



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE  
HIDALGO**

---

---

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

**Estructura de Oxazaborolidinas, Amino Amidas, Ditiocarbamatos y su  
Reactividad Frente a Bases y Sales de As, In, Zn, y Cu.**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**DOCTOR EN QUÍMICA**

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

**M. en Q. ELTONH ISLAS TREJO**

**ASESORES**

**DR. ANTONIO RAFAEL TAPIA BENAVIDES**

**DRA. ANGELA MARGARITA TLAHUEXTL ROMERO**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Área Académica de Química

Department of Chemistry

Número de control: ICBI-AAQ/006/2024

Asunto: Autorización de impresión

**Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado**  
**Directora de Administración Escolar de la UAEH**

El Comité Tutorial del trabajo de tesis titulado **“ESTRUCTURA DE OXAZABOROLIDINAS, AMINO AMIDAS, DITIOCARBAMATOS Y SU REACTIVIDAD FRENTE A BASES Y SALES DE As, In, Zn, Y Cu”**, realizado por el sustentante **ELTONH ISLAS TREJO** con número de cuenta **231398** perteneciente al programa del **DOCTORADO EN QUÍMICA**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo con lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

### AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Por lo que el sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente

“Amor, Orden y Progreso”

Mineral de la Reforma, Hidalgo a 10 de enero de 2024

Dr. Otilio Arturo Acavedo Sandoval  
Director del ICBI

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides  
Director de tesis



Dra. Araceli Castañeda Ovando  
Miembro del Comité Tutorial

Dra. Marisol Guizado Rodríguez  
Miembro del Comité Tutorial

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería  
Área Académica de Química

Dra. Angela Margarita Tlahuextl Romero  
Miembro del Comité Tutorial

Ciudad del Conocimiento  
Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia  
Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,  
México. C.P. 42184  
Teléfono: +52 (771) 71 720 00 ext. 2200, 2201  
Fax 6502  
aaq\_icbi@uaeh.edu.mx



www.uaeh.edu.mx

Este trabajo de tesis se realizó en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo bajo la dirección del Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides y la Dra. Ángela Margarita Tlahuextl Romero.

**Esta Tesis fue soportada por:**

- La Beca CONACyT [895136]
- El proyecto: “Síntesis y estudio de la actividad citotóxica de arsoranos” fondo SEP-CONACYT: CB-2011/169010
- El proyecto: PAO-2022-1389 UAEH (se recibieron dos disolventes: 2-Propanol HPLC MCA HONEYWELL No. de Catálogo 9095-03, DE 4 L; Methanol suitable for HPLC, =99.9% MCA HONEYWELL No. De catálogo 34860-4L-R).

**Parte del trabajo fue presentado en el congreso Latinoamericano de Química:**

- Síntesis y reactividad de difenilboroxazolidinas derivadas de aminoácidos. **Eltonh Islas Trejo**, Angela Margarita Tlahuextl Romero, Antonio R. Tapia Benavides, José Raymundo Hugo Tlahuextl Romero. 35º Congreso Latinoamericano de Química y 61º Congreso Brasileiro de Química, del 14 al 18 de noviembre de 2022 en Río de Janeiro, Brasil. Presentación Cartel.
- Síntesis de Triclorozincatos Derivados de Amino Amidas. Tapia-Benavides A. R., **Islas-Trejo E.**, Tlahuextl M. Tlahuextl H. 35º Congresso Latinoamericano de Química y 61º Congreso Brasileiro de Química, del 14 a 18 de noviembre de 2022, en Río de Janeiro, Brasil. Presentación Cartel

**Parte de este trabajo se publicó en la revista J. Mol. Struct. 2023:**

- Selective synthesis and structural study of amino amide trichlorozincates. **Eltonh Islas-Trejo\***, Margarita Tlahuextl, Víctor Daniel Lechuga-Islas, Martha Falcón León, Hugo Tlahuextl, Antonio Rafael Tapia-Benavides\*. J. Mol. Struct. 2023, 1274, 134451.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Angela Margarita Tlahuextl Romero y al Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides por hacerme parte de su equipo de investigación y por todo el apoyo y consejos que me han brindado durante mi formación académica.

A la Dra. Marisol Güizado y a la Dra. Araceli Castañeda, por los conocimientos, comentarios y consejos aportados, que hicieron posible este trabajo de tesis.

A mis padres, hermanos y sobrinos por todo el apoyo y cariño que han tenido hacia mí. Gracias.

A mis compañeros de profesión y amigos por todos los buenos ratos, que hicieron más agradable mi estancia en el doctorado.

*“Tonight i’ m gonna rest my chemistry”*

*-Interpol*

## Lista de Abreviaturas.

<b>2-AMBZ</b>	2-(aminometil) bencimidazol
<b>2-APB</b>	2-aminoetoxidifenilborato
<b>Å</b>	Angstrom ( $1 \times 10^{-8}$ cm)
<b>C</b>	Chain: cadena (del inglés)
<b><math>\delta</math></b>	Desplazamiento químico
<b>DMSO-<math>d_6</math></b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>°</b>	Grados
<b>pH</b>	$-\log [\text{H}_3\text{O}^+]$
<b>MeOD</b>	Metanol deuterado
<b>M</b>	Molaridad
<b>a</b>	Número de aceptores de hidrógeno
<b>d</b>	Número de donadores de hidrógeno
<b><math>\sigma^*</math></b>	Orbital sigma de antienlace
<b><math>\sigma</math></b>	Orbital sigma de enlace
<b>D<sub>2</sub>O</b>	Óxido de deuterio
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b><math>R_d^a(n)</math></b>	Patrón del enlace de hidrógeno
<b>RMN de <sup>11</sup>B</b>	Resonancia Magnética Nuclear de <sup>11</sup> B
<b>RMN de <sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup> C
<b>RMN de <sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H
<b>R</b>	Ring: anillo (del inglés)
<b>US</b>	Ultrasonido
<b><math>\Delta\delta</math></b>	Variación de desplazamiento químico

## CONTENIDO

<b>Abstract</b>	<b>1</b>
<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo I. “Estudio estructural de oxazaborolidinas y su reactividad con bases y sales de Zn, Cu, In y As”</b>	<b>3</b>
<b>1.1 Introducción</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Antecedentes</b>	<b>5</b>
1.2.1 Síntesis de difeniloxazaborolidinas derivadas de aminoácidos	<b>5</b>
1.2.2 Estabilidad y reactividad de oxazaborolidinas	<b>6</b>
<b>1.3 Objetivos</b>	<b>13</b>
1.3.1 Objetivo General	<b>13</b>
1.3.2 Objetivos Específicos	<b>13</b>
<b>1.4 Discusión de Resultados</b>	<b>13</b>
1.4.1 Síntesis de las oxazaboroxazolidinas 1-3	<b>13</b>
1.4.2 Análisis estructural de las oxazaborolidinas 1-3	<b>14</b>
1.4.3 Reactividad de las oxazaborolidinas con K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , NaOH y NaH	<b>22</b>
1.4.4 Reactividad de oxazaborolidinas con 2-AMBZ y etilendiamina	<b>26</b>
1.4.5 Reactividad de las oxazaborolidinas 1-3 y 1a-3a frente a Zn(II) y Cu(II)	<b>29</b>
1.4.6 Reactividad de las oxazaborolidinas 1-3 frente a In(III) y As(III)	<b>33</b>
<b>1.5 Parte Experimental</b>	<b>39</b>
<b>1.6 Conclusiones</b>	<b>42</b>
<b>1.7 Referencias</b>	<b>44</b>
<b>Capítulo II. “Síntesis y estudio estructural de triclorozincatos derivados de amino amidas”</b>	<b>47</b>
<b>2.1 Introducción</b>	<b>48</b>
<b>2.2 Antecedentes</b>	<b>49</b>
2.2.1 Aplicaciones de compuestos triclorozincatos	<b>49</b>
2.2.2 Síntesis de complejos triclorozincatos	<b>51</b>
<b>2.3 Objetivos</b>	<b>55</b>
2.3.1 Objetivo General	<b>55</b>
2.3.2 Objetivos Específicos	<b>55</b>
<b>2.4 Discusión de Resultados</b>	<b>55</b>
2.4.1 Síntesis de los compuestos de coordinación triclorozincatos 1b-6b.	<b>55</b>

2.4.2 Estudio estructural de los triclorozincatos de amino amidas 1b-6b por RMN.	57
2.4.3 Efecto del pH sobre la coordinación del fragmento triclorozincato en 2b y 5b.	61
2.4.4 Caracterización por Espectroscopia en el Infrarrojo de los triclorozincatos 1b-5b.	64
2.4.5 Estudios cristalográficos de los triclorozincatos 2b y 5b.	66
2.4.6 Análisis de las superficies de Hirshfeld de 2b y 5b.	72
<b>2.5 Parte Experimental</b>	<b>75</b>
<b>2.6 Conclusiones</b>	<b>77</b>
<b>2.7 Referencias</b>	<b>79</b>
<b>Capítulo III. “Síntesis y estudio estructural de complejos de Cu(II) y Zn(II) derivados de ditiocarbamatos”</b>	<b>82</b>
<b>3.1 Introducción</b>	<b>83</b>
<b>3.2 Antecedentes</b>	<b>84</b>
3.2.1 Síntesis de ditiocarbamatos	84
3.2.2 Síntesis y aplicaciones de compuestos de coordinación derivados de ditiocarbamatos	86
<b>3.3 Objetivos</b>	<b>90</b>
3.3.1 Objetivo General	90
3.3.2 Objetivos Específicos	90
<b>3.4 Discusión de Resultados</b>	<b>90</b>
3.4.1 Síntesis y caracterización de los ditiocarbamatos 1a-4a.	90
3.4.2 Síntesis y caracterización de los compuestos de coordinación 1b-4b y 1c-4c.	96
<b>3.5 Parte Experimental</b>	<b>101</b>
<b>3.6 Conclusiones</b>	<b>104</b>
<b>3.7 Referencias</b>	<b>105</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>108</b>

## Abstract

This thesis describes the synthesis of oxazaborolidines, aminoamides and dithiocarbamates derived from amino acids and their reactivity towards bases and salts of As, In, Zn and Cu. Chapter I describes the synthesis of oxazaborolidines **1-3** and **1a-3a**, as well as their reactivity towards bases (NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2-AMBZ and ethylenediamine) and metal salts of Zn(II) and Cu(II). In chapter II, a structural study of trichlorozincates **1b-6b** is carried out. Finally, in chapter III, the synthesis of dithiocarbamates **1a-4a** and their coordination compounds derived from Zn(II) and Cu(II) is presented. All the products obtained were characterized by NMR and IR. In the case of oxazaborolidine **1** and trichlorozincates **2b** and **5b**, their X-ray analysis is presented.

## Resumen

En el presente trabajo se hace el reporte de la síntesis de oxazaborolidinas, amino amidas y ditiocarbamatos derivados de aminoácidos y su reactividad frente a bases y sales metálicas, lo cual, hace relevante este trabajo en el camino de entender de mejor manera el mecanismo de acción de estas moléculas en procesos biológicos y/o catalíticos, así como, los factores que modulan su reactividad. La presente tesis consta de tres capítulos y la numeración es independiente en cada capítulo.

En el capítulo I se describe la síntesis y caracterización por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de las oxazaborolidinas **1-3** y **1a-3a** derivadas de *L*-serina, *L*-treonina y *L*-cisteína respectivamente, así como la estructura de rayos-X de **1** (Figura 1). También, se muestran los resultados obtenidos de su reactividad frente a diferentes bases y frente a sales de Zn(II) y Cu(II).

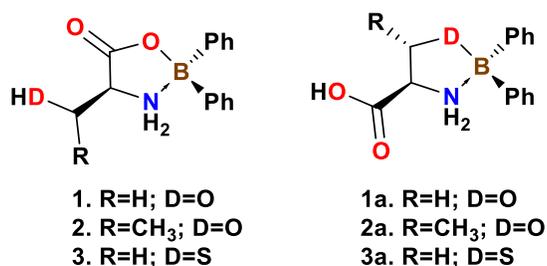
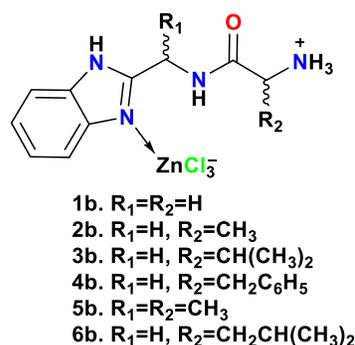


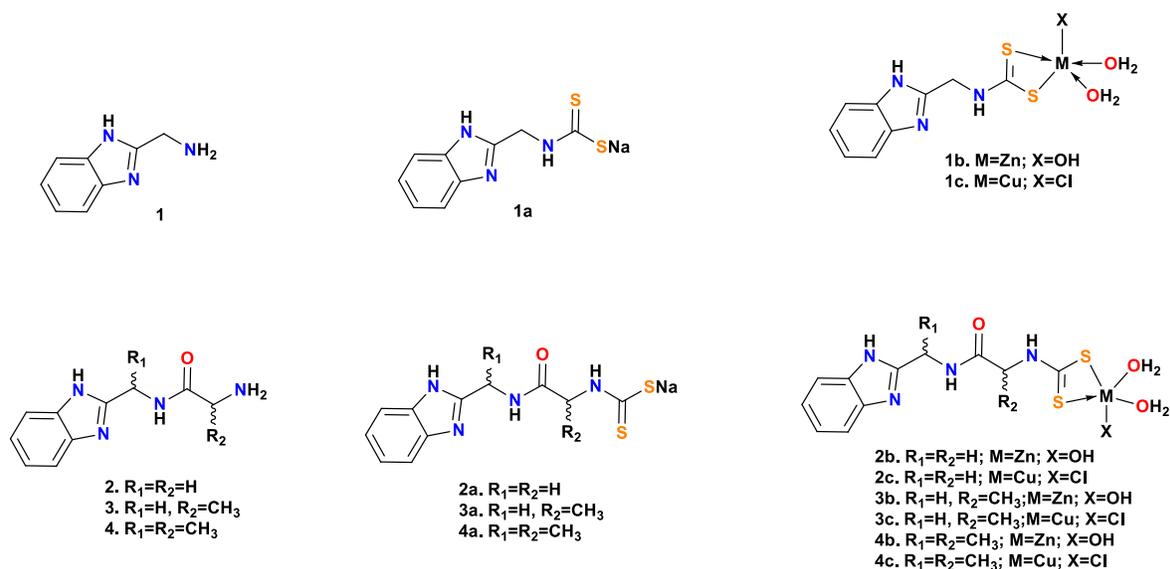
Figura 1. Estructura de las oxazaborolidinas **1-3** y **1a-3a**.

En el capítulo II se presenta la síntesis y estudio estructural de los complejos triclorozincato **1b-6b** derivados de amino amidas (Figura 2). En este capítulo, además de su caracterización por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se muestra la información de rayos-x, infrarrojo y Raman. Haciendo énfasis en los cambios estructurales y en las interacciones inter e intramoleculares que ejerce el fragmento triclorozincato en las amino amidas.



**Figura 2.** Estructura de los triclorozincatos **1b-6b**

Por último, en el capítulo III se presenta la síntesis de ditiocarbamatos de **2-AMBZ** (**1b** y **1c**) y de amino amidas (**2b-4b** y **2c-4c**). También, se presenta su reactividad frente a  $\text{Zn}(\text{II})$  y  $\text{Cu}(\text{II})$ , además de su caracterización por IR de los compuestos de coordinación obtenidos (Figura 3).



**Figura 3.** Estructura de los compuestos **1a-4a**, **1b-4b** y **1c-4c**.

## **Capítulo I.**

“Estudio estructural de oxazaborolidinas y su reactividad con bases y sales de Zn, Cu, In y As.”

## 1.1 Introducción

Las oxazaborolidinas son compuestos cíclicos de cinco miembros con enlaces O-B y N→B. Se ha reportado que el 2-aminoetoxidifenilborato (**2-APB**), y oxazaborolidinas similares, desempeñan un papel relevante en diversos procesos biológicos, como la contracción muscular, la división celular y la apoptosis [1-2]. Esto se debe a que la interacción de las oxazaborolidinas con diversas proteínas está termodinámicamente favorecida. En el área catalítica, las oxazaborolidinas quirales han sido utilizadas en reacciones fotoquímicas, en la reducción de cetonas, y en la condensación aldólica [3-6].

En general, las oxazaborolidinas similares al **2-APB** se han utilizado como catalizadores. Sin embargo, el estudio de su comportamiento químico en un ambiente básico o frente a compuestos metálicos de Cu o Zn no ha sido reportado. Por lo tanto, se consideró de interés químico realizar la síntesis de una serie de oxazaborolidinas (Figura I.1) y hacer el estudio de su reactividad frente a bases con diferente naturaleza ( $K_2CO_3$ , NaOH, NaH, 2-AMBZ y etilendiamina). Así mismo, los compuestos **1-3** se hicieron reaccionar frente sales metálicas de Cu(II) y Zn(II), y halogenuros de As(III) e In(III).

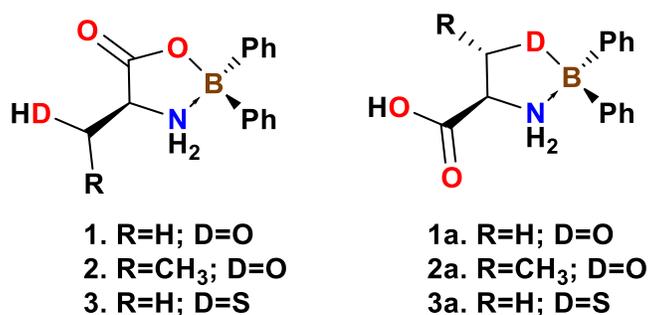
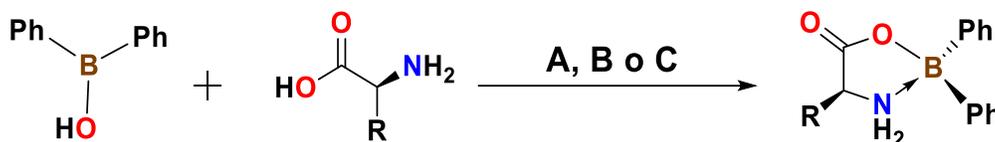


Figura I.1. Estructura de las oxazaborolidinas **1-3** y **1a-3a**.

## 1.2 Antecedentes

### 1.2.1 Síntesis de difeniloxazaborolidinas derivadas de aminoácidos

En la literatura se encuentran reportadas diversas metodologías para la síntesis de oxazaborolidinas. Sin embargo, en la mayoría de los casos utilizan al ácido difenilborónico y a un aminoácido como materias primas. Así, Farfán *et al.*, [7] reportaron la síntesis de las oxazaborolidinas derivadas del ácido *L*-glutámico, *L*-lisina, *L*-glicina, *L*-isoleucina, *L*-leucina, *L*-metionina, *L*-treonina, *L*-tirosina y *L*-serina, mediante el reflujo en metanol de la mezcla del ácido difenilborónico y el aminoácido correspondiente. Por su parte, Velasco *et al.*, [8] en 2007 publicaron una metodología que consistió en poner al aminoácido en agua y llevarlo a un pH entre 7.5 y 8.5. Posteriormente, a la disolución se le adicionó el ácido difenilborónico y la mezcla resultante se reflujo por cuatro horas obteniendo rendimientos del 73% al 90%. Recientemente, se realizó una nueva metodología para la síntesis de las oxazaborolidinas **1** y **2**, derivadas de *L*-serina y *L*-treonina respectivamente [10]. En esta nueva metodología, se obtuvo el ácido difenilborónico libre a partir del **2-APB** de acuerdo con el procedimiento estándar reportado en la literatura [9]. Posteriormente, a la disolución metanólica del ácido difenilborónico se le agregó el aminoácido correspondiente y la mezcla se calentó hasta 50°C por treinta minutos (Esquema I.1).



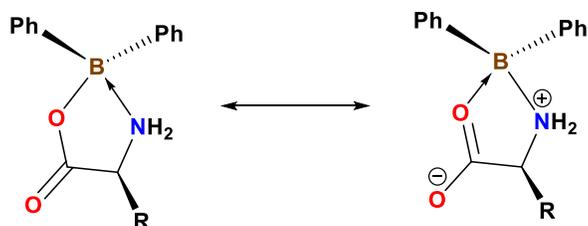
Método	Condiciones	R
A	MeOH/Reflujo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> , H, CH <sub>2</sub> OH, CH(CH <sub>3</sub> )OH, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
B	H <sub>2</sub> O/pH=7.5-8.5/Reflujo	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH, (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> , H, CH <sub>2</sub> OH, CH(CH <sub>3</sub> )OH, CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
C	MeOH:Éter/50 °C (Baño María)	CH <sub>2</sub> OH, CH(CH <sub>3</sub> )OH,

Esquema I.1. Síntesis de difeniloxazaborolidinas derivadas de aminoácidos [7-10].

Es importante mencionar que Farfán y Velasco reportaron los datos de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{11}\text{B}$  en  $\text{DMSO-d}_6$  de las difeniloxazaborolidinas **1** y **2** [7-8]. Mientras que, en la tesis de maestría se muestran los datos de RMN en MeOD y la espectroscopía de IR de dichos compuestos. Así mismo, se presenta el estudio cristalográfico del compuesto **1** [10].

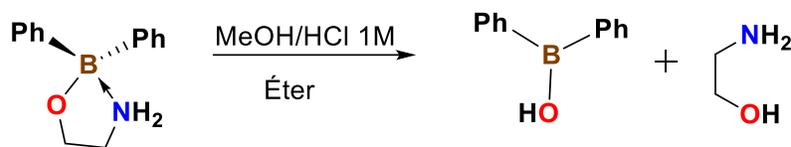
### 1.2.2 Estabilidad y reactividad de oxazaborolidinas

Las oxazaborolidinas son compuestos con una inusual estabilidad hidrolítica y oxidativa, la cual se atribuye a la presencia de un enlace de coordinación  $\text{N}\rightarrow\text{B}$  en estos compuestos [11]. Sin embargo, la posibilidad de una estructura resonante en las oxazaborolidinas derivadas de aminoácidos, en donde ahora el oxígeno del grupo carbonilo forme un enlace de coordinación, ocasiona que el enlace  $\text{N-B}$  sea más difícil de hidrolizar sin la presencia de algún ácido. (Esquema I.2) [11-12].



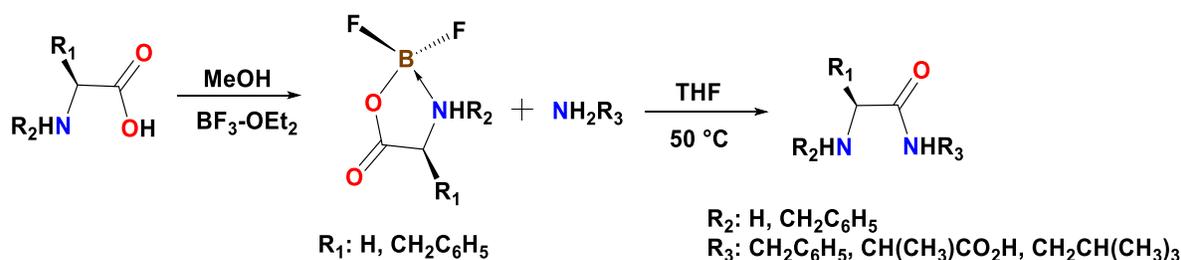
**Esquema I.2.** Estructuras resonantes de oxazaborolidinas derivadas de aminoácidos.

Los ácidos borónicos son inestables a la humedad del medio ambiente y se estabilizan como oxazaborolidinas derivadas de etanolamina. La posterior hidrólisis ácida permite recuperar a los ácidos borónicos correspondientes [12-13]. Un ejemplo de esto es la obtención del ácido difenilborónico a partir del 2-aminoetoxidifenilborato (**2-APB**) (Esquema I.3) [9]. Asimismo, las oxazaborolidinas quirales, en donde el átomo de boro es un centro estereogénico, se han utilizado para separar mezclas enantioméricas de aminoácidos. Así, la reacción entre la oxazaborilidina con el aminoácido produce mezclas de diastereoisómeros que son separadas por cristalización asimétrica seguida de la hidrólisis ácida de los respectivos diastereoisómeros [12,14-15].



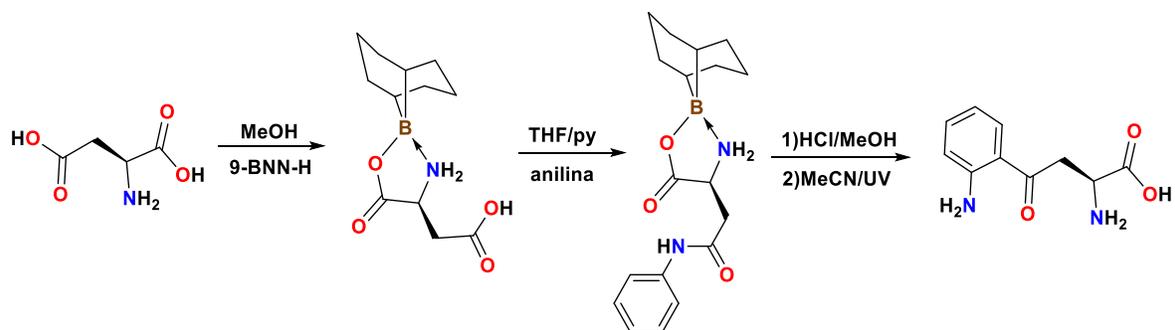
**Esquema I.3.** Obtención del ácido difenilborínico a partir del 2-APB.

Por otra parte, Van Leeuwen y colaboradores reportaron que las oxazaborolidinas derivadas de *L*-fenilalanina o *N*-bencilglicina y  $\text{BF}_3$ , pueden reaccionar con aminas primarias o aminoácidos y dan lugar a amino amidas o péptidos respectivamente [16]. En el esquema I.4 se muestra tanto la síntesis de las oxazaborolidinas, así como la formación de las amino amidas correspondientes. En esta reacción el efecto estérico que ejercen los sustituyentes es determinante en la eficiencia de la reacción. Así, mientras más voluminosos son los *N*-sustituyentes menor será el rendimiento del producto deseado. Este tipo de reacciones son una opción para la síntesis de péptidos ya que se disminuyen los pasos de protección y desprotección [16].



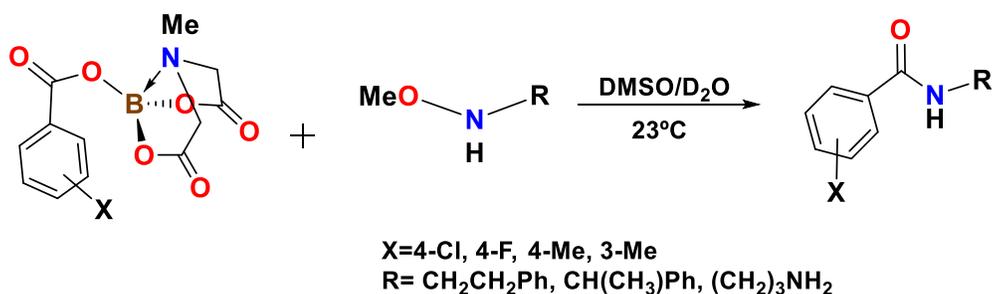
**Esquema I.4.** Síntesis de amidas a partir de oxazaborolidinas.

Otro uso relevante de las oxazaborolidinas es la protección de grupos reactivos. De este modo, Bonilla *et al.*, reportaron la protección de un grupo carboxilo del ácido aspártico con 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN-H). Así, a la oxazaborilidina formada se le adicionó anilina en cantidades equivalentes y se reflujo en una mezcla THF/piridina, para obtener la amida correspondiente. La oxazaborilidina se hidrolizada posteriormente con una solución metanólica de HCl y la amida liberada disuelta en acetonitrilo reaccionó con luz UV (254 nm) para obtener la *L*-quinurenina (Esquema I.5) [17].



**Esquema I.5.** Síntesis de la *L*-quinureina a partir de ácido aspártico y anilina.

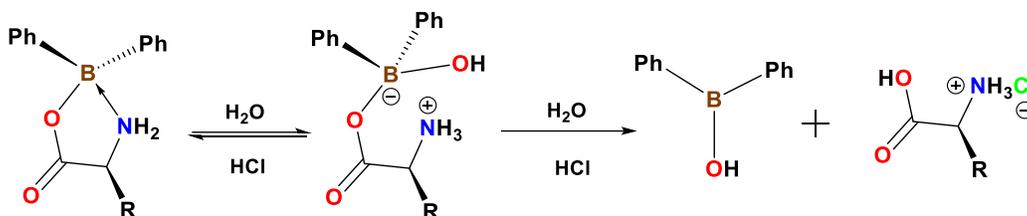
Adicionalmente, Noda y Bode reportaron que los *N*-metiliminodiacetil acilboratos reaccionan fácilmente con hidroxilaminas para formar amidas [18]. De este modo, los *N*-metiliminodiacetil acilboratos reaccionan con las hidroxilaminas respectivas en una mezcla DMSO/H<sub>2</sub>O, por media hora y a temperatura ambiente, obteniendo resultados entre 70-90% (Esquema I.6). Cabe mencionar que con esta técnica se han tratado de sintetizar péptidos, sin embargo, no se han tenido buenos resultados.



**Esquema I.6.** Síntesis de amidas a partir de *N*-metiliminodiacetil acilboratos e hidroxilaminas.

Dada esta reactividad, en la literatura se ha propuesto que, en la hidrólisis ácida de oxazaborolidinas, el primer paso es la ruptura del enlace de coordinación N→B, y posteriormente la hidrólisis del enlace covalente O-B (Esquema I.7). Los resultados anteriores han llevado a estudiar el enlace N→B, ya que, a pesar de ser el enlace más débil en las oxazaborolidinas, la coordinación N→B es la responsable de la estabilidad de dichos heterociclos. Se sabe que la energía de la coordinación N→B es aproximadamente un tercio menor a la del enlace covalente N-B [19]. Estudios teóricos y experimentales han demostrado que la fuerza del enlace N→B puede estar en el rango de 58-152 kJ/mol, dependiendo principalmente del tamaño y número de sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno

[20]. Algo importante de mencionar, es que en la literatura no existen estudios sobre la hidrólisis básica o el efecto del pH en este tipo de compuestos.



Esquema I.7. Hidrólisis ácida de oxazaborolidinas.

Otro parámetro importante que indica la fuerza de la coordinación  $N \rightarrow B$  es la distancia del enlace. Se ha reportado un rango de 1.62-1.74 Å para el enlace  $N \rightarrow B$  en diversas oxazaborolidinas donde el átomo de boro tiene una geometría tetraédrica [20-21]. El carácter tetraédrico del boro (%THC), da información cualitativa de la fuerza relativa del enlace  $N \rightarrow B$ . Valores cercanos a 0% de THC, significa que el grupo amina está lejos del boro y, por lo tanto, la geometría del boro es casi trigonal y la interacción B-N es débil. Por el contrario, un valor cercano a 100% de THC, quiere decir que el grupo amina está más cerca del boro y que la interacción B-N es fuerte (Figura I.2) [22].

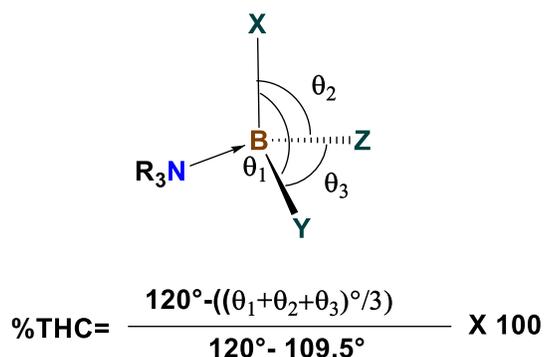


Figura I.2. Determinación del %THC.

En la Tabla I.1, se muestra el %THC de algunos compuestos de boro tetracoordinados, y la distancia de enlace  $N \rightarrow B$ . Se espera que, a mayor %THC, menor será la distancia de enlace. Sin embargo, hay algunas excepciones, en donde los efectos del contacto cercano de Gillespie influyen en el valor de la distancia  $N \rightarrow B$  [22-24]. Lo cual es congruente con las tendencias encontradas en

las energías de enlace, en donde a mayor efecto estérico, menor será la energía de enlace [20].

**Tabla I.1.** %THC y distancia N→B (Å) de compuestos de boro tetracoordinados.

<b>Compuesto</b>	<b>%THC</b>	<b>N→B</b>
<b>2-APB</b>	74	1.653
<b>BF<sub>3</sub>-py</b>	82	1.602
<b>BCl<sub>3</sub>-py</b>	94	1.592
<b>BBr<sub>3</sub>-py</b>	87	1.590
<b>B(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-NMe<sub>3</sub></b>	89	1.698

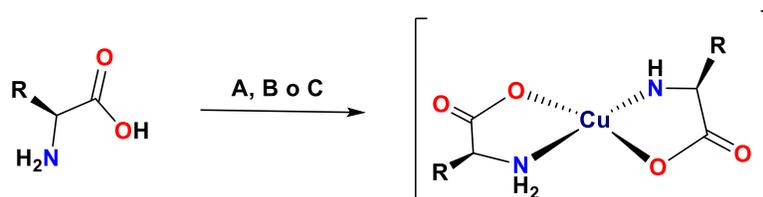
En la literatura no existen estudios de la reactividad de las oxazaborolidinas con sales metálicas de zinc y cobre, o bien con otros elementos como indio o arsénico. Sin embargo, la reactividad de aminoácidos y sus compuestos metálicos ha sido ampliamente estudiada, por lo cual, se hace una revisión de dicha reactividad, ya que las oxazaborolidinas aquí presentadas tienen fragmentos de aminoácido en su estructura [25-29]. En general, todos los aminoácidos reaccionan con iones metálicos a través del oxígeno del grupo carbonilo y del nitrógeno del grupo amino, formando anillos quelato de cinco miembros [26,30].

Aiyelabola *et al.*, reportaron la síntesis de los complejos de Cu(II), Mn(II), Co(II), Ni(II), y Cd(II) derivados de fenilalanina y glicina [25]. Estos compuestos se obtienen al hacer reaccionar tres equivalentes del aminoácido en cuestión con un equivalente de la sal metálica correspondiente, usando agua como disolvente. La mezcla de reacción se calentó en un baño maría por dos horas en presencia de sulfato de sodio. De este modo, se determinó que, bajo estas condiciones de reacción da lugar a compuestos en donde los átomos de cobre pueden interaccionar con un átomo de oxígeno de una molécula vecina adquiriendo una geometría pseudo-PBC. Los compuestos derivados de otras sales metálicas, presentaron un arreglo octaédrico (Esquema I.8). Además, se encontró que los compuestos de Cd, Co y Cu, presentaron una mayor actividad antimicrobiana, que compuestos como la acraflavina.

Por su parte Chew y colaboradores, reportaron la síntesis de complejos de cobre derivados de glicina, alanina, serina y treonina, los cuales se obtienen a partir de la reacción de los aminoácidos correspondientes con CuCl<sub>2</sub> en agua (Esquema

I.8) [31]. Estos compuestos de coordinación pueden llevar a cabo reacciones de *N*-acilación en presencia de amidas (benzamida).

También, se ha reportado que la formación de quelatos de cobre puede ser un método de protección selectiva del grupo  $\alpha$ -amino en  $\alpha,\omega$ -diaminoácidos como la lisina u ornitina. Esto se logra al calentar el aminoácido en agua a pH=7 con acetato de cobre durante un par de horas (Esquema I.8) [32-33]. La formación de los quelatos hace que el grupo  $\omega$ -amino quede libre para reaccionar con halogenuros de acilo, amidas o algún derivado de ácido.



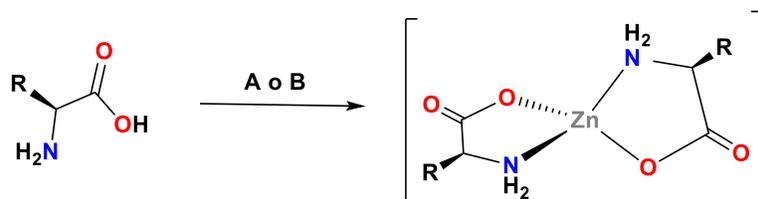
Método	Condiciones	R
A	Cu(AcO) <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O /Calentamiento	H, CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
B	Cu(AcO) <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O /Calentamiento/pH=7	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub>
C	CuCl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O /Calentamiento	H, CH <sub>3</sub> ; CH <sub>2</sub> OH, CH(CH <sub>3</sub> )OH

**Esquema I.8.** Síntesis de complejos de Cu derivados de aminoácidos.

En cuanto a la síntesis de complejos de zinc, se ha reportado que la reacción de glicina, histidina, glutamina ó triptófano con hidróxido de zinc o cloruro de zinc (en agua o metanol) producen los quelatos correspondientes (Esquema I.9). Se encontró que en estos complejos el Zn puede adoptar geometrías tetraédricas, BPT o PBC, dependiendo de las interacciones que pueda tener el centro metálico con moléculas de disolvente. Los complejos derivados de glicina y triptófano, demostraron tener mayor actividad antibacterial, que bactericidas comerciales, contra bacterias que atacan la piel como la *Staphylococcus epidermidis* [34].

Darbre y colaboradores, reportaron la síntesis de quelatos de zinc derivados de prolina, lisina y arginina. Estos compuestos se obtuvieron al hacer reaccionar el aminoácido en cuestión con acetato de zinc en metanol (Esquema I.9).[33] Cabe señalar que estos compuestos se han utilizado en catálisis heterogénea para

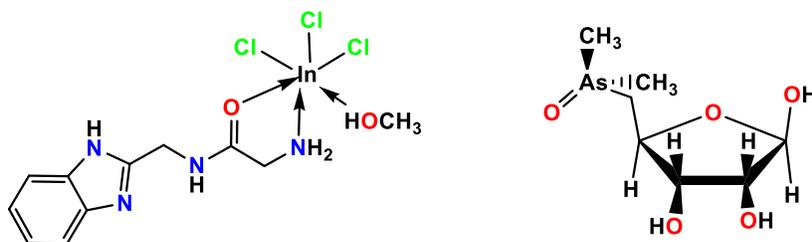
llevar a cabo reacciones de condensación aldólica, reacciones tipo Michael y reacciones de Mannich [35-36].



Método	Condiciones	R
A	Zn(OH) <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O	H, CH <sub>2</sub> C <sub>3</sub> H <sub>2</sub> N <sub>5</sub> ,
B	Zn(AcO) <sub>2</sub> /MeOH	C <sub>4</sub> NH <sub>8</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH <sub>2</sub> , (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(NH)NH <sub>2</sub>

**Esquema I.9.** Síntesis de complejos de Zn derivados de aminoácidos.

Los reportes de la reactividad de los halogenuros de indio o arsénico con aminoácidos se limitan a derivados de amino amidas, escuaratos o algunas proteínas. En estos compuestos se ha encontrado que el átomo de indio prefiere formar enlaces de coordinación con los átomos de oxígeno del grupo carbonilo y el nitrógeno de la amina (Figura I.3) [37-39]. Incluso, se ha encontrado que los cloroindatos pueden actuar como contra-iones que estabilizan a los aminoácidos protonados y dan lugar a híbridos metal-orgánicos (Figura I.3) [28]. Por otra parte, se ha encontrado que el arsénico interacciona preferentemente en los sitios activos de proteínas que contienen residuos de cisteína, ya que el átomo de azufre es muy afín al arsénico [29]. También, se ha reportado que los carbohidratos pueden interactuar con arsénico dando lugar a arseno-azúcares (Figura I.3) [40-41].



**Figura I.3.** Compuestos de In(III) y As(III) derivados de biomoléculas.

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo General

Estudiar las propiedades estructurales de las oxazaborolidinas **1-3** para determinar su efecto en la reactividad química frente a bases como  $K_2CO_3$ , NaOH, NaH, 2-AMBZ y etilendiamina, así como frente a sales de Zn(II), Cu(II), In(III) y As(III).

### 1.3.2 Objetivos Específicos

Sintetizar las oxazaborolidinas **1-3** y determinar sus propiedades estructurales utilizando RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{11}B$ , espectroscopia en el infrarrojo y difracción de rayos-x para el caso del compuesto **1**.

Estudiar el comportamiento químico de las oxazaborolidinas **1-3** frente a bases como  $K_2CO_3$ , NaOH, NaH, 2-AMBZ y etilendiamina utilizando RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{11}B$  y espectroscopia en el infrarrojo.

Estudiar la reactividad de las oxazaborolidinas **1-3** y **1a-3a** frente a Cu(II) y Zn(II). utilizando espectroscopia en el infrarrojo.

