

00523
33 A



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**EL ANTIPARASITARIO ALBENDAZOL Y SU INTERACCION
CON IONES METALICOS. SINTESIS Y CARACTERIZACION.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C A
P R E S E N T A
YURIDIA MENDEZ VIDAL



**EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA**

MEXICO, D. F.

2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente	Prof. Noráh Yolanda Barba Behrens
Vocal	Prof. Laura Maria Gasque Silva
Secretario	Prof. Silvia Elena Castillo Blum
1er sup.	Prof. Martha Elena Sosa Torres
2do sup.	Prof. Jesus Gracia Mora

Sitio donde se desarrolló el tema

**Laboratorio 211, Departamento de Química Inorgánica
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Química, U.N.A.M.**

Asesora



Dra. Noráh Y. Barba Behrens.

Sustentante



Yuridia Méndez Vidal.

C

A TI AURO

Agradecimientos

A la Dra. Noráh Barba Behrens por su apoyo y asesoría en esta tesis.

A la Q. Maricela Gutiérrez Franco, por la obtención de los espectros de Infrarrojo.

A la Q.F.B. Nayeli López , Q.F.B. Yeni Islas Fonseca y Q. Margarita Guzmán, por la determinación de Análisis Elemental Orgánico.

Al Dr. Guillermo Mendoza, por la obtención de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

Al Q.F.B. Raúl Garza Velasco, Q.F.B. Pilar Granada Macías , Q.F.B. Diana Y. Zepeda, M. en C. Rosa María Hernández García y Biol. Patricia Fierro, por su valiosa colaboración en las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

A los miembros del jurado por sus aportaciones en la revisión de esta tesis.

Al proyecto DGAPA IN213800 por el apoyo económico brindado para la realización de este trabajo.

Al colegio de Profesores de la Facultad de Química y a la delegación 024 de AAPAUNAM, por el apoyo económico brindado para la realización del trabajo de investigación y la impresión de esta Tesis, además por haberme distinguido al otorgarme la cátedra "FRANCISCO GIRAL GONZÁLEZ "

A la UNAM y a la FACULTAD DE QUÍMICA por brindarme una gran educación.

Gracias a:

Aurora y José por su amor, por creer siempre en mi y por enseñarme a luchar.

Donal, Teta, Juan y Elba por quererme y motivarme a seguir siempre adelante.

Gis, Yani, Ega, Nathy, Aurorita, July, Marito, Coquito, Ari, Lau, Yabi, Rulo, Aldo "monty" y Lulú, por sus travesuras pero principalmente por llenar mi vida de alegría.

Tete por consentirme.

Many, Angela y Victor por ser parte de esta maravillosa familia.

Victor Hugo por tu amor, apoyo y paciencia.

Al "paquete" (Diana, Tama, George, Vicky, Nayito, Fer, Pedrito y Vicko) por su compañía, cariño, por todas nuestras locuras compartidas y por ser los mejores amigos que la facultad me brindó)

Donaji por tu alegría.

Dra. Rasalinda Contreras por darme la oportunidad de conocer la química.

A mis cuates del grupo 14 (**Pato, Roger y Yes**) por su amistad.

A mis compañeros del 211 (**Dra. Silvia, Betito, Rosy, Martha, Nadeshda, Ivonne, Israel, Yoe, Omar y Violeta**) por hacer más divertido el trabajo.

América, Horacio, Elba y Josefina por compartir sus conocimientos y amistad.

Paty Fierro por tus consejos y por ser mi amiga.

A los profesores **Gustavo Ávila, Gustavo Garduño, Raúl Garza y Homero** por su consejos, apoyo y enseñanzas.

Bob por escucharme en muchos momentos difíciles.

Indice

Abreviaturas	1
Resumen	2
Introducción	3
1 Antecedentes	7
Objetivos	16
2 Características Generales y Espectroscópicas del Albendazol	
2.1 Características generales del albendazol	17
2.2 Caracterización espectroscópica	19
2.2.1 Espectroscopía de infrarrojo medio	19
2.2.2 Espectroscopía de R.M.N. de ^1H y ^{13}C	20
2.2.3 Espectroscopía de absorción electrónica en estado sólido.	24
3 Desarrollo Experimental	
3.1 Reactivos	25
3.2 Instrumentación	26
3.3 Metodología	28
3.3.1 Síntesis de los compuestos de Coordinación	28
3.3.2 Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana	30
4 Resultados y Discusión	
Compuestos de coordinación	
4.1. Caracterización de los compuestos de abz con Co (II)	
4.1.1 Caracterización de los compuestos con geometría tetraédrica $[\text{Co}(\text{abz})\text{Br}_2\text{H}_2\text{O}]$ y $[\text{Co}(\text{abz})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.	34
4.1.2 Caracterización del compuesto $[\text{Co}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$	43
4.2. Caracterización de los compuestos de abz con Cu(II)	
4.2.1 Caracterización de los compuestos $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$ y $[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ con geometría tetraédrica.	47
4.2.2 Caracterización de los compuestos $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{O}_2\text{CMe})_2\text{H}_2\text{O}]\cdot \text{H}_2\text{O}$.	54
4.3. Caracterización de los compuestos con Zn(II) y Cd(II)	59
Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana	68

5 Conclusiones

74

6 Referencias

75

Abreviaturas

abz	metil-5-(propiltiol)-2-bencimidazol-carbamato albendazol
IR	Infrarrojo
O₂CMe⁻	Acetato
DMSO-d6	Dimetil sulfóxido deuterado
EtOH	Etanol
ppm	partes por millón
mL	mililitros
°C	grados centígrados
mM	milimolar
Kg/cm²	kilogramo por centímetro cuadrado
v_s	v simétrica
v_a	v asimétrica
M.B.	Magnetones de Bohr
μ_{eff}	Momento magnético efectivo (en M.B.)
cm⁻¹	centímetros a la menos uno
RMN	Resonancia magnética nuclear
mg/dosis	miligramos por dosis
g/mol	gramos por mol
microorganismo/ml	microorganismos por mililitro

Resumen

En este trabajo se presentan los compuestos de coordinación sintetizados a partir del ligante **metil-5-(propiltiol)-2-becimidazol carbamato (albendazol)** y las sales metálicas de $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CuBr_2 , ZnCl_2 , ZnBr_2 , $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, y CdBr_2 .

La caracterización de los compuestos de coordinación se realizó por medio de espectroscopía de infrarrojo, espectroscopía de absorción electrónica en sólido, por la técnica de reflectancia difusa, análisis elemental, termogravimetría, susceptibilidad magnética y en algunos casos por resonancia magnética nuclear.

Los compuestos de coordinación sintetizados se sometieron a pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, empleando diferentes cepas (*Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter aerogenes* y *Bacillus cereus*).

Introducción

La bioinorgánica es la parte de la química inorgánica que se dedica al estudio del papel que desempeñan en los seres vivos los elementos distintos del carbono y de los no metales que lo acompañan habitualmente en su química.^[1]

Algunas de las áreas de investigación son:

a) El estudio de los *elementos esenciales*, denominados así por que son necesarios para el correcto funcionamiento de los tejidos celulares de todos los seres vivos, subdividiéndose en *elementos abundantes y traza*. Los primeros se encuentran en el organismo en grandes cantidades (gramos), dentro de los más abundantes están C, O, P, S, Cl, así como Na, K, Mg y Ca y los *traza* se encuentran en cantidades pequeñas que van desde miligramos a microgramos (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, W, B, Se, Si, F y I).

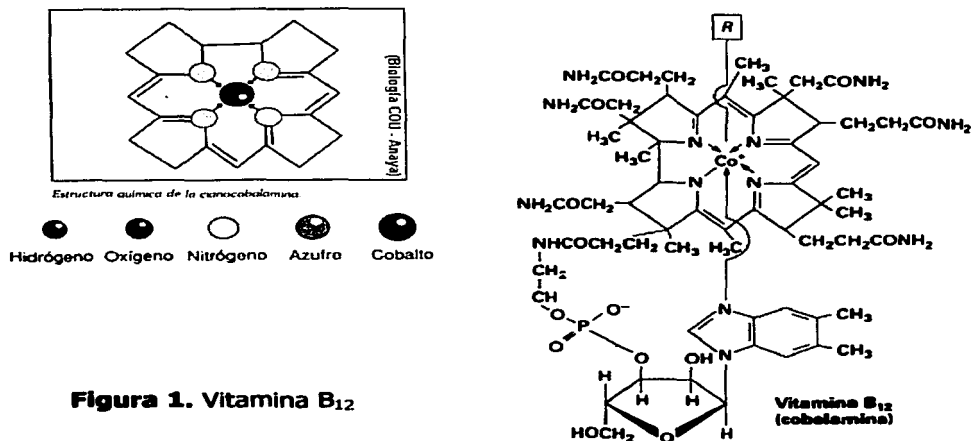
Los iones esenciales traza pueden llevar a cabo una gran variedad de funciones: en general, se sabe que están involucrados en la estabilización de estructuras proteicas, a menudo son catalizadores muy efectivos en una gran variedad de procesos enzimáticos, participan activamente en procesos de oxido-reducción, son esenciales para el sistema inmunológico, están presentes en la síntesis de sustancias importantes como el colesterol, proteínas y ácidos nucleicos, además de ser capaces de iniciar, moderar o inhibir reacciones. Ejemplo de ello es el zinc que

posee una serie de propiedades químicas que lo hacen único y muy útil en varios sistemas biológicos, por lo tanto, partícipe de un gran número de procesos metabólicos. [2] El zinc tiene un papel muy activo en el sitio catalítico de un número importante de sistemas enzimáticos; a diferencia del hierro y del cobre, no cambia su estado de oxidación, por lo que no es útil en reacciones de óxido-reducción; sin embargo, por la misma razón, el organismo no corre riesgo de daño por oxidación, lo que permite que el zinc sea transportado y utilizado mas fácilmente, además de su papel como ion catalítico, también destaca por ser un ion estructural que participa en algunas membranas biológicas o en los ácidos nucleicos [3,4]. Puede formar enlaces cruzados como en las bases de los llamados "dedos de zinc", que son características de algunas proteínas de transcripción. Desde los años ochenta se sabe de la existencia de proteínas con Zn que reconocen secuencias específicas de bases del ADN y participan en la regulación de la transcripción específicamente en ARNm, es uno de los factores de transcripción llamado dedos de zinc, en donde el zinc está coordinado a dos residuos de cisteína y dos de histidina, originando una geometría tetraédrica distorsionada del tipo $[ZnS_2N_2]$. Estos "dedos" se unen entre sí a través de cortas hélices, organizándose de modo que la hélice alfa pueda contactar con el surco mayor del ADN.

Adicionalmente, el zinc es necesario para la integridad de las histonas, proteínas íntimamente involucradas con el ADN, es un componente de las polimerasas del ADN y del ARN y de enzimas citosólicas involucradas en la síntesis de proteínas, razón por la cual se ha mencionado que el zinc puede desempeñar un papel central

en el crecimiento celular. [3] Por otra parte, también se ha sugerido que el zinc puede ser un regulador intracelular con una importancia biológica similar a la del calcio; sin embargo, es poco lo que se sabe acerca de esa función. [4,5]

b) El estudio de compuestos metálicos con interés farmacológico. Ejemplo de ello es la Vitamina B₁₂, que se utiliza en el tratamiento de la anemia perniciosa; se aisló por primera vez en 1948 del hígado, como un compuesto cristalino de color rojo que contiene cobalto. En la actualidad se puede obtener como un producto de la fermentación por *Streptomyces griseus*. En la figura 1 se muestra la estructura de la vitamina B₁₂ (cobalamina), que es la obtenida de manera natural .



Así mismo existen extensos estudios de compuestos con platino debido a que poseen actividad anticancerígena. El compuesto cis-diamindicloro-platino (II) (figura

TENDRÉ CON
FALLA DE ORIGEN

2) se conoce desde 1960 y fue en 1972 cuando se iniciaron los primeros ensayos clínicos en humanos. Sin embargo, para que se pudiera emplear en el tratamiento del cáncer se requirió de varios años (hasta 1979), ya que se comprobó que la acción antitumoral llevaba asociados importantes efectos colaterales tóxicos^[6] (sobre todo cuando se aplicó a dosis altas), tales como nefrotoxicidad, ototoxicidad, toxicidad hematológica o neuropatologías, siendo la nefrotoxicidad el efecto más significativo.

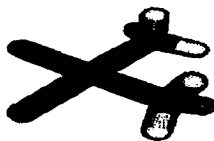


Figura 2. Cis-diamindicloro-platino (II)

Se han diseñado nuevos medicamentos con platino, llamados de segunda generación, tal es el caso del carboplatín ($\text{Pt}(\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4)(\text{NH}_3)_2$), el cual tiene efectos tóxicos menores que el cisplatín y se pueden administrar dosis altas (arriba de 2000 mg/dosis). La toxicidad a estos medicamentos ha propiciado el desarrollo de la tercera generación de compuestos de platino, el resultado ha sido compuestos que involucran diferentes aminas y también las que incluye Pt (IV), derivados que pueden ser administrados oralmente como cis, trans, cis- $(\text{Pt}(\text{Cl}_2(\text{RCO}_2)_2(\text{amina})_2)$ (R=alquil), todos ellos tienen actividad inhibidora a nivel de DNA.^[7]

ISSIS CON
FALLA DE ORIGEN

1

Antecedentes

Una gran variedad de derivados del bencimidazol han mostrado tener actividad biológica, por lo que algunos de ellos se emplean como fármacos, antiparasitarios biocidas, herbicidas y bactericidas.^[8] Actualmente, el estudio de la interacción de estos derivados con los iones metálicos que se encuentran presentes en los organismos vivos, es de gran relevancia para el esclarecimiento de los mecanismos de acción, inhibición, e interacción con los sitios activos que involucran diferentes metales.

Se ha informado que los bencimidazoles se emplean como inhibidores de las bacterias, por ejemplo los **amidino bencimidazoles**^[9] (figura 1.1), que presentan actividad bactericida frente a microorganismos patógenos Gram positivos.

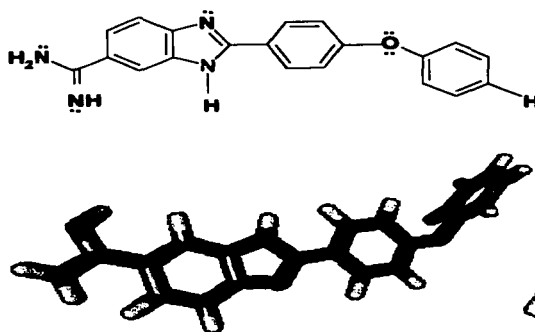


Figura 1.1. Amidino bencimidazol

TESIS CON
PALLA DE ORIGEN

Los compuestos de coordinación con **2-piridil-1H-bencimidazoles**^[10] coordinados con Co(II) y Ag(I) también se emplean como inhibidores de bacterias, se utilizan contra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* y *Candida albicans*.

La vancomicina se ha usado por muchos años como antibiótico de primera elección para infecciones severas causadas por bacterias Gram positivas, como es el caso de *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus aureus*, las cuales han creado resistencia a este fármaco,^[11] por lo que se están volviendo obsoletos, lo que ha originado el estudio de compuestos de coordinación con 2-piridil-1-H-bencimidazoles y los amidino bencimidazoles, los que presentan una mayor eficacia con respecto a la vancomicina.

Una serie de bencimidazoles se emplea como antiparasitarios, por ejemplo algunos compuestos de coordinación de 2-salicililimina-bencimidazol con vanadio y molibdeno (figura 1.2), los que estabilizan geometrías octaédricas, presentan actividad como antiamebianos.^[12]

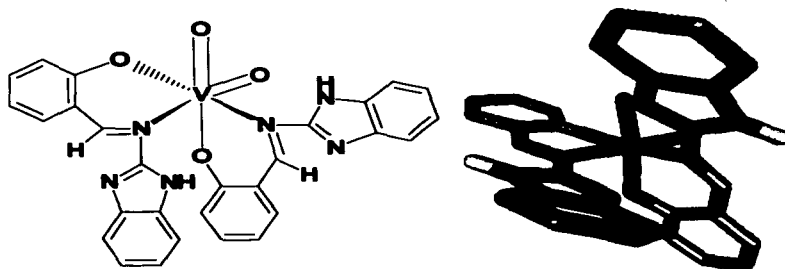


Figura 1.2. Compuesto de coordinación con 2-salicililimina-bencimidazol de vanadio.

TEXAS CON
FALLA DE ORIGEN

La amibiasis es una infección producida por el protozooario *Entamoeba histolitica*, parásito que se aloja en el tracto intestinal y puede invadir varios órganos. La amibiasis hepática es responsable de, aproximadamente, 100,000 muertes anuales, siendo la segunda causa de mortalidad por parásitos protozoarios, después de la malaria.

