



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Síntesis, Caracterización y Evaluación Citotóxica de Ligantes Tipo Pinza Derivados de Triazina y Heterociclos Nitrogenados

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
Q U Í M I C A
P R E S E N T A :
YURITZIN YUNUEM GONZÁLEZ TORRES



México D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. Martha Eva de los Ángeles Rodríguez Pérez

Vocal: Prof. Graciela Edith Muller Carrera

Secretario: Prof. David Morales Morales

Primer Suplente: Prof. José Manuel Mendez Stivalet

Segundo suplente: Prof. Margarita Chávez Martínez

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 3, Departamento Química Inorgánica
Instituto de Química UNAM.

Asesor del tema:

Dr. David Morales Morales

Sustentante:

Yuritzin Yunuem González Torres

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que sin duda han sido el inmejorable soporte de toda mi vida: a ti Natalia por haberme inculcado esa pasión e incansable fuerza para lograr las metas que me proponga, a ti José por demostrarme que el trabajo y el amor por la familia siempre serán el mejor combustible para lograr lo que mi corazón anhela.

A mis hermanos: Rodrigo e Iván simple y sencillamente por existir y compartir conmigo esta vida que no sería lo mismo sin ustedes.

A mis abuelas Hilaria (que en paz descanse) y Rosalia, pertenecientes a esa jerarquía de antiguas mujeres cuya inquebrantable voluntad y fuerza me demuestran cada día que no está permitido caer sin levantarse.

A mis amigas Iris, Aileen y Lizbeth con las cuales compartí mis primeros anhelos de juventud cargados de idealismo y porvenir.

A la Facultad de Química de la UNAM por construirme primero como una persona completa y versátil, así como la profesionista que procurará mantener en alto esta inmejorable educación.

A mis amigos y compañeros de carrera: Paty, Melisa, Claudia, Laura, Araceli, Ana, Nancy, Omar, César, Erandi, Lalo, Toño, Paco, Jaz, Chucho, etc. por haberme hecho tan placentera mi estancia en esta Facultad de Química.

A Fabián por demostrarme que la verdad ,aunque difícil, debe seguir siendo el principal objetivo del ser humano, porque el amor basado en la verdad y la sinceridad será siempre el mejor obsequio que alguien pueda recibir.

A mis compañeros del Laboratorio 3 de Inorgánica del Instituto de Química: Fabiola, Paty, Zaragoza, Moy, Jimbo, Alcives, Isabel, Basauri, etc. por su apoyo y por ser un equipo de trabajo amable, divertido y poco convencional.

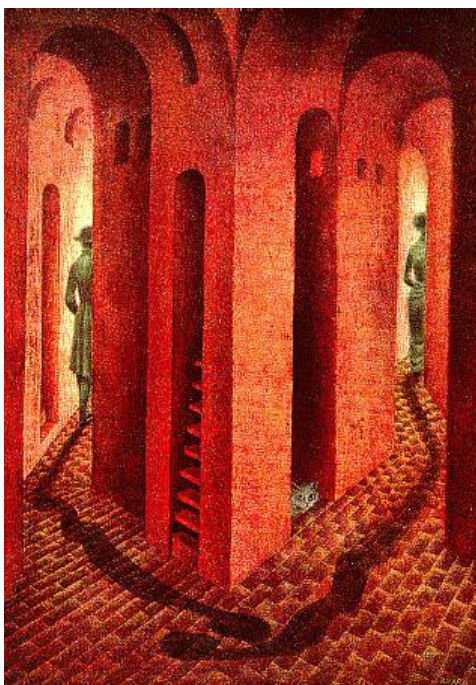
Al Dr. David Morales Morales por el apoyo académico para el desarrollo de este proyecto, así como su confianza en mis capacidades para finalizar de la mejor manera.

Al Dr. Simón Ortega y al Dr. Alfredo Toscano por su ayuda en la difracción de Rayos-X. A la M. en C. Nieves Zavala por su ayuda en los experimentos de resonancia magnética nuclear. Al I.Q. Luis Velasco y al M. en C. Javier Pérez por su ayuda en la espectrometría de masas.

Agradezco profundamente a los encargados del Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química UNAM y del laboratorio de cromatografía por el apoyo en las pruebas biológicas y en la espectrometría de masas por electrospray.

Al financiamiento proporcionado por el proyecto CONACYT- F58692 y PAPIIT-UNAM IN227008 por el apoyo proporcionado para la realización de este trabajo, así como los profesores que forman parte del jurado.

Jaulas Eternas...



Remedios Varo. 1958

*Existir siempre
Para el que está a un lado,
Para olerlo, vivirlo
Círculos que nos protejan
De las brujas...
De las otras, de los muertos
De sus vidas, de sus sueños
De la vida, de los otros
De sus sueños*

*Quiero vivir sólo los míos
Mis sueños de vuelo...*

INDICE GENERAL

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	7
INDICE DE FIGURAS	9
INDICE DE TABLAS	12
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	14
1. Introducción	15
1.1 Objetivo General	16
1.2 Objetivos particulares	16
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES	17
2.1 Triazinas	18
2.2 Ligantes tipo pinza	22
2.3 Citotóxicidad en líneas celulares cancerígenas de humano	23
2.4 Actividad Citotóxica de compuestos tipo benzimidazol, benzoxazol y benzotiazol.	25
2.5 Actividad citotóxica, antibacterial y antiviral de derivados de 1,3,5-triazina.	26
CAPÍTULO 3. RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
3 Resultados espectroscópicos de los compuestos sintetizados y difracción de Rayos-X de los compuestos donde se obtuvo monocristal, análisis de resultados y discusión.	32
3.1 Resultados espectroscópicos y Difracción de Rayos-X para la caracterización del compuesto 2,4-dicloro-6-difenilamina-1,3,5-triazina (DFA-DCT) (1)	32
3.2 Resultados Espectroscópicos y Difracción de Rayos-X para la caracterización del compuesto 2,4-(2-Mercaptobenzotiazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBT-DFAT) (2).	43
3.3 Resultados Espectroscópicos para la caracterización del	55

compuesto 2,4-(2-Mercaptobenzimidazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBI-DFAT) (3).	
3.4 Resultados Espectroscópicos para la caracterización del compuesto 2,4-(2-Mercaptobenzoxazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBO-DFAT) (4).	70
3.5 Evaluación Citotóxica de los compuestos (2MBT-DFAT) (2), (2MBI-DFAT) (3) Y (2MBO-DFAT) (4) derivados de 1,3,5-triazina y heterociclos nitrogenados.	80
CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES	85
4. Conclusiones	86
4.1 Perspectivas	88
CAPÍTULO 5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	92
5.1 Instrumentación	93
5.2 Síntesis de compuestos derivados de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina	94
5.2.1 Síntesis de 2,4-Dicloro-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (DFA-DCT) (1)	94
5.2.2 Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzotiazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBT-DFAT) (2)	95
5.2.3 Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzimidazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBI-DFAT) (3)	96
5.2.4 Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzoxazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBO-DFAT) (4)	97
5.2.5 5.2.5 Evaluación Citotóxica de los compuestos (2MBT-DFAT) (2),(2MBI-DFAT) (3) y (2MBO-DFAT) (4)	98
5.2.6 Ensayo IC ₅₀	99
REFERENCIAS ADICIONALES	102
ANEXO A	103
ANEXO B	106

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

C-C	Enlace carbono-carbono
N-H	Enlace nitrógeno-hidrógeno
S-H	Enlace azufre-hidrógeno
R-x	Rayos-X
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfoxido
pm	Partes por millón
dfa	Difenilamina
Å	Amstrong
g	gramo
H	Hora
mg	Miligramo
pp	Precipitado
PM	Peso molecular
°C	Grados celcius
RMN	Resonancia magnética nuclear
EM	Espectrometría de masas
M/z	Relación masa/carga
M ⁺	Ión molecular
e ⁻	Electrón
CH ₂	Metileno
CH ₃	Metilo
µM	Micromolar
mL	Millilitro
(DFA-DCT)	difenilamina-dicloro-triazina

(2MBT-DFAT)	difenilamina-2-mercaptobenzotiazol triazina
(2MBI-DFAT)	difenilamina-2-mercaptobenzoimidazol triazina
(2MBO-DFAT)	difenilamina-2-mercaptobenzoxazol triaizna
U251	Sistema nervioso central
PC-3	Próstata
K562	Leucemia
HCT-15	Colón
SKLU-1	Pulmón
INC	Instituto Nacional de Cáncer
IC ₅₀	Concentración inhibitoria del 50% <i>in vitro</i>

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.2	Compuestos heterocíclicos nitrogenados.	15
Figura 1.3	Ligantes sintetizados en este trabajo derivados de triazina	16
Figura 2.1.1	Isómeros de la triazina	18
Figura 2.1.2	Compuestos derivados de la 1,3,5-triazina más conocidos.	18
Figura 2.1.3	Derivados de triazina utilizados como herbicidas y tintes.	19
Figura 2.1.4	Trimerización del ácido cianhídrico	19
Figura 2.1.5	Síntesis de triazinas halogenadas.	20
Figura 2.1.6	Reactividad de los cloros de la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina controlada por la temperatura, ante algún nucleófilo.	21
Figura 2.2.1	Estructura general de un ligante tipo pinza.	22
Figura 2.4.1	Compuesto reportado por Masashi Ueki y colaboradores.	25
Figura 2.5.1	Compuesto triaminotriazin con actividad antitumoral.	26
Figura 2.5.2	Derivados de triazina sintetizados por Mingfang Zheng y colaboradores.	27
Figura 2.5.3	Derivado de 1,3,5-triazina con actividad antitumoral	27
Figura 2.5.4	Tipo de compuestos sintetizados por K. Srinivas y colaboradores.	28
Figura 2.5.5	Compuesto patentado por Janssen Pharmaceutica para el tratamiento del VIH	29
Figura 3.1.1	Cromatograma acoplado a masas del compuesto (DFA-DCT) (1).	34

Figura 3.1.2	Espectro de masas (IE) del compuesto (DFA-DCT) (1)	36
Figura 3.1.3	Espectro de RMN- ¹ H en CDCl ₃ del compuesto (DFA-DCT) (1)	38
Figura 3.1.4	Espectro de ¹³ C{ ¹ H} en CDCl ₃ del compuesto (DFA-DCT) (1)	39
Figura 3.1.5	Estructura de rayos-x del compuesto (DFA-DCT) (1)	41
Figura 3.2.1	Espectro de masas (IE) del compuesto (2MBT-DFAT) (2).	45
Figura 3.2.2	Espectro de RMN- ¹ H en CDCl ₃ del compuesto (2MBT-DFAT) (2).	49
Figura 3.2.2	Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en CDCl ₃ del compuesto (2MBT-DFAT) (2).	50
Figura 3.2.4	Estructura de Rayos-X del compuesto (2MBT-DFAT) (2).	51
Figura 3.2.5	Compuesto (2MBT.DFAT) (2) como posible ligante tipo pinza.	52
Figura 3.2.6	Espectro de IR del compuesto (2MBT-DFAT) (2).	54
Figura 3.3.1	Espectro de masas (IE) del compuesto (2MBI-DFAT) (3).	58
Figura 3.3.2	Espectro de masas (IES) del compuesto (2MBI-DFAT) (3).	60
Figura 3.3.3	Espectro de RMN- ¹ H en CDCl ₃ del compuesto (2MBI-DFAT) (3)	62
Figura 3.3.4	Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en CDCl ₃ del compuesto (2MBI-DFAT) (3)	64
Figura 3.3.5	Experimento DEPT en CD ₂ Cl ₂ a 25 °C para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)	65
Figura 3.3.6	Experimento HETCOR en CD ₂ Cl ₂ a 25 °C para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)	66
Figura 3.3.7	Diagrama Ortep al 50% de probabilidad del	67

	compuesto (2MBO-DFAT) (3)	
Figura 3.3.8	Espectro de IR del compuesto (2MBO-DFAT) (3)	69
Figura 3.4.1	Espectro de masas (IE) del compuesto (2MBO-DFAT) (4).	72
Figura 3.4.2	Espectro de masas (IES) del compuesto (2MBO-DFAT) (4).	73
Figura 3.4.3	Espectro de RMN ¹ H en CDCl ₃ del compuesto (2MBO-DFAT) (4).	75
Figura 3.4.4	Espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} en CDCl ₃ del compuesto (2MBO-DFAT) (4).	77
Figura 3.4.5	Espectro de IR para el compuesto (2MBO-DFAT) (4).	79
Figura 3.5.1	Estructura química de la doxorrubicina.	83
Figura 4.1	Ligantes tipo pinza derivados de triazina y heterociclos nitrogenados.	87
Figura 4.1.1	Diagrama Ortep al 50% de probabilidad de 2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina	89
Figura 4.1.2	Diagrama Ortep al 50% de probabilidad de 2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina	90
Figura 5.2.1	Síntesis de 2,4-dicloro-6-difenilamina-1,3,5-triazeno (DFA-DCT) (1)	94
Figura 5.2.2	Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzotiazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazeno (2MBT-DFAT) (2)	95
Figura 5.2.3	Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzimidazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazeno (2MBI-DFAT) (3)	96
Figura 5.2.4	Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzoxazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazeno (4)	97
Figura 5.2.5.1	Bioensayo de citotoxicidad utilizado por el INC de EUA desde 1990.	99
Figura 5.2.6.1	Gráfica ejemplo que determina la concentración IC ₅₀ .	100

INDICE DE TABLAS

Tabla 2.3.1	Criterios de citotoxicidad.	24
Tabla 3.1.1	Fragmentos identificados para el compuesto <i>(DFA-DCT) (1)</i>	35
Tabla 3.1.2	Longitudes de enlace para los átomos de carbono de la 1,3,5-triazina	40
Tabla 3.1.3	Ángulos de enlace del compuesto (DFA-DCT) (1)	41
Tabla 3.1.4	Ángulos de enlace (°) del compuesto (DFA- DCT) (1)	42
Tabla 3.1.5	Longitudes de enlace del compuesto (DFA- DCT) (1)	42
Tabla 3.2.1	Fragmentos detectados para el compuesto (2MBT-DFAT) (2).	44
Tabla 3.2.2	Señales correspondientes al espectro de RMN de ¹ H en CDCl ₃ del compuesto (2MBT-DFAT) (2).	46
Tabla 3.2.3	Señales correspondientes al espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} del compuesto (2MBT-DFAT) (2).	47
Tabla 3.2.4	Ángulos de enlace del compuesto (2MBT- DFAT) (2).	53
Tabla 3.2.5	Longitudes de enlace del compuesto (2MBT- DFAT) (2).	53
Tabla 3.2.6	Análisis elemental para (2MBT-DFAT)	55
Tabla 3.3.1	Fragmentos importantes detectados en el espectro de masas (IE) <i>del compuesto (2MBI- DFAT) (3)</i> .	57

Tabla 3.3.2	lón molecular detectado para el compuesto (2MBI-DFAT) (3) en el espectro de masas (IES).	59
Tabla 3.3.3	Señales correspondientes del espectro RMN ¹ H en CDCl ₃ correspondiente al compuesto (2MBI-DFAT) (3)	61
Tabla 3.3.4	Señales correspondientes del espectro RMN ¹ H{ ¹³ C} en CDCl ₃ correspondiente al compuesto (2MBI-DFAT) (3)	63
Tabla 3.3.5	Ángulos de enlace para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)	68
Tabla 3.3.6	Longitudes de enlace para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)	68
Tabla 3.3.7	Análisis elemental para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)	70
Tabla 3.4.1	Señales correspondientes al espectro de RMN ¹³ C{ ¹ H} correspondiente al compuesto (2MBO-DFAT) (4)	76
Tabla 3.4.2	Análisis elemental para el compuesto (2MBO-DFAT) (4)	80
Tabla 3.5.1	Evaluación citotóxica para los compuestos (2), (3) y (4) para las seis líneas celulares tumorales de humano de mayor incidencia.	81
Tabla 3.5.2	Resultados del ensayo IC ₅₀ para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)	83
Tabla 4.1.1	Ángulos y longitudes de enlace para el compuesto 2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina	90
Tabla 4.1.2	Ángulos y longitudes de enlace para el compuesto 2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina	91

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

*El nacimiento no es un acto,
Es un proceso...*

Erich From

1. INTRODUCCIÓN

El trabajo presentado se centra en el interés de la búsqueda de rutas de síntesis sencillas y novedosas de compuestos que se perfilen como candidatos idóneos para presentar actividades citotóxicas en células cancerígenas específicas, así como su potencial empleo como agentes antivirales y antibacteriales.

Los compuestos que fueron diseñados y sintetizados en este proyecto parten de dos tipos de especies químicas que ya en investigaciones anteriores han sido atractivos para los fines antes expuestos, estos son el compuesto 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (figura 1.1) y diversos compuestos heterocíclicos que se muestran en la figura 1.2.

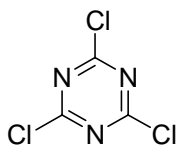


Figura 1.1 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina.

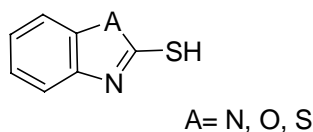


Figura 1.2 Compuestos heterocíclicos nitrogenados.

El compuesto mostrado en la figura 1.1 fue elegido porque presenta características químicas muy favorables (ver adelante) para modular y efectuar sustituciones nucleofílicas aromáticas de manera controlada, y así obtener los siguientes derivados de triazina (figura 1.3) , los cuales serán el motivo de esta tesis:

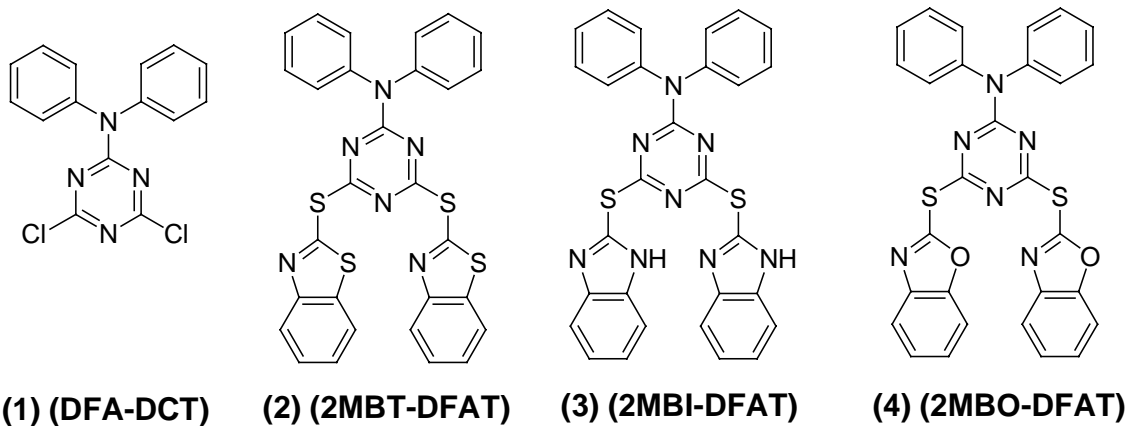


Figura 1.3 Ligantes sintetizados en este trabajo derivados de triazina

1.1 OBJETIVO GENERAL

- Sintetizar, caracterizar y evaluar la actividad citotóxica de nuevos compuestos derivados de triazina y heterociclos nitrogenados.

1.2 Objetivos particulares

- Desarrollar una metodología limpia y eficiente para la obtención de compuestos derivados de 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina.
- Caracterizar las especies obtenidas mediante técnicas espectroscópicas de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^1H , así como espectrometría de masas (IE y IES), difracción de rayos-X, IR, así como análisis elemental y UV/VIS.
- Evaluar la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados frente a líneas celulares cancerosas humanas del sistema nervioso central (U251), (próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mamario (MCF-7) y pulmón (SKLU-1).
- En base a los resultados obtenidos, poder perfilar estos compuestos derivados de triazina como potenciales agentes antivirales y antibacteriales.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

Lo inmortal es esta vida, este momento. Este momento existe para siempre y tú, sólo tú, eres tu único público...

F. Nietzsche

2. ANTECEDENTES

2.1 Triazinas

Estructuralmente, las triazinas son anillos heterocíclicos de seis miembros, análogos al anillo de benceno donde tres átomos de carbono son remplazados por átomos de nitrógeno. Los tres isómeros de la triazina se distinguen por la posición de sus átomos de nitrógeno, y reciben el nombre de 1,2,3-triazina (1), 1,2,4-triazina (2) y 1,3,5-triazina (3) veáse figura 2.1.1

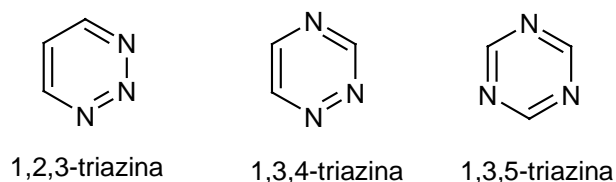


Figura 2.1.1 Isómeros de la triazina

El compuesto de este tipo más conocido es la melamina que es un derivado de una 1,3,5-triazina con tres sustituyentes amino y que es usada para la manufactura de resinas¹. Otra triazina ampliamente utilizada en resinas es la benzoguanamina².(figura 2.1.2)

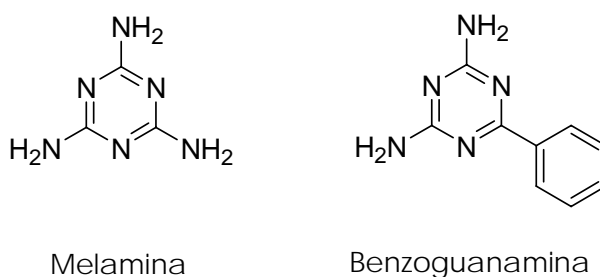


Figura 2.1.2 Compuestos derivados de la 1,3,5-triazina más conocidos.

1

(1) Jürgens, B.; Irran, E.; Jürgen, S.; Kroll, P.; Müller, H.; Wolfgang, S., *J. Am.Chem.Soc.* 34(2003)10288.

(2) Simons, J.K.; Saxton, M.R., *Org. Synth.*, 33(1953)13.

Las triazinas son con frecuencia utilizadas como bases para diversos herbicidas³ como el 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina que industrialmente es conocido como cloruro cianúrico, generalmente las triazinas sustituidas con átomos de cloro y nitrógeno son también utilizadas como colorantes reactivos, un ejemplo de ello es la trietilenmelamina (ver figura 2.1.3).

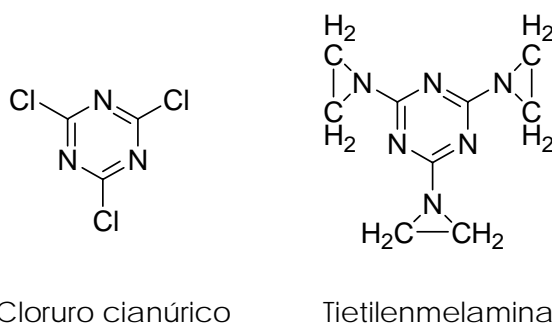


Figura 2.1.3 Derivados de triazina utilizados como herbicidas y tintes.

Específicamente las 1,3,5-triazinas simétricas son preparadas usualmente por la trimerización del ácido cianhídrico en presencia de un ácido fuerte (figura 2.1.2)

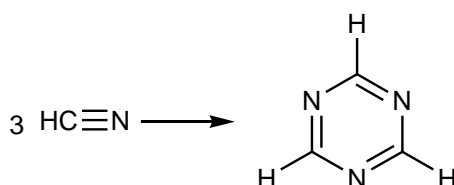


Figura 2.1.4 Trimerización del ácido cianhídrico

(3) Vora, J.J.; Vasava, S.B.; Patel, A.D.; Parmar, K.C.; Chauhan, S.K.; Sharma, S.S., *E-Journal of Chemistry*, 1(2009)201

De manera análoga, los derivados halogenados de 1,3,5-triazinas son el producto de la polimerización de los compuestos tipo X-CN, y dado que X se refiere a un halógeno, cabe resaltar que depende de la naturaleza de este átomo que la reacción necesite incluso el uso de un catalizador ⁴. (figura 2.1.3)

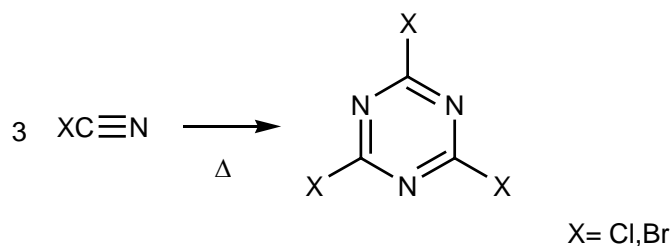


Figura 2.1.5 Síntesis de triazinas halogenadas.

Aunque las triazinas son compuestos aromáticos la energía de resonancia es mucho menor que el benceno, y la sustitución electrofílica aromática es difícil pero la sustitución nucleofílica aromática es más frecuente, es por esto que han sido objeto de estudio para la Química orgánica e inorgánica, dada la posibilidad que ofrecen de formar una amplia gama de derivados.

Las 1,3,5-triazinas son conocidas desde hace ya 200 años y aún representan un amplio rubro en la búsqueda de estructuras con enormes e interesantes aplicaciones. Éstas son usadas como herbicidas, pesticidas, antioxidantes, agentes aclaradores, tintes⁵, e inclusive han encontrado muchas aplicaciones en el área farmacéutica ya que sus derivados han mostrado actividades citotóxicas, antimicrobianas, y antivirales⁶.

(4) Morrison, R.T.; Boyd, R.N., Química Orgánica, Ed. Pearson Education 5ª ed, (1999) México, Cap. 1,29.

(5) Shastin, A.V.; Godovikova, T.I.; Korsunskii, B.L, *Russ. Chem. Rev.*, 72(2003)279

(6) Srinivas, K.; Srinivas, U.; Jayathirtha R.; Bhanuprakash, K.; Kishore, K.H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15(2005)1121

Es muy posible que los derivados del compuesto 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina sean los más utilizados para estos fines, y esto es debido a que la sustitución de los átomos de cloro en el cloruro cianúrico por distintos nucleófilos es altamente facilitada por los átomos de nitrógeno en la estructura simétrica del anillo, así como los átomos de Cl que funcionan como electroattractores y facilitan la sustitución.

El beneficio de utilizar como materia prima cloruro cianúrico es, además de su disponibilidad y bajo costo, el hecho de que la sustitución de los átomos de cloro se puede controlar por medio de la temperatura⁷.

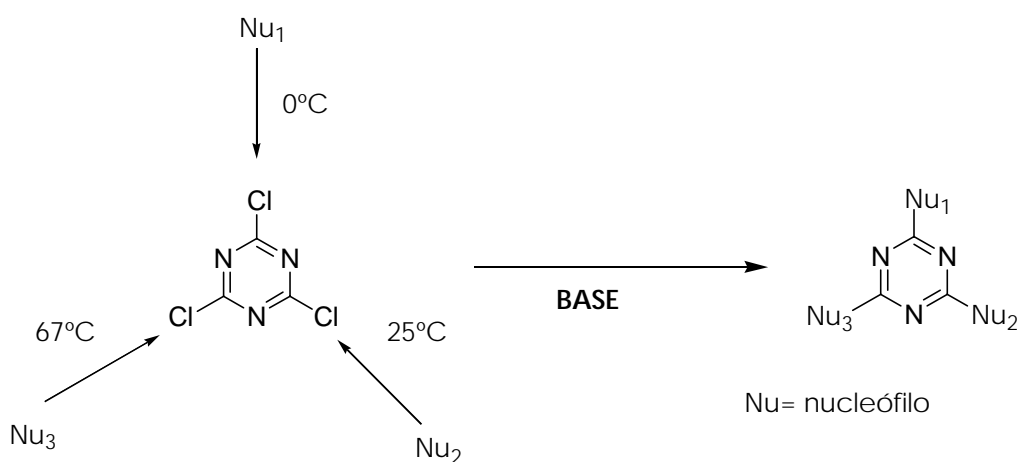


Figura 2.1.6 Reactividad de los cloros de la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina controlada por la temperatura, ante algún nucleófilo.

Según la figura 2.1.6 se observa que el primer cloro es muy reactivo ya que su sustitución se da en condiciones de baja temperatura. En principio los 3 cloros son igualmente reactivos, pero al llevarse a cabo la primera sustitución implica que la segunda sustitución necesite más energía, algo similar ocurre para la sustitución del tercer átomo de cloro que requerirá temperaturas mayores.

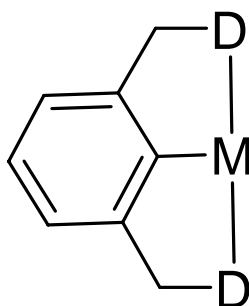
La sustitución de estos átomos de cloro también depende del nucleófilo utilizado, así como el disolvente, la base y el tiempo de reacción. Es por esto que la regulación de la temperatura sólo se debe usar como referencia.

(7) de Hoog, P., Gamez, P.; Driessen, W.; Reedijk, J. *Tetrahedron Lett.* 43(2002)6783.

2.2 Ligantes tipo pinza

Un ligante tipo pinza presenta una estructura que contiene átomos donadores (D) de densidad electrónica capaces de coordinarse de manera tridentada hacia un centro metálico.

Estos ligantes fueron sintetizados por primera vez en 1976 por Moulton y Shaw ⁸, y su importancia radica en que presentan una estabilidad térmica importante, con altos puntos de fusión que incluso superan los 200°C sin aparente descomposición.



M: Centro metálico

D: Átomo donador (O,S,N,P)

Figura 2.2.1 Estructura general de un ligante tipo pinza

Esta ha sido la razón por la cual se ha impulsado la síntesis de nuevos ligantes tipo pinza, ya que sus respectivos complejos metálicos ⁹ han demostrado ser extremadamente estables térmicamente lo cual los propone para importantes aplicaciones en diferentes áreas de la química.

(8) Moulton, C.J.; Shaw B.L, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1976)1020

(9) Morales-Morales, D.; Jensen, C.M., *The Chemistry of Pincer Compounds*, Elsevier, Amsterdam 2007.

2.3 Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas de humano

Se ha estimado en los países desarrollados, que aproximadamente una de cada cinco personas morirá de cáncer. El término cáncer deriva de la palabra griega *Karkinos* (cangrejo) y la usó Hipócrates por primera vez para nombrar carcinos y carcinoma. Las células cancerosas son distinguidas por 2 propiedades: (a) crecimiento incontrolable de las células que se originan en tejidos normales sin responder a los factores normales de regulación, y (b) la propiedad de invadir y colonizar territorios normalmente reservados por otras células.

Una de las curas del cáncer es la quimioterapia en la cual se emplean generalmente los antineoplásicos que son fármacos citotóxicos, los cuales se dirigen especialmente a las células que muestran una reproducción muy activa, como son las células malignas; sin embargo estos fármacos perjudican aún a los tejidos sanos, dando origen a los efectos secundarios típicos: caída del cabello, diarrea, mareo y vómito y la tendencia a las infecciones, etc.

Otro aspecto importante con la quimioterapia es que las células cancerosas desarrollan resistencia a algunos de estos fármacos, y en muchos casos se desconoce los mecanismos que lo propician.

Estas son las razones por las cuales se han unido esfuerzos para hallar tratamientos efectivos los cuales estén enfocados en el entendimiento de la carcinogénesis o bien en hallar fármacos selectivos sin perjudicar células normales.

Ejemplo de ello es la creación de un programa gubernamental a través de la creación del National Cancer Institute (NCI), quien ha implementado un bioensayo de cernimiento *in vitro* para probar más de 10,000 nuevas sustancias por año, evaluando la actividad citotóxica en un panel de 60 líneas de células de tumores de humano.

El término Citotoxicidad es muy amplio, ya que se usa tanto para medir efectos tóxicos específicos, inhibición del crecimiento celular, o bien muerte celular. Dependiendo a que nivel de organización celular se quiera evaluar la citotoxicidad, hay un gran número de bioensayos los cuales varían en complejidad, especificidad y costo, como se muestra en la tabla 2.3.1

Tabla 2.3.1 Criterios de citotoxicidad.

Criterio de citotoxicidad	Parámetros Experimentales
Morfología Celular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tamaño de la célula, 2. Contacto célula-célula 3. Número, tamaño, forma e inclusión de núcleos. 4. Formación de vacuolas nucleares y citoplasmáticas.
Viabilidad Celular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Captación de colorantes vitales 2. Ensayo de Exclusión con azul de tripano 3. Cuenta de células viables 4. Eficiencia de clonación (replantación)
Adhesión celular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Adhesión de los cultivos a superficies 2. Desadhesión de cultivos a superficies 3. Adhesión célula-célula
Proliferación Celular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incremento en el número de células. 2. Incremento en el DNA y RNA total 3. Incremento en el contenido de proteínas totales 4. Formación de colonias
Daño en la Membrana celular	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pérdida de enzimas citosólicas (LDH, GOT, GPT) 2. Pérdida de iones y cofactores 3. Salida de colorantes o isótopos en

		células precargadas.
Recaptación Incorporación	/	1. timidina y síntesis de DNA. 2. Uridina y síntesis de RNA 3. Síntesis de aminoácidos y proteínas
Efectos metabólicos		1. Inhibición de la cooperatividad metabólica. 2. Depleción de cofactores. 3. Deterioro en la función mitocondrial.

