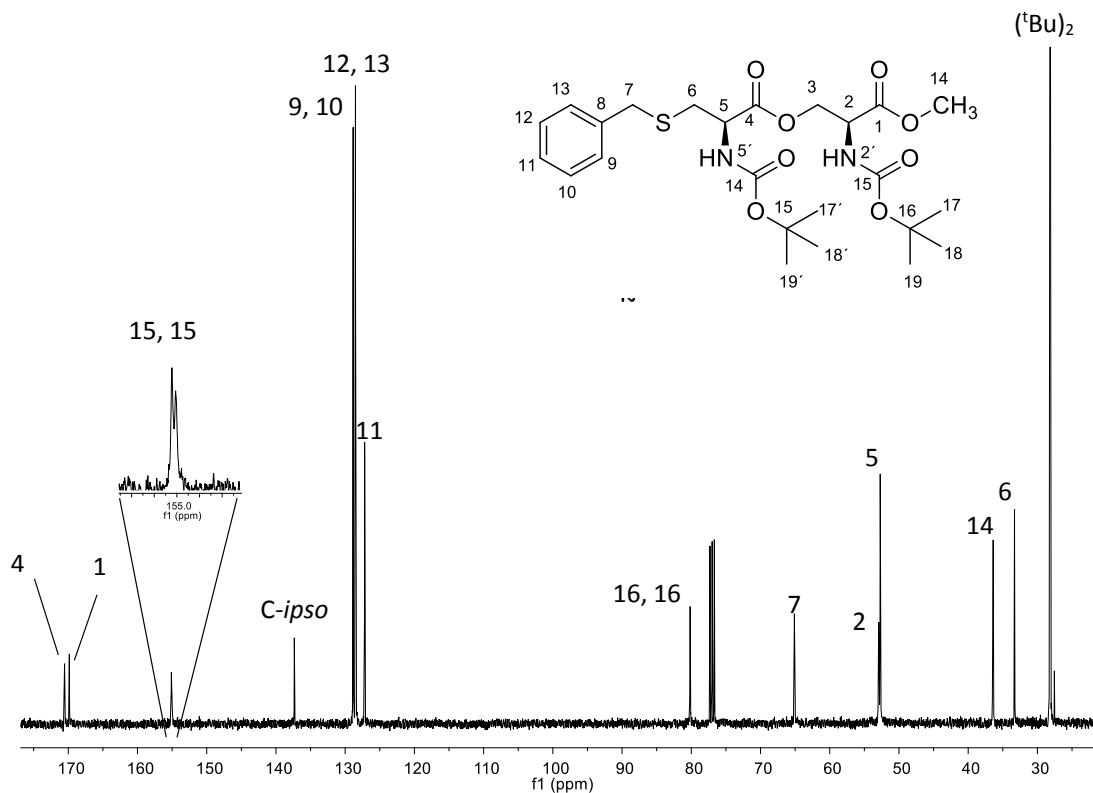
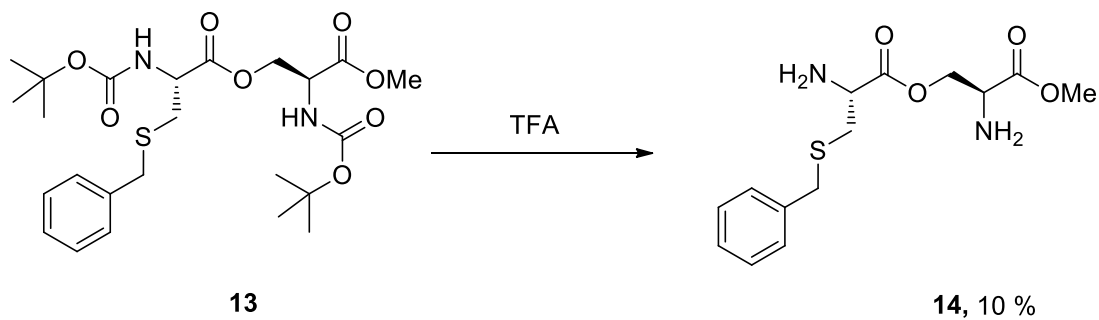


Figura 30. Espectro RMN de ^{13}C del derivado **13** obtenido en CDCl_3 a 100 MHz.

Como siguiente paso sintético se procedió a la desprotección de los grupos amino del derivado peptídico **13** con ácido trifluoroacético (TFA), manteniendo la reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por un periodo de 6 horas (esquema 13), obteniendo el compuesto **14** en forma de un polvo amarillo en un 10% de rendimiento y un p.f. de $160\text{-}162\text{ }^\circ\text{C}$.



Esquema 13. Obtención del éster **14**.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **14** (figura 31) se observa en 7.30 ppm una señal que integra para 5 hidrógenos y es asignada a los H's aromáticos 8-13, posteriormente en 4.0 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 6.6, 3.4$ Hz) que integra para 1H asignada al metino 5, en 3.80 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 3.0, 3.0$ Hz) que integra para 2 hidrógenos y es asignada el metileno 3. Posteriormente en 3.75 ppm se observa una señal simple asignada para el metilo 14, en 3.71 ppm se observan dos señales dobles ($J = 10.7, 4.6$ Hz) que integran para dos hidrógenos asignadas al metileno 7, en 3.61 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 10.7, 4.6$ Hz) asignada al metino 2, en 2.86 ppm se observan 2 señales dobles de dobles ($J = 13.8, 5.5$ Hz) con una integral igual a 2 hidrógenos asignadas al metileno 6.

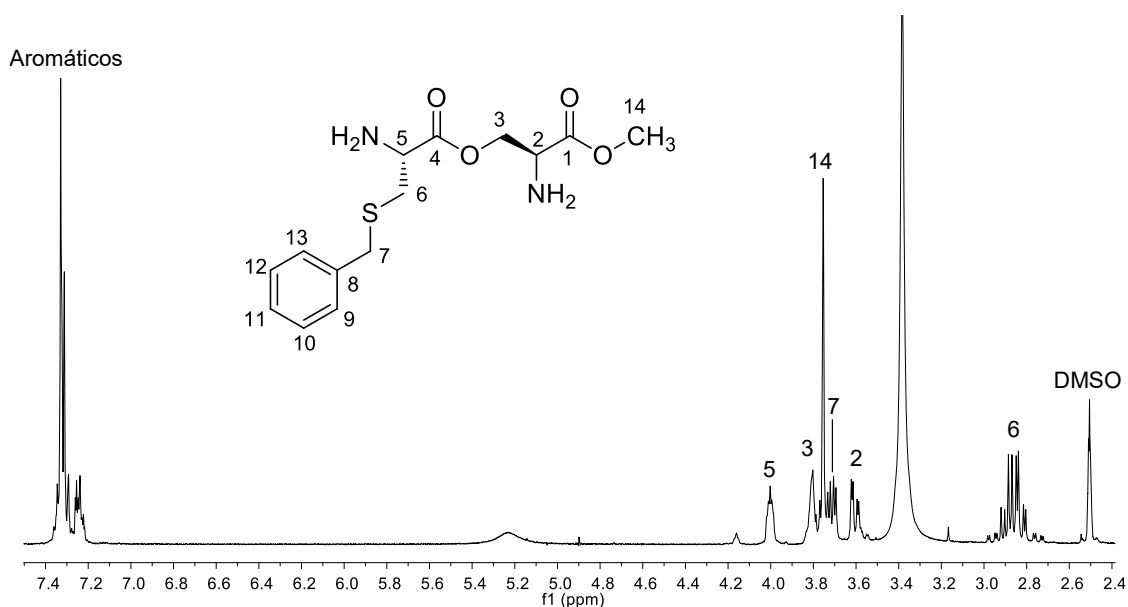


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H de **14** obtenido en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz.

La correcta asignación se corroboró mediante el espectro TOCSY (figura 32) en el que se pudo observar la correlación entre los hidrógenos aromáticos con los hidrógenos del metileno 7, también se observa la correlación que existe entre el H-5 con el metileno 6 y finalmente la correlación del H-2 con el metileno 3.

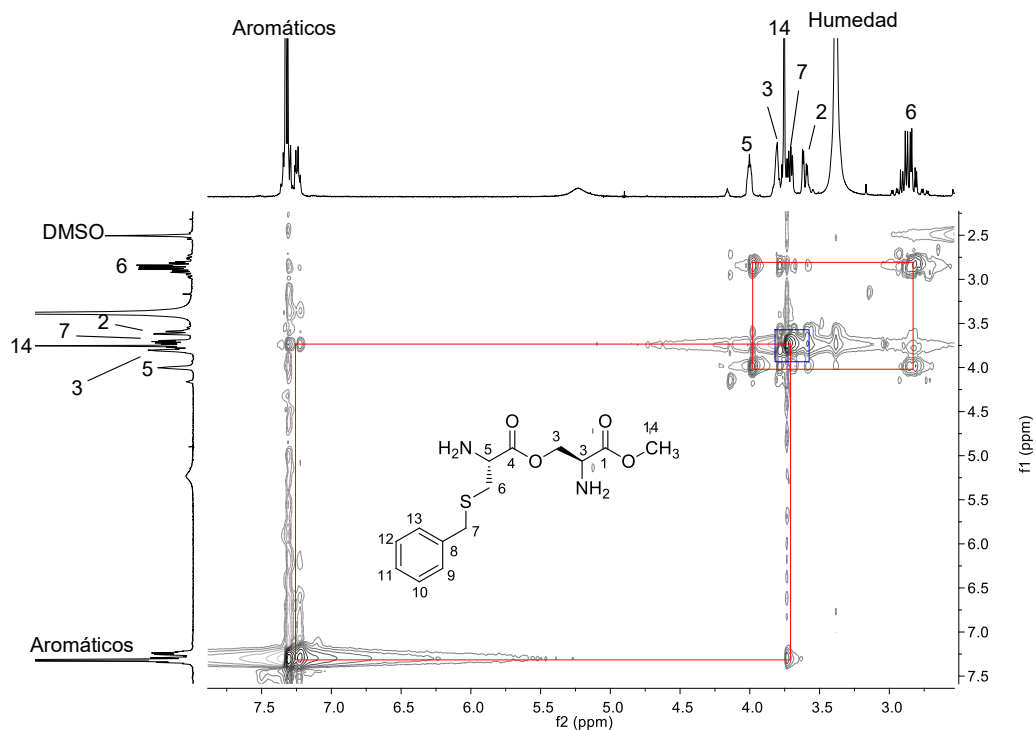


Figura 32. Experimento TOCSY de Cis-O-Ser-OMe (**14**).

En el espectro de ^{13}C (figura 33), se observan 11 señales que corresponden al esqueleto carbonado del compuesto **14**, en 168.3 ppm y 156.1 ppm las señales correspondientes a los carbonilos 4 y 1 respectivamente, en 138.4 ppm se encuentra localizada la señal del C-*ipso* 8, posteriormente en 129.4 ppm, 128.4 ppm y 126.9 ppm se localizan las señales que corresponden a los carbonos aromáticos, 9-13, en 63.0 ppm se observa la señal del metino 2, en 57.2 ppm se encuentra la señal correspondiente al metilo 14 y metileno 3; posteriormente en 54.2 ppm se observa la señal correspondiente al centro estereogénico 5 y finalmente en 36.2 y en 35.2 ppm se localizan las señales asignadas a los C's de los metilenos 7 y 6 respectivamente.

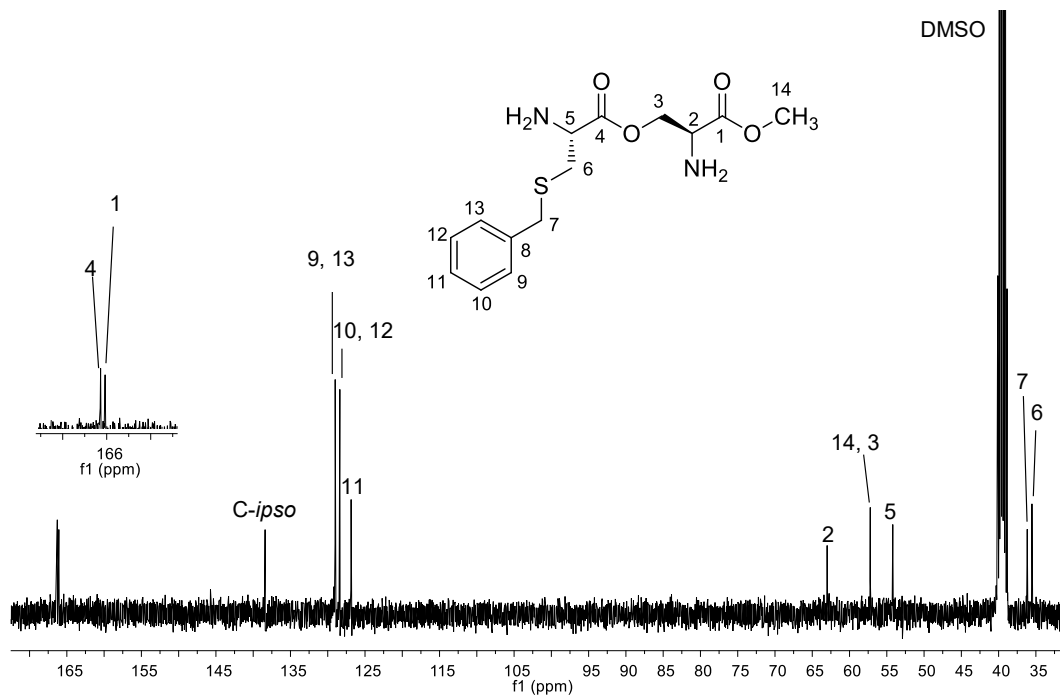


Figura 33. Espectro RMN de ^{13}C del compuesto **14** obtenido a 100 MHz en $\text{DMSO-}d_6$.

Las señales asignadas fueron corroboradas mediante el experimento HETCOR (figura 34), donde es importante destacar la correlación entre el carbono del metilo 14 y el carbono 3 con sus respectivos hidrógenos.

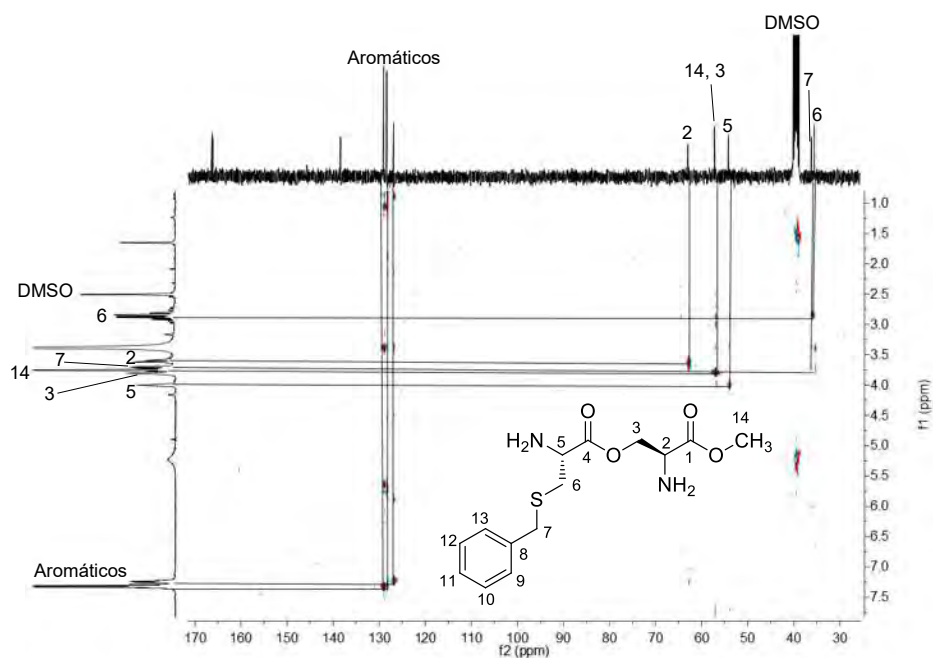


Figura 34. Experimento HETCOR de Cis-O-Ser-OMe **14**.

En el espectro infrarrojo (figura 35) se observa el estiramiento N-H en 3425 cm^{-1} , en 3214 cm^{-1} y 3167 cm^{-1} se observan los estiramientos C-H aromáticos; posteriormente en 3208 y en 3000 cm^{-1} se observan los estiramientos C-H alifáticos, así también en 1621 cm^{-1} y 1647 cm^{-1} se observan dos estiramientos asignados a los estiramientos C=O.

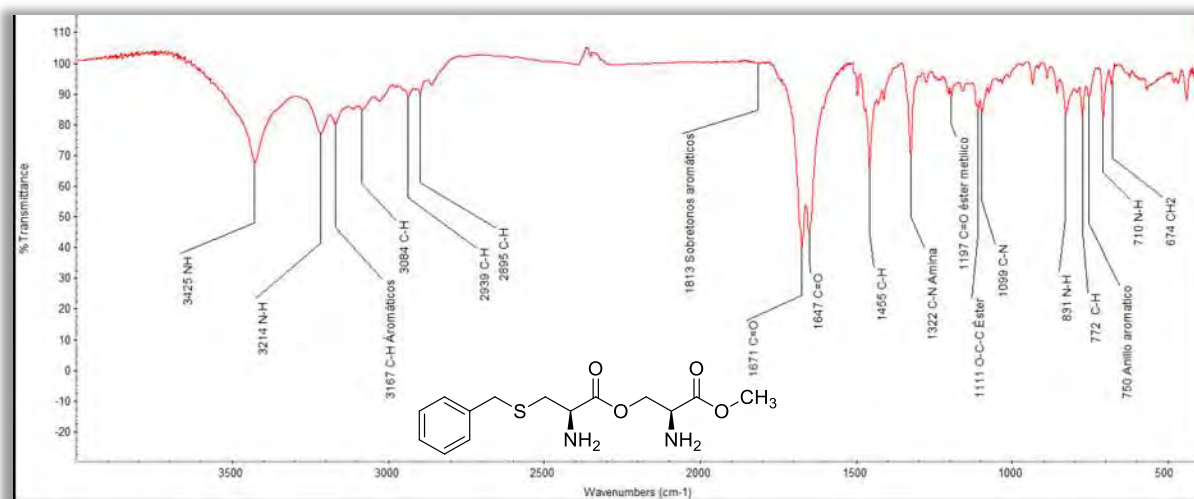


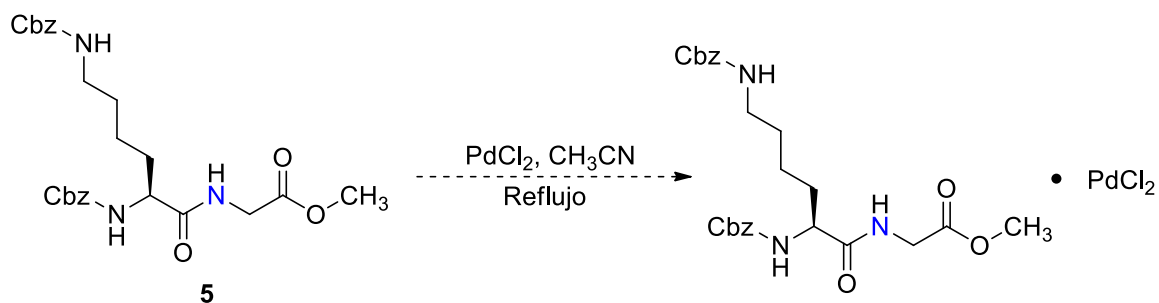
Figura 35. Espectro infrarrojo de Cls-O-Ser-OMe **14** obtenido en pastilla de KBr.

El derivado peptídico **14**, será utilizado como ligante en la formación de complejos con Pd (II), por lo que en lo sucesivo se le denominará como "ligante **2**".

6.3 Evaluación del comportamiento coordinante del ligante 1

6.3.1 Formación del complejo neutro con el ligante 1

Como primer paso se procedió con la evaluación de la capacidad de coordinación de la amida del péptido **5** frente al paladio (esquema 14), para tal fin se colocó 1 equiv. del péptido *N,N*-Cbz-Lis-Gli-OMe **5** frente a 1 equiv. de PdCl₂ utilizando como disolvente CH₃CN.



Esquema 14. Reacción general para la formación de complejo de coordinación.

De la reacción se obtuvo un precipitado color amarillo, soluble en THF, DMSO y AcOEt. En su espectro de RMN ^1H , no se observa cambio alguno, lo que nos indica que el nitrógeno de la amida no tiene actividad coordinante frente al Pd, así como también se observa que al estar el metal con el péptido no afecta el desdoblamiento ni desplazamiento de las señales (figura 36).

En el espectro de infrarrojo del crudo de reacción tampoco se observan cambios respecto al péptido **5** (figura 37).

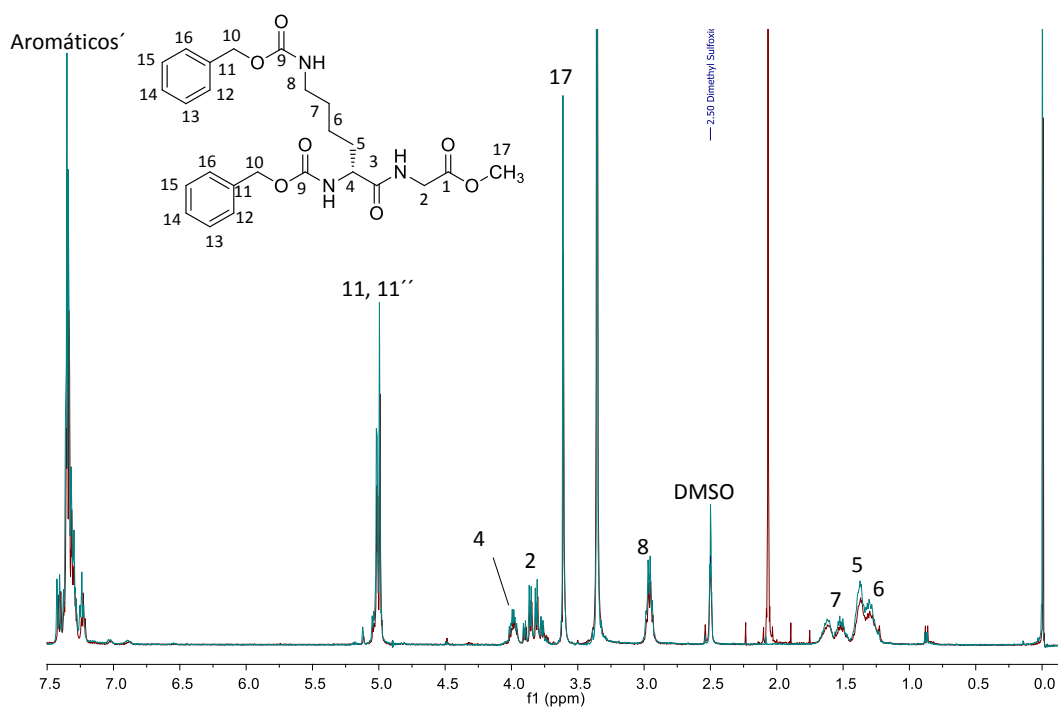


Figura 36. Comparativo RMN de ^1H de **5** (azul) frente al crudo de reacción (marrón).