Los compuestos de coordinación se probaron in vitro contra *Entamoeba histolitica*, y se obtuvieron mejores resultados con respecto al mebendazol, que es el fármaco utilizado contra este parásito.

También se ha informado que los bencimidazoles al coordinarse a iones metálicos potencian, en algunos casos, su actividad biológica^[13], los compuestos de coordinación del 2-metil bencimidazol carbamato (carbendazim), tienen una actividad biológica mayor que la de la molécula sin coordinar.^[14]

En este contexto, nuestro grupo de trabajo ha investigado una serie de derivados bencimidazólicos con diferentes sustituyentes en la posición 2 (figura 1.3) del anillo imidazólico y su reactividad frente a iones metálicos de transición.^[14,15,16]

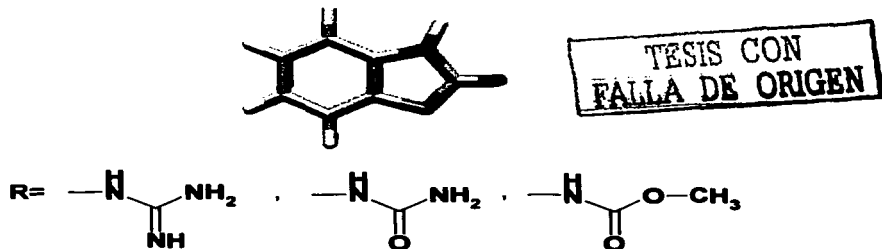


Figura 1.3. Bencimidazoles sustituidos en posición 2.

Entre ellos está el **2-aminobencimidazol (2-ab)**^[16] conocido comercialmente conocido como astemizol,^[17] que se emplea como antitusivo y como ingrediente activo en fungicidas.^[18]

De los resultados obtenidos se pudo concluir que, en todos los compuestos de coordinación, el ligante 2-ab se coordina a través del nitrógeno imidazólico y que se estabilizan diferentes geometrías, dependiendo del ion metálico al que se coordinó el 2-ab y de la sal metálica de partida.

Con cobalto(II), cadmio(II) y mercurio(II) se obtuvieron compuestos cuya geometría es tetraédrica, con cobre(II) se obtuvo un compuesto con geometría octaédrica y finalmente, con níquel(II) se estabilizaron tanto la geometría octaédrica como cuadrada. De acuerdo a la difracción de rayos-X (figura 1.4), se encontró que en los compuestos de coordinación los dobles enlaces del anillo imidazólico están deslocalizados, por lo que disminuye la densidad electrónica sobre el N-3 y el enlace con el metal no es muy fuerte.

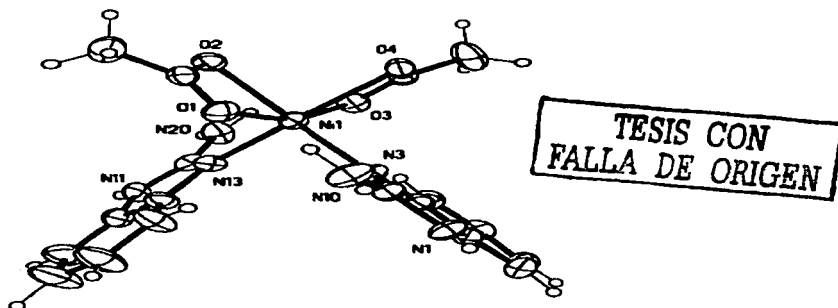
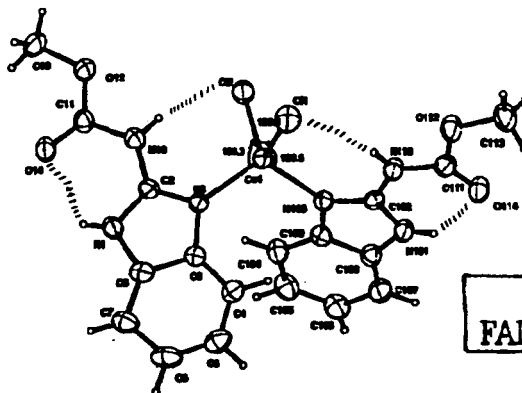


Figura 1.4. Estructura de rayos-X del compuesto de coordinación con 2-aminobencimidazol .

El **2-metil bencimidazol carbamato (mbc)**, ^[14] conocido comercialmente como carbendazim, tiene actividad biológica como fungicida ya que produce modificaciones estructurales por mutación en el crecimiento de *Aspergillus nidulans*, alterando el código genético de este hongo. Para el mbc se han informado compuestos de coordinación con cobre (II), níquel(II) y cobalto(II), de los cuales se tiene que el compuesto de cobre [Cu(m-bc)(CH₃COO)₂H₂O] presentó una geometría pentacoordinada, en donde se coordina un mbc por medio del carboxilo del grupo carbamato y por el nitrógeno imidazólico, también se coordinan dos acetatos en forma monodentada. En los compuestos de níquel [Ni(mbc)(CH₃COO)₂]2H₂O, [Ni(mbc)(H₂O)₂] y [Ni(mbc)₂(NO₃)₂]2H₂O, se observa una geometría octaédrica para el ion metálico. En el caso del compuesto [Co(mbc)₂Cl₂]2H₂O dos moléculas de mbc



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 1.5. Estructura cristalina del compuesto [Co(mbc)₂Cl₂]2H₂O.

se coordinan solamente por medio del nitrógeno imidazólico disponible, ya que el mbc presenta un puente de hidrógeno entre N-1 y su protón correspondiente y el O-14, lo que favorece que el átomo de cobalto adopte una geometría tetraédrica, complementando la esfera de coordinación con dos cloruros, lo que nuevamente confiere estabilidad al formar puentes de hidrógeno entre el cloruro y el protón del nitrógeno 10, la difracción de rayos-X (figura 1.5) corrobora la estructura tetraédrica y su coordinación.

Dentro de esta serie de derivados, el **albendazol (metil-5-(propiltiol)-2-becimidazol-carbamato)** (figura 1.6) resulta de gran interés dada su importancia como fármaco en el tratamiento de diferentes enfermedades parasitarias principalmente neurocisticercosis,^[19] además de que actualmente se buscan nuevos fármacos con actividad antibacteriana.

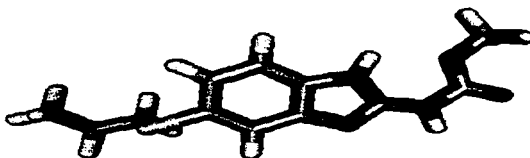
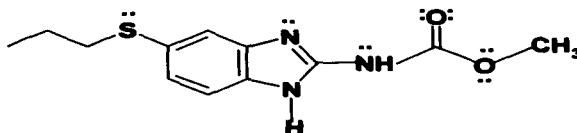


Figura 1.6. Albendazol

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En 1976 se informó que este compuesto actúa como un agente antiparasitario de amplio espectro. [20] Se ha usado para eliminar nemátodos y céstodos tales como ascariasis^[21], tricuriasis, estrogiloidiasis, triquinosis y echinococcosis^[22], toxocaríasis^[23], elefantiasis y neurocisticercosis que infectan al ser humano y animales domésticos^[24]. También se ha usado contra infecciones sistémicas causadas por protozoarios^[25] y hongos. [26]

Este fármaco juega un papel importante debido a que es el más usado para el tratamiento contra la *Taenia solium*, causante de la neurocisticercosis, enfermedad de gran incidencia en los países en vías de desarrollo (Centroamérica, América del Sur, África, India y China), cifras estadísticas muestran que aproximadamente 2.5% de la población Mexicana es portadora del parásito conocido como el cisticerco (*Cysticercus cellulosae*), el cual es una forma intermedia en la vida de la solitaria (*Taenia solium*). [27]

La cisticercosis del sistema nervioso central es la más importante de las enfermedades neurológicas humanas de origen parasitario. Genera una morbilidad considerable y en la áreas en donde *T. solium* es endémica, se sabe que es una de las principales causas de epilepsia, que tiene graves consecuencias sociales, físicas y psicológicas. [28]

Sin embargo, uno de los problemas que presenta el albendazol, cuando se ha utilizado en el campo clínico es la variabilidad a su respuesta terapéutica. A pesar de ello, hoy se le considera como uno de los fármacos de elección para el tratamiento de este padecimiento.

Uno de los inconvenientes que presenta el albendazol es su poca solubilidad en agua, lo que no permite optimizar su dosificación y su actividad terapéutica para obtener mejores resultados en las parasitosis sistémicas.^[29]

Actualmente, existen algunos preparados medicinales (por ejemplo Zentel), que dosifican el albendazol en 200 mg por tableta, aunque se reconoce que sólo el 5% de esta cantidad es la que llega a absorberse. En consecuencia, se tiene que administrar altas dosis con el propósito de alcanzar concentraciones plasmáticas suficientes para la eliminación de parásitos sistémicos.

El desarrollo de poblaciones de parásitos helmínticos con resistencia a uno ó más anthelmínticos (bencimidazoles, imidazoles y milbenmícinas) es un problema que está incrementándose en muchos países.^[30]

Dado que el **albendazol** ha presentado problemas en su dosificación por su poca solubilidad y que en ocasiones los bencimidazoles al ser coordinados con metales potencian su actividad, es importante desarrollar el estudio de los compuestos de coordinación con el abz; empleando iones de importancia biológica, tales como Co, Cu y Zn.

Por otra parte es imprescindible desarrollar nuevas investigaciones en la síntesis de nuevos fármacos para disminuir las infecciones bacterianas, como se ha observado los bencimidazoles pueden tener futuras aplicaciones ya sea coordinados o sin coordinar, por lo que el albendazol y sus compuestos se probaran frente a diferentes cepas (*Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*,

Enterobacter aerogenes, *Bacillus cereus*), para observar la sensibilidad los microorganismos frente al albendazol y los compuestos de coordinación.

Para complementar el estudio del comportamiento químico del albendazol, se sintetizarán compuestos de coordinación con Cd(II) y Zn(II) se realizarán estudios de RMN, para observar su comportamiento en solución y estado sólido.

Objetivos

Objetivo General

Estudiar la interacción de diferentes iones metálicos frente al antiparasitario albendazol, al formar compuestos de coordinación.

Objetivos Particulares

- ❖ Sintetizar compuestos de coordinación a partir de **metil-5-(propiltiol)-2-bencimidazol-carbamato (albendazol)** con iones metálicos, determinando el tipo de geometrías que estabiliza el ligante, los posibles sitios de coordinación, así como el tipo de compuestos que se forman.
- ❖ Estudiar la influencia de las condiciones de reacción en la obtención de compuestos de coordinación del **albendazol**, con iones metálicos Co(II), Cu(II), Zn(II) y Cd(II).
- ❖ Caracterizar cada uno de los compuestos obtenidos mediante espectroscopía de infrarrojo, espectroscopía de absorción electrónica en estado sólido, análisis elemental, susceptibilidad magnética y RMN.
- ❖ Con los compuestos de coordinación obtenidos, llevar a cabo pruebas de susceptibilidad antimicrobiana con *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter aerogenes*, *Bacillus cereus*.

Características Generales y Espectroscópicas del Albendazol

2

2.1 . Características generales

El metil-5-(propiltiol)-2-bencimidazol-carbamato (figura 2.1) comercialmente llama-do albendazol (abz), está formado por un grupo bencimidazólico sustituido en la posición dos por un grupo carbamato y en la posición cinco por un grupo propiltiol. Es un polvo blanco, cuyo punto de fusión es de 206° C, tiene un peso molecular de 265.30 g/mol y su fórmula mínima es $C_{12}H_{15}N_3O_2S$.

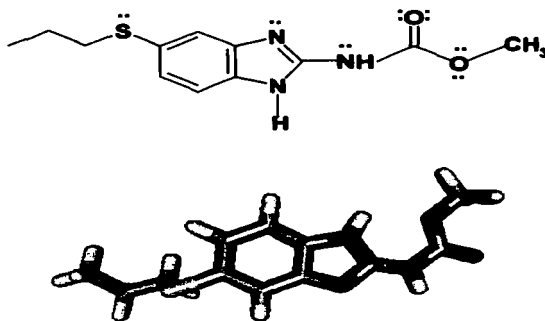


Figura 2.1. Albendazol (abz).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Es soluble en DMSO, ácidos y bases fuertes; ligeramente soluble en etanol, metanol, acetato de etilo, cloroformo y acetonitrilo frío e insoluble en agua, n-propanol y acetona.

Se sintetizó por primera vez en 1975 por Gyurik, R. J. y Theodorides, V.J. ^[31] (figura 2.2), en un primer paso, la 5-cloro-2-nitroacetanilidina (I) se trata con propilmercaptano en medio básico acuoso a reflujo durante 12 horas (a), para dar la 2-nitro-5-propiltioanilina (II), con un 40% de rendimiento; en un segundo paso, se reduce (II) con hidrógeno y paladio sobre carbono en etanol (b) para dar la 4-propiltio-1,2-feniléndiamina (III). El tercer paso es la formación del carbamato (IV) por tratamiento con cianamida y cloroformato de metilo (c).

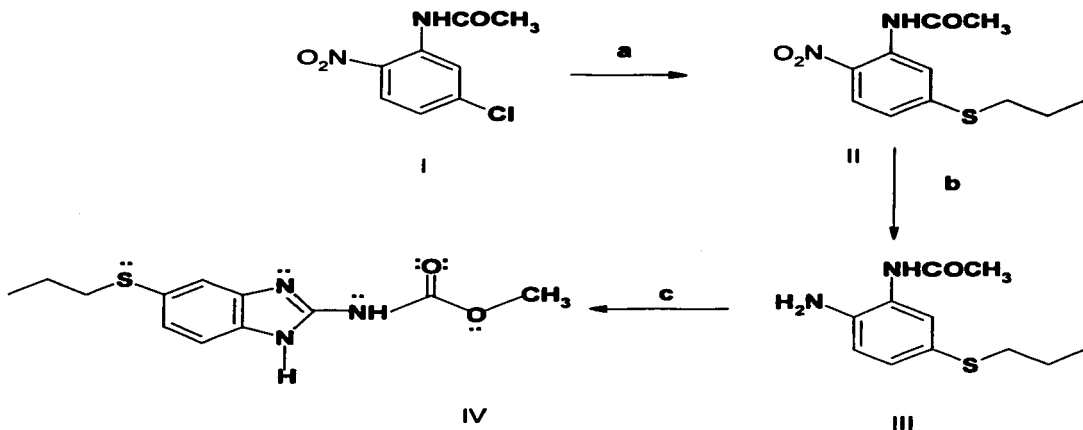


Figura 2.2. Ruta sintética del abz.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En este último paso se hace reaccionar primero la cianamida con el cloroformiato de metilo en acetona acuosa, seguido de la adición de una solución de hidróxido de sodio al 50% a pH 6.5, durante 45 minutos a 10° C, finalmente se adiciona un equivalente molar de la diamina (III) en etanol y se lleva a 85° C durante 1.5 horas.

2.2. Caracterización espectroscópica

2.2.1. Espectroscopia de Infrarrojo medio

A continuación se muestra el espectro de Infrarrojo medio del ligante **metil-5-(propiltiol)-2-bencimidazol-carbamato** (figura 2.3) y la asignación de las principales bandas (tabla 2.1).

La posición de estas bandas proporciona información acerca de los átomos que se coordinan al ion metálico en los compuestos de coordinación.