2.4 Actividad citotóxica de compuestos tipo benzimidazol, benzoxazol y benzotiazol.

La investigación de estos sistemas data de 1958 con la colaboración de los estudios de C.C. Clayton y L. D. Abbott¹⁰ que investigaron los efectos inhibitorios de derivados de benzimidazoles en el crecimiento de tumores cancerígenos en hígado encontrando que este tipo de sistemas podrían inhibir el proceso de carcinogénesis por interferencia de alguna reacción fundamental que además sería básica para la formación del tumor.

En el 1993 fue reportado un derivado del bis(benzoxazol) por Masashi Ueki y colaboradores ¹¹, producido como metabolito secundario de una cepa de *Streptomyces*, este compuesto presenta la estructura presentada en la figura 2.4.1

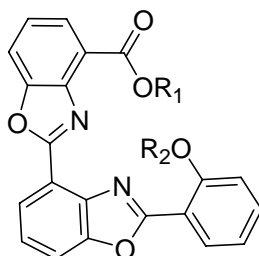


Figura 2.4.1 Compuesto reportado por Masashi Ueki y colaboradores.

(10) Clayton, C.C.; Abbott, L.D. Jr., *Cancer Research*, 18(1958)94.

(11) Ueki, M.; Ueno, K.; Miyadoh, S.; Abe, K.; Shibata, K.; Taniguchi, M.; Oi, S., *J. Antibiot.*, 46(1993)1089

A pesar de que se reportaron actividades citotóxicas muy prometedoras en células cancerígenas, no inhibe el crecimiento de bacterias gram positivas, gram negativas y hongos.

Hoy en día es claro que sistemas heterocíclicos del tipo benzimidazol y benzoxazol han demostrado actividades citotóxicas muy altas en células cancerígenas, estudios que a pesar de ser muy amplios no han sido de ninguna manera exhaustivos.

2.5 Actividad citotóxica, antibacterial y antiviral de los derivados de 1,3,5 triazinas

Actualmente, el estudio de las triazinas se ha ampliado debido a que muestran actividades biológicas importantes, una de ellas, es la potencial actividad citotóxica que presentan.

Por ejemplo, en 2007 Zheng y colaboradores reportaron agente efectivo ¹² que combate el cáncer de mama, de pulmón y de ovario llamado **(HMM)** cuya estructura química se muestra en la figura 2.5.1

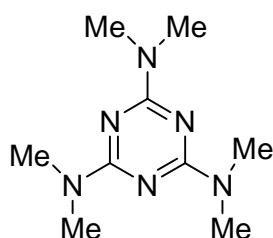


Figura 2.5.1 Compuesto triaminotriazin con actividad antitumoral.

Sin embargo, este compuesto causa diversos y molestos efectos secundarios como náusea, vómito, dolor abdominal y anorexia.

(12) Zheng, M.; Xu, C.; Ma, J.; Sun, Y., *Bioinorg. & Med. Chem.*, 15(2007)1815

Razón por la cual se han extendido estudios basados en estructuras tipo 1,3,5-triazina que potencialicen la actividad citotóxica y al mismo tiempo, eliminar los efectos adversos que vienen acompañados con su consumo.

En la literatura se encuentran numerosos estudios de compuestos derivados de triazina como agentes antitumorales y antibacteriales como el tipo de compuesto presentado en la figura 2.5.2 que fue sintetizado por Mingfang Zheng y colaboradores, los cuáles presentan derivados de 1,3,5-triaminotriazinas.

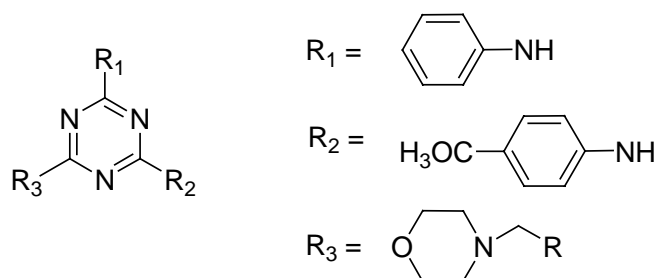


Figura 2.5.2 Derivados de triazina sintetizados por Mingfang Zheng y colaboradores.

Estos estudios arrojaron resultados interesantes, encontrándose que sustituyentes del tipo arilaminas con grupos electroattractores muestran mayor actividad antitumoral en líneas HCT-116 y HT-29 (colorectal). Aunado a esto, también fue reportado el compuesto que se muestra en la figura 2.5.3 que fusiona estructuralmente el fragmento triazina y otra de heterociclo nitrogenado benzotiazol, que ya presenta una actividad antitumoral notable.

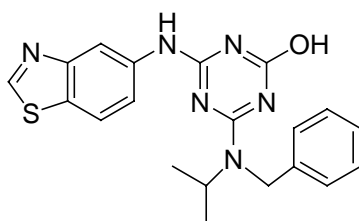


Figura 2.5.3 Derivado de 1,3,5-triazina con actividad antitumoral

La mayoría de los microorganismos son patógenos para los humanos o animales, causando enfermedades y muerte. Desde el descubrimiento de la penicilina, compañías farmacéuticas han producido más de 100 agentes antibacteriales para combatir una gran variedad de infecciones ¹³.

Pero el rápido desarrollo de resistencia patógena a los antibióticos comúnmente utilizados hace necesario el diseño y síntesis de cada vez más efectivos y potentes agentes antimicrobianos, como lo han demostrado ser los derivados de triazina, aunque no han mostrado una actividad citotóxica tan alta como los compuestos derivados de benzimidazol, sí lo han hecho como agentes antibacteriales y antivirales como fue reportado por K. Srinivas y colaboradores ¹⁴, los cuales enfocaron su estudio en 1,3,5-triazinas sustituidas con sistemas del tipo imidazol como se muestra en la figura 2.4.3 donde la triazina puede estar también disustituída o trisustituída.

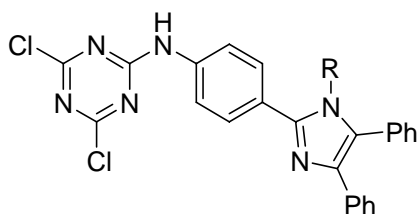


Figura 2.5.4 Tipo de compuestos sintetizados por K. Srinivas y colaboradores.

Es así como el estudio hecho por K. Srinivas y colaboradores demostraró que este tipo de compuestos derivados de triazinas inhibían de manera importante el crecimiento de bacterias gram positivas y gram negativas.

(13) Chu, D.T.W; Plattner, J.J.; Katz, L., *J. Med. Chem.*, 39(1996)3853

(14) Srinivas, K.; Srinivas, U.; Bhanuprakash, K.; Harakishore, K.; Murty, U.S.N.; Jayathirtha, R., *Eur. J. Med. Chem.* 41(2006)1240

Resulta evidente que el estudio de los derivados de las 1,3,5-triazinas ha demostrado que estos compuestos presentan una actividad antibacterial muy importante, ya que se ha encontrado que este tipo de estructuras inhiben la enzima DNA-girasa en bacterias que es la responsable de la forma helicoidal del ADN ¹⁵.

También se han reportado derivados de 1,3,5-triazinas con aplicación antiviral, inclusive 1,3,5-triazinas trisustituídas están siendo utilizadas para el tratamiento del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) como fue reportado por Daeyaert Frederik, Frans, Desiré et. al. en colaboración con Janssen Pharmaceutica ¹⁶ cuya estructura se muestra en la figura 2.4.4

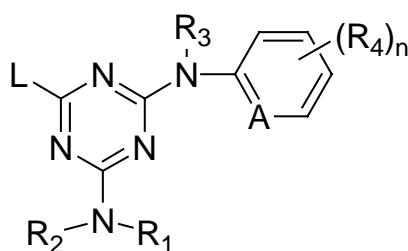


Figura 2.5.5 Compuesto patentado por Janssen Pharmaceutica para el tratamiento del VIH

(15) Lebreton, S.; Newcombe, N.; Bradley, M., *Tetrahedron*, 59(2003)10213

(16) TRISUBSTITUTED 1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVES FOR TREATMENT OF HIV INFECTIONS. WO/1999/050256, 1999, USA.

Es por esto que el interés en esta área, es diseñar y sintetizar diversos compuestos heterocíclicos derivados de triazina con actividad biológica.

Uniendo la potente actividad antitumoral de los compuestos tipo benzimidazol, benzotiazol y benzoxazol y la efectiva inhibición antibacterial y antiviral de los derivados de triazina se pretende potencializar la actividad biológica de los compuestos presentados en este trabajo.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

*El hombre que no teme a las
verdades, nada debe temer a
las mentiras...*

Thomas Jefferson.

3 RESULTADOS ESPECTROSCÓPICOS DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS. Y DIFRACCIÓN DE RAYOS-X DE LOS COMPUESTOS DONDE SE OBTUVO MONOCRISTAL, ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

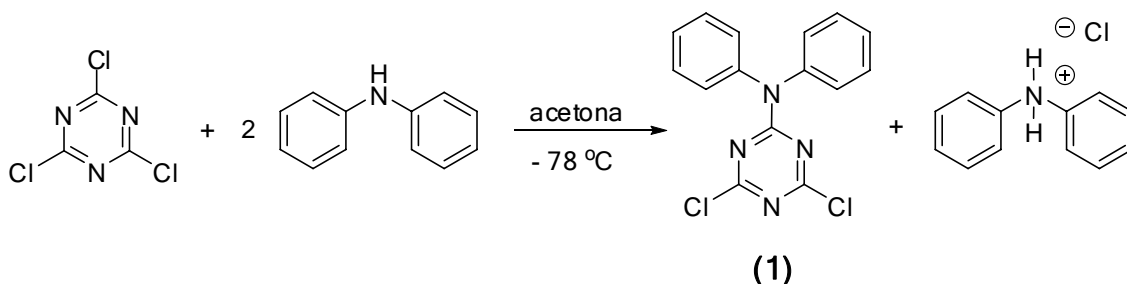
En un principio se llevó a cabo la síntesis del compuesto 2,4-dicloro-6-difenilamina-1,3,5-triazina (DFA-DCT) **(1)** del cual se partió para la posterior síntesis de los compuestos 2,4-(2-Mercaptobenzotiazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBT-DFAT) **(2)**, 2,4-(2-Mercaptobenzimidazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBI-DFAT) **(3)** y 2,4-(2-Mercaptobenzoxazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBO-DFAT) **(4)**

Las técnicas que se utilizaron para caracterizar los ligantes sintetizados se especifican a lo largo de este capítulo y las rutas de síntesis utilizadas se detallan en el capítulo 5.

Se presentan estructuras de Rayos-X para los compuestos (DCT-DFA) **(1)** y (2MBT-DFAT) **(2)**. Los diagramas están realizados con el programa ORTEP20 y están al 40% de probabilidad y para mayor claridad en las figuras los átomos de hidrógeno se han omitido.

3.1 Resultados espectroscópicos y Difracción de Rayos-X para la caracterización del compuesto 2,4-dicloro-6-difenilamina-1,3,5-triazina (DFA-DCT) (1)

La reacción de cloruro cianúrico y difenilamina en relación 1:2 bajo las condiciones mostradas en la figura que enseguida se muestra, da lugar a un polvo blanco monocristalino de **(1)** en un 60% de rendimiento.



El compuesto (1) fue analizado por la técnica de cromatografía de gases acoplada a masas (Agilent Technologies, Mass selective detector, Network GC Sistem 5973) a fin de determinar la pureza del compuesto.

Como se muestra en la figura 3.1.1 en un tiempo de retención de aproximadamente 17 min. se asigna la señal correspondiente al compuesto (DFA-DCT) (1) y al no observarse otra señal importante en el cromatograma se concluye que el compuesto se encuentra suficientemente puro como para poder usarse en los siguientes pasos de síntesis. Esto es muy importante ya que a partir de este compuesto se sintetizaron los ligantes **(2)**, **(3)** y **(4)**.

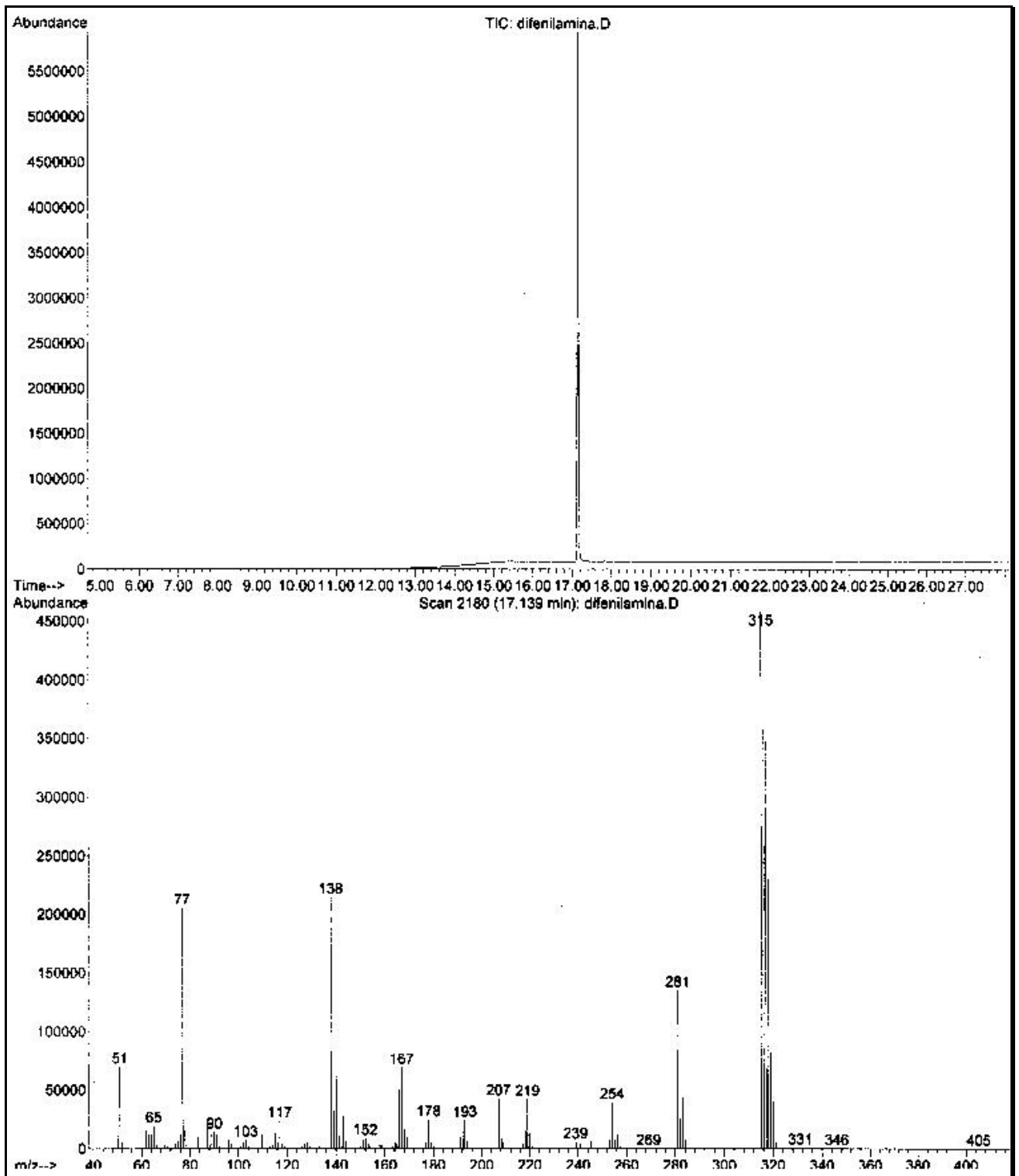
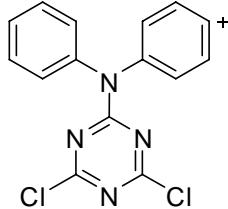
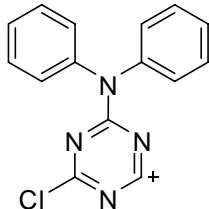



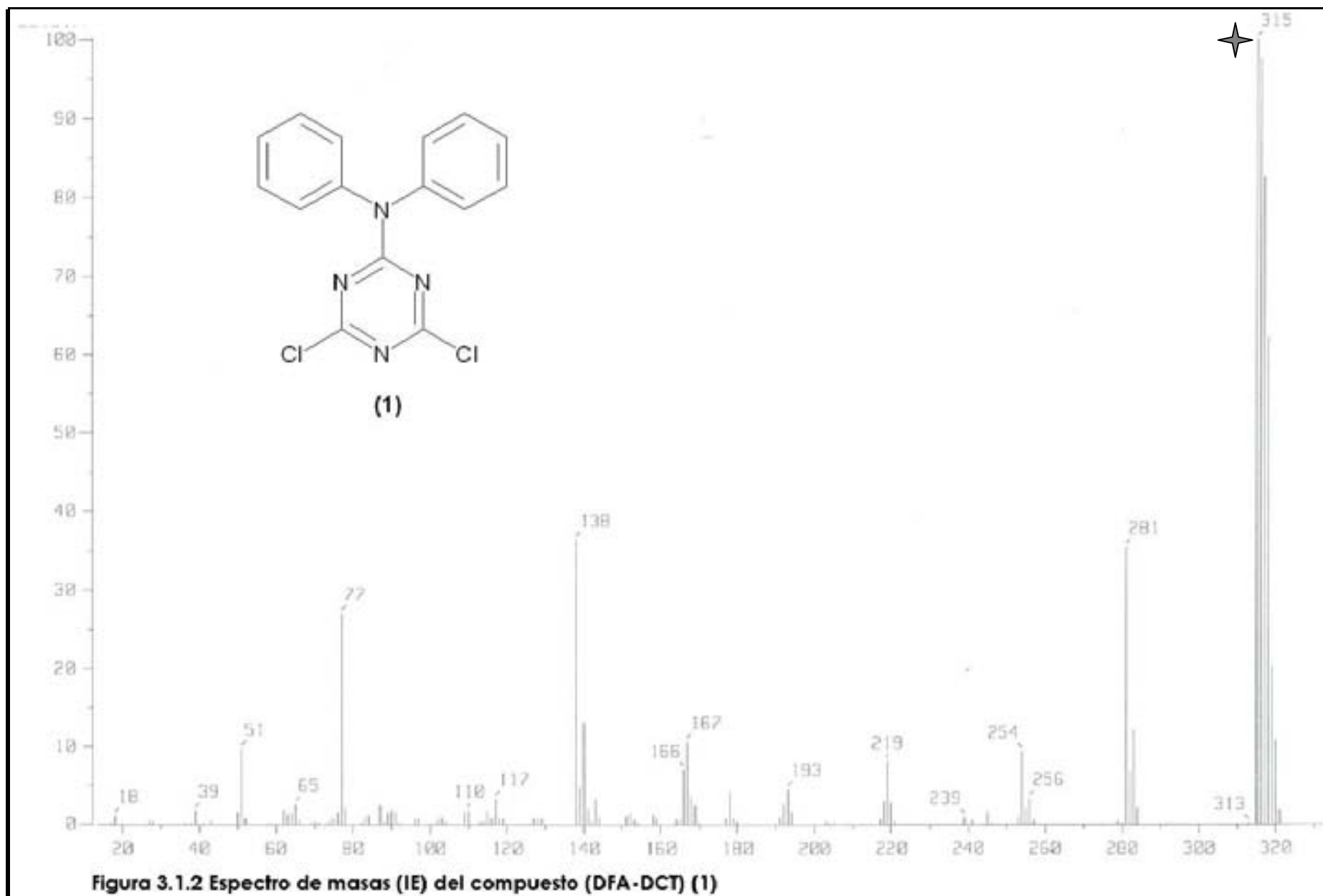
Figura 3.1.1. Cromatograma acoplado a masas del compuesto (DFA-DCT) (1).

El primer análisis que se llevó a cabo para este compuesto fue mediante espectrometría de masas por la técnica de impacto electrónico.

En el espectro obtenido mostrado en la figura 3.1.2 se observa la presencia del ión molecular en 316 m/z y en la tabla 3.1.1 también se muestran los fragmentos detectados para este compuesto.

Tabla 3.1.1 Fragmentos identificados para el compuesto (DFA-DCT) (1)

Relación M/z	Fragmento Observado
316 (100%)	
281 (37%)	
77 (28%)	



La figura 3.1.3 muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto (DFA-DCT) **(1)** en el cual se observan señales relevantes que van de $\delta 7.26$ a $\delta 7.41$ ppm que se asignan los protones aromáticos de la especie difenilamina que se encuentra coordinada a la 1,3,5-triazina.

Es importante observar que en el espectro no hay ninguna señal alrededor de $\delta 5$ ppm que correspondería al protón del nitrógeno de la difenilamina, además tampoco hay señales cercanas a $\delta 9.25$ ppm que serían atribuidas a los hidrógenos del cloruro cianúrico, todo esto indicando que no hay reactivos presentes.

El espectro de RMN del $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 se muestra en la figura 3.1.4 en donde se observa una señal en $\delta 170.57$ ppm la cual corresponde a los carbonos 8 y 9 de la 1,3,5-triazina, la señal en 141.5 ppm corresponde al carbono marcado como 6 el cual se encuentra desplazado a campo bajo debido a que está directamente enlazado al átomo de hidrógeno.

Los átomos de carbono aromáticos de los fenilos dan lugar a señales entre $\delta 129.4$, $\delta 127.6$ y $\delta 127.17$ ppm en una relación 2:1:2 para los átomos marcados como (2,4), 3 y (1,5) respectivamente.

En este espectro no se observa la señal del carbono marcado como 7 esto puede ser debido a que se trata de un carbono cuaternario cuyo tiempo de relajación es muy corto.

Además este carbono cuaternario está enlazado a tres átomos de nitrógeno los cuales pueden ejercer efectos cuadrupolares, los cuales están definidos como aquellos núcleos con espín mayor que $\frac{1}{2}$, éstos presentan una distribución asimétrica de carga nuclear lo que produce interacciones con gradientes de campo eléctrico lo que crea que los núcleos cambien de orientación y conlleva a que T_1 (tiempo de relajación espín-red) sea muy corto y la señal por tanto se hará tan ancha que será muy difícil su identificación.

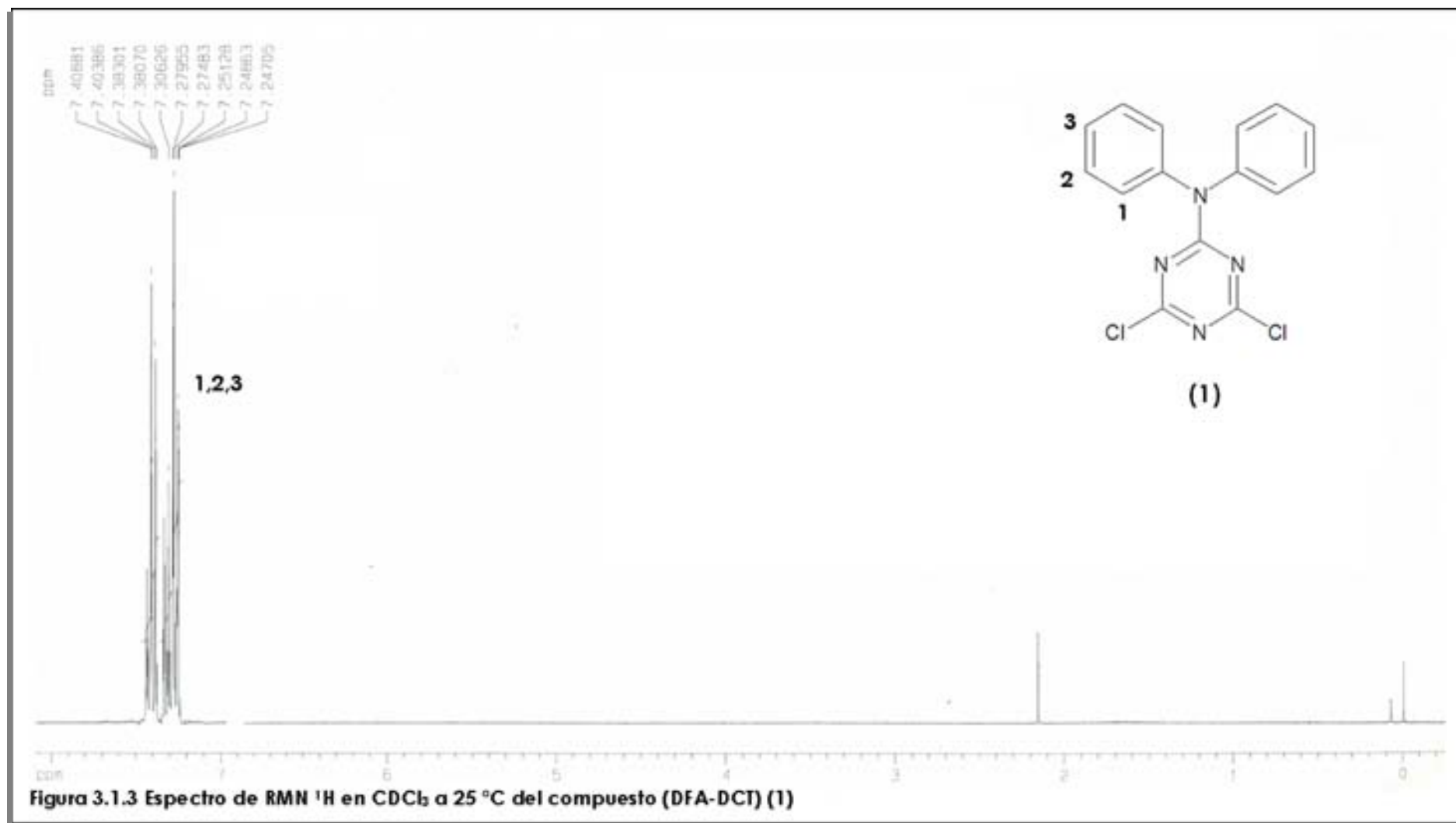
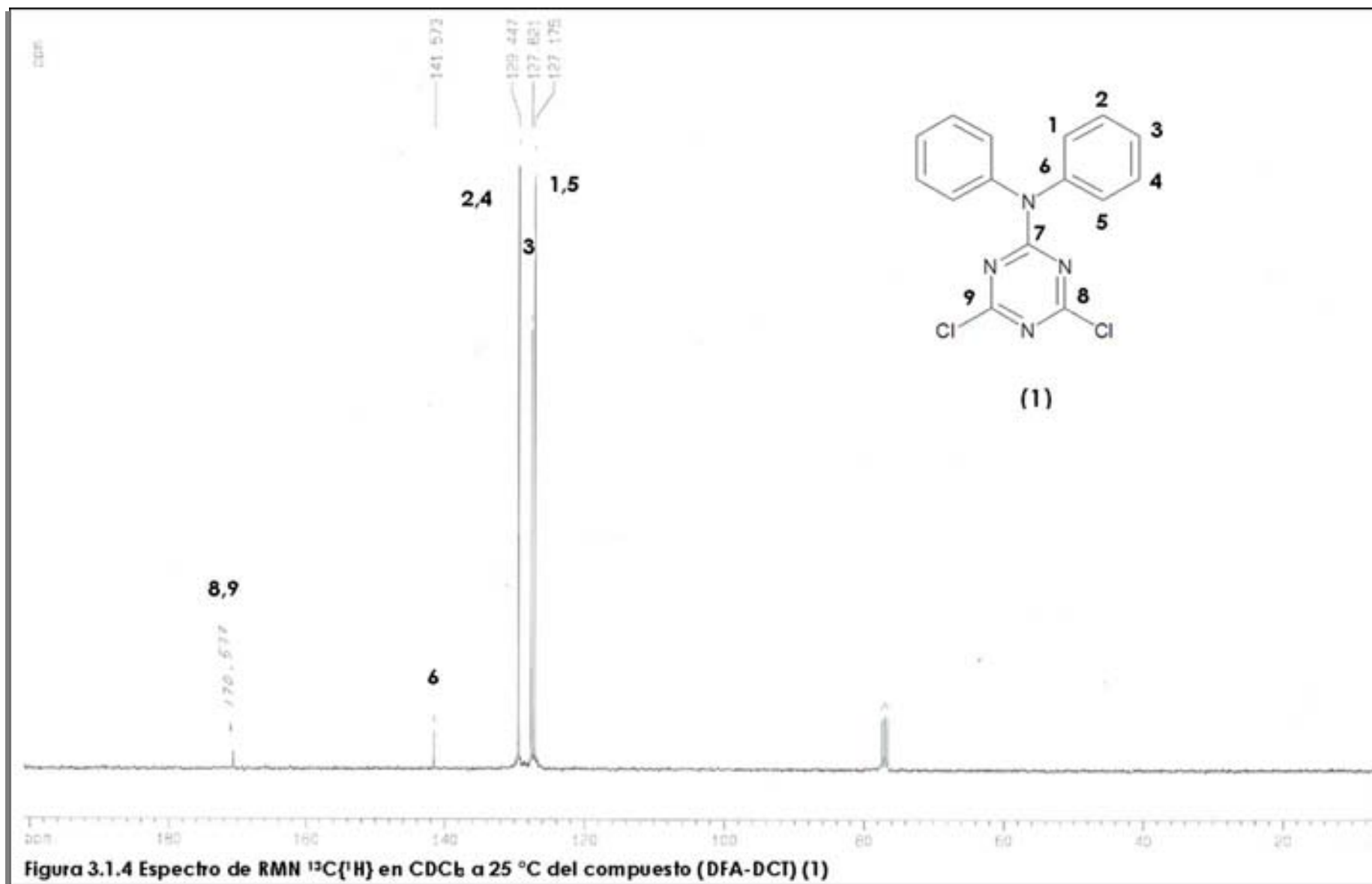


Figura 3.1.3 Espectro de RMN ¹H en CDCl₃ a 25 °C del compuesto (DFA-DCT) (1)



Para este compuesto se logró obtener cristales de calidad adecuada para su análisis por difracción de Rayos-X, los detalles de esta determinación se encuentran en el capítulo 5.

La figura 3.1.5 muestra el arreglo espacial del compuesto (DFA-DCT) (1).

El sistema aromático 1,3,5-triazina presenta cierta analogía con el benceno cuyos enlaces C=C presentan una hibridación sp^2 y un ángulo de enlace entre C=C-C de 120° . Pero la 1,3,5-triazina tiene la significativa diferencia de que tres átomos de carbono son sustituidos por nitrógenos lo que provoca que el ángulo de enlace no sea de 120° , como se identifica con los átomos C(6)-N(1)-C(2) que presentan un ángulo de 113° , C(4)-N(3)-C(2) con un ángulo de 113.29° y C(4)-N(5)-C(6) con 109.55° ; esta diferencia de ángulos provoca que la triazina no tenga la misma simetría que su análogo benceno (ver tabla 3.1.3). Además, como se indica en la tabla 3.1.2 las longitudes de enlace de los átomos de C-N de la 1,3,5-triazina no son iguales lo que provoca la antes mencionada asimetría.