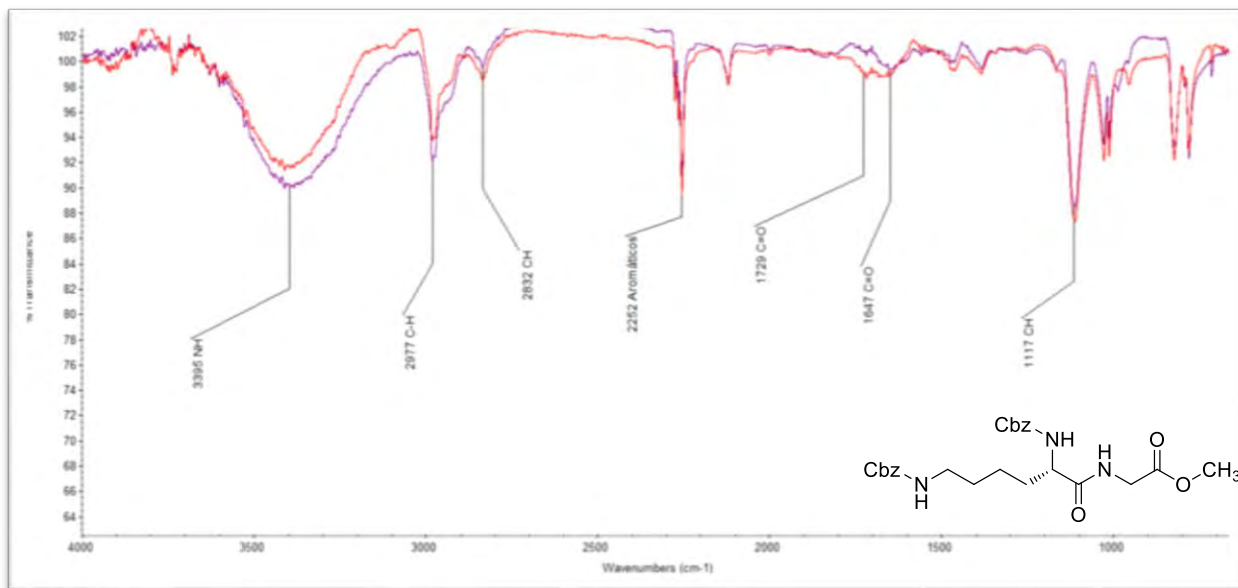
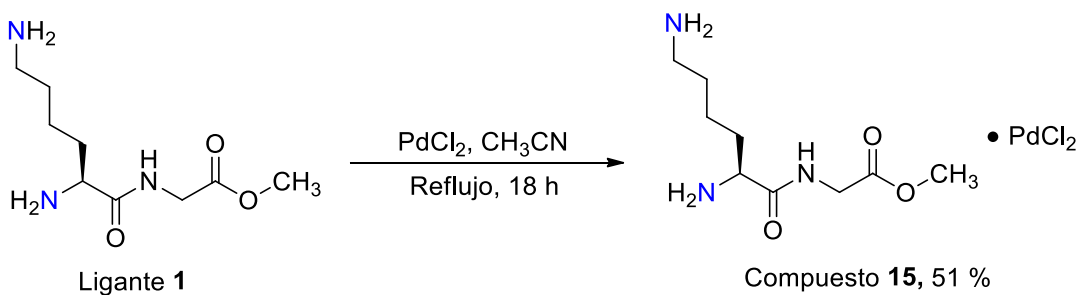


Figura 37. Comparativo espectros IR de materia de partida (rojo) frente al crudo de reacción (violeta).

Una vez confirmado que la amida del compuesto **5** no se coordina al paladio se decidió llevar a cabo la reacción con el ligante **1**, siguiendo la metodología antes mencionada (esquema 15).



Esquema 15. Reacción general para la formación del complejo neutro.

Transcurrido el tiempo de reacción se observó la formación de un precipitado color negro el cual se lavó con CH₃CN para eliminar el exceso de PdCl₂, CH₃OH, H₂O para eliminar el ligante remanente; una vez lavado el precipitado, se compararon sus características físicas con las del ligante de partida **1** (tabla 1).

Tabla 1. Propiedades del ligante **1** frente al complejo **15**.

Característica	Ligante 1	Complejo 15
Aspecto	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Negro
Punto de fusión	180-182°C	216-218°C
[α]^d (DMSO)	+2.3	+7.2
Solubilidad	Ligante 1	Complejo 15
Agua	+	-
Acetona	+/-	-
Dimetilsulfóxido	+/-	+
Dimetilformamida	+/-	-
Metanol	+/-	-
Etanol	+/-	-
THF	-	-
NH₄OH	+	+

Soluble (+), Insoluble (-), parcialmente soluble (+/-).

Posteriormente el sólido obtenido fue analizado por RMN de ¹H (figura 38) observándose una señal múltiple en 3.73 ppm que integra para un hidrógeno asignada para H-4, en 3.71 ppm se observan dos señales dobles de dobles ($J = 17.4, 3.4$ Hz) con una integral para 1H asignada para el metileno 2, en 3.46 ppm se observa una señal ancha que integra para 2 hidrógenos asignada al NH₂ 8', en 3.40 ppm se observa una señal simple asignada al metilo de éster 9, en 2.38 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 14.1, 7.1$ Hz) que integra para 2 hidrógenos que corresponde al metileno 8, en 1.62 ppm se observa una señal múltiple ancha con una integral para 4 protones, asignada a los hidrógenos de los metilenos 5 y 7. Finalmente en 1.30 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos asignada al metileno 6.

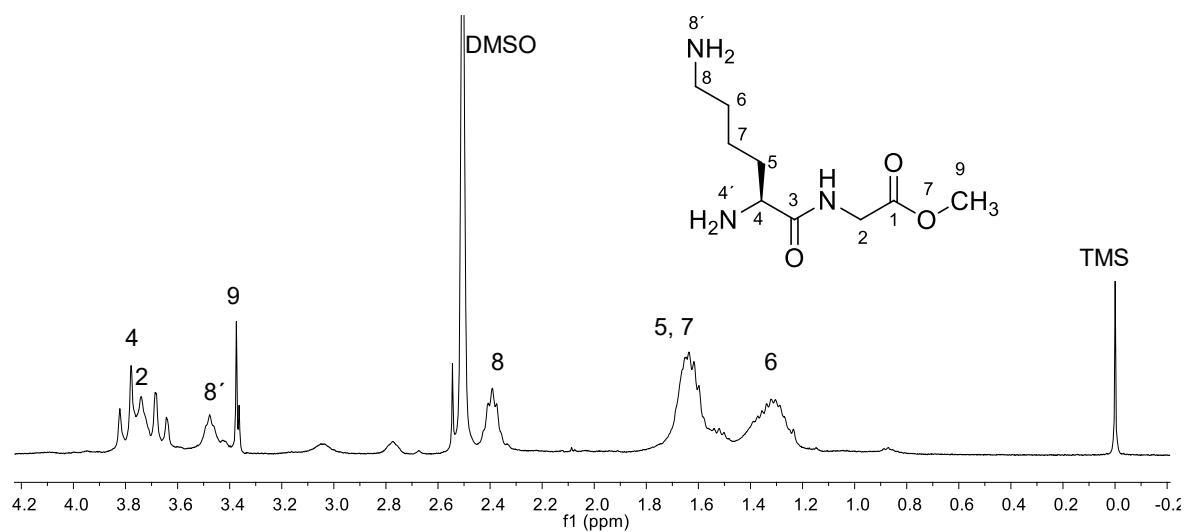


Figura 38. Espectro RMN de ^1H de **1** con PdCl_2 obtenido a 400 MHz en $\text{DMSO-}d_6$.

En el experimento TOCSY obtenido del producto de reacción **15** (figura 39) se observa la correlación existente entre los protones del metileno 4 con los hidrógenos del metileno 5, se observa también la correlación existente entre los hidrógenos del metileno 6 con los hidrógenos de metileno 7, de igual forma este con los protones del metileno 8 y a su vez estos H's 8 con los hidrógenos del NH_2 8'.

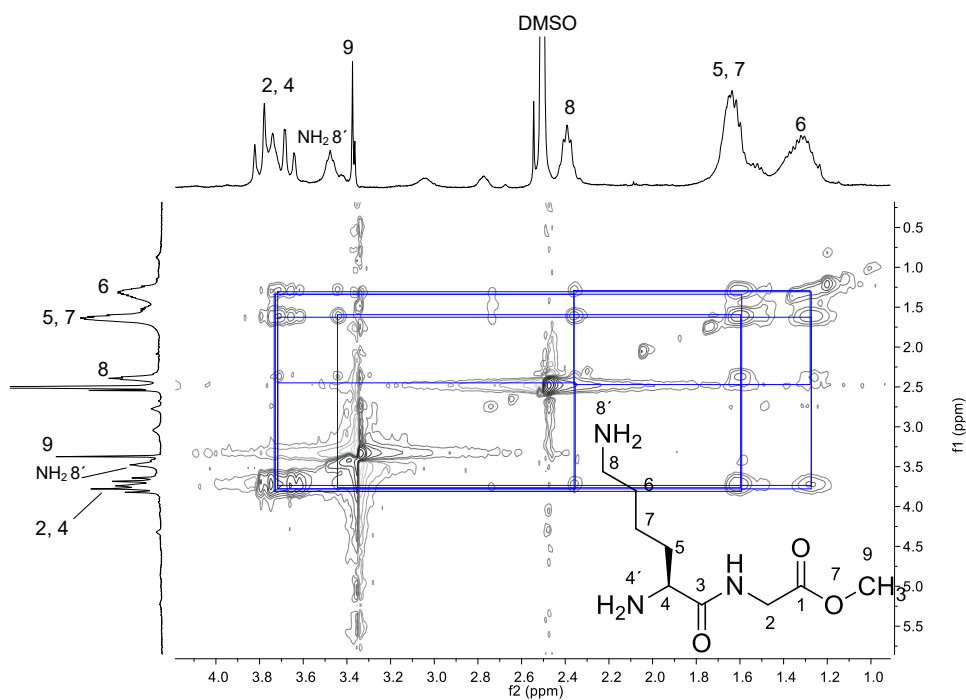


Figura 39. Experimento TOCSY del producto de reacción **15**.

En el comparativo del espectro del compuesto **15** frente al espectro del ligante **1** (figura 40), se aprecian cambios significativos dentro de los cuales podemos destacar la modificación de la señal del éster **9** la cual se desplaza hacia campo bajo a 3.40 ppm, también se aprecia un cambio en la señal del metileno **8** la cual se desplaza de 2.59 ppm a 2.48 ppm, finalmente es importante observar los cambios en el desplazamiento de los metilenos **5**, **6** y **7**; estos cambios de desplazamiento observados son atribuidos a la presencia del Pd en la molécula orgánica. En la tabla 2 se muestra la comparación de los desplazamientos químicos del ligante **1** frente al complejo **15**.

Tabla 2. Comparación de los desplazamientos químicos del ligante **1** frente al producto de complejación **15**.

Señal	δ Ligante 1 (ppm)	δ complejo 15 (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
CH ₂ (2)	3.71	3,71	0.00
CH (4)	3.73	3.74	0.01
NH ₂ (8')	no se observa	3.46	-----
CH ₃ (9)	3.62	3.40	0.22
CH ₂ (8)	2.59	2.38	0.21
CH ₂ (6)	1.95	1.31	0.64
CH ₂ (5)	1.70	1.63	0.07
CH ₂ (7)	1.36	1.63	0.27

n/o = no se observa, n/a = no aplica

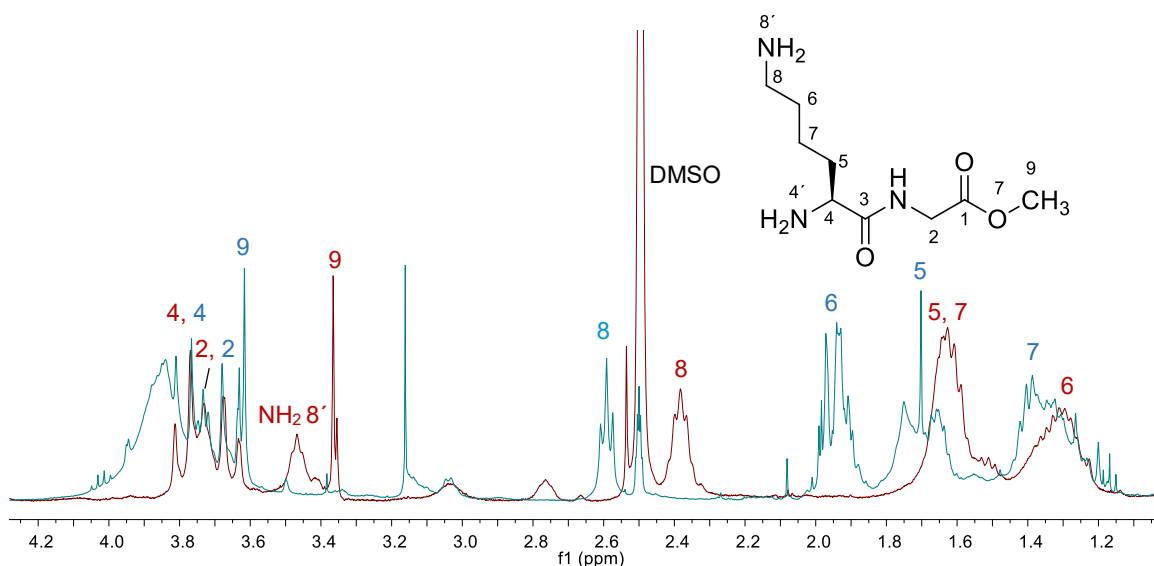


Figura 40. Comparativo de espectro de RMN de ^1H del ligante **1** (azul) frente al complejo **15** (marrón).

En el comparativo de los espectros de ^{13}C se puede observar las señales correspondientes al ligante **1** en azul y las del complejo **15** en color marrón (figura 41), en la que se observa un cambio de desplazamiento en la señal correspondiente al C-8, pasando de 44.3 ppm a 43.9 ppm, también se observa el desplazamiento hacia frecuencias mayores del C-7, el cual se localizaba originalmente en 30.5 ppm, este movimiento de señales le son atribuidas al paladio y a que posiblemente este se encuentre enlazado con el amino épsilon del ligante. En la tabla 3 se resumen los desplazamientos químicos del ligante **1** frente a los del producto de complejación **15**.

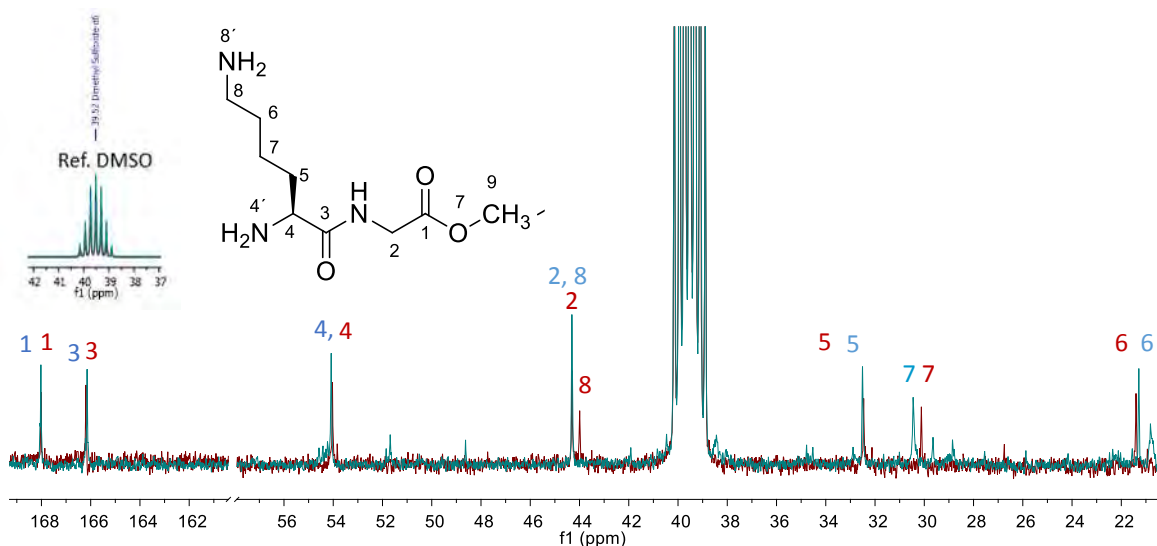


Figura 41. Comparación ^{13}C de ligante **1** (azul) frente al producto de complejación **15** (marrón).

Tabla 3. Desplazamientos químicos de ^{13}C de ligante **1** comparados con el producto de complejación **15**.

Señal	δ Ligante 1 (ppm)	δ complejo 15 (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
C=O (3)	168.0	168.0	0.0
C=O (1)	166.1	166.2	0.1
CH (4)	54.1	54.0	0.1
CH ₃ (9)	54.1	54.0	0.1
CH ₂ (2)	44.3	44.3	0.0
CH₂ (8)	44.3	43.9	0.4
CH ₂ (5)	32.6	32.5	0.1
CH₂ (7)	30.5	30.1	0.4
CH ₂ (6)	21.3	21.4	0.1

En la comparación del espectro de infrarrojo (figura 42), se observa un ensanchamiento de las señales del producto de complejación (rojo) respecto al ligante **1** (azul), lo que nos indica la presencia del metal de transición coordinado a la estructura orgánica; la señal de estiramiento N-H (azul) se desplaza hacia frecuencias

menores de 3354 cm^{-1} a 3246 cm^{-1} , también se observa como la señal del carbonilo se mantiene en 1681 cm^{-1} , además se observa en 447 cm^{-1} (azul) el estiramiento característico de Pd-N. Los cambios presentes en el espectro, así como la aparición de la señal característica Pd-N, son atribuidos a la coordinación del metal a alguno de los grupos NH_2 presentes en el ligante **1**. En la tabla 4 se muestran el comparativo entre los estiramientos del ligante **1** frente a los obtenidos del producto de complejación **15**.

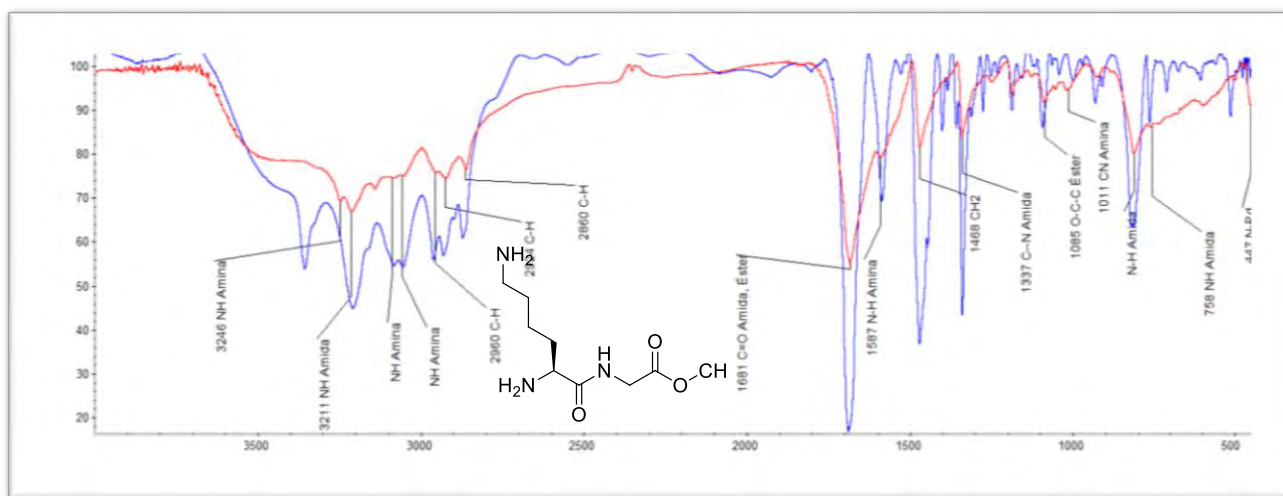


Figura 42. Comparación del espectro infrarrojo de ligante **1** (azul) frente al obtenido de complejación **15** (rojo).

Tabla 4. Comparación de las frecuencias de infrarrojo.

Estiramiento	Ligante 1 (cm^{-1})	Complejo 15 (cm^{-1})
(NH Amina)	3354	3246
$\nu(\text{NH Amida})$	3207	3211
$\nu(\text{NH Amina})$	3087 -3053	3087-3046
$\nu(\text{C-H})$	2959, 2829, 2869	2960, 2924, 2860
$\nu(\text{C=O})$	1686	1681
$\nu(\text{NH Amina})$	1584	1587
$\nu(\text{C-H})$	1468	1468

v(C-N Amida)	1336	1337
v(O-C-C Éster)	1090	1085
v(C-N Amida)	1005	1011
v(Pd-N)	-----	447

Lo analizado por las técnicas antes mencionadas nos indica que el átomo de paladio se encuentra coordinado por el grupo amino de la cadena lateral de la lisina, ya que por RMN de ^1H y ^{13}C los sitios más afectados son los correspondientes a esta cadena; de igual en el espectro de infrarrojo se observa una modificación en los estiramientos N-H y la presencia de un estiramiento Pd-N. El análisis del producto de reacción por espectrometría de masas por el método de bombardeo de átomos rápidos (FAB+) (figura 43) lo que nos permitió la obtención del ion molecular (M+2H) con una relación masa carga de 613 y una intensidad relativa del 3 %, además se identificaron los picos correspondientes al patrón de fragmentación del complejo **15** lo que nos indica la presencia de 2 moléculas de ligante **1** coordinadas a una molécula de PdCl_2 , a través del épsilon amino de cada ligante.

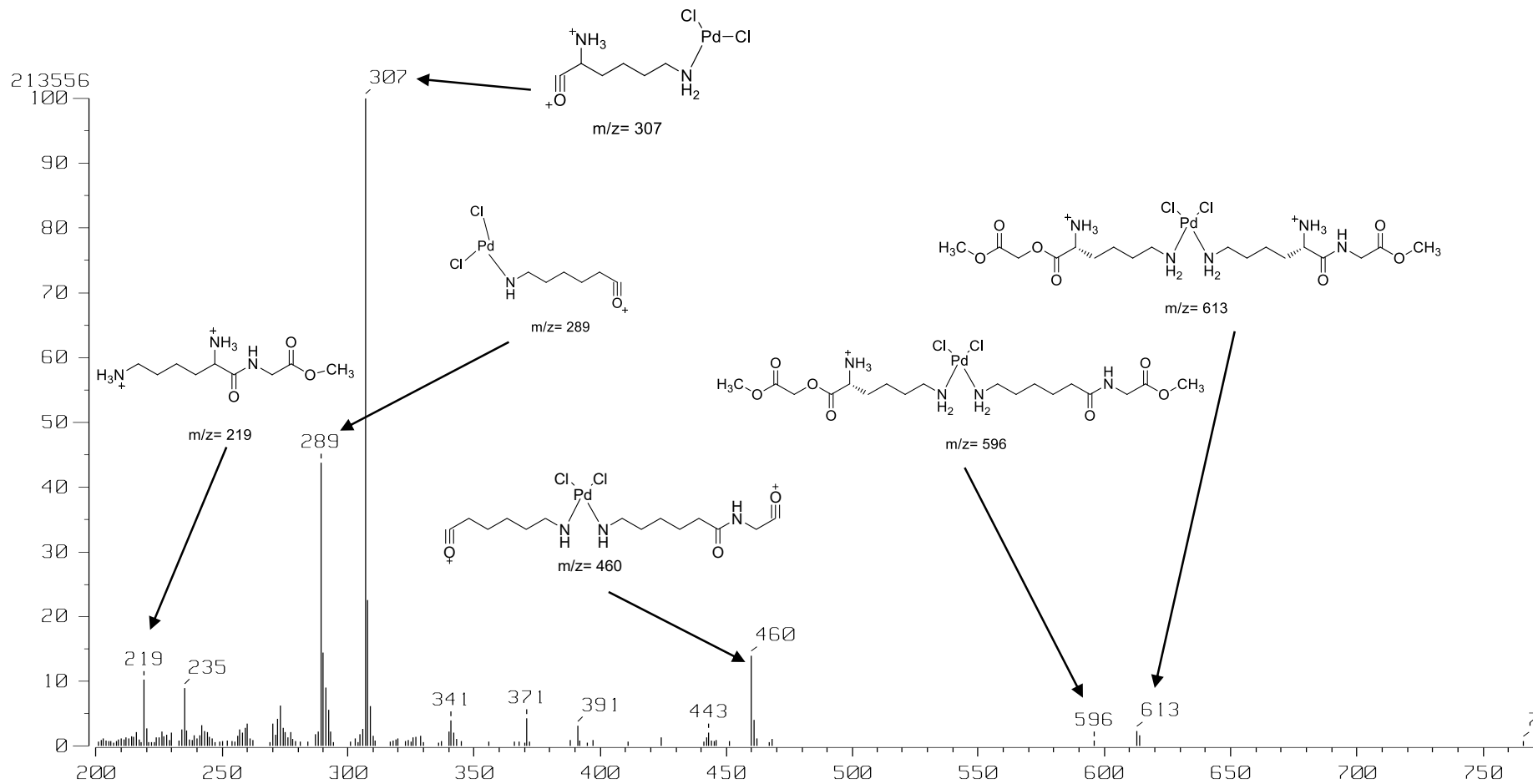


Figura 43. Espectro de masas del complejo 15.

Posteriormente y con la finalidad de conocer la composición atómica del sólido obtenido se obtuvo su espectroscopia de energías dispersivas (figura 44); en el espectro se observa la presencia del Pd, C, Cl y O, así como trazas de azufre debido a la presencia de DMSO y Cu debido al proceso de metalización al que es sometido la muestra para poder realizar el análisis.

