



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Estudio estructural y espectroscópico de compuestos de
coordinación con metales de transición y derivados metilados
bencimidazólicos**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. KAREN YTZEL ROBLES LÓPEZ

TUTORA: DRA. NORÁH YOLANDA BARBA BEHRENS
FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE	Dr. Cecilio Álvarez Toledano
VOCAL	Dra. Angelina Flores Parra
VOCAL	Dr. Jesús Gracia Mora
VOCAL	Dr. Vojtech Jancik
SECRETARIO	Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

Facultad de Química, Edificio B, División de Estudios de Posgrado,
Sección de Química Inorgánica, Laboratorio 211, UNAM

Dra. Noráh Y. Barba Behrens

Asesora del tema

Q. Karen Y. Robles López

Sustentante

Parte de este trabajo fue presentado en versión póster:

- ❖ "Coordination compounds of mebendazole, ricobendazole and 5,6-dimethylbenzimidazole with transition metal ions". Robles-López, Karen; López-Sandoval, Horacio; Barba-Behrens, Noráh. "V Latin American Meeting on Biological Inorganic Chemistry (V LABIC)". Querétaro, México. 18-22 octubre 2016.
- ❖ "Estudio estructural y espectroscópico de compuestos de coordinación con metales de transición y derivados metilados bencimidazólicos". Robles-López, Karen; Barba-Behrens, Noráh. "8° Encuentro de Química Inorgánica (EQI)". Hermosillo, Sonora, México. 5-8 septiembre 2017.

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Química y a la UNAM por la formación académica y personal que me ofrecieron y por brindarme la oportunidad de desarrollar este trabajo.

A la Dra. Noráh Barba Behrens por la asesoría y los conocimientos ofrecidos durante toda mi estancia en el laboratorio, así como por el invaluable apoyo y la confianza brindada a cada momento.

Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, a la Dra. Angelina Flores Parra, al Dr. Jesús Gracia Mora, al Dr. Vojtech Jancik y a la Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro, miembros del jurado, por las valiosas aportaciones realizadas a este trabajo.

A la Bióloga Patricia Fierro por su siempre amable apoyo técnico y por tener en todo momento la disposición y el interés de escucharnos y ayudarnos.

A la Q. Maricela Gutiérrez Franco por la obtención de los espectros de infrarrojo, al M. en I. Víctor Lemus Neri por la determinación de análisis elemental orgánico, al Dr. Marcos Flores Álamo por la colección de datos para la determinación de las estructuras de rayos X, a la M. en C. Naytzé Ortiz Pastrana por la elucidación y análisis de las estructuras de rayos X, a la M. en C. Rosa Isela Del Villar Morales y a la M. en C. Nayeli López Balbiaux por la obtención de los espectros de RMN y a la Q. Elvia del Socorro Reynoso Herrera, por el análisis termogravimétrico, realizados en la USAII de la Facultad de Química.

A CONACyT por el apoyo económico otorgado mediante la beca para la realización de la maestría, CVU 695389, con número de becario: 583661.

Al proyecto DGAPA IN224516 por el apoyo económico otorgado al presente trabajo.

Índice

Abreviaturas	1
1. Introducción	2
1.1. Importancia del bencimidazol y sus derivados	4
1.2. Compuestos de coordinación con derivados bencimidazólicos	6
1.3 Referencias	8
2. Hipótesis y Objetivos	11
2.1. Hipótesis	11
2.2. Objetivo general	11
2.3. Objetivos particulares	11
3. Desarrollo experimental	13
3.1 Reactivos	13
3.2 Instrumentación	13
3.3 Síntesis de los compuestos de coordinación	16
Compuestos con 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)	16
Compuestos con ricobendazol (rbz)	20
Compuestos con albendazol (abz), carbendazim (2cmbz) y mebendazol (mebz)	25
3.4 Referencias	27
4. 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)	28
4.1. Antecedentes	28
Importancia biológica del 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)	28
Interacciones no covalentes	30
<input type="checkbox"/> Enlaces de hidrógeno	30
<input type="checkbox"/> Apilamientos π	32
Compuestos de coordinación con 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)	33
4.2. Caracterización del ligante 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)	41
Análisis elemental	41

Espectroscopía de infrarrojo _____	42
Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR) _____	43
Difracción de rayos X _____	43
4.3. Compuestos de coordinación con 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz) sintetizados en este trabajo _____	47
Compuestos derivados de halogenuros metálicos _____	47
<input type="checkbox"/> Compuestos con geometría tetraédrica [M(dmbz) ₂ X ₂] (M ^{II} =Co, Cu; X ⁻ =Cl, Br) _____	47
<input type="checkbox"/> Compuestos con geometría de pirámide de base cuadrada [M(dmbz) ₄ Cl]Cl·nH ₂ O (M ^{II} =Ni, Cu) _____	66
Compuestos derivados de acetatos metálicos _____	77
<input type="checkbox"/> Compuesto con geometría octaédrica [Ni(dmbz)(H ₂ O)(AcO) ₂] _____	77
<input type="checkbox"/> Compuesto dinuclear [Cu(dmbz) _μ (AcO) ₂] ₂ ·1.5H ₂ O _____	80
4.4 Referencias _____	83
5. Ricobendazol (rbz) _____	87
5.1. Antecedentes _____	87
Importancia de los sustituyentes en las posiciones C2 y C5 del bencimidazol _____	87
Importancia biológica del ricobendazol (rbz) _____	95
5.2. Caracterización del ligante ricobendazol (rbz) _____	97
Análisis elemental _____	97
Espectroscopía de infrarrojo _____	97
Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR) _____	98
Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H _____	99
5.3. Compuestos de coordinación con ricobendazol (rbz) sintetizados en este trabajo _____	101
Compuestos con ricobendazol monodentado _____	101
<input type="checkbox"/> Compuestos con halogenuros con una molécula de rbz _____	101
<input type="checkbox"/> Compuestos con halogenuros con dos moléculas de rbz _____	108
Compuestos con ricobendazol bidentado _____	113
<input type="checkbox"/> Compuestos con halogenuro con una molécula de rbz _____	113
<input type="checkbox"/> Compuestos derivados de nitratos metálicos con una molécula de rbz _____	117
<input type="checkbox"/> Compuestos derivados de acetatos metálicos con una molécula de rbz _____	121

5.4. Pruebas biológicas con compuestos 2-carbamato	
bencimidazol con CuBr₂	125
Actividad citotóxica en la línea celular HCT-15 (adenocarcinoma colorectal)	127
Actividad citotóxica en la línea celular MCF-7 (adenocarcinoma de glándula mamaria)	129
Actividad citotóxica en la línea celular HeLa (adenocarcinoma epitelial de cérvix)	130
Actividad citotóxica en la línea celular PC-3 (adenocarcinoma epitelial prostático)	132
5.5 Referencias	134
6. Conclusiones	137
Anexo I. Datos cristalográficos	139
Anexo II. Espectros de IR	151
Anexo III. Cálculo de transiciones electrónicas, constante de repulsión electrónica (B') y 10 Dq	155
Anexo IV. Gráficas de viabilidad	159

Abreviaturas

Å - Angström

Abs. Rel. - Absorbancia relativa

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AcOEt - Acetato de etilo

AcO - Acetato

acr - Acrilato

abz - Albendazol

CD₃OD-d₄ - Metanol deuterado

CI₅₀ - Concentración inhibitoria media

dmbz - 5,6-Dimetilbencimidazol

DMSO-d₆ - Dimetilsulfóxido deuterado

EtOH - Etanol

HNAA - Ácido 1-naftalenacético

IR - Infrarrojo

kJ - Kilojoule

M - Molar (mol/L)

M.B. - Magnetones de Bohr

MHz - Megahertz

mebz - Mebendazol

mg - Miligramos

mL - Mililitros

mmol - Milimol

ntb - Tris(2-bencimidazolilmetil)amina

PBC - Pirámide de base cuadrada

ppm - Partes por millón

rbz - Ricobendazol

RMN - Resonancia magnética nuclear

ron - Ronidazol

SOD - Superóxido dismutasa

T - Tesla

TC - Transferencia de carga

TG - Termograma

UV-Vis-NIR - Ultravioleta-visible-infrarrojo cercano

1D - 1 Dimensión

2D - 2 Dimensiones

2ab - 2-Aminobencimidazol

2cmbz - Carbendazim

2mbz - 2-Metilbencimidazol

μ_{ef} - Momento magnético efectivo

μg - Microgramos

λ - Longitud de onda

Λ - Conductividad eléctrica

μS - Microsiemens

v_{as} - Vibración de estiramiento asimétrico

v_s - Vibración de estiramiento simétrico

% T - Por ciento de transmitancia

1. Introducción

La química bioinorgánica es una rama de la química que ha mostrado una considerable relevancia en la actualidad, debido a que estudia el impacto que tienen los elementos inorgánicos sobre las áreas de biología o medicina.

La importancia de los iones metálicos en los sistemas biológicos ha sido ampliamente estudiada, observando que éstos participan en diversos procesos biológicos como transporte celular, fijación, activación, reducción y transporte de oxígeno o fotosíntesis, por mencionar algunos.

El cobalto, por ejemplo, se encuentra presente en diferentes enzimas, algunas de las cuales catalizan reacciones de isomerización, además de formar parte de la vitamina B₁₂, la cual está involucrada en la síntesis de ADN. Por su parte, el níquel aparece en enzimas involucradas en diferentes reacciones que ocurren en el organismo, como la oxidación de CO a CO₂, además de catalizar la hidrólisis de urea en diversas bacterias y plantas, mediante la metaloenzima ureasa.^[1]

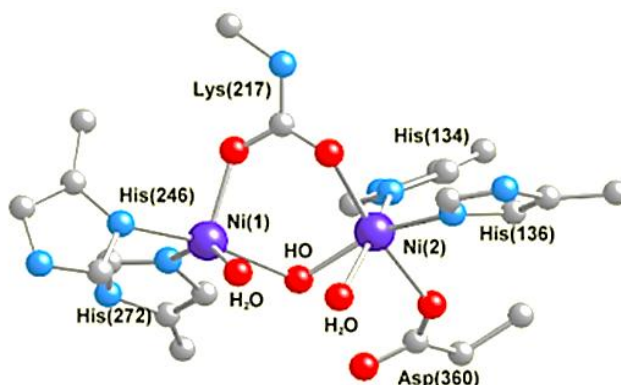


Figura 1.1. Estructura del centro activo de la enzima ureasa^[1]

El cobre, al igual que el hierro se encuentra con frecuencia en reacciones que involucran dioxígeno. Uno de los ejemplos más conocidos es la enzima cobre-zinc superóxido dismutasa, cuyo centro activo tiene un grupo imidazolato coordinado de manera bidentada, formando un puente entre los dos iones metálicos.^[2]

Dicha enzima es la encargada de catalizar la desprotonación de superóxido, produciendo O_2 y peróxido de hidrógeno, lo cual es importante ya que ayuda a la prevención del daño oxidativo generado por células cancerígenas, así como por el envejecimiento.

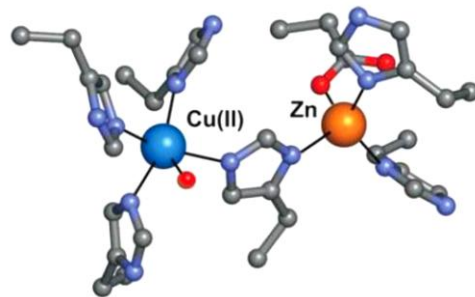


Figura 1.2. Sitio activo de Cu-Zn superóxido dismutasa^[2]

El zinc tiene un papel clave en la estabilización de proteínas, además de formar parte de las estructuras de los dedos de zinc, los cuales son responsables del reconocimiento de secuencias de bases en el ADN y por tanto regulan la transferencia de información genética.^[1,3]

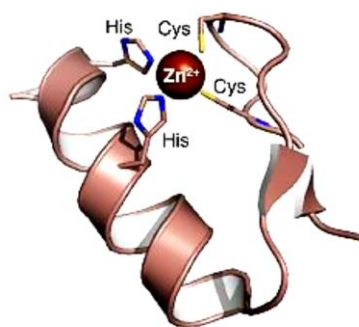


Figura 1.3. Dominio de una proteína "dedo de zinc"^[4]

Por otro lado, los iones metálicos pueden estar enlazados a diversas biomoléculas, como proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos o lípidos, entre otras. En el caso de las metaloenzimas mostradas en las figuras anteriores, las uniones son a través de los aminoácidos en las proteínas. De todos los aminoácidos presentes en éstas, los grupos que normalmente presentan interacciones con los iones metálicos en los sitios activos son el tiolato de la cisteína (Cys), los carboxilatos de los ácidos glutámico (Glu) y aspártico (Asp), el fenolato de la tirosina (Tyr) y el imidazol de la histidina (His).

En particular, la histidina interviene en diversos procesos biológicos, poniendo en evidencia las propiedades farmacológicas de los derivados imidazólicos.

1.1. Importancia del bencimidazol y sus derivados

El bencimidazol es una molécula derivada de imidazol, fusionado a un anillo de benceno. Al variar los sustituyentes en el esqueleto bencimidazólico, propicia la participación de muchos de ellos en procesos biológicos, además de mostrar importantes aplicaciones, principalmente en el área farmacológica.

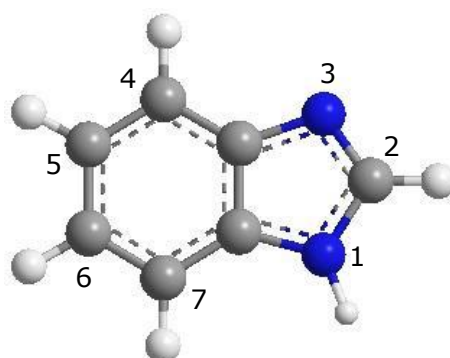
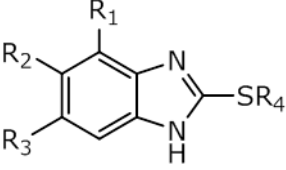
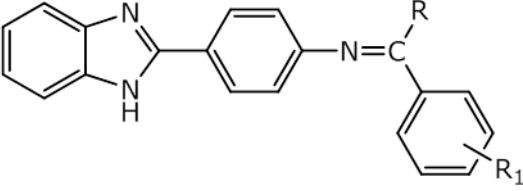
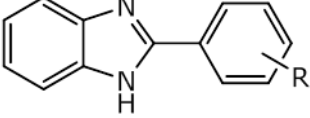


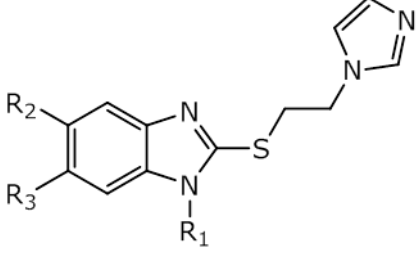
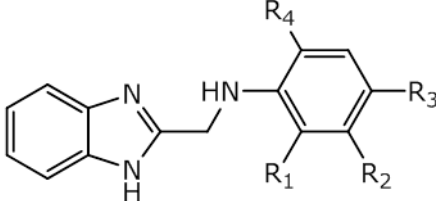
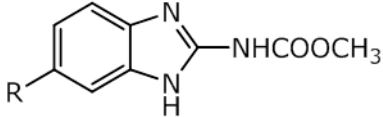
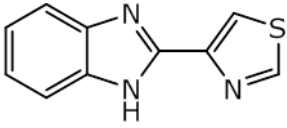
Figura 1.1.1. Estructura química del bencimidazol

Entre las aplicaciones farmacológicas, se sabe que sustituyentes como grupos alquilo, arilo, halogenuro, éster, amino o heterocíclico en las posiciones N1, C2 y C5 o C6, presentan importantes propiedades como agentes antimicrobianos,^[5-8] antivirales,^[5,6] anticancerígenos,^[5,6,9] antiprotozoarios,^[10] antiinflamatorios,^[5,6,11] analgésicos^[5,6,11] y antihelmínticos.^[5,6,12] Algunos de ellos se utilizan incluso como tratamiento de más de una de las afecciones mencionadas.

Tabla 1.1.1. Ejemplos de derivados bencimidazólicos con actividad biológica

Actividad biológica	Derivado bencimidazólico	Ref.
Antimicrobiana	 <p>$R_1 = \text{H, Cl} / R_2 = \text{H, Cl, COOH} / R_3 = \text{H, Cl} / R_4 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2, \text{bencilo, p-nitrobencilo}$</p>	[7]
	 <p>$R = \text{H, CH}_3 / R_1 = \text{H, 4NO}_2, 4\text{-OH, 2-OH}$</p>	[8]
Anticancerígena	 <p>$R = \text{NO}_2, \text{Br, Cl}$</p>	[9]

Continuación Tabla 1.1.1

<p>Antiprotozoaria</p>	 <p>$R_1 = \text{CH}_3 / R_2 = \text{H, Cl, OCH}_2\text{CH}_3 /$ $R_3 = \text{OCH}_2\text{CH}_3, \text{H, Cl}$</p>	<p>[10]</p>
<p>Antiinflamatoria y analgésica</p>	 <p>$R_1 = \text{H, Cl, Br} / R_2 = \text{H, Cl} / R_3 = \text{H, NO}_2, \text{F, Br, I, SO}_2\text{NH}_2 / R_4 = \text{H, Br}$</p>	<p>[11]</p>
<p>Antihelmíntico</p>	 <p>$R = \text{COC}_6\text{H}_5$ (mebendazol)</p>  <p>tiabendazol</p>	<p>[12]</p>

1.2. Compuestos de coordinación con derivados bencimidazólicos

Hasta ahora se pudo establecer la importancia de los derivados bencimidazólicos y relacionar la actividad biológica que muestran con la influencia de la posición sustituida y el tipo de sustituyente presente.

Adicionalmente, algunos estudios han mostrado que la interacción de los derivados bencimidazólicos con iones metálicos, involucrados en procesos biológicos, resulta en compuestos de coordinación con propiedades farmacológicas, incrementando o modificando la actividad original del ligante.

Los sustituyentes del anillo bencimidazólico pueden ser grupos que presentan diversos átomos donadores como nitrógeno, oxígeno o azufre. Su versatilidad química, propicia la formación de compuestos monodentados y polidentados, que estabilizan diversas geometrías e interacciones, así como diferentes propiedades biológicas.^[13-16]

Con base en lo anterior, en el grupo de investigación de la Dra. N. Barba se han realizado estudios sobre compuestos con metales de transición coordinados a moléculas de interés biológico (figura 1.2.1), de los cuales se han analizado sus estructuras y sus propiedades electrónicas y biológicas.^[17-23]

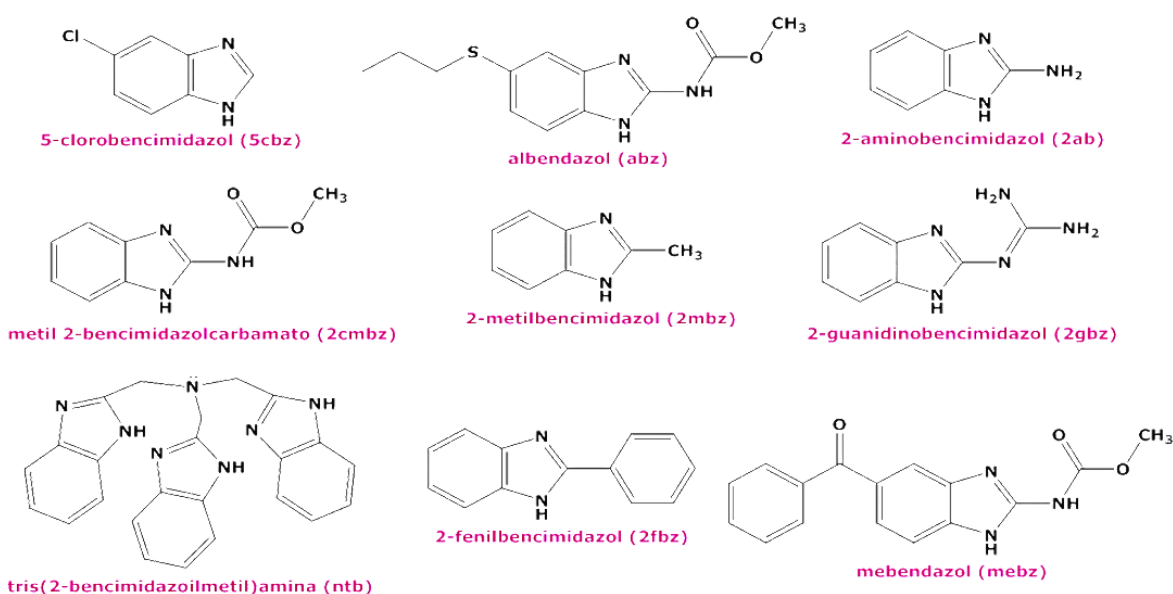


Figura 1.2.1. Ejemplos de derivados bencimidazólicos que han sido estudiados

Continuando con esta línea de investigación, en el presente trabajo se propuso utilizar dos ligantes bencimidazólicos que se encontraran sustituidos por diferentes grupos, a modo de estudiar la influencia que dichos sustituyentes presentan sobre sus estructuras y propiedades. Los dos ligantes utilizados en este trabajo son el 5,6-dimetil-1H-bencimidazol (dmbz) y el metil-[5-(propano-1-sulfinil)-1H-bencimidazol-2-il]-carbamato o ricobendazol (rbz).

1.3 Referencias

- [1] N. N. Greenwood, A. Earnshaw. *Chemistry of the Elements*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 1997.
- [2] J. S. Valentine, P. A. Doucette, S. Z. Potter. *Annu. Rev. Biochem.* 2005, **74**, 563-593
- [3] W. J. Lennarz, M. D. Lane, *Encyclopedia of Biological Chemistry*. Academic Press, United Kingdom, 2013.
- [4] C. A. Gersbach, T. Gaj, C. F. Barbas. *Acc. Chem. Res.* 2014, **47**, 2309-2318.
- [5] Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumder. *Arab J. Chem.* 2017, **10**, S157-S173.
- [6] A. A. Spasov, I. N. Yozhitsa, L. I. Bugaeva, V. A. Anisimova. *Pharm Chem. J.* 1999, **33**, 6-17.
- [7] Z. Kazimierczuk, J. A. Upcroft, P. Upcroft, A. Górska, B. Staroociak, A. Laudy. *Acta Biochim. Pol.* 2002, **49**, 185-195.

- [8] S. A. M. F. Alam, T. Ahmad, M. Nazmuzzaman, S. Rahman, S. K. Ray, M. Sharifuzzaman, M. R. Karim, M. G. Alam, M. M. Ajam, P. Maitra, D. Mandol, M. E. Uddin, T. Ahammed. *Int. J. Res. Stud. Biosci.* 2017, **5**, 18-24.
- [9] M. Azam, A. A. Khan, S. I. Al-Resayes, M. S. Islam, A. K. Saxena, S. Dwivedi, J. Musarrat, A. Trzesowska-Kruszynska, R. Kruszynski. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 2015, **142**, 286-291.
- [10] J. Pérez-Villanueva, A. Hernández-Campos, L. Yépez-Mulia, C. Méndez-Cuesta, O. Méndez-Lucio, F. Hernández-Luis, R. Castillo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, **23**, 4221-4224.
- [11] G. Mariappan, R. Hazarika, F. Alam, R. Karki, U. Patangia, S. Nath. *Arab J. Chem.* 2015, **8**, 715-719.
- [12] N. Kudo, H. Kubota, H. Gotoh, H. Ishida, H. Ikadai, T. Oyamada. *Vet. Parasitol.* 2008, **151**, 46-52.
- [13] F. Sączewski, E. Dziemidowicz-Borys, P. J. Bednarski, R. Grünert, M. Gdaniec, P. Tabin. *J. Inorg. Biochem.* 2006, **100**, 1389-1398.
- [14] A. Ashraf, W. A. Siddiqui, J. Akbar, G. Mustafa, H. Krautscheid, N. Ullah, B. Mirza, F. Sher, M. Hanif, C. G. Hartinger. *Inorg. Chim. Acta.* 2016, **443**, 179-185.
- [15] E. Apohan, U. Yilmaz, O. Yilmaz, A. Serindag, H. Küçükbay, O. Yesilada, Y. Baran. *J. Organomet. Chem.* 2017, **828**, 52-58.
- [16] A. M. Mansour, E. M. E. Bakry, N. T. Abdel-Ghani. *J. Mol. Struct.* 2016, **1111**, 100-107.
- [17] S. Betanzos-Lara, I. Gracia-Mora, P. Granada-Macías, M. Flores-Álamo, N. Barba-Behrens. *Inorg. Chim. Acta.* 2013, **397**, 94-100.

- [18]** I. Alfaro Fuentes. *Desarrollo de nuevos compuestos de coordinación útiles en el tratamiento de helmintos (Monogenea, dactylogiridae) en pargo flamenco (lutjanus guttatus)*. Tesis de Doctorado FQ-UNAM, 2014.
- [19]** R. Castro Ramírez. *Estudio estructural y espectroscópico de compuestos de coordinación con tinidazol y diversos centros metálicos: evaluación electroquímica con un enfoque en su potencial actividad biológica*. Tesis de Maestría FQ-UNAM, 2016.
- [20]** M. O. Sánchez Guadarrama. *Síntesis y estudio biológico de compuestos de coordinación de cobalto(II), cobre(II) y zinc(II) con derivados bencimidazólicos*. Tesis de Maestría FQ-UNAM, 2007.
- [21]** O. Sánchez-Guadarrama, H. López-Sandoval, F. Sánchez-Bartéz, I. Gracia-Mora, H. Höpfl, N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2009, **103**, 1204-1213.
- [22]** A. B. Vázquez Palma. *Mecanismo de acción de compuestos de coordinación con actividad antineoplásica*. Tesis de Maestría FQ-UNAM, 2015.
- [23]** H. López-Sandoval, M. E. Londoño-Lemos, R. Garza-Velasco, I. Poblano-Meléndez, P. Granada-Macías, I. Gracia-Mora, N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2008, **102**, 1267-1276.
- [24]** R. R. Crichton. *Biological Inorganic Chemistry An Introduction*. Elsevier. Italy, 2008.
- [25]** E. C. Long, M. J. Baldwin. *Bioinorganic Chemistry Cellular Systems and Synthetic Models*. American Chemical Society. Washington, DC, 2007.

2. Hipótesis y Objetivos

2.1. Hipótesis

Los diferentes grupos sustituyentes de los derivados bencimidazólicos 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz) y ricobendazol (rbz) influirán en el tipo de coordinación que se presenta hacia los centros metálicos Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} y Zn^{II} , sobre su estructura y sus arreglos supramoleculares.

La coordinación de estos ligantes, biológicamente activos, a los iones metálicos presentes en procesos biológicos, cobalto, níquel, cobre y zinc, en estado de oxidación(II), modificará la actividad biológica original del dmbz y rbz, formando compuestos estables que muestren baja toxicidad y posible actividad antineoplásica.

2.2. Objetivo general

Sintetizar nuevos compuestos de coordinación de los iones metálicos de transición Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} y Zn^{II} con diversos aniones, utilizando como ligantes los derivados bencimidazólicos 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz) y ricobendazol (rbz), a fin de realizar el análisis estructural, espectroscópico y de actividad citotóxica.

2.3. Objetivos particulares

- ❖ Definir la ruta sintética óptima para la obtención de los compuestos de coordinación.

- ❖ Sintetizar nuevos compuestos de coordinación de los iones metálicos Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} y Zn^{II} , con los aniones cloruro, bromuro, nitrato y acetato y los derivados bencimidazólicos 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz) y ricobendazol (rbz).
- ❖ Caracterizar los compuestos de coordinación sintetizados, mediante técnicas analíticas y espectroscópicas tales como: espectroscopía de infrarrojo, espectroscopía electrónica, análisis elemental, susceptibilidad magnética, conductividad eléctrica, termogravimetría, resonancia magnética nuclear de ^1H y difracción de rayos X de monocristal.
- ❖ Determinar el tipo de coordinación que presentan los ligantes dmbz y rbz, así como la influencia de los aniones nitrato y acetato.
- ❖ Observar la influencia de los diferentes grupos sustituyentes de los ligantes dmbz y rbz, sobre las geometrías estabilizadas por los compuestos de coordinación.
- ❖ Analizar, en los casos en que se obtuvieron cristales adecuados para el estudio por difracción de rayos X, las interacciones intramoleculares e intermoleculares presentes en las estructuras, así como sus arreglos supramoleculares.
- ❖ Evaluar la posible actividad antineoplásica de los compuestos sintetizados, en diferentes líneas celulares cancerígenas humanas.
- ❖ Realizar un análisis comparativo de actividad antineoplásica de los compuestos con bromuro de cobre(II) y los ligantes 2-carbamato bencimidazol: ricobendazol, albendazol, carbendazim y mebendazol.

3. Desarrollo experimental

3.1 Reactivos

Todos los ligantes, sales metálicas y disolventes son de grado analítico y fueron utilizados sin previa purificación.

Ligantes

Los ligantes utilizados 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz), ricobendazol (rbz), albendazol (abz), carbendazim (2cmbz) y mebendazol (mebz) fueron adquiridos de Sigma-Aldrich.

Sales metálicas

Las sales metálicas $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Co}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CuBr_2 y ZnBr_2 fueron adquiridas de J. T. Baker. Las sales metálicas CoBr_2 , $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{AcO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y ZnCl_2 son distribuidas por Sigma Aldrich.

Disolventes

Se utilizaron los disolventes etanol, acetato de etilo, acetona y metanol adquiridos de J. T. Baker.

3.2 Instrumentación

Las pruebas citotóxicas fueron realizadas con la colaboración del grupo de trabajo de la M. en C. Isabel Gracia Mora, en la Unidad de Experimentación Animal, Conjunto E, Facultad de Química, UNAM.

La espectroscopía de infrarrojo, el análisis elemental, la resonancia magnética nuclear, el análisis termogravimétrico y el análisis por difracción de rayos X se realizaron en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAII), de la Facultad de Química, UNAM.

La obtención de los espectros electrónicos, así como las mediciones de susceptibilidad magnética y conductividad eléctrica se llevaron a cabo dentro del laboratorio 211 de la Sección de Química Inorgánica, Estudios de Posgrado, Facultad de Química.

Espectroscopía de infrarrojo

La espectroscopía de infrarrojo se llevó a cabo en la región de $\tilde{\nu}$ 4000 – 400 cm^{-1} , en un espectrofotómetro de FTIR marca Perkin Elmer Spectrum 400, por la técnica de Reflectancia Total Atenuada.

Análisis elemental

El análisis elemental se realizó en un analizador elemental marca Perkin Elmer, modelo CHNS/O Serie II 2400, utilizando cistina como estándar. La temperatura en el tubo de combustión fue de 975 °C y en el tubo de reducción de 501 °C, con una corriente de O₂ y con helio como gas acarreador. La introducción de las muestras se realizó en charolas de estaño.

Resonancia magnética nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H) se obtuvieron con un espectrómetro de RMN marca Agilent, modelo MR-400 de 400 MHz (9.4 T).

Análisis termogravimétrico

Los termogramas se realizaron en un termoanalizador Perkin Elmer, TGA 4000, con incrementos de temperatura de 10 °C por minuto en un intervalo de 30 °C hasta 480 °C, con atmósfera de nitrógeno. Los portamuestras utilizados son cápsulas de alúmina de 70 µL.

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

La espectroscopía electrónica UV-Vis-NIR se determinó en el intervalo de $\tilde{\nu}$ 40000 – 5000 cm^{-1} , utilizando un espectrofotómetro Cary-5E Varian, por el método de reflectancia difusa en estado sólido, a una temperatura de 298 K.

Susceptibilidad magnética

Las mediciones de susceptibilidad magnética se determinaron en una balanza magnética Sherwood Scientific MK 1 Magnetic Susceptibility Balance, por el método de Gouy, a temperatura ambiente.

Conductividad eléctrica

Las mediciones de conductividad eléctrica se determinaron con un conductímetro Oakton, modelo CON 700, a temperatura ambiente. Se prepararon disoluciones patrón de NaCl y CoCl_2 en agua destilada, así como disoluciones de los compuestos de coordinación, todos con concentración 1×10^{-3} M.

Difracción de rayos X de monocristal

Los datos de la difracción del monocristal fueron colectados en un difractómetro SMART APEX I (Bruker AXS) equipado con un detector CCD y una fuente de radiación de grafito monocromado Mo-K α ($\lambda = 0.71073$ Å) a 298 K. El paquete APEX2 v2012.10.0 (Bruker, 2012) fue

usado para para la colección e integración de datos. Las correcciones de absorción fueron aplicadas utilizando un procedimiento analítico.^[1] La estructura fue resuelta por métodos directos utilizando el paquete SHELXS-2012 y los átomos pesados fueron refinados anisotrópicamente utilizando el programa SHELXL-2014/7.

Todos los átomos de hidrógeno unidos a carbono fueron posicionados geoméricamente de acuerdo al átomo de carbono, con C-H=0.93–0.99 Å y $U_{\text{iso}}(\text{H})=-1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ para los grupos aromáticos y metilenos.^[2]

3.3 Síntesis de los compuestos de coordinación

Se definieron las condiciones experimentales adecuadas para la síntesis de los compuestos de coordinación con cada uno de los ligantes.

A continuación se muestran las reacciones generales para cada ligante (figuras 3.3.1 y 3.3.2), y posteriormente se describen con mayor detalle las reacciones individuales de cada compuesto.

