



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE UREAS Y DERIVADOS POR COMPLEJOS  
DE Cu(II). SÍNTESIS, ESTUDIOS ESTRUCTURALES Y ESPECTROSCÓPICOS

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Químico. CRISTIAN LEONARDO PINZÓN VANEGAS

DOCTOR ALEJANDRO DORAZCO GONZÁLEZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO, 28 DE OCTUBRE DE 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE UREAS Y DERIVADOS POR  
COMPLEJOS DE Cu(II). SÍNTESIS, ESTUDIOS ESTRUCTURALES Y  
ESPECTROSCÓPICOS**

**T E S I S**  
**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**Químico. CRISTIAN LEONARDO PINZÓN VANEGAS**



Ciudad de México, 28 de Octubre de 2021

*Dedico este trabajo de maestría a mi mamá y mi hermana, al aceptar mi partida a México, apoyaron mi trascender como Químico. A mi abuela que hasta su último día de vida, me recordó con mucho afecto y cariño.*

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco a Dios por haberme permitido realizar la Maestría con el posgrado de Ciencias Químicas. De la misma manera agradezco a mi mamá, mi hermana y mi familia, por apoyarme en la idea de viajar a México a realizar mis estudios.

Por otro lado agradezco a la **UNAM** por permitir que los alumnos extranjeros podamos cumplir nuestros propósitos en su Alma Mater, a la entidad **CONACyT** por otorgarme la beca de estudios número **743360** y a la **ENALLT** por dejarme llevar a cabo el curso de Alemán. Al **Posgrado en Ciencias Químicas** por la formación impartida y al **Instituto de Química** al dejar realizar mis experimentos en sus instalaciones y por todos los servicios prestados.

A los siguientes proyectos por el financiamiento:

- Programa de apoyo a proyectos de investigación e innovación tecnológica PAPIIT-UNAM 2020-2023, IN216220
- CONACyT ciencia de frontera 2019, proyecto 160671

Además agradezco al Doctor Alejandro Dorazco González por haberme presentado el programa de posgrado y posteriormente haberme acogido en su grupo; con ello agradezco a la mayoría de mis compañeros del grupo de investigación.

Agradezco a los doctores Silvia Elena Castillo Blum, Pankaj Sharma, Víctor Sánchez Mendieta, Marco Antonio García Eleno y Arturo Jiménez Sánchez por evaluar y enriquecer con su experiencia y conocimiento mi trabajo de maestría.

De una forma muy especial doy gracias a todas las personas que conocí en México, tienen una valiosa cultura, gastronomía, turismo y talento humano. Finalmente dentro de mis grandes amigos mexicanos a Alejandro Viviano, Josue Valdes, María Karina Salomón, Karla Rodríguez, Ulises Romero, entre otros, que hicieron de mi estancia en México un paso de mi vida apacible e inolvidable. También a mis amigos en Colombia Jefferson Acuña, Ignacio Alvarado, Rodrigo Ayala y Diana Ávila, que apoyaron desde el inicio mi idea por realizar la maestría en la **UNAM** en México.

## **JURADO ASIGNADO**

- Dra. Silvia Elena Castillo Blum
- Dr. Pankaj Sharma
- Dr. Víctor Sánchez Mendieta
- Dr. Marco Antonio García Eleno
- Dr. Arturo Jiménez Sánchez

## **LUGAR DE EJECUCIÓN DE LA TESIS**

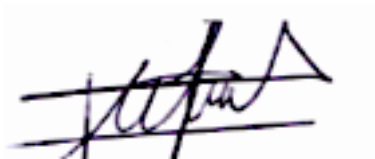
Laboratorio de química inorgánica 3, edificio B, Instituto de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, alcaldía Coyoacán, C.P. 04510.

## **FIRMAS**



---

PRESENTADO POR  
Químico. CRISTIAN LEONARDO PINZÓN VANEGAS



---

ASESOR  
Dr. ALEJANDRO DORAZCO GONZÁLEZ

## RESUMEN

En este trabajo se estudió la interacción entre siete derivados de urea y un nuevo complejo dinuclear derivado de benceno-carboxilato de Cu(II) con fórmula general  $[\text{Cu}_2\text{L}_2(\text{Tmen})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ , **1** (L= 3,4,5,6-tetracloroftalato; Tmen= tetrametiletilendiamina) en estado sólido y en solución utilizando múltiples técnicas espectroscópicas (UV-Vis, IR-ATR, RPE), espectrometría de masas, cálculos teóricos y difracción de rayos X de monocristal.

El complejo de Cu(II) **1** fue obtenido en buen rendimiento (>90%) como monocristales de color azul por la reacción equimolar entre los iones Cu(II), Tmen y la sal de tetracloroftalato en condiciones ambientales; el compuesto fue caracterizado estructuralmente y analizado a través de superficies de Hirshfeld. Los estudios cristalográficos muestran que **1** es un complejo neutro, centrosimétrico y dinuclear. Los centros metálicos son pentacoordinados del tipo  $[\text{Cu}(\text{N}_2\text{O}_3)]$  con geometrías de pirámide de base cuadrada distorsionadas donde la diamina y dos grupos carboxilatos están coordinados en las posiciones de la base y una molécula de agua está coordinada en la posición apical.

Los estudios espectrofotométricos en solución de **1** muestran dos bandas de absorción intensas a 218 y 280 nm y una débil a 627 nm. Con base en cálculos teóricos DFT-TD, las bandas intensas de absorción fueron asignadas a transiciones intraligante y la banda débil puede ser descrita como una combinación de transiciones *d-d* y transferencia de carga.

La reacción entre el complejo **1** y urea en metanol a temperatura ambiente generó monocristales de un nuevo complejo mononuclear con fórmula general  $[\text{CuL}(\text{Tmen})(\text{urea})](\text{H}_2\text{O})$ , **1a**. A partir de los estudios cristalográficos se observa una fuerte interacción entre el fragmento Cu-O=C y la urea, la interacción es dirigida principalmente por la coordinación del grupo carbonilo al centro metálico ( $\text{>O}\cdots\text{Cu}$ ) con una contribución cooperativa de un enlace de hidrógeno entre el NH de la urea y un átomo de oxígeno del fragmento carboxilato-cobre (Cu-O). La coordinación de la urea desplaza la molécula de agua fuera de la primera esfera de coordinación del metal.

El complejo **1** tiene afinidad en solución por las ureas cíclicas como N,N'-propilenurea, N,N'-etilenurea, y urea, las constantes de asociación fueron estimadas entre 110 y 1300  $\text{M}^{-1}$ . Las

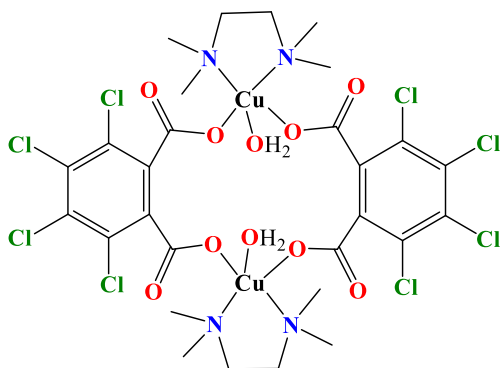
constantes de afinidad correlacionan con sus valores de basicidad en fase gas. La afinidad de estas ureas es interpretada en términos de una interacción cooperativa entre un enlace de coordinación ( $\text{>=O}\cdots\text{Cu}$ ) y un enlace de hidrógeno ( $\text{N-H}\cdots\text{O}$ ) consistente con la estructura cristalina **1a**. Este mecanismo de interacción cooperativa fue soportado por estudios de ATR-IR y RPE en solución y por el estudio cuantitativo de la afinidad entre el complejo **1** y ureas N-metiladas, que carecen de grupos donadores de enlace de hidrógeno NH, las cuales tienen constantes de afinidad considerablemente menores ( $\leq 45 \text{ M}^{-1}$ ) a las ureas análogas no metiladas.

Finalmente, el complejo **1** muestra afinidad por un derivado biológico de urea (éster metilado de biotina), con una constante estimada de  $780 \text{ M}^{-1}$ , lo cual demuestra que complejos metálicos que contienen el enlace Cu-O, y sitios disponibles de coordinación pueden ser útiles para el desarrollo de receptores artificiales de derivados de urea.

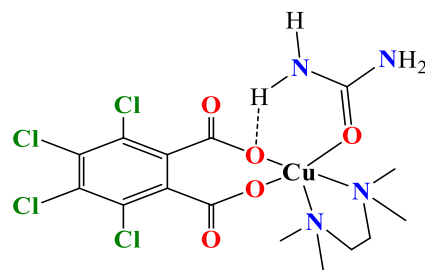


## ESTRUCTURAS

Complejos sintetizados en este trabajo:

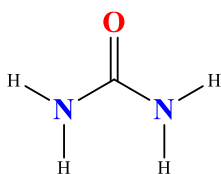


1.  $[\text{Cu}_2\text{L}_2(\text{Tmen})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$

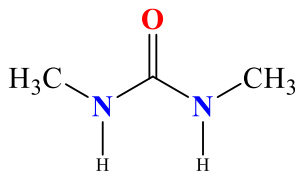


1<sup>a</sup>.  $[\text{CuL}(\text{Tmen})(\text{urea})]$

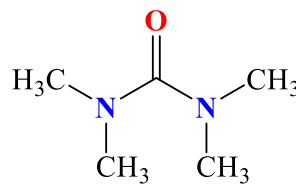
Analitos derivados de urea utilizados en este estudio



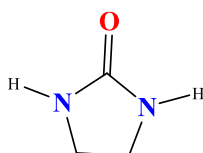
a. Urea



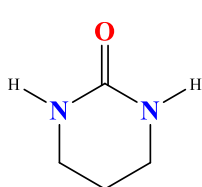
b. Dimetilurea



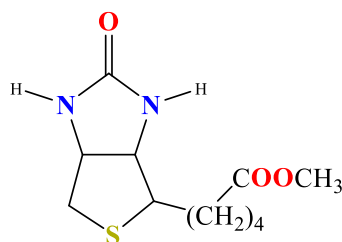
c. Tetrametilurea



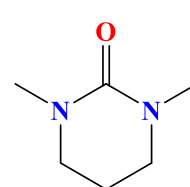
d. Imidazolidinona



e. N, N'-trimetilenurea



f. Éster metilado de la biotina



h. N,N'-Dimetilpropilenurea

## ABREVIATURAS

- AEH-** Aceptor de enlace de hidrógeno.
- DEH-** Donador de enlace de hidrógeno.
- DRX-M-** Difracción de rayos X de monocristal.
- EJT-** Efecto Jahn-Teller.
- RPE-** Resonancia Paramagnética Electrónica.
- ESI-** Ionización de electrospray.
- FTIR-** Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier.
- [G]-** Concentración de huésped.
- [H]-** Concentración de anfitrión.
- HOMO-** Orbital Molecular más Alto Ocupado
- K<sub>a</sub>-** Constante de asociación.
- L-** Ligante: 3,4,5,6-tetraclorofalato
- LUMO-** Orbital Molecular más Bajo Desocupado
- QD-** Puntos cuánticos
- RMN-<sup>1</sup>H-** Resonancia Magnética Nuclear, núcleo <sup>1</sup>H.
- RMN-<sup>13</sup>C-** Resonancia Magnética nuclear, núcleo <sup>13</sup>C.
- TClf-** 3,4,5,6-tetraclorofalato de potasio.
- Tmen-** N,N,N',N'-Tetrametiletildiamina.
- $\bar{\nu}$ -** Número de onda
- $\nu$ -** Frecuencia
- $\lambda$ -** Longitud de onda
- $\mu$ -** Momento dipolar
- $\epsilon$ -** Coeficiente de extinción molar
- $\rho$ -** Desplazamiento en ppm en RMN
- ppm-** partes por millón.
- M-** Molaridad

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Interacciones inter e intramoleculares más comunes (20).....	20
<b>Tabla 2.</b>	Datos cristalinos y de refinamiento estructural reportados para <b>1</b> y <b>1a</b> . .....	54
<b>Tabla 3.</b>	Longitudes y ángulos de enlace seleccionados para determinar la geometría del compuesto <b>1</b> .....	56
<b>Tabla 4.</b>	Ángulos y distancias de las interacciones de mayor interés del monocristal de <b>1</b> .....	57
<b>Tabla 5.</b>	Ángulos y distancias seleccionados con respecto al átomo de Cu(II).....	59
<b>Tabla 6.</b>	Ángulos y distancias de las interacciones de mayor interés del monocristal de <b>1a</b> .....	59
<b>Tabla 7.</b>	Coefficientes de extinción molar para el compuesto <b>1</b> .....	67
<b>Tabla 8.</b>	Transiciones electrónicas de interés para calcular el espectro teórico de <b>1</b> .....	68
<b>Tabla 9.</b>	Transiciones electrónicas de interés para calcular el espectro teórico de <b>1a</b> .....	70
<b>Tabla 10.</b>	Constantes de estabilidad entre ureas y el complejo <b>1</b> en metanol.....	77

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Representación del reconocimiento de urea del presente trabajo.....	18
<b>Figura 2.</b>	Representación sistema supramolecular (fuente: el autor). .....	19
<b>Figura 3.</b>	Representación enlace de halógeno: a) halógeno-halógeno b) halógeno-sistema $\pi$ (fuente: el autor).....	24
<b>Figura 4.</b>	Compuestos de Cu(II) a) representación de las redes formadas en $\alpha$ -Cu(NO) <sub>3</sub> , b) representación del compuesto CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O y su interacción intermolecular con otros átomos de Cl.....	27
<b>Figura 5.</b>	Representación EJT en el Cu(II) de a) compresión tetragonal; b) Elongación tetragonal del eje axial de la geometría octaédrica, (fuente: el autor). .....	29
<b>Figura 6.</b>	Representación de la estructura molecular de la Urea y sus sitios de unión. .	33
<b>Figura 7.</b>	Estructuras de algunas moléculas orgánicas utilizadas para reconocimiento molecular de urea y algunos de sus derivados(13,42,52,43,44,46–51). .....	39
<b>Figura 8.</b>	Representación de los complejos inorgánicos anfitrión-huésped para el fragmento ureido (14–17).....	43
<b>Figura 9.</b>	Representación de algunos complejos de coordinación Cu-urea; a) [Cu(Crn) <sub>2</sub> (urea) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]; b) [Cu <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> COO) <sub>4</sub> (urea) <sub>2</sub> ]; c) [Cu(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (urea) <sub>4</sub> (fuente: tomada del autor)(64,65). .....	45
<b>Figura 10.</b>	Polímero de coordinación [Cu(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> (urea)(C <sub>6</sub> (COO) <sub>4</sub> (COOH) <sub>2</sub> )] <sub>n</sub> <sup>2n-</sup> (fuente: tomada del autor)(67). .....	46
<b>Figura 11.</b>	Reacción química general del complejo <b>1</b> . .....	50
<b>Figura 12.</b>	a) Estructura cristalina de <b>1</b> y b) Interacciones no covalentes más importantes del cristal <b>1</b> , los elipsoides son mostrados con 30% de nivel de probabilidad, y son enumerados los principales en los cuales intervienen. Los átomos de hidrógeno no son mostrados para mayor claridad. ....	55
<b>Figura 13.</b>	Geometría del Cu(II) en los monocristales difractados de los compuestos a) <b>1</b> , b) <b>1a</b> .....	56

<b>Figura 14.</b> a) Interacciones no covalentes de <b>1a</b> , b) Estructura cristalina de <b>1a</b> . Los elipsoides son mostrados con 30% de nivel de probabilidad, y son enumerados los principales en los cuales intervienen. Los átomos de hidrógeno en a), no son mostrados por mayor claridad.....	58
<b>Figura 15.</b> Superficies de Hirshfeld $d_{norm}$ con los contactos intramoleculares de: a) <b>1</b> , b) <b>1a</b> ; y los contactos intramoleculares de: c) <b>1</b> , d) <b>1a</b> . .....	61
<b>Figura 16.</b> Porcentaje de contribución a las áreas superficiales de <i>Hirshfeld</i> para los contactos cercanos de las moléculas <b>1</b> y <b>1a</b> . .....	61
<b>Figura 17.</b> Espectro FTIR del compuesto <b>1</b> . .....	63
<b>Figura 18.</b> Comparación espectros FTIR del cristal <b>1a</b> (línea azul) con la molécula de urea pura (línea roja).....	64
<b>Figura 19.</b> Espectro de masas ESI <sup>+</sup> de soluciones de <b>1</b> en metanol (3.0 mM).....	65
<b>Figura 20.</b> Espectro de masas ESI <sup>+</sup> en solución compuesto <b>1a</b> en metanol.....	66
<b>Figura 21.</b> Los esquemas superiores representan los orbitales frontera involucrados en la banda de menor absorción (625 nm). En la parte inferior se representa el espectro UV-Vis teórico y experimental para el complejo <b>1</b> , y el acercamiento de la banda a 625 nm. ....	67
<b>Figura 22.</b> Espectro UV-Vis teórico y experimental para a) complejo <b>1a</b> y b) acercamiento del espectro banda de 500-800nm. ....	69
<b>Figura 23.</b> a) Espectro de absorción de <b>1</b> (36 $\mu$ M) en metanol, b) Espectro de absorción de <b>1</b> en metanol a diferentes concentraciones ( 1 – 3 mM) .....	71
<b>Figura 24.</b> Estabilidad cinética del complejo <b>1</b> en solución de metanol a alta (0.036mM) y baja dilución (1mM). .....	72
<b>Figura 25.</b> Absorbancia del complejo <b>1</b> en metanol a diferentes concentraciones mostrando el ajuste lineal. ....	73
<b>Figura 26.</b> Titulación espectrofotométrica de <b>1</b> (3.0 mM) con urea en metanol, las flechas muestran la dirección de los cambios espectrales .....	74
<b>Figura 27.</b> Perfil de la titulación espectrofotométrica de <b>1</b> (3.0 mM) con urea en metanol. La línea sólida corresponde al ajuste utilizando la ecuación 10.....	74
<b>Figura 28.</b> Comparación de espectros del complejo <b>1</b> , <b>1</b> + urea de la titulación y el espectro del complejo <b>1a</b> . .....	75

<b>Figura 29.</b> Estructura química de las ureas estudiadas .....	76
<b>Figura 30.</b> Perfiles de titulaciones espectrofotométricas de <b>1</b> (3.0 mM) con ureas en metanol. La línea sólida corresponde al ajuste de las curvas con un modelo 1:1 usando la ecuación 10.....	76
<b>Figura 31.</b> Gráfico de log K vs. la energía libre de protonación en fase gas. Datos tomados de la ref (81).78	
<b>Figura 32.</b> Espectros RPE para los compuestos <b>1</b> (línea negra) y <b>1a</b> (línea roja). Soluciones en metanol.....	79

## CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	16
1 CAPÍTULO I. MARCO CONCEPTUAL.....	19
1.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR.....	19
1.1.1 Interacciones que podrían ser de interés en el nuevo complejo de Cu(II).....	21
1.1.2 Constante de asociación $K_a$ .....	24
1.2 CARACTERÍSTICAS DE UN SISTEMA SUPRAMOLECULAR.....	25
1.2.1 Complementariedad.....	25
1.2.2 Cooperatividad.....	25
1.2.3 Efecto quelato.....	26
1.2.4 Preorganización.....	27
1.3 QUÍMICA DEL COBRE (II).....	27
1.3.1 Efecto Jahn-Teller (EJT).....	28
1.4 TRANSICIONES ELECTRÓNICAS EN COMPLEJOS DE COORDINACIÓN.....	30
1.4.1 Reglas de selección en transiciones electrónicas.....	31
1.4.2 Tipos de transiciones electrónicas.....	31
1.5 ANALITOS POR RECONOCER.....	32
1.5.1 Urea.....	32
1.5.2 Derivados biológicos de urea.....	34
2 CAPÍTULO II. ESTADO DEL ARTE.....	35
2.1 COMPLEJOS DE COORDINACIÓN DE Cu(II) CON UREA.....	43
3 CAPÍTULO III. OBJETIVOS.....	47
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	47
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	47
4 CAPÍTULO IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	48
4.1 JUSTIFICACIÓN.....	48
4.2 HIPÓTESIS.....	48
5 CAPÍTULO V. MARCO METODOLÓGICO.....	49

5.1	REACTIVOS Y DISOLVENTES.....	49
5.2	INSTRUMENTACIÓN .....	49
5.3	SÍNTESIS.....	50
5.3.1	Reacción química general del complejo de coordinación <b>1</b> .....	50
5.3.2	[Cu <sub>2</sub> L <sub>2</sub> (Tmen) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] ( <b>1</b> ) .....	51
5.3.3	Estabilidad cinética del complejo <b>1</b> en solución .....	51
5.3.4	[Cu(Tmen)(L)Urea] ( <b>1a</b> ).....	51
5.4	TITULACIONES ESPECTROFOTOMETRICAS.....	52
5.5	DETERMINACIÓN CONSTANTE DE ASOCIACION (K <sub>a</sub> ).....	52
6	CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	54
6.1	RECONOCIMIENTO MOLECULAR Y CARACTERIZACIÓN EN ESTADO SÓLIDO .....	54
6.1.1	Estudios cristalográficos. DRX de monocristal. ....	54
6.1.2	Análisis de superficie de Hirshfeld.....	60
6.1.3	Espectroscopía FTIR.....	62
6.1.4	Espectrometría de masas .....	65
6.2	RECONOCIMIENTO MOLECULAR EN SOLUCIÓN .....	66
6.2.1	Espectroscopía UV-Vis: análisis experimental y teórico de los complejos <b>1</b> y <b>1a</b> .....	66
6.2.2	Estabilidad química en solución del complejo <b>1</b> .....	70
6.2.3	Afinidad de ureas al complejo <b>1</b> por UV-Vis.....	73
6.2.4	Resonancia Paramagnética Electrónica .....	78
7	CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES.....	80
8	PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES .....	82
9	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	83



## INTRODUCCIÓN

El reconocimiento molecular de biomoléculas pequeñas, ha llamado la atención de áreas de la química(1), biología(2), medicina(3) e incluso del sector agrícola(4) y ambiental. El reconocimiento molecular en solución es el resultado de las interacciones intermoleculares complementarias entre una molécula anfitriona y un huésped(5). Dentro de las moléculas de interés químico y agrícola, se encuentra la molécula de urea y sus derivados. La urea es uno de los subproductos en el metabolismo de las proteínas y es el principal compuesto nitrogenado en la orina, y en menores cantidades en la sangre(6).

Entre sus funciones fisiológicas están el control de agua y desintoxicación de amonio del organismo. Altas concentraciones de urea en la sangre causa problemas renales, hepáticos, circulatorios y digestivos. En algunas cremas está presente la urea debido a las propiedades hidratantes y queratolíticas que exhibe(7), al igual que algunos fertilizantes; sin embargo, en estos últimos es necesario controlar el uso de urea, debido a la generación de gases de efecto invernadero al ambiente(8). La urea es una molécula neutra, de baja masa molecular y polar (momento dipolar 4.20 D(9)). El fragmento de urea está presente en la estructura química de múltiples moléculas con relevancia biológica como las bases nitrogenadas, en vitaminas como la biotina, en drogas como ácidos barbitúricos(10) y en metabolitos como el ácido úrico(11). La urea tiene grupos donadores (NH) y aceptores (C=O) de enlace de hidrógeno débiles, debido a que es una molécula neutra y su reconocimiento en medios próticos polares ha sido un desafío continuo en la química supramolecular.

El reconocimiento molecular de urea en solución ha sido dominado por el uso de macrociclos que contienen un arreglo convergente de donadores de enlace de hidrógeno del tipo NH y OH en su estructura química(12,13). Estos receptores funcionan en medios poco polares y no competitivos como disolventes clorados y acetonitrilo con constantes entre  $10^2$  y  $10^6$  M<sup>-1</sup>; sin embargo en medios próticos polares o acuosos no tienen afinidad por urea debido a que los disolventes polares son fuertes competidores por los sitios de unión y la urea puede ser fuertemente solvatada por alcoholes o moléculas de agua.

El reconocimiento de urea en alcoholes ha sido logrado con receptores que contienen centros metálicos con sitios de coordinación disponibles. Complejos derivados de terpiridina de Cu(II), y bases de Schiff de Ni(II) han mostrado afinidad por urea en metanol con constantes ( $K_a$ ) modestas  $<50 \text{ M}^{-1}$  a través de la coordinación del carbonilo al centro metálico(14,15).

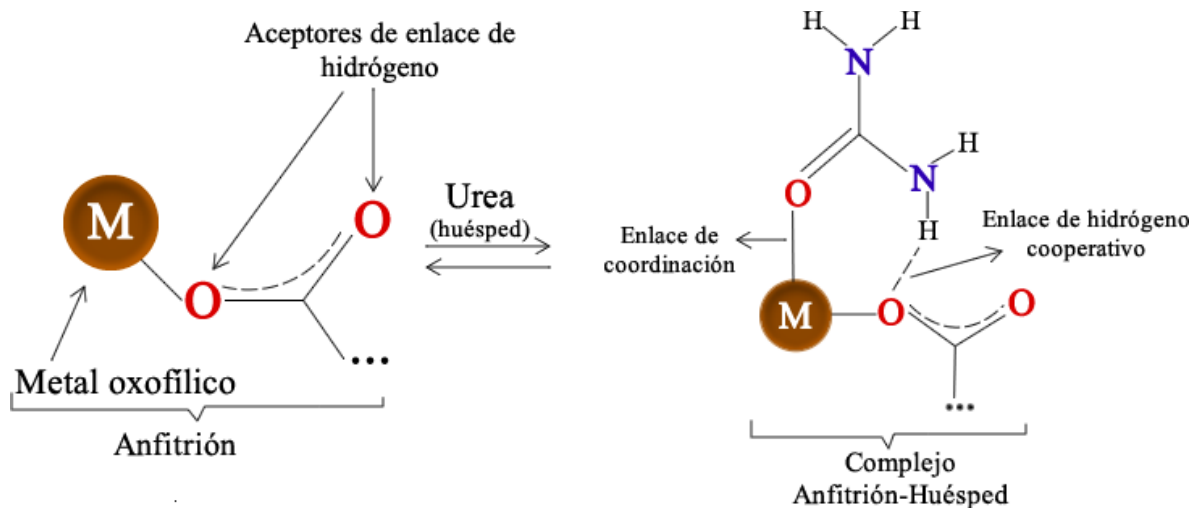
Una de las estrategias más efectivas consiste en receptores con centros metálicos oxofílicos como U(VI) o Mg(II) que contienen ligantes aceptores de enlace de hidrógeno; de esta forma el reconocimiento de urea se lleva por interacción cooperativa entre dos puntos de contacto que incluye la coordinación del carbonilo al centro metálico y una interacción secundaria de enlace de hidrógeno(16,17).