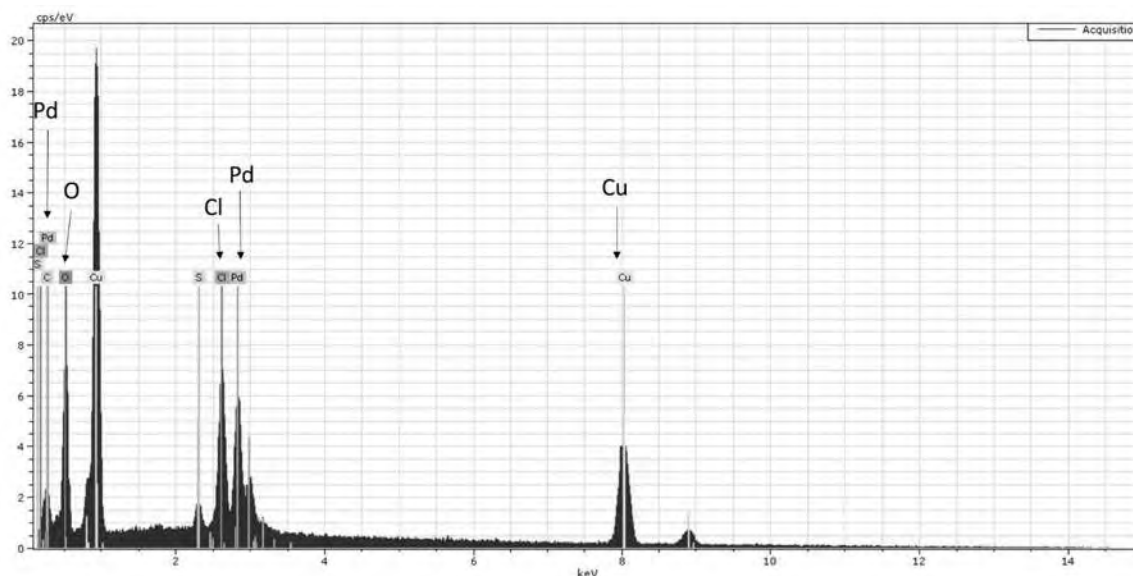


Figura 44. Análisis EDS de dicloro-(di-lisina-glicina-OMe) Pd (II) (**15**)

El análisis elemental del complejo **15** [(lis-gli-OMe)₂PdCl₂.CH₂Cl₂], con fórmula molecular C₁₇H₃₆N₆O₆PdCl₂.CH₂Cl₂ calculado fue %C= 32.75 y %H= 5.79, mientras que el experimental %C= 32.90 y %H= 5.51 lo que corrobora la presencia del complejo formado por dos moléculas de Lis-Gli-OMe **1** por una molécula de PdCl₂ (figura 45).

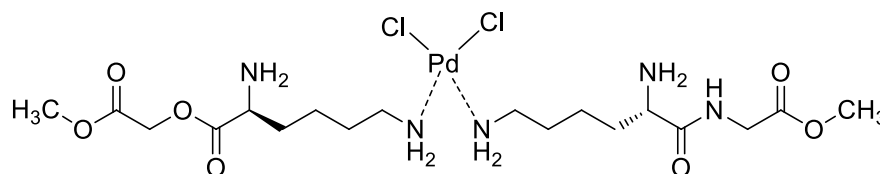
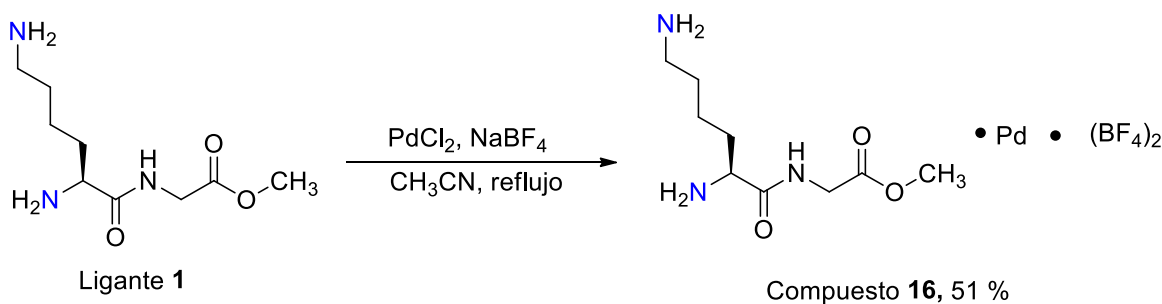


Figura 45. Estructura del complejo dicloro-(di-lisina-glicina-OMe)-paladio (II) **15**.

6.3.2 Formación del complejo iónico con el ligante 1

Como siguiente paso para el análisis del comportamiento coordinante del ligante **1** frente a Pd (II), se llevó a cabo la síntesis del complejo iónico (esquema 16), para esto se colocó en un matraz balón 1 equiv. de PdCl₂, 2 equiv. de tetrafluoroborato de sodio (NaBF₄) y 4 equiv. de ligante **1**; la mezcla de reacción se dejó en reflujo por 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción se observó la formación de un precipitado color negro, el cual fue lavado con CH₃CN para eliminar el exceso de PdCl₂, CH₃OH, H₂O y acetona para eliminar el exceso de NaBF₄ y de ligante **1**. Una vez lavado el precipitado, se compararon sus características físicas con las del ligante **1** (tabla 5)



Esquema 16. Reacción general para la formación del complejo iónico.

Tabla 5. Propiedades del ligante **1** frente al producto de reacción iónico **16**.

Característica	Ligante 1	Complejo 16
Aspecto	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Negro
Punto de fusión	180-182 °C	233-235 °C
[α]^d (DMSO)	+2.3	+5.1
Solubilidad	Ligante 1	Complejo 16
Agua	+	-
Acetona	+/-	-
Dimetilsulfóxido	+/-	+/-

Dimetilformamida	+/-	-
Metanol	+/-	-
Etanol	+/-	-
THF	-	-
NH₄OH	+	+

Soluble (+), Insoluble (-), poco soluble (+/-).

Posteriormente el producto de reacción fue analizado mediante RMN ¹H, (figura 46), en el espectro se observa en 3.74 ppm una señal ancha que integra para un hidrógeno asignada para H-4, en 3.73 ppm se observan dos señales doble de dobles ($J = 16.0$ y 5.5 Hz) con una integral igual a 2 asignada al metileno 2, en 3.48 ppm se observa una señal ancha que integra para 2 hidrógenos asignada para los protones del amino 8', en 3.40 ppm se observa una señal simple que corresponde al metilo 9, posteriormente en 2.39 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 14.0$ y 6.4 Hz), que integra para 2 hidrógenos y corresponde al metileno 8, en 1.63 ppm se observa una señal múltiple ancha que integra para 4 hidrógenos, asignada a los hidrógenos de los metilenos 5 y 7, en 1.31 ppm se observa una señal múltiple ancha con integral igual a 2 asignada a los H's-6.

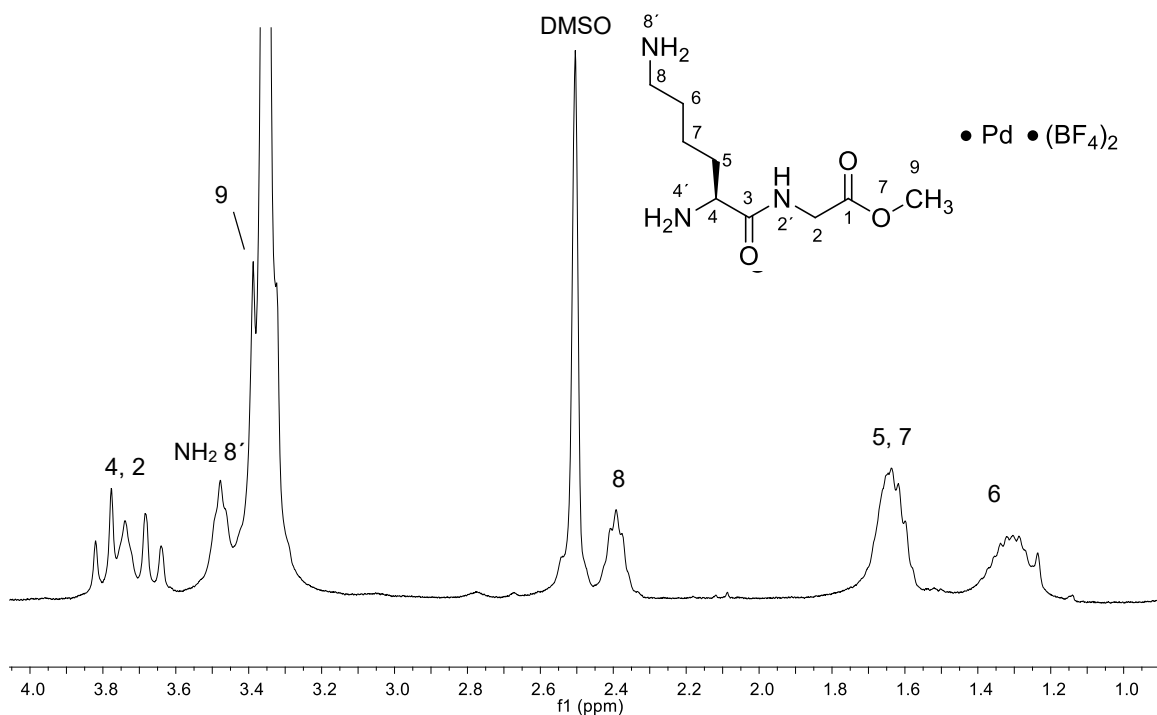


Figura 46. Espectro RMN ^1H a 400 MHz obtenido en $\text{DMSO-}d_6$ del producto de reacción iónico **16**.

En el experimento COSY (figura 47), se corrobora la conectividad que existente entre el metino 4 con el metileno 5, y de la de este con el metileno 6, de igual forma también se observa la relación de los hidrógenos de 6 con los hidrógenos del metileno 7 y este con los protones de 8.

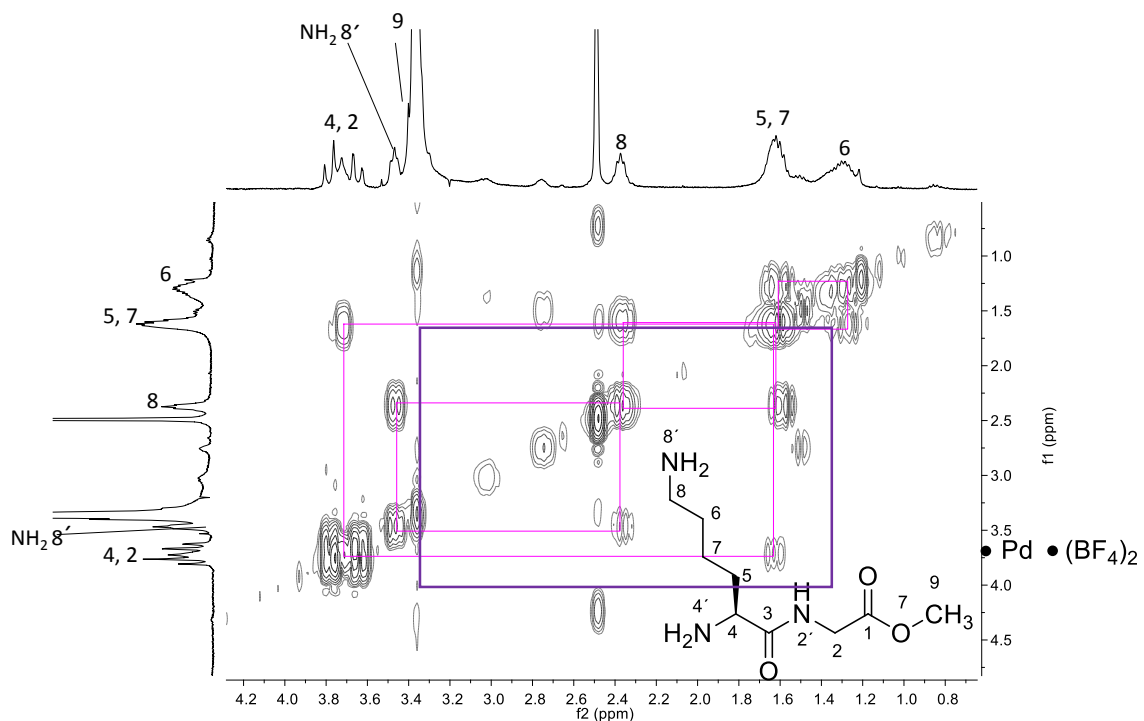


Figura 47. Experimento COSY del producto de reacción de complejación iónica **16**.

En el comparativo del espectro el compuesto **16** (rojo) frente al espectro del ligante **1** (azul) (figura 48), se aprecian cambios importantes, uno de ellos es el ensanchamiento de las señales del producto de complejación **16**, así como el cambio de desplazamiento de los hidrógenos del metilo **9** hacia frecuencias mayores, también cambia su desplazamiento la señal de los hidrógenos del metileno **8** hacia frecuencias mayores, se observa también el cambio en el patrón de la señales generadas por los metileno **5**, **6** y **7** del producto **16** respecto a los del ligante **1**; los cambios que se muestran en el espectro obtenido de la reacción de complejación se le atribuye a la posible presencia del Pd dentro de la molécula orgánica. Para observar con mayor claridad estos cambios se muestra en la tabla 6, el comparativo entre sus desplazamientos químicos.

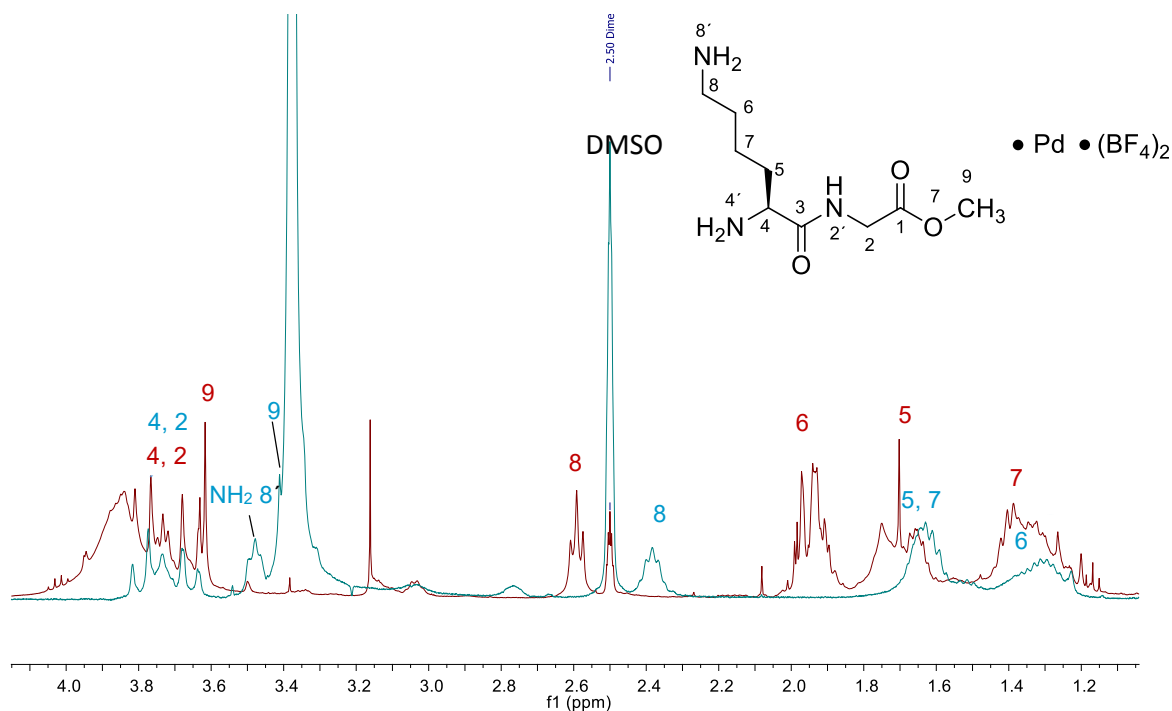


Figura 48. Comparativo de espectro de RMN de ^1H del ligante **1** (marrón) frente al producto de complejación **16** (azul).

Tabla 6. Comparación desplazamientos químicos ligante **1** frente a reacción de complejación iónica.

Señal	δ Ligante 1 (ppm)	δ complejo 16 (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
CH ₂ (2)	3.71	3,71	0
CH (4)	3.73	3.74	0.01
NH ₂ (8')	n/o	3.45	n/a
CH ₃ (9)	3.62	3.41	0.21
CH ₂ (8)	2.59	2.39	0.20
CH ₂ (6)	1.95	1.30	0,45
CH ₂ (5)	1.70	1.64	0.06
CH ₂ (7)	1.36	1.64	0.26

n/o = no se observa, n/a = no aplica

En la figura 49 se muestran el comparativo de los espectros de ^{13}C , se puede observar que las señales del metileno 8 se ve ligeramente emplazada a campo alto, encontrando ahora en 40.0 ppm (marrón). De igual forma sufrieron un ligero cambio

de desplazamiento químico las señales de los carbonos 6 y 7. El resto de las señales se mantienen sin cambio significativo. Los desplazamientos químicos se comparan en la tabla 7.

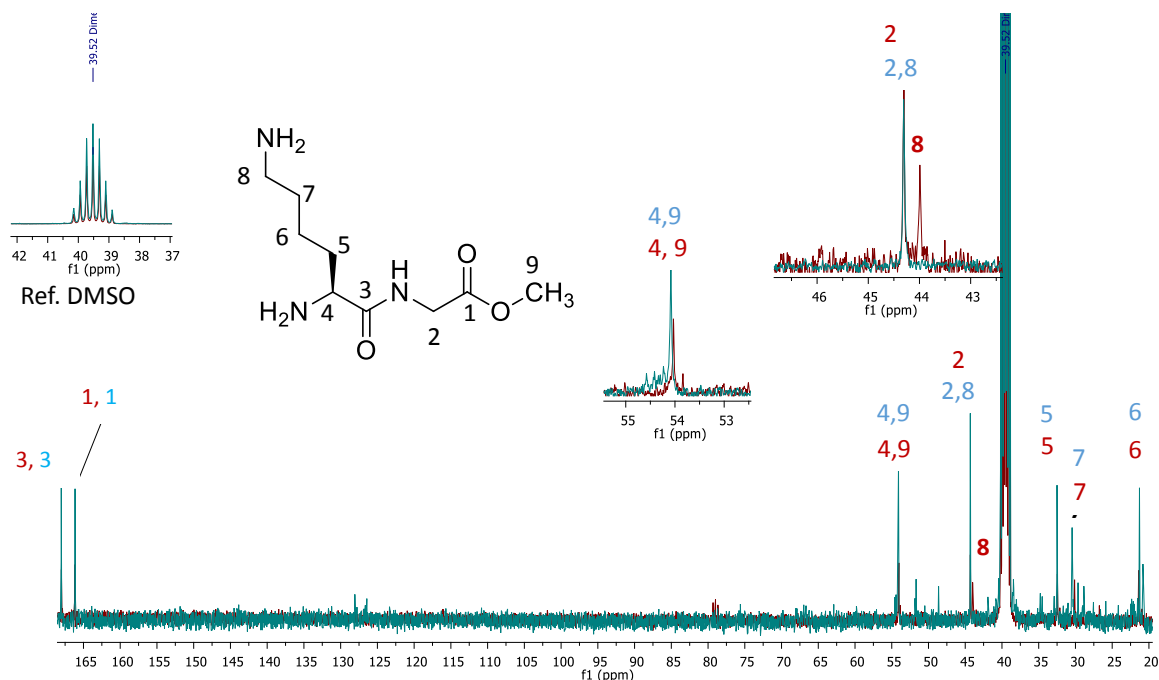


Figura 49. Espectro de ^{13}C de ligante (azul) frente al producto de complejación iónica **16**.

Tabla 7. Desplazamientos químicos de ligante **1**, comparados con el producto de complejación **16**.

Señal	δ Ligante 1 (ppm)	δ complejo 16 (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
C=O (3)	168.0	167.9	0.1
C=O (1)	166.1	166.1	0
CH (4)	54.1	54.0	.1
CH ₃ (9)	54.1	54.0	.1
CH ₂ (2)	44.3	44.2	0.1
CH₂ (8)	44.3	43.8	0.5
CH ₂ (5)	32.6	32.4	0.2
CH₂ (7)	30.5	30.0	0.5
CH ₂ (6)	21.3	21.3	0

Como se puede apreciar en la tabla 6, los carbonos que sufren modificaciones en sus desplazamientos químicos, son los más cercanos al épsilon amino por lo que puede ser este nitrógeno el que se encuentre formando el enlace de coordinación con el Pd (II).

Por otro lado para confirmar la presencia del complejo iónico se obtuvo el espectro de RMN de ^{19}F (figura 50) donde se observó una señal simple en -168.15 ppm la cual es asignada al flúor del BF_4 del contra ión del complejo, el cual se espera tenga una carga más +2, por lo tanto habrá en la esfera de coordinación 2 moléculas de BF_4 contrarrestando esta carga. Se descarta que la señal obtenida en el espectro de **16** sea de la sal NaBF_4 ya que esta genera una señal simple en -149.82 ppm., utilizando TFA como referencia interna.

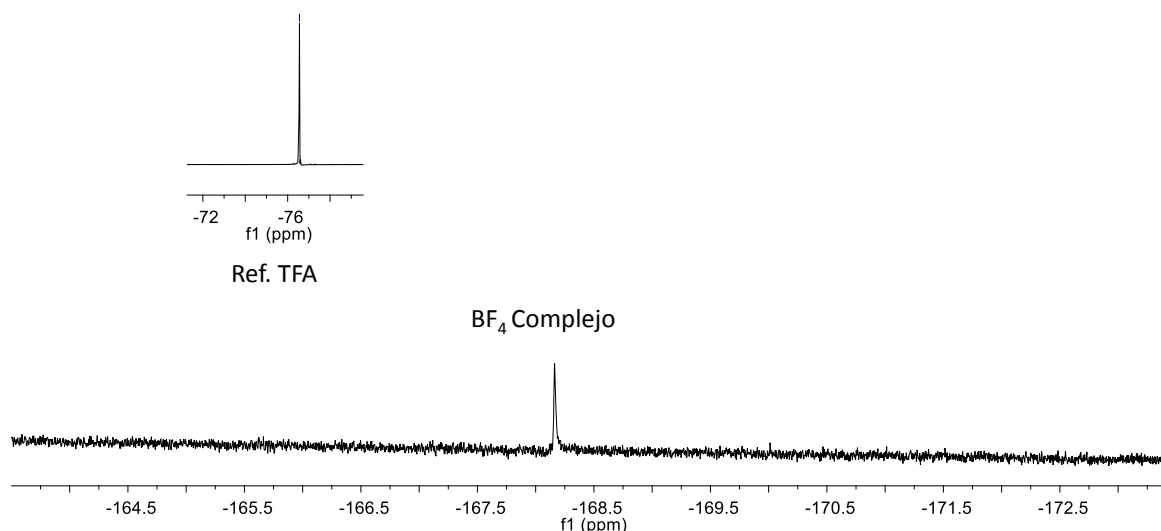


Figura 50. Espectro de RMN de ^{19}F del producto de complejación iónica **16** obtenido en $\text{DMSO-}d_6$.

Como siguiente paso se analizó el sólido por espectroscopia de infrarrojo (figura 51), en el espectro se puede observar cambios importantes sobre todo en la región de las vibraciones N-H, donde el estiramiento de amina que se localizaba en el ligante 1 en 3354 cm^{-1} se desplaza a 3255 cm^{-1} , en el espectro también se observa la aparición de una banda en 444 cm^{-1} . dicha banda es debido a la vibración de estiramiento Pd-N, la aparición de esta banda nos confirma que se está llevando a cabo la formación de un enlace covalente coordinado en alguno de los aminos del

ligante y por tanto formación de un complejo. En la tabla 8 se muestra la comparación de los estiramientos de infrarrojo del ligante **1** comparados con los obtenidos del complejo **16**.