Compuestos con 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)

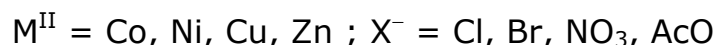
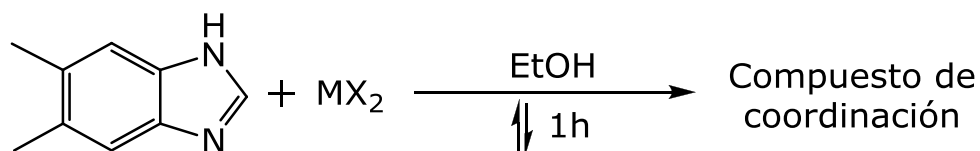


Figura 3.3.1. Reacción general de síntesis para los compuestos de coordinación con el ligante 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)

1. [Co(dmbz)₂Cl₂]

El ligante dmbz (73.1 mg, 0.5 mmol) fue disuelto con calentamiento ligero en 25 mL de EtOH. Se adicionaron 119 mg (0.5 mmol) de CoCl₂·6H₂O disuelto en 25 mL de EtOH. La disolución color azul rey se colocó a reflujo por una hora y al terminar el tiempo de reacción se dejó a evaporación lenta hasta tener ¼ del volumen inicial. El precipitado obtenido fue filtrado al vacío y lavado con EtOH, obteniendo un sólido color azul rey. De la disolución se obtuvieron unos cristales de color azul, adecuados para su estudio por difracción de rayos X. El rendimiento de la reacción fue de 31%. Análisis elemental (Calc/Exp) para C₁₈H₂₀N₄Cl₂Co (422.2 g/mol): %C: 51.20/50.90, %H: 4.77/4.54 y %N: 13.27/13.27.

2. [Co(dmbz)₂Br₂]-5H₂O

El ligante dmbz (73.4 mg, 0.5 mmol) fue disuelto con calentamiento ligero en 25 mL de EtOH. Se adicionaron 109.4 mg (0.5 mmol) de CoBr₂ disuelto en 25 mL de EtOH. La disolución color azul rey se colocó a reflujo por una hora y al terminar el tiempo de reacción se dejó a evaporación lenta hasta tener ¼ del volumen inicial. El precipitado obtenido fue filtrado al vacío y lavado con EtOH, obteniendo un sólido color azul rey. De la disolución se obtuvieron unos cristales de color azul, adecuados para su estudio por difracción de rayos X. El rendimiento de la reacción fue de 58%. Análisis elemental (Calc/Exp) para C₁₈H₂₀N₄Br₂Co·5H₂O (601.2 g/mol): %C: 35.96/36.08, %H: 5.03/6.01 y %N: 9.32/9.39.

3. [Ni(dmbz)₄Cl]Cl·4.5H₂O

En un tubo de ensayo se disolvieron 73 mg (0.5 mmol) del ligante dmbz en 20 mL de AcOEt. Por otra parte fueron disueltos 118.8 mg (0.5

mmol) de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 20 mL de H_2O y se añadieron gota a gota a la disolución del ligante. Debido a la densidad de los disolventes utilizados, la disolución de la sal metálica quedó en el fondo del tubo, y la disolución del ligante se mantuvo en la parte superior. La mezcla bifásica se dejó a evaporación a temperatura ambiente y después de dos semanas se observó la formación de cristales color verde pálido en las paredes del tubo de ensayo. Los cristales fueron lavados con H_2O , resultando adecuados para el estudio por difracción de rayos X. El rendimiento de la reacción fue de 7%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_8\text{Cl}_2\text{Ni} \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ (795.4 g/mol): %C: 54.36/54.20, %H: 6.21/7.42 y %N: 14.09/13.46.

4. $[\text{Ni}(\text{dmbz})(\text{H}_2\text{O})(\text{AcO})_2]$

El ligante dmbz (73.5 mg, 0.5 mmol) fue disuelto con calentamiento ligero en 10 mL de EtOH. Se adicionaron 124.4 mg (0.5 mmol) de $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color verde claro se colocó a reflujo por una hora y al terminar el tiempo de reacción se dejó a evaporación lenta hasta tener $\frac{1}{4}$ del volumen inicial. El precipitado obtenido fue filtrado al vacío y lavado con acetona, obteniendo un sólido color verde pastel. El rendimiento de la reacción fue de 83%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{Ni}$ (340.9 g/mol): %C: 45.79/45.41, %H: 5.32/5.22 y %N: 8.22/8.61.

5. $[\text{Cu}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2] \cdot 6.5\text{H}_2\text{O}$

El ligante dmbz (73.5 mg, 0.5 mmol) fue disuelto con calentamiento ligero, en 10 mL de EtOH. Se adicionaron 85.2 mg (0.5 mmol) de CuCl_2 disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color verde olivo se colocó a reflujo por una hora y al terminar el tiempo de reacción se dejó a evaporación lenta hasta tener $\frac{1}{4}$ del volumen inicial. El precipitado

obtenido fue filtrado al vacío y lavado con EtOH, obteniendo un sólido color verde. El rendimiento de la reacción fue de 27%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $C_{18}H_{20}N_4Cl_2Cu \cdot 6.5H_2O$ (543.9 g/mol): %C: 39.75/39.67, %H: 6.11/3.32 y %N: 10.30/10.27. Este compuesto se mandó a analizar varias veces, pero es altamente higroscópico, lo cual se refleja en el análisis elemental.

6. $[Cu(dmbz)_4Cl]Cl \cdot 4H_2O$

En un tubo de ensayo se disolvieron 73.1 mg (0.5 mmol) del ligante dmbz en 20 mL de AcOEt. Por otra parte fueron disueltos 85.5 mg (0.5 mmol) de $CuCl_2$ en 20 mL de H_2O y se añadieron gota a gota al tubo con la disolución del ligante. Debido a la densidad de los disolventes utilizados, la disolución de la sal metálica quedó en el fondo del tubo, y la disolución del ligante se mantuvo en la parte superior. La mezcla bifásica se dejó a evaporación a temperatura ambiente y después de dos semanas se observó en la interfase de la mezcla la formación de cristales color azul, los cuales fueron filtrados al vacío y lavados con H_2O . Los cristales resultaron adecuados para el estudio por difracción de rayos X. El rendimiento de la reacción fue de 12%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $C_{36}H_{40}N_8Cl_2Cu \cdot 4H_2O$ (791.3 g/mol): %C: 54.64/54.44, %H: 6.11/5.27 y %N: 14.16/14.18.

7. $[Cu(dmbz)_2Br_2] \cdot 9H_2O$

El ligante dmbz (73.1 mg, 0.5 mmol) fue disuelto con calentamiento ligero en 10 mL de EtOH. Se adicionaron 111.7 mg (0.5 mmol) de $CuBr_2$ disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color café oscuro se colocó a reflujo por una hora y al terminar el tiempo de reacción se dejó a evaporación lenta hasta tener $\frac{1}{4}$ del volumen inicial. El precipitado obtenido fue filtrado al vacío y lavado con MeOH, obteniendo un sólido

color café oscuro. El rendimiento de la reacción fue de 17%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $C_{18}H_{20}N_4Br_2Cu \cdot 9H_2O$ (677.9 g/mol): %C: 31.89/31.64, %H: 5.65/2.47 y %N: 8.27/8.08. Este compuesto se mandó a analizar varias veces, pero es altamente higroscópico, lo cual se refleja en el análisis elemental.

8. $[Cu(dmbz)\mu(AcO)_2]_2 \cdot 1.5H_2O$

El ligante dmbz (73.6 mg, 0.5 mmol) fue disuelto con calentamiento ligero en 10 mL de EtOH. Se adicionaron 99.8 mg (0.5 mmol) de $Cu(AcO)_2 \cdot H_2O$ disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color verde se colocó a reflujo por una hora y al terminar el tiempo de reacción se dejó a evaporación lenta hasta tener $\frac{1}{4}$ del volumen inicial. El precipitado obtenido fue filtrado al vacío y lavado con acetona, obteniendo un sólido color azul pastel. El rendimiento de la reacción fue de 35%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $C_{26}H_{32}N_4O_8Cu_2 \cdot 1.5H_2O$ (682.7 g/mol): %C: 45.74/45.93, %H: 5.17/4.39 y %N: 8.21/8.29.

Compuestos con ricobendazol (rbz)

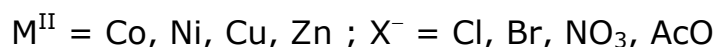
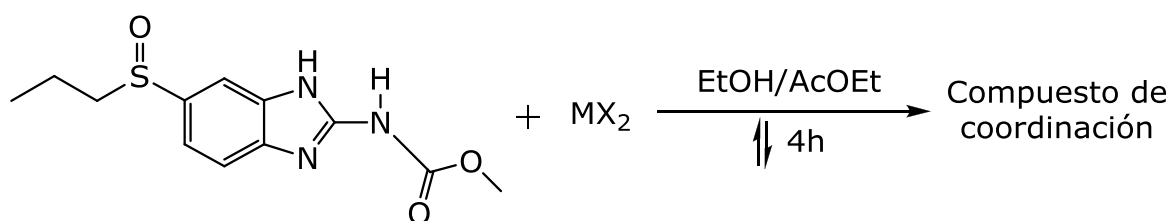


Figura 3.3.2. Reacción general de síntesis para los compuestos de coordinación con el ligante ricobendazol (rbz)

9. **[Co(rbz)(H₂O)Cl₂].EtOH.4.5H₂O**

El ligante rbz (140.7 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó CuBr₂ (119 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color azul rey se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar a sequedad a temperatura ambiente. El precipitado fue lavado con EtOH, obteniendo un sólido color azul. El rendimiento de la reacción fue de 34%. Análisis elemental (Calc/Exp) para C₁₂H₁₇N₃O₄SCl₂Co·CH₃CH₂OH·4.5H₂O (556.3 g/mol): %C: 30.23/30.01, %H: 5.80/4.00, %N: 7.55/7.58 y %S: 5.76/5.85.

10. **[Co(rbz)(H₂O)₂Br]Br.2H₂O**

El ligante rbz (140.8 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó CoBr₂ (109,5 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color azul rey se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar hasta tener ¼ del volumen inicial. El precipitado obtenido fue filtrado al vacío y lavado con EtOH, obteniendo un sólido color azul. El rendimiento de la reacción fue de 30%. Análisis elemental (Calc/Exp) para C₁₂H₁₉N₃O₅SBr₂Co·2H₂O (572.1 g/mol): %C: 25.19/26.25, %H: 4.05/3.45, %N: 7.34/7.06 y %S: 5.60/5.63. Este compuesto se mandó a analizar varias veces, pero es higroscópico, lo cual se refleja en el análisis elemental.

11. **[Co(rbz)(AcO)₂]**

El ligante rbz (140.8 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó Co(AcO)₂·4H₂O (124.5 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color lila se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la

disolución se dejó evaporar hasta tener $\frac{1}{4}$ del volumen inicial. El precipitado obtenido fue filtrado al vacío y lavado con EtOH, obteniendo un sólido color morado. El rendimiento de la reacción fue de 69%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $C_{16}H_{21}N_3O_7SCo$ (458.3 g/mol): %C: 41.93/41.40, %H: 4.62/3.91, %N: 9.17/10.05 y %S: 7.00/7.48.

12. $[Ni(rbz)(H_2O)_2Cl_2] \cdot 2H_2O$

El ligante rbz (140.6 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (118.8 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color verde claro se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar a sequedad a temperatura ambiente. El sólido recolectado fue lavado con EtOH, obteniendo un sólido color verde claro. El rendimiento de la reacción fue de 67%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $C_{12}H_{19}N_3O_5SCl_2Ni \cdot 2H_2O$ (482.9 g/mol): %C: 29.84/29.82, %H: 4.80/3.91, %N: 8.70/8.78 y %S: 6.64/5.66.

13. $[Ni(rbz)(NO_3)_2] \cdot 6H_2O$

El ligante rbz (140.6 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (145.4 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color verde claro se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar a sequedad a temperatura ambiente. El sólido recolectado fue lavado con AcOEt, obteniendo un sólido color verde pastel. El rendimiento de la reacción fue de 63%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $C_{12}H_{15}N_5O_9SNi \cdot 6H_2O$ (572.1 g/mol): %C: 25.19/25.23, %H: 4.76/3.85, %N: 12.24/12.94 y %S: 5.60/5.06.

14. [Ni(rbz)(AcO)₂]

El ligante rbz (141.2 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó Ni(AcO)₂·4H₂O (124.4 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color verde se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar hasta tener ¼ del volumen inicial, en donde se observó la aparición de un precipitado con apariencia gelatinosa. Este precipitado se filtró al vacío y se lavó con EtOH, obteniendo un sólido hidratado, el cual se colocó en un deseador. Una vez seco, se recuperó un sólido verde. El rendimiento de la reacción fue de 48%. Análisis elemental (Calc/Exp) para C₁₆H₂₁N₃O₇SNi (458.1 g/mol): %C: 41.95/41.21, %H: 4.62/4.07, %N: 9.17/9.73 y %S: 7.00/7.32.

15. [Cu(rbz)₂Cl₂]·7.5H₂O

El ligante rbz (140.7 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó CuCl₂ (85.2 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color verde olivo se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar hasta tener ¼ del volumen inicial. El precipitado obtenido fue filtrado al vacío y lavado con EtOH, obteniendo un sólido color verde olivo. El rendimiento de la reacción fue de 27%. Análisis elemental (Calc/Exp) para C₂₄H₃₀N₆O₆S₂Cl₂Cu·7.5H₂O (832.2 g/mol): %C: 34.64/34.42, %H: 5.45/3.51, %N: 10.10/10.19 y %S: 7.71/7.27. Este compuesto se mandó a analizar varias veces, pero es altamente higroscópico, lo cual se refleja en el análisis elemental.

16. [Cu(rbz)Br₂].2.5H₂O

El ligante rbz (140.8 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó CuBr₂ (111.7 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color café-verdosa se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar a sequedad a temperatura ambiente. El sólido recolectado fue lavado con acetona, obteniendo un sólido color café oscuro. El rendimiento de la reacción fue de 57%. Análisis elemental (Calc/Exp) para C₁₂H₁₅N₃O₃SBr₂Cu·2.5H₂O (549.7 g/mol): %C: 26.22/26.42, %H: 3.67/2.76, %N: 7.64/7.45 y %S: 5.83/5.29.

17. [Cu(rbz)(NO₃)₂].H₂O

El ligante rbz (140.7 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó Cu(NO₃)₂·2.5H₂O (116.2 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución color verde claro se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar a sequedad a temperatura ambiente. El sólido recolectado se lavó con acetona, obteniendo un sólido color verde claro. El rendimiento de la reacción fue de 81%. Análisis elemental (Calc/Exp) para C₁₂H₁₅N₅O₉SCu·H₂O (486.9 g/mol): %C: 29.60/29.78, %H: 3.52/3.51, %N: 14.38/13.90 y %S: 6.59/6.56.

18. [Zn(rbz)₂Cl₂]

El ligante rbz (140.7 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó ZnCl₂ (68.2 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución incolora se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar a sequedad a temperatura ambiente. El sólido obtenido fue lavado con H₂O, obteniendo un sólido color blanco. El rendimiento de

la reacción fue de 27%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $C_{24}H_{30}N_6O_6S_2Cl_2Zn$ (698.9 g/mol): %C: 41.24/41.04, %H: 4.33/3.98, %N: 12.02/12.03 y %S: 9.18/8.94.

19. $[Zn(rbz)(H_2O)Br_2] \cdot H_2O$

El ligante rbz (140.7 mg, 0.5 mmol) se suspendió en 10 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó $ZnBr_2$ (112.5 mg, 0.5 mmol) disuelto en 10 mL de EtOH. La disolución incolora se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar a sequedad a temperatura ambiente. El sólido recolectado fue lavado con acetona, obteniendo un sólido color blanco. El rendimiento de la reacción fue de 27%. Análisis elemental (Calc/Exp) para $C_{12}H_{17}N_3O_4SBr_2Zn \cdot H_2O$ (542.6 g/mol): %C: 26.56/26.60, %H: 3.53/1.96, %N: 7.74/7.94 y %S: 5.91/5.41. Este compuesto se mandó a analizar varias veces, pero los resultados de análisis elemental fueron muy similares todas las ocasiones.

Compuestos con albendazol (abz), carbendazim (2cmbz) y mebendazol (mebz)

20. $[Cu(abz)Br_2] \cdot 3H_2O$

El compuesto se reprodujo utilizando la metodología descrita. La caracterización fue reportada previamente,^[3] por lo que únicamente se muestra el rendimiento: 33%, y el análisis elemental (Calc/Exp) para $C_{12}H_{15}N_3O_2SBr_2Cu \cdot 3H_2O$ (542.7 g/mol): %C: 26.56/26.27, %H: 3.90/2.57, %N: 7.74/8.20 y %S: 5.91/5.28.

21. [Cu(2cmbz)₂Br₂]

El compuesto se sintetizó utilizando la metodología previamente descrita.^[4,5] El ligante 2cmbz (382 mg, 2 mmol) se suspendió en 15 mL de AcOEt, con ligero calentamiento. A éste se le adicionó CuBr₂ (448.3 mg, 2 mmol) disuelto en 15 mL de EtOH. La disolución color café-verdosa se colocó a reflujo por 4 horas. Al terminar el tiempo de reacción, la disolución se dejó evaporar hasta tener ¼ del volumen inicial. El precipitado obtenido se filtró al vacío y se lavó con acetona, obteniendo un sólido color café-verdoso. Rendimiento: 33%. Análisis elemental (Calc/Exp) para C₁₈H₁₈N₆O₄Br₂Cu (605.7 g/mol): %C: 35.69/35.60, %H: 2.99/3.06 y %N: 13.87/13.54. IR (cm⁻¹): ν(C=O) 1746, ν(C=C) 1633, ν(C=N) 1586, ν(C-N) 1273.

22. [Cu(mebz)(H₂O)Br₂].3H₂O

El compuesto se reprodujo utilizando la metodología descrita. La caracterización fue reportada previamente,^[6] por lo que únicamente se muestra el rendimiento: 63%, y el análisis elemental (Calc/Exp) para C₁₆H₁₅N₃O₄Br₂Cu·3H₂O (590.7 g/mol): %C: 32.53/32.81, %H: 3.58/2.74 y %N: 7.11/6.98.

3.4 Referencias

- [1] R. C. Clark, J. S. Reid. *Acta Cryst.* 1995, **A51**, 887-897.
- [2] C. B. Hübschle, G. M. Sheldrick, B. Dittrich. *J. Appl. Cryst.* 2011, **44**, 1281-1284.
- [3] A. B. Vázquez Palma. *Mecanismo de acción de compuestos de coordinación con actividad antineoplásica*. Tesis de Maestría FQ-UNAM, 2015.
- [4] M. O. Sánchez Guadarrama. *Síntesis y estudio biológico de compuestos de coordinación de cobalto(II), cobre(II) y zinc(II) con derivados bencimidazólicos*. Tesis de Maestría FQ-UNAM, 2007.
- [5] O. Sánchez-Guadarrama, H. López-Sandoval, F. Sánchez-Bartéz, I. Gracia-Mora, H. Höpfl, N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2009, **103**, 1204-1213.
- [6] K. Y. Robles López. *Compuestos de coordinación con metales de transición y el antihelmíntico mebendazol*. Tesis de Licenciatura FQ-UNAM, 2015.

4. 5,6-dimetilbencimidazol (*dmbz*)

4.1. Antecedentes

Importancia biológica del 5,6-dimetilbencimidazol (*dmbz*)

El ejemplo más conocido sobre la relevancia de derivados bencimidazólicos en procesos biológicos es el 5,6-dimetilbencimidazol, un derivado sustituido en las posiciones C5 y C6 del anillo por dos grupos metilo.

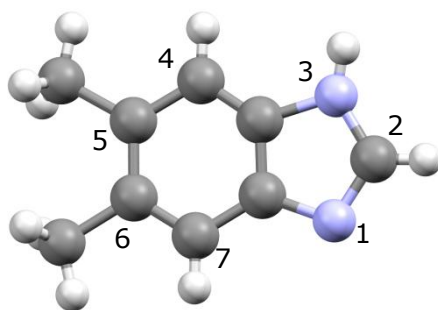


Figura 4.1.1. Estructura química del 5,6-dimetilbencimidazol (*dmbz*)

Este derivado imidazólico se encuentra coordinado en la posición axial inferior a un centro de cobalto, dentro de la estructura de la vitamina B₁₂. En el plano ecuatorial de dicha vitamina se encuentra el cobalto unido covalentemente a un núcleo de corrina, mientras que en la posición axial superior pueden coordinarse diferentes sustituyentes, dependiendo los cuales se nombran los derivados de la cobalamina, como se muestra a continuación.

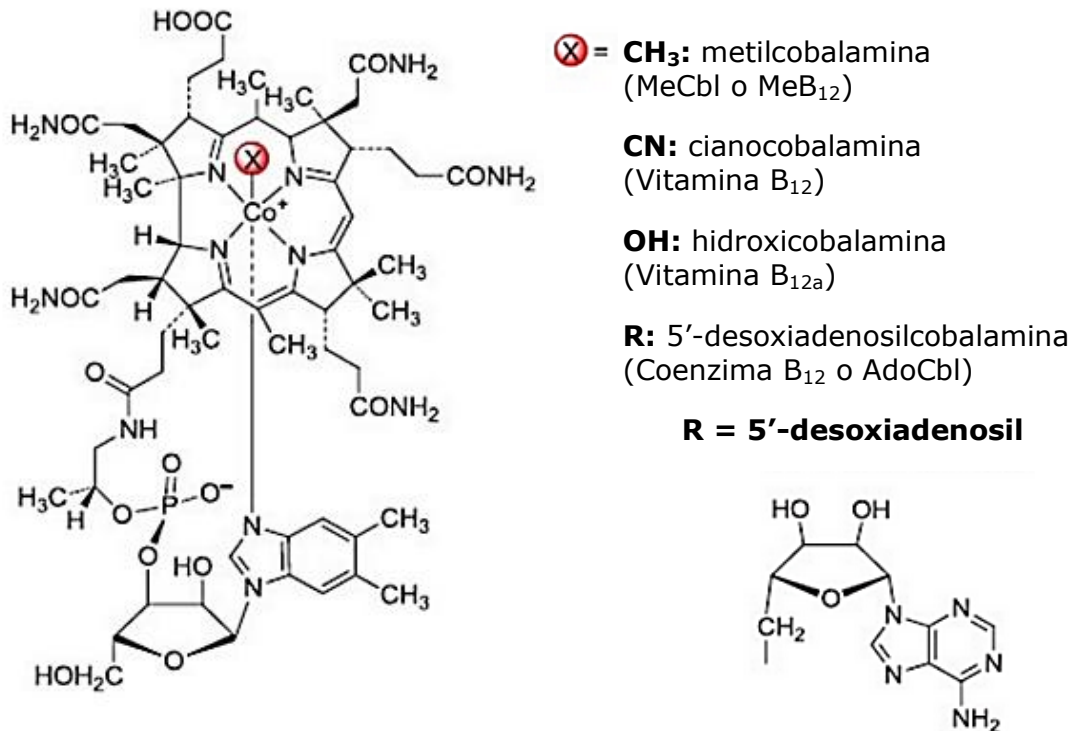


Figura 4.1.2. Estructura de la vitamina B₁₂ (cobalamina) ^[1]

Se ha estudiado que de estos derivados, la metilcobalamina y la 5'-desoxiadenosilcobalamina, se encuentran presentes en mamíferos como cofactores importantes en la síntesis de ADN y en la producción de eritrocitos.^[2]

Se investigó la influencia del sustituyente presente en la posición axial del cobalto sobre los aspectos estructurales de la cobalamina, encontrándose que la distancia entre el cobalto y el nitrógeno bencimidazólico generalmente incrementa al cambiar el ligante donador, en el orden: O < N < S < C. Conforme dicha distancia incrementa, el anillo de corrina sufre menor deformación en el plano ecuatorial, lo cual se atribuye a factores electrónicos, reflejándose estructuralmente.^[2]

Randaccio y colaboradores^[3] han realizado diversos estudios, donde han determinado que la cobalamina puede presentar dos entornos proteicos diferentes, es decir, interacciona con proteínas de transporte o con enzimas. En el primer caso, el sustituyente axial inferior del cobalto es generalmente una molécula de 5,6-dimetilbencimidazol, mientras que en enzimas, este derivado bencimidazólico es sustituido por un imidazol proveniente de un residuo de histidina. El motivo por el cual se lleva a cabo dicha sustitución es un tema de estudio en la actualidad.

Interacciones no covalentes

En la vitamina B₁₂ y sistemas biológicos se presentan interacciones no covalentes de diversos tipos, las cuales estabilizan las estructuras de proteínas, permitiendo la unión entre diferentes regiones de las mismas o enlazándose a otras moléculas.

Existen diferentes tipos de interacciones no covalentes: ión···ión, ión···dipolo, dipolo···dipolo, enlaces de hidrógeno y apilamientos π , entre otras. Sin embargo, se ha observado que la mayoría de las estructuras reportadas, se ven principalmente estabilizados por estas dos últimas, por lo que se describen brevemente a continuación.

- **Enlaces de hidrógeno**

Esta interacción se establece entre un átomo electronegativo (A) que se encuentra enlazado de manera covalente a un hidrógeno (se conoce como átomo donador de hidrógeno) y otro átomo (B) que recibe el nombre de aceptor de hidrógeno, el cual tiene que ser también electronegativo.

Las interacciones por enlace de hidrógeno pueden ser de varias formas,^[4] como se muestra en la figura 4.1.3 y se encuentran clasificadas como de fuerza débil, moderada o fuerte dependiendo de las energías, distancias y ángulos formados entre los átomos involucrados, como se observa en la tabla 4.1.1.^[5]

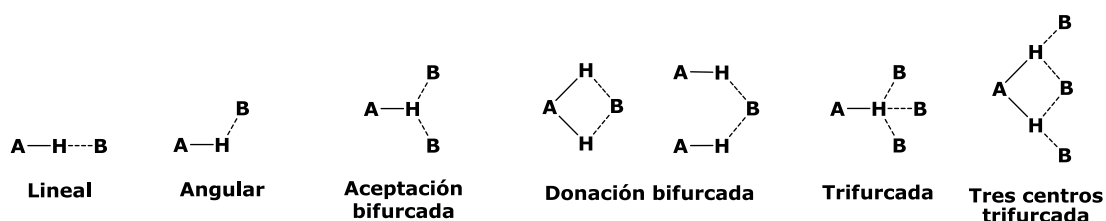
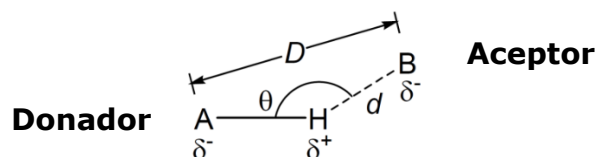


Figura 4.1.3 Tipos de enlace de hidrógeno

Tabla 4.1.1. Clasificación de las interacciones tipo enlace de hidrógeno



Interacción	Fuerte	Moderada	Débil
Energía de enlace (kJ/mol)	60 – 120	16 – 60	<12
Tipo de interacción A-H...B	Principalmente covalente	Principalmente electrostática	Electrostática
Longitudes de enlace	A-H = H...B	A-H < H...B	A-H << H...B
Distancia A...B (Å)	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	3.2 – 4.0
Distancia H...B (Å)	1.2 – 1.5	1.5 – 2.2	2.2 – 3.2
Ángulo A-H...B (°)	175 – 180	130 – 180	90 – 150
Ejemplos	Complejos de HF H ⁺ (H ₂ O) _n	Ácidos carboxílicos Alcoholes Biomoléculas	C-H...O/N O/N-H...π

- **Apilamientos π**

Los apilamientos π son interacciones electrostáticas muy débiles (0 – 50 kJ/mol) que se dan entre anillos aromáticos y se pueden presentar en dos formas, como se muestra en la figura 4.1.4.

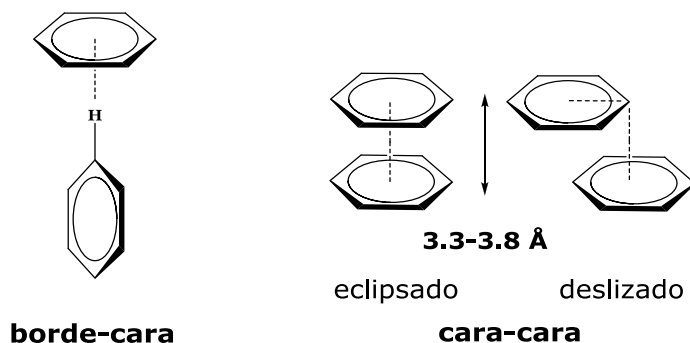


Figura 4.1.4. Apilamientos π borde-cara y cara-cara

El apilamiento tipo borde-cara es una interacción de carácter atractivo, generada entre un átomo de H aromático, con ligera deficiencia electrónica y un segundo anillo, con una nube π rica en electrones. La interacción es considerada fuerte si el ángulo C-H $\cdots\pi$ es cercano a 180°. [5,6]

El apilamiento tipo cara-cara es causado por la deslocalización de la densidad electrónica de los sistemas π y generalmente muestra un desplazamiento paralelo entre las caras de los anillos, debido a la repulsión electrostática, siendo extremadamente rara la alineación perfecta de los anillos. Se considera como una interacción fuerte si el ángulo se encuentra cercano a 90° y la distancia entre los planos esta entre 3.3 y 3.8 Å. [5,6]

Dentro de este último tipo de interacción $\pi\cdots\pi$ cuando el grupo aromático es un bencimidazol, existen tres formas en las que se muestra el apilamiento: cola-cola (interacción deficiente $\pi\cdots$ deficiente π

entre los anillos de benceno), cabeza-cola (interacción alta densidad π ...deficiente π entre los anillos de imidazol-benceno) y cabeza-cabeza (interacción deficiente π ...deficiente π entre los anillos de benceno y alta densidad π ...alta densidad π entre los anillos de imidazol).^[7]

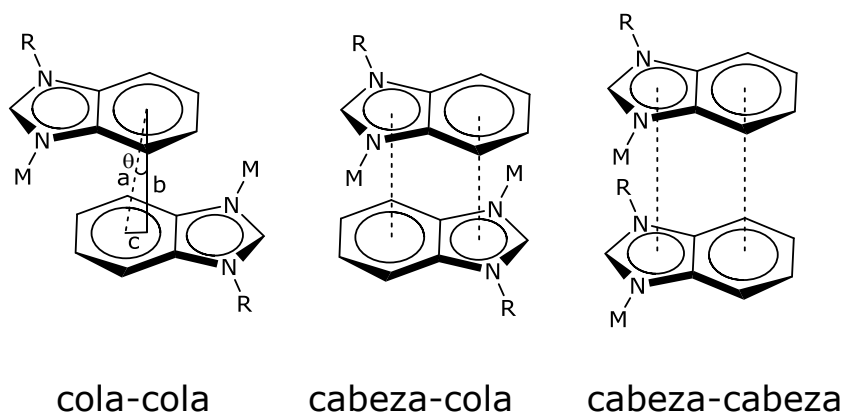


Figura 4.1.5. Apilamientos π en anillos bencimidazólicos

El orden de estabilidad entre estas interacciones es: cola-cola > cabeza-cola > cabeza-cabeza. Las distancias esperadas para los parámetros que se indican en la figura 4.1.5 son de 4.0 a 4.7 Å entre ambos centroides (a), 3.3 a 3.8 Å de un centroide a cara (b), 1.0 a 3.0 Å en el desplazamiento horizontal (c) y θ entre 17° y 40°.

Se ha observado que en compuestos de coordinación, al enlazarse un derivado bencimidazólico a un ión metálico, se incrementa la polaridad del bencimidazol, favoreciendo la formación de dichos apilamientos π .

Compuestos de coordinación con 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)

Derivados de dmbz con metales de transición como cobalto(II), níquel(II) y cobre(II) han sido estudiados, observando la estabilización

de compuestos con diversas geometrías y actividad biológica de diferentes tipos, como se describe a continuación.

Devereux y colaboradores^[8] sintetizaron una serie de compuestos de Cu^{II} con carboxilatos, con la finalidad de estudiar sus propiedades biomiméticas y citotóxicas.

Dentro de los diversos ligantes utilizados se obtuvo un compuesto de coordinación con dmbz y acetatos, el cual estabilizó una geometría cuadrado plana con los dos dmbz en posición *trans*.

La estructura de rayos X y el empaquetamiento del compuesto se pueden observar en la figura 4.1.6, donde el ion cobre(II) se encuentra situado sobre un centro de inversión, mientras que el cristal se ve estabilizado por enlaces de hidrógeno entre el N-H del bencimidazol y los átomos de oxígeno del carboxilato, así como por apilamientos π .

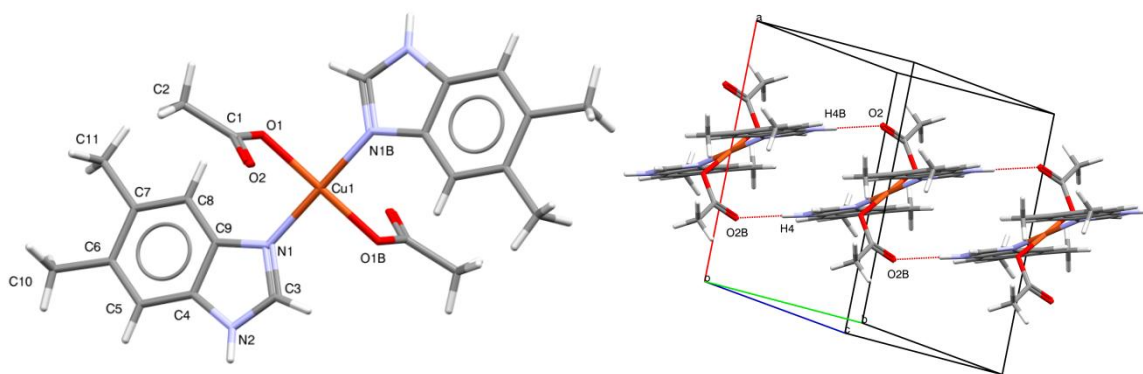


Figura 4.1.6. Estructura de rayos X y empaquetamiento de $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{dmbz})_2]$ ^[8]

Los resultados de actividad mimética catalasa y los estudios de citotoxicidad para este compuesto mostraron resultados poco significativos, sin embargo, su actividad mimética para la superóxido dismutasa (SOD) fue buena.^[8]

Recientemente se reportó la síntesis de dos compuestos de coordinación mononucleares de Cu^{II} y Co^{II} , utilizando como ligantes 5,6-dimetilbecimidazol (dmbz) y ácido 1-naftalenacético (HNAA).^[9] Dichos compuestos fueron caracterizados por diversas técnicas analíticas y espectroscópicas, así como por difracción de rayos X.

