



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

**“SÍNTESIS Y ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LAS SALES
DERIVADAS DE 2-[[[(2-AMONIOALQUILOIL)AMINO]METIL]-1H-
BENCIMIDAZOL Y SUS HETEROCICLOS DE INDIO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN QUÍMICA**

PRESENTA

Q. MARIA CONCEPCION JUANA AVILA MONTIEL

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ANTONIO RAFAEL TAPIA BENAVIDES

CO-DIRECTOR:

DRA. ANGELA MARGARITA TLAHUEXTL ROMERO



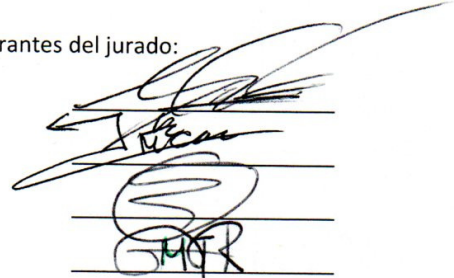
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
 INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
 DIRECCIÓN

M. en C. Julio César Leines Medécigo
 Director de Administración Escolar
 Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
 PRESENTE

Por este conducto le comunico que el jurado asignado al Candidato a Maestro en Química, **Q. Maria Concepcion Juana Avila Montiel**, quien presenta el trabajo *"Síntesis y estudio estructural de las sales derivadas de 2-[[[2-amonioalquiloil)amino]metil]-1H-bencimidazol y sus heterociclos de indio"*, después de revisar el trabajo en reunión de sinodales, ha decidido **autorizar la impresión** del mismo, una vez realizadas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

- PRESIDENTE: Dr. Carlos Andrés Galán Vidal (AAQ)
- SECRETARIO: Dr. Armando Ariza Castolo (CINVESTAV-IPN)
- VOCAL: Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides (AAQ)
- SUPLENTE: Dra. Ángela Margarita Tlahuextl Romero (AAQ)



Sin otro particular, reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE
 "Amor, Orden y Progreso"
 Mineral de la Reforma, Hgo., a 06 de enero de 2015




Dr. Orlando Avila Pozos
 Director del ICBI



Ciudad Universitaria Carretera Pachuca-Tulancingo
 Km. 4.5. s/n Col. Carboneras C.P. 42184
 Mineral de la Reforma, Hidalgo. México.
 Tel: (771)7172000 ext. 2230 , 2231



El presente trabajo de tesis se realizó en el Área Académica de Química del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma del estado de Hidalgo, bajo la dirección del Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides y la Dra. Angela Margarita Tlahuext Romero.

Esta tesis fue soportada económicamente por:

La beca crédito CONACyT (509505).

El proyecto: "Síntesis y estudio de la actividad citotóxica de arsoranos" fondo CONACyT [SEP-2011-169010].

Parte de este trabajo de investigación generó un artículo:

Synthesis and Structural Studies of Pseudo-peptide Salts Derived From 2-(aminomethyl)benzimidazole and α -Amino Acids. Concepción Ávila-Montiel, Antonio R. Tapia- Benavides, Martha Falcón- León, Armando Ariza-Castolo, Hugo Tlahuext and Margarita Tlahuextl (enviado 05-01- 2015).

AGRADECIMIENTOS

A mis hijos Fátima y Carlos y a mi esposo Moisés porque siempre me alientan para seguir adelante; por el amor, comprensión y el apoyo incondicional que me brindan siempre.

A mis padres Virginia y Juan, porque siempre me han apoyado incondicionalmente.

A la doctora Angela Margarita Tlahuextl Romero y al doctor Antonio Rafael Tapia Benavides por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de trabajo y compartir conmigo sus conocimientos y experiencia como investigadores. Y por el apoyo que me dieron para la culminación de este trabajo de tesis.

A los miembros de mi comité: Dr. Armando Ariza Castolo y al Dr. Carlos Andrés Galán Vidal por enriquecer mi trabajo con sus valiosas sugerencias y observaciones.

Al Dr. Hugo Tlahuext por haber contribuido en el estudio de difracción de rayos-X.

A mis compañeros del laboratorio: Paty, Víctor, Emanuel y Javier por hacer más agradable mi estancia en el laboratorio.

DEDICATORIAS

A mis hijos: Fátima y Carlos.

y

A mi esposo: Moises.

LISTA DE ABREVIATURAS

δ	Desplazamiento químico
ppm	Partes por millón
$\Delta\delta$	Diferencia de desplazamiento químico
RMN	Resonancia magnética nuclear
DMSO-d ₆	Dimetil sulfóxido deuterado
CD ₃ OD	Metanol deuterado
D ₂ O	Agua deuterada
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Hz	Hertz
MHz	Megahertz
g	gramos
IR	Infrarrojo
HSAB	Ácido-base de tipo duro o blando (Del inglés hard-soft acid-base).
pH	$-\log [\text{H}_3\text{O}^+]$
ν_{as}	Vibración de estiramiento asimétrica
ν_s	Vibración de estiramiento simétrica
δ	Vibración de flexión
m/z	Relación masa/carga
uma	Unidad de masa atómica
Å	Angstrom (10^{-8} cm)

°	Grados centígrados
E	Entgegen (del alemán) del lado opuesto
Z	Zusammen (del alemán) del mismo lado
$R_D^A(n)$	Patrón del enlace de hidrógeno
A	Átomo aceptor
D	Átomo donador
C- <i>o</i>	Carbono en posición <i>orto</i>
C- <i>m</i>	Carbono en posición <i>meta</i>
C- <i>p</i>	Carbono en posición <i>para</i>
C- <i>i</i>	Carbono <i>ipso</i>

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN

CAPÍTULO 1

Síntesis y estudio estructural de cloruros, nitrato y tetraclorozincato derivados de 2-[[2-amonioalquiloil)amino]metil}-1*H*-bencimidazol.

1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 ANTECEDENTES	1
1.2.1 Importancia del bencimidazol y sus derivados.	1
1.2.2 Aminoácidos.	5
1.2.3 Amidas.	6
1.2.4 Métodos de síntesis de amidas derivadas del 2AMBZ.	6
1.2.4.1 Síntesis de amidas mediante reacción de acoplamiento con carboimidias.	7
1.2.4.2 Síntesis mediante protección del aminoácido con butoxicarbonilo (Boc).	9
1.2.5 Aplicaciones de las amidas derivadas del 2AMBZ.	10
1.3 OBJETIVOS	11
1.3.1 Objetivo general.	11
1.3.2 Objetivos particulares.	12
1.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	12
1.4.1 Síntesis de las amidas 1-3 .	12

1.4.2 Síntesis de los nitratos y tetraclorozincatos de las amidas 4-9.	13
1.4.3 Estudio estructural de las amidas 1-9.	14
1.4.3.1 RMN de ^1H y ^{13}C .	14
1.4.3.2 Espectroscopía por IR de los compuestos 1-9.	20
1.4.3.3 Difracción de rayos-X.	21
1.4.3.3.1 Estructuras supramoleculares en los compuestos 1-2, 6-9.	28
1.4.3.3.1.1 Amida 1	28
1.4.3.3.1.2 Amida 2	30
1.4.3.3.1.3 Amida 6	31
1.4.3.3.1.4 Amida 7	33
1.4.3.3.1.5 Amida 8	34
1.4.3.3.1.6 Amida 9	35
1.5 CONCLUSIONES	39
1.6 PARTE EXPERIMENTAL	39
1.6.1 Síntesis del clorhidrato de 2-[[{(amónioacetil)amino]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-3-io 1.	40
1.6.2 Síntesis del clorhidrato de 2-[[{(2-amóniopropanoil)amino]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-3-io 2.	41
1.6.3 Síntesis del clorhidrato de 2-[[{(2-amónio-3-fenilpropanoil)amino]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-3-io 3.	41
1.6.4 Síntesis del nitrato de 2-[[{(amónioacetil)amino]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-3-io 4.	42
1.6.5 Síntesis del nitrato de 2-[[{(2-amóniopropanoil)amino]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-3-io 5.	43
1.6.6 Síntesis del nitrato de 2-[[{(2-amónio-3-fenilpropanoil)amino]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-3-io 6.	43
1.6.7 Síntesis del tetraclorozincato de 2-[[{(amónioacetil)amino]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-3-io 7.	44
1.6.8 Síntesis del tetraclorozincato de 2-[[{(2-amónio-3-fenilpropanoil)amino]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-3-io 8.	44

amoniopropanoil)amino]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-3-io 8 .	
1.6.9 Síntesis del tetraclorozincato de 2-[[2-amonio-3-fenilpropanoil)amino]metil}-1 <i>H</i> -bencimidazol-3-io 9 .	45
1.7 REFERENCIAS	46

CAPÍTULO 2

Síntesis y estudio estructural de heterociclos de Indio derivados de 2-[[2-amonioalquiloil)amino]metil}-1*H*-bencimidazol.

2.1 INTRODUCCIÓN	50
2.2 ANTECEDENTES	51
2.2.1 Importancia del In(III).	51
2.2.2 Geometría y números de coordinación de los complejos de In(III).	51
2.2.3 Síntesis de complejos de In(III).	53
2.2.3.1 Síntesis de complejos de In(III) utilizando disolventes próticos.	53
2.2.3.2 Síntesis de complejos de In(III) utilizando disolventes apróticos.	54
2.2.3.3 Síntesis de complejos de In(III) mediante calentamiento.	54
2.2.4 Estudio estructural de complejos de In(III).	56
2.2.4.1 Estudio por difracción de rayos-X.	56
2.2.4.2 Estudios de RMN de los complejos de In(III).	59
2.2.5 Síntesis de complejos de Zn(II) y Cu(II) derivados de ligantes 2-aminometil- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -bencimidazol-2-ilmetil)amidas.	59
2.3 OBJETIVOS	61

2.3.1 Objetivo general.	61
2.3.2 Objetivos particulares.	61
2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	61
2.4.1 Síntesis de los heterociclos de In(III) 7-9 .	61
2.4.2 Estudio estructural de los heterociclos de In(III) 7-9 y 11 por RMN de ^1H y ^{13}C .	70
2.4.3 Estudio por IR de los heterociclos de In(III) 1-3 y 7-9 .	73
2.4.4 Espectrometría de masas para los heterociclos de In(III) 8 y 9 .	75
2.5 CONCLUSIONES	75
2.6 PARTE EXPERIMENTAL	76
2.6.1 Síntesis del heterociclo de In(III) 7 .	77
2.6.2 Síntesis del heterociclo de In(III) 8 .	77
2.6.3 Síntesis del heterociclo de In(III) 9 .	77
2.7 REFERENCIAS	78

RESUMEN

El imidazol y bencimidazol (Figura 1) son compuestos biológicos importantes porque forman parte de sistemas macromoleculares como lo son las enzimas, proteínas y vitamina B₁₂.¹ Por otra parte, las propiedades químicas, biológicas y físicas que presentan los bencimidazoles son relevantes y por esta razón dichos compuestos son de gran utilidad en la industria farmacéutica.² Asimismo, el bencimidazol es un ligante heterocíclico con un nitrógeno como átomo donador de electrones. Además, el anillo bencimidazólico es estable a la hidrólisis, oxidación y reducción.³

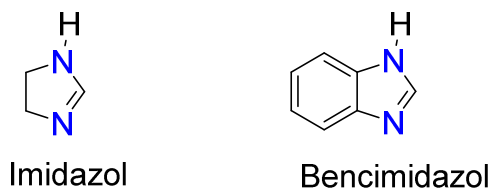


Figura 1

En la literatura se ha reportado que al hacer reaccionar al 2-aminometil(bencimidazol) 2AMBZ con α -aminoácidos se lleva a cabo una reacción de condensación y se obtiene como producto a una amida que se comporta como un dipéptido.⁴

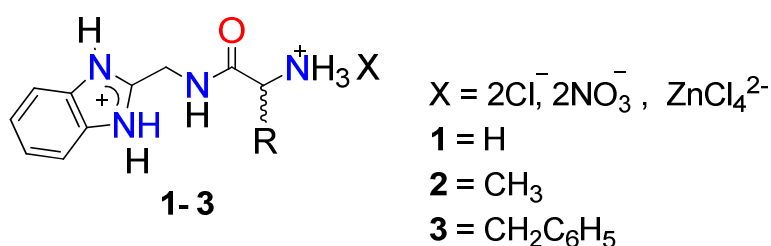
En este contexto, en la presente tesis se describe la síntesis de amidas, mediante una metodología sencilla en comparación a la reportada en la literatura. Las amidas se obtuvieron en forma de clorhidratos y mostraron comportamientos cristalinos interesantes. La presencia de interacciones de puente de hidrógeno entre los hidrógenos ácidos de la amida y el contra-ion da lugar a estructuras supramoleculares interesantes. Dado que dichas estructuras supramoleculares tienen una gran dependencia con respecto a la naturaleza del contra-ion, en la

primera parte de la tesis se realizaron estudios en donde se intercambió a los iones cloruro por iones nitrato o tetraclorozincato.

Por otra parte, dado que las amidas **1-3** son ligantes potencialmente tridentados, en la segunda parte de esta tesis se realizó el estudio de la capacidad coordinante de las amidas **1-3** hacia el ion In^{3+} .

El trabajo de investigación está dividido en dos capítulos y la numeración de los compuestos, tablas, esquemas y figuras en cada capítulo es independiente.

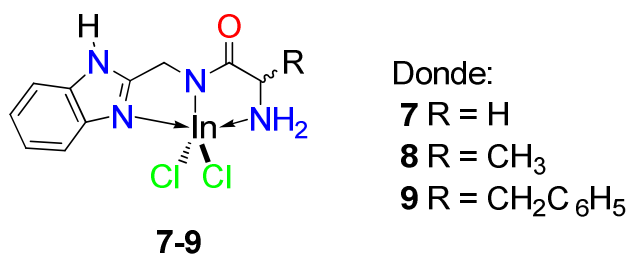
En el capítulo 1 se describe la síntesis de los diclorhidratos de las amidas **1-3** con los contra-iones nitrato y tetraclorozincato (Esquema 1). Los compuestos sintetizados se caracterizaron por espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , IR, y espectrometría de masas de alta resolución. Asimismo, se obtuvo la difracción de rayos- X de los compuestos **1** y **2** con los contra-iones cloruro, el compuesto **3** con los contra-iones nitrato y los compuestos **1**, **2** y **3** con el contra-ion tetraclorozincato.



Esquema 1

En el capítulo 2 se describe el estudio de la capacidad coordinante de las amidas **1-3** hacia el In^{3+} (Esquema 2). Dado que los complejos de coordinación **7-9** tienen potencial actividad biológica, y por lo tanto ellos deben ser estables en solución, se realizaron los estudios estructurales de estos compuestos mediante el uso de la RMN de ^1H y ^{13}C en tres diferentes disolventes (D_2O , CD_3OD , y DMSO-d_6). Así

mismo, la caracterización de los complejos sintetizados se complementó mediante el uso de la espectroscopía por IR y espectrometría de masas.



Esquema 2

Referencias

1. Sundberg, R. J.; Martin, R.B.; *Chem. Rev.*; **74**(1974), 471.
2. O'Sullivan, D.G.; Wallis, A.K., *J. Med. Chem.* **15**(1972), 103. b) El-Nezhawy, A. O. H.; Biuomy, A. R.; Hassan, F.S.; Ismaiel, A. K.; Omar, H.A.; *Bioorg. Med. Chem.*; **21**(2013), 1661-1670.
3. Preston, P. N.; *Chem. Rev.*; **74**(1974), 279.
4. Falcón, M. P.; Tesis de doctorado; UAEH, 2014

CAPÍTULO 1

Síntesis y estudio estructural de cloruros, nitrato y tetraclorozincato derivados de 2-[[2-amonioalquiloil)amino]metil}-1 *H*-bencimidazol.

1.1 INTRODUCCIÓN

Los oligopéptidos y polipéptidos son compuestos importantes porque tienen propiedades biológicas sobresalientes. La presencia de centros donadores de electrones e hidrógenos lábiles determina la geometría y el comportamiento químico de estos compuestos.¹ Así mismo, las propiedades biológicas de los péptidos guardan una estrecha relación con el comportamiento estructural de estos polímeros en solución acuosa.

De esta manera, la presencia de interacciones débiles inter e intra-moleculares modulan el comportamiento estructural de los péptidos. Así, las interacciones intra-moleculares débiles ocurren entre los grupos carbonilo, N-H de la amida, enlaces C-H e interacciones π - π de los grupos sustituyentes de los diferentes residuos de aminoácidos.² Por su parte, las interacciones inter-moleculares de los péptidos ocurren con un gran número de iones y moléculas que los constituyen.

1.2 ANTECEDENTES

1.2.1 Importancia del bencimidazol y sus derivados.

El imidazol y bencimidazol (Figura 1) son compuestos biológicamente importantes porque forman parte de sistemas macromoleculares como las enzimas, proteínas y vitamina B₁₂,³ etc. De forma especial, las propiedades químicas, biológicas y físicas que presentan los bencimidazoles son relevantes en medicina y por esta razón dichos compuestos son de gran utilidad en la industria farmacéutica. Varios de los derivados químicos que contienen anillos bencimidazólicos actúan como antitumorales,⁴ antivirales,⁵ anticancerígenos,⁶ antimicrobiales,⁷ antihistamínicos,⁸ antiinflamatorios ó presentan actividad analgésica.⁹ Además, los bencimidazoles son ampliamente utilizados en síntesis química¹⁰⁻¹¹ y para la obtención de materiales nuevos.¹²

El bencimidazol es un ligante heterocíclico con un nitrógeno como átomo donador. Además, el anillo bencimidazólico es estable a la hidrólisis, oxidación y reducción.¹³

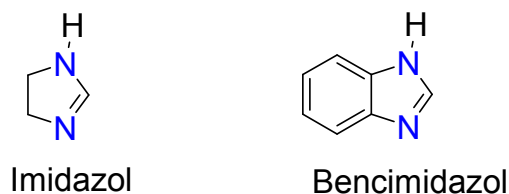


Figura 1

Por otra parte, el 2-(aminometil)bencimidazol 2AMBZ (Figura 2) es un excelente agente coordinante. En la literatura se ha reportado la síntesis de complejos derivados del 2AMBZ con algunos metales de transición como: Zn(II),¹⁴⁻¹⁵ Cu(II),¹⁶⁻¹⁷ Pd(II)¹⁸, V(IV) y Ti(IV).¹⁹

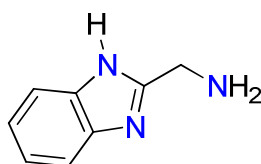


Figura 2

Sherif *et al.* realizaron la síntesis de complejos ternarios de Pd(II) coordinados a ligantes como el 2AMBZ y α -aminoácidos (glicina, alanina, cisteína, metionina y serina). Estos compuestos poseen potencial actividad antitumoral.¹⁸

Por su parte, Aljahdali realizó la síntesis de complejos ternarios de Cu(II), Zn(II), Ni(II) y Cd(II) con 2AMBZ y glicina. Estos complejos poseen propiedades antimicrobial y antitumoral importantes.²⁰ Sin embargo, dicho autor no reportó las estructuras de difracción de rayos-X de estos compuestos.

Por otra parte, Falcón-León *et al.*²¹ realizaron la síntesis de complejos de Zn(II) y Cu(II) coordinado a el 2AMBZ y glicina (Figura 3). En los complejos de Zn(II), el número de coordinación del metal es de 5 y 6; presentando geometrías de pirámide de base cuadrada y octaédrica distorsionada respectivamente. Mientras que los complejos de Cu(II) presentan únicamente número de coordinación de seis y una geometría octaédrica distorsionada.

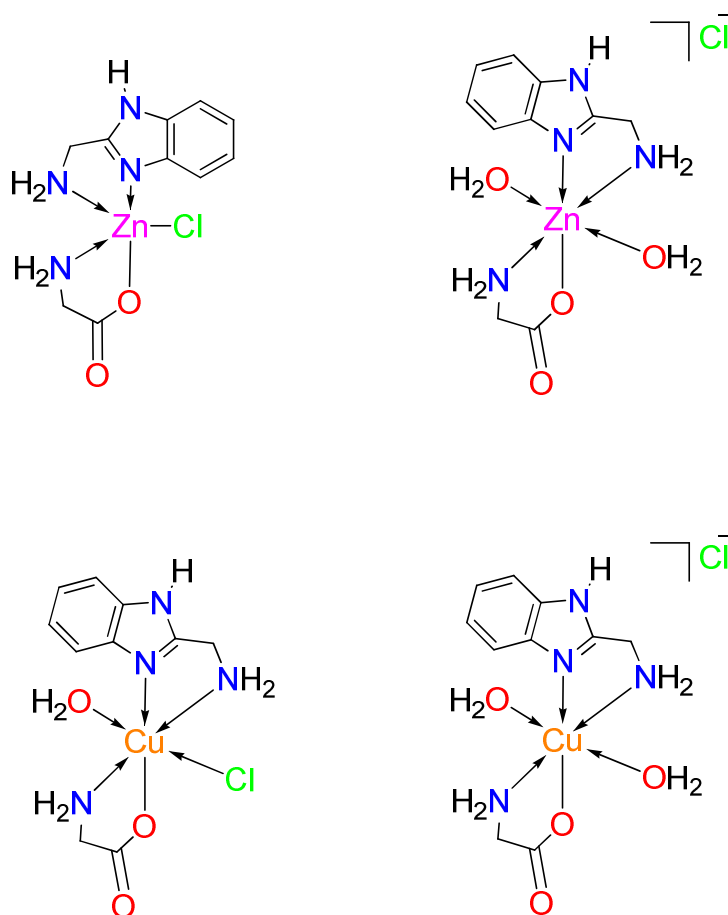


Figura 3. Complejos de Zn(II) y Cu(II) derivados de 2AMBZ y glicina.²¹

Por otra parte Tapia-Benavides *et al.*¹⁴ obtuvieron los complejos: monocoordinado, tetracoordinado y pentacoordinado de Zn(II). En el complejo monocoordinado, el Zn(II) está coordinado al ligante por el átomo de nitrógeno bencimidazólico. En el complejo tetracoordinado el metal se coordina a una molécula del ligante 2AMBZ de forma quelato y a dos átomos de cloro, presentando coordinación de cuatro y geometría tetraédrica distorsionada; mientras que en el complejo pentacoordinado el metal se coordina a dos moléculas del ligante 2AMBZ de forma quelato y a un átomo de cloro, presentando coordinación de cinco y geometría de bipirámide trigonal distorsionada (Figura 4).

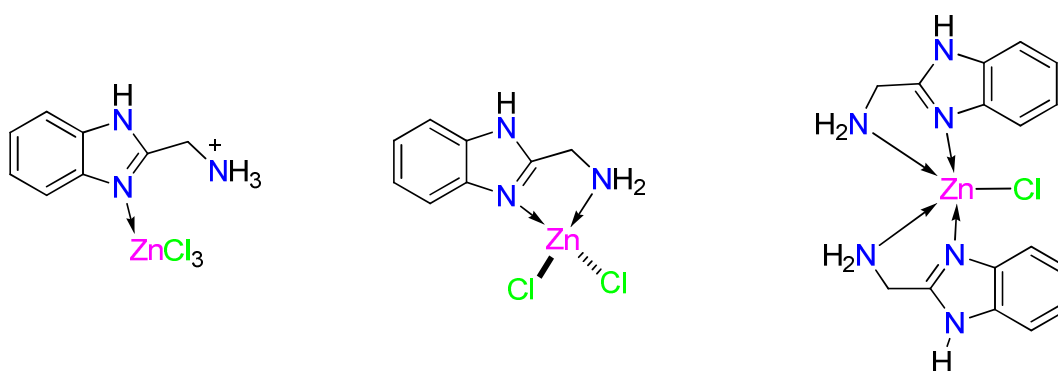


Figura 4. Complejos de Zn(II), derivados de 2-aminometilbencimidazol.¹⁴

Por otra parte, Gutiérrez Sanjuan *et al.*¹⁵ sintetizaron los complejos penta y hexacoordinados de Zn (II) derivados del 2AMBZ (Figura 5). En el complejo **1** el Zn (II) está coordinado a dos moléculas del ligante 2AMBZ de forma quelato y a dos moléculas de H₂O, presentando una coordinación de seis y geometría octaédrica. Por su parte, el Zn (II) del compuesto **2** también está coordinado de forma quelato a dos ligantes 2AMBZ, pero sólo a una molécula de H₂O. Esto da como resultado que el átomo metálico en **2** presente una coordinación de cinco con una geometría de pirámide de base cuadrada.

