

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Síntesis y estudio de la estructura cristalina de complejos de cobre y níquel de enalapril.

Lizeth Pabón González

Trabajo de grado para obtener el título de Químico

Director

José Antonio Henao Martínez

Doctor en Química Aplicada

Codirector

Robert Antonio Toro Hernández

Doctor en Química Aplicada

Universidad Industrial de Santander

Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE)

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2020

Agradecimientos

Agradezco en primer lugar a Dios por sus infinitas bendiciones, por guiar siempre mi camino y colocar las personas indicadas, que han permitido alcanzar este sueño.

A mis padres Príncipe Pabón y Victoria González, por haberme dado la oportunidad de formarme en esta universidad, por su apoyo incondicional, esfuerzo, paciencia, dedicación y por todos sus consejos. La fuerza y la fe de mi padre durante el último año de su vida me dieron una nueva apreciación del significado y la importancia de hacer las cosas con amor.

A mi familia por su comprensión, sus consejos, el apoyo que me brindaron durante toda mi carrera, enseñarme que los desafíos son los que hacen la vida interesante y sobrellevarlos nos fortalece como persona. A mi hermana Melissa Pabón y a Esteban Londoño por su infinita paciencia y apoyo incondicional.

A mi director José Antonio Henao Martínez por confiar en mí y por permitirme ser parte del Grupo de Investigación en Química Estructural (GIQUE). Gracias por su paciencia, orientación, amabilidad y aporte científico.

A mi codirector Robert Antonio Toro Hernández agradezco que, con su sabiduría, conocimiento, su infinita paciencia, apoyo y sus sabios consejos, me motivara a desarrollarme como persona y profesional, haciendo de mí una persona más fuerte, responsable y puntual.

A todos los miembros del GIQUE que aportaron en mi formación profesional. A Angie Paola Tamayo y Cristian Camilo Rojas por su inmensa colaboración en todo momento, sus consejos y por enseñarme que no debemos complicarnos sino buscar soluciones. A Elder Díaz, Jonathan José Ramírez

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

y Cristian Camilo Álvarez por su colaboración, su amistad y por los conocimientos transmitidos. A Vanessa Serrano por su apoyo y por enseñarme que siempre se deben aprovechar al máximo cada instante de la vida.

A Giselle Carolina y Manuel Roa por enseñarme a ver las cosas desde otra perspectiva, siempre viendo el lado positivo, por su voz de aliento y gratos consejos en las charlas a la hora del coffee break.

A mis amigas Alejandra Guerrero, Paula Uribe, Laura Alejandra Díaz y Laura González, por su amistad incondicional, por enseñarme a valorar lo que tenemos y las oportunidades que Dios coloca en nuestro camino, por estar en el momento más difícil de mi vida apoyándome y bríndame fortaleza para seguir adelante.

A la Vicerrectoría de Investigación y Extensión, al laboratorio de Rayos X y al laboratorio de instrumentación Química de la universidad Industrial de Santander por todos los servicios, asesorías y atención prestada.

A la Universidad Industrial de Santander, a todos los profesores y compañeros que hicieron este proceso enriquecedor a nivel personal y profesional.

A todos ustedes, los quiero y admiro mucho, les deseo éxitos en sus vidas y siempre los llevaré en mi corazón.

Tabla de contenido

Introducción	18
1. Marco Teórico.....	23
1.1. Hipertensión.....	23
1.2. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.....	26
1.3. Biodisponibilidad.....	29
1.4. Maleato de enalapril.....	30
1.5. Metalofármacos	31
1.6. Funciones del Cobre y Níquel en el organismo.....	36
1.6.1. Características del Cobre	36
1.6.2. Características del Níquel	38
2. Antecedentes.....	39
3. Hipótesis	50
4. Objetivos.....	51
4.1. Objetivo General.....	51
4.2. Objetivos Específicos.....	51
5. Técnicas de Caracterización	52
5.1. Caracterización por espectroscopía Infrarroja	52
5.2. Caracterización por espectroscopía UV-Vis.....	52
5.3. Difracción de rayos-X.....	53
5.3.1. Caracterización por Difracción de Rayos-X de Muestras Policristalinas.....	53
5.3.2. Caracterización por difracción de rayos X de monocristal.....	54

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

5.4. Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).....	55
6. Metodología	56
6.1. Caracterización de la materia prima	56
6.2. Extracción del ion maleato.....	57
6.2.1. Obtención del enalapril y formación del enalaprilato.....	57
6.3. Procedimiento No.1: Síntesis de los complejos de ENA-Cu y ENA-Ni	58
6.4. Procedimiento No.2: Síntesis de los complejos de ENATO-Cu y ENATO-Ni.....	61
6.5. Solubilidad.....	64
7. Resultados.....	65
7.1. Caracterización de la Materia Prima Maleato de enalapril.....	65
7.1.1. Análisis por Espectroscopia ATR-IR del Maleato de Enalapril	65
7.1.2. Análisis Térmico TGA-DSC del Maleato de Enalapril	69
7.1.3. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo del Maleato de Enalapril.....	70
7.2. Obtención del enalapril y formación del enalaprilato.....	74
7.3. Síntesis de los complejos de Cu-Enalapril empleando la metodología No.1	76
7.4. Síntesis de los complejos de Ni-Enalapril empleando la metodología No.1	80
7.4.1. Análisis por Espectroscopia ATR-IR del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a	82
7.4.2. Análisis Térmico TGA-DSC del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a	85
7.4.3. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a	89
7.5. Síntesis de los complejos de Cu-Enalapril empleando la metodología No.2	92
7.5.1. Análisis de los resultados obtenidos para el Complejo de Cu-Enalaprilato en el ensayo No.1	93
7.5.2. Análisis de los resultados obtenidos para el Complejo de Cu-Enalaprilato por la metodología No.2 en el ensayo No.2.	120

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

7.6. Comparación de las estructuras de los complejos <i>I</i> y <i>II</i>	142
7.7. Ensayos de solubilidad termodinámica.....	146
7.8. Síntesis de los complejos de Ni-Enalaprilato empleando la metodología No.2.	150
8. Conclusiones.....	152
9. Recomendaciones.....	154
10. Divulgación de Resultados.....	155
Bibliografía.....	158

Lista de Tablas

Tabla 1 Clasificación de la presión arterial.....	25
Tabla 2 Parámetros farmacocinéticos de los IECA tomada de (Díaz Maroto, 2013).....	29
Tabla 3 Algunos metalo-farmacos utilizados en medicina (Krosniak et al., 2013; Ruiz-Azuara & E. Bravo-Gómez, 2010; Sabina & Peter, 2009).....	35
Tabla 4 Etapas de los estudios clínicos a los medicamentos.	35
Tabla 5 Bandas características del espectro IR del maleato de enalapril.	68
Tabla 6 Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción del maleato de enalapril con los parámetros asignados.....	73
Tabla 7 Bandas características del espectro IR del enalapril y enalaprilato.	76
Tabla 8 Resultados obtenidos con la metodología No. 1. para los complejos de Cu-Enalaprilato.	77
Tabla 9 Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción del maleato de enalapril con los parámetros asignados.....	79
Tabla 10 Resultados obtenidos con la metodología No.1 para los complejos de Ni-Enalaprilato.	81
Tabla 11 Bandas características del espectro IR del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a.....	85
Tabla 12 Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción del complejo de Ni-Enalapril con los parámetros asignados.....	92
Tabla 13 Resultados obtenidos con la metodología No.2 para los complejos de Cu-Enalaprilato.	93
Tabla 14 Bandas características del espectro IR del complejo de Cu-Enalaprilato del ensayo No. 1.....	96
Tabla 15 Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción del complejo de Cu-Enalaprilato con los parámetros asignados.	102
Tabla 16 Parámetros cristalográficos y condiciones del registro de datos del complejo de cobre.....	103

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Tabla 17 Comparación de los parámetros de la celda unidad obtenida por polvo y monocristal para el complejo de Cu-Enalaprilato.	104
Tabla 18 Parámetro de asimetría del Anillo A (anillo de cinco miembros) de la molécula del complejo I.	109
Tabla 19 Parámetro de asimetría del anillo B para las dos contribuciones del desorden (anillo de cinco miembros) de la molécula del complejo I.	109
Tabla 20 Parámetros de asimetría del anillo C (anillo de seis miembros) de la molécula del complejo I.	110
Tabla 21 Parámetros de asimetría del anillo D (anillo de seis miembros) de la molécula del complejo I.	110
Tabla 22 Enlaces de hidrógenos presentes en la estructura del complejo I.	113
Tabla 23 Parámetros geométricos de las interacciones de tipo X-H... π , presentes en el complejo I....	119
Tabla 24 Bandas características del espectro IR del complejo de Cu-Enalaprilato del ensayo No. 2....	122
Tabla 25 Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción del complejo de Ni-Enalapril con los parámetros asignados.	127
Tabla 26 Parámetros cristalográficos y condiciones del registro de datos del complejo de cobre.	128
Tabla 27 Comparación de los parámetros de la celda unidad obtenida por polvo y monocristal para el complejo de Cu-Enalaprilato.	129
Tabla 28 Parámetro de asimetría del Anillo A (anillo de cinco miembros) para la molécula del complejo II.	132
Tabla 29 Parámetro de asimetría del anillo B para las dos contribuciones del desorden (anillo de cinco miembros) para la molécula del complejo II.	132

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Tabla 30 Parámetro de asimetría del Anillo C (anillo de seis miembros) para la molécula del complejo II.....	133
Tabla 31 Parámetro de asimetría del Anillo D (anillo de seis miembros) para la molécula del complejo II.....	133
Tabla 32 Enlaces de hidrógenos presentes en la estructura del complejo (II).....	137
Tabla 33 Parámetros geométricos de las interacciones de tipo X-H··· π , presentes en el complejo (II).	141
Tabla 34 Valores de absorbancia.....	148
Tabla 35 Solubilidad del maleato de enalapril, enalaprilato y de los complejos Cu-Enalaprilato (I y II).	149
Tabla 36 Resultados obtenidos con la metodología No.2 para los complejos de Ni-Enalaprilato.	151

Lista de Figuras

Figura 1 Diagrama molecular del enalapril.	20
Figura 2 Diagrama molecular del enalaprilato diácido.....	21
Figura 3 Esquema del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	24
Figura 4 Diagrama de las reacciones del sistema renina-angiotensina y los IECA.....	27
Figura 5 Diagrama molecular de algunos IECA II.	28
Figura 6 Diagrama molecular del cis-platino.....	32
Figura 7 Diagrama molecular del carboplatino.	33
Figura 8 Diagrama molecular del bis-maltolato-oxovanadio (IV).	33
Figura 9 Diagrama molecular la vitamina B12.....	34
Figura 10 Diagrama molecular del lisinopril.....	40
Figura 11 Diagrama molecular del nadolol y labetalol.....	42
Figura 12 Diagrama molecular propuesto para el complejo mononuclear Cu- nadolol.....	43
Figura 13 Diagrama molecular propuesto para el complejo dinuclear Cu- nadolol.....	43
Figura 14 Diagrama molecular del complejo binuclear y mononuclear de atenolol tomada de (Zaid et al., 2015).	44
Figura 15 Diagrama molecular de los complejos de La(III), Ce(III) y Sm(III) con maleato de enalapril.	45
Figura 16 Diagrama molecular de los complejos de Y (III) con maleato de enalapril.....	46
Figura 17 Diagrama de la estructura cristalina del complejo de enalapril-Zn (a) Fase I (b) Fase II. Adaptado de (De Souza et al., 2014).	47
Figura 18 Diagrama molecular de la dicetopiperazina.	49

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Figura 19 Diagrama molecular del losartán y Irbesartán.....	50
Figura 20 (a) Espectrómetro ALPHA II FT-IR. (b) Espectrómetro UV-2401 PC SHIMADZU.	52
Figura 21 (a) Difractómetro de Rayos-X BRUKER D8 ADVANCE. (b) Difractómetro de Rayos-X marca RIGAKU modelo XtaLab P200.....	54
Figura 22 Equipo de TGA-DSC NETZSCH STA 449 F3 Júpiter.....	56
Figura 23 Esquema de la reacción de la hidrólisis del éster del enalapril.	58
Figura 24 Estructura propuesta para los complejos de ENA-Cu y ENA-Ni con ligandos coordinados de forma bidentada para el procedimiento No.1.....	60
Figura 25 Estructura propuesta para los complejos de ENA-Cu y ENA-Ni con ligandos coordinado de forma monodentados para el procedimiento No.1.....	60
Figura 26 Diagrama del procedimiento No. 1.	61
Figura 27 Estructuras propuestas para los complejos de ENA-Cu y ENA-Ni obtenidos por la metodología No.2.....	63
Figura 28 Diagrama del procedimiento No. 2.	64
Figura 29 Estructura molecular del maleato de enalapril.	66
Figura 30 Espectro IR del maleato de enalapril.....	67
Figura 31 TGA registrado para el maleato de enalapril.....	69
Figura 32 DSC registrado para el maleato de enalapril.	70
Figura 33 Patrón de Difracción de Rayos X del maleato de enalapril.....	71
Figura 34 Comparación del perfil de patrón de difracción de rayos X del maleato de enalapril (Rojo) contra el patrón de difracción reportado en la PDF-4 con la tarjeta No. 00-042-1865 (Azul).	72

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Figura 35 Descomposición del patrón de difracción del maleato de enalapril. El difractograma experimental (Rojo) y el calculado (Azul). La línea Gris representa la diferencia entre los dos patrones.	73
Figura 36 Espectros IR del maleato de enalapril, enalapril y enalaprilato.	75
Figura 37 Patrón de difracción para el producto del ensayo No.1.....	78
Figura 38 Descomposición del patrón de difracción del producto del ensayo No. 1. El difractograma experimental (Rojo) y el calculado (Azul). La línea Gris representa la diferencia entre los dos patrones.	79
Figura 39 Espectro IR del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a.....	84
Figura 40 Producto de coordinación para el complejo Ni-Enalapril obtenido en el ensayo No. 3a.	85
Figura 41 Termograma TGA del ensayo No. 3a.....	86
Figura 42 Termograma DSC del producto 3a.....	87
Figura 43 Espectros ATR-IR del API del complejo de Ni-enalapril (3a) en un intervalo de temperatura de 50-120°C.....	88
Figura 44 Espectros ATR-IR del complejo de Ni-enalapril (3a) a las temperaturas de 50-120°C.	89
Figura 45 Patrón de Difracción de Rayos X del complejo de Ni-Enalapril.....	90
Figura 46 Comparación de los perfiles de difracción de Rayos X del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a, del maleato de enalapril y del hidróxido de níquel.	90
Figura 47 Descomposición del patrón de difracción del complejo de Ni-Enalapril. El difractograma experimental (Rojo) y el calculado (Azul). La línea Gris representa la diferencia entre los dos patrones.	91
Figura 48 Comparación de los espectros IR del complejo I y el enalaprilato.	96
Figura 49 Espectro UV-Visible del enalaprilato.....	97

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Figura 50 Espectro UV-Visible del complejo I.	98
Figura 51 Diagrama de niveles energéticos del Cu (II) de configuración d^9 con geometría pirámide base cuadrada.	99
Figura 52 Patrón de Difracción de Rayos X del complejo de Cu-Enalaprilato I.	100
Figura 53 Comparación de los perfiles de difracción de Rayos X del complejo I y del maleato de enalapril.	101
Figura 54 Descomposición del patrón de difracción del complejo I. El difractograma experimental (Rojo) y el calculado (Azul). La línea Gris representa la diferencia entre los dos patrones.	102
Figura 55 Representación gráfica de la unidad asimétrica del complejo I.	105
Figura 56 Comparación de las moléculas 1 y 2 de enalaprilato de la unidad asimétrica.	106
Figura 57 Interacciones del centro metálico, pirámide base cuadrada.	107
Figura 58 Unidad asimétrica del complejo (I).	108
Figura 59 Proyección a lo largo del eje a del complejo de cobre (I).	111
Figura 60 Proyección a lo largo del eje b del complejo de Cobre (I).	112
Figura 61 Proyección a lo largo del eje c del complejo de cobre I.	112
Figura 62 Enlace intramolecular presente en la estructura del complejo I.	113
Figura 63 Enlace de hidrógeno O4-HA...O11 presente en la estructura del complejo I.	115
Figura 64 Enlaces de hidrógenos O4-H...O13 y los formados por el ion nitrato en la estructura del complejo I.	116
Figura 65 Enlaces de hidrógeno O1-HF...O5 y O1-HG...O8 presentes en la estructura del complejo I.	117
Figura 66 Enlaces de hidrógeno O16A-H5BA...O9 y C35-HK...O17A presentes en la estructura del complejo I.	118

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Figura 67 Interacciones X-H... π presentes en la estructura del complejo I.	119
Figura 68 Comparación de los espectros IR del complejo II, complejo I y el enalaprilato.	121
Figura 69 Espectro UV-Visible del complejo II.	123
Figura 70 Patrón de Difracción de Rayos X del complejo II.	124
Figura 71 Comparación de los perfiles de difracción de Rayos X del complejo II y del maleato de enalapril.	125
Figura 72 Comparación de los perfiles de difracción de Rayos X del complejo (I) y (II).	125
Figura 73 Descomposición del patrón de difracción del complejo II. El difractograma experimental (Rojo) y el calculado (Azul). La línea Gris representa la diferencia entre los dos patrones.	126
Figura 74 Representación gráfica de la unidad asimétrica del complejo II.	129
Figura 75 Comparación de las moléculas 1 y 2 de enalaprilato de la unidad asimétrica del complejo II.	130
Figura 76 Unidad asimétrica del complejo II.	131
Figura 77 Interacciones del centro metálico, pirámide base cuadrada.	134
Figura 78 Proyección a lo largo del eje a del complejo de cobre (II).	135
Figura 79 Proyección a lo largo del b del complejo de Cobre (II).	135
Figura 80 Proyección a lo largo del eje c del complejo de cobre (II).	136
Figura 81 Cadenas helicoidales a lo largo de b formado por los enlaces de hidrógeno O4-H4B...O11, O18-H18A...O10 y O18-H18B...O8.	138
Figura 82 Enlaces de hidrógeno entre el nitrato y el agua de coordinación e hidratación. Las moléculas del complejo se muestran en transparencia para mejor comprensión.	139
Figura 83 Cadenas helicoidales a lo largo de a formado por los enlaces de hidrógeno C11-H11...O17, O17-H17A...O16 y O16-H16C...O9.	140

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Figura 84 Interacciones presentes en la estructura del complejo II.	141
Figura 85 Comparación del complejo I (magenta) y el complejo II (verde).	142
Figura 86 Comparación de los empaquetamientos de los complejos I y II vistos: a) a lo largo del eje a, b) a lo largo del eje b y c) a lo largo del eje c.	143
Figura 87 Comparación de la forma de empaquetamientos de las moléculas de nitrato y agua en ambos complejos.	144
Figura 88 Representación de los parámetros geométricos para la formación de un enlace de hidrógeno.	145
Figura 89 Comparación de los patrones de polvo calculados de los complejos I y II.	146
Figura 90 Curva de calibración del maleato de enalaprilato.	147
Figura 91 Curva de calibración para el estudio de solubilidad del enalaprilato y los complejos Cu-Enalaprilato.	147

Resumen

Título: SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA CRISTALINA DE COMPLEJOS DE COBRE Y NÍQUEL DE ENALAPRIL.*

Autor: LIZETH PABÓN GONZÁLEZ.**

Palabras Clave: Complejos Metálicos, Enalapril, Enalaprilato, Difracción de Rayos-X de monocristal y Muestras Policristalinas, Enlace de Hidrogeno.

Descripción: La hipertensión es una afección en la cual la presión en los vasos sanguíneos es continuamente alta. Los fármacos que más se emplean para controlar esta enfermedad son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-I (IECA). Los IECA más destacados en los últimos años son el captopril, benazepril, lisinopril y enalapril. El profármaco de enalapril es un potente inhibidor oral de acción prolongada de la ECA, que reduce las concentraciones plasmáticas de angiotensina II y aldosterona, que son las que ocasionan la tensión alta, sin embargo, el material activo es el enalaprilato que resulta ser poco absorbido oralmente motivo por el cual se comercializa en su forma de sal. Una alternativa para mejorar algunas propiedades de los fármacos antihipertensivos es mediante la formación de complejos metálicos de coordinación de níquel y cobre porque son más estables. En las bases de datos *CSD* y *PDF-4/Organics* se encuentra el reporte de un estudio de complejos de enalapril coordinados con el Zn^{+2} , pero no se encuentran reportes de estudios de complejación con níquel y cobre. Este trabajo se basa en la síntesis y caracterización de complejos de cobre y níquel con enalapril en medio ligeramente ácido, neutro y básico. Las diferentes síntesis dieron como resultado la formación de complejos de Ni-Enalapril y de Cu-Enalaprilato. Para los complejos de Ni-Enalapril se producen solo materiales en forma de polvo y para los complejos de Cu-Enalaprilato se obtuvieron cristales de buena calidad que permitieron realizar el análisis por difracción de rayos-X de monocristal. Los complejos de Cu-Enalaprilato son binucleares, el material cristaliza en una celda ortorrómbica con grupo espacial $P2_12_12_1$ y presentan mejor solubilidad que el maleato de enalapril y el enalaprilato. Todos los productos obtenidos se caracterizaron por espectroscopia infrarroja (IR), análisis térmicos TGA-DSC y las técnicas de difracción de rayos-X.

* Trabajo de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: José Antonio Henao Martínez, PhD en Química. Codirector: Robert Antonio Toro Hernández, PhD en Química Aplicada.

Abstract

Title: SYNTHESIS AND STUDY OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF COPPER AND NICKEL COMPLEXES FROM ENALAPRIL *

Author: LIZETH PABÓN GONZÁLEZ.**

Key Words: Metal Complexes, Enalapril, Enalaprilat, Single Crystal X-Ray Diffraction and Polycrystalline Samples, Hydrogen Bonding.

Description: Hypertension is a condition in which the pressure in the blood vessels is continuously high. The drugs most used to control this disease are angiotensin-I converting enzyme (ACE) inhibitors. The most prominent ACEIs in recent years are captopril, benazepril, lisinopril and enalapril. The prodrug of enalapril is a potent oral long-acting ACE inhibitor, which reduces plasma concentrations of angiotensin II and aldosterone, which are the cause of high blood pressure, however, the active material is enalaprilat, which turns out to be poorly absorbed orally, which is why it is marketed in its salt form. An alternative to improve some properties of antihypertensive drugs is through the formation of metal coordination complexes of nickel and copper because they are more stable. In the CSD and PDF-4 / Organics databases there is a report of a study of enalapril complexes coordinated with Zn^{+2} , but no reports of complexation studies with nickel and copper are found. This work is based on the synthesis and characterization of enalapril copper-nickel complexes in slightly acidic, neutral and basic medium. The different syntheses resulted in the formation of Ni-Enalapril and Cu-Enalaprilat complexes. For the Ni-Enalapril complexes, only materials are produced in powder form and for the Cu-Enalaprilat complexes, good quality crystals were obtained that allowed the analysis by single crystal X-ray diffraction. Cu-Enalaprilat complexes are binuclear, the material crystallizes in an orthorhombic cell with space group $P2_12_12_1$, and they present better solubility than enalapril maleate and enalaprilat. All the products obtained were characterized by infrared spectroscopy (IR), TGA-DSC thermal analysis and X-ray diffraction techniques.

* Degree Work

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: José Antonio Henao Martínez, PhD en Química. Codirector: Robert Antonio Toro Hernández, PhD en Química Aplicada.

Introducción

La tensión arterial elevada es un trastorno que causa aproximadamente la mitad de todos los fallecimientos por accidente cerebrovascular o cardiopatía a nivel mundial, causando anualmente aproximadamente 9,4 millones de muertes, según la organización mundial de la salud. En el año 2008, se diagnosticó con hipertensión aproximadamente al 40% de los adultos mayores de 25 años y el número de personas afectadas se incrementó sustancialmente desde 1980 hasta 2008 en 400 millones de personas. (Organización Mundial de la Salud, 2010).

La máxima prevalencia de hipertensión se registró en países de extrema pobreza, con un 50% de los adultos mayores de 25 años, mientras que en países desarrollados o en vía de desarrollo fue del 35%. Estos valores se han incrementado debido a factores que estimulan la probabilidad de padecer esta enfermedad, entre los que se encuentran el consumo de tabaco, una dieta poco saludable, el uso excesivo del alcohol, la inactividad física, la exposición a un estrés permanente, así como la obesidad, el colesterol alto y la diabetes (Organización Mundial de la Salud, 2014).

La hipertensión se presenta cuando el corazón trabaja con más fuerza todo el tiempo por lo que se incrementa la frecuencia de los latidos cardíacos y el bombeo de sangre a los vasos sanguíneos, por lo tanto, aumenta el volumen de sangre expulsado en cada latido. Por consiguiente es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión permanentemente alta y esto ocasiona daños irreversibles en ellos. Las arterias son una clase de vasos sanguíneos encargados de transportar la sangre con oxígeno y otros nutrientes desde el corazón a todos los órganos y estos son los más afectados cuando se presenta esa enfermedad.

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

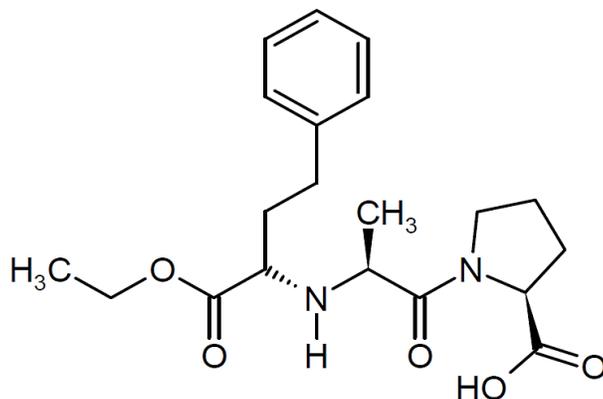
Los fármacos más empleados en el tratamiento de hipertensión son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que catalizan la proteólisis de la angiotensina I al vasopresor angiotensina II, estabilizando la tensión arterial. Los IECA como el captopril, benazepril, lisonopril y enalapril han sido ampliamente estudiados y utilizados en los últimos años para el tratamiento de esta enfermedad. Estos fármacos no tienen grandes diferencias en el campo terapéutico, solo presentan discrepancias en la farmacocinética (Cossio et al., 2007).

Los IECA son los fármacos más empleados en los tratamientos de hipertensión debido a que no interfieren en el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y el ácido úrico, se pueden emplear en personas que están bajo tratamientos crónicos de diabetes, hiperlipidemia y en gota (Díaz Maroto, 2013).

El enalapril (Figura 1) actualmente es uno de los IECA más utilizados para tratar la hipertensión debido a que no presenta un radical sulfhidrilo en su molécula que causa efectos adversos; aunque estos son más efectivos, tienen muy baja biodisponibilidad. El enalapril tiene en su estructura un grupo éster que lo hace inestable y susceptible a degradación, se empieza a descomponer a temperaturas superiores a 50°C por lo que se emplea como sal maleato, siendo de esta forma más estable (Fernández Oropesa & Gallego Fernández, 1995).

Figura 1

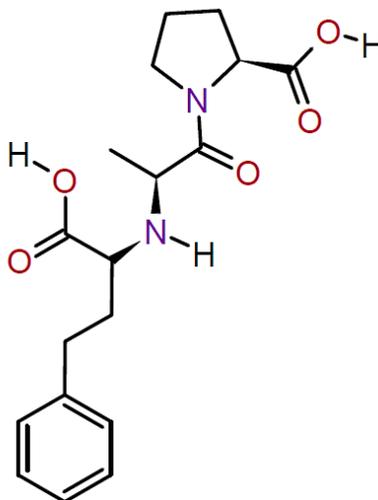
Diagrama molecular del enalapril.



El maleato de enalapril es un profarmaco del enalaprilato diácido (EnH₂, Figura 2). El EnH₂ es el compuesto que presenta la actividad farmacológica pero es poco absorbido oralmente por lo que se comercializa como maleato de enalapril. Solo el 80% del ingrediente farmacéuticamente activo (Maleato de enalapril) se absorbe en el tracto gastrointestinal y sus máximas concentraciones plasmáticas se obtienen en una hora, luego se hidroliza en el hígado a enalaprilato. Las máximas concentraciones plasmáticas de enalaprilato se alcanzan luego de aproximadamente 3 a 4 horas, con un efecto terapéutico completo después de haber sido ingerido el medicamento; motivo por el cual la acción hemodinámica puede durar aproximadamente 12 horas (Sweetman et al., 2009; USP The United States Pharmacopeial Convention, 2015). Esto hace que la farmacocinética del compuesto sea compleja y larga provocando que su biodisponibilidad sea baja.

Figura 2

Diagrama molecular del enalaprilato diácido.



Recientemente, la complejación con centros metálicos se ha utilizado a menudo para influir en procesos biológicos que dependen del metal, al mismo tiempo, muchos fármacos se comportan como ligandos, coordinando a biometales como Co (II), Ni (II), Cu (II) y Zn (II) que afectan su homeóstasis. Por lo tanto, se puede suponer que la acción de algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades dependientes de metales puede explicarse por este motivo (Sweetman et al., 2009; Zaid et al., 2015). La hipertensión arterial representa un buen ejemplo, siendo sensible a los niveles de concentración de cobre y zinc. Los β -bloqueantes están entre los fármacos más utilizados en el tratamiento de diversos trastornos cardiovasculares, como la angina de pecho, la arritmia cardíaca y la hipertensión, por lo que se han llevado a cabo diversos estudios sobre su complejación como por ejemplo con zinc.

Los complejos de cobre y níquel de enalapril o enalaprilato son una posibilidad para mejorar el perfil farmacocinético del ingrediente farmacéuticamente activo (IFA). Estos complejos pudieran tener

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

una mayor eficiencia y exhibir un efecto hemodinámico más alto, que puede influir en la homeóstasis del organismo, debido a que el organismo es más sensible a la concentración de al menos 15 elementos esenciales en los que se encuentran el cobre, el níquel y el cobalto.

El enalaprilato presenta múltiples sitios activos por los que se esperaría que coordine con ciertos metales. Souza y colaboradores, por ejemplo, sintetizaron complejos de enalaprilato con zinc (De Souza et al., 2014); a partir de esta información se podría sintetizar complejos con cobre y níquel que interactúen probablemente con el grupo amino o el grupo carboxilo presentes en la estructura del enalaprilato. La estructura de estos complejos depende de la relación molar metal-ligando, del radio del metal, de la basicidad del medio y del disolvente utilizado.

1. Marco Teórico

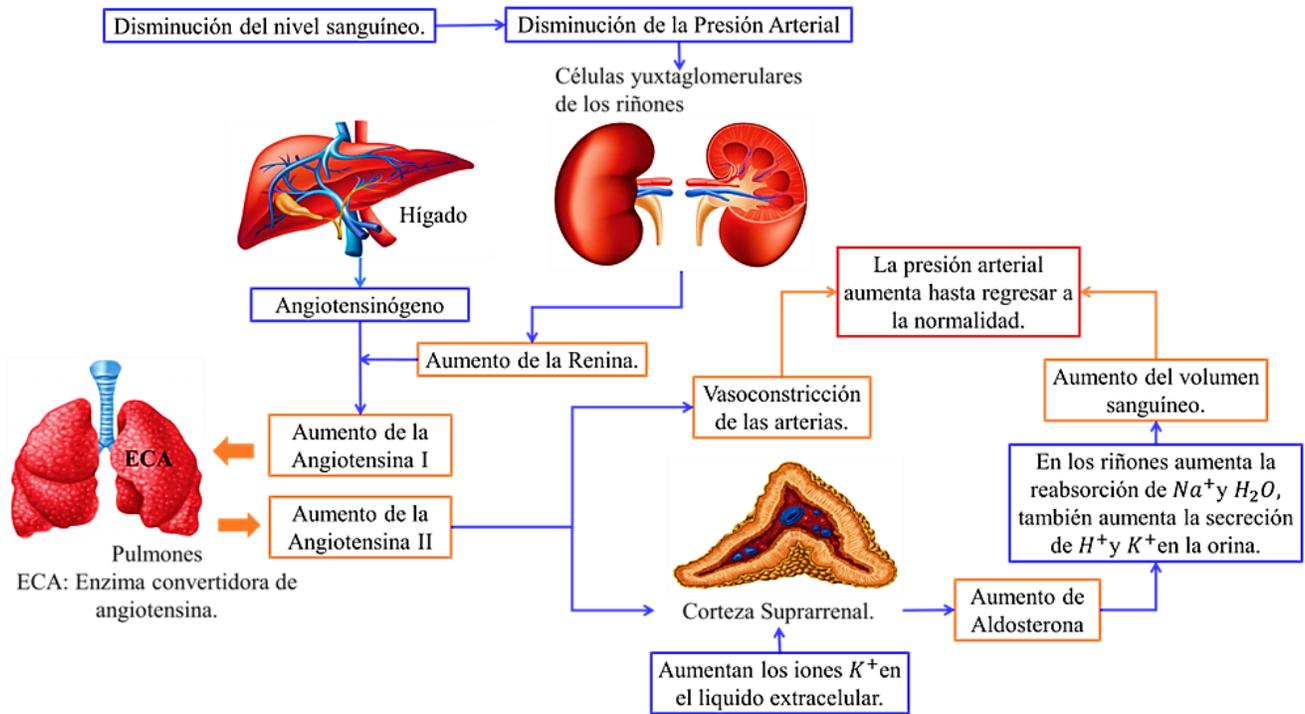
1.1. Hipertensión

La hipertensión causa alteraciones irreversibles en el corazón y en los vasos sanguíneos que pueden afectar otros órganos como el cerebro y los riñones, esto ocurre cuando la presión arterial es constantemente alta todo el tiempo. El principal perjudicado por esta enfermedad es el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Figura 3), un sistema hormonal en el que se llevan a cabo una cascada de reacciones que se encargan de controlar la presión arterial. La presión arterial alta provoca que este sistema trabaje con más frecuencia, aumentando la secreción de las hormonas renina, angiotensina y aldosterona, por lo tanto, se debe aumentar la eliminación de sal y agua por parte del riñón, induciendo una disminución del volumen sanguíneo y normalizando la presión.

Esta enfermedad debe ser controlada a tiempo para evitar daños irreversibles en nuestro organismo, que pueden desencadenar en un infarto de miocardio, hipertrofia ventricular y finalmente en una insuficiencia cardíaca. También puede provocar dilataciones (aneurismas) y zonas de debilidad en la pared vascular, lo que aumenta la probabilidad de obstrucción o ruptura, puede causar fugas de sangre hacia el cerebro y esto puede ocasionar accidentes cerebrovasculares, además, puede causar insuficiencia renal, ceguera, rotura de los vasos sanguíneos y deterioro cognitivo (Organización Mundial de la Salud, 2014).

Figura 3

Esquema del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.



Los factores que ayudan a desarrollar esta enfermedad son:

- ✚ La edad, ya que se pierde la flexibilidad en las grandes arterias principales y se vuelven rígidas, de modo que no pueden expandirse cuando el corazón bombea la sangre.
- ✚ La genética juega un papel importante en los pacientes que presentan hipertensión esencial.
- ✚ Los ambientes a los que frecuentemente se exponen las personas provocan sentimientos que alteran el organismo, tales como ambientes psicosociales adversos, ocasionan estrés, ansiedad, depresión y agresividad.

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

- ✚ La obesidad debido al excesivo aporte de calorías al cuerpo ocasiona una retención de sodio que provoca un aumento del volumen plasmático y gasto cardíaco.
- ✚ Los malos hábitos alimenticios provocan vasoconstricción e incrementan los líquidos en el sistema circulatorio.

La presión arterial se expresa mediante dos medidas, presión arterial sistólica y diastólica, la primera es la presión sanguínea cuando se expulsa sangre del corazón a las arterias y la segunda corresponde a la relajación del corazón cuando ya ha expulsado la sangre; en conclusión, las medidas de la presión arterial sistólica (mm Hg) y diastólica (mm Hg), nos indican la presión a la que está trabajando el corazón (Laura et al., 2007; Organización Mundial de la Salud, 2013). En la Tabla 1 se muestran cómo se clasifica la tensión arterial de acuerdo a estas medidas.

Tabla 1

Clasificación de la presión arterial.

Presión Arterial.	Presión Arterial Sistólica (mm Hg)	Presión Arterial Diastólica (mm Hg)
Optima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal-Alta	130-139	85-89
Hipertensión (leve) Fase I	140-159	90-99
Hipertensión (leve) Fase II	160-179	100-109
Hipertensión (leve) Fase III	180-209	110-119
Hipertensión (leve) Fase VI	>210	>120

Los tratamientos antihipertensivos requieren de modificaciones en el estilo de vida, como bajar el consumo de cloruro de sodio, alcohol, café, tabaco y hacer actividad física para que los fármacos como

los bloqueadores beta y alfa, diuréticos e IECA sean más efectivos y sólo sea necesario de la mínima dosis.

1.2. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

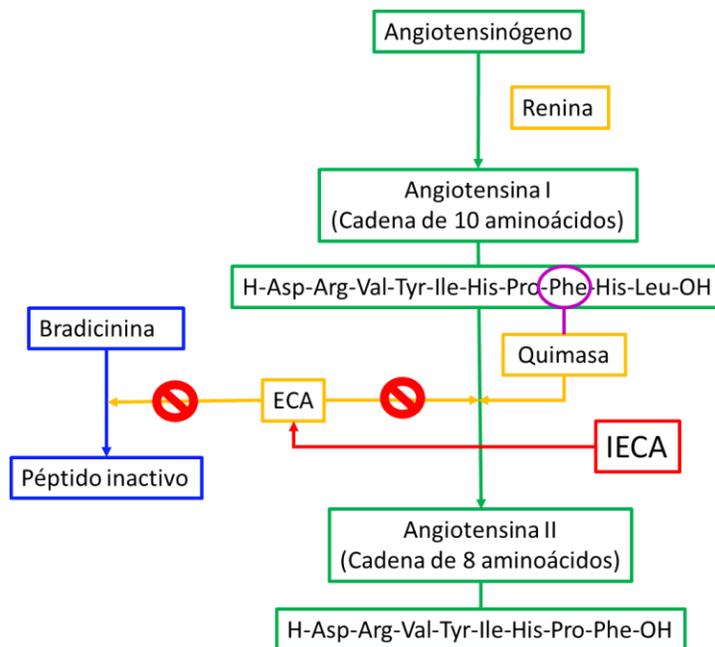
Los IECA actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (Figura 3), inhibiendo la enzima angiotensina convertasa (ECA) evitando la transformación de angiotensina I en angiotensina II, un octapéptido con actividad fuertemente vasoconstrictora, que desencadena una serie de reacciones en el organismo, entre las que se encuentra estimulación de la secreción de aldosterona en el sistema renal, incrementa la liberación de noradrenalina en las terminales nerviosas en el sistema nervioso simpático y disminuye su recaptación presináptica, todas estas reacciones produce un aumento del volumen sanguíneo ocasionando un aumento de la presión arterial. La ECA también participa catalizando la degradación de la bradicinina, la inhibición de este proceso incrementa la concentración de bradicinina que es una sustancia vasodilatadora, lo que hace más efectivos a los IECA. Por lo tanto, los IECA actúan a través de un doble mecanismo: Reduciendo los agentes vasopresores y aumentando los vasodilatadores, como se muestra en la Figura 4.

Las ventajas que presentan estos fármacos son que la disminución de la presión arterial no va acompañada de taquicardia, no provoca deshidratación y no interfieren en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y ácido úrico.

Los IECA son los tratamientos más empleados para tratar la hipertensión cuando se tienen diagnósticos como hipertensión esencial, hipertensión con complicaciones metabólicas (diabetes, hipercolesterolemia) e hipertensión con complicaciones cardiovasculares del tipo de insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal.

Figura 4

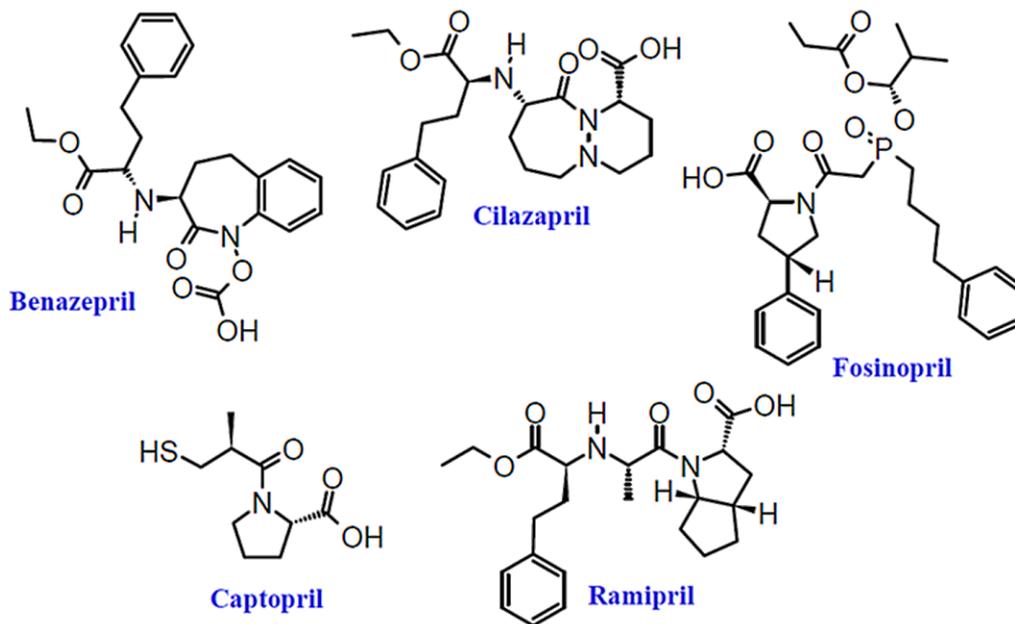
Diagrama de las reacciones del sistema renina-angiotensina y los IECA.



La inhibición de la ECA se lleva a cabo mediante la unión del fármaco con el átomo de Zn^{2+} de la enzima, formando un complejo que posteriormente se disocia. Las características de este proceso determinan la duración de la acción y la dosis, en la Tabla 2 se muestran los parámetros farmacocinéticos. Algunos de los IECA más utilizados se muestran en la Figura 5.

Figura 5

Diagrama molecular de algunos IECA II.



En general, estos fármacos se toleran adecuadamente en el organismo, se pueden administrar de manera segura en situaciones en las que la hipertensión va acompañada de otras enfermedades, pero en muy pocos casos puede presentar tos seca persistente no productiva y repetitiva en las noches, es más frecuente en las mujeres cuando ocurre esto son reemplazados por los ARA II.

Tabla 2

Parámetros farmacocinéticos de los IECA tomada de (Díaz Maroto, 2013).