El análisis por espectroscopía infrarroja mostró las bandas de estiramiento C=N características del dmbz, mientras el análisis de las bandas simétrica y asimétrica del grupo carboxilato permitió determinar su coordinación en forma monodentada.

En la figura 4.1.7 se muestra el entorno químico del ion metálico en el compuesto sintetizado con Cu^{II} , el cual presenta un sistema cristalino monoclinico. La unidad asimétrica se encuentra conformada por la mitad de un ion Cu^{II} , un dmbz y un anión NAA.

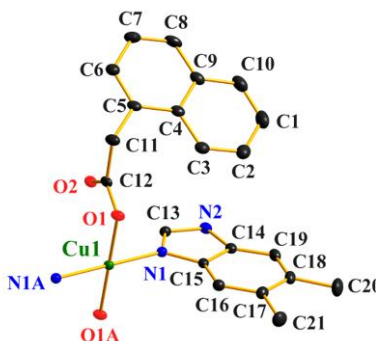


Figura 4.1.7. Entorno químico alrededor del Cu^{II} en $[\text{Cu}(\text{dmbz})_2(\text{NAA})_2]^{\text{[9]}}$

Como se puede observar en el compuesto de cobre(II), dos moléculas de dmbz se coordinan mediante el nitrógeno bencimidazólico y dos grupos carboxilato mediante uno de los oxígenos, mostrando una geometría cuadrada plana casi perfecta. Los ángulos O(1)–Cu(1)–O(1A) y N(1)–Cu(1)–N(1A) son de 180° , mientras que los ángulos O–Cu–N tienen valores de 89.75° y 90.25° . Al hacer crecer la red es posible observar la formación de una cadena en 1D, estabilizada por enlaces de

hidrógeno N-H...O de fuerza moderada, entre el nitrógeno del bencimidazol y el oxígeno del carboxilato.

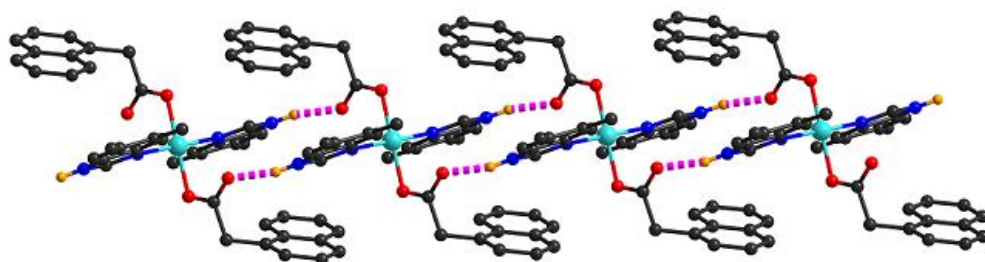


Figura 4.1.8. Cadena en 1D estabilizada por enlaces de hidrógeno en $[\text{Cu}(\text{dmbz})_2(\text{NAA})_2]^{[9]}$

Por su parte, el compuesto tetracoordinado con Co^{II} mostró una geometría tetraédrica con un sistema cristalino triclínico, donde están enlazadas al ion metálico dos moléculas de dmbz y dos moléculas de NAA. En este caso, la disposición de los ligandos permite observar la formación de cadenas en 1D estabilizadas por apilamientos π entre los anillos de benceno de diferentes NAA (distancias centroide-centroide de 3.796 Å), así como enlaces de hidrógeno entre el bencimidazol y el carboxilato, similares a los observados para el compuesto anterior, lo cual promueve el crecimiento de la red en 2D, como se muestra a continuación (figura 4.1.9).

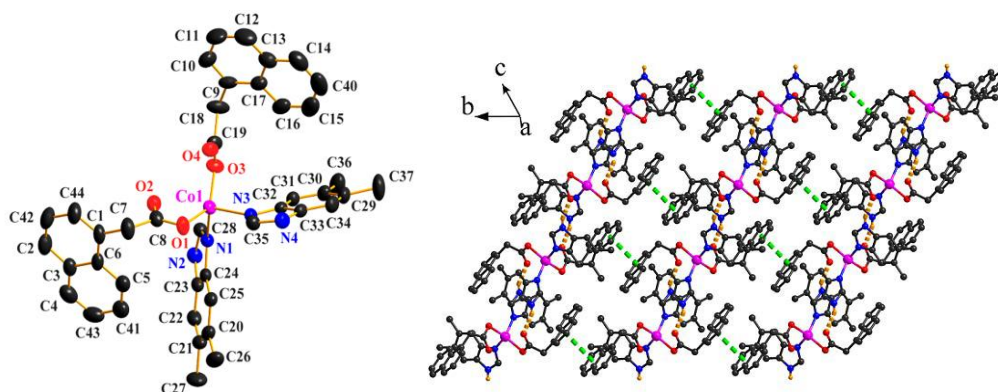


Figura 4.1.9. Geometría (izquierda) y arreglo supramolecular, en el plano definido por los ejes b y c (derecha) del compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2(\text{NAA})_2]^{[9]}$

Las propiedades catalíticas de estos compuestos en el proceso de degradación de un colorante fueron estudiadas, observando que ambos presentaron buena actividad catalítica, atribuida no solo al centro metálico utilizado sino también a la direccionalidad de los enlaces formados y a los arreglos supramoleculares estabilizados, los cuales forman cavidades que propician dicha actividad.^[9]

Por otro lado, el grupo de investigación de M. Badea ha sintetizado compuestos de coordinación de níquel(II) y cobre(II) con ligantes bencimidazólicos en la presencia del anión acrilato, obteniendo una variedad de compuestos, caracterizados por distintas técnicas analíticas y espectroscópicas.^[10,11]

En el caso del compuesto con Ni^{II} y dmbz, la caracterización por IR determinó que los dos iones acrilato se presentan coordinados de manera bidentada al centro metálico estabilizando una geometría octaédrica, con las dos moléculas de dmbz en posición *trans*, figura 4.1.10 (a).

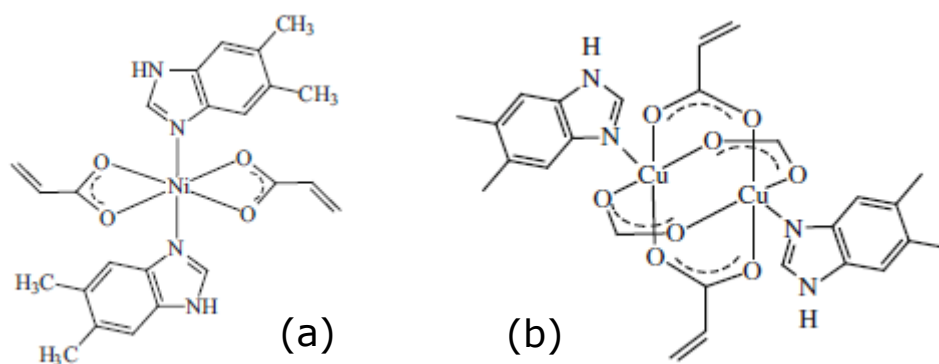


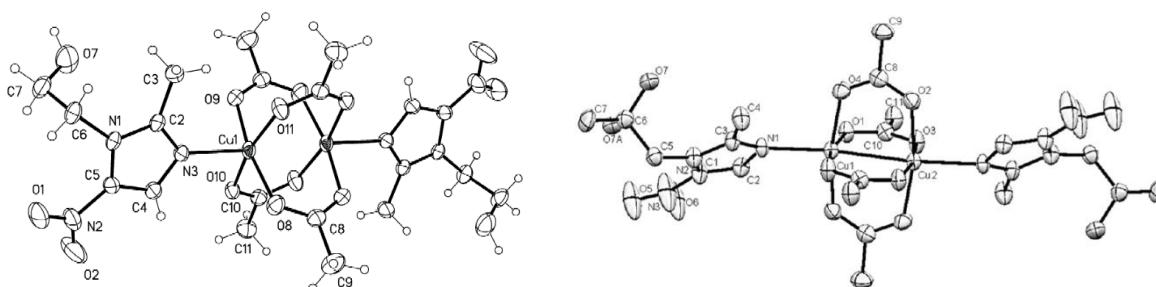
Figura 4.1.10. Estructuras propuestas para [Ni(dmbz)₂(acr)₂] y [Cu₂(acr)₄(dmbz)₂]

Se observó que el compuesto con níquel(II) exhibió actividad antimicrobiana moderada con valores de CI₅₀ de 500 µg/mL contra

Enterococcus faecium, *Escherichia coli* y *Candida albicans*. Lo anterior es interesante, dado que en general los compuestos de níquel(II) tienden a estabilizar geometrías octaédricas, que no tienen actividad en la inhibición de cepas bacterianas.^[10,11]

Para los compuestos de Cu^{II} se proponen diversas geometrías y modos de coordinación con los acrilatos. En la figura 4.1.10 (b) se muestra el compuesto dinuclear $[\text{Cu}_2(\text{acr})_4(\text{dmbz})_2]$, donde se propone la coordinación por parte de los carboxilatos tipo puente, con el ligante dmbz en la posición apical de la geometría de pirámide de base cuadrada.

En trabajos previos del grupo de investigación de la Dra. N. Barba, se han sintetizado compuestos con acetato de cobre(II) que presentan una estructura similar, donde varía el ligante de la posición apical, como se muestra en la figura 4.1.11.^[12-14]



L=metronidazol (emni)

L=secnidazol (secnim)

Figura 4.1.11. Estructuras de rayos X de compuestos de coordinación dinucleares de Cu^{II} puenteados por grupos acetato^[12,14]

Estudios magnéticos y estructurales sobre este tipo de compuestos^[15-17] han mostrado que la coordinación tipo puente de los carboxilatos propicia que los electrones no apareados de cada Cu^{II} interactúen entre

sí, presentando comportamientos antiferromagnéticos con momentos magnéticos efectivos menores a lo esperado.

En el grupo de trabajo se han investigado las propiedades estructurales y biológicas de una serie de compuestos de coordinación con derivados bencimidazólicos, con diferentes sustituyentes en la posición C2 del bencimidazol y los iones Co^{II} , Cu^{II} y Zn^{II} .^[18,19]

Entre ellos se estudió el 2-metilbencimidazol (2mbz), con el cual se sintetizaron los compuestos con cloruro y bromuro de cobalto(II) y bromuro de zinc(II) y se analizaron las estructuras obtenidas mediante difracción de rayos X. Todas ellas presentaron una geometría tetraédrica, sin embargo, la orientación de los ligantes no fue igual en todos los casos, dando lugar a diferentes interacciones intramoleculares. El grupo metilo, en los tres compuestos tetraédricos, puede formar enlaces de hidrógeno con los dos halógenos, únicamente con uno de ellos o no presentar interacciones intramoleculares, formando diversos arreglos supramoleculares, como se muestra en la figura 4.1.12.

Los compuestos de coordinación mostraron actividad citotóxica significativa en las líneas celulares HeLa (carcinoma cervicouterino) y HCT-15 (carcinoma de colon) para los iones Zn^{II} y Cu^{II} , siendo los de cobre(II) los más activos. Se determinó además que la actividad citotóxica observada se encuentra relacionada con la presencia de halógenos dentro de la esfera de coordinación.

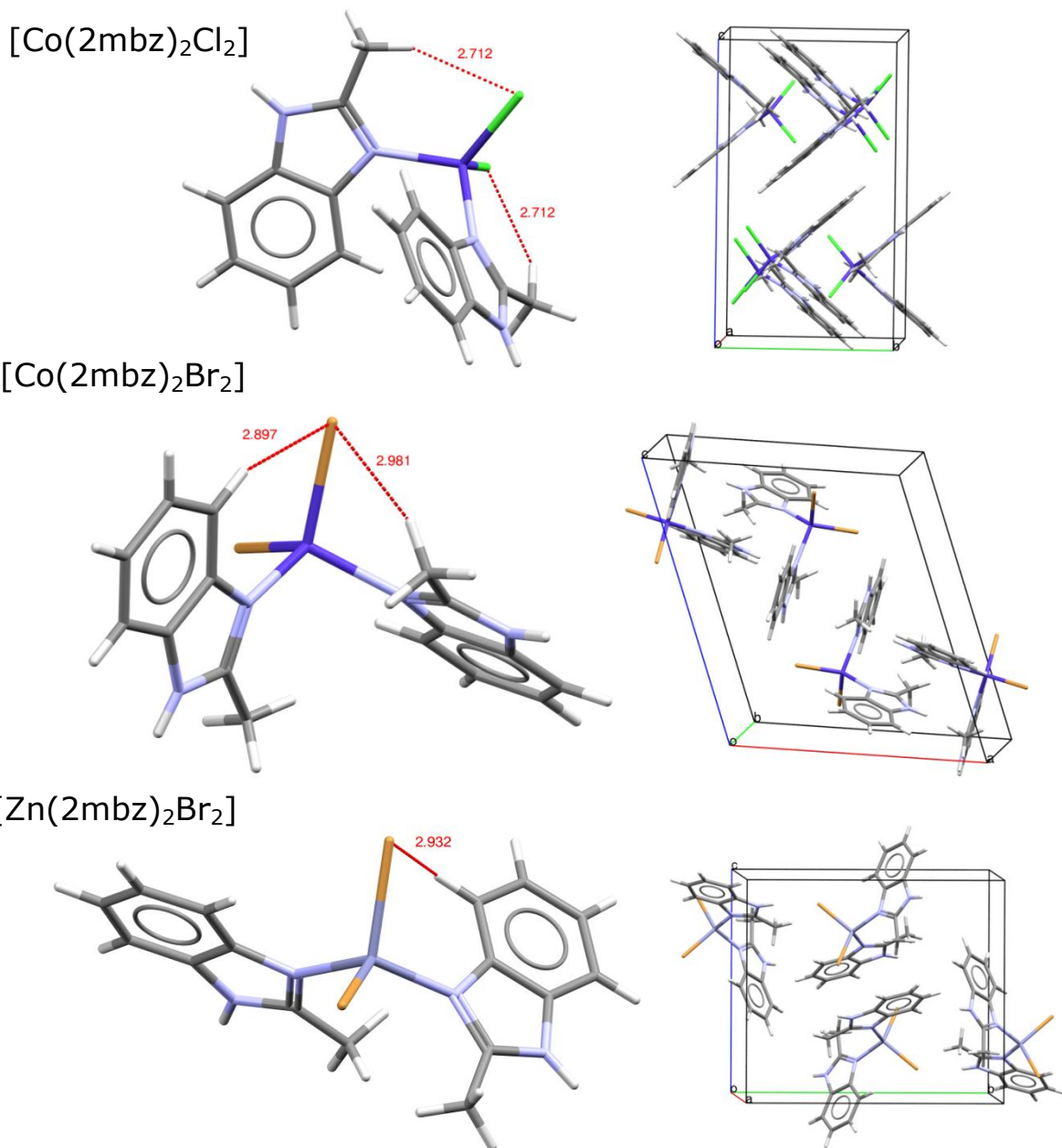


Figura 4.1.12. Interacciones intramoleculares y empaquetamiento cristalino en los compuestos con el ligante 2-metilbencimidazol (2mbz)^[18]

4.2. Caracterización del ligante 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)

Como se mencionó en el apartado anterior, el 5,6-dimetil-1H-bencimidazol (dmbz) es un derivado sustituido por un grupo metilo en las posiciones C5 y C6 del anillo de bencimidazol. La fórmula mínima de este ligante es $C_9H_{10}N_2$ y tiene un peso molecular de 146.19 g/mol.

Físicamente es un sólido cristalino de color amarillo claro, soluble en etanol y metanol, con punto de fusión de 202-204 °C.

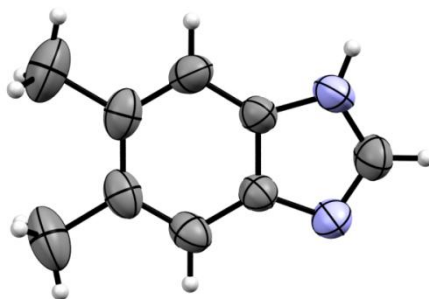


Figura 4.2.1. Estructura ORTEP del 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz) al 50% de probabilidad

Análisis elemental

Se muestra a continuación el análisis elemental realizado al ligante, en el cual se puede observar que los porcentajes de carbono, hidrógeno y nitrógeno calculado (Calc) y experimental (Exp) son cercanos entre sí, corroborando la pureza del mismo.

Tabla 4.2.1. Análisis elemental del ligante dmbz

5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)	%C		%H		%N	
	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp
	73.94	73.94	6.89	6.84	19.16	19.56

Espectroscopía de infrarrojo

En la figura 4.2.2 se puede observar el espectro de infrarrojo del ligante dmbz, en donde se muestran las bandas de vibración características de la molécula.

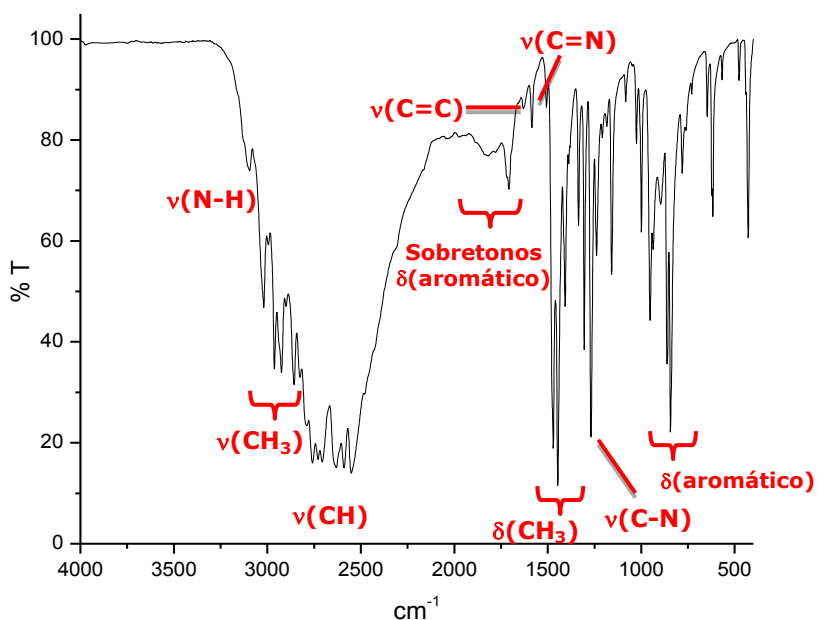


Figura 4.2.2. Espectro de IR del ligante dmbz

Sin embargo, en la tabla 4.2.2 se resumen las frecuencias de vibración seleccionadas para este trabajo. Estos datos son de importancia debido a que sirven como referencia para conocer la forma en que se coordina el ligante al centro metálico.

Tabla 4.2.2. Vibraciones de IR seleccionadas en el ligante dmbz

Vibración	cm ⁻¹
$\nu(\text{N-H}), \text{bz}$	3095
$\nu(\text{C=C}), \text{bz}$	1630
$\nu(\text{C=N}), \text{bz}$	1585
$\nu(\text{C-N}), \text{bz}$	1269

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

Se obtuvo el espectro electrónico en estado sólido de este ligante, por la técnica de reflectancia difusa, en donde se pueden observar dos bandas de absorción en $\tilde{\nu}$ 25635 y 34091 cm^{-1} , atribuidas a transiciones electrónicas $\pi^* \leftarrow \pi$ del sistema aromático.

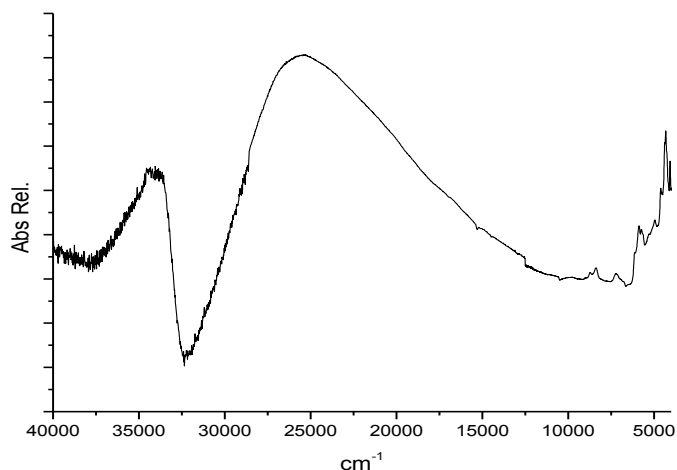


Figura 4.2.3. Espectro electrónico del ligante dmbz

Difracción de rayos X

Existen reportes de estructuras cristalinas de esta molécula con HNO_3 ,^[20] H_2O ^[21] y HCl ,^[22] las cuales presentan diferentes sistemas cristalinos e interacciones intermoleculares de distinta naturaleza.

Una estructura de rayos X del compuesto 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz) fue reportada en 1986 por Y. J Lee y W. R. Scheidt.^[23] Sin embargo, se obtuvieron cristales adecuados para la determinación estructural por difracción de rayos X del mismo.

En la figura 4.2.4 se presenta la celda unitaria con seis moléculas del dmbz, a diferencia de la estructura reportada previamente, en donde el número de moléculas por celda unidad es de doce.

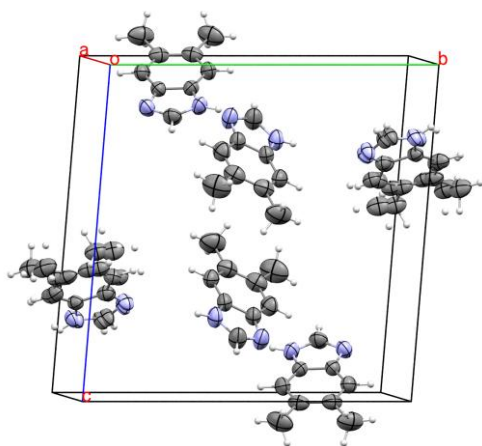


Figura 4.2.4. Celda unitaria del 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)

Los datos cristalográficos de la molécula se encuentran en el anexo I, sin embargo, es importante notar que los datos cristalográficos del cristal obtenidos en este trabajo son diferentes al ya reportado, debido a que se trata de un polimorfo, como puede observarse en la tabla 4.2.3.

Tabla 4.2.3. Comparación de datos cristalográficos del dmbz

	Y. J Lee/W. R. Scheidt^[23]	Trabajo actual
Fórmula empírica	$C_9H_{10}N_2$	$C_9H_{10}N_2$
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$	$P\bar{1}$
Dimensiones de la celda unidad	$a = 6.513(2) \text{ \AA}$ $b = 27.794(6) \text{ \AA}$ $c = 14.058(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 102.62(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	$a = 6.4589(3) \text{ \AA}$ $b = 13.8805(8) \text{ \AA}$ $c = 14.2579(8) \text{ \AA}$ $\alpha = 94.702(2)^\circ$ $\beta = 92.429(2)^\circ$ $\gamma = 101.473(2)^\circ$
Volumen	2483.3 \AA^3	$1246.25(12) \text{ \AA}^3$
Z	12	6
R1	0.045	0.0493
wR2	0.060	0.1079

La unidad asimétrica está conformada por tres moléculas del ligante, prácticamente iguales. Las distancias y ángulos de enlace son químicamente equivalentes, solo una de ellas muestra una diferencia más marcada con respecto a las otras dos, en algunas distancias y ángulos, lo cual es atribuido al desorden que se presenta en el cristal. Sin embargo, todas ellas son moléculas cristalográficamente independientes, a partir de las cuales se genera la red cristalina, mediante una operación de simetría de inversión.

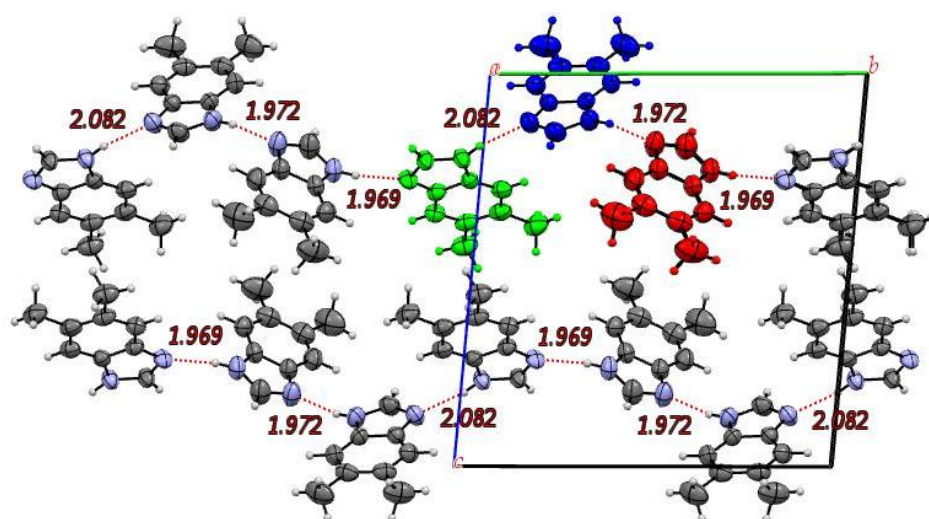


Figura 4.2.5. Interacciones intermoleculares del dmbz sobre el eje **a**

En la figura 4.2.5 se pueden observar en color verde, azul y rojo, las tres moléculas que conforman la unidad asimétrica, presentando interacciones intermoleculares tipo enlace de hidrógeno de fuerza moderada^[5] mediante los átomos N-H...N, los cuales se repiten formando un cadena infinita a lo largo del eje **a**. Las distancias y ángulos correspondientes a dichos enlaces de hidrógeno son, N...N: 2.821 Å, 2.815 Å y 2.931 Å; N-H...N: 1.969 Å y 170.48°, 1.972 Å y 166.39°, y 2.082 Å y 169.60°.

El método denominado conjuntos gráficos (*graph sets*) propone describir diferentes puentes de hidrógeno dentro de estructuras cristalinas,

empleando descriptores que indican el número de átomos aceptores y donadores involucrados en un patrón de enlaces de hidrógeno, así como la naturaleza del mismo. Los conjuntos gráficos (*graph sets*) incluyen:

- Un descriptor del patrón **G** que puede ser: **S** (enlaces de hidrógeno intramoleculares), **C** (cadenas de enlaces de hidrógenos infinitas), **R** (anillos) y **D** (dímeros no cíclicos y enlaces de hidrógeno finitos).
- Cada descriptor **G** tiene asociado un grado **r**: para **S** y **R**, el número de átomos que forman el anillo; para **C** la longitud de la unidad monomérica en la cadena; y **D** con el número total de átomos que participan en los puentes de hidrógeno.
- Por último, se consideran el número de átomos donadores **d** y de aceptores **a**.

A continuación se muestra, la nomenclatura de acuerdo a los descriptores mencionados:^[24]

$$G_d^a(r)$$

Para cada una de las estructuras cristalinas del dmbz y sus compuestos de coordinación obtenidos en este trabajo, se presenta el conjunto gráfico (*graph set*) al que pertenece.

El ligante dmbz presenta entre cada par de moléculas redes de primer orden, $N_1=D(2)$, lo cual significa que se trata de conjuntos de enlaces de hidrógeno finitos, donde participan únicamente un aceptor y un donador. Entre las tres moléculas de dmbz que conforman la unidad asimétrica existe una red de segundo orden, $N_2=D_2^2(6)$, finita, con dos donadores y dos aceptores de hidrógeno.

La presencia de los enlaces de hidrógeno entre estas moléculas, se atribuye al empaquetamiento de la red, observando un arreglo cristalino

tipo zigzag en el eje **a**, mientras que sobre los ejes **b** y **c** se pueden apreciar planos alternados.

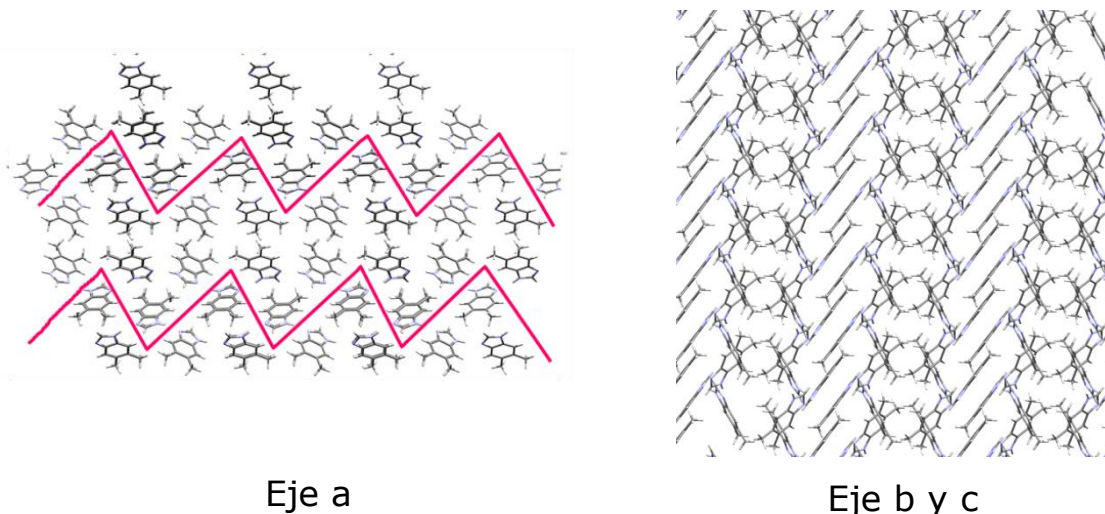


Figura 4.2.6. Vista de los arreglos cristalinos en el dmbz

4.3. Compuestos de coordinación con 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz) sintetizados en este trabajo

Compuestos derivados de halogenuros metálicos

- **Compuestos con geometría tetraédrica $[M(dmbz)_2X_2]$ ($M^{II}=Co, Cu; X^- = Cl, Br$)**

Utilizando las sales de cloruro y bromuro de cobalto(II) y cobre(II), se sintetizaron cuatro compuestos de coordinación que presentaron geometría tetraédrica, cuya caracterización se presenta a continuación.

Espectroscopía de infrarrojo

La espectroscopía de infrarrojo es una técnica que brinda información acerca de la forma en que se coordina el ligante al centro metálico. Lo anterior se realiza mediante el análisis de los desplazamientos que presentan las frecuencias de vibración seleccionadas en los compuestos de coordinación con respecto al ligante libre.

Debido a que los espectros de infrarrojo de los cuatro compuestos de coordinación son prácticamente iguales, a manera de ejemplo se muestra en la figura 4.3.1 el espectro correspondiente al compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$. En el anexo II se encuentra la comparación de los espectros de IR de estos compuestos con el ligante dmbz, observando bandas más anchas en los compuestos que se proponen hidratados, corroborando la propuesta realizada mediante análisis elemental.

Como se puede apreciar en la tabla 4.3.1, los desplazamientos en las frecuencias de vibración son similares entre los cuatro compuestos. En el caso de la vibración de estiramiento $\nu(\text{C}=\text{N})$ se mostró desplazada a mayor energía, mientras que la vibración de estiramiento $\nu(\text{C}-\text{N})$ se desplazó a menor número de onda.

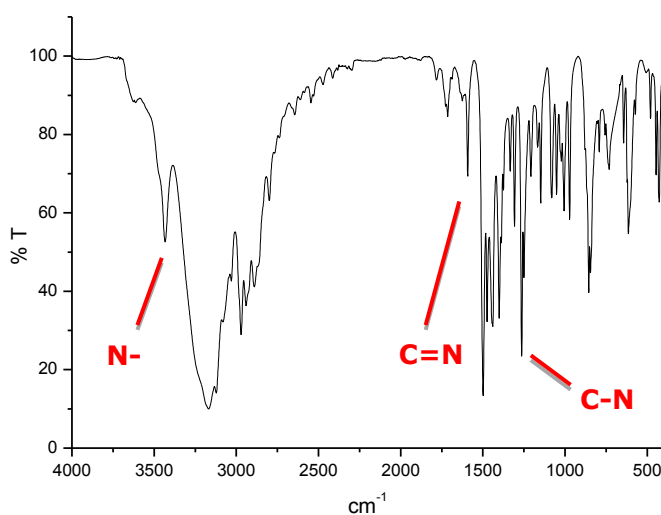


Figura 4.3.1. Espectro de IR del compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$

Tabla 4.3.1. Vibraciones de IR seleccionadas en el ligante dmbz y sus compuestos tetraédricos con halogenuros

Compuesto	$\nu(\text{N-H})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C=N})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C-N})$ cm^{-1}
dmbz	3095	1585	1269
[Co(dmbz)₂Cl₂]	3433	1592	1264
[Co(dmbz)₂Br₂]·5H₂O	–	1590	1263
[Cu(dmbz)₂Cl₂]·6.5H₂O	–	1592	1265
[Cu(dmbz)₂Br₂]·9H₂O	3525	1591	1264

Con base en lo anterior, se propone que la coordinación al centro metálico es similar para todos los compuestos, mediante el N del anillo bencimidazólico, lo que explica que la diferencia en las vibraciones entre los compuestos de coordinación y el ligante no sea muy significativa ($\approx \tilde{\nu}$ 6–7 cm^{-1}).

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

La espectroscopía electrónica por reflectancia difusa proporciona información acerca de las transiciones electrónicas que se observan en los compuestos, permitiendo determinar la geometría de los compuestos de coordinación.