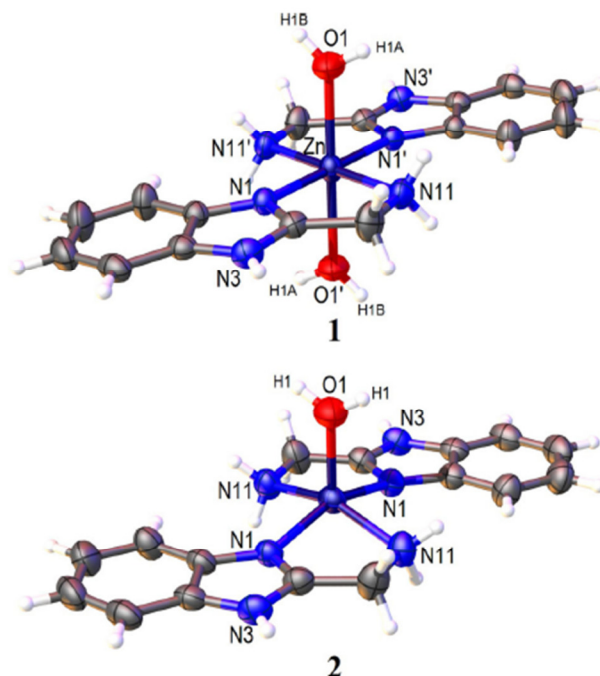


Figura 5. Complejos penta y hexacoordinados de Zn(II) derivados de 2-aminometilbencimidazol.¹⁵

1.2.2 Aminoácidos

Los aminoácidos son moléculas de gran importancia debido a que forman parte de la estructura de las proteínas y estas participan en diversos procesos biológicos.²²

La estructura molecular de los α -aminoácidos contiene a los grupos carboxilo y amino unidos al mismo átomo de carbono (carbono α) (Figura 6). Los aminoácidos difieren unos de otros en los grupos R que están unidos al carbono alfa e influyen en las propiedades químicas y físicas de estos compuestos. Asimismo, la presencia del sustituyente R ocasiona que el carbono alfa sea un centro estereogénico y que por lo tanto los α -aminoácidos se presenten en dos tipos de estereoisómeros (*d* y *l*).²³

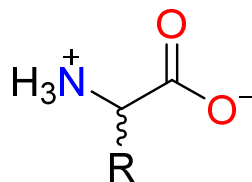


Figura 6

1.2.3 Amidas

El enlace amida (figura 4) es de gran importancia en los sistemas biológicos debido a que constituye parte de la estructura de péptidos, polímeros, productos naturales, etc.²⁴ Algunas amidas presentan actividad citotóxica relevante.²⁵ La base de datos de química medicinal revela que en el 25 % de los fármacos conocidos contienen al grupo amida.²⁶

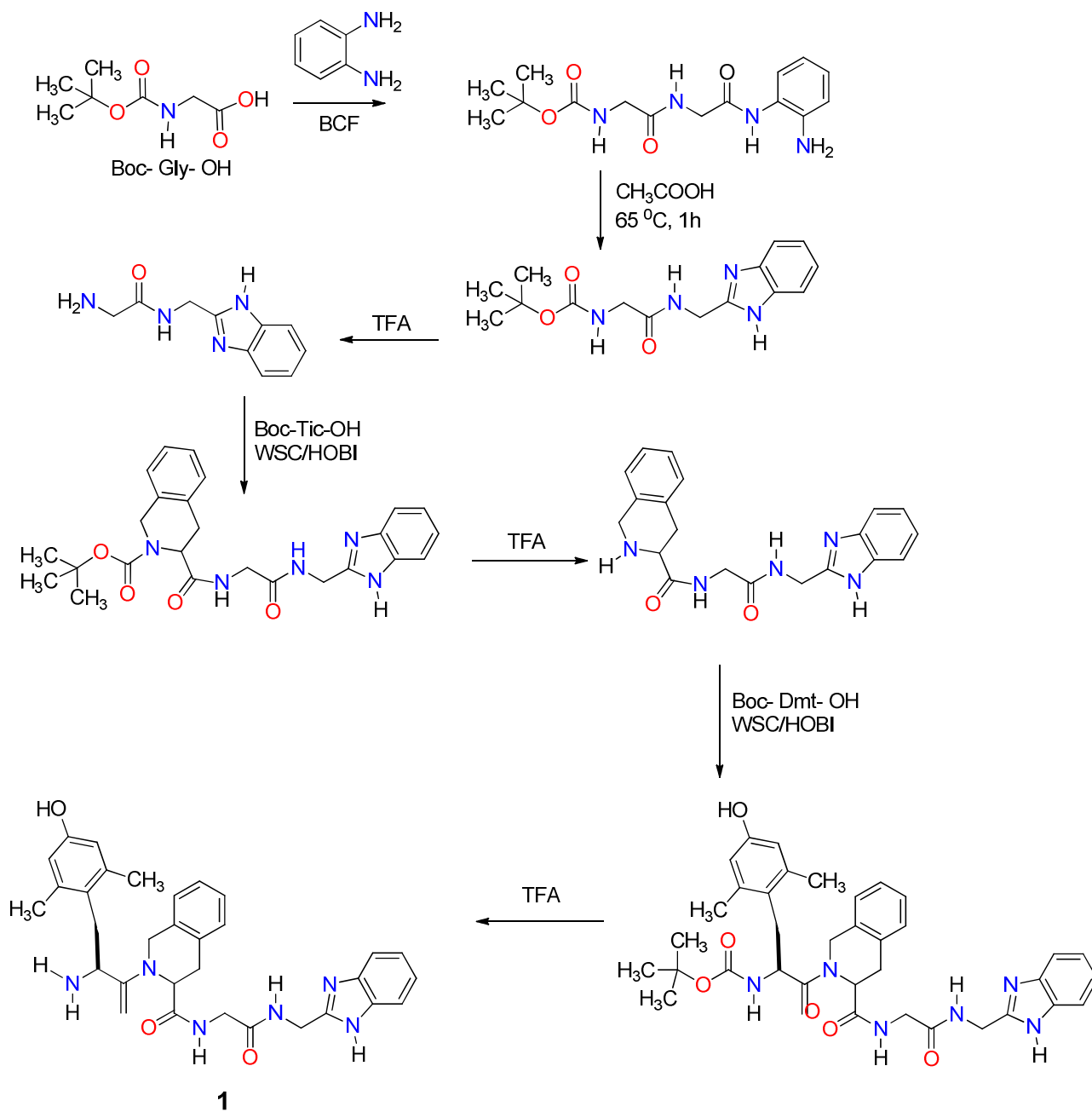
1.2.4 Métodos de síntesis de amidas derivadas del 2AMBZ

En la literatura se han reportado diferentes métodos para la síntesis de amidas, uno de los métodos de síntesis más importante es por la combinación directa de ácidos carboxílicos y aminas. Este proceso es de gran interés debido a que se utiliza en la síntesis de péptidos y lactamas.²⁷

En general, la formación de amidas a partir de aminas y ácidos carboxílicos implica la activación del ácido carboxílico. El método más común para activar el ácido carboxílico es transformarlo a un grupo funcional más reactivo como: cloruro de acilo, anhídrido, éster o vía *in situ* utilizando reactivos de acoplamiento como carboiimidias.²⁸

1.2.4.1 Síntesis de amidas mediante reacción de acoplamiento con carboiimidas.

Balboni²⁹ *et al.* realizaron la síntesis de la amida **1** (Esquema 1) mediante la siguiente metodología: Dichos autores mezclaron *ter*-butiloxicarbonil (Boc)- Gly-OH con *o*-fenilendiamina y obtuvieron como crudo de reacción a la monoamida **1**. La amida **1** es fácilmente transformada al derivado heteroaromático por ciclación y deshidratación con ácido acético a 65 °C. Después, se llevó a cabo la desprotección del nitrógeno piperamidínico con ácido trifluoracético (TFA). Como se puede observar, en este proceso se utilizaron varios pasos en donde fue necesario proteger y desproteger las aminas primarias y secundarias. En el último paso de la síntesis se llevó a cabo la condensación con Boc-Ti-OH y Boc-Dmt-OH utilizando 1-etil-3[3'-dimetilaminopropil]carboiimida (WSC)7/1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol(HOBt) (Esquema 1).

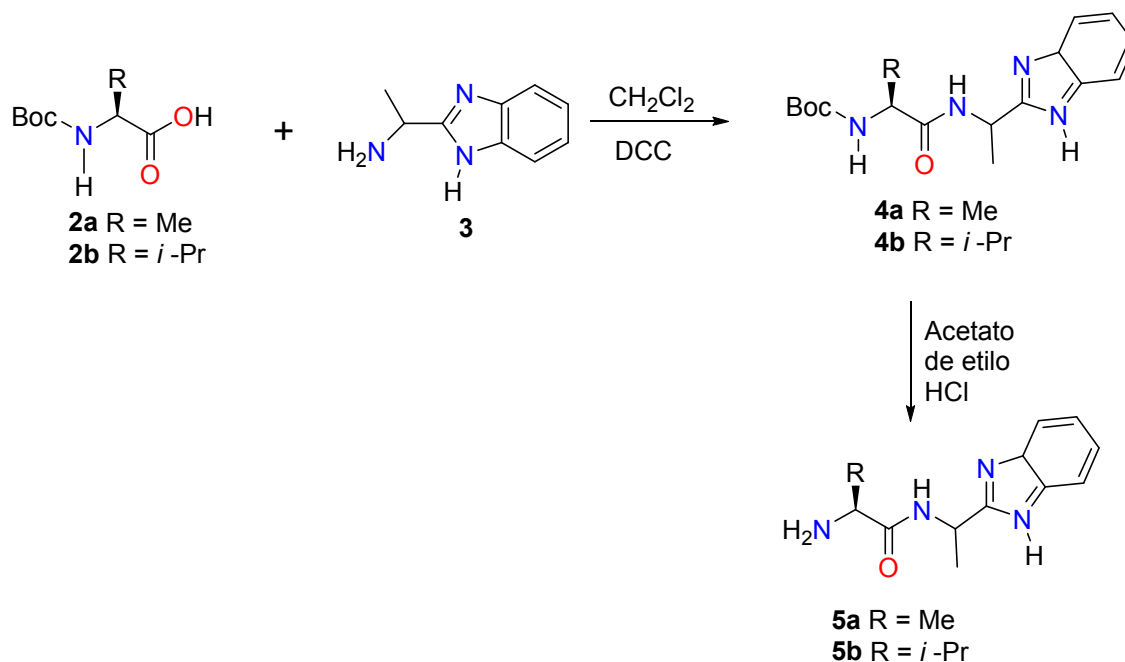


Esquema 1

1.2.4.2 Síntesis mediante protección del aminoácido con butoxicarbonilo (Boc).

Li³⁰ *et al.* reportaron la síntesis de aminoácidos modificados con bencimidazoles mediante la protección del aminoácido con Boc, en dos pasos:

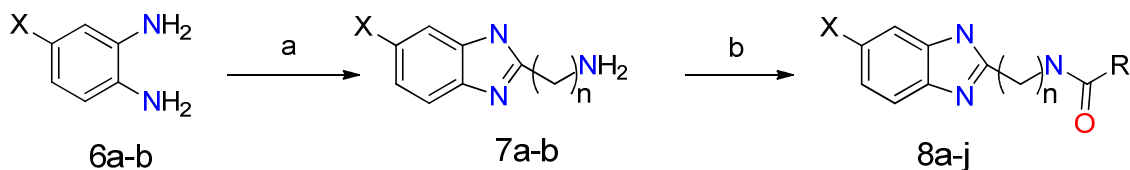
1. Se lleva a cabo la *N*-protección de aminoácidos **2a-2c** mediante el procedimiento estándar del aminoácido con Boc₂O.
2. El aminoácido protegido con Boc es acoplado al bencimidazol **3**, utilizando 1,3-diciclohexil-carboiimida (DCC) para dar como producto los compuestos **4a-4b**. Posteriormente, el grupo Boc fue removido fácilmente por la adición de HCl (Esquema 2).



Esquema 2

Por otra parte, Elshihawy³¹ *et al.* reportaron la síntesis de los compuestos **8a-j** mediante la siguiente metodología: el procedimiento de Philips fue adaptado a la

síntesis de derivados de bencimidazoles vía reacción de condensación de *o*-feniendiamina **6a-b** y L-aminoácido en presencia de una solución de HCl 5.5 N.³² Después, la acetilación o benzoilación de la amidas **7a-d** se realizó utilizando ácido acético anhidro o cloruro de benzoilo, respectivamente y se obtuvieron los compuestos **8a-j** (Esquema 3).



Donde:

X = H, NO₂

n = 1, 2

R = CH₃, Ph, (4-NO₂)Ph

Condiciones de reacción:

a = L-aminoácidos, HCl 5.5 M, 5 h de reflujo.

b = RCOCl, TEA, THF, 3 h de reflujo.

Esquema 3

1.2.5 Aplicaciones de las amidas derivadas del 2AMBZ.

En la literatura esta reportado que el compuesto **1** presenta actividad como opioide.²⁹ Mientras que los compuestos **5a-5b** al hacerse reaccionar con [RuCl₂(*p*-cumeno)] se obtienen complejos con propiedades catalíticas. Estos compuestos tienen la capacidad de catalizar la hidrogenación de cetonas aromáticas.³⁰

Así mismo, se ha reportado que las amidas **1**, **2** y péptidos como [[[N-[5(S)-[[2-(tiofenoximetoxi)benzoil]amino]-6-ciclohexil-3(R),4(R)-dihidroxi-2(R)-

isopropilhexanoil]-L-soleucil]amino]metil]bencimidazol presentan actividad antiviral mediante la desactivación de la proteasa del VIH-1.³³

Como se ha mostrado en los antecedentes, las amidas derivadas del 2AMBZ tienen posibles aplicaciones biológicas. Así mismo, pueden ser utilizadas como excelentes agentes coordinantes y formar complejos de coordinación con propiedades químicas útiles. Sin embargo, los métodos de síntesis de estos compuestos son complejos y requieren de varias etapas con la comitente disminución en los rendimientos de reacción.

Por otra parte, las amidas **1-3** que se sintetizaron en el presente trabajo de tesis presentan propiedades estructurales interesantes. Por ejemplo, tienen varios centros coordinantes ricos en electrones y protones lábiles. Esto da lugar a la formación de especies químicas capaces de formar estructuras supramoleculares. La obtención y estabilización de las amidas y sus estructuras supramoleculares está en función de la formación de los respectivos aniones. En este punto, la naturaleza de los contra-iones puede influir en la geometría de la amida y la estructura supramolecular que dichos compuestos puedan formar.

Por estas razones, en el presente capítulo nos propusimos sintetizar mediante métodos sencillos y eficientes una serie de amidas derivadas del 2AMBZ. Además, estudiamos la influencia del contra-ion en la geometría de dichas amidas.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo general

Sintetizar los cloruros, nitratos y tetraclorozincatos derivados de 2-[[2-amonioalquiloil]amino]metil]-1*H*-bencimidazol **1-9**, y realizar los estudios estructurales en el estado sólido y disolución utilizando técnicas espectroscópicas y de difracción de rayos-X de monocristal.

1.3.2 Objetivos particulares

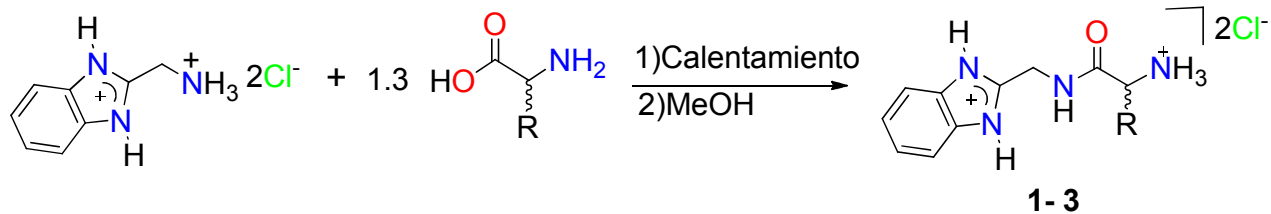
1. Obtener mediante reacciones de condensación una serie de amidas **1-3** derivadas de α -aminoácidos y 2-(aminometil)bencimidazol.
2. Obtener los aniones nitrato y tetraclorozincato derivados de las amidas **1-3** mediante la reacción de las amidas con $ZnCl_2$ y HNO_3 .
3. Realizar los estudios estructurales de todos los compuestos sintetizados, mediante Análisis Elemental, Difracción de Rayos-X, Espectrometría de masas, Infrarrojo y RMN de 1H y ^{13}C .

1.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.4.1 Síntesis de las Amidas 1-3.

Se realizó la síntesis de las amidas **1-3** de acuerdo a la metodología reportada por Falcón³⁴ con algunas modificaciones en la purificación de los compuestos. La reacción de condensación del α -aminoácido (glicina, L -alanina, dl -alanina, y L -fenilalanina) con el clorhidrato del 2AMBZ (en relación estequiométrica 1:1.3) utilizando calentamiento por 10 horas. A diferencia del método de Falcón los crudos de reacción para **1** y **3** fueron tratados de la siguiente manera: El compuesto **1** fue disuelto en metanol y tratado con celite, mientras que el compuesto **3** se recupera de la disolución en agua (Esquema 4).

La difracción de rayos-X se describirá más adelante; sin embargo, es importante señalar que esta técnica mostró que los productos obtenidos derivados de los aminoácidos ópticamente activos fueron mezclas racémicas. Este resultado fue corroborado con la determinación de la rotación óptica. Indicando que la temperatura produce la epimerización del centro estereogénico.



Donde:

1 R = H

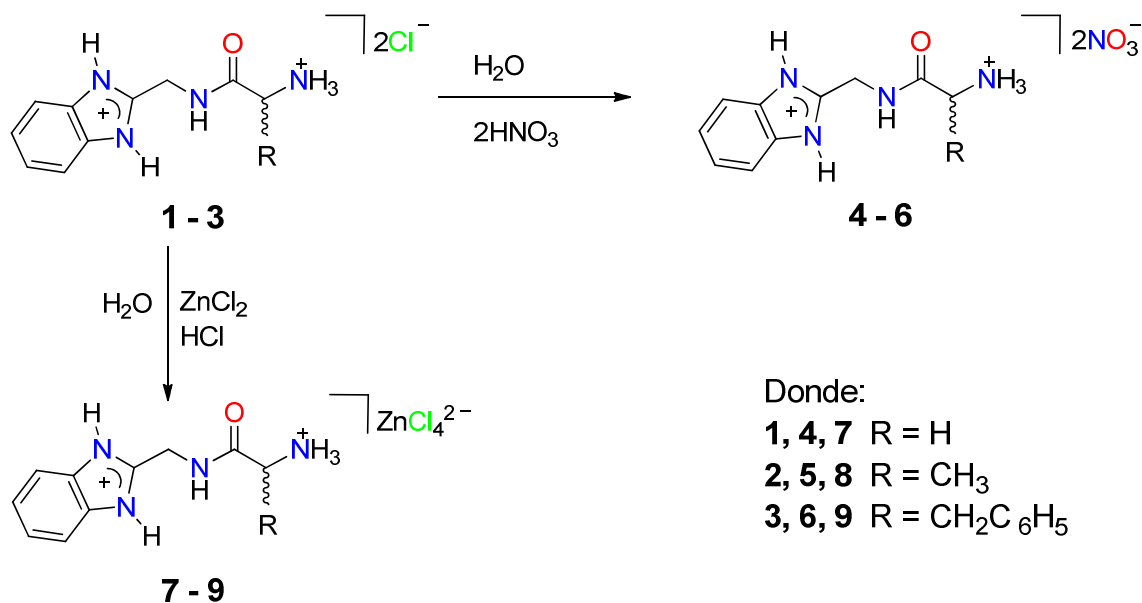
2 R = CH₃

3 R = CH₂C₆H₅

Esquema 4

1.4.2 Síntesis de los nitratos y tetraclorozincatos de las amidas 4-9.

La síntesis de nitratos y tetraclorozincatos de las amidas **4-9** se realizó por intercambio del contraión. La adición de dos equivalentes de HNO₃ concentrado a los compuestos **1-3** y la agitación durante 1 hora y posterior evaporación lenta del disolvente produjo los NO₃⁻ de las amidas **4-6**. Por otra parte, la síntesis de los tetraclorozincato de las amidas **7-9** se realizó a partir de los compuestos **1-3** con soluciones molares de ZnCl₂. Las disoluciones se ajustaron con HCl concentrado hasta pH cercano a uno. La mezcla se dejó en agitación durante una hora y al evaporar el disolvente lentamente se obtuvieron sólidos de color beige que correspondieron a los compuestos **7-9** (Esquema 5).

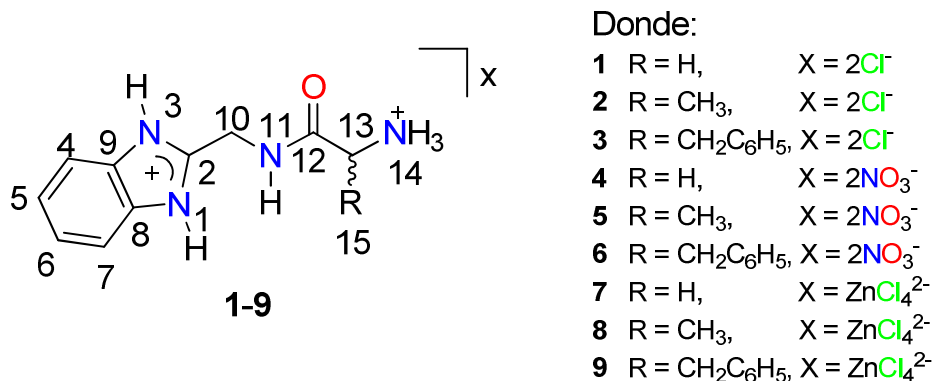


Esquema 5

1.4.3 Estudio estructural de la amidas 1-9.

1.4.3.1 RMN de ¹H y ¹³C.

Los estudios de RMN muestran que las interacciones por puente de hidrógeno de las amidas con los contra-iones influyen en la conformación de estas moléculas. En la tabla 1 se muestran los desplazamientos químicos de RMN de ¹H de las amidas **1-9** en donde se puede observar que la naturaleza del contra-ion no influye en el desplazamiento químico del anillo bencimidazólico. En todos los casos la frecuencia de resonancia de los protones aromáticos se encuentra en $\delta = 7.76$ - 7.81 (C4-H y C7-H) y 7.52 - 7.56 (C5-H y C6-H).



Esquema 6

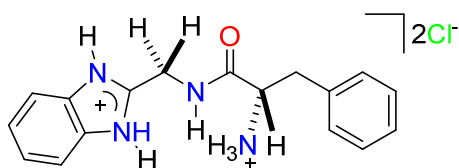
Tabla 1. Desplazamientos de RMN de ¹H de los compuestos **1-9** en DMSO-d₆.

	N1-H	C4-H C7-H	C5-H C6-H	C10-H	N11-H	C13-H	C15-H
1	8.30	7.77	7.52	4.87	9.53	3.79	-
2	8.57	7.78	7.52	4.87	9.77	4.08	1.45
3	8.69	7.79	7.53	4.80	9.82	4.23	3.14
4	8.20	7.78	7.54	4.86	9.43	3.76	-
5	8.25	7.78	7.54	4.82	9.47	4.00	1.44
6	8.30	7.81	7.56	4.78	9.51	4.13	3.08
7	8.20	7.79	7.53	4.86	9.41	3.76	-
8	8.26	7.76	7.52	4.81	9.43	4.03	1.44
9	8.50	7.80	7.56	4.79	9.69	4.19	3.10

Por otra parte, en las amidas con centros estereogénicos, los hidrógenos (C10-Ha y C10-Hb) del grupo metileno son diastereotópicos y aparecen en la RMN de ¹H como sistemas AB ($\delta = 4.78-4.87$). Así mismo, la señal se encuentra acoplada con el N11-H de la amida y por lo tanto el sistema AB se desdobra (en el espectro se ven las señales como doble de triples) [Figura 7]. Al comparar los desplazamientos químicos de C10-H en las amidas **1-9** se puede observar que no hay diferencias significativas entre ellos ($\Delta\delta = 0.09$). Esto indica que la fuerza de la interacción de los contra-iones con las amidas es semejante en todos los casos. En el caso de

las amidas derivadas de la fenilalanina (**3**, **6** y **9**) el contra-ion desempeña un rol relevante en la conformación de la molécula. Cuando se intercambia el ion Cl^- por el NO_3^- se observa una variación apreciable en la forma de la señal (Figura 7). Sin embargo, las constantes de acoplamiento geminales en las amidas **3** y **6** son similares ($^2J_{\text{H}_{10\text{a}}-\text{H}_{10\text{b}}} = -17.0 \text{ Hz}$). Esto indica que la isomería del grupo amida es la misma en ambos casos. Se sabe que el tamaño de las constantes de acoplamiento geminales puede depender de la naturaleza de los átomos alfa al átomo de carbono ($\text{X-CH}_2\text{-Y}$).³⁵ Cuando el sustituyente es una amida, la isomería de éste grupo contribuye a el valor de la constante geminal. Así, el tamaño de las constantes $^2J_{\text{H}_{10\text{a}}-\text{H}_{10\text{b}}}$ muestra que los grupos amida de los compuestos **3**, **6** y **9** tienen isomería *Z*.

Los hidrógenos C10-H en **6** son diastereotópicos. No obstante, los desplazamientos químicos de C10-Ha y C10-Hb en **6** son semejantes ($\delta = 3.77$) para C10-Ha y ($\delta = 3.76$) para C10-Hb.³⁶ Indicando que la molécula adquiere una conformación tal que C10-Ha y C10-Hb tienen ambientes químicos similares. Así, la presencia del ion nitrato influye en la conformación de la amida derivada de la fenilalanina. La rotación libre de los enlaces C10-N11 y C12-C13 puede dar lugar a una serie de confórmeros de baja energía cuando **6** se encuentra en solución. Sin embargo, los espectros de RMN indican que en DMSO-d_6 el confórmero de menor energía es aquel en donde los átomos C10-Ha y C10-Hb posiblemente se localizan en la posición anti-periplanar respecto al grupo amonio y C13-H (Esquema 7). Así, el contra-ion puede interactuar con la amida (mediante puentes de hidrógeno) e influir en el proceso conformacional de estos compuestos.



