



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
INSTITUTO DE CIENCIAS - CENTRO DE QUÍMICA
LABORATORIO DE QUÍMICA INORGÁNICA

“Síntesis y caracterización electrónica, magnética y estructural de complejos de coordinación a partir del ligante L-carnosina con manganeso”

TESIS

Para obtener el Título de Licenciado en Química

PRESENTA:

Jorge Alberto Pérez Tejeira

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Alejandra Romero Morán

CODIRECTOR DE TESIS:

Dr. Hugo Vázquez Lima



30 de noviembre de 2023

Dedicatoria

A mi familia por su compañía y todo el apoyo que he podido recibir. Me han enseñado a cultivar paciencia y a enfrentar las dificultades en la vida. Por sus buenos sentimientos, hábitos y valores, siempre me han acompañado y cuidado de malas experiencias.

A mis profesores por saber guiarnos dentro de la química y sus retos, sus enseñanzas son muy valiosas para mí. Siempre han sido personas positivas y su disciplina es un ejemplo por seguir.

A todas las personas que me han acompañado y compartido conmigo, durante la carrera.

Agradecimientos

Al Instituto de Ciencias y al Centro de Química por permitir realizar mi formación de investigador y experimentar dentro de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, así también por la beca económica de Haciendo Ciencia 2021.

A la Facultad de Ciencias Químicas, su planta docente y a los miembros de mi comisión revisora la Dra. Fabiola Gabriela Nieto Caballero, la Dra. Ma. Graciela Yasmi Reyes Ortega y la Dra. Ma. Obdulia Sánchez Guadarrama.

A mi directora de tesis la Dra. Alejandra Romero Morán por su tiempo invertido y dedicación prestada durante la retroalimentación y construcción de este trabajo.

A mi asesor de tesis el Dr. Hugo Vázquez Lima por su ayuda y consejos.

Al laboratorio de Química Inorgánica y al Dr. Samuel Hernández Anzaldo, por el apoyo para realizar este trabajo.

Índice General

Abreviaturas	iv
Indice de figuras y tablas	v
1. Introducción	1
1.1 Estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno	1
1.2 Alternativas sintéticas con actividad antioxidante	1
1.3 El poder antioxidante de la L-carnosina	2
2. Antecedentes	3
2.1 El manganeso	3
2.2 L-carnosina	4
2.3 Compuesto de coordinación de L-carnosina como ligante	5
2.3.1 Compuestos de coordinación L-carnosina-manganeso	6
3. Justificación	7
4. Hipótesis	7
5. Objetivos	8
5.1 Objetivo General	8
5.2 Objetivos Específicos	8
6. Metodología	8
6.1 Síntesis tradicional del compuesto de coordinación	8
6.2 Pruebas físicas	9
6.3 Caracterización mediante espectroscopias de absorción	9
6.3.1 Monitoreo de la reacción por análisis de espectroscopia infrarroja	10
7. Resultados y discusión	10
7.1 Síntesis tradicional del compuesto de coordinación	10
7.2 Determinación del punto de fusión	12
7.3 Pruebas de solubilidad	12
7.4 Monitoreo del valor de pH durante la reacción	13
7.5 Análisis mediante espectroscopía infrarroja por Reflectancia Total Atenuada	14
7.5.1 Análisis del espectro por FTIR-ATR del producto 1a	17
7.5.2 Monitoreo de reacción 1a por FTIR-ATR	20
7.5.3 Análisis del espectro de FTIR-ATR del producto 1b	24
7.6 Espectroscopia por UV-Vis	27
7.6.1 Análisis de UV-Vis de L-carnosina y MnCl ₂	27
7.6.2 Análisis de UV-Vis para el producto 1a	28
7.6.3 Análisis de UV-Vis para el producto 1b	29
8. Conclusión	29
8.1 Propuestas a trabajos futuros	30
9. Referencias	31
Anexos	36

Abreviaturas

ATP	- trifosfato de adenosín
ERO	- especies reactivas de oxígeno
SOD	- superóxido dismutasa
L-His	- L-histidina
β -Ala	- β -alanina
ADN	- ácido desoxirribonucleico
ATR	- reflexión total atenuada
FTIR	- espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier
UV-Vis	- ultravioleta-visible
1a	- producto
1b	- producto con adición de acetonitrilo
H ₂ O	- agua
DMSO	- dimetilsulfóxido
MeCN	- acetonitrilo
DMF	- dimetilformamida
MeOH	- metanol
EtOH	- etanol
i-PrOH	- isopropanol
BuOH	- butanol
THF	- tetrahidrofurano
AcOEt	- acetato de etilo
CHCl ₃	- cloroformo
EtOEt	- eter
RO ⁻	- alcóxido
HO ₂	- hidroperóxido
O ₂	- superóxido
HO	- hidroxilo
RO ₂	- peroxilo

Índice de figuras

Figura 1. Centro metálico de manganeso en la enzima SOD2.	pg.2
Figura 2. Estructura del dipéptido L-carnosina.	pg.2
Figura 3. Actividad antioxidante de L-carnosina.	pg.3
Figura 4. Grado de protonación en disolución acuosa para el ligante L-carnosina.	pg.5
Figura 5. Compuestos de coordinación de L-carnosina.	pg.6
Figura 6. Síntesis tradicional de cloruro manganoso con L-carnosina (1:3).	pg.10
Figura 7. Diagrama de flujo de la metodología empleada en este estudio.	pg.9
Figura 8. Productos 1a y 1b (a) al empezar la reacción, (b) al finalizar la reacción, (c) sólido obtenido 1a evaporado (aumento 5x) y (d) sólido 1b evaporado (aumento 5x).	pg.11
Figura 9. Variación del pH a lo largo del tiempo de reacción.	pg.13
Figura 10. Espectros FTIR-ATR para L-carnosina y los productos 1a y 1b en la región de 4000 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .	pg.15
Figura 11. Espectros FTIR-ATR para L-carnosina y los productos 1a y 1b en la región de 1800 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .	pg.16
Figura 12. Espectros por FTIR-ATR para L-carnosina y el producto precipitado 1a en estado sólido a partir del centrifugado para región (a) 4000 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .	pg.17
Figura 13. Estructuras propuestas para el producto 1a , basadas en la espectroscopía infrarroja.	pg.20
Figura 14. Monitoreo de la reacción 1a por FTIR-ATR para la región de 4000 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .	pg.21
Figura 15. Monitoreo de la reacción 1a por FTIR-ATR para la región de 1800 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .	pg.22
Figura 16. Espectros por FTIR-ATR para L-carnosina y el producto precipitado 1b obtenidos del centrifugado para la región (a) 4000 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .	pg.25
Figura 17. Estructuras propuestas en el producto 1b por el análisis de infrarrojo.	pg.27
Figura 18. Espectro UV-Vis para l-carnosina en agua.	pg.27
Figura 19. Espectro UV-Vis de MnCl_2 en agua.	pg.28
Figura 20. Espectro UV-Vis del Producto 1a en agua.	pg.28
Figura 21. Espectro UV-Vis del producto 1b en agua.	pg.29
Figura A1. Placas puntuales de las pruebas de solubilidad.	pg.36
Figura A2. Imagen capturada a través del microscopio Weiss del producto 1a compactado.	pg.36

Índice de tablas

Tabla 1. Especies reactivas de oxígeno.	pg.1
Tabla 2. Pruebas de solubilidad (disolvente y constante dieléctrica).	pg.13
Tabla 3. Asignaciones de las principales bandas de IR de L-Carnosina y los productos 1a y 1b.	pg.18
Tabla 4. Bandas de la reacción 1a durante el monitoreo de la síntesis tradicional.	pg.23

1. Introducción

1.1 Estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno

La mitocondria es la fuente de energía en células eucariotas que descompone azúcares y origina ATP^{1,2}. Durante este proceso, se generan las especies reactivas de oxígeno (ERO Tabla 1), mismas que desempeñan un rol en la señalización y homeostasis celular. El exceso de estas especies en los tejidos celulares es perjudicial. Es por ello, que la producción de ERO está en equilibrio con mecanismos antioxidantes. Por ejemplo, la enzima superóxido dismutasa 2 (SOD2) regula la cantidad de superóxido. Esta enzima incorpora un centro metálico de manganeso que a través de un proceso cíclico de transferencia de electrones, el cual depende del estado de oxidación del centro activo de manganeso³, genera peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular⁴.

Tabla 1. Especies Reactivas de Oxígeno⁵

H ₂ O ₂ peróxido de hidrógeno	O ₂ ^{·-} superóxido
RO [·] alcoxilo	HO [·] hidroxilo
HO ₂ [·] hidroperoxilo	RO ₂ [·] peroxilo

1.2 Alternativas sintéticas con actividad antioxidante

Los antioxidantes sintéticos tienen el potencial de aumentar la defensa antioxidante mitocondrial mediante su ingestión⁶, a pesar de no reemplazar los beneficios de una dieta equilibrada. En investigaciones se ha demostrado que estos pueden extender la vida útil de ciertos organismos^{4,7}, por ejemplo, los péptidos Szeto-Schiller⁸ son capaces de interceptar a las ERO e inhibir la oxidación de ácidos grasos, teniendo también la habilidad de penetrar la mitocondria gracias a su carga positiva^{9,8}. Por otro lado, se ha explorado la introducción de catalasa humana¹⁰ entre otros antioxidantes catalíticos¹¹ en organelos celulares, como peroxisomas y mitocondrias, para prevenir la peroxidación de fosfolípidos¹² y con ello el daño tisular.

En este contexto, el manganeso al ser un cofactor catalítico^{13,14,15} en enzimas como la SOD2, algunos de sus compuestos de coordinación han mostrado una destacada actividad antioxidante, al actuar como compuestos biomiméticos de la SOD2 (Figura 1), protegiendo a las proteínas frente a radiación y oxidación¹⁶.

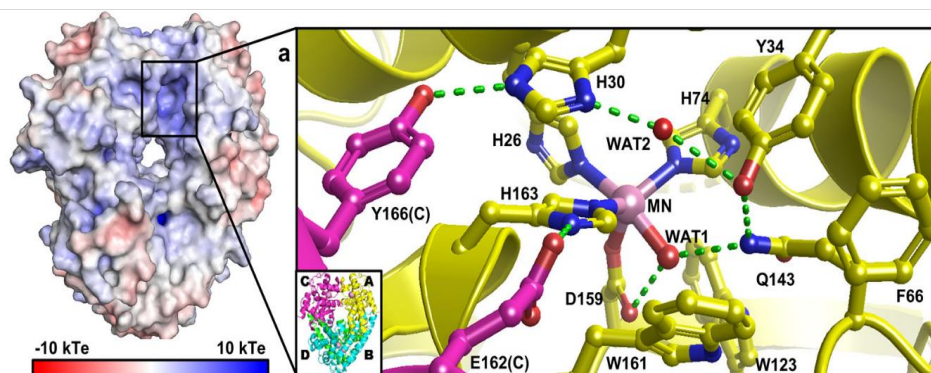


Figura 1. Centro metálico de manganeso en la enzima SOD2¹⁷.

1.3 El poder antioxidante de la L-carnosina

La L-carnosina ha sido objeto de investigación en diversas vías metabólicas encargadas de mitigar el estrés oxidativo causado por factores como la contaminación, el tabaquismo excesivo y la radiación ultravioleta¹⁸. Es capaz de enlazarse con centros nucleofílicos presentes en el ADN y las proteínas¹⁹ lo que previene la propagación del daño proteico²⁰.

Cuando la L-carnosina brinda protección mediante la formación de entrecruzamientos en proteínas y ADN, evita la amplificación del daño celular causado por la oxidación de las membranas²¹. La presencia del anillo imidazol en L-carnosina¹⁸ se convierte en un eficaz captador de oxígeno singlete²², oxidante no radical; y especies reactivas de nitrógeno. Si se forma un complejo de transferencia de carga, con el radical superóxido, genera una molécula menos reactiva²³. Además, es capaz de neutralizar aldehídos tóxicos resultantes de la peroxidación lipídica²³. La L-carnosina es un compuesto de dos aminoácidos: L-histidina y β -alanina²¹ como se muestra en la Figura 2. Ofrece múltiples centros donadores de electrones que pueden interactuar con iones metálicos su estructura contiene grupos funcionales como el imidazol, carboxilato, amina o amida, que le confieren la capacidad de coordinarse con iones metálicos²⁴.

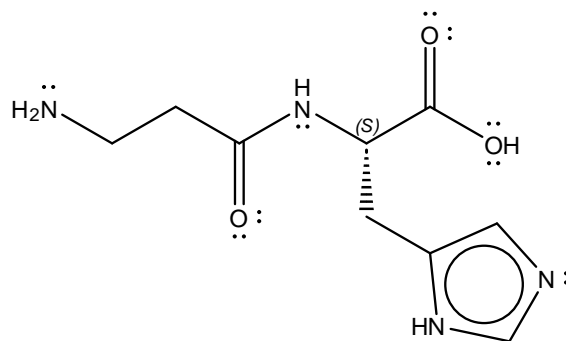


Figura 2. Estructura del dipéptido L-carnosina.

Considerando lo mencionado anteriormente, podemos decir que tanto el manganeso(II) como la L-carnosina pueden ser utilizados para aminorar el estrés oxidativo dentro de las células. Por lo que en este trabajo se busca potenciar la actividad antioxidante de ambas especies, al formar un compuesto de coordinación, aprovechando la capacidad de la L-carnosina para secuestrar iones metálicos divalentes.

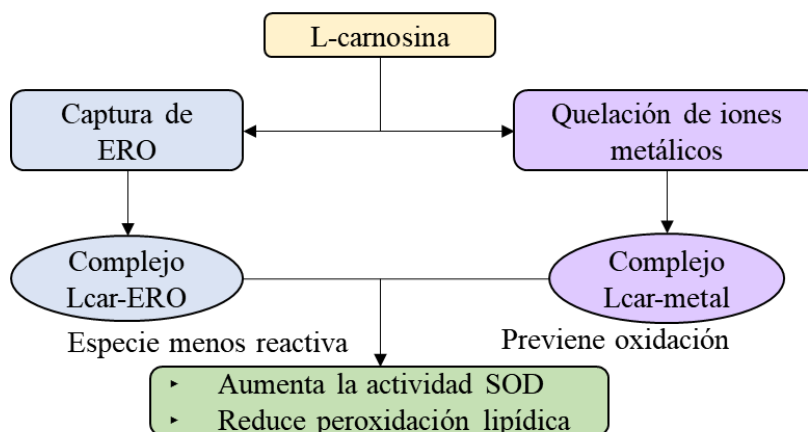


Figura 3. Actividad antioxidante de L-carnosina²³.

2. Antecedentes

2.1 El manganeso

El manganeso es un metal que se encuentra en el primer periodo de transición y tiene como estados de oxidación más comunes el +2, +4 y +7²⁵. Este elemento se encuentra en diversos alimentos que componen nuestra dieta, como el trigo, las hojuelas de avena, el arroz y las almendras²⁶. En los seres vivos, el manganeso actúa como un mineral traza desempeñando una función crucial en la reproducción animal²⁷. Además, opera como cofactor de enzimas en distintas partes del organismo, tales como el hígado, el páncreas, los riñones, los huesos y el cerebro²⁸. Asimismo, el manganeso potencia la actividad antioxidante al fungir como centro activo de la SOD2 en la mitocondria²⁹.