El cobre (II) es un metal transición que en términos de la teoría de Pearson es un ácido intermedio entre duros y blandos. Suele formar complejos estables con N, O y Cl, con número de coordinación cuatro, cinco y seis, siendo cinco el más común, con geometrías de bipirámide trigonal o pirámide de base cuadrada, ambas distorsionadas debido al efecto *Jahn Teller*. Sus complejos suelen ser de color azul o verde; generalmente son importantes para los sistemas biológicos, por el funcionamiento de muchas enzimas celulares (18), además presentan ciertas propiedades biológicas como antitumoral, anti bacteria y anti fungicida. La estabilidad de ligantes con sitios de unión de oxígeno y nitrógeno proveen a los complejos de Cu(II) de propiedades químicas, ópticas, eléctricas y biológicas (19).

Una búsqueda en la base de datos de cristalografía (CSDB) ha mostrado que la molécula de urea puede formar complejos cristalinos a través de un enlace de coordinación y enlace de hidrógeno, con complejos mononucleares y dinucleares derivados de carboxilatos de Cu(II). Entre las estructuras cristalinas de los carboxilatos metálicos con urea, los complejos de Cu(II) son los más numerosos (22 ejemplos) en la base de datos. A pesar de estos ejemplos en la base de datos su estudio como receptores artificiales de ureas en solución y estado sólido no ha sido explorado (ver datos de la búsqueda en el anexo).

Considerando la reproducibilidad de la interacción cooperativa de enlace de coordinación/enlace de hidrógeno entre la urea y el enlace Cu-O de carboxilatos de Cu(II) en estado cristalino, en este estudio se preparó un complejo dinuclear de Cu(II) derivado de un carboxilato, se caracterizó estructuralmente por difracción de rayos-X de monocristal, y por

diferentes técnicas espectroscópicas (FTIR, espectrometría de masas, espectroscopia EPR, RMN y espectrofotometría). La superficie de las estructuras cristalinas de **1** y **1a** fue calculada por las superficies de Hirshfeld, al igual que las contribuciones de interacciones intermoleculares. Con la obtención del complejo **1** se estudió en detalle la interacción con una serie de ureas. Nuestro concepto de reconocimiento de ureas por carboxilatos de Cu(II) se muestra en la Figura 1.

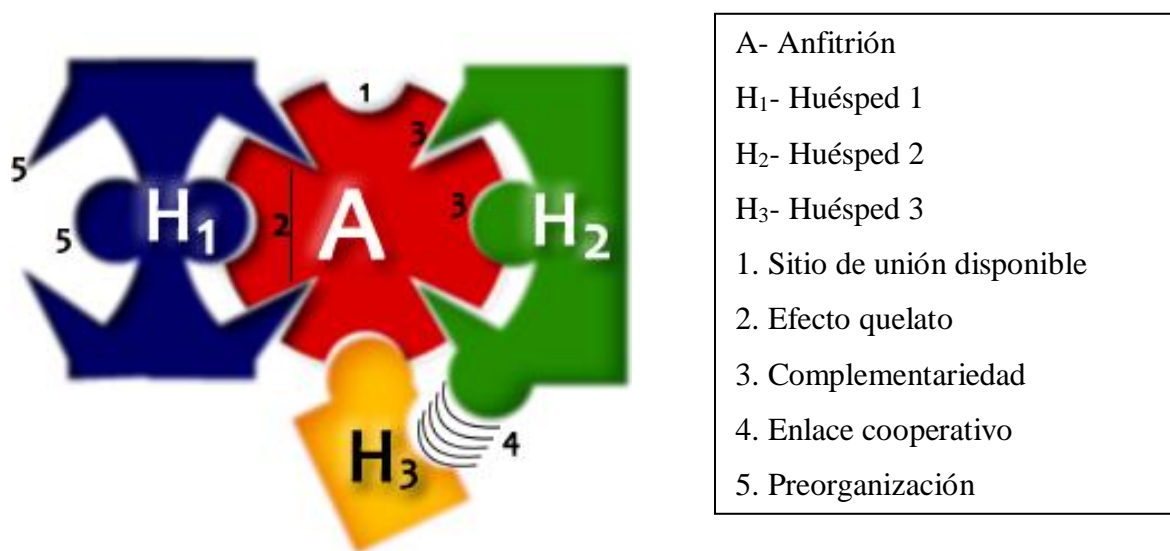


**Figura 1.** Representación del reconocimiento de urea del presente trabajo.

# 1 CAPÍTULO I. MARCO CONCEPTUAL

## 1.1 QUÍMICA SUPRAMOLECULAR

La química supramolecular se ha definido desde sus primeros años como la química del auto-ensamblaje molecular o de las interacciones intermoleculares, lo que lleva a definirla como “la química más allá de la molécula”. Aunque gran parte de los fenómenos (efecto quelato) y moléculas (ciclodextrinas) que hoy son conocidas como supramoléculas se determinaron a finales del siglo XIX, la química supramolecular como área de estudio en si misma se estableció a finales de los años de 1960 e inicios de 1970. Una supramolécula está compuesta por dos entidades, un anfitrión y un huésped, lo cual hace alusión a la analogía de un sistema “llave-candado”, como se aprecia en la Figura 2.



**Figura 2.** Representación sistema supramolecular (fuente: el autor).

El modo de interacción de estas dos unidades moleculares es de tipo no covalente o con cierta cantidad de covalencia, que corresponden a las interacciones intermoleculares. Es por ello que son consideradas interacciones energéticamente más débiles que los enlaces iónicos o covalentes (dadas por interacciones electrostáticas o traslape de orbitales, respectivamente).

En la Tabla 1 se describen las interacciones intermoleculares más comunes, con sus respectivas fuerzas de enlace, que conlleva la atracción o repulsión molecular.

**Tabla 1.** Interacciones inter e intramoleculares más comunes (20).

<b>Interacción</b>	<b>Descripción</b>	<b>Energía de enlace (kJ*mol<sup>-1</sup>)</b>
<b>Ion-Ion (enlace iónico)</b>	Atracción de cargas como una red iónica, ejemplo de esto el NaCl; por lo tanto presenta una energía similar a la del enlace iónico.	100-350
<b>Ion-Dipolo</b>	Atracción entre un ion con carga total y un dipolo con carga parcial. Por ejemplo Na <sup>+</sup> interactúa con el átomo de oxígeno del agua y los enlaces de coordinación.	50-200
<b>Enlace de coordinación</b>	También denominado enlace dativo, donde la interacción tiene carácter iónico y covalente; así, una base de Lewis dona densidad electrónica a un ácido de Lewis (en química inorgánica generalmente un sitio metálico). Es un enlace reversible o irreversible.	200
<b>Dipolo-Dipolo</b>	Alineamiento de los dipolos con densidad electrónica parcial, ya sean dipolos de cargas iguales u opuestas.	5-50
<b>Enlace de hidrógeno</b>	Es la interacción no covalente entre un átomo donador (D) enlazado a un átomo de hidrógeno ácido y un átomo aceptor (A) de densidad de carga positiva; tanto D como A son átomos electronegativos, como N, O, Cl, S o F.	10-170
<b>Apilamiento π-π</b>	Es la interacción entre dos sistemas aromáticos, uno rico en densidad electrónica y otro deficiente.	90
<b>Catión-π</b>	La densidad electrónica arriba y abajo del plano de un anillo aromático, permite que su centroide interactúe con un catión y forme un enlace catión-nube electrónica π.	5-80
<b>Van der Waals</b>	Se da por la polarización de la nube electrónica a causa un núcleo adyacente. Esta interacción es aditiva con los enlaces presentes en la molécula a priori a la interacción.	<5

Con esto en mente, se puede decir que las moléculas anfitrionas suelen ser grandes y presentan una cavidad como sitio de unión de tipo convergente (por ej. Sitios ácidos de Lewis, donadores de enlace de hidrógeno, entre otros); mientras que las moléculas huéspedes suelen ser más pequeñas y simples que presentan un sitio de enlace divergente (por ej. Sitios donadores de densidad electrónica como las bases de Lewis, aceptores de enlace de hidrógeno).

### *1.1.1 Interacciones que podrían ser de interés en el nuevo complejo de Cu(II)*

Como se describió en la Tabla 1 hay diversas interacciones no covalentes las cuales ayudan a la formación de sistemas supramoleculares, y les dan estabilidad estructural y termodinámica. En conexión a esto en el presente proyecto se hará énfasis en el empleo de algunas de estas interacciones, ya que pueden dar tanto en estabilidad del empaquetamiento cristalino como estructural del complejo Cu(II) para el reconocimiento molecular de la urea.

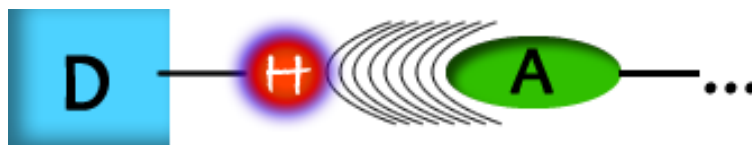
- **Enlace de coordinación**

El enlace de coordinación se basa en la relativa labilidad de un centro metálico, generalmente es un tipo de interacción de carácter iónico y covalente, aunque se producen fuerzas de atracción entre los centros metálicos y los ligantes cargados, también existe un traslape de orbitales por la donación de densidad electrónica entre orbitales llenos y vacíos tanto del metal como del ligante.

Los ligantes pueden ser de tipo quelatante, es decir que pueden coordinar al metal en más de un sitio dependiendo de los sitios de unión del ligante y el número de coordinación del metal; con ello podrían exhibir efecto quelato y así mismo un favorecimiento entrópico en la formación del complejo anfitrión-huésped (5).

- **Enlace de hidrógeno**

El enlace de hidrógeno es una interacción atractiva no covalente entre un átomo donador de protón D y un aceptor de protón A. El siguiente esquema representa dicha interacción:

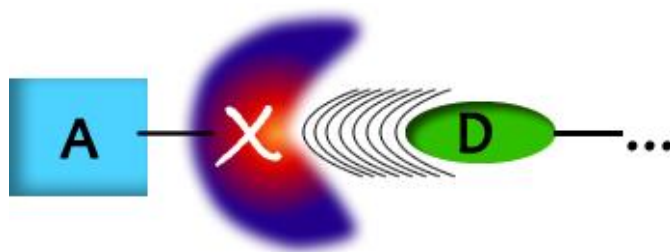


El átomo de hidrógeno es enlazado a átomos electronegativos como O, N, S o F; A, es ya sea una región electronegativa, o de alta densidad electrónica (21). Con la ocurrencia del enlace de hidrógeno, la distancia entre D...A se acorta y D-H se alarga, la distancia D...A es menor que la suma de los radios de Van der Waals para D y A, como consecuencia la banda D-H sufre un desplazamiento al rojo en las frecuencias de vibración de estiramiento y ensanchamiento de la señal. Una de las clasificaciones más usuales para los enlaces de hidrógeno son interacciones: fuertes, moderadas o débiles. La energía de enlace para los enlaces de hidrógeno fuertes son de 60 a 170 kJ/mol; mientras que las interacciones de enlace moderadas y débiles están en el intervalo entre 16-60 kJ/mol y 4- 16 kJ/mol respectivamente. Así mismo el enlace D-H...A es anisotrópico y por tanto direccional, por lo que el ángulo de enlace también mide la fuerza del contacto, para un enlace fuerte el ángulo se encuentra entre 180°-170°, para el enlace moderado >130° y para los contactos débiles >90°. La formación de esta interacción es una contribución electrostática, de polarización, de Van der Waals y de covalencia (22).

En cuanto a la naturaleza de la transferencia de carga, un aceptor de enlace de hidrógeno dona densidad electrónica a un donador de enlace de hidrógeno, desde el orbital n del enlace del aceptor, hasta el orbital  $\sigma^*$  del enlace X-H. Este tipo de enlaces es ampliamente utilizado en química supramolecular, ingeniería de cristales, síntesis de nuevos materiales y estructura y función de biomoléculas (23).

- **Enlace de halógeno, hueco sigma**

El enlace de halógeno es una interacción atractiva no covalente, específica y altamente direccional, entre un halógeno (ácido de Lewis) y una base de Lewis neutra o aniónica, los aniones son usualmente mejores donadores que las especies neutras (N, O, S, P, otros halógenos, o donadores electrónicos  $\pi$ ). Generalmente se representa como:

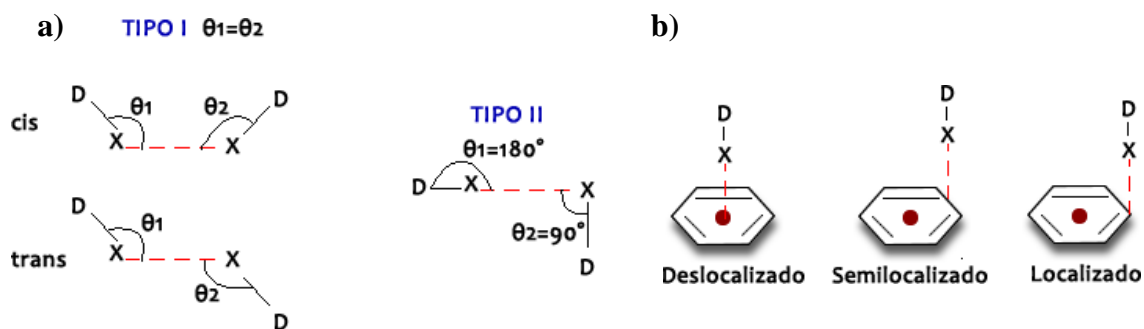


Donde X es el halógeno como región electrofílica, D es el átomo donador de densidad electrónica como región nucleofílica, y A es un átomo de halógeno, carbono, oxígeno o nitrógeno al cual está enlazado el halógeno (24).

La naturaleza atractiva del enlace de halógeno se da cuando la distancia entre  $X \cdots D$ , es más corta que la suma de los radios de Van der Waals de los átomos involucrados (X y D), entre menor distancia mayor fuerza de atracción; la energía de esta interacción es de 5-180 kJ/mol. La tendencia para formar enlace de halógeno fuerte de los cuatro halógenos es:  $I > Br > Cl >> F$ . En el caso de Flúor solo será buen donador de enlace de halógeno en el caso que se encuentre como  $F_2$ , pero no como halocarbono. La hibridación del átomo de carbono unido al halógeno es importantes ya que efectos estéricos disminuyen la fuerza del contacto, por tanto la fuerza de enlace aumenta así:  $C(sp)-X > C(sp^2)-X > C(sp^3)-X$ (25).

En general se conocen tres tipos de interacciones de halógeno:  $X \cdots D$ ,  $X \cdots X$  y  $X \cdots \pi$ . El ángulo entre el enlace covalente y no covalente alrededor de X es de  $180^\circ$ , para  $A-X \cdots D$ . El contacto  $X \cdots X$  es de dos tipos, el primera cuando es simétrico tipo I y el segundo cuando el contacto es doblado, tipo II, en cada tipo hay un ángulo  $\theta_1$  y  $\theta_2$ ; para el tipo I,  $\theta_1 = \theta_2$ , mientras que para el tipo II  $\theta_1 = 180^\circ$  y  $\theta_2 = 90^\circ$  (Figura 3. a)). Para la interacción  $X \cdots \pi$  el ángulo entre los planos será de  $180^\circ$ , su variación se da en cuando al contacto del sistema  $\pi$  y el halógeno; localizado (X directamente hacia el carbono), semilocalizado (X orientado hacia un doble enlace del anillo) y deslocalizado (la interacción de X con el centroide del anillo) (Figura 3. b)).(26)



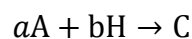


**Figura 3.** Representación enlace de halógeno: a) halógeno-halógeno b) halógeno-sistema  $\pi$  (fuente: el autor).

Las moléculas sintetizadas en el presente estudio exhiben interacciones inter e intramoleculares, especialmente de tipo enlace de hidrógeno y de coordinación en el reconocimiento del fragmento ureico. Para tal propósito, la afinidad entre el receptor y el analito es medida a partir de su constante de asociación.

### 1.1.2 Constante de asociación $K_a$

La estabilidad termodinámica de un complejo anfitrión-huésped es medida a una determinada temperatura, a partir de la constante de afinidad. La dimensión de la constante para un sistema 1:1, es  $M^{-1}$ , también se le suele denominar constante de estabilidad ( $K_s$ ), constante de formación ( $K_f$ ) o constante de asociación ( $K_a$ ); para sistemas biológicos suele tenerse en cuenta el valor inverso, es decir la constante de disociación ( $K_d$ ). Para la complejación de un anfitrión (A) y un huésped (H) y la formación del complejo anfitrión-huésped (C), se tiene el siguiente equilibrio:



$$K_a = \frac{[C]}{[A^a][H^b]} \quad (\text{ec. 1})$$

$$[A] = [A]_0 - a \cdot [C] \quad (\text{ec. 2})$$

$$[H] = [H]_0 - b \cdot [C] \quad (\text{ec. 3})$$

Las ecuaciones 2 y 3, indican las concentraciones de las especies H y G en el equilibrio respectivamente. Reemplazando en la ec. 1,  $K_a$  puede ser calculada como sigue:

$$K_a = \frac{[C]}{([A]_0 - a \cdot [C])^a \cdot ([H]_0 - b \cdot [C])^b} \quad (\text{ec. 4})$$

Con esta relación se infiere que entre más grande sea la constante de asociación mayor será la concentración de © formado. Teniendo en cuenta que  $K_a$  es una variable termodinámica según la relación de  $K = e^{-\Delta G/RT}$ , también se puede calcular la energía libre de Gibbs y con ello la espontaneidad en la formación del complejo. De manera análoga las variables termodinámicas de entalpía y entropía pueden ser calculadas, por un ajuste de regresión lineal y la ecuación de Van't Hoff ( $\ln K = -\frac{\Delta H}{RT} + \frac{\Delta S}{R}$ ) (20).

## 1.2 CARACTERÍSTICAS DE UN SISTEMA SUPRAMOLECULAR

Antes, durante y posterior a la formación del complejo anfitrión-huésped, los sistemas supramoleculares exhiben algunas generalidades que los hacen característicos como: la complementariedad, cooperatividad, efecto quelato y preorganización (ver Figura 2), estas propiedades otorgan estabilidad tanto cinética como termodinámica de la molécula formada, y con ello se usan como máquinas moleculares en el transporte de fármacos, catálisis, fotorreactores, sensores, electrodos y como receptores moleculares(27–29).

### 1.2.1 Complementariedad

Los sistemas supramoleculares están basados generalmente en el principio llave-candado el cual evalúa la especificidad tanto del receptor como del analito para que ocurra el enlace correspondiente. La mayor complementariedad se mide con la fuerza y/o energía de enlace entre analito y receptor, así mismo indica la selectividad que tiene un receptor hacia diversos analitos(5).

### 1.2.2 Cooperatividad

Para un sistema supramolecular con múltiples pasos en el cual la interacción del anfitrión con el huésped provoca un cambio de energía del paso inicial al paso subsiguiente, se dice que es

un sistema cooperativo. Si la energía libre disminuye se dice que la cooperatividad es positiva, mientras si aumenta la cooperatividad es negativa. Aunque las interacciones no covalentes son más débiles que las covalentes, la suma de un conjunto de interacciones no covalentes hace que se efectúe más fácil, estable y fuerte, contactos que en ocasiones no ocurre en los enlaces covalentes. Para ello, tres tipos de cooperatividad son conocidas:

- Cooperatividad intermolecular: también puede ser identificada como el efecto alostérico en el cual el huésped tiene dos o más sitios de enlace para un huésped con un sitio de enlace.
- Cooperatividad intramolecular: en este caso la unión anfitrión huésped se lleva a cabo por medio del concepto de multivalencia; es decir la múltiple presencia de sitios de unión tanto en el anfitrión como en el huésped.
- Cooperatividad intranular: el anfitrión y el huésped presentan múltiples sitios de unión; sin embargo el anfitrión exhibe más sitios de unión que el huésped preorganizando al anfitrión para una subsiguiente interacción analito-receptor, llevando consigo el auto-ensamblaje supramolecular(20).

### 1.2.3 Efecto quelato

Durante la interacción anfitrión-huésped, hay una disminución de la entropía, la cual es solventada por la entalpía liberada. Una de las estrategias para disminuir el costo entrópico, es la presencia de más de un sitio de unión en el anfitrión, lo cual es conocido como efecto quelato; dicho efecto es el medio por el cual se establecen varios enlaces desde el ligante hacia un único centro metálico en los complejos de coordinación.

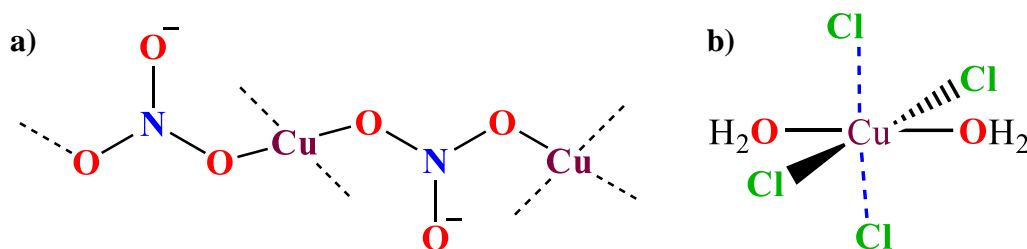
La presencia de dos o más sitios de unión resulta en un aumento de la entalpía libre de reacción y con ello la disminución del gasto entrópico causado. Estos sitios de unión también provocan la formación de anillos de diversos números de miembros, los ideales son los anillos de cinco miembros; los de menos de cinco miembros pueden sufrir tensión de anillo y los de más de cinco tendrán mayor flexibilidad conformacional, y con ello se afectara la entropía por la pérdida de los grados de libertad en la molécula final(20).

### 1.2.4 Preorganización

La preorganización es la disposición de los sitios de enlace en el anfitrión, antes de que ocurra la interacción con el huésped; esto debido al efecto macrocíclico y a la quelación del huésped por múltiples sitios de enlace. La preorganización por sistemas macrocíclicos implica una mayor estabilidad termodinámica pues hay favorabilidad entrópica y entálpica.

Dentro de las aplicaciones de los sistemas supramoleculares, se encuentra el reconocimiento molecular, debido a la formación de interacciones inter e intramoleculares, que pueden ser evaluadas mediante técnicas como espectroscopía UV-Vis, RMN, calorimetría diferencial de barrido, fluorescencia, entre otras; en cuyo análisis es proporcionada cuantitativamente la afinidad entre anfitrión y huésped con el cálculo de  $K_a(30)$ .

### 1.3 QUÍMICA DEL COBRE (II)



**Figura 4.** Compuestos de Cu(II) a) representación de las redes formadas en  $\alpha$ - $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ , b) representación del compuesto  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y su interacción intermolecular con otros átomos de Cl.

La unidad de reconocimiento molecular en este trabajo es la coordinación de carbonilo ureico al centro de Cu(II) y el enlace de hidrógeno cooperativo N-H de la urea y el ligante carboxilato. El cobre, antiguamente llamado cúprico, es un metal de la primera serie de transición correspondiente al grupo 11 con configuración  $3d^{10}4s^1$ ; aunque es el metal menos reactivo de su serie, presenta cuatro estados de oxidación 0, 1<sup>+</sup>, 2<sup>+</sup>, 3<sup>+</sup> y 4<sup>+</sup>, siendo este último muy raro de encontrar, es el único metal de la primera serie de transición que presenta

estabilidad en los complejos con carga +1. La gama de colores de sus complejos van desde amarillo, verde, azules intensos o colores fríos intermedios; incluso llegando al color negro en el CuO(31).

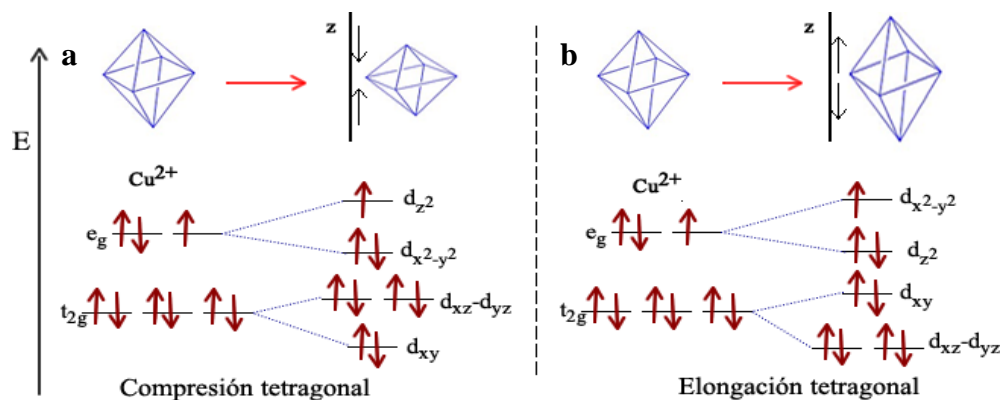
El estado de oxidación más común del Cu es  $2^+$ , suele formar complejos con los iones comunes como dihaluros (menos con el yodo), óxidos, sulfatos, hidróxidos y nitratos. Los compuestos de Cu(II) suelen encontrarse en forma de cadenas, estabilizándose incluso por interacciones intermoleculares como es el caso del  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  como se representa en la Figura 4. Otro aspecto a resaltar de los compuestos de Cu(II) es que se hidratan fácilmente; sin embargo su deshidratación puede ocurrir a bajas temperaturas por ejemplo el  $[\text{CuSO}_4] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  pierde dos moléculas de agua al ser sometido a 300 K  $[\text{CuSO}_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , subsecuentemente otras dos moléculas de agua con 380 K  $[\text{CuSO}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$  y finalmente a 520K resulta su forma anhídrida,  $\text{CuSO}_4$  (31).