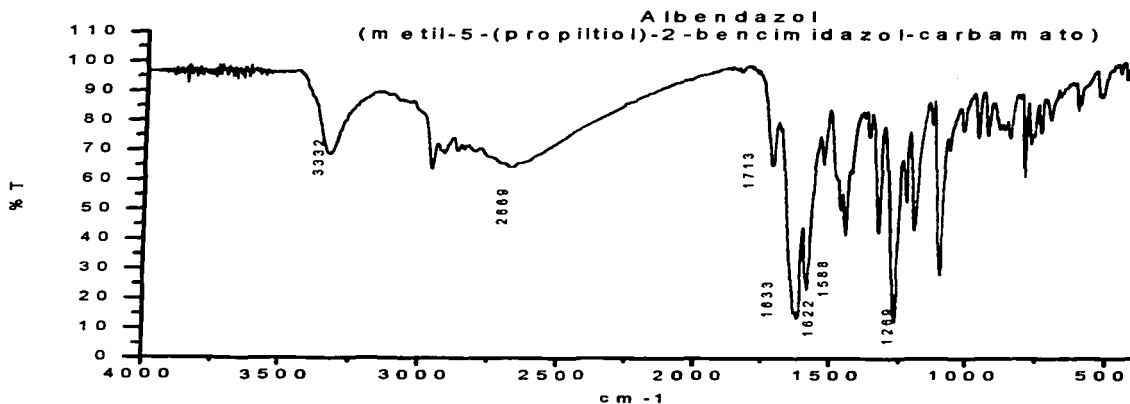


Figura 2.3. Espectro de Infrarrojo del abz.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2.1. Bandas características en el Infrarrojo del **metil-5-(propiltiol)-2-bencimidazol-carbamato.**

Vibración	NÚMERO DE ONDA (cm ⁻¹)
v(NH)elong	3332
v (S-CH ₂)	2669
v(C=O)	1713
v(COO)	1633
v(C=C)elong	1622
v(C=N)elong	1588
v(C-N)elong	1269

2.2.2. Espectroscopia de RMN de ¹H, ¹³C.

El estudio de RMN ¹H del albendazol permite asignar a los protones de la molécula a cada señal en el desplazamiento químico, para relacionarlos posteriormente con los correspondientes compuestos de coordinación. Los espectros de RMN del ligante se presentan a continuación, así como la asignación de los mismos (fig. 2.4 y 2.5)

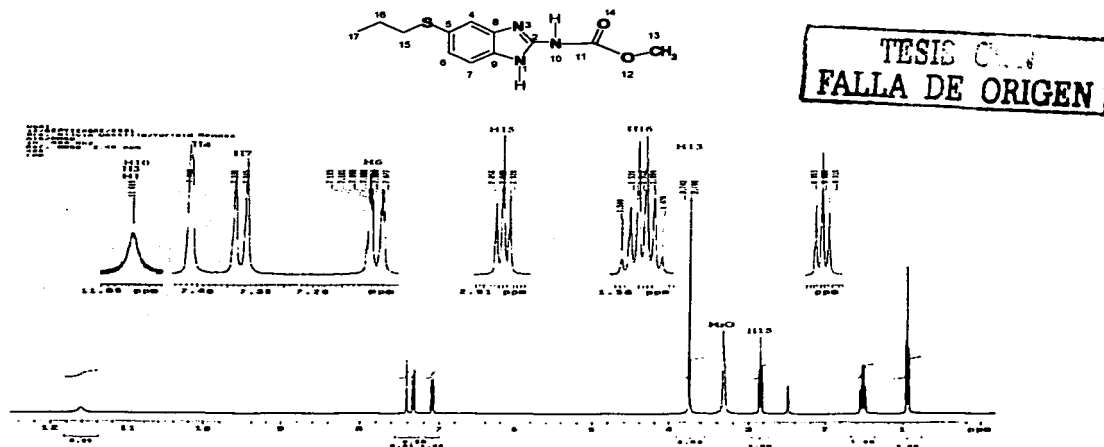
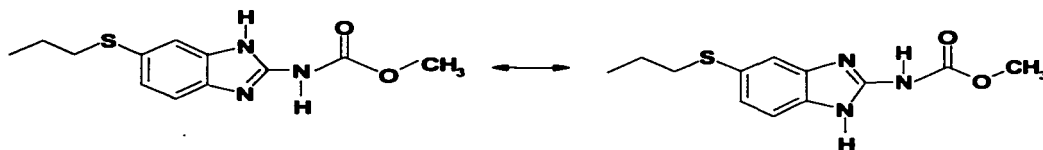


Figura 2.4. Espectro de RMN ¹H del albendazol.

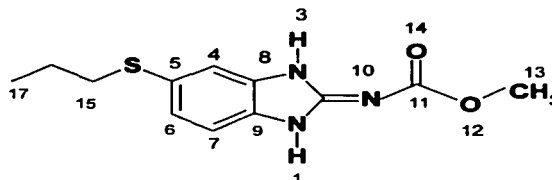
Tabla 2.2. Desplazamientos químicos en RMN ^1H del abz en DMSO- d_6 .

Asignación	Desplazamiento Químico (ppm)
H-17, t, 3H	0.93
H-16, m, 2H	1.58
H-15, t, 2H	2.91
H-13, s, 3H	3.40
H-6, dd, 1H	7.08
H-7, d, 1H	7.33
H-4, d, 1H	7.41
H-1 y H-3, s, 1H	11.65

Se ha observado que en sistemas similares^[32] se presentan tautómeros, por lo que en el albendazol se propone que los protones H-1 y H-3 son equivalentes.



además de que en disolución los protones pueden estar en la posición uno y tres por lo que H-10 se asigna en 11.65 ppm



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

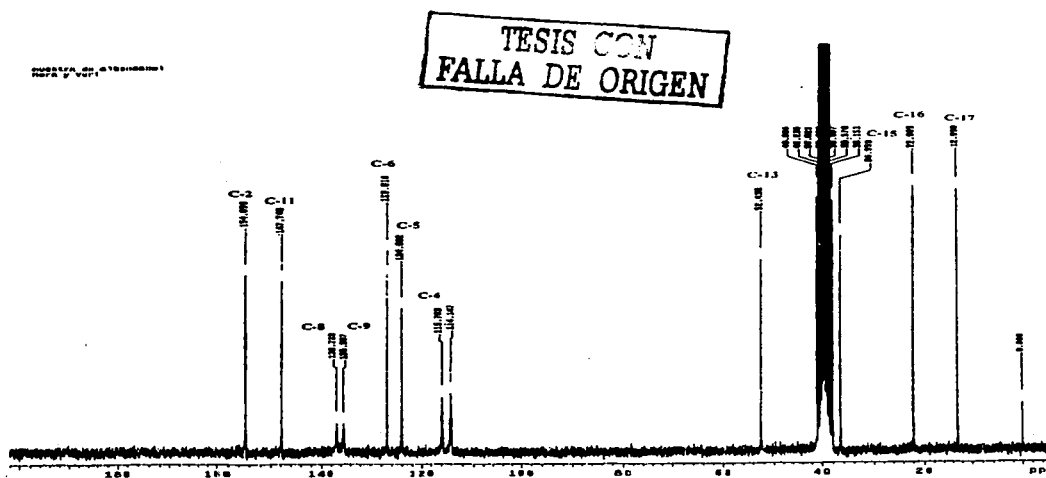


Figura 2.5. Espectro de RMN ^{13}C del **albendazol** en disolución.

Tabla 2.3. Desplazamientos químicos en RMN ^{13}C del **abz** en DMSO- d_6 .

Asignación	Desplazamiento Químico (ppm)
C-17	12.99
C-16	22.01
C-15	36.56
C-13	52.50
C-7	114.15
C-4	115.76
C-5	124.00
C-6	126.82
C-9	135.40
C-8	136.70
C-11	147.25
C-2	154.66

En el espectro se observan 12 señales que corresponden a los doce tipos de carbonos no equivalentes (tabla 2.3).

Para los compuestos de cadmio fue necesario realizar la espectroscopía de RMN en estado sólido, en la tabla 2.4 se presentan los datos obtenidos por esta espectroscopía y la figura 2.6 representa la resonancia magnética nuclear del albendazol en estado sólido.

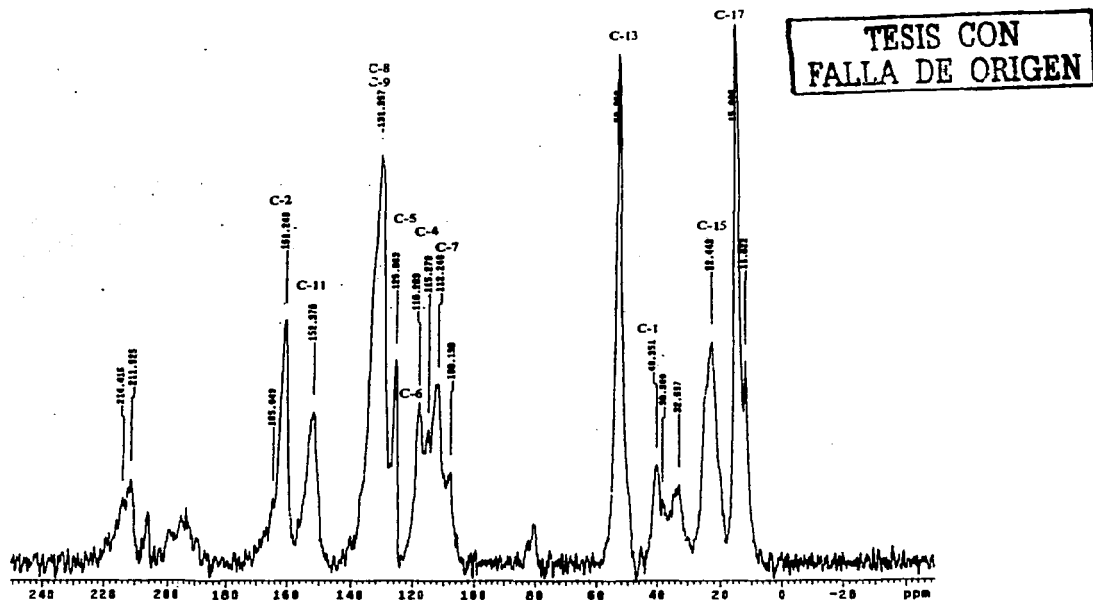


Figura 2.6. Espectro de RMN^{13}C del **albendazol** en estado sólido.

Tabla 2.4. Desplazamientos químicos en RMN ^{13}C **abz** en estado sólido.

Asignación	Desplazamiento Químico (ppm)
C-17	15.08
C-16	22.44
C-15	40.35
C-13	53.35
C-7	112.24
C-4	115.28
C-5	125.83
C-6	118.30
C-9	131.36
C-8	131.36
C-11	152.378
C-2	161.240

En la tabla 2.4 se observan los desplazamientos químicos correspondientes a los 12 carbonos.

2.2.3. Espectroscopía electrónica en estado sólido.

En el espectro de reflectancia difusa del **abz** se observa una banda de absorción en la región de aproximadamente 29500 cm^{-1} , la cual se asigna a la transferencia de carga $\pi^* \leftarrow \pi$ del carboxilo.

Desarrollo Experimental

3

3.1 .Reactivos

a) Compuestos de coordinación

- ❖ Como ligante se empleó el **metil-5-(propiltiol)-2-bencimidazol-carbamato, albendazol** (Sigma).
- ❖ Las sales metálicas empleadas fueron $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CuBr_2 , ZnCl_2 , ZnBr_2 , $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$, y CdBr_2 (J.T. Baker).
- ❖ Los disolventes: etanol, acetato de etilo y DMSO grado analítico (J.T. Baker). Los disolventes y sales metálicas se emplearon sin previa purificación.

b) Pruebas de susceptibilidad

- ❖ Estándar de McFarland
Solución de cloruro de bario 1.0%
Ácido sulfúrico 1.0%
- ❖ Medio de Cultivo Mueller-Hinton (Bioxon)
- ❖ Solución isotónica de NaCl 0.85% (para preparar el inóculo)

3.2. Instrumentación

En la caracterización de los compuestos de coordinación se emplearon las técnicas: espectroscopía infrarroja, espectroscopía electrónica de absorción en la región UV-VIS-IR, se determinó el momento magnético efectivo, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C en disolución y ^{13}C en estado sólido, análisis elemental orgánico y análisis termogravimétrico.

Los **espectros de absorción electrónica en estado sólido** se determinaron en el intervalo de 40000 a 4000 cm^{-1} en un espectrofotómetro Cary 5E UV-Vis-NIR de Varian, utilizando la técnica de reflectancia difusa.

Las **mediciones de susceptibilidad magnética efectiva** se realizaron en una balanza Johnson Matthey modelo 13094-3002, empleando el método de Evans para muestras sólidas en polvo.

Los **espectros de IR lejano** se obtuvieron en un espectrofotómetro Bruker Vector 22, tipo PS15, en el intervalo de 700-200 cm^{-1}

El equipo antes mencionado pertenece al Departamento de Química Inorgánica de la División de Estudios de Postgrado de la Facultad de Química de la UNAM.

Los **espectros de IR** se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 599-B, en el intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} , en todos los casos se emplearon pastillas de bromuro de potasio.

Los **análisis elementales** se realizaron en un equipo Fisons Instruments modelo EA1108, usando estándares de sulfanilamida.

Los resultados **termogravimétricos** se obtuvieron utilizando un analizador Mettler Toledo Star, bajo atmósfera de nitrógeno con un incremento de 5° C por minuto desde la temperatura ambiente hasta 350°C.

Estos equipos pertenecen a la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación de la Facultad de Química de la UNAM.

Los espectros de **RMN de ^1H , ^{13}C y Hecor** se obtuvieron en un equipo Varian Unity Plus de 300 MHz, a temperatura ambiente a una frecuencia de 300 y 75.5 MHz respectivamente, utilizando DMSO deuterado como disolvente, empleando como referencia tetrametilsilano. Este equipo pertenece a la Universidad Autónoma de Guanajuato.

Las **medidas turbidimétricas** del crecimiento microbiano se determinaron en un Nefelómetro Klett.

La **incubación** se llevó a cabo en una incubadora Thermoline.

La **esterilización de material y medios de cultivo** se llevó a cabo en el autoclave automático Consolidated Stills.

Estos equipos pertenecen al departamento de Biología de la Facultad de Química de la UNAM.

3.3. Metodología

Para cumplir con los objetivos propuestos se dividió el estudio en dos etapas experimentales: *síntesis química de los compuestos de coordinación y en pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de los mismos.*

3.3.1. Síntesis de los compuestos de coordinación

En la síntesis de los compuestos se variaron las condiciones de reacción para encontrar las ideales: disolvente, tiempo de reacción y relación estequiométrica ligante: metal (1:1, 1:2 y 2:1).

Método general de síntesis

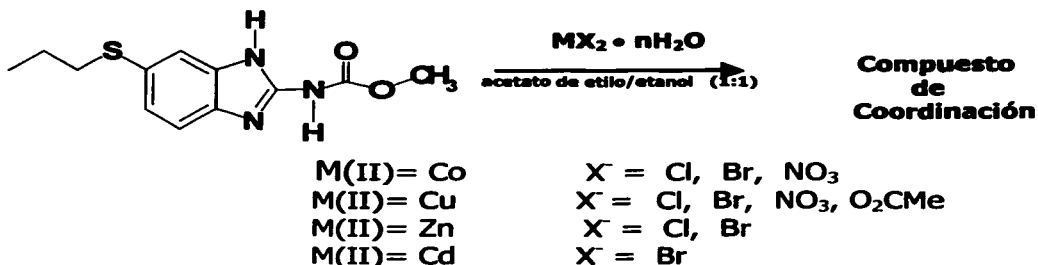


Figura 3.1. Síntesis de los compuestos de coordinación del **albendazol**.

Se pesaron 0.1327 g de abz (0.5 mM) y disolvieron en 10 mL de acetato de etilo en caliente y por separado se disolvieron en caliente 0.5 mM de la sal metálica correspondiente en 10 mL de etanol caliente. Una vez disueltos ambos, se adicionó

la disolución de sal metálica a la del ligante y se calentó a reflujo aproximadamente 4 horas.

Los resultados del análisis elemental de los compuestos obtenidos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 3.1 Análisis elemental del ligante y compuestos del **albendazol**

Compuesto (color) % Rendimiento	%N teo.(exp)	%C teo.(exp)	%H teo.(exp)
abz	15.84(16.00)	54.32(54.00)	5.70(5.90)
[Co(abz)Br₂(H₂O)] (verde esmeralda) 45%	8.37(8.68)	29.52(29.77)	3.41(3.12)
[Co(abz)₂Cl₂·2H₂O] (azul) 52%	12.07(11.99)	41.39(42.13)	4.92(4.48)
[Co(abz)₂(NO₃)₂·H₂O] (rosa) 42%	15.32(15.11)	39.40(39.14)	4.41(4.18)
[Cu(abz)Cl₂] (verde seco) 63%	10.51(10.09)	36.05(36.04)	3.78(3.76)
[Cu(abz)₂Br₂·3H₂O] (café) 77%	10.40(10.43)	35.67(35.39)	4.49(3.74)
[Cu(abz)₂(NO₃)₂·H₂O] (mostaza) 59%	15.22(15.41)	39.15(40.09)	4.38(3.96)
[Cu(abz)₂(O₂Cme)₂·H₂O] (café) 71%	11.73(12.11)	46.95(46.20)	5.63(4.64)
[Zn(abz)Cl₂(H₂O)]·3H₂O (crema) 67%	8.87(8.63)	30.43(30.96)	4.89(3.70)
[Zn(abz)Br₂(H₂O)]·2H₂O (crema) 74%	8.56(8.57)	29.68(29.38)	3.29(3.08)
[Cd(abz)Br₂(H₂O)] (blanco) %55	7.74(7.59)	25.94(26.44)	3.08(2.72)

teo.= teórico, exp = experimental

3.3.2. Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

Se realizaron por el método de Bauer-Kirby^[33] para pruebas de susceptibilidad de antibióticos (figura 3.2), a continuación se describe el método.