En la figura 4.3.2 se pueden observar los espectros electrónicos de los compuestos [Co(dmbz)₂Cl₂] y [Co(dmbz)₂Br₂]**·5H₂O**, los cuales presentan bandas de absorción con formas muy similares, corroborando la propuesta de que ambos tienen una coordinación parecida, además de mostrar que la geometría de la esfera de coordinación del ion metálico es similar en los dos compuestos.

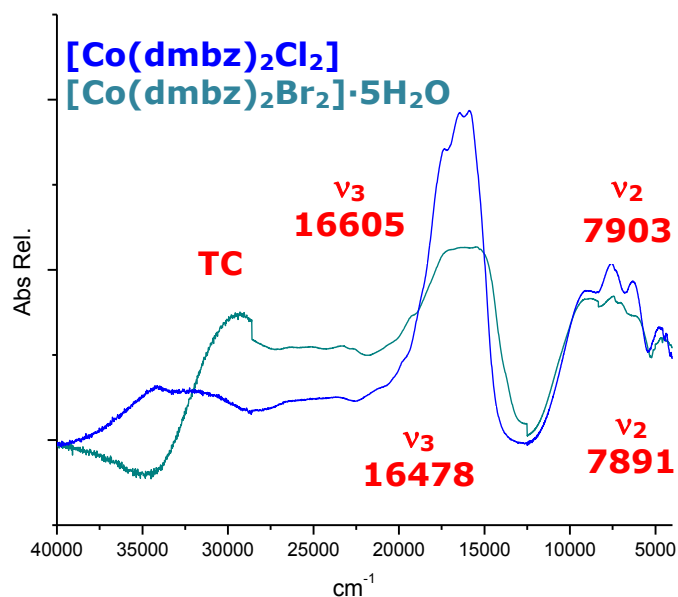


Figura 4.3.2. Espectro electrónico de los compuestos con Co^{II}

En la siguiente tabla se muestran de forma condensada las asignaciones de las transiciones electrónicas observadas para los compuestos de coordinación.

Tabla 4.3.2. Transiciones electrónicas de los compuestos tetraédricos con halogenuros

Compuesto	ν_1 / cm^{-1}	ν_2 / cm^{-1}	ν_3 / cm^{-1}
[Co(dmbz)₂Cl₂]	${}^4\text{T}_2(\text{F}) \leftarrow {}^4\text{A}_2(\text{F})$ 4616*	${}^4\text{T}_1(\text{F}) \leftarrow {}^4\text{A}_2(\text{F})$ 7903	${}^4\text{T}_1(\text{P}) \leftarrow {}^4\text{A}_2(\text{F})$ 16605
[Co(dmbz)₂Br₂]\cdot5H₂O	${}^4\text{T}_2(\text{F}) \leftarrow {}^4\text{A}_2(\text{F})$ 4614*	${}^4\text{T}_1(\text{F}) \leftarrow {}^4\text{A}_2(\text{F})$ 7891	${}^4\text{T}_1(\text{P}) \leftarrow {}^4\text{A}_2(\text{F})$ 16478
[Cu(dmbz)₂Cl₂]\cdot6.5H₂O	${}^2\text{E} \leftarrow {}^2\text{T}_2$ 12936	-	-
[Cu(dmbz)₂Br₂]\cdot9H₂O	${}^2\text{E} \leftarrow {}^2\text{T}_2$ 12681	-	-

* Valores calculados mediante el método gráfico de Lever^[25]

En el caso de los compuestos de cobalto(II) se observan las transiciones electrónicas ν_2 y ν_3 . La transición ν_1 generalmente no es observable en el espectro debido a que aparece a menor energía, en la zona de infrarrojo cercano, por lo que se calculó (anexo III) mediante el método gráfico de Lever.^[25] Adicionalmente, ν_1 proporciona el valor correspondiente al $10Dq$, es decir, la energía de desdoblamiento del campo cristalino, con valores de 4616 cm^{-1} para el compuesto con cloruro y 4614 cm^{-1} para el correspondiente con bromuro, ambos dentro de los valores esperados para una geometría tetraédrica, entre $\tilde{\nu}$ 2500 y 6000 cm^{-1} . Las transferencias de carga (TC) para ambos compuestos se encuentran alrededor de $\tilde{\nu}$ 30000 cm^{-1} .

En cuanto a los compuestos de cobre(II) se observó únicamente una banda de absorción, correspondiente a la única transición electrónica del sistema $3d^9$, la cual se encuentra dentro del intervalo esperado para una geometría tetraédrica en los dos compuestos.

Finalmente, es posible apreciar que las transiciones electrónicas de los compuestos que tienen bromo en su esfera de coordinación se ven desplazadas a menor energía con respecto a los compuestos sintetizados con cloruro (para Co^{II} la disminución entre las transiciones electrónicas ν_3 es de 127 cm^{-1} , mientras que en Cu^{II} la diferencia entre las transiciones ν_1 es de 255 cm^{-1}). Esto se encuentra acorde con la serie espectroquímica, ya que el bromo es un ligante que genera un desdoblamiento de campo cristalino menor que el de cloro.

Susceptibilidad magnética y conductividad eléctrica

Los compuestos de cobalto(II) con geometría tetraédrica, presentan momentos magnéticos efectivos que se encuentran entre 4.3 y 5.2 M.B., por encima del valor esperado para los 3 electrones desapareados de un Co^{II} (3.89 M.B.), lo cual indica una contribución orbital grande en los

mismos. Por su parte, el Cu^{II} presenta un solo electrón no apareado, por lo que sus compuestos mononucleares presentan momentos magnéticos efectivos entre 1.7 y 2.2 M.B.

En la tabla 4.3.3 se muestran los valores de momento magnético efectivo obtenidos, observando que en general se encuentran dentro de los intervalos esperados para compuestos de cobalto y cobre en estado de oxidación(II) con geometrías tetraédricas.

La medición de la conductividad eléctrica fue realizada en EtOH para los cuatro compuestos, observando que de acuerdo a los valores informados en la literatura^[26] todos son neutros, por lo que se propone que los halogenuros se encuentran coordinados al centro metálico.

Tabla 4.3.3. Momento magnético efectivo y conductividad eléctrica de los compuestos tetraédricos con halogenuros

Compuesto	μ_{ef} (M.B.)	Λ, EtOH ($\mu\text{S/cm}$)	Tipo de electrolito
[Co(dmbz)₂Cl₂]	4.34	14.76	No electrolito
[Co(dmbz)₂Br₂]·5H₂O	4.95	26.2	No electrolito
[Cu(dmbz)₂Cl₂]·6.5H₂O	2.11	7.70	No electrolito
[Cu(dmbz)₂Br₂]·9H₂O	2.36	8.16	No electrolito

Propuesta estructural de los compuestos tetraédricos con halogenuros, $[M(dmbz)_2X_2]$ ($M^{II}=Co, Cu$; $X^-=Cl, Br$)

Con base en la caracterización previa y los resultados de análisis elemental se propone que los compuestos mostrados tengan un entorno alrededor del centro metálico similar, estabilizando geometrías tetraédricas, con dos moléculas del ligante dmbz coordinadas al ion metálico mediante el nitrógeno bencimidazólico y dos halogenuros dentro de la esfera de coordinación, como se muestra en la figura 4.3.3.

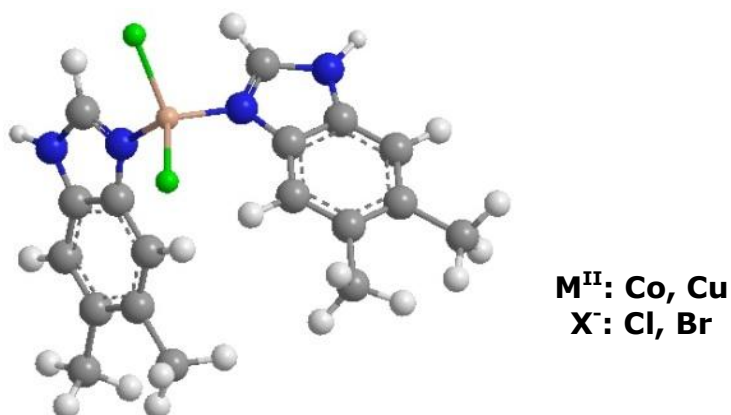


Figura 4.3.3. Propuesta estructural de los compuestos tetraédricos con halogenuros, $[M(dmbz)_2X_2]$ ($M^{II}=Co, Cu$; $X^-=Cl, Br$)

Estructura de rayos X del compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$

A partir de la evaporación lenta de las aguas madres se obtuvieron cristales azules con forma hexagonal del compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$, pertenecientes al sistema cristalino monoclinico, con grupo espacial $C2/c$. La estructura de rayos X que se describe a continuación corrobora la propuesta estructural realizada con base en la caracterización química y espectroscópica.

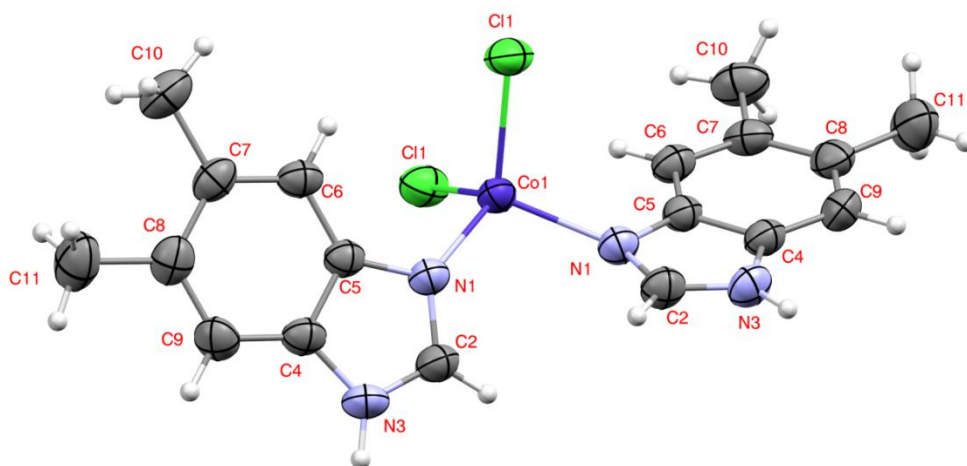


Figura 4.3.4. Estructura de rayos X del compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$
(elipsoides al 50% de probabilidad)

La unidad asimétrica de esta molécula está conformada por la mitad de un ion Co^{II} , un dmbz y un cloruro, mientras que la otra mitad de la molécula fue generada mediante un eje de rotación. Los datos cristalográficos del compuesto se muestran en el anexo I.

Los ángulos de enlace presentes entre los átomos coordinados al centro metálico son de **$106.37(8)^\circ$** para $\text{N}(1)'\text{-Co}(1)\text{-N}(1)$, **$106.23(3)^\circ$** para $\text{Cl}(1)\text{-Co}(1)\text{-Cl}(1)'$, **$107.64(4)^\circ$** para $\text{N}(1)'\text{-Co}(1)\text{-Cl}(1)'$, **$107.65(4)^\circ$** para $\text{N}(1)\text{-Co}(1)\text{-Cl}(1)$ y **$114.60(4)^\circ$** para $\text{N}(1)'\text{-Co}(1)\text{-Cl}(1)$ y $\text{N}(1)\text{-Co}(1)\text{-Cl}(1)'$, observando que éstos no se encuentran muy alejados del valor esperado para un tetraedro regular (109.5°).

Un parámetro que apoya en la determinación de la geometría de compuestos tetracoordinados es τ_4 , cuyos valores muestran una geometría tetraédrica ($\tau_4=1$), pirámide trigonal ($\tau_4=0.85$), balancín ($0.07 < \tau_4 < 0.64$) o cuadrado plano ($\tau_4=0$). El cálculo de este parámetro se realiza mediante la siguiente ecuación:^[27]

$$\tau_4 = \frac{360 - (\alpha + \beta)}{141}$$

Donde α y β son los dos ángulos mayores entre los átomos alrededor del centro metálico. El cálculo del parámetro τ_4 para $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$ fue de 0.977, indicativo de que el compuesto presenta una pequeña distorsión en su geometría tetraédrica.

Un segundo parámetro que ayuda a discernir entre dos geometrías, es THC_{DA} (carácter tetraédrico, por sus siglas en inglés), el cual toma en cuenta todos los ángulos (θ) alrededor del centro metálico, donde generalmente los ángulos de enlace $\theta_1-\theta_3$ están entre 109.5 y 120° , mientras que los ángulos $\theta_4-\theta_6$ se encuentran entre 90 y 109.5° . Este parámetro se calcula mediante la siguiente ecuación:^[28]

$$\text{THC}_{\text{DA}}[\%] = \left[1 - \frac{\sum_{n=1-6} (109.5 - \theta_n)^\circ}{90^\circ} \right] \times 100$$

En este caso, un valor cercano a 0% indica una geometría trigonal y un valor alrededor del 100% indica una geometría tetraédrica. El valor obtenido para $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$ fue de 100.1%, lo cual corrobora una vez más la regularidad del compuesto.

En la figura 4.3.5 se muestran las interacciones intramoleculares que estabilizan el compuesto de coordinación, las cuales por su naturaleza, son enlaces de hidrógeno de fuerza débil^[5] ($\text{C}(6) \cdots \text{Cl}' = 3.823 \text{ \AA}$, $\text{H} \cdots \text{Cl}' = 3.064 \text{ \AA}$, $\text{C}(6) - \text{H} \cdots \text{Cl}' = 139.87^\circ$), donde el grupo donador,

relativamente pobre, es el H del anillo bencimidazólico (C6) y el aceptor uno de los cloruros (Cl').

Es posible apreciar que la orientación del grupo donador es tal que interacciona de manera directa con el eje ecuatorial del cloruro, lo cual propicia que esta interacción sea más efectiva y tenga una fuerza relativamente mayor.

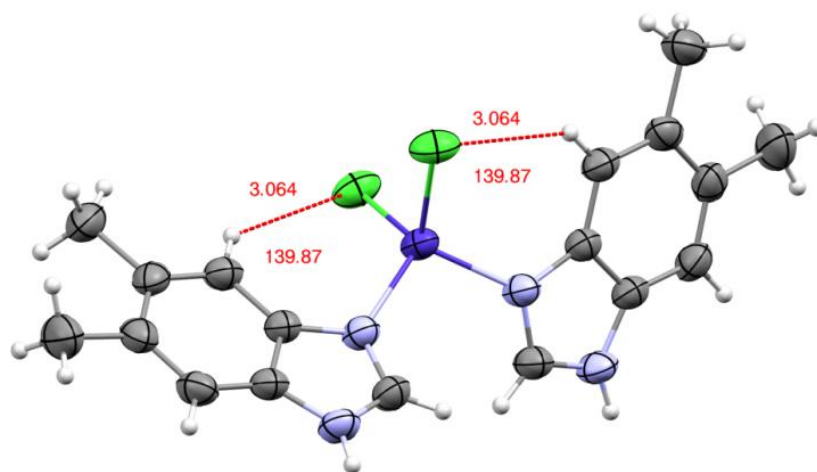


Figura 4.3.5. Interacciones intramoleculares en $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$

Como se mencionó anteriormente, la mitad de la molécula fue generada por simetría (grupo espacial $C2/c$) a partir de la unidad asimétrica. En la celda unitaria, cuatro moléculas forman parte del empaquetamiento cristalino.

Se encuentran presentes cinco operaciones de simetría que se repiten, construyendo el arreglo tridimensional

En la figura 4.3.6 se muestran en diferentes colores la operación de simetría asociada a la unidad asimétrica: identidad (gris), inversión (dorado), rotación (verde), eje tornillo: rotación + traslación (azul) y plano de deslizamiento: reflexión + traslación (magenta).

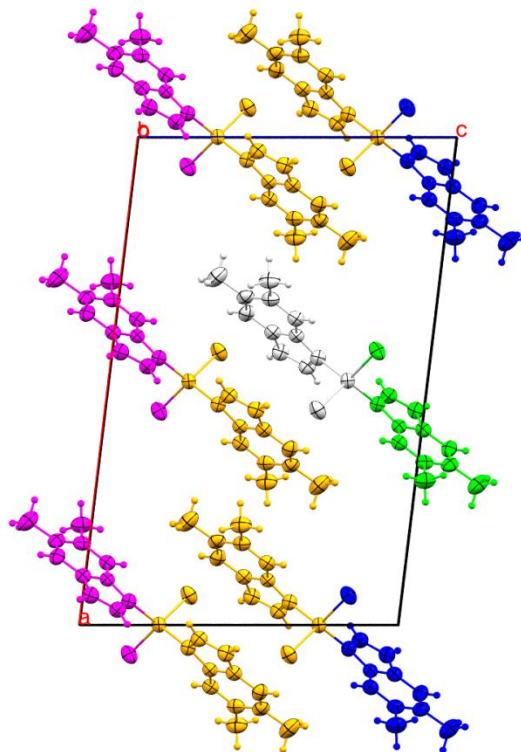


Figura 4.3.6. Celda unitaria del compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$

La red cristalina se encuentra estabilizada por interacciones intermoleculares de enlace de H y apilamientos π , que propician la formación de arreglos supramoleculares sobre los ejes **a**, **b** y **c**.

Como se puede observar en la figura 4.3.7, el arreglo sobre los ejes **a** y **c** se encuentra estabilizado principalmente por interacciones de tipo enlace de hidrógeno de fuerza débil ($\text{C}(2)\cdots\text{Cl}=3.610 \text{ \AA}$, $\text{H}\cdots\text{Cl}=2.796 \text{ \AA}$, $\text{C}(2)\text{-H}\cdots\text{Cl}=149.86^\circ$), las cuales forman cadenas que se acomodan de forma antiparalela, debido también a interacciones $\pi\cdots\pi$, que se aprecian mejor sobre el eje **b**.

La nomenclatura propuesta para los conjuntos gráficos de los enlaces de hidrógeno sobre los ejes **a** y **c** es $\text{N}_1=\text{C}(5)[\text{R}_2^2(10)]$, que indica la formación de cadenas infinitas con un donador y un aceptor, además de anillos de 10 átomos con dos donadores (C-H) y dos aceptores (Cl).^[24]

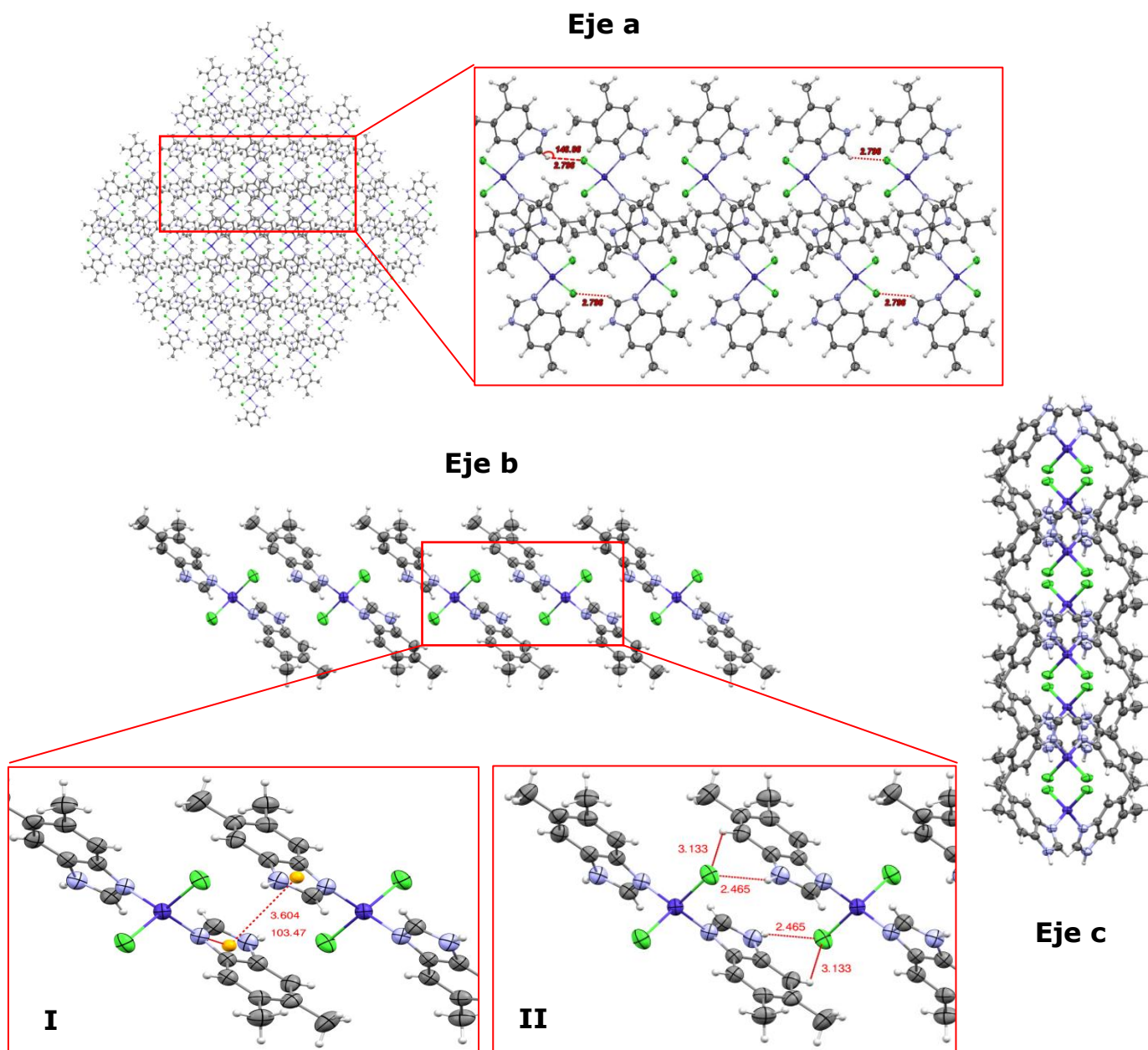


Figura 4.3.7. Arreglos supramoleculares e interacciones intermoleculares de enlace de H y apilamientos π para el compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$

Al crecer la red en la dirección del eje **b**, se puede observar la formación de laminillas, las cuales se encuentran estabilizadas por dos tipos de interacciones: apilamiento π de tipo cabeza-cabeza, es decir, entre los anillos del imidazol (figura 4.3.7, eje b, I), encontrando una distancia de 3.604 Å entre ambos centroides y un ángulo de 103.47° debido al

desplazamiento horizontal de los anillos, ambos valores dentro del intervalo esperado según la literatura.^[29]

El otro tipo de interacción que se observa en la figura 4.3.7 (eje b, II), son los enlaces de hidrógeno de uno de los cloruros que interactúa de forma bifurcada con dos hidrógenos de una molécula vecina, resultando en interacciones débiles con parámetros: $C(9)\cdots Cl' = 3.779 \text{ \AA}$, $H\cdots Cl' = 3.133 \text{ \AA}$, $C(9)-H\cdots Cl' = 128.21^\circ$ y $N(3)\cdots Cl' = 3.228 \text{ \AA}$, $H\cdots Cl' = 2.465 \text{ \AA}$, $N(3)-H\cdots Cl' = 145.30^\circ$.

La nomenclatura de los conjuntos gráficos entre cada par de moléculas se propone como: $N_1=C(6)$, para las cadenas infinitas entre el donador $N(3)-H$ y el aceptor Cl' y $N_1=C(7)$, para las cadenas infinitas entre el donador $C(9)-H$ y el aceptor (Cl'). Los dos anillos formados se describen por $N_1=R_2^2(12)$ y $N_1=R_2^1(6)$.^[24]

Estructura de rayos X del compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$

El compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ cristalizó de la evaporación de las aguas madres, como cristales prismáticos azules (datos cristalográficos en el anexo I). La estructura de rayos X se muestra en la figura 4.3.8, confirmando la propuesta realizada con base a los análisis previos. En este caso, el sistema cristalino es triclinico y el grupo espacial $P\bar{1}$, donde la unidad asimétrica contiene toda la molécula de compuesto.

Los ángulos de enlace entre los átomos coordinados al centro metálico son: **106.09(14)°** para N(3)-Co(1)-N(23), **108.07(11)°** para N(23)-Co(1)-Br(1), **109.01(12)°** para N(3)-Co(1)-Br(1), **109.92(11)°** para N(23)-Co(1)-Br(2), **110.68(3)°** para Br(1)-Co(1)-Br(2) y **112.86(11)°** para N(3)-Co(1)-Br(2), observando que el ángulo formado entre los dos halógenos es más grande que el observado en el compuesto anterior con cloruros, que fue de 107.64(4)°, lo cual es de esperarse debido a que el bromo es un ligante de mayor tamaño y por lo tanto genera mayor repulsión.

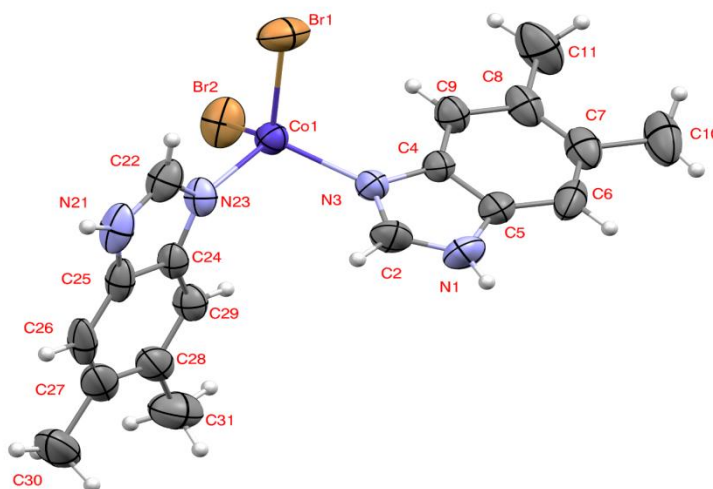


Figura 4.3.8. Estructura de rayos X del compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (elipsoides al 50% de probabilidad)

Se puede observar que los ángulos de enlace alrededor del centro metálico no se encuentran muy alejados del valor esperado para un tetraedro regular. Sin embargo, con el fin de corroborar la geometría estabilizada por el compuesto se calcularon los parámetro τ_4 ^[27] y THC_{DA} ^[28] obteniendo valores de 0.968 y 99.58%, respectivamente, lo cual confirma que $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ presenta una geometría tetraédrica ligeramente distorsionada, además de ser menos regular que el compuesto con cloruro.

Al analizar la estructura de rayos X de este compuesto, se observó que presenta solo una interacción intramolecular tipo enlace de hidrógeno, donde el grupo donador es el hidrógeno del anillo imidazólico (C22) y el aceptor de hidrógeno uno de los bromuros (Br1). Las distancias y ángulo de dicho enlace de hidrógeno son $\text{C}(22)\cdots\text{Br}(1)=3.73 \text{ \AA}$, $\text{H}\cdots\text{Br}(1)=3.246 \text{ \AA}$ y $\text{C}(22)-\text{H}\cdots\text{Br}(1)=114.54^\circ$, por lo que se encuentra clasificado como una interacción débil.^[5]

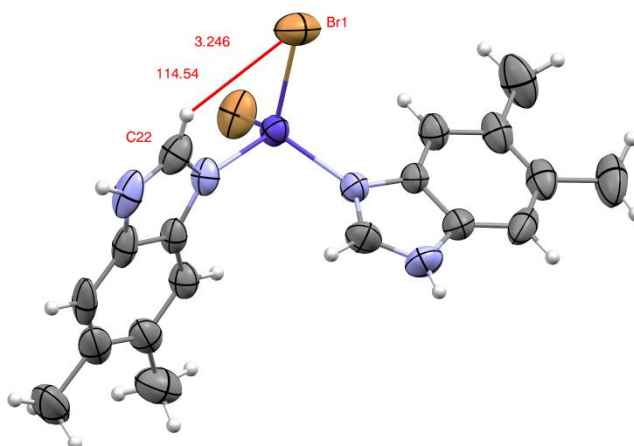


Figura 4.3.9. Enlace de hidrógeno en $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$

La celda unitaria se encuentra conformada por dos moléculas del compuesto, una de las cuales es generada por una operación de inversión, a partir de la otra, como se observa en la siguiente figura.

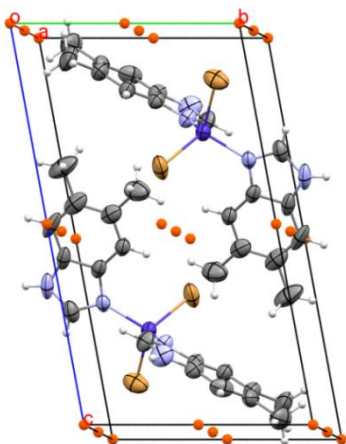


Figura 4.3.10. Celda unitaria y elementos de simetría presentes en el compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (los centros de inversión son representados como esferas de color naranja)

El análisis supramolecular mostró que sobre el eje **a** se genera un arreglo en forma de laminillas alternadas, el cual se encuentra estabilizado por enlaces de hidrógeno de fuerza débil, con parámetros: $\text{N}(21)\cdots\text{Br}(2)=3.372 \text{ \AA}$, $\text{H}\cdots\text{Br}(2)=2.535 \text{ \AA}$ y $\text{N}(21)-\text{H}\cdots\text{Br}(2)=171.33^\circ$.

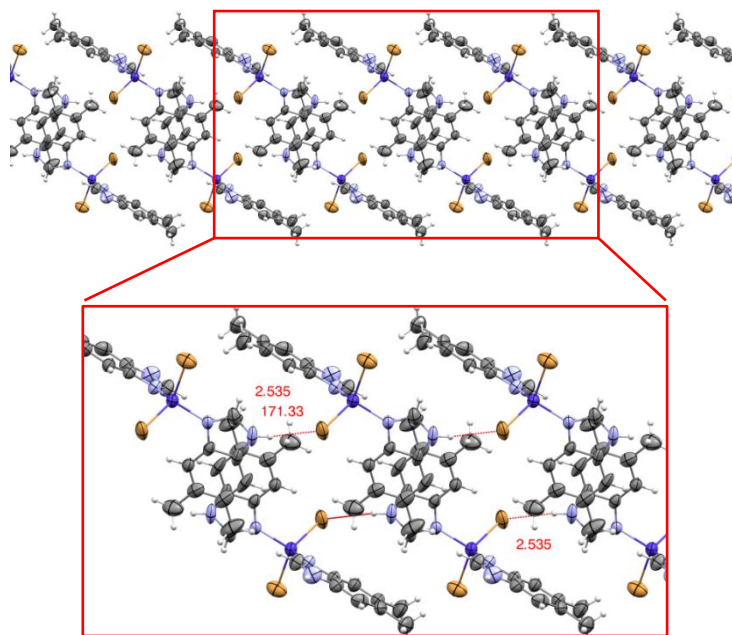


Figura 4.3.11. Arreglo en forma de laminillas sobre el eje **a** para el compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Es interesante hacer notar que estas distancias son mayores que el correspondiente compuesto con cloruro y el mismo grupo donador de hidrógeno (N–H). Esta diferencia se puede atribuir a que el bromo tiene un tamaño mayor con respecto al cloro, actuando como un aceptor pobre, además de que la unión del grupo donador hacia el bromuro se da con el eje menor del elipsoide, de modo que es menos efectiva en comparación con el compuesto con cloruro donde la unión es en la región ecuatorial.

Mientras que en una cadena de laminillas, los átomos de bromo se encuentran apuntando hacia fuera del plano. En la cadena de laminillas inferiores estos apuntan hacia dentro del mismo. Este acomodo se debe a interacciones $\pi \cdots \pi$ entre los anillos de benceno, que propician dicho acomodo alternado.

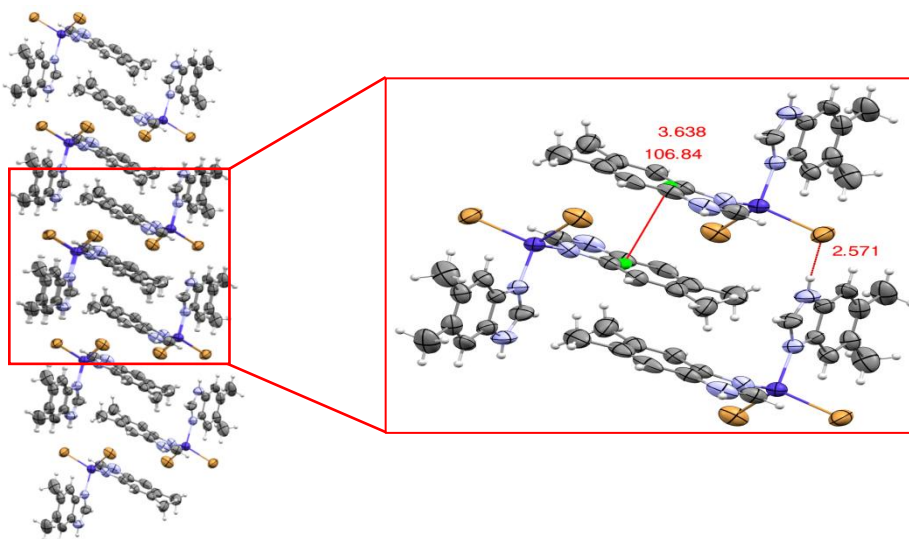


Figura 4.3.12. Arreglo supramolecular e interacciones intermoleculares de enlace de H y apilamientos π sobre el eje **b** para el compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Por su parte, el arreglo sobre el eje **b** (figura 4.3.12) muestra la presencia de otros enlaces de hidrógeno de fuerza débil

(N(1)⋯Br(1)=3.389 Å, H⋯Br(1)=2.571 Å y N(1)–H⋯Br(1)=162.10°), así como un apilamiento π de tipo cabeza-cola, en donde la distancia entre centroides es de 3.638 Å y tiene un ángulo de 106.84° debido al desplazamiento horizontal de los anillos.