El ion de Cu(II) se encuentra en la línea fronteriza entre los ácidos duros y blandos en la clasificación de Pearson, por lo que las bases con las que mejor interactúa son la que contienen átomos de oxígeno, nitrógeno y el ion cloruro, razón por la cual se considera un buen agente oxofílico; no obstante los complejos de Cu(II) con ligantes nitrogenados como las aminas son los más estables y evitan procesos de reducción a Cu(I), por la presencia de agentes reductores fuertes como el  $\text{I}^-$ . Con otros ligantes presenta números de coordinación generalmente de 4, 5 y 6; esto le lleva a exhibir complejos de geometría plano cuadrada, tetraédrica, piramidal y octaédrica, con cierto grado de distorsión, por el principio de Jahn-Teller, debido a que la degeneración de los orbitales moleculares  $e_g$ , se ve afectada a razón de que uno de ellos estará completamente lleno (energéticamente menor) y el otro con un electrón desapareado (energéticamente mayor), comparados con sus congéneres como el Ni(II) esto no sucede, pues tiene sus cinco orbitales  $d$  llenos, y no se rompe la degeneración (32,33).

### 1.3.1 Efecto Jahn-Teller (EJT)

La simetría es una propiedad fisicoquímica, que tiene como objeto determinar la estabilidad estructural de una molécula. La variación en la simetría, además de ocasionar alteraciones estructurales, puede llevar a cambios espectroscópicos; por consiguiente a menor simetría

mayor número de estados y transiciones electrónicas, no obstante las bandas de absorción en UV-Vis también aumentan (34). La ubicación de los orbitales atómicos al traslaparse, toma la posición en energía que más favorezca una geometría determinada, y evite las fuerzas de repulsión. Cuando dos o más orbitales electrónicos tienen la misma energía se dice que están degenerados.



**Figura 5.** Representación EJT en el Cu(II) de a) compresión tetragonal; b) Elongación tetragonal del eje axial de la geometría octaédrica, (fuente: el autor).

Los científicos *Jahn y Teller*, identificaron cambios espectroscópicos en una impureza de Cu (II) en la degeneración de los orbitales moleculares. De ahí proviene el efecto *Janh-Teller* (EJT), el cual se describe así: “una molécula no lineal con alta simetría, que tenga orbitales electrónicos degenerados, espontáneamente será distorsionada, con ello la geometría molecular, con el objeto de la disminución de energía de los orbitales moleculares; análogamente la degeneración será removida, y disminuirá la simetría”(35). El EJT es visualizado por técnicas espectroscópicas como EPR (resonancia paramagnética electrónica), a una temperatura suficientemente baja; a medida que aumenta la temperatura dicho efecto será menos perceptible(36)

En el caso del Cu(II) presenta configuración electrónica 3d<sup>9</sup>, para una geometría octaédrica, es esperado el desdoblamiento de los cinco orbitales *d* en los orbitales triplemente degenerados *t<sub>2g</sub>* y los doblemente degeneraos *e<sub>g</sub>*, estos últimos con mayor energía, ya que presentan mayor repulsión electrónica con los ligantes. En la Figura 5 se observa la

disposición de los electrones en un campo octaédrico para el átomo de Cu II; sin embargo la degeneración de los orbitales  $d_{x^2-y^2}$  y  $d_z^2$  es distorsionada, cuando el orbital  $d_{x^2-y^2}$  se encuentra lleno baja en energía, y el orbital  $d_z^2$  con un solo electrón en una posición más alta de energía, aumentando las repulsiones del eje axial y por tanto dicho eje sufre una contracción. Por otro lado si en el orbital  $d_z^2$  se ubican dos electrones y en  $d_{x^2-y^2}$ , el orbital  $d_z^2$  disminuye su energía y por tanto se da una elongación del eje z para disminuir la repulsión metal-ligante (34,37).

#### 1.4 TRANSICIONES ELECTRÓNICAS EN COMPLEJOS DE COORDINACIÓN

Las transiciones electrónicas se dan entre los orbitales moleculares, debido a la perturbación de los electrones en el complejo de coordinación, por medio de una fuente de radiación electromagnética; para espectroscopía electrónica la radiación utilizada para excitar los electrones es de las regiones UV, Visible y parte del Infrarrojo cercano del espectro electromagnético. Naturalmente cuando una molécula absorbe fotones (comóforo), se produce una excitación de los electrones desde el estado HOMO (Orbital Molecular más Alto Ocupado), al orbital LUMO (Orbital Molecular más Bajo Desocupado)(38).

La radiación absorbida varía de una molécula a otra y es representada en un espectro de la absorción con respecto a la longitud de onda observada. La medida de la absorbancia (A) es realizada por un espectrofotómetro en el cual se mide la relación entre intensidad inicial y final de radiación. De esta manera la absorción del analito será directamente proporcional a la concentración molar (C) de éste, y a la longitud de paso óptico (l) de la luz, que es representado por la Ley de Lambert-Beer de la siguiente forma:

$$A \propto C * l \quad A = \epsilon * C * l \text{ ec. 5}$$

Donde  $\epsilon$ , es el coeficiente de absortividad molar que es independiente para cada especie absorbente, y precisa la capacidad que tienen las especies químicas para absorber fotones.

Los complejos de metales de transición generalmente presentan una gama extensa de colores, debidas a las transiciones electrónicas entre orbitales d, dado que la teoría del campo cristalino conlleva la separación de los orbitales según la geometría exhibida. La separación del campo

cristalino además de depender de la geometría y naturaleza del centro metálico, también depende del llenado de electrones en cada uno de sus orbitales y de los ligantes coordinados. Las transiciones en complejos de coordinación pueden ser prohibidas o permitidas, dependiendo las reglas de selección.

#### 1.4.1 Reglas de selección en transiciones electrónicas

- Regla de selección de espín: en las transiciones electrónicas no debe haber cambio de multiplicidad de espín, por tanto  $\Delta S=0$ . Las transiciones prohibidas de espín son más intensas en complejos de coordinación de metales pesados, debido al acoplamiento espín-orbita.
- Regla de selección de Laporte: para complejos con un centro de simetría, las transiciones entre niveles de igual simetría como  $t_{2g} \rightarrow e_g$  están prohibidas. Esta regla de selección puede ser superada cuando el centro de simetría es afectado por la vibración molecular. La interacción entre los modos vibracionales y electrónicos se llama acoplamiento vibrónico, y permite estas transiciones pero con una intensidad débil. Los complejos tetraédricos no tienen centro de simetría, por lo que dan transiciones más intensas de este tipo. Así mismo, el momento angular se ve afectado  $\Delta l = \pm 1$ , por tanto las transiciones  $s \rightarrow p$ ,  $p \rightarrow d$  o  $d \rightarrow f$  son permitidas, mientras que en el caso de  $s \rightarrow d$ , o  $d \rightarrow d$  son no permitidas.

#### 1.4.2 Tipos de transiciones electrónicas

Las transiciones electrónicas para complejos de metales de transición pueden darse principalmente de tres formas:

- Transiciones de transferencia de carga que pueden ser de dos tipos: Transferencia de Carga Metal-Ligante (TCML) o Transferencia de Carga Ligante-Metal (TCLM). Estas transiciones suelen ser más intensas que las d-d, por tanto se encuentran en la región UV y en algunos casos en la región visible del espectro electromagnético. Son consideradas transiciones moleculares, en las cuales el HOMO de la transición para TCML se encuentra



en el ion metálico y el LUMO en el ligante; para TCLM el HOMO está en el ligante y el LUMO en el metal.

- Transiciones entre los orbitales del átomo central influenciado por los ligantes. Los espectros electrónicos presentan bandas anchas, poco intensas y poco energéticas, debido a que son transiciones están prohibidas por la regla de selección de paridad o de Laporte. También son consideradas transiciones entre orbitales moleculares pero únicamente centradas en el metal.
- Transiciones debidas a los ligantes, cuando hay electrones  $\pi$  en el sistema dan un aumento a la intensidad de las transiciones  $\pi$ - $\pi^*$ (33).

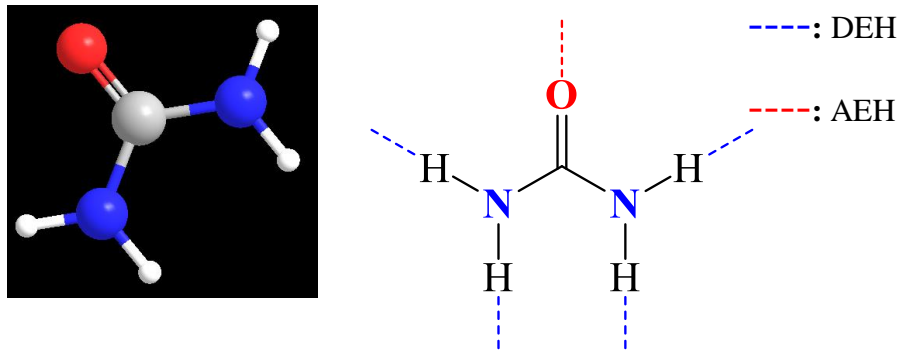
## 1.5 ANALITOS POR RECONOCER

El proyecto se enfoca en la síntesis de un complejo de Cu(II) para el reconocimiento molecular de la molécula de urea y algunos de sus derivados. Así, es necesario identificar algunas propiedades fisicoquímicas y aplicaciones de los analitos a reconocer.

### 1.5.1 Urea

La urea también se denomina carbamida; su fórmula molecular  $\text{CON}_2\text{H}_4$  y fórmula semidesarrollada es  $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ , con un peso molecular de 60 g/mol. A temperatura ambiente es un sólido cristalino e incoloro, su punto de fusión es de  $133^\circ\text{C}$ , luego de esta temperatura sufre descomposición. Posee una densidad de 1,34 g/mL y solubilidad en agua de 1000 g/L a  $20^\circ\text{C}$ , por consiguiente es altamente polar. Dentro de su estructura, es uno de los pocos compuestos orgánicos que no contiene enlaces C-C y C-H (ver Figura 6).

En la Figura 6, se ilustran los sitios unión de la molécula de urea, para la formación interacciones por enlaces de hidrógeno; ya sean donadores de enlace de hidrógeno (DEH) en los nitrógenos amídicos o aceptores de enlace de hidrógeno (AEH) en el átomo de oxígeno del grupo carbonilo; es por esta razón que es muy soluble en compuestos altamente polares como el agua.



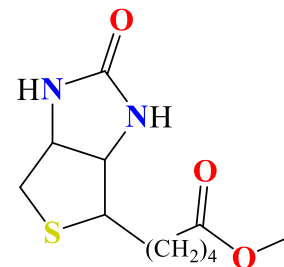
**Figura 6.** Representación de la estructura molecular de la Urea y sus sitios de unión.

La urea tiene gran importancia a nivel fisiológico debido a que es uno de los principales productos en el metabolismo de proteínas; su naturaleza tiene lugar de la descomposición de aminoácidos en el organismo, y con ello es el principal componente nitrogenado de la orina, incluso la piel tiene cierta cantidad de urea para preservar su hidratación. En síntesis, la urea se encarga del control del agua y la desintoxicación de amonio en el organismo. La importancia de la urea también se ve reflejada en funciones biológicas, como en la alteración del ciclo del nitrógeno por el uso excesivo de herbicidas(12).

Con ello en mente la urea en los procesos fisiológicos y biológicos tiene un papel determinante; por tanto es necesario controlar los niveles de este compuesto en el organismo. El exceso de urea puede generar problemas renales, uremia, fallas del corazón, hemorragia gastrointestinal, deshidratación e incluso problemas neurológicos; la hipo e hiper concentración de urea en suero correspondientemente son  $<1.33\text{mM}$  y  $> 3.3\text{mM}$  en el suero sanguíneo(6). Además, la urea puede producir la desnaturalización de proteínas, ayudando a solubilizar proteínas hidrofóbicas. Debido a las propiedades hidratantes y queratolíticas de la urea también se encuentran en productos comerciales como cremas (7).

### 1.5.2 Derivados biológicos de urea

- **Éster metilado de biotina:** esta molécula de peso molecular 258.1 g/mol, es sólido a temperatura ambiente, y soluble en agua. La biotina es un micronutriente perteneciente a los complejos de la vitamina B, que puede actuar como cofactor en la mitocondria y el citoplasma; también presente en rutas metabólicas, de azúcares, ácidos grasos y aminoácidos; y en la



transferencia de CO<sub>2</sub>, controlando niveles de azúcar en la sangre(39). Por esta razón, la deficiencia de ésta en el organismo ocasiona anomalías dermatológicas y neurológicas, para la retardación de crecimiento y el desarrollo(40,41). Debido al fragmento ureico en su estructura, la biotina presenta sitios DEH y AEH, que llevan a su reconocimiento molecular por interacciones de enlaces de hidrógeno. El ácido carboxílico de la biotina puede reducirse y presentar el respectivo carboxilato para luego esterificarse.

## 2 CAPÍTULO II. ESTADO DEL ARTE

El reconocimiento molecular de moléculas neutras suele ser menos trivial que con iones, y el anfitrión necesita tener ya sea sitios de enlace altamente preorganizados o interacciones de autoensamblaje alrededor del huésped. La urea es una molécula pequeña y neutra, por lo que sus fuerzas de atracción en su interacción como huésped dificultan su reconocimiento. En este sentido hay poca información en la literatura del reconocimiento molecular de urea. Aunque la información reportada es mínima, algunas áreas como la química orgánica, nanomateriales, química supramolecular y la química inorgánica, han realizado esfuerzos en el desarrollo de receptores para urea y algunos de sus derivados, por medio de diferentes métodos, teóricos, electroquímicos, espectrofotométricos y espectroscópicos.

De esta manera, algunas de las moléculas orgánicas desde dendrímeros hasta macrociclos complejos hacen parte de las especies anfitrionas para urea (Figura 7). Según lo describe en su estudio Hegde et al., 1993, cuando se hace reaccionar hidracina con una quinolina, se produce la correspondiente hidrazona que por medio de la ciclación de Fisher induce la fusión de los anillos; con esto el compuesto final llega a tener cuatro sitios de unión dos donadores de enlace de hidrógeno (DEH) y dos aceptores de enlace de hidrógeno (AEH). Partiendo de esto, algunos compuestos orgánicos se han sintetizado para tener al nitrógeno tanto DEH como AEH, por ejemplo las fenantrolinas. (42)

Así lo evidencia Mahapatra et al., 2010, en su estudio con 1,10-fenantrolina y otro receptor que además forma un enlace imínico entre la fenantrolina y 2,6-aminopiridina, sus estructuras cristalinas con urea indican la formación de red de enlace hidrógeno, tanto con los sitios DEH de la 1,10-fenantrolina como de la misma molécula de urea, esto hacía que la fluorescencia se apagara en la adición de la urea con constantes de asociación del orden de  $(1-9) \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$  (43). Otros ejemplos de reconocimiento de urea con fenantrolina son representados en los estudios de Goswami et al., 2005 (44). Entre tanto, Biswakarma et al., 2018, estudiaron por medio de la espectroscopía de fluorescencia la interacción de la urea con sistemas no ciclados comparando la presencia de más sitios de unión y la importancia de una cavidad como unidad receptora, y el sistema aromático de fenantreno como unidad de reconocimiento(7).

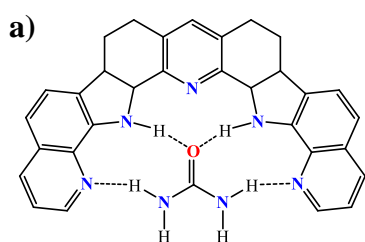
Los estudios de Goswami et al., 2005, también presentan otra interacción correspondiente a los átomos de oxígeno de la cadena de poliéter en los macrociclos de las supramoléculas, pues son AEH, que estabilizan el complejo formado con urea (44). Esto también sucede en un par de trabajos, en los cuales se sintetizaron dos compuestos macrocíclicos, que tenían en común una unidad de dicarboxamida unida a una aminopiridina en cada posición del nitrógeno amídico; la molécula está ciclada por una cadena de poliéteres a partir de un digol y un trigol. Su interacción con urea se midió por espectroscopía de UV-Vis y fluorescencia, disminuyendo la absorbancia y la intensidad, correspondientemente. Por medio de la difracción de rayos X de monocristal se visualizó la interacción entre la molécula de urea y los átomos de oxígeno (AEH), de las cadenas de poliéter del macrociclo (12,13).

Otra de las interacciones importantes de los trabajos hasta ahora reportados es la interacción de enlace de hidrógeno del tipo N-H $\cdots$ O (O- carbonilo); tanto los sistemas propuestos macrocíclicos y abiertos, poseen en sus estructuras nitrógenos amídicos que son DEH, direccionales hacia el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de la molécula de urea. Esta interacción además de ser determinada por difracción de rayos X de monocristal también es comúnmente reconocida por el desplazamiento a campo bajo en RMN-<sup>1</sup>H de los protones unidos al nitrógeno amídico (7,12,43,44). Goswami y Mukherjee, 1997, hacen una comparación entre 2 sistemas isoftaloilamida; uno de ellos sustituido en los grupos amídicos una por 2-metilaminopiridina y el otro por 1,8-naftiridina; con el propósito de identificar el efecto que tiene dos sitios AEH adicionales, en el compuesto con naftiridina. En efecto, el sistema con más sitios de unión representó una  $K_a = 6,6 \cdot 10^4$ , un orden mayor que la  $K_a$  del otro sistema ( $4,2 \cdot 10^3$ ), medidas por método gravimétrico de *Horman*(45).

Con base a estos informes, Pinilla et al., 2011, realizaron la misma sustitución que Goswami y Mukherjee, 1997, aunque en este caso las unidades centrales ya no era isoftaloilo sino piridin dicarboxamida o pirrol dicarboxamida, aumentando un sitio de unión AEH o DEH, respectivamente. Para evaluar los sistemas resultantes se utilizaron cuatro derivados de la urea: éster de biotina, 2-imidazolidona, N,N'-trimetilenurea y barbital; por medio de los estudios teóricos conformacionales y RMN-<sup>1</sup>H se determinaron las  $K_a$ , para todos los sistemas, donde el sistema con 7 sitios de unión (pirrol dicarboxamida con 1,8-naftiridina),

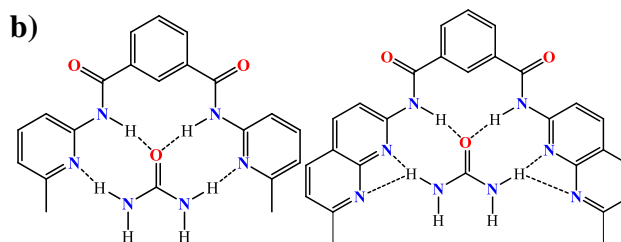
presentó la mayor afinidad con  $K_a=9432 \text{ M}^{-1}$  con la éster biotina(46). Bajo este panorama, dentro de los derivados de urea reconocidos por huéspedes orgánicos neutros, Goswami S. y Dey S., está la biotina y biotin etil éster (ver estructura Figura 7 k)), los estudios indican un avance en el reconocimiento de estos analitos en disolventes menos polares como el cloroformo; la asociación de los analitos con los huéspedes se evaluó principalmente por los desplazamientos en las señales de  $^1\text{H-RMN}$  y espectroscopía UV-Vis. Los tres huéspedes sintetizados, presentaban sitios para formar enlace de hidrógeno, el compuesto 2 el que más sitios tenía y el 3 menos sitios; sin embargo, las  $K_a$  presentaron un mayor valor para el compuesto 1, ya que además de tener más sitios para formar enlaces de hidrógeno presentaba menos impedimento estérico para la entrada de la biotina en la cavidad(47).

Otros sistemas orgánicos como dendrimeros funcionan como receptores de aminoácidos que contienen el fragmento ureico(48); heterociclos con tres sitios de unión de enlace de hidrógeno(49) y películas de poliacrilamida en la detección de nitrato de urea por cambios colorimétricos(50), y derivados de barbiturato en la determinación de urea y tiourea (51), son otros de los ejemplos orgánicos en el reconocimiento molecular de la urea y sus derivados. Las estructuras de algunos de los sistemas mencionados se muestran en la Figura 7.



**Disolvente:** cloroformo

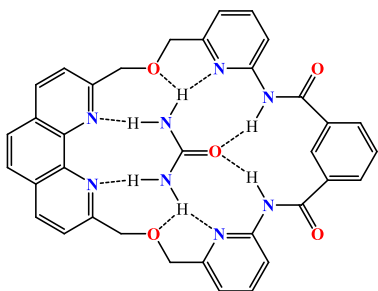
**$K_a$ :**  $3530 \text{ M}^{-1}$



**Disolvente:** cloroformo

**$K_a$ :**  $4,2 \cdot 10^3 - 6,6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$

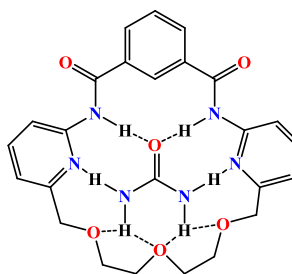
c)



**Disolvente:** cloroformo

**K<sub>a</sub>:** 1\*10<sup>5</sup> M<sup>-1</sup>

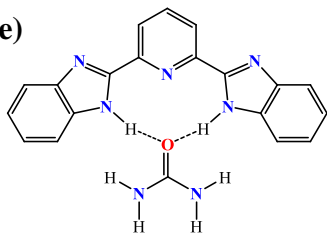
d)



**Disolvente:** cloroformo

**K<sub>a</sub>:** No reporta

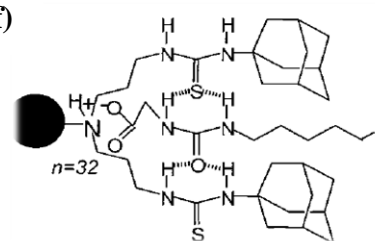
e)



**Disolvente:** Acetonitrilo, metanol y etanol.

**K<sub>a</sub>:** 44 M<sup>-1</sup>, 38 M<sup>-1</sup> (acetonitrilo), 50 M<sup>-1</sup> (metanol).

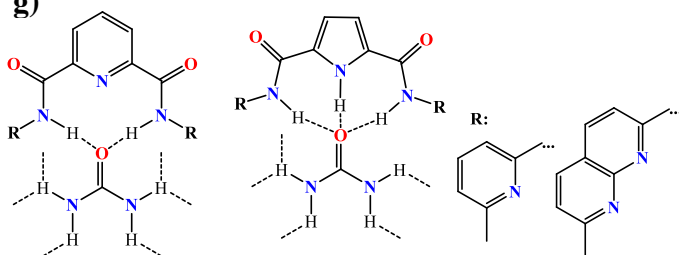
f)



**Disolvente:** cloroformo

**K<sub>a</sub>:** 1\*10<sup>4</sup> M<sup>-1</sup>

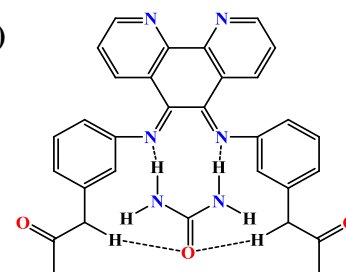
g)



**Disolvente:** acetonitrilo

**K<sub>a</sub>:** (1-9)\*10<sup>3</sup> M<sup>-1</sup>

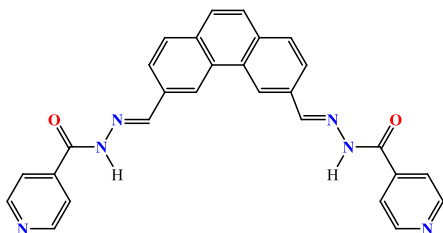
h)



**Disolvente:** modelado para cloroformo

**K<sub>a</sub>:** 3000-9500 M<sup>-1</sup>

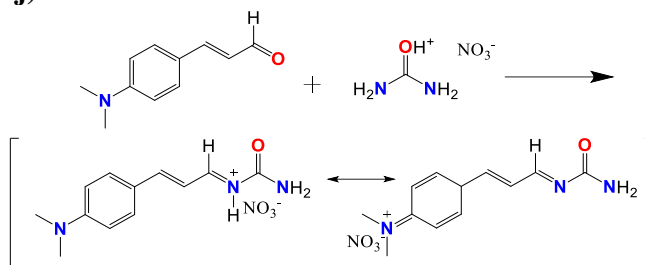
i)



**Disolvente:** acetonitrilo y THF

**K<sub>a</sub>:** no reporta

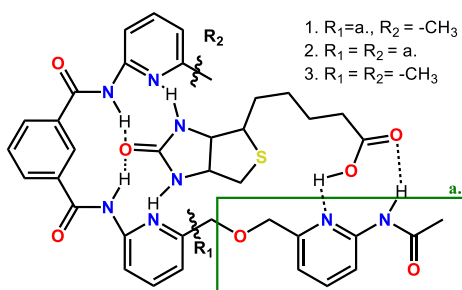
j)



**Disolvente:** acetona

**K<sub>a</sub>:** no reporta

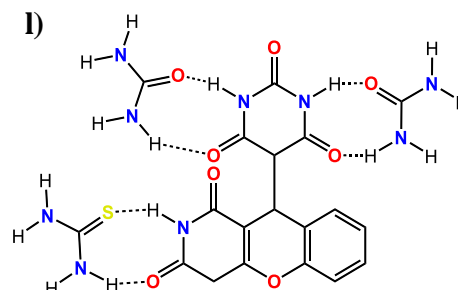
k)



**Disolvente:** cloroformo

**K<sub>a</sub>:**  $1 \cdot 10^3 - 1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$

l)



**Disolvente:** DMSO

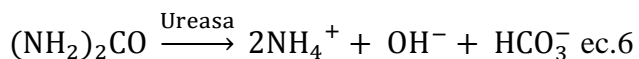
**K<sub>a</sub>:**  $1 \cdot 10^5 - 1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$

**Figura 7.** Estructuras de algunas moléculas orgánicas utilizadas para reconocimiento molecular de urea y algunos de sus derivados(13,42,52,43,44,46–51).

En el reconocimiento de urea, también se han desarrollado biosensores en forma de nanomateriales (como puntos cuánticos, nanodiscos, películas de óxidos metálicos, nanolaminas) aparte de detectar el analito son sensibles a los cambios de pH, ya que el proceder la reacción de la urea con ureasa inmovilizada (ec. 6) se genera  $\text{NH}_4\text{OH}$ , lo cual induce a un aumento en el pH y un cambio de algunas propiedades fisicoquímicas. Este principio ha resultado ser el método por el cual se ha detectado urea por voltamperometría, potenciometría e incluso de fluorescencia (53). La reacción enzimática de ureasa con urea, por lo tanto, produce cambio en la conductividad; esto debido al aumento de iones en solución luego de la hidrólisis de la urea; según el estudio de Ansari y colaboradores,



nanomateriales de ZnO inmovilizan ureasa, con la adición sucesiva de Urea aumenta la conductividad, por la producción de iones en la descomposición de la urea (54).