IECA	Biodisponibilidad (%)	Tiempo máximo (horas)*	Unión pp (%)	Tiempo medio de eliminación (horas)	Vía principal de eliminación
Benazepril	30-45	1-2	95	Eliminación bifásica (2-22)	Renal
Captopril	60-70	1-2	25-30	2 (Captopril), 9-12 (Metabolitos)	Renal
Cilazapril	60	2	25-30	10	Renal
Enalapril	50-60	3-4	50-60	10-12	Renal
Espirapril	45	2-3	89	Eliminación bifásica (2-40)	Heces (51%), Renal (44%)
Fosinopril	30	3	>95	5-11	Heces y Renal (50%)
Lisinopril	30	6-7	10	11-12	Heces (60%), Renal (30%)
Perindropil	65	3-4	25-30	3-25	Renal
Quinalapril	60	2	95	2-25	Renal
Ramipril	50-60	3	56	Eliminación trifásica (4-50)	Renal

* Tiempo en alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas el fármaco o el metabolito activo.

1.3. Biodisponibilidad

La biodisponibilidad es la cantidad de fármaco que pasa inalterado al torrente sanguíneo para posteriormente fijarse a sus receptores diana y ejercer la acción farmacológica (Cossio et al., 2007). La concentración plasmática en sangre depende de la velocidad de liberación de las moléculas desde su forma farmacéutica, es decir, de la velocidad de disolución y de la velocidad de absorción. Los ingredientes farmacéuticamente activos (IFA) en estado sólido pueden emplearse en forma de sales, co-cristales, solvatos e hidratos. Además, pueden exhibir polimorfismo o estar presentes en la forma amorfa que suelen tener mayor solubilidad en medio acuoso que sus contrapartes cristalinas. Todas estas

modificaciones de los IFAs pueden presentar propiedades fisicoquímicas características y diferentes entre sí durante los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolización y eliminación; son estas diferencias las que producen alteraciones importantes en la eficacia del tratamiento (Prohens & Puigjaner, 2007).

1.4. Maleato de enalapril

El enalapril es uno de los IECA más utilizados en los tratamientos de hipertensión e insuficiencia cardiaca, se comercializa usualmente como maleato de enalapril y puede emplearse con buenos resultados en combinación con hidroclorotiazida y con antagonistas de aldosterona en los tratamiento de hipertensión (Conde et al., 2007).

El maleato de enalapril es un polvo blanco incoloro y presentan un punto de fusión entre 143-145° y posee un peso molecular es 492,53 g/mol. Este compuesto puede cristalizar en dos polimorfos (I y II), siendo la forma II ligeramente más estable termodinámicamente, aunque algunos estudios realizados con este principio activo han demostrado que la forma II sufre degradación a derivados de dicetopiperacina más fácilmente que la forma I. El maleato de enalapril Forma II cristaliza en el grupo $P2_12_12_1$, con parámetros de celda unidad de $a=33,9898(3)$ Å, $b=11,2109(1)$ Å, $c=6,64195(7)$ Å y $V=2530,96(5)$ Å³, en un sistema cristalino ortorrómbico y la Forma I cristaliza en el grupo $P2_1$, con parámetros de celda unidad de $a=11,224(4)$ Å, $b=6,645(2)$ Å, $c= 17,824(5)$ Å, $\beta=105,52(3)^\circ$ y $V=1280,9$ Å³, en un sistema cristalino monoclinico (Kiang et al., 2003; S. et al., 2004).

El maleato de enalapril es un profármaco del enalaprilato diácido (EnH_2), por lo que necesita ser hidrolizado por las esterasas hepáticas para pasar a su forma activa, el enalaprilato diácido no se vuelve a metabolizar por lo que su porcentaje de biodisponibilidad es del 50 al 60 %, este proceso hace

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

que su farmacocinética sea larga. El mecanismo de acción puede verse afectado si el paciente presenta insuficiencia hepática pero no se afecta por la presencia de alimentos en el estómago. Se sintetiza como profármaco para perfeccionar la dinámica de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación del medicamento con el fin de mejorar la biodisponibilidad, porque la administración del fármaco en su forma activa se absorbe poco en el tracto gastrointestinal, entonces su biodisponibilidad es baja y disminuye el efecto de inhibición.

El EnH₂ es el compuesto que presenta la actividad farmacológica, se halla en la sangre 1 hora después de la hidrólisis del enalapril en el hígado y empieza a disminuir la presión sanguínea. La concentración máxima se logra entre 3 y 4 horas, con un porcentaje de unión a la proteína plasmática de 50 al 60 %, pero el efecto máximo sobre la presión arterial se evidencia de 4 a 8 horas después de la hidrólisis. La inhibición de la ECA se lleva a cabo mediante la unión del grupo carboxilo del EnH₂ con el átomo de Zn²⁺ de la enzima, inhibiendo de forma competitiva, específica y reversible la enzima, es decir que forma un complejo de inhibición que posteriormente se disocia. La inhibición dura aproximadamente 18 horas y el efecto sobre la presión arterial persiste entre 18 a 28 horas. Se elimina por vía renal, la concentración plasmática del fármaco se reduce a la mitad de sus niveles máximos entre 10 a 12 horas. Teniendo en cuenta todo esto se determinó que la máxima cantidad que debe ser administrada a un paciente es de 10 - 20 mg 2 veces al día.

1.5. Metalofármacos

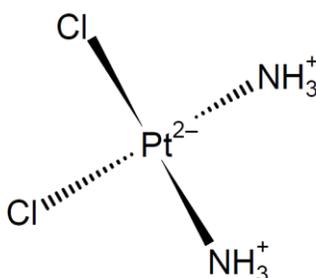
La química inorgánica en el área de la medicina aporta aspectos complementarios a los mecanismos bioquímicos y fisiológicos, ya establecidos por la química orgánica debido a las propiedades específicas que ofrecen los iones metálicos y a su capacidad de enlazarse covalentemente a

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

las biomoléculas. A partir de estos aportes, surge el crecimiento y desarrollo de la química bioinorgánica y la química inorgánica medicinal generando un fuerte impacto en diversas áreas de la ciencia y la tecnología. Los nuevos fármacos basados en la utilización de complejos metálicos, es una de las consecuencias mas importantes de este campo de la ciencia, ofreciendo nuevas e inesperadas posibilidades a la industria farmacéutica, que siempre estuvo dominada por la química orgánica, aportando el diseño de nuevos medicamentos que tienen mecanismos de acción alternativos. El desarrollo de este ignorado campo fue inicialmente estimulado por el éxito alcanzado por el cis-platino (Figura 6), uno de los fármacos anticancerígenos más efectivos disponibles actualmente.

Figura 6

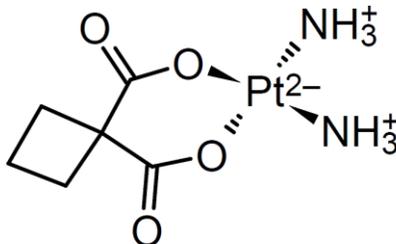
Diagrama molecular del cis-platino.



Después del logro alcanzado, se han desarrollado diferentes complejos de platino, con el fin de mejorar la efectividad de los medicamentos existentes para estos tratamientos y reducir los efectos secundarios, pero solo se logró obtener otro que es de uso clínico, el carboplatino (Figura 7) es un complejo de platino de segunda generación que tiene una actividad farmacológica similar al compuesto original, el cisplatino, solo que este es más estable y menos tóxico, se utiliza principalmente para tratar el cáncer de ovario.

Figura 7

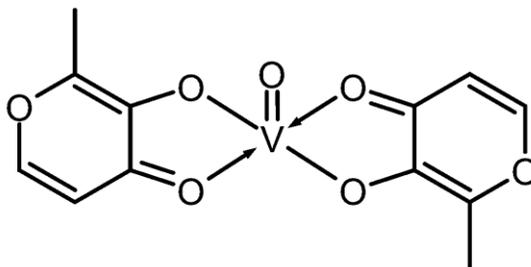
Diagrama molecular del carboplatino.



Otro de los metales que se emplean es el vanadio, la química de coordinación de este metal es muy versátil porque puede formar compuestos con diferentes números de coordinación que presentan geometrías que van desde tetraédrica u octaédrica, los fármacos que se obtienen son manejados en los tratamientos de diabetes y algunos estudios han planteado que estos compuestos pueden presentar efectos antitumorales. El bis-maltolato-oxovanadio (IV) (Figura 8) es un metalo-fármaco que tiene como objetivo incrementar la captación de glucosa.

Figura 8

Diagrama molecular del bis-maltolato-oxovanadio (IV).

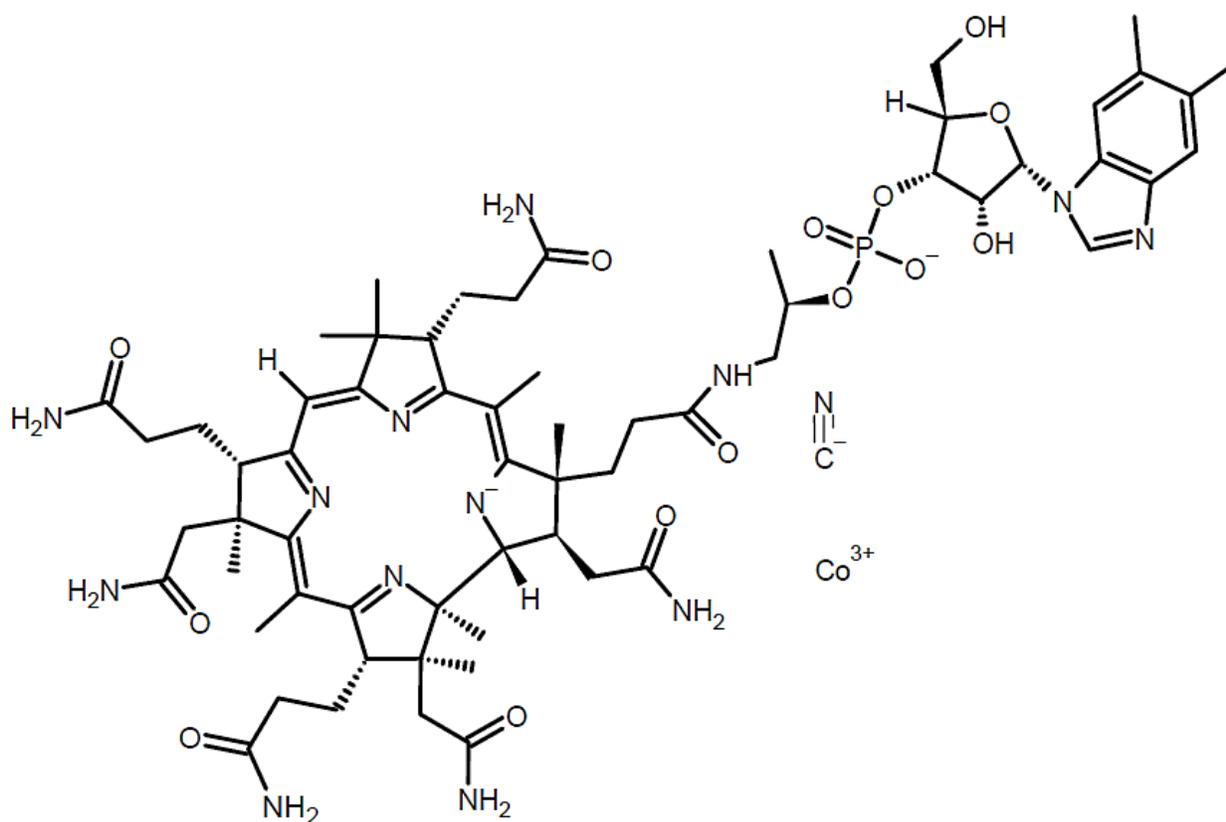


Otro ejemplo de metalofármaco es la vitamina B12 (Figura 9) es una cobalamina, que es el resultado de la unión asimétrica de 4 anillos pirrólicos en torno al átomo central de cobalto (Co), es una

vitamina hidrosoluble esencial para el funcionamiento de nuestro cuerpo. El cobalto aporta beneficios para la salud, es empleado para tratar la anemia en mujeres embarazadas porque ayuda a estimular la producción de glóbulos rojos, pero la exposición a concentraciones muy altas de este metal puede causar enfermedades pulmonares (Forrellat Barrios et al., 1999).

Figura 9

Diagrama molecular la vitamina B12.



Los metalo-fármacos son extremadamente útiles porque generan una interesante y variada actividad farmacológica en comparación a los compuestos individuales (Baran, 2014). En la Tabla 3 se muestran algunos metales (Ru, Rh, Ti, Ga, Sn, etc.) que se han empleado en la medicina para el diseño

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

de fármacos que contrarrestar algún tipo de enfermedad. Estos metalofármacos se sometieron a un estudio clínico que se realiza en tres etapas, las cuales se muestran en la Tabla 4, esto con el fin de comprobar si son medicamentos seguros y útiles para ser suministrados a los seres humanos (León et al., 2015).

Tabla 3

Algunos metalo-fármacos utilizados en medicina (Krosniak et al., 2013; Ruiz-Azuara & E. Bravo-Gómez, 2010; Sabina & Peter, 2009).

Metal	Medicamento	Enfermedad
Rutenio (Ru)	NAMI-A, KP1019 y NKP1339	Cancer
Oro (Au)	Aurofin e Inhibidores de hGR y hTrxR.	Artritis reumatoide.
Galio (Ga)	Inhibidor de la PDD-4 e Inhibidores de ribo-desoxinucleotido.	Diabetes
Cobre (Cu)	Casiopeína II-gly (CasII-gly)	Cáncer
Vanadio (V)	Complejos de vanadio analogos de la insulina.	Diabetes

Tabla 4

Etapas de los estudios clínicos a los medicamentos.

Fases Clínicas	Tipo de Estudio
Fase I	Se estudia la toxicidad y la farmacocinética en organismos humanos.
Fase II	Se realizan pruebas para encontrar la dosis terapéutica. Y la mejor forma de administrarlo (inyecciones, tabletas, jarabe y otros)
Fase III	El medicamento es probado en un grupo de personas y es comparado con uno comercial.

En los últimos años se han estudiado las metaloenzimas generando grandes avances en la industria farmacéutica, la actividad de estas especies está relacionada con la estructura de sus sitios activos, estos se caracterizan por contener cantidades estequiométricas de uno o varios elementos metálicos, son considerados como complejos de coordinación en los cuales los metales están unidos de

forma estratégica a determinados ligando, estas observaciones han permitido el diseño de nuevos fármacos y de metalo-fármacos, con mejores resultados en tratamientos terapéuticos (Sturrock et al., 2004).

1.6. Funciones del Cobre y Níquel en el organismo

La formación de un compuesto de coordinación depende del comportamiento del metal en el proceso, este viene dado por su carga, tamaño y configuración de la capa de valencia. Generalmente, cuanto mayor es la relación entre la carga y el tamaño (Z/r^2) del ion central, mayor estabilidad presenta. En la industria farmacéutica se tiene en cuenta la toxicidad del metal y los beneficios que aportaría al organismo, mediante la concentración máxima que tolera el ser humano.

El cobre y el níquel son metales de transición, también se consideran como bioelementos debido a que están presentes en pequeñas cantidades en el organismo, tanto su ausencia como su exceso pueden ser perjudicial para su correcto funcionamiento (Hernández Triana, 2004; Llugany et al., 2007).

1.6.1. Características del Cobre

El cobre (Cu) está distribuido en el medio ambiente, en las plantas, el agua y los animales, muchos de estos constituyen alimentos para el ser humano, como son los mariscos, las vísceras, nueces, legumbres secas, chocolate y cacao. La OMS estableció para el agua potable una cantidad máxima de 2 mg de cobre por litro. Todos estos alimentos tienen un mayor aporte de cobre a la dieta.

Es un elemento que tiene cuatro estados de oxidación, que son +1, +2, +3 y +4, por lo que tiene una capacidad para aceptar y donar electrones, esto es importante en los sistemas biológicos porque participa en reacciones de oxidación-reducción mientras forma complejos con algunas proteínas, cuenta

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

con numerosas posibilidades de coordinación debido a que puede adaptarse fácilmente a los ligandos con átomos dadores como son el azufre, nitrógeno y oxígeno, correspondientes a los aminoácidos de la proteínas.

Los complejos de cobre más estables son los que coordinan con el ion metálico en su estado de oxidación 2+. Los complejos de cobre (II) paramagnéticos pueden ser de tipo 1 los cuales son de color azul intenso, presentan una banda de absorción muy intensa a 600 nm y un coeficiente de absorción molar muy elevado, los de tipo 2 poseen un espectro electromagnético típico y los complejos de cobre (II) de tipo 3 son diamagnéticos y presentan una banda de absorción muy intensa a 330 nm.

Todos los fluidos de nuestro cuerpo contienen complejos de cobre, nuestro organismo contiene entre 60 y 80 mg de cobre como constituyente de proteínas, no como ion libre formando parte de las enzimas. Por lo que se requiere cobre como nutriente esencial, la cantidad límite en adultos es entre 1 y 2 mg/día y en los niños es entre 0,5 y 1 mg/día (Ferrer, 2013). El cobre consumido en la dietas se absorbe en el estomago e intestino delgado entre un 30 a 60%, este proceso es favorecido por la presencia de ciertos aminoácidos y proteínas, y es interferido fuertemente por la presencia de zinc. El metabolismo de cobre se centra en el hígado, es el principal organo reservorio, donde se genera la cuproproteina mas abundante del plasma, la ceruloplasmina, entre otras enzimas que contienen el metal. Este elemento tiene funciones muy importantes en la respiración celular, colabora en la producción de colágeno y elastina (proteinas que mantienen el tejido conectivo). También funciona como un antioxidante importante a través de la enzima dismutasa del superóxido, junto con el zinc y tiene funciones importantes en el cerebro como la elaboración de un importante neuro-transmisor (norepinefrina) e influye en la elaboración de encefalinas, estas intervienen en la regulación del dolor. Otra de sus funciones vitales es la formación del pigmento de la piel y del pelo (melanina), es necesario

para convertir el hierro almacenado en el organismo en hemoglobina, para asimilar correctamente los alimentos y también participa en la asimilación de la vitamina C. Su déficit provoca diarreas, aumento de colesterol sérico, raquitismo, mala cicatrización de las heridas, falta de pigmentación en la piel, calvicie y cirrosis del hígado. El exceso de cobre en el organismo resulta perjudicial y se manifiesta en forma de una enfermedad llamada enfermedad de Wilson (Elcarte T., Elcarte R., Villa-Elizaga I., Gost J. I., 1997).

1.6.2. Características del Níquel

El níquel (Ni) se encuentra en la naturaleza en los meteoritos y también se encuentra en el núcleo de la tierra junto con otros metales entre los que se encuentra el hierro, con el que tiene algunas características similares. Por lo general, hay gran liberación de níquel y de sus compuestos al medio ambiente que puede penetrar las fuentes naturales, a través de la adsorción de los sedimentos o partículas del suelo y por lo tanto se movilizan, pueden ser captados por las plantas y a través de los alimentos llegan al ser humano. En los suelos ácidos su transporte es más fácil debido a que son más solubles por lo que pueden penetrar las fuentes hídricas a través de las aguas subterráneas (Olivares Arias et al., 2015).

El níquel es un metal que tiene cinco estados de oxidación por lo que puede formar gran variedad de complejos, pero los más abundantes son los que coordinan con el ion metálico en su estados de oxidación 2+, dando como resultado complejos con estructuras octaédrica, tetraédrica y cuadrada, de forman similar al Cu (II).

El níquel se ha empleado para la síntesis de fármacos a partir de un derivado de cloroquinolina para tratamientos de cáncer (Olivares Arias et al., 2015; Torres Hernandez S. et al., 2017). Es un

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

nutriente esencial que se requiere en pequeñas cantidades, para activar la transformación de glucosa en glucógeno, cataliza las enzimas arginasa-tripina y carboxilasa, participa en la producción de hormonas como la adrenalina, noradrenalina, prolactina y aldosterona. Se encuentra en pulmones, corazón, ovarios, testículos y páncreas. Se estima que se necesita alrededor de 35 µg/día (16-25 µg/1000 kcal) y si se consume más de esta cantidad puede causar intoxicación (Alcalá Ariza & Escobar Malaver, 2008; Ferrer, 2013).

2. Antecedentes

En 1960, Ferreira y colaboradores (Ferreira et al., 1970), observaron que las serpientes *Bothrops jararacá*, presentan una depresión a ambos lados de la cabeza y el veneno de estas contiene factores que intensifican las respuestas de bradiquinina. Tales factores repercutieron para seguir estudiando la actividad de estos en el organismo humano porque pertenecen a una familia de péptidos que inhiben la conversión de Angiotensina I en II tanto *in vitro* como *in vivo*, que inactiva a la bradiquinina. En 1970 Cossio y colaboradores establecieron que la cininasa II y la ECA en realidad son la misma enzima que cataliza la síntesis de angiotensina II, una potente sustancia presora, que causaba obstrucción de la bradiquinina, un potente vasodilatador (Cossio et al., 2007).

Después del descubrimiento de los factores que potencian la bradiquinina, se sintetizó un nanopéptido teprótido, este fue probado en seres humanos con el fin de analizar su comportamiento cuando es ingerido. Encontraron que disminuye la presión arterial en muchos pacientes que presentaban hipertensión esencial, de manera más constante que los antagonistas peptídicos del receptor de angiotensina II, como la saralasin, que genera actividad agonista parcial. El teprótido también tiene

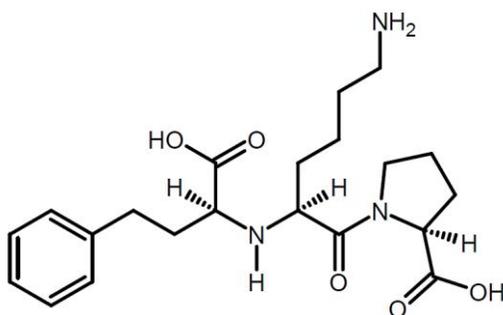
COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

otros beneficios para las personas con insuficiencia cardíaca. Esas investigaciones estimularon la búsqueda de inhibidores de la ECA que serían activos por vía oral (Rang, 2007).

El captopril (Figura 5) fue el primer inhibidor de la ECA sintetizado en 1974, producto de la búsqueda a gran escala de un fármaco a cargo de la empresa farmacéutica Squibb. En 1977 la comunidad científica anunció la actividad antihipertensiva por vía oral y en 1981 fue aprobado como medicamento y estuvo disponible para el tratamiento de hipertensión arterial. En 1980 esta empresa comercializó el maleato de enalapril, el segundo IECA. Después se desarrolló una segunda generación de inhibidores de la que formaron parte el ramipril (Figura 5) y el lisinopril (Figura 10), que estuvieron disponibles en el mercado farmacéutico a principios de 1990 (Díaz Maroto, 2013).

Figura 10

Diagrama molecular del lisinopril.



En 1993, Robert J. MacFadyen y colaboradores estudiaron la farmacocinética del enalapril y su relación farmacocinética-farmacodinámica, mediante la descripción detallada de la unión no lineal del enalapril a ACE en sitios de plasma y tejido. Esto tuvo como resultado mejoras significativas en la caracterización de los perfiles de concentración-tiempo para la administración de mínimas dosis y los perfiles de concentración-efecto suministraron información importante porque permiten caracterizar los

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

receptores individualmente y predecir las respuestas antihipertensivas a las alteraciones en la dosis, en este trabajo se concluyó que la dosis máxima que se puede administrar a un paciente es de 10-20 mg/día, sin producir efectos secundarios (MacFadyen et al., 1993).

El enalapril se sintetizó para mejorar el mecanismo de acción y reducir las reacciones adversas que se atribuyen al radical sulfhídrico presente en la molécula de captopril (Figura 5). La inhibición de la ECA con este fármaco tiene un efecto sobre la presión arterial que se prolonga por más tiempo, debido a que tiene mayor porcentaje de concentración plasmática con una dosis inferior a los otros IECA. La biodisponibilidad es levemente menor en comparación al captopril, esto es debido a que es un profármaco que debe ser hidrolizado en el hígado para obtener su forma activa, pero es superior a la del lisinopril e igual a la del ramipril, estos dos últimos fármacos no necesitan ser hidrolizados porque se administran en su forma farmacológicamente activa (Sweetman et al., 2009; USP The United States Pharmacopeial Convention, 2015).

Durante las últimas décadas del siglo XX, se observó que los fármacos que se utilizaban en el tratamiento de algunas de las enfermedades más difundidas, tales como la hiper-pulmonación arterial, la hipertensión arterial, el infarto de miocardio, los trastornos cardíacos coronarios, la aterosclerosis y otras, contenían grupos funcionales capaces de unirse a metales tales como el cobre y el zinc. Se estimó firmemente que el cobre y el zinc participaban activamente en los procesos biológicos humanos y por ello su homeostasis normal es de primera importancia para el funcionamiento correcto del organismo.

En el 2006, V. Getova y colaboradores, trabajaron en la síntesis y estudio de las propiedades de los complejos de cobre (II) binuclear del labetalol y del nadolol (Figura 11), medicamentos antihipertensivo, con el fin de verificar que al menos parte del efecto del labetalol y del nadolol podría

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

estar relacionado con la complejación. Estos fármacos normalmente contienen átomos donadores de N, O y/o S y por esto presentan ligandos potencialmente capaces de unir iones metálicos. La posibilidad de formar complejos con Cu (II) y Zn (II), y por tanto influir en la homeostasis del organismo, podría indicarse como una posible forma de explicar al menos parcialmente el efecto terapéutico de los antihipertensivos. En este trabajo se concluye que el nadolol forma complejos mono y binucleares de cobre (II), la formación del uno o el otro dependen de las condiciones en que se realice la reacción, en los dos complejos se evidencia que el ligando está unido en forma bidentada al ion metálico a través de sus grupos NH y OH desprotonados del grupo aminoalcohol, las estructuras propuestas para los complejos se muestran en las Figuras 12 y 13 (Getova et al., 2006).

Figura 11

Diagrama molecular del nadolol y labetalol.

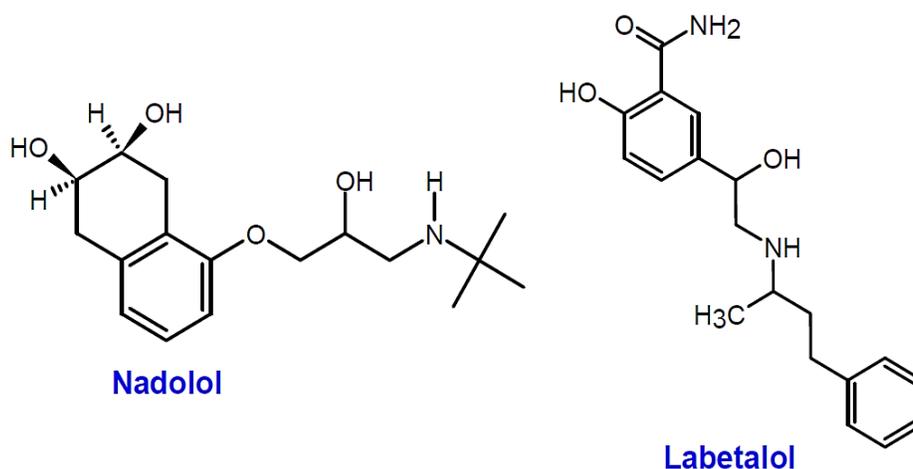


Figura 12

Diagrama molecular propuesto para el complejo mononuclear Cu- nadolol.

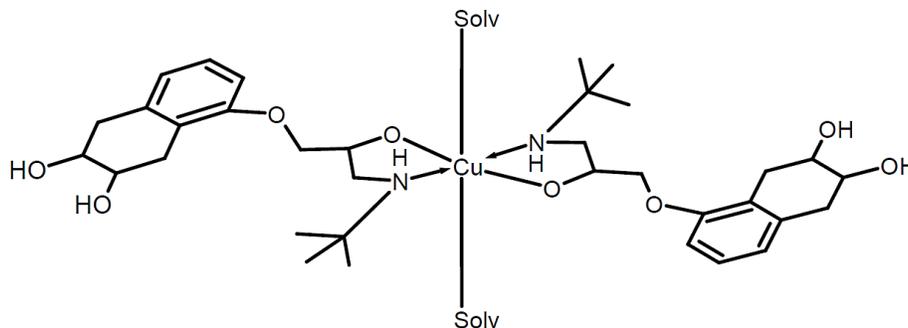
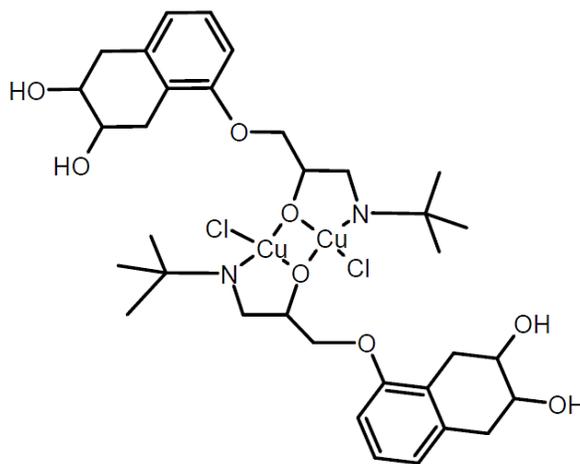


Figura 13

Diagrama molecular propuesto para el complejo dinuclear Cu- nadolol.



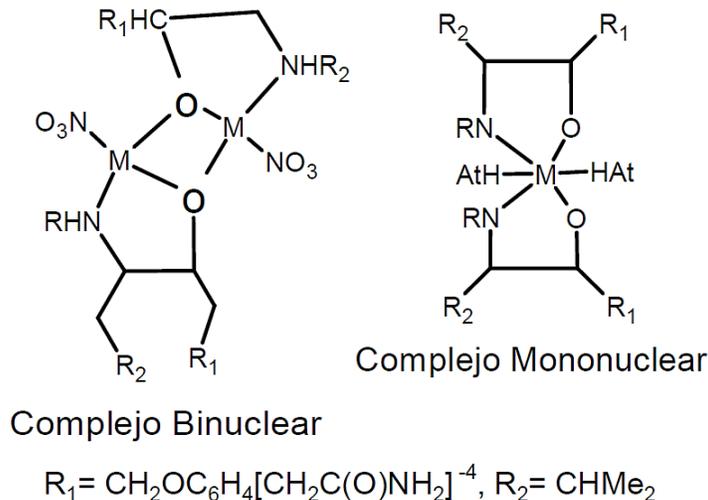
Abdulbaset y colaboradores publicaron en el 2012 un trabajo sobre el estudio potenciométrico del atenolol con iones de metales de transición como Co (II), Ni (II), Cu (II) y Zn (II) en solución acuosa, el atenolol se utiliza principalmente en enfermedades cardiovasculares, desarrollado para reemplazar el propranolol en los tratamientos de hipertensión (Zaid et al., 2015), también estudiaron las interacciones ligando-ligando de los complejos de atenolol, la acción de algunos de los fármacos

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

utilizados en el tratamiento de esta enfermedad depende del metal que este coordinando, se comprobó lo propuesto por V. Getova y colaboradores en 2006, pero se amplió esta teoría, afirmando que las moléculas de atenolol se coordinaron a iones metálicos (II) formando complejos binucleares y mononuclear con ligandos bidentados, las estructuras propuestas para estos complejos se muestran en la Figura 14 (Zaid et al., 2015).

Figura 14

Diagrama molecular del complejo binuclear y mononuclear de atenolol tomada de (Zaid et al., 2015).



En el 2013, Refat Moamen S. y colaboradores, publicaron un trabajo sobre la preparación y caracterización espectroscópica y térmica de nuevos complejos formados a partir de La (III), Ce (III), Sm (III) y Y (III) con maleato de enalapril para realizar estudios de evolución antimicrobiana in vitro (Ver Figuras 15 y 16). Se sintetizaron los complejos metálicos en una relación 1:1 del fármaco antihipertensivo con sales de nitrato de los metales, las estructuras sugeridas se basan en los resultados obtenidos por las diferentes técnicas de caracterización empleadas, análisis elemental, conductividad molar, espectroscopias como infrarrojo, UV-Visible y fluorescencia, momento magnético efectivo,

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

análisis térmico (TGA), difracción de rayos X en polvo y microscopia electrónica de barrido (SEM). Los autores sugirieron que el enalapril reacciona con iones metálicos como un ligando bidentado iónico a través del oxígeno del carboxilato y el oxígeno carbonilo de la amida, excepto el complejo formado con Sm(III) este reaccionó como un monodentado a través del oxígeno carbonilo de la amida (Refat et al., 2014).

Figura 15

Diagrama molecular de los complejos de La(III), Ce(III) y Sm(III) con maleato de enalapril.

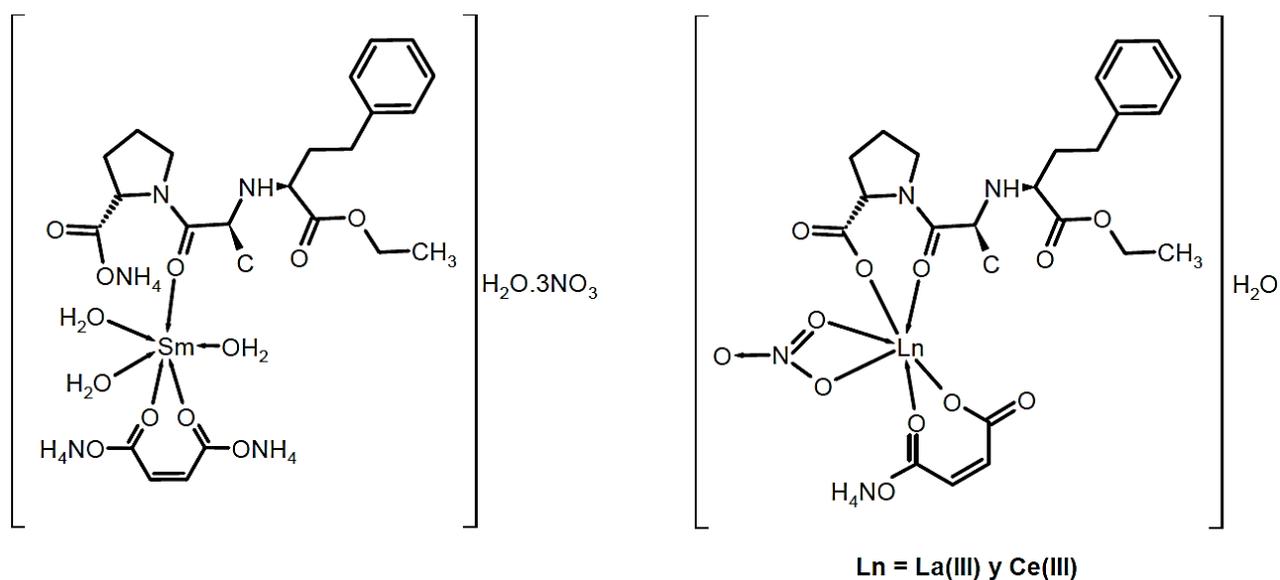
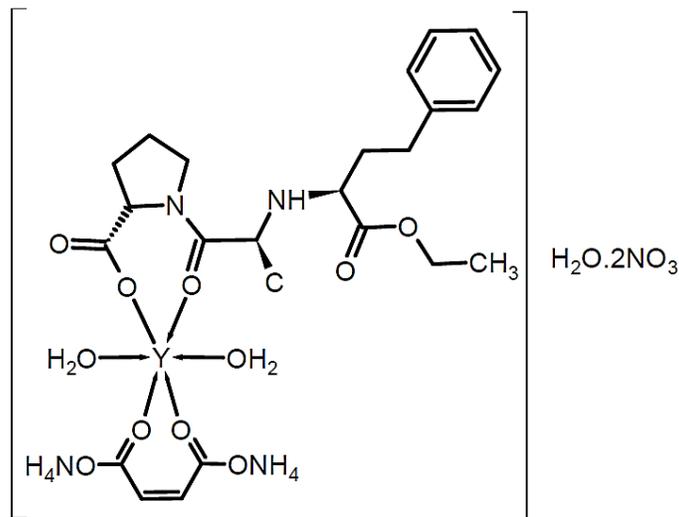


Figura 16

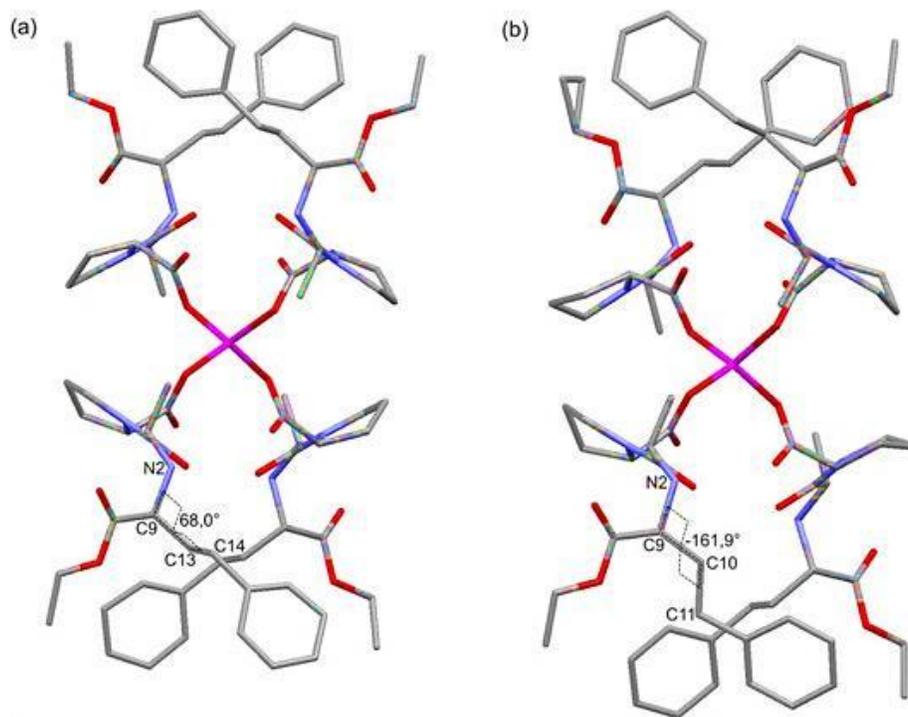
Diagrama molecular de los complejos de Y (III) con maleato de enalapril.



En el 2014 Márcia C. de Souza y colaboradores publicaron su trabajo sobre el polimorfismo conformacional observado un complejo de zinc de enalaprilato a diversas temperaturas y los cambios en su estructura cristalina. La estructura cristalina del complejo enalapril-Zn mostró una transición de fase estructural irreversible en un rango de temperatura de 150-200 K durante un proceso de enfriamiento. Se observó un cambio de simetría de $C222$ a temperatura ambiente (Fase I, Figura 17 a) a $P2_12_12_1$ a 150K (Fase II, Figura 17 b). Los resultados que obtuvieron muestran que la interacción *in vitro* entre enalapril y un ion Zn^{2+} es similar a la sugerida *in vivo* para el anión enalaprilato y el ion Zn^{2+} presente en el sitio activo de la enzima convertidora de angiotensina II, el medicamento enalapril coordinado por el átomo de oxígeno del grupo carboxilato con el ion Zn^{2+} de la ECA, similar al resultado observado para la Fase I. (De Souza et al., 2014).

Figura 17

Diagrama de la estructura cristalina del complejo de enalapril-Zn (a) Fase I (b) Fase II. Adaptado de (De Souza et al., 2014).



Los complejos metálicos están ganando cada vez más importancia en el desarrollo de la quimioterapia moderna. Por ejemplo, la complejación de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos con Cobre supera los efectos secundarios gástricos que presentan estos fármacos. Varios medicamentos presentan sitios de unión a metales o de reconocimiento de metales, que pueden interactuar con iones metálicos, influir en sus bioactividades y causar daños en sus biomoléculas objetivo (Mjos & Orvig, 2014). Algunos ejemplos de estos metalofármacos, son los antiinflamatorios como la aspirina y su metabolito salicilglicina, suprofen y paracetamol, que cuando interactúan con iones metálicos se ven afectadas sus actividades antioxidantes y antiinflamatorias, otro ejemplo es el potente receptor de

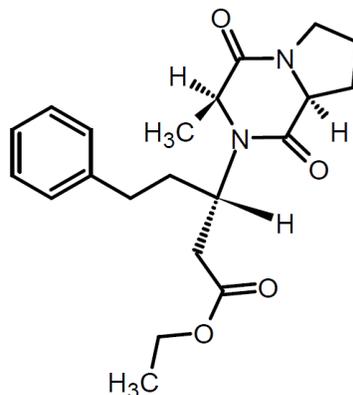
COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

histamina-H2 antagonista de la cimetidina que puede formar complejos de Cu (II) y Fe (III) (Refat et al., 2014; Underhill et al., 1993).

En el 2015 Manzan Marques de Souza y colaboradores publican su trabajo titulado “Evaluación de estabilidad térmica de las tabletas de maleato de enalapril utilizando termogravimetría y calorimetría de barrido diferencial”. La estabilidad de un medicamento puede verse afectada por los excipientes, el embalaje y el almacenamiento, en este trabajo se analiza el comportamiento de las tabletas de maleato de enalapril en dos tipos de envases PVC incoloro/blíster de aluminio y tira de aluminio que posteriormente son almacenadas en una habitación aclimatada a 40° por 90 días, según los resultados obtenidos hay una reducción del contenido de enalapril que se relaciona con la degradación del fármaco y la interacción química con los excipientes, los productos que se obtienen son enalaprilato diácido y dicetopiperazina, predominando éste último el cual se forma en medio ácido por ciclación intramolecular en condiciones de altas temperaturas (Figura 18), es probable que esté relacionada con la ausencia de bicarbonato de sodio, este compuesto se emplea en la estabilización térmica del fármaco, se puede concluir que el maleato de enalapril a temperaturas altas durante mucho tiempo reacciona y al ser ingerida no tendrá los mismo efectos porque no se tiene la misma molécula (Marques, 2016).

Figura 18

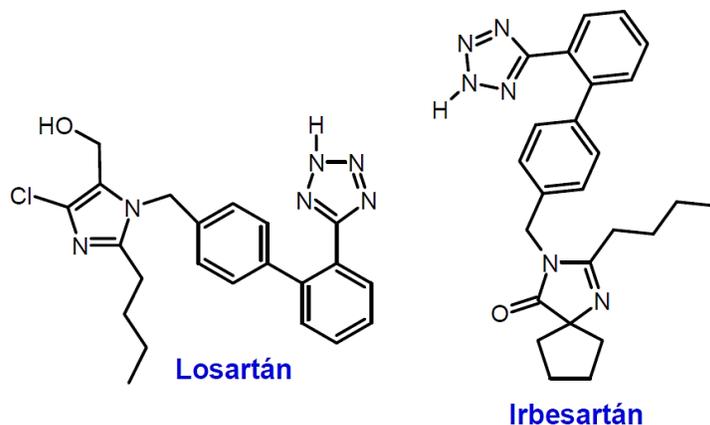
Diagrama molecular de la dicetopiperazina.