Esquema 7

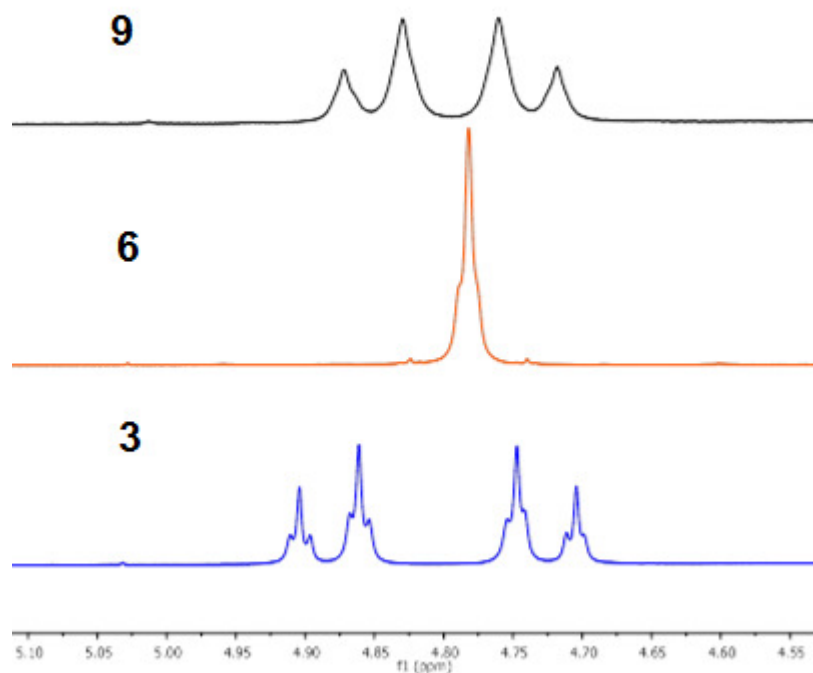


Figura 7. Espectros de RMN de ^1H de C10-H de los compuestos **3**, **6** y **9** en DMSO- d_6 .

Sin embargo, este fenómeno no se hace evidente en la amida **5**. Este compuesto es obtenido a partir de la α -alanina y demuestra que la presencia del grupo sustituyente tiene un rol relevante en el equilibrio conformacional de los derivados de los aminoácidos. El compuesto **6** tiene un grupo bencilo como sustituyente el cual puede girar libremente y dar lugar a conformeros en donde el grupo fenilo puede interaccionar de forma intramolecular con el resto de la molécula. Así, la naturaleza del contra-ion podría restringir (o promocionar) dichas interacciones intramoleculares.

La presencia del contra-ion no modifica la resonancia de los hidrógenos metínicos C13-H. Sin embargo, la naturaleza del contra-ion si afecta al desplazamiento químico de los hidrógenos de la amida C11-H (Tabla 1). Es probable que esto se deba a la existencia de interacciones de puente de hidrógeno entre C11-H y el contra-ion respectivo. En todos los casos, C11-H se encuentra desplazado hacia

frecuencias más altas cuando el contra-ion es Cl^- . Este hecho indica que los iones cloruro tienen una interacción por puente de hidrógeno menos fuerte con C11-H que los iones NO_3^- y ZnCl_4^{2-} . Por lo tanto, es probable que la presencia de los iones cloruro no restringen los movimientos conformacionales de las amidas **1-3** y determinen su conformación.

A continuación se muestra en la siguiente gráfica la tendencia casi lineal que presentan las amidas con los diferentes contra-iones (figura 8).

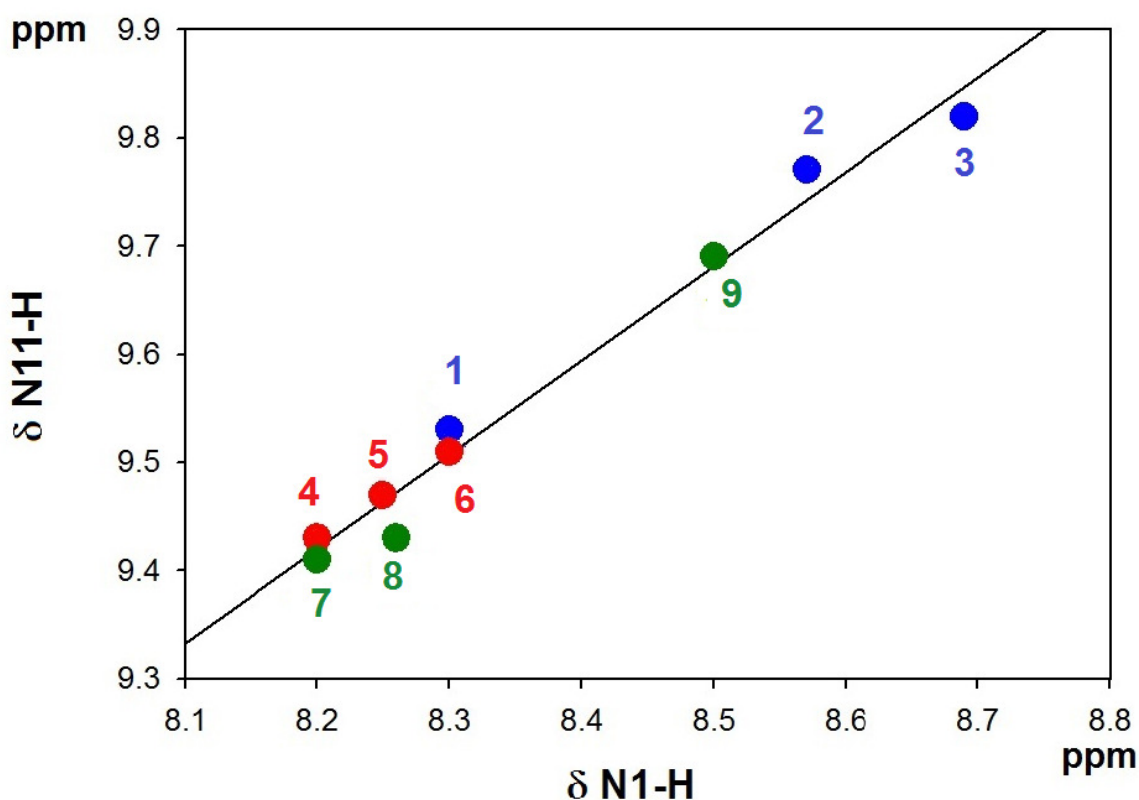


Figura 8. Desplazamiento químico (en ppm) de N11-H vs N1-H. En azul las sales de Cl^- , en rojo las sales de NO_3^- y en verde las sales de ZnCl_4^{2-} .

En la gráfica de la figura 8 se puede observar que el sustituyente R tiene un papel relevante en las interacciones de las amidas y el contra-ion. En consecuencia, las RMN de N1-H y N11-H se desplazan hacia frecuencias altas cuando R es voluminoso. Este hecho sugiere que las interacciones de enlace de hidrógeno N-H...X son fuertes en las amidas derivadas de la fenilalanina (**3**, **6** y **9**). Por otra

parte la RMN de N-H mostraron mayores diferencias de desplazamiento químico cuando está como contra-ion el Cl⁻ **1-3**; sin embargo, cuando el contra-ion es NO₃⁻ estas diferencias son pequeñas **4-6**. Esto parece indicar que el ion nitrato interacciona del mismo modo con las tres amidas independientemente del grupo sustituyente R.

En la RMN de ¹³C no se observan las posibles interacciones de los compuestos **1-9** con sus respectivos contra-iones (Tabla 2). Por ejemplo, el desplazamiento químico del carbonilo C12 es semejante en todos los casos ($\delta = 167.8 - 171.4$). Esto confirma que el grupo amida en los compuestos **1-9** presenta la misma isomería Z. Así mismo, la resonancia de los carbonos C2 no se modifica con el cambio de contra-ion ($\delta = 150.0 - 151.8$) y corrobora que los anillos imidazólicos tienen ambientes químicos similares en estas amidas.

Tabla 2. Desplazamientos de RMN de ¹³C de los compuestos **1-9** en DMSO-d₆.

	C2	C4	C5	C8	C10	C12	C13	C15
		C7	C6	C9				
1	151.7	114.2	126.2	131.1	35.9	167.9	40.7	-
2	151.3	114.0	125.9	130.8	35.6	170.8	48.5	16.5
3	150.9	114.0	125.9	134.9	35.4	169.4	53.8	36.3
4	151.8	114.2	126.2	131.0	35.8	167.8		-
5	151.3	114.2	126.1	131.1	35.9	171.0	48.6	16.8
6	150.8	114.2	126.0	134.7	35.4	169.4	53.6	36.7
7	151.8	114.2	126.0	131.1	35.8	167.8	40.5	-
8	151.7	114.5	126.6	131.3	36.2	171.4	49.0	17.2
9	150.0	114.0	126.1	134.8	35.4	169.4	53.7	36.5

1.4.3.2 Espectroscopía en el IR de los compuestos 1-9.

Los espectros de IR de los compuestos **1-9** se obtuvieron en el intervalo de 4000-370 cm^{-1} . A continuación se muestran los modos de vibración de los enlaces característicos para estos compuestos (Tabla 3).

Tabla 3. Absorción en el infrarrojo (cm^{-1}) para los compuestos **1-9**.

Compuesto	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ν (N-H) amida	葦	3380	3345	3365	3358	3299	3529	3575	3503
ν (N-H) NH_3^+	3069	3062	3040	3062	3062	3066	3065	3062	3066
ν_{as} (CH_2)	2944	2934	2921	2954	2934	2927	2944	2934	2930
ν_{s} (CH_2)	2845	2868	2828	2868	2868	2888	2878	2865	2888
ν (C=O) Banda I de amida.	1677	1697	1691	1694	1687	1697	1677	1671	1697
δ (N-H) Banda II de amida.	1569	1562	1572	1562	1572	1572	1536	1556	1552
ν (N-O) NO_3^-			1546		1546	1549			1529
				1385	1388	1390			
				1332	1309	1312			
ν_{as} (C-N) amida	1269	1259	1260	1250	1259	1247	1250	1256	1253
ω (N-H) amida	743	761	753	753	763	760	756	763	753
ω (CH_2)	717	676	700	-	-	707	-	-	710

Las bandas de vibración de tensión del grupo N-H de la amida se encuentran a frecuencias de 3299-3380 cm^{-1} cuando el contraion es Cl^- o NO_3^- . Pero, la presencia del ZnCl_4^{2-} ocasiona que dichas vibraciones se desplacen hacia frecuencias altas (3503-3529 cm^{-1}). Este hecho sugiere que los contraiones presentan interacciones por puente de hidrógeno más fuerte con los cloruros o nitratos. La vibración de tensión del grupo carbonilo se encuentra en el intervalo de 1671-1697 cm^{-1} lo que indica que el enlace C=O tiene mayor carácter doble. La banda de absorción del enlace C-N se encuentran en el intervalo de 1247-1269 cm^{-1} , lo cual sugiere que hay un enlace sencillo C-N. Asimismo cuando está como

contraión el NO_3^- se observan las bandas características para el enlace N-O, las cuales se localizan en el intervalo de 1309-1390 cm^{-1} .

1.4.3.3 Difracción de rayos-X.

La difracción de rayos-X de **1,2** y **6-9** fue obtenida. Como se puede observar el compuesto **6** fue la única amida que cristalizó con dos nitratos como contra-iones. Esto posiblemente se debe a que el grupo nitrato no presenta interacciones por puente de hidrógeno fuertes y la formación de estructuras supramoleculares estables está restringida. Sin embargo, esta amida derivada de la fenilalanina **6** favorece la presencia de interacción π - π que tienden a estabilizar a las estructuras cristalinas.

Por otra parte, los aniones tetraclorozincato (ZnCl_4^{2-}) favorecen la presencia de interacciones intermoleculares, y en el caso de la amida **7** intramoleculares. Sin embargo, para obtener los cristales de la amida **9** fue necesario agregar unas cuantas gotas de DMSO a una mezcla concentrada de la amida en metanol. La difracción de rayos-X mostró la presencia de las moléculas de DMSO y por lo tanto se deduce que el DMSO estabiliza las interacciones supramoleculares (Figura 9 y 10).

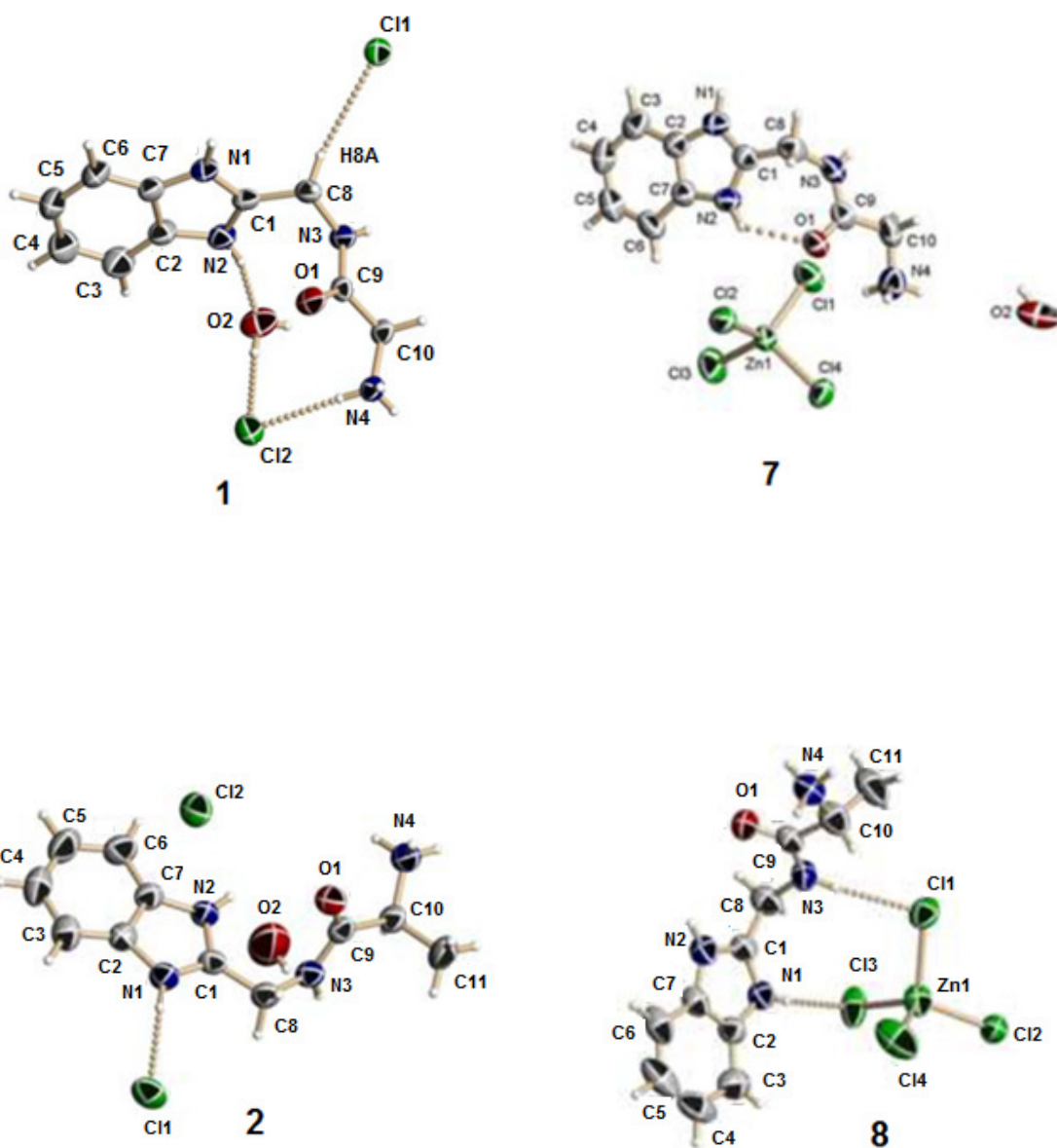
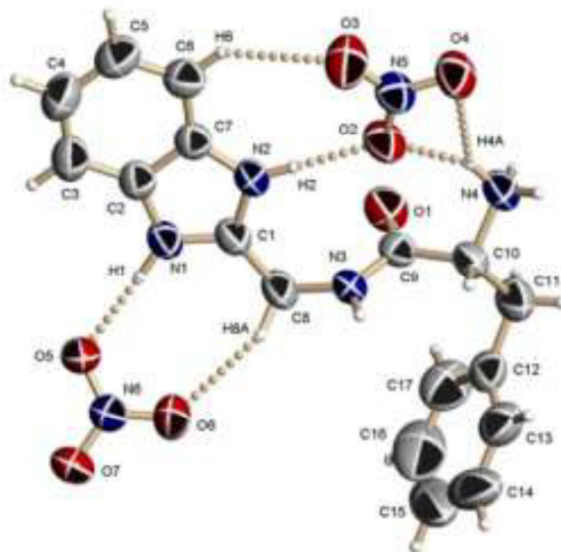
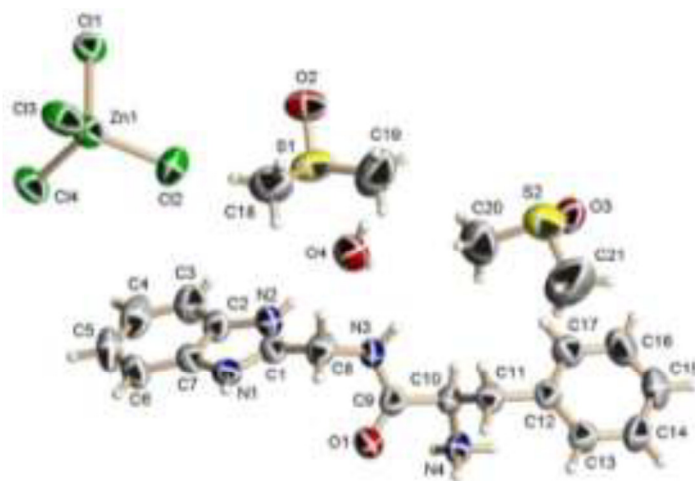


Figura 9. Diagrama Ortep de los compuestos 1-2 y 7 - 8. Las elipsoides son dibujadas con un 50 % de probabilidad y los átomos de H se muestran como esferas de radio arbitrario.



6



9

Figura 10. Diagrama Ortep de los compuestos **6** y **9**. Las elipsoides son dibujadas con un 50 % de probabilidad y los átomos de H se muestran como esferas de radio arbitrario.

Los datos cristalográficos más relevantes de los amido-bencimidazoles diprotonados **1-2** y **6-9** se muestran en la Tabla 4. Una selección de los parámetros geométricos de estos compuestos se encuentra en la Tabla 7. Así mismo, la geometría de los enlaces de hidrógeno que presentan estas amidas se exhiben en la Tabla 5.

En la tabla 4 se puede observar que el grupo espacial para los compuestos **2**, **8** y **9** corresponde a sistemas con centro de inversión. Esto confirma que en el proceso de síntesis de las amidas sucede la epimerización del centro estereogénico y en la celda cristalina está presente la mezcla racémica. Así mismo, la tabla 5 muestra que las distancias de los enlaces $N_{sp^2}-C_{sp^2}$, $N_{sp^3}-C_{sp^3}$, $C_{sp^2}-O_{sp^2}$ se encuentra en un intervalo de distancias de enlace observadas en estructuras análogas.³⁷

Tabla 4. Datos cristalográficos para los compuestos **1-2, 6-9.**

Datos del cristal	1	2	6	7	8	9
Fórmula	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₂	C ₁₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₂	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₇	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₄ N ₄ O ₂ Zn	C ₂₂ H ₃₂ Cl ₈ N ₈ O ₂ ZN ₂	C ₄₂ H ₆₈ Cl ₈ N ₈ O ₈ S ₄ Zn ₂
PM (g mol ⁻¹)	295.17	309.19	420.39	431.44	854.90	1355.62
Grupo Espacial	P 2(1)/c	P -1	I 2/a	P 2(1)/c	P -1	P -1
Temp. (K)	293(2)	571(2)	571(2)	571(2)	571(2)	293(2)
<i>a</i> (Å)	4.65200(10)	8.1551(5)	18.7183(7)	7.20131(17)	8.2337(4)	8.2263(16)
<i>b</i> (Å)	31.8432(12)	8.7735(5)	10.0588(3)	14.2776(3)	8.3179(4)	11.996(2)
<i>c</i> (Å)	9.6121(3)	10.5823(6)	21.5469(8)	16.6090(4)	13.7957(8)	16.785(3)
α (°)	90	97.180(5)	90	90	80.234(5)	87.56(3)
β (°)	95.306(3)	90.987(5)	101.662(4)	92.6532(19)	82.890(4)	86.84(3)
γ (°)	90	92.728(5)	90	90	69.195(5)	70.08(3)
<i>V</i> (Å ³)	1417.78(8)	750.16(7)	3973.2(2)	1705.86(7)	868.35(8)	1554.5(5)
<i>Z</i>	4	2	8	4	1	1
μ (mm ⁻¹)	0.458	0.436	0.111	2.073	2.031	1.300
ρ_{calc} (g cm ⁻³)	1.383	1.369	1.406	1.680	1.635	1.448
No. Col. Refl.	31809	7402	19103	37901	8356	35119
No. Ind. Refl. (<i>R</i> _{int})	2496(0.0299)	2638 (0.0243)	3498(0.0216)	2997(0.0275)	3029(0.0534)	5444(0.0536)
No. Obs. Refl.[b]	2496	2638	3498	2997	3029	5444
No. Variables	195	205	295	225	215	361
<i>R</i>	0.0362	0.0356	0.0390	0.0270	0.0445	0.0742
<i>R</i> _w	0.0834	0.0909	0.1077	0.0685	0.0941	0.2341

Por otra parte, los ángulos diedros O1-C9-C10-N4 (de 7 a 47°) y N3-C8-C1-N2 (de 8 a 85°) muestran que los compuestos **1-2**, **6-9** adquieren conformaciones tales que los nitrógenos N2 y N4 están orientados hacia el oxígeno carbonílico. Esto sugiere la posible presencia de interacciones estabilizantes entre los nitrógenos del bencimidazol y el amonio con el oxígeno carbonílico. Sin embargo, solamente en el compuesto **7** está presente una interacción intramolecular por puente de hidrógeno N2-H2•••O1. La presencia de los aniones y del disolvente en la estructura cristalina juega un papel en la conformación que adquieren estas moléculas. La magnitud de dichos ángulos de torsión está modulada por las interacciones cooperativas de los enlaces de hidrógeno entre los amido-bencimidazoles diprotonados con los diferentes aniones (Cl⁻, NO₃⁻, ZnCl₄²⁻) y/o moléculas de disolvente (agua, dimetilsulfóxido).

Tabla 5. Longitudes de enlace [Å], ángulos de enlace [°] y ángulos de torsión [°] de las amidas **1-2** y **6-9**.

Compuesto	1	2	6	7	8	9
Longitudes de enlace						
N1-C1	1.333(3)	1.322(2)	1.326(2)	1.320(3)	1.320(5)	1.328(7)
N2-C1	1.323(3)	1.326(2)	1.328(2)	1.333(3)	1.327(5)	1.316(8)
C9-N3	1.336(3)	1.332(3)	1.336(2)	1.327(4)	1.328(5)	1.351(7)
O1-C9	1.218(2)	1.228(2)	1.2162(19)	1.221(3)	1.221(5)	1.208(7)
C10-N4	1.469(3)	1.480(3)	1.487(2)	1.463(4)	1.496(6)	1.478(7)
Ángulos de enlace						
N2-C1-N1	108.85(18)	108.81(17)	109.16(15)	108.9(2)	108.5(4)	109.9(5)
N3-C8-C1	112.39(17)	113.11(16)	113.80(14)	113.5(2)	111.8(4)	113.9(5)
N3-C9-C10	115.48(16)	115.56(18)	115.15(14)	116.4(2)	114.5(4)	114.6(5)
Ángulos de torsión						
N3-C8-C1-N2	-12.2(3)	-8.0(3)	21.7(3)	-56.5(4)	84.9(6)	-43.6(8)
O1-C9-C10-N4	7.7(3)	-29.9(3)	47.4(2)	-14.9(4)	14.0(6)	25.2(7)

1.4.3.3.1 Estructuras supramoleculares en los compuestos 1-2, 6-9.

Al comparar los parámetros geométricos en las estructuras cristalinas de los compuestos **1-2**, **6-9** se observa que estos sistemas presentan interacciones por puente de hidrógeno de fuerza moderada y débil (ver Tabla 6).

Tabla 6. Propiedades de los enlaces de hidrógeno.³⁸

Interacción	Fuerte	Moderado	Débil
	Muy covalente	Muy electrostático	Electrostático
Longitudes de enlace	D-H \approx H \cdots A	D-H<H \cdots A	D-H<<H \cdots A
H \cdots A (Å)	1.2 – 1.5	1.5- 2.2	2.2 – 3.2
D \cdots A (Å)	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	3.2 – 4.0
Ángulo de enlace (°)	175 - 180	130 -180	90 -150
Energía de enlace (kJ mol⁻¹)	58.6 – 209.3	16.74 – 62.79	< 16.74

1.4.3.3.1.1 Amida 1.

En el diagrama de empaquetamiento cristalino de la amida **1** se observa la formación de pseudociclos de doce miembros a través de los enlaces de hidrógeno N2-H2 \cdots O2, O2-H2A \cdots Cl2, N4-H4A \cdots Cl2 de serie gráfica **R₃²(12)**. Los pseudociclos de doce miembros a su vez se interconectan a través de las interacciones N1-H1 \cdots Cl1 y N4-H4C \cdots Cl1 generando pseudociclos de veinte miembros, de serie gráfica **R₁₀⁶(20)**, los cuales nuevamente forman un ciclo de ocho miembros por la conexión N4-H4B \cdots Cl1 [serie gráfica **R₄²(8)**] (Figura 11). Los ciclos de veinte y ocho miembros son centro-simétricos que se interconectan a través de interacciones del hidrógeno amídico con un carbonilo [N-H_a \cdots O=C] y la interacción de una molécula de agua con un ion cloruro [O2-H2B \cdots Cl2]. Estas interacciones generan una estructura “tubular” que corre a lo largo del eje *a* (Figura 12).