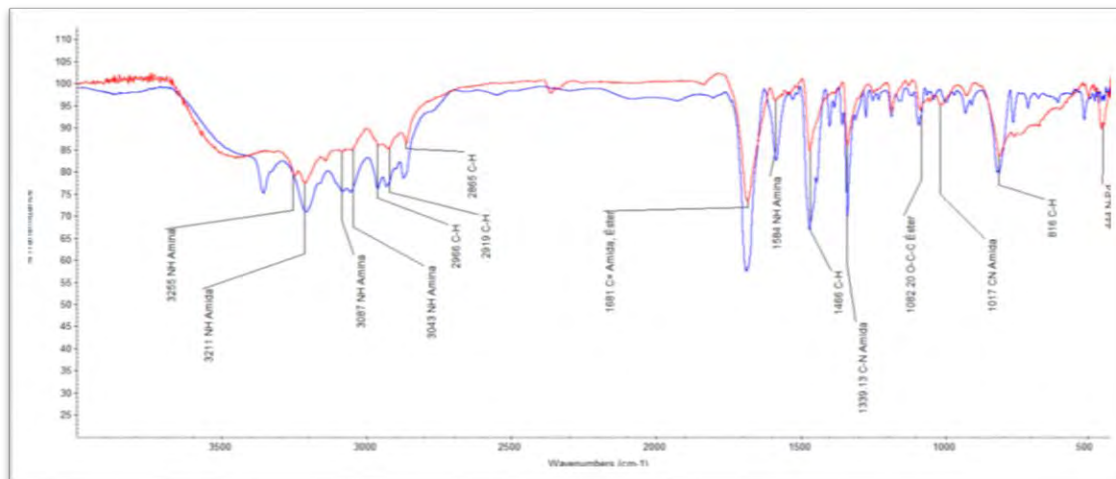


Figura 51. Espectro IR de comparación entre ligante (azul) frente al producto de complejación iónico **16**.

Tabla 8. Comparación de frecuencias de ligante **1** frente al producto de reacción iónica **16**.

Estiramiento	Ligante 1 (cm ⁻¹)	Complejo 16 (cm ⁻¹)
v (NH Amina)	3354	3255
v (NH Amida)	3207	3211
v (NH Amina)	3087 -3053	3087-3243
v (C-H)	2959, 2829, 2869	2968, 2919, 1855
v (C=O Amida, éster)	1686	1681
v (NH Amina)	1584	1584
v (C-H)	1468	1469
v (C-N Amida)	1336	1339
v (O-C-C Éster)	1090	1082
v (C-N Amida)	1005	1017
C-H	811	816
Pd-N	-----	444

Como siguiente paso y con la finalidad de conocer la composición atómica del complejo **16**, se le realizó una espectroscopia de energías dispersivas (figura 52); en el espectro obtenido es posible reconocer la presencia de oxígeno, siendo importante la presencia del Pd ya que es el centro metálico y el flúor quien actúa como contraión del complejo iónico **16** lo que nos indica que la formación del complejo.

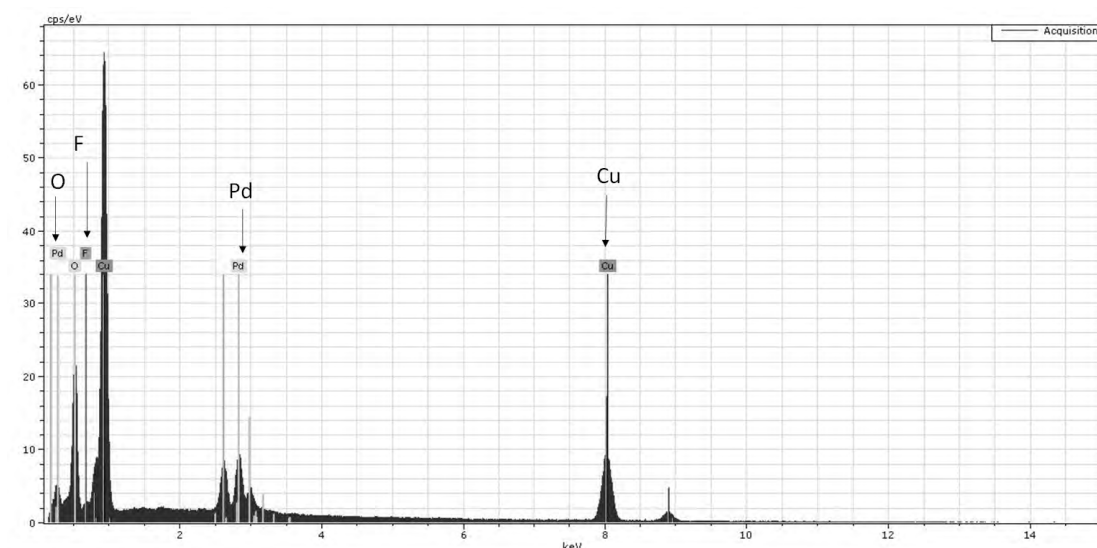


Figura 52. Análisis EDS del complejo iónico entre el ligante **1** y Pd (II).

Finalmente de acuerdo a la información obtenida inicialmente en la espectroscopia de RMN en la cual nos indicaba un cambio de desplazamiento en los átomos adyacentes al épsilon amino y la presencia de átomos de flúor en la molécula, a la información obtenida en el espectro de infrarrojo donde se observa un cambio en los estiramientos N-H, así como de estiramientos Pd-N y finalmente a través del espectro de energías dispersadas donde nos indica la presencia de átomos de flúor y paladio además de la ausencia de átomos de cloro, nos indican la formación del complejo iónico; de acuerdo a esta información y al comportamiento coordinante del complejo neutro en el que 2 moléculas de ligante **1** se unen a las dos vacantes de coordinación presentes en el Pd, y ya que a través del NaBF₄ se propicia el desplazamiento de los átomos de cloro para generar 2 vacantes más de coordinación es que se propone un complejo di-tetrafluoroborato de (tetra-lisina-

glicina-OMe)-Paladio (II), el cual se encuentra constituido por 4 moléculas de ligante **1** y 2 moléculas de BF_4 como contraión (figura 53).

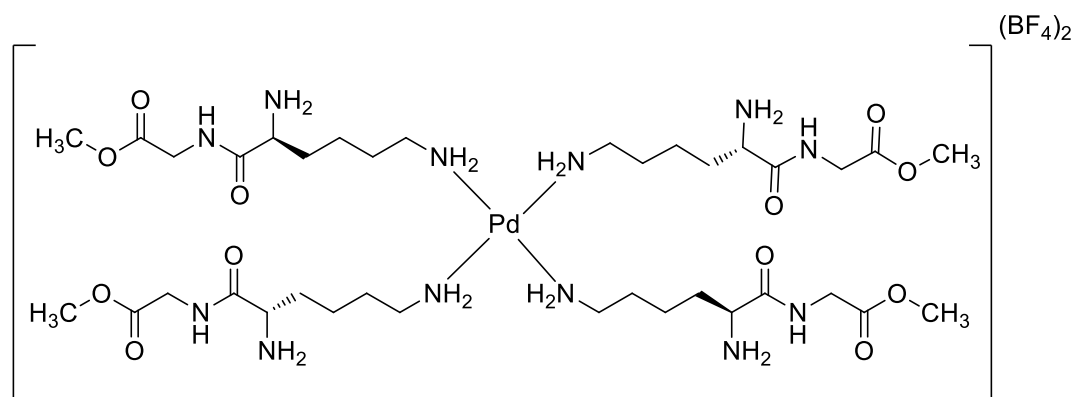
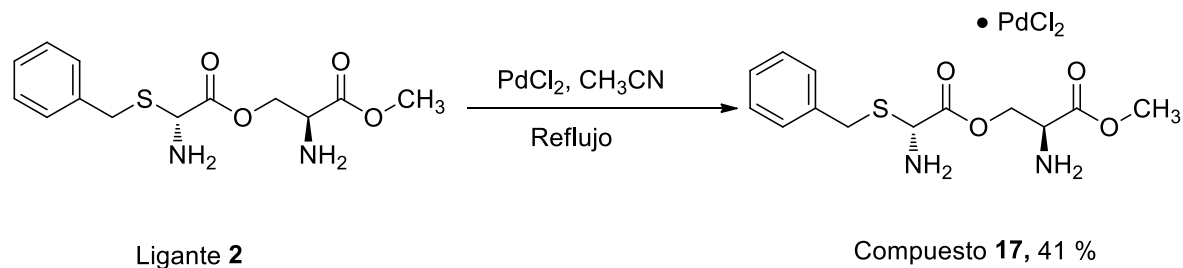


Figura 53. Estructura del complejo **16** Di-tetrafluoroborato de (tetra-lisina-glicina-OMe) Pd (II).

6.4 Evaluación del comportamiento coordinante del ligante **2**

6.4.1 Formación del complejo neutro con el ligante **2**

Una vez sintetizado y caracterizado el ligante **2**, se procedió a realizar su evaluación coordinante frente a Pd (II), para dicha evaluación se comenzó con la reacción de coordinación teniendo como fuente metálica el PdCl_2 , para ello se tomó 1 equiv. de sal metálica y se hizo reaccionar con 1 equiv. de ligante **2**; utilizando CH_3CN seco como medio de reacción y se dejó reaccionar por 24 h (esquema 17). Transcurrido el tiempo de reacción se obtuvo una miel naranja la cual se lavó con CH_2Cl_2 y AcOEt . Una vez lavado el producto se compararon sus propiedades físicas con las del ligante **2** (tabla 9).



Esquema 17. Reacción general para la formación del complejo neutro con **2**.

Se observa en la tabla 9 cambios importantes, como el aumento del punto de fusión respecto a la materia de partida, cambio de color el cual fue de un polvo blanco a un sólido marrón, siendo estas propiedades indicativas de la formación de un complejo.

Tabla 9. Propiedades del ligante **2** frente al producto de reacción neutro.

Característica	Ligante 2	Complejo 17
Aspecto	Sólido	Miel
Color	Blanco	Marrón
Punto de fusión	160-162 °C	No se determinó
[α]^d (DMSO)	+6.3	+14.1
Solubilidad	Ligante 2	Complejo 17
Agua	-	+/-
Dimetilsulfóxido	+	+
Dimetilformamida	+/-	-
Metanol	-	+
THF	-	+/-
NH₄OH	+	+
AcOEt	-	+/-
CH₃CN	-	+

Solubilidad: Soluble (+), Insoluble (-), parcialmente soluble (+/-).

De la miel obtenida se obtuvo su espectro de RMN de ¹H (figura 54) el cual muestra un ensanchamiento de las señales comparadas con las obtenidas del ligante **2**. En el espectro se puede observar una señal ancha múltiple en 7.32 ppm asignada para los hidrógenos aromáticos, en 3.99 ppm se observa una señal ancha que integra para 1H asignada para el H-5, posteriormente en 3.79 ppm se observa una señal simple ancha que integra para 2 protones y es asignada para el metileno 3, en 3.74 ppm se observa la señal que corresponde al éster metílico 14, en 3.7 ppm se observan 2 señales dobles ($J = 10.9, 4.3$ Hz) con una integral para 2 protones asignada al metileno 7, en 3.59 ppm se observa una señal doble de dobles ($J =$

13.2, 11.6 Hz) con una integral para 1 hidrógeno asignada para H-2. Finalmente en 2.84 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 12.3, 4.5$ Hz) con una integral para 2 hidrógenos corresponde al metileno 6.

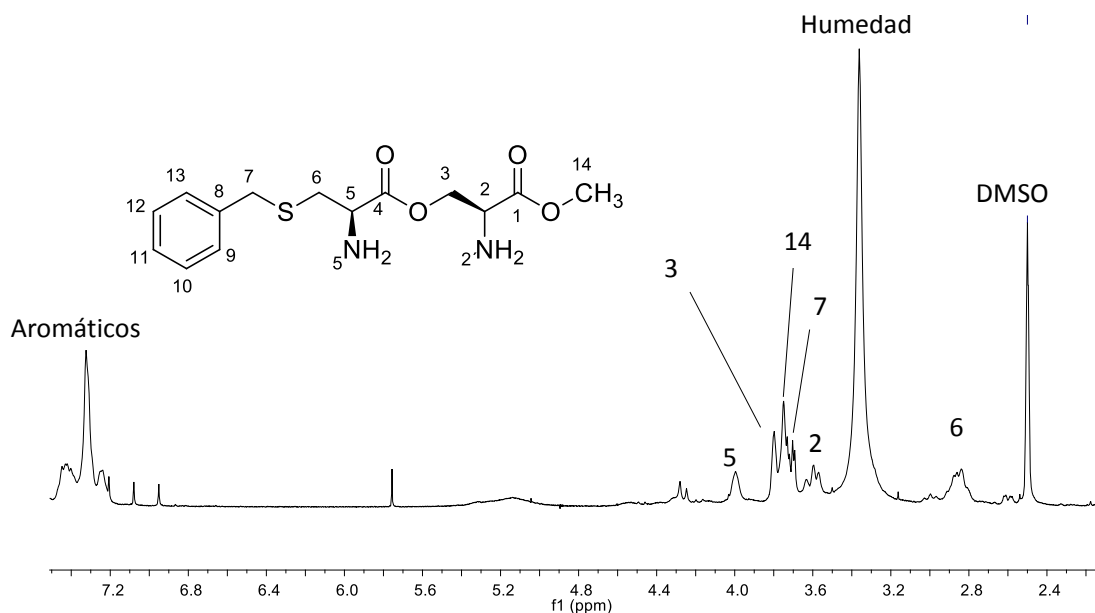


Figura 54. Espectro RMN de ¹H del complejo **17** obtenido a 400 MHz en DMSO-*d*₆.

Para llevar a cabo el análisis del producto neutro, se realizó la comparación de los espectros de RMN de ¹H del ligante **2** (azul) con el producto de coordinación **17** (figura 55, tabla 10), en él se observan ligeros cambios en el desplazamiento, multiplicidad, definición de las señales y lo ancho de las mismas, ejemplo de ello son la señal de los hidrógenos aromáticos ya que aparecen en el espectro del producto de complejación como señales más anchas, lo mismo sucede con la multiplicidad de los metilenos 6 y 7 y el hidrógeno del metino 2, es probable que estos movimientos ligeros en el desplazamiento y multiplicidad se deban a la presencia del metal de transición en la molécula orgánica.

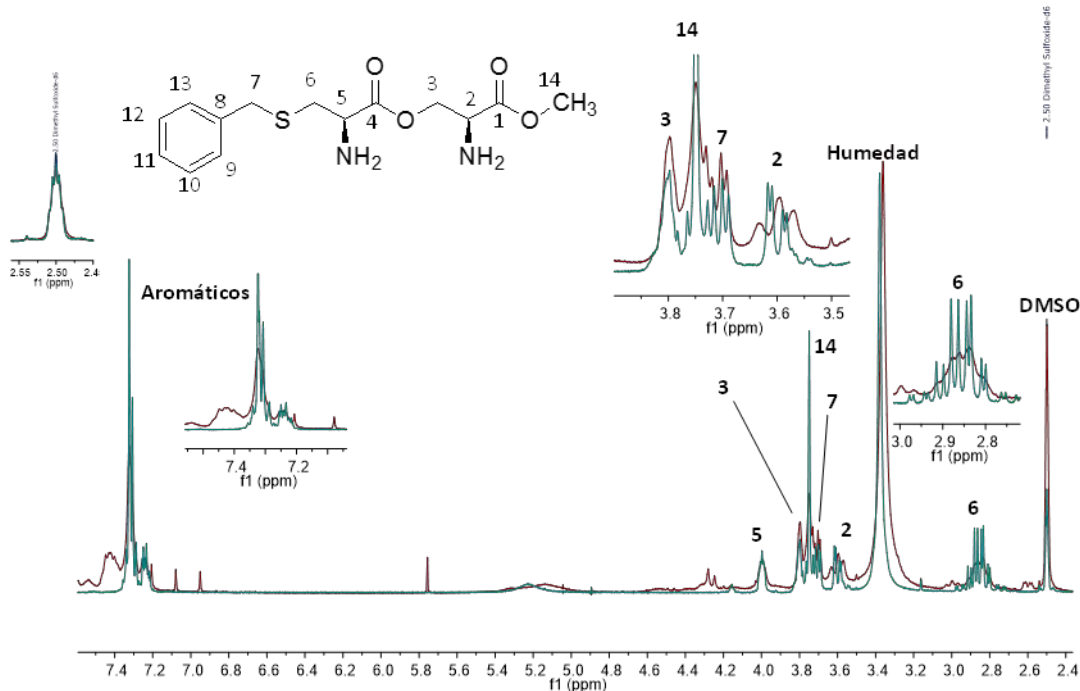


Figura 55. Comparativo del espectro ligante **2** (azul) frente al complejo **17** (marrón).

Tabla 10. Comparación de los desplazamientos químicos del ligante **2**, frente al producto de complejación **17**.

Señal	δ Ligante 2 (ppm)	Δ complejo 17 (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
CH ₂ (6)	2.86	2.84	0.02
CH (2)	3.61	3.59	0.02
CH ₂ (7)	3.71	3.70	0.01
CH ₃ (14)	3.75	3.74	0.01
CH ₂ (3)	3.80	3.79	0.01
CH (5)	4.0	3.99	0.01
Aromáticos	7.30	7.32	0.02

:

En la comparación del espectro de RMN de ¹³C obtenido del producto de reacción (marrón) comparado con el del ligante **2** (azul) (figura 56, tabla 11) se observan ligeras pero importantes modificaciones en el desplazamiento de los átomos de carbono del anillo aromático hacia frecuencias menores, de este modo también se desplazan ligeramente hacia campo alto los carbonos de los metilenos

6 y 7, posiblemente esto debido a la presencia del Pd cercano a los átomos electrodonadores de la cisteína. Se muestra en la tabla 8 la comparación de los desplazamientos químicos del ligante **2** frente al producto de reacción para la formación del complejo neutro.

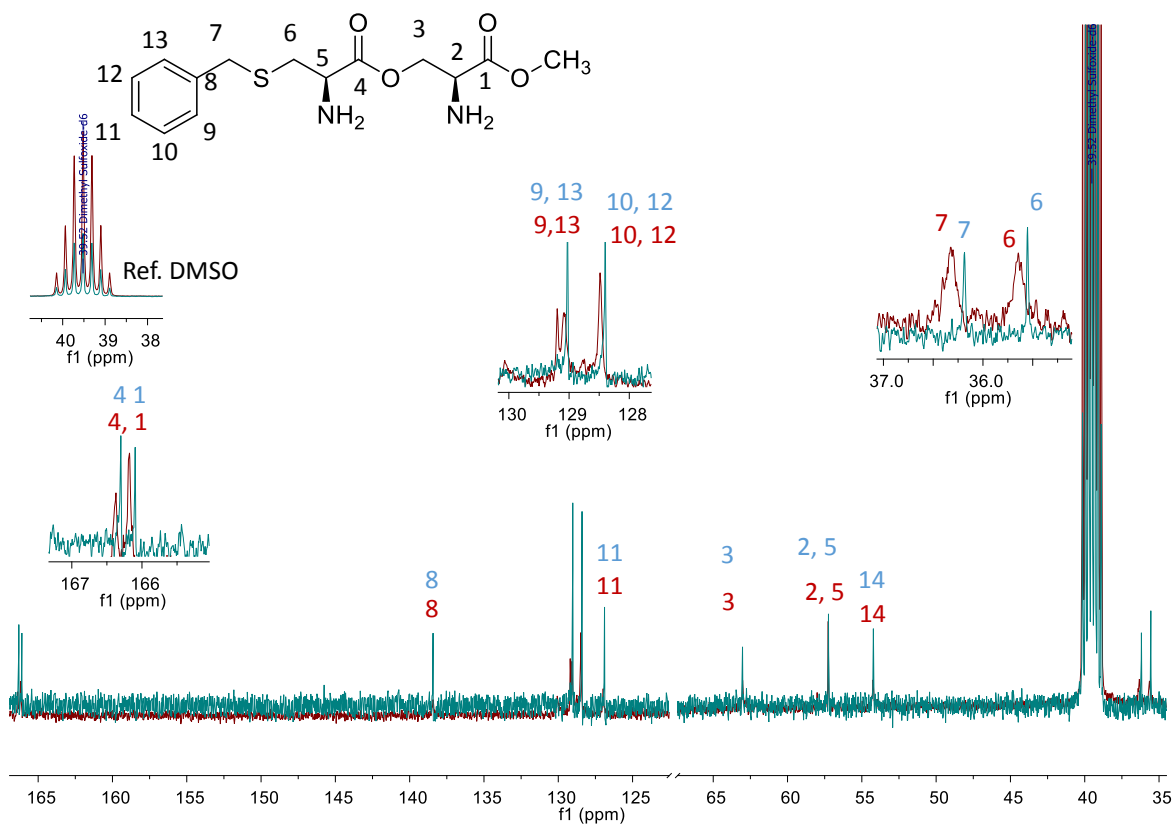


Figura 56. Espectro ^{13}C obtenido a 100 MHz en $\text{DMSO-}d_6$ del ligante **2** (azul) frente al complejo **17** (marrón).

Tabla 11. Comparación de los desplazamientos químicos del ligante **2** frente al producto de reacción neutro **17**.

Señal	δ Ligante 2 (ppm)	δ complejo 17 (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
C=O (4)	166.3	166.3	0.0
C=O (2)	166.1	166.1	0.0
C- <i>ipso</i>	138.4	138.4	0.0
C (9 y 13)	129.0	129.1	0.1
C (10 y 12)	128.4	129.0	0.1
C (11)	126.2	126.9	0.7
CH ₂ (3)	63.0	63.0	0.0
CH (2 y 5)	57.2	57.2	0.0
CH ₃ (14)	54.2	54.2	0.0
CH₂ (7)	36.1	36.3	0.2
CH₂ (6)	35.5	35.6	0.1

Como siguiente paso se obtuvo su espectro de infrarrojo en el cual las bandas se observan más anchas respecto a la materia prima, lo que indica de la presencia del centro metálico, En el comparativo de los espectros (figura 67), se observa un cambio importante en el estiramiento N-H el cual se observaba claramente entre los 3100 y 3200 cm⁻¹ para el ligante **2**, en el espectro del producto de reacción ese estiramiento aparece como una banda muy ancha en los 3440 cm⁻¹, los estiramientos C-H aromáticos se ensanchan y disminuyen su intensidad, en contraste las vibraciones de flexión y tensión C-H alifáticos quienes se mantienen sin cambio aparente, debido a lo ancho de las señales se observa solo un estiramiento para C=O en 1665 cm⁻¹. Finalmente el estiramiento característico para C-S que se localizaba en 1093 cm⁻¹ se abate casi por completo, por lo que el Pd podría estar unido al azufre del residuo de la cisteína del ligante **2**. En la tabla 12 se muestra la comparación de los estiramientos del ligante **2**, frente a los obtenidos del producto de complejación **17**.

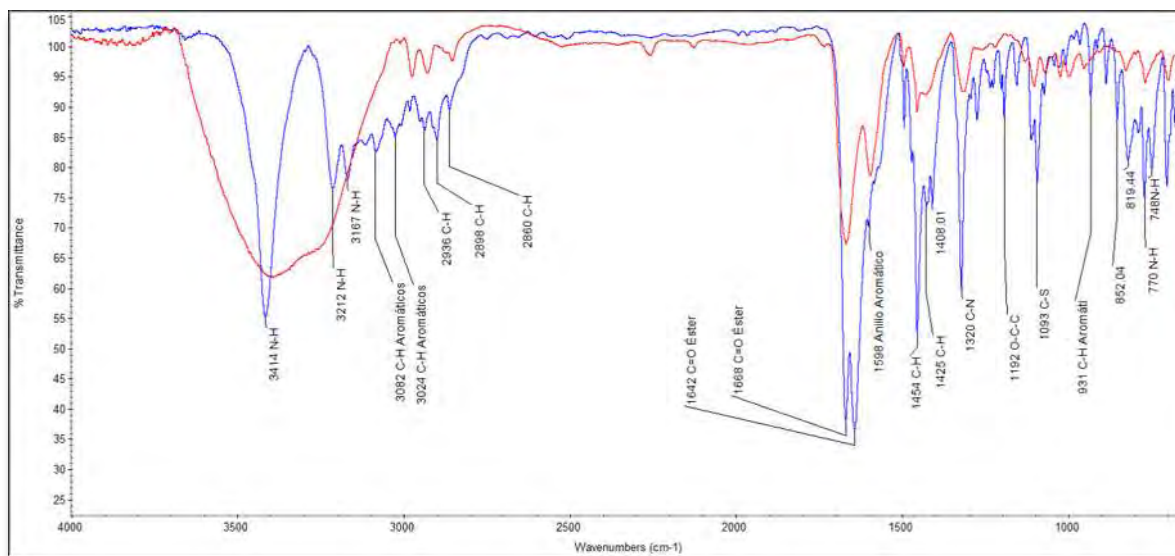


Figura 57. Comparativo de IR de ligante **2** (azul), frente al complejo **17** (rojo).

Tabla 12. Comparación de IR de ligante **2** frente al complejo **17**.