Tabla 3.1.2 Longitudes de enlace (Å) para los átomos de carbono de la 1,3,5-triazina

Relación de átomos A-B	Longitud de enlace (Å)
N(1)-C(2)	1.345 (2)
C(2)-N(3)	1.359 (2)
N(3)-C(4)	1.298 (2)
C(4)-N(5)	1.330 (2)
N(1)-C(6)	1.294 (2)
N(5)-C(6)	1.335 (2)

Tabla 3.1.3 Ángulos de enlace (°) para los átomos C-N-C de la 1,3,5-triazina

Relación de átomos A-B-C	Ángulo de enlace (°)
C(6)-N(1)-C(2)	113 (17)
C(4)-N(3)-C(2)	113.29 (16)
C(4)-N(5)-C(6)	109.55 (17)

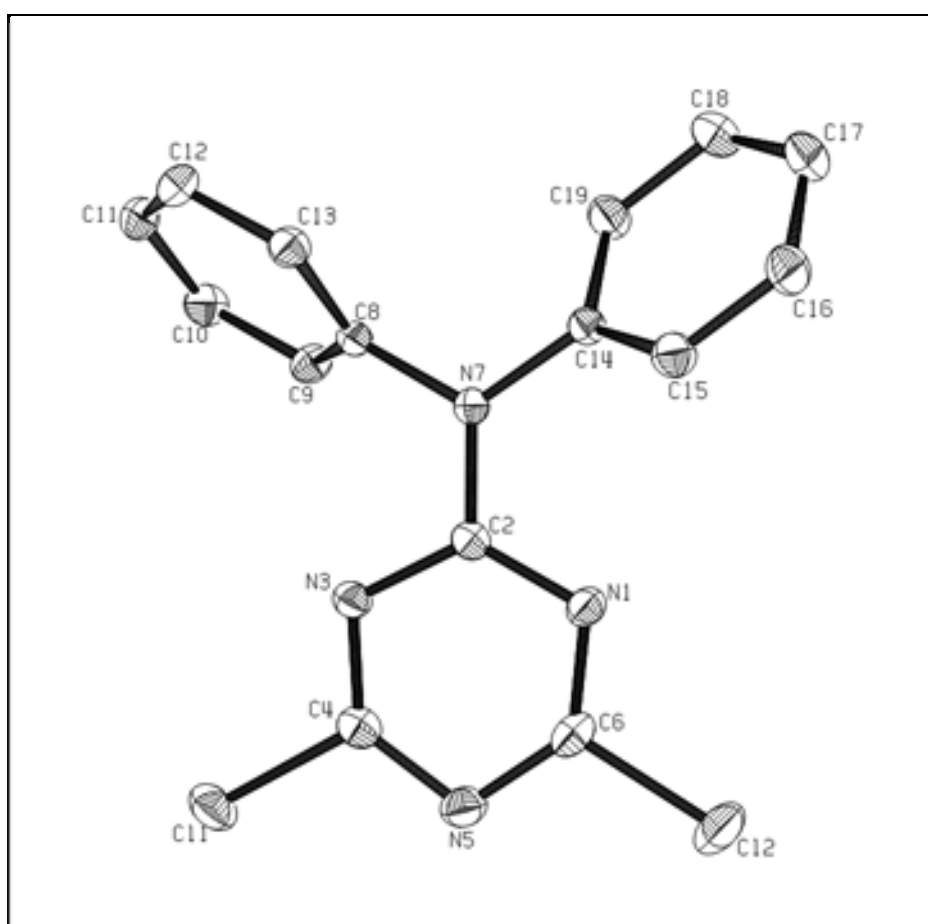


Figura 3.1.5 Estructura de Rayos-X del compuesto (DFA-DCT) (1)

Esta falta de simetría no se presenta en los fenilos ya que los ángulos entre los átomos C=C-C es de 120° y las longitudes de enlace presentes en los átomos de carbono es en promedio de 1.375 Å. (ver tabla 3.1.3 y 3.1.4)

Algo importante es la longitud de enlace que presentan los átomos C(4)-Cl(1) y C(6)-Cl(2) de 1.7323 y 1.7294 Å respectivamente ya que son los enlaces con mayor longitud presentes en la molécula, esto nos habla de la labilidad del enlace C-Cl, ya que se trata de un enlace tan largo, será más débil y se logrará una sustitución más fácilmente.

Tabla 3.1.4 Angulos de enlace del compuesto (DFA-DCT) (1)

Relación de átomos A-B-C	Ángulo de enlace (°)	Relación de átomos A-B-C	Ángulo de enlace (°)
C(14)-C(15)-C(16)	120.3 (2)	Cl(1)-C(4)-N(5)	115.58 (16)
C(9)-C(10)-C(11)	120.2 (2)	Cl(1)-C(4)-N(3)	114.66 (16)
C(15)-C(14)-C(19)	119.88 (19)	Cl(2)-C(6)-N(1)	116.16 (17)
C(8)-N(7)-C(14)	117.46 (15)	Cl(2)-C(6)-N(5)	117.46 (17)

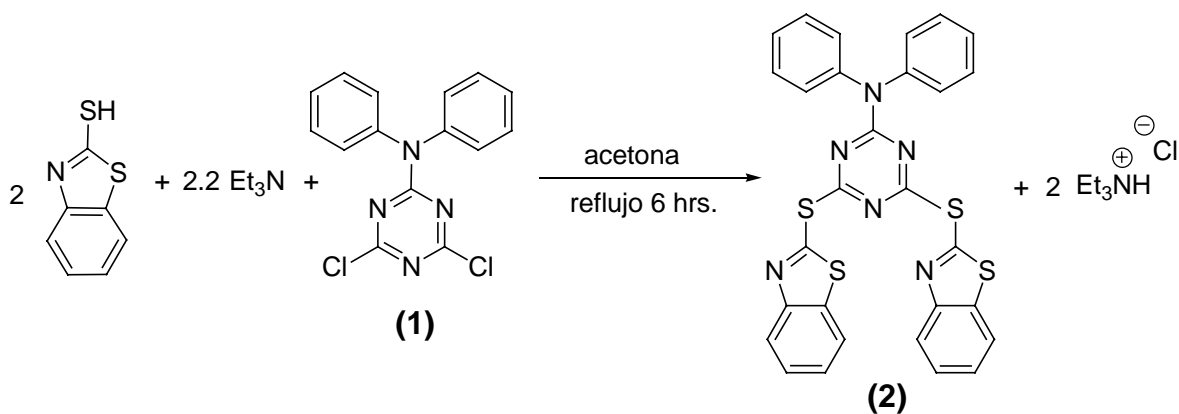
Tabla 3.1.5 Longitudes de enlace del compuesto (DFA-DCT) (1)

Relación de átomos A-B	Longitud de enlace (Å)	Relación de átomos A-B	Longitud de enlace (Å)
C(14)-C(15)	1.376 (3)	C(2)-N(7)	1.347 (2)
C(15)-C(16)	1.376 (3)	C(14)-N(7)	1.447 (2)
C(8)-C(13)	1.377 (2)	C(8)-N(7)	1.454 (2)
C(8)-C(9)	1.374 (2)	C(4)-Cl(1)	1.7323 (19)
		C(6)-Cl(2)	1.7294 (19)

Los dobles enlaces C=N de la triazina son más cortos que el enlace C-N de la amina lo que indica que el nitrógeno que conforma el sistema triazina además de tener pares de electrones libres presenta una hibridación sp^2

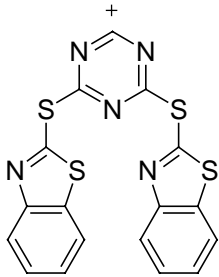
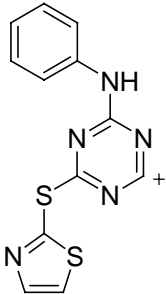


3.2 Resultados Espectroscópicos y Difracción de Rayos-X para la caracterización del compuesto 2,4-(2-Mercaptobenzotiazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBT-DFAT) (2).

El compuesto **(2)** se sintetizó de acuerdo al esquema que se muestra a continuación obteniéndose un polvo blanco en un rendimiento del 63.4% con respecto a **(1)** de acuerdo al esquema siguiente:



El compuesto **(2)** fue analizado por espectrometría de masas por el método de impacto electrónico (IE) obteniendo el espectro mostrado en la figura 3.2.1 donde se observa el ión molecular en 578 (20%) m/z y la tabla 3.2.1 indica la presencia de fragmentos importantes.

Tabla 3.2.1 Fragmentos detectados para el compuesto (2MBT-DFAT) (2).

Relación M/z	Fragmento Observado
412(100%)	
290(56%)	
86(78%)	
77(24%)	

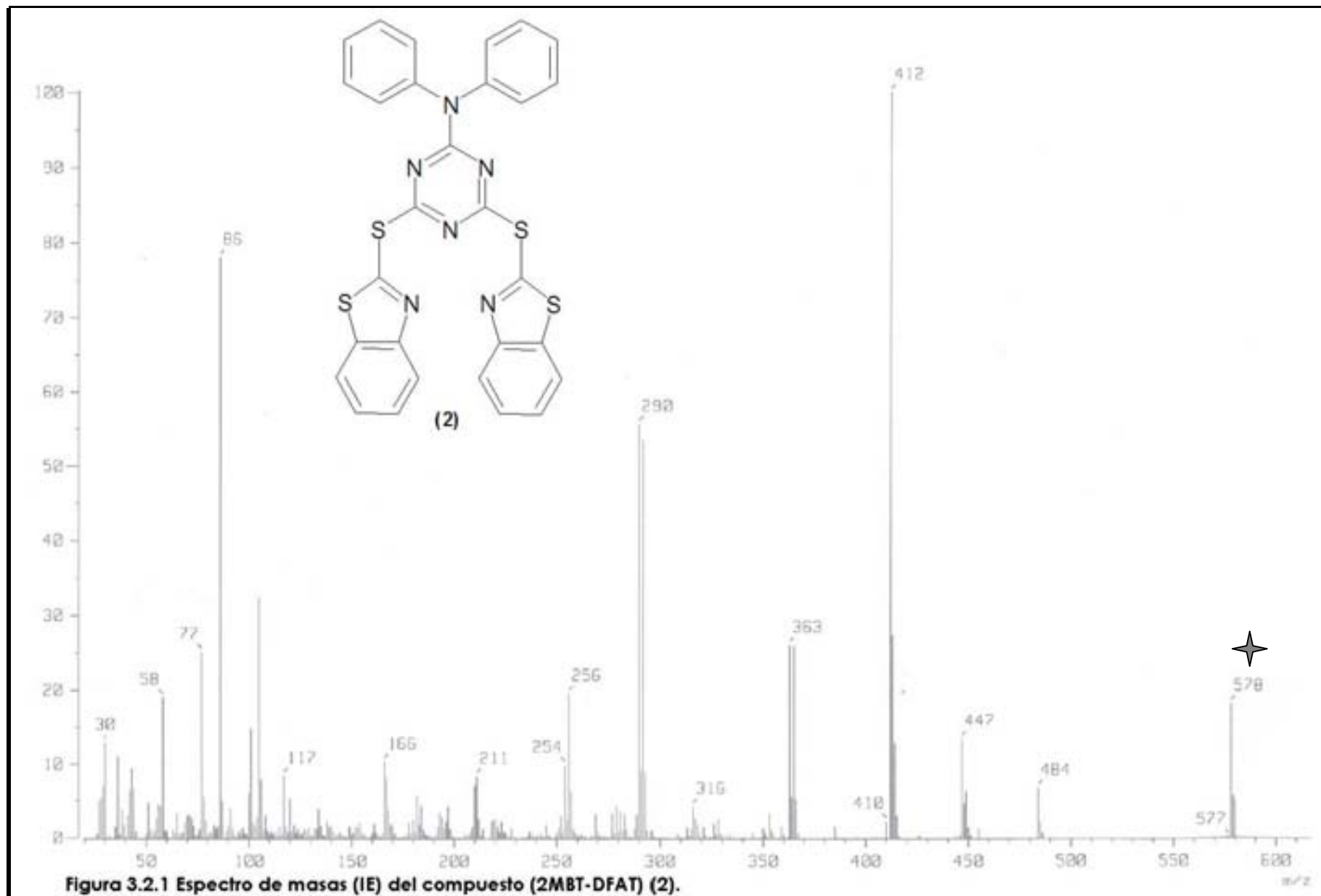


Figura 3.2.1 Espectro de masas (IE) del compuesto (2MBT-DFAT) (2).

Por otra parte, el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (ver figura 3.2.2) presenta señales que van de $\delta 7$ a $\delta 7.3$ ppm que corresponden a los protones aromáticos marcados como 1,2,3 y tienen una relación de 2:2:1 respectivamente.

Los protones provenientes del sistema heterocíclico se encuentran a campo más alto mostrando 4 señales como multipletes con la misma integración, de las cuales la señal que corresponde al átomo de hidrógeno marcado como 7 se encuentra a campo más alto ya que tiene una interacción más fuerte con el átomo de nitrógeno por lo que se encuentra más desprotegido, así también el protón 4 que interacciona con el átomo de azufre del mismo sistema heterocíclico.

Los átomos marcados como 5 y 6 presentan desplazamientos químicos muy cercanos (ver tabla 3.2.2), donde la mínima diferencia está marcada por el ambiente químico impuesto por el átomo de azufre y nitrógeno respectivamente.

Tabla 3.2.2 Señales correspondientes al espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 del compuesto (2MBT-DFAT) (2).

Protón	Desplazamiento químico (δ) (ppm)
4	7.9
5	7.6
6	7.7
7	8.0

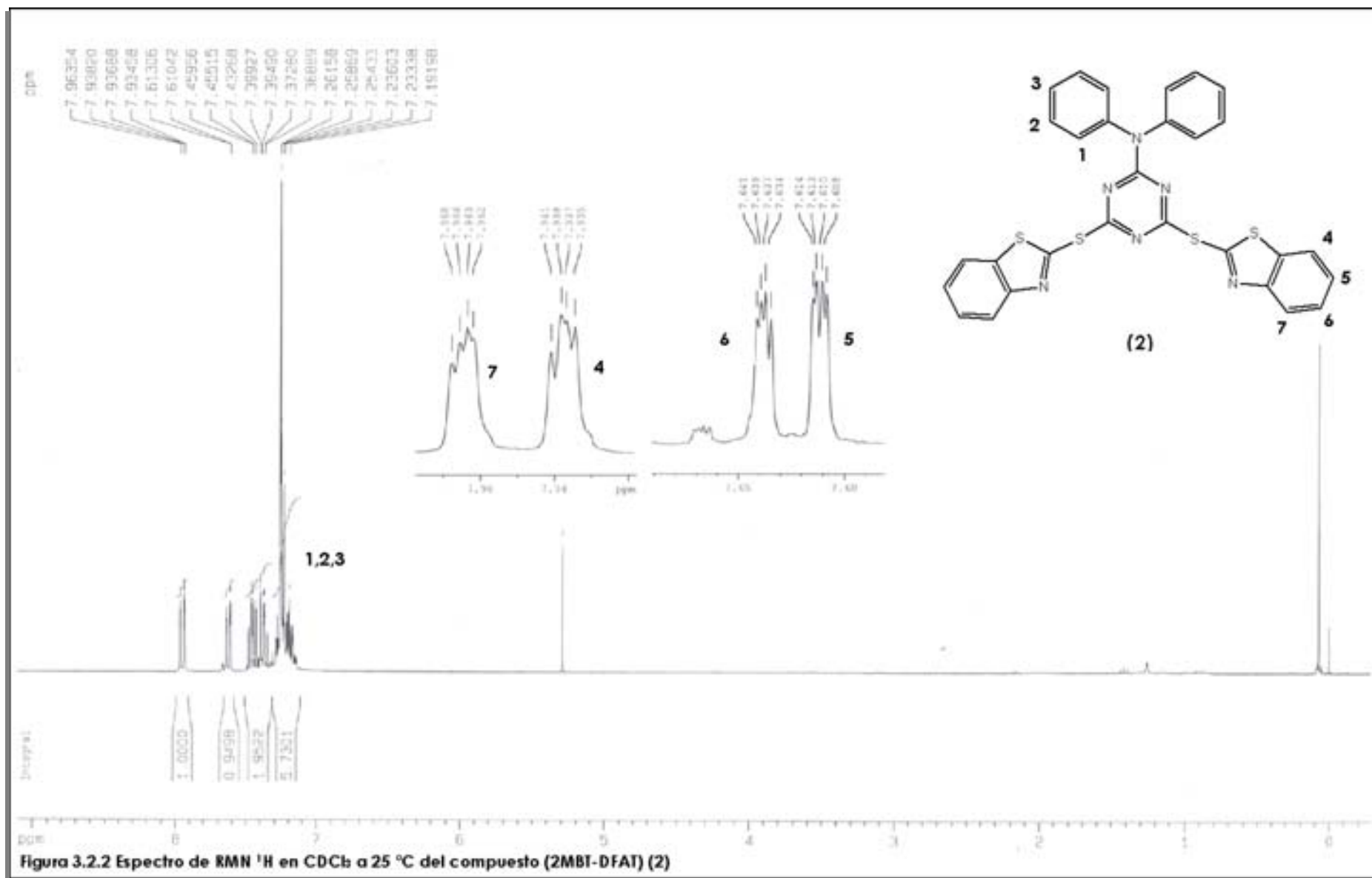
La tabla 3.2.3 muestra las señales encontradas en el espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto (2) donde se diferencia la presencia de 13 tipos de carbono. Los átomos de carbono marcados como 12 y 13 muestran un desplazamiento químico hacia campo más alto, esto debido a que forman parte de la triazina sustituida directamente por átomos de azufre y nitrógeno y además se trata de señales pequeñas ya que provienen de carbonos cuaternarios. Los carbonos 1,5,6 y 7 también se encuentran desprotegidos por la cercanía de átomos electronegativos a un enlace de distancia provocando que sus señales aparezcan hacia campo alto y como también se trata de carbonos cuaternarios las señales son menos intensas y pequeñas. Los carbonos aromáticos 6,7,8,9,10 y 11 del sistema heterocíclico benzotiazol y los átomos de carbono 2,3 y 4 muestran señales con el doble de intensidad entre $\delta 120$ a $\delta 130$ ppm

Tabla 3.2.3 Señales correspondientes al espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto (2MBT-DFAT) (2).

Atomo de ^{13}C	Desplazamiento químico (δ) (ppm)
1	142
2	130
3	132
4	121
5	150
6	145.5
7	137
8	125
9	127
10	128
11	123
12	158.3
13	177

El disolvente utilizado para este análisis fue CDCl_3 y presenta una señal característica en $\delta 78$ ppm.

Para este compuesto, se puede deducir que el método de purificación fue eficiente, ya que ni en el espectro de ^1H y ni el de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se observan señales de metilos y metilenos provenientes del clorhidrato de la trietilamina.



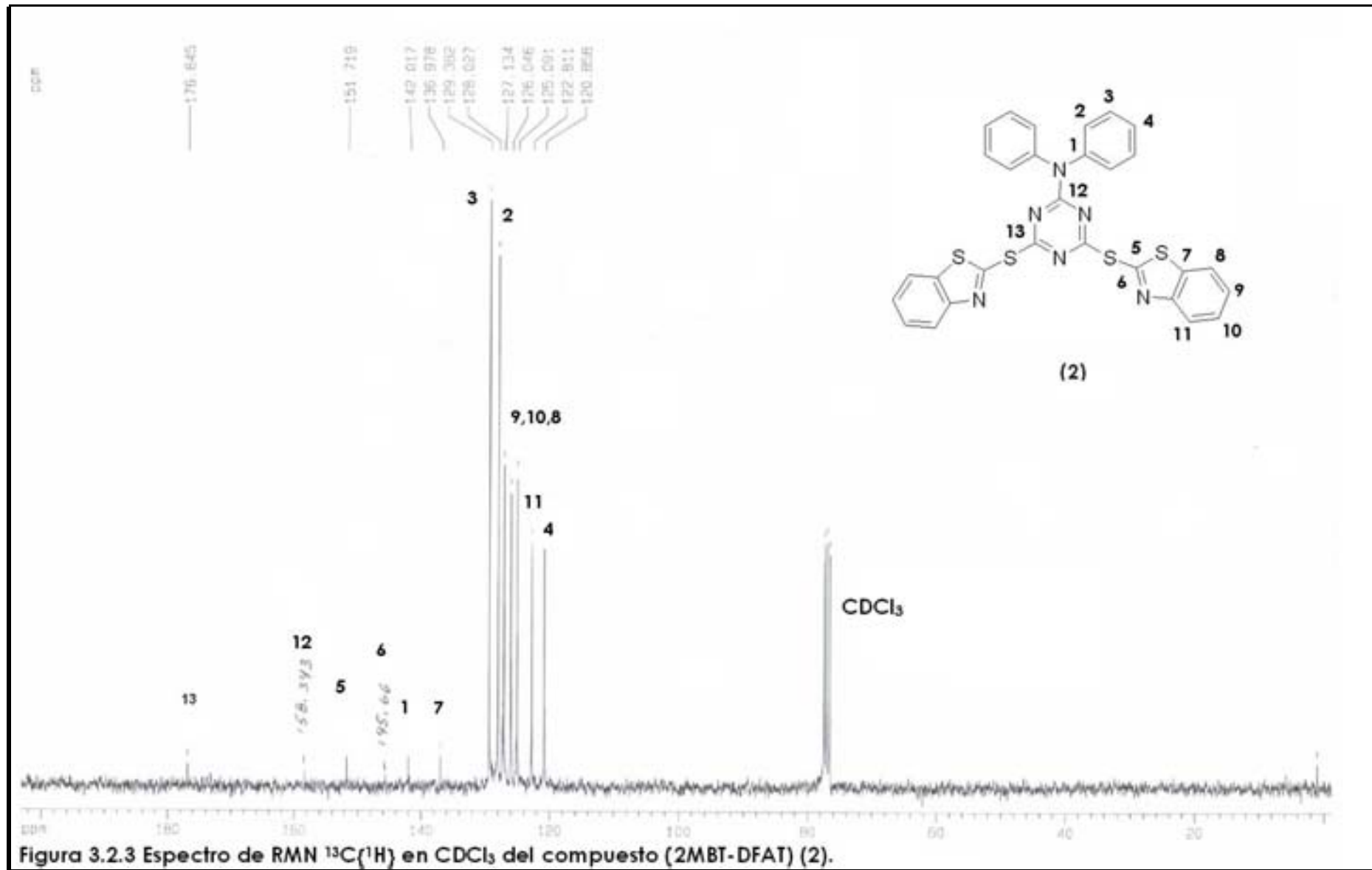


Figura 3.2.3 Espectro de RMN ^{13}C (^1H) en CDCl_3 del compuesto (2MBT-DFAT) (2).

Para el compuesto (2) también fue posible obtener cristales con suficiente calidad para analizarlos por difracción de Rayos-X, en la figura 3.2.4 se muestra la estructura cristalina del compuesto (2MBT-DFAT) y en la tabla 3.2.4 se reportan los ángulos de enlace más significativos en esta estructura.

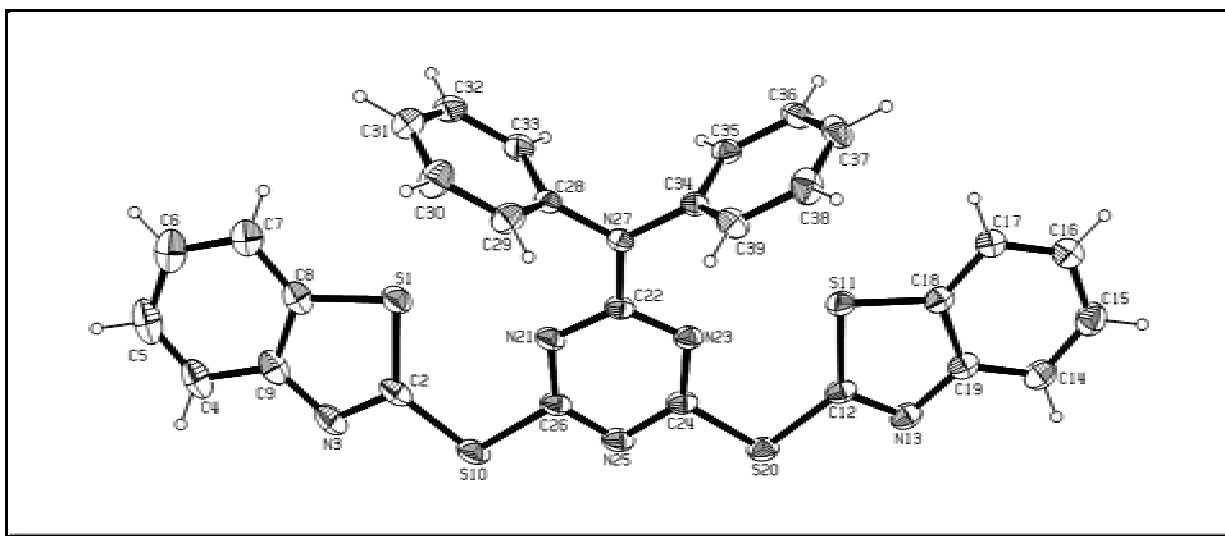


Figura 3.2.4 Figura ORTEP al 50% del compuesto (2MBT-DFAT) (2).

El sistema aromático de la 1,3,5-triazina presenta ángulos en promedio de 125° entre los átomos N(21)-C(22)-N(23), N(25)-C(26)-N(21) y N(25)-C(24)-N(23) lo que indica que no presentan hibridación sp^2 como se esperaría en un sistema aromático tipo benceno. Por otro lado, los átomos C(24)-S(20)-C(12) y C(26)-S(10)-C(2) forman entre sí ángulos de 106.63° y 106.89° respectivamente, esto se debe a que los átomos de azufre marcados como S(10) y S(20) tienen pares de electrones libres, este efecto parece provocar una longitud de enlace mayor entre los átomos S(10)-C(26) y S(20)-C(24) (1.751 y 1.751 Å) que en un enlace sencillo C-N como lo es el enlace C(22)-N(27) que presenta una longitud de 1.351 Å.

Los anillos aromáticos son planos presentando ángulos aproximados a 120° . En el anillo heterocíclico benzotiazol los enlaces C(2)-N(3) y C(12)-N(13) presentan una longitud más corta que en los otros átomos que conforman el anillo (1.285 y 1.3 Å respectivamente) esto ocurre porque entre ellos hay un doble enlace C=N provocando una hibridación sp^2 haciendo la longitud de enlace más corta.

Debido a la estructura que presenta el compuesto (2) se perfila como un ligante tipo pinza potencial, ya que los átomos de azufre S(10) y S(20) pueden tener libre giro y permitir la coordinación de un metal como se muestra en la figura 3.2.5.

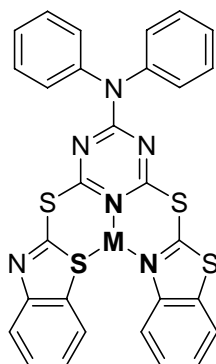


Figura 3.2.5 Compuesto (2MBT.DFAT) (2) como posible ligante tipo pinza.

Enseguida se presentan las tablas 3.2.4 y 3.2.5 que indican los ángulos y longitudes de enlace más significativas del compuesto (2MBT-DFAT) mientras que los datos cristalográficos completos se presentan en el Anexo B de este trabajo.

Tabla 3.2.4 Ángulos de enlace (°) del compuesto (2MBT-DFAT) (2).

Relación de átomos A-B-C	Ángulo de enlace (°)	Relación de átomos A-B-C	Ángulo de enlace (°)
N(21)-C(22)-N(23)	125.1 (2)	C(15)-C(14)-C(19)	118.6 (3)
N(25)-C(26)-N(21)	128 (3)	C(14)-C(15)-C(16)	121.8 (3)
N(25)-C(24)-N(23)	127 (3)	C(5)-C(4)-C(9)	118.4 (4)
C(2)-S(10)-C(26)	106.89 (14)	C(4)-C(5)-C(6)	122.1 (4)
C(24)-S(20)-C(12)	106.63 (13)	C(7)-C(6)-C(5)	120.7 (4)
S(1)-N(2)-N(3)	117 (3)	C(6)-C(7)-C(8)	117 (4)
S(11)C(12)-N(13)	116.6 (2)	C(18)-S(11)-C(12)	88.39 (4)

Tabla 3.2.5 Longitudes de enlace (Å) del compuesto (2MBT-DFAT) (2).

Relación de átomos A-B	Longitud de enlace (Å)	Relación de átomos A-B	Longitud de enlace (Å)
C(26)-N(21)	1.327 (3)	C(24)-S(20)	1.755 (3)
C(26)-N(25)	1.321 (3)	C(26)-S(10)	1.751 (3)
C(24)-N(25)	1.339 (3)	C(7)-C(8)	1.394 (5)
C(24)-N(23)	1.320 (3)	C(14)-C(15)	1.370 (5)
S(1)-C(2)	1.742 (3)	C(15)-C(16)	1.390 (4)
S(11)-C(12)	1.740 (3)	C(2)-N(3)	1.285 (3)
C(5)-C(6)	1.395 (6)	C(12)-N(13)	1.30 (4)
C(6)-C(7)	1.378 (5)	C(22)-N(27)	1.351 (3)

Por medio de la técnica de espectroscopia de infrarrojo se corroboran los grupos funcionales presentes en el compuesto (2). Con respecto al espectro de IR (figura 3.2.6) se confirman las vibraciones de los grupos aromáticos ya que se encuentran bandas en ν 3060.39 cm^{-1} que corresponde al estiramiento C-H, la señal en ν 1447.59 cm^{-1} correspondiente al estiramiento C=C así como los sobretonos en ν 754.11 cm^{-1} y las señales que aparecen entre ν 1030 y ν 1310.07 cm^{-1} posiblemente correspondan a algún estiramiento del S como S-C ya que estas bandas aparecen en el espectro teórico del 2-mercaptobenzotiazol.

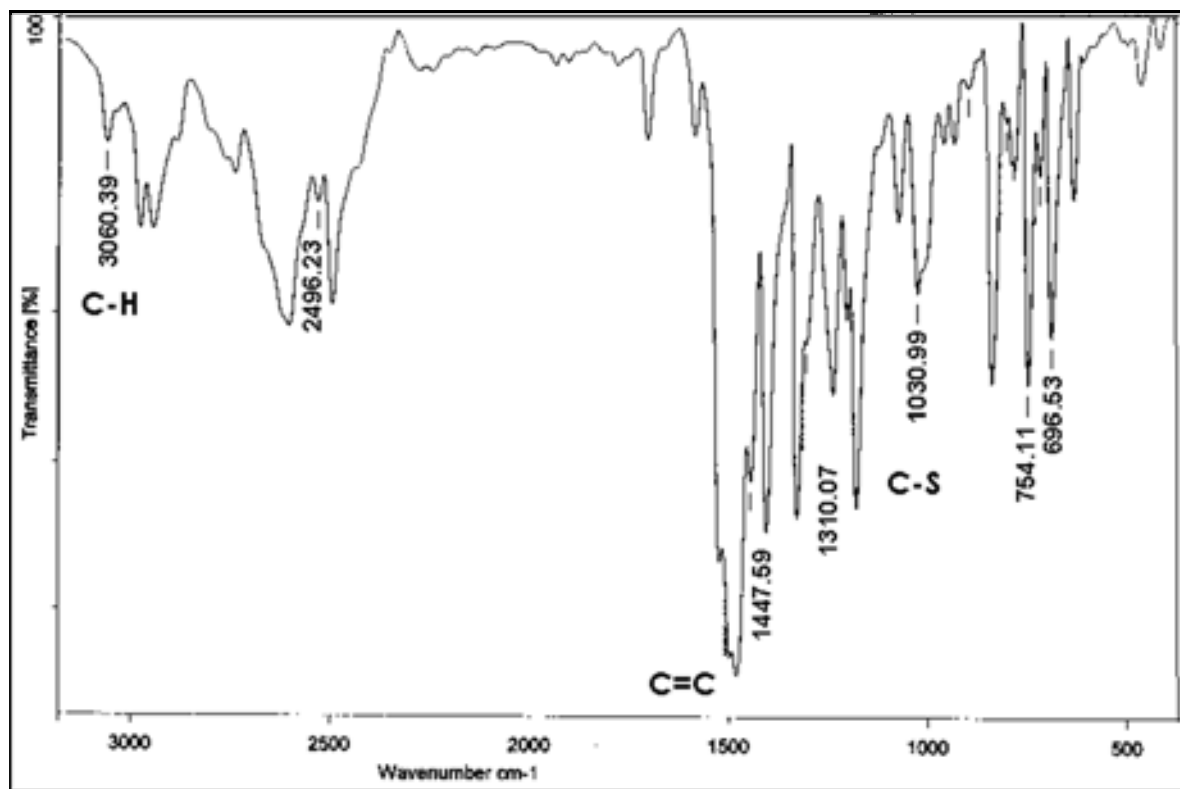


Figura 3.2.6 Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto (2MBT-DFAT) (2).

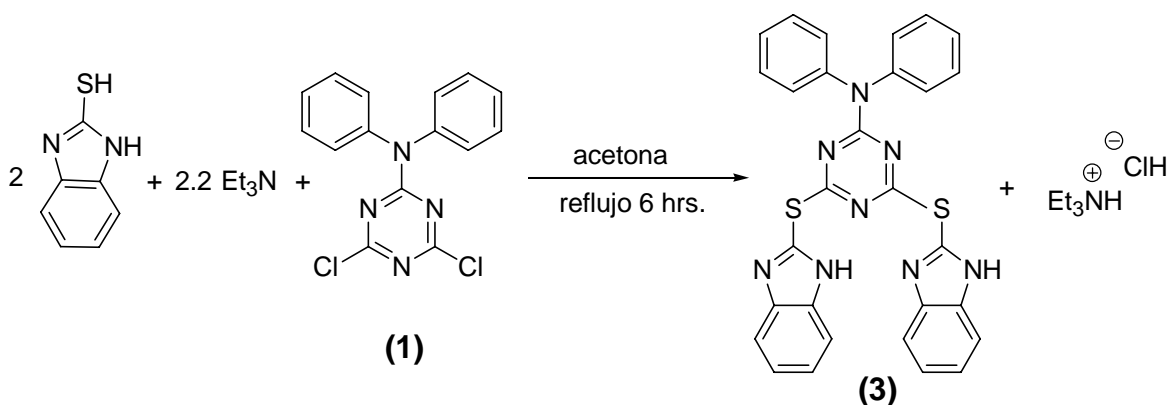
Finalmente se sometió el compuesto (2MBT-DFAT) a análisis elemental (ver tabla 3.2.6) por el cual se comprobó la composición teórica y pureza del compuesto con la composición encontrada al realizar el análisis encontrando claras semejanzas.