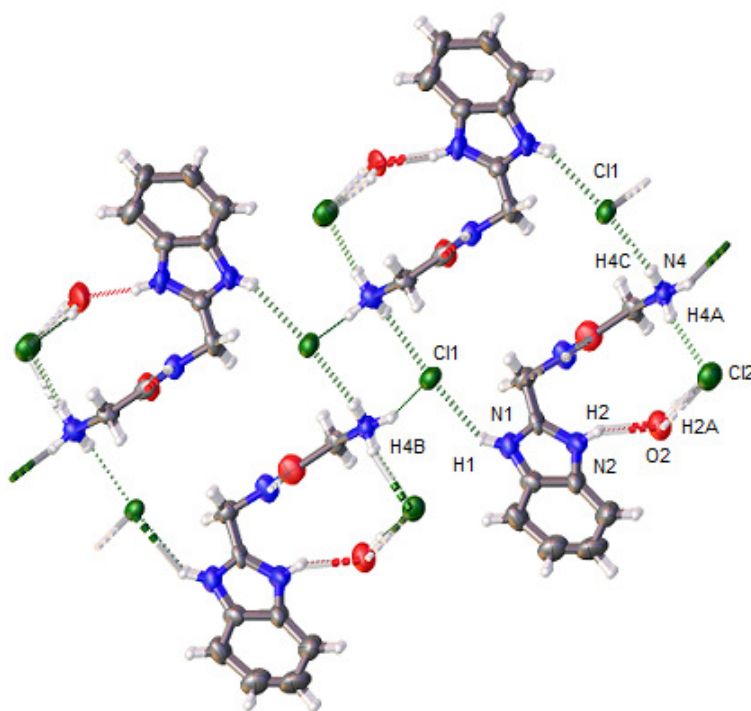


Figura 11. Estructuras pseudocíclicas de veinte $[R_{10}^6(20)]$, doce $[R_3^2(12)]$ y ocho $[R_4^2(8)]$ miembros en el empaquetamiento cristalino de la amida **1**.

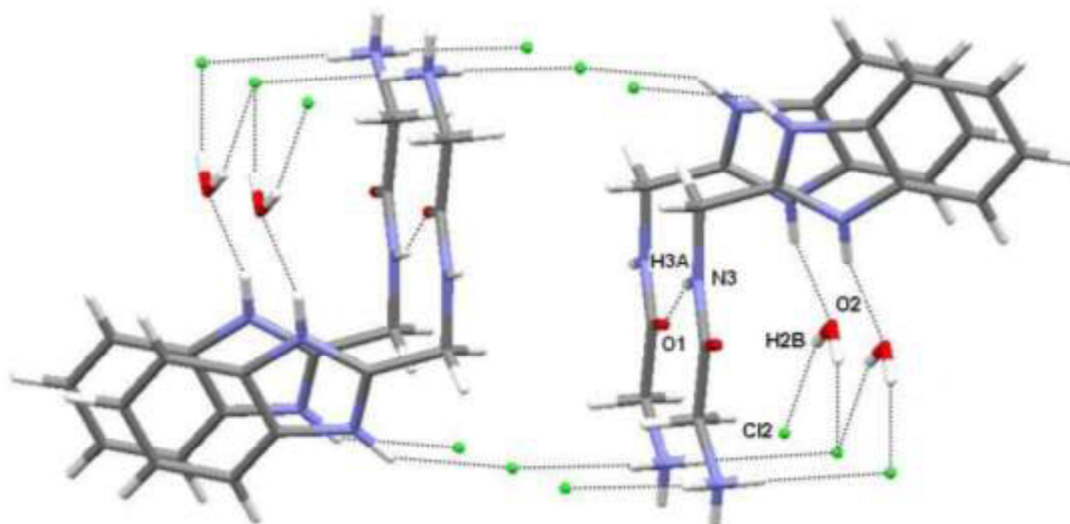


Figura 12. Estructura tubular generada por interacciones de enlace de hidrógeno de la amida **1**.

1.4.3.3.1.2 Amida 2

En el empaquetamiento cristalino del compuesto **2** el átomo de Cl1 es aceptor de tres átomos de hidrógeno, dos de ellos provienen de los hidrógenos imidazólicos (N1-H1•••Cl1•••H2-N2) y el tercero proviene del grupo amonio (N4-H4B•••Cl1). De esta manera se generan cadenas que corren a lo largo del eje *a*. Estas cadenas se interconectan a través de interacciones N4-H4C•••Cl2•••H2A-O2•••H3-C3 generando una estructura laminar entre los ejes *c*, *b* (Figura 13).

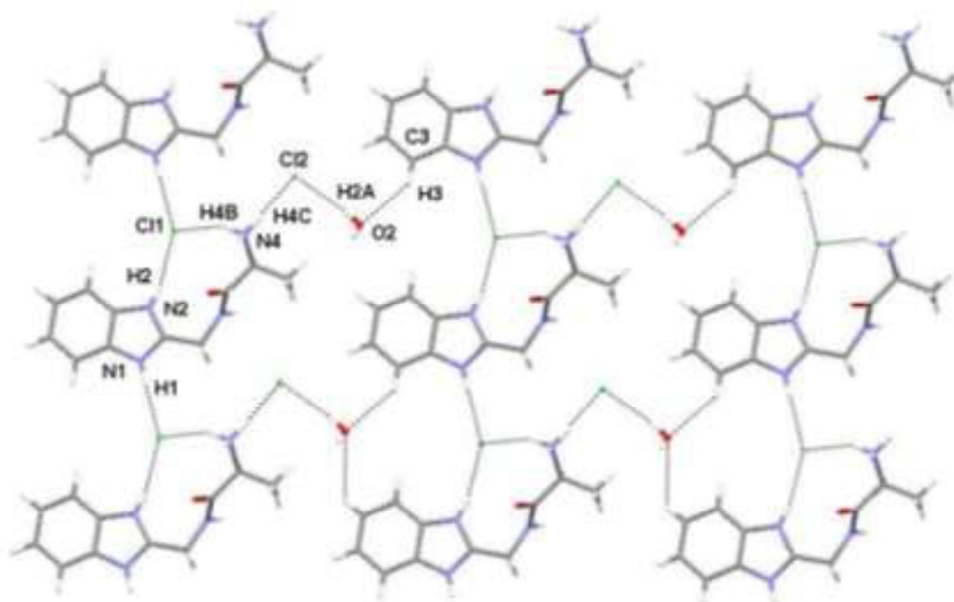


Figura 13. Estructura laminar de la amida **2**.

Por una de sus caras las láminas se interconectan a través de enlaces de hidrógeno entre el hidrógeno amídico y el átomo de Cl2 (N3-H3A•••Cl2) generando motivos cíclicos centro-simétricos de catorce miembros. Adicionalmente, por esta cara se observan interacciones π ••• π [con una distancia Cg•••Cg de 3.55 Å] entre los fragmentos bencimidazólicos (Figura 14).

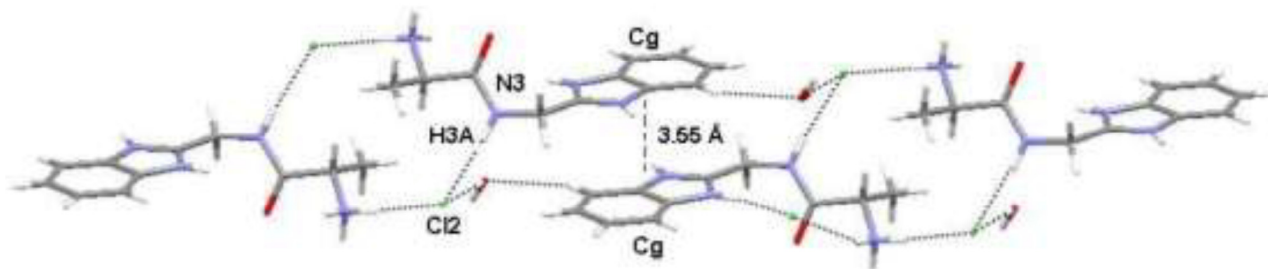


Figura 14. Interacciones $\pi\cdots\pi$ de los fragmentos bencimidazólicos.

Por la otra cara, las láminas se interconectan a través de enlaces de hidrógeno N4-H4A \cdots Cl1, N4-H4B \cdots O1 y una interacción débil C8-H8A \cdots O1 (Tabla 6) generando motivos centro-simétricos (Figura 15).

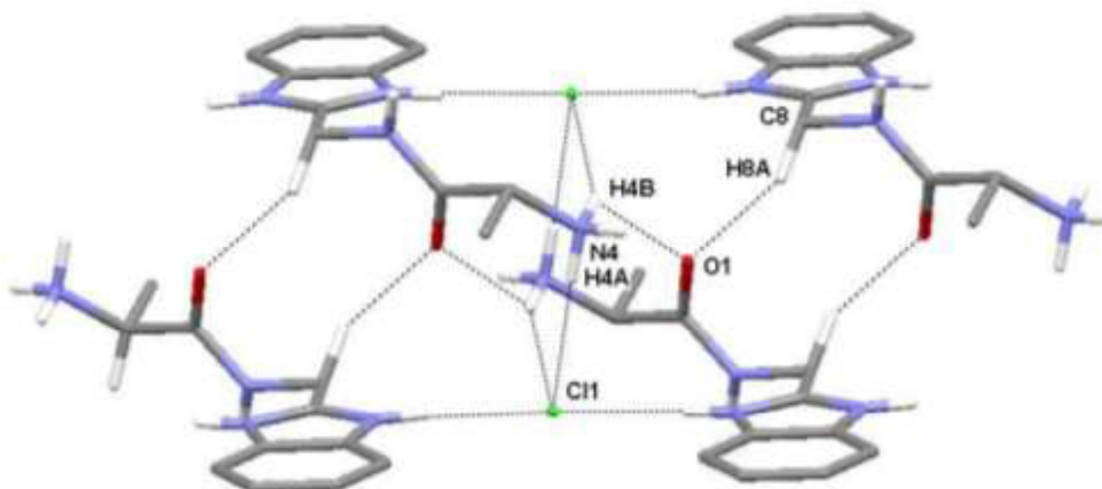


Figura 15. Motivos centro-simétricos de la amida 2.

1.4.3.3.1.3 Amida 6

En la unidad asimétrica del compuesto **6** se observan interacciones por enlace de hidrógeno intermolecular N1-H1 \cdots O6, C8-H8A \cdots O6, N2-H2 \cdots O2 y C6-H6 \cdots O3 que generan pseudociclos de ocho miembros [serie gráfica $R_2^2(8)$]. Así

mismo, las interacciones N2-H2•••O2, N4-H4A•••O2 dan lugar a pseudociclos de diez miembros [serie gráfica $R_2^1(10)$]. En el empaquetamiento cristalino de este compuesto se puede observar que dos unidades asimétricas se interconectan a través de interacciones $\pi\cdots\pi$ de los fragmentos bencimidazólicos. La distancia Cg...Cg es de 3.656 Å (Figura 16).

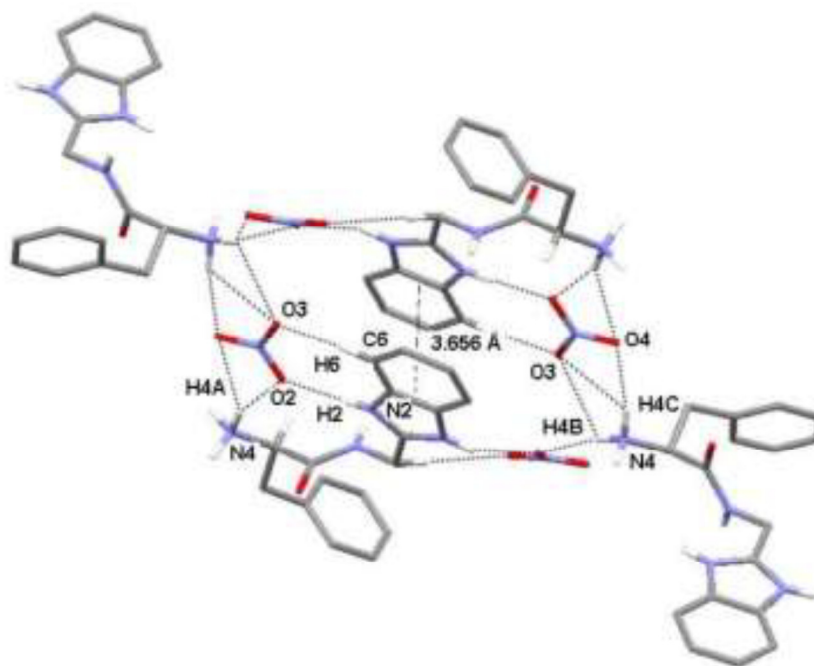


Figura 16. Empaquetamiento cristalino del compuesto **6**.

Adicionalmente el empaquetamiento cristalino se estabiliza a través de interacciones débiles C8-H8A•••O6 e interacciones de puente de hidrógeno bifurcado entre el hidrógeno amídico y los átomos de oxígeno O6 y O7 del grupo nitrato formado una estructura pseudocíclica de diez miembros de serie gráfica $R_2^2(10)$ (Figura 17).

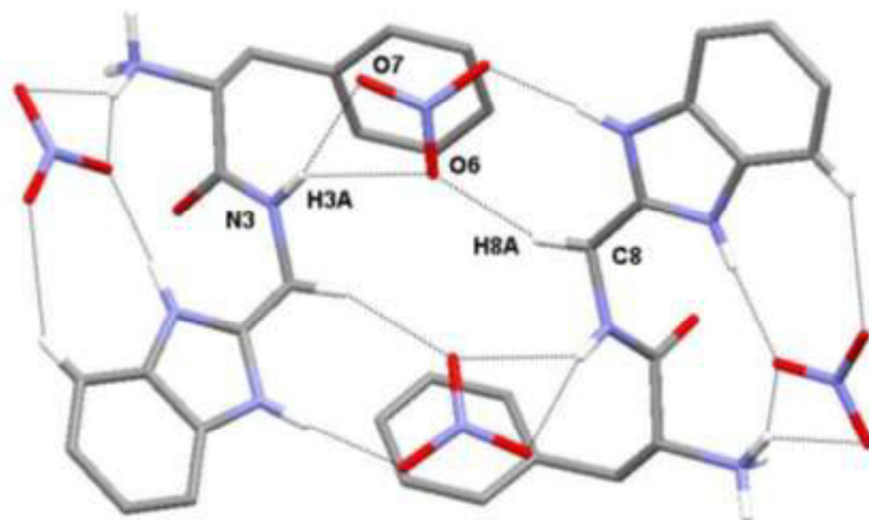


Figura 17. Empaquetamiento cristalino del compuesto 6.

1.4.3.3.1.4 Amida 7.

En la unidad asimétrica del compuesto 7 se observa la formación de un pseudociclo intramolecular que es generado por interacciones N-H...O (Figura 9). Así mismo, en el empaquetamiento cristalino, las interacciones N2-H2...Cl2, C3-H3...Cl1, N4-H4C...Cl1, y N4-H4A...O1 forman cadenas a lo largo del eje *b*. En la cadena se observan interacciones π ... π entre los fragmentos bencimidazólicos existiendo una distancia entre Cg...Cg de 3.555 Å (Figura 18). Además, las estructuras diméricas que se forman a lo largo de estas cadenas son centrosimétricas.

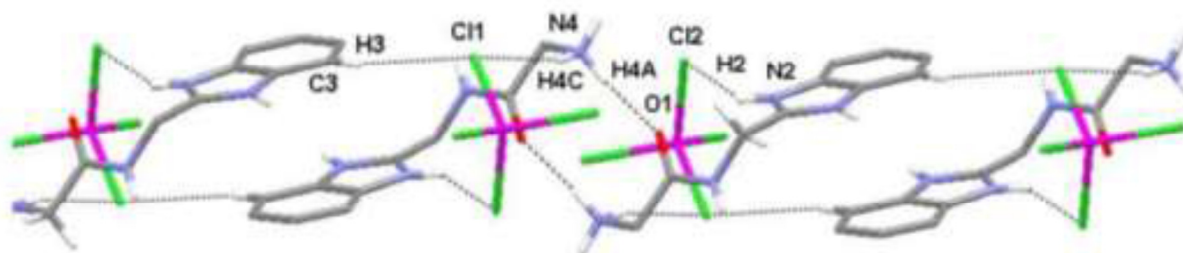


Figura 18. Empaquetamiento cristalino del compuesto 7.

1.4.3.3.1.5 Amida 8.

En la estructura cristalina del compuesto **8** se observa a la amida que mantiene interacciones puente de hidrógeno con el ion ZnCl_4^{2-} (Figura 9). Dichas interacciones $[\text{N1-H1}\cdots\text{Cl3}$ y $\text{N3-H3}\cdots\text{Cl1}]$ dan lugar a ciclos de nueve miembros.

En el empaquetamiento cristalino del compuesto **8** se observa que a través de interacciones de enlace de puente de hidrógeno entre los hidrógenos imidazólicos y el átomo de Cl4 se generan cadenas a lo largo del eje *b*. En estas cadenas también se observan la formación de enlaces de hidrógeno entre el átomo de Cl1 y los hidrógeno del grupo amonio y amidicos ($\text{N4-H4C}\cdots\text{Cl1}\cdots\text{H3A-N3}$) (Figura 19).

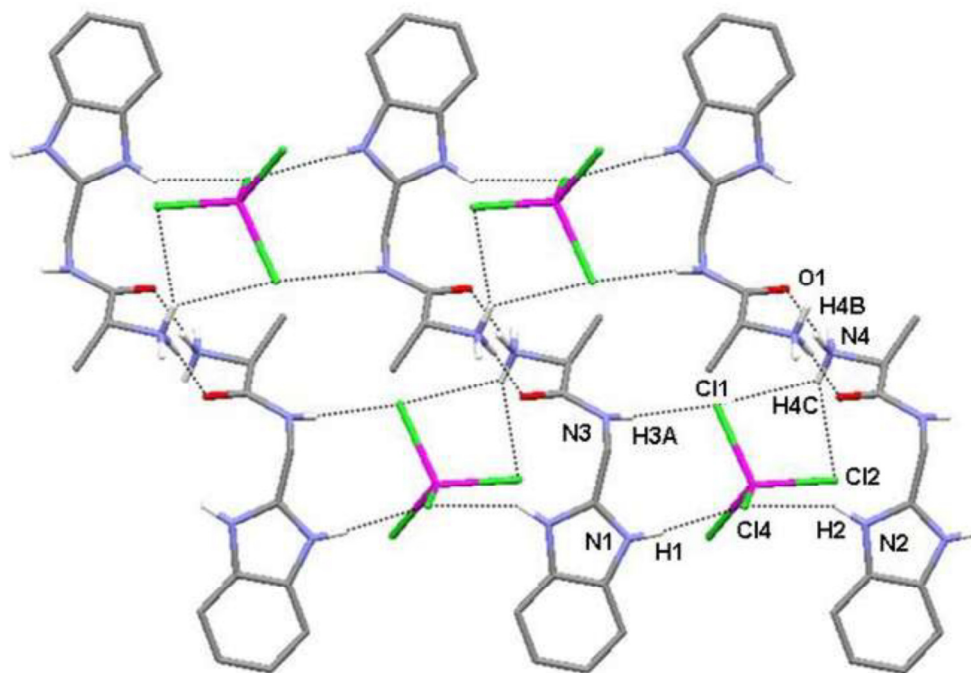


Figura 19. Empaquetamiento cristalino del compuesto **8**.

1.4.3.3.1.6 Amida 9.

La estructura cristalina del compuesto **9** involucra a dos moléculas de dimetilsulfóxido (S1 y S2). La molécula S1 interconecta a las moléculas de amida a través de las interacciones de los hidrógenos del grupo amonio con el oxígeno O3. Sin embargo, la molécula S2 presenta interacciones con los hidrógenos imidazólicos a través del átomo de oxígeno O2 (N1-H1•••O2). Así mismo, O2 tiene una interacción hipervalente con la densidad electrónica del anillo bencimidazólico. La distancia C1•••O2 es de 3.037 Å, la cual es menor a la suma de radios de van der Waals del carbono y oxígeno [3.22 Å] (Figura 20).



Figura 20. Empaquetamiento cristalino del compuesto **9**.

Tabla 7. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en los compuestos 1-2 y 6-9.

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría
Compuesto 1					
N1-H1...Cl1	0.859(18)	2.376(19)	3.138(2)	148.2(15)	1+x,y,z
N2-H2...O2	0.860(14)	1.839(15)	2.673(3)	163(2)	
O2-H2A...Cl2	0.819(19)	2.29(2)	3.107(2)	172(3)	
O2-H2B...Cl2	0.823(14)	2.385(17)	3.169(2)	159.6(16)	-1+x,y,z
N3-H3A...O1	0.860(4)	1.960(9)	2.796(2)	163.9(18)	-1+x,y,z
N4-H4A...Cl2	0.801(17)	2.326(15)	3.123(2)	173(3)	
N4-H4B...Cl1	0.800(15)	2.390(17)	3.1610(19)	162.1(16)	X,y,-1+z
N4-H4C...Cl1	0.80(2)	2.421(17)	3.193(2)	162(2)	1-x,1-y,1-z
C8-H8A...Cl1	0.97	2.79	3.705(2)	158	
Compuesto 2					
N1-H1...Cl1	0.859(8)	2.274(8)	3.1285(17)	173.6(18)	
N2-H2...O2	0.860(13)	2.282(11)	3.1246(17)	166.2(18)	-1+x,y,z
O2-H2A...Cl2	0.82(4)	2.52(4)	3.330(6)	172(4)	X,1+y,z
N3-H3A...O1	0.858(9)	2.331(10)	3.1850(19)	174(2)	X,1+y,z
N4-H4A...Cl1	0.887(19)	2.444(19)	3.327(2)	174.1(19)	1-x,1-y,2-z
N4-H4B...Cl1	0.891(17)	2.441(14)	3.253(2)	152(2)	-1+x,y,z
N4-H4B...O1	0.891(17)	2.44(3)	2.963(2)	117.8(16)	-x,1-y,2-z
N4-H4C...Cl1	0.891(18)	2.198(17)	3.0823(18)	171.6(18)	-x,1-y,2-z
C3-H3...O2	0.93	2.55	3.311(5)	140	1-x,1-y,1-z
C8-H8A...O1	0.97	2.43	3.234(2)	139	1-x,1-y,2-z

Tabla 7. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en los compuestos 1-2 y 6-9 (Continuación).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría
Compuesto 6					
N1-H1...O5	0.883(19)	1.928(19)	2.7748(19)	160.4(19)	
N2-H2...O2	0.861(15)	1.906(15)	2.7659(19)	178(2)	
N3-H3A...O6	0.852(17)	2.358(17)	3.036(2)	136.8(15)	3/2-x,y,1-z
N3-H3A...O7	0.852(17)	2.313(179)	3.1508(19)	167,8(15)	3/2-x,y,1-z
N4-H4A...O2	0.92(2)	1.89(2)	2.751(2)	156.4(19)	
N4-H4A...O4	0.92(2)	2.52(2)	3.307(2)	144.1(17)	
N4-H4B...O3	0.919(17)	2.588(19)	2.953(2)	104.4(14)	1-x,1/2+y,3/2-z
N4-H4B...O5	0.919(17)	1.934(18)	2.820(2)	161.4(18)	x,1/2-y,1/2+z
N4-H4C...O3	0.906(18)	2.52(2)	2.953(2)	110.2(16)	1-x,1/2+y,3/2-z
N4-H4C...O4	0.906(18)	2.026(18)	2.912(2)	165.6(19)	1-x,1/2+y,3/2-z
C6-H6...O3	0.93	2.53	3.316(2)	142	
C8-H8A...O6	0.97	2.39	3.300(2)	156	
Compuesto 7					
N1-H1...O2	0.86(2)	1.90(2)	2.739(4)	166(3)	x,1/2-y,-1/2+z
N2-H2...O1	0.860(19)	2.266(19)	2.922(3)	133(3)	
N2-H2...Cl2	0.860(19)	2.68(3)	3.374(2)	139(2)	1-x,1-y,1-z
O2-H2A...Cl4	0.82(3)	2.81(4)	3.288(3)	120(3)	2-x,1-y,1-z
O2-H2B...Cl3	0.83(5)	2.69(3)	3.339(4)	137(5)	x,3/2-y,1/2+z
N4-H4A...O1	0.89(3)	1.94(3)	2.786(3)	159(3)	1-x,1-y,1-z
N4-H4B...Cl4	0.89(2)	2.32(2)	3.148(3)	156(2)	-1+x,y,z
N4-H4C...Cl1	0.89(3)	2.39(3)	3.216(3)	154(3)	1-x.1-y.1-z
C3-H3...Cl1	0.93	2.80	3.538(3)	137	x,-1+y,z
C10-	0.97	2.65	3.553(3)	154	1-x,-
H10B...Cl3					1/2+y,1/2-z

Tabla 7. Parámetros geométricos de los puentes de hidrógeno en los compuestos 1-2 y 6-9 (Continuación).

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A	Simetría
Compuesto 8					
N1-H1...Cl4	0.86(3)	2.31(3)	3.161(4)	175(4)	
N2-H2...Cl4	0.86(3)	2.48(2)	3.229(4)	147(3)	x,1+y,z
N3-H3A...Cl1	0.86(3)	2.47(3)	3.291(4)	162(3)	
N4-H4A...Cl3	0.89(4)	2.50(3)	3.354(4)	162(4)	1-x,1-y,-z
N4-H4B...O1	0.89(4)	1.92(5)	2.800(6)	171(6)	-x,2-y,-z
N4-H4C...Cl1	0.89(6)	2.79(7)	3.325(5)	120(5)	x,1+y,z
N4-H4C...Cl2	0.89(6)	2.65(6)	3.362(4)	138(5)	x,1+y,z
N4-H4C...Cl1	0.89(6)	2.81(6)	3.304(5)	117(4)	1-x,1-y,-z
C4-H4...Cl2	0.93	2.73	3.630(6)	162	1-x,-y,1-z
Compuesto 9					
N1-H1...O2	0.85(6)	1.81(5)	2.640(7)	165(9)	x,1+y,z
N2-H2...O4	0.86(3)	1.97(3)	2.798(7)	160(5)	
N3-H3A...Cl3	0.86(5)	2.51(5)	3.342(5)	166(4)	2-x,1-y,1-z
N4-H4A...O3	0.89(4)	1.99(5)	2.788(7)	149(6)	1-x,1-y,2-z
N4-H4B...Cl1	0.89(5)	2.31(5)	3.190(5)	173(5)	1-x,1-y,1-z
N4-H4C...O3	0.89(3)	1.94(3)	2.806(7)	163(5)	x,1+y,z
O4-H4E...Cl4	0.82(7)	2.50(8)	3.278(6)	159(6)	1-x,1-y,1-z
C5-H5...O1	0.93	2.55	3.318(9)	140	1-x,2-y,1-z
C20-H20A...O1	0.96	2.57	3.346(11)	138	x,-1+y,z

1.5 CONCLUSIONES

Se sintetizaron los clorhidratos de las amidas **1-3**, la difracción de rayos-X y rotación óptica de las amidas **2** y **3** derivadas de los α -aminoácidos ópticamente activos demostraron que la reacción de condensación no es estereoselectiva.