Estudiar la reactividad de las oxazaborolidinas **1-3** y **1a-3a** frente a In(III) y As(III), utilizando RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$ .

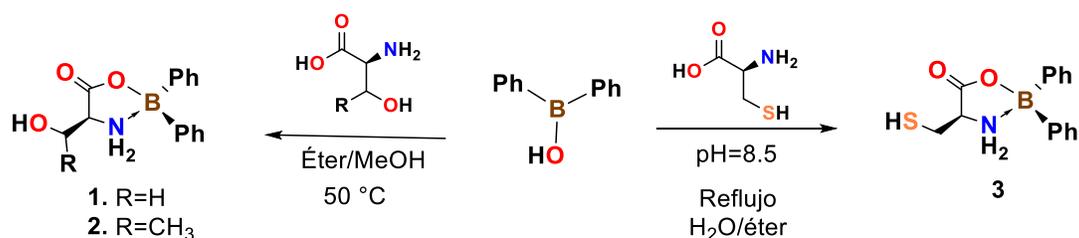
## 1.4 Discusión de Resultados

### 1.4.1 Síntesis de las oxazaboroxazolidinas 1-3

La metodología de la síntesis de las oxazaborolidinas **1** y **2** derivadas de *L*-serina y *L*-treonina respectivamente ya se encuentra reportada [10]. En un primer paso se hace reaccionar un equivalente de ácido difenilborónico con un equivalente de *L*-serina o *L*-treonina respectivamente en una mezcla de metanol/éter (1:1), en baño maría a 50°C por treinta minutos. Después, se evapora el disolvente y el sólido de oxazaborolidina obtenido, se lava con cloroformo y posteriormente con agua para quitar residuos de materias primas sin reaccionar (Esquema I.10).

La oxazaborolidina **3** no se encuentra reportada en la literatura, por lo que en el presente proyecto se presenta una metodología de síntesis. En un primer intento,

se trató de sintetizar a **3** mediante la metodología usada para obtener a **1** y **2**, pero el estudio espectroscópico correspondiente demostró la presencia de solo los reactivos en el seno de la reacción. Por esta razón, se utilizó el procedimiento reportado por Velazco-Bejerano, que consiste en llevar al aminoácido a pH básico y ponerla a reflujo con el ácido difenilborónico. En este caso, la cisteína se llevó a pH = 8.5 se adicionó el ácido difenilborónico y la mezcla se reflujo durante una hora usando éter como disolvente [8]. Al cabo de este tiempo se forma un precipitado, el cual se lava con cloroformo y agua, obteniendo un rendimiento del 77.1% de la oxazaborolidina **3** (Esquema I.10).



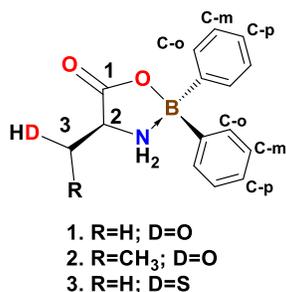
**Esquema I.10.** Síntesis de las oxazaborolidinas **1-3**.

#### 1.4.2 Análisis estructural de las oxazaborolidinas 1-3

Como se mencionó en los antecedentes, la RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>11</sup>B de las oxazaborolidinas **1** y **2** en DMSO-*d*<sub>6</sub> y MeOD ya se encuentra publicada [7,10]. Por lo que, aquí se presentan algunas propiedades que explican los cambios de desplazamiento químico para los compuestos **1** y **2**, además de presentar el estudio estructural por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C en DMSO-*d*<sub>6</sub> del compuesto **3**.

En la tabla I.2 se encuentran los datos de RMN de <sup>13</sup>C de **1-3** y de los aminoácidos respectivos. Como se puede observar, las seis señales para los carbonos aromáticos indican la formación del anillo oxazaborolidina y la geometría tetraédrica del átomo de boro [7-8]. Además, los desplazamientos químicos de la señal para C-1 se van a frecuencias mayores ( $\Delta\delta = 3.6$  para **1**,  $\Delta\delta = 3.3$  para **2** y  $\Delta\delta = 3.3$  para **3**) que los respectivos aminoácidos, lo cual confirma la formación de los enlaces B-O y N→B (Tabla 2).

Tabla I.2. RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  en ppm) para las oxazaborolidinas **1-3**.

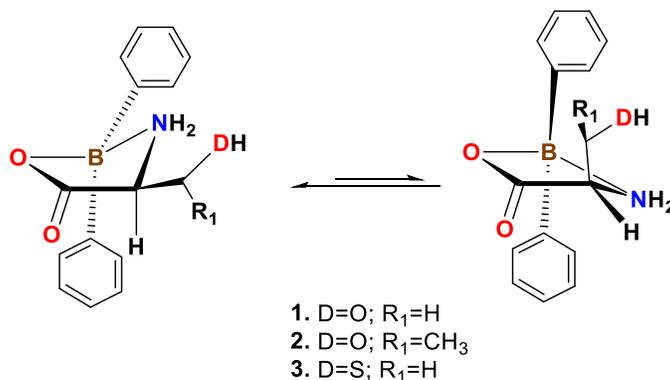


Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-o	C-m	C-p
<i>L</i> -serina <sup>a</sup>	172.3	58.4	62.0	-	-	-	-
<b>1<sup>a</sup></b>	175.9	58.7	60.0	-	132.6 132.7	128.5 128.6	127.7 127.8
<i>L</i> -treonina <sup>a</sup>	172.9	62.2	67.2	21.3	-	-	-
<b>2<sup>a</sup></b>	176.2	62.2	65.4	21.1	132.8 132.9	128.5 128.5	127.7 127.8
<i>L</i> -cisteína <sup>b</sup>	169.3	51.3	37.5	-	-	-	-
<b>3<sup>b</sup></b>	172.6	53.7	35.9	-	131.4 130.7	127.1 -	126.2 126.1

<sup>a</sup> CD<sub>3</sub>OD

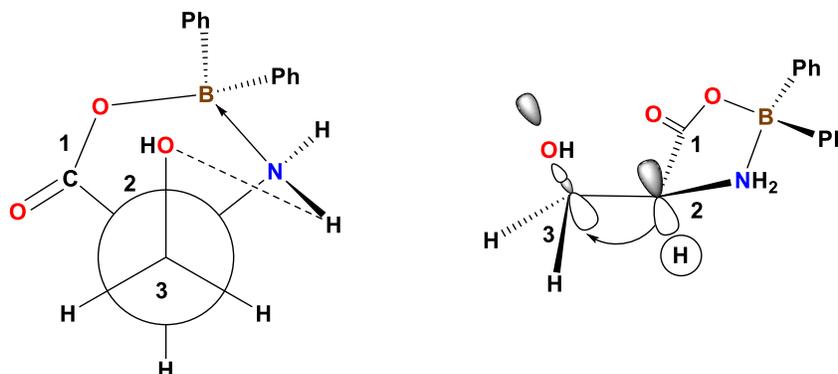
<sup>b</sup> DMSO-d<sub>6</sub>

De la misma manera, el C-3 en las oxazaborolidinas se desplaza a frecuencias menores respecto a los aminoácidos ( $\Delta\delta = 2.0$  para **1**,  $\Delta\delta = 1.8$  para **2** y  $\Delta\delta = 1.6$  para **3**). Esta tendencia puede ser explicada con ayuda de los dos posibles conformeros en compuestos oxazaborolidínicos. En los compuestos **1-3**, existe la posibilidad que el grupo alcohol o tiol se encuentre en posición axial o en posición ecuatorial (Esquema I.11) [22].



Esquema I.11. Conformeros de las oxazaborolidinas **1-3**.

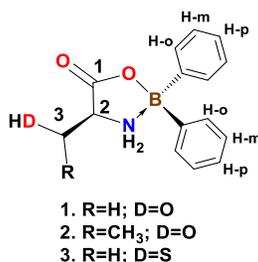
Cuando el grupo alcohol o tiol está en posición ecuatorial, se puede formar una interacción por puente de hidrógeno entre el heteroátomo del OH (o SH) y el grupo amino. Esta interacción obliga a los sustituyentes en C-2 y C-3 a estar en una disposición “gauche”. En este arreglo, la interacción  $\sigma_{CH} \rightarrow \sigma^*_{CO(o\ CS)}$  (efecto gauche) en las oxazaborolidinas **1** y **2**, transfiere densidad electrónica y genera que C-3 se desplace a frecuencias menores, respecto a la materia prima (Esquema I.12) [42-44].



**Esquema I.12.** Efecto gauche en la oxazaborolidina **1**.

En la RMN de  $^1H$ , las señales del H-2 en las oxazaborolidinas **1-2**, están desplazadas ligeramente hacia frecuencias mayores respecto a los aminoácidos debido a la formación del anillo oxazaborolidinico ( $\Delta\delta = 0.19$  para **1** y  $\Delta\delta = 0.29$  para **2**). Por el contrario, el H-2 para **3** se desplace a frecuencias menores respecto a la cisteína (Tabla I.3) como resultado de una protección por parte del átomo de azufre. Por otra parte, es sabido que las señales de  $^{11}B$  en heterociclos de boro tricoordinados aparecen en un rango de 40-90 ppm, mientras que en compuestos tetracoordinados, estas señales aparecen en un rango de 10 a -30 ppm [45]. En la tabla 3 se puede observar que las señales de  $^{11}B$  de **1-3** se encuentran dentro del intervalo de boro tetracoordinados en 5.04, 5.18 y 5.52 ppm respectivamente.

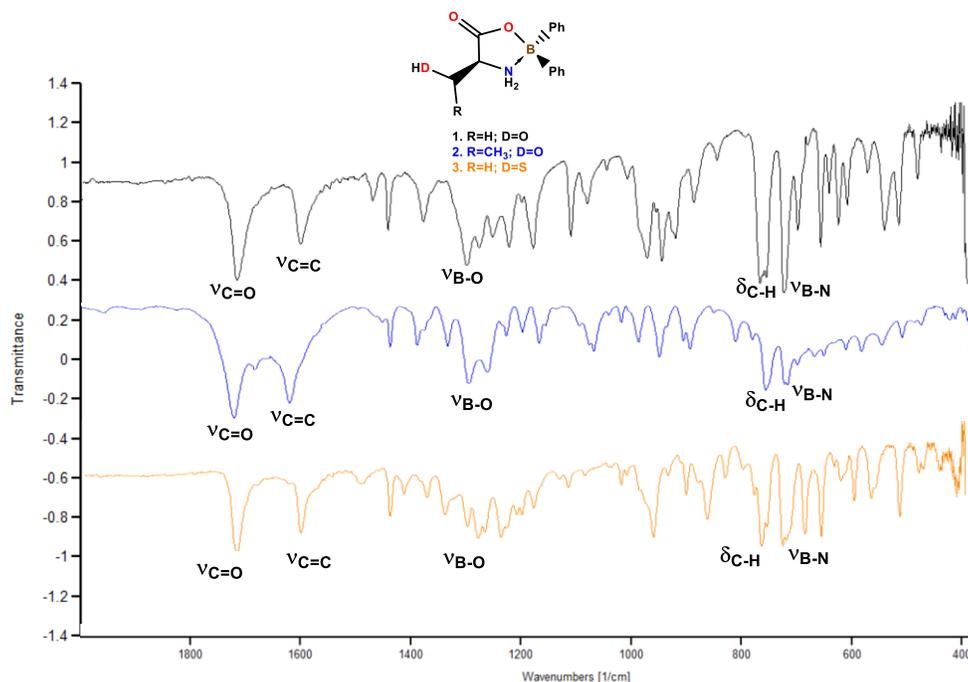
**Tabla I.3.** RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{11}\text{B}$  ( $\delta$  en ppm) para las oxazaborolidinas **1-3**.



Compuesto	H-2	H-3	H-4	H-o	H-m	H-p	$^{11}\text{B}$
<i>L</i> -serina <sup>a</sup>	3.60	3.88	-	-	-	-	-
<b>1</b> <sup>a</sup>	3.79	3.90	-	7.45	7.23	7.18	5.04
<i>L</i> -treonina <sup>a</sup>	3.33	4.12	1.32	-	-	-	-
<b>2</b> <sup>a</sup>	3.62	4.34	1.28	7.46	7.25	7.19	5.18
<i>L</i> -cisteína <sup>b</sup>	4.20	3.30	-	-	-	-	-
<b>3</b> <sup>b</sup>	3.80	3.10	-	7.41	7.20	7.14	5.52

<sup>a</sup> CD<sub>3</sub>OD

<sup>b</sup> DMSO-d<sub>6</sub>



**Figura I.4.** Espectros de IR en KBr de las oxazaborolidinas **1-3**.

La espectroscopia de infrarrojo de **1** y **2** ya fue reportada [7,10]. Sin embargo, es necesario mostrar que las bandas de los grupos funcionales que evidencian la

estructura molecular de la oxazaborolidina **3** se encuentran cercanas a las de los heterociclos **1** y **2** (Figura I.4). En el espectro se puede observar que el compuesto **3** muestra una banda en  $1717\text{ cm}^{-1}$  que corresponde al modo de vibración de estiramiento C=O. Por otra parte, la vibración de estiramiento C=C de los anillos aromáticos aparece en  $1599\text{ cm}^{-1}$  y demuestra la presencia de los grupos fenilos en la molécula. Adicionalmente, las señales en  $1293\text{ cm}^{-1}$  y  $712\text{ cm}^{-1}$  fueron asignadas a las vibraciones de tensión para B-O y N→B respectivamente y corrobora la presencia del sistema oxazaborolidina (Figura I.4) [46-47].

**Tabla I.4.** Datos cristalográficos seleccionados para la oxazaborolidina **1**.

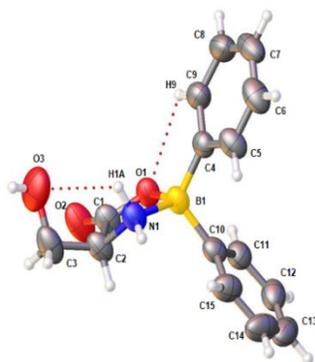
<b>Código de Identificación</b>	<b>1<sup>a</sup></b>	<b>1</b>
<b>Fórmula empírica</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> BN <sub>0.3</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> BNO <sub>3</sub>
<b>Peso molecular</b>	272.57	269.10
<b>Sistema Cristalino</b>	Ortorrómbico	Ortorrómbico
<b>Grupo espacial</b>	<i>P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub></i>	<i>P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub></i>
<b>a (Å)</b>	5.9663(4)	5.9663(4)
<b>b (Å)</b>	14.4373(19)	14.4373(19)
<b>c (Å)</b>	16.007(2)	16.007(2)
<b>α (°)</b>	90.00	90.00
<b>β (°)</b>	90.00	90.00
<b>γ (°)</b>	90.00	90.00
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	1378.8(3)	1378.8(3)
<b>Z</b>	4	4
<b>ρ<sub>calc</sub> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.313	1.313
<b>μ (mm<sup>-1</sup>)</b>	0.094	0.089
<b>F(000)</b>	571.0	568.0
<b>2θ (°)</b>	6.2 a 59.36	6.192 a 54.996
<b>Reflecciones</b>	24920	23972
<b>Colectadas</b>		
<b>Reflecciones</b>	3675 (0.0692)	3154 (0.0680)
<b>Independientes (Rint)</b>		
<b>Datos/restricciones/parámetros</b>	3675/0/190	3154/3/193
<b>Confiabilidad del ajuste sobre F<sub>2</sub></b>	1.033	1.038
<b>Índice final de R [<math>I \geq 2\sigma(I)</math>]</b>	R1 = 0.0584, wR2 = 0.1398	R1 = 0.0542, wR2 = 0.1307
<b>Índices de R [all data]</b>	R1 = 0.1122, wR2 = 0.1640	R1 = 0.0886, wR2 = 0.1497
<b>Parámetro de Flack</b>	-0.3(19)	0.1(9)

<sup>a</sup> datos de la referencia 10.

Por otra parte, la estructura cristalina de la oxazaborolidina **1** ya se encuentra reportada [10], sin embargo, aquí realizaré una discusión breve desde el punto de vista técnico de la difracción de rayos-X.

En la tabla I.4, se hace una comparación de parámetros de difracción de rayos-X de la estructura reportada anteriormente y de la estructura con una mejor resolución de datos [10]. Se puede observar que el valor del índice final de R [ $I \geq 2\sigma(I)$ ],  $R_1$  (antes  $R_1 = 0.0584$  vs ahora  $R_1 = 0.0542$ ) disminuyó hasta un 7.2% y el  $wR_2$  (antes  $wR_2 = 0.1398$  vs ahora  $wR_2 = 0.1307$ ), un 8.7%. Además, el parámetro de Flack ahora está cercano a cero [0.1(9)]. Este refinamiento me asegura que la configuración del centro de quiralidad es correcta, así como la estructura propuesta es correcta.

En la tabla I.5 se muestran las distancias de enlace y ángulos de enlace de la oxazaborolidina **1**, lo cual corrobora la formación del enlace de coordinación  $N \rightarrow B$  [1.620(5) Å] y del enlace covalente O-B [1.541(4) Å], estas distancias no cambian significativamente con las reportadas anteriormente [10]. Como se menciona en los antecedentes, el carácter tetraédrico (THC) es un parámetro que ayuda a comparar la fuerza del enlace  $N \rightarrow B$  en compuestos tetracoordinados de boro [22]. En el caso del compuesto **1** con 82% de THC indica que el enlace  $N \rightarrow B$  en **1** es más débil que en compuestos como  $BBr_3$ -py (THC = 87%),  $BMe_3$ - $NMe_3$  (THC = 89%) y  $BCl_3$ -py (THC = 94%), pero es más fuerte que en el **2-APB** (THC = 74%) [22]. En la representación Ortep de **1** se puede observar que la molécula presenta dos interacciones intramoleculares por puente de hidrógeno entre  $C9-H9 \cdots O1$  (2.54 Å) y  $N1-H1A \cdots O3$  (2.38(4) Å), generando dos pseudo-ciclos, ambos con serie gráfica  $S_1^1(5)$  (Figura I.5).



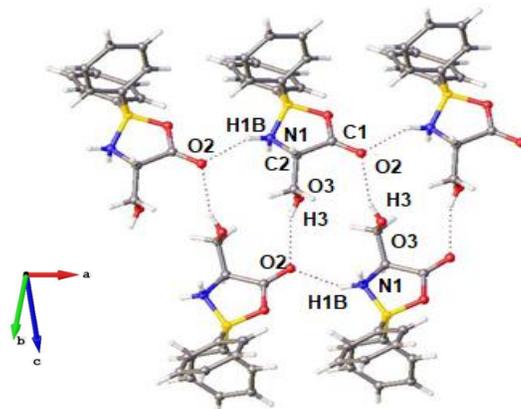
**Figura I.5.** Representación Ortep de la oxazborolidina **1**.

**Tabla I.5.** Distancias, ángulos de enlace y ángulos diedrales de la oxazaborolidina **1**.

<b>1</b>	
<b>Distancias de enlace (Å)</b>	
B1-O1	1.541(4)
B1-N1	1.620(5)
C1-O2	1.212(4)
C1-O1	1.303(4)
<b>Ángulos de enlace (°)</b>	
O1-B1-C4	111.9(3)
N1-B1-C4	112.8(3)
O1-B1-C10	109.6(3)
N1-B1-C10	112.2(3)
C4-B1-C10	112.7(3)
<b>Ángulos diedrales (°)</b>	
C1-O1-B1-N1	-22.8(4)
C1-C2-N1-B1	-31.3(4)
O1-C1-C2-N1	17.8(4)
C2-N1-B1-O1	32.7(3)
O3-C3-C2-N1	57.3(4)
H2-C2-C3-O3	179

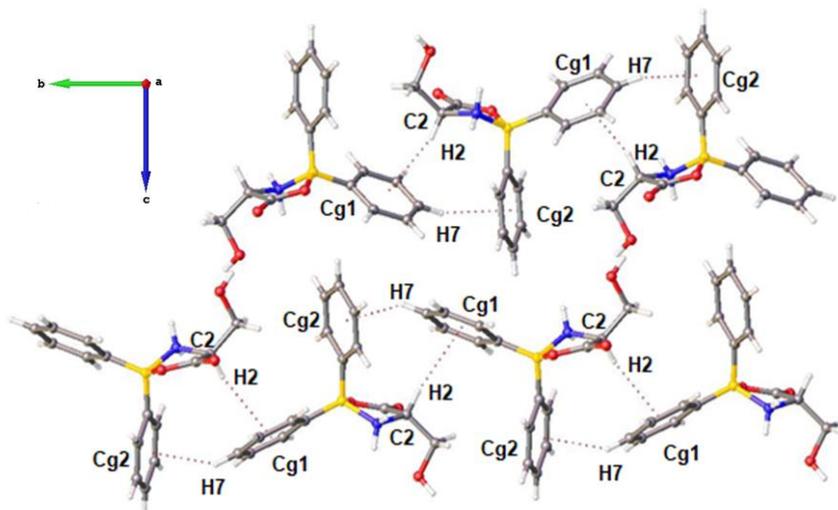
La interacción N1-H1A...O3 [2.38(4) Å] hace que los átomos N1 y O3 se encuentren en conformación gauche, debido a que el ángulo de torsión O3-C3-C2-N1 es 57.3(4)° (Tabla I.5). La propuesta de la interacción  $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CO}}$ , puede ser confirmada por el ángulo de torsión H2-C2-C3-O3 (179°), el cual es cercano a 180°, lo que hace posible un traslape efectivo entre los orbitales moleculares  $\sigma_{\text{CH}}$  y  $\sigma^*_{\text{CO}}$ .

En el arreglo supramolecular, se puede ver que a lo largo del eje a, la interacción N1-H1B...O2 [2.11(3) Å] forma cadenas con serie gráfica  $C_1^1(5)$  [-O2...H1B-N1-C2-C1-]. La cual, junto con la interacción O3-H3...O2 [2.48(5)Å] forman un pseudociclo con serie gráfica  $R_3^2(13)$ , donde el átomo O2 actúa como un di-aceptor de hidrógeno (Figura I.6).



**Figura I.6.** Interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares en la oxazborolidina **1**.

La presencia de anillos de benceno hace posible la formación de interacciones C-H $\cdots$  $\pi$ . Estas interacciones unen dos moléculas a través de las interacciones C7-H7 $\cdots$ Cg2 (2.84 Å) y C2-H2 $\cdots$ Cg1 (2.86 Å), que corren a lo largo del eje *b* y el eje *c*, respectivamente (Figura I.7). De esta manera, se genera una red tridimensional, formando pequeños canales a lo largo del eje *a*.



**Figura I.7.** Interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  en la oxazborolidina **1**.

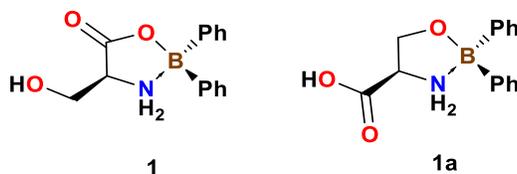
Aunque no se tienen cristales de **2** y **3**, se espera que tengan un arreglo similar a **1**, ya que se observaron las mismas tendencias en RMN e IR. Con lo anterior se propone que el enlace N $\rightarrow$ B en **1-3** se puede hidrolizar y con ello se puede favorecer la reactividad con centros metálicos.

### 1.4.3 Reactividad de las oxazaborolidinas con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH y NaH

El estudio de la reactividad de las oxazaborolidinas **1-3** con bases como el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH y NaH se realizó para determinar su estabilidad química. Además, los compuestos **1-3** serán las materias primas para sintetizar compuestos de coordinación de zinc y cobre utilizando bases para promover la coordinación de los heteroátomos hacia el metal [25,32-33].

En primera instancia, se hizo reaccionar el compuesto **1** con NaOH y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, variando algunas condiciones de reacción, como el tiempo, temperatura y uso de ultrasonido (US) (Tabla I.6). De acuerdo a la RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, la oxazaborolidina **1** no cambia estructuralmente a valores de pH > 10 ya que los desplazamientos químicos de **1** no varían con el aumento del pH. Lo mismo pasa cuando a la oxazaborolidina **1** se pone en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ya sea a 50°C o a temperatura ambiente, los desplazamientos químicos de **1** no son afectados con el aumento de la temperatura.

**Tabla I.6.** Condiciones de reacción para probar la reactividad de la oxazaborolidina **1** con NaOH y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

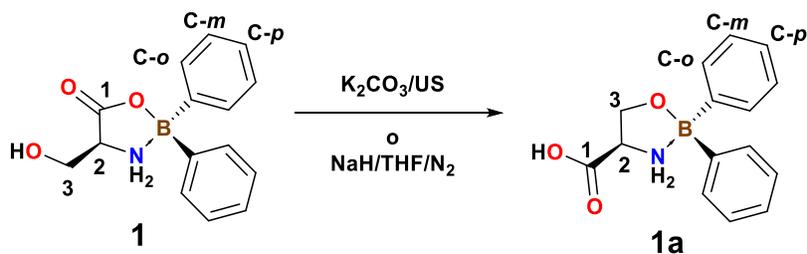


Compuesto	Base	Temperatura	Tiempo	Estequiometría (oxazaborolidina <b>1</b> : base)	US	Productos
<b>1</b>	NaOH/pH=7.9	T <sup>amb</sup>	15 min	-	No	<b>1</b>
<b>1</b>	NaOH/pH=9.8	T <sup>amb</sup>	15 min	-	No	<b>1</b>
<b>1</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	T <sup>amb</sup>	24 h	1:2	No	<b>1</b>
<b>1</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	50°C	2 h	1:2	No	<b>1</b>
<b>1</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	T <sup>amb</sup>	5 min	1:2	Si	<b>1</b> y <b>1a</b>
<b>1</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	T <sup>amb</sup>	10 min	1:2	Si	<b>1</b> y <b>1a</b>
<b>1</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	T <sup>amb</sup>	20 min	1:2	Si	<b>1a</b>

Sin embargo, la reacción de **1** con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en metanol y un baño ultrasónico produce la formación de **1a**, la cual se favorece con la estequiometría

oxazaborolidina:base (1:2) y con 20 minutos de ultrasonido. En la tabla I.7 se muestran los desplazamientos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1a**. Se puede observar un cambio a frecuencias mayores en el H3 ( $\Delta\delta = 0.17$ ) con respecto al H3 de **1**. Del espectro de  $^{13}\text{C}$  se puede observar que el C3 y el C1 se desplazan 8.2 ppm y 0.4 ppm respectivamente hacia frecuencias mayores respecto a **1**, mientras que el C2 no se ve afectado. Para la parte aromática, se observan dos grupos de señales, lo cual indica que el anillo oxazaborolidinico sigue presente. Con estos datos, se propone que bajo estas condiciones es factible desprotonar al grupo hidroxilo lo cual favorece la formación del enlace O3-B y da lugar al compuesto **1a**. Esto ocasiona que el grupo carboxílico quede libre y pueda actuar como un centro reactivo.

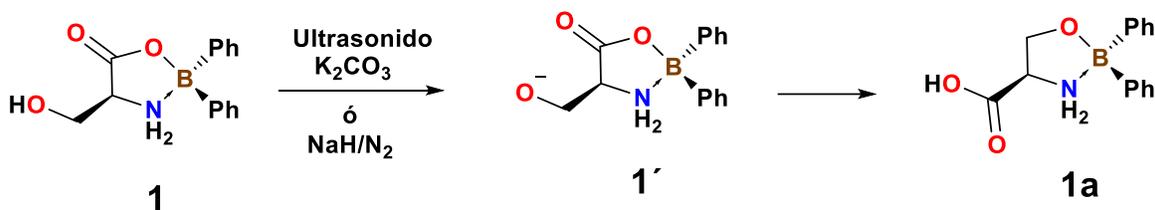
**Tabla I.7.** RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en MeOD ( $\delta$  en ppm) para las oxazaborolidinas **1** y **1a**.



Compuesto	H-2	H-3	C-1	C-2	C-3	C-o	C-m	C-p
<b>1</b>	3.79	3.90	175.9	58.7	60.0	132.6	128.5	127.7
						132.7	128.6	127.8
<b>1a (US)</b>	3.76	4.07	176.3	58.7	68.2	133.3	128.2	126.9
						133.1		126.8
<b>1a (NaH)</b>	3.74	4.08	176.3	58.7	68.2	133.3	128.2	126.9
						133.1		126.8

Para corroborar la posible formación del alcóxido que da lugar a **1a**, se hizo reaccionar a **1** con NaH, ya que se sabe que es posible sintetizar alcóxidos en presencia de hidruros o hidróxidos [48-49]. Cuando la reacción se lleva a cabo en un reflujo de metanol en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas, con una estequiometría 1:1, los espectros muestran como producto principal a la oxazaborolidina **1** y hay trazas de **1a**. Cuando se hace con un exceso de NaH (1:5), los espectros de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  muestran las señales idénticas asignadas al compuesto **1a** (Tabla I.7). Con esto resultados se propone que el ultrasonido y

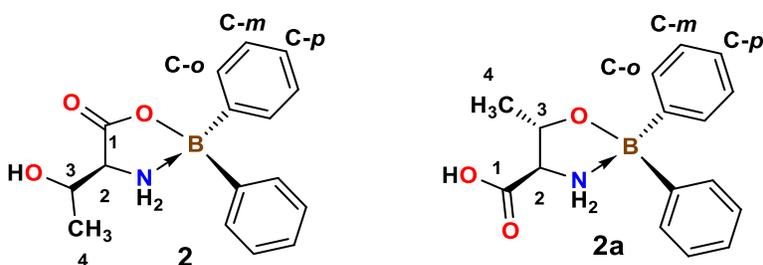
$K_2CO_3$ , favorecen la formación del alcóxido **1'**, el cual al ser mejor nucleófilo que el carboxilato, se intercambia dando lugar a la oxazaborolidina **1a** (Esquema I.13).



**Esquema I.13.** Propuesta de la formación de **1a** a partir de **1**.

Usando la misma metodología de síntesis de **1a** se obtuvo el compuesto **2a** en un 61.9%. El espectro de  $^{13}C$  para **2a** mostró que la señal de C3 se desplaza 10 ppm a frecuencias mayores comparado con C3 de **2**. Mientras que el carbono carboxílico C1 se desplaza 0.7 ppm hacia frecuencias menores respecto a **2**, corroborando la formación de **2a**. Además, en la RMN de  $^{13}C$  se observan los dos grupos de señales para los fenilos, los cuales solo son diastereotópicos cuando el sistema oxazaborolidinico está presente. En la RMN de  $^1H$ , H3 aparece con un ligero cambio (0.4 ppm) hacia frecuencias menores debido a que al formarse el enlace O3-B, se disminuye el efecto electroattractor sobre H3. (Tabla I.8).

**Tabla I.8.** RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  en MeOD ( $\delta$  en ppm) para las oxazaborolidinas **2** y **2a**.



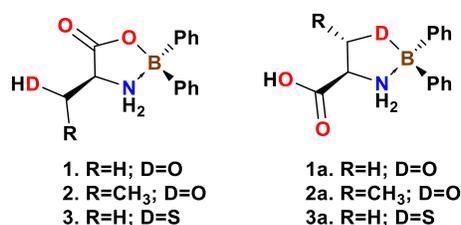
Compuesto	H-2	H-3	H-4	C-1	C-2	C-3	C-4	C-o	C-m	C-p
<b>2</b>	3.62	4.34	1.28	176.2	62.2	65.4	21.1	132.8	128.5	127.7
								132.9	128.5	127.8
<b>2a</b>	3.32	3.97	1.54	175.5	66.3	75.4	21.5	133.7	128.3	127.0
								132.8	128.0	126.7

La reacción del compuesto **3** con  $K_2CO_3$ , activada con ultrasonido, generó un sólido beige insoluble en alcoholes, agua o disolventes organoclorados. Por lo tanto, la estructura molecular de **3a** se propone de la comparación del espectro de

IR con los de **1a** y **2a**. Las bandas en  $1560\text{ cm}^{-1}$ ,  $1268\text{ cm}^{-1}$  y  $704\text{ cm}^{-1}$  corresponden a las vibraciones de estiramiento C=O, B-O y B-N en **3a** son muy similares a las encontradas en los compuestos **1a** y **2a** (Tabla I.9).

Es importante hacer notar que, la banda de estiramiento C=O en **1a-3a** se desplaza a números de onda menores respecto a **1-3**. Lo cual, corrobora que el grupo carbonilo en **1a-3a** ya no se encuentra unido al boro. En **3a** se observa que la señal B-O desaparece, y hay una nueva banda en  $1193\text{ cm}^{-1}$ . Esta señal se asignó a la vibración B-S, lo cual corrobora la estructura de **3a** (Tabla I.9).

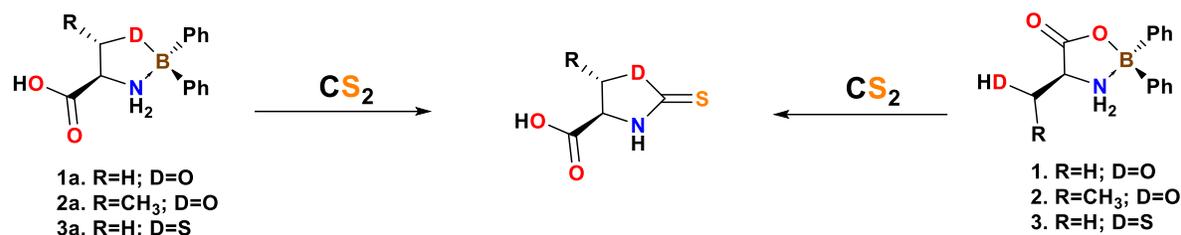
**Tabla I.9.** Bandas en IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) de las oxazaborolidinas **1-3** y **1a-3a**.



Compuesto	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	$\nu_{\text{B-O}}$	$\nu_{\text{B-N}}$
<b>1</b>	1713	1598	1289	708
<b>1a</b>	1560	1598	1268	704
<b>2</b>	1720	1619	1292	712
<b>2a</b>	1568	1616	1276	708
<b>3</b>	1718	1599	1273	711
<b>3a</b>	1584	1618	1193(B-S)	705

Cabe resaltar que se intentó cristalizar a los compuestos **1a-3a** utilizando diferentes mezclas de disolventes (alcoholes, DMSO, éter, nitrobenzeno, solventes organoclorados y CS<sub>2</sub>). Sin embargo, todos los intentos no tuvieron éxito. Sin embargo, cuando se usó CS<sub>2</sub> como disolvente de cristalización se formaron soluciones naranjas, las cuales al evaporarse producen líquidos viscosos en todos los casos. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C muestran la presencia de mezcla de **1a-3a** con las 1,3-oxazolidin-2-tionas respectivas [10]. Resultados similares se obtuvieron con los compuestos **1-3** disueltos en CS<sub>2</sub>. Por lo tanto, queda demostrada la labilidad de los enlaces O-B y N→B hacia la acción del disolvente azufrado (Esquema I.14). Cabe mencionar que la síntesis de las 1,3-oxazolidin-2-tionas a partir de las oxazaborolidinas, es más sencilla que a partir del aminoácido

libre, ya que no se necesitan temperaturas elevadas y el tiempo de reacción necesario para formar al compuesto es más corto.



**Esquema I.14.** Formación de 1,3-oxazolidin-2-onas a partir de oxazaborolidinas y CS<sub>2</sub>.

#### 1.4.4 Reactividad de oxazaborolidinas con 2-AMBZ y etilendiamina

Del estudio de reactividad anterior se estableció que las oxazaborolidinas **1-3** son estables a valores de pH cercanos a 10.0, por lo tanto, se hicieron reacciones de **1-3** con **2-AMBZ** y etilendiamina para formar amidas correspondientes [16-18].

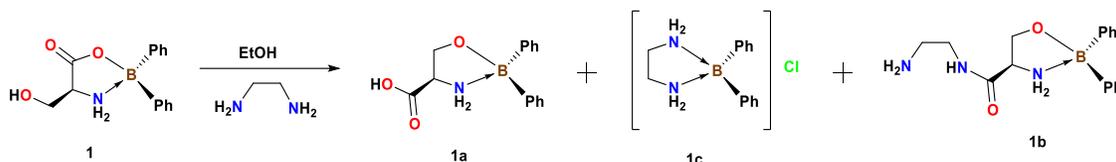
Como se muestra en la tabla I.10, el **2-AMBZ** utilizado fue llevado a pH = 7 con la finalidad de que el grupo amino se encontrara desprotonado [50]. Las primeras reacciones se llevaron a cabo utilizando reflujo, ultrasonido o fusión. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, para los crudos de las reacciones con reflujo y ultrasonido, muestran que no hay una reacción, pues solo se ven señales de materias primas. El espectro de RMN de <sup>1</sup>H para la reacción en fusión, muestra que, con esta metodología, tanto **1** como el **2-AMBZ** se descomponen parcialmente, dando lugar a una mezcla de compuestos orgánicos que no fue posible caracterizarlos por completo debido a que no se pudieron aislar.

**Tabla I.10.** Condiciones de reacción para probar la reactividad de la oxazaborolidina **1** con 2-AMBZ.

Compuesto	2-AMBZ	Catalizador	Tiempo	Condiciones	Productos
<b>1</b>	2-AMBZ (pH=7)	-	1 h	Reflujo MeOH	<b>1 y A</b>
<b>1</b>	2-AMBZ (pH=7)	-	25 min	MeOH/US	<b>1 y A</b>
<b>1</b>	2-AMBZ (pH=7)	-	8 h	Fusión	<b>Descomposición</b>

Por otra parte, las reacciones de **1** con etilendiamina se realizaron utilizando diversas metodologías como se muestra en la tabla I.11.

**Tabla I.11.** Condiciones de reacción para probar la reactividad de la oxazaborolidina **1** con etilendiamina.



Compuesto	Relación estequiométrica	Tiempo	Condiciones	Productos
<b>1</b>	1: exceso	4 h	Etilendiamina como disolvente	<b>Materias Primas</b>
<b>1</b>	1:1	3 h	Reflujo EtOH/CuCl <sub>2</sub>	<b>1a, 1c y [Cu(ser)<sub>2</sub>]</b>
<b>1</b>	1:3	4 h	Reflujo EtOH	<b>1a, 1b y 1c</b>
<b>1a</b>	1:1	4 h	Reflujo EtOH	<b>1a y 1b</b>

En un primer experimento se usó etilendiamina como disolvente y se puso a reflujo durante cuatro horas con **1**. Posteriormente se quitó el exceso de etilendiamina y quedó un líquido viscoso de color rojo, los espectros de RMN de este sólido muestran señales características para la etilendiamina.

Cuando se realizó la reacción en etanol y con una estequiometría 1:1 (oxazaborolidina:etilendiamina), los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C muestran señales características de **1a** y de aminoácido libre. Esto indica que la etilendiamina puede desprotonar el grupo alcohol de **1** y dar lugar a **1a**. Además, en los espectros también se puede observar una señal en δ<sub>H</sub> = 2.80 y también en δ<sub>C</sub> = 42.0, lo que indica que la etilendiamina reaccionó con la oxazaborolidina. Cabe hacer notar que las señales de la etilendiamina aparecen en δ<sub>H</sub> = 2.68 y δ<sub>C</sub> = 45.0. A este crudo de reacción se le adicionó CuCl<sub>2</sub>. Al reaccionar el CuCl<sub>2</sub> con **1a** produce un sólido, que de acuerdo a su análisis por rayos-X, su estructura corresponde al compuesto de coordinación [Cu(ser)<sub>2</sub>]. Mientras que la evaporación lenta de MeOH de la fase líquida, forma unos cristales adecuados para su análisis por rayos-X, los cuales corresponden a la estructura de **1c**. De esta manera, las señales de 2.80 ppm en <sup>1</sup>H y 42.0 ppm en <sup>13</sup>C se asignaron a **1c** (Figura I.8).