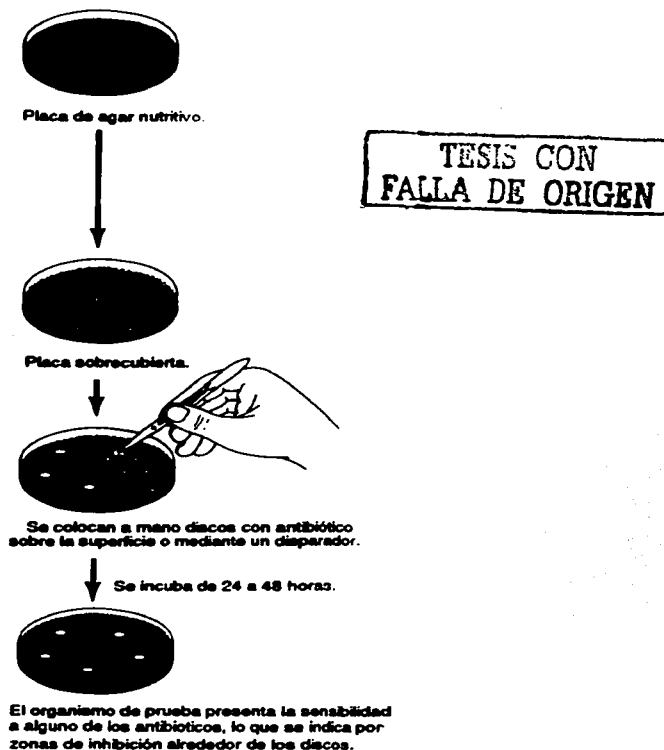


Figura 3.2. Método de difusión en agar para el ensayo de la actividad antibiótica.

Esterilización del material. Se esterilizaron pipetas, matraces, círculos de papel Whatman, frascos con tapón de baquelita, matraces nefelométricos, medios de cultivo y solución salina en el autoclave a presión de 1.1 Kg/cm² por 15 minutos.

Diluciones. Se prepararon diluciones de lo siguiente:

a) Compuestos obtenidos: se disolvieron algunos en EtOH y otros en DMSO, para preparar las soluciones a utilizar, en las concentraciones siguientes:

Tabla 3.2. Concentraciones utilizadas

	CONCENTRACIÓN
0	5000µg/mL
1	500µg/mL
2	50µg/mL
3	5µg/mL
4	0.5µg/mL
5	0.05µg/mL
6	0.005µg/mL

Se pesó la cantidad correspondiente y se aforó con DMSO a 10 mL para preparar la solución stock, de ésta se tomó una alícuota de 1 mL y se preparó la siguiente concentración, este paso se repite hasta obtener todas las concentraciones.

b) Sales metálicas: se prepararon diluciones de las sales metálicas en las concentraciones siguientes:

Tabla 3.3. Diluciones de sales metálicas.

*	sal metálica	Concentración
A	Co(NO ₃) ₂	5000µg/mL- 0.005µg/mL
B	CoCl ₂	5000µg/mL- 0.005µg/mL
C	CuCl ₂	5000µg/mL- 0.005µg/mL
D	Cu(NO ₃) ₂	5000µg/mL- 0.005µg/mL

E	CuBr ₂	5000µg/mL- 0.005µg/mL
F	ZnCl ₂	5000µg/mL- 0.005µg/mL
G	ZnBr ₂	5000µg/mL- 0.005µg/mL
H	CdBr ₂	5000µg/mL- 0.005µg/mL
J	Cd(CH ₃ COO ₂)	5000µg/mL- 0.005µg/mL

* Para facilitar el manejo de las diluciones se les destinó una letra.

Esterilización de diluciones. Se preparo un área estéril. Las soluciones utilizadas (compuestos de coordinación, abz, sales metálicas, EtOH y DMSO), se esterilizaron por filtración, utilizando un filtro Millex-GS de 0.22 µ de Millipore las cuales se guardaron en el refrigerador para ser utilizadas posteriormente.

Medios de cultivo. Se seleccionó como medio de cultivo estándar el Mueller-Hinton. El cual se preparó disolviendo 36.5 g/L de agar de Mueller-Hinton, se esteriliza en autoclave a 120° C por 20 minutos.

Estándar de McFarland. Se preparó añadiendo 0.5 mL de cloruro de bario a 99.5 mL de ácido sulfúrico, se midió la turbidez que equivale a 10⁸ microorganismos/mL.

Inóculo. Se hizo una suspensión de colonias aisladas de cada cepa con solución salina isotónica, en condiciones estériles se tomó 0.8 mL y se añadieron a un matraz nefelométrico con 50 mL de solución salina isotónica, se igualó la turbidez del inóculo con estándar de McFarland añadiendo solución salina isotónica estéril.

Sembrado. Se tomó 0.1 mL de inóculo ajustado y se agregó en la caja con agar de Mueller-Hinton. A fin de cubrir uniformemente toda la superficie de la caja se estrió con un asa por agotamiento. Esta operación se realizó para cada microorganismo y por duplicado.

Discos. Una vez seco el inóculo se colocaron los discos con 5µL de disolución (compuesto de coordinación, sales metálicas y controles) sobre la superficie del agar, utilizando una pinza estéril y en forma manual. Los discos se presionaron suavemente sobre la superficie con la punta de la pinza.

Incubación. Una vez preparadas las placas se incubó a 35° C por 24 horas.

Medición de diámetros. Después de la incubación aparecieron las zonas de inhibición alrededor de los discos. Se midieron por la parte posterior de la placa, con una regla para susceptibilidad de antibióticos.

4

Resultados y Discusión

COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

La discusión de los compuestos obtenidos se organizó de acuerdo al ion metálico central y a la geometría de cada compuesto de coordinación.

4.1. Caracterización de los compuestos de abz con Co(II)

Se obtuvieron tres compuestos a partir de las diferentes sales de cobalto(II) $[\text{Co}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Co}(\text{abz})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2]\text{H}_2\text{O}$, las fórmulas propuestas están de acuerdo con los análisis elementales presentados en la tabla 3.1.

A continuación se discuten los resultados espectroscópicos y análisis termogravimétricos correspondientes.

4.1.1. Caracterización de los compuestos con geometría tetraédrica $[\text{Co}(\text{abz})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$.

En el espectro de infrarrojo del compuesto $[\text{Co}(\text{abz})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (tabla 4.1), se observa el desplazamiento de la banda asignada a $\nu(\text{C}=\text{C})$ del bencimidazol de 1622 cm^{-1} a 1631 cm^{-1} , lo cual indica que el anillo imidazólico se ve afectado por la coordinación del metal. Hay dos bandas asociadas a las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{N})$ y $\nu(\text{C}-\text{N})$ en 1588 cm^{-1} y 1269 cm^{-1} que se desplazan a menor energía (1580 cm^{-1} y 1239 cm^{-1}) respectivamente, lo que sugiere que el ligante se encuentra coordinado al cobalto por medio del nitrógeno imidazólico.^[14,16,34]

La banda del ligante debida a la vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ del carboxilo del grupo carbamato, se desplaza de 1713 cm^{-1} a 1743 cm^{-1} , este desplazamiento nos indica que no hay

coordinación del oxígeno del grupo carbamato, este comportamiento se ha observado en sistemas similares, estudiados en nuestro grupo de trabajo^[14,16]. En la figura 4.1 se presenta el espectro de infrarrojo medio para el compuesto **[Co(abz)₂Cl₂]-2H₂O**.

En el espectro de infrarrojo lejano se observa una nueva banda en 221 cm⁻¹, que corresponde a la vibración $\nu(\text{M-N})$ ^[35] lo cual corrobora que el ion metálico está unido al nitrógeno del albendazol, además hay dos bandas correspondientes a la vibración metal-halógeno coordinado en 317 cm⁻¹ y 292 cm⁻¹.^[36]

Tabla 4.1. Datos de infrarrojo medio (cm⁻¹) de los compuestos de coordinación con Co(II)

Compuesto	$\nu(\text{NH})$ cm ⁻¹	$\nu(\text{C}=\text{C})$ cm ⁻¹	$\nu(\text{C}=\text{N})$ cm ⁻¹	$\nu(\text{C}-\text{N})$ cm ⁻¹	$\nu(\text{C}=\text{O})$ cm ⁻¹
Abz	3332	1622	1588	1269	1713
[Co(abz)₂Cl₂]-2H₂O	3214	1631	1580	1239	1743
[Co(abz)Br₂(H₂O)]	3328	1631	1581	1236	1743

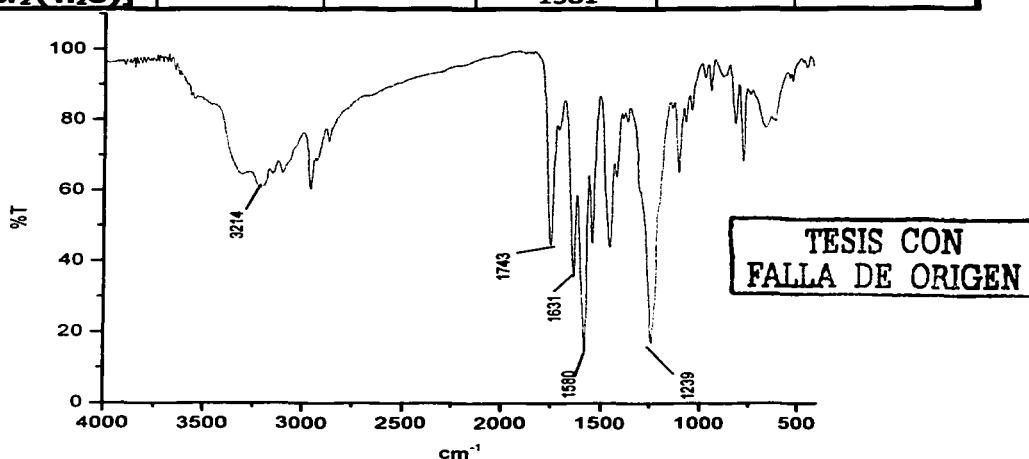
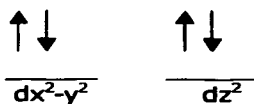


Figura 4.1. Espectro de infrarrojo medio para el compuesto **[Co(abz)₂Cl₂]-2H₂O**.

De manera análoga, en el espectro de infrarrojo del compuesto **[Co(abz)Br₂(H₂O)]** se observan desplazamientos hacia menor energía de las bandas correspondientes a las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{N})$ y $\nu(\text{C}-\text{N})$, así como el desplazamiento hacia mayor energía de las bandas correspondientes a las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C})$ y $\nu(\text{C}=\text{O})$. Por lo que se sugiere que el albandazol se coordina de la misma manera que en el compuesto anterior (tabla 4.1).

En el infrarrojo lejano del compuesto **[Co(abz)Br₂(H₂O)]** se observa la banda $\nu(\text{M}-\text{N})$ ^[35] en 225 cm^{-1} y $\nu(\text{Co}-\text{Br})$ ^[36] en 272 y 250 cm^{-1} y una banda intensa en 377 cm^{-1} asociada a la vibración $\nu(\text{M}-\text{OH}_2)$ ^[37], por lo tanto en ambos compuestos los halógenos y el ligante están coordinados al ion metálico.

La espectroscopía electrónica por el método de reflectancia difusa nos permite establecer la geometría alrededor del ion metálico central, de acuerdo a las transiciones electrónicas. La teoría de campo cristalino establece que el desdoblamiento para un ion metálico con configuración electrónica d^7 y geometría tetraédrica es el siguiente:



en donde las transiciones permitidas son:



La regiones en donde se observan las transiciones para $v_3 = 16250-13250 \text{ cm}^{-1}$ y v_2 en $7780-4600 \text{ cm}^{-1}$, v_1 no se observa debido a que aparecen en la región del infrarrojo y se encuentra fuera de la región que se puede observar en el espectrofotómetro, además de que su asignación no es confiable, debido a que se confunde con las vibraciones de los átomos del compuesto.

En los compuestos $[\text{Co}(\text{abz})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$ se obtuvo un espectro característico para cobalto(II) con geometría tetraédrica^[38], las bandas de absorbancia que aparecen en 28022 y 30305 cm^{-1} respectivamente, se asignan a transferencia de carga (figura 4.2). En la tabla 4.2 se observan las transiciones asignadas a v_2 y v_3 para estos compuestos.

Tabla 4.2. Transiciones electrónicas en los compuestos de coordinación de Co(II).

Compuesto	Geometría	(cm^{-1})	Transición	$\mu_{\text{eff}}(\text{MB})$	$10Dq$ (cm^{-1})
$[\text{Co}(\text{abz})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Tetraédrico	$v_2 = 7535$	$v_2 = {}^4T_1(F) \longleftarrow {}^4A_2(F)$	4.38	4720
		$v_3 = 16149$	$v_3 = {}^4T_1(P) \longleftarrow {}^4A_2(F)$		
$[\text{Co}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$	Tetraédrico	$v_2 = 7559$	$v_2 = {}^4T_1(F) \longleftarrow {}^4A_2(F)$	4.63	3436
		$v_3 = 17182$	$v_3 = {}^4T_1(P) \longleftarrow {}^4A_2(F)$		

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A continuación se presentan valores para ν_2 , ν_3 y $10Dq$ de compuestos similares reportados en la literatura⁽³⁸⁾

Compuesto de Coordinación	ν_2 (cm^{-1})	ν_3 (cm^{-1})	$10Dq$ (cm^{-1})
$[\text{Co}(\text{bipi})_3]^{2-}$	7,780	16,250	4550
$[\text{Co}(\text{N}_3)_4]^{2-}$	6,750	14,900	3920
$[\text{CoCl}_4]^{2-}$	5,460	14,700	3120
$[\text{CoL}_4]^{2-}$	4,600	13,250	2650

De acuerdo a los valores ν_2 , ν_3 y $10Dq$ de la literatura y los obtenidos en este trabajo se propone que el enlace entre el ion metálico y el nitrógeno imidazólico es fuerte.

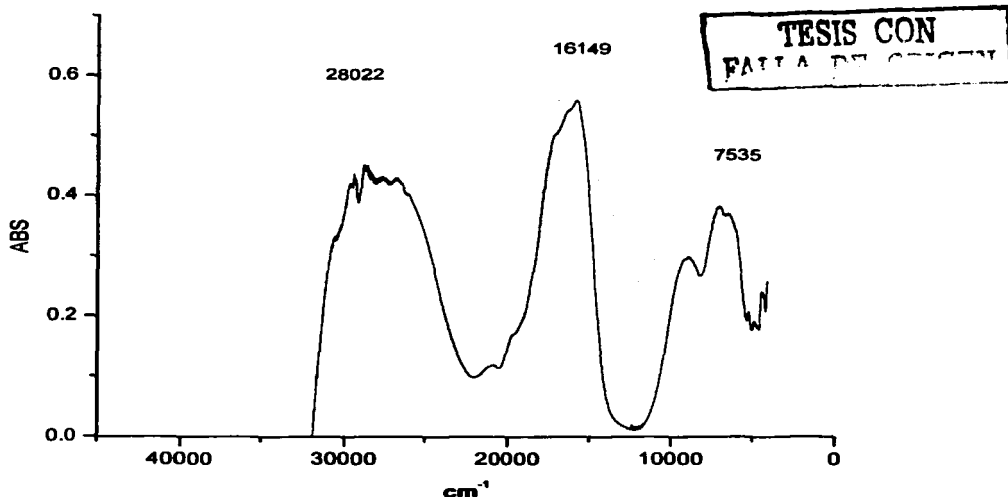


Figura 4.2. Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Co}(\text{abz})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Para determinar el estado de oxidación del cobalto se midieron los momentos magnéticos de los compuestos obtenidos. El valor obtenido se encuentra dentro del intervalo (4.4 – 4.8 M.B.) que corresponde al ion cobalto (II) tetraédrico, con tres electrones desapareados y configuración d^7 (tabla 4.2).^[39]

Para confirmar si los halógenos o las moléculas de agua se encuentran coordinados o fuera de la esfera de coordinación, se llevó a cabo el análisis termogravimétrico, bajo condiciones de atmósfera de N_2 y con una velocidad de calentamiento de $5^\circ C/min$. En la tabla 4.3 se presentan los resultados obtenidos por esta técnica.

Tabla 4.3. Resultados del análisis termogravimétrico.