En presencia de manganeso, la SOD2 aumenta su actividad, y permite descomponer el superóxido generado en la mitocondria; protegiendo los sistemas aeróbicos. Este proceso se basa en un mecanismo que estabiliza el superóxido según el estado de oxidación del manganeso, conduciendo a la generación de oxígeno o peróxido⁴ como se mencionó anteriormente.

El papel antioxidante del manganeso es importante al controlar la presencia de las ERO generadas durante el metabolismo humano. Este mecanismo puede resultar preventivo en situaciones causadas por el exceso de ERO, como la esclerosis amiotrófica lateral y lesiones en la espina dorsal, mitigando sus impactos³⁰. Por esta razón, han surgido investigaciones que emplean complejos de coordinación con manganeso, dirigidas a explorar la capacidad para aminorar el estrés oxidativo, lo que podría ofrecer relevancia en el desarrollo de terapias para diversas enfermedades^{16,31,32}.

2.2 L-carnosina

La L-carnosina nos protege al neutralizar el exceso de iones metálicos formando quelatos³³, y su capacidad quelato reduce la cantidad de ERO producidas durante la reacción de Fenton³⁴ debido a la presencia de iones metálicos de hierro y cobre. Además por sus propiedades quelato, la L-carnosina se utiliza en el cuidado de la piel para combatir el daño oxidativo en el ADN³⁵ y las proteínas²¹ generado por la exposición a los rayos ultravioleta, previniendo alteraciones en la piel³⁶. La L-carnosina también actúa como protectora evitando el entrecruzamiento de aldehídos reactivos durante la glicación avanzada del colágeno (AGE), un proceso donde azúcares reductores reaccionan con proteínas generando bases de Schiff. Las que eventualmente producirán productos finales de glicación avanzada que pueden contribuir al desarrollo de diversas enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares³⁷. Finalmente, en diversos estudios se ha evidenciado que la L-carnosina es capaz de secuestrar radicales de oxígeno singlete e hidroxilo, al mismo tiempo que inhibe el mecanismo de peroxidación³⁸.

Como se mencionó con anterioridad al fungir como un ligante en sistemas de coordinación, la L-carnosina presenta diversas características que justifican su capacidad de formar complejos metálicos. Cuando la L-carnosina se coordina, puede dar lugar a la formación de uno¹⁸ o incluso dos anillos quelato³⁹ e incluso dar pie a la formación de dímeros bimetálicos¹⁸.

Comprender el grado de protonación del ligante L-carnosina resulta de gran relevancia, ya que este ejerce influencia sobre la estructura final de los compuestos de coordinación formados. Por ejemplo, cuando la amina alifática no está protonada, la presencia del par de electrones no enlazados puede contribuir a la formación de un enlace de coordinación⁴⁰. La carga de la L-carnosina se encuentra relacionada al valor de pH (Figura 4). Las formas protonadas pueden

presentar cargas positivas de +2 y +1, mientras que la especie zwitterión es neutra (0) y la deprotonada tiene carga negativa (-1) a valores de pH mayores⁴⁰⁻⁴².

Es importante destacar que la L-carnosina es un ligante voluminoso con la capacidad de formar quelatos. Una vez que forma el primer anillo quelato, su estructura limita la posibilidad de añadir múltiples ligantes por impedimento estérico. Este atributo no solo confiere estabilidad al ion metálico central⁴³, sino que también influye en su capacidad para acomodar otros ligantes de manera eficiente.

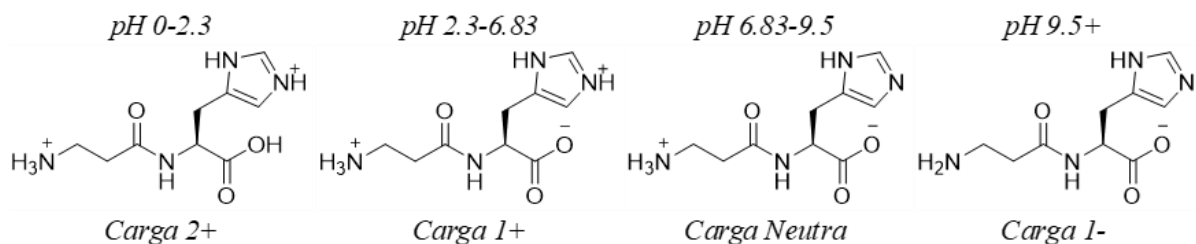


Figura 4. Grado de protonación en disolución acuosa para el ligante L-carnosina.⁴⁴

Desde una perspectiva termodinámica, el aumento en la denticidad en los ligantes favorece la formación de compuestos de coordinación en comparación con ligantes monodentados⁴³. Al incrementar el número de ligantes monodentados en la solución, también aumentan los grados de libertad disponibles⁴³. La estabilización de quelatos formados con ligantes multidentados se ve favorecida por procesos entrópicos⁴³. Entonces es más favorable para el sistema cuando el metal interacciona con un ligante multidentado en vez de ligantes monodentados.

2.3 Compuesto de coordinación de L-carnosina como ligante

Con el propósito de investigar los roles biológicos y la fisiología de la L-carnosina, se han examinado sus compuestos de coordinación para descubrir posibles aplicaciones médicas al tratar enfermedades originadas por oxígeno activado e inflamaciones^{40,45}. Desde la década de los 60 se ha estudiado la química de coordinación de L-carnosina con metales de transición^{42,46}. Se han identificado diversas disposiciones en los compuestos de coordinación que involucran a la L-carnosina, donde su número de coordinación varía según el medio de reacción o el centro metálico^{42,46-48}. En la Figura 5, se presentan algunos ejemplos de estructuras reportadas para compuestos de coordinación empleando diversos centros metálicos, con diversos números de oxidación, valores de pH y razones estequiométricas.

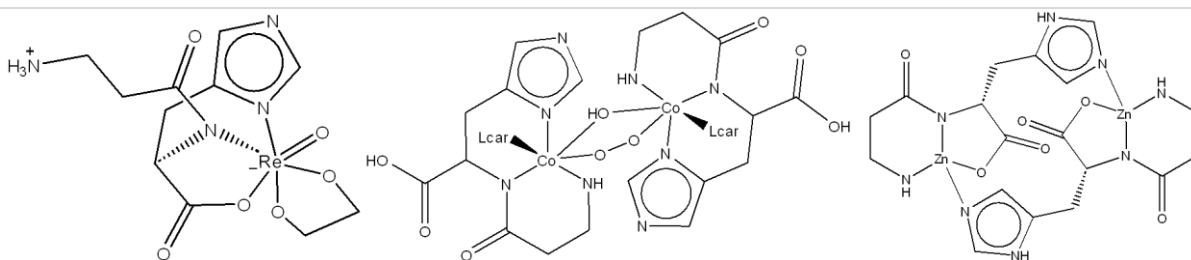


Figura 5. Compuestos de coordinación de L-carnosina ^{47,49,50}.

Se han preparado compuestos de coordinación de L-carnosina utilizando cobre(II)⁴¹, zinc(II)⁵¹, renio(V)⁵⁰, cobalto(II,III)^{49,52}, rutenio(II)⁴⁸ y vanadio(III)⁵³. En su mayoría, la síntesis empleada se lleva a cabo en entornos acuosos para la reacción y formación de compuestos de coordinación mediante sustitución. Durante el estudio de los métodos de sustitución, se ha observado que la esfera interna del metal puede liberar moléculas de disolvente coordinadas para establecer el primer enlace con el ligante y configurar después el quelato con una segunda remoción de molécula de disolvente^{18,26,28,29}. Además, se ha observado que ciertos metales pueden establecer enlaces puente y enlaces metal-metal, lo que en consecuencia, provoca interacciones en diversos sitios de coordinación entre L-carnosina y el metal^{49,50,53}.

En estos reportes se ha observado que el ligante L-carnosina puede establecer enlaces a través del ácido carboxílico^{48,50,51}, el nitrógeno de imidazol^{48,50}, el nitrógeno peptídico^{50,51} o la amina primaria^{50,51}. La capacidad quelante de la L-carnosina da paso a diferentes complejos de coordinación y la relación estequiométrica afecta la forma de coordinación del ligante. Existen diversas maneras de formar quelatos, ya sea a partir de los pares no enlazados en el carboxilato o amina. Se ha observado que cuando aumenta la relación estequiométrica en 1:2 (M:L) la quelación es a través de la amina terminal con asistencia del imidazol. No solo eso, el imidazol también estabiliza especies intermedias cuando forma compuestos de coordinación⁵⁵.

2.3.1 Compuestos de coordinación L-carnosina-manganeso

Aunque los compuestos que involucran a la L-carnosina son de amplio interés, los formados específicamente con manganeso(II) han sido poco estudiados por lo que persisten interrogantes sobre su naturaleza y aplicaciones potenciales, evidenciando la necesidad de profundizar en este ámbito. Se ha identificado un enlace débil entre manganeso(II) y L-carnosina³³, como lo sugieren los cálculos de la constante de estabilidad presentados por Lenz y Martell⁵⁴ para un quelato de manganeso(II) con L-carnosina. La formación de estos compuestos se ve

influenciada por factores cinéticos, siendo especialmente sensibles a la concentración de manganeso(II) y a la disponibilidad de sitios de coordinación, la cual está determinada por el volumen del ligante y su denticidad. Se encuentra reportado que la presencia de un ligante tridentado reduce la coordinación con moléculas de agua, entre otros efectos²⁶.

Los grupos funcionales de la L-carnosina actúan como ligantes de campo débil, desprendiendo baja energía para estabilizar el campo cristalino. En relación a esto, Brown y Antholine⁵⁶ postulan que, hay incertidumbre respecto a la formación de dicho compuesto a concentraciones fisiológicas. Aportando a este análisis, Abate y colaboradores⁵⁵ identificaron un producto de coordinación, respaldándose en pruebas de titulación potenciométrica a ciertos valores de pH y espectrometría de masas para discernir las formas de coordinación del ligante y su estructura.

3. Justificación

Tomando en cuenta la información descrita con anterioridad, se ha observado que la L-carnosina y el Mn (II) presentan actividad antioxidante. Se ha reportado que es posible formar un complejo de coordinación de Mn (II) con L-carnosina, ya que el ligante propuesto tiene suficientes centros donadores de electrones para formar un quelato. Las propiedades de un ion metálico divalente como Mn(II) son las adecuadas para un ácido de Lewis y favorecer la coordinación. Finalmente, se esperaría que la actividad antioxidante de la L-carnosina y el Mn(II) pueda aumentar al formarse un compuesto de coordinación entre ambas especies.

Existen pocos trabajos de investigación referentes al estudio de la coordinación entre Mn (II) y L-carnosina⁵⁴. En donde no se reporta a detalle estudios espectroscópicos y solo se hace énfasis en el estudio termodinámico a diferentes valores de pH, temperatura y fuerza iónica^{55,54}. Por lo que en este trabajo se propone llevar a cabo la reacción de la L-carnosina con Mn(II) en medio acuoso a una temperatura y presión ambiente, sin recurrir a fuentes externas de calor. Esto, con el fin de evaluar el producto final en estas condiciones y resaltar la capacidad de la L-carnosina para formar compuestos de coordinación⁴⁷ con Mn(II).

4. Hipótesis

Es posible formar un compuesto de coordinación con el dipéptido L-carnosina y el cloruro de manganeso(II) a través de síntesis tradicional en medio acuoso.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

Sintetizar y caracterizar un compuesto de coordinación de L-carnosina con manganeso(II).

5.2 Objetivos Específicos

1. Realizar la síntesis tradicional de un compuesto de coordinación con una sal divalente y un dipéptido como son el MnCl_2 y L-carnosina respectivamente.
2. Monitorear la reacción de MnCl_2 y L-carnosina mediante espectroscopia por FTIR-ATR y utilizar tiras reactivas para la medición del valor de pH.
3. Determinar las propiedades físicas del producto obtenido entre el MnCl_2 y la L-carnosina como son el punto de fusión y prueba de solubilidad.
4. Caracterizar mediante espectroscopias de FTIR-ATR y UV-Vis el producto de la reacción entre el MnCl_2 y la L-carnosina obtenido por evaporación.

6. Metodología

6.1 Síntesis tradicional del compuesto de coordinación

La síntesis se llevó a cabo utilizando 38.1 mg (0.3 mmol) de cloruro de manganeso anhidro (Sigma-Aldrich) con 203.1 mg (0.9 mmol) de L-carnosina (Sigma-Aldrich, 99 %). Todos los reactivos fueron pesados utilizando una balanza analítica Ohaus VE-210 con una precisión de ± 0.1 mg y fueron colocados en un matraz de bola. El método de síntesis tradicional utilizó 3 mL de agua desmineralizada con el fin de alcanzar la concentración de 0.1 M para cloruro de manganeso(II) y 0.3 M de L-carnosina (Figura 6). El pH se midió con papel indicador (CIVEQ, CVQ2051) al inicio, cada 24 horas y al final de la reacción. El tiempo de reacción fue de siete días a temperatura y presión ambiente con agitación moderada. Por último, se centrifugó la muestra, el sólido **1a** fue lavado tres veces con agua desmineralizada y se evaporó el remanente de agua.

Se realizó otra síntesis reproduciendo las condiciones antes mencionadas pesando 38.1 mg (0.3 mmol) de cloruro de manganeso y 203.8 mg (0.9 mmol) de L-carnosina. Se dejó en agitación constante nuevamente por un tiempo de siete días en condiciones de presión y temperatura

ambiente. Una vez que transcurrió el tiempo de reacción, se agregaron 4 ml de acetonitrilo. El precipitado generado se separó en microtubos a los que se les agregó agua, inmediatamente después realizó un centrifugado del cual se obtuvo una fase sólida misma que se resuspendió en agua con el fin de eliminar iones remanentes. Este procedimiento se realizó por triplicado. Por último, el sólido se secó en condiciones ambiente, a este producto se rotuló como **1b**.

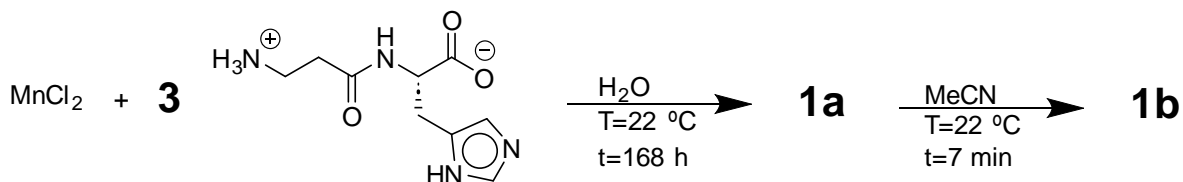


Figura 6. Síntesis tradicional de cloruro manganoso con L-carnosina (1:3).

6.2 Pruebas físicas

Las pruebas físicas llevadas a cabo durante esta investigación fueron la determinación del punto de fusión y las pruebas de solubilidad.