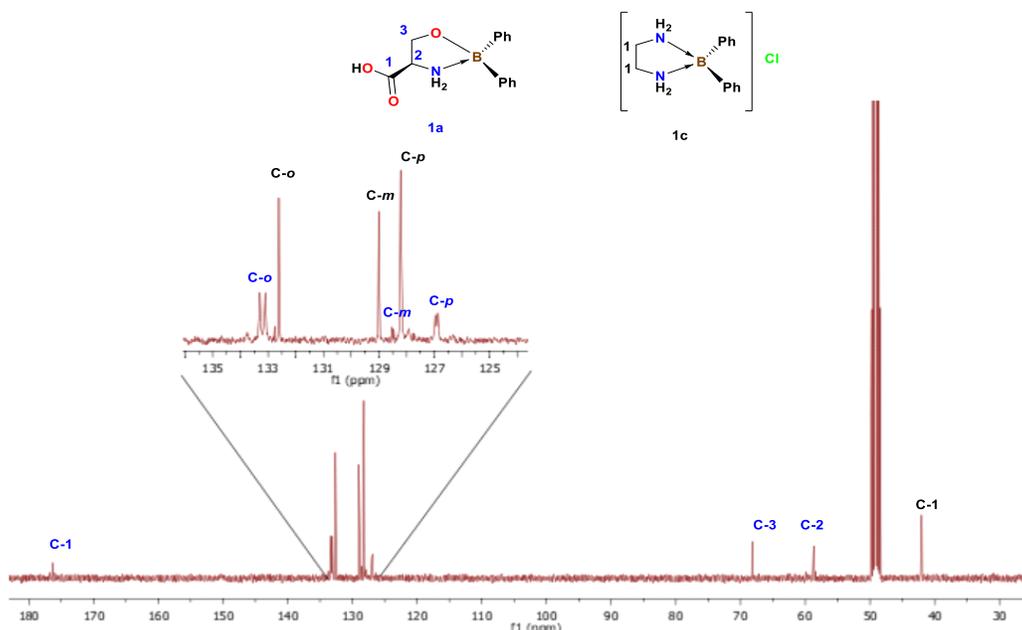


Figura I.8. Espectro de  $^{13}\text{C}$  en MeOD de la reacción de **1** con etilendiamina (1:1).

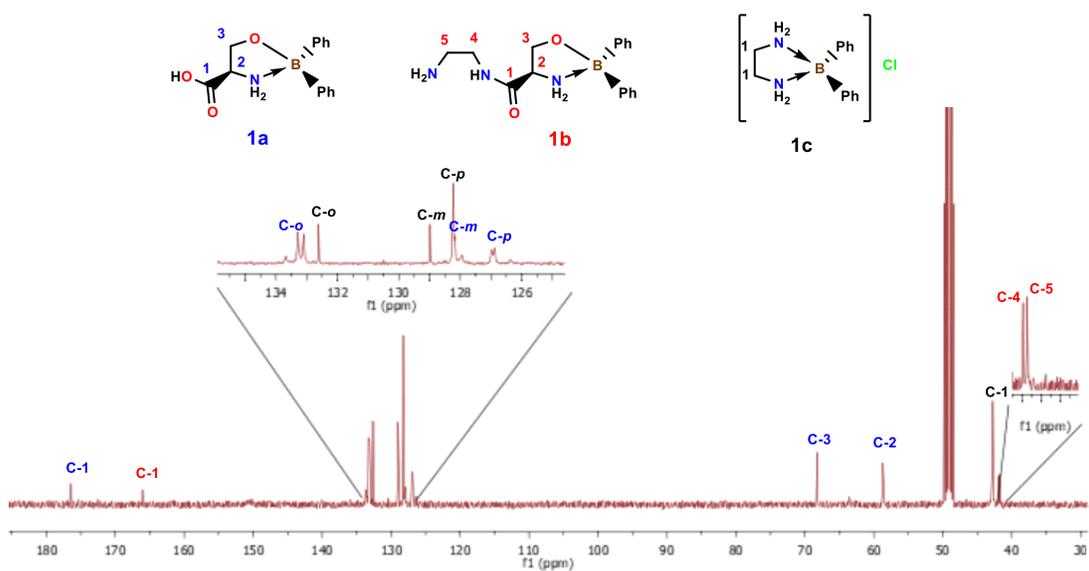


Figura I.9. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en MeOD de la oxazaborolidina **1** con etilendiamina (1:3).

Cuando se efectuó la reacción en etanol y con una estequiometría 1:3 (oxazaborolidina:etilendiamina), los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , muestran las señales características de **1a** y **1c**. Por otra parte, en la RMN de  $^1\text{H}$  aparece un juego de señales triples en  $\delta_{\text{H}}=3.21$  y  $2.88$ . Con esta información se propone que estas señales corresponden a la amida **1b**. Adicionalmente, en la RMN de  $^{13}\text{C}$  aparece una señal en  $\delta_{\text{C}}=166$ , que se asignó al carbono amídico de **1b**. Sin embargo, esta

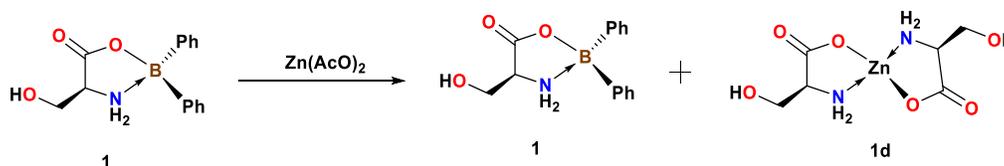
propuesta no está bien definida ya que no se ven señales alifáticas para el fragmento de aminoácido en **1b** (Figura I.9). Cabe mencionar que estos compuestos no se pudieron separar por cromatografía o precipitación.

Debido a que en las reacciones anteriores se forma **1a** de manera *in situ*, se decidió refluir durante cuatro horas cantidades equimolares de **1a** con etilendiamina en solución de etanol. Los espectros de RMN indican el mismo resultado cuando se utilizó una relación estequiométrica 1:3 del compuesto de boro **1** con etilendiamina. Con estos resultados se concluye que la etilendiamina puede actuar como una base que desprotona el grupo hidroxilo de **1**, formando un alcóxido que da lugar a **1a**. También se puede afirmar que existe una competencia entre el aminoácido y la etilendiamina para unirse al átomo de boro, lo cual se comprueba con la formación del compuesto **1c**. Por otra parte, si existe un exceso de etilendiamina, se forma otro producto que no se pudo aislar y su estructura molecular no está bien definida. Sin embargo, por lo visto en la RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se propone que se forma la amida **1b**.

#### 1.4.5 Reactividad de las oxazaborolidinas 1-3 y 1a-3a frente a Zn(II) y Cu(II)

Tanto los compuestos **1-3** y **1a-3a** contienen átomos donadores de electrones, que permitirían la formación de compuestos de coordinación nuevos. Así, se llevaron a cabo las reacciones de **1** con  $\text{Zn}(\text{AcO})_2$  para obtener estructuras moleculares que contuvieran al átomo de boro y al centro metálico (Tabla I.12).

**Tabla I.12.** Condiciones de reacción para probar la reactividad de la oxazaborolidina **1** con  $\text{Zn}(\text{AcO})_2$ .



Compuesto	Zn(II)	Base	Condiciones	Tiempo	Productos
<b>1</b>	$\text{Zn}(\text{AcO})_2$	-	MeOH/T.A.	23 h	<b>1 y 1d</b>
<b>1</b>	$\text{Zn}(\text{AcO})_2$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	MeOH/T.A.	23 h	<b>1 y 1d</b>
<b>1</b>	$\text{Zn}(\text{AcO})_2$	-	Reflujo MeOH	2 h	<b>1d</b>
<b>1</b>	$\text{Zn}(\text{AcO})_2$	$\text{K}_2\text{CO}_3$	Reflujo MeOH	2 h	<b>1d</b>

La reacción de la oxazaborolidina **1** con un equivalente de  $\text{Zn}(\text{AcO})_2$  se efectuó en presencia o ausencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a temperatura ambiente. Después de 23 horas de reacción, la RMN de  $^1\text{H}$  muestra la formación de pequeñas cantidades del compuesto **1d** (Figura I.10).

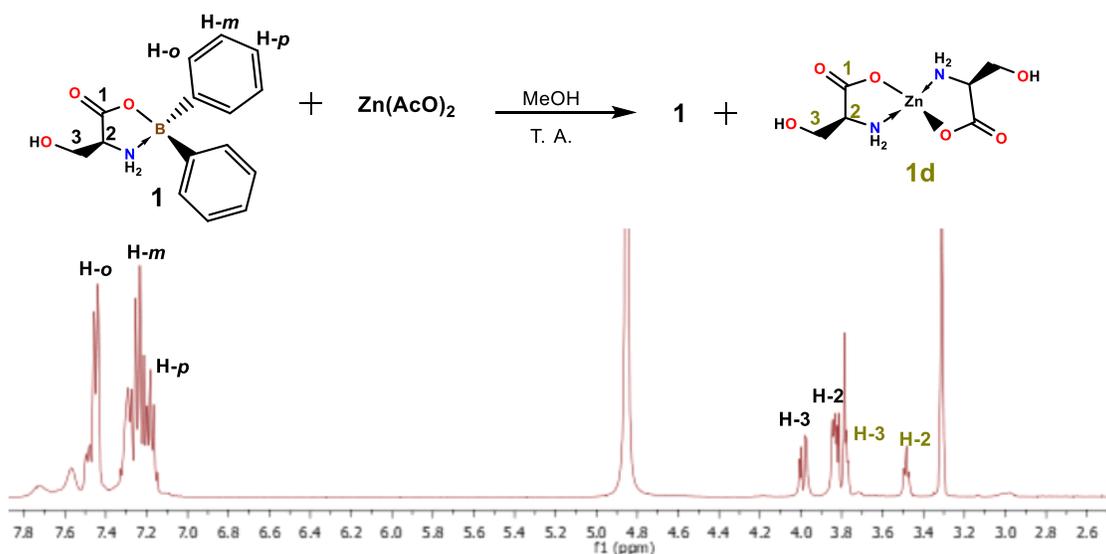


Figura I.10. Espectro de  $^1\text{H}$  en MeOD de **1** con  $\text{Zn}(\text{AcO})_2$  a Temperatura Ambiente ( $T_{\text{amb}}$ ).

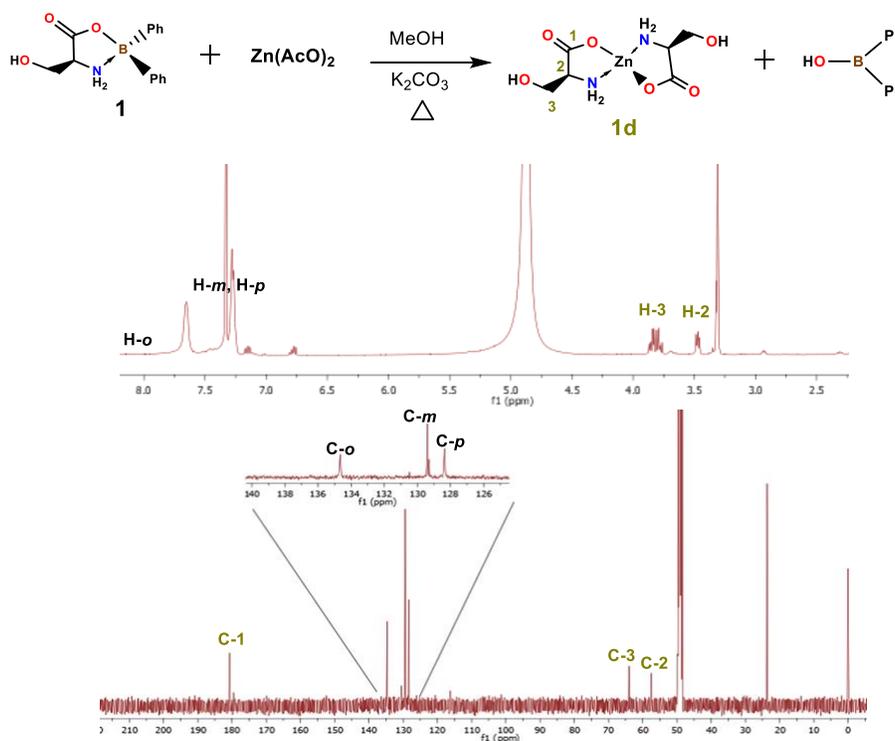
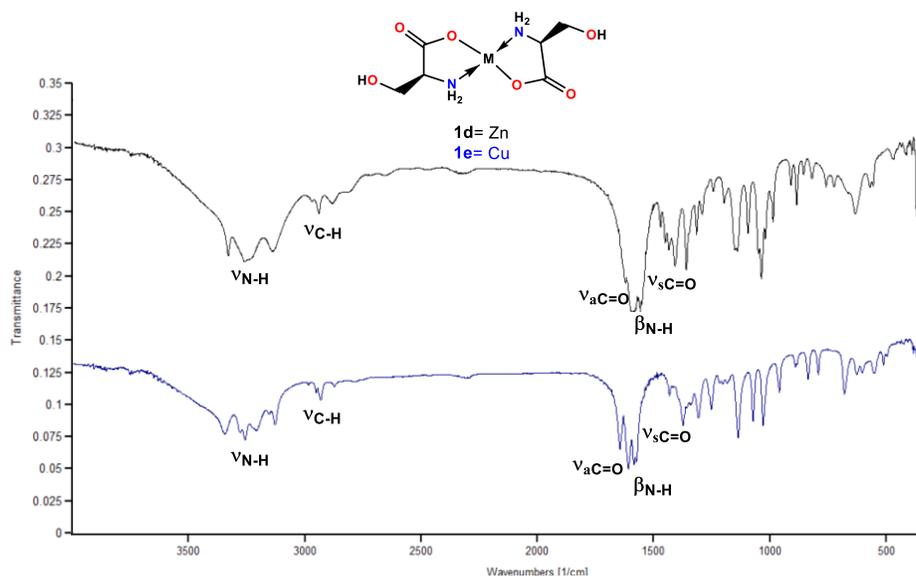


Figura I.11. Espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en MeOD de **1** con  $\text{Zn}(\text{AcO})_2$  en reflujo.

Cuando la reacción se lleva a cabo en reflujo por dos horas, se obtiene un sólido blanco. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del sólido, muestran señales para un solo producto, que se asignó al compuesto de coordinación **1d** (Figura I.11). En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1d**, se observa la señal de C2 desplazada a frecuencias menores respecto a la oxazaborolidina **1** ( $\Delta\delta_{\text{C}2} = 1.2$  ppm), Además, en la parte aromática están presentes las señales características del ácido difenilborónico libre, lo cual da indicio de la ruptura de los enlaces B-O y N→B. También, se observa que la señal de C3 está desplazada hacia frecuencias mayores respecto a **1** [ $\Delta\delta_{\text{C}3} = 3.9$  ppm] y respecto a la *L*-serina [ $\Delta\delta_{\text{C}3} = 1.9$  ppm]. Esto indica la ausencia de la interacción  $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CO}}$  que solo se forma cuando está presente el anillo boroxazolidinico.

Por otra parte, la presencia de **1d** se corrobora con los datos de cristalografía y espectroscopía en el infrarrojo ya reportados en la literatura [32,51]. En este sentido, el espectro de IR del sólido blanco (Figura I.12) muestra señales en  $3260\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{N-H}}$ ),  $2942\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C-H}}$ ),  $1592\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{aC=O}}$ ),  $1561\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta_{\text{N-H}}$ ),  $1592\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{sC=O}}$ ) y  $1411\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{sC=O}}$ ), las cuales concuerdan con las reportadas en la literatura para el bis-(serinato)zinc (II) **1d** [54]. Cuando la reacción de **1** se llevó a cabo con  $\text{CuCl}_2$ , se obtiene un sólido azul cuyo espectro de infrarrojo mostró las bandas características del bis-(serinato)cobre (II) **1e** (Figura I.12) [51]. En este caso, se obtuvieron cristales, los cuales arrojaron parámetros de celda idénticos a los reportados en la literatura para **1e** [52].

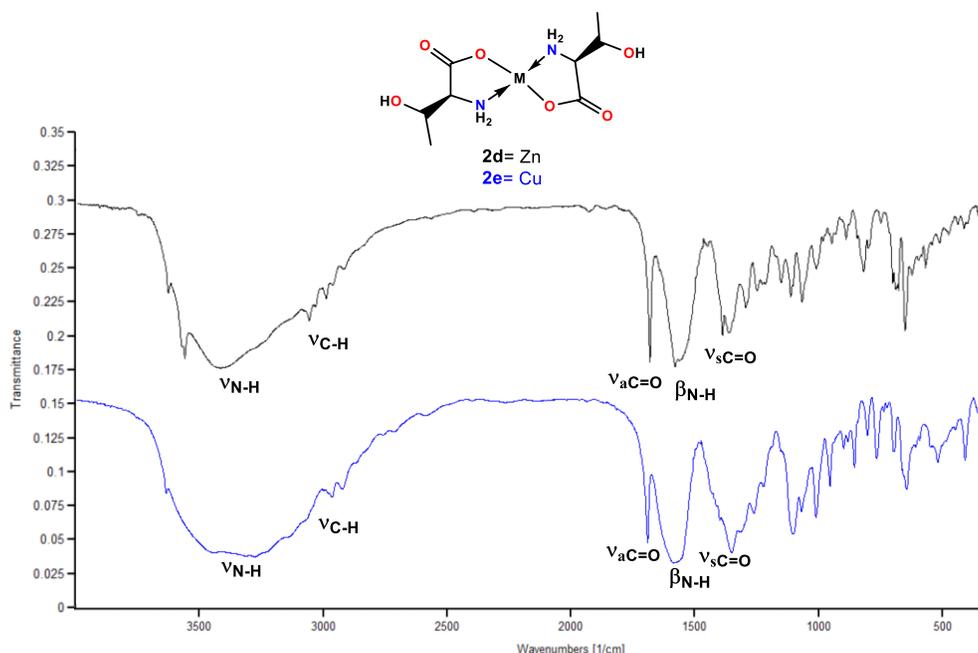


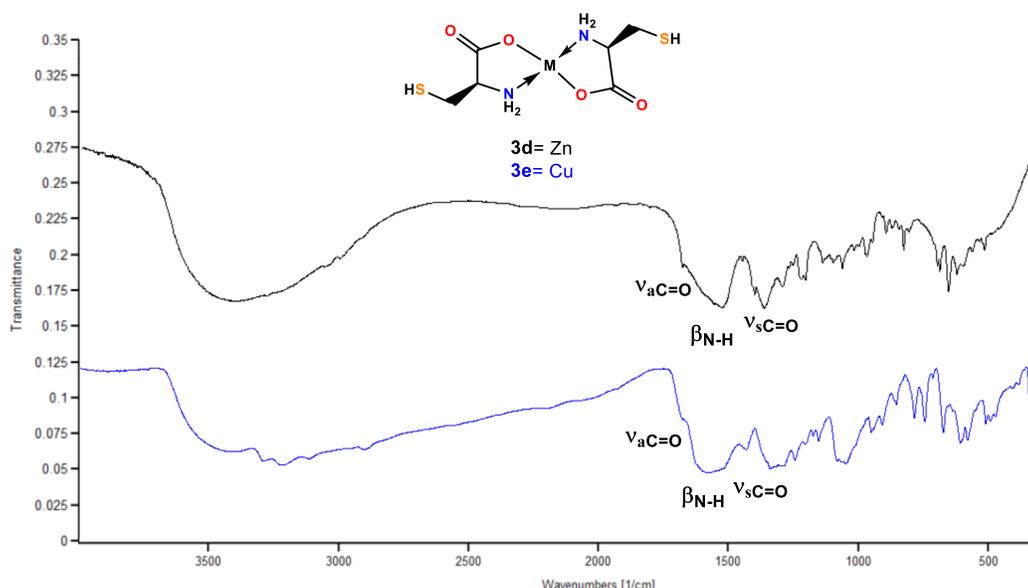
**Figura I.12.** Espectros de IR de los compuestos de coordinación **1d** y **1e**.

Estos resultados, llevan a concluir que la presencia de una sal metálica de Zn(II) o Cu(II) genera un ambiente ácido que hidroliza al compuesto **1**, y da lugar a los bis-(serinatos) metálicos **1c** y **1d** correspondientes. De la misma manera, se estudió la reactividad de la oxazabolrolidina **1a**. En un primer paso se obtuvo **1a** a partir de la oxazaborolidina **1** con  $K_2CO_3$  en metanol y baño de ultrasonido por 15 minutos. Posteriormente se adicionaron 0.5 equivalentes de acetato de zinc y se irradió con ultrasonido durante 15 minutos más. Los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  del producto resultante son idénticos a los obtenidos para el bis-(serinato)zinc (II) (**1d**).

Cuando la reacción se efectuó mezclando a la boroxazalidina **1**,  $K_2CO_3$  y  $Zn(AcO)_2$  se obtuvieron los mismos resultados anteriores. Por esta razón, se propone que la formación previa del compuesto **1a** favorece la eliminación del residuo de boro y facilita la obtención del compuesto de coordinación **1d**. Así, la presencia del grupo carboxilato libre permite al Zn(II) interactuar favorablemente con los oxígenos carboxílicos. Lo cual afirma que es necesaria la presencia de una base (como el  $Na_2CO_3$  ó  $NaOH$ ) y la inducción energética de ultrasonido o calentamiento.

Este mecanismo es similar para los compuestos **2** y **3**. La síntesis de los compuesto de Zn(II) [**2d** y **3d**] y Cu(II) [**2e** y **3e**] es facilitada mediante la acción de una base ( $K_2CO_3$ ) y ultrasonido. La espectroscopía en el infrarrojo demuestra la formación de estos compuestos (Figura I.13). Nuevamente, los espectros vibracionales de los productos formados son similares a los reportados para los bis-(treonatos) (**2d** y **2e**) y bis-(cisteinatos) (**3d** y **3e**) metálicos correspondientes [53-55].





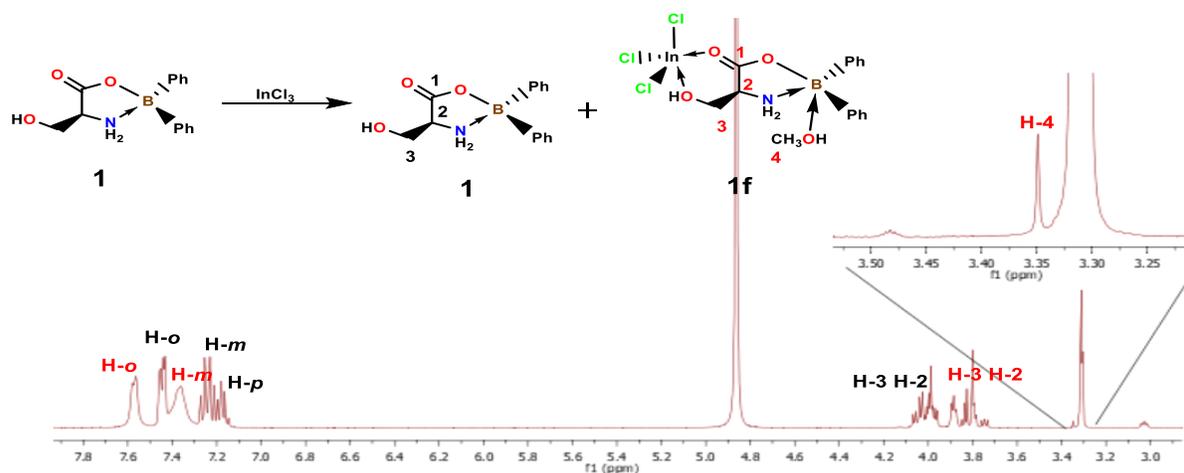
**Figura I.13.** Espectros de IR de los compuestos de coordinación **2d-2e** y **3d-3e**.

En resumen, se puede afirmar que las oxazaborolidinas **1-3** producen los isómeros **1a-3a** en presencia de una base y mediante la inducción de ultrasonido. Además, se encontró que la formación de los compuestos de coordinación está favorecida por la interacción del grupo carboxilato con el ion metálico.

#### 1.4.6 Reactividad de las oxazaborolidinas **1-3** frente a **In(III)** y **As(III)**

Los estudios previos sobre la reactividad de las oxazaborolidinas **1-3** con **2-AMBZ** mostraron que no es factible obtener a las amidas correspondientes. Sin embargo, en la literatura se encontró que el indio podría ser el catalizador para formar el enlace amida [55-56]. Se consideró que esto podría deberse que **1-3** poseen tres sitios de coordinación. Así, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la reacción de **1** con  $\text{InCl}_3$  (Figura I.14), en atmósfera de nitrógeno, muestra una señal en  $\delta_c = 3.35$  que se asignó a la molécula de metanol coordinada al átomo de boro en **1f**, sin embargo, la intensidad de esta señal es muy baja (1:0.3).

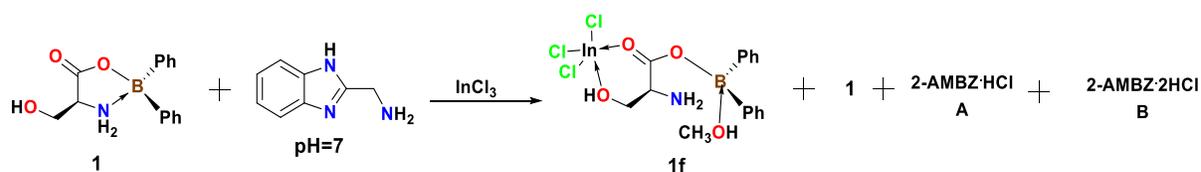
Resultados similares se obtienen de la reacción del compuesto **2** con  $\text{InCl}_3$ , lo cual indica que el ion  $\text{In(III)}$  puede favorecer la apertura del anillo oxazaborolidinico. Cabe resaltar que, cuando estas reacciones se llevan a temperatura ambiente y sin atmósfera de nitrógeno, la apertura de la oxazaborolidina no se favorecerá y solo se obtiene la oxazaborolidina correspondiente.



**Figura I.14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en MeOD de la reacción de **1** con  $\text{InCl}_3$ .

Con estos resultados, se decidió realizar las reacciones de **1** e  $\text{InCl}_3$  en presencia de **2-AMBZ** variando condiciones de reacción (Tabla I.13). Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  mostraron señales de materia prima y un producto de reacción.

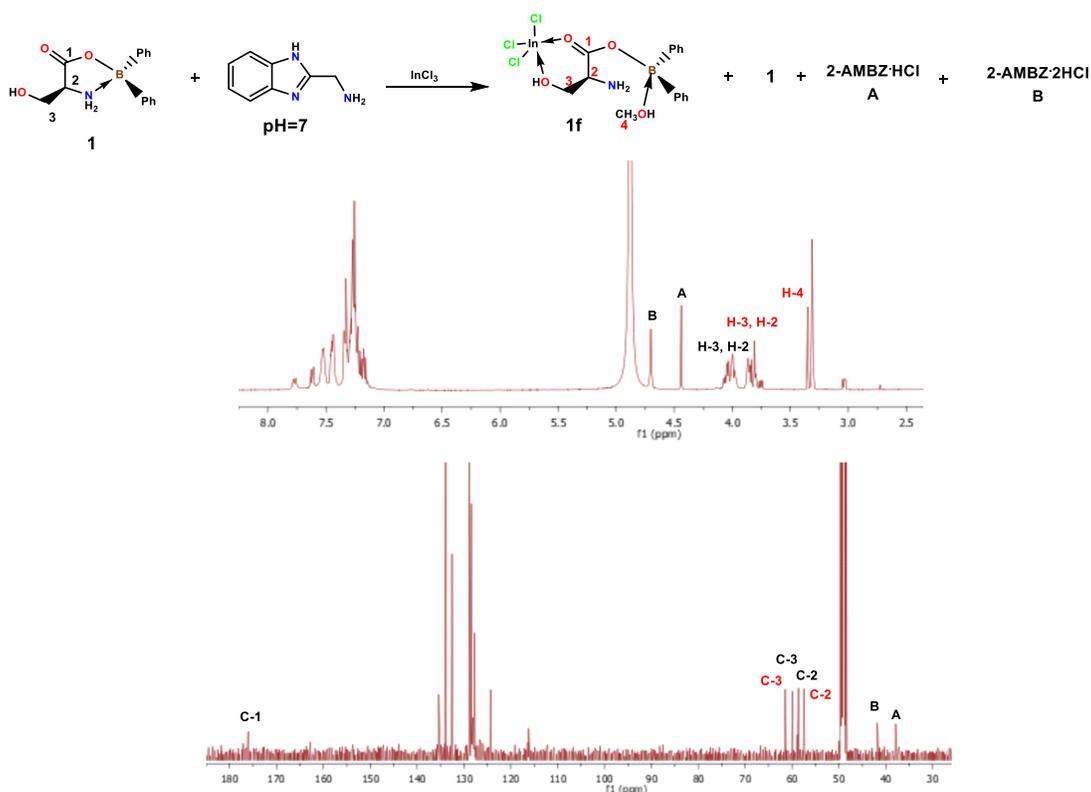
**Tabla I.13.** Condiciones de reacción para probar la reactividad de la oxazaborolidina **1** con **2-AMBZ**.



Compuesto	2-AMBZ	Catalizador	Tiempo	Condiciones	Productos
<b>1</b>	2-AMBZ·2HCl	$\text{InCl}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$	4 h	Reflujo MeOH	<b>1 y B</b>
<b>1</b>	2-AMBZ (pH=7)	$\text{InCl}_3$	5 h	Reflujo Tolueno/ $\text{N}_2$	<b>1 y A</b>
<b>1</b>	2-AMBZ (pH=7)	$\text{InCl}_3$	5 h	Reflujo MeOH/ $\text{N}_2$	<b>1, 1f, A y B</b>

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la reacción de **1** con el **2-AMBZ** en presencia de  $\text{InCl}_3$  (Figura I.15) mostró dos señales simples en  $\delta_{\text{H}} = 4.70$  y  $4.44$  correspondientes a dos especies de **2-AMBZ**. Estas señales son asignadas al diclorhidrato del **2-AMBZ** (**B**) y a la especie monoprotonada del **2-AMBZ** (**A**). Esta

propuesta se corroboró al obtener los mismos resultados cuando se efectuó de la reacción del **2-AMBZ** (pH=7) con  $\text{InCl}_3$ . En este caso la RMN de  $^1\text{H}$  mostró señales en el rango de 4.0-3.3 ppm correspondientes a la oxazaborolidinas **1**, y una señal simple en 3.35 ppm que se asignó al metanol enlazado al boro. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  (Figura I.15), se observan dos señales en 41.8 y 37.9 ppm, correspondientes a las especies de **A** y **B** antes mencionadas, además, se pueden identificar las señales características de **1** en 60 y 58.7 ppm, y también se observan otro juego de señales en 61.4 y 57.5 ppm, que no corresponden a la serina o al clorhidrato de serina.

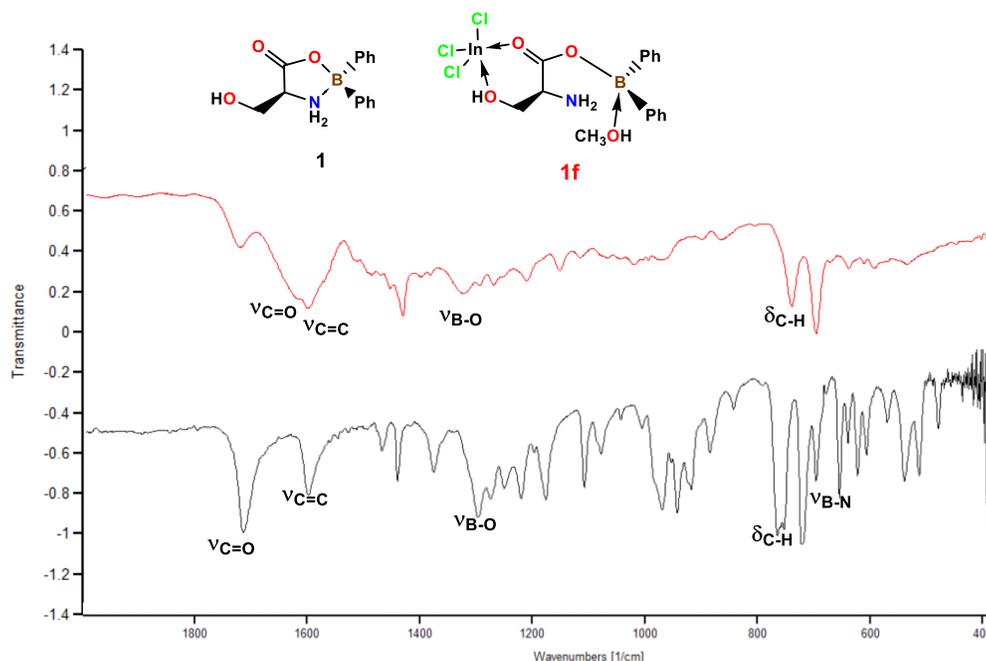


**Figura I.15.** Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en MeOD de la reacción de **1** con **2-AMBZ**.

Dado que la formación de la amida derivada de **1** y **2-AMBZ** llevaría a la formación de un compuesto ópticamente activo, se esperaría que la multiplicidad de los hidrógenos metilénicos en la RMN de  $^1\text{H}$  fuese AB. Sin embargo, la resonancia del metileno es simple y por esta razón, se descarta la formación de un enlace amida y se propone que se puede tener la especie **1f**, ya que las señales alifáticas en 61.4 y 57.5 ppm indican que el grupo -OH está también interaccionando con el

átomo de indio, mientras que el grupo amino se encuentra descoordinado del boro.

La propuesta estructural de **1f**, se basa en lo reportado en la literatura, así como también en el espectro de IR del crudo de reacción, en donde al compararlo con la bororoxazolidina **1**, se puede observar que la banda asignada a la vibración del enlace N→B desaparece (Figura I.16) [37,58]. En este espectro de IR también se observa que la banda del grupo carbonilo se desplaza hacia frecuencias menores, lo cual es característico de la coordinación del oxígeno carbonílico por el In(III).

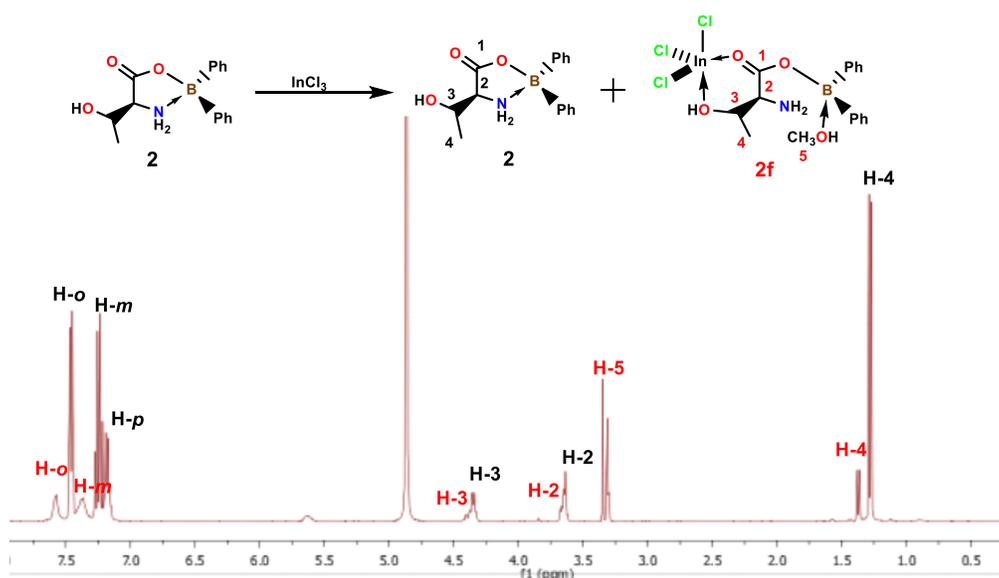


**Figura I.16.** Espectros de IR de la reacción de **1** con **2-AMBZ** en presencia de  $\text{InCl}_3$ .

Al tratar de separar estos compuestos con lavados de cloroformo y alcoholes, el compuesto **1f** se descompuso. En los espectros de RMN de las fracciones extraídas solo se observaron señales que correspondieron al compuesto **1**. Esto se puede deber a que el compuesto **1f** no es estable en presencia de humedad, porque el complejo de indio en agua presenta equilibrios ácido-base, lo cual facilita la desprotonación del grupo amonio, la expulsión de la molécula de metanol y la posterior coordinación N→B.

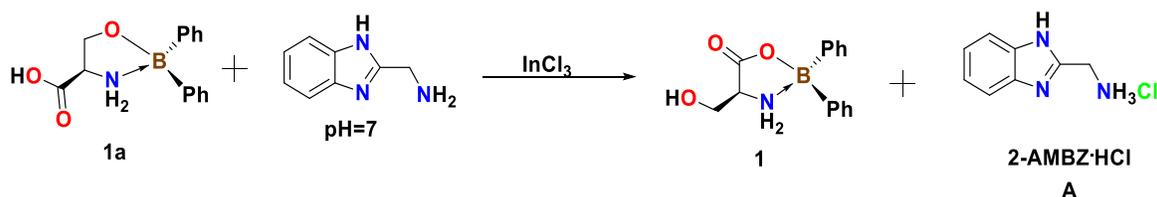
En el caso de la oxazaborolidina **2**, la reacción con  $\text{InCl}_3$  se efectuó en atmósfera de nitrógeno. De esta manera, y de acuerdo a la nula reactividad de **1** con **2-**

**AMBZ**, se esperan los mismos resultados que en el caso anterior. Así, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción, nuevamente aparece la señal característica del **2-AMBZ** monoprotonado ( $\delta_{\text{H}} = 3.35$ ), las correspondientes para el compuesto **2**, y un juego de señales que se asignó al heterociclo **2f** (Figura I.17).



**Figura I.17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en MeOD de la reacción de la boroxazolidina **2** con  $\text{InCl}_3$ .

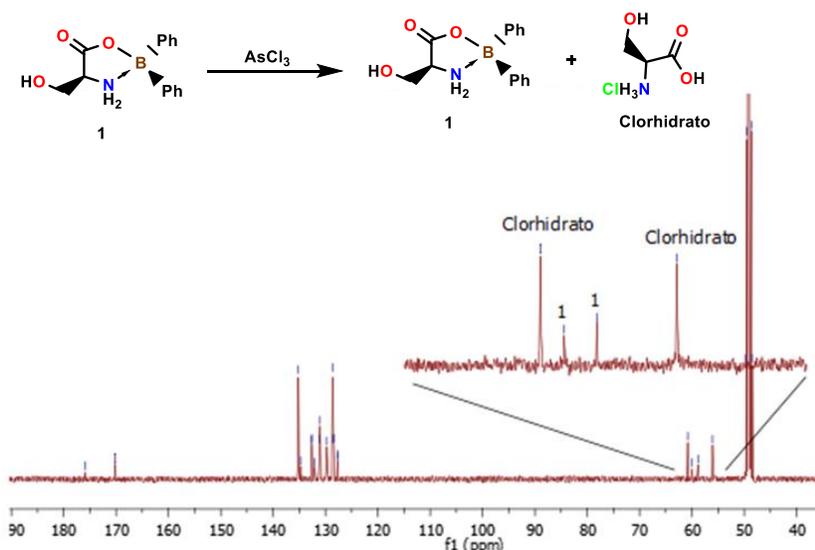
Por otra parte, se efectuó la reacción de **1a** con **2-AMBZ**, en presencia de  $\text{InCl}_3$  y atmósfera de nitrógeno, con la finalidad de obtener **1f** (Esquema I.15). Sin embargo, la RMN de  $^1\text{H}$  muestra señales características de la oxazaborolidinas **1** y la especie diprotonada del **2-AMBZ** (**A**). Estos resultados indican que **1a** se puede transformar nuevamente en **1**. Esto sucedió a pesar de utilizar compuestos y disolventes totalmente secos. Se sugiere que por la naturaleza viscosa de **1a**, en la reacción había humedad, que junto a los iones cloruro por parte del  $\text{InCl}_3$ , se generó un ambiente ligeramente ácido que llevó a cabo la transformación de **1a** a **1**. De esta manera, la misma humedad que transforma **1a** a **1**, es la misma que impide que se forme **1f**.



**Esquema I.15.** Reactividad de la oxazaborolidina **1a** con 2-AMBZ e  $\text{InCl}_3$ .

Se concluye que la presencia de  $\text{InCl}_3$  en estas reacciones y en condiciones libres de humedad, lleva a la ruptura del enlace  $\text{N}\rightarrow\text{B}$ , en los compuestos **1** y **2** para dar lugar a los compuestos **1f** y **2f**. También se encontró que en **1a** no sucede esta ruptura del enlace  $\text{N}\rightarrow\text{B}$ , debido a la posible presencia de humedad. Esto indica que para una posible purificación de los compuestos **1f** y **2f**, es necesario trabajar en condiciones libres de humedad.

Adicionalmente, ya que las oxazaborolidinas **1-3** contienen en su estructura heteroátomos como N, O y/o S, se decidió evaluar su reactividad frente al  $\text{AsCl}_3$ . Se sabe que el arsénico es muy afín a grupos reactivos que contengan al O y/o S. Así, la formación de compuestos arsenoranos o arsenatos es factible a partir de las oxazaborolidinas. De este modo, las reacciones de **1-3** con  $\text{AsCl}_3$  se llevaron a cabo en disolventes apróticos (THF, tolueno), próticos (metanol), y en atmósfera de nitrógeno. Sin embargo, los estudios de RMN demostraron que en todos los casos se obtuvo la misma mezcla de productos: 1) oxazaborolidinas sin reaccionar, 2) El clorhidrato del aminoácido, 3) Ácido difenilborónico libre y 4) Óxido de arsénico (Figura I.18). Esta propuesta fue corroborada por rayos-x, ya que los cristales obtenidos de estas reacciones corresponden a las estructuras de las oxazaborolidinas, del clorhidrato del aminoácido y del  $\text{As}_2\text{O}_3$ .