Compuesto	Especie Pérdida	Pérdida en peso Calculada % (g/mol)	Pérdida en peso Experimental % (g/mol)	Intervalo de Temperatura $^\circ C$
[Co(abz)₂Cl₂]-2H₂O	Cl ₂ + 2H ₂ O	15.42(106.94)	15.95(107.15)	172-210
[Co(abz)Br₂(H₂O)]	Br + H ₂ O	19.50 (97.92)	19.28(96.79)	147-207

En el termograma para el compuesto **[Co(abz)₂Cl₂]-2H₂O**, se observa una pérdida en peso de 15.95% entre $172^\circ C$ y $210^\circ C$, que equivale a la pérdida de dos cloruros coordinados y dos moléculas de agua de cristalización, después de esa temperatura se observa un patrón de descomposición de la muestra.

En el termograma para el compuesto **[Co(abz)Br₂(H₂O)]**, podemos observar una pérdida en peso desde 142 hasta $207^\circ C$, que se asigna a 1 bromo y 1 molécula de agua de

coordinación, después el compuesto es estable hasta 252° C en donde se observa un patrón de descomposición (figura 4.3).

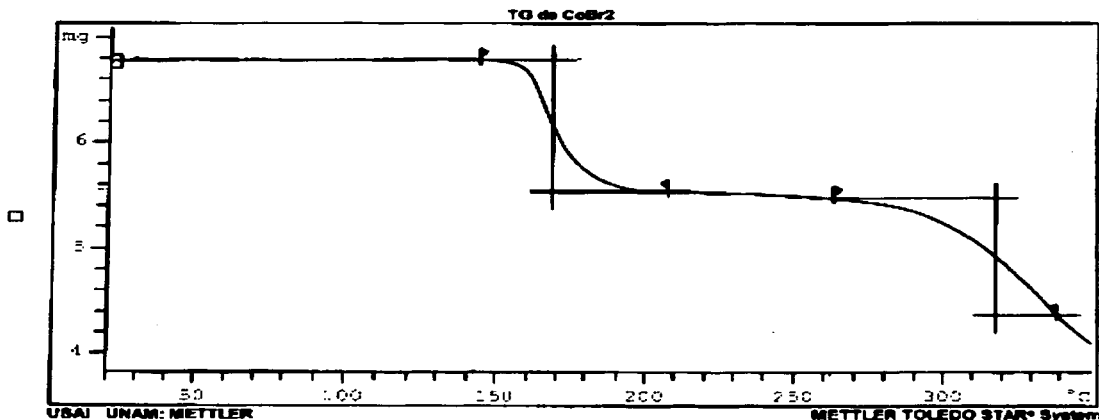


Figura 4.3. Termograma del compuesto de $[\text{Co}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$.

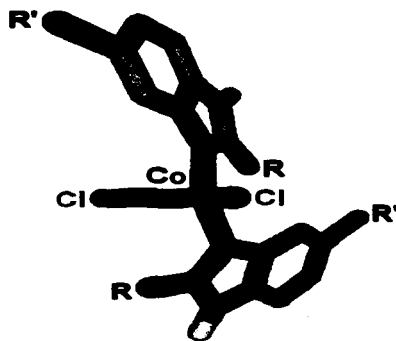
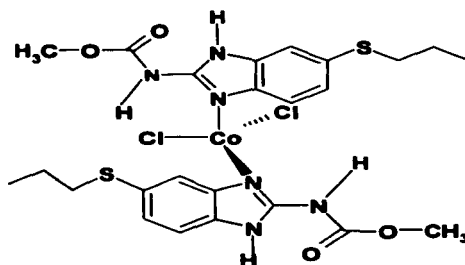
En base a la caracterización de los compuestos, se puede proponer que en ambos compuestos el albendazol se coordina de manera monodentada, por medio del nitrógeno imidazólico.

En nuestro grupo de trabajo ha observado que cuando existe un átomo de nitrógeno o de oxígeno en la posición 11, vecino al nitrógeno 10 del grupo que se encuentra en la posición C-2 del anillo bencimidazólico, existe un puente de hidrógeno $\text{N}(1)\text{H}\cdots\text{X}$, $\text{X} = \text{N}$, O , este puente estabiliza un tautómero del bencimidazol, por lo que el $\text{N}(3)$ se coordina al cobalto, al mismo tiempo el protón del $\text{N}(11) \text{H}\cdots\text{X}$, $\text{X} = \text{Cl}$, Br (figura 1.5), puede formar un puente de hidrógeno con el halógeno ^[14].

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De acuerdo a los resultados observados para compuestos análogos^[14] al albendazol, se propone la estabilización de un tautómero, dando origen a la coordinación del ligante por medio del nitrógeno (3), descartando la coordinación del carboxilo del carbamato, debido a la posible formación del puente entre el protón-1 y el oxígeno del grupo carbamato, y otro entre el cloruro coordinado y el protón-10 (figura 4.4).

En el compuesto obtenido a partir de la sal de cloruro de cobalto, el ion metálico se coordina con dos moléculas de ligante y dos halógenos (figura 4.4) en una geometría tetraédrica.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.4. Estructura propuesta para el compuesto de $[\text{Co}(\text{abz})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

En el compuesto de bromuro de cobalto se propone que únicamente una molécula de ligante se coordina al ion metálico, en este caso la esfera de coordinación se completa con dos halógenos y una molécula de agua en una geometría tetraédrica (figura 4.5).

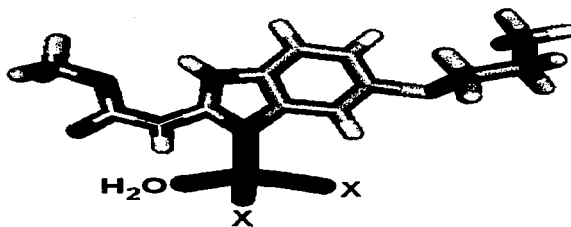
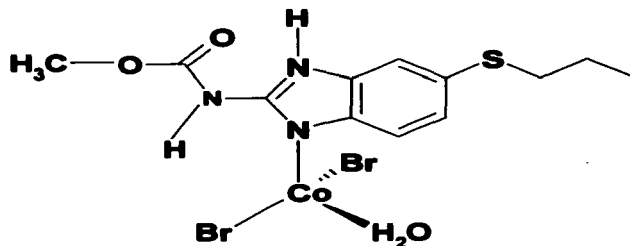


Figura 4.5. Estructura propuesta para el compuesto de $[\text{Co}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.1.2. Caracterización del compuesto $[\text{Co}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ con geometría octaédrica.

Para el compuesto obtenido a partir de nitrato de cobalto (figura 4.6), nuevamente se presentan desplazamientos en las bandas correspondientes a las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C})$ en el compuesto de coordinación, que se desplaza a mayor energía (1634cm^{-1}). Para $\nu(\text{C}=\text{N})$ de 1588cm^{-1} se desplaza a 1557cm^{-1} y la banda correspondiente a $\nu(\text{C}-\text{N})$ en 1269cm^{-1} no se observa en el compuesto debido a que queda oculta por la vibración ν_s del grupo NO_3^- coordinado, la cual se asigna a $\nu_s = 1288\text{cm}^{-1}$ y $\nu_{as} = 1454\text{cm}^{-1}$. La diferencia entre estas bandas nos indica la forma de coordinarse de este grupo, en este caso la diferencia es de $\Delta\nu = 165\text{cm}^{-1}$, que corresponde al grupo nitrato coordinado en forma bidentada^[34]. La banda asignada a $\nu(\text{C}=\text{O})$ que en el ligante se encuentra en 1713cm^{-1} se desplaza a 1694cm^{-1} , por lo que se sugiere una coordinación del ligante por medio del nitrógeno imidazólico. ^[14,16,34]

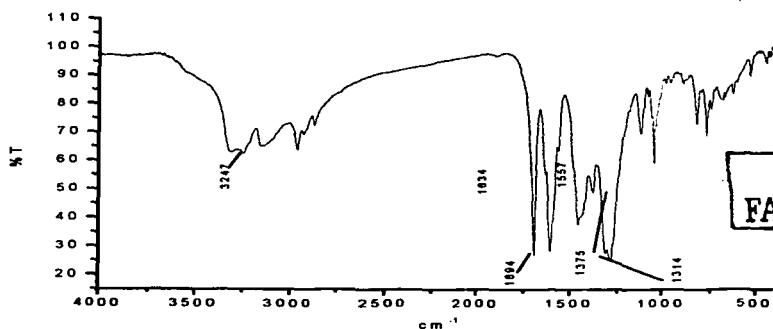
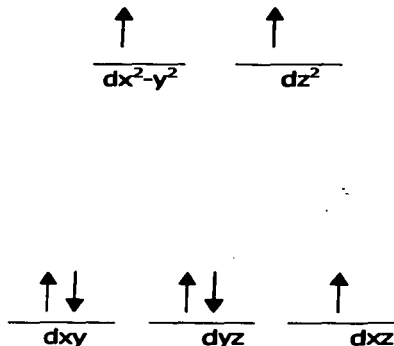


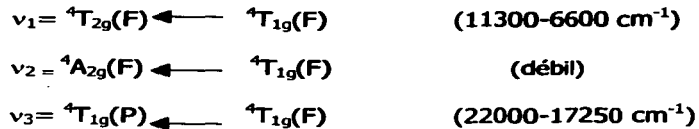
Figura 4.6. Espectro de infrarrojo medio para el compuesto $[\text{Co}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

En el espectro de infrarrojo lejano se observa una banda en 228 cm^{-1} , que corresponde a la vibración $\nu(\text{M-N})^{[35]}$ y una banda correspondiente a $\nu(\text{M-NO}_3)^{[37]}$ en 302 cm^{-1} , por lo que los ligantes y nitratos están coordinados al ion metálico.

A continuación se presenta el desdoblamiento de campo cristalino para un ion metálico con configuración electrónica d^7 y geometría octaédrica:



para esta geometría las transiciones permitidas son las siguientes:



El espectro electrónico en estado sólido del compuesto exhibe dos bandas intensas, una en 7749 cm^{-1} que se asigna a ν_1 y otra en 19833 para ν_3 , la banda que corresponde a

ν_2 no se observa debido a que es poco intensa y está traslapada con ν_3 (figura 4.7). La banda que aparece en 29389 cm^{-1} se asigna a transferencia de carga.

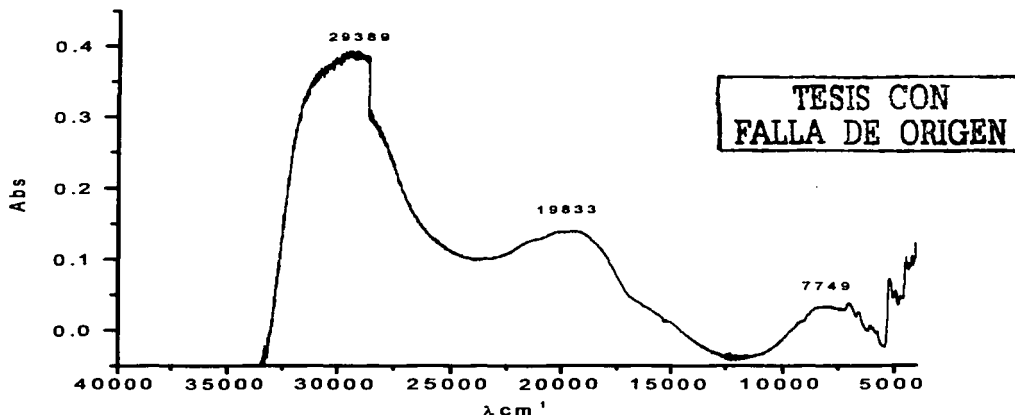
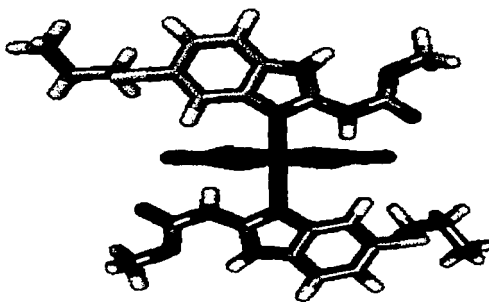
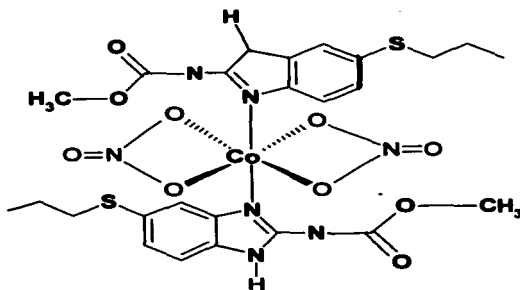


Figura 4.7. Espectro electrónico en estado sólido del compuesto $[\text{Co}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$.

El momento magnético de este compuesto es de 4.92 M.B., que se encuentra dentro del intervalo esperado para un compuesto de $\text{Co}(\text{II})$ octaédrico (4.3-5.2 M.B.) ^[37].

El análisis termogravimétrico se llevó a cabo en las condiciones mencionadas anteriormente. En el termograma correspondiente se observa en el intervalo de 61°C a 128°C una pérdida en peso de 2.62% (17.83 g/mol), que se relaciona a la pérdida de una molécula de agua de hidratación, seguido del patrón de descomposición de la muestra.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se propone que la coordinación del ligante hacia el átomo de cobalto (II) por medio del nitrógeno imidazólico y en la la esfera de coordinación se encuentran 2 moléculas de albendazol y dos nitratos coordinados en forma bidentada, estabilizando una geometría octaédrica en el átomo metálico(figura 4.8).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.8 Estructura propuesta para el compuesto de $[\text{Co}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

4.2 .Caracterización de los compuestos de abz con Cu(II)

Se obtuvieron 4 compuestos con las sales metálicas de Cu(II) cuando la reacción se llevó a cabo empleando una relación estequiométrica 2:1, $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{O}_2\text{CMe})_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$.

4.2.1 Caracterización de los compuestos $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, con geometría tetraédrica.

En el espectro de infrarrojo medio del compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$ (figura 4.9) se observa que las banda asignadas a la vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C})$, $\nu(\text{C}-\text{N})$ y $\nu(\text{C}=\text{O})$ que en el ligante aparecen en 1622 cm^{-1} , 1269 cm^{-1} y 1713 cm^{-1} respectivamente, se desplazan a 1634 cm^{-1} , 1277 cm^{-1} y 1743 cm^{-1} , la banda correspondiente a la vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$ en el ligante se observa en 1588 cm^{-1} , tiene un ligero desplazamiento a 1590 cm^{-1} (tabla 4.4). De acuerdo a estos desplazamientos, se propone que la coordinación es por medio del nitrógeno imidazólico, sin la coordinación del carboxilo del grupo carbamato. De la misma manera que en los compuestos de cobalto(II).

En el espectro de infrarrojo lejano para este compuesto se observan las bandas asignadas a la vibración metal-nitrógeno^[35] en 217 cm^{-1} y la banda correspondiente a la vibración metal-halógeno terminal^[36] en 303 cm^{-1} .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

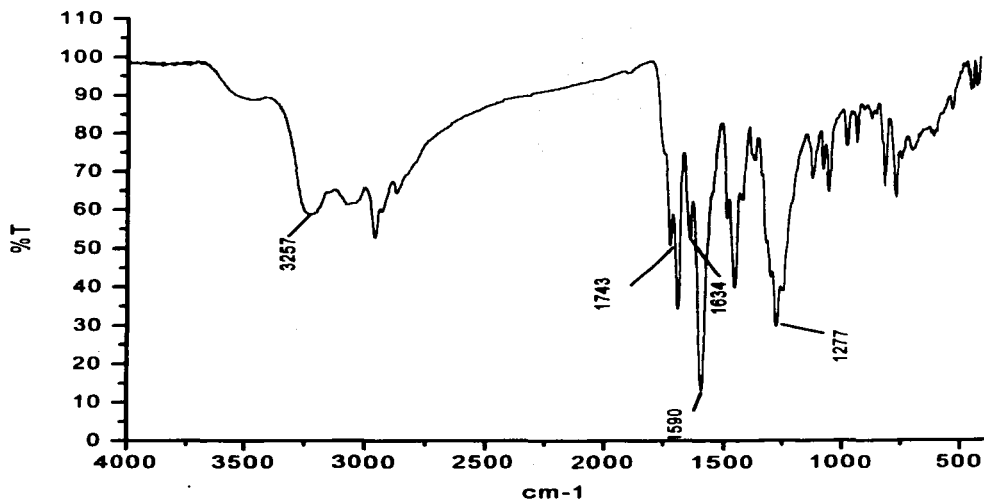


Figura 4.9. Espectro de infrarrojo medio para el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$.