Tabla 3.2.6 Análisis elemental para (2MBT-DFAT)

Análisis Elemental para 2,4-(2-Mercaptobenzotiazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina				
	%C	%H	%N	%S
Teórico	60	3	14	24
Experimental	58	3	13	26

3.3 Resultados Espectroscópicos para la caracterización del compuesto 2,4-(2-Mercaptobenzoimidazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBI-DFAT) (3).

El compuesto **(3)** se sintetizó de manera análoga al compuesto **(2)** partiendo del 2-mercaptobenzoimidazol en una reacción estequiométrica 1:2 en presencia de trietilamina (Et_3N) como base en condiciones de reflujo en acetona. De esta manera se obtiene un polvo color amarillo crema que corresponde al ligante **(3)** en un rendimiento de 76% con base a **(1)** de acuerdo al esquema siguiente:



El análisis del producto (2MBI-DFAT) (3) por espectrometría de masas en modalidad de impacto electrónico da como resultado el espectro que se muestra en la figura 3.3.1 , en el cual no se observa el ión molecular esperado (545 m/z) ya que el tipo de bombardeo utilizado en esta técnica debió ser muy agresivo para observarlo, sin embargo si se logran detectar fragmentos importantes que se detallan en la tabla 3.3.1

Tabla 3.3.1 Fragmentos importantes detectados en el espectro de masas (IE) del compuesto (2MBI-DFAT) (3).

Relación M/z	Fragmento Observado
495(4%)	
467(30%)	
395(10%)	
169(28%)	
150(100%)	
77(26%)	

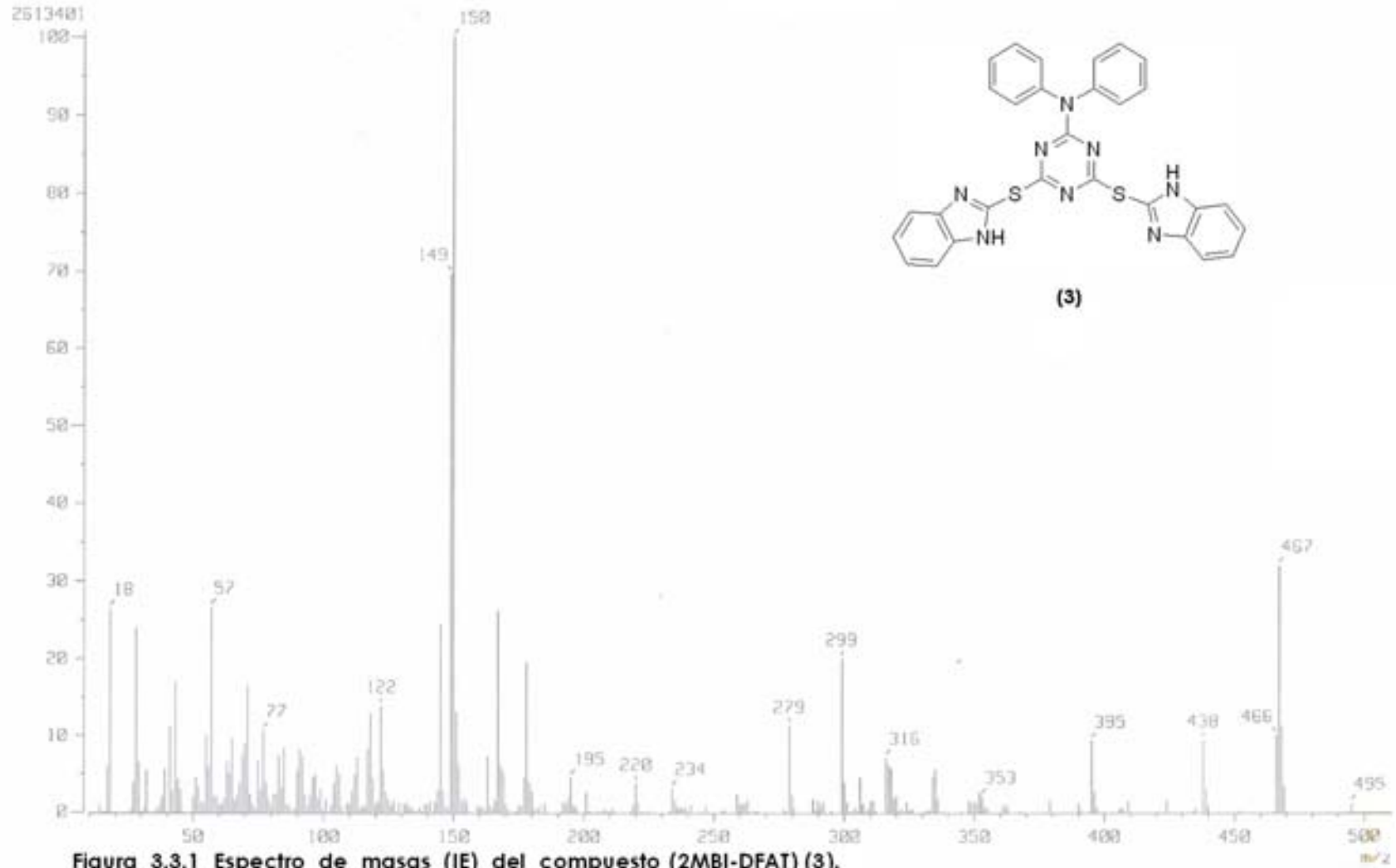
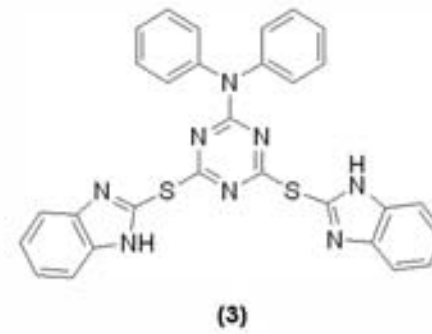
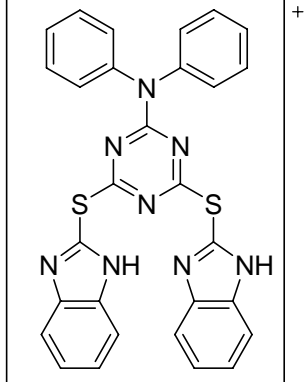


Figura 3.3.1 Espectro de masas (IE) del compuesto (2MBI-DFAT) (3).

Debido a que no fue posible observar el ión molecular utilizando la técnica de impacto electrónico, se decidió utilizar espectrometría de masas por electrospray. Esta técnica fue desarrollada por John Bennett Fenn por lo cual ganó el premio Nobel en 2002 ¹⁷ y es útil en la producción de iones a partir de macromoléculas, pues supera la tendencia de éstas a fragmentarse cuando se ionizan. El espectro de masas (IES) del compuesto (3) se muestra en la figura 3.3.2 y en la tabla 3.3.2 se presenta el ión molecular detectado mediante esta técnica.

Tabla 3.3.2 Ión molecular detectado para el compuesto (2MBI-DFAT) (3) en el espectro de masas (IES).

Relación M/z	Fragmento Observado
545	

(7) Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M., *Mass Spectrometry Reviews* (1990)37

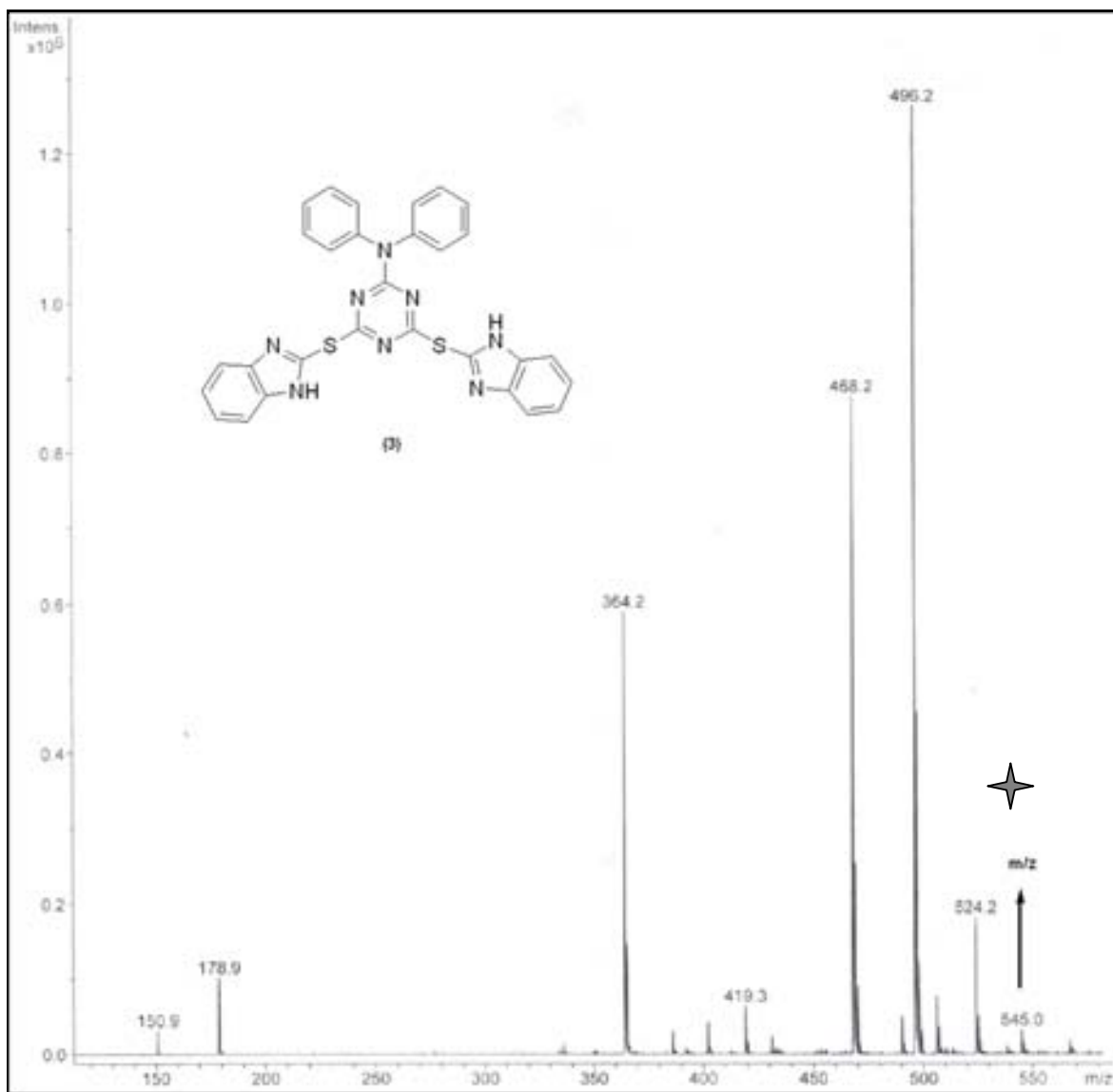


Figura 3.3.2 Espectro de masas (IES) del compuesto (2MBI-DFAT) (3) en CH_2Cl_2 .

Posterior a determinar el peso molecular del compuesto (2MBI-DFAT) (3) se procedió a analizarlo por RMN, el primer paso fue obtener el espectro de RMN de ^1H utilizando como disolvente CDCl_3 (ver figura 3.3.3).

A campo bajo, de $\delta 1$ a $\delta 3.5$ ppm se observan señales correspondientes a los metilos y metilenos del clorhidrato de la trietilamina, que es una sal que se forma durante la reacción y que no fue separada del todo lo que nos indica que el proceso de purificación no fue del todo efectivo. Esta puede ser una razón clara por la cual no se obtuvieron cristales adecuados para el análisis de rayos-x como sucedió con el compuesto (2).

Al contrario, la señal que se encuentra a campo más alto en a δ 12.49 ppm y ya que se trata de un singulete, esta señal es debida al átomo de hidrógeno marcado como 12 y está unido al nitrógeno del anillo de benzimidazol.

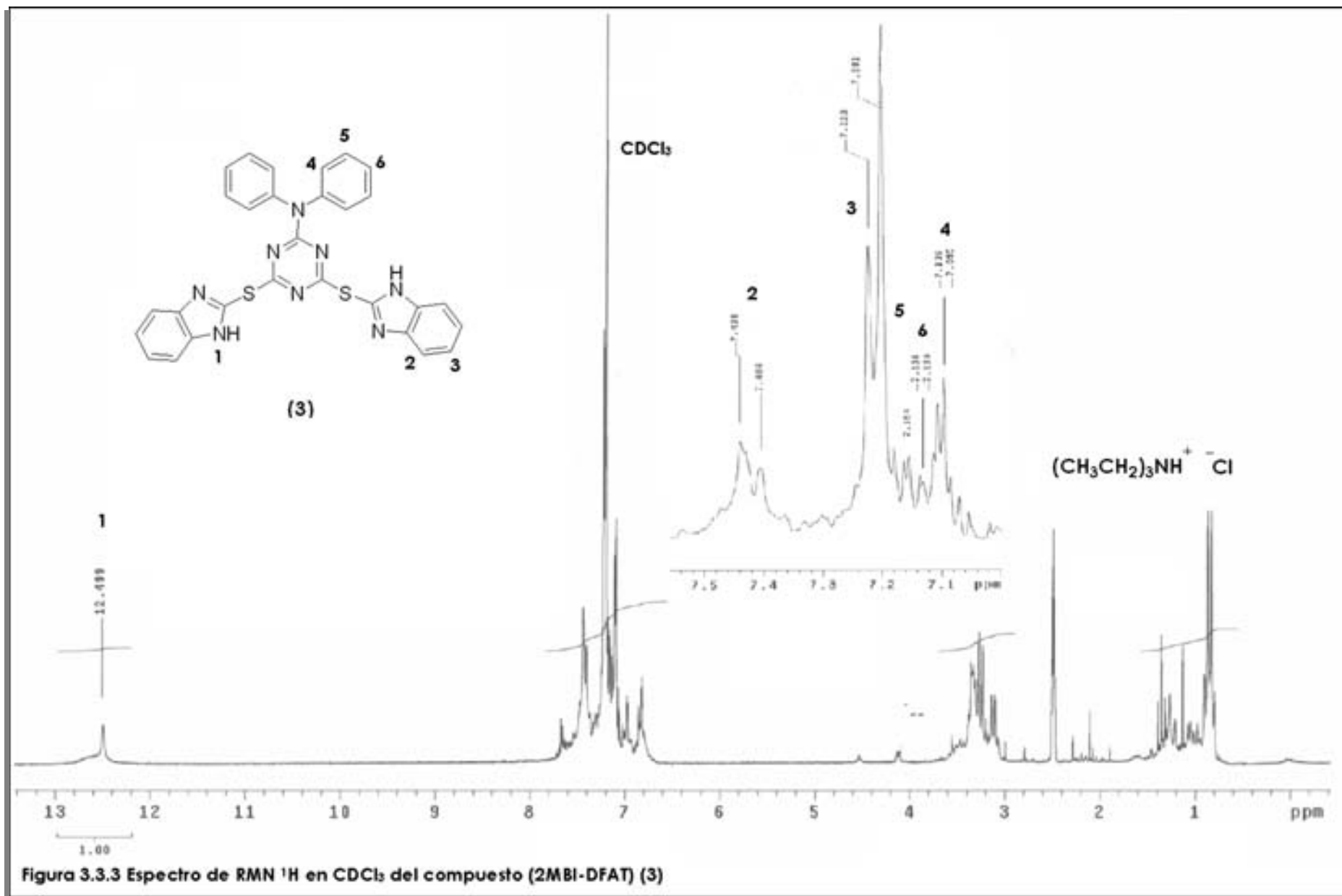
En el espectro se observan 5 señales en la zona de aromáticos, correspondientes a los 5 protones aromáticos en ambientes químicos diferentes lo cual será explicado a continuación.

Los átomos de hidrógeno 2 y 3 se acoplan a un enlace de distancia para presentar dos dobletes centrados en δ 7.5 y δ 7.3 ppm respectivamente, estos hidrógenos conforman el anillo de benzimidazol.

Adicionalmente alrededor de δ 7 a δ 7.2 ppm se presentan señales como multipletes que corresponden a los átomos de hidrógeno 4,5 y 6 que interaccionan a uno y dos enlaces de distancia.

Tabla 3.3.3 Señales correspondientes del espectro RMN ^1H en CDCl_3 correspondiente al compuesto (2MBI-DFAT) (3)

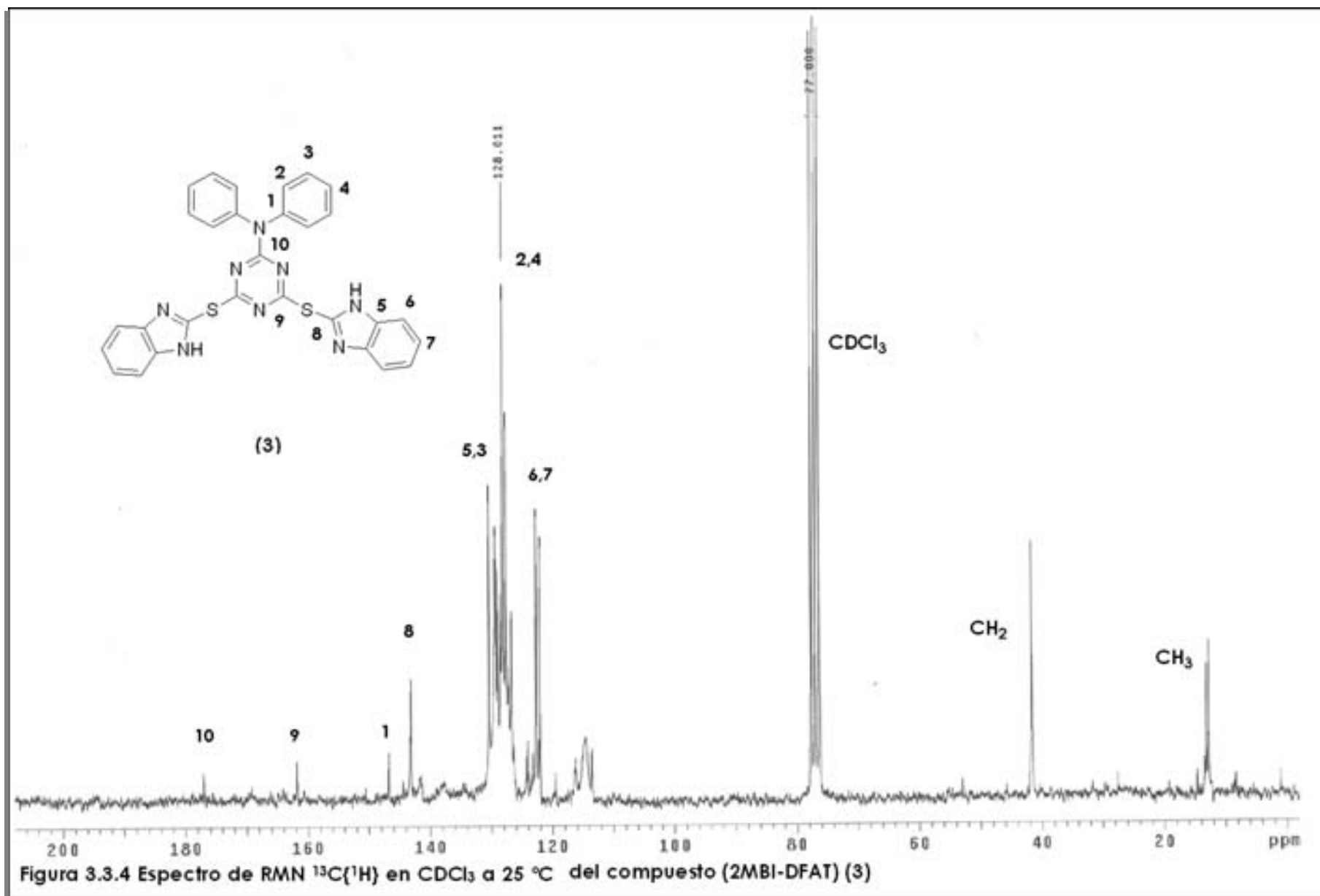
Protón	Desplazamiento químico (δ) (ppm)
1	12.5
2	7.4
3	7.2
4	7.105
5	7.154
6	7.136



Para complementar la información arrojada por el espectro de RMN ^1H se obtuvo el espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ver figura 3.3.4). El disolvente utilizado para este análisis también fue CDCl_3 por lo que encontramos una señal en $\delta 77$ ppm. En el espectro se observan diez tipos de carbono, de los cuales 5 de ellos son cuaternarios por lo que presentan señales menos intensas y más pequeñas. La señal que se encuentra en $\delta 177$ ppm corresponde al átomo de carbono marcado como 10 que se encuentra a campo bajo debido a que interactúa a un enlace de distancia con tres átomos de nitrógeno. Lo mismo ocurre con los átomos de carbono 8 y 9 que se ven desprotegidos por estar enlazados directamente a un átomo de azufre y dos de nitrógeno presentando desplazamientos químicos $\delta 142$ y $\delta 161$ ppm respectivamente. Las siguientes señales aparecen en desplazamientos químicos que van de $\delta 120$ a $\delta 130$ ppm, se presentan como señales más intensas correspondientes a los átomos de carbono 2,3,4,6 y 7 debido a que son carbonos terciarios y no necesitan tanto tiempo de relajación en el equipo de RMN para detectarse. Las señales que corresponden a los carbonos CH_2 y CH_3 del clorhidrato de la trietilamina vuelven a observarse a campo alto.

Tabla 3.3.4 Señales correspondientes del espectro RMN $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ en CDCl_3 correspondiente al compuesto (2MBI-DFAT) (3)

Carbono	Desplazamiento químico (δ) (ppm)
1	147
2	128
3	130
4	126
5	131
6	123
7	122
8	143
9	162
10	177



También se llevó a cabo un experimento DEPT en el cual es posible identificar el tipo de carbonos que existen en la molécula, en la figura 3.3.5 es evidente que los átomos de carbono que van de $\delta 120$ a $\delta 130$ ppm son del tipo $-CH$ y por el desplazamiento químico en el que se encuentran, se deduce que se trata de carbonos aromáticos provenientes de los fenilos unidos a nitrógeno y del sistema heterocíclico benzimidazol. En este caso no fueron visibles los carbonos cuaternarios ya que eran pocos y se encontraban a desplazamientos químicos mayores, sin embargo, sí aparecen los carbonos del tipo $-CH_2$ y $-CH_3$ provenientes del clorhidrato de la trietilamina.

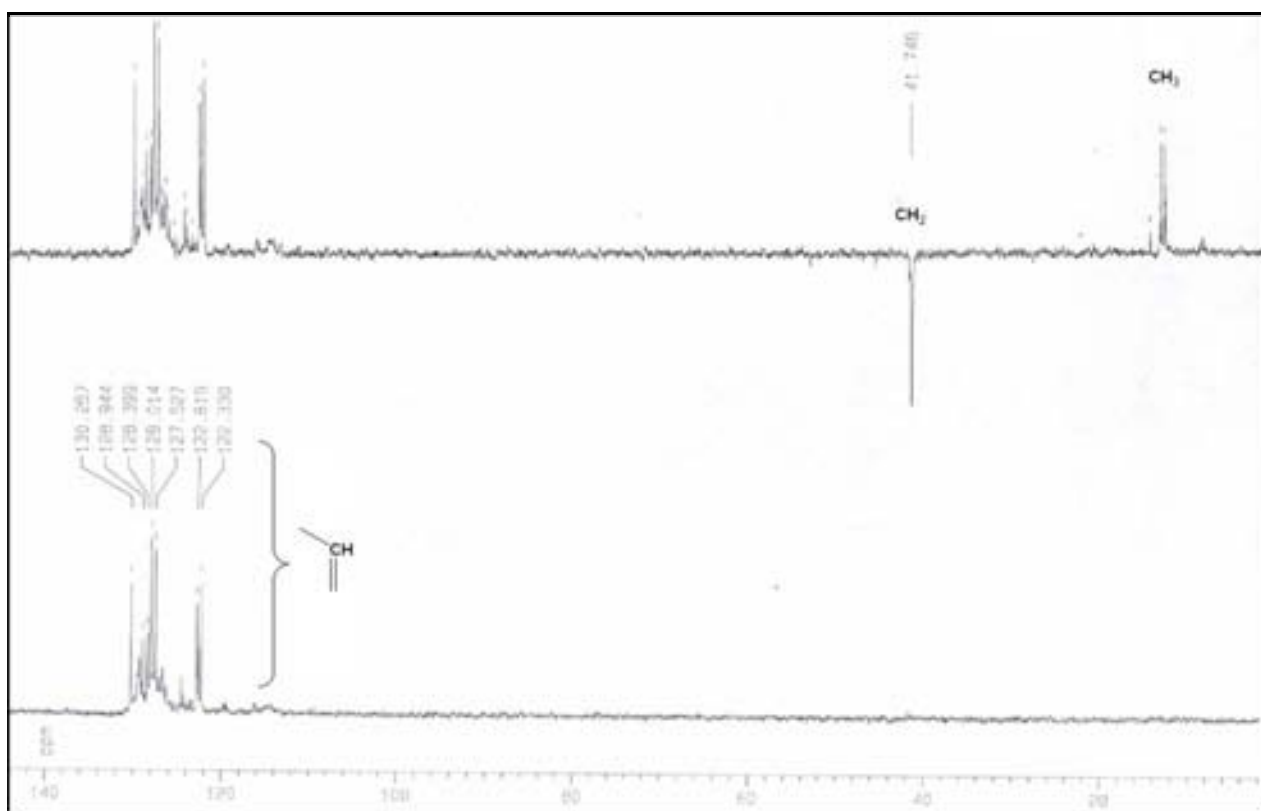


Figura 3.3.5 Experimento DEPT en CD_2Cl_2 a 25 °C para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)

Mediante un experimento HETCOR (figura 3.3.6) se pudo asignar la relación entre los carbonos y los protones pertenecientes a los fenilos unidos a nitrógeno y al anillo de benzimidazol.

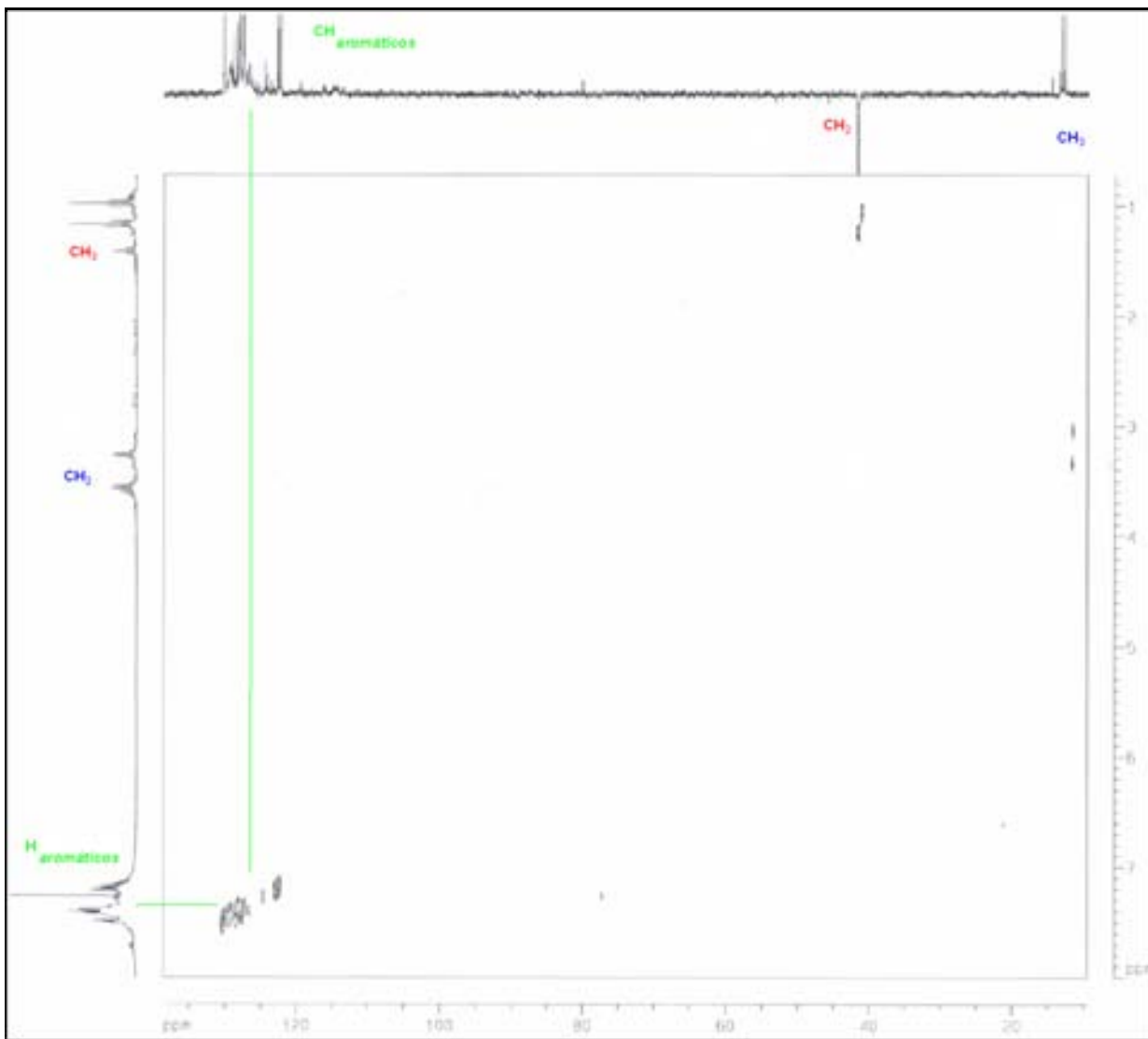


Figura 3.3.6 Experimento HETCOR en CD_2Cl_2 a 25 °C para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)

No se logró asignar la relación entre los carbonos cuaternarios ya que era necesario analizar a desplazamientos químicos más altos que $\delta 120$ ppm.

Mediante la evaporación lenta del disolvente (diclorometano) fue posible obtener cristales adecuados para su estudio por la técnica de difracción de Rayos-X para el compuesto (2MBI-DFAT) (3), el diagrama Ortep al 50% de probabilidad se muestra a continuación.

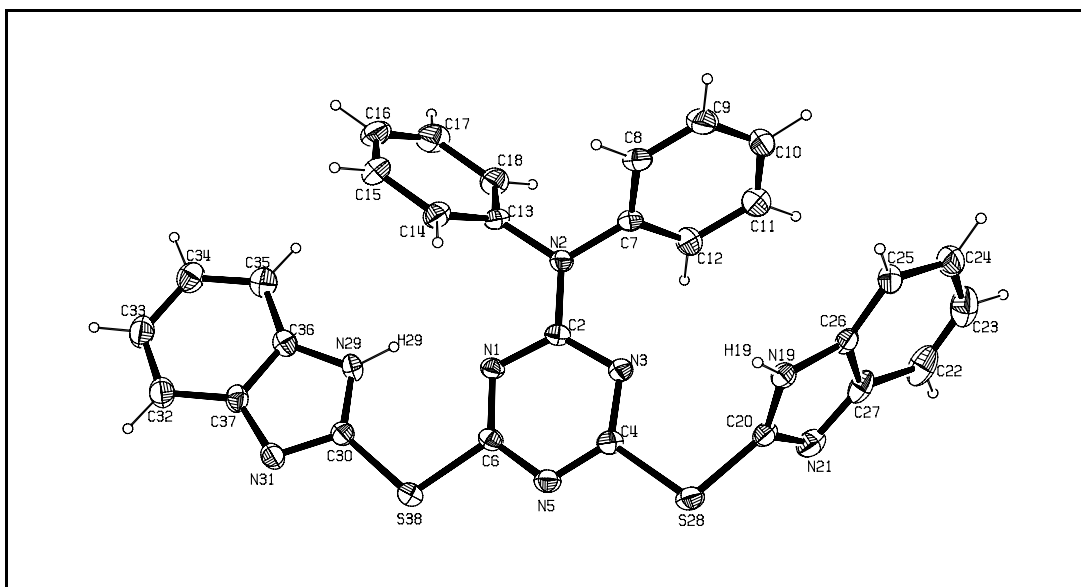


Figura 3.3.7 Diagrama Ortep al 50% de probabilidad del compuesto (2MBI-DFAT) (3)

El diagrama mostrado en la parte superior muestra la disposición espacial de los átomos que componen la molécula del compuesto (3) en la cual las distancias entre los átomos C(6)-N(5), C(4)-N(5), C(6)-N(1) y C(4)-N(3) son en promedio 1.3205 Å, tratándose de dobles enlaces C=N pertenecientes al sistema heterocíclico de la triazina, por lo que presentan longitudes de enlace menores que un enlace sencillo como el de los átomos C(2)-N(2) de 1.350 Å. Los anillos aromáticos son planos presentando ángulos próximos a 120°. Los enlaces sencillos de los átomos C(4)-S(28)-C(20) y C(30)-S(38)-C(6) con ángulos de 101.4° y 105.9° respectivamente, presentan libre giro, de tal manera que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos N(29) y N(1), interaccionan vía puentes de hidrógeno con los átomos de nitrógeno de la triazina N(1) y N(3) respectivamente.

