UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Compuestos de coordinación de metales divalentes con aminoácidos y ácidos dicarboxílicos: potencial actividad antibacteriana

Luisa Fernanda Múnera Gómez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Escuela de Química
Medellín, Colombia
2023

Compuestos de coordinación de metales divalentes con aminoácidos y ácidos dicarboxílicos: potencial actividad antibacteriana

Luisa Fernanda Múnera Gómez

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ciencias - Química

Directora:

Ph.D. Elizabeth Pabón Gelves. UNAL

Codirector:

Ph.D., Juan Carlos Muñoz Acevedo. UdeA

Grupo de Investigación:

Ciencia de materiales avanzados

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Escuela de Química

Medellín, Colombia

2023

A mi hermosa hija que llegó a este mundo luchando por su vida y me enseñó el verdadero significado de la fortaleza, a mi amado esposo que me acompaña sin pensarlo en todos los proyectos que emprendo y a mi ángel, algún día estaremos juntas de nuevo.

Ustedes son el motivo por el que puedo sostener el mundo.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Agradecimientos

Primero quiero agradecer a la doctora Elizabeth Pabón Gelves, mi directora de tesis, me acompañó durante todo este proceso y se convirtió en parte de mi familia, su entrega, dedicación e incansable trabajo fueron la guía perfecta para poder terminar con éxito esta tesis. Gracias por confiar en mí y por querer aguantarme cuatro años más.

A mi codirector el doctor Juan Carlos Muñoz, con él siempre había risas y momentos memorables que hacían más llevaderos los instantes más oscuros de este proceso. Su entrega y aptitud de servicio hacen que el trabajo sea un gusto y no una obligación.

A la doctora Ivon Valenzuela, no te imaginas cuanto me enseñaste y cuánto disfruto de tu compañía, tu amistad es de las cosas más valiosas que me ha dejado este proceso, gracias por estar en todo momento, por ayudarme y escucharme.

A mis hermanas Manuela, Katerine y Melissa, yo siempre he tratado de ser un buen ejemplo para ustedes y aunque cometo muchos errores siempre estaré para mis mujeres favoritas.

A mis queridos profesores de la Escuela de Química quienes con su poderosa pedagogía me enseñaron pacientemente y me ayudaron a escalar en este proceso.

A la profesora Olga Inés Montoya y a su maravilloso equipo de trabajo Blanca Luz Pineda, Jessica Sepúlveda, Rosalba Álzate y Laura Bolívar del Laboratorio de Microbiología de aguas y alimentos de la Universidad Nacional de Colombia, su colaboración para hacer todos los análisis microbiológicos han sido un apoyo fundamental en el desarrollo de esta tesis.

A mi amada Universidad Nacional de Colombia sede Medellín, porque me ha cambiado la vida en todos los aspectos posibles, abrió mi mente no solo a nivel intelectual, sino que me ayudó a descubrir mi verdadera esencia.

A mis amigas Ximena, Danna, Patricia y Manuela que se han convertido en mi familia, una familia por elección que me acompaña en todo momento y me alienta a continuar sin importar los obstáculos. Gracias a la vida por ponerlas en mi camino.

Finalmente, a las personas más importantes y por las que doy mi vida, mi hija y mi esposo, simplemente no tengo palabras para expresar cuanto agradezco por tenerlos, ustedes son el inicio y el final de todo, por ustedes y para ustedes todos mis logros, porque son ustedes quienes me dan la energía y las ganas de seguir a pesar de los obstáculos. Los amo.

Resumen

Los compuestos de coordinación con ligandos orgánicos de interés biológico han demostrado tener actividad antibacteriana ante una gran variedad de géneros entre los que se incluyen algunas bacterias resistentes a los tratamientos convencionales. Los aminoácidos son un grupo de moléculas muy versátiles con dos grupos funcionales (amino y carboxilo), esto favorece la interacción con el metal permitiendo sintetizar compuestos con alto potencial antibacteriano. En esta tesis se sintetizaron por métodos convencionales compuestos de coordinación con los metales divalente cobre y níquel, y se usaron como ligandos los aminoácidos glicina, alanina y los ácidos dicarboxílicos itacónico y oxálico. La caracterización de los compuestos sintetizados se realizó por análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), espectroscopia ultravioleta - visible (UV-vis) y difracción de rayos X (DRX), mostrando que los compuestos son octaédricos, cristalinos y estables a temperaturas entre los 250 a 300°C. Además, estos compuestos mostraron buena actividad antibacteriana principalmente contra cepas gram-positivas, esto se comprobó por el método del halo de inhibición y mediante la determinación de la concentración mínima inhibitoria la cual fue de 20 ppm para los compuestos con cobre y para los compuestos con níquel estuvo entre 10 y 5 ppm.

Palabras clave: Compuestos de coordinación, aminoácidos, ácidos dicarboxílicos, actividad antibacteriana, concentración mínima inhibitoria

Abstract

Coordination compounds of divalent metals with amino acids and dicarboxylic acids: potential antibacterial activity

Coordination compounds with organic ligands of biological interest have been shown to have antibacterial activity against a wide variety of genera including some bacteria resistant to conventional treatments. Amino acids are a group of very versatile molecules with two functional groups (amino and carboxyl), this favors the interaction with the metal allowing the synthesis of compounds with high antibacterial potential. In this thesis, coordination compounds with the divalent metals copper and nickel were synthesized by conventional methods, and the amino acids glycine, alanine and the dicarboxylic acids itaconic and oxalic were used as ligands. The characterization of the synthesized compounds was carried out by thermogravimetric analysis (TGA), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), ultraviolet-visible spectroscopy (UV-vis) and X-ray diffraction (XRD), showing that the compounds are octahedral, crystalline, and stable at temperatures between 250 and 300°C. In addition, these compounds showed good antibacterial activity mainly against gram-positive strains, this was proved by the inhibition halo method and by determining the minimum inhibitory concentration, which was 20 ppm for the compounds with copper and between 10 and 5 ppm for the compounds with nickel.

Keywords: Coordination compounds, amino acids, dicarboxylic acids, antibacterial activity, minimum inhibitory concentration (MIC).

Contenido

Pág

Resumen ..... **XI**

Abstract ..... **XII**

Contenido ..... **XIII**

Lista de figuras ..... **XV**

Lista de tablas ..... **XVII**

Introducción **19**
Estructura de la tesis 21
Productos generados de la investigación 21
Referencias 22

1. Compuestos de coordinación basados en aminoácidos **25**
1.1 Introducción 25
1.2 Aminoácidos en compuestos de coordinación 26
1.2.1 Aminoácidos como único ligando 28
1.2.2 Sistemas mixtos con aminoácidos y otros ligandos 29
1.2.3 Glicina y alanina 32
1.3 Compuestos de coordinación con glicina 34
1.4 Compuestos de coordinación con alanina 39
1.5 Conclusiones 43
1.6 Referencias 44

2. Compuestos de Cu(II) y Ni(II) basados en glicina y alanina: Síntesis y evaluación de la actividad antibacteriana **51**
2.1 Introducción 52
2.2 Materiales y métodos 54
2.2.1 Materiales 54
2.2.2 Caracterización 54
2.2.3 Síntesis de los compuestos de coordinación con cobre 54
2.2.4 Síntesis de los compuestos de coordinación con níquel 55
2.2.5 Actividad antibacteriana 56
2.3 Resultados y discusión 57
2.3.1 Caracterización del compuesto de coordinación con glicina 57
2.3.2 Actividad biológica de los compuestos con glicina 61
2.3.3 Caracterización de los compuestos de coordinación con alanina 62

2.3.4 Actividad biológica de los compuestos con alanina 65
2.4 Conclusiones 66
2.5 Referencias 66

3. Evaluación de la actividad antibacteriana de compuestos de coordinación de Cu(II) y Ni (II) con ligandos mixtos basados en aminoácidos y ácidos dicarboxílicos 69
3.1 Introducción 70
3.2 Materiales y métodos 71
3.2.1 Materiales 71
3.2.2 Síntesis de los compuestos de coordinación 71
3.2.3 Actividad antibacteriana 72
3.2.4 Caracterización 73
3.3 Resultados y discusión 74
3.3.1 Caracterización de los compuestos de coordinación con glicina y ácidos dicarboxílicos 74
3.3.2 Caracterización de los compuestos de coordinación con alanina y ácidos dicarboxílicos 79
3.4 Actividad antibacteriana de los compuestos de coordinación 84
3.4.1 Concentración mínima inhibitoria 85
3.5 Conclusiones 88
3.6 Referencias 89

4. Conclusiones y perspectivas 93
4.1 Conclusiones 93
4.2 Perspectivas 94

Lista de figuras

Pág.

Figura 1-1. Clasificación de los compuestos de coordinación basados en aminoácidos. 27
Figura 1-2. Modos de coordinación de α-aminoácidos, donde NH_2 y -COOH son los grupos amino y ácido carboxilo, y R es la cadena lateral orgánica. Tomado de Burneo Saavedra [25] 29
Figura 1-3. Estructura de los aminoácidos (a) glicina y (b) alanina. Esferas rojas oxígeno, gris carbono, azul nitrógeno y blanco hidrogeno..... 32
Figura 1-4. a) Complejo de Cu(II) con glicina-2,2´-bipiridina (1) y b) Complejo de Cu(II) con glicina-2,2´-bipiridilamina (2). Tomado de Mohamed, M *et al.* [70] 35
Figura 1-5. Estructuras de los compuestos de coordinación [M(AMBI)(Gli)]. Tomado de Aljahdali *et al.* [16] 35
Figura 1-6. N-benciloxicarbonilglicina (N-Boc-gliH). Tomado de Miodragović, D. *et al.* [17] 36
Figura 1-7. Estructura de N-(2-hidroxilbenzil)glicina. Tomado de Beltrán *et al.* [72] 37
Figura 1-8. a) 2-aminobenzamida (2AB) y b) L-alanina. Tomado de www.sigmaaldrich.com 39
Figura 1-9. Síntesis de Cu-(2AB)-(L-ala). Tomado de Dharmaraja *et al.* [34] 39
Figura 1-10. Estructura del compuesto de coordinación con alanina y 1,8-diaminonaptaleno. Tomado de Siddiki *et al.* [68] 40
Figura 1-11. A modo de coordinación quelato y B puente bidentado del carboxilato. Tomado de Vargová *et al.* [63] 41
Figura 2-1: Lista de los 20 aminoácidos (AA) proteinogénicos..... 52
Figura 2-2: Modos de coordinación de los aminoácidos en compuestos de coordinación. Tomado de Cai *et al.* [7] 53
Figura 2-3: Metodología de la síntesis de los compuestos de coordinación Cu-AA 55
Figura 2-4: Metodología de la síntesis de los compuestos de coordinación Ni-AA 56
Figura 2-5: Espectro FTIR de los compuestos de coordinación Cu-Gli y Ni-Gli 58
Figura 2-6. Difractogramas de los compuestos de coordinación Cu-Gli y Ni-Gli .....
Figura 2-7: Cristales de Cu-Gli. a) 10X b) 50X c) cristalización rápida 20X 59
Figura 2-8: Cristales del compuesto Ni-Gli. a) 10X y b) 20X..... 60
Figura 2-9: Análisis termogravimétrico de los compuestos Cu-Gli y Ni-Gli..... 60
Figura 2-10: Pruebas antibacterianas de los compuestos Cu-Gli y Ni-Gli contra diversas cepas 61
Figura 2-11: Espectros FTIR de los compuestos de coordinación Cu-Ala y Ni-Ala..... 63
Figura 2-12. Difractogramas de los compuestos de coordinación Cu-Ala y Ni-Ala..... 63

Figura 2-13: a) y b) cristales del compuesto Cu-Ala. c) y d) cristales del compuesto Ni-Ala 64
Figura 2-14: Análisis termogravimétrico de los compuestos Cu-Ala y Ni-Ala..... 65
Figura 2-15: Pruebas antibacterianas de los compuestos Cu-Ala y Ni-Ala contra diversas cepas 65
Figura 3-1: Esquema de la síntesis de compuestos de coordinación $M:L_1:L_2$ 72
Figura 3-2: Microscopía Electrónica de Barrido de los compuestos a) Cu-Gli-Ita y b) Ni-Gli-Ita 74
Figura 3-3: Espectros FTIR de los compuestos de coordinación a) Cu-Gli-Ita, Ni-Gli-Ita y b) Cu-Gli-Ox, Ni-Gli-Ox 76
Figura 3-4: Difractogramas de los compuestos de coordinación a) Cu-Gli-Ita, Ni-Gli-Ita y b) Cu-Gli-Ox, Ni-Gli-Ox 77
Figura 3-5: TGA de los compuestos de coordinación con glicina y ácidos dicarboxílicos 78
Figura 3-6: Espectros UV-Vis de los compuestos de coordinación. a) Cu-Gli-Ita y Cu-Gli-Ox. b) Ni-Gli-Ita y Ni-Gli-Ox..... 79
Figura 3-7: Espectros FTIR de los compuestos de coordinación con alanina y ácidos dicarboxílicos 80
Figura 3-8: Difractograma de los compuestos de coordinación con alanina 81
Figura 3-9: T*GA* de los compuestos de coordinación Cu-Ala-Ita y Ni-Ala-Ita..... 81
Figura 3-10: Espectros UV-Vis de los compuestos Cu-Ala-Ita y Ni-Ala-Ita 82
Figura 3-11: Estructuras propuestas basadas en las pruebas de caracterización 83
Figura 3-12: Curvas de crecimiento de *Listeria, E-coli* y *Bacillus* a diferentes concentraciones..... 86

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1-1. Parámetros para la síntesis de compuestos de coordinación basados en aminoácidos. Adaptado de Subramaniyam *et al*. (2022) [24]..... 27
Tabla 1-2. Listado de los ligandos más usados en la síntesis de compuestos de coordinación y sus usos 31
Tabla 1-3. Compuestos de coordinación sintetizados a partir de glicina y alanina 33
Tabla 1-4. Resultados de actividad antimicrobiana in vitro de complejos metálicos sintetizados. Adaptado de Köse, D. A *et al.* [65] 38
Tabla 2-1: Modos de vibración más representativos en cm^{-1} del espectro FTIR de los compuestos de coordinación Cu (II) y Ni(II) y su respectivo ligando (Gli) 57
Tabla 2-2. Actividad antibacteriana del compuesto de coordinación Cu-Gli .....
Tabla 2-3: Modos de vibración más representativos en cm^{-1} del espectro IR de los compuestos de coordinación Cu-Ala y Ni-Ala..... 62
Tabla 2-4: Actividad antibacteriana de los compuestos de coordinación Cu-Ala y Ni-Ala...
Tabla 3-1. Modos de vibración más representativos en cm^{-1} del espectro IR de los cuatro compuestos de coordinación con glicina y ácidos dicarboxílicos 76
Tabla 3-2: Modos de vibración más representativos en cm^{-1} del espectro FTIR de los dos compuestos de coordinación con alanina y ácidos dicarboxílicos..... 80
Tabla 3-3: Actividad antibacteriana de los compuestos de coordinación..... 85

Introducción

Los compuestos de coordinación son especies químicas con relevancia en diversas aplicaciones e industrias tales como la farmacéutica donde se han usado medicamentos como ligandos para mejorar la actividad terapéutica [1–3], en la medicina estos compuestos han mostrado resultados alentadores en la lucha contra el cáncer [4–6], así mismo se han usado en la remoción de contaminantes en aguas ya que tienen la capacidad de atrapar sustancias para ser recuperadas posteriormente [7,8].

El uso de compuestos de coordinación en aplicaciones biológicas debe garantizar que estos sean totalmente seguros para el organismo y que su descomposición no genere residuos que puedan causar efectos dañinos en la salud. Estudios recientes contra adenocarcinoma, hepatocarcinoma y melanoma han mostrado que el uso de compuestos de coordinación con metales como Ni(II), Zn(II), Co(II), Fe(III) y Mn (II) con ligandos como ácido indazol-3-carboxílico son efectivos para el tratamiento de estos tipos de cáncer [9–11]. La compatibilidad biológica de los ligandos y la baja toxicidad del metal es fundamental a la hora de sintetizar estos compuestos para garantizar su seguridad [12].

Los aminoácidos (AA) son moléculas de gran importancia para la salud humana, son necesarios para la formación de proteínas que permiten al organismo realizar actividades fundamentales como reparación de tejidos, procesos metabólicos, crecimiento, obtención de energía entre otros. Estas biomoléculas usadas como ligandos se han convertido en una alternativa atractiva para sintetizar compuestos de coordinación, polímeros de coordinación (PC) y/o redes metal-orgánicas (MOF) ya que aportan una alta actividad biológica, son biocompatibles y seguros en el organismo [13-14]. El uso de AA permite en teoría, usar cualquiera de estos, ya que presentan dos grupos funcionales que pueden tener interacción con el metal. La Glicina (Gli) es el aminoácido más sencillo que ha permitido estudiar las interacciones metal-ligando y determinar cuáles son los parámetros que afectan la formación de compuestos estables. Así mismo, los aminoácidos Metionina (Met) y Cisteína (Cis) se han utilizado como ligandos para potenciar la capacidad

antioxidante y el uso de Histidina (His) ha permitido la polimerización de la cadena en 2D y 3D [15–17].

La mayoría de las investigaciones de compuestos de coordinación que tienen AA como ligandos y que presentan actividad antibacteriana mostraron mejores resultados cuando se incorporan otros ligandos como ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico [19,20], ácido 5-hidroxisoftálico [21], tris-(4-piridilduril)borano [22] y ácido tetraquis[(3,5-dicarboxifenil) oxametil]metano [23] los cuales proporcionan mayor estabilidad, mejoran la geometría y el área superficial del compuesto [20,24]. Estos ligandos permiten que la red se extienda en 2D y 3D y si el compuesto es poroso mejoran el tamaño de estos [25]. Así mismo, el uso de coligandos o ligandos auxiliares en compuestos de coordinación con AA es una ruta obligatoria para mejorar las propiedades que exhibe el compuesto con AA. La mayoría de los AA se degradan a temperaturas entre 150 a 250°C [26] por lo cual, la síntesis solvotermal y/o a reflujo se ve limitada seriamente. Cabe mencionar que la mayoría de los compuestos de coordinación con AA solo forman redes 1D [16], limitando su área superficial y la capacidad de polimerizar en el espacio. Los ácidos dicarboxílicos son usados como ligandos auxiliares que actúan como puente entre los cationes metálicos lo que permite en teoría mejorar las propiedades estructurales del compuesto, adicionalmente, los grupos funcionales que contengan estos ácidos pueden conferir otras propiedades químicas al compuesto de coordinación [27].

Por lo tanto, esta tesis tiene como objetivo evaluar la síntesis de compuestos de coordinación de metales de transición (Cu(II) y Ni(II)) con ligandos basados en aminoácidos y ácidos dicarboxílicos para estudiar sus aplicaciones antibacterianas contra diversas cepas y poder determinar su capacidad mínima inhibitoria. Así mismo se plantean una serie de objetivos específicos entre los que tenemos:

1) Analizar las condiciones óptimas para la síntesis de compuestos de coordinación entre los iones Cu(II) y Ni(II) con los ligandos glicina, l-alanina, ácido itacónico y ácido oxálico.

2) Caracterizar las propiedades térmicas, estructurales y morfológicas de los compuestos de coordinación sintetizados.

3) Determinar las propiedades antibacterianas de los compuestos de coordinación obtenidos contra cepas gram-positivas y cepas gram-negativas por medio de pruebas in-vitro.

Estructura de la tesis

Para cumplir con los objetivos mencionados anteriormente, esta tesis se divide en:

Capítulo 1: Revisión bibliográfica sobre los compuestos de coordinación con aminoácidos que presentan actividad antibacteriana, métodos de síntesis y los diversos ligandos auxiliares usados.

Capítulo 2: Compuestos de coordinación con aminoácidos como único ligando y sus propiedades antibacterianas.

Capítulo 3: Compuestos de coordinación con aminoácidos y ácidos dicarboxílicos y sus propiedades antibacterianas.

Capítulo 4: Conclusiones y perspectivas de la tesis.

Productos generados de la investigación

Seminarios y/o congresos.

- XI congreso internacional de materiales “materiales para la vida” 2022. *Compuestos de coordinación de Cu (II) con Glicina y ácidos dicarboxílicos y su potencial actividad antibacteriana*. Santa Marta - Colombia. Libro de resúmenes oficial del once congreso internacional de materiales (XICIM 2022). ISSN 2500-6452.
- Segundo seminario de investigación de materiales y nanotecnología (2do SIMN) 2022. *Síntesis y caracterización del compuesto de coordinación de cobre(II) con glicina y acido itacónico y su aplicación en la decoloración del tinte Negro Remazol B.* Medellín – Colombia. Libro de resúmenes del Segundo Seminario de Investigación de Materiales y Nanotecnología (2do SIMN) publicado por la fundación FORISTOM. Evento académico y científico auspiciado por la Vicedecanatura de Investigación y Extensión de la Facultad de Minas, Universidad Nacional de Colombia.

Referencias

[1] T. Sattar and M. Athar, 'Hydrothermal Synthesis and Characterization of Copper Glycinate (Bio-MOF-29) and Its in vitro Drugs Adsorption Studies', *Open J Inorg Chem*, vol. 07, pp. 17–27, 2017, doi: 10.4236/ojic.2017.72002.

[2] V. André, P. C. Alves, and M. T. Duarte, 'Exploring antibiotics as ligands in metal–organic and hydrogen bonding frameworks: Our novel approach towards enhanced antimicrobial activity (mini-review)', *Inorganica Chim Acta*, vol. 525, p. 120474, 2021, doi: 10.1016/j.ica.2021.120474.

[3] S. He *et al.*, 'Metal-organic frameworks for advanced drug delivery', *Acta Pharm Sin B*, vol. 11, pp. 2362–2395, 2021, doi: 10.1016/j.apsb.2021.03.019.

[4] M. S. Mohamed, A. A. Shoukry, and A. G. Ali, 'Synthesis and structural characterization of ternary Cu (II) complexes of glycine with 2,2′-bipyridine and 2,2′-dipyridylamine. the DNA-binding studies and biological activity', *Spectrochim Acta A. (SAA)*, vol. 86, pp. 562–570, 2012, doi: 10.1016/j.saa.2011.11.015.

[5] M. Aljahdali, 'Synthesis, characterization and equilibrium studies of some potential antimicrobial and antitumor complexes of Cu(II), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) ions involving 2-aminomethylbenzimidazole and glycine', *Spectrochim Acta A. (SAA)*, vol. 112, pp. 364–376, 2013, doi: 10.1016/j.saa.2013.03.057.

[6] D. A. Köse, E. Toprak, A. Kasąrci, E. Avci, G. A. Avci, O. Sąhin, and O. Buyükgüngör, 'Synthesis, Spectral, and Thermal Studies of Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II)-Glycinato Complexes and Investigation of Their Biological Properties: Crystal Structure of [Cu(μ-gly) 2(H2O)] n', *Syn react inorg metaorg nanometal chem*, vol. 46, pp. 1109–1118, 2016, doi: 10.1080/15533174.2013.801855.

[7] P. A. Kobielska, A. J. Howarth, O. K. Farha, and S. Nayak, 'Metal–organic frameworks for heavy metal removal from water', *Coord Chem Rev*, vol. 358, pp. 92–107, 2018, doi: 10.1016/j.ccr.2017.12.010.

[8] Y. N. Wang, H. X. Li, L. Jia, S. S. Zhang, Y. R. Zhao, L. Du, and Q. H. Zhao, 'Two 2D isostructural coordination polymers: Syntheses, structure analysis and effective detection of Cr(VI) and Fe(III) ions in water', *Inorg Chem Commun*, vol. 110, p. 107575, 2019, doi: 10.1016/j.inoche.2019.107575

[9] A. Pastrana-Dávila, A. Amaya-Flórez, C. Aranaga, J. Ellena, M. Macías, E. Flórez-López, and R. F. D'Vries, 'Synthesis, characterization, and antibacterial activity of dibenzildithiocarbamate derivates and Ni(II)–Cu(II) coordination compounds', *J Mol Struct*, vol. 1245, 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131109.

[10] A. A. García-Valdivia *et al.*, 'Anti-cancer and anti-inflammatory activities of a new family of coordination compounds based on divalent transition metal ions and

indazole-3-carboxylic acid', *J Inorg Biochem*, vol. 215, 2021, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111308.

[11] E. B. Bauer, A. A. Haase, R. M. Reich, D. C. Crans, and F. E. Kühn, 'Organometallic and coordination rhenium compounds and their potential in cancer therapy', *Coord Chem Rev*, vol. 393, pp. 79–117, 2019, doi: 10.1016/j.ccr.2019.04.014.

[12] V. Subramaniyam, P. v. Ravi, and M. Pichumani, 'Structure co-ordination of solitary amino acids as ligands in metal-organic frameworks (MOFs): A comprehensive review', *J Mol Struct*, vol. 1251, 2022, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131931.

[13] J. An, S. J. Geib, and N. L. Rosi, 'High and selective CO2 uptake in a cobalt adeninate metal-organic framework exhibiting pyrimidine- and amino-decorated pores', *J Am Chem Soc*, vol. 132, pp. 38–39, 2010, doi: 10.1021/ja909169x.

[14] S. L. Anderson *et al.*, 'Nucleobase pairing and photodimerization in a biologically derived metal-organic framework nanoreactor', *Nat Commun*, vol. 10, 2019, doi: 10.1038/s41467-019-09486-2.

[15] J. An, S. J. Geib, and N. L. Rosi, 'Cation-triggered drug release from a porous zinc-adeninate metal-organic framework', *J Am Chem Soc*, vol. 131, pp. 8376–8377, 2009, doi: 10.1021/ja902972w.

[16] D. İnci, R. Aydın, and Y. Zorlu, 'Biomacromolecular interactions and radical scavenging activities of one-dimensional (1D) copper(II) glycinate coordination polymer', *J Iran Chem soc*, vol. 18, pp. 3017-3030, 2021, doi: 10.1007/s13738-021-02249-1.

[17] C. Li, K. Deng, Z. Tang, and L. Jiang, 'Twisted metal-amino acid nanobelts: Chirality transcription from molecules to frameworks', *J Am Chem Soc*, vol. 132, pp. 8202–8209, 2010, doi: 10.1021/ja102827f.

[18] S. Shu, Y. F. Jian, T. Zhang, W. L. Guo, and X. Liu, 'A novel three-dimensional copper aspartate coordination compound with efficient photoluminescence', *Z. fur Naturforsch. - B J. Chem. Sci*, vol. 75, pp. 281–286, 2020, doi: 10.1515/znb-2019-0156.

[19] N. Bhardwaj, S. K. Pandey, J. Mehta, S. K. Bhardwaj, K. H. Kim, and A. Deep, 'Bioactive nano-metal–organic frameworks as antimicrobials against Gram-positive and Gram-negative bacteria', *Toxicol Res (Camb)*, vol. 7, pp. 931–941, 2018, doi: 10.1039/C8TX00087E.

[20] S. Shams, W. Ahmad, A. H. Memon, S. Shams, Y. Wei, Q. Yuan, and H. Liang, 'Cu/H3BTC MOF as a potential antibacterial therapeutic agent against: Staphylococcus aureus and Escherichia coli', *New J Chem*, vol. 44, pp. 17671–17678, 2020, doi: 10.1039/d0nj04120c.

[21] X. Lu, J. Ye, D. Zhang, R. Xie, R. F. Bogale, Y. Sun, L. Zhao, Q. Zhao, and G. Ning, 'Silver carboxylate metal–organic frameworks with highly antibacterial activity and biocompatibility', *J Inorg Biochem*, vol. 138, pp. 114–121, 2014, doi: 10.1016/J.JINORGBIO.2014.05.005.