El mismo principio de la detección de urea por medio de su hidrolisis y la generación de iones  $\text{NH}_4^+\text{OH}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$ , al tener como catalizador enzimático a la ureasa, es necesario por tanto que esta enzima sea inmovilizada en algún material que tenga propiedades como alta área superficial, amplia energía de banda prohibida, y un tamaño de cristalito adecuado. Algunos de los nanomateriales que han servido como soporte catalítico e inmovilizador para ureasa, están constituidos por compuestos metálicos como  $\text{Yb}_2\text{O}_3$ (55),  $\text{ZnO}$ (56),  $\text{CdSe/ZnS}$ (57),  $\text{MoS}_2$  (58),  $\text{NiO}$  (6), NPs Au(50); por diferentes métodos, como sol-gel, electrodeposición, hidrotermal, entre otros, que favorecen las propiedades electroquímicas y en ocasiones fotofísicas en la detección de urea.

Como se ha descrito anteriormente, la estructura de la urea consta de sitios DEH y sitios AEH, lo cual facilita la formación de interacciones fuertes (enlaces iónicos y covalentes) e interacciones débiles de transferencia de carga, para la formación de co-cristales. De esta manera, la urea puede formar complejos de coordinación con diversas especies metálicas. En muchas ocasiones las interacciones de enlace de hidrógeno que presenta la urea, se ajustan estructuralmente ocasionando la complementariedad e interacciones inter e intramoleculares; con el fin de dar estabilidad termodinámica o cinética a los complejos formados.

En la literatura, son descritos diversos complejos metálicos, formados con metales alcalinos, alcalinotérreos, de las tierras raras y de transición. La característica de complejación de la urea varía en algunos parámetros, como la fuerza de enlace, sitios, geometría y direccionalidad de enlace. Sin embargo, el oxígeno del grupo carbonilo por sus pares solitarios en los orbitales de no enlace y su amplia capacidad de donación de carga, se efectúan traslapes efectivos, para la formación de los enlaces de coordinación o dativos (59).

Uno de los ejemplos de complejos de coordinación de metales alcalinos formados con urea fue reportado por Tesch y colaboradores, en el cual se coordinó el ambiente octaédrico de magnesio con urea. En el estudio se aprecia la capacidad de la molécula de urea para desplazar

el agua coordinada al magnesio; de este modo, se sintetizaron tres especies químicas, la primera magnesio coordinado con dos moléculas de urea y cuatro de agua, la segunda con cuatro moléculas de urea y dos de agua, y la tercera completamente anhidra. Los complejos cristalizaron en agua para obtener los cristales aptos para DRX de monocristal, los cuales aportaron las interacciones intramoleculares que daban estabilidad a los complejos, además de la longitud de enlace que fue corroborada por espectroscopia FTIR. También se llevó a cabo análisis térmicos, determinando así las pérdidas de masa y eventos endotérmicos dentro de los complejos sintetizados(60).

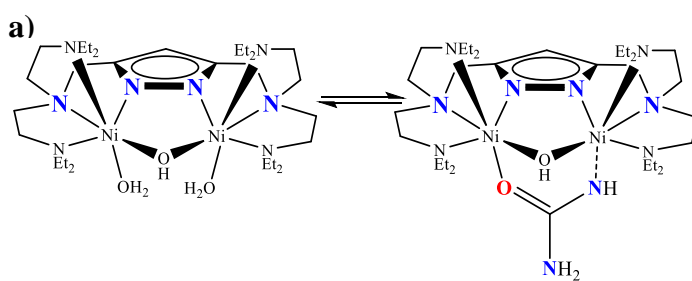
Un importante aspecto a resaltar en la coordinación de la urea a metales de transición, es su modo de enlace. Además de ser favorecido el enlace con el oxígeno por sus orbitales moleculares, el oxígeno hace a la molécula una base dura; en tanto, requiere un ácido duro o levemente duro para ser enlazado. En un estudio realizado por Harkness y colaboradores, se pudo determinar la incidencia que tiene el átomo de oxígeno en un derivado de la urea denominado N-Imidazol-2-iliden-N'-p-tolilureato, coordinando un metal duro del grupo 4, Ti(IV) y dos metales duros del grupo 10, Ni(II) y Pd(II). En el estudio se pudo determinar y corroborar por estudios de DRX-M, FTIR y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , que en este derivado de urea, el metal duro era coordinado por el nitrógeno del imidazol y el átomo de oxígeno duro del fragmento ureico; dado que la frecuencia de vibración C=O disminuía para el complejo ( $1524\text{cm}^{-1}$ ) y para el ligando ureico libre ( $1642\text{ cm}^{-1}$ ), al igual del desplazamiento de las señales de  $^{13}\text{C}$ -RMN. Mientras que con los metales blandos el complejo se formó por los nitrógenos del imidazol y el nitrógeno del fragmento ureico con el metal(61).

Por otra parte, ligantes de 2-bencimidazoil-urea fueron sintetizados por Banti, Poyraz y colaboradores, para formar complejos de coordinación con Cu(II), Zn(II) y Ni(II), que eran indispensables en el tratamiento del cáncer y como agentes, antivirales, antimicrobianos y antiprotozoarios. Los complejos formados según los estudios de caracterización se coordinaron a los metales con el átomo de oxígeno ureico. Una de las similitudes de estos tres metales es que son ácidos duros, lo que podría explicar de alguna manera su preferencia por coordinarse con la base dura de oxígeno en la urea; tal como se muestra el desplazamiento del  $\nu(\text{C}=\text{O})$  de  $1725\text{-}1705\text{ cm}^{-1}$  a  $1678\text{ cm}^{-1}$  en FTIR. La tendencia de mayor dureza la tiene

Cu(II), por tanto su fuerza y distancia de enlace con el oxígeno de la urea son favorecidos; así lo muestran las estructuras cristalinas, donde la distancia M-O siguen orden creciente Cu(II)<Zn(II)<Ni(II) (con los valores de 1.947Å, 2.0572Å y 2.0953Å, respectivamente)(62,63).

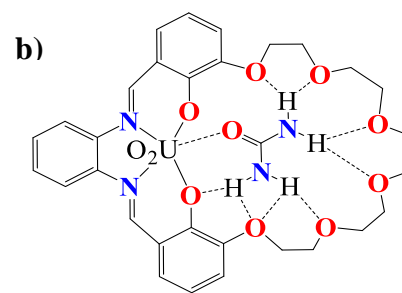
El reconocimiento molecular consiste en el autoensamblaje por interacciones débiles de un anfitrión y un huésped; en este trabajo se presenta la urea como huésped, el complejo de Cu(II) como anfitrión, y la interacción es de tipo dativa o de coordinación y una interacción complementaria de enlace de hidrógeno. Aunque pocos ejemplos son encontrados en la literatura, algunos de los más relevantes tienen que ver con la mimetización de la enzima ureasa que tiene dos átomos de Ni en el sitio activo que hidrolizan la urea a CO<sub>2</sub> y NH<sub>4</sub><sup>+</sup>OH.

Es así como Kryatov y colaboradores, sintetizaron un complejo de Ni(II), intentando simular el modo de acción de la ureasa al entrar en contacto con la urea (ver Figura 8<sup>a</sup>). Ellos describen que a un pH óptimo la urea se coordina inicialmente a un Ni por el grupo C=O amídico y posteriormente sufre la desprotonación de -N amídico, para coordinar el otro átomo de Ni. Para evaluar la reversibilidad de su estudio, llevan los complejos sintetizados a diferentes medios: acetonitrilo, acetona y metanol, y miden sus propiedades ópticas y cinéticas por UV-Vis; observan que la longitud de onda de absorción tiene una leve variación, al adicionar urea o cuando el medio esta hidratado; y concluyendo que el complejo y la urea tienen una mayor estabilidad cinética en metanol, seguida por Acetonitrilo(14).



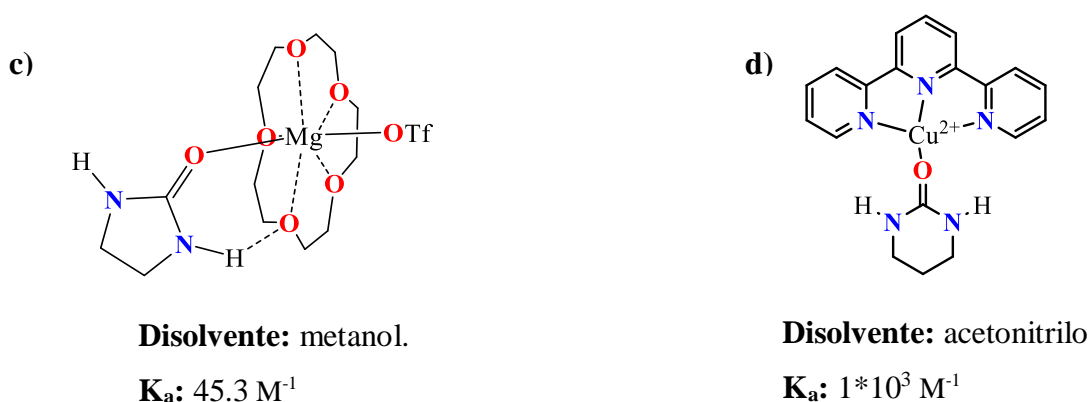
**Disolvente:** acetona, acetonitrilo, metanol.

**K<sub>a</sub>:** no reporta



**Disolvente:** metanol.

**K<sub>a</sub>:** no reporta



**Figura 8.** Representación de los complejos inorgánicos anfitrión-huésped para el fragmento ureido (14–17).

Como se muestra en la Figura 7, se han sintetizado algunos compuestos orgánicos para capturar y/o reconocer la molécula de urea dentro de ellos algunos macrociclos. Sin embargo, aunque pocos estudios lo demuestran, una interacción complementaria de dos tipos iguales o diferentes de interacciones intermoleculares, aumentan el efecto sinérgico en la asociación y formación de un complejo anfitrión-huésped. En la Figura 8. b), se puede identificar un complejo ternario, formado a partir de una estructura macrocíclica, el catión uranilo y la urea. De la cual su estructura cristalina reporta los enlaces de hidrógeno presentes, y además el enlace de coordinación entre el ion uranilo y la urea, uno de los sitios de coordinación del uranio reconocer la urea por el oxígeno carbonílico, mientras que los hidrógenos amídicos de la urea forman los enlaces de hidrógeno con el macrociclo.

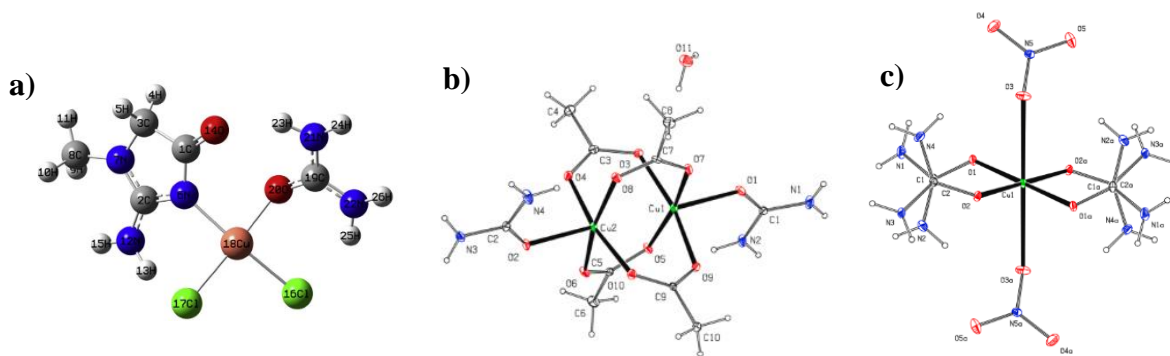
## 2.1 COMPLEJOS DE COORDINACIÓN DE Cu(II) CON UREA

Dentro de los metales de transición de importancia a nivel intra y extracelular, se encuentran los complejos de coordinación de Cu(II), el cual llega a actuar como cofactor enzimático en diversos procesos biológicos; mientras el Cu libre en el organismo conlleva efectos tóxicos, a razón de la generación de radicales libres. Los complejos de Cu(II) en trazas pueden ser

encontrados en el organismo, controlando la función de algunos órganos y suelen tener mayor solubilidad en agua que complejos con otros metales del bloque d.

Es por esta razón que Gangopadhyay D. y colaboradores sintetizaron un complejo heteroligante de urea y creatinina (Crn),  $[\text{Cu}(\text{urea})(\text{Crn})\text{Cl}_2]$  (Figura 9. a)). Teniendo en cuenta que estas dos moléculas son de interés fisiológico; la creatinina es producida con la ciclación de la creatina, y la urea es un excelente agente antioxidante, que proviene del catabolismo de las proteínas, y es el principal componente de la orina. En este estudio se identificó el sitio de coordinación por medio de la comparación entre las especies libres y las especies coordinadas por separado con Cu(II).

Gangopadhyay, determinó los desplazamientos de  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) en espectroscopía FTIR, para identificar el sitio de complejación. De esta manera, se evidencia un desplazamiento del  $\bar{\nu}$  enlace C=N en la creatinina de  $1590 \text{ cm}^{-1}$  en el compuesto puro, hasta  $1503 \text{ cm}^{-1}$  en el complejo con Cu, aludiendo el modo de enlace a Cu-N. Entre tanto la urea tiene tres posibles sitios de coordinación, de forma análoga se evaluaron los desplazamientos por FTIR para las vibraciones de enlace N-H y C=O. La vibración de enlace N-H permaneció igual tanto en la urea libre como en el complejo con Cu; mientras que para el enlace C=O, el modo vibracional se desplazó desde  $1679\text{-}1625 \text{ cm}^{-1}$  hasta  $1653\text{-}1627 \text{ cm}^{-1}$ , también se encontró la vibración Cu-O en  $280 \text{ cm}^{-1}$ , determinada por espectroscopía Raman; las otras vibraciones también fueron corroboradas por espectroscopía Raman. Aunado a esto, se pudo concluir el complejo se enlaza de la forma Cu-O ocasionando transferencia de carga de Cu a los grupos  $\text{NH}_2$  de la urea y debilitando el enlace C=O; se verificó por cálculos DFT donde la carga de los grupos  $\text{NH}_2$  paso a de -0,4 a -0,6 ya en el complejo. La espectroscopía UV-Vis tuvo un pico de absorción máximo en  $256 \text{ nm}$ (64).

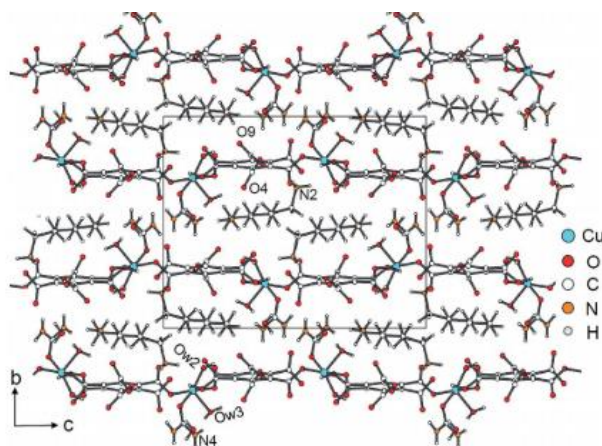


**Figura 9.** Representación de algunos complejos de coordinación Cu-urea; a)  $[\text{Cu}(\text{Crn})_2(\text{urea})_2\text{Cl}_2]$ ; b)  $[\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4(\text{urea})_2]$ ; c)  $[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2(\text{urea})_4]$  (fuente: tomada del autor)(64,65).

Según los estudios realizados por Esmaili y colaboradores, el acomplejamiento de la urea al cobre como ligando monodentado, lleva a que pueda cumplir funciones como antioxidante y agente cardioprotectivo, los respectivos análisis espectroscópicos y citotóxicos corroboraron su presencia y actividad biológica. La detección de urea es llevada a cabo en suero sanguíneo, orina, e incluso se ha llegado a probar analizar las lágrimas, por la baja complejidad en su composición química(66).

Con base en esto, Sarakinou y colaboradores sintetizaron dos complejos de urea y Cu(II), denominados  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_4\text{U}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2\text{U}_4]$ , al igual que en el trabajo de Esmailia, la urea coordina de forma monodentada al Cu(II) con geometría de pirámide tetragonal y octaédrica, respectivamente. El complejo con acetato, es dinuclear, conformado por dos átomos de Cu (implica interacción de cuprofilicidad), enlazados en el plano ecuatorial a dos oxígenos acetato y dos oxígenos de carbonilo, en su posición ecuatorial se encuentran la molécula de urea (Figura9 b)). Por DRX de monocristal se corroboró la estructura y las longitudes de enlace  $\text{Cu}-\text{O}_{(\text{acetato})}$ :  $1.985\text{\AA}$  y  $\text{Cu}-\text{O}=\text{C}$ :  $1.953\text{\AA}$ , la cual no difirió mucho; no obstante, la distancia  $\text{Cu}-\text{O}_{(\text{urea})}$ :  $2.141\text{\AA}$ , es más larga que las anteriores a causa de la distorsión por el EJT. El complejo con ligantes nitratos, eran mononucleares, con cuatro moléculas de urea en el eje ecuatorial y dos nitratos en el axial (Figura 9 c)). De forma similar, las distancias para las ureas en el eje ecuatorial, C-O era menores que las presentadas por  $\text{Cu}-\text{O}_{(\text{nitrato})}$ , del orden de  $2.5\text{\AA}$ , por el mismo EJT. Dada la presencia de sitios DEH o AEH en la urea, ambos complejos formaron redes porosas tridimensionales. Los complejos también se

caracterizaron por FTIR, obteniendo las vibraciones de enlace N-H, C=O, O-C=O, N-O, O-N=O; los respectivos desplazamientos de  $\bar{\nu}_{C=O}$  a menor  $\bar{\nu}$ , al formar el complejo urea-Cu, fueron evidenciados para ambos complejos (65).



**Figura 10.** Polímero de coordinación  $[Cu(H_2O)_2(urea)(C_6(COO)_4(COOH)_2)]_n^{2n-}$  (fuente: tomada del autor)(67).

Dentro de los compuestos que forma la urea al coordinarse con el Cu(II), también cabe mencionar los polímeros de coordinación. En este caso, se busca una molécula que sirva como puente entre dos átomos de Cu, una de ellas puede ser el ácido benzacarboxílico, el cual está hexasustituido por unidades carboxilatos protonados y desprotonados. Los complejos sintetizados por Köberstein y colaboradores,  $[Cu(H_2O)_2(urea)(C_6(COO)_4(COOH)_2)]_n^{2n-}$ , forman cadenas infinitas debido a que las unidades de puenteo que unen los átomos de Cu son dos  $COO^-$ , en la posición ecuatorial en orden al Cu, este plano ecuatorial lo complementan un ion hidruro y una molécula de urea, dando una geometría de pirámide base cuadrada; en el ápice se halla otra molécula de  $H_2O$  (Figura 10). Los demás grupos N-H,  $COO^-$  y  $COOH$ , contribuyen a interacciones intermoleculares y la formación de estructuras laminares.

A partir de la importancia y aspectos relevantes del Cu(II) como centro oxífilico y los complejos de urea-Cu(II), estudiados en las bases de datos y en la literatura, se realizó el estudio de reconocimiento molecular de un nuevo complejo de Cu(II) y la molécula de urea.

### 3 CAPÍTULO III. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un nuevo complejo de Cu(II) estable en disolución basado en carboxilatos y diaminas, que tenga en su estructura química el fragmento Cu-O y sitios de coordinación disponibles en el centro metálico para el reconocimiento molecular de ureas.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diseñar y sintetizar un nuevo complejo de cobre (II) basado en ligantes voluminosos de ftalato y una diamina que contenga sitios de coordinación disponibles.
- Explorar diferentes técnicas de cristalización para la obtención de cristales del nuevo complejo de Cu(II) adecuados para difracción de rayos-X de monocristal.
- Llevar a cabo la caracterización del complejo dinuclear de Cu(II) por medio de DRX-M, superficies de Hirshfeld, espectroscopía FTIR, espectrometría de masas ESI<sup>+</sup>, espectroscopía UV-Vis, modelamiento teórico, espectroscopía de EPR y RMN.
- Estudiar la estabilidad química en solución y las propiedades de absorción del nuevo complejo de Cu(II), mediante métodos experimentales y teóricos.
- Estudiar la interacción del nuevo complejo de Cu(II) con una serie de ureas que incluye urea, ureas cíclicas, ureas N-metiladas y un derivado biológico de urea (éster de biotina), a través de titulaciones de UV-Vis y determinar sus constantes de asociación.
- Estudiar el modo de interacción entre el complejo de Cu(II) y la urea a través de técnicas espectroscópicas y estructurales.



## 4 CAPÍTULO IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 4.1 JUSTIFICACIÓN

El reconocimiento molecular se ha convertido en una alternativa efectiva para la rápida detección de iones, macromoléculas, biomoléculas, moléculas orgánicas cargadas y neutras, que causen algún desorden fisiológico, biológico o ambiental, en concentraciones micromolares. Aunque diversas técnicas y metodologías, son utilizadas en el reconocimiento de estas especies químicas, como la cromatografía y algunos métodos potenciométricos, resultan costosos, menos precisos, poco sensibles e incluso con un mayor tiempo de respuesta. Por otro lado, moléculas como la urea tienen varios sitios donadores y aceptores de enlace de hidrógeno, lo que la hace efectiva en la formación de interacciones intermoleculares; sin embargo, son especies neutras, pequeñas y altamente polares, lo que dificulta su reconocimiento ya que su energía de solvatación en agua es alta, y es poco soluble en medios menos polares. Si bien los reportes en la literatura indican algunos ejemplos del reconocimiento molecular de urea con moléculas orgánicas, el uso de estructuras inorgánicas para tal fin es limitado. El reconocimiento de urea podría evitar la propagación de patologías cardiacas, hepáticas, renales y digestivas (6). Bajo este panorama, el centro metálico de Cu(II) puede actuar como un ácido intermedio entre duro y blando; por eso suele ser un centro altamente oxofílico, que pueda tener una gran interacción con grupos como el carbonilo de la urea. Los ligantes dan estabilidad al complejo para formar complejos dinucleares de Cu(II), además de llegar a tener interacciones cooperativas con el analito y aumente la afinidad entre anfitrión y huésped(32).

### 4.2 HIPÓTESIS

Complejos metálicos basados en carboxilatos de Cu(II) con sitios disponibles de coordinación y estables en solución, pueden funcionar como receptores artificiales de ureas a través de una interacción cooperativa de enlace de coordinación y enlace de hidrógeno entre el fragmento Cu-O del complejo y los grupos carbonilo y amida de la urea.

## 5 CAPÍTULO V. MARCO METODOLÓGICO

### 5.1 REACTIVOS Y DISOLVENTES

Los reactivos y disolventes utilizados fueron adquiridos de fuentes comerciales (Sigma-Adrich, Tecsiquim), se usaron tal y como se recibieron, excepto en los casos que se indique el método de purificación. La mayoría de los disolventes son anhidros o grado HPLC, sin embargo, algunos fueron secados por técnicas convencionales. La sal de potasio, tetraclorofalato de potasio, fue preparada a partir de la hidrólisis del anhídrido tetraclorofáltico con KOH.

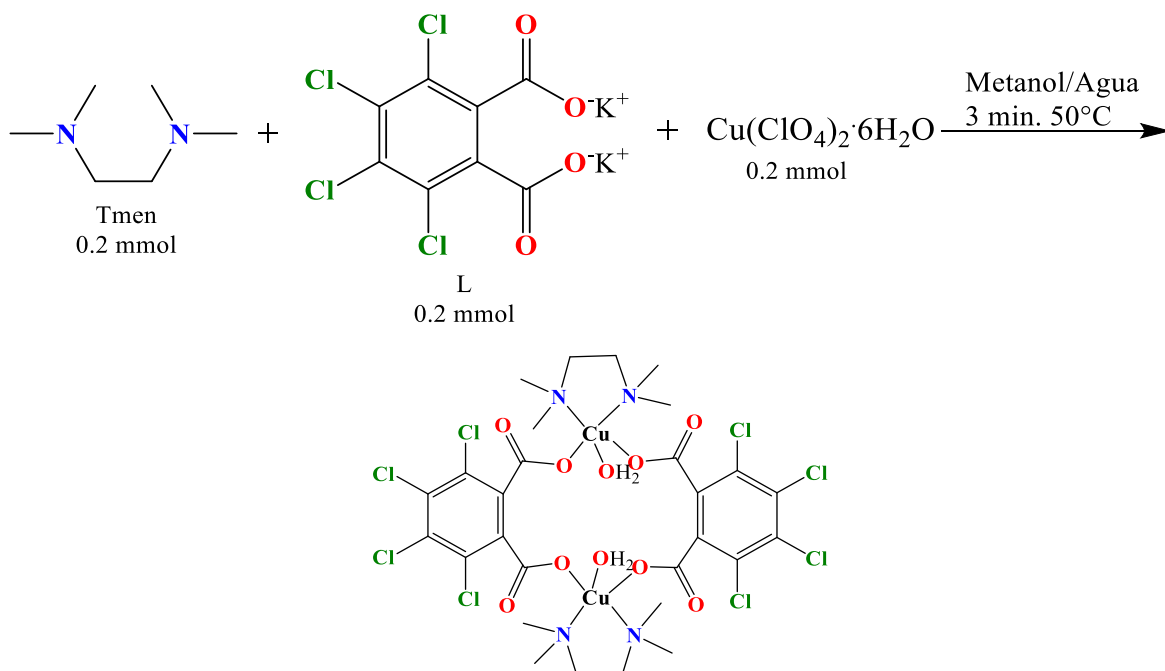
### 5.2 INSTRUMENTACIÓN

Los estudios de difracción rayos X de monocristal fueron llevados a cabo por un difractómetro de Monocristal Bryker-APEX con un detector de área CCD y un monocromador de grafito ( $\lambda_{M_0K\alpha}=0.71073\text{\AA}$ ). Los datos fueron colectados a  $T= 100$  y  $298$  K. Las intensidades medidas fueron reducidas a  $F^2$  y correlacionadas por absorción con SADABS (SAINT-NT). Las estructuras fueron resueltas por métodos directos y refinados usando el software SHELXTL-NT. Los átomos diferentes a hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno tipo CH fueron localizados en posiciones geoméricamente calculadas usando el modelo rígido. Los átomos tipo OH y NH fueron localizados por mapas potenciales de Fourier y refinados mediante modelo rígido, fijando las longitudes de enlace  $0.84$  y  $0.86$ , respectivamente. Las figuras cristalográficas fueron creadas mediante SHELXTL-NT, MERCURY 4.1.3. El análisis de superficies de Hirshfeld y de huella dactilar se ejecutó con el software Crystal Explorer 21, Copyright © 2005-2021 University of Western Australia. Los espectros de IR, se obtuvieron usando un equipo Perkin-Elmer Attenuated Total Reflectance FT-Spectrometer (ATR); en todos los espectros obtenidos se muestra el número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ) contra el porcentaje de transmitancia (%T). Los espectros de masas se obtuvieron usando un espectrómetro de masas marca JEOL modelo JMS-T100LC con un

cromatógrafo de líquidos acoplado a masas marca Bruker Daltonics modelo Esquire 6000 para el modo de ionización fue ESI. Los experimentos por espectrofotometría de UV-VIS se hicieron con un espectrofotómetro de arreglo de diodos, Agilent modelo Cary 100, con resolución de 2nm con una precisión de longitud de onda  $<\pm 0.5\text{nm}$  y una precisión fotométrica  $<\pm 0.005$ . Se utilizaron celdas de cuarzo (paso óptico [1cm], volumen [2.5mL]). Los espectros de RPE se obtuvieron utilizando un espectrofotómetro de resonancia paramagnética electrónica marca JEOL modelo JES-TE300 con 1.4 T de campo magnético en la banda X, posibilidad de variación de temperatura entre ambiente y 6.5K así como una lámpara de luz UV para irradiación *in situ*. Las gráficas de los datos obtenidos por algunas técnicas de caracterización, al igual que la determinación de constantes de asociación fueron realizadas con el Software OriginPro 2019b (64-bit), Copyright © 1991-2019 OriginLab Corporation.