**Figura I.18.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  en MeOD del crudo de reacción de la oxazaborolidina **1** con  $\text{AsCl}_3$ .

## 1.5 Parte experimental

### *Síntesis de la (S)-4-(mercaptometil)-2,2-difenil-1,3-oxazaborolidin-5-ona (3)*

En 4 mL de agua grado HPLC, se disolvieron 0.6871 g (3.91 mmol) del clorhidrato de *L*-cisteína y se llevó a pH=8.77 con una solución de NaOH 2M. Por separado en 4 mL de metanol se disolvieron 0.8494 g (3.77 mmol) de 2-APB y se agregaron 116  $\mu$ L (3.77 mmol) de HCl concentrado en 3 mL de agua. Se dejó agitar por 10 min, y posteriormente se realizaron tres extracciones con éter etílico. La fase orgánica se colocó en un matraz balón y se colocó a reflujo por una hora con los 4 mL de agua que contenían a la *L*-cisteína (pH=8.77). El sólido resultante se lavó con agua y cloroformo obteniendo 1.0260 g (77.10%) de **3**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 3.10 (m, 2H, H-3), 3.80 (m, 1H, H-2), 7.14 (m, 2H, H $_p$ ), 7.20 (m, 4H, H $_m$ ), 7.41 (m, 4H, H $_o$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 35.9 (C-3), 53.7 (C-2), 126.2 (C $_p$ ), 126.1 (C $_p$ ), 127.1 (C $_m$ ), 131.4 (C $_o$ ), 130.7 (C $_o$ ), 172.6 (C-1).  $^{11}\text{B}$  RMN (128 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  = 5.52. IR: 1717  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CO}}$ ), 1599  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CC}}$ ), 1293  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{BO}}$ ), 712  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{BN}}$ ).

### *Síntesis del ácido (4R)-2,2-difenil-1,3-oxazaborolidina-4-carboxílico (1a)*

En 3 mL de metanol se colocaron 0.1094 g (0.407 mmol) de la boroxazolidina **1** y 0.0593 g (0.429 mmol) de K $_2$ CO $_3$ , posteriormente se puso durante 20 min en un baño ultrasónico. Se obtuvo una suspensión la cual se filtró, y la parte líquida se evaporó, obteniendo 0.0631 g (57.7%) de un sólido viscoso amarillento correspondiente a **1a**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  = 3.76 (m, 2H, H-2), 4.07 (m, 1H, H-3), 7.10 (m, 2H, H $_p$ ), 7.19 (m, 4H, H $_m$ ), 7.42 (m, 4H, H $_o$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  = 58.7 (C-2), 68.2 (C-3), 126.9 (C $_p$ ), 126.8 (C $_p$ ), 128.2 (C $_m$ ), 133.3 (C $_o$ ), 133.1 (C $_o$ ), 176.3 (C-1). IR: 1717  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CO}}$ ), 1598  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CC}}$ ), 1268  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{BO}}$ ), 704  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{BN}}$ ).

### *Síntesis del ácido (4R,5S)-5-metil-2,2-difenil-1,3-oxazaborolidina-4-carboxílico (2a)*

En 3 mL de metanol se colocaron 0.1148 g (0.405 mmol) de la boroxazolidina **2** y 0.0574 g (0.415 mmol) de K $_2$ CO $_3$ , posteriormente se puso durante 20 min en un baño ultrasónico. Se obtuvo una suspensión la cual se filtró, y la parte líquida se evaporó, obteniendo 0.0711 g (61.9%) de un sólido viscoso incoloro correspondiente a **2a**.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CD $_3$ OD)  $\delta$  = 1.54 (d, 3H, H-4), 3.32 (d,

1H, H-2), 3.97 (m, 1H, H-3), 7.14 (m, 2H, Hp), 7.21 (m, 4H, Hm), 7.44 (m, 4H, Ho). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 21.5 (C-4), 66.3 (C-2), 75.4 (C-3), 126.7 (Cp), 127.0 (Cp), 128.0 (Cm), 128.3 (Cm), 132.8 (Co), 133.7 (Co), 175.5 (C-1). IR: 1568 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CO}}$ ), 1616 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CC}}$ ), 1276 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{BO}}$ ), 708 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{BN}}$ ).

#### *Síntesis del ácido (4R)-2,2-difenil-1,3-tiazaborolidina-4-carboxílico (3a)*

En 3 mL de metanol se colocaron 0.1026 g (0.359 mmol) de la boroxazolidina **3** y 0.0530 g (0.383 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, posteriormente se puso durante 20 min en un baño ultrasónico. Se obtuvo una suspensión la cual se filtró, y el sólido resultante se lavó con metanol y agua, obteniendo 0.0554 g (53.9 %) de un sólido beige correspondiente a **3a**. IR: 1584 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CO}}$ ), 1618 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CC}}$ ), 1193 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{BS}}$ ), 705 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{BN}}$ ).

#### *Síntesis del bis-(L-serinato)zinc (II) (1d)*

En 3 mL de metanol se colocaron 0.0332 g (0.123 mmol) de la boroxazolidina **1** y 0.0092 g (0.066 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, posteriormente se puso durante 20 min en un baño ultrasónico. A esa suspensión se le agregaron 0.0106 g (0.057 mmol) de Zn(AcO)<sub>2</sub> y se puso otros 15 minutos en baño ultrasónico. Pasado el tiempo se obtuvieron 5.5 mg (32.73 %) de un sólido blanco correspondiente a **1d**. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ = 3.55 (t, 1H, H-2), 3.85 (d, 2H, H-3), <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ = 55.7 (C-2), 62.5 (C-3), 178.5 (C-1). IR: 3260 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{NH}}$ ), 2942 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ), 1592 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{ACO}}$ ), 1561 cm<sup>-1</sup> ( $\beta_{\text{NH}}$ ), 1411 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{SCO}}$ ).

#### *Síntesis del bis-(L-serinato)cobre (II) (1e)*

En 3 mL de metanol se colocaron 0.0304 g (0.113 mmol) de la boroxazolidina **1** y 0.0074 g (0.054 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, posteriormente se puso durante 20 min en un baño ultrasónico. A esa suspensión se le agregaron 0.0084 g (0.062 mmol) de CuCl<sub>2</sub> y se puso otros 15 minutos en baño ultrasónico. Pasado el tiempo se obtuvieron 7.8 mg (50.78 %) de un sólido azul correspondiente a **1e**. IR: 3258 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{NH}}$ ), 2937 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ), 1630 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{ACO}}$ ), 1595 cm<sup>-1</sup> ( $\beta_{\text{NH}}$ ), 1397 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{SCO}}$ ).

#### *Síntesis del bis-(L-treonato)zinc (II) (2d)*

En 3 mL de metanol se colocaron 0.0294 g (0.103 mmol) de la boroxazolidina **2** y 0.0076 g (0.055 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, posteriormente se puso durante 20 min en un

baño ultrasónico. A esa suspensión se le agregaron 0.0105 g (0.057 mmol) de  $\text{Zn}(\text{AcO})_2$  y se puso otros 15 minutos en baño ultrasónico. Pasado el tiempo se obtuvieron 9.5 mg (60.89 %) de un sólido blanco correspondiente a **2d**. IR:  $3557\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{NH}}$ ),  $3001\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ),  $1719\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{aCO}}$ ),  $1592\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta_{\text{NH}}$ ),  $1617\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{sCO}}$ ).

#### *Síntesis del bis-(L-treonato)cobre (II) (2e)*

En 3 mL de metanol se colocaron 0.0298 g (0.105 mmol) de la boroxazolidina **2** y 0.0066 g (0.047 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , posteriormente se puso durante 20 min en un baño ultrasónico. A esa suspensión se le agregaron 0.0096 g (0.071 mmol) de  $\text{CuCl}_2$  y se puso otros 15 minutos en baño ultrasónico. Pasado el tiempo se obtuvieron 6.2 g (39.24 %) de un sólido azul correspondiente a **2e**. IR:  $3451\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{NH}}$ ),  $2971\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ),  $1719\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{aCO}}$ ),  $1591\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta_{\text{NH}}$ ),  $1615\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{sCO}}$ ).

#### *Síntesis del bis-(L-cisteinato)zinc (II) (3d)*

En 3 mL de metanol se colocaron 0.0314 g (0.110 mmol) de la boroxazolidina **3** y 0.0150 g (0.108 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , posteriormente se puso durante 20 min en un baño ultrasónico. A esa suspensión se le agregaron 0.0115 g (0.062 mmol) de  $\text{Zn}(\text{AcO})_2$  y se puso otros 15 minutos en baño ultrasónico. Pasado el tiempo se obtuvieron 10.3 mg (77.94 %) de un sólido blanco correspondiente a **3d**. IR:  $3415\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{NH}}$ ),  $3019\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ),  $1603\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{aCO}}$ ),  $1568\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta_{\text{NH}}$ ),  $1412\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{sCO}}$ ).

#### *Síntesis del bis-(L-cisteinato)cobre (II) (3e)*

En 3 mL de metanol se colocaron 0.0309 g (0.108 mmol) de la boroxazolidina **3** y 0.0160 g (0.115 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , posteriormente se puso durante 20 min en un baño ultrasónico. A esa suspensión se le agregaron 0.0145 g (0.107 mmol) de  $\text{CuCl}_2$  y se puso otros 15 minutos en baño ultrasónico. Pasado el tiempo se obtuvieron 8.7 mg (67.44 %) de un sólido azul correspondiente a **3e**. IR:  $3302\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{NH}}$ ),  $2920\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ),  $1624\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{aCO}}$ ),  $1568\text{ cm}^{-1}$  ( $\beta_{\text{NH}}$ ),  $1398\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{sCO}}$ ).

## 1.6 Conclusiones

Se sintetizaron las oxazaborolidinas **1-3** y se realizó su estudio estructural a través de la RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  y la espectroscopía en el infrarrojo. El estudio corroboró la presencia de los enlaces B-O y N $\rightarrow$ B. También, se determinó que la conformación anular más estable de estos compuestos se debe a la presencia del efecto gauche  $\sigma_{\text{CH}} \rightarrow \sigma_{\text{CO}}^*$ . Este fenómeno está presente en la disolución metanólica de los oxazaborolidinas y es el causante de la protección magnética del núcleo C3 y su concomitante desplazamiento hacia frecuencias bajas. Dicha interacción se corroboró mediante el estudio cristalográfico de **1**. El ángulo de torsión H2-C2-C3-O3 para este compuesto es cercano a  $180^\circ$  lo que favorece el traslape entre los orbitales moleculares  $\sigma_{\text{CH}}$  y  $\sigma_{\text{CO}}^*$ . A pesar de que no fue posible obtener cristales para **2** y **3**, los estudios espectroscópicos (RMN e IR) indicaron que el comportamiento estructural de estas oxazaborolidinas es semejante a **1**.

A pesar de que **1-3** pueden ser hidrolizadas en medio ácido, estos compuestos son muy estables a valores de pH entre 8 y 10. Sin embargo, se encontró que al reaccionar las oxazaborolidinas con una base en presencia de ultrasonido, se producen los compuestos **1a-3a**. Se propone que estos compuestos son el resultado de la formación de un alcóxido, el cual, se forma al desprotonar el grupo alcohol o tiol de **1-3**. Esta propuesta se comprobó al hacer reaccionar a las oxazaborolidinas con NaH en atmósfera de nitrógeno, pues se sabe que bajo estas condiciones es posible formar alcóxidos. El análisis de estas reacciones mediante RMN corroboró la formación de las oxazaborolidinas **1a-3a**.

La reactividad de las oxazaborolidinas con el **2-AMBZ** indicó que no es posible formar amidas correspondientes bajo las condiciones de reacción usadas. Sin embargo, se encontró que la presencia de  $\text{InCl}_3$  en estas reacciones lleva a la formación de los compuestos **1f-2f** que son muy sensibles a la humedad. Estos compuestos también se obtuvieron al reaccionar la oxazaborolidina sólo con  $\text{InCl}_3$ .

El estudio de la reactividad de **1** con etilendiamina mostró que la relación estequiométrica de los reactivos juega un papel importante en el número de especies químicas formadas y su rendimiento. En primera instancia, fue posible concluir que la etilendiamina desprotona al grupo hidroxilo de **1** y promueve la formación de **1a**. La oxazaborolidina **1a** es capaz de reaccionar con una molécula adicional de etilendiamina para dar lugar a la amida **1b**. Por otra parte, se observó

que en exceso grande de la etilendiamina forma preferentemente el compuesto **1c** el cual es termodinámicamente muy estable y puede ser purificado y cristalizado fácilmente.

Por otra parte, se comprobó que tanto las oxazaborolidinas **1-3** y **1a-3a**, presentan reactividad similar ante Zn(II) y Cu(II). La interacción fuerte de los iones metálicos con el oxígeno carbonílico ocasiona la hidrólisis de estas oxazaborolidinas, dando lugar a los bis-(serinatos), bis-(treonatos) y bis-(cisteinatos) correspondientes.

Por último, en las reacciones de **1-3** con  $\text{AsCl}_3$ , se observa la hidrólisis de la oxazaborolidina para producir al ácido difenilborónico y al clorhidrato del aminoácido.

Como perspectivas de esta parte del trabajo, sería interesante evaluar la actividad citotóxica de las oxazaborolidinas **3** y **1a-3a**, la cual no ha sido evaluada. Por otra parte, se podría utilizar al ácido fenilborónico en lugar del ácido difenilborónico para obtener las respectivas oxazaborolidinas y evaluar su reactividad frente a bases y sales metálicas. Por último, sería conveniente evaluar que tan eficiente es la síntesis de alcóxidos mediante US respecto a las metodologías de síntesis ya reportadas.

## 1.7 Referencias

1. H. Wei, J. E. Davies, M. T. Harper, *Cell Death Discovery* **2020**, 6(10). <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0244-9>
2. M. N. Rosalez, E. Estevez-Fregoso, A. Alatorre, A. Abad-García, M. A. Soriano-Ursúa, *Curr. Mol. Pharmacol.* **2020**, 13, 57-75. [10.2174/1874467212666191025145429](https://doi.org/10.2174/1874467212666191025145429)
3. N. Shimizu, H. Shigemitsu, T. Kida, T. Bach, T. Mori, *J. Org. Chem.* **2022**, 87(12), 8071-8083. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00730>
4. D. P. Schwinger, T. Bach, *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53(9), 1933-1943. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00379>
5. Y. Kawanami, R. C. Yanagita, *Molecules* **2018**, 23(10), 2408-2421. <https://doi.org/10.3390/molecules23102408>
6. E. H. E. Farrar, M. N. Grayson, *J. Org. Chem.* **2022**, 87(15), 10054-10061. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01039>
7. N. Farfán, D. Silva, R. Santillan, *Heteroat. Chem.* **1993**, 4(6), 533-536. <https://doi.org/10.1002/hc.520040603>
8. B. Velasco-Bejerano, J. Trujillo-Ferrara, R. Miranda, *Synlett* **2007**, 6, 921-924. [10.1055/s-2007-973886](https://doi.org/10.1055/s-2007-973886)
9. G. Chremos, H. Weidmann, H. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **1961**, 26(5), 1683-1683. <https://doi.org/10.1021/jo01064a641>
10. E. I. Trejo; Tesis de maestría; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Mineral de la Reforma; **2019**.
11. S. J. Rettig, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **1977**, 55(6), 958-965. <https://doi.org/10.1139/v77-134>
12. J. Trujillo, H. Höpfl, D. Castillo, R. Santillan, N. Farfán, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 571(1), 21-29. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(98\)00893-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(98)00893-6)
13. A. M. Taylor, e-EROS, **2014**, 1-3. <https://doi.org/10.1002/047084289X.rm01655>
14. E. Vedejs, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, 60(10), 3028-3034. <https://doi.org/10.1021/jo00115a017>
15. H. C. Brown, A. K. Gupta, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 341(1-3), 73-81. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(88\)89064-8](https://doi.org/10.1016/0022-328X(88)89064-8)
16. S. H. van Leeuwen, P. J. L. M. Quaedflieg, Q. B. Broxterman, Y. Milhajlovic, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(4), 653-656. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.11.129>
17. E. Bonilla-Reyes, A. Sánchez-Carrillo, A. Vázquez, *Synthesis* **2020**, 52(22), 3473-3479. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707223>
18. H. Noda, J. W. Bode, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4328-4332. <https://doi.org/10.1039/C4SC00971A>
19. A. Haaland, *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28(5), 992-1007. <https://doi.org/10.1002/anie.198909921>
20. H. Höpfl, N. Farfán, D. Castillo, R. Santillan, A. Gutierrez, J.-C. Daran, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 553(1-2), 221-239. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(97\)00636-0](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(97)00636-0)

21. A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, M. Lochner, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21(11), 3202-3213. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2013.03.037>
22. S. Toyota, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65(7), 1832-1840. <https://doi.org/10.1246/bcsj.65.1832>
23. S. Toyota, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63(4), 1168-1173. <https://doi.org/10.1246/bcsj.63.1168>
24. S. Toyota, M. Oki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64(5), 1554-1562. <https://doi.org/10.1246/bcsj.64.1554>
25. T. O. Aiyelabola, O. I. A. Ojo, A. C. Adebajo, G. O. Ogunlusi, O. Oyetunji, E. O. Akinkunmi, A. O. Adeoye, *Adv. Biol. Chem.* **2012**, 2(3), 268-273. <http://doi.org/10.4236/abc.2012.23034>
26. Y. Shimazaki, M. Takani, O. Yamauchi, *Dalton Trans.* **2009**, 7854-7869. <https://doi.org/10.1039/B905871K>
27. S. Mandal, G. Das, H. Askari, *J. Mol. Struct.* **2015**, 1081, 281-292. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.10.048>
28. V. Y. Kavun, M. M. Polyantsev, L. A. Zemnukhova, A. A. Udovenko, *Russ. Chem. Bull.* **2020**, 69(9), 1614-1624. <http://dx.doi.org/10.1007/s11172-020-2945-x>
29. S. Shen, X.-F. Li, W. R. Cullen, M. Weinfeld, X. Chris Le, *Chem. Rev.* **2013**, 113(10), 7769-7792. <https://doi.org/10.1021/cr300015c>
30. D. Van der Helm, A. F. Nicholas, C. G. Fisher, *Acta Cryst.* **1970**, B26, 1172-1178. <https://doi.org/10.1107/S0567740870003783>
31. C. H. Ng, T. S. Chong, S. G. Teoh, F. Adams, S. W. Ng, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2002**, 3361-3366. <https://doi.org/10.1039/b202955c>
32. W. Beck, *Z. Naturforsch.* **2009**, 64b, 1221-1245. <https://doi.org/10.1515/znb-2009-11-1202>
33. A. C. Kurtz, *J. Biol. Chem.* **1949**, 180(3), 1253-1267. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)51239-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9258(19)51239-X)
34. M. Abendrot, L. Chęcińska, J. Kusz, K. Lisowska, K. Zawadzka, A. Felczak, U. Kalinowska-Lis. *Molecules* **2020**, 25(4), 951-967. <https://doi.org/10.3390/molecules25040951>
35. T. Darbre, M. Machuqueiro, *Chem. Commun.* **2003**, 1090-1091. <https://doi.org/10.1039/B301117H>
36. M. P. Darbem, A. R. Oliveira, C. R. Winck, A. W. Rinaldi, N. L. C. Domingues, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55(37), 5179-5181. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.07.078>
37. C. Avila-Montiel, H. Tlahuextl, A. Ariza, C. Godoy-Alcántar, A. R. Tapia-Benavides, M. Tlahuextl, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2022**, 20, e202200178. <https://doi.org/10.1002/ejic.202200178>
38. N. Ramroop-Singh, D. Narinesingh, G. Singh, C. T. Seto, A. B. Comeau, *Bioorg. Chem.*, **2010**, 38, 234-241. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2010.06.001>
39. A. A. Moshtaghie, M. A. Ghaffari, *Iran. Biomed. J.* **2001**, 5(4), 149-153. [20.1001.1.1028852.2001.5.4.6.6](https://doi.org/10.1028852.2001.5.4.6.6)

40. D. J. Thomas, K. Bradham, *J. Environ. Sci.* **2016**, 49, 86-89. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2016.06.005>
41. F. J. G. López; Tesis de licenciatura; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Mineral de la Reforma; **2015**.
42. F. A. Martins, M. P. Freitas, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6401-6406. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901234>
43. A. S. Perlin, B. Casu, H. J. Koch, *Can. J. Chem.* **1970**, 48(16), 2596-2606. <https://doi.org/10.1139/v70-435>
44. L. A. F. Andrade, J. M. Silla, M. P. Freitas, *J. Mol. Struct.* **2014**, 1072, 203-207. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.05.006>
45. A. Katritzky, C. Ramsden, A. A. A. Eric, R. Taylor, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, First Edition; USA; Elsevier; 2008.
46. R. C. Taylor, C. L. Cluff, *Nature* **1958**, 182, 390-391. <https://doi.org/10.1038/182390a0>
47. R. C. Taylor (**1964**). Vibrational Frequencies, Assignments, and Force Constants for Some Compounds Containing Boron-Nitrogen Dative Bonds. In K. Niedenzu (Ed.), *Boron-Nitrogen Chemistry (59-70)*. American Chemical Society. [10.1021/ba-1964-0042](https://doi.org/10.1021/ba-1964-0042)
48. K. Chandran, R. Nithya, K. Sankaran, A. Gopalan, V. Ganesan, *Bull. Mater. Sci.* **2006**, 29, 173-179. <https://doi.org/10.1007/BF02704612>
49. R.C.Mehrotra, *J. Non-Cryst. Solids* **1988**, 100(1-3), 1-15. [https://doi.org/10.1016/0022-3093\(88\)90003-8](https://doi.org/10.1016/0022-3093(88)90003-8)
50. A. S. Zenteno, C. A. Galán-Vidal, A. R. Tapia, *J. Mex. Chem. Soc.* **2002**, 46(9), 125-130.
51. J. Odo, M. Nishio, Y. Saito, Y. Tanaka, K. Machida, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31(11), 3802-3810. <https://doi.org/10.1248/cpb.31.3802>
52. D. Van der Helm, W. A. Franks, *Acta Cryst. B.* **1969**, 25, 451-457. <https://doi.org/10.1107/S056774086900241X>
53. Y. Inomata, T. Takeuchi, T. Moriwaki, *Spectrochim. Acta, Part A* **1984**, 40(2), 179-188. [https://doi.org/10.1016/0584-8539\(84\)80195-6](https://doi.org/10.1016/0584-8539(84)80195-6)
54. K. Cherifi, B. D. Reverend, C. Loucheux, K. Varnagy, T. Kiss, I. Sovago, H. Kozlowski, *J. Inorg. Biochem.* **1990**, 38(1), 69-80. [https://doi.org/10.1016/0162-0134\(90\)85008-K](https://doi.org/10.1016/0162-0134(90)85008-K)
55. K. M. Dokken, J. G. Parsons, J. McClure, J. L. Gardea-Torresdey, *Inorganica Chim. Acta* **2009**, 362(2), 395-401. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2008.04.037>
56. C. L. Allen, C. Burel, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* 2010, 51(20), 2724-2726. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.03.048>
57. T. Sengoku, I. Ikeda, K. Ai, M. Takahashia, H. Yoda, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 2614-2618. <https://doi.org/10.1039/C9OB00040B>
58. V. Y. Kavun, R. L. Davidovich, A. A. Udoenko, M. M. Polyantsev, V. B. Logvinova, *J. Fluor. Chem.* **2018**, 212, 13-16. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2018.05.006>

## **Capítulo II.**

“Síntesis y estudio estructural de  
triclorozincatos derivados de amino  
amidas”

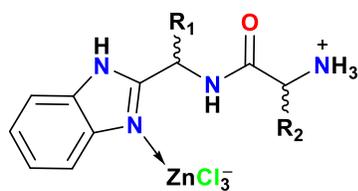
## 2.1 Introducción

La búsqueda de nuevos compuestos con propiedades biológicas y la demanda creciente de sistemas catalíticos eficientes, que permitan realizar procesos químicos amigables con el medio ambiente, ha llevado a la síntesis de complejos de coordinación a partir de iones metálicos baratos y de baja toxicidad [1-3].

Entre los iones metálicos más relevantes se encuentran el Cu(II), Fe(II), Mn(II) y Zn(II) [4-5]. Sin embargo, se ha puesto énfasis en el Zn(II) ya que es uno de los metales más abundantes en el proteoma y se ha encontrado que actúa como catalizador, cocatalizador o como estabilizante estructural en más de 300 enzimas [6-10]. Esto se debe a que el átomo de zinc puede adoptar diversas geometrías, permitiendo que en los centros reactivos de las enzimas se lleven a cabo diferentes procesos químicos esenciales para la maquinaria celular [7]. Así, la gran flexibilidad geométrica y la capacidad coordinante del Zn(II) son las razones por las cuales este ion metálico puede cumplir diversos roles químicos, también es la causa por la cual no es fácil sintetizar selectivamente complejos derivados de este catión [11].

Por otra parte, se ha reportado que en medios acuosos y en presencia de cloruros, el Zn(II) da lugar a mezclas de especies químicas  $ZnCl_m(H_2O)_{6-m}$  cuyo predominio depende de la concentración, temperatura y pH del sistema [12-13]. Dentro de estas especies, los compuestos que contienen al fragmento  $ZnCl_3^-$  han sido de gran relevancia por su potencial actividad biológica, además que pueden ser utilizados como líquidos iónicos, catalizadores y en la construcción de dispositivos electrónicos [9-23].

Por este motivo, en este capítulo se presenta la síntesis y el estudio estructural (mediante RMN, infrarrojo, Raman y rayos-x) de los complejos triclorozincatos **1b-6b** derivados de amino amidas (Figura II.1). Cabe mencionar que los parámetros de resolución por rayos-X son mejores a los reportados previamente para **2b** y **5b**. Asimismo, se complementa el estudio de espectroscopía de RMN e infrarrojo que no se había considerado en trabajos previos [24-26].



- 1b.  $R_1=R_2=H$   
 2b.  $R_1=H, R_2=CH_3$   
 3b.  $R_1=H, R_2=CH(CH_3)_2$   
 4b.  $R_1=H, R_2=CH_2C_6H_5$   
 5b.  $R_1=R_2=CH_3$   
 6b.  $R_1=H, R_2=CH_2CH(CH_3)_2$

Figura II.1. Estructura de los triclorozincatos **1b-6b**.

## 2.2 Antecedentes

### 2.2.1 Aplicaciones de compuestos triclorozincatos

Las aplicaciones de los compuestos que contienen el ion triclorozincato en su estructura son diversas:

a) Dentro de las aplicaciones biológicas, se ha reportado que el triclorozincato de 3-cloro-4-dietilaminobencenodiazonio presenta actividad antibacterial contra el *Actinomyces israelii* (Figura II.2) [27]. Esta bacteria es causante de la Actinomicosis que produce fibrosis, abscesos y fistulas en cuello, cara y boca. Si bien, el mecanismo de acción de este triclorozincato en contra de la *Actinomyces israelii* no está definido, se propone que el átomo de zinc interacciona con las enzimas encargadas de la reproducción bacteriana.

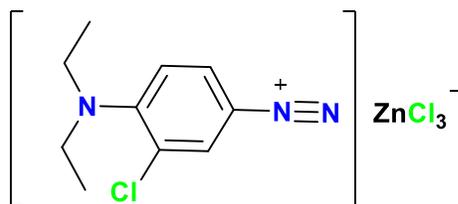
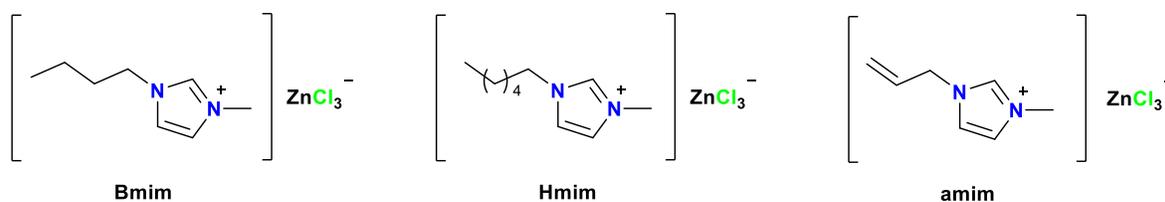


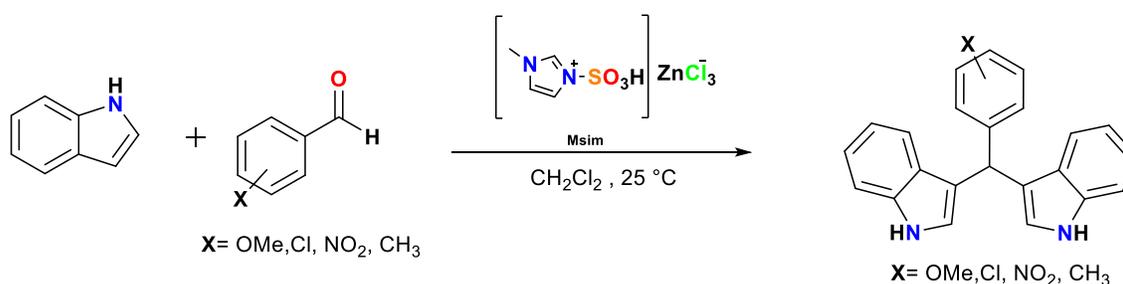
Figura II.2. Estructura del triclorozincato de 3-cloro-4-dietilaminobencenodiazonio

b) Las sales de triclorozincato han sido ampliamente utilizadas como catalizadores y líquidos iónicos. Así, Yue [22], Shuangjun [23] y Wang [28] reportaron que la glicólisis del tereftalato de polietileno (PET) puede ser catalizada con eficiencia hasta del 100%, con el [Bmim]ZnCl<sub>3</sub>, [Hmim]ZnCl<sub>3</sub> y [amim]ZnCl<sub>3</sub> (Figura II.3).



**Figura II.3.** Estructura de los líquidos iónicos [Bmim]ZnCl<sub>3</sub>, [Hmim]ZnCl<sub>3</sub> y [amim]ZnCl<sub>3</sub>.

Por otra parte, Gogoi *et al.*, reportaron que el [Msim]ZnCl<sub>3</sub> actúa como catalizador en la obtención de bis(indolil)metanos [29]. Las ventajas de utilizar este catalizador fueron su alta estabilidad térmica, alta actividad catalítica, reciclabilidad y bajo costo (Esquema II.1).



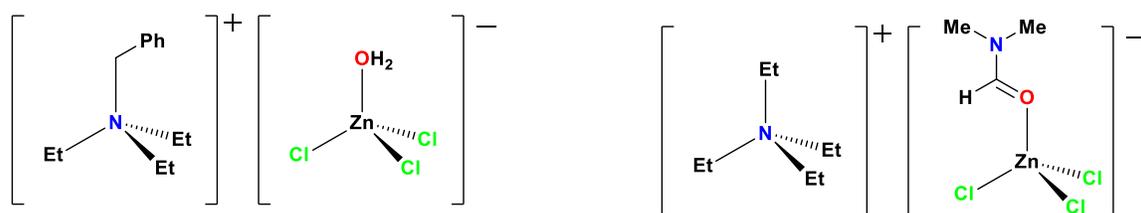
**Esquema II.1.** Síntesis de bis(indolil)metanos utilizando [Msim]ZnCl<sub>3</sub> como catalizador.

c) Los tetraclorozincatos son candidatos para la fabricación de capacitores y sensores. Un ejemplo es el [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>F]ZnCl<sub>3</sub> que presentó mejores propiedades ferroeléctricas que las de las perovskitas CaTiO<sub>3</sub> y BaNiO<sub>3</sub>. Este comportamiento abre una nueva área de investigación para los complejos de coordinación derivados del triclorozincato porque estos compuestos tienden a acomodarse en arreglos tetraédricos, a diferencia de las perovskitas cuya geometría preferentemente es la octaédrica. Así, el arreglo tetraédrico del zinc metálico contribuye a que el complejo de coordinación presente mejores propiedades ferroeléctricas que las especies químicas con centros metálicos octaédricos y por lo tanto, hacen que algunos compuestos triclorozincatos sean candidatos para la fabricación de capacitores y sensores de nueva generación [19].

d) Los compuestos de coordinación pueden ser empleados como precursores para la fabricación de resinas dentales híbridas (orgánicas-inorgánicas). El [Bmim]ZnCl<sub>3</sub> actúa como una resina y se ha demostrado que la presencia del anillo imidazólico hace que esta nueva resina presente actividad antibacterial [30].

## 2.2.2 Síntesis de complejos triclorozincatos

Los aniones  $\text{ZnCl}_3(\text{H}_2\text{O})^-$  son especies muy estables y pueden cocrystalizarse con moléculas que contienen grupos amonio. Un ejemplo es el acuatriclorozincato de benciltrietilamonio, el cual se obtiene al mezclar y agitar el cloruro de benciltrietilamonio con  $\text{ZnCl}_2$  en agua a temperatura ambiente (Figura II.4) [31]. Otro ejemplo es el compuesto tricloro(*O*-dimetilformamida)zincato de tetraetilamonio, el cual se obtiene al hacer reaccionar el cloruro de tetraetilamonio con  $\text{ZnCl}_2$  en DMF a temperatura ambiente (Figura 4). En este caso, una molécula de DMF se coordina al átomo de zinc, debido a que fue utilizado como disolvente [32].



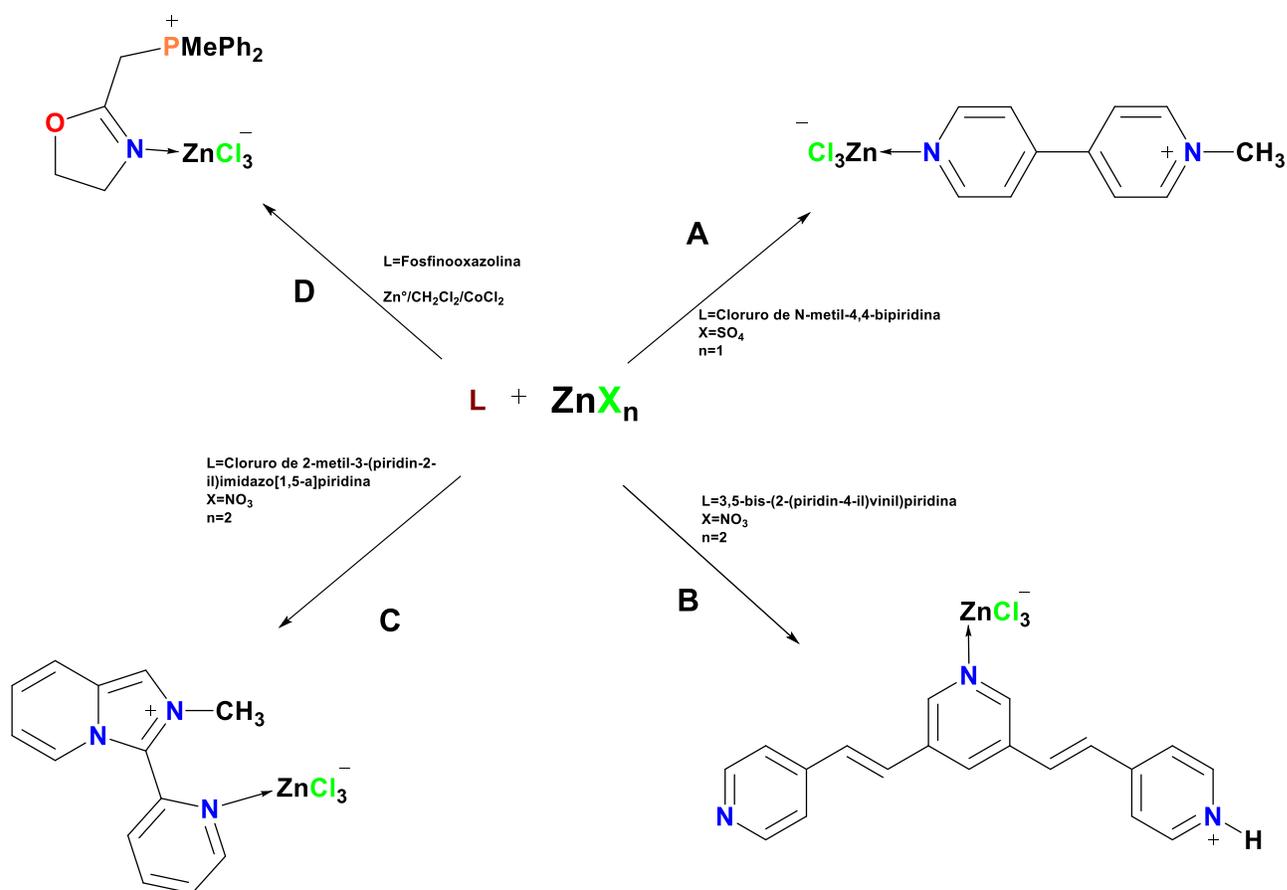
**Figura II.4.** Estructura del acuatriclorozincato de benciltrietilamonio y del tricloro(*O*-dimetilformamida)zincato de tetraetilamonio

Por otra parte, el anión  $\text{ZnCl}_3^-$  es una especie que puede coordinarse a ligantes nitrogenados dando lugar a compuestos zwitteriónicos. Por su parte, Xing *et al.*, reportaron la síntesis del triclorozincato derivado del cloruro de *N*-metil-4,4'-bipiridina (MQCl), donde el fragmento  $\text{ZnCl}_3^-$  se coordina al nitrógeno piridínico [33]. Para obtenerlo, se pone a reaccionar el MQCl con  $\text{ZnSO}_4$  en agua a 120 °C durante 48 horas. (A en el Esquema II.2).

Shi y colaboradores, sintetizaron el triclorozincato derivado de la 3,5-bis-(2-(piridin-4-il)vinil)piridina (Hbpvp) [34]. El complejo se obtiene al hacer reaccionar el Hbpvp con  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  en una mezcla de  $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$  con  $\text{HCl}$  concentrado para formar el triclorozincato (B en el Esquema II.2).

Buvaylo *et al.*, obtuvieron el triclorozincato derivado de un imidazo[1,5-*a*]piridina al hacer reaccionar el clorhidrato del imidazol con  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  en metanol (C en el Esquema II.2) [35]. Adicionalmente, el zwitterión puede ser obtenido a partir de la mezcla del clorhidrato del imidazol con zinc metálico y cloruro de amonio.

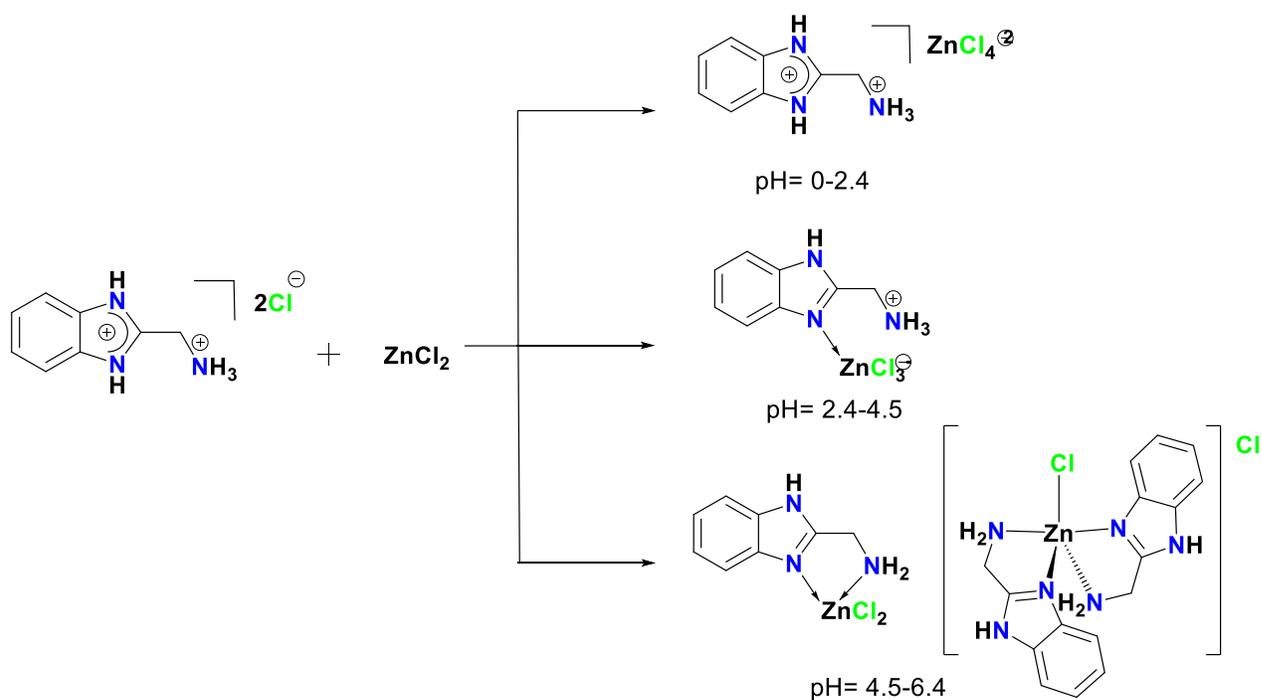
Pattacini y colaboradores, sintetizaron por serendipia el triclorozincato de una fosfinooxazolina [36]. Esto se logró al hacer reaccionar la fosfinooxazolina con  $\text{CoCl}_2$  y  $\text{Zn}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (D en el Esquema II.2).



