

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERIAS

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

“ESTUDIO SINTÉTICO Y DE REACTIVIDAD DE NUEVOS DERIVADOS DEL 2-(AMINOMETIL)BENCIMIDAZOL Y SUS COMPLEJOS DE COORDINACIÓN DE Zn(II) Y Cu(II)”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS
P R E S E N T A

L. Q. MARTHA PATRICIA FALCÓN LEÓN

DIRECTORES

DRA. MARGARITA TLAHUEXTL ROMERO
DR. ANTONIO RAFAEL TAPIA BENAVIDES

PACHUCA DE SOTO, HGO.

2014

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

Esta Tesis fue soportada económicamente por:

- La beca crédito CONACyT [227964].
- Los proyectos: “Síntesis y estudio de la actividad citotóxica de arsoranos” fondo CONACyT [SEP-2012-169010], “Obtención de amino derivados y su aplicación en la síntesis de complejos metálicos de los grupos 8-12 con potencial actividad catalítica en transformaciones orgánicas selectas” CONACyT [SEP-2007-84453], y Red-PROMEP [2012].

Parte del trabajo de investigación generó dos artículos:

- Synthesis and Structure of Zn(II) and Cu(II) complexes derived from 2-(aminomethyl)benzimidazole and glycine. **Martha Falcón-León**, Hugo Tlahuextl*, Víctor Lechuga-Islas, Margarita Tlahuextl, Herbert Höfl, Antonio R. Tapia-Benavides*. *Journal of Coordination Chemistry* (aceptado abril 2014).
- The Effect of Zn Coordination on the Addition of 2-(aminomethyl)benzimidazole to Acrylonitrile. **Martha Falcón León**, Antonio R. Tapia-Benavides, Hugo Tlahuextl, Carlos Galán-Vidal, Oscar R. Suarez-Castillo, Margarita Tlahuextl* (enviado 2014).

El trabajo de investigación ha permitido participar en los siguientes congresos:

1. Estructura Supramolecular de Complejos de Zn(II) y Cu(II). **M. Falcón-León**, M. Tlahuextl, V. Lechuga, A. R. Tapia-Benavides*, F-J. Martínez-Martínez, H. Tlahuextl*, H. Hölpf. II Simposio Mexicano de Química Supramolecular del 25-27 de Agosto de 2014 en Morelos, México. *Presentación oral*.

2. Synthesis of Optically Active Copper Complexes Derivate From 2-(Aminomethyl)benzimidazole Amides. M. Tlahuextl, V. Lechuga-Islas, **Martha Falcón León**, Hugo Tlahuext, Carlos Galán, Antonio R. Tapia Benavides. 41st International conference on coordination chemistry (ICCC41) del 21 al 25 de Julio de 2014 en Singapur. *Presentación cartel*.
3. Theoretical Studies of Zn(II)-Mediated Aza-Addition of 2-(Aminomethyl)benzimidazole to Acrylonitrile. Antonio R. Tapia Benavides, **Martha Falcón León**, Hugo Tlahuext, Margarita Tlahuextl. 41st International conference on coordination chemistry (ICCC41) del 21 al 25 de Julio de 2014 en Singapur. *Presentación cartel*.
4. Espectroscopía infrarroja de los complejos de coordinación de Zn y Cu derivados del 2-AMBZ. Víctor Lechuga-Islas, Margarita Tlahuextl, **Martha Falcón-León**, Margarita Tlahuext, A. Rafael Tapia-Benavides*, 6^o Encuentro de Química Inorgánica del 25 al 28 de junio de 2013. Complejo Cultural Universitario, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. *Presentación cartel*. Pág. 347-350
5. Metallic Ion Influences in aza-additions of 2-(Aminomethyl)benzimidazole. **Martha Falcón-León**, Rafael Tapia-Benavides, Hugo Tlahuext, Carlos Galán-Vidal, Oscar Suárez, Margarita Tlahuextl*, 40th International conference on coordination chemistry (ICCC40) del 09 al 13th de Septiembre de 2012 en Valencia España. *Presentación cartel*, memoria Pág. C318. ISBN-13:978-84-695-3180-8. No. Reg.: 201239654.
6. Síntesis de 2-aminometilbencimidazoles y sus complejos de coordinación de Cu(II), Zn(II) y As (V). **Martha Falcón-León**, Margarita Tlahuextl, A. R. Tapia-Benavides, Cátedra Nacional de Química CUMex Dr. Mario Molina 2012. CEVIDE UAEH, 9 al 11 de mayo de 2012. *Presentación cartel*.

7. Síntesis de complejos de coordinación $(M''(L)(Cl)(L'))H_2O$ $CM=Zn, Cu$, $L=ZAMB$ y $L'=Glicina$. **Martha Falcón León**, Margarita Tlahuextl, Hugo Tlahuextl, Carlos Galán, Antonio R. Tapia-Benavides*. Recent Advances in Chemistry: 4th International Workshop Colima del 29 al 31 de agosto de 2011 en Colima, Colima. *Presentación Cartel*, memoria

8. Síntesis de 2-aminometilbencimidazoles. Antonio R. Tapia-Benavides*, **Martha Falcón-León**, Margarita Tlahuextl, Carlos Galán-Vidal, Hugo Tlahuextl, XXIX Congreso Latinoamericano de Química (CLAQ 2010), del 27 de septiembre al 01 de octubre de 2010 en Cartagena de Indias. *Presentación Cartel*, memoria Pág. SIQ 94.

A G R A D E C I M I E N T O S

A mi esposo Gilgamesh y a mi hijo J. Sebastián por el apoyo y porque me animan a seguir adelante, por su amor y comprensión

A la Dra. Ángela Margarita Tlahuextl Romero y al Dr. Antonio Rafael, por aceptarme en su grupo de investigación, por su ayuda, su apoyo, sus consejos durante la elaboración de este trabajo de investigación, así como la valiosa aportación en la escritura y corrección de tesis.

Al Dr. Francisco Javier Martínez Martínez (UAC) y al Dr. Carlos Andrés Galán Vidal (UAEH) por aceptar ser parte de mis sinodales y por enriquecer este trabajo de investigación con sus observaciones.

Al Dr. Hugo Tlahuext (UAEM) por las aportaciones hechas a los estudios cristalográficos.

A Víctor Lechuga Islas por su valiosa colaboración.

A la Dra. Yolanda Marmolejo encargada del equipo de IR, Raman y de análisis elemental por brindarme de su tiempo cuando necesite de un análisis.

A la Sra. Catalina encargada de la Biblioteca del AAQ (UAEH) por brindarme su apoyo y sus consejos.

A las M. Q. Mayra e Imelda y al L. Q. Germán por brindarme su amistad y apoyo durante estos años.

A mis compañeros Eli, Conchita, Male, Patricio, Javier por hacer más amena mi estancia en el laboratorio.

DEDICATORIAS

A mi esposo

Gilgamesh Luis Raya

A mi Hijo

J. Sebastián Luis Falcón

A mis padres

Porfirio Falcón Valdez

Paula León Hernández

A B S T R A C T

In this work, we show the synthesis and reactivity study of the compounds derived from 2-(aminomethyl)benzimidazole (2AMBZ). Formation of quaternary complex of Zn(II) and Cu(II) derived of 2AMBZ and glycine, were performed at controlled pH in a strict regulation of metal salts as well as the ligand concentrations (glycine 2AMBZ). Adducts (3,3'-[(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)imino]dipropanenitrile, 3-(2-[(2-cyanoethyl)amino]methyl)-1*H*-benzimidazol-1-yl)propanenitrile and 3-[(1*H*-benzimidazol-2-ylmethyl)amino]propanenitrile, were obtained from the conjugate addition of 2AMBZ to acrylonitrile. Condensation reactions of 2AMBZ and α -amino acid yielded in *N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methyl)-2-aminopropanamide, *N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methyl)-2-amino-3-methylbutanamide, *N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methyl)-2-amino-3-methylpentanamide and *N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)methyl)-2-amino-3-phenylpropanamide amines. The study of reactivity of the amides was carried out with Zn(II) and Cu(II) salts.

LISTA DE ABREVIATURAS

Kcal	Kilocalorías
R_d^a(n)	Patrón del enlace de hidrógeno
R	Ring: anillo (del inglés)
d	Número de donadores de hidrógeno
a	Número de aceptores de hidrógeno
n	Número de átomos involucrados en el patrón de enlace de hidrógeno
δ	Desplazamiento químico
Δδ	Variación del desplazamiento químico
ppm	Partes por millón
pf	Punto de fusión
v_s	Vibración de tensión simétrica
v_{as}	Vibración de tensión asimétrica
ω	Vibración de balanceo
m/z	Relación masa/carga
FAB	Técnica de Bombardeo con átomos rápidos
RMN de ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de ¹³ C
RMN de ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H
D₂O	Óxido de Deuterio
DMSO-d₆	Dimetil Sulfóxido Deuterado
MeOD	Metanol Deuterado
HSQC	Del inglés: Heteronuclear Single Quantum Coherence
TGA	Análisis Termogravimétrico
Å	Ángstrom (10 ⁻⁸ cm)
Anal. Calcd.	Análisis elemental calculado
Z	zusammen: del mismo lado (Del alemán)
E	eingegen: lado opuesto (Del alemán)
°	Grados centígrados

CONTENIDO

Introducción	i
---------------------	----------

CAPÍTULO I

Síntesis y Análisis Estructural de los Complejos Cuaternarios Derivados de 2AMBZ, Glicina, Cu(II) ó Zn(II)

1.1 INTRODUCCIÓN	2
1.2 ANTECEDENTES	4
1.3 OBJETIVOS	23
1.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
1.4.1 Síntesis del complejo [Zn(2AMBZ)(H ₂ O o Cl)(Glicina)]	25
1.4.2 Síntesis del complejo [Cu(2AMBZ)(H ₂ O o Cl)(Glicina)]	29
1.5 ANALISIS ESTRUCTURAL	34
1.5.1 Estudio de Difracción de Rayos- X de las estructuras helicoidales para [Zn(2AMBZ)(H ₂ O o Cl)(Glicina)] y pseudotubulares para [Cu(2AMBZ)(H ₂ O o Cl)(Glicina)]	34
1.5.2 Análisis de la pérdida de moléculas de agua por TGA	44
1.5.3 Espectroscopía de Infrarrojo para los compuestos [Zn(2AMBZ)(H ₂ O o Cl)(Glicina)] y [Cu(2AMBZ)(H ₂ O o Cl)(Glicina)]	46
1.5.4 Estudios de RMN de ¹ H y ¹³ C para el compuesto [Zn(2AMBZ)(H ₂ O o Cl)(Glicina)]	50
1.6 CONCLUSIONES	53
1.7 PARTE EXPERIMENTAL	55
1.8 REFERENCIAS	58

CAPÍTULO II

Efecto de iones metálicos [Li⁺, Na⁺, K⁺] y Zn (II) en la adición aza-Michael del 2-(aminometil)benzimidazol hacia acrilonitrilo

2.1 INTRODUCCIÓN	64
2.2 ANTECEDENTES	66

2.3 OBJETIVOS	84
2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	87
2.4.1 Influencia de los iones alcalinos (Li⁺, Na⁺ y K⁺) en la adición aza-Michael del 2-(aminometil)bencimidazol	87
2.4.1.1 Influencia de los iones Na⁺	87
2.4.1.2 Influencia de los iones Li⁺, K⁺ y de NH₄OH	93
2.4.2 Influencia del ion Zn(II) en la adición aza-Michael del 2-(aminometil)bencimidazol	110
2.5 ANALISIS ESTRUCTURAL	131
2.5.1 RMN de ¹H y ¹³C de los aductos 1-3	131
2.5.2 Estudio cristalográfico de los aductos 2-5	138
2.5.2.1 Estructura cristalina del compuesto 2	141
2.5.2.2 Estructura cristalina del compuesto 3	142
2.5.2.3 Estructura cristalina del compuesto 4	142
2.5.2.4 Estructura cristalina del compuesto 5	144
2.6 CONCLUSIONES	146
2.7 PARTE EXPERIMENTAL	149
2.8 REFERENCIAS	152

CAPÍTULO III

Síntesis de las amidas derivadas del 2-(aminometil)bencimidazol y α -aminoácidos y estudio de su reactividad hacia compuestos de Cu(II) y Zn(II)

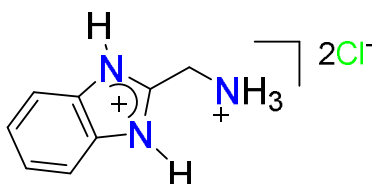
3.1 INTRODUCCIÓN	157
3.2 ANTECEDENTES	160
3.3 OBJETIVOS	177
3.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	178
3.4.1. Síntesis de las amidas 1-5	178
3.4.1.1 Elucidación estructural de las amidas 1-5	178
3.4.1.1.1 RMN de ¹H y ¹³C de las amidas 1-5	178
3.4.1.1.2 Espectroscopia en el IR de las amidas 1-5	181
3.4.1.1.3 Difracción de rayos-X del compuesto 2	183

3.4.2 Estudio de la reactividad de las amidas 1-5 hacia iones metálicos Cu(II) y Zn(II)	186
3.4.2.1 Síntesis de los compuestos de coordinación de Cu(II) derivados de las amidas 1-5	186
3.4.2.2 Síntesis de los compuestos de coordinación de Zn(II) derivados de las amidas 1-5	191
3.4.2.3 Caracterización estructural de los compuestos de coordinación 6-15	195
3.4.2.3.1 Difracción de rayos-X de los compuestos 6 y 8	195
3.4.2.3.1.1 Estructura cristalina del compuesto [Cu(C ₁₀ H ₁₁ N ₄ O ₁)Cl]·H ₂ O	196
3.4.2.3.1.2 Estructura cristalina del compuesto [Cu(C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₁)Cl]·CH ₃ OH	199
3.4.2.3.2 Difracción de rayos-X de los compuestos 9-11	201
3.4.2.3.3 Espectroscopia en el IR de los compuestos 6-11 y 15	207
3.4.2.3.4 Estudio de RMN de ¹ H y ¹³ C de los compuestos 9-11-13	209
3.4.3 Conclusiones	211
3.5 PARTE EXPERIMENTAL	213
3.6 REFERENCIAS	218
ANEXOS	221

INTRODUCCIÓN

El 2AMBZ y sus derivados son de importancia considerable debido a que presentan un amplio espectro de propiedades biológicas relevantes ya que en los centros activos de algunas metaloproteínas involucran a estos heterociclos. Así mismo, estos compuestos presentan dos centros reactivos (un grupo amino y un nitrógeno imidazólico) que les permite formar compuestos de coordinación con ácidos de Lewis. Adicionalmente, la presencia de nitrógenos (amínico e imidazólico) le confieren al 2AMBZ características nucleófilicas para llevar a cabo reacciones de adición conjugada.¹ Además, el grupo amino del 2AMBZ puede llevar a cabo reacciones de condensación con α -aminoácidos para la formación de amidas.

La presente tesis reporta la síntesis de compuestos nuevos derivados del diclorhidrato del 2-(aminometil)bencimidazol (2AMBZ).

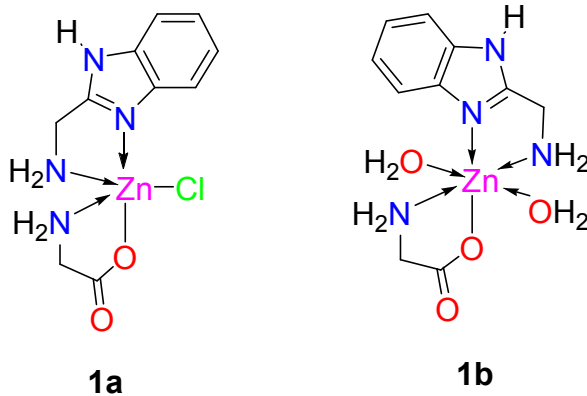


El trabajo de investigación está dividido en tres capítulos y la numeración en cada capítulo de los compuestos es independiente:

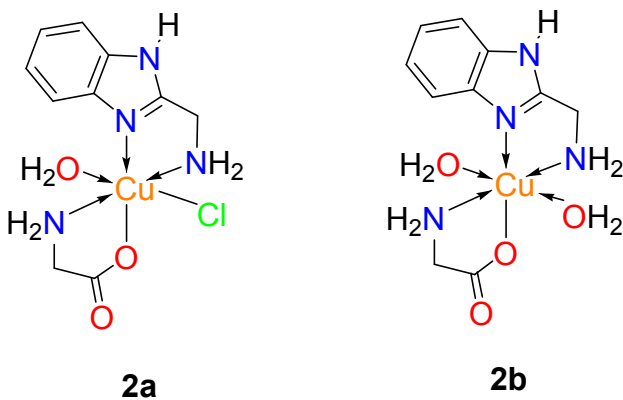
En el **Capítulo 1** se describe en la síntesis sistemática de complejos cuaternarios de zinc **1** y cobre **2** derivados del 2AMBZ y glicina. El estudio de los complejos metálicos se realizó por difracción de rayos-X, espectroscopia en el Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , estudio termogravimétrico TGA y análisis elemental. La difracción de rayos-X mostró la auto-organización molecular mediante interacciones intermoleculares no covalentes conduciendo a la

¹ (a) Lakhdar, S.; Baiya, M.; Mayr, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4504-4506. (b) Brotzel, F.; Chu, Y. C.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3679-3688.

formación de estructuras supramoleculares en forma de hélices para **1** y pseudotubular para **2**.



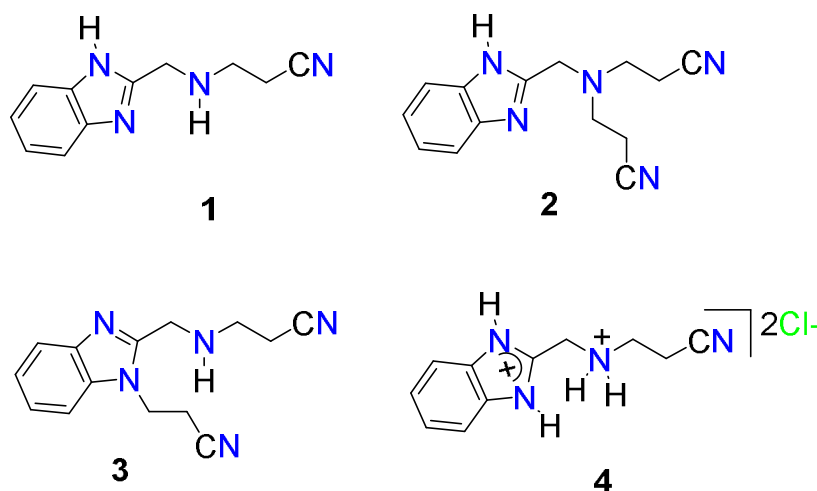
1



2

En el **Capítulo II** se describe el estudio de la adición 1,4 (adiciones aza-Michael) del 2AMBZ en el acrilonitrilo que permitió aislar a los ligantes **1-4** y al complejo **5**. Una serie de reacciones a diferentes pH's fueron hechas entre el 2AMBZ y el acrilonitrilo en medio acuoso. El pH se fijó con los hidróxidos de litio, sodio, potasio y con el hidróxido de amonio. De esta manera fue posible estudiar la

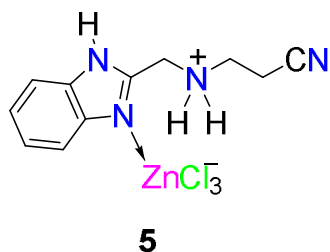
influencia de los iones metálicos (Li^+ , Na^+ , K^+) en las adiciones aza-Michael. Para completar dicho estudio se hicieron las reacciones del 2AMBZ y acrilonitrilo utilizando como disolvente la combinación de $\text{DMSO}:\text{H}_2\text{O}$ y sólo en DMSO . La caracterización estructural de los aductos **1-4** se obtuvo de las técnicas de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , análisis elemental, difracción de rayos-X y espectrometría de masas.



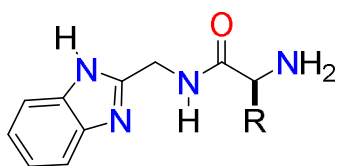
Es conocido que el $\text{Zn}(\text{II})$ es importante debido a que más de 300 enzimas están constituidas por este ion metálico.² Las propiedades duro-blando del $\text{Zn}(\text{II})$ le permite formar complejos con el 2AMBZ a diferentes $\text{pH}'\text{s}$.³ Por lo tanto, se estudió en las adiciones aza-Michael la influencia de la geometría del $\text{Zn}(\text{II})$ y el efecto del ligante (Cl , H_2O) enlazado al centro metálico. Los complejos de $\text{Zn}(\text{II})$ derivados del 2AMBZ utilizados para las adiciones 1,4 fueron tetra, penta y hexacoordinado. Los resultados con llevaron a aislar y explicar la formación del complejo **5**.

² Vahrenkamp, H. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 589-596.

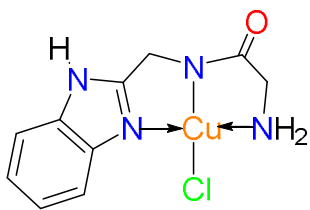
³ Tapia-Benavides, A. R.; Tlahuextl, M.; Tlahuext, H.; Galán-Vidal, C. *ARKIVOC*, **2008**, 5, 172-186.



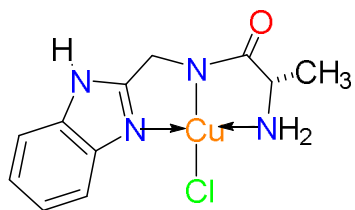
En el **Capítulo III** se describe la preparación de amidas **1-5** derivadas del 2AMBZ y α -aminoácidos. De la misma manera, se realizaron las reacciones de las amidas **1-5** con los reactivos de zinc, y cobre para obtener los complejos **6-8**. La caracterización fue realizada mediante la Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , análisis elemental, espectroscopia en el Infrarrojo y difracción de rayos-X. Así mismo, se reporta el estudio de la reactividad de las amidas **1-5** obtenidas hacia sales metálicas de cobre y zinc. La obtención de los complejos cuadrados planos de cobre **6-8** y los compuestos **9-11** fue importante porque muestra que el comportamiento coordinante de las amidas es diferente hacia estos iones metálicos Cu(II) y Zn(II).



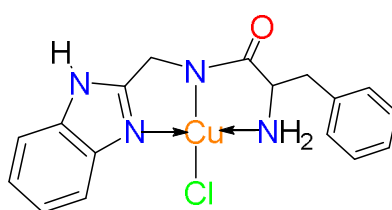
- 1** R = H
- 2** R = CH₃
- 3** R = CH(CH₃)₂
- 4** R = CH₂CH(CH₃)₂
- 5** R = CH₂C₆H₅



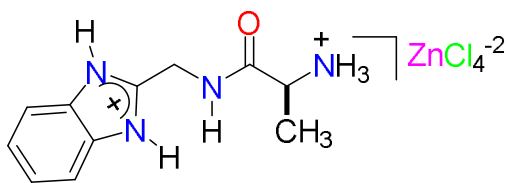
6



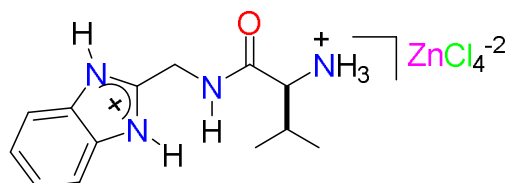
7



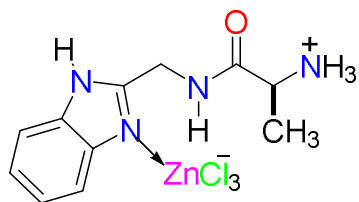
8



9



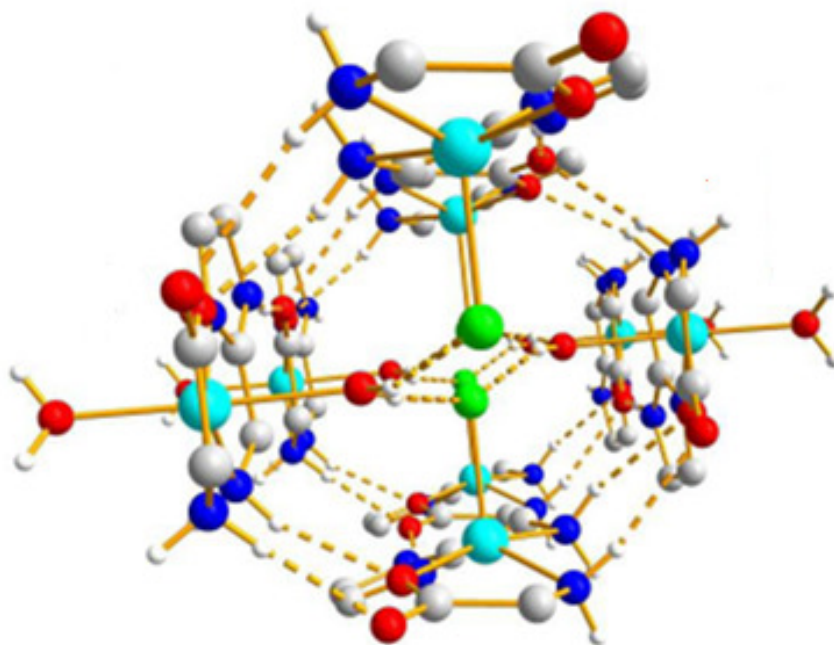
10



11

CAPÍTULO I

Síntesis y Análisis Estructural de los Complejos Cuaternarios derivados del 2-(aminometil)bencimidazol, Glicina, Cu(II) ó Zn(II)*



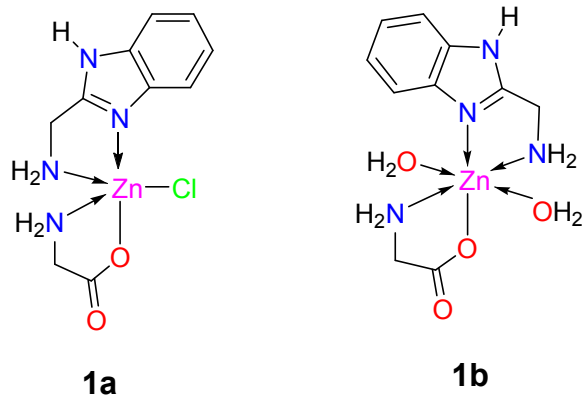
* *Journal of Coordination Chemistry* (aceptado abril 2014).

1.1 INTRODUCCIÓN

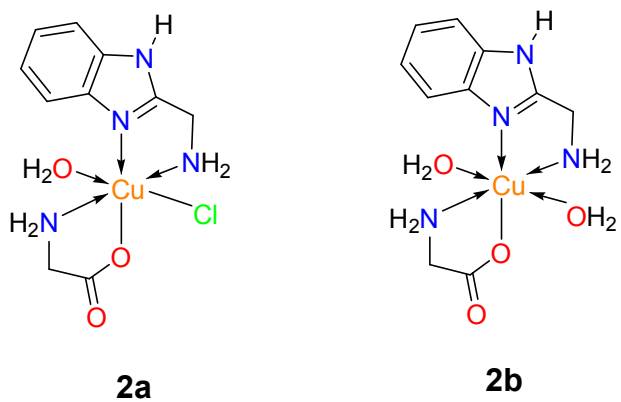
Las interacciones metal-ácidos nucleicos y metal-proteína son biológicamente relevantes. Se sabe que la actividad catalítica y el comportamiento químico de diversas enzimas dependen del ion metálico al que se encuentre unida la proteína.¹

Se ha propuesto que los complejos ternarios y cuaternarios de Zn(II) y Cu(II) que involucran a ligantes primarios (aminas aromáticas) y ligantes secundarios (aminoácidos, unidades de ADN y péptidos) pueden ser utilizados como modelos para entender las interacciones que ocurren en los sistemas biológicos. Estas interacciones pueden ser: substrato-metal, ion-enzima e interacciones bioquímicas entre los iones metálicos.² Adicionalmente, está reportado en la literatura que los complejos ternarios de Zn(II) y Cu(II) son termodinámicamente estables; sin embargo, el estudio de estos complejos ha sido limitado.^{3,4}

En este capítulo se presenta la síntesis de complejos cuaternarios de Zn(II) **1** y Cu(II) **2** derivados del 2-(aminometil)bencimidazol (2AMBZ) y la glicina (Figura 1). El estudio de estas reacciones mostró que la formación y estabilidad de los complejos **1** y **2** es dependiente de la concentración de los iones cloruros, interacciones no covalentes entre los ligantes (2AMBZ y glicina) y del pH.



1



2

Figura 1. Complejos cuaternarios de Zn(II) **1** y Cu(II) **2**.

1.2 ANTECEDENTES

El imidazol y el bencimidazol son compuestos que están involucrados en una gran variedad de procesos biológicos,⁵ además de formar parte de la histidina,⁶ purina,⁷ vitamina B12⁸ y coenzima B12.⁹ El interés en compuestos bencimidazólicos se debe a su actividad biológica, porque están presentes en fármacos como el omeprazol,¹⁰ mebendazol¹¹ y albendazol.¹² Las propiedades farmacológicas de estos heterociclos son dependientes de la naturaleza de los sustituyentes y de las posiciones que ocupan en el anillo aromático.¹³ Por ejemplo, los compuestos con sustituyentes en las posiciones 1 y 2 son generalmente empleados como antihistamínicos,¹⁴ (el “astemizol” y “el KB-2413”) (Figura 2).

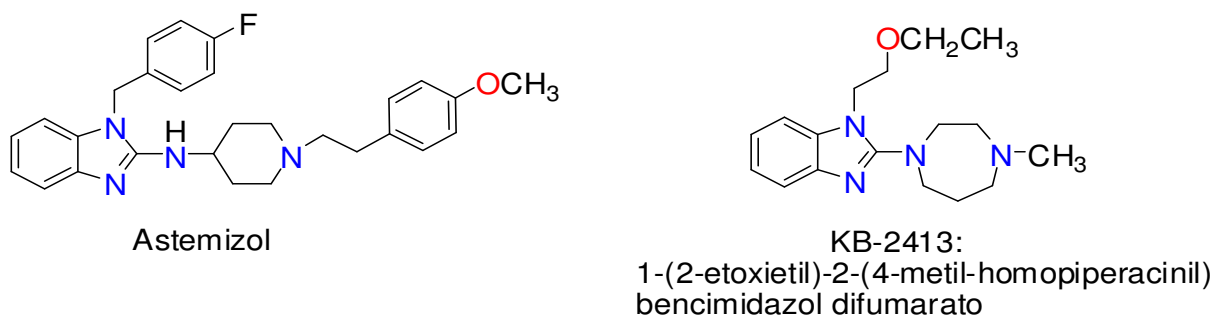


Figura 2. Bencimidazoles sustituidos en las posiciones 1 y 2.

Dentro de los bencimidazoles el 2-(aminometil)bencimidazol (2AMBZ) **1** ha despertado gran interés, debido a su extenso uso en la síntesis de agentes antimicrobianos,¹⁵ antiparasitarios¹⁶ y antihongos,¹⁷ entre otros. Así mismo, los derivados del 2AMBZ son empleados en el tratamiento de enfermedades degenerativas como el cáncer,¹⁸ osteoporosis,¹⁹ retinopatía diabética,²⁰ artritis,²¹ etc. Además, la aplicación de este compuesto también abarca el campo de la agricultura como herbicidas²² y fungicidas.²³

Por otra parte, el interés por estudiar al 2AMBZ se basa en el uso de este compuesto como modelo molecular para entender procesos biológicos. Así, Sierra *et al.*²⁴ determinaron los valores de pKa del 2AMBZ **3** y encontraron que el primer $pK_{a1} = 3.1$ corresponde a la desprotonación del anillo imidazólico, generando el monocación **8**. La segunda desprotonación con un $pK_a = 7.6$ toma lugar en el grupo amonio generando la especie neutra **9** que al sufrir la pérdida del segundo protón imidazólico ($pK_a = 12.5$) conduce al anión **10** (Figura 3).²⁴

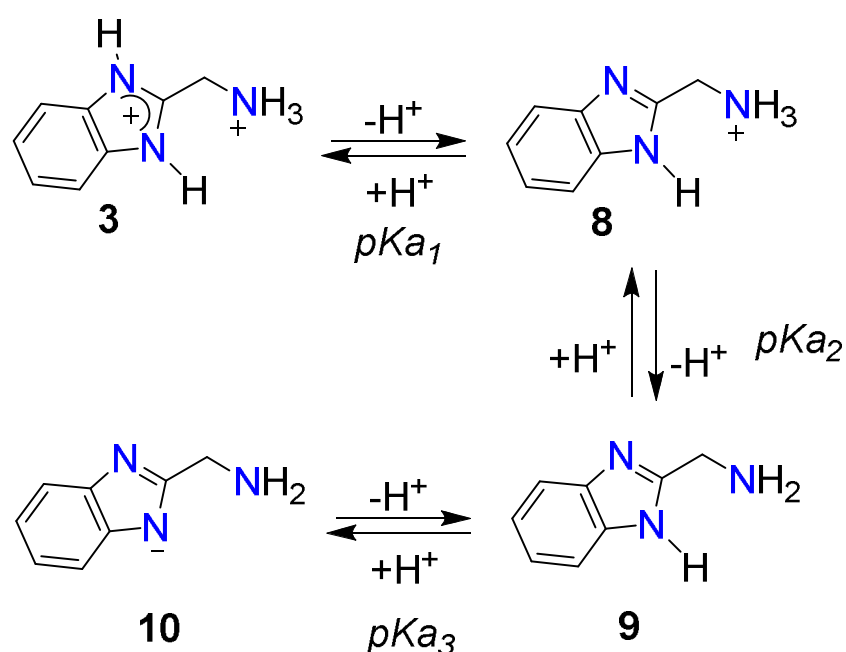


Figura 3. Constantes de acidez del 2AMBZ.²⁴

Aunque, las constantes de acidez ponen de manifiesto el comportamiento ácido-base del 2AMBZ, son los fenómenos tautoméricos (Figura 4) los que dan lugar al intercambio de un átomo de hidrógeno entre los átomos de nitrógeno imidazólicos.²⁵

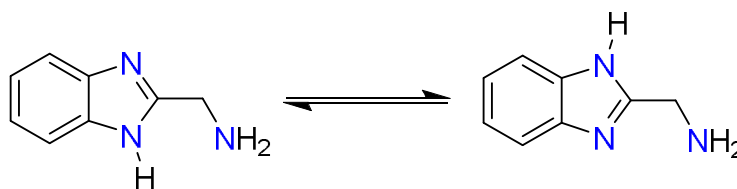


Figura 4. Tautomerismo en el 2AMBZ.

Por lo tanto, el comportamiento del 2AMBZ como ligante polidentado depende del pH para coordinarse a los iones metálicos. Así, los complejos de coordinación derivados del 2AMBZ de bajo peso molecular pueden ser usados como modelos para entender el comportamiento en los sitios activos de metaloenzimas.

1.2.1 Complejos del 2AMBZ con metales de transición

En la literatura se han reportado complejos donde 2AMBZ se encuentra coordinado a metales de transición: vanadio (V), cobalto (II), cobalto (III), níquel (II), cobre (II), zinc (II), paladio (II), cadmio (II) y mercurio (II).⁵ La obtención de estos compuestos es relevante porque pueden ser utilizados como modelos para explicar las interacciones substrato-metal, ion-enzima e interacciones bioquímicas entre iones metálicos que ocurren en los sistemas biológicos.

1.2.1.1 Complejos del 2AMBZ con Vanadio (V)

Los complejos de vanadio que contienen imidazol o derivados de imidazol son considerados modelos estructurales de las enzimas dependientes de vanadio como la vanadio nitrogenasa²⁶ y vanadio haloperoxidasa (VHPO).²⁷ En el sitio activo de estas enzimas el residuo imidazólico de histidina se encuentra enlazado covalentemente al vanadio y la geometría entorno a este ion metálico es de bipirámide trigonal (Figura 5). Estas enzimas catalizan la oxidación de sulfuros a sulfóxidos y haluros a ácidos hipohalurosos, mediante reacciones redox promovidas por el vanadio.

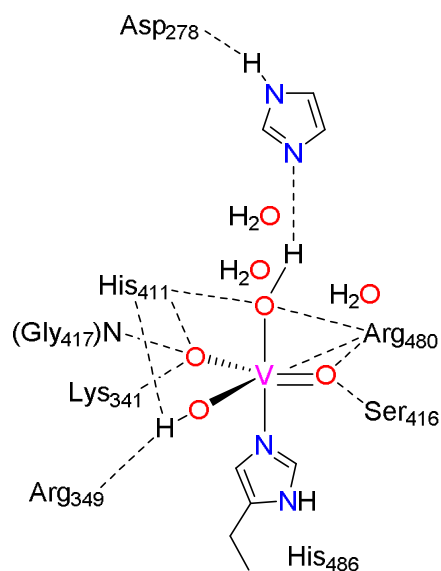


Figura 5. Sitio activo de la enzima vanadio haloperoxidasa VHPO.²⁷

Maurya *et al.*²⁸ reportaron que los complejos oxoperovanadio **11** y **12** derivados del 2AMBZ son considerados modelos moleculares de la enzima VHPO (Figura 6). En estos complejos la coordinación del nitrógeno imidazólico y el fenolato en posición axial favorecen la geometría de bipirámide trigonal entorno al vanadio.

En la estructura cristalina de **12**, el arreglo de los ligandos en posiciones axiales da lugar a la formación de cadenas unidimensionales mediante puentes de hidrógeno entre el doble enlace del grupo oxo y el imidazol. Estos arreglos cristalinos son comparables con el comportamiento del sitio activo de la enzima vanadio haloperoxidasa VHPO.²⁸

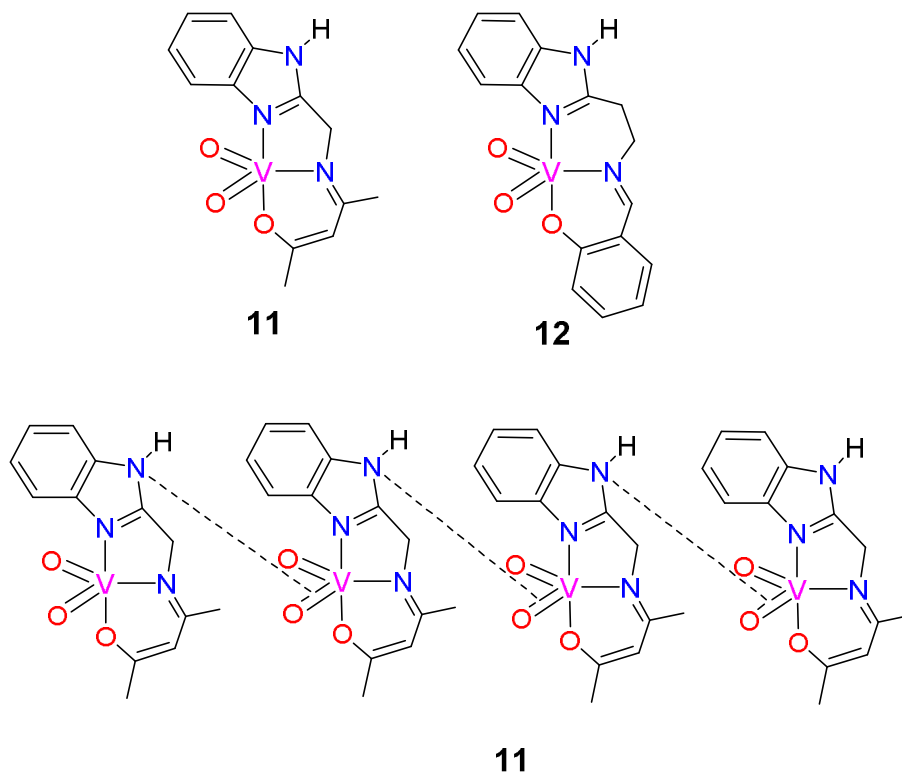


Figura 6. Complejos oxoperoxovanadio (V) derivados del 2AMBZ **11** y **12**.²⁸

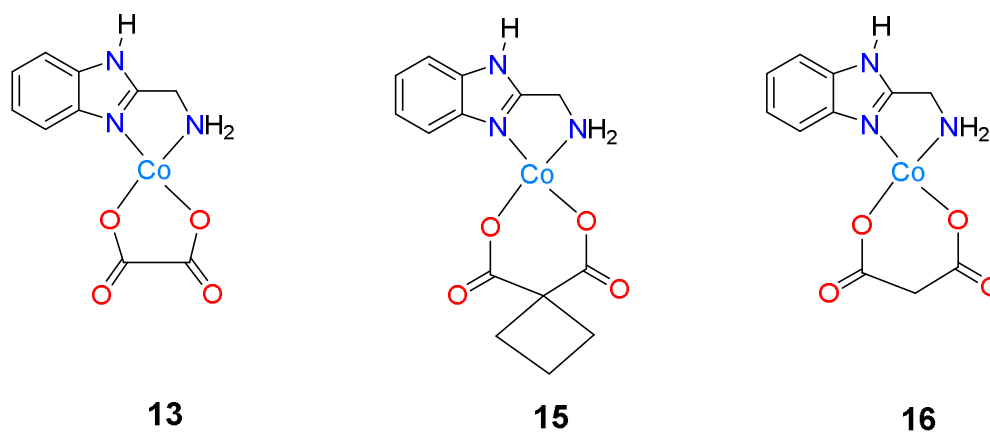
1.2.1.2 Complejos del 2AMBZ con Co (II) y Co(III)

Ahmed *et al.*²⁹ reportaron el estudio en solución de las constantes de formación para compuestos ternarios de Co(II) derivados del 2AMBZ y ácidos dicarboxílicos (Tabla1). Estos autores determinaron que la constante más grande corresponde al complejo con ácido ftálico y lo atribuyen a la estabilidad del complejo por interacciones intermoleculares del tipo π entre los anillos aromáticos del 2AMBZ y del ácido ftálico. Las constantes de formación de los ácidos ciclobutanodicarboxílico, oxálico y malónico indican que estos compuestos pueden dar lugar a la formación de anillos quelatos de cinco y seis miembros porque energéticamente son más favorecidos que los anillos de siete miembros (como es el caso del ácido succínico).²⁹

Tabla 1. Constantes de formación de complejos binarios y ternarios de Co(II).²⁹

Sistema (L)	Estequiometría	
	2-AMBZ: Co: Ácido	Log ₁₀ β
2-AMBZ	1: 1: 0	4.58(0.07)
Ácido oxálico 13	1: 1: 1	8.19(0.08)
Ácido ftálico 14	1: 1: 1	8.54(0.04)
CBDCA 15	1: 1: 1	8.48(0.07)
Ácido malónico 16	1: 1: 1	8.08(0.04)
Ácido succínico 17	1: 1: 1	7.28(0.04)
Ácido adípico 18	1: 1: 1	7.08(0.05)

Estos complejos ternarios de Co(II) presentan actividad biológica contra bacterias *gram-negativas* (*Pseudomonas fluorescens*). La actividad antibacteriana de los complejos de Co (II) tiene el siguiente orden: [Co(2AMBZ)(CBDCA)] **15** > [Co(2AMBZ)(ác.Oxálico)] **13** > [Co(2AMBZ)(ác. Malónico)] **16** (Figura 7).

**Figura 7.** Complejos ternarios de Co(II) con actividad antibacteriana.

Los complejos de Co(III) generalmente dan lugar a geometrías octaédricas por la coordinación de ligantes quelatantes como el 2AMBZ.³⁰ Estos complejos de Co(III) son considerados modelos de citotoxinas selectivas (pro-fármaco bio reducible) en hipoxia, así como modelos de metalo-intercaladores debido a que se pueden intercalar en la fila de las bases presentes en el ADN mediante interacciones no covalentes (interacciones electrostáticas e hidrofóbicas).³¹ Segura *et al.*³² reportaron que el racemato octaédrico de cobalto *fac*-[Co(2AMBZ)₃]Cl₃·3H₂O **17** presenta un empaquetamiento cristalino favorecido por interacciones intermoleculares C-H···π entre los anillos aromáticos (Figura 8). Además, las moléculas de agua de solvatación y los iones cloruro participan en enlaces de hidrógeno con los grupos N-H de los ligantes formando redes cristalinas. Asimismo, estos autores determinaron que la forma de las caras, la simetría y las funcionalidades de los anillos pueden explicar porque estos complejos promueven la inhibición de la condensación del ADN, ofreciendo así aplicaciones potenciales en la quimioterapia contra el cáncer y el control cuidadoso de la reacción de condensación de ADN en terapia génica.³²

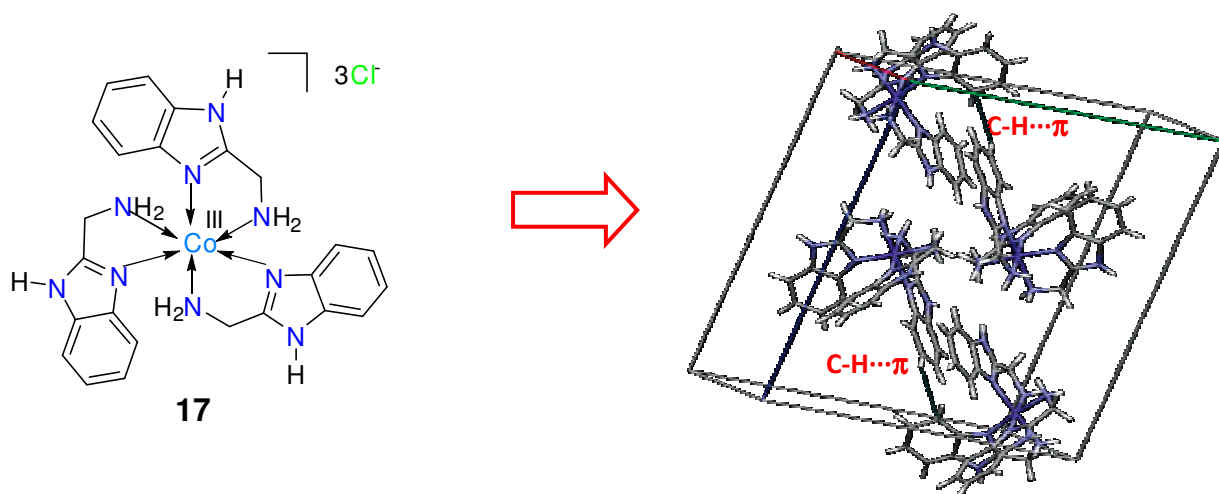


Figura 8. Estructura y celda unitaria del complejo *fac*-[Co(2AMBZ)₃]Cl₃·3H₂O **17**.³²

1.2.1.3 Complejos del 2AMBZ con Cu (II).

El cobre es el tercer metal más abundante en los sistemas biológicos después del hierro y el zinc.³³ El ion metálico Cu(II) participa en procesos biológicos importantes como la fotosíntesis, donde el cobre se encuentra coordinado a diferentes ligantes como: cisteína, histidina y metionina.³⁴

Contribuye a la formación de glóbulos rojos,³⁵ al mantenimiento de vasos sanguíneos³⁶ y del sistema inmunológico.³⁷ Hay numerosas proteínas de cobre en todo el mundo vivo, y las más representativas son las hemocianinas o proteínas azules (en estas proteínas el cobre está coordinado a histidina, lisina, serina, tirosina, glutamina, asparagina, treonina, cistina, metionina).³⁸ Estas biomoléculas son transportadores de oxígeno en invertebrados: cangrejos, langostas, pulpos, escorpiones y caracoles de ahí se debe el color azul brillante de su sangre.³³ Adicionalmente, los complejos de cobre (II) derivados de aminas cíclicas exhiben numerosas actividades biológicas como: antitumoral,³⁹ anticandida,⁴⁰ antimicobacterial,⁴¹ antimicrobial.⁴²

Recientemente Jian *et al.*⁴³ sintetizaron y determinaron la estructura molecular del complejo de Cu(II) derivado del 2AMBZ (bis(2-amino-metil-1H-bencimidazo $k^2N^2N^3$)ditiocianatocobre(II) [Cu(NCS)₂(C₈H₉N₃))] **18**. La estructura mostró que el átomo de Cu(II) se encuentra pentacoordinado y presenta una geometría de pirámide cuadrada distorsionada. Los iones tiocianato actúan como puente entre los átomos de cobre (Figura 9) dando lugar a cadenas las cuales son interconectadas por interacciones de puente de hidrogeno (S•••H-N).

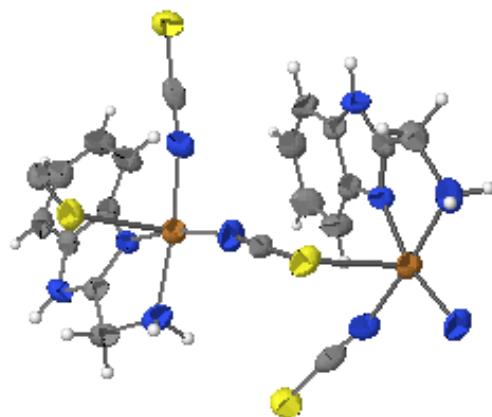


Figura 9. Estructura molecular de bis(2-amino-metil-1H-benzimidazol- $k^2N^2N^3$)ditiocianatocobro(II)[Cu(NCS) $_2$ (C $_8$ H $_9$ N $_3$)] **18**.⁴³

Tlahuextl *et al.*⁴⁴ reportaron la estructura cristalina del complejo diclorhidrato trans-Bis[2-(aminometil)-1H-benzimidazol- k^2, N^2, N^3]acuacobro(II) **19** (Figura 10). En este compuesto las moléculas de agua de solvatación estabilizan el empaquetamiento de la red cristalina mediante interacciones de puente de hidrógeno con los átomos de nitrógeno imidazólicos y estas interacciones N-H...O forman motivos pseudocíclicos $R_4^2(8)$.

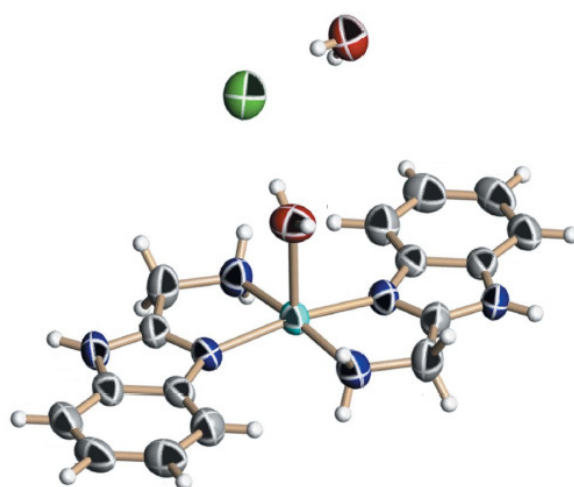


Figura 10. Estructura molecular del complejo diclorhidrato trans-Bis[2-(aminometil)-1H-benzimidazol- k^2, N^2, N^3]acuacobro (II) **19**.⁴⁴

1.2.1.4 Complejos del 2AMBZ con Zn (II).

Hasta el momento se conocen más de trescientas enzimas en donde el átomo de Zn tiene una función importante.⁴⁵ La naturaleza intermedia duro-blanda del zinc le permite a este metal enlazarse y actuar químicamente de forma eficiente en los entornos biológicos.⁴⁶

En enzimas específicas como las zinc-metaloenzimas, el Zn(II) se encuentra coordinado principalmente a los residuos de histidina, cisteína, ácido aspártico y agua.⁴⁷ Así mismo, se ha encontrado que la actividad biológica de estas enzimas tiene una gran dependencia del pH.⁴⁸ Normalmente la geometría que adopta el ion metálico Zn(II) es tetraédrica en el sitio activo de la enzima, debido a que los residuos de histidina tienen átomos de nitrógeno susceptibles de ser protonados. Sin embargo, la geometría del centro reactivo en las zinc-metaloenzimas se modifica a distintos valores de pH.⁴⁹

Tapia *et al.*⁵⁰ reportaron el comportamiento coordinante del 2AMBZ y la geometría adquirida del átomo de Zn(II) en función del pH (Figura 11). A valores de pH muy ácidos todos los centros coordinantes del 2AMBZ están bloqueados y los átomos de nitrógeno no pueden coordinar a los iones Zn(II) **20**. Cuando el pH aumenta, el nitrógeno imidazólico es liberado y se enlaza al ión metálico. Por esta razón, a valores de pH = 2.4-5.6 se obtienen compuestos de coordinación en donde el 2AMBZ actúa como un ligante mono-dentado **21**. Finalmente, a pH de 4.5-6.4 el bencimidazol tiene un comportamiento de ligante bidentado y da lugar a complejos quelato de Zn(II), en los cuales el Zn adquiere geometrías de bipirámide trigonal o tetraédricas distorsionadas, pirámide de base cuadrada o hexacoordinada.^{49, 51}

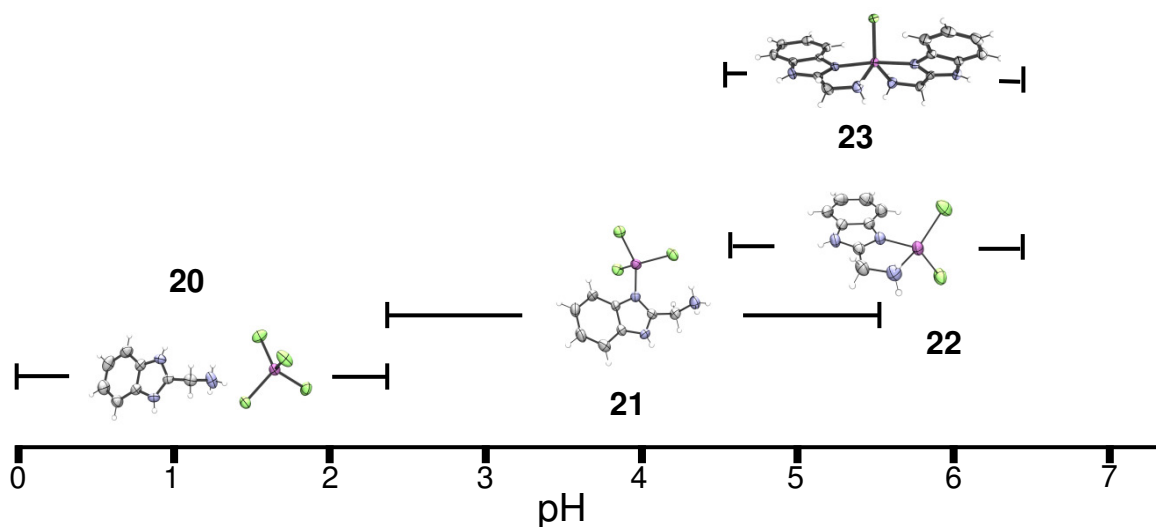


Figura 11. Comportamiento coordinante del 2-(aminometil)bencimidazol (2AMBZ) hacia el Zn(II) en función del pH.

Además, los estudios cristalográficos de estos complejos **20-23** mostraron interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno fuertes dando lugar a redes de pseudo-macrociclos [$R_4^4(18)$, $R_2^2(9)$, $R_2^4(8)$ para **20**; $R_2^2(9)$, $R_2^2(6)$, $R_2^2(14)$, $R_{10}^3(70)$ para **21**; $R_4^2(14)$, $R_4^4(18)$ para **22**; $R_2^1(6)$, $R_5^4(18)$, $R_4^4(16)$ para **23**].⁴⁹ La presencia de iones cloruro en las estructuras cristalinas es importante para maximizar las interacciones por puente de hidrógeno lo que permite la estabilización de la estructura cristalina.

Se ha puesto atención a la síntesis de complejos de Zn y Cu con α -amino ácido debido que estos ligantes orgánicos forman parte de las proteínas. La glicina es el más pequeño y simple de los aminoácidos encontrados en dichas macromoléculas y ha sido ampliamente usada para formar complejos metálicos de transición.⁵²

1.2.2 Complejos de glicina con metales de transición

Los derivados de la glicina han sido utilizados como modelos en estudios teóricos y experimentales para la elucidación de interacciones que ocurren entre cationes metálicos de los sistemas biológicos.⁵³ Se han reportado complejos de glicina con metales de transición: Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Zr, Mo, Pd y Cd.

Jayavel *et al*⁵⁴ reportaron que el compuesto $[\text{Zn}(\text{SO}_4)(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)(\text{H}_2\text{O})_3]$ **24** (Figura 12) derivado de glicina es de importancia por sus excelentes propiedades térmicas y ópticas. Este compuesto tiene una potencial aplicación en el campo de las telecomunicaciones porque exhibe propiedades ópticas no lineales (NLO).

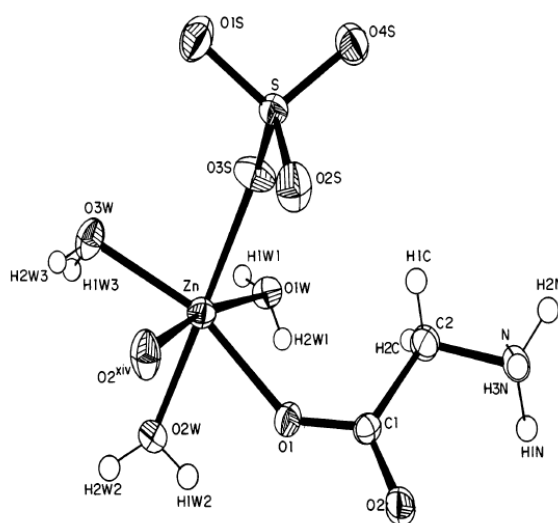


Figura 12. Estructura molecular del complejo $[\text{Zn}(\text{SO}_4)(\text{C}_2\text{H}_5\text{NO}_2)(\text{H}_2\text{O})_3]$ **24**.⁵³

Del mismo modo, existen compuestos de cobre derivados de glicina que son de gran importancia biológica, porque pueden ser utilizados en el campo de la agricultura. El complejo **25** (Figura 13) es considerado un potente inhibidor del crecimiento del hongo *Phytophthora Capsici*, el cual causa grandes pérdidas económicas en la India, porque acelera la muerte de la planta de pimienta negra.⁵³ Estructuralmente el compuesto **25** presenta arreglos cristalinos interesantes, el

empaquetamiento de **25** da lugar a la formación de una α -hélice mediante interacciones intermoleculares $O\cdots Cu$.⁵⁵

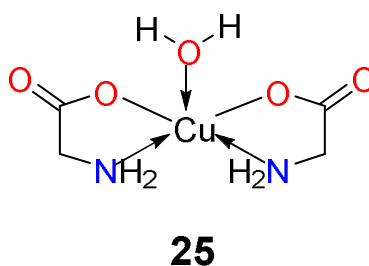


Figura 13. Complejo de cobre (II) **25**.⁵⁵

Dada la importancia del 2AMBZ, la glicina y los complejos metálicos respectivos, otros autores han encontrado interesante sintetizar y estudiar complejos ternarios y cuaternarios en los cuales, el 2AMBZ y la glicina se enlazan al mismo centro metálico. Debido a que, estos compuestos pueden ser utilizados como modelos para entender el comportamiento de los iones metálicos en los biositios de enzimas.⁵⁶

1.2.3. Complejos mixtos de metales de transición, 2AMBZ y aminoácidos

1.2.3.1 Complejos ternarios de Pd(II), 2AMBZ y aminoácidos.

Los complejos de paladio con heterociclos aromáticos donadores sigma como el 2AMBZ dan lugar a compuestos de interés farmacológico relevante. Estos complejos son análogos al *cis*-platino el cual es un agente efectivo contra el cáncer testicular, de ovario, de pulmón y gastrointestinal.⁵⁷

Los complejos amino de Pd(II) y Pt(II) presentan parámetros termodinámicos similares en la geometría de coordinación y el proceso de formación de los complejos. Estos parámetros son importantes, porque de ello depende el modo de acción y metabolismo de un fármaco el cual atraviesa la membrana e incide en la célula. Ahmed *et al.*⁵⁸ determinaron que las constantes de formación de los complejos ternarios de Pd(II) derivados del 2AMBZ y aminoácidos (glicina, alanina,

cisteína, serina y metionina) es más grande que las correspondientes constantes para complejos donde el imidazol se coordina de forma monodentada (Figura 14).

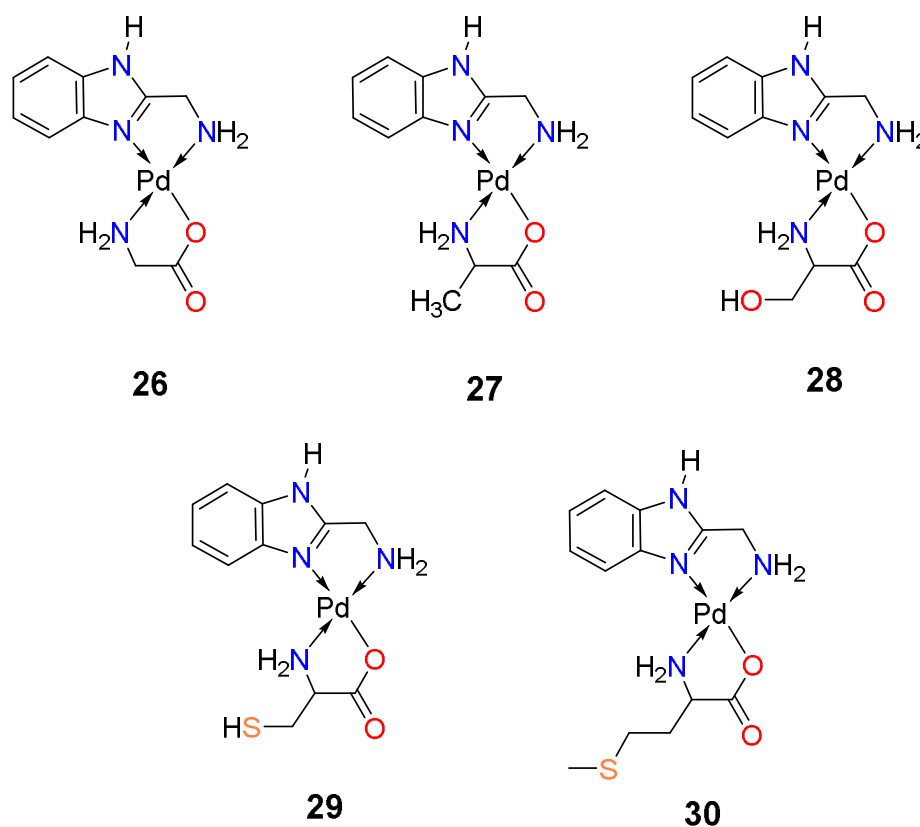


Figura 14. Complejos de ternarios [Pd(AMBZ)(Aminoácido)].⁵⁷

Así mismo, estos autores evaluaron la actividad biológica de los complejos ternarios, siendo los complejos derivados de metionina **29** y cisteína **30** los más activos contra células de carcinoma de colon (HCT116) y carcinoma de laringe (HEP2). Además, ellos descubrieron que los complejos **29** y **30** también presentan actividad antibacteriana. La actividad antibacteriana de estos complejos es dependiente de la concentración (Tabla 2) por lo que a mayor concentración también incrementa su actividad. Aunque los complejos de **29** y **30** presentan la mejor actividad contra bacterias gram-positivas y gram-negativas el resto de los complejos pueden ser empleados en tratamientos de septicemia y gastroenteritis causados por la bacteria *E. coli*.⁵⁷

Tabla 2. Actividad de los complejos ternarios de Pd (II).⁵⁷

Compuestos	Actividad (%)			Actividad (%)		
	<i>S.pyogenes</i> (gram-positiva)			<i>E. Coli</i> (gram-negativa)		
Concentración (mgmL ⁻¹)	1.0	2.5	5.0	1.0	2.5	5.0
[Pd(AMBZ)(Gly)]Cl·2H ₂ O 26	50	56	71	60	70	73
[Pd(AMBZ)(Ala)]Cl·2H ₂ O 27	50	67	79	60	70	80
[Pd(AMBZ)(Ser)]·2H ₂ O 28	75	78	86	60	80	87
[Pd(AMBZ)(Cys)] 29	75	89	93	80	90	94
[Pd(AMBZ)(Met)]·2H ₂ O 30	75	89	93	80	90	100
Tavanic (estándar)	100	100	100	100	100	100

1.2.3.2 Complejos ternarios de Cd(II), 2AMBZ y aminoácidos.

La eliminación de metales tóxicos de organismos vivos representa un enorme reto para diferentes grupos de investigación. El cadmio (II) es un ion metálico tóxico porque puede formar interacciones con ligantes potencialmente coordinantes presentes en sistemas biológicos.⁵⁹ Este metal se coordina fuertemente a proteínas ricas en azufre como tioninas y glutatiónas presentes en el hígado, riñón y sangre.⁶⁰ El tratamiento con agentes quelatantes disminuyen la toxicidad del cadmio (II) facilitando la eliminación de este metal a través de las membranas celulares.⁶¹ Sin embargo, los agentes quelatantes deben presentar cargas de -2 o mayores y formar complejos estables, estas propiedades son relevantes porque de ello depende el paso del compuesto de coordinación por las membranas celulares.

El 2AMBZ es un ligante que forma complejos quelato altamente estables con Cd (II), además, sus propiedades aceptoras π estabilizan al complejo mediante interacciones hidrofóbicas cuando los aminoácidos son coordinados al cadmio para dar lugar a complejos ternarios.⁶⁰ Alijahdali *et al.*⁶² determinaron que la constante de formación de compuestos ternarios de Cd(II) **31** es mayor respecto a los complejos metilamina de Cd(II) **32**, lo que indica que el aminoácido actúa como un ligante bidentado (Figura 15).⁶¹ Así mismo, determinaron que dicha constante de formación es menor comparada con la de los complejos ternarios de Zn(II), Ni(II) y Cu(II). Además, el valor $\Delta \log_{10}K$ para estos compuestos es positivo, lo que indica que la coordinación del ligante primario (2AMBZ) es más favorecida que la del ligante secundario (aminoácido).

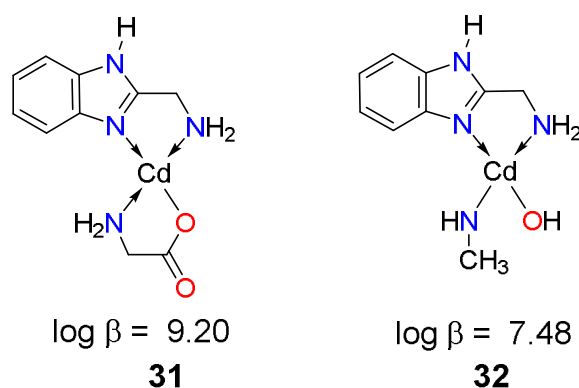


Figura 15. Complejos ternarios de Cd(II).⁶¹

1.2.3.3 Complejos ternarios y cuaternarios de Cu(II), 2AMBZ y aminoácidos

Estudios cinéticos han demostrado que complejos ternarios de Cu(II) que involucran α -aminoácidos juegan un rol importante en el cambio y transferencia del Cu(II) entre aminoácidos y albumina.⁶³ En la literatura existen reportes de complejos ternarios de Cu(II) y bioligantes (2AMBZ y α -aminoácidos).

Shoukry *et al.*³ determinaron que las constantes de formación de complejos ternarios de Cu(II) son de orden de magnitud mayor respecto al complejo binario [Cu(2AMBZ)] ($\log \beta = 9.29$) lo que indica que los ligantes se coordinan de modo bidentado dando lugar a una geometría local cuadrado plana del Cu(II).³ Además,

determinaron el parámetro $\Delta \log K$ el cual expresa el efecto de la coordinación del ligante primario (2AMBZ) sobre la coordinación del segundo ligante (α -aminoácido). Este parámetro es negativo para los casos de aminoácidos pequeños ($\Delta \log K = -0.81$ para glicina y -0.62 para alanina) y positivo para aminoácidos con sustituyentes aromáticos ($\Delta \log K = 0.12$ para fenilalanina, 0.34 para triptófano y 0.19 para tirosina), lo que indica que complejos ternarios de fenilalanina, triptófano y tirosina son significativamente más estables debido a las interacciones del tipo π entre los anillos aromáticos del 2AMBZ y de los aminoácidos (Figura 16).

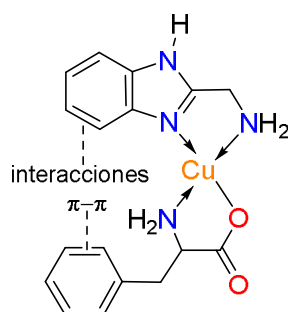


Figura 16. Interacciones del tipo π entre los anillos aromáticos del 2AMBZ y fenilalanina.³

Por otro parte, Reyes-Ortega *et al.*⁶⁴ reportaron el estudio estructural del complejo ternario $[\text{Cu}(\text{2AMBZ})(\text{Cl})(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2)]$ **33**. La estructura molecular de **33** muestra que los ligandos se coordinan de forma bidentada y el átomo de cloro se encuentra en la posición apical dando lugar a una geometría local de pirámide cuadrada del Cu(II). El arreglo cristalino de este complejo revela interacciones intermoleculares importantes que denotan propiedades magnéticas de este compuesto. Entre los contactos más significativos son los formados entre $\text{Cu}-\text{Cl}\cdots\text{Cl}-\text{Cu}$, $\text{Cu}-\text{O}\cdots\text{Cu}$ y $\text{Cu}-\text{O}\cdots\text{Cl}-\text{Cu}$.

Los contactos $\text{Cu-O}\cdots\text{Cu}$ están dados entre dos moléculas simétricamente relacionadas las cuales están conectadas por moléculas de agua mediante puentes de hidrógeno con los grupos amino (NH_2) de los ligantes y el oxígeno del carboxilato proveniente del aminoácido (Figura 17).

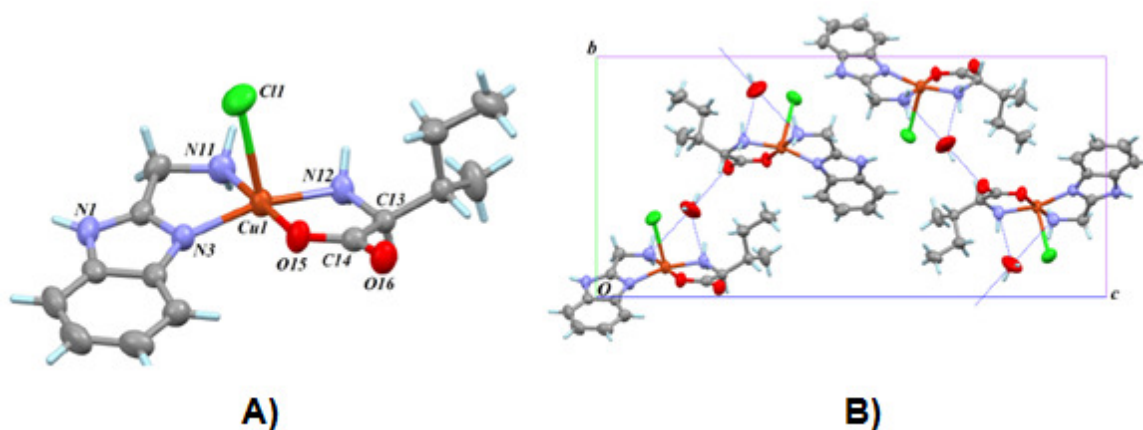


Figura 17. A) Estructura molecular del complejo $[\text{Cu}(2\text{AMBZ})(\text{Cl})(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2)]$ (**33**); B) interacciones intermoleculares por puente de hidrógeno ente los grupos NH_2 y moléculas de agua de cristalización en la estructura cristalina.⁶³

De acuerdo a los resultados, el ordenamiento magnético ocurre por la unión de los iones $\text{Cu}\cdots\text{Cu}$ y por el oxígeno del carboxilato conduciendo al contacto $\text{Cu-O}\cdots\text{Cu}$ cuya distancia es una de las más cortas entre moléculas vecinas y consecuentemente la comunicación del cambio magnético es a través de una cadena infinita en zigzag. Así, también determinaron que otra vía para el cambio magnético es a través de interacciones $\text{Cu-O-C=O}\cdots\text{H-N-Cu}$ dando lugar a una cadena infinita en zigzag (Figura 18).

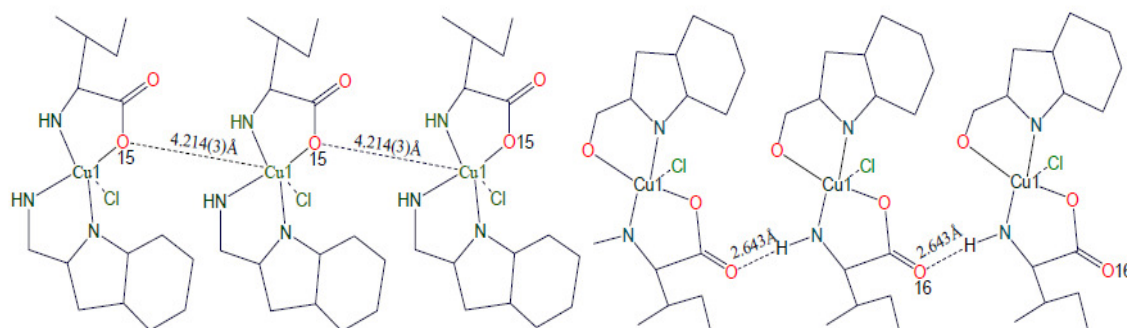


Figura 18. Cambio magnético a través de cadenas infinitas de zigzag.⁶³

1.2.3.4 Complejos ternarios de Zn(II), 2AMBZ y α -aminoácidos

El estudio de complejos ternarios de Zn(II) se ha incrementado debido a que estos compuestos pueden servir como modelos para entender las interacciones enzima-metal-substrato, las cuales juegan un papel importante en las reacciones bioquímicas catalizadas por metaloenzimas. Este tipo de complejos están involucrados en el almacenamiento, transporte de iones metálicos y la activación de los sustratos a través de la membrana.⁶⁵ No obstante, el estudio de complejos ternarios de Zn es limitado porque la coordinación del Zn(II) a estos bioligandos es dependiente del pH.⁴

Aljahdali *et al.*⁴ determinaron que la formación de complejos de Zn(II) que involucran al 2AMBZ y ligandos biológicamente importantes (aminoácidos, péptidos, ADN) es simultánea. Además, establecieron que los aminoácidos forman complejos más estables con el ion metálico por que actúan como ligandos bidentados dando lugar a constantes de formación más grandes comparadas con las correspondientes constantes para complejos monodentados de metilamina **34** e imidazol **35** (Figura 19). Sin embargo, no hay suficiente información sobre la estructura molecular de **35** debido que el control de las condiciones de reacción deben ser estrictas para lograr la síntesis de este compuesto.