[22] Y. Liu, X. Xu, Q. Xia, G. Yuan, Q. He, and Y. Cui, 'Multiple topological isomerism of three-connected networks in silver-based metal-organoboron frameworks', *Chem Comm*, vol. 46, pp. 2608–2610, 2010, doi: 10.1039/b923365b.

[23] W. Zhuang, D. Yuan, J. R. Li, Z. Luo, H. C. Zhou, S. Bashir, and J. Liu, 'Highly potent bactericidal activity of porous metal-organic frameworks', *Adv Health Mater*, vol. 1, pp. 225–238, 2012, doi: 10.1002/adhm.201100043.

[24] N. A. Siddiki, S. Islam, S. Begum, and M. A. Salam, 'Synthesis, spectral characterization, thermal behavior and biological activities study of ternary metal complexes of alanine and 1,8-diaminonapthalene with Co(III), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II)', *Mater Today: Proc*, 2019, vol. 46, pp. 6374–6381, doi: 10.1016/j.matpr.2020.06.126.

[25] T. Kundu, S. C. Sahoo, S. Saha, and R. Banerjee, 'Salt metathesis in three dimensional metal-organic frameworks (MOFs) with unprecedented hydrolytic regenerability', *Chem Comm*, vol. 49, pp. 5262–5264, 2013, doi: 10.1039/c3cc41842a.

[26] Ingrid M. Weiss, Christina Muth, Robert Drumm, and, and Helmut O. K. Kirchn, 'Thermal decomposition of the aminoacids glycine, cysteine, aspartic acid,asparagine, glutamic acid, glutamine, arginine and histidine', *BMC Biophys*, vol. 11, 2018, doi: 10.1186/s13628-018-0042-4.

[27] V. Y. Yablokov, l. L. Smel'tsova, l. A. Zelyaev, and S. v. Mitrofanova, 'Studies of the rates of thermal decomposition of glycine, alanine, and serine', *Russ J Gen Chem*, vol. 79, pp. 1704–1706, 2009, doi: 10.1134/S1070363209080209.

1. Compuestos de coordinación basados en aminoácidos

1.1 Introducción

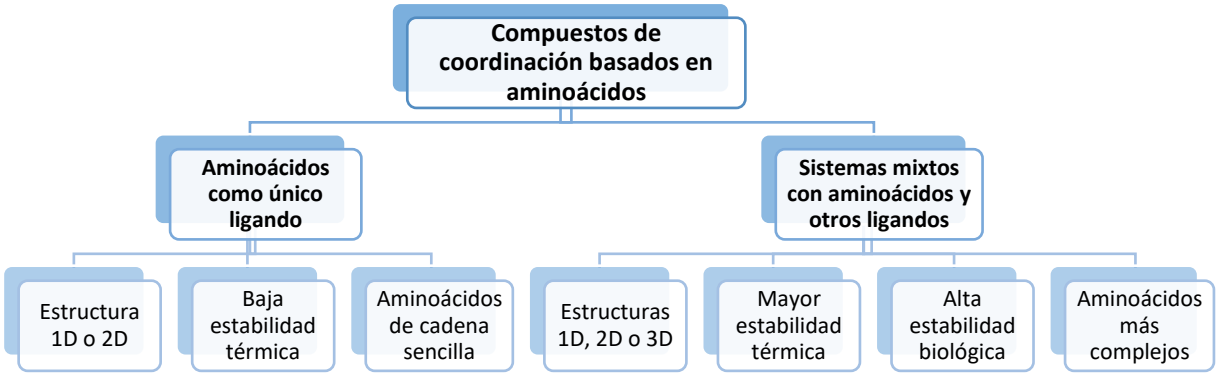
En los últimos años, la química de coordinación ha dado grandes aportes al desarrollo de la ciencia, los compuestos de coordinación están formados por un átomo metálico rodeado por ligandos que pueden ser un átomo, un ion o una molécula orgánica, denominados de la forma ML_n donde M es el ion metálico, L es el ligando y n es el número de coordinación. Estos ligandos pueden ser moléculas orgánicas o biológicas donde se incluyen sustancias como la hemoglobina o la clorofila. Los compuestos de coordinación forman enlaces covalentes coordinados, este enlace se caracteriza por que un solo átomo es el que aporta el par de electrones (base de Lewis) y el otro átomo posee orbitales libres para recibir ese par (ácido de Lewis) [1]. Estos enlaces son más fuertes que los enlaces de hidrógeno y permiten la polimerización de la estructura en marcos 1D, 2D o 3D [2,3]. Las aplicaciones de estos compuestos abarcan áreas tan diversas como la captación de contaminantes de fuentes hídricas [4–6], la liberación o absorción controlada de fármacos [7–11], la purificación de gases [12,13], actividad antimicrobiana [11,14–18] y la medicina [19–21]. Los compuestos de coordinación con actividad antibacteriana han cobrado relevancia debido al acelerado desarrollo de organismos patógenos capaces de causar daños irreparables a los seres humanos, sumado a la alta resistencia antibiótica que algunos de estos organismos presentan [22,23]. Los compuestos de coordinación que exhiben propiedades antibacterianas han llamado la atención de los investigadores que continúan en la búsqueda de tratamientos que potencien sus propiedades, para así disminuir la

incidencia de ciertas enfermedades. Lu *et al.* (2014), han descrito cuatro polímeros de coordinación basados en plata con propiedades antibacterianas, [Ag(Bim)] (1), [Ag_2(NIPH)(HBim)] (2), [Ag_6(4-NPTA)(Bim)4] (3) y [Ag2(3-NPTA)(bipy)0.5(H_2O)] (4) (HBim= 1H-benzimidazol, bipy= 4,4'-bipiridina, H_2NIPH = ácido 5-nitro-isoftálico, H_2NPTA = ácido 3-/4-nitroftálico [24]. Esta actividad antibacteriana se da por la liberación lenta de iones de plata que se mantiene en el tiempo. La mejor actividad se dio en los géneros gram-negativos, *Escherichia coli (E. coli)* y gram-positivas, *Staphylococcus aureus (S. aureus).* Por otro lado, Sevgi *et al.* (2018) mostró que los complejos sintetizados a partir de Zn(II), Cu(II), Ni(II), Co(II) y Fe(III) con los aminoácidos glicina y fenilalanina presentan actividad de moderada a buena, frente a bacterias gram-positivas y hongos [15]. En este resumen mostraremos los compuestos de coordinación cuyos ligandos son los aminoácidos glicina y alanina, métodos de síntesis y algunas de sus aplicaciones. Este capítulo está dividido en tres partes, (i) una revisión general de los compuestos de coordinación con los 20 aminoácidos usados como único ligando, en sistemas mixtos, métodos de síntesis y algunas aplicaciones; (ii) el estudio de los compuestos de coordinación con glicina y finalmente, (iii) los compuestos de coordinación con alanina.

1.2 Aminoácidos en compuestos de coordinación

Los compuestos de coordinación con ligandos aminoácidos son compuestos muy versátiles que presentan alta afinidad por moléculas u organismos biológicos, los aminoácidos son biomoléculas que tienen dos grupos funcionales, uno amino (R-NH_2) y otro carboxilo (R-COOH), de acuerdo con el tipo de grupo R (Alquil o Aril) se asocian a formación de proteínas, biosíntesis y transporte de neurotransmisores [26]. Los compuestos de coordinación cuyos ligandos son aminoácidos se pueden clasificar como se describe en la Figura 1-1 la cual permite agrupar los compuestos en dos grupos, de acuerdo con el tipo de ligando (único o mixto). Lo más importante es tener en cuenta el tipo de aplicaciones que se implementaran con estos compuestos, si las aplicaciones no requieren altas temperaturas o áreas superficiales muy grandes, se puede trabajar con un solo ligando; si, por el contrario, existe la necesidad de compuestos con mayor estabilidad y área superficial es ideal usar sistemas mixtos.

Figura 1-1. Clasificación de los compuestos de coordinación basados en aminoácidos.



Es importante tener muy claro el tipo de aplicaciones que se llevaran a cabo con los compuestos sintetizados, ya que esto ayuda a predecir el tipo de aminoácido, estabilidad térmica e incluso la compatibilidad biológica; sin embargo, controlar otros parámetros es fundamental. En la Tabla 1-1 se listan los parámetros más importantes para tener en cuenta durante la síntesis de compuestos a partir de aminoácidos.

Tabla 1-1. Parámetros para la síntesis de compuestos de coordinación basados en aminoácidos. Adaptado de Subramaniyam *et al*. (2022) [24]

Parámetro	Descripción
Carga del aminoácido	Es imprescindible saber si el aminoácido es acido, Zwitterión o básico para poder determinar en qué medio se hace la síntesis, predecir el modo de coordinación y la denticidad.
Número de sitios disponibles para enlace	Ligado a la carga del aminoácido se conoce el número de átomos de oxígeno y nitrógeno disponibles para formar enlaces.
Formas isoméricas	Excluyendo a la glicina, los aminoácidos proteinogénicos son quirales, esto significa que sus formas L o D son importantes en la geometría del compuesto sintetizado.
Elección del ion metálico	El metal de transición y su estado de oxidación determinan la coordinación.

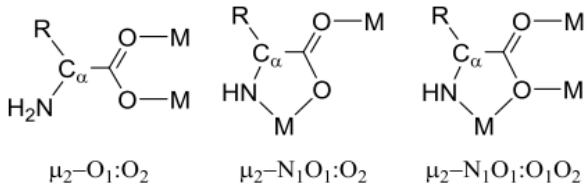
Seguir estos pasos ayuda en la síntesis, ya que los puntos críticos son la elección del aminoácido y el ion metálico. Es difícil controlar la coordinación de los compuestos, sin embargo, un método de síntesis correcto hace la diferencia, factores como la temperatura, presión, tiempo, pH y solvente encaminan la reacción y permiten tener mayor control de la coordinación del compuesto [24].

1.2.1 Aminoácidos como único ligando

Los compuestos de coordinación que usan este tipo de biomoléculas tienden a formar cadenas 1D y en pocos casos polimerizan en láminas 2D y redes 3D. En el caso de la glicina, este aminoácido es no quiral y tiende a formar estructuras 1D, sin embargo, está condicionado al tipo de ion metálico que se use en la síntesis. Ciertos metales promueven la formación de geometría piramidal de base cuadrada, esta geometría no favorece la formación de enlaces de hidrógeno, estos enlaces son ideales para permitir la unión de las unidades monoméricas entre ellas, por el contrario, el uso de otros metales como Ni(II), Co(II) y Mn(II) en relación molar M:L 2:1 favorece geometrías 2D octaédricas donde se adopta un modo de coordinación μ_2-O_1:O_2 (Figura 1-2) [25]. Con los aminoácidos quirales, la síntesis de redes 2D es más fácil de lograr, el centro quiral confiere mayor flexibilidad, esto permite formar enlaces menos tensos y ángulos con menor repulsión, favoreciendo interacción entre cada unidad monomérica con las moléculas vecinas, el metal también juega un papel fundamental, como se explicó anteriormente, con metales como Ni(II) se logran en su mayoría estructuras 3D [26]. El uso de lantánidos ayuda en la síntesis de compuestos cuyos ligandos son aminoácidos, Zhang *et al.* (2004) describe dos compuestos de coordinación 3D supramolecular basados en un nodo de Sm_6Cu_{24} y el complejo trans-Cu(glicina)$_2$ este compuesto presentó una geometría octaédrica distorsionada, ángulos y longitudes de enlace elevados lo que tensiona la red debilitándola, la misma síntesis se realizó con el complejo trans-Cu(prolina)$_2$ y un nodo de Nd_6Cu_{24}, la red 3D supramolecular mostró más estabilidad conferida por la quiralidad del aminoácido permitiendo tener ángulos y enlaces más flexibles que disminuyen la tensión de la estructura [27]. Otro compuesto de coordinación con aminoácidos como único ligando es el reportado por Ferrer *et al.* (2014), el uso de L-cisteína y Zn(II) promovió la síntesis de un polímero poroso ($Zn(C_3H_5NO_2S)_2$), el aminoácido actuó como ligando bidentado y se evidenció la formación de un enlace disulfuro con función estructural que estabiliza el empaquetamiento cristalino [28]. El uso de D o L-alanina permite la síntesis de compuestos

enantiomorfos cuando se usan iones metálicos de Ni(II), Yang *et al.* (2014) lograron sintetizar estos compuestos con tipología de sodalita (SOD) a partir de los aminoácidos enantiopuros [29]. Los lantánidos han demostrado tener muchas aplicaciones en compuestos de coordinación por sus características magnéticas, ópticas, electrónicas, catalíticas y su potencial en aplicaciones biológicas. Zhang *et al.* (2007) sintetizaron cuatro compuestos con los aminoácidos cisteína (D/L-cis), acido aspártico (L-asp) y valina (L-val) con los iones europio (Eu) y terbio (Tb) en condiciones de pH casi fisiológico. Los compuestos mostraron afinidad de unión por ADN monocatenario, la afinidad fue dependiente de la secuencia del ADN y de la estructura del compuesto [30]. Pocos compuestos sintetizados con aminoácidos son 3D, pero son posibles, la correcta elección del aminoácido y el metal es clave. El uso de L-metionina con nodos de Ag_3Cu_3 fue estudiado por Luo *et al.* (2007), este aminoácido favorece la formación de un polímero heterobimetálico 3D. Las cadenas de Cu-histidina se apilaron en paralelo y se conectan por ligandos L-metioninato a trímeros de Ag dispuestos en forma de escalera de caracol como unidades de construcción para el ensamblaje de los canales helicoidales hidrófobos [31]. Los aminoácidos como único ligando son ampliamente usados, la diversidad de aplicaciones que estos presentan mantiene a los investigadores interesados en usarlos y la síntesis es más fácil de controlar. Por otro lado, la estabilidad térmica no es la mejor y la formación de estructuras 2D o 3D está condicionada al uso de ciertos aminoácidos y/o metales.

Figura 1-2. Modos de coordinación de α-aminoácidos, donde NH_2 y -COOH son los grupos amino y ácido carboxilo, y R es la cadena lateral orgánica. Tomado de Burneo Saavedra [25]



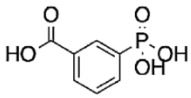
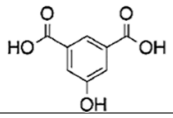
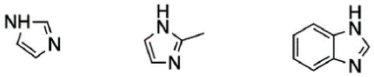
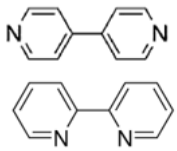
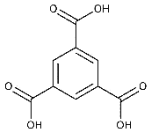
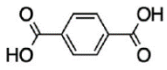
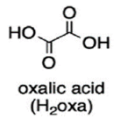
1.2.2 Sistemas mixtos con aminoácidos y otros ligandos

Una forma convencional de síntesis de compuestos de coordinación es el uso de más de un ligando, estos reciben el nombre de ligandos auxiliares o coligandos [32,33]. Su función varía desde proporcionar una parte rígida que actúe como puente entre centros metálicos

para extender la dimensionalidad y/o mejorar la topología. En este caso, los aminoácidos pueden ser el ligando primario o coligando, pero también está la posibilidad de modificar los aminoácidos para tener un ligando hibrido (aminoácido funcionalizado con otro ácido) [34,35]. La funcionalización de aminoácidos es efectiva en muchos sentidos, principalmente porque se forman ligandos con propiedades únicas que inducen la síntesis de compuestos con aplicaciones bien definidas, el problema es que no siempre es fácil y económico funcionalizarlos. Dos nuevos compuestos de coordinación obtenidos a partir de D y L-histidina fueron descritos por He *et al.* (2012), con formula estructural $[Zn_4(btc)_2(Hbtc)(D/L\text{-histidina})_2(H_2O)_4]1{,}5H_2O$ (H3btc= ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico), no es de extrañar que los compuestos sintetizados sean 3D ya que se usa un aminoácido aromático que además está acompañado de un ácido con tres grupos carboxilos ideales para permitir la expansión de la red. Los compuestos obtenidos son estables térmicamente hasta los 555°C donde se da la perdida de los ligandos L-histidina y btc [36]. Tella *et al.* (2016) sintetizó un nuevo complejo a partir de Cu(II), nicotinamida y ácido itacónico formulado como $[Cu(C_5H_4O_4)_2(C_6H_6N_2O)_2(H_2O)_2(H_2O)]$. La geometría octaédrica en torno al ion Cu(II) es de la forma CuN_2O_4 y consta de dos moléculas de nicotinamida que actúan como ligando monodentado a través de los átomos de nitrógeno, dos moléculas de ligando itaconato y dos moléculas de agua coordinadas a través de los átomos de oxígeno. La actividad antimicrobiana del complejo se estudió contra las cepas *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las tres bacterias fueron expuestas a diferentes concentraciones del complejo utilizando la técnica de difusión en agar y los halos de inhibición se compraron contra los antibióticos ciprofloxacino, cloranfenicol, estreptomicina, gentamicina y perfloxacino, estos estudios mostraron que el complejo fue eficaz en prácticamente todas las concentraciones utilizadas excepto a 0,0001 g/L. La mayor susceptibilidad al complejo la registró *S. aureus* con un halo de inhibición de 4,2 mm. La propiedad quelante de los complejos aumenta la naturaleza lipofílica del compuesto, lo que posteriormente favorece la permeación a través de la capa lipídica de la membrana celular de los organismos [37]. Por otro lado, la concentración mínima inhibitoria se estableció entre 6 y 16 ppm para el complejo versus los ligandos libres que fue del orden de 60 a 100 ppm. Para los sistemas mixtos con aminoácidos y otros ligandos, se debe además de seleccionar muy bien el ion metálico, conocer qué tipo de ligando auxiliar o coligando se va a emplear. En la Tabla 1-2 se resumen algunos de los ligandos

más usados en síntesis de compuestos de coordinación y los principales usos que se les han dado.

Tabla 1-2. Listado de los ligandos más usados en la síntesis de compuestos de coordinación y sus usos

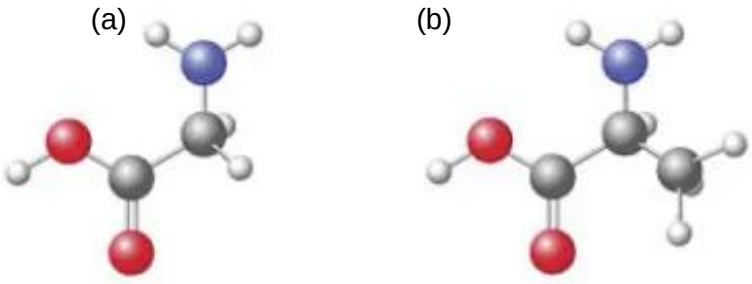
Ligando	Usos	Ref
H_3MPBA= Ácido 3-fosfonobenzoico 	Propiedades antimicrobianas con metales como Ag y Co	[38]–[41]
HO-H_2IPA = Ácido 5-hydroxyisoftálico 	Aplicaciones antimicrobianas y catalíticas principalmente en compuestos de Ag y Mn, propiedades luminiscentes y fluorescentes con Zn.	[42]–[44]
Pm= Pirimidina	Compuestos con actividad catalítica unidos a Fe y actividad antibacteriana con Ag,	[45], [46]
Him= Imidazol **Hmeim= metilimidazol** **Hbzim= bencimidazol** 	Actividad antimicrobiana y propiedades fluorescentes en compuestos con Ag	[47]
bipy: 4,4'-bipiridina o 2,2'-bipiridina 	Con Ni es un absorbente de gases como CO y CO_2, aplicaciones antibacterianas y antifúngicas cuando está ligado a Cu, efecto citotóxico con Pt, estructuras 1D con Ni.	[48]–[51]
H_3BTC: Ácido 1, 3-5bencenotricarboxílico 	Actividad antimicrobiana con Cu	[52], [53]
H_2BDC= Ácido 1,4-benzodicarboxílico o ácido tereftálico 	Actividad contra bacterias bucales cuando está unido a Ag y Co, otra gama de bacterias unido a metales como Ni, Cu y Zn. Remoción de radicales libres cuando está unido a Ce	[54], [55]
H_2oxa= Ácido oxálico  oxalic acid (H_2oxa)	Compuestos sintetizados con este ligando y Zn presentan actividad antimicrobiana y catálisis ligada a Cr	[56], [57]

Estos ligandos son algunos de los que se usan en la síntesis de compuestos de coordinación, la principal característica de estos es que poseen ácidos carboxílicos y átomos de nitrógeno que son ideales para inducir desprotonación y formación de enlaces de hidrógeno para poder otorgar dimensionalidad al compuesto.

1.2.3 Glicina y alanina

La glicina y la alanina son aminoácidos alifáticos no esenciales (Figura 1-3), el primero es el aminoácido más simple cuya fórmula molecular es NH_2CH_2COOH, está asociado en gran medida a la formación de colágeno [58], por su parte, la alanina con fórmula molecular NH_2CHCH_3COOH, está ligada a la formación de hormonas del crecimiento, más específicamente del crecimiento muscular y de tejidos [59]. Existen muchos compuestos de coordinación que usan estos dos aminoácidos como ligandos, ya sea en solitario o modificados, sus aplicaciones son amplias y son altamente biocompatibles. Estos dos aminoácidos son el centro de este resumen, si bien son los más pequeños, son un excelente grupo de estudio, ya que uno de ellos es no quiral y el otro tiene un grupo metilo adicional por lo que permite ver en contraste las diferencias entre ellos.

Figura 1-3. Estructura de los aminoácidos (a) glicina y (b) alanina. Esferas rojas oxígeno, gris carbono, azul nitrógeno y blanco hidrogeno.



A continuación, en la Tabla 1-3 se presenta un resumen de los compuestos de coordinación sintetizados a partir de glicina y alanina**.**

Tabla 1-3. Compuestos de coordinación sintetizados a partir de glicina y alanina

Compuesto de coordinación	Ligando	Ref
[M(L)$_2$X]	L= alanina o glicina X= nitrato, oxalato, acetato o sulfato M= Cu, Co, Ni	[60]
[Cu(2,2´-bpi)(Hsgli)]Cl$*$2H$_2$O **[Cu(2,2´-bpi)(Hsala)](NO$_3$)$*$2H$_2$O**	Hsgli = N-(2-hidroxilbenzil)glicina Hsala = N-(2-hidroxilbenzil)-L-alanina	[61]
[Cu(pgli)Cl]H$_2$O **[Cu(pala)Cl]H$_2$O** **[Cu(pala)(CH$_3$COO)]0.75H$_2$O** **[Zn(pgli)(NO$_3$)]**	Pgli= N-(2-piridilmetil)-L-glicina Pala= N-(2-piridilmetil)-L-alanina	[59]
[Cu(μ −ala)(im)(H$_2$O)]$_n$(ClO$_4$)$_n$ **[Cu(μ −ala)(pz)(μ −ClO$_4$)]** **[Cu(μ −gli)(H$_2$O)(ClO$_4$)]$_n$** **[Cu(μ −gly)(pz)(ClO$_4$)]$_n$**	ala = alanina gli = glicina im = imidazol pz = pirazol	[62]
[Zn(ciclen-$k^4N^{1,4,7,10}$)(Hgli-k^2O,O')](ClO$_4$)$_2$ **[Zn$_2$(ciclen-$k^4N^{1,4,7,10}$)$_2$(μ-S-ala-k^2N,O)](ClO$_4$)$_3$2H$_2$O**	ciclen= 1,4,7,10-tetraazaciclododecano gli= glicina ala= alanina	[63]
[Cu(D-α-Phgli)$_2$]	Phgli = fenilglicinato	[64]
[M(AMBI)gli]	AMBI= 2-aminometilbenzimidazol gli= glicina M= Cu, Zn, Ni, Cd	[16]
[CuAB(H$_2$O)(CH$_3$COO)]	A= ligando primario (2-aminobenzamida) B= glicina, L-alanina, L-valina, L-fenilalanina	[34]
[Ni(D/L-ala)$_2$]	ala= alanina	[26]
[M(μ-gli)$_2$(H$_2$O)]$_n$	gli=glicina M= Cu, Co, Zn, Ni	[65]
[Zn$_4$(5-mtz)$_6$(D/L-ala)$_2$]2DMF	Ala= alanina DMF= dimetilformamida 5-mtz= 5-metiltetrazol	[66]

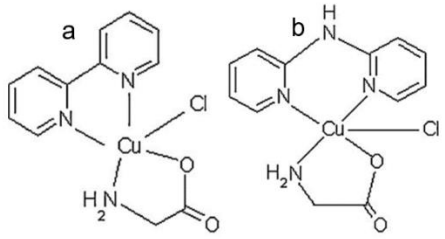
Compuesto de coordinación	Ligando	Ref
[Cd(1,4-BDC) (AA) (H_2O)]	AA= prolina, L-triptófano, L-alanina, L-fenilalanina, L-valina, L-leucina, L-arginina 1,4-BDC= ácido 1,4-bencendicarboxílico	[67]
[M(ala)(1,8-Dinah)2H_2O]	Ala= alanina 1,8-Dinah= 1,8-Diaminonaftaleno M= Cu, Co, Cd, Zn, Ni	[68]
[Cu(gli)$_2$(H_2O)]$_n$	gli= glicina	[69]

1.3 Compuestos de coordinación con glicina

La glicina es el aminoácido no quiral más pequeño que existe, en compuestos de coordinación se ha usado en solitario participando como único ligando formando redes en su mayoría 1D donde el metal es quelado por los oxígenos del carboxilo posterior a su desprotonación, en algunos casos se forman redes 2D y escasamente 3D con los modos de coordinación mostrados en la Figura 1-2. En el caso de redes 2D o 3D se establecen compuestos más estables, esto se ha logrado con aminoácidos modificados o aromáticos [25]. Los compuestos de coordinación con cobre han mostrado una actividad antimicrobiana mejorada, Mohamed *et al.* (2012) sintetizó 2 compuestos de cobre basados en glicina y los coligandos 2,2'-bipiridina (1) y 2,2'-bipirilamina (2). Se estudió la actividad antibacteriana contra diversas cepas gram-positivas como *B. subtilis, S. aureus* y *S. faecalis* y gram-negativas como *E. coli, N. gonorrhoeae y P. aeruginosa*, también presentan actividad antifúngica contra *A. flavus* y *C. albicans*, La técnica empleada fue la de difusión en disco, estos resultados se compararon con el fármaco antibacteriano y antifúngico estándar [70]. Los compuestos de coordinación presentaron una notable actividad biológica frente a bacterias gram-positivas y también frente a la levadura *C. albicans*. Al comparar la actividad biológica de los dos compuestos sintetizados con los estándares tetraciclina (agente antibacteriano) y anfotericina B (agente antifúngico), se observó que el compuesto 1 es moderadamente activo frente a todas las bacterias mientras que el compuesto 2 es más activo incluso frente a las especies gram-negativas. Con respecto a la actividad antifúngica, los dos compuestos resultaron inactivos frente a *A. flavus*, pero se observó una elevada actividad antifúngica de ambos compuestos frente a la levadura *C. albicans*. Estos

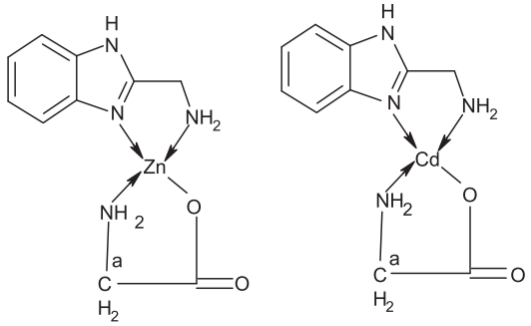
compuestos también tienen una importante aplicación a nivel médico. Según los estudios espectroscópicos de absorción, el compuesto de glicina con 2,2´-bipiridina tiene una absorción máxima a 244nm, luego de ser tratado con ADN tumoral circulante (TC-ADN) la banda de este compuesto muestra un desplazamiento a 255nm evidenciando una estabilización del complejo formado con TC-ADN con aumento continuo en la absorción dando como resultado la formación directa de un nuevo complejo con TC-ADN de doble hélice.