Las pruebas de solubilidad se realizaron con 15 disolventes descritos en la Tabla 2. Se evaluó la solubilidad en cuatro categorías: soluble, no soluble, poco soluble y medio soluble. La cantidad de muestra colocada en las placas de prueba puntuales fue de aproximadamente 0.2 mg y se utilizaron 150 μ l de cada disolvente.

El punto de fusión (T_{fus}) se estimó por triplicado para los reactivos y cada producto de reacción con el fusiómetro SEV PF-300 acoplado a un termómetro digital Fluke, 51-II. El intervalo de temperatura a evaluar fue de 40 a 300 °C y el incremento de la temperatura se realizó a una razón de 15 °C por minuto aproximadamente.

6.3 Caracterización mediante espectroscopias de absorción

Las espectroscopias por absorción utilizadas fueron el análisis de UV-Vis y el análisis de FTIR-ATR. Los espectros de UV-Vis fueron realizados con el espectrofotómetro Beckmann, DU 7500 utilizando celdas de cuarzo de 3.5 ml con 1 cm de trayecto óptico. El análisis se realizó en un intervalo de 200 nm a 800 nm. Las muestras fueron preparadas con el fin de obtener una absorbancia en el intervalo de 0 a 1.

Las mediciones por espectroscopia infrarroja se realizaron por la técnica ATR utilizando el espectrofotómetro ThermoFisher, Nicolet 6700. El análisis se realizó a temperatura y presión

ambiente con muestras sólidas y con muestras líquidas. El intervalo en el que se analizaron las muestras fue de 4000 cm^{-1} hasta 650 cm^{-1} .

6.3.1 Monitoreo de la reacción por análisis de espectroscopia infrarroja

Se realizó el monitoreo de la reacción para la formación del producto **1a** mediante el análisis de espectroscopia infrarroja. Luego de iniciar la reacción, se tomó una alícuota de $40\text{ }\mu\text{l}$ y se obtuvo su espectro a las 0, 5, 7, 24, 48, 72 y 168 h con la finalidad de investigar el comportamiento del sistema en el transcurso de la reacción.

A continuación, se presenta un diagrama de flujo (Figura 7) para la metodología que comprende las principales etapas del trabajo experimental.

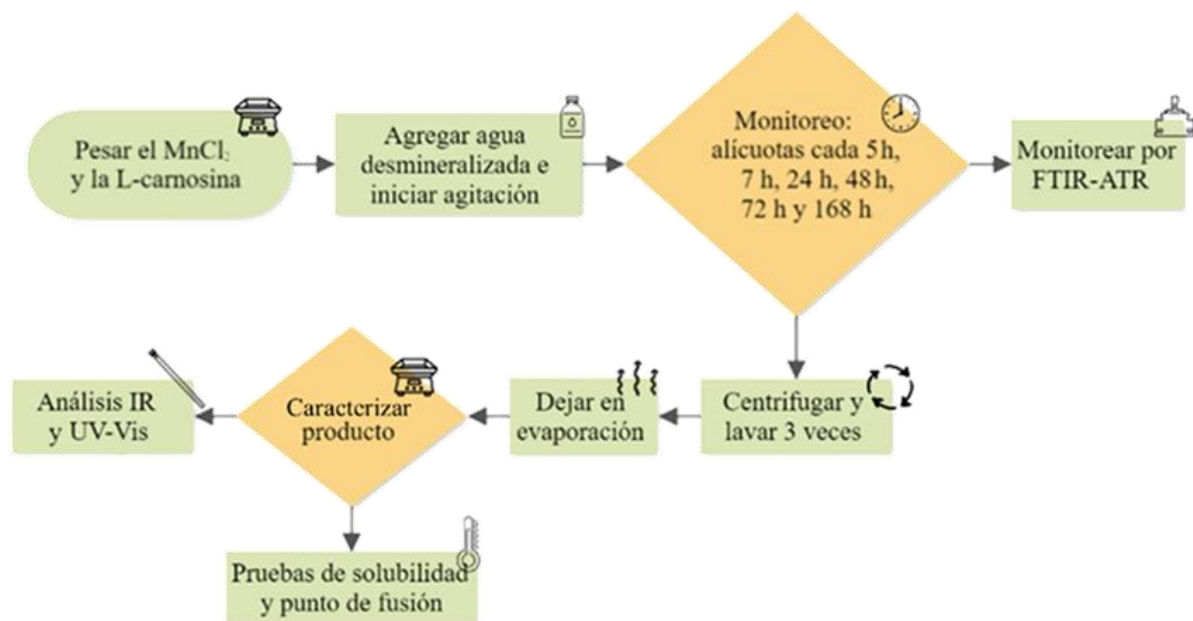


Figura 7. Diagrama de flujo de la metodología empleada en este estudio.

7. Resultados y discusión

7.1 Síntesis tradicional del compuesto de coordinación

La reacción para la obtención de **1a** presentó inicialmente un color amarillo claro (Figura 8). En el transcurso de 48 h el color se mantuvo mientras se oscurecía lentamente. El siguiente cambio de aspecto se notó después de 54 h, donde la disolución se empezó a opacar por la presencia de sólidos suspendidos. Estos pequeños sólidos después de las 96 h en agitación se

tornaron a un color café oscuro. Hasta las 168 h se conservó el tono café opaco; además, siguieron las formaciones de sólidos pequeños en la reacción.

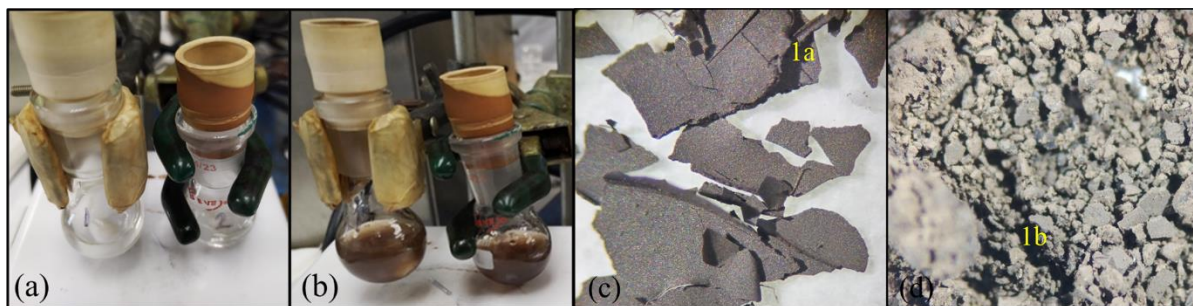


Figura 8. Productos **1a** y **1b** (a) al empezar la reacción, (b) al finalizar la reacción, (c) sólido obtenido **1a** evaporado (aumento 5x) y (d) sólido **1b** evaporado (aumento 5x).

La suspensión se traspasó a un microtubo para someterla a centrifugado con el objetivo de separar el sólido suspendido del disolvente. La suspensión logró separarse en dos fases, una superior de líquido transparente color amarillo claro y una fase inferior donde se observó la presencia de un precipitado café oscuro. Se realizó por triplicado un ciclo de lavado-centrifugado con agua desmineralizada. Los sólidos obtenidos fueron evaporados durante 72 h a temperatura y presión ambiente hasta tener un aspecto seco, el sólido obtenido presentó la formación de láminas delgadas conservando el color café con la presencia de puntos brillantes sobre la superficie del sólido (Figura 8c). En esta síntesis fue recolectado un total de 2.6 mg, lo que representa el 1.1 % del rendimiento de reacción.

La disolución de la reacción para obtener el producto **1b** tuvo un comportamiento similar de reacción a **1a**, donde se observaron los mismos cambios de color y tonalidad durante la reacción lo que indica que la reacción es reproducible. Después de completarse el tiempo de reacción, se incorporaron a la mezcla de reacción 4 ml de acetonitrilo en incrementos de 1 ml, a partir de la adición de 3 ml de acetonitrilo, se pudo observar la separación en dos fases líquidas. La fase líquida superior se presentó inicialmente como blanca opaca y con el transcurso del tiempo fue cambiando una apariencia transparente. Por otro lado, la fase líquida inferior se presentó como una suspensión de tonalidad café opaco. Para la separación, se extrajo con una pipeta la porción de la fase líquida superior, posteriormente se llevó a cabo el proceso de lavado-centrifugado con agua desmineralizada por triplicado para el producto café presente en la fase de inferior, este fue dejado en evaporación durante 72 horas hasta observar un sólido

seco el cual mostro una apariencia granulada de color café ligeramente más claro al observado en **1a** lo que sugiere que la composición de ambos sólidos podría variar (Figura 8d).

Se obtuvo 6.8 mg del producto **1b**, una cantidad mayor en comparación con el proceso anterior **1a**. Considerando la masa medida de los reactivos, el rendimiento fue de 2.8 % con respecto al total en masa. La otra parte de los reactivos suponemos quedó presente en las aguas madres, el aumento en la cantidad del producto **1b** sugiere que la adición de acetonitrilo contribuyó a la precipitación del producto de reacción.

7.2 Determinación del punto de fusión

Durante el análisis de L-carnosina, el reactivo se fundió a 250 °C, coincidiendo con los valores reportados en la literatura⁵⁷. A partir de los 253 °C se observó un oscurecimiento del material lo que sugiere su descomposición⁵⁷. La determinación de los puntos de fusión de L-carnosina se realizó con el propósito de compararlos con los resultados obtenidos en el análisis de los productos.

El producto de reacción **1a** no tuvo cambios de color o de estado cuando se elevó la temperatura de la muestra hasta 300 °C. Se descartó la idea de carbonización o descomposición del producto al no haber olor a quemado o presencia de humo. Además, los sólidos se mantuvieron en su estado original, sin mostrar adherencia al cubreobjetos utilizado en el análisis. Por otra parte, la muestra del producto **1b** no mostró cambio de estado al aumentar la temperatura, pero su tono oscureció un poco a 218 °C y se volvió a oscurecer a 253 °C. No se percibió olor a quemado o presencia de humo y se descarta que haya ocurrido carbonización o descomposición del producto. Al final, no hubo formaciones de burbujas ni se deformaron los sólidos.

La diferencia en el comportamiento de los productos en comparación con la L-carnosina durante este estudio, aunado al cambio de color de las sustancias, sugiere la posible formación de nuevos compuestos en el transcurso de la reacción.

7.3 Pruebas de solubilidad

Se realizó la prueba de solubilidad para L-carnosina, el cloruro de manganeso(II) y los productos **1a** y **1b** con los disolventes descritos en la Tabla 2. Se evaluó el resultado como: (-) no soluble, (+) poco soluble, (++) medio soluble y (+++) muy soluble.

Tabla 2. Pruebas de solubilidad (disolvente y constante dieléctrica)

	H ₂ O (81.0)	DMSO (45.0)	MeCN (38.0)	DMF (36.1)	MeOH (32.65)	EtOH (24.55)	i-PrOH (18.3)	BuOH (17.5)
1a	-	-	-	+	-	-	-	-
1b	-	-	-	-	-	-	-	-
L-car	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
MnCl ₂	+++	+++	-	-	+++	+++	-	-
	THF (7.6)	AcOEt (6.02)	CHCl ₃ (4.8)	EtOEt (4.3)	Benceno (2.3)	Heptano (1.92)	Hexano (1.89)	
1a	-	-	-	-	-	-	-	
1b	-	-	-	-	-	-	-	
L-car	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
MnCl ₂	+++	-	-	-	-	-	-	

7.4 Monitoreo del valor de pH durante la reacción

El pH inicial osciló entre 8.5 y 9 mientras que, a partir de las 72 horas, el pH se mantuvo en el intervalo de 9.5. Al concluir la reacción, el pH alcanzó un valor de 10. Durante el cambio de pH (Figura 9) puede haber liberación de agua desde la esfera interna de solvatación⁴⁰. [ref] También, cambios en la protonación del imidazol y la amina primaria (Figura 4). Este incremento en el pH representa un aumento de las especies con carga negativa -1 (Figura 4) o disminución de las especies neutras de L- carnosina⁴³.

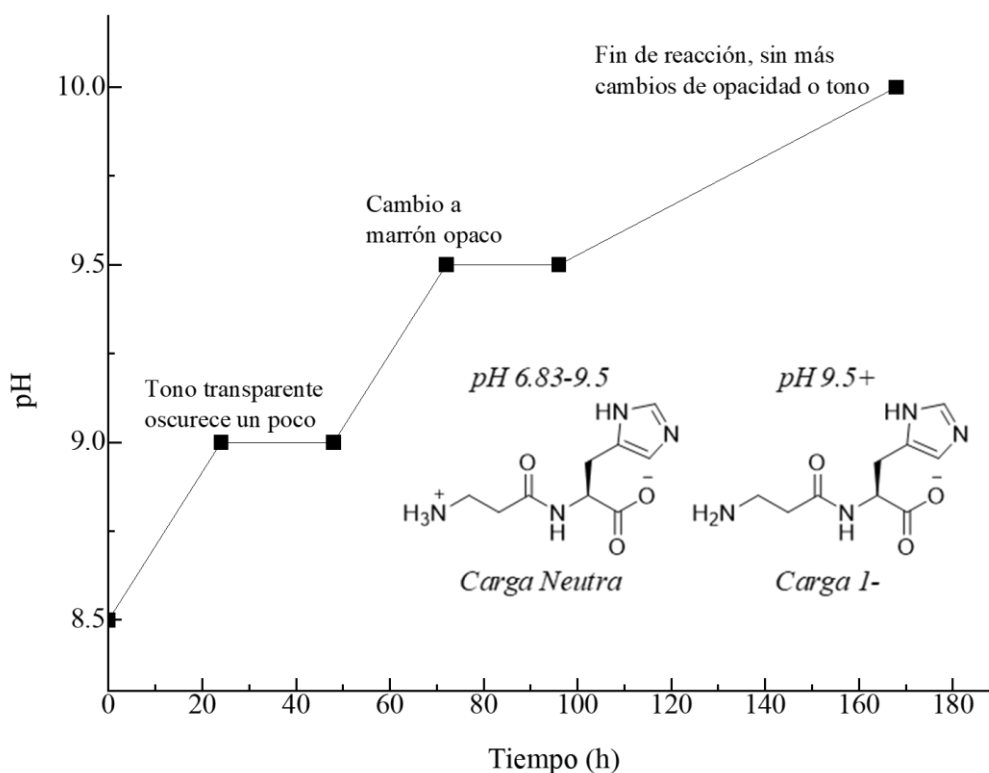


Figura 9. Variación del pH a lo largo del tiempo de reacción.

7.5 Análisis mediante espectroscopía infrarroja por Reflectancia Total Atenuada

La L-carnosina está compuesta por los dos aminoácidos, la β -Ala y la L-His. Cuenta con los grupos funcionales de amina alifática primaria, el anillo aromático de imidazol, la amida secundaria y el grupo carboxilato. Por los valores de pH observados durante el monitoreo, se consideraron dos especies para los análisis por espectroscopia (Figura 4). En el intervalo de pH entre 8.5 y 10 el dipéptido está presente como zwitterión⁴⁴ de carga neutra y anión respectivamente.

La identificación de los grupos funcionales resulta útil para determinar si se forma un enlace de coordinación o se rompe un enlace en la estructura de L-carnosina. Además, la presencia del metal a través de un enlace de coordinación puede afectar la constante de fuerza o la masa reducida al involucrar más centros de masa, lo que desplaza las bandas. A continuación, se realiza el análisis de los espectros IR obtenidos para los productos **1a** y **1b** (Figuras 10 y 11).