Estiramiento	Ligante 2 (cm ⁻¹)	Complejo 17 (cm ⁻¹)
v (NH Amina)	3414	3414
v (NH Amina)	3212, 3167	----
v (C-H Aromáticos)	3082, 3024	----
v (C-H)	2936, 2898, 2860	2968, 2926, 2852
v (C=O)	1642, 1668	1665
v (C-H Aromáticos)	1598	1590
v (C-H)	1454, 1425	1457
v (C-N Amina)	1320	1316
v (O-C-C Éster)	1192	1100
v (C-S)	1093	----
v (N-H)	779, 748	774

Como siguiente paso y con la finalidad de conocer la composición atómica del producto de coordinación, se obtuvo el espectro de energías dispersivas (EDS) (figura 58), en el cual se pudo observar átomos de paladio, se observa átomos de

azufre y oxígeno presentes en ligante **2**, además se obtiene la señal de los átomos de cloro, los cuales deben completar la esfera de coordinación.

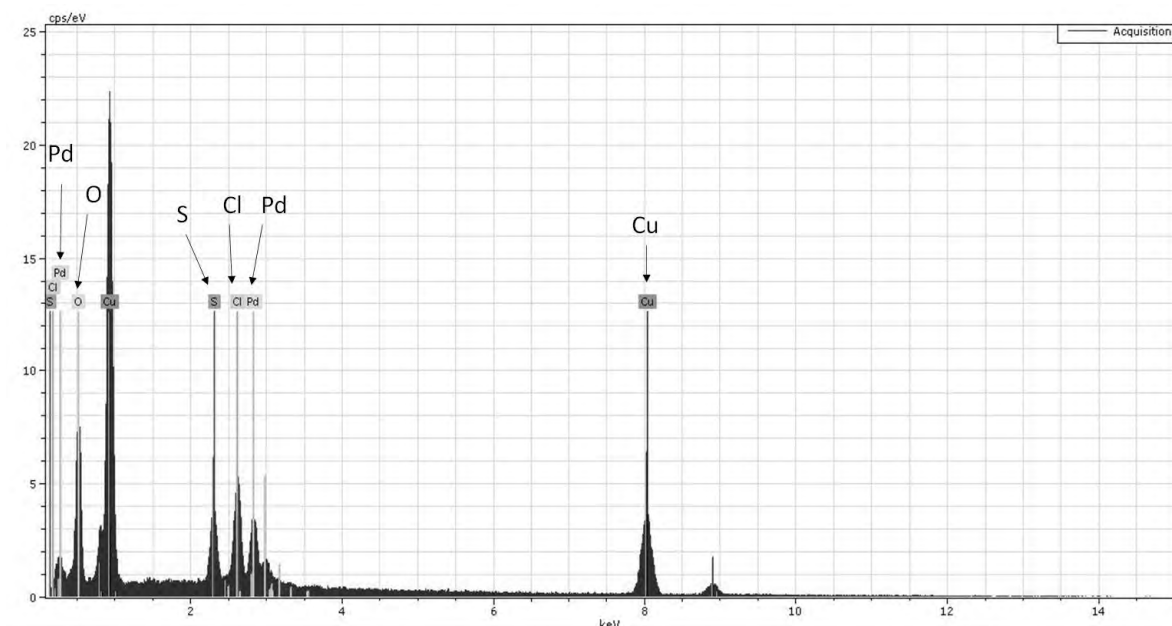


Figura 58. Espectro de energías dispersadas del 17.

Finalmente se obtuvo el espectro de masas obtenido por Bombardeo de Átomos Rápidos (FAB+) (figura 59), en él espectro fue posible la obtención del ion molecular $[M+1H]$ con una relación masa carga de 488 y una abundancia relativa del 7%, además se logró identificar el patrón de fragmentación del complejo formado.

De acuerdo a la información obtenida a partir de los espectros de RMN donde son los átomos del residuo de la cisteína los que sufren modificaciones en sus desplazamientos y desdoblamiento lo que nos indica la presencia del Pd en la molécula orgánica; la presencia del metal es confirmada por medio del análisis EDS, posteriormente los cambios que se observan en el espectro de infrarrojo donde se modifican los estiramientos N-H y se abate el estiramiento C-S nos indica que el metal se encuentra posiblemente unido a la porción de la cisteína lo que se corrobora finalmente con la información obtenida en el espectro de masas donde el ion molecular así como el patrón de fragmentación nos indica la formación de un complejo de coordinación de una molécula de ligante al Pd formando un tipo

paladociclo de 5 miembros formado por la quelatación llevada a cabo entre el nitrógeno y el azufre localizado en el residuo de la cisteína del ligante **2**, es importante recordar que el Pd tiene una fuerte afinidad hacia el azufre y que una vez que se forme el enlace con el paladio se favorecerá la formación del quelato más estable, es decir un anillo de 5 miembros (figura 60).

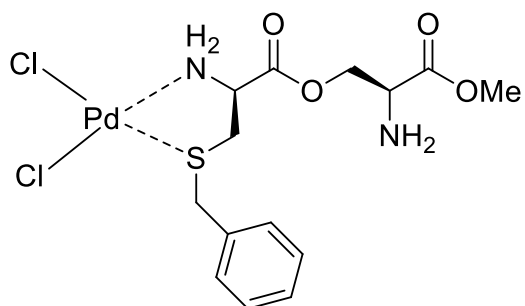


Figura 60. dicloro-(*N,S*-cisteína-*O*-serina-OMe)Paladio(II) **17**.

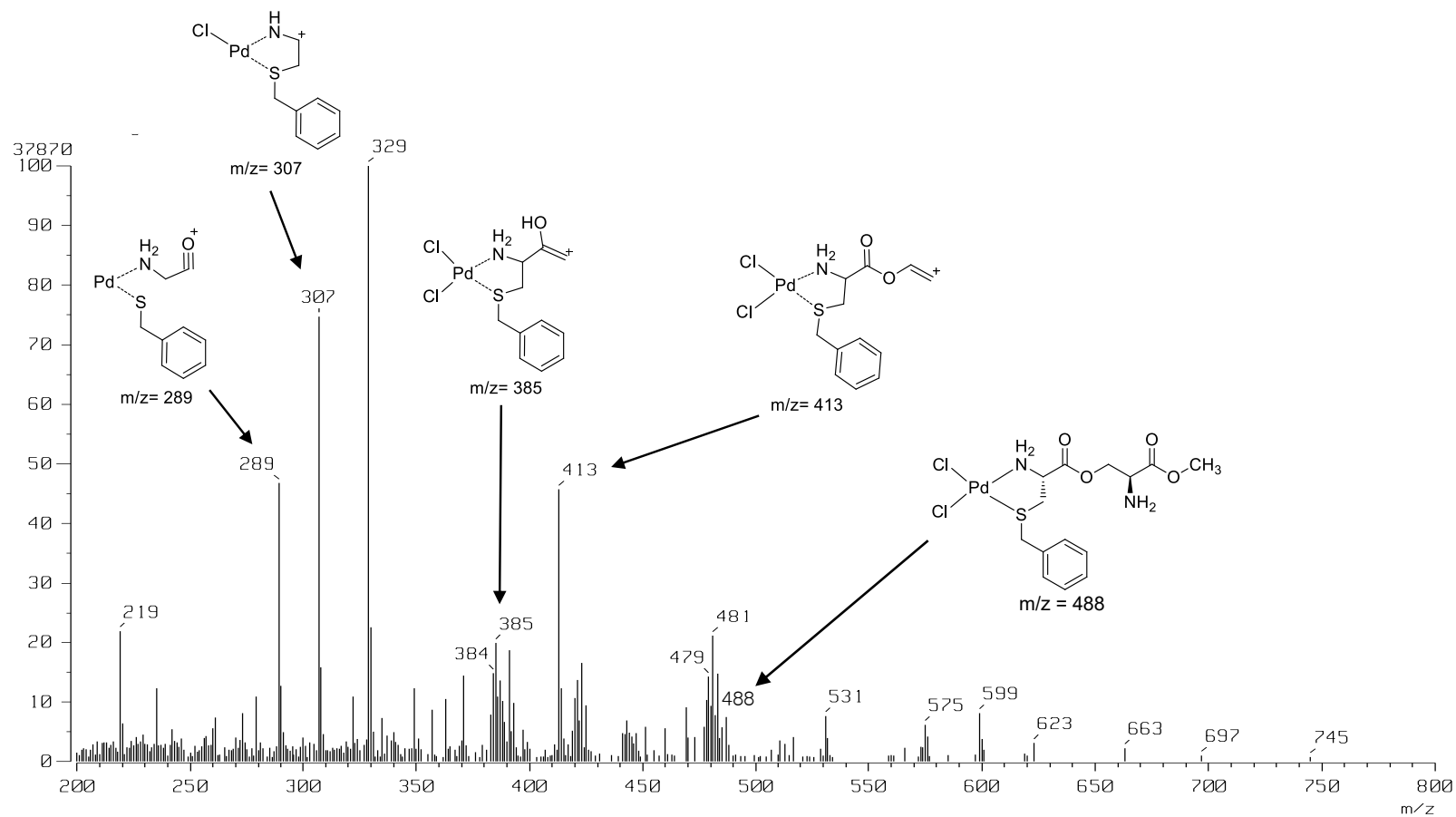
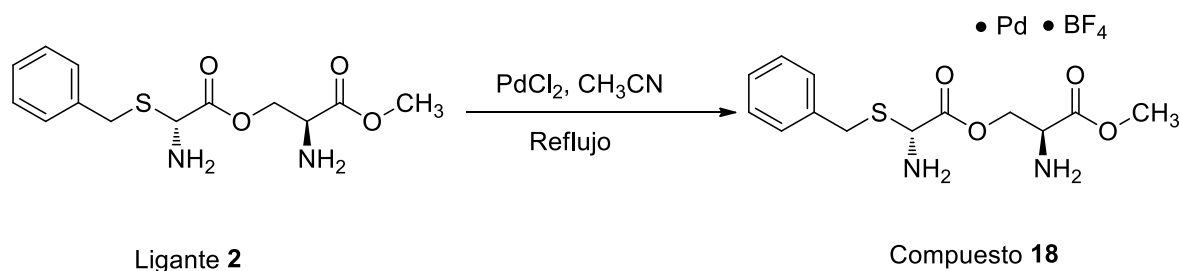


Figura 59. Espectro de masas del complejo 17.

6.4.2 Formación del complejo iónico con el ligante 2

Como siguiente paso se procedió a realizar la evaluación coordinante del ligante 2 para la formación de un complejo iónico, para dicha evaluación se comenzó con la reacción de coordinación teniendo como fuente metálica el PdCl₂, para ello se tomó 1 equiv. de PdCl₂, 2 equiv. de NaBF₄ y finalmente se hicieron reaccionar con 2 equiv. del ligante 2 utilizando CH₃CN seco como medio de reacción, dejando reaccionar por 24 horas. (esquema 18). Transcurrido el tiempo de reacción se obtuvo un sólido color naranja del cual se compararon sus propiedades con las del ligante de partida 2 (tabla 13).



Esquema 18. Reacción general para la formación del complejo iónico con ligante 2.

Tabla 13. Propiedades físicas del complejo iónico comparadas con el ligante 2.

Característica	Ligante 2	Complejo 18
Aspecto	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Naranja radiante
Punto de fusión	160.-162°C	255-257°C
[α]^d (DMSO)	+6.3	+12.5
Solubilidad	Ligante 2	Complejo 18
Agua	+	+
Acetona	/-	+
Dimetilsulfóxido	+/-	+/-
Dimetilformamida	*/-	+
Metanol	+/-	+

Etanol	+/-	+
THF	-	+/-
NH₄OH	+	+

Soluble (+), Insoluble (-), poco soluble (+/-).

De dicho precipitado se obtuvo su espectro de RMN ¹H (figura 61), en el cual podemos destacar que las señales que lo forman son muy anchas esta característica es importante recordar que esta tendencia es característica cuando se encuentra un metal de transición presente en la molécula analizada. En el espectro podemos observar en 7.32 ppm una señal múltiple asignada a los hidrógenos aromáticos, en 3.99 ppm se observa una señal múltiple ancha que integra para 1H asignada para H-5, en 3.79 ppm se observa una señal múltiple que integra para 2 H's asignada para el metileno 3, en 3.74 ppm se localiza una señal simple característica de metilo, posteriormente en 3.70 ppm se observa una señal múltiple con una integral para 2 protones asignada por los H's-7, en 3.59 ppm se observa una señal doble de dobles ($J = 13.2, 11.5$ Hz) asignada para H-2, finalmente en 2.84 ppm se localiza una señal múltiple que integra para dos hidrógenos y le corresponde al metileno 6.

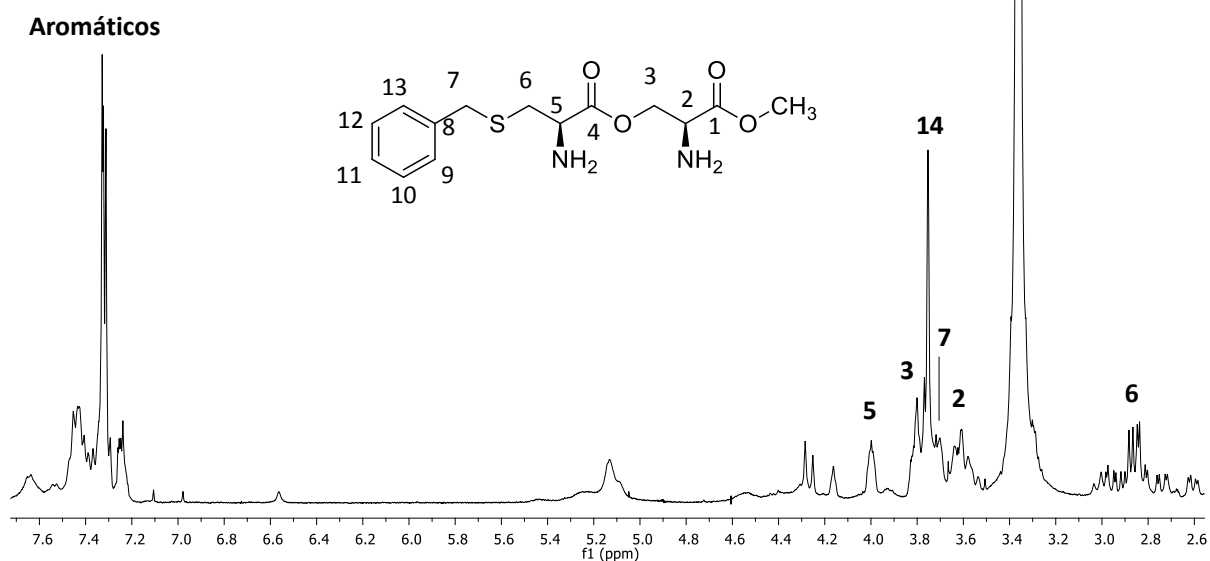


Figura 61. Espectro RMN ¹H obtenido a 400 MHz del complejo **18**.

En la figura 62 se muestra un comparativo del espectro de RMN ^1H , del ligante **2** (azul) el producto de complejación iónico formado (marrón). En esta figura se puede observar un cambio en los desplazamientos químicos y en la multiplicidad de las señales, principalmente en los hidrógenos aromáticos, 6 y 7 los cuales se encuentran adyacentes al azufre y nitrógenos del residuo de la cisteína del ligante.

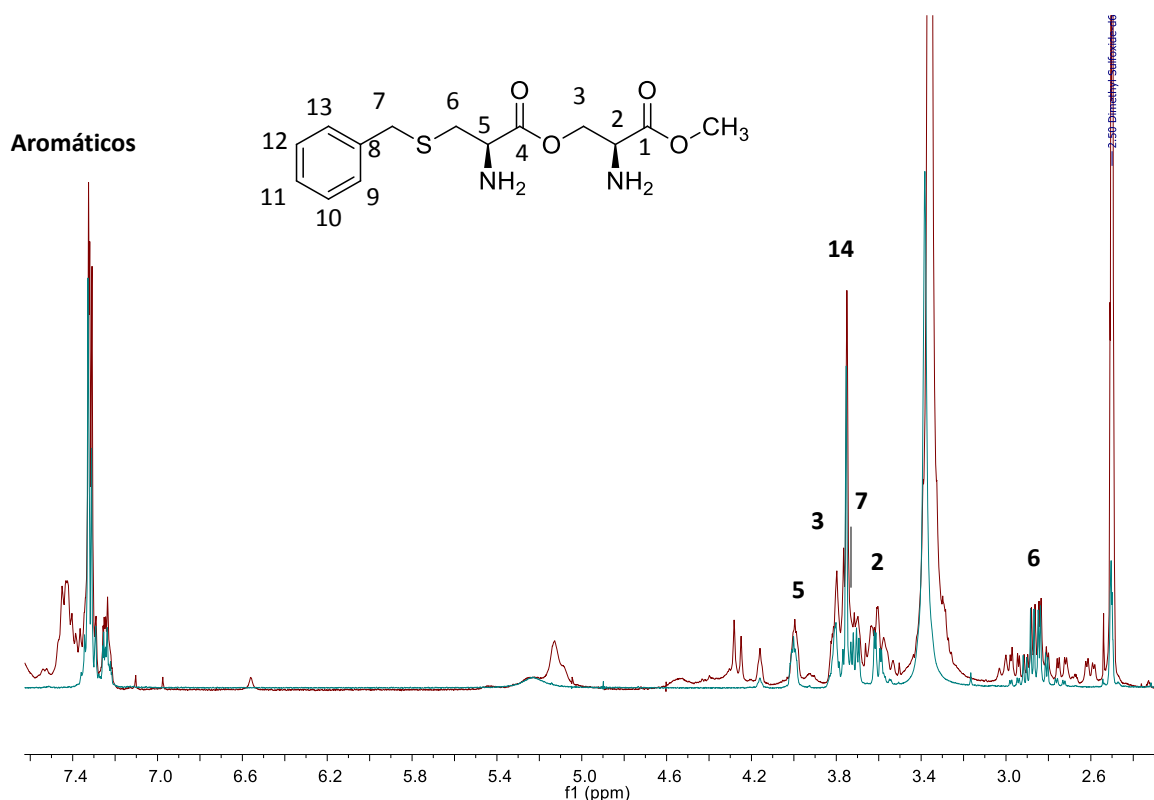


Figura 62. Comparación de ligante **2** (azul) frente al complejo **18**.

De este complejo se obtuvo también su espectro de RMN de ^{13}C (figura 63), donde se pudo observar una señal en 166.3 ppm asignada para el carbonilo 4, en 166.1 ppm se localiza la señal asignada para el carbonilo 1, posteriormente en 138.4 ppm se observa la señal para el C-8, posteriormente entre 126.9 y 129.1 ppm se localizan las señales para los C-aromáticos, más adelante en 63.0 ppm se observa la señal para el carbono de metileno 2, en 57.2 ppm se observa una señal que corresponde para los C's 14 y 3, en 54.2 ppm se observa la señal del C-5. Finalmente en 36.3 ppm y 35.6 ppm se localizan las señales correspondientes para los metilenos 7 y 6 respectivamente.

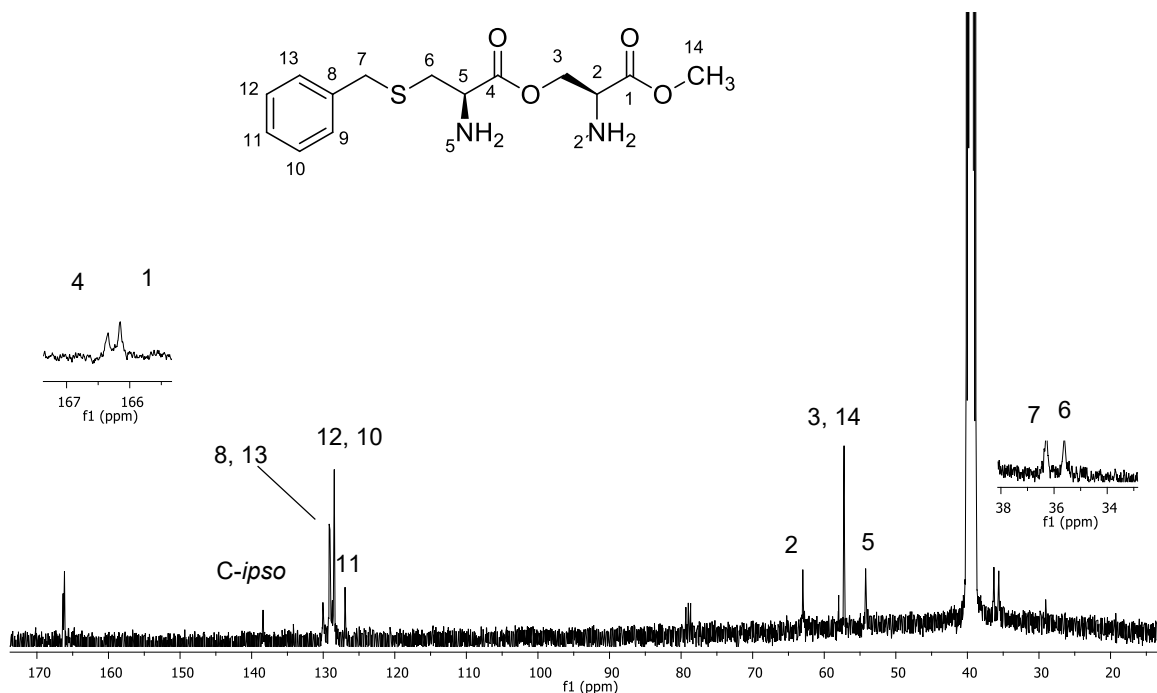


Figura 63. Espectro RMN ^{13}C obtenido a 100 MHz del complejo **18**.

En la figura 64 se compara el espectro de ^{13}C del ligante **2** de partida frente al obtenido en la reacción de complejación y se aprecia que los carbonos de los metilenos adyacentes al azufre es decir los metilenos 6 y 7 sufrieron modificaciones ligeras de desplazamiento así como los carbonos del anillo aromático y el carbonilo 4, también es importante mencionar que las señales del espectro de carbono del complejo se ensanchan, esta tendencia de señales y de acuerdo con el complejo neutro nos dan la pauta de que posiblemente el complejo se pueda estar llevando por la el residuo de la cisteína. En la tabla 14 se muestra la comparación de los desplazamientos químicos del ligante **2** frente al producto de coordinación **18**.

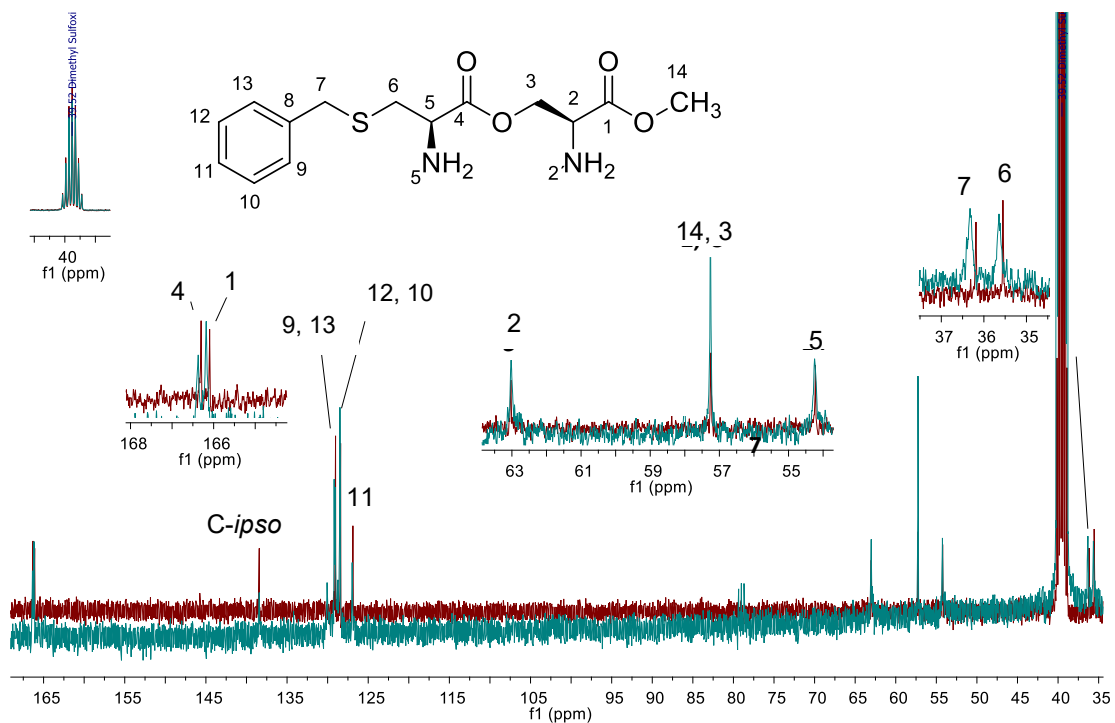


Figura 64. Comparativo entre el ligante **2** (Rojo) frente al complejo **18** (azul).