En el 2016 Lachowcz y colaboradores, realizaron un estudio de los equilibrios de la formación de complejos de Cu^{2+} y Zn^{2+} con Irbesartan y Losartan, estas dos moléculas contienen un centro ácido en el anillo de tetrazol y un centro básico en el imidazol en el caso del losartan (Figura 19) y en el 5-oxoimidazol para el Irbesartan (Figura 19); el objetivo del presente trabajo es determinar si estos fármacos tienen una acción quelante hacia estos metales, ya que los autores lograron evidenciar la unión de ambos iones metálicos con el anillo tetrazol, excepto en el caso de Zn^{2+} con Ibersartan que se observó un equilibrio tautomérico que involucra el anillo de imidazol y la cadena alifática. En conclusión, ambos fármacos podrían ejercer una acción quelante, eliminando cantidades no significativas de Cu^{2+} en el organismo. Las técnicas de caracterización que se emplearon en este trabajo fueron potenciometría, espectrofotometría, espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (EM), (Lachowicz et al., 2017).

Figura 19

Diagrama molecular del losartán y Irbesartán.



Una alternativa para mejorar las propiedades fisicoquímicas y la biodisponibilidad de los medicamentos antihipertensivos es la síntesis de complejos con iones metálicos de cobre y de níquel. La formación de complejos de Cu (II) y Ni (II) de enalaprilato surge como una opción para mejorar la estabilidad, acción y la farmacocinética de este fármaco. Estos metales pueden ayudar a alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas en periodos de tiempo más cortos debido a las propiedades y funciones que desempeñan en el organismo.

3. Hipótesis

El enalaprilato formará complejos de coordinación con el cobre y níquel con mejores propiedades farmacocinéticas que permitirán aumentar el efecto terapéutico de este principio activo.

4. Objetivos

4.1. Objetivo General

- ✚ Sintetizar y determinar las estructuras cristalinas de los complejos de cobre y níquel del enalapril y estudiar algunas de sus propiedades fisicoquímicas.

4.2. Objetivos Específicos

- ✚ Caracterizar la materia prima por métodos espectroscópicos y térmicos.
- ✚ Realizar la extracción del enalapril en su forma básica.
- ✚ Sintetizar por vía húmeda los complejos de cobre y níquel de enalapril y enalaprilato.
- ✚ Caracterizar por métodos espectroscópicos y térmicos los complejos formados.
- ✚ Determinar las estructuras cristalinas de los complejos formados por métodos difractométricos.
- ✚ Comparar la solubilidad de los complejos formados con la del principio farmacéutico activo comercial.

5. Técnicas de Caracterización

5.1. Caracterización por espectroscopía Infrarroja

La espectroscopia de infrarroja (IR) es una técnica analítica que se emplea para determinar los grupos funcionales, vibraciones, alargamientos, estiramientos y tensiones de las especies moleculares. Esta técnica se utiliza en industria farmacéutica para la caracterización de principios farmacéuticamente activos. Los espectros IR serán registrados por reflexión total atenuada (ATR) en el espectrofotómetro ALPHA II FT-IR (Figura 20 a) en un rango de $4000-500\text{ cm}^{-1}$, con 24 exploraciones por muestra en un tiempo de 30 s.

Figura 20

(a) Espectrómetro ALPHA II FT-IR. (b) Espectrómetro UV-2401 PC SHIMADZU.



5.2. Caracterización por espectroscopía UV-Vis

La espectroscopia de ultravioleta visible se utilizará para determinar las transiciones que presentan los complejos de cobre y níquel al absorber una radiación del espectro electromagnético, donde la radiación excita a los electrones, llevándolos a niveles de energía más altos, para lograr una

diferencia entre la absorción inicial y final obteniendo así la absorbancia de la muestra. Los espectros UV-Vis se registrarán en el equipo UV-2401 PC SHIMADZU (Figura 20 b) a una velocidad media de 1 nm, en un rango entre 200 a 900 nm con un paso óptico de la celda de 1 cm; el equipo utiliza una lámpara de Deuterio en la región del ultravioleta y una lámpara de Tungsteno para la región visible.

5.3. Difracción de rayos-X

5.3.1. Caracterización por Difracción de Rayos-X de Muestras Policristalinas

La técnica de Difracción de Rayos-X permite el registro de patrones de polvo para identificar cada una de las fases cristalinas y determinar la celda unidad, el grupo espacial entre otros parámetros cristalográficos. Los patrones de difracción de polvo del ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) y de los complejos, se registraron a temperatura ambiente en el difractómetro BRUKER D8 ADVANCE (Figura 21a) funcionando a 40 kV y 40 mA. Este equipo trabaja con una geometría DaVinci usando radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$), los datos de difracción serán registrados en pasos de $0,01526^\circ$ (2θ), entre 2 a 70° en tiempos de 1,2 s/paso. El difractómetro está equipado con una rendija de Soller de $2,5^\circ$, ranura de divergencia de 0,6 mm, filtro de níquel de 0,02 mm y un detector lineal LynxEye.

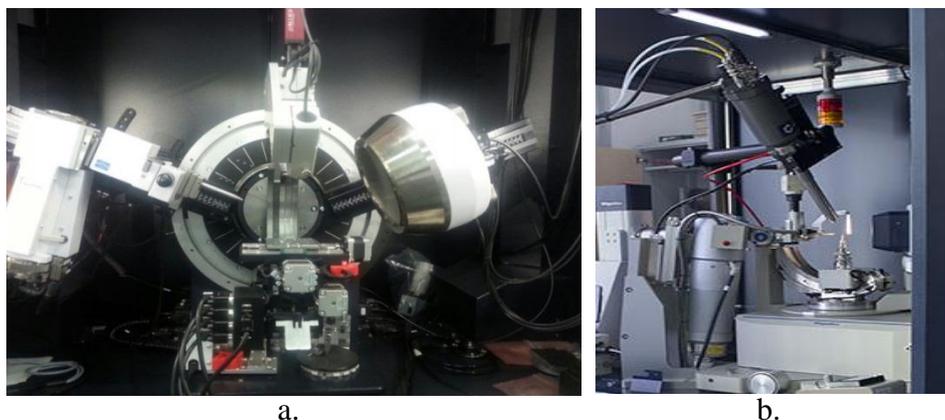
Los perfiles de difracción de rayos-X son comparados con los reportados en la base de datos *PDF-4⁺/Organics 2018* (Wong-Ng & Yang, 2013) y los patrones calculados a partir de los datos de monocristal de reportes de la *Cambridge Structural Database (CSD)* (Groom et al., 2016). El indexado del patrón de polvo de los productos se realiza con el programa DICVOL14 (Louër & Boulton, 2014) para determinar los parámetros de la celda unidad, por medio de un algoritmo de dicotomía de volumen, selecciona la celda que tenga el menor volumen y mayor simetría que se ajuste a los datos de los planos *hkl* obtenidos en el patrón de difracción y los resultados son evaluados para obtener el mejor valor de las

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

constantes de celda con el programa NBS*AIDS83 (Mighell, 1981). La determinación del grupo espacial se llevó a cabo con el programa EXPO2014 (Giacovazzo et al., 2011) y la descomposición total del patrón de polvo se realizará mediante el algoritmo LeBail (Le Bail, 2009) empleando el programa TOPAS (Rodríguez carvajal, 2001), este método hace una simulación de los elementos y operaciones de simetría que debería cumplir el grupo espacial seleccionado.

Figura 21

(a) *Difractómetro de Rayos-X BRUKER D8 ADVANCE.* (b) *Difractómetro de Rayos-X marca RIGAKU modelo XtaLab P200.*



5.3.2. Caracterización por difracción de rayos X de monocristal

Los datos de las intensidades por difracción de Rayos-X de monocristal, permite determinar la disposición atómica en tres dimensiones de la muestra. El registro de los datos se llevó a cabo en el difractómetro de Rayos-X de muestras monocristalinas marca RIGAKU modelo XtaLab P200 (Figura 21b) utilizando radiación de cobre o molibdeno dependiendo de la naturaleza del material. La muestra se observó en un microscopio de luz polarizada para examinar la calidad del material para establecer si hay

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

formación de cristales y de esta manera determinar la forma, color, cantidad y distribución de cristales, después se selecciona el mejor cristal.

El difractómetro sólo requiere que el cristal seleccionado se alinee con el haz de rayos-X para el registro de los máximos de difracción mediante la medición y refinamiento de la celda unidad, registrando todas las reflexiones hasta un ángulo máximo seleccionado y calculando los valores de hkl, la intensidad y el error estimado por cada reflexión.

La recopilación de los datos de intensidad se realizan mediante el programa CrysAlisPro (Ng, 2014). La estructura se resolverá por Métodos Directos con el programa SHELXS (Sheldrick, 2007) y el refinamiento se llevará a cabo por mínimos cuadrados con el programa SHELXL (Sheldrick, 2015), ambos procesos mediante el programa Olex2 (Hübschle & Dittrich, 2011). La validación estructural con el programa PLATON (Spek, 2003) y los resultados de la estructura molecular se graficaron con el programa DIAMOND4 (Brandenburg, 2012).

5.4. Análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Estas técnicas permiten determinar la composición del material y la estabilidad térmica, los procesos exotérmicos y endotérmicos entre otros; los análisis TGA y DSC son métodos comunes en la industria química y farmacéutica. El análisis térmico se realiza en un equipo NETZSCH STA 449 F3 Júpiter utilizando entre 5 mg y 10 mg de muestra, la cual se coloca en un crisol de platino-rodio, con una rampa de calentamiento en un rango de 35°C a 500°C a una velocidad de 10°C por minuto. El equipo de análisis TGA/DCS se encuentra ubicado en el Laboratorio de Docencia 318 del edificio Camilo Torres de la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander, este equipo esta acoplado a un espectrómetro de infrarrojos por Transformada de Fourier (FT-IR) como se muestra en la figura 22.

Figura 22

Equipo de TGA-DSC NETZSCH STA 449 F3 Júpiter.



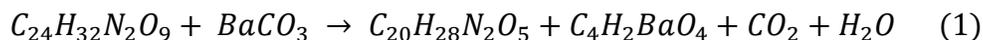
6. Metodología

6.1. Caracterización de la materia prima

La caracterización del ingrediente farmacéuticamente activo (maleato de enalapril), se efectuó sobre la materia prima empleada para realizar todos los ensayos de la síntesis de los complejos de Enalaprilato-Cu (ENA-Cu) y Enalaprilato-Ni (ENA-Ni) mediante la metodología No.1 y para los complejos de Enalaprilato-Cu (ENATO-Cu) y Enalaprilato- Ni (ENATO-Ni) mediante la metodología No.2. Las técnicas que se emplearon para la caracterización de los complejos sintetizados son: espectroscopía infrarroja (IR) y ultravioleta visible (UV-Vis), análisis térmico TGA-DSC y difracción de rayos-X (DRX), bajo las condiciones que se describieron en la sección 5.

6.2. Extracción del ion maleato

La separación del enalapril se realizó mediante la extracción del ion maleato, esto se hizo a partir de la siguiente reacción:



La cantidad empleada de cada reactivo se calculó mediante la relación estequiométrica de la ecuación 1. Se hace reaccionar 1 mol de maleato de enalapril ($C_{24}H_{32}N_2O_9$) con 1 mol de carbonato de bario ($BaCO_3$), en una solución de etanol:agua (1:1) en reflujo durante 72 horas a una temperatura constante de 45°C, con el fin de evitar la degradación del enalapril. Este proceso permite que los reactivos interactúen por más tiempo, lo que garantiza la formación de los productos esperados, el volumen de la solución se mantiene constante, se evita al máximo evaporaciones excesivas del disolvente controlando la temperatura. Después se mantiene en refrigeración para promover la precipitación del maleato de bario, esta solución se filtró y el precipitado se caracterizó como maleato de bario. Este procedimiento se realizó para obtener soluciones de enalapril que se utilizaron en la formación del enalapril y del enalaprilato y en la síntesis de los complejos de Enalapril-Cu (ENA-Cu) y Enalapril-Ni (ENA-Ni) mediante el procedimiento No.1.

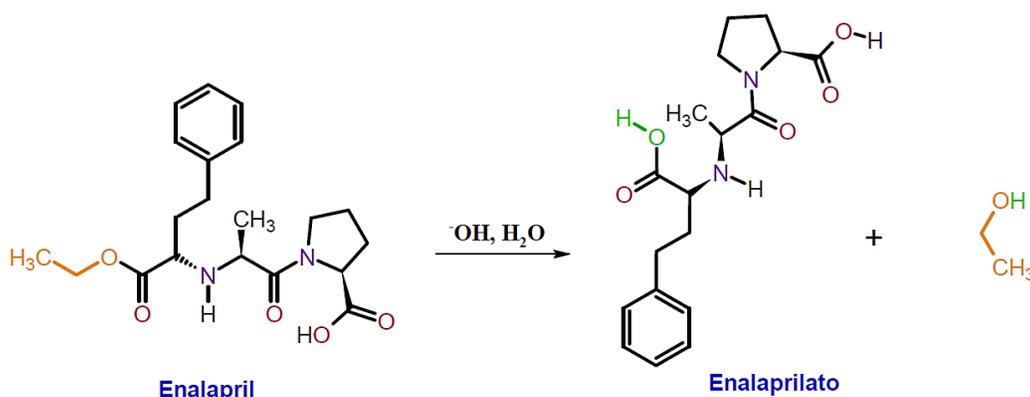
6.2.1. Obtención del enalapril y formación del enalaprilato

La solución que se obtiene después de la extracción del ion maleato se utiliza para obtener el enalapril, esta solución se deja a temperatura ambiente hasta la evaporación del solvente; la solución presenta un pH de aproximadamente 7. Para la formación del enalaprilato, se tomó otra solución de enalapril y se ajustó el pH empleando una solución de amoníaco al 25% hasta un pH aproximado de 9-

10, al aumentar el pH de la solución, se hidroliza el éster del enalapril como se muestra en la Figura 23, esta solución se dejó en agitación a una temperatura constante de 45°C durante 1 hora, después la solución se coloca a cristalizar por evaporación del solvente. Los productos obtenidos en estas dos cristalizaciones se caracterizaron por espectroscopía infrarroja.

Figura 23

Esquema de la reacción de la hidrólisis del éster del enalapril.



6.3. Procedimiento No.1: Síntesis de los complejos de ENA-Cu y ENA-Ni

La solución que se obtiene después de la extracción del ion maleato se debe concentrar para lo cual, se hace reducción del volumen al 30% a una temperatura constante de 45°C. Posteriormente se añade la solución del metal de transición que va a coordinar el complejo, la solución final se deja en reflujo durante 5 horas a una temperatura constante de 45°C. La solución del metal de transición se prepara con exceso molar de 3M, este exceso se calcula teniendo en cuenta la disociación de sal metálica y la relación estequiométrica según la fórmula 2, los gramos de sal calculados se adicionan a una mínima cantidad de etanol y agua (1:1), esta solución es la que se añade. Las sales que se utilizaron en la preparación de los complejos de cobre y níquel son: nitrato de cobre trihidratado $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$,

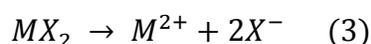
COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

cloruro de cobre dihidratado $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, acetato de cobre $Cu(CH_3COO)_2$, hidróxido de níquel $Ni(OH)_2$ y cloruro de níquel hexahidratado $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ respectivamente.

La reacción de la síntesis de los complejos de cobre y níquel es:



Reacción de disociación de la sal:



$MX_2 =$ Sal del metal de transición; $M^{2+} = Cu$ o Ni ; $X^- =$ Anion de la sal.

La solución final se dejó en refrigeración durante una semana y se observó la formación de cristales. Luego se dejó a temperatura ambiente hasta la evaporación del disolvente y la correspondiente formación de los cristales, después estos se caracterizaron por las técnicas de espectroscopía ultravioleta visible (UV-Vis) e infrarroja (IR), análisis térmico TGA-DSC y las técnicas de difracción de rayos-X, bajo las condiciones que se mencionaron en el numeral 5. Las posibles estructuras que se pueden obtener de los complejos se muestran en las Figuras 24 y 25. El esquema del procedimiento No. 1 se muestra en la Figura 26.

Figura 24

Estructura propuesta para los complejos de ENA-Cu y ENA-Ni con ligandos coordinados de forma bidentada para el procedimiento No.1

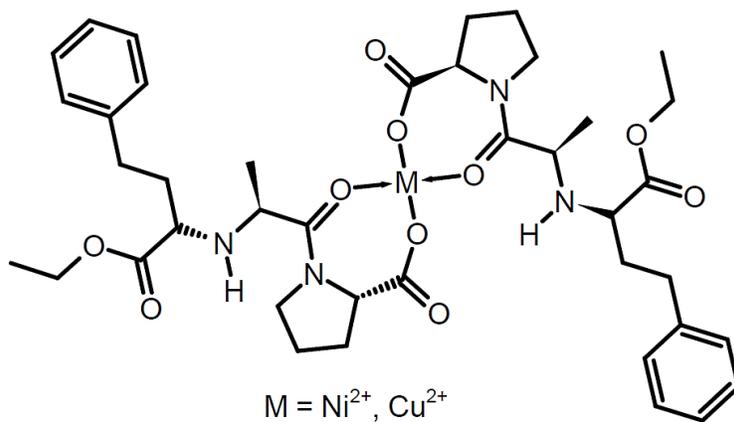


Figura 25

Estructura propuesta para los complejos de ENA-Cu y ENA-Ni con ligandos coordinado de forma monodentados para el procedimiento No.1.

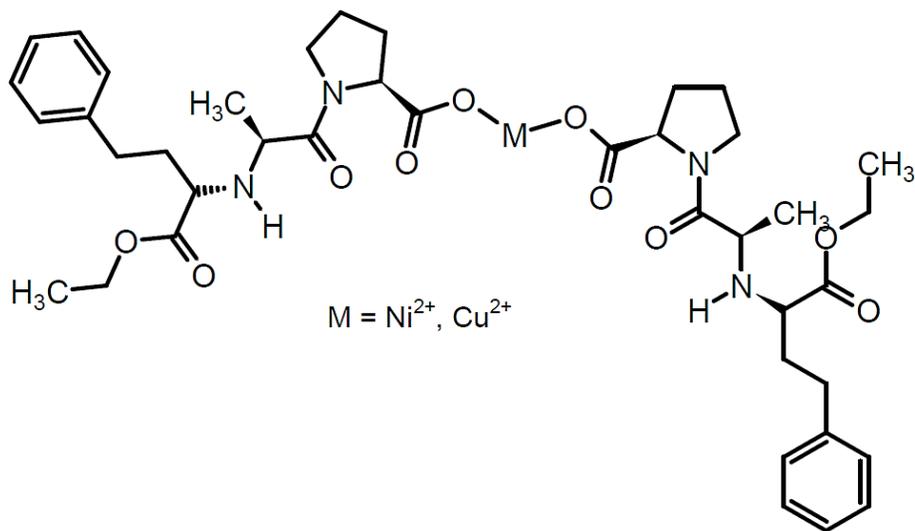
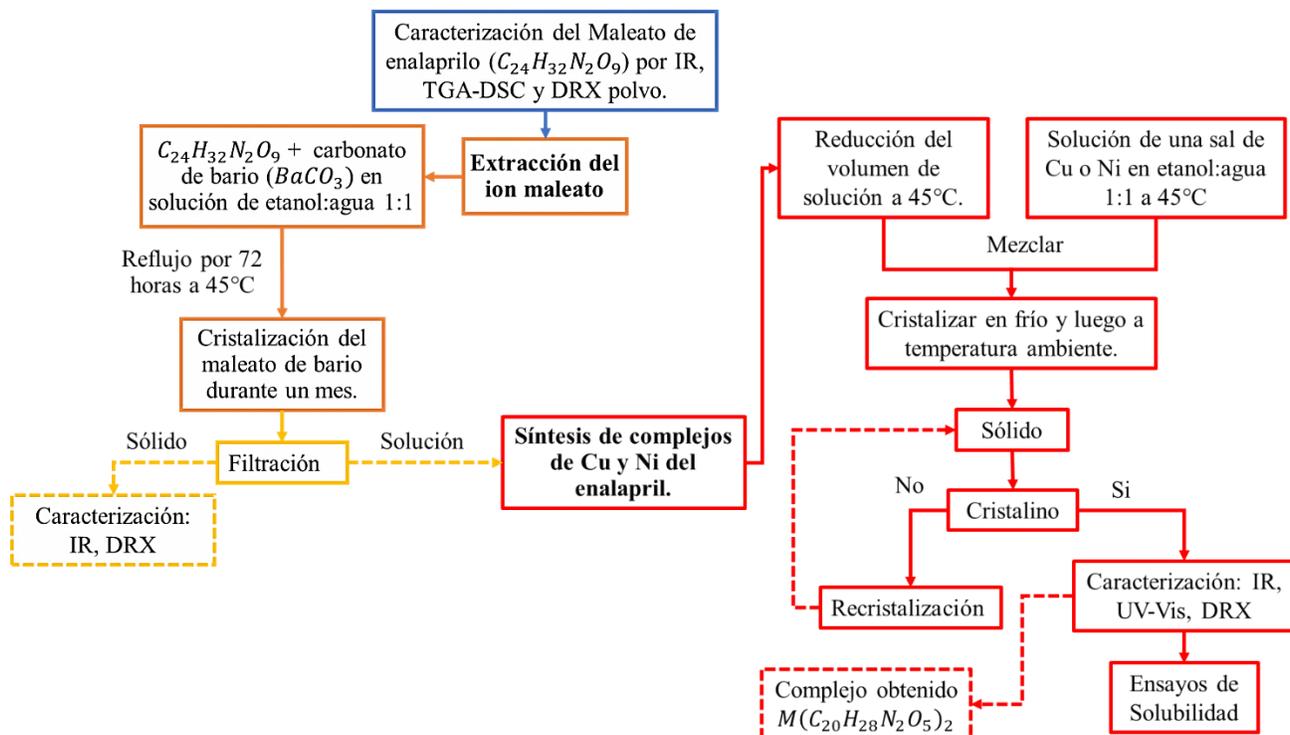


Figura 26

Diagrama del procedimiento No. 1.



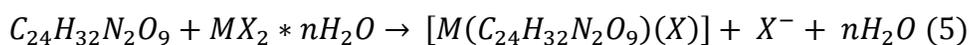
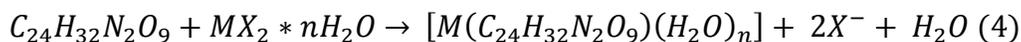
6.4. Procedimiento No.2: Síntesis de los complejos de ENATO-Cu y ENATO-Ni

La síntesis de complejos de ENATO-Cu y ENATO-Ni se realizaron de acuerdo a las reacciones 4 y 5, teniendo en cuenta que se pueden formar complejos donde el enalaprilato actúe como ligando monodentado o bidentado, debido a que tiene diferentes grupos funcionales por los que puede coordinar:

Para este procedimiento se prepararon dos soluciones, una con maleato de enalaprilato ($C_{24}H_{32}N_2O_9$) y otra con la sal del metal de transición en la mínima cantidad de metanol posible, estas dos soluciones se dejaron en agitación continua y a una temperatura de $60^\circ C$, durante 30 minutos y

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

luego las dos soluciones se mezclaron. La cantidad de $C_{24}H_{32}N_2O_9$ y de la sal del metal ($Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ o $NiCl_2 \cdot 6H_2O$) se determina mediante la relación estequiométrica de la ecuación 4 y 5.

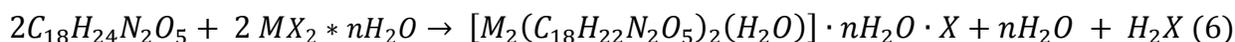


$MX_2 =$ Sal del metal de transición; $M^{2+} = Cu$ o Ni ; $X^- =$ Anion de la sal.

La formación de los complejos se realizó ajustando el pH de la solución final entre 8-11, para esto se empleó una solución de amoníaco al 25% o una solución de hidróxido de sodio 1 M, esta solución se dejó en reflujo con agitación continua a 60°C durante 5 horas, hasta obtener una solución homogénea. Esta solución se deja enfriar a temperatura ambiente y si se observa la formación de un precipitado, se filtra el precipitado y se caracteriza por las diferentes técnicas mencionadas en la sección 5.

Las aguas madres se llevan a refrigeración (4-8°C) durante una semana, luego se dejan a temperatura ambiente hasta la evaporación del disolvente y la correspondiente formación de los cristales. Después estos se caracterizan por las técnicas de espectroscopía ultravioleta visible (UV-Vis) e infrarroja (IR), análisis térmico TGA-DSC y las técnicas de difracción de rayos-X, bajo las condiciones que se mencionan en el numeral 5.

El enalaprilato reacciona con el Cu^{2+} que se encuentra como catión libre en la solución y forma el complejo, según la siguiente reacción:



COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Las posibles estructuras que se pueden obtener de los complejos se muestran en la Figura 27 y el esquema del procedimiento No. 2 se muestra en la Figura 28.

Figura 27

Estructuras propuestas para los complejos de ENA-Cu y ENA-Ni obtenidos por la metodología No.2.

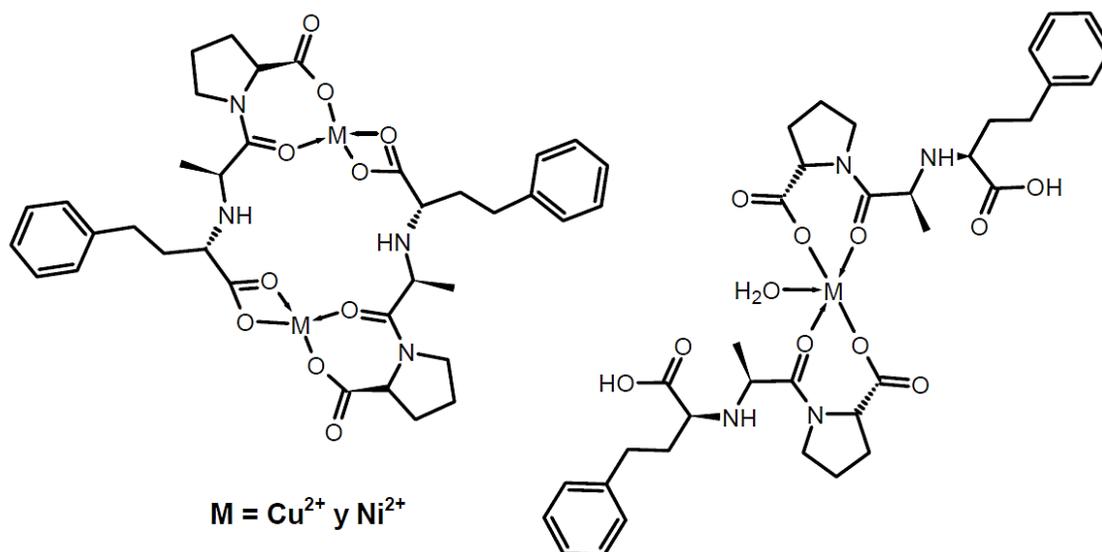
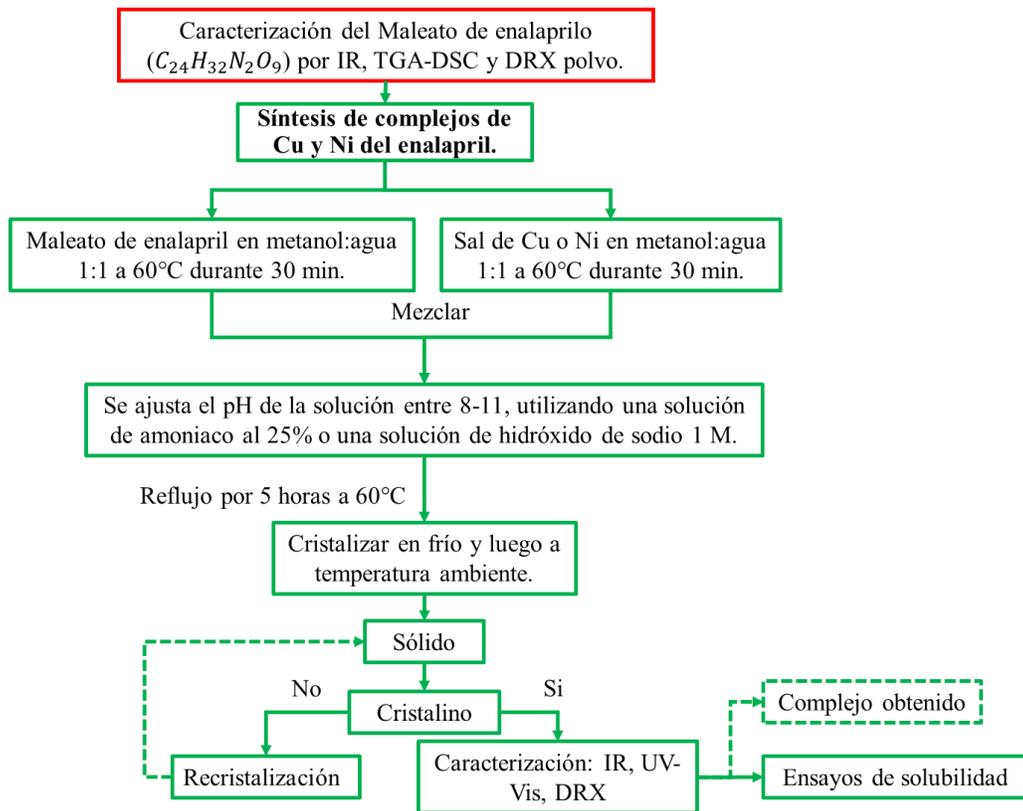


Figura 28

Diagrama del procedimiento No. 2.



6.5. Solubilidad

La solubilidad se define como la máxima cantidad de soluto que puede disolverse en un determinado solvente, bajo unas condiciones de temperatura y presión específicas, las pruebas son válidas si existe un equilibrio entre el sólido y la solución saturada. Teniendo en cuenta esto, se prepararon las soluciones saturadas agregando una cantidad en exceso del maleato de enalapril, enalaprilato y de los complejos sintetizados en una mínima cantidad de agua, se dejaron en agitación durante 24 horas, luego se tomó cierta cantidad de alícuotas de las soluciones saturadas para que la absorbancia se encuentre dentro del rango de la curva de calibración. La curva de calibración se realizó

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

preparando diluciones de las muestras (maleato de enalapril y de los complejos sintetizados) a concentraciones conocidas en un rango de 0 a 0,608 mg/ml, luego, se determinó la absorbancia en el equipo UV-2401 PC SHIMADZU bajo las condiciones descritas en la sección 5.2, después se pasaron las soluciones concentradas y mediante la sustitución de la variable dependiente de la función matemática $y=mx+b$ se obtuvo la concentración de las alícuotas de las soluciones saturadas. Todas las pruebas se realizaron a temperatura ambiente y a un pH de 7. La concentración de las soluciones saturadas se calcula a partir de las alícuotas, es decir la solubilidad, porque representa la máxima cantidad muestra que se puede disolver en agua se expresa en g/ml.

7. Resultados

7.1. Caracterización de la Materia Prima Maleato de enalapril

El maleato de enalapril ($C_{24}H_{32}N_2O_9$), es un polvo homogéneo conformado por muchísimos cristales orientados al azar de color blanco, su temperatura de fusión reportado de 151°C, es soluble en metanol, etanol y agua dando como resultado una solución transparente e inolora. La estructura molecular se muestra en la Figura 29.

7.1.1. Análisis por Espectroscopia ATR-IR del Maleato de Enalapril

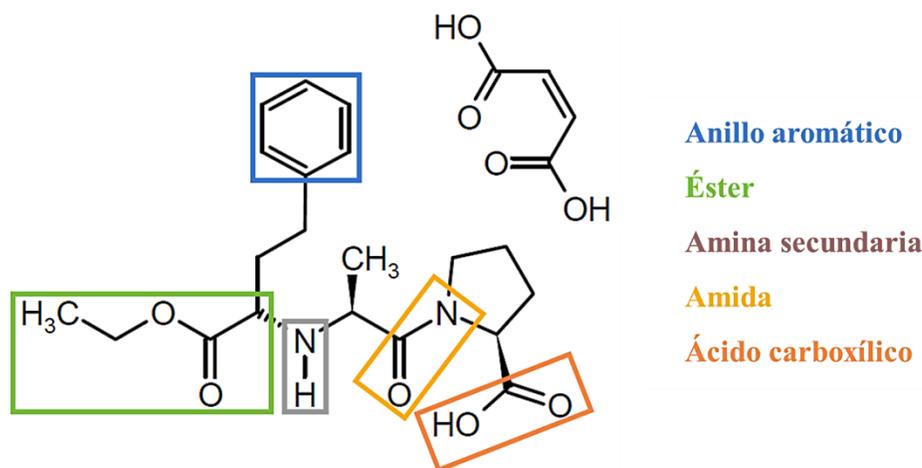
En el espectro IR del maleato de enalapril se observan los modos vibracionales de los diferentes grupos funcionales presentes en su estructura molecular, los cuales le otorgan propiedades ácidas y

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

básicas al enalapril, que dependiendo del medio en que se encuentre puede reaccionar ya sea como un ácido o una base. En la Figura 30 se muestra el espectro IR del ingrediente farmacéuticamente activo y las asignaciones de las bandas se presentan en la Tabla 5.

Figura 29

Estructura molecular del maleato de enalapril.



En el espectro se puede visualizar el estiramiento vibracional del enlace R'-NH-R en 3211,06 cm^{-1} el cual presenta una banda secundaria en 1572,6 cm^{-1} que se asocia a flexión del enlace N-H y una banda terciaria en 751,31 cm^{-1} por la deformación del enlace N-H de la amina secundaria, también se puede observar la banda generada por la tensión del O-H del grupo oxhidrilo del enalapril en 3023,75 cm^{-1} que es muy débil porque el grupo O-H no está formando puentes de hidrogeno, las bandas en 1187,68 y 1173 cm^{-1} son dos señales correspondientes a la torsión y tensión del enlace carbonilo del ácidos carboxílicos y tienen una banda de confirmación en 870,99 cm^{-1} que corresponde a la flexión del enlace C-O-H de los ácidos carboxílicos, las bandas de sobre-tonos características de los aromáticos que aparecen en un rango entre 2000 y 1667 cm^{-1} se encuentran solapadas por los modos vibracionales de

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

los grupos carbonilos correspondientes al ácido maléico y al enalapril, en $1749,62$ y $1724,92$ cm^{-1} se encuentran dos señales características de la tensión asimétrica y simétrica del maleato, que están solapando las señales del grupo carbonilo del éster y los ácidos carboxílicos presentes en el enalapril y en $1644,64$ cm^{-1} se puede observar la señal correspondiente al estiramiento del grupo carbonilo de la amida.

Figura 30

Espectro IR del maleato de enalapril.

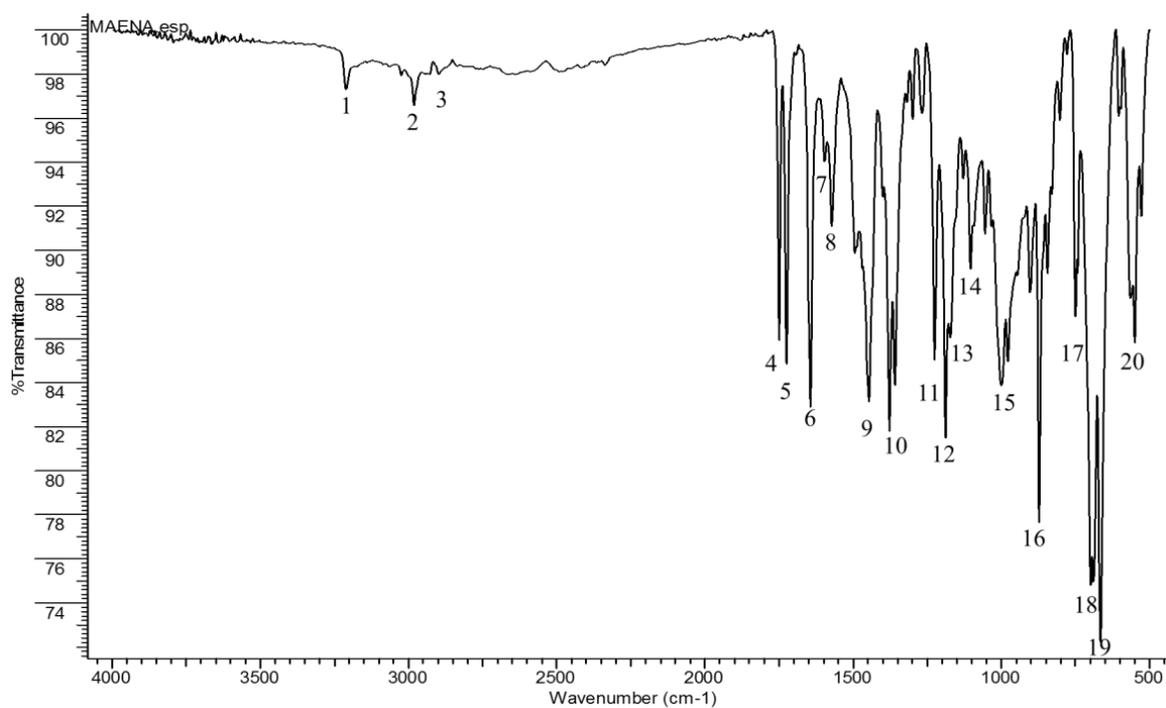


Tabla 5

Bandas características del espectro IR del maleato de enalapril.

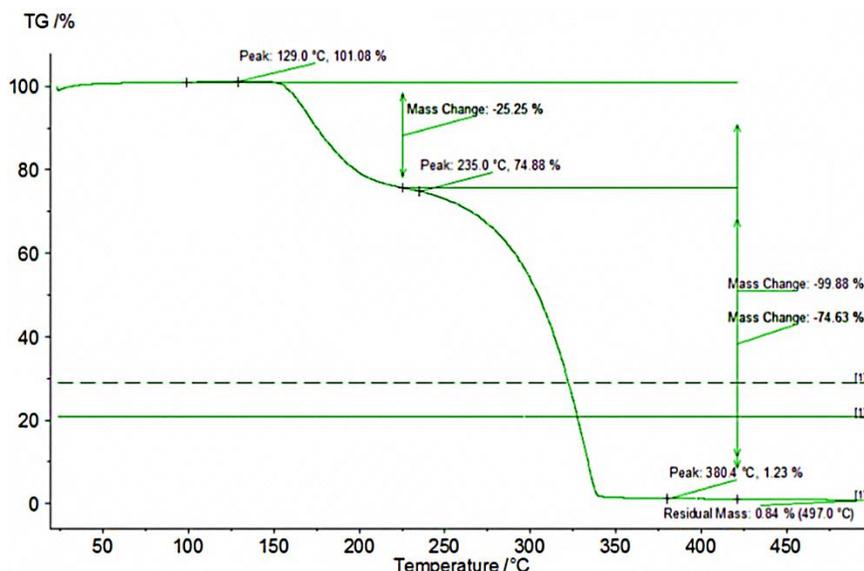
No. Banda	Bandas (cm⁻¹)	Modo vibracional
1	3211,06	Estiramiento del enlace N-H de la amina secundaria y de la amida.
2	3023,75	Tensión del O-H de los ácidos carboxílico y Estiramiento del enlace C-H del anillo aromático.
3	2980,53	Estiramiento del enlace C(sp ³)-H.
4	1749,62	Estiramiento asimétrico del maleato y estiramiento del grupo carbonilo del éster.
5	1724,92	Estiramiento simétrico del maleato y Estiramiento del grupo carbonilo del ácido carboxílico.
6	1644,64	Estiramiento del grupo carbonilo de la amida.
7	1597,3	Flexión del enlace N-H de la amida.
8	1572,6	Flexión del enlace N-H de la amina secundaria.
9	1493,3 y 1447,04	Dos bandas de la tensión del enlace -C=C- del anillo aromático.
10	1358,53 y 1342,69	Flexión asimétrica y simétrica de los metilos solapada con la tijera del metileno.
11	1224,72	Vibración asimétrica del enlace C-O del éster.
12 y 13	1187,68 y 1103,29	Dos señales correspondientes a la torsión y tensión del carbonilo de los ácidos carboxílicos del enalapril.
14	1173	Vibración simétrica del enlace C-O-C del éster.
15	1000,37 y 977,73	Dos señales correspondientes a la torsión y tensión de los carbonilos del maléico.
16	870,99	Flexión del enlace C-O-H de los ácidos carboxílicos.
17	751,31	Deformación del enlace N-H de la amina secundaria.
18	700,49-683,44	Flexión del enlace =C-H fuera del plano (Mono-sustituido) del aromático.
19	666,39	Flexión C-H fuera del plano característica de enlace C=C-H del alqueno cis-disustituido del maleico.
20	561,25 y 549,88	Flexión o aleteo del enlace C-H fuera del plano correspondiente al ciclopentano.

7.1.2. Análisis Térmico TGA-DSC del Maleato de Enalapril

En la Figura 31 se muestra el termograma TGA del principio farmacéuticamente activo en el cual se observa que el material es térmicamente estable hasta aproximadamente 129°C, luego de ello se observan dos pérdidas de masa, la primera pérdida de masa del 25,25% en un intervalo de temperatura entre 153,5°C - 235°C y la segunda pérdida del 74,63% en un intervalo de temperatura entre 235°C - 380,4°C que se atribuye a procesos de descomposición del IFA y permanece un residuo de masa del 0,84% en un intervalo de temperatura entre 380,4°C – 497,0°C.

Figura 31

TGA registrado para el maleato de enalapril.

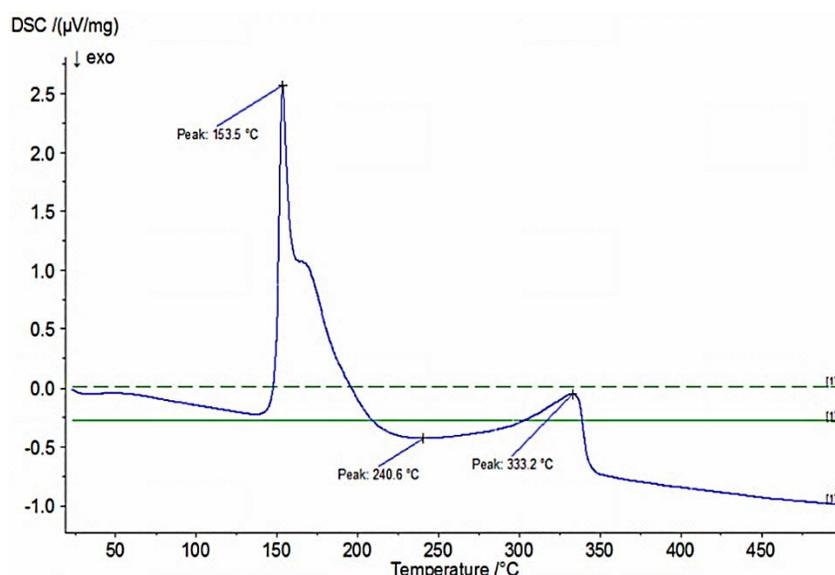


En el DSC se registran los resultados de calorimetría de barrido diferencial (Figura 32), en el cual se observa una transición endotérmica a una temperatura de 153,5°C, que se aproxima a la temperatura de fusión del maleato de enalapril reportada. La temperatura obtenida experimentalmente en un fusiómetro mostró un valor entre 149-150°C, un resultado también cercano al reportado en la

literatura. Se observa una transición exotérmica y endotérmica en un rango de 235°C - 380,4°C con una temperatura pico de $T_p=240,6$ y $T_p= 333,2^\circ\text{C}$ respectivamente que se asocian a las pérdidas de masas observadas en el TGA correspondientes a la descomposición del material.