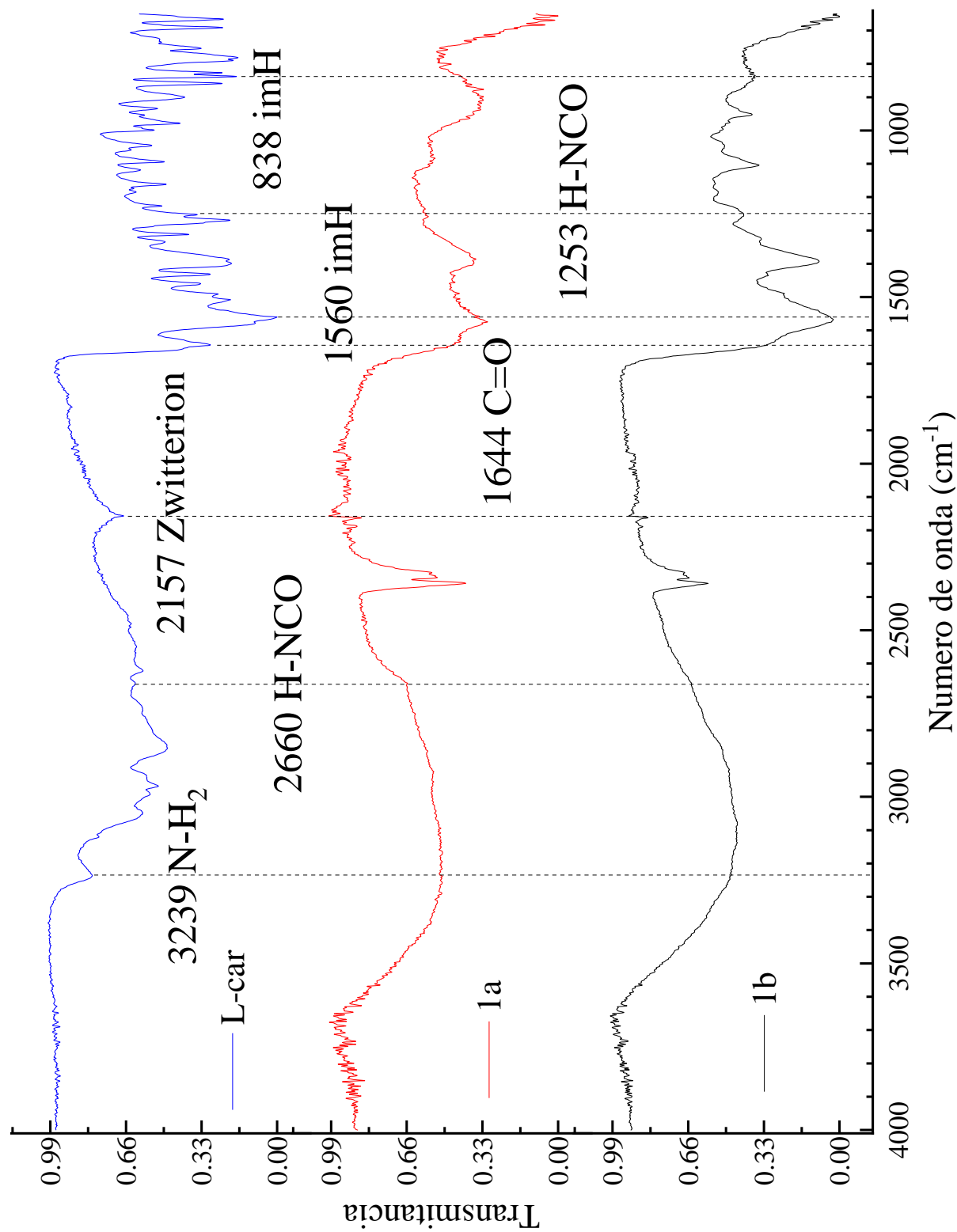


Figura 10. Espectros FTIR-ATR para L-carnosina y los productos **1a** y **1b** en la región de 4000 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .

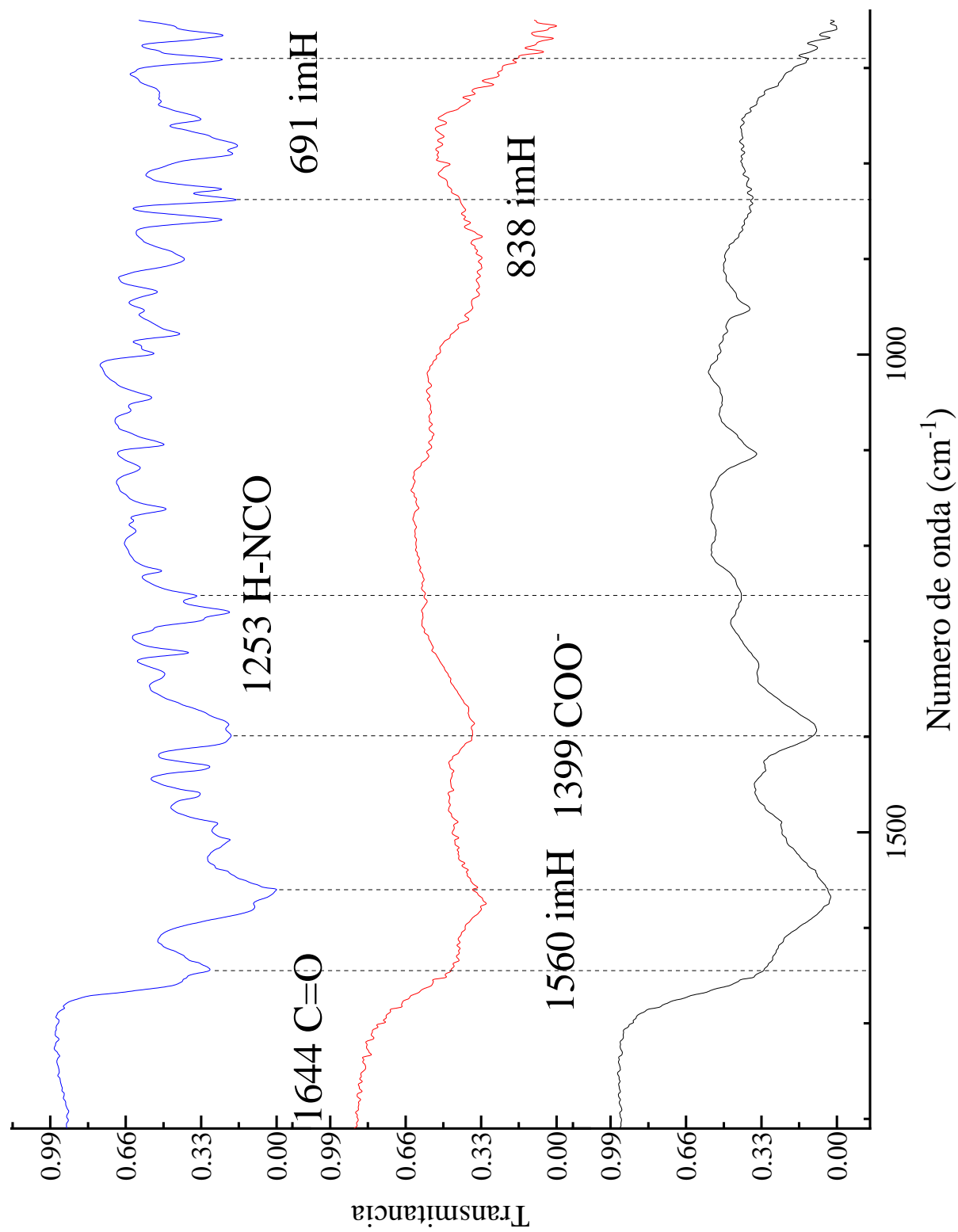


Figura 11. Espectros FTIR-A TR para L-carnosina y los productos **1a** y **1b** en la región de 1800 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .

7.5.1 Análisis del espectro por FTIR-ATR del producto **1a**

En el espectro del producto **1a** (Figura 12, Tabla 3) se presentó un estiramiento ancho de intensidad media entre 3297 cm^{-1} a 3159 cm^{-1} por la presencia de agua que corresponde a una región donde se ubican enlaces de hidrógeno con átomos electronegativos.

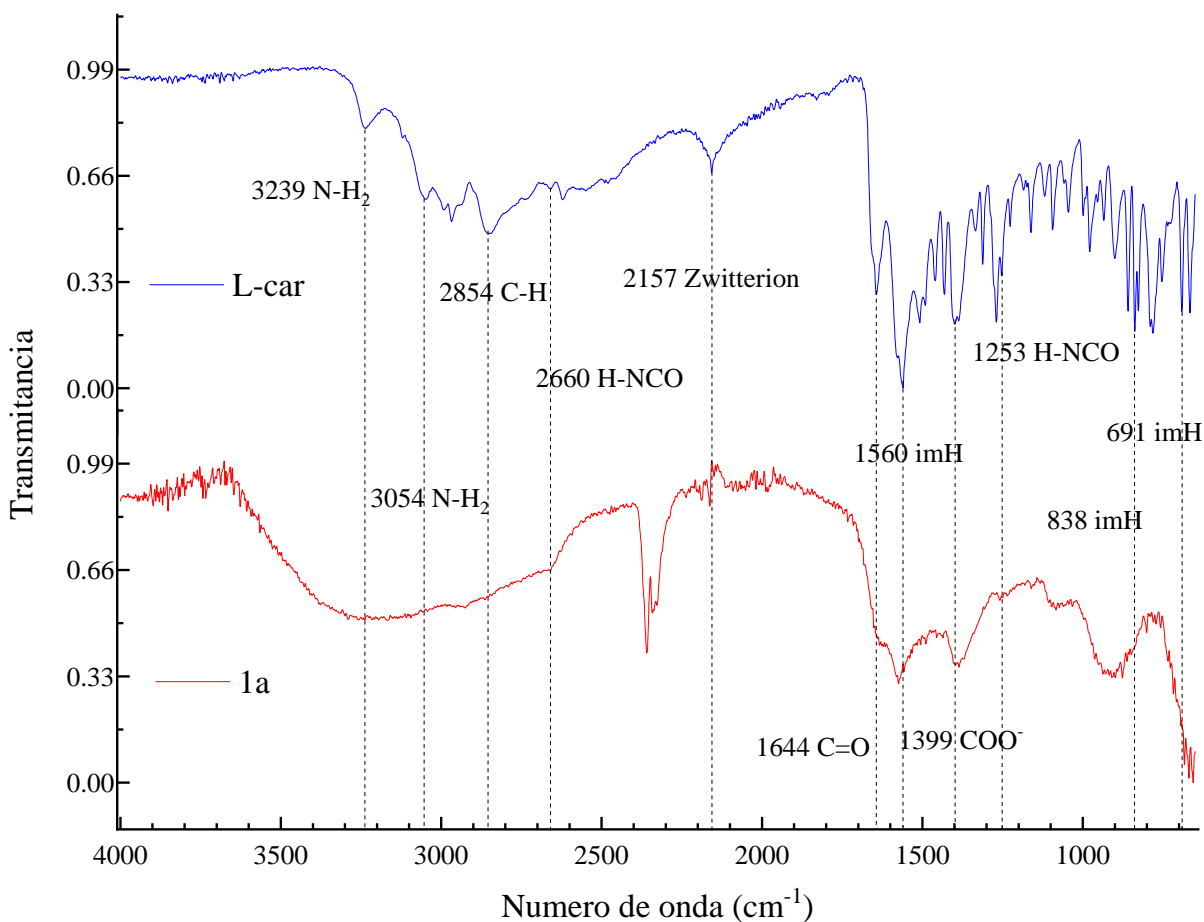


Figura 12. Espectros por FTIR-ATR para L-carnosina y el producto precipitado **1a** en estado sólido a partir del centrifugado para región (a) 4000 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .

Los estiramientos de amina primaria alifática no se distinguen por el solapamiento de bandas. La banda ancha débil en el hombro a 2925 cm^{-1} se debe a los enlaces C-H₂ de la cadena alifática se encuentra desplazada hacia mayor la energía y se interpreta como una interacción del anillo de imidazol con el ion metálico.

El estiramiento simétrico ancho en 2660 cm^{-1} es del enlace OCN-H de amida secundaria, la banda aparece sobre el hombro del estiramiento de agua, luego de que se reduce la intensidad de la banda asignada al estiramiento asimétrico en 2622 cm^{-1} . El estiramiento asimétrico ancho

Tabla 3. Asignaciones de las principales bandas de IR de L-Carnosina y los productos **1a** y **1b**.

<i>L-carnosina</i>	<i>1a</i>	<i>1b</i>	<i>Asignación</i>	<i>Ref.</i>
3239	–	–	$\nu_a N_{\text{alif}}-H_3$	40
3054	–	–	$\nu_s N_{\text{alif}}-H_2$	40
2854	2963	2882	$\nu_s C-H_2$	40
2660	2660	2667	$\nu_a OCN-H$	40
2157	–	–	$\nu_s Z_{\text{witt}}$	68
1644	1634	1632	$\nu_s C=O$	40
1560	1574	1567	$\nu_a imH$	40
1460	–	–	$\nu_s imH$	40
1399	1398	1393	$\nu_s COO^-$	40
1312	1307	1326	$\nu_s C-N+imH$	40
1270	1275	1264	δimH	40
1253	1258	1253	$\delta H-NCO$	40
–	–	1104	$\beta MeCN$	58
–	–	952	$\nu MeCN-$	59
838	849	836	$\gamma imH_{\text{deform}}$	40
691	683	668	τimH	40
666	656	658	τimH	40

de intensidad fuerte en 1634 cm^{-1} es del enlace $C=O$ de amida que se encuentra sobre un hombro. Es difícil señalar el centro de la banda, pero su desplazamiento hacia frecuencias menores indica un cambio por donar densidad electrónica al ion metálico. De ser posible que actúe como base de Lewis, el ion metálico sustrae densidad electrónica del oxígeno y puede cambiar la energía de la banda. La flexión ancha sobre el plano en 1258 cm^{-1} es del enlace $H-NCO$ de amida y tiene un decremento de intensidad. Se encuentra mezclada entre bandas por la formación de un nuevo compuesto o es pequeña al no estar presente como en la L-carnosina pura. La banda ancha es causada por el imidazol y no cambia la energía de la banda $N-H$.