Finalmente, en la figura 4.3.13 se puede observar el arreglo supramolecular obtenido sobre el eje **c**, al hacer crecer la red cristalina, el cual se encuentra estabilizado por las interacciones intermoleculares descritas previamente.

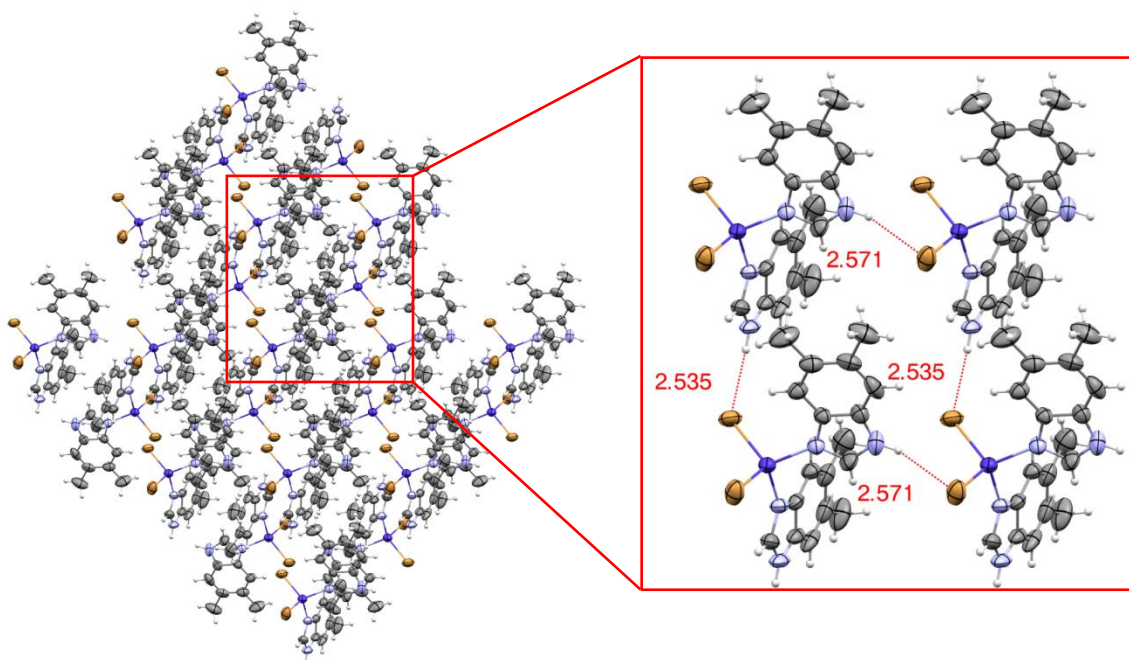


Figura 4.3.13. Arreglo supramolecular e interacciones intermoleculares de enlace de H sobre el eje **c** para el compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Los conjuntos gráficos indican que los dos enlaces de hidrógeno presentes en la estructura pueden ser descritos como $\text{N}_1=\text{C}(6)$, es decir, cadenas infinitas con un donador y un aceptor. Adicionalmente, estas interacciones forman anillos de 24 átomos descritos por $\text{N}_2=\text{R}_4^4(24)$.^[24]

Los dos compuestos de coordinación sintetizados con halogenuros de cobalto(II) presentaron similitud estructural, así como interacciones intramoleculares e intermoleculares del mismo tipo. Sin embargo, ambos compuestos estabilizaron sistemas cristalinos diferentes, en donde el compuesto con cloruro presentó mayor simetría espacial, mientras que el compuesto con bromuro mostró solo dos operaciones de simetría, identidad e inversión.

- **Compuestos con geometría de pirámide de base cuadrada**
 $[M(dmbz)_4Cl]Cl \cdot nH_2O$ ($M^{II}=Ni, Cu$)

Empleando el método de reacción en interfase se obtuvieron dos compuestos de coordinación con el ligante dmbz y las sales de cloruro de níquel y cobre, ambas en estado de oxidación(II). La caracterización realizada a estos compuestos se muestra a continuación.

Espectroscopía de infrarrojo

Los espectros de infrarrojo de los compuestos $[Ni(dmbz)_4Cl]Cl \cdot 4.5H_2O$ y $[Cu(dmbz)_4Cl]Cl \cdot 4H_2O$ son muy similares (anexo II), por lo que en la figura 4.3.14 aparece el espectro de IR con las vibraciones seleccionadas, para el correspondiente compuesto con Ni^{II} .

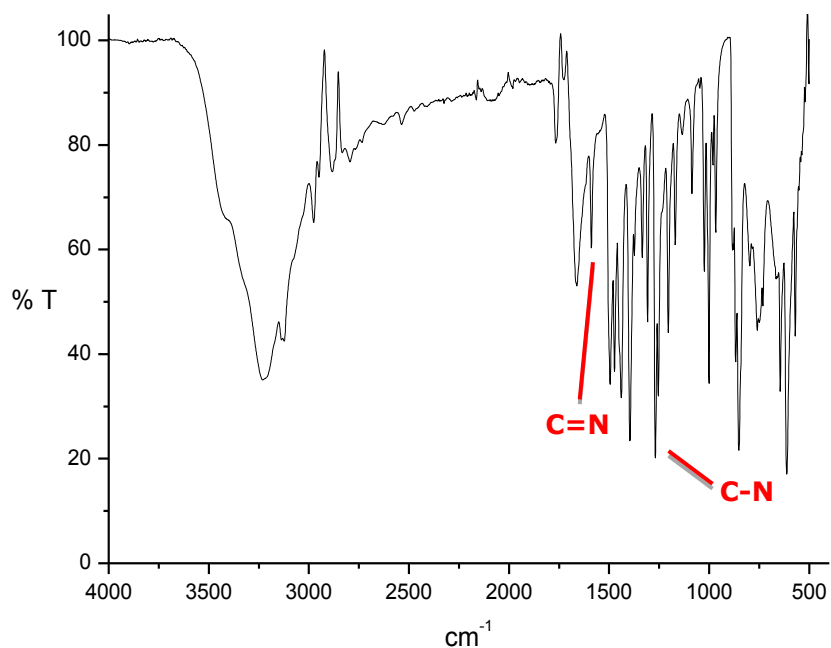


Figura 4.3.14. Espectro de IR del compuesto $[Ni(dmbz)_4Cl]Cl \cdot 4.5H_2O$

En la tabla 4.3.4 se muestran de manera resumida las frecuencias de vibración seleccionadas del ligante y los dos compuestos de coordinación, observando que los desplazamientos de las frecuencias de

estiramiento $\nu(\text{C}=\text{N})$ y $\nu(\text{C}-\text{N})$ con respecto al ligante no son muy significativas. No obstante, basados en los pequeños desplazamientos observados normalmente para estas vibraciones, y en la evidencia brindada por el análisis derivado de rayos X, que se verá más adelante, es posible proponer que el ligante se coordina a los centros metálicos mediante el átomo de nitrógeno del anillo imidazólico.

Tabla 4.3.4. Vibraciones de IR seleccionadas en el ligante dmbz y sus compuestos PBC con halógenos

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{N})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C}-\text{N})$ cm^{-1}
dmbz	1585	1269
$[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$	1588	1270
$[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$	1588	1269

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

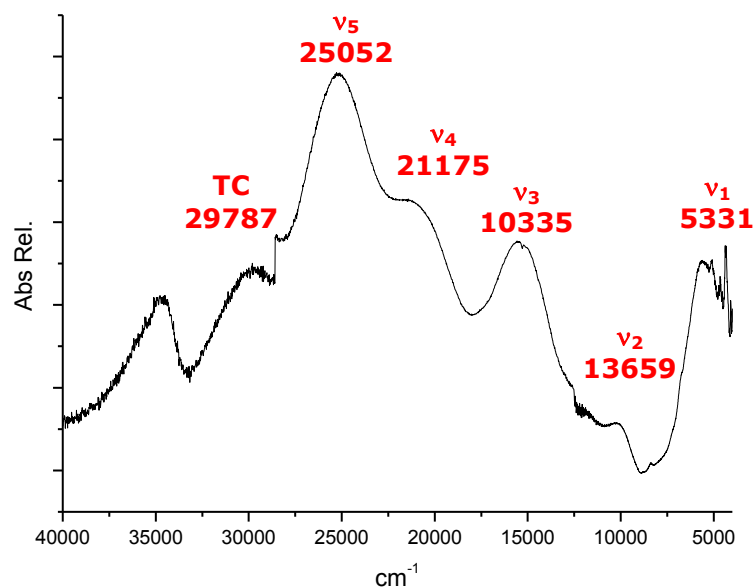


Figura 4.3.15. Espectro electrónico del $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$

En la figura 4.3.15 se muestra el espectro electrónico del compuesto de $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$, el cual presenta las bandas de transiciones electrónicas características para un níquel(II) pentacoordinado, específicamente con una geometría de pirámide de base cuadrada.

En un átomo de níquel(II) el estado fundamental del ion es un ^3F , el cual en compuestos de coordinación con geometría de pirámide de base cuadrada y simetría puntual $\text{C}_{4\text{v}}$, muestra un desdoblamiento de niveles energéticos donde el estado basal es el $^3\text{B}_1$.^[30-32] Con base en lo anterior, se asignaron las bandas de absorción, correspondientes a las siguientes transiciones electrónicas:

$$\begin{aligned} \nu_1: & \ ^3\text{E} \leftarrow ^3\text{B}_1 \\ \nu_2: & \ ^3\text{B}_2 \leftarrow ^3\text{B}_1 \\ \nu_3: & \ ^3\text{E} \leftarrow ^3\text{B}_1 \\ \nu_4: & \ ^3\text{A}_2(\text{P}) \leftarrow ^3\text{B}_1 \\ \nu_5: & \ ^3\text{E}(\text{P}) \leftarrow ^3\text{B}_1 \end{aligned}$$

En donde ν_1 aparece entre $\tilde{\nu}$ 5000 y 9000 cm^{-1} , ν_2 se muestra como un hombro de ν_3 , a menor energía, ν_3 aparece entre $\tilde{\nu}$ 12000 y 18000 cm^{-1} , ν_4 entre $\tilde{\nu}$ 17000 y 25000 cm^{-1} y ν_5 es la banda de mayor intensidad y se observa entre $\tilde{\nu}$ 19000 y 29000 cm^{-1} .^[32] Adicionalmente, se calculó el momento magnético efectivo (μ_{ef}) del compuesto, con valor de 2.55 M.B.

Por su parte, el espectro electrónico del compuesto $[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ se puede observar en la figura 4.3.16, el cual muestra una banda de absorción a $\tilde{\nu}$ 16056 cm^{-1} que corresponde a la única transición electrónica permitida por espín para un cobre(II) con geometría de pirámide de base cuadrada: $^2\text{E} \leftarrow ^2\text{B}_1$.^[31,33,34] La banda ancha en $\tilde{\nu}$ 27202 cm^{-1} es la transferencia de carga del compuesto.

La energía a la que se observa la transición electrónica, así como el valor obtenido de la susceptibilidad magnética ($\mu_{ef} = 1.81$ M.B.) se encuentran dentro de los intervalos esperados, para compuestos de cobre en estado de oxidación(II), con geometría de pirámide de base cuadrada.

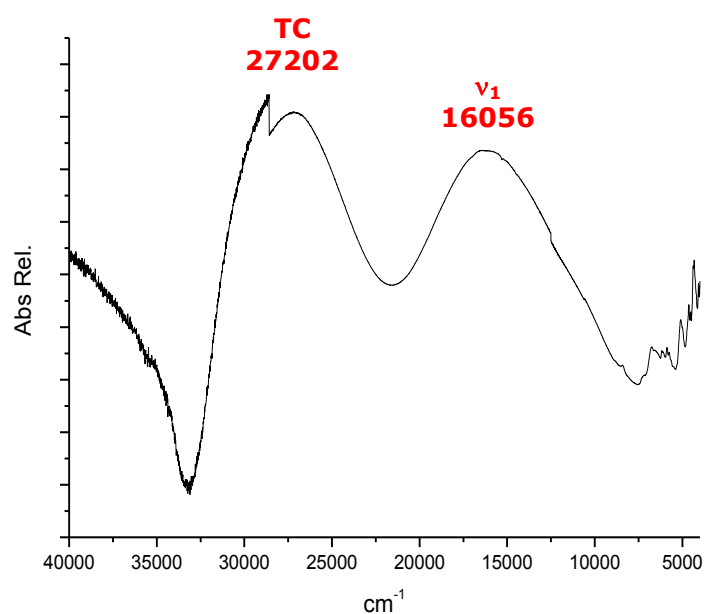


Figura 4.3.16. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Estructura de rayos X de los compuestos $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

A continuación se discuten las estructuras de rayos X obtenidas para los dos compuestos sintetizados por reacción en interfase. Ambos pertenecen al sistema cristalino tetragonal, grupo espacial $P4/ncc$. Los datos cristalográficos de ambos se encuentran en el anexo I.

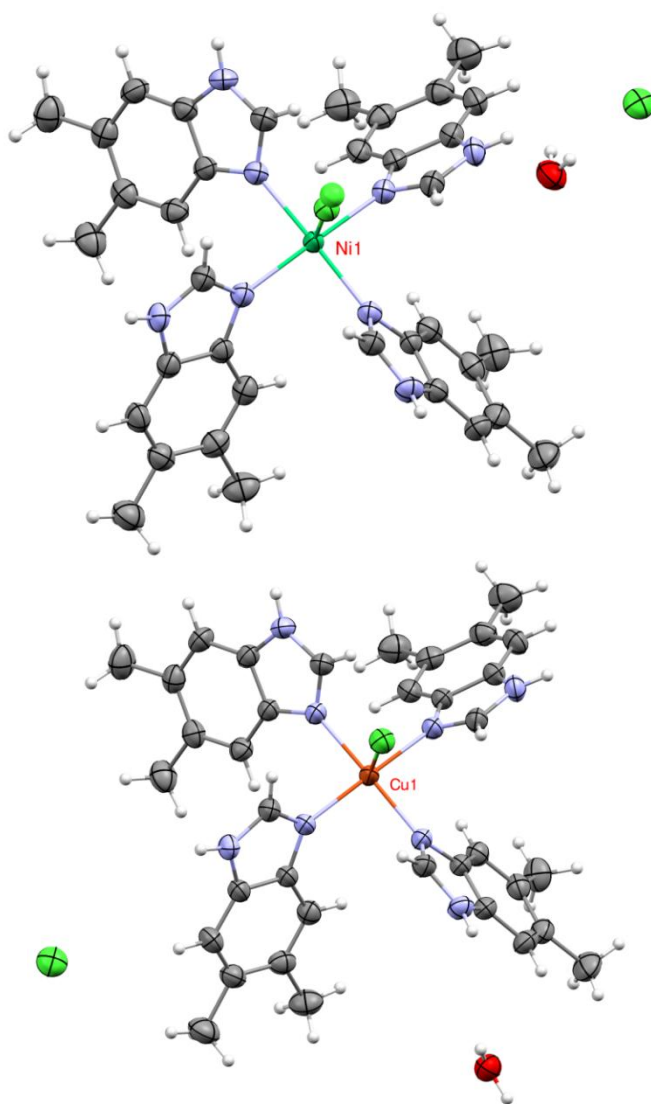


Figura 4.3.17. Estructuras de rayos X de los compuestos $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ (arriba) y $[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (abajo) (elipsoides al 50% de probabilidad)

En la figura 4.3.17 se aprecia que el compuesto $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ tiene desorden sobre el cloruro coordinado en posición apical. El porcentaje de desorden es de 81.19%, lo cual corresponde con la estructura más estable.

La unidad asimétrica de ambos compuestos se encuentra conformada por tres especies, a partir de las cuales se construye la estructura completa, mediante las operaciones de simetría del grupo espacial.

Dichas especies se pueden observar en la figura 4.3.18 con diferentes colores: el centro metálico coordinado al cloruro en posición apical y un ligante dmbz (verde), un cloruro en forma iónica (rojo) y una molécula de agua (azul).

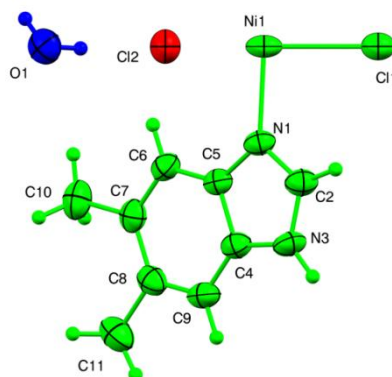


Figura 4.3.18. Unidad asimétrica del compuesto $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$, mostrando las tres especies en colores diferentes

De igual forma que en los compuestos tetracoordinados, para la determinación de la geometría en compuestos pentacoordinados existe el parámetro de Addison o tau, que se utiliza para discernir entre una estructura de pirámide de base cuadrada y una bipirámide trigonal. Este parámetro tau (τ) se calcula mediante la siguiente ecuación:^[35]

$$\tau = \frac{(\beta - \alpha)}{60}$$

Donde α y β son los dos ángulos mayores entre los átomos alrededor del centro metálico y $\alpha < \beta$. Si el valor de τ se aproxima a 1, la geometría del centro metálico corresponde a una bipirámide trigonal, mientras que si este valor tiende a 0 se trata de una pirámide de base cuadrada.

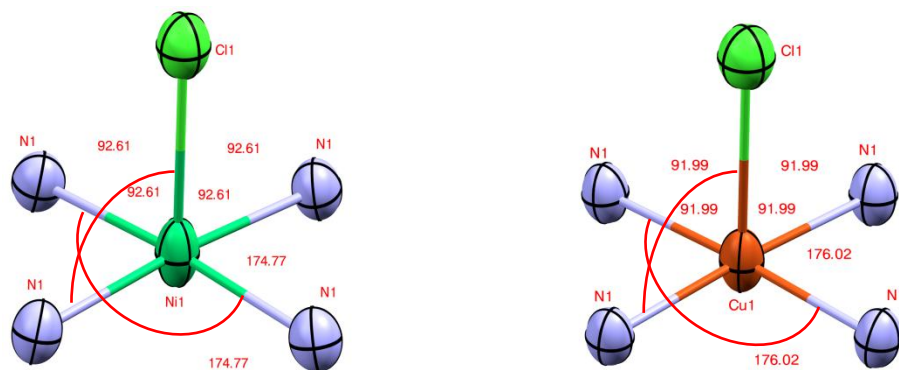


Figura 4.3.19. Acercamiento al entorno de coordinación de los compuestos $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Los átomos que rodean al centro metálico en ambos compuestos son los mismos, con ángulos muy parecidos entre sí. Dado que la molécula completa fue generada por simetría desde un cuarto de ella, se observa que en cada compuesto los ángulos formados entre el cloruro apical y los átomos de nitrógeno de los ligantes son idénticos, así como los formados entre cada par de nitrógenos. El valor del parámetro τ en ambos casos fue cero, debido a que la simetría del cristal genera una pirámide de base cuadrada perfecta para los dos compuestos.

Tabla 4.3.5. Ángulos en el entorno de coordinación y valores de τ

	$[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$
N(1)-M(1)-Cl(1) (°)	92.61	91.99
N(1)-M(1)-N(1) (°)	174.77	176.02
τ	0	0

Los dos compuestos de coordinación presentan el mismo tipo de interacciones intramoleculares que estabilizan la estructura. En ambos casos, se forman enlaces de hidrógeno entre los cuatro H en C(2) de los anillos de dmbz que se encuentran en posición ecuatorial y el cloruro coordinado al centro metálico en posición apical, figura 4.3.20.

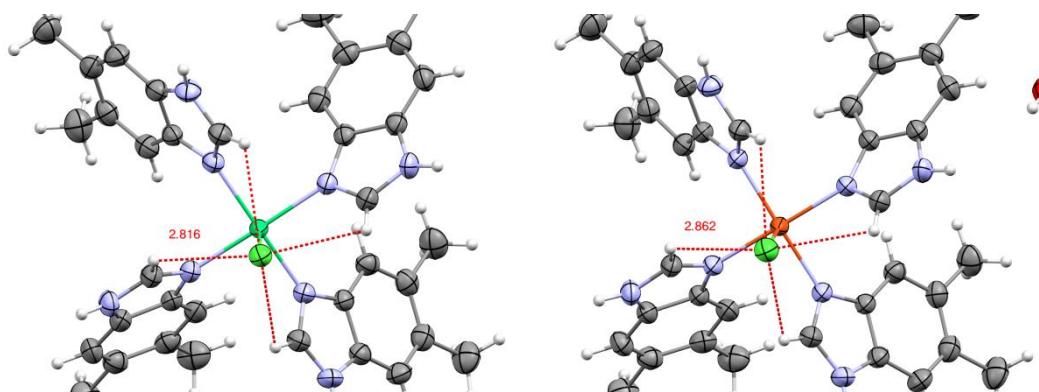


Figura 4.3.20. Interacciones intramoleculares en los compuestos $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

De acuerdo a la naturaleza de estas interacciones, se trata de enlaces de hidrógeno de fuerza débil, con distancias y ángulos de enlace de $\text{C}(2)\cdots\text{Cl}=3.277 \text{ \AA}$, $\text{C}(2)\text{-H}\cdots\text{Cl}=2.816 \text{ \AA}$ y 111.84° para el compuesto con níquel, y $\text{C}(2)\cdots\text{Cl}=3.369 \text{ \AA}$, $\text{C}(2)\text{-H}\cdots\text{Cl}=2.862 \text{ \AA}$ y 115.54° para el compuesto con cobre.

En la figura 4.3.21 se puede apreciar que las celdas unitarias de los dos compuestos de coordinación contienen 4 moléculas, generadas por los operadores de simetría del grupo espacial, a partir de la unidad asimétrica.

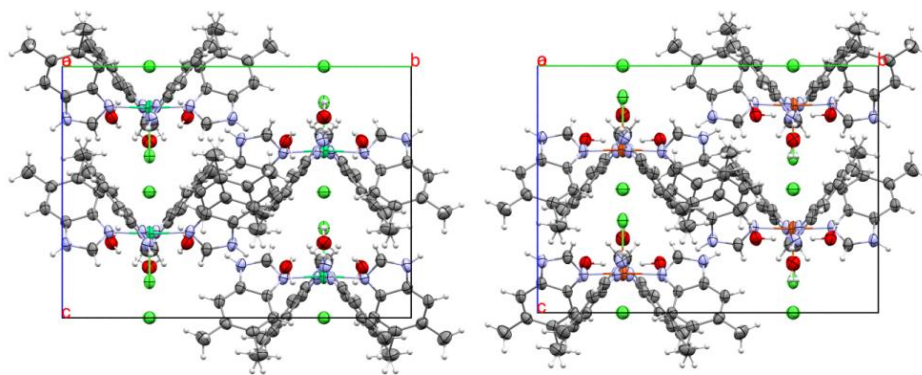


Figura 4.3.21. Celda unitaria de los compuestos $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (vista sobre el eje **a**)

Dado que ambos compuestos presentaron una amplia similitud estructural y por lo tanto interacciones intra e intermoleculares del mismo tipo, a continuación se muestra el análisis de los arreglos supramoleculares en el compuesto de $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$, siendo, el mismo para el compuesto con cobre(II).

El compuesto de níquel muestra sobre los ejes **a** y **b** un arreglo alternado en direcciones opuestas, de los átomos de cloro que se encuentran coordinados en posición apical al centro metálico.

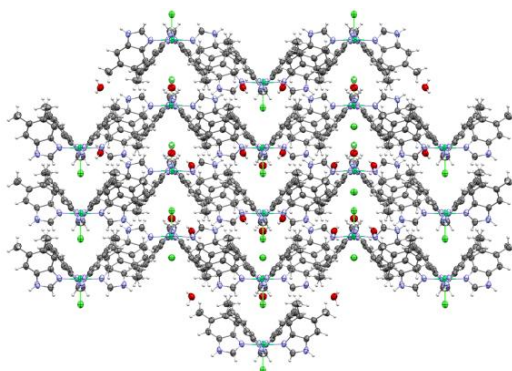


Figura 4.3.22. Arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ visto sobre el eje **a**

Dentro de estos arreglos, las moléculas que se encuentran sobre la misma línea, vertical u horizontal, se estabilizan mediante enlaces de

hidrógeno de fuerza débil ($C(6)\cdots Cl(1)=3.623 \text{ \AA}$, $C(6)-H\cdots Cl(1)=2.998 \text{ \AA}$ y 126.02° para el compuesto de Ni^{II} y $C(6)\cdots Cl(1)=3.494 \text{ \AA}$, $C(6)-H\cdots Cl(1)=2.895 \text{ \AA}$ y 126.63° para el compuesto de Cu^{II}) donde el grupo aceptor es el cloruro que se encuentra en la posición apical del compuesto de coordinación (Cl1), y el grupo donador es el hidrógeno del anillo de benceno (C6) de otra molécula de compuesto.

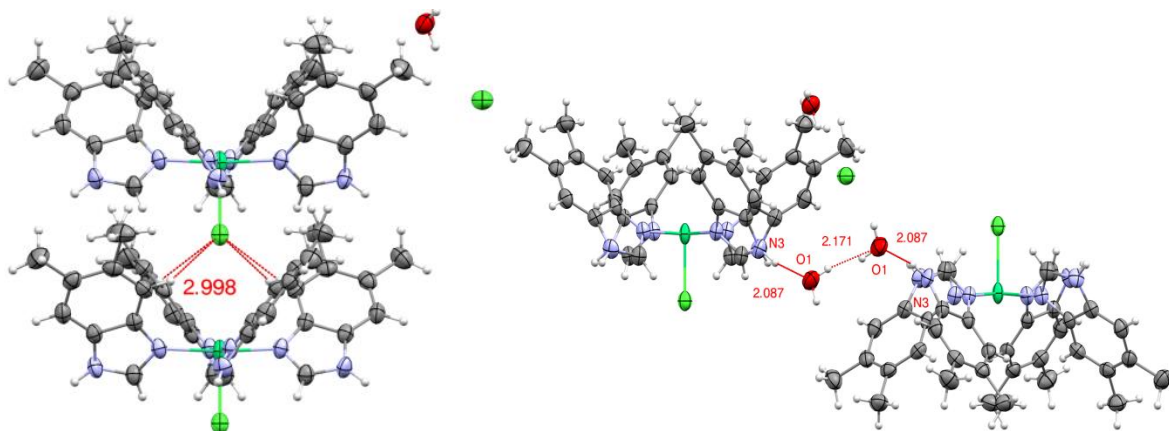


Figura 4.3.23. Interacciones de enlaces de hidrógeno intermoleculares en el compuesto $[Ni(dmbz)_4Cl]Cl \cdot 4.5H_2O$

Por su parte, la estabilización lateral de estos arreglos viene dada por interacciones intermoleculares donde participan moléculas del ligante y moléculas de agua, como se puede ver en la figura 4.3.23. Dichas interacciones son $N(3)-H\cdots O(1)$, con parámetros $N(3)\cdots O(1)=2.893 \text{ \AA}$, $N(3)-H\cdots O(1)=2.087 \text{ \AA}$ y 158.29° y entre dos moléculas de agua, con distancia y ángulos $O(1)\cdots O'(1)=2.94 \text{ \AA}$, $O(1)-H\cdots O'(1)=2.171 \text{ \AA}$ y 161.75° , ambas interacciones de fuerza moderada.

En el arreglo supramolecular sobre el eje **c** (figura 4.3.24) se puede observar que hacia adentro del plano se van apilando las moléculas como se vio para los ejes **a** y **b**, es decir, mediante las interacciones entre el cloruro en posición apical y las moléculas de ligante. Debido al

impedimento estérico generado por las moléculas de dmbz, es que dicho apilamiento se ve ligeramente desfasado.

Por otra parte, el arreglo generado da lugar a canales hidrofílicos, donde se encuentran alojadas las moléculas de agua y los iones cloruro, todo ello estabilizado por interacciones intermoleculares de tipo enlace de hidrógeno de fuerza débil a media.

A continuación se muestra una ampliación en uno de los canales, en donde cada molécula de compuesto aparece de un color diferente para una mejor apreciación.

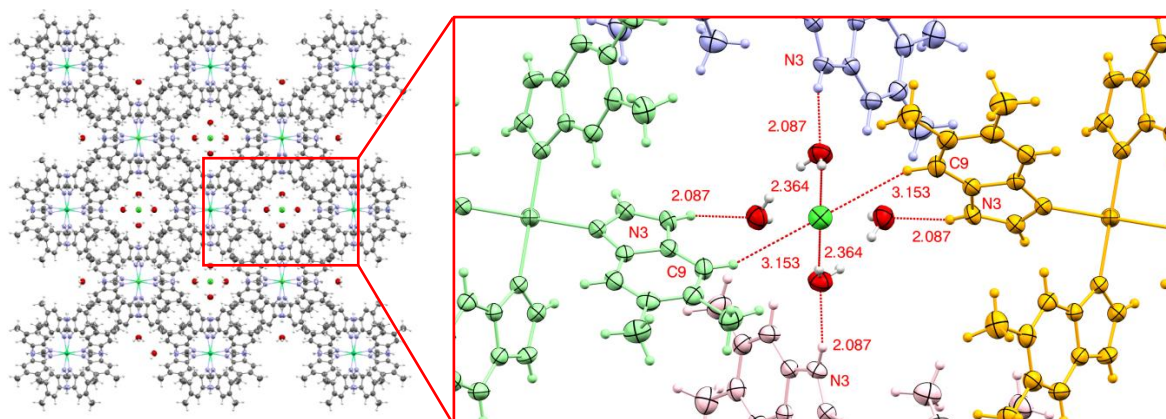


Figura 4.3.24. Arreglo supramolecular donde se muestran los canales hidrofílicos y las interacciones intermoleculares para el compuesto $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ visto desde el eje **c**

Se puede observar que cada molécula de agua se enlaza con el grupo donador H-N(3) de un dmbz a 2.087 Å y 158.29°, mientras que el ion cloruro muestra enlaces de hidrógeno con dos de las moléculas de agua a 2.364 Å y 162.78°, así como con dos moléculas de compuesto, entre los átomos C(9)-H...Cl(2) con distancias y ángulos de enlace de 3.153 Å y 138.49°, respectivamente.

Compuestos derivados de acetatos metálicos

- **Compuesto con geometría octaédrica**
[Ni(dmbz)(H₂O)(AcO)₂]

Utilizando la sal de acetato de níquel(II) se obtuvo un compuesto de coordinación con geometría octaédrica. La caracterización del mismo se muestra a continuación.

Espectroscopía de infrarrojo

El espectro de infrarrojo del compuesto [Ni(dmbz)(H₂O)(AcO)₂] se encuentra en la figura 4.3.25, y en la tabla 4.3.6 se muestran de manera resumida las bandas de vibración seleccionadas para el ligante y el compuesto de coordinación.

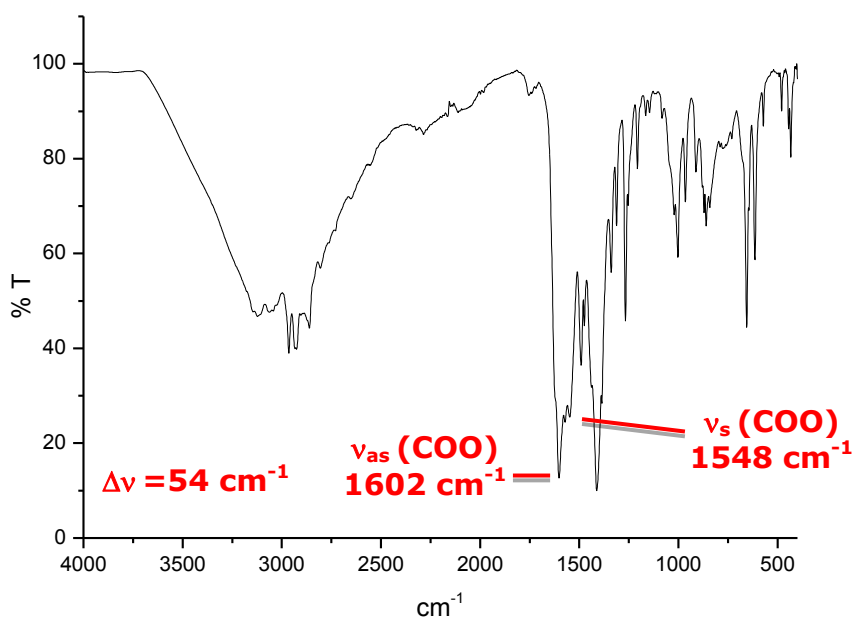


Figura 4.3.25. Espectro de IR del compuesto [Ni(dmbz)(H₂O)(AcO)₂]

Tabla 4.3.6. Vibraciones de IR seleccionadas en el ligante dmbz y el compuesto octaédrico con acetatos

Vibración, cm⁻¹	dmbz	[Ni(dmbz)(H₂O)(AcO)₂]
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1585	1572
$\nu(\text{C}-\text{N})$	1269	1267
$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$	-	1602
$\nu_{\text{s}}(\text{COO})$	-	1548
$\Delta\nu(\text{COO})$	-	54

Las frecuencias de las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{N})$ y $\nu(\text{C}-\text{N})$ no muestran gran desplazamiento con respecto al ligante, por lo que se propone que la coordinación al centro metálico se dé a través del átomo de nitrógeno del anillo bencimidazólico, como se ha observado en los compuestos anteriores.

Por su parte, el grupo acetato tiene dos bandas de vibración: la asimétrica $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ y la simétrica $\nu_{\text{s}}(\text{COO})$, las cuales son muy intensas y características de este grupo. La diferencia de frecuencias entre estas dos bandas, $\Delta\nu = \nu_{\text{as}} - \nu_{\text{s}}$, indica la forma de coordinación del grupo acetato: bidentado (menor a 150 cm^{-1}), iónico (164-171 cm^{-1}), puente (150-200 cm^{-1}) o monodentado (mayor a 200 cm^{-1}).