Para el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se observa un comportamiento similar al compuesto obtenido a partir de la sal de cloruro de cobre, las bandas asignadas a las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{C})$, $\nu(\text{C}-\text{N})$ y $\nu(\text{C}=\text{O})$ se desplazan hacia mayor energía con respecto a las del ligante, la banda correspondiente a la vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$, se desplaza ligeramente, la tabla 4.4 resume la información obtenida mediante esta espectroscopía. Por lo que se propone la coordinación por medio del nitrógeno imidazólico, sin la participación del carboxilo del carbamato.^[14,16,34]

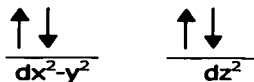
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4.4. Datos de infrarrojo medio (cm^{-1}) de los compuestos de coordinación.

Compuesto	$\nu(\text{NH}_2)$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}=\text{C})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}=\text{N})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}-\text{N})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}=\text{O})$ cm^{-1}
abz	3332	1622	1588	1269	1713
$[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$	3257	1634	1590	1277	1743
$[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3210	1633	1585	1275	1750

En el infrarrojo lejano se observa la banda asignada a la vibración metal – nitrógeno ^[35] en 222 cm^{-1} y la banda correspondiente a metal-halógeno terminal^[36] en 301 cm^{-1} .

De acuerdo a la bibliografía^[38] para un ion cobre(II), con configuración d^9 y geometría tetraédrica, se tiene el desdoblamiento de campo cristalino siguiente:



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en donde la transición permitida se observa en el intervalo de 12771 y 11848 cm^{-1} .

Los espectros electrónicos de los compuestos $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$ y $[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (figura 4.10), exhiben una banda intensa en 12887 y 12571 cm^{-1} respectivamente, que corresponden al espectro característico para una geometría tetraédrica distorsionada. ^[39]

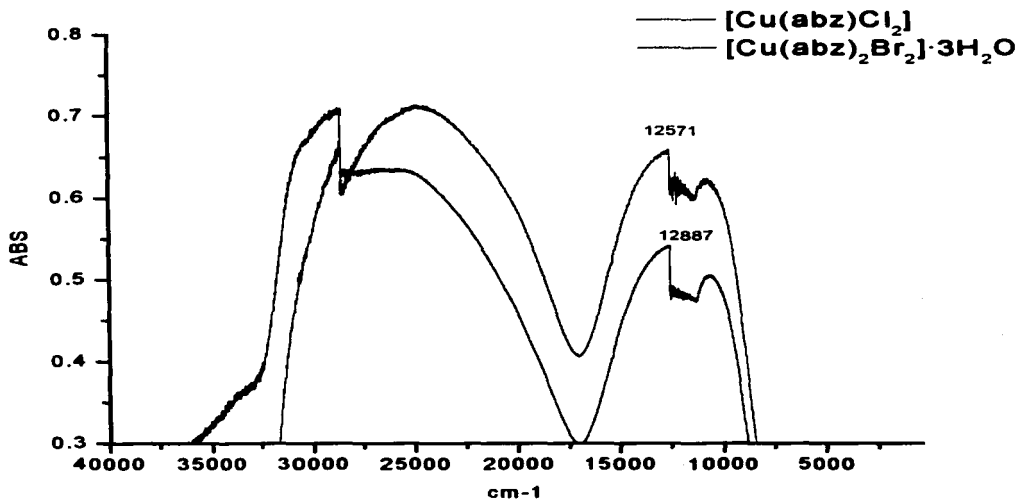


Figura 4.10. Espectros de reflectancia difusa de los compuestos $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$ y $[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

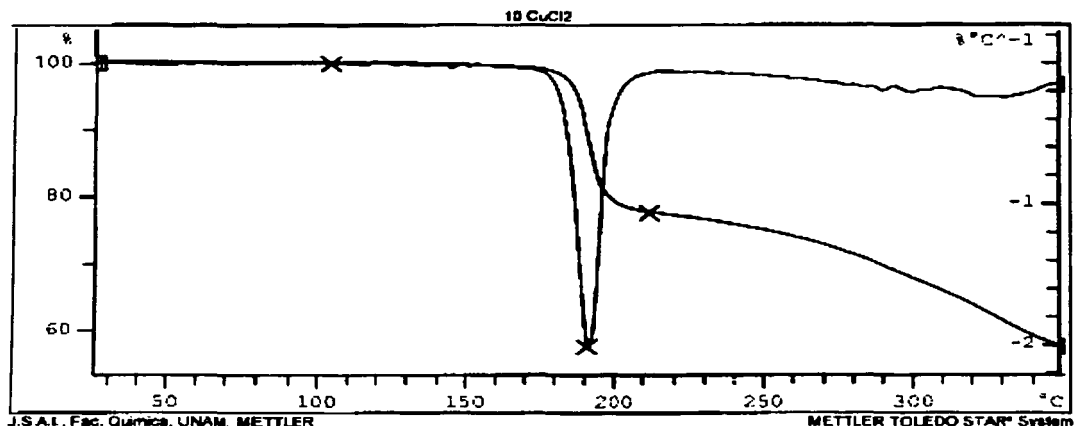
El momento magnético obtenido para los compuestos, está dentro del intervalo entre 1.8 y 2.1 M.B., lo cual corresponde al del ion cobre(II), con un electrón desapareado y configuración d^9 , para el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$ es 1.88 M.B. y para $[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 1.96 M.B.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el termograma del compuesto **[Cu(abz)Cl₂]** (figura 4.11), se observa una pérdida en peso de 17.73% en el intervalo de temperatura entre 150 y 215°C, lo cual equivale a la pérdida de dos cloruros, seguido de un patrón de descomposición de la muestra (tabla 4.5).

Tabla 4.5. Resultados del análisis termogravimétrico.

Compuesto	Especie Pérdida	Pérdida Calculada % (g/mol)	Pérdida Experimental % (gr/mol)	Intervalo de Temperatura °C
[Cu(abz)Cl₂]	Cl ₂	17.73 (70.91)	17.46 (69.47)	150-215
[Cu(abz)₂Br₂]·3H₂O	Br + 3H ₂ O	16.58 (133.97)	16.19 (130.83)	135-232



Figural 4.11. Termograma del compuesto **[Cu(abz)Cl₂]**.

En el termograma para el compuesto **[Cu(abz)₂Br₂]·3H₂O**, en el intervalo entre 135 y 232°C, se tiene una pérdida en peso de 16.19% que equivale a un bromuro y 3 moléculas de agua de cristalización, seguido de la descomposición del mismo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De acuerdo a los datos obtenidos mediante la espectroscopía de infrarrojo medio, se propone que en el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$ la coordinación es por medio del nitrógeno imidazólico, el infrarrojo lejano nos indica que los átomos de cloro están coordinados en forma terminal. En el espectro de reflectancia difusa observamos la coordinación del cobre en forma tetraédrica, con estos resultados se propone la formación de especies poliméricas (figura 4.12). En trabajos realizados en nuestro grupo de trabajo, se ha observado que es posible la formación de dímeros, pero en este caso no se cuenta con la evidencia necesaria, ya que el estudio de infrarrojo lejano se llevó a cabo en el intervalo de $(700\text{-}200\text{ cm}^{-1})$ y la señal correspondiente para Cu-Cl coordinado en forma de puente, aparece por debajo de esta región, además de que cuando se tienen enlaces en forma de dímica, el momento magnético efectivo es de aproximadamente 1.4 M.B., el de este compuesto es de 1.8 M.B., por lo que se propone la siguiente estructura:

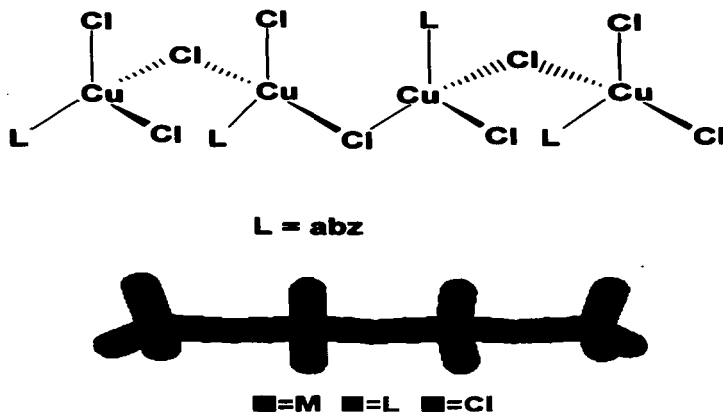


Figura 4.12. Estructura propuesta para el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Cl}_2]$.

Con los resultados de las diferentes espectroscopías del compuesto **[Cu(abz)₂Br₂]·3H₂O**, se propone la coordinación por medio del nitrógeno imidazólico de dos moléculas de albendazol; se corrobora la coordinación de los átomos de bromo al ion metálico y se propone una coordinación tetraédrica, como se observa en la figura 4.13.

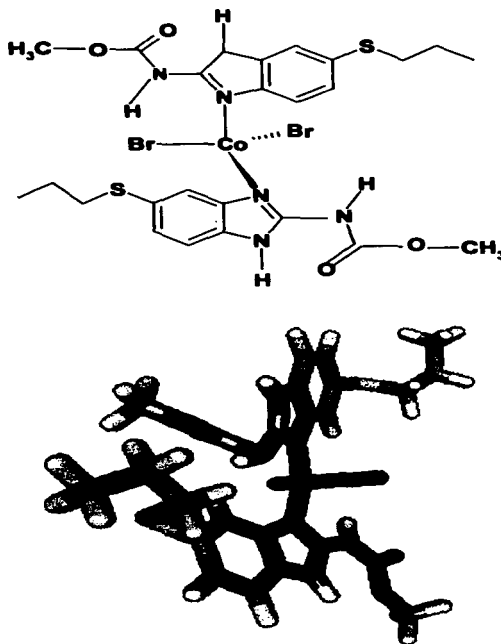


Figura 4.13. Estructura propuesta para el compuesto **[Cu(abz)₂Br₂]·3H₂O**.

4.2.2. Caracterización de los compuestos $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{O}_2\text{CMe})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ con geometría octaédrica.

En el espectro de infrarrojo del compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (figura 4.14), se observa el desplazamiento de la banda asignada a la vibración $\nu(\text{C}=\text{C})$ de 1622 cm^{-1} a 1610 cm^{-1} , la banda de $\nu(\text{C}=\text{N})$ se desplaza de 1588 cm^{-1} a 1582 cm^{-1} y la banda del grupo carboxilo del carbamato se desplaza de 1713 cm^{-1} a 1717 cm^{-1} . De acuerdo a esto la coordinación se propone a través del anillo imidazólico.

Además hay dos bandas nuevas que corresponden al grupo nitrato coordinado $\nu_{\text{as}} = 1280 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu_{\text{s}} = 1458 \text{ cm}^{-1}$ y la diferencia entre éstas es de $\Delta\nu = 144 \text{ cm}^{-1}$, la cual corresponde a la coordinación del nitrato en forma bidentada ^[34].

La banda de $\nu(\text{C}-\text{N})$ no se asigna debido a que está en la misma región que la banda ν_{as} del nitrato y no se distingue.

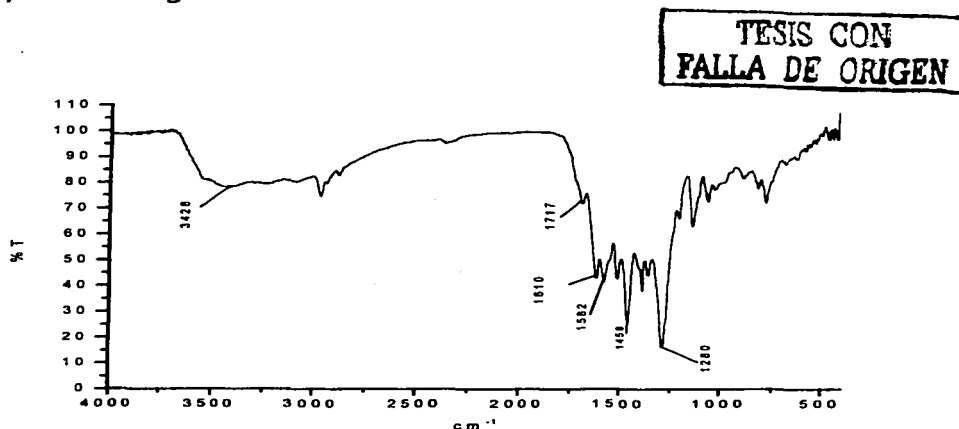


Figura 4.14. Espectro de infrarrojo medio del compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

El espectro de infrarrojo lejano muestra una banda en 269 cm^{-1} correspondiente a la vibración $\nu(\text{M-N})$ ^[35]; en 341 y 306 cm^{-1} hay dos bandas correspondientes a la vibración $\nu(\text{M-NO}_3)$ ^[37] y una banda intensa asociada a la vibración $\nu(\text{M-OH}_2)$ ^[37] en 390 cm^{-1} .

El comportamiento observado en el infrarrojo de los anteriores compuestos de cobre, se mantiene en el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{O}_2\text{CMe})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, por lo que se propone coordinación del ligante de manera monodentada a través del nitrógeno imidazólico. La banda asignada a la vibración $\nu(\text{C=N})$ no se observa ya que está cubierta por la banda ancha que corresponde a la vibración asimétrica del carboxilo (COO^-) en 1564 cm^{-1} y la vibración simétrica en 1458 cm^{-1} . El $\Delta\nu$ es de 106 cm^{-1} , este valor corresponde al de un grupo carboxilo unido a un metal en forma bidentada^[34].

Para el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{O}_2\text{CMe})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ en el espectro de infrarrojo lejano hay una banda asignada a la vibración metal-nitrógeno^[35] en 279 cm^{-1} , y la banda intensa asociada la vibración metal-oxígeno del acetato^[37] se observa en 352 cm^{-1} , además de la correspondiente a la vibración $\nu(\text{M-OH}_2)$ ^[37] en 405 cm^{-1} .

El espectro electrónico para ambos compuestos, es característico de una geometría octaédrica, con una banda centrada en 13159 cm^{-1} para $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ (figura 4.15), en 13387 cm^{-1} para $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{O}_2\text{CMe})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ y una segunda banda en 23463 y 23587 cm^{-1} respectivamente que corresponde a transferencia de carga.

La medida de susceptibilidad magnética de los compuestos es de 1.93 y 1.91 M.B., respectivamente, y estando dentro del intervalo que corresponde a ion cobre con configuración d^9 . [38]

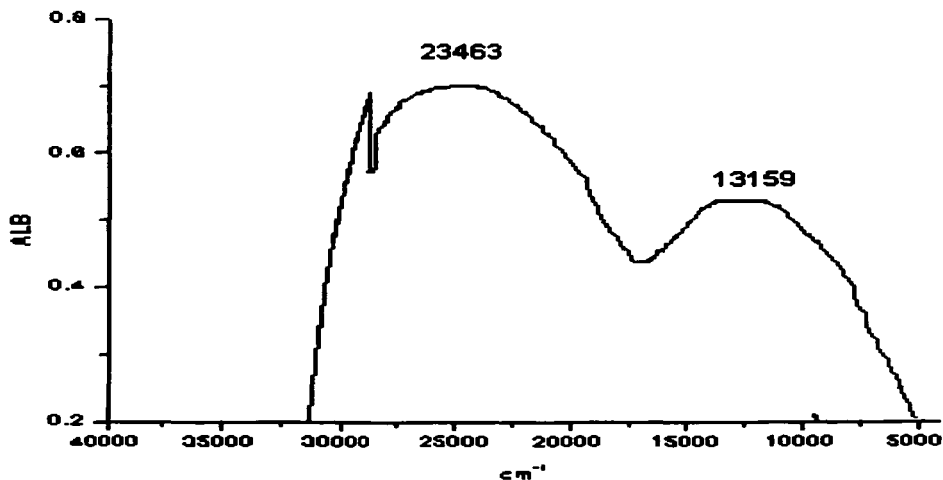


Figura 4. 15. Espectro de reflectancia difusa del compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

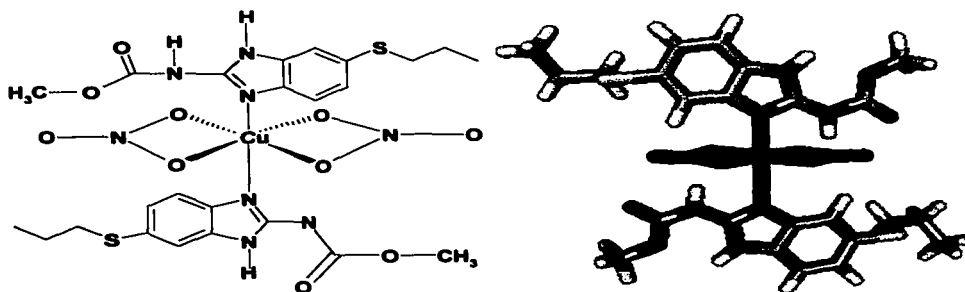
En el termograma del compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ en el intervalo entre 170 y 250°C se tiene una pérdida en peso de 18.77% (137.82 g/mol), que equivale a la pérdida calculada para 2 nitratos y a un molécula de agua de coordinación 19.28 % (141.98 g/mol), seguido de un patrón de descomposición (tabla 4.6).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

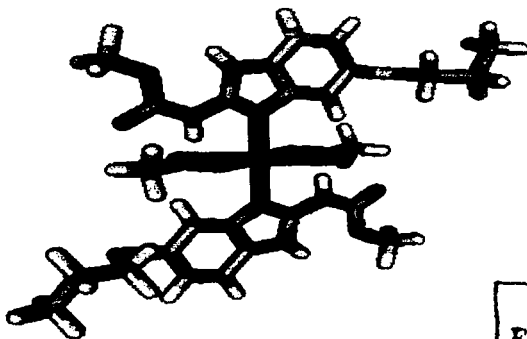
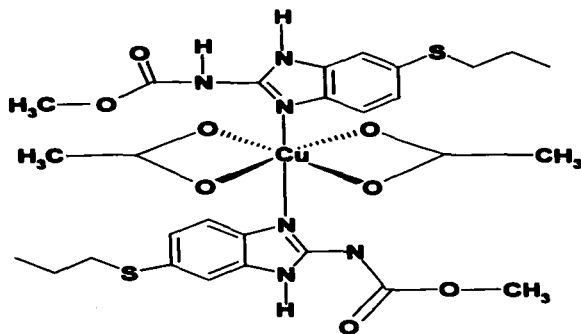
Tabla 4.6. Resultados del análisis termogravimétrico.