### 5.3 SÍNTESIS

#### 5.3.1 Reacción química general del complejo de coordinación 1.



**Figura 11.** Reacción química general del complejo 1.

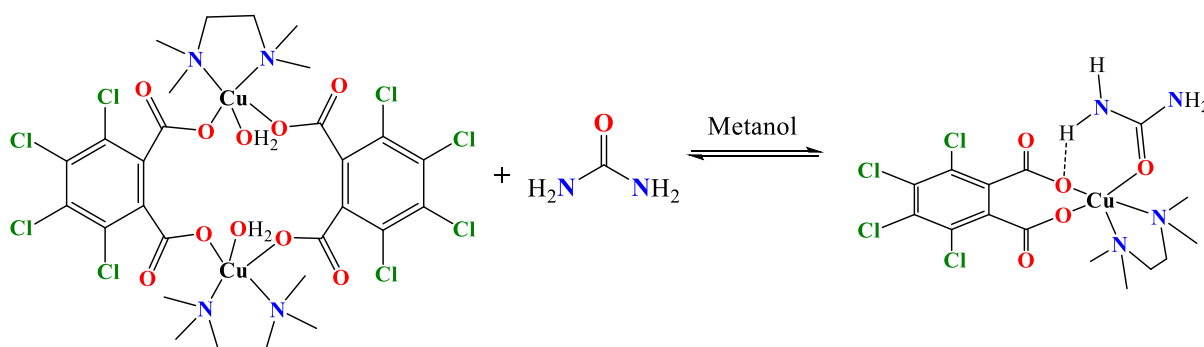
### 5.3.2 $[Cu_2L_2(Tmen)_2(H_2O)_2](1)$

La sal de Cu(II),  $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$  (0.2 mmol, 0.074 g) fue disuelta en 10 mL de metanol, y se adicionó a una solución de Tmen (0.2 mmol) en metanol (10 mL). Luego el dianión  $TClf$  (0.2 mmol, 0.075 g) fue solubilizado en una mezcla metanol-agua 5:1 (10 mL), se adicionó lentamente bajo agitación a temperatura ambiente a la mezcla de la sal de Cu con Tmen; la solución final de color azul profundo, se calentó a  $50^\circ C$  por tres minutos; posteriormente se enfrió en baño de hielo, se filtró, se descartó el sólido y se conservó el filtrado. El filtrado fue concentrado hasta 10 mL bajo presión reducida, el cual se dejó en reposo por 1 hora, se filtró y se desechó el  $KClO_4$  (sólido blanco) precipitado. Finalmente cristales de color azul profundo crecieron de la solución final por evaporación lenta del disolvente durante cinco días, los cuales fueron adecuados para difracción de rayos X de monocristal.

### 5.3.3 Estabilidad cinética del complejo **1** en solución

Una solución 2 mM del complejo **1** en metanol, fue llevada a una celda de cuarzo al espectrofotómetro UV-Vis para evaluar la estabilidad cinética del complejo a baja dilución, con una solución 1mM midiendo la absorción en 627 nm, cada tres minutos hasta completar de 90 minutos. Para determinar la estabilidad cinética a alta dilución, se realizó el mismo procedimiento en el espectrofotómetro, pero con una solución 0.036 mM del complejo **1** en metanol, teniendo en cuenta la banda de absorción a 285 nm.

### 5.3.4 $[Cu(Tmen)(L)Urea](1a)$



El complejo de Cu(II) **1** (0.02 mmol, 20 mg), fue llevado a sequedad a 125°C por 1 hora. En un matraz fue disuelta urea (0.1 mmol, 6 mg) en 10 mL de metanol anhidro; el compuesto **1** previamente secado, se solubilizó en 20 mL de metanol anhidro y se adicionó lentamente gota a gota cada 5s a la solución de urea bajo agitación continua a 50°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Finalmente el volumen de la solución fue reducido hasta 10 mL, los cristales adecuados para difracción de rayos X crecieron del filtrado obtenido por evaporación lenta del disolvente durante cinco días.

#### 5.4 TITULACIONES ESPECTROFOTOMETRICAS

Una solución stock 3mM del complejo **1** fue preparada en metanol, 2.5 mL de esta solución stock se llevó a una celda de cuarzo de 3 mL. Por otro lado se preparó una solución de analito: urea 2 M en metanol, alícuotas de esta solución de diferentes volúmenes fue adicionada a la solución de complejo. Al hacer cada adición se llevó a cabo una medición de la absorbancia y longitud de onda por espectroscopía UV-Vis, para obtener los perfiles de absorción y con ello el posterior cálculo de las constantes de asociación. El mismo procedimiento fue llevado a cabo con la solución stock 2mM del complejo **1** pero con soluciones de los analitos: dimetilurea (1M), tetrametilurea (1M), imidazolidona (0.22M), trimetilenurea (0.22M), biotina esterificada (0.028M) y N,N'-dimetilpropilenurea (0.028M).

#### 5.5 DETERMINACIÓN CONSTANTE DE ASOCIACION ( $K_a$ )

La constante de asociación  $K_a$ , indica la afinidad entre anfitrión y huésped para en la formación del nuevo complejo por interacciones intermoleculares; en relación a esto, con los datos obtenidos por técnicas como la espectroscopía UV-Vis, Resonancia Magnética Nuclear, Calorimetría Diferencial de Barrido, Fluorescencia, entre otras, ayudan al cálculo de la constante de asociación.

$$K_a = \frac{[C]}{([H]_0 - a \cdot [C])^a \cdot ([G]_0 - b \cdot [C])^b} \quad (\text{ec. 7})$$

Asumiendo una relación estequiométrica 1:1, la ec. 7 se desarrolla así:

$$[1^a] = K_a[H_1]_0[G_{urea}]_0 - K_a[1^a]([G_{urea}]_0[H]_0) + K_a[1^a]^2 \text{ ec.8}$$

Haciendo el ajuste de la {ec. 8 por ecuación cuadrática la ecuación final resulta ser:

$$[1^a] = \frac{1}{2} \left( \left( \frac{1}{K_a} + [H_1]_0 + [G_{urea}]_0 \right) - \sqrt{\left( \frac{1}{K_a} + [G_{urea}]_0 + [H_1]_0 \right)^2 + 4[H_1]_0[G_{urea}]_0} \right) \text{ ec. 9}$$

Si solo el anfitrión y el complejo final absorben radiación UV-Vis la absorción total (Y) estará dada por:

$$A_{obs} = A_1 + A_{1a} = \varepsilon_1 \cdot [H_1] + \varepsilon_{1a} \cdot [1^a] \text{ ec. 10}$$

Así se puede hacer el tratamiento final de datos por el método de mínimos cuadrados con la ecuación, al graficar la absorción total, en relación a la concentración de analito (ec.10).

$$Y = \varepsilon_1 \cdot [H_1] + \varepsilon_{1a} \cdot \left\{ \frac{1}{2} \left( \left( \frac{1}{K_a} + [H_1]_0 + [G_{urea}]_0 \right) - \sqrt{\left( \frac{1}{K_a} + [G_{urea}]_0 + [H_1]_0 \right)^2 + 4[H_1]_0[G_{urea}]_0} \right) \right\} \text{ ec.10}$$

Donde, [1a]: concentración de complejo **1a**; [H<sub>1</sub>]: concentración del complejo anfitrión **1** en equilibrio; [H<sub>1</sub>]<sub>0</sub>: concentración inicial del complejo anfitrión **1**; [G<sub>1</sub>]<sub>0</sub>: concentración inicial del analito urea; ε<sub>1</sub> y ε<sub>1a</sub>, coeficientes de extinción molar del complejo **1** y **1a**, respectivamente; A, A<sub>1</sub> y A<sub>1a</sub>, absorción total, absorción de 1 y de 1a, según corresponde.

## 6 CAPÍTULO VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 6.1 RECONOCIMIENTO MOLECULAR Y CARACTERIZACIÓN EN ESTADO SÓLIDO

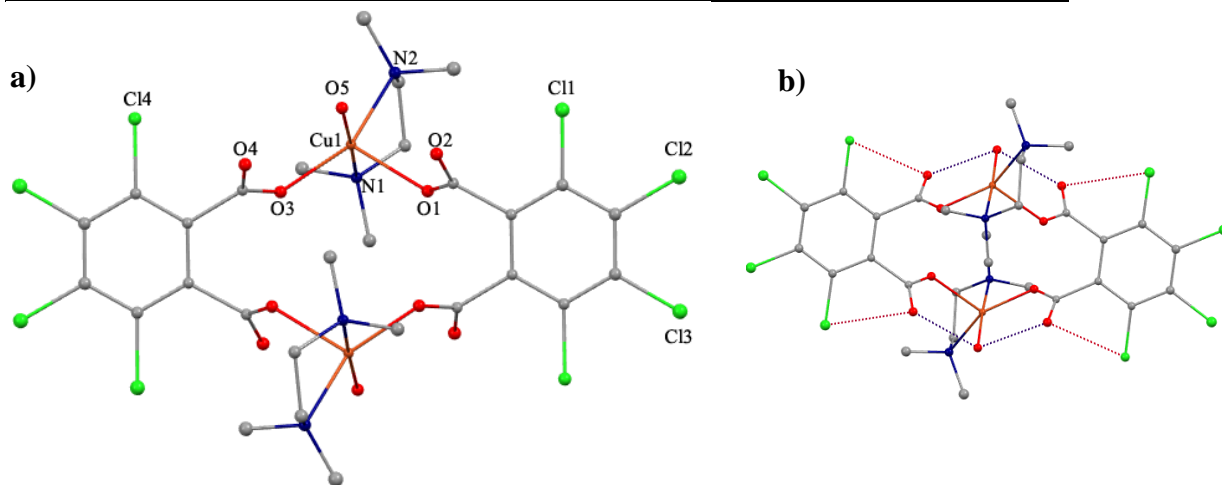
#### 6.1.1 Estudios cristalográficos. DRX de monocristal.

En el desarrollo de la presente investigación, fue sintetizado el complejo dinuclear **1**, del cual fue obtenido el monocristal en metanol. De este modo, se caracterizó por DRX-M; obteniendo así los datos cristalográficos y de refinamiento listados en la Tabla 2. Adicionalmente, el complejo **1** reaccionó con urea (**a.**) para generar la especie mononuclear **1a**, cuyo monocristal también fue obtenido en metanol; los parámetros cristalinos de **1a** también son mostrados en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Datos cristalinos y de refinamiento estructural reportados para **1** y **1a**.

COMPUESTO	<b>1</b>	<b>1a</b>
Fórmula	C <sub>28</sub> H <sub>36</sub> Cl <sub>8</sub> Cu <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>10</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>4</sub> Cu N <sub>6</sub> O <sub>7</sub>
Peso molecular (g mol <sup>-1</sup> )	999.29	619.77
Temperatura (K)	100(2)	293(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P 21/n	P-1
a (Å); α (°)	13.6430(6); 90	8.5433 (10); 92.06
b (Å); β (°)	8.9690(4); 111.84	8.9092 (11); 92.07
c (Å); γ (°)	17.3187(8); 90	17.723(2); 109(2)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1967.02(15)	1268.7(3)
Z	2	2
Densidad (calc.) (mg/m <sup>3</sup> )	1.687	1.622
Coef. de absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.681	1.330

<b>F(000)</b>	1012	634
<b>Tamaño de cristal (mm<sup>3</sup>)</b>	0.281 x 0.213 x 0.114	0.374 x 0.342 x 0.128
<b>Intervalo <math>\theta</math> registro de datos (°)</b>	1.635 a 25.349	2.303 a 27.103°.
<b>Intervalo de índices</b>	-16 $\leq$ h $\leq$ 14, 10 $\leq$ k $\leq$ 10, 20 $\leq$ l $\leq$ 20	-10 $\leq$ h $\leq$ 10, -11 $\leq$ k $\leq$ 11, -22 $\leq$ l $\leq$ 22
<b>Reflexiones colectadas</b>	16378	27199
<b>Datos/restricciones /parámetros</b>	3609 / 3 / 245	5569 / 345 / 418
<b>Índices finales R<sub>1</sub>; wR<sub>2</sub></b>	0.0222; 0.0566	0.0286; 0.0731
<b>Min., max.<math>\Delta\rho</math> (e Å<sup>3</sup>)</b>	0.370, -0.347	0.567, -0.504



**Figura 12.** a) Estructura cristalina de **1** y b) Interacciones no covalentes más importantes del cristal **1**, los elipsoides son mostrados con 30% de nivel de probabilidad, y son enumerados los principales en los cuales intervienen. Los átomos de hidrógeno no son mostrados para mayor claridad.

La Tabla 3 contiene los ángulos y distancias de enlace seleccionados alrededor de los átomos de cobre (II) para el complejo **1**. La reacción entre el acuo-complejo [Cu(Tmen)(H<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y la sal de tetraclorofalato de potasio en una mezcla metanol/ agua (V/V, 5:1) dio el complejo **1**, en buenos rendimientos (> 90%) como cristales de color azul adecuados para difracción de rayos X. El análisis reveló que el compuesto **1** es un complejo dinuclear neutro centro simétrico de cobre (II), el cual cristalizó en el grupo especial de P21/n

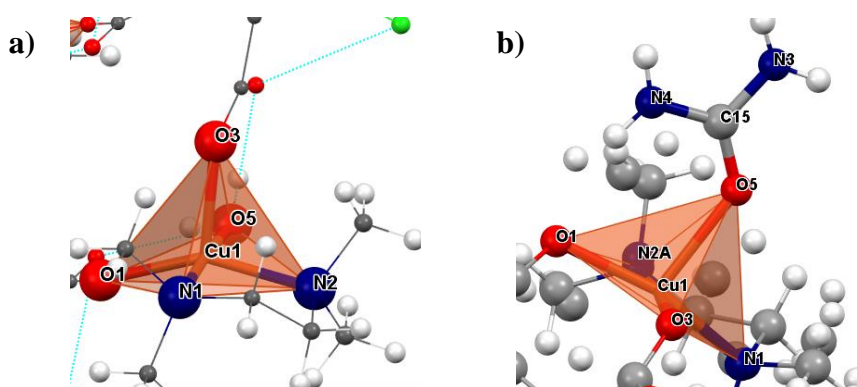


en un sistema cristalino triclinico (Figura 12), con dos moléculas por celda unidad y media molécula en la unidad asimétrica.

**Tabla 3.** Longitudes y ángulos de enlace seleccionados para determinar la geometría del compuesto **1**.

Distancias (Å)		Ángulos (°)			
Cu-Cu	5.45				
Cu1-O5	1.96(13)	O1-Cu1-O5	92.9(6)	N1-Cu1-N2	86.57(6)
Cu1-O3	2.16(13)	O1-Cu1-N1	86.7(6)	O1-Cu1-O3	111.48(5)
Cu1-O1	1.98(13)	O5-Cu1-N1	175.8(6)	O5-Cu1-O3	90.36(5)
Cu1-N1	2.092(16)	O1-Cu1-N2	151.80(6)	N1-Cu1-O3	93.57(6)
Cu1-N2	2.028(16)	O5-Cu1-N2	91.74(6)	N2-Cu1-O3	96.27(6)

La unidad asimétrica contiene un cobre coordinado a cinco átomos [Cu(N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)] con dos sitios ocupados por la diamina y tres sitios por átomos de oxígeno de los dos grupos carboxilatos y de una molécula de agua. El parámetro tau de Addison ha sido usado para describir la distorsión alrededor de la geometría de coordinación, ( $\tau$  = diferencia entre los dos más grandes ángulos/60 para los cinco centros coordinados al metal, que permiten la distinción, entre bipirámide trigonal, idealmente  $\tau$ =1 y pirámide cuadrada idealmente  $\tau$  = 0. (43) Bajo esta premisa, la geometría de coordinación del complejo **1** es pirámide de base cuadrada,  $\tau$  = 0.3 (Figura 13 a)). La distancia Cu...Cu es 5,45 (7)Å y el macrociclo está formado por 14 átomos que contienen dos ligandos puente TCIf.



**Figura 13.** Geometría del Cu(II) en los monocristales difractados de los compuestos a) **1**, b) **1a**.

La combinación de Cu(II) con ácidos multicarboxílicos ha formado uno de los más grandes subgrupos en compuestos metal-orgánicos y a pesar de esto, hay pocos ejemplos de complejos de coordinación con ácido tetracloroftálico y todas estas estructuras poliméricas supramoleculares, con ligandos monodentados donadores de N tales como: pirazoles, diacnamida, 1,2-di(4-piridil)etileno, ligantes radical nitróxido (68) y también ha sido reportado el polímero de coordinación  $[\text{Cu}_2(\text{L})_2(\text{H}_2\text{O})_6 \cdot 2(\text{H}_2\text{O})]_n$  (69)(70)(71).

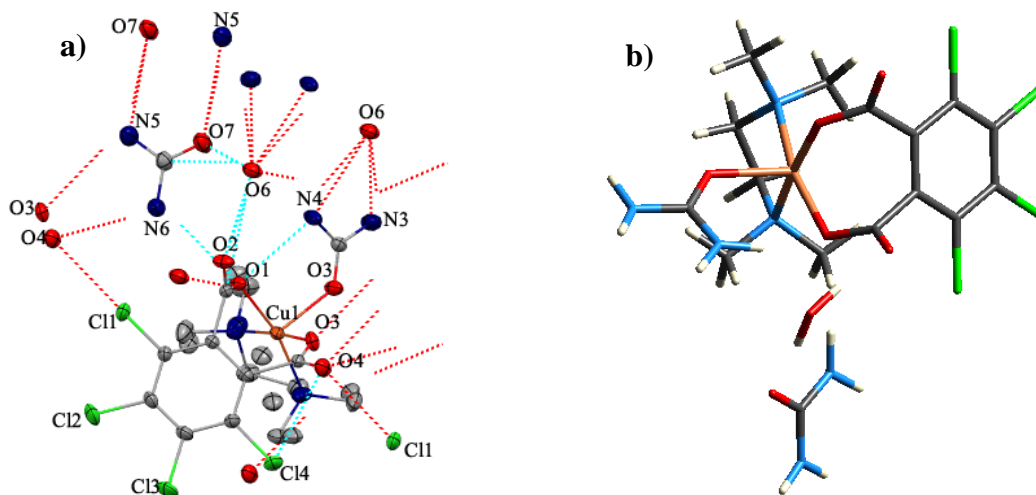
Bajo este horizonte, el compuesto **1** es el primer macrociclo reportado con el anión tetracloftalato. La formación del macrociclo puede ser un resultado del uso de sistemas ternarios con ligandos robustos como L y los ligandos multisustituídos donadores de N como Tmen.

**Tabla 4.** Ángulos y distancias de las interacciones de mayor interés del monocristal de **1**.

<b>Interacciones de enlace de hidrógeno</b>			
<b>D-H<math>\cdots</math>A</b>	<b>D-A [Å]</b>	<b>H<math>\cdots</math>A [Å]</b>	<b><math>\angle</math> (°)</b>
<b>O-5H5b<math>\cdots</math>O2</b>	2.631(19)	1.821(15)	162.4(2)
<b>O5-H5a<math>\cdots</math>O4</b>	2.628(18)	1.813(15)	163.68(2)
<b>C10-H10b<math>\cdots</math>O2</b>	3.385(18)	2.451(14)	157.27(2)
<b>C12-H12a<math>\cdots</math>O4</b>	3.505(18)	2.548(14)	165.54(2)
<b>Interacciones de enlace de halógeno</b>			
<b>D-X<math>\cdots</math>A</b>	<b>D-A [Å]</b>	<b>X<math>\cdots</math>A [Å]</b>	<b><math>\angle</math> (°)</b>
<b>C2-C11<math>\cdots</math>O2</b>	3.051	3.124	71.93
<b>C5-C14<math>\cdots</math>O4</b>	3.069	3.162	70.34

El compuesto **1** presentó interacciones inter e intramoleculares de enlace de hidrógeno, las cuales son listadas en la Tabla 4. El complejo **1** exhibió interacciones de enlace de hidrógeno fuertes del tipo O-H $\cdots$ O intramoleculares, en promedio la distancia de enlace H $\cdots$ O fue 1.817 Å y el ángulo 163.29° indicando contacto cercano y buena direccionalidad entre el átomo de hidrógeno y el oxígeno; y otras interacciones intermoleculares moderadas del tipo C-H $\cdots$ O con distancia de H $\cdots$ O y ángulo en promedio de 2.4995 Å y 161.4°, aunque si bien es una distancia corta entre el átomo de hidrógeno y de oxígeno, es muy cercano al valor de la suma del radio de Van der Waals para estos dos, y su direccionalidad es 20° menor al ángulo ideal (180°)(21,23).

Por otro lado interacciones intermoleculares de enlace de halógeno hacen parte del empaquetamiento cristalino de las dos moléculas de estudio, en el complejo **1** interacciones intramoleculares de tipo C-Cl $\cdots$ O con una distancia media de 3.143 Å menor a la suma de los radio de Van der Waals entre el átomo de oxígeno y cloro (3.2 Å), pero con una direccionalidad baja 71.13° con respecto al ángulo común para el tipo de enlace de halógeno (180°)(72)(73).



**Figura 14.** a) Interacciones no covalentes de **1a**, b) Estructura cristalina de **1a**. Los elipsoides son mostrados con 30% de nivel de probabilidad, y son enumerados los principales en los cuales intervienen. Los átomos de hidrógeno en a), no son mostrados por mayor claridad.

El complejo **1** reaccionó con la molécula de urea para obtener el complejo **1a**, del cual se obtuvo un cristal azul, que fue difractado por DRX-M como se muestra en la Figura 14 a) y los parámetros cristalográficos mostrados en la Tabla 2. El análisis indicó que el cristal obtenido es un complejo mononuclear de Cu(II), que cristalizó en el sistema cristalino triclinico y grupo espacial P-1; cada celda unitaria contiene dos moléculas **1a** y la unidad asimétrica consta de una molécula de complejo **1a**, en la cual el átomo de cobre se encuentra pentacoordinado [Cu(N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)], los dos átomos de nitrógeno de la diamina, dos átomos de oxígeno de los carboxilatos y un átomo de oxígeno de la molécula de urea; además, una

molécula de urea y otra de agua se encuentran libres sin coordinar el átomo de cobre pero hacen parte del empaquetamiento cristalino. El factor  $\tau$  para **1a** fue de 0.1815, exhibiendo así, una geometría de pirámide de base cuadrada con distorsión (Figura 13 b)), como se analiza en la distancia apical entre el átomo de cobre y el oxígeno (Tabla 5), donde los ángulos y distancia de enlace seleccionados indican que la distancia del Cu con los átomos de los ligantes en la base piramidal corresponde aproximadamente a 2.0Å mientras que en la posición apical es  $>2.0\text{Å}$  por la distorsión del EJT.