Figura 1-4. a) Complejo de Cu(II) con glicina-2,2´-bipiridina (1) y b) Complejo de Cu(II) con glicina-2,2´-bipiridilamina (2). Tomado de Mohamed, M *et al.* [70]



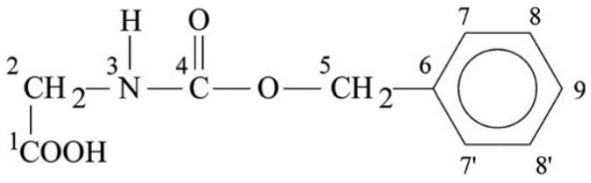
Aljahdali. (2013) continuó el estudio de compuestos de coordinación con actividad antitumoral y antimicrobiana con glicina y 2-aminometilbencimidazol (AMBI) [16], la glicina se liga a metales como Cu(II), Zn(II), Ni(II) y Cd(II) de forma monodentada por el oxígeno del carboxilo y con el nitrógeno del grupo amino después de la desprotonación mientras que AMBI es bidentado con coordinación a través de los nitrógenos del imidazol y de los grupos amino, los compuestos con Cu(II) y Ni(II) tienen geometría cuadrada planar mientras que los compuestos con Zn(II) y Cd(II) tienen geometría tetraédrica (Figura 1-5).

Figura 1-5. Estructuras de los compuestos de coordinación [M(AMBI)(Gli)]. Tomado de Aljahdali *et al.* [16]



La actividad biológica se estudió por el método de difusión de discos en placa de agar contra cepas gram-positivas como *S. aureus* y *B.subtillis,* gram-negativas como *E. coli* y *P. aeruginosa* y contra la levadura *C. Albicans*. Los compuestos ensayados fueron más activos contra las bacterias gram-positivas que contra las gram-negativas, por lo que se puede concluir que la actividad antibacteriana de los compuestos está relacionada con la estructura de la pared celular de las bacterias. Por otro lado, todos los compuestos fueron inactivos contra *C.Albicans* y *P. aeruginosa* [16]. Miodragović *et al.* (2008) describen los primeros complejos de coordinación de Zn(II), Cd(II) y Co(II) con N-benciloxicarbonilglicina, se examinaron complejos que tenían aminoácidos protegidos con N-benciloxicarbonilo como ligandos los cuales presentaron actividad anticonvulsiva, antiinflamatoria y antineoplásica [17], el ligando N-benciloxicarbonilglicina (N-Boc-gliH) (Figura 1-6), presenta propiedades para la penetración de la barrera hematoencefálica, confiriéndole al complejo mejor actividad anticonvulsiva que la propia glicina, gracias a las propiedades de penetración de membrana que presenta N-Boc-gliH, se puede facilitar la migración de los iones metálicos a través de las membranas biológicas confiriendo actividad antibacteriana por liberación de iones hacia la pared celular de las bacterias analizadas [17].

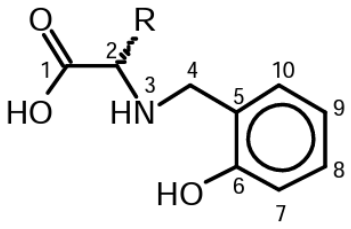
Figura 1-6. N-benciloxicarbonilglicina (N-Boc-gliH). Tomado de Miodragović, D. *et al.* [17]



Los compuestos sintetizados presentan redes 2D con geometría tetraédrica para Zn(II), pentagonal-bipiramidal para Cd(II) y octaédrica para Co(II), las pruebas microbiológicas muestran que todos los complejos exhibieron actividad inhibitoria contra el patógeno fúngico *C. albicans* mientras que N-Boc-glicina fue inactiva frente a este patógeno, así como a todas las demás cepas investigadas, los complejos de Zn(II) y Co(II) fueron selectivos y actuaron únicamente sobre *C. albicans*, por otro lado, el complejo con Cd(II) inhibió el crecimiento de los hongos *C. Albicans* y *A. Níger*, así como de las bacterias *E. coli* y *M. Lysodeicticus* [17]. Los aminoácidos modificados muestran muy buena actividad biológica, un ligando polimérico que contiene una fracción de glicina fue sintetizado mediante la reacción de policondensación de bisfenol-A (BFG) y formaldehído con el

aminoácido (gli) en medio alcalino. Nishat *et al.* (2010) usó este ligando modificado con los iones metálicos Zn(II), Mn(II), Cr(III), Co(II) y Ni(II) obteniendo tres compuestos de coordinación octaédricos con dos aguas de coordinación en el eje axial (BFG-Cr(II), GFG-Co(II) y BFG-Ni(II)) y dos compuestos cuadrado planar (BFG-Zn(II) y BFG-Mn(II)). Se observó que el aminoácido actuaba como ligando bidentado hacia los iones metálicos a través del nitrógeno del grupo NH_2 y el oxígeno carboxilo del aminoácido respectivo. Se investigó la actividad antifúngica de los polímeros contra tres hongos *A. flavus, C. albicans* y *A. niger* mediante el método de difusión en pocillos de agar. Las zonas de inhibición más altas se encontraron para el compuesto BFG-Zn(II) contra los géneros *A. flavus*, *C. albicans* y *A. niger* con halos de inhibición de 18, 20 y 16 mm respectivamente. BFG frente a los tres hongos mostró zonas de inhibición de 10, 6 y 8 mm, respectivamente. Contra *A. flavus*, los compuestos de Co(II) y Cr(III) mostraron la misma zona de inhibición de 12 mm, mientras que Mn(II) y Cr(III) mostraron inhibición similar de 15 mm contra *A. niger* [71]. Un aminoácido modificado a partir de glicina es el reportado en polímeros de coordinación con Cu(II) basados en N-(2-hidroxilbenzil)glicina, Lü, Z *et al.* (2005) sintetizaron un compuesto a partir de salicilaldehído y el correspondiente aminoácido, el ligando obtenido es polidentado permitiendo obtener compuestos 1D con geometría octaédrica distorsionada. La Figura 1-7 muestra la estructura del ligando modificado.

Figura 1-7. Estructura de N-(2-hidroxilbenzil)glicina. Tomado de Beltrán *et al.* [72]



Los centros de Cu(II) están unidos a un grupo carboxilo del aminoácido modificado en configuración *anti-anti* [61]. Otros cinco polímeros de coordinación basados en glicina modificada fueron sintetizados por Wang y Vittal. (2003) N-(2-piridilmetil)-glicina con cobre y zinc, la síntesis se llevó a cabo con las respectivas sales del metal y el correspondiente ligando en una relación molar M:L 1:1. Todos los compuestos con Cu(II) presentaron cadenas 1D en zig-zag con una esfera de coordinación piramidal cuadrada distorsionada [59]. Para los compuestos con zinc se observa la formación de láminas 2D las cuales son

soportadas por interacciones π-π paralelas. Konar *et al.* (2010) comprueba con sus estudios de caracterización del bis-glicinato de Cu(II) y de Zn(II) que los compuestos sintetizados son bidentados con geometría 1D [73]. El bis-glicinato de cobre es estable y tiene una geometría octaédrica con dos aguas de coordinación en la posición axial, el enlace Cu-O constituye una atracción electrostática y con el enlace de hidrógeno crea una matriz supramolecular estable de moléculas. Por su parte, el bis-glicinato de zinc tiene una geometría piramidal cuadrada distorsionada lo que deja cuatro oxígenos carboxílicos descoordinados que junto con las moléculas de agua y los grupos NH_2 generan una matriz de enlaces de hidrógeno que unen los tetrámeros para formar una matriz supramolecular. Köse *et al.* (2015) investigan las propiedades biológicas del bis-glicinato de Cu(II), Zn(II), Co(II) y Ni(II), la actividad antibacteriana se estudió por el método de difusión en discos en placa de agar contra las cepas gram-positivas *E. faecalis* y *S. aureus* y gram-negativas *P. aeroginosa* y *E. coli;* también se estudiaron las propiedades antifúngicas contra *C. albicans* [65]. Los cultivos bacterianos se incubaron a 37°C por 24 horas en agar nutritivo y los cultivos fúngicos se incubaron a 37°C por 24 horas en agar Sabouraud Dextrosa.

Tabla 1-4. Resultados de actividad antimicrobiana in vitro de complejos metálicos sintetizados. Adaptado de Köse, D. A *et al.* [65]

Complejos metálicos	Actividad antimicrobial (Zona de inhibición en mm)				
	E. fecalis	***S. aureus***	***E. coli***	***P. aeroginosa***	***C. albicans***
Co(II)-Gli	9,50±1,50	4,50±1,00	6,25±1,75	5,00±1,00	4,50±0,50
Ni(II)-Gli	8,25±1,00	6,75±2,00	7,50±2,50	7,50±2,00	6,75±1,75
Cu(II)-Gli	6,00±1,50	6,00±1,00	6,75±1,00	--	5,60±0,50
Zn(II)-Gli	7,25±1,75	8,25±0,75	7,25±0,50	8,25±1,75	8,00±2,50
Gentamicina	10,25±2,00	8,25±1,70	11,50±2,50	9,25±2,25	--
Fluconazol	--	--	--	--	10,75±1,25
DMSO	--	--	--	--	--

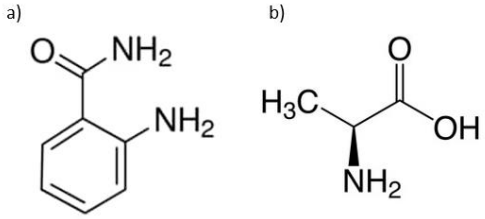
--: No inhibición

Los complejos con cobre presentaron la menor actividad antibacteriana comparados con los demás metales frente a los controles positivos (gentamicina para bacterias y fluconazol para hongos). El bisglicinato de cobre al ser tan estable limita la liberación de los iones de cobre lo que puede explicar su actividad antibacteriana más limitada.

1.4 Compuestos de coordinación con alanina

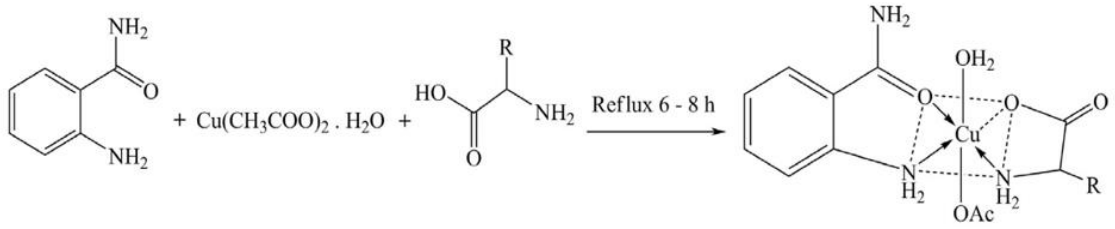
La alanina se puede clasificar como una glicina metilada, este grupo metilo adicional le confiere al aminoácido mayor número de interacciones a la vez que modifica su estado de coordinación. Este aminoácido también ha sido usado como ligando secundario, este es el caso del compuesto Cu-2AB (2-aminobenzamida o ácido 2-aminotereftalico) donde el ligando secundario es L-alanina.

Figura 1-8. a) 2-aminobenzamida (2AB) y b) L-alanina. Tomado de www.sigmaaldrich.com



En este caso, el ligando primario es 2AB debido a su importante actividad biológica, los coligandos o ligandos auxiliares son implementados para mejorar la interacción con las células y organismos de estudio. La síntesis se llevó a cabo durante 6 a 8 horas por medio de reflujo a 60°C (Figura 1-9), con una relación molar $M:L_1:L_2$ de 1:1:1.

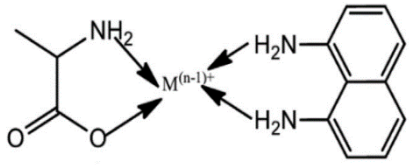
Figura 1-9. Síntesis de Cu-(2AB)-(L-ala). Tomado de Dharmaraja *et al.* [34]



Entre los estudios que fueron realizados por Dharmaraja *et al.* (2013), destacamos la actividad antimicrobiana de los compuestos sintetizados, entre los microorganismos que evaluaron están los géneros gram-positivos *Bacillus subtilis, Staphylococcus saphyphiticus* y *Staphylococcus aureus,* los géneros gram-negativos *E-coli* y *Pseudomonas aeruginosa* y dos especies de hongos como *A. niger* y *C. albicans.* Destaca como en todos los géneros bacterianos la actividad de 2AB es mejor que la del compuesto, esto se debe a que 2AB se ve reducido en una fracción de ½ en el compuesto, sin embargo, el beneficio de poder

liberar de forma controlada los iones de Cu(II) y la biocompatibilidad que el sistema adquiere favorece la mezcla de los ligandos. En cuanto a los resultados con los hongos los mejores resultados se presentan con los aminoácidos glicina y L-alanina, así como 2AB en solitario [34]. Otro resultado prometedor de este estudio se da gracias a la difracción de rayos X donde se observa que el compuesto es altamente cristalino, también se muestra una gran cantidad de picos de baja intensidad que implican una fase uniforme sin impurezas presentes en los complejos. Los compuestos de coordinación derivados de diferentes aminoácidos se emplean ampliamente como agentes antibacterianos, antifúngicos y antioxidantes. Teniendo en cuenta la importancia de estos, Siddiki *et al.* (2019) ha sintetizado algunos compuestos mediante la reacción de nitrato de cobalto(III), cloruro de níquel(II), cloruro de cobre(II), cloruro de zinc(II) y cloruro de cadmio(II) con alanina (como ligando primario) y 1,8-diaminonaptaleno (como ligando segundario) en un medio mixto de agua y etanol (Figura 1-10). Los espectros IR mostraron que las interacciones entre los iones metálicos y los ligandos se producen a través del N y el O del ion alalinato y del N de 1,8-diaminonaptaleno [68]. El termograma de los compuestos mostró que todos los compuestos empiezan a perder peso a temperaturas superiores a 150°C, excepto el complejo de cobre el cual casi inmediatamente después de iniciar el calentamiento pierde masa, esto indica ausencia de aguas coordinadas. Después de varios pasos de descomposición, a alta temperatura los complejos se convierten en sus correspondientes óxidos metálicos.

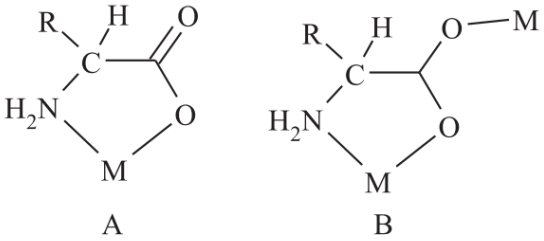
Figura 1-10. Estructura del compuesto de coordinación con alanina y 1,8-diaminonaptaleno. Tomado de Siddiki *et al.* [68]



La actividad antibacteriana y antifúngica de los compuestos sintetizados se estudiaron in vitro frente a las bacterias gram-positivas *Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, S. lutea, Bacillus megaterium* y *Bacillus cereus*, las bacterias gram-negativas *Escherichi coli, Shigella dysenteriae, Salmonella paratyphi, Salmonella typhi, Vibrio parahemolyticus, Vibrio mimicus, Pseudomonas aeruginisa* y *Shigella boydil* y contra los hongos *Saccharomyces cereviciae*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger* mediante el método de

difusión en disco. Se logra determinar que los compuestos de Ni(II), Zn(II) y Cd(II) son activos frente a las bacterias gram-positivas, bacterias gram-negativas y hongos del ensayo, mientras que los compuestos de Co(III) y Cu(II) son inactivos frente a los microorganismos de ensayo. El compuesto de Cd(II) mostró la mejor actividad antimicrobiana frente a todos los microorganismos de prueba. En conjunto, las actividades antimicrobianas de los compuestos estudiados siguen el siguiente orden: Ciprofloxacina (estándar) > Cd(II) > Zn(II) > Ni(II). Los compuestos Zn(II)-ciclen (1,4,7,10- tetra-azaciclododecano) son receptores artificiales con aplicaciones prometedoras como antitumorales y anti VIH. Ciclen es un exitoso modelo molecular para estudios de ADN, ARN y sistemas biológicos que se unen al receptor Zn(II)-ciclen en sus sitios activos [63]. La incorporación de aminoácidos a este sistema busca hacerlos mas estables biológicamente y mejorar la compatibilidad de los compuestos con la células. El compuesto de coordinación $[Zn_2(\text{ciclen-}k^4N^{1,4,7,10})_2(\mu\text{-S-ala-}k^2N,O)](ClO_4)_3 2H_2O$ se sintetizó en medio alcalino con pH 8,96 para establecer una desprotonación gradual del aminoácido (Figura 1-11) dejando un oxigeno libre para poder interactuar con moléculas vecinas, en medios ácidos se corre el riesgo de que el metal se una al aminoácido por los dos oxígenos del carboxilato [63], este efecto no permitiría la polimerización del compuesto dificultando su uso biológico.

Figura 1-11. A modo de coordinación quelato y B puente bidentado del carboxilato. Tomado de Vargová *et al.* [63]



Los análisis infrarrojo confirmaron la presencia del aminoácido en el receptor Zn(II)-ciclen, se observan bandas de absorción en la región comprendida entre 3167–2400 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones asimétricas NH_2 así mismo, las bandas observadas a 1572 cm^{-1} corresponden a las vibraciones asimétricas de COO^-. La presencia de las bandas a 1620 cm^{-1} indica una coordinación que involucra al átomo de nitrógeno de la amina y el

átomo de oxígeno del grupo carboxílo. El compuesto de coordinación presenta un modo de coordinación monodentado, mientras que para ciclen se evidencia un modo de coordinación bidentado. De esta manera se puede establecer que la estructura cristalina del compuesto tiene geometría bipiramidal tetragonal distorsionada con cuatro átomos de ciclen donadores de N y dos átomos de nitrato donadores de O. Lü, Z. *et al.* (2005) describen un polímero de coordinación a partir de Cu(II), 2,2'bipiridina y el aminoácido modificado N-(2-hidroxilbenzil)-L-alanina (H_2sala) con formula [Cu(2,2´-bpi)(Hsala)](NO_3)2H_2O. La difracción de rayos X del compuesto mostró que el polímero consta de cadenas helicoidales paralelas. La estructura polimeriza por la unión de los grupos carboxilo del ligando al átomo de Cu(II) exhibiendo adición *anti-anti* [61]. Debido a la quiralidad del aminoácido se favorece la elongación de la cadena y la configuración del compuesto permite la interacción entre varias cadenas para formar estructuras 1D similares a las reportadas con glicina, no obstante, sus propiedades magnéticas difieren la una de la otra ya que el compuesto sintetizado a partir de L-alanina es paramagnético y no ferromagnético, las diferencias se dan principalmente en los ángulos y distancias de enlace siendo mayores para el polímero con L-alanina, generando interacciones más débiles. Esto indica que la interacción entre los iones de Cu(II) es sensible a la configuración de los grupos funcionales de los ligandos, los ángulos, longitudes de enlaces y geometría de coordinación. La fuente del metal también juega un papel fundamental en la geometría del polímero de coordinación y, por ende, en sus aplicaciones, el ligando *N-(2-piridilmetil)alanina* (pala) es flexible y multidentado, su estructura cambia de acuerdo con el anión presente en la reacción. La síntesis de los polímeros de coordinación [Cu(pala)Cl].H_2O y [Cu(pala)CH_3COO^-].H_2O cuyas fuentes de metal son perclorato y acetato de Cu(II) respectivamente fue descrito por Wang et al. (2006). La difracción de rayos X mostró las diferencias en la geometría de coordinación, el sistema cristalino con el anión cloruro es monoclínico mientras que con el acetato es ortorrómbico, ambas estructuras son 1D con hélices en zig-zag, sin embargo, el compuesto con Cl^- presenta geometría piramidal cuadrada distorsionada, el cloruro asimétrico general una estructura que se mantiene por interacciones entre N-H···O=C [59]. La conformación en zig-zag favorece interacciones π-π paralelas para formar laminas 2D. Caso contrario se da con el polímero de coordonación sintetizado con acetato de cobre (II) [Cu(pala)CH_3COO^-].H_2O, la conformación es en espiral la cual evita interacciones π-π por lo que no se pueden formar hojas 2D. Se puede observar cómo pequeños cambios en la conformación del polímero

altera la estructura cristalina y sus aplicaciones. Los compuestos de coordinación sintetizados a partir de alanina presentan buena actividad magnética, ya sea ferromagnetismo o paramagnetismo. La naturaleza quiral de este aminoácido le da la facilidad de rotar en el espacio y adoptar conformaciones favorecedoras para formar hojas 2D como lo describió Wang y colaboradores. Otro polimero con L-alanina y cloruro de cobre fue obtenido por Bikas *et al.* (2018), a diferencia de otros compuestos, este no modificó el aminoácido, lo que se ve reflejado en la estabilidad términca del compuesto sintetizado, sometido a una rampa de calentamiento de 10°C/min el compuesto fue estable hasta los 240°C [74] contrastando con la estabilidad reportada para L-alanina con ligandos auxiliares, Siddiki *et al.* (2019) describen estabilidad superior a los 250°C la cual varia con el ion metálico [68]. El polímero obtenido de esta síntesis presenta un sistema monoclínico con geometría octaédrica, en el plano ecuatorial se encuentran dos átomos de oxígeno y dos de nitrógeno provenientes de los ligandos L-alanina [68]. Las hojas 2D se forman debido a las cortas longitudes del enlace Cu-O en el plano axial, esto permite la polimerización en dos dimensiones. La formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares fuertes entre N-H···O estabilizan el empaquetamiento del compuesto.

1.5 Conclusiones

Los aminoácidos son un grupo de moléculas biológicas con aplicaciones prometedoras en el campo de la química de coordinación, de los 20 aminoácidos que participan en la síntesis de proteínas, solo la glicina es no quiral, lo que nos deja 19 aminoácidos para sintetizar una amplia gama de estos compuestos. Sin embargo, esto no significa que la glicina no se pueda usar, como ligando auxiliar o coligando permite mejorar sus interacciones y aplicaciones.

El aminoácido L-alanina ha exhibido buena actividad magnética pero sus estudios a nivel biológico todavía no se han desarrollado a profundidad. El uso de estos aminoácidos en su forma enantiopura permite seguir explorando diversas rutas de síntesis con el fin de encontrar compuestos enantiomorfos los cuales son ideales en industrias como la química farmacéutica, esto se debe a el drástico cambio en las propiedades fisicoquímicas que estos compuestos presentan cuando se tiene el tipo L o D.

1.6 Referencias

[1] M. A. Ali, X. Liu, and J. Qiu, “A review on the vitrification of metal coordination compounds and their photonic applications,” *J Non Cryst Solids*, vol. 597, pp. 121936, 2022, doi: 10.1016/J.JNONCRYSOL.2022.121936.

[2] E. Battaner A, *Biomoléculas. Una introducción estructural a la bioquímica*, 1st ed. Salmanca. España: Ediciones Universidad de Salamanca, 2012.

[3] S. Horike, S. S. Nagarkar, T. Ogawa, and S. Kitagawa, “A New Dimension for Coordination Polymers and Metal–Organic Frameworks: Towards Functional Glasses and Liquids,” *Angew. Chem. Int Ed*, vol. 59, pp. 6652–6664, 2020, doi: 10.1002/anie.201911384.

[4] H. Furukawa, K. E. Cordova, M. O’Keeffe, and O. M. Yaghi, “The chemistry and applications of metal-organic frameworks,” *Science,* vol. 341, 2013, doi: 10.1126/science.1230444.

[5] P. A. Kobielska, A. J. Howarth, O. K. Farha, and S. Nayak, “Metal–organic frameworks for heavy metal removal from water,” *Coord Chem Rev*, vol. 358, pp. 92–107, 2018, doi: 10.1016/j.ccr.2017.12.010.

[6] T. Kundu, S. C. Sahoo, and R. Banerjee, “Variable water adsorption in amino acid derivative based homochiral metal organic frameworks,” *Cryst Growth Des*, vol. 12, pp. 4633–4640, 2012, doi: 10.1021/cg3008443.

[7] Y. N. Wang, H. X. Li, L. Jia, S. S. Zhang, Y. R. Zhao, L. Du, and Q. H. Zhao, “Two 2D isostructural coordination polymers: Syntheses, structure analysis and effective detection of Cr(VI) and Fe(III) ions in water,” *Inorg Chem Comm*, vol. 110, 2019, doi: 10.1016/j.inoche.2019.107575.

[8] S. Rojas, A. Arenas-Vivo, and P. Horcajada, “Metal-organic frameworks: A novel platform for combined advanced therapies,” *Coord Chem Rev*, vol. 388, pp. 202–226, 2019, doi: 10.1016/j.ccr.2019.02.032.

[9] M. Ding, W. Liu, and R. Gref, “Nanoscale MOFs : from synthesis to drug delivery and theranostics,” *Adv Drug Deliv Rev*, p. 114496, 2022, doi: 10.1016/j.addr.2022.114496.

[10] T. Sattar and M. Athar, “Hydrothermal Synthesis and Characterization of Copper Glycinate (Bio-MOF-29) and Its in vitro Drugs Adsorption Studies,” *Open J Inorg Chem*, vol. 07, pp. 17–27, 2017, doi: 10.4236/ojic.2017.72002.

[11] V. André, P. C. Alves, and M. T. Duarte, “Exploring antibiotics as ligands in metal–organic and hydrogen bonding frameworks: Our novel approach towards enhanced antimicrobial activity (mini-review),” *Inorg Chim Acta*, vol. 525, 2021, doi: 10.1016/j.ica.2021.120474.

[12] B. Wang, L. H. Xie, X. Wang, X. M. Liu, J. Li, and J. R. Li, “Applications of metal–organic frameworks for green energy and environment: New advances in adsorptive gas separation, storage and removal,” *Green Energy Environ*, vol. 3, pp. 191–228, 2018, doi: 10.1016/j.gee.2018.03.001.

[13] T. Grant Glover, G. W. Peterson, B. J. Schindler, D. Britt, and O. Yaghi, “MOF-74 building unit has a direct impact on toxic gas adsorption,” *Chem Eng Sci*, vol. 66, pp. 163–170, 2011, doi: 10.1016/j.ces.2010.10.002.

[14] N. Saikumari, “Synthesis and characterization of amino acid Schiff base and its copper (II) complex and its antimicrobial studies,” in *Mater Today: Proc* 2021, vol. 47, pp. 1777–1781, doi: 10.1016/j.matpr.2021.02.607.

[15] F. Sevgi, U. Bagkesici, A. N. Kursunlu, and E. Guler, “Fe (III), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) complexes of schiff bases based-on glycine and phenylalanine: Synthesis, magnetic/thermal properties and antimicrobial activity,” *J Mol Struct*, vol. 1154, pp. 256–260, 2018, doi: 10.1016/j.molstruc.2017.10.052.

[16] M. Aljahdali, “Synthesis, characterization and equilibrium studies of some potential antimicrobial and antitumor complexes of Cu(II), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) ions involving 2-aminomethylbenzimidazole and glycine,” *Spectrochimica Acta, Part A (SAA),* vol. 112, pp. 364–376, 2013, doi: 10.1016/j.saa.2013.03.057.

[17] D. U. Miodragović *et al.*, “Syntheses, characterization and antimicrobial activity of the first complexes of Zn(II), Cd(II) and Co(II) with N-benzyloxycarbonylglycine: X-ray crystal structure of the polymeric Cd(II) complex,” *Inorg Chim Acta*, vol. 361, pp. 86–94, 2008, doi: 10.1016/J.ICA.2007.06.041.