El estiramiento asimétrico ancho en 1575 cm^{-1} corresponde al imidazol⁴⁰ y es de intensidad más alta. Está desplazada desde 1560 cm^{-1} y según Torreggiani⁴⁰ *et al.* el estiramiento varía según la proporción de tautómeros. Además, el estiramiento hacia menor energía es asociado al tautómero $1N-H$ y es la banda en 1558 cm^{-1} . El posible arreglo espacial en presencia del metal es restringido y limita la vibración de los tautómeros acercando las bandas. El estiramiento simétrico en 1460 cm^{-1} se asocia al anillo de imidazol y mantiene su intensidad, pero ya no es una banda fina y definida. La modificación del entorno químico aumentó la intensidad de otras bandas y no se distingue la banda del anillo. El estiramiento asimétrico en 1307 cm^{-1} del enlace $C-N$ es parte del hombro de otra banda ancha y se asignó por su cercanía al estiramiento registrado para L-carnosina en 1312 cm^{-1} . La posible coordinación del imidazol al ion metálico debilita sus enlaces, por lo que, se desplaza la banda a menor energía. La flexión

sobre el plano en 1275 cm^{-1} ha desaparecido y no es una banda ancha aromática, la intensidad débil es probablemente para L-carnosina no coordinada. La torsión en 849 cm^{-1} del anillo imidazol es una deformación y se ubica sobre el hombro de otra banda. Ya no se define una banda fina sino una sola banda ancha a mayor energía por su coordinación al ion metálico. Las torsiones en 683 cm^{-1} y 656 cm^{-1} del imidazol son de mayor intensidad y se observa un aumento en el ancho. La posible presencia del metal podría afectar las bandas, aumentando la intensidad y desdoblado sobre la banda ancha los arreglos de imidazol detectados en **1a**.

En resumen podemos concluir que del análisis del producto **1a**, la banda ancha por presencia de agua⁶⁰ tiene su máximo sobre la región donde se ubica la amina e impide indicar si un enlace de coordinación se forma. Encontramos desplazamientos de bandas en 1644 cm^{-1} a 1634 cm^{-1} para amida y su enlace C=O, además hay cambios en sus anchos y la intensidad de la banda para H-NCO. La banda de imidazol se desplaza y aumenta su ancho mientras que los estiramientos de C-N reducen su intensidad y son apantalladas por otras bandas pertenecientes a L-carnosina contenidas dentro del espectro. La deformación de imidazol está desplazada sobre un hombro ancho y la intensidad para torsión es elevada en ambos tautómeros. Por último, la desaparición de la banda asociada al zwitterión en 2157 cm^{-1} se asocia al aumento de la especie L-carnosina con carga negativa lo que coincide con el valor de pH 10 de la disociación de la reacción. En la Figura 13, se proponen estructuras de acuerdo con los cambios observados en FTIR-ATR para L-carnosina.

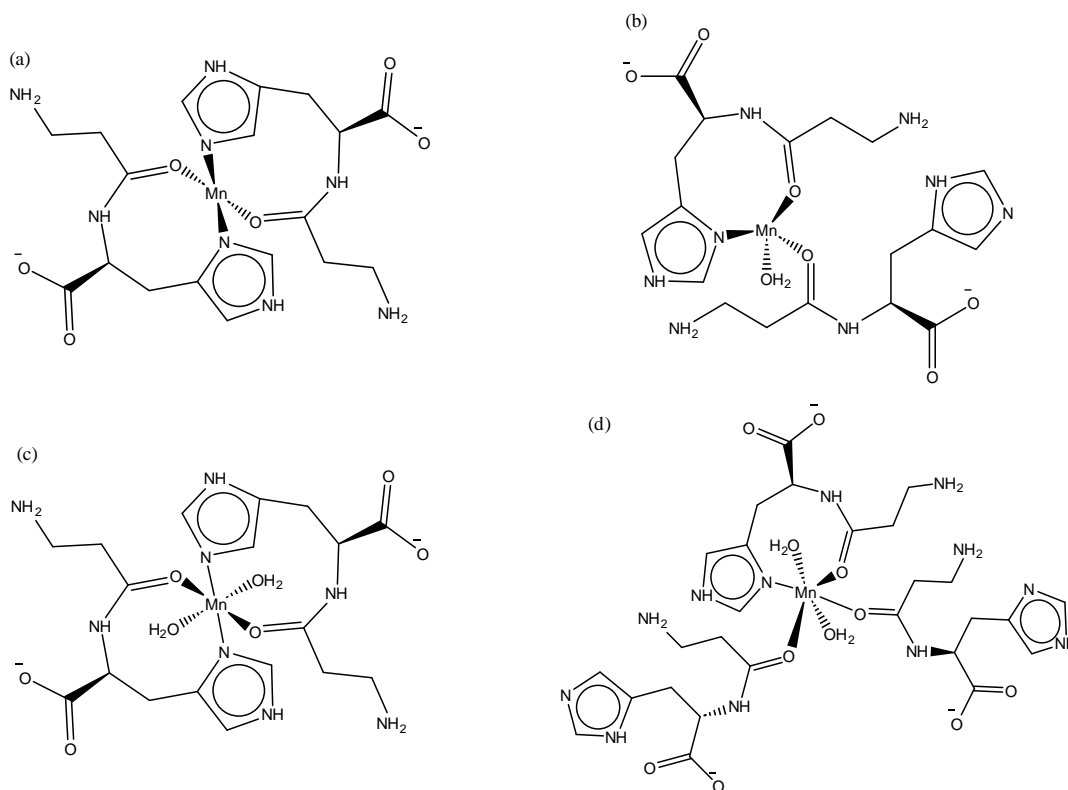


Figura 13. Estructuras propuestas para el producto **1a**, basadas en la espectroscopía infrarroja.

7.5.2 Monitoreo de reacción **1a** por FTIR-ATR

Se realizó un monitoreo de las bandas asociadas a L-carnosina disuelta durante su reacción con cloruro de manganeso(II) por un periodo de 168 horas, utilizando la técnica de FTIR-ATR. Los detalles específicos y resultados se pueden consultar en la Tabla 4 y un espectro representativo se ilustra en las Figuras 14 y 15.

Al monitorear la reacción, encontramos una banda de estiramiento ancho e intensa por la presencia de agua formando puentes de hidrógeno. La banda ancha permanece hasta el fin de la reacción y varía poco su forma o desplazamiento del centro. El estiramiento fino con una alta intensidad en 1653 cm^{-1} es para enlaces C=O de amida y se desplaza para unirse luego al hombro en 1636 cm^{-1} . Al tiempo de 48 h, el tamaño del hombro aumentó e intensificó la banda. A las 72 h, disminuyeron el número de bandas para forma una sola banda ancha y aparecieron sólidos suspendidos. La flexión sobre el plano en 1240 cm^{-1} corresponde al enlace N-H de amida y es de baja intensidad por la posible interacción del medio acuoso. La sustracción electrónica en el oxígeno, desplazó la banda de flexión hacia menor energía en 1259 cm^{-1} al aumentar la electronegatividad del nitrógeno y la constata de fuerza del enlace con hidrógeno⁴⁷.

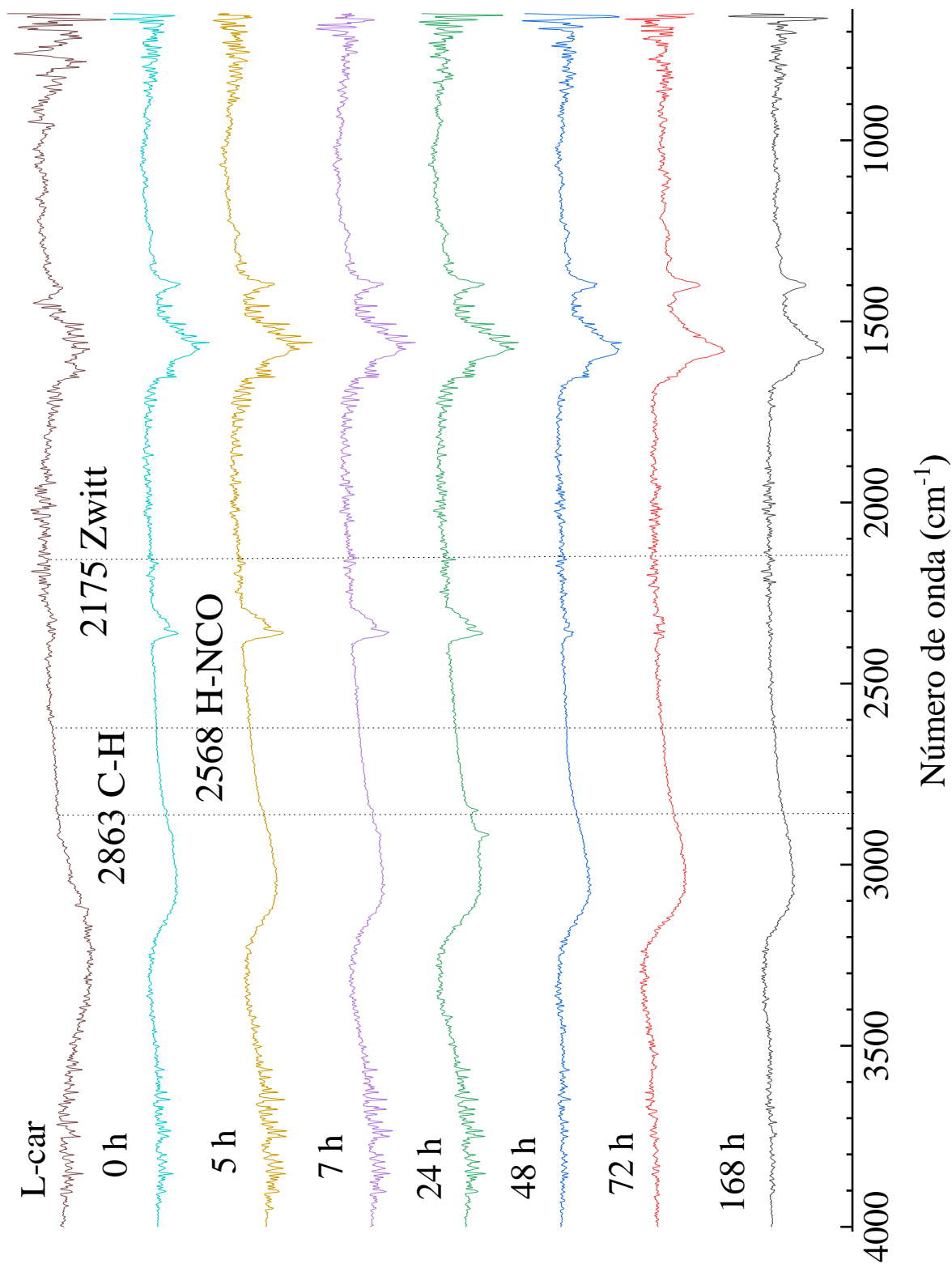


Figura 14. Monitoreo de la reacción 1a por FTIR-ATR para la región de 4000 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .

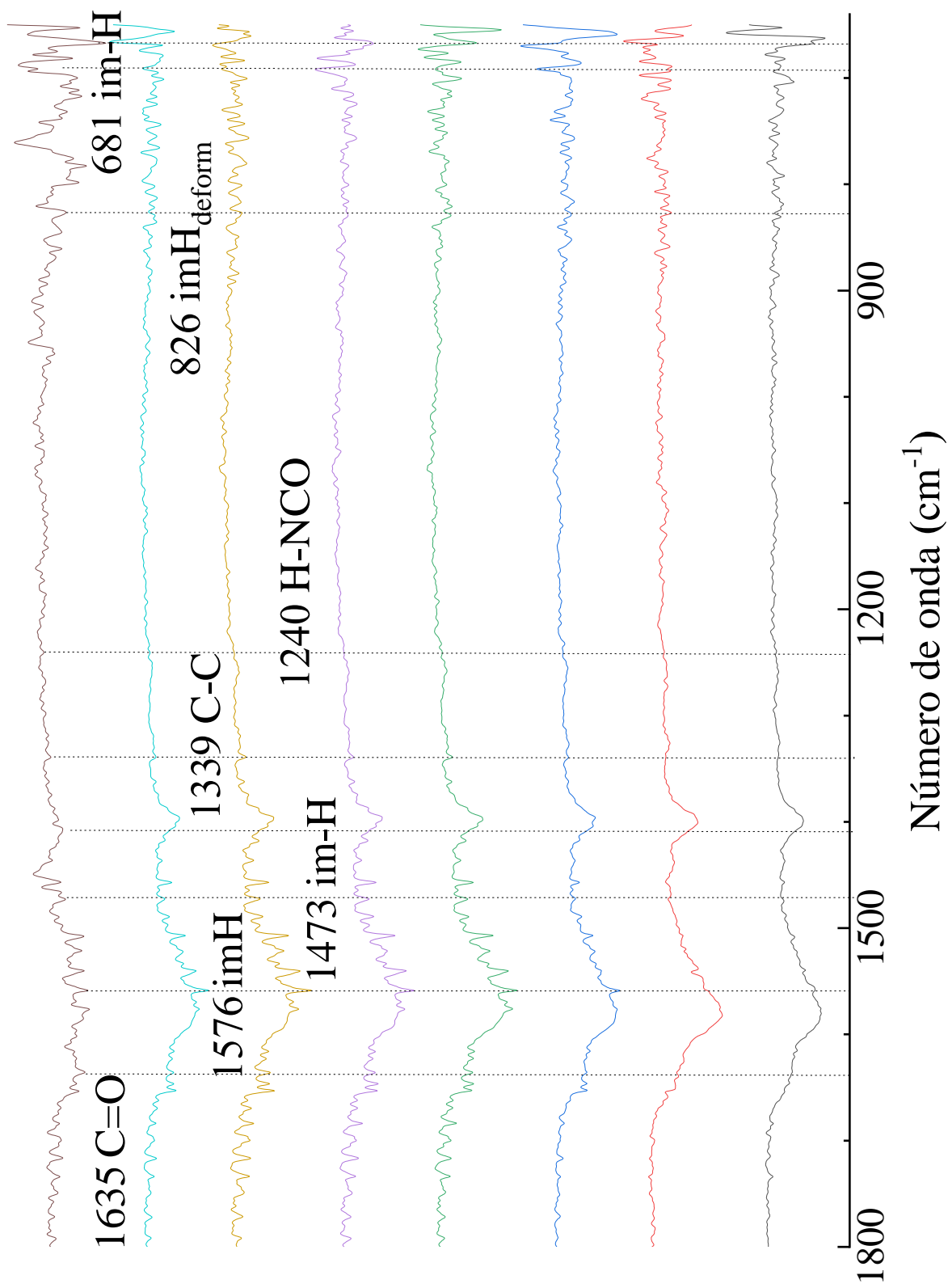


Figura 15. Monitoreo de la reacción 1a por FTIR-ATR para la región de 1800 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .

El estiramiento simétrico en 1580 cm^{-1} corresponde al enlace de imidazol y se desplazó a mayor energía respecto de la L-carnosina libre. La formación, a 168 h, de una sola banda indica la concentración mayoritaria del estiramiento simétrico para los tautómeros 1N-H y 3N-H además de estar más estrechas las bandas. Durante las 72 h, se detectaron bandas débiles cercanas a los estiramientos asimétricos, y es posible la presencia de L-carnosina disuelta. La flexión ancha sobre el plano en 1268 cm^{-1} es del enlace N-H y es una banda débil. Al término de la reacción, la banda se desplazó hasta 1259 cm^{-1} indicando un cambio en L-carnosina. La torsión fina en el plano en 681 cm^{-1} , junto a la última banda en 663 cm^{-1} , son del anillo de imidazol. Ambas bandas se desplazaron y cambiaron su intensidad, aumentando su ancho. La interacción del metal hace que la banda de torsión a 678 cm^{-1} se desdoble en más de una banda que se traslapan sobre una sola banda ancha. El aumento del valor en pH se relaciona con la interacción del imidazol y el metal; además, el desdoblamiento de la degeneración en orbitales d causa cambios de color.