Figura 32

DSC registrado para el maleato de enalapril.



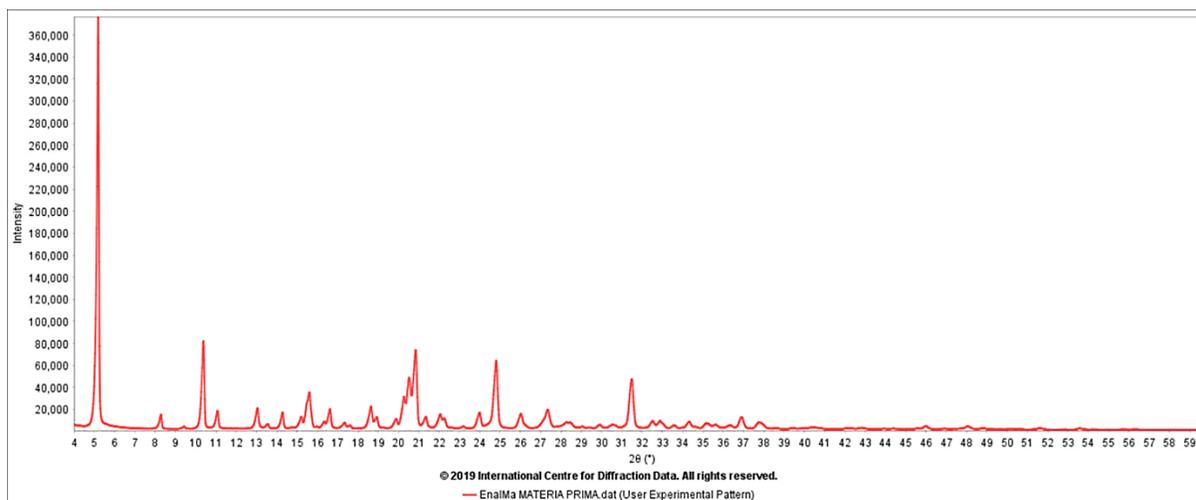
7.1.3. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo del Maleato de Enalapril

El patrón de polvo obtenido para el maleato de enalapril (Figura 33) se indexó con el programa DICVOL-14 utilizando los máximos de difracción extraídos con el programa FullProf, dando como resultado que material cristaliza en un sistema ortorrómbico con parámetros celda $a = 34,058(10) \text{ \AA}$; $b = 11,235(30) \text{ \AA}$; $c = 6,656(22) \text{ \AA}$, donde α, β, γ son igual a 90° , $V = 2546(51) \text{ \AA}^3$, con Figuras de Mérito $M(20) = 40,4$; $F(20) = 121,3 (0,0065;33)$.

Mediante el análisis de ausencias sistemáticas se determinó que el grupo espacial es el $P2_12_12_1$ que corresponde a una celda primitiva, que posee tres ejes de tornillo de orden 2_1 paralelos a cada uno de los ejes a , b , c y perpendiculares entre sí.

Figura 33

Patrón de Difracción de Rayos X del maleato de enalapril.



El patrón de difracción del principio farmacéuticamente activo se comparó con los reportados en base de datos PDF-4/*Organics*, encontrándose coincidencia con el patrón de polvo reportado con número PDF 00-042-1865 (azul), como se puede visualizar en la Figura 34. Este patrón reportado pertenece al polimorfo de la Forma II del maleato de enalapril.

El maleato de enalapril presenta dos polimorfos (Forma I monoclinico y Forma II ortorrómbico), la única diferencia en las conformaciones del maleato de enalapril existe en el ángulo diédrico del grupo señalado con un recuadro verde en la Figura 29. Este ángulo diédrico no se considera significativo porque este ingrediente farmacéuticamente activo (API) es el profármaco de su forma activa, enalaprilato, en el que el grupo éster éflico del enalapril se hidroliza formando el grupo carboxilo, que

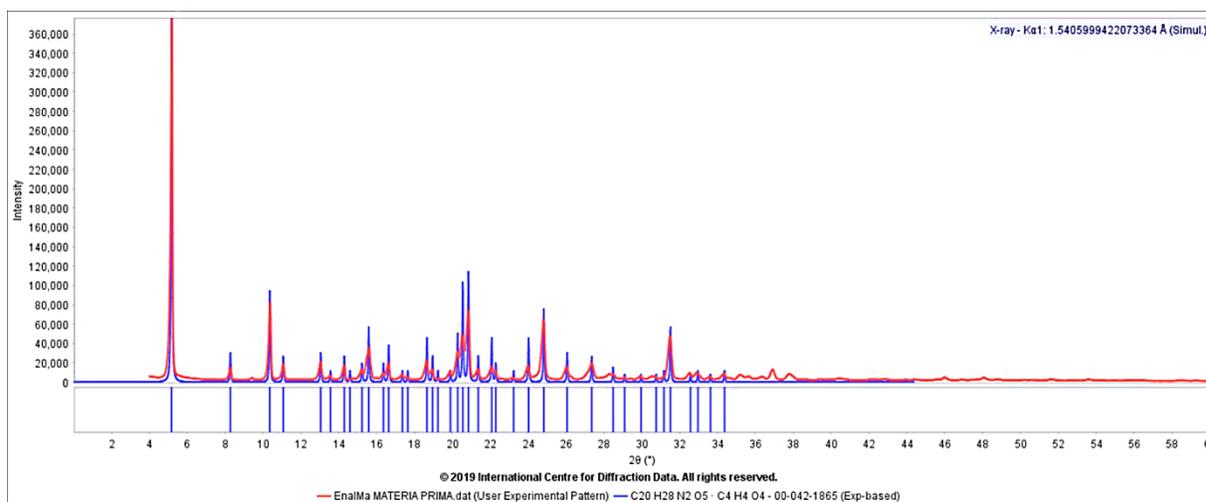
COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

es el grupo de unión al zinc de la ECA, obteniéndose un modelo de unión enzima-ligando, por lo tanto, todos los sitios de anclaje de enalapril en los dos polimorfos tienen ángulos de torsión casi idénticos.

La similitud en las conformaciones de la molécula de enalapril en los 2 polimorfos se respalda con el estudio realizado por Pascard y colaboradores (Pascard et al., 1991), en el cual se analizaron las estructuras cristalinas de 6 inhibidores de la ECA, incluidos los hidratos y solvatos, los cuales adoptaron conformaciones similares en las cadenas peptídicas, por lo que concluyeron que la conformación comúnmente observada probablemente se atribuía a un mínimo de energía en lugar del empaquetamiento cristalino.

Figura 34

Comparación del perfil de patrón de difracción de rayos X del maleato de enalapril (Rojo) contra el patrón de difracción reportado en la PDF-4 con la tarjeta No. 00-042-1865 (Azul).



La energía reticular para la forma I y II son 86,46 y 90,10 kcal/mol respectivamente y la densidad para la forma I y II son 1,27 y 1,29 g/cm³ respectivamente. La forma II es ligeramente más densa o más compacta por lo que tiene la energía libre más baja y cristaliza en un sistema ortorrómbico

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

de mayor simetría que la forma I que cristaliza en un sistema monoclinico, por lo tanto, la forma II es ligeramente más estable.

La descomposición total del patrón de difracción se realizó mediante el método de Le Bail usando programa TOPAS. En la Figura 35 se observa la descomposición del patrón de difracción del maleato de enalapril y se comprueba que el ajuste es adecuado, porque la superposición del perfil de difracción calculado y el experimental son similares. Los valores del ajuste se muestran en la Tabla 6.

Figura 35

Descomposición del patrón de difracción del maleato de enalapril. El difractograma experimental (Rojo) y el calculado (Azul). La línea Gris representa la diferencia entre los dos patrones.

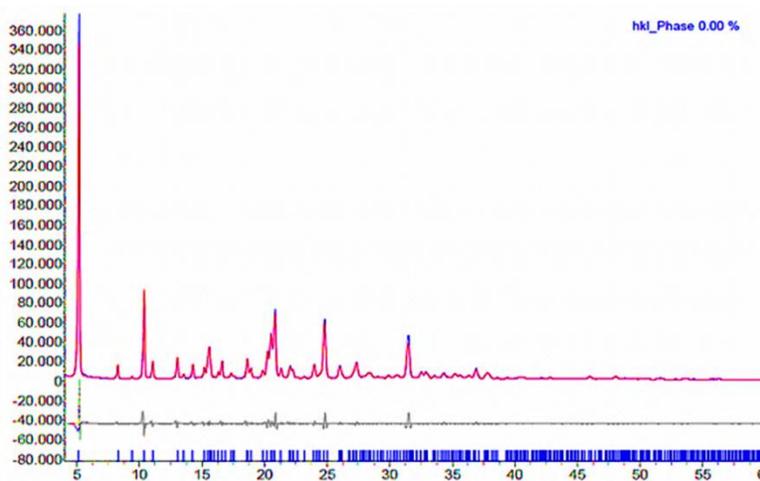


Tabla 6

Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción del maleato de enalapril con los parámetros asignados.

X^2	R_p (%)	R_{wp} (%)	R_{exp} (%)
8,90	7,91	11,11	1,25

7.2. Obtención del enalapril y formación del enalaprilato

La caracterización del enalapril y el enalaprilato se realiza por espectroscopía infrarroja como se muestra en las Figura 36. Para el enalapril se obtuvo un aceite incoloro y para el enalaprilato un polvo incoloro. En el espectro IR del maleato de enalapril se observan dos bandas que corresponden al estiramiento simétrico y asimétrico de los grupos carbonilos del maleato en $1749,62$ y $1724,92$ cm^{-1} respectivamente y se encuentran dos bandas secundarias características de la torsión y tensión en $1000,37$ y $977,73$ cm^{-1} respectivamente, estas bandas no se encuentran en los espectros IR del enalapril y del enalaprilato, lo cual confirma la extracción del ion maleato, las bandas en estos espectros son más anchas debido a la formación de enlaces de hidrógeno, una diferencia entre los dos espectros son las bandas presentes en el espectro IR del enalapril debido a la vibración asimétrica y simétrica del grupo carbonilo del éster en $1296,76$ y $1265,89$ cm^{-1} respectivamente, que no se observan en el espectro del enalaprilato. Las asignaciones de las bandas del espectro IR se presentan en la Tabla 7.

Figura 36

Espectros IR del maleato de enalapril, enalapril y enalaprilato.

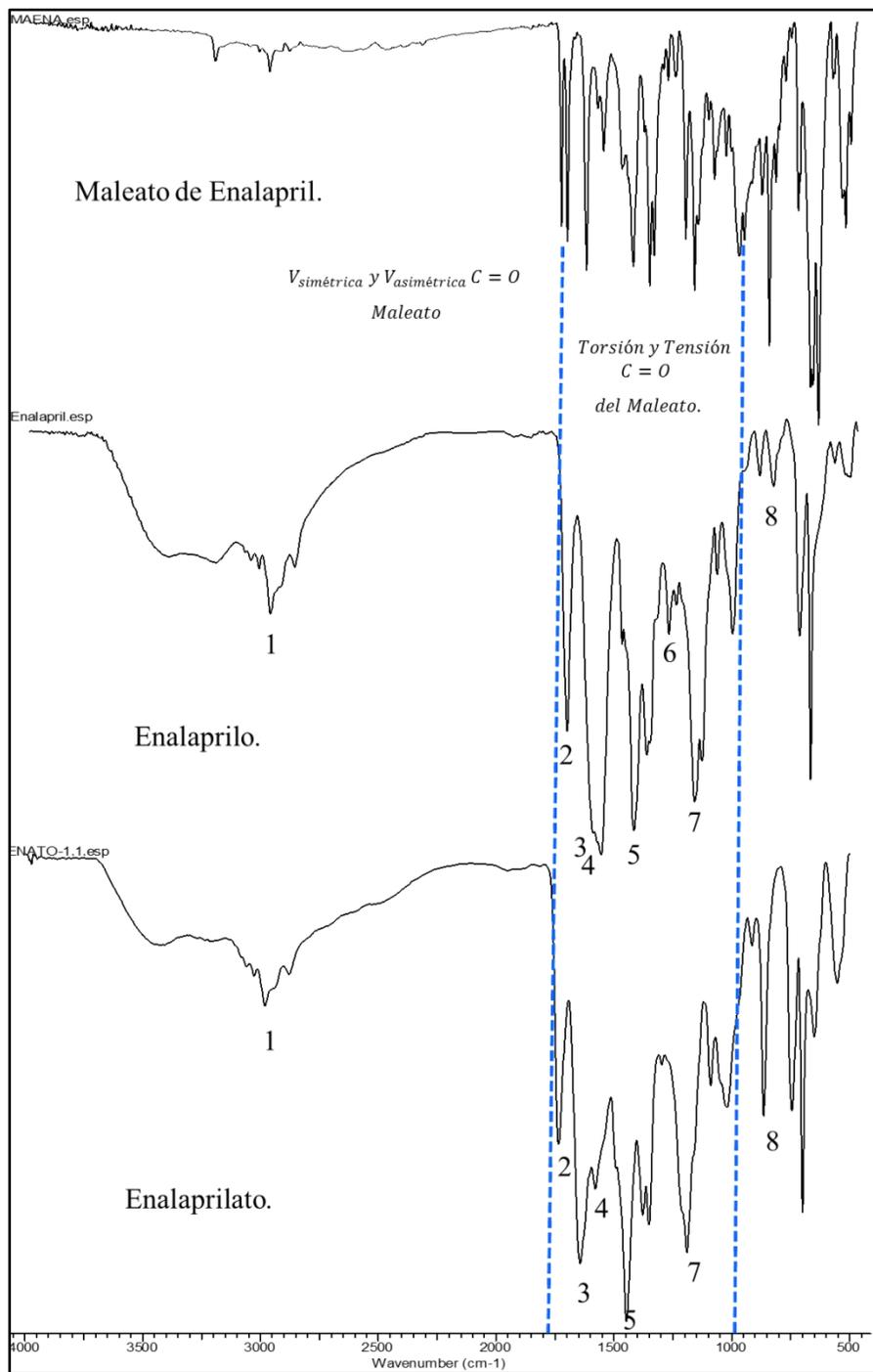


Tabla 7*Bandas características del espectro IR del enalapril y enalaprilato.*

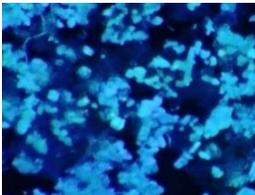
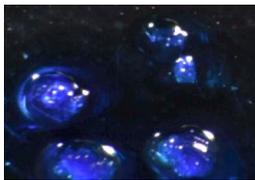
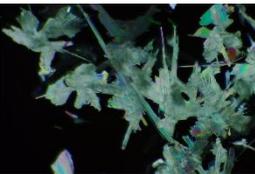
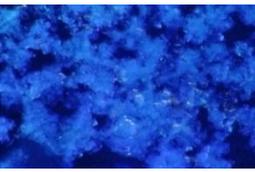
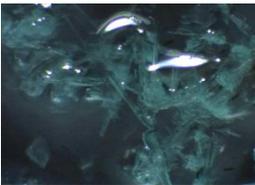
No. Banda	Modo vibracional	Enalapril Bandas (cm ⁻¹)	Enalaprilato Bandas (cm ⁻¹)
1	Estiramiento del enlace C(sp ³)-H.	Más intensa 2978,43	2980,56
2	Estiramiento del grupo carbonilo de los ácidos carboxílicos.	Banda intensa por la presencia del carbonilo del grupo éster 1726,96.	Banda de intensidad media 1735,23.
3	Estiramiento del grupo carbonilo de la amida.	Más intensa 1615,81	1644,66
4	Flexión del enlace N-H de la amida y amina.	Más intensa 1582,87	1578,79
5	Dos señales de la tensión del enlace -C=C- del anillo aromático.	Banda ancha debido a que están solapadas las dos señales 1447,05	
6	Vibración asimétrica y simétrica del C-O-C del éster.	1296,76 y 1265,89	No se observa
7	Dos señales correspondientes a la torsión y tensión del carbonilo de los ácido carboxílicos.	Bandas anchas en 1187,67 y 1029,18	Son intensas y anchas 1018,91 y 1189,75
8	Flexión del enlace C-OH del ácido carboxílico.	Banda débil 854,22	Banda intensa 884,53

7.3. Síntesis de los complejos de Cu-Enalapril empleando la metodología No.1

Los resultados obtenidos de las síntesis de los complejos de Cu del enalapril mediante el método No. 1 se presentan en la Tabla 8. Los análisis por FT-IR y difracción de rayos X demostraron que en los ensayos del 2 al 5 no hubo reacción. Por este motivo no se presentan en la discusión de este trabajo.

Tabla 8

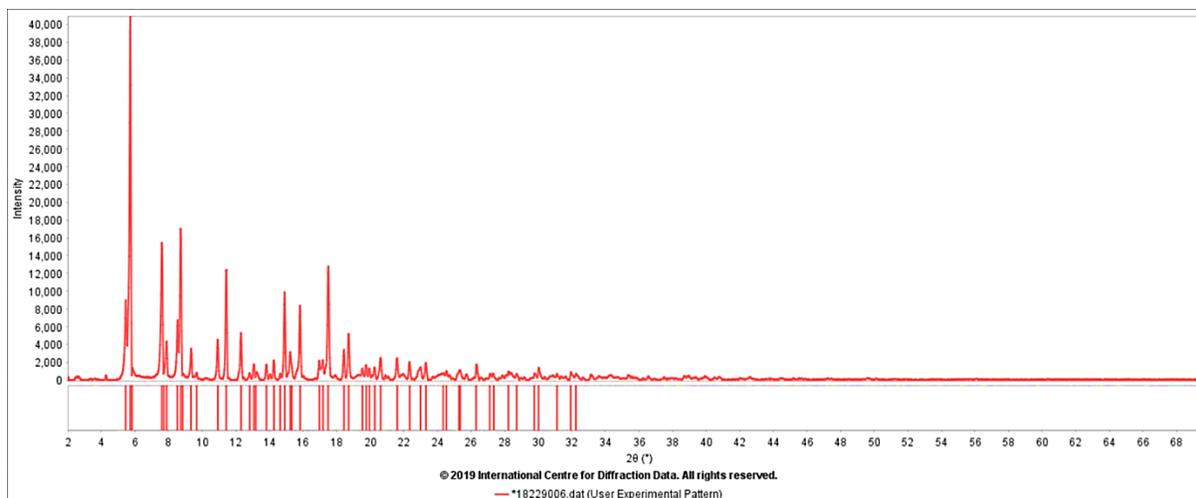
Resultados obtenidos con la metodología No. 1. para los complejos de Cu-Enalapril.

Metodología No. 1. Complejos de Cu-Enalapril.					
No. Ensayo	Cantidad de Maleato de Enalapril (g).	Sal del metal (g).	Foto del producto	Reacción	Condiciones de cristalización
1	0,1054 g	0,0583 g $Cu(CH_3COO)_2$		Sí	Temperatura ambiente
2	0,1020 g	0,0493 g $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$		No	Temperatura ambiente
3	1 g	0,7358 g $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$		No	Temperatura 4-8°C
4	1 g	0,5192 g $CuCl_2 \cdot 2H_2O$		No	Temperatura ambiente
5	0,5069 g	0,3679 g $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$		No	Temperatura 4-8°C

En el ensayo No. 1 de la reacción entre el enalapril y el acetato de cobre $Cu(CH_3COO)_2$, se obtienen pequeñas esferas de color azul celeste, el cual fue analizado por difracción de Rayos X de polvo. El patrón de difracción se comparó con los reportados en la base de datos PDF-4/*Organics* y no se encontró coincidencia con ningún reporte; el patrón de polvo se muestra en la Figura 37.

Figura 37

Patrón de difracción para el producto del ensayo No.1.



El número de 52 máximos de difracción del patrón se indexaron con el programa DICVOL-14 en una celda ortorrómbica con parámetros de $a = 23,237(22) \text{ \AA}$; $b = 23,2375(19) \text{ \AA}$; $c = 16,226(17) \text{ \AA}$ y $V = 7814(13) \text{ \AA}^3$ con grupo espacial $P2_122$ (No.18) con figuras de méritos $M(17) = 12.6$ y $F(17) = 33,8(0,0126; 40)$. El ajuste por el método de Le Bail usando el programa TOPAS (Figura 38) y los valores de ajustes (Tabla 9), muestran que los máximos de difracción más intensos se corresponden con la celda unidad obtenida del proceso de indexado, sin embargo, se observan algunos máximos de difracción menores de 20% de intensidad relativa de una fase cristalina no identificada.

Es recomendable que se realice un análisis por difracción de Rayos X de monocristal, con el fin de establecer cual de las fases pertenece al complejo, por lo tanto, se realizaron varias recrystalizaciones por el método de evaporación lenta del solvente para obtener un producto purificado o un monocristal. En viales de vidrio se agregó una pequeña cantidad de la muestra en diferentes solventes, tales como

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

etanol, metanol y agua pero se obtuvo el mismo material, cristales orientados a la azar (polvo) y no se obtuvieron monocristales para hacer este análisis.

Figura 38

Descomposición del patrón de difracción del producto del ensayo No. 1. El difractograma experimental (Rojo) y el calculado (Azul). La línea Gris representa la diferencia entre los dos patrones.

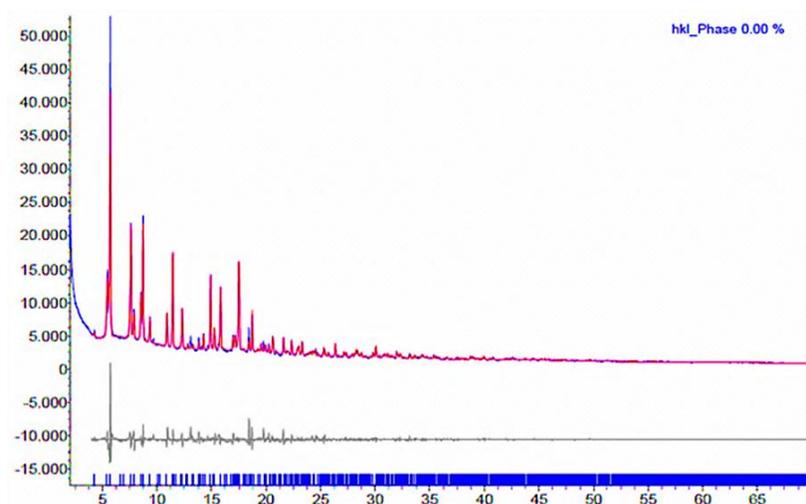


Tabla 9

Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción del maleato de enalapril con los parámetros asignados.

X^2	R_p (%)	R_{wp} (%)	R_{exp} (%)
8,90	7,91	11,11	1,25

Los análisis por espectroscopia infrarrojo y ultravioleta-visible y TGA-DSC no se llevaron a cabo debido a que, según los resultados obtenidos en el perfil de difracción de rayos X, en la muestra está presente una mezcla de fases, por lo tanto, los espectros de los modos vibracionales y las

transiciones electrónicas así como los procesos térmicos corresponderían al complejo de Cu-Enalapril y de las otras fases, debido a que cada fase cristalina de los compuestos presentes en el material contribuirán en los espectro (ATR-IR, UV-vis) y los termogramas TGA-DSC.

7.4. Síntesis de los complejos de Ni-Enalapril empleando la metodología No.1

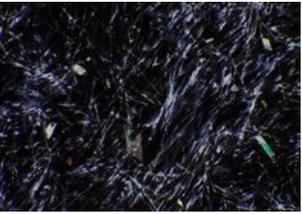
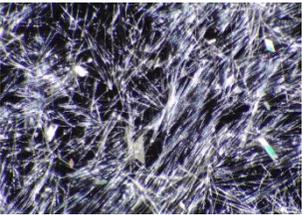
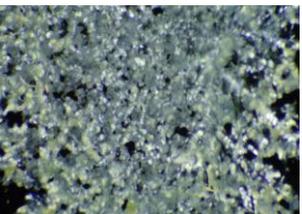
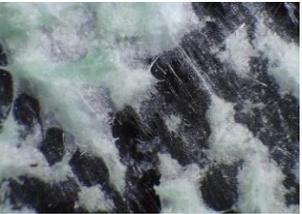
Los resultados obtenidos de la síntesis mediante la metodología No 1 de los complejos Ni-enalapril se resumen en la Tabla 10. De todos los experimentos realizados, no se produjo reacción en los ensayos No. 1 y 4, porque en los perfiles de difracción de los estos materiales se observan picos característicos de las sales precursoras cloruro de níquel hexahidratado ($NiCl_2 \cdot 6H_2O$) y maleato de enalapril respectivamente, en los otros ensayos se deduce que se produjo reacción porque los patrones de difracción del producto no muestran picos característicos de los materiales de partida, sin embargo, con los patrones de difracción de los productos de los ensayos 3b y 5 se estableció que hay una mezcla de fases, pero no se logró determinar todos los compuestos que pertenecen a cada una de las fases que contribuyen al patrón de difracción global.

El patrón de difracción obtenido para los productos de los ensayos No. 2a y 2b contienen máximos que coinciden con el patrón obtenido para el producto del ensayo 3a por lo que se puede concluir que se obtiene la misma fase cristalina, también se determinó que es una de las fases que forma parte de los perfiles de difracción de los ensayos No.3b y 5. El patrón de polvo del producto del ensayo 3a presenta un mayor número de picos mejor definidos por lo que se llevó a cabo un análisis más completo utilizando este material.

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Tabla 10

Resultados obtenidos con la metodología No.1 para los complejos de Ni-Enalapril.

Metodología No. 1. Complejos de Ni-Enalapril.					
No. Ensayo	Cantidad de Maleato de Enalapril (g).	Sal del metal.	Foto del producto	Reacción	Condiciones de cristalización
1	0,1083 g	0,0784 g $NiCl_2 \cdot 6H_2O$		No	Temperatura ambiente
				Sí. (a)	Temperatura ambiente
2	0,1284 g	0,0362 g $Ni(OH)_2$		Sí. (b)	Temperatura 4-8°C
				Sí. (a)	Temperatura ambiente
3	0,1006 g	0,0588 g $NiCl_2 \cdot 6H_2O$		Sí. (b) Mezcla de fases.	Temperatura 4-8°C

Continuación de la Tabla 10.

No. Ensayo	Cantidad de Maleato de Enalapril (g).	Sal del metal (g).	Foto del producto	Reacción	Condiciones de cristalización
4	2 g	1,4477 g $NiCl_2 \cdot 6H_2O$		No.	Temperatura ambiente
5	0,5 g	0,1412 g $Ni(OH)_2$		Sí. Mezcla de fases.	Temperatura ambiente

7.4.1. Análisis por Espectroscopia ATR-IR del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a

El espectro infrarrojo del producto obtenido en el ensayo No. 3a se compara con el espectro IR del enalapril como se muestra en la Figura 39. Se puede observar que el espectro del complejo Ni-Enalapril presenta modificaciones en las bandas características de los grupos funcionales que están presentes en la estructura del enalapril. Estas diferencias pueden asociarse a la formación de nuevos modos vibracionales que surgen de la interacción del enalapril con el centro metálico, como se observa en la región entre 1800 y 1500 cm^{-1} , donde las bandas correspondientes a los estiramientos del grupo carbonilo del éster, del ácido carboxílico y de la amida que están presentes en el espectro IR del enalapril no se pueden apreciar en el espectro IR del complejo, mientras que en el espectro IR del complejo de Ni-Enalapril se pueden observar las bandas correspondientes a las vibraciones asimétrica y simétrica del grupo carboxilato (COO^-) en 1589,06 y 1302,95 cm^{-1} respectivamente, también se observa la banda en 502,24 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del enlace O-Ni-O. Para identificar qué

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

tipo de interacción existe entre el COO⁻ y el Ni²⁺, se calculó $\Delta V = V_{asi} - V_s$ de las bandas asimétrica y simétrica del grupo COO⁻. Si el $\Delta V < 100 \text{ cm}^{-1}$ la interacción es de tipo quelante bidentado, si el $\Delta V > 200 \text{ cm}^{-1}$ es monodentado, si es $\Delta V = 164 \text{ cm}^{-1}$ equivale a una interacción iónica y si $\Delta V > 140 \text{ cm}^{-1}$ es puente bidentado (Nakamoto, 2006a). En este caso se obtuvo que $\Delta V = 286,11 \text{ cm}^{-1}$, por lo tanto, indica que el grupo COO⁻ del enalapril interactúa como ligando monodentado con el centro metálico Ni²⁺.

Los complejos de níquel (II) se caracterizan por formar complejos cuadrado plano cuando el metal coordina con ligandos voluminoso, que poseen más de un átomo por el cual puede interactuar con el centro metálico, por lo tanto, cuando se forman complejos con ligandos que pueden coordinar con el centro metálico con más de un átomo la intensidad de las bandas en la región comprendida entre 1200 y 400 cm^{-1} disminuye notablemente, como se observa en el espectro IR del complejo de Ni-Enalapril (Nakamoto, 2008).

Teniendo en cuenta lo anterior la estructura que se plantea para el complejo de Ni-enalapril se muestra en la Figura 40, Las asignaciones de las bandas observadas en el espectro del complejo de Ni-Enalapril para el ensayo No. 3a se muestran en la tabla en la Tabla 11.

Figura 39

Espectro IR del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a.

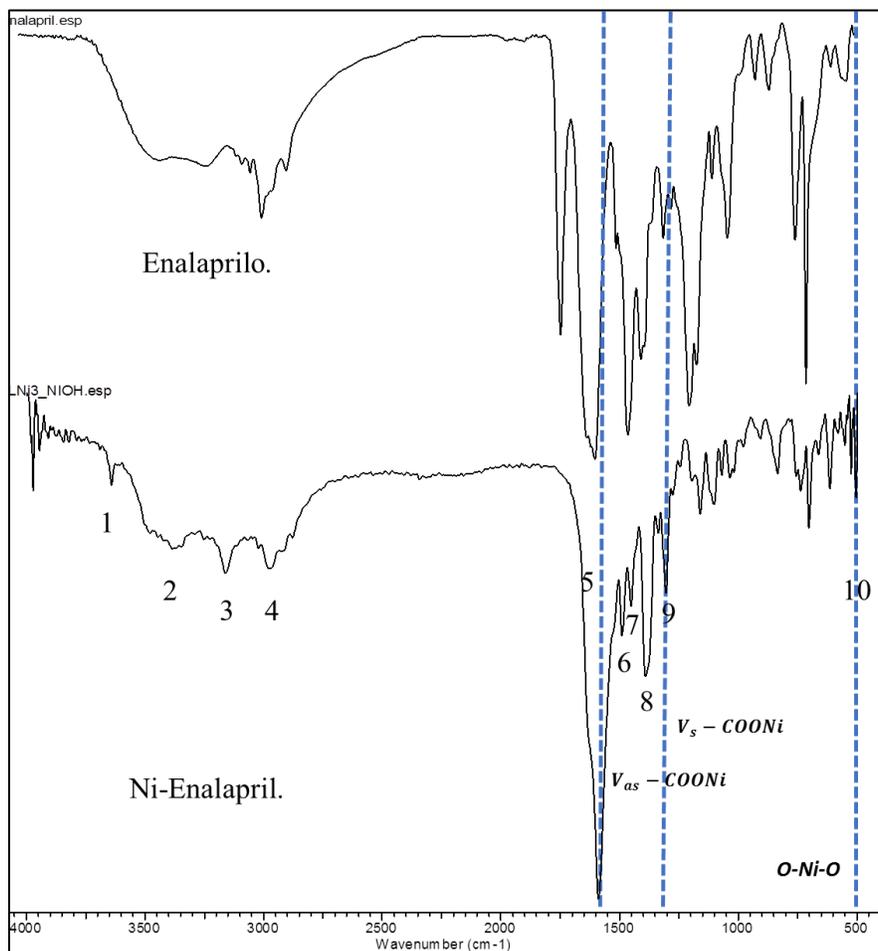


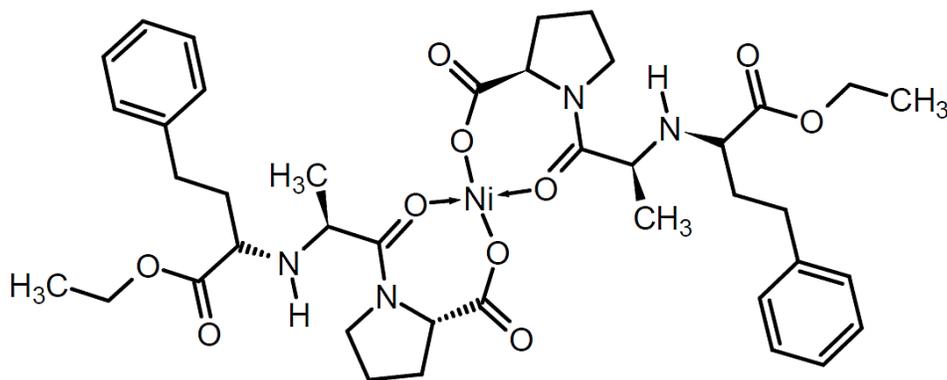
Tabla 11

Bandas características del espectro IR del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a.

<i>No. Banda</i>	<i>Bandas (cm⁻¹)</i>	<i>Modo vibracional</i>
1	3641,26	Estiramiento del enlace N-H de la amina secundaria.
2	3383,97	Tensión del enlace O-H de un ácido carboxílico.
3	3161,66	Estiramiento del enlace C-H del anillo aromático.
4	2970,23	Estiramiento del enlace C(Sp ³)-H
5	1589,06	Vibración asimétrica del carboxilato.
6	1488,2	Dos señales de la tensión del enlace -C=C- del anillo aromático.
7	1451,2	
8	1389,4	Flexión C-H de los metilos.
9	1302,95	Vibración simétrica del carboxilato.
10	502,24	Estiramiento del enlace O-Ni-O.

Figura 40

Producto de coordinación para el complejo Ni-Enalapril obtenido en el ensayo No. 3a.



7.4.2. Análisis Térmico TGA-DSC del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a

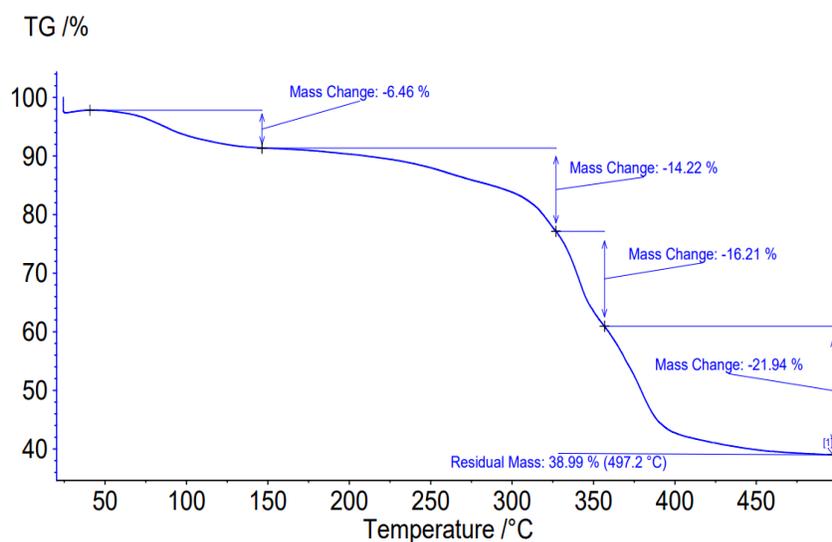
En la Figura 41 se muestran las curvas de TGA del complejo Ni-enalapril para el producto del ensayo No. 3a. En la Curva de TGA se observa una pérdida de masa total de aproximadamente 59%, las

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

pérdidas de masa del 6,46% en un rango de 85 a 150°C y del 14,22% en un rango de 150 a 300°C, justifican la presencia de agua dentro de la red cristalina, la cual, se libera de la muestra gradualmente hasta alcanzar los 300°C, las pérdidas de masa que se observan en el intervalo entre 300 a 497,2°C, corresponde a las reacciones de descomposición molecular del material y permanece un residuo de masa del 38,99% a una temperatura aproximadamente de 497,2°C.

Figura 41

Termograma TGA del ensayo No. 3a.

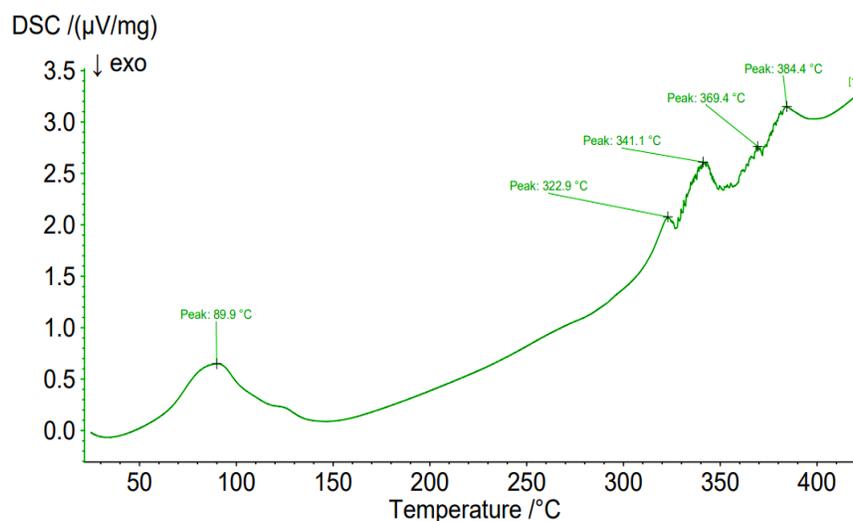


La curva de calorimetría de barrido diferencial (DSC ver Figura 42) muestra dos endotermas entre 50-150°C asociadas a las primeras pérdidas de masa observadas en el TGA correspondiente a la pérdida de moléculas de agua. Los 4 picos en 322,9°C, 341,1°C, 369,4°C y 384,4°C (todos endotérmicos), están asociados a las pérdidas de masa observadas en la curva TGA, que se atribuyen a la descomposición térmica del material. En el DSC no se observan transiciones definidas atribuibles a la temperatura de fusión del compuesto. Se empleó un fusiómetro para observar los cambios en el material

y se obtuvo que el material cambio de verde claro a verde oscuro a una temperatura aproximada de 250°C pero no se funde y a una temperatura aproximada de 330°C se descompone.

Figura 42

Termograma DSC del producto 3a.



Los complejos de Ni-Enalaprilato son una alternativa para mejorar la estabilidad termodinámica del enalaprilato, por lo tanto, se realizó una prueba para comprobar los cambios en los materiales (materia prima y complejo Ni-Enalaprilato) al variar la temperatura. Los compuestos se sometieron a calentamiento aumentando la temperatura 10 $^{\circ}\text{C}$ por cada hora y se analizaron mediante el registro de espectros de infrarrojo en cada intervalo, los espectros se muestran en las Figuras 43 y 44. Los resultados obtenidos en esta prueba nos indican que el maleato de enalaprilato en 120 $^{\circ}\text{C}$ pasa de ser un polvo blanco a una “goma” transparente, esto se puede comprobar con el espectro IR tomado a 120 $^{\circ}\text{C}$ donde se observan variaciones en las bandas características del material (cuadro amarillo), lo que indica un cambio en la naturaleza química del compuesto, posiblemente a la formación de dicetopiperazinas. El complejo no

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

presenta cambios en su aspecto físico al variar la temperatura de 25 a 120°C, se pudo observar que sigue siendo un polvo de color verde claro y esto se confirma con los espectros mostrados en la Figura 44.

Figura 43

Espectros ATR-IR del API del complejo de Ni-enalapril (3a) en un intervalo de temperatura de 50-120°C.

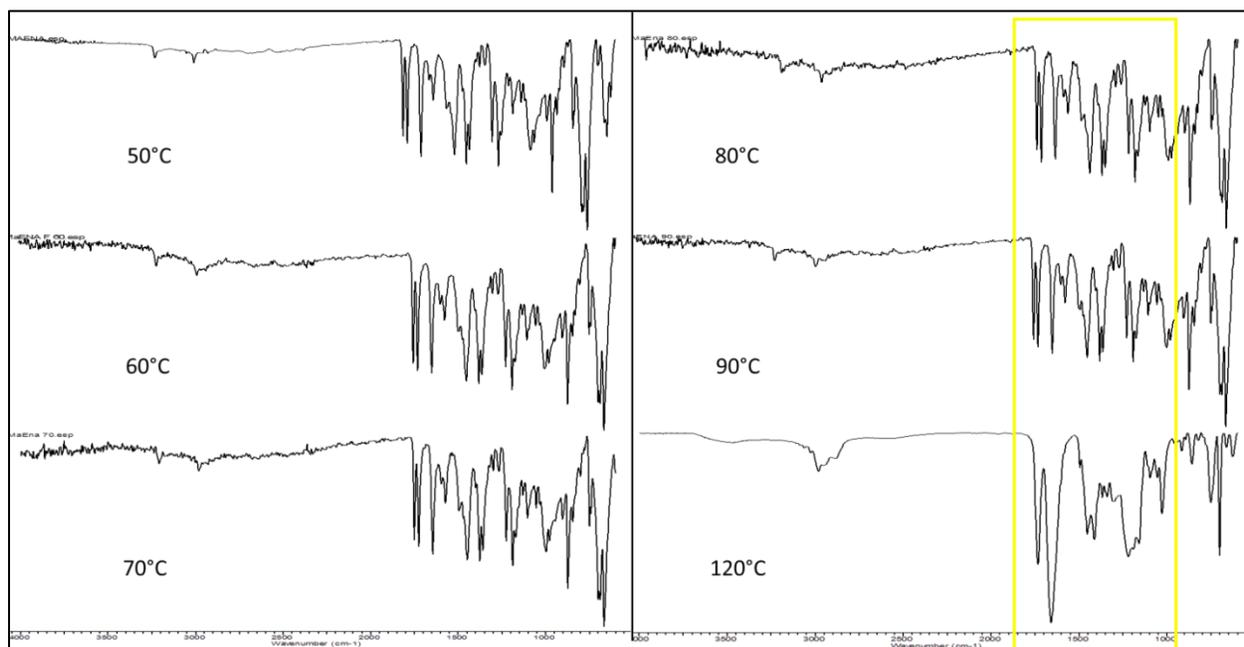
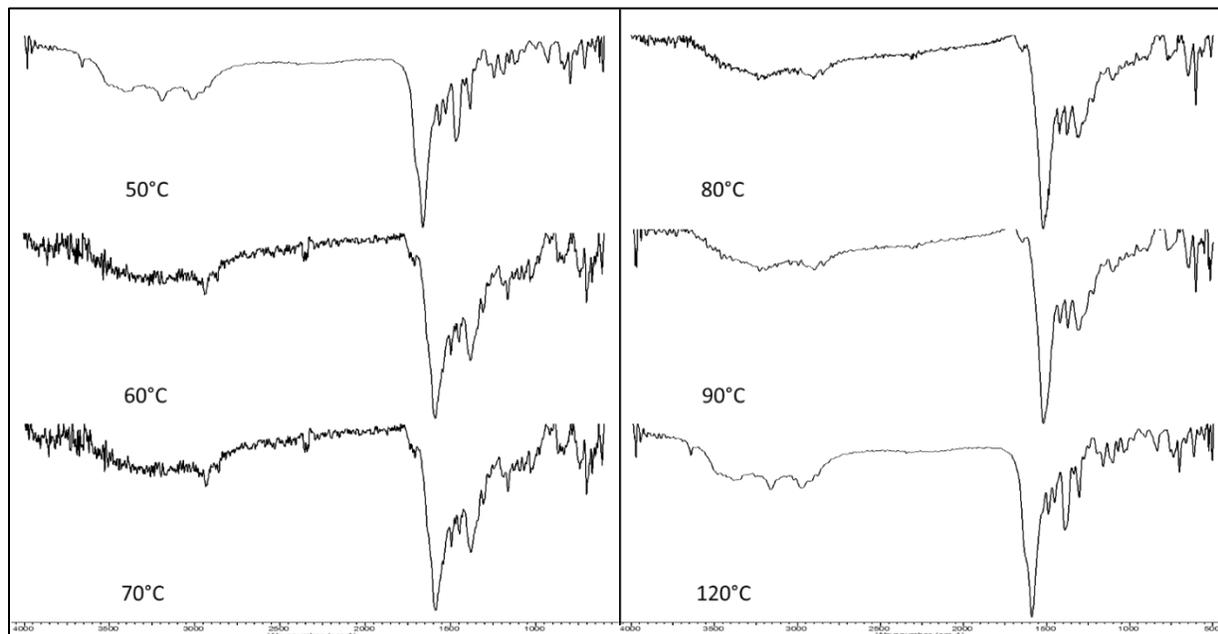


Figura 44

Espectros ATR-IR del complejo de Ni-enalapril (3a) a las temperaturas de 50-120°C.