Con base en lo anterior, se pudo realizar el análisis de las nuevas frecuencias de vibración, observando que la diferencia entre ellas, $\Delta\nu(\text{COO})$, tiene un valor de 54 cm^{-1} , correspondiente a una coordinación tipo bidentada del acetato.^[36,37]

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

El espectro electrónico del compuesto $[\text{Ni}(\text{dmbz})(\text{H}_2\text{O})(\text{AcO})_2]$ muestra las bandas de absorción características de una geometría octaédrica,

donde la transición ν_1 corresponde al valor de $10Dq$ o desdoblamiento del campo cristalino.

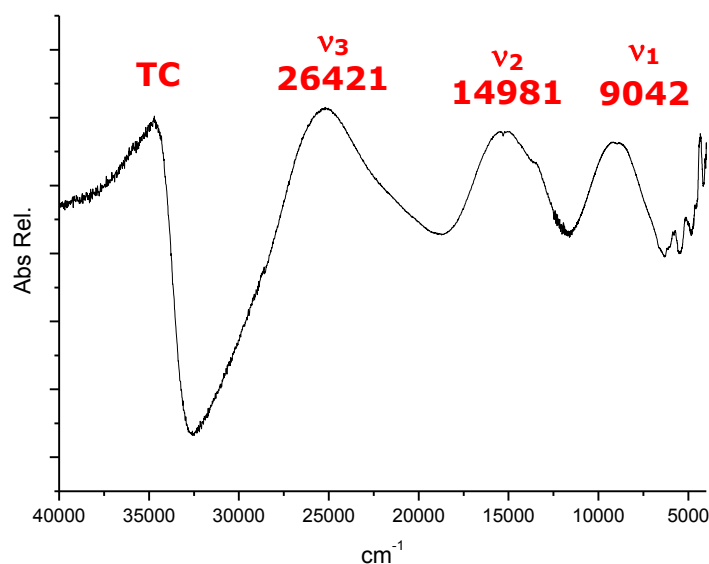


Figura 4.3.26. Espectro electrónico del compuesto
 $[\text{Ni}(\text{dmbz})(\text{H}_2\text{O})(\text{AcO})_2]$

En la figura anterior se pueden observar las transiciones electrónicas ν_1 ${}^3T_{2g}(\text{F}) \leftarrow {}^3A_{2g}(\text{F})$ centrada en $\tilde{\nu}$ 9042 cm^{-1} , ν_2 ${}^3T_{1g}(\text{F}) \leftarrow {}^3A_{2g}(\text{F})$ a $\tilde{\nu}$ 14981 cm^{-1} y ν_3 ${}^3T_{1g}(\text{P}) \leftarrow {}^3A_{2g}(\text{F})$ se encuentra en $\tilde{\nu}$ 26421 cm^{-1} .

Tanto las transiciones electrónicas, como el momento magnético efectivo (μ_{ef}), cuyo valor fue de 3.07 M.B., corresponden con un átomo de níquel con geometría octaédrica y estado de oxidación(II), donde el momento magnético efectivo esperado dada su configuración electrónica d^8 con dos electrones desapareados se encuentra generalmente entre 2.83 y 3.4 M.B.

La medición de la conductividad eléctrica en EtOH mostró que el compuesto es neutro,^[26] por lo que los acetatos se encuentran coordinados al centro metálico.

Propuesta estructural del compuesto octaédrico con acetatos, $[\text{Ni}(\text{dmbz})(\text{H}_2\text{O})(\text{AcO})_2]$

Con base en la caracterización llevada a cabo se propone que el compuesto presente una geometría octaédrica, con el dmbz coordinado al níquel mediante el nitrógeno bencimidazólico. Los dos acetatos coordinados en forma de quelato y una molécula de agua completan la esfera de coordinación, como se muestra en la figura 4.3.27.

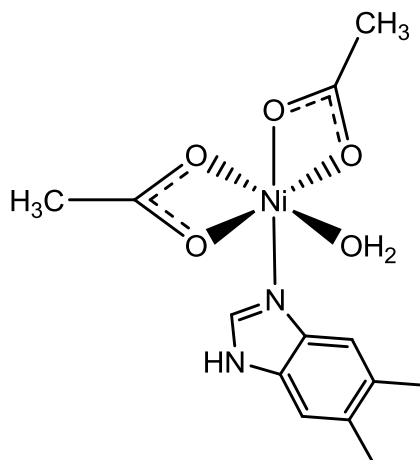


Figura 4.3.27. Propuesta estructural del compuesto $[\text{Ni}(\text{dmbz})(\text{H}_2\text{O})(\text{AcO})_2]$

- **Compuesto dinuclear $[\text{Cu}(\text{dmbz})\mu(\text{AcO})_2]_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$**

A partir de la sal de acetato de cobre(II) se obtuvo un compuesto dinuclear, cuya caracterización se discute a continuación.

Espectroscopía de infrarrojo

En la tabla 4.3.7 se muestra un resumen de las frecuencias de vibración seleccionadas del ligante y el compuesto dinuclear con acetatos. El espectro se puede encontrar en el anexo II.

Tabla 4.3.7. Vibraciones de IR seleccionadas para el ligante dmbz y el compuesto dinuclear con acetatos

Vibración, cm⁻¹	dmbz	[Cu(dmbz)μ(AcO)₂]₂·1.5H₂O
ν(C=N)	1585	1573
ν(C-N)	1269	1271
ν_{as}(AcO)	-	1573
ν_s(AcO)	-	1412
Δν (AcO)	-	161

Las frecuencias de estiramiento de los enlaces C=N y C-N muestran un cambio pequeño con respecto al ligante, similar a lo observado en compuestos anteriores, por lo que se propone una coordinación similar del dmbz al Cu^{II}.

En este compuesto, las bandas correspondientes a la vibración asimétrica del acetato y al estiramiento C=N del ligante, se encuentran superpuestas en $\tilde{\nu}$ 1573 cm⁻¹, y la ν_s se encuentra en $\tilde{\nu}$ 1412 cm⁻¹.

El valor obtenido del Δν(COO) fue de 161 cm⁻¹, que de acuerdo a la literatura^[36,37] corresponde a un acetato coordinado como puente o en forma iónica. Para discernir entre los dos tipos de coordinación, se realizó la medición de la conductividad eléctrica en acetona, con un valor de Λ=0.37 μS/cm, lo cual corresponde con un compuesto no electrolito,^[26] lo que indica por lo tanto una coordinación tipo puente para el acetato hacia los dos átomos de Cu^{II}.

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

El espectro electrónico del compuesto muestra una transición electrónica d-d en $\tilde{\nu}$ 13893 cm⁻¹, característica en compuestos dinucleares que estabilizan geometrías de pirámide de base cuadrada.^[13,14,38]

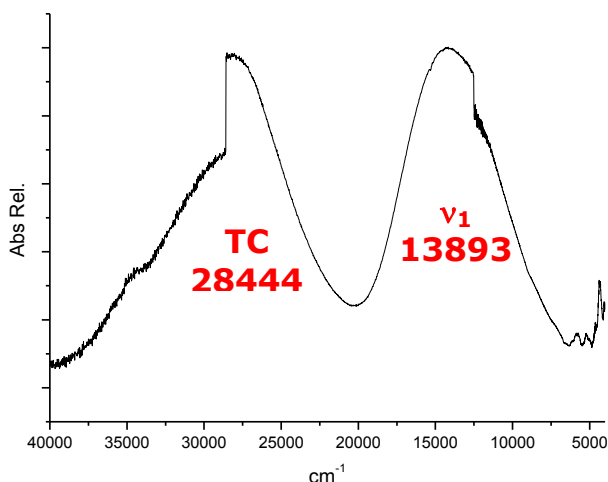


Figura 4.3.28. Espectro electrónico del compuesto
 $[\text{Cu}(\text{dmbz})\mu(\text{AcO})_2]_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

El momento magnético efectivo fue de 1.31 M.B. (por átomo de cobre), menor que el valor esperado para compuestos con cobre en estado de oxidación(II). Esto puede explicarse debido a que los dos átomos de cobre se encuentran puenteados por los acetatos, lo que permite un acercamiento entre ambos centros metálicos, favoreciendo un acoplamiento antiferromagnético.

Propuesta estructural del compuesto dinuclear, $[\text{Cu}(\text{dmbz})\mu(\text{AcO})_2]_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

La propuesta para este compuesto se basa en la caracterización estructural descrita previamente, así como en trabajos realizados con anterioridad en el grupo de investigación,^[13,14,38] en donde se han obtenido estructuras de rayos X de este tipo de estructuras dinucleares que presentan a los iones acetato coordinados de manera bidentada, formando puentes entre los dos centros metálicos, lo que genera una geometría de pirámide de base cuadrada alrededor del Cu^{II} , con el ligante correspondiente coordinado en la posición apical de la estructura, mostrando propiedades espectroscópicas y magnéticas similares al del

presente compuesto, por lo que se propone la estructura que se muestra en la figura 4.3.29.

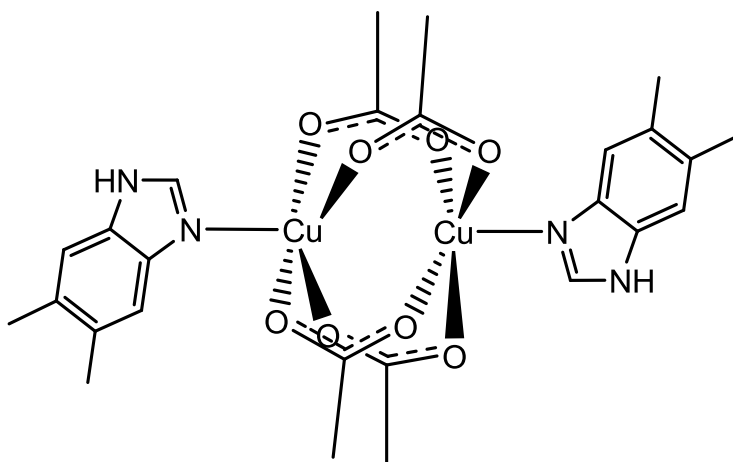


Figura 4.3.29. Propuesta estructural del compuesto
 $[Cu(dmbz)\mu(AcO)_2]_2 \cdot 1.5H_2O$

4.4 Referencias

- [1] W. Kaim, B. Schwederski, A. Klein. *Bioinorganic Chemistry - Inorganic Elements in the Chemistry of Life: An Introduction and Guide*. 2a ed. Wiley, United Kingdom, 2013
- [2] L. Randaccio, S. Geremia, G. Nardin, J. Wuerges. *Coord. Chem. Rev.* 2006, **250**, 1332–1350.
- [3] L. Randaccio, S. Geremia, J. Wuerges. *J. Organomet. Chem.* 2007, **692**, 1198–1215.
- [4] I. Rozas, I. Alkorta, J. Elguero. *J. Phys. Chem. A.* 1998, **102**, 9925–9932.

- [5] J. W. Steed, J. L. Atwood. *Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons, New York, 2005.
- [6] C. Janiak. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2000, 3885–3896.
- [7] L. Qing-Xiang, Z. Zhi-Xiang, Z. Xiao-Jun, B. Yue, Y. Jie, W. Xiu-Guang. *CrystEngComm*. 2014, **16**, 7023–7036.
- [8] M. Devereux, D. O’Shea, M. O’Connor, H. Grehan, G. Connor, M. McCann, G. Rosair, F. Lyng, A. Kellett, M. Walsh, D. Egan, B. Thati. *Polyhedron*. 2007, **26**, 4073–4084.
- [9] Z. Zhen-Ming, Y. Fu-Jun, W. Li-Pin, Z. Hong. *Chinese J. Struct. Chem.* 2014, **33**, 687–694.
- [10] R. Olar, I. D. Vlaicu, M. C. Chifiriuc, C. Bleotu, N. Stanica, G. V. Scaeteanu, L. Silvestro, C. Dulea, M. Badea. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017, **127**, 731–741.
- [11] I. D. Vlaicu, M. Constand, R. Olar, D. Marinescu, M. N. Grecu, V. Lazar, M. C. Chifiriuc, M. Badea. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2013, **113**, 1369–1377.
- [12] S. Betanzos-Lara, I. Gracia-Mora, P. Granada-Macías, M. Flores-Álamo, N. Barba-Behrens. *Inorg. Chim. Acta*. 2013, **397**, 94–100.
- [13] R. Castro Ramírez. *Química de coordinación de compuestos de Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) y Hg(II) con tinidazol, derivado de nitroimidazol con actividad biológica*. Tesis de Licenciatura FQ-UNAM, 2014.
- [14] N. Galván Tejeda, S. Bernés, S. E. Castillo-Blum, H. Nöth, N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2002, **91**, 339–348.

- [15] J. Lewis, Y. C. Lin, L. K. Roystone, R. C. Thompson. *J. Chem. Soc.* 1965, 6464–6477.
- [16] B. N. Figgis, D. J. Martin. *Inorganic. Chem.* 1966, **5**, 100–104.
- [17] M. Kato, H. B. Jonassen, J. C. Fanning. *Chem. Rev.* 1964, **64**, 99–128.
- [18] M. O. Sánchez Guadarrama. *Síntesis y estudio biológico de compuestos de coordinación de cobalto(II), cobre(II) y zinc(II) con derivados bencimidazólicos*. Tesis de Maestría FQ-UNAM, 2007.
- [19] O. Sánchez-Guadarrama, H. López-Sandoval, F. Sánchez-Bartéz, I. Gracia-Mora, H. Höpfl, N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2009, **103**, 1204–1213.
- [20] L. Bao-Cheng, Z. Shou-Jin, L. Fa-Qian. *Acta Cryst.* 2013, **E69**, o1645.
- [21] W. Zieliński, A. Katrusiak. *CrystEngComm.* 2015, **17**, 5468–5473.
- [22] G. Tamasi, A. Carpini, D. Valensin, R. Cini. *J. Mol. Struct.* 2015, **1079**, 465–472.
- [23] Y. J. Lee, W. R. Scheidt. *Acta Cryst.* 1986, **C42**, 1652–1654.
- [24] M. C. Etter, J. C. MacDonald, J. Bernstein. *Acta Cryst.* 1990, **B46**, 256–262.
- [25] A. B. P. Lever. *J. Chem. Educ.* 1968, **45**, 711–712.
- [26] R. J. Angelici. *Synthesis and Technique in Inorganic Chemistry*. 2a ed. University Science Books. Estados Unidos de América, 1986.
- [27] L. Yang, D. R. Powell, R. P. Houser. *Dalton Trans.* 2007, 955–964.

- [28] H. Höpfl. *J. Organomet. Chem.* 1999, **581**, 129–149.
- [29] L. Qing-Xiang, Z. Zhi-Xiang, Z. Xiao-Jun, B. Yue, Y. Jie, W. Xiu-Guang. *CrystEngComm*. 2014, **16**, 7023–7036.
- [30] F. J. Yoe Reyes. *Compuestos de coordinación de bencimidazol con iones metálicos de cobalto(II), níquel(II) y cobre(II)*. Tesis de Licenciatura FQ-UNAM, 2005.
- [31] A. B. P. Lever. *Inorganic Electronic Spectroscopy*. 2ª ed. Elsevier, Amsterdam, 1984.
- [32] R. García Bueno. *Estudio de las propiedades ópticas y magnéticas de complejos pentacoordinados de níquel (II)*. Tesis de Doctorado FQ-Universidad de Murcia, 2012.
- [33] F. A. Mautner, M. A. S. Goher. *Polyhedron*. 1996, **15**, 1133–1139.
- [34] B. J. Hathaway, D. E. Billing, R. J. Dudley, R. J. Fereday, A. A. G. Tomlinson. *J. Chem. Soc. (A)*. 1970, 806–811.
- [35] A. W. Addison, T. N. Rao, J. Reedijk, J. V. Rijn, G. C. Verschoor. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1984, 1349–1356.
- [36] K. Nakamoto. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. 4a ed. John Wiley & Sons. Nueva York, 1986.
- [37] K. Ito, H. J. Bernstein. *Can. J. Chem.* 1956, **34**, 170–178.
- [38] N. C. Galván Tejeda. *Nuevos compuestos de coordinación del metronidazol y el 2-metil-4(5)-nitroimidazol con sales metálicas de Cu(II), Co(II) y Zn(II)*. Tesis de Licenciatura FQ-UNAM, 2001.

5. *Ricobendazol (rbz)*

5.1. Antecedentes

Importancia de los sustituyentes en las posiciones C2 y C5 del bencimidazol

La sustitución de un grupo carbamato en la posición C2 del anillo bencimidazólico es relevante debido a que la presencia de este tipo de sustituyentes en imidazoles o bencimidazoles se encuentra asociada con una actividad antineoplásica significativa, así como un amplio espectro de actividad antihelmíntica.

Del mismo modo, diversos estudios^[1,2] han mostrado que la sustitución en la posición C5 del anillo de bencimidazol por derivados de alcanos o arilos, halogenuros o heterociclos ha presentado influencia sobre las diversas aplicaciones farmacológicas de los bencimidazoles, mostrando actividad antineoplásica, antimicrobiana y antihelmíntica significativa.

Un ejemplo de dicha actividad biológica se puede observar en el trabajo desarrollado por Zhang y colaboradores,^[3] quienes sintetizaron una serie de derivados 2-carbamato bencimidazol, enlazados a derivados de indol por la posición C5 del anillo bencimidazólico (figura 5.1.1) y en los cuales evaluaron su actividad antiproliferativa contra tres líneas celulares cancerígenas humanas.

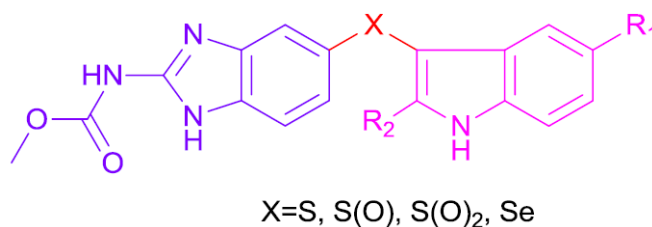


Figura 5.1.1. Estructura química de los derivados 2-carbamato benzimidazol evaluados^[3]

Los resultados de dicho estudio mostraron actividad antiproliferativa fuerte y moderada para algunos de los derivados, con valores de CI_{50} comparables a la referencia nocodazol, el cual es también un derivado 2-carbamato benzimidazol, sustituido adicionalmente en la posición C5 del anillo (figura 5.1.2).

El mayor potencial antineoplásico se observó en los compuestos cuyos conectores son átomos de azufre o selenio, con respecto a conectores sulfona o sulfóxido. Este estudio muestra la relevancia del sustituyente carbamato en la posición C2, así como la importancia de la sustitución en la posición C5 del anillo.

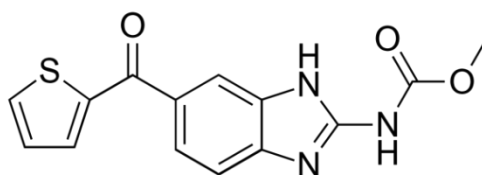


Figura 5.1.2. Estructura química del nocodazol

Además de la influencia sobre las actividad biológica que muestran los sustituyentes carbamatos en compuestos de coordinación, se ha observado que la presencia de estos grupos resulta en la formación de diferentes interacciones con el ion metálico, lo cual se debe a que dichos grupos poseen más de un átomo donador, propiciando diferentes tipos de coordinación.

Ejemplos de la versatilidad que presentan estos sustituyentes en sus modos de coordinación, fueron mostrados recientemente en el grupo de investigación. En dicho trabajo se sintetizó una serie de compuestos de coordinación utilizando Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} , Zn^{II} , Cd^{II} y Hg^{II} como iones metálicos, mientras que el ligante utilizado fue el derivado imidazólico (1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)metil-carbamato, ronidazol (ron), el cual presenta en su estructura un grupo carbamato (figura 5.1.3) y es utilizado principalmente en veterinaria como agente antiprotozoario.^[4,5]

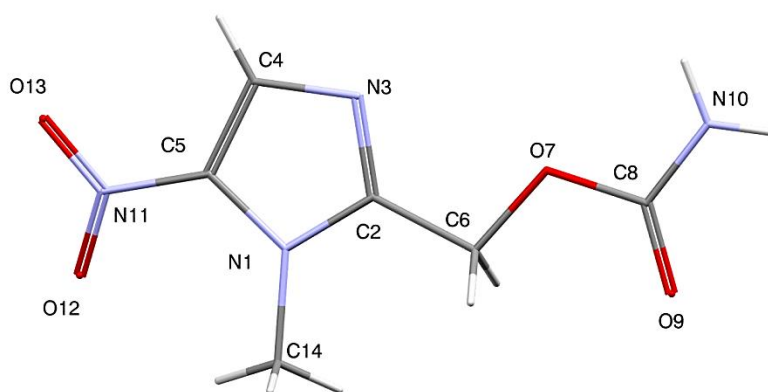


Figura 5.1.3. Estructura de rayos X del ligante ronidazol (ron) ^[4,5]

Se observó que las diversas geometrías exhibidas en los compuestos, se encontraban estabilizadas por tres tipos de coordinación del ligante ronidazol: monodentada, mediante el átomo de N imidazólico (figura 5.1.4 (a)), bidentada a través del átomo de oxígeno C-O-C del carbamato y el nitrógeno imidazólico que condujo a quelatos de 5 miembros (figuras 5.1.4 (a) y (b)) y bidentada a través del átomo de oxígeno carbonílico del carbamato y el nitrógeno imidazólico, formando anillos de 7 miembros (figura 5.1.4 (c)).

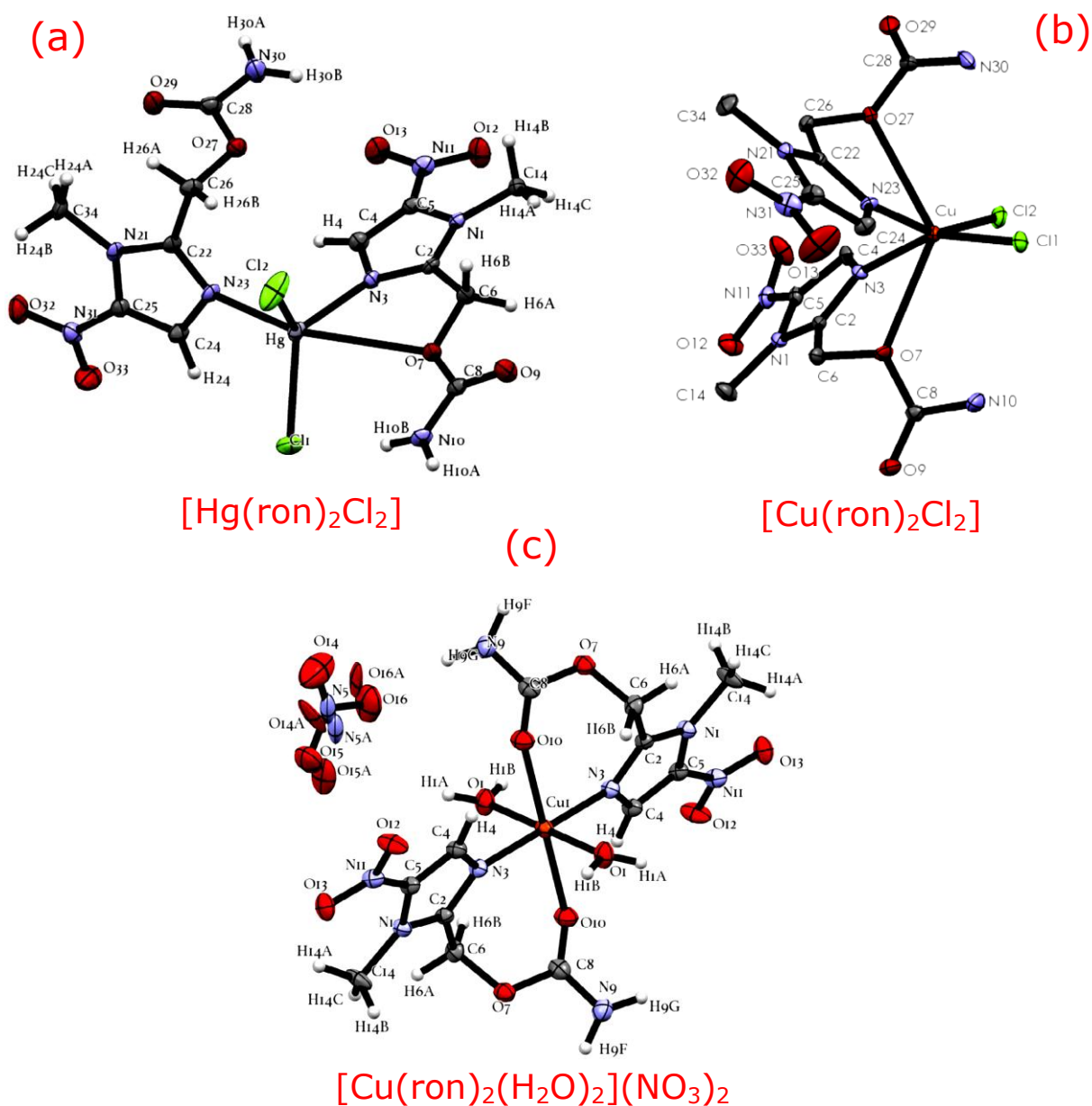


Figura 5.1.4. Ejemplos de los diferentes tipos de coordinación estabilizados por el ligante ronidazol^[4,5]

Como puede observarse, la posición de coordinación y la orientación del ronidazol en las estructuras es diferente, así como los arreglos supramoleculares, estabilizados por interacciones intermoleculares tipo enlace de hidrógeno, halógeno $\cdots\pi$ y par libre $\cdots\pi$.

Adicionalmente, en el grupo de investigación se ha trabajado con otros derivados del 2-carbamato bencimidazol, como el carbendazim (2cmbz), el mebendazol (mebz) y el albendazol (abz), este último el precursor metabólico del ligante utilizado en el presente trabajo, ricobendazol (rbz).

El ligante metil-(5-benzoil-1H-bencimidazol-2-il)carbamato, mebendazol (mebz) es un derivado sustituido en las posiciones C2 y C5 del anillo bencimidazólico, que actualmente se utiliza en humanos para tratar enfermedades parasitarias, mostrándose suficientemente efectivo contra algunos protozoos, nemátodos y céstodos. Se ha observado que el espectro de actividad que presenta este compuesto es amplio, por lo que ha mostrado actividad más allá de esas infecciones, interviniendo por ejemplo, contra *trichomonas vaginalis*.^[6]

La coordinación del mebendazol a los centros metálicos se presentó de forma monodentada, a través del nitrógeno bencimidazólico y bidentada, mediante el nitrógeno bencimidazólico y el oxígeno carbonílico del carbamato, mostrando la estabilización de diferentes geometrías.^[7,8]

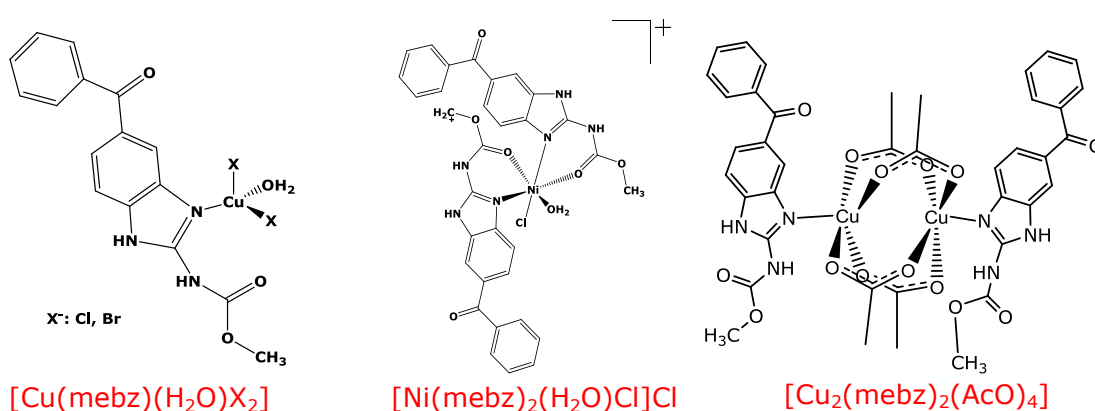


Figura 5.1.5. Diversas geometrías y tipos de coordinación que presentó el ligante mebendazol (mebz)^[7,8]

Se observó que la geometría tetraédrica se estabilizó en todos los casos con el mebz coordinado de forma monodentada y en su gran mayoría en presencia de halogenuros. Por su parte, el compuesto dinuclear obtenido con acetato de cobre(II) mostró la estructura característica de puentes carboxilato, presentando un momento magnético efectivo de 1.63 M.B. por átomo de Cu^{II}.

El ligante N-(becimidazol-2-il) carbamato de metilo (carbendazim, 2cmbz) es utilizado como fungicida para un gran número de enfermedades causadas por *Ascomycetes sp.*, *Basidiomycetes* y por *Deuteromycetes sp.*, en frutas y verduras. Además, el compuesto presenta significativa actividad anticancerígena.^[9-11] Mientras que el metil-5-(propiltiol)-2-bencimidazol carbamato, albendazol (abz), es un compuesto utilizado como antihelmíntico de amplio espectro.^[16.17]

Ambos ligantes, estabilizaron al igual que el mebendazol, geometrías tetraédricas en todos los casos donde los aniones utilizados fueron halogenuros, con el ligante coordinado en general de forma monodentada.

En la figura 5.1.6 se muestra la estructura molecular de un compuesto sintetizado con cloruro de zinc(II) y el ligante carbendazim, en donde la mitad de la molécula fue generada mediante una operación de simetría. Se puede observar que el ligante se coordina de manera monodentada mediante el nitrógeno del bencimidazol, mientras que las interacciones intramoleculares entre N1-H...O y N10-H...Cl estabilizan la estructura.^[12,13]

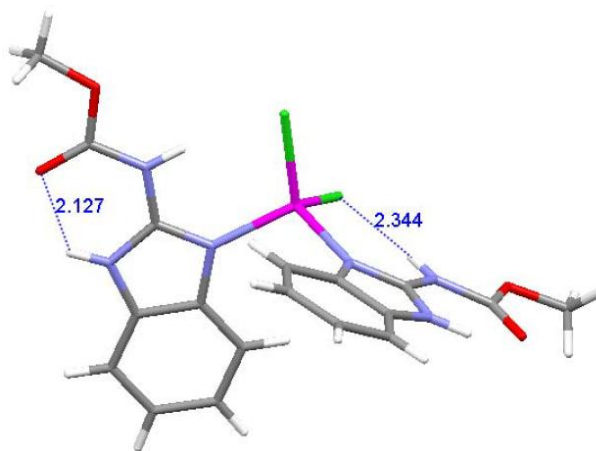


Figura 5.1.6 Interacciones intramoleculares en $[\text{Zn}(\text{2cmbz})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{EtOH}$ ^[12,13]

Por otro lado, los compuestos con bromuros de cobre(II) y los ligantes carbendazim y albendazol mostraron una coordinación bidentada, mediante el átomo de nitrógeno bencimidazólico y oxígeno carbonílico del carbamato. El cobre(II) adopta una geometría tetraédrica como se observa en la figura 5.1.7 para el compuesto con albendazol.

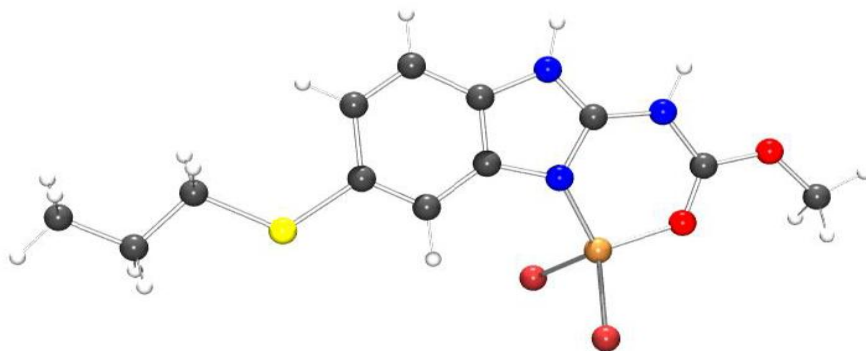
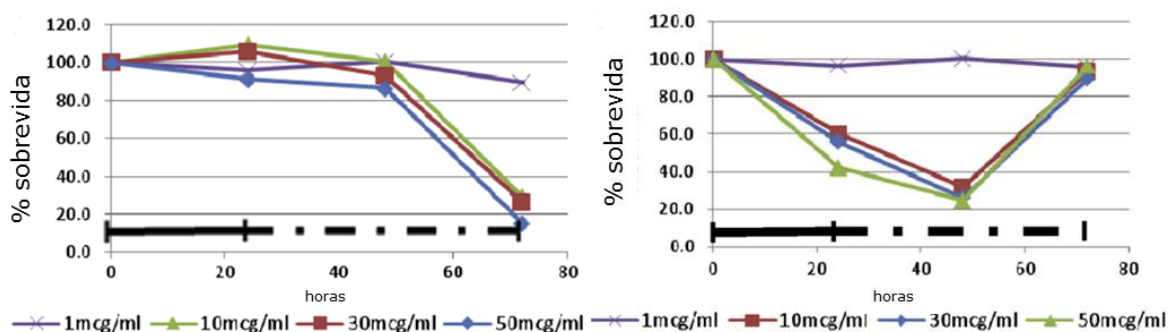


Figura 5.1.7. Estructura propuesta para $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ ^[14]

En trabajos previos se llevaron a cabo estudios para determinar la actividad biológica que presentaron los compuestos de coordinación sintetizados con carbendazim y albendazol. ^[12-15]

La citotoxicidad más significativa se mostró en los compuestos con geometrías tetraédricas y halógenos en la esfera de coordinación, siendo más activos los de CuBr_2 , donde el ligante se coordinó de forma bidentada, con resultados incluso mejores que el cis-platino en las líneas celulares HeLa (carcinoma cervicouterino) y HCT-15 (carcinoma de colon).