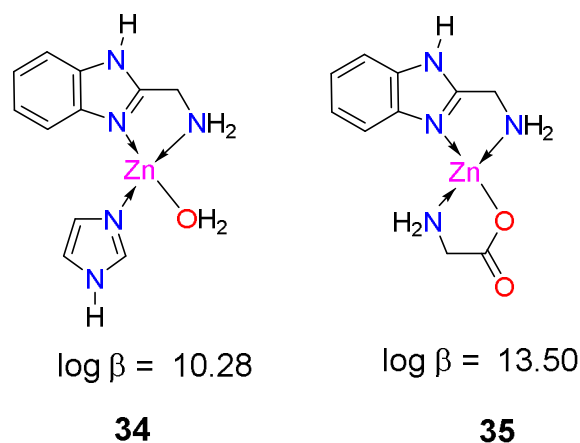


Figura 19. Modo de coordinación imidazol y complejo ternario
 $[\text{Zn}(2\text{AMBZ})(\text{glicina})]_4$.

Adicionalmente, la obtención de los complejos ternarios $[\text{Zn}(2\text{AMBZ})(\text{bioligantes})]$ pueden ser utilizados para entender el modo de acción de las especies metálicas bajo condiciones fisiológicas.⁶⁴

El número de estudios sobre la síntesis y análisis estructural de complejos cuaternarios es reducido. Pero, este es un tema importante porque estos compuestos podrían ser modelos para entender las interacciones del ión metálico con grupos funcionales (NH_2 , OH y N -imidazólico) que se encuentran en las enzimas. Por lo tanto, se propuso realizar un estudio sistemático que permitiera entender los parámetros que modulan la síntesis de los compuestos cuaternarios derivados de glicina, 2AMBZ, $\text{M}(\text{II})$ ($\text{M} = \text{Cu}$ ó Zn) y H_2O o Cl . Así mismo, el estudio estructural es relevante porque nos da oportunidad para entender los parámetros geométricos que rigen la estabilidad de dichos complejos.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo General

- Sintetizar compuestos de coordinación cuaternarios de Zn(II) **1** y Cu(II) **2** derivados de 2-(aminometil)bencimidazol y glicina (Figura 20) en medio acuoso que puedan servir como modelos moleculares para entender las interacciones metal-sustrato en metaloenzimas.

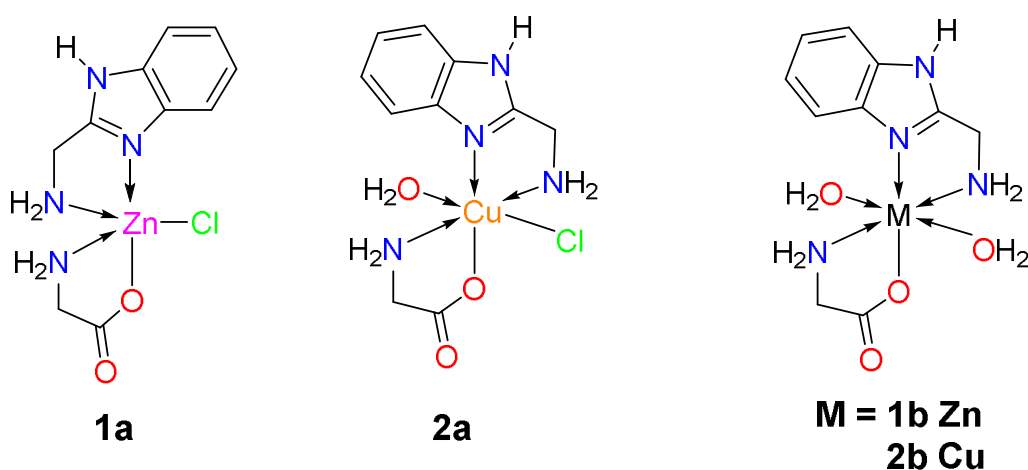


Figura 20. Complejos cuaternarios de Zn(II) **1** y Cu(II) **2**.

1.3.2 Objetivos específicos

1. Conocer la capacidad coordinante de los ligantes 2AMBZ y glicina hacia Zn(II) y Cu(II) para obtener los compuestos cuaternarios **1** y **2**.
2. Establecer las condiciones óptimas de pH y estequiometría de las especies involucradas para la síntesis de los complejos **1** y **2**, utilizando ZnCl_2 , $3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$, $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como reactivos proveedores de los iones metálicos. Asimismo, estudiar el efecto del ultrasonido en la síntesis de los compuestos **1** y **2** y dar seguimiento a la

formación de los productos obtenidos en las diferentes reacciones químicas mediante difracción de rayos-X.

3. Realizar los estudios estructurales de los complejos mediante el uso de la Resonancia Magnética Nuclear para el compuesto diamagnético, Difracción de Rayos-X, Espectroscopia en el Infrarrojo, Raman, Análisis elemental y TGA.
4. Establecer el comportamiento estructural de complejos **1** y **2** en estado sólido.

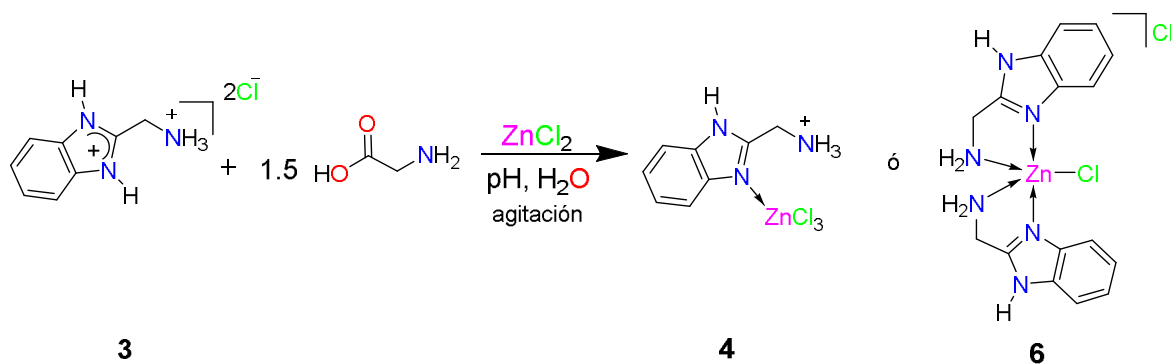
1.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El seguimiento de las reacciones para la síntesis de **1** y **2** fue hecha por difracción de rayos-X de monocristal debido a que las reacciones podrían dar diversos productos. No obstante, una vez establecidas las condiciones de reacción la espectroscopía en el infrarrojo mostró ser una herramienta útil para determinar la presencia del compuesto puro.

1.4.1 Síntesis del complejo [Zn(2AMBZ)(H₂O ó Cl)(Glicina)]

Para lograr la síntesis del complejo cuaternario **1** se realizaron varios experimentos: utilizando ZnCl₂ ó 3Zn(OH)₂·2ZnCO₃, modificando el pH y estequiometría de la reacción.

Se llevaron a cabo las reacciones con ZnCl₂, glicina y 2AMBZ en una relación estequiométrica 1:1.5:1 respectivamente en un rango de pH de 2.4-5.9 (Esquema 1). Los parámetros de la celda obtenidos por la difracción de rayos-X mostraron la formación de los complejos derivados del 2AMBZ con enlaces Zn-Cl (**4** y **6**) y que el complejo **1** no fue obtenido. Este resultado se atribuyó a la concentración de iones cloruros la cual, es mayor a la del 2AMBZ y la glicina. Esto fue un indicio de que la presencia de iones Cl⁻ es un factor relevante en la formación de los complejos cuaternarios derivados del 2AMBZ y la glicina.

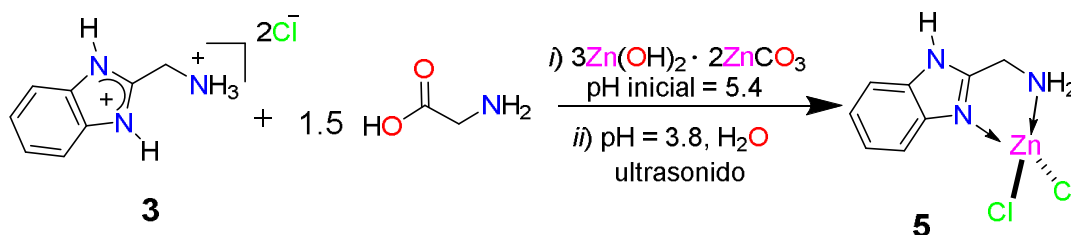


pH	2.4	3	3.6	5.8	5.9
Temperatura	50°C	t.a.	t.a.	50°C	t.a.
Producto	4	4	4	6	-

Esquema 1. Condiciones de reacciones para la síntesis del compuesto **1** a partir de 2AMBZ, glicina y ZnCl_2 .

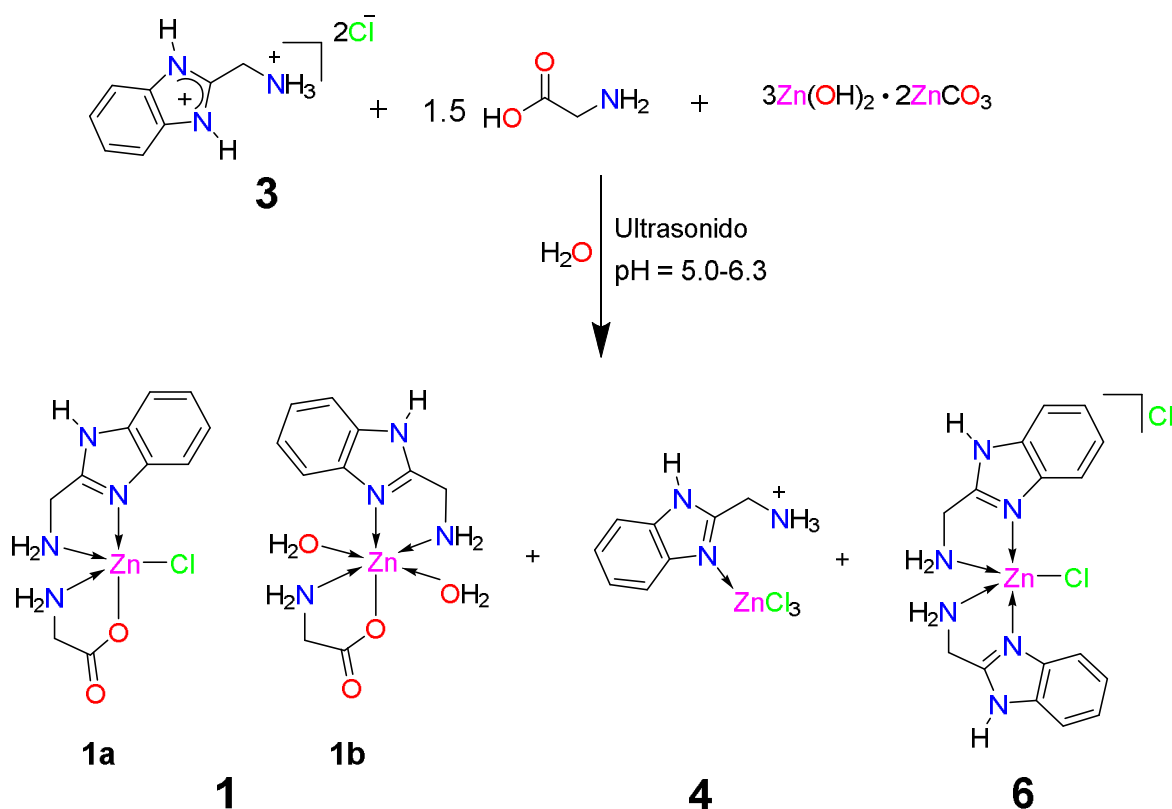
En vista de los resultados obtenidos con ZnCl_2 , se llevó a cabo la reacción utilizando $3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$ para controlar la concentración de iones cloruros.

Adicionalmente, es conocido que el ultrasonido puede activar las reacciones químicas.⁶⁵ Por lo tanto, nuevamente se hicieron las reacciones en un intervalo de pH de 3.9-7.0 y con la relación molar 1:1.5:1 de 2AMBZ:glicina:[$3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$]. Pero, en esta ocasión al final de la reacción se utilizó ultrasonido (42 kHz y 100 W). Los resultados mostraron que a pH de 3.8 se obtiene el compuesto **5** (Esquema 2).



Esquema 2. Obtención del compuesto **5** a pH = 3.8 y con ultrasonido.

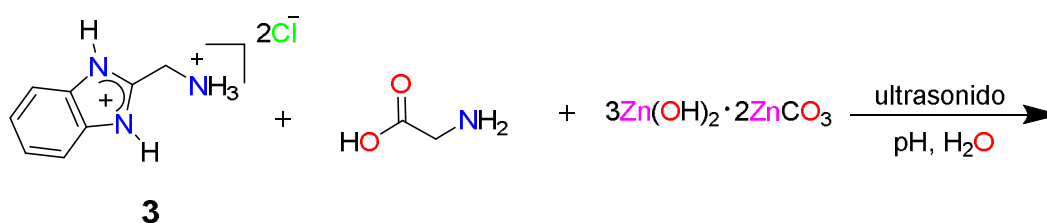
El compuesto **1** fue obtenido en un rango de pH de 5.0 a 6.3. El complejo cuaternario **1** cristalizó y los cristales fueron retirados de la mezcla de reacción, posteriormente la evaporación lenta de las aguas madres dio lugar a los compuestos **4** y **6**. Este resultado demuestra que la formación del complejo **2** es dependiente de la concentración de los reactivos, la acidez del medio y de la concentración de los iones cloruro (Esquema 3). Adicionalmente, la activación con ultrasonido es necesaria para que se favorezca la coordinación de la glicina y el bencimidazol hacia el ion Zn(II).



Esquema 3. Síntesis del complejo cuaternario **1**.

Por otra parte, en las reacciones en donde se obtuvo al compuesto **1** la proporción de $3\text{ZnCO}_3 \cdot 2\text{Zn}(\text{OH})_2$ en el seno de la reacción siempre fue mayor con respecto a los demás reactivos. Esta podría ser la causa por la cual los rendimientos de reacción que se obtuvieron del complejo **1** fueron siempre bajos. Así, con la

finalidad de corroborar el efecto de la concentración del $3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$ en el rendimiento de reacción del complejo **1** se efectuaron experimentos con relaciones estequiométricas de 1:1.5:1 equivalentes de 2AMBZ:glicina:[$3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$] respectivamente. Las reacciones se llevaron a cabo en un rango de pH de 5.1 a 6.3. Sin embargo, en estas condiciones los rendimientos de reacción del compuesto **1** fueron menores y los cristales obtenidos fueron de mala calidad para realizar estudios de difracción de rayos-X de monocristal (Esquema 4). Por lo tanto, la formación de **1** se favorece en presencia de exceso de $3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$.



Relación estequiométrica	pH	Tiempo de ultrasonido al final de la reacción	Producto (Rayos-X)
1:1.5:1	5.1	30 minutos	1, 6
1:1.5:1	6.0	30 minutos	-
1:1.5:1	6.0	Sin ultrasonido	1
1:1.5:1	6.3	30 minutos	1

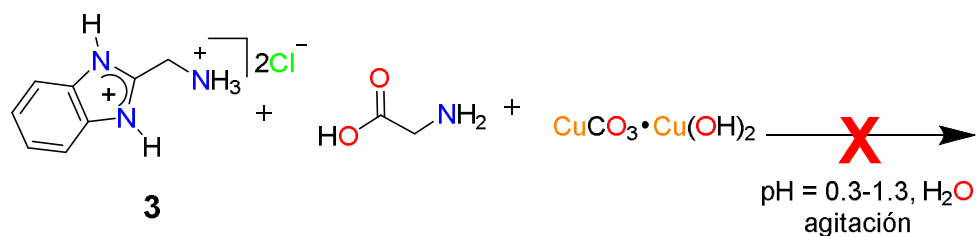
Esquema 4. Condiciones de reacción para la síntesis de **1**.

1.4.2 Síntesis del complejo [Cu(2AMBZ)(H₂O o Cl)(Glicina)]

Para la obtención del compuesto **2** se probaron dos sales metálicas de cobre $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, bajo condiciones de pH controlado, en tanto las relaciones molares utilizadas de 2AMBZ:glicina:Cu(II) fueron 1:1:1, 1:1.5:1 y 1:2:1.

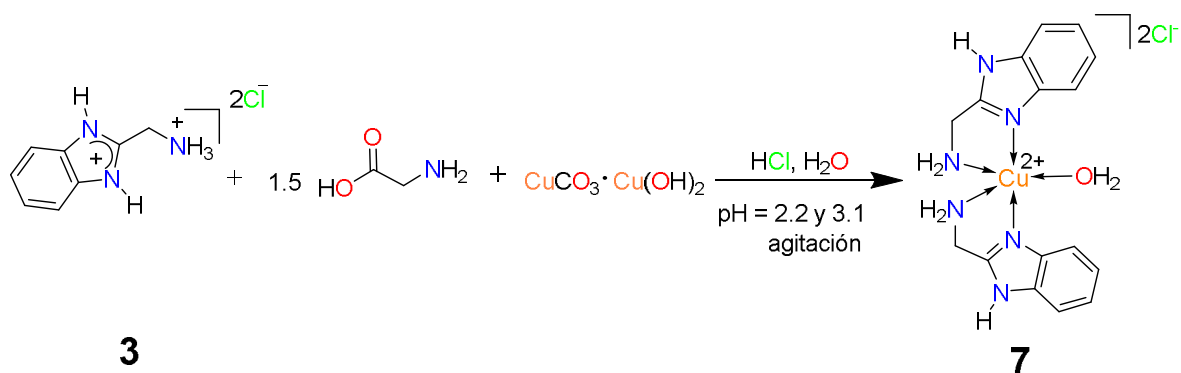
La reacción a partir de carbonato cúprico se efectuó en un rango de pH de 0.3-4 con una relación equimolar de 2AMBZ:Glicina: $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$, el pH fue ajustado

con HCl 2.0 M y agitado por 24 horas a temperatura ambiente obteniendo una mezcla de sólidos amorfos (Esquema 5).



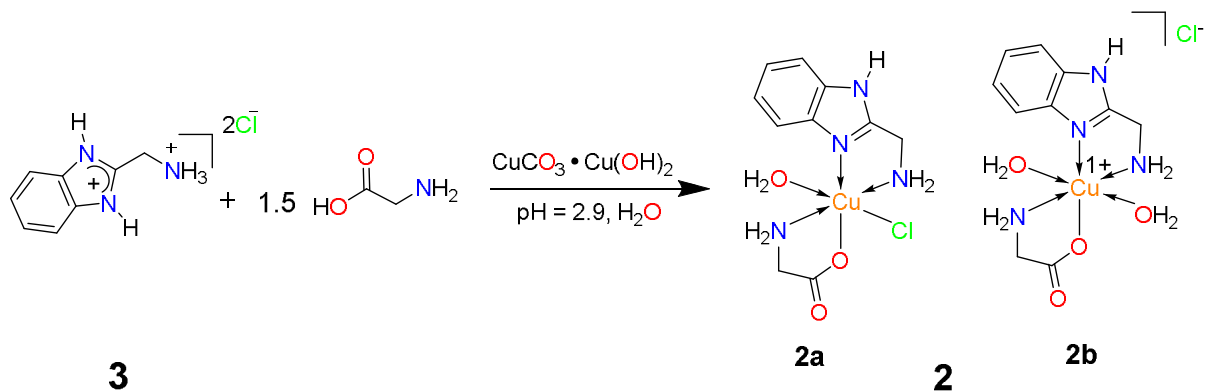
Esquema 5.

Debido a los resultados obtenidos, se hicieron las reacciones de complejación con un exceso de glicina (1.5 mol) en un rango de pH de 1.0-3.2 (en intervalos de 0.5 de pH). Las reacciones que se efectuaron a pHs de 1.0 a 2.6 (con 24 horas de agitación) no dieron lugar al compuesto **2**. Así mismo, cuando el proceso se efectuó a valores de pH de 2.2 y 3.1 (con 48 horas de agitación a temperatura ambiente) se favoreció la formación del complejo **7** (Esquema 6).



Esquema 6. Obtención del compuesto **7** a pH = 2.2 y 3.1.

Cuando la reacción de glicina, 2AMBZ y $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ se efectuaron a pH de 2.9 (en el proceso se utilizaron 200 μL de HCl 2.0 M para fijar el pH) y con agitación de 24 horas a temperatura ambiente se obtuvo al complejo cuaternario **2** (Esquema 7). Pero, los cristales obtenidos no fueron de buena calidad para realizar el estudio estructural mediante la difracción de rayos-X de monocristal.

**Esquema 7.**

Además, el complejo **2** cristalizó junto con una cantidad considerable de sólidos amorfos y la purificación solo se logró mediante la separación manual de las impurezas. Para lograr mejores rendimientos de reacción y procesos de cristalización selectiva se aumentó la proporción de glicina hasta en 2 equivalentes, pero no se obtuvieron mejores rendimientos de reacción ni cristales de mejor calidad.

En la tabla 3 se muestran las condiciones de trabajo para dos reacciones en las cuales se utilizaron condiciones distintas de calentamiento y pH. En ambos procesos se utilizó ultrasonido (42 kHz y 100 W), sin embargo en ninguno de los experimentos se obtuvo al compuesto **2**.

Tabla 3. Condiciones de reacción para la síntesis del complejo **2**.

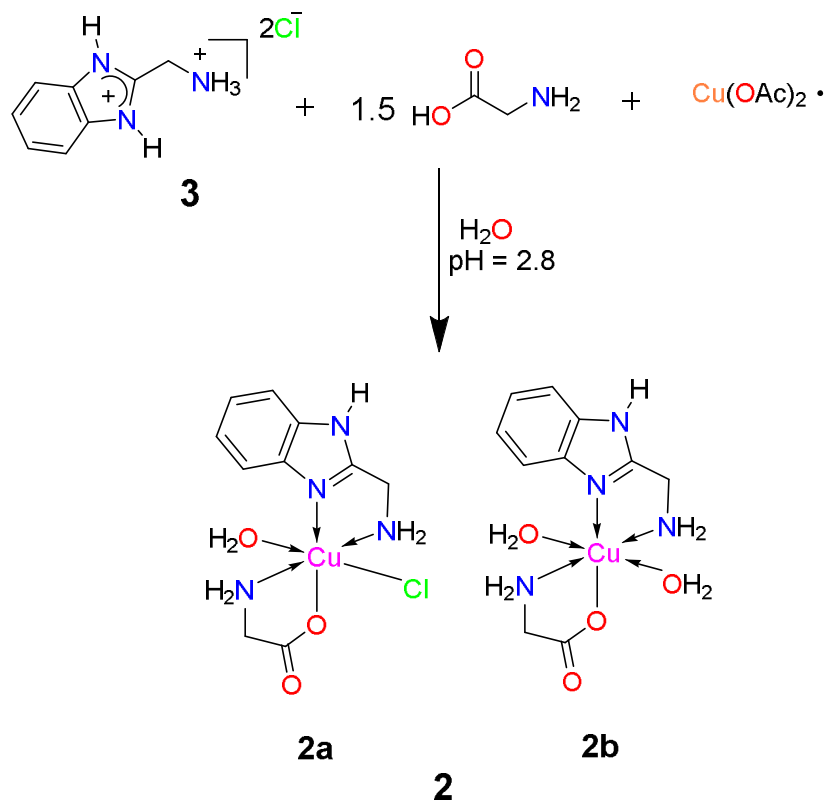
pH	μL HCl	Calentamiento	Tiempo(minutos)
		(°C)	Ultrasonido
2.7	200	38-48	30
3.2	-	51-60	30

En vista de los resultados obtenidos con el $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$, se decidió utilizar al acetato de Cu(II). El $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ es una sal soluble en agua y los iones acetato pueden ser reemplazados fácilmente por lo que aumenta la reactividad del cobre.

Así, se estudiaron las reacciones con estequiometrias 1:1:1 y 1:1.5:1 de 2AMBZ:Glicina: $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ respectivamente.

Una vez más, se hicieron las reacciones en un rango de pH de 2.4-2.9 y estequiometría 1:1:1 de 2AMBZ:glicina: $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Como parte del estudio se plantearon dos estrategias: 1) llevar a cabo las reacciones a pH de 2.4 con agitación a temperatura ambiente y 2) hacer las reacciones a pH de 2.9 con la solución de 2AMBZ y glicina previamente homogenizada con ultrasonido (42 kHz y 100 W) durante 10 minutos, posteriormente adicionar la solución al acetato cúprico, y ajustar el pH con NaOH 1.0 M. Aplicar una vez más 20 minutos de ultrasonido (42 kHz y 100 W) y dejar a evaporar la solución. En ambos casos se obtuvo el compuesto **2** en bajo rendimiento. Sin embargo, la reacción a pH de 2.9 fue favorecida respecto a la calidad y pureza de los cristales.

Con la finalidad de establecer si el ultrasonido era necesario para activar la formación del compuesto **2**, se llevó a cabo la reacción equimolar a pH de 2.8 sin ultrasonido al final de la reacción. El rendimiento de reacción de **2** fue bajo, sin embargo los cristales obtenidos fueron de buena calidad para realizar los estudios estructurales mediante la difracción de rayos-X. Para fortalecer la evidencia de que es posible obtener mejores cristales del compuesto **2** sin el uso de ultrasonido al final de la reacción, se llevaron a cabo una serie de reacciones con exceso de glicina (1.5 mol) en un rango de pH de 2.5-3.3 [con intervalos de 0.4] (Esquema 8). El compuesto **2** fue obtenido en todos los casos, sin embargo los cristales adecuados para difracción de rayos-X y mejor rendimiento (9.8 %) se obtuvieron en el intervalo de pH de 2.80-2.9.



Esquema 8. Síntesis del complejo cuaternario **2**.

De esta manera se estableció que las condiciones que favorecen la formación de **2** (9.8 %) y dan lugar a cristales con mejor calidad es la reacción en donde se utiliza la relación equimolar de 2AMBZ: $\text{Cu}(\text{OAc})_2$:Gly, en un rango de pH de 2.80-2.9 y sin el uso ultrasonido (42 kHz y 100 W) al final de la reacción.

1.5 ANALISIS ESTRUCTURAL

1.5.1 Estudios de Difracción de Rayos-X de las estructuras helicoidales para [Zn(2AMBZ)(H₂O o Cl)(Glicina)] y pseudotubulares para [Cu(2AMBZ)(H₂O o Cl)(Glicina)]

El complejo **1** cristalizó en un sistema monoclinico centrosimétrico con grupo espacial C2/c. Mientras que el compuesto **2** cristalizó en un sistema triclinico con un grupo espacial P-1. Las estructuras moleculares de rayos-X de los complejos **1** y **2** muestran unidades de complejo cristalográficamente independientes. El compuesto **1** está constituido por tres unidades de complejo **1a** = [Zn(2AMBZ)(H₂O)(Cl)(glicina)], **1b** = [Zn(2AMBZ)(H₂O)₂(glicina)], [0.5ZnCl₄] y una molécula de agua desordenada alrededor del centro de simetría (O7, con ocupancia de 0.5) (Figura 21).

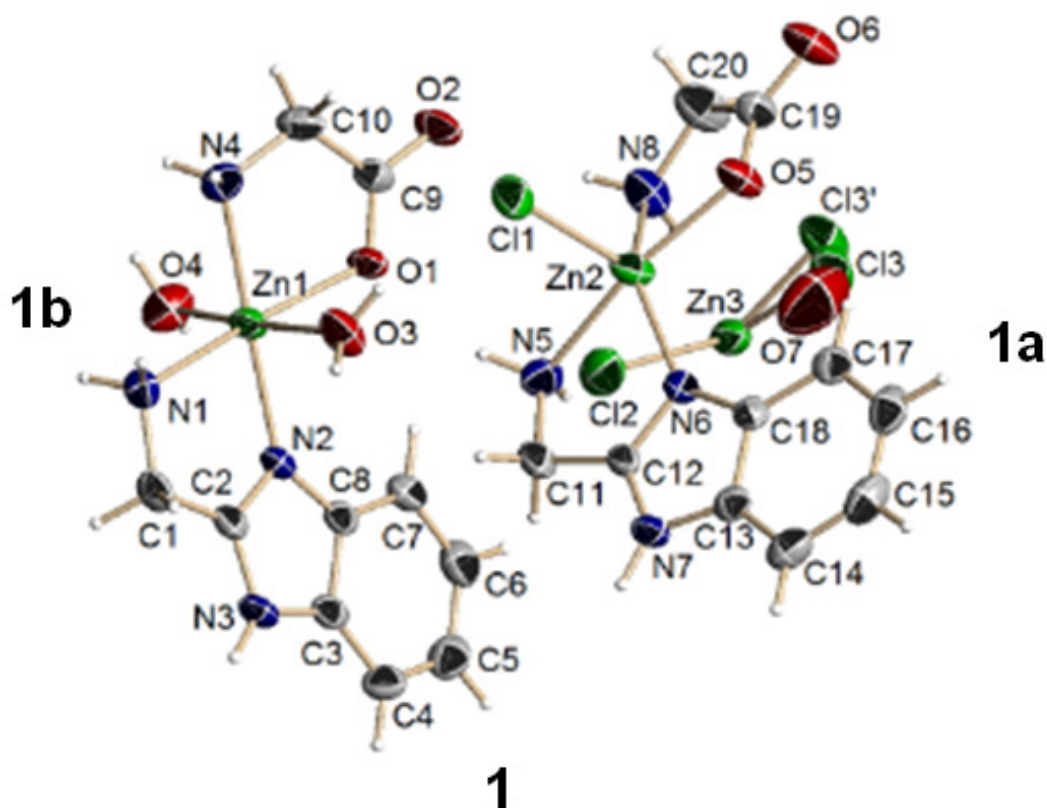


Figura 21. Estructuras moleculares del complejo cuaternario de Zn(II) **1**.

El compuesto **2** está integrado por dos unidades de complejo **2a** = [Cu(2AMBZ)(H₂O)(glicina)Cl], **2b** = [Cu(2AMBZ)(1.5H₂O)₂(glicina)] y una molécula de agua desordenada (O9 con ocupancia de 0.25) alrededor del centro de inversión (Figura 22).

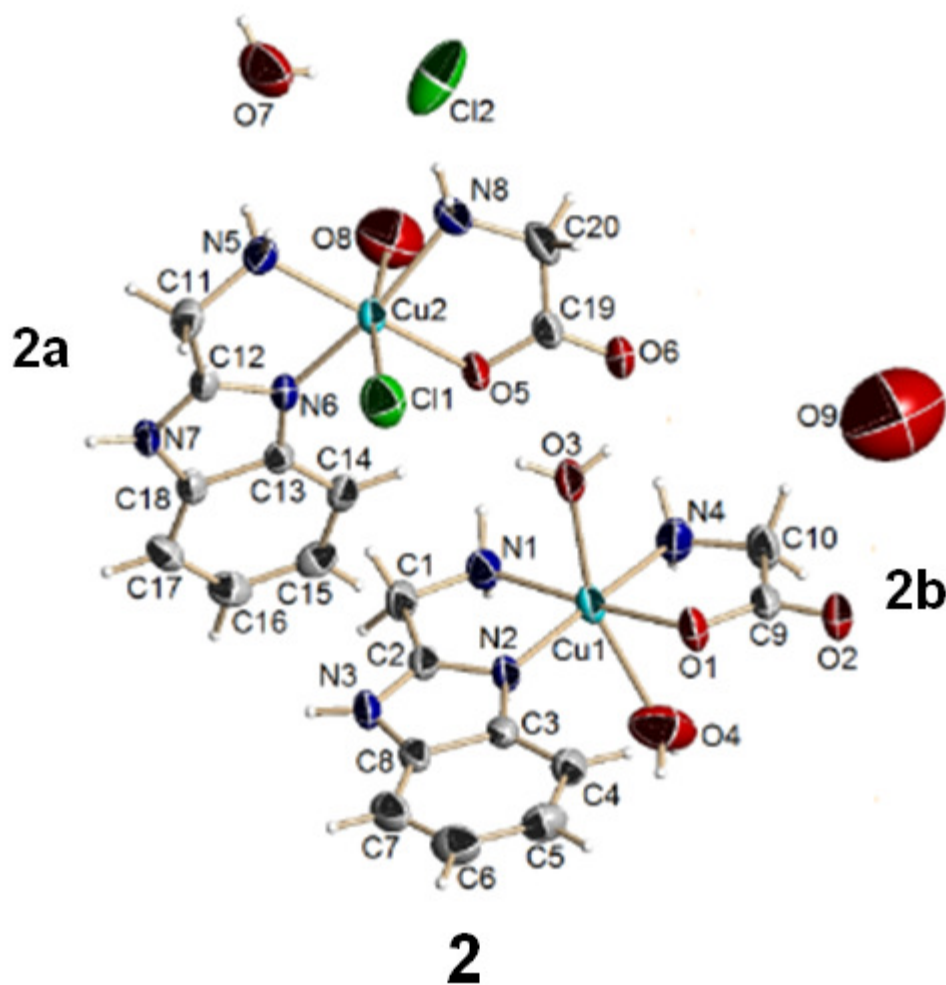


Figura 22. Estructuras moleculares del complejo cuaternario de Cu(II) **2**.

Los centros metálicos [Zn(II) y Cu(II)] en las unidades **a** y **b** adoptan geometrías distorsionadas. La geometría del átomo de zinc (II) en **1a** se encuentra entre una pirámide de base cuadrada y bipirámide trigonal ($\tau = 0.44$). Mientras que en **1b**, la geometría del átomo de Zn(II) es una geometría octaédrica distorsionada con dos moléculas de agua en las posiciones axiales.

En las unidades de complejo **2a** y **2b** la geometría del átomo de cobre es octaédrica distorsionada. En **2a** una molécula de agua y un átomo de cloro (O8, Cl1) ocupan las posiciones axiales, mientras que en **2b** son dos moléculas de agua (O3, O4) las que ocupan estas posiciones. Pero, para ambas unidades de complejo (**2a** y **2b**) la hexacoordinación se alcanza con una molécula de agua desordenada (O4, ocupancia 0.50 y O8, ocupancia 0.25). Adicionalmente, los ángulos de enlace para los centros metálicos pentacoordinado **1a** y hexacoordinados **1b**, **2a** y **2b** muestran las distorsiones de las geometrías BPT y octaédricas (Tabla 4).

Tabla 4. Ángulos de enlace (°) para los centros metálicos de los compuestos **1** y **2**.

	1a		2^a
N5-Zn2-O5	168.1(1)	N5-Cu2-O5	176.35(8)
N6-Zn2-N8	141.5(1)	N6-Cu2-N8	162.45(8)
		Cl1-Cu2-O8	169.9(3)
	1b		2b
N2-Zn1-N4	176.7(1)	N2-Cu1-N4	175.01(9)
N1-Zn1-O1	169.4(1)	N1-Cu1-O1	175.50(8)
O3-Zn1-O4	176.2(1)	O3-Cu1-O4	163.2(1)

Las distancias encontradas para los enlaces covalentes M-O están en el rango de 2.074(2)-2.086(2) Å para **1** y 1.954(2)-1.961(2) Å para **2**. Las distancias de enlace Cu1-O1 y Cu2-O5 son más cortas debido a la contracción en los orbitales 5d del átomo de cobre. De igual manera reflejan la distorsión de la geometría octaédrica en las unidades de complejo **2**. Así mismo, las distancias para Zn-N [2.039(3)-2.189(3) Å] y para Cu-N [1.963(2)-2.038(2) Å] tienen valores normales para enlaces de coordinación con estos iones metálicos.

1.5.1.1 Estructuras helicoidales para **1** y pseudotubulares para **2**.

El ensamble de las interacciones intermoleculares (N-H•••O and O-H•••Cl) produce estructuras supramoleculares helicoidales con motivos disimétricos (C_2) para el compuesto **1** de fórmula general $\{[Zn^{II}(L)Cl(L')][Zn^{II}(L)(H_2O)_2(L')][0.5Zn^{II}Cl_4][0.5H_2O]\}_\infty$ y para **2** estructuras supramoleculares pseudotubulares de fórmula general $\{[Cu^{II}(L)(H_2O)(Cl)(L')][Cu^{II}(L)(1.5H_2O)_2(L')][Cl][1.5H_2O]\}_\infty$.

El ensamble a través de las cadenas debidas a las interacciones por puente de hidrógeno [$\cdots H_3-O_3-H_3\cdots Cl_1\cdots H_3-O_3-H_3\cdots$] y N-H•••O y el grupo espacial centrosimétrico $C2/c$ resultan en la mezcla racémica de los motivos helicoidales para **1** (Figura 23). Mientras que el grupo espacial triclínico centrosimétrico P-1 producen centros de inversión en las estructuras pseudotubulares para **2** (Figura 24) debido a la presencia del motivo $R_4^2(8)$ $[Cl_1\cdots H_3-O_3-H_3\cdots]_2$ e interacciones N-H•••O.

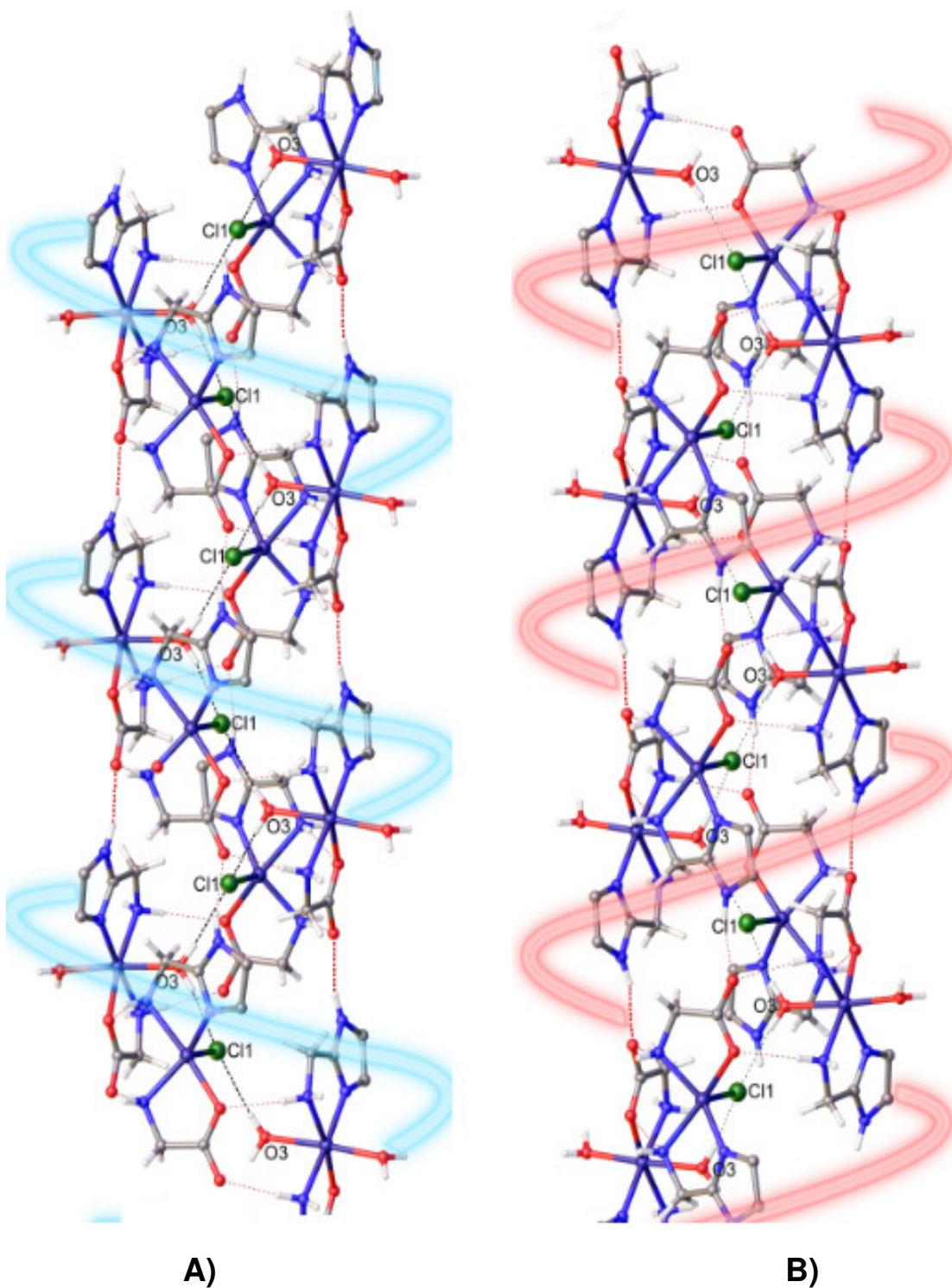


Figura 23. Mezcla racémica de hélice **A)** Derecha y **B)** Izquierda, para el complejo 1.

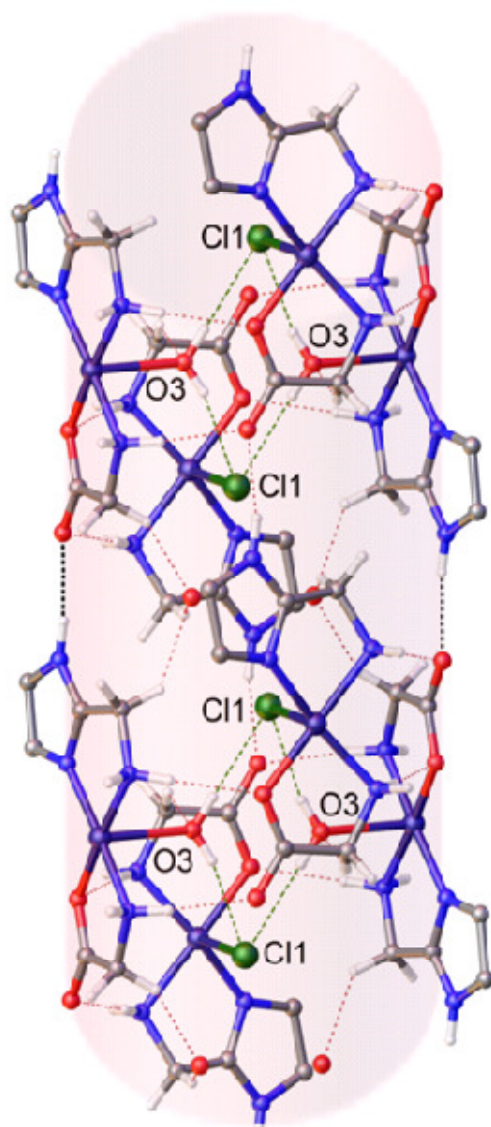


Figura 24. Estructura pseudotubular del complejo **2**.

Las hélices derecha e izquierda para el compuesto **1** están asociadas por enlaces de hidrógeno O4-H4D...O2, los cuales conforman estructuras pseudo-macrocíclicas con motivos $R_2^2(12)$ involucrando a los átomos (...H4D-O4-Zn1-O1-C9-O2...) en **1** (Figura 25)

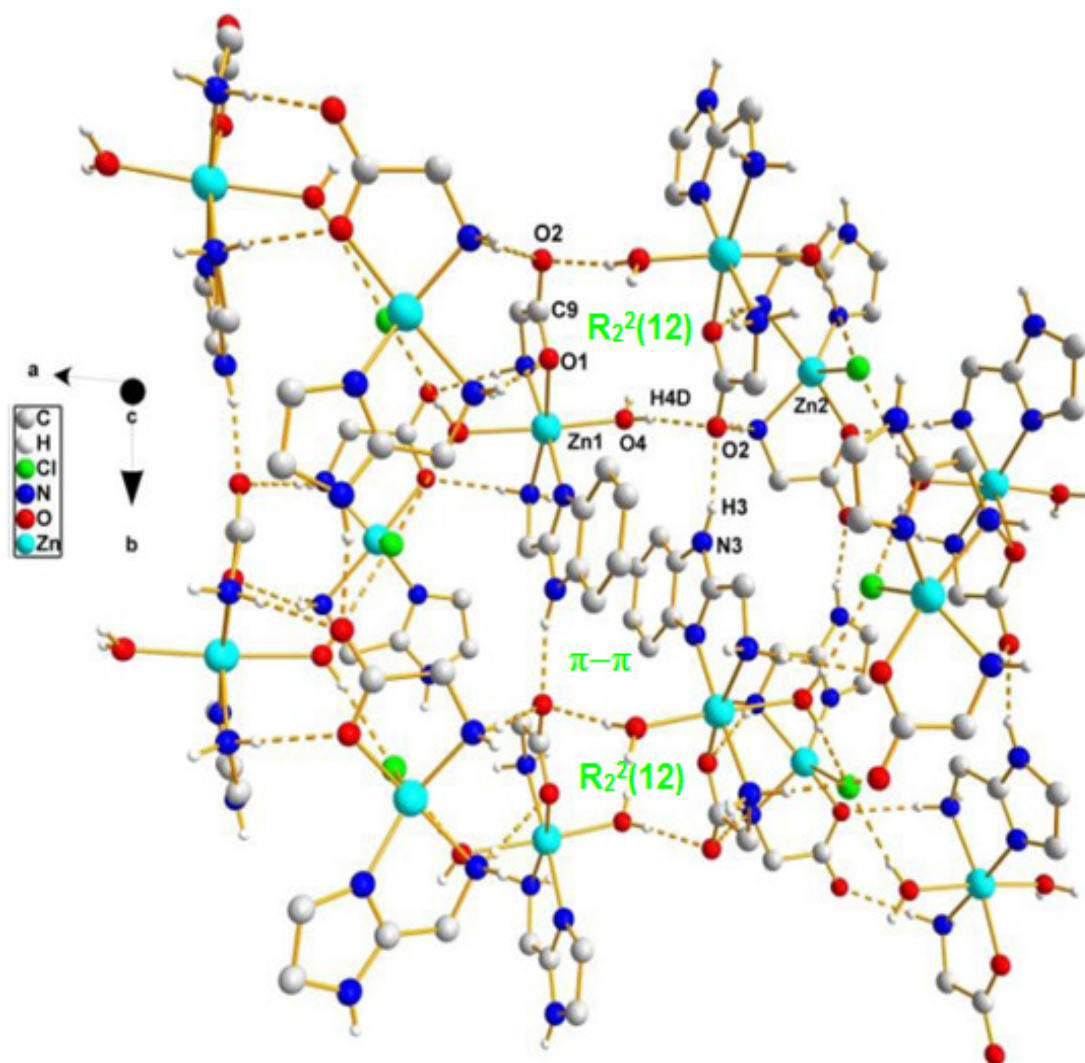


Figura 25. Motivos $R_2^2(12)$ [$(\cdots\text{H4D-O4-Zn1-O1-C9-O2}\cdots)_2$] en el complejo 1.

Adicionalmente, los átomos de cloro de la tercera unidad $[\text{ZnCl}_4]$ del compuesto 1 son aceptores de dos átomos de hidrógeno e interconectan cuatro hélices ($\text{N1-H1B}\cdots\text{Cl3}\cdots\text{H8A-N8}$; $\text{N5-H5B}\cdots\text{Cl2}\cdots\text{H4C-O4}$) (Figura 26). De la misma manera, las distancias entre los anillos centroides Cg1-Cg1 (3.590), Cg2-Cg3 (3.595) indican que hay interacciones $\pi\cdots\pi$. Cg1 y Cg2 son los centroides del anillo imidazólico (N2/C2/N3/C3/C8 y N6/C12/N7/C13/C18 respectivamente) y Cg3 (C13-C18) es el centroide del anillo de benceno.

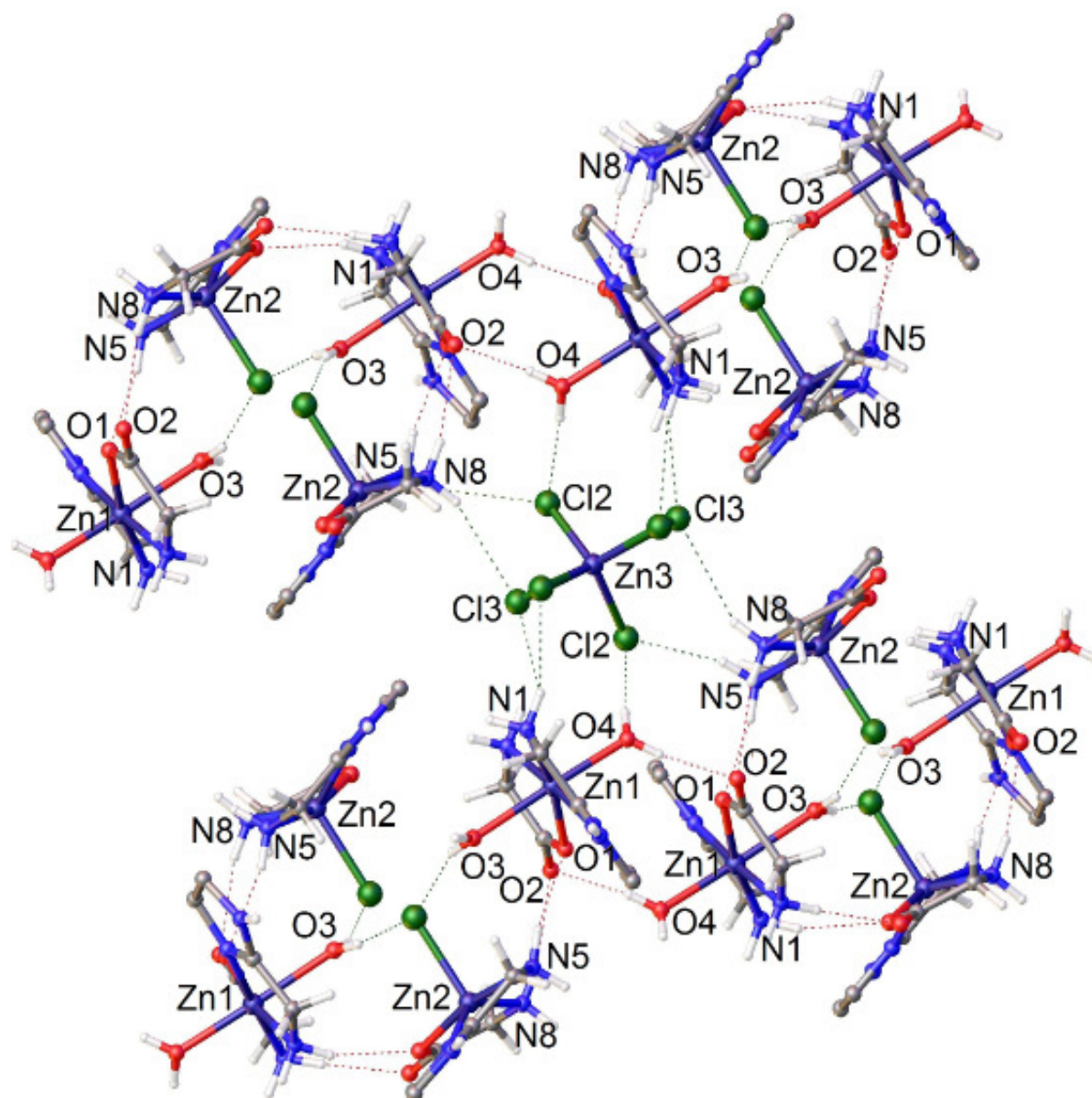


Figura 26. Interconexión de cuatro hélices mediante la molécula de $ZnCl_4$ en **1**.

Para el compuesto **2**, los cuatro motivos pseudo-tubulares están interconectados por las interacciones por puente de hidrógeno $O-H\cdots O$, $N-H\cdots O$ y $N-H\cdots Cl$ del motivo centrosimétrico $R_4^2(8)$ $(Cl2\cdots H7B-O7-H7C)_2$ (Figura 27). Además, también están presentes las interacciones $\pi\cdots\pi$ de los anillos de las unidades de complejo adyacente con centroides: $Cg1-Cg1$ (3.732 Å) and $Cg2-Cg3$ (3.625 Å). $Cg1$ (N2/C2/N3/C3/C8) y $Cg2$ (N6/C12/N7/C13/C18) y $Cg3$ (C13-C18) (Figura 28).

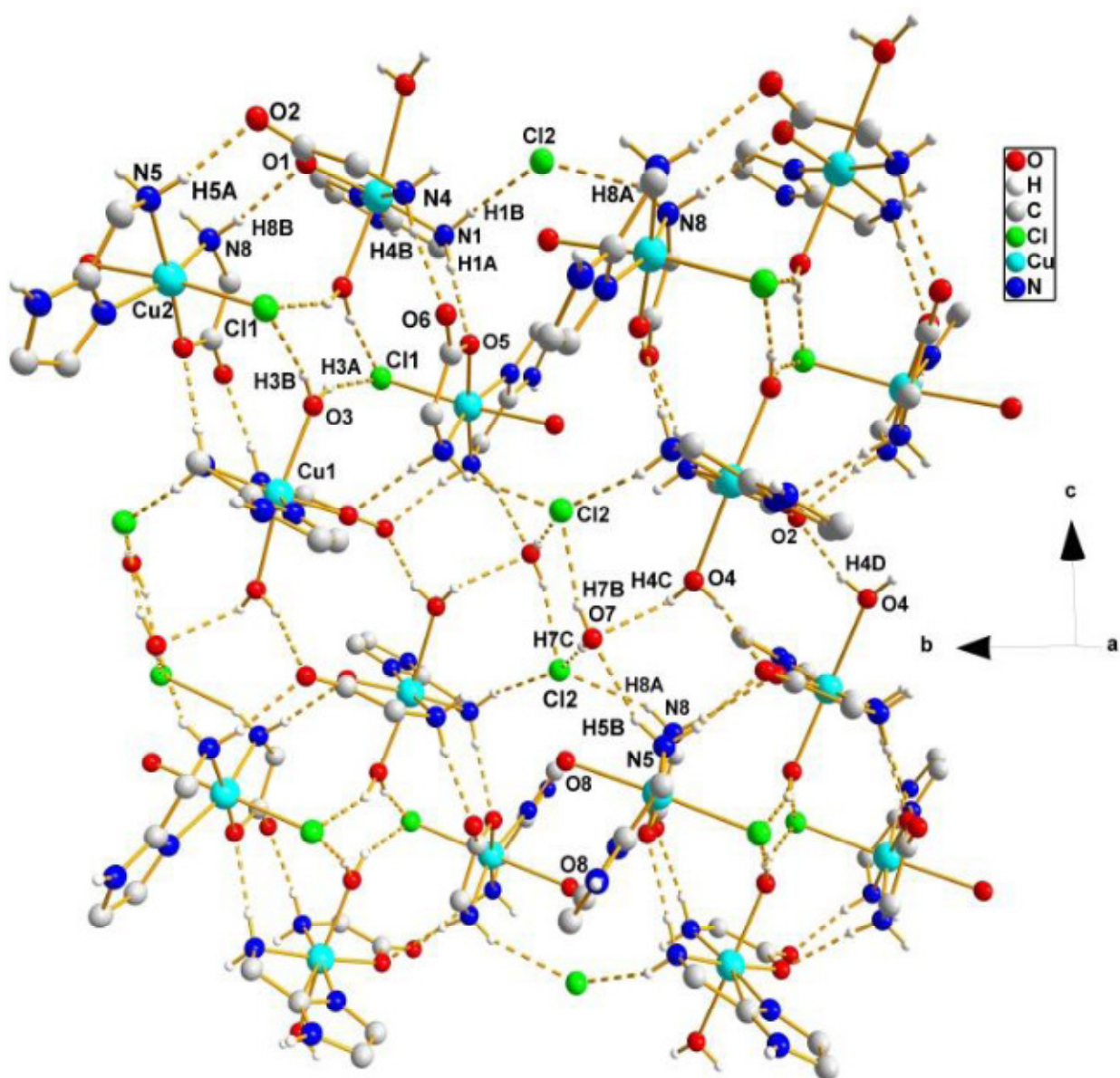


Figura 27. Interconexiones por puente de hidrógeno O-H...O, N-H...O, y N-H...Cl del motivo centrosimétrico $R_4^2(8)$ (Cl2...H7B-O7-H7C)₂ en el complejo **2**.

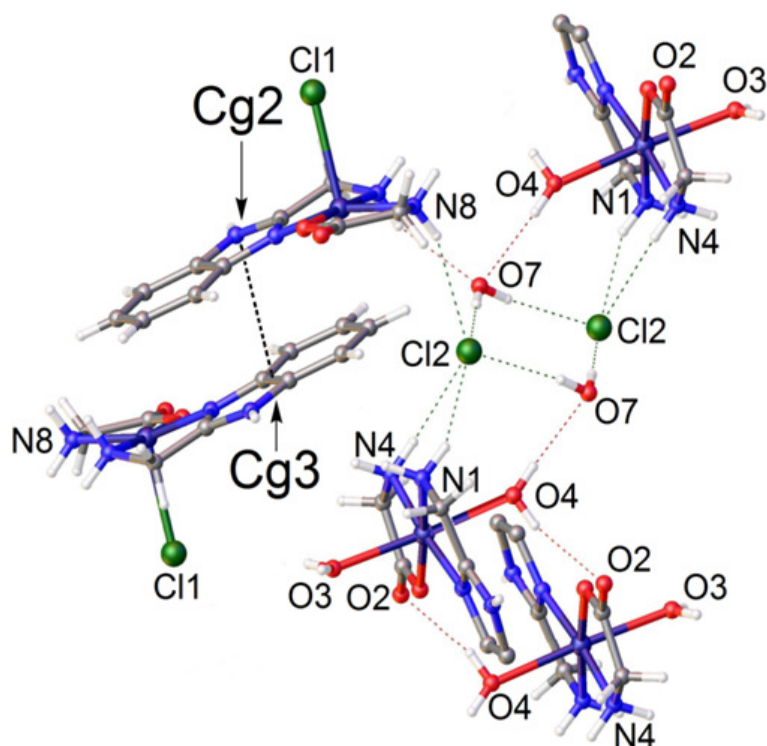


Figura 28. Interacciones $\pi\cdots\pi$ entre unidades de complejo adyacentes en **2**.

Por otra parte, se difractó el cristal del compuesto **2** a baja temperatura pero el desorden de las moléculas de agua se mantuvo. Por lo tanto, con la finalidad de eliminar las moléculas de agua desordenadas, se calentaron los cristales de **1** y **2** de 80 a 114 °C. El proceso de eliminación del agua de cristalización dio lugar a la pérdida de los parámetros de celda para **1**. Para el complejo **2** los parámetros de celda empeoraron, y aunque aún correspondían al compuesto **2** no fue posible obtener la estructura refinada con parámetros estadísticos adecuados. Finalmente, los cristales de cobre fueron tratados con alto vacío (0.5mm Hg) y reflujo de acetona, el resultado fue similar al anterior. Esto nos indicó que las moléculas de agua desordenadas son necesarias para la estabilidad cristalina del compuesto.

1.5.2 Análisis de la pérdida de moléculas de agua por TGA.

La composición molecular encontrada en las estructuras de los compuestos **1** y **2** fue corroborada por análisis elemental (parte experimental) y estudios termogravimétricos (TGA). Las curvas de TGA para el compuesto **1** mostraron la pérdida de dos moléculas de agua de cristalización con masa de 5.96% en un rango de temperatura de 50-170°C (Figura 29). Para el compuesto **2** el estudio de TGA mostró dos pérdidas de peso (Figura 30), la primera descomposición corresponde a la pérdida de 2.4 moléculas de cristalización con una masa de 3.99% (25-125°C) y segunda descomposición en el rango de temperatura de 125-210°C correspondió a la pérdida de dos moléculas de agua de coordinación 7.68% lo cual está en concordancia con los resultados obtenidos en la difracción de rayos-X.

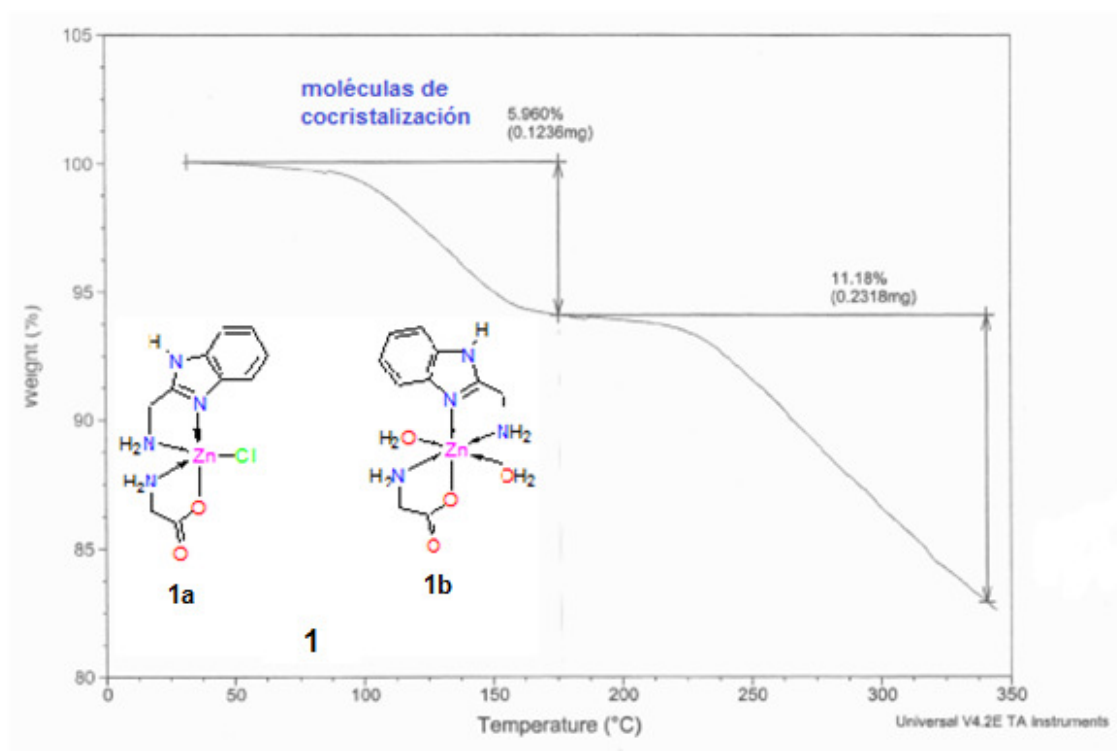


Figura 29. Termograma del compuesto cuaternario **1**.

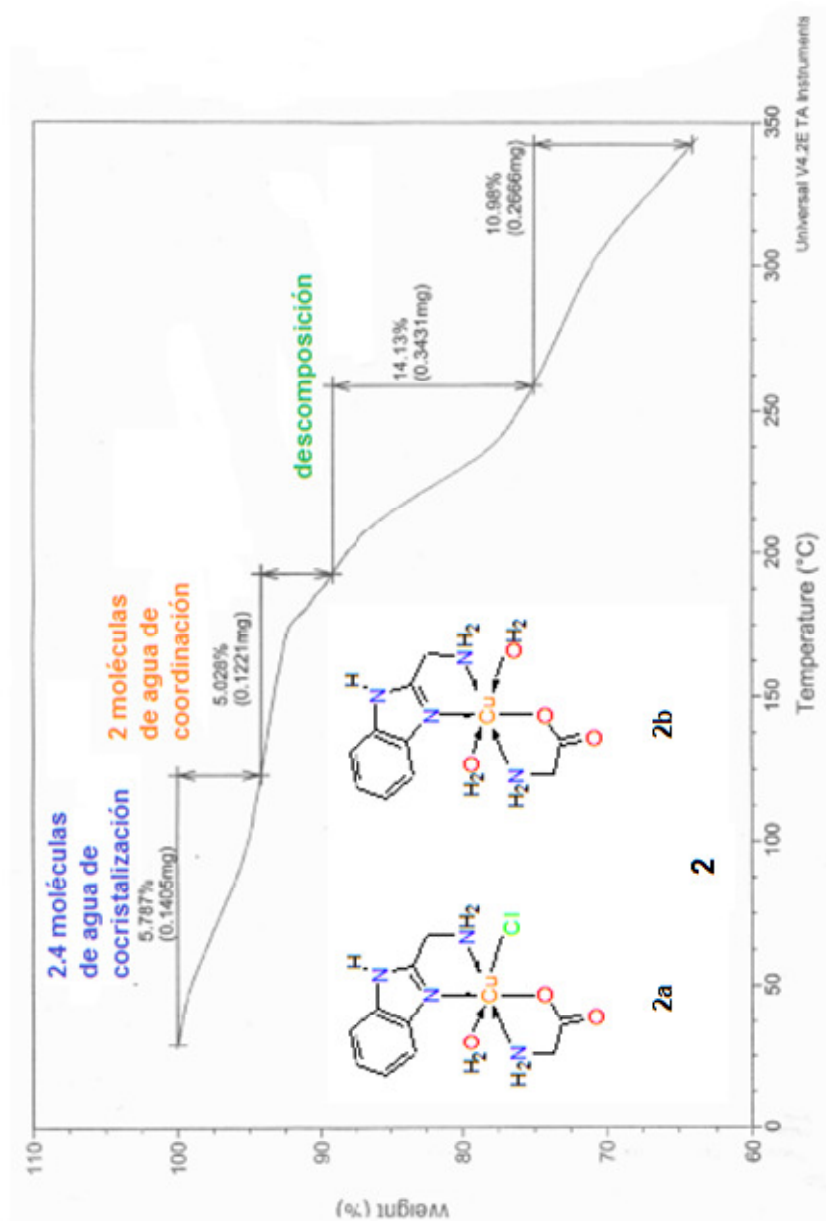
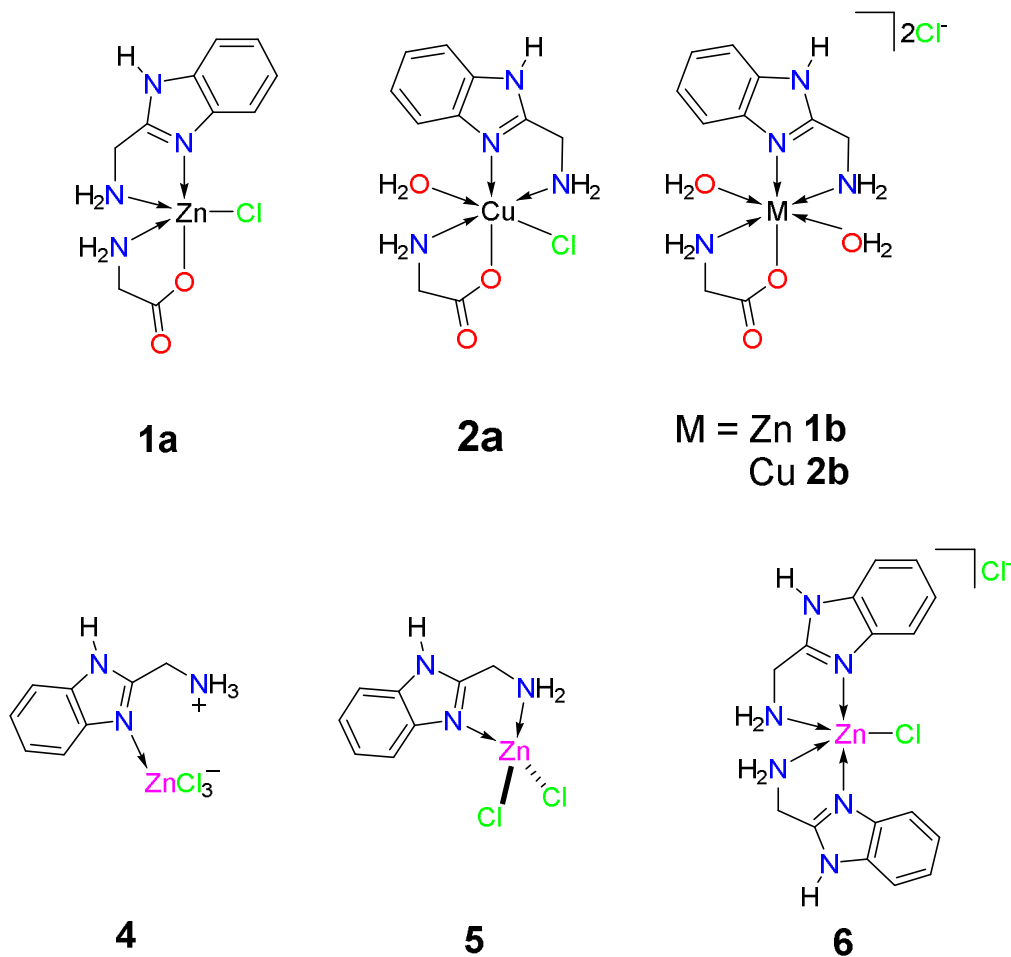


Figura 30. Termograma del compuesto cuaternario 2.

1.5.3 Espectroscopía de Infrarrojo para los compuestos $[\text{Zn}(\text{2AMBZ})(\text{H}_2\text{O} \text{ o } \text{Cl})(\text{Glicina})]$ y $[\text{Cu}(\text{2AMBZ})(\text{H}_2\text{O} \text{ o } \text{Cl})(\text{Glicina})]$.

Los espectros de IR de los compuestos **1**, **2**, **4-6** se obtuvieron en el intervalo de $4000\text{-}370\text{ cm}^{-1}$.



En la tabla 5 se muestran las frecuencias de los modos de vibración de los grupos funcionales característicos para los compuestos **1**, **2**, **4-6**. En la figura 31 se puede observar cómo cambia la forma de las bandas dependiendo de la geometría del metal y con el 2AMBZ y glicinato enlazados al centro metálico de Zn(II) (complejos **1**, **4-6**).

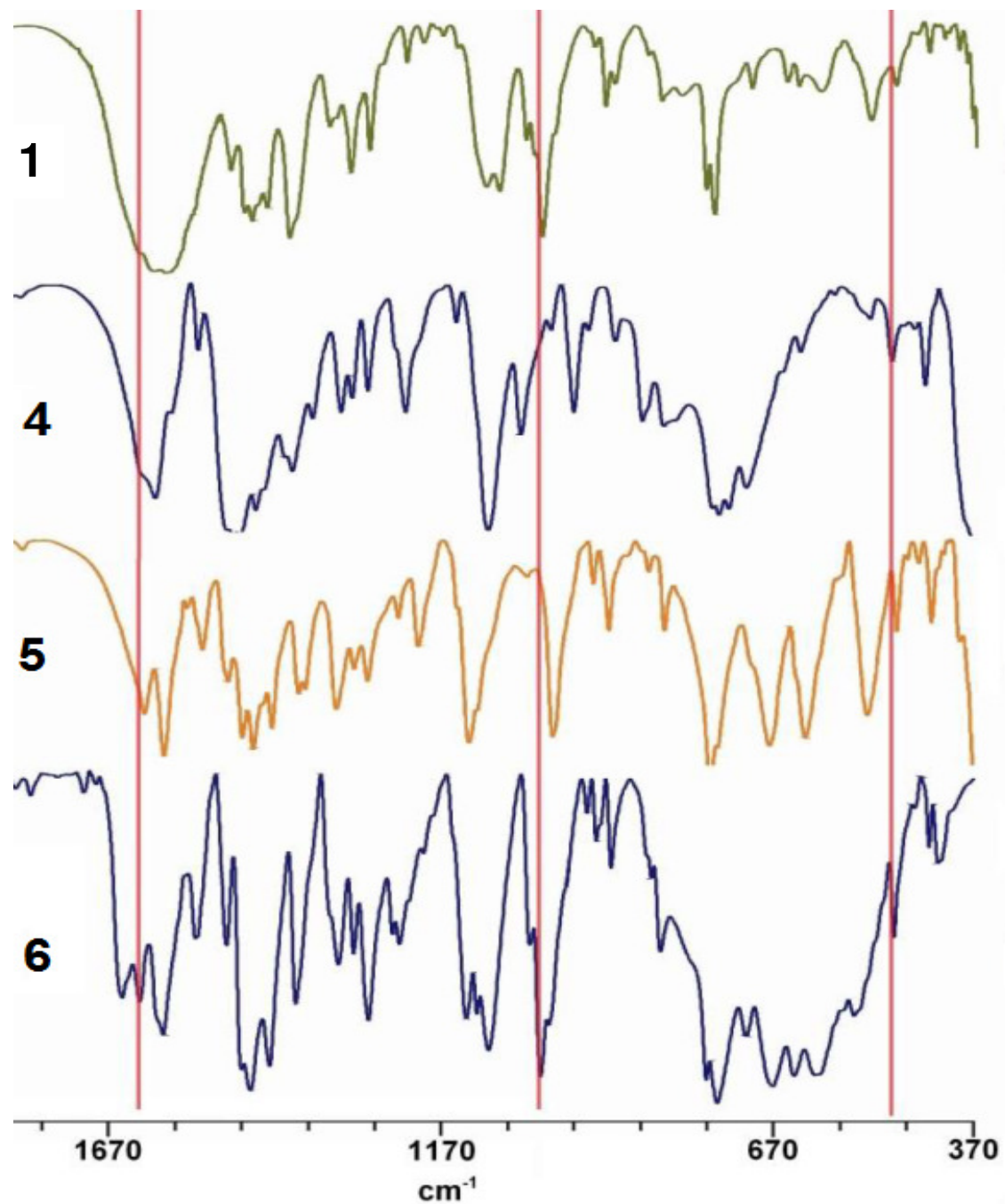


Figura 31. Espectros de IR de 370 a 4000cm^{-1} de los complejos de Zn(II) 1, 4-6.

Tabla 5. Frecuencias de los modos de vibración para los complejos **1, 2, 4-6** obtenidos en pastillas de KBr.