Los iones cloruro de las amidas **1-3** pueden intercambiarse por iones nitrato o iones tetraclorozincato con buenos rendimientos: 55-78% y 41-86%, respectivamente.

La RMN demostró que el anión NO_3^- en la amida **6** modifica la conformación molecular, debido a las constantes de acoplamiento *geminales* del grupo metilénico (H-C-H) observadas para los hidrógenos diastereotópicos. Por otra parte los desplazamientos químicos de los N-H amídicos indicaron que las interacciones por puente de hidrógeno son dependientes del anión. Puesto que los HN-CO de los compuestos con el contra-ion Cl^- se encuentran desplazados a frecuencias más altas que con NO_3^- y ZnCl_4^{2-} .

Los estudios de difracción de rayos-x muestran que las amidas **1,2** y **6-9** presentan interacciones por enlace de hidrógeno de fuerza moderada y débil. Además el obtener los cristales de tetraclorozincato de las amidas derivadas de glicina, alanina y fenilalanina muestran que las interacciones ión dipolo son independientes del sustituyente en la posición alfa, adicionalmente para la amida **9** el DMSO sirvió para estabilizar la estructura cristalina.

1.6 PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos fueron comprados y usados sin una purificación. El 2AMBZ se sintetizó de acuerdo al método reportado en la literatura.³⁹

Las medidas del pH se realizaron con un pH-metro Corning pH-meter 430 equipado con un electrodo Ag/AgCl Cole-Parmer. El sistema se calibró con buffers standard IUPAC de pH 4.00 y 7.00. Los espectros en el infrarrojo se obtuvieron en KBr en un espectrofotómetro Perkin Elmer System 200 FT-IR. Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de alta resolución JMS700-JEOL. Los espectros de RMN fueron adquiridos en un espectrómetro Varian-400 MHz multinuclear. Los desplazamientos químicos (ppm) están referidos a la frecuencia del TMS para la RMN de ^1H y ^{13}C .

Los estudios por difracción de rayos-X se realizaron en un difractómetro Xcalibur, Atlas, Gemini con detector de área de resolución media de 10.3659 (MoK = 0.7107 Å, monocromador: grafito). Los datos fueron colectados a una $T = 293$ K. Las intensidades medidas fueron reducidas a F^2 y corregidas por absorción.⁴⁰ La resolución de las estructuras, refinamiento y datos de salida fueron realizados con el programa SHELXTL-NT.⁴¹ Las figuras fueron creadas con DIAMOND.⁴²

Los átomos distintos al hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente, mientras que los átomos de hidrógeno enlazados a átomos de carbono fueron colocados en posiciones geométricamente calculados usando el modelo "riding".

1.6.1 Síntesis del clorhidrato de 2-[[[amonioacetil)amino]metil]-1H-benzimidazol-3-io 1.

Se mezclaron 2.255 g (10.25 mmol) de 2-aminometilbenzimidazol y 1.000 g (13.32 mmol) de glicina en 10 ml de CH_3OH . La mezcla se agitó por media hora y después el disolvente se evaporó por calentamiento hasta sequedad. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó hasta su fundición y se mantuvo en agitación durante 10 horas. Al finalizar el tiempo de reacción se adicionó CH_3OH hasta lograr la total disolución del sólido. Acto seguido, la disolución se percoló con celite y el disolvente se evaporó a presión reducida. La amida **1** se obtuvo como un sólido de color beige. 0.893 g, (31.6 % de rendimiento). RMN δ ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 3.79 (2H, s, H-13), 4.87 (2H, s, H-10), 7.52 (2H, m, H-5 y H-6), 7.77 (2H, m, H-4 y H-7), 8.3 (1H, s ancha, H-1), 9.53 (1H, t, H-11); δ ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 35.9 (C-10), 40.7 (C-13), 114.2 (C-4,7), 126.2 (C-5,6), 131.1 (C-

8,9), 151.7 (C-2), 167.9 (C-12); IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3371 ν (N-H) amida, 3069 ν (N-H) NH_3^+ , 2944 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$, 2845 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$, 1677 ν (C=O), 1569 δ (N-H), 1269 $\nu_{\text{as}}(\text{C-N})$, 743 ω (N-H) y 717 ω (CH_2). TOF (+) m/z (uma), calculado para $[\text{M-HCl}_2]^+$: 205.1085, experimental: 205.108387, error: 0.582070 ppm.

1.6.2 Síntesis del clorhidrato de 2-[[2-(2-amoniopropanoil)amino]metil]-1*H*-bencimidazol-3-io 2.

Se mezclaron 1.900 g (8.63 mmol) de 2-aminometilbenzimidazol y 1.000 g (11.22 mmol) de *dl*-alanina (ó *L*-alanina) en 10 ml de CH_3OH . La mezcla se agitó por media hora y después el disolvente se evaporó por calentamiento hasta sequedad. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó hasta su fundición y se mantuvo en agitación durante 10 horas. Al finalizar el tiempo de reacción se adicionó CH_3OH hasta lograr la total disolución del sólido. La amida **2** se obtuvo como un precipitado de color beige, el cual se lavó con acetona, 0.962 g (38.4% de rendimiento). RMN δ ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 1.45 (3H, d, H-15), 4.08 (2H, c, H-13), 4.87 (2H, sistema AB, H-10), 7.52 (2H, m, H5 y H-6), 7.78 (2H, m, H-4 y H-7), 8.57 (1H, t ancha, H-1), 9.77 (1H, t, H-11); RMN δ ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6): 16.5 (C-15), 35.6 (C-10), 48.5 (C-13), 114.0 (C-4,7), 125.9 (C-5,6), 130.8 (C-8,9), 151.3 (C-2), 170.8 (C-12); IR KBr ν_{\max} cm^{-1} : 3380 ν (N-H) amida, 3062 ν (N-H) NH_3^+ , 2934 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$, 2868 $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$, 1697 ν (C=O), 1562 δ (N-H), 1259 $\nu_{\text{as}}(\text{C-N})$, 761 ω (N-H), 676 ω (CH_2). TOF (+) m/z (uma), calculado para $[\text{M-HCl}_2]^+$: 219.1242, experimental: 219.124037, error: 0.895873 ppm.

1.6.3 Síntesis del clorhidrato de 2-[[2-(2-amonio-3-fenilpropanoil)amino]metil]-1*H*-bencimidazol-3-io 3.

Se mezclaron 1.025 g (4.66 mmol) de 2-aminometilbenzimidazol y 1.000 g (6.06 mmol) de *L*-fenilalanina en 10 ml de CH_3OH . La mezcla se agitó por media hora y después el disolvente se evaporó por calentamiento hasta sequedad. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó hasta su fundición y se mantuvo

en agitación durante 10 horas. Al finalizar el tiempo de reacción se adicionó CH_3OH hasta lograr la total disolución del sólido. La amida **3** se obtuvo como un precipitado de color café. El compuesto se disolvió en agua y se filtró. El filtrado se evaporó con corriente de aire y se obtuvo la amida como un sólido de color beige 0.484 g, (28.4 % de rendimiento). RMN δ ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 3.14 (2H, sistema AB dd, H-15), 4.23 (1H, t, H-13), 4.80 (2H, sistema AB, H-10), 7.53 (2H, m, H5 y H-6), 7.79 (2H, m, H-4 y H-7), 8.7 (1H, s ancha, H-1), 9.82 (1H, t, H-11); RMN δ ^{13}C (100MHz, DMSO-d_6): 35.4 (C-10), 36.3 (C-15), 53.8 (C-13), 114.0 (C-4,7), 125.9 (C-5,6), 134.9 (C-8,9), 150.9 (C-2), 169.4 (C-12); IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3345 ν (N-H) amida , 3040 ν (N-H) NH_3^+ , 2921 ν_{as} (CH_2), 2828 ν_{s} (CH_2), 1691 ν (C=O), 1572 δ (N-H), 1546 δ (N-H), 1260 ν_{as} (C-N), 753 ω (N-H), 700 ω (CH_2). TOF (+) m/z (uma), calculado para $[\text{M-HCl}_2]^+$: 295.1553, experimental: 295.155337, error: -0.246825 ppm.

1.6.4 Síntesis del nitrato de 2-[[amoniocetil]amino]metil]-1H-bencimidazol-3-io 4.

Dos mL de una solución acuosa 0.20 M (0.40 mmol) del clorhidrato **1** se agitaron durante cinco minutos. Después se adicionaron 2 mL de una solución 0.4 M (0.80 mmol) de HNO_3 . La mezcla resultante se agitó durante una hora y al finalizar el tiempo de reacción el disolvente se evaporó con corriente de aire. El sólido obtenido se recristalizó con una mezcla 50:50 de MeOH/EtOH. Así, el compuesto **5** se obtuvo como cristales incoloros 0.073 g, (55.3 % de rendimiento). RMN δ ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 3.76 (2H, s, H-13), 4.86 (2H, t, H-10), 7.54 (2H, m, H5 y H6), 7.78 (2H, m, H4 y H7), 8.2 (1H, s ancha, H-1), 9.43 (1H, t, H-11); δ ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) 35.8 (C-10), 114.2 (C-4,7), 126.2 (C-5,6), 131.0 (C-8,9), 151.8 (C-2), 167.8 (C-12); IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3365 ν (N-H) amida, 3062 ν (N-H) NH_3^+ , 2954 ν_{as} (CH_2), 2868 ν_{s} (CH_2), 1694 ν (C=O) , 1562 δ (N-H), 1385,1332 ν (N-O) NO_3^- , 1250 ν_{as} (C-N), 753 ω (N-H) .

1.6.5 Síntesis del nitrato de 2-[[2-(2-amoniopropanoil)amino]metil]-1H-bencimidazol-3-io 5.

Dos mL de una solución acuosa 0.20 M (0.40 mmol) del clorhidrato **2** se agitaron durante cinco minutos. Después se adicionaron 2 mL de una solución 0.4 M (0.80 mmol) de HNO₃. La mezcla resultante se agitó durante una hora y al finalizar el tiempo de reacción el disolvente se evaporó con corriente de aire. El sólido obtenido se recrystalizó con MeOH obteniéndose al compuesto **5** como cristales incoloros 0.081 g, (58.6 % de rendimiento). RMN δ ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 1.44 (3H, d, H-15), 4.00 (2H, c, H-13), 4.82 (2H, sistema AB, H-10), 7.54 (2H, m, H5 y H-6), 7.78 (2H, m, H-4 y H-7), 8.25 (1H, s ancha, H-1), 9.47 (1H, t, H-11); RMN δ ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 16.8 (C-15), 35.9 (C-10), 48.6 (C-13), 114.2 (C-4,7), 126.1 (C-5,6), 131.1 (C-8,9), 151.3 (C-2), 171.0 (C-12); IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3358 ν (N-H) amida, 3062 ν (N-H) NH₃⁺, 2934 ν_{as} (CH₂), 2868 ν_s (CH₂), 1687 ν (C=O), 1572, 1546 δ(N-H), 1388, 1309 ν (N-O)NO₃⁻, 1259 ν_{as} (C-N), 763 ω(N-H).

1.6.6 Síntesis del nitrato de 2-[[2-(2-amonio-3-fenilpropanoil)amino]metil]-1 H-bencimidazol-3-io 6.

Dos mL de una solución acuosa 0.20 M (0.40 mmol) del clorhidrato **3** se agitaron durante cinco minutos. Después se adicionaron 2 mL de una solución 0.4 M (0.80 mmol) de HNO₃. La mezcla resultante se agitó durante una hora y al finalizar el tiempo de reacción el disolvente se evaporó con corriente de aire. El compuesto **6** se obtuvo como un sólido cristalino 0.131 g (77.7 % de rendimiento). RMN δ ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 3.08 (2H, sistema AB dd, H-15), 4.13 (1H, t, H-13), 4.78 (2H, t, H-10), 7.56 (2H, m, H5 y H-6), 7.81 (2H, m, H-4 y H-7), 8.3 (1H, s ancha, H-1), 9.51 (1H, t, H-11); RMN δ ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 35.4 (C-10), 36.7 (C-15), 53.6 (C-13), 114.2 (C-4,7), 126.0 (C-5,6), 134.7 (C-8,9), 150.8 (C-2), 169.4 (C-12); IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3299 ν (N-H) amida, 3066 ν (N-H) NH₃⁺, 2927 ν_{as} (CH₂), 2888 ν_s (CH₂), 1697 ν (C=O), 1572, 1549 δ(N-H), 1390, 1312 ν (N-O)NO₃⁻, 1247 ν_{as} (C-N), 760 ω(N-H), 707 ω (CH₂). TOF (+) m/z (uma), calculado para [M-H(NO₃)₂]⁺: 295.1552, experimental: 295.155337, error: -0.531421 ppm.

1.6.7 Síntesis del tetraclorozincato de 2-[[[amoniacetil]amino]metil]-1*H*-bencimidazol-3-io **7**.

Dos mL de una solución 0.20 M (0.40 mmol) del clorhidrato **1** se agitaron durante cinco minutos. Después se adicionaron 2 mL de una solución 0.2 M (0.40 mmol) de ZnCl₂. La mezcla resultante se agitó durante cinco minutos. Posteriormente el pH de la solución se ajustó hasta 0.96 con HCl concentrado. Así, la mezcla se agitó durante una hora y al finalizar el tiempo de reacción el disolvente se evaporó con corriente de aire. El sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla 50:50 de MeOH/EtOH obteniéndose al compuesto **7** como cristales incoloros 0.069 g, (41.8 % de rendimiento). RMN δ ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 3.76 (2H, s, H-13), 4.86 (2H, t, H-10), 7.53 (2H, m, H5 y H6), 7.79 (2H, m, H4 y H7), 8.2 (1H, s ancha, H-1), 9.41 (1H, t, H-11); δ ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 35.85 (C-10), 40.5 (C-13), 114.2 (C-4,7), 126.0 (C-5,6), 131.1 (C-8,9), 151.8 (C-2), 167.8 (C-12); IR (KBr) ν_{max} cm⁻¹: 3529 ν (N-H) amida, 3065 ν (N-H) NH₃⁺, 2944 ν_{as} (CH₂), 2878 ν_s (CH₂), 1677 ν (C=O), 1536 δ(N-H), 1250 ν_{as} (C-N), 756 ω(N-H). TOF (+) m/z (uma), calculada para [M-HZnCl₄]⁺: 205.1084, experimental: 205.108387, error: 0.03619 ppm.

1.6.8 Síntesis del tetraclorozincato de 2-[[[2-amoniopropanoil]amino]metil]-1*H*-bencimidazol-3-io **8**.

Dos mL de una solución acuosa 0.20 M (0.40 mmol) del clorhidrato **2** se agitaron durante cinco minutos. Después se adicionaron 2.0 mL de una solución 0.2 M (0.40 mmol) de ZnCl₂. La mezcla resultante se agitó durante cinco minutos. Posteriormente el pH de la solución se ajustó hasta 0.71 con HCl concentrado. Así, la mezcla se agitó durante una hora y al finalizar el tiempo de reacción el disolvente se evaporó con corriente de aire. El sólido obtenido se recrystalizó con MeOH obteniéndose al compuesto **8** como cristales incoloros, 0.0690 g, (41 % de rendimiento). RMN δ ¹H (400 MHz, DMSO): 1.44 (3H, d, H-15), 4.03 (2H, c, H-13), 4.81 (2H, sistema AB, H-10), 7.52 (2H, m, H5 y H-6), 7.76 (2H, m, H-4 y H-7), 8.26 (1H, s ancha, H-1), 9.43 (1H, t, H-11); RMN δ ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 17.2 (C-15), 36.2 (C-10), 49.0 (C-13), 114.5 (C-4,7), 126.6 (C-5,6), 131.3 (C-8,9), 151.7 (C-

2), 171.4 (C-12); IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3575 ν (N-H) amida, 3062 ν (N-H) NH_3^+ , 2934 ν_{as} (CH_2), 2865 ν_{s} (CH_2), 1671 ν (C=O), 1556 δ (N-H), 1256 ν_{as} (C-N), 763 ω (N-H). TOF (+) m/z (uma), calculada para $[\text{M-HZnCl}_4]^+$: 219.124037, experimental: 219.1242, error 0.663129 ppm.

1.6.9 Síntesis del tetraclorozincato de 2-[[[(2-amonio-3-fenilpropanoil)amino]metil]-1 *H*-bencimidazol-3-io 9.

Dos mL de una solución acuosa 0.20 M (0.40 mmol) del clorhidrato **3** se agitaron durante cinco minutos. Después se adicionaron 2 mL de una solución 0.2 M (0.40 mmol) de ZnCl_2 . La mezcla resultante se agitó durante cinco minutos. Posteriormente el pH de la solución se ajustó hasta 0.81 con HCl concentrado. Así, la mezcla se agitó durante una hora y al finalizar el tiempo de reacción el disolvente se evaporó con corriente de aire. El sólido obtenido se recrystalizó con una mezcla 50:50 de MeOH/DMSO obteniéndose al compuesto **9** como cristales incoloros, 0.1461 g, (86.19 % de rendimiento). RMN δ ^1H (400MHz, DMSO): 3.10 (2H, sistema AB dd, H-15), 4.19 (1H, t, H-13), 4.79 (2H, sistema AB, H-10), 7.56 (2H, m, H5 y H-6), 7.80 (2H, m, H-4 y H-7), 8.50 (1H, s ancha, H-1), 9.69 (1H, t, H-11); RMN δ ^{13}C : 35.4 (C-10), 36.5 (C-15), 53.7 (C-13), 114.0 (C-4,7), 126.1 (C-5,6), 134.8 (C-8,9), 150.0 (C-2), 169.4 (C-12); IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3503 ν (N-H) amida, 3066 ν (N-H) NH_3^+ , 2930 ν_{as} (CH_2), 2888 ν_{s} (CH_2), 1697 ν (C=O), 1552 1529 δ (N-H), 1253 ν_{as} (C-N), 753 ω (N-H), 710 ω (CH_2). TOF (+) m/z (uma), calculado para $[\text{M-HZnCl}_4]^+$: 295.1557, experimental: 295.155337, error: 1.088061 ppm.

1.7 REFERENCIAS

1. a) Giuliano, M. W.; Maynard, S. J.; Almeida, A. M.; Guo, L.; Guzei, J. A.; Spencer, L. C.; Gellman, S. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 15046-15053. b) Marsh, B. M.; Duffy, E. M.; Sookup, M. T.; Zhou, J.; Garand, E.; *J. Phys. Chem. A*, **2014**, *118*, 3906-3912.
2. Panda, S. S.; Oliferenko, A. A.; Marwani, H. M.; Katritzky, A. R.; *Mendeleev Commun*, **2014**, *24*, 75-77.
3. Sundberg, R. J.; Martin, R.B.; *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 471- 517.
4. a) Gravatt, G. L.; Baguley, B.C.; Wilson, W.R.; Denny, W.A.; *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 4338-4345. b) Kabanos, T.A.; Kersmidas, A.D.; Mentzafas, D.; Russo, U.; Terzis, A. D. ; Tsangaris, J. M.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1992**, *18*, 2729-2733.
5. O'Sullivan, D.G.; Wallis, A.K., *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 103-104.
6. a) Santini, C.; Pellei, M.; Gandín, V.; Porchia, M.; Tisato, F.; Manzano, C.; *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 815-862. b) Maekawa, K.; Ohtani, J.; *Agric. Biol. Chem.*, **1977**, *41*, 811-818.
7. Pawar, N. S.; Dalal, D.S.; Shimpi, S. R.; Mahulikar, P. P. , *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2014**, *21*, 115-118.
8. Wright, J. B.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2035-2037.
9. El-Nezhawy, A. O. H.; Biuomy, A. R.; Hassan, F.S.; Ismaiel, A. K.; Omar, H.A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 1661-1670.
10. Tehlan, S.; Hundal, M.S.; Mathur, P. *Inorg. Chem.*, **2004**, *43*, 6589- 6595.
11. Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Petrini, M.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 9052-9055.
12. Martin, D.; Rouffet, M.; Cohen, S.M. *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 10226-10228.
13. Preston, P. N. *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 279-314.
14. Tapia-Benavides, A. R.; Tlahuextl, M.; Tlahuext, H.; Galán-Vidal, C. *Arkivoc* **2008**, *V*, 72-186.
15. Gutiérrez-Sanjuan, E.; Tlahuextl, M.; Falcón-León, M.; Tlahuext, H.; Marmolejo-Santillán, Y.; Tapia-Benavides, A. R. *Struct. Chem.*, **2014**.

16. Yi He, Hui-Zhong Kou, Ru-Ji Wang, Yadong Li *Tran. Metal Chem.*, **2003**, *28*, 464-467.
17. García-Raso, A.; Fiol, J. J.; Adrover, B.; Molins, E.; Miravittles, C. *Polyhedron*, **1996**, *15*, 1829-1834.
18. El-Sherif, A. A. *J. Coord. Chem.*, **2011**, *64*, 2035-2055.
19. Tamayo, P.; Mendiola, A.; Masaguer, J. R.; Molleda, C. *Transition Met. Chem.*, **1989**, *14*, 283-286.
20. Aljahdali, M. *Spectrochimica Acta Part A*, **2013**, *112*, 364-376.
21. Falcón-León, M.; Tlahuext, H.; Lechuga-Islas, V.; Tlahuextl, M.; Martínez-Martínez, F. J.; Höpfl, H.; Tapia-Benavides, A. R.; *J. Coord. Chem.*, **2014**, *67*, 1873-1887.
22. Campbell, M. K.; Farrell, S.O.; *Bioquímica*; Cuarta edición, 2004, pag. 63.
23. Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principios de Bioquímica*, Cuarta edición, 2005, pag.75.
24. Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2243-2266.
25. Yang, X-D.; Zeng, X-H.; Zhao, Y-H.; Wang, X-Q.; Pan, Z-Q.; Li, L.; Zhang, H-B. *J. Comb. Chem.*, **2010**, *12*, 307-310.
26. Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.*, **1999**, *1*, 55-68.
27. Perreux, L.; Loupy, A.; Volatron, F. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2155-2162.
28. Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827-10852.
29. Balboni, G.; Salvadori, S.; Guerrini, R.; Negri, L.; Giannini, E.; Bryant, S.D.; Jinsmaa, Y.; Lazarus, L.H. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 5435-5441.
30. Li, X.-N.; Zhou, H.-Y.; Feng, L.; Duan, K.; Wang, J.-X. *Appl. Organometal. Chem.*, **2012**, *26*, 168-174.
31. Elshihawy, H.; Helal, M. A.; Said, M.; Hammad, M.A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 550-558.
32. Dubey, R.; Hari Narayana Moorthy, N. S. *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, *55*, 115-117.

33. Taisrivongs, S.; Turner, S. R.; Strohbach, J. W.; TenBrink, R. E.; Tarpley, W. G.; McQuade, T. J.; Heinrikson, R.L.; Tomasselli, A. G.; Hui, J. O.; Howe, W. J. *J. Med. Chem.*, **1996**, *36*, 943-952.
34. Falcón-León, M. P.; Tesis de doctorado; UAEH, 2014.
35. Günther, H.; *NMR Spectroscopy: basic principles, concepts and applications in Chemistry*; Segunda edición, **1995**, pag.108.
36. Las simulaciones de RMN fueron hechas con el programa WINDNMR: Reich, H. J.; *J. Chem. Educ. Software* **1996**, *3D*, 2.
37. a) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans II*;1987, S1-S1. b) Orpen, A. G.;Brammer, L.; Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1989, S1-S83.
38. Jeffrey, G. A.; *An introduction to hydrogen bonding*; Oxford University Press, **1997**, pag. 12.
39. a) Wu, H.Y.; Li, H.; Zhu, B. L.; Wang, S. R.; Zhang, S. M.; Wu, S. H.; Huang, W. P.; 2008 *Transit. Met. Chem*, *33*, 9. b) Cescon, L. A.; Day, A. R.; *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 581.
40. Empirical absorption correction using spherical harmonics implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm.
41. Bruker (2001). *SAINT.Plus NT.*; Bruker AXS Inc.; Maison, Wisconsin, USA.
42. Brandenburg, K.; *Diamond, version 3.1c*; 1997.

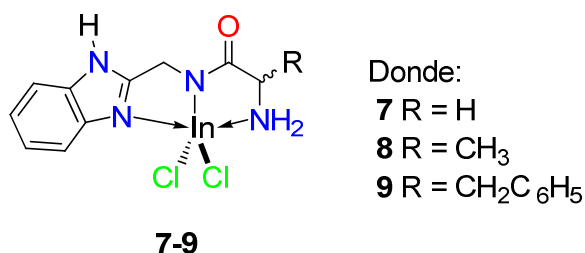
CAPÍTULO 2

**Síntesis y estudio estructural de heterociclos de Indio
derivados de 2-[[2-amonioalquiloil)amino]metil]-1*H*-
bencimidazol.**

2.1 INTRODUCCIÓN

El indio es un elemento del grupo 13 de la tabla periódica y el único estado de oxidación estable en solución acuosa es 3+. Debido a esto, los compuestos derivados de este metal son útiles en la química radiofarmacéutica.¹ Adicionalmente en la literatura se ha reportado la aplicación de algunos complejos de indio como agentes anticancerígenos.²

En este contexto, en el presente capítulo se describe la síntesis de los complejos quelato de In(III) **7-9** (esquema 1), los cuales podrían tener aplicación en medicina como agentes antitumorales.