Esquema II.2. Síntesis de triclorozincatos.

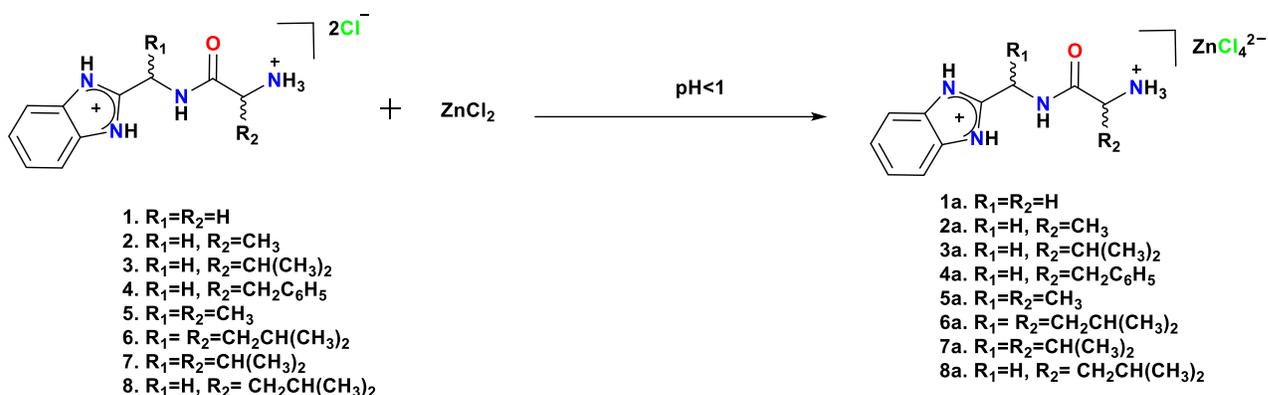
Es conocido que el  $\text{Zn(II)}$  y los diferentes halogenuros de zinc ( $\text{ZnCl}^+$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_3^-$  y  $\text{ZnCl}_4^{2-}$ ) se encuentran en equilibrio en solución. Por lo tanto, se forman diversos complejos con ligantes orgánicos [11,37]. Una de las maneras para favorecer la formación de los complejos triclorozincatos es modificando el pH. Tapia-Benavides *et al.*, reportan la síntesis de diferentes compuestos de  $\text{ZnCl}_n$ . Los autores mencionan que la reacción del 2-AMBZ con  $\text{Zn(II)}$ , a valores de pH menores a 2, favorece la formación del compuesto tetraclorozincato. Sin embargo, cuando se hace reaccionar el clorhidrato del 2-AMBZ con  $\text{ZnCl}_2$  a  $\text{pH}=3.5$ , se obtiene el triclorozincato derivado del 2-AMBZ, donde el fragmento triclorozincato se coordina al nitrógeno imidazólico. En el caso de las reacciones realizadas a pH's entre 4.5 y 6.5 se obtienen los complejos quelato, debido a que el nitrógeno imidazólico y el nitrógeno de amina del 2-AMBZ se coordinan al  $\text{ZnCl}_2$  o al  $\text{ZnCl}^+$ .

En estos compuestos de coordinación la geometría del Zn es tetraédrica o BPT (Esquema II.3) [11].



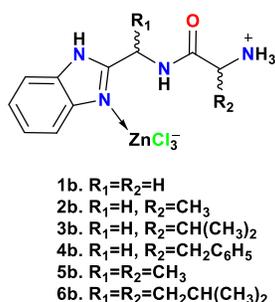
**Esquema II.3.** Síntesis del triclorozincato derivado del 2-AMBZ.

Ávila *et al.*, publicaron la síntesis y estructura de los tetraclorozincatos de amino amidas derivadas de aminoácidos. Estos híbridos orgánico-inorgánico fueron obtenidos a partir de los clorhidratos de las amino amidas con  $ZnCl_2$  a valores de pH menores a uno (Esquema II.4). En estos sistemas se encontró que el fragmento tetraclorozincato juega un papel relevante en las interacciones intermoleculares que potencian su aplicación en el área biológica o como catalizadores [38].



**Esquema II.4.** Síntesis del tetraclorozincatos **1a-8a** derivados de las amino amidas **1-8**.

Con base a todos estos antecedentes, aquí se describe la síntesis de los triclorozincatos derivados de amino amidas **1b-6b** y su correspondiente estudio estructural (Figura 5). Cabe mencionar que la síntesis, RMN y/o rayos-X de los compuestos **2b,3b** y **5b** ya se encuentra reportada en trabajos previos [24-26]. Sin embargo, aquí se presentan las condiciones óptimas de la síntesis y la integración de los datos de RMN, espectroscopia IR, Raman, los parámetros mejorados de rayos-X y el análisis de superficie de Hirshfeld.



**Figura II.5.** Estructura de los triclorozincatos derivados de amino amida **1b-6b**.

## 2.3 Objetivos

### 2.3.1 Objetivo General

Sintetizar triclorozincatos de amino amidas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos y estudiar sus estructuras mediante la resonancia magnética nuclear (RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), espectroscopía de infrarrojo (IR), Raman, difracción de rayos-X y el análisis de superficie de Hirshfeld.

### 2.3.2 Objetivos Específicos

Sintetizar los compuestos de coordinación triclorozincatos **1b-6b**.

Realizar el estudio estructural de los compuestos de coordinación triclorozincatos **1b-6b** por RMN.

Realizar el estudio estructural de los compuestos de coordinación de triclorozincatos **1b-5b** por espectroscopia en el infrarrojo y Raman.

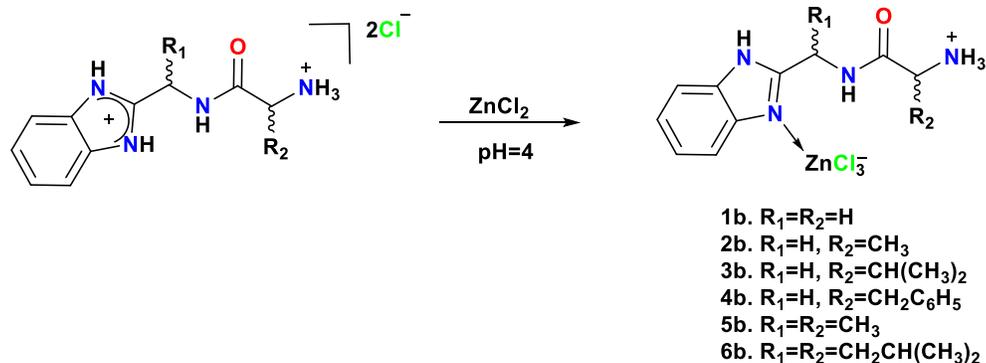
Realizar el estudio estructural de los compuestos de coordinación de triclorozincatos **2b-5b** por difracción de rayos-x.

Realizar el estudio de las interacciones moleculares de **2b** y **5b** mediante la superficie de Hirshfeld.

## 2.4 Discusión de Resultados

### 2.4.1 Síntesis de los compuestos de coordinación triclorozincatos 1b-6b

Los compuestos **2b,3b** y **5b** se obtuvieron siguiendo la metodología ya reportada [24-26]. Estos compuestos de coordinación se sintetizaron a partir de la solución acuosa 0.2 M de cada uno de los diclorhidratos de aminoamida **2**, **3** y **5** con una solución acuosa 0.2 M de  $\text{ZnCl}_2$  (con 15% más de HCl) respectivamente. Posteriormente, el pH de cada mezcla se ajustó a 4 con NaOH 2M. (Esquema II.5).



**Esquema II.5.** Síntesis de los triclorozincatos **1b-6b**.

Con esta misma metodología se intentó la síntesis de los compuestos **2b,3b** y **5b**. En esta ocasión se realizó la reacción de las amino amidas derivadas de glicina **1b**, fenilalanina **4b** y leucina **6b**, pero no se tuvo éxito. Considerando los efectos inductivos que no tiene **1b** y que, si existen en **4b** y **6b**, además de los estudios previos de las aminoamida **1,4**, y **6** a diferente pH, se realizaron las reacciones a otros valores de pH [39]. En la tabla II.1 se puede observar que para **1** se utilizó un pH de 3.6 mientras que **4** fue llevada a pH de 4.9 y para **6** se hicieron las reacciones en un rango de 3.5 a 7.1 con intervalos de pH de 0.5 a 1.0. Sin embargo, no fue posible aislar los triclorozincatos correspondientes, como se verá más adelante.

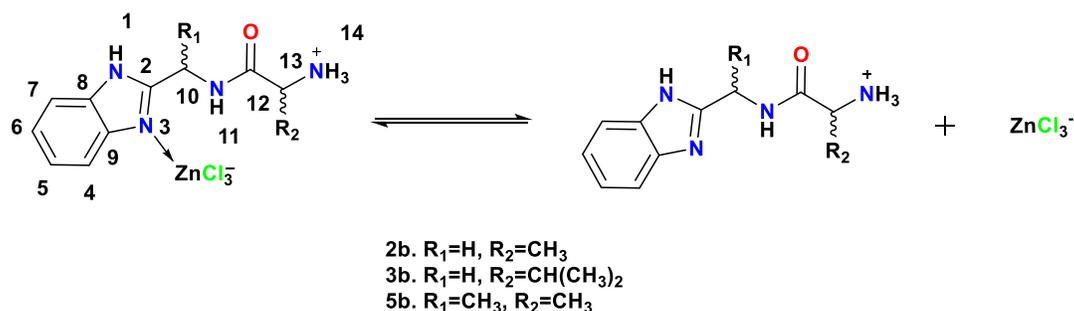
**Tabla II.1.** Valores de pH para las reacciones de **1**, **4**, y **6** con  $ZnCl_2$ .

$H_2LCl_2$	pH inicial	pH final	Tiempo
<b>1</b>	2.1	3.6	1 hora
<b>1</b>	2.3	4.0	1 hora
<b>4</b>	2.6	4.0	1 hora
<b>4</b>	2.6	4.9	1 hora
<b>6</b>	1.3	3.5	30 min
<b>6</b>	1.3	4.1	30 min
<b>6</b>	1.4	4.5	30 min
<b>6</b>	1.2	5.2	30 min
<b>6</b>	1.1	5.9	30 min
<b>6</b>	1.2	7.1	30 min

$[H_2LCl_2]=[ZnCl_2]=0.2M$

## 2.4.2 Estudio estructural de los triclorozincatos de amino amidas **1b-6b** por RMN

La asignación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **2b**, **3b** y **5b**, usando  $\text{D}_2\text{O}$  como disolvente y MeOH como referencia interna, ya había sido presentada en trabajos previos [24-26]. En los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  aparecen solamente cuatro señales para los carbonos aromáticos debido a que el enlace de coordinación  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  es lábil y en solución se encuentra presente el equilibrio  $\text{HL}\rightarrow\text{ZnCl}_3 \rightleftharpoons \text{HL}^+ + \text{ZnCl}_3^-$  (Esquema II.6). De esta manera, el bencimidazol libre presenta un equilibrio intermolecular con el disolvente haciendo que el sistema aromático tenga una simetría mayor y solo se observen cuatro señales para los carbonos aromáticos (Tabla II.2) [11,40-41].



**Esquema II.6.** Ruptura y Formación del enlace  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  en los complejos **2b**, **3b** y **5b**.

Los cambios de desplazamiento químico a frecuencias mayores de las señales de C-8 (C-9) ( $\Delta\delta = 4.5$  en **2b** y **3b**,  $\Delta\delta = 2.9$  para **5b**) y de C-2 ( $\Delta\delta = 2.0$  en **2b** y  $\Delta\delta = 1.1$  para **5b**, en **3b** no se observa la señal porque dicho núcleo no relaja en el tiempo escala del método utilizado), se atribuyen a la coordinación del fragmento triclorozincato a un nitrógeno bencimidazólico y, por lo tanto, los núcleos adyacentes a esta coordinación, sufren desprotección magnética.

El efecto de desprotección electrónica se observa también en los núcleos de carbono C-10. Dicha señal, se desplaza a frecuencias mayores ( $\Delta\delta = 1.5$  para **2b** y  $1.2$  para **3b**) en los compuestos **2b** y **3b** en comparación con las amino amidas respectivas **2** y **3** (a  $\text{pH}=4$ ). El efecto es menor en el caso de **5b** ( $\Delta\delta = 0.6$ ). Estos resultados indicaron que la interacción  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  es más fuerte en los compuestos **2b**

y **3b** que en **5b**. Por lo tanto, el grupo metilo en C-10, contrarresta la desprotección por parte del fragmento  $\text{ZnCl}_3^-$  (Tabla II.2).

**Tabla II.2.** RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  en ppm) de los clorhidratos **2,3** y **5** (a pH=4) y de los compuestos **2b,3b** y **5b** en  $\text{D}_2\text{O}$  usando MeOH como referencia.

Compuesto	pH	C-2	C-4 (C-7)	C-5 (C-6)	C-8 (C-9)	C-10	C-12	C-13	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>2</b>	4	149.7	114.0	125.7	131.8	35.8	171.7	48.9	-	16.2
<b>2b</b>		151.7	114.9	123.9	136.3	37.3	172.1	49.3	-	16.7
<b>3<sup>a</sup></b>	4	-	114.4	125.7	132.9	36.1	170.6	58.8	-	30.0
<b>3b<sup>b</sup></b>	4	151.6	115.0	123.4	137.4	37.3	170.4	59.0	-	30.1
<b>5</b>		153.4	114.1	126.6	131.0	43.6	171.4	49.3	17.6	16.5
<b>5b</b>	4	154.5	114.5	125.1	133.9	44.2	171.1	49.4	18.0	16.6

<sup>a</sup> 17.9, 16.9 ( $\text{CH}_3$ ).

<sup>b</sup> 17.8, 17.1 ( $\text{CH}_3$ ).

Los datos de RMN de  $^1\text{H}$  para los hidrógenos aromáticos, y los grupos metileno y metino de **2b,3b** y **5b**, se desplazan hacia frecuencias menores respecto a los clorhidratos **2, 3** y **5** (obtenidos a pH de 4). Nuevamente, este comportamiento es más significativo en los compuestos **2b** y **3b** ( $\Delta\delta = 0.21$  a  $0.10$ ) que en **5b** ( $\Delta\delta = 0.12$  a  $0.06$ ) y corrobora que los grupos sustituyentes en C-10 producen un efecto estérico relevante sobre el  $\text{ZnCl}_3^-$  que modula la fuerza de la interacción  $\text{N} \rightarrow \text{Zn}$  (Tabla II.3). Además, la simetría de los hidrógenos aromáticos, confirma la presencia del equilibrio  $\text{HL} \rightarrow \text{ZnCl}_3^- \rightleftharpoons \text{HL}^+ + \text{ZnCl}_3^-$ .

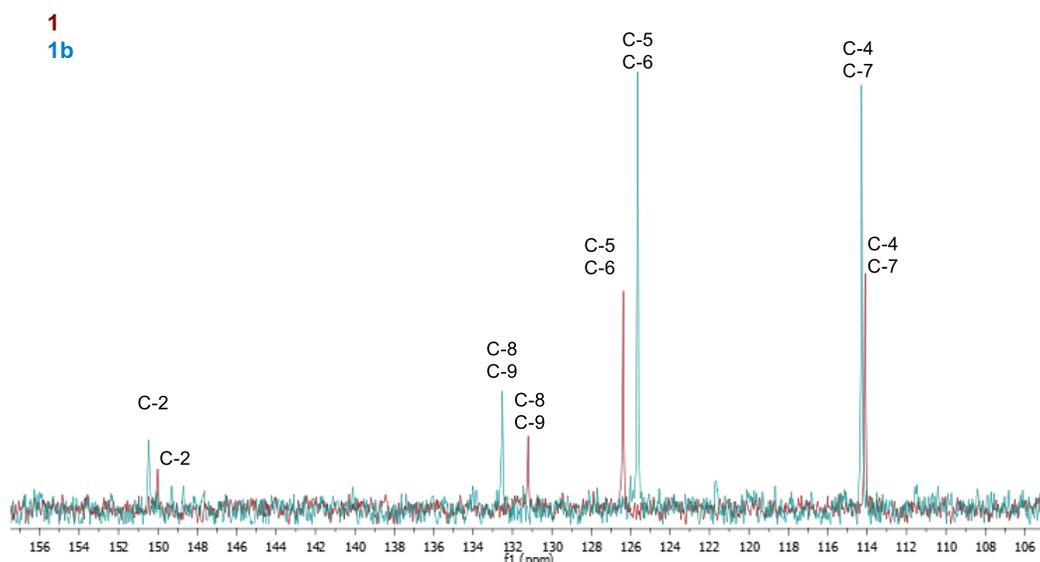
**Tabla II.3.** RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta$  en ppm) de los clorhidratos **2, 3** y **5** (obtenidos a pH=4) y de los compuestos **2b, 3b** y **5b** en  $\text{D}_2\text{O}$  usando MeOH como referencia.

Compuesto	pH	H-4 (H-7)	H-5 (H-6)	H-10	H-13	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>2</b>	4	7.68	7.50	4.88	4.22	-	1.57
<b>2b</b>		7.56	7.28	4.71	4.14	-	1.52
<b>3<sup>a</sup></b>	4	7.70	7.48	4.86	3.92	-	2.24
<b>3b<sup>b</sup></b>		7.60	7.32	4.68	3.84	-	2.20
<b>5</b>	4	7.73	7.56	5.46	4.19	1.75	1.57
<b>5b</b>		7.66	7.44	5.35	4.16	1.69	1.56

<sup>a</sup> 0.99, 0.97 ( $\text{CH}_3$ ).

<sup>b</sup> 0.97 ( $\text{CH}_3$ ).

Por otra parte, los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1b** de los crudos de reacción obtenidos a pH de 3.5 y 4 muestran que C-2, C-8 y C-10 se desplazan a frecuencias mayores respecto al clorhidrato **1** (obtenido a pH 4) ( $\Delta\delta = 0.5$  para C-2,  $\Delta\delta = 1.2$  para C-8 y  $\Delta\delta = 0.4$  para C-10) (Figura II.6 y Tabla II.4). Este resultado indica que la coordinación del fragmento  $\text{ZnCl}_3^-$  a un nitrógeno del anillo bencimidazólico es posible. El efecto electroatractor del grupo triclorozincato hace que los núcleos de carbono adyacentes a la interacción  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  se vean electrónicamente desprotegidos.



**Figura II.6.** Zona aromática de los espectros de  $^{13}\text{C}$  del clorhidrato **1** y del crudo de reacción de **1b** en  $\text{D}_2\text{O}$ .

Con la finalidad de purificar al complejo **1b**, se realizó el proceso de lavar con etanol, metanol y agua al crudo de reacción. Sin embargo, el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del sólido lavado mostró que los desplazamientos químicos de las señales para C-2, C-8 y C-10 se encontraron a frecuencias bajas y con una diferencia menor respecto a los correspondientes carbonos de la aminoamida libre obtenida a pH=4 (Tabla II.4). Esto demuestra que la interacción  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  es débil y el uso de los disolventes eliminaron el fragmento  $\text{ZnCl}_3^-$ . Para corroborar esta observación se mezcló nuevamente la fase líquida de lavado y la fase sólida de la reacción realizada a pH=4. Así, se evaporó el disolvente y se obtuvieron nuevamente los espectros de RMN. Entonces, se encontró que los desplazamientos químicos de los carbonos C-2, C-8 y C-10 fueron similares a los del espectro de la muestra del crudo de reacción. Con esto, se puede proponer que las diferentes

conformaciones que puede adoptar la cadena alifática, además de los diferentes equilibrios presentes en la mezcla de reacción, contribuyen a que la interacción del nitrógeno bencimidazólico con el fragmento  $\text{ZnCl}_3^-$  sea débil.

**Tabla II.4.** RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  en ppm) del clorhidrato **1** (pH=4), y del crudo de reacción de **1b** en  $\text{D}_2\text{O}$  usando MeOH como referencia.

Compuesto	pH	C-2	C-4 (C-7)	C-5 (C-6)	C-8 (C-9)	C-13	C-12	C-10
<b>1</b>	4	150.0	114.1	126.3	131.3	40.8	168.3	35.8
<b>1b</b> (crudo)		150.5	114.3	125.6	132.5	40.8	168.5	36.2
<b>1b</b> (lavado)		150.0	114.2	126.4	131.2	40.7	168.6	35.8

Algo similar se puede observar en la RMN para **4b** obtenido a pH=4. Los espectros mostraron diferencias significativas en los desplazamientos químicos para C-2, C-8 y C-10 respecto al clorhidrato **4** (obtenido a pH 4), Esto indica que podría estar presente la interacción  $\text{N} \rightarrow \text{ZnCl}_3^-$ , sin embargo, el espectro de infrarrojo del sólido lavado de **4b** es idéntico al de **4** a pH = 4 (Tabla II.5). Por tal motivo, los cambios en los desplazamientos químicos se atribuyen a un efecto del pH.

**Tabla II.5.** RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$  en ppm) del clorhidrato **4** (pH=4) y del crudo de reacción de **4b** en  $\text{D}_2\text{O}$  usando MeOH como referencia.

Compuesto	pH	C-2	C-4 (C-7)	C-5 (C-6)	C-8 (C-9)	C-13	C-12	C-10	R <sub>2</sub>
<b>4<sup>a</sup></b>	4	148.0	114.3	126.8	130.9	54.3	-	34.6	36.9
<b>4b<sup>b</sup></b> (crudo)		149.0	114.6	125.6	133.1	54.4	169.8	35.4	36.9

<sup>a</sup> 133.6 (C-*l*); 128.9 (C-*o*); 129.2 (C-*m*); 127.9 (C-*p*).

<sup>b</sup> 133.6 (C-*l*); 129.0 (C-*o*); 129.2 (C-*m*); 127.9 (C-*p*)

Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de las reacciones de **6** con Zn(II) a diferentes valores de pH mostró que no había cambios significativos en los desplazamientos químicos (Tabla II.6). Cabe mencionar que se trabajó con la mezcla de diastereoisómeros, y se puede afirmar que los efectos estéricos que ejercen los sustituyentes R<sub>2</sub> son predominantes e impiden que exista una interacción efectiva entre el nitrógeno bencimidazólico y el fragmento  $\text{ZnCl}_3^-$ . Es importante informar

que el disolvente usado para obtener los espectros de RMN fue una mezcla 50:50 de MeOD/D<sub>2</sub>O. Esto fue necesario porque los productos de reacción tienen baja solubilidad hacia el metanol.

**Tabla II.6.** RMN de <sup>13</sup>C ( $\delta$  en ppm) del clorhidrato **6** (pH=4) y de los crudos de reacción de **6b** a diferentes valores de pH en MeOD/D<sub>2</sub>O.

Compuesto	pH	C-2	C-4 (C-7)	C-5 (C-6)	C-8 (C-9)	C-13	C-12	C-10	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>6<sup>a</sup></b>	4	154.3	115.0	127.7	132.1	53.1	172.1	47.0	41.2	41.7
<b>6b<sup>b</sup></b>	3.5	154.1	115.0	127.8	132.0	53.1	172.1	47.1	41.1	41.6
<b>6b<sup>c</sup></b>	4.1	154.2	115.1	127.3	132.5	53.1	172.1	47.2	40.8	41.1
<b>6b<sup>d</sup></b>	4.5	-	115.1	127.1	132.9	53.1	171.9	47.2	40.9	41.1
<b>6b<sup>e</sup></b>	5.9	-	115.4	126.3	134.2	53.1	171.7	47.5	41.0	41.1

<sup>a</sup> R<sub>1</sub> 25.3 (CH), 22.2, 21.2 (CH<sub>3</sub>); R<sub>2</sub> 25.8 (CH), 23.2, 22.9 (CH<sub>3</sub>).

<sup>b</sup> R<sub>1</sub> 25.3 (CH), 22.2, 21.1 (CH<sub>3</sub>); R<sub>2</sub> 25.7 (CH), 23.2, 22.9 (CH<sub>3</sub>).

<sup>c</sup> R<sub>1</sub> 24.9 (CH), 22.1, 21.9 (CH<sub>3</sub>); R<sub>2</sub> 25.5 (CH), 22.8, 22.6 (CH<sub>3</sub>).

<sup>d</sup> R<sub>1</sub> 25.3 (CH), 22.3, 21.2 (CH<sub>3</sub>); R<sub>2</sub> 25.7 (CH), 23.2, 22.8 (CH<sub>3</sub>).

<sup>e</sup> R<sub>1</sub> 25.3 (CH), 22.4, 21.2 (CH<sub>3</sub>); R<sub>2</sub> 25.8 (CH), 23.2, 23.1 (CH<sub>3</sub>).

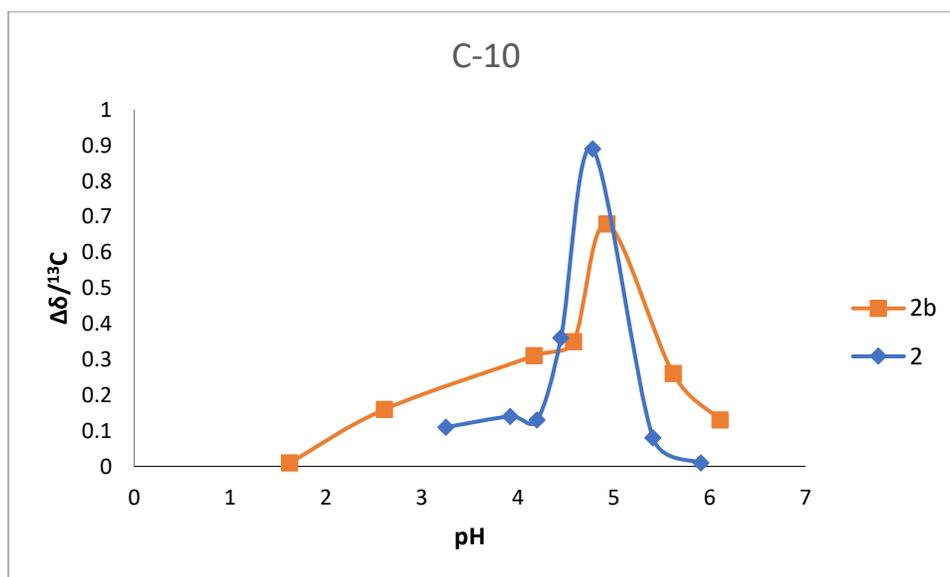
### 2.4.3 Efecto del pH sobre la coordinación del fragmento triclorozincato en **2b** y **5b**

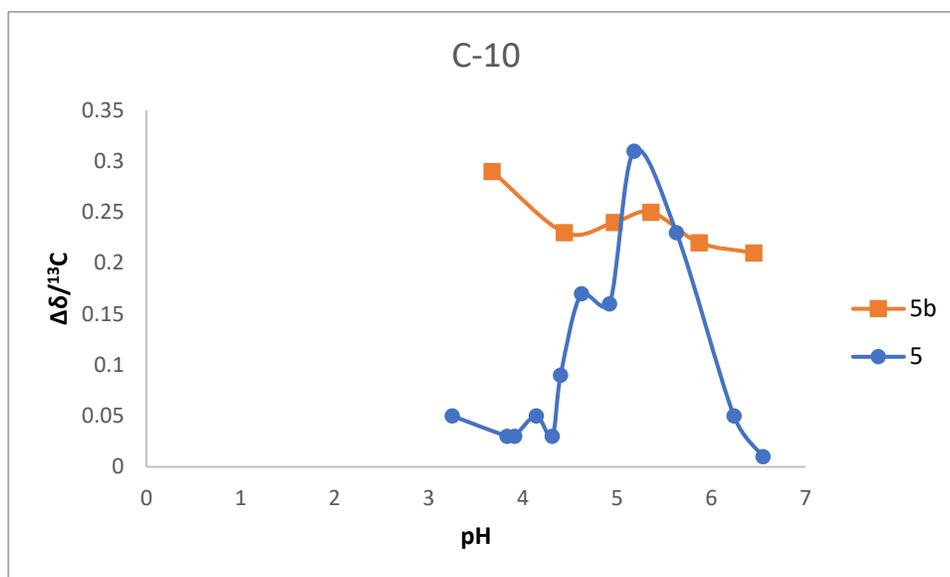
El estudio del efecto del pH sobre las reacciones de coordinación se realizó por medio de la RMN. El experimento consistió en ir modificando el pH (con NaOD) de la solución de las amino amidas **2** y **5** en presencia de ZnCl<sub>2</sub>. En todos los casos se utilizó al 1,4-dioxano como referencia interna para determinar con certeza los cambios en el desplazamiento químico de los núcleos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. En la figura II.7, se muestran los gráficos del cambio en el desplazamiento químico de C-10 ( $\Delta\delta_C$ ) en función del pH en la mezcla de amino amida (compuestos **2** y **5**) con o sin la presencia del cloruro de zinc. Se eligió este núcleo, ya que sus gráficas son las que mostraron un mejor comportamiento ácido-base del sistema.

Por otra parte, se muestra el  $\Delta\delta_C$  función del pH con la finalidad de obtener una gráfica en forma de campana de Gauss, en donde la curva muestra el rango de pH donde sucede la desprotonación de uno de los nitrógenos bencimidazolicos (H<sub>2</sub>L<sup>2+</sup>

$\rightleftharpoons \text{HL}^+$ ) y donde el valor máximo de la curva corresponde al pH en el cual, la concentración de la especie diprotonada es la misma que la concentración de la especie monoprotonada ( $\text{H}_2\text{L}^{2+} = \text{HL}^+$ ) [39,42].

En las gráficas de las aminoamidas **2** y **5** se puede apreciar que cuando el Zn(II) no está presente (azul en la figura II.7), la gráfica adopta una forma de campana de Gauss bien definida en donde su anchura dependerá únicamente del equilibrio entre la especie diprotonada y la monoprotonada ( $\text{H}_2\text{L}^{2+} \rightleftharpoons \text{HL}^+$ ). Así, la especie diprotonada predominará en la solución antes del valor máximo de la diferencia del desplazamiento de  $^{13}\text{C}$ . Por el contrario, la especie monoprotonada será la predominante cuando el pH sea superior a aquel en el que se presenta el mayor cambio en el desplazamiento [42]. Por otra parte, se sabe que varias especies aniónicas ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{ZnCl}_4^{2-}$ ,  $\text{Zn}_2\text{Cl}_6^{2-}$ ,  $\text{Zn}_3\text{Cl}_8^{2-}$ ,  $\text{Zn}_4\text{Cl}_{10}^{2-}$ ) existirán en la disolución cuando el Zn(II) está presente. Esto da como resultado que en la disolución estén presentes más de dos especies químicas con la subsecuente formación de un sistema de equilibrios químicos muy complejo [37].





**Figura II.7.** Variación del  $\delta_c$  (en  $D_2O$ ) del C-10 respecto al pH en los compuestos **2b** y **5b**.

Así, la presencia de Zn(II) en la solución de las amino amidas **2** y **5** da lugar a una curva más ancha debido al equilibrio  $H_2L^{2+} \rightleftharpoons HL^+$  y de todos los equilibrios ácido-base resultantes de la interacción de la aminoamida correspondiente con las especies aniónicas de zinc ( $Zn_nCl_m^{2-}$ ) presentes en la solución (naranja en la figura II.7). También, se puede observar que a medida que aumenta el pH, la concentración de la especie monoprotonada  $HL^+$  y del fragmento  $ZnCl_3^-$  también se incrementa, favoreciendo la formación de los compuestos **2b** y **5b**. Esto sucede a pesar de tener una competencia entre equilibrios.

Además, la altura de las curvas está relacionado con el cambio en los desplazamientos químicos de C-10 y la influencia del sustituyente sobre C-10 en la interacción del anillo imidazólico con el fragmento triclorozincato. En la gráfica de **2b** se observa una curva definida muy pronunciada, mientras que en la gráfica de **5b** ésta está poco definida, debido a que el cambio en el desplazamiento químico es menor. Esto indica que el Zn(II) interacciona con el anillo imidazólico de una manera más fuerte en **2b** que en **5b**. Este resultado se puede atribuir a que el grupo metilo colocado en C-10 ejerce impedimento estérico que no permite una interacción N-Zn tan efectiva como en el compuesto **2b**. Aunque no se realizó el estudio anterior para **3b**, se infiere que esta amino amida tendría un comportamiento químico semejante a **2b**. Esta deducción se debe a que la RMN muestra que **2b** y **3b** tienen comportamientos estructurales similares.

#### 2.4.4 Caracterización por Infrarrojo de los triclorozincatos 1b-5b

En la tabla II.7 se muestran las frecuencias de vibración de las amino amidas **2**, **3** y **5**, y de sus compuestos triclorozincatos correspondientes (**2b**, **3b** y **5b**). En los espectros de IR de los compuestos **2b** y **5b**, se pueden observar bandas anchas en  $3540\text{ cm}^{-1}$  y  $3502\text{ cm}^{-1}$  respectivamente cuando el enlace de coordinación  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  está presente. Dichas bandas se atribuyen a la vibración de estiramiento O-H de moléculas de agua o metanol ocluidas. Lo cual indica que la presencia de estos solvatos tiene un papel relevante para la estabilización de los triclorozincatos en el estado sólido. En el caso de **3b**, no se observan señales de tensión O-H en esta zona lo que indica que la interacción intermolecular del triclorozincato de amino amida con el agua no se favorece.

Por otra parte, también se observan las bandas características de estiramiento N-H en  $3382\text{ cm}^{-1}$  para **2b**, en  $3321\text{ cm}^{-1}$  para **3b**, y en  $3267\text{ cm}^{-1}$  para **5b**. En **2b** y **5b** estas bandas se van a números de onda mayores con respecto a sus respectivas amino amidas. Sin embargo, dicha señal se desplaza hacia valores menores en **3b**. Este comportamiento sugiere que la coordinación del zinc modifica la conformación de las amino amidas debido a que los grupos N-H participan en diferentes patrones de interacciones no covalentes que generan estos cambios. La vibración de estiramiento del grupo carbonilo para los triclorozincatos y las amino amidas se observan a frecuencias similares. Esto significa que el grupo carbonilo no se ve afectado por la coordinación del átomo de zinc al anillo bencimidazólico. Una banda importante y que debe ser observada es la asociada a las vibraciones de tensión N-Zn porque confirma el enlace de coordinación  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  ( $478\text{ cm}^{-1}$  para **2b**,  $491\text{ cm}^{-1}$  para **3b** y  $467\text{ cm}^{-1}$  para **5b**).

**Tabla II.7.** Datos de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) de los clorhidratos **2**, **3** y **5**, y de los compuestos **2b**, **3b** y **5b**.

Compuesto	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\delta_{\text{C-H}}$	$\nu_{\text{C-N}}$	$\nu_{\text{N-Zn}}$
<b>2</b>	-	3375	2979	1676	1457	1485	-
<b>2b</b>	3540	3382	2948	1681	1468	1493	478
<b>3</b>	-	3384	2966	1677	1471	1497	-
<b>3b</b>	-	3321	2967	1676	1472	1499	491
<b>5</b>	-	3153	2942	1690	1478	1490	-
<b>5b</b>	3502	3267	2934	1687	-	1483	467

La espectroscopia Raman muestra que las vibraciones de Zn-Cl se desplazan 4-8  $\text{cm}^{-1}$  hacia valores más altos con respecto a las sales tetraclorozincatos y corrobora la presencia del fragmento  $\text{ZnCl}_3^-$  en los compuestos de coordinación **2b** ( $276 \text{ cm}^{-1}$ ), **3b** ( $271 \text{ cm}^{-1}$ ), y **5b** ( $274 \text{ cm}^{-1}$ ) (Tabla II.7) [38]. También, se observa que a comparación de los tetraclorozincatos, la banda C-N se va a valores menores en los triclorozincatos **2b**, **3b** y **5b**, lo cual es congruente con un alargamiento del enlace C-N debido a la coordinación del Zn al anillo bencimidazólico (Tabla II.8) [38].

**Tabla II.8.** Datos de Raman ( $\text{cm}^{-1}$ ) de los tetraclorozincatos **2a**, **3a** y **5a**, y de los compuestos triclorozincatos **2b**, **3b** y **5b**.

Compuesto	$\nu_{C-H}$	$\nu_{N-H}$	$\nu_{C-N}$	$\nu_{Zn-Cl}$
<b>2a</b>	2940	1562	1290	268
<b>2b</b>	2944	1540	1274	276
<b>3a</b>	2972	1564	1292	275
<b>3b</b>	2969	1538	1278	271
<b>5a</b>	2943	1556	1282	270
<b>5b</b>	2942	1527	1278	274

Por otra parte, los espectros de IR de los sólidos **1b** y **4b**, previamente lavados con EtOH, MeOH y/o  $\text{H}_2\text{O}$ , son idénticos a los de los compuestos **1** y **4** obtenidos a pH 4 respectivamente (Tabla II.9). Por lo tanto, **1b** y **4b** no se aíslan debido a que los disolventes MeOH, EtOH y/o  $\text{H}_2\text{O}$  rompen la interacción débil N-Zn.

**Tabla II.9.** Datos de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) de los clorhidratos **1** y **4**, y de los compuestos **1b** y **4b**.

Compuesto	$\nu_{N-H}$	$\nu_{C-H}$	$\nu_{C=O}$	$\delta_{C-H}$	$\nu_{C-N}$	$\nu_{N-Zn}$
<b>1</b>	3278	2984	1674	1458	1480	-
<b>1b</b>	3268	2994	1676	1456	1487	-
<b>4</b>	-	2910	1691	1463	1490	-
<b>4b</b>	3196	2923	1676	1462	1496	-

#### 2.4.5 Estudios cristalográficos de los triclorozincatos **2b** y **5b**

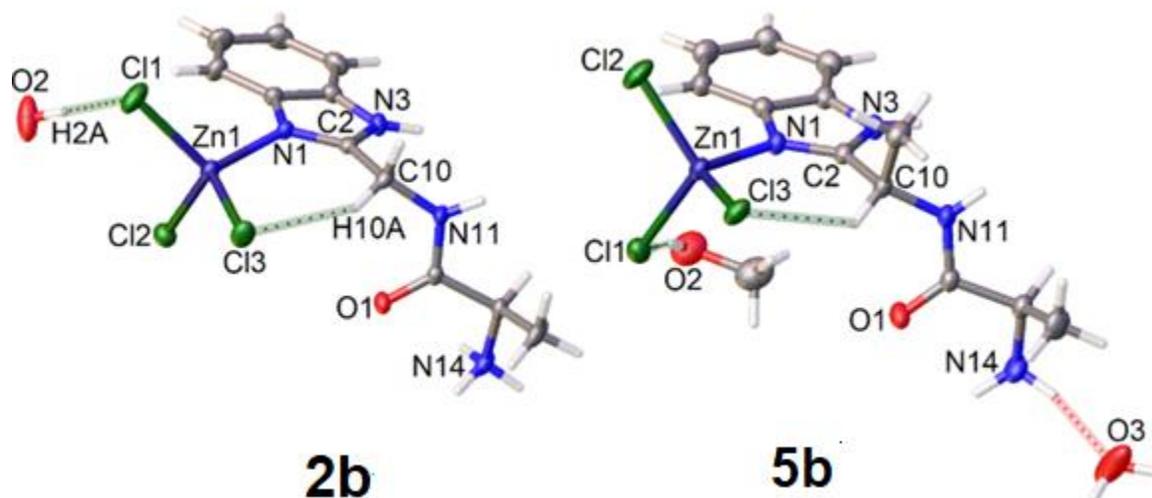
Como se mencionó anteriormente, las estructuras moleculares de **2b** y **5b** ya habían sido reportadas [24,26]. Sin embargo, parte de este trabajo fue realizar el refinamiento de los datos hasta quitar las alertas de tipo A, B y algunas de tipo C. Además, se realizó una discusión más detallada y exacta de la estructura molecular e interacciones intra e intermoleculares de los triclorozincatos de amino amidas. Así, para quitar las alertas A, B y C, en el archivo CIF, se hizo la corrección de fórmula molecular, se fijaron las distancias  $d(\text{N-H})= 0.89(1) \text{ \AA}$ ,  $d(\text{N-Himidazol and amida})=0.86(1) \text{ \AA}$  y  $d(\text{O-H})= 0.82(1) \text{ \AA}$  y se trabajó individualmente en cada alerta para poderlas eliminar.