Grupo funcional	1	2	4	5	6
$\nu(\text{C}=\text{N})$	-	-	1623	1618	1651,1624
$\nu_a(\text{COO})$	1603	1602	-	-	-
$\nu_s(\text{COO})$	1402	1401	-	-	-
$\delta(\text{NH}_3), \delta(\text{N-H})$					
imidazol, $\nu(\text{C}=\text{C}),$	1583	1583	1598	1588	1588
$\nu(\text{C-H})$					
C-H flexión	1022	1020	-	-	1020
$\delta(\text{CH}_2)$	1457	1458	1455	1457	1456
$\nu(\text{C-N})$	1311	-	1318	1332	1331
$\rho_r(\text{H}_2\text{O})$	844	846	-	-	-
$\omega(\text{C-H})$	776, 763(s)	782, 760(s)	764,753(s), 738	769(s), 758	771, 756(s)
$\nu(\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Cu},$ $\text{H}_2\text{N} \rightarrow \text{Cu})$	-	672	-	-	-
$\rho_w(\text{H}_2\text{O},$ $\text{H}_2\text{N} \rightarrow \text{M})$	528 m	543	-	-	-
$\nu(\text{M-N})$	490sh	501	493	490	490

La banda de estiramiento C=N de los compuestos **4-5** aparecen cerca de 1620 cm^{-1} , pero el complejo **6** mostró dos bandas en 1651 y 1624 cm^{-1} para C=N debidas a la pentacoordinación del Zn(II) (Figura 31).⁴⁹ Los compuestos **1** y **2** presentan bandas de tensión asimétricas (1603 cm^{-1} para **1** y 1603 cm^{-1} para **2**) y simétricas (1402 cm^{-1} para **1** y 1401 cm^{-1} para **2**) características del grupo COO.^{3,61} La separación entre las vibraciones $\nu_a(\text{COO})$ y $\nu_s(\text{COO})$ ($\Delta = 200 \text{ cm}^{-1}$ para **1** y 191 cm^{-1} para **2**) muestra que los grupos carboxilato se enlazan de manera unidentada hacia el ion metálico en los complejos **1** y **2**. (Figura 32).^{38, 66}

Las vibraciones características en el plano para los grupos N-H del imidazol son localizados cerca 1583 cm^{-1} dan evidencia de la presencia de interacciones de enlace de hidrógeno fuertes en los compuestos **1** y **2**.

También, en los complejos **1** y **6** se observa la vibración de deformación del anillo de imidazol cercana a 1020 cm^{-1} (Figura 31).⁴⁹ Sin embargo, esta señal no está presente en los espectros de **4** y **5** (Figura 31), debido a que estas bandas son típicas para complejos de Cu(II) y Zn(II) pentacoordinados y hexacoordinados, esto corrobora la coordinación del nitrógeno imidazólico al átomo de zinc ($\text{N}\rightarrow\text{Zn}$).⁴⁹

Las vibraciones típicas de flexión fuera del plano para los grupos C-H fueron encontradas en $756\text{-}782\text{ cm}^{-1}$ y soportan la coordinación quelato para los compuestos **1**, **2**, **5** y **6**.⁴⁹ Por otro lado, para el compuesto **2** se observó una señal ancha en 672 cm^{-1} la cual sugiere la presencia de enlaces de coordinación $\text{H}_2\text{O}\rightarrow\text{Cu}$ y $\text{H}_2\text{N}\rightarrow\text{Cu}$ (Figura 32).⁶⁷

Las bandas de vibración $\rho_w(\text{H}_2\text{O})$ aparecen en 528 cm^{-1} para **1** y 543 cm^{-1} para **2**, estas bandas traslapan a las bandas correspondientes para las vibraciones $\nu(\text{M-O})$. Los modos de vibración $\text{N}\rightarrow\text{M}$ se encuentran en 490 cm^{-1} para **1** y en 501 cm^{-1} para **2**.⁶⁸

Los espectros de Raman del compuesto **1** confirman que los grupos carboxilato están enlazados al átomo de Zn(II) [$\nu_a(\text{COO}) = 1597\text{ cm}^{-1}$ y $\nu_s(\text{COO}) = 1403\text{ cm}^{-1}$]. Asimismo, la vibración de balanceo en 842 cm^{-1} fue observada. La existencia del enlace enlaces Zn-N y Zn-Cl fue confirmada con las señales en 491 y 283 cm^{-1} respectivamente. En contraste, el espectro del compuesto **2** mostró la vibración $\nu_a(\text{COO})$ en 1592 cm^{-1} y $\nu(\text{Cu-Cl})$ en 242 cm^{-1} .

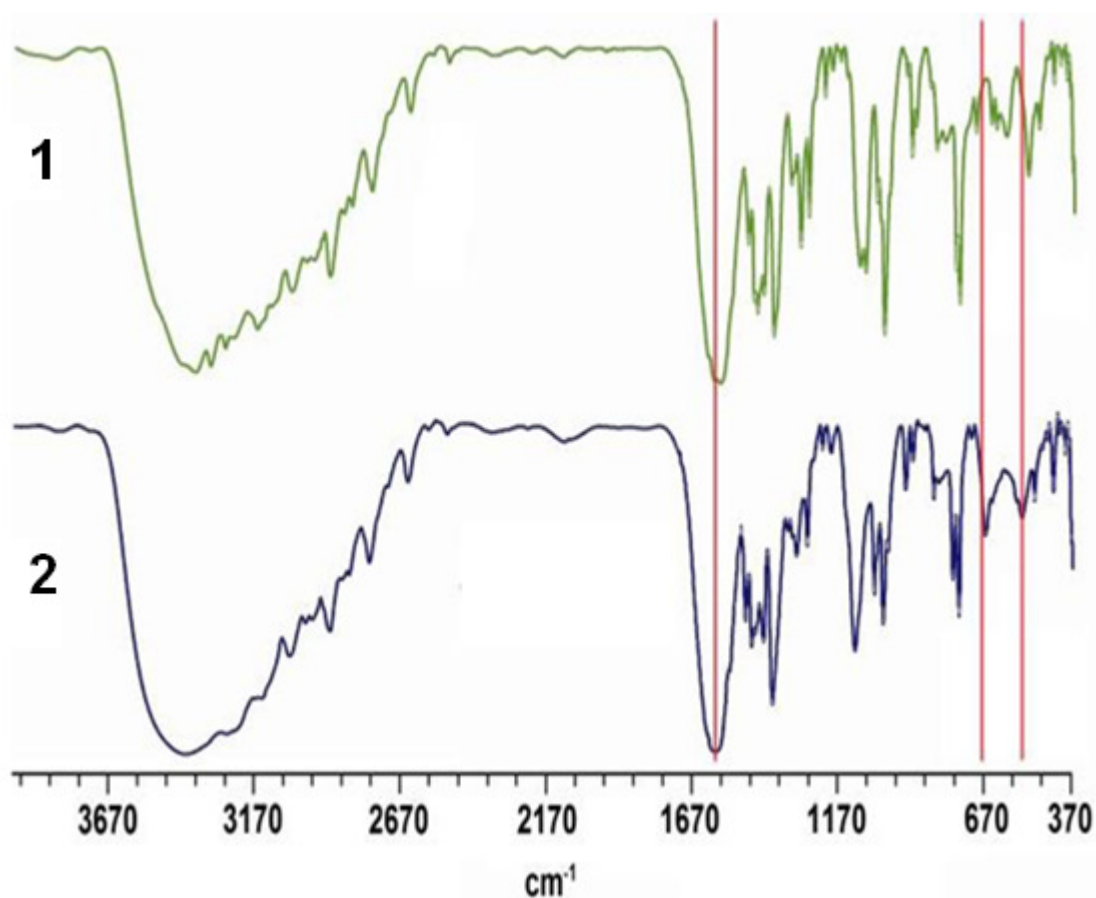


Figura 32. Espectros de IR de 370 a 4000 cm^{-1} de los complejos **1** y **2**.

1.5.4 Estudios de RMN de ^1H y ^{13}C para el compuesto $[\text{Zn}(\text{2AMBZ})(\text{H}_2\text{O} \text{ o } \text{Cl})(\text{Glicina})]$

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C demostraron la estabilidad del complejo **1** en solución. En el espectro de ^1H se observó un solo grupo de señales para el complejo **1** y todas las señales se encuentran a frecuencias bajas con respecto a la glicina y el 2AMBZ. Los cambios más significativos los presentan los protones metilénicos ($\Delta\delta = 0.49$ para H1 y 0.13 para H10) debido a los efectos inductivos del enlace de coordinación $\text{N} \rightarrow \text{Zn}$.

El espectro de RMN de ^{13}C mostro que el fuerte enlace de coordinación $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$ sobre el nitrógeno imidazólico ocasionó que todas las señales de los núcleos de carbono tengan diferente desplazamiento químico (Figura 33).

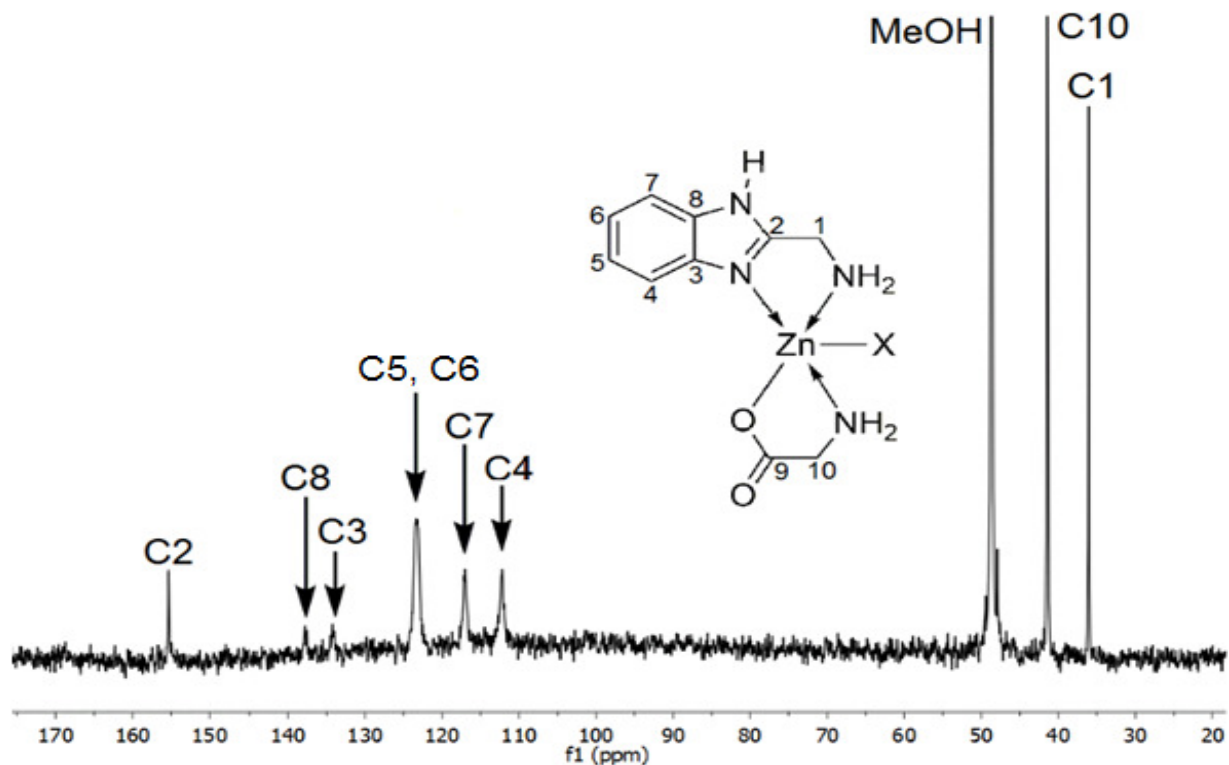


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **1** en D_2O .

Nótese en el espectro que se observan los dos carbonos *ipso* 3 y 8, así como los carbonos *orto* 4 y 7 para el compuesto **1**, mientras que para los compuestos **4-6** se observa una sola señal para los mismos carbonos *ipso* y *orto* (Tabla 6). Lo cual indica que el Zn en la estructura de **1** está enlazado al 2AMBZ y al glicinato. Sin embargo, no es posible diferenciar a la estructura pentacoordinada con enlace $\text{Zn}-\text{Cl}$ y hexacoordinada con $\text{Zn}(\text{H}_2\text{O})_2$ debido a que los desplazamientos químicos para C1 son similares independientemente del número de coordinación y geometría del zinc (Tabla 6).

La señal para el CH_2 de la glicina que se observa en el espectro y el cambio de desplazamiento químico de $\Delta\delta = 0.7$ comparado con el aminoácido señala que el

glicinato está enlazado al Zn. Por otra parte, conociendo previamente los espectros de infrarrojo se pudo determinar que el espectro obtenido de la muestra evaporada de la resonancia magnética nuclear fue similar y por lo tanto las estructuras **1a** y **1b** del compuesto se mantiene. Con la finalidad de corroborar el resultado se disolvieron los cristales de **1** y **2** en H₂O, se dejó evaporar el agua y a los sólidos se le determinó el espectro de infrarrojo y nuevamente los espectros mostraron la estructura de **1** y **2**.

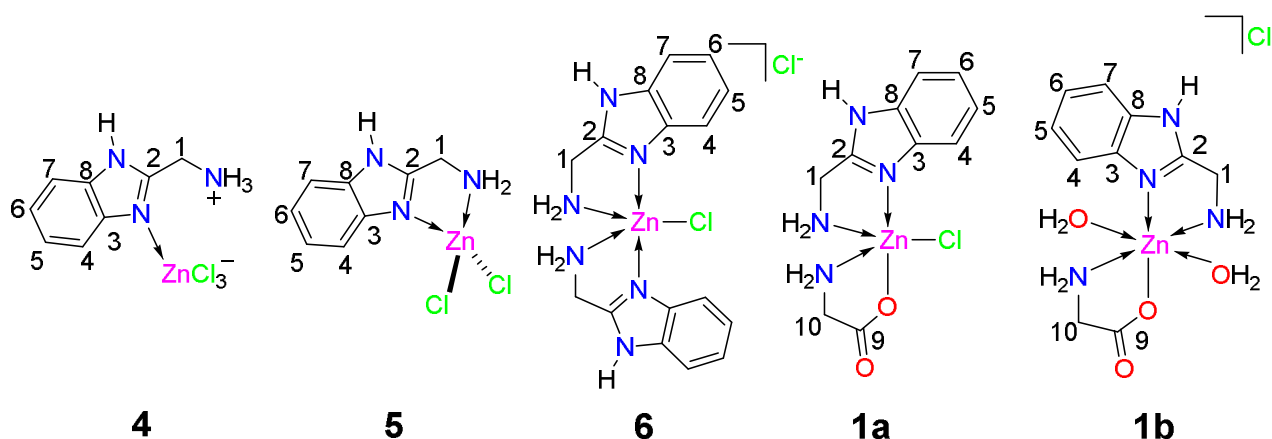
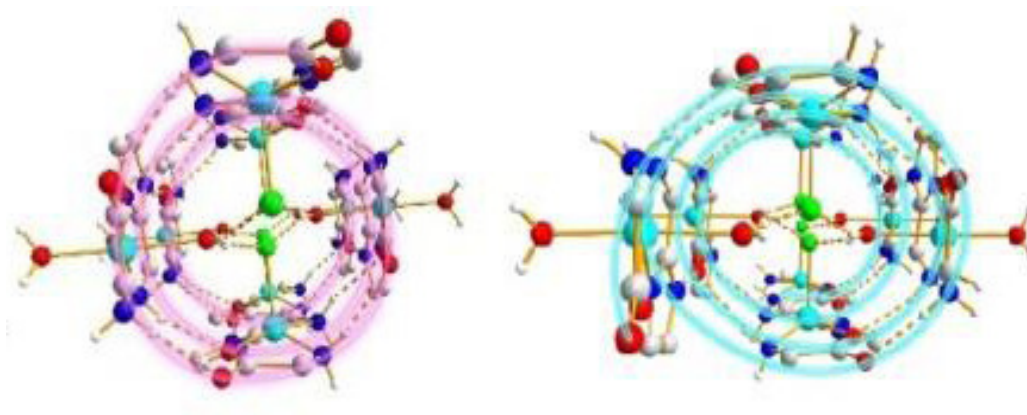


Tabla 6. Desplazamientos químicos en ppm de RMN de ¹³C (en D₂O) de los compuesto **1-6**.

	C1	C2	C3 C8	C4 C7	C6 C6	C9	C10
3	34.5.5	143.5	131.0	114.5	127.4	-	-
4	36.3	-	136.5	115.2	124.3	-	-
5	36.3	-	136.5	115.0	124.3	-	-
6	36.6	-	-	115.6	123.7	-	-
1	36.5	155.7	138.5 134.6	117.6 112.7	123.7	-	41.8
Glicina	-	-	-	-	-	169.9	41.1

1.6 CONCLUSIONES

1. Se establecieron las condiciones de pH de la mezcla de reacción para la obtención de los complejos cuaternarios **1** y **2**. El compuesto cuaternario de Zn(II) **1** se obtuvo a pH de 6.3 y fue necesaria la activación de la reacción con ultrasonido. Mientras que el complejo **1** se sintetizó usando $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a pH de 2.8 y no fue necesario el uso de ultrasonido al final de la reacción.
2. Los estudios cristalográficos mostraron que la presencia de iones cloruro y moléculas de agua presentes en la red cristalina de los complejos juegan un rol importante en la estabilización de estos compuestos.
3. En la estructura cristalina de **1** los motivos helicoidales $[\text{Zn}(2\text{AMBZ})(\text{glicina})\text{Cl}]$, $[\text{Zn}(2\text{AMBZ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{glicina})]$ son ensamblados mediante puentes de hidrógeno conduciendo a mezcla racémica de las hélices derecha e izquierda.



4. Los ensambles de los motivos $[\text{Cu}(\text{2AMBZ})(\text{H}_2\text{O})(\text{glicina})\text{Cl}]$ y $[\text{Cu}(\text{2AMBZ})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{glicina})]$ presenta estructuras pseudotubulares en **2**
5. El estudio termogravimétrico TGA y el análisis elemental corroboraron la composición molecular observada en las estructuras cristalinas de los compuestos **1** y **2**.
6. El análisis estructural de IR y RMN demostraron que el complejo **1** mantiene su estructura en solución acuosa.
7. La presencia de bioligantes como el 2AMBZ y la glicina hacen de estos compuestos cuaternarios posibles modelos que permitan conocer la distribución de iones metálicos presentes en los fluidos biológicos donde simultáneamente están presentes diversos tipos de ligantes.

1.7 PARTE EXPERIMENTAL

Todas las reacciones se llevaron a cabo en agitación controlando el pH, en algunos casos se empleó baño ultrasónico. El 2-(aminometil)bencimidazol utilizado fue sintetizado de acuerdo a la metodología descrita en la literatura.¹ Las medidas del pH se realizaron con un pH-metro Corning pH-meter 430 equipado con un electrodo Ag/AgCl Cole-Parmer. El sistema se calibró con buffers standard IUPAC de pH 4.005 y 7.000. Los espectros en el infrarrojo y RAMAN se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer System 200 FT-IR. Los puntos de fusión de los compuestos se determinaron en un aparato Büchi Melting Point B-540 y no están corregidos. El análisis elemental se determinó en un instrumento Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400. Los estudios de TGA fueron realizados en un equipo SDT Q 600. Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Variant-400 MHz multinuclear en D₂O (usando metanol como referencia interna). Los desplazamientos químicos (ppm) están referidos a la frecuencia electrónica del (CH₃)₄Si para RMN de ¹H y ¹³C.

Los estudios de difracción de rayos-X se efectuaron en un difractómetro Xcalibur Atlas Gemini con un disco de carga acoplado (CCD) área de detector ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.7107 \text{ \AA}$, monocromador de grafito). Los Fotogramas fueron colectados a T = 301 K (compuesto **1**) y T = 296 K (compuesto **2**) vía ω/ϕ -rotación a 10 s por fotograma. Las intensidades medidas fueron corregidas por absorción [corrección de absorción empírica usando armónicos esféricos, implementado escala de algoritmos SCALE3 ABSPACK (CrysAlisPro, Angilent Technologies)]. La solución y refinamiento de la estructura fue hecha con el paquete de programa SHELXTL-NT.⁶⁹ Los átomos diferentes a hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente. Las posiciones de los átomos de hidrógeno (C-H) fueron geoméricamente calculadas con $d(\text{C-H}_{\text{aril}}) = 0.93 \text{ \AA}$ y $U_{\text{iso}}(\text{H}_{\text{aril}}) = 1.2 U_{\text{eq}}(\text{C})$. Los hidrógenos enlazados a N(H1A, H1B, H3, H4A, H4B, H5A, H5B, H7, H8A, H8B) y a O(H3A, H3B, H4C, H4D, H7B, H7C) fueron localizados por diferentes mapas de Fourier. Los hidrógenos coordinados N-H y O-H fueron refinados con restricciones: $d(\text{N-H}) = 0.89(1) \text{ \AA}$, $d(\text{N-H}_{\text{imidazolico}}) = 0.86(1)$, $d(\text{O-H}) = 0.82(1) \text{ \AA}$ y $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5$, $U_{\text{eq}}(\text{N,O})$.

Las redes contienen una molécula de agua para **1** (O7 ocupancia de 0.5) y dos moléculas de agua para el compuesto **2** (O8 y O9 desordenados con ocupancias de 0.25), los cuales están desordenados alrededor del centro de simetría cristalográfico. Las figuras fueron dibujadas con DIAMOND⁷⁰ y OLEX 2⁷¹ usando esferas de radios arbitrarios.

Síntesis de $[\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L})\text{Cl}(\text{L}')][\text{Zn}^{\text{II}}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}')] \mathbf{1}$

Una mezcla de 2-(aminometil)bencimidazol (117 mg, 0.533 mmol) y glicina (60 mg, 0.800 mmol) fueron disueltos en 5.0 mL de agua desionizada y homogenizada con ultrasonido por 10 minutos. Posteriormente 280 mg (0.510 mmol) de $3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$ fue agregado, la mezcla resultante fue tratada con ultrasonido por otros cinco minutos. Se ajusto el pH = 6.3 con NaOH 1.00 M y sujeta a otros veinte minutos en el baño de ultrasonido. Después de completar la reacción la mezcla fue filtrada y la solución fue evaporada lentamente. El compuesto **1** se obtuvo como cristales incoloros (32 mg, 8%). Pf.: 202.6°C. Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{Cl}_6\text{N}_{16}\text{O}_{13}\text{Zn}_5$: C 31.72; H, 4.13 N, 14.80%; Determinado C 32.44; H 4.21; N 14.62%. δ_{H} (400 MHz; D_2O ; MeOH): 3.40 (2H, **b**, O=C- CH_2 - NH_2), 4.23 (2H, **b**, Bz- CH_2 - NH_2), 7.32 (2H, **b**, H5 y H6), 7.60 (2H, **b**, H4 y H7). δ_{C} (100 MHz, D_2O ; MeOH): 36.5 (C1), 41.8 (C10), 112.7 (C4), 117.6 (C7), 123.7 (C5, C6), 134.6 (C3), 138.5 (C8), 155.7 (C2). IR (KBr): ν_{max} cm^{-1} 3384 ν (H-O), 3322 ν (NH_2), 3273 ν (NH_2), 1604 ν_{a} (COO), 1489 ν (CN), 1402 ν_{s} (COO), 1111 ρ_{w} (NH_2), 844 ρ_{r} (H_2O), 776 π (C-H), 763 π (C-H), 528 ν (Zn-O) o ρ_{w} (H_2O), 604 δ (CO_2), 490 ν (Zn-N). Raman: $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ 1597 ν_{a} (COO), 1403 ν_{s} (COO), 842 ρ_{r} (H_2O), 491 ν (Zn-N), 283 (Zn-Cl).

Síntesis de $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})\text{Cl}(\text{L}')][\text{Cu}^{\text{II}}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L}')] \mathbf{2}$

Una mezcla de 2-(aminometil)bencimidazol (117 mg, 0.533 mmol) y glicina (60 mg, 0.800 mmol) fueron disueltos en 5.0 mL de agua desionizada y homogenizada por ultrasonido por 5 minutos. A la solución resultante se le agregaron 107 mg (0.533 mmol) de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y agitado por cinco minutos. Posteriormente se ajusto la mezcla pH = 2.8 con NaOH 1.00 M y fue filtrada. El compuesto **2** se obtuvo por

evaporación lenta de la solución acuosa como cristales azules (32 mg, 9%). Pf.: 183.4 °C. Análisis Elemental calculado para $C_{20}H_{32}Cl_2N_8O_7Cu_2$: C 34.59; H, 4.64 N, 16.13%; Determinado C 34.24; H 4.45; N 15.30%. IR (KBr): $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ 3398 ν (H-O), 3321 ν (NH₂), 3272 ν (NH₂), 1602 ν_a (COO), 1492 ν (CN), 1401 ν_s (COO), 1118 ρ_t (NH₂), 1051 ρ_w (NH₂), 846 ρ_r (H₂O), 782 π (C-H), 760 π (C-H), 672 ρ_r (Cu-H₂O) y ρ_r (Cu-NH₂), 543 ν (Cu-O) o ρ_w (H₂O), 501 ν (Cu-N). Raman: $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$ 1592 ν_a (COO), 242 ν (Cu-Cl).

1.8 REFERENCIAS

- 1 Holm, R. H.; Kennepohl, P.; Solomon, E. I. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2239-2314.
- 2 García-Raso, A.; Fiol, J. J.; Adrover, B.; Tauler, P.; Pons, A.; Mata, I.; Espinosa, E.; Molins, E. *Polyhedron*, **2003**, *22*, 3255-3264.
- 3 El-Sherif, A. A.; Shoukry, M. M.; *Inorg. Chim. Acta*, **2007**, *360*, 473-487.
- 4 Aljahdali, M.; El-Sherif, A. A. *J. Solution Chem.* **2012**, *41*, 1759-1776.
- 5 Téllez, F., López-Sandoval, H., Castillo-Blum, S. E., Barba-Behrens, N. *ARKIVOC*, **2008**, *v*, 245-275.
- 6 Wang, L. L.-Y., Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5706-5708.
- 7 (a) Xiao, Y.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4662-4665. (b) Khalafi-Nezhad, A.; Rad, M. N. S.; Hakimelahi, G. H.; Mokhtari, B. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 10341-10344.
- 8 Skalitzky, D. J.; Marakovits, J. T.; Maegley, K. A.; Ekker, A.; Yu, X. H.; Hostomsky, Z.; Webber, S. E.; Eastman, B. W.; Almassy, R.; Li, J.; Curtin, N. J.; Newll, D. R.; Calvert, R. J.; Griffin, R. J.; Golding, B. T. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 210.
- 9 Brown, K. L.; Zou, X.; Li, J.; Chen, G. *Inorg. Chem.*, **2001**, *40*, 5942-5947.
- 10 Clissold, S. P.; Campoli-Richards, D. M. *Drugs*, **1986**, *32*, 15-47.
- 11 Al-Kurdi, Z.; Al-Jallad, T.; Badwan, A.; Jaber, A. M. Y. *Talanta*, **1999**, *50*, 1089-1097.
- 12 a) Edlind, T. D.; Hang, T. L., Chakraborty, P. R. *J. Infect. Dis.* **1990**, *162*, 1408-1411. (b) Dayan, A. D. *Acta Tropica*, **2003**, *86*, 141-159.
- 13 Valdez-Garay, J.; Cedillo, R.; Hernández-Campos, A.; Yépez, L.; Hernández-Luis, F.; Navarrete-Vázquez, G., Tapia, A.; Cortés, R.; Hernández, M.; Castillo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2221.
- 14 (a) Sakai, T.; Takahashi, H.; Hamada, T.; Acuata, N.; Watanabe, J. **1987**, *2*, 59-66. (b) Orjales, A.; Bordell, M.; Rubio, V. *J. Heterocyclic Chem.* **1995**, *32*, 707-717. (c) Carpenter, R. D.; Deberdt, P. B., Lam, K. S.; Kurth, M. J. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 907-914.

-
- 15 Badawey, E.-S. A. M.; Hassan, A. M. M.; Kappe, T. *Arch. der Pharmazie*, **1991**, 324, 355-357.
 - 16 Goin, C. J.; Mayer, V. W. *Mutat. Res-Genet Tox.* **1995**, 343, 185-199.
 - 17 El-Ablack, F. Z. *E-J. Chem.* **2011**, 8, 748-752
 - 18 Ramla, M.M.; Mohamed, A.; Abdel-Momen, M.; Kharmry, E.; Hoda, I.; Diwani, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7324-7332.
 - 19 Miller, W. H.; Bondinell, W. E.; Ku, T. W.; Keenan, R. M.; Samanen, J. M.; Know, C.; Ali, F. E.; Lago, M. A.; Bencimidazole derivatives and analogs as vitronectin receptor antagonists. U.S. Patent 9366, **1995**.
 - 20 Abe, Y.; Kayakiri, H.; Mizutani, T.; Oku, T.; Sawads, Y.; Benzimidazole derivatives as bradakinin agonists. U.S. Patent 6127389, **2000**.
 - 21 Savall, B.M.; Edwards, J. P.; Venable, J. D.; Buzard, D. J.; Thurmand, R.; Hack, M.; McGovern, P. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3367-3371.
 - 22 (a) Newsom, H. C.; Woods, W. G. *J. Agric. Food Chem.*, **1973**, 21, 598-601.
(b) Ward, C. E.; Berthold, R.V.; Koerwer, J. F.; Tomlin J. B.; Manning, D. T. *J. Agric. Food Chem.*, **1986**, 34, 1005-1010.
 - 23 . Yadav; L. D.S; Vaish, A. *J. Agric. Food Chem.*, **1992**, 40, 294-296.
 - 24 Sierra-Zenteno, A.; Galán-Vidal, C. A.; Tapia-Benavides, R. *J. Mex. Chem. Soc.* **2002**, 46, 125-130.
 - 25 Wright, J. B. *Chem. Rev.* **1957**, 29, 398-525.
 - 26 Wright, D. W. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1996**, 1, 143.
 - 27 Crans, D. C.; Keramidas, A. D.; Amin, S. S., Anderson, O. P. *Dalton Trans.*, **1997**, 2799.
 - 28 Maurya, M. R.; Kumar, A.; Ebel, M.; Rehder, D. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 5924-5937.
 - 29 El-Sherif, A. A. *J. Solution Chem.* **2010**, 39, 1562-1581.
 - 30 Ware, D. C.; Wilson, W. R., Denny, W. A., Rickard, C. E. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1171.
 - 31 Erkkila, K. E.; Odom, D. T.; Baton, J. K. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2777.
 - 32 Gómez-Segura, J.; Prieto, M. J.; Font-Bardia, M., Solans, X.; Moreno, V. *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 10031-10033.
-

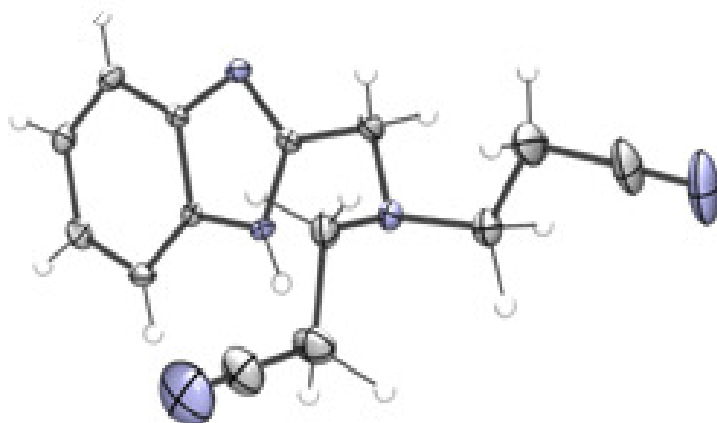
-
- 33 Gamez, P.; Aubel, P.G.; Driessen, W. L.; Reedijk, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 376-385.
- 34 (a) Murray, R. K.; Mayes; P. A.; Granner, D. k.; Rodwell, V.W.; Harper *Bioquímica ilustrada*, 16a Edición, **2004**, Manual Moderno. (b) Markley, J. L.; Ulrich, E. L.; Berg, S. P.; Krogmann, D. W. *Biochemistry*, **1975**, 14 (20), 4428-4433.
- 35 Cooper, C. E.; Giulivi, C. *Cell Physiol.* **2007**, 292, 1993-2003.
- 36 Inam, F.; Deo, S.; Mahashabde, R.; Kadam, N., Chopra, P. K. P. G. *J. Materials Science & Engineering A* **2011**, 1, 658-661.
- 37 Turnlund, J. R.; Jacob, R. A., Keen, C. L., Strain, J. J.; Kelley, D. S., Domek, J. M.; Reyes, W.; Ensunsa, J. L.; Lykkesfeldt, J.; Coulter, J. *Am. J. Clin. Nutr.* **2004**, 79, 1037-1044.
- 38 Liu, W.-L.; Zou, Y.; Ni, C.-L.; Ni, Z.-P.; Li, Y.-Z.; Yao, Y.-G.; Meng, Q.-J. *J. Coord. Chem.*, **2004**, 57, 899-906.
- 39 Ranford, J. D.; Sadler, P. J. *Dalton Trans*, **1993**, 3393.
- 40 Majella, G.; Vivienne, S.; Malachy, M.; Michael, D., Vickie, M. *Polyhedron*, **1999**, 18, 2931.
- 41 Saha, D. K.; Sandbhor, U.; Padhye, S.; Deobagkar, C. E., Powell, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3027.
- 42 Zoroddu, M. A.; Zanetti, S.; Pogni, R.; Basosi, R. *J. Inorg. Biochem.* **1996**, 63, 291.
- 43 Jiang, Y. B.; Kou, H. Z.; Gao, F.; Wang, R. J. *Acta Cryst.* **2004**, C60, m261-m262.
- 44 Tlahuext, H.; Tlahuextl, M.; López-Gómez, S.; Tapia-Benavides, A. R. *Acta Cryst.* 2007, E63, m1263-m1265.
- 45 (a) McCall, K. A.; Huang, C. C., Fierke, C. A. *J. Nutr.* **2000**, 130, 1437S-1446S. (b) Lin, Q.; Barbas, C. F.; Schultz, P. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 612. (c) Simó, B., Perelló, L.; Ortíz, R.; Castiñeiras, A.; Latorre, J.; Cantón, E. *J. Inorg. Biochem.* **2000**, 81, 275.
- 46 Vahrenkamp, H. *Acc. Chem. Res.*, **1999**, 32, 589.
-

-
- 47 Andreev, G. B.; Budantseva, N. A.; Tananaev, I. G.; Myasoedov, B. F. *Inorg. Chem.*, **2009**, *48*, 1232-1235.
- 48 Petros, A. K.; Reddi, A. R.; Kennedy, M. L.; Hyslop, A. G.; Gibney, B. R. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9941.
- 49 Matthews, C. J.; Clegg, W.; Heath, S. L.; Martin, N. C.; Stuart, M. N.; Lockhart, J. C. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 199.
- 50 Tapia-Benavides, A. R.; Tlahuextl, M.; Tlahuextl, H.; Galán-Vidal, C. *ARKIVOC*, **2008**, *v*, 172-186.
- 51 Gutiérrez-Sanjuan, E.; Tlahuextl, M.; Falcón-León M.; Tlahuextl, H.; Marmolejo-Santillán, Y.; Tapia-Benavides, A. R. *Struct Chem.*, **2014**.
- 52 (a) Švajlenová, O.; Krätšmár-Šmogrovič *Polyhedron*, **1991**, *10*, 893-898. (b) Hattori, T.; Toraiishi, T.; Tsuneda, T.; Nogasaki, S.; Tonaka, S. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 10403-10409.
- 53 Massaouti, M.; Velegrakis, M. *J. Mass Spectrometry*, **2003**, *225*, 89-94.
- 54 Sankar, R.; Raghavan, C.M.; Balaji, M.; Kumar, R. M.; Jayavel, R. *Cryst. Growth Des.* **2007**, *7*, 348-353.
- 55 Tesis Maestría en Química, Sandra López Gámez Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, **2007**.
- 56 Sundberg, R. J.; Martin, B. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 471-517.
- 57 (a) Wong, E.; Giandomenico, C. M. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 2451. (b) Guo, Z.; Sadler, P. J. *Adv. Inorg. Chem.* **2000**, *49*, 183. (c) Barnham, K. J.; Djuran, M. I.; Murdoch, P. D. S.; Ranford, J. O.; Sadler, P. J. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1065.
- 58 El-Sherif, A. A. *J. Coordination Chem.* **2011**, *64*, 2035-2055.
- 59 Dressing, S. A.; Mass, R. P.; Weiss, C. M. *Bull Environ. Contam. Toxicol* **1982**, *28*, 172-180.
- 60 Shoukry, M. M.; Hosny, W. M.; Khalil, M. M. *Trans. Metal Chem.* **1995**, *20*, 252-258.
- 61 Al-Kandary, J. A.; Mandani, F. M. A.; Al-Jimaz, A. S.; El-Sherif, A. A.; Shoukry, M. M. *J. Solution Chem.* **2007**, *36*, 247-257.
- 62 Aljahdali, M. S. *European J. Chem.* **2013**, *4*, 226-234.
- 63 García-Raso, A.; Fiol, J. J.; Adrover, B. *Polyhedron* **1996**, *15*, 1829-1834.
-

- 64 Carpinteyro-López, G.; Alcántara-Flores, J. L.; Ramírez-Rosales, D.; Escudero, R.; Cabrera-Vivas, B. M.; Bernès, S.; Zamorano-Ulloa, R.; Reyes-Ortega, R. *ARKIVOC*, **2008**, v, 31-42.
- 65 Aljahdali, M. *Spectrochimica Acta Part A* **2013**, *112*, 364–376
- 66 (a) Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Part B, John Wiley and Sons, Inc, New York, **1997**. (b) de la Cueva, I. S.; Sicilia, A. G.; González, E.B.; Castiñeiras, J.; Niclós-Gutierrez, *React. Funct. Polym* **1998**, *36*, 211.
- 67 (a) Helios, K.; Wysokiński, R.; Pietraszko, A.; Michalska, D. *Vib. Spectrosc.* **2011**, *55*, 207. (b) Espinoza, C.; Szczepanski, Vala, M.; Polfer, N. C. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 5919.
- 68 Temel, H.; Çakir, Ü.; Otludil, B.; Uğraş, H. I. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2001**, *31*, 1323.
- 69 (a) Sheldrick, G. M.; SHELX86, Programa de solución de estructuras cristalinas, Universidad de Göttingen, Alemania, **1986**. (b) Sistema Analítico de rayos-X Bruker, SHELXTL-NT versión 5.10 y 6.10 **1999** y **2009**.
- 70 DIAMOND, Sistema de visualización de la estructura cristalina, versión 3.1, CRYSTAL IMPAC, Postfach 1251, D-53002, Bonn, Alemania, **2006**.
- 71 Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339.

CAPÍTULO II

Efecto de iones metálicos [Li⁺, Na⁺, K⁺] y Zn (II) en la adición del 2-(aminometil)bencimidazol hacia acrilonitrilo



2.1 INTRODUCCIÓN

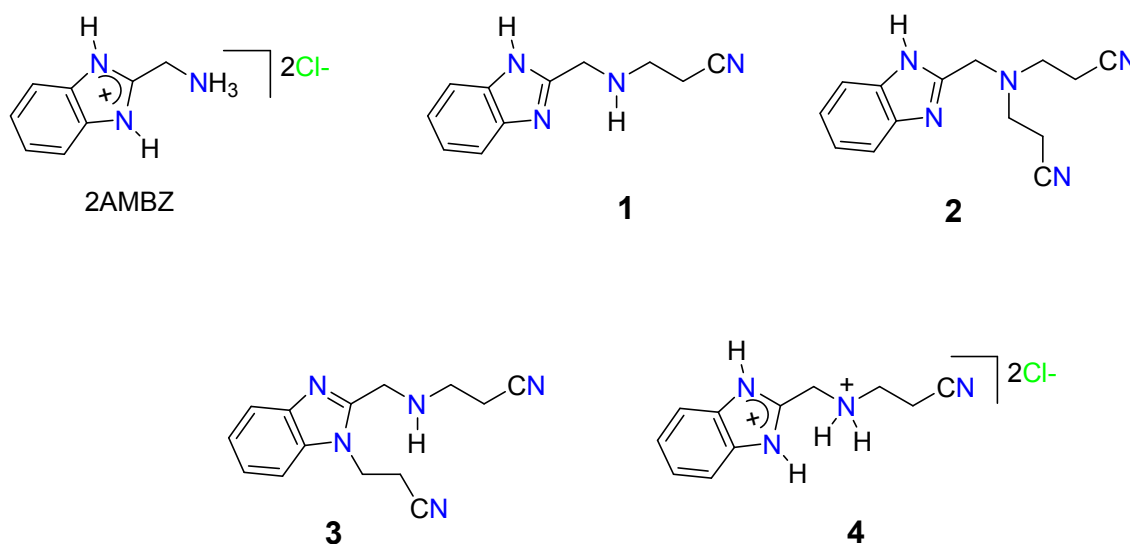
La adición conjugada 1,4 (aza-Michael) de *N*-nucleófilos a compuestos α,β -insaturados es un método sintético relevante en la química orgánica para la obtención de nuevos compuestos con propiedades biológicas importantes.¹ Por ejemplo, los β -aminoácidos derivados de ésteres α,β -insaturados son considerados precursores de las moléculas bioactivas del Taxol (fármaco para el tratamiento de cáncer).²

Los compuestos químicos con grupos funcionales *N*-nucleofílicos (aminas e imidazol) son susceptibles de llevar a cabo adiciones conjugadas 1,4 con etilenos activados como el acrilonitrilo. Este comportamiento químico es importante porque se sabe que cualquier cambio sobre los residuos nitrogenados en proteínas tiene consecuencias importantes en el comportamiento químico y biológico de estas macromoléculas.³

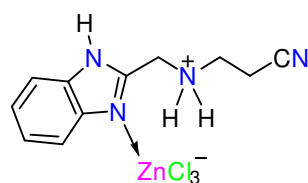
Se ha reportado en la literatura que el acrilonitrilo forma enlaces covalentes con aminoácidos como: cisteína, lisina, valina e histidina.⁴ Sin embargo, en las metaloenzimas de Zn los grupos imidazólicos (del residuo de histidina) no reaccionan comúnmente con el acrilonitrilo, mientras que los grupos amina (de residuos como la lisina) sufren procesos de aza-adición.⁵ Por lo tanto, es biológica y químicamente relevante llevar a cabo estudios de adiciones conjugadas 1,4 de imidazoles y bencimidazoles hacia acrilonitrilo.

El 2-(aminometil)bencimidazol (2AMBZ) es un compuesto que contiene grupos funcionales con dos tipos de átomo de nitrógeno químicamente diferentes (imidazol y amina). Por consecuencia, este compuesto presenta un comportamiento ácido-base relevante que le permite ser utilizado como un modelo molecular del comportamiento químico de los centros activos de metaloenzimas hacia adiciones 1,4 (o aza-adiciones) sobre el acrilonitrilo.

Por esta razón, en el presente capítulo se reporta el estudio de las adiciones del 2AMBZ hacia el acrilonitrilo. El estudio se efectuó tomando en cuenta tres variables sobresalientes: La primera se refiere al efecto que ejerce el disolvente sobre la reacción. Así, se estudió el proceso de la aza-adición en H₂O, DMSO y mezclas de H₂O-DMSO. La segunda variable toma en cuenta el efecto que ejerce el pH en el proceso y la tercera variable trata de la influencia que ejerce sobre la reacción la presencia de iones metálicos [Li⁺, Na⁺, K⁺] y Zn(II). No obstante, el estudio sistemático de estas adiciones permitió obtener los aductos **1-4**.

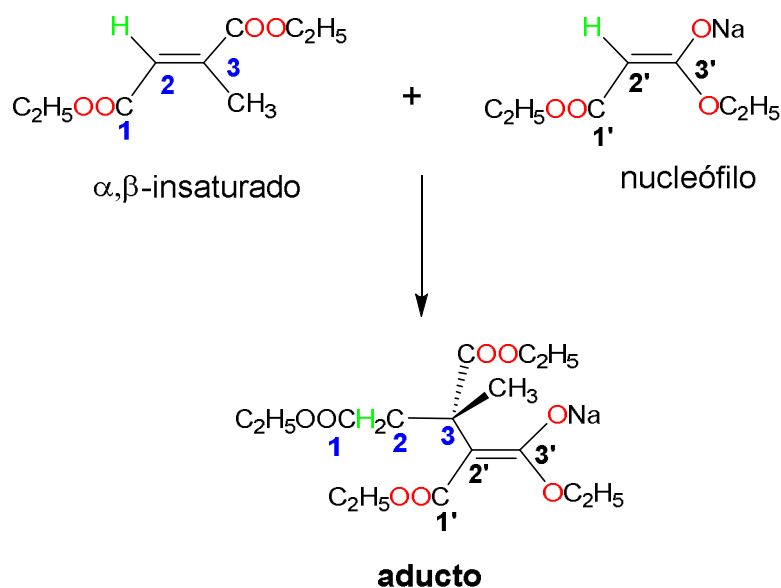


Una segunda parte de este capítulo está dedicada al estudio de la reactividad de los complejos de Zn(II) tetra, penta y hexacoordinados derivados del 2AMBZ hacia el acrilonitrilo. Dicho estudio es relevante porque puede permitir entender el rol que ejerce el Zn(II) en la protección de los centros activos de las metaloenzimas frente a la presencia de moléculas con grupos etileno químicamente activados. Así, se aisló al compuesto **5** como resultado de un proceso de aza-adición regioselectivo.

**5**

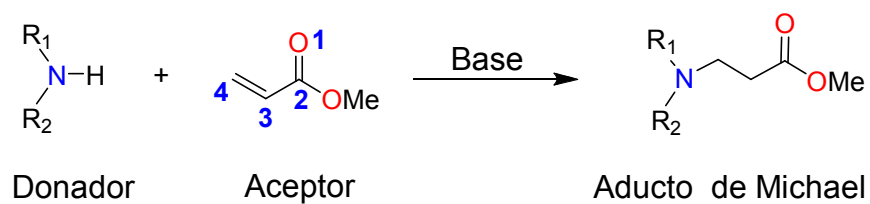
2.2 ANTECEDENTES

La reacción de Michael fue reportada por vez primera a finales del siglo XIX por Komnenos,⁶ quien describió la adición de la sal sódica de malonato de dietilo a etilidenmalonato de dietilo. Sin embargo, fue Arthur Michael en 1887 el que realizó un estudio más exhaustivo de esta reacción,⁷ de tal manera que a este proceso químico se le dio el nombre de “reacción de Michael”. Así, las reacciones de Michael son aquellas en donde un compuesto (que puede formar un carbanión lo suficientemente estabilizado) se adiciona a compuestos α,β -insaturados (Esquema 1).



Esquema 1. Adición 1,4 (ó adición de Michael) del (Z)-1,3-dietoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato de sodio hacia el 2-metilfumarato de dietilo.

Con el tiempo se han introducido variantes nuevas a la adición de Michael que emplean, no solo carbaniones estabilizados como nucleófilos, sino también heteronucleófilos nitrogenados (aza-Michael), oxigenados (oxa-Michael) ó azufrados (tio-Michael). Un ejemplo relevante de estos procesos lo constituye la reacción de aminas secundarias con un éster α,β -insaturado (en presencia de una base como K_2CO_3) para producir el aducto aza-Michael (Esquema 2).



Esquema 2. Adición aza-Michael.

Otros grupos nitrogenados donadores que se han usado en las adiciones aza-Michael son las aminas, amidas, hidracinas, ureas, azidas e imidazoles.⁸ Mientras que los aceptores en estas adiciones 1,4 son los sistemas α,β -insaturados de carbonilos, acrilonitrilos, acrilamidas (Tabla 1).⁹

Tabla 1. Donares y Aceptores de Michael

Donadores	Aceptores
Aminas 1°,2°, ciclicas	R = OR Ester R = H Aldehído R = R Cetona
Imidazoles	Acrilonitrilo
Amidas	Acrilamida
Ureas	
Azidas	
Hidracinas	

El número de informes de la adición de aminas o imidazoles hacia carbonilos α,β -insaturados es abundante. Sin embargo, las adiciones 1,4 de imidazoles, bencimidazoles, o aminas sobre el acrilonitrilo merecen especial atención, porque los nitrógenos imidazólicos y amínicos forman parte de proteínas. Así, estas macromoléculas pueden ser modificadas al reaccionar con el acrilonitrilo a través de una adición 1,4.⁵ La presencia del grupo CN es sintéticamente relevante porque este puede dar origen a compuestos con grupos funcionales diversos como aminas, amidas, ácidos carboxílicos, etc.¹⁰ Por lo tanto, debido a la importancia que tienen las reacciones de Michael (o adiciones 1,4) a continuación se describen las adiciones de imidazoles, bencimidazoles ó aminas hacia acrilonitrilo que han sido reportadas en la literatura.

2.2.1 Adición aza-Michael de imidazoles hacia acrilonitrilo.

En 1990 Rao *et al.*¹¹ estudiaron la adición 1,4 del 2-metil-4-nitro-1*H*-imidazol hacia el acrilonitrilo en presencia de base (alcóxidos de sodio, carbonato de potasio, piridina, acetato de cobre) ó ácido acético glacial y utilizando como disolventes a alcoholes (metanol, etanol, 2-propanol), agua, dimetil formamida (DMF) y dimetilsulfóxido (DMSO). El mejor rendimiento que obtuvo Rao¹¹ sucedió cuando la reacción se llevó a cabo en DMSO como disolvente y piridina como base. Sin embargo, éste autor no informa que sucede cuando la reacción se efectúa en ausencia de piridina. Por lo tanto, no se puede establecer si el rendimiento de la reacción obtenido se debe a la influencia de la temperatura o si la base tuvo algún efecto importante en el proceso (Tabla 2). Un año más tarde el grupo de Rao estudió esta misma reacción, pero esta vez utilizaron al KF (y KF soportado en alúmina) como catalizador.¹² Los autores mencionan que el rendimiento alto del proceso se debe a la influencia del KF. Además, demostraron que el KF por si solo es capaz de acelerar la reacción obteniendo al aducto tres veces más rápido que cuando el KF está soportado en la alúmina (Tabla 2).

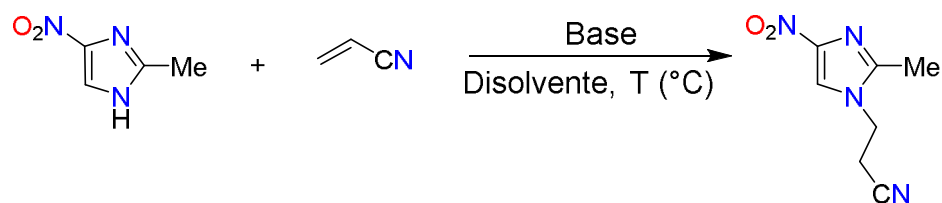
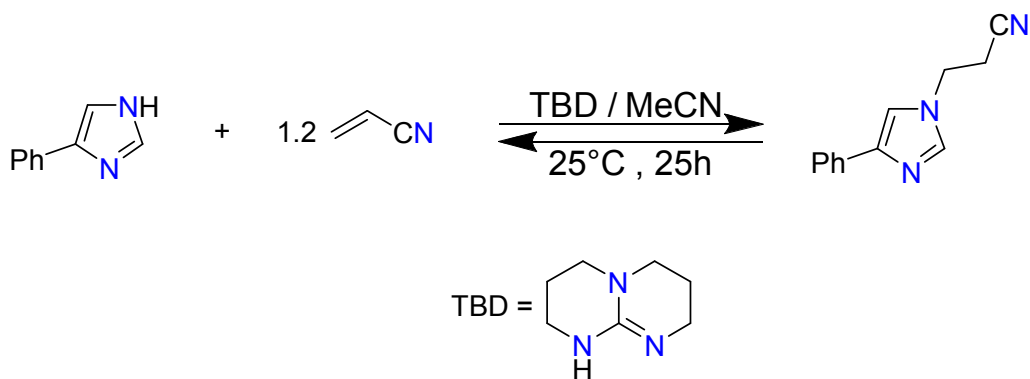


Tabla 2. Condiciones de reacción de la adición 1,4 de 4-nitroimidazoles hacia acrilonitrilo.^{9,10}

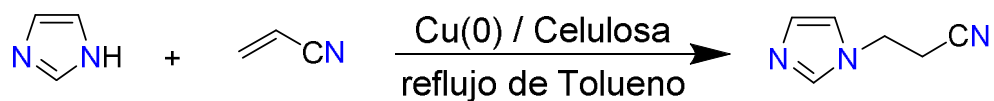
Disolvente	Base	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)
Metanol	MeONa	reflujo	15	55
Etanol	AcOH glacial	reflujo	40	9
2-propanol	PrONa	reflujo	15	62
Etanol	AcOH glacial/ Cu(AcO) ₂	reflujo	40	10
Agua	K ₂ CO ₃	reflujo	15	45
DMF	-	135-140	10	70
DMF	Piridina	135-140	10	80
DMSO	Piridina	135-140	10	90
Acetonitrilo	KF	80	0.5	99
Acetonitrilo	KF	t. a.	16	95
Acetonitrilo	KF-Al ₂ O ₃	80	1.5	95
Acetonitrilo	KF-Al ₂ O ₃	t. a.	16	96

En 1989 el 4-fenilimidazol fue identificado como un inhibidor de la enzima *Indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO)*. Este compuesto es biológicamente relevante y por esta razón Horváth estudió su reactividad hacia el acrilonitrilo (Esquema 3).¹³ Así, mediante el uso de la RMN, Horváth propuso que la adición 1,4 del 4-fenilimidazol hacia acrilonitrilo es un proceso reversible.



Esquema 3. Adición del 1,4 de 4-fenil-1*H*-imidazol hacia acrilonitrilo.

Por otra parte, en 2006 Reddy *et al.*¹⁴ reportaron que la adición del imidazol hacia el acrilonitrilo es muy eficiente (98% de rendimiento) cuando la reacción se efectúa a reflujo en tolueno y en presencia de Cu(0) soportado en celulosa. Aunque el cobre fue usado como catalizador, los autores atribuyeron el excelente rendimiento de la reacción a la temperatura alta que se usó en el proceso y afirman que el factor térmico es primordial para lograr la aza-adición (Esquema 4).



Esquema 4. Adición 1,4 de 1*H*-imidazol hacia acrilonitrilo catalizada por Cu(0).

En este contexto, Kantam *et al.*¹⁵ en 2007 realizaron el estudio de la adición del imidazol hacia acrilonitrilo (ó carbonilos α,β -insaturados), utilizando acetato de cobre como catalizador (Tabla 3). Los mejores resultados logrados fue cuando se utilizaron líquidos iónicos como medio de reacción.

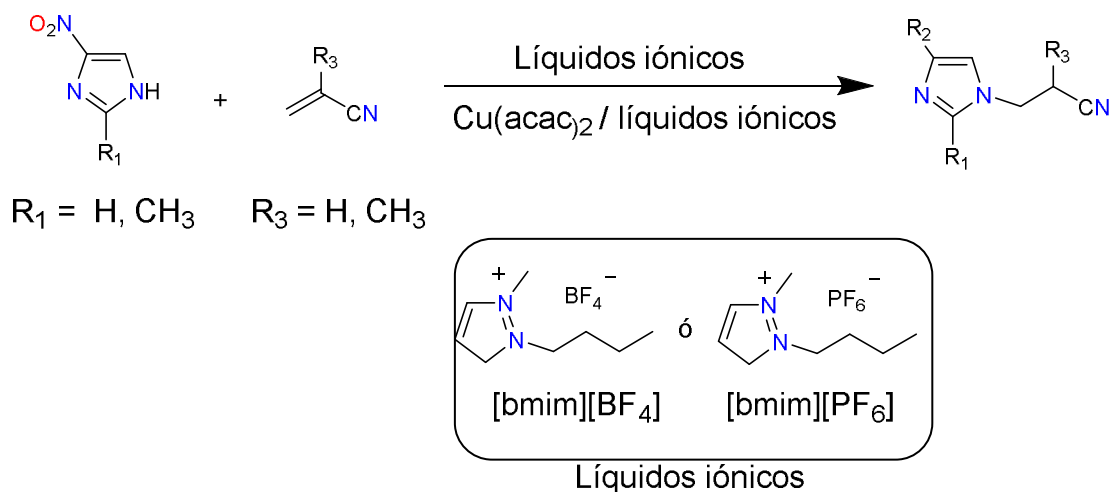
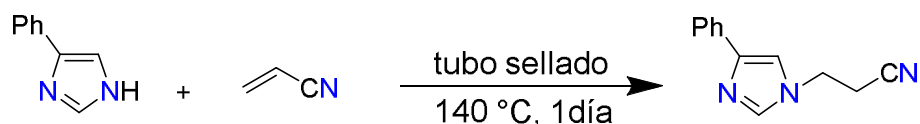


Tabla 3. Condiciones de la adición 1,4 de 4-nitroimidazoles hacia acrilonitrilo.¹⁵

Líquidos iónicos	Temperatura (°C)	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)
[bmim][BF ₄]	35	12	66
[bmim]BF ₄	60	6	60
[bmim][BF ₄]	60	12	90
[bmim][PF ₆]	60	12	88
Cu(acac) ₂ / [bmim][BF ₄]	35	12	77
Cu(acac) ₂ /[bmim][BF ₄]	60	6	95
Cu(acac) ₂ /[bmim][PF ₆]	60	6	90
Cu(acac) ₂ /Tolueno	70	6	45
Cu(acac) ₂ / CH ₂ Cl ₂	70	6	50
Cu(acac) ₂ / DMSO	70	6	80

Como se ha mencionado anteriormente, en diversos grupos de investigación se han propuestos diferentes métodos de síntesis en los cuales se consideran a los disolventes, la temperatura o los catalizadores como factores importantes para llevar a cabo reacciones de aza-adición hacia el acrilonitrilo. Sin embargo, en la síntesis de compuestos químicos, además de obtener rendimientos de reacción buenos, también es importante generar métodos sintéticos simples. Por esta razón, Kumar *et al.*¹⁶ en 2008 retomaron el estudio de la formación del aducto derivado del 4-fenilimidazol.

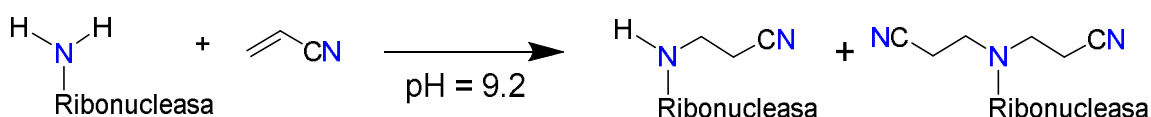
El aducto se obtuvo al efectuar la reacción a 140 °C, en un tubo sellado, durante un día (Esquema 5).



Esquema 5. Adición 1,4 del 4-fenilimidazol hacia acrilonitrilo en tubo sellado.

2.2.2 Adición aza-Michael de aminas hacia acrilonitrilo.

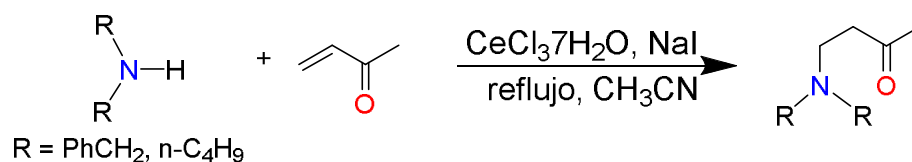
Desde 1966 la reactividad de las proteínas hacia el acrilonitrilo ha sido estudiada asiduamente. Así Struve *et al.*¹⁷ modificaron la proteína *Ribonucleasa* con acrilonitrilo. La reacción fue hecha a un pH de 9.2 en donde los residuos de lisina e histidina estaban disponibles para reaccionar con el acrilonitrilo. Al final de la reacción se observó la formación de los aductos producto de la mono y di-adición hacia el acrilonitrilo de los residuos de la lisina. Sin embargo, estos investigadores no detectaron la formación de aductos derivados de residuos de histidina. (Esquema 6).



Esquema 6. Modificación de la proteína *Ribonucleasa*.

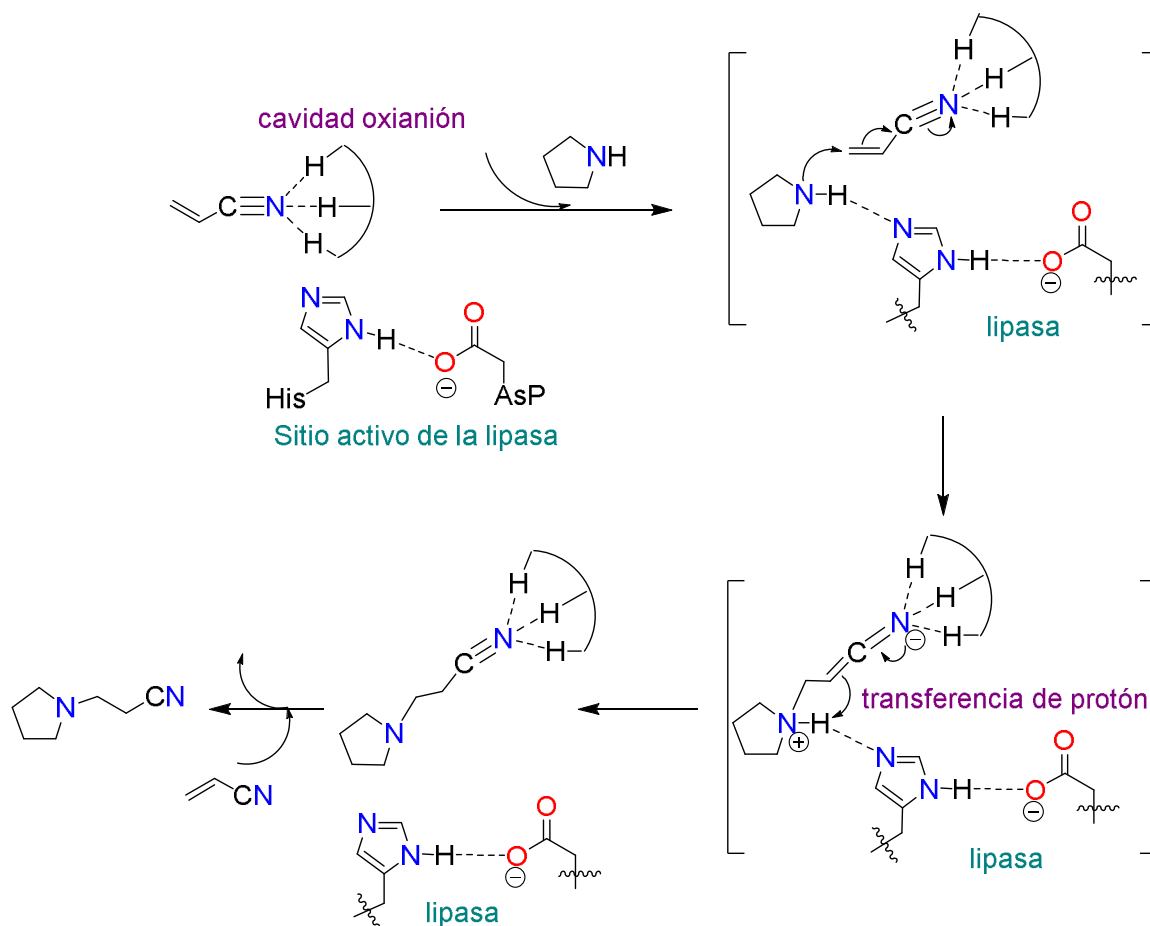
Por otra parte, la reacción de una amina secundaria (dibencilamina) frente al acrilonitrilo se llevó a cabo utilizando la combinación de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaI, SiO_2 , (Esquema 7). Este método fue presentado por Bartoli en 2001 para aceptores de aldehídos y cetonas α,β -insaturados.¹⁸ Sin embargo, Bartoli no realizó ninguna propuesta contundente que muestre que interacciones se pueden establecer en el

seno de la reacción para generar los productos β -aminocetonas. No obstante, este autor propuso que la reacción es eficiente debido a que el cerio es capaz de interaccionar con la silica gel y que los sitios vacantes en el cerio pueden interaccionar con la enona (ó la amina) promoviendo la adición 1,4.



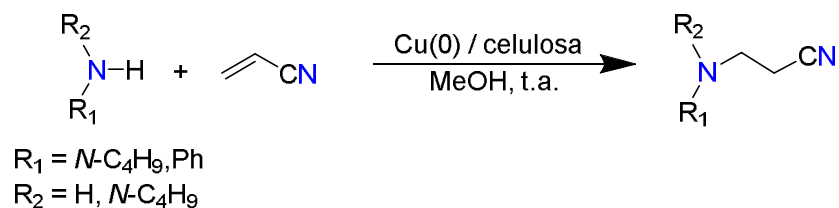
Esquema 7. Síntesis de β -aminocetonas.

Torre *et al.*¹⁹ en 2004 se interesaron por la actividad de la *lipasa* hacia el acrilonitrilo. La *lipasa* es una enzima encargada de la absorción de las grasas en los seres vivos y cataliza la hidrólisis de los triacilglicerolos en sus posiciones 1 y 3 para formar de manera secuencial 1,2-diacilglicerolos y 2-acilglicerolos.²⁰ Por ello, estos investigadores estudiaron las reacciones de adición de dos aminas cíclicas y la dietilamina hacia el acrilonitrilo en presencia de la proteína. Las reacciones fueron hechas combinando las soluciones de acrilonitrilo y amina a diferentes concentraciones. Así, dichos autores encontraron que la formación de intermediarios de reacción con enlaces covalentes acil-enzima (resultado de la interacción del sitio activo de la *lipasa* con el nitrógeno del acrilonitrilo) catalizan las reacciones de aza-adición de las aminas (Esquema 8).



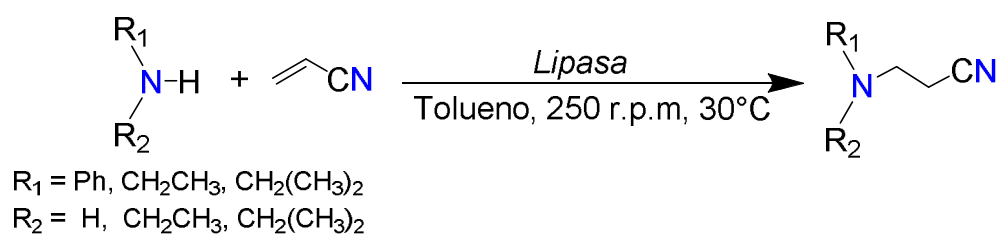
Esquema 8. Propuesta de la activación del aceptor mediante la formación de enlaces covalentes.¹⁹

Reddy *et al.*²¹ en 2006 también usaron al Cu(0) en las adiciones 1,4 de aminas primarias y secundarias hacia el acrilonitrilo. Aunque, el uso del Cu y metanol como disolvente dieron rendimientos de reacción altos (de 90 a 98%), dichos investigadores no lograron proporcionar evidencias convincentes que expliquen el rol que desempeña el cobre metálico en la síntesis del aducto (Esquema 9).



Esquema 9. Adición de aminas hacia acrilonitrilo catalizada por Cu(0).

El estudio de enzimas como catalizadores de las adiciones aza-Michael atrajeron la atención de Souza *et. al.* en 2009.²² Las enzimas *Novozyma 435*, *Lipozima TL*, y *Lipozima RM* producen rendimientos de reacción variables en función de la amina utilizada para realizar la aza-adición hacia el acrilonitrilo. En este caso los autores no propusieron la formación de enlaces covalentes acil-enzima (ver esquema 8). En su lugar, Souza y colaboradores describieron la formación de enlaces puente de hidrógeno de alta energía entre el acrilonitrilo y la enzima que producen el aceleramiento de la reacción (Esquema 10).



Esquema 10. Adiciones 1,4 de aminas secundarias y primarias hacia acrilonitrilo catalizada por lipasas.

Una vez más, el uso de los líquidos iónicos ha generado gran interés para efectuar reacciones aza-Michael. Así, Liu *et al.*²³ en 2010 estudiaron la adición de anilinas (con y sin sustituyentes electrodonadores) hacia el acrilonitrilo (Tabla 4). En la tabla se puede observar que cuando no se utiliza algún líquido iónico solo se formaron trazas del aducto. No obstante, cuando estos investigadores utilizaron anilinas sustituidas con grupos electrodonadores (Me, OMe, Cl, Br) y en presencia de los líquidos iónicos, los rendimientos se incrementaron considerablemente (del 85 al 93%). Sin embargo, cuando la anilina tiene al grupo electroattractor NO_2 el rendimiento de la reacción disminuyó dramáticamente (54%).

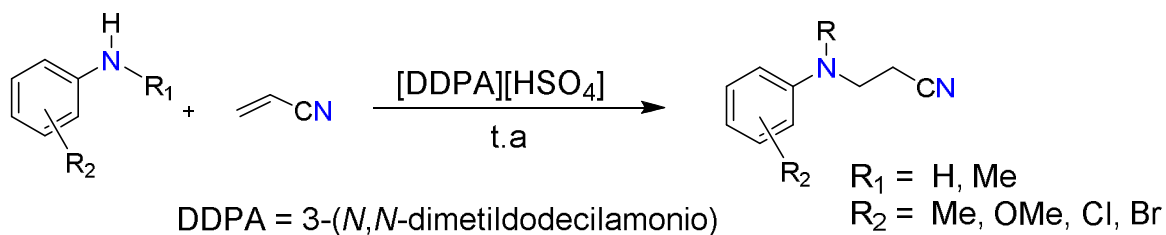
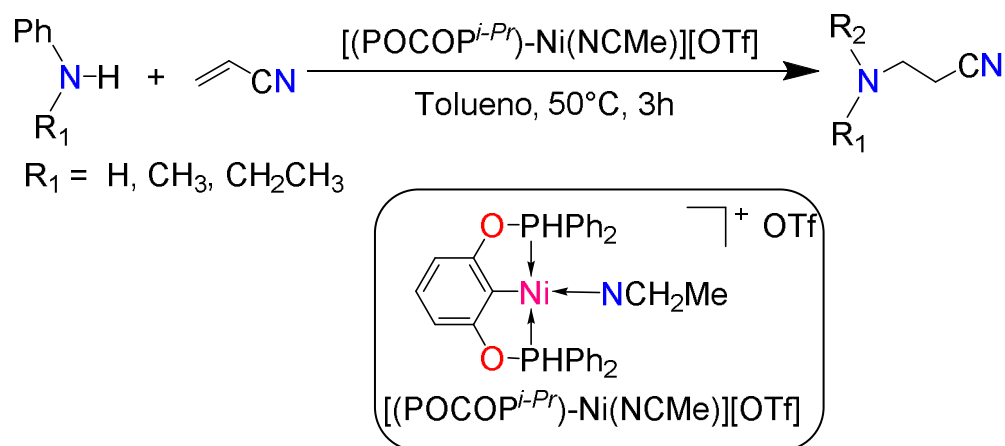


Tabla 4. Adición 1,4 de anilinas hacia acrilonitrilo catalizada por líquidos iónicos.

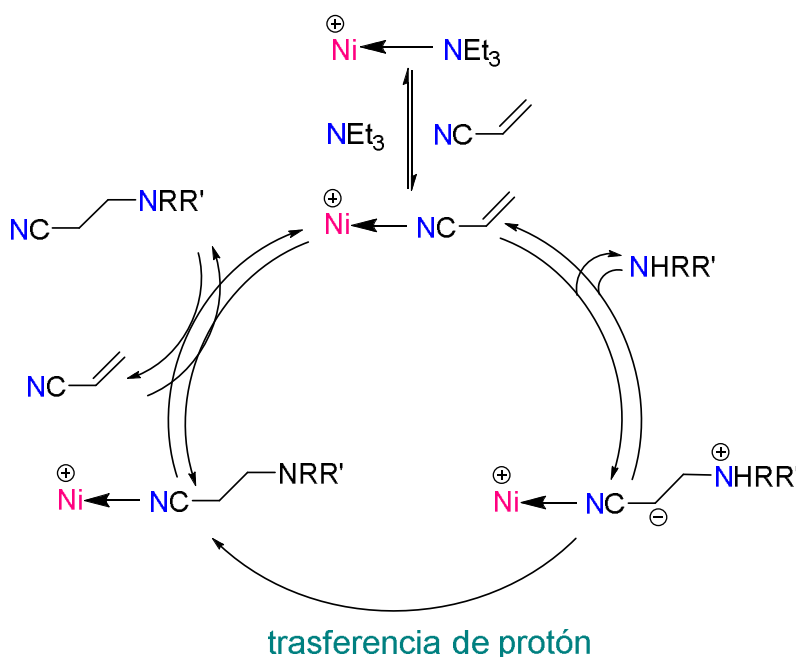
Reacción	mmol de [DDPA][HSO ₄]	Rendimiento (%)
1	0	Trazas
2	0.5	80
3	1	90
4	2	90
5	4	88

En 2011 Salh *et al.*²⁴ publicaron sus resultados de la adición aza-Michael de diferentes aminas con acrilonitrilo. En las reacciones utilizaron como catalizador a un complejo de níquel (Esquema 11).



Esquema 11. Adición aza-Michael de aminas catalizada por Ni(II).

Estos autores propusieron que la coordinación del acrilonitrilo activa la adición aza-Michael de la amina. Por otra parte, ellos encontraron que la reacción hecha en tolueno a 50 °C (con pequeñas cantidades de H_2O ó en la presencia de un aditivo como la trietilamina) se logra mejorar los rendimientos de reacción comparados con los obtenidos en disolventes orgánicos como el hexano o acetonitrilo (Esquema 12).



Esquema 12. Activación del aceptor por la coordinación del nitrilo al $\text{Ni}(\text{II})$.

2.2.3 Adición aza-Michael del bencimidazol hacia acrilonitrilo.

Dos reportes involucran a bencimidazoles como nucleófilos en la adición aza-Michael con el acrilonitrilo. En 1996 Horvath *et al.*¹³ hicieron estudios en los cuales utilizaron bases de hidróxido de amonio, trietilamina y MTBD como promotores de la aza-adición de Michael (Tabla 5).

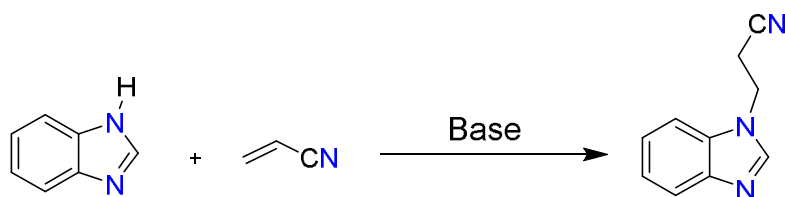
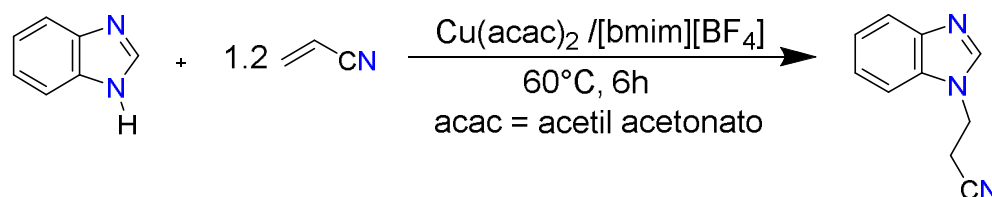


Tabla 5. Datos comparativos de la adición 1,4 de bencimidazol hacia acrilonitrilo.