A continuación se muestran las longitudes de enlace (Å) y los ángulos de enlace (°) más significativos en el compuesto (2MBI-DFAT) (3)

Tabla 3.3.5 Ángulos de enlace (°) para el compuesto (2MBI-DFAT) (3).

Relación de átomos A-B-C	Ángulo de enlace (°)	Relación de átomos A-B-C	Ángulo de enlace (°)
N(31)-C(30)-N(29)	113.3(4)	N(5)-C(4)-N(3)	128.9(4)
N(19)-C(20)-N(21)	113.7(4)	N(3)-C(2)-N(1)	124.7(4)
C(4)-S(28)-C(20)	101.4(2)	C(13)-N(2)-C(7)	117.6(3)
C(30)-S(38)-C(6)	105.9(2)	S(38)-C(6)-N(1)	121.7(3)
N(1)-C(6)-N(5)	127.4(4)	S(28)-C(4)-N(3)	118.2(3)

Tabla 3.3.6 Longitudes de enlace (Å) para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)

Relación de átomos A-B	Longitud de enlace (Å)	Relación de átomos A-B	Longitud de enlace (Å)
C(6)-N(5)	1.336(5)	C(30)-N(29)	1.352(5)
C(4)-N(5)	1.304(5)	C(20)-N(19)	1.334(5)
C(6)-N(1)	1.321(5)	C(36)-N(29)	1.377(6)
C(4)-N(3)	1.321(5)	C(26)-N(19)	1.361(5)
C(2)-N(2)	1.350(5)	C(20)-N(21)	1.312(6)
S(38)-C(30)	1.759(5)	C(30)-N(31)	1.321(5)
S(28)-C(20)	1.759(5)	N(2)-C(7)	1.437(5)

Una comparación de los ángulos de enlace del compuesto (2MBT-DFAT) (2) y (2MBI-DFAT) (3) muestra que no hay diferencias significativas entre uno y otro, indicativo de que la presencia de diferentes heterociclos en la molécula provoca arreglos espaciales similares.

Para el compuesto (2MBI-DFAT) (**3**) el espectro de IR (figura 3.3.7) muestra señales relevantes en ν 3116.28 cm^{-1} que corresponde a la presencia de anillos aromáticos la cual se confirma con la señal en ν 744.26 cm^{-1} indicando sobretonos correspondientes a un anillo aromático disustituído, las señales que aparecen entre ν 1430.95 y ν 1553 cm^{-1} formando un conjunto de bandas, corresponde a las vibraciones C=C.

La señal cercana a ν 3155 cm^{-1} corresponde al estiramiento N-H, pero lo más relevante en este espectro, es la ausencia de una banda intensa en ν 2500 cm^{-1} debida al estiramiento S-H, esto es congruente con el hecho de que el tiol está coordinado y no libre.

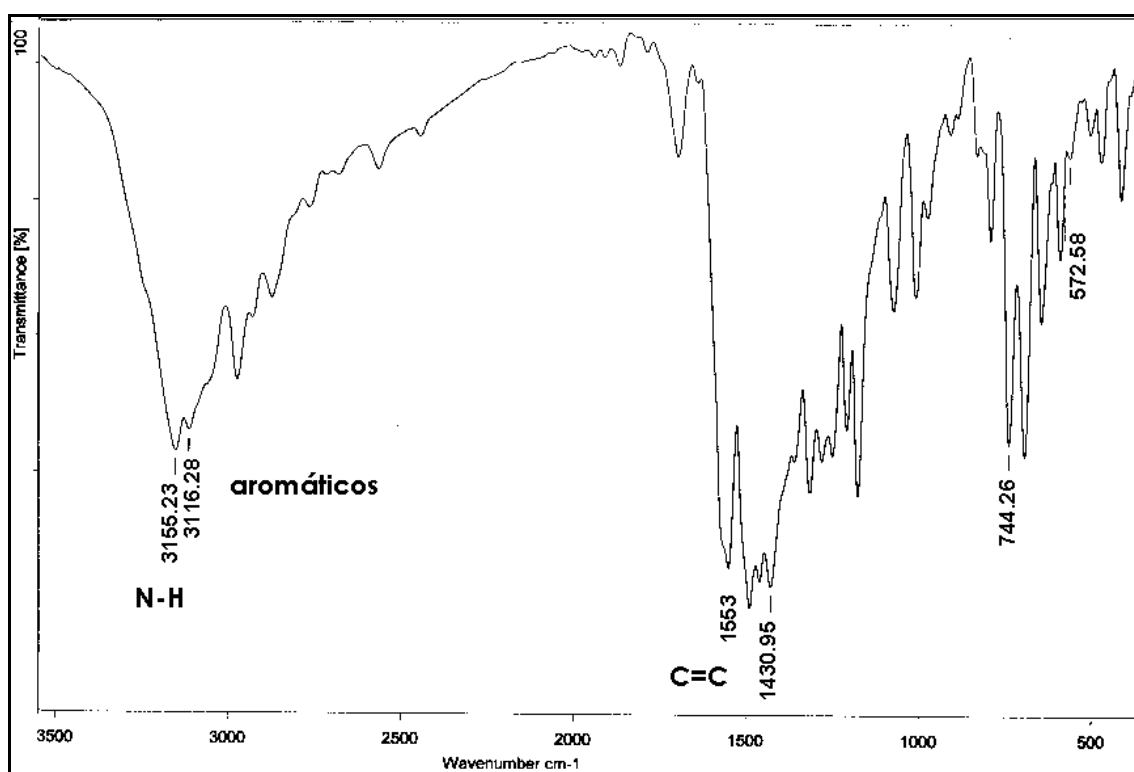


Figura 3.3.8 Espectro de IR en CH_2Cl_2 del compuesto (2MBI-DFAT) (**3**)

Finalmente el compuesto (3) se envió a análisis elemental para determinar su composición como se muestra en la tabla 3.3.5

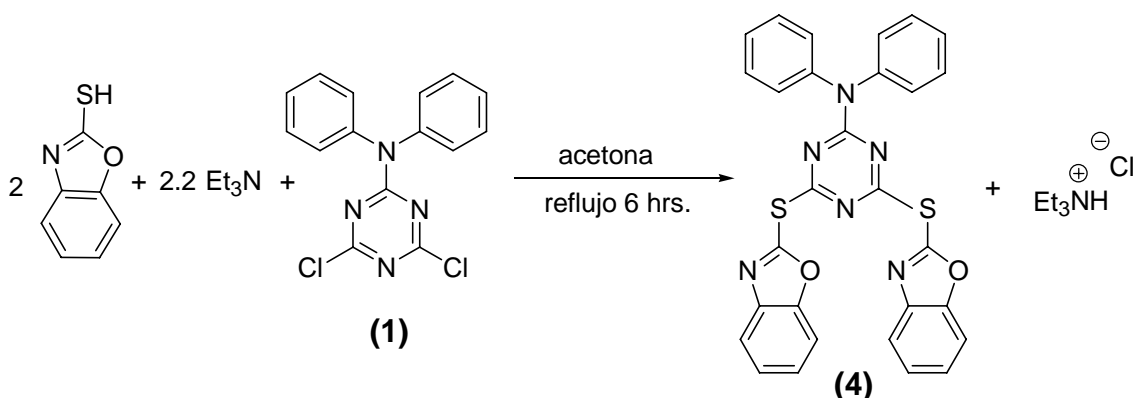
Tabla 3.3.7 Análisis elemental para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)

Análisis Elemental para 2,4-(2-Mercaptobenzoimidazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina				
	%C	%H	%N	%S
Teórico	64	4	21	11
Experimental	64	4	20	12

Se encontraron similitudes muy cercanas entre la composición teórica y experimental, lo que es congruente con la formulación propuesta.

3.4 Resultados Espectroscópicos para la caracterización del compuesto 2,4-(2-Mercaptobenzoxazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBO-DFAT) (4).

El compuesto (4) se sintetizó partiendo de (1) y del 2-mercaptobenzoxazol en una reacción estequiométrica 1:2 en presencia de trietilamina (Et_3N) en condiciones de reflujo en acetona. De esta manera se obtiene un aceite color café que corresponde al ligante (4) en un rendimiento de 77% de acuerdo al esquema siguiente:



El primer paso durante la caracterización del compuesto (4) fue el análisis por espectrometría de masas por impacto electrónico (IE), el espectro obtenido se muestra en la figura 3.4.1

Y dado que el espectro de masas por IE no muestra de manera clara el ión molecular en este caso, nos apoyamos en el análisis de espectrometría de masas por electrospray que nos permite ionizar a moléculas muy grandes de manera suave, a fin de que puedan ser detectadas de manera completa, y no en todos o muchos de sus fragmentos.

La figura 3.4.2 presenta el espectro de resonancia por ES a fin de observar el ión molecular que se observa en 547 m/z.

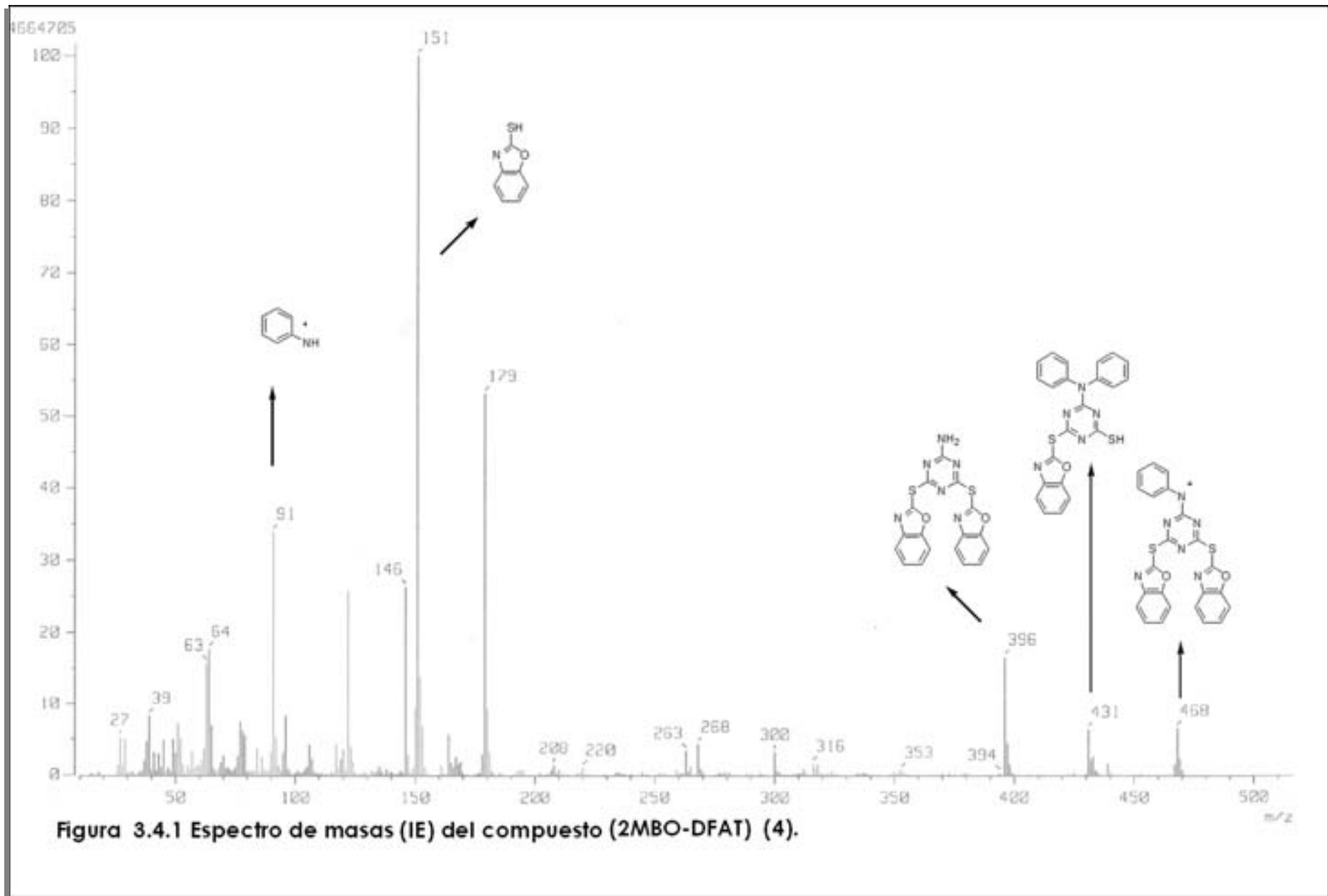


Figura 3.4.1 Espectro de masas (IE) del compuesto (2MBO-DFAT) (4).

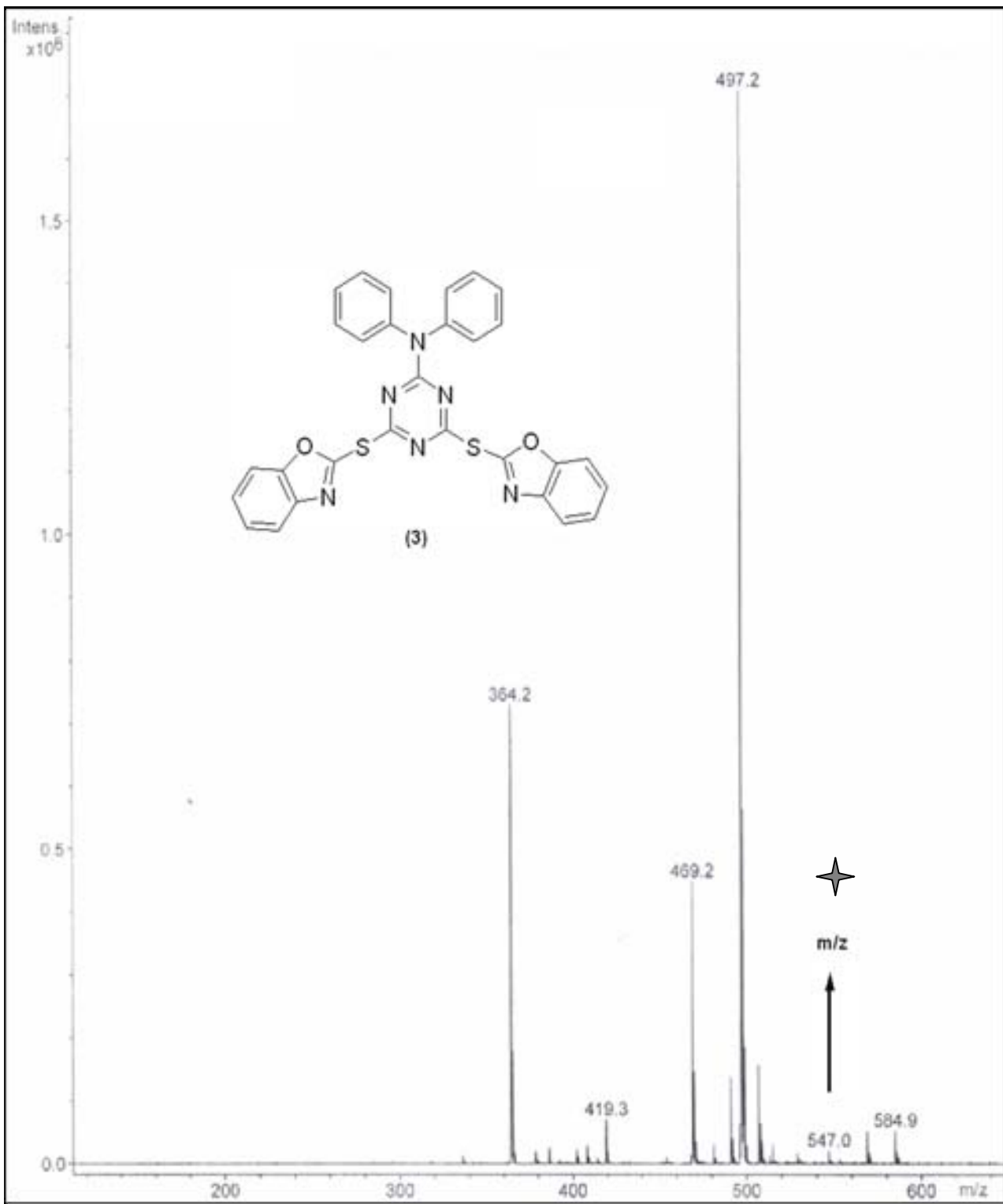
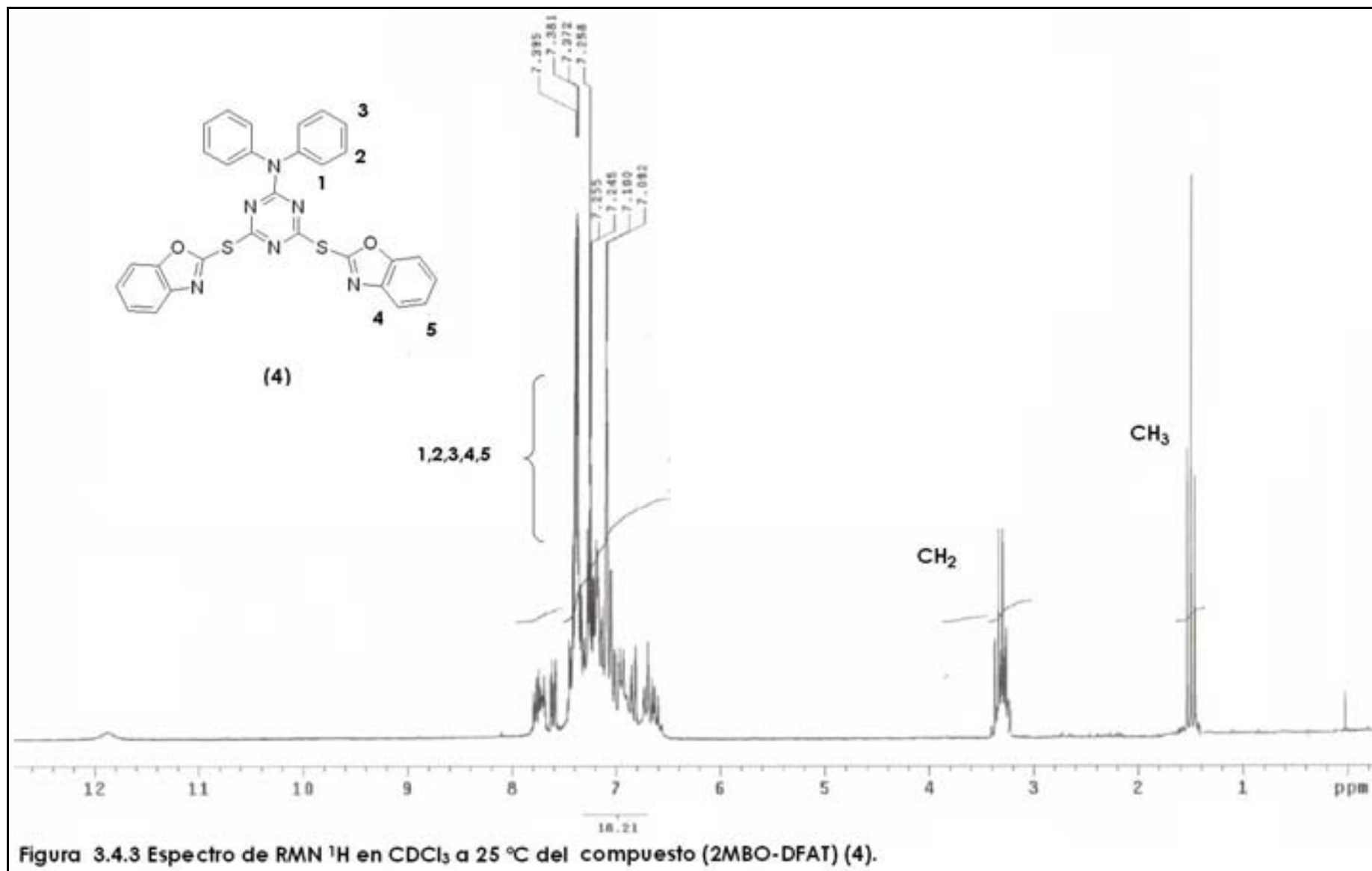


Figura 3.4.2 Espectro de masas (IES) en CH₂Cl₂ del compuesto (2MBO-DFAT) (4).

Su posterior análisis por RMN ^1H nos da información importante de este compuesto, la cual se detalla a continuación. (ver figura 3.4.3)

Se observan señales en la zona de aromáticos que va de $\delta 6.6$ a $\delta 7.8$ ppm correspondientes a los protones aromáticos provenientes del anillo de benzoxazol y de los fenilos unidos a nitrógeno, según el espectro, estas señales integran para 18 átomos de hidrógeno, lo cual concuerda con el número de protones presentes en la molécula.

También se pueden identificar un triplete y un cuádruplete que corresponden al al metilo y al metileno respectivamente en $\delta 1.5$ y $\delta 3.1$ ppm, estas señales provienen de la especie química $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}^+$ que no logró separarse completamente del compuesto (4).



De manera análoga a los compuestos anteriores, se obtuvo el espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (ver figura 3.4.4) donde se aprecian señales para los 12 tipos de átomos de carbono, los cuales se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 3.4.1 Señales correspondientes al espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ correspondiente al compuesto (2MBO-DFAT) (4).

Carbono	Desplazamiento químico (δ) (ppm)
1	143
2	124
3	121
4	118
5	152.4
6	180.7
7	152.5
8	148.6
9	126
10	128
11	110
12	143.2

En la molécula del compuesto (4) existen 4 carbonos cuaternarios que se presentan como señales pequeñas y poco intensas alrededor de δ 140 a δ 180 ppm.

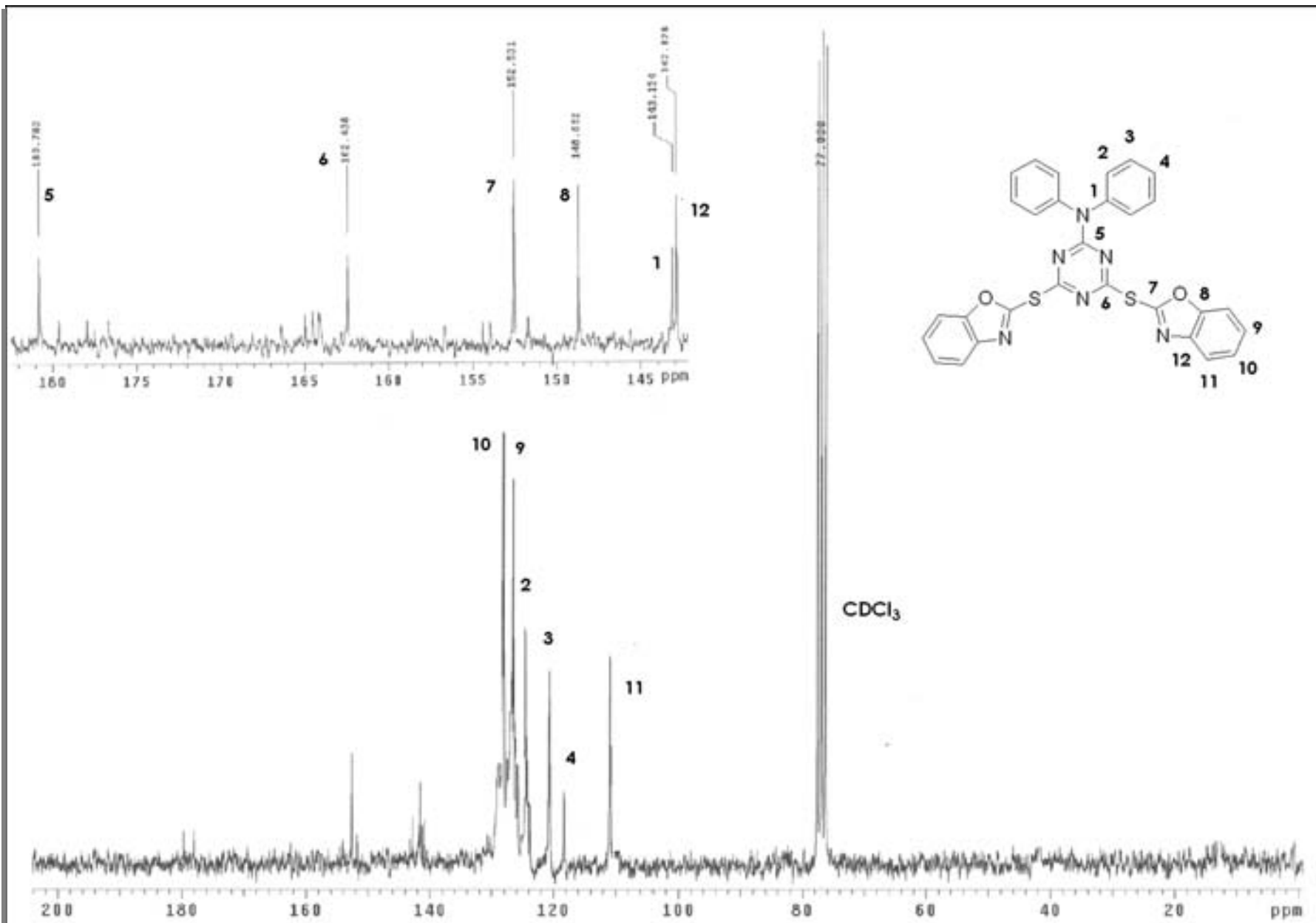


Figura 3.4.4 Espectro de RMN $^{13}\text{C}(^1\text{H})$ en CDCl_3 a 25 °C del compuesto (2MBO-DFAT) (4).

El carbono marcado como 5 muestra una señal en $\delta 182$ ppm y está desplazado al campo más bajo que cualquiera de los otros carbonos cuaternarios de la molécula, esto es debido a que se encuentra enlazado directamente a tres átomos de nitrógeno. Algo similar ocurre con el átomo de carbono número 6 que además de formar parte de la 1,3,5-triazina también se encuentra unido al átomo de azufre del 2-mercaptobenzoxazol lo cual causa su desplazamiento hasta $\delta 162.43$ ppm.

Los anillos de benzoxazol contienen tres tipos de carbono cuaternarios, dos de ellos, los marcados como 7 y 8 presentan desplazamientos químicos cercanos, $\delta 152.53$ y $\delta 148.6$ respectivamente lo cual indica que están desplazados a campo bajo debido al efecto que tienen los átomos de azufre, nitrógeno y oxígeno en el carbono 7 y el desplazamiento del carbono 8 es influenciado por el átomo de oxígeno a un enlace de distancia. El carbono cuaternario 12 ($\delta 143.15$ ppm) se ve menos desprotegido que los anteriores aunque siente la influencia de un átomo de nitrógeno a un enlace de distancia.

El último carbono cuaternario, marcado como 1, que proviene de los fenilos unidos al nitrógeno, también se desprotege por la influencia de este átomo electronegativo, desplazando esta señal hasta $\delta 143$ ppm.

Los carbonos del tipo CH presentan señales más intensas en la región de aromáticos que abarca de $\delta 110$ a $\delta 130$ ppm, los desplazamientos químicos de los átomos de carbono 2,3,4,9,10 y 11 se pueden revisar en la tabla 3.4.1.

Si siguiendo la misma metodología, el compuesto (2MBO-DFAT) (4) fue analizado por espectroscopía de infrarrojo, la muestra fue analizada por el método de disolución utilizando CHCl_3 . Obteniendo así el espectro de IR que se muestra en la figura 3.4.5.

En primera instancia se observa una banda en ν 3064.90 cm^{-1} que corresponde a la vibración C-H de los anillos aromáticos, alrededor de ν 1457.51 cm^{-1} se observan señales correspondientes a las vibraciones C=C, así como los sobretonos en ν 732.81 cm^{-1} .

Las señales en ν 1134.5 cm^{-1} indican la presencia de oxígeno en la molécula, y se debe recalcar que no aparece la señal en ν 2500 cm^{-1} que corresponde a la vibración S-H lo cual nos indica que el azufre se encuentra coordinado.

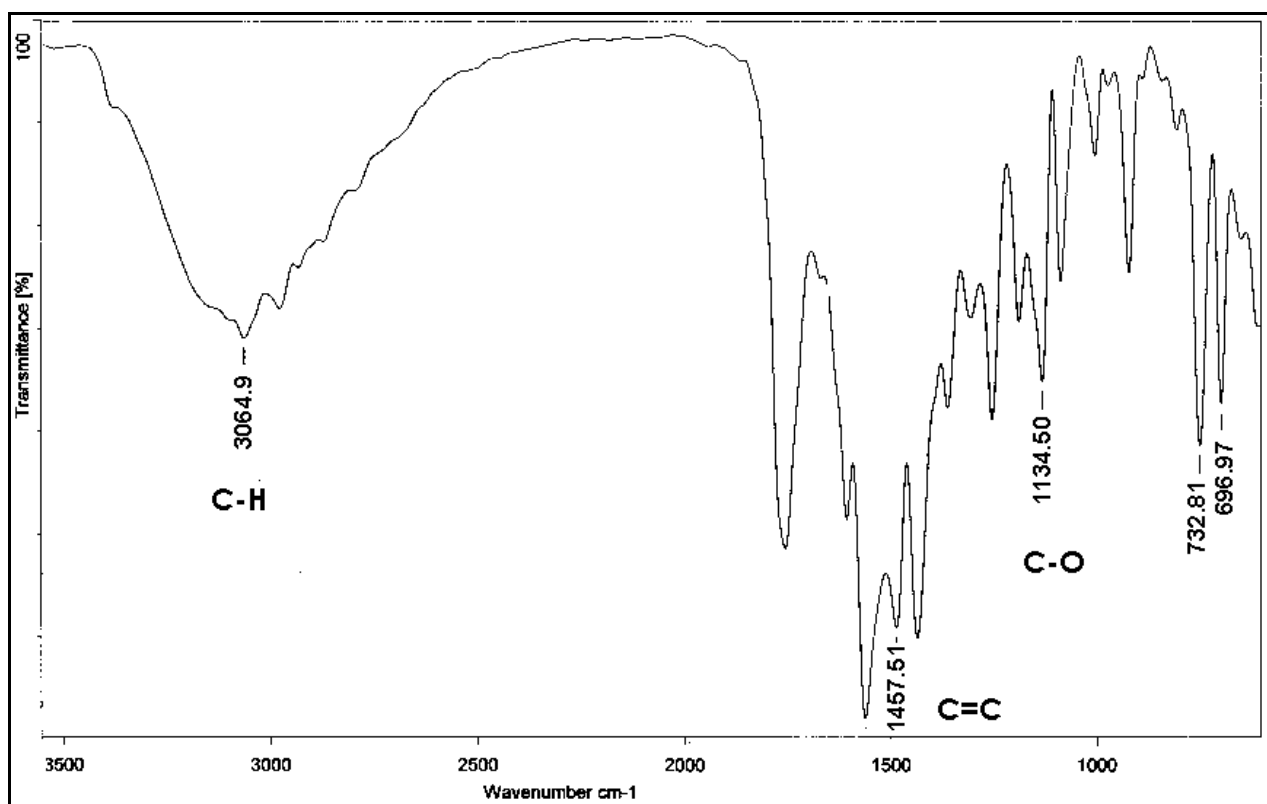


Figura 3.4.5 Espectro de IR en CHCl_3 para el compuesto (2MBO-DFAT) (4).

La tabla 3.4.2 presenta los resultados obtenidos a partir del análisis elemental, con el cual nuevamente se corrobora con suficiente similitud la composición del compuesto (4) con la composición teórica esperada.