Esquema 1

Todos los compuestos sintetizados fueron caracterizados por RMN de ¹H y ¹³C, espectroscopía de IR y Masas. Asimismo, se realizó el estudio de RMN de ¹H y ¹³C del compuesto **8** en diferentes disolventes (D₂O, CD₃OD y DMSO). Además, se logró establecer que la forma de coordinación del ion metálico cambia cuando el complejo de indio se disuelve en H₂O.

2.2 ANTECEDENTES

2.2.1 Importancia del In(III).

El In(III) es un radionúclido que se utiliza en productos radio-farmacéuticos para el diagnóstico de imagen.³⁻⁴ Asimismo, en la industria química los compuestos de In son de gran utilidad como catalizadores en la síntesis orgánica.⁵

Los complejos de indio se utilizaron en medicina por primera vez en el etiquetado de eritrocitos, pero actualmente tiene gran utilidad en el diagnóstico de inflamaciones y la estabilidad de órganos trasplantados.⁶ Recientemente se han preparado bioconjugados derivados de indio en donde el metal se enlaza a un péptido o anticuerpo monoclonal formando compuestos quelato. A pesar de las propiedades útiles del indio, algunos de sus derivados son inestables *in vivo*. Además, la retención de los compuestos de indio en el hígado es común porque dicho elemento puede reaccionar con las proteínas que contienen residuos de cisteína.⁷⁻⁹

En la literatura se ha reportado que la mayoría de complejos de In(III) que se utilizan como productos radiofarmacéuticos tiene alta estabilidad o son cinéticamente inertes para intercambiarse con la transferrina *in vivo*.¹⁰⁻¹² Así mismo, se han reportado complejos de In(III) derivados de bases de Schiff con propiedades anticancerígenas.² Otra aplicación importante de algunos complejos de In(III) se debe a que estos compuestos presentan propiedades luminiscentes.¹³⁻¹⁴ Finalmente, los compuestos de In (como InP y InSb) tienen gran utilidad en la industria electrónica. Estos compuestos se utilizan ampliamente en la fabricación de semiconductores.¹⁵

2.2.2 Geometría y números de coordinación de los complejos de In(III).

El indio, es un elemento del grupo 13 y su estado de oxidación más estable es de 3+. La pérdida de tres electrones da como resultado que el In(III) tenga una configuración electrónica d^{10} con una densidad electrónica esférica en su capa de valencia y se comporte como un ácido duro en el sistema HSAB. En los

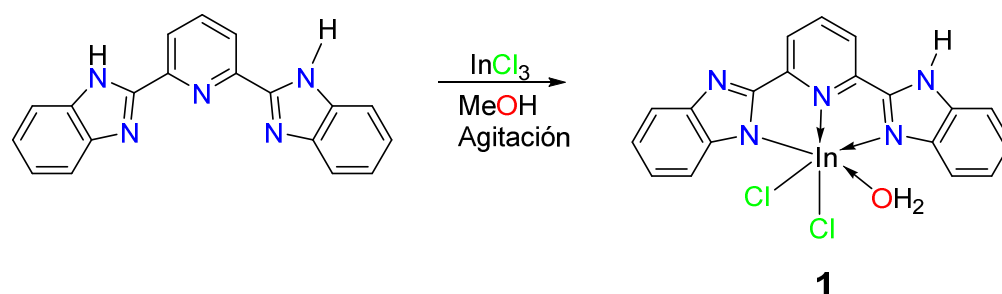
compuestos de coordinación el indio forma enlaces fuertes con átomos donadores duros como: nitrógeno, oxígeno y flúor. Al mismo tiempo, de acuerdo a la posición en la que se encuentra el In(III) en la clasificación de HSAB, sugiere que el indio también tiene la capacidad de formar complejos estables con bases blandas como: fósforo, azufre, cloro, bromo e yodo, los cuales proporcionan al In(III) la existencia de especies heterolépticas con varios átomos donadores de la serie de HSAB.¹⁶

El In(III) puede presentar números de coordinación de 3 hasta 8.¹⁷ Silverman *et al.*¹⁸ reportaron complejos de In(III) con ligantes 2,4,6-tri(*tert*-butil)fenilo, en los cuales el ion metálico presenta un número de coordinación de tres y una geometría trigonal. Kim *et al.*¹⁹ reportaron la síntesis de complejos de fórmula $\text{In}(\text{NRR}')_3$, donde R= Ph o *tert*-Bu y R'= SiMe₃ o R=*tert*-Bu y R'= SiHMe₂ con número de coordinación de cuatro con geometría tetraédrica o tetraédrica distorsionada. Asimismo, varios autores han reportado complejos de indio con números de coordinación de cinco, presentando geometrías de bipirámide trigonal o pirámide de base cuadrada, por ejemplo Zheng *et al.*²⁰ realizaron la síntesis del complejo InSCN(BAT-TM), donde BAT-TM = tetrametilbis(aminotiol). Cepeda *et al.*²¹ reportaron complejos de In(III) derivados de azinas o diazinas α -carboxílicas con los números de coordinación de seis y siete. La geometría para complejos con número de coordinación seis es octaédrica, para el número de coordinación siete es bipirámide pentagonal. Por último, las geometrías preferidas para el número de coordinación ocho son prisma trigonal monoapuntado y el dodecaedro triangular, por ejemplo Janczak *et al.*²² reportaron la síntesis del complejo InPc₂, donde Pc = etfalocianato en el cual, el In(III) presenta número de coordinación de 8.

2.2.3 Síntesis de complejos de In(III).

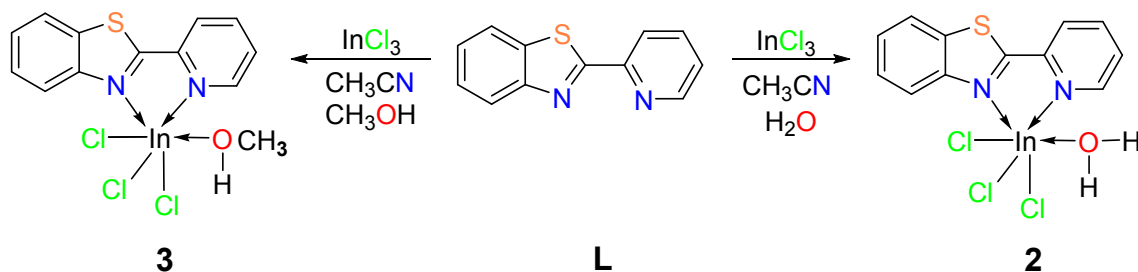
2.2.3.1 Síntesis de complejos de In(III) utilizando disolventes próticos.

Shen-Gui Liu *et al.*²³ reportaron la síntesis del complejo **1** con propiedades luminiscentes. El complejo fue sintetizado mediante la reacción del ligante 2,6-bis(bencimidazol)piridina con $\text{InCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ en metanol y 20 minutos de agitación, a temperatura ambiente (esquema 2).



Esquema 2

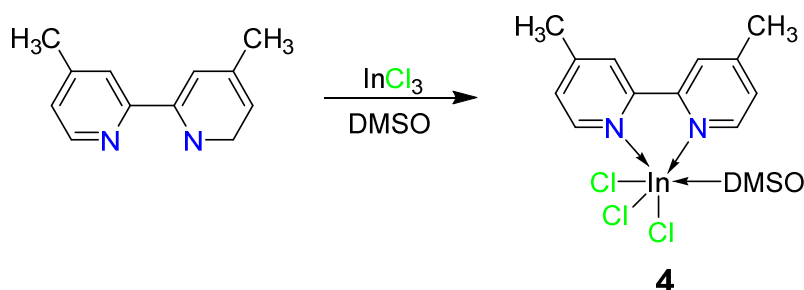
Karmakar *et al.*²⁴ realizaron la síntesis de los complejos de indio **2** y **3** derivados del 2-(piridina-2-il)benzo[d]tiazol. Dichos complejos tienen propiedades anticancerígenas y fueron preparados mediante la siguiente metodología: El complejo **2** fue obtenido por la reacción del ligante con InCl_3 en acetonitrilo, con agitación durante 4 h y con un rendimiento del 65%. Mientras que el complejo **3** fue obtenido siguiendo la misma metodología y utilizaron como disolvente una mezcla de MeOH/ acetonitrilo (esquema 3).



Esquema 3

2.2.3.2 Síntesis de complejos de In(III) utilizando disolventes apróticos.

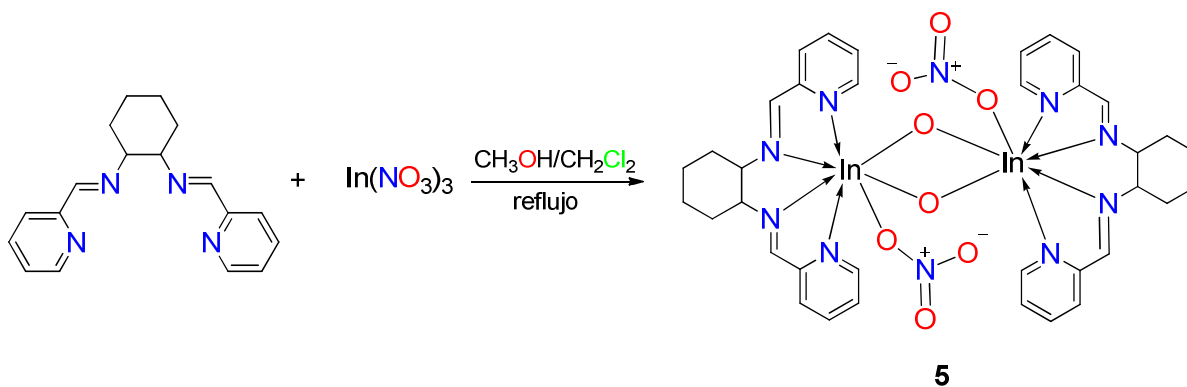
La síntesis de complejos de coordinación derivados del indio no siempre requiere el uso de condiciones anhidras estrictas. Por ejemplo, Shirvan *et al.*²⁵ realizaron la síntesis del complejo **4**, mediante la reacción de $\text{InCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ con 5,5'-dimetil-2,2'-bipiridina, utilizando como disolvente al DMSO. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, con agitación y un rendimiento del 63% (esquema 4).



Esquema 4

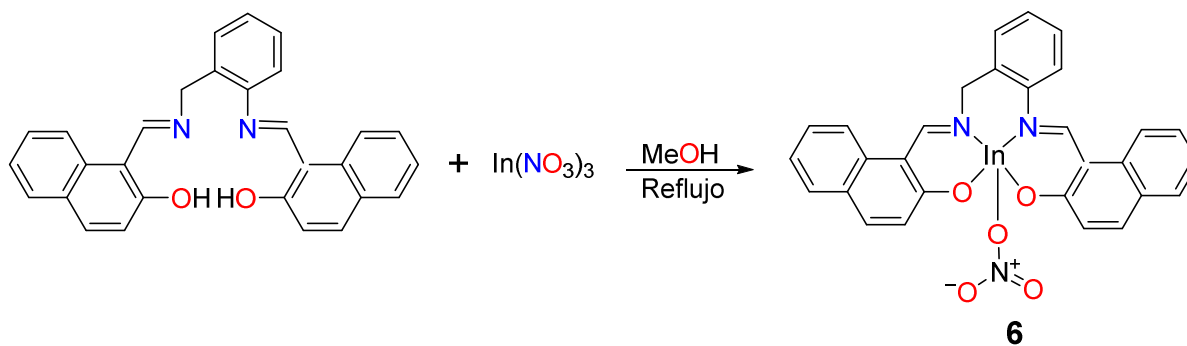
2.2.3.3 Síntesis de complejos de In(III) mediante calentamiento.

En muchos ejemplos, la síntesis de complejos de coordinación de In(III) sólo requiere que se lleve el proceso a temperatura ambiente y agitación. Sin embargo, el uso de ligandos voluminosos o el efecto del contra-ion puede requerir la inducción térmica del medio de reacción para que la reacción del In(III) con el ligante correspondiente suceda. Por ejemplo, Chen *et al.*²⁶ reportaron la obtención del complejo dinuclear **5** mediante la reacción del ligante N,N'-bis(2-piridinmetileno)ciclohexano-1,2-diamina (**L**) y $\text{In}(\text{NO}_3)_3$. En este proceso fue necesario el reflujo de la reacción utilizando la mezcla de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (esquema 5). El rendimiento de reacción fue del 55%.



Esquema 5

Por otra parte, Asadi *et al.*² realizaron la síntesis del complejo de In(III) **6** derivado de la base de Schiff *NN*-bis(naftiliden)-2-aminobencylamina, mediante su reacción con $\text{In}(\text{NO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. En este proceso se utilizó al metanol seco como disolvente y la mezcla se reflujo durante 24 horas. Así, el rendimiento de la reacción mediante esta metodología fue bueno (86%) (Esquema 6).



Esquema 6

2.2.4 Estudio estructural de complejos de In(III).

2.2.4.1 Estudio por difracción de rayos-X.

En el complejo **1** derivado del 2,6-bis(bencimidazol)piridina (figura 1), el ion metálico está coordinado a tres átomos de nitrógeno, dos iones cloruro y una molécula de H₂O, presentando una geometría octaédrica distorsionada.²³

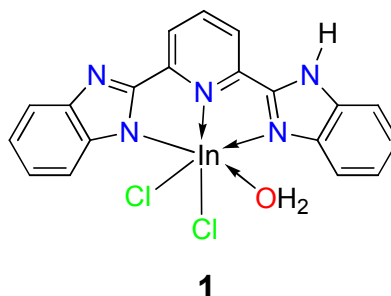


Figura 1. Estructura molecular del complejo **1**.

Otros ejemplos de indio de geometría octaédrica distorsionada son los complejos **2** y **3** derivados de 2-(piridina-2-il)benzo[d]tiazol²⁴ (figura 2). En el complejo **2**, tres iones cloruro ocupan una posición facial y la otra cara de la molécula es ocupada por dos nitrógenos que forman un anillo quelato, una molécula de agua en el compuesto **2** se encuentra coordinada en posición *trans* a uno de los átomos de cloro. La estructura del complejo **3** es similar a la del complejo **2**, pero en lugar de una molécula de agua hay una molécula de MeOH coordinada al ión de indio. Es importante resaltar que el ligante tiene diferente geometría cuando está libre y cuando se enlaza al In(III). La geometría del ligante libre es transoide (N1-C-C-N2, 180°), mientras que al formar el complejo adquiere una disposición cisoide (N1-C-C-N2, 0°).

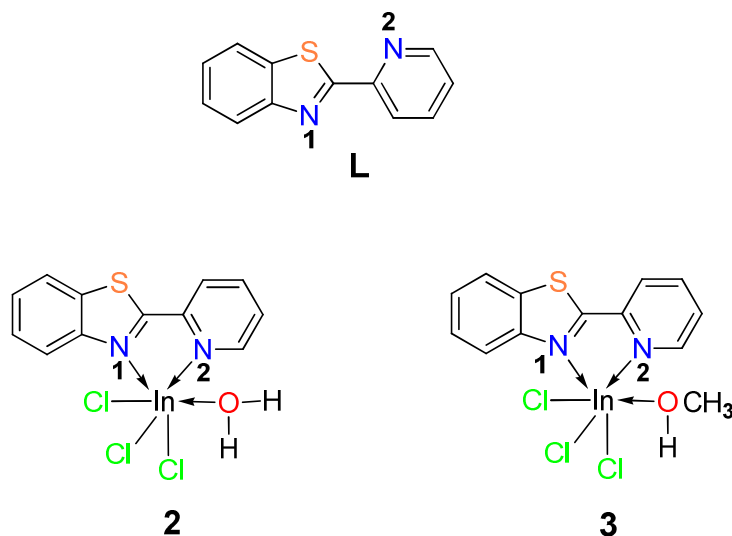


Figura 2. Estructura molecular de los complejos **2** y **3**.

Un cuarto ejemplo de complejos de indio hexacoordinado es el complejo **4** (figura 3), en el cual la molécula de DMSO está enlazada al centro metálico en posición *trans* a un cloruro y los tres iones cloruros presentan una disposición facial.²⁵

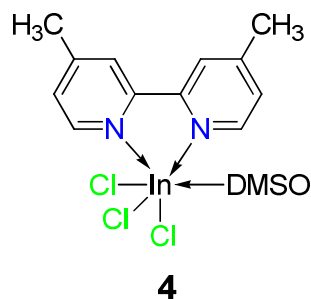


Figura 3. Estructura molecular del complejo **4**.

La estructura cristalina de **4** muestra la existencia de interacciones débiles en la celda unitaria. Así, la presencia de puentes de hidrógeno intermoleculares no-clásicos C-H...Cl y C-H...O dan lugar a cadenas unidimensionales que corren a través del eje "c". Asimismo, las interacciones π-π entre moléculas vecinas dan lugar a la formación de estructuras bidimensionales que corren en los ejes "b,c" (figura 4).

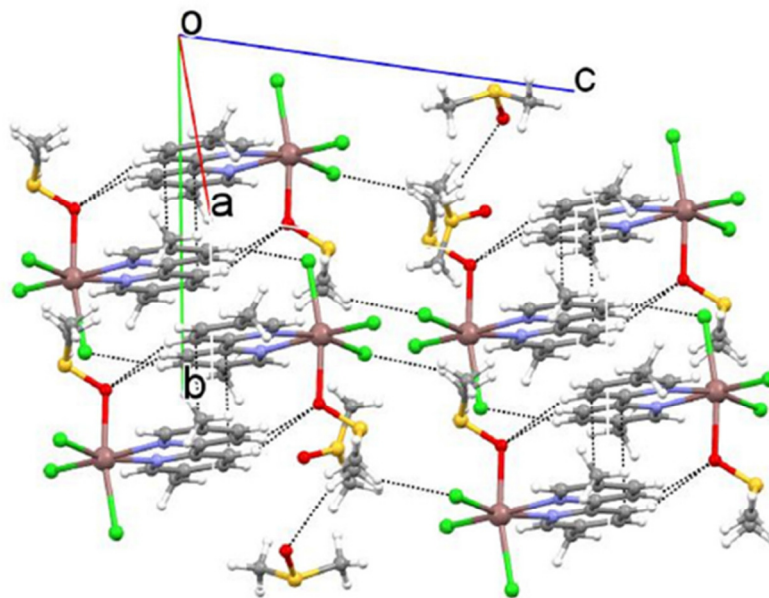


Figura 4. Diagrama de empaquetamiento cristalino del complejo **4**.²⁵

Por otra parte, en el complejo dinuclear **5**, el ion metálico presenta un número de coordinación de siete con una geometría de prisma trigonal monoapuntado distorsionado (figura 5). El ligante actúa como una especie tetradentada, coordinándose al In(III) por los cuatro átomos de nitrógeno.²⁶

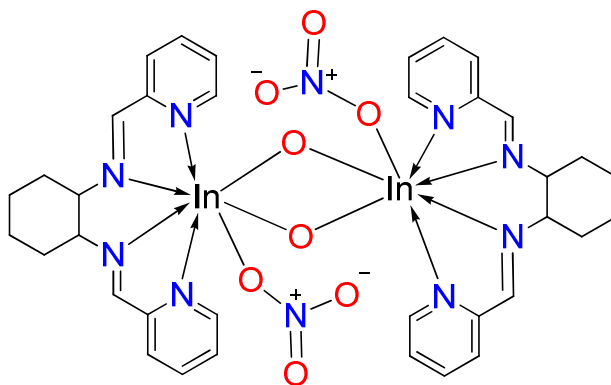


Figura 5. Estructura molecular del complejo dinuclear **5**.

2.2.4.2 Estudios de RMN de los complejos de In(III).

En la literatura hay poca información de RMN para los complejos de indio cuya estructura contiene a un grupo similar al bencimidazol. Uno de los compuestos que se reporta es el complejo **1** (figura 6), cuyo espectro de RMN de ^1H en DMSO-d_6 mostró la señal para el H-N en 13.03 ppm. El desplazamiento químico del HN es muy similar a los HN de la materia prima ($\delta = 13.00$). Esto fue atribuido a que el ion metálico no forma enlaces de coordinación fuertes con los centros coordinantes. Así el efecto electro-atractor que ejerce el indio sobre el ligante es pequeño y por lo tanto la desprotección de los núcleos también es pequeña.²³

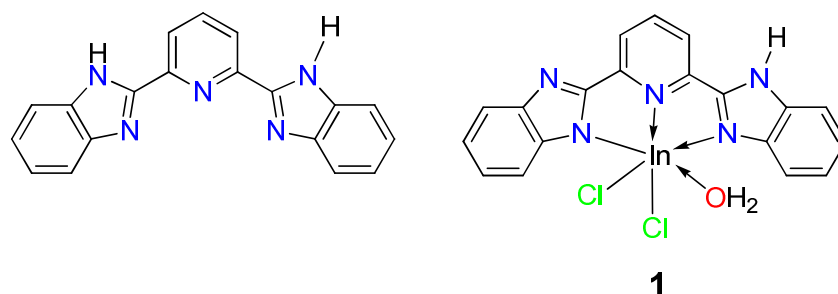


Figura 6

Los compuestos de indio de los pseudopéptidos derivados de bencimidazol y α -aminoácidos no han sido reportados, pero en nuestro grupo de investigación, Falcón realizó el estudio de la reactividad de dichos ligantes frente a cobre y zinc. Como sabemos estos metales son importantes en los seres vivos.

2.2.5 Síntesis de complejos de Zn(II) y Cu(II) derivados de ligantes 2-aminometil-*N*-(1 H-bencimidazol-2-ilmetil)amidas.

Falcón realizó un estudio del efecto coordinante de los pseudopéptidos hacia el Zn(II) y obtuvo como resultado que la formación de estos compuestos depende del pH del medio (figura 7). Así, a $\text{pH} > 5$ propuso la formación del complejo quelato de Zn(II). Sin embargo, a pH de 3.3 a 6 la especie principal es la monocoordinada.

Finalmente, a valores de pH menores de 3.5 se forma el tetraclorozincato de la amida (Figura 7).²⁷

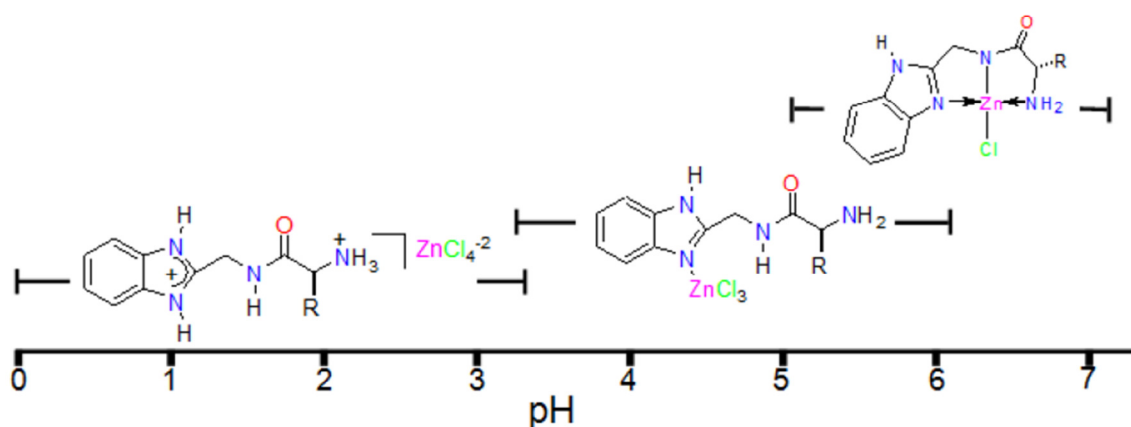


Figura 7. Efecto del pH en las amidas cuando se coordinan con el Zn(II).²⁷

Además, Falcón también demostró que es factible obtener a los complejos de Cu(II) **6** y **7** a valores de pH entre 2.4 y 4.0. Sin embargo, a diferencia de los complejos de Zn(II), en el caso de los complejos de Cu(II) solo se obtuvieron los compuestos con estructura quelato (figura 8), en los cuales el pseudopéptido se enlazó como ligante tridentado.

La geometría del Cu(II) en estos complejos es cuadrada plana distorsionada y el ion metálico está coordinado a tres átomos de nitrógeno del ligante y a un cloro que se encuentra en posición *trans* al nitrógeno amídico (figura 8).

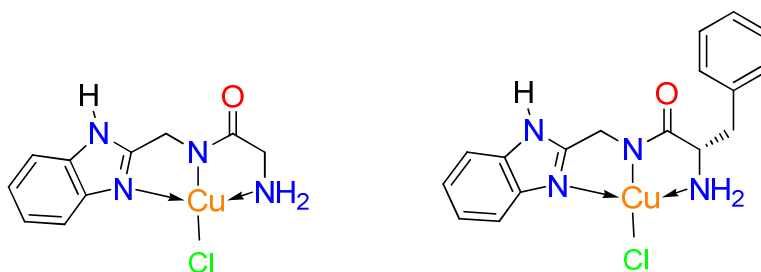


Figura 8. Estructura molecular de los complejos de Cu (II) **6** y **7**.