Acrilonitrilo (eq.)	Disolvente	Catálisis	T (°C)	T (horas)	Rendimiento (%)
2.5	EtOH	PhNMe ₃ OH	40		83
	Acrilonitrilo	BnNMe ₃ OH	25	24	
	Acrilonitrilo	Et ₃ N	76	90	72
1.2	MeCN	MTBD	25	1	91

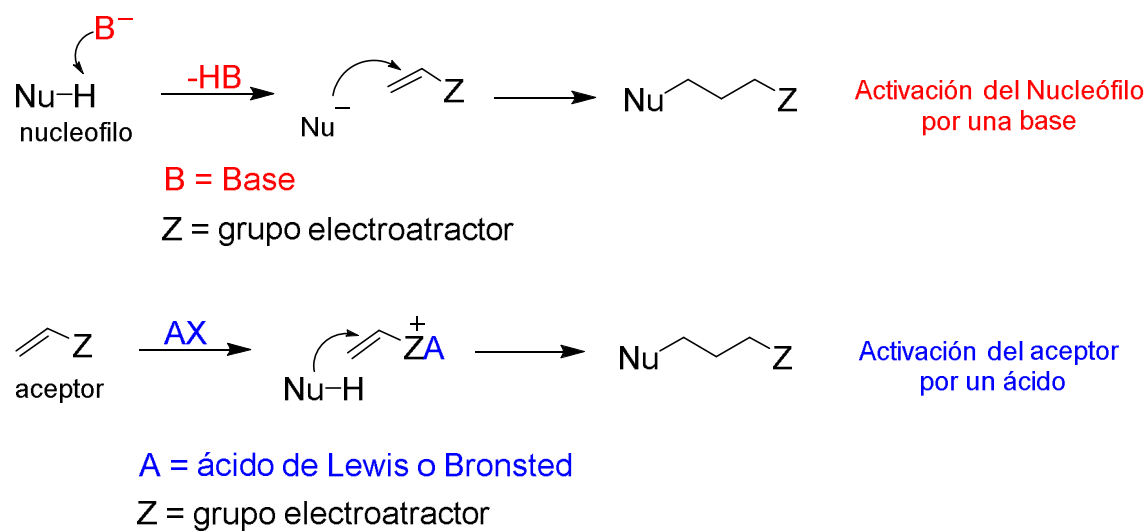
Por otra parte, Kantam *et al.*¹⁵ en 2007 utilizaron en la reacción aza-Michael al Cu(acac)₂ como catalizador inmovilizado en el líquido iónico [bmim][BF₄] (Esquema 13), obteniendo rendimientos del 90% (después de la purificación por cromatografía de columna). El resultado fue atribuido a la combinación sinérgica del líquido iónico y el Cu(acac)₂.



Esquema 13. Adición 1,4 del bencimidazol hacia acrilonitrilo catalizada por Cu(acac)₂ inmovilizado en líquido iónico.

En las reacciones aza-Michael descritas anteriormente no hay estudios reportados en donde se efectúen estos procesos en medios acuoso y tampoco que tomen en cuenta al pH de la disolución. En cambio, en la mayoría de las propuestas se ha

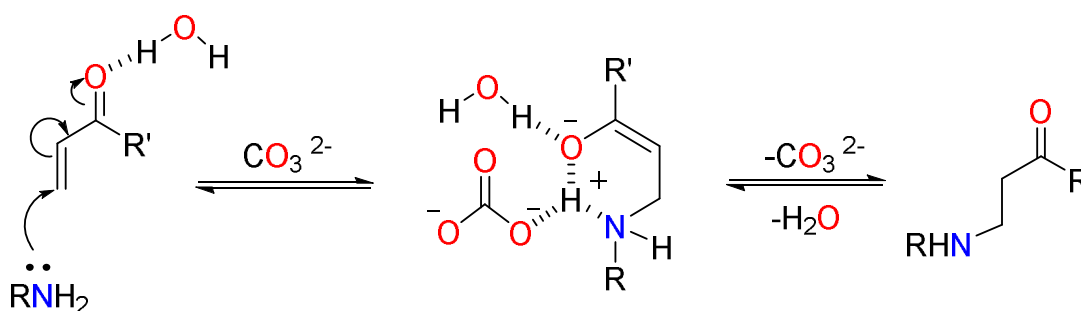
usado a los carbonilos α,β -insaturados como aceptores. Este método se ha generalizado y se ha planteado que las aminas nucleofílicas se pueden adicionar a compuestos α,β -insaturados en disolventes polares próticos y apróticos. También las aza-adiciones pueden suceder en condiciones libres de disolvente y en presencia de líquidos iónicos. Sin embargo, en la mayoría de estas metodologías siempre se involucra a un agente promotor (ácido, base, complejos de coordinación, etc). Por lo tanto, aun cuando las aminas son consideradas buenos nucleófilos es necesaria su activación. Así mismo, es indispensable la activación del aceptor para que pueda ocurrir la adición aza-Michael.²⁵ Generalmente, en estos casos la activación puede suceder por la desprotonación del nucleófilo mediante el empleo de una base lo suficientemente fuerte (Esquema 14).²⁶ O por la activación del aceptor utilizando ácidos de Lewis o Brønsted (Esquema 14).²⁷



Esquema 14. Activación del aceptor por base y ácido.

Adicionalmente, se ha reportado que en la aza-adición la activación del aceptor puede lograrse por la acción de radiación de microondas ó ultrasonido.

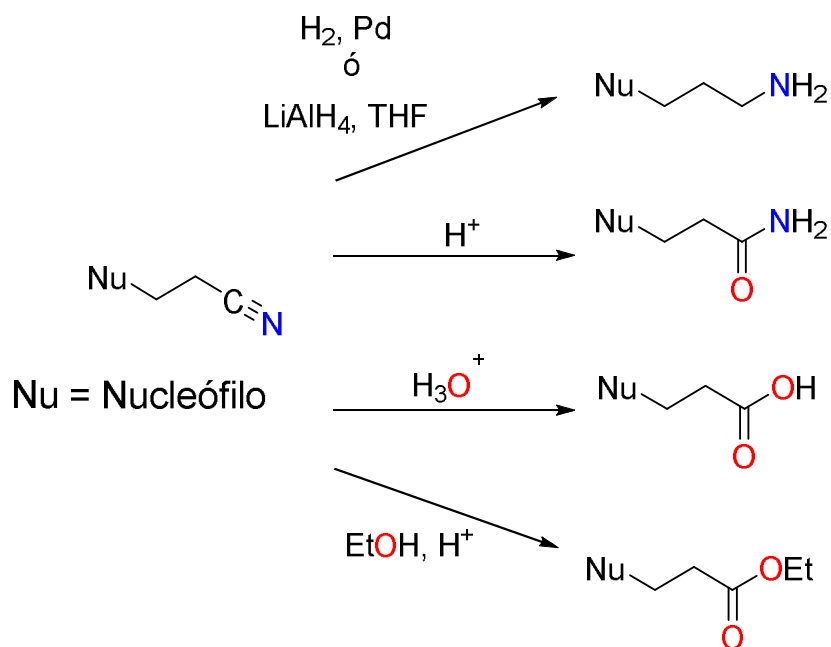
Así, para el caso de carbonilos α,β -insaturados, se ha enfatizado que el agua juega un papel importante durante la transferencia del protón. Esto sucede mediante la asociación del agua al carbonilo por puentes de hidrógeno. Además, las interacciones por puente de hidrógeno incrementan la velocidad de la adición de la amina al acrilato (Esquema 15).²⁸ Por otra parte, el uso de disolventes polares apróticos (como dimetilsulfóxido) es una opción excelente porque estos líquidos pueden alcanzar puntos de ebullición altos que favorece la adición 1,4.



Esquema 15. Influencia del agua en la transferencia del protón de la amida al carbonato.

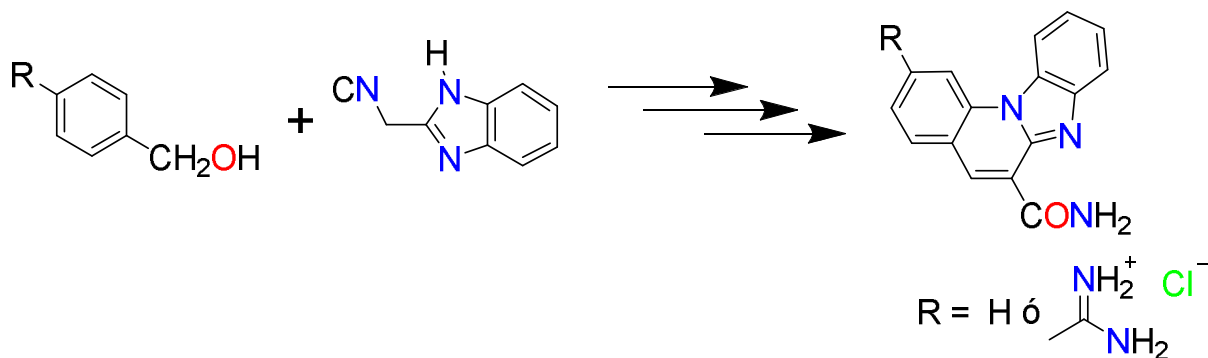
2.2.4 Importancia de las reacciones de adición aza-Michael.

Las reacciones de aza-adición hacia el acrilonitrilo son importantes porque pueden modificar la estructura química de los grupos amina e imidazólicos de las proteínas.⁵ Así mismo, el grupo ciano puede ser transformado fácilmente en otros grupos funcionales (ácidos carboxílicos, ésteres, aminas y amidas) lo cual otorga a las aza-adiciones sobre el acrilonitrilo un gran interés sintético (Esquema 16).²⁹



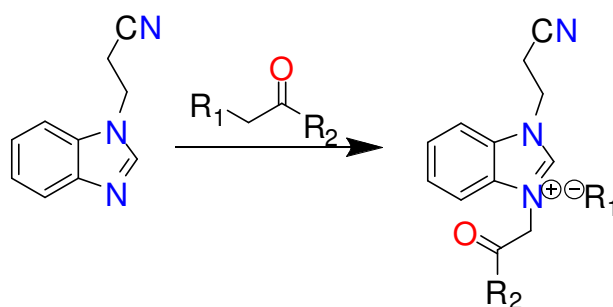
Esquema 16. Transformación del grupo nitrilo de aductos (obtenidos por la reacción de aza-adición) en compuestos con distintos grupos funcionales.

También, se ha reportado que el bencimidazol-2-acetonitrilo es precursor en la síntesis de compuestos con importancia biológica como benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas. Estos compuestos presentan propiedades luminiscentes relevantes y pueden ser aplicados como luminóforos orgánicos, marcadores de fluorescencia en pruebas bioanalíticas del ADN y ARN, agentes blanqueantes ópticos, entre otras (Esquema 17).³⁰



Esquema 17. Síntesis de las benzimidazo[1,2-*a*]quinolinas a partir del bencimidazol-2-acetonitrilo.

Por otra parte, el aducto derivado del bencimidazol es un precursor necesario en la formación sales de imidazolio.³¹ Estas sales son de interés industrial ya que son consideradas líquidos iónicos potentes a temperatura ambiente. En la industria el uso de sales de imidazolio abarca un espectro amplio de aplicaciones. Estos compuestos son empleados como disolventes, plastificantes, aditivos para pintura, en la producción de pilas de litio e inclusive han sido utilizados en la fabricación de medicamentos (Esquema 18).³²



R ₁	R ₂
I	NH ₂
I	OCH ₃
I	OC ₂ H ₅
Br	NH ₂
Br	OCH ₃
Br	OC ₂ H ₅

Esquema 18. Síntesis de sales de imidazolio a partir del aducto derivado bencimidazol.

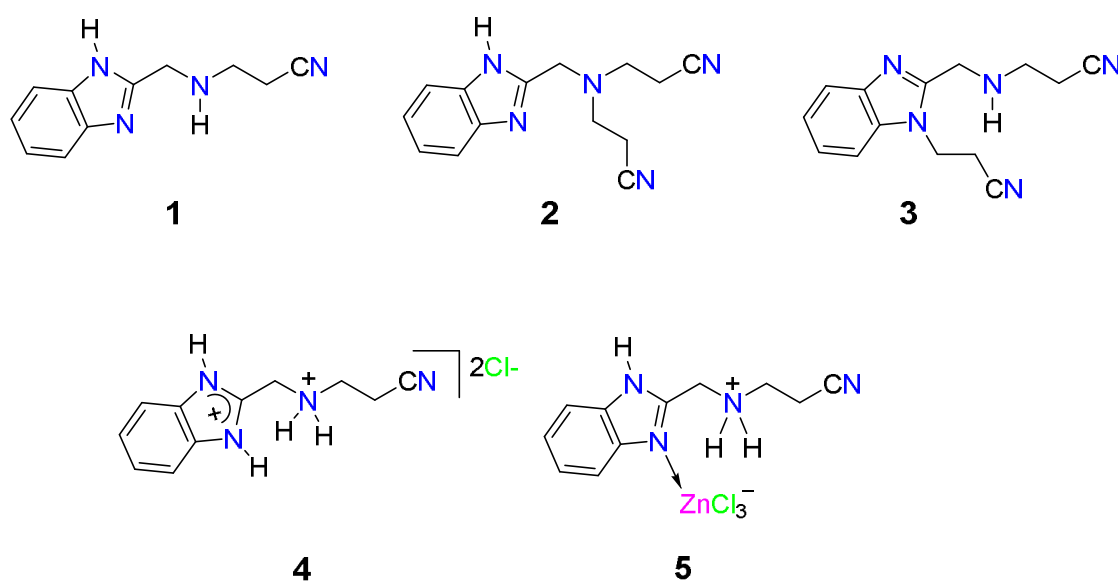
Como se describió anteriormente los compuestos imidazol, aminos y acrilonitrilo son importantes e interesantes desde el punto de vista químico-biológico. Por lo tanto, como parte del trabajo de investigación se estudió al 2-(aminometil)bencimidazol 2-AMBZ, en las adiciones aza-Michael hacia a acrilonitrilo.

En dichas aza-adiciones se utilizaron medios acuosos (o en mezclas con DMSO). La presencia de iones del grupo I y Zn (II) es importante para establecer los factores que conduce a la formación de los productos de adición. Por otra parte, cabe destacar que el 2-AMBZ posee en su estructura tanto al grupo imidazólico como amínico lo que hace que este ligante sea un excelente modelo para entender el grado de transformación de las proteínas frente al acrilonitrilo.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo general

- Estudiar la posible influencia que ejercen los iones metálicos del grupo principal (Li^+ , Na^+ , K^+) y $\text{Zn}(\text{II})$ en la reacción de adición conjugada 1,4 (aza-Michael) del 2-(aminometil)bencimidazol hacia acrilonitrilo para sintetizar los aductos **1-3** y los complejos de Zn **5**.



2.3.2 Objetivos específicos

1. Analizar por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C los productos obtenidos de las reacciones de aza-adición del 2AMBZ hacia el acrilonitrilo efectuadas en medios acuosos y diferentes valores de pH, concentración constante (0.1 M de 2AMBZ), temperatura ambiente y con diferentes proporciones de reactivos, para la obtención de los aductos **1-3**.

2. Determinar el efecto de la dureza de los iones metálicos (Li^+ , Na^+ , K^+) en las adiciones Aza-Michael, mediante el uso de soluciones básicas de hidróxidos metálicos (1.0 M) para fijar el pH.
3. Utilizar soluciones básicas de NH_4OH 1.0 M para contrastar el efecto que ejerce la presencia o ausencia de los iones metálicos en las reacciones de aza-adición del 2AMBZ hacia el acrilonitrilo.
4. Contrastar el efecto del disolvente DMSO y $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ con el H_2O en la síntesis de los aductos **1-3** utilizando las soluciones básicas de los iones metálicos alcalinos (LiOH , NaOH e KOH).
5. Establecer las condiciones de reacción óptimas para la síntesis de los ligantes **1-3**, mediante el uso de los resultados obtenidos en los objetivos específicos anteriores. Posteriormente llevar a cabo la protonación de **1** en condiciones acidas para obtener a **4**.
6. Sintetizar el complejo **5** derivado del estudio de la influencia del ion metálico de Zn(II) coordinado al 2AMBZ en las adiciones aza-Michael.
7. Comparar el efecto del disolvente (H_2O , DMSO y $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$) en las adiciones aza-Michael de los complejos de Zn(II) tetra, penta y hexacoordinado hacia acrilonitrilo.
8. Conocer la capacidad coordinante de los ligantes **1-3** hacia Zn(II) para obtener los complejos metálicos respectivos.

9. Realizar los estudios estructurales, usando la Resonancia Magnética Nuclear, para determinar inequívocamente la estructura molecular de los compuestos sintetizados **1-5** y de las especies involucradas en los procesos de reacción.

10. Analizar las estructuras cristalinas de los compuestos **2-5**.

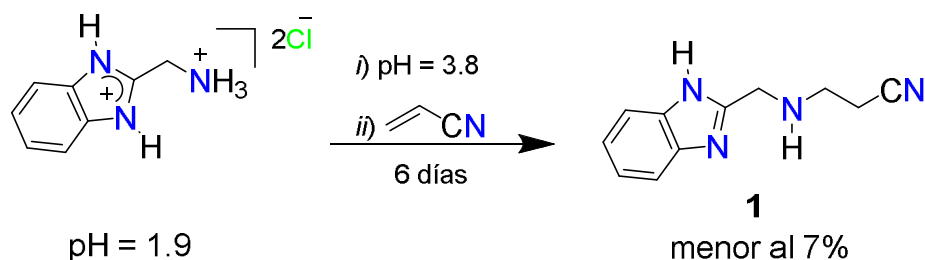
2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.4.1 Influencia de los iones alcalinos (Li^+ , Na^+ y K^+) en la adición aza-Michael del 2-(aminometil)bencimidazol

2.4.1.1 Influencia de iones Na^+

El estudio de la reactividad del 2-(aminometil)bencimidazol (2-AMBZ) con el acrilonitrilo se realizó mediante la adición de soluciones de LiOH, NaOH, KOH al medio de reacción para fijar diferentes valores de pH (3.8-12.7). El uso de diferentes hidróxidos metálicos tubo la finalidad de establecer si los iones metálicos tienen influencia en las aza-adiciones 1,4. De comprobar dicha influencia se esperaría obtener de forma eficiente a los complejos metálicos derivados de las adiciones aza-Michael.

El primer experimento que se realizó fue a partir de la reacción del 2AMBZ (solución acuosa 0.10 M) con exceso de acrilonitrilo (15 equivalentes). En estas condiciones de reacción, la adición del 2AMBZ al acrilonitrilo no sucedió. Sin embargo, cuando el pH del 2AMBZ fue ajustado a 3.8 (con una solución 1.0 M de NaOH) seguido de la adición del acrilonitrilo y después de seis días de agitación a temperatura ambiente la RMN de ^1H mostró pequeñas cantidades del producto de la mono-adición (compuesto **1** en el esquema 19).



Esquema 19. Obtención del aducto **1** a pH de 3.8

La estructura del mono-aducto **1** se propuso considerando dos señales tripletes en $\delta = 2.62$ y 2.91 (Figura 3). La adición del nitrógeno imidazólico se descartó debido a la ausencia de una señal triple cercana a $\delta = 4.6$ que es característica para

grupos CH₂ enlazados a *N*-imidazol.³³ Se ha reportado en la literatura que la primera constante de acidez del 2AMBZ es pK_{a1} = 3.1 debido a que uno de los nitrógenos aromáticos dona un protón.³⁴ Sin embargo, la formación del compuesto **1** indica que: 1) La primera disociación en el 2H⁺-2AMBZ no sucede en el nitrógeno bencimidazólico, sino en el grupo amino, y 2) Es factible que los iones Na⁺ interaccionen con el 2-AMBZ y modifiquen su reactividad.

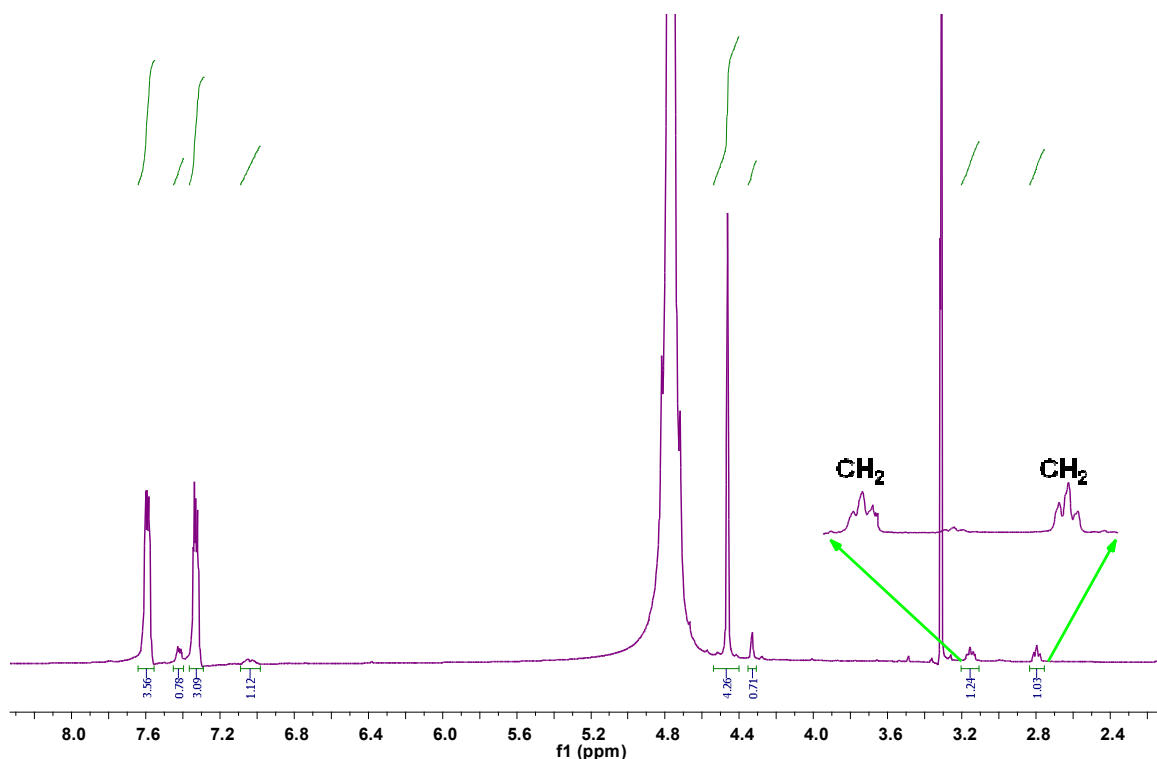


Figura 1. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción a pH=3.8 en D₂O.

Debido a que la reacción de aza-adición a pH 3.8 no produce rendimientos mayores al 7 % se llevaron a cabo las reacciones del 2AMBZ con acrilonitrilo a valores de pH de 6.8, 7.3, 9.4 y 12.3 (el pH de todas las reacciones fueron ajustadas con NaOH 1.0 M). Cuando la reacción se efectuó a pH = 6.8 se formaron sólidos poco solubles en agua. Por esta razón se obtuvieron espectros de RMN en D₂O, CDCl₃ y MeOD para evaluar cuales fueron los productos obtenidos en la aza-adición (Figura 2). Así, en D₂O se observa la presencia casi única del monoadducto **1**. Pero, en CDCl₃ se evidencia que la reacción del 2AMBZ con acrilonitrilo lleva a la formación de tres productos. No se lograron cuantificar

las proporciones obtenidas de cada aducto formado porque en el espectro de RMN de ^1H las señales están traslapadas. Sin embargo, la señal triple en $\delta = 4.7$ da evidencia que el compuesto **3** se encuentra presente en CDCl_3 .

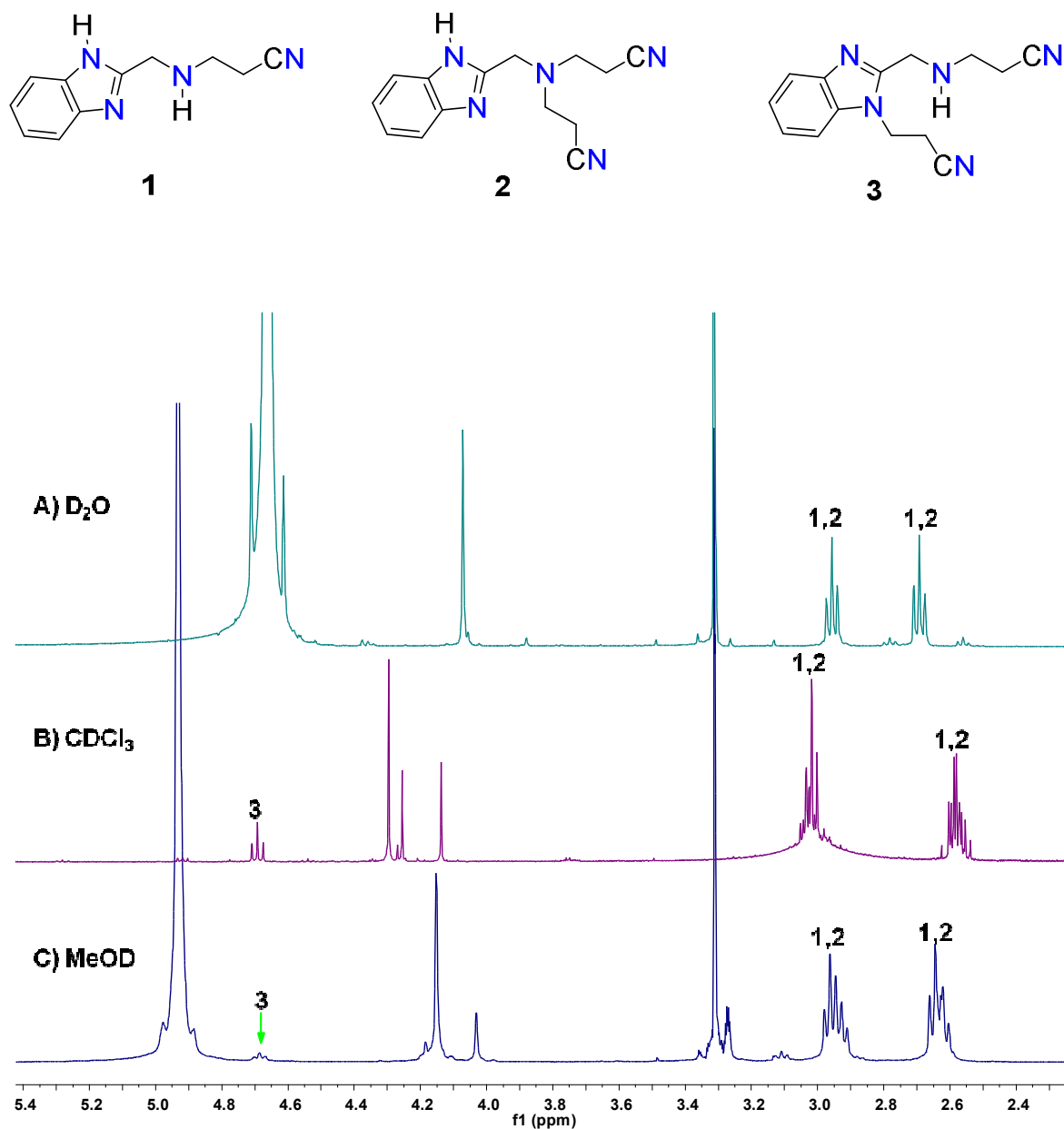


Figura 2. Espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción (mezcla de los compuestos **1-3**) a $\text{pH} = 6.8$ en D_2O , MeOD y CDCl_3 .

Todos los productos obtenidos de la reacción de adición a $\text{pH} = 6.8$ son solubles en MeOD . Sin embargo, una vez más el espectro de RMN de ^1H no permitió

cuantificar las proporciones en las cuales los aductos fueron producidos. Pero el espectro de RMN de ^{13}C mostró que los aductos formados en este proceso son los compuestos **1-3** ($\text{CH}_2\text{-CN}$: $\delta=18.6$ para **1**; $\delta = 17.0$ para **2** y $\delta = 18.7$ y 19.1 para **3**). La RMN de ^{13}C da evidencia que la reacción de adición del 2AMBZ no es regioselectiva a pH 6.8 y que el producto mayoritario fue el monoadducto **1**, seguido de **2** y **3** (Figura 3). Por lo tanto, se puede proponer que a pH de 6.8 primero se forma el monoadducto **1** y que este compuesto a su vez produce a los diadductos **2** y **3**.

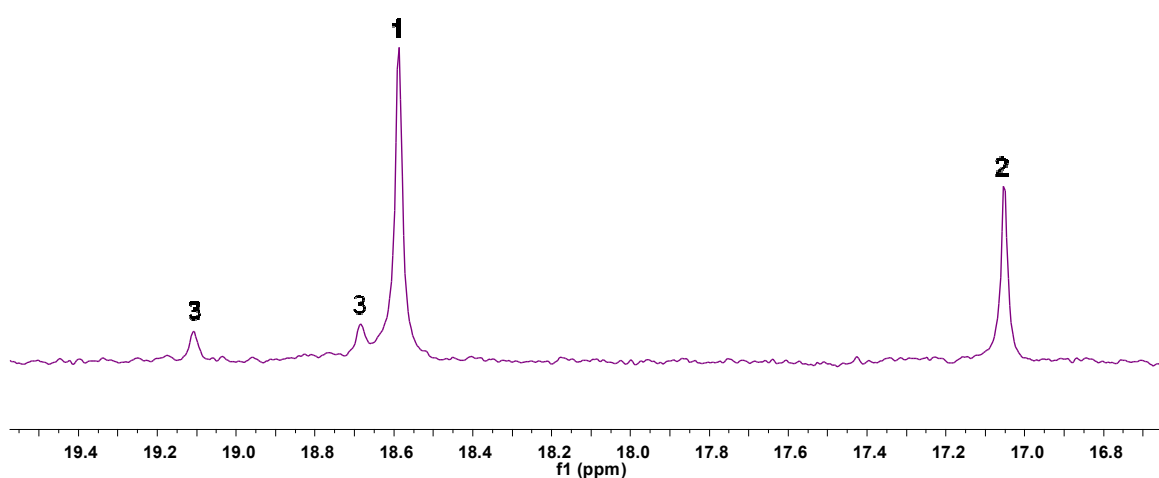


Figura 3. Espectro de RMN de ^{13}C del crudo de reacción (mezcla de compuestos **1-3**) a pH = 6.8 en MeOD.

En función de los resultados obtenidos en la RMN (y con la finalidad de encontrar un método que permitiese la separación de los tres aductos obtenidos), se realizó la extracción del crudo de reacción con cloruro de metileno. La fase orgánica se evaporó lentamente y se obtuvieron cristales incoloros. Los cristales fueron ligeramente solubles en D_2O , pero más en CDCl_3 . Una vez más, los espectros de RMN de ^1H mostraron la presencia de una mezcla de productos. Sin embargo, los espectros de RMN de ^{13}C nos proporcionaron información relevante: 1) El espectro obtenido en D_2O mostró las frecuencias de resonancia de los aductos **1-3**, en donde **2** y **3** fueron los compuestos minoritarios. Este resultado es interesante porque el compuesto **2** como sustancia pura no se disuelve en agua.

La presencia de **1** y **3** aumentó la solubilidad de **2** y esto probablemente se debe a que dichos compuestos son capaces de establecer interacciones intermoleculares con **2**. En el espectro obtenido en CDCl_3 se observa la mezcla de los tres aductos, pero la proporción del complejo **2** aumentó considerablemente (Figura 4). La información obtenida de esta segunda parte nos sugiere que el método de síntesis y purificación del diaducto **2** consiste en hacer la reacción en medio acuoso a pH de 6.8, seguido de extracciones con cloruro de metileno y cristalización por evaporación lenta del disolvente.

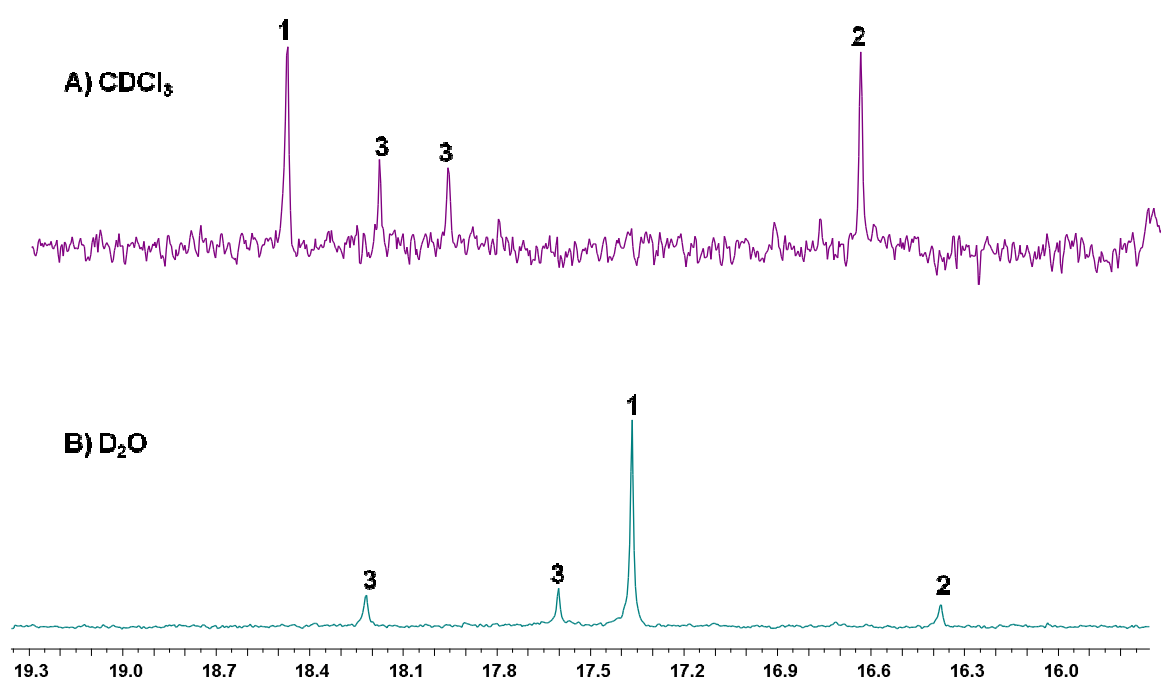


Figura 4. Espectros de RMN de ^{13}C del crudo de reacción (mezcla de compuestos **1-3**) en D_2O y CDCl_3 .

En la figura 5 se han colocado los espectros de RMN de ^1H de las reacciones hechas a pH de 6.8, 7.3, 9.4 y 12.3. A valores de pH altos (mayores a 8.0) se espera que suceda la aza-adición múltiple y que se formen preferentemente los compuestos **2** y **3**. Dichos compuestos tienen una mayor solubilidad en disolventes orgánicos y por esta razón los espectros de RMN fueron obtenidos en CDCl_3 . Sin embargo, los espectros mostraron principalmente la presencia de señales triples

que corresponden a la adición de iones hidroxilo (-OH) al acrilonitrilo. Debido a este resultado, el crudo de la reacción a pH 12.3 se extrajo con éter etílico.

La RMN de ^{13}C en CDCl_3 mostró productos de la hidrólisis del acrilonitrilo y en la zona de aromáticos solo dos señales poco intensas que no son del bencimidazol (118.3 y 127.9 ppm) además de una señal en 174.3 ppm para grupos carbonilo.

Nótese en la figura 5 que a pH = 7.3 se formaron los aductos **1-3**. Sin embargo, a pH 7.3 el rendimiento de reacción de **2** fue del 3%. Como ya vimos, a pH mayores de 7.3 los productos de la adición de hidroxilo son los predominantes. Por lo tanto, hacer las reacciones a pHs mayores de 6.8 fue importante porque nos permitió establecer que el diaducto **2** puede ser obtenido en el intervalo de pH de 6.8 a 7.3. Aunque, los mejores rendimientos de reacción fueron obtenidos a pH de 6.8 (15%).

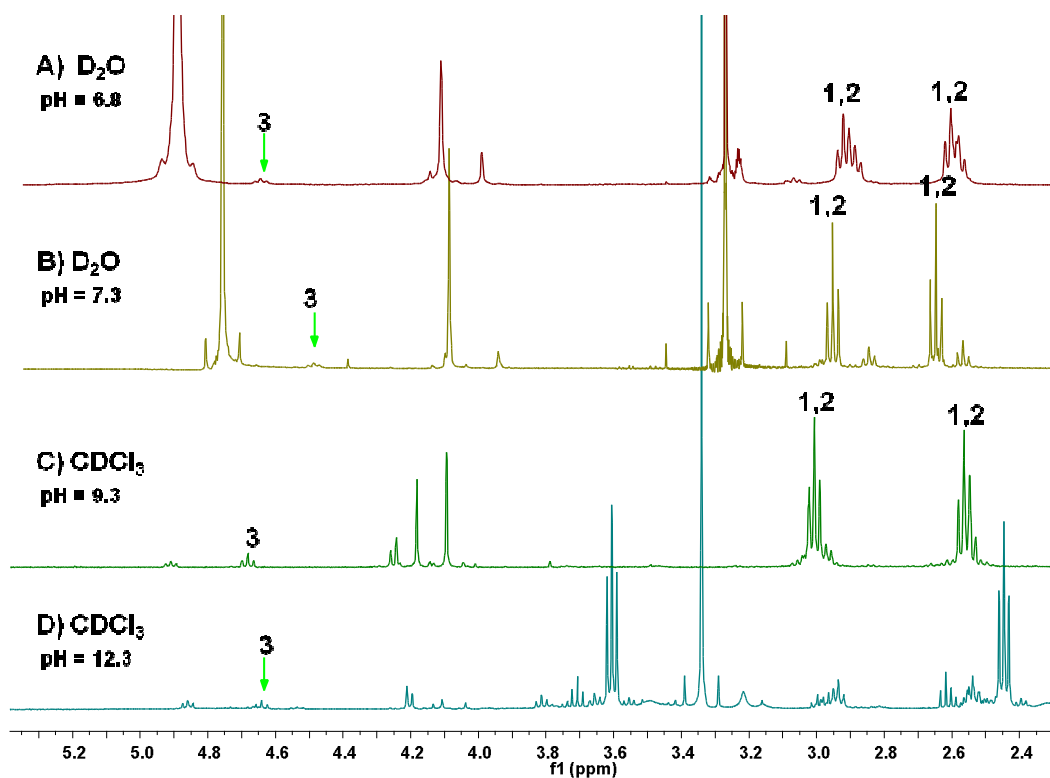


Figura 5. Espectros de RMN de ^1H de las reacciones a pHs = 6.8, 7.3, 9.4 y 12.3 en D_2O y CDCl_3 .

Aunque la reacción de adición aza-Michael no fue regioselectiva usando NaOH, el estudio realizado permitió generar el método de síntesis para aislar al diaducto **2**. Por lo tanto, se consideró llevar a cabo las reacciones de aza-adición utilizando bases de LiOH e KOH y determinar si la dureza de los iones Li^+ y K^+ influye en la adición 1,4 en el acrilonitrilo. Así mismo, con la idea de complementar el estudio de la reacción aza-Michael del 2AMBZ hacia el acrilonitrilo se usó NH_4OH . El hidróxido de amonio no tiene ningún ion metálico y por lo tanto su uso servirá para contrastar la influencia de los iones metálicos sobre la reacción. Pero, la presencia de los grupos amonio e hidróxido darán lugar a dos especies químicas (NH_3 y OH^-) que pueden competir con el 2AMBZ en las adiciones 1,4 hacia el acrilonitrilo.

2.4.1.2 Influencia de los iones Li^+ , K^+ y de NH_4OH

Todas las reacciones se llevaron a cabo en solución 0.1M del 2AMBZ con exceso de acrilonitrilo. Además, se agregaron soluciones básicas 1.0 M (LiOH, KOH e NH_4OH) para ajustar los valores de pH. En la figura 6 se muestran los espectros de RMN de ^1H en D_2O de los productos obtenidos de las reacciones hechas a pH 3.8, en las cuales se usaron NaOH, KOH ó NH_4OH (el experimento con el LiOH no se hizo debido al resultado obtenido con la base más fuerte KOH). Los espectros mostraron resultados similares en los tres casos. Pero en la reacción en donde se usó KOH se ven cuatro tripletes en la RMN de ^1H que indican que probablemente se formaron dos aductos en pequeñas cantidades. Sin embargo, la reacción nuevamente no va más allá del 10 %.

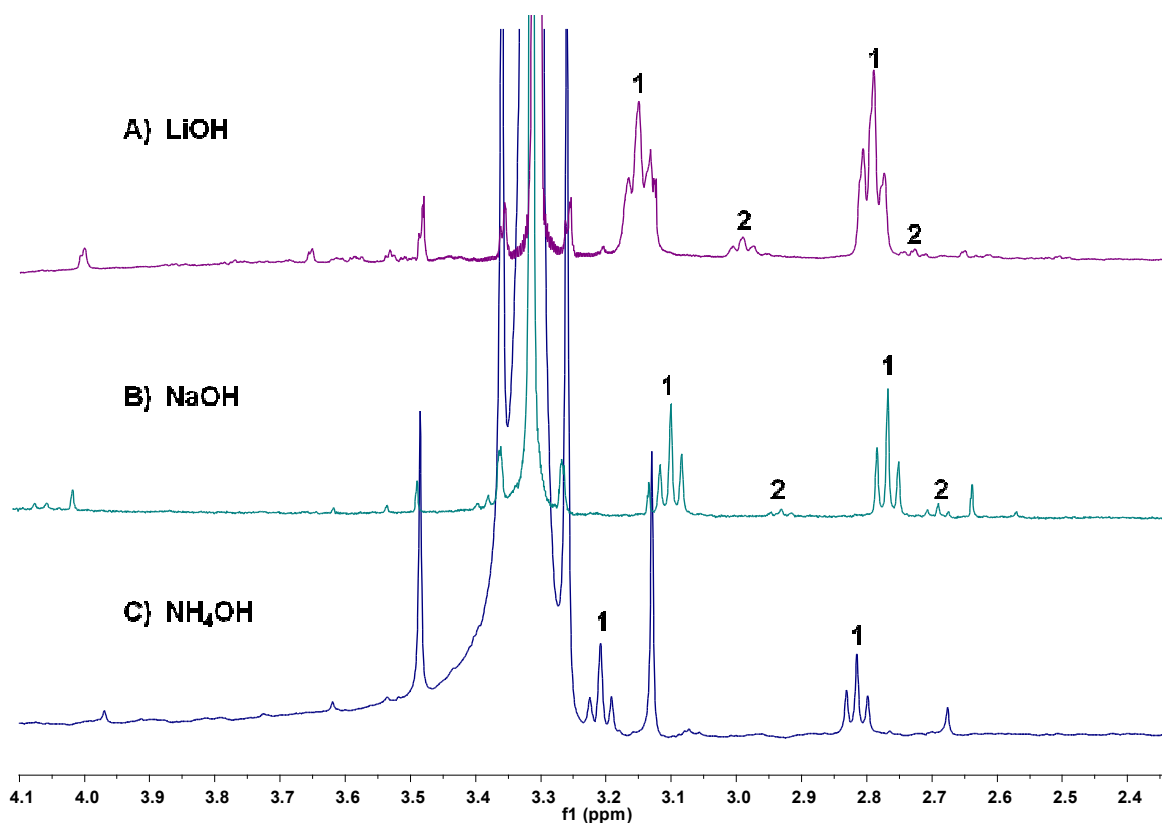


Figura 6. Espectros de RMN de ^1H de las reacciones a $\text{pH} = 3.8$ (mezcla de compuestos **1** y **2**) en D_2O con aumento de la intensidad de las señales para mejor visualización.

Debido a que se demostró que los mejores rendimientos de la adición 1,4 se llevan a pH de 6.8, se decidió repetir la reacción, pero en esta ocasión usando LiOH , NaOH , KOH o NH_4OH para fijar el pH del medio. Una vez más, los compuestos obtenidos fueron ligeramente solubles en D_2O y CDCl_3 . Los espectros de RMN de ^1H mostraron que **1** es el aducto que se disuelve mejor en el agua y en menor proporción lo hace el diaducto **2** (Figura 7).

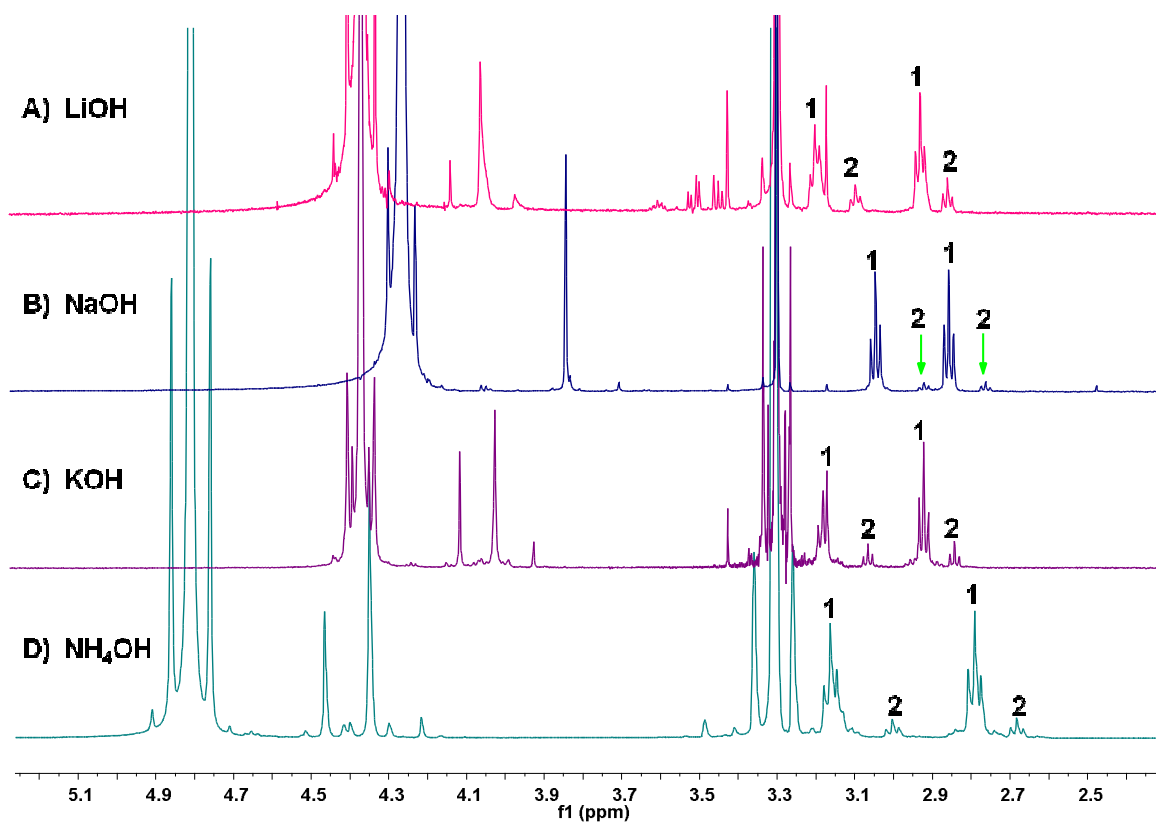


Figura 7. Espectros de RMN de ^1H a pH = 6.8 en D_2O con aumento de la intensidad de las señales para mejor visualización.

Un mejor solvente es el CDCl_3 en donde se disuelven los aductos **1-3**. Los espectros de RMN de ^1H mostraron que los tres aductos nuevamente se han formado y que **3** es el minoritario (como lo demuestra la señal de 4.6 ppm en la Figura 8).

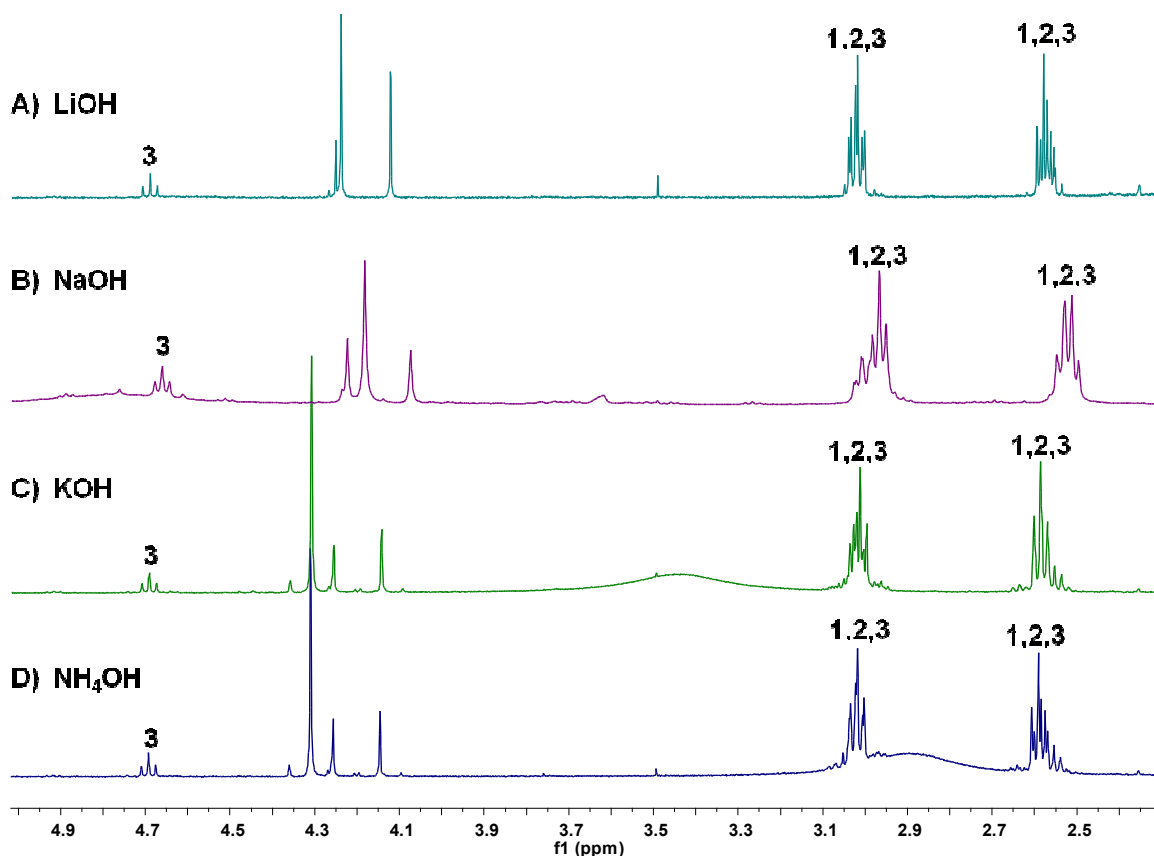


Figura 8. Espectros de RMN de ^1H de las reacciones a $\text{pH} = 6.8$ ajustado con LiOH , NaOH , KOH e NH_4OH en CDCl_3 .

Como parte de los experimentos las reacciones a pH de 6.8 fueron ajustadas con NH_4OH concentrado sin embargo, la RMN de ^1H mostro además de las señales correspondientes a los aductos **1-3** señales resultantes de la adición del ion amonio al acrilonitrilo. Para fortalecer la evidencia de que el NH_4OH a partir de pH de 6.8 reacciona con el acrilonitrilo se hicieron reacciones a pH mayores de 6.8 (7.8 y 12.0) y en la RMN de ^1H se observó como las señales triples debidas a la adición del ion amonio al acrilonitrilo aumentan considerablemente su intensidad respecto a las señales del 2AMBZ (Figura 9).

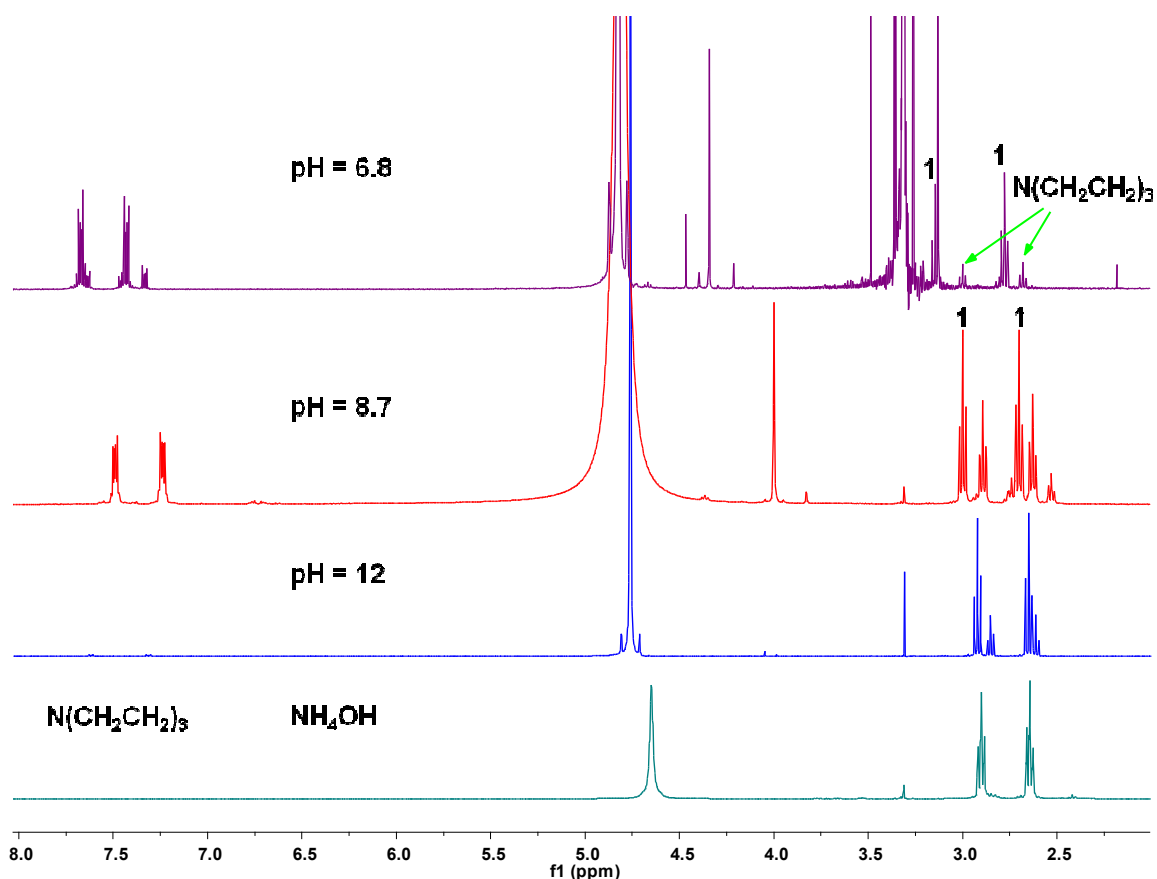


Figura 9. Espectros de RMN de ^1H en D_2O de adiciones 1,4 en presencia de NH_4OH a diferentes pHs.

De esta manera conocemos que, además del control termodinámico de las adiciones 1-4 del 2AMBZ hacia el acrilonitrilo, el pH del medio de la reacción es importante para la formación de los aductos **1-3** y que los iones alcalinos (Li^+ , Na^+ y K^+) solamente son espectadores en este proceso.

Como ya se demostró, a pH 6.8 se forman los tres aductos **1-3**, pero **1** es el producto principal de la reacción. Es fácil separar al compuesto **2** mediante extracciones del crudo de la reacción con CH_2Cl_2 . Por lo tanto, el complejo **1** permanece en mayores proporciones en la fase acuosa.

En los trabajos hechos para demostrar la reproducibilidad de las reacciones a pH 6.8 (repetidas dos veces más y ajustadas con NaOH), se extrajo al compuesto **2** mediante el uso de cloruro de metileno. Sin embargo, en esta ocasión la fase acuosa resultante se extrajo con éter etílico. Los espectros de RMN de ^1H mostraron que el éter etílico extrajo al compuesto **1** y una cantidad pequeña de 2AMBZ.

Por otra parte, al evaporar las fases acuosas resultantes, los espectros de RMN de ^1H mostraron la presencia de **1**, pero las señales de los grupos CH_2 se observaron con a desplazamiento químico diferente dependiendo de la reacción de procedencia (Figura 10).

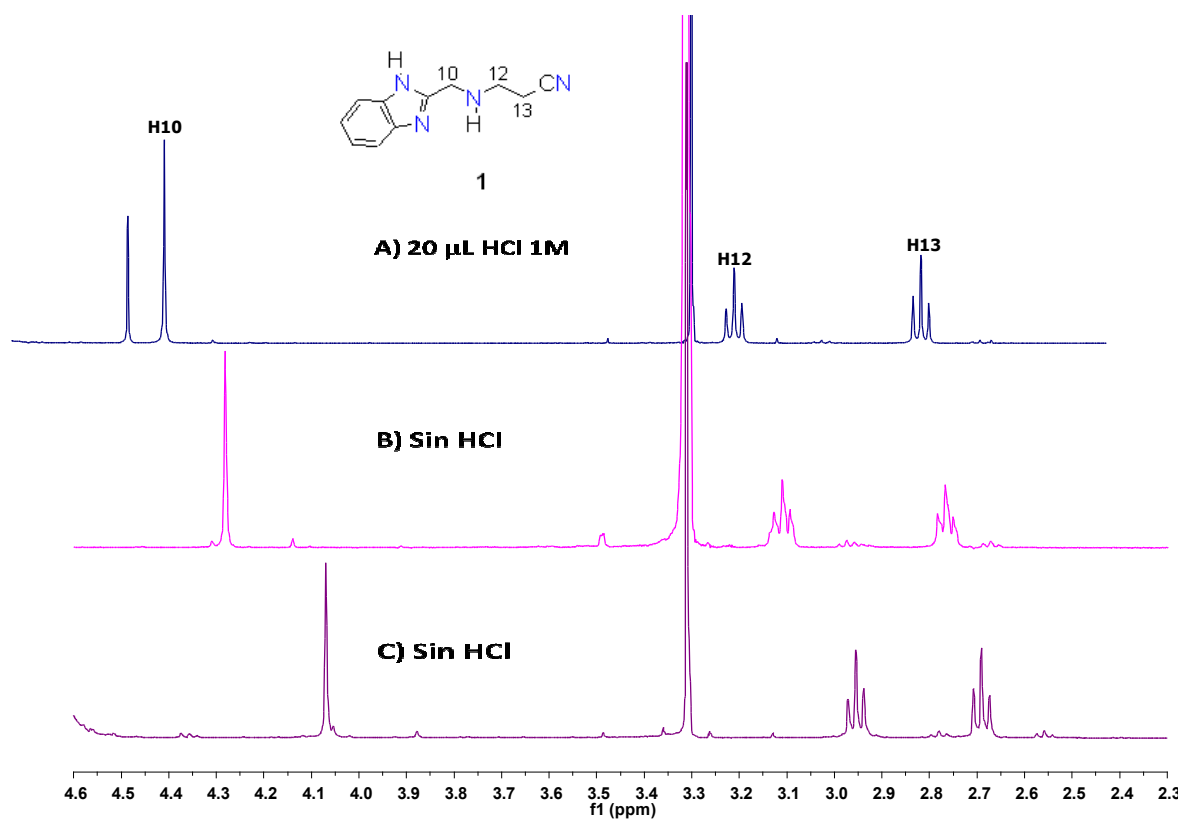


Figura 10. Espectros de RMN de ^1H en D_2O del compuesto **1** a pH de 6.8.

Las diferencias en el desplazamiento químico de los metilenos del compuesto **1** pueden deberse a dos factores: 1) La presencia de una interacción fuerte con el

correspondiente ion metálico y 2) El desplazamiento químico de los metilenos en **1** tiene una dependencia de la acidez de la solución.

Para demostrar la primera hipótesis se llevaron a cabo dos series de experimentos en donde a una solución del aducto **1** (puro) en D₂O se adicionaron sistemáticamente cantidades equivalentes de NaCl ó KCl (Figura 11 y Figura 12). Ambos experimentos se siguieron por RMN de ¹H y los desplazamientos químicos de las señales no cambiaron de resonancia aún con una relación mol de 1:50 (1:MCl). Por lo tanto, quedó demostrado que los iones Na⁺ y K⁺ no forman complejos de coordinación con el monoadducto **1**.

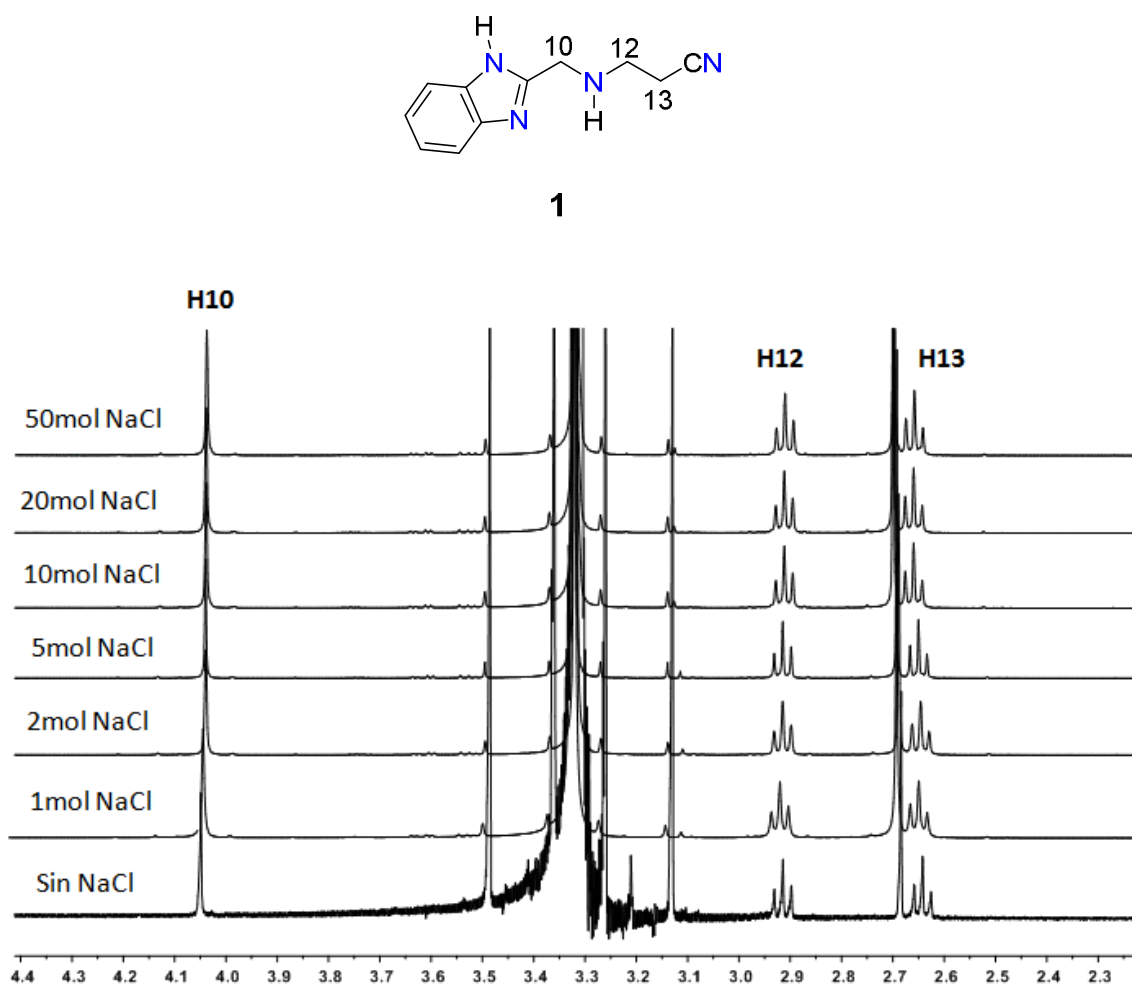


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H del aducto **1** en D₂O en presencia de NaCl.

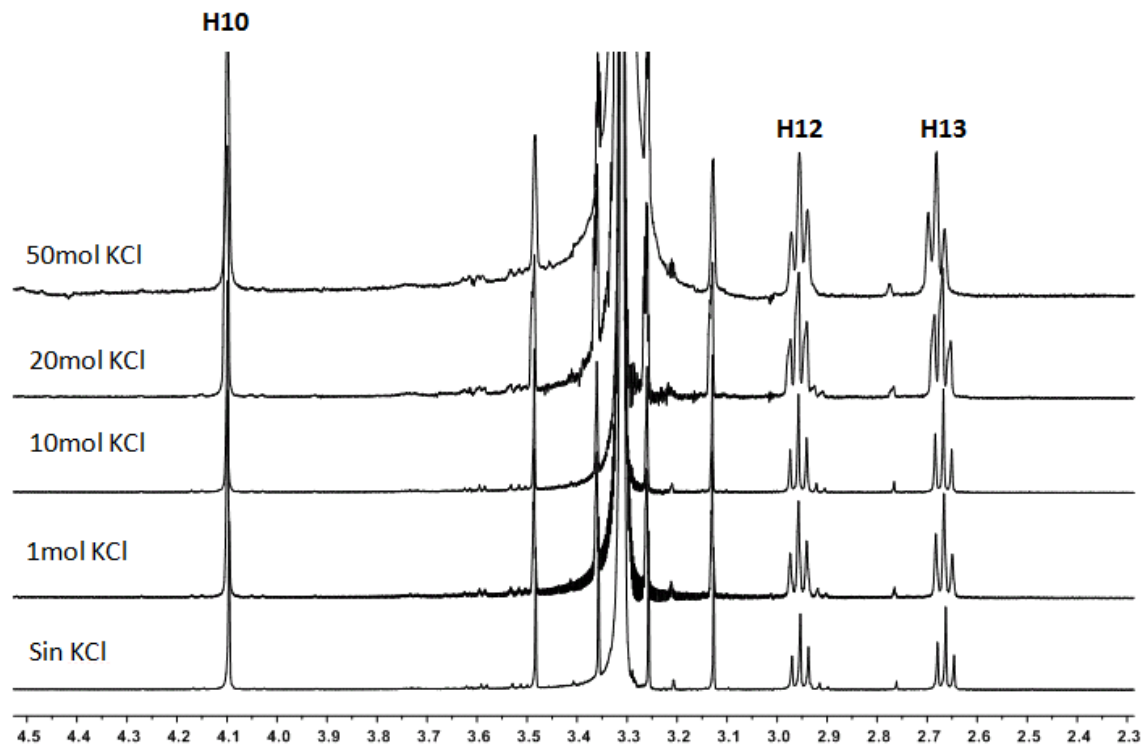
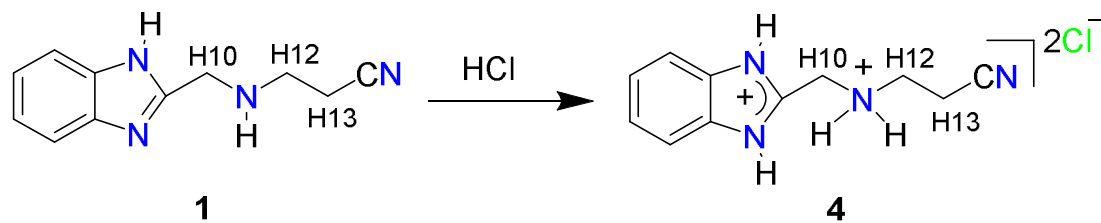


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H del aducto **1** en D_2O en presencia de KCl.

Con la finalidad de demostrar la veracidad de la segunda hipótesis, se sintetizó al clorhidrato **4** a partir de la adición de ácido clorhídrico al aducto **1** (Esquema 20). Como se puede observar en la figura 13, todas las señales de los hidrógenos alifáticos se desplazaron hacia frecuencias altas cuando se formó el compuesto **4**.



Esquema 20. Formación del aducto **4** a partir de **1**.

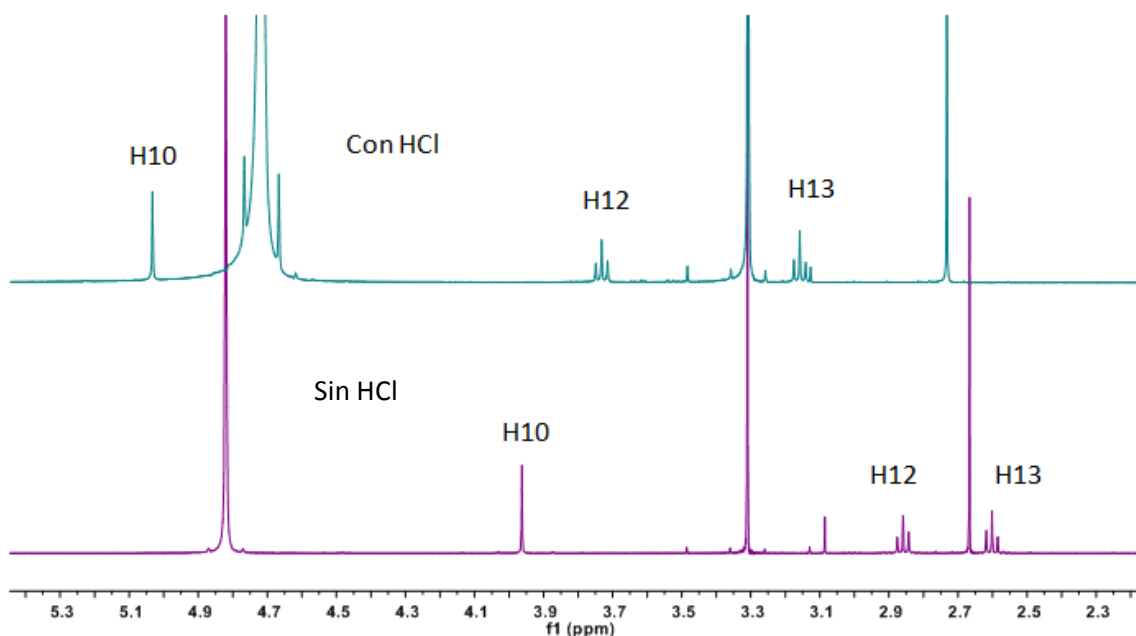
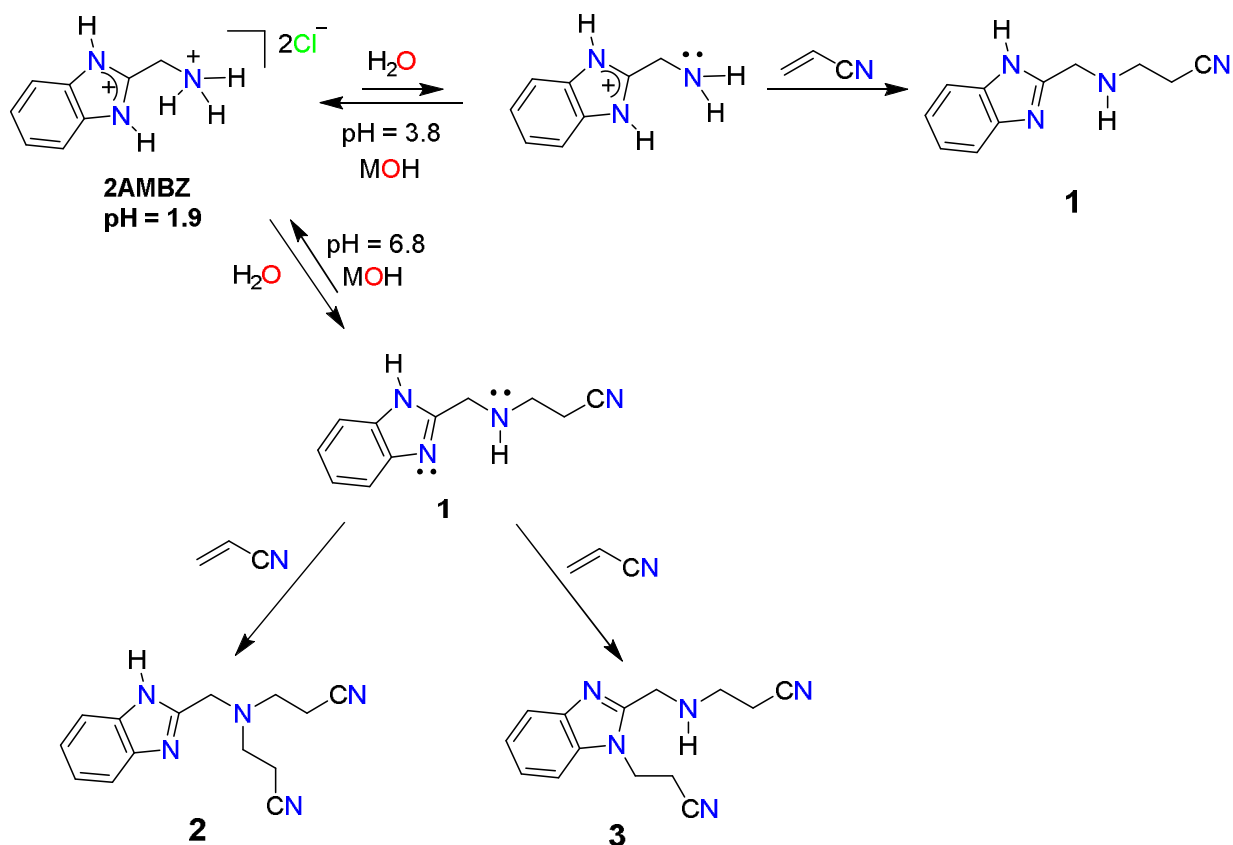


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H del aducto **1** más HCl en D₂O.

Esto demuestra que la variación en el pH del medio produce la protonación de los nitrógenos y el aumento en la carga en los mismos. El desplazamiento químico de los hidrógenos metilénicos es dependiente del pH de la solución. Esto se debe a que en la solución está presente el equilibrio químico rápido de protonación↔desprotonación del compuesto **1**. La variación del pH desplazará el equilibrio y la concentración de una de las especies aumentará en detrimento de la otra. Así, si el pH disminuye, la concentración de la especie di-chlorhidrato aumentará y las frecuencias de resonancia se desplazarán hacia valores altos.

El estudio de la reactividad del 2AMBZ hacia el acrilonitrilo en fase acuosa nos permiten proponer que: a) Primero ocurre la desprotonación del grupo amínico del di-chlorhidrato de 2AMBZ. Esto dará lugar a la liberación del par libre en el átomo de nitrógeno de la amina; 2) El 2AMBZ se adicionará al acrilonitrilo mediante el par libre de la amina liberada; 3) A partir del aducto **1** se formarán los compuestos **2** y **3** en función de la reactividad de los centros donadores (amina secundaria y grupo imidazólico (Esquema 21).



Esquema 21. Propuesta de la protonación del 2AMBZ en medio acuoso.