[18] R. Abazari, A. R. Mahjoub, F. Ataei, A. Morsali, C. L. Carpenter-Warren, K. Mehdizadeh, and A. M. Z. Slawin, “Chitosan Immobilization on Bio-MOF Nanostructures: A Biocompatible pH-Responsive Nanocarrier for Doxorubicin Release on MCF-7 Cell Lines of Human Breast Cancer,” *Inorg Chem*, vol. 57, pp. 13364–13379, 2018, doi: 10.1021/acs.inorgchem.8b01955

[19] A. A. García-Valdivia *et al.*, “Anti-cancer and anti-inflammatory activities of a new family of coordination compounds based on divalent transition metal ions and indazole-3-carboxylic acid,” *J Inorg Biochem*, vol. 215, 2021, doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.111308.

[20] E. B. Bauer, A. A. Haase, R. M. Reich, D. C. Crans, and F. E. Kühn, “Organometallic and coordination rhenium compounds and their potential in cancer therapy,” *Coord Chem Rev*, vol. 393, pp. 79–117, 2019, doi: 10.1016/j.ccr.2019.04.014.

[21] J. Hou, X. Long, X. Wang, L. Li, D. Mao, Y. Luo, and H. Ren, “Global trend of antimicrobial resistance in common bacterial pathogens in response to antibiotic consumption,” *J Hazard Mater*, vol. 442, 2023, doi: 10.1016/j.jhazmat.2022.130042.

[22] S. S. Shekhawat *et al.*, “Antibiotic resistance genes and bacterial diversity: A comparative molecular study of treated sewage from different origins and their impact on

irrigated soils," *Chemosphere*, vol. 307, 2022, doi: 10.1016/J.CHEMOSPHERE.2022.136175.

[23] X. Lu, J. Ye, Y. Sun, R. F. Bogale, L. Zhao, P. Tian, and G. Ning, "Ligand effects on the structural dimensionality and antibacterial activities of silver-based coordination polymers," *Dalton Trans*, vol. 43, pp. 10104–10113, 2014, doi: 10.1039/c4dt00270a.

[24] V. Subramaniyam, P. V. Ravi, and M. Pichumani, "Structure co-ordination of solitary amino acids as ligands in metal-organic frameworks (MOFs): A comprehensive review," *J Mol Struct*, vol. 1251, p. 131931, 2022, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131931.

[25] I. P. Burneo Saavedra, "Metal-Organic Frameworks made of amino acids and adenine: chirality and hydrochromism," Tesis Doctoral, Universitat Autonoma de Barcelona, 2017.

[26] E. Yang, L. Wang, F. Wang, Q. Lin, Y. Kang, and J. Zhang, "Zeolitic metal-organic frameworks based on amino acid," *Inorg Chem*, vol. 53, pp. 10027–10029, 2014, doi: 10.1021/ic501556w.

[27] J. J. Zhang *et al.*, "Two 3D supramolecular polymers constructed from an amino acid and a high-nuclear Ln6Cu24 cluster node," *Chem Eur J*, vol. 10, pp. 3963–3969, 2004, doi: 10.1002/chem.200400018.

[28] P. Ferrer, I. Da Silva, J. Rubio-Zuazo, and G. R. Castro, "Synthesis and crystal structure of the novel metal organic framework Zn(C3H5NO2S)2," *Powder Diffr*, vol. 760, pp. 366–370, 2014, doi: 10.1017/S0885715614000554.

[29] E. Yang, L. Wang, F. Wang, Q. Lin, Y. Kang, and J. Zhang, "Zeolitic Metal–Organic Frameworks Based on Amino Acid," *Inorg Chem*, 2014, doi: 10.1021/ic501556w.

[30] H. yuan Zhang, H. jia Yu, H. xia Xu, J. song Ren, and X. gang Qu, "Structural diversity of lanthanide-amino acid complexes under near physiological pH conditions and their recognition of single-stranded DNA," *Polyhedron*, vol. 26, pp. 5250–5256, 2007, doi: 10.1016/j.poly.2007.07.052.

[31] T. T. Luo, L. Y. Hsu, C. C. Su, C. H. Ueng, T. C. Tsai, and K. L. Lu, "Deliberate design of a 3D homochiral CuII/L-met/AgI coordination network based on the distinct soft-hard recognition principle," *Inorg Chem*, vol. 46, pp. 1532–1534, 2007, doi: 10.1021/ic062132k.

[32] C. B. Liu, Y. N. Gong, Y. Chen, and H. L. Wen, "Self-assembly and structures of new transition metal complexes with phenyl substituted pyrazole carboxylic acid and N-donor co-ligands," *Inorg Chim Acta*, vol. 383, pp. 277–286, 2012, doi: 10.1016/J.ICA.2011.11.015.

[33] H. M. Tay, N. Kyratzis, S. Thoonen, S. A. Boer, D. R. Turner, and C. Hua, "Synthetic strategies towards chiral coordination polymers," *Coord Chem Rev*, vol. 435, 2021, doi: 10.1016/j.ccr.2020.213763.

[34] J. Dharmaraja, T. Esakkidurai, P. Subbaraj, and S. Shobana, "Mixed ligand complex formation of 2-aminobenzamide with Cu(ii) in the presence of some amino acids: Synthesis, structural, biological, pH-metric, spectrophotometric and thermodynamic studies,"

Spectrochimica Acta, Part A (SAA), vol. 114, pp. 607–621, 2013, doi: 10.1016/j.saa.2013.05.043.

[35] S. M. F. Vilela, D. Ananias, P. Silva, M. Nolasco, L. D. Carlos, V. De Zea Bermudez, J. Rocha, J. P. C. Tomé, and F. A. Almeida Paz, “Coordination polymers based on a glycine-derivative ligand,” *Cryst Eng Comm*, vol. 16, pp. 8119–8137, 2014, doi: 10.1039/c4ce00465e.

[36] J. He, G. Zhang, D. Xiao, H. Chen, S. Yan, X. Wang, J. Yang, and E. Wang, “Helicity controlled by the chirality of amino acid: Two novel enantiopure chiral 3D architectures containing fivefold interwoven helices,” *Cryst Eng Comm*, vol. 14, pp. 3609–3614, 2012, doi: 10.1039/c2ce25038a.

[37] A. C. Tella, S. O. Owalude, P. A. Ajibade, N. Simon, S. J. Olatunji, M. S. M. Abdelbaky, and S. Garcia-Granda, “Synthesis, characterization, crystal structure and antimicrobial studies of a novel Cu(II) complex based on itaconic acid and nicotinamide,” *J Mol Struct*, vol. 1125, pp. 570–575, 2016, doi: 10.1016/j.molstruc.2016.07.016.

[38] N. Rabiee *et al.*, “Green metal-organic frameworks (MOFs) for biomedical applications,” *Microporus Mesoporus Mater*, vol. 335, p. 111670, 2022, doi: 10.1016/J.MICROMESO.2021.111670.

[39] M. Berchel *et al.*, “A silver-based metal-organic framework material as a ‘reservoir’ of bactericidal metal ions,” *New J of Chem*, vol. 35, pp. 1000–1003, 2011, doi: 10.1039/c1nj20202b.

[40] K. Martín-Betancor, S. Aguado, I. Rodea-Palomares, M. Tamayo-Belda, F. Leganés, R. Rosal, and F. Fernández-Piñas, “Co, Zn and Ag-MOFs evaluation as biocidal materials towards photosynthetic organisms,” *Sci Total Environ*, vol. 595, pp. 547–555, 2017, doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.03.250.

[41] G. Wyszogrodzka, B. Marszałek, B. Gil, and P. Dorozyński, “Metal-organic frameworks: Mechanisms of antibacterial action and potential applications,” *Drug Discov Today*, vol. 21, pp. 1009–1018, 2016, doi: 10.1016/j.drudis.2016.04.009.

[42] X. Lu, J. Ye, D. Zhang, R. Xie, R. F. Bogale, Y. Sun, L. Zhao, Q. Zhao, and G. Ning, “Silver carboxylate metal–organic frameworks with highly antibacterial activity and biocompatibility,” *J Inorg Biochem*, vol. 138, pp. 114–121, 2014, doi: 10.1016/J.JINORGBIO.2014.05.005.

[43] R. Li, X. Kong, J. Dong, K. Li, T. Wan, and H. Wu, “Two new Ag-MOFs: Synthesis, structure, electrocatalytic hydrogen evolution and H2O2 electrochemical sensing,” *Inorg Chim Acta*, vol. 544, p. 121208, 2023, doi: 10.1016/J.ICA.2022.121208.

[44] S. Wen-Wen, S. Chen, and H. Jin-Song, “A high selective Zn-based luminescent metal-organic framework for fluorescence sensing detecting iron(III) and trinitrophenol,” *Inorg Chem Commun*, vol. 149, p. 110368, 2023, doi: 10.1016/J.INOCHE.2022.110368.

[45] S. H. Alisir, S. Demir, B. Sariboga, and O. Buyukgungor, “A disparate 3-D silver(I) coordination polymer of pyridine-3,5-dicarboxylate and pyrimidine with strong intermetallic

interactions: X-ray crystallography, photoluminescence and antimicrobial activity," *J Coord Chem*, vol. 68 pp. 155–168, 2015, doi: 10.1080/00958972.2014.978307.

[46] M. A. Ghasemzadeh and B. Mirhosseini-Eshkevari, "Poly(acrylic acid)/Fe3O4 supported on MIL-100(Cr) MOF as a novel and magnetic nanocatalyst for the synthesis of Pyrido[2,3-d]Pyrimidines," *Heliyon*, vol. 8, p. 10022, 2022, doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10022.

[47] S. Fatemeh Seyedpour *et al.*, "Tailoring the Biocidal Activity of Novel Silver-Based Metal Azolate Frameworks," *ACS Sustain Chem Eng*, vol. 8, pp. 7588–7599, 2020, doi: 10.1021/acssuschemeng.0c00201.

[48] J. H. Jo, H. C. Kim, S. Huh, Y. Kim, and D. N. Lee, "Antibacterial activities of Cu-MOFs containing glutarates and bipyridyl ligands," *Dalton Trans*, vol. 48, pp. 8084–8093, 2019, doi: 10.1039/c9dt00791a.

[49] H. Yang, C. Lai, M. Wu, S. Wang, Y. Xia, F. Pan, K. Lv, and L. Wen, "Novel amino-functionalized Ni(II)-based MOFs for efficiently photocatalytic reduction of CO2 to CO with superior selectivity under visible-light illumination," *Chem Eng J*, vol. 455, 2022, doi: 10.1016/j.cej.2022.140425.

[50] J. Yoo, J. H. Kim, Y. S. Sohn, and D. Youngkyu, "Platinum(II) complexes of 3,3′-disubstituted-2,2′-bypyridines. Synthesis, structures, cytotoxic effect and unusual solvolysis in DMSO," *Inorg Chim Acta*, vol. 263, pp. 53–60,1997, doi: 10.1016/S0020-1693(97)05566-

[51] N. Politeo, M. Pisačić, M. Daković, V. Sokol, and B. M. Kukovec, "The first coordination compound of 6-fluoronicotinate: The crystal structure of a one-dimensional nickel(II) coordination polymer containing the mixed ligands 6-fluoronicotinate and 4,4′-bipyridine," *Acta Crystallogr. E: Crystallogr,* vol. 76, pp. 500–505, 2020, doi: 10.1107/S2056989020003023/XI2024SUP3.DOCX.

[52] S. Shams, W. Ahmad, A. H. Memon, S. Shams, Y. Wei, Q. Yuan, and H. Liang, "Cu/H3BTC MOF as a potential antibacterial therapeutic agent against: Staphylococcus aureus and Escherichia coli," *New J of Chem*, vol. 44, pp. 17671–17678, 2020, doi: 10.1039/d0nj04120c.

[53] N. Bhardwaj, S. K. Pandey, J. Mehta, S. K. Bhardwaj, K. H. Kim, and A. Deep, "Bioactive nano-metal–organic frameworks as antimicrobials against Gram-positive and Gram-negative bacteria," *Toxicol Res (Camb)*, vol. 7, pp. 931–941, 2018, doi: 10.1039/C8TX00087E.

[54] P. Cao, X. Wu, W. Zhang, L. Zhao, W. Sun, and Z. Tang, "Killing Oral Bacteria Using Metal-Organic Frameworks," *Ind Eng Chem Res*, vol. 59, pp. 1559–1567, 2020, doi: 10.1021/acs.iecr.9b05659.

[55] K. Xu *et al.*, "Ce (III)-terephthalic acid metal-organic frameworks as highly efficient ·OH radical scavengers for fuel cells and investigation of its antioxidation mechanism," *Mater Today Energy*, vol. 31, pp. 101195, 2023, doi: 10.1016/J.MTENER.2022.101195.

[56] Y. Gao, X. H. Yi, C. C. Wang, F. Wang, and P. Wang, “Effective Cr(VI) reduction over high throughput Bi-BDC MOF photocatalyst,” *Mater Res Bull*, vol. 158, pp. 112072, 2023, doi: 10.1016/J.MATERRESBULL.2022.112072.

[57] B. J. Zhang, C. J. Wang, G. M. Qiu, S. Huang, X. L. Zhou, J. Weng, and Y. Y. Wang, “Polycarboxylate anions effect on the structures of a series of transition metal-based coordination polymers: Syntheses, crystal structures and bioactivities,” *Inorg Chim Acta*, vol. 397, pp. 48–59, 2013, doi: 10.1016/J.ICA.2012.11.018.

[58] G. Yuan, H. Tu, M. Li, J. Liu, C. Zhao, J. Liao, Y. Yang, J. Yang, and N. Liu, “Glycine derivative-functionalized metal-organic framework (MOF) materials for Co(II) removal from aqueous solution,” *Appl Surf Sci*, vol. 466, pp. 903–910, 2019, doi: 10.1016/j.apsusc.2018.10.129.

[59] X. Wang, J. D. Ranford, and J. J. Vittal, “One-dimensional coordination polymers: Cu(II) and Zn(II) complexes of N-(2-pyridylmethyl)-glycine and N-(2-pyridylmethyl)-l-alanine,” *J Mol Struct*, vol. 796, pp. 28–35, 2006, doi: 10.1016/j.molstruc.2006.03.090.

[60] Z. H. Chohan, M. Praveen, and A. Ghaffar, “Synthesis, characterisation and biological role of anions (nitrate, sulphate, oxalate and acetate) in Co(II), Cu(II) and Ni(II) metal chelates of some Schiff base derived amino acids,” *Syn react inorg metaorg nanometal chem*, vol. 28, pp. 1673–1687, 1998, doi: 10.1080/00945719809349422.

[61] Z. Lü, D. Zhang, S. Gao, and D. Zhu, “Two helical one-dimensional copper(II) coordination polymers based on N-(2-hydroxylbenzyl)glycine and N-(2-hydroxylbenzyl)-L-alanine: Syntheses, crystal structures and magnetic studies,” *Inorg Chem Commun*, vol. 8, pp. 746–750, 2005, doi: 10.1016/j.inoche.2005.05.012.

[62] M. Estrader, C. Diaz, J. Ribas, X. Solans, and M. Font-Bardía, “Synthesis, characterization and magnetic properties of six new copper(II) complexes with aminoacids as bridging ligand, exhibiting ferromagnetic coupling,” *Inorg Chim Acta*, vol. 361, pp. 3963–3969, 2008, doi: 10.1016/j.ica.2008.03.028.

[63] Z. Vargová, M. Almáši, L. Arabuli, K. Györyová, V. Zeleňák, and J. Kuchár, “Utilization of IR spectral detailed analysis for coordination mode determination in novel Zn-cyclen-aminoacid complexes,” *Spectrochimica Acta, Part A (SAA),* vol. 78, pp. 788–793, 2011, doi: 10.1016/j.saa.2010.12.022.

[64] J. K. MacLaren and C. Janiak, “Amino-acid based coordination polymers,” *Inorg Chim Acta*, vol. 389, pp. 183–190, 2012, doi: 10.1016/j.ica.2012.03.010.

[65] D. A. Köse, E. Toprak, A. Kasąrci, E. Avci, G. A. Avci, O. Sąhin, and O. Buyükgüngör, “Synthesis, Spectral, and Thermal Studies of Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II)-Glycinato Complexes and Investigation of Their Biological Properties: Crystal Structure of [Cu(μ-gly) 2(H2O)] n,” *Syn react inorg metaorg nanometal chem*, vol. 46, pp. 1109–1118, 2016, doi: 10.1080/15533174.2013.801855.

[66] M. Y. Li, F. Wang, Z. G. Gu, and J. Zhang, “Synthesis of homochiral zeolitic metal-organic frameworks with amino acid and tetrazolates for chiral recognition,” *RSC Adv*, vol. 7, pp. 4872–4875, 2017, doi: 10.1039/c6ra27069g.

[67] I. Ahmed, U. Yunus, M. Nadeem, M. H. Bhatti, and M. Mehmood, “Post synthetically modified compounds of Cd-MOF by L-amino acids for luminescent applications,” *J Solid State Chem*, vol. 287, pp. 121320, 2020, doi: 10.1016/j.jssc.2020.121320.

[68] N. A. Siddiki, S. Islam, S. Begum, and M. A. Salam, “Synthesis, spectral characterization, thermal behavior and biological activities study of ternary metal complexes of alanine and 1,8-diaminonapthalene with Co(III), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II),” in *Mater Today: Proc*, vol. 46, pp. 6374–6381, 2019, doi: 10.1016/j.matpr.2020.06.126.

[69] D. İnci, R. Aydın, and Y. Zorlu, “Biomacromolecular interactions and radical scavenging activities of one-dimensional (1D) copper(II) glycinate coordination polymer,” *J Iran Chem Soc*, vol. 18, pp. 3017-3030, 2021, doi: 10.1007/s13738-021-02249-1.

[70] M. S. Mohamed, A. A. Shoukry, and A. G. Ali, “Synthesis and structural characterization of ternary Cu (II) complexes of glycine with 2,2′-bipyridine and 2,2′-dipyridylamine. the DNA-binding studies and biological activity,” *Spectrochim Acta A (SAA),* vol. 86, pp. 562–570, 2012, doi: 10.1016/j.saa.2011.11.015.

[71] N. Nishat, S. Dhyani, and H. S. Manisha, “Development of antimicrobial aminoacid-modified bisphenol-A formaldehyde resin and its transition-metal complexes,” *Poly Bulletin*, vol. 64, pp. 523–536, 2010, doi: 10.1007/s00289-009-0154-8.

[72] H. I. Beltrán, A. Abreu, L. S. Zamudio-rivera, T. Mancilla, and R. Santillán, “Síntesis y caracterización espectroscópica de N-(2-hidroxibencil)-α-aminoácidos,” *Rev. Soc. Quím. Méx. Vol.*, vol. 45, pp. 152–158, 2001, doi: 000186194.

[73] S. Konar, K. Gagnon, A. Clearfield, C. Thompson, J. Hartle, C. Ericson, and C. Nelson, “Structural determination and characterization of copper and zinc bis-glycinates with X-ray crystallography and mass spectrometry,” *J Coord Chem*, vol. 63, pp. 3335–3347, 2010, doi: 10.1080/00958972.2010.514336.

[74] R. Bikas, B. Soltani, H. Sheykhi, M. Korabik, and M. Hossaini-Sadr, “Synthesis, crystal structure and magneto-structural studies of 2D copper(II) coordination polymer containing L-alanine amino acid,” *J Mol Struct*, vol. 1168, pp. 195–201, 2018, doi: 10.1016/j.molstruc.2018.05.016.

2. Compuestos de Cu(II) y Ni(II) basados en glicina y alanina: Síntesis y evaluación de la actividad antibacteriana

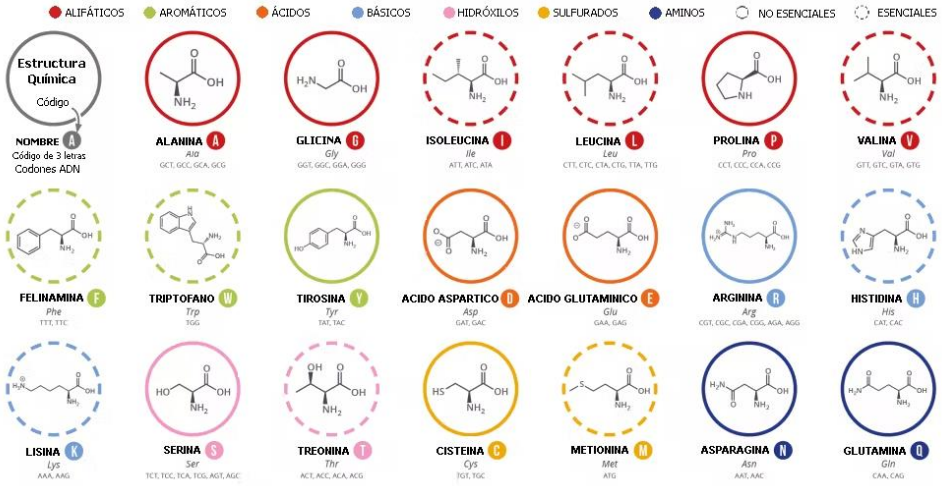
La resistencia antibiótica de algunas especies bacterianas es un tema de gran preocupación a nivel mundial. La búsqueda de métodos alternativos que sean seguros y eficaces son el interés de muchos investigadores que no limitan sus esfuerzos en este tema. Por métodos convencionales fueron sintetizados cuatro compuestos de coordinación Cu-Gli, Cu-Ala, Ni-Gli y Ni-Ala. Se utilizaron como ligandos los aminoácidos (AA) glicina (Gli) y alanina (Ala) acompañados de su respectivo metal en una relación molar M:L 1:2. Los compuestos se caracterizaron por espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), análisis termogravimétrico (TGA), difracción de rayos X (DRX) y microscopía óptica. Las propiedades antibacterianas se estudiaron por el método de difusión en pozo en medio semisólido Müller Hinton contra las especies bacterianas gram-positivas *Bacillus Cereus* y *Staphylococcus aureus* y las especies gram-negativas: E-*Coli* y *Salmonella,* los controles positivo y negativo fueron oxitetraciclina y agua peptonada respectivamente. Los estudios revelaron que los compuestos con cobre presentan mejor actividad antibacteriana contra *E-Coli* y que la actividad de los compuestos con níquel es poca o nula.

Palabras clave: compuestos de coordinación, glicina, L-alanina, actividad antibacteriana, FTIR, TGA.

2.1 Introducción

Los aminoácidos (AA) son un grupo muy diverso de biomoléculas esenciales para el desarrollo de la vida [1,2], son los bloques de construcción de las proteínas, participan en diferentes rutas biológicas de los seres vivos y regulan la expresión génica [1]. Muchas enfermedades como la catarata senil, la demencia, las enfermedades de Parkinson y de Alzheimer [3], están relacionadas con el déficit o mala síntesis de AA en el organismo. Existen 20 AA proteinogénicos (Figura 2-1), 9 son esenciales lo que significa que no son producidos por el organismo y deben ser suministrados en la dieta [4]. Muchos AA pueden considerarse además esenciales en determinadas patologías o en distintas edades [3]. Estas moléculas están conformadas por dos grupos funcionales, un grupo básico, amino (NH_2) y un grupo ácido, carboxilo (R-COOH) lo que los convierte en ligandos ideales a la hora de sintetizar compuestos de coordinación.

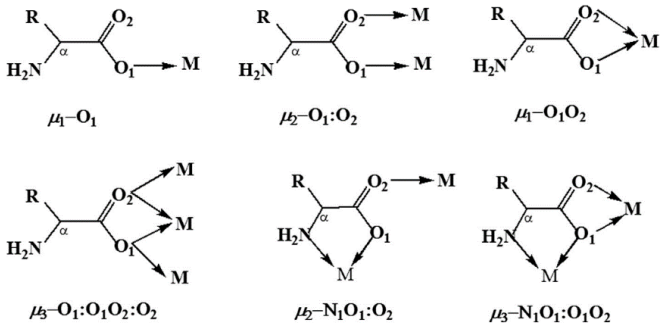
Figura 2-1: Lista de los 20 aminoácidos (AA) proteinogénicos



Existen AA levógiros (L) que ubican el grupo amino a la izquierda y dextrógiros (D) que ubican el grupo amino a la derecha, en el organismo las células son capaces de sintetizar y metabolizar los L-AA [5] razón por la cual se usan este tipo de AA en la síntesis de compuestos de interés biológico. No obstante, los D-AA juegan un papel vital en la estimulación y funcionamiento de compuestos con actividad regenerativa para tratar la enfermedad del Alzheimer en estados temprano, la buena función del cerebro se debe en gran medida a la eficiente estimulación del receptor N-metildaspartato (NMDAR) dicha estimulación es mediada por D-serina la cual es obtenida por medio del L-AA

correspondiente, una baja síntesis de este AA conlleva a la baja estimulación del receptor NMDAR lo que desencadenara la enfermedad [3]. Los AA como único ligando forman en su mayoría estructuras 1D [2] que limitan su uso, esto se puede mejorar usando más de un ligando o modificando los AA. Los AA quirales permiten la síntesis de compuestos 2D y 3D porosos, favoreciendo modos de coordinación como los que se muestran en la Figura 2-2.

Figura 2-2: Modos de coordinación de los aminoácidos en compuestos de coordinación. Tomado de Cai *et al.* [7]



La síntesis en medio acido favorece los modos de coordinación μ-O_n:O_n monodentado con AA en forma zwitteriónica, una síntesis en medio básico permite la desprotonación gradual del AA presentado modos de coordinación μ-N_n:O_n bi y polidentados [8]. Por otro lado, la glicina es el único de los 20 AA proteinogénicos que no es quiral, si es usado como ligando en compuestos de coordinación generalmente se obtendrán cadenas 1D, esto se puede mejorar usando coligandos o modificando la glicina para formar ligandos tipo puentes con una parte rígida y otra móvil que permita interacciones con las moléculas vecinas [9,10]. Sin embargo, esto no garantiza la obtención de compuestos 2D o 3D. Cuando se modifica la glicina se debe tener cuidado de que tipo de ácidos se van a usar, en algunos casos, ácidos de bajo peso molecular afectan la porosidad lo que se traduce en la formación de fases densas que se pueden observar por DRX, esto cambia radicalmente las aplicaciones del compuesto. En esta investigación se reporta la síntesis de cuatro compuestos de coordinación a partir de los AA glicina (Gli) y alanina (Ala) con los metales Cu(II) y Ni(II) (Cu-Gli, Cu-Ala, Ni-Gli y Ni-Ala). La síntesis se llevó a cabo por métodos convencionales cuidando no exceder la temperatura sobre los 70°C para mantener la integridad de los AA. La determinación de las propiedades antibacterianas se estudió contra las especies gram-positivas: *Bacillus Cereus* y *Staphylococcus aureus* y las especies gram-negativas: E-*Coli* y *Salmonella.*

2.2 Materiales y métodos

2.2.1 Materiales

Todos los productos químicos son de grado reactivo y se utilizaron sin purificación adicional. Glicina, L-alanina, $Cu(CH_3COO)_2{\cdot}H_2O$, $NiCl_2{\cdot}6H_2O$, etanol, agar Müller Hinton, agua desionizada, agua peptonada, discos de oxitetraciclina, cultivos bacterianos ATCC.

2.2.2 Caracterización

Se realizó espectroscopia infrarroja (FTIR) con un equipo Perkin Elmer Spectrum two serie 93881 equipado con un cristal de diamante ATR realizando 16 barridos en un rango comprendido entre 4000 a 400 cm^{-1}. Se usó un difractómetro de Rayos X (DRX) Malvern-PANalytical modelo Empyrean 2012 con detector Píxel 3D y fuente de Co (λ=1.790307) a 40kV y 40Ma, Goniómetro: Omega/2θ y configuración de la plataforma: Reflexión Transmisión Spinner girando a 4 rpm. El paso fue de 0,05° y un tiempo por paso de 50s. El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó en el equipo TAinstruments modelo SDT 650 con atmósfera de nitrógeno (20 ml/min) con una rampa de calentamiento de 10°C/min y un rango de temperatura de 25°C a 1000°C. Finalmente para la morfología de los compuestos se usó un microscopio Optika serie B-380.