Compuesto	Especie Pérdida	Pérdida en peso Calculada % (g/mol)	Pérdida en peso Experimental % (g/mol)	Intervalo de Temperatura °C
$[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$2(\text{NO}_3)_2 + \text{H}_2\text{O}$	19.28(141.98)	18.77(137.67)	170-250
$[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{O}_2\text{CMe})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$2(\text{O}_2\text{CMe}) + \text{H}_2\text{O}$	18.63(136.12)	18.30(133.67)	230-270

Con los resultados obtenidos por las diferentes técnicas espectroscópicas, se propone que la coordinación del ligante es por medio del nitrógeno imidazólico, sin la participación del carboxilo del carbamato; que los átomos de los contraiones (nitrato y acetato) están presentes en la esfera de coordinación, coordinados en forma bidentada y que hay una molécula de agua afuera de la esfera de coordinación, se estabilizan geometrías octaédricas distorsionadas, por lo que las estructuras propuestas son las siguientes:

**Figura 4.16.** Estructura propuesta para el compuestos $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.17. Estructura propuesta para el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})_2(\text{O}_2\text{MeC})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

4.3. Caracterización de los compuestos de abz con Zn(II) y Cd (II).

Se obtuvieron dos compuestos de coordinación del abz con zinc(II) $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, con Cd (II) se obtuvo un compuesto $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$ con geometría tetraédrica, a continuación se resentan los resultados obtenidos.

De manera análoga a los compuestos con Co(II), se observan desplazamientos hacia menor energía para la banda correspondiente a $\nu(\text{C}=\text{C})$ y desplazamientos hacia mayor energía de las correspondientes a las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{N})$ y $\nu(\text{C}-\text{N})$. La banda debida a la vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ del carboxilo del grupo carbamato se desplaza a mayor energía ^[14,16,34] (figura 4.18).

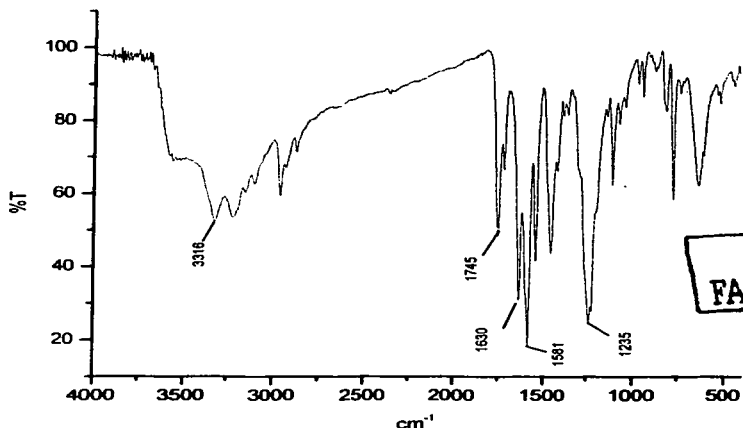


Figura 4.18. Espectro de infrarrojo medio del compuesto $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Por lo anterior se sugiere que el albendazol se coordina por el nitrógeno imidazólico.

En la tabla 4.7 se presentan los desplazamientos correspondientes.

Tabla 4.7. Datos de infrarrojo medio (cm^{-1}) de los compuestos de coordinación de Zn (II) y Cd(II) con geometría tetraédrica.

Compuesto	$\nu(\text{NH}_2)$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}=\text{C})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}=\text{N})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}-\text{N})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}=\text{O})$ cm^{-1}
abz	3332	1622	1588	1269	1713
[Zn(abz)Cl₂(H₂O)]·3H₂O	3316	1631	1582	1239	1744
[Zn(abz)Br₂(H₂O)]	3318	1630	1581	1235	1745
[Cd(abz)Br₂(H₂O)]	3331	1631	1579	1244	1725

En el espectro de infrarrojo lejano de los compuestos de zinc(II) se observan las bandas asignadas a las vibraciones $\nu(\text{M}-\text{X})$ ^[36] 322 cm^{-1} y 248 cm^{-1} respectivamente, $\nu(\text{M}-\text{N})$ ^[35] 224 cm^{-1} y 218 cm^{-1} y $\nu(\text{M}-\text{OH})$ ^[37] 377 y 378 cm^{-1} , respectivamente.

En el espectro de infrarrojo lejano del compuesto **[Cd(abz)Br₂(H₂O)]** no se obtuvo la información requerida, dado que las bandas del enlace Cd-Br se observan en 170 cm^{-1} y el estudio se llevó a cabo únicamente en el intervalo de $700\text{-}200 \text{ cm}^{-1}$.

A continuación se presenta el termograma correspondiente al compuesto **[Zn(abz)Cl₂(H₂O)]·3H₂O** (figura 4.19), en donde hay una pérdida desde temperatura ambiente hasta 65°C que corresponde a tres moléculas de agua de cristalización, después de dicha pérdida se observa otra entre 65 y 137°C que corresponde a 1 molécula de agua de coordinación, posteriormente la pérdida en peso

de un átomo de cloro en el intervalo entre 137 y 234°C, seguido de la descomposición del compuesto (tabla 4.8).

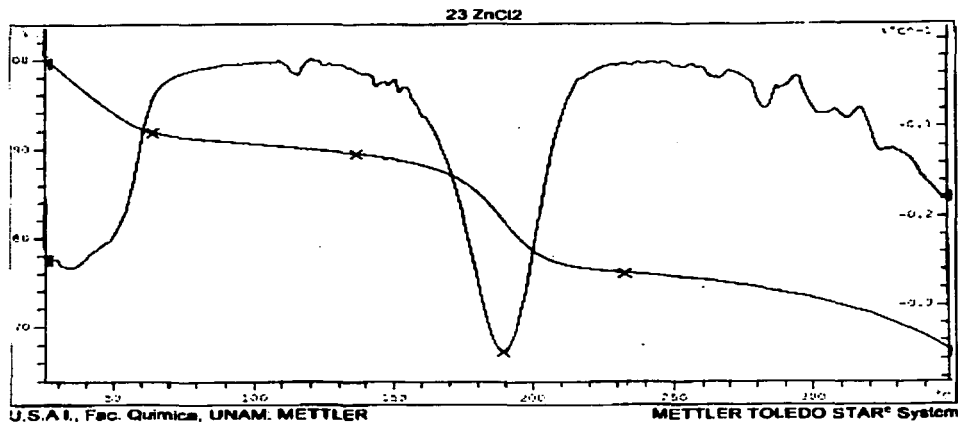


Figura 4.19. Termograma del compuesto $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Tabla 4.8. Resultados de análisis termogravimétrico.

Compuesto	Especie Pérdida	% Pérdida en peso Calculada	% Pérdida en peso Experimental	Intervalo de Temperatura °C
$[\text{Zn}(\text{abz})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$3\text{H}_2\text{O}$	11.41(54.43)	11.26(53.33)	0-65
	H_2O	3.80(18.01)	3.61(17.10)	65-137
	Cl_2	14.96(70.90)	14.78(70.01)	137-234
$[\text{Zn}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$2\text{H}_2\text{O}$	19.50(97.92)	19.28(96.79)	0-50
	H_2O	3.51(18.01)	3.38(17.32)	50-130
	Br	15.59(79.90)	15.43(79.08)	130-230

En el compuesto $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$ antes de 100° C no se observa pérdida y a mayor temperatura sólo podemos observar un patrón de descomposición de la muestra.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Para complementar la evidencia de la coordinación del ligante se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C en disolución, en la tabla 4.9 se presentan los datos de RMN de protón.

Tabla 4.9. Desplazamientos químicos en ppm de RMN ^1H en DMSO-d6 de los compuestos de coordinación de abz con Zn(II) y Cd(II).

Asignación	Desplazamiento Químico (ppm)			
	Abz	A	B	C
H-17	0.93	0.98	0.96	0.93
H-16	1.58	1.59	1.57	1.53
H-15	2.91	2.89	2.86	2.84
H-13	3.40	3.92	3.91	3.78
H-6	7.08	7.26	7.24	7.09
H-7	7.33	7.75	7.68	7.36
H-4	7.41	7.75	7.68	7.44
H-1	11.65	12.12	12.14	11.74
H-3	11.65	-	-	11.74
H-10	11.65	10.89	10.63	11.74

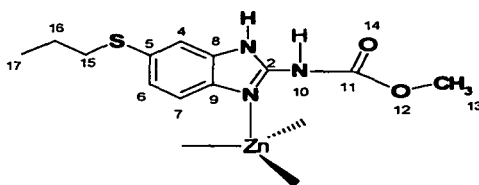
[Zn(abz)Cl₂(H₂O)]·3H₂O = A

[Zn(abz)Br₂(H₂O)]·2H₂O = B

[Cd(abz)Br₂(H₂O)] = C

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos proponer una coordinación a través del nitrógeno imidazólico debido a que en el espectro para el ligante libre se tiene una señal ancha en aproximadamente 11.65 ppm, que se asignó a los protones N-H que pueden estar en las posiciones (H-1, H-3, H-10) ya que hay un equilibrio tautomérico; cuando se tiene el compuesto de coordinación la señal se desplaza a 12.12 ppm y aparece una nueva señal en 10.89 ppm, lo que nos indica que al estar coordinado el nitrógeno en posición tres, los protones N-H no son equivalentes y por ello se observan dos señales correspondientes a los protones H-1 y H-10. Otra evidencia importante es que en el espectro de los compuestos de zinc (II) es que hay una sola señal que integra para estos dos protones y además se desplazó hacia campo bajo,

este comportamiento ya se ha observado en compuestos de coordinación estudiados anteriormente por nuestro grupo de trabajo. [15,40,41,42]



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. MARYL BEYER
Dr. JAMES E. HARRIS / Assistant
Dr. JAMES E. HARRIS
Dr. JAMES E. HARRIS
Dr. JAMES E. HARRIS

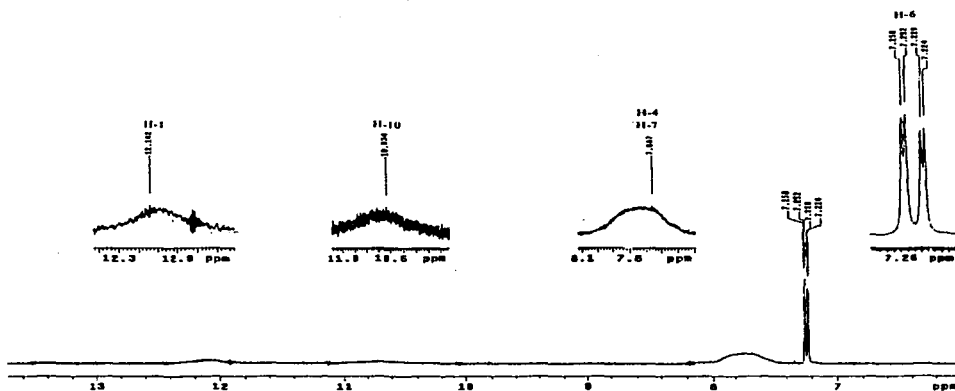


Figura 4.20. Espectro de RMN de ^1H en DMSO-d_6 del compuesto $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

El comportamiento mencionado se observó para los dos compuestos de zinc, en la figura 4.20 se muestra el espectro de protón correspondiente a $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

En el espectro de RMN de protón de $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$, no se observan desplazamientos significativos de las señales para los protones H-4 y H-7, en el espectro del abz están en 7.41 y 7.33 ppm y en el espectro para $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$, se observan en 7.44 y 7.36 ppm, la señal de los protones H-1, H3 y H10 en el ligante libre aparece en 11.65 ppm, mientras que en el compuesto de cadmio aparece en 11.74 ppm e integra para 2 protones.

Con estos resultados se propone que cuando se encuentra en disolución el compuesto $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$, el albendazol es desplazado por moléculas de DMSO coordinándose éstas al ion metálico, ya que el cadmio tiende a formar compuestos de coordinación con el DMSO y las señales observadas son las del ligante libre (tabla 10).

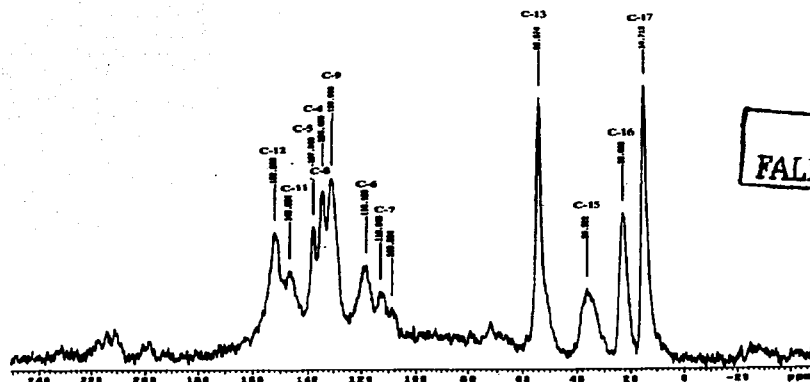
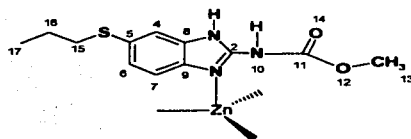
Tabla 4.10. Desplazamientos químicos en ppm de RMN ^{13}C en DMSO- d_6 de los compuestos de coordinación con abz con Zn(II) y Cd(II).

Asignación	Desplazamiento Químico (ppm)			
	Abz	A	B	C
C-17	12.99	13.37	13.43	13.10
C-16	22.01	23.00	23.08	22.09
C-15	36.56	36.92	36.90	36.41
C-13	52.44	54.11	54.24	52.88
C-7	114.15	113.23	113.39	114.35
C-4	115.76	117.62	117.18	115.86
C-5	124.00	126.10	120.15	124.20
C-6	126.82	131.99	125.52	127.69
C-9	135.40	136.20	130.992	135.80
C-8	136.70	138.35	132.160	136.40
C-11	147.75	149.00	148.83	147.25
C-2	154.66	153.92	153.97	154.66

$[\text{Zn}(\text{abz})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ = A
 $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ = B
 $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$ = C

En el espectro de RMN ^{13}C para el compuesto $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, se observan desplazamientos hacia campo bajo en los carbonos C-4, C-8 y C-9 y los carbonos C-2 y C-7 se ven ligeramente desplazados hacia campo alto. En el compuesto $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se observa un corrimiento hacia campo alto para los carbonos C-4, C-8, C-2 el C-9 y el C-7 tienen un desplazamiento hacia campo bajo (tabla 4.12). Se ha informado^[15,40,41,42] que cuando la coordinación es por medio del nitrógeno imidazólico existen desplazamientos en los carbonos C-7, C-4, C-8 y C-9, debido a que son los que pertenecen al bencimidazol, es por esto que podemos proponer que la coordinación del ligante es por medio del nitrógeno imidazólico.^[40,41]

Para el compuesto $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$ no se observan desplazamientos importantes en los carbonos del bencimidazol (C-7, C-4, C-8 y C-9), en el ligante se observan las señales correspondientes en 114.15, 115.76, 136.70 y 135.40 ppm y en el compuesto se observan en 114.35, 115.86, 136.40 y 135.80 ppm, no teniéndose la evidencia de la coordinación al ión metálico, por lo que se realizó la resonancia en estado sólido de ^{13}C (figura 4.21), a continuación se presentan los datos obtenidos.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4.21. Espectro de RMN ^{13}C en estado sólido de $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$.