A valores de pH de 6.8 y 7.3 el di-aducto **3** es el producto minoritario. En estas condiciones de reacción es posible aislar al di-aducto **2**, pero no al mono-aducto **1**. Esto probablemente se debe a que en solución el compuesto **1** presenta interacciones intermoleculares (puentes de hidrógeno) con los di-aductos **2** y **3**. Sin embargo, el par libre de la amina terciaria en **2** no está disponible para llevar a cabo interacciones por puente de hidrógeno (tensión B) y su asociación con **1** y **3** es débil. Por lo tanto, es factible separar al compuesto **2** del crudo de la reacción por extracción simple con un disolvente orgánico.

Se sabe que la naturaleza del disolvente es un factor relevante que determina la reactividad en los procesos de adición aza-Michael.³⁵

Por ejemplo, el DMSO es un disolvente aprótico que tiende a interactuar con hidrógenos ácidos (como el N-H imidazólico) y por lo tanto puede promover las reacciones aza-Michael. Por esta razón, nosotros nos decidimos llevar a cabo el estudio de la reactividad del 2AMBZ hacia el acrilonitrilo en mezclas H₂O:DMSO 50:50. Las reacciones se llevaron a cabo con soluciones 0.10 M de 2-AMBZ y se ajustaron los valores de pH a 6.5, 7.8, 8.4 y 9.3 con una solución de NaOH 1.0 M. Posteriormente se adicionó DMSO seguido de un equivalente acrilonitrilo. El sistema se dejó en agitación a temperatura ambiente por 4 días y la solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂. Los espectros de RMN de ¹H (en CDCl₃) del crudo de la reacción indicaron que a pH 6.5 el 2AMBZ no reacciona por completo, mientras que a pH 7.8 y 8.4 se obtuvo solo al mono-aducto **1** (Figura 14).

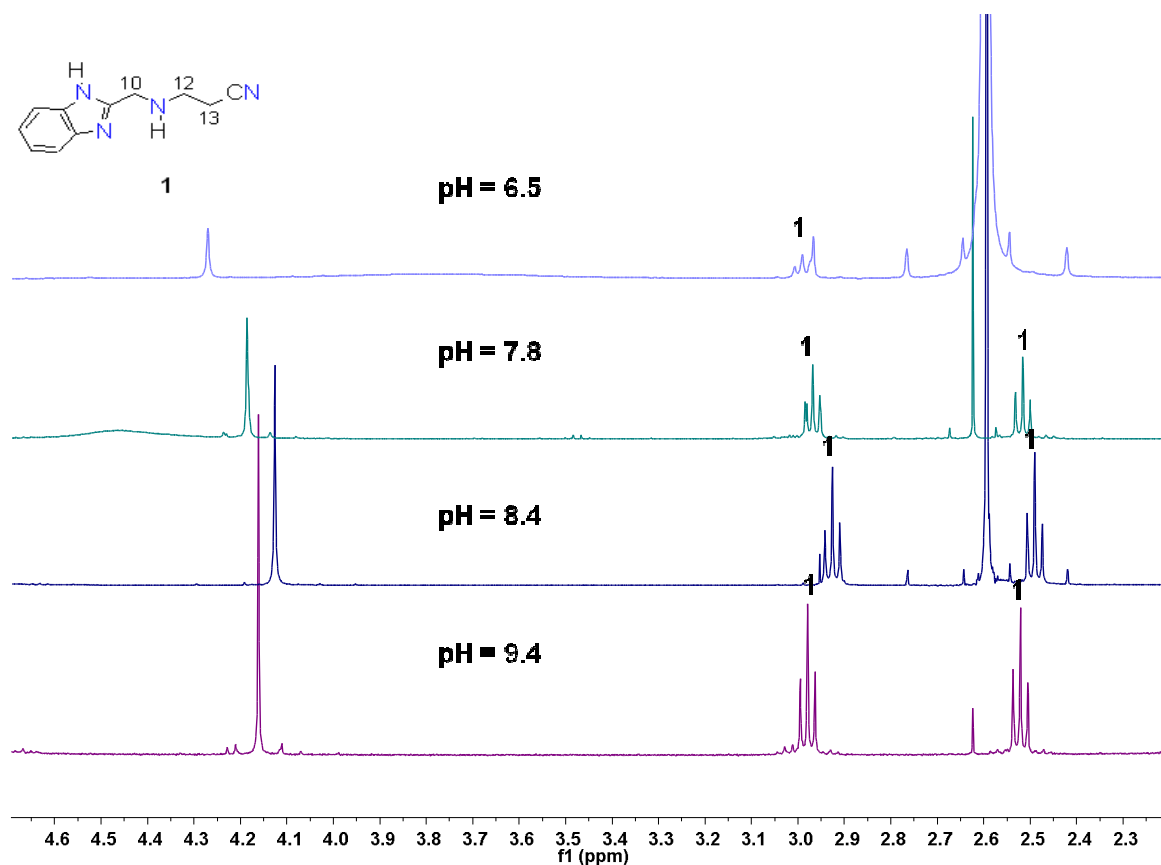
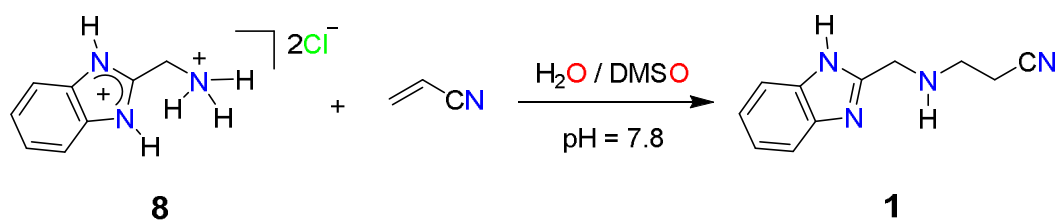


Figura 14. Espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción (aducto **1**) a diferentes pHs en CDCl₃.

Dado que a valores de pH de 7.8 y 8.4 la reacción de aza-adición tiende a ser regioselectiva en mezclas de disolventes DMSO:H₂O, se procedió a corroborar si la mono-adición sucede exclusivamente en cantidades equimolares de reactivos, o excesos de acrilonitrilo pueden dar lugar a los compuestos **2** y **3**. Así, se efectuaron reacciones (a pH de 7.8) a las cuales se adicionaron diferentes equivalentes de acrilonitrilo (1:1, 1:2, 1:3, 1:15).

Los espectros de RMN ¹H (MeOD) de los crudos de reacción mostraron que con un equivalente de acrilonitrilo es suficiente para obtener al mono-aducto **1** como producto mayoritario. Así mismo, la concentración del di-aducto **3** aumenta con exceso de acrilonitrilo (Figura 15). De esta manera, con la finalidad de sintetizar y purificar al compuesto **1** se llevó a cabo la reacción de 2AMBZ con un equivalente de acrilonitrilo a pH de 7.8 (Esquema 22). Después, el monoadducto **1** se extrajo con cloruro de metileno y la evaporación de la fase orgánica dio lugar al aducto **1** en rendimientos del 62%. Cabe señalar que cuando la misma reacción se efectuó a pH 3.5 no se obtuvo al compuesto **1**. De esta manera se corroboró que el pH de la disolución es un factor importante en la reactividad del 2AMBZ incluso en presencia de DMSO.



Esquema 22. Obtención del compuesto **1** a pH de 7.8 en H₂O/DMSO.

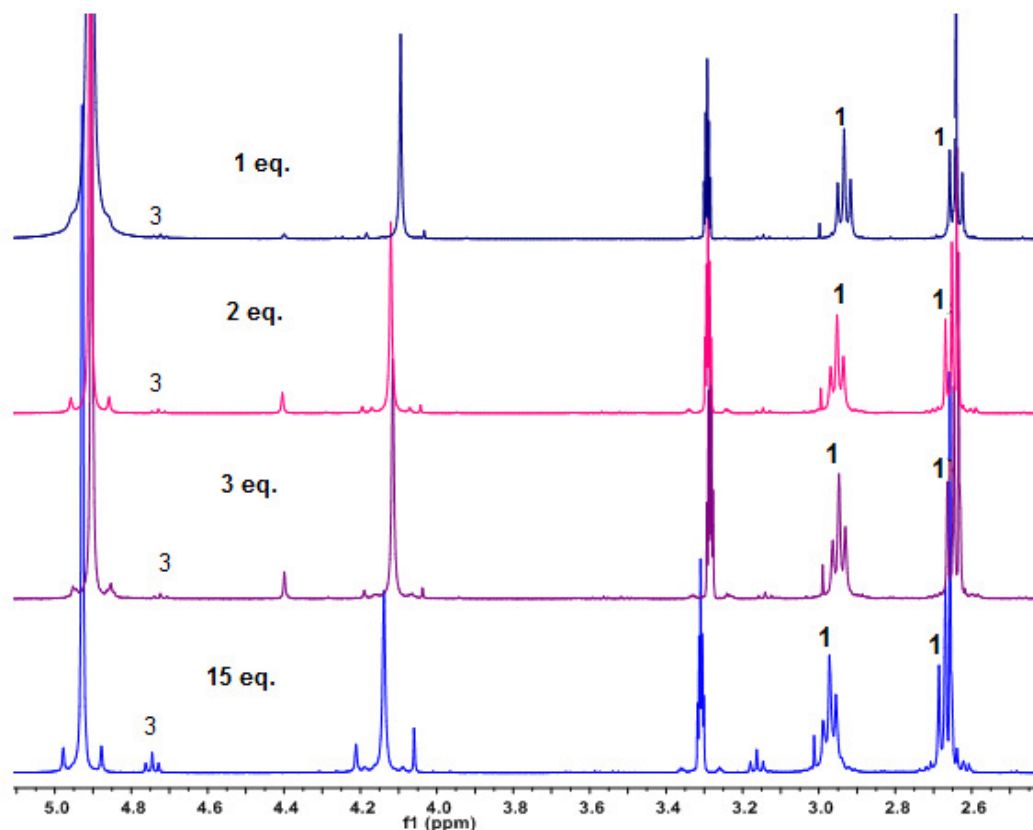


Figura 15. Espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción con diferentes equivalentes de acrilonitrilo en MeOD.

Como fue demostrado anteriormente, los iones de metales alcalinos son especies químicamente inertes en las reacciones de aza-adición en soluciones acuosas. Sin embargo, fue necesario demostrar que dichos iones no participan en la reacción cuando el DMSO está presente. Por lo tanto, se realizaron las reacciones de adición del 2AMBZ hacia el acrilonitrilo (proporción 1:1) usando soluciones de LiOH, KOH e NH_4OH para fijar el pH del sistema en 7.8. La RMN de ^1H (CDCl_3) de los crudos de reacción confirmó una vez más que los iones metálicos no influyen en la reacción de adición (Figura 16).

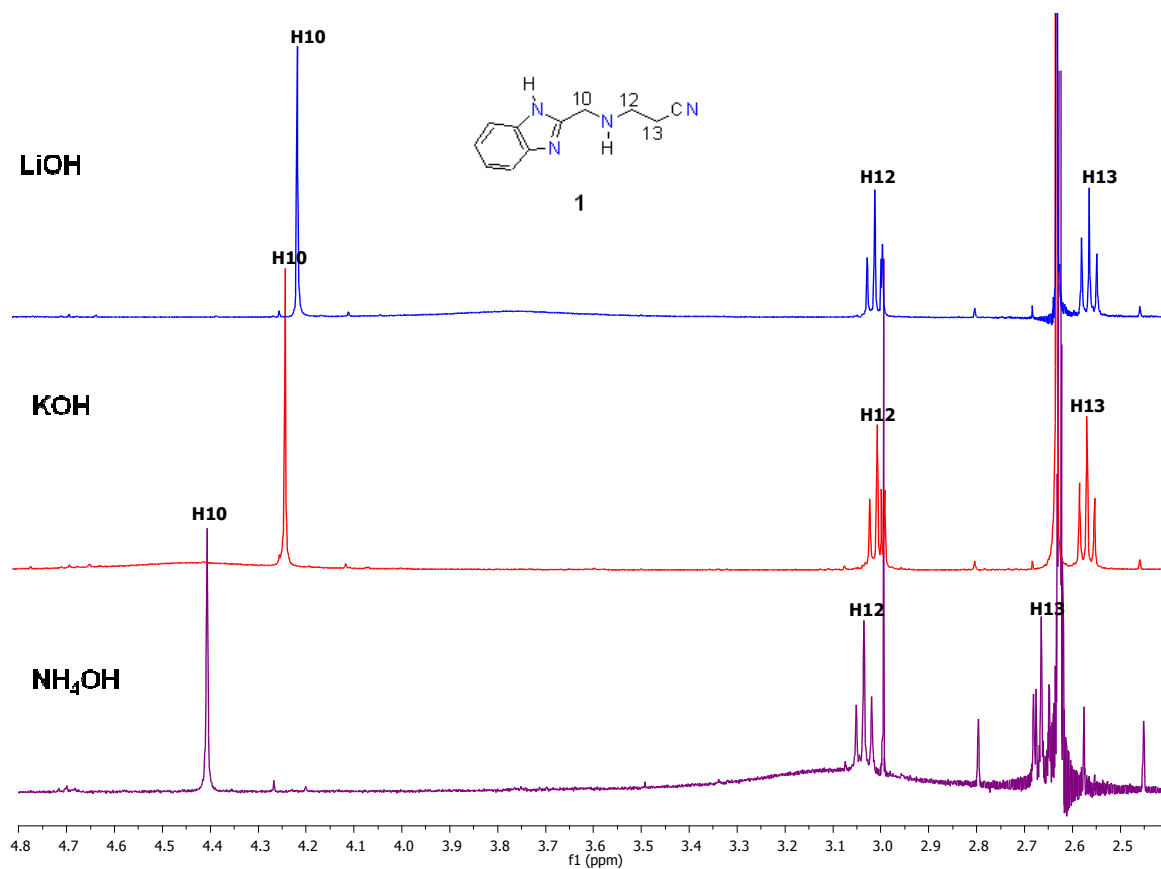


Figura 16. Espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción (compuesto **1**) ajustados a $\text{pH} = 7.8$ en CDCl_3 .

Por otra parte, al crudo de la reacción, en donde se utilizó NH_4OH para fijar el pH , se extrajo primero con CH_2Cl_2 , y después con éter etílico. Los espectros de RMN de ^1H (MeOD) de los residuos obtenidos de la evaporación de tres fases (CH_2Cl_2 , Éter etílico y acuosa) mostraron que es posible obtener al mono-aducto como una sustancia pura por la extracción del crudo de reacción con el CH_2Cl_2 (Figura 17).

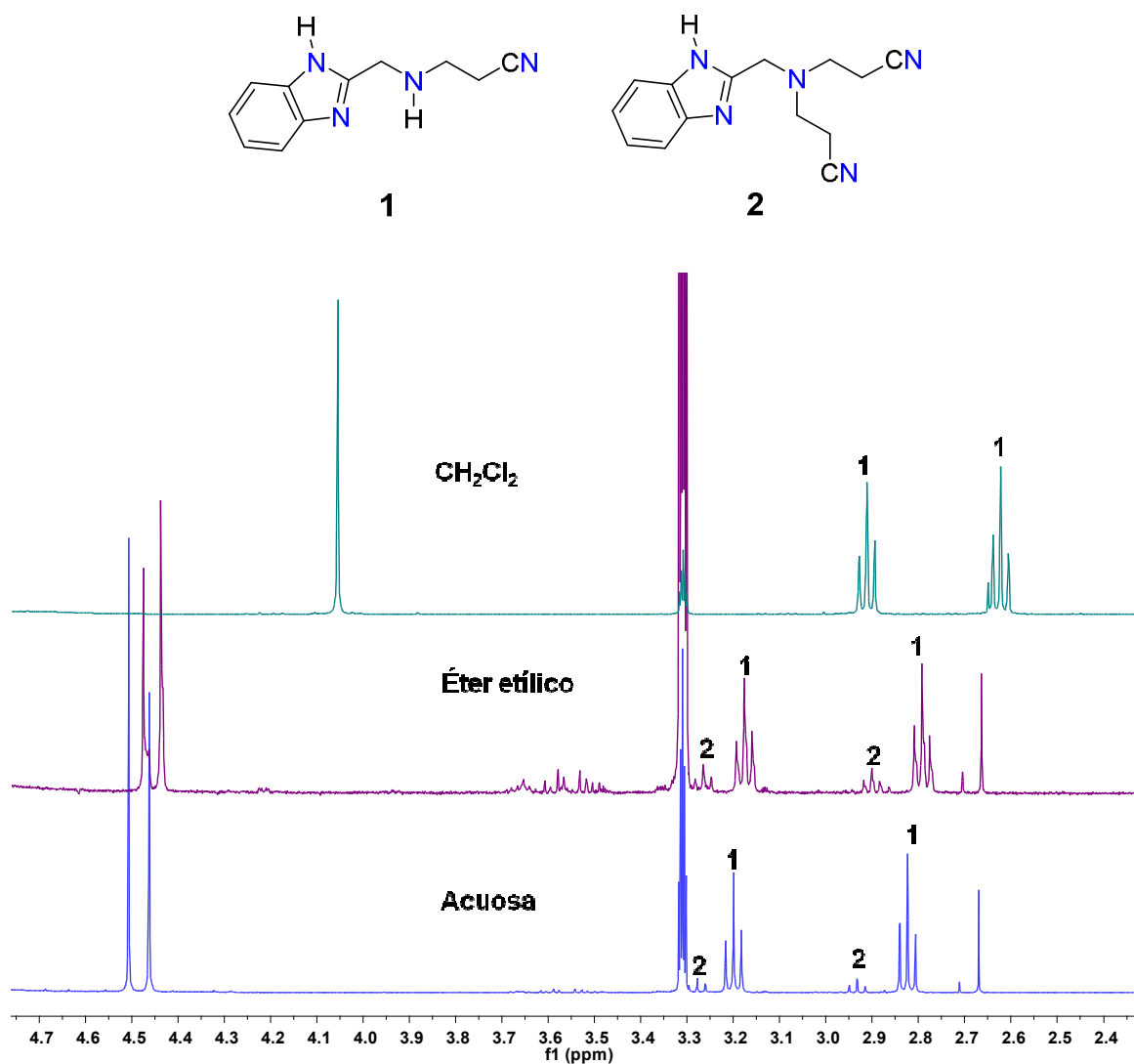
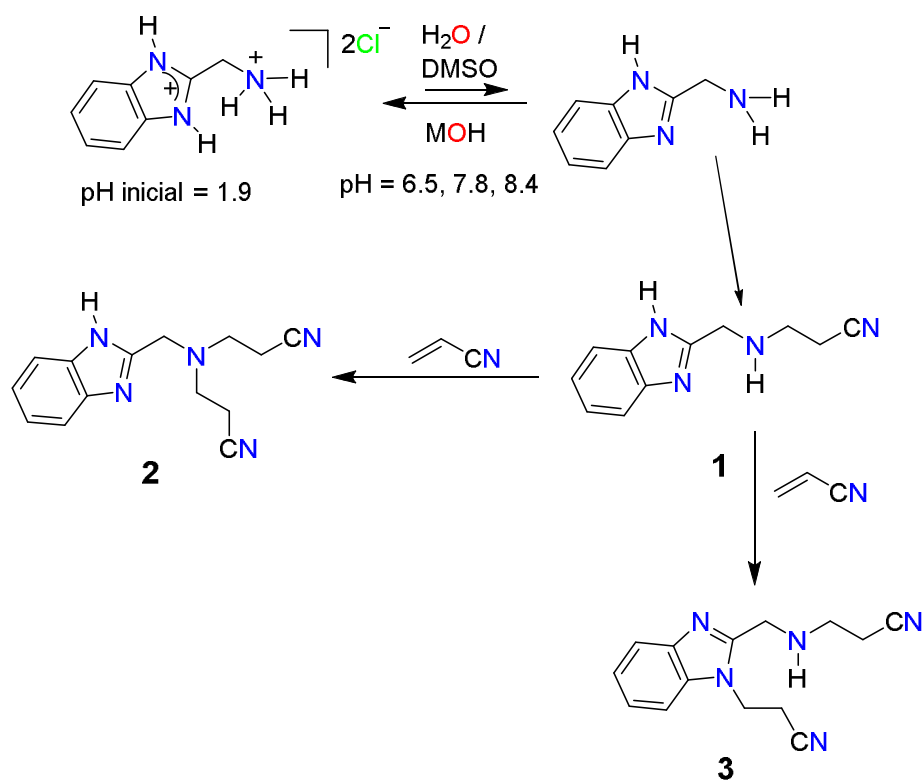


Figura 17. Espectros de RMN de ¹H de las fracciones orgánicas y acuosa en MeOD de la reacción ajustada con NH₄OH.

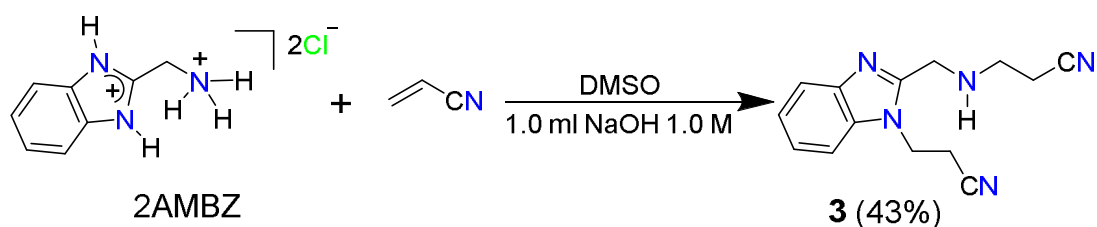
Los resultados fueron interesantes porque el DMSO disminuye las interacciones intermoleculares por puente de hidrógeno del compuesto **1** con el agua, se puede extraer fácilmente con un disolvente orgánico (cloruro de metileno) y por lo tanto se puede obtener en forma pura. Ahora ya se tiene un método de síntesis para el ligante **1** (Esquema 22), el cual fue usado para protonarlo con HCl anteriormente (ver Figura 13) y formar complejos de Zn(II) que se describirán más adelante.



Esquema 23. Síntesis del aza-aductos 1-3.

Para terminar esta parte del trabajo, solo quedaba plantear si era posible sintetizar el diaducto **3**, el cual hasta ahora había sido un producto minoritario tanto en las reacciones hechas en medio acuoso como con la combinación de DMSO:H₂O. Sin embargo, el 2AMBZ en disolución acuosa participa formado puentes de hidrógeno que bloquean los átomos de nitrógeno del bencimidazol. La presencia de solventes próticos ocasionará este fenómeno y por tal razón la reactividad de los átomos de nitrógeno imidazólicos siempre será menor. Sin embargo, si la reacción de aza-adición se efectúa en un solvente aprótico, los grupos imidazólicos no interactuarán con el disolvente y serán capaces de reaccionar con acrilonitrilo. Así se llevó a cabo la reacción del 2AMBZ en DMSO, adicionando 1 mL de NaOH 1.0 M y la posterior adición lenta de acrilonitrilo (Esquema 24). El solvente se evaporó y el sólido se recristalizó con la mezcla metanol/H₂O.

La difracción de rayos-X y la RMN (Figura 18) corroboraron la obtención del diaducto **3**.



Esquema 24. Síntesis del compuesto 6.

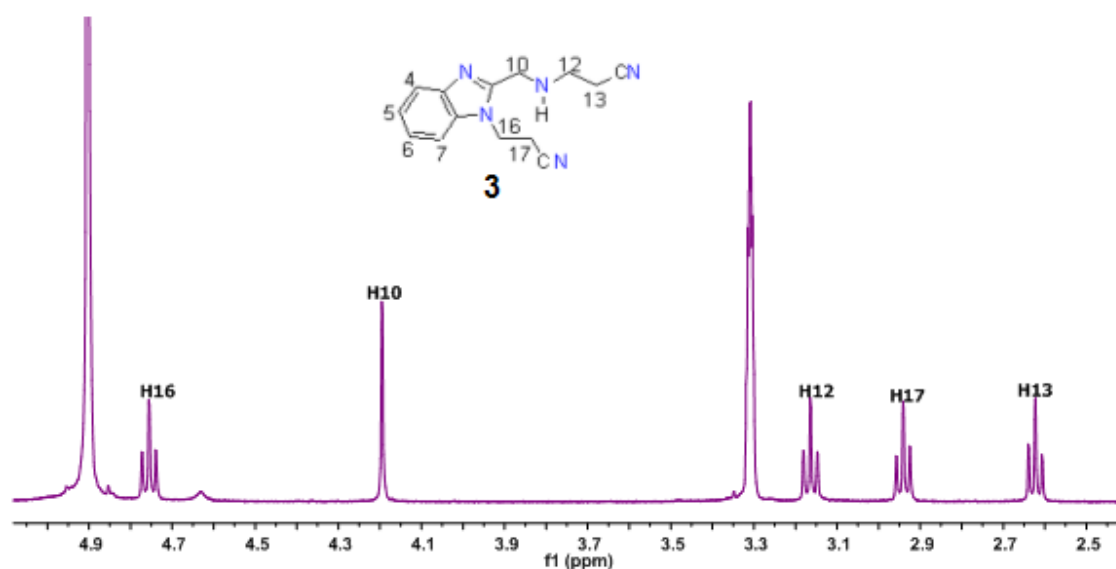


Figura 18. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **3** en MeOD.

El resultado obtenido conduce a proponer que el equilibrio de disociación del 2AMBZ se congela en DMSO y los grupos hidroxilo son capaces de reaccionar con los hidrógenos ácidos del 2AMBZ.

2.4.2 Influencia del ión Zn(II) en la adición aza-Michael del 2-(aminometil)bencimidazol.

El ión Zn(II) es importante en los procesos enzimáticos ya que se encuentra enlazado a los grupos imidazólicos de enzimas, pero también en estas proteínas encontramos grupos aminos, los cuales son grupos nucleofílicos capaces de reaccionar con reactivos tóxicos como el acrilonitrilo. Por lo tanto, se consideró que los complejos metálicos **9-12** (Figura 19) eran buenos modelos moleculares para estudiar la reactividad de los grupos amina e imidazol frente al acrilonitrilo.

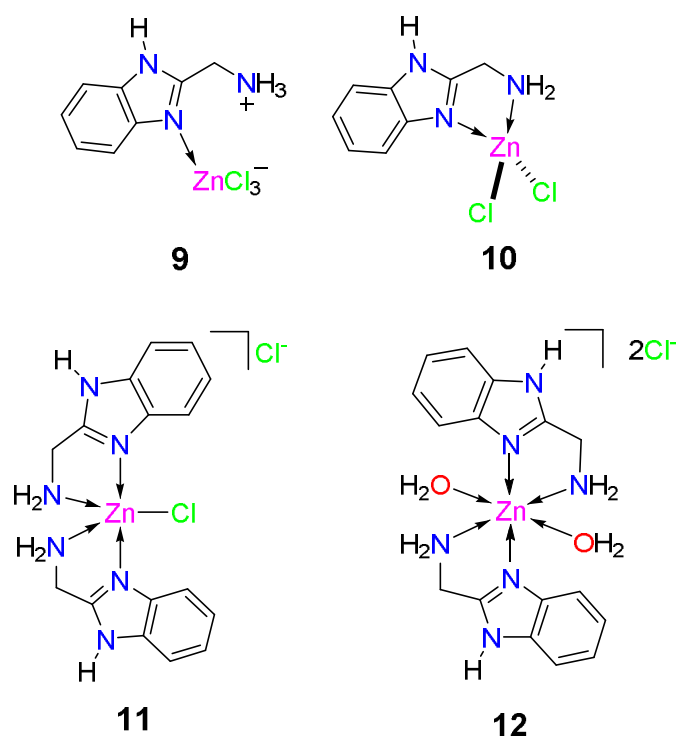


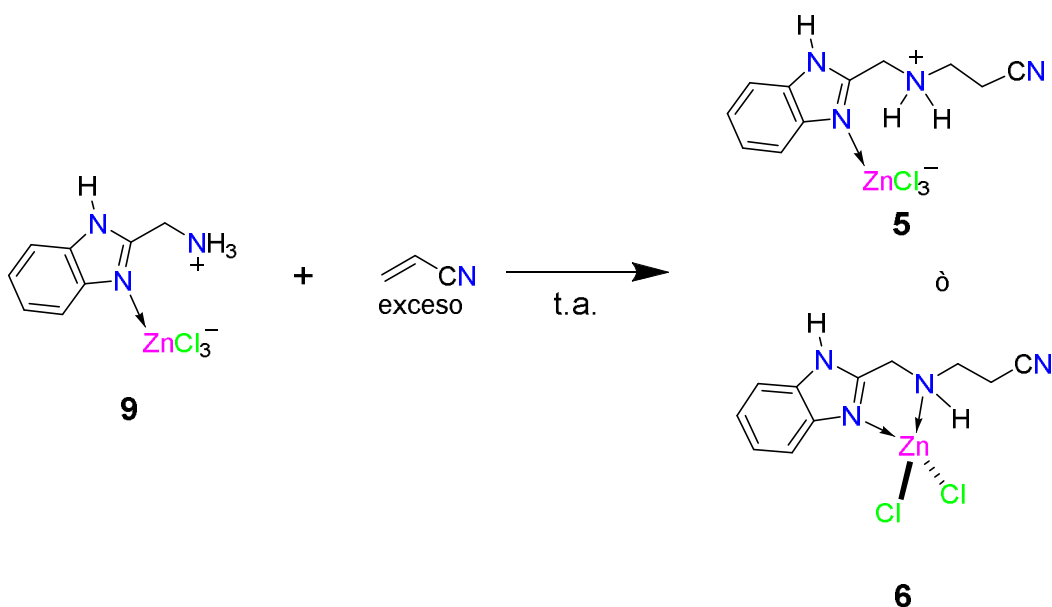
Figura 19. Complejos de coordinación de Zn(II) **9-12** derivados del 2AMBZ.

En la literatura se ha reportado que los complejos de Cu(II) participan como catalizadores en las adiciones aza-Michael. Sin embargo, poco se sabe del rol del Zn(II) hacia las adiciones de Michael. A pesar de que el Cu y el Zn son elementos vecinos en la tabla periódica, no se puede extrapolar su comportamiento químico.

El Zn(II) al coordinarse con el 2AMBZ produce complejos de coordinación con diferente geometría en función del pH del medio. Sin embargo, la reacción de 2AMBZ con Cu(II) forma preferentemente complejos con geometría de pirámide cuadrada. Por lo tanto, será interesante revisar como el número de coordinación, la geometría local del átomo de zinc, la cantidad de átomos de cloro unidos al ion metálico ó el número de moléculas de agua enlazadas al centro metálico influyen en las adiciones aza-Michael.

El estudio de la reactividad de los complejos de Zn(II) con el acrilonitrilo se realizó a partir de los cristales puros de los complejos **9-12**. Por otra parte, se identificó por RMN de ^1H y ^{13}C que el complejo **9** se forma a partir del 2AMBZ y ZnCl_2 a pH mayores de 3.9 y el complejo **10** se favorece en presencia de $3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$ a pH de 6. Por lo tanto, también se efectuaron los estudios de la reactividad de **9** y **10** formados *insitu*, seguido de la adición del acrilonitrilo.

La ecuación general de las reacciones del complejo **9** con el acrilonitrilo se observa en el esquema 25.



Esquema 25. Esquema de la adición 1,4 del complejo **9** hacia el acrilonitrilo.

La primera reacción se efectuó utilizando los cristales del complejo **9** (111 mg). A la disolución de **9** en 5.0 mL de agua se le adicionó acrilonitrilo en exceso y la mezcla se mantuvo en agitación por 48 horas a temperatura ambiente. Al evaporar el disolvente la reacción dio como resultado una mezcla de productos. Una proporción grande (el 69 %) de la materia prima quedó sin reaccionar (en la RMN de ^1H los hidrógenos metilénicos de **9** aparecen en $\delta = 4.49$). Por su parte, el producto de la mono-adición 1,4 se formó con un rendimiento aproximado del 27 % (dos señales triples en $\delta = 2.86$ y 3.17) y pequeñas cantidades de compuestos que podrían ser los di-aductos libres **2** y **3** (señales triples pequeñas en $\delta = 2.99$ y 4.64 , espectro **D** en la figura 20). Cuando los tiempos de reacción se alargaron hasta por cinco días, los rendimientos del mono-aducto no mejoraron.

Por otra parte, cuando se usó la mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (50:50) como medio de reacción, el espectro de RMN de ^1H (en MeOD) mostró que el mono-aducto llega a formarse con un rendimiento del 43% (espectro **B** en la figura 20). Esto se puede atribuir a que el complejo **9** es muy soluble en la mezcla agua:DMSO. Es importante notar que en esta ocasión no se formaron subproductos de reacción. Como una conclusión relevante se puede afirmar que la disolución total del complejo **9** es importante para obtener mejores rendimientos de reacción. Sin embargo, cuando la reacción de **9** con acrilonitrilo se efectuó en DMSO, el compuesto **9** se obtuvo con rendimientos bajos (10%) y se identificaron trazas de los compuestos de la di-adición **2** y **3** (espectro **A** en la figura 20). Desde el punto de vista sintético 10 % de rendimiento en la adición 1,4 no es importante. Sin embargo, esta cantidad pequeña de producto indica que el grupo amonio debe desprotonarse para poder reaccionar con el acrilonitrilo y que el complejo **9** mantiene su estructura molecular en DMSO. Entonces, los rastros de humedad en el DMSO deben asistir a la reacción aza-Michael para que se forme el grupo amina.

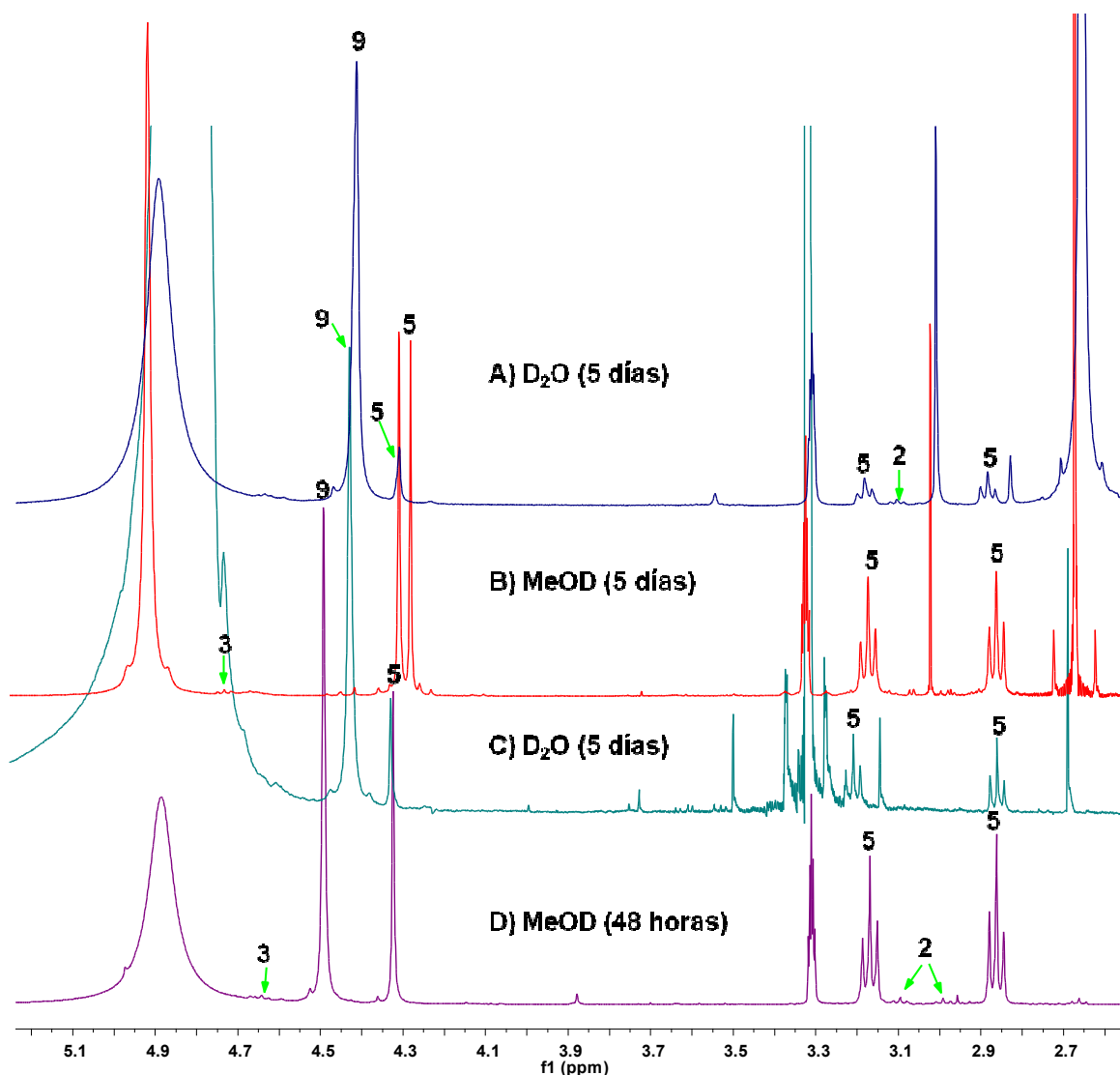
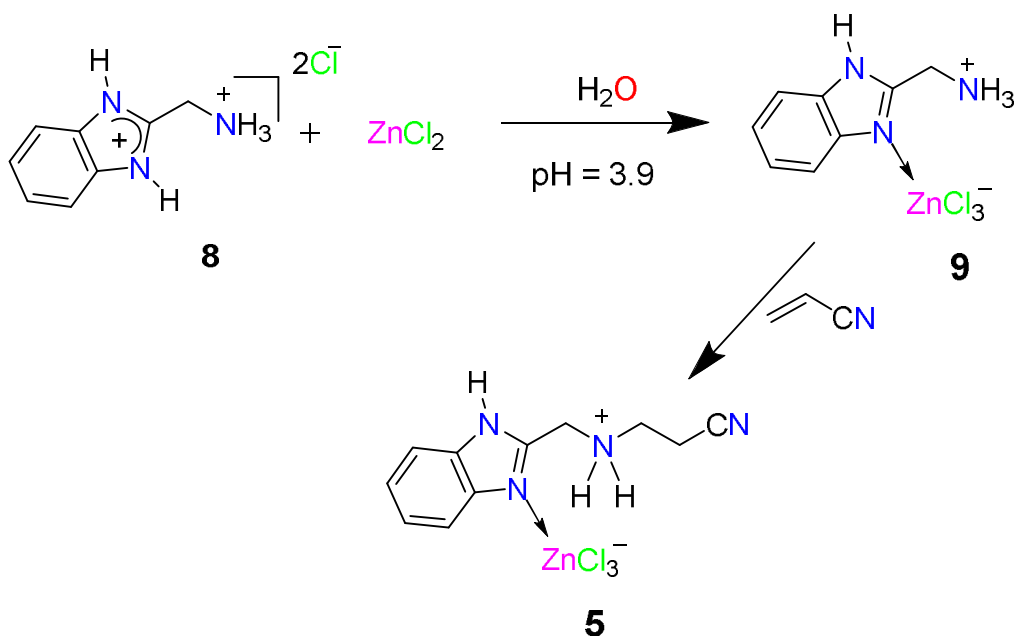


Figura 20. Espectros de RMN de ^1H del crudo de reacción de la adición 1,4 del complejo **9** con acrilonitrilo. A) 5 días en DMSO; B) 5 días en la mezcla $\text{H}_2\text{O}:\text{DMSO}$; C) 5 días en H_2O ; D) 48 horas en H_2O .

La síntesis de **9** *in situ* fue realizada a partir del 2AMBZ y ZnCl_2 a pH de 3.9 (este es el pH en el cual se obtiene al complejo 2AMBZ- ZnCl_3 en forma cristalina). Después se adicionó acrilonitrilo en exceso. El espectro de RMN de ^1H en D_2O del crudo de reacción mostró la formación del compuesto **5** con un rendimiento del 18% (Esquema 26). Esto demuestra que la coordinación del $\text{Zn}(\text{II})$ al 2AMBZ promueve la adición del grupo amino al acrilonitrilo.

Cabe señalar que en estas mismas condiciones (pH 3.9), pero en ausencia del Zn(II), la reacción dio como resultado la formación de tan solo el 7% del producto la adición aza-Michael (ver Figura 3, Pág. 89). Aunque el rendimiento de la aza-adición es menor (9%) cuando proviene de la formación *in situ* del complejo **9**, este lo consideramos como un buen resultado porque no es necesario esperar la formación de los cristales del compuesto **9** (aproximadamente un mes) para realizar la reacción de aza-adición.

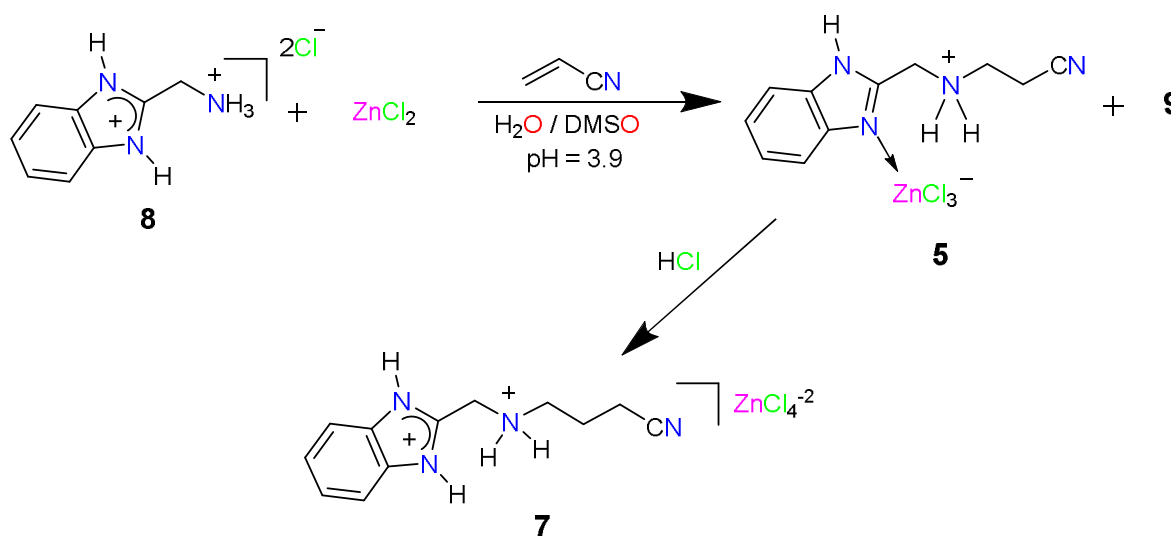


Esquema 26. Síntesis *insitu* del complejo **5**.

Para demostrar que la reactividad del 2AMBZ es dependiente de la formación previa del complejo de Zn(II) **9**. Se procedió a estudiar la adición del acrilonitrilo sin ajustar el pH con NaOH 1.00 M de la solución 2AMBZ y $ZnCl_2$. La reacción no procedió debido a que a un pH de 1.9 (pH de la solución de 2AMBZ/ $ZnCl_2$) el 2AMBZ se encuentra di-protonado y no se forma dicho complejo. Por lo tanto, con estos experimentos se corrobora que el Zn promueve la aza-adición 1,4. Es posible que esto pueda suceder porque al formarse el complejo de coordinación los valores de pKa del 2AMBZ son modificados y es factible la presencia de

especies químicas con átomos de nitrógeno disponibles para la adición sobre el acrilonitrilo.

Para concluir el estudio de la reacción del complejo **9** se realizó una vez más su formación *insitu* en agua. Posteriormente se adicionó una cantidad equivalente de DMSO (relación H₂O:DMSO 50:50), seguido del acrilonitrilo (Esquema 27). El espectro de RMN de ¹H de la alícuota de la solución mostró que se había formado el aducto de la aza-adición del grupo amino (44%). Entonces a esta mezcla (complejos **9** y **5**) se le adicionaron 0.03 mL de HCl (36.5%) (Esquema 27).



Esquema 26. Síntesis del complejo **5** *insitu* y formación del tetraclozincato **7** con la adición de HCl.

El espectro de RMN de ¹H mostró la formación del tetraclozincato del monoadducto **7** (Figura 21). Esto significa que el pH de la disolución es importante para formar el complejo de zinc, el cual es necesario para que reaccione con el acrilonitrilo. Pero si en el proceso el pH disminuye, el enlace $Zn \leftarrow N$ -imidazol no se mantendrá y será factible la reacción no selectiva del 2AMBZ.

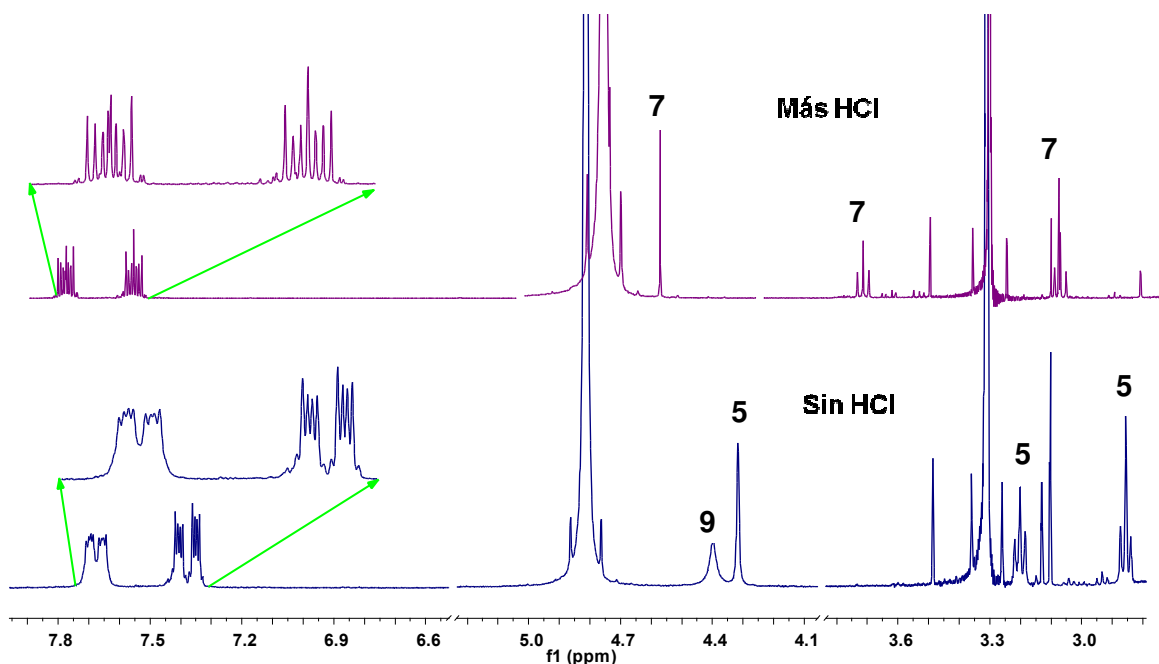
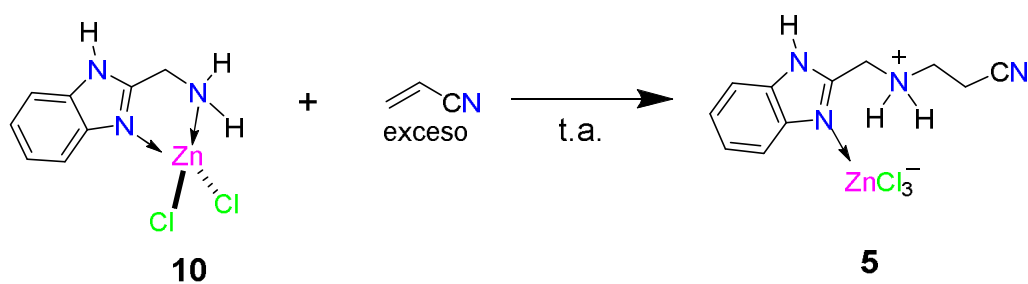


Figura 21. Espectros de RMN de ^1H del complejo **5** *in situ* más HCl en D_2O .

El siguiente estudio es la reactividad del complejo **10** (3.81×10^{-5} moles) con exceso de acrilonitrilo (0.0215 moles) en medio acuoso (4mL) (Esquema 28). La RMN de ^1H mostró que la reacción produce la formación de **5** (63%). Sin embargo, nuevamente se observaron trazas de los aductos **2** y **3** (Figura 22).



Esquema 28. Síntesis del compuesto **5** a partir de **10**.

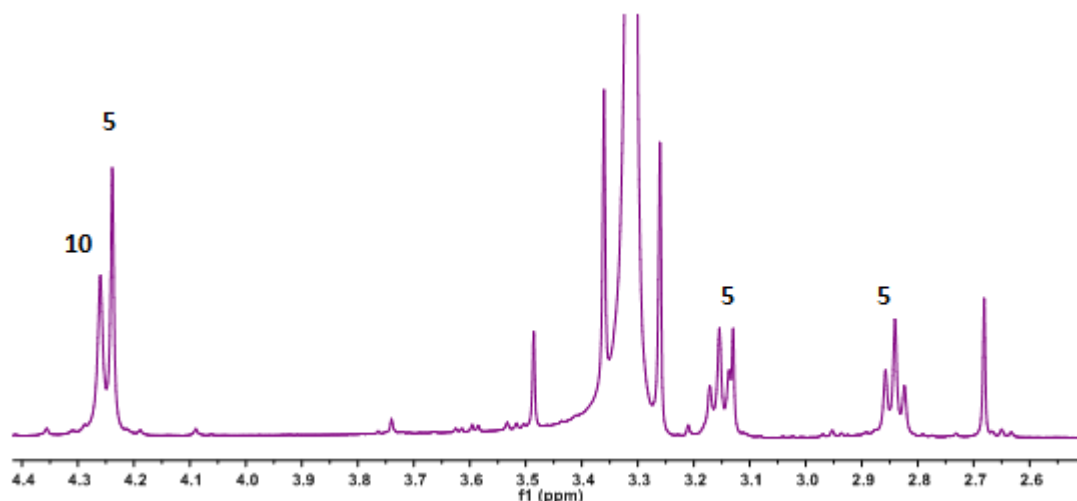
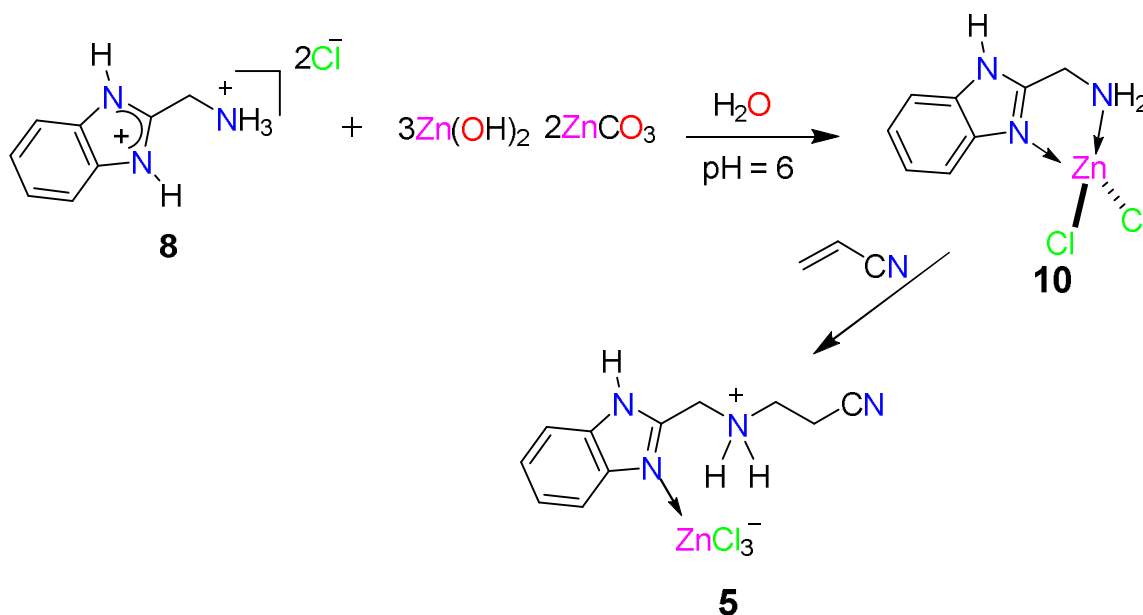


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción de la adición 1,4 del complejo **10** al acrilonitrilo en D_2O .

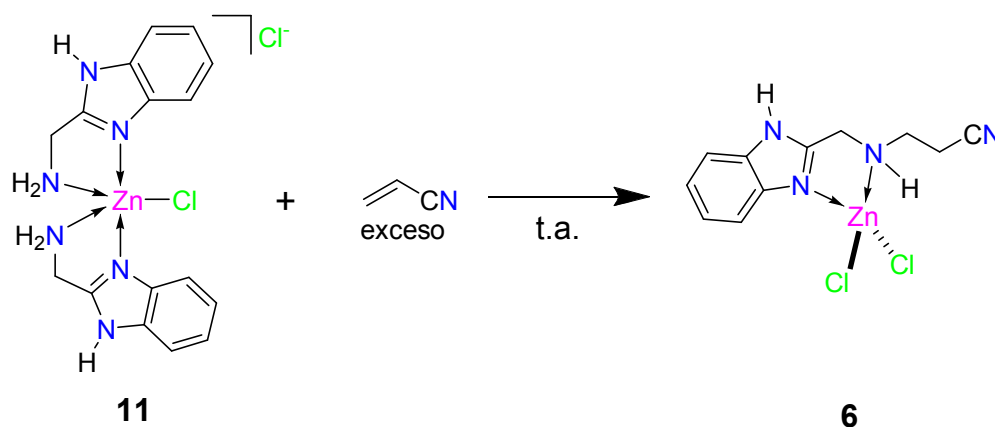
La reacción de **10** hacia acrilonitrilo (63 %) fue más eficiente que la aza-adición de **9** (36.5 %). Este resultado evidencia que el complejo quelato activa la reacción aza-Michael, de tal manera que la des-protonación de grupo amino está favorecida sobre la des-protonación del grupo imidazólico. Así, es más probable que suceda el ataque del grupo amino y se produzca la adición doble sobre el acrilonitrilo.

Tapia *et al.*³³ informaron que es posible obtener al complejo **10** en forma cristalina mediante la evaporación de la solución acuosa de la reacción del 2AMBZ con $3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$. Por lo tanto, se hizo la reacción del 2AMBZ con $3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$ se filtró la mezcla y a la solución resultante se le adicionó el acrilonitrilo. Después de seis días de agitación a temperatura ambiente, el producto de la adición aza-Michael se formó en un 28.6 % (Esquema 29). Esto se puede atribuir a la baja concentración del complejo **10** en la disolución (rendimiento reportado 7%), al aumento en el pH de la disolución y a la disminución en la concentración de iones cloruros. Por lo tanto, este resultado indica que es necesario partir del complejo **10** (los cristales) para llevar a cabo la adición 1,4.



Esquema 29. Síntesis del aducto **5** *in situ*.

El estudio de la reactividad del complejo **11** con el exceso de acrilonitrilo se realizó en medio acuoso y en agua:DMSO (Esquema 30).



Esquema 30. Reactividad del complejo **11** hacia acrilonitrilo.

La RMN de ^1H mostró que la proporción del complejo **6** aumenta con el tiempo y la disolución del soluto (Figura 21). De esta manera, a las 24 horas de reacción se formó el 29% del complejo **6**. A las 48 horas se obtuvo el 33% y con 6 días de agitación se logró un 53% (mejor disolución). Cuando se usó la combinación de H_2O :DMSO (6 días de agitación) se formó el 57% del compuesto **6**. Por lo tanto,

los factores que deben regularse son: La disolución del complejo **11**, que el acrilonitrilo no se evapore y la temperatura de reacción. La RMN de ^1H también evidenció la presencia señales triples pequeñas en $\delta = 2.92$ y 4.66 correspondientes a los di-aductos **5** y **6** (Figura 23). Esto permite proponer que en el proceso de adición del complejo **11** el 2AMBZ se libera, y debido a la presencia de acrilonitrilo en exceso, este compuesto produce los compuestos **2** y **3**.

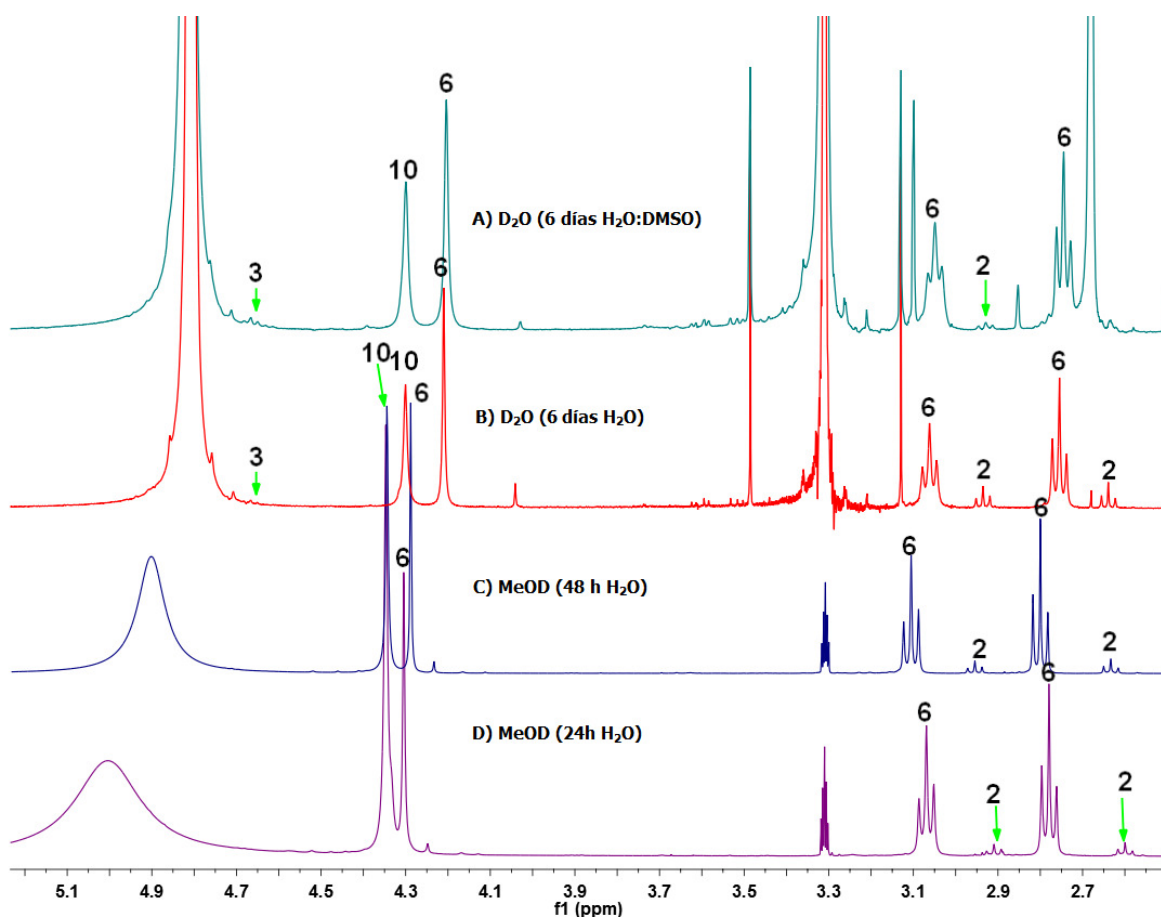


Figura 23. Espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción del compuesto **11** en D_2O y MeOD.

La geometría del Zn y el efecto quelato de los complejos de 2AMBZ son factores importantes en la adición de los nitrógenos amínicos e imidazólicos hacia acrilonitrilo. Los complejos quelato **10** y **11** son más eficientes en la aza-adición

hacia el acrilonitrilo que el complejo **9**. Pero, a diferencia de los complejos **9** y **10**, la especie pentacoordinada **11** también da lugar a los diaductos (**2** y **3**).

La presencia de los di-aductos se corroboró mediante la RMN de ^{13}C (Figura 24).

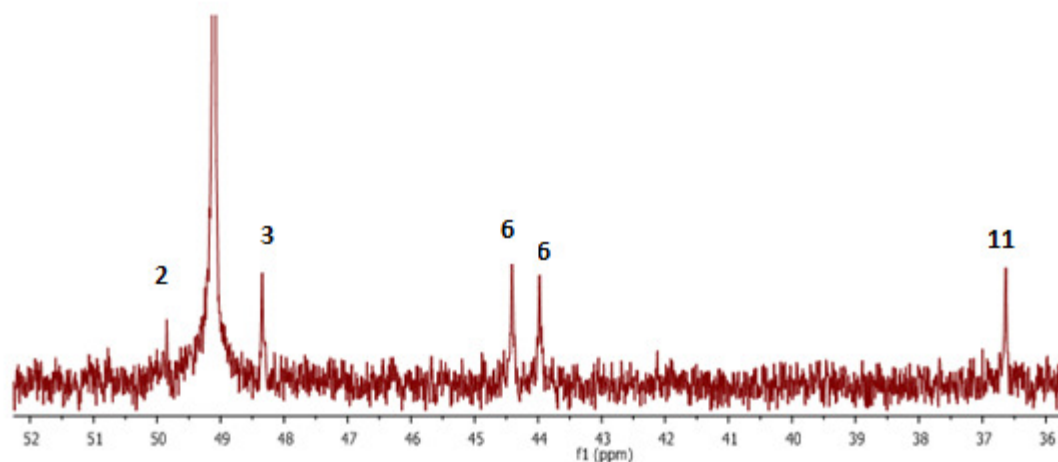


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C de la adición del complejo **11** en D_2O .

La reactividad del complejo de $\text{Zn}(\text{II})$ hexacoordinado **12** frente al acrilonitrilo también fue estudiada. Como característica principal el complejo **12** no tiene átomos de cloro enlazados al Zn (además, la disolución de este compuesto, seguida de la evaporación produce la especie pentacoordinada con una molécula de agua y dos AMBZ enlazados al Zn). Así, la reacción de **12** con el acrilonitrilo en medio acuoso dio lugar al aducto **6** (68%) y trazas de los aductos **2** y **3** (**C** en Figura 25). No obstante, cuando se empleó la mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (50:50), el rendimiento para **6** fue de 65% (**B** en Figura 25). Por otra parte, al efectuar la reacción de **12** hacia acrilonitrilo en DMSO solo se obtuvieron trazas de los aductos **2**, **3** y **55** (**A** en Figura 25). Este resultado demuestra que la presencia de agua es necesaria para conducir a los aductos aza-Michael **5** y **6**.

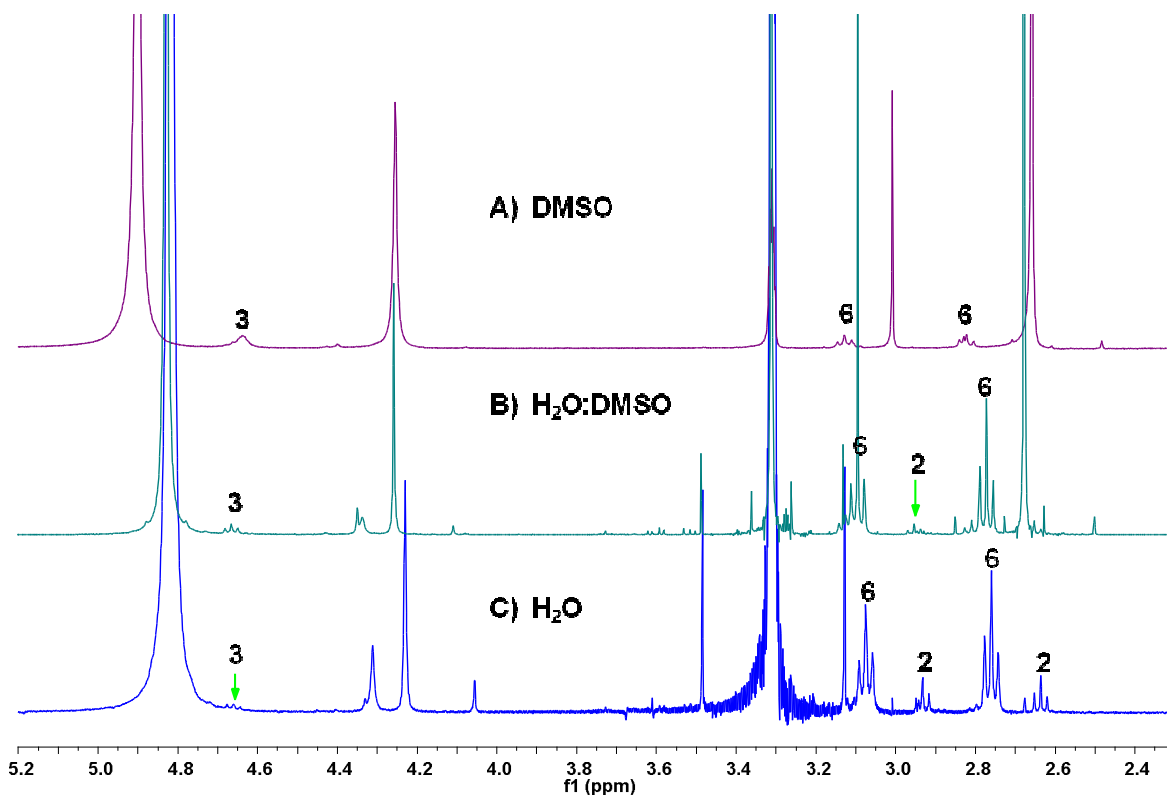
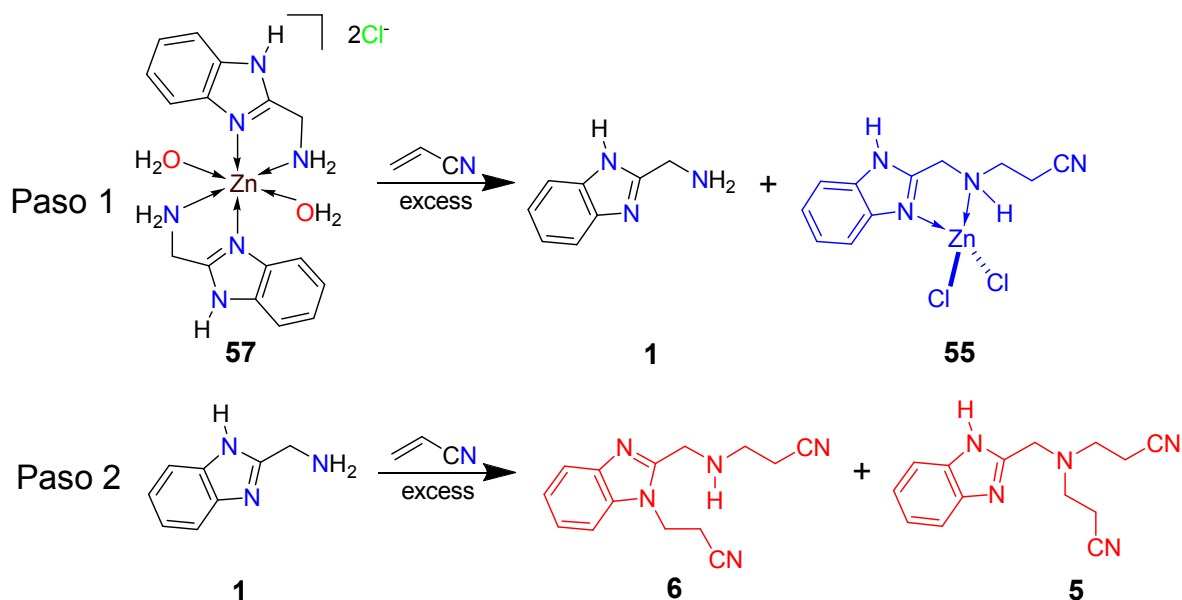


Figura 25. Espectros de RMN de ^1H de la adición del complejo hexacoordinado **12** hacia acrilonitrilo en D_2O .

En función a los resultados obtenidos en las reacciones de los complejos **11** (especie pentacoordinada) y **12** (especie hexacoordinada) es posible proponer que la aza-adición de estos compuestos hacia el acrilonitrilo ocurre en dos pasos (Esquema 32). En el primer paso se produce la mono-adición **6** seguido de la liberación del 2AMBZ. En el segundo paso el ligante libre (2AMBZ) reacciona con el exceso de acrilonitrilo para dar lugar a los aductos **2** y **3**.



Esquema 32. Propuesta de la formación del complejo **6**.

Adicionalmente, debido a que la presencia de iones cloruro en la disolución es un factor relevante en las reacciones de aza-adición, nos propusimos averiguar si el aumento en la concentración de iones cloruro daría lugar a mejores rendimientos de reacción. Para ello se llevaron a cabo las reacciones de los complejos BPT **11** y Hexacoordinado **12** con acrilonitrilo en presencia de NaCl (Figura 26). El resultado fue una disminución en la formación del producto **6**. Esta disminución en la eficiencia de la reacción se atribuyó a la disminución de solubilidad de los de los complejos **11** y **12** debido al incremento de la fuerza iónica de la solución.

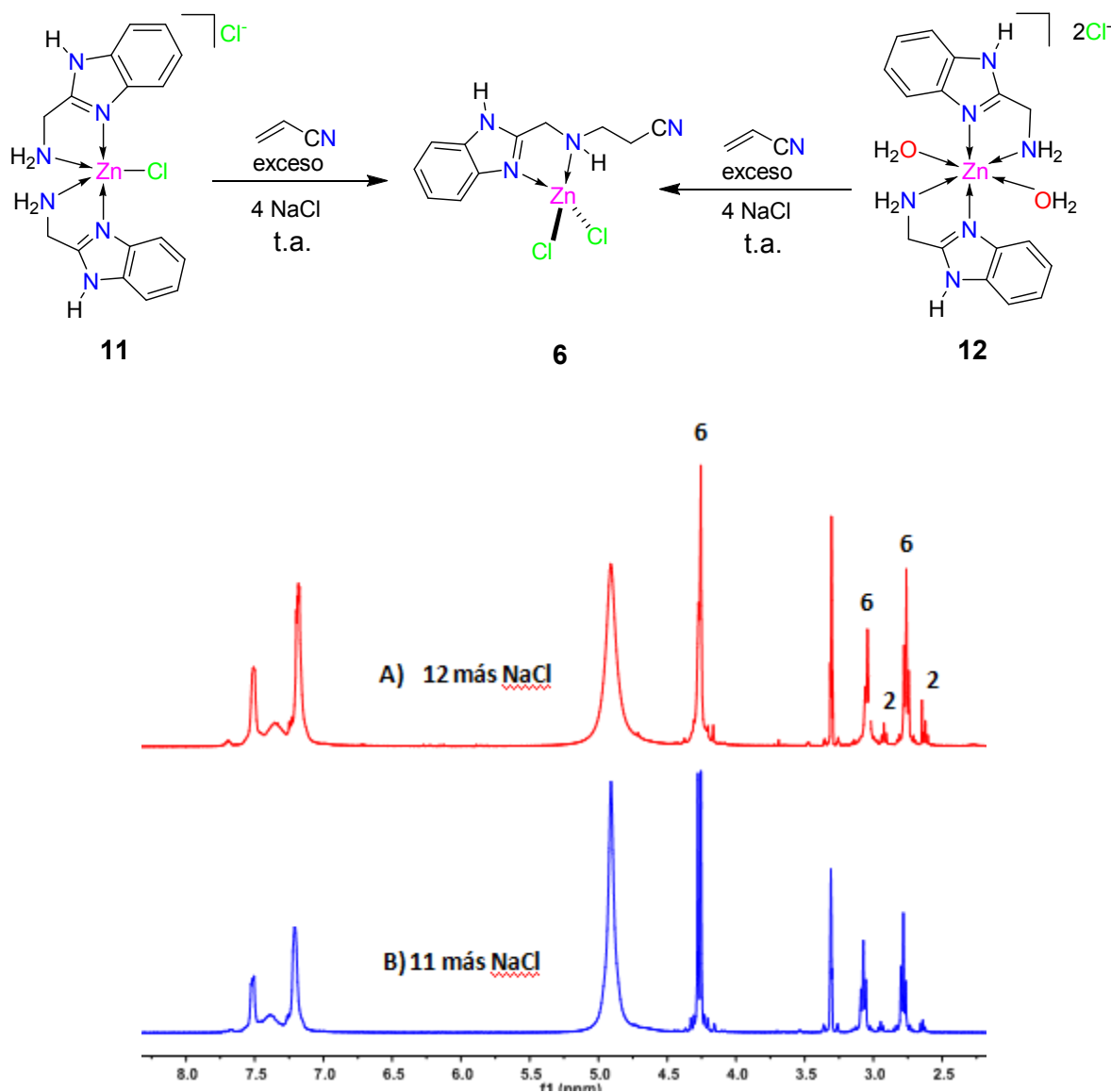
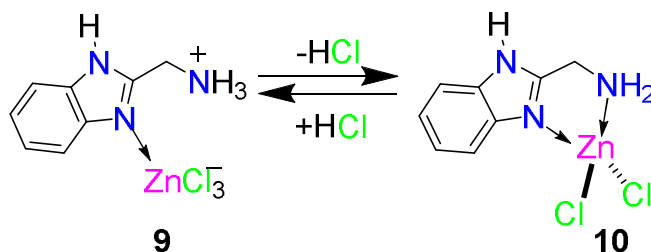


Figura 26. Espectros de RMN de ^1H A) hexacoordinado **12** y NaCl, B) Bpt **11** y NaCl en MeOD.

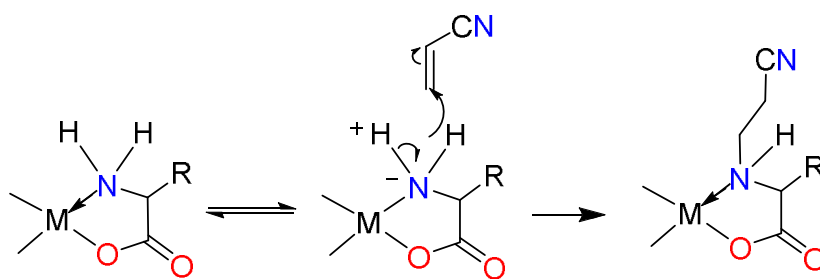
Como se ha mostrado los complejos quelato dieron los mejores resultado en las reacciones de adición Aza-Michael. Esto permite proponer que para el caso de las reacciones del acrilonitrilo con **9** y **10** un equilibrio ácido-base entre **9** y **10** puede estar presente en medio acuoso, lo que explica la formación del mono-aducto en un 27% y 63% respectivamente (Esquema 32). Los estudios de reactividad de los complejos **9-12** con el acrilonitrilo demuestran que la reacción de la adición 1,4 del grupo amino del bencimidazol es más selectiva en presencia de Zn(II) que con los

metales alcalinos. Así mismo, se observó que en la adición de los complejo de Zn(II) **9-12** hacia acrilonitrilo, los iones cloruro toman parte relevante en la reacción.