Tabla 14. Comparativo de desplazamientos químicos de ligante frente a los del producto de reacción.

Señal	δ Ligante 2 (ppm)	δ complejo 18 (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
C=O (4)	166.3	166.4	0.1
C=O (2)	166.1	166.1	0.0
<i>C-ipso</i>	138.4	138.4	0.0
C (9 y 13)	129.0	129.0	0.0
C (10 y 12)	128.4	128.3	0.1
C (11)	126.2	126.0	0.2
CH ₂ (3)	63.0	63.0	0.0
CH (2 y 5)	57.2	57.2	0.0
CH ₃ (14)	54.2	54.2	0.0
CH₂ (7)	36.1	36.2	0.1
CH₂ (6)	35.5	35.6	0.1

Como siguiente paso se obtuvo su espectro de infrarrojo (figura 65), en el se observa el ensanchamiento de algunas de las señales en el espectro del complejo de coordinación (rojo), también se observa en 3400 cm^{-1} el estiramientos N-H los cuales se ven con mayor amplitud en el complejo formado, comparado con los del ligante **2**, se observa también que las señales de los estiramientos C-H aromáticos que se localizan cercanos a los 3000 cm^{-1} se abaten en el espectro del complejo, de igual forma podemos observar en 1083 cm^{-1} y 1034 cm^{-1} se observan los estiramientos característicos de B-F lo que indica la presencia de la sal de fluoroborato, por tanto la posible formación del contra ion. En la tabla 15 se muestra el comparativo entre los estiramientos del ligante 1 frente a los obtenidos del producto de complejación **18**.

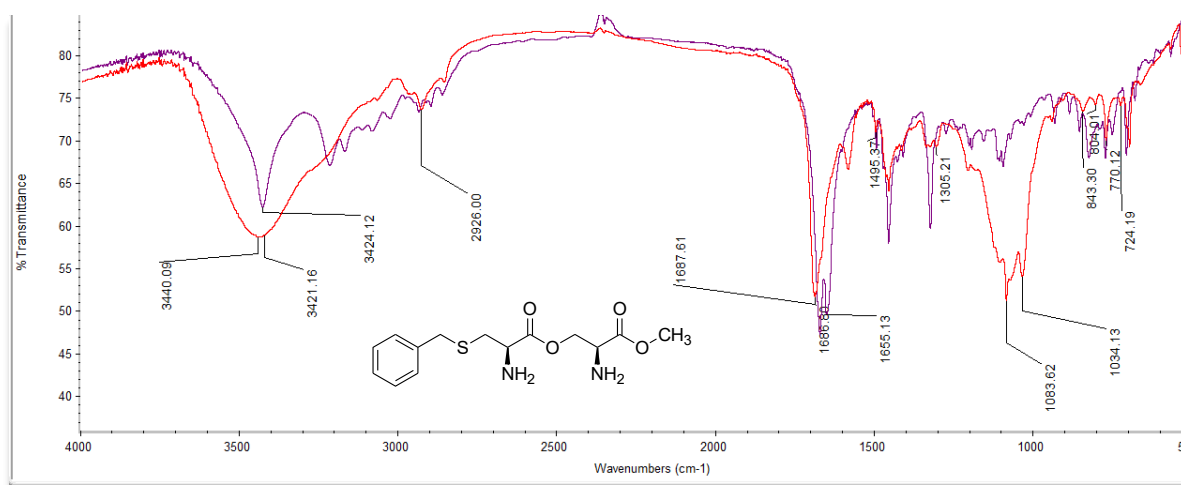


Figura 65. Comparativo del espectro de IR del ligante **2** (Violeta) frente al obtenido del complejo **18** (roja).

Tabla 15. Comparación de las frecuencias de infrarrojo del ligante **2** frente a las obtenidas del producto de complejación **18**.

Estiramiento	Ligante (cm^{-1})	Producto de complejación 18 (cm^{-1})
v (NH Amina)	3424	3421
v (NH Amina)	---	3440
v (C-H Aromáticos)	3082, 3024	---
v (C-H)	2936, 2898, 2860	2968, 2926, 2852
v (C=O 'Ester)	1642, 1668	1667

v (C-H Aromáticos)	1598	1590
v (C-H)	1454, 1425	1457
B-F	---	1083, 1034

Como información adicional se obtuvo el espectro de energías dispersadas (figura 66) con el fin de saber la composición atómica donde se pudo observar la señal generada por el Pd, lo que confirma la presencia del metal en la orgánica y la formación de un complejo de coordinación, también es posible observar la señal generada por el átomo de flúor, la presencia de este átomo es de suma importancia debido a que forma parte del contraión del complejo iónico, a su vez también fue detectado átomos de oxígeno y azufre los cuales están presentes en el ligante y finalmente se detecta la señal de trazas de Na y la presencia de Cu debido al tratamiento de metalización de la muestra.

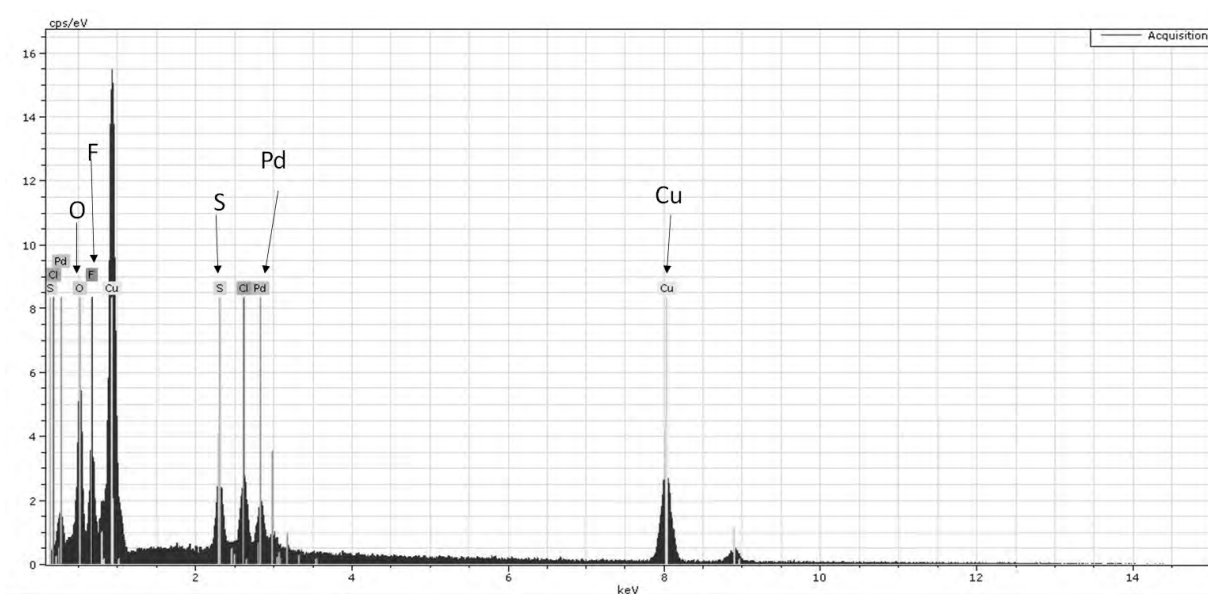


Figura 66. Análisis EDS del complejo 18.

De esta muestra también se llevó a cabo el análisis por espectrometría de masas mediante la técnica por Bombardeo de Átomos Rápidos + (FAB+) (figura 67) En el espectro no fue posible observar el ion molecular, pero si nos permitió proponer un patrón de fragmentación que nos sugiere la formación de complejo quelatado formado por 2 moléculas de ligantes formando cada una de ellas un anillo quelato de

5 miembros con el centro metálico, siendo los donadores de electrones el azufre y el nitrógeno del residuo de la cisteína del ligante **2**. Por lo tanto de acuerdo a la información obtenida en el complejo neutro y el ligante **2**, así como la tendencia de complejación a la porción N y S del residuo de la cisteína, y por la información arrojada por los espectros de ^1H y ^{13}C donde los átomos donde se ve afectada la molécula orgánica son los adyacentes al azufre y nitrógeno de la cisteína. Finalmente apoyados por el espectro de infrarrojo donde se puede observar el estiramiento característica B-F, del análisis EDS donde pudimos constatar la presencia de F, además del espectro de masas donde la fragmentación no presenta un patrón de presencia de cloro en la molécula nos permite saber la estructura iónica del complejo **18** denomina como tetrafluoroborato de bis-(*N,S*-cisteína-*O*-serina-*OMe*)Paladio(II) (figura 68).

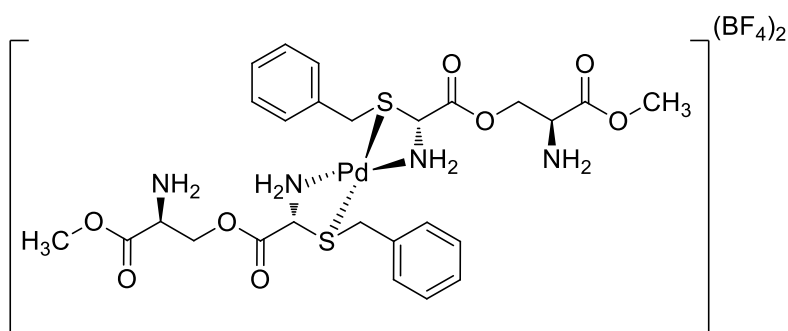


Figura 68. Estructura del tetrafluoroborato de bis-(*N,S*-Cisteína-*O*-Serina-*OMe*)Paladio(II) **18**.

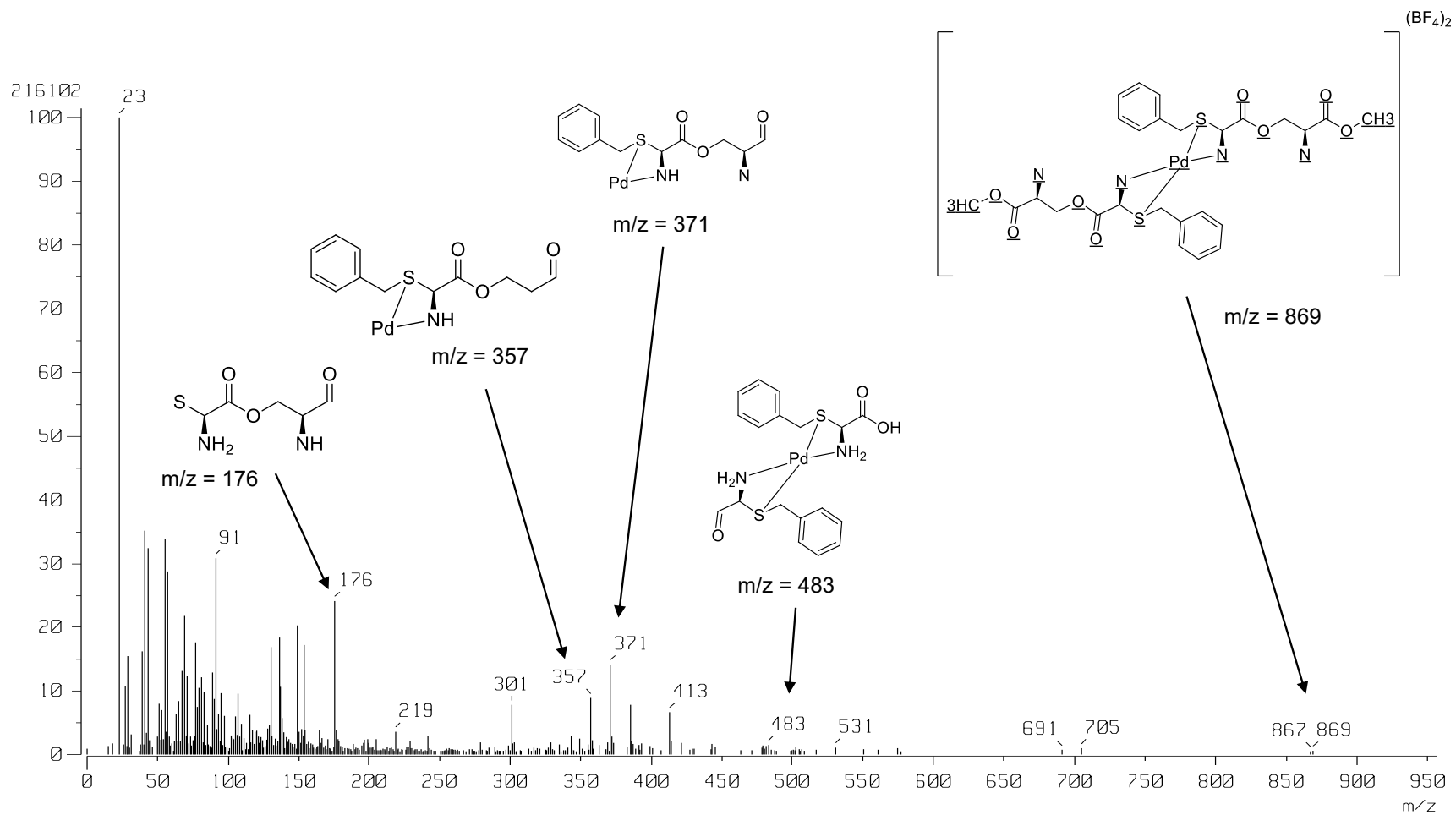
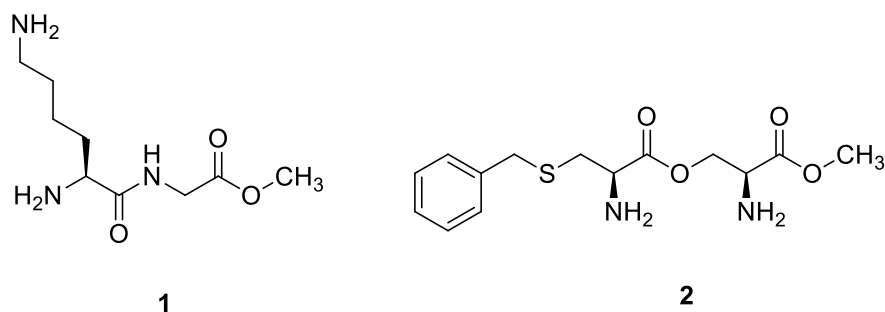


Figura 67. Espectro de masa del complejo iónico tetrafluoroborato de bis-(*N,S*-Cisteína-*O*-Serina-*OMe*)Paladio(II) **18**.

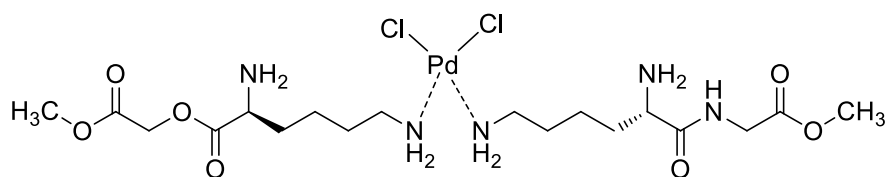
7. CONCLUSIONES

Se sintetizó el péptido **1** y el derivado peptídico **2** y se caracterizaron inequívocamente mediante resonancia magnética nuclear de 1 y 2 dimensiones, espectroscopia de infrarrojo, así como sus propiedades físicas y químicas.



Se llevaron a cabo las reacciones de complejación con los ligantes **1** y **2**, frente a PdCl_2 y $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{BF}_4)_2$ para la formación de complejos neutros e iónicos y fueron caracterizados a través de resonancia magnética nuclear de 1 y 2 dimensiones, espectroscopia de infrarrojo, espectroscopia de energías dispersantes, espectrometría de masas, análisis elemental así como sus propiedades físicas y químicas.

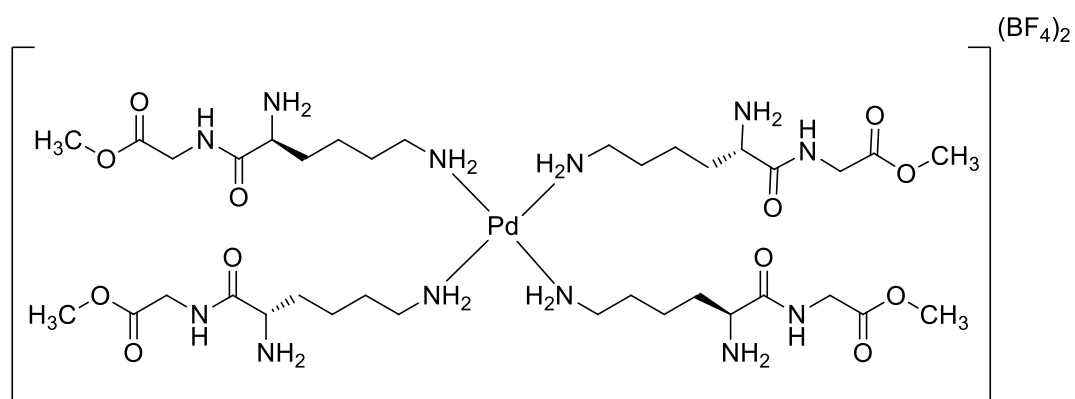
Se sintetizó complejo coordinado neutro **15**, el cual se encuentra formado por 2 moléculas de ligante **1**, cada una de ellas unidas al centro metálico través del amino épsilon de cada uno de los ligantes, completando la esfera de coordinación 2 átomos de cloro.



Dicloro-(di-lisina-glicina-OMe)-paladio-(II) **15**.

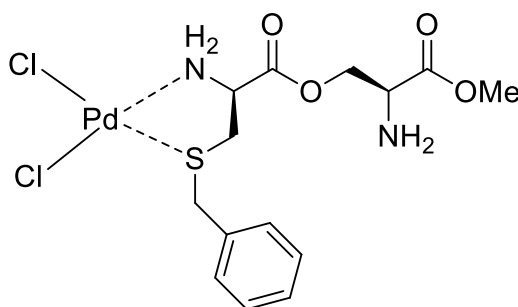
Se obtuvo el complejo de coordinación iónico **16** el cual es de tipo tetrámerico y se encuentra constituido por 4 moléculas de ligante **1** unidas cada uno de ellos de manera independiente al centro metálico, a través del par electrónico localizado en el

amino épsilon del residuo de la lisina, la carga del complejo iónico se encuentra compensada por dos moléculas de BF_4 .



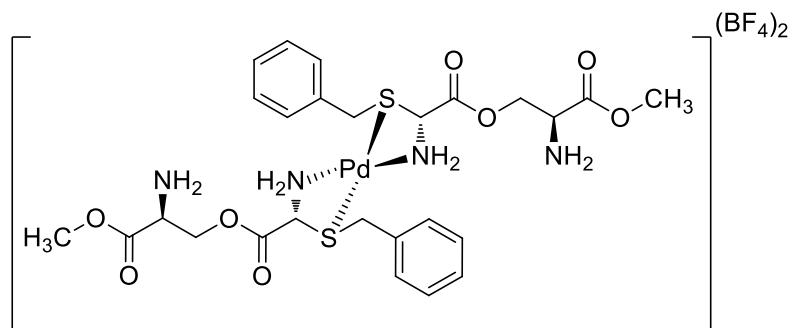
Di-tetrafluoroborato de (tetra-lisina-glicina-OMe) Pd (II) **16**.

Se obtuvo el paladíciclo **17** el cual se encuentra constituido por una molécula de ligante **2**, quien se encuentra quelatado al centro metálico formando un anillo de 5 miembros a través del átomo de azufre y de nitrógeno que se encuentran en el residuo de cisteína, recordando que existe una alta afinidad del paladio por átomos de azufre y en este complejo formado queda manifiesto.



dicloro-(*N,S*-Cisteína-*O*-Serina-OMe)Pd (II). **17**

Se obtuvo el dipaladíciclo iónico **18**, el cual se encuentra constituido por 2 moléculas de ligante **2**, este complejo siguió la misma tendencia de reactividad que **17** ya que se encuentra cada ligante unido de forma quelatada al paladio a través de los átomos donadores de electrones de la cisteína. Finalmente la carga de este complejo se encuentra compensada por 2 átomos de BF_4 .



Tetrafluoroborato de bis-(*N,S*-Cisteína-*O*-Serina-OMe) Pd (II) **18**.

Finamente se obtuvieron 4 nuevos complejos de coordinación los cuales al tener como centro metálico un átomo de paladio y al contener ligantes de naturaleza quiral se pretende puedan tener un potencial uso como catalizadores en acoplamientos cruzados asimétricos; aunado a esto y al ser análogos del *cis*-paladio y a los antecedentes existentes no se descarta que tengan actividad biológica como buenos agentes antineoplásico.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Generalidades

El material de laboratorio utilizado se lavó, se enjuago con isopropanol y se secó en estufa por 24 horas a 70 °C.

Los reactivos de partida fueron adquiridos de la casa comercial SIGMA-ALDRICH y se utilizaron sin previa purificación. Los aminoácidos utilizados son de configuración L, excepto la glicina que no es quiral.

Los disolventes utilizados: acetato de etilo, hexano, metanol, etanol, diclorometano y acetona se destilaron con columna de fraccionamiento, el dimetilsulfóxido se secó utilizando tamiz molecular (3Å, $1/18$ -inch beads, 8-12 mesh). El tetrahidrofurfano se secó sobre sodio metálico utilizando como indicador benzofenona y el acetonitrilo utilizado fue grado HPLC y se secó sobre hidruro de calcio. El diclorometano se secó sobre pentóxido de fósforo, posteriormente los disolventes fueron destilados en condiciones anhidras con atmósfera de nitrógeno.

La purificación de compuestos se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria sílica gel 70-230 Mesh y como sistema eluyente el indicado en cada caso. El monitoreo de las reacciones se realizó en cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas de sílica gel 60-F₂₅₄ y se revelaron utilizando radiación ultravioleta y vapores de yodo.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN de ^1H), carbono (RMN de ^{13}C), y Flúor (RMN de ^{19}F) se realizaron en un espectrofotómetro Varian Mercury plus a 400 MHz, 100 MHz y 374 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna para ^1H y ^{13}C y ácido trifluoroacético para ^{19}F . Las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz).

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo JMS700-JEOL con ionización positiva mediante la táctica FAB+ utilizando como matriz alcohol nitrobencílico.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrómetro de transformada de Fourier NICOLET 6700 con beamsplitter de KBr para los espectros de 400cm^{-1} a 4000cm^{-1} y en un espectrómetro infrarrojo NICOLET IS10 mediante la técnica de ATR para los espectros de 600 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} .

Las rotaciones específicas se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer 341 en una celda de 1 dm de longitud.

Los puntos de fusión fueron obtenidos en un equipo Fischer modelo 1237 y no están corregidos.

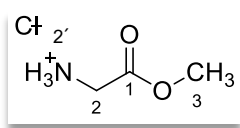
Los análisis EDS se obtuvieron en un equipo Bruker AXS Microanalysis GmbH, Germany.

8.2 Procedimientos para la síntesis de los ligantes 1 y 2

8.2.1 O-Protección de los aminoácidos

En un matraz redondo provisto de agitación magnética, se colocaron 1 equiv. de aminoácido en metanol anhidro, posteriormente se adicionó a la mezcla de reacción 1.25 equiv. de cloruro de tionilo (SOCl_2) gota a gota, dejando en agitación a 0°C por una hora y posteriormente agitación por 12 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se adicionó al matraz CH_2Cl_2 , se eliminó el disolvente en rotavapor utilizando una trampa de NaOH para neutralizar el HCl formado. El sólido obtenido se filtró por gravedad y fue lavado con CH_2Cl_2 .

8.2.2 2-aminoacetato de metilo (3)

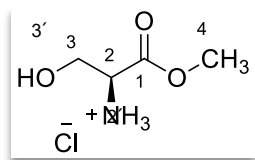


Utilizando la metodología descrita para la O-protección de aminoácidos, se colocaron 1.5 g de glicina (19.98 mmol), 1.89 ml de SOCl_2 (25.97 mmol). El sólido obtenido se purificó por recristalización utilizando una mezcla de MeOH/ CH_2Cl_2 , se obtuvieron 2.5 g de producto en forma de un sólido blanco, en un rendimiento del 94% y un p.f. de $179-181^\circ\text{C}$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 3.84 (s, 3H, H-3), 3.89 (s, 2H, H-2).

^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ ppm: 40.9 (C-2), 53.4 (C-3), 169.0 (C-1).