2.2.3 Síntesis de los compuestos de coordinación con cobre

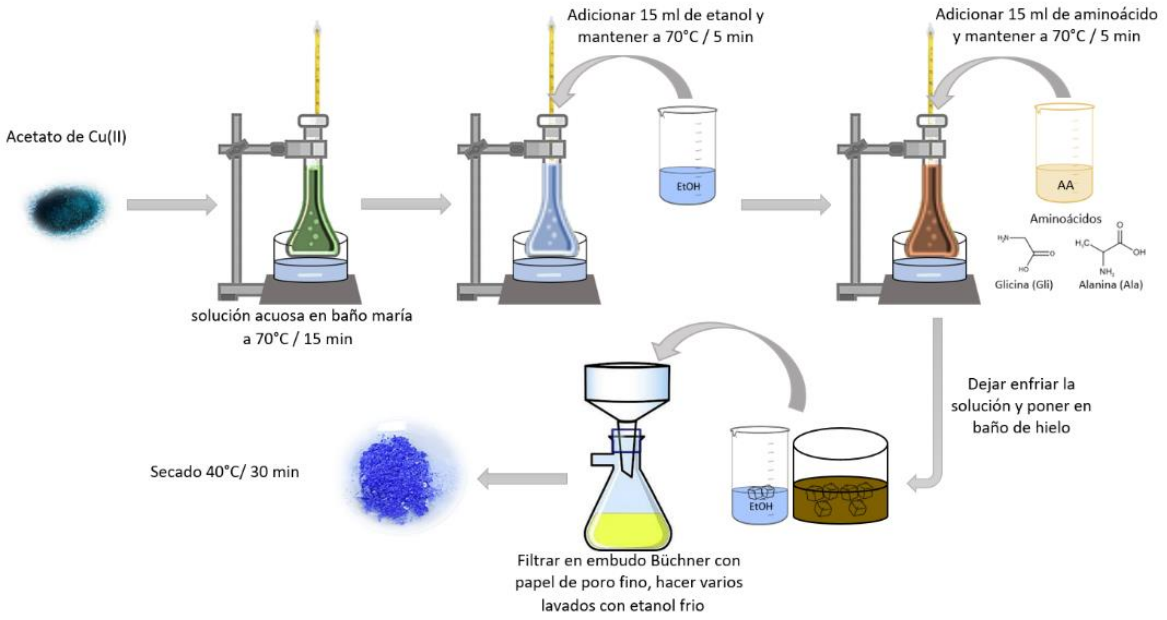
Para establecer las metodologías de síntesis que se describen a continuación, se hicieron varios ensayos donde se modificaron las relaciones molares M:L (1:1, 1:2 y 2:1), también se evaluaron las fuentes del metal (cloruros, acetatos y nitratos), temperatura de síntesis (60, 70, 80 y 100°C) y temperatura de secado (40, 50, 60 y 70°C). Finalmente, se estableció la metodología que mostró los mejores resultados frente a la calidad de los compuestos obtenidos.

La síntesis de los compuestos de Cu-AA se realizó conservando una relación molar M:L 1:2. Se calentó una mezcla de acetato de cobre monohidratado en agua desionizada a 70°C en baño maría por 15 minutos aproximadamente. Se adicionó un poco de etanol para ayudar con la homogenización de la solución y se procedió a incorporar el AA. Se dejó en agitación manteniendo la temperatura controlada, aproximadamente 5 minutos después de la incorporación del AA se pudo apreciar la formación de cristales azul intenso. Se dejó

enfriar y se puso en un baño de hielo para acelerar el proceso de cristalización. Se filtraron los compuestos con embudo Büchner y papel de poro fino realizando varios lavados con etanol frío, luego se procedió a secar a 40°C y se almacenó en desecador (Figura 2-3). La reacción química que se llevó a cabo se describe a continuación:

$Cu(CH_3COOH)_2H_2O + 2NH_2CHRCOOH \rightarrow [Cu(NH_2CHRCOOH)_2H_2O]n + 2CH_3COOH$

Figura 2-3: Metodología de la síntesis de los compuestos de coordinación Cu-AA

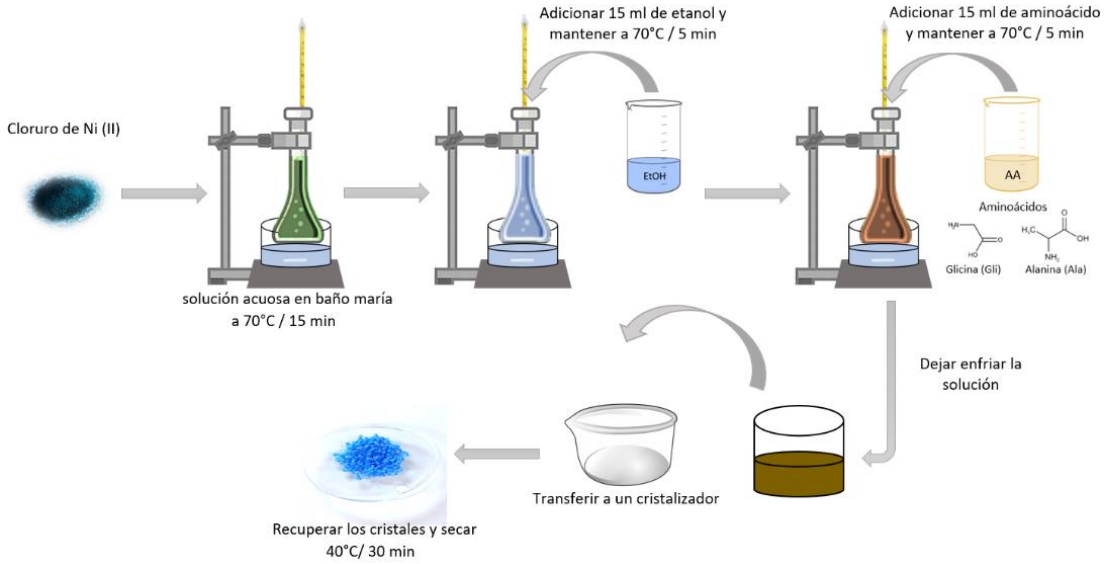


2.2.4 Síntesis de los compuestos de coordinación con níquel

Se sintetizaron los compuestos de níquel con los ligandos glicina y alanina, manteniendo la relación molar M:L 1:2. Se calentó una mezcla de cloruro de níquel hexahidratado en agua desionizada a 70°C en baño maría por 15 minutos aproximadamente. Se adicionó un poco de etanol para ayudar con la homogenización de la solución y se procedió a incorporar el AA, se dejó en agitación manteniendo controlada la temperatura durante 15 minutos. Posteriormente se puso en un cristalizador a temperatura ambiente. Pasados un par de días se observaron cristales laminares de color azul-verdoso. Se secaron a 40°C y se almacenaron en desecador (Fig. 2-4). La reacción química que se llevó a cabo se describe a continuación:

$NiCl_2 \cdot 6H_2O + 2NH_2CHRCOOH \rightarrow [Ni(NH_2CHRCOOH)_2H_2O]n + 2CH_3COOH + 5H_2O$

Figura 2-4: Metodología de la síntesis de los compuestos de coordinación Ni-AA



2.2.5 Actividad antibacteriana

Las especies bacterianas gram-positivas: *Bacillus Cereus* y *Staphylococcus aureus* y las especies gram-negativas: E-*Coli* y *Salmonella* se cultivaron a 37°C durante 24h en caldo nutritivo. Los cultivos se ajustaron con el patrón de McFarland y se prepararon las cajas Petri con 20 ml del cultivo semisólido Müller Hinton y 50*µl* de patógeno. En las cajas Petri se realizaron pozos de 10mm de diámetro para depositar allí los compuestos de coordinación y los controles positivo (oxitetraciclina) y negativo (agua peptonada), el método de difusión en pozo permite mayor contacto de los compuestos con las cepas bacterianas que se extienden no solo en la parte superficial del agar, sino también las que logran crecer entre el medio. Este método es particularmente eficiente para el estudio de hongos. Los tres compuestos sintetizados fueron resuspendidos en agua desionizada con concentraciones de 5 mg/ml, 10 mg/ml y 15 mg/ml. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 48 horas, posterior a este tiempo se mide el diámetro del halo de inhibición con el fin de comparar este con el de los discos antibióticos.

2.3 Resultados y discusión

2.3.1 Caracterización del compuesto de coordinación con glicina

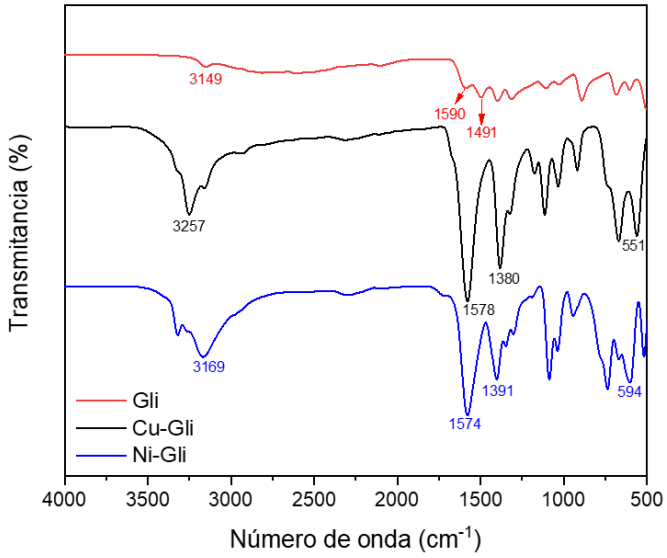
Los compuestos de coordinación Cu-Gli y Ni-Gli se sintetizaron con el procedimiento mostrado en las Figura 2-3 y 2-4 respectivamente, la relación molar M:L fue 1:2 en medio ácido. El espectro FTIR de este compuesto se comparó con el espectro FTIR del ligando (Gli) para observar los cambios. Bandas de absorción muy amplias formadas en la región 3153-2591cm^{-1} consistentes con lo reportado en la literatura por Vargová *et al.* (2010) el cual describe vibraciones asimétricas del grupo amino en regiones entre 3167 y 2400cm^{-1} muy cercanas a las obtenidas en esta investigación [8]. Las vibraciones asignadas a la interacción M-N (Tabla 2-1) son cercanas a las reportadas por Nakamoto, K (2009), la interacción entre los iones metálicos con los nitrógenos u oxígenos de los diferentes grupos funcionales se encuentran en frecuencias entre 400 a 500 cm^{-1} [12]. A partir de la diferencia entre las vibraciones asimétricas y simétricas del grupo carboxilo ($\Delta(\nu_{as}COO^-)$-(ν_sCOO^-)), que están reportadas en la Tabla 2-1 se puede establecer la denticidad de los ligandos, esto es posible ya que un aumento en el valor Δ con relación al ligando libre indica un modo de coordinación monodentado debido al aumento en las vibraciones asimétricas y la disminución en las vibraciones simétricas, si el valor Δ es muy cercano al del ligando libre el modo de coordinación es bidentado [8]. De esta manera, para Cu-Gli el valor de Δ es 190cm^{-1} y para Ni-Gli el valor de Δ es 183cm^{-1} lo que deja en evidencia un ligando del tipo monodentado ya que la glicina tiene un Δ de 99cm^{-1}.

Tabla 2-1: Modos de vibración más representativos en cm^{-1} del espectro FTIR de los compuestos de coordinación Cu (II) y Ni(II) y su respectivo ligando (Gli)

Asignación	***Glicina***	***Cu-Gli***	***Ni-Gli***
$\nu_{as}NH_2$	3153	3252	3169
$\nu_{as}COO^-$	1588	1577	1574
ν_sCOO^-	1496	1387	1391
vC-N	1020	1112	1143
vM-N	--	551	594
$\Delta(\nu_{as}COO^-)$-(ν_sCOO^-)	99	190	183

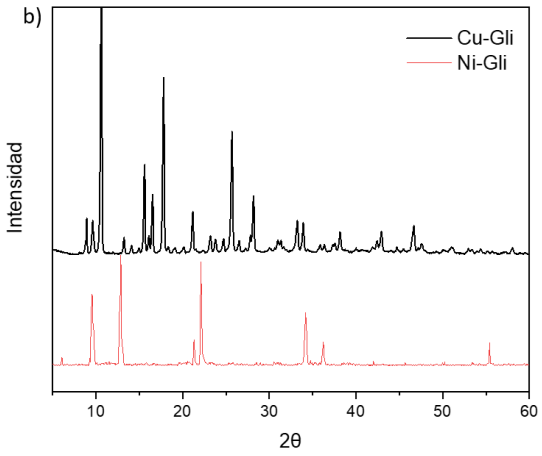
Los espectros FTIR de los compuestos de coordinación y el AA (Gli) (Figura 2-5) muestran un leve corrimiento en las bandas del carbonilo y una mayor intensidad en las señales, esto se debe a la interacción del metal con uno de los oxígenos del carbonilo, sumado a la presencia de bandas para el enlace M-N podemos describir un modo de coordinación μ_1-N_1:O_2 (Figura 2-2).

Figura 2-5: Espectro FTIR de los compuestos de coordinación Cu-Gli y Ni-Gli



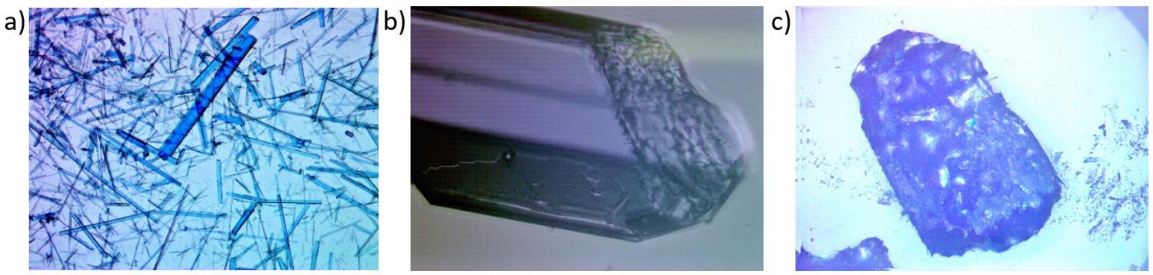
La difracción de rayos X (DRX) (Figura 2-6) deja ver que ambos compuestos de cobre y níquel son cristalinos ya que los picos de difracción son bien definidos dejando en evidencia compuestos con fases cristalinas bien definidas. Para ambos compuestos se aprecian picos alrededor de los 10° que son indicativos de posibles microporos, estos son importantes para permitir una correcta difusión de iones a través del compuesto además de maximizar su área superficial lo que permite una mayor superficie de contacto entre el compuesto y el sustrato. A partir de la ley de Bragg ($n\lambda=2d\,\mathrm{sen}(\theta)$) se puede conocer la distancia interplanar, esto con el objetivo de determinar espacios libres entre planos o características de porosidad. Tomando a n como el orden de difracción, λ como la longitud de onda de rayos X, d como la distancia interplanar y θ como el ángulo de difracción. Reemplazando los datos en la ley de Bragg se puede establecer que los compuestos Cu-Gli y Ni-Gli tienen una distancia interplanar de 10,6 y 10,7 Å respectivamente.

Figura 2-6. Difractogramas de los compuestos de coordinación Cu-Gli y Ni-Gli



Las imágenes obtenidas de los compuestos (Figura 2-7) muestran cristales aciculares bien definidos para Cu-Gli. Se pudo establecer a partir de microscopía óptica que los cristales de los compuestos con cobre tienden a crecer en pequeños grupos localizados, formando conglomerados bien definidos y resistentes. Estos compuestos son ópticamente activos ante luz polarizada, algunos compuestos de coordinación responden al efecto de la luz, debido a que tienen un alto grado de orientación molecular que permite que la luz los atraviese en planos vibratorios atómicos específicos. Los sólidos cristalinos son propensos a este efecto debido a su estructura cristalina. En el caso de las fases densas debidas a cristalización rápida, se genera triboluminiscencia ocasionada por la fractura de los cristales que crecen muy poco, de forma muy rápida y se ven sometidos a cambios drásticos en períodos de tiempo cortos (Figura 2-7c).

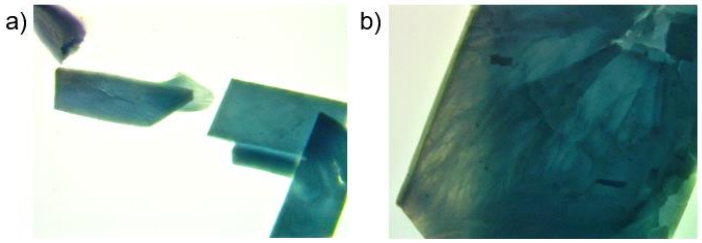
Figura 2-7: Microscopía óptica de los cristales de Cu-Gli. a) 10X b) 50X c) cristalización rápida 20X



Por otro lado, las imágenes obtenidas para el compuesto Ni-Gli (Figura 2-8), muestran cristales laminares de color verde, con superficies uniformes, no se evidencia triboluminiscencia ocasionada por la evaporación rápida, pero si se observa que las capas

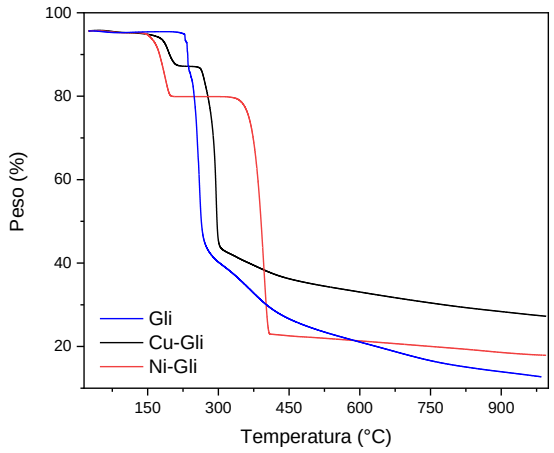
de los cristales crecen muy cercanas las unas de las otras, ocasionando que se agrupen formando un cristal que se fractura fácilmente con superficies poco uniformes (Figura 2-8b). Si la evaporación es más lenta y controlada los cristales crecen en capas finas más resistentes (Figura 2-8a).

Figura 2-8: Microscopía óptica de los cristales del compuesto Ni-Gli. a) 10X y b) 20X



El análisis termogravimétrico se realizó en un rango de temperatura entre 25°C a 1000°C y una rampa de calentamiento de 10°C/min (Figura 2-9). Este análisis permitió establecer que el compuesto Cu-Gli presenta aguas de coordinación las cuales se liberan a los 193°C generando una pérdida de masa de 0,594%. A los 295,43°C se da la degradación del AA y por ende la mayor pérdida de masa del 45%. Los calcinados fueron analizados y finalmente solo queda la presencia de óxido de cobre (CuO) en el equipo. El compuesto de Ni-Gli también presenta aguas de coordinación las cuales se liberan alrededor de los 150°C, sin embargo, la perdida en masa de este compuesto es más notable que la del compuesto con cobre alcanzando valores alrededor del 20%, en este punto se mantiene estable hasta los 330°C donde comienza la degradación del aminoácido y la posterior presencia del óxido de níquel (NiO).

Figura 2-9: Análisis termogravimétrico de los compuestos Cu-Gli y Ni-Gli



La estabilidad de los compuestos se mantiene a temperaturas por debajo de los 150°C, donde todavía se conserva la integridad no solo del AA sino también el ambiente de coordinación y por ende todas sus propiedades, sin embargo, el compuesto libre de aguas de coordinación puede ser empleado en procesos que requieran temperaturas más elevadas como en la captación de gases, ya que el compuesto de Ni-Gli se mantiene estable hasta los 330°C.

2.3.2 Actividad biológica de los compuestos con glicina

Las pruebas microbiológicas para los compuestos Cu-Gli y Ni-Gli muestran que se presenta inhibición contra todos los géneros excepto contra *Salmonella.* Para el género *Bacillus Cereus* el compuesto Cu-Gli se acercó mucho a la inhibición del antibiótico oxitetraciclina el cual es de amplio espectro mientras que el compuesto Ni-Gli apenas pudo formar un pequeño halo (Figura 2-10), con el género *Staphylococcus*, Cu-Gli disminuyó la actividad en comparación con el control y para Ni-Gli la actividad fue nula. En cuanto a *E-Coli*, la inhibición fue moderada para el compuesto con cobre y muy poca para el compuesto con níquel*. E coli* y *Salmonella* son gram-negativos, la poca o nula actividad frente a estos géneros se debe a que el compuesto presenta actividad antibacteriana debido a la difusión controlada de iones de Cu(II) y Ni(II) los cuales actúan mejor en bacterias gram-positivas ya que estas no presentan capa externa, por ende, los iones pueden penetrar más fácilmente a través del peptidoglucano [13–16].

Figura 2-10: Pruebas antibacterianas de los compuestos Cu-Gli y Ni-Gli contra diversas cepas

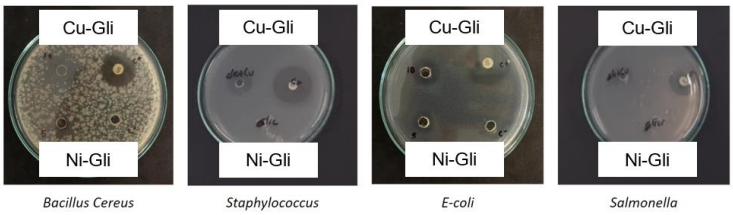


Tabla 2-2. Actividad antibacteriana del compuesto de coordinación Cu-Gli

Compuesto	Actividad antibacteriana de los compuestos (Zona de inhibición en cm)					
	Bacillus Cereus	*Staphylococcus*	*E. coli*	*Salmonella*	*Control +*	*Control -*
Cu-Gli	2.80±1.00	1.60±1.00	1.20±1.00	--	3.00±1.00	--
Ni-Gli	0.60±1.00	--	0.50±1.00	--	3.00±1.00	--

Control +: Oxitetraciclina, control -: Agua peptonada, --: No inhibición

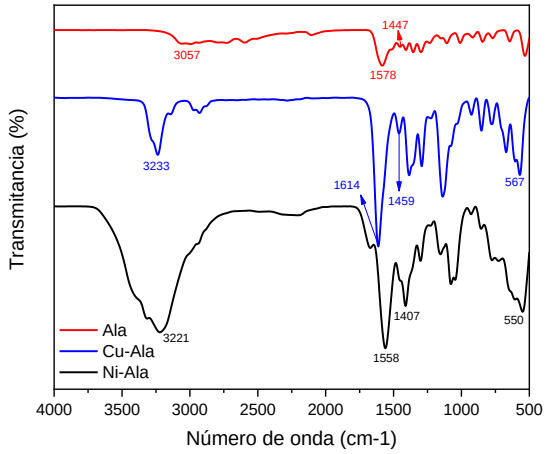
2.3.3 Caracterización de los compuestos de coordinación con alanina

Los compuestos de coordinación Cu-Ala y Ni-Ala se sintetizaron con los procedimientos descritos en las Figura 2-3 y 2-4 respectivamente, la relación molar M:L fue 1:2 en medio ácido. El espectro FTIR de estos compuestos se comparó con el espectro FTIR del ligando (Ala) para observar los cambios (Figura 2-11). Una interpretación similar a la dada con el compuesto Cu-Gli se observa en estos dos compuestos. Los valores de Cu-Ala (Tabla 2-3) muestra bandas amplias muy bien definidas a una frecuencia de 3233 cm^{-1} característica de las vibraciones de los grupos amino, para Ni-Ala estas bandas se dan a una frecuencia de 3221cm^{-1}. La diferencia de vibraciones asimétricas y simétricas del grupo carbonilo para Cu-Ala es de 155 y para Ni-Ala es de 151. Recordemos que si las diferencias de las vibraciones del carboxilo son muy cercanas a la diferencia de vibración de este mismo grupo en el ligando libre, se presenta una coordinación bidentada [8], en este orden de ideas, los compuestos Cu-Ala y Ni-Ala presentan un modo de coordinación bidentado del tipo μ_2-N_1O_1:O_2 (Figura 2-2) lo que permite que el oxígeno con pares de electrones libres establezca interacción con el metal de las moléculas vecinas y también facilitando la formación de enlaces de hidrógeno que extienden la coordinación del compuesto.

Tabla 2-3: Modos de vibración más representativos en cm^{-1} del espectro IR de los compuestos de coordinación Cu-Ala y Ni-Ala

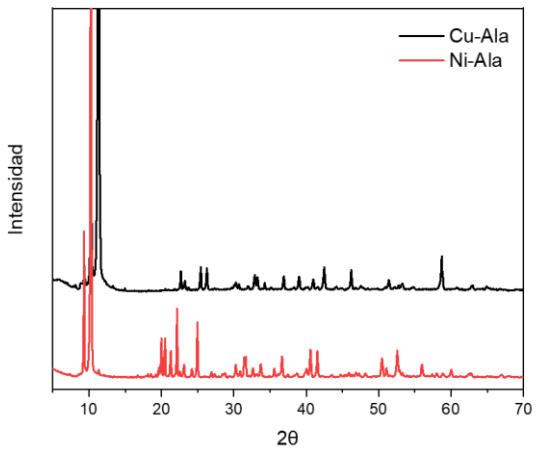
Asignación	**Alanina**	**Cu-Ala**	***Ni-Ala***
$v_{as}NH_2$	3057	3233	3221
$v_{as}COO^-$	1578	1614	1558
v_sCOO^-	1447	1459	1407
vC-N	1224	1289	1297
vM-N	--	567	550
$\Delta(v_{as}COO^-)$-(v_sCOO^-)	131	155	151

Figura 2-11: Espectros FTIR de los compuestos de coordinación Cu-Ala y Ni-Ala



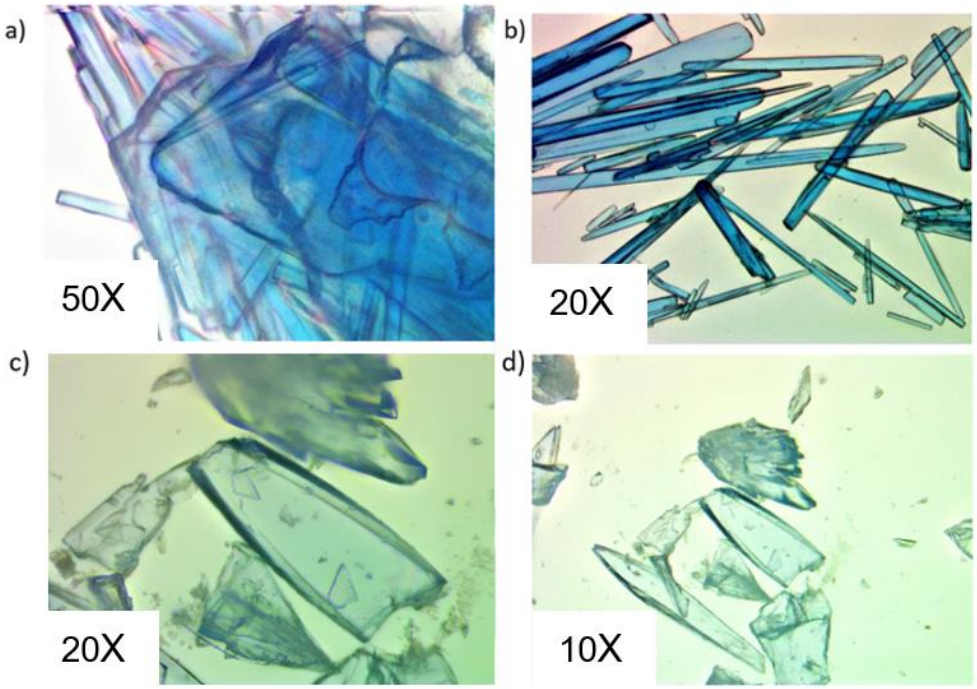
La Figura 2-12 muestra el patrón de difracción de rayos X (DRX) para los compuestos Cu-Ala y Ni-Ala, se puede apreciar leves señales por debajo de los 10°; a diferencia del compuesto Cu-Gli cuyas señales eran más fuertes, para Cu-Ala no podemos afirmar la presencia de microporos dada la falta de señales por debajo de los 10°, sin embargo, el patrón muestra que el compuesto es cristalino con señales de baja intensidad. El compuesto Ni-Ala por el contrario si tiene señales por debajo de los 10°. A partir de la ecuación de la ley de Bragg se puede establecer que la distancia interplanar para los compuestos Cu-Ala y Ni-Ala es de 10,0 y 10,4 Å respectivamente.