Esquema 32. Equilibrio entre las especies **9** y **10**.

De esta manera, la presencia de **10** durante la reacción explica la formación de **5**. Es decir, la coordinación $N \rightarrow Zn$ activa la desprotonación de la amina para que ocurra la aza-adición. De forma similar a lo propuesto por Rajalakshmi *et al.*³⁴ quienes indicaron que, en el caso de los complejos bis(amino acidato) Cu(II) y bis(amino acidato) Zinc (II), el enlace $N \rightarrow M$ adquiere un carácter covalente por la donación del par libre del átomo de nitrógeno facilitando su desprotonación. Por lo tanto, la pérdida del protón amínico genera una carga negativa sobre el nitrógeno favoreciendo el ataque a la olefina para dar lugar a los aductos aza-Michael correspondiente (Esquema 33).



Esquema 33. Mecanismo propuesto por Rajalakshmi *et al.* para adiciones 1,4 de complejos bis(amino acidato) M (II).

Por otra parte, la disminución en el rendimiento de la reacción (hasta un 16% del mono-aducto) cuando se utiliza el complejo **9** podría deberse a la diferente electronegatividad que tiene el ión Zn(II) en estos complejos. En el complejo **9** el átomo de Zn se encuentra enlazado covalentemente a un átomo de cloro aumentando su carácter electronegativo. En cambio, en el complejo **12** el átomo de Zn no forma enlaces covalentes (ningún cloruro está enlazado directamente al átomo metálico y por lo tanto su carácter electronegativo disminuye).

Con la finalidad de confirmar la estructura de los aductos aza-Michael obtenidos a partir de los complejos **9-12**, se realizó el estudio de la reactividad de los compuestos **1** y **3** hacia ion metálico Zn(II).

El aducto **1** se disolvió en 4mL de agua seguido de la adición del $3\text{Zn}(\text{OH})_2 \cdot 2\text{ZnCO}_3$ (pH = 6) y después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente la RMN mostró que la reacción no procedió. En vista de estos resultados, se llevó a cabo la reacción de **1** (ligante con impurezas menores al 10%) y ZnCl_2 (a pH = 3.9 en donde se obtiene el complejo **9**) (Figura 27). El espectro de RMN de ^1H mostró que la señal asignada para el grupo metileno se encuentra desplazada a frecuencias altas ($\Delta\delta = 0.25$) comparada con la señal del mismo metileno en **1** ($\delta = 4.03$). Este corrimiento en el desplazamiento químico de la señal evidenció la presencia de la coordinación del nitrógeno imidazólico por el Zn. Cabe señalar que el producto cristalizó y la estructura molecular del compuesto **5** se confirmó por difracción de rayos-X. Estos resultados son relevantes, porque demuestran que los iones cloruro toman parte importante en la reacción favoreciendo la coordinación del nitrógeno imidazólico al átomo de Zn.

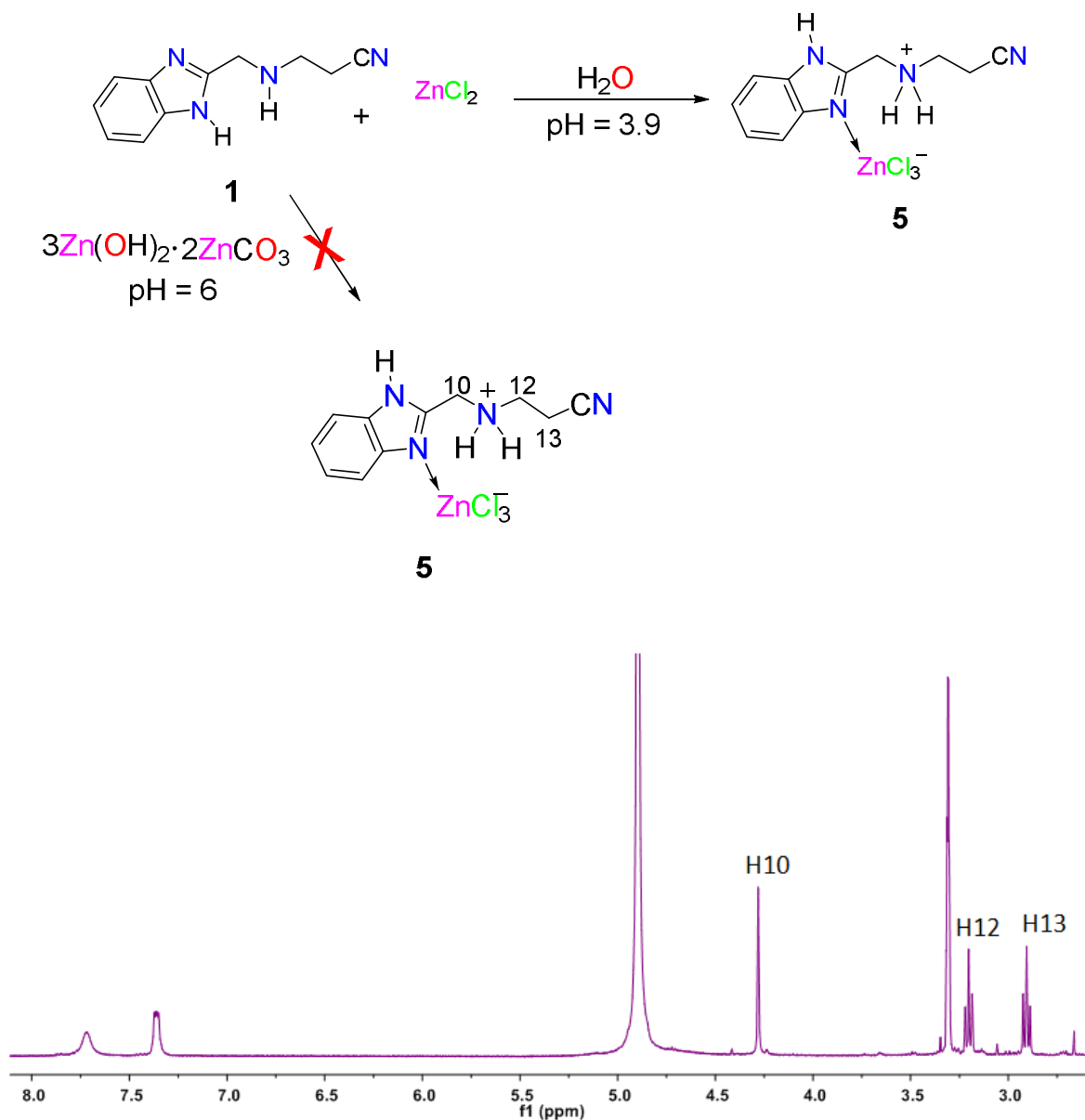


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H del aducto **5** en MeOD.

Por otra parte, el aducto **5** no se coordinó al Zn(II) . La reacción se hizo con la mezcla de ligantes **1-3**, ZnCl_2 , metanol, a temperatura ambiente y por 24 horas. El espectro de RMN de ^1H en MeOD no mostró la presencia de una señal en $\delta = 4.28$ que correspondería a la coordinación $\text{N} \rightarrow \text{Zn}$ del nitrógeno imidazólico (**A** en Figura 28).

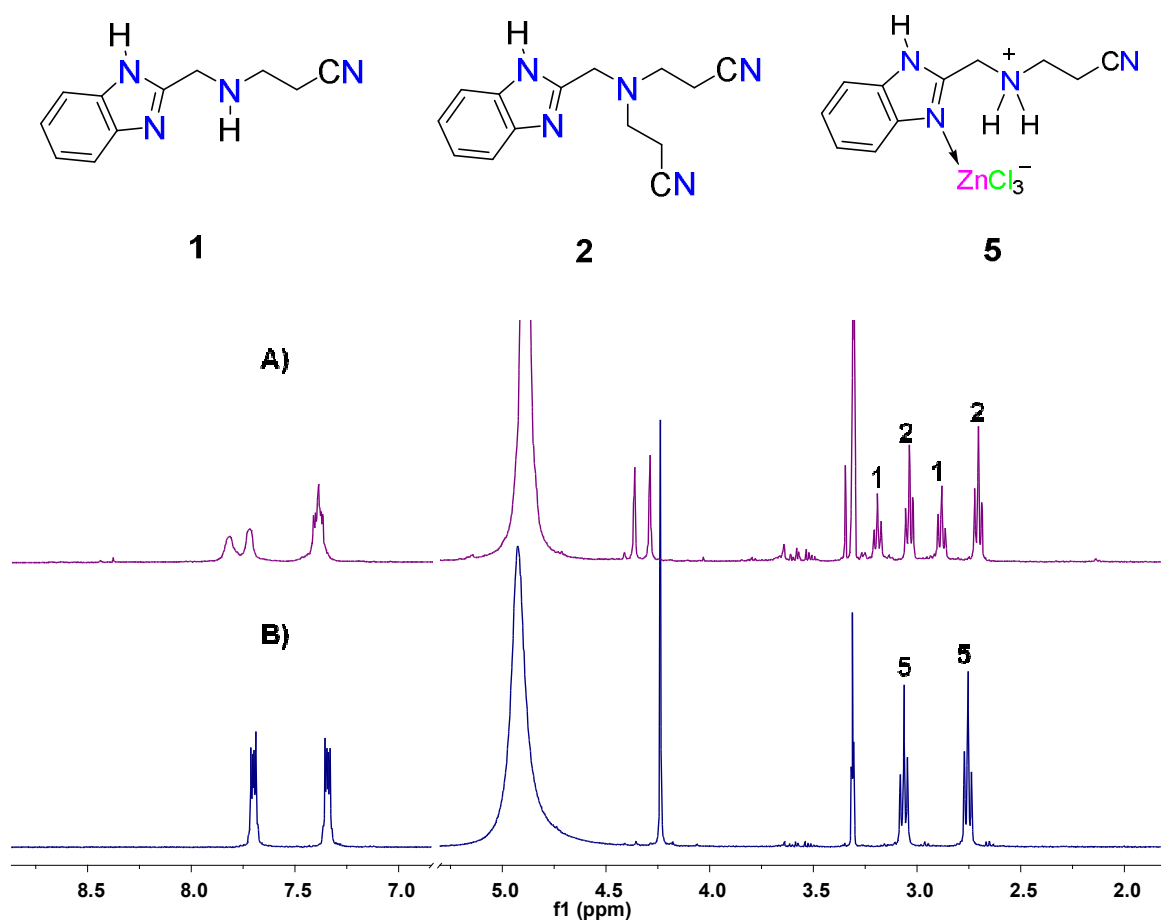


Figura 28. Espectros de RMN de ^1H A) crudo de reacción (aducto **1** y **2**) más ZnCl_2 en MeOD; B) Aducto **5** en MeOD.

En la tabla 6 se muestra la asignación de los espectros de RMN de ^{13}C para los complejos **5-7**. Nótese que C-10 de **5** y **6** tienen desplazamientos químicos similares (diferencia de $\Delta\delta = 0.2$), lo que significa que el efecto inductivo de la coordinación del $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$ en el nitrógeno imidazólico es similar en ambos complejos al de la especie protonada **5**. Por el contrario, los núcleos C-12 y C-13 de **6** y **5** tienen desplazamientos químicos diferentes ($\Delta\delta = 1.3$ y 3.4 respectivamente). Esto lleva a fortalecer la propuesta de que existe un equilibrio en solución acuosa entre los complejos **6** y **7**.

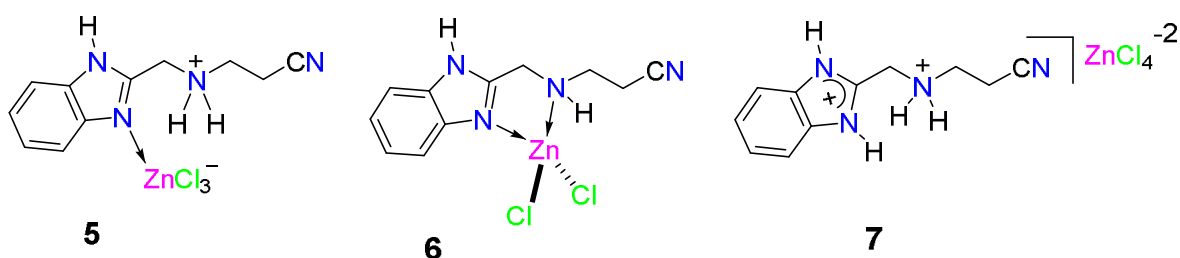


Tabla 6. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C en D_2O .

Compuesto	Reactivo C10 ^a	Reactivo C10 ^b	C10	C12	C13
5	44.2	-	43.6	44.8	16.6
6	36.6	36.6	43.7	44.4	16.7
7	34.4	34.2	43.9	41.3	15.3

^aReferencia, ^bDesplazamiento del complejo reactivo en la mezcla de complejos Reactivo/Producto.

En las tablas 7 y 8 se muestran los desplazamientos químicos en RMN de ^{13}C (D_2O y MeOD) para los grupos metilénicos del aducto **5** y de los complejos **9-12**. Así, en la tabla 6 se puede observar que independientemente del complejo de zinc utilizado en las aza-adiciones, todos los espectros de cada una de las reacciones mostraron principalmente la señal de la materia prima (C-10 del complejo de zinc) y del aducto aza-Michael **5** (C-10, $\delta = 43.8$; C-12, $\delta = 41.4$ y C-13, $\delta = 15.3$). Por lo tanto, la aza-adición es independiente de la geometría del Zn y del número de cloros enlazados a este centro metálico. La diferencia entre los desplazamientos químicos del C10 observado en las materias primas y el C10 del aducto **5** son mayores a 7 ppm (por ejemplo: C-10, $\delta = 36.3$ para **9** y 43.6 para **5**), confirmando la formación del complejo **5**.

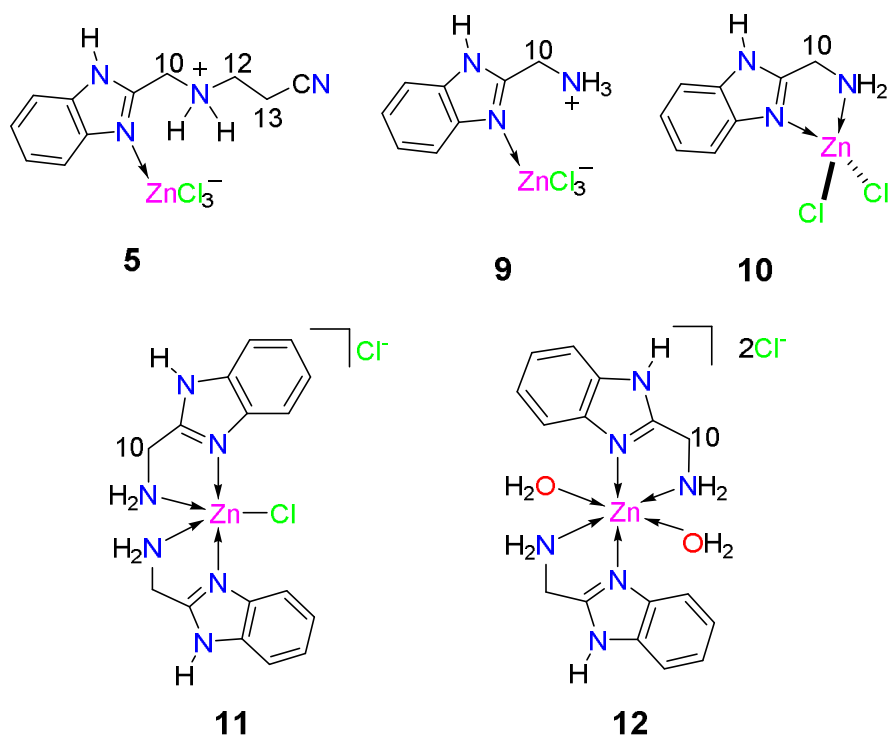


Tabla 7. Desplazamientos químicos (ppm) de RMN de ^{13}C en D_2O de los complejos **5** y **9 -12**.

Complejo reactivo	Reactivo C10 ^a	Reactivo C10 ^b	Producto (Aducto 5)		
			C10	C12	C13
Tetraédrico ZnCl ₃ (9)	36.3	36.2	43.6	44.6	16.7
Tetraédrico ZnCl ₃ (9)		36.4	43.6	44.4	16.7
Tetraédrico ZnCl ₃ (9)	-	36.4	43.6	44.8	16.5
Tetraédrico ZnCl ₂ (10)	36.3	36.5	43.6	44.8	16.6
Tetraédrico ZnCl ₂ (10)	36.4	36.4	43.6	44.91	16.6
Bpt ZnCl (11)	36.6	36.6	43.7	44.4	16.7

^aReferencia, ^bDesplazamiento químico de la mezcla de complejos Reactivo/Producto.

Como consecuencia de la baja solubilidad en D₂O de los productos de reacción que provienen de la adición de los complejos **9** y **11**, los datos de RMN se obtuvieron en MeOD (Tabla 8). Los resultados fueron similares a los obtenidos en D₂O. Pero todas las señales de los grupos CH₂ se encuentran a frecuencia más altas en MeOD que en D₂O. Esto se debe a una mejor solvatación de los aductos en D₂O. La presencia del D₂O favorece las interacciones por puente de hidrógeno H₂O•••H-N de forma más eficaz que el MeOD. Esto trae como consecuencia que aumente la densidad electrónica sobre los nitrógenos y por lo tanto, los desplazamientos químicos de los carbonos se desplazan hacia frecuencias bajas.

Tabla 8. Desplazamientos químicos en ppm de ¹³C en MeOD para los compuestos **5, 9-12**.

Complejo reactivo	Reactivo C10 ^a	Producto (5)		
		C10	C13	C12
Tetraédrico ZnCl ₃ (9)	37.8	46.0	46.5	18.1
Tetraédrico ZnCl ₃ (9)	37.8	45.9	46.5	18.1
Bpt ZnCl (11)	38.0	45.9	46.4	18.1
Octaédrico Zn(H ₂ O) ₂ (12)	38.0	46.2	46.4	18.2
Octaédrico Zn(H ₂ O) ₂ (12)	38.0	46.0	46.2	18.1
5	47.2	46.7	46.2	18.1

2.5 ANÁLISIS ESTRUCTURAL

Los ligandos **4-6**, **7**, **56** y el complejo metálico **8** se caracterizaron por RMN de ^1H , ^{13}C . Por otra parte, los compuestos **5-7** y **8** cristalizaron y se obtuvo la difracción de rayos-X de estos compuestos. Así mismo, se realizaron los estudios de espectrometría de masas y análisis elemental.

2.5.1 RMN de ^1H y ^{13}C de los aductos 2-8

Los compuestos **1-4** (Figura 29) fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C . Así mismo, fue necesario realizar los estudios de RMN en tres disolventes deuterados diferentes para soportar adecuadamente lo descrito en la discusión de resultados: **"La influencia de los iones alcalinos (Li^+ , Na^+ y K^+) en la adición aza-Michael del 2-(aminometil)bencimidazol".** Los datos de RMN de ^1H y ^{13}C en CDCl_3 , MeOD y D_2O que aquí se presentan corresponden a los compuestos **1-3** como sustancias puras y los espectros de **4**, **5** y **7** corresponden a mezcla de compuestos.

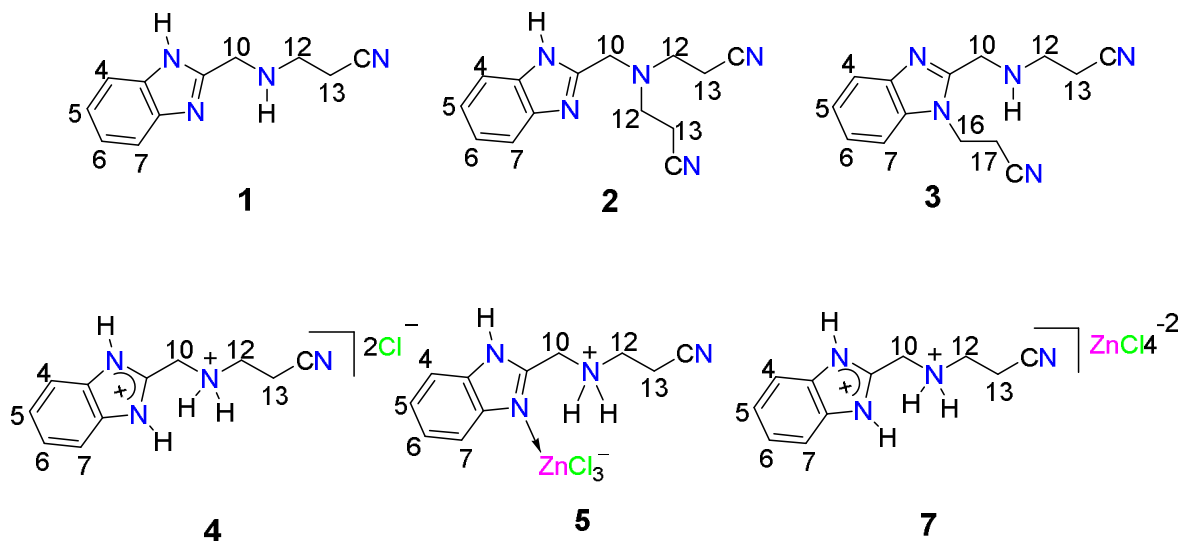


Figura 29. Aductos 1-5 y 7.

Para asignar la resonancia de las señales de los grupos CH_2 en los aductos **1** y **3** se obtuvieron los espectros hetero-nucleares HSQC (^{13}C - ^1H). Sin embargo, no fue posible obtener el espectro HSQC del aducto **2** debido a su baja solubilidad.

Nótese que los desplazamientos químicos en RMN de ^1H (en CDCl_3) de los grupos metilénicos H-10, H-12, H-13 y H-17 son muy similares. Pero, la señal del $\text{CH}_2\text{-N}$ -imidázolico (H-16) en el compuesto **3** ($\delta = 4.68$) es diferente (Tabla 9).

Tabla 9. Desplazamiento químico (δ) ^1H en CDCl_3 para los compuestos **1-3**.

Compuesto	H-10	H-12	H-13	H16	H-17	H-4	H-5
						H-7	H-6
1	4.23	3.0	2.56	-	-	7.59	7.27
2	4.11	3.02	2.58	-	-	7.61	7.28
3	4.25	3.0	2.55	4.68	3.0	7.75	7.31
						7.37	7.34

Por otra parte, los desplazamientos químicos de los grupos metilénicos C-10 y C-12 del di-aducto **2** en la RMN de ^{13}C (CDCl_3) están desplazados hacia frecuencias altas (por arriba de 5 ppm) comparados con los mismos carbonos de los compuestos **1** y **3** (Tabla 9). Esto se debe a los efectos estéricos que caracterizan a las aminas terciarias. En el caso del mono y di-aducto **1** y **3** los núcleos C-10 y C-12 respectivamente presentan desplazamientos con diferencias pequeñas [$\Delta\delta = 0.2$ a 0.4] (Tabla 10). Esto se debe a que los núcleos C-10 y C-12 tienen ambientes químicos similares, ya que pertenecen a los carbonos de aminas secundarias. Opuesto a estos desplazamientos químicos, la resonancia del carbono del $\text{CH}_2\text{-N}$ -imidázolico (C-16) en el compuesto **3** aparece en $\delta = 39.8$ debido a que dicho carbono está enlazado a un nitrógeno con hibridación sp^2 .

Tabla 10. Desplazamiento químico de ^{13}C en CDCl_3 para los compuestos **1-3**.

Compuesto	C-10	C-12	C-13	C-14	C-2	C-4	C-5	C-8
		C-16	C-17	C-18		C-7	C-6	C-9
1	46.9	44.8	19.2	118.9	152.9	115.1	122.9	-
2	52.8	50.1	17.5	118.4	150.9	-	123.1	-
3	46.5	44.6,	18.9,	118.7,	151.4	120.3,	123.7,	142.3,
		39.8	18.7	117.3		109.1	123.0	134.9

Los desplazamientos químicos en la RMN de ^1H de los aductos **1-3** (en MeOD) son muy similares a los observados para **1-3** en CDCl_3 , puesto que las diferencias no rebasan $\Delta\delta = 0.2$ (Tabla 11). Sin embargo, la RMN de ^{13}C en MeOD de **1-3** (comparada con los datos obtenidos en la RMN en CDCl_3) muestra como la naturaleza polar del disolvente prótico ocasiona que las frecuencias de C-2, C-12 y C-16 se desplacen hacia frecuencias altas [$\Delta\delta = 2.0$ - 2.7 para C-2, 0.8 - 1.3 para C-12, 0.9 para C-16] (Tabla 12). Esto se puede atribuir a que el metanol deuterado promueve las interacciones por puente de hidrógeno $\text{N-H}\cdots\text{O}$ y $\text{O-D}\cdots\text{N}$ entre el aducto y el disolvente (lo cual no sucede en cloroformo deuterado). Los carbonos menos afectados son C-10 y C-13 ($\Delta\delta = 0.1$ - 0.4), debido a que la rotación alrededor de los enlaces C-C de los grupos metilénicos permite que el ambiente químico sea semejante en ambos disolventes (CDCl_3 , MeOD).

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ) de ^1H en MeOD para los compuestos **1-5** y **7**.

Compuesto	H-10	H-12	H-13	H-4	H-5
		H-16	H-17	H-7	H-6
1	4.03	2.98	2.58	7.53	7.20
2	4.05	2.98	2.67	7.56	7.24
3	4.20	3.16	2.62		
		4.76	2.94		
4	5.01	3.71	3.17	7.92	7.66
5	4.28	3.21	2.91	7.72	7.36
7	5.14	3.80	3.22	7.91	7.66

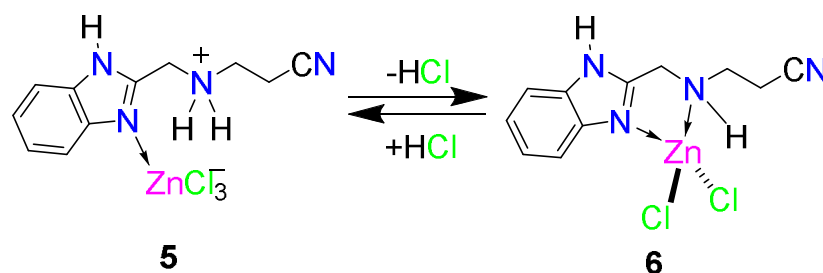
Tabla 12. Desplazamientos químicos de ^{13}C en MeOD para los compuestos **1-3**, **6** y **7**.

Compuesto	C-10	C-12	C-13	C-14	C-2	C-4,7	C-5	C-8
		C-16	C-17	C-18		C-6	C-9	
1	47.2	45.8	18.8	120.2	154.9	115.8	123.6	139.4
2	52.4	50.9	17.1	120.4	153.2	-	-	-
3	46.6	45.9,	19.1,	-	154.1	119.9,	124.6,	142.7,
	-	40.7	18.9	-	-	111.4	124.0	-
6	46.7	46.2	18.1	119.5	153.8(a)	115.9(a)	125.1	137.9(a)
7	45.4	42.9	16.1	117.4	143.2	115.7	128.5	132.2

Adicionalmente, en la Tabla 11 se muestra como las resonancia de los núcleos de hidrógeno de **4** en MeOD se mueven a frecuencias más altas que los hidrógenos del aducto **1**. Este resultado se debe a los efectos electro-atractores que ejercen los tres átomos de nitrógeno protonados en el aducto **4**. Así, los hidrógenos metilénicos (H-10) de **4** están desplazados $\Delta\delta = 0.98$ hacia frecuencias altas. Análogamente los compuestos **4** y **7** mostraron desplazamientos químicos de RMN de ^1H similares (diferencia máxima de $\Delta\delta = 0.13$). Estos resultados demuestran que el ZnCl_4^- no interacciona con la especie protonada. Es decir, se descarta la interacción por puente de hidrógeno $\text{N-H}\cdots\text{Cl}^-$.

Por otra parte, los datos promedio de RMN de ^1H de las especies **2** y **3** al compararse con los compuestos **1** y **4** muestran que el Zn(II) ejerce un efecto electroattractor sobre los ligantes. Así, los núcleos H-10 y H12 se desplazan hacia frecuencias altas cuando se forma el enlace de coordinación $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$ [$\Delta\delta = 0.33$ para H-10 y 0.23 para H-12]. Pero, el efecto electroattractor que ejerce el ion Zn (II) es menor al causado por los nitrógenos positivos del compuesto **4** ($\Delta\delta = 0.65$ para H10 y 0.50 para H-12).

La RMN de ^{13}C (en MeOD) del compuesto **5** muestra que núcleo C-10 está desplazado ligeramente a frecuencias bajas comparado con **1** (Tabla 12). Esto se debe al efecto del átomo pesado. Además, el C-12 reciente el efecto del equilibrio $\mathbf{5}\rightleftharpoons\mathbf{6}$ (Esquema 35) y por lo tanto la frecuencia de C-12 en **5** se encuentra desplazada ligeramente hacia frecuencias altas con respecto a **1**. Así, la coordinación $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$ aumenta ligeramente la electronegatividad del nitrógeno amínico.



Esquema 35. Equilibrio químico entre **5** y **6**.

Por otra parte, en la RMN de ^{13}C se puede observar que las frecuencias de resonancia de los carbonos en el compuesto **7** aparecen a frecuencias más bajas con respecto a **1** y **5**. Esto se debe principalmente a que el par libre del nitrógeno amínico ya no genera un efecto de desprotección en los carbonos.

La RMN de ^1H en D_2O se muestra en la tabla 13. Las señales del compuesto **2** no se reportan debido a que este compuesto como sustancia pura ya no disuelve en D_2O . Las diferencias entre los desplazamientos químicos obtenidos en MeOD y D_2O para **1** y **3** respectivamente son pequeñas (menores a $\Delta\delta = 0.2$). Indicando que el efecto de solvatación del MeOD y D_2O es similar sobre cada aducto. Así mismo, comparando los espectros de RMN de ^1H del compuesto **4** se muestra que la resonancia de los hidrógenos es similar en ambos disolventes ($\Delta\delta = 0.01-0.07$). Esto indica que el efecto de solvatación de MeOD y D_2O en el compuesto **4** es equivalente.

Al comparar la resonancia del compuesto **7** en los disolventes MeOD y D_2O se muestra que la resonancia de los grupos CH_2 tienen diferencias de $\Delta\delta = 0.14$ a 0.2 . Esto se debe a que el compuesto que se analiza no está puro y está mezclado con el complejo **9**. Así, en D_2O las resonancias de los núcleos de hidrógeno de **7** se desplazan a frecuencias bajas con respecto al compuesto **4**. Por lo tanto, es claro que el D_2O interrumpe las interacciones intermoleculares entre los complejos **5** y **6**, además favorece interacciones de puente de hidrógeno $\text{D-O}\cdots\text{H}$ y $\text{O-D}\cdots\text{Cl}$. Por otra parte, el equilibrio propuesto para el complejo $\mathbf{5} \rightleftharpoons \mathbf{6}$ no

parece estar afectado por el cambio de disolvente ya que la diferencia en los desplazamientos químicos es pequeña [$\Delta\delta = 0.12$, para H-10 y 0.23 para H-13].

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ) de ^1H en D_2O para los complejos **1-6**.

Compuesto	H-10	H-12	H-13	H-4	H-5
		H-16	H-17	H-7	H-6
1	4.07 (s)	2.96	2.69	7.45	7.22
3	4.14 (s)	2.97	2.65	7.68	7.32
		4.64	3.10	7.62	7.40
4	5.04 (s)	3.73	3.16	7.88	7.67
5	4.24	3.15	2.68	7.66	7.36
6	4.94 (s)	3.65	3.08	7.63	7.82

La tabla 14 muestra los desplazamientos químicos de ^{13}C para los compuestos **1**, **3-5**. Es importante observar que la resonancia de los carbonos en D_2O están a frecuencias bajas comparadas con las que se obtienen en MeOD. Esto indica que el agua deuterada presenta interacciones puente de hidrogeno N-H...O con el compuesto y por lo tanto aumenta la carga negativa en los átomos de nitrógeno. Además, los desplazamientos químicos en C-12 y C-16 en **3** son muy similares ($\Delta\delta = 0.2$). Esto puede ser atribuido, por un lado a la ausencia de hidrógeno en el grupo imidazólico, y por otro lado a un probable efecto estérico del grupo cianoetilo enlazado al nitrógeno imidazólico. Los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C del compuesto **1** confirman una vez más la ausencia del par de electrones libres del nitrógeno amínico. Finalmente en la RMN de ^{13}C de **5** se muestra que las frecuencias de resonancia para C10 y C13 se encuentran a frecuencias bajas comparadas con las obtenidas en MeOD, esto indica que el equilibrio **5**⇌**6** está favorecido en D_2O .

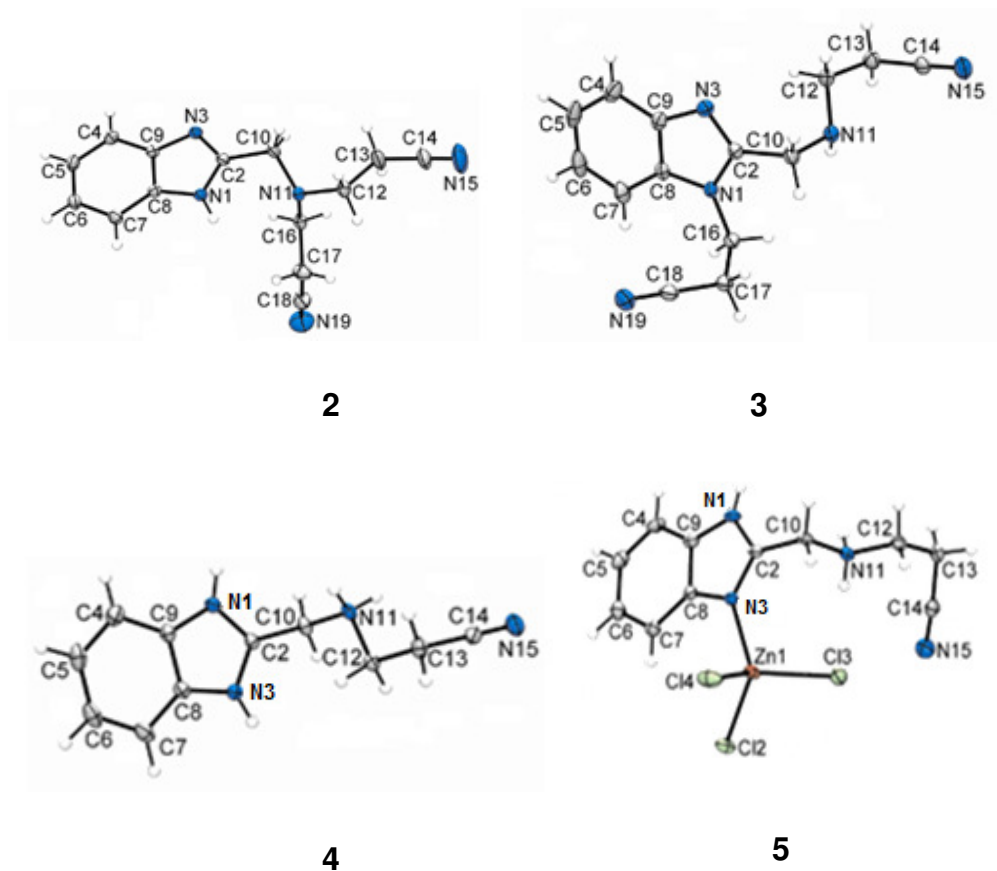
Tabla 14. Desplazamientos químicos (δ) de ^{13}C en D_2O para los complejos **4**, **6-8**.

Compuesto	C-10	C-12	C-13	C-14	C-2	C-4	C-5	C-8
		C-16	C-17	C-18		C-7	C-6	C-9
4	44.2	43.5	17.1	119.8	150.6	114.4	124.0	134.7
6	44.2	44.0	17.8			118.7	123.8	141.2
		39.2	18.3			110.8	123.4	134.6
7	43.6	41.0	15.2	117.2	140.1	114.4	127.5	130.3
8	43.6	44.8	16.6	119.7	153.7		124.0	

2.5.2 Estudio cristalográfico de los aductos 2-5.

Los compuestos **2-5** cristalizaron y la difracción de rayos-X fue obtenida a temperatura ambiente. La estructura molecular de **2** muestra que el átomo de nitrógeno N11 se encuentra tri sustituido. La suma de los ángulos alrededor de N11 suman 342° y el método de Oki mostró que este átomo tiene el 56% de carácter tetraedral (THC).³⁵ Mientras que N11 del aducto **3** mostró el 85% de THC. Adicionalmente, las distancias de N11-C10 y N11-C12 para **2** y **3** son más cortas que las mismas distancias en **5** y **6**. Esto se debe a que N11 en los compuestos **5** y **6** está di-protonado. Este resultado se debe a la disminución del carácter tetraédrico de N11 en **2** y **3** y por lo tanto un aumento de carácter s en los enlaces N-C. Por otra parte, los ángulos diedros N3-C2-C10-N11 (152.76°) y N1-C2-C10-N11 (30.6°) muestran que en el aducto **2** la repulsión entre N11 y el par de electrones de N3 es mayor que con N1 (Tabla 15). En los compuestos **2** y **7** el átomo N11 se encuentra casi perpendicular al plano formado por N3-C2-C10. Este resultado indica que la sustitución en el nitrógeno imidazólico no genera efectos estéricos en la conformación del bencimidazol con respecto a N11. Además, el ángulo de torsión C10-N1-C2-C16 [2.02°] para **3** muestra que C10 y C16 tienen la

configuración *syn* y por lo tanto son coplanares, disminuyendo las repulsiones estéricas entre los grupos cianoetilos.



Estructura Ortep de los compuestos 2-5.

Tabla 15. Parámetros geométricos relevantes para los compuestos **2-5**.

	2	3	4	5
Distancia (Å)				
N3-C2	1.320(2)	1.317(2)	1.324(3)	1.341(3)
N1-C2	1.351(2)	1.372(2)	1.329(2)	1.317(3)
N11-C10	1.453(2)	1.444(2)	1.499(3)	1.489(4)
N11-C12	1.461(2)	1.452(3)	1.487(3)	1.486(4)
C2-C10	1.499(2)	1.496(3)	1.485(3)	1.494(4)
Ángulo (°)				
C2-N3-C9	104.57(14)	105.27(16)	109.44(16)	105.8(2)
C2-N1-C8	106.83(15)	107.15(16)	109.10(17)	108.7(2)
C12-N11-C10	114.00(14)	114.82(17)	112.61(15)	113.7(2)
C16-N11-C10	113.45(16)	-	-	-
C16-N11-C12	114.80(15)	-	-	-
C10-N11-H11A	-	-	105.80(3)	107.753(3)
C10-N11-H11B	-	-	107.39(3)	107.743(3)
C12-N11-H11A	-	-	109.19(2)	107.380(2)
C12-N11-H11B	-	-	107.01(3)	110.073(3)
H11A-N11-H11B	-	-	114.97(3)	110.191(3)
C10-N11-H11	-	109.94	-	-
C12-N11-H11	-	108.51	-	-
Ángulo diedro (°)				
N3-C2-C10-N11	-152.76(17)	-84.7(2)	86.1(2)	89.713(3)
N1-C2-C10-N11	30.6(2)	95.0(2)	-94.3(2)	-87.414(3)
C10-N11-C12-C13	-62.7(3)	174.5(2)	179.30(16)	-174.3750(3)
C10-N11-C16-C17	-149.83(17)	-	-	-
C7-C8-N1-C16	-	-0.4(3)	-	-
C10-N1-C16-C17	-	2.02(3)	-	-
C8-N3-Zn1-Cl4	-	-	-	-88.662(3)

2.5.2.1 Estructura cristalina del compuesto 2

El compuesto **2** cristalizó en un sistema ortorrómbico y un grupo espacial $Pca2_1$. La estructura cristalina de **2** mostró que el átomo de nitrógeno N11 no participa en enlaces intermoleculares de puente de hidrógeno. Por otro lado, las interacciones de N1-H1...N3 y C17-H17B...N3 generan los motivos cíclicos con series gráficas $R_2^2(9)$ a lo largo del eje c (Figura 30).

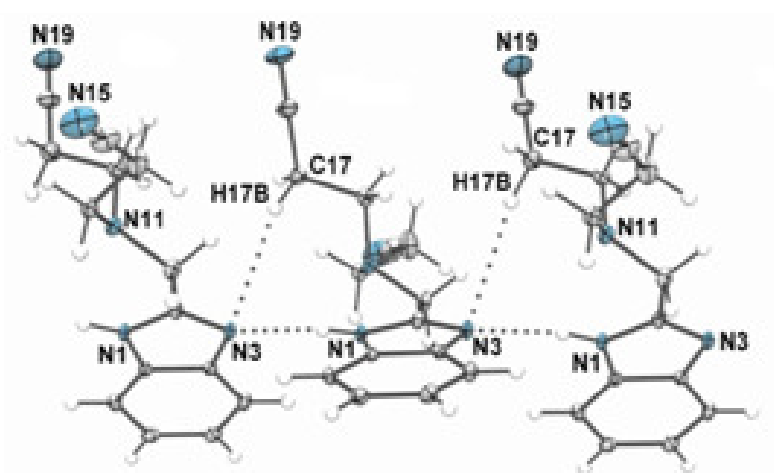


Figura 30. Estructura supramolecular del compuesto **2**. En la figura se puede observar como las interacciones intermoleculares forman cadenas a lo largo del eje c .

Por otra parte, las interacciones C16-H16B...N15 generan una red de ondulaciones 2D paralelas al plano ac . Adicionalmente, en el empaquetamiento las redes bidimensionales se asocian a través de las interacciones de puente de hidrógeno C17-H17A...N19 y C12-H12A...N19 para formar una red tridimensional con un sistema supramolecular ondulante (Figura 31).

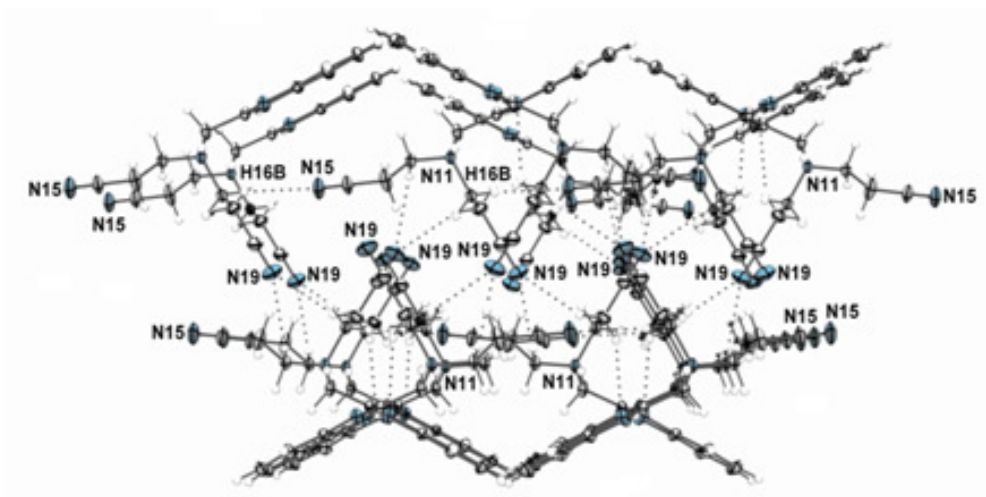


Figura 31. Dos ondulaciones adyacentes 2D asociadas interacciones por C17-H17A•••N19 y C12-H12A•••N19.

2.5.2.2 Estructura cristalina del compuesto 3

El compuesto **3** cristalizó en un sistema monoclinico y un grupo espacial $P2_1/n$. En la estructura cristalina de **3** están presentes las interacciones intermoleculares C17-H17B•••N15 (2.75 Å) y C10-H10A•••N11 (2.70 Å) que permiten la generación de motivos pseudocíclicos de 12 miembros (Figura 32).

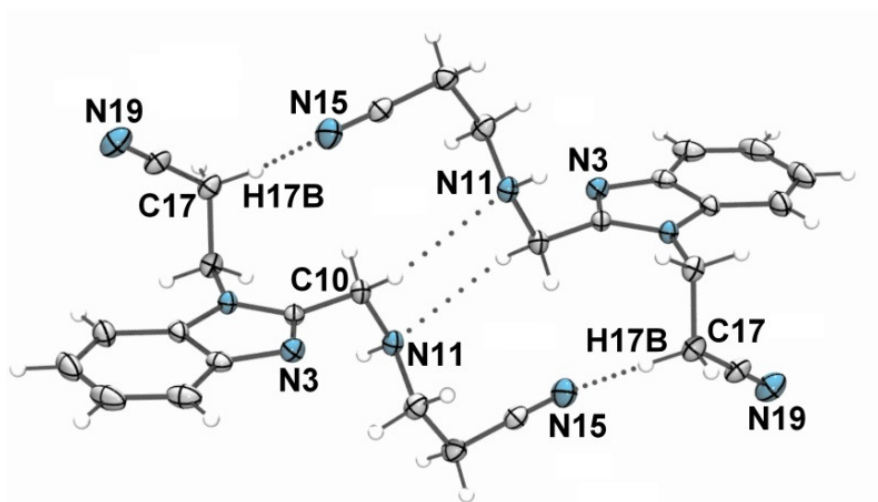


Figura 32. Interacción de Dímeros Cristalográficos C17-H17B•••N15 y C10-H10A•••N11 en la celda unitaria de **3**

2.5.2.3 Estructura cristalina del compuesto 4

El compuesto **4** cristalizó en un sistema triclinico con un grupo espacial $P-1$. En la estructura cristalina del compuesto **4** los dos átomos de cloro y la molécula de agua toman parte en el enlace de hidrógeno en el empaquetamiento cristalino. Los enlaces de hidrógeno N1-H1...Cl16, N11-H11A...Cl17, N11-H11B...Cl16, O18-H18A...Cl17 y O18-H18B...Cl16 forma motivos pseudo-macrocíclicos $R_8^4(16)$ y $R_8^4(22)$ a lo largo del eje a (Figura 33). Así mismo, el empaquetamiento adyacente a lo largo del eje b (Figura 34) genera el motivo pseudo-macrociclo $R_{10}^5(28)$. Estas interacciones intermoleculares corroboran los resultados obtenidos en la RMN.

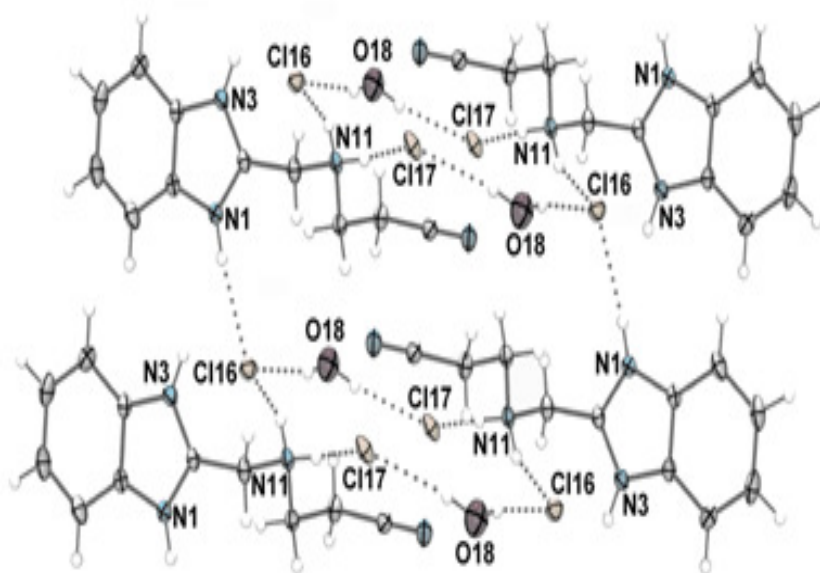


Figura 33. Descriptores de enlace de hidrógeno en la estructura cristalina de **4**
 $R_8^4(16)$, $R_8^4(22)$.

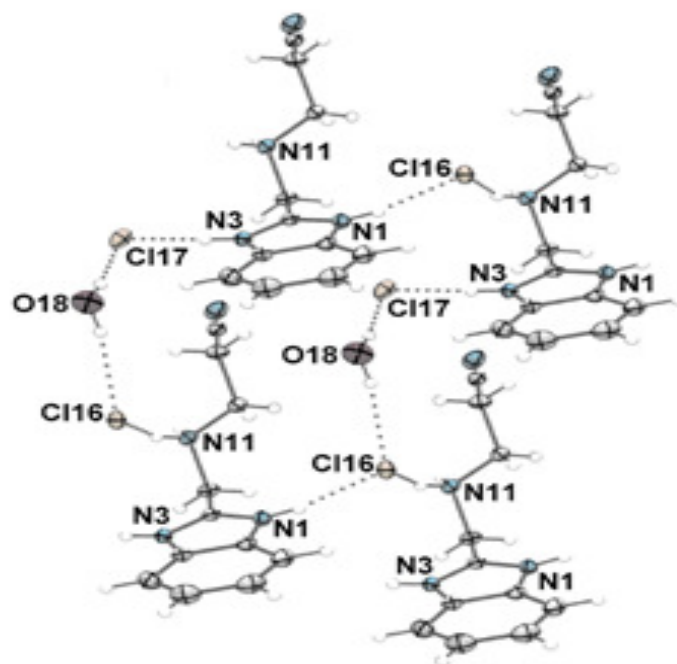


Figura 34. Descriptores de enlace de hidrógeno en la estructura cristalina de **4**
 $R_{10}^5(28)$.

2.5.2.4 Estructura cristalina del compuesto 5

El compuesto **5** cristalizó en un sistema triclinico con un grupo espacial $P-1$. En la estructura cristalina del compuesto **5** los tres átomos de cloro tienen relevancia en las interacciones de enlace de hidrógeno. El Cl3 forma una interacción fuerte con H11B generando un pseudociclo $R_1^1(7)$. El enlace de hidrógeno intermolecular N11-H11B...N15 da lugar a un motivo pseudo-cíclico con serie grafica $R_2^1(12)$. Estos dímeros están asociados por las interacciones N11-H11A...Cl2 generando redes supramoleculares a lo largo del eje a conduciendo a sistemas $R_4^2(22)$ (Figura 35). Estas redes están unidas por las interacciones intermoleculares N1-H1...Cl4 (Figura 36).

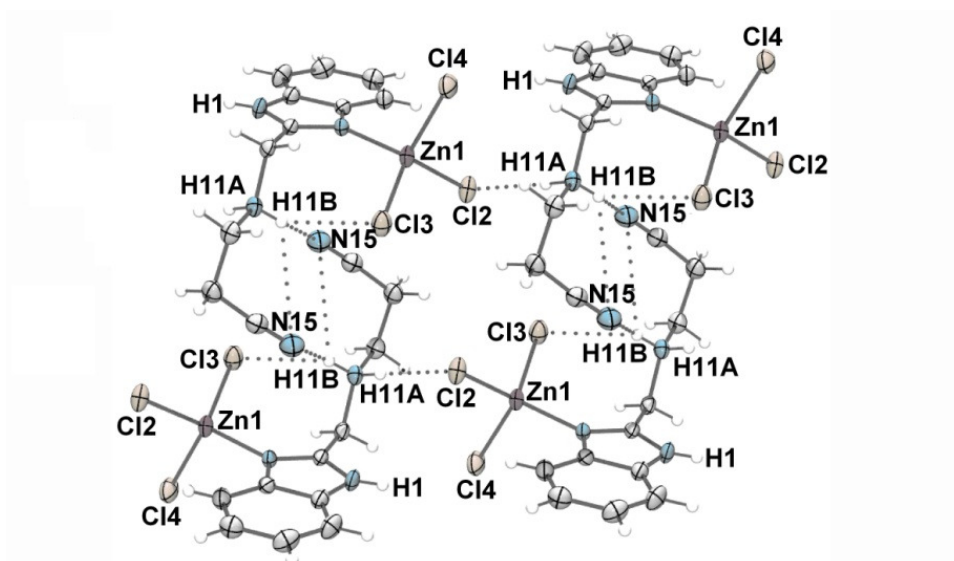


Figura 35. Redes supramoleculares del compuesto 5.

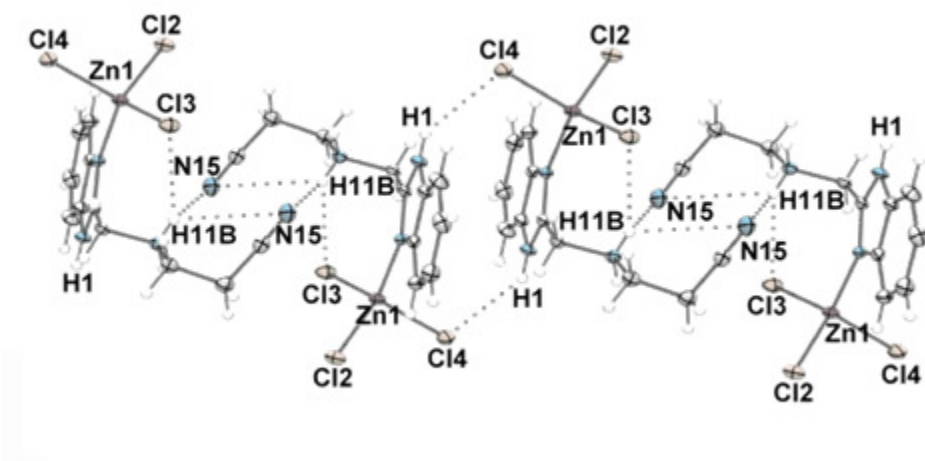


Figura 36. Redes supramoleculares formadas por interacciones N1-H1...Cl4 paralelas al plano *bc*.

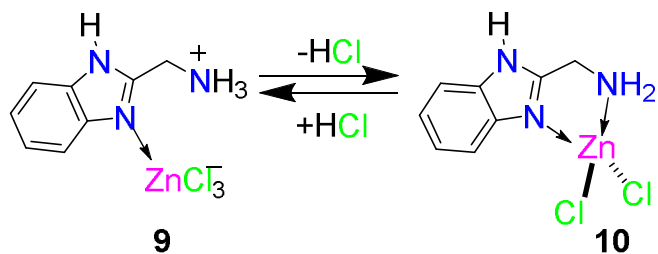
2.6 CONCLUSIONES

El estudio de la Influencia de los iones metálicos alcalinos (Li^+ , Na^+ , K^+) y de transición ($\text{Zn}(\text{II})$) en la adición conjugada 1,4 del 2-(aminometil)bencimidazol hacia el acrilonitrilo permitió determinar los factores que influyen en la reacción entre estos dos compuestos. Los resultados se obtuvieron de la información emitida de la RMN y la difracción de rayos-X y las conclusiones a las que se llegaron son las siguientes:

1. En el medio acuoso los equilibrios acido-base del 2AMBZ son un factor importante en la formación de los aductos **1-3**. Por lo tanto, el control del pH es necesario para que ocurra la aza-adición. De esta manera, se determinó que a pH de 3.5 la reacción no se favorece, pero a pH de 6.8 la mezcla de **1-3** se forma debido a que primero ocurre la desprotonación del grupo amínico para adicionarse al acrilonitrilo y producir el monoadducto **1**. Posteriormente se desprotona el grupo imidazólico de **1** para dar origen a los dos diaductos **3** y **4**. Por otra parte, se demostró que las interacciones intermoleculares entre los compuestos **1-3** son fuertes y por lo tanto la separación de estos ligantes no es fácil. De tal manera que en el medio acuoso solo se pudo obtener al ligante **1**.
2. El disolvente es un factor que se debe considerar en las Aza-adiciones, porque el uso de $\text{H}_2\text{O}:\text{DMSO}$ permitió que los grupos hidroxilo reaccionaran con los hidrógenos ácidos del 2AMBZ [tanto imidazólicos como amínicos]. Las interacciones intermoleculares fuertes entre **1-3** disminuyeron en este disolvente y así se logró obtener al compuesto **1** de manera eficiente. De esta experiencia se utilizó al DMSO como disolvente para obtener **3**.
3. Aunque se concluye que los iones alcalinos (Li^+ , Na^+ , K^+) no influyen en la formación de los aductos **1-3**, el estudio permitió establecer las metodologías para la síntesis de los aductos **1-3** bajo condiciones de

temperatura ambiente, control del pH y de disolvente. Así, el aducto **1** fue aislado a pH de 7.8 utilizando la combinación de H₂O:DMSO como disolvente. El aducto **2** se aisló de la reacción en medio acuoso a un pH de 6.8 y el aducto **3** se aisló de la reacción en DMSO con NaOH 1.0 M. Cabe mencionar que la dureza de los iones metálicos no interfiere en la reacción. También se demostró que el uso de una base como el NH₄OH tampoco influye en la reacción de adición del 2-AMBZ.

4. Contrario a los iones alcalinos, la presencia del Zn(II) induce la adición 1,4 del nitrógeno amino en el acrilonitrilo a pH ácidos (pH=3.9) debido a que se coordina al nitrógeno imidazólico y promueve la regioselectividad de la reacción conduciendo al complejo **4** en medio acuoso.
5. La geometría y el número de cloros enlazados al centro metálico influyen en la formación del compuesto **4**. Los complejos quelato **10-12** conducen a una rendimiento mayor en la aza adición del 2AMBZ hacia el acrilonitrilo (los resultados experimentales fueron determinados por RMN de ¹H). Por otra parte, la geometría local del Zn (BPT y hexacoordinada) favorecen la formación de los diaductos **2** y **3** como subproductos. Esto indica que el 2AMBZ desprotonado es generado en la reacción. Así mismo, las diferencias de la proporción entre los compuestos **4, 7** y los diaductos **2** y **3** se deben también a una diferencia de electronegatividad. Este resultado indica que el Zn (II) que está enlazado covalentemente al cloro debe ser menos electronegativo que el Zn (II) que no forma enlaces covalentes.
6. La formación del compuesto **5** a partir del ligante **1** [o de cualquiera de los complejos de Zn derivados del 2AMBZ] permiten proponer la presencia de un equilibrio entre las especies **9** y **10**.



7. Finalmente los datos de RMN de ^1H y ^{13}C de **1-5** y **7** en diferentes disolventes nos permitieron evaluar los cambios en desplazamientos químicos debidos a los efectos inductivos e interacciones intermoleculares dependientes del disolvente. Así mismo, la difracción de rayos-X mostró cuales fueron las estructuras de menor energía en el estado sólido y muestran las interacciones intermoleculares que conducen a redes conformando estructuras supramoleculares.

2.7 PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión de los compuestos se determinaron en un aparato Buchi Melting Point B-540 y no están corregidos. El análisis elemental se determinó en un instrumento Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400. Las masas se obtuvieron en un equipo JEOL MStation JMS-700 con método FAB y una matriz de alcohol 3-nitrobencilico (NBA).

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Variant-400 MHz multinuclear en soluciones de CDCl_3 , MeOD y D_2O (usando metanol como referencia interna). Los desplazamientos químicos (ppm) están referidos a la frecuencia electrónica del $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ para RMN de ^1H y ^{13}C . Los estudios de difracción de rayos-X se efectuaron en un difractoro Agilent-Gemini

Síntesis de 3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)amino]propanonitrilo **1**

A una solución de 2-(aminometil)bencimidazol (100 mg, 0.454 mmol) en agua (2ml), fue ajustado el pH a 7.84 con NaOH 1.00 M, enseguida fueron agregados 2ml de DMSO, posteriormente se adición gota a gota 0.029 ml (0.440 mmol) de acrilonitrilo en metanol. La reacción se agitó por 6 días a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por extracción líquido-líquido con CH_2Cl_2 . La solución fue evaporada y se seco con alto vacío obteniendose 29.5 mg (62%) de cristales amorfos de color amarillo claro. δ_{H} (400 MHz, MeOD): 2.58 (2H, t, H13), 2.98 (2H, t, H12), 4.03 (2H, s, H10), 7.53 (2H, m, H4 y H7), 7.20 (2H, m H5 y H6). δ_{C} (100 MHz, MeOD): 18.8 (C13), 45.8 (C12), 47.2 (C10), 115.8 (C4 y C7), 123.6 (C5 y C6), 139.4 (C8 y C9), 154.9(C2). m/z FAB⁺ [M^+ 201].

Síntesis de 3,3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)iminio]dipropanonitrilo **2**

A una solución de 2-aminometilbencimidazol (200 mg, 0.909 mmol) en agua (2 ml), fue ajustado el pH a 6.78 con NaOH 1.00 M, posteriormente fue adicionado 0.75 ml (11.384 mmol) de acrilonitrilo en metanol gota a gota, y la mezcla resultante fue agitada por 4 días a temperatura ambiente. El producto se extrajo

con CH_2Cl_2 y se recristalizó en MeOH produciendo 17 mg (15.03%) de cristales rosas (agujas). Pf: 185.3-187.0 °C. δ_{H} (400 MHz, MeOD): 2.67 (2H, t, H13), 2.98 (2H, t, H12), 4.05 (2H, s, H10), 7.24 (2H, m, H4 y H7), 7.56m (2H, m H5 y H6). δ_{C} (100 MHz, MeOD): 17 (C13), 51 (C12), 52 (C10), 120 (C4 y C7), 153 (C2). Anal. Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5$: C 66.4, H 6.0, N 27.6; Encontrado: C 65.6, H 6.1, N 27.1. m/z FAB⁺ 201(M⁺ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5$) 21%.

Síntesis de 3-(2-[(2-cianoetil)amino]metil)-1*H*-bencimidazol-1-il)propanonitrilo **3**

A una solución de 2-aminometilbencimidazol (44.2 mg, .201 mmol) en 3ml de DMSO se le adicionaron, primero, 1ml de NaOH 1.00 M y después, lentamente, 0.5 ml (7.589 mmol) de acrilonitrilo en metanol (0.5ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 días. El producto fue cristalizado por evaporación lenta en $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, dando 21.9 mg (43.05%) de cristales color beige; pf: 100.3-101.7°C. δ_{H} (400 MHz, MeOD): 2.62 (2H, t, H13), 2.94 (2H, t, H17), 3.16 (2H, t, H12), 4.76 (2H, t, H16), 4.20 (2H, s, H10). δ_{C} (100 MHz, MeOD): 19.1 (C13), 18.9 (C17), 45.9 (C12), 40.7 (C16), 46.6 (C10), 119.9 (C4), 111.4 (7), 154.1 (C2). Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5$: C 66.4, H 6.0, N 27.6; Determinado: C64.5, H 6.0, N 26.7. m/z FAB⁺ 254 (M⁺ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5$) 87.68%.

Síntesis de 3-[(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)amino]propanonitrilo **4**

A una solución de 2-(aminometil)bencimidazol (50 mg, .227mmol) en agua (2ml), fue ajustado el pH a 7.84 con NaOH 1M, enseguida fue agregado 2ml de DMSO, posteriormente se adición gota a gota 0.029 ml (.440 mmol) de acrilonitrilo en metanol. La reacción se agitó por 6 días a temperatura ambiente. El compuesto se purificó por extracción líquido-líquido con CH_2Cl_2 . El compuesto resultante se redisolvió en MeOH y fueron agregados 0.020 mL de HCl (36%). El producto fue cristalizado por evaporación lenta en MeOH, produciendo un sólido cristalino de color beige (17.6 mg, 32.7%). Pf: 100.3-101.7°C. δ_{H} (400 MHz, MeOD): 2.62 (2H, t,

H13), 2.91 (2H, t, H12), 4.06 (2H, s, H10), 7.21 (2H, m, H4 y H7), 7.53(2H, m, H5 y H6). δ_c (100 MHz, MeOD): 18 (C13), 46 (C12), 47 (C10), 120 (C4 y C7), 123 (C5 y C6), 139 (C8 y C9), 154 (C2). m/z FAB⁺ [M⁺ 201].

[3-(1*H*-bencimidazol-2-ilmetil)amino]propanonitrilo- kN^{δ}]triclorozincato(-1)hidrógeno
5

A una solución del compuesto de la monoación (29.5 mg, 0.147 mmol) en agua (1mL) son agregados 20 mg (0.1473 mmol) ZnCl₂ en 1mL de agua y ajustado el pH a 4.09 con NaOH 1.00 M. La mezcla de reacción se agitó por 24 horas a temperatura ambiente. El producto se obtuvo como un sólido beige que se recristalizó en MeOH. δ_H (400 MHz, MeOD): 2.91 (2H, t, H13), 3.21 (2H, t, H12), 4.36 (2H, s, H10), 7.75 (2H, m, H4 y H7), 7.35 (2H, m H5 y H6). δ_c (100 MHz, MeOD): 18.1(C13), 46.2 (C12), 46.7 (C10), 115.9 (C4 y C7), 125.1 (C5,C6), 153.8 (C2). Calcd. para C₁₄H₁₅N₅: C 66.4, H 6.0, N 27.6; Determinado: C64.5, H 6.0, N 26.7. m/z FAB⁺ 299(M⁺-HCl), 246 (M⁺-C₃H₄N).

2.8 REFERENCIAS

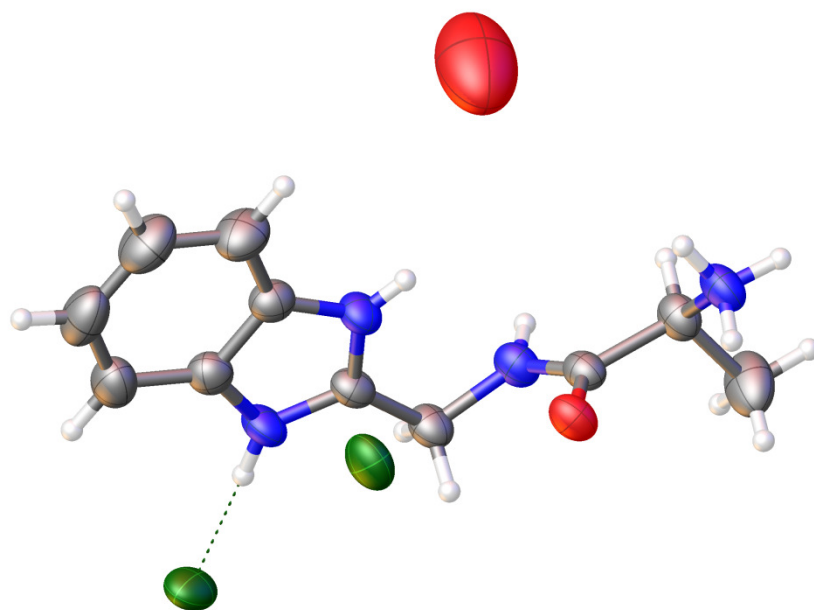
- 1 (a) Surendra, N. K.; Krishnaveni, S; Sridhar, R.; Rao, K. R. *Tetrahedron Letters* **2006**, 472,125–2127. (b) Ranu, B. C.; Banerjee, S. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 141–143
 - 2 Dordick, J. S.; Hauer, B.; Kiener, A.; Wubbolts,. M. *Nature* **2001**. 409, 258-268
 - 3 (a) Kruppa, M.; Konig, B. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3520-3560. (b) Carnevale, V.; Fiorin, G.; Levine, B. G.; DeGrado, W. F.; Klein, M. L. *J. Phys. Chem. C* **2010**, 114, 20856-20863.
 - 4 a) Friedman, M. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, 51, 4504-4526. (b) Wu, H.; Glaser, R.; *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, 18, 111-114. (c) Nerland, D. E.; Cai, J.; Benz, F. W.; *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, 14, 799-806.
 - 5 (a) Dienys, G.; Sereikaitė, J.; Gavėnas, G.; Kvederas, R.; Bumelis, V. *Bioconjugate Chem.* **1998**, 9, 744-748. (b) Riehm, J. P.; Scheraga H. A. *Biochemistry* **1966**, 5, 93-99.
 - 6 Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 484-493.
 - 7 Fieser, L. F. *Memoria Biográfica* **1975**.
 - 8 (a) D’Anna, F.; Marullo, S.; Noto, R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 767-771. (b) Kobayashi, S.; Kakumoto, K.; Sugiura, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1319-1322. (c) Li, H.; Zhau, J.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8064-8069.
 - 9 Gimbert, C.; Lumbierres, M.; Marchi, C.; Moreno-Manas, M.; Sebastian, R. M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8598-8605.
 - 10 Carey, F. *Química Orgánica* **1999**, Edición, Editorial, Cap., pág.
 - 11 Rao, A. K. S. B.; Rao, C. G.; Singh, B. B. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3702-3704.
 - 12 (a) Rao, A. K. S. B.; Rao, C. G., Singh, B. B. *J. Chem. Research (S)* **1991**, 350. (b) Bergbreiter,. D. E.; Lalonde, J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1601-1603.
 - 13 Horváth, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4423-4426.
 - 14 Reddy, K. R.; Kumar, N. S. *Synlett* **2006**, 14, 2246-2250.
 - 15 Kantam, M. L.; Neelima, B.; Reddy, Ch. V.; Chakravarti, R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, 46, 8614-8619.
-

-
- 14 Kumar, S.; Jaller, D.; Patel, B.; Lalonde, J. M.; Dultadaway, J. B.; Malachowski, W. P.; Prendergast, G. C.; Muller, A. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4968-4977.
- 17 Struve, W. G.; Neuhaus, F. C. *Biochem.* 1996, *S(1)*, 93-99. Riehm, J. P.; Scheraga, H. A. *Biochem.* **1996**, *S(1)*, 93-99.
- 18 Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Petrini, M.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9052-9055.
- 19 (a) Torre, O.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Commun.* **2004**, 1724-1725. (b) Vicario, J.; Aparicio, D.; Palacios, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 452-455.
- 20 (a) Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger Principios de Bioquímica*, **2011**. (b) Voet, D.; Voet, J. G. *Bioquímica* **2006**, Cap. 25, pág. 946.
- 21 Reddy, K. R.; Kumar, N. S. *Synlett* **2006**, *14*, 2246-2250.
- 22 Souza, R. O. M. A.; Matos, L. M. C.; Gonçalves; Costa, I. C. R.; Babics, I.; Leite, S. G. F.; Oestreicher, E. G.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Letters* **2005**, *50*, 2017-2018.
- 23 Liu, X.; Lu, M.; Lu, T.; Gu, G. *J. Chinese Chem. Soc.* **2010**, *57*, 1221-1226.
- 24 Salah, A. B.; Offenstein, C.; Zargarian, D. *Organometallics* **2011**, *30*, 5352-5364.
- 25 Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *ARKIVOC* **2005**, *ix*, 207-238.
- 26 (a) Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484-493. (b) Bull, S. D.; Davies, S. G. S.; Ballester, D.; Fenton, G.; Kelly, M. P.; Smith, A. D. *Synlett* **2000**, 1257.
- 27 (a) Wadnitz, T. C.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484-493. (b) Rosental, D.; Braundrup, G.; Davis, K. H.; Wall, M. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3689-3696. (c) Yamigiwa, N.; Qin, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13419-13427. (d) Xu, L.-W.; Li, L.; Xia, C.-G. *Helvetica Chim. Acta* **2004**, *87*, 1522-1526. (e) Munro-Leighton, C.; Delp, S. A.; Blue, E. D.; Gunnoe, T. B. *Organometallics* **2007**, *26*, 1483-1493.
- 28 (a) Tang, X.; Yan, Z.; Chen, W.; gao, Y.; Mao, s.; Zhang, Y.; Wang, Y. *Tetraheron Lett.* **2013**, *54*, 2669-2673. (b) Julien Legros, K.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6260-6265.
-

- 29 (a) Lech, J. J.; Lewis, S. K.; Friedman, M. A.; Johnson, L. A.; Mende- Mueller, L. M. *Fundamental Applied Tox.* **1996**, *29*, 260-266. (b) Shearer, J.; Callan, P.E.; Amie, J. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9064-9077.
- 30 (a) Hranjec, M.; Pavlović, G.; Karminski-Zamola, G. *Struct. Chem.* **2009**, *20*, 91-99. (b) Hranjec, M.; Karminski-Zamola, G. *Molecules* **2007**, *12*, 1817-1828.
- 31 Zbancioc, G.; Bejan, V.; Risca, M.; Moldoveanu, C.; Mangalagiu, I. I. *Molecules* **2009**, *14*, 403-411.
- 32 (a) Ito, M.; Teramoto, Y.; Nishio, Y. *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 565-569. (b) Lin, B.; Dong, H.; Li, Y.; Si, Z.; Gu, F.; Yan, F. *Chem. Mater* **2013**, *25*, 1858-1867.
- 33 Tapia-Benavides, A. R.; Tlahuextl, M.; Tlahuextl, H.; Glán-Vidal, C. A. *ARKIVOC* **2008**, *5*, 172-186.
- 34 Rajalakshmi, V.; Vijayaraghvan, V. R.; Varghese, B.; Raghavan, A. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 5821-5830.
- 35 Toyota, A. L.; Ōki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1832-1840.

CAPÍTULO III

**Síntesis de las amidas derivadas del 2-(aminometil)bencimidazol
y α -aminoácidos y estudio de su reactividad hacia compuestos de
Cu(II) y Zn(II)**



3.1 INTRODUCCIÓN

La obtención de amidas a partir de ácidos carboxílicos es relevante debido a que este proceso está implicado en la síntesis de una diversidad de compuestos biológicamente activos.¹ Adicionalmente, la estabilidad relativa del enlace amídico juega un papel importante en la elaboración y composición de sistemas biológicos, los enlaces amídicos son los enlaces químicos principales que unen los bloques de construcción de aminoácidos para formar a las proteínas.² La formación de enlaces amida en las proteínas están en función de la variedad estructural y funcional de los aminoácidos.³

Los aminoácidos presentan un comportamiento químico relevante, ya que estructuralmente están conformados por un grupo amina y un grupo carboxilo. Además, sus propiedades fisicoquímicas son dependientes de la naturaleza de los sustituyentes R ($R = \text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, entre otros).¹ Por ejemplo, α -aminoácidos como alanina, valina, leucina e isoleucina son apolares y tienden a agruparse entre sí en las proteínas, estabilizando las estructuras proteicas a través de interacciones hidrofóbicas.

Por otro lado, las reacciones de aminoácidos con aminas para formar amidas son importantes en la síntesis de péptidos y lactamas. Sin embargo, la síntesis de amidas derivadas de α -aminoácidos implica un reto importante, ya que los métodos más comunes involucran la activación del carbonilo con agentes de acoplamiento como carboxiimidias al igual que en la protección del grupo amino.