8.2.3 (S)-2-amino-3-hidroxiopropionato de metilo (9)

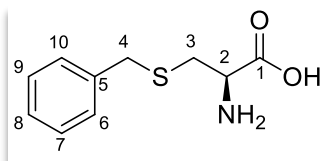


Utilizando la metodología descrita para la O-protección de aminoácidos se colocaron 2.0 g de cisteína (12.90 mmol) y 1.5ml de SOCl_2 (16.77 mmol). El sólido obtenido se purificó mediante recristalización con MeOH/ CH_2Cl_2 en relación 1:5. Finalmente se obtuvieron 1.22 g de un sólido ligeramente amarillo con un rendimiento del 61% y un p.f. de $163-165^\circ\text{C}$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 3.85 (s, 3H, H-4), 3.98 (m, 2H, H-3), 4.13 (dd, $J= 3.9, 4.9$ Hz, 1H, H-2).

^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ ppm: 42.9 (H-2), 55.4 (H-4), 60.1 (H-2) 169.0 (C-1).

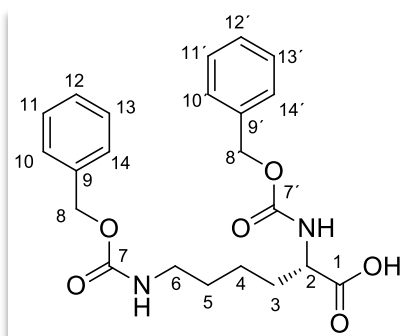
8.2.4 (*R*)-ácido-(tiobencil)-propanoico (11)



En un matraz provisto de agitación magnética se colocó 1.5 g de cisteína (12.38 mmol) disueltos en etanol/agua en relación 1:1, posteriormente se añadieron 1.5 equiv. de TEA (2.5 ml, 18.57 mmol), se dejó en agitación por 30 minutos; a la mezcla de reacción resultante se le colocaron 1.3 equiv. de bromuro de bencilo (1.90 ml, 16.05 mmol) y se dejó en agitación hasta la formación de un precipitado denso, finalmente se añadió HCl 1N hasta pH igual a 7. El sólido obtenido se purificó por recristalización con agua obteniendo 1.0 g de producto **11** en un rendimiento del 69 % y p.f. = 212-114°C. Debido a la insolubilidad del producto se elucidó por comparación de los espectros de IR con los reportados en la literatura.

IR (ATR): $\nu_{\text{NH}_2} = 2977 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CH-aromáticos}} = 2800 \text{ cm}^{-1}$, 2751 cm^{-1} , $\nu_{\text{sobre tonos}} = 2117 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=O}} = 1603 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C-N}} = 1518 \text{ cm}^{-1}$.

8.2.5 (*S*)-ácido-*N,N*-dibenciloxicarbonil-2,6-diamino)-hexanoico (4)

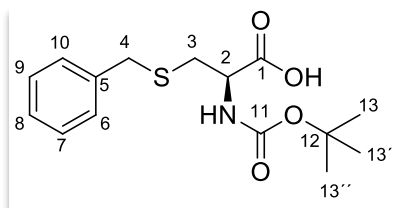


En un matraz provisto de agitación magnética y baño de hielo, se colocaron 1.5 g. lisina (10.12 mmol) disuelto en 90 ml NaOH 1N, la mezcla de reacción fue tratada con 4 equiv. de cloroformiato de bencilo (4.6 ml, 30.29 mmol), disueltos en dioxano. Esta mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente y un pH de 10. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a 0°C y se le realizaron 2 lavados con CH_2Cl_2 , la fase acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH 4. Posteriormente el producto se extrajo con AcOEt (3X50ml) y se lavó con una

solución de HCl 1N, H₂O y NaHCO₃, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró en rotavapor a presión reducida. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en un sistema 8:2 hexano/AcOEt, obteniendo 4.107 g. de una miel en un rendimiento del 98 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.41 (*m*, 2H, H-4), 1.50 (*m*, 2H, H-5), 1,74 (*m*, 2H, H-3), 3.09 (*dd*, 2H, *J* = 6.7, 2.1 Hz, H-6), 4.49 (*m*, 1H, H-2) 5.06 (*d*, 2H, H-8, H-8'), 7.33 (*m*, 5H, H-aromáticos).

8.2.6 (*R*)-ácido-3-tiobencil-(*N*-*tert*-butoxicarbonil)-2-amino-propanoico (12)

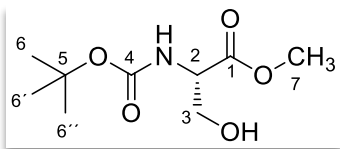


En un matraz provisto de agitación magnética se colocaron 1.5 g de compuesto **11** (7.09 mmol) disueltos en MeOH/H₂O (1:1), la mezcla de reacción se le añadieron 2.0 equiv. de TEA (1.5 ml, 10.64 mmol) y 1.5 equiv de Boc₂O (1.54 g, 7.09 mmol), dejando reaccionar por 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se evaporó el disolvente, el producto se suspendió en agua y se ajustó a un pH de 5. El producto se extrajo con AcOEt(3X50ml) y se purificó por cromatografía en columna en un sistema de elución hexano/CH₂Cl₂, 7:3. Finalmente se obtuvieron 1.12 g de una miel en un rendimiento del 51 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (*s*, 9H, H-13, H-13', H-13''), 2.91 (*ddd*, *J*= 16.0, 14.1, 6.2 Hz, 2H, H-3), 3.74 (*s*, 2H, H-4), 4.41 (*dd*, 1H, *J* = 11.5, 4.9 Hz, H-2), 5.49 (*d*, 1H, *J* = 4.9 Hz, NH), 7.28 (*m*, 5H, H-6-10).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 28.2 C-13, C-13', C-13''), 36.9 (C-3), 45.4 (H-4), 53.2 (H-2), 79.8 (C-12), 127.1, 128.47, 129.97 (C-6-10), 137.7 (C-5), 155.7 (C-11), 174.38 (C-1).

8.2.7 (S)-N-(tert-butiloxicarbonil)-2-amino-3-hidroxiopropanoato de metilo (10)

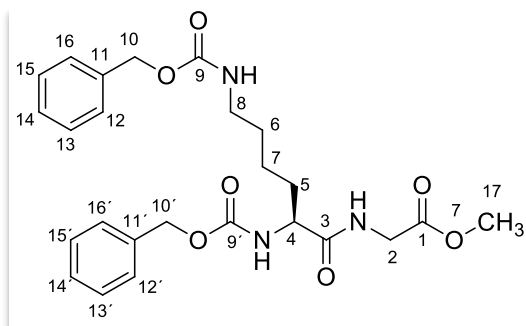


En un matraz provisto de agitación magnética se colocaron 1.20 g de compuesto **10** (7.71 mmol), suspendidos en THF anhidro, a esta solución se le añadieron 2.5 equiv. de DIEA (3.3 ml, 19.28 mmol) y posteriormente se le añadió a la mezcla de reacción vía embudo de adición 1.5 equiv. de Boc₂O (2.5 g, 11.45 mmol) dejando reaccionar la mezcla por 12 h., transcurrido este tiempo se llevó a reflujo por 3 h; se eliminó el disolvente y el producto obtenido se extrajo con CH₂Cl₂ (3x50ml) se lavó con una solución de HCl 1N, agua y una solución saturada de Na₂HCO₃, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se purificó en columna cromatográfica con un sistema eluyente 7:3 hexano/CH₂Cl₂. Finalmente se obtuvieron 0.90 g de una miel transparente en un rendimiento del 53%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (s, 9H, H-6), 2.08 (s, 1H, HN), 2.89 (s, 1H, OH), 3.79 (s, 3H, H-7), 3.94 (dd, 2H, J = 1.1, 4.3 Hz, H-3), 4.38 (m, 1H, H-2).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl₃) δ ppm: 27.9, (CH₃)₃, 6), 52.7 (CH₃, 7), 55.9 (CH, 2), 63.3 (CH₂, 3), 80.3 (C, 5), 155.9 (COO, 4), 171.0 (COO, 1).

8.2.8 (S)-2-((N,N-benciloxicarbonil)-2,6-diamino)hexamida acetato de metilo (5)



En un matraz provisto de agitación magnética y embudo de adición, se colocaron 0.66 g de compuesto **3** (13.27 mmol) disueltos en una mezcla THF/DMSO, a la mezcla resultante se le añadieron 2.5 equiv. de DIEA (2.1 g, 3.27 mmol) y se dejó reaccionar por 1 h. a 0°C. Esta mezcla se adicionó lentamente vía embudo de adición a un segundo matraz conteniendo 2 g compuesto **4** (4.8 mmol) disueltos en THF,

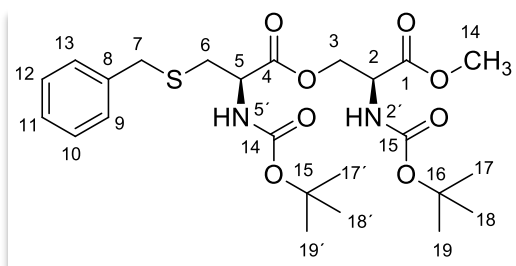
1.6 ml de DIEA (12.77 mmol) y 0.65 ml de *t*-BbCl (5.06 mmol), dejando reaccionar por 1h, a 0 °C y posteriormente a temperatura ambiente durante 18 h.

Transcurrido el tiempo de reacción se eliminó el disolvente, el producto obtenido se extrajo en AcOEt (3X50ml) y fue lavado con una solución de HCl 1N y NaHCO₃ anhidro, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Se obtuvo un precipitado blanco el cual se purificó en cromatografía en columna con un sistema eluyente AcOEt/hexano, 6:4, obteniendo finalmente 1.92 g. de un sólido blanco en un 82 % de rendimiento y un p.f. de 119 °C-121 °C, [α]_D -24.3 (c = 1, CH₂Cl₂).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.49 (*m*, 2H, H-6), 1.52 (*m*, 2H, H-7), 1.78 (*m*, 2H, H-5), 3.19 (*m*, 2H, H-8), 3.72 (*s*, 3H, H-17), 4.02 (*dd*, *J* = 13.2, 5.2 Hz, 2H, H-2), 4.20 (*dd*, *J* = 13.0, 7.7 Hz, 1H, H-4), 5.08 (*m*, 4H, H-10, H-10'), 7.45 (*m*, 10H, H-aromáticos).

¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ ppm: 22.1 (C-6), 29.3 (C-7), 31.8 (C-5), 40.1 (CH₂, C-8), 41.1 (C-2), 52.2 (C-17), 54.4 (C-4), 66.6 (C-10), 67.1 (C-10'), 128.0, 128.5 (C-aromáticos), 136.1, 146.6 (C-11, C-11'), 156.5 (C-9), 156.8 (C-9'), 170.0 (C-4), 171.9 (C-1).

8.2.9 (*R*, *S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil-3-(tiobencil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propionato de metilo (**13**)



En un matraz balón provisto de agitación magnética y bajo baño de hielo se colocaron 1.5 equiv. de compuesto **12** (1.5 g, 4.80 mmol) y 1.1 equiv. de compuesto **10** (1.16 g, 5.20 mmol) disueltos en acetonitrilo anhidro en una concentración 0.2 M, la mezcla de reacción se

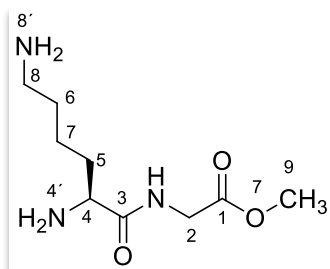
trató con 1.1 equiv de DIEA (1.1 ml, 14.98 mmol) y 1.3 equiv. de HBTU disuelto en acetonitrilo anhidro, dejando reaccionar la mezcla por 6 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se eliminó el disolvente, el sólido se suspendió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3X50ml), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro,

se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo una miel ligeramente amarilla la cual se purificó por cromatografía en columna con un sistema eluyente hex/AcOEt, 6:4, obteniéndose 1.46 g de una miel densa transparente en un rendimiento del 54 %, $[\alpha]_D +18.7$ (c = 1, CH₂Cl₂).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.43 (s, 9H, H-16), 1.45 (s, 9H, H-16'), 2.80 (m, 2H, H-6), 3.74 (m, 2H, H-2), 3.77 (s, 3H, H-17), 4.45 (m, 1H, H-5), 4.52 (m, 1H, H-2), 4.58 (m, 2H, H-7), 5.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH-5'), 5.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H, NH-3'), 7.32 (m, 5H, H-9-13).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: 28.1 (C-16, 16'), 32.3 (C-6), 36.3 (C-3), 52.7 (C-17), 52.7 (C-7), 52.9 (C-2), 65.0 (C-5), 80.1 (C-15, 15'), 128.0, 129.9, 127.2 (C's - Aromáticos), 137.3 (C-8), 154.8 (C-14), 155.1 (C-14'), 169.8 (C-1), 171.5 (C-4).

8.2.10 (S)-2-(2,6-diaminohexanamido)-acetato de metilo (7)

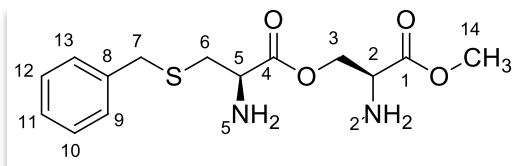


En un matraz provisto de agitación magnética, se adicionaron 1.0 equiv. de compuesto **5** (1.5 g, 6.90 mmol) disueltos en metanol grado HPLC, a la mezcla de reacción resultante se agregaron 10 mol% de Pd/C (0.015 g), posteriormente se saturó el matraz con atmósfera de H₂ y se dejó en agitación por 6 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se filtró y eliminó el disolvente en línea de vacío. El sólido obtenido se precipitó en un sistema THF/MeOH (8:2) y se lavó con AcOEt. Finalmente se obtuvieron 0.41 g en un rendimiento del 62%, p.f. de 180-182 °C, $[\alpha]_D +2.3$ (c = 1, DMSO).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.38 (m, 2H, H-7), 1-70 (m, 2H, CH₂, 5), 1.94 (m, 2H, H-6), 2.59 (dd, J = 6.9, 4.0, 2H, H-8), 3.61 (s, 3H, H-9), 3.71 (s, J = 9.6, 2,4, 2H, H-2), 3.72 (s, 1H, H-4).

^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 21.2 (C-6), 30.4 (C-7), 32.5 (C-5), 44.3 (C-8), 44.3 (C-2), 54.0 (C-9), 54.0 (C-4), 166.1 (C-1), 168.0 (C-3).

8.2.11 (*R, S*)-2-amino-3-oxopropil-2-amino-3-(benciltio)propanoato de metilo (**14**)



En un matraz provisto de agitación magnética, baño de hielo se colocaron 1 equiv. de compuesto **13** (1.5 g, 2.92 mmol), disueltos en CH_2Cl_2 anhidro, la mezcla resultante se trató con 20 equiv. de TFA (4.5 ml, 58.56 mmol) y se dejó reaccionar por un periodo de 6 horas a 0°C . Transcurrido el tiempo de reacción, se eliminó el disolvente en rotavapor y se agregó al matraz de reacción 50 ml de una solución saturada de Na_2HCO_3 , finalmente se obtuvo una miel amarilla la cual se precipito en un sistema $\text{DMSO}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:9), obteniendo 0.091 g. de producto desprotegido en un 10% de rendimiento, p.f. = $160\text{-}162^\circ\text{C}$ y $[\alpha]_D +6.3$ ($c = 1$, DMSO)

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 2.86 (*dd*, $J = 13.8, 5.5$ Hz, 1H, H-6), 3.61 (*dd*, $J = 10.7, 4.6$ Hz, 1H, H-2), 3.71 (*dd*, $J = 10.7, 4.6$ Hz, 2H, H-7), 3.75 (*s*, 3H, H-14), 3.80 (*dd*, $J = 10.8, 3.0$ Hz, 2H, H-3), 4.0 (*dd*, $J = 6.6, 3.4$ Hz, 1H, H-5), 7.30 (*m*, 5H, H's-9-13).

^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 35.2 (C-6), 36.2 (C-7), 54.2 (C-14), 57.2 (C-2), 57.2 (C-4), 63.0 (C-3), 126.9-129.4 (C's-9-13) 138.4 (C-9), 156.1 (C-1), 168.3 (C-4).

8.3 Procedimiento para la formación de los complejos **15**, **16**, **17** y **18**

Método 1. En un matraz provisto de agitación magnética, condensador y atmósfera de nitrógeno se colocó 1 equiv. de PdCl_2 , el cual se disolvió en acetonitrilo grado HPLC (80 ml por cada 100mg de PdCl_2) la mezcla de reacción resultante se sometió a reflujo

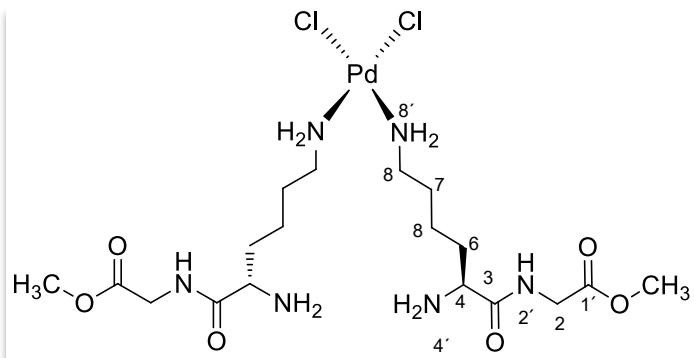
por un periodo de 2 horas, transcurrido el tiempo de reacción se colocó el ligante dejando en reflujo por 18 horas.

Posteriormente la reacción se dejó reposar hasta la obtención de un precipitado, se filtró y lavó con CH₃CN (2X20ml), MeOH (2x20ml) y CH₂Cl₂ (2X20ml), Finalmente el sólido obtenido se secó en línea de vacío por 3 horas.

Método 2. En un matraz provisto de agitación magnética, condensador y atmósfera de nitrógeno se colocaron 1 equiv. de PdCl₂, disuelto en CH₃CN grado HPLC, la mezcla de reacción se llevó a reflujo por un periodo de 2 horas, posteriormente se agregaron al matraz de reacción 2 equiv. de NaBF₄, dejando refluir por 24 h más.

Transcurrido el tiempo de reacción se dejó reposar hasta la obtención de un precipitado, el cual se filtró y lavó con CH₃CN (2X20), MeOH (2x20) y CH₂Cl₂ (2X20), Finalmente el sólido obtenido se secó en línea de vacío por 3 horas.

8.3.1 Cloruro de *bis*-(2-(2,6-diaminohexamido de metil)acetato de paladio(II) (15)



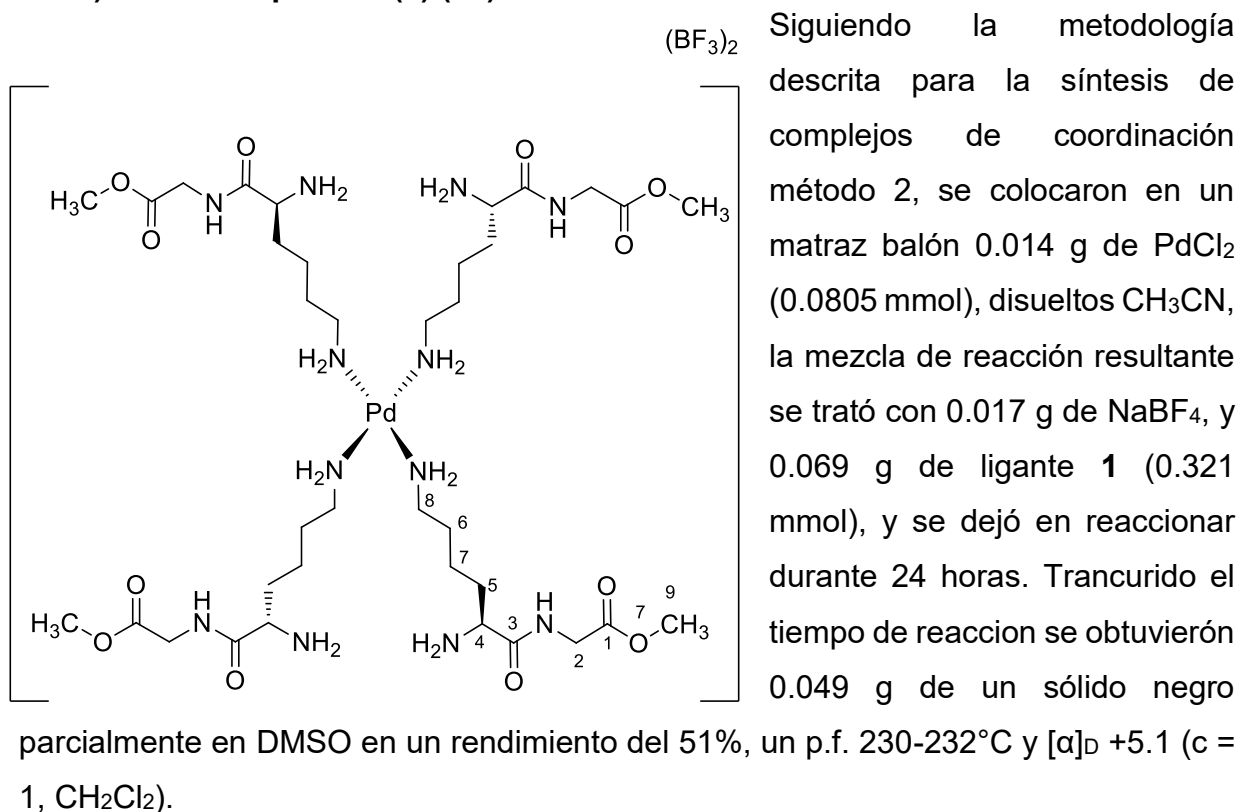
Siguiendo la metodología descrita para la formación de complejos método 1, se colocaron 0.024 g de PdCl₂ (0.137 mmol), disueltos en CH₃CN, y 0.059 g de ligante **1** (0.270 mmol). Finalmente se obtuvieron 0.042 g de un sólido

negro en un rendimiento del 51%, un p.f. 216-218°C y $[\alpha]_D +7.2$ (c = 1, DMSO)

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.30 (*m*, 2H, H-7), 1.62 (*m*, 2H, H-5), 1-62 (*m*, 2H, H-6), 2.38 (*dd*, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 2H, H-8), 3.40 (*s*, 3H, H-9), 3.46 (*t*, *J* = 6.2 Hz, 2H, NH, 8'), 3.71 (*dd*, *J* = 19.7, 17.4, 2.4 Hz, 2H, H-2), 3.73 (*m*, 1H, H-4).

^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 21.4 C-6), 30.1 C-7), 32.5 C-5), 43.9 (C-8), 44.3 (C-2), 54.0 (C-9), 54.0 (C-4), 166.2 (C-2), 168.0 (C-1).

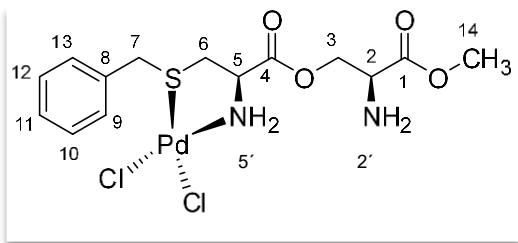
8.3.2 Di-tetrafluoroborato de tetra-(2-(2,6-diaminohexamido de metil)acetato de paladio (II) (16)



^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 1.30 (*m*, 2H, H-7), 1.62 (*m*, 2H, H-5), 1-62 (*m*, 2H, H-6), 2.38 (*dd*, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 2H, H-8), 3.40 (*s*, 3H, H-9), 3.46 (*dd*, $J = 6.2$ Hz, 2H, NH-4'), 3.71 (*dd*, $J = 19.7, 17.4, 2.4$ Hz, 2H, H-2), 3.73 (*m*, 1H, H-4).

^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 21.4 (C-6), 30.1 (C-7), 32.5 (C-5), 43.9 (C-8), 44.3 (C-2), 54.0 (C-9), 54.0 (C-4), 166.2 (C-3), 168.0 (C-1).