A las 24 h se detectaron dos estiramientos en 2917 cm^{-1} y 2850 cm^{-1} de enlaces C-H₂ y C-H. El estiramiento en 2917 cm^{-1} tiene dos picos e indica presencia de C-H₂, más probable, en posición 4 del imidazol y a 2850 cm^{-1} es del enlace C-H para los hidrógenos asimétricos y aromáticos. Los estiramientos se empiezan a percibir a las 7 h por la presencia del ion metálico cerca de la estructura de L-carnosina.

Tabla 4. Bandas de la reacción **1a** durante el monitoreo de la síntesis tradicional

<i>L-carnosina</i>	0 h	5 h	7 h	24 h	48 h	72 h	168 h	Asignación	Ref.
2863	–	–	2850	2850	–	–	–	$\nu_a\text{C-H}_2$	40
2175	2168	2168	2167	2158	2158	2160	2160	νZwitt	68
1635	1653	1653	1646	1646	1652	1632	1636	$\nu_a\text{C=O}$	40
1576	1559	1559	1559	1559	1559	1582	1580	$\nu_s\text{imH}$	40
1473	1473	1473	1473	1473	1473	1468	1475	$\nu_s\text{C-N}$	40
1407	1397	1396	1396	1398	1396	1401	1399	$\nu_a\text{COO}^-$	40
1339	1339	1339	1339	1339	1327	1326	1326	$\nu_s\text{C-C}$	40
1269	1256	1260	1260	1258	1267	1273	1268	$\delta\text{imN-H}$	40
1240	1251	1255	1250	1250	1255	1263	1259	$\delta\text{H-NCO}$	40
826	836	827	830	821	816	827	819	$\gamma\text{imH}_{\text{deform}}$	40
681	678	684	688	685	686	689	681	τimH	40
667	656	661	668	655	659	661	663	τimH	40

Las primeras bandas en cambiar durante el monitoreo fueron las bandas anchas asignadas al imidazol, luego las bandas de átomos de hidrógeno de arilo y aromáticos y por último la intensidad y hombros de amida. La cantidad e intensidad de bandas se fue reduciendo durante la reacción e indica formación de un nuevo producto. Un aumento en la intensidad gradual de

bandas para imidazol, amida y bandas en la huella digital indican una nueva especie de L-carnosina.

7.5.3 Análisis del espectro de FTIR-ATR del producto **1b**

En el espectro de FTIR-ATR del producto **1b** (Figura 16) se observa de nuevo la banda ancha de estiramiento para O-H del agua sobre la región de amina primaria entre 3355 cm^{-1} y 2891 cm^{-1} . El comportamiento ancho de la banda no deja distinguir las bandas vibracionales para la amina primaria⁴⁰. El máximo de la banda se encuentra entre 3150 cm^{-1} y 3058 cm^{-1} . El ancho de la banda se debe a la presencia de agua en el producto **1b**.

El estiramiento asimétrico para el enlace H-NCO de amida en 2667 cm^{-1} no está definido y forma un hombro en la banda ancha por presencia de agua. La banda de estiramiento a 1633 cm^{-1} se asocia al doble enlace C=O de amida⁴⁰, también se observa un aumento en el ancho de la banda y su intensidad es mayor, lo que pudiera asociarse con la presencia de la banda O-H asociada a la flexión sobre el plano de la molécula de agua alrededor de 1600 cm^{-1} . No obstante, el hombro disminuye su energía y queda contenido sobre la banda ancha, existe un desplazamiento por la formación de compuestos de coordinación. Las flexiones anchas sobre el plano de la banda 1253 cm^{-1} son el enlace H-NCO para la amida y describe diferentes especies de amida con este hidrógeno. Al adicionar acetonitrilo la banda tiene hombros y se ha mejorado la detección respecto al análisis del espectro **1a**. En presencia de iones de manganeso(II) coordinados a L-carnosina, es posible que moléculas de agua en la primera esfera de coordinación sea sustituidas por acetonitrilo de acuerdo con lo reportado por Konieczna *et al.*⁵⁹. Lo que posiblemente reordenó el entorno químico del sólido suspendido formando un precipitado diferente. El estiramiento simétrico en 1568 cm^{-1} corresponde al imidazol para la banda más intensa de **1b**, es una banda ancha con hombros definidos que ahora se encuentra desplazada a mayor energía y no se distinguen los tautómeros. El estiramiento simétrico en la banda 1326 cm^{-1} muestra un desplazamiento que indica un aumento en la energía. Este cambio se puede relacionar a enlaces con menos carácter sigma (σ), si se han acortado los enlaces aumenta la energía de enlace y favorece deslocalización aromática de electrones.

La flexión ancha sobre el plano δ en 1275 cm^{-1} del enlace N-H y respiración de imidazol desaparece y se observó una banda débil en el hombro de otra banda a menor número de onda, al desplazarse a menor energía, no se puede determinar con exactitud dónde está la banda,

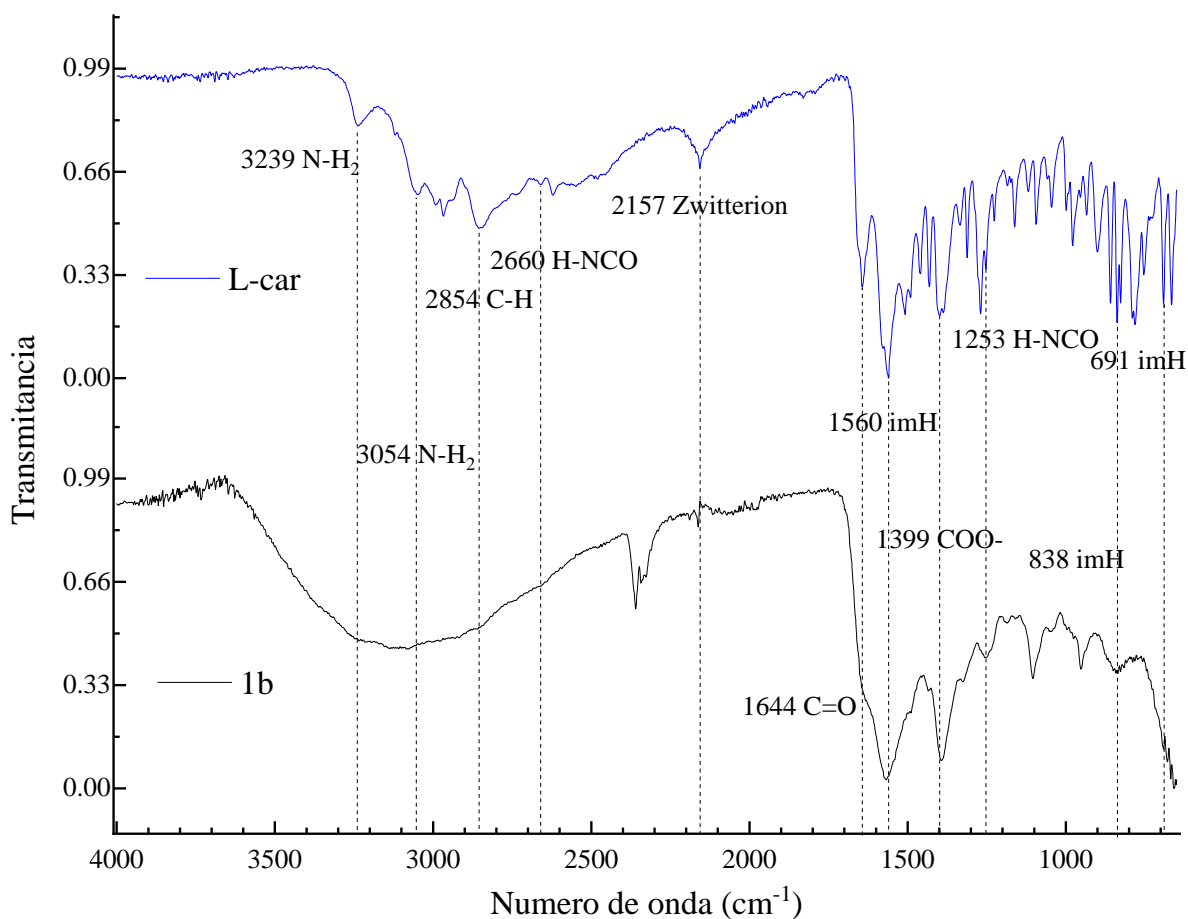


Figura 16. Espectros por FTIR-ATR para L-carnosina y el producto precipitado **1b** obtenidos del centrifugado para la región (a) 4000 cm^{-1} a 650 cm^{-1} .

pero termina alrededor de 1264 cm^{-1} . La deformación ancha en 836 cm^{-1} del imidazol es de intensidad media y aparece del desdoblamiento débil de la banda 849 cm^{-1} para el producto **1a** luego de adicionar acetonitrilo. La banda puede ser ancha por una torsión de anillos de imidazol que están en diferentes arreglos quelato. Una torsión ancha con entre 668 cm^{-1} y 659 cm^{-1} de mayor intensidad ha aparecido. En presencia del ion metálico se desdoblan debido al arreglo de tautómeros (1N-H, 3N-H) y sus modos vibracionales. La posible coordinación del metal con el nitrógeno del anillo de imidazol puede restringir el movimiento y ayuda a detectar las torsiones para diferentes arreglos.

Las banda anchas de flexión en 1104 cm^{-1} de CH_3 para acetonitrilo han aparecido y se puede relacionar a la posible presencia de una interacción⁶¹ con el metal. Un grupo sustractor de electrones como el manganeso(II) puede aumentar⁵⁸ el desplazamientos de las bandas para acetonitrilo. Además, hay otra banda para el modo de flexión sobre el plano en 952 cm^{-1} , otra banda que también puede estar relacionada con el compuesto acetonitrilo y su presencia en el producto.

A fin de cuentas, observamos que la banda ancha en 3110 cm^{-1} se debe al agua presente. Encontramos la banda de carboxilato en 1393 cm^{-1} mejor definida como una sola banda ancha a diferencia de L-carnosina, por la formación de un compuesto de coordinación⁴⁷. La banda estiramiento de amida se desplaza hacia menor energía. Además, el anillo de imidazol presenta una banda ancha con picos pequeños por la deformación del anillo. La banda de estiramiento en 2854 cm^{-1} para los enlaces C-H_2 se desplaza a mayor número de onda por aumento en la constante de fuerza. La banda del zwitterión en 2162 cm^{-1} ha desaparecido lo que sugiere la presencia de L-carnosina con carga negativa. Por lo visto se ha obtenido un espectro más nítido sobre las bandas de imidazol y aún existen bandas anchas por presencia de agua o que no permiten detectar otros modos vibracionales. En la Figura 17 se proponen estructuras para el producto **1b** a partir del análisis por FTIR-ATR.

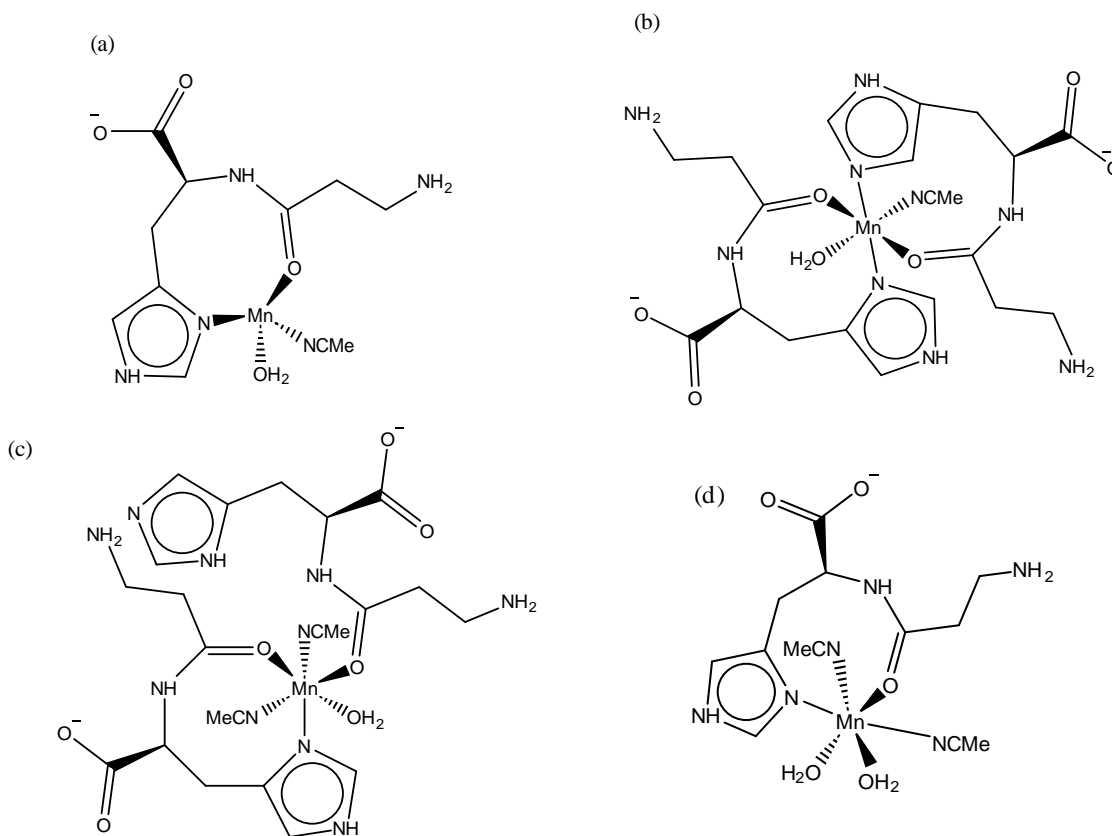


Figura 17. Estructuras propuestas en el producto **1b** por el análisis de infrarrojo.

7.6 Espectroscopia por UV-Vis

7.6.1 Análisis de UV-Vis de L-carnosina y MnCl₂

Los espectros obtenidos durante el análisis de UV-Vis de L-carnosina en agua destilada muestran transiciones π - π^* en 212 nm²¹ (Figura 18).

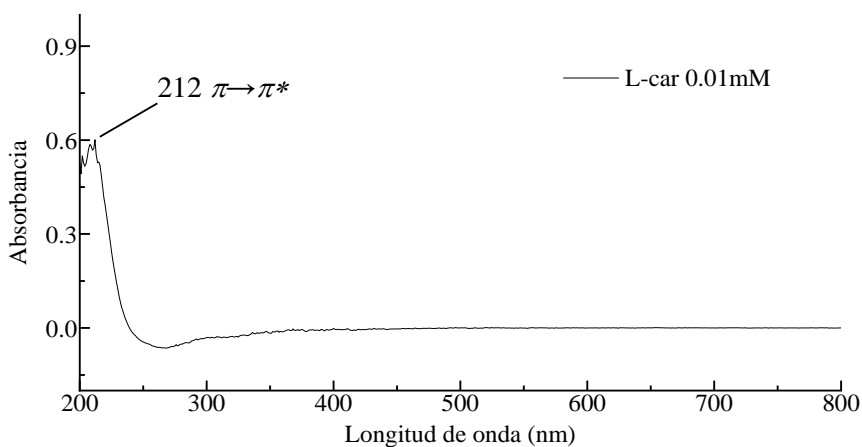


Figura 18. Espectro UV-Vis para l-carnosina en agua.