En consecuencia, el interés por desarrollar sistemas que puedan servir como modelos químicos que permitan entender y reproducir la actividad biológica de proteínas y enzimas ha llevado a los químicos a proponer la síntesis de amidas a partir de compuestos con importancia biológica.

En este contexto, en el presente capítulo se describe la síntesis de las amidas **1-5** a partir de la reacción de α -aminoácidos con 2-(aminometil)bencimidazol (2AMBZ) (Figura1).

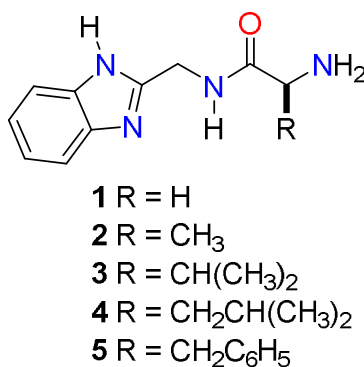


Figura 1. Amidas **1-5**.

Asimismo, una segunda parte de este trabajo está dedicada al estudio de la reactividad de las amidas **1-5** hacia iones metálicos como Cu (II) y Zn (II). Este estudio es relevante debido a que diversas enzimas contienen este tipo de iones metálicos para llevar a cabo sus funciones.⁴ De esta manera, las evidencias señalan que el cobre se coordina a las amidas para obtener los complejos quelato **6-8** (Figura 2).

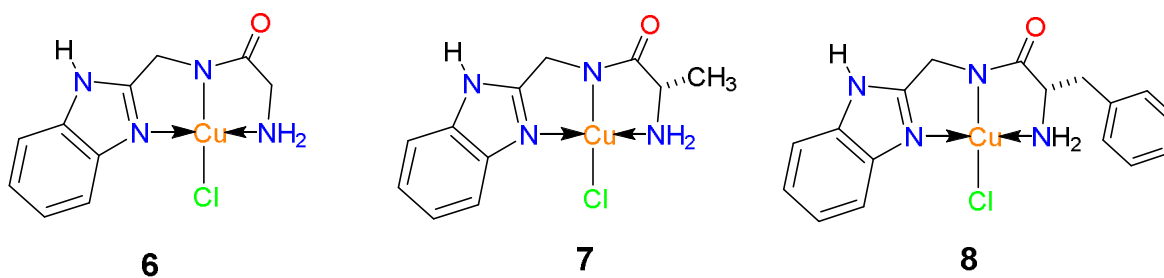


Figura 2. Complejos quelato de cobre 6-8.

Mientras que en presencia del ion metálico Zn(II), las amidas presentan un comportamiento coordinante dependiente del pH (Figura 3).

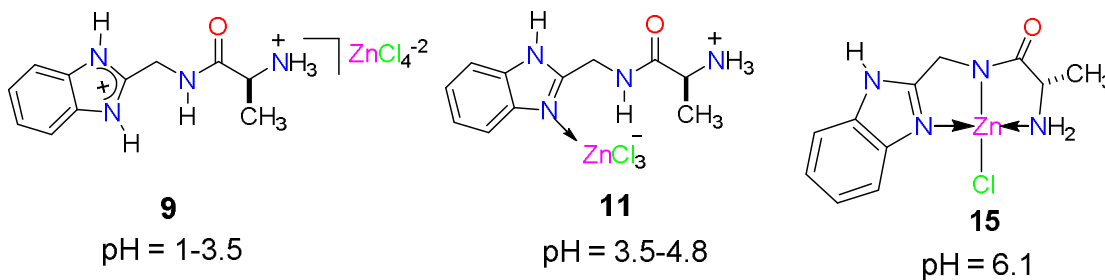


Figura 3. Compuestos de Zn(II) derivados de amidas 2.

3.2 ANTECEDENTES

El enlace amida constituye la base estructural de las proteínas y de péptidos, los cuales aseguran su presencia en todas las especies biológicas del planeta, ya que desempeñan papeles vitales en el funcionamiento de los sistemas biológicos tales como la catálisis enzimática, el transporte (hemoglobina), en la protección inmunológica (anticuerpos), mecanismo de soporte (colágeno), como hormonas, neurotransmisores, neuromoduladores y en el metabolismo. Adicionalmente, la formación del enlace amida también juegan un rol relevante en la síntesis de compuestos farmacológicamente importantes, ya que más del 25% de fármacos contienen el grupo amida.⁵ Asimismo, este grupo funcional ha sido utilizado como modelo para la discusión de la formación de estructuras secundarias de proteínas debido a sus propiedades aceptoras y donadoras de enlaces de hidrógeno (Figura 4).⁶

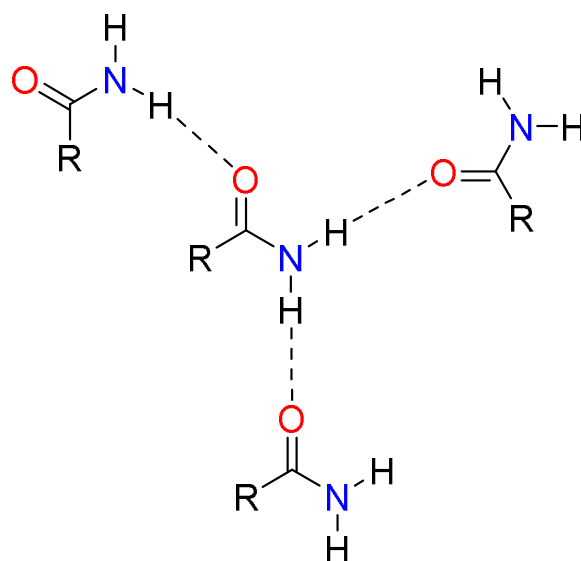
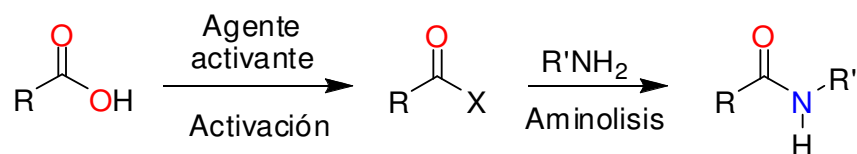


Figura 4. Propiedades aceptoras y donadoras de enlaces de hidrógeno del grupo amida.

Por otro lado, la obtención de péptidos y amidas derivadas de ácidos carboxílicos implica un reto importante debido a la reactividad de las funcionalidades carboxilo y amina, ya que pueden dar lugar a reacciones secundarias de hidrólisis y racemización.⁷

3.2.1 Síntesis de amidas

La formación del enlace amídico proviene del ataque nucleofílico de una amina sobre el carbono carbonílico activado de un ácido carboxílico (Esquema 1).⁸



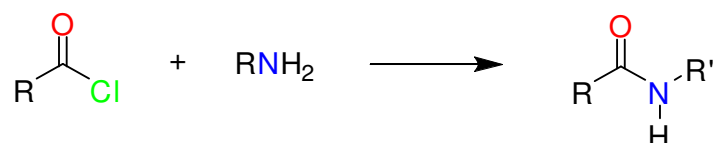
Esquema 1. Formación del enlace amida.

En este sentido, los métodos más utilizados para la activación del carbonilo involucran la conversión de los ácidos carboxílicos a un grupo funcional más reactivo, como un cloruro de acilo, anhídrido o un éster, o a través de la activación del carbonilo por un agente de acoplamiento como las carboiimidas.⁹

3.2.1.1 Amidas a partir del cloruro del ácido

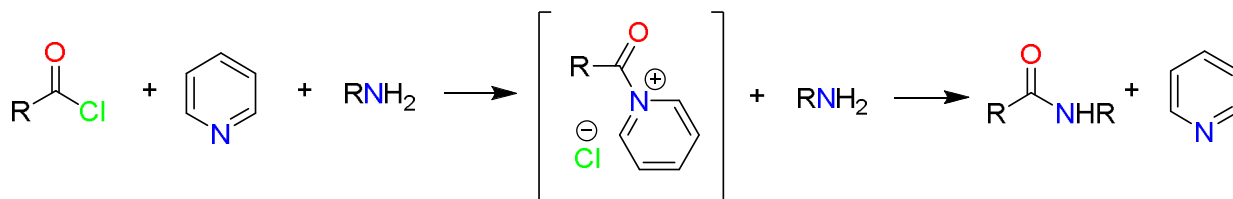
La conversión del ácido carboxílico a su cloruro representa el método más común para la activación del ácido carboxílico, debido a que el cloruro hace más electrófilo al carbonilo. Los reactivos que se emplean frecuentemente para llevar a cabo esta conversión son: cloruro de tionilo (SOCl_2), tricloruro de fósforo (PCl_3), oxiclорuro de fósforo (POCl_3) y pentacloruro de fósforo (PCl_5) debido a que reaccionan fácilmente con el ácido carboxílico.¹⁰

Los cloruros del ácido reaccionan fácilmente con aminas primarias y secundarias para formar amidas. Generalmente se utilizan excesos de la amina para neutralizar el HCl formado en la reacción (Esquema 2).¹¹



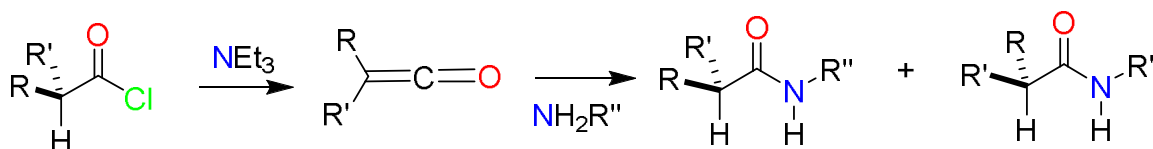
Esquema 2. Obtención de amidas a partir del cloruro de acilo.

Esta reportado en la literatura que bases como el NaOH, Et₃N o piridina evitan la formación de la sal de amonio y aceleran la reacción. Por ejemplo, cuando se utiliza piridina la formación de la sal de acilpiridinio favorece la formación de la amida en buenos rendimientos (Esquema 3).¹²



Esquema 3. Síntesis de amidas en presencia de piridina.

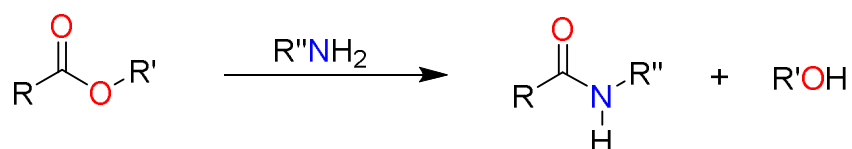
No obstante, cuando existen protones ácidos en posición α al carbonilo la NEt₃ puede conducir a la formación de mezclas racémicas (Esquema 4).¹³



Esquema 4. Racemización vía formación de cetena.

3.2.1.2 Amidas a partir de ésteres

La activación del carbonilo a través de la conversión del éster es considerado el segundo método para la síntesis de amidas (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de amidas a partir del éster del ácido.

Se prefiere la conversión del carbonilo a sus ésteres aromáticos ya que son más reactivos que los ésteres de alquilo, debido a que son mejores grupos salientes.¹⁰

Los alcoholes que comúnmente se emplean para la activación del carbonilo son: *p*-nitrofenol, pentafluorofenol y 2,4,5-triclorofenol (Figura 5)

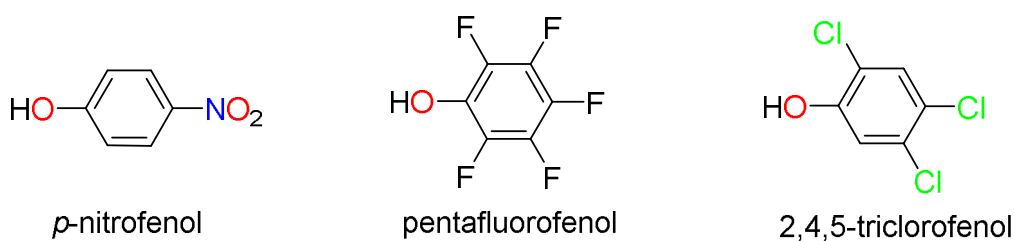
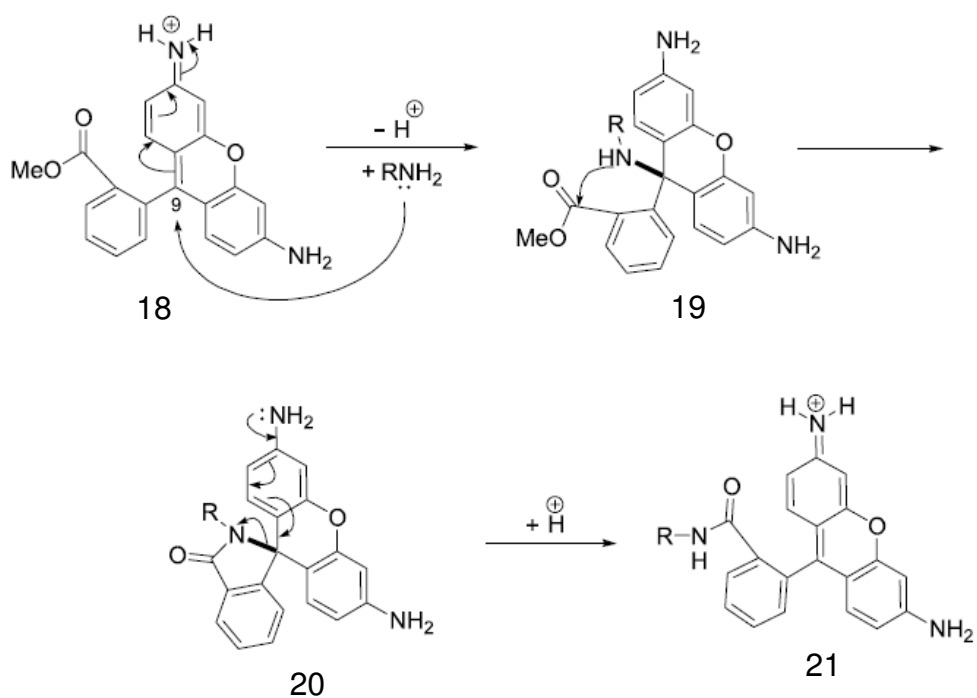


Figura 5. Alcoholes utilizados en acoplamiento de aminas.

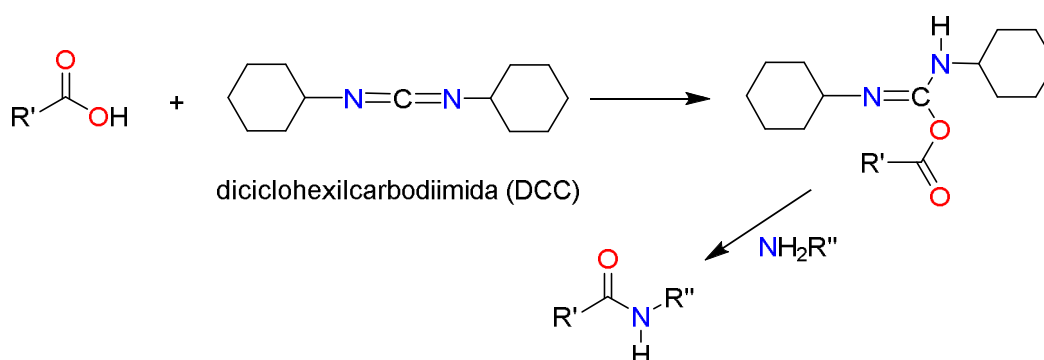
Sin embargo, se ha reportado la síntesis de amidas derivadas del acoplamiento de ésteres alquílicos como el metil éster **18** y la amina para la obtención de la rodamina **21**, las cuales son utilizadas como sondas fluorescentes en el estudio de sistemas biológicos (Esquema 6).¹⁴



Esquema 6. Síntesis de la rodamina **21**.

3.2.1.3 Amidas por activación del ácido carboxílico con carboimidias

Esta reportado en la literatura que compuestos carbodiimidias son utilizados como agentes de acoplamiento, ya que promueven la formación de las amidas al reaccionar con el grupo carboxilo de un ácido activándolo frente a la sustitución nucleófila (Esquema 7).¹⁵



Esquema 7. Acoplamiento utilizando diciclohexilcarbodiimida (DCC).

Las carbodiimidias que generalmente se utilizan en el acoplamiento de ácidos carboxílicos a aminas son: dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carboiimida (EDC) (Figura 6).

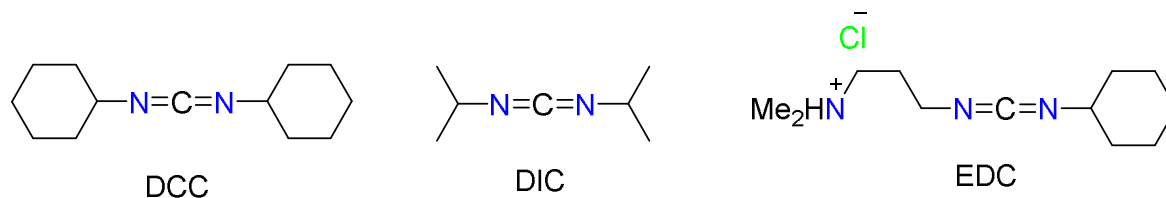


Figura 6. Carboiimidas.

Adicionalmente, las carbodiimidias se suelen utilizar en presencia de algún aditivo derivado de hidroxilamina. Así, se han usado como aditivos *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 7-aza-1-hidroxibenzotriazol (HOAt) y 3,4-dihidro-3-hidroxi-4-oxo-1,2,3-benzotriazina (HOObt) (Figura 7) para generar los correspondientes esteres que son más estables y menos reactivos.¹⁶

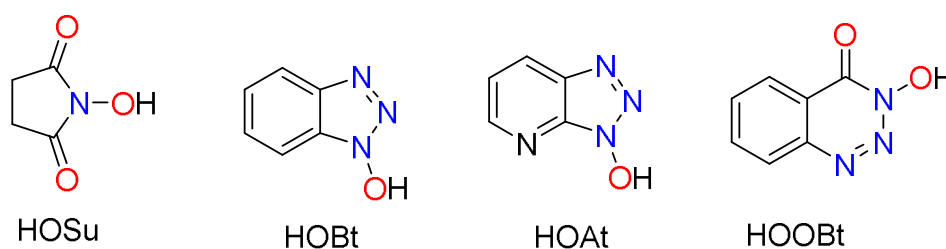
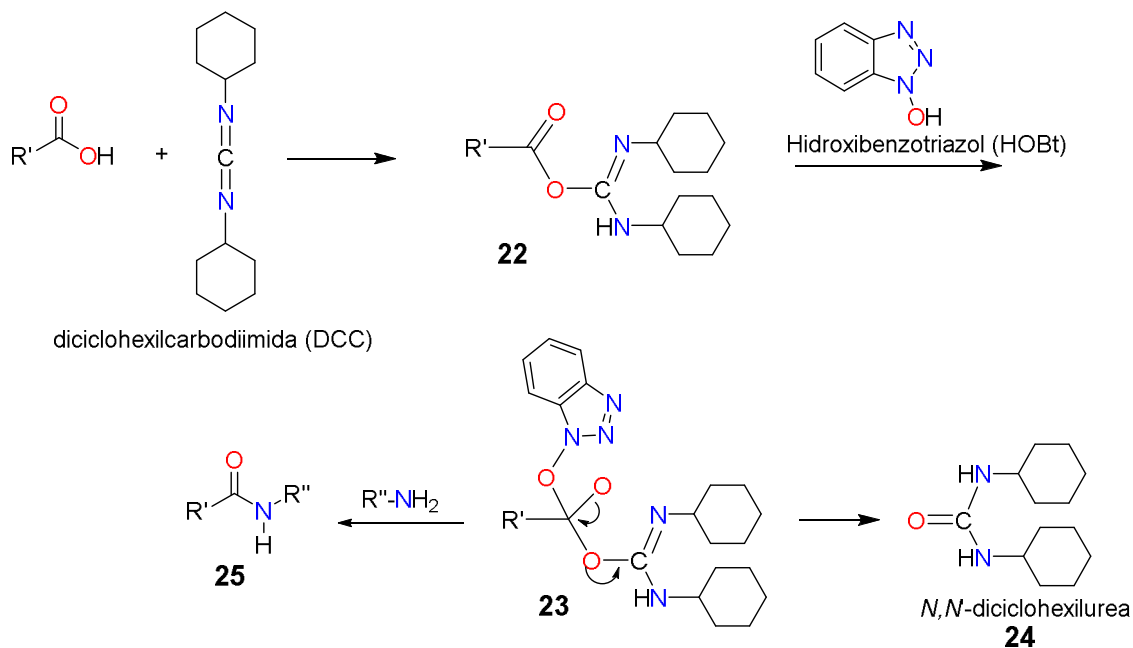


Figura 7. Aditivos derivados de la hidroxilamina.

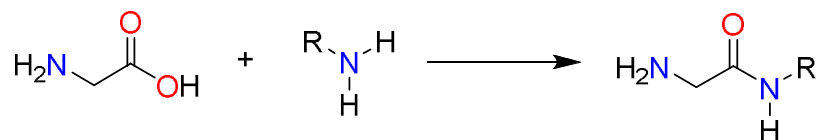
Asimismo, el empleo de aditivos contribuye a disminuir la formación de la *N*-acilurea, ya que el aditivo (HOBt) reacciona con la *O*-acilurea **22** para dar lugar al éster activado **24** favoreciendo el acoplamiento con la amina para conducir a la formación de la amida **25** (Esquema 8).¹⁷



Esquema 8. Activación del carbonilo con diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol (HOBt) como aditivo.

3.2.2 Síntesis de amidas derivadas de aminoácidos

El grupo carboxílico de los aminoácidos reacciona con aminas para formar amidas (Esquema 9), por lo que este tipo de reacciones es importante en la síntesis de péptidos.¹⁸



Esquema 9. Amidas derivadas de aminoácidos.

Debido a las funcionalidades carbonilo y amina presentes en los aminoácidos es necesario proteger al grupo amino para lograr la activación del grupo carbonilo y evitar reacciones secundarias de racemización o polimerización. En este sentido,

la elección del grupo protector es importante en la formación de péptidos, por lo tanto un grupo protector debe de cumplir con las siguientes consideraciones:

- Ser fácil y eficientemente introducido.
- Las condiciones utilizadas no deben originar racemización.
- Ser estable frente a un amplio rango de reacciones y condiciones de extracción y frente a diversas técnicas de separación y purificación.
- Su eliminación debe ser efectiva y selectiva bajo condiciones específicas.

Existe una gran variedad de grupos protectores del grupo amino. Dentro de los protectores que comúnmente son utilizados se encuentran el cloruro de trifenilmetilo (C_6H_5)₃CCl, cloruro de p-toluensulfonilo, p-nitrobenzilcloroformiato y cloruro de p-toluenfosfonato.¹⁹ Asimismo, cabe destacar los que forman grupos carbamatos (NCO₂R) tales como el benciloxycarbonilo (Cbz o Z), el *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y el 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) (Figura 8).²⁰

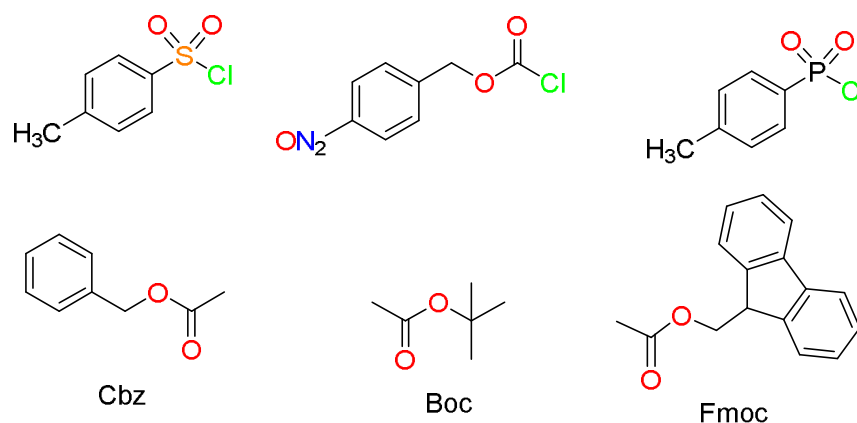
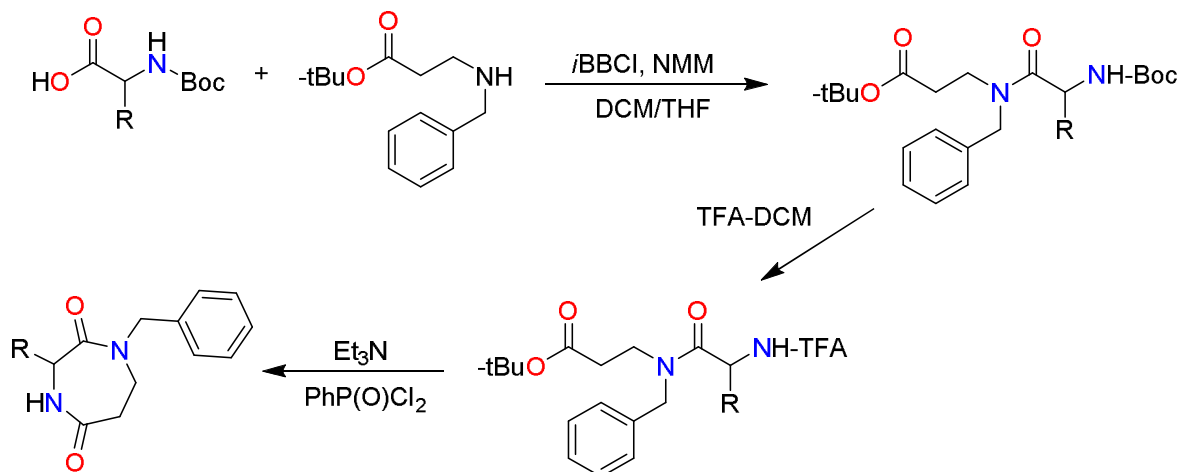


Figura 8. Grupos protectores del grupo amino.

Debido a su remoción fácil en condiciones ácidas, el grupo Boc (butoxicarbonilo) es uno de los protectores del grupo amino utilizado ampliamente hoy en día, ya que es estable frente a reactivos básicos y nucleófilicos (Esquema 10).²¹

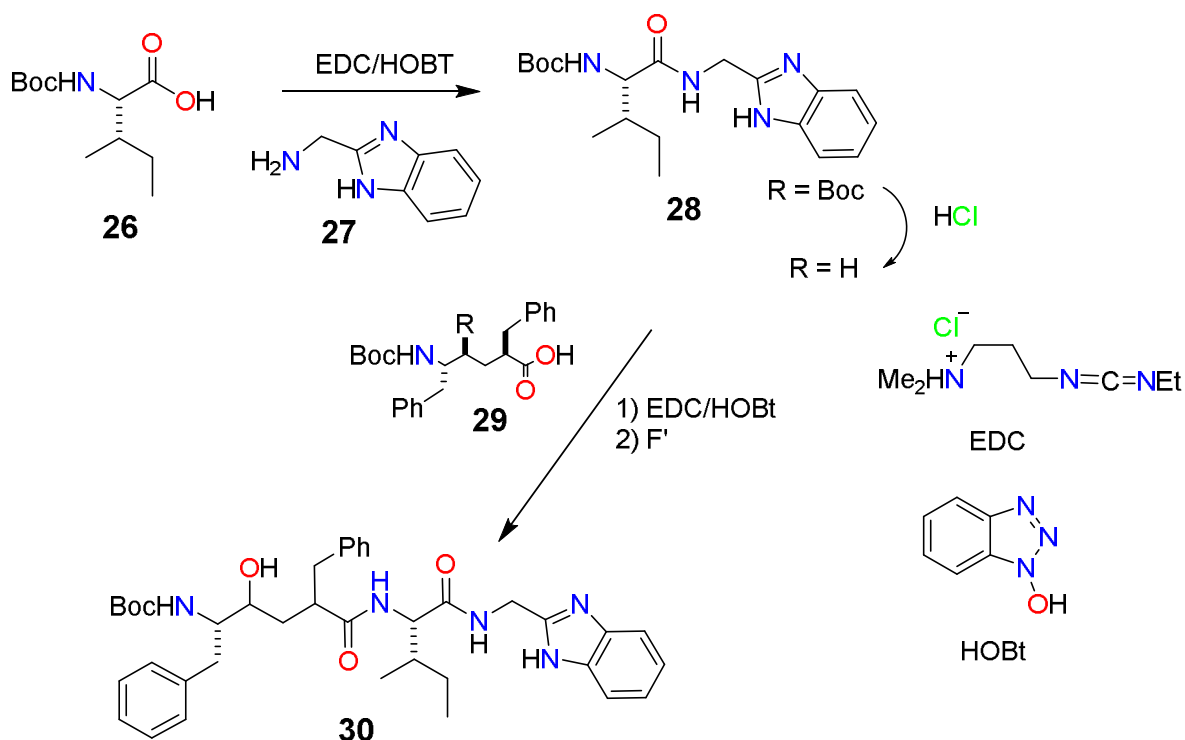


Esquema 10. Síntesis de amidas cíclicas derivadas de aminoácidos N-protegidos con Boc.

3.2.3 Síntesis de péptidos derivados de Bencimidazol y aminoácidos N-protegidos

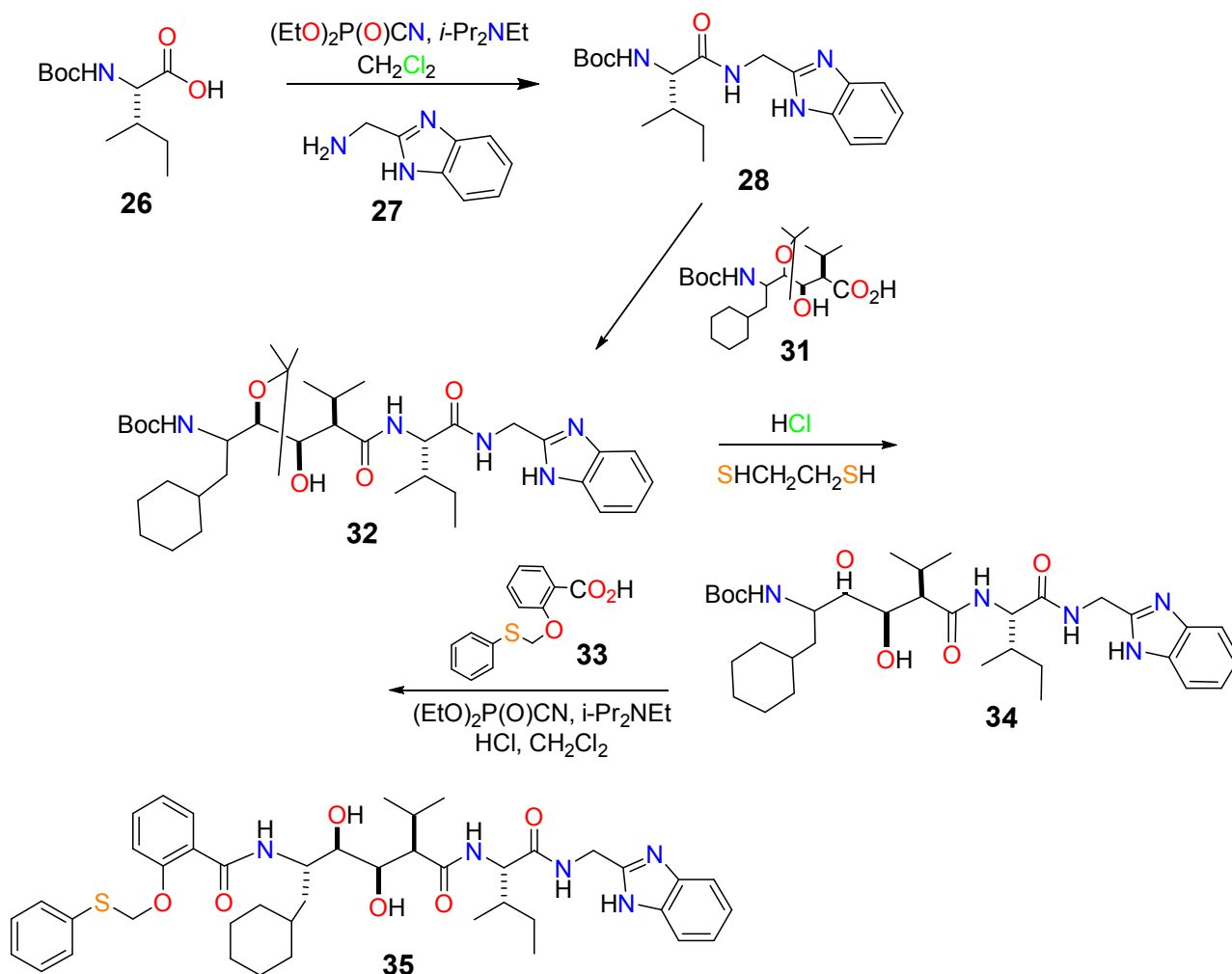
El anillo bencimidazólico es considerablemente estable a la hidrólisis, oxidación y reducción.²² De modo que la síntesis de péptidos modificados con bencimidazol ha llamado la atención porque presentan propiedades catalíticas y biológicas relevantes.²³

deSolms *et al.*²⁵ reportaron la síntesis del compuesto péptidico N'-(2-bencimidazolilmetil)-N-[5(S)-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(S)-hidroxi-6-fenil-2(R)-(fenilmetil)hexanoil]isoleucinamida **30**, el cual presenta actividad antiviral en la proteasa VIH-1. Este compuesto es obtenido por el acoplamiento del aminoácido protegido **26** y el 2-(aminometil)bencimidazol **27** para dar lugar a la amida **28**. La desprotección de **28** y el subsecuente acoplamiento con el ácido **29** da el compuesto **30** (Esquema 11).²⁴



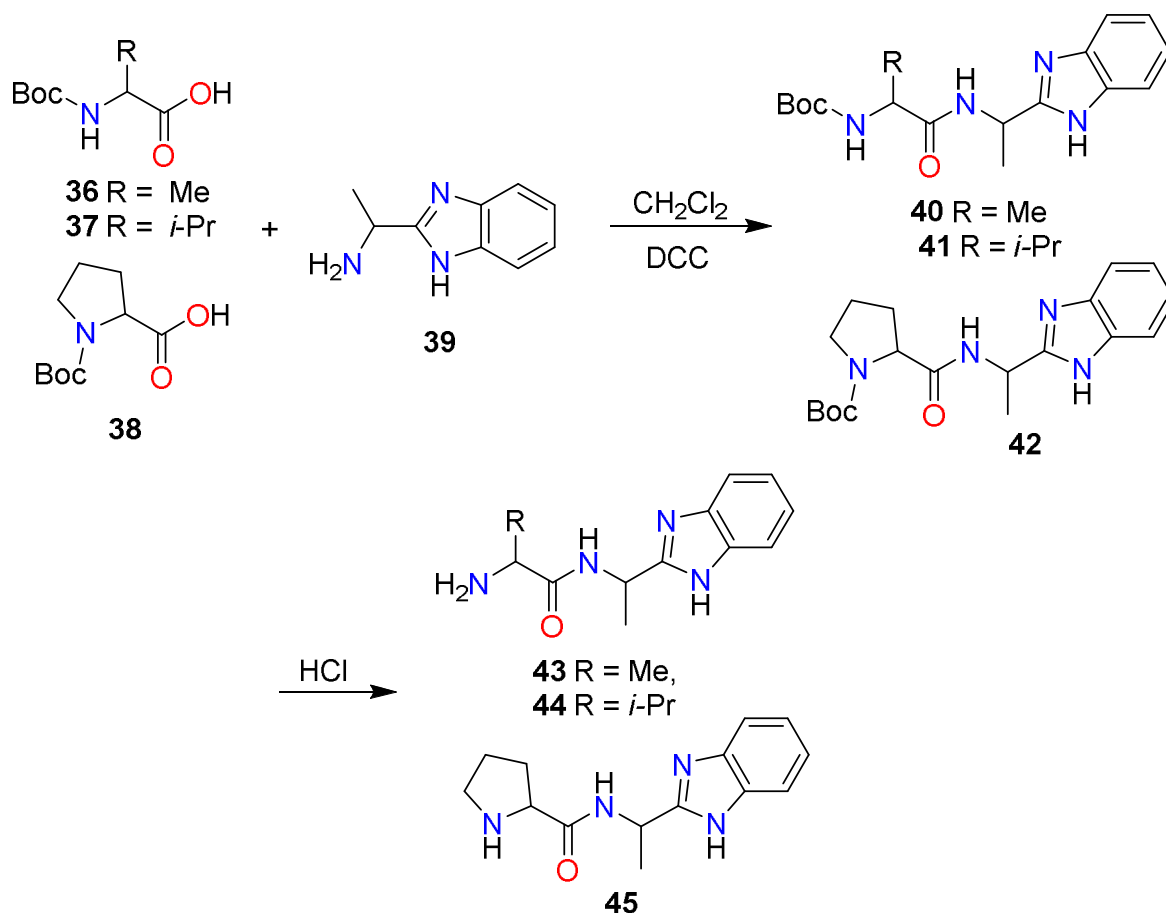
Esquema 11. Síntesis del péptido **30**.

Así mismo, se ha descrito la síntesis de **35** el cual presenta mejor actividad antiviral a la proteasa VIH-1.²⁵ Este compuesto es preparado por la condensación del 2-(aminometil)benzimidazol **27** con N-(ter-butiloxicarbonil)-L-isoleucina **26** para dar el compuesto **28** que después de la remoción del grupo Boc y de sucesivas condensaciones la reacción rinde el correspondiente péptido [[[N-[5(S)-[[2-(tiofenoximetoxi)benzoil]amino]-6-ciclohexil-3(R),4(R)-dihidroxi-2(R)-isopropilhexanoil]-L-isoleucil]amino]metil]benzimidazol **35** (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis del péptido **35**.

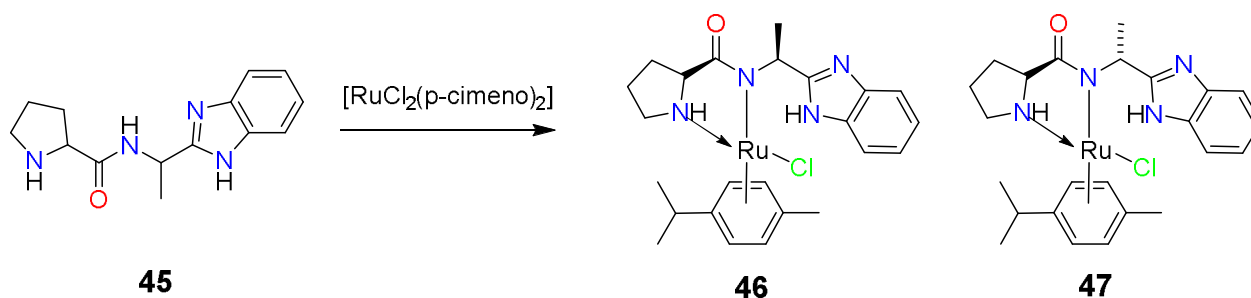
Por otro lado, Wang *et al.*²⁷ reportaron que los aminoácidos modificados con NH_2 -bencimidazoles presentan actividad catalítica.²⁶ Los ligantes **43-45** son obtenidos por el acoplamiento de los aminoácidos *N*-protegidos **36-38** y el bencimidazol **39** usando 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC). La remoción del grupo Boc de los compuestos **40-42** con HCl conduce a los compuestos **43-45** (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis de aminoácidos modificados con bencimidazol.

3.2.3.1 Aplicación de los compuestos 43-45

La amida **43-45** en combinación con $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})_2]$ dan lugar a complejos con propiedades catalíticas (Esquema 14).²⁷ Sin embargo, es la amida **45** la que forma complejos con mejor actividad catalítica. Los complejos **46** y **47** derivados de **45** han sido utilizados como catalizadores en la hidrogenación de cetonas aromáticas debido a que acelera el proceso de hidrogenación.



Esquema 14. Complejos de Rutenio con actividad catalítica.

Adicionalmente, los complejos derivados de los ligantes **43-45** son económicamente accesibles comparados con el complejo de Rutenio **48** empleado comúnmente en la hidrogenación asimétrica (Figura 9).²⁸

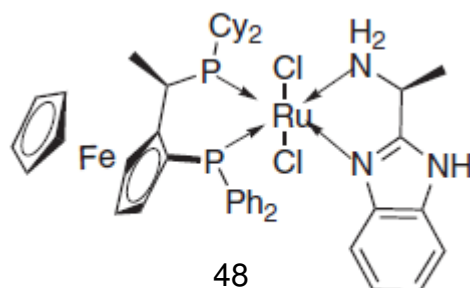
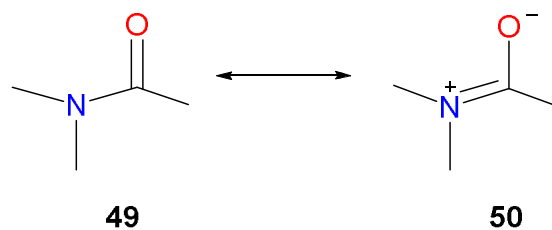


Figura 9. Complejo de Rutenio derivado del ligante **48**.

3.2.4 Estructura electrónica de las amidas

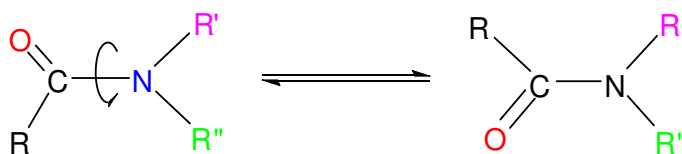
La conformación geométrica de las amidas es importante porque define las estructuras tridimensionales de péptidos y proteínas.²⁹ En los estudios conformacionales de estos polímeros generalmente se supone que la unidad péptidica es rígida y plana, y que las características tridimensionales de los polipéptidos se atribuye a las propiedades singulares de las amidas. Asimismo, se sabe que la conformación plana de las amidas se debe a la deslocalización electrónica del sistema O=C-N esto implica la transferencia de carga del átomo de

nitrógeno al átomo de oxígeno e implica una reducción en el orden de enlace del C=O en **49** y un incremento de orden de enlace del C-N en **50** (Esquema 15).³⁰



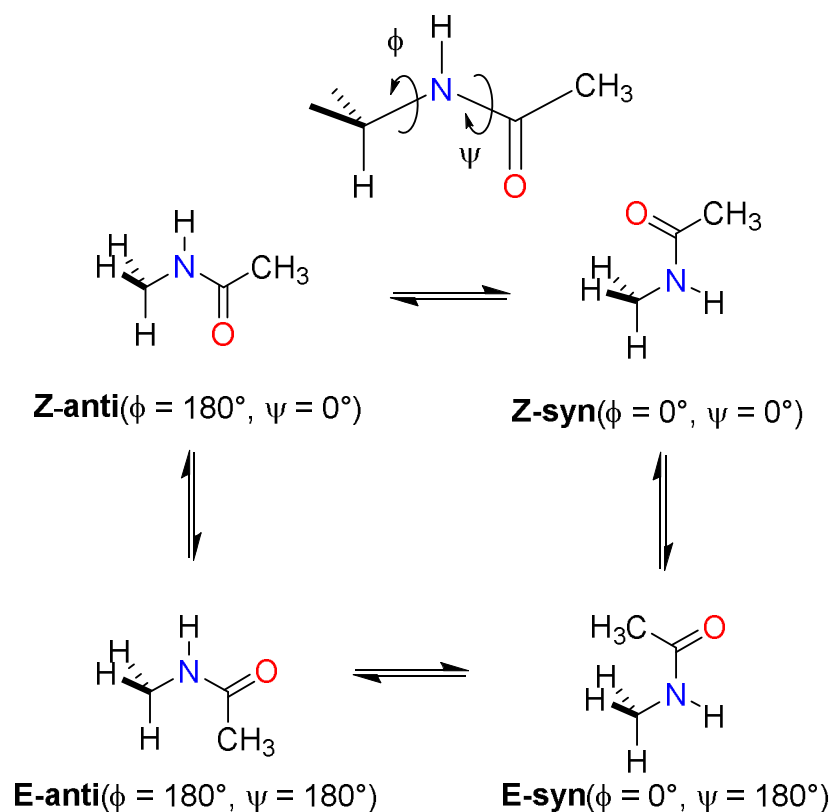
Esquema 15. Estructura de resonancia de las amidas.

El carácter parcial de doble del enlace C-N en las amidas se ve reflejado en la barrera rotacional del enlace considerablemente ($\Delta G = 18-20$ Kcal/mol) (Esquema 16).³¹



Esquema 16. Barrera rotacional del enlace C-N.

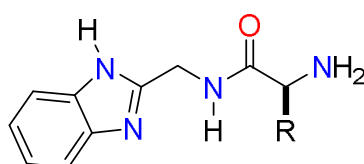
Adicionalmente, las amidas pueden presentar dos isómeros geométricos: el isómero cis (*Z*) y el trans (*E*),³² la presencia de estos isómeros está en función del valor de los ángulos de torsión (ϕ , ψ), de los efectos estéricos y electrónicos de los sustituyentes alrededor del enlace C-N. Por ejemplo, la *N*-metilacetamida presenta diferentes isómeros geométricos cuando ϕ [H-C α -N-C(CO)] y ψ [C α -N-C-C(CO)] tienen valor de 0 y 180° respectivamente (Esquema 17).³³



Esquema 17. Isómeros geométricos de la *N*-metilacetamida.

Por otro lado, las amidas ofrecen dos átomos potencialmente enlazantes (el oxígeno carbonílico y el nitrógeno amídico) para la complejación de protones o iones metálicos.³⁴ Esta reportado en la literatura que la metalación de amidas es dependiente de las condiciones de pH. En condiciones ácidas la protonación de una amida neutra ocurre en el átomo de oxígeno favoreciendo su metalación. En cambio, en condiciones básicas el nitrógeno amídico es desprotonado promoviendo la coordinación al ion metálico.³⁵ Por lo tanto, la importancia del estudio de las propiedades de coordinación de las amidas radica en que a nivel biológico, algunas enzimas como las metalopeptidasas y proteasas requieren de iones metálicos como cofactores para llevar a cabo sus funciones. Por ejemplo, las carboxipeptidasas necesitan de iones zinc para llevar a cabo la hidrólisis de enlaces peptídicos.³⁶

Como se describió anteriormente la obtención de amidas derivadas de α -aminoácidos es importante e interesante desde el punto de vista químico-biológico. En este sentido, como parte del trabajo de investigación se propuso sintetizar amidas derivadas del 2-(aminometil)bencimidazol 2-AMBZ y α -aminoácidos (Figura 10). Así mismo, los complejos de las amidas obtenidas con iones metálicos de Zn(II) y Cu(II) podrían servir de modelos para entender el comportamiento de estos metales en los centros activos de enzimas y proteínas.



- 1** R = H
- 2** R = CH₃
- 3** R = CH(CH₃)₂
- 4** R = CH₂CH(CH₃)₂
- 5** R = CH₂C₆H₅

Figura 10. Amidas derivadas del 2AMBZ y α -aminoácidos.

3.3 OBJETIVOS

3.3.1 Objetivo general

- Sintetizar los compuestos **1-5** derivados del 2-(aminometil)bencimidazol (2AMBZ) y α -aminoácidos y evaluar su reactividad frente a sales metálicas de Zn(II) y Cu(II).

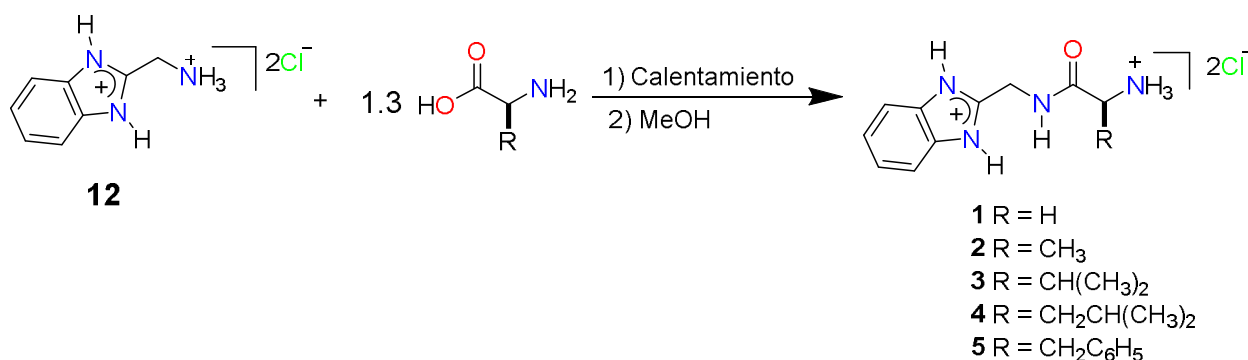
3.3.2. Objetivos particulares

1. Obtener mediante reacciones de condensación una serie de amidas **1-5** derivadas de α -aminoácidos y diclorhidrato del 2-(aminometil)bencimidazol.
2. Establecer las condiciones óptimas de pH donde las amidas **1-5** se coordinan a los iones metálicos de Zn(II) y Cu(II).
3. Realizar los estudios estructurales, usando la Resonancia Magnética Nuclear, Espectroscopía en el Infrarrojo, Espectrometría de masas y Difracción de rayos-X para determinar inequívocamente la estructura molecular de los compuestos sintetizados **1-5**.
4. Realizar los estudios estructurales, usando Difracción de rayos-X y Espectroscopia en el Infrarrojo para determinar la estructura molecular de los compuestos **6-11** derivados de las amidas **1-5**.

3.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.4.1 Síntesis de las amidas 1-5

La obtención de las amidas **1-5** se llevo a cabo por la reacción de condensación del 2AMBZ y el α -aminoácido correspondiente (Esquema 18). Así, la mezcla de un equivalente de 2AMBZ y 1.3 equivalentes del α -aminoácido (glicina, D -alanina, L -valina, L -leucina, L -fenilalanina) fue fundida, después de seis horas de agitación se agrego metanol para inducir la precipitación de las amidas.



Esquema 18. Síntesis de las amidas **1-5**

3.4.1.1 ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS AMIDAS 1-5

3.4.1.1.1 RMN de ¹H y ¹³C de las amidas 1-5

Los espectros de RMN de ¹H de las amidas **1-5** en D₂O muestran un sistema AB para los protones metilénicos (H-10) unidos al nitrógeno amídico debido a que estos protones son diasterotópicos. Mientras que los mismos hidrógenos para la amida **1** se observan como una señal simple, esto indica que son los dos hidrógenos metilénicos química y magnéticamente equivalentes (Figura 11). Además, el hidrógeno metínico (H-13) de la amida **5** mostró una señal doble de dobles debido a que los protones unidos al bencilo (C₆H₅-CH₂) también son diasterotópicos.

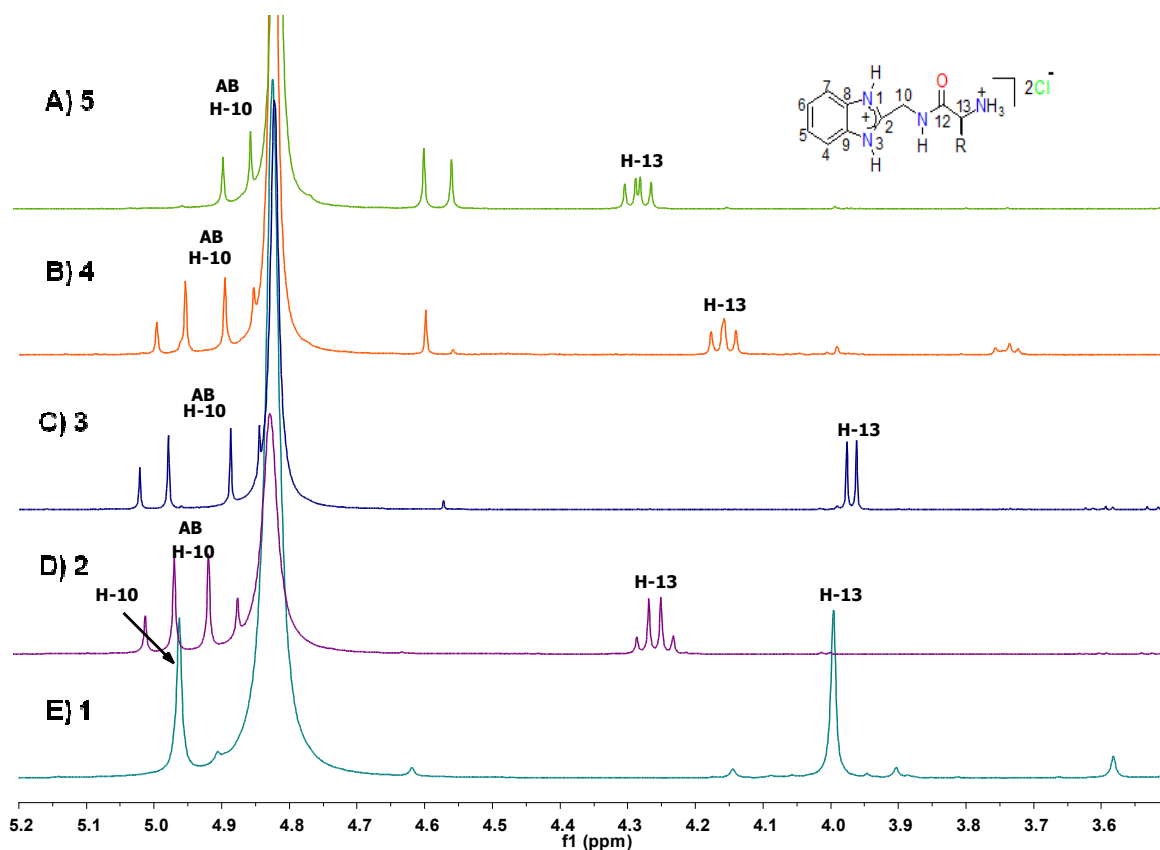


Figura 11. Espectros de RMN de ^1H de las amidas **1-5**.

En la tabla 2 se muestran los desplazamientos de RMN de ^1H para las amidas **1-5**. Los desplazamientos químicos de los núcleos de hidrogeno del esqueleto base de los compuestos **1-5** son similares a **12** (diferencia máxima de $\Delta\delta = 0.15$), esto sugiere que las amidas **1-5** se encuentran en su forma protonada (dichlorhidrato de la amida). Así, las señales para los protones aromáticos H-4, H-7 y H-5, H-6 aparecen en $\delta = 7.66-7.75$ y $7.50-7.60$ respectivamente y la señal AB asignada para los protones diasterotópicos (H-10) se encuentran en valores promedio $\delta = 4.72- 4.94$. Por otra parte, la señal del protón metínico H-13 del compuesto **3** se observa a frecuencia más baja ($\Delta\delta = 0.16-0.28$) que los H-13 de **2, 4** y **5**, esta protección diamagnética se debe a los efectos inductivos y estéricos del grupo isopropilo.

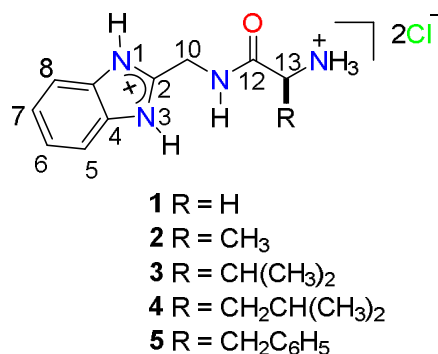


Tabla 2. Desplazamientos químicos (δ) de ¹H de las amidas **1-5** en D₂O.

Compuesto	H-10	H-13	H-4	H-5
			H-7	H-6
12	4.83	-	7.81	7.61
1	4.95	4.00	7.66	7.50
2	4.94	4.26	7.68	7.52
3	4.94	3.99	7.71	7.54
4	4.93	4.15	7.74	7.50
5	4.72	4.27	7.75	7.60

Los desplazamientos químicos de RMN de ¹³C para estos compuestos **1-5** están listados en la tabla 3. Como se puede observar en dicha tabla los desplazamientos químicos del carbono amídico (C-12) en estos compuestos ($\delta = 168.6-171.9$) se encuentran a frecuencias menores respecto a las materias primas ($\delta = 172.1-175.6$) lo que corrobora la presencia de las amidas. Este corrimiento a frecuencias bajas es debido a la planaridad del enlace peptídico.³⁷

El desplazamiento químico de C-10 se encuentra a frecuencias altas ($\delta = 35.4-36.9$) comparado con **12** ($\delta = 34.1$). Esto se debe a los efectos inductivos de desprotección del carbonilo. Los desplazamientos de C-13 muestran una dependencia con respecto a los sustituyentes. Así, el C-13 en los compuestos **2-5** se encuentra desplazado a frecuencias mayores ($\Delta\delta = 8.6-18$) respecto a **1**, lo que indica una disminución de la densidad electrónica para el C-13. Sin embargo, el efecto de hiperconjugación del grupo isopropilo en el compuesto **3** ejerce mayor desprotección del C-13.³⁸

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ) de ^{13}C de las amidas **1-5** en D_2O .

Compuesto	MP C=O	C-13	C-12	C-10	C-4	C-5
					C-7	C-6
12	-	-	-	34.1	114.5	127.4
1	172.1	40.8	168.6	35.4	113.9	126.5
2	175.6	49.4	171.8	35.8	113.9	126.5
3	174.3	58.8	170.7	35.6	114.3	126.5
4	175.0	53.2	171.9	35.7	114.1	126.7
5	174.1	54.3	169.9	36.9	114.3	127.9

3.4.1.1.2 Espectroscopía en el infrarrojo de los compuestos 1-5

Los espectros de IR de los compuestos **1-5** se obtuvieron en el intervalo de $4000-370\text{ cm}^{-1}$. En la tabla 4 se muestran las frecuencias de los modos de vibración de los grupos funcionales característicos.

Tabla 4. Absorciones características en el Infrarrojo para los compuestos **1-5**.

Asignación	1	2	3	4	5
$\nu(\text{N-H})$	3375	3433	3395	3431	3409
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2979	2918	2969	2959	2919
	2851	2704	2914	2918	2850
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$	2796	-	2795	2850	2850
$\nu(\text{C=O})$	1676	1677	1677	1679	1692
Amida II (NH_2)	1626	1619	1626	1631	1626
$\nu\text{N-H imidazol}$	1569s	1565s	1577	1514d	1575
					1559
$\delta(\text{NH}_2)$	1480	1487	1499	1493	1492
$\delta(\text{CH}_2)$	1457	1455	1459	1456	1456
Amida III	1311	1318	1344	1331	1331
$\nu(\text{C-N})$	1264 1216	1258	1296	1293	1290 1224
		1238	1269	1269	
		1211	1242	1237	
$\omega(\text{CCN})$	1047	1079	1069	1051 1016	1085
		1028	1046		1049
		1016	1020		1011
$\omega(\text{C-H})$	743s	761s	778	783	795
			752	754s	753s
					733
$\omega(\text{N-H})$	694	686	657	689	697
					688
$\nu(-\text{NH}_3^+)\text{N-H}$	536	535	541	537	536

Las bandas de vibración de tensión para el grupo N-H de la amida están desplazadas a frecuencias menores ($3433\text{-}3375\text{ cm}^{-1}$) con respecto a las frecuencias de absorción de N-H sin enlace de hidrógeno. Este resultado sugiere la presencia de interacciones de puente de hidrógeno de los N-H. La vibración de tensión del grupo carbonilo aparece en el intervalo de $1676\text{-}1692\text{ cm}^{-1}$ e indica que el enlace C=O tiene mayor carácter doble. Adicionalmente, el desplazamiento a frecuencias altas del carbono amídico (N-C=O) sugiere la presencia de fuertes interacciones de puente de hidrógeno del tipo C=O...H. La banda de absorción del C-N aparece en $1258\text{-}1298\text{ cm}^{-1}$ e indica la presencia de un enlace sencillo C-N. Además, en el espectro se observa la vibración de deformación del anillo imidazólico entre $1011\text{-}1085\text{ cm}^{-1}$. Las bandas de absorción para los modos de vibración fuera del plano de los C-H aromáticos están en la región de $733\text{ a }795\text{ cm}^{-1}$.

3.4.1.1.3 Difracción de rayos-X del compuesto 2

El compuesto **2** cristalizó en un sistema triclinico con un grupo espacial P-1. En la estructura molecular se observan dos moléculas de cloro y una molécula de agua de cristalización (Figura 12).

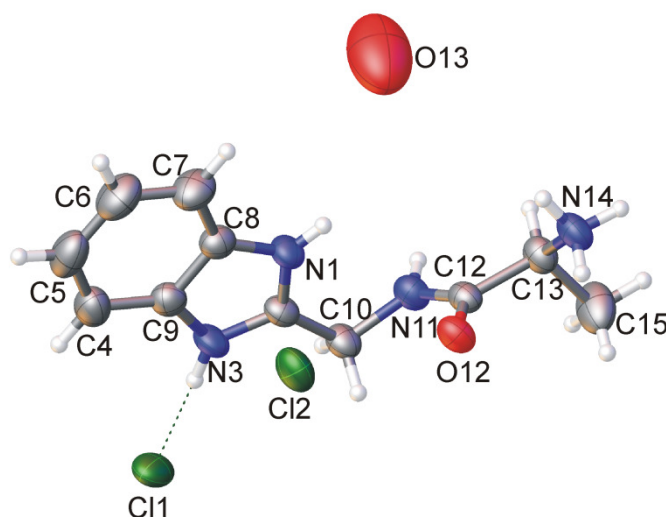


Figura 12. Estructura molecular del compuesto **2**.

La suma de los ángulos de enlace alrededor del N11 (360°) son consistentes con una geometría trigonal plana (Tabla 5). Las distancias N11-C12 [1.3312(1) Å] y N11-C10 [1.4463(1) Å] son más cortas que N14-C13 [1.4813(1) Å] esto confirma que el N11 presenta una hibridación sp^2 . Así mismo, las distancia de enlace O12-C12 [1.2294(1) Å] y N11-C12 [1.3312(1) Å] demuestran la ausencia de la conjugación del par libre de electrones del nitrógeno en el sistema π del enlace carbonílico adyacente, de modo que el enlace C=O tiene mayor carácter doble. Por otro lado, los ángulos de torsión O12-C12-N11-C10 (-9.53°), H11-N11-C12-C13 (-11.04°) muestran que el compuesto se encuentra en configuración Z.

Tabla 5. Distancias de enlace (Å), ángulos de enlace ($^\circ$) y ángulos de torsión ($^\circ$) del compuesto **2**.

O12-C12	1.2294(1)
N11-C12	1.3312(1)
N11-C10	1.4463(1)
N14-C13	1.4813(1)
C10-N11-H11	119.53(4)
C12-N11-C10	120.95(4)
C12-N11-H11	119.53(4)
O12-C12-N11-C10	-9.53 (8)
H11-N11-C12-C13	-11.04(9)

En la estructura cristalina del compuesto **2** se observa que los iones cloruros son aceptores de enlace de hidrogeno N1-H1 \cdots Cl1 [2.2751(13)Å], N3-

$\text{H3}\cdots\text{Cl1}[2.37293(14) \text{ \AA}]$ y conducen a la formación de cadenas a lo largo del eje c (Figura 13).

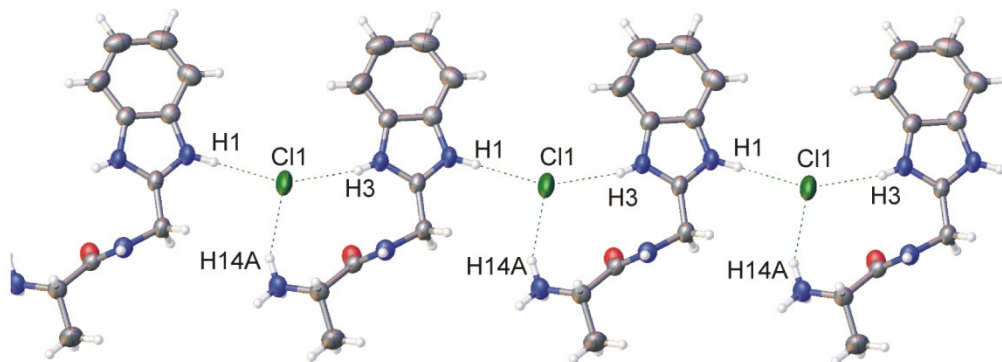


Figura 13. Cadenas a lo largo del eje c de la amida **2**.

Así mismo, la disposición de las unidades moleculares permite la generación de pseudociclos de 10 y de 22 miembros con series gráficas \mathbf{R}_8^4 (22) y \mathbf{R}_2^1 (10) respectivamente (Figura 14).

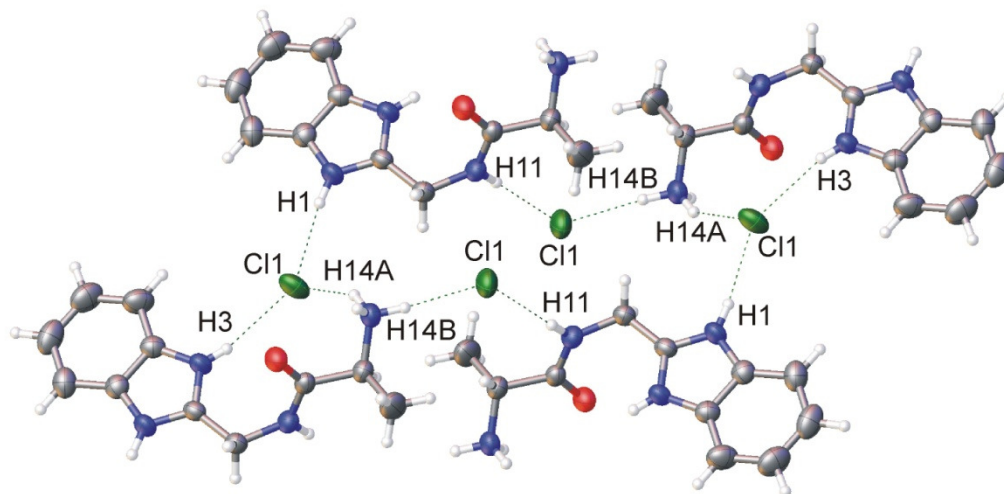


Figura 14. Pseudociclos de 10 y 22 miembros de la amida **2**.

Los dímeros cristalográficos formados por la interacción N14-H14...O12 [2.43509(14) Å] están interconectados por átomos de cloro formando motivos pseudocíclicos con series gráficas $R_4^2(14)$ (Figura 15).

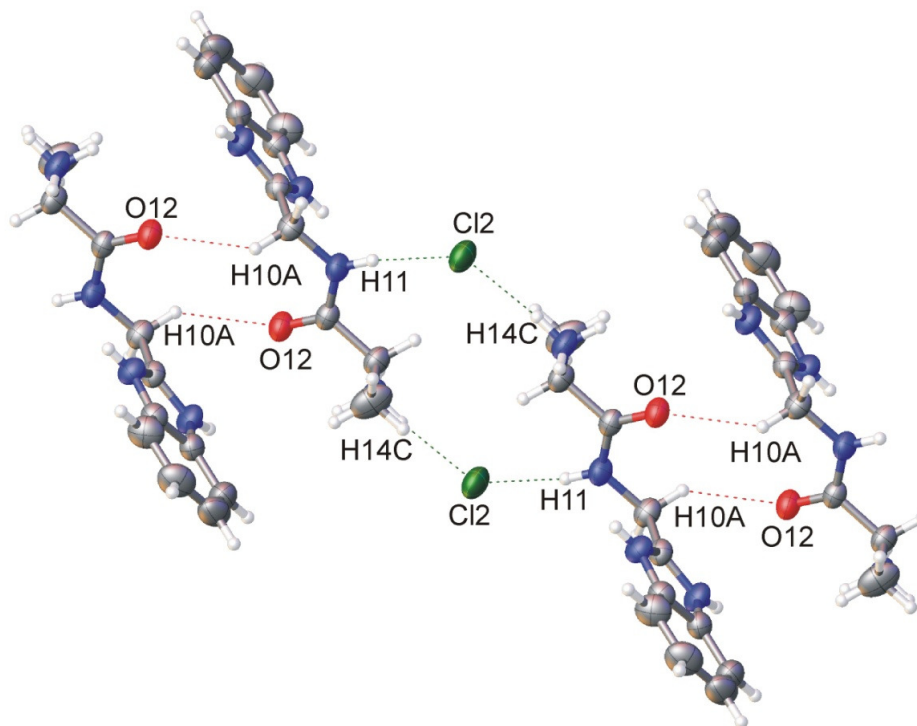


Figura 15. Dímeros de la amida **2** interconectados por átomos de cloro.

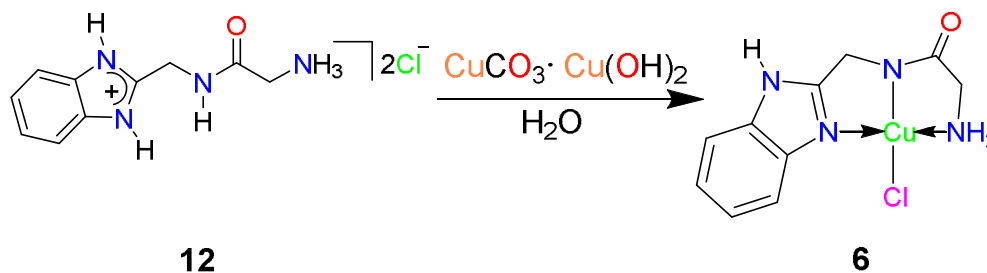
3.4.2 Estudio de la reactividad de las amidas 1-5 hacia iones metálicos de Cu (II) y Zn(II)

3.4.2.1 Síntesis de los compuestos de coordinación de Cu(II) 6-8 derivados de las amidas 1-5.

La obtención de los complejos quelato **6-8** se llevó a cabo a partir de las amidas **1**, **2** y **5** empleando dos sales de cobre $\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. La formación de los complejos se determinó mediante difracción de rayos $-X$.

La síntesis del complejo **6** se realizó utilizando una solución acuosa de la amida **1** [*N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2-aminoacetamida] y carbonato cúprico (Esquema 19). Las reacciones se realizaron sin ajustar el pH y con una y tres horas de agitación. En la tabla 6 se enlistan los valores de pH medidos al termino de cada reacción. La diferencia de pH obtenidos se debe a la pureza del ligante. En todos los casos el complejo **6** fue obtenido por evaporación lenta como cristales azul-violeta. Los parámetros de celda obtenidos por difracción de rayos-X mostraron la formación del complejo. Estos resultados son interesantes porque demuestran que el cobre se coordina selectivamente a la amida.

Por otro lado y con la finalidad de mejorar los rendimientos se decidió realizar las reacciones con acetato de cobre con una y dos horas de agitación. En ambas situaciones se obtuvo el compuesto **6** (Tabla 6), sin embargo los rendimientos fueron menores (5.2%) a los obtenidos con el carbonato cúprico (15.4%).



Esquema 19. Síntesis del complejo **6**.

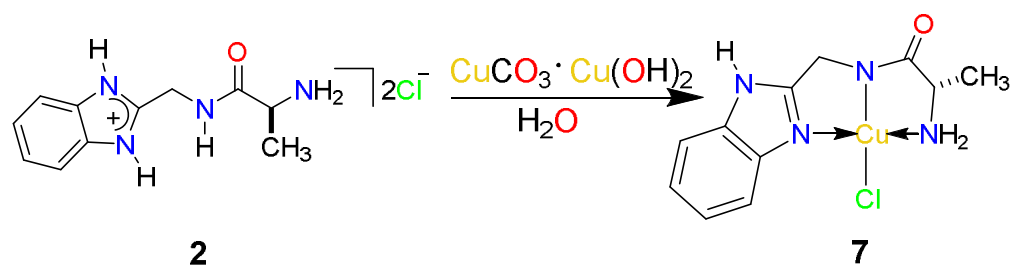
Tabla 6. Condiciones de reacción para la obtención de **6**.

Cu(II)	pH	Tiempo (Horas)	Rendimiento (%)
CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	4.4	1	2.3
CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	4.0	1	15.4
CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	3.8	1	1.8
CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	3.3	3	7.1
Cu(OAc) ₂	3.4	2	-
Cu(OAc) ₂	2.8	1	5.2

Siguiendo con la metodología utilizada para la obtención de **6**, se llevaron a cabo las reacciones de la amida [N-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil-2-aminopropanamida] **2** con carbonato cúprico obteniendo cristales azul-violeta. La difracción de rayos-X evidenció la formación del complejo **7**. Sin embargo, no se obtuvo una buena resolución de la estructura cristalografica.

Debido a los resultados obtenidos, nuevamente se realizaron las reacciones de la amida **2** pero ahora con acetato de cobre. Los resultados fueron similares a los obtenidos con el carbonato cúprico ya que en ningún caso los cristales fueron adecuados para difractar. No obstante, la caracterización del compuesto se llevo a cabo mediante espectroscopia de infrarrojo. Los espectros de IR demostraron la coordinación del nitrógeno amídico al ion cobre por la ausencia de la banda en 1619 cm⁻¹ correspondiente a la amida II.

De esta manera se estableció que las condiciones que favorecen los mejores rendimientos del compuesto **7** (12.9 %) es utilizando acetato de cobre a pH 3.4 y con una hora de agitación (Tabla 7 y Esquema 19).

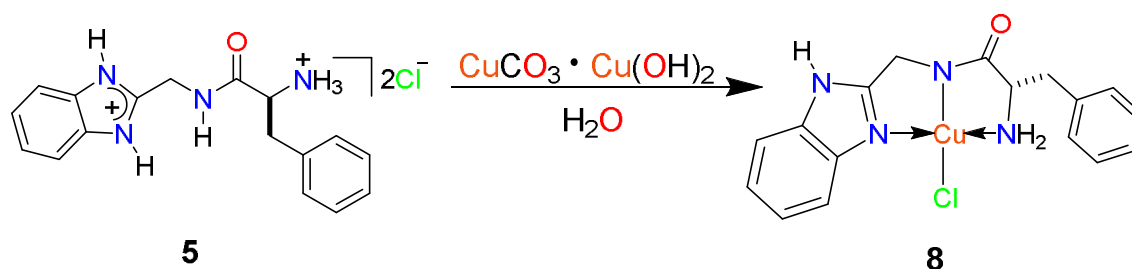


Esquema 19. Síntesis del compuesto 7.

Tabla 7. Condiciones de reacción para la obtención de 7.