Figura 2-12. Difractogramas de los compuestos de coordinación Cu-Ala y Ni-Ala



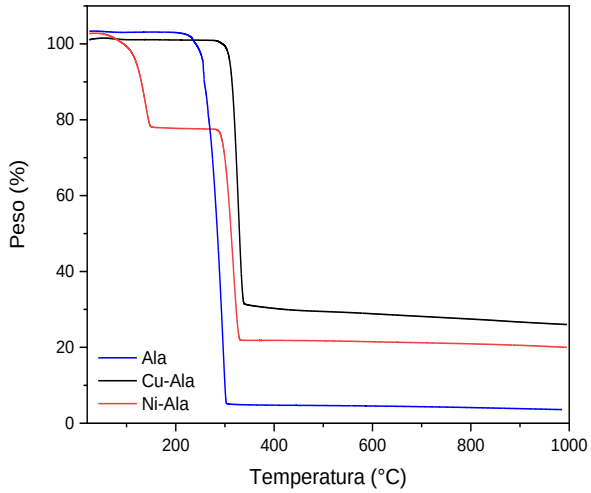
Las imágenes de microscopia óptica obtenidas para Cu-Ala y Ni-Ala (Figura 2-13), muestran cristales laminares bien definidos y ópticamente activos ante luz polarizada.

Figura 2-13: Microscopía óptica a) y b) cristales del compuesto Cu-Ala. c) y d) cristales del compuesto Ni-Ala



Los estudios de estabilidad térmica de los compuestos de coordinación (Figura 2-14), muestran que Cu-Ala no tiene aguas de coordinación ya que el termograma del compuesto es idéntico al del AA y la pérdida de masa se da alrededor de los 300°C, temperatura a la cual comienza a degradarse el AA y se mantiene hasta los 330°C aproximadamente perdiendo 71,665% de su masa. El compuesto Ni-Ala a los 138,52°C libera aguas de coordinación sufriendo una considerable pérdida de masa del 24,976%. La estabilidad del compuesto se pierde a los 283,72°C cuando inicia la degradación del AA con una pérdida total de masa de 82,526%. Finalmente, se recupera el calcinado y se determina que son los respectivos óxidos de cobre o níquel los cuales se mantienen durante el resto del análisis en ambos compuestos.

Figura 2-14: Análisis termogravimétrico de los compuestos Cu-Ala y Ni-Ala



2.3.4 Actividad biológica de los compuestos con alanina

Las pruebas microbiológicas del compuesto Cu-Ala mostraron que este tiene buena actividad antibacteriana contra los géneros *Staphylococcus* y *E-coli*, contra el género *Salmonella* la actividad es mínima. Siddiki *et al.* (2019) mostró que los compuestos con alanina, 1,8- diaminonaftaleno y cobre son casi insensibles frente a *E-Coli* y *B. Cereus,* esto contrasta con lo reportado en esta tesis. Por otro lado, el compuesto Ni-Ala no tiene actividad antibacteriana contra *Staphylococcus* y presenta actividad muy baja contra las demás especies. (Figura 2-15).

Figura 2-15: Pruebas antibacterianas de los compuestos Cu-Ala y Ni-Ala contra diversas cepas

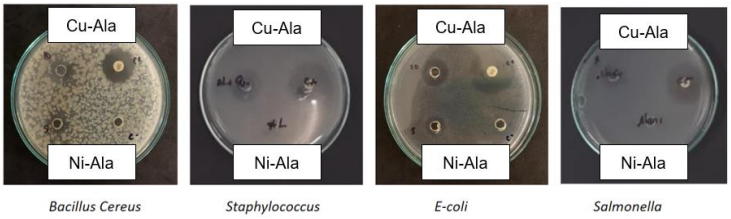


Tabla 2-4. Actividad antibacteriana de los compuestos de coordinación Cu-Ala y Ni-Ala

Compuesto	Actividad antibacteriana de Cu-Ala y Ni-Ala (Zona de inhibición en cm)					
	Bacillus Cereus	*Staphylococcus*	*E. coli*	*Salmonella*	*Control +*	*Control -*
Cu-Ala	1.30±1.00	2.40±1.00	2.00±1.00	0.50±1.00	3.00±1.00	--
Ni-Ala	1.00±1.00	--	0.40±1.00	0.20±1.00	3.00±1.00	--

Control +: Oxitetraciclina, Control -: Agua peptonada, --: No inhibición

2.4 Conclusiones

Se sintetizaron cuatro compuestos a partir de glicina y L-alanina que presentaron actividad antibacteriana contra las especies gram-positivas: *Bacillus Cereus* y *Staphylococcus aureus* y las especies gram-negativas: E-*Coli* y *Salmonella,* el compuesto Cu-Gli presenta mejor actividad antibacteriana comparándolo con los compuestos Cu-Ala y Ni-Ala. Probablemente esto se deba a la porosidad que exhibe el compuesto Cu-Gli que hace más eficiente en este sistema la difusión de los iones del metal, esta característica no se ve reflejada en los compuestos con Ala los cuales se presentan como fases más estables dificultando la difusión de los iones, adicionalmente, los compuestos con níquel son fases más densas complicando más la difusión. Los estudios FTIR permitieron determinar un modo de coordinación monodentada del grupo carboxilato para los compuestos con glicina y un modo bidentado en los compuestos con alanina. Es interesante investigar cómo los compuestos cuyo aminoácido es alanina unidos a otro tipo de ligandos pueden o no mejorar su actividad antibacteriana. En los cuatro compuestos, la actividad antibacteriana es mejor contra géneros gram-positivos, esto se puede deber a que estas bacterias no tienen capa externa que las proteja por lo que los iones del metal entran en contacto directo con la capa de peptidoglucano y la muerte o inactivación celular ocurre en mayor proporción.

2.5 Referencias

[1] C. Kamble, R. Chavan, and V. Kamble, 'A Review on Amino Acids', *Research & Reviews: A J of Drug Design & Disco*, vol. 8, pp. 19–27, 2021, doi: 10.37591/RRJoDDD.

[2] J. K. MacLaren and C. Janiak, 'Amino-acid based coordination polymers', *Inorg Chimica Acta*, vol. 389, pp. 183–190, 2012, doi: 10.1016/j.ica.2012.03.010.

[3] C. Furman, M. Howsam, and E. Lipka, 'Recent developments in separation methods for enantiomeric ratio determination of amino acids specifically involved in cataract and Alzheimer's disease', *TrAC,* vol. 141, p. 116287, 2021, doi: 10.1016/J.TRAC.2021.116287.

[4] Ingrid M. Weiss, Christina Muth, Robert Drumm, and, and Helmut O. K. Kirchn, 'Thermal decomposition of the aminoacids glycine, cysteine, aspartic acid,asparagine, glutamic acid, glutamine, arginineand histidine', *BMC Biophys*, vol. 11, 2018, doi: 10.1186/s13628-018-0042-4.

[5] I. P. Burneo Saavedra, ‘Metal-Organic Frameworks made of amino acids and adenine: chirality and hydrochromism’, Tesis Doctoral, Universitat Autonoma de Barcelona, 2017.

[6] J. He, G. Zhang, D. Xiao, H. Chen, S. Yan, X. Wang, J. Yang, and E. Wang, ‘Helicity controlled by the chirality of amino acid: Two novel enantiopure chiral 3D architectures containing fivefold interwoven helices’, *Cryst Eng Comm*, vol. 14, pp. 3609–3614, 2012, doi: 10.1039/c2ce25038a.

[7] H. Cai, Y. L. Huang, and D. Li, ‘Biological metal–organic frameworks: Structures, host–guest chemistry and bio-applications’, *Coord Chem Rev*, vol. 378, pp. 207–221, 2019, doi: 10.1016/j.ccr.2017.12.003.

[8] Z. Vargová, M. Almáši, L. Arabuli, K. Györyová, V. Zeleňák, and J. Kuchár, ‘Utilization of IR spectral detailed analysis for coordination mode determination in novel Zn-cyclen-aminoacid complexes’, *Spectrochim Acta A (SAA),* vol. 78, pp. 788–793, 2011, doi: 10.1016/j.saa.2010.12.022.

[9] D. İnci, R. Aydın, and Y. Zorlu, ‘Biomacromolecular interactions and radical scavenging activities of one-dimensional (1D) copper(II) glycinate coordination polymer’, *J Iran Chem Soc*, vol. 18, pp. 3017-303,2021, doi: 10.1007/s13738-021-02249-1.

[10] X. Wang, J. D. Ranford, and J. J. Vittal, ‘One-dimensional coordination polymers: Cu(II) and Zn(II) complexes of N-(2-pyridylmethyl)-glycine and N-(2-pyridylmethyl)-l-alanine’, *J Mol Struct*, vol. 796, pp. 28–35, 2006, doi: 10.1016/j.molstruc.2006.03.090.

[11] J. Yang and Y. W. Yang, ‘Metal–Organic Frameworks for Biomedical Applications’, *Small*, vol. 16, 2020, doi: 10.1002/smll.201906846.

[12] K. Nakamoto, ‘Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part B. Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry’, in *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part B. Sixth edition*, 2009.

[13] M. Can, S. Demirci, A. K. Sunol, and N. Sahiner, ‘An amino acid, l-Glutamic acid-based metal-organic frameworks and their antibacterial, blood compatibility, biocompatibility, and sensor properties’, *Microporous Mesoporous Mater*, vol. 309, pp. 110533, 2020, doi: 10.1016/J.MICROMESO.2020.110533.

[14] X. Ye, D. Wang, K. Yuan, Y. Dong, Z. Chen, C. Huang, Z. Yu, and D. Wu, ‘Synthesis, characterization and antibacterial activity of [Zn(formato)$_2$(4,4′-bipy)] complex’, *J Mol Struct*, vol. 1225, pp. 129094, 2021, doi: 10.1016/J.MOLSTRUC.2020.129094.

[15] J. H. Jo, H. C. Kim, S. Huh, Y. Kim, and D. N. Lee, ‘Antibacterial activities of Cu-MOFs containing glutarates and bipyridyl ligands’, *Dalton Trans*, vol. 48, pp. 8084–8093, 2019, doi: 10.1039/c9dt00791a.

[16] S. Shams, W. Ahmad, A. H. Memon, S. Shams, Y. Wei, Q. Yuan, and H. Liang, 'Cu/H3BTC MOF as a potential antibacterial therapeutic agent against: Staphylococcus aureus and Escherichia coli', *New J Chem*, vol. 44, pp. 17671–17678, 2020, doi: 10.1039/d0nj04120c.

3. Evaluación de la actividad antibacteriana de compuestos de coordinación de Cu(II) y Ni (II) con ligandos mixtos basados en aminoácidos y ácidos dicarboxílicos

Los ácidos dicarboxílicos son compuestos químicos con estructura carbonada y dos grupos funcionales carboxílicos (-COOH). Estos ácidos son ideales como ligandos en la síntesis de compuestos de coordinación, de acuerdo con su longitud pueden aportar dimensionalidad al compuesto y actuar como puentes entre otras unidades para permitir el crecimiento de las cadenas en varias dimensiones. Estos ácidos también permiten la obtención de compuestos más estables térmicamente ideales para aplicaciones en catálisis y captura de gases. En esta investigación se sintetizaron 6 compuestos de coordinación Cu-Gli-Ita, Cu-Gli-Ox, Cu-Ala-Ita, Ni-Gli-Ita, Ni-Gli-Ox y Ni-Ala-Ita (Cu(II) y Ni(II), Gli= glicina Ala= alanina Ita= ácido itacónico y Ox= ácido oxálico) por métodos convencionales (reflujo). Se estudiaron sus propiedades antibacterianas contra diversas cepas gram-positivas como *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus* y *Listeria monocytogenes* y especies gram-negativas como *Salmonella* y *Escherichia Coli.* Los compuestos sintetizados con cobre presentaron inhibición contra los dos géneros gram-negativos y muy poca o nula contra los géneros gram-positivos, en contraste, los compuestos sintetizados con níquel no presentaron actividad significativa contra las especies bacterianas en estudio.

Palabras clave: ácidos dicarboxílicos, aminoácidos, glicina, alanina, ácido itacónico, ácido oxálico, actividad antibacteriana.

3.1 Introducción

Encontrar nuevas alternativas para combatir y/o controlar ciertas enfermedades es uno de los campos de acción de los compuestos de coordinación [1]. Los compuestos derivados de diferentes aminoácidos son usados como materiales biológicamente activos, agentes antibacterianos, antifúngicos y antioxidantes [2,3]. El uso de aminoácidos (AA) como ligando muestra mejor actividad antibacteriana contra diversas cepas de interés sanitario, principalmente aquellas asociadas a enfermedades alimentarias y contaminación de aguas [4]. Sin embargo, el uso de AA como único ligando condiciona a los compuestos a tener baja estabilidad térmica y a formar redes 1D o 2D [5,6], muy pocos compuestos que solo usen AA tienen la capacidad de formar redes 3D y se logran en su mayoría con AA aromáticos o quirales que permiten la formación de enlaces de hidrógeno para formar redes supramoleculares [7]. El uso de ácidos dicarboxílicos como ligandos auxiliares o coligandos mejora algunas de las propiedades físicas y/o químicas de los compuestos, a la vez que mantiene la actividad antibacteriana de estos. Cao *et al.* (2020) usaron Ag(I) y ácido 1,4-benzodicarboxílico (BDC o ácido tereftálico) para sintetizar compuestos de coordinación con actividad frente a cepas bacterianas orales típicas [8]. La liberación sostenida de los iones de Ag(I) está relacionada con la estabilidad química que posee el compuesto debido a los dos grupos COOH que se unen al metal y extienden la red. El uso de ácido piridin-3,5-dicarboxílico con Ag(I) fue estudiado por Alisir *et al*. (2015), la estabilidad térmica del compuesto sintetizado fue de 190°C mostrando actividad antibacteriana contra una gran variedad de cepas gram-positivas y gram-negativas, el compuesto mostró actividad reducida contra hongos como *Candida albicans* [9]. Por su parte, Lucena *et al.* (2018) lograron sintetizar un robusto compuesto de coordinación poroso para el transporte y la posterior liberación de diclofenaco sódico a partir de Zn(II), ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico y enlazadores de adenina. Se ha demostrado que los sistemas de administración de fármacos que integran componentes biológicos pueden utilizarse para reducir los efectos adversos debido a la compatibilidad biológica [10]. Sin duda, los ácidos dicarboxílicos son ligandos que permiten obtener compuestos con una gran variedad de propiedades, permite mejorar la estabilidad térmica y la dimensionalidad,

a la vez que exhiben buena actividad antibacteriana contra una gran variedad de especies de interés industrial y clínico [4,11,12]. El uso de moléculas biológicas ayuda a generar mayor estabilidad y compatibilidad a sistemas vivos, por estas propiedades, el uso de ácidos dicarboxílicos y AA en compuesto de coordinación puede potenciar la actividad antibacteriana contra una gran variedad de especies patógenas. En el presente estudio, se sintetizaron seis compuestos de coordinación con cationes metálicos de Cu(II) y Ni(II) con glicina (Gli) y alanina (Ala) como aminoácidos. El uso de co-ligandos como los ácidos oxálicos (Ox) e itacónico (Ita) mejoran las propiedades fisicoquímicas de los compuestos, se estudia el efecto en las propiedades antibacterianas mostrando mejores resultados para los compuestos con cobre que los compuestos con níquel.

3.2 Materiales y métodos

3.2.1 Materiales

Todos los productos químicos eran de grado reactivo y se utilizaron sin más purificación. Glicina PanReac 99.5%, Alanina PanReac 99.5%, $Cu(CH_3COO)_2H_2O$ Merck >98%, $Ni(CH_3COO)_24H_2O$ Merck >98%, ácido itacónico Sigma-Aldrich 99%, ácido oxálico PanReac 99%, Etanol absoluto puro PanReac 99,5 %, Metanol puro Merck, agua desionizada, NaOH 0,1 M Merck 98%.

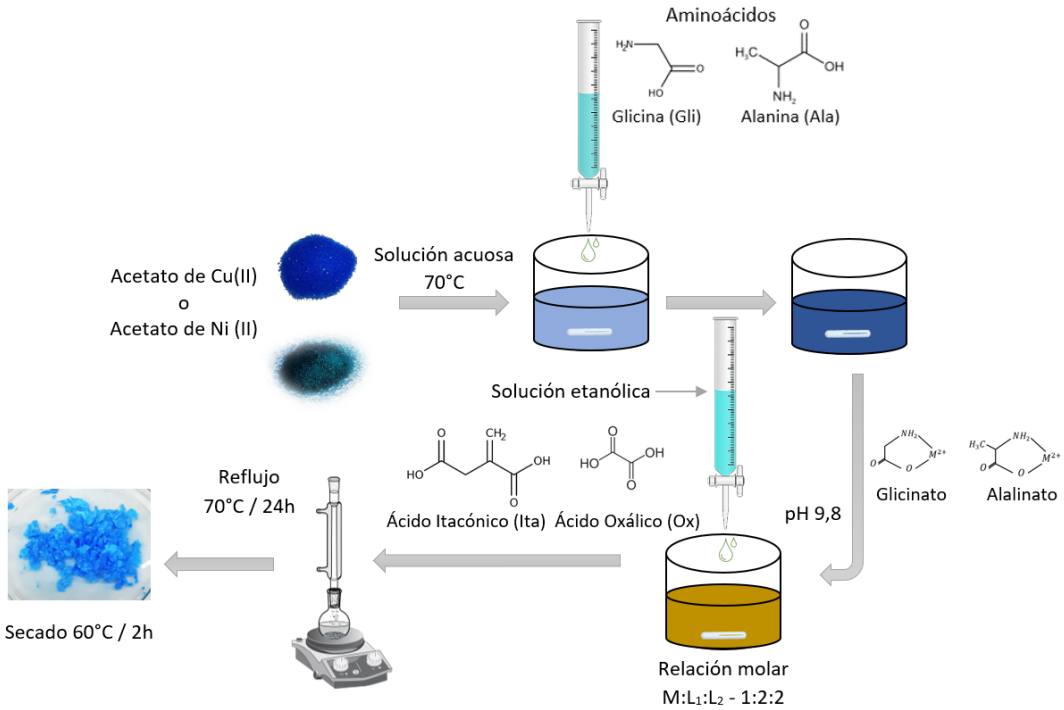
3.2.2 Síntesis de los compuestos de coordinación

La síntesis de los compuestos de coordinación $M:L_1:L_2$ se realizó variando parámetros como relación molar (1:2:1 y 1:2:2), temperatura de síntesis (60, 70, 80, 100 y 120°C), temperatura de secado (40, 50, 60 y 70°C) y tipo de síntesis (reflujo e hidrotermal). Se realiza el control de pH posterior a la adición del AA, con el fin de obtener las especies glicinato o alaninato según sea el caso. Para la glicina y la alanina el pK_{a2} es 9,6 y 9,8 respectivamente, en ambos casos el pH se ajustó a 9,8 mostrando un cambio de color de forma instantánea. Finalmente, se estableció la metodología que mostró los mejores resultados frente a la calidad de los compuestos obtenidos.

En la Figura 3-1, se puede apreciar un esquema del procedimiento de síntesis, el cual se llevó a cabo siguiendo una relación molar $M:L_1:L_2$ 1:2:2, donde el ligando 1 (L_1) es el aminoácido y el ligando 2 (L_2) es el ácido dicarboxílico. Una mezcla de acetato de cobre

monohidratado o acetato de níquel tetrahidratado en agua desionizada se calentó a 70°C en baño maría por 15 minutos aproximadamente con agitación constante. Se adicionó un poco de etanol para ayudar con la homogenización de la solución y se procede a incorporar el AA (glicina o alanina según sea el caso), se dejó en agitación manteniendo controlada la temperatura (no pasar los 70°C), pasados 5 minutos aproximadamente se pudo apreciar la formación de cristales azules, se ajustó el pH a 9.8 con la adición de NaOH 0,1M. Posteriormente se adiciona una solución etanólica con el ácido dicarboxílico (Ita u Ox) preferiblemente a 70°C para evitar un choque térmico con la solución que contenía el AA, se dejó agitar durante 10 minutos. La solución se pasó a un balón de fondo redondo de dos bocas y se puso el sistema en reflujo a 70°C durante 24 horas. Pasado este tiempo se filtró con papel de poro fino, se secó a 60°C por 2 horas y finalmente se almacenó en desecador.

Figura 3-1: Esquema de la síntesis de compuestos de coordinación M:L_1:L_2



3.2.3 Actividad antibacteriana

Se siguió el método estandarizado de difusión en pozos de agar semi solido para evaluar la actividad antimicrobiana de los compuestos sintetizados frente a bacterias ATCC gram-positivas: *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus* y *Listeria monocytogenes* y especies

gram-negativas: *Salmonella* y *Escherichia Coli.* Las especies se cultivaron a 37°C durante 24h en caldo nutritivo. Los cultivos se ajustaron con el patrón de McFarland y se prepararon las cajas petri con 20 ml del cultivo semisólido Müller Hinton (MH) y 50*µl* de patógeno. En las cajas petri se realizaron pozos de 10mm de diámetro para depositar los compuestos de coordinación y los controles positivo (oxitetraciclina) y negativo (agua peptonada). Las concentraciones de los compuestos fueron de 5mg/L, 10mg/L y 15mg/L. Los cultivos se incubaron a 37°C durante 48 horas, posteriormente se midió el diámetro del halo de inhibición para poder compararlo con el de los discos antibióticos. La prueba de concentración mínima inhibitoria (MIC por sus siglas en inglés) se realizó en una placa de 96 pozos con los compuestos que mostraron tener actividad antibacteriana contra alguna de las cepas estudiadas. La técnica empleada fue la de diluciones a la mitad analizando las concentraciones de 20 a 5 ppm por duplicado, las bacterias se colocaron en medio líquido MH y se agitaron a 37 °C durante 25 horas, se tomó el crecimiento del patógeno como blanco para ajustar el patrón de McFarland a 10^6 UFC/ml (UFC= unidades formadoras de colonia) y los controles de contaminación del medio y de los compuestos se realizaron por duplicado [13]. Los valores de MIC se determinaron en un espectrómetro UV-Vis por el método de densidad óptica a 620 nm (OD_{620}), las curvas de crecimiento bacteriano se determinaron programando lecturas cada hora. Todos los datos de OD_{620} fueron los valores promedio de las pruebas por duplicado [14].

3.2.4 Caracterización

Los análisis termogravimétricos (TGA) se realizaron en el equipo TAinstruments modelo SDT 650 con atmósfera de nitrógeno (20 ml/min), una rampa de calentamiento de 10°C/min y un rango de temperatura de 25°C a 600°C. Las muestras no requirieron preparación adicional al secado realizado en el método de síntesis. Los espectros de infrarrojo de los compuestos de coordinación se obtuvieron en el espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum two serie 93881 equipado con un cristal de diamante ATR realizando 16 barridos en un rango comprendido entre 4000 a 400 cm^{-1}. Los estudios UV-Vis de los compuestos de coordinación fueron realizados en el espectrofotómetro BOECO S-220 en un rango comprendido entre 200 a 900 nm. Para la medición en el rango visible se prepararon soluciones de los compuestos a una concentración de 0,002M en metanol (Merck). Mientras que, para la medición en el rango ultravioleta, las concentraciones fueron de 0,001M. Los difractogramas se obtuvieron en un equipo Malvern-PANalytical modelo

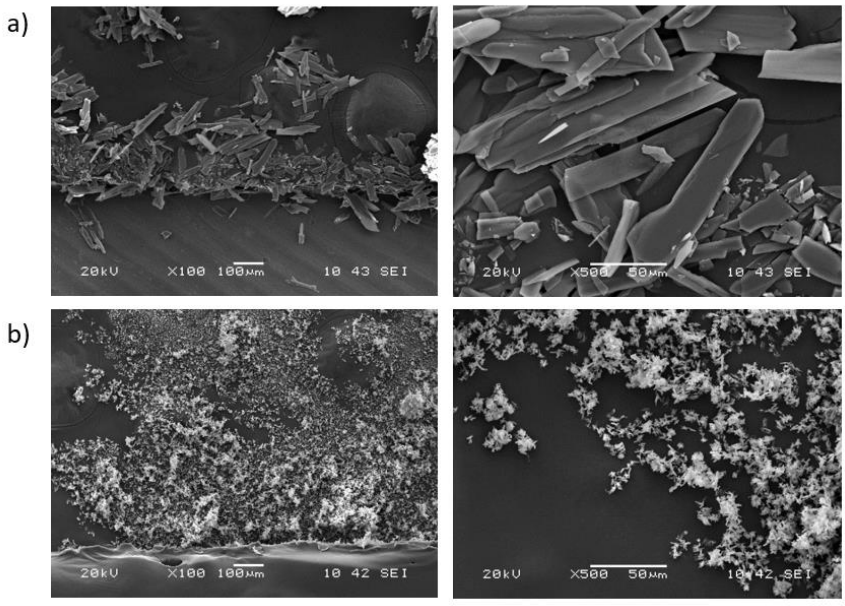
Empyrean 2012 con detector Píxel 3D y fuente de Co (λ=1.790307) a 40kV y 40Ma, Goniómetro: Omega/2θ y configuración de la plataforma: Reflexión Transmisión Spinner girando a 4 rpm. El paso fue de 0,05° y un tiempo por paso de 50s. Las imágenes de microscopia electrónica de barrido se tomaron en el equipo JEOL JSM-5910LV.

3.3 Resultados y discusión

3.3.1 Caracterización de los compuestos de coordinación con glicina y ácidos dicarboxílicos

Con glicina (Gli) se sintetizaron cuatro compuestos de coordinación, Cu-Gli-Ita, Cu-Gli-Ox, Ni-Gli-Ita y Ni-Gli-Ox. El método de síntesis se describió en la Figura 3-1 siguiendo una relación molar $M:L_1:L_2$ 1:2:2. Las imágenes SEM de algunos de estos compuestos muestran cristales aciculares para los compuestos con cobre y laminares para los compuestos con níquel. También se aprecia que los compuestos con cobre presentan un mayor tamaño con relación a los compuestos con níquel.