El espectro del cloruro de manganeso(II) fue obtenido en agua desmineralizada (0.01 mM) sin absorción mayor a 0.067 (Figura 19) para una disolución de color transparente. El espectro de UV-Vis tiene señal de baja intensidad⁶² y posiblemente se deba a iones de manganeso(II) disueltos. Todas las transiciones para una configuración electrónica d^5 de alto espín ($S=5/2$) son prohibidas por cambio de multiplicidad de espín⁶².

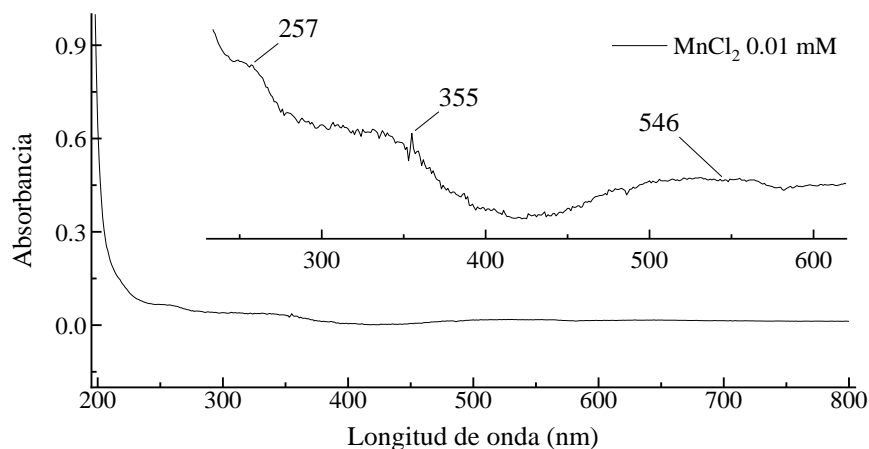


Figura 19. Espectro UV-Vis de $MnCl_2$ en agua.

7.6.2 Análisis de UV-Vis para el producto **1a**

En el espectro del producto **1a** (Figura 20), a pesar de la baja solubilidad de la muestra que restringe una absorción más intensa, se observa una banda en 211 nm, esta banda en la región ultravioleta es indicativa de la presencia de L-carnosina. Todos los metales d^5 de alto espín ($S=5/2$) tienen transiciones prohibidas por cambio de multiplicidad de espín⁶².

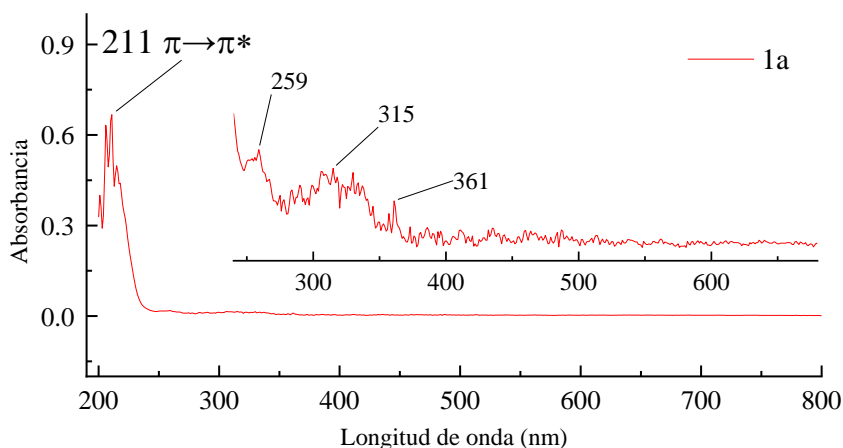


Figura 20. Espectro UV-Vis del Producto **1a** en agua.

7.6.3 Análisis de UV-Vis para el producto **1b**

El producto de reacción **1b** (Figura 21) fue obtenido en agua para registrar una señal en la región $\pi \rightarrow \pi^*$ con la banda 213 nm por la presencia de L-carnosina. El resto del espectro tiene absorción menor a 0.03 posiblemente por la baja solubilidad. Al observar en detalle la región de 318 nm hasta 435 nm encontramos señales débiles. Todos los metales d^5 de alto espín ($S=5/2$) tienen transiciones que están prohibidas por cambio de multiplicidad de espín⁶².

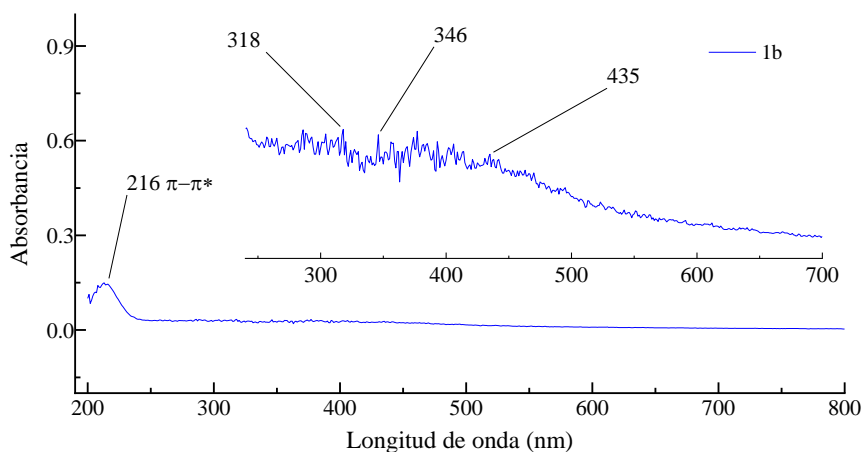


Figura 21. Espectro UV-Vis del producto **1b** en agua.

8. Conclusión

En este trabajo se exploró la reactividad de L-carnosina con cloruro de manganeso(II). Otros estudios han demostrado que ocurren diferentes arreglos de coordinación entre L-carnosina e iones de metales de transición. La hipótesis se cumple al haber obtenido un producto que presentó cambio de color de amarillo a café. Por el análisis de FTIR-ATR encontramos cambios en L-carnosina para bandas asociadas a los grupos amida e imidazol. También se observaron nuevas bandas de agua en **1a** y **1b**. Mientras que solo para **1b**, aparecieron dos bandas de acetonitrilo. Para justificar este cambio en las bandas de **1b** pudo ocurrir un reordenamiento de las esferas de solvatación al agregar acetonitrilo. El monitoreo de la reacción **1a** dejó en evidencia cambios en las bandas de L-carnosina mientras se formaba un nuevo espectro para el producto **1a**. Se observaron nuevas señales de baja absorbancia en el espectro de UV-Vis que posiblemente se deba al desdoblamiento de la degeneración en orbitales d. Las transiciones $\pi-\pi^*$ de L-carnosina están presente en los productos **1a** y **1b** lo cual sugiere su presencia en el nuevo producto color café. La mezcla de la sal metálica con

interacción iónica y el ligante orgánico con enlaces covalentes puede ser la explicación al punto de fusión por encima de 300 °C. Además, la baja solubilidad del compuesto en DMF como resultado similar a otros compuestos de coordinación para manganeso(II)⁶³.

8.1 Propuestas a trabajos futuros

Con el objetivo de identificar de manera amplia la reacción y los productos obtenidos se puede realizar la síntesis en otros disolventes y encontrar posibles métodos de separación con disoluciones no polares o DMF. También se puede realizar la síntesis ajustando el valor de la temperatura o el valor de pH con buffers para hallar diferencias en los mecanismos de reacción y estructuras obtenidas. Se puede realizar el análisis por deconvolución de señales para los espectros y encontrar posibles bandas ocultas. Para empezar a estudiar la composición química se puede hacer los análisis de termogravimetría y calorimetría de barrido. Por último, intentar obtener la formación de monocristales por evaporación lenta y comparar la actividad antioxidante de SOD2 respecto a los productos **1a** y **1b**, o la actividad antibacteriana de estos últimos.

9. Referencias

- (1) Ghosh, S.; Lertwattanarak, R.; Lefort, N.; Molina-Carrion, M.; Joya-Galeana, J.; Bowen, B. P.; Garduno-Garcia, J. de J.; Abdul-Ghani, M.; Richardson, A.; DeFronzo, R. A.; Mandarino, L.; Van Remmen, H.; Musi, N. Reduction in Reactive Oxygen Species Production by Mitochondria From Elderly Subjects With Normal and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes* **2011**, *60* (8), 2051–2060. <https://doi.org/10.2337/db11-0121>.
- (2) Newsholme, P.; Gaudel, C.; Krause, M. Mitochondria and Diabetes. An Intriguing Pathogenetic Role; 2012; pp 235–247. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2869-1_10.
- (3) Azadmanesh, J.; Lutz, W. E.; Coates, L.; Weiss, K. L.; Borgstahl, G. E. O. Direct Detection of Coupled Proton and Electron Transfers in Human Manganese Superoxide Dismutase. *Nat. Commun.* **2021**, *12* (1), 2079. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22290-1>.
- (4) Holley, A. K.; Bakthavatchalu, V.; Velez-Roman, J. M.; St. Clair, D. K. Manganese Superoxide Dismutase: Guardian of the Powerhouse. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12* (10), 7114–7162. <https://doi.org/10.3390/ijms12107114>.
- (5) Collin, F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20* (10), 2407. <https://doi.org/10.3390/ijms20102407>.
- (6) Poljšak, B.; Gazdag, Z.; Jenko-Brinovec, Š.; Fujs, Š.; Pesti, M.; Bélagyi, J.; Plesničar, S.; Raspor, P. Pro-Oxidative vs Antioxidative Properties of Ascorbic Acid in Chromium(VI)-Induced Damage: Anin Vivo Andin Vitro Approach. *J. Appl. Toxicol.* **2005**, *25* (6), 535–548. <https://doi.org/10.1002/jat.1093>.
- (7) Zhang, Y.; Ikeno, Y.; Qi, W.; Chaudhuri, A.; Li, Y.; Bokov, A.; Thorpe, S. R.; Baynes, J. W.; Epstein, C.; Richardson, A.; Van Remmen, H. Mice Deficient in Both Mn Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase-1 Have Increased Oxidative Damage and a Greater Incidence of Pathology but No Reduction in Longevity. *Journals Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2009**, *64A* (12), 1212–1220. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp132>.
- (8) Zhao, K.; Zhao, G.-M.; Wu, D.; Soong, Y.; Birk, A. V.; Schiller, P. W.; Szeto, H. H. Cell-Permeable Peptide Antioxidants Targeted to Inner Mitochondrial Membrane Inhibit Mitochondrial Swelling, Oxidative Cell Death, and Reperfusion Injury. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279* (33), 34682–34690. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402999200>.
- (9) Skulachev, V. P.; Anisimov, V. N.; Antonenko, Y. N.; Bakeeva, L. E.; Chernyak, B. V.; Elichev, V. P.; Filenko, O. F.; Kalinina, N. I.; Kapelko, V. I.; Kolosova, N. G.; Kopnin, B. P.; Korshunova, G. A.; Lichinitser, M. R.; Obukhova, L. A.; Pasyukova, E. G.; Pisarenko, O. I.; Roginsky, V. A.; Ruuge, E. K.; Senin, I. I.; Severina, I. I.; Skulachev, M. V.; Spivak, I. M.; Tashlitsky, V. N.; Tkachuk, V. A.; Vyssokikh, M. Y.; Yaguzhinsky, L. S.; Zorov, D. B. An Attempt to Prevent Senescence: A Mitochondrial Approach. *Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.* **2009**, *1787* (5), 437–461. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2008.12.008>.
- (10) Schriener, S. E.; Linford, N. J.; Martin, G. M.; Treuting, P.; Ogburn, C. E.; Emond, M.; Coskun, P. E.; Ladiges, W.; Wolf, N.; Van Remmen, H.; Wallace, D. C.; Rabinovitch, P. S. Extension of Murine Life Span by Overexpression of Catalase Targeted to Mitochondria. *Science* (80-.). **2005**, *308* (5730), 1909–1911. <https://doi.org/10.1126/science.1106653>.
- (11) Aguirre, J. D.; Culotta, V. C. Battles with Iron: Manganese in Oxidative Stress Protection. *J. Biol. Chem.* **2012**, *287* (17), 13541–13548. <https://doi.org/10.1074/jbc.R111.312181>.
- (12) Schriener, S. E.; Linford, N. J.; Martin, G. M.; Treuting, P.; Ogburn, C. E.; Emond, M.; Coskun, P. E.; Ladiges, W.; Wolf, N.; Van Remmen, H.; Wallace, D. C.; Rabinovitch, P. S. Extension of Murine Life Span by Overexpression

- of Catalase Targeted to Mitochondria. *Science* (80-.). **2005**, *308* (5730), 1909–1911. <https://doi.org/10.1126/science.1106653>.
- (13) Baudry, M.; Etienne, S.; Bruce, A.; Paluck, M.; Jacobsen, E.; Malfroy, B. Salen-Manganese Complexes Are Superoxide Dismutase Mimics. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1993, pp 964–968. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1509>.
- (14) Chen, P.; Bornhorst, J.; Aschner, M. Manganese Metabolism in Humans. *Front. Biosci. - Landmark* **2018**, *23* (9), 1655–1679. <https://doi.org/10.2741/4665>.
- (15) Bases, R.; Franklin, W. A.; Moy, T.; Mendez, F. Enhanced Excision Repair Activity in Mammalian Cells after Ionizing Radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **1992**, *62* (4), 427–441. <https://doi.org/10.1080/09553009214552311>.
- (16) Gauuan, P. J. F.; Trova, M. P.; Gregor-Boros, L.; Bocckino, S. B.; Crapo, J. D.; Day, B. J. Superoxide Dismutase Mimetics: Synthesis and Structure–Activity Relationship Study of MnTBAP Analogues. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10* (9), 3013–3021. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00153-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00153-0).
- (17) Azadmanesh, J.; Lutz, W. E.; Coates, L.; Weiss, K. L.; Borgstahl, G. E. O. Direct Detection of Coupled Proton and Electron Transfers in Human Manganese Superoxide Dismutase. *Nat. Commun.* **2021**, *12* (1), 2079. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22290-1>.
- (18) Kohen, R.; Yamamoto, Y.; Cundy, K. C.; Ames, B. N. Antioxidant Activity of Carnosine, Homocarnosine, and Anserine Present in Muscle and Brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1988**, *85* (9), 3175–3179. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.9.3175>.
- (19) Bierhaus, A. AGEs and Their Interaction with AGE-Receptors in Vascular Disease and Diabetes Mellitus. I. The AGE Concept. *Cardiovasc. Res.* **1998**, *37* (3), 586–600. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(97\)00233-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(97)00233-2).
- (20) Boldyrev, A. A.; Aldini, G.; Derave, W. Physiology and Pathophysiology of Carnosine. *Physiol. Rev.* **2013**, *93* (4), 1803–1845. <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2012>.
- (21) Khosravi, M.; Rahimi, R.; Safavi, E. *Synthesis of L-Carnosine and Its Applications in Biomedical Fields*.
- (22) Zorov, D. B.; Juhaszova, M.; Sollott, S. J. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. *Physiol. Rev.* **2014**, *94* (3), 909–950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>.
- (23) Jukić, I.; Kolobarić, N.; Stupin, A.; Matić, A.; Kozina, N.; Mihaljević, Z.; Mihalj, M.; Šušnjara, P.; Stupin, M.; Ćurić, Ž. B.; Selthofer-Relatić, K.; Kibel, A.; Lukinac, A.; Kolar, L.; Kralik, G.; Kralik, Z.; Széchenyi, A.; Jozanović, M.; Galović, O.; Medvidović-Kosanović, M.; Drenjančević, I. Carnosine, Small but Mighty—Prospect of Use as Functional Ingredient for Functional Food Formulation. *Antioxidants* **2021**, *10* (7). <https://doi.org/10.3390/antiox10071037>.
- (24) Torreggiani, A.; Bonora, S.; Fini, G. Raman and IR Spectroscopic Investigation of Zinc(II)-Carnosine Complexes. *Biopolymers* **2000**, *57* (6), 352–364. [https://doi.org/10.1002/1097-0282\(2000\)57:6<352::AID-BIP50>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0282(2000)57:6<352::AID-BIP50>3.0.CO;2-Y).
- (25) SSERC. *Oxidation States of manganese*. <https://www.sserc.org.uk/subject-areas/chemistry/chemistry-resources/oxidation-states-of-manganese/>.
- (26) Ali, B.; Iqbal, M. A. Coordination Complexes of Manganese and Their Biomedical Applications. *ChemistrySelect* **2017**, *2* (4), 1586–1604. <https://doi.org/10.1002/slct.201601909>.
- (27) Studer, J. M.; Schweer, W. P.; Gabler, N. K.; Ross, J. W. Functions of Manganese in Reproduction. *Anim. Reprod.*