Cu(II)	pH	Tiempo (Horas)	Rendimiento (%)
CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	4.5	1	-
CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	3.5	1	-
CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	3.3	1	-
CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	3.9	1:30	11.9
Cu(OAc) ₂	4.1	2	-
Cu(OAc) ₂	3.4	1	12.9
Cu(OAc) ₂	3.2	0.15	-

La obtención del complejo **8** se realizó a partir de la amida *N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2-amino-3-fenilpropanamida **5** sin purificar (crudo) y carbonato cúprico a pH de 2.5 y 2.9 ajustado con HCl 2M. En ambos casos el complejo **8** se obtuvo por evaporación lenta como agujas azules. Sin embargo, el mejor rendimiento se obtiene a pH de 2.5 (Esquema 20).



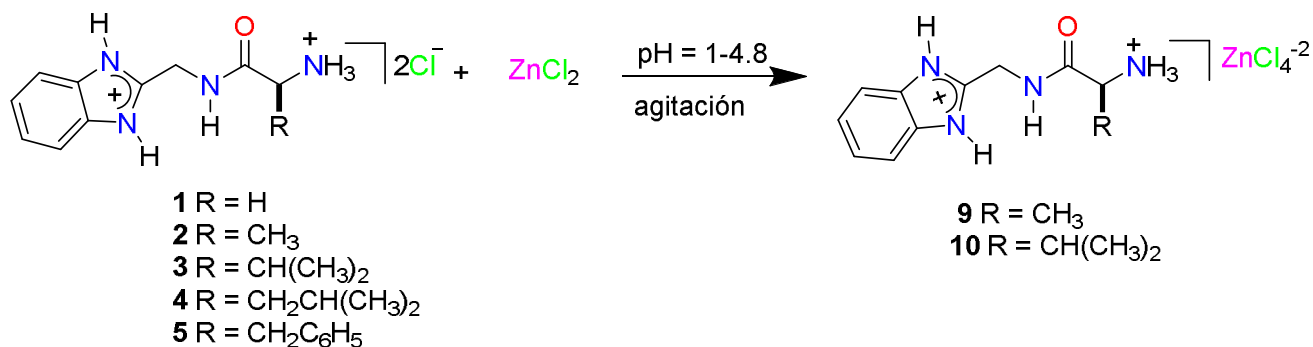
pH	Tiempo (minutos)	Rendimiento (%)
2.5	0.15	36.1
2.9	120	-

Esquema 20. Condiciones de reacción para la obtención del complejo **8**.

3.4.2.2 Síntesis de los compuestos de coordinación de Zn(II) derivados de las amidas 1-5.

Para la preparación de los compuestos **9-11** se utilizó ZnCl_2 , debido a que es soluble en agua.

Se llevaron a cabo las reacciones de las amidas **1-5** y ZnCl_2 en relación equimolar (1:1) en un rango de pH de 1-4.8. Las amidas **1**, **4** y **5** y ZnCl_2 dieron sólidos amorfos. Mientras que, de las reacciones hechas con las amidas **2** y **3** se obtuvieron cristales. Los parámetros de celda obtenidos por la difracción mostraron la formación de los compuestos tetraclorozincatos **9** y **10** (Esquema 33). Los resultados obtenidos se atribuyen a tres posibles causas. 1) El pH, 2) la concentración de iones cloruro y 3) la presencia de interacciones fuertes de puente de hidrogeno del tipo $\text{N-H} \cdots \text{Cl}$. Lo anteriormente descrito, es importante porque contrasta los reportes de la literatura: a pH ácido el oxígeno amídico se coordina al ion metálico.



Esquema 33. Síntesis de los compuestos **9** y **10**.

Sin embargo, la reacción con la amida **2** (pH de 3.5-4.8) además de formar el compuesto tetraclorozincato **9** también genera el compuesto monocoordinado **11** (**A** en Figura 16) obteniendo el mejor rendimiento (4.92%) a pH de 3.5. Así mismo, la RMN de ¹³C de las reacciones de la amida **3** con ZnCl₂ evidenció la presencia del compuesto monocoordinado **13** como subproducto de reacción (pH = 3.5-4.8) ya que el espectro mostro que los carbonos *ipso* C-2, C-8 y C-9 se encuentran en desplazamientos ($\delta = 151$ y 136.7) semejantes a los observados para el complejo **11** (**B** en Figura 16).

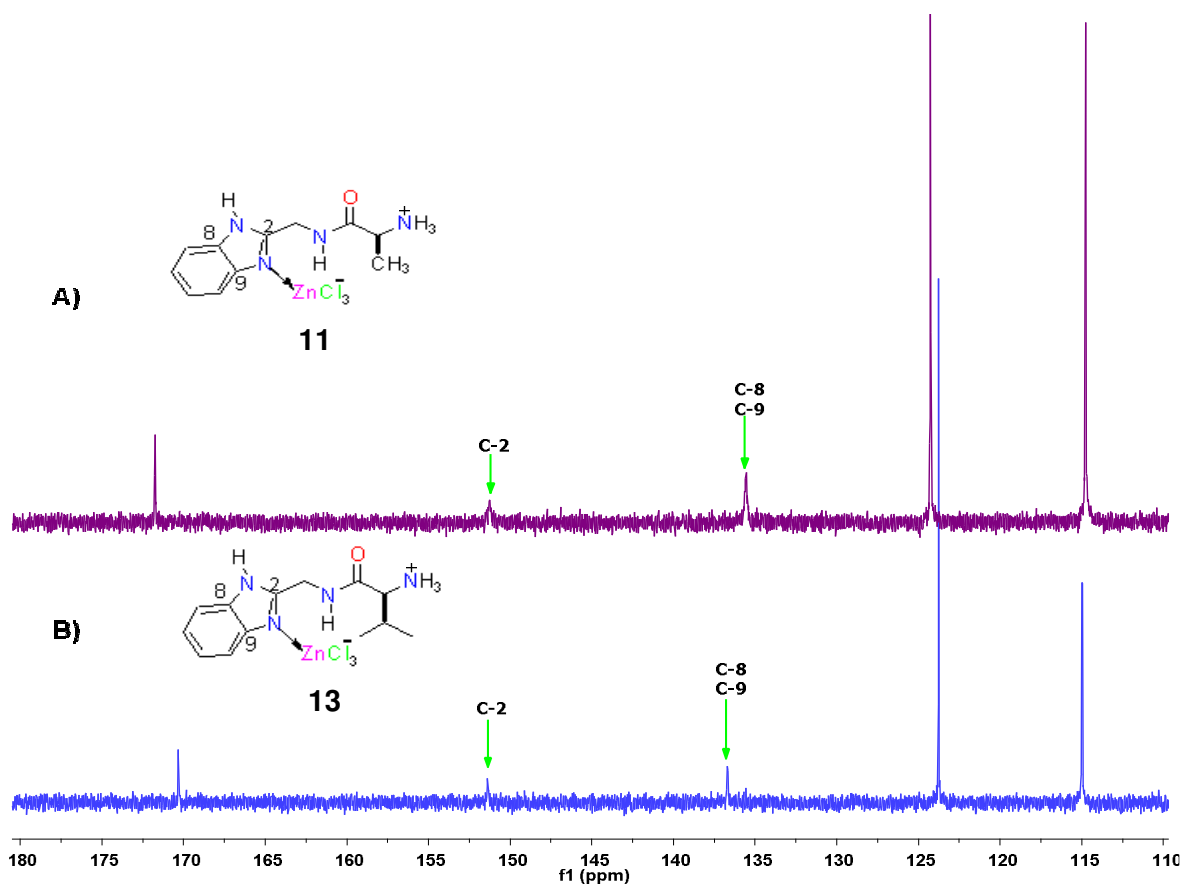
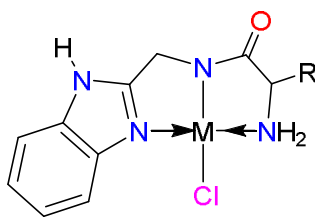


Figura 16. Espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos A) **11** y B) **13** en D_2O .

Por otra parte, cuando las reacciones de las amidas **1-5** con ZnCl_2 son llevadas a cabo a pH de 5.0, en todos los casos se obtienen sólidos poco solubles. Los espectros de IR de los sólidos obtenidos fueron comparados con los espectros de IR de los complejos de cobre **6-8** mostrando un patrón ligeramente parecido. Estos resultados llevan a proponer que a pH de 5.0 es factible la desprotonación del nitrógeno amídico para dar lugar a complejos quelato de zinc (Figura 17).



- 6** Cu, **14** Zn R = H
7 Cu, **15** Zn R = CH₃
16 Zn R = CH(CH₃)₂
17 Zn R = CH₂CH(CH₃)₂
8 Cu, **18** Zn R = CH₂C₆H₅

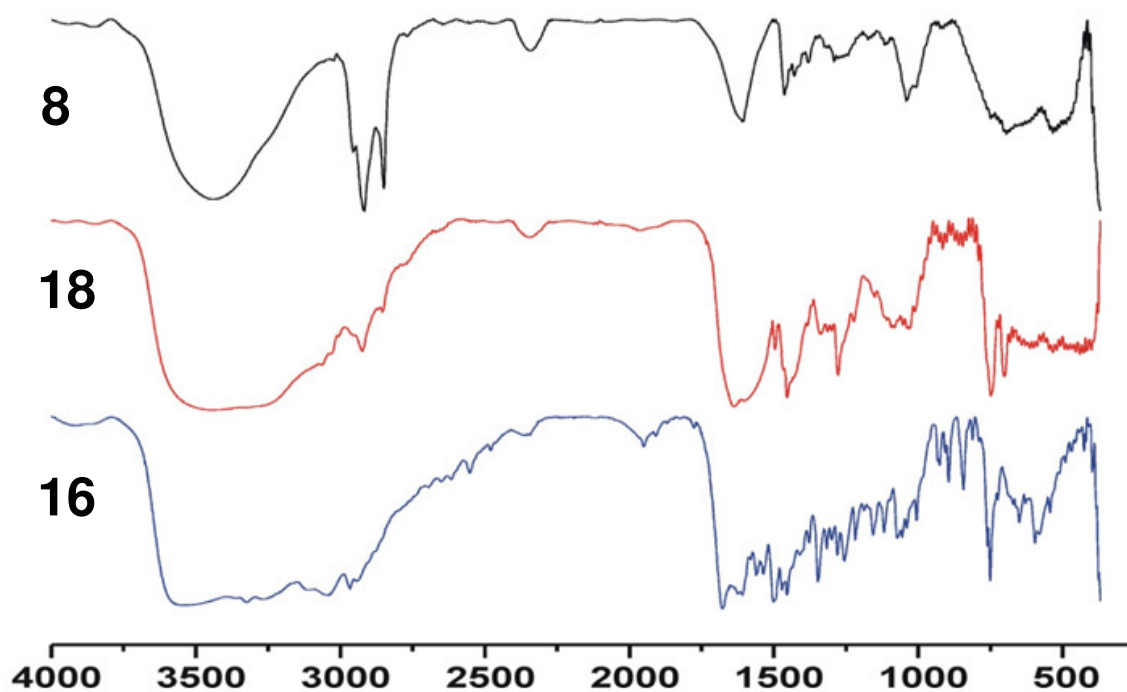


Figura 17. Espectros de IR de 4000-370 cm^{-1} .

Con el fin de demostrar que la coordinación del zinc a las amidas es dependiente del pH. Se realizó la reacción de la amida **2** y ZnCl_2 a pH de 6.1 y el espectro de IR del sólido amorfo obtenido se observó semejante al del compuesto quelato de cobre **8** (Figura 18). Las bandas de absorción observadas en 2920, 2851, 2347 y 1635 cm^{-1} indican la posible formación del complejo quelato **15** (Figura 18).

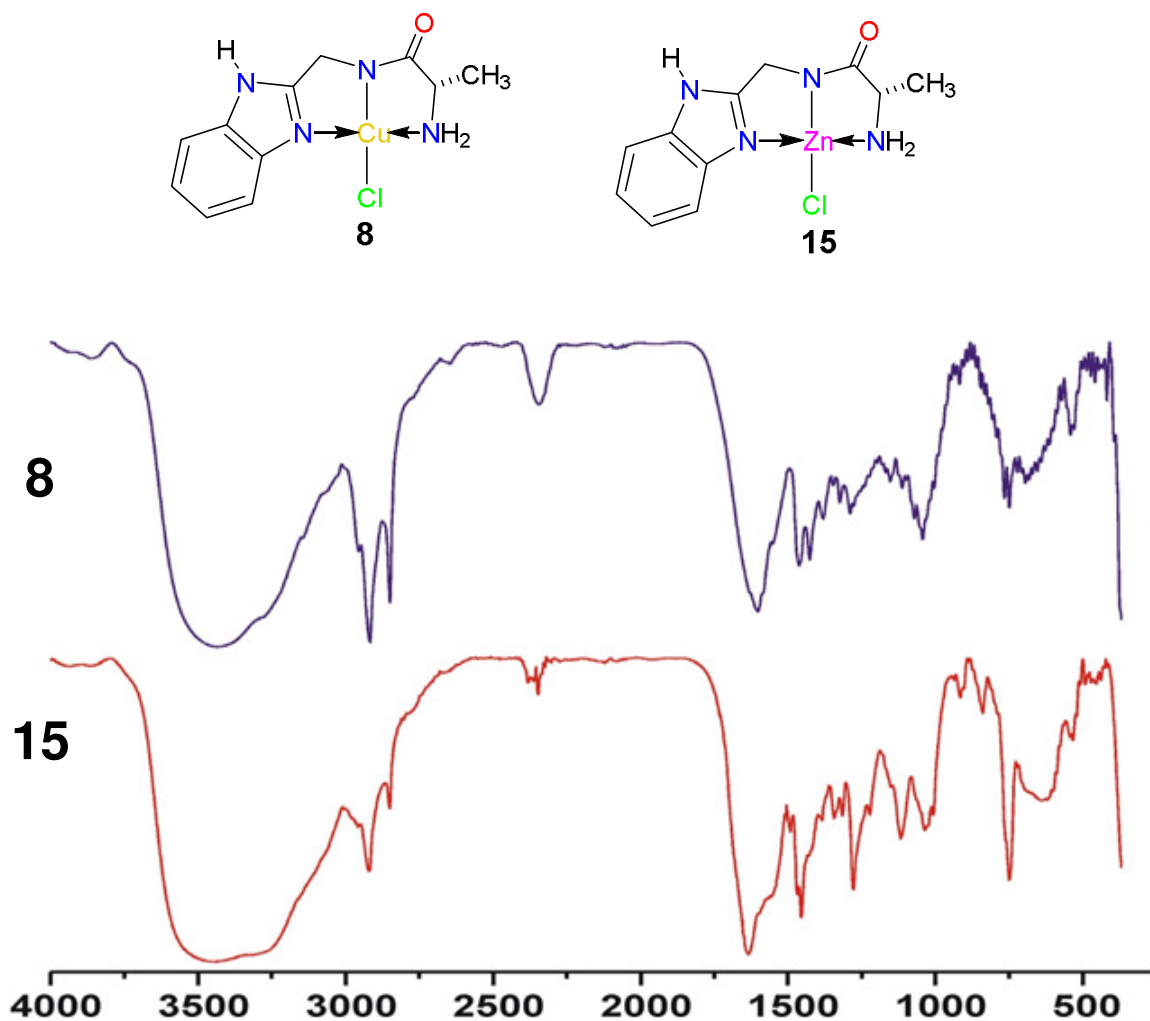


Figura 18. Espectros de IR de 4000-370 cm⁻¹ de los complejos 8 y 15.

De esta manera se establece que para la formación de los complejos quelato de zinc se requiere de pH mayores a 5, ya que a este pH es factible que la desprotonación de la amida ocurra dando lugar a la metalación en el nitrógeno amídico.

3.4.2.3 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN 6-15

3.4.2.3.1 Difracción de rayos-X de los compuestos de coordinación 6 y 8

El complejo **6** cristalizó en un sistema ortorrómbico con grupo espacial *Pna2₁*. Mientras que el compuesto **8** cristalizó en un sistema monoclinico con un grupo espacial *C2/c*. Las estructuras moleculares de rayos-X de los complejos **6** y **8** muestran que el átomo de cobre está rodeado por tres átomos de nitrógeno y un átomo de cloro coordinado *trans* al nitrógeno amídico (N11) (Figura 19).

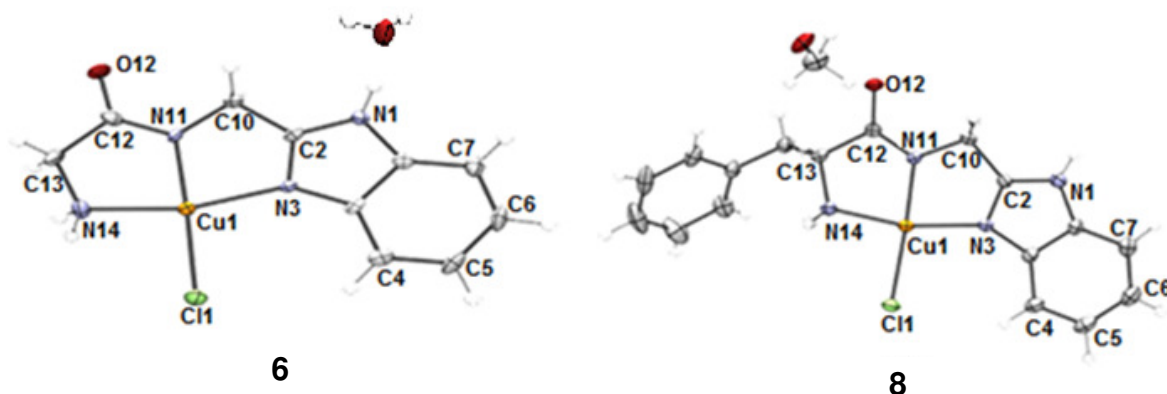


Figura 19. Estructuras moleculares de los complejos quelato de Cu(II) **6** y **8**.

La geometría que presenta el átomo de cobre en **6** y **8** es cuadrada plana distorsionada, los ángulos de enlace N3-Cu1-N14 y N11-Cu1-Cl1 son menores a 180° (Tabla 8). Las distancias de enlace C12-O12 están en el orden de 1.2594(1)-1.2870(1) Å debido a la deslocalización electrónica del sistema N-C=O. La distancia de enlace Cu1-N11 es más corta que la encontrada para los enlaces Cu1-N3 y Cu1-N14, esta diferencia corrobora la conjugación del par libre de electrones del nitrógeno en el sistema π del enlace carbonílico adyacente (Tabla 8).

Tabla 8. Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) de los compuestos **6** y **8**.

	6	8
N11-C12	1.3176(1)	1.3064(1)
C12-O12	1.2870(1)	1.2594(1)
Cu1-N3	2.0123(1)	1.9848(1)
Cu1-N11	1.9127(1)	1.9189(4)
Cu1-N14	1.9837(1)	1.9837(1)
Cu1-N11-C12	118.00	118.84
Cu1-N11-C10	120.72	118.48
C12-N3-C10	121.18	121.00
N3-Cu1-N14	164.72	164.97
N11-Cu1-Cl1	177.17	176.36

3.4.2.3.1.1 Estructura cristalina del compuesto [Cu(C₁₀H₁₁N₄O₁)Cl]·H₂O

En la estructura cristalina del compuesto **6** se muestran interacciones intermoleculares debidas al empaquetamiento de la celda, donde se observa que la molécula de agua es aceptora de dos puentes de hidrógeno [N1-H1...O13 1.8834(11) Å y N14-H14A...O13 2.040066(13) Å] provenientes de moléculas de compuesto adyacentes. Así mismo, el agua también interactúa como donadora de dos puentes de hidrogeno [O13-H13A...O12 2.00302(16) Å y O13-H13B...Cl1 2.56234 (15) Å] (Figura 20).

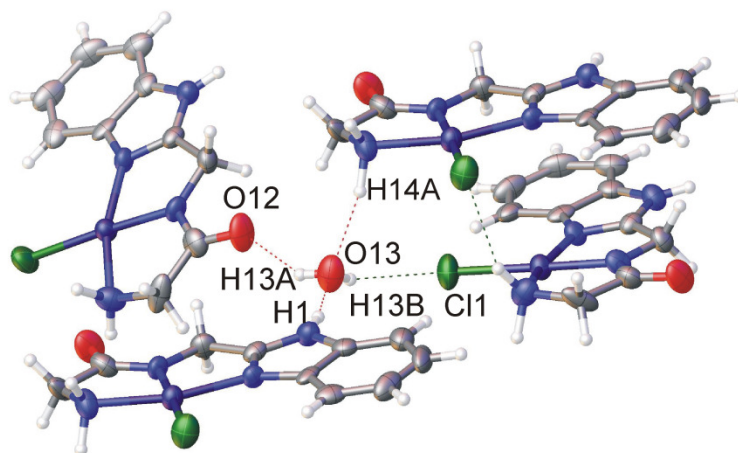


Figura 20. Interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno debidas al empaquetamiento de la celda del compuesto **6**.

Los enlaces de hidrógeno C13-H13A...O12, O13-H13A...O12, N14-H14A...O13, N1-H1...O13 y C13-H13A...O12 forman motivos pseudocíclicos $R_3^2(7)$, y $R_3^2(13)$ a lo largo del eje *b* (Figura 21).

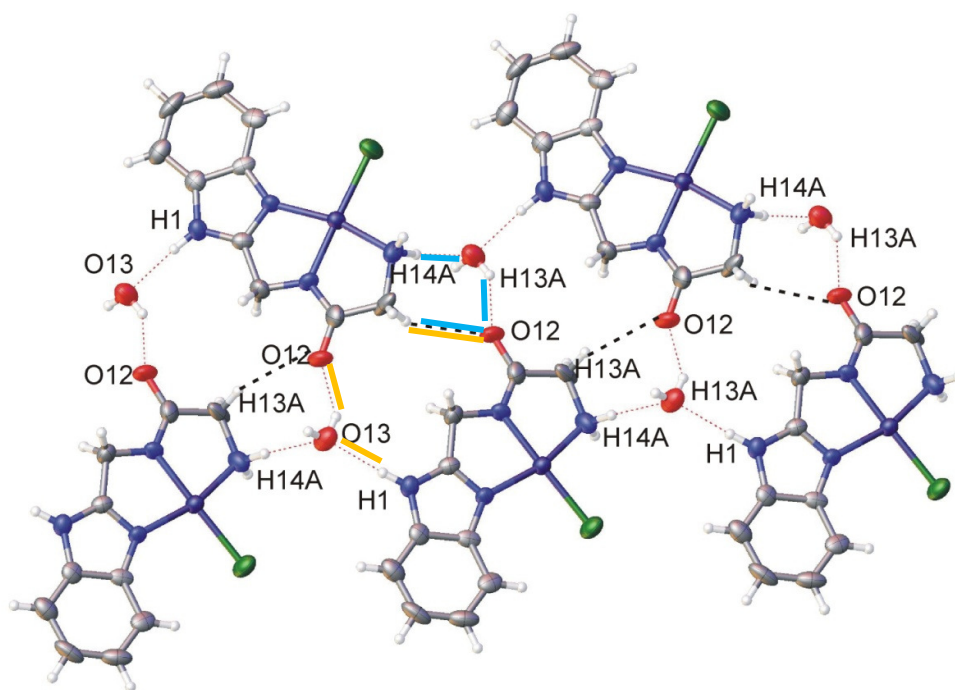


Figura 21. Motivos pseudocíclicos $R_3^2(7)$, y $R_3^2(13)$ a lo largo del eje *b* para **6**.

Por otro lado, la presencia de un puente cadena de hidrogeno N14-H14B...Cl1 se extiende a lo largo del eje *c*. Este arreglo de cadena muestra que los planos moleculares de las unidades de complejo no son paralelos (Figura 22).

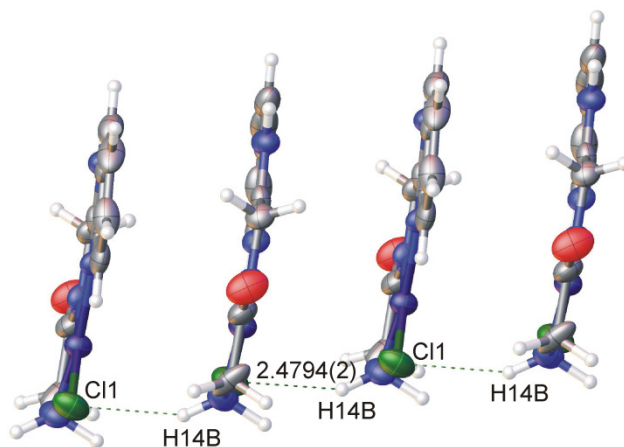


Figura 22. Interacciones intermoleculares a lo largo del eje *c* para **6**.

Sin embargo, las interacciones débiles entre los átomos de Cu1-Cl1 [3.4675(3) Å] y Cu1-N3 [3.5082(2) Å] debidas al empaquetamiento forma columnas a lo largo del eje *a* (Figura 23).

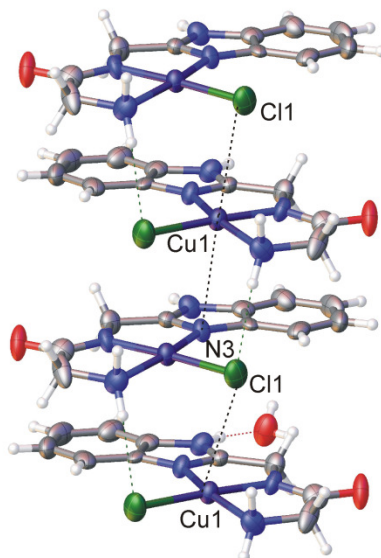


Figura 23. Interacciones débiles Cu1-Cl1 a lo largo del eje *a* en **6**.

3.4.2.3.1.2 Estructura cristalina del compuesto $[\text{Cu}(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_1)\text{Cl}]\cdot\text{CH}_3\text{OH}$

En la estructura cristalina del compuesto **8** se observan distancias interatómicas $\text{H}\cdots\text{O}$ menores a $2.90 \text{ \AA}^{\text{ref}}$. Por lo tanto, este complejo presenta dos tipos de puente de hidrogeno intermoleculares. Así, se puede observar como los hidrógenos imidazólico y metanólico forman interacciones del tipo $\text{N1-H1}\cdots\text{O13}$ [$1.8609(2) \text{ \AA}$] y $\text{O13-H13}\cdots\text{O12}$ [$2.07518(13) \text{ \AA}$] dando lugar a cadenas en zigzag a lo largo del eje *a* y del eje *c* de la celda. Así mismo, se observa que el átomo de cloro (Cl1) actúa como broche y cierra al anillo de seis miembros debido a la interacción intramolecular $\text{C4-H4}\cdots\text{Cl1}$ [$2.87437(16) \text{ \AA}$] (Figura 24 y Figura 25).

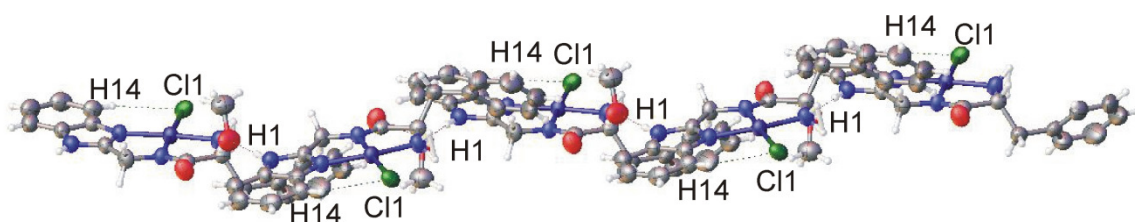


Figura 24. Cadenas en zigzag a lo largo del eje *a* para **8**.

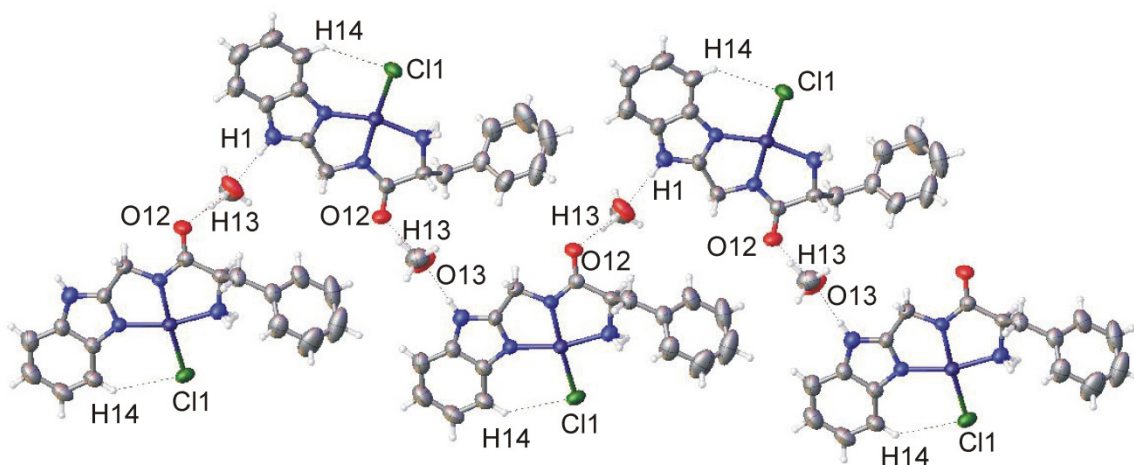


Figura 25. Cadenas en zigzag a lo largo del eje *c* de la celda del compuesto **8**.

Así mismo, sobre el eje *b* se extiende una columna formada por interacciones débiles Cu1-Cl1 [3.2047(4) Å] y Cu1-Cu1[3.70508(4) Å] (Figura 26). Esta descrito en la literatura que estas interacciones son importantes debido a que proporcionan información del comportamiento magnético de este tipo de complejos.³⁹

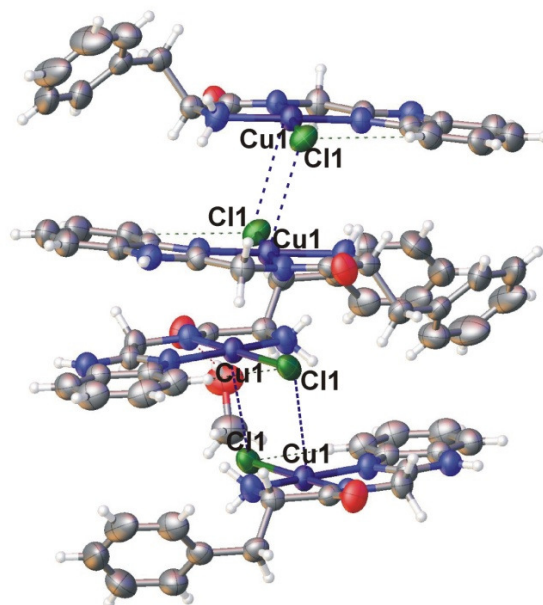


Figura 26. Interacciones Cu1-Cl1 a lo largo del eje *b* en **8**.

3.5.3.2 Difracción de rayos-X de los compuestos de coordinación 9-11

Los complejos **9** y **10** cristalizaron en un sistema triclínico con grupo espacial *P*-1. Mientras que el compuesto **11** cristalizó en un sistema monoclinico con un grupo espacial *P*21/*c*.

Las estructuras moleculares de rayos-X de los compuestos **9** y **10** muestran que las amidas se encuentran protonadas y su contraión es el tetraclorozincato. Además, la estructura molecular del compuesto **10** está constituida por dos unidades de amida y dos unidades de tetraclorozincato. En la estructura molecular del compuesto **11** muestra que el átomo de zinc se encuentra monocoordinado al nitrógeno imidazólico (N3) de la amida y a su vez el centro metálico está enlazado a tres átomos de cloro (Figura 27).

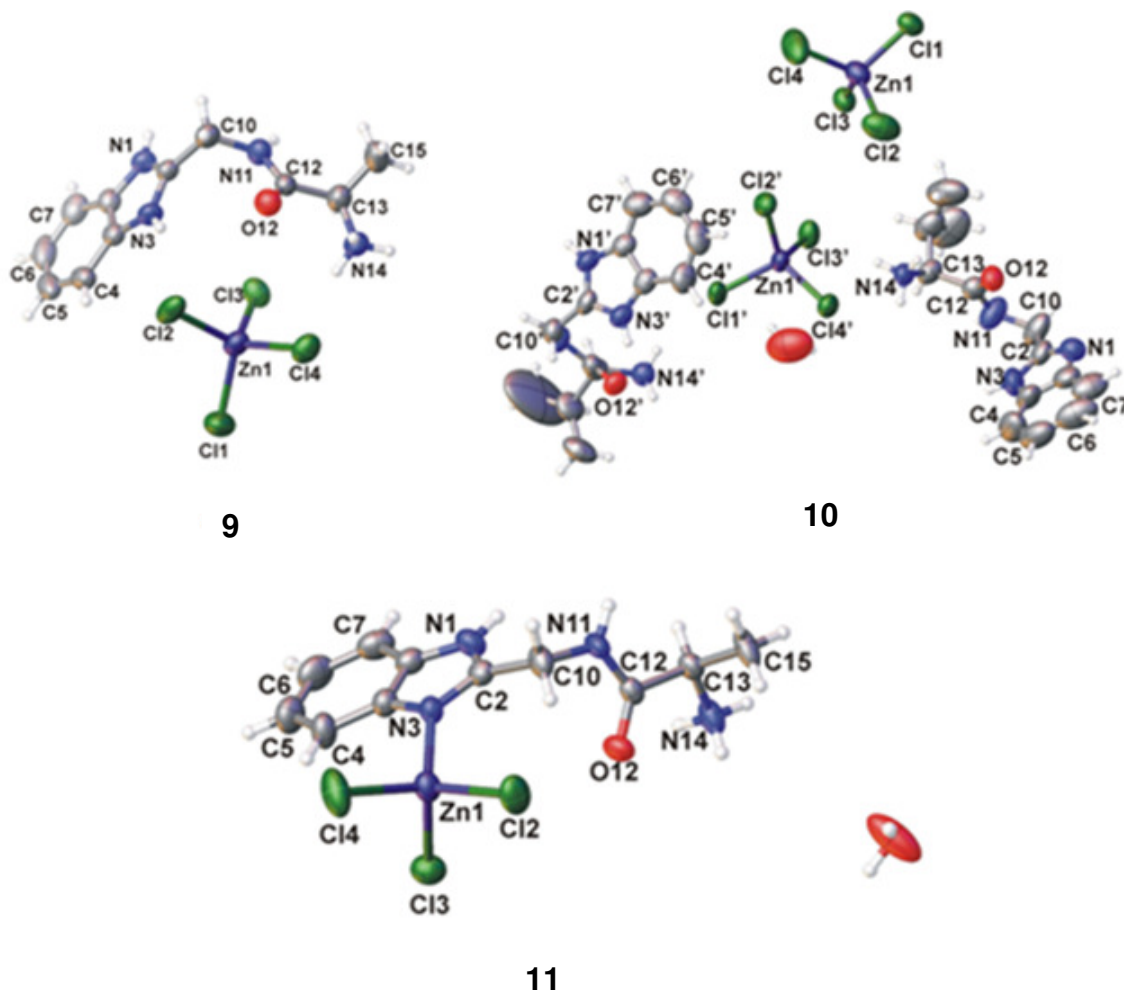


Figura 27. Estructuras moleculares de los compuestos **9-11**.

En estos compuestos (**9-11**) las amidas presentan la isomería *Z* en la cual el carbonilo y el metileno bencimidazólico están orientados hacia el mismo lado en donde el ángulo de torsión C10-N11-C12-O12 tiene valores de 0.29-2.66° (Tabla9). Los ángulos de enlace alrededor del N11 [**9** (359.9°), **10a** (360°), **10b** (359.9°) y **11** (359.9°)] muestran que el nitrógeno presenta una hibridación sp^2 y se encuentra coplanar al carbonilo.

Tabla 9. Distancias de enlace (Å), ángulos de enlace (°) y ángulos de torsión (°) del compuesto **9-11**.

	9	10a 10b	11
N11-C12	1.3291(1)	1.3467(1) 1.3235(1)	1.3203(1)
C12-O12	1.2213(1)	1.2164(1) 1.2300(1)	1.2209(1)
N3-Zn1	-	-	2.0099(1)
Cl2-Zn1-Cl3	-	-	109.54
Cl2-Zn1-Cl4	-	-	109.36
Cl3-Zn1-Cl4	-	-	109.40
C10-N11-C12	121.43	120.92 121.15	122.43
H11-N11-C12	119.28	119.54 119.42	116.78
H11-N11-C10	119.28	119.54 119.42	120.68
C10-N11-C12-O12	-0.29	3.26 -2.45	0.96
H3-N3-C12-C13	-0.94	2.66 -2.38	-1.64

Las distancias de enlace N11-C12 y C12-O12 están en el orden de 1.3203-1.3467(1) Å y 1.2164-1.2300(1) Å, respectivamente. Estas distancias son similares a las encontradas en la amida **2** y sugiere que no se encuentra deslocalizado el sistema N-C=O y por lo tanto el enlace carbonilo tiene mayor carácter de doble enlace.

Por otra parte, la geometría que adopta el átomo de zinc en **11** es tetraédrica de acuerdo a los ángulos de enlace [Cl2-Zn1-Cl3, Cl2-Zn1-Cl4 y Cl3-Zn1-Cl4]. Adicionalmente, la distancia de enlace N3-Zn1 es de 2.009(1) Å e indica que es de coordinación, ya que la distancia N3-Zn1 es mayor a la suma de radios covalentes (1.95 Å) y menor a la suma de los radios de van der Waals (2.95 Å).

3.4.2.3.2.1 Estructura cristalina de los compuestos 9-11

En la estructura cristalina del compuesto **9** se observa que el átomo de cloro Cl4 es aceptor de dos enlaces de hidrogeno N3-H3...Cl4 y N1-H1...Cl4 conduciendo a cadenas a lo largo del eje *a* (Figura 28). Mientras que la cadena *a* lo largo del eje *a* para el compuesto **11** está dada por la interacción C10-H10A...Cl2 (Figura 19). Así mismo, se observa que las interacciones N11-H11...Cl1 y N3-H3...Cl4 en el compuesto **9** forman pseudociclos con series graficas $R_2^2(9)$ y la presencia de las interacciones intramoleculares C10-H10A...Cl2 y C4-H4...Cl4 dan pseudociclos de seis miembros en **11** (Figura 29).

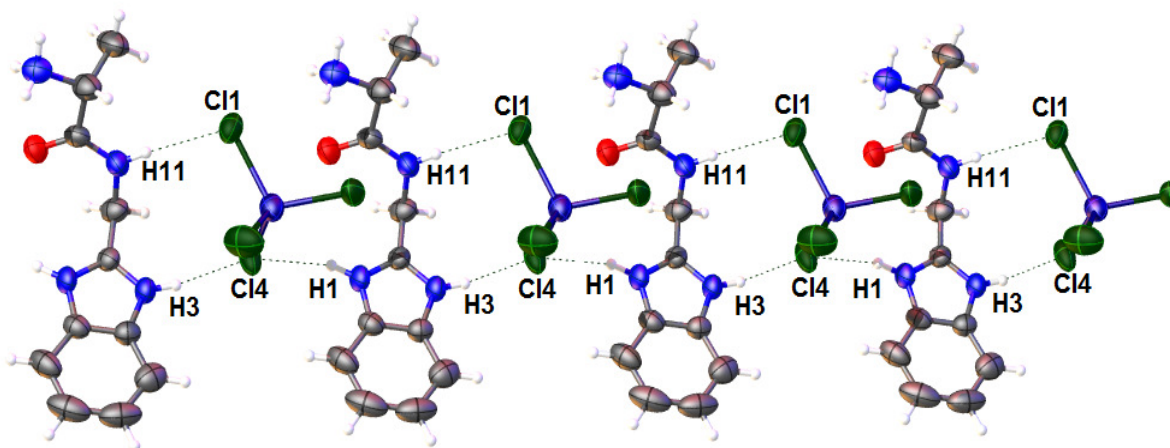


Figura 28. Cadenas a lo largo del eje *a* del compuesto **9**.

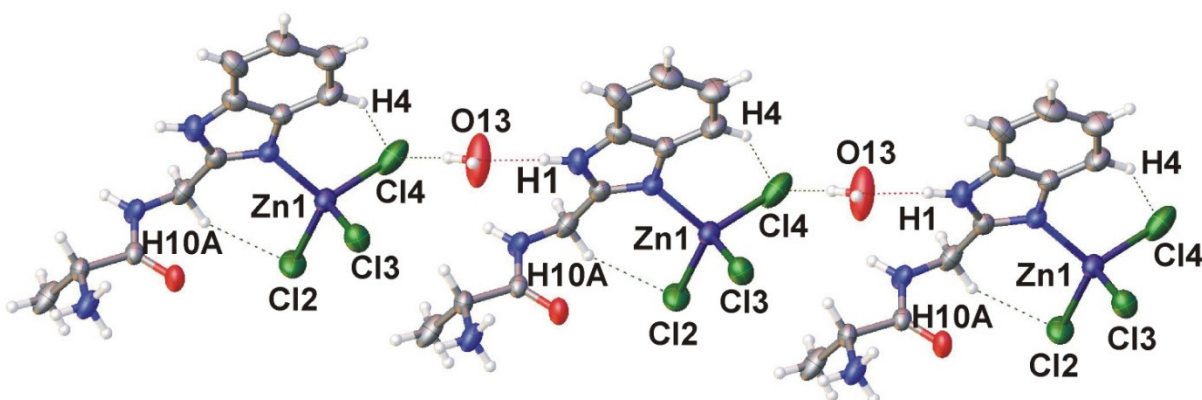


Figura 29. Cadena a lo largo del eje *a* para el compuesto **11**.

En el compuesto **9** la interacción N14-H14A...O12 da lugar a la formación de especies diméricas (Figura 30). Así mismo, en **10** las dos unidades de compuesto forman dímeros a través de las interacciones N14-H14B...O12 y N14'-H14B'...O12' respectivamente (Figura 31).

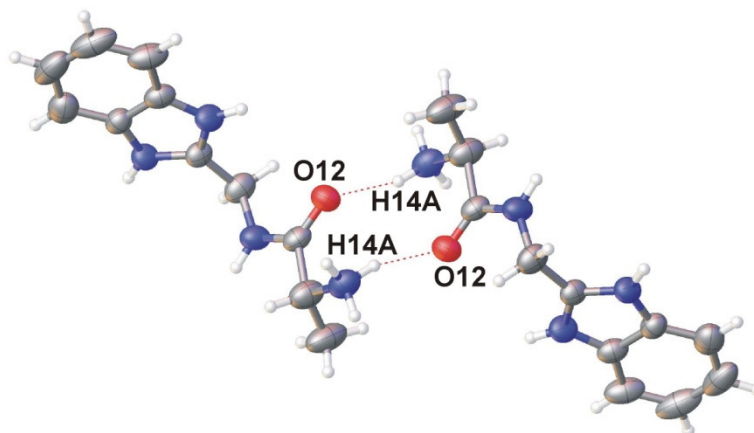


Figura 30. Especies diméricas formadas por las interacciones N14-H14A...O12 en **9**.

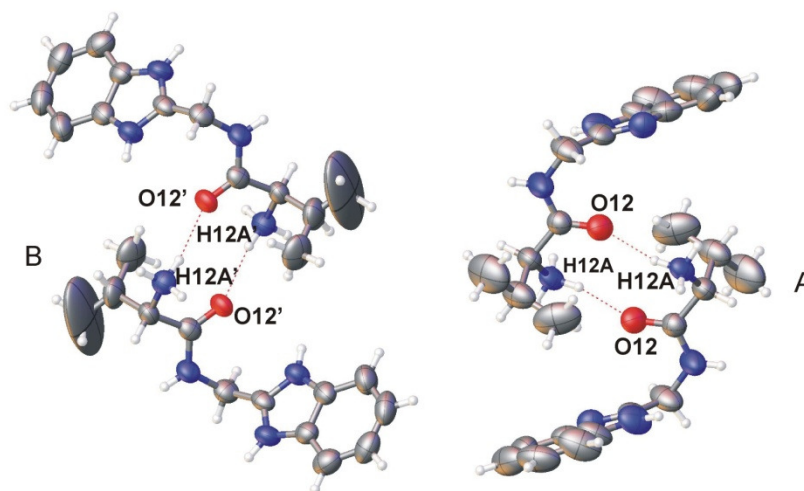


Figura 31. Especies diméricas formadas por las interacciones N12-H12A...O12 del compuesto **10A** y **10B**.

En el compuesto **11** también encontramos las interacciones intermoleculares C13-H13...Cl3, N14-H14A...O12 y N14-H14a...Cl3 donde participan tres moléculas y forman dos pseudociclos de 10 miembros [$R_3^3(10)$ y $R_3^3(10)$]. Así mismo, las interacciones intermoleculares de dos moléculas de complejo adyacentes con una molécula de agua forman un pseudociclo con serie grafica $R_3^2(13)$. Estas estructuras supramoleculares se pueden observar a lo largo del eje *a* y del eje *b* de la celda (Figura 23 y 24)

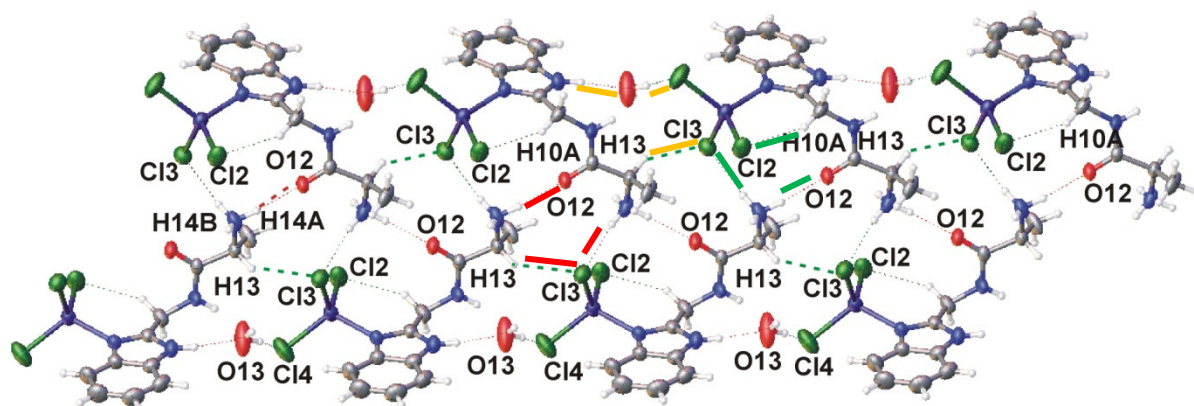


Figura 23. Pseudomacrociclos $R_3^3(10)$ en verde, $R_3^3(10)$ en rojo y $R_3^3(13)$ en amarillo debidos a interacciones intermoleculares en el compuesto **11** a lo largo del eje *a*.

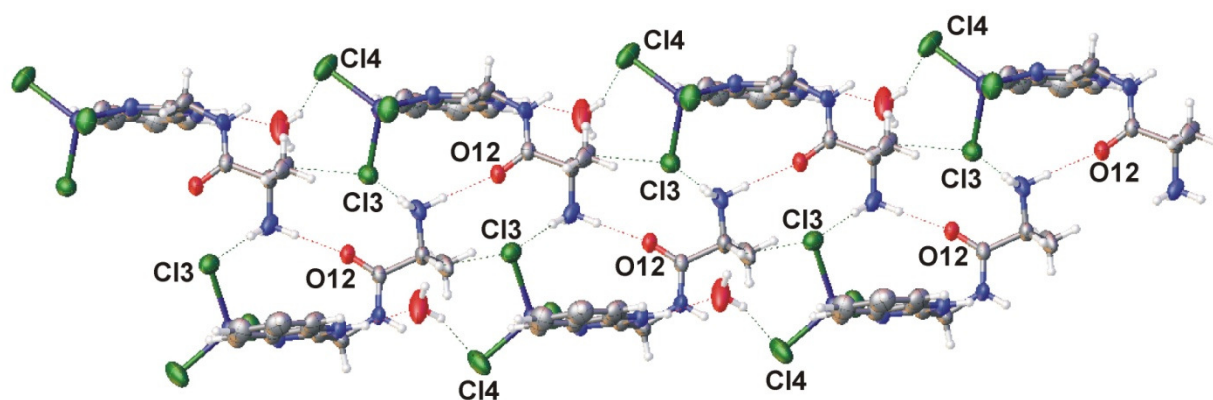


Figura 24. Pseudomacrociclos debidos a interacciones intermoleculares en el compuesto **11** a lo largo del eje *b*.

3.4.2.3.3 Espectroscopia en el infrarrojo de los compuestos 6-11, 15

Los espectros de IR para los compuestos **6-11**, **15** se obtuvieron en el intervalo de $4000\text{-}370\text{ cm}^{-1}$, en los cuales se observan diferencias significativas con respecto a las materias primas **1-5**. En la tabla 10 se muestran las frecuencias de los modos de vibración de los grupos funcionales característicos para estos compuestos.

Tabla 10. Absorciones características en el Infrarrojo para los compuestos **6-11, 15**

Asignación	6	7	8	9	10	11	15
ν (N-H)	3453	3442	3440	3538 3476	3464	3539 3474	3451
ν (N-H) _{imidazol}	-	-	-	3256	3295	3258	-
ν_{as} (CH ₂)	2918	2919	2918	2948	2959	2948	2920
ν_s (CH ₂)	2849	2850	2850				2851
ν (C=O)	1619	1602	1608	1687	1670	1680	1635
Amida II	-	-	-	1619	1625	1620	-
ν (N-H) _{imidazol}	-	1553	-	1593 1588 1554	1536	1588 1554	-
δ (NH ₂)	1453 1415	1462 1426	1463 1429	1493 1467 1455 1419	1497 1463 1424	1493 1467 1419	1459 1455
ν (C-N)	1276	1289	1291	1276	1294	1275	1278
ω (CCN) _{imidazol}	1045 1035	1072 1044	1040 1007	1066 1036 1022 1003	1092 1066 1056 1026	1064 1036 1022 1003	1036
ω (C-H)	751	766 750	750	765 750	765 751	765 750	749
ω (NH ₂)	694	695	694	621	621	620	641
ν (N-M)	535	530	533	-	-	541	544

Para los compuestos **6-8** se observa una banda ancha (de 3322 a 3548 cm^{-1}) asignada a la vibración de tensión para el grupo amino y los protones pirrolidínicos del benzimidazol. Mientras que para los compuestos **9-11** se observan dos bandas cercanas a 3538 y 3124 cm^{-1} asignadas para los grupos N-H amídico y N-H pirrolidínicos respectivamente. Para los compuestos **6-8** y **15** aparecen dos bandas para el grupo CH_2 correspondientes a las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica (2920-2919 cm^{-1} y 2849-2850 cm^{-1} respectivamente), mientras que para **9-11** se observa un grupo de bandas en 2749-2959 cm^{-1} y 2474-2849 cm^{-1} para el grupo CH_2 . Por otro lado, la banda de absorción del grupo C=O para los compuestos **6-8** y **15** se encuentra a frecuencias bajas comparada con los compuestos **9-11**, debido a la disminución del carácter doble del enlace C=O por la coordinación del nitrógeno amídico al cobre.

La banda de vibración fuera del plano del grupo NH_2 de los compuestos **9-11** están desplazados a frecuencias menores ($\Delta\delta = 37 \text{ cm}^{-1}$ diferencia máxima) de las materias primas **2** y **3** (ver pág. 173). Esto indica fuertes interacciones de puente de hidrogeno N-H. En cambio los compuestos **6-8** y **15** la banda de vibración fuera del plano para el grupo NH_2 es encontrada en 641-695 cm^{-1} y en conjunto con la banda de absorción Cu-N (530-535 cm^{-1}) y Zn-N (544 cm^{-1}) soportan la coordinación quelato en estos compuestos.

3.4.2.3.4 Estudios de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos 9-11 y 13.

En los espectros de RMN de ^1H para los compuestos **9** y **10** mostraron desplazamientos químicos de similares con **2** y **3** (diferencia máxima de $\Delta\delta = 0.1$). Estos resultados demuestran que el ZnCl_4^- interacciona con la especie protonada e indican que estos compuestos tienen un comportamiento semejante a sus clorhidratos (**2** y **3**) (Tabla 11). Es decir, que presentan interacciones de puente de hidrogeno del tipo $\text{N-H}\cdots\text{Cl}^-$.

No obstante, para los compuestos **11** y **13** las señales características para los metilenos bencimidazólicos (H-10) se observan a frecuencias bajas (diferencia máxima de $\Delta\delta = 0.24$) debido al efecto de protección del átomo de zinc. En la región de los aromáticos aparecen dos señales con desplazamientos de $\delta = 7.60$ y 7.32 las cuales son asignadas a los protones del anillo bencénico.

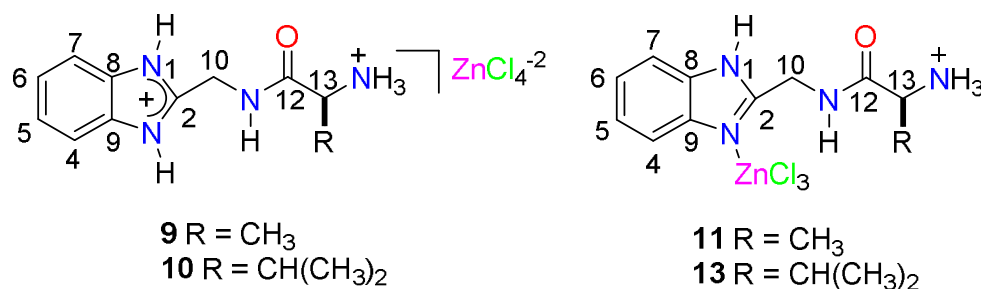


Tabla 11. Desplazamiento químico (δ) de ¹H para los compuestos **9-11** y **13** en D₂O.

Compuesto	H-10	H-13	H-4	H-5
			H-7	H-6
2	4.94	4.26	7.68	7.52
3	4.94	3.99	7.71	7.54
9	4.92	4.29	7.58	7.44
10	4.95	4.02	7.67	7.50
11	4.74	4.18	7.61	7.36
13	4.70	3.86	7.60	7.33

Por otro lado, en los espectros de ^{13}C de los compuestos **11** y **13** aparecen como señales anchas los carbonos del bencimidazol, este comportamiento de los carbonos aromáticos se atribuye a fenómenos de ruptura y formación de enlaces $\text{N}\rightarrow\text{Zn}$ característicos para complejos de Zn(II) .⁴⁰

Además se observan los carbonos *ipso* C-2, C-8 y C-9 a frecuencias más altas ($\Delta\delta = 2.0$ ppm) comparados con los mismos carbonos en **9** y **10** esto se atribuye al efecto inductivo generado por la diferencia de la electronegatividad del átomo de Zn(II) . El efecto del grupo electroattractor del átomo de cloro sobre el Zn(II) también se ve reflejado en los carbonos metilénicos C-10 cuyo desplazamiento hasta 1.6 ppm a frecuencias altas respecto a las materias primas (**2** y **3**) (Tabla 12).

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ) de ^{13}C de las amidas **9-11** y **13** en D_2O .

Compuesto	C-2	C-8	C-10	C-12	C-13
		C-9			
2	149.3	130.4	35.8	171.8	49.4
3	149.2	130.5	35.6	170.8	58.8
9	149.3	130.4	35.7	171.9	49.3
10	149.2	130.5	35.5	170.7	58.7
11	151.3	135.5	37.0	171.8	49.4
13	151.4	136.7	37.2	170.3	59.0

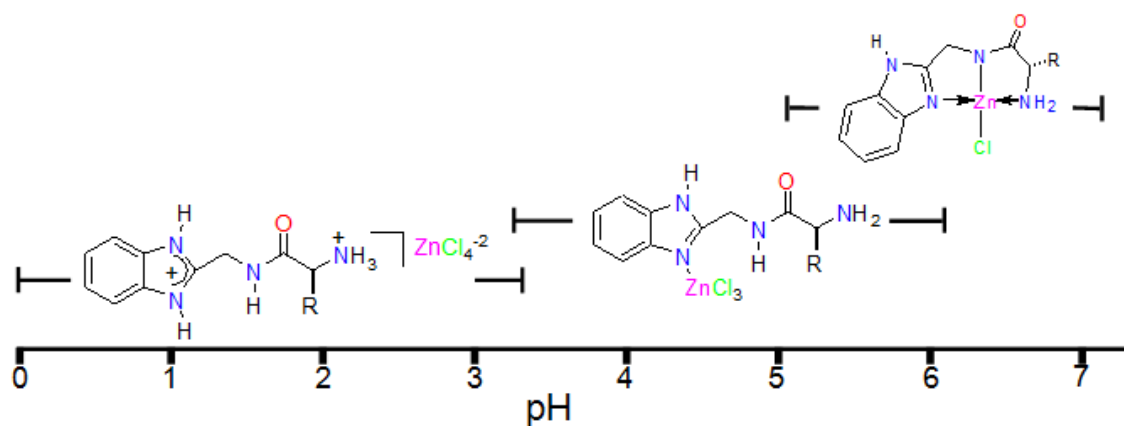
3.4.2.4 CONCLUSIONES

Se obtuvieron las amidas **1-5** en rendimientos del 29-62%. El estudio en solución demostró que las amidas se encuentran como clorhidratos

El estudio de difracción de rayos-X mostro que la amida se encuentra en una conformación Z.

Se establecieron las condiciones de reacción para la obtención de los complejos quelato de cobre **6-8** y se demostró que el cobre se coordina de manera selectiva a las amidas.

Se determino mediante IR que el comportamiento coordinante de las amidas **9-11** y **15** hacia el ion metálico Zn(II) es dependiente del pH. Por lo tanto, a pH básicos la metalación se lleva a cabo en el nitrógeno amídico.



De acuerdo a los resultados se establece que en presencia de ion metálico Cu(II) la metalación del nitrógeno amídico ocurre a pH ácido, mientras que en presencia del ion metálico Zn(II) la metalación del nitrógeno amídico se favorece a pH mayores a 5.

Los estudios cristalográficos de los compuestos **6** y **8** mostraron que la distancia del enlace amídico C-N es más corta debido a la deslocalización electrónica del sistema N-C=O. Así mismo, la presencia de iones cloruro y moléculas de agua estabilizan la red cristalina mediante interacciones de puente de hidrogeno (N-H...Cl y N-H...O).

3.5 PARTE EXPERIMENTAL

Los α -aminoácidos utilizados fueron los enantioméricamente puros, el 2AMBZ se sintetizó de acuerdo al método reportado. El ZnCl_2 fue sintetizado a partir de zinc metálico y HCl concentrado. Las medidas del pH se realizaron con un pH-metro Corning pH-meter 430 equipado con un electrodo Ag/AgCl Cole-Parmer. El sistema se calibró con buffers standard IUPAC de pH 4.005 y 7.000. Los espectros en el infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer System 200 FT-IR. Los puntos de fusión de los compuestos se determinaron en un aparato Büchi Melting Point B-540 y no están corregidos. Las masas se obtuvieron en un equipo JEOL MStation JMS-700 con método FAB y una matriz de alcohol 3-nitrobencílico (NBA). Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Variant-400 MHz multinuclear en soluciones de D_2O (usando metanol como referencia interna). Los desplazamientos químicos (ppm) están referidos a la frecuencia electrónica del $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ para RMN de ^1H y ^{13}C .

Síntesis de *N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2-aminoacetamida 1

Se mezclaron 2.2553g (10.2467 mmol) de 2AMBZ y 1.000 g (13.3209 mmol) de glicina en 15 mL de MeOH, el disolvente fue evaporado a sequedad. La mezcla fue fundida y agitada durante 6 horas. La amida se obtuvo por precipitación con metanol como un sólido morado que se lavó con metanol obteniendo 0.6749g (32.3%) de un sólido color beige. δ_{H} (400 MHz, D_2O , MeOH): 1.59 (3H, d, H), 4.25 (2H, s, H), 4.94 (2H, AB, H), 7.52 (2H, m, H4 y H7), 7.68 (2H, m, H5 y H6). δ_{C} (100 MHz, D_2O , MeOH): 16.5 (C), 35.8 (C2), 49.4 (C8,9), 113.9 (C4,7), 126.5 (C5,6), 130.7, 149.6, 172.1. m/z FAB M^+ [$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ 205]

Síntesis de *N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2-aminopropanamida 2

Se mezclaron 1.9004 g (8.6342 mmol) de 2AMBZ y 1.000 g (11.2246 mmol) de alanina en 15 mL de MeOH, el disolvente fue evaporado a sequedad. La mezcla fue fundida y agitada durante 6 horas. La amida fue obtenida por precipitación con

metanol como un sólido café que se lavo con metanol obteniendo 0.2252g (29.6%) de un sólido color beige. δ_{H} (400 MHz, D₂O, MeOH): 0.98 (3H, d, H), 0.99(3H, d, H), 2.27 (1H, m, H), 4.93 (2H, AB, H), 7.54 (2H, m, H4 y H7), 7.71 (2H, m, H5 y H6). δ_{C} (D₂O, 100 MHz): 16.9 (C), 17.9 (C), 30 (C2), 35.6 (C), 58.8 (C8,9), 114.1 (C4,7), 126.5 (C5,6), 130.9, 149.4, 170.7. m/z FAB M⁺[C₁₀H₁₄N₄O 219]

Síntesis de *N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2-amino-3-metilbutanamida 3

Se mezclaron 1.4452 g (6.5661 mmol) de 2AMBZ y 1.000 g (8.5360 mmol) de valina en 15 mL de MeOH, el disolvente fue evaporado a sequedad. La mezcla fue fundida y agitada durante 6 horas. La amida fue obtenida por precipitación con metanol como un sólido café que se lavo con metanol obteniendo 0.8279g (51.4%) de un sólido color beige. ¹H-RMN (D₂O, 400 MHz): δ 0.93 (6H, dd, H), δ 1.17 (2H, t, H), δ 4.16 (1H, t, H), δ 4.93 (2H, AB, H), δ 7.54 (2H, m, H4 y H7), δ 7.71 (2H, m, H5 y H6). ¹³C-RMN (D₂O, 100 MHz): δ 35.7 (C2), δ 40.8 (C8,9), δ 113.9 (C4,7), δ 126.5 (C5,6), δ 130.8, δ 149.9, δ 168.3. m/z FAB M⁺[C₁₃H₁₈N₄O 247]

Síntesis de *N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2-amino-3-metilpentanamida 4

Se mezclaron 0.5000 g (2.2716 mmol) de 2AMBZ y 0.3873 g (2.9526 mmol) de leucina en 15 mL de MeOH, el disolvente fue evaporado a sequedad. La mezcla fue fundida y agitada durante 6 horas. La amida fue obtenida por precipitación con metanol como un sólido café que se lavo con metanol obteniendo 0.1853 g (31.3 %) de un sólido color beige. δ_{H} (400 MHz, D₂O, MeOH): 4.00 (2H, s, H), 4.96 (2H, s, H), 7.53 (2H, m, H4 y H7), 7.70 (2H, m, H5 y H6). δ_{C} (100 MHz, D₂O, MeOH): 21 (C), 22.2 (C), 24.1 (C), 35.7 (C2), 39.9 (C), (C8,9), 113.9 (C4,7), 126.5 (C5,6), 130.8, 149.9, 168.3. m/z FAB M⁺[C₁₄H₂₀N₄O 261]

Síntesis de *N*-((1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-2-amino-3-fenilpropanamida 5

Se mezclaron 1.0242 g (4.6533 mmol) de 2AMBZ y 1.000 g (6.0536 mmol) de *L*-fenilalanina en 15 mL de MeOH, el disolvente fue evaporado a sequedad. La mezcla fue fundida y agitada durante 6 horas. La amida fue obtenida por precipitación con metanol como un sólido morado que se lavo con metanol obteniendo 0.8549 g (62.2%) de un sólido color beige. δ_c (400 MHz, D₂O, MeOH): 4.00 (2H, s, H), 4.96 (2H, s, H), 7.53 (2H, m, H4 y H7), 7.70 (2H, m, H5 y H6). δ_c (100 MHz, D₂O, MeOH): 35.7 (C2), 40.8 (C8,9), 113.9 (C4,7), 126.5 (C5,6), 130.8, 149.9, 168.3. m/z FAB M⁺[C₁₇H₁₈N₄O 295]

Síntesis del compuesto [Cu(C₁₁H₁₂N₄O₁)Cl]·H₂O 6

Se disolvió la amida **1** (3.8 mg, 0.0186 mmol) en 3mL agua y se agito por 10 minutos, posteriormente fue agregado 30.8g (0.1392 mmol) de CuCO₃·Cu(OH)₂. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una hora y con pH = 4.0. El compuesto se obtuvo por evaporación lenta de las aguas madres como cristales azul-violeta (0.0070g, 15.4%). Pf. 180.5-182°C. IR ν_{\max} (KBr) ν 3453(N-H), ν_{as} 2918(CH₂), ν_{s} 2849 (CH₂), ν 1619 (C=O), ν 751(CH), ν 535 (Cu-N).

Síntesis del compuesto [Cu(C₁₁H₁₄N₄O₁)Cl] 7

Se disolvió la amida **2** (32.1mg, 0.1470 mmol) en 3mL agua y se agito por 10 minutos, posteriormente fue agregado 0.0294 g (0.1542 mmol) de Cu(CH₃COO)₂. La mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una hora y con pH = 3.4. El compuesto se obtuvo por evaporación lenta de las aguas madres como sólido cristalino azul (0.g, 12.9%). Pf. 209.9-211.6°C. IR ν_{\max} (KBr) ν 3442 (N-H), ν_{as} 2919 (CH₂), ν_{s} 2850 (CH₂), ν 1602 (C=O), ν 766, 750 (CH), ν 530 (Cu-N).

Síntesis del compuesto [Cu(C₁₇H₁₈N₄O₁)Cl]·CH₃OH 8

Se disolvió la amida **5** (97.6 mg, 0.3747 mmol) en 4mL agua y se agito por 10 minutos, posteriormente fue agregado 0.1004g (mmol) de CuCO₃·Cu(OH)₂ seguido de la adición de 50μL de HCl 2M, la mezcla resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una hora y con pH = 3.9. El compuesto se obtuvo por recristalización en metanol/agua de un sólido azul por evaporación lenta de las aguas madres como cristales agujas azules (0.0487g, 36%). Pf 210-211.2°C. IR ν_{\max} (KBr) ν 3440 (N-H), ν_{as} 2918 (CH₂), ν_{s} 2850 (CH₂), ν 1608 (C=O), ν 750 (CH), ν 533 (Cu-N).

Síntesis del compuesto [C₁₁H₁₄N₄O₁]·ZnCl₄ 9

Una solución .2M de la amida **2** (87.3mg, 0.4 mmol) fue agregada una solución .2M de ZnCl₂ y se agitaron por 5 minutos, el pH de la mezcla fue de 0.95. El compuesto cristalizó por evaporación lenta como cristales incoloros (0.0137g, 8.05%). IR ν_{\max} (KBr) ν 3476 (N-H), ν_{as} 2948 (CH₂), ν_{s} 2794, 2699, 2951, 2474 (CH₂), ν 1687 (C=O), ν 765, 750 (CH).

Síntesis del compuesto [C₁₃H₁₈N₄O₁]·ZnCl₄ 10

Una solución de la amida **3** (100 mg, 0.4076 mmol) fue agregada una solución de ZnCl₂ (55.6 mg, 0.4076mmol), el pH de la mezcla fue ajustado con NaOH 1M a 3.48 y la mezcla se agito por 5 minutos. El compuesto cristalizó por evaporación lenta como cristales incoloros. Pf. 314.9-315.9°C. IR ν_{\max} (KBr) ν 3464 (N-H), ν_{as} 2959, 2918 (CH₂), ν_{s} 2849, 2772, 2655, 2614, 2554 (CH₂), ν 1670 (C=O), ν 765, 751 (CH).

Síntesis del compuesto $[\text{Zn}(\text{Cl})_3(\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_1)] \cdot \text{H}_2\text{O}$ 11

Una solución de la amida **2** (100 mg, 0.4581 mmol) fue agregada una solución de ZnCl_2 (64.5 mg, 0.4581 mmol) el pH de la mezcla fue ajustado con NaOH 1M a 3.48 y la mezcla resultante se agito por una hora, El compuesto cristalizó por evaporación lenta como cristales incoloros (0.0087g, 4.92%). Pf. 239.5-241.1 °C. IR ν_{max} (KBr) ν 3539 (N-H), ν_{as} 2948 (CH_2), ν_{s} 2794, 2698, 2651 (CH_2), ν 1680 (C=O), ν 1620 (Amida II), ν 765, 750 (CH), ν 541 (Zn-N).

3. 6 REFERENCIAS

- 1 (a) Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115. (b) Sardina, F. J.; Rapport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825. (c) Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2243. (d) Fletcher, M. D.; Cambell, M. M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 763. (e) Andrews, M. J. I.; Tabor, A. B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11711.
- 2 Boeckx, B.; Ramaekers, R.; Maes, G. *Biophysical Chem.* **2011**, *159*, 247-256.
- 3 Laguna-Piña, Bioquímica, cuarta edición, 1990, cap. 1, pág. 16
- 4 Krämer, R. *Coordination Chem. Rev.* **1999**, *182*, 243-261.
- 5 (a) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55–68. (b) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1551-1558.
- 6 Alabugin, I. V.; Manoharan, M.; Peabody, S.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5973-5987.
- 7 Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852
- 8 Perreux, L.; Loupy, A.; Volatron, F. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2155-2162.
- 9 Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.
- 10 Nelson, D. L.; Cox, M. M.; Lehninger Principios de Bioquímica, **2011**.
- 11 Bouron, E.; Goussard, G.; Marchand, C.; Bonin, M.; Pannecoucke, X.; Quirion, J.C., Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* 1990, *40*, 7227-7230.
- 12 Ragnarsson, U.; Grehn, L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 494–501.
- 13 (a) Venkaraman, K.; Wagle, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *32*, 3037-3040. (b) Sanchez-Sancho, F.; Mann, E.; Herrado, B. *Synlett* **2000**, 4, 509–513.

-
- 14 Adamezyk, M.; Grote, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1539-1541.
- 15 (a) Williams, A.; Ibrahim, I. T. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 589. (b) Mikolajczyk, M.; Kielbasinski, P. *Tetrahedron Lett.* 1999, *40*, 7175-7178.
- 16 (a) Spetzler, J. C.; Mendal, M.; Felding, J.; Vedso, P.; Begtrup, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1727. (b) Bodanszky, M.; Bednarek, M. A.; Bodanszky, A. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1982**, *20*, 387. (c) Volk, A.; König, W. Ger. Offen. DE 3421303, 1985; *Chem. Abstr.* **105**:153555. (d) Somlai, C.; Szókán, G.; Balásperi, L. *Synthesis* **1992**, 285. (e) Somlai, C.; Szókán, G.; Penke, B. *Synthesis* **1995**, 683.
- 17 Sabatino, G.; Mulinacci, B.; Alcaro, M. C.; Chelli, M.; Rovero, P.; Papini, A. M. *Lett. In Peptide Science* **2002**, *9*, 119-123
- 18 Altava, B.; Burguete, M.; Collado, M.; García-Verdugo, E.; Santiago, L.; Salvador R.; Vicente, M.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1673.
- 19 Fuhrhop, J.; Penzlin, G. *Org. Synthesis Ed*, VCH, **1986**.
- 20 (a) Reese, C. B. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3143. (b) Amarnath, V.; Broom, A. D. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 183. (c) Beaucage, S. L.; Lyer, R. P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 222.
- 21 Henklein, P.; Heyne, H. U.; Halatsch, W. R.; Niedrich, H. *Synthesis* **1987**, 166.
- 22 Burguete, M. I.; Collado, M.; Escarihuela, J.; Galindo, F.; García-Verdugo, Luis, V. S.; Vincent, M. J. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 6891-6894.
- 23 Maekawa, K.; Ohtoni d. *Agric. Biol. Chem.* **1977**, *41*, 811-818.
- 24 deSolms, S. J.; Giuliani, E. A.; Guare, J. P.; Vacca, J. P.; Sanders, W. M.; Graham, S. L.; Wiggins, J. M.; Darke, P. L.; Sigal, I. S.; Zugay, J. A.; Emini, E.

-
- A.; Scheleif, W. A.; Quintero, J. C.; Anderson, P. S.; Huff, J. R. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2852-2857.
- 25 Thaisrivongs, S.; Turner, J. S. R.; Strohbach, J. W.; TenBrink; R. E.; Tarpley, W. G.; McQuade; T. J.; Heinrichsons, R. L.; Tomasselli, A. G.; Hui, J. O.; Howel, W. J. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 943-952
- 26 Li, X.; Zhou, H., Feng, L.; Duan, K.; Wang, J. *Applied Organometallic Chem.* **2012**, *26*, 168-174.
- 27 Rhyoo, H. Y.; Yoon, Y. A.; Park, H. J.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5045.
- 28 (a) M. I. Burguete, M. Collado, J. Escorihuela, F. Galindo, E. G. Verdugo, S. V. Luis, M. J. Vicent, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6891. (b) V. B. Valodkar, G. L. Tembe, M. Ravindranathan, R. N. Ram, H. S. Rama, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *47*, 202.
- 29 Schulz, G. E., Schirmer, R. H., Principles of Protein Structure, Springer Verlag, New York, **1979**.
- 30 Gerothanassis, A.; Troganis, C., Vakka, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9493.
- 31 Kolandaivel, P.; Nórmla, V. J. *Mol. Struct.* **2004**, *15*, 114.
- 32 Avalos, M.; Babiano, R.; Barneto, J. L.; Bravo, J. L.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7275-7282.
- 33 Pawar, D. M.; Khalil, A. A.; Hooks, D. R., Collins, K.; Elliott, T.; Stafford, J.; Smith, L.; Noe, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, *120*, 2108-2112.
- 34 BeMet, A. J.; Somayaji, V.; Brown, R. S.; Santarsierot, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7563-7571
-

- 35 Krämer, R. *Coordination Chem. Reviews* **1999**, *182*, 243-261.
- 36 Lipscomb, W, N.; Sträter, N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375-2433
- 37 Bennet, A. J.; Somayaji, V.; Brown, R. S.; Santarsiero, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7563-7571.
- 38 De Dios, A. C.; Oldfield, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5307-5314.
- 39 Garcia-Orozco, I.; Tapia-Benavides, A. R.; Alvarez-Toledo, C.; Toscano, R. A.; Ramirez-Rosales, D.; Zamorano-Ulloa, R.; Reyes-Ortega, Y. *J. Molecular Structure* **2002**, *604*, 57-64.
- 40 Antonio R. Tapia-Benavides, Margarita Tlahuextl, Hugo Tlahuextl y Carlos Galán-Vidal., *ARKIVOC*, **2008**, *5*, 172-186.

A N E X O S