Figura 3-2: Microscopía Electrónica de Barrido de los compuestos a) Cu-Gli-Ita y b) Ni-Gli-Ita



Los espectros FTIR (Figura 3-3) muestran bandas definidas entre los 3400 a 3200 cm^{-1} características para las frecuencias del grupo amino NH_2 de los AA debidas a la tensión asimétrica y simétrica de los enlaces N-H [15]. Los corrimientos en las bandas del carboxilo que se encuentran entre 1700 y 1400 cm^{-1} (Tabla 3-1) permiten determinar un cambio en el ambiente de coordinación debido a las interacciones de este grupo funcional con el metal. Adicionalmente, la diferencia entre las vibraciones asimétricas y simétricas del carboxilo muestra la manera en la que el ligando se ha unido al metal, existen tres diferentes maneras de coordinación reportadas: como ligando monodentado, implica el incremento en vibraciones asimétricas y disminución en vibraciones simétricas lo que deja como resultado un Δv muy grande con relación al ligando libre. La quelación del ligando no suele alterar el orden de los enlaces y el modo bidentado muestra Δv con valores muy similares a los del ligando libre [16,17]. La glicina presenta un Δv de 99 cm^{-1}, lo que permite predecir para el aminoácido una coordinación monodentada del grupo carboxilo, el grupo amino también está ligado al metal ya que se aprecian las bandas M-N características en la región comprendida entre 400 a 600 cm^{-1} [18,19], esto permite establecer que Gli se une al metal por los dos sitos activos que posee, evidenciado la exitosa formación del complejo glicinato en el paso posterior a la adecuación del pH durante la síntesis. Por otro lado, los ácidos itacónico y oxálico presentan un Δv de 64 cm^{-1} y 72 cm^{-1} respectivamente, esto indica que los ligandos auxiliares también se unen al metal de forma monodentada dejando libre un grupo carboxilo para hacer puente con otra unidad vecina. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Köse D. *et al* (2016) para el complejo formado con los metales Co, Ni, Cu y Zn con glicina [20], el carboxilo del AA también actúa de forma monodentada y las bandas reportadas por ellos para los principales grupos también se aprecian en esta investigación, los cambios se dan principalmente en las vibraciones de los grupos -COOH que en el caso de este estudio, al tener el coligando (Ita u Ox) compitiendo por unirse al metal, generan desplazamientos y cambios en el ambiente de coordinación.

Figura 3-3: Espectros FTIR de los compuestos de coordinación a) Cu-Gli-Ita, Ni-Gli-Ita y b) Cu-Gli-Ox, Ni-Gli-Ox

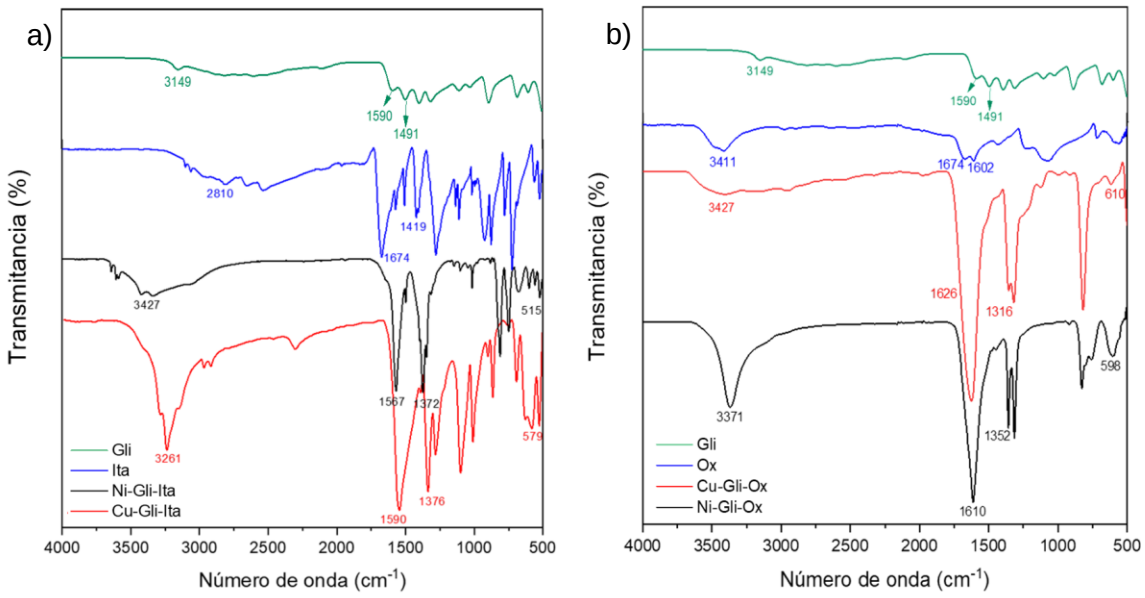


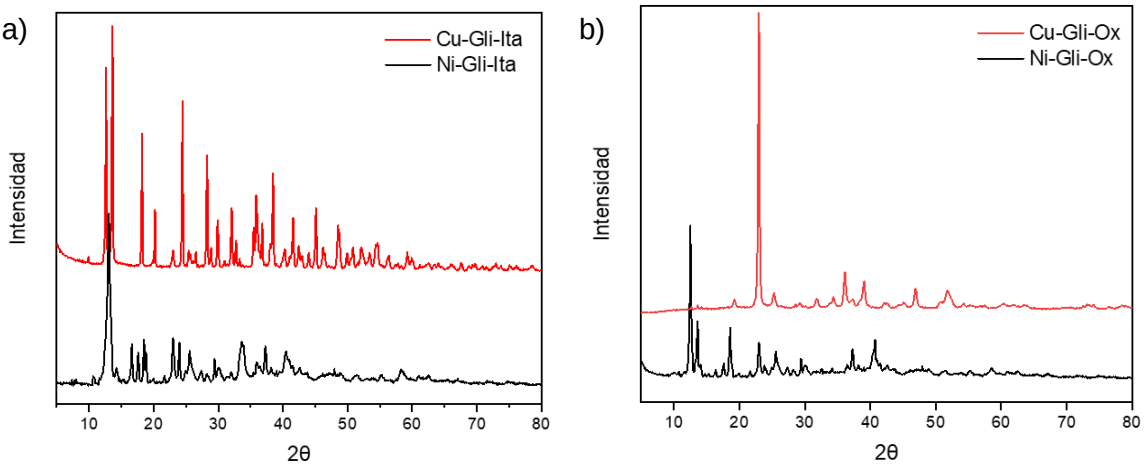
Tabla 3-1. Modos de vibración más representativos en cm^{-1} del espectro IR de los cuatro compuestos de coordinación con glicina y ácidos dicarboxílicos

Asignación	*Gli*	*Ita*	*Ox*	*Cu-Gli-Ita*	*Cu-Gli-Ox*	*Ni-Gli-Ita*	*Ni-Gli-Ox*
$\nu_{as}NH_2$	3153	--	--	3261	3427	3427	3371
$\nu_{as}COO^-$	1590	1674	1674	1590	1626	1567	1610
$\nu_{s}COO^-$	1491	1573	1602	1376	1316	1372	1352
ν C-N	1020	--	--	1140	1112	1009	909
ν M-N	--	--	--	579	610	515	598
$\Delta\nu$ $COOH_{as-s}$	99	101	72	214	310	195	258

Los espectros DRX (Figura 3-4) de los compuestos con glicina muestran que los cuatro son altamente cristalinos, esto se puede deducir debido a que el ancho de los picos es mínimo, este comportamiento es característico de cristales granulares no amorfos, sin embargo, los compuestos con ácido oxálico se muestran como fases densas, esto se debe

a que el ácido oxálico es mucho más pequeño en comparación con el ácido itacónico limitando la dimensionalidad del compuesto. Las señales por debajo de los 10° son indicadores de posibles microporos, sin embargo, en ninguno de estos compuestos se logra apreciar este comportamiento [21–23]. A partir de la ley de Bragg (nλ=2dseno(θ)) se puede establecer la distancia interplanar o parámetro d, esta distancia nos da información del tamaño de los espacios vacíos o posibles poros en el compuesto. Para los compuestos Cu-Gli-Ita, Ni-Gli-Ita, Cu-Gli-Ox y Ni-Gli-Ox estos valores son respectivamente 7,1; 6,6; 4,5 y 8,2 Å.

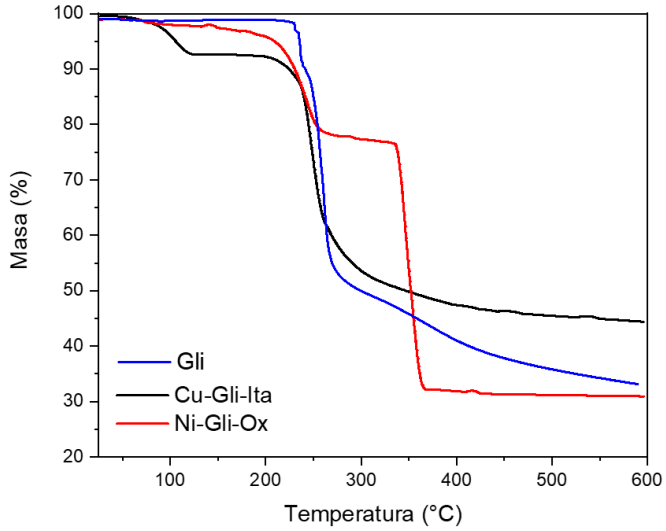
Figura 3-4: Difractogramas de los compuestos de coordinación a) Cu-Gli-Ita, Ni-Gli-Ita y b) Cu-Gli-Ox, Ni-Gli-Ox



En la Figura 3-5 se muestra el análisis térmico de los compuestos sintetizados. El compuesto con ácido itacónico (Cu-Gli-Ita) pierde aguas de coordinación alrededor de los 80°C, esto genera una pérdida de masa que no supera el 10%. Posteriormente, el compuesto se mantiene estable hasta los 200°C, a esta temperatura comienza la degradación del AA y el ácido dicarboxílico generando una pérdida de masa del 40% aproximadamente, finalmente se obtiene el respectivo óxido del metal el cual fue recuperado y analizado para confirmar la presencia química de oxígeno y cobre. Por otro lado, el compuesto con ácido oxálico (Ni-Gli-Ox) alcanza temperaturas cercanas a los 190°C antes de comenzar a liberar aguas de coordinación, esto genera una perdida en masa del 20% un poco más del doble de la masa perdida por el compuesto Cu-Gli-Ita. El compuesto con ácido oxálico se mantiene estable hasta los 335°C, en esta temperatura comienza la degradación del AA. Se puede evidenciar que para procesos que requieran

temperaturas superiores a los 200°C lo ideal es usar los compuestos que poseen ácido oxálico, igualmente se logra observar que estos compuestos son más eficientes debido a que se logra aprovechar hasta un 80% del material lo que no pasa con los compuestos sintetizados con ácido itacónico de los cuales solo se puede aprovechar entre el 50 al 60%. La alta resistencia a la temperatura de los compuestos sintetizados con ácido oxálico se puede atribuir a las fases densas que estos compuestos forman. Sin embargo, esto no quiere decir que el compuesto con ácido itacónico no sea una buena opción, si las aplicaciones no requieren temperaturas muy elevadas, el compuesto Cu-Gli-Ita puede ser una buena opción debido a que este compuesto requiere una síntesis más eficiente y requiere menor tiempo de cristalización. Los análisis térmicos de todos los compuestos sintetizados mostraron el mismo comportamiento térmico.

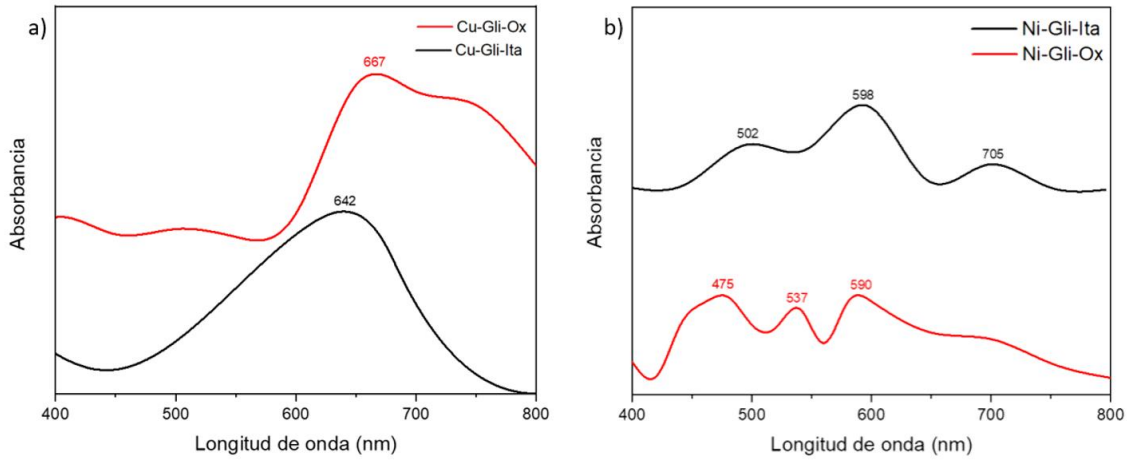
Figura 3-5: TGA de los compuestos de coordinación con glicina y ácidos dicarboxílicos



En los espectros UV-Vis según los diagramas de Tanabe y Sugano para los compuestos con Cu(II), se observó una sola banda de absorción de transiciones *d-d* (Figura 3-6a), para el compuesto Cu-Gli-Ita la transición es ($^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$) 15576 cm^{-1} (642 nm). Sin embargo, el compuesto Cu-Gli-Ox presenta varias bandas que se superponen unas con otras en la región comprendida entre 22123 y 13333 cm^{-1} (452 y 750 nm), según Köse D. *et al* (2016) esto se debe a que los compuestos de Cu(II) presentan octaedros distorsionados por el efecto Jahn-Teller y la estructura del compuesto es pseudo-octaédrica [20]. En estos casos, el pico superior se designa como banda de absorción y la transición *d-d* se establece en ($^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$) 14992 cm^{-1} (667 nm). Por otro lado, para los compuestos Ni-Gli-

Ita y Ni-Gli-Ox se observaron tres bandas de absorción de transiciones *d-d* (Figura 3-6b), la primera transición ($^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$)(F) 19920 y 21052 cm^{-1} (502 y 475nm), la segunda transición ($^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$)(F) 16722 y 18621$cm^{-1}$ (598 y 537 nm) y la última transición ($^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$)(P) 16949 y 14184 cm^{-1} (590 y 705 nm) respectivamente. Todas las transiciones son de baja energía (de 400 nm en adelante) lo que indica interacciones entre orbitales *d* de metales de transición o entre orbitales de metales y ligandos como es el caso.

Figura 3-6: Espectros UV-Vis de los compuestos de coordinación. a) Cu-Gli-Ita y Cu-Gli-Ox. b) Ni-Gli-Ita y Ni-Gli-Ox



3.3.2 Caracterización de los compuestos de coordinación con alanina y ácidos dicarboxílicos

Con alanina (Ala) se sintetizaron dos compuestos, Cu-Ala-Ita y Ni-Ala-Ita, el método de síntesis se describió en la Figura 3-1 siguiendo la misma relación molar y cambiando solo el AA. Los espectros FTIR (Figura 3-7) muestran bandas a 3218 cm^{-1} y 3421 cm^{-1} para Cu-Ala-Ita y Ni-Ala-Ita respectivamente, estas bandas se asocian a las vibraciones asimétricas del grupo amino. Las vibraciones asimétricas y simétricas del carboxilo para el AA aparecen en 1578 cm^{-1} y 1447 cm^{-1} (Tabla 3-2) la diferencia entre estas vibraciones es de 131 cm^{-1}, las bandas de absorción para el carboxilo del compuesto Ni-Ala-Ita se desplazan a frecuencias más bajas con relación al AA, esto sugiere que los iones metálicos se coordinan a través del átomo de oxígeno del carboxilo [3], las señales aparecen a 1573 cm^{-1} y 1498 cm^{-1}, lo cual es consistente con lo reportado para compuestos con Ala por Siddiki *et al.* (2019), la diferencia entre las vibraciones es de 75 cm^{-1}. El compuesto Cu-Ala-Ita presenta bandas de absorción asimétricas y simétricas del carboxilo en 1690 cm^{-1}

y 1593 cm^{-1} con una diferencia de 97 cm^{-1}. También se aprecian bandas M-N a frecuencias entre 500 cm^{-1} y 600 cm^{-1}, esto permite establecer que el AA se une al metal por un oxigeno del carboxilo y el nitrógeno del amino respectivamente. Al comparar la diferencia de las vibraciones asimétricas y simétricas del carboxilo del coligando libre (Ita, 101 cm^{-1}), con los compuestos sintetizados, se puede definir que Ita está unido al metal de forma bidentada por ambos grupos carboxilo [17].

Figura 3-7: Espectros FTIR de los compuestos de coordinación con alanina y ácidos dicarboxílicos

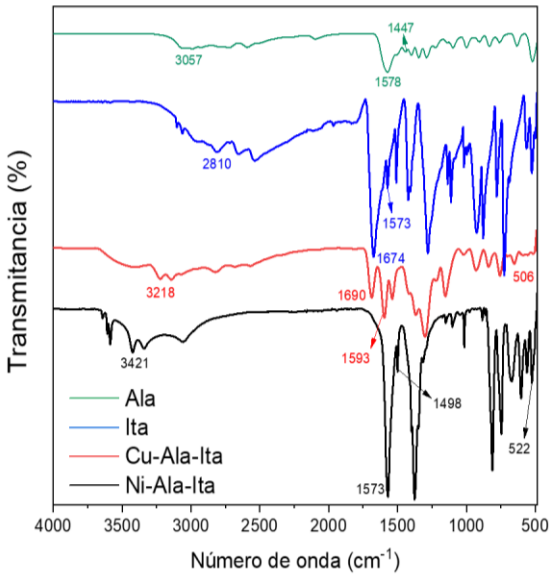
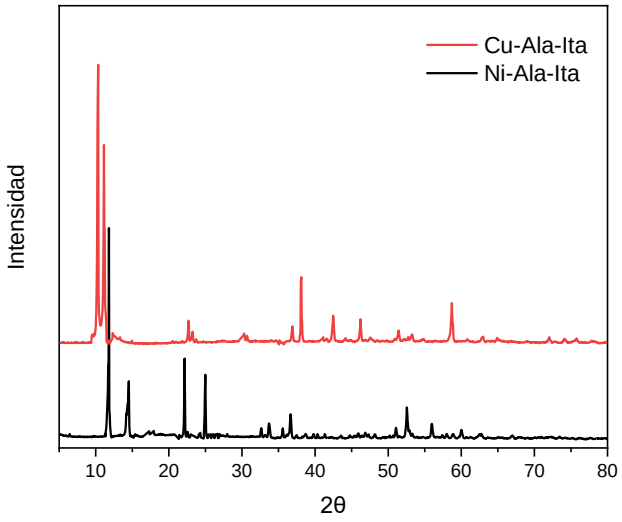


Tabla 3-2: Modos de vibración más representativos en cm^{-1} del espectro FTIR de los dos compuestos de coordinación con alanina y ácidos dicarboxílicos

Asignación	**Ala**	***Ita***	***Cu-Ala-Ita***	***Ni-Ala-Ita***
$v_{as}NH_2$	3057	--	3218	3421
$v_{as}COO^-$	1578	1674	1690	1573
v_sCOO^-	1448	1573	1593	1498
v C-N	1224	--	1256	1124
v M-N	--	--	506	522
$\Delta v\ COOH_{as-s}$	131	101	97	75

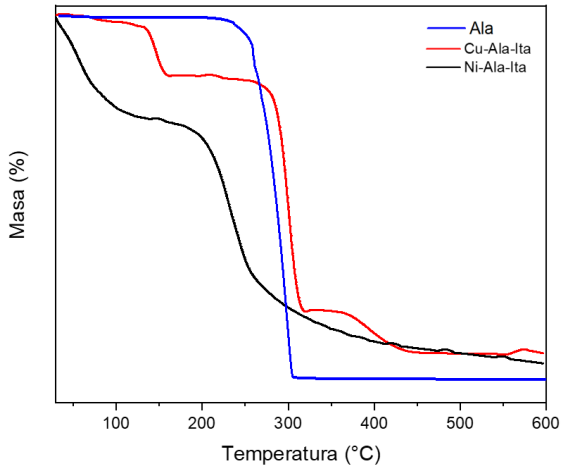
La difracción de rayos X (DRX) para los compuestos con alanina (Figura 3-8) muestran compuestos altamente cristalinos, al igual que los compuestos sintetizados con glicina, el ancho de las bandas es mínimo y la intensidad de los picos es característico de su cristalinidad. La distancia interplanar para los compuestos Cu-Ala-Ita y Ni-Ala-Ita es respectivamente 10,0 y 8,7 Å.

Figura 3-8: Difractograma de los compuestos de coordinación con alanina



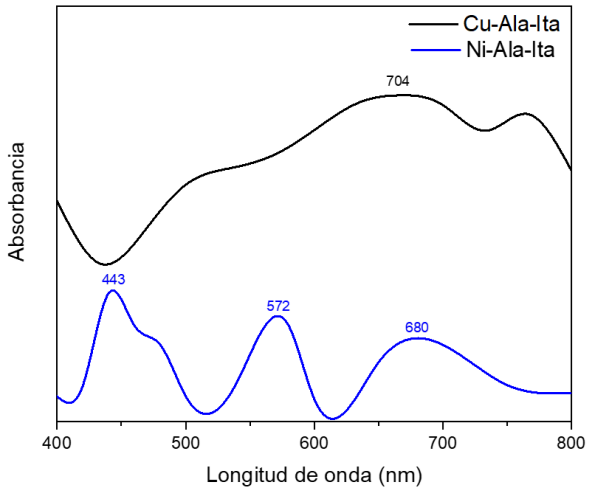
Los análisis termogravimétricos (Figura 3-9) muestran que el compuesto Ni-Ala-Ita es el menos estable de todos los compuestos sintetizados, la liberación de moléculas de aguas se da casi inmediatamente que comienzan los procesos de calentamiento, lo que indica que las moléculas de agua son de hidratación y no de coordinación. La pérdida de masa es elevada, alrededor del 25%, el compuesto mantiene sus ligandos estables hasta los 187°C donde comienzan a degradarse. A partir de los 400°C la descomposición deja sólo los restos de óxido de níquel. En el caso del compuesto con cobre, la pérdida de aguas de coordinación inicia a los 132°C y finaliza a los 150°C con una pérdida en masa del 12%, el compuesto se mantiene estable hasta los 280°C donde posteriormente se da la degradación de los ligandos, la pérdida en masa total es de 68%. Se observa una tercera fase a los 315°C que se debe a los restos de ácido itacónico que finalmente, alrededor de los 420°C se degradan por completo dejando solo la presencia del óxido de cobre (CuO).

Figura 3-9: T*GA* de los compuestos de coordinación Cu-Ala-Ita y Ni-Ala-Ita



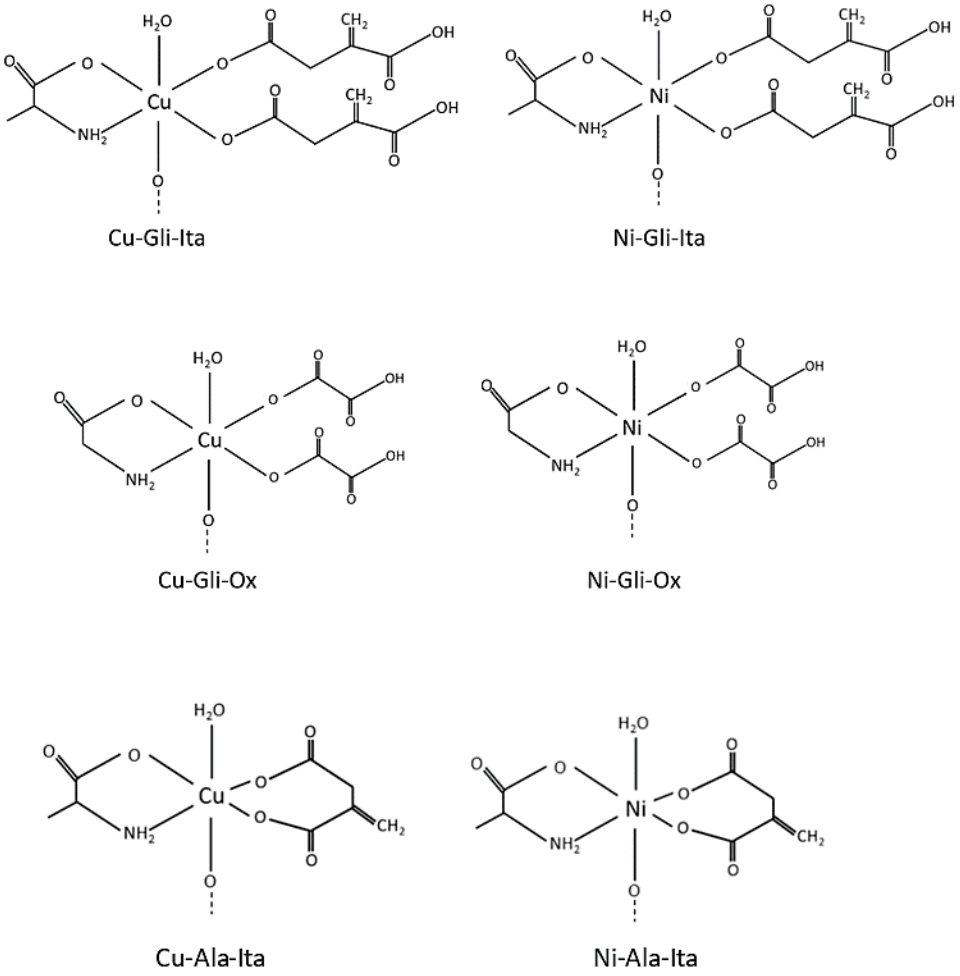
Los espectros UV-Vis para el compuesto Cu-Ala-Ita (Figura 3-10) presentan varias bandas que se superponen unas con otras en la región comprendida entre 20000 y 12500 cm^{-1} (500 y 800 nm), como se explicó anteriormente, este fenómeno se debe a que los compuestos de Cu(II) presentan octaedros distorsionados por el efecto Jahn-Teller y la estructura del compuesto es pseudo-octaédrica [20]. Asignamos el pico superior como la banda de absorción y la transición *d-d* se establece ($^2E_g \rightarrow {}^2T_{2g}$) 14204 cm^{-1} (704 nm). Para los compuestos con Ni(II) se observaron las típicas bandas de absorción de transiciones *d-d*, la primera transición ($^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{2g}$)(F) 22573 cm^{-1} (443 nm), la segunda transición ($^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$)(F) 17482 cm^{-1} (572 nm) y la última transición ($^3A_{2g} \rightarrow {}^3T_{1g}$)(P) 14706 cm^{-1} (680 nm).

Figura 3-10: Espectros UV-Vis de los compuestos Cu-Ala-Ita y Ni-Ala-Ita



Basado en los estudios de caracterización que se realizaron a lo largo de esta investigación, se pueden proponer las estructuras de los compuestos sintetizados. Los espectros FTIR mostraron las vibraciones características entre el metal y los nitrógenos u oxígenos de los aminoácidos y ácidos dicarboxílicos, también se logró establecer que compuestos presentan un modo bi o monodentado del grupo carboxilo. Los espectros UV-Vis permiten determinar que el ambiente de coordinación es octaédrico distorsionado para los compuestos con cobre y octaédrico para los compuestos con níquel debido a las señales de baja energía obtenidas en el rango de 400 a 900nm que indican interacciones entre orbitales *d* o entre metal y ligando, como es el caso.