- Sci.* **2022**, *238* (July 2021), 106924. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.106924>.
- (28) Pan Chen; Julia Bornhorst; Michael Aschner. Role of Manganese in Humans. *Front. Biosci.* **2018**, 1655–1679.
- (29) Horning, K. J.; Caito, S. W.; Tipps, K. G.; Bowman, A. B.; Aschner, M. Manganese Is Essential for Neuronal Health. *Annu. Rev. Nutr.* **2015**, *35* (1), 71–108. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034419>.
- (30) Berg, E. D. *Take Manganese for Herniated Disc & Strengthening Ligaments*. YouTube, Sep 7, 2017. https://www.youtube.com/watch?v=NpGnFP_8Tsw (accessed 2023-05-03).
- (31) Baudry, M.; Etienne, S.; Bruce, A.; Palucki, M.; Jacobsen, E.; Malfroy, B. Salen-Manganese Complexes Are Superoxide Dismutase-Mimics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *192* (2), 964–968. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.1509>.
- (32) Weiss, R. H.; Flickinger, A. G.; Rivers, W. J.; Hardy, M. M.; Aston, K. W.; Ryan, U. S.; Riley, D. P. Evaluation of Activity of Putative Superoxide Dismutase Mimics. Direct Analysis by Stopped-Flow Kinetics. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268* (31), 23049–23054. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)49423-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)49423-4).
- (33) Baran, E. J. *Metal Complexes of Carnosine*; 2000; Vol. 65.
- (34) Poljsak, B. Strategies for Reducing or Preventing the Generation of Oxidative Stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2011**, *2011*, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2011/194586>.
- (35) Mozdzan, M.; Szemraj, J.; Rysz, J.; Nowak, D. Antioxidant Properties of Carnosine Re-Evaluated with Oxidizing Systems Involving Iron and Copper Ions. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *96*, 352–360.
- (36) Radrezza, S.; Carini, M.; Baron, G.; Aldini, G.; Negre-Salvayre, A.; D'Amato, A. Study of Carnosine's Effect on Nude Mice Skin to Prevent UV-A Damage. *Free Radic. Biol. Med.* **2021**, *173*, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.010>.
- (37) Ghodsi, R.; Kheirouri, S. Carnosine and Advanced Glycation End Products: A Systematic Review. *Amino Acids* **2018**, *50* (9), 1177–1186. <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2592-9>.
- (38) Babizhayev, M. A.; Seguin, M.-C.; Gueynejt, J.; Evstigneeva, R. P.; Ageyevat, E. A.; Zheltukhinai, G. A. *L-Carnosine (-Alanyl-L-Histidine) and Carcinine f-Alanylhistamine) Act as Natural Antioxidants with Hydroxyl-Radical-Scavenging and Lipid-Peroxidase Activities*; 1994; Vol. 304.
- (39) Lenz, G. R.; Martell, A. E. Metal Complexes of Carnosine *. *Biochemistry* **1964**, *3* (6), 750–753. <https://doi.org/10.1021/bi00894a002>.
- (40) Torreggiani, A.; Bonora, S.; Fini, G. Raman and IR Spectroscopic Investigation of Zinc(II)-Carnosine Complexes. *Biopolymers* **2000**, *57* (6), 352–364. [https://doi.org/10.1002/1097-0282\(2000\)57:6<352::AID-BIP50>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0282(2000)57:6<352::AID-BIP50>3.0.CO;2-Y).
- (41) Benjamin, W. A.; Pasternack, R. F.; Kustin, K. *The Reactions of L-Carnosine with Metal Ions. Copper (II) Lis Pasternack, Kustin Reactions of L-Carnosine with Copper(ZIj)*; 1963; Vol. 2.
- (42) Daniele, P. G.; Amico, P.; Ostacoli, G. *Heterobinuclear Cu(II)-L-Carnosine Complexes with Cd(II) or Zn(II) in Aqueous Solution**; 1982; Vol. 66.
- (43) Atkins, P.; Overton, T.; Rourke, J.; Weller, M.; Armstrong, F.; Hagerman, M. *Shriver and Atkins' Inorganic Chemistry*, 5th editio.; Oxford University Press: New York, 2010.
- (44) Jozanović, M.; Sakač, N.; Jakobović, D.; Sak-Bosnar, M. Analytical Characterization and Quantification of Histidine

- Dipeptides, Carnosine and Anserine by Modeling of Potentiometric Titration Data. *Int. J. Electrochem. Sci.* **2015**, *10* (7), 5787–5799.
- (45) Torreggiani, A.; Taddei, P.; Fini, G. Characterization of Dioxygenated Cobalt(II)-Carnosine Complexes by Raman and IR Spectroscopy. *Biopolymers* **2002**, *67* (1), 70–81. <https://doi.org/10.1002/bip.10025>.
- (46) Moustafa, E. M.; Korany, M.; Mohamed, N. A.; Shoeib, T. Carnosine Complexes and Binding Energies to Some Biologically Relevant Metals and Platinum Containing Anticancer Drugs. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, *421*, 123–135. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.05.039>.
- (47) Torreggiani, A.; Tamba, M.; Fini, G. *Binding of Copper(II) to Carnosine: Raman and IR Spectroscopic Study*; 2000.
- (48) Branham, M. L.; Singh, P.; Bisetty, K.; Sabela, M.; Govender, T. Preparation, Spectrochemical, and Computational Analysis of L-Carnosine (2-[(3-Aminopropanoyl)Amino]-3-(1H-Imidazol-5-Yl)Propanoic Acid) and Its Ruthenium (II) Coordination Complexes in Aqueous Solution. *Molecules* **2011**, *16* (12), 10269–10291. <https://doi.org/10.3390/molecules161210269>.
- (49) Okamoto, K.-I.; Yasui, T.; Kawaguchi, H.; Ama, T.; Hidaka, J. *Unusual Coordination Mode of Carnosine (b-Alanyl-L-Histidine) in a Cobalt(III) Complex*; 1988.
- (50) Griminger, P. *Rhenium(V)-Carbohydrate Complexes with Amino Acids*.
- (51) Wagner, C. C.; Baran, E. J. Vibrational Spectra of Polaprezinc, a Polymeric Zn(II) Complex of Carnosine. *J. Raman Spectrosc.* **2008**, *39* (4), 474–477. <https://doi.org/10.1002/jrs.1861>.
- (52) Kurdziel, K.; Głowiak, T.; Materazzi, S.; Jezierska, J. Crystal Structure and Physico-Chemical Properties of Cobalt(II) and Manganese(II) Complexes with Imidazole-4-Acetate Anion. *Polyhedron* **2003**, *22* (23), 3123–3128. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2003.07.004>.
- (53) Podsiadły, H. Speciation in the Vanadium(III)-Carnosine System. *J. Solution Chem.* **2008**, *37* (9), 1207–1215. <https://doi.org/10.1007/s10953-008-9308-9>.
- (54) Lenz, G. R.; Martell, A. E. *Metal Complexes of Carnosine*; Faraday Soc. 47, 1958; Vol. 1.
- (55) Abate, C.; Aiello, D.; Cordaro, M.; Giuffrè, O.; Napoli, A.; Foti, C. Binding Ability of L-Carnosine towards Cu²⁺, Mn²⁺ and Zn²⁺ in Aqueous Solution. *J. Mol. Liq.* **2022**, *368*, 120772. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120772>.
- (56) Brown, C. E.; Antholine, W. E. Chelation Chemistry of Carnosine. Evidence That Mixed Complexes May Occur in Vivo. *J. Phys. Chem.* **1979**, *83* (26), 3314–3319. <https://doi.org/10.1021/j100489a002>.
- (57) Sigma-Aldrich. *L-carnosine Sigma-Aldrich*. <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/product/sigma/c9625> (accessed 2023-06-11).
- (58) Koga, Y.; Kondo, S.; Saeki, S.; Person, W. B. Infrared Intensities of Acetonitrile. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88* (14), 3152–3157. <https://doi.org/10.1021/j150658a048>.
- (59) Konieczna, H.; Lundberg, D.; Persson, I. Solvation and Coordination Chemistry of Manganese(II) in Some Solvents. A Transfer Thermodynamic, Complex Formation, EXAFS Spectroscopic and Crystallographic Study. *Polyhedron* **2021**, *195*, 114961. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114961>.
- (60) NIST. *Water*. DOW CHEMICAL COMPANY.
- (61) Gago, S.; Zhang, Y.; Santos, A. M.; Köhler, K.; Kühn, F. E.; Fernandes, J. A.; Pillinger, M.; Valente, A. A.; Santos,

-
- T. M.; Ribeiro-Claro, P. J. A.; Gonçalves, I. S. Synthesis and Characterization of a Manganese(II) Acetonitrile Complex Supported on Functionalized MCM-41. *Microporous Mesoporous Mater.* **2004**, *76* (1–3), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2004.08.006>.
- (62) Drago, R. S. *Physical Methods for Chemists*, 2da ed.; Surfside Scientific Publishers, 1992.
- (63) Maurya, R. C.; Bohre, P.; Sahu, S.; Martin, M. H.; Sharma, A. K. Manganese(II) Chelates of Bioinorganic and Medicinal Relevance: Synthesis, Characterization, Antibacterial Activity and 3D-Molecular Modeling of Some Penta-Coordinated Manganese(II) Chelates in O,N-Donor Coordination Matrix of β -Diketoenolates and Picolin. *Arab. J. Chem.* **2016**, *9*, S54–S63. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.02.018>.

Anexos

Pruebas de solubilidad

Imagen de las placas puntuales después de realizar la prueba de solubilidad para los 15 disolventes con los productos de reacción **1a** y **1b**. A recordar, la diferencia del compuesto **1b** es la adición de acetonitrilo antes de centrifugar.

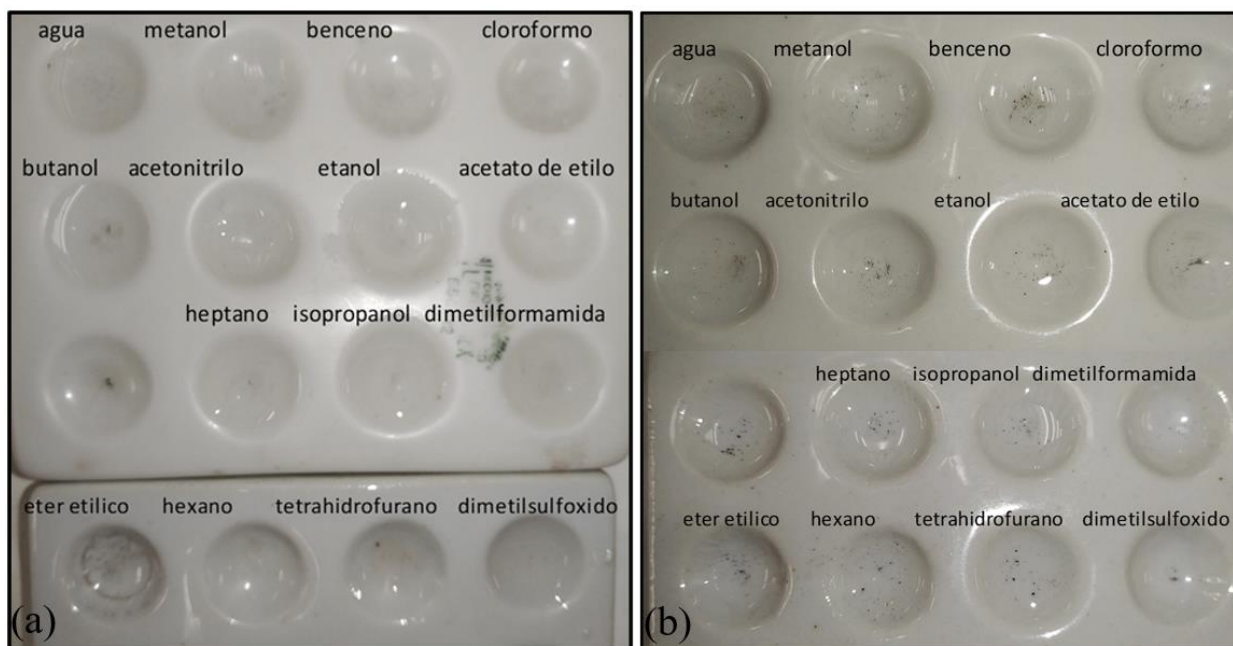


Figura A1. Placas puntuales de las pruebas de solubilidad.

Imágenes adicionales bajo el microscopio óptico.

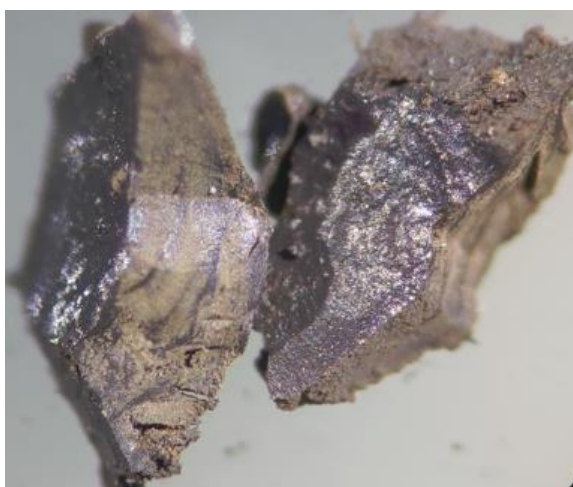


Figura A2. Imagen capturada a través del microscopio Weiss del producto **1a** compactado.