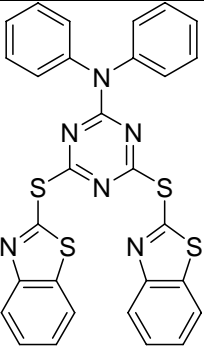
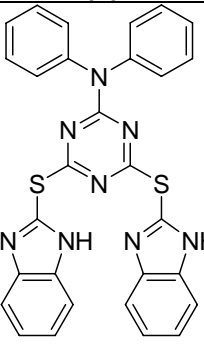
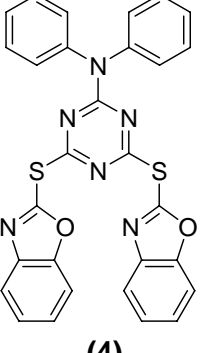
Tabla 3.4.2 Análisis elemental para el compuesto (2MBO-DFAT) (4)

Análisis Elemental para <u>2,4-(2-Mercaptobenzoxazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazeno</u>				
	%C	%H	%N	%O y %S
Teórico	64	3	15	16
Experimental	62	3	15	20

3.5 Evaluación Citotóxica de los compuestos (2MBT-DFAT) (2), (2MBI-DFAT) (3) Y (2MBO-DFAT) (4) derivados de 1,3,5-triazina y heterociclos nitrogenados.

La citotoxicidad de los compuestos (2), (3) y (4) derivados de 1,3,5-triazina y heterocíclicos nitrogenados *en Vitro*, fue medida en seis líneas celulares tumorales de humano: (U251) (sistema nervioso centra), (PC-3) (próstata), (K562) (leucemia), (HCT-15) (colon), (MCF-7) (mama), (SKLU-1) (pulmón). Los resultados de las seis pruebas se muestran en la tabla 3.5.1.

Tabla 3.5.1 Evaluación citotóxica para los compuestos (2), (3) y (4) para las seis líneas celulares tumorales de humano de mayor incidencia.

Compuestos	Clave	U251 %	PC-3 %	K562 %	HCT-15 %	MCF-7 %	SKLU-1 %
 <p>(2)</p>	2MBT-DFAT (2)	62.57	16.91	56.17	39.22	46.64	40.98
 <p>(3)</p>	2MBI-DFAT (3)	100	93.31	87.65	100	100	100
 <p>(4)</p>	2MBO-DFAT (4)	SA	SA	22.86	9.42	11.19	5.99

En base a los resultados mostrados en la tabla 3.5.1 es evidente que el compuesto que presentó mayor actividad citotóxica fue el (2MBI-DFAT) (3) en las líneas celulares de cáncer humano (U251) (sistema nervioso centra), (HCT-15) (colon), (MCF-7) (mama) y (SKLU-1) (pulmón) con una actividad del 100% utilizando una concentración de 50 μ M del compuesto (3). Pero la actividad que presentó en las líneas celulares de cáncer humano (PC-3) (próstata) y (K562) (leucemia) no es mala con respecto a las anteriores ya que la actividad mínima presentada fue del 87%.

Ahora bien, cabe resaltar que el concepto de toxicidad aplicado en este bioensayo se refiere a la capacidad de un compuesto a interaccionar con las células cancerígenas y destruirlas. Éste se llevó a cabo en el Laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química, UNAM y se trata de un procedimiento clorimétrico de sulforodamina cuyo criterio de toxicidad es referido a la adhesión y deshadesión de cultivos celulares a superficies (ver capítulo 5 figura 5.2.5.1).

El compuesto (2MBT-DFAT) (2) presentó actividades citotóxicas regulares sólo en las líneas de cáncer humano (U251) (sistema nervioso centra) y (K562) (leucemia) de al menos 56%. Por otro lado, el compuesto (2MBO-DFAT) (4) no llega a tener actividades citotóxicas de al menos 25% en la mayoría de los casos, mientras que en las líneas celulares (U251) (sistema nervioso centra), (PC-3) (próstata) no presenta actividad.

Posteriormente se llevó a cabo un ensayo IC_{50} , prueba que mide la concentración necesaria del compuesto para inhibir la multiplicación de células cancerosas en un 50%.

Dado los resultados de citotóxicidad que se presentaron con anterioridad, se decidió llevar a cabo este ensayo en el compuesto (2MBI-DFAT) (3) ya que mostró mejores porcentajes de inhibición de las líneas celulares cancerígenas antes mencionadas.

En el ensayo de inhibición IC₅₀ se utilizó como disolvente vehículo DMSO, y aunque se evaluó en las líneas de células cancerígenas de humano reportadas en el bioensayo de citotóxicidad de sulforodamina sólo se obtuvieron resultados sobresalientes para tres líneas de células cancerígenas: **PC-3** (próstata), **HCT-15** (colon) y **MCF-7** (mama) como se muestra en la tabla 3.5.2

Tabla 3.5.2 Resultados del ensayo IC₅₀ para el compuesto (2MBI-DFAT) (3)

Muestra	PC-3 (μM)	HCT-15 (μM)	MCF-7 (μM)
DFAT-2MBI (3)	45.63 \pm 1.2	24.11 \pm 2.3	23.96 \pm 1.8
doxorubicina	0.09 \pm 0.002	0.23 \pm 0.01	0.14 \pm 0.01

Los resultados mostrados del compuesto (3) fueron comparados con la inhibición que presenta la doxorubicina (Figura 3.5.1) que ya es un fármaco conocido y utilizado para el tratamiento contra el cáncer.

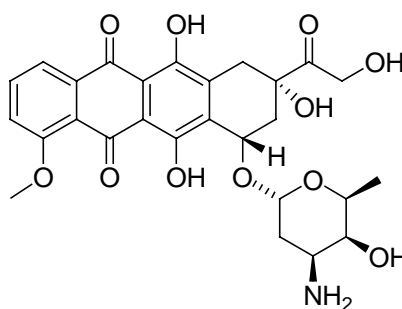


Figura 3.5.1 Estructura química de la doxorubicina.

Para la comparación de la primera línea celular de cáncer **PC-3** (próstata) la doxorubicina necesita 0.09 μM para inhibir el crecimiento del 50% de células cancerígenas mientras que el compuesto (3) necesita 45.63 μM para el mismo fin. Ocurre algo similar con la línea de células cancerígenas **MCF-7** (mama) donde la inhibición al 50% de células cancerígenas necesita 23.96 μM del compuesto (3) pero la doxorubicina sólo necesita 0.14 μM para el mismo rango de inhibición.

En los tres casos, la doxorubicina presenta al menos 100 veces mayor potencia en la inhibición de crecimiento de células cancerígenas que el compuesto (3).

La potencia en la inhibición de crecimiento de células cancerígenas del compuesto (2MBI-DFAT) (3) podría parecer no relevante con respecto a la actividad de la doxorubicina, sin embargo el costo de la síntesis de cada uno hace la diferencia.

En 1990 se producían 225 kg de doxorubicina al año¹⁸ y el costo por kg de este fármaco actualmente está estimado en 1.37 millones de dólares¹⁹, la doxorubicina es obtenido por biosíntesis de una cepa de *streptomyces* y puede obtenerse semisintéticamente en un proceso que involucra una bromación electrofílica que consiste en muchos pasos de reacción aunado a que los rendimientos obtenidos son bajos.

En contraparte, la síntesis del compuesto (2MBI-DFAT) (3) resulta ser más sencilla y económica que su opositor doxorubicina, sumando la ventaja de que la síntesis química se puede controlar más fácil y sin utilizar condiciones tan específicas como es necesario en procesos biosintéticos.

Además el compuesto (3) ,debido a su estructura química, podría presentar actividad antibacterial y antiviral lo cual lo perfila como un posible fármaco con actividad biológica versátil.

(8) Hutchinson, C.R.; Colombo, A.L., *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2(1999)647

(9) Lown, J.W., *Pharmacology & Therapeutics*, 60(1993)185

CAPÍTULO 4

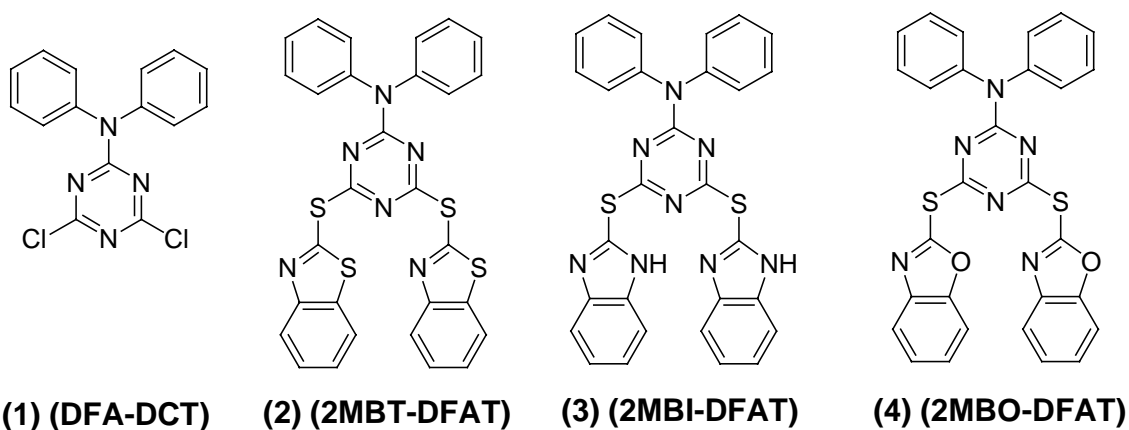
CONCLUSIONES

*El hombre es mortal por sus
temores e inmortal por sus
deseos...*

Pitágoras.

4. CONCLUSIONES

- En este trabajo se logró establecer una metodología sencilla y eficiente para obtener derivados de 1,3,5-triazina y heterociclos nitrogenados mediante reacciones simples de sustitución aromática con reactivos de bajo costo.
- Se sintetizaron y caracterizaron completamente por diversas técnicas analíticas y espectroscópicas los siguientes compuestos



- Fue posible modular las sustituciones nucleofílicas sobre la 1,3,5-triazina controlando la temperatura, logrando una monosustitución a menos de 0 °C para el caso del compuesto (1) y calentando a reflujo a más de 67 °C para los compuestos (2), (3) y (4).
- Los compuestos sintetizados (2), (3) y (4) se pueden perfilar como ligantes tipo pinza con metales de transición, porque dada sus características presentan tres átomos donadores de densidad electrónica como son N-N-N con la posibilidad de formar anillos de 6 miembros como se muestra en la figura 4.1

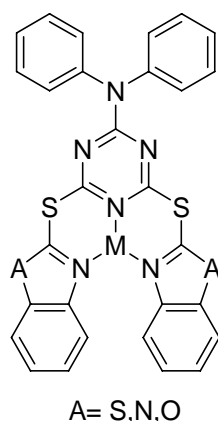


Figura 4.1 Ligantes tipo pinza derivados de triazina y heterociclos nitrogenados.

- El compuesto (2MBI-DFAT) (3) mostró el mejor desempeño en las pruebas de citotoxicidad de las seis líneas de células cancerígenas, lo cual era de esperarse debido a la numerosa información reportada acerca de la alta actividad citotóxica de sistemas tipo benzimidazol.
- Aunque en el bioensayo IC_{50} el compuesto (3) no mostró la misma potencia que el ya bien conocido fármaco doxorrubicina; la síntesis de (3) es más sencilla, controlable y mucho más económica que la biosíntesis de doxorrubicina.
- Los compuestos (2), (3) y (4) sintetizados en este trabajo, presentan una estructura tipo 1,3,5-triazina trisustituída y forman parte de sistemas estudiados ampliamente y que han demostrado presentar altas actividades antivirales y antibacteriales. Si aunado a estas propiedades puede atribuírseles una mediana actividad citotóxica en células cancerígenas se podría perfilar un posible fármaco completo, versátil y económico.

4.1 PERSPECTIVAS

- Específicamente, los compuestos (2), (3) y (4) sintetizados en el presente trabajo podrían evaluarse en bioensayos para identificar su posible actividad antibacterial y antiviral. Trabajo que actualmente se está llevando a cabo en colaboración con personal del Hospital General (Unidad de Medicina Experimental) y el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM.
- Al compuesto (3) se podría evaluar su actividad citotóxica *in vivo* para verificar si su consumo causa los mismos efectos secundarios que los fármacos utilizados actualmente en quimioterapias.
- Se deja abierta una buena gama de posibilidades para trabajar sobre estos tres derivados de 1,3,5-triazina (2), (3) y (4), buscando la adición de metales o la misma modificación de la parte orgánica a fin de mejorar las propiedades biológicas.

Esta modificación ya se ha llevado a cabo logrando sintetizar compuestos con grupos hidrofílicos que logran que estas especies sean potencialmente solubles en agua ó bien en disolventes polares, estas especies sintetizadas a partir de materias primas baratas y comercialmente disponibles (cloruro cianúrico y dietanolamina) se muestran en las figuras 4.1.1 y 4.1.2. En los cuales es evidente que los sustituyentes tipo dietanolamina incorporan grupos polares a la molécula.

Estos compuestos, monosustituído (2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina) y disustituído (2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina) fueron sintetizados bajo las mismas condiciones de reacción que el compuesto **(DFA-DCT) (1)** reportado en este trabajo, partiendo de 1 equivalente de cloruro cianúrico y 1 ó 2 equivalentes de dietanolamina respectivamente, en presencia de NEt_3 como base dando lugar a los compuestos 2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina y 2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina respectivamente. Estos compuestos han sido completamente caracterizados por todas las técnicas analíticas empleadas para los otros compuestos presentados en este trabajo, incluyendo difracción de Rayos-X de cristal único, resultados de esta última técnica se muestran a continuación.

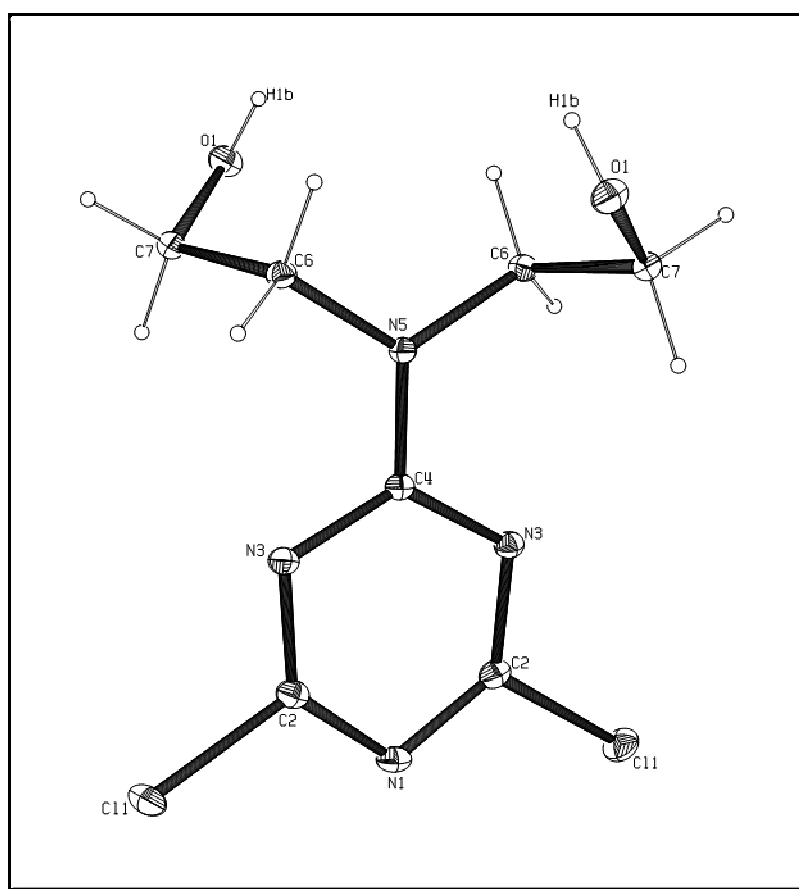


Figura 4.1.1 Diagrama Ortep al 50% de probabilidad de 2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina

Tabla 4.1.1 Ángulos (°) y Longitudes (Å) de enlace para el compuesto 2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina

Relación de átomos A-B-C	Ángulo de enlace (°)	Relación de átomos A-B	Longitud de enlace (Å)
N(1)-C(2)-Cl(1)	114.9(2)	C(2)-Cl(1)	1.714(3)
N(3)-C(2)-Cl(1)	116.0(2)	C(2)-N(1)	1.318(3)
N(5)-C(4)-C(6)	120.96(15)	C(2)-N(3)	1.294(3)
N(5)-C(6)-C(7)	112.1(2)	C(4)-N(5)	1.312(5)
C(6)-C(7)-O(1)	11.4(2)	N(5)-C(6)	1.459(3)
C(2)-N(3)-C(4)	113.8(3)	C(6)-C(7)	1.501(3)
N(5)-C(4)-N(3)	118.39(17)	C(7)-O(1)	1.425(3)

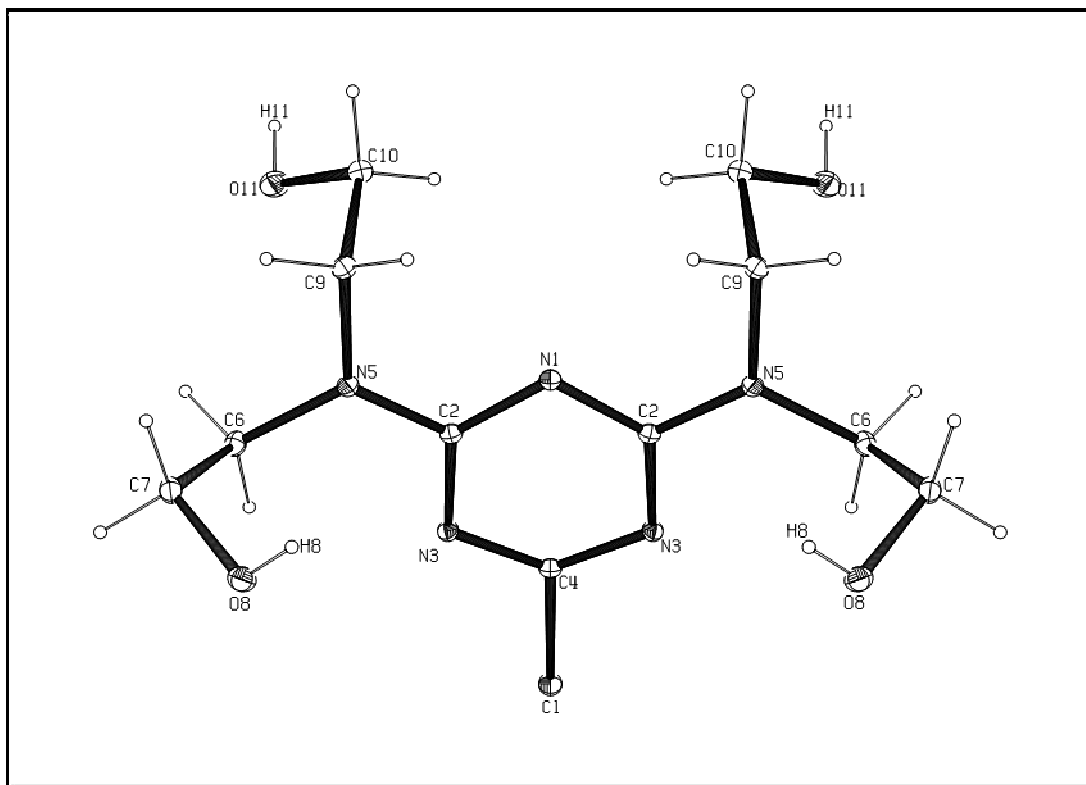


Figura 4.1.2 Diagrama Ortep al 50% de probabilidad de 2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina

Tabla 4.1.2 Ángulos (°) y Longitudes (Å) de enlace para el compuesto 2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina

Relación de átomos A-B-C	Ángulo de enlace (°)	Relación de átomos A-B	Longitud de enlace (Å)
C(4)-N(3)-Cl	114.55(11)	C(4)-Cl	1.743(2)
C(4)-N(3)-C(2)	112.07(15)	C(4)-N(3)	1.3109(16)
C(2)-N(3)-C(9)	120.16(15)	C(2)-N(1)	1.3366(19)
C(6)-C(7)-O(8)	112.46(15)	C(2)-N(3)	1.366(2)
N(1)-C(2)-N(5)	117.37(15)	C(7)-O(8)	1.421(2)
N(3)-C(2)-N(1)	124.45(15)	N(5)-C(6)	1.459(2)
O(11)-C(10)-C(9)	109.25(18)	N(5)-C(9)	1.466(2)

CAPÍTULO 5

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

*El modo de dar una vez al clavo
es dar cien veces en la
herradura...*

Miguel de Unamuno.

5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

5.1 INSTRUMENTACIÓN

El equipo utilizado para la caracterización de los compuestos reportados en este trabajo están localizaos en el Instituto de Química, UNAM.

Para el análisis de RMN se empleó un espectrómetro Bruker Advance a 300 MHz para ^1H y $^{13}\text{C}[^1\text{H}]$ utilizando en todos los casos CDCl_3 como disolvente.

El análisis de espectrometría de masas utilizó un espectrómetro JEOL LMS-SX102A aplicando la técnica de Impacto Electrónico (IE) y un espectrómetro Bruker esquire 6000 (trampa de iones con electrospray) para la técnica de Impacto Electrónico por Electrospray (IES) en los compuestos que así lo indican. En el análisis de espectroscopia de infrarrojo se utilizó un equipo Nicolet-Magna 750 FT-IR utilizando la técnica de pastilla de KBr y suspensión en un intervalo de $4000\text{-}200\text{ cm}^{-1}$.

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo de capilar Electrothermal IA9000 Series y los valores se presentan sin corrección.

El análisis elemental fue determinado en el equipo Fisons EA1108.

El análisis cristalográfico de rayos-x fue realizado por el método de monocristal en un equipo de difracción BRUKER SMART APEX CCD.

Las líneas celulares U251, PC-3, K562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1 fueron obtenidas por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI), E.U.A. y por el Centro de Servicios de México D.F. HIV/AIDS. Las líneas celulares fueron cultivadas en RPMI-1640 (Sigma Chemical Co. St. Louis, USA) y la densidad óptica fue leída por BIO-TEK Elx808 Ultra Microplate Reader.

Los reactivos utilizados como el 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, difenilamina, 2-mercaptobenzotiazol, 2-mercaptobenzoxazol, 2-mercaptobenzoimidazol, trietilamina, etc. fueron adquiridos de manera comercial de la compañía Aldrich. Chemical. Co.

Los disolventes empleados son grado analítico y fueron utilizados como se recibieron sin posterior purificación.

5.2 SINTESIS DE COMPUESTOS DERIVADOS DE 2,4,6-TRICLORO-1,3,5-TRIAZINA

5.2.1 Síntesis de 2,4-Dicloro-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (DFA-DCT) (1)

A una disolución de 4.0 g (21.7 mmol) de cloruro cianúrico en acetona, se agregó lentamente y bajo agitación a una temperatura aprox. de -78 °C (baño de una mezcla de hielo seco/acetona) una disolución de 7.34 g (43.4 mmol) de difenilamina en acetona.

Al término de la adición la mezcla de reacción presenta una coloración amarillo crema, se deja reposar por 24 horas a fin de que la mezcla alcance la temperatura ambiente y que la sal producida por la reacción química se sedimente. Al paso de este periodo de tiempo la mezcla de reacción torna en un color café y se filtra por gravedad, la disolución resultante se evapora al vacío obteniéndose un sólido café el cual fue lavado con metanol, dando lugar a un polvo blanco soluble en acetona en aproximadamente 60% de rendimiento.

El punto de fusión de **(1)** es 169-171 °C.

Se obtuvieron cristales blancos a través de la evaporación lenta del disolvente (acetona) de una disolución saturada del producto (1).

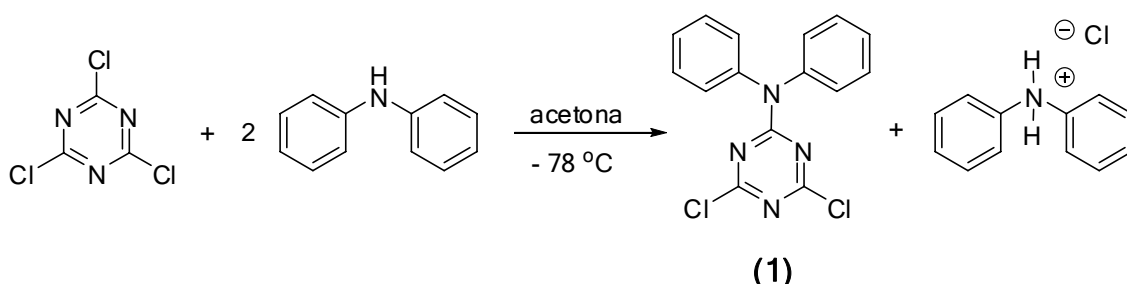


Figura 5.2.1 Síntesis de 2,4-dicloro-6-difenilamina-1,3,5-triazeno (DFA-DCT) (1)

5.2.2 Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzotiazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBT-DFAT) (2)

A una disolución de 1.17 g de 2-mercaptobenzotiazol (7.01 mmol) en acetona se agregó 1 mL de trietilamina (7.13 mmol) y se dejó reaccionar por 30 minutos a fin de que la amina desprotonara al 2-mercaptobenzotiazol y fuera posible la sustitución nucleofílica.

La disolución anterior se agregó lentamente y bajo agitación a una disolución de 1.109 g de DFA-DCT (1) (3.51 mmol) en acetona con el objetivo de lograr la segunda sustitución sobre la 1,3,5-triazina. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo por 6 horas para lograr la tercera sustitución sobre la triazina, al cabo de este tiempo se observó un precipitado de color blanco el cual se filtró y se lavó con acetona caliente. (30 mL).

Posteriormente, el precipitado se disolvió en CH_2Cl_2 y se llevó a cabo una extracción con agua a fin de separar el clorhidrato de la trietilamina formada durante la reacción, se recuperó la fracción orgánica, la cual se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó en el rotavapor obteniéndose un sólido color blanco. El rendimiento es de 63.4 % y el punto de fusión es de 249-252 °C.

Fue posible la obtención de cristales del compuesto (2) por evaporación lenta de par de disolventes diclorometano-metanol en sistema bifásico.

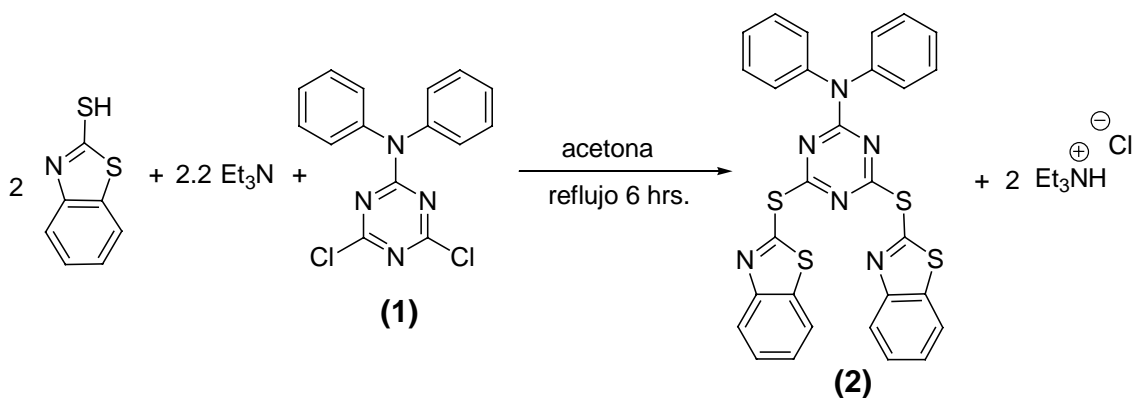


Figura 5.2.2 Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzotiazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazeno (2MBT-DFAT) (2)

5.2.3 Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzoimidazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBI-DFAT) (3)

Una disolución de 1.9 g de 2-mercaptobenzoimidazol (12.7 mmol) en acetona se agregó 1.9 mL de trietilamina (13.6 mmol) y se dejó reaccionar por 30 minutos (solución de mezcla color amarillo).

La disolución anterior se agregó lentamente y bajo agitación a una disolución de 2 g de DFA-DCT (**1**) (disolución transparente) (6.3 mmol) en acetona. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por 6 horas para lograr la trisustitución de la 1,3,5 triazina. Al cabo de este tiempo la mezcla se filtró a vacío. Las aguas madres se evaporaron al vacío para dar lugar a un precipitado color amarillo que fue extraído de una mezcla de CH₂Cl₂/H₂O (1:2). La fase orgánica recuperada se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío obteniendo un sólido amarillo. El rendimiento es de 76 % y el punto de fusión experimental es de 157-159 °C.

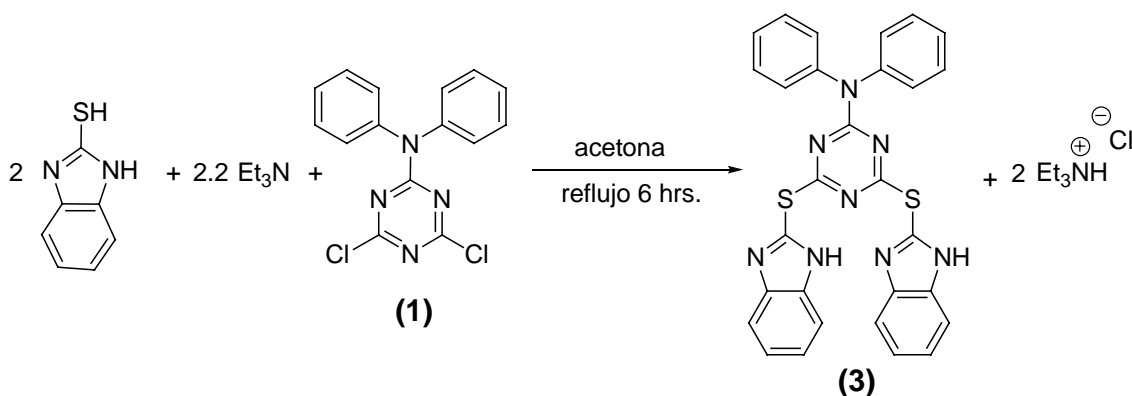


Figura 5.2.3 Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzoimidazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazeno (2MBI-DFAT) (3)

5.2.4 Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzoxazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazina (2MBO-DFAT) (4)

A una disolución de 957.7 mg de 2-mercaptobenzoxazol (6.3 mmol) en acetona se agregó 1 mL de trietilamina (7.2 mmol) y se dejó reaccionar por 30 minutos.

La trisustitución de la triazina se llevó a cabo de manera análoga a los procedimientos de los compuestos (2) y (3). Se obtuvo un aceite café que fue extraído de una mezcla de CH₂Cl₂/H₂O (1:2). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a vacío obteniendo un aceite café. El rendimiento de la reacción es de 77% y el punto de fusión experimental es de 57-59 °C.

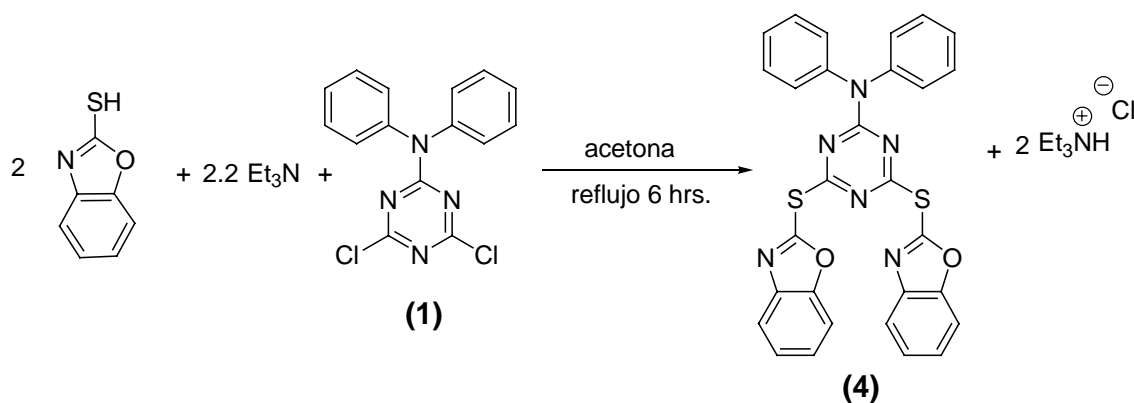


Figura 5.2.4 Síntesis de 2,4-(2-Mercaptobenzoxazol)-6-Difenilamina-1,3,5-Triazeno (4)

5.2.5 Evaluación Citotóxica de los compuestos (2MBT-DFAT) (2), (2MBI-DFAT) (3) y (2MBO-DFAT) (4)

La citotoxicidad en líneas tumorales de humano fue determinada en el laboratorio de Pruebas Biológicas del Instituto de Química de la UNAM, de acuerdo a los protocolos establecidos desde 1990 por el Instituto Nacional de Cáncer (INC) de Estados Unidos ²⁰. El bioensayo se llevó a cabo en las siguientes líneas celulares de cáncer humano: U251 (sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K562 (leucemia), HCT-15 (colon), MCF-7 (mamario) y SKLU-1 (pulmón) debido a la incidencia actual.