Finalmente, es interesante mencionar que se realizaron experimentos de recuperación con los compuestos sintetizados con carbendazim (2cmbz),^[13] en donde células de HeLa fueron expuestas a los compuestos de coordinación por un periodo de 24 horas, tras lo cual el medio con dichos compuestos fue removido y reemplazado por uno nuevo cada 24 horas, hasta alcanzar 48 horas más. Los resultados obtenidos son los que se muestran en la siguiente figura.



Línea sólida: Tiempo de exposición; Línea punteada: Tiempo de recuperación

Figura 5.1.8. Células HeLa expuestas a $[\text{Zn}(\text{2cmbz})_2\text{Cl}_2] \cdot \text{EtOH}$ (izquierda) y $[\text{Cu}(\text{2cmbz})\text{Br}_2] \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$ (derecha)^[13]

De dichos experimentos se observó que en el caso del compuesto con Zn^{II} el porcentaje de sobrevida disminuyó al remover el compuesto, mientras que el compuesto de Cu^{II} mostró un comportamiento diferente, con una disminución del porcentaje de sobrevida, y una vez que se removió el compuesto, recuperando la viabilidad de las células, con lo

que se propuso que ambos compuestos presentan modos de acción diferentes.

Continuando sobre esta línea de investigación, otro de los ligantes utilizados en este trabajo fue el derivado 2-carbamato bencimidazol: ricobendazol (rbz), del cual se mostrará a continuación su caracterización realizada, así como los compuestos de coordinación obtenidos y el estudio de actividad biológica comparativo con este y otros derivados 2-carbamato bencimidazol, trabajados previamente en el grupo de investigación.

Importancia biológica del ricobendazol (rbz)

El ricobendazol (metil-[5-(propano-1-sulfinil)-1*H*-bencimidazol-2-il]-carbamato, rbz) es un fármaco de uso principalmente veterinario que fue introducido al mercado en la década de 1980 por Robert Young. Exhibe un amplio espectro antihelmíntico, por lo que es utilizado principalmente en ganado, ovejas, cabras, cerdos y rumiantes, mostrándose efectivo contra lombrices gastrointestinales, solitarias y trematodos hepáticos.

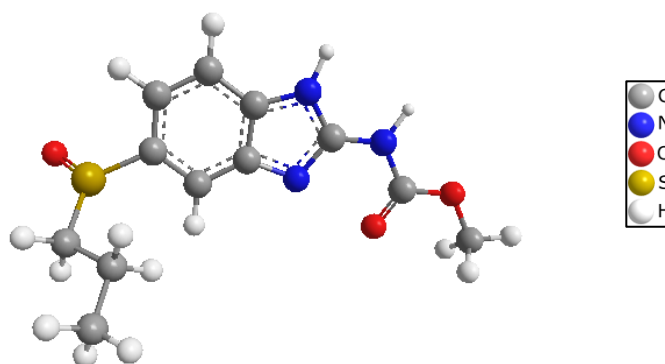


Figura 5.2.1. Estructura química del ricobendazol (rbz)

Su estructura se encuentra conformada por un anillo bencimidazólico, sustituido en la posición C2 por un grupo carbamato y en la posición C5 por una cadena sulfinilalquílica (figura 5.2.1).

Este compuesto, también conocido como sulfóxido de albendazol es el principal metabolito activo del albendazol, formado a partir de la oxidación del azufre enlazado al anillo aromático. Otro metabolito activo también conocido es el albendazol sulfona, el cual se forma tras una segunda oxidación del azufre. En la figura 5.2.2 se puede observar la ruta metabólica principal seguida por estos compuestos.

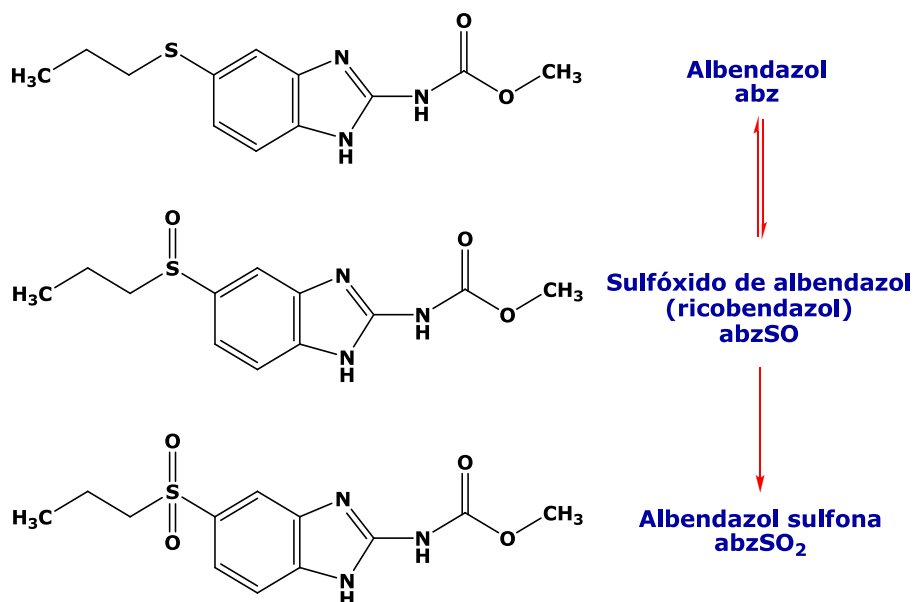


Figura 5.2.2. Ruta principal de biotransformación del albendazol [16]

En estudios previos^[17] se realizó una comparación de la actividad antihelmíntica mostrada por el albendazol y el ricobendazol contra la infección *Trichinella spiralis* en ratas, observada en tres diferentes niveles del ciclo de vida del parásito.

Los resultados obtenidos en el trabajo mostraron mediante estudios farmacocinéticos que el ricobendazol no fue más activo que el albendazol en la fase parenteral (cuando las larvas migran por las vías

sanguíneas), debido a que el sulfóxido de albendazol apareció en la sangre antes de la administración del ricobendazol, lo cual posiblemente se debe a su mayor solubilidad, con respecto al albendazol, en el tracto gastrointestinal. De modo que la biodisponibilidad de los metabolitos del albendazol no se ve mejorada con la administración posterior de ricobendazol.

5.2. Caracterización del ligante ricobendazol (rbz)

Análisis elemental

El análisis elemental realizado al ricobendazol se muestra en la tabla 5.2.1. Se puede observar que los valores de los porcentajes de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre, calculado y experimental son cercanos entre sí, por lo que se ajustan a la fórmula mínima correspondiente al ligante, confirmando la pureza del mismo.

Tabla 5.2.1. Análisis elemental del ligante rbz

ricobendazol (rbz)	%C		%H		%N		%S	
	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp	Calc	Exp
	51.23	51.02	5.37	5.22	14.94	15.11	11.40	10.57

Espectroscopía de infrarrojo

En la figura 5.2.3 se muestra el espectro de infrarrojo del ligante rbz, en donde se pueden apreciar las bandas de vibración características de la molécula. Las bandas seleccionadas se muestran resumidas en la tabla 5.2.2.

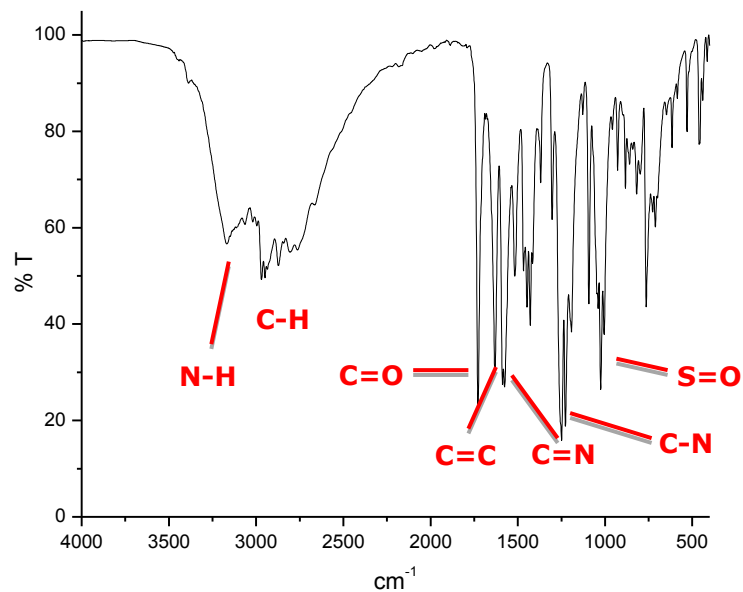


Figura 5.2.3. Espectro de IR del ligante rbz

Tabla 5.2.2. Vibraciones de IR seleccionadas en el ligante rbz

Vibración	cm⁻¹
v(N-H), cbm	3168
v(C=O), cbm	1728
v(C=C), bz	1631
v(C=N), bz	1588
v(C-N), bz	1249
v(S=O)	1025

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

El espectro electrónico en estado sólido, obtenido por la técnica de reflectancia difusa, para este compuesto se muestra a continuación.

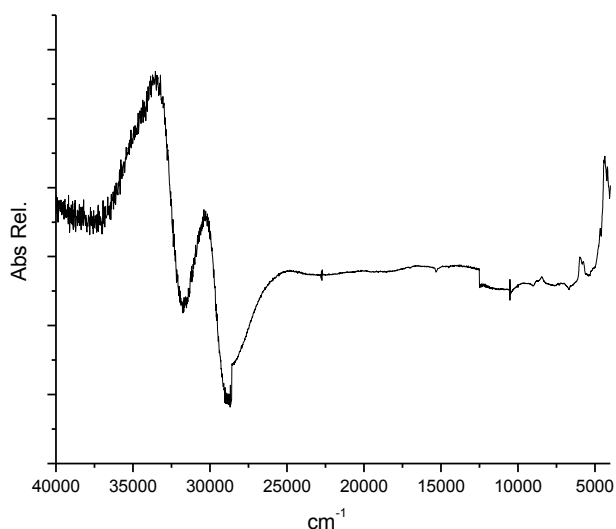


Figura 5.2.3. Espectro electrónico del ligante rbz

Pueden observarse dos bandas de absorción en la zona de $\tilde{\nu}$ 30000 a 35000 cm^{-1} , las cuales son atribuidas a transiciones electrónicas $\pi^* \leftarrow \pi$ del sistema aromático.

Resonancia Magnética Nuclear de ^1H

La obtención del espectro de RMN de ^1H del ligante ricobendazol fue realizada utilizando DMSO- d_6 como disolvente, en un equipo de 400 MHz. Los desplazamientos que se pueden observar en el espectro de la figura 5.2.4, se encuentran resumidos en la tabla siguiente.

Tabla 5.2.3. Desplazamientos químicos de RMN ^1H (en DMSO- d_6) del rbz

Asignación	Desplazamiento químico, δ (ppm)
H-10	12.04
H-1	11.49
H-4	7.68
H-7	7.54
H-6	7.31
H-13	3.76
H-15	2.77
H-16	1.56
H-17	0.93

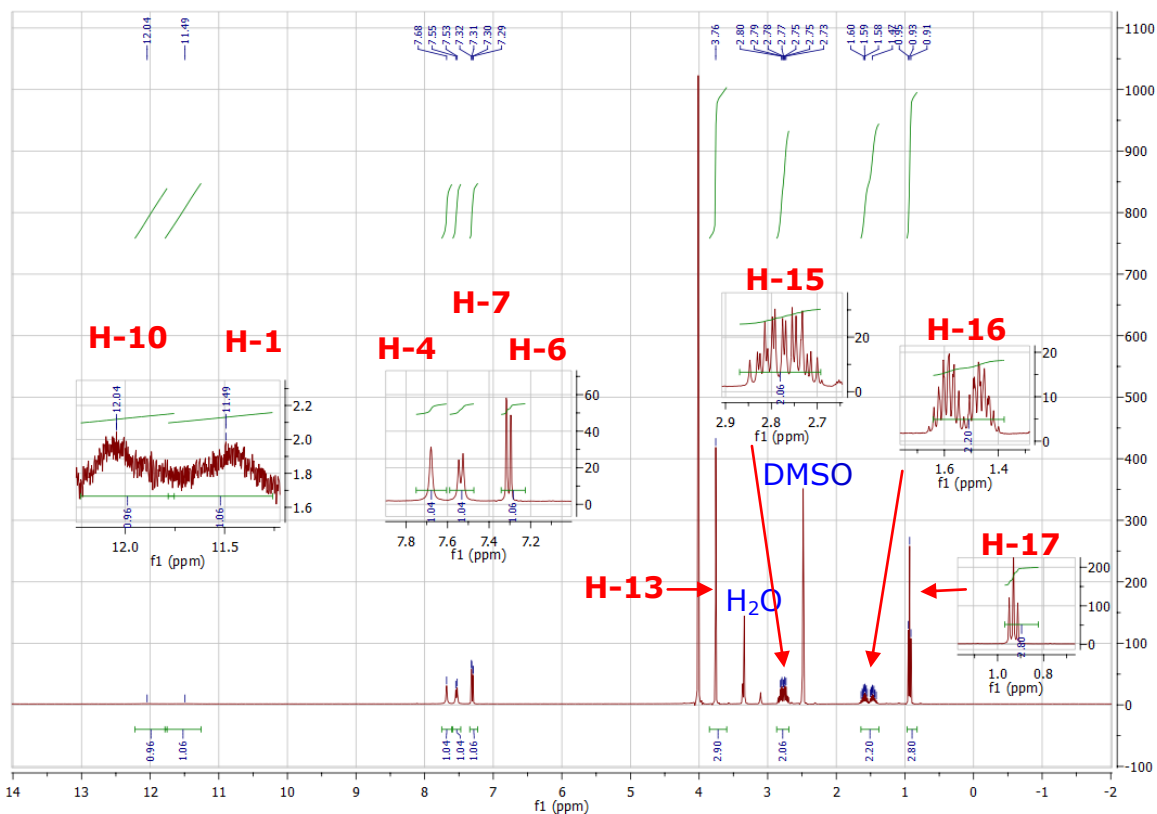
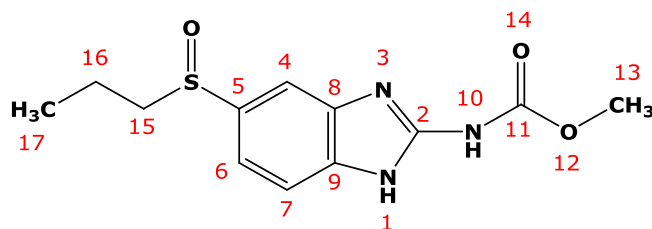


Figura 5.2.4. Espectro de RMN de ^1H (en DMSO-d_6) del ligante rbz

Se pueden observar nueve señales en el espectro de RMN, en donde a campo bajo se encuentran H-10 y H-1 con multiplicidad de singulete, correspondientes a los protones unidos al nitrógeno del carbamato y del anillo bencimidazólico, respectivamente. Entre δ 7 y 8 ppm se encuentran los protones del anillo aromático (multiplicidades singulete, doblete y doblete) y a campo más alto se pueden observar los protones alifáticos.

La multiplicidad esperada para H15 y H16 es triplete y sexteto, respectivamente. Sin embargo, se muestran en la figura 5.2.4 que la

multiplicidad de estas señales parecería estar duplicada, lo cual se propone sea causado por la presencia de hidrógenos no equivalentes sobre el C15, debido a una interacción tipo enlace de hidrógeno con el oxígeno del grupo sulfóxido.

Las señales observadas alrededor de δ 2.50 y 3.33 ppm son asignadas como trazas de DMSO y H₂O sin deuterar, respectivamente, presentes en el disolvente deuterado.^[18]

5.3. Compuestos de coordinación con ricobendazol (rbz) sintetizados en este trabajo

En esta sección se muestra la caracterización analítica y espectroscópica, realizada a los compuestos sintetizados utilizando el ligante ricobendazol (rbz).

Los resultados se encuentran divididos de acuerdo al modo de coordinación que presentó el rbz, por lo que se iniciará con los compuestos con el ligante coordinado de forma monodentada y en la segunda parte de la sección se mostrarán los compuestos con el rbz enlazado de manera bidentada al ion metálico.

Compuestos con ricobendazol monodentado

- **Compuestos con halogenuros con una molécula de rbz**

Utilizando las sales de cloruro y bromuro de cobalto(II) y bromuro de zinc(II) se obtuvieron los compuestos con geometría tetraédrica que se discuten a continuación.

Espectroscopía de infrarrojo

Los espectros de IR de los compuestos $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]\cdot\text{EtOH}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ son similares entre sí en la zona de $\tilde{\nu}$ $2000\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ (anexo II), por lo que en la figura 5.3.1 se muestra el espectro correspondiente al compuesto de Zn^{II} .

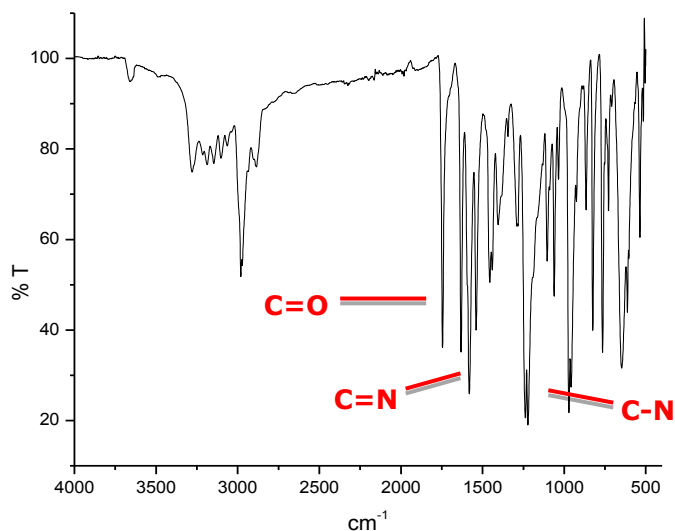


Figura 5.3.1. Espectro de IR del compuesto $[\text{Zn}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$

En la tabla 5.3.1 se muestran las frecuencias de las bandas $\nu(\text{C}=\text{O})$ del grupo carbamato, $\nu(\text{C}=\text{N})$ y $\nu(\text{C}-\text{N})$ del anillo imidazólico, las cuales son las vibraciones asignadas, correspondientes a los grupos que pueden participar en la coordinación al centro metálico. Se puede observar que el estiramiento $\text{C}=\text{O}$ se desplaza a mayor energía ($\tilde{\nu}$ $1740\text{--}1745\text{ cm}^{-1}$), con respecto al ligante, lo cual indica que en los compuestos el oxígeno del grupo carbamato no participa en la coordinación al centro metálico.

Por su parte, las vibraciones $\text{C}=\text{N}$ y $\text{C}-\text{N}$ muestran pequeños desplazamientos, por lo que se propone que en los tres compuestos la coordinación del ricobendazol al centro metálico es similar: de forma monodentada, a través del nitrógeno del anillo bencimidazólico.

Tabla 5.3.1. Vibraciones de IR seleccionadas para el ligante rbz y los compuestos con halogenuros y una molécula de rbz monodentada

Compuesto	$\nu(\text{C=O})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C=N})$ cm^{-1}	$\nu(\text{C-N})$ cm^{-1}
rbz	1728	1588	1249
$[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]\cdot\text{EtOH}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$	1744	1578	1273
$[\text{Zn}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	1745	1580	1239
$[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1741	1577	1270

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

Para el compuesto $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]\cdot\text{EtOH}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ se obtuvo el espectro electrónico en estado sólido por la técnica de reflectancia difusa (figura 5.3.2), donde se observan las transiciones ν_2 ${}^4\text{T}_1(\text{F})\leftarrow{}^4\text{A}_2(\text{F})$ centrada en $\tilde{\nu}$ 7309 cm^{-1} y ν_3 ${}^4\text{T}_1(\text{P})\leftarrow{}^4\text{A}_2(\text{F})$ en $\tilde{\nu}$ 16118 cm^{-1} .

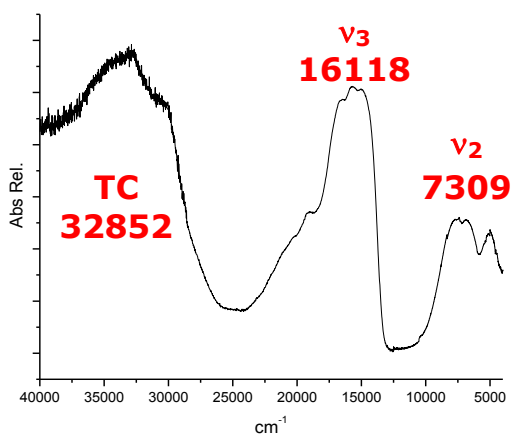


Figura 5.3.2. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]\cdot\text{EtOH}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$

La primera transición electrónica, en estos compuestos corresponde al valor de $10Dq$ o desdoblamiento del campo cristalino y fue calculada (anexo III) mediante el método gráfico de Lever,^[19] obteniendo un valor para $\nu_1 \ ^4T_2(F) \leftarrow ^4A_2(F)$ de $\tilde{\nu}$ 4247 cm^{-1} . El momento magnético efectivo obtenido ($\mu_{\text{ef}} = 4.19 \text{ M.B.}$) se encuentran dentro de los intervalos esperados para compuestos de Co^{II} con geometría tetraédrica.

En el caso de los compuestos con Zn^{II} , estas técnicas espectroscópicas no son realizadas debido a que dicho metal tiene una configuración electrónica de capa llena ($3d^{10}$), por lo que no presenta transiciones electrónicas. La medición de conductividad eléctrica en etanol fue de $23.69 \mu\text{S/cm}$ y $3.05 \mu\text{S/cm}$ para Co^{II} y Zn^{II} respectivamente, (dentro del intervalo de compuestos neutros)^[20] por lo que se propone que los dos halogenuros se coordinan al centro metálico en ambos compuestos

Por su parte, el espectro electrónico del compuesto $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ presentó las transiciones electrónicas características para compuestos de cobalto(II) con geometría tetraédrica, $\nu_2 \ ^4T_1(F) \leftarrow ^4A_2(F)$ y $\nu_3 \ ^4T_1(P) \leftarrow ^4A_2(F)$, centradas en $\tilde{\nu}$ 6887 cm^{-1} y $\tilde{\nu}$ 15505 cm^{-1} , respectivamente. La transición electrónica $\nu_1 \ ^4T_2(F) \leftarrow ^4A_2(F)$ fue calculada mediante el método gráfico de Lever^[19] (anexo III) en $\tilde{\nu}$ 3949 cm^{-1} . El momento magnético efectivo calculado ($\mu_{\text{ef}}=5.01 \text{ M.B.}$) para $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se encuentra dentro del intervalo esperado para los tres electrones desapareados de un cobalto(II). En cuanto a la medición de la conductividad eléctrica del compuesto, en etanol ($\Lambda=40\mu\text{S/cm}$), es acorde para un electrolito tipo 1:1,^[20] por lo que se propone que solo uno de los bromuros se encuentra coordinado al Co^{II} , mientras que el otro se encuentra de forma iónica, fuera de la esfera de coordinación.

Termogravimetría

Con la finalidad de corroborar la propuesta de que el compuesto $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ presenta una estructura iónica con moléculas de agua coordinadas al centro metálico, así como fuera de la esfera de coordinación, se realizó el análisis termogravimétrico de este compuesto.

El termograma obtenido para el compuesto $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se muestra en la figura 5.3.3. El peso molecular del mismo es de 572.12 g/mol y el análisis se realizó partiendo de 2.903 mg de compuesto.

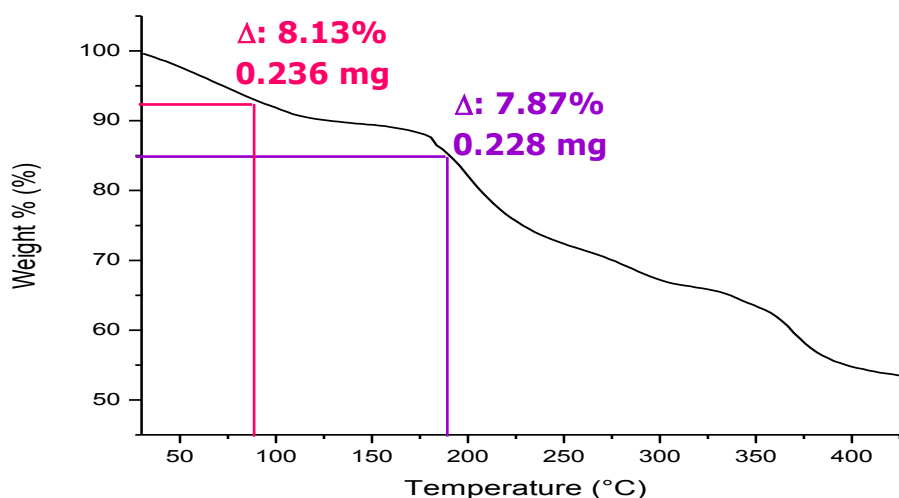


Figura 5.3.3. Termograma (TG) del compuesto $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Se puede observar que la primera pérdida se produce entre 30 y 90°C, siendo ésta del 8.13% (0.236 mg) del compuesto, es decir, 46.51 g/mol que correspondería a las dos moléculas de agua de cristalización presentes en la estructura. Entre 90 y 190°C se aprecia una segunda pérdida de 7.87% del compuesto, la cual es atribuida a las dos moléculas de agua coordinadas al centro metálico, las cuales requirieron de más energía, confirmando la propuesta realizada hasta ahora. Después de

190° se puede observar un patrón de descomposición del compuesto de coordinación.

Tabla 5.3.2. Análisis termogravimétrico de $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Intervalo T (°C)	Pérdida en peso (mg)	Pérdida en peso (%)	PM de la especie perdida (g/mol)	Especie perdida
30 - 90	0.236	8.13	46.51	2 H ₂ O
90 - 190	0.228	7.87	45.02	2 H ₂ O
>190	-	-	-	Descomposición

Propuesta estructural de los compuestos con halogenuros con una molécula de rbz

De acuerdo a la caracterización mostrada, se propone que los compuestos $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]\cdot\text{EtOH}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, descritos previamente, estabilizan geometrías tetraédricas, con una molécula de rbz presente en la esfera de coordinación.

En el caso de $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2]\cdot\text{EtOH}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ se proponen compuestos isoestructurales, mientras que el compuesto $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ es iónico, con solamente un átomo de bromo coordinado al cobalto(II), como se muestra en la figura 5.3.4.

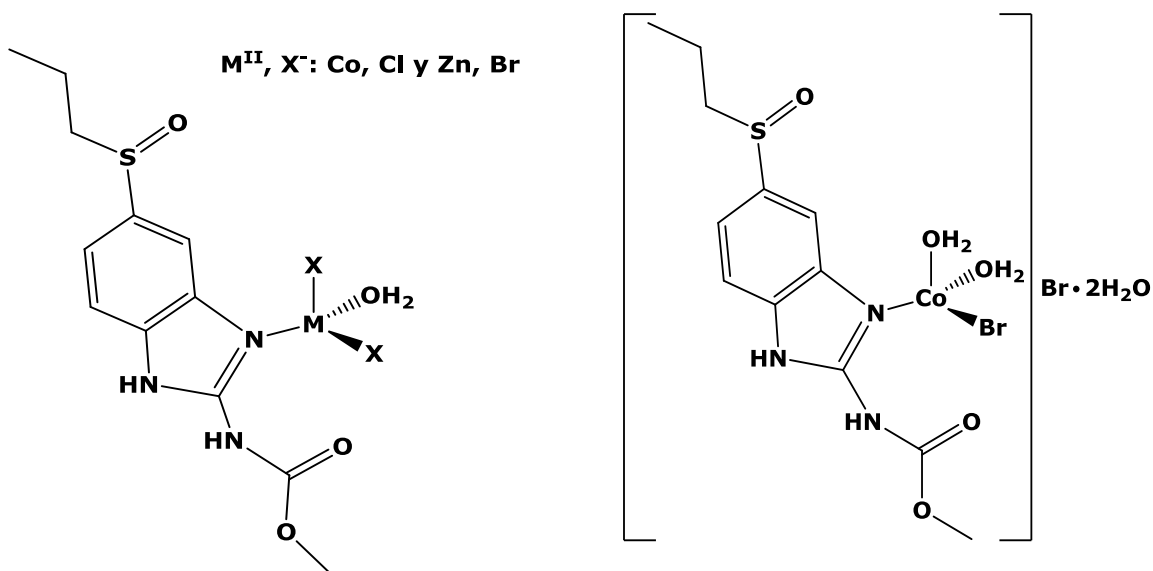


Figura 5.3.4. Propuesta estructural de los compuestos $[\text{M}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{X}_2]$ (izquierda) y $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (derecha)

- **Compuestos con halogenuros con dos moléculas de rbz**

A partir de las sales de cloruro de Cu^{II} y Zn^{II} se obtuvieron los compuestos de coordinación tetraédricos $[\text{Cu}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2] \cdot 7.5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2]$, los cuales se discuten a continuación.

Espectroscopía de infrarrojo

Los espectros de IR de los dos compuestos son muy similares entre sí (anexo II), por lo que a manera de ejemplo, en la figura 5.3.5 se muestra el correspondiente al compuesto $[\text{Cu}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2] \cdot 7.5\text{H}_2\text{O}$.

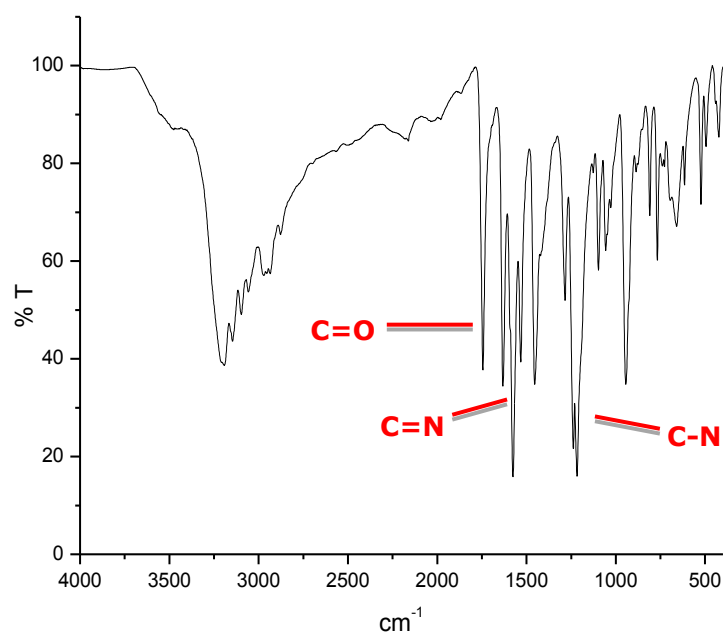


Figura 5.3.5. Espectro de IR del compuesto $[\text{Cu}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2] \cdot 7.5\text{H}_2\text{O}$

En la tabla 5.3.3 se puede observar que la vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ en ambos casos se desplaza a mayor número de onda ($\tilde{\nu}$ 1744 cm^{-1}) con respecto al ligante, lo cual indica que el grupo carbamato no está participando en la coordinación al ion metálico.

En cuanto a las frecuencias de vibración $\text{C}=\text{N}$ y $\text{C}-\text{N}$, se vieron desplazadas a menor energía en ambos casos, por lo que se propone

que el ligante rbz se coordina de la misma forma los dos compuestos, esto es, de manera monodentada mediante el nitrógeno del anillo bencimidazólico.

Tabla 5.3.3. Vibraciones de IR seleccionadas para el ligante rbz y los compuestos con halogenuros y dos moléculas de rbz monodentadas

Compuesto	$\nu(\text{C=O}), \text{cm}^{-1}$	$\nu(\text{C=N}), \text{cm}^{-1}$	$\nu(\text{C-N}), \text{cm}^{-1}$
rbz	1728	1588	1249
$[\text{Cu}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2] \cdot 7.5\text{H}_2\text{O}$	1744	1576	1238
$[\text{Zn}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2]$	1744	1577	1243

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

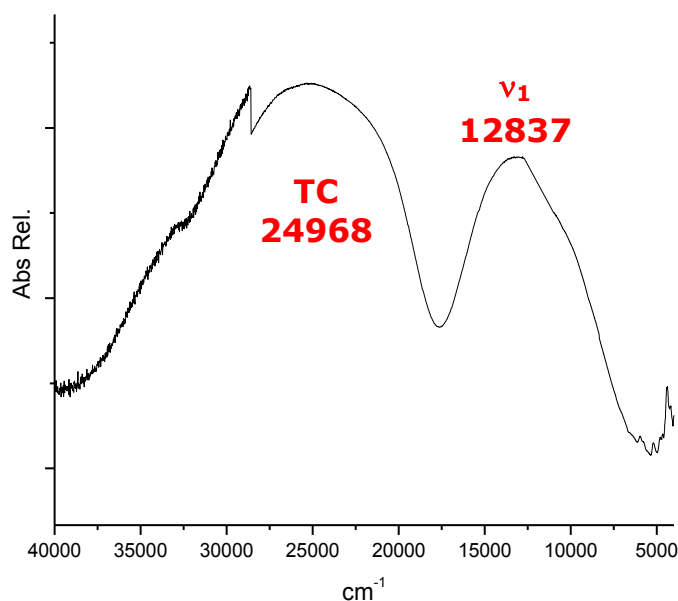


Figura 5.3.6. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Cu}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2] \cdot 7.5\text{H}_2\text{O}$

En la figura anterior se puede observar la única transición electrónica, ν_1 ${}^2\text{E} \leftarrow {}^2\text{T}_2$ centrada en $\tilde{\nu}$ 12837 cm^{-1} , dentro del intervalo esperado para una geometría tetraédrica de cobre(II). El momento magnético efectivo, medido en repetidas ocasiones y utilizando diferentes lotes del

compuesto, presentó valores en el intervalo de 2.43-2.51 M.B., lo cual podría indicar un comportamiento ferromagnético, sin embargo, es necesario realizar más experimentos de análisis para corroborarlo.