Considerando la importancia de los compuestos de indio y de los pseudopéptidos con actividad biológica²⁸ se decidió sintetizar los compuestos de coordinación de In (III) derivados de las 2-aminometil-*N*-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)amidas **1-3** con probable actividad biológica.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo general

Sintetizar los heterociclos de indio, mediante reacciones de coordinación, con la finalidad de obtener compuestos nuevos que puedan tener aplicación en medicina.

2.3.2 Objetivos particulares

1. Sintetizar los ligantes polidentados de los pseudopéptidos **1-3** mediante reacciones de condensación y variando el pH.
2. Sintetizar los heterociclos de indio a partir de las amidas **1-3** con InCl_3 .
3. Realizar los estudios estructurales de todos los compuestos sintetizados, mediante Análisis Elemental, Difracción de Rayos-X, Espectrometría de masas, Infrarrojo y RMN de ^1H y ^{13}C .

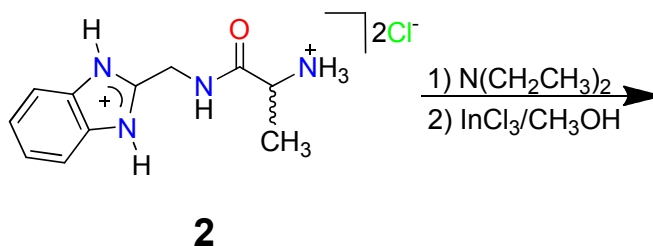
2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.4.1 Síntesis de los heterociclos de In(III) 7-9.

Se llevaron a cabo varias reacciones para sintetizar a los heterociclos de indio. El estudio de los productos obtenidos se realizó mediante el uso de la RMN de ^1H y ^{13}C .

Una de las primeras reacciones consistió en mezclar el clorhidrato de la amida **2** ($\text{H}_3\text{L}\cdot 2\text{Cl}$), trietilamina e InCl_3 en metanol (esquema 7). Los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en D_2O de los *C-i* y *C-m* fueron diferentes a los de la materia prima por lo tanto se consideró que el indio se había enlazado al N imidazólico. Sin embargo, no fue posible separar la mezcla del clorhidrato de la

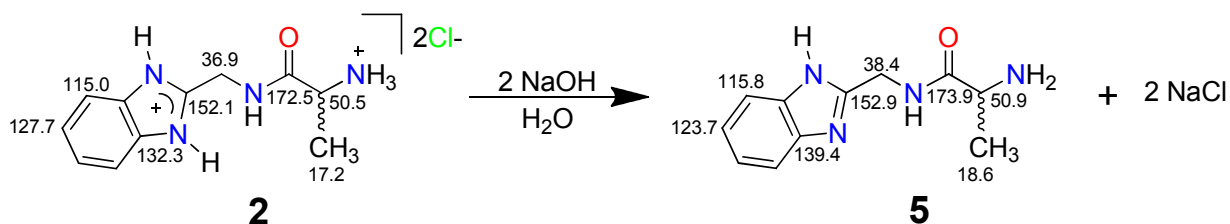
trietilamina del producto y caracterizar completamente la estructura del compuesto de indio obtenido.



Esquema 7

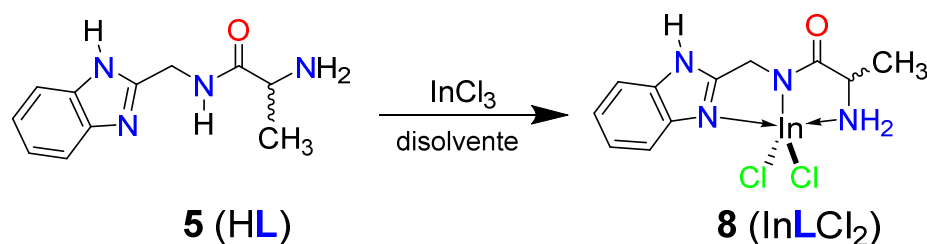
Para verificar si la neutralización de la amida con la Et₃N podía suceder, se realizó la reacción entre ambos reactivos en metanol y con agitación. La RMN de ¹³C mostró que todas las señales de los átomos de carbono de la amida cambiaron sus desplazamientos químicos, y por lo tanto el ligante polidentado neutro había sido obtenido. Sin embargo, aunque el sólido fue tratado con agua no fue posible eliminar el Et₃N•HCl del medio de reacción y ya no se siguió este camino.

Otra vía factible para la neutralización de **2** consistió en utilizar al ion hidróxido. La solución acuosa de la amida **2** se llevó a un pH = 7 con NaOH (esquema 8). Después, el agua fue evaporada y se obtuvo como producto la mezcla de la amida **5** (HL) y NaCl como un sólido amorfo. Los datos de RMN de ¹³C en CD₃OD mostraron que los núcleos de carbono en **5** tienen diferentes desplazamientos químicos que el clorhidrato **2**. Esto demostró que la desprotonación si sucedió y que se obtuvo el ligante polidentado neutro. Los cambios de desplazamiento químico más significativos sucedieron en el C-*i* (de δ = 132.3 a 139.4), C-*m* (de δ = 127.7 a 123.7), C-metileno (de δ = 36.9 a 38.4) y C-metilo (de δ = 17.2 a 18.6) (Esquema 8).



Esquema 8

El ligante **5** previamente secado (sin una purificación previa que eliminase el NaCl formado) se utilizó para llevar a cabo tres reacciones con InCl_3 en diferentes condiciones (Esquema 9, tabla 1).



Esquema 9

Tabla 1. Condiciones de reacción.

Reacción	Condiciones
1	Anhidras (CD_3OD)/T. ambiente/1h
2	17 h/ reflujo (CH_3OH)
3	Ultrasonido (CH_3OH)

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de la reacción 1 dieron evidencia de la formación del complejo quelato **8** (figura 9). Como se puede observar las señales del compuesto **8** son anchas debido a la presencia del In(III) en la molécula. Mientras que las señales del clorhidrato de la amida son señales simples. Cabe señalar que se comparó el espectro de **8** con el del clorhidrato **2** porque se tomó en cuenta que el InCl_3 puede generar un ambiente ácido, y por lo tanto el ligante **5** podría protonarse nuevamente.

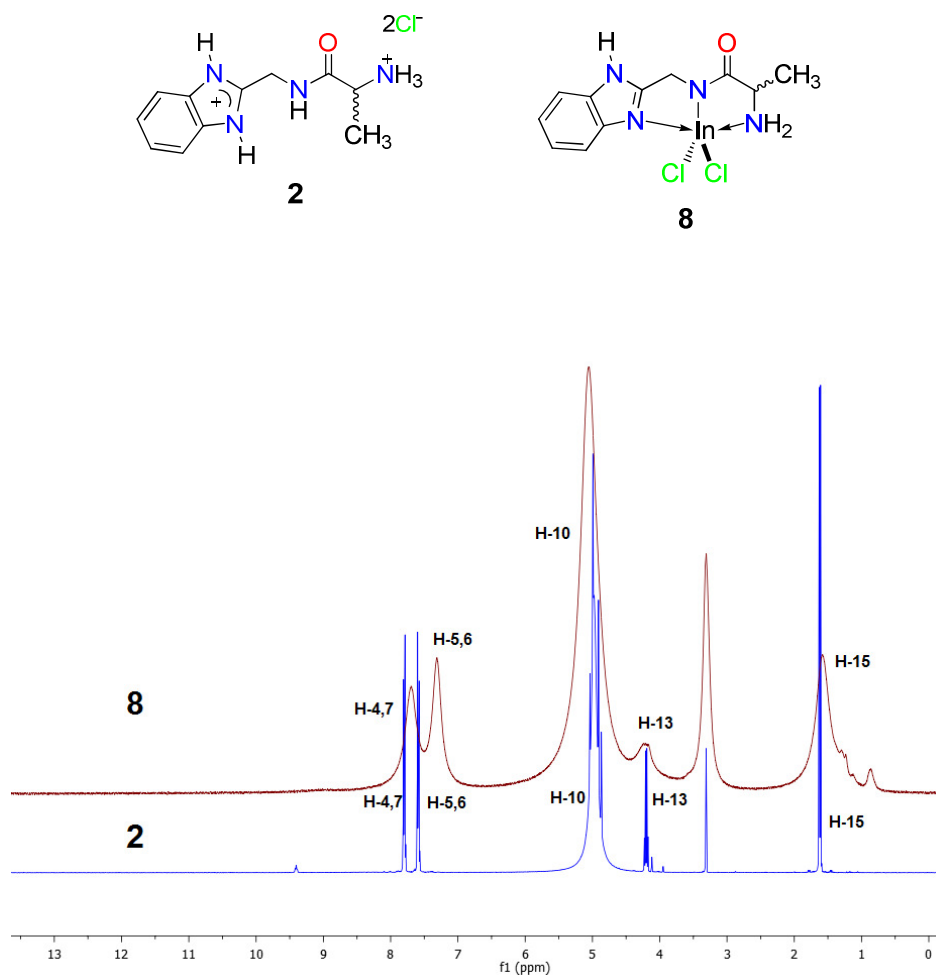


Figura 9. Espectros de RMN de ^1H de los compuestos **2** y **8** en CD_3OD .

De forma análoga, la RMN de ^{13}C de **8** muestra que las señales son ligeramente anchas. Además, las señales del complejo **8** tienen desplazamientos químicos diferentes a los del clorhidrato **2**, las diferencias de desplazamiento químico entre **2** y **8** son de $\Delta\delta = 0.8 - 3.7$. Con esto se descarta que el ligante **5** se haya protonado para generar al compuesto **2** (figura 10).

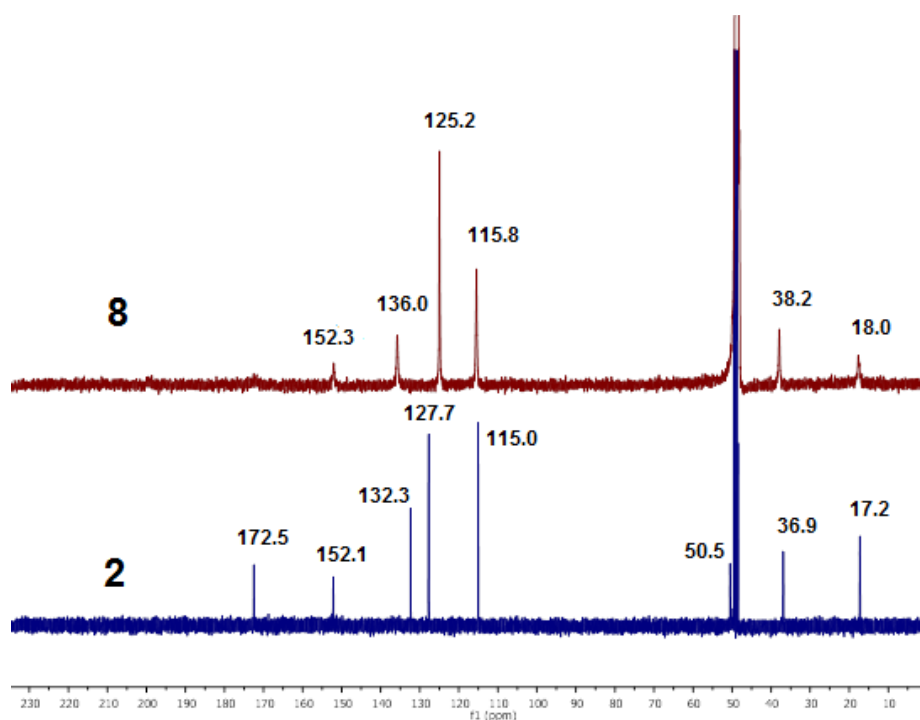


Figura 10. Espectros de RMN de ^{13}C la amida **2** y el complejo **8** en CD_3OD .

Asimismo, las señales asignadas a C-2, C-*i*, CH_3 del heterociclo **8** se encontraron a frecuencias bajas comparadas con las del ligante polidentado **5** ($\Delta\delta$ de 0.6 a 3.4). Esto soporta la propuesta de la coordinación de los N-imidazol, N-amida y N-amina al átomo de indio. También se observa que el C-metínico en el espectro del complejo no se observa, probablemente se encuentra traslapado con la señal del MeOD en $\delta = 49.1$ (figura 11). Nótese que las señales del ligante polidentado **5** son simples y similares a las del clorhidrato de la amida **2**.

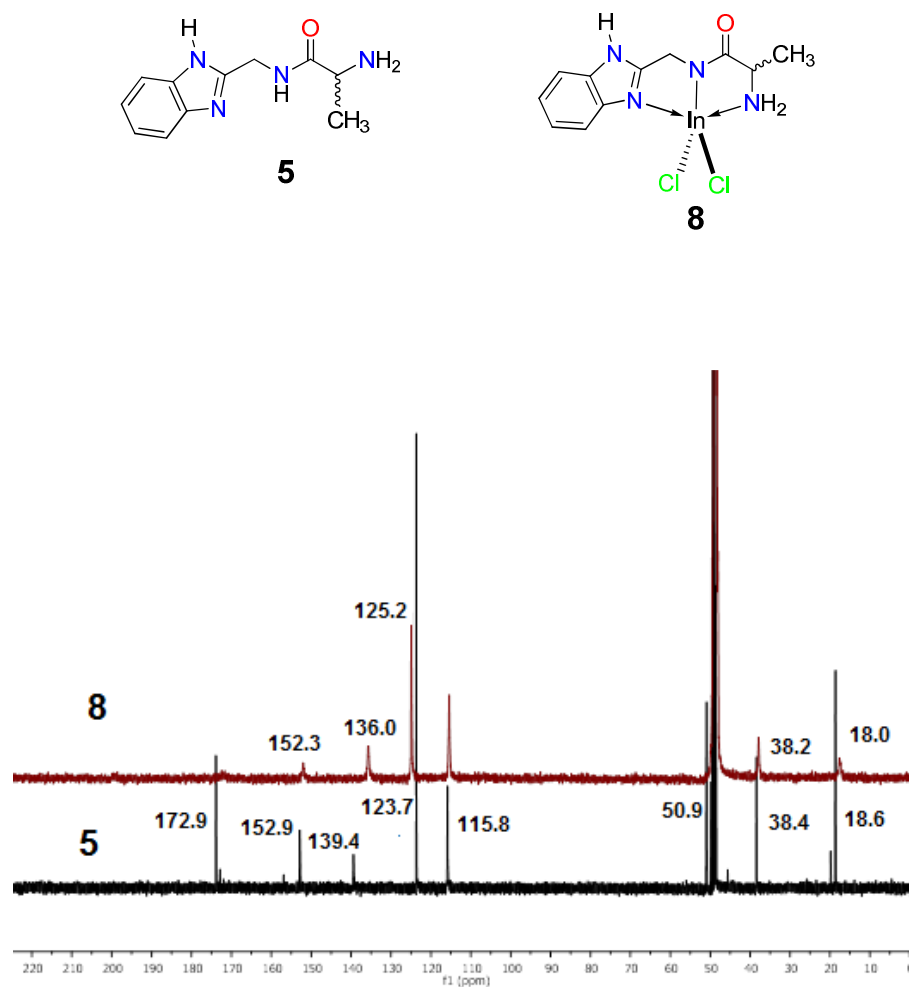


Figura 11. Espectros de RMN de ^{13}C del ligante **5** y el complejo **8** en CD_3OD .

Con la finalidad de establecer las condiciones finales de la formación del complejo se realizaron las reacciones a reflujo por 17 horas y mediante la aplicación de ultrasonido. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los productos fueron obtenidos en D_2O , observándose que los desplazamientos químicos de las señales eran muy similares a las del clorhidrato de la amida **2** (figura 12). Con este resultado se pensó que el producto no se había formado. Sin embargo se tenía que demostrar de manera contundente dicho resultado.

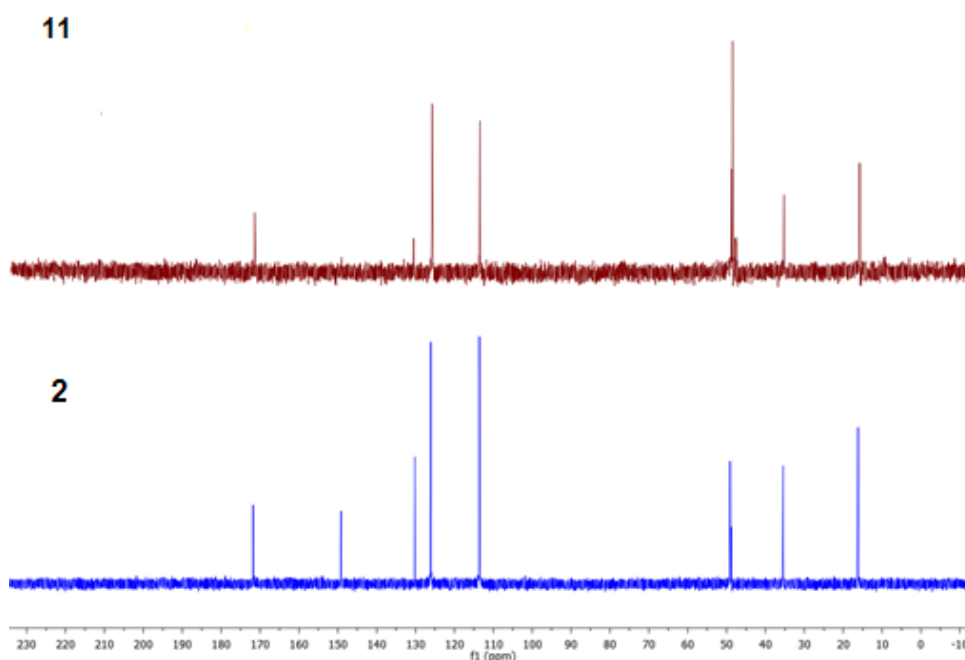
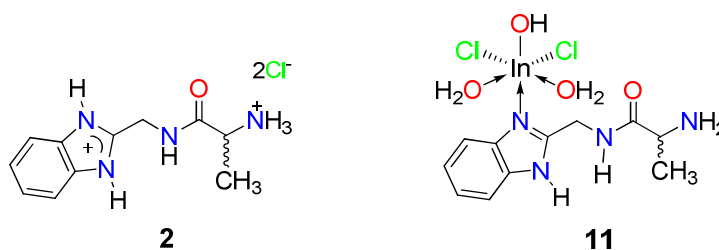


Figura 12. Espectros de RMN de ^{13}C de la amida **2** y el complejo mono-coordinado **11** en D_2O .

El complejo de indio **8** se disolvió en agua, posteriormente la solución fue evaporada y el espectro de ^{13}C fue obtenido en MeOD. Los datos de ^{13}C fueron asignados al producto **11** $[\text{InHLCl}_2\text{OH}(\text{H}_2\text{O})_2]$ porque las señales de los carbonos aromáticos son ligeramente anchas y los desplazamientos químicos de las señales de *C-i* y *C-m* son más cercanos al complejo quelato **8**. Mientras que las señales para el metilo y metino fueron simples y sus desplazamientos químicos están cercanos a los del clorhidrato **2** (figura 13, tabla 2). El número de señales para los carbonos aromáticos se puede atribuir a los equilibrios de formación y ruptura del enlace $\text{N} \rightarrow \text{In}$.²⁹⁻³⁰

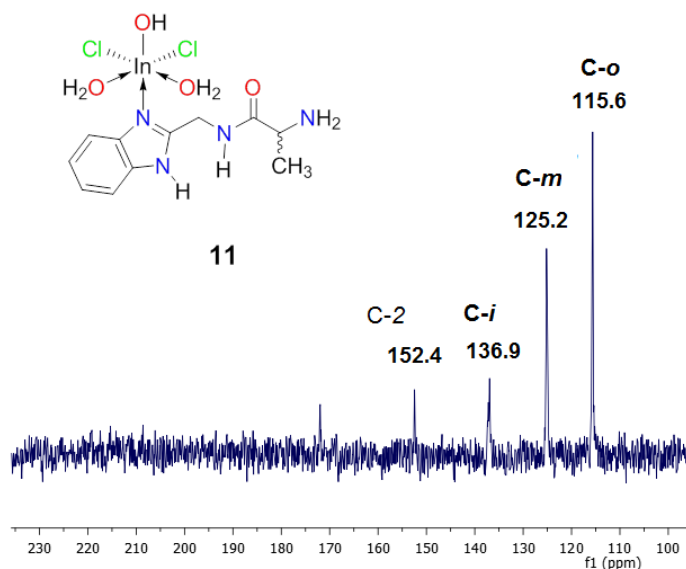


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C del complejo monocoordinado **11** en CD_3OD .
Nota: Se ha utilizado la simbología C-*i*, C-*m* y C-*o* para facilitar la lectura de los espectros.

Tabla 2. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C de los compuestos **2**, **5**, **8** y **11** en CD_3OD .

		C-2	C- <i>i</i>	C- <i>m</i>	C- <i>o</i>	CH ₂	C=O	CH	C- 15
2	H ₃ L•2Cl	152.2	115.0	127.7	132.3	36.9	172.5	50.5	17.2
5	HL	152.9	115.8	123.7	139.4	38.4	173.9	50.9	18.6
8	InLCl ₂	152.3	115.8	125.2	136.0	38.2			18.0
11	InHLCl ₂ OH(H ₂ O) ₂	152.4	115.6	125.2	136.9	37.9	172.0	50.5	17.4

Nota: Se ha utilizado la simbología C-*i*, C-*m* y C-*o* para facilitar la lectura de las tablas.

Se efectuaron dos experimentos más para determinar tanto la estabilidad del complejo monocoordinado como la formación del complejo quelato: A) Adicionar HCl al complejo monocoordinado y B) Llevar a cabo la reacción del clorhidrato **2** con InCl_3 en metanol. La RMN de estos dos experimentos mostró que en ambos casos la forma y el desplazamiento químico de las señales fueron similares a las ya observadas para el clorhidrato **2** (figura 14).

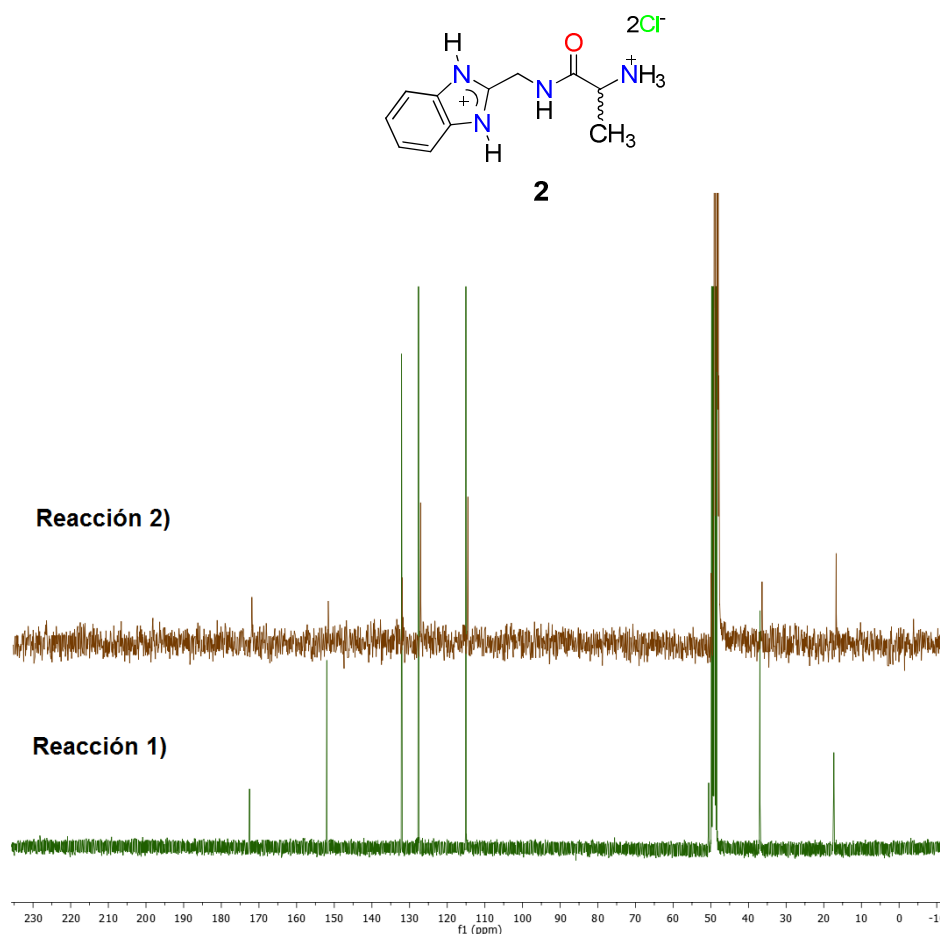
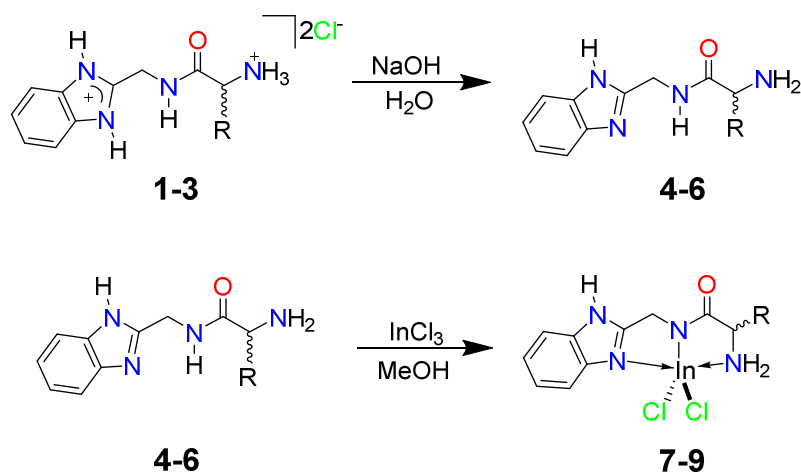


Figura 14. Espectros de RMN de ^{13}C de los productos formados en las reacciones A y B en CD_3OD .