Las líneas celulares se obtuvieron del INC. El procedimiento del bioensayo colorimétrico de sulforodamina parte del principio que los colorantes se unen electrostáticamente a macromoléculas de células precipitadas (fijadas) al sustrato plástico y variando el pH se permite la unión y solubilización del complejo-proteína-colorante.

En especial, este colorante aniónico fue elegido porque presenta ciertas ventajas: linealidad de 1.5-2.0 unidades de densidad óptica (DO), estable al ambiente, independiente del metabolismo intermediario, mayor sensibilidad que otros bioensayos (MTT) porque mostró mayor correlación entre el número de células y la DO.

En este bioensayo la intensidad del color es directamente proporcional al número de células vivas, es decir, que a menor coloración hay un mayor porcentaje de inhibición celular.

La citotoxicidad se calculó bajo el principio de linealidad según la ley de Lamber-Beer mediante la ecuación $\% IC = 100 - [CTSP/CST \times 100]$.

Donde CST establece el número de células sin tratar y CTSP al valor de las células tratadas con las sustancias de prueba.

(7) Skehan, P.; Storeng, R.; Scudero, D.; Monks, A.; et. al., *JNCI*, 82(1990)1107

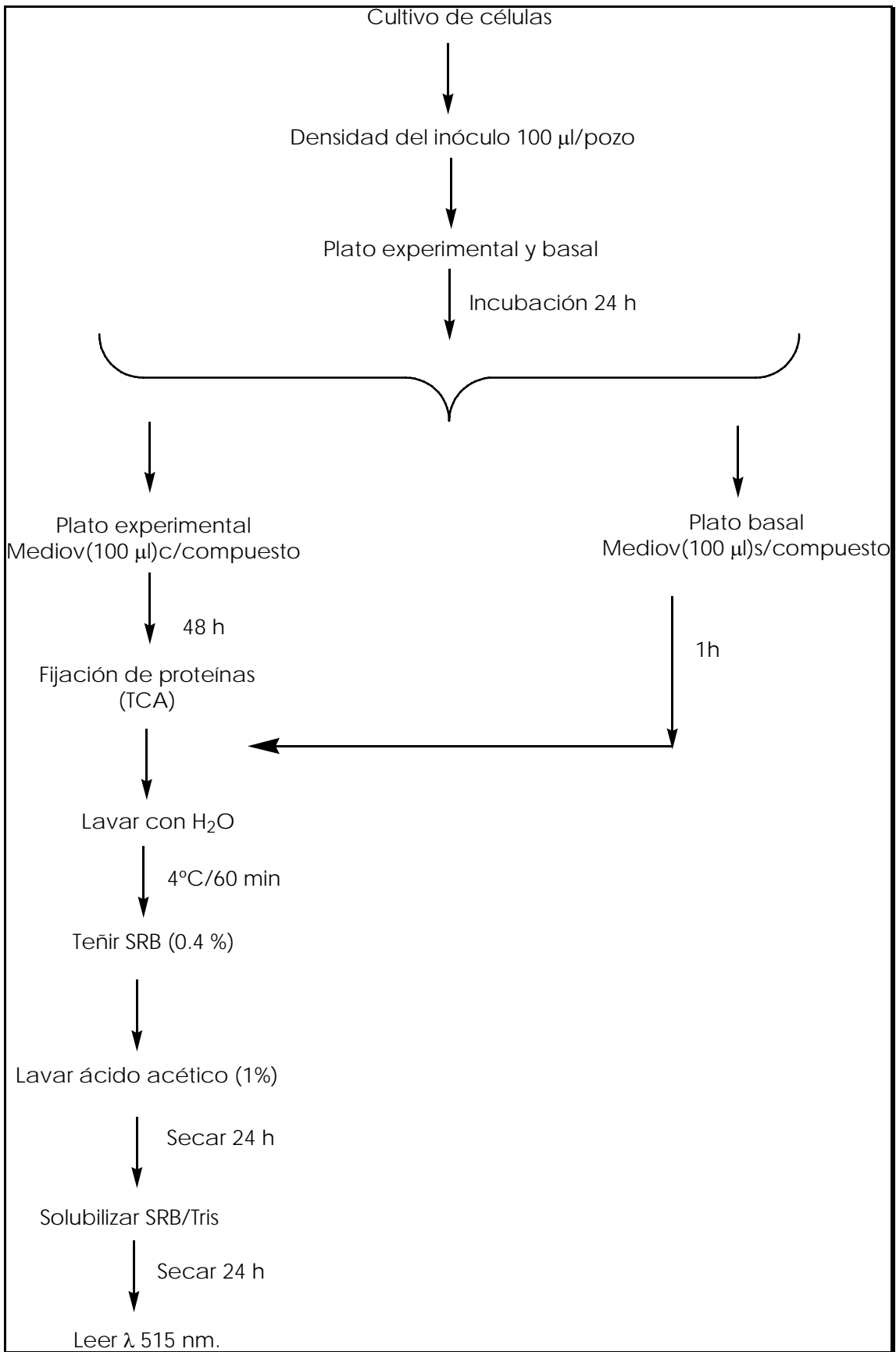


Figura 5.2.5.1 Bioensayo de citotoxicidad utilizado por el INC de EUA desde 1990.

5.2.6 Ensayo IC₅₀

IC quiere decir concentración inhibitoria y la prueba IC₅₀ mide la concentración del compuesto necesario para inhibir la multiplicación de células cancerígenas en un 50% en el tubo de ensayo. El laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química UNAM realizó el ensayo para determinar qué cantidad de compuesto **(3)** 2MBI-DFAT es necesario para detener la multiplicación de las líneas de las siguientes líneas de células cancerígenas en un 50%: PC-3 (próstata), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama).

El ensayo en cuestión establece una relación entre la inhibición y la concentración necesaria del compuesto de prueba como se presenta en la siguiente gráfica de ejemplo:

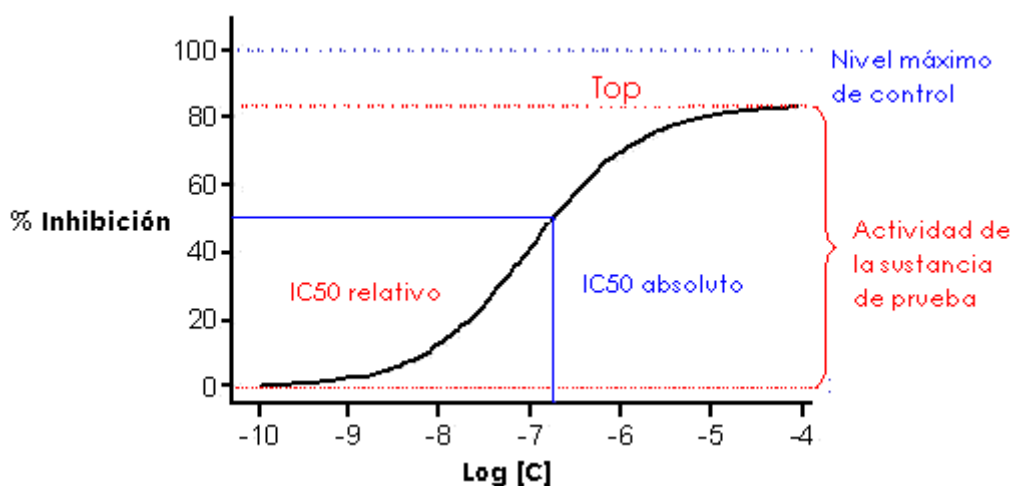


Figura 5.2.6.1 Gráfica ejemplo que determina la concentración IC₅₀.

De acuerdo a la FDA el concepto IC₅₀ representa la concentración de una droga o compuesto que es requerido para una inhibición del 50% *in vitro*²¹.

En este caso, el ensayo IC₅₀ es utilizado para comparar la potencia del compuesto 2MBI-DFAT **(3)** y la doxorubicina.

(8) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/slides/3621s1d/sld036.htm>. Food and Drug Administration. 12/01/09

La doxorubicina ²² es un antibiótico antraciclino que ejerce sus efectos sobre las células cancerosas por medio de dos mecanismos diferentes:

- Intercalación: en su rol como un agente intercalante este fármaco encaja entre las bases de ADN y bloquea la síntesis del ADN y su transcripción.
- Inhibición de las enzimas: este agente inhibe la actividad de la enzima topoisomerasa II. Esto lleva a rompimientos en el ADN genómico.

La doxorubicina es usada para una gran variedad de cánceres y solo algunos tipos de cánceres no responden a este medicamento como son el cáncer del colon, la melanoma, las leucemias crónicas, y el cáncer renal.

(9) <http://www.cancerques.org/indez.cfm?page=494&lang=spanish> 12/01/02

REFERENCIAS ADICIONALES

1. C. Pretsch. *Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag, (1989).
2. L.G. Wade. *Química Orgánica*, Ed. Pearson Education, 5ª ed, (2004), México, 217.
3. Galicia López, Oscar. *Síntesis, caracterización y estudio de la reactividad de ligantes tipo pinza derivados del 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina*. Tesis de Licenciatura. Instituto de Química-UNAM (2006).
4. Q. Cordero Pensado Maria Viviana. *Síntesis y Caracterización de complejos de Au (I) con ligantes derivados de sales de imidazolio fluoradas. Evaluación catalítica y citotóxica*. Tesis de Maestría. Instituto de Química-UNAM (2007).
5. Garcés Rodríguez María Alejandra. *Síntesis y Caracterización de compuestos de Pt (II) y Pd (II) con ligantes basados en heterociclos nitrogenados*. Tesis de Licenciatura. Instituto de Química-UNAM (2008).
6. Q. Fierro Arias Jaime Gerardo. *Síntesis y Caracterización de complejos de paladio con ligantes nitrogenados y su aplicación en reacciones de acoplamiento C-C*. Tesis de Maestría. Instituto de Química-UNAM, (2007).

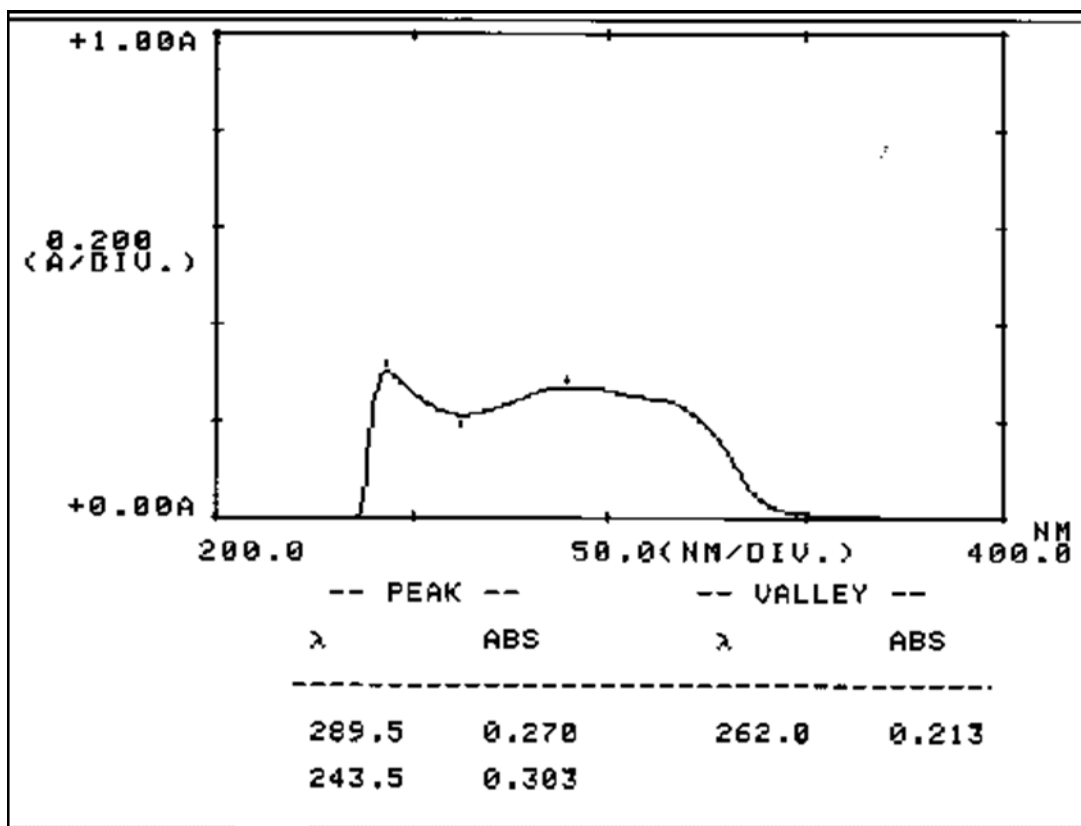
ANEXO A

Espectros de UV/VIS de los compuestos sintetizados

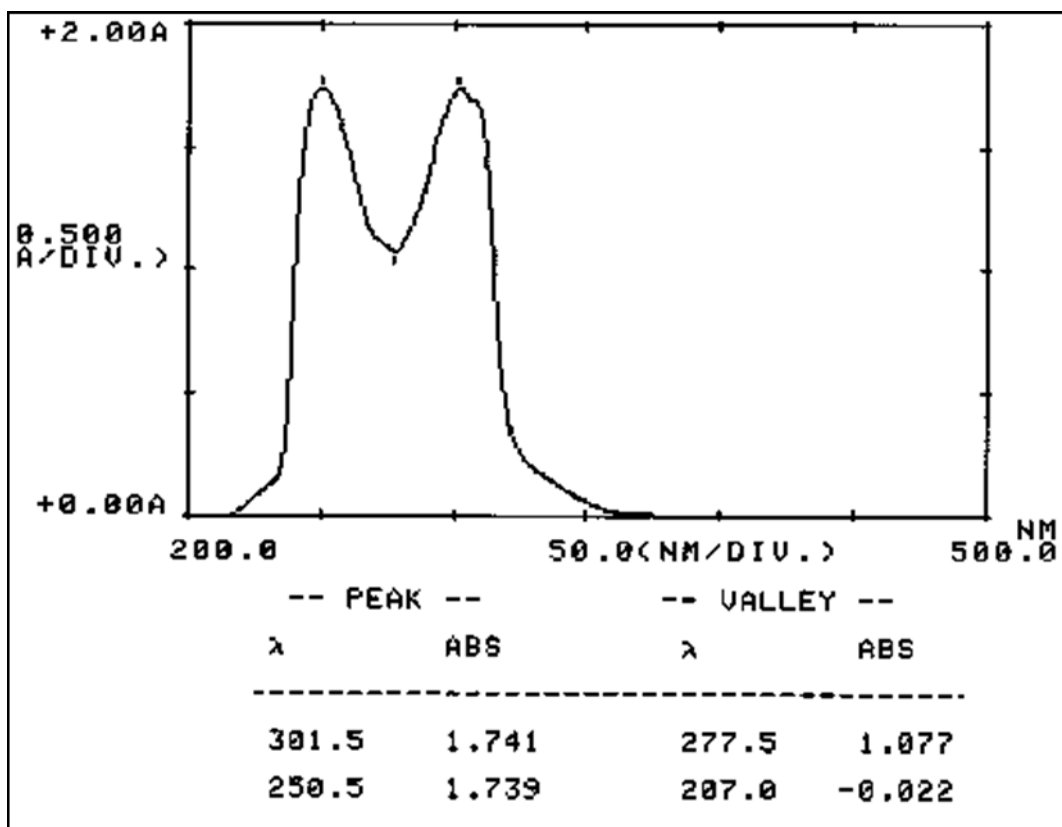
*El orden es el placer de la razón,
pero el desorden es la delicia de
la imaginación...*

Paul Claudel.

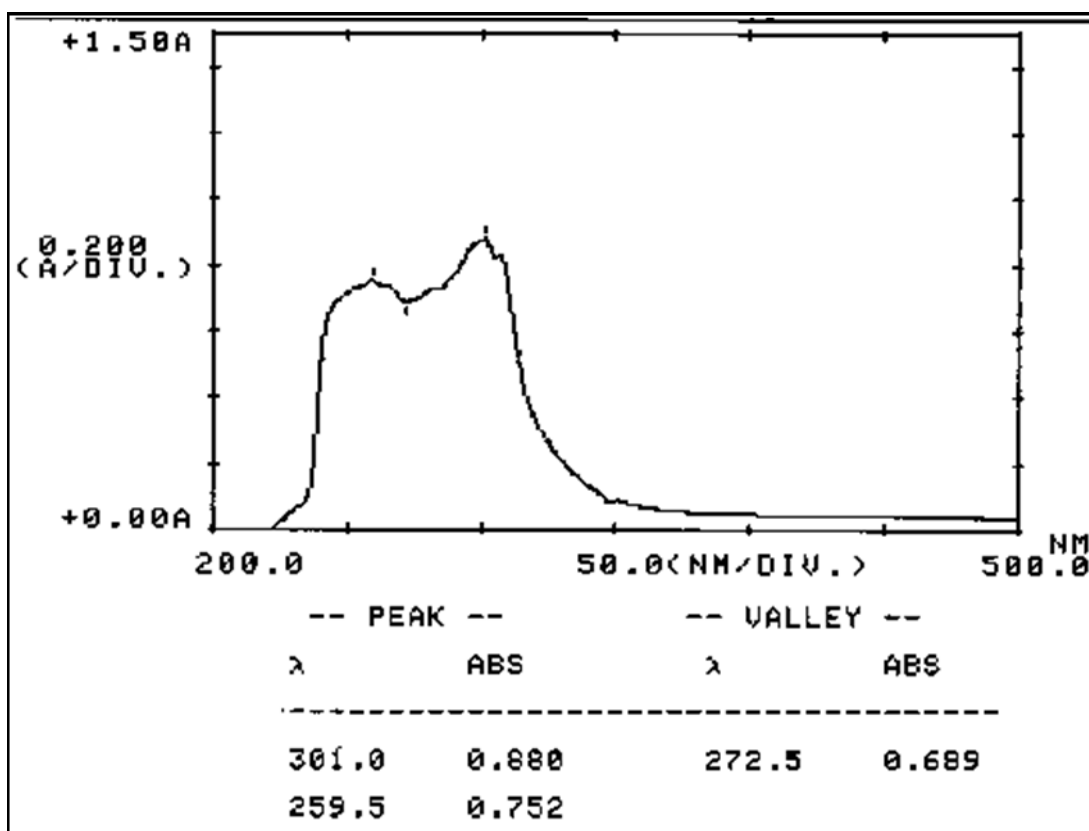
Espectro de UV/VIS del compuesto (2) (2MBT-DFAT)



Espectro de UV/VIS del compuesto (3) (2MBI-DFAT)



Espectro de UV/VIS del compuesto (4) (2MBO-DFAT)



ANEXO B

***Datos completos de las estructuras
cristalinas de los compuestos (DFA-
DCT) (1) y (2MBT-DFAT) (2)
sintetizados.***

*El amor es una maravillosa flor,
pero es necesario tener el valor
de ir a buscarla al borde de un
horrible precipicio...*

Stendhal

Table 1. Crystal data and structure refinement for **(1) (DFA-DCT)**

Empirical formula	C15 H10 Cl2 N4
Formula weight	317.17
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 8.3323(5) Å alpha = 90 deg. b = 9.2257(5) Å beta = 90 deg. c = 18.965(1) Å gamma = 90 deg.
Volume	1457.9(1) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.445 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.443 mm ⁻¹
F(000)	648
Crystal size	0.372 x 0.214 x 0.118 mm
Theta range for data collection	2.15 to 32.51 deg.

Index ranges	-12<=h<=12, -13<=k<=13, -28<=l<=28
Reflections collected	20245
Independent reflections	5269 [R(int) = 0.0651]
Absorption correction	Analytical: face-indexed
Max and min. transmission	0.9516 and 0.8587
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5269 / 0 / 230
Goodness-of-fit on F ²	0.989
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0554, wR2 = 0.0534
R indices (all data)	R1 = 0.1119, wR2 = 0.0608
Absolute structure parameter	-0.01(4)
Largest diff. peak and hole	0.479 and -0.351 e.A ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(1)** (**DFA-DCT** U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor).

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	4681(1)	7759(1)	8142(1)	61(1)
Cl(2)	5965(1)	6311(1)	5576(1)	87(1)
N(1)	3356(2)	5536(2)	6201(1)	41(1)
C(2)	2422(2)	5499(2)	6779(1)	35(1)
N(3)	2790(2)	6175(2)	7395(1)	38(1)
C(4)	4145(3)	6869(2)	7373(1)	43(1)
N(5)	5197(2)	6995(2)	6850(1)	50(1)
C(6)	4664(3)	6271(2)	6287(1)	47(1)
N(7)	1040(2)	4743(2)	6763(1)	36(1)

C(8)	181(2)	4492(2)	7419(1)	34(1)
C(9)	920(3)	3765(2)	7961(1)	43(1)
C(10)	108(3)	3558(3)	8588(1)	50(1)
C(11)	-1426(3)	4063(2)	8666(1)	51(1)
C(12)	-2175(3)	4772(2)	8118(1)	50(1)
C(13)	-1367(2)	4995(2)	7489(1)	41(1)
C(14)	361(2)	4138(2)	6125(1)	37(1)
C(15)	371(3)	4894(3)	5500(1)	47(1)
C(16)	-330(3)	4313(3)	4907(1)	57(1)
C(17)	-1070(3)	2981(3)	4940(1)	66(1)
C(18)	-1089(3)	2237(3)	5562(1)	65(1)
C(19)	-371(3)	2799(2)	6160(1)	49(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for (1) (DFA-DCT)

Cl(1)-C(4)	1.7323(19)
Cl(2)-C(6)	1.7294(19)
N(1)-C(6)	1.294(2)
N(1)-C(2)	1.345(2)
C(2)-N(7)	1.347(2)
C(2)-N(3)	1.359(2)
N(3)-C(4)	1.298(2)
C(4)-N(5)	1.330(2)
N(5)-C(6)	1.335(2)
N(7)-C(14)	1.447(2)
N(7)-C(8)	1.454(2)
C(8)-C(9)	1.374(2)
C(8)-C(13)	1.377(2)
C(9)-C(10)	1.382(3)
C(9)-H(9)	0.977(15)
C(10)-C(11)	1.369(3)
C(10)-H(10)	0.966(18)
C(11)-C(12)	1.377(3)
C(11)-H(11)	0.999(16)
C(12)-C(13)	1.385(3)
C(12)-H(12)	0.899(16)
C(13)-H(13)	0.916(14)
C(14)-C(15)	1.376(3)
C(14)-C(19)	1.379(2)
C(15)-C(16)	1.376(3)
C(15)-H(15)	0.932(15)
C(16)-C(17)	1.377(3)
C(16)-H(16)	1.012(17)
C(17)-C(18)	1.366(3)
C(17)-H(17)	1.01(2)
C(18)-C(19)	1.383(3)
C(18)-H(18)	0.917(19)
C(19)-H(19)	0.975(15)
C(6)-N(1)-C(2)	113.46(17)

N(1)-C(2)-N(7)	119.30(18)
N(1)-C(2)-N(3)	123.96(17)
N(7)-C(2)-N(3)	116.74(17)
C(4)-N(3)-C(2)	113.29(16)
N(3)-C(4)-N(5)	129.77(19)
N(3)-C(4)-Cl(1)	115.58(16)
N(5)-C(4)-Cl(1)	114.66(16)
C(4)-N(5)-C(6)	109.55(17)
N(1)-C(6)-N(5)	129.97(19)
N(1)-C(6)-Cl(2)	116.16(17)
N(5)-C(6)-Cl(2)	113.85(17)
C(2)-N(7)-C(14)	123.58(16)
C(2)-N(7)-C(8)	118.95(15)
C(14)-N(7)-C(8)	117.46(14)
C(9)-C(8)-C(13)	120.77(19)
C(9)-C(8)-N(7)	119.85(17)
C(13)-C(8)-N(7)	119.38(17)
C(8)-C(9)-C(10)	119.5(2)
C(8)-C(9)-H(9)	119.5(9)
C(10)-C(9)-H(9)	121.0(9)
C(11)-C(10)-C(9)	120.2(2)
C(11)-C(10)-H(10)	119.6(12)
C(9)-C(10)-H(10)	120.2(12)
C(10)-C(11)-C(12)	120.3(2)
C(10)-C(11)-H(11)	123.6(11)
C(12)-C(11)-H(11)	116.1(11)
C(11)-C(12)-C(13)	120.0(2)
C(11)-C(12)-H(12)	121.1(12)
C(13)-C(12)-H(12)	118.9(12)
C(8)-C(13)-C(12)	119.2(2)
C(8)-C(13)-H(13)	118.4(10)
C(12)-C(13)-H(13)	122.4(10)
C(15)-C(14)-C(19)	119.88(19)
C(15)-C(14)-N(7)	121.48(18)
C(19)-C(14)-N(7)	118.58(17)
C(14)-C(15)-C(16)	120.3(2)
C(14)-C(15)-H(15)	120.8(10)

C(16)-C(15)-H(15)	118.9(10)
C(15)-C(16)-C(17)	120.1(2)
C(15)-C(16)-H(16)	117.4(11)
C(17)-C(16)-H(16)	122.6(11)
C(18)-C(17)-C(16)	119.5(2)
C(18)-C(17)-H(17)	120.0(12)
C(16)-C(17)-H(17)	120.4(12)
C(17)-C(18)-C(19)	121.1(3)
C(17)-C(18)-H(18)	120.8(13)
C(19)-C(18)-H(18)	118.1(13)
C(14)-C(19)-C(18)	119.2(2)
C(14)-C(19)-H(19)	122.6(10)
C(18)-C(19)-H(19)	118.2(10)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(1)**
(DFA-DCT)

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1(1)	58(1)	65(1)	61(1)	-16(1)	-16(1)	-7(1)
C1(2)	61(1)	138(1)	62(1)	-1(1)	25(1)	-23(1)
N(1)	35(1)	52(1)	35(1)	3(1)	2(1)	-2(1)
C(2)	35(1)	36(1)	35(1)	3(1)	-6(1)	3(1)
N(3)	37(1)	41(1)	36(1)	-1(1)	-3(1)	-5(1)
C(4)	40(1)	42(1)	47(1)	2(1)	-10(1)	4(1)
N(5)	40(1)	61(1)	50(1)	4(1)	0(1)	-8(1)
C(6)	41(1)	56(1)	44(1)	11(1)	10(1)	4(1)
N(7)	36(1)	41(1)	30(1)	-2(1)	1(1)	-5(1)
C(8)	34(1)	37(1)	32(1)	-2(1)	-1(1)	-5(1)
C(9)	38(1)	46(1)	43(1)	7(1)	2(1)	3(1)
C(10)	52(2)	56(2)	43(1)	9(1)	-6(1)	-4(1)

C(11)	56(2)	59(2)	38(1)	-1(1)	9(1)	-10(1)
C(12)	37(1)	59(2)	53(2)	-7(1)	10(1)	3(1)
C(13)	38(1)	45(1)	38(1)	2(1)	-6(1)	2(1)
C(14)	34(1)	43(1)	35(1)	-5(1)	-1(1)	0(1)
C(15)	47(1)	50(2)	44(1)	2(1)	-2(1)	-2(1)
C(16)	54(2)	83(2)	35(1)	0(1)	-10(1)	-2(1)
C(17)	60(2)	90(2)	49(2)	-20(2)	-10(1)	-9(2)
C(18)	67(2)	61(2)	66(2)	-18(2)	-3(2)	-19(2)
C(19)	55(1)	50(1)	44(1)	-3(1)	-5(1)	-5(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(1)** (**DFA-DCT**)

	x	y	z	U(eq)
H(9)	2021(19)	3422(17)	7901(7)	32(5)
H(10)	600(20)	3020(20)	8968(9)	66(7)
H(11)	-2070(20)	3952(18)	9108(8)	52(6)
H(12)	-3190(20)	5090(20)	8159(9)	44(5)
H(13)	-1827(18)	5465(16)	7114(8)	31(5)
H(15)	869(19)	5796(17)	5468(8)	37(6)
H(16)	-270(20)	4900(20)	4457(9)	64(6)
H(17)	-1650(20)	2580(20)	4515(10)	78(7)
H(18)	-1550(20)	1340(20)	5591(10)	67(8)
H(19)	-420(20)	2233(18)	6594(8)	48(6)

Table 1. Crystal data and structure refinement for **(2) (2MBT-DFAT)**

Identification code	112MMD08
Empirical formula	C ₂₉ H ₁₈ N ₆ S ₄
Formula weight	578.73
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2/c
Unit cell dimensions	a = 24.798(4) Å alpha = 90 deg. b = 12.7835(18) Å beta = 112.343(3) deg. c = 17.830(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	5227.8(13) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.471 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.396 mm ⁻¹
F(000)	2384
Crystal size	0.184 x 0.136 x 0.136 mm
Theta range for data collection	1.78 to 25.39 deg.
Index ranges	-29 ≤ h ≤ 29, -15 ≤ k ≤ 15, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	18936
Independent reflections	4796 [R(int) = 0.0413]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9560 and 0.9309
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4796 / 0 / 352
Goodness-of-fit on F ²	1.006
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0500, wR2 = 0.1188
R indices (all data)	R1 = 0.0765, wR2 = 0.1339
Largest diff. peak and hole	0.319 and -0.177 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **(2)** (**2MBT-DFAT**) U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	6761(1)	342(1)	343(1)	67(1)
C(2)	7017(1)	512(2)	1390(2)	62(1)
N(3)	7490(1)	32(2)	1816(2)	74(1)
C(4)	8194(2)	-1149(3)	1577(3)	94(1)
C(5)	8344(2)	-1646(3)	1011(4)	103(1)
C(6)	8010(2)	-1563(3)	183(3)	95(1)
C(7)	7509(2)	-967(3)	-92(3)	80(1)
C(8)	7358(1)	-456(2)	491(2)	67(1)
C(9)	7695(1)	-533(2)	1315(2)	72(1)
S(10)	6732(1)	1317(1)	1951(1)	72(1)
S(11)	4251(1)	4239(1)	-291(1)	63(1)
C(12)	4525(1)	4592(2)	728(2)	56(1)
N(13)	4257(1)	5345(2)	933(1)	63(1)
C(14)	3399(2)	6479(2)	260(2)	72(1)
C(15)	2953(2)	6717(3)	-458(2)	82(1)
C(16)	2883(2)	6198(3)	-1175(2)	75(1)
C(17)	3269(1)	5437(2)	-1179(2)	69(1)
C(18)	3724(1)	5196(2)	-464(2)	59(1)
C(19)	3790(1)	5703(2)	263(2)	60(1)
S(20)	5123(1)	4036(1)	1509(1)	67(1)
N(21)	5879(1)	1548(2)	496(1)	53(1)
C(22)	5387(1)	2045(2)	33(2)	50(1)
N(23)	5131(1)	2821(2)	289(1)	52(1)
C(24)	5399(1)	3057(2)	1063(2)	54(1)
N(25)	5878(1)	2603(2)	1596(1)	61(1)
C(26)	6092(1)	1877(2)	1259(2)	55(1)
N(27)	5123(1)	1724(2)	-744(1)	50(1)
C(28)	5368(1)	910(2)	-1074(2)	50(1)
C(29)	5262(1)	-120(2)	-972(2)	67(1)
C(30)	5489(2)	-893(3)	-1298(2)	84(1)

C(31)	5820(2)	-637(3)	-1734(2)	79(1)
C(32)	5926(2)	385(3)	-1840(2)	80(1)
C(33)	5701(1)	1168(2)	-1508(2)	64(1)
C(34)	4567(1)	2157(2)	-1263(1)	49(1)
C(35)	4550(1)	2971(2)	-1777(2)	55(1)
C(36)	4015(2)	3366(2)	-2284(2)	66(1)
C(37)	3515(2)	2947(3)	-2270(2)	74(1)
C(38)	3530(1)	2145(3)	-1753(2)	77(1)
C(39)	4063(1)	1737(2)	-1246(2)	62(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **(2)** (**2MBT-DFAT**)

S(1)-C(8)	1.735(3)
S(1)-C(2)	1.742(3)
C(2)-N(3)	1.285(3)
C(2)-S(10)	1.760(3)
N(3)-C(9)	1.387(4)
C(4)-C(5)	1.358(6)
C(4)-C(9)	1.390(5)
C(5)-C(6)	1.395(6)
C(6)-C(7)	1.378(5)
C(7)-C(8)	1.394(5)
C(8)-C(9)	1.391(4)
S(10)-C(26)	1.751(3)
S(11)-C(18)	1.730(3)
S(11)-C(12)	1.740(3)
C(12)-N(13)	1.300(4)
C(12)-S(20)	1.754(3)
N(13)-C(19)	1.388(4)
C(14)-C(15)	1.370(5)
C(14)-C(19)	1.386(4)
C(15)-C(16)	1.390(4)
C(16)-C(17)	1.367(4)
C(17)-C(18)	1.377(4)
C(18)-C(19)	1.402(4)
S(20)-C(24)	1.755(3)
N(21)-C(26)	1.327(3)