En la tabla II.10 se encuentran los datos cristalográficos para los compuestos triclorozincatos **2b** y **5b**. Ambos compuestos cristalizaron en grupos centrosimétricos y en formas solvatadas. En el caso de **2b** cristalizó en un grupo centro simétrico  $P2_1/c$  y con una molécula de agua solvatada  $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{OZn}]\cdot\text{H}_2\text{O}$ , mientras que **5b** cristalizó en el grupo  $P2_1/n$  y con una molécula de agua y otra de metanol solvatadas  $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{OZn}]\cdot\text{CH}_3\text{OH}\cdot\text{H}_2\text{O}$

Con las estructuras de rayos-X se corroboró la presencia del enlace de coordinación  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  y se puede observar que la distancia  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  es estadísticamente más corta en **2b** [2.010(2)  $\text{ \AA}$ ] que en **5b** [2.022(4)  $\text{ \AA}$ ]. Estos datos están de acuerdo con lo visto en RMN e IR, en donde se concluyó que el enlace  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  es más fuerte en **2b** que en **5b**. El fragmento orgánico amino amida presenta conformaciones moleculares similares en ambos compuestos, por lo cual, las diferencias en las distancias del enlace  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  no se atribuyen únicamente a fenómenos estéricos, sino también a fenómenos conformacionales e interacciones intramoleculares (Figura II.8). Además, el enlace de coordinación  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  afecta la geometría de los nitrógenos coordinados al átomo de zinc. El átomo N1 adquiere una geometría no plana en el compuesto **2b**, mientras que en **5b** N1 es trigonal plano. El cálculo del carácter tetraédrico de N1 es del 11.4 % para **2b** y de 0 % para **5b**, esto corrobora que la interacción  $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$  es más fuerte en **2b** que en **5b**. Así, se puede concluir que, a mayor carácter tetraédrico, la fuerza del enlace también aumenta [43].

**Tabla II.10.** Datos cristalográficos seleccionados para los triclorozincatos **2b** y **5b**.

<b>Código de Identificación</b>	<b>2b</b>	<b>5b</b>
Formula empírica	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Zn	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Zn
Peso molecular	409.03	453.06
Temperatura (K)	298	298
Sistema cristalino	monoclínico	monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>
a (Å)	15.2123(5)	12.5300(9)
b(Å)	9.7663(3)	10.6664(7)
c(Å)	11.3838(4)	15.6355(12)
α(°)	90	90
β(°)	97.896(3)	110.373(9)
γ(°)	90	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1675.23(10)	1959.0(3)
Z	4	4
ρ <sub>calc</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	1.622	1.536
μ (mm <sup>-1</sup> )	1.952	1.681
F(000)	832.0	928.0
Radiation	Mo Kα (λ = 0.71073)	Mo Kα (λ = 0.71073)
2θ (°)	5.922 to 58.92	6.408 to 59.24
Rangos de índices	-20 ≤ h ≤ 20, -13 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15	-17 ≤ h ≤ 16, -14 ≤ k ≤ 13, -20 ≤ l ≤ 20
Reflexiones colectadas	36137	21458
Reflexiones independientes	4384 [R <sub>int</sub> = 0.0817, R <sub>sigma</sub> = 0.0682]	4989 [R <sub>int</sub> = 0.0614, R <sub>sigma</sub> = 0.0495]
Datos/restricciones/parámetros	4384/8/219	4989/6/247
Confiablez del ajuste sobre F <sup>2</sup>	1.001	1.095
Índice final de R [I>=2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0453, wR <sub>2</sub> = 0.0787	R <sub>1</sub> = 0.0570, wR <sub>2</sub> = 0.1508
Índices de R [todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0.1057, wR <sub>2</sub> = 0.0927	R <sub>1</sub> = 0.0920, wR <sub>2</sub> = 0.1790
Mayor diferencia peak/hole (eÅ <sup>-3</sup> )	0.62/-0.63	1.07/-0.52



**Figura II.8.** Representación Ortep de los compuestos de coordinación **2b** y **5b**.

Las distancias de enlace entre el C10-H10 y el Cl3 mostraron que en ambos compuestos existe una interacción intramolecular por puente de hidrógeno. La distancia C10...Cl3 en **2b** [3.509(3) Å] es menor que la suma de los radios de van der Waals del carbono y el cloro (4.01 Å), por lo tanto, la interacción C10-H10...Cl3 es más fuerte que en **5b** [3.567(4) Å] [44]. Además, el ángulo de la interacción C10-H10...Cl3 es de 151.89(17)° en **2b** y 128.6(2)° en **5b**, lo que corrobora que la interacción C10-H10...Cl3 en **2b** está preferentemente dominada por fenómenos de transferencia de carga  $n(\text{Cl3}) \rightarrow \sigma^* \text{C10-H10}$  [45]. Esto se atribuye a que en **5b**, el grupo metilo enlazado a C10 hace que los fenómenos de transferencia de carga sean desfavorables debido a que el efecto inductivo debilita la interacción del enlace de hidrógeno.

Los resultados obtenidos de la difracción de rayos-X son consistentes con la variación en el desplazamiento químico (RMN  $^1\text{H}$ ) de H-10 entre el clorhidrato **2** (pH=4) y el compuesto **2b**. La señal de H-10 se desplaza hacia frecuencias menores  $\Delta\delta_{\text{H}} = 0.17$  respecto al clorhidrato **2** (pH=4). Mientras que en **5b** la señal de H-10 solo se desplaza  $\Delta\delta_{\text{H}} = 0.11$  hacia frecuencias menores comparado con **5** (pH=4).

De esta manera, la fuerza de la interacción C10-H10...Cl3 en **2b** se ve reflejada en el acortamiento de la longitud N1→Zn y en la deformación de la geometría de N1, respecto a **5b**. Por otra parte, la diferencia de fuerza de la interacción C10-H10...Cl3 también modifica significativamente la distancia del enlace Zn1-Cl3

[2.2471(10) Å para **2b** y 2.2790(13) Å para **5b**]. La contracción del enlace Zn1-Cl3 en **2b** da como resultado el alargamiento de los enlaces Zn1-Cl1 y Zn1-Cl2 (Tabla II.11), lo que hace que las interacciones por puente de hidrógeno para **2b** y **5b**, no sean tan similares.

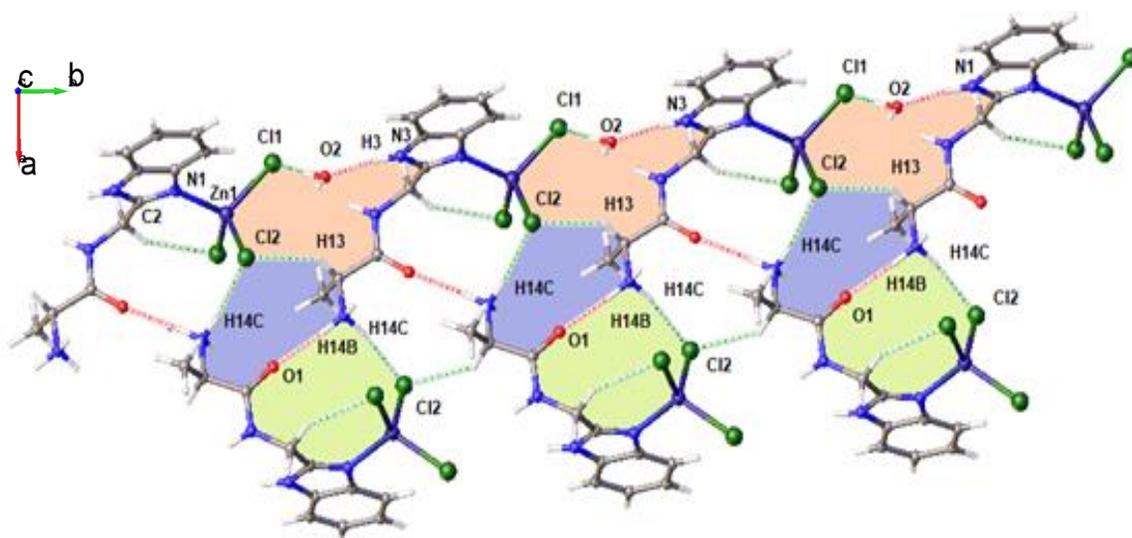
**Tabla II.11.** Distancias, ángulos y ángulos diedros seleccionados de los compuestos **2b** y **5b**.

	<b>2b</b>	<b>5b</b>
<b>Distancias de Enlace (Å)</b>		
C12-O1	1.221(3)	1.215(5)
N11-C12	1.324(4)	1.334(6)
N1-Zn1	2.010(2)	2.022(4)
Zn1-Cl3	2.2471(10)	2.2790(13)
Zn1-Cl2	2.2866(9)	2.2388(15)
Zn1-Cl1	2.2550(10)	2.2661(12)
<b>Ángulos de Enlace (°)</b>		
O1-C12-N11	123.1(3)	123.9(4)
N1-C2-C10	125.5(3)	126.3(4)
C10-N11-C12	122.1(3)	122.0(4)
N1-Zn1-Cl3	113.17(7)	112.81(10)
<b>Ángulos Diedros (°)</b>		
N1-C2-C10-N11	152.9(3)	-155.4(4)
N1-C2-C10-H10	32	-36
C2-N1-Zn1-Cl3	16.2(3)	-9.7(4)
C10-C2-N1-Zn1	-26.0(5)	4.3(7)

Asimismo, en la figura II.8 se puede observar que **2b** y **5b** tienen conformaciones similares. Sin embargo, el arreglo supramolecular de **2b** y **5b** es diferente debido principalmente a las moléculas de cocrystalización que se encuentran en la estructura cristalina. Mientras que una molécula de agua está presente en la celda unitaria de **2b**, en **5b** cocrystaliza una molécula de agua y otra de metanol. En ambos compuestos de coordinación, las moléculas de agua actúan como donadores y aceptores de interacciones por puente de hidrógeno.

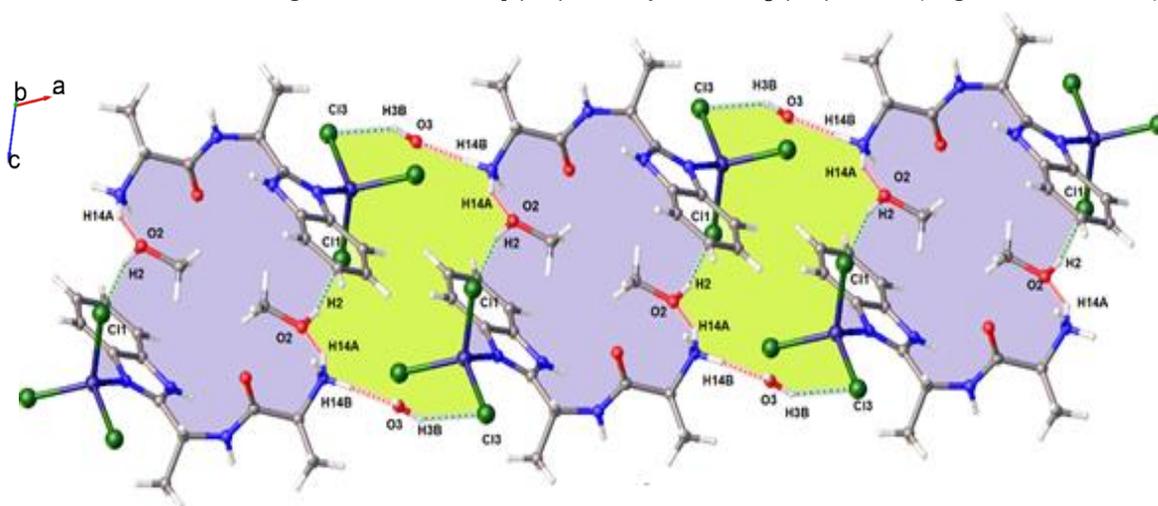
El agua actúa como donante de hidrógeno con uno de los átomos de cloro (O2-H2A...Cl1 [2.33(2) Å]) y como aceptor de hidrógeno con el grupo N-H bencimidazólico (N3-H3...O2 [1.850(11) Å]) en **2b**. Esto genera una cadena supramolecular con conjunto gráfico  $C_2^2(8)$  [-N3-H3...O2- H2A...Cl1-Zn1-N1-C2-] sobre el eje "b". Estas interacciones, junto con las interacciones en las que

participa el grupo carbonilo (N14-H14B...O1 [2.01(2) Å]), dan lugar a tres pseudo-ciclos con series gráficas  $R_3^3(13)$ ,  $R_1^2(11)$  y  $R_3^2(10)$  (Figura II.9).



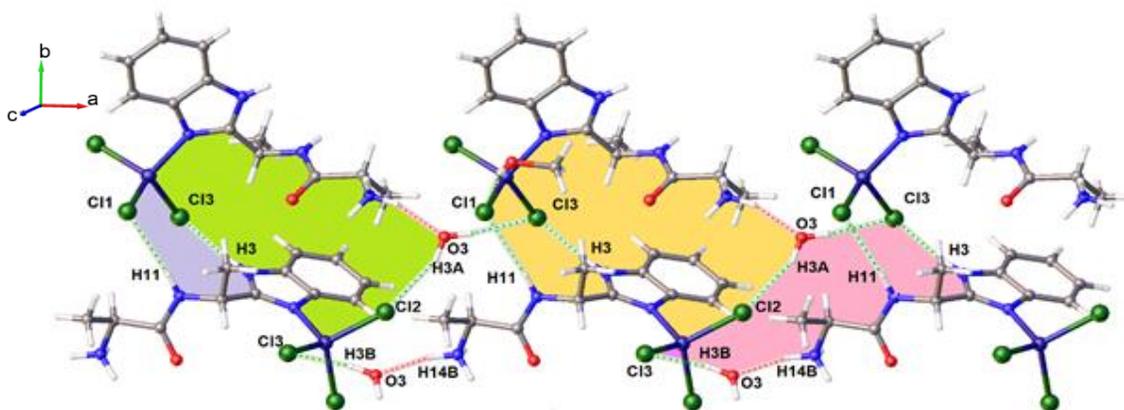
**Figura II.9.** Estructura supramolecular del compuesto **2b**:  $C_2^2(8)$ ,  $R_3^3(13)$  (rosa),  $R_1^2(11)$  (verde), y  $R_3^2(10)$  (azul).

En el caso de **5b**, el agua actúa como aceptor de hidrógeno con el grupo amonio (N14-H14B...O3 [1.89(4) Å]), y como donador a través de la interacción O3-H3B...Cl3 [2.43 Å]. Por su parte, las moléculas de metanol actúan como pivotes que conectan moléculas vecinas a través de las interacciones O2-H2...Cl1 [2.48(4) Å] y N14-H14A...O2 [1.94(3) Å], que dan lugar a grandes pseudo-ciclos con series gráficas  $R_4^4(24)$  y  $R_8^8(20)$  (Figura II.10).

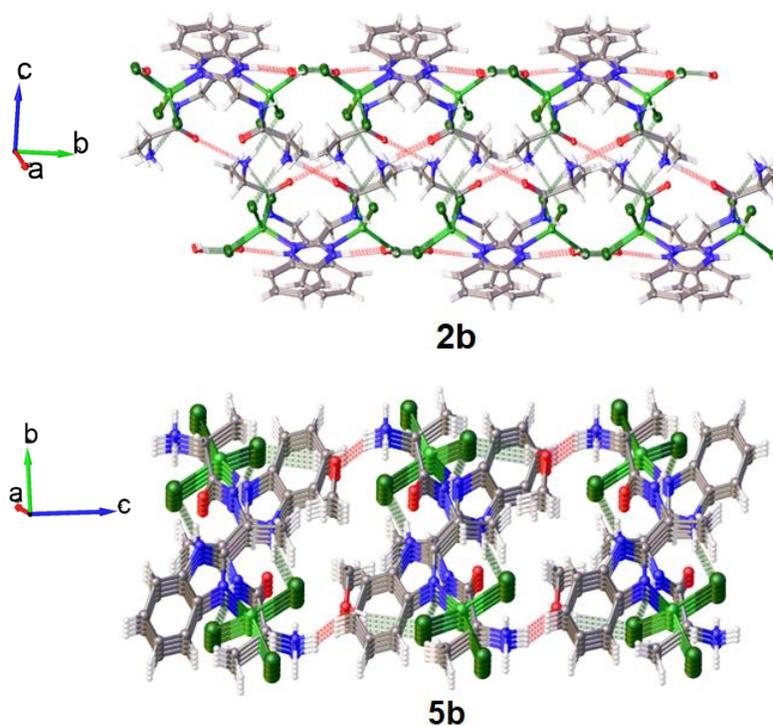


**Figura II.10.** Estructura supramolecular del compuesto **3b**:  $C_2^2(12)$ ,  $R_4^4(24)$  (azul), and  $R_8^8(20)$  (verde).

Además de la interacción O3-H3B...Cl3 [2.43 Å], la molécula de agua refuerza la estructura supramolecular a través de la interacción O3-H3A...Cl2 [2.43 Å], que junto con las interacciones N3-H3...Cl3 [2.33(4) Å] y N11-H11...Cl1 [2.48(3) Å], generan pseudo-ciclos con series gráficas  $R_2^2(9)$ ,  $R_5^4(18)$  y  $R_3^3(19)$  (Figura II.11).



**Figura II.11.** Estructura supramolecular del compuesto **5b**:  $R_4^4(18)$  (rosa),  $R_3^3(18)$  (verde),  $R_3^3(19)$  (naranja), and  $R_2^2(9)$  (azul).



**Figura II.12.** Estructuras supramoleculares de los compuestos **2b** y **5b**.

De esta manera, las interacciones de las moléculas de disolvente, hacen que en **2b**, las cadenas corran a lo largo del eje "b", mientras que en **5b**, una molécula de metanol conecta dos moléculas de triclorozincato, dando lugar a cavidades que corren a lo largo del eje "c". Este comportamiento provoca el apilamiento de anillos de bencimidazol a lo largo del eje "a" (Figura II.12).

Otro fenómeno interesante resulta de la interacción de los grupos C10-H10B con los anillos aromáticos de moléculas vecinas en la estructura cristalina de **2b** (Figura II.13). La distancia C10...Cg2 [3,497 (4) Å] es menor que la reportada para las interacciones C-H... $\pi$  entre el metano y el benceno, lo cual contribuye a la estabilización del sistema cristalino.[46] Este fenómeno no ocurre en el compuesto **5b** porque el grupo metilo en C10 produce un efecto estérico que evita la presencia de este tipo de interacciones.

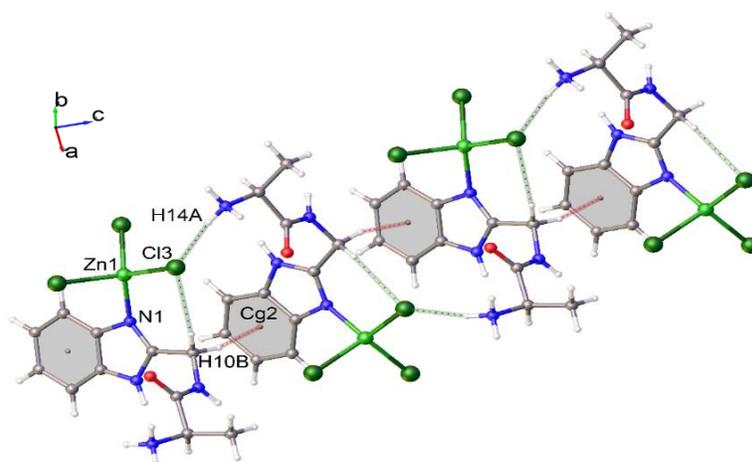
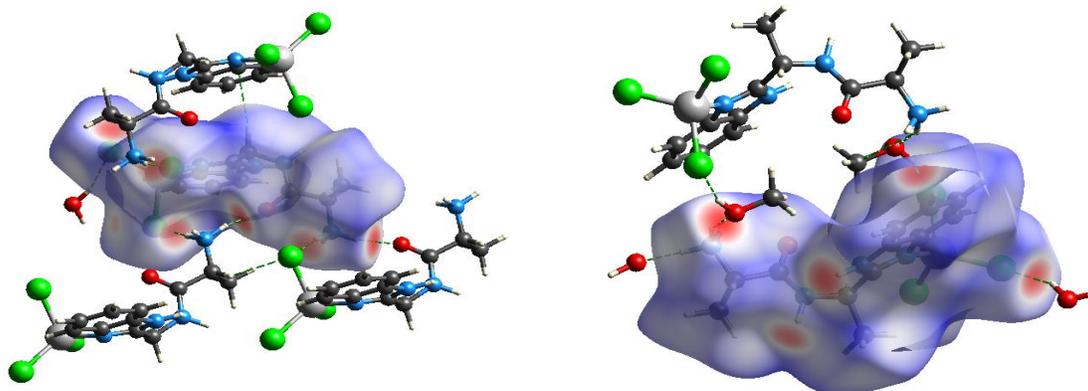


Figura II.13. Interacciones C-H... $\pi$  en el compuesto **2b**.

#### 2.4.6 Análisis de las superficies de Hirshfeld de **2b** y **5b**

En la figura II.14 se muestran los mapas de superficie de Hirshfeld de los compuestos **2b** y **5b**. Las interacciones N-H...O, H...Cl y O-H...Cl se pueden observar cómo marcas rojas, lo cual indica que la distancia entre el átomo donador y aceptor de hidrógeno es menor a la suma de los radios de van der Waals, y se pueden considerar como interacciones puente de hidrógeno. Dichas interacciones son lo suficientemente fuertes como para estabilizar la estructura cristalina de los

compuestos de coordinación [38]. Además, este análisis, corrobora que **5b** no presenta interacciones por puente de hidrógeno en el grupo carbonilo.



**Figura II.14.** Mapa de superficie de Hirshfeld de los compuestos **2b** (izquierda;  $d_{\text{norm}}$  de -0.7034 a +1.5057) and **5b** (derecha;  $d_{\text{norm}}$  de -0.6398 a +1.4958).

La figura II.15 muestra los gráficos de huellas dactilares 2D para el compuesto **2b** y **5b**. Estos gráficos indican que las interacciones  $\text{H}\cdots\text{H}$  y  $\text{Cl}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{Cl}$  son las predominantes en los compuesto **1b** y **2b**. Este resultado es congruente con la presencia de tres átomos de cloro. La sustitución sobre C10 afecta a las interacciones  $\text{Cl}\cdots\text{H}$  y  $\text{N}\cdots\text{H}$  en **5b** ( $\text{R}^1=\text{CH}_3$ ). El porcentaje de participación intermolecular de dichas interacciones tiende a disminuir debido al efecto estérico que causa el grupo metilo. Por otro lado, el porcentaje de participación intermolecular de  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$  es similar en **2b** y **5b**. Y, aunque el grupo carbonilo no participa en interacciones por puente de hidrógeno en **5b**, la presencia de una molécula de metanol en la celda cristalina hace que la participación intermolecular de  $\text{O}\cdots\text{H}/\text{H}\cdots\text{O}$  sea similar en ambos compuestos. (Tabla II.12).

**Tabla II.12.** Área de superficie (%) determinada usando los graficos 2D de huellas dactilares para los compuestos **2b** y **5b**.

	<b>2b</b>	<b>5b</b>
<b>H...H/H...H</b>	26.7	37.1
<b>O...H/H...O</b>	10.0	9.2
<b>C...H/H...C</b>	13.5	11.8
<b>N...H/H...N</b>	4.0	1.8
<b>Cl...H/H...Cl</b>	41.5	37.3

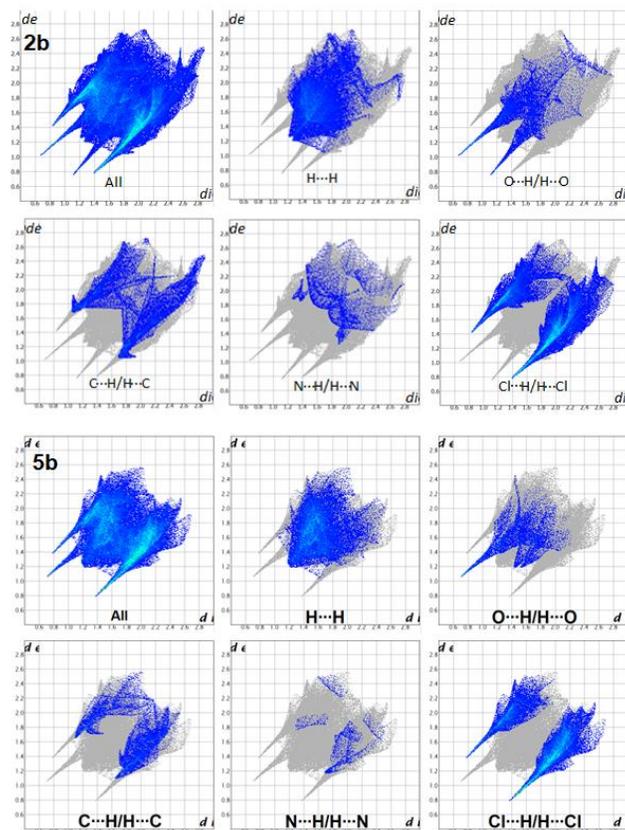


Figura II.15. Gráficas de huellas dactilares 2D de los compuestos **2b** y **5b**.

## 2.5 Parte Experimental

### *Síntesis del (2-((2-amoniopropanamido)metil)-1H-bencimidazol-κN<sup>3</sup>)triclorozincato (-1) **2b***

Una mezcla de 2 mL de una solución acuosa 0.2 M de la amino amida **2** y 2 mL de una solución acuosa 0.2 M de ZnCl<sub>2</sub>, fue llevada a un pH=4.0 con una solución 2 M de NaOH. Esta solución fue agitada por una hora, y posteriormente el disolvente fue evaporado con una bomba de aire. El líquido viscoso obtenido fue precipitado y lavado con metanol. El sólido obtenido fue recristalizado por la evaporación lenta de metanol, obteniendo de esta manera 0.0340 g. (25.8%) del triclorozincato **1b**. P. F.: 233.0 °C (descomposición). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O, MeOH) δ= 7.56 (m, 2H, H-4,7), 7.28 (m, 2H, H-5,6), 4.71 (AB, 2H, H-10), 4.14 (q, 1H, H-13), 1.52 (d, 3H, H-15). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O, MeOH) δ= 172.1 (C-12), 151.7 (C-2), 136.3 (C-8,9), 123.9 (C-5,6), 114.9 (C-4,7), 49.3 (C-13), 37.3 (C-10), 16.7 (C-15). IR: 3540 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{OH}$ ), 3479 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{OH}$ ), 3382 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NH}$ ), 2948 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CH}$ ), 1681 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CO}$ ), 1587 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NH}$ ), 1552 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NH}$ ), 1493 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NCN}$ ), 1468 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CH}$ ), 765 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CH}$ ), 749 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CH}$ ), 478 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{N-Zn}$ ); Raman: 2944 cm<sup>-1</sup> (C-H), 1540 cm<sup>-1</sup> (N-H), 1274 cm<sup>-1</sup> (C-N), 276 cm<sup>-1</sup> (Zn-Cl); Análisis elemental calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>OZnCl<sub>3</sub>[1.5 H<sub>2</sub>O]: C=31.61%; H= 4.34%; N=13.40%; Encontrado: C= 32.13%; H= 4.48%; N=12.92%.

### *Síntesis del (2-((2-amonio-3-metilbutanamido)metil)-1H-bencimidazol-κN<sup>3</sup>)triclorozincato (-1) **3b***

Una mezcla de 1.6 mL de una solución acuosa 0.2 M de la amino amida **3** y 1.6 mL de una solución acuosa 0.2 M de ZnCl<sub>2</sub>, fue llevada a un pH=4.0 con una solución 2 M de NaOH. Esta solución fue agitada por una hora, y posteriormente el volumen de reacción se redujo a 0.5 mL con una bomba de aire. Después, se agregaron 0.5 mL de MeOH y el sólido obtenido se lavó consecutivamente con metanol y etanol, obteniendo de esta manera 0.0120 g. (16.0%) del triclorozincato **3b**. P. F.: 254.2 °C (descomposición). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O, MeOH) δ= 7.60 (m, 2H, H-4,7), 7.32 (m, 2H, H-5,6), 4.68 (AB, 2H, H-10), 3.84 (d, 1H, H-13), 2.20 (m, 1H, H-15), 0.97 (d, 6H, H-16,17). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O, MeOH) δ=170.4 (C-12), 151.6 (C-2), 137.4 (C-8,9), 123.4 (C-5,6), 115.1 (C-4,7), 59.0 (C-13), 37.3 (C-10), 30.1 (C-15), 17.8 (C-16), 17.1 (C-17). IR: 3321 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NH}$ ), 3264 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NH}$ ), 2967 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CH}$ ), 1676 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CO}$ ), 1580 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NH}$ ), 1558 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NH}$ ), 1499 cm<sup>-1</sup>

( $\bar{\nu}_{\text{N-CN}}$ ),  $1472\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ),  $761\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ),  $751\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ),  $491\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{N-Zn}}$ ); Raman:  $2969\text{ cm}^{-1}$  (C-H),  $1538\text{ cm}^{-1}$  (N-H),  $1278\text{ cm}^{-1}$  (C-N),  $271\text{ cm}^{-1}$  (Zn-Cl); Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OZnCl}_3[1.0\text{ EtOH}]$ : C=38.73%; H= 5.42%; N=12.05%; Encontrado: C= 38.54%; H= 5.47%; N=11.67%.

*Síntesis del (2-(1-(2-amoniopropanamido)etil)-1H-bencimidazol- $\kappa\text{N}^3$ )triclorozincato (1-) **5b***

Una mezcla de 2 mL de una solución acuosa 0.2 M de la amino amida **5** y 2 mL de una solución acuosa 0.2 M de  $\text{ZnCl}_2$ , fue llevada a un pH=4.0 con una solución 2 M de NaOH. Esta solución fue agitada por hora y media, y posteriormente el disolvente fue evaporado con una bomba de aire. El líquido viscoso obtenido fue precipitado y lavado con metanol. El sólido obtenido fue recristalizado por la evaporación lenta de metanol, obteniendo de esta manera 0.0240 g. (13.4%) del triclorozincato **5b**. P. F.:  $250.2\text{ }^\circ\text{C}$  (descomposición).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , MeOH)  $\delta$ = 7.66 (m, 2H, H-4,7), 7.44 (m, 2H, H-5,6), 5.35 (q, 1H, H-10), 4.16 (q, 1H, H-13), 1.69 (d, 3H, H-16), 1.56 (d, 3H, H-15);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , MeOH)  $\delta$ = 171.1 (C-12), 154.5 (C-2), 133.9 (C-8,9), 125.1 (C-5,6), 114.5 (C-4,7), 49.4 (C-13), 44.2 (C-10), 18.0 (C-16), 16.6 (C-15). IR:  $3502\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{OH}}$ ),  $3430\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{OH}}$ ),  $3267\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{NH}}$ ),  $2934\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ),  $1687\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CO}}$ ),  $1541\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{NH}}$ ),  $1483\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{N-CN}}$ ),  $773\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ),  $759\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ),  $467\text{ cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{N-Zn}}$ ); Raman:  $2942\text{ cm}^{-1}$  (C-H),  $1527\text{ cm}^{-1}$  (N-H),  $1278\text{ cm}^{-1}$  (C-N),  $274\text{ cm}^{-1}$  (Zn-Cl); Análisis elemental calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{OZnCl}_3[\text{H}_2\text{O}]$ : C=34.07%; H= 4.53%; N=13.24%; Encontrado: C= 33.94%; H= 4.78%; N=13.35%.

## 2.6 Conclusiones

Se logró la síntesis de los compuestos **2b**, **3b** y **5b**. La RMN de estos compuestos mostró que el enlace N→Zn es más fuerte en **2b** y **3b** que en **5b**. Además, los estudios de  $\Delta\delta/\text{pH}$  revelaron que, en presencia de Zn(II), los equilibrios ácido-base de las aminoamidas resultan en la formación de varias especies aniónicas ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{ZnCl}_4^{2-}$ ,  $\text{Zn}_2\text{Cl}_6^{2-}$ ,  $\text{Zn}_3\text{Cl}_8^{2-}$ ,  $\text{Zn}_4\text{Cl}_{10}^{2-}$ ) dentro de la reacción. Sin embargo, al modificar la acidez del medio ( $\text{pH} = 4.0$ ), se favorecerá la presencia de especies  $\text{HL}^+$  y  $\text{ZnCl}_3^-$ , dando lugar a los compuestos de coordinación deseados.

Por otra parte, la RMN para la reacción de **1b**, muestra evidencia de una interacción entre el zinc y la aminoamida, sin embargo, esta interacción puede ser solvatada fácilmente y no se puede aislar el compuesto de coordinación **1b**. En cuanto al compuesto **4b** no hay evidencia de la formación de algún enlace N→Zn. Esto se atribuye a efectos estéricos, los cuales, también se observan al hacer la reacción con la amino amida **6** derivada de leucina [ $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ].

Los estudios cristalográficos de **2b** y **5b**, muestran que ambos compuestos cristalizan con moléculas de disolvente (agua o metanol), haciendo que, a pesar de tener una conformación similar, tengan arreglos supramoleculares diferentes debido a los distintos patrones puentes de hidrógeno que se forman en cada estructura. Estos puentes de hidrógeno se pueden observar en los mapas de superficie de Hirshfeld como puntos rojos, lo cual indica que son interacciones lo suficientemente fuertes para estabilizar la estructura cristalina.

Algo a resaltar, son las interacciones intramoleculares C10-H10...Cl3 que contribuyen a la estabilización del enlace N→Zn. Cuando se favorece tal interacción, aumenta la fuerza del enlace de coordinación. Además, la presencia de interacciones C10-H10... $\pi$  contribuye a la estabilización de la estructura cristalina en **2b**, lo que no ocurre en **5b**, debido a la sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo metilo. Por otra parte, la espectroscopia de infrarrojo y el Raman confirmaron que los fenómenos de transferencia de carga  $n(\text{Cl}_3) \rightarrow \sigma^*\text{C10-H10}$  dominan las interacciones C10-H10...Cl3 y que el enlace de coordinación N→Zn es más corto en **2b** y **3b** que en **5b**.

En cuanto a las perspectivas de esta parte del trabajo sería conveniente realizar pruebas citotóxicas y compáralas con los compuestos análogos derivados de

Cu(II), así como evaluar su comportamiento con la temperatura mediante un análisis termogravimétrico.