**Tabla 5.** Ángulos y distancias seleccionados con respecto al átomo de Cu(II).

Distancias (Å)		Ángulos (°)			
<b>Cu1-O5</b>	2.205(14)	<b>O1-Cu1-O5</b>	99.05(5)	<b>N1-Cu1-N2</b>	86(6)
<b>Cu1-O3</b>	1.97(13)	<b>O1-Cu1-N1</b>	166.21(14)	<b>O1-Cu1-O3</b>	88.34(6)
<b>Cu1-O1</b>	2.00(13)	<b>O5-Cu1-N1</b>	96.7(5)	<b>O5-Cu1-O3</b>	90.31(6)
<b>Cu1-N1</b>	2.039(3)	<b>O1-Cu1-N2</b>	90.2(5)	<b>N1-Cu1-O3</b>	91.88(12)
<b>Cu1-N2</b>	2.046(3)	<b>O5-Cu1-N2</b>	92.3(6)	<b>N2-Cu1-O3</b>	177.1(16)

**Tabla 6.** Ángulos y distancias de las interacciones de mayor interés del monocristal de **1a**.

Interacciones de enlace de hidrógeno			
D-H...A	D-A [Å]	H...A [Å]	$\angle$ (°)
<b>N4-H4...O1</b>	2.946(2)	2.14(2)	159(3)
<b>N4-H4B...O6</b>	2.925(2)	2.168(2)	151(3)
<b>N3-H3B...O6</b>	2.969(3)	2.166(2)	154(3)
<b>O6-H6C...O2</b>	2.787(2)	1.945(17)	174(3)
<b>O6-H6D...O7</b>	2.714(2)	1.876(16)	176(3)
<b>N5-H5B...O7</b>	3.064(3)	2.226(19)	172(3)
Interacciones de enlace de halógeno			
D-X...A	D-A [Å]	X...A [Å]	$\angle$ (°)
<b>C5-C14...O4</b>	3.047	3.054	73.37
<b>C2-C11...O4</b>	4.766	3.043	175.79

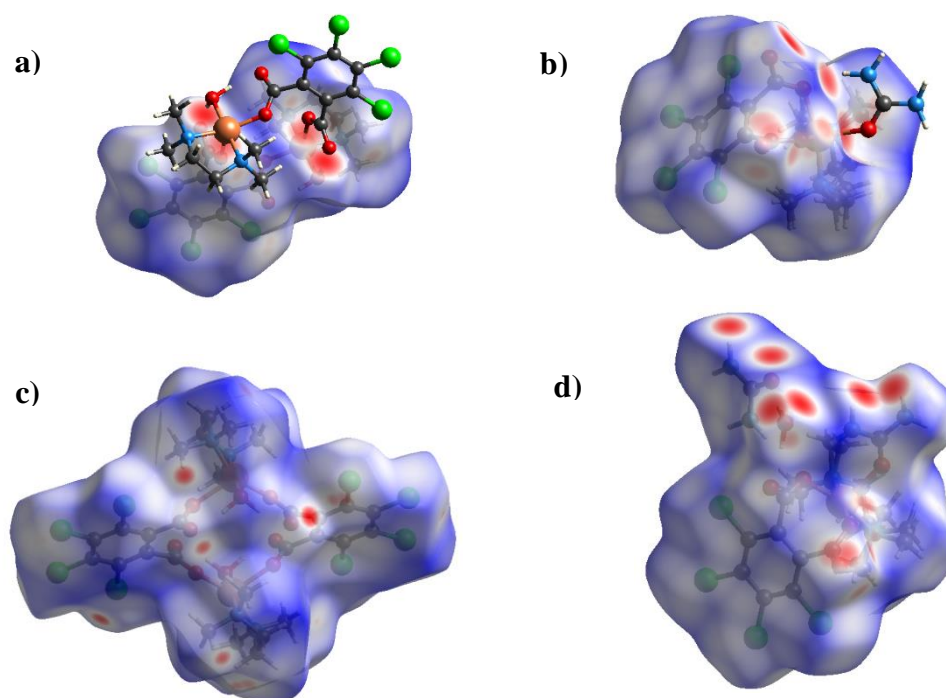
Tal como se observa en la Tabla 6 y la Figura 14, en el cristal 1<sup>a</sup> se dilucidan interacciones de enlace de hidrógeno fuertes del tipo O-H...O y N-H...O, en promedio las distancias de enlace aceptor-hidrógeno es de 2.076 Å (menor a la suma de los radio de Van der Waals de oxígeno e hidrógeno 2.702) y con alta direccionalidad, pues todas las interacciones estaban en el intervalo de 155°-176°; cabe resaltar que además de visualizar una molécula de urea coordinada con el átomo de Cu(II), también se encuentra otra molécula libre dentro de la

unidad asimétrica del cristal, las moléculas libres de urea entre cada celda unidad forman sintones entre sí, propagando así la red cristalina. Por otro lado, la molécula de urea coordinada al átomo de cobre, también presenta una interacción intramolecular, siendo cooperativa con el enlace de coordinación; corresponde a la interacción resaltada en la Tabla 6, N4-H4...O1 de corta distancia aceptor-hidrógeno y buena angularidad de 159°. La importancia de este tipo de contactos no covalentes se da en sistemas biológicos y bioquímicos, en la tautomerización y cambios conformacionales de las biomoléculas, también en materiales de auto organización, fármacos y en la ingeniería de cristales en general (74,75). Otras interacciones no covalentes son de halógeno, sin embargo son más débiles debido a que su distancia de enlace es más larga.

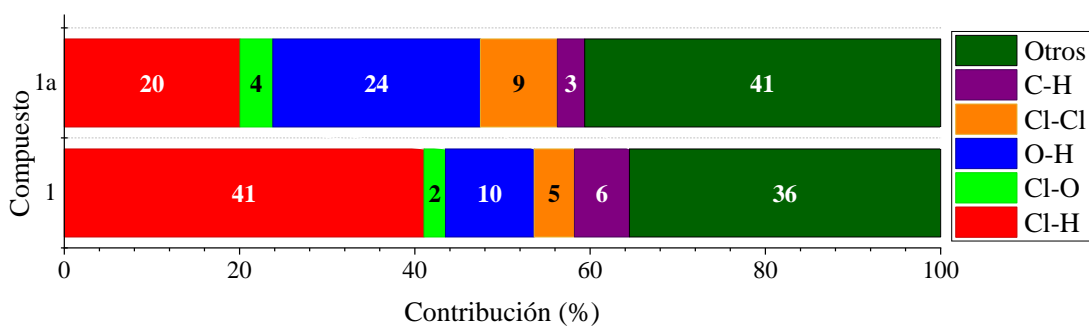
### 6.1.2 *Análisis de superficie de Hirshfeld*

La representación de los puntos de contacto de una molécula dentro de una red cristalina es conseguida por medio del análisis de superficie de *Hirshfeld*, discriminando así las interacciones del empaquetamiento cristalino. El mapa de superficies representa con color rojo las interacciones intermoleculares de menor distancia (menores al radio de Van der Waals), el blanco alrededor del radio de Van der Waals y el azul los contactos de mayor distancia (76).

Las áreas rojas en la Figuras 15 a), y b) corresponden a las interacciones intramoleculares, la Figura 15 a) presenta interacciones del tipo del tipo de O-H...O para el complejo **1**. Entre tanto las superficies rojas de la Figura 15 b) indican la interacción del tipo N-H...O cuando la urea es coordinada al compuesto **1**, representando así la cooperatividad y complementariedad de los grupos N-H y C=O del sistema al coordinar la urea al átomo de Cu(II). Además, los contactos intermoleculares para los tres cristales se visualizan en las Figuras 15 c), y d). Para el monocristal de la especie **1**, en la Figura 15 c), se observan cuatro áreas rojas correspondientes a contactos del tipo C-Cl...O, un poco difusas. Los contactos intermoleculares para el compuesto **1a** se observan en la Figura 15 d) en el cual se presentan puntos rojos bien definidos para las superficies y contactos O...H-O y N-H...O, los contactos de enlace de halógeno también están presentes pero son un tanto más difusos.



**Figura 15.** Superficies de Hirshfeld  $d_{\text{norm}}$  con los contactos intramoleculares de: a) **1**, b) **1a**; y los contactos intramoleculares de: c) **1**, d) **1a**.



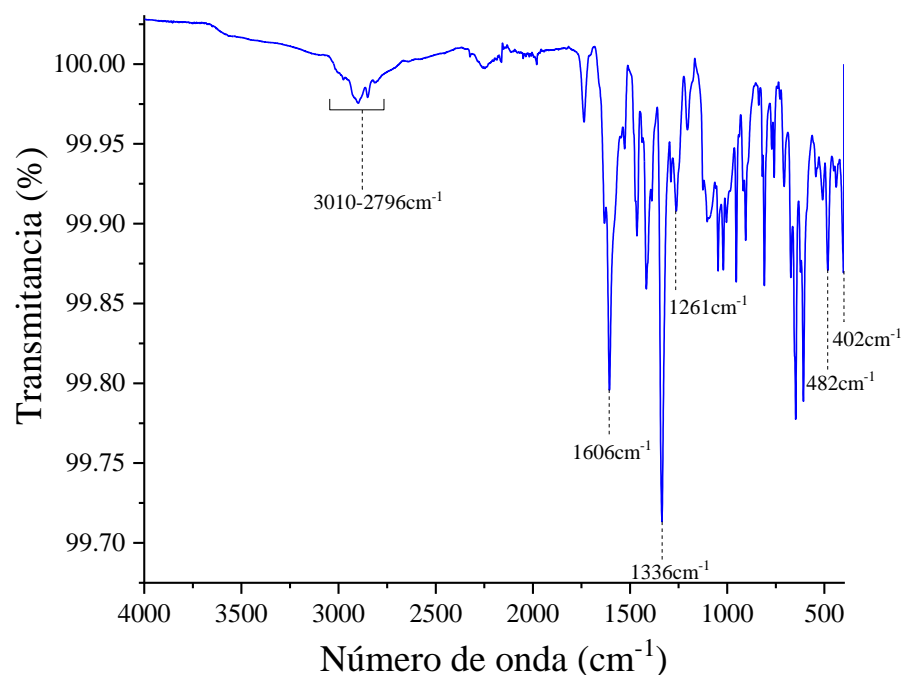
**Figura 16.** Porcentaje de contribución a las áreas superficiales de *Hirshfeld* para los contactos cercanos de las moléculas **1** y **1a**.

Las superficies de *Hirshfeld* proporcionan un análisis cualitativo de los contactos en la red cristalina; sin embargo un análisis cuantitativo a partir de las superficies de *Hirshfeld* solo es logrado debido la relación de  $d_i$  y  $d_e$  (distancias internas y externas a los núcleos más cercanos a la superficie de *Hirshfeld*) (77). En la Figura 16 se representan las contribuciones de los

diferentes ambientes moleculares que dan estabilidad al empaquetamiento cristalino para **1**, y **1a**. Bajo este contexto, las interacciones Cl $\cdots$ H predominan para el compuesto **1** con 41 %, indicando que el empaquetamiento cristalino se ve afectado en mayor medida por interacciones del tipo Cl $\cdots$ H; aunque este contacto es visto en el compuesto **1a**, tan solo llega a ser del 20% de contribución, que puede ser causa de solo una molécula de L que coordina al átomo de Cu(II). Las contribuciones de tipo O $\cdots$ H que representan los enlaces de hidrógeno, tienen un bajo porcentaje de 10% para **1**, comparado con el 24% para **1a**, conduce a que una cuarta parte de su ambiente molecular es estabilizado por enlaces de hidrógeno. De manera análoga el complejo **1a** tiene interacciones del tipo X $\cdots$ X (9%), están en menor proporción para **1**. Otros contactos intermoleculares como H $\cdots$ H, N $\cdots$ H y O $\cdots$ O, también están presentes.

### 6.1.3 Espectroscopía FTIR

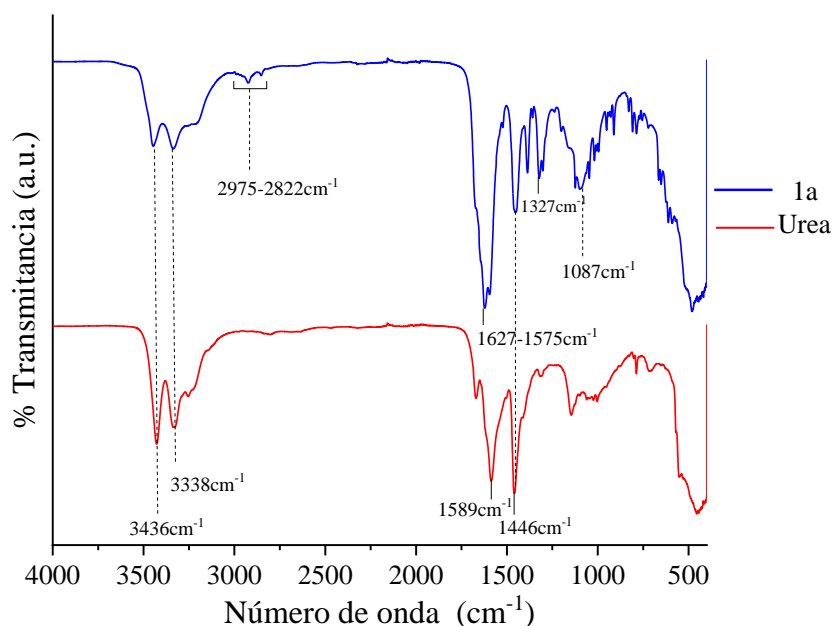
En la Figura 17, se muestra el espectro FTIR-ATR del compuesto **1** y los modos vibracionales correspondientes. El complejo está coordinado en la primera esfera de coordinación por una molécula de agua, que presenta una banda  $\nu(\text{O-H})$  en  $3282\text{ cm}^{-1}$ ; sin embargo el espectro no presenta dicha banda debido a que el compuesto fue previamente secado. Otro grupo de bandas débiles características se presentan en el intervalo de  $3010\text{-}2796\text{ cm}^{-1}$ , debidas a la vibraciones de estiramiento aromático C-H, además de  $\nu(\text{C-H})_s$  y  $\nu(\text{C-H})_{as}$  del grupo  $-\text{CH}_3$  de Tmen(78).



**Figura 17.** Espectro FTIR del compuesto 1.

Los modos vibracionales en  $1606\text{cm}^{-1}$  y  $1336\text{cm}^{-1}$ , son debidos a los estiramientos simétricos  $\nu(\text{OCO})_s$  y asimétricos  $\nu(\text{OCO})_{as}$  del grupo carboxilato respectivamente. A partir de la diferencia de  $\bar{\nu}$  entre  $\nu(\text{OCO})_s$  y  $\nu(\text{OCO})_{as}$  ( $\Delta\nu(\text{OCO})$ ), se puede determinar el tipo de coordinación del carboxilato con el átomo de Cu(II); es así como se obtiene un valor de  $\Delta\nu(\text{OCO}) = 270\text{cm}^{-1}$ , lo cual indica que el carboxilato coordina al Cu(II) de forma monodentada(79). El estiramiento del enlace C-N de Tmen se encuentra a  $1261\text{cm}^{-1}$ ; otras bandas medianas en  $482\text{cm}^{-1}$  y  $402\text{cm}^{-1}$ , se deben a los estiramientos  $\nu(\text{Cu-O})$  y  $\nu(\text{Cu-N})$ , respectivamente. (65).



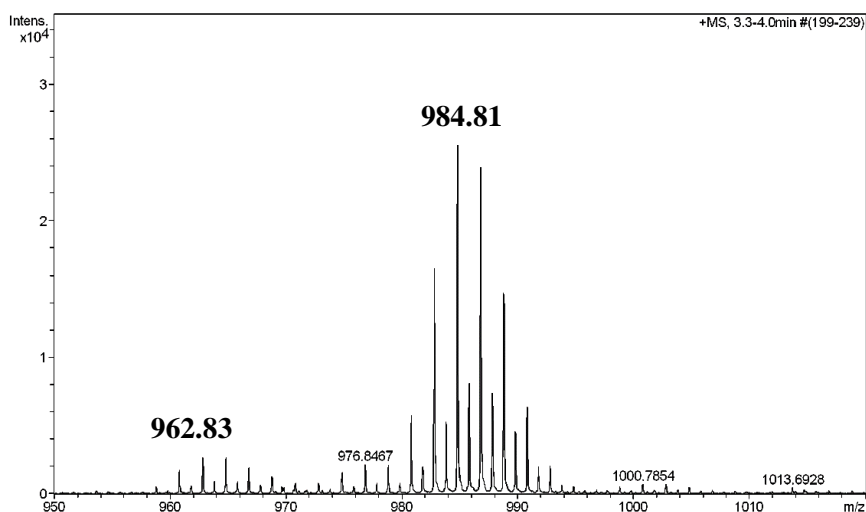


**Figura 18.** Comparación espectros FTIR del cristal **1a** (línea azul) con la molécula de urea pura (línea roja).

Se realizaron los estudios vibracionales para **1a** y la molécula de urea pura por espectroscopía FTIR. En la Figura 18 se muestran la comparación de los espectros FTIR para los compuestos **1a** y urea. Las bandas en común para la urea y **1a** en  $3436\text{ cm}^{-1}$ ,  $3338\text{ cm}^{-1}$  y  $1446\text{ cm}^{-1}$ , corresponden a los modos vibracionales  $\nu_a(\text{NH}_2)$ ,  $\nu_s(\text{NH}_2)$  y  $\nu(\text{CN})$ , respectivamente(67). La señal en  $1586\text{ cm}^{-1}$  para la urea corresponde al modo vibracional C=O del grupo carbonilo; comparativamente, la señal de  $(1627-1575)\text{ cm}^{-1}$  es debido al grupo carbonilo pero en el compuesto **1a**. Como se aprecia la banda C=O para el complejo **1a** se encuentra más ensanchada por dos posibles razones: se están traslapando entre sí, la señal carbonilo de la urea y del complejo de partida, y también, porque al estar coordinada la urea al átomo de oxígeno la señal sufre un ensanchamiento. Esta señal del carbonilo en **1a** también sufre un desplazamiento en relación a la determinada para el complejo **1**(Figura 17) y en urea, indicando que es allí donde se produce la coordinación con el centro metálico(64). Otras señales de interés para la urea es en  $1144\text{ cm}^{-1}$  para  $\rho(\text{NH}_2)$ , mientras que el complejo **1a**, conserva aún las señales en:  $(2975-2822)\text{ cm}^{-1}$ ,  $1327\text{ cm}^{-1}$  y  $1087\text{ cm}^{-1}$ , como se determinó para **1** corresponden a  $\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$  o  $\nu(\text{C-H})$  del grupo  $-\text{CH}_3$ ,  $\nu(\text{C=O})_{\text{as}}$  y C-Cl, respectivamente(80).

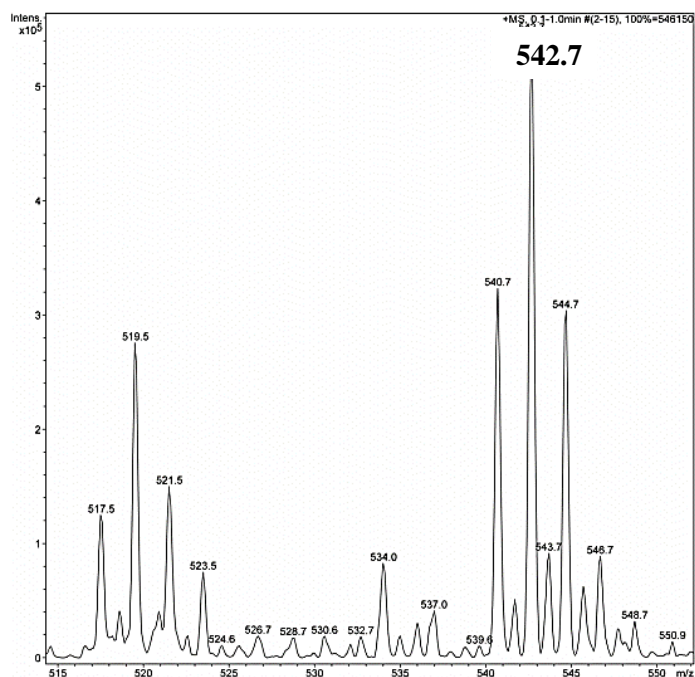
#### 6.1.4 Espectrometría de masas

La especie dimérica **1** fue detectada en una solución en metanol por espectrometría de masas ESI. En un barrido de carga positiva, el espectro de **1** mostró esencialmente dos fragmentos que pueden ser asignados al complejo protonado  $[1+H]^+$  (962.83 m/z) y un segundo más abundante correspondiente al complejo más un sodio  $[1+Na]^+$  (984.81 m/z) (Figura 19)), ambas señales con pérdida de sus dos ligantes de agua.



**Figura 19.** Espectro de masas ESI<sup>+</sup> de soluciones de **1** en metanol (3.0 mM).

De la misma manera el espectro de masas del complejo **1a**. fue conseguido a partir de una solución en metanol de los monocristales determinados por DRX-M. En la Figura 20 se observan los patrones isotópicos para el complejo **1a** protonado, en el cual el ion molecular se encuentra en 542.7 m/z, determinado por un barrido de carga positiva por el método de ionización ESI<sup>+</sup>.



**Figura 20.** Espectro de masas ESI<sup>+</sup> en solución compuesto **1a** en metanol.

## 6.2 RECONOCIMIENTO MOLECULAR EN SOLUCIÓN

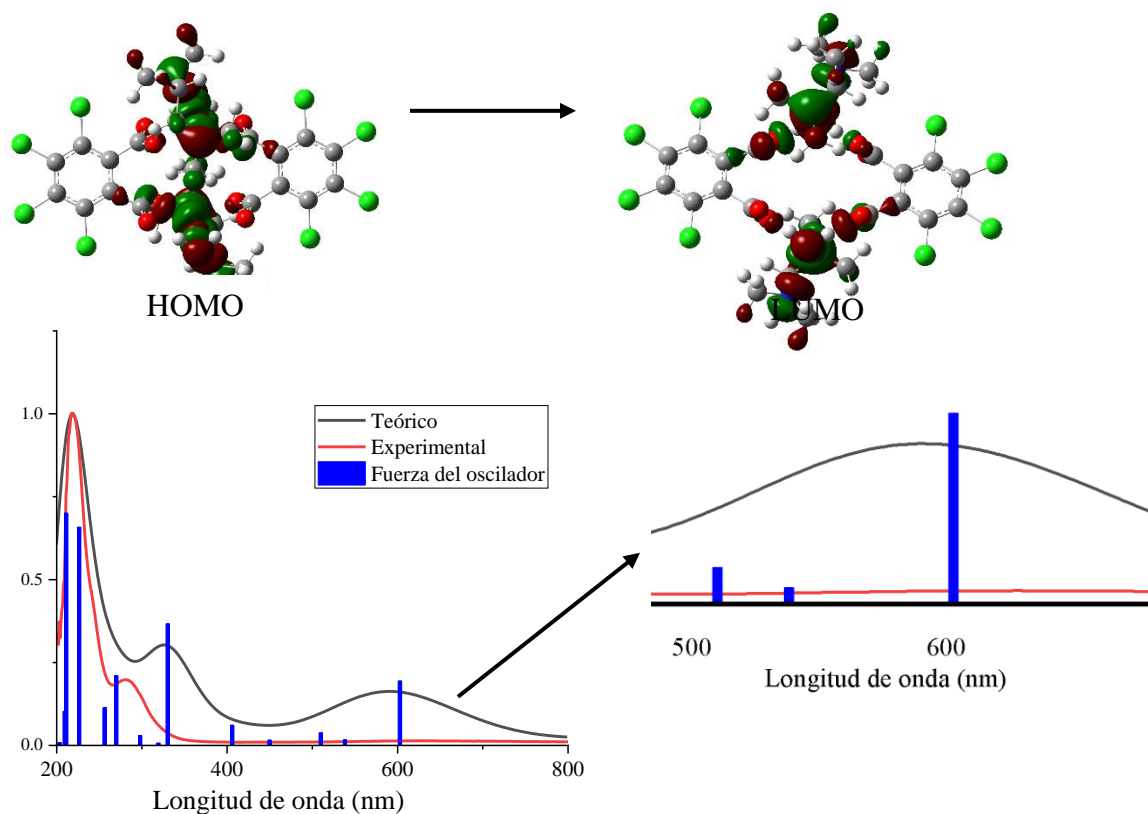
### 6.2.1 Espectroscopía UV-Vis: análisis experimental y teórico de los complejos **1** y **1a**.

El compuesto **1** fue caracterizado por absorción de radiación UV- Vis. Los coeficientes de absorción calculados a partir de la regresión lineal la relación entre concentración vs absorbancia, precisan que el compuesto **1** presenta un mayor  $\epsilon$  para las dos primeras señales de absorción de las tres bandas más intensas como se enlista en la Tabla 7 para las especies absorbentes en metanol. De este modo, las tres bandas principales del complejo, se deben las dos primeras a transiciones interligante y de transferencia de carga ligante-metal, y del tipo  $n \rightarrow \pi^*$  o  $\pi \rightarrow \pi^*$ , según las reglas de selección son altamente energéticas; mientras que una tercera banda en 625 nm corresponde a una mezcla de transiciones de transferencia de carga ligante-metal- y transiciones prohibidas  $d-d$ . Esta premisa es corroborada por modelamiento teórico a continuación.

**Tabla 7.** Coeficientes de extinción molar para el compuesto **1**.

Compuesto	$\lambda_{\text{abs}}$ ( $\log \epsilon$ )
<b>1</b>	218 (4.76); 280 (4.04); 627 (2.37)

El cálculo del espectro electrónico para el complejo **1** se muestra en la Figura 21, en la cual se observan respectivamente los espectros teórico y experimental, en rojo y negro, y las barras azules corresponden a la fuerza del oscilador en el modelamiento. Como se observa los dos espectros, teórico y experimental, tienen un comportamiento similar, lo que puede llevar al cálculo y comparaciones, de las transiciones vibroelectrónicas de interés.



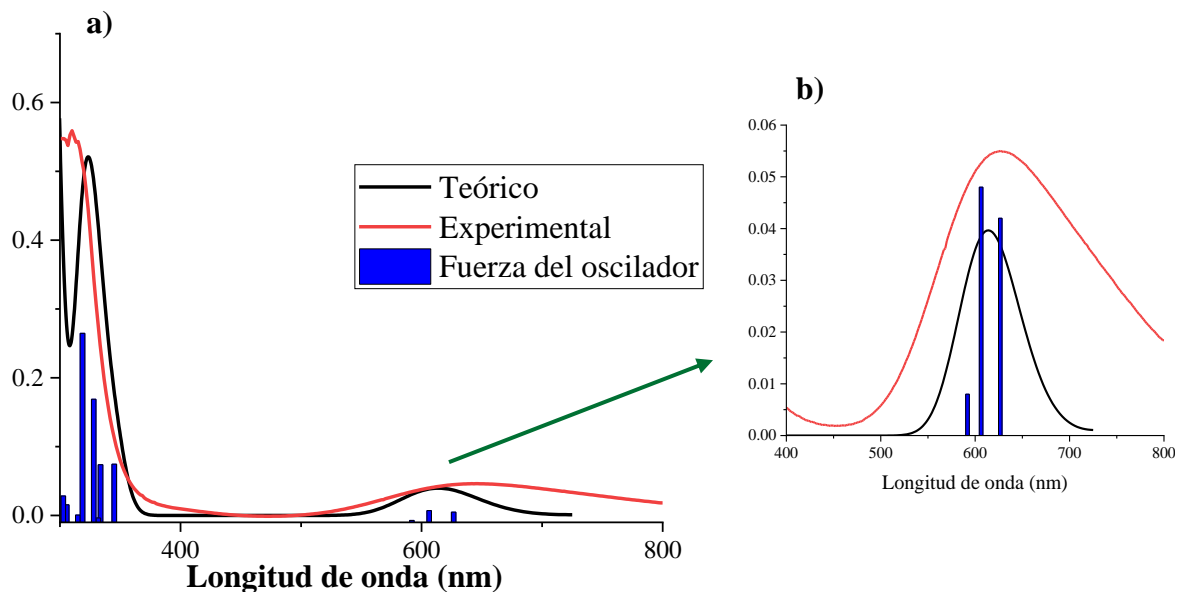
**Figura 21.** Los esquemas superiores representan los orbitales frontera involucrados en la banda de menor absorción (625 nm). En la parte inferior se representa el espectro UV-Vis teórico y experimental para el complejo **1**, y el acercamiento de la banda a 625 nm.