Con base en los resultados obtenidos, se estableció que para sintetizar los complejos de indio primero se debe desprotonar el clorhidrato de la amida con NaOH a pH de 7, después se debe eliminar el agua y finalmente se debe llevar a cabo la reacción con InCl_3 en metanol y en agitación durante 1h. Así, utilizando este método de síntesis, se realizaron las reacciones de las amidas derivadas de glicina **1** y fenilalanina **3** con cloruro de indio respectivamente.



Donde:

1, 4, 7 R = H

2, 5, 8 R = CH₃

3, 6, 9 R = CH₂C₆H₅

Esquema 10. Proceso de síntesis de los heterociclos 7-9.

2.4.2 Estudio estructural de los heterociclos de In(III) 7-9 y 11 por RMN de ¹H y ¹³C.

Anteriormente ya se describieron los datos de RMN de los compuestos **2**, **5**, **8** y **11** en MeOD y no se tiene la RMN de los compuestos **7** y **9** en este disolvente. Por lo tanto, en esta sección sólo se enfocará el estudio de la RMN en D₂O y DMSO-d₆.

El disolvente juega un papel relevante en la formación de los complejos de indio. Cabe destacar que los disolventes polares tienen centros ricos en densidad electrónica y por lo tanto son capaces de formar interacciones de puente de hidrógeno fácilmente con el complejo de indio. Además el D₂O y CD₃OD son disolventes próticos y pueden intercambiar el deuterio con los hidrógenos lábiles.

En la tabla 3 se listan los desplazamientos químicos de ¹³C de los clorhidratos de las amidas **1-3**, los ligandos polidentados **4-6** y los complejos de In(III) **7-9** en D₂O. Se puede observar que de manera similar a los compuestos **2** y **8**, los desplazamientos químicos entre los compuestos H₃L•2Cl y InLCl₂ derivados de la glicina (HL) y fenilalanina (HL) son prácticamente iguales (diferencia máxima de

0.5 ppm en RMN de ^{13}C). Este resultado permite proponer que en D_2O sólo se obtienen a los compuestos monocoordinados derivados de la glicina y fenilalanina.

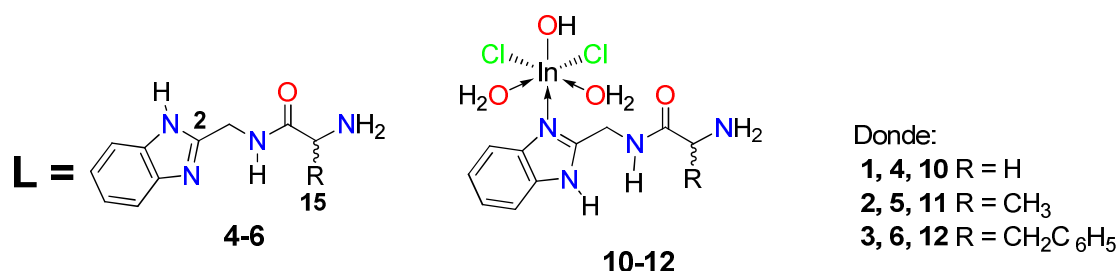


Tabla 3. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C en D_2O (utilizando como referencia 1,4-dioxano) de los compuestos **1-9**.

		C-2	C-o	C-m	C-i	CH_2	C=O	CH	C-15
1	$\text{H}_3\text{L}\cdot 2\text{Cl}$	149.8	114.8	126.0	131.0	35.8	168.4	40.8	
10	$\text{InHLCl}_2\text{OH}(\text{H}_2\text{O})_2$	149.8	114.8	126.4	130.7	35.7	168.5	40.7	
2	$\text{H}_3\text{L}\cdot 2\text{Cl}$	149.4	113.8	126.4	130.5	35.6	172.0	49.2	16.3
11	$\text{InHLCl}_2\text{OH}(\text{H}_2\text{O})_2$	149.6	114.0	126.3	131.0	35.7	171.9	49.3	16.3
3	$\text{H}_3\text{L}\cdot 2\text{Cl}$	147.8	114.1	126.8	130.5	34.4	169.8	54.2	36.8
12	$\text{InHLCl}_2\text{OH}(\text{H}_2\text{O})_2$	147.9	114.3	126.5	133.4	34.5	169.7	54.2	36.8

Nota: **L** en verde para derivados de la glicina, en azul de alanina, en rojo de fenilalanina. Se ha utilizado la simbología C-i, C-m y C-o para facilitar la lectura de las tablas.

Los espectros de ^1H y ^{13}C de las amidas **1-3** y los complejos **7-9** fueron obtenidos en $\text{DMSO}-d_6$. En el espectro de ^1H se puede observar que casi todas las señales se desplazan hacia frecuencias menores. Esto posiblemente se deba a dos efectos: 1) El efecto del ion pesado que produce el átomo de indio y 2) El efecto electronegativo de los enlaces $\text{N}\rightarrow\text{In}$ es menor al que ocasionan los grupos amonio $\text{N}^+\text{-H}$. 3) Efecto del disolvente. A manera de ejemplo se muestra los espectros de la amida **3** y el complejo **9** (figura 15).

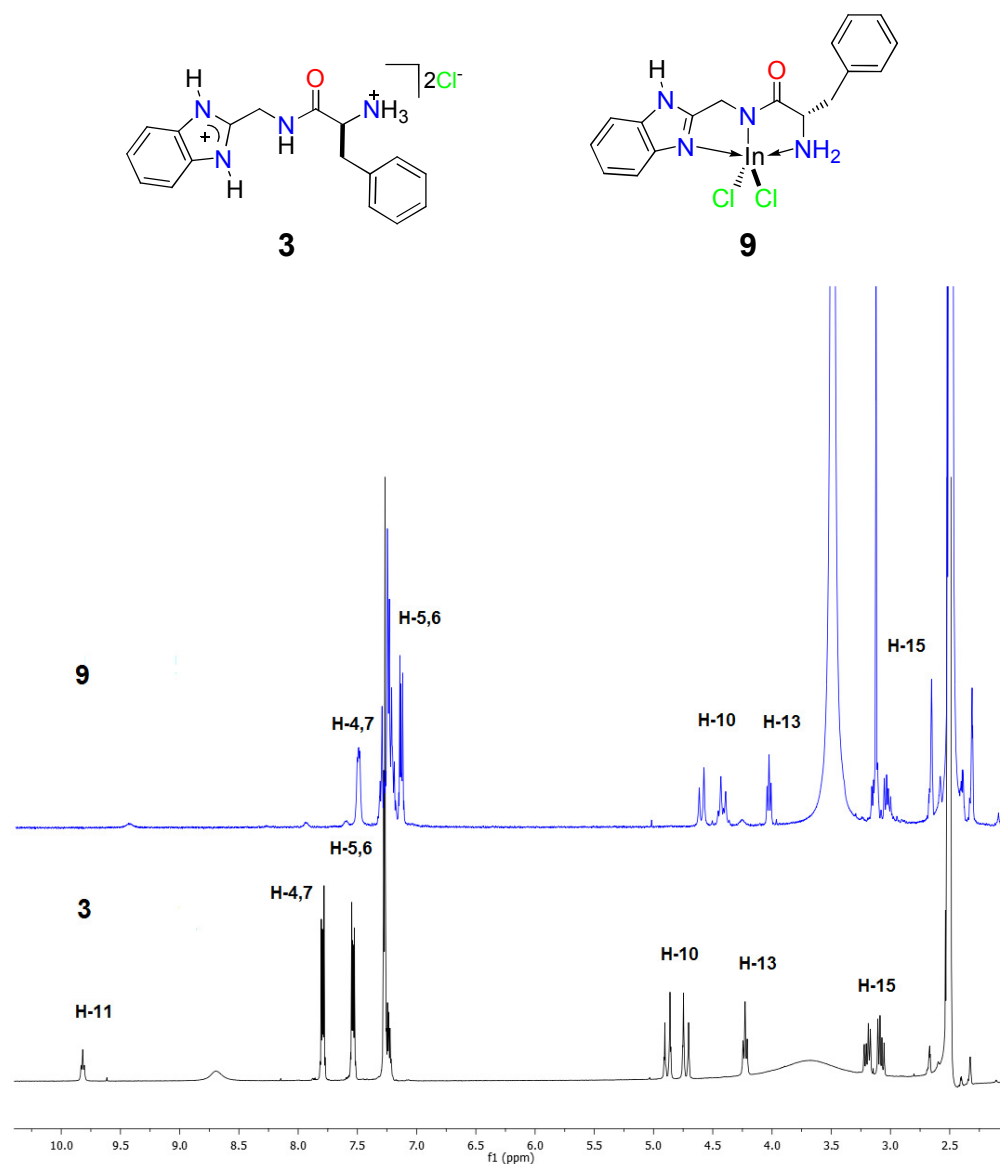


Figura 15. Espectros de RMN de ^1H la amida **3** y el complejo **9** en DMSO-d_6 .

Por otra parte, no todos los núcleos de carbono de los complejos **7-9** se alcanzaron a observar en los espectros de RMN de ^{13}C obtenidos en DMSO-d_6 (Tabla 4). Sin embargo, es de apreciar que los C-*i*, C-*m*, C-15, C=O, CH_2 de los compuestos **7-9** si presentaron diferencias en desplazamiento químico respecto a la clorhidratos. Por lo tanto, se propone que en DMSO las estructuras moleculares de los complejos corresponden a especies quelato **7-9**. En la tabla 4 las señales que corresponden a los C-*m* de los complejos **7-9** se desplazan hacia frecuencias menores $\Delta\delta_{\text{C}} = 3.4 - 4.1$ con respecto a los clorhidratos de las amidas **1 - 3**.

Asimismo los C-*i* del complejo **9** está desplazado a frecuencias mayores $\Delta\delta_C = 0.6$ con respecto al clorhidrato de la amida **3**, estos cambios en los desplazamientos químicos se debe al efecto de desprotección que ejerce la formación del enlace $N_{\text{imidazol}} \rightarrow \text{In}$. Además, la señal del CH_2 se desplaza a frecuencias mayores ($\Delta\delta_C = 1.8$), como consecuencia del efecto electro-atractor que produce la formación del enlace $N_{\text{imídico}}-\text{In}$.

En el complejo **8**, las señales del $\text{C}=\text{O}$ se desplazan a frecuencias menores ($\Delta\delta_C = 0.8$) con respecto a la amida **2** y el C-15 se está desplazando a frecuencias mayores ($\Delta\delta_C = 0.5$). Este cambio en los desplazamientos químicos se debe probablemente al efecto de desprotección que ejerce sobre esos núcleos la formación del enlace $N_{\text{amina}} \rightarrow \text{In}$.

Tabla 4. Desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C (en ppm) en DMSO-d_6 de los compuestos **1-3, 7-9**

		C-2	C-o	C-m	C-i	CH₂	C=O	CH	C-15
1	$\text{H}_3\text{L}\cdot 2\text{Cl}$	151.7	114.2	126.2	131.1	35.9	167.9	40.7	
2	$\text{H}_3\text{L}\cdot 2\text{Cl}$	151.3	114.0	125.9	130.7	35.6	170.8	48.5	16.5
3	$\text{H}_3\text{L}\cdot 2\text{Cl}$	150.9	114.0	125.9	134.9	35.4	169.4	53.8	
7	InLCl_2			122.0				48.7	
8	InLCl_2			122.5			170.0	48.4	17.0
9	InLCl_2	151.4		121.8	135.5	37.2		53.8	

Nota: **L** en verde para derivados de la glicina, en azul de alanina, en rojo de fenilalanina. Se ha utilizado la simbología C-*i*, C-*m* y C-*o* para facilitar la lectura de las tablas.

2.4.3 Estudio por IR de los heterociclos de In(III) 1-3 y 7-9.

Los espectros de IR de los compuestos **1-9** se obtuvieron en el intervalo de $4000\text{-}370\text{ cm}^{-1}$. A continuación se muestran los modos de vibración de los enlaces característicos para estos compuestos (tabla 5).

Tabla 5. Modos de vibración de los enlaces característicos para los compuestos **1-3** y **7-9**.

Compuesto	1	2	3	7	8	9
	H ₃ L•2Cl	H ₃ L•2Cl	H ₃ L•2Cl	InLCl ₂	InLCl ₂	InLCl ₂
v (N-H) amina	3371	3380	3345	3286	3250	3302
v (C=O)	1677	1697	1691	1628	1612	1618
v (C=N)			1549	1572	1585	1585
v (N-H) NH ₃ ⁺	3069	3062	3040			

Nota: L en verde para derivados de la glicina, en azul de alanina, en rojo de fenilalanina

Los espectros de IR demuestran la formación de los complejos **7-9**. El In (III) se enlaza de forma quelato a las amidas **1-3**. La coordinación N_{amina}→In y N_{imidazol}→In se puede observar de forma indirecta en las frecuencias de vibración N_{amina}-H e N_{imidazol}=C. La vibración de tensión C=N del grupo bencimidazólico se presenta en las amidas a frecuencias cercanas a 1590 cm⁻¹. Sin embargo, cuando se forma el complejo de In (III) la señal se desplaza $\Delta\nu = 4$ a 37 cm⁻¹ hacia frecuencias bajas. Así mismo, las vibraciones de tensión del grupo amino se presentan en la amina libre a frecuencias de 3380 - 3345 cm⁻¹. Los grupos amino tienen la posibilidad de presentar interacciones puente de hidrógeno relevantes. Como se mostró en el Capítulo 1, dichas interacciones pueden tener naturaleza intermolecular e intramolecular. Sin embargo, cuando se forma el complejo de In(III) las señales de dichas vibraciones se mueven $\Delta\nu = 43$ a 103 cm⁻¹ hacia frecuencias menores. Por otra parte, la banda de tensión C=O en los complejos **7-9** se desplazan hacia frecuencias bajas $\Delta\nu = 49$ a 82 cm⁻¹. Esto indica que el enlace C-O adquiere un menor carácter doble y aumenta la deslocalización del par libre del nitrógeno imídico debido a la formación de la interacción N_{amida}-In (tabla 5). A manera de ejemplo se muestra a continuación los espectros de IR de la amida **2** y el complejo **8**.

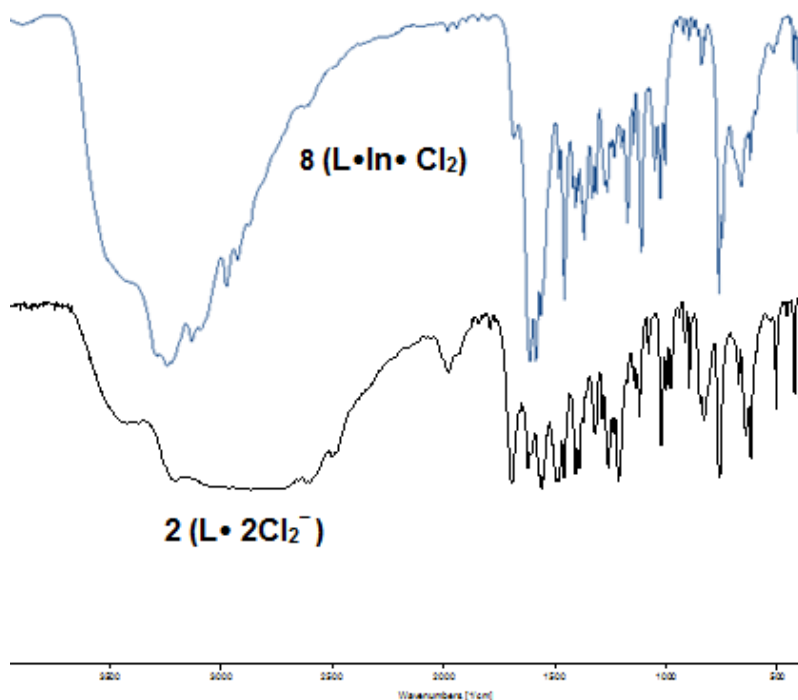


Figura 16. Espectros de IR del clorhidrato **2** y el complejo **8**.

2.4.4 Espectrometría de masas para los heterociclos de In(III) **8** y **9**.

Los estudios de espectrometría de masas corroboraron la formación de los heterociclos **8** y **9**. En todos los casos la forma de volatilización e ionización de las moléculas fue mediante la técnica FAB. En el caso de los heterociclos de indio **8** y **9** estudiados en este capítulo fue posible observar al ion molecular M^+ . En el compuesto **8** m/z FAB M^+ [$C_{11}H_{13}Cl_2InN_4O$, 403]. Y para el compuesto **9** m/z FAB M^+ [$C_{17}H_{17}Cl_2InN_4O$, 479].

2.5 CONCLUSIONES

Se logró establecer que el metanol es el disolvente adecuado para que se lleve a cabo la formación de los heterociclos de In (III) **7-9**.

Los compuestos quelato **7-9** se transforman en complejos de indio mono-coordinado cuando se disuelve el heterociclo de In(III) en H₂O.

La presencia de un ambiente ácido en el complejo **8** ocasiona la formación del clorhidrato de la amida.

Los estudios de RMN de ¹H y ¹³C, espectrometría de masas e IR demuestran la formación de los complejos de indio **7-9**.

A pesar de que se utilizaron diferentes disolventes y condiciones de cristalización, no fue posible obtener cristales apropiados para realizar estudios de Rayos-X de monocristal de los compuestos **7-9**.

2.6 PARTE EXPERIMENTAL

Los amidas **1-3** se sintetizaron de acuerdo a la metodología reportada en el capítulo 1 de esta tesis, el InCl₃ y el MeOH fueron comprados y usados sin una purificación previa.

Las medidas del pH se realizaron con un pH-metro Corning pH-meter 430 equipado con un electrodo Ag/AgCl Cole-Parmer. El sistema se calibró con buffers standard IUPAC de pH 4.00 y 7.00. Los espectros en el infrarrojo se obtuvieron en KBr, en un espectrofotómetro Perkin Elmer System 200 FT-IR. Las masas se obtuvieron en un equipo JEOL MStation JMS-700 con método FAB y una matriz de alcohol 3-nitrobencílico (NBA). Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian-400 MHz multinuclear en soluciones de D₂O, CD₃OD y DMSO-d₆. Los desplazamientos químicos (ppm) están referidos a la frecuencia del TMS para la RMN de ¹H y ¹³C. Cuando se obtienen los espectros en D₂O se utiliza como referencia interna CH₃OH y 1,4- dioxano.

2.6.1 Síntesis del heterociclo de In(III) 7.

A 1.0 mL de una solución metanólica 0.2 M (0.2 mmol) del ligante polidentado **4** se agregó 1.0 mL de una solución metanólica 0.2 M (0.2 mmol) de InCl_3 . La mezcla resultante se agitó durante una hora y al finalizar el tiempo de reacción se obtuvieron 0.0421 g, (54.32 % de rendimiento) del compuesto **7** en forma de un sólido blanco. RMN δ ^1H (400 MHz, DMSO): 3.67 (2H, s, H-13), 4.6 (2H, s, H-10), 7.17 (2H, m, H5 y H6), 7.52 (2H, s ancha, H4 y H7), 9.16 (1H, t, H-11); δ ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) 48.8(C-13), 122.0 (C-5,6); IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3286, 1628, 1572.

2.6.2 Síntesis del heterociclo de In(III) 8.

A 1.0 mL de una solución metanólica 0.2 M (0.2 mmol) del ligante polidentado **5** se agregó 1.0 mL de una solución metanólica 0.2 M (0.2 mmol) de InCl_3 . La mezcla resultante se agitó durante una hora y al finalizar el tiempo de reacción se obtuvieron 0.0533 g, (66.20 % de rendimiento) del compuesto **8** en forma de un sólido blanco. RMN δ ^1H (400MHz, CD_3OD): 4.21 (1H, s ancha, H-13), 7.32 (2H, s ancha, H5 y H6), 7.7 (2H, s ancha, H4 y H7); δ ^{13}C 18.0 (C-15), 38.2 (C-10), 115.8 (C-4,7), 125.2 (C-5,6), 136.0 (C-8,9), 152.3 (C-2); IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3250, 1612, 1585. m/z FAB M^+ [$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{InN}_4\text{O}$ 403].

2.6.3 Síntesis del heterociclo de In(III) 9.

A 1.0 mL de una solución metanólica 0.2 M (0.2 mmol) del ligante polidentado **6** se agregó 1.0 mL de una solución metanólica 0.2 M (0.2 mmol) de InCl_3 . La mezcla se agitó durante una hora y al finalizar el tiempo de reacción se obtuvieron 0.0527 g, (55.00 % de rendimiento) del compuesto **9** como un sólido blanco. RMN δ ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 3.10 (2H, sistema AB dd, H-15), 4.0 (1H, t, H-13), 4.52 (2H, sistema AB, H-10), 7.14 (2H, m, H5 y H-6), 7.5 (2H, m ancha, H-4 y H-7); RMN δ ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) 37.2 (C-10), 48.7 (C-15), 53.9 (C-13), 121.8 (C-5,6), 135.5 (C-8,9), 151.4 (C-2); IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3302, 1618, 1585. m/z FAB M^+ [$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{InN}_4\text{O}$ 479].

2.7 REFERENCIAS

1. Anderson, C. J.; Welch, M. J.; *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 2219-2234.
2. Asadi, M.; Savaripoor, N.; Asadi, Z.; Ghatee, M. H.; Moosavi, f.; Yousefi, R.; Jamshidi, M.; *Spectrochimica Acta Pat A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2013**, *101*, 394-399.
3. Caravan, P.; Orving, C.; *Inorg. Chem.*; **1997**, *36*, 236-248.
4. Madsen, S. L.; Bannochie, C. J.; Martell, A. E.; Mathias, C. J.; Welch, M. J.; *J. Nucl. Med.*, **1990**, *31*, 1662-1668.
5. Zhao, B.; Loh, T.-P.; *Org. Letters*, **2013**, *15*, 2914-2917.
6. Briand, G. G.; Cooper, B. F. T.; McDonald, D. B. S.; Martin, C. D.; Schafte, G.; *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 8423-8429.
7. Anderson, C. J.; John, C. S.; Li, Y.; Hancock, R. D.; McCarthy, T. J.; Martell, A. E.; Welch, M. J.; *Nucl. Med. Biol.*, **1995**, *22*, 165-173.
8. Bass, L.A.; Wang, M.; Welch, M. J.; Anderson, C. J.; *Bioconjugate Chem.*, **2000**, *11*, 527- 532.
9. Caravan, P.; Orvig, C.; *Inorg. Chem.*; **1997**, *36*, 236-248.
10. Wong, E.; Caravan, P.; Liu, S.; Rettig, S. J.; Orving, C.; *Inorg. Chem.*; **1996**, *35*, 715-724.
11. Harris, W. R.; Pecoraro, V. L.; *Biochemistry*, **1983**, *22*, 292- 299.
12. Harris, W.R.; Sheldon, J.; *Inorg. Chem.*, **1990**, *29*, 119- 124.
13. Shinpei, K.; Sakamoto, R.; Nishihara, H.; *Inorg. Chem.*, **2014**, *53*, 3275- 3277.
14. Ji, W.- J.; Zhai, Q.- G.; Li, s.-N.; Jiang, Y.-C.; Hu, M. C.; *Inorg. Chem. Comm.*, **2012**, *24*, 209-211.
15. Grant, I. R.; Downs, A. J.; *In chemistry of Alluminium, Gallium, Indium and Thallium*; 1993, Capítulo 5.
16. Petrosyants, S. P.; Ilyukhin, A. B.; *Russ. J. Inorg. Chem.*, **2013**, *56*, 2047- 2069.
17. Wadas, T. J.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Anderson, C. J.; *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 2858-2902.

18. Silverman, J. S.; Crmalt, C. J.; Cowley, A. H.; Culp, R. D.; Jones, R. A.; McBurnett, B. C.; *Inorg. Chem.*, **1999**, *38*, 296-300.
19. Kim, J.; Bott, S.G.; Hoffman, D. M.; *Inorg. Chem.*, **1998**, *37*, 3835-3841.
20. Zheng, Y. Y.; Saluja, S.; Yap, G.P. A.; Blumenstein, M; Rheingold, A. L.; Francesconi, L. C.; *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 6656-6666.
21. Cepeda, J.; Beobide, G.; Castillo, O.; Luque, A.; Pérez-Yañez, s.; Román, P.; *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12*, 1501-1512.
22. Janczak, J.; Kubiak, R.; Jezierski, A.; *Inorg. Chem.*, **1995**, *34*, 3505-3508.
23. Liu, S.-G.; Zuo, J.-L.; Li, Y.-Z.; You, X.-Z.; *J. Mol. Struct.*, **2004**, *705*, 153-157.
24. Karmakar, T.; Kuang, Y.; Neamati, N.; Baruah, J. B.; *Polyhedron*, **2013**, *54*, 285-293.
25. Shirvan, S. A.; Khazali, F.; Dezfuli, S. H.; *Orient. J. Chem.*, **2014**, *30*, 379-383.
26. Chen, S.; Fan, R.; Wang, X.; Yang, Y.; *Inorg. Chem. Comm.*, **2014**, *44*, 101-106.
27. Falcón, M. P.; Tesis de Doctorado, UAEH, 2014.
28. Taisrivongs, S.; Turner, S. R.; Strohbach, J. W.; TenBrink, R. E.; Tarpley, W. G.; McQuade, T. J.; Heinrikson, R.L.; Tomasselli, A. G.; Hui, J. O.; Howe, W. J. *J. Med. Chem.*, **1996**, *36*, 943-952.
29. Tapia-Benavides, A. R.; Tlahuextl, M.; Tlahuext, H.; Galán- Vidal, C.; *ARKIVOC*, **2008**, v, 172-186.
30. Falcón-León, M.; Tlahuext, H.; Lechuga-Islas, V.; Tlahuextl, M.; Martínez-Martínez, J.; Höpft, H.; Tapia-Benavides, A. R.; *J. Coord. Chem.*, **2014**, *67*, 1873-1887.