## 2.7 Referencias

1. E. G. Percástegui, T. K. Ronson, J. R. Nitschke, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 13480-13544. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00672>
2. S. D. Craig, R. J. Somerville, R. Martin, *Nat. Catal.* **2021**, *4*, 124-133. <https://doi.org/10.1038/s41929-020-00560-3>
3. C. Lackmann, J. Brendt, T.-B. Seiler, A. Hermann, A. Metz, P. M. Schäfer, S. Herres-Pawlis, H. Hollert, *J. Hazard. Mater.* **2021**, *416*, 125889. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125889>
4. M. Aljahdali, *Spectrochim. Acta A.* **2013**, *112*, 364-376. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.03.057>
5. G. Weiss, P. L. Carver, *Clin. Microbiol. Infect.* **2017**, *1-8*. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.01.018>
6. A. P. Yusuf, M. B. Abubakar, I. Malami, K. G. Ibrahim, B. Abubakar, M. B. Bello, N. Qusty, S. T. Elazab, M. U. Imam, A. Alexiou, G. E.-S. Batiha, *Life* **2021**, *11*, 186-206. <https://doi.org/10.3390/life11030186>
7. E. A. Permyakov, *Encyclopedia* **2021**, *1*, 261-292. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia1010024>
8. McCall, K. A.; Huang, C. C.; Fierke, C. A.; *J. Nutr.* **2000**, *130*, 1437S-1446S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1437S>
9. J. Liangping, W. Bo, L. Bo, W. Chan, L. Yongkang, *Food Res. Int.* **2014**, *64*, 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.06.008>
10. W. Maret, A. Krezel, *Mol. Med.* **2007**, *13*, 371-375. [10.2119/2007-00036.Maret](https://doi.org/10.2119/2007-00036.Maret)
11. A. R. Tapia-Benavides, M. Tlahuextl, H. Tlahuext, C. Galán-Vidal, *Arkivoc* **2008**, *v*, 172-186. <http://dx.doi.org/10.3998/ark.5550190.0009.514>
12. D. J. Harris, J. P. Brodholt, D. M. Sherman, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1050-1054. <https://doi.org/10.1021/jp026098g>
13. M. Stec, B. Jagustyn, K. Słowik, M. Świążko, T. Iluk, *J. Sustainable Metall.* **2020**, *6*, 239-249. <https://doi.org/10.1007/s40831-020-00270-x>
14. R. Novotná, I. Popa, Z. Trávníček, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *365*, 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2010.08.040>
15. D. A. Clemente, A. Marzotto, F. Benetollo, *Polyhedron* **2002**, *21*, 2161-2166. [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(02\)01153-1](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(02)01153-1)
16. P. Amudha, G. Lavanya, K. Venkatapathy, C. J. Magesh, *Lett. Org. Chem.* **2019**, *16*, 865-873. [10.2174/1570178616666190118152927](https://doi.org/10.2174/1570178616666190118152927)
17. C. V. Guimarães-Silva, E. Alves da Silva-Filho, F. Uliana, L. F. Rangel de Jesus, C. V. Paixão de Melo, R. C. Barthus, J. G. Aquino-Rodrigues, G. Vanini. *Polímeros* **2018**, *28*, 450-459. <http://dx.doi.org/10.1590/0104-1428.00418>

18. C. Myung-Ho, K. Sang-Hwan, C. Hong-Young, P. Shiv-Halasyamani, K. M. Ok, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 8376-8382. <https://doi.org/10.1021/ic901064q>
19. L. Chen, W.-Q. Liao, Y. Ai, J. Li, S. Deng, Y. Hou, Y.-Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6236-6243. [10.1021/jacs.0c00315](https://doi.org/10.1021/jacs.0c00315)
20. T. Chakraborty, S. Mukherjee, R. Parveen, A. Chandra, D. Samanta, D. Das, *New J. Chem.* **2021**, *45*, 2550-2562. <https://doi.org/10.1039/D0NJ05635A>
21. X. Chen, Y. Guan, A. A. Abdeltawab, S. S. Al-Deyab, X. Yuan, C. Wang, G. Yu, *Fuel* **2015**, *146*, 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2014.12.091>
22. Q. F. Yue, L. F. Xiao, M. L. Zhang, X. F. Bai, *Polymers* **2013**, *5*, 1258-1271. <https://doi.org/10.3390/polym5041258>
23. C. Shuangjun, S. Weihe, C. Haidong, Z. Hao, Z. Zhenwei, F. Chaonan, J. Therm. Anal. Calorim. **2021**, *143*, 3489-3497. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-10331-8>
24. L. M. P. Falcón, Tesis de doctorado; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Pachuca de Soto, **2014**.
25. I. V. D. Lechuga, Tesis de licenciatura; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Mineral de la Reforma; **2014**.
26. T. E. Islas, Tesis de licenciatura; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Mineral de la Reforma; **2017**.
27. S. Gangolli, **1999**, The Dictionary of Substances and their Effects (DOSE), Second Edition, Volumen 2C, Cambridge, UK, The Royal Society of Chemistry.
28. Q. Wang, X. Lu, X. Zhou, M. Zhu, H. He, X. Zhang, *J. Appl. Polym. Sci.* **2013**, *129*, 3574-3581. <https://doi.org/10.1002/app.38706>
29. P. Gogoi, A. K. Dutta, P. Sarma, R. Borah, *Appl. Catal., A* **2015**, *492*, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.apcata.2014.12.013>
30. I. G. Martini, S. V. Souza, D. J. Souza, F. Visioli, L. V. C. Branco, D. J. Scholten, C. F. Mezzomo, *J. Dent.* **2020**, *102*, 103477. <https://doi.org/10.1016/j.ident.2020.103477>
31. L. Jin, *Acta Crystallogr. Sect. E* **2011**, *67*, m1793. [10.1107/S1600536811048823](https://doi.org/10.1107/S1600536811048823)
32. G.-P. Chao, H.-T. Shi, Q.-F. Zhang, *Acta Crystallogr. Sect. E*, **2013**, *69*, m344. [10.1107/s1600536813014323](https://doi.org/10.1107/s1600536813014323)
33. X.-S. Xing, R.-J. Sa, P.-X. Li, N.-N. Zhang, Z.-Y. Zhou, B.-W. Liu, J. Liu, M.S. Wang, G.-C. Guo, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7751-7757. [10.1039/c7sc01228d](https://doi.org/10.1039/c7sc01228d)
34. Y.-X. Shi, W.-X. Li, H.-H. Chen, D. J. Young, W.-H. Zhang, J.-Ping, Lang, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5515-5518. <https://doi.org/10.1039/C7CC02704D>

35. E. A. Buvaylo, V. N. Kokozay, R. P. Linnik, O. Y. Vassilyeva, B. W. Skelton, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 13735-13744. <https://doi.org/10.1039/C5DT01491C>
36. R. Pattacini, S. Jie, P. Braunstein, *Chem. Comm.* **2009**, *34*, 890-892. <https://doi.org/10.1039/B817728G>
37. J. Estager, P. Nockemann, K. R. Seddon, M. Swadźba-Kwaśny, S. Tyrrel, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 5258-5271. [10.1021/ic200586u](https://doi.org/10.1021/ic200586u)
38. C. Avila-Montiel, A.R. Tapia-Benavides, E. Islas-Trejo, A. Ariza, H. Tlahuext, M. Tlahuextl, *J. Mol. Struct.* **2020**, *1202*, 127258. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127258>
39. E. Islas-Trejo, C. Avila-Montiel, H. Tlahuext, V. D. Lechuga-Islas, A. R. Tapia-Benavides, M. Tlahuextl, *ChemistrySelect*, **2021**, *6*, 3339-3346. <https://doi.org/10.1002/slct.202100579>
40. J. M. Bakker, G. B. Deacon, P. C. Junk, G. J. Moxey, D. R. Turner, Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2007**, *633*, 251-255. <https://doi.org/10.1002/zaac.200600298>
41. J. C. Lai, X. Y. Jia, D. P. Wang, Y. B. Deng, P. Zheng, C. H. Li, J. L. Zuo, Z. Bao, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1164-1172. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09130-z>
42. D. Kucharavy, R. D. Guio, *Procedia Eng.* **2011**, *9*, 559-572. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2011.03.142>
43. S. Toyota, M. Ōki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1832-1840. <https://doi.org/10.1246/bcsj.65.1832>
44. J. Bernstein, R. E. Davis, L. Shimoni, N.-L. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1555-1573. <https://doi.org/10.1002/anie.199515551>
45. S. Tsuzuki, A. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2584-2594. <https://doi.org/10.1039/B718656H>
46. N. V. Pashchevskaya, M. A. Nazarenko, S. N. Bolotin, A. I. Ofliidi, V. T. Panyushkin, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2010**, *55*, 1425-1432. <https://doi.org/10.1134/S0036023610090159>

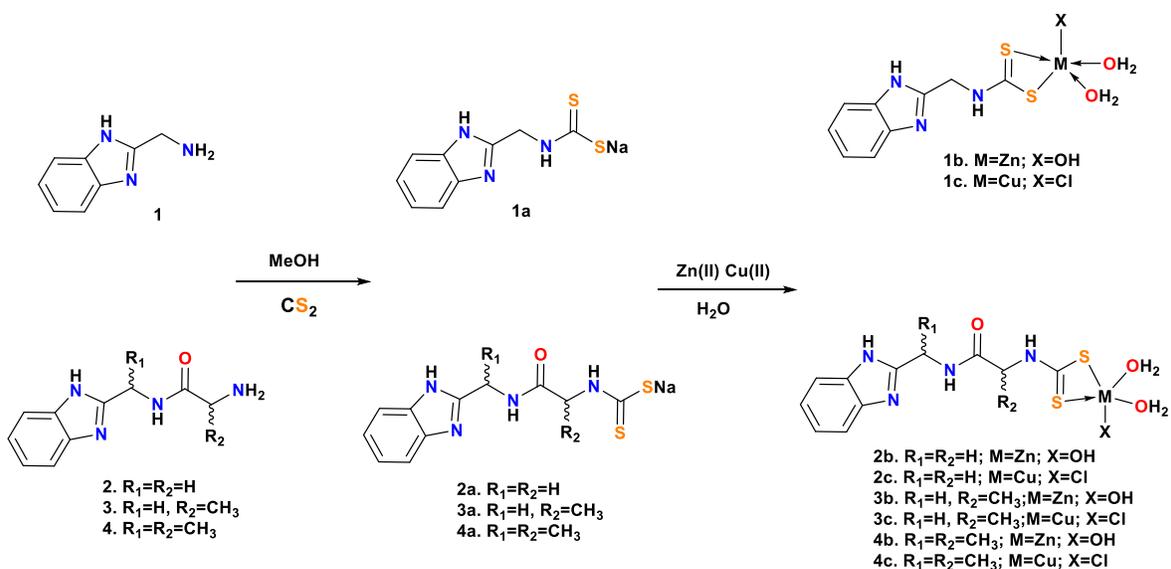
## **Capítulo III.**

**“Síntesis y estudio estructural de complejos de Cu(II) y Zn(II) derivados de ditiocarbamatos”**

### 3.1 Introducción

Los ditiocarbamatos son compuestos de gran interés debido a que pueden ser utilizados como precursores para la síntesis de compuestos organosulfurados, o bien, pueden funcionar como catalizadores en diversas reacciones y procesos de vulcanización [1-4]. También, se ha encontrado que estos compuestos tienen gran actividad pesticida y herbicida [1,5]. Sin embargo, se ha puesto mucho interés en la gran afinidad que tienen estos compuestos hacia metales de transición y elementos del grupo principal. Se ha reportado que tanto los ditiocarbamatos, así como sus complejos metálicos, pueden presentar actividad antibiótica, antifúngica, antiviral y anticancerígena [2,6-10].

Los ditiocarbamatos pueden ser obtenidos mediante la reacción de aminas primarias y/o secundarias con disulfuro de carbono ( $\text{CS}_2$ ), en presencia de alguna base como  $\text{NaOH}$  o  $\text{LiOH}$  en acetona, alcoholes o incluso agua [1,11-13]. Se ha demostrado que estos compuestos son excelentes ligantes que pueden dar lugar a compuestos de coordinación con las aplicaciones ya mencionadas. Con base a trabajos previos se presenta en este capítulo la síntesis de los compuestos de coordinación de  $\text{Zn(II)}$  y  $\text{Cu(II)}$  derivados de ditiocarbamatos de 2-**AMBZ**, (**1b** y **1c**) y de amino amidas descritas en el capítulo I (**2b-4b** y **2c-4c**) (Esquema III.1).

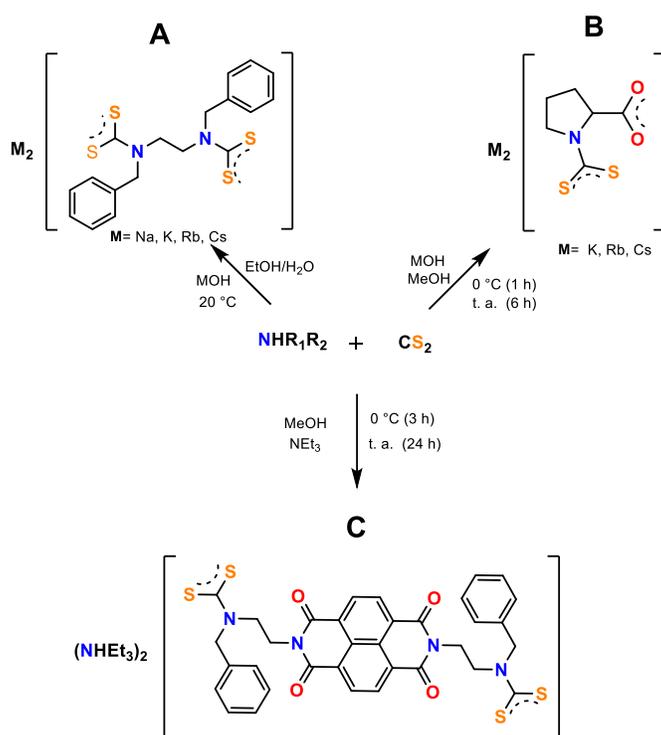


Esquema III.1. Síntesis de los complejos **1b-4b** y **1c-4c**.

## 3.2 Antecedentes

### 3.2.1 Síntesis de ditiocarbamatos

En general, cuando las aminas primarias y secundarias reaccionan con disulfuro de carbono forman los ditiocarbamatos correspondientes. Martínez y colaboradores reportaron que la *N,N'*-dibencil-1,2-etilendiamina al reaccionar con un exceso de CS<sub>2</sub> y en presencia de hidróxido de Na, K, Rb o Cs, en una mezcla etanol:agua, da lugar a los ditiocarbamatos correspondientes (A en Esquema III.2) [14]. Los autores encontraron que entre más grande sea el contraión, las interacciones con el átomo de azufre son mayores en la estructura cristalina, y por ende, el arreglo supramolecular es diferente.

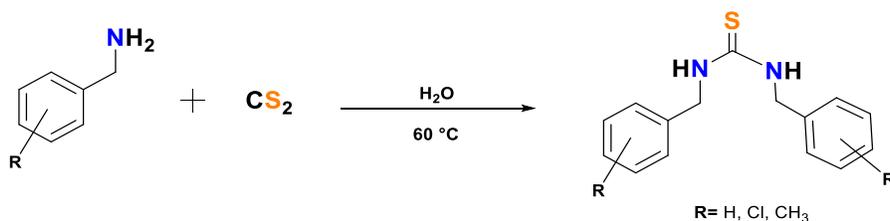


Esquema III.2. Síntesis de ditiocarbamatos.

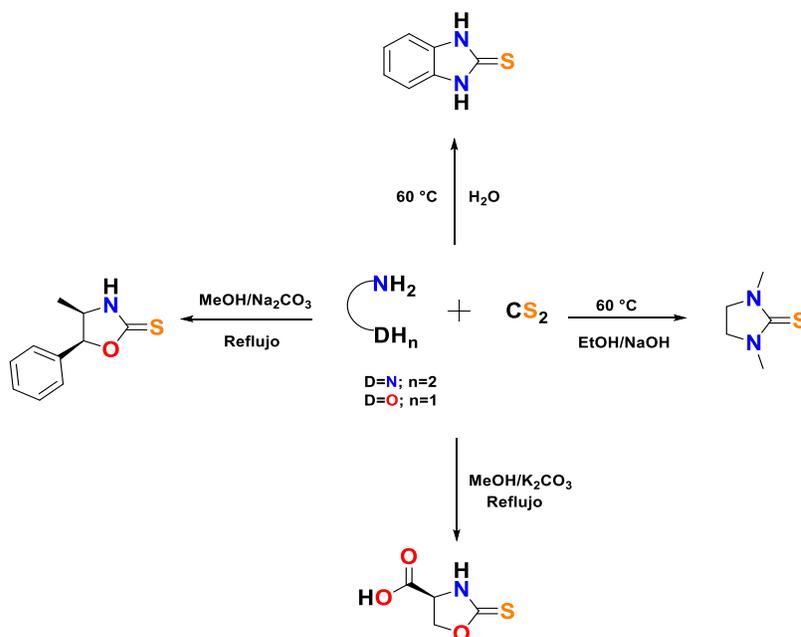
Tlahuext *et al.*, hicieron reaccionar a la *L*-prolina con un exceso de disulfuro de carbono en presencia de hidróxido de metales alcalinos (K, Rb, Cs) y metanol como disolvente. Dichos autores obtuvieron los ditiocarbamatos correspondientes al dejar la mezcla de reacción en un baño de hielo por una hora y su posterior agitación a temperatura ambiente por seis horas (B en Esquema III.2) [15].

Por su parte, Uribe y colaboradores reportaron la síntesis de un ditiocarbamato derivado de una diímda de naftaleno (C en Esquema III.2) [16]. La reacción entre los reactivos se realizó en cloroformo y como base la trietilamina. Es importante mencionar que usan un exceso de CS<sub>2</sub>, y dejan la reacción a 0°C durante tres horas, seguido de la agitación de la mezcla por 24 horas a temperatura ambiente.

Los ditiocarbamatos no son compuestos estables y presentan equilibrios reactivos  $\rightleftharpoons$  productos. Adicionalmente, se pueden transformar en isotiocyanatos o en tioureas, siendo las tioureas los compuestos más comunes [17-22]. Las tioureas se favorecen al disminuir la cantidad equimolar de CS<sub>2</sub> en las reacciones, y dependen de la temperatura de la reacción. En este sentido, Azizi y colaboradores encontraron que la reacción de aminas primarias aromáticas con CS<sub>2</sub> a 60°C produce las tioureas correspondientes (Esquema III.3) [23].



**Esquema III.3.** Síntesis de tioureas acíclicas.

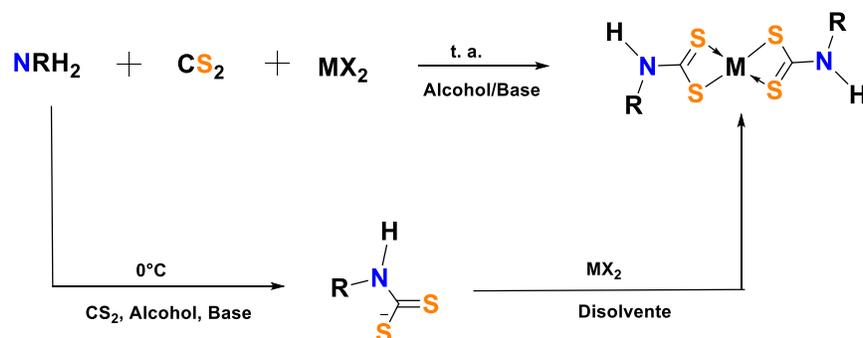


**Esquema III.4.** Síntesis de tioureas cíclicas y de 2-tio-oxazolidinas.

Por otra parte, las 1,2-diaminas, 1,3-diaminas o 1,2-aminoalcoholes dan lugar a tioureas cíclicas o a 2-tio-oxazolidinas (que son más estables que los ditiocarbamatos correspondientes) cuando se hacen reaccionar con CS<sub>2</sub>. (Esquema III.4) [23-28].

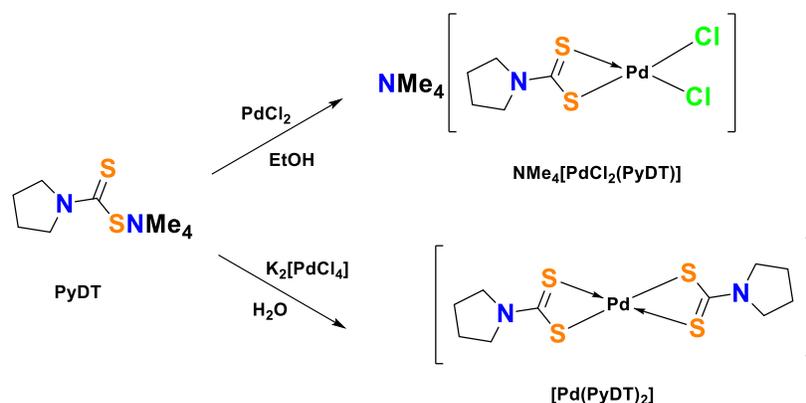
### 3.2.2 Síntesis y aplicaciones de compuestos de coordinación derivados de ditiocarbamatos

El uso principal de los ditiocarbamatos es formar compuestos de coordinación con metales de transición, o con elementos del grupo principal. Un método de síntesis frecuente para obtener los compuestos de coordinación consiste en hacer reaccionar al ditiocarbamato previamente aislado con alguna sal metálica [29-31]. Sin embargo, debido a que los ditiocarbamatos son inestables, se ha desarrollado la síntesis directa o tipo “one-pot”, en la cual se hace reaccionar una amina, disulfuro de carbono y una sal metálica, para dar lugar a compuestos de coordinación con el fragmento ditiocarbamato [32-35]. En estas metodologías, el ditiocarbamato se forma “*in situ*” para generar el compuesto de coordinación (Esquema III.5).



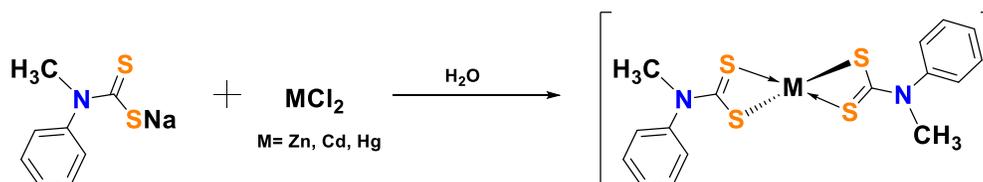
**Esquema III.5.** Metodologías para la síntesis de compuestos de coordinación derivados de ditiocarbamatos.

Los reportes de Faraglia y colaboradores, describen la reacción del pirrolidinditiocarbamato de tetrametilamonio (NMe<sub>4</sub>PyDT) con PdCl<sub>2</sub>, utilizando etanol como disolvente. El compuesto de coordinación NMe<sub>4</sub>[PdCl<sub>2</sub>(PyDT)] se obtuvo después de dos horas de agitación (Esquema III.6). Sin embargo, fue posible aislar el bis-ditiocarbamato coordinado a paladio [Pd(PyDT)<sub>2</sub>] cuando la reacción se efectuó en agua se utilizó al K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>]. Cabe mencionar que este tipo de compuestos, presentan actividad citotóxica similar a la del *cis*-platino [29, 36].



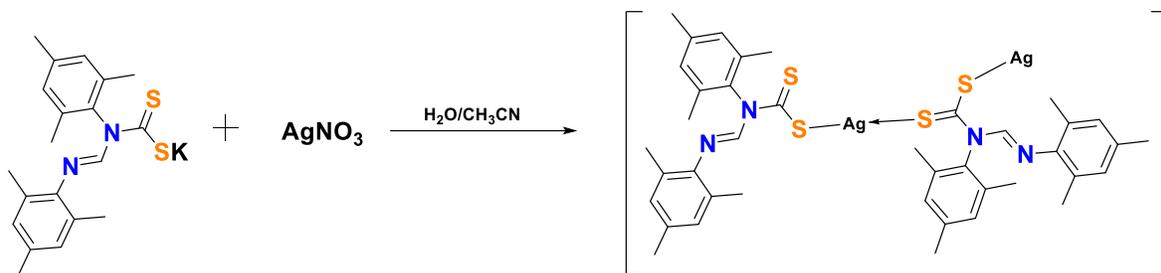
**Esquema III.6.** Síntesis de los compuestos de coordinación  $\text{NMe}_4[\text{PdCl}_2(\text{PyDT})]$  y  $[\text{Pd}(\text{PyDT})_2]$ .

Por su parte Onwudiwe *et al.*, reportaron la síntesis de compuestos de Zn(II), Cd(II) y Hg(II), derivados del *N*-metil-*N*-fenilditiocarbamato de sodio. Estos compuestos de coordinación fueron obtenidos al hacer reaccionar dos equivalentes del ditiocarbamato con un equivalente de la sal metálica en agua y temperatura ambiente (Esquema III.7). El análisis termogravimétrico de los complejos mostró la formación del sulfuro metálico (MS) correspondiente al aumentar la temperatura. Esto indica que los complejos serían buenos precursores de nanopartículas semiconductoras de sulfuros metálicos [30].



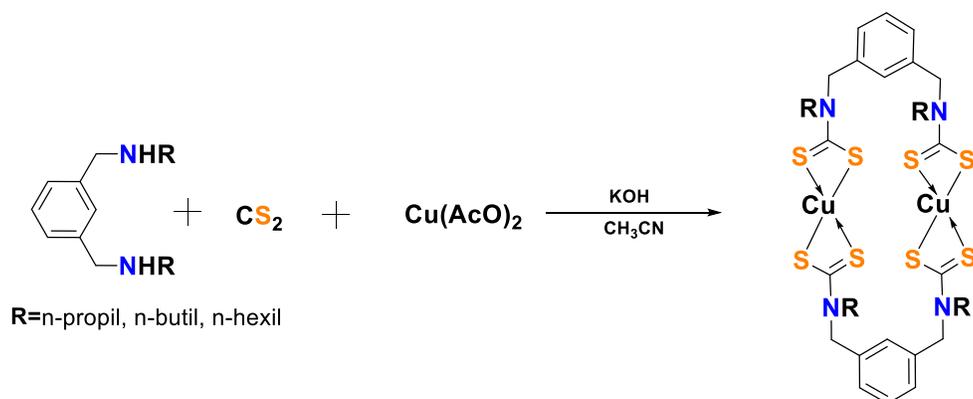
**Esquema III.7.** Síntesis de los compuestos de coordinación derivados del *N*-metil-*N*-fenilditiocarbamato de sodio.

Oladipo y colaboradores, sintetizaron un ditiocarbamato de plata, haciendo reaccionar *N,N'*-mesitilformamidinaditiocarbamato (L1) de potasio con nitrato de plata en una mezcla 1:1 agua/acetonitrilo. Dichos autores demostraron que el compuesto  $[\text{Ag}_2(\text{L1})_2]$  se polimeriza fácilmente y también puede generar nanopartículas de plata eficientemente cuando la muestra se calienta (Esquema III.8) [31].



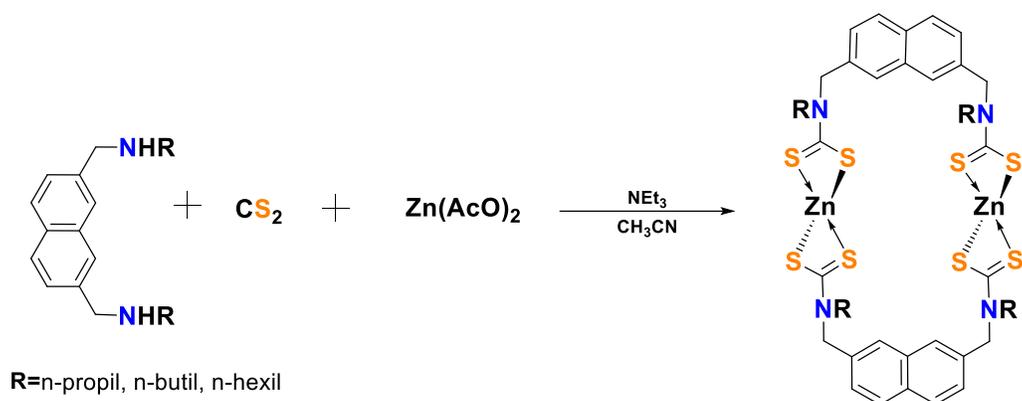
**Esquema III.8.** Síntesis de los compuestos de coordinación derivados del *N,N'*-mesitilformamidinaditocarbamato de potasio

Dentro de las metodologías de síntesis directa o “one-pot”, destaca la de Beer y colaboradores, en donde hace reaccionar aminas secundarias derivadas de la *m*-xililendiamina con disulfuro de carbono y acetato de cobre, utilizando KOH como base y acetonitrilo como disolvente. Las reacciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente y se obtuvieron rendimientos de hasta el 70% (Esquema III.9). Asimismo, los autores descubrieron que los metalomacrociclos obtenidos pueden ser utilizados como sensores en la determinación electroquímica de aniones como  $\text{ReO}_4^-$ ,  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  [32].



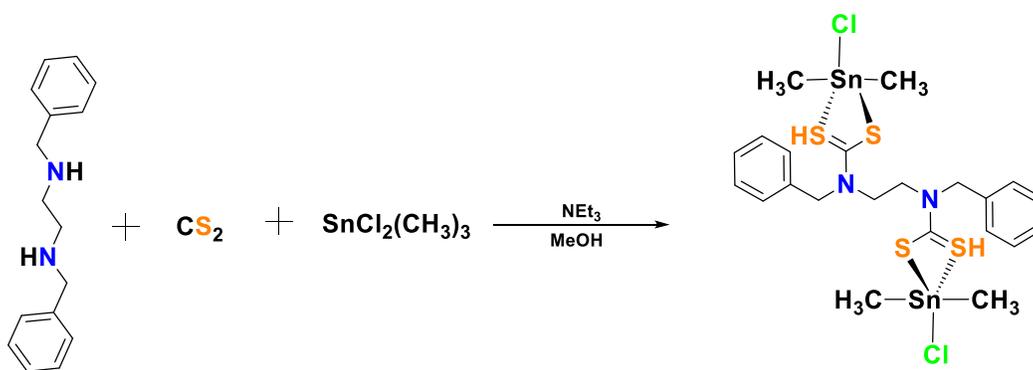
**Esquema III.9.** Síntesis de compuestos de cobre derivados de la *m*-xililendiamina y disulfuro de carbono.

Por su parte, Wong *et al.*, hicieron reaccionar la naftaleno-2,7-diildimetanamina con disulfuro de carbono y acetato de zinc. Los autores utilizaron trietilamina como base y acetonitrilo como disolvente para producir metalomacrociclos (Esquema III.10). Los macrociclos sintetizados son cajas moleculares, en la cual moléculas como el DABCO, pirazina y tetrabutilamonio, pueden ser atrapadas dentro de los huecos [33].



**Esquema III.10.** Síntesis de compuestos de zinc derivados de la naftaleno-2,7-diildimetanamina y disulfuro de carbono.

Tlahuext y colaboradores reportaron la síntesis de un bis-ditiocarbamato de estaño derivado de la *N,N'*-dibenciletilen-1,2-diamina el cual puede ser utilizado en el reconocimiento selectivo de aniones. Los ditiocarbamatos se obtuvieron al hacer reaccionar a la *N,N'*-dibenciletilen-1,2-diamina con disulfuro de carbono y  $(\text{CH}_3)_2\text{SnCl}_2$ . La reacción se efectuó a temperatura ambiente en presencia de trietilamina metanol como disolvente y agitación por dos horas. (Esquema III.11) [34].



**Esquema III.11.** Síntesis de compuestos de estaño derivados de la *N,N'*-dibenciletilen-1,2-diamina y disulfuro de carbono.

De acuerdo a lo anterior, en este capítulo se muestran los resultados obtenidos de las reacciones de **2-AMBZ** y amino amidas con disulfuro de carbono, para obtener los ditiocarbamatos correspondientes y los resultados de su reactividad con  $\text{Zn(II)}$  y  $\text{Cu(II)}$ .

### 3.3 Objetivos

#### 3.3.1 Objetivo General

Sintetizar y caracterizar compuestos de coordinación de Zn(II) y Cu(II) derivados de los ditiocarbamatos de amino amidas y **2-AMBZ**, utilizando Resonancia Magnética Nuclear (RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), y espectroscopía de infrarrojo (IR) y así, hacer un estudio estructural de los compuestos obtenidos.

#### 3.3.2 Objetivos Específicos

Sintetizar los ditiocarbamatos **1a-4a** y caracterizarlos por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

Sintetizar los compuestos de coordinación **1b-4b** y **1c-4c**.

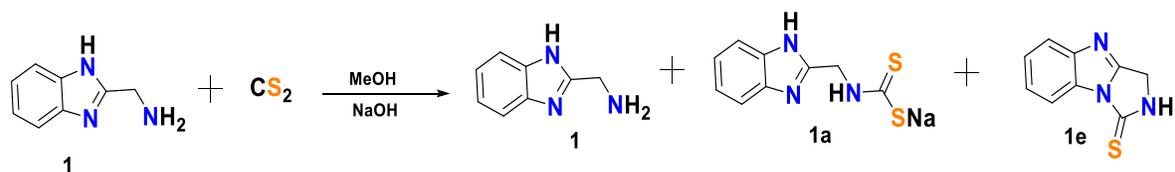
Caracterizar los compuestos de coordinación obtenidos por Espectroscopia en el Infrarrojo.

### 3.4 Discusión de Resultados

#### 3.4.1 Síntesis y caracterización de los ditiocarbamatos 1a-4a

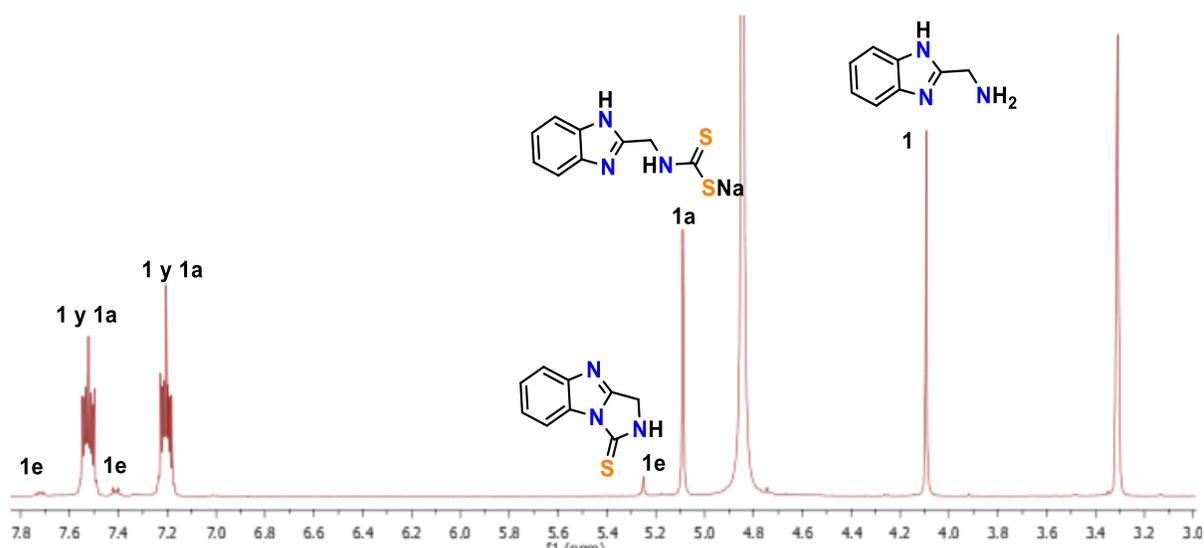
Para obtener el ditiocarbamato **1a**, se probaron diferentes condiciones de reacción (Tabla III.1). En un primer intento se hizo reaccionar el diclorhidrato del **2-AMBZ** (**1**) con  $\text{CS}_2$  en un baño de hielo durante un día, obteniendo como resultado materias primas. Posteriormente se llevaron a cabo las reacciones agregando tres equivalentes de NaOH, variando la temperatura con baños de nitrógeno/acetona y de hielo. En este sentido, se puede observar por RMN la formación del ditiocarbamato **1a** y la tiourea **1e**. El proceso no sucedió al 100% y en el medio de reacción hay **2-AMBZ** sin reaccionar. Resultados similares se obtienen al utilizar el **2-AMBZ** a pH=11, no importando si es en baño de hielo o a temperatura ambiente (T.A.). Si se utiliza **2-AMBZ** a pH=7, no se forma ningún producto, lo cual se atribuye a que, a ese valor de pH el grupo amino se encuentra protonado, impidiendo de esta manera la formación del ditiocarbamato **1a** [37].

**Tabla III.1.** Condiciones de reacción para obtener al ditiocarbamato **1a**.



2-AMBZ	2-AMBZ:CS <sub>2</sub> :NaOH	Temperatura (°C)	Tiempo	Productos
Diclorhidrato	1:1.2:0	-10	24 horas	-
Diclorhidrato	1:3:3	-10	24 horas	<b>1a, 1e</b>
Diclorhidrato	1:3:3	-98	3 horas	<b>1a, 1e</b>
pH=7	1:1.2:0	T.A.	24 horas	-
pH=11	1:3:0	-10	3 horas	<b>1a, 1e</b>
pH=11	1:3:0	T.A.	3 horas	<b>1a, 1e</b>

De esta manera, se encontró que el **2-AMBZ** reacciona más eficientemente con tres equivalentes de CS<sub>2</sub>, pH = 11 y agitación a temperatura ambiente por tres horas. La RMN de <sup>1</sup>H mostró que el máximo rendimiento obtenido del ditiocarbamato **1a** fue del 55 %. Sin embargo, si se aumenta el tiempo de reacción, o si se disminuye la temperatura, el producto mayoritario será la tiourea **1e**. En los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los crudos de reacción, se pueden observar tres señales en la zona alifática en δ<sub>H</sub> = 4.10, 5.09 y 5.25, las cuales corresponden a los hidrógenos de metileno en los compuestos **1**, **1a** y **1e** respectivamente (Figura III.1).



**Figura III.1.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H en MeOD del crudo de reacción para obtener **1a**.

Al tratar de separar el ditiocarbamato **1a**, se encontró que, al lavar con agua se puede extraer con éxito el ditiocarbamato **1a**. En la figura III.2, se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la fase líquida del lavado, donde se puede observar como producto mayoritario a **1a**.

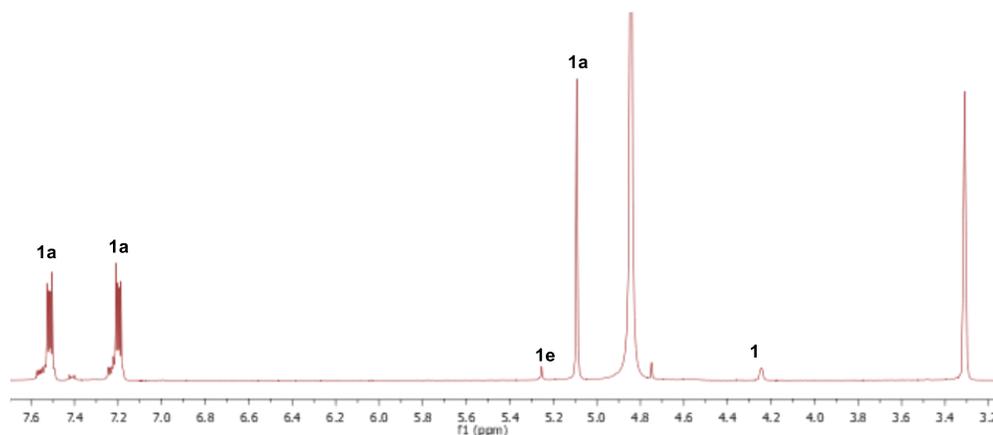


Figura III.2. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en MeOD de **1a**.

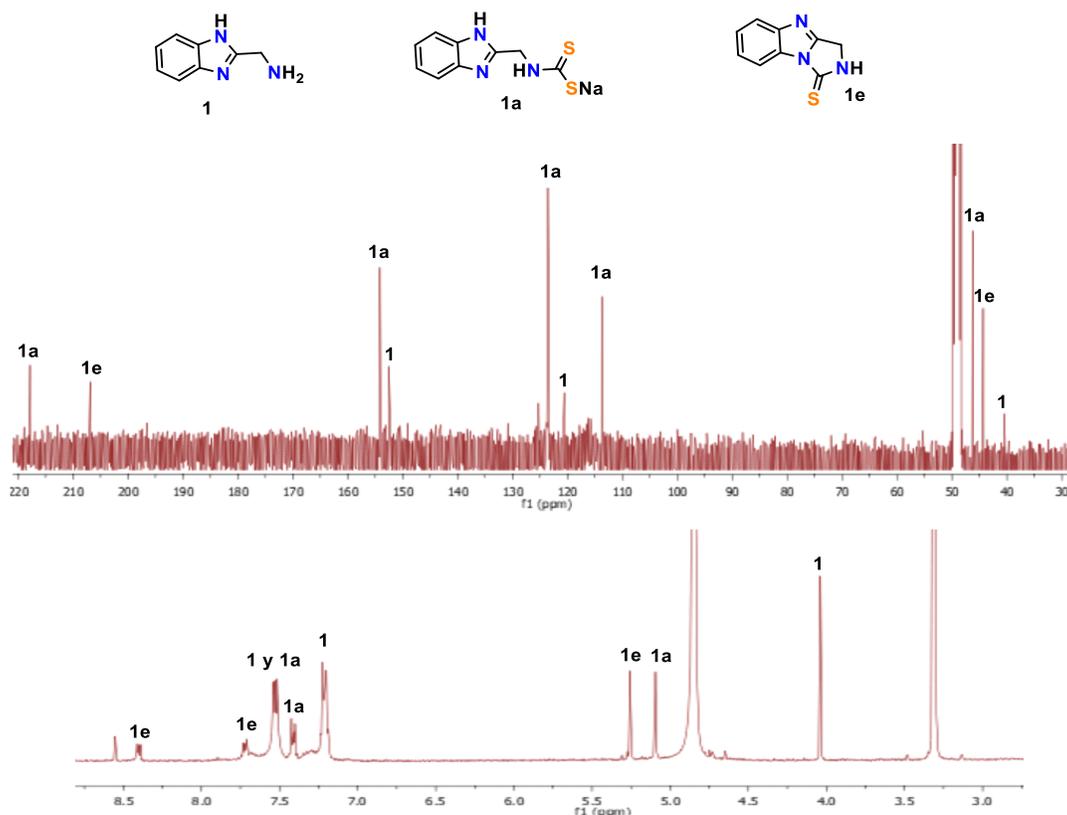
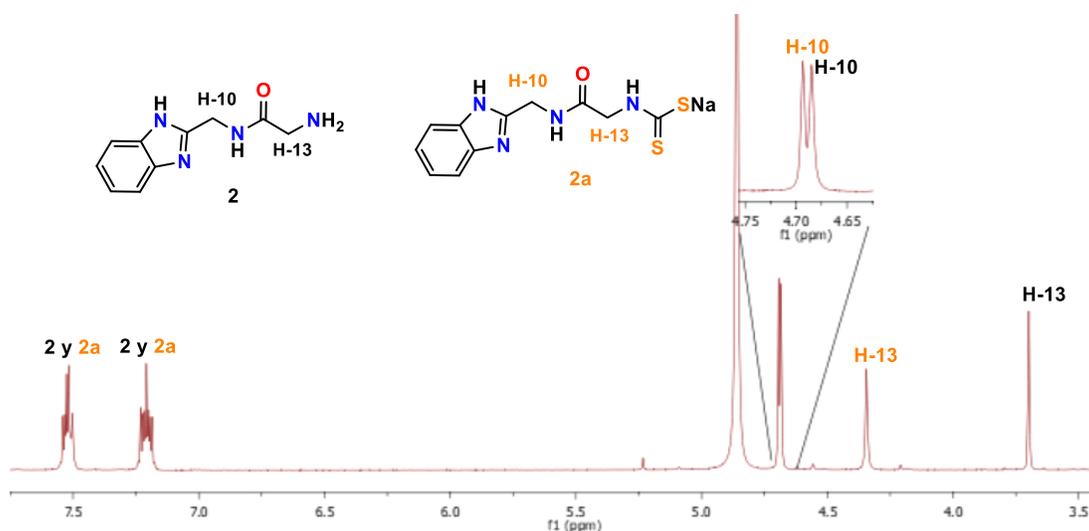


Figura III.3. Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  y  $^1\text{H}$  en MeOD de **1a** después de estar en solución (3 horas).

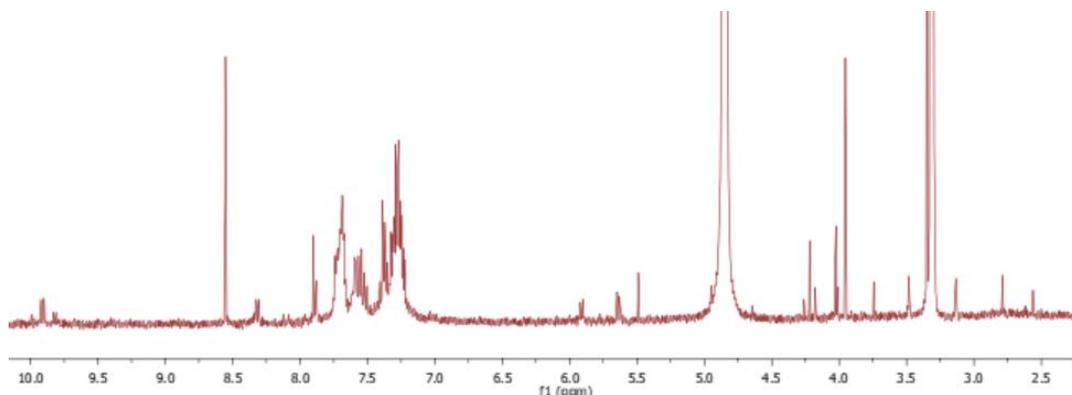
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura III.3), se observa en la parte alifática tres señales en  $\delta_{\text{C}} = 46.2, 44.3$  y  $40.5$ , las cuales se asignaron a los carbonos de metileno de las especies **1a**, **1e** y **1** respectivamente. Además, las señales en  $\delta_{\text{C}} = 217.8$  y  $206.9$  son características de grupos tiona correspondientes a **1a** y **1e**. Debido a esto, se volvió a sacar su espectro de  $^1\text{H}$  (Figura III.3), y se observó que **1a**, no es tan estable en solución, el grupo tiona tiende a hidrolizarse, y la proporción de **1e** y **1** es casi la misma [17-22].