En la Tabla 8, se enlistan los valores correspondientes a las transiciones electrónicas a la respectiva longitud de onda y fuerza del oscilador (se tomó valor de fuerza de oscilador mayor a 0.04 para representar las transiciones de mayor absorción). Según los datos obtenidos se observa que por encima de 270 nm las transiciones electrónicas que tienen lugar corresponden principalmente a la transición de transferencia de carga ligante-metal, además de las transiciones prohibidas *d-d*; los orbitales moleculares de la transición molecular debida a la banda en ~600 nm son también esquematizados en la parte superior de la Figura 21, en la cual se observa que la transiciones podrían estar íntimamente relacionadas con la transferencia de carga ligante-metal (especialmente a *tmen*), e incluso transiciones entre los orbitales *d* del metal. Las principales transiciones en se presentan en los orbitales frontera: H-7→LUMO, H-10→LUMO y H-16→LUMO. A partir del descenso de 256 nm de longitud de onda las transferencias son interligante del ftalatotetraclorado hacia la diamina. Como se determina a 226 nm con la pérdida de 18% de densidad de TCIf y la ganancia de 10% de Tmen.

**Tabla 8.** Transiciones electrónicas de interés para calcular el espectro teórico de 1.

Longitud de onda (nm)	Fuerza del oscilador	Transiciones electrónicas	% de densidad electrónica en el estado inicial ( $E_i$ )				Diferencia de densidad electrónica ( $E_f - E_i$ )			
			Cu	L	Tmen	H <sub>2</sub> O	Cu	L	Tmen	H <sub>2</sub> O
603	0,047	H-7→LUMO (52%)	21	64	13	2	14	-27	10	3
		H-5→LUMO (13%)								
330	0,088	H-22→LUMO (15%)	20	68	8	4	14	-28	12	2
		H-10→LUMO (41%)								
		H-7→LUMO (15%)								
270	0,050	H-22→LUMO (12%)	15	69	14	2	16	-28	9	3
		H-16→LUMO (69%)								
256	0,027	H-24→LUMO (12%)	26	42	24	8	10	-15	4	0
		H-17→LUMO (41%)								
226	0,158	H-31→LUMO (20%)	38	49	11	2	5	-18	10	3
		H-28→LUMO (22%)								
		H-26→LUMO (10%)								
		H-14→LUMO (14%)								
211	0,168	H-22→LUMO (15%)	30	39	23	7	9	-14	4	0
		H-17→LUMO (39%)								
140	0,070	H-33→LUMO (51%)	43	39	15	3	2	-12	7	2
		H-26→LUMO (18%)								

De manera análoga a **1** se llevó a cabo el modelamiento teórico para el cristal **1a** en el cual el espectro teórico coincide con el experimental en longitud de onda y absorbancia (ver Figura 22. a)); el espectro simulado de la Figura 22. b) consta de un acercamiento en la región de 500-800nm para visualizar más claramente las transiciones implicadas en esta región espectral, ya que debido a que son transiciones débiles y poco energéticas es difícil considerarlas a bajas concentraciones.



**Figura 22.** Espectro UV-Vis teórico y experimental para a) complejo **1a** y b) acercamiento del espectro banda de 500-800nm.

Al igual que en el tratamiento del complejo **1** se seleccionaron las fuerzas de oscilador más grandes dado que éstas son las que mayor absorción ocasionan con su respectiva transición y longitudes de onda como se enlista en la Tabla 9. Las fuerzas de oscilador en 602, 581 y 567 nm, si bien tienen un valor pequeño son de gran interés pues corresponden a la señal que en la cual se identifica el reconocimiento de urea.

**Tabla 9.** Transiciones electrónicas de interés para calcular el espectro teórico de **1a**.

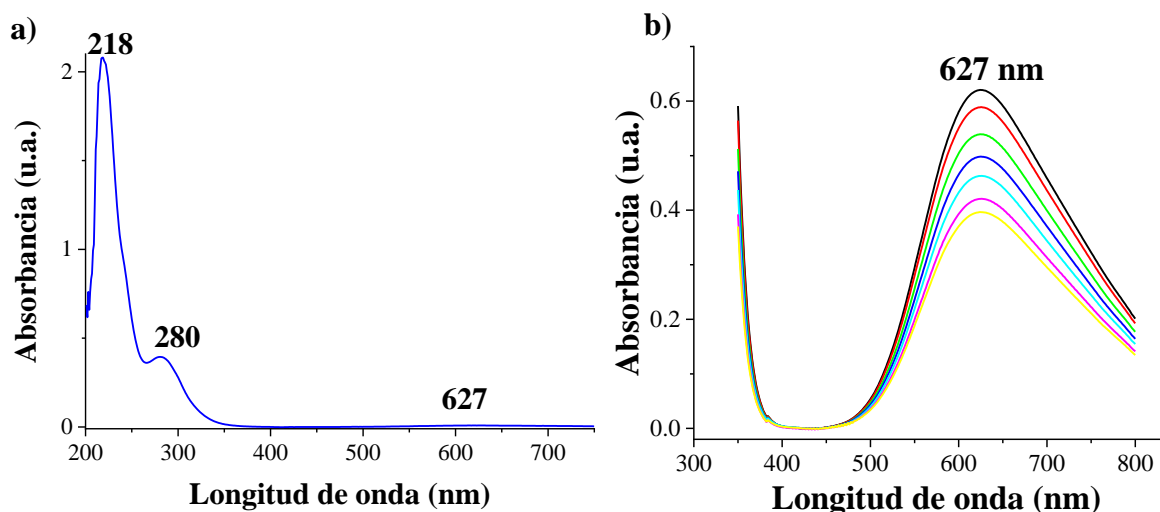
Longitud de onda (nm)	Fuerza del oscilador	Transiciones electrónicas	Diferencia de densidad electrónica ( $E_f - E_i$ )			
			Cu	L	Urea	Tmen
602	0,0021	H-17→LUMO (31%)	24	-27	-6	10
		H-7→LUMO (14%)				
		H-6→LUMO (11%)				
581	0,0024	H-17→LUMO (13%)	25	-27	-8	11
		H-16→LUMO (22%)				
		H-7→LUMO (10%)				
		H-6→LUMO (11%)				
567	0,0004	H-22→LUMO (41%)	20	-14	-12	7
303	0,0252	H-1→LUMO (43%)	35	-45	-1	11
294	0,0387	H-4→LUMO (68%)	56	-64	-5	13
270	0,0152	H-5→LUMO (17%)	10	-11	-1	2
		H-4→L+1 (22%)				
270	0,0228	HOMO→L+1 (27%)	5	-5	-1	2
255	0,0160	H-1→L+1 (15%)	-1	1	-1	0
250	0,0241	H-16→LUMO (10%)	48	-20	-39	11
		H-8→LUMO (52%)				

De esta manera se puede determinar en la Tabla 9 las primeras tres transiciones electrónicas corresponden a las transferencia de carga ligante-metal tanto del L como de la urea hacia el Cu; la transición en 294 y 303 nm también implican una transferencia de carga ligante-metal pero con menor contribución de la molécula de urea. Desde 270 nm las contribuciones de ganancia y pérdida de densidad electrónica son menores por lo tanto no son de gran interés; sin embargo en 250 nm la molécula de urea contribuye en mayor medida a la transición electrónica, solo que en este caso parte de la densidad electrónica perdida además de ser transferida al metal, también puede provocar una interacción inter-ligante con el tetraclorofталato.

### 6.2.2 Estabilidad química en solución del complejo **1**.

Los primeros estudios en disolución del complejo **1** fueron experimentos de estabilidad química y linealidad en metanol por espectrofotometría. En general, el complejo dinuclear **1** es insoluble en disolventes clorados, acetona, acetonitrilo y THF en concentraciones

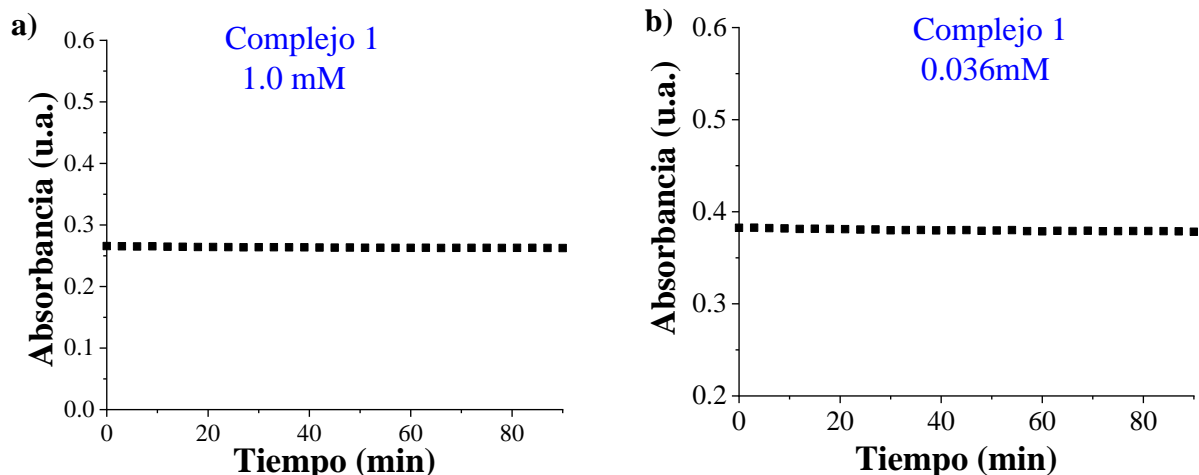
micromolares; en contraste con las disoluciones stock del complejo **1** en metanol son estables hasta concentraciones milimolares ( $< 5 \times 10^{-3}$  M) y cumplen bien la ley de Lambert-Beer hasta 3.0 mM. Por lo tanto estas condiciones fueron utilizadas para los siguientes estudios.



**Figura 23.** a) Espectro de absorción de **1** (36  $\mu$ M) en metanol, b) Espectro de absorción de **1** en metanol a diferentes concentraciones ( 1 – 3 mM)

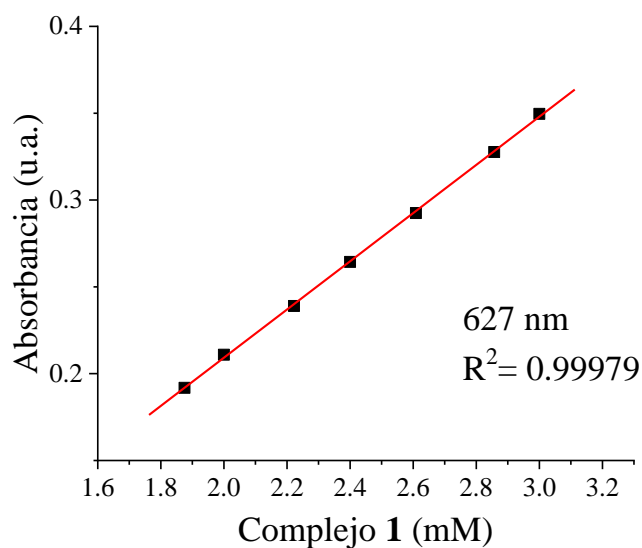
El espectro de absorción de **1** (Figura 23. a)) contiene dos bandas intensas intraligante (IL) en la región del UV con máximos en 218 nm ( $\log \epsilon = 4.86$ ) y 280 nm ( $\log \epsilon = 4.04$ ) y una banda de absorción débil en la región visible de 627 nm ( $\log \epsilon = 2.37$ ) que corresponde a una combinación de transiciones del tipo  $d-d$  y transferencias de carga ligante-metal como fue descrito en la sección de cálculos teóricos 6.2.1. Para observar las transiciones centradas en el metal (627 nm), se analizó los espectros de absorción a altas concentraciones (Figura 23. b)).





**Figura 24.** Estabilidad cinética del complejo **1** en solución de metanol a alta (0.036mM) y baja dilución (1mM).

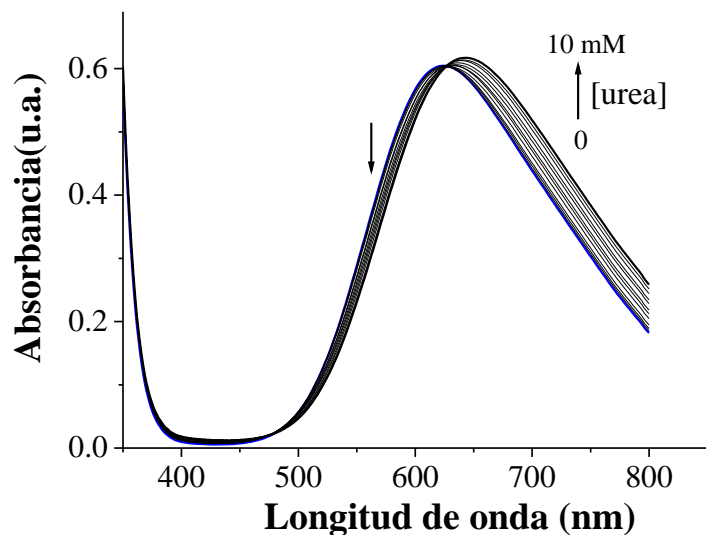
Las Figuras 24. a) y b) muestran los espectros de **1** en un intervalo de concentraciones milimolares y las señales de absorción en función del tiempo. Como se puede observar prácticamente la intensidad de las absorciones permanece constante hasta los 90 min. La Figura 25 muestra los datos de linealidad de la absorción a 627 nm del complejo **1** en un intervalo de concentración 1 – 3 mM. En general estos datos son evidencia de la estabilidad química del complejo **1** en metanol en presencia de oxígeno. Adicionalmente, la linealidad de la absorbancia vs [**1**] sugiere que en metanol el complejo **1** se mantiene como una especie monomérica.



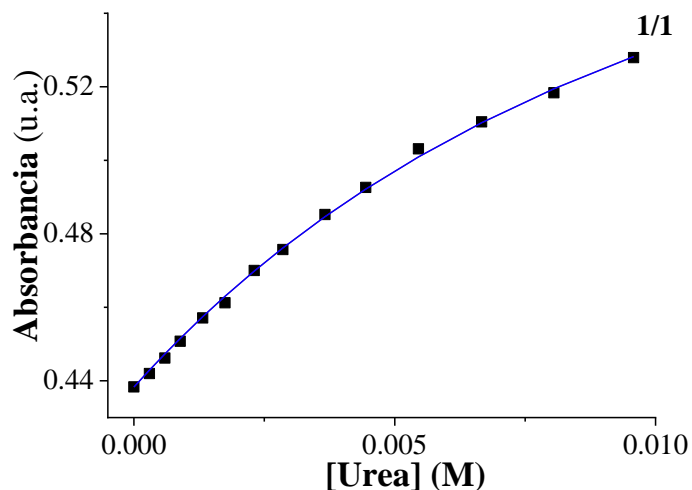
**Figura 25.** Absorbancia del complejo **1** en metanol a diferentes concentraciones mostrando el ajuste lineal.

### 6.2.3 Afinidad de ureas al complejo **1** por UV-Vis

Las constantes de estabilidad entre el complejo **1** y una serie de ureas fueron medidas por titulaciones espectrofotométricas. En general, las adiciones de urea y ureas cíclicas (N,N'-propilenurea, N,N'-etilenurea) a una solución concentrada de **1** (3.0 mM) generan un desplazamiento batocrómico de la banda del visible (~15 nm) con un modesto incremento de la absorbancia. En todos los casos la adición de las ureas induce dos puntos isobésticos uno a 475 nm y otro a 625 nm, lo cual sugiere que dos especies están en equilibrio. La familia de espectros de la titulación de **1** con urea junto con su ajuste se muestra en las Figuras 26 y 27.



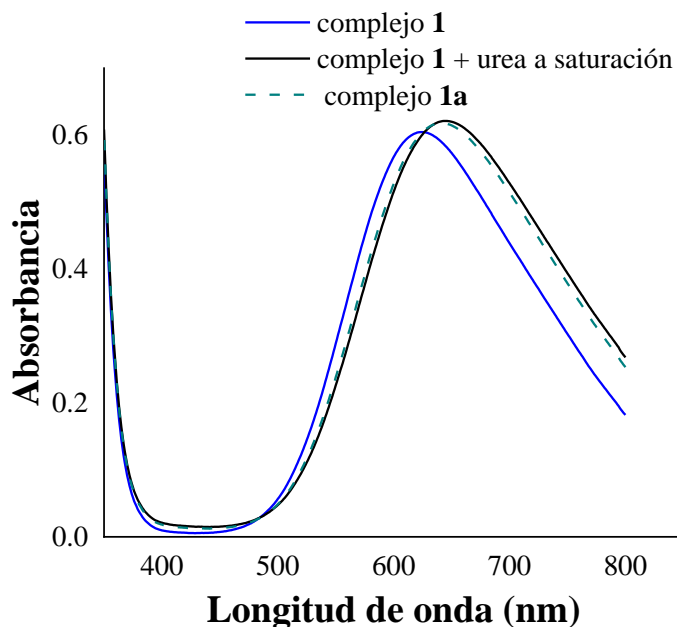
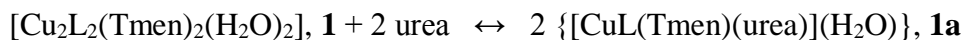
**Figura 26.** Titulación espectrofotométrica de **1** (3.0 mM) con urea en metanol, las flechas muestran la dirección de los cambios espectrales



**Figura 27.** Perfil de la titulación espectrofotométrica de **1** (3.0 mM) con urea en metanol. La línea sólida corresponde al ajuste utilizando la ecuación 10

Acorde a lo esperado, el espectro a saturación con urea (~10 mM, 3.3 equiv.) coincide con el espectro de absorbancia del complejo **1a** con fórmula general  $[\text{CuL}(\text{Tmen})(\text{urea})]$ , debido a la interacción del complejo con urea (Figura 28). A partir de esta comparación, es posible sugerir que la estructura cristalina del complejo **1a** obtenida por la reacción del complejo **1** con urea, es consistente en solución y estado cristalino. Además, el espectro de MS-ESI de

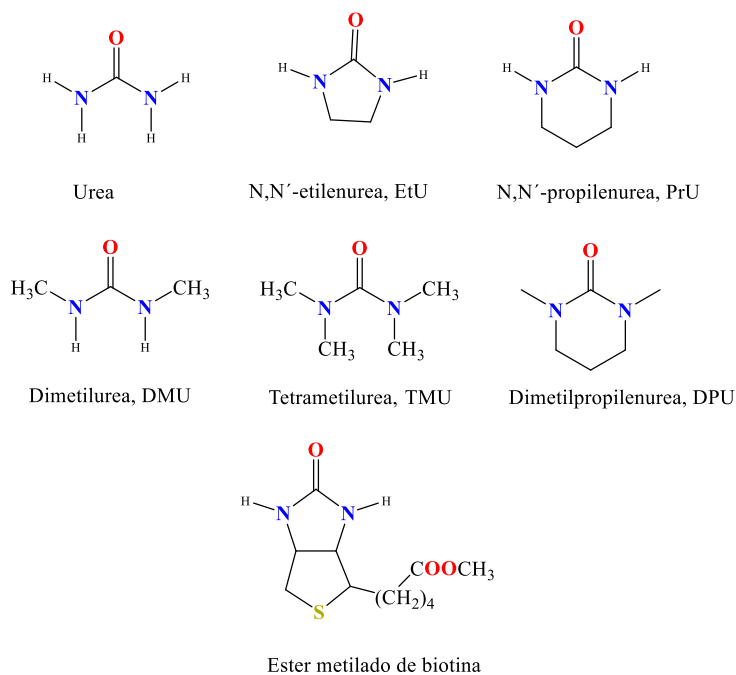
**1a** obtenido en solución metanólica (Figura 20) soporta la formación del complejo de Cu(II)-urea. El equilibrio químico entre las dos especies en solución puede ser descrito como:



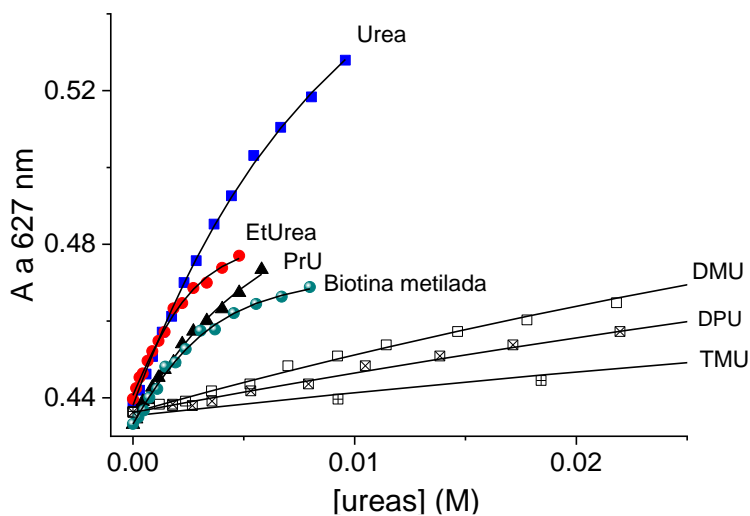
**Figura 28.** Comparación de espectros del complejo **1**, **1** + urea de la titulación y el espectro del complejo **1a**.

Las constantes de estabilidad aparente entre el complejo **1** y una serie de ureas fueron determinadas a partir de los perfiles en el máximo del visible (627 nm). Las gráficas de las titulaciones UV-Vis para las 6 ureas (Figura 29) y un derivado biológico de urea (vitamina B<sub>7</sub>, éster metilado de biotina) se muestran en la Figura 30 con sus ajustes correspondientes para un modelo 1:1. Las constante aparente para urea fue estimada en un valor de  $K_{1-\text{urea}} = 110 \text{ M}^{-1}$ . Este valor representa una de las mayores constantes reportadas para la urea en un medio prótico competitivo como metanol. Entre las ureas estudiadas las que tienen mayor afinidad hacia el complejo **1**, son las ureas cíclicas no metiladas como N,N'-etilenurea (EtU) y N,N'-propilenurea (PrU) con constantes estimadas de  $K_{1-\text{EtU}} = 1150$  y  $K_{1-\text{PrU}} = 950 \text{ M}^{-1}$ , lo cual es un orden de magnitud mayor comparado con urea. En principio no es inesperada una mayor

afinidad de las ureas cíclicas comparadas con la urea debido a su mayor basicidad de Lewis por efecto inductivo de los metilenos.



**Figura 29.** Estructura química de las ureas estudiadas



**Figura 30.** Perfiles de titulaciones espectrofotométricas de **1** (3.0 mM) con ureas en metanol. La línea sólida corresponde al ajuste de las curvas con un modelo 1:1 usando la ecuación 10.

En contraste, las ureas cíclicas *N*-metiladas, mostraron cambio espectrales pequeños sobre la banda visible del complejo **1** y constantes de afinidad menores a  $45 \text{ M}^{-1}$ , la pérdida de afinidad puede ser atribuida a un efecto estérico de los grupos metilo. La Tabla 10 compila las constantes de estabilidad aparentes entre **1** y las ureas estudiadas.

Esta comparación cuantitativa entre ureas con grupos donadores de enlace de hidrógeno (NH) y sus análogas *N*-Metiladas muestra que la presencia de los grupos NH favorece la interacción con el complejo **1** a través de un segundo punto de contacto basado en un enlace de hidrógeno de tipo  $\text{NH} \cdots \text{O}$ , como se muestra en la estructura cristalina de **1a**.

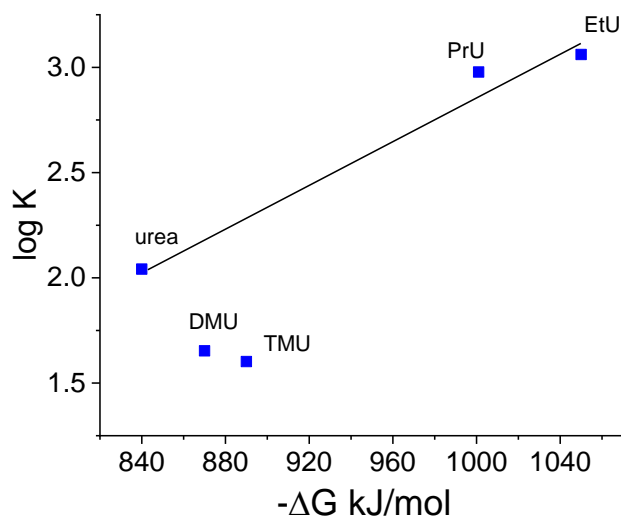
**Tabla 10.** Constantes de estabilidad entre ureas y el complejo **1** en metanol.

Urea	$K_a (\text{M}^{-1})$ estequiometría 1:1
urea	$110 \pm 10$
N,N'-etilenurea	$1150 \pm 50$
N,N'-propilenurea	$950 \pm 60$
Dimetilurea	$45 \pm 4$
Tetrametilurea	$40 \pm 3$
Dimetilpropilenurea	$32 \pm 2$
Ester metilado de biotina	$780 \pm 20$

Considerando que las ureas cíclicas tienen afinidad por el complejo **1** se midió cuantitativamente la constante de estabilidad con una urea cíclica con relevancia biológica, el éster metilado de la biotina. A partir de la titulación por UV-Vis se estimó una constante aparente de  $780 \text{ M}^{-1}$ .