Tabla 4.11. Desplazamientos químicos en RMN ^{13}C abz en estado sólido.

Asignación ^{13}C	Desplazamiento Químico (ppm)	
	Abz	$[\text{Cd}(\text{Abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$
C-17	15.08	14.75
C-16	22.44	22.66
C-15	40.35	36.32
C-13	53.35	53.97
C-7	112.24	113.00
C-4	115.28	134.00
C-5	125.83	137.90
C-6	118.30	118.14
C-9	131.36	131.00
C-8	131.36	134.00
C-11	152.378	146.88
C-2	161.240	152.23

En los espectros obtenidos en estado sólido se observan desplazamientos importantes de los carbonos C-2, C-15 y C-11 hacia campo alto y los C-4, C-5 y C-8 se desplazan a campo bajo (tabla 4.11), de acuerdo a estos resultados se propone que existe una coordinación por medio del nitrógeno imidazólico, debido a que hay un mayor desplazamiento de la señal para el C-2 que pertenece al anillo imidazólico, sin embargo, también los carbonos C-11 del grupo carbamato y el C-15 unido al azufre presentan corrimiento hacia campo alto, por lo que se propone que los pares libres del azufre y oxígeno tienen una interacción con el metal.

Con los resultados obtenidos de la diferentes espectroscopías para los tres compuestos, se propone que el ligante está coordinado en forma monodentada a través del nitrógeno imidazólico, la esfera de coordinación se completa con dos halógenos y una molécula de agua en una geometría tetraédrica.

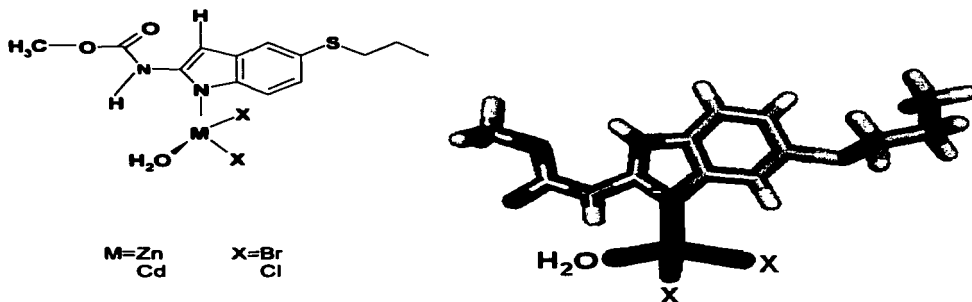


Figura 4.22. Estructura propuesta para los compuestos $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2 \text{H}_2\text{O}]$.

Esta estructura corresponde a la descrita para compuestos de 2-aminobenzimidazol con cloruro de cadmio $[\text{Cd}(2\text{-ab})\text{Cl}_2 (\text{H}_2\text{O})]$, en donde la coordinación es a través del nitrógeno imidazólico, estabilizando una geometría tetraédrica.^[16]

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA

Las pruebas de susceptibilidad se realizaron para todos los compuestos obtenidos y caracterizados de acuerdo al método descrito en el capítulo 3; de todas las concentraciones utilizadas sólo en la de mayor concentración se observó inhibición del crecimiento bacteriano, empleando los compuestos **[Co(abz)₂(NO₃)₂]-H₂O, [Co(abz)₂Cl₂]-2H₂O, [Cu(abz)₂Br₂]-3H₂O, [Zn(abz)Cl₂(H₂O)]-3H₂O, [Cd(abz)Br₂(H₂O)]**

Para todos los microorganismos se realizaron las pruebas por duplicado, empleando como controles:

- sales metálicas A= Co(NO₃)₂, B= CoCl₂, E= CuBr₂, F= ZnCl₂ y H= CdBr₂
- etanol en los compuestos de cobalto que se solubilizaron en este disolvente
- dimetil sulfóxido en los demás compuestos
- albendazol

A continuación se presentan los resultados obtenidos:

Compuestos con cobalto (II) [Co(abz)₂(NO₃)₂]-H₂O y [Co(abz)₂Cl₂]-2H₂O

Se observó inhibición en el crecimiento de *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes* y *Bacillus cereus*, pero desafortunadamente, el etanol presentó inhibición, por lo que se requiere extender su estudio, sobre su eventual aplicación como posibles inhibidores.

Compuestos con cobre(II) y zinc(II): $[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Estos compuestos no inhibieron el crecimiento de las bacterias utilizadas para el estudio, con excepción de *Bacillus cereus* en donde si se observó inhibición.

Compuesto de cadmio(II) $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$

En el cultivo de *Salmonella typhi* no se observó inhibición por el compuesto y quien generó inhibición fue la sal metálica, sin embargo, en los cultivos de *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes* y *Bacillus cereus* el compuesto es el que presentó la actividad antibacteriana mientras que los controles no presentaron actividad, estos resultados despiertan un gran interés para estudios más profundos, debido a que se observa que aún cuando el cadmio se considera como un metal tóxico, se pudieron obtener buenos resultados, por lo que se propone continuar con futuros estudios para su posible aplicación terapéutica.

En la tabla 4.12 se presentan los resultados obtenidos en las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4.12. Resultados de los halos de inhibición en los diferentes microorganismos.

		<i>Salmonella typhi</i>			
Compuestos		Controles			
[diam.(mm)]		Sal metálica [diam.(mm)]	Etanol [diam.(mm)]	DMSO [diam.(mm)]	abz [diam.(mm)]
$[\text{Co}(\text{abz})_2(\text{NO}_3)_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$	[42.25]	A [0]	[73.95]	-	[0]
$[\text{Co}(\text{abz})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	[90.25]	B [0]	[73.95]	-	[0]
$[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	[0]	E [0]	-	[0]	[0]
$[\text{Zn}(\text{abz})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	[0]	F [0]	-	[0]	[0]
$[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2(\text{H}_2\text{O})]$	[0]	H [114]	-	[0]	[0]

diam. = diámetro

<i>Staphylococcus aureus</i>				
Compuestos	Controles			
[diam.(mm)]	Sal metálica [diam.(mm)]	Etanol [diam.(mm)]	DMSO [diam.(mm)]	abz [diam.(mm)]
[Co(abz) ₂ (NO ₃) ₂]·H ₂ O [0]	A [0]	[85.35]	-	[0]
[Co(abz) ₂ Cl ₂]·2H ₂ O [75.55]	B [0]	[85.35]	-	[0]
[Cu(abz) ₂ Br ₂]·3H ₂ O [0]	E [0]	-	[0]	[0]
[Zn(abz)Cl ₂ (H ₂ O)]·3H ₂ O [0]	F [0]	-	[0]	[0]
[Cd(abz)Br ₂ (H ₂ O)] [96.5]	H [0]	-	[0]	[0]
diam. = diámetro				
<i>Streptococcus pyogenes</i>				
Compuestos	Controles			
[diam.(mm)]	Sal metálica [diam.(mm)]	Etanol [diam.(mm)]	DMSO [diam.(mm)]	abz [diam.(mm)]
[Co(abz) ₂ (NO ₃) ₂]·H ₂ O [0]	A [0]	[85.35]	-	[0]
[Co(abz) ₂ Cl ₂]·2H ₂ O [0]	B [0]	[85.35]	-	[0]
[Cu(abz) ₂ Br ₂]·3H ₂ O [0]	E [0]	-	[0]	[0]
[Zn(abz)Cl ₂ (H ₂ O)]·3H ₂ O [0]	F [0]	-	[0]	[0]
[Cd(abz)Br ₂ (H ₂ O)] [0]	H [0]	-	[0]	[0]
diam. = diámetro				
<i>Enterobacter aerogenes</i>				
Compuestos	Controles			
[diam.(mm)]	Sal metálica [diam.(mm)]	Etanol [diam.(mm)]	DMSO [diam.(mm)]	abz [diam.(mm)]
[Co(abz) ₂ (NO ₃) ₂]·H ₂ O [88.5]	A [0]	[90.15]	-	[0]
[Co(abz) ₂ Cl ₂]·2H ₂ O [0]	B [0]	[90.15]	-	[0]
[Cu(abz) ₂ Br ₂]·3H ₂ O [0]	E [0]	-	[0]	[0]
[Zn(abz)Cl ₂ (H ₂ O)]·3H ₂ O [0]	F [0]	-	[0]	[0]
[Cd(abz)Br ₂ (H ₂ O)] [90.5]	H [0]	-	[0]	[0]
diam. = diámetro				
<i>Bacillus cereus</i>				
Compuestos	Controles			
[diam.(mm)]	Sal metálica [diam.(mm)]	Etanol [diam.(mm)]	DMSO [diam.(mm)]	abz [diam.(mm)]
[Co(abz) ₂ (NO ₃) ₂]·H ₂ O [65.6]	A [0]	[85.35]	-	[0]
[Co(abz) ₂ Cl ₂]·2H ₂ O [70.5]	B [0]	[85.35]	-	[0]
[Cu(abz) ₂ Br ₂]·3H ₂ O [53.3]	E [0]	-	[0]	[0]
[Zn(abz)Cl ₂ (H ₂ O)]·3H ₂ O [150]	F [0]	-	[0]	[0]
[Cd(abz)Br ₂ (H ₂ O)] [130]	H [0]	-	[0]	[0]
diam. = diámetro				

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Evidentemente, estos resultados representan una primera etapa en el estudio de su futura actividad biológica y aplicación terapéutica, por lo pronto sugiere la posibilidad de que los compuestos $[\text{Cu}(\text{abz})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{abz})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cd}(\text{abz})\text{Br}_2\cdot \text{H}_2\text{O}]$ presenten actividad inhibitoria frente algunas bacterias. Adicionalmente, debido a que se obtuvieron resultados positivos para bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, podemos deducir que la actividad inhibitoria presentada no es a nivel de pared celular.

Las siguientes figuras ejemplifican los halos de inhibición observados, los cuales representan el área en donde no hubo crecimiento bacteriano, debido a que los compuestos inhiben el crecimiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Figura 4.23. Halos de inhibición de los controles para *S. aureus*.



Figura 4.24. Halos de inhibición de los controles para *E. aerogenes*.



Figura 4.25. Halos de inhibición de los compuestos para *E. aerogenes*

FALLA DE CLIGEN



Figura 4.26. Halos de inhibición de los compuestos para *B. cereus*.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Conclusiones

5

- ❖ Se sintetizaron los siguientes compuestos de coordinación con el ligante **metil-5-(propiltio)-2-bencimidazol-carbamato**.

[Co(abz)Br₂ H₂O], [Co(abz)₂ Cl₂]·2H₂O, [Co(abz)₂(NO₃)₂]·H₂O, [Cu(abz)Cl₂], [Cu(abz)₂Br₂]·3H₂O, [Cu(abz)₂(NO₃)₂]·H₂O, [Cu(abz)₂(O₂CMe)₂] H₂O, [Zn(abz)Cl₂ (H₂O)·3H₂O], [Zn(abz)Br₂H₂O]·2H₂O y [Cd(abz)Br₂ H₂O]

- ❖ En todos compuestos el **albendazol** se coordina de manera monodentada, por medio del nitrógeno 3 del anillo imidazólico.

- ❖ Se estabilizaron dos geometrías:

Tetraédrica en los compuestos: [Co(abz)Br₂ H₂O], [Co(abz)₂ Cl₂]·2H₂O, [Cu(abz)Cl₂], [Cu(abz)₂Br₂]·3H₂O, [Zn(abz)Cl₂ (H₂O)·3H₂O, [Zn(abz)Br₂(H₂O)]·2H₂O y [Cd(abz)Br₂(H₂O)].

Octaédrica en los compuestos: [Co(abz)₂(NO₃)₂]·H₂O [Cu(abz)₂(NO₃)₂]·H₂O y [Cu(abz)₂(O₂CMe)₂].

- ❖ De los valores del 10 Dq en los compuestos de coordinación se propone que el albendazol es un ligante fuerte.
- ❖ Los compuestos con mayor potencial inhibitorio frente a bacterias son los compuestos: [Cu(abz)₂Br₂]·3H₂O, [Zn(abz)Cl₂(H₂O)]·3H₂O y [Cd(abz)Br₂ H₂O].

Referencias

6

- [1].- J. Casas, V. Moreno, A. Sánchez, J.L: Sánchez, J. Sordo, **Química bioinorgánica**, Editorial Síntesis , España, (2002).
- [2].- Williams RJP., **An introduction to the biochemistry of Zinc** , Zinc in human biology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, (1989).
- [3].- Cunningham B.C. Bass S. Fush G. Wells J.A., **Science** **250**, 1709-1712. (1990).
- [4].- Bettger W.J: O´Dell B.L., **Life Sci**, **28**, 1425-1438, (1981).
- [5].- Hambidge KM, Casey CE, Krebs NF. Zinc, **Trace elements in human and animal nutrition**, 5a edición, Florida: Academic Press, **2**, (1986).
- [6].- B. Rosenberg, **Nature** **222**, 385, (1969).
- [7].- J. E. Huhhey, E. A. Keiter. R. L. Keiter, **Química Inorgánica**, 4ª, Edición, Oxford University Press Harla, (1993).
- [8].- Katritzky, A.R. **Comprehensive Heterocyclic Chemistry**, Pergamon Press; Oxford, Vol. 1 (1984).
- [9].- Michele A., Weidner-Wells, Kawasi A., Ohemeng, . Nuyen V. , Fraga-Spano S., Marcielag, M.J., Werblood H.M.; Foleño B.D., **Bioinorganic and Medicinal Chemistry Letters** , **11**, 1545-1548, (2001).
- [10].- Lekwics E., Arsenyan P., Shestakova I., Domracheva I., Nesterova A., Pudova O., **European Journal Of Medicinal Chemistry**, **36**, 507-515, (2001).
- [11].- Anderson R.M. **The pandemic of antibiotic resistance**, **5**, 147-139 (1999)
- [12].- Neelam Bharti, Shailendra, M. T. Gonzalez Garza, Delia, E. Cruz-Vega, J. Castro-Garza, Kishwar Saleem, Fehmida Naqvi, Mannar R. Maurya, and Amir Azam, **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, **12**, (2002).

- [13].- Strohkamp, R.J. y Lippard, S.T., **Acc. Chem. Res.**, **10**, 318, (1982).
- [14].- Velázquez Montes I., "Estudio de la síntesis y caracterización de compuestos de coordinación del 2-metilbencimidazol carbamato y de su actividad en procesos fotosintéticos, en germinación y en respiración de semillas", Tesis de Maestría, F.Q. UNAM (1996)
- [15].- Vásquez Olmos A.R., "Estudio de la relación magneto-estructural en compuestos de Ni(II) y Cu(II) con un ligante bencimidazólico sustituido", Tesis de Doctorado, F.Q. UNAM, (1998).
- [16].- Osorio Monreal G., " Interacción de iones metálicos con el ligante 2-aminobencimidazol", Tesis Licenciatura, F.Q. UNAM, (1998).
- [17].- Peeters O.M.; Blaton N.M. y De Ranter C.J., **Acta Cryst. Sect. C.**, **51**, 2132, (1995).
- [18].- Toth, G., Toth I. Nadasy M. Pat. Hungary Telijes ; HUR6191, A2, 881028, Coden HUXXBU, Class AO1N-043/52A ; CO7D-235/00B.
- [19].- Jung, H.; Sanchez M. Suástegui. R.; Gonzalez-Ezquivel D.; Sotelo J.; **Clinical Neuropharmacology**, **16**, 77-82, (1993).
- [20].- Theodorides, V.M.; Gyurik, R.J.; Kingdbury, W.D.; Parixh, R.C.; **Experientia**, **32** no 6, 702-703 (1976).
- [21].- Georgiev V,S, **Pharmacotherapy of ascariasis Expert Opinion on Pharmacotherapy** **2**, 223-239, (2001).
- [22].- Reuter S.; Jensen B. ; Buttenschoen K.; Kratzen W. ; Kern P. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, **46**, 451-456 (2000).
- [23].- Barisani-Asenbauer T.; Maca S.M.; Hauff W.; Kaminski S.L.;**Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, **17** no. 3, 287-294 (2001).
- [24].- Terrill, T.H.; Kaplan R.M.; Larsen M.; Samples O.M.; Miller J.E.; **Veterinary Parasitology**, **97**, no.4, 261-168 (2001).
- [25].- Sharma, S. **Advances in Drugs Research**, **24**, 215-217 (1993).
- [26].- Cruz M.C. Bartlett, M.S.; Edlind, T.D., **Agents and Chemotherapy** , **29**, 579-583, (1994).
- [27].- Saimot A.G., Cremieux A.C, Hay J.M. **Lancet**, **2**, 652-656 (1983).