Siguiendo la misma metodología para obtener a **1a**, se hizo la reacción de **2** (pH=11) con tres equivalentes de  $\text{CS}_2$  en agitación a temperatura ambiente por tres horas. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción, muestra señales características de los H-10 y H-13 en  $\delta_{\text{H}} = 4.69$  y  $3.70$  para **2** y, además muestra otro juego de señales en  $\delta_{\text{H}} = 4.68$  (H-10) y  $4.34$  (H-13) que se asignaron al ditiocarbamato **2a** (Figura III.4).



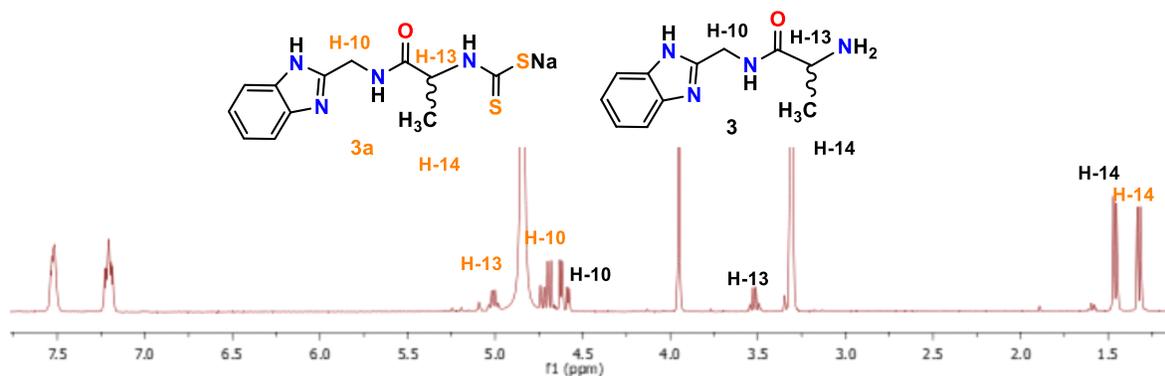
**Figura III.4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en MeOD del crudo de reacción de **2** con disulfuro de carbono.

Se intentó separar el ditiocarbamato **2a**, mediante lavados con agua, etanol, metanol, sin embargo, no se logró separar de **2**. Al igual que el ditiocarbamato **1a**, si **2a** se deja en solución, este comienza a descomponerse en otros compuestos, que debido a la complejidad del espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , no se han podido caracterizar (Figura III.5).



**Figura III.5.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en MeOD de **2a** después de estar en disolución.

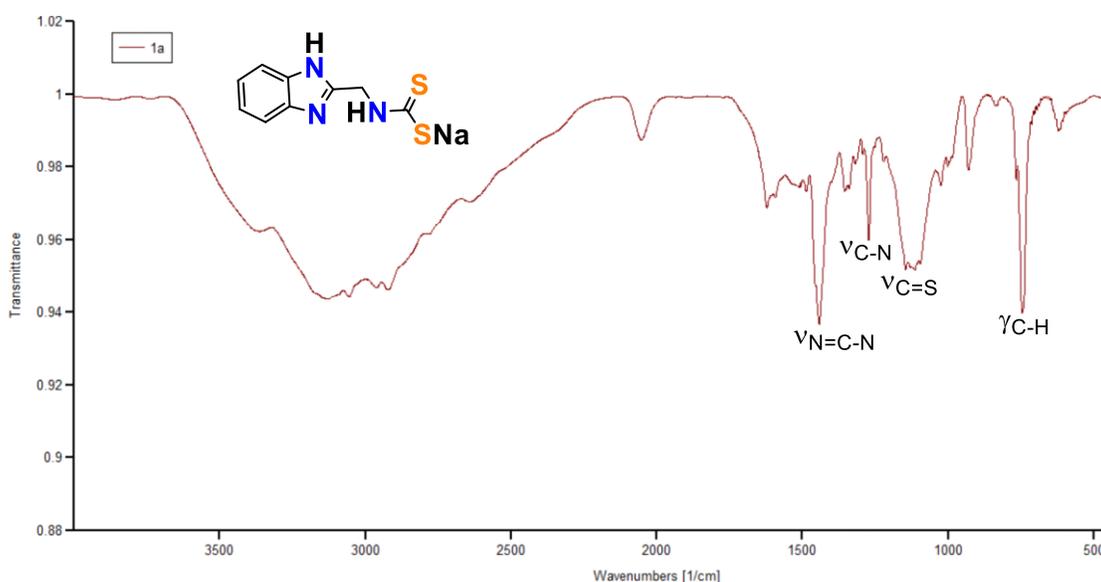
Un fenómeno similar sucede en la reacción de **3** con disulfuro de carbono. En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción podemos observar en  $\delta_{\text{H}} = 4.69$ ,  $3.51$  y  $1.46$  señales características de los núcleos H10, H13 y H14 respectivamente de la amino amida **3**. Sin embargo, también se observa otro juego de señales para el ditiocarbamato **3a** (Figura III.6), en donde H13 se desplaza a frecuencias mayores ( $\Delta\delta = 1.5$  ppm) indicando así, la formación del ditiocarbamato. Nuevamente no fue posible separar el ditiocarbamato **3a**, debido a que en solución éste compuesto es inestable.



**Figura III.6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en MeOD del crudo de reacción de **3** con disulfuro de carbono.

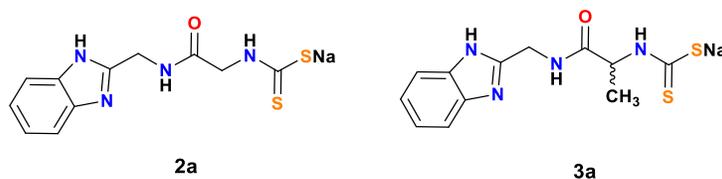
Para la reacción entre la amino amida **4** y disulfuro de carbono, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  solo muestra señales de descomposición, y de esta manera no fue posible obtener el ditiocarbamato **4a**. Ya que no fue posible obtener los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  debido a que los ditiocarbamatos se descomponían, se decidió caracterizar a **1a-4a** mediante IR, para poder observar bandas como la  $\text{C}=\text{S}$  y  $\text{C}-\text{N}$

que confirman la formación de los ditiocarbamatos. En la figura III.7 se observa el espectro de IR del ditiocarbamato **1a**. En el espectro de **1a** se observa una banda en  $1441\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración N=C-N del anillo bencimidazólico, también se observan dos bandas en  $1273\text{ cm}^{-1}$  y  $1146\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a las bandas C-N y C=S respectivamente del fragmento ditiocarbamato. También se puede observar la banda C-H del fragmento bencimidazólico en  $742\text{ cm}^{-1}$  [30].



**Figura III.7.** Espectro de IR del compuesto **1a**.

**Tabla III.2.** Números de onda en  $\text{cm}^{-1}$  para los compuestos **2a** y **3a**.

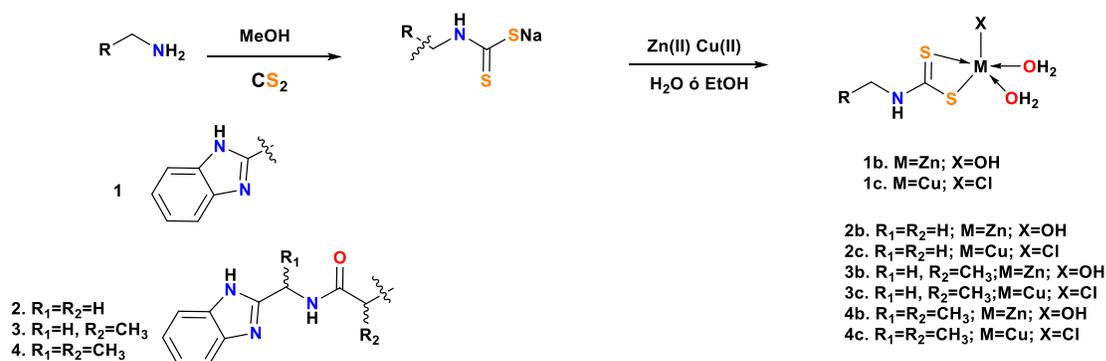


Vibración	2a	3a
$\nu\text{C=O}$	1709	1663
$\nu\text{N=C-N}$	1437	1440
$\nu\text{C-N}$	1230	1274
$\nu\text{C=S}$	1097	1171

De igual manera en los espectros de **2a** y **3a**, además de observar las bandas C=O y N=C-N (Tabla III.2), se puede observar la banda C-N en 1272 cm<sup>-1</sup> para **2a** y 1274 cm<sup>-1</sup> para **3a**, y la banda C=S aparece en 1093 cm<sup>-1</sup> para **2a** y 1171 cm<sup>-1</sup> para **3a** indicando de esta manera la presencia de los ditiocarbamatos correspondientes.

### 3.4.2 Síntesis y caracterización de los compuestos de coordinación **1b-4b** y **1c-4c**

Debido a que no fue posible aislar al 100% los ditiocarbamatos **1a-4a**, se decidió utilizar una metodología del tipo “one-pot” para poder obtener los compuestos de coordinación **1b-4b** y **1c-4c** (Esquema III.12). En esta metodología, en un primer paso se pone a reaccionar la amino amida correspondiente (antes llevada a un pH=11), con tres equivalentes de disulfuro de carbono en metanol a temperatura ambiente durante tres horas. Posteriormente, se evapora el metanol y se cambia el disolvente, por agua. Esto con el fin de quitar un poco de materia prima (amino amida). Después, se agrega medio equivalente de Zn(AcO)<sub>2</sub> o CuCl<sub>2</sub> y se deja agitar por media hora a temperatura ambiente. Este procedimiento se utilizó para el compuesto **4**.

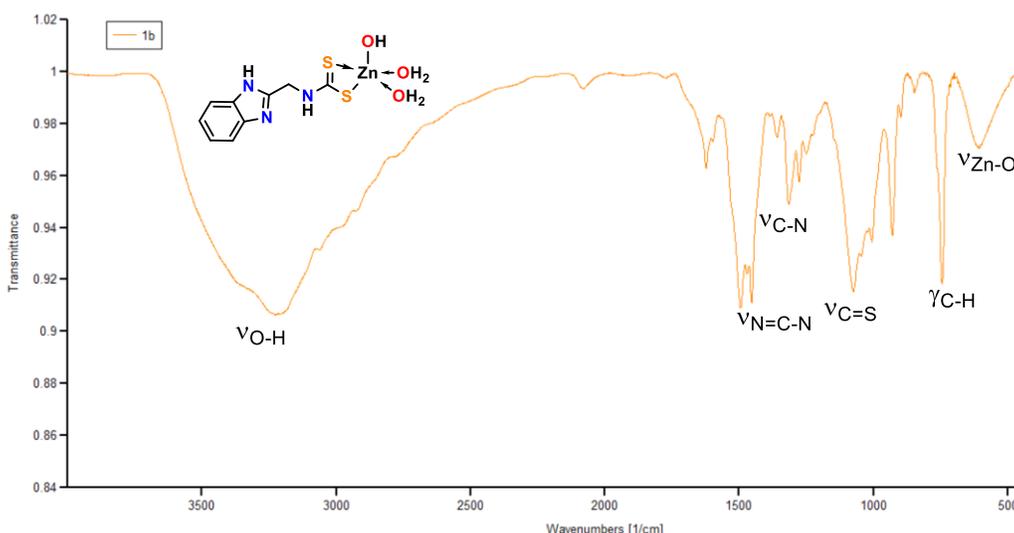


**Esquema III.12.** Síntesis de los complejos **1b-4b** y **1c-4c**.

En el caso de los compuestos de Zn(II), se forman sólidos blancos o ligeramente amarillentos, y en el caso de los compuestos de Cu(II), se forman sólidos de tonalidades oscuras. En ambos casos, los sólidos formados son insolubles en DMSO, agua, alcoholes, y organoclorados como cloroformo y diclorometano. Para

su caracterización, se utilizó IR y análisis elemental, y con los resultados se propusieron las estructuras de los complejos **1b-4b** y **1c-4c**.

En el espectro de IR de **1b** se puede observar que la banda C-N ( $1314\text{ cm}^{-1}$ ) se desplaza a números de onda mayores respecto a **1a** ( $1273\text{ cm}^{-1}$ ), lo cual es común cuando un ditiocarbamato se coordina a un metal, ya que el carácter de doble enlace C-N aumenta con la coordinación [37]. La banda C=S aparece en  $1073\text{ cm}^{-1}$ , a comparación de la misma banda que en **1a** aparece en  $1146\text{ cm}^{-1}$ , lo cual indica una disminución del carácter de doble enlace C=S, lo cual es típico para la coordinación simétrica bidentada [30]. Por otra parte, aparece una banda ancha en  $609\text{ cm}^{-1}$ , que es característica para enlaces Zn-O [38]. Además de que en  $3214\text{ cm}^{-1}$  hay una señal ancha característica de la vibración de estiramiento O-H, lo cual indica que hay moléculas de agua coordinadas al átomo de zinc (Figura III.8). Con estos datos y de acuerdo a los estudios de análisis elemental (Teórico: C: 31.72%, H: 3.84%, N: 12.33%; Experimental: C: 32.66%, H: 3.38%, N: 12.36%) se propone la estructura de **1b**.



**Figura III.8.** Espectro de IR del compuesto **1b**.

En el espectro de IR de **1c**, nuevamente se observa que la banda C-N ( $1322\text{ cm}^{-1}$ ) se desplaza a números de onda mayores respecto a **1a** ( $1273\text{ cm}^{-1}$ ), y la banda C=S ( $1070\text{ cm}^{-1}$ ) se desplaza a números de onda menores respecto a **1a** ( $1146\text{ cm}^{-1}$ ), indicando la coordinación hacia el átomo de Cu(II). Nuevamente, se presenta una señal ancha característica de la vibración de estiramiento O-H en  $3190\text{ cm}^{-1}$ , lo cual indica que hay moléculas de agua coordinadas al átomo de

cobre (Figura III.9). Con estos datos y de acuerdo a los estudios de análisis elemental (Teórico: C: 30.25%, H: 3.38%, N: 11.75% Experimental: C: 29.22%, H: 2.68%, N: 10.44%) se propone la estructura de **1c**.

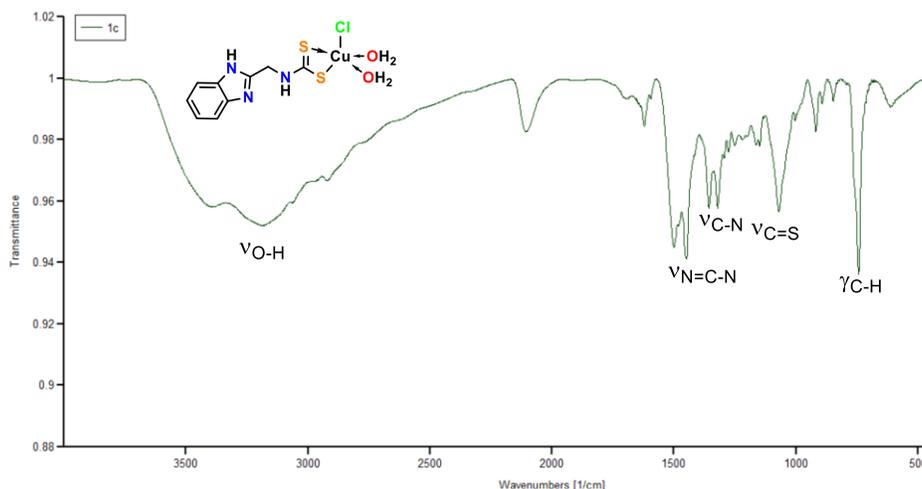
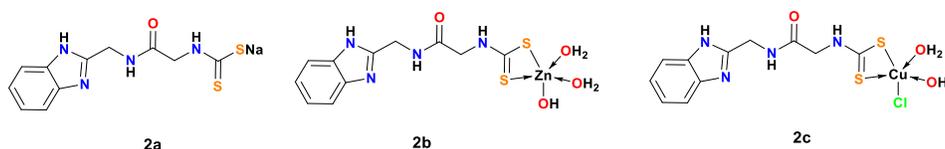


Figura III.9. Espectro de IR del compuesto **1b**.

Tabla III.3. Números de onda en  $\text{cm}^{-1}$  para los compuestos **2a-2c**.



Vibración	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>2c</b>
$\nu\text{C}=\text{O}$	1709	1669	1674
$\nu\text{N}=\text{C}-\text{N}$	1437	1455	1453
$\nu\text{C}-\text{N}$	1230	1275	1277
$\nu\text{C}=\text{S}$	1097	1021	1048

De igual manera, en los espectros de IR de los complejos **2b** y **2c**, la banda C-N se desplaza hacia números de onda mayores respecto a **2a** ( $\Delta\nu = 45 \text{ cm}^{-1}$  para **2b** y  $\Delta\nu = 47 \text{ cm}^{-1}$  para **2c**). Así mismo, la banda C=S en ambos compuestos, se desplazan a números de onda menores debido a la coordinación hacia el centro metálico ( $1021 \text{ cm}^{-1}$  para **2b** y  $1048 \text{ cm}^{-1}$  para **2c**). También se puede observar en los compuestos **2b** y **2c** un cambio a números de onda menores de la banda del grupo C=O, lo cual se atribuye a las moléculas de agua coordinadas al centro

metálico que pueden formar puentes de hidrógeno con el carbonilo, haciendo que se alargue el enlace C=O (Tabla III.3) [39].

Por otra parte, los espectros de infrarrojo de los compuestos de zinc **3b** y **4b** son muy parecidos. Se observa la banda C=O en  $1665\text{ cm}^{-1}$  para **3b** y  $1667\text{ cm}^{-1}$  para **4b**, la banda C-N aparece en  $1276\text{ cm}^{-1}$  para **3b** y  $1274\text{ cm}^{-1}$  para **4c**. Estos números de onda son parecidos a la del compuesto **2b**. Por otra parte, también se observa la banda C=S en  $982\text{ cm}^{-1}$  para **3b** y  $987\text{ cm}^{-1}$  para **4b** (Figura III.10). Nuevamente se puede observar que en **3b** la banda C-N se va a números de onda mayores y la banda C=S se va a números de onda menores respecto a **3a**, debido a la coordinación al átomo de zinc. Es de resaltar que en  $3231\text{ cm}^{-1}$  para **3b** y  $3253\text{ cm}^{-1}$  para **4b** se observa una banda ancha correspondiente a las vibraciones O-H, lo cual indica la presencia de moléculas de agua coordinadas al átomo de Zn.

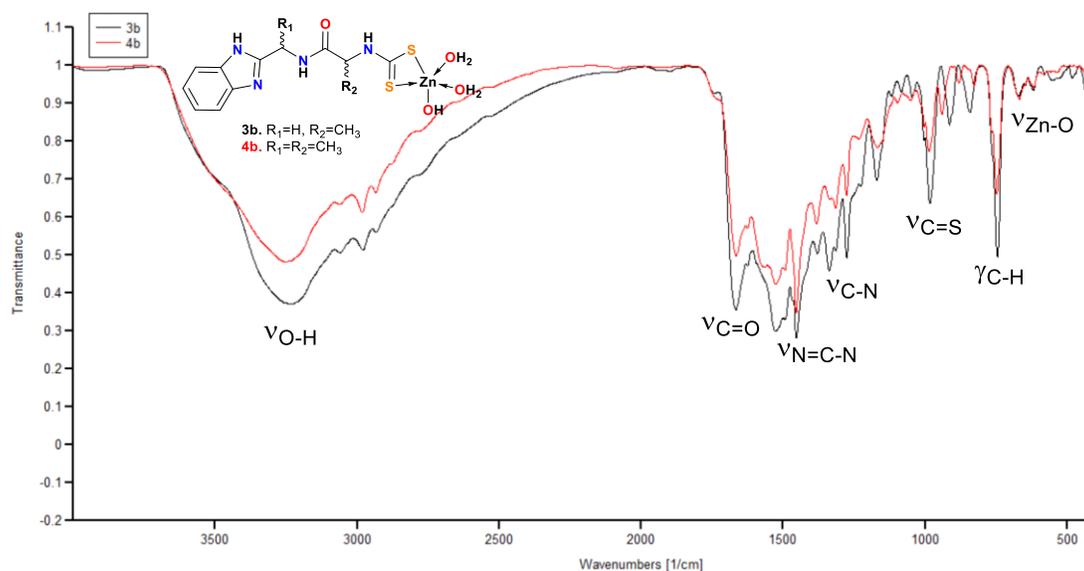
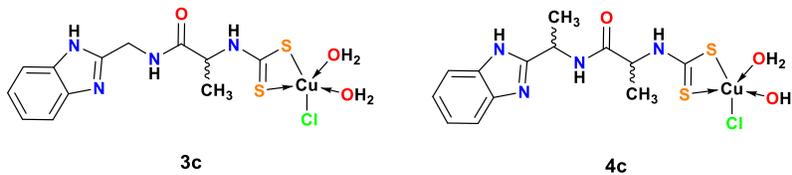


Figura III.10. Espectros de IR de los compuestos **3b** y **4b**.

Los datos de infrarrojo de los compuestos de cobre **3c** y **4c**, se muestran en la tabla III.4, donde se observa que, a comparación de los otros complejos, la banda C=O aparece a números de onda mayores ( $1756\text{ cm}^{-1}$  para **3c** y  $1737\text{ cm}^{-1}$  para **4c**) lo cual se podría explicar a que, en estado sólido el grupo carbonilo no participa en interacciones por puente de hidrógeno, debido a efectos estéricos y conformacionales [39]. En **3c**, se tiene la misma tendencia de un corrimiento hacia números de onda mayores de la banda C-N y un corrimiento hacia números de onda menores de la banda C=S respecto a **3a**, conformando la coordinación de **3a**

hacia el cobre. Por su parte **4c**, tiene bandas en números de onda respecto a **3c**, indicando que se tiene el compuesto de coordinación **4c**.

**Tabla III.4.** Números de onda en  $\text{cm}^{-1}$  para los compuestos **3c** y **4c**.



Vibraciones	<b>3c</b>	<b>4c</b>
VC=O	1756	1737
VN=C-N	1451	1455
VC-N	1247	1254
VC=S	1164	1201

### 3.5 Parte Experimental

#### *Síntesis del complejo 1b*

En 3 mL de metanol se disolvieron 0.0384 g (0.173 mmol) de 2-AMBZ a pH=11.16 y se agregaron 33  $\mu$ L (0.546 mmol) de CS<sub>2</sub>. La mezcla se dejó agitar por 4 h a temperatura ambiente y pasado este tiempo, se evaporó y se lavó con agua. A la fase líquida (aproximadamente 5 mL), se le agregaron 0.0159 g (0.086 mmol) de Zn(AcO)<sub>2</sub>. Enseguida se formó un precipitado amarillo claro el cual se filtró después de 10 minutos de agitación, obteniendo 0.0153 g (25.88%) de **1b**. IR: 3214 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{OH}$ ), 1451 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NCN}$ ), 1494 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CC}$ ), 1314 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CN}$ ), 1073 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CS}$ ), 743 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CH}$ ), 609 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{ZnO}$ ).

#### *Síntesis del complejo 1c*

En 3 mL de metanol se disolvieron 0.0331 g (0.149 mmol) de 2-AMBZ a pH=11.16 y se agregaron 30  $\mu$ L (0.496 mmol) de CS<sub>2</sub>. La mezcla se dejó agitar por 4 h a temperatura ambiente y pasado este tiempo, se evaporó y se lavó con agua. A la fase líquida (aproximadamente 5 mL), se le agregaron 0.0098 g (0.078 mmol) de CuCl<sub>2</sub>. Enseguida se formó un precipitado color verde oscuro el cual se filtró después de 10 minutos de agitación, obteniendo 0.0161 g (30.15 %) de **1c**. IR: 3190 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{OH}$ ), 1447 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NCN}$ ), 1497 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CC}$ ), 1322 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CN}$ ), 1070 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CS}$ ), 742 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CH}$ ).

#### *Síntesis del complejo 2b*

En 3 mL de metanol se disolvieron 0.0298 g (0.107 mmol) de la amino amida **2** a pH=11.16 y se agregaron 20  $\mu$ L (0.330 mmol) de CS<sub>2</sub>. La mezcla se dejó agitar por 4 h a temperatura ambiente y pasado este tiempo, se evaporó y se lavó con etanol. A la fase líquida (aproximadamente 3 mL), se le agregaron 0.0052 g (0.044 mmol) de Zn(AcO)<sub>2</sub>. Enseguida se formó un precipitado blanco el cual se filtró después de 10 minutos de agitación, obteniendo 0.0147 g (34.37%) de **2b**. IR: 3377 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{OH}$ ), 1669 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CO}$ ), 1455 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{NCN}$ ), 1531 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CC}$ ), 1275 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CN}$ ), 1021 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CS}$ ), 743 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{CH}$ ), 605 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{ZnO}$ ).

#### *Síntesis del complejo 2c*

En 3 mL de metanol se disolvieron 0.0302 g (0.108 mmol) de la amino amida **2** a pH=11.16 y se agregaron 20  $\mu$ L (0.330 mmol) de CS<sub>2</sub>. La mezcla se dejó agitar por 4 h a temperatura ambiente y pasado este tiempo, se evaporó y se lavó con etanol. A la fase líquida (aproximadamente 5 mL), se le agregaron 0.0072 g (0.053 mmol) de CuCl<sub>2</sub>. Enseguida se formó un precipitado color negro el cual se filtró después de 10 minutos de

agitación, obteniendo 0.0152 g (33.66 %) de **2c**. IR: 3190  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{OH}}$ ), 1447  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{NCN}}$ ), 1497  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CC}}$ ), 1322  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CN}}$ ), 1070  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CS}}$ ), 742  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ).

### *Síntesis del complejo 3b*

En 3 mL de metanol se disolvieron 0.0350 g (0.120 mmol) de la amino amida **3** a pH=11.60 y se agregaron 23  $\mu\text{L}$  (0.380 mmol) de  $\text{CS}_2$ . La mezcla se dejó agitar por 4 h a temperatura ambiente y pasado este tiempo, se evaporó y se lavó con etanol. A la fase líquida (aproximadamente 3 mL), se le agregaron 0.0086 g (0.047 mmol) de  $\text{Zn}(\text{AcO})_2$ . Enseguida se formó un precipitado blanco el cual se filtró después de 10 minutos de agitación, obteniendo 0.0141 g (28.42%) de **3b**. IR: 3231  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{OH}}$ ), 1665  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CO}}$ ), 1454  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{NCN}}$ ), 1530  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CC}}$ ), 1276  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CN}}$ ), 982  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CS}}$ ), 745  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ), 665  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{ZnO}}$ ).

### *Síntesis del complejo 3c*

En 3 mL de metanol se disolvieron 0.0317 g (0.109 mmol) de la amino amida **3** a pH=11.16 y se agregaron 23  $\mu\text{L}$  (0.380 mmol) de  $\text{CS}_2$ . La mezcla se dejó agitar por 4 h a temperatura ambiente y pasado este tiempo, se evaporó y se lavó con etanol. A la fase líquida (aproximadamente 3 mL), se le agregaron 0.0076 g (0.056 mmol) de  $\text{CuCl}_2$ . Enseguida se formó un precipitado color negro el cual se filtró después de 10 minutos de agitación, obteniendo 0.0101 g (21.67 %) de **3c**. IR: 3196  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{OH}}$ ), 1756  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CO}}$ ), 1451  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{NCN}}$ ), 1519  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CC}}$ ), 1247  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CN}}$ ), 1164  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CS}}$ ), 743  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ).

### *Síntesis del complejo 4b*

En 3 mL de metanol se disolvieron 0.0317 g (0.103 mmol) de la amino amida **4** a pH=11.30 y se agregaron 20  $\mu\text{L}$  (0.330 mmol) de  $\text{CS}_2$ . La mezcla se dejó agitar por 4 h a temperatura ambiente y pasado este tiempo, se evaporó y se lavó con etanol. A la fase líquida (aproximadamente 3 mL), se le agregaron 0.0071 g (0.038 mmol) de  $\text{Zn}(\text{AcO})_2$ . Enseguida se formó un precipitado blanco el cual se filtró después de 10 minutos de agitación, obteniendo 0.0189 g (42.76%) de **4b**. IR: 3253  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{OH}}$ ), 1667  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CO}}$ ), 1454  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{NCN}}$ ), 1525  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CC}}$ ), 1274  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CN}}$ ), 987  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CS}}$ ), 747  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ), 666  $\text{cm}^{-1}$  ( $\bar{\nu}_{\text{ZnO}}$ ).

### *Síntesis del complejo 4c*

En 3 mL de metanol se disolvieron 0.0308 g (0.101 mmol) de la amino amida **4** a pH=11.30 y se agregaron 20  $\mu$ L (0.330 mmol) de CS<sub>2</sub>. La mezcla se dejó agitar por 4 h a temperatura ambiente y pasado este tiempo, se evaporó y se lavó con etanol. A la fase líquida (aproximadamente 3 mL), se le agregaron 0.0068 g (0.051 mmol) de CuCl<sub>2</sub>. Enseguida se formó un precipitado color negro el cual se filtró después de 10 minutos de agitación, obteniendo 0.0198 g (44.39 %) de **4c**. IR: 3195 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{OH}}$ ), 1737 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CO}}$ ), 1455 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{N-CN}}$ ), 1522 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CC}}$ ), 1254 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CN}}$ ), 1201 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CS}}$ ), 745 cm<sup>-1</sup> ( $\bar{\nu}_{\text{CH}}$ ).

### 3.6 Conclusiones

Se llevaron a cabo las reacciones para obtener ditiocarbamatos a partir de **1-4** con disulfuro de carbono. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los crudos de reacción mostraron la presencia de los ditiocarbamatos **1a-3a**. Sin embargo, los compuestos **1a-3a** no son estables en solución metanólica. Este comportamiento ocasionó que la purificación total de estos ditiocarbamatos no fuera exitosa. Adicionalmente, mediante la caracterización por infrarrojo se confirmó la formación de los ditiocarbamatos **1a-3a**. En el caso de **4a** no se tuvo una evidencia concluyente de su formación.

Para obtener los compuestos de coordinación derivados de Zn(II) y Cu(II), se realizó una reacción del tipo “one-pot”, la cual consiste en sintetizar los ditiocarbamatos y sin aislarlos, se hacen reaccionar con las sales metálicas correspondientes. Ya que los compuestos de zinc **1b-4b**, no fueron solubles y los compuestos de cobre **1c-4c** son paramagnéticos, no fue posible su caracterización mediante RMN. Sin embargo, con la espectroscopia infrarroja y los estudios de análisis elemental, se pudo proponer las estructuras moleculares más factibles para los compuestos de zinc **1b-4b** y cobre **1c-4c**.

Como perspectivas, sería conveniente realizar las reacciones utilizando diferentes cantidades estequiométricas de la sal metálica para tratar de obtener los compuestos de coordinación homolépticos. De igual manera, al tener átomos de azufre en los compuestos, sería conveniente utilizar sales de metales más afines a este átomo como lo serían sales de estaño y/o arsénico.

### 3.7 Referencias

1. W. D. Rudolf, *J. Sulphur Chem.* **2007**, 28, 295-339. <https://doi.org/10.1080/17415990701245107>
2. E. A. Hassan, S. E. Zayed, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, 189, 300-323. <https://doi.org/10.1080/10426507.2013.797416>
3. K. O. Aghbash, H. Alamgholiloo, N. N. Pesyan, S. Khaksar, S. Rostamnia, *Mol. Catal.* **2020**, 499, 111252. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2020.111252>
4. B. S. Schweitzer-Chaput, M. A. Horwitz, E. de P. Beato, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2019**, 11, 129-135. <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0173-x>
5. R. R. Fulton, *J. AOAC Int.* **2014**, 97, 965-977. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGERaina-Fulton>
6. S. D. Shinde, A. P. Sakla, N. Shankaraiah, *Bioorg. Chem.* **2020**, 105, 104346. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104346>
7. J. W. F. Oliveira, H. A. O. Rocha, W. M. T. Q. Medeiros, M. S. Silva, *Molecules* **2019**, 24, 2806. <https://doi.org/10.3390/molecules24152806>
8. A.-N. El-Shorbaji, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2000**, 333, 281-286. [https://doi.org/10.1002/15214184\(20009\)333:9<281::AIDARDP281>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/15214184(20009)333:9<281::AIDARDP281>3.0.CO;2-E)
9. F. P. Andrew, P. A. Ajibade, *J. Mol. Struct.* **2018**, 1155, 843-855. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.10.106>
10. G. Hogarth, D. C. Onwudiwe, *Inorganics* **2021**, 9, 70. <https://doi.org/10.3390/inorganics9090070>
11. M. S. Asgari, S. Bahadorikhalili, M. Asadi, P. R. Ranjbar, B. Larijani, R. Rahimi, M. Mahdavi, *J. Heterocyclic Chem.*, **2019**, 1-6. <https://doi.org/10.1002/jhet.3794>
12. A. T. Odularu, P. A. Ajibade, *Bioinorg. Chem. App.* **2019**, 2, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2019/8260496>
13. M. K. Fomeshi, R. Haghi, P. Beier, A. Z. Halimehjani, *J. Sulphur Chem.* **2020**, 41, 581-592. <https://doi.org/10.1080/17415993.2020.1778698>
14. R. R. Martínez, H. Höpfl, C. Godoy-Alcántar, F. Medrano, H. Tlahuext, *Cryst. Eng. Comm.* **2009**, 11, 2417-2424. <https://doi.org/10.1039/B907160A>
15. H. Tlahuext, E. Rosas-Valdéz, M. López-Cardoso, P. Román-Bravo, G. Vargas-Pineda, V. Montiel-Palma, A. M. Coteró-Villegas, M. C. Pérez-Redondo, R. Cea-Olivares. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1169, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.05.029>
16. N. A. Rodríguez-Urbe, M. A. Claudio-Catalán, F. Medrano, G. P. Luis, H. Tlahuext, C. Godoy-Alcántar. *Polyhedron* **2020**, 186, 114615. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114615>
17. D. M. Miller, R. A. Latimer, *Can. J. Chem.* **1962**, 40, 246-255. <https://doi.org/10.1139/v62-042>

18. S. J. Joris, K. I. Aspila, C. L. Chakrabarti, *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 4, 860-865. <https://doi.org/10.1021/j100699a033>
19. F. Takami, K. Ikawa, K. Tokuyama, S. Wakahara, T. Maeda, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 275-279 <https://doi.org/10.1248/cpb.22.275>
20. E. Humeres, N. A. Debacher, J. D. Franco, B. S. Lee, A. Martendal, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3662-3667. <https://doi.org/10.1021/jo016190t>
21. K. Eschliman, S. H. Bossmann, *Synthesis* **2019**, 51, 1746-1752. <https://DOI:10.1055/s-0037-1612303>
22. J. C. Jochims, *Chem. Ber.* **1968**, 101, 1746-1752. <https://doi.org/10.1002/cber.19681010528>
23. N. Azizi, A. Khajeh-Amiri, H. Ghafari, M. Bolourtchian, *Mol Diversity* **2011**, 15, 157-161. [10.1021/cr030009u](https://doi.org/10.1021/cr030009u)
24. O. Y. Saribiyik, S. Serin, *Des. Monomers Polym.* **2011**, 14, 133-142. <https://doi.org/10.1163/138577211X555758>
25. C.-D. Li, S. L. Mella, A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1089-1092. <https://doi.org/10.1021/jm00141a015>
26. E. I. Trejo; Tesis de maestría; Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo; Mineral de la Reforma; 2019.
27. G. Jalce, X. Franck, B. Figadère, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 378-386. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800907>
28. A. Ortiz, L. Quintero, H. Hernández, S. Maldonado, G. Mendoza, S. Bernès, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1129-1132. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02837-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02837-X)
29. G. Faraglia, S. Sitran, D. Montagner, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 971-980. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2004.09.063> .
30. D. C. Onwudiwe, P. A. Ajibade, *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, 12, 1964-1978. [10.3390/ijms12031964](https://doi.org/10.3390/ijms12031964)
31. S. D. Oladipo, B. Omondi, *Molbank* **2022**, M1327. <https://doi.org/10.3390/M1327>
32. P. D. Beer, N. Berry, M. G. B. Drew, O. D. Fox, M. E. Padilla-Tosta, S. Patell, *Chem. Commun.* **2001**, 199-200. <https://doi.org/10.1039/B007296F>
33. W. W. H. Wong, D. Curiel, A. R. Cowley, P. D. Beer, *Dalton Trans.* **2005**, 359-364. <http://10.1039/b415935g>
34. H. Tlahuext, R. Reyes-Martínez, G. Vargas-Pineda, M. López-Cardoso, H. Höpfl. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 693-701. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.09.061>
35. R. Kadu, V. Pillai, V. Amrit, V. K. Singh, *RSC Adv.* **2015**, 5, 106688-106699. <https://doi.org/10.1039/C5RA22175G>
36. C. Marzano, A. Trevisan, L. Giovagnini, D. Fregona, *Toxicol In Vitro* **2002**, 16, 413-419. [https://doi.org/10.1016/S0887-2333\(02\)00022-X](https://doi.org/10.1016/S0887-2333(02)00022-X)

37. M. Shahid, T. Ruffer, H. Lang, S. A. Awan, S. Ahmad, *J. Coord. Chem.* **2009**, 62, 440-445. <https://doi.org/10.1080/00958970802255741>
38. J. Winiarski, W. Tylus, K. Winiarska, I. Szczygieł, B. Szczygieł. *J. Spectrosc.* **2018**, 1-14. <https://doi.org/10.1155/2018/2079278>
39. E. Islas-Trejo, C. Avila-Montiel, H. Tlahuext, V. D. Lechuga-Islas, A. R. Tapia-Benavides, M. Tlahuextl, *ChemistrySelect*, **2021**, 6, 3339-3346. <https://doi.org/10.1002/slct.202100579>

## ANEXOS

Anexo 1. Datos cristalográficos de la oxazaborolidina **1** y de los triclorozincatos **2b** y **5b**

Código de Identificación	<b>1</b>	<b>2b</b>	<b>5b</b>
<b>Fórmula empírica</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> BNO <sub>3</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Zn	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> Zn
<b>Peso molecular</b>	269.10	409.03	453.06
<b>Sistema Cristalino</b>	Ortorrómbico	monoclínico	monoclínico
<b>Grupo espacial</b>	<i>P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub></i>	P21/c	P21/n
<b>a (Å)</b>	5.9663(4)	15.2123(5)	12.5300(9)
<b>b (Å)</b>	14.4373(19)	9.7663(3)	10.6664(7)
<b>c (Å)</b>	16.007(2)	11.3838(4)	15.6355(12)
<b>α (°)</b>	90.00	90	90
<b>β (°)</b>	90.00	97.896(3)	110.373(9)
<b>γ (°)</b>	90.00	90	90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	1378.8(3)	1675.23(10)	1959.0(3)
<b>Z</b>	4	4	4
<b>ρ<sub>calc</sub> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.313	1.622	1.536
<b>μ (mm<sup>-1</sup>)</b>	0.089	1.952	1.681
<b>F(000)</b>	568.0	832.0	928.0
<b>2θ (°)</b>	6.192 a 54.996	5.922 a 58.92	6.408 a 59.24
<b>Reflecciones Colectadas</b>	23972	36137	21458
<b>Reflecciones Independientes (Rint)</b>	3154 (0.0680)	4384 (0.0817)	4989 (0.0614)
<b>Datos/restricciones/parametros</b>	3154/3/193	4384/8/219	4989/6/247
<b>Confiabilidad del ajuste sobre F<sup>2</sup></b>	1.038	1.001	1.095
<b>Índice final de R [I&gt;=2σ (I)]</b>	R1 = 0.0542, wR2 = 0.1307	R1 = 0.0453, wR2 = 0.0787	R1 = 0.0570, wR2 = 0.1508
<b>Índices de R [all data]</b>	R1 = 0.0886, wR2 = 0.1497	R1 = 0.1057, wR2 = 0.0927	R1 = 0.0920, wR2 = 0.1790