Figura 3-11: Estructuras propuestas basadas en las pruebas de caracterización



3.4 Actividad antibacteriana de los compuestos de coordinación

Los compuestos de coordinación sintetizados se probaron contra cinco especies bacterianas entre las que se encuentran géneros gram-positivos: *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus* y *Listeria monocytogenes* y gram-negativos: *Salmonella* y *Escherichia Coli.* La actividad se determinó con la medida del halo de inhibición. El compuesto Ni-Gli-Ox no presentó inhibición contra los géneros en estudio y el compuesto Cu-Gli-Ox solo presentó actividad contra *Listeria.* Como se discutió anteriormente, los compuestos sintetizados con ácido oxálico son fases densas, la actividad antibacteriana de los compuestos se da por difusión de iones del respectivo metal [24,25], si el compuesto es muy denso interfiere en la liberación de los iones, lo que se ve reflejado directamente en la capacidad antibacteriana. En contraste, los compuestos con ácido Itacónico presentan buena actividad contra 4 de los 5 géneros en estudio (Tabla *3-3*). El compuesto Ni-Gli-Ita no presentó actividad contra *Staphylococcus* aureus y su actividad máxima se dio contra *Listeria*. En general, la mejor actividad se dio contra especies gram-positivas, esto se debe a que las bacterias de este género no tienen membrana externa lo que facilita la penetración de los iones del metal a través del peptidoglucano provocando lisis celular [3,26]. En general, los compuestos sintetizados con cobre presentaron mejor actividad contra los géneros bacterianos en estudio, destacamos los compuestos Cu-Gli-Ita y Cu-Ala-Ita contra la especie *Listeria monocytogenes.* La listeriosis es una grave enfermedad causada por consumir alimentos contaminados con este patógeno, sus principales síntomas son septicemia, meningitis, encefalitis, úlcera corneal, neumonía e infección intrauterina o cervical en mujeres embarazadas que puede causar aborto espontáneo [27]. Fan *et al.* (2023) afirma que la tasa de mortalidad se encuentra entre el 20% y el 30% en comunidades de alto riesgo, como ancianos, mujeres embarazadas, niños pequeños y personas inmunosuprimidas [28]. Estos mismos compuestos presentan buena actividad contra *Escherichia Coli,* otro patógeno causante de toxiinfecciones alimentarias que pueden ser muy serias principalmente en niños y poblaciones vulnerables. Las infecciones más comunes causadas por *Escherichia Coli* son la diarrea del viajero, meningitis neonatal, colangitis, infección urinaria, colecistitis y neumonía [29].

Tabla 3-3: Actividad antibacteriana de los compuestos de coordinación

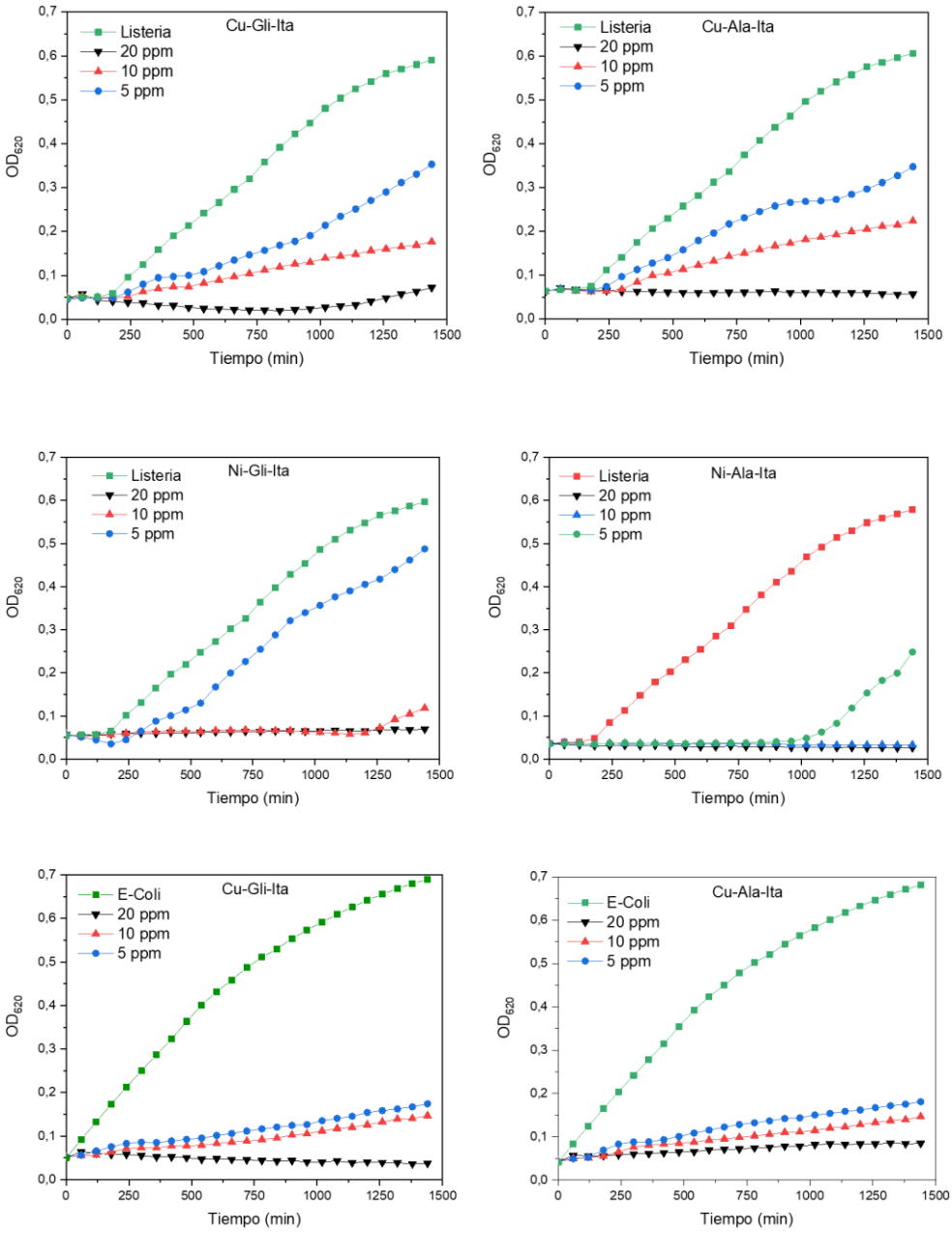
Compuestos	Actividad antibacteriana (Zona de inhibición en cm)						
	Bacillus	*Staphylococcus*	*E. coli*	*Salmonella*	*Listeria*	*Control +*	*Control -*
Cu-Gli-Ita	0.60±1.00	0.50±1.00	1.00±1.00	0.60±1.00	2.00±1.00	3.00±1.00	--
Cu-Gli-Ox	--	--	--	--	0.50±1.00	3.00±1.00	--
Ni-Gli-Ita	0.50±1.00	--	0,70±1.00	0.40±1.00	0.80±1.00	3.00±1.00	--
Ni-Gli-Ox	--	--	--	--	--	3.00±1.00	--
Cu-Ala-Ita	0.80±1.00	0.40±1.00	0.90±1.00	0.20±1.00	1.50±1.00	3.00±1.00	--
Ni-Ala-Ita	0.50±1.00	0.50±1.00	0.70±1.00	--	0.30±1.00	3.00±1.00	--

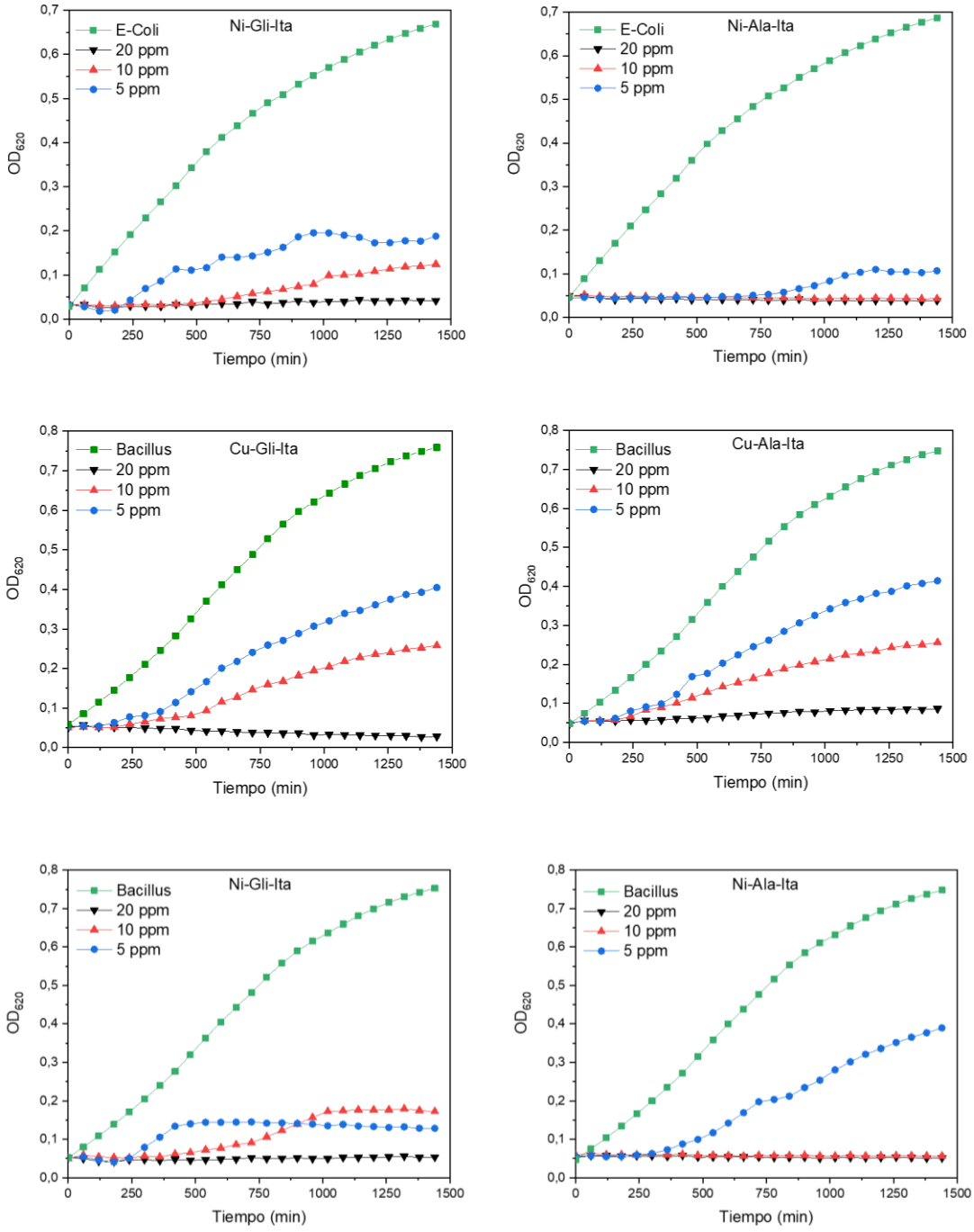
Control +: Oxitetraciclina, Control -: Agua peptonada, --: No inhibición

3.4.1 Concentración mínima inhibitoria

La prueba de concentración mínima inhibitoria o MIC, se realizó para los 4 compuestos que presentaron actividad significativa contra los patógenos sensibles, estos compuestos fueron Cu-Gli-Ita, Cu-Ala-Ita, Ni-Gli-Ita y Ni-Ala-Ita contra las bacterias *Listeria*, *E-coli* y *Bacillus*. La MIC se determinó utilizando el método de densidad óptica medida a 620 nm. Los valore de MIC para los compuestos con cobre estuvieron alrededor de 20 ppm, en alguno casos a 10 ppm se presentó inhibición pero tras cierto periodo de tiempo el crecimiento celular se reactivaba mostrando que esa concentración no era bactericida sino bacteriostática, para los compuestos de níquel la MIC se determinó entre 5 a 10 ppm, estos resultados concuerdan con los reportados por otros autores como Liu *et al.* (2012) cuyos compuestos de coordinación con níquel y ácido 5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico reportan valores de MIC entre 15 a 20 ppm [30]. Jo *et al.* (2019) describe la concentración mínima bactericida de los compuestos sintetizados con cobre, ligandos bipiridilos y ácido glutárico en valores que rondan las 20 ppm [31]. Entre mas bajos sean los valores de la MIC mejor actividad presenta el compuesto, los valores establecidos para estos compuestos no deben superar los 30 o 40 ppm para considerar que su actividad es representativa.

Figura 3-12: Curvas de crecimiento de *Listeria, E-coli* y *Bacillus* a diferentes concentraciones





Frente a *Listeria*, se observa que la concentración mínima inhibitoria de los compuestos de cobre se logra a 20 ppm, el compuesto de Ni-Gli-Ita tiene una actividad de 10 ppm los primeros 1200 minutos, pasado este tiempo se observa un incremento en la densidad óptica, lo ideal con este compuesto es usar la concentración de 20 ppm, para Ni-Ala-Ita la concentración mínima es de 5 ppm durante los primeros 1000 minutos, tiempo en el cual

la difusión de iones se detiene y la actividad bacteriana se reactiva. Esta última evidencia nos muestra que el compuesto es bacteriostático y no bactericida. Las curvas de crecimiento para *E-Coli* frente al compuesto Ni-Gli-Ita presentan varios estados, esto se debe a que el equipo donde se hace el análisis se programó para agitar 5 minutos antes de que se hiciera la lectura de OD_{620}, sin embargo, estas curvas dejan ver que la difusión de iones no es uniforme y que algunas zonas del compuesto liberan más o menos iones afectando directamente la capacidad inhibitoria del mismo. Frente a *Bacillus* solo el compuesto Ni-Ala-Ita tiene una concentración mínima inhibitoria de 10 ppm, para los otros tres compuestos la concentración mínima es de 20 ppm. El compuesto Ni-Gli-Ita a 5 ppm transcurridos 250 minutos presenta un leve aumento en la densidad óptica la cual se mantiene en el tiempo, un fenómeno parecido se presenta con la concentración de 10 ppm lo que puede evidenciar que este compuesto frente a *Bacillus* es bactericida.

3.5 Conclusiones

Los compuestos de coordinación sintetizados con glicina presentan un modo de coordinación monodentado del grupo carboxilo, esto permite que el coligando tenga un grupo libre para interactuar con moléculas vecinas y actuar como puente. Por el contrario, los compuestos con alanina presentan un modo de coordinación bidentado lo que podría dar lugar a cadenas 1D en zig-zag. La capacidad térmica mejorada se da en los compuestos con ácido oxálico gracias a la formación de fases densas que los hacen más estables a temperaturas que pueden oscilar entre 250 a 350°C según sea el metal y el aminoácido, sin embargo, los compuestos sintetizados a partir de este ácido no presentan actividad antibacteriana significativa contra las especies estudiadas. La actividad biológica de los compuestos se da principalmente contra géneros gram-positivos, la difusión de iones del metal a través del peptidoglucano se favorece en estas especies ya que estas no tienen una capa externa como protección adicional, por otro lado, los compuestos con níquel, aunque tienen halos de inhibición menores comparados con los de cobre, presentan un MIC menor, lo que conlleva usar menos del compuesto para tener resultados óptimos. Los compuestos Cu-Gli-Ita y Cu-Ala-Ita son los que presentan mayor actividad antibacteriana principalmente contra la especie gram-positivas *Listeria monocytogenes* y contra la especie gram-negativas *Escherichia Coli,* estas especies causan graves enfermedades principalmente por consumo de alimentos y/o aguas contaminadas.

3.6 Referencias

[1] V. Subramaniyam, P. V. Ravi, and M. Pichumani, “Structure co-ordination of solitary amino acids as ligands in metal-organic frameworks (MOFs): A comprehensive review,” *J Mol Struct*, vol. 1251, pp. 131931, 2022, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131931.

[2] N. Saikumari, “Synthesis and characterization of amino acid Schiff base and its copper (II) complex and its antimicrobial studies,” in *Mater Today: Proc*, vol. 47, pp. 1777–1781, 2021, doi: 10.1016/j.matpr.2021.02.607.

[3] N. A. Siddiki, S. Islam, S. Begum, and M. A. Salam, “Synthesis, spectral characterization, thermal behavior and biological activities study of ternary metal complexes of alanine and 1,8-diaminonapthalene with Co(III), Ni(II), Cu(II), Zn(II) and Cd(II),” in *Mater Today: Proc*, vol. 46, pp. 6374–6381, 2019, doi: 10.1016/j.matpr.2020.06.126.

[4] M. Aljahdali, “Synthesis, characterization and equilibrium studies of some potential antimicrobial and antitumor complexes of Cu(II), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) ions involving 2-aminomethylbenzimidazole and glycine,” *Spectrochim Acta A (SAA)*, vol. 112, pp. 364–376, 2013, doi: 10.1016/j.saa.2013.03.057.

[5] B. Li, Y. Luo, Y. Zheng, X. Liu, L. Tan, and S. Wu, “Two-dimensional antibacterial materials,” *Prog Mater Sci*, vol. 130, 2022, doi: 10.1016/j.pmatsci.2022.100976.

[6] S. Ali Akbar Razavi and A. Morsali, “Linker functionalized metal-organic frameworks,” *Coord Chem Rev*, vol. 399, pp. 213023, 2019, doi: 10.1016/j.ccr.2019.213023.

[7] J. K. MacLaren and C. Janiak, “Amino-acid based coordination polymers,” *Inorg Chim Acta*, vol. 389, pp. 183–190, 2012, doi: 10.1016/j.ica.2012.03.010.

[8] P. Cao, X. Wu, W. Zhang, L. Zhao, W. Sun, and Z. Tang, “Killing Oral Bacteria Using Metal-Organic Frameworks,” *Ind Eng Chem Res*, vol. 59, pp. 1559–1567, 2020, doi: 10.1021/acs.iecr.9b05659.

[9] S. H. Alisir, S. Demir, B. Sariboga, and O. Buyukgungor, “A disparate 3-D silver(I) coordination polymer of pyridine-3,5-dicarboxylate and pyrimidine with strong intermetallic interactions: X-ray crystallography, photoluminescence and antimicrobial activity,” *J Coord Chem*, vol. 68, pp. 155–168, 2015, doi: 10.1080/00958972.2014.978307.

[10] G. N. Lucena, R. C. Alves, M. P. Abuçafy, L. A. Chiavacci, I. C. da Silva, F. R. Pavan, and R. C. G. Frem, “Zn-based porous coordination solid as diclofenac sodium carrier,” *J Solid State Chem*, vol. 260, pp. 67–72, 2018, doi: 10.1016/j.jssc.2018.01.011.

[11] K. Yuan *et al.*, “Preparation, characterization and antibacterial activity of a novel Zn(II) coordination polymer derived from carboxylic acid,” *J Mol Struct*, vol. 1241, 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.130624.

[12] F. Akbarzadeh, M. Motaghi, N. P. S. Chauhan, and G. Sargazi, “A novel synthesis of new antibacterial nanostructures based on Zn-MOF compound: design, characterization and a high performance application,” *Heliyon*, vol. 6, 2020, doi: 10.1016/J.HELIYON.2020.E03231.

[13] I. Wiegand, K. Hilpert, and R. E. W. Hancock, “Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances,” *Nat Protoc*, vol. 3, pp. 163–175, 2008, doi: 10.1038/nprot.2007.521.

[14] A. Liu, C. C. Wang, C. zheng Wang, H. fen Fu, W. Peng, Y. L. Cao, H. Y. Chu, and A. F. Du, “Selective adsorption activities toward organic dyes and antibacterial performance of silver-based coordination polymers,” *J Colloid Interface Sci*, vol. 512, pp. 730–739, 2018, doi: 10.1016/j.jcis.2017.10.099.

[15] M. Juan and Z. Peralta, “Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad biológica de compuestos de coordinación de cobalto con pirazinamida,” *Rev Soc Quím Perú*, vol. 86, pp. 315–328, 2020, doi: 10.37761/rsqp.v86i3.303.

[16] G. B. Deacon and R. J. Phillips, “Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination,” *Coord. Chem. Rev.*, vol. 33, pp. 227–250, 1980, doi: 10.1016/S0010-8545(00)80455-5.

[17] M. H. El-Newehy, S. M. Osman, M. S. Refat, S. S. Al-Deyab, and A. El-Faham, “Microwave synthesis of copolymers based on itaconic acid moiety and their utility for scavenging of copper (II) and lead (II),” *J of Macromol Sci, Part A: P A C*, vol. 52, pp. 561–576, 2015, doi: 10.1080/10601325.2015.1039335.

[18] F. Hillman, J. M. Zimmerman, S. M. Paek, M. R. A. Hamid, W. T. Lim, and H. K. Jeong, “Rapid microwave-assisted synthesis of hybrid zeolitic-imidazolate frameworks with mixed metals and mixed linkers,” *J Mater Chem*, vol. 5, pp. 6090–6099, 2017, doi: 10.1039/c6ta11170j.

[19] M. Bradley, D., Gitlitz, “Metal-Nitrogen Infrared Stretching Frequencies in Dialkylamido-transition Metal Compounds,” *Nat*, vol. 218, pp. 353–354, 1968, doi: 10.1038/218353b0.

[20] D. A. Köse, E. Toprak, A. Kasąrci, E. Avci, G. A. Avci, O. Sąhin, and O. Buyükgüngör, “Synthesis, Spectral, and Thermal Studies of Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II)-Glycinato Complexes and Investigation of Their Biological Properties: Crystal Structure of [Cu(μ-gly) 2(H2O)] n,” *Syn react inorg metaorg nanometal*, vol. 46, pp. 1109–1118, 2016, doi: 10.1080/15533174.2013.801855.

[21] H. G. T. Nguyen, R. Tao, and R. D. Van Zee, “Porosity, Powder X-Ray Diffraction Patterns, Skeletal Density, and Thermal Stability of NIST Zeolitic Reference Materials RM 8850, RM 8851, and RM 8852,” *J Res Natl Inst Stand Technol*, vol. 126, pp. 1–10, 2021, doi: 10.6028/jres.126.047.

[22] J. M. Newsam, C. Z. Yang, H. E. King, R. H. Jones, and D. Xie, “Experiences in studying zeolites and related microporous materials by synchrotron x-ray diffraction†,” *J of Phy and Chem of Solids*, vol. 52, pp. 1281–1288, 1991, doi: 10.1016/0022-3697(91)90204-D.

[23] M. Eswaramoorthy, S. Neeraj, and C. N. R. Rao, “Synthesis of hexagonal microporous silica and aluminophosphate by supramolecular templating of a short-chain amine,” *Microporus Mesoporus Mater*, vol. 28, pp. 205–210, 1999, doi: 10.1016/S1387-1811(98)00309-6.

[24] J. Dharmaraja, T. Esakkidurai, P. Subbaraj, and S. Shobana, “Mixed ligand complex formation of 2-aminobenzamide with Cu(II) in the presence of some amino acids: Synthesis, structural, biological, pH-metric, spectrophotometric and thermodynamic studies,” *Spectrochim Acta A (SAA)*, vol. 114, pp. 607–621, 2013, doi: 10.1016/j.saa.2013.05.043.

[25] G. Wyszogrodzka, B. Marszałek, B. Gil, and P. Dorozyński, “Metal-organic frameworks: Mechanisms of antibacterial action and potential applications,” *Drug Discov Today*, vol. 21, pp. 1009–1018, 2016, doi: 10.1016/j.drudis.2016.04.009.

[26] S. Rojas, A. Arenas-Vivo, and P. Horcajada, “Metal-organic frameworks: A novel platform for combined advanced therapies,” *Coord Chem Revi* vol. 388, pp. 202–226, 2019, doi: 10.1016/j.ccr.2019.02.032.

[27] T. D. Agboola and M. A. Bisi-Johnson, “Occurrence of Listeria monocytogenes in irrigation water and irrigated vegetables in selected areas of Osun State, Nigeria,” *Sci Afr*, vol. 19, 2023, doi: 10.1016/j.sciaf.2022.e01503.

[28] X. Fan, J. B. Gurtler, and J. P. Mattheis, “Possible sources of Listeria monocytogenes contamination of fresh-cut apples and antimicrobial interventions during antibrowning treatments: A Review,” *J Food Prot*, vol. 86, 2023, doi: 10.1016/j.jfp.2023.100100.

[29] M. E. Doyle, J. Archer, C. W. Kaspar, and R. Weiss, “Human Illness Caused by E . coli O157 : H7 from Food and Non-food Sources,” *FRI Briefings*, pp. 1–37, 2006, [Online]. Available: http://fri.wisc.edu/docs/pdf/FRIBrief_EcoliO157H7humanillness.pdf.

[30] C. B. Liu, Y. N. Gong, Y. Chen, and H. L. Wen, “Self-assembly and structures of new transition metal complexes with phenyl substituted pyrazole carboxylic acid and N-donor co-ligands,” *Inorg Chim Acta*, vol. 383, pp. 277–286, 2012, doi: 10.1016/J.ICA.2011.11.015.

[31] J. H. Jo, H. C. Kim, S. Huh, Y. Kim, and D. N. Lee, “Antibacterial activities of Cu-MOFs containing glutarates and bipyridyl ligands,” *Dalton Trans*, vol. 48, pp. 8084–8093, 2019, doi: 10.1039/c9dt00791a.

4. Conclusiones y perspectivas

4.1 Conclusiones

Los resultados de esta investigación muestran el potencial de los compuestos de coordinación como agentes antibacterianos. El uso de aminoácidos mejora sus características biológicas; sin embargo, el uso de coligandos ayuda a sintetizar compuestos más estables lo que permite ampliar las aplicaciones de los compuestos a sistemas no biológicos. Los resultados de esta tesis pueden incorporarse a matrices de alto valor biológico en tratamientos contra bacterias resistentes a antibióticos de amplio espectro, en material hospitalario para la fabricación de instrumentos con propiedades antibacterianas o en la industria alimentaria para mantener la inocuidad de los alimentos. En resumen, las principales conclusiones de este trabajo son:

- El uso de aminoácidos como ligandos en compuestos de coordinación es una estrategia eficiente para sintetizar compuestos con alta actividad biológica, sin embargo, para la glicina, aunque es el aminoácido más sencillo, su naturaleza no quiral impide la configuración espacial de compuestos 2D o 3D. Esto es problemático cuando los ligandos auxiliares o coligandos son muy grandes generando impedimentos estéricos, que ocasiona compuestos poco estables.

- Al usar coligandos como ácidos dicarboxílicos, lo ideal es que tengan cadenas largas que permitan un correcto plegamiento para formar compuestos altamente cristalinos y porosos de alta área superficial. Si el coligando es muy pequeño, los compuestos son densos lo que impide la correcta difusión de los iones encargados

de la actividad antibacteriana. Sin embargo, si la necesidad son compuestos estables a altas temperaturas, estos coligandos son ideales.

- La síntesis de compuestos con ácido oxálico y alanina presentó inconvenientes, la tendencia de la alanina a rotar se ve impedida por la unión con el ácido oxálico, los compuestos sintetizados con este ácido dicarboxílico son más rígidos y se fracturan perdiendo estabilidad rápidamente.

- La actividad antibacteriana de los compuestos sintetizados es comparable con la de los compuestos sintetizados por otros autores; la mayor actividad se presentó contra los géneros Listeria y E-Coli. Los compuestos con cobre necesitan mínimo 20 ppm para generar inhibición mientras que los compuestos con níquel necesitan entre 5 y 10 ppm para generar inhibición.

4.2 Perspectivas

La amplia gama de aminoácidos y coligandos con los que se puede seguir explorando la síntesis de compuestos de coordinación basados en estas biomoléculas es muy extensa, las aplicaciones no se limitan a propiedades antibacterianas, muchos de estos compuestos tienen aplicaciones prometedoras en la biorremediación de aguas contaminadas, en la captación de gases de efecto invernadero e incluso en terapias contra enfermedades graves. En la actualidad es común encontrar como ligandos biomoléculas cada vez más complejas, desde proteínas hasta péptidos pueden ser usados para sintetizar compuestos de coordinación con aplicaciones en la medicina; sin embargo, los aminoácidos son mucho más sencillos de manipular y los resultados son alentadores. Controlar la dimensionalidad es un paso crítico en la síntesis de compuestos basados en aminoácidos, es de gran importancia que el aminoácido sea aromático ya que estos forman más fácilmente compuestos 2D y 3D que son estables y pueden ser redes supramoleculares soportadas por interacciones fuertes y estables.

Un paso posterior a esta investigación sería la elucidación estructural por rayos X monocristal como un posible trabajo a seguir en los grupos de investigación participantes de este proyecto.