7.4.3. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a

La Figura 45 muestra el patrón de difracción obtenido para el complejo de Níquel en el ensayo No. 3a, este se comparó con los patrones de difracción del ingrediente farmacéuticamente activo (azul) y la sal de cloruro hexahidratado de níquel reportado con número PDF-4 00-025-1044 en la base de datos PDF-4/*Organics* (Verde), como se muestra en la Figura 46, este resultado nos indica que se sintetizó un compuesto diferente a los compuestos de partida.

Figura 45

Patrón de Difracción de Rayos X del complejo de Ni-Enalapril.

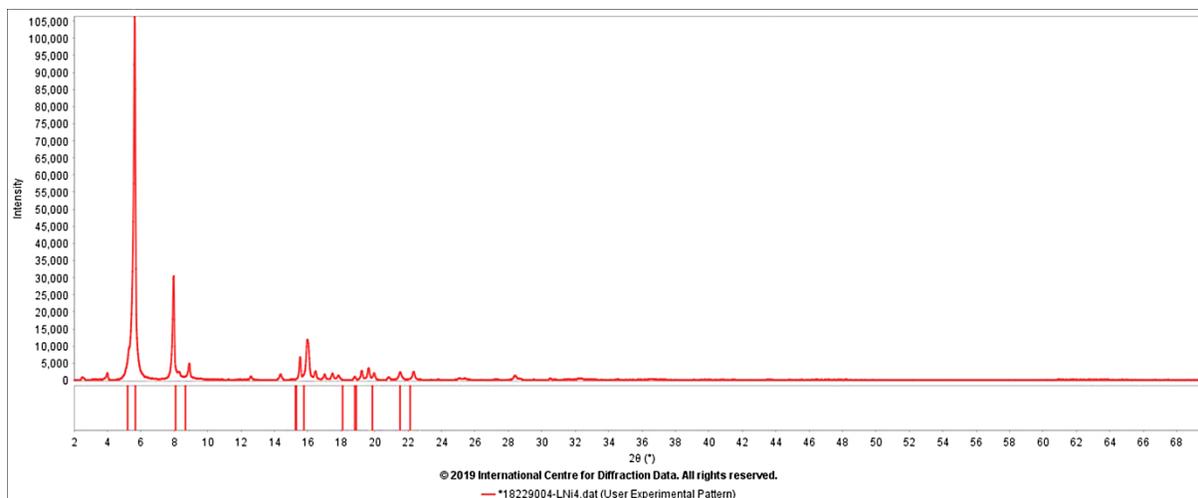
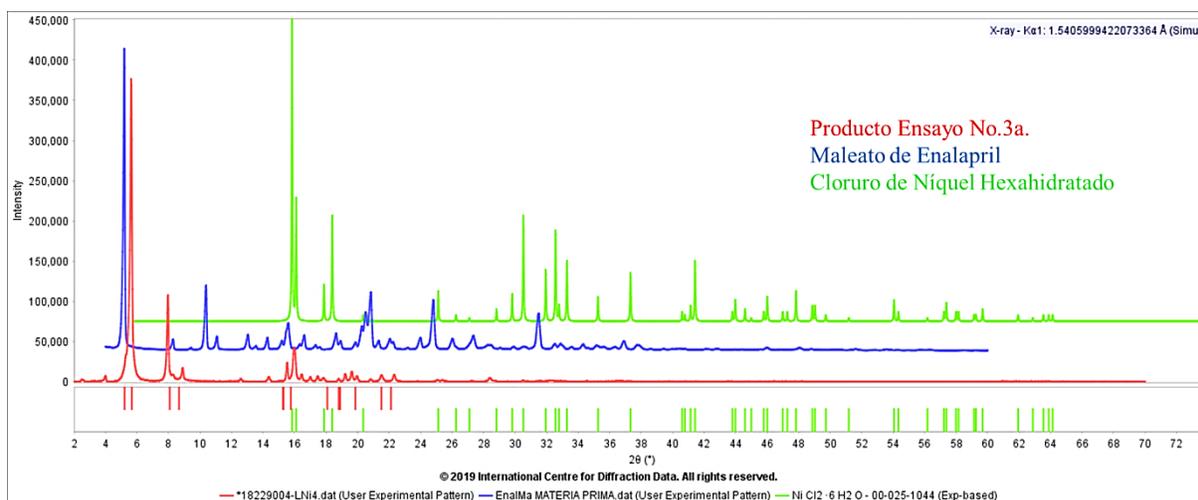


Figura 46

Comparación de los perfiles de difracción de Rayos X del complejo de Ni-Enalapril del ensayo No. 3a, del maleato de enalapril y del hidróxido de níquel.



COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

El indexado de todas las reflexiones observadas en el material 3a indican que el material cristaliza en una celda triclínica con parámetros de celda $a=6,259(7)$ Å; $b=22,696(3)$ Å, $c=24,100(5)$ Å, donde $\alpha=86,294(1)^\circ$, $\beta=84,244(1)^\circ$ y $\gamma=82,003(7)^\circ$, $V = 6454,06$ Å³ con figuras de mérito $M_{11} = 10,3$ y $F_{11} = 18$ (0.0107, 104). El análisis de las ausencias sistemáticas sugiere como posible grupo espacial P-1, que corresponde a una celda primitiva, con eje de rotación-inversión orden 1.

La descomposición total del patrón de polvo para realizar el ajuste y verificación de que los máximos registrados pertenecen a la celda unidad determinada se realizó por el método de Le Bail, el programa superpone la fase calculada con la fase del patrón experimental, tal como se muestra en la Figura 47 y los valores del ajuste se muestran en la Tabla 12. Estos resultados indican que la celda unidad obtenida del indexado reproduce el patrón de polvo total del material.

Figura 47

Descomposición del patrón de difracción del complejo de Ni-Enalapril. El difractograma experimental (Rojo) y el calculado (Azul). La línea Gris representa la diferencia entre los dos patrones.

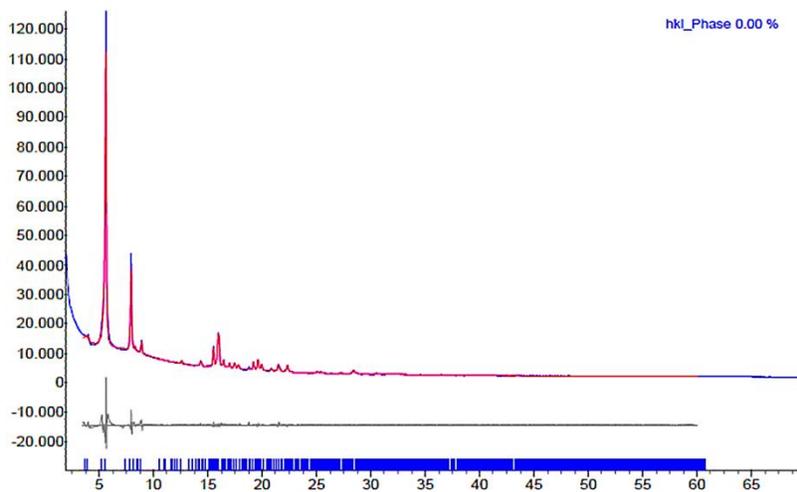


Tabla 12

Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción del complejo de Ni-Enalapril con los parámetros asignados.

χ^2	R_p (%)	R_{wp} (%)	R_{exp} (%)
3,15	2,95	4,50	1,43

7.5. Síntesis de los complejos de Cu-Enalapril empleando la metodología No.2

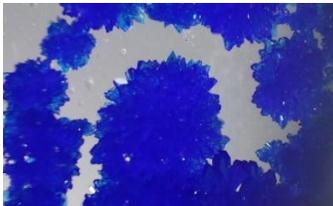
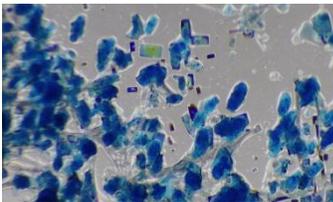
Los resultados obtenidos de las síntesis de los complejos de Cu mediante la metodología No. 2 se presentan en la Tabla 13.

En los ensayos No. 1 y 2, se produjo la complejación del enalaprilato con la sal de $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$, y se obtuvieron cristales de buena calidad para realizar los análisis por difracción de rayos X de monocristal y de esta manera se logró determinar la estructura del material obtenido en la síntesis y se comprobó la formación del complejo. Los complejos de Cu-Enalaprilato obtenidos en estos ensayos se nombraron como Complejo **I** y Complejo **II**, respectivamente.

Los análisis por difracción de rayos X demostraron que en el ensayo No.3 no hubo reacción. Por este motivo no se presenta en la discusión de este trabajo.

Tabla 13

Resultados obtenidos con la metodología No.2 para los complejos de Cu-Enalaprilato.

Metodología No. 2. Complejos de Cu-Enalapril.					
No. Ensayo	Cantidad de Maleato de Enalaprilato (g).	Sal del metal (g).	Foto del producto	Condiciones de Reacción	Reacción
1	1,5 g	0,7357 g $Cu(NO_3)_2 * 3H_2O$		pH 9-10	Si
2	1,5 g	0,7357 g $Cu(NO_3)_2 * 3H_2O$		pH 8-9	Si
3	0,3 g	0,15 g $Cu(NO_3)_2 * 3H_2O$		pH 7	Si

7.5.1. Análisis de los resultados obtenidos para el Complejo de Cu-Enalaprilato en el ensayo

No.1

La síntesis del complejo de Cu-Enalaprilato (Complejo **I**) se realizó de acuerdo con la metodología No.2 descrita en la sección 6.4. La solución de $C_{24}H_{32}N_2O_9$ y $Cu(NO_3)_2 * 3H_2O$ se trabaja a un pH inicial igual a 4, con el fin de asegurar que el Cu^{2+} se encuentre como catión libre en la solución, al aumentar la alcalinidad se hidroliza el éster del enalapril y se forma el enalaprilato, posteriormente al llevar la solución a un pH final entre 9 y 10 se forma el complejo, se obtuvieron cristales en forma de esferas de color azul rey. El Cu^{2+} al tener una configuración electrónica $[Ar]3d^9$,

posee un orbital *d* incompleto, esto facilita las transiciones electrónicas d-d y la formación de complejos binucleares.

7.5.1.1. Análisis por Espectroscopia ATR-IR del complejo Cu-Enalaprilato. En la Figura 48 se muestra la comparación de los espectros IR del complejo I y del enalaprilato, las modificaciones en los modos vibracionales que se pueden apreciar en el espectro IR del complejo están relacionadas con la interacción de los ligandos de enalaprilato con el centro metálico, las bandas que son similares en los dos espectros se señalaron con líneas de color verde y las bandas características del complejo se señalaron con líneas de color magenta.

Por lo general, los complejos de Cobre (*II*) se caracterizan por formar complejos binucleares, por lo tanto, las vibraciones predominantes del metal cuando forma este tipo de complejos aparecen en la región comprendida entre $344\text{-}320\text{ cm}^{-1}$, pero cuando se forman complejos binucleares con ligandos voluminosos exhiben múltiples bandas en la región de la huella dactilar que son de poca intensidad y las bandas correspondientes al metal se desplazan a longitudes de onda más cortas (infrarrojo lejano). La posición y la intensidad de las bandas en esta región, comprendida entre $1200\text{ y }400\text{ cm}^{-1}$ dependen de la estructura molecular del complejo y de la interacción ligandos-metal, si el ligando posee más de un átomo que interactúa con el centro metálico la intensidad de las bandas en esa región disminuye notablemente (Nakamoto, 2006b).

Las bandas en el espectro IR del complejo son más intensas y anchas en la región comprendida entre $4000\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$, debido a la formación de enlaces de hidrogeno y las bandas en la región entre $1200\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ son menos intensas, debido a la interacción del ligando con centro metálico. Las bandas en **$1714,64$** y **$1193,87\text{ cm}^{-1}$** corresponden al estiramiento y a la tensión del grupo carbonilo de los ácido

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

carboxílicos respectivamente, presentan menor intensidad en comparación con el espectro IR del enalaprilato, debido a que el grupo OH de los ácidos carboxílicos presentes en la molécula de enalaprilato se desprotona y surge la complejación del grupo carboxilato (COO^-) con el átomo de Cu^{2+} , esta interacción lo confirman las bandas en **1599,37** y **1315,32 cm^{-1}** correspondientes a las vibraciones asimétrica y simétrica del grupo COO^- , teniendo en cuenta lo discutido en la sección 7.3.1 con respecto a la interacción de los carboxilatos con los centro metálicos, se calculó $\Delta V = V_{asi} - V_s$ se obtuvo como resultado que $\Delta V = 284,05 \text{ cm}^{-1}$, lo cual indica que el COO^- interactúa como un ligando monodentado, y la banda en **701,91 cm^{-1}** corresponde a la deformación del enlace N-H de la amina, la cual es menos intensa en el espectro IR del complejo porque el átomo de nitrógeno (N) coordina con el Cobre. Las asignaciones de las bandas se muestran en la Tabla 14.

Figura 48

Comparación de los espectros IR del complejo **I** y el enalaprilato.

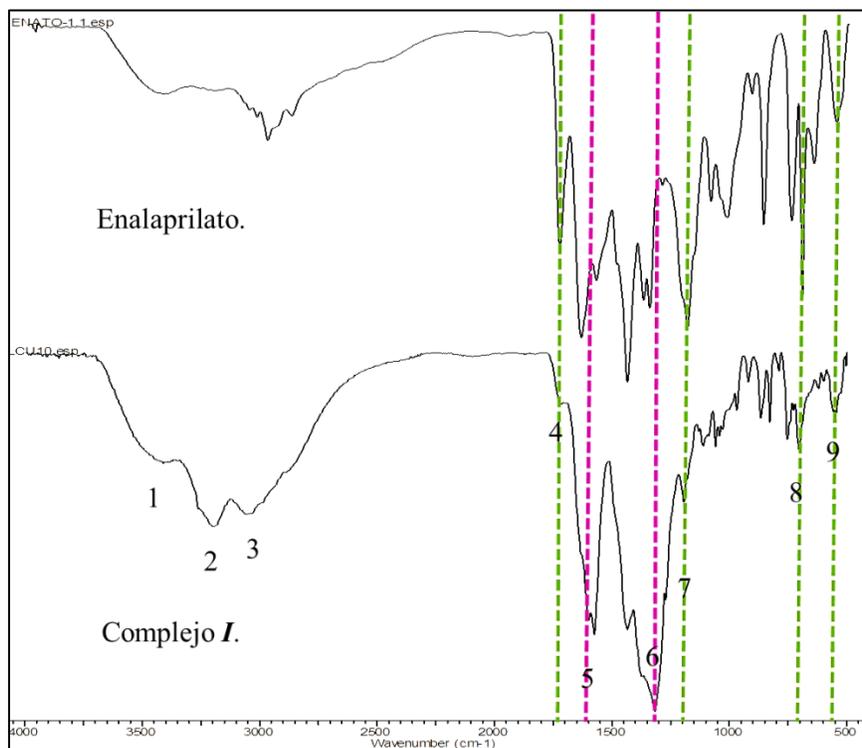


Tabla 14

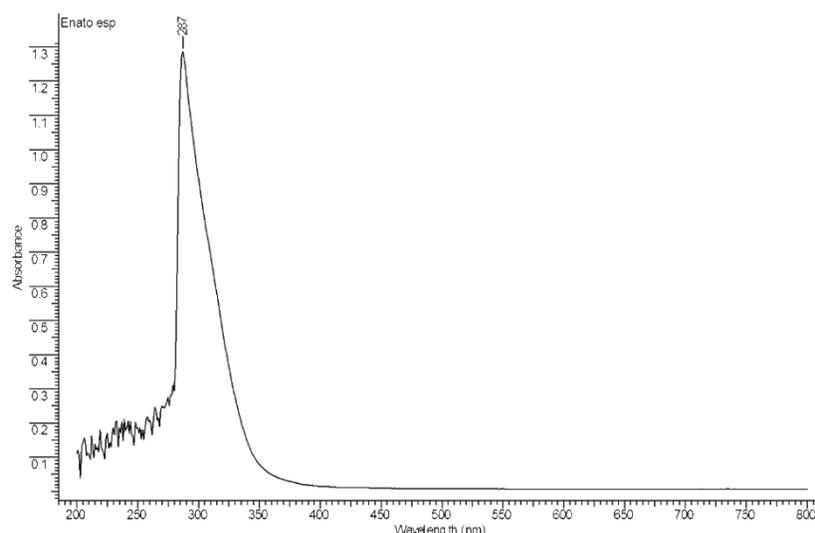
Bandas características del espectro IR del complejo de Cu-Enalaprilato del ensayo No. 1.

<i>No. Banda</i>	<i>Bandas (cm⁻¹)</i>	<i>Modo vibracional</i>
1	3410,76	Estiramiento del enlace N-H de la amina secundaria.
2	3200,76	Tensión del enlace O-H de un ácido carboxílico.
3	3044,37	Estiramiento del enlace C-H del anillo aromático.
4	1714,64	Estiramiento del grupo carbonilo de los ácidos carboxílicos
5	1599,37	Vibración asimétrica del carboxilato.
6	1315,32	Vibración simétrica del carboxilato.
7	1193,87	Tensión del carbonilo de los ácido carboxílicos.
8	701,91	Deformación del enlace N-H de la amina
9	545,48	Flexión o aleteo del enlace C-H fuera del plano del anillo aromático.

7.5.1.2. Análisis por Espectroscopia UV-Visible del complejo I. El enalaprilato es una molécula orgánica que en solución es incoloro por lo que absorbe en la región ultravioleta a una longitud de onda de 287 nm, en la Figura 49 se muestra el espectro de UV-Visible. Esta banda puede estar asociada a transiciones electrónicas del anillo aromático ($\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \sigma^*$) y del par electrónico de los átomos dadores N y O.

Figura 49

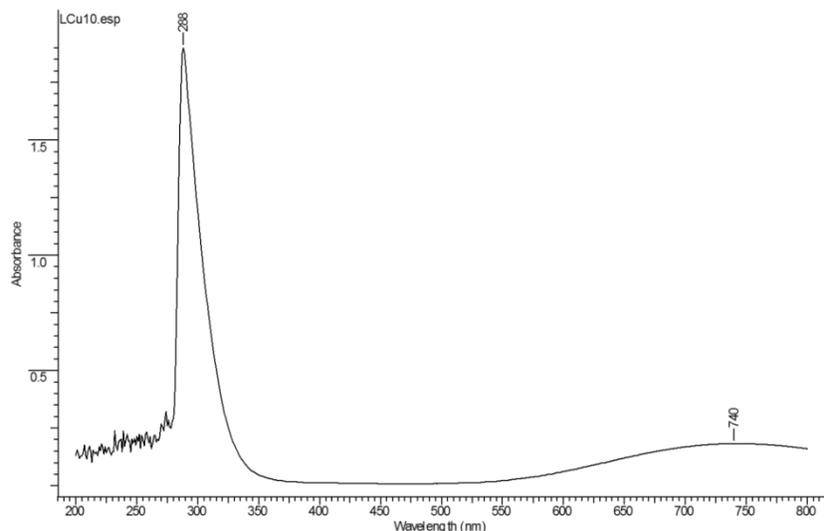
Espectro UV-Visible del enalaprilato.



El espectro de ultravioleta-visible obtenido para el complejo **I** se muestra en la Figura 50. Se puede observar que la banda en 288 nm presenta una tendencia similar a la banda que se observa en el espectro UV-Vis del enalaprilato y se observa una segunda banda en 740 nm que está asociada a las transiciones electrónicas del centro metálico.

Figura 50

Espectro UV-Visible del complejo I.

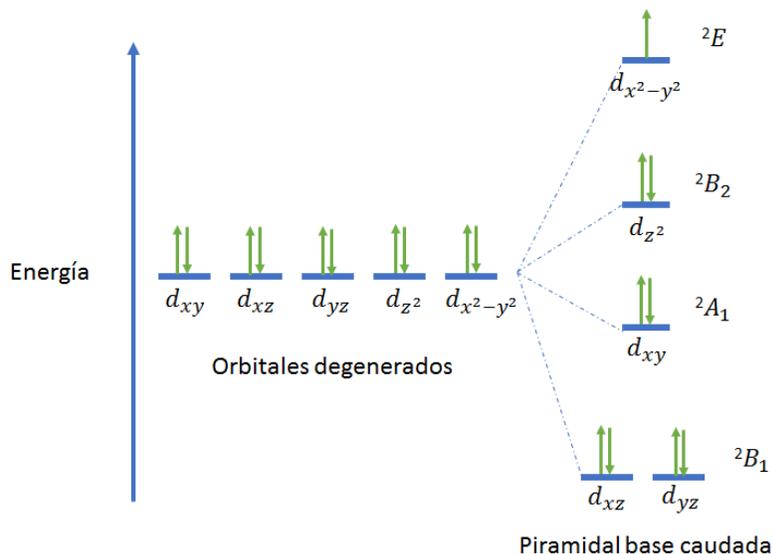


Para la formación del complejo de Cu-Enalaprilato, se empleó el cobre en estado de oxidación +2, la solución es de color azul intenso debido a que posee una configuración electrónica $Cu^{+2} = [Ar]3d^9$, donde presenta un orbital d incompleto, esto facilita la formación de complejos binucleares en los que son posibles las transiciones electrónicas $d-d$, las cuales ocurren por la absorción de fotones con longitudes de onda correspondientes al color anaranjado del espectro visible. Es decir, una solución se observa de color azul porque absorbe $\lambda \sim 580-620$ nm (Anaranjado) y transmite o deja pasar $\lambda \sim 440-470$ nm (Azul).

El complejo **I** presenta coordinación 5 con una geometría de tipo pirámide base cuadrada, dispone de 9 electrones en 4 niveles energéticos de la siguiente manera $b_{1g}^4 a_{1g}^2 b_{2g}^2 e_g^1$. El diagrama de niveles de energéticos se muestra en la figura 51:

Figura 51

Diagrama de niveles energéticos del Cu (II) de configuración d^9 con geometría pirámide base cuadrada.



Hay tres transiciones posibles, pero las transiciones $^2B_1(D) \rightarrow ^2A_1(D)$ y $^2B_1(D) \rightarrow ^2B_2(D)$ (~ 900 nm) son prohibidas por las reglas de selección, mientras que la transición $^2B_1(D) \rightarrow ^2E(D)$ (699-588 nm), está permitida, y por tanto, las bandas en el espectro aparecen a mayor longitud de onda.

Para el complejo **I**, se observa una banda ancha que se extiende desde 600 nm hasta 1000 nm, el máximo de la banda se observa aproximadamente en 740 nm, que corresponde a la transición permitida, esta banda es ancha porque la estructura molecular del complejo es grande, debido a que presenta dos núcleos metálicos, el número de coordinación y la geometría del metal y el volumen de los ligandos (enalaprilato).

7.5.1.3. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo del complejo Cu-Enalaprilato del ensayo No. 1. En la Figura 52 se muestra el patrón de difracción obtenido para el complejo de cobre en el ensayo No. 1. El patrón de difracción del ingrediente farmacéuticamente activo (azul), se comparó con ayuda de la base de datos PDF-4/Organics (Verde), como se muestra en la Figura 53, este resultado indica que se obtuvo un compuesto diferente a los materiales de partida.

Figura 52

Patrón de Difracción de Rayos X del complejo de Cu-Enalaprilato I.

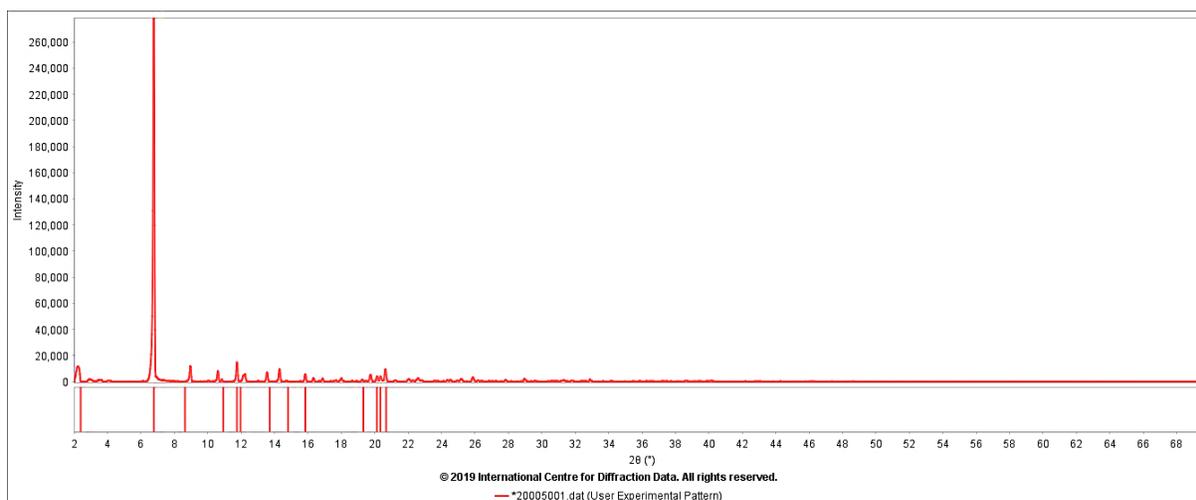
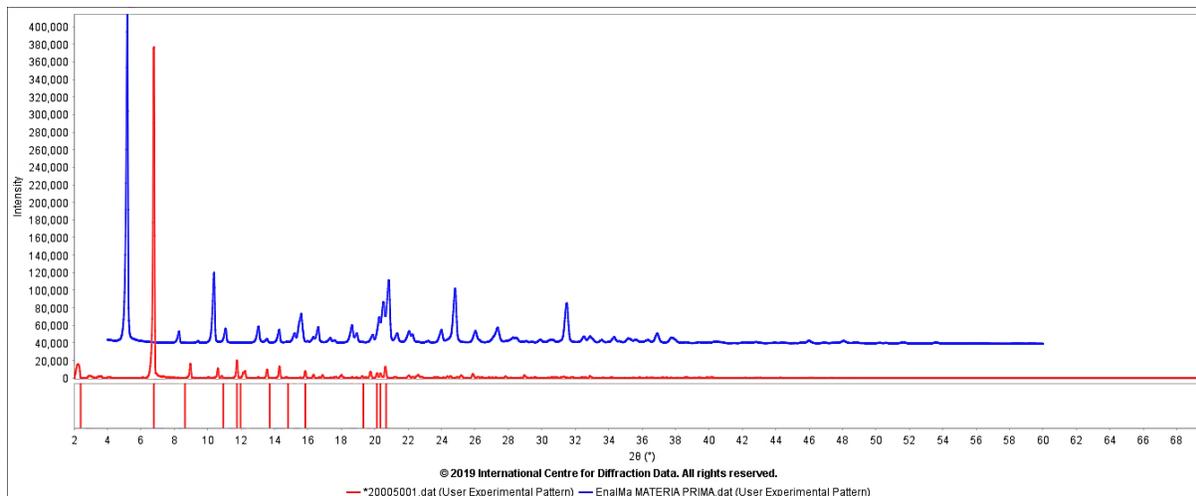


Figura 53

Comparación de los perfiles de difracción de Rayos X del complejo **I** y del maleato de enalapril.



El indexado de todas las reflexiones observadas en el material indican que cristaliza en una celda ortorrómbica con parámetros de celda $a=26,165(1)$ Å; $b=15,054(1)$ Å, $c=10,851(5)$ Å, donde α , β y γ son igual 90° , $V = 4274$ Å³ con figuras de mérito $M_{20} = 17,5$ y $F_{20} = 58,6$ (0,0095; 34). El análisis de las ausencias sistemáticas sugiere como posible grupo espacial $P2_12_12_1$, que corresponde a una celda primitiva con ejes de tornillo 2_1 paralelos a las direcciones $[100]$, $[010]$ y $[001]$ o a los ejes cristalográficos a , b y c respectivamente.

La descomposición del patrón de polvo se realizó por el método de LeBail con ayuda del programa TOPAS, donde el patrón obtenido experimentalmente se compara con el calculado a partir de los parámetros de la celda unidad y el grupo espacial, la superposición de los dos patrones se muestra en la Figura 54 y los valores del ajuste se muestran en la Tabla 15. Estos resultados indican que la celda unidad obtenida del indexado reproduce el patrón de polvo total del material.

Figura 54

Descomposición del patrón de difracción del complejo **I**. El difractograma experimental (*Rojo*) y el calculado (*Azul*). La línea Gris representa la diferencia entre los dos patrones.

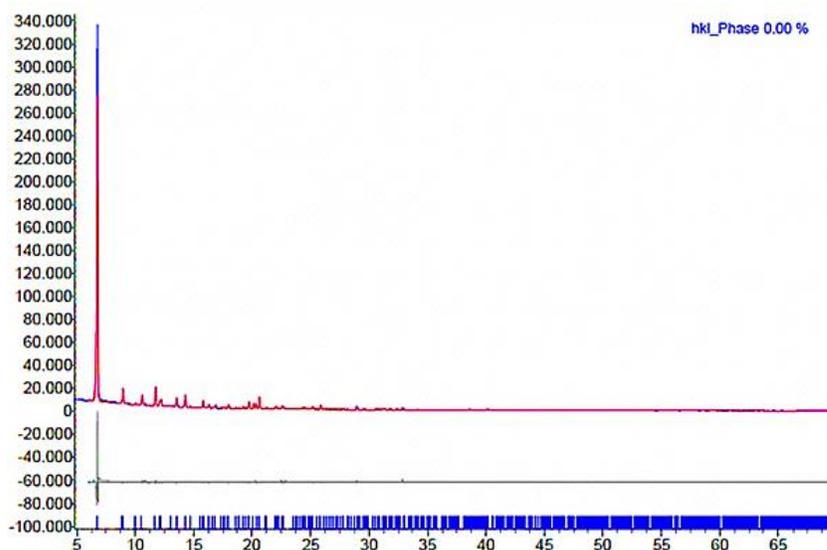


Tabla 15

Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción del complejo de Cu-Enalaprilato con los parámetros asignados.

χ^2	R_p (%)	R_{wp} (%)	R_{exp} (%)
6,09	6,18	8,84	1,45

7.5.1.4. Análisis por Difracción de Rayos X de Monocristal del complejo Cu-Enalaprilato del ensayo No. 1. La integración y reducción de los datos de difracción de monocristal indican que el material cristaliza en una celda ortorrómbica con los parámetros mostrados en la Tabla 16. El análisis estructural realizado mediante el programa PLATON sugiere que la fórmula molecular del material es

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

[Cu₂(C₁₈H₂₂N₂O₅)₂H₂O]·4H₂O·NO₃ (I). Los parámetros cristalográficos son consistentes con los obtenidos mediante el proceso de indexado del patrón de polvo como se muestra en la Tabla 17.

Tabla 16

Parámetros cristalográficos y condiciones del registro de datos del complejo de cobre.

DATOS CRISTALOGRAFICOS	
Fórmula	[Cu ₂ (C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅) ₂ (H ₂ O)] · 4H ₂ O · NO ₃
Peso Fórmula (g/mol)	971,92
Sistema Cristalino	Ortorrómbico
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No.19)
Parámetros de la celda	<i>a</i> = 10.8925(3) Å
	<i>b</i> = 15.1087(5) Å
	<i>c</i> = 26.2900(7) Å
	<i>α</i> = 90°
	<i>β</i> = 90°
	<i>γ</i> = 90°
Volumen (Å ³)	4326,6(2)
Z	4
Densidad Calculada (g/cm ³)	1.492
<i>μ</i> (MoK α)(mm ⁻¹)	1.920
F(000)	2028
TOMA DE DATOS	
Temperatura (K)	293
Radiación (Å) (MoK α)	CuK α = 1.54780
θ Min-Máx	3.4; 76,4
Conjunto de datos	-13:13; -17:16; -32:32
Datos totales, Únicos, R(int)	135754, 8784, 0.205
Datos Observados [I > 0,0 sigma (I)]	6160
REFINAMIENTO	
Nref, Npar	8784, 610
R, ωR^2 , S	0.0605, 0.1757, 1.07
Densidades residuales Min y Máx, (e/ Å ³)	-0.56, 0.39

Tabla 17

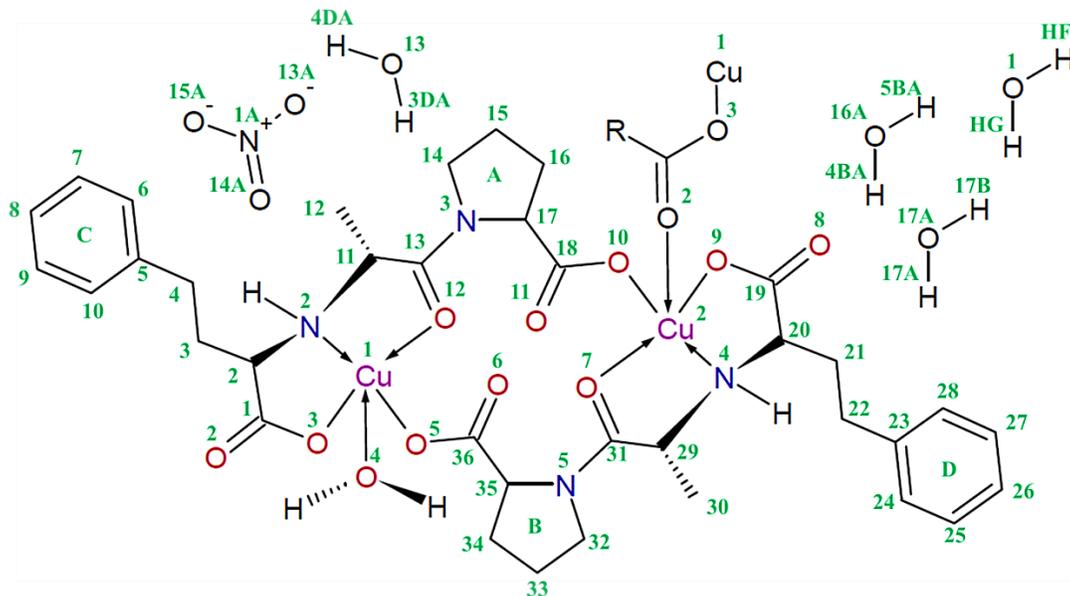
Comparación de los parámetros de la celda unidad obtenida por polvo y monocristal para el complejo de Cu-Enalaprilato.

Parámetros	Datos de Polvo	Datos de Monocristal
Sistema Cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico
Grupo Espacial	$P2_12_12_1$	$P2_12_12_1$ (No.19)
Parámetros de la celda	$a = 26,165(1) \text{ \AA}$	$a = 10.8925(3) \text{ \AA}$
	$b = 15,054(1) \text{ \AA}$	$b = 15.1087(5) \text{ \AA}$
	$c = 10,851(5) \text{ \AA}$	$c = 26.2900(7) \text{ \AA}$
	$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 90^\circ$	$\beta = 90^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen (\AA^3)	4274(7)	4326,6(2)

La unidad asimétrica del complejo (**I**) muestra que dos moléculas del enalaprilato coordinan con dos átomos de cobre como se muestra en la Figura 55. El átomo Cu1 coordina con un oxígeno del carboxilato de la pirrolidina de una molécula de enalaprilato, con el carboxilato terminal, el carbonilo y nitrógeno de la amina de otra molécula de enalaprilato y una molécula de agua. Por otro lado, el átomo de Cu2 coordina con un oxígeno del carboxilato de la pirrolidina de una molécula de enalaprilato, con el carboxilato terminal, el carbonilo y nitrógeno de la amina de una segunda molécula y con carboxilato terminal de una tercera molécula de enalaprilato.

Figura 55

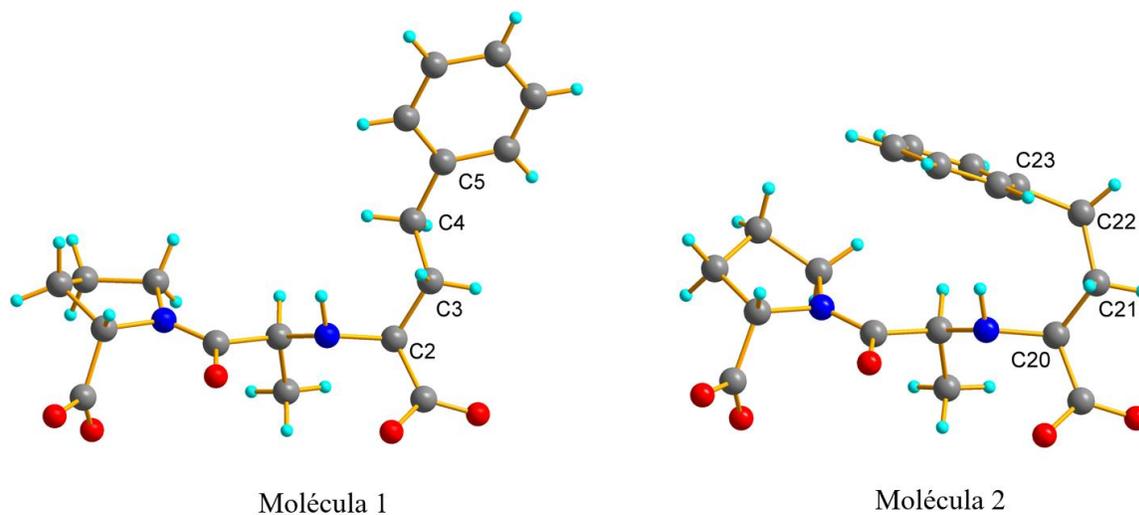
Representación gráfica de la unidad asimétrica del complejo **I**.



Las moléculas de enalapril que coordinan con los átomos de cobre presentan diferencias en la disposición espacial de los anillos aromáticos como se muestra en la Figura 56. La molécula 1 (que coordina con el Cu1), tiene un ángulo de torsión C2-C3-C4-C5 de $173,405(2)^\circ$ mientras que la molécula 2 (que coordina con el átomo de Cu2) posee un ángulo de torsión C20-C21-C22-C23 de $68,699(3)^\circ$: esta diferencia en los ángulos de torsión en el mismo fragmentos de las moléculas originan la conformación distintiva de la ubicación espacial de los anillos aromáticos.

Figura 56

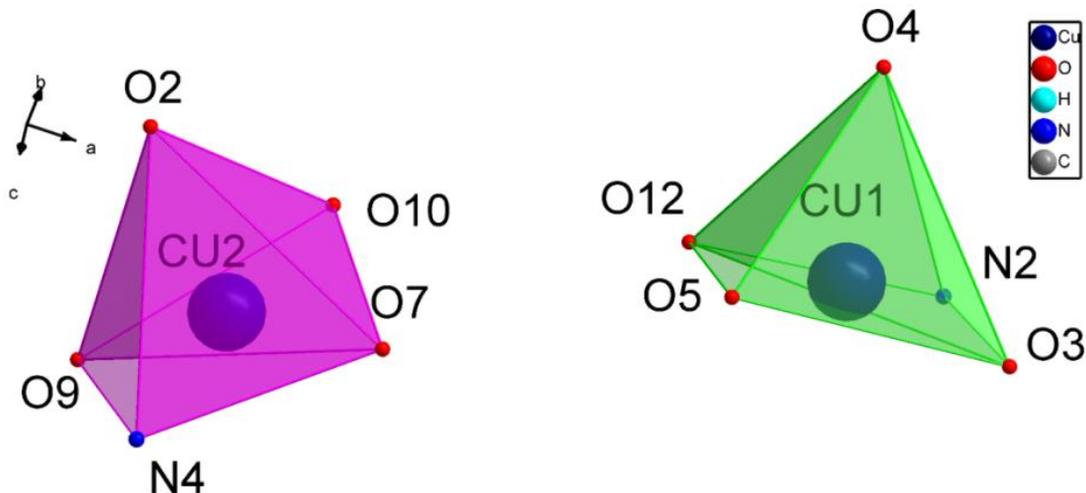
Comparación de las moléculas 1 y 2 de enalapril de la unidad asimétrica.



Los átomos de cobre presentan una geometría piramidal con base cuadrada que presenta elongación tetragonal y la punta de la pirámide presenta distorsión trigonal con respecto al plano de la base de la pirámide (ver Figura 58). La pirámide de base cuadrada formada por el Cu1 presenta un volumen de aproximadamente $6,2053 \text{ \AA}^3$ y la pirámide cuadrada del Cu2 presenta un volumen de aproximadamente de $6,4967 \text{ \AA}^3$.