Resonancia Magnética Nuclear de ^1H

Se obtuvo el espectro de RMN de ^1H del compuesto $[\text{Zn}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2]$, utilizando $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ como disolvente, en un equipo de 400 MHz.

Las señales observadas para este compuesto se muestran en la figura 5.3.7, mientras que los desplazamientos químicos se encuentran resumidos en la tabla 5.3.4.

Tabla 5.3.4. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H para rbz (en $\text{DMSO}-d_6$) y $[\text{Zn}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2]$ (en $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$)

Asignación	Desplazamiento químico, δ (ppm)	
	rbz ($\text{DMSO}-d_6$)	$[\text{Zn}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2]$ ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$)
H-10	12.04	-
H-1	11.49	-
H-4	7.68	7.86
H-7	7.54	7.69
H-6	7.31	7.45
H-13	3.76	3.90
H-15	2.77	2.89
H-16	1.56	1.66
H-17	0.93	1.03

En el espectro de ^1H se pueden observar siete señales del compuesto, donde las que aparecen a mayor campo bajo son las correspondientes al anillo aromático, mostrando multiplicidades de singulete, singulete y doblete. A campo alto se aprecian las señales de los protones alifáticos y las señales observadas alrededor de δ 3.31 y 4.87 ppm corresponden a trazas de impurezas de metanol y H_2O , respectivamente, presentes en el disolvente deuterado.^[18]

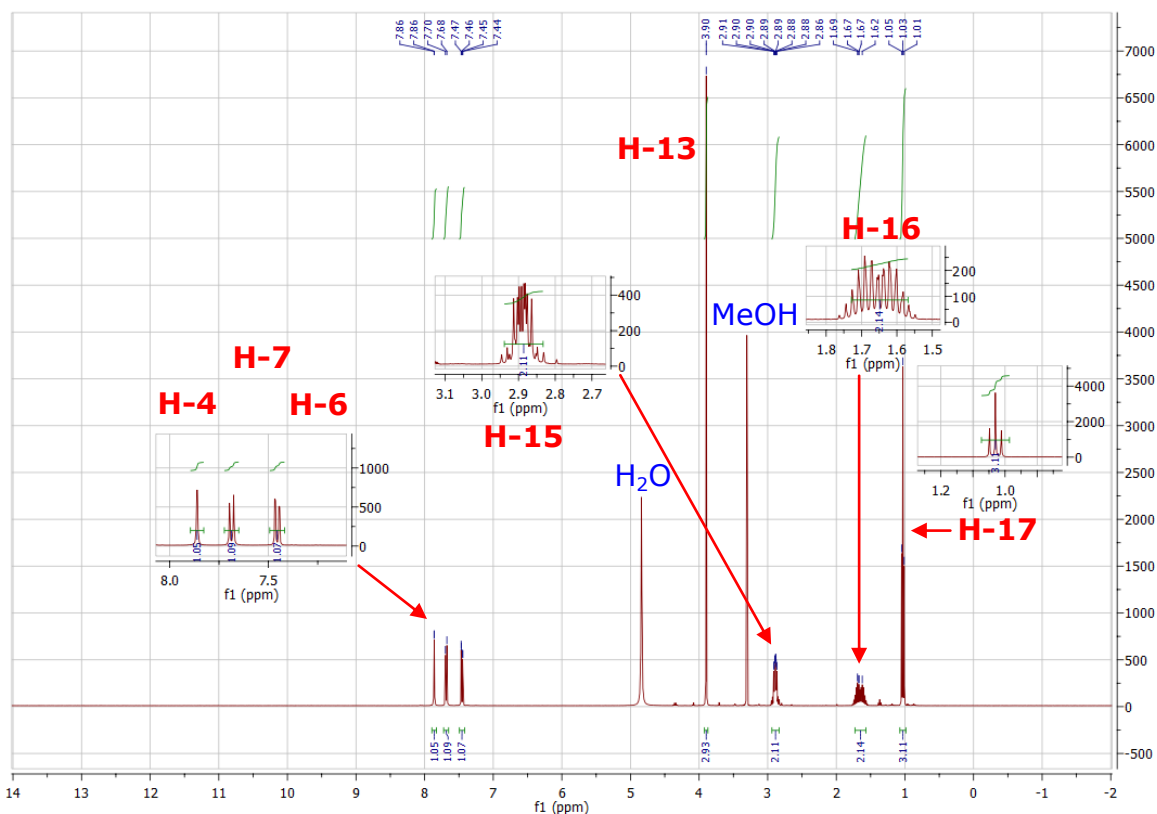
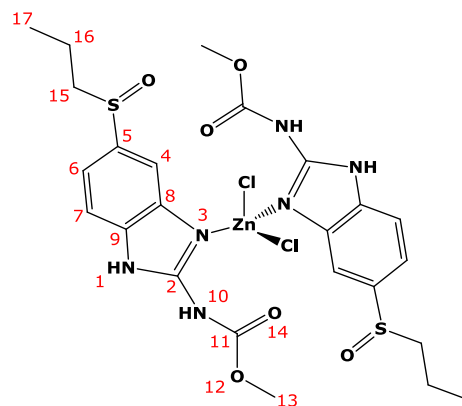


Figura 5.3.7. Espectro de RMN de ^1H (en $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) de $[\text{Zn}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2]$

Las señales correspondientes a H15 y H16 muestran multiplicidades mayores a lo esperado (tripleto y sexteto), por lo que se propone que la interacción observada en el ligante, entre uno de los protones del C15 y el oxígeno del grupo sulfóxido, se mantiene también en el compuesto de coordinación.

Adicionalmente, este análisis propone que el compuesto de coordinación sea estable en disolución, ya que como se observa, todas las señales de los protones se desplazaron a campo bajo con respecto al ligante, lo cual se debe a la coordinación del rbz al centro metálico, ya que este último atrae densidad electrónica, lo que causa desprotección, provocando dicho desplazamiento.

Propuesta estructural de los compuestos con halogenuros con dos moléculas de rbz

Los valores obtenidos de la conductividad eléctrica en EtOH fueron de 21.74 $\mu\text{S}/\text{cm}$ y 1.81 $\mu\text{S}/\text{cm}$ para los compuestos con cloruro de cobre(II) y cloruro de zinc(II), respectivamente.

Con base en esto valores y la caracterización previamente mostrada, se propone que ambos compuestos establezcan una geometría tetraédrica con los dos halogenuros coordinados al centro metálico, así como dos moléculas de ricobendazol, como se muestra a continuación.

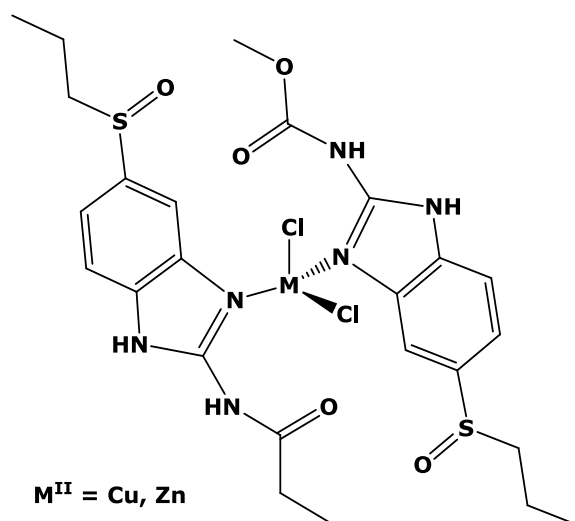


Figura 5.3.8. Propuesta estructural de los compuestos
 $[M(\text{rbz})_2\text{Cl}_2]$, ($M^{II} = \text{Cu, Zn}$)

Compuestos con ricobenzazol bidentado

- **Compuestos con halogenuro con una molécula de rbz**

Con el ligante coordinado de forma bidentada y en presencia de halógenos, se obtuvieron los compuestos $[\text{Cu}(\text{rbz})\text{Br}_2]\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Ni}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que se describen a continuación.

Espectroscopía de infrarrojo

En la figura 5.3.9 se muestra a manera de ejemplo el espectro obtenido para el compuesto de $[\text{Cu}(\text{rbz})\text{Br}_2]\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$. Sin embargo, en la tabla 5.3.5 se resumen los desplazamientos en las bandas para ambos compuestos.

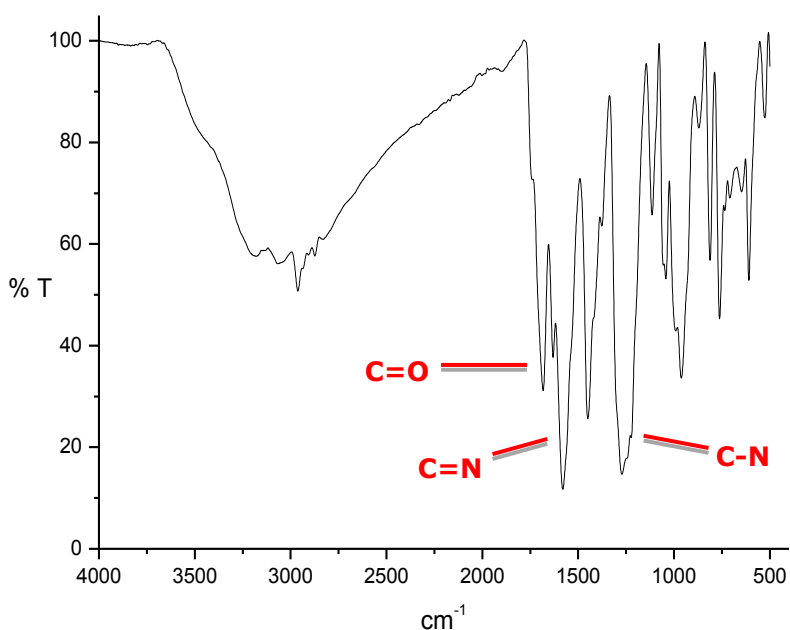


Figura 5.3.9. Espectro de IR del compuesto $[\text{Cu}(\text{rbz})\text{Br}_2]\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$

Las vibraciones correspondientes a los estiramientos C=N y C-N se ven desplazadas con respecto al ligante, por lo que se propone que el rbz se coordina al centro metálico mediante el nitrógeno bencimidazólico. Sin embargo, las frecuencia $\nu(\text{C}=\text{O})$ presentan un desplazamiento a menor

energía con respecto al ligante, siendo indicativo de que el oxígeno del grupo carbamato participa también en la coordinación al centro metálico. Por lo tanto, el rbz presenta una coordinación de tipo bidentada, mediante los átomos de nitrógeno y oxígeno, formando un quelato de seis miembros, lo cual le brinda estabilidad a los compuestos de coordinación.

Tabla 5.3.5. Vibraciones de IR seleccionadas en el ligante rbz y los compuestos con halogenuro y una molécula de rbz bidentada

Vibración, cm⁻¹	rbz	[Cu(rbz)Br₂].2.5H₂O	[Ni(rbz)(H₂O)₂Cl₂].2H₂O
v(C=O) cbm	1728	1678	1695
v(C=N) bz	1588	1579	1581
v(C-N) bz	1249	1265	1270

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

El espectro electrónico del compuesto [Cu(rbz)Br₂].2.5H₂O muestra una banda de absorción correspondiente a la única transición electrónica presente ($\nu_1 \ ^2E \leftarrow ^2T_2$), la cual se encuentra centrada en $\tilde{\nu}$ 12776 cm⁻¹ y es característica para compuestos de Cu^{II} con geometría tetraédrica.

Por su parte, el espectro electrónico en estado sólido del compuesto de [Ni(rbz)(H₂O)₂Cl₂].2H₂O se encuentra en la figura 5.3.10.

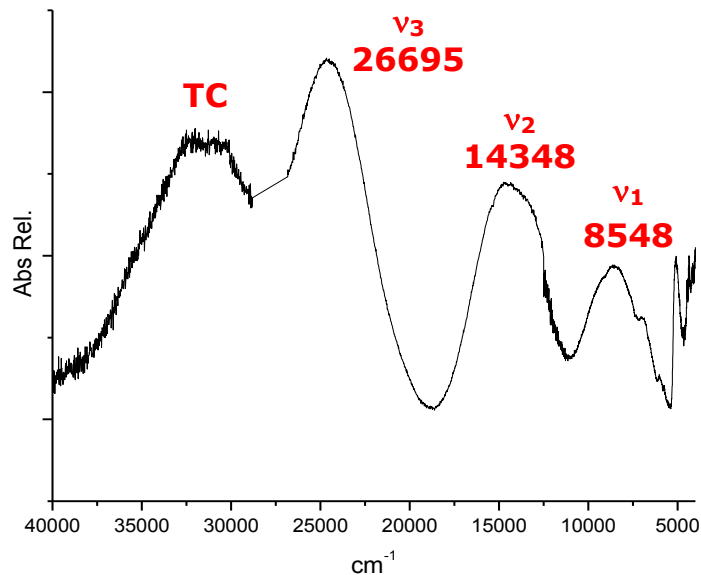


Figura 5.3.10. Espectro electrónico del compuesto
 $[\text{Ni}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Se pueden observar tres bandas de absorción características de un níquel(II) con geometría octaédrica, las cuales pertenecen a las transiciones electrónicas v_1 ${}^3\text{T}_{2g}(\text{F}) \leftarrow {}^3\text{A}_{2g}(\text{F})$ en $\tilde{\nu}$ 8548 cm^{-1} , que para este tipo de compuestos corresponde al valor del 10Dq , v_2 ${}^3\text{T}_{1g}(\text{F}) \leftarrow {}^3\text{A}_{2g}(\text{F})$ que se encuentra centrada en $\tilde{\nu}$ 14348 cm^{-1} y v_3 ${}^3\text{T}_{1g}(\text{P}) \leftarrow {}^3\text{A}_{2g}(\text{F})$ en $\tilde{\nu}$ 26695 cm^{-1} .

Susceptibilidad magnética y conductividad eléctrica

Los valores de momento magnético efectivo se encuentran dentro de los intervalos esperados para compuestos de Cu^{II} (entre 1.7 y 2.2 M.B.) y Ni^{II} (entre 2.83 y 3.4 M.B.), respectivamente. En cuanto a la conductividad eléctrica, de acuerdo a la literatura, ambos compuestos son neutros.^[20]

Tabla 5.3.6. Momento magnético efectivo y conductividad eléctrica de los compuestos con halogenuros y una molécula de rbz bidentada

Compuesto	μ_{ef} (M.B.)	Λ , EtOH ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Tipo de electrolito
[Cu(rbz)Br₂].2.5H₂O	1.89	23.48	No electrolito
[Ni(rbz)(H₂O)₂Cl₂].2H₂O	2.91	23.8	No electrolito

Propuesta estructural de los compuestos con halogenuros y una molécula de rbz bidentada

La caracterización mostrada previamente, permite proponer que los dos compuestos con halógenos presentan una molécula de rbz coordinada de forma bidentada al centro metálico, formando un anillo quelato de seis miembros que le brinda estabilidad al compuesto. En el caso del compuesto de cobre(II), la geometría estabilizada es tetraédrica, con los dos bromuros coordinados al centro metálico, mientras que el compuesto de níquel(II) es octaédrico, y con dos moléculas de agua completando la esfera de coordinación como se observa en la figura 5.3.11.

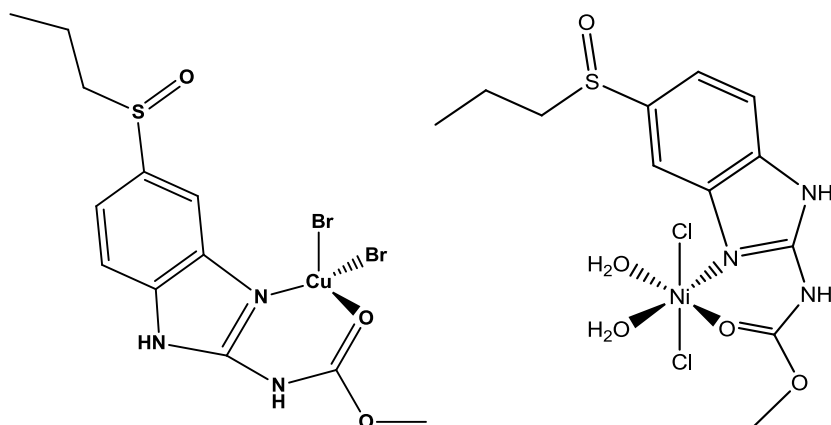


Figura 5.3.11. Propuesta estructural de los compuestos [Cu(rbz)Br₂].2.5H₂O (izquierda) y [Ni(rbz)(H₂O)₂Cl₂].2H₂O (derecha)

- **Compuestos derivados de nitratos metálicos con una molécula de rbz**

Utilizando las sales de nitrato de níquel(II) y cobre(II) se obtuvieron los compuestos isoestructurales con geometría octaédrica, $[\text{Ni}(\text{rbz})(\text{NO}_3)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{rbz})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, cuya caracterización se discute a continuación.

Espectroscopía de infrarrojo

Los espectros de IR de los compuestos de Ni^{II} y Cu^{II} son muy similares entre sí, por lo que a manera de ejemplo, en la figura 5.3.12 se muestra el correspondiente a $[\text{Cu}(\text{rbz})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

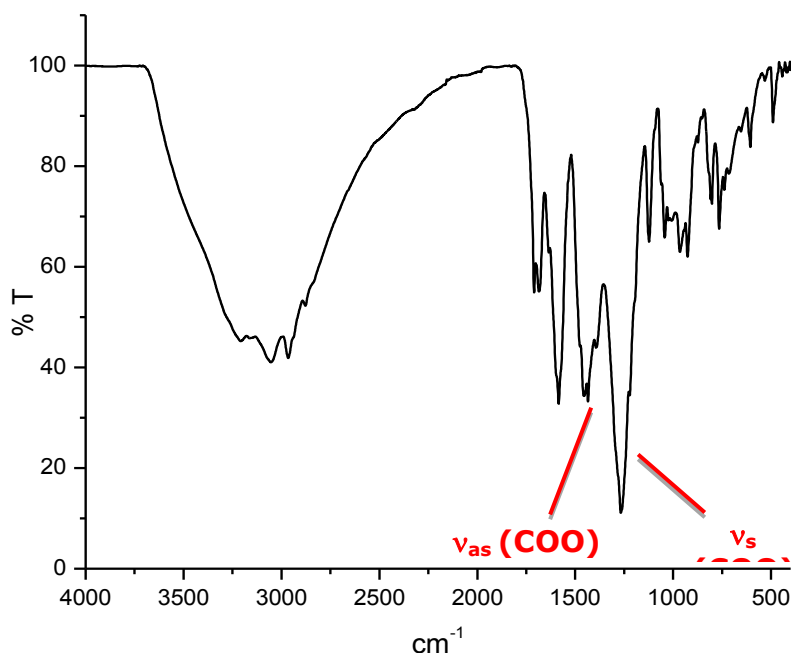


Figura 5.3.12. Espectro de IR del compuesto $[\text{Cu}(\text{rbz})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

En la tabla 5.3.7 se encuentran resumidos los desplazamientos de ambos compuestos con respecto al ligante, los cuales son muy similares, confirmando que la coordinación al ligante es similar.

Tabla 5.3.7. Vibraciones de IR seleccionadas en el ligante rbz y los compuestos con nitratos

Vibración, cm ⁻¹	rbz	[Ni(rbz)(NO ₃) ₂].6H ₂ O	[Cu(rbz)(NO ₃) ₂].H ₂ O
$\nu(\text{C=O})$	1728	1692	1680
$\nu(\text{C=N})$	1588	1587	1588
$\nu(\text{C-N})$	1249	1274	1262
$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_3)$	-	1383	1387
$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_3)$	-	1274	1262
$\Delta\nu(\text{NO}_3)$	-	109	125

Al analizar el espectro, la banda de estiramiento $\nu(\text{C=O})$ de los compuestos, se observa que éste se desplazó a menor energía con respecto al ligante, indicativo de que el grupo carbamato participa en la coordinación al centro metálico, así como el nitrógeno del anillo bencimidazólico, lo cual se puede observar mediante las vibraciones carbono-nitrógeno, proponiendo que el rbz actúa como un ligante bidentado.

Además, es posible apreciar el ensanchamiento y la aparición de nuevas bandas, debido a la presencia de los grupos nitrato. Las dos vibraciones importantes del grupo nitrato son: asimétrica (ν_{as}) y simétrica (ν_{s}). Para ambos compuestos, las vibraciones $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_3)$ y $\nu(\text{C-N})$ fueron asignadas a la misma frecuencia.

En los dos compuestos de coordinación, la diferencia $\Delta\nu(\text{NO}_3)$ entre las vibraciones simétrica y asimétrica corresponde para nitrato coordinado de forma bidentada.^[21-23] Por lo que se propone que los compuestos se

encuentran estabilizados por una molécula de ricobendazol y dos nitratos, cada uno formando anillos quelato con el centro metálico.

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

Tabla 5.3.8. Transiciones electrónicas de los compuestos con nitratos

Compuesto	ν_1 / cm^{-1}	ν_2 / cm^{-1}	ν_3 / cm^{-1}
[Ni(rbz)(NO₃)₂].6H₂O	³ T _{2g} (F)← ³ A _{2g} (F) 8991	³ T _{1g} (F)← ³ A _{2g} (F) 14866	³ T _{1g} (P)← ³ A _{2g} (F) 25992
[Cu(rbz)(NO₃)₂].H₂O	² T _{2g} ← ² E _g 13177	–	–

En la tabla 5.3.8 se encuentran resumidas las transiciones electrónicas que presentaron los compuestos de [Ni(rbz)(NO₃)₂].6H₂O y [Cu(rbz)(NO₃)₂].H₂O, observando que ambos presentaron espectros electrónicos característicos para Ni^{II} y Cu^{II} con geometría octaédrica.

Susceptibilidad magnética y conductividad eléctrica

Se puede observar en la tabla 5.3.9 que los dos compuestos presentaron momentos magnéticos efectivos con valores dentro de los intervalos esperados para níquel y cobre con geometría octaédrica en estado de oxidación(II), es decir, en los intervalos de 2.83-3.4 M.B. y 1.7-2.2 M.B., respectivamente.

Por otra parte, la medición de la conductividad eléctrica para [Cu(rbz)(NO₃)₂].H₂O indica que se trata de un compuesto neutro, mientras que para el compuesto [Ni(rbz)(NO₃)₂].6H₂O no se pudo realizar la medición debido a que es insoluble.

Tabla 5.3.9. Momento magnético efectivo y conductividad eléctrica de los compuestos con nitratos

Compuesto	μ_{ef} (M.B.)	Λ , EtOH ($\mu\text{S/cm}$)	Tipo de electrolito
$[\text{Ni}(\text{rbz})(\text{NO}_3)_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	3.13	NA	–
$[\text{Cu}(\text{rbz})(\text{NO}_3)_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	1.90	27.3	No electrolito

Propuesta estructural de los compuestos con nitratos, $[\text{M}(\text{rbz})(\text{NO}_3)_2] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($\text{M}^{\text{II}} = \text{Ni}, \text{Cu}$)

Como se pudo observar en este apartado, ambos compuestos se presentaron de forma isoestructural, con geometrías octaédricas estabilizadas por tres anillos quelato provenientes de una molécula del ligante rbz y los dos nitratos.

El rbz se coordinó de forma bidentada mediante el oxígeno del grupo carbamato y el nitrógeno bencimidazólico, mientras que los nitratos se enlazan de manera bidentada, como se muestra a continuación.

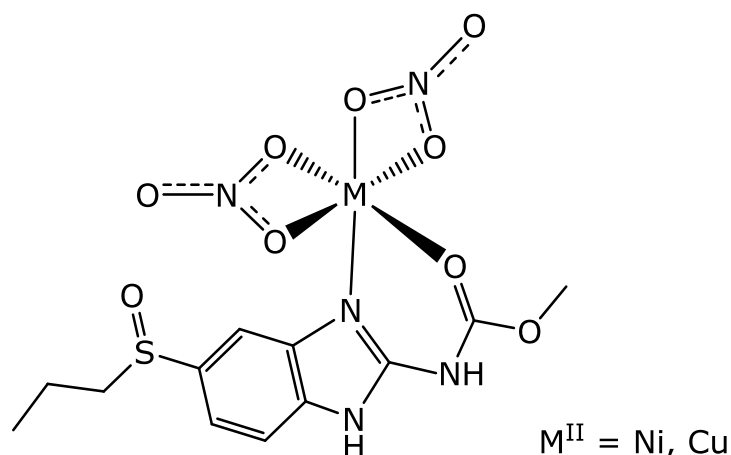


Figura 5.3.13. Propuesta estructural de los compuestos con nitratos

- **Compuestos derivados de acetatos metálicos con una molécula de rbz**

Se obtuvieron los compuestos isoestructurales, $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{AcO})_2]$ y $[\text{Ni}(\text{rbz})(\text{AcO})_2]$, los cuales se discuten a continuación.

Espectroscopía de infrarrojo

Tabla 5.3.10. Vibraciones de IR seleccionadas en el ligante rbz y los compuestos con acetatos

Vibración, cm^{-1}	rbz	$[\text{Co}(\text{rbz})(\text{AcO})_2]$	$[\text{Ni}(\text{rbz})(\text{AcO})_2]$
$\nu(\text{C}=\text{O})$	1728	1698	1693
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1588	1572	1576
$\nu(\text{C}-\text{N})$	1249	1267	1273
$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$	–	1551	1548
$\nu_{\text{s}}(\text{COO})$	–	1431	1417
$\Delta\nu(\text{COO})$	–	120	131

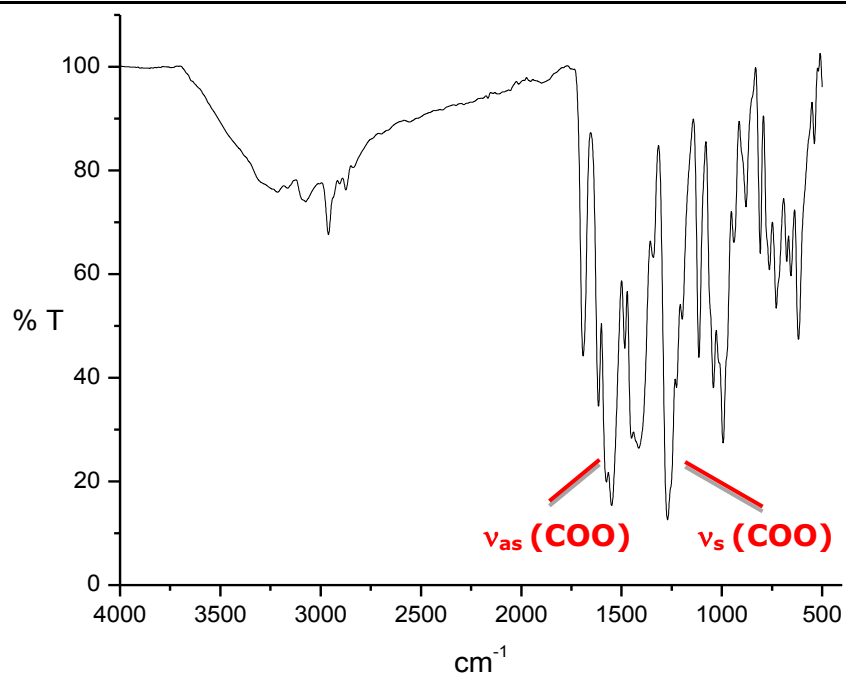


Figura 5.3.14. Espectro de IR del compuesto $[\text{Ni}(\text{rbz})(\text{AcO})_2]$

Los espectros de IR de ambos compuestos se muestran casi idénticos, con desplazamientos muy similares con respecto al ligante, lo que confirma la propuesta de que la coordinación al centro metálico es igual en los dos.

Las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{O})$ y $\nu(\text{C}=\text{N})$ mostraron desplazamientos a menor energía con respecto al ligante, lo cual indica que en los dos compuestos el rbz se coordina de forma bidentada mediante el nitrógeno del anillo de bencimidazol y el oxígeno del grupo carbamato.

En cuanto a las vibraciones características de los grupos acetato, se puede observar que ambas bandas (ν_{as} y ν_{s}) aparecen como bandas anchas de gran intensidad, mostrando valores de $\Delta\nu(\text{COO})$ que se encuentran dentro del intervalo esperado para acetatos coordinados de forma bidentada en ambos compuestos.^[21,24]

Espectroscopía electrónica (UV-Vis-NIR)

Los dos compuestos muestran bandas de absorción características para geometrías octaédricas de Co^{II} y Ni^{II} , por lo que a manera de ejemplo, a continuación se muestra el espectro del compuesto $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{AcO})_2]$.

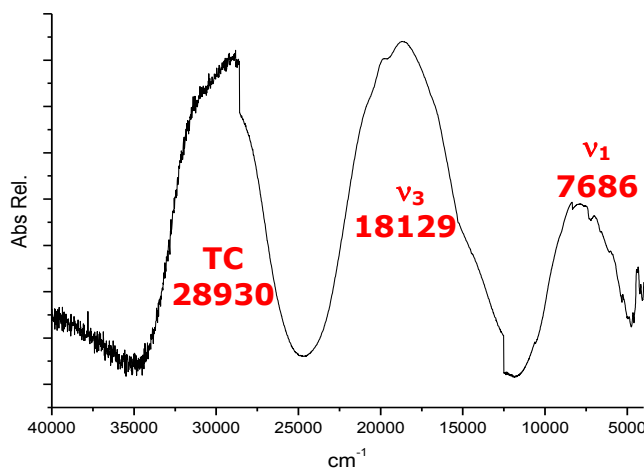


Figura 5.3.15. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Co}(\text{rbz})(\text{AcO})_2]$

En la figura 5.3.15 se pueden observar la bandas de absorción correspondientes a las transiciones electrónicas ν_1 y ν_3 , mientras que la transición ν_2 , que se encuentra traslapada con ν_3 fue calculada (anexo III). La energía a la cual aparecen dichas transiciones se encuentra resumida en la tabla siguiente.

Tabla 5.3.11. Transiciones electrónicas de los compuestos con acetatos

Compuesto	ν_1 / cm^{-1}	ν_2 / cm^{-1}	ν_3 / cm^{-1}
[Co(rbz)(AcO)₂]	${}^4T_{2g}(F) \leftarrow {}^4T_{1g}(F)$ 7686	${}^4T_{1g}(P) \leftarrow {}^4T_{1g}(F)$ 16443*	${}^4A_{2g}(F) \leftarrow {}^4T_{1g}(F)$ 18129
[Ni(rbz)(AcO)₂]	${}^3T_{2g}(F) \leftarrow {}^3A_{2g}(F)$ 8630	${}^3T_{1g}(F) \leftarrow {}^3A_{2g}(F)$ 14171	${}^3T_{1g}(P) \leftarrow {}^3A_{2g}(F)$ 24293*

* Valores calculados mediante el método gráfico de Lever^[19]

Susceptibilidad magnética y conductividad eléctrica

Los valores del momento magnético efectivo para ambos compuestos se encuentran dentro de los intervalos esperados para los tres (4.3-5.2 M.B.) y dos (2.83-3.4 M.B.) electrones desapareados que presentan, respectivamente, el cobalto y níquel en estado de oxidación(II).

Tabla 5.3.12. Momento magnético efectivo y conductividad eléctrica de los compuestos con acetatos

Compuesto	μ_{ef} (M.B.)	Λ , Acetona ($\mu\text{S/cm}$)	Tipo de electrolito
[Co(rbz)(AcO)₂]	4.85	0.358	No electrolito
[Ni(rbz)(AcO)₂]	3.21	0.518	No electrolito

La medición de la conductividad eléctrica en acetona muestra que ambos compuestos tienen un carácter de no electrolito, con los grupos

acetato coordinados directamente al centro metálico, corroborando la propuesta realizada.

Propuesta estructural de los compuestos con acetatos, [M(rbz)(AcO)₂] (M^{II}=Co, Ni)

La caracterización previa permite proponer la estructura que se muestra en la figura siguiente, en donde los iones metálicos cobalto(II) y níquel(II) presentan geometrías octaédricas, enlazados al igual que en los compuestos con nitratos, a una molécula del ligante rbz y dos acetatos, cada uno de estos coordinado de manera bidentada, formando anillos quelatos con el centro metálico, lo cual genera estabilidad en la molécula.

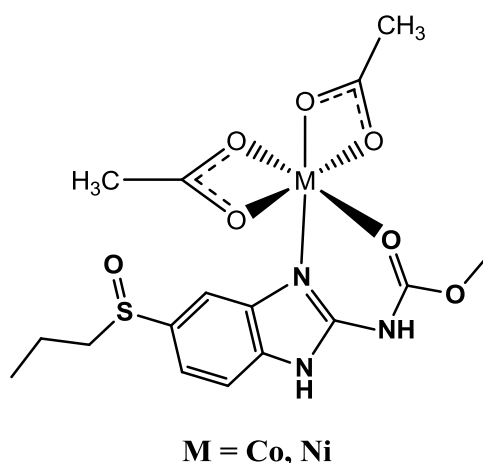


Figura 5.3.16. Propuesta estructural de los compuestos con acetatos

5.4. Pruebas biológicas con compuestos 2-carbamato bencimidazol con CuBr₂

Como se mencionó previamente, los compuestos de coordinación de derivados bencimidazólicos sintetizados con CuBr₂ presentan estructuras similares, así como actividad citotóxica significativa en diferentes líneas celulares cancerígenas humanas.

Con base en esto, en el presente trabajo se sintetizó y evaluó la actividad antineoplásica *in vitro*