N(21)-C(22)	1.345(3)
C(22)-N(23)	1.348(3)
C(22)-N(27)	1.351(3)
N(23)-C(24)	1.320(3)
C(24)-N(25)	1.339(3)
N(25)-C(26)	1.321(4)
N(27)-C(28)	1.440(3)
N(27)-C(34)	1.447(3)
C(28)-C(33)	1.368(4)
C(28)-C(29)	1.369(4)
C(29)-C(30)	1.371(4)
C(30)-C(31)	1.368(4)
C(31)-C(32)	1.360(5)
C(32)-C(33)	1.384(4)
C(34)-C(39)	1.372(4)
C(34)-C(35)	1.376(4)
C(35)-C(36)	1.386(4)
C(36)-C(37)	1.359(4)
C(37)-C(38)	1.369(5)
C(38)-C(39)	1.388(4)
C(8)-S(1)-C(2)	88.12(16)
N(3)-C(2)-S(1)	117.0(3)
N(3)-C(2)-S(10)	114.6(2)
S(1)-C(2)-S(10)	128.31(17)
C(2)-N(3)-C(9)	110.1(3)
C(5)-C(4)-C(9)	118.4(4)
C(4)-C(5)-C(6)	122.1(4)
C(7)-C(6)-C(5)	120.7(4)
C(6)-C(7)-C(8)	117.0(4)
C(9)-C(8)-C(7)	122.1(3)
C(9)-C(8)-S(1)	109.7(3)
C(7)-C(8)-S(1)	128.2(3)
N(3)-C(9)-C(4)	125.2(4)
N(3)-C(9)-C(8)	115.1(3)
C(4)-C(9)-C(8)	119.7(4)
C(26)-S(10)-C(2)	106.89(14)

C(18)-S(11)-C(12)	88.39(14)
N(13)-C(12)-S(11)	116.6(2)
N(13)-C(12)-S(20)	116.4(2)
S(11)-C(12)-S(20)	126.98(18)
C(12)-N(13)-C(19)	110.5(2)
C(15)-C(14)-C(19)	118.6(3)
C(14)-C(15)-C(16)	121.8(3)
C(17)-C(16)-C(15)	120.1(3)
C(16)-C(17)-C(18)	118.8(3)
C(17)-C(18)-C(19)	121.3(3)
C(17)-C(18)-S(11)	128.3(2)
C(19)-C(18)-S(11)	110.3(2)
C(14)-C(19)-N(13)	126.4(3)
C(14)-C(19)-C(18)	119.4(3)
N(13)-C(19)-C(18)	114.2(3)
C(12)-S(20)-C(24)	106.63(13)
C(26)-N(21)-C(22)	113.3(2)
N(21)-C(22)-N(23)	125.1(2)
N(21)-C(22)-N(27)	117.3(2)
N(23)-C(22)-N(27)	117.6(2)
C(24)-N(23)-C(22)	114.0(2)
N(23)-C(24)-N(25)	127.0(3)
N(23)-C(24)-S(20)	120.6(2)
N(25)-C(24)-S(20)	112.4(2)
C(26)-N(25)-C(24)	112.5(2)
N(25)-C(26)-N(21)	128.1(3)
N(25)-C(26)-S(10)	112.3(2)
N(21)-C(26)-S(10)	119.7(2)
C(22)-N(27)-C(28)	121.5(2)
C(22)-N(27)-C(34)	120.9(2)
C(28)-N(27)-C(34)	117.57(19)
C(33)-C(28)-C(29)	119.7(3)
C(33)-C(28)-N(27)	119.8(2)
C(29)-C(28)-N(27)	120.5(2)
C(28)-C(29)-C(30)	120.4(3)
C(31)-C(30)-C(29)	120.1(3)
C(32)-C(31)-C(30)	119.9(3)

C(31)-C(32)-C(33)	120.3(3)
C(28)-C(33)-C(32)	119.7(3)
C(39)-C(34)-C(35)	120.9(3)
C(39)-C(34)-N(27)	119.3(2)
C(35)-C(34)-N(27)	119.7(2)
C(34)-C(35)-C(36)	119.3(3)
C(37)-C(36)-C(35)	119.8(3)
C(36)-C(37)-C(38)	121.1(3)
C(37)-C(38)-C(39)	119.8(3)
C(34)-C(39)-C(38)	119.1(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(2) (2MBT-DFAT)**

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U113	U12
S(1)	57(1)	81(1)	55(1)	9(1)	11(1)	6(1)
C(2)	49(2)	70(2)	55(2)	19(1)	5(1)	-11(1)
N(3)	53(2)	84(2)	68(2)	21(2)	4(1)	0(1)
C(4)	63(2)	84(2)	116(3)	26(2)	15(2)	13(2)
C(5)	65(3)	71(2)	164(5)	28(3)	34(3)	11(2)
C(6)	79(3)	65(2)	155(4)	5(2)	59(3)	-4(2)
C(7)	71(2)	69(2)	104(3)	7(2)	36(2)	-3(2)
C(8)	53(2)	61(2)	82(2)	15(2)	20(2)	-4(1)
C(9)	49(2)	65(2)	89(2)	18(2)	13(2)	-5(2)
S(10)	58(1)	102(1)	41(1)	9(1)	3(1)	1(1)
S(11)	60(1)	79(1)	45(1)	-13(1)	17(1)	3(1)
C(12)	59(2)	65(2)	46(2)	-13(1)	23(1)	-16(1)
N(13)	68(2)	68(2)	57(2)	-18(1)	29(1)	-14(1)
C(14)	85(2)	65(2)	75(2)	-16(2)	38(2)	-5(2)
C(15)	91(3)	68(2)	99(3)	5(2)	50(2)	12(2)

C(16)	77(2)	78(2)	70(2)	5(2)	26(2)	6(2)
C(17)	72(2)	75(2)	60(2)	-1(2)	26(2)	6(2)
C(18)	60(2)	62(2)	57(2)	-7(1)	26(2)	-5(1)
C(19)	62(2)	63(2)	61(2)	-8(1)	29(2)	-13(2)
S(20)	68(1)	89(1)	41(1)	-15(1)	16(1)	-6(1)
N(21)	45(1)	69(1)	39(1)	4(1)	9(1)	-4(1)
C(22)	45(2)	62(2)	41(1)	0(1)	13(1)	-11(1)
N(23)	47(1)	65(1)	40(1)	-5(1)	13(1)	-6(1)
C(24)	49(2)	71(2)	41(2)	-5(1)	15(1)	-16(1)
N(25)	51(1)	86(2)	39(1)	-4(1)	9(1)	-14(1)
C(26)	46(2)	73(2)	41(2)	3(1)	11(1)	-10(1)
N(27)	47(1)	60(1)	37(1)	-2(1)	8(1)	3(1)
C(28)	48(2)	60(2)	36(1)	2(1)	9(1)	2(1)
C(29)	71(2)	69(2)	73(2)	-3(2)	9(2)	-8(2)
C(30)	95(3)	63(2)	109(3)	-12(2)	57(2)	-9(2)
C(31)	86(2)	86(3)	69(2)	-4(2)	34(2)	14(2)
C(32)	83(2)	108(3)	61(2)	20(2)	43(2)	18(2)
C(33)	72(2)	66(2)	59(2)	14(2)	31(2)	5(2)
C(34)	49(2)	53(2)	38(1)	-9(1)	9(1)	0(1)
C(35)	64(2)	54(2)	45(2)	-7(1)	19(1)	-3(1)
C(36)	82(2)	58(2)	44(2)	1(1)	9(2)	12(2)
C(37)	63(2)	69(2)	64(2)	-9(2)	-4(2)	8(2)
C(38)	47(2)	85(2)	86(2)	-18(2)	12(2)	-8(2)
C(39)	52(2)	63(2)	61(2)	0(1)	10(1)	-9(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(2)** (**2MBT-DFAT**)

	x	y	z	U(eq)
H(4)	8420	-1220	2127	112
H(5)	8679	-2054	1180	124
H(6)	8126	-1913	-187	114
H(7)	7282	-909	-642	96
H(14)	3438	6830	734	87
H(15)	2690	7240	-467	98
H(16)	2573	6368	-1651	91
H(17)	3226	5089	-1657	83
H(29)	5034	-297	-680	81
H(30)	5418	-1592	-1222	100
H(31)	5971	-1161	-1959	95
H(32)	6151	558	-2136	95
H(33)	5775	1866	-1580	77
H(35)	4894	3252	-1785	66
H(36)	3998	3918	-2633	79
H(37)	3157	3209	-2616	89
H(38)	3185	1875	-1743	92
H(39)	4078	1185	-898	74

Table 1. Crystal data and structure refinement for (**2MBI-DFAT**)
(3).

Identification code	007MMD09
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₀ N ₈ S ₂
Formula weight	544.65
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 21/c
Unit cell dimensions	a = 9.352(2) Å alpha = 90 deg. b = 18.410(5) Å beta = 97.878(5) deg. c = 18.275(5) Å gamma = 90 deg.
Volume	3116.8(14) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.161 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.201 mm ⁻¹
F(000)	1128
Crystal size	0.342 x 0.098 x 0.098 mm
Theta range for data collection	2.20 to 25.41 deg.
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -22 ≤ k ≤ 22, -22 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	25091
Independent reflections	5707 [R(int) = 0.0867]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.98626 and 0.94941
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5707 / 2 / 358
Goodness-of-fit on F ²	0.958
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0778, wR ₂ = 0.1699
R indices (all data)	R ₁ = 0.1630, wR ₂ = 0.2053
Largest diff. peak and hole	0.306 and -0.200 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **(2MBI-DFAT)** (3). $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	2778(3)	4509(2)	27(2)	52(1)
N(2)	2725(4)	3339(2)	-414(2)	56(1)
C(2)	3284(5)	3828(2)	97(2)	53(1)
N(3)	4276(4)	3595(2)	648(2)	61(1)
C(4)	4814(4)	4123(3)	1092(2)	59(1)
N(5)	4537(4)	4817(2)	1048(2)	64(1)
C(6)	3476(5)	4969(2)	503(2)	55(1)
C(7)	3139(5)	2587(2)	-364(3)	62(1)
C(8)	3766(6)	2261(3)	-920(3)	90(2)
C(9)	4152(7)	1567(4)	-875(4)	116(2)
C(10)	3929(8)	1158(3)	-271(5)	122(3)
C(11)	3346(8)	1453(3)	292(4)	116(2)
C(12)	2920(6)	2190(3)	243(3)	86(2)
C(13)	1807(5)	3561(2)	-1066(2)	55(1)
C(14)	2279(5)	4054(3)	-1551(3)	73(1)
C(15)	1413(7)	4235(3)	-2194(3)	96(2)
C(16)	79(9)	3932(4)	-2353(3)	106(2)
C(17)	-412(6)	3451(4)	-1886(4)	100(2)
C(18)	482(6)	3257(3)	-1220(3)	82(2)
N(19)	6663(4)	2539(2)	1337(2)	61(1)
C(20)	6089(5)	2944(2)	1827(3)	62(1)
N(21)	5559(4)	2563(3)	2335(2)	81(1)
C(22)	5469(7)	1193(5)	2466(4)	114(2)
C(23)	5807(7)	566(4)	2171(5)	116(2)
C(24)	6487(7)	543(3)	1541(4)	96(2)
C(25)	6854(6)	1191(3)	1208(3)	78(1)
C(26)	6494(5)	1828(2)	1509(2)	59(1)
C(27)	5791(5)	1866(3)	2146(3)	79(2)
S(28)	6155(2)	3899(1)	1845(1)	82(1)
N(29)	820(4)	5527(2)	-618(2)	62(1)
C(30)	1703(5)	6028(2)	-253(2)	56(1)
N(31)	1413(5)	6699(2)	-483(2)	69(1)
C(32)	-468(7)	7150(3)	-1498(3)	88(2)
C(33)	-1572(7)	6924(3)	-2015(3)	94(2)
C(34)	-1922(6)	6193(3)	-2118(3)	88(2)
C(35)	-1224(5)	5658(3)	-1675(3)	80(1)
C(36)	-94(5)	5888(2)	-1152(3)	64(1)
C(37)	255(5)	6611(2)	-1045(3)	65(1)
S(38)	3015(2)	5899(1)	507(1)	72(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg]
for(2MBI-DFAT) (3).

N(1)-C(6)	1.321(5)
N(1)-C(2)	1.339(5)
N(2)-C(2)	1.350(5)
N(2)-C(13)	1.430(5)
N(2)-C(7)	1.437(5)
C(2)-N(3)	1.342(5)
N(3)-C(4)	1.321(5)
C(4)-N(5)	1.304(5)
C(4)-S(28)	1.779(4)
N(5)-C(6)	1.336(5)
C(6)-S(38)	1.766(4)
C(7)-C(12)	1.367(6)
C(7)-C(8)	1.379(7)
C(8)-C(9)	1.327(7)
C(9)-C(10)	1.375(9)
C(10)-C(11)	1.344(9)
C(11)-C(12)	1.414(7)
C(13)-C(18)	1.353(6)
C(13)-C(14)	1.383(6)
C(14)-C(15)	1.373(6)
C(15)-C(16)	1.360(8)
C(16)-C(17)	1.354(8)
C(17)-C(18)	1.424(8)
N(19)-C(20)	1.334(5)
N(19)-C(26)	1.361(5)
C(20)-N(21)	1.312(6)
C(20)-S(28)	1.759(5)
N(21)-C(27)	1.355(7)
C(22)-C(23)	1.330(9)
C(22)-C(27)	1.419(8)
C(23)-C(24)	1.390(9)
C(24)-C(25)	1.402(7)
C(25)-C(26)	1.358(6)
C(26)-C(27)	1.414(7)
N(29)-C(30)	1.352(5)
N(29)-C(36)	1.377(6)
C(30)-N(31)	1.321(5)
C(30)-S(38)	1.739(5)
N(31)-C(37)	1.396(6)
C(32)-C(33)	1.365(7)
C(32)-C(37)	1.405(6)
C(33)-C(34)	1.394(7)
C(34)-C(35)	1.381(7)
C(35)-C(36)	1.391(6)
C(36)-C(37)	1.377(6)

C(6)-N(1)-C(2)	113.6(3)
C(2)-N(2)-C(13)	121.2(3)
C(2)-N(2)-C(7)	121.6(3)
C(13)-N(2)-C(7)	117.0(3)
N(1)-C(2)-N(3)	124.7(4)
N(1)-C(2)-N(2)	117.3(4)
N(3)-C(2)-N(2)	117.9(4)
C(4)-N(3)-C(2)	113.0(4)
N(5)-C(4)-N(3)	128.9(4)
N(5)-C(4)-S(28)	112.8(3)
N(3)-C(4)-S(28)	118.2(3)
C(4)-N(5)-C(6)	111.8(4)
N(1)-C(6)-N(5)	127.4(4)
N(1)-C(6)-S(38)	121.7(3)
N(5)-C(6)-S(38)	110.8(3)
C(12)-C(7)-C(8)	119.4(5)
C(12)-C(7)-N(2)	119.9(4)
C(8)-C(7)-N(2)	120.7(4)
C(9)-C(8)-C(7)	120.9(6)
C(8)-C(9)-C(10)	120.4(7)
C(11)-C(10)-C(9)	121.1(6)
C(10)-C(11)-C(12)	118.6(6)
C(7)-C(12)-C(11)	119.6(6)
C(18)-C(13)-C(14)	120.1(4)
C(18)-C(13)-N(2)	118.9(4)
C(14)-C(13)-N(2)	120.9(4)
C(15)-C(14)-C(13)	120.3(5)
C(16)-C(15)-C(14)	120.0(6)
C(17)-C(16)-C(15)	120.9(6)
C(16)-C(17)-C(18)	119.5(6)
C(13)-C(18)-C(17)	119.2(5)
C(20)-N(19)-C(26)	108.1(4)
N(21)-C(20)-N(19)	113.7(4)
N(21)-C(20)-S(28)	122.4(4)
N(19)-C(20)-S(28)	123.7(4)
C(20)-N(21)-C(27)	103.7(4)
C(23)-C(22)-C(27)	120.9(7)
C(22)-C(23)-C(24)	121.5(7)
C(23)-C(24)-C(25)	120.1(6)
C(26)-C(25)-C(24)	118.0(6)
C(25)-C(26)-N(19)	134.0(5)
C(25)-C(26)-C(27)	123.0(5)
N(19)-C(26)-C(27)	103.1(4)
N(21)-C(27)-C(26)	111.4(4)
N(21)-C(27)-C(22)	132.2(6)
C(26)-C(27)-C(22)	116.5(6)
C(20)-S(28)-C(4)	101.4(2)
C(30)-N(29)-C(36)	107.4(4)
N(31)-C(30)-N(29)	113.3(4)
N(31)-C(30)-S(38)	118.3(4)
N(29)-C(30)-S(38)	128.2(3)
C(30)-N(31)-C(37)	103.3(4)
C(33)-C(32)-C(37)	116.8(5)

C(32)-C(33)-C(34)	122.0(5)
C(35)-C(34)-C(33)	121.8(5)
C(34)-C(35)-C(36)	116.1(5)
N(29)-C(36)-C(37)	104.7(4)
N(29)-C(36)-C(35)	132.8(5)
C(37)-C(36)-C(35)	122.3(5)
C(36)-C(37)-N(31)	111.2(4)
C(36)-C(37)-C(32)	120.9(5)
N(31)-C(37)-C(32)	127.8(5)
C(30)-S(38)-C(6)	105.9(2)

atoms: Symmetry transformations used to generate equivalent

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(2MBI-DFAT) (3)**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	58(2)	49(2)	51(2)	-9(2)	9(2)	2(2)
N(2)	56(2)	51(2)	58(2)	-8(2)	-4(2)	5(2)
C(2)	49(3)	55(3)	54(3)	-10(2)	10(2)	-3(2)
N(3)	61(2)	58(2)	59(2)	-7(2)	-5(2)	4(2)
C(4)	44(3)	69(3)	62(3)	-12(2)	4(2)	9(2)
N(5)	64(2)	61(3)	64(2)	-11(2)	1(2)	-4(2)
C(6)	60(3)	50(2)	57(3)	-8(2)	15(2)	2(2)
C(7)	67(3)	57(3)	58(3)	-10(2)	-9(2)	-7(2)
C(8)	114(5)	83(4)	66(3)	-24(3)	-12(3)	16(3)
C(9)	133(6)	103(5)	100(5)	-40(4)	-25(4)	45(4)
C(10)	161(7)	66(4)	116(6)	-17(4)	-57(5)	26(4)
C(11)	162(7)	77(4)	99(5)	1(4)	-18(5)	-8(4)
C(12)	110(4)	62(3)	84(4)	8(3)	6(3)	-14(3)
C(13)	46(3)	69(3)	49(3)	-15(2)	2(2)	6(2)
C(14)	75(3)	84(3)	58(3)	-2(3)	7(3)	6(3)
C(15)	116(5)	99(4)	64(4)	0(3)	-16(4)	6(4)
C(16)	124(6)	113(5)	70(4)	-22(4)	-28(4)	35(5)
C(17)	60(4)	116(5)	115(5)	-28(4)	-21(4)	5(3)
C(18)	69(4)	86(4)	87(4)	-7(3)	-4(3)	2(3)
N(19)	73(3)	65(2)	46(2)	5(2)	13(2)	1(2)
C(20)	64(3)	74(3)	45(3)	0(2)	0(2)	6(3)
N(21)	71(3)	112(4)	58(3)	-6(3)	5(2)	16(3)
C(22)	94(5)	160(7)	87(4)	59(5)	12(4)	-14(5)
C(23)	95(5)	106(5)	141(7)	50(5)	-6(5)	-9(4)
C(24)	108(5)	66(4)	106(5)	8(3)	-14(4)	-8(3)
C(25)	88(4)	62(3)	79(4)	9(3)	-7(3)	8(3)
C(26)	60(3)	64(3)	49(3)	12(2)	-5(2)	-9(2)
C(27)	66(3)	108(4)	61(3)	34(3)	2(3)	-10(3)
S(28)	85(1)	81(1)	72(1)	-22(1)	-21(1)	14(1)
N(29)	63(2)	46(2)	78(3)	12(2)	8(2)	7(2)
C(30)	67(3)	54(3)	51(3)	2(2)	18(2)	0(2)
N(31)	92(3)	51(2)	67(3)	3(2)	22(2)	4(2)
C(32)	106(5)	74(3)	85(4)	13(3)	17(4)	14(3)
C(33)	106(5)	90(4)	84(4)	22(3)	8(4)	20(4)
C(34)	76(4)	101(4)	87(4)	8(3)	6(3)	12(3)
C(35)	70(3)	85(4)	86(4)	7(3)	16(3)	-5(3)
C(36)	62(3)	60(3)	72(3)	4(3)	20(3)	-2(2)
C(37)	74(3)	63(3)	62(3)	14(3)	20(3)	6(3)
S(38)	94(1)	53(1)	66(1)	-7(1)	4(1)	-1(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(2MBI-DFAT)** **(3)**.

	x	y	z	U(eq)
H(8)	3922	2531	-1332	108
H(9)	4576	1355	-1255	139
H(10)	4185	670	-253	146
H(11)	3226	1178	706	139
H(12)	2494	2403	621	103
H(14)	3188	4264	-1442	87
H(15)	1738	4564	-2521	115
H(16)	-503	4058	-2788	128
H(17)	-1327	3248	-1999	120
H(18)	160	2925	-895	98
H(19)	7060(40)	2720(20)	977(16)	73
H(22)	5015	1191	2888	136
H(23)	5584	133	2392	139
H(24)	6700	98	1341	115
H(25)	7329	1184	793	93
H(29)	1100(50)	5084(9)	-560(20)	75
H(32)	-206	7636	-1449	106
H(33)	-2106	7270	-2307	112
H(34)	-2645	6061	-2496	106
H(35)	-1495	5172	-1723	96

Table 1. Crystal data and structure refinement for **2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina**.

Identification code	088MMD05
Empirical formula	C7 H10 Cl2 N4 O2
Formula weight	253.09
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2/c
Unit cell dimensions	a = 12.298(5) Å alpha = 90 deg. b = 11.708(3) Å beta = 107.30(3) deg. c = 7.533(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	1035.6(6) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.623 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.613 mm ⁻¹
F(000)	520
Crystal size	0.344 x 0.338 x 0.024 mm
Theta range for data collection	2.46 to 25.08 deg.
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 13, 0 ≤ k ≤ 13, 0 ≤ l ≤ 8
Reflections collected	1059
Independent reflections	920 [R(int) = 0.0000]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9851 and 0.7881
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1077 / 3 / 77
Goodness-of-fit on F ²	1.063
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0476, wR2 = 0.1008
R indices (all data)	R1 = 0.0654, wR2 = 0.1070
Largest diff. peak and hole	0.278 and -0.186 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

$U(\text{eq})$		x	y	z
63(1)	Cl(1)	2927(1)	-959(1)	436(1)
49(1)	O(1)	4910(2)	3945(2)	-758(3)
47(1)	N(1)	5000	-856(3)	2500
42(1)	C(2)	4125(3)	-216(2)	1614(4)
39(1)	N(3)	4049(2)	886(2)	1501(3)
33(1)	C(4)	5000	1434(3)	2500
33(1)	N(5)	5000	2554(2)	2500
37(1)	C(6)	4002(2)	3195(2)	1435(3)
40(1)	C(7)	3956(2)	3320(2)	-569(4)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina**.

Cl(1)-C(2)	1.714(3)
O(1)-C(7)	1.425(3)
N(1)-C(2)#1	1.318(3)
N(1)-C(2)	1.318(3)
C(2)-N(3)	1.294(3)
N(3)-C(4)	1.350(3)
C(4)-N(5)	1.312(5)
C(4)-N(3)#1	1.350(3)
N(5)-C(6)#1	1.459(3)
N(5)-C(6)	1.459(3)
C(6)-C(7)	1.501(3)
C(2)#1-N(1)-C(2)	110.8(3)
N(3)-C(2)-N(1)	129.2(3)
N(3)-C(2)-Cl(1)	116.0(2)
N(1)-C(2)-Cl(1)	114.9(2)
C(2)-N(3)-C(4)	113.8(3)
N(5)-C(4)-N(3)	118.39(17)
N(5)-C(4)-N(3)#1	118.39(17)
N(3)-C(4)-N(3)#1	123.2(3)
C(4)-N(5)-C(6)#1	120.96(15)
C(4)-N(5)-C(6)	120.96(15)
C(6)#1-N(5)-C(6)	118.1(3)
N(5)-C(6)-C(7)	112.1(2)
O(1)-C(7)-C(6)	111.4(2)

atoms: Symmetry transformations used to generate equivalent
 #1 -x+1,y,-z+1/2

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)
for **2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C1(1)	70(1)	47(1)	68(1)	-8(1)	13(1)	-22(1)
O(1)	64(1)	47(1)	41(1)	-3(1)	24(1)	-11(1)
N(1)	58(2)	29(2)	56(2)	0	21(2)	0
C(2)	53(2)	39(2)	39(2)	-3(1)	21(1)	-7(2)
N(3)	43(1)	33(1)	41(1)	0(1)	14(1)	-3(1)
C(4)	37(2)	32(2)	34(2)	0	17(2)	0
N(5)	37(2)	30(2)	33(2)	0	10(1)	0
C(6)	35(2)	32(1)	44(2)	1(1)	12(1)	1(1)
C(7)	45(2)	35(2)	38(2)	-2(1)	7(1)	-1(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **2,4-(dicloro)-6-(dietanolamina)-1,3,5-triazina**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	5010(70)	3870(50)	-1760(50)	73
H(1B)	4900(70)	4490(40)	-120(90)	73
H(6A)	4015	3947	1981	44
H(6B)	3319	2807	1508	44
H(7A)	3945	2569	-1117	48
H(7B)	3260	3711	-1238	48

Table 1. Crystal data and structure refinement for **2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina.**

Identification code	075MMD05
Empirical formula	C11 H20 Cl N5 O4
Formula weight	321.77
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P n m a
Unit cell dimensions	a = 15.067(1) Å alpha = 90 deg. b = 20.036(1) Å beta = 90 deg. c = 4.7326(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	1428.7(2) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.496 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.293 mm ⁻¹
F(000)	680
Crystal size	0.278 x 0.162 x 0.042 mm
Theta range for data collection	2.03 to 25.03 deg.
Index ranges	-17<=h<=17, -23<=k<=23, -5<=l<=5
Reflections collected	10740
Independent reflections	1301 [R(int) = 0.0469]
Absorption correction	Analytical: face-indexed
Max. and min. transmission	0.9876 and 0.9359
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1301 / 0 / 140
Goodness-of-fit on F ²	1.005
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0332, wR2 = 0.0704
R indices (all data)	R1 = 0.0438, wR2 = 0.0730
Largest diff. peak and hole	0.223 and -0.135 e.Å ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cl	7772(1)	2500	1443(1)	41(1)
N(1)	5677(1)	2500	7795(4)	30(1)
C(2)	6035(1)	3066(1)	6823(3)	28(1)
N(3)	6688(1)	3095(1)	4826(3)	31(1)
C(4)	6947(2)	2500	4024(5)	29(1)
N(5)	5730(1)	3641(1)	7903(3)	31(1)
C(6)	6136(1)	4285(1)	7262(4)	35(1)
C(7)	6612(1)	4578(1)	9770(4)	38(1)
O(8)	7305(1)	4158(1)	10770(3)	44(1)
C(9)	4954(1)	3642(1)	9769(4)	37(1)
C(10)	4097(1)	3581(1)	8178(5)	46(1)
O(11)	4036(1)	4107(1)	6192(3)	55(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina**.

Cl-C(4)	1.743(2)
N(1)-C(2)#1	1.3366(19)
N(1)-C(2)	1.3366(19)
C(2)-N(5)	1.343(2)
C(2)-N(3)	1.366(2)
N(3)-C(4)	1.3109(16)
C(4)-N(3)#1	1.3109(16)
N(5)-C(6)	1.459(2)
N(5)-C(9)	1.466(2)
C(6)-C(7)	1.506(3)
C(6)-H(6A)	0.952(18)
C(6)-H(6B)	0.965(17)
C(7)-O(8)	1.421(2)
C(7)-H(7A)	0.944(19)
C(7)-H(7B)	1.006(18)
O(8)-H(8)	0.75(2)
C(9)-C(10)	1.499(3)
C(9)-H(9A)	0.965(18)
C(9)-H(9B)	0.962(18)
C(10)-O(11)	1.415(2)
C(10)-H(10A)	1.01(2)
C(10)-H(10B)	0.941(19)
O(11)-H(11)	0.84(2)
C(2)#1-N(1)-C(2)	115.94(19)
N(1)-C(2)-N(5)	117.37(15)
N(1)-C(2)-N(3)	124.45(15)
N(5)-C(2)-N(3)	118.18(14)
C(4)-N(3)-C(2)	112.07(15)
N(3)-C(4)-N(3)#1	130.9(2)
N(3)-C(4)-Cl	114.55(11)
N(3)#1-C(4)-Cl	114.55(11)
C(2)-N(5)-C(6)	122.53(14)
C(2)-N(5)-C(9)	120.16(15)
C(6)-N(5)-C(9)	117.30(15)
N(5)-C(6)-C(7)	112.35(15)
N(5)-C(6)-H(6A)	109.4(10)
C(7)-C(6)-H(6A)	109.0(10)
N(5)-C(6)-H(6B)	110.2(10)
C(7)-C(6)-H(6B)	110.3(10)
H(6A)-C(6)-H(6B)	105.3(14)
O(8)-C(7)-C(6)	112.46(15)
O(8)-C(7)-H(7A)	105.1(11)
C(6)-C(7)-H(7A)	108.9(10)
O(8)-C(7)-H(7B)	109.1(9)
C(6)-C(7)-H(7B)	111.4(9)
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.7(14)
C(7)-O(8)-H(8)	109.5(18)
N(5)-C(9)-C(10)	112.62(16)
N(5)-C(9)-H(9A)	107.7(10)

C(10)-C(9)-H(9A)	110.1(10)
N(5)-C(9)-H(9B)	110.6(10)
C(10)-C(9)-H(9B)	108.2(10)
H(9A)-C(9)-H(9B)	107.4(15)
O(11)-C(10)-C(9)	109.25(18)
O(11)-C(10)-H(10A)	110.0(11)
C(9)-C(10)-H(10A)	108.7(11)
O(11)-C(10)-H(10B)	109.9(12)
C(9)-C(10)-H(10B)	109.5(12)
H(10A)-C(10)-H(10B)	109.4(16)
C(10)-O(11)-H(11)	109.3(16)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x, -y+1/2, z

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^*^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl	43(1)	39(1)	43(1)	0	18(1)	0
N(1)	28(1)	31(1)	32(1)	0	3(1)	0
C(2)	25(1)	34(1)	24(1)	-1(1)	-3(1)	1(1)
N(3)	32(1)	30(1)	30(1)	-1(1)	4(1)	1(1)
C(4)	26(1)	35(1)	25(1)	0	0(1)	0
N(5)	31(1)	31(1)	32(1)	-3(1)	4(1)	1(1)
C(6)	44(1)	30(1)	31(1)	2(1)	5(1)	4(1)
C(7)	45(1)	30(1)	40(1)	-2(1)	7(1)	-3(1)
O(8)	36(1)	47(1)	50(1)	4(1)	1(1)	-4(1)
C(9)	37(1)	38(1)	38(1)	-5(1)	7(1)	2(1)
C(10)	35(1)	41(1)	60(1)	-3(1)	3(1)	2(1)
O(11)	39(1)	58(1)	67(1)	7(1)	-9(1)	6(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **2,4-(bisdietanolamina)-6-(cloro)-1,3,5-triazina**.

	x	y	z	U(eq)
H(6A)	6546(11)	4234(8)	5750(40)	37(5)
H(6B)	5693(11)	4593(8)	6570(30)	39(5)
H(7A)	6897(11)	4976(10)	9210(30)	44(5)
H(7B)	6190(11)	4674(8)	11370(40)	40(5)
H(8)	7110(15)	3877(11)	11620(50)	58(8)
H(9A)	4963(10)	4052(9)	10830(40)	40(5)
H(9B)	4987(11)	3280(9)	11100(40)	36(5)
H(10A)	3590(13)	3609(9)	9560(40)	57(6)
H(10B)	4079(12)	3168(10)	7240(40)	53(6)
H(11)	3518(15)	4126(11)	5570(50)	75(8)

© *Copyright Yuritzin Yunuen González Torres, México 2009*