Figura 57

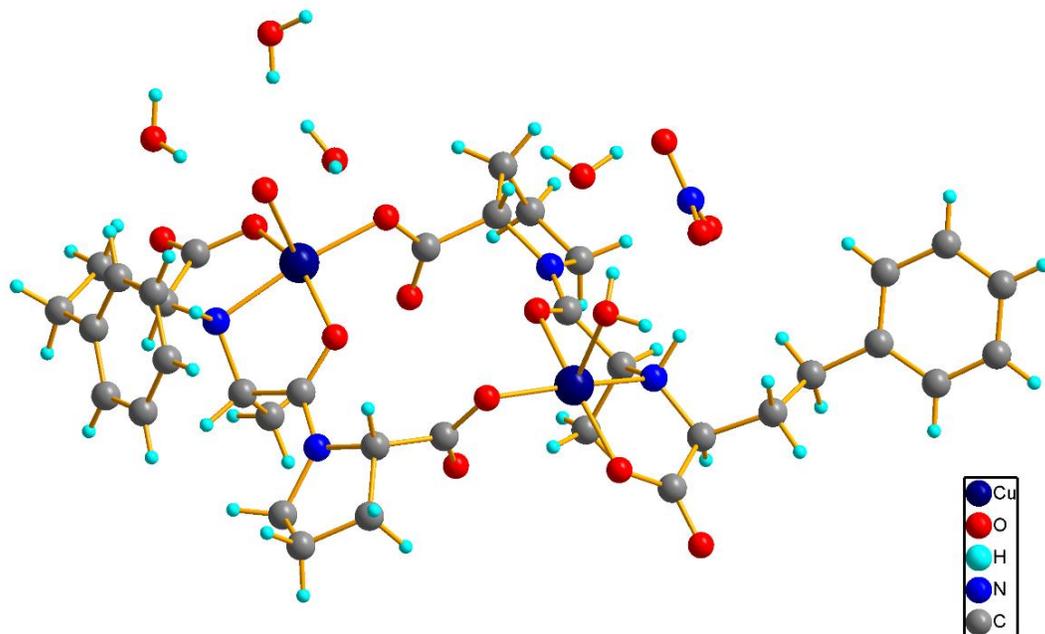
Interacciones del centro metálico, pirámide base cuadrada.



La unidad asimétrica del complejo **I** puede ser descrita en términos de un dímero compuesto por dos moléculas de enalaprilato enlazados a dos átomos de cobre y a su vez, estos dímeros se conectan a través de otro enalaprilato coordinado al Cu2. En la estructura existen fragmentos que muestran desorden posicional: una molécula de agua con contribuciones de 0,580 y 0,420, una molécula de agua con contribuciones 0,627 y 0,373, una molécula con contribuciones de 0,609 y 0,39, el nitrato con 0,759 y 0,241 y el anillo de pirrolidina con contribuciones 0,760 y 0,240; para mejor comprensión, las representaciones gráficas de la estructura se llevaron a cabo con la mayor contribución del desorden (Figura 57).

Figura 58

Unidad asimétrica del complejo (I).



Los parámetros de asimetría mostrados en las Tablas 18, 19, 20 y 21, definidos por Cremer y Popel (Cremer & Pople, 1975), muestran las conformaciones de los anillos presentes en la molécula mostrada en la Figura 55. Ambos anillos de pirrolidina muestran una conformación no planar de forma de sobre distorsionado como lo indican las torsiones de los enlaces mostrados en las tablas. Todos los anillos aromáticos se consideran planos dado que el valor de Tau es menor a 5° . Tau es el grado de deformación de los anillos.

Tabla 18

Parámetro de asimetría del Anillo A (anillo de cinco miembros) de la molécula del complejo I.

Datos	N3	C14	C15	C16	C17
Angulo de desviación con respecto al plano.	0.009°	-0.135°	0.209°	-0.203°	0.120°
Angulo de enlace.	111,9°	103,0°	104,7°	104,4°	103,6°
Angulo de torsión	-12,5°	29,6°	-36,2°	27,8°	-9,5°
Distancia de enlace	1,478 Å	1,509 Å	1,507 Å	1,514 Å	1,467 Å
Torsión de enlace	C15-C16				

Tabla 19

Parámetro de asimetría del anillo B para las dos contribuciones del desorden (anillo de cinco miembros) de la molécula del complejo I.

Anillo de Mayor Contribución					
Datos	N5	C32	C33A	C34	C35
Angulo de desviación con respecto al plano.	-0,085°	0,165°	-0,18°	0,129°	-0,027°
Angulo de enlace.	112,3°	103,0°	104,7°	107,9°	102,8°
Angulo de torsión	22,7°	-30°	28°	-13,7°	-6,1°
Distancia de enlace	1,467 Å	1,52 Å	1,48 Å	1,530 Å	1,473 Å
Torsión de enlace	C32-C33A				
Anillo de Menor Contribución					
Datos	N5	C32	C33B	C34	C35
Angulo de desviación con respecto al plano.	0,02°	-0,14°	0,20°	-0,18°	0,10°
Angulo de enlace.	112,3°	102°	108°	104°	102,8°
Angulo de torsión	-14°	30°	-35°	24°	-6,1°
Distancia de enlace	1,467 Å	1,47 Å	1,46 Å	1,530 Å	1,473 Å
Torsión de enlace	C32-C33B				

Tabla 20*Parámetros de asimetría del anillo C (anillo de seis miembros) de la molécula del complejo I.*

Datos	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Angulo de desviación con respecto al plano.	0,010°	-0,008 °	0,003°	0,000°	0,002°	-0,007°
Angulo de enlace.	117,6°	120,2°	121,0°	119,2°	120,4°	121,6°
Angulo de torsión	-2,1°	1,5°	-0,8°	0,7°	-1,5°	2,1°
Distancia de enlace	1,386 Å	1,383 Å	1,368 Å	1,364 Å	1,370 Å	1,386 Å
Ubicación del centroide.	x = 1,0289 y = 0,6620 z = 0,54992			xo = 11,207 yo = 10,002 zo = 14,457		
Tau				1,5°		

Tabla 21*Parámetros de asimetría del anillo D (anillo de seis miembros) de la molécula del complejo I.*

Datos	C23	C24	C25	C26	C27	C28
Angulo de desviación con respecto al plano.	-0,009°	-0,002°	0,011°	-0,01°	0,00°	0,010°
Angulo de enlace.	117,5°	122,6°	119,1°	120,4°	119,4°	121,1°
Angulo de torsión	0,7°	1°	-2°	1°	1°	-2°
Distancia de enlace	1,368 Å	1,637 Å	1,37 Å	1,37 Å	1,38 Å	1,375 Å
Ubicación del centroide.	x = -0,0497 y = 0,6178 z = 0,9547			xo = -0,542 yo = 9,334 zo = 25,098		
Tau				1,3°		

Las moléculas empaquetan formando cadenas oscilantes paralelas a los ejes cristalográficos como se muestran señaladas en color azul y amarillo en las Figuras 59, 60 y 61. Estas cadenas a su vez se unen con otras cadenas vecinas mediante interacciones intermoleculares originando redes infinitas 2D a lo largo de las direcciones [100], [010] y [001]. La estructura cristalina contiene 16 enlaces de hidrógenos (Tabla 22) de los cuales uno de ellos es un enlace intramolecular heteronuclear **C12-**

HX...O6, entre un oxígeno del carboxilato de un enalaprilato con un hidrógeno de un metilo de otro enalaprilato, como se muestra en la Figura 62.

Figura 59

Proyección a lo largo del eje a del complejo de cobre (I).

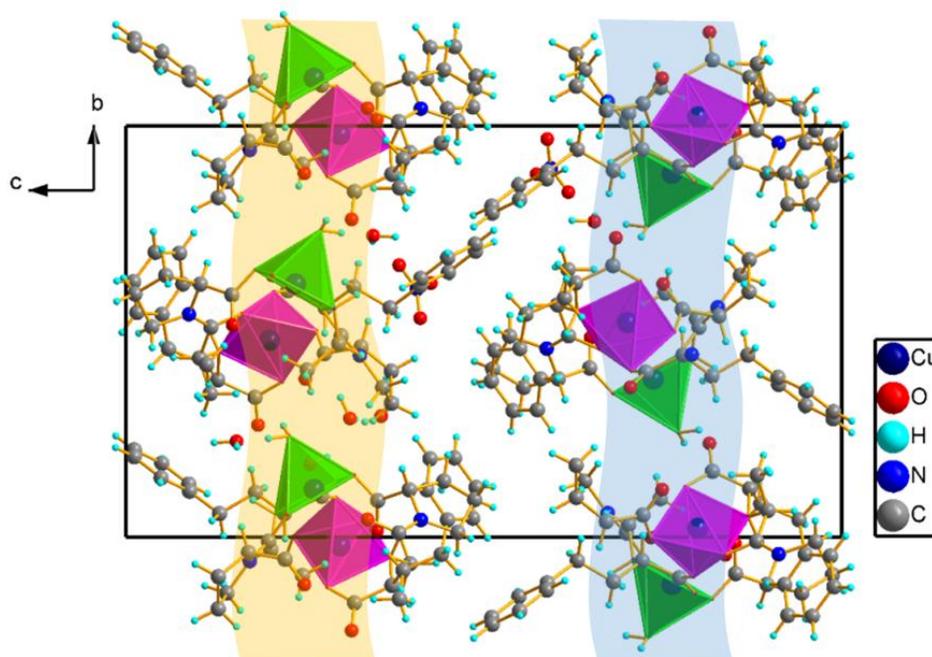


Figura 60

Proyección a lo largo del eje b del complejo de Cobre (I).

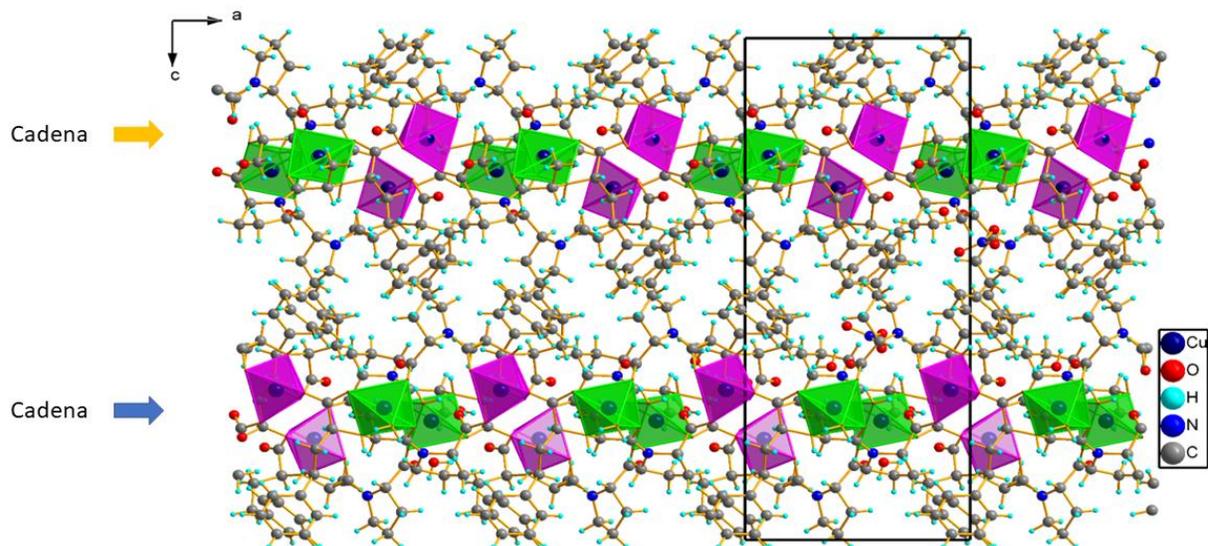


Figura 61

Proyección a lo largo del eje c del complejo de cobre I.

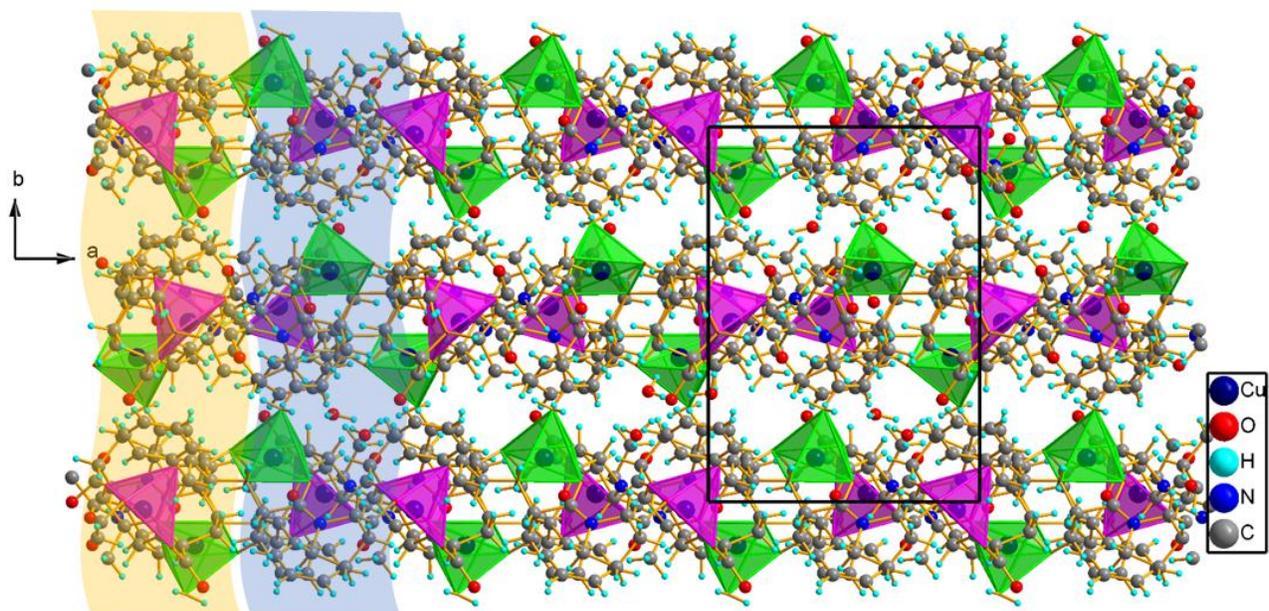


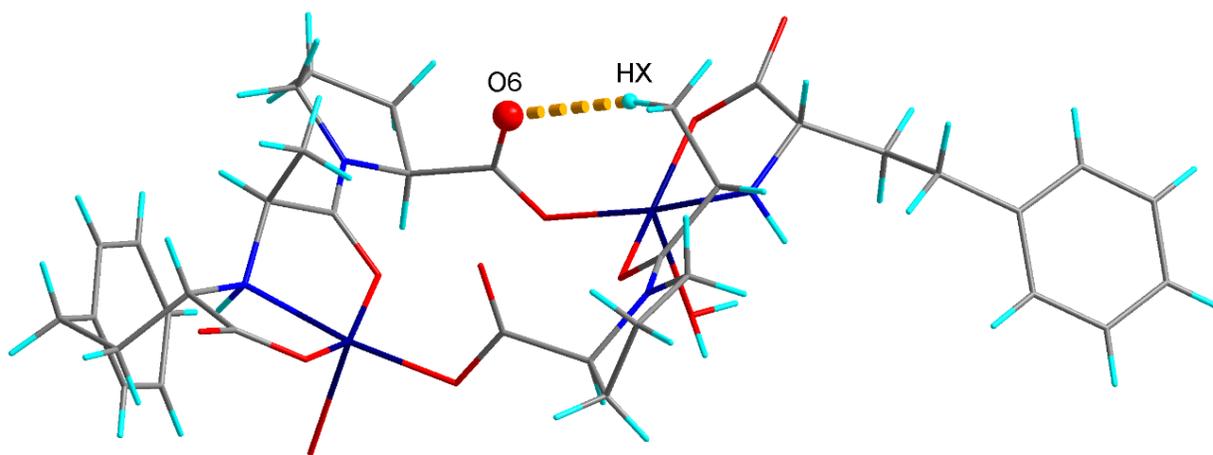
Tabla 22

Enlaces de hidrógenos presentes en la estructura del complejo **I**.

D--H...A	Longitud de enlace (Å) D--H	Longitud de enlace (Å) H...A	Longitud de enlace (Å) D-A	Angulo de enlace (°) D-H...A	Códigos de simetría
C12-HX...O6	0,9600	2,5700	3,508(11)	168,00	
O4-HA...O11	0,8500	2,1300	2,762(9)	130,00	a
O4-H...O14A	0,8500	2,5600	3,176(15)	130,00	
N2-HC...O14A	0,9800	2,1200	3,057(15)	161,00	
O13-H4DA...O15A	0,8500	2,2000	2,85(4)	133,00	
C4-HQ...O13A	0,9700	2,5900	3,539(17)	167,00	
C28-H1CA...O13A	0,9300	2,4800	3,116(18)	126,00	d
C28-H1CA...O15A	0,9300	2,5800	3,50(3)	170,00	d
O1-HF...O5	0,8500	2,3800	3,058(10)	138,00	b
O1-HG...O8	0,8500	2,1500	2,779(11)	130,00	
O16A-H5BA...O9	0,8500	2,2700	2,85(2)	126,00	
C35-HK...O17A	0,9800	2,5200	3,49(2)	177,00	c
O4-H...O13	0,8500	2,0300	2,82(4)	153,00	
O17A-H17B...O16A	0,8500	2,0400	2,78(3)	145,00	
O13-H4DA...O14A	0,8500	2,4500	2,83(4)	108,00	
O16A-H4BA...O17A	0,8500	1,9500	2,78(3)	162,00	

a = 1-x, 1/2+y, 3/2-z; b = -x, -1/2+y, 3/2-z; c = -x, 1/2+y, 3/2-z; d = 1/2-x, 1-y, 1/2+z

Figura 62

Enlace intramolecular presente en la estructura del complejo **I**.

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

El agua de coordinación participa como dador de los átomos de hidrógeno para formar tres enlaces: uno homomolecular homonuclear y dos heteromoleculares homonucleares. Uno de ellos con el átomo de oxígeno del carboxilato en el anillo pirrolidina (**O4-HA...O11**) originando cadenas helicoidales 2_1 que se extiende a lo largo del eje *b* como se muestra en la Figura 63. El segundo enlace se forma con el oxígeno de una de las moléculas de agua de hidratación (**O4-H...O13**) y el tercer enlace ocurre con uno de los átomos de oxígeno del ion nitrato (**O4-H...O14A**) como se muestra en la Figura 64. El nitrato, a su vez participa como aceptor de cinco átomos de hidrógenos adicionales provenientes de dos moléculas de enalapril (**N2-HC...O14A**, **C4-HQ...O13A**, **C28-H1CA...O13A** y **C28-H1CA...O15A**) y la molécula de agua de hidratación (**O13-H4DA...O15A**). Todos estos enlaces intermoleculares forman cadenas helicoidales 2_1 paralelas al eje *c*.

Figura 63

Enlace de hidrógeno O4-HA...O11 presente en la estructura del complejo I.

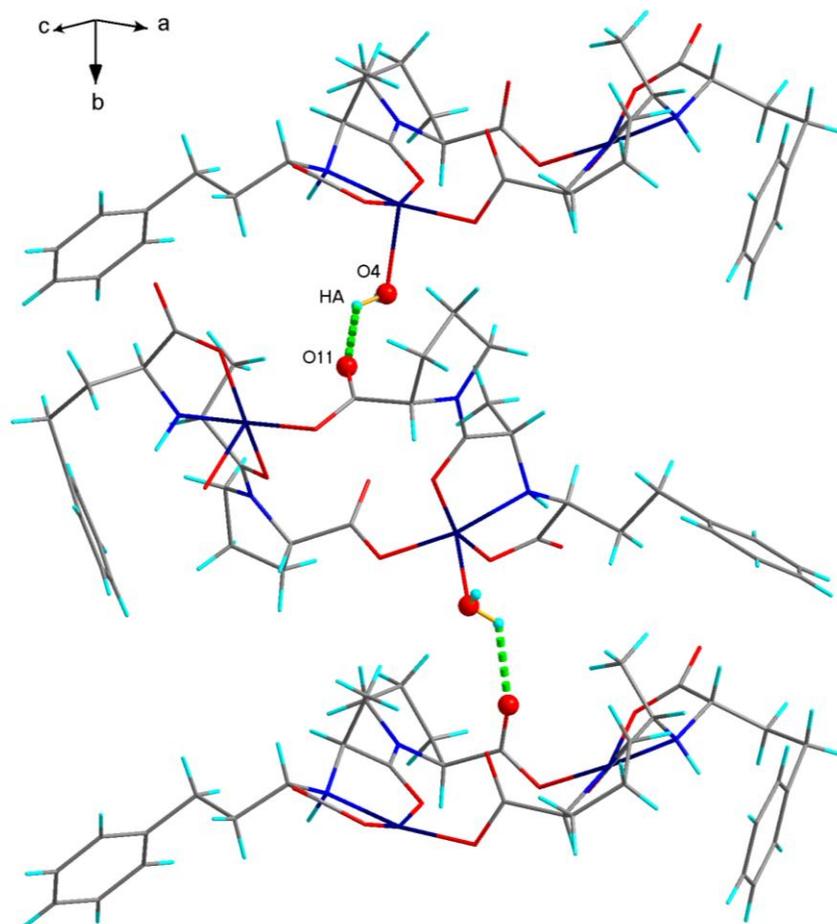
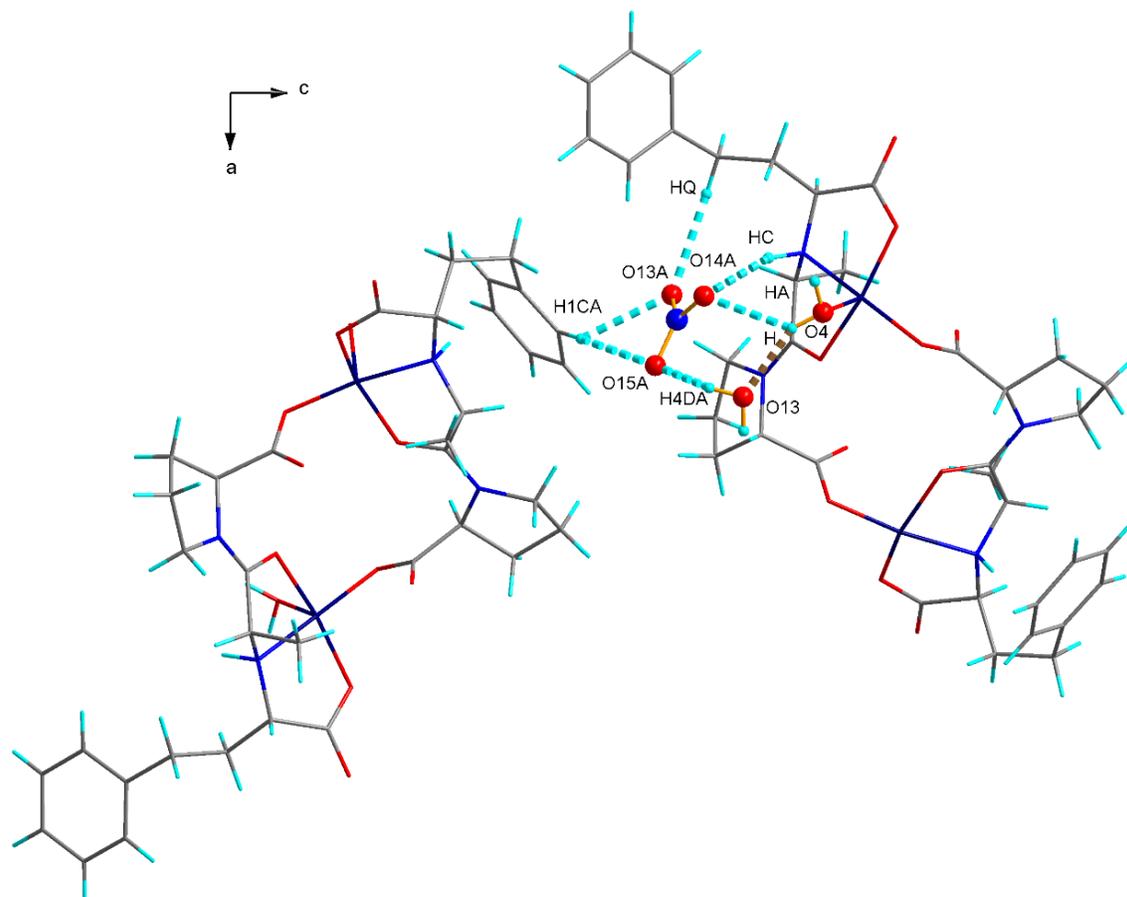


Figura 64

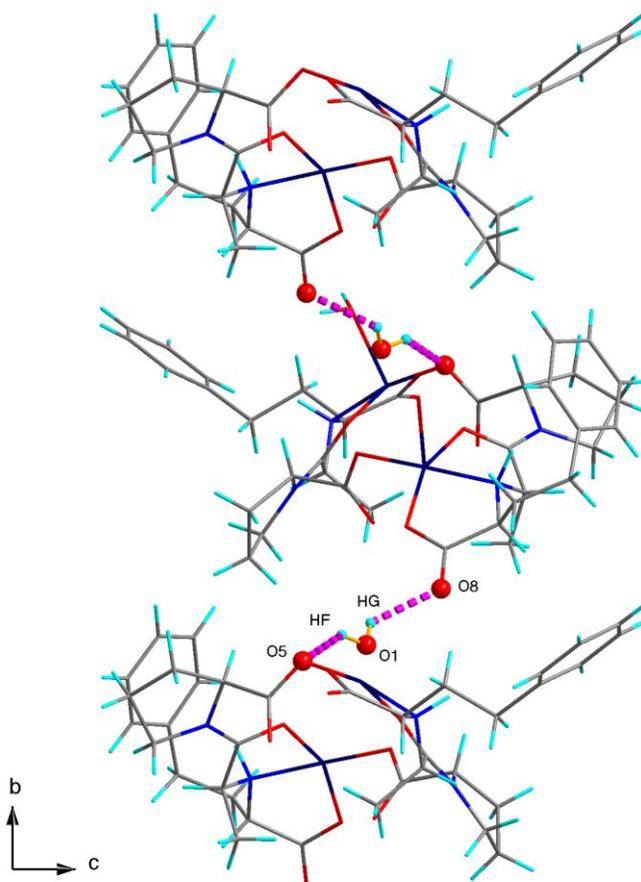
Enlaces de hidrógenos **O4-H...O13** y los formados por el ion nitrato en la estructura del complejo **I**.



El átomo de oxígeno O1 de otra molécula de agua de hidratación participa en dos enlaces heteromoleculares homonucleares con los carboxilatos en el fragmento pirrolidina (O1-HF...O5 y O1-HG...O8), cada uno de ellos ubicados en la molécula 2 de enalapril. Estas uniones también dan origen a las cadenas helicoidales que se observan de forma lineal a lo largo del eje b. (ver Figura 65).

Figura 65

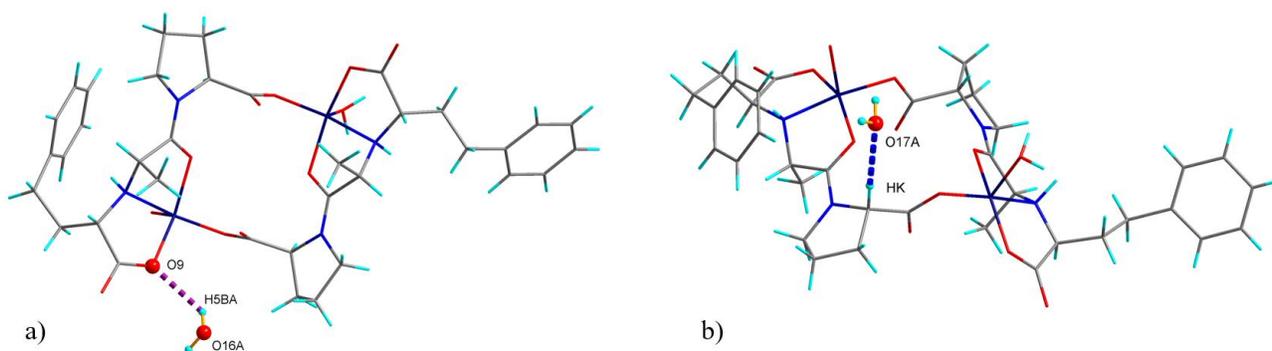
Enlaces de hidrógeno $O1-HF\cdots O5$ y $O1-HG\cdots O8$ presentes en la estructura del complejo **I**.



El resto de las moléculas de agua de hidratación también participan en enlaces de hidrógenos intermoleculares. Uno de ellos, es el $O16A-H5BA\cdots O9$, es un enlace heteromolecular homonuclear observado en la Figura 66a, en la que participan el carboxilato terminal de la molécula 2 de enalapril mientras que el otro es heteromolecular heteronuclear con un hidrógeno de la pirrolidina ($C35-HK\cdots O17A$), como se muestra en la Figura 66b.

Figura 66

Enlaces de hidrógeno $O16A-H5BA\cdots O9$ y $C35-HK\cdots O17A$ presentes en la estructura del complejo **I**.



La inspección detallada de la estructura revela la presencia de interacciones X-H $\cdots\pi$ entre ambos anillos aromáticos con átomos de hidrógenos vecinos (Tabla 23). La interacción N4-HB \cdots Cg11, es intramolecular que estabiliza al átomo de hidrógeno de la amina de la molécula 2 de enalapril (ver Figura 67). Por otro lado, la interacción C20-HV \cdots Cg10 es del tipo intermolecular en la que participan el fenilo de la molécula 1 del enalapril con el hidrógeno ubicado en el carbono terciario entre la amina y el carboxilato terminal de la molécula 2. Esta interacción también contribuye a la formación de las cadenas helicoidales a lo largo del eje b como se muestra en la Figura 67.

Todos los enlaces de hidrógenos e interacciones X-H $\cdots\pi$ estabilizan el enrejado cristalino y a su vez la estructura del complejo (I).

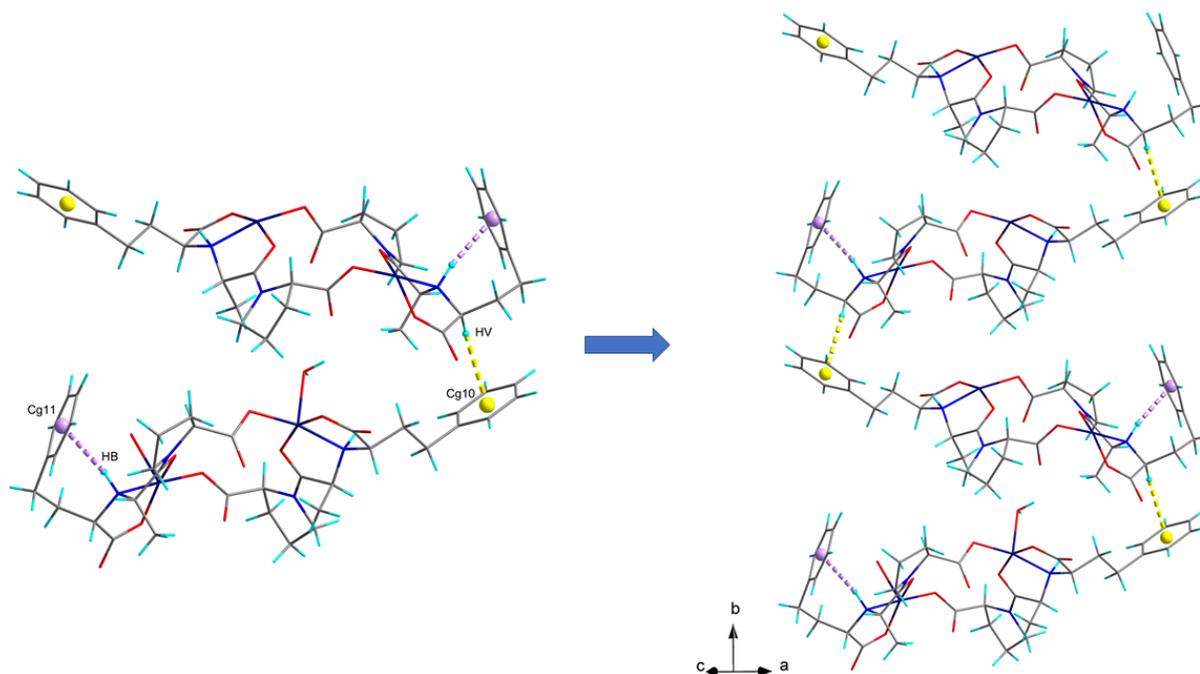
Tabla 23

Parámetros geométricos de las interacciones de tipo $X-H\cdots\pi$, presentes en el complejo **I**.

Interacción	X-H \cdots Cg (°)	X \cdots Cg (Å)	H \cdots Cg (Å)	Angulo de X-H con el plano π (°)
N4-HB \cdots Cg11 Intramolecular	156	3,493	2,58	54
C20-HV \cdots Cg10 Intermolecular	159	3,929	3,00	63

Figura 67

Interacciones $X-H\cdots\pi$ presentes en la estructura del complejo **I**.



7.5.2. Análisis de los resultados obtenidos para el Complejo de Cu-Enalaprilato por la metodología No.2 en el ensayo No.2.

La síntesis del complejo de Cu-Enalaprilato (Complejo **II**) se realizó igual que la del complejo **I**, descrita en la sección 6.4 y 7.5.1, en este caso la solución final con pH entre 8-9 se cristalizó por evaporación de solvente y los cristales se empezaron a formar sin la evaporación total de este, los cristales obtenidos son placas pequeñas y alargadas de color azul rey. Para este ensayo, se esperaba de igual manera la formación de un complejo binuclear, ya que se trabajó con el mismo metal Cu^{2+} .

7.5.2.1. Análisis por Espectroscopia ATR-IR del complejo Cu-Enalaprilato. En la Figura 68 se muestra la comparación de los espectros IR del complejo II con los espectros del complejo I y del enalaprilato, las modificaciones en los modos vibracionales están asociadas a la complejacion del enalaprilato con el Cu^{2+} , se señalaron con líneas de color verde las bandas que son similares en los tres espectros, en color magenta las bandas que son similares en los espectros de los complejos y en color azul solo la que está presente en el espectro IR del complejo II.

Las bandas señaladas con líneas de color verde y magenta en el espectro IR del complejo **II** presentan las mismas modificaciones vibracionales discutidas para el complejo **I** en la sección 7.5.1.1, también se puede decir que es un complejo binuclear, donde el Cu^{2+} interactúa con el grupo COO^- como ligando monodentado y asimismo con el átomo N de la amina, grupos funcionales del enalaprilato. Estos espectros se diferencian en la región comprendida entre $4000-1300\text{ cm}^{-1}$ ya que las bandas en el espectro IR del complejo **II** son menos intensas y más definidas, debido a que se forman menos enlaces de hidrogeno y otra diferencia es una pequeña banda en $1490,28\text{ cm}^{-1}$ que correspondiente a la flexión del O-H del etanol y está solapada con la banda correspondiente a la tensión del enlace $-C = C -$ de los

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

anillos aromáticos, esta vibración no se observa en los otros dos espectros. Las asignaciones de las bandas se muestran en la tabla 24.

Figura 68

Comparación de los espectros IR del complejo II, complejo I y el enalaprilato.

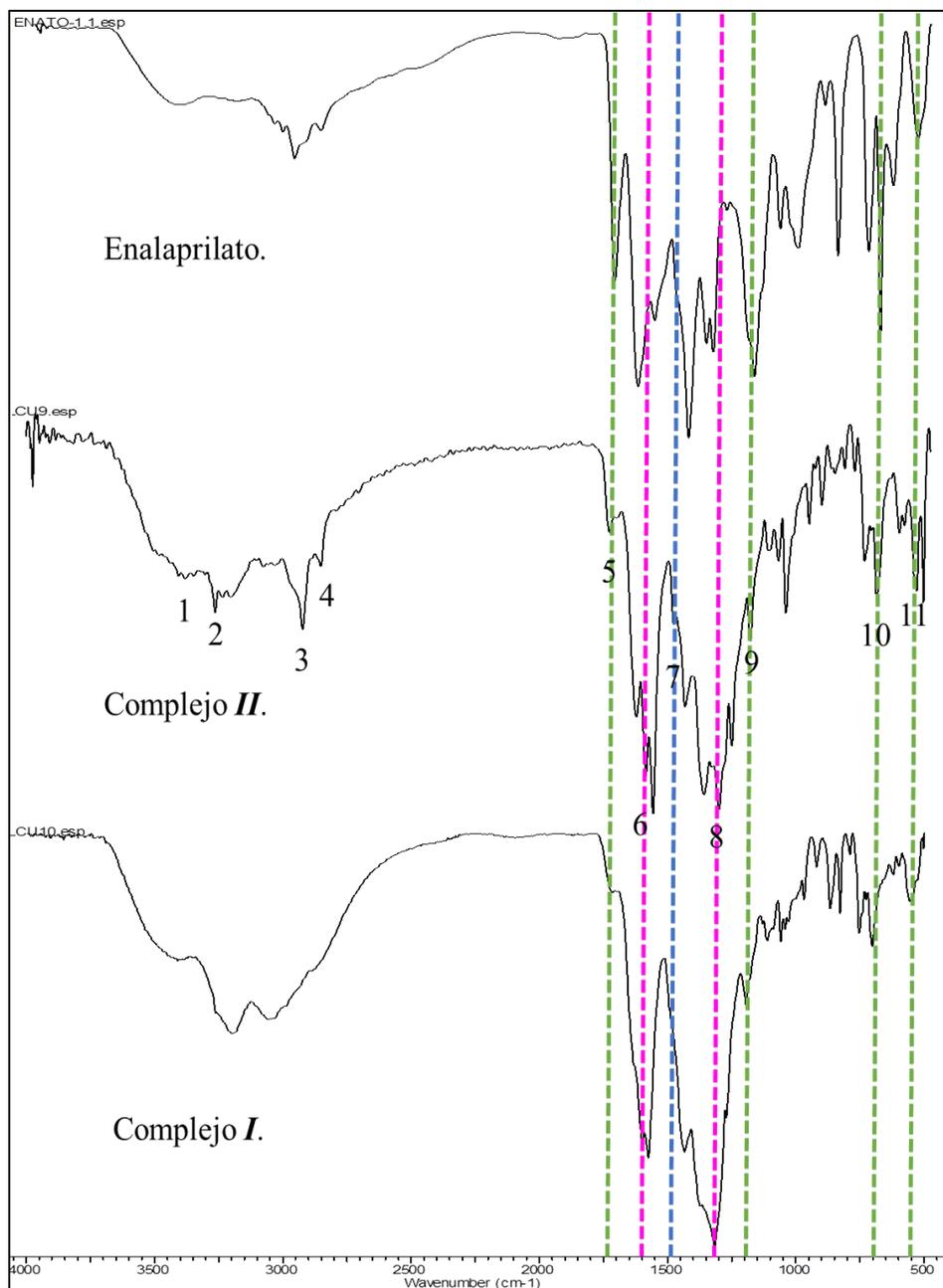
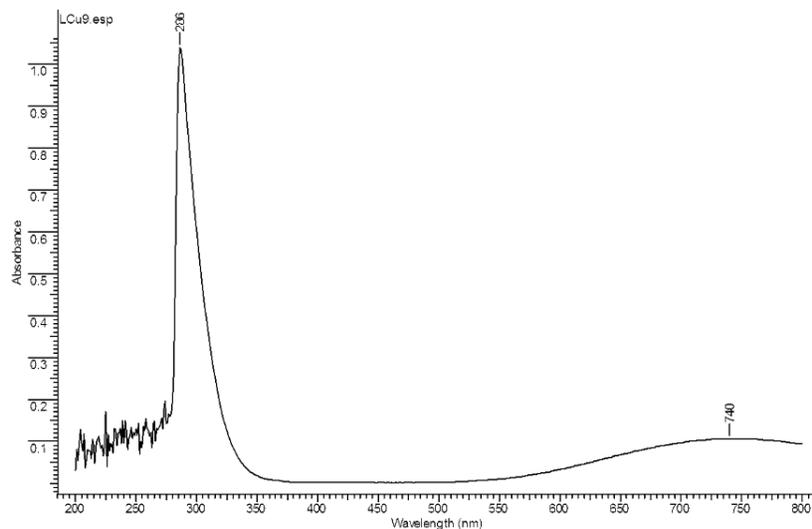


Tabla 24*Bandas características del espectro IR del complejo de Cu-Enalaprilato del ensayo No. 2.*

<i>No. Banda</i>	<i>Bandas (cm⁻¹)</i>	<i>Modo vibracional</i>
1	3381,95	Estiramiento del enlace N-H de la amina secundaria.
2	3266,69	Tensión del enlace O-H de un ácido carboxílico.
3	2927,04	Estiramiento del enlace C-H del anillo aromático.
4	2857,05	Estiramiento del enlace C(Sp ³)-H
5	1739,35	Estiramiento del grupo carbonilo de los ácidos carboxílicos
6	1599,37	Vibración asimétrica del carboxilato.
7	1490,28	Flexión del O-H del metanol
8	1315,32	Vibración simétrica del carboxilato.
9	1193,87	Tensión del carbonilo de los ácido carboxílicos.
10	703,97	Deformación del enlace N-H de la amina
11	551,65	Flexión o aleteo del enlace C-H fuera del plano del anillo aromático.

7.5.2.2. Análisis por Espectroscopia UV-Visible del complejo II. El espectro UV-Vis del complejo II se muestra en la Figura 69, se puede observar que es similar al espectro de UV-Vis del complejo I ya que se evidencia la presencia de dos bandas que tienen la misma tendencia, una en 286 nm y otra en 740 nm, por este motivo, se puede considerar que la configuración electrónica y el entorno del centro metálico es similar en los dos casos. La banda en 740 nm corresponde a la transición electrónica $2B_1(D) \rightarrow 2E(D)$ presenta las mismas características discutidas para el complejo I.

Figura 69*Espectro UV-Visible del complejo II.*

Los complejos de cobre (II) con geometría pirámide base cuadrada presentan una banda ancha en longitudes de onda de 700 a 800 nm, esta banda se desplaza hacia mayores longitudes de onda si los ligandos son polidentados. La geometría de los complejos de cobre es difícil de deducir con los espectros electrónicos porque todos los compuestos tienen color azul o verde independiente de la disposición espacial de los átomos en la estructura molecular, lo único que se puede visualizar es el corrimiento de las bandas correspondiente a las transiciones del centro metálico hacia longitudes de onda en el infrarrojo, estas bandas son anchas y siempre abarcan un intervalo (Hathaway, 1983; Murphy et al., 1997).

7.5.2.3. Análisis por Difracción de Rayos X de Polvo del complejo Cu-Enalaprilato del ensayo No. 2. En la Figura 70 se muestra el patrón de difracción del complejo de Cu-Enalaprilato obtenido en el ensayo No. 2, este se comparó con el patrón de difracción del ingrediente farmacéuticamente activo (azul) como se muestra en la Figura 71 y con el perfil de difracción del

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

complejo de Cu-Enalaprilato obtenido en el ensayo No.1 como se muestra en la Figura 72 con ayuda de la base de datos PDF-4/Organics, estos resultados indican que se obtuvo un material diferente al API pero similar al complejo de Cu-Enalaprilato obtenido en la ensayo No.1, debido a que la mayoría de los máximos de difracción coinciden.