8.3.3 Dicloro (*R*)-(*S*)-2-amino-3-oxopropil-2-amino-3-(benciltio)-propanoato de metil paladio (II) (17)



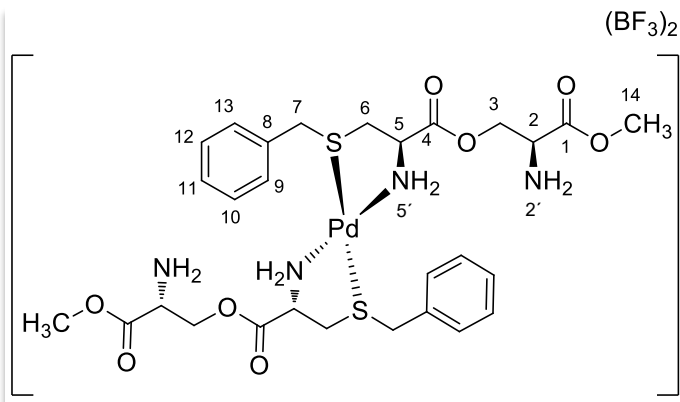
Siguiendo la metodología descrita para la síntesis de complejos método 2, se colocaron 0.018 g (0.102 mmol) de PdCl₂ disueltos en acetonitrilo, a la mezcla de reacción resultante se le adicionaron 0.032 g (0.065 mmol) del

ligante **2**, a la mezcla resultante se dejó en agitación por 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se obtuvo 0.016 g de una miel naranja/marrón en un rendimiento del 41 % y $[\alpha]_D +14.1$ ($c = 1$, DMSO).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2.84 (*m*, 2H, H-6), 3.59 (*dd*, $J = 13.2, 11.5$ Hz, 2H, H-2), 3.70 (*m*, 2H, H-7), 3.74 (*s*, 3H, H-14), 3.79 (*m*, 2H, H-3), 3.99 (*m*, 1H, H-5), 7.32 (*m*, 5H, H-9-13).

¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 35.6 (C-6), 36.3 (C-7), 54.2 (C-5), 57.2 (C-14), 57.2 (CH, 3) 63.0 (C-2), 126.9-129.1 (C-9-13), 138.4 (C-8), 166.1 (C-1), 166.3 (C-4).

8.3.4 Tetrafluoroborato de di-(*R*)-(*S*)-2-amino-3-metoxi-3-oxopropil-2-amino-3-(benciltio)-propanoato de metil paladio (II) (18)



Siguiendo la metodología descrita para la formación de complejos método 2, se colocaron 0.022 g. (0.124 mmol) de PdCl₂ disueltos en acetonitrilo grado HPLC, 0.033 g de NaBF₄, y 0.077 g de ligante **2** (0.248 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación por 24 h.

Transcurrido el tiempo de reacción se obtuvieron 0.046 g de un sólido naranja en un rendimiento del 46 %, p.f. = 255-257 y $[\alpha]_D +12.5$ ($c = 1$, DMSO).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 2.84 (*m*, 2H, H-6), 3.59 (*dd*, $J = 13.2, 11.5$ Hz, 2H, H-2), 3.70 (*m*, 2H, H-7), 3.74 (*s*, 3H, H-14), 3.79 (*m*, 2H, H-3), 3.99 (*m*, 1H, H-5), 7.32 (*m*, 5H, 9-13).

^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 35.6 (H-6), 36.3 (H-7), 54.2 (H-14), 57.2 (CH_3 , 14), 57.2 (H-2). 57.2 (C-5), 63.0 (C-3), 126.2 (C-11), 126.9-129.1 (C-9, 10, 12, 15), 138.4 (C-8), 166.1 (C-1), 166.3 (C-4).

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Koolman, J.; Rohm H.; Bioquímica; texto y atlas; Ed. Medica panamericana, 3ra ed, Madrid España. **2004**, p. 58.
2. McMurry J. Organic Chemistry; 3th edition; Massachusetts; Ed. Cengage Learning; **2008**. p. 156
3. Voet D., Voet J., Biochemistry; 4th Edition; Buenos Aires; Editorial Medica Panamericana; **2006**; p.84
- 4.- Cotton A.; Wilkinson G.; Maurillo C.; Bochmann M.; Advanced Inorganic Chemistry; 6ta Ed; USA JOHN WILEY & SONS, INC. **1999**; P. 1163.
5. Bettelheim F., Brown W., Campbell m., Farrel S., Torres O.; Introduction to organic and biochemistry; 8Th Edition; USA; Ed. Brooks/ Cole Cengage learning; USA, CA; **2013**, p. 327-328.
6. Torres H. Quiralidad en la teoría de la información aplicada al lenguaje genético; Redalyc; Revista facultad de ingeniería Universidad de Chile; ene-dic **1999**, pp 35.
- 7, Bettelheim A., Brown W., Campbell M., Torres O., Farrel S. Introduction general organic and Biochemistry. 10 ed, Brooks/ cole CENGAGE Learning, USA **1997**.
8. Wieland T., Bodanszky M., The Word of peptides: A Brief History of Peptide Chemistry; Spinger Verlag Berlin Heidelberg, Germany; **1991**, pp. 181.
9. Leandra Micocci, Físico-química biológica, Universidad Nacional del Litoral, **2014**.
10. Seager S., Slabough M., Fundamentals of Organic Chemistry, Angelo State University, Chapter 6, 4th ed. **2005** P. 20-30
- 11 .Fieser L., Química orgánica fundamental; Editorial reverté; Madrid, España; **1998**; p.158
12. Durst H., Gokel w., Química orgánica experimental, Editorial reverté; Barcelona, España, **2007**, pp. 448.
13. Escobar G., Síntesis Orgánica, Universidad de Antioquia Capítulo 4; p69
14. Williams P., Albericio F., Giralt E., Chemical approaches to the synthesis of peptides and proteínas CRC Press LLC. **1997**, 12
15. Bailey. P. D. An introduction to peptide chemistry. John wiley & sons- New York **1996**
16. Lehninger, A. L. Nelson D. L., Cox. M. M., Principles of biochemistry, Worth, New York. **1993**.
17. H. Cabtreee, P. Fajarnéx, Química organometálica de los metales de transición; Publicaciones de la universidad Jaume I, D. L; México D.F. **1997**, 20.

18. López; Hidroxo-complejos de níquel, paladio y platino; Academia de ciencias de la región de Murcia; Murcia, España; **2008**, pp. 5-7.
19. F. Thénard; Tratado completo de química teórica y práctica; 5ta ed.; Busseuil y compañía; p. 353.
20. Silva P., Guerra W. Paládio, elemento químico, QUÍMICA NOVA NA ESCOLA, **33**, **2011**, 1.
21. Pearson R.; Acc. Chem. Res., **1993**, 26, 250-255.
22. Pearson R.; J. Am. Chem. Soc., **1963**, 85, 3533.
23. Rosenberg B, Vancamp L, Trosko J, Mansour V.; *Nat.* **222**, **1969**, 385.
24. Navarro-Ranninger C, Perez JM, Zamora F, Gonzalez VM, Masaguer JR, Alono C.; *J. Inorg. Biochem*, **52**, **1993**, 37-49.
25. da Silva C.; *Inorg. Chem. Comm.*, **48**, **2014**, 153.
26. Abu-Surrah S., Al-Allaf T., Rshan L., Klinga M., Leskelä M.; *Eur. J. Med. Chem*, **37**, **2002**, 919.
27. Vinklerek, J. Et al.; *Inorg. Chem.*, **45**, **2006**, 2156.
28. Dirscherl, G., Knape, R., Hansonb, P., K€oniga, B.; *Tetrahedron*. **63**, **2007**, 4918.
29. Sharrart E., Wardien W., Cox E.; *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1012.
30. Castillo M., Romero A., Ramirez E.; *Inorg. Chem.*, **23**, **1984**, 17.
31. Krylova I., Golovin A.; *J. Struct. Chem.*, **41**, **2000**, 2.
32. Jin V., Randford J.; *Inorg. Chemie. A.*, **304**, **2000**. 38.
33. Djuran M., Milinkovi´c S.; *Monatshefte fur Chemie*, **130**, **1999**, 613.
34. Sood P., Bruce K.; *Bioconjugate Chem.*, **17**, **2006**, 1270.
35. Milovic N., Dutca L., Kostic N.; *Inorg. Chem.*, **42**, **2003**, 4036.
36. Heck R.; *J. Am. Chem. Soc.* **90**, **1968**, 5518. Negishi A., King N.; *J. Org. Chem.*, **42**, **1977**, 1821, Miyaura K., Suzuki A.; *Tetrahedron Lett.*, **20**, **1979**, 3437; Miyaura K. Suzuki A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **8**, **1979**, 866.

10. ANEXO

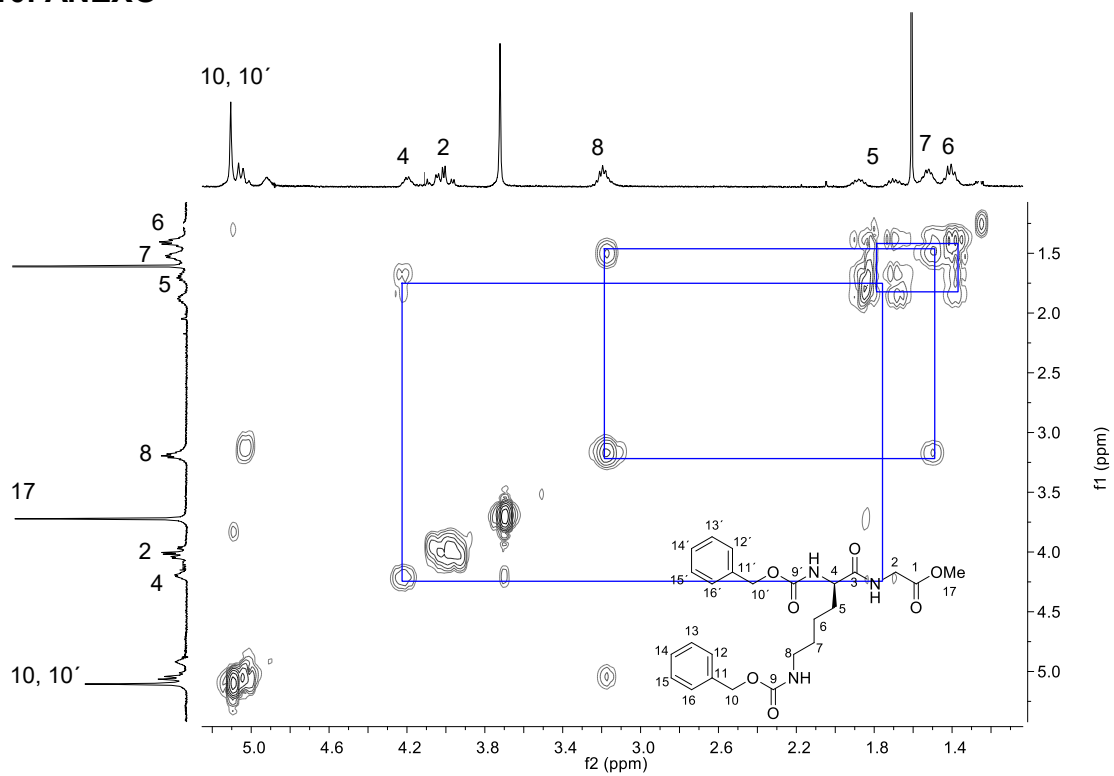


Figura 69. Experimento COSY de 5 *N,N*-Cbz-lis-gli-OMe.

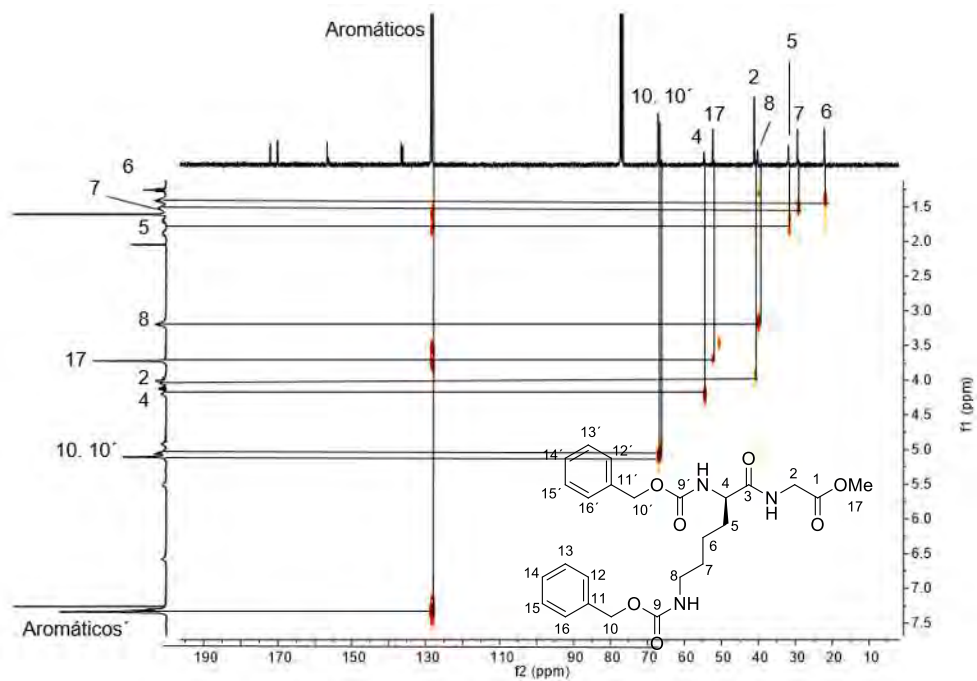


Figura 70. Experimento HETCOR de 5 *N,N*-Cbz-lis-gli-OMe.

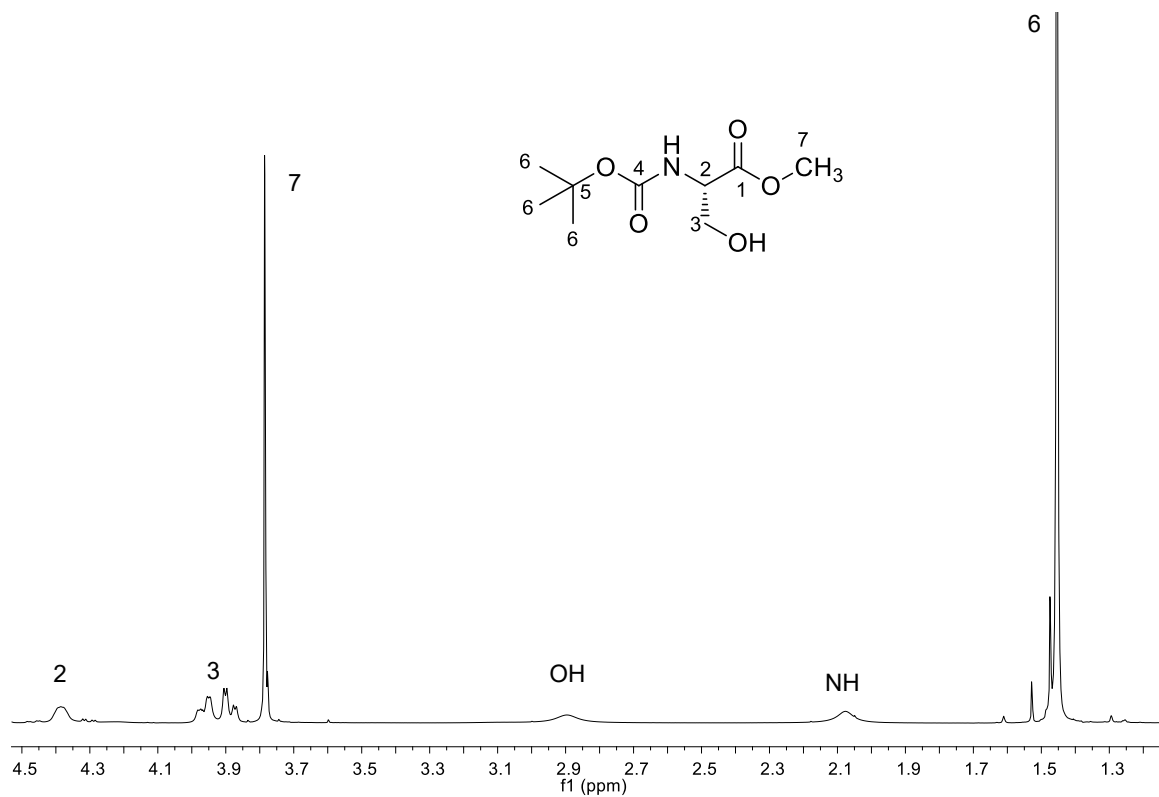


Figura 71. Espectro RMN ^1H de *N*-Boc-serina-OMe **10**, obtenido en CDCl_3 .

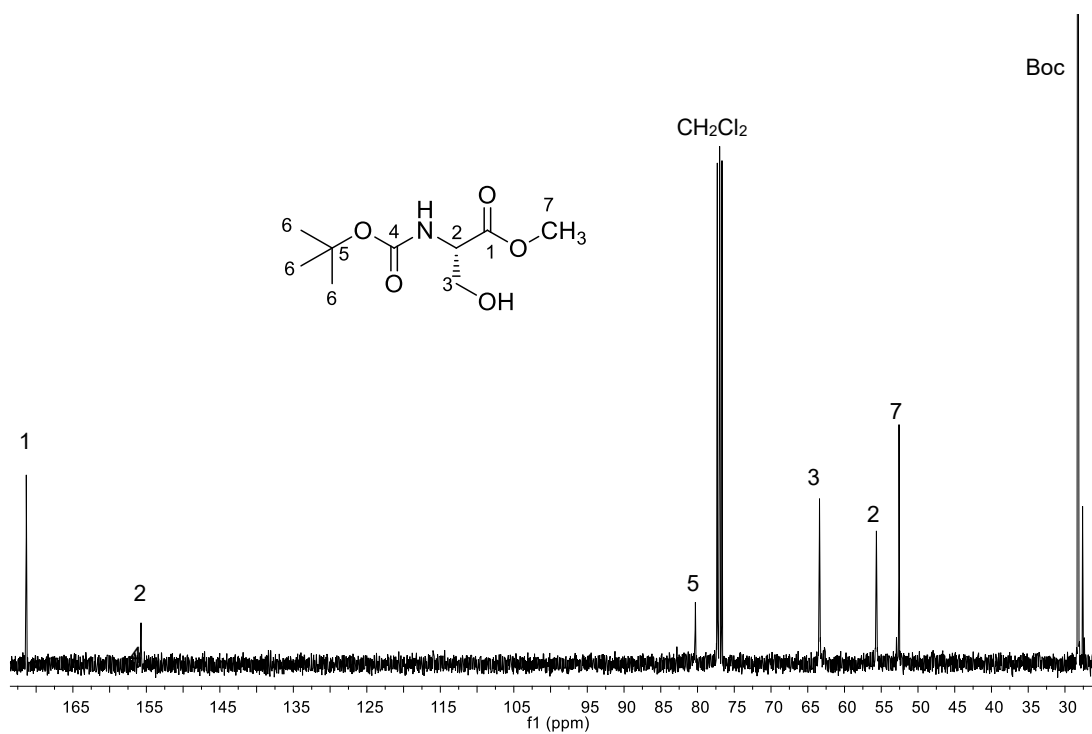


Figura 72. Espectro RMN ^{13}C de *N*-Boc-serina-OMe **10**, obtenido en CDCl_3 .

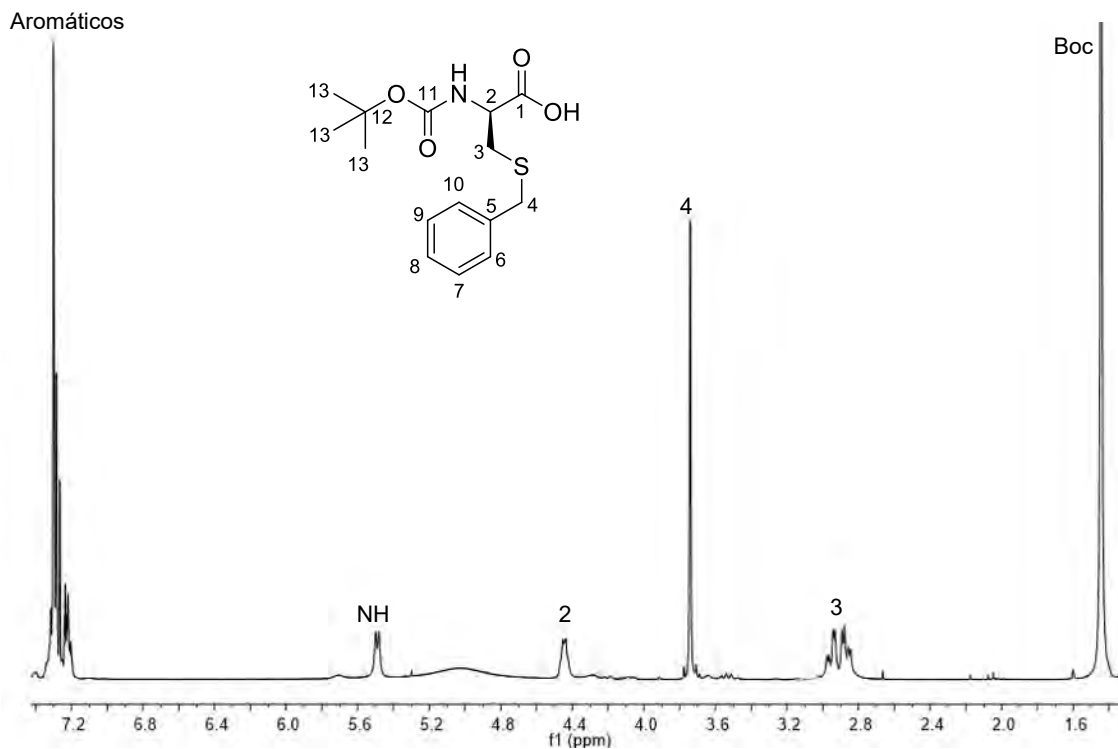


Figura 73. Espectro RMN ^1H , de N-Boc-S-bencil-L-cisteína **12**, en CDCl_3 .

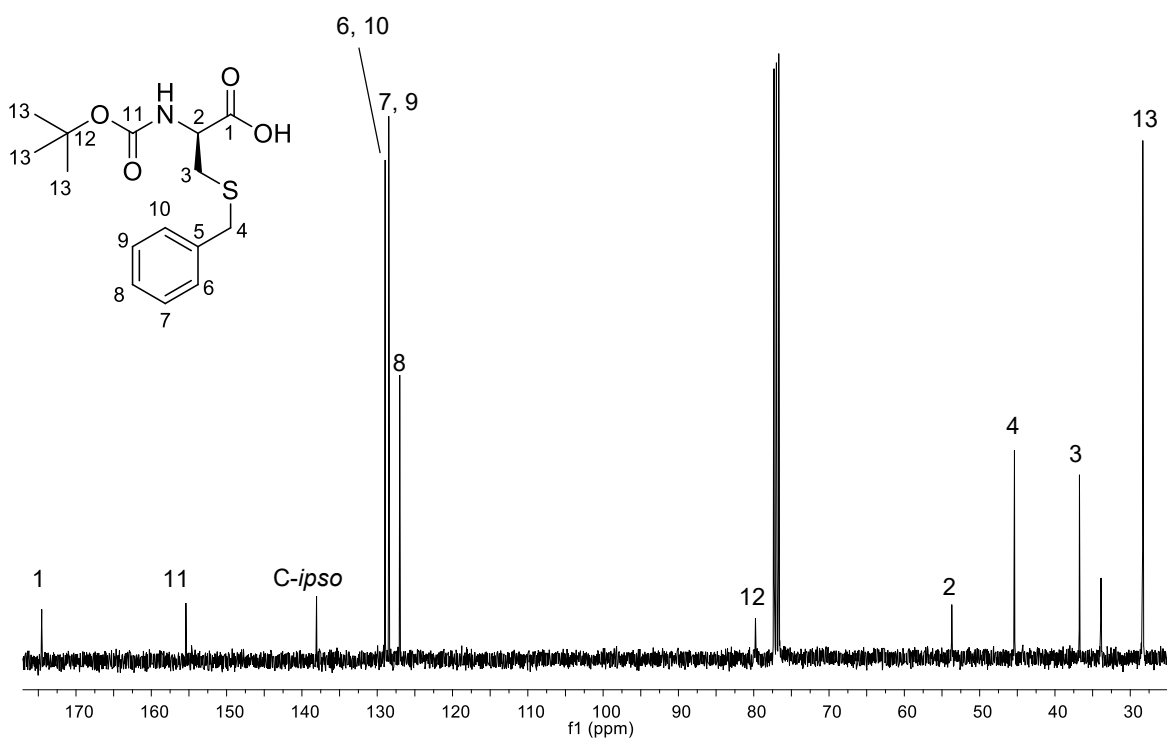


Figura 74. Espectro de RMN ^{13}C , de N-Boc-S-Bn-cisteína obtenido en CDCl_3 .