Finalmente se estableció una correlación preliminar entre las constantes de afinidad aparente y la energía libre de protonación ( $-\Delta G^\circ_{\text{H}}$ ) de las ureas en fase gas (81). La Figura 31 muestra la correlación, en general para las ureas no metiladas existe una linealidad positiva, donde las ureas cíclicas (EtU y PrU) tienen la mayor energía de protonación lo cual fue consistente con las constantes de afinidad aparente con el complejo de Cu(II), **1**. En contraste las ureas metiladas (DMU y TMU) tienen una desviación negativa probablemente debido al efecto estérico. Metanol tiene un valor de  $-\Delta G^\circ_{\text{H}} = 724.5 \text{ kJ/mol}$  que es menor al valor de las ureas

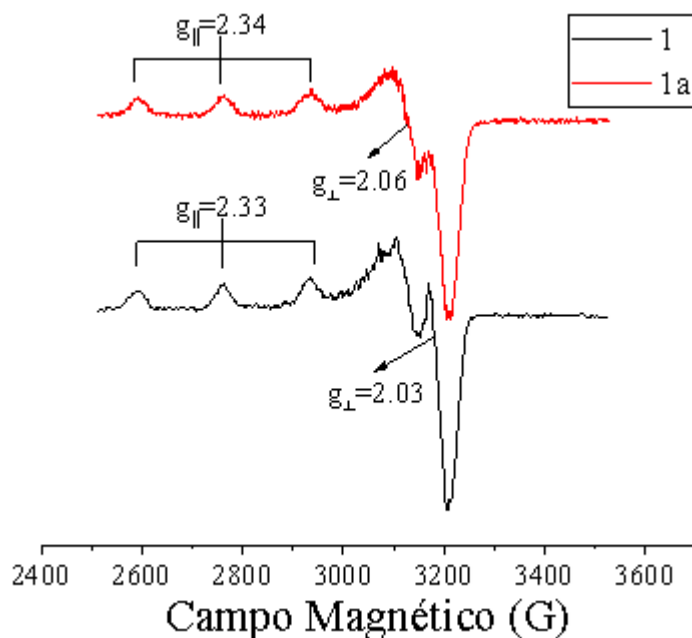
analizadas, lo cual explica porque estas ureas neutras se unen al complejo de Cu(II) **1**, a pesar de ser ligantes con modesta basicidad.



**Figura 31.** Gráfico de log K vs. la energía libre de protonación en fase gas. Datos tomados de la ref (81).

#### 6.2.4 Resonancia Paramagnética Electrónica

Tal como se evidenció en el análisis por DRX-M los complejos sintetizados poseen como catión metálico Cu(II), llevando consigo un electrón desapareado por su configuración  $d^9$ ; no obstante esto indica que los compuestos sintetizados son de naturaleza paramagnética. Una de las técnicas más influyentes para la caracterización de centros paramagnéticos es la resonancia paramagnética electrónica, la cual evalúa la resonancia de los electrones desapareados en una molécula al aplicar un campo magnético externo para alinear los electrones y desdoblar los estados electrónicos (desdoblamiento de Zeeman), y luego se produce la excitación de los electrones en torno a una fuente de microondas (82,83).



**Figura 32.** Espectros RPE para los compuestos **1** (línea negra) y **1a** (línea roja). Soluciones en metanol.

En la Figura 32, se pueden ver los espectros de RPE para soluciones de los complejos **1** y **1a** en metanol a 77K. Los espectros RPE presentan un ambiente axial, en el cual los valores de  $g$  son anisotrópicos  $g_{\perp}$  ( $g_x, g_y$ ) y  $g_{\parallel}$  ( $g_z$ ), con un acoplamiento superhiperfino que es causado por los dos núcleos de nitrógeno de los ligantes amínicos ( $^{14}\text{N}$ ,  $I=1/2$ ), el número de señales debido a tal acoplamiento serán  $2nI+1$  ( $n$ : número de núcleos) (84); en efecto, tres señales entre 3000 y 2500 G son visualizadas y los valores para los tensores  $g_{\parallel}$ . Dichos los valores para los tensores  $g$ ,  $g_{\perp}$  para **1** y **1a** son correspondientemente 2.03 y 2.06; los valores de  $g_{\parallel}$  son 2.33 y 2.34, para **1** y **1a** respectivamente. Como se puede deducir no hay bastante diferencia entre los valores de  $g_{\perp}$  y  $g_{\parallel}$  para ambos complejos, y esto es coherente con la estructura obtenida por M-DRX, ya que el ambiente químico tanto de **1** y **1a** no varían en gran medida pues mantienen la coordinación  $\text{Cu}[\text{N}_2\text{O}_3]$ . Para los complejos sintetizados se cumple la relación  $g_{\parallel} \gg g_{\perp} > 2.003$ , lo cual indica que la geometría es pirámide de base cuadrada (estado elemental elongación  $d_{x^2-y^2}$ ), para el átomo de  $\text{Cu(II)}$ (32,85).



## 7 CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES

Se sintetizó el complejo dinuclear de Cu(II) **1**, con un 90% de rendimiento y se caracterizó por las técnicas espectroscópicas: UV-Vis, FTIR y RPE, espectrometría de masas y difracción de rayos X de monocristal, corroborando así las propiedades fotofísicas, estructurales y composicionales del complejo **1**.

Se obtuvieron cristales del complejo **1** y del complejo **1** con urea, **1a**, aptos para difracción de rayos X de monocristal con lo cual se determinó que se trataba de un complejo dinuclear de Cu(II) para **1** y de un complejo mononuclear para **1a**; en ambos casos se infirió que los complejos presentaban geometría de pirámide de base cuadrada distorsionada (valor de  $\tau = 0.3$   $\tau = 0.18$ , para **1** y **1a** respectivamente), debido al efecto de *Jahn-Teller*, esto también está correlacionado con la comparación de los tensores  $g$  por RPE  $g_{\parallel} \gg g_{\perp} > 2.003$ . De manera análoga por DRX-M se determinaron las distancias entre el Cu y los átomos de nitrógeno y oxígeno, de los ligantes que correspondían a  $\sim 2.00 \text{ \AA}$ , y  $> 2.00 \text{ \AA}$  para la posición apical de la pirámide interpretado como la elongación del enlace Cu-O, tanto para **1** y **1a**.

También se determinaron las distancias y ángulos de las interacciones inter e intramoleculares, para **1** prevaleció una interacción de enlace de hidrógeno intramolecular al igual que de halógeno pero poco direccional. Para **1a**, la presencia de interacciones de enlace de hidrógeno tuvo lugar con una interacción intramolecular del tipo  $-\text{C}=\text{O} \cdots \text{H}-\text{N}$  entre el carboxilato del ligante y la molécula de urea, provocando así un contacto cooperativo al enlace de coordinación de la urea con el centro metálico, además las moléculas de urea y agua libres presentaron enlaces de hidrógeno del tipo  $\text{N}-\text{H} \cdots \text{O}$  y  $\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}$  altamente direccionales.

La superficie de las moléculas fue determinada por las superficies de Hirshfield, las cuales indicaron los contactos cercanos inter e intramoleculares, al igual que la proporción de contactos intermoleculares en los complejos sintetizados. Así, para **1** sobresalieron los contactos Cl-H con un 41% de probabilidad y para **1a** el contacto O-H y Cl-Cl con 24% y 9% de probabilidad respectivamente, corroborando así lo determinado por DRX-M.

Por medio del análisis teórico de las transiciones electrónicas se determinó correlación entre los espectros electrónicos teórico y experimental, con ello se pudieron simular las transiciones

electrónicas en el complejo **1** y se determinó que la contribución de transiciones electrónicas era debida a las transferencias de carga ligante-metal para las señales en 218 y 280 nm, y que la banda pequeña en 627 nm correspondía a una combinación de transiciones TCLM y *d-d*. A partir de estudios de estabilidad se encontró que el complejo **1** era estable con respecto al tiempo (90min), pues no hubo cambios de absorbancia en las bandas representativas a alta y baja dilución.

La evaluación de la afinidad del complejo **1** con urea y algunos de sus derivados fue evaluado por la correlación del estudio de la interacción de **1** con urea en fase sólida y en solución. La afinidad entre la urea y **1** se determinó con el cálculo de su  $K_a$ , la cual fue de  $110 \text{ M}^{-1}$ , indicando así una de las mejores constantes de asociación en un medio prótico altamente competitivo, en relación a otras moléculas receptoras. La afinidad con otras ureas metiladas cíclicas y no cíclicas fue menor debido a efectos estéricos en la estructura.

Finalmente se determinó la afinidad con una molécula con fragmento ureico de interés biológico, como lo es el éster metilado de biotina, con el cual la constante de asociación fue de  $780 \text{ M}^{-1}$ .

## 8 PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

- Efectuar la mimetización de la ureasa para reconocimiento y degradación de urea con el complejo de Cu(II) como centro metálico con los mismos ligantes.
- Continuar en la búsqueda de complejos metálicos con sitios de unión disponibles para la coordinación de moléculas de interés biológico, químico y ambiental, obteniendo altas constantes de asociación en medios altamente competitivos.
- Ejecutar pruebas de reconocimiento molecular de urea en algunos fluidos corporales como suero sanguíneo y orina humana, para confrontar la utilidad de las moléculas sintetizadas.

## 9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xiao L, Ren P, Jing X, Ren L, Li Z, Dai F. Application in Molecular Recognition of 1, 2, 3-Trizole Derivatives. *Chinese J Org Chem.* 2017;37(12):3085–95.
2. Chen ZX, Su XX, Deng SP. Molecular recognition of melamine by vesicles spontaneously formed from orotic acid derived bolaamphiphiles. *J Phys Chem B.* 2011;115(8):1798–806.
3. Lee MA, Wang S, Jin X, Bakh NA, Nguyen FT, Dong J, et al. Implantable Nanosensors for Human Steroid Hormone Sensing In Vivo Using a Self-Templating Corona Phase Molecular Recognition. *Adv Healthc Mater.* 2020;9(21):1–13.
4. Mastronardi E, Monreal C, Derosa MC. Personalized Medicine for Crops? Opportunities for the Application of Molecular Recognition in Agriculture. *J Agric Food Chem.* 2018;66(26):6457–61.
5. Gokel GW. *Supramolecular Chemistry.* Vol. 3, *Supramolecular Chemistry.* 1993. a.
6. Tyagi M, Tomar M, Gupta V. Enhanced electron transfer properties of NiO thin film for the efficient detection of urea. *Mater Sci Eng B Solid-State Mater Adv Technol.* 2019;240(December 2017):147–55.
7. Biswakarma D, Dey N, Bhagat D, Bhattacharya S. A fluorescent supramolecular host for urea. *Mater Today Proc [Internet].* 2018;26(XXXX):11–6.
8. Zhu Q, Zhang M, Ma Q. Copper-based foliar fertilizer and controlled release urea improved soil chemical properties, plant growth and yield of tomato. *Sci Hortic (Amsterdam) [Internet].* 2012;143:109–14.
9. Gilkerson WR, Srivastava KK. The dipole moment of urea. *J Phys Chem.* 1960;64(10):1485–7.
10. Ghosh AK, Brindisi M. Urea Derivatives in Modern Drug Discovery and Medicinal Chemistry. *J Med Chem.* 2020;63(6):2751–88.
11. Ellerbe P, Cohen A, Welch MJ, White E. The stability of uric acid in ammonium hydroxide. *Clin Chem.* 1988;34(11):2280–2.
12. Adhikari S, Kar D, Fröhlich R, Ghosh K. Pyridine-Based Macrocyclic and Open Receptors for Urea. *ChemistrySelect.* 2019;4(44):12825–31.

13. Ghosh K, Adhikari S, Fröhlich R. A pyridine-based macrocyclic host for urea and acetone. *Tetrahedron Lett.* 2008;49(34):5063–6.
14. Kryatov S V, Rybak-akimova E V, Meyer F, Pritzkow H. FULL PAPER A Study of the Equilibrium and Kinetics of Urea Binding by a Biomimetic Dinickel ( II ) Complex. 2003.
15. Dorazco-González A, Yatsimirsky AK. Binding of ureas and amides to a Cu(II) terpyridine complex in methanol. *Inorg Chim Acta* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Sep 25];363(1):270–4.
16. Staveren CJ Van, Harkemal S. Cocomplexation of Urea and  $\text{UO}_z^{2+}$  in a Schiff Base Macrocycle: A Mimic of an Enzyme Binding Site. *J Am Chem Soc.* 1987;(12):3456–8.
17. Sanchez ER, Gessel MC, Groy TL, Caudle MT. Interaction of biotin with Mg-O bonds: Bifunctional binding and recognition of biotin and related ligands by the Mg(15-crown-5) $^{2+}$  unit. *J Am Chem Soc.* 2002;124(9):1933–40.
18. Yağcı NK, Kansız S, Özcandan E. Synthesis, crystal structure, DFT studies, Hirshfeld surface analysis and drug delivery performance of bis(2-chloro-4,6-diaminopyrimidine)copper(II)-dichloride. *J Mol Struct* [Internet]. 2021;1246:131142.
19. Udaya Kumar AH, Kumara K, Harohally N V., Pampa KJ, Lokanath NK. Square Planar trans-N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Cu(II) Complex: Synthesis, Crystal Structure, Hirshfeld Surface, DFT, Antimicrobial and Docking Studies. *ChemistrySelect.* 2021;6(24):6240–55.
20. Schalley C. Analytical Methods in Supramolecular Chemistry. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry.* 2007. 1–484 p.
21. Calhorda MJ, Costa PJ. Weak Hydrogen Bonding [Internet]. Vol. 9, *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications.* Elsevier Ltd.; 2013. 341–357 p.
22. Lee HM, Singh NJ, Kim KS. Weak to strong hydrogen bonds. *Hydrogen Bonding - New Insights.* 2006. 149–192 p.
23. Thakuria R, Sarma B, Nangia A. Hydrogen Bonding in Molecular Crystals [Internet]. Second Edi. Vol. 7, *Comprehensive Supramolecular Chemistry II.* Elsevier; 2017. 25–48 p.
24. Erdélyi M. Halogen bonding in solution. *Chem Soc Rev.* 2012;41(9):3547–57.

25. Metrangolo P, Neukirch H, Pilati T, Resnati G. Halogen bonding based recognition processes: A world parallel to hydrogen bonding. *Acc Chem Res.* 2005;38(5):386–95.
26. Li B, Zang SQ, Wang LY, Mak TCW. Halogen bonding: A powerful, emerging tool for constructing high-dimensional metal-containing supramolecular networks. *Coord Chem Rev.* 2016;308:1–21.
27. Capasso Palmiero U, Sponchioni M, Margani F, Moscatelli D, Galimberti M, Barbera V. A Graphene-Based Supramolecular Nanoreactor for the Fast Synthesis of Imines in Water. *Small.* 2020;16(40):1–6.
28. Jeong SH, Kim M, Kim TY, Choi H, Hahn SK. Biomimetic Supramolecular Drug Delivery Hydrogels for Accelerated Skin Tissue Regeneration. *ACS Biomater Sci Eng.* 2021;
29. Noto N, Hyodo Y, Yoshizawa M, Koike T, Akita M. Transition Metal-Free Supramolecular Photoredox Catalysis in Water: A Phenoxazine Photocatalyst Encapsulated in V-Shaped Aromatic Amphiphiles. *ACS Catal.* 2020;10(23):14283–9.
30. von Krbek LKS, Achazi AJ, Schoder S, Gaedke M, Biberger T, Paulus B, et al. The Delicate Balance of Preorganisation and Adaptability in Multiply Bonded Host–Guest Complexes. *Chem - A Eur J.* 2017;23(12):2877–83.
31. Housecroft CE, Sharpe AG. d-Block metal chemistry: general considerations. *Inorganic Chemistry.* 2018. 661–686 p.
32. McCleverty JA, Meyer TJ. *Comprehensive Coordination Chemistry II.* Vols. 1–9, *Comprehensive Coordination Chemistry II.* 2004. 1–7861 p.
33. Ribas Gispert J. *Química de coordinación.* 2008. 640 p.
34. Huheey JE, Keiter EA, Keiter RL. *Química inorgánica. Principios de estructura y reactividad.* Cuarta. Ciudad de México; 1997. 1150 p.
35. Bersuker IB. *The Jahn–Teller Effect.* Vol. 9780521822, *The Jahn-Teller Effect.* 2006. 1–616 p.
36. Ham FS. *The Jahn-Teller Effect.* 1971;199(5):191–9.
37. Cotton FA, Wilkinson G. *Química Inorgánica Básica.* Sexta. Ciudad de México; 1993. 670 p.

38. McKendrick KG. Principles and Applications of Photochemistry. Vol. 36, Journal of Modern Optics. 1989. 1276–1276 p.
39. Santa D, Claramunt RM, Herranz F, Alkorta I, Elguero J. A theoretical and experimental NMR study of ( + ) -biotin methyl ester. J Mol Struct [Internet]. 2009;920(1–3):323–6.
40. Lauw SJL, Ganguly R, Webster RD. The electrochemical reduction of biotin (vitamin B7) and conversion into its ester. Electrochim Acta [Internet]. 2013;114:514–20.
41. Pehere AD, Abell AD. Selective N-acylation and N-alkylation of biotin. J Org Chem. 2011;76(22):9514–8.
42. Hegde V, Hung CY, Madhukar P, Cunningham R, Höpfner T, Thummel RP. Design of Receptors for Urea Derivatives Based on the Pyrido[3,2-g]indole Subunit. J Am Chem Soc. 1993;115(3):872–8.
43. Mahapatra AK, Sahoo P, Hazra G, Goswami S, Fun HK. A simple 1,10-phenanthroline-based fluorescent receptor in solution and 1,10-phenanthroline in solid state for urea recognition. J Lumin. 2010;130(8):1475–80.
44. Goswami S, Mukherjee R, Ray J. Design and synthesis of a neutral fluorescent macrocyclic receptor for the recognition of urea in chloroform. Org Lett [Internet]. 2005 Mar 31;7(7):1283–5.
45. Goswami S, Mukherjee R. Molecular Recognition: A Simple Dinaphthyridine Receptor for Urea. Tetrahedron Lett. 1997;38(9):1619–22.
46. Pinilla E, Torres MR, María DS, Claramunt RM. Synthetic Hosts for Molecular Recognition of Ureas. J Org Chem. 2011;10(Char 3):6780–8.
47. Goswami S, Dey S. Directed molecular recognition: Design and synthesis of neutral receptors for biotin to bind both its functional groups. J Org Chem. 2006;71(19):7280–7.
48. Boas U, Karlsson AJ, De Waal BFM, Meijer EW. Synthesis and properties of new thiourea-functionalized poly(propylene imine) dendrimers and their role as hosts for urea functionalized guests. J Org Chem. 2001;66(6):2136–45.
49. Chetia B, Iyer PK. 2,6-Bis(2-benzimidazolyl)pyridine receptor for urea recognition. Tetrahedron Lett. 2006;47(46):8115–7.

50. Kunduru KR, Basu A, Abteu E, Tsach T, Domb AJ. Polymeric sensors containing P-dimethylaminocinnamaldehyde: Colorimetric detection of urea nitrate. *Sensors Actuators, B Chem* [Internet]. 2017;238:387–91.
51. Dixit N, Shukla PK, Mishra PC, Mishra L, Roesky HW. Binding of Urea and Thiourea with a Barbiturate Derivative : Experimental and Theoretical Approach. 2010;97–104.
52. Goswami S, Mukherjee R. Molecular recognition: A simple dinaphthyridine receptor for urea. *Tetrahedron Lett.* 1997;38(9):1619–22.
53. Deng HH, Hong GL, Lin FL, Liu AL, Xia XH, Chen W. Colorimetric detection of urea, urease, and urease inhibitor based on the peroxidase-like activity of gold nanoparticles. *Anal Chim Acta* [Internet]. 2016;915:74–80.
54. Ansari SG, Wahb R, Kim YS, Ansari ZA, Yang OB, Khang G, et al. Thick film urea sensor based on nanostructured zinc oxide. *Int J Nanomanuf.* 2009;4(1–4):290–9.
55. Ibrahim AA, Ahmad R, Umar A, Al-Assiri MS, Al-Salami AE, Kumar R, et al. Two-dimensional ytterbium oxide nanodisks based biosensor for selective detection of urea. *Biosens Bioelectron* [Internet]. 2017;98:254–60.
56. Ali A, Ansari AA, Kaushik A, Solanki PR, Barik A, Pandey MK, et al. Nanostructured zinc oxide film for urea sensor. *Mater Lett* [Internet]. 2009;63(28):2473–5.
57. Duong HD, Rhee J II. Use of CdSe/ZnS luminescent quantum dots incorporated within sol-gel matrix for urea detection. *Anal Chim Acta.* 2008;626(1):53–61.
58. Zhang F, Wang M, Zhang L, Su X. Analytica Chimica Acta Ratiometric fluorescence system for pH sensing and urea detection based on MoS<sub>2</sub> quantum dots and 2,3-diaminophenazine. *Anal Chim Acta* [Internet]. 2019;1077:200–7.
59. Ibragimova YE, Khodzhaev OF, Parpiev NA. Coordination compounds of some metals with N,N'-Bis(m-ethoxycarbonylphenyl)urea. *Russ J Gen Chem.* 2013;83(7):1419–23.
60. Kosev K, Petrova N, Georgieva I, Titorenkova R, Nikolova R. Crystalline adducts of urea with magnesium iodide. *J Mol Struct.* 2021;1224.
61. Harkness MB, Alvarado E, Badaj AC, Skrela BC, Fan L, Lavoie GG. Coordination and Reactivity Study of Group 4 and 10 Transition Metal Complexes of N - Imidazol-2-ylidene - N' - p - tolylureate and Thioureate Ligands. 2013;



62. Poyraz M, Sari M, Banti CN, Hadjikakou SK. Synthesis, characterization and biological activities of copper(II) complex of 2-Benzimidazolyl-urea and the nitrate salt of 2-Benzimidazolyl-urea. *J Mol Struct* [Internet]. 2017;1146(3):809–13.
63. Banti CN, Poyraz M, Sainis I, Sari M, Rossos G, Kourkoumelis N, et al. The periodic table of urea derivative: small molecules of zinc(II) and nickel(II) of diverse antimicrobial and antiproliferative applications. *Mol Divers* [Internet]. 2020;24(1):31–43.
64. Gangopadhyay D, Singh SK, Sharma P, Mishra H, Unnikrishnan VK, Singh B, et al. Spectroscopic and structural study of the newly synthesized heteroligand complex of copper with creatinine and urea. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* [Internet]. 2016;154:200–6.
65. Sarakinou KM, Banti CN, Hatzidimitriou AG, Hadjikakou SK. Utilization of metal complexes formed by copper(II) acetate or nitrate, for the urea assay. *Inorganica Chim Acta* [Internet]. 2020;517(October):120203.
66. Esmaeili L, Perez MG, Jafari M, Paquin J, Ispas-Szabo P, Pop V, et al. Copper complexes for biomedical applications: Structural insights, antioxidant activity and neuron compatibility. *J Inorg Biochem* [Internet]. 2019;192(July 2018):87–97.
67. Köferstein R, Robl C. A Novel One-Dimensional Copper Mellitate Complex Featured by  $\{Cu(H_2O)_2(urea)[C_6(COO)_4(COOH)_2]\}_n^{2n-}$  Polyanions. *Zeitschrift für Anorg und Allg Chemie*. 2015;641(11):1886–91.
68. Ma Y, Chen X, Cao D, Yan S, Liao D. Structure and magnetic properties of a novel heterospin 1-D chain complex containing both Cu(II) and nitroxide radicals as spin branches. *Sci China Ser B Chem*. 2009 Sep;52(9):1438–43.
69. Liu G-Z, Li S-H, Li X-L, Xin L-Y, Wang L-Y. Three series of MOFs featuring various metal(ii)-carboxylate chains cross-linked by dipyriddy-typed coligands: synthesis, structure, and solvent-dependent luminescence. *CrystEngComm*. 2013;15(22):4571.
70. Liang M, Liao D-Z, Jiang Z-H, Yan S-P, Cheng P. Novel two-dimensional copper(II) complexes containing tetrachloro-phthalate dianion, dicyanamide or pyrazole. *Inorg Chem Commun*. 2004 Feb;7(2):173–5.

71. Yang S, Long L, Wu Z, Zhan M, Huang R, Zheng L. Synthesis , crystal structure and properties of a one-dimensional polymeric copper ( II ) complex of tetrachlorophthalate. 2002;(Ii):546–9.
72. Metrangolo P, Meyer F, Pilati T, Resnati G, Terraneo G. Halogen bonding in supramolecular chemistry. *Angew Chemie - Int Ed.* 2008;47(33):6114–27.
73. Mukherjee A, Tothadi S, Desiraju GR. Halogen bonds in crystal engineering: Like hydrogen bonds yet different. *Acc Chem Res.* 2014;47(8):2514–24.
74. Hansen PE. A spectroscopic overview of intramolecular hydrogen bonds of NH ... O,S,N type. *Molecules.* 2021;26(9).
75. Altun Z, Bleda EA, Trindle C. Focal point evaluation of energies for tautomers and isomers for 3-hydroxy-2-butenamide: Evaluation of competing internal hydrogen bonds of types-OH...O=,-OH...N,-NH...O=, and CH...X (X=O and n). *Molecules.* 2021;26(9).
76. Spackman MA, Jayatilaka D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm.* 2009;11(1):19–32.
77. McKinnon JJ, Jayatilaka D, Spackman MA. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chem Commun.* 2007;(37):3814–6.
78. Kansız S, Qadir AM, Dege N, Faizi SH. Two new copper (II) carboxylate complexes based on N,N,N',N'-tetramethylethylenamine: Synthesis, crystal structures, spectral properties, dft studies and hirshfeld surface analysis. *J Mol Struct.* 2021;1230.
79. Batool SS, Gilani SR, Tahir MN, Ruffer T. Synthesis, and structural characterization of mixed ligand copper(II) complexes of N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine incorporating carboxylates. *J Mol Struct [Internet].* 2017;1148:7–14.
80. Batool SS, Gilani SR, Zainab SS, Tahir MN, Harrison WTA, Haider MS, et al. Synthesis, crystal structure, thermal studies and antimicrobial activity of a mononuclear Cu(II)-cinnamate complex with N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine as co-ligand. *Polyhedron [Internet].* 2020;178:114346.
81. Hunter EPL, Lias SG. Evaluate Gas Phase Basicities and Proton Affinity of Molecules.Pdf. *J Phys Chem Ref Data.* 1998;27(3):413–656.
82. Bertrand P. BY Electron Paramagnetic Resonance.

83. Rowlands CC, Murphy DM. EPR spectroscopy, theory [Internet]. 3<sup>rd</sup> ed. Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry. Elsevier Ltd.; 2016. 517–526 p.
84. Folli A, Ritterskamp N, Richards E, Platts JA, Murphy DM. Probing the structure of Copper ( II ) -Casiopeina type coordination complexes [ Cu ( O-O )( N-N )] + by EPR and ENDOR spectroscopy. J Catal [Internet]. 2021;394:220–7.
85. Hathaway BJ, Billing DE. The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper(II) ion. Coord Chem Rev. 1970;5(2):143–207.