Figura 70

Patrón de Difracción de Rayos X del complejo II.

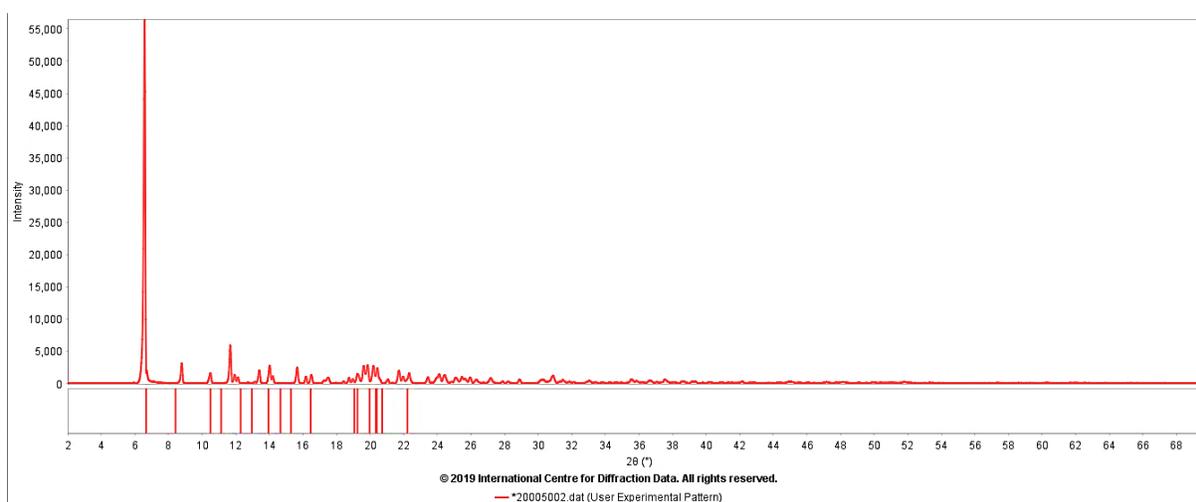


Figura 71

Comparación de los perfiles de difracción de Rayos X del complejo II y del maleato de enalapril.

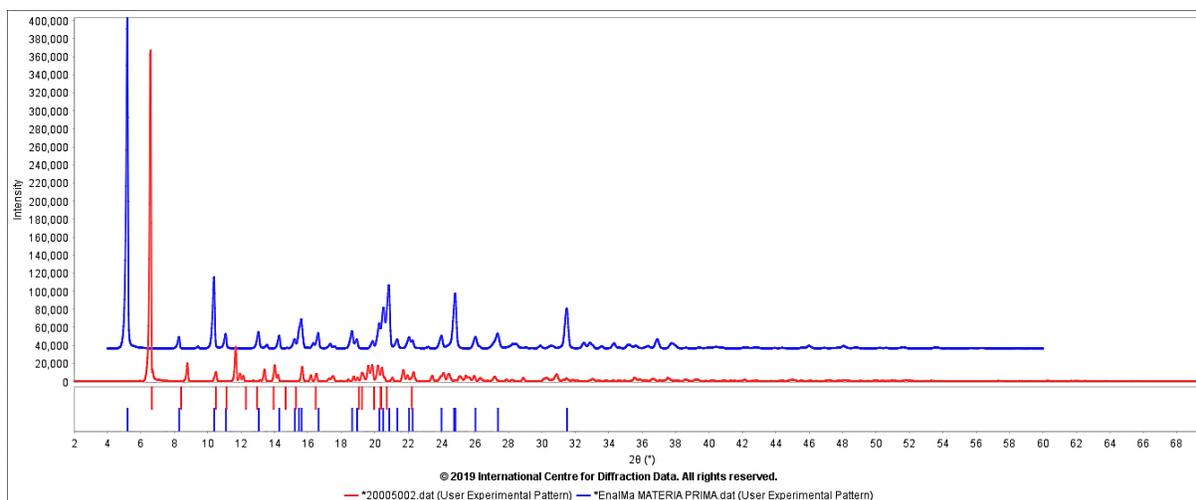
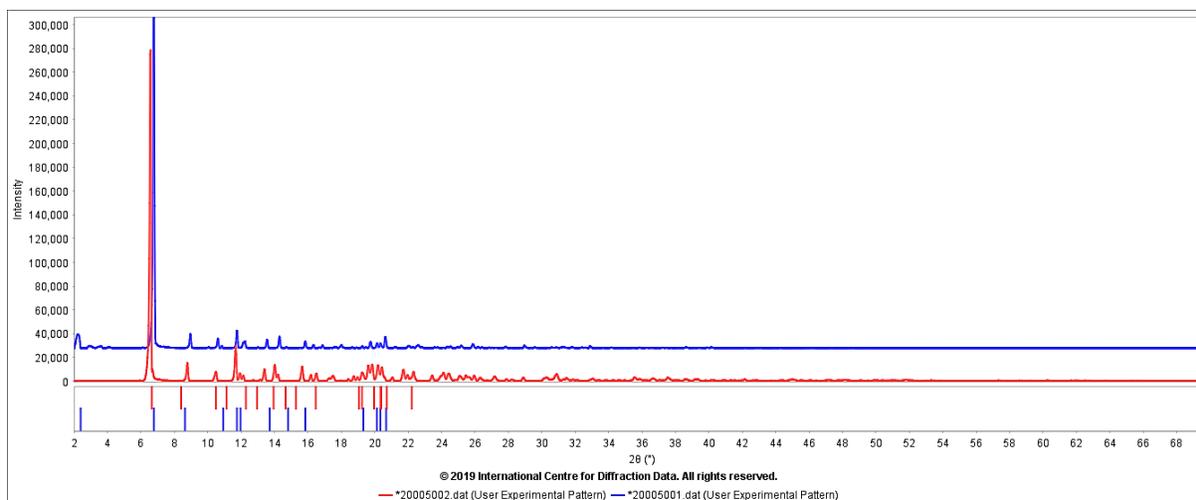


Figura 72

Comparación de los perfiles de difracción de Rayos X del complejo (I) y (II).



El indexado de todas las reflexiones observadas en el material indican que el material cristaliza en una celda ortorrómbica con parámetros de celda $a=26,970(2)$ Å; $b=15,170(6)$ Å, $c=10,968(5)$ Å, donde α , β y γ son igual 90° , $V = 4487$ Å³ con figuras de mérito $M_{20}=16,6$ y $F_{20}=49,0$ (0,0091; 45). El

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

análisis de las ausencias sistemáticas sugiere que como posible grupo espacial $P2_12_12_1$, que corresponde a una celda primitiva con ejes de orden dos paralelos a las direcciones [100], [010] y [001] o a los ejes cristalográficos a , b y c respectivamente.

La descomposición del patrón de polvo por el método de LeBail con el programa TOPAS (Figura 73) y los valores del ajuste se muestran en la Tabla 25 indican que la celda unidad determinada por el proceso de indexado reproduce el patrón de polvo del material.

Figura 73

Descomposición del patrón de difracción del complejo II. El difractograma experimental (Rojo) y el calculado (Azul). La línea Gris representa la diferencia entre los dos patrones.

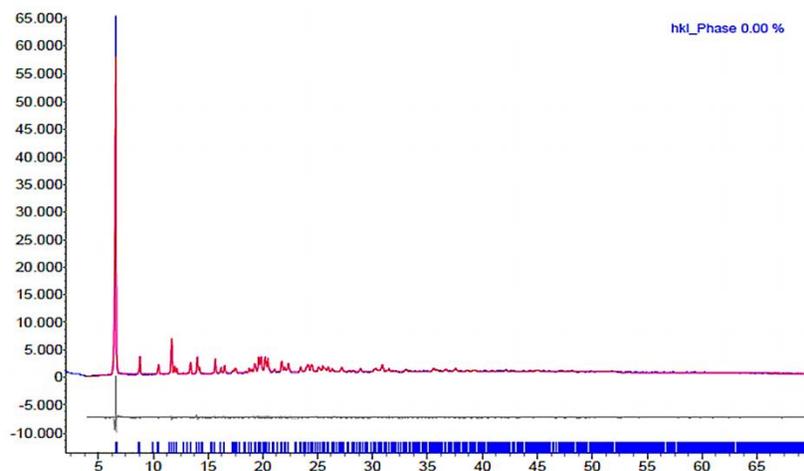


Tabla 25

Parámetros del ajuste por Le Bail del patrón de difracción del complejo de Ni-Enalapril con los parámetros asignados.

χ^2	R_p (%)	R_{wp} (%)	R_{exp} (%)
2,11	4,33	6,05	2,87

7.5.2.4. Análisis por Difracción de Rayos X de Monocristal del complejo Cu-Enalaprilato del ensayo No. 2. La integración y reducción de los datos de intensidades de difracción de monocristal indican que el material cristaliza en una celda unidad ortorrómbica con los parámetros mostrados en la Tabla 26. La fórmula molecular del material es $[Cu_2(C_{18}H_{22}N_2O_5)_2 \cdot 2H_2O] \cdot CH_3CH_2OH \cdot 3H_2O \cdot NO_3$ (II). Los parámetros cristalográficos son consistentes con los obtenidos mediante el proceso de indexado del patrón de polvo como se muestra en la Tabla 27.

La unidad asimétrica del complejo (II) es similar a la obtenida por el complejo (I), con la diferencia de una molécula de etanol por una molécula de agua en la misma posición. En este material las dos moléculas del enalaprilato también coordinan con dos átomos de cobre como se muestra en la Figura 74. El átomo Cu1 coordina con un oxígeno del carboxilato de la pirrolidina de una molécula de enalaprilato, con el carboxilato terminal, el carbonilo y nitrógeno de la amina de otra molécula de enalaprilato y una molécula de agua. Por otro lado, el átomo de Cu2 coordina con un oxígeno del carboxilato de la pirrolidina de una molécula de enalaprilato, con el carboxilato terminal, el carbonilo y nitrógeno de la amina de una segunda molécula y con carboxilato terminal de una tercera molécula de enalaprilato.

Tabla 26

Parámetros cristalográficos y condiciones del registro de datos del complejo de cobre.

DATOS CRISTALOGRAFICOS	
Formula	$[Cu_2(C_{18}H_{22}N_2O_5)_2(H_2O)] \cdot 3H_2O \cdot NO_3 \cdot C_2H_5OH$
Peso Formula (g/mol)	971,92
Sistema Cristalino	Ortorrómico
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No.19)
Parámetros de la celda	$a = 10,9483(1) \text{ \AA}$
	$b = 15,1534(1) \text{ \AA}$
	$c = 26,9954(1) \text{ \AA}$
	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 90^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$
Volumen (\AA^3)	4478,64(5)
Z	4
Densidad Calculada (g/cm^3)	1,483
μ (MoK α)(mm^{-1})	1,852
F(000)	2092
TOMA DE DATOS	
Temperatura (K)	293
Radiación (\AA) (MoK α)	CuK $\alpha = 1,54184$
θ Min-Máx	3,3; 74,7
Conjunto de datos	-11:11; -18:18; -33:33
Datos totales, Únicos, R(int)	134725, 9043, 0.054
Datos Observados [$I > 0,0$ sigma (I)]	8869
REFINAMIENTO	
Nref, Npar	9043, 582
R, ωR^2 , S	0,0369; 0,1054; 1,05
Densidades residuales Min y Máx, ($e/\text{\AA}^3$)	-0,51; 0,58

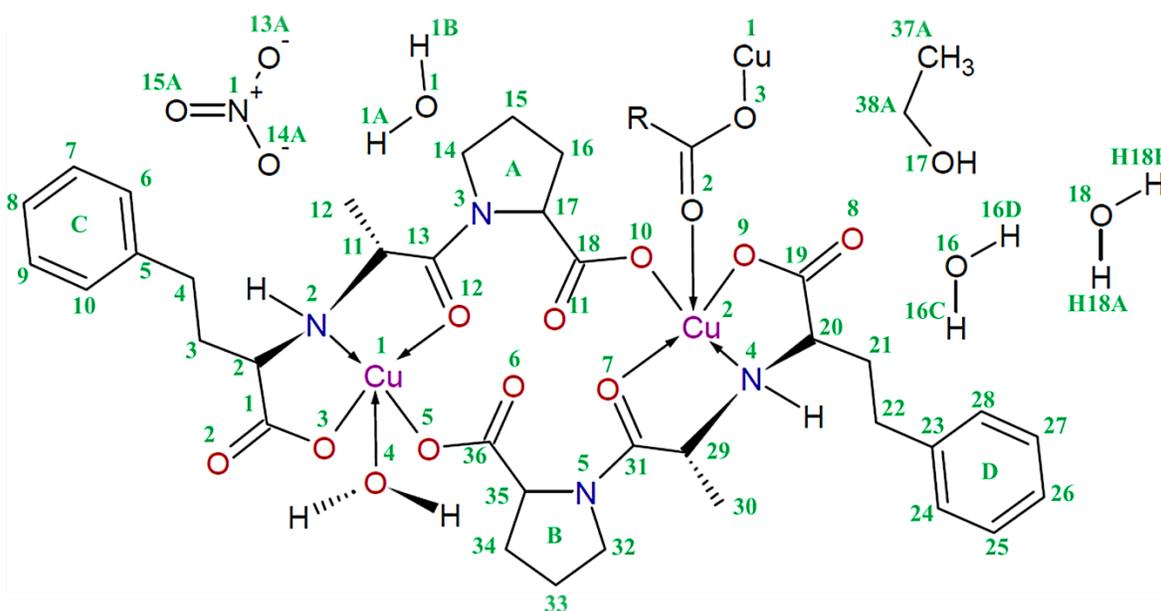
Tabla 27

Comparación de los parámetros de la celda unidad obtenida por polvo y monocristal para el complejo de Cu-Enalaprilato.

Parámetros	Datos de Polvo	Datos de Monocristal
Sistema Cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No.19)
Parámetros de la celda	$a=26,970(2)$ Å	$a = 10,9483(1)$ Å
	$b=15,170(6)$ Å	$b = 15,1534(1)$ Å
	$c=10,968(5)$ Å	$c = 26,9954(1)$ Å
	$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 90^\circ$	$\beta = 90^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen (Å ³)	4487(7)	4478,64(5)

Figura 74

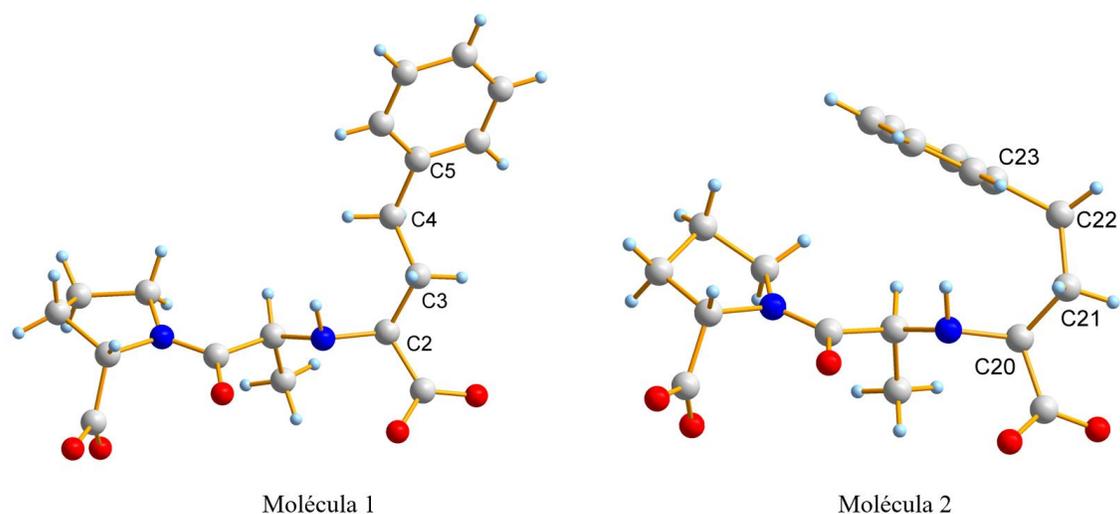
Representación gráfica de la unidad asimétrica del complejo II.



En este complejo las moléculas de enalaprilato muestran las mismas diferencias en la disposición espacial de los anillos aromáticos como se observan en el complejo (*I*) (Figura 75). La molécula 1 tiene un ángulo de torsión C2-C3-C4-C5 de $175,705(1)^\circ$ mientras que la molécula 2 posee un ángulo de torsión C20-C21-C22-C23 de $66,264(1)^\circ$ originando la conformación distintiva de la ubicación espacial de los anillos aromáticos.

Figura 75

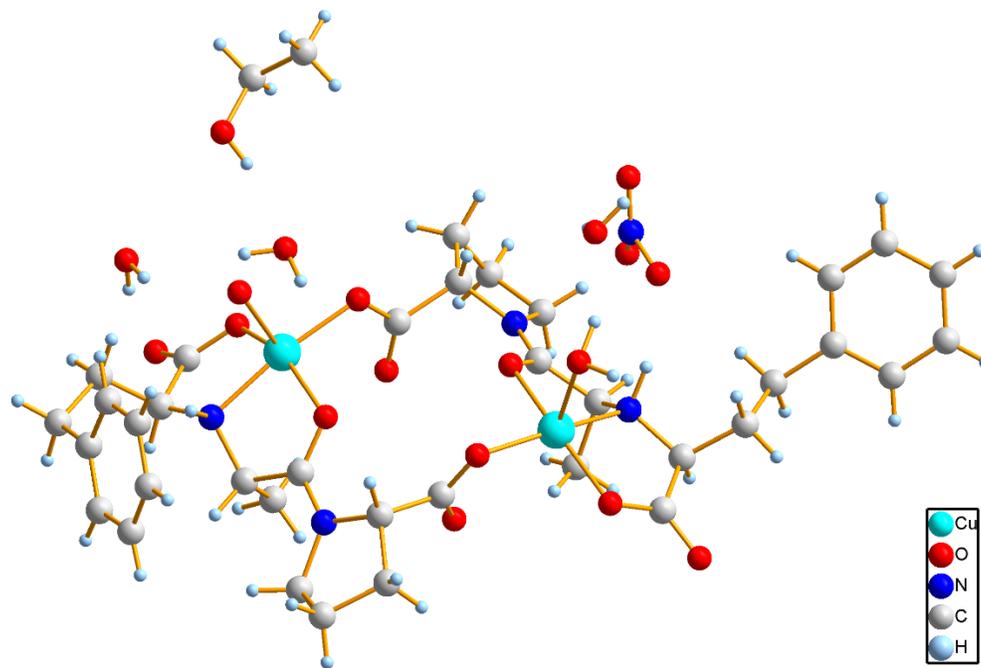
Comparación de las moléculas 1 y 2 de enalaprilato de la unidad asimétrica del complejo II.



La unidad asimétrica del complejo (*II*) consiste en un dímero de dos moléculas de enalaprilato enlazados a dos átomos de cobre y a su vez, estos dímeros se conectan a través de otro enalaprilato coordinado al Cu2. En la estructura existen fragmentos que muestran desorden posicional: el etanol con contribuciones 0,769 y 0,231, el nitrato con 0,654 y 0,346 y el anillo de pirrolidina con 0,789 y 0,211 de contribuciones; las representaciones gráficas de la estructura se llevaron a cabo con la mayor contribución del desorden (Figura 76).

Figura 76

Unidad asimétrica del complejo II.



Los parámetros de asimetría mostrados en las Tablas 28, 29, 30 y 31, muestran que el anillo de pirrolidina de la molécula 1 presentan una conformación de sobre distorsionado a lo largo del enlace C15-C16 mientras que el mismo fragmento de la molécula 2 tiene una conformación de sobre sin distorsión. Todos los anillos aromáticos se consideran planos dado que el valor de Tau es menor a 5°.

Tabla 28*Parámetro de asimetría del Anillo A (anillo de cinco miembros) para la molécula del complejo II.*

Datos	N3	C14	C15	C16	C17
Angulo de desviación con respecto al plano.	0,025°	-0,142°	0,206°	-0,191°	0,103°
Angulo de enlace.	112,6°	102,8°	105,1°	104,4°	103,5°
Angulo de torsión	-14,7°	30,0°	-34,7°	24,9°	-6,4°
Distancia de enlace	1,475 Å	1,505 Å	1,516 Å	1,525 Å	1,468 Å
Enlace de torsión	C15-C16				

Tabla 29*Parámetro de asimetría del anillo B para las dos contribuciones del desorden (anillo de cinco miembros) para la molécula del complejo II.*

Anillo de Mayor Contribución					
Datos	N5	C32	C33A	C34	C35
Angulo de desviación con respecto al plano.	-0,082°	0,185°	-0,218°	0,168°	-0,053°
Angulo de enlace.	111,8°	102,8°	104,0°	105,2°	103,4°
Angulo de torsión	24,2°	-34,9°	33,5°	-18,7°	-3,5°
Distancia de enlace	1,470 Å	1,507 Å	1,512 Å	1,542 Å	1,469 Å
Anillo de Menor Contribución					
Datos	N5	C32	C33B	C34	C35
Angulo de desviación con respecto al plano.	0,029°	-0,122°	0,17°	-0,151°	0,076°
Angulo de enlace.	111,8°	102,8°	110°	104,0°	103,4°
Angulo de torsión	-13,6°	27°	-30°	19,4°	-3,5°
Distancia de enlace	1,470 Å	1,46 Å	1,45 Å	1,542 Å	1,469 Å

Tabla 30*Parámetro de asimetría del Anillo C (anillo de seis miembros) para la molécula del complejo II.*

Datos	C5	C6	C7	C8	C9	C10
Angulo de desviación con respecto al plano.	0,003°	-0,009 °	0,008°	0,000°	-0,006°	0,005°
Angulo de enlace.	118,0°	121,0°	120,4°	119,2°	120,4°	121,0°
Angulo de torsión	-1,2°	1,7°	-0,9°	-0,4°	0,9°	-0,1°
Distancia de enlace	1,390 Å	1,373 Å	1,386 Å	1,368 Å	1,386 Å	1,383 Å
Ubicación del centroide.	x = 1,0246 y = 0,65527 z = 0,05692			xo = 11,218 yo = 9,930 zo = 1,5367		
Tau				0,8°		

Tabla 31*Parámetro de asimetría del Anillo D (anillo de seis miembros) para la molécula del complejo II.*

Datos	C23	C24	C25	C26	C27	C28
Angulo de desviación con respecto al plano.	-0,005°	0,001°	-0,004°	0,011°	-0,014°	0,011°
Angulo de enlace.	119,2°	119,9°	121,4°	120,1°	119,2°	120,2°
Angulo de torsión	1,3°	-1,3°	2,3°	-3,2°	3,2°	-2,3°
Distancia de enlace	1,399 Å	1,362 Å	1,349 Å	1,385 Å	1,399 Å	1,368 Å
Ubicación del centroide.	x = -0,0810 y = 0,5807 z = 0,46197			xo = -0,887 yo = 8,800 zo = 12,471		
Tau				2,2°		

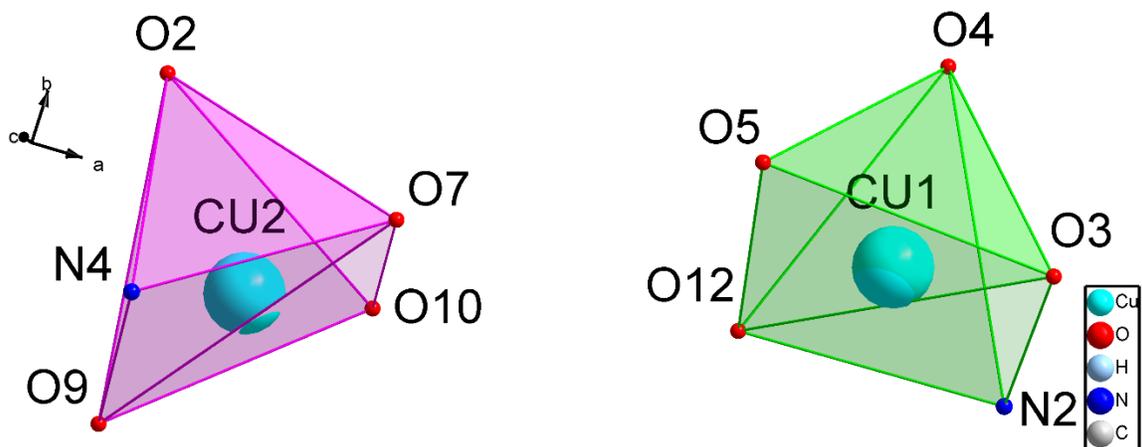
Los átomos de cobre poseen una coordinación de pirámide de base cuadrada con elongación tetragonal y la punta de la pirámide presenta distorsión trigonal con respecto al plano de la base de la pirámide (ver Figura 77). La pirámide de base cuadrada formada por el Cu1 presenta un volumen de

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

aproximadamente $6,3215 \text{ \AA}^3$ y la pirámide cuadrada del Cu2 presenta un volumen de aproximadamente de $6,5735 \text{ \AA}^3$.

Figura 77

Interacciones del centro metálico, pirámide base cuadrada.



Las moléculas del complejo empaquetan en forma de cadenas helicoidales a lo largo de cada uno de los ejes señalados en amarillo y azul en las Figuras 78, 79 y 80, con las puntas de las pirámides orientadas en las direcciones $-b$ y $+b$ de forma alternada.

Figura 78

Proyección a lo largo del eje a del complejo de cobre (II).

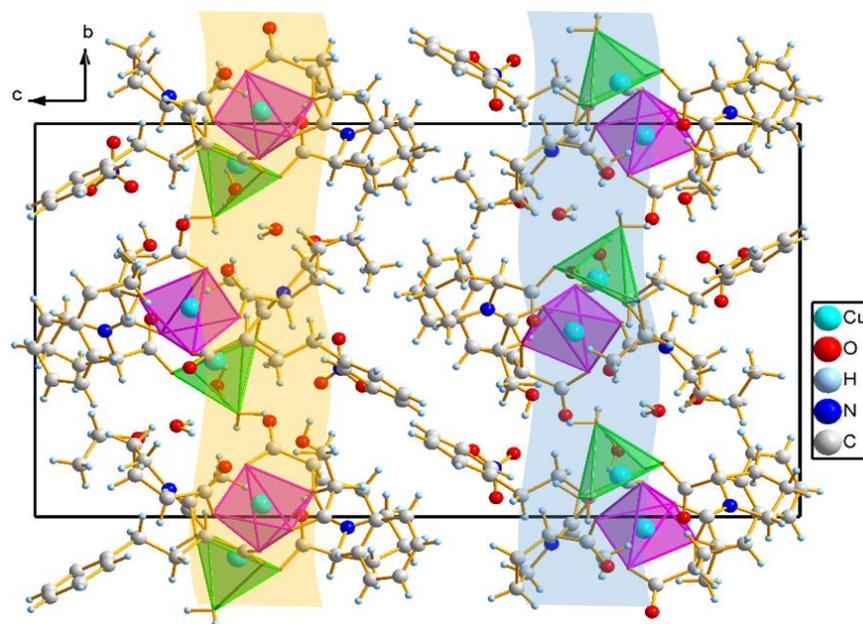


Figura 79

Proyección a lo largo del b del complejo de Cobre (II).

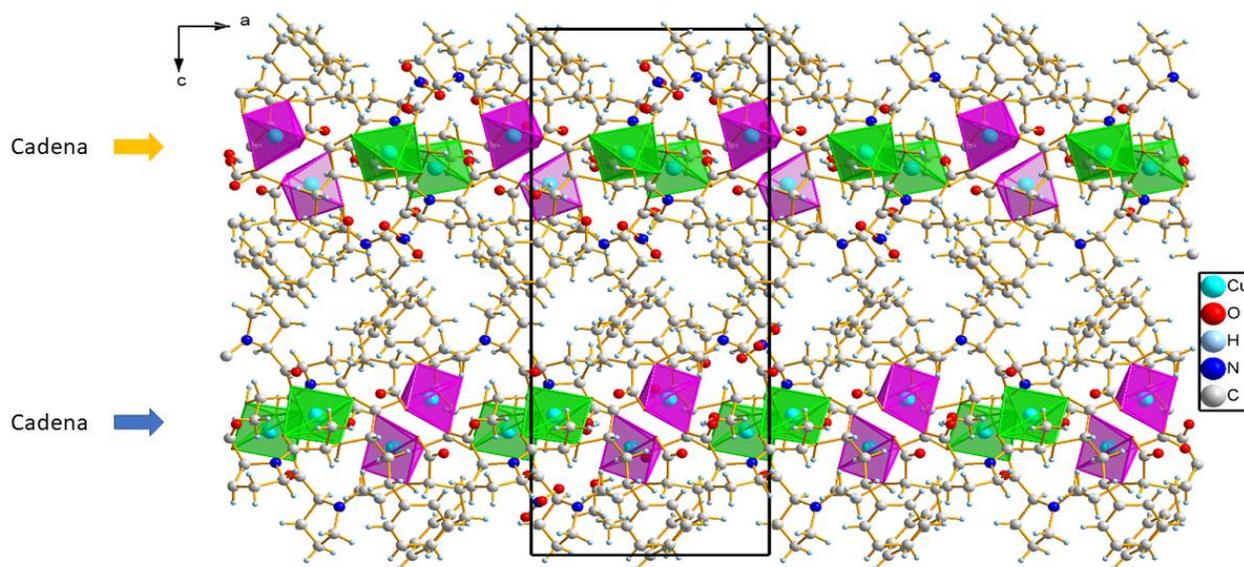
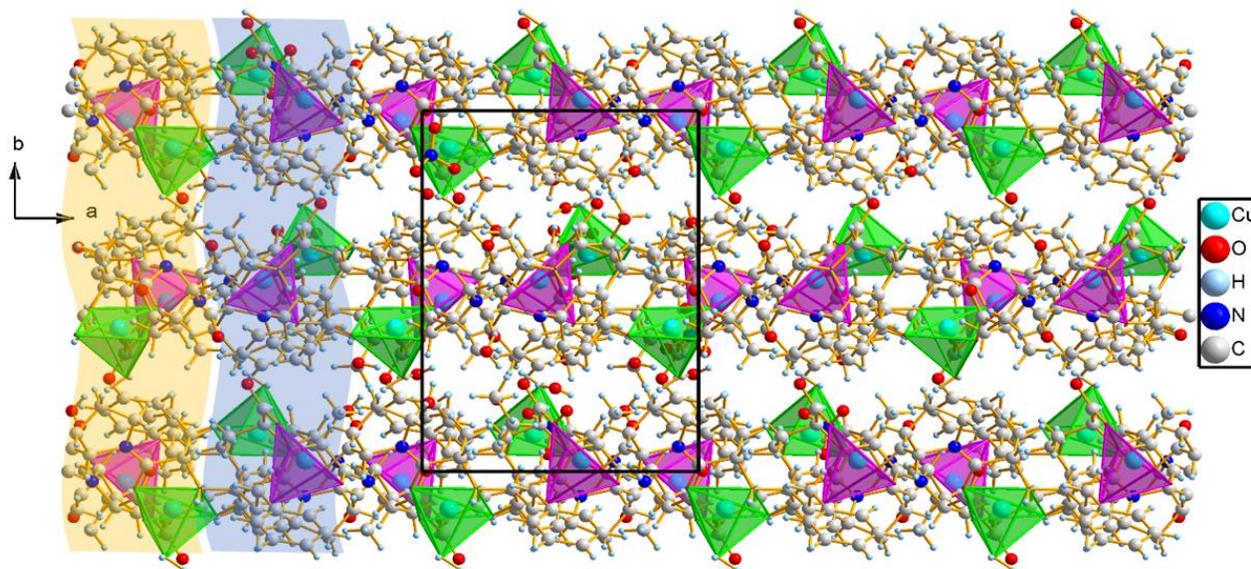


Figura 80

Proyección a lo largo del eje *c* del complejo de cobre (**II**).



La estructura cristalina del complejo (**II**) revela la presencia de 13 enlaces de hidrógeno intermoleculares mostrados en la Tabla 32. Este material, a diferencia del complejo (**I**), no muestra presencia de enlaces de hidrógenos intramoleculares. La molécula de agua de coordinación forma un enlace homomolecular homonuclear con el O11 del carboxilato en la pirrolidina de la molécula 1 de enalaprilato (**O4-H4B...O11**), mientras que el O10 del mismo carboxilato forma otro enlace del mismo tipo con una molécula de agua de hidratación (**O18-H18A...O10**) (ver Figura 81). Esta molécula de agua participa en un segundo enlace de hidrógeno con el carboxilato terminal de la molécula de enalaprilato (**O18-H18B...O8**). Estos tres enlaces intermoleculares originan cadenas helicoidales 2_1 que se extienden a lo largo del eje *b*.

Tabla 32

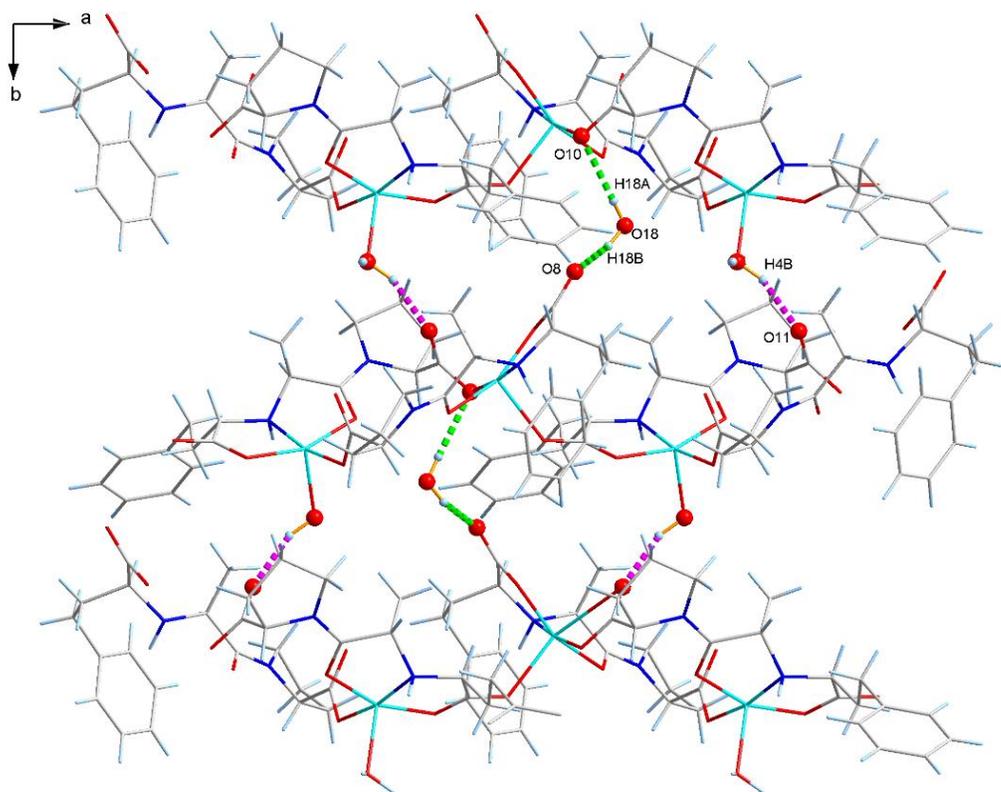
Enlaces de hidrógenos presentes en la estructura del complejo (II).

D--H...A	Longitud de enlace (Å)	Longitud de enlace (Å)	Longitud de enlace (Å)	Angulo de enlace (°)	Códigos de simetría
	D--H	H...A	D-A	D-H...A	
O1-H1B...O6	0,8500	2,5500	2,850(5)	102,00	
O4-H4B...O11	0,9300	1,9000	2,789(4)	159,00	a
O16-H16C...O9	0,8500	2,3900	2,885(5)	118,00	
O17-H17A...O16	0,8200	1,9300	2,728(7)	165,00	
C11-H11...O17	0,9800	2,5600	3,367(6)	140,00	d
O18-H18A...O10	0,8500	2,2100	3,054(4)	174,00	b
O18-H18B...O8	0,8500	1,9600	2,737(5)	151,00	
O1-H1A...O13A	0,8500	2,3000	3,013(7)	141,00	
O1-H1A...O15A	0,8500	2,2900	2,814(8)	120,00	
N2-H2...O15A	0,9800	2,0300	2,989(6)	165,00	
O4-H4A...O1	0,9300	1,9400	2,711(6)	139,00	
O4-H4A...O15A	0,9300	2,4000	3,179(6)	141,00	
C21-H21A...O1	0,9700	2,5300	3,411(8)	152,00	b

a= 1-x, 1/2+y, 1/2-z; b= -x,-1/2+y, 1/2-z; c = 1/2+x, 3/2-y, -z; d = 1+x, y, z

Figura 81

Cadenas helicoidales a lo largo de *b* formado por los enlaces de hidrógeno **O4-H4B...O11**, **O18-H18A...O10** y **O18-H18B...O8**.



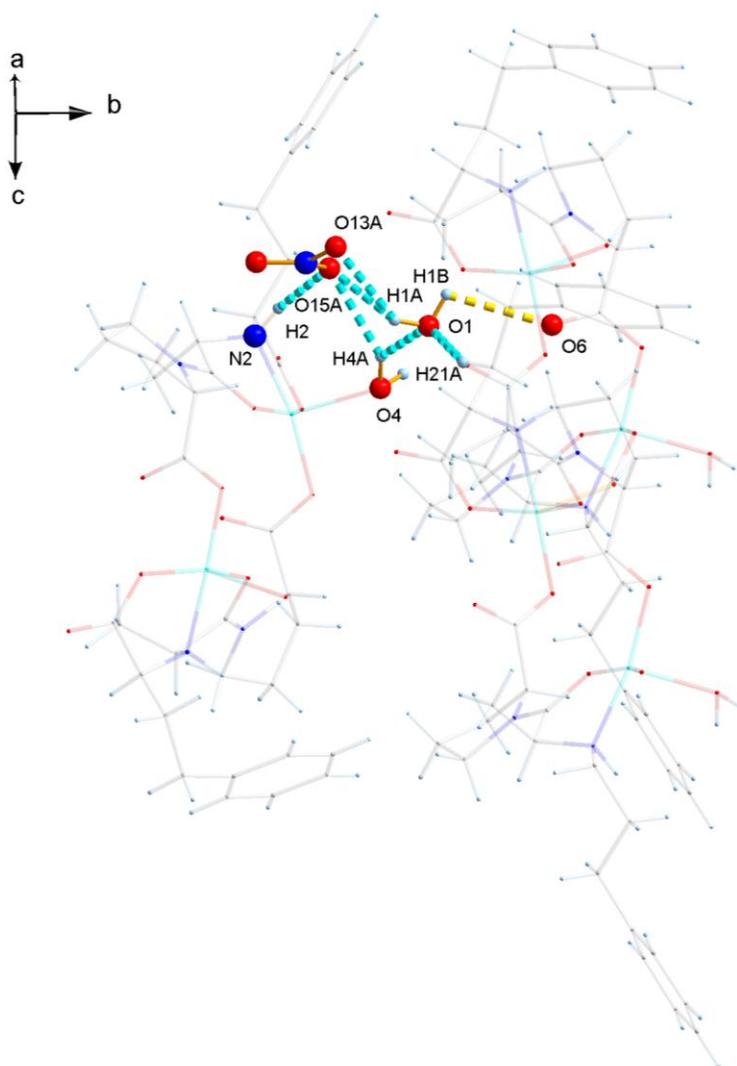
El ion nitrato participa en cuatro enlaces intermoleculares, dos de ellos como aceptor de hidrógenos de una molécula de agua de hidratación (**O1-H1A...O13A** y **O1-H1A...O15A**), otro con el agua de coordinación (**O4-H4A...O15A**) y el último como aceptor del hidrógeno de la amina de la molécula 1 (**N2-H2...O15A**) (Figura 82). El átomo O1 del agua de hidratación también actúa como aceptor del hidrógeno H21A formando el enlace **C21-H21A...O1** uniendo las dos moléculas del complejo. Adicionalmente, el agua de hidratación forma el enlace **O1H1B...O6** con una tercera

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

molécula del complejo. Esta agua participa como unión de los dímeros que originan las cadenas helicoidales mostradas anteriormente.

Figura 82

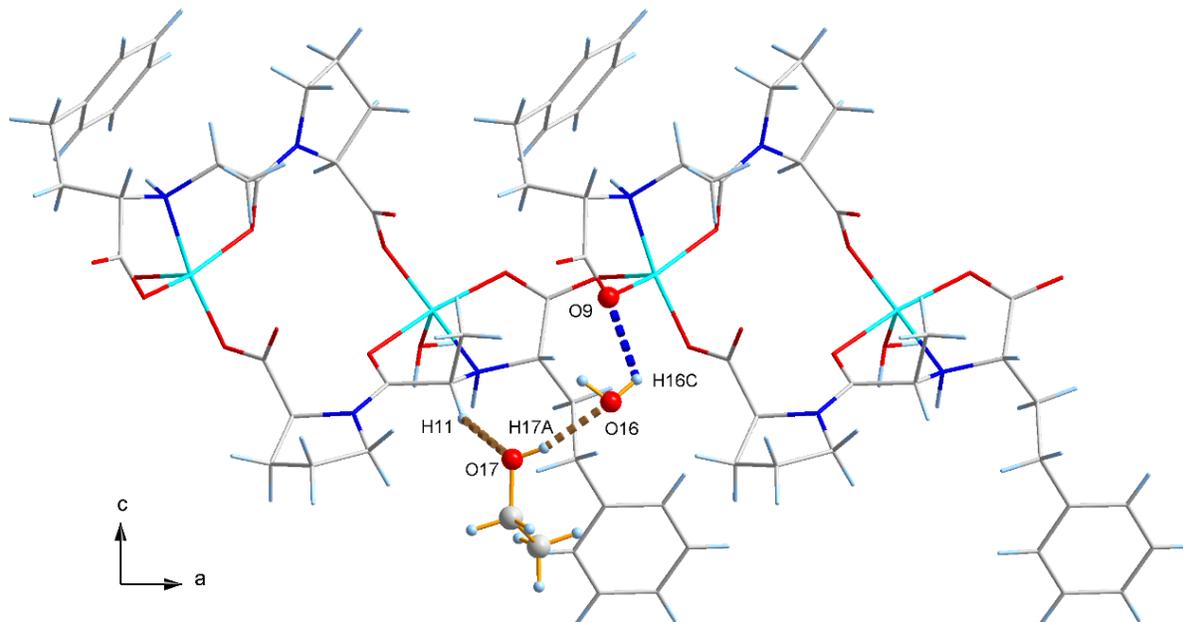
Enlaces de hidrógeno entre el nitrato y el agua de coordinación e hidratación. Las moléculas del complejo se muestran en transparencia para mejor comprensión.



El etanol participa en como aceptor y dador en los enlaces de hidrógenos **C11-H11...O17** y **O17-H17A...O16**, respectivamente. El primero con la molécula 1 de enalaprilato y el segundo con un agua de hidratación. A su vez, esta agua forma el enlace **O16-H16C...O9** con el carboxilato terminal de la molécula 2 (Ver Figura 83).

Figura 83

*Cadenas helicoidales a lo largo de a formado por los enlaces de hidrógeno **C11-H11...O17**, **O17-H17A...O16** y **O16-H16C...O9**.*



La estructura presenta dos interacciones de tipo C-H... π , una intramolecular (**N4-H4...Cg11**), entre el hidrógeno de la amina de la molécula con el anillo aromático de la misma molécula y otra interacción intermolecular donde participan el hidrógeno H20 de la molécula 2 con el anillo aromático de una molécula 1 (**C20-H20...Cg10**), contribuyendo a la formación de las cadenas helicoidales observadas a lo largo del eje b como se muestra en la Figura 84.

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Todos los enlaces de hidrógeno e interacciones C-H $\cdots\pi$ estabilizan el empaquetamiento de las moléculas.

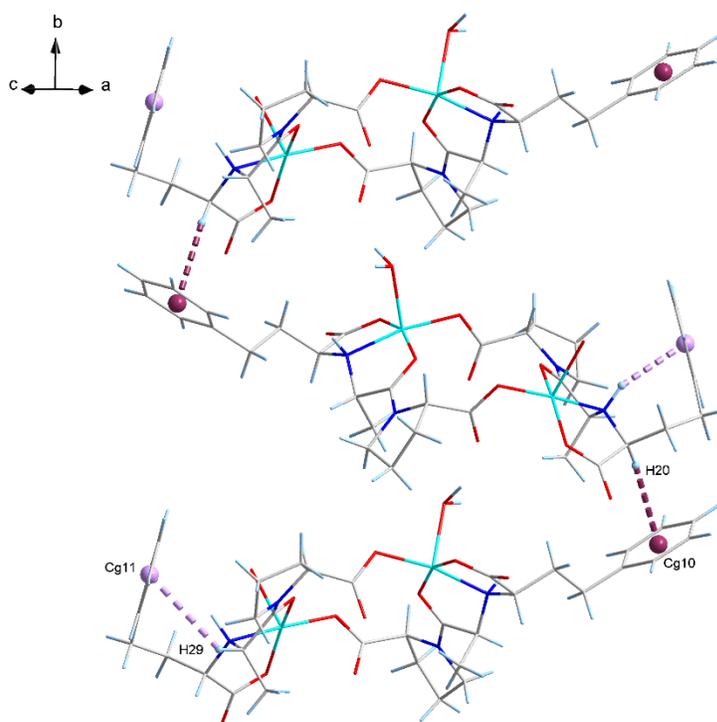
Tabla 33

Parámetros geométricos de las interacciones de tipo X-H $\cdots\pi$, presentes en el complejo (II).

Interacción	X-H \cdots Cg (°)	X \cdots Cg (Å)	H \cdots Cg (Å)	Angulo de X-H con el plano π (°)
N4-H4\cdotsCg11 Intramolecular.	146	3,580	2,72	53
C20-H20\cdotsCg10 Intermolecular.	164	3,918	2,97	64

Figura 84

Interacciones presentes en la estructura del complejo II.



7.6. Comparación de las estructuras de los complejos I y II

Los parámetros cristalinos de los complejos I y II la geometría y conformación de los complejos son similares. El complejo II presenta un volumen de celda unidad mayor al complejo I debido a la incorporación en la red cristalina de la molécula de etanol. La diferencia de los volúmenes es de 152,04 Å³ que corresponde a un 3,4%; la diferencia más notoria entre ambas estructuras es la sustitución de una molécula de agua en el complejo II por una molécula de etanol. La Figura 85 muestra la superposición de ambos complejos, en color magenta el complejo I y en verde el complejo II, en la cual se observan pequeñas diferencias en la disposición espacial de los anillos aromáticos y en el fragmento de pirrolidina en ambos complejos. Si se compara los empaquetamientos en ambas estructuras también se observan pequeñas diferencias (Figura 86).

Figura 85

Comparación del complejo I (magenta) y el complejo II (verde).

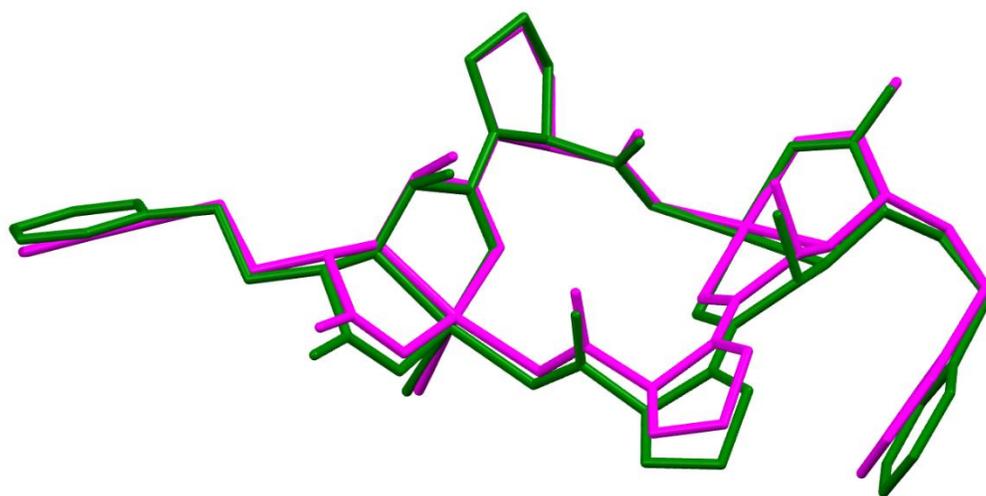
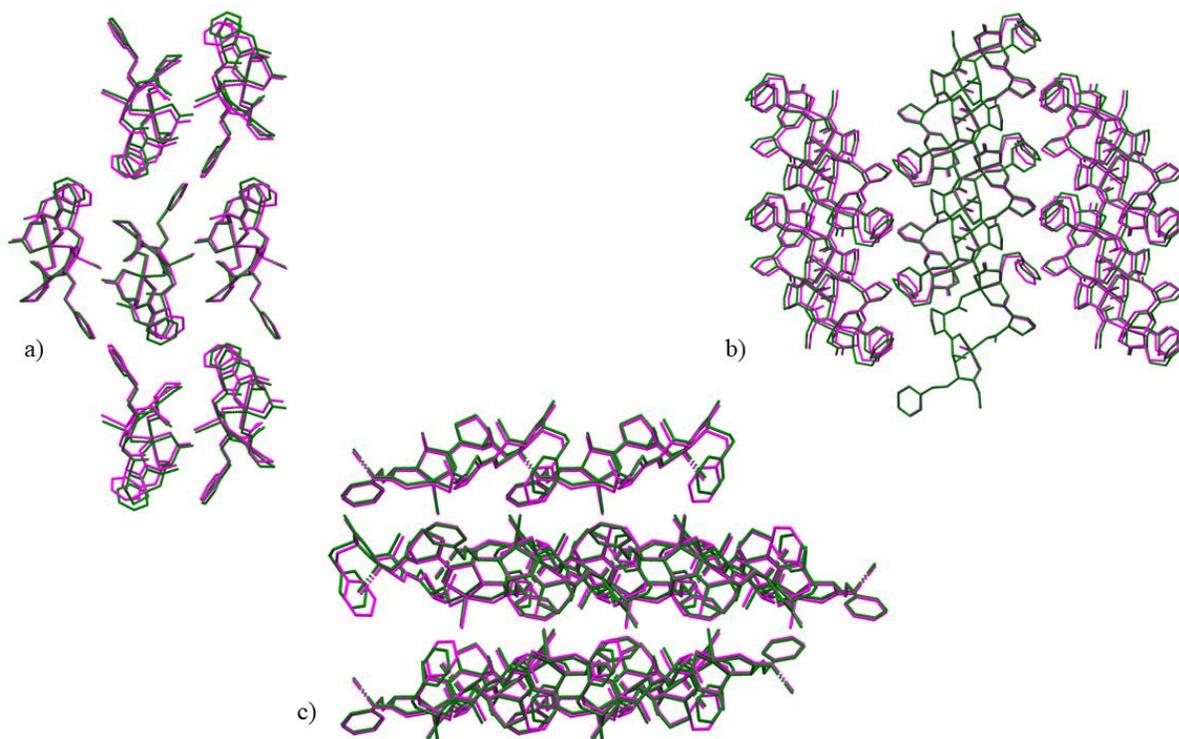


Figura 86

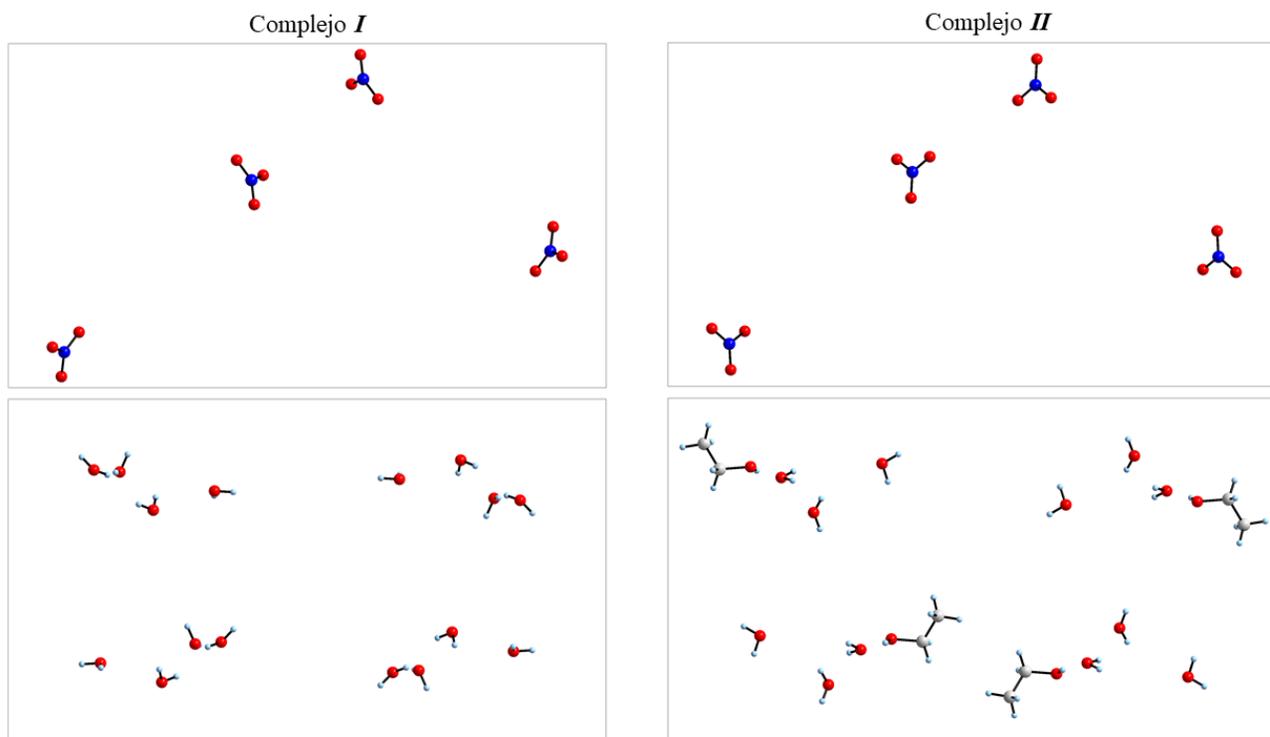
Comparación de los empaquetamientos de los complejos I y II vistos: a) a lo largo del eje a, b) a lo largo del eje b y c) a lo largo del eje c.



Las moléculas de nitrato y agua presentan diferencias en sus conformaciones espaciales, tal como se muestra en la Figuras 87. Al comparar el empaquetamiento de los nitratos y las aguas entre ambas estructuras se puede apreciar diferencias en las orientaciones de los átomos de oxígeno en el nitrato y en los átomos de hidrógeno de las aguas. También se observa que las moléculas se encuentran en posiciones ligeramente diferentes en ambos complejos. Todas estas diferencias se manifiestan en los diferentes patrones de enlaces de hidrógenos presentes en ambas estructuras, por ejemplo, en el complejo I están presentes 24 enlaces de hidrógenos mientras que en el II se observan 19.

Figura 87

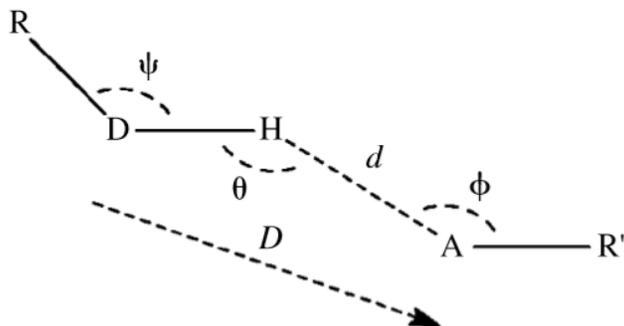
Comparación de la forma de empaquetamientos de las moléculas de nitrato y agua en ambos complejos.



La formación de un enlace de hidrógeno está definida por factores geométricos como la longitud del enlace (d), en la cual, la distancia entre el átomo de H y el aceptor debe ser más corta que la suma de sus radios de Van der Waals, el ángulo θ formado entre D-H \cdots A y la distancia (D) entre los átomos dador y aceptor como se muestra en la Figura 88. Estos parámetros determinan la fuerza del enlace, siendo el intervalo de θ entre 120° y 180° en el que el enlace de hidrógeno se hace más fuerte (Gilli & Gilli, 2009).

Figura 88

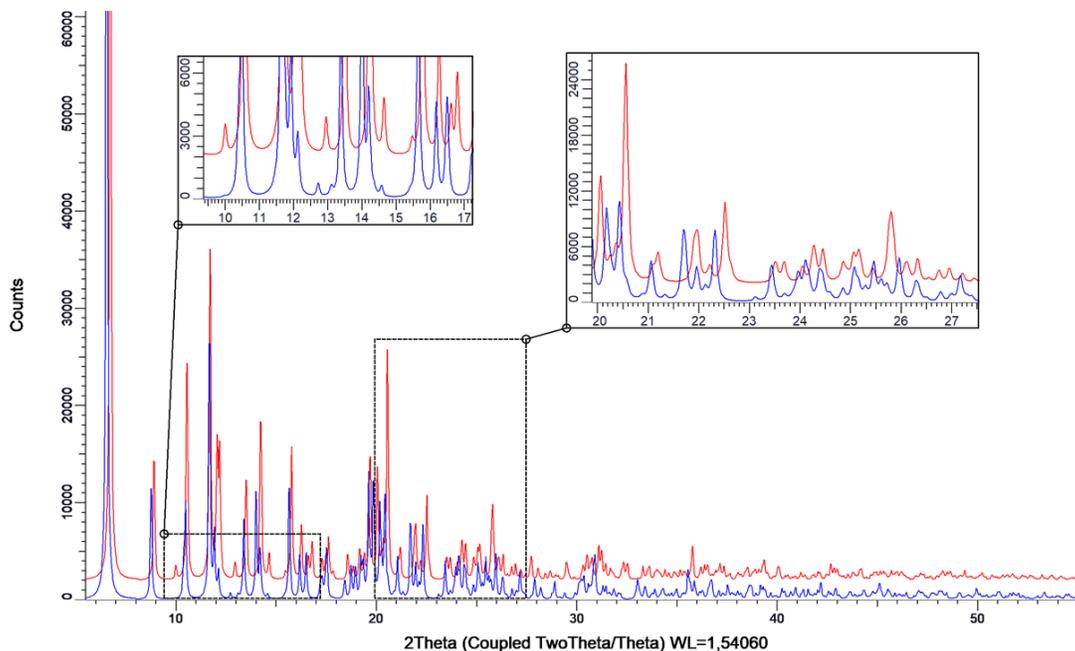
Representación de los parámetros geométricos para la formación de un enlace de hidrógeno.



Las diferencias en las orientaciones de las moléculas de nitrato y agua en las estructuras de ambos complejos conllevan a diferencias en los parámetros geométricos de los enlaces, motivo por el cual se observan patrones de enlaces de hidrógenos distintos entre las moléculas de agua y nitrato con el complejo en las estructuras. Estas diferencias también se manifiestan en los patrones de polvo calculados a partir de los datos de monocristal (Figura 89).

Figura 89

Comparación de los patrones de polvo calculados de los complejos I y II.



7.7. Ensayos de solubilidad termodinámica.

Los ensayos de solubilidad en el equilibrio del maleato de enalaprilato, del enalaprilato y de los complejos de Cu-Enalaprilato (I y II) se realizaron bajo las condiciones descritas en la sección 6.5. La solubilidad se calculó a partir de los valores de absorbancia registrados en la Tabla 34, los cuales se interpolaron mediante la regresión lineal obtenida a partir de las curvas de calibración. La curva de calibración del maleato de enalapril se muestra en la Figura 90 y la curva de calibración utilizada para el enalaprilato y los complejos se muestra en la Figura 91.

Figura 90

Curva de calibración del maleato de enalaprilato.

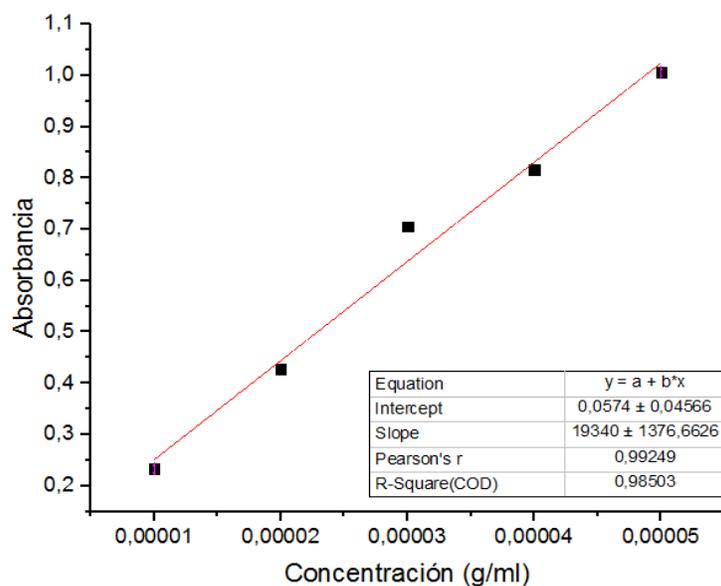


Figura 91

Curva de calibración para el estudio de solubilidad del enalaprilato y los complejos Cu-Enalaprilato.

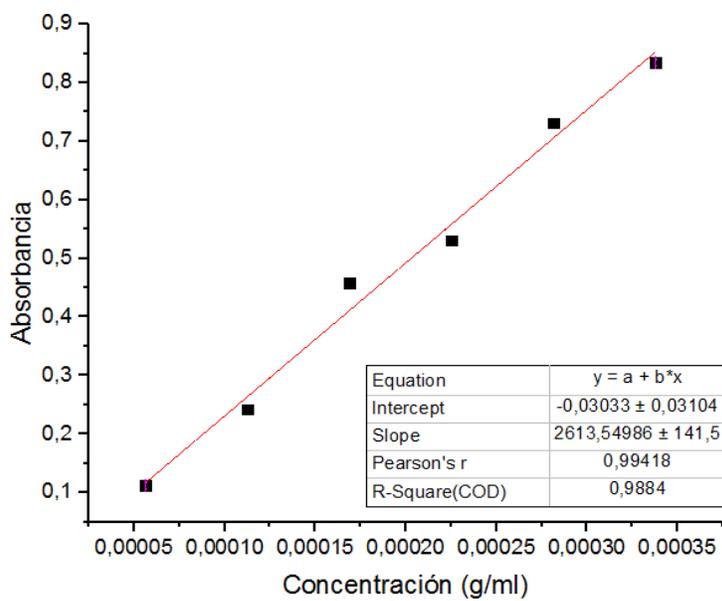


Tabla 34*Valores de absorbancia.*

Compuesto	Absorbancia (nm)
Maleato de Enalaprilato	0,349
Enalaprilato	0,151
Complejo I	0,5025
Complejo II	0,4535

El maleato de enalapril presenta una solubilidad experimental de 0,01507 g/ml un resultado cercano al reportado en la literatura (0,0164 g/ml), este presenta una solubilidad mayor al enalaprilato, que es de 0,01387 g/ml; la baja solubilidad de un fármaco es una limitante para el transporte y la absorción oral, por esta razón es que se emplea el maleato de enalapril porque el enalaprilato es poco absorbido oralmente. La solubilidad de los sólidos estudiados se muestran en la Tabla 35, el complejo I presenta una mayor solubilidad que el complejo II y los complejos tienen mayor solubilidad que el maleato de enalaprilato y el enalaprilato. Esto es debido a que los complejos presentan una mejor interacción con las moléculas del solvente. Aunque las condiciones en las cuales se llevó a cabo las reacciones para la formación de los complejos I y II son similares (solvente, pH, temperatura), la diferencia entre ellos está dictada por la presencia de una molécula de etanol en la red cristalina del complejo II. Las diferencias en la solubilidad pueden deberse a que el complejo II presenta mayores enlaces de hidrógeno intermoleculares entre las moléculas del enalaprilato con el nitrato, etanol y las moléculas de agua de coordinación e hidratación. Por su parte, el complejo I, aunque presenta un mayor número de enlaces intermoleculares, las interacciones de las moléculas de enalaprilato con los nitratos y las aguas son menores.

Tabla 35

Solubilidad del maleato de enalapril, enalaprilato y de los complejos Cu-Enalaprilato (I y II).

Compuesto	Solubilidad (g/ml)
Maleato de Enalapril	0,01507
Enalaprilato	0,01387
Complejo I	0,05339
Complejo II	0,02999

El maleato de enalapril es un profarmaco que se hidroliza en el hígado, la hidrolisis del ester del enalapril es catalizada por las esterasa hepáticas para obtener su forma activa, enalaprilato, el cual actua inhibe la enzima convertidora de angiotensina, bloqueando la produccion de la angiotensina II, como resultado de la union directa de su grupo carboxilo en el sitio del ion zinc de la enzima, esto provoca una disminucion de la tension arterial.

Los complejos de Cu-Enalaprilato podrían funcionar mejor que el fármaco comercial debido a que el cobre es un elemento traza esencial para los seres vivos. En el cuerpo humano el cobre se desplaza entre sus formas cuproso (Cu^{1+}) y cúprico (Cu^{2+}), aunque la mayoría del cobre en el organismo se encuentra en forma ($2+$). Cuando el cobre se absorbe en el intestino es llevado al hígado, donde se almacena y se entrega de manera muy regulada a los distintos sistemas que lo necesitan.

El hígado es el órgano glandular más grande del cuerpo, recibe el 30-40% del gasto cardiaco desempeñando una función hemodinámica al actuar de reservorio; así, cuando se produce una disminución del volumen total de sangre circulante, las reservas de sangre pasan a la circulación general mientras aumenta el volumen, también aumenta la reserva vascular en los sinusoides hepáticos. También regula la concentración de glucosa que hay presente en la sangre circulante, para realizar esta función,

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

los hepatocitos llevan a cabo los siguientes procesos: Almacenamiento de glucosa (glucogenolisis/génesis) y Gluconeogénesis. El cobre que sale desde el hígado hacia los diversos tejidos va siempre unido, nunca libre, a una proteína crucial en el metabolismo del mineral, llamada “ceruloplasmina”. El cobre que no se necesita es eliminado a través de la bilis, devuelto hacia el intestino y se elimina a través de las deposiciones.

7.8. Síntesis de los complejos de Ni-Enalaprilato empleando la metodología No.2.

Los resultados obtenidos en las síntesis de los complejos de Ni-enalaprilato mediante el método No 2 se presentan en la Tabla 34. Los análisis de difracción de rayos X demuestran que no se produjo reacción en algunos de los ensayos. Se realizó una búsqueda en la base de datos PDF-4/*Organics* usando los perfiles de difracción de todos los materiales y se observó la presencia del maleato de enalaprilato, las sales precursoras, maleato de níquel, maleato de amonio y cloruro de amonio lo que indica que no se obtuvo el material esperado. Adicionalmente, en algunos casos se obtuvo un patrón de polvo con máximos de difracción que no se lograron indexar, motivo por el cual no se puede asegurar la formación del compuesto esperado.

Tabla 36

Resultados obtenidos con la metodología No.2 para los complejos de Ni-Enalaprilato.

Metodología No. 2. Complejos de Ni-Enalapril.					
No. Ensayo	Cantidad de Maleato de Enalaprilato (g).	Sal del metal (g).	Foto del producto	Condiciones de Reacción	Reacción
1	1,5 g	0,7236 g $NiCl_2 \cdot 6H_2O$		pH 7-8	Si
2	1,5 g	0,7236 g $NiCl_2 \cdot 6H_2O$		pH 9-10	Si
3	0,5 g	0,2412 g $NiCl_2 \cdot 6H_2O$		pH 10	Si
4	0,8478 g	0,9442 g $Ni(ClO_4)_2 \cdot H_2O$		pH 10	Si

8. Conclusiones.

El enalapril y enalaprilato se obtienen a través de la extracción del ion maleato y de la evaporación del solvente en la solución de pH 7 y 9 respectivamente, esto permite apreciar las características del material, son aceites incoloros, los cuales se caracterizaron por espectroscopia de infrarrojo.

La reacción de enalaprilato con acetato de cobre a pH 5 produjo un producto que cristaliza en una celda unidad ortorrómbica con parámetros $a = 23,237(22) \text{ \AA}$; $b = 23,2375(19) \text{ \AA}$; $c = 16,226(17) \text{ \AA}$ y $V = 7814(13) \text{ \AA}^3$ con grupo espacial $P2_122$.

La reacción de enalaprilato con hidróxido y cloruro de níquel a un pH entre 5-6 produce un producto con la misma fase cristalina que cristaliza en una celda unidad triclinica y parámetros $a=6,259(7) \text{ \AA}$; $b=22,696(3) \text{ \AA}$, $c=24,100(5) \text{ \AA}$, donde $\alpha=86,294(1)^\circ$, $\beta=84,244(1)^\circ$ y $\gamma=82,003(7)^\circ$, $V = 6454,06 \text{ \AA}^3$.

El producto obtenido de la reacción de enalaprilato con $\text{Ni}(\text{OH})_2$ demostró ser térmicamente más estable que el maleato de enalaprilato.

Los complejos de Cu-Enalaprilato se sintetizaron con nitrato de cobre a pH 9-10 por vía húmeda mediante el método 2 y se obtienen cristales de color azul, con formula molecular $[\text{Cu}_2(\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5)_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NO}_3$ y $[\text{Cu}_2(\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5)_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$.

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

El complejo $[Cu_2(C_{18}H_{22}N_2O_5)_2(H_2O)] \cdot 4H_2O \cdot NO_3$ indexó en una celda ortorrómbica con grupo espacial $P2_12_12_1$ con parámetros de celda $a=26,165(1)$ Å; $b=15,054(1)$ Å, $c=10,851(5)$ Å y $V = 4274$ Å³.

El complejo $[Cu_2(C_{18}H_{22}N_2O_5)_2(H_2O)] \cdot 3H_2O \cdot NO_3 \cdot C_2H_5OH$ indexó en una celda de tipo ortorrómbico con grupo espacial $P2_12_12_1$ con parámetros de celda $a=26,165(1)$ Å; $b=15,054(1)$ Å, $c=10,851(5)$ Å y $V = 4274$ Å³.

La reacción del enalaprilato con sales de níquel mediante el método 2, producen materiales con mezclas de fases cristalinas correspondientes a los compuestos de partida, productos secundarios y otras fases no identificadas.

Los resultados de los ensayos de solubilidad demostraron que los complejos I y II presentan mayor solubilidad con una concentración de 0,02999 g/ml y 0,05339 g/ml respectivamente, en comparación con el maleato de enalapril (0,01507 g/ml) y el enalaprilato 0,01387 g/ml.

9. Recomendaciones

Determinar si los complejos sintetizados son térmicamente más estables que los fármacos comerciales.

Realizar un estudio completo de la estructura cristalina del enalaprilato, el mecanismo de acción, su farmacodinámica y farmacocinética.

Realizar estudios de bioequivalencia de los complejos de cobre y níquel sintetizados para observar el perfil farmacocinética y farmacodinámico que presentan.

Realizar nuevas síntesis de complejos de níquel con otras condiciones experimentales, y otros metales de transición como cobalto, manganeso, hierro entre otros.

10. Divulgación de Resultados

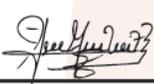




CERTIFICADO
— OTORGADO A —

Lizeth Pabón González, Robert A. Toro H, José A. Henao
Universidad Industrial de Santander

Por su participación en la modalidad de Póster del trabajo
Síntesis y Caracterización de Complejos de Enalaprilo-M (M = Ni, Cu)
y Estudio de Solubilidad
en la IV Reunión de la Asociación Latinoamericana
de Cristalografía
Realizada en Bucaramanga, Colombia del 7 al 10 de octubre 2019


Dr. José Antonio Henao Martínez
Presidente Comité Organizador LACA


Dr. Robert Antonio Toro Hernández
Secretario Comité Organizador LACA



Bibliografía

- Alcalá Ariza, L. J., & Escobar Malaver, P. M. (2008). *Diseño de una alternativa de tratamiento fisicoquímico para la remoción de níquel en una industria galvanica por debajo de la concentración letal media para Daphnia magna*. Universidad de la Salle.
- Baran, E. J. (2014). Metalofármacos: Una nueva perspectiva para la farmacología y la medicina. *Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Argentina.*, 66, 5–21.
- Brandenburg, K. (2012). DIAMOND Crystal and Molecular Structure Visualization. *Data Base*, 3304(January), 1–148.
- Conde, T. M., Alvarez, I. C., Apan, M. G., & Alvarez, L. M. (2007). Obtención de Enalapril Dicotopiperacino como Sustancia de Referencia. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 26(1), 130–133.
- Cossio, M. L. T., Giesen, L. F., Araya, G., Pérez-Cotapos, M. L. S., Vergara, R. L., Manca, M., Tohme, R. a., Holmberg, S. D., Bressmann, T., Lirio, D. R., Román, J. S., Solís, R. G., Thakur, S., Rao, S. N., Modelado, E. L., La, A. D. E., Durante, C., Tradición, U. N. a, En, M., ... Héritier, F. (2007). Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. In *McGraw-Hill Interameri: Vol. XXXIII* (Issue 2). <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Cremer, D., & Pople, J. A. (1975). A General Definition of Ring Puckering Coordinates. *Journal of the American Chemical Society*, 97(6), 1354–1358. <https://doi.org/10.1021/ja00839a011>
- De Souza, M. C., Franco, C. H. J., Pinheiro, C. B., & Diniz, R. (2014). Conformational polymorphism

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

of a zinc complex with enalapril antihypertensive drug. *Polyhedron*, 81, 290–297.

<https://doi.org/10.1016/j.poly.2014.06.025>

Díaz Maroto, S. (2013). Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). Farmacología e indicaciones terapéuticas. *Offarm*, 19(3), 80–89. <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-inhibidores-enzima-angiotensina-convertasa-ieca--15466>

Elcarte T., Elcarte R., Villa-Elizaga I., Gost J. I., M. A. (1997). Niveles séricos de cobre y zinc y su relación con factores de riesgo cardiovascular. Estudio epidemiológico en niños y adolescentes navarros. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra.*, 20, 21–26.

Fernández Oropesa, C. M., & Gallego Fernandez, C. (1995). Utilidad Terapeutica De Los Inhibidores De La Enzima Convertidora De Angiotensina. *Farmacia Hospitalaria*, 19(1), 3–9.

Ferreira, S. H., Bartelt, D. C., & Greene, L. J. (1970). Isolation of Bradykinin-Potentiating Peptides from Bothrops jararaca Venom. *Biochemistry*, 9(13), 2583–2593. <https://doi.org/10.1021/bi00815a005>

Ferrer, A. (2013). Intoxicación por metales. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 26(9), 141–153. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

Forrellat Barrios, M., Gómis Hernández, I., & Gautier du Défaix Gómez, H. (1999). Vitamina B12 metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev. Cuba. Hematol. Inmunol. Hemoter*, 15(3), 159–174.

Garay, I., Vega, L., & Ganado, E. (2017). Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. *Elsevier*, 31.

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Getova, V., Mehandjiev, D., Skumryev, V., & Bontchev, P. R. (2006). A Binuclear Copper (II) Complex of the Antihypertensive Drug Labetalol: Synthesis and Properties. *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy.*, 193–198.

Giacovazzo, C., Monaco, H. L., Artioli, G., Viterbo, D., Milanesio, M., Gilli, G., Gilli, P., Zanotti, G., Ferraris, G., & Catti, M. (2011). *Fundamentals of Crystallography* (C. Giacovazzo (ed.)). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199573653.001.0001>

Groom, C., Bruno, I., Lightfoot, M., & Ward, S. (2016). The Cambridge structural database. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, 72(2), 171–179. <https://doi.org/10.1107/S2052520616003954>

Hathaway, B. J. (1983). Copper. *Coordination Chemistry Reviews*, 52, 87–169. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(83\)85019-X](https://doi.org/10.1016/0010-8545(83)85019-X)

Hernández Triana, M. (2004). Recomendaciones nutricionales para el ser humano. *Instituto de Nutrición e Higiene de Los Alimentos*, 23(4), 1. http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol23_4_04/ibi11404.htm

Hübschle, C. B., & Dittrich, B. (2011). MoleCoolQt - A molecule viewer for charge-density research. *Journal of Applied Crystallography*, 44(1), 238–240. <https://doi.org/10.1107/S0021889810042482>

Kiang, Y.-H., Huq, A., Stephens, P. W., & Xu, W. (2003). Structure determination of enalapril maleate form II from high-resolution X-ray powder diffraction data. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 92(9), 1844–1853. <https://doi.org/10.1002/jps.10430>

Krosniak, M., Kowalska, J., Francik, R., Grybos, R., Blusz, M., & Kwiatek, W. M. (2013). Influence of

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

vanadium-organic ligands treatment on selected metal levels in kidneys of STZ rats. *Biological Trace Element Research*, 153(1–3), 319–328. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9688-6>

Lachowicz, J., Valeria, N., Guido, C., Guadalupe, J. M. de, Claudia, C., & Massimiliano, P. (2017). Complex formation equilibria of Cu²⁺ and Zn²⁺ with Irbesartan and Losartan. *PHASCI*, 97, 158–169. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.11.010>

Laura, B. P., Margarita, B. de E., Ricardo, B. R., Rodrigo, B., Gina, C. M., & Roberto, D. R. (2007). Guías Colombianas para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Revista Colombiana de Cardiología*, 13, 195–196.

Le Bail, A. (2009). Structure Solution. In *Principles and Applications of Powder Diffraction* (pp. 261–309). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781444305487.ch7>

León, I. E., Etcheverry, S. B., & Di Virgilio, A. L. (2015). *Metalofármacos de cobre, platino y vanadio. Potencial actividad antitumoral y estudios de mecanismos de acción en modelos in vitro e in vivo*. Universidad Nacional de la Plata.

Llugany, M., Tolrà, R., Poschnrieder, C., & Barceló, J. (2007). Hiperacumulación de metales: ¿ una ventaja para la planta y para el hombre? *Ecosistemas*, 16(2), 4–9. <https://doi.org/10.7818/re.2014.16-2.00>

Louër, D., & Boultif, A. (2014). Some further considerations in powder diffraction pattern indexing with the dichotomy method. *Powder Diffraction*, 29(S2), S7–S12. <https://doi.org/10.1017/S0885715614000906>

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Lozano, J. A. (2001). Hipertensión arterial . Prevención y tratamiento. *Offarm*, 77–86.

MacFadyen, R. J., Meredith, P. A., & Elliott, H. L. (1993). Enalapril Clinical Pharmacokinetics and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships: An Overview. *Clinical Pharmacokinetics*, 25(4), 274–282. <https://doi.org/10.2165/00003088-199325040-00003>

Marín Huerta, E. (2001). Bloqueadores beta en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Revista Española de Cardiología*, 54(2), 132–132.

Marques, S. M. (2016). *Evaluation of thermal stability of enalapril maleate tablets using thermogravimetry and differential scanning calorimetry.* 1943–1949. <https://doi.org/10.1007/s10973-015-4648-3>

Mighell, A. D. (1981). NBS*AIDS80: a FORTRAN program for crystallographic data evaluation. *Advances in X-Ray Analysis*, 24, 99–109. <https://doi.org/doi:10.1154/S0376030800007199>

Mjos, K. D., & Orvig, C. (2014). Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *ACS Publications*, 114, 4540–4563. <https://doi.org/10.1021/cr400460s>

Murphy, G., Murphy, C., Murphy, B., & Hathaway, B. (1997). Crystal structures, electronic properties and structural pathways of two [Cu(phen)₂(OH)₂][Y]₂ complexes (phen = 1,10-phenanthroline, Y = CF₃SO₃⁻ or ClO₄⁻). *Journal of the Chemical Society - Dalton Transactions*, 2(15), 2653–2660. <https://doi.org/10.1039/a702293j>

Nakamoto, K. (2006a). Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry. In *WILEY*.

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

<https://doi.org/10.1002/0470027320.s4104>

Nakamoto, K. (2006b). Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. In *Handbook of Vibrational Spectroscopy*. <https://doi.org/10.1002/0470027320.s4104>

Nakamoto, K. (2008). Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part A: Theory and Applications in Inorganic Chemistry. In *WILEY* (Sixth Edit). <https://doi.org/10.1002/9780470405840>

Ng, S. W. (2014). Indexing non-merohedrally twinned crystals by bruker's apex2 and agilent's crysalisPRO, an example of a crystal structure that can be refined through either the platon route or the "HKL 5" route, and, simultaneous data collection of two crystals in a two. *Jiegou Huaxue*, 33(2), 294–303. <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotol-JGHX201402020.htm>

Olivares Arias, V., Valverde Som, L., Quiros Rodríguez, V., García Romero, R., Muñoz, N., Navarro Alarcón, M., & Cabrera Vique, C. (2015). Níquel en alimentos y factores influyentes en sus niveles, ingesta, biodisponibilidad y toxicidad: una revisión. *CYTA - Journal of Food*, 13(1), 87–101. <https://doi.org/10.1080/19476337.2014.917383>

Organización Mundial de la Salud. (2010). Informe sobre la situación de las enfermedades no transmisibles 2010. *Organización Mundial de La Salud*, 11, 1–9. <https://doi.org/ISBN: 978 92 4 156422 9>

Organización Mundial de la Salud. (2013). Información general sobre la hipertension en el mundo. *Organización Mundial de La Salud*, 1–39. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/87679/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Organización Mundial de la Salud. (2014). Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. *Publicaciones OMS*, 1–16. [https://doi.org/ISBN: 978 92 4 156422 9](https://doi.org/ISBN:9789241564229)

Pascard, C., Guilhem, J., Vincent, M., Rémond, G., Portevin, B., & Laubie, M. (1991). Configuration and Preferential Solid-State Conformations of Perindoprilat (S-9780). Comparison with the Crystal Structures of Other ACE Inhibitors and Conclusions Related to Structure-Activity Relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34(2), 663–669. <https://doi.org/10.1021/jm00106a030>

Prohens, R., & Puigjaner, C. (2007). Polimorfismo en la industria farmacéutica. *El Farmacéutico*, 373(May), 58–68.

Rang, H. P. (2007). Rang and Dale's pharmacology. In *Churchill Livingstone, Philadelphia*. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>

Refat, M. S., Al-azab, F. M., Al-maydama, H. M. A., Amin, R. R., & Jamil, Y. M. S. (2014). Preparation , spectroscopic and thermal characterization of new La (III), Ce (III), Sm (III) and Y (III) complexes of enalapril maleate drug . In vitro antimicrobial assessment studies. *Journal of Molecular Structure*, 1059, 208–224. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.12.003>

Rodriguez carvajal, J. (2001). Introduction to the Program FULLPROF: Refinement of Crystal and Magnetic Structures from Powder and Single Crystal Data. *Laboratoire Leon Brillouin (CEA-CNRS)*.

Rodríguez, M. O. (2017). Bloqueadores de los canales del calcio. *Elsevier*, 31, 26–32.

Ruiz-Azuara, L., & E. Bravo-Gómez, M. (2010). Copper Compounds in Cancer Chemotherapy. *Current*

Medicinal Chemistry, 17(31), 3606–3615. <https://doi.org/10.2174/092986710793213751>

S., R. A., M., F. S., Devinder, G. S., Richaard, A. C., Frank, J. H. O., & Lawrence, Y. X. (2004). Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(3), 397–414. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.10.011>

Sabina, V. R., & Peter, S. (2009). Current applications and future potential for bioinorganic chemistry in the development of anticancer drugs. *Drug Discovery Today*, 14(23–24), 1089–1097. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.09.003>

Sánchez Cordero, I., Gutiérrez Díaz, M. J., Garcia Oribe, Y., Gardeazabal Ayala, Y., & Martínez DE Luco García, E. (2017). Diuréticos. *Elsevier*, 31.

Sheldrick, G. M. (2007). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 64(1), 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>

Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, 71(Md), 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>

Spek, A. L. (2003). Single-crystal structure validation with the program PLATON. *Journal of Applied Crystallography*, 36(1), 7–13. <https://doi.org/10.1107/S0021889802022112>

Sturrock, E. D., Natesh, R., Van Rooyen, J. M., & Acharya, K. R. (2004). Structure of angiotensin I-converting enzyme. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61(21), 2677–2686. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4239-0>

COMPLEJOS DE Cu-ENALAPRIL Y Ni-ENALAPRIL

Sweetman, S. C., Blake, P. S., Brayfield, A., McGlashan, J. M., Neathercoat, G. C., & Pearsons, A. V.

(2009). *The Martindale: The Complete Drug Reference* (36th ed.). Pharmaceutical Press.

Torres Hernandez S., Rincón Arriaga S., Carrera Figueiras C., & Esparza Ruiz A. (2017). *Síntesis y caracterización de compuestos de cobalto (II) y níquel (II) derivados de cloroquinolina*. [Universidad Autónoma de Yucatán]. www.picqb.uady.mx

Underhill, A. E., Bougourd, S. A., Flugge, M. L., Gale, S. E., & Gomm, P. S. (1993). *Metal Complexes of Anti-Inflammatory Drugs . Part VIII : Suprofen Complex of Copper*. 144, 139–144.

USP The United States Pharmacopeial Convention. (2015). *Farmacopea de los Estados Unidos de America*. (34th ed.). Philadelphia.

Wong-Ng, W., & Yang, J. (2013). International centre for diffraction data and american society for metals database survey of thermoelectric half-heusler material systems. *Powder Diffraction*, 28(1), 32–43. <https://doi.org/10.1017/S0885715612000942>

Zaid, A. A., Farooqui, M., & Janrao, D. M. (2015). Potentiometric study of atenolol as hypertension drug with Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn(II) transition metal ions in aqueous solution. *Journal of Saudi Chemical Society*, 19(1), 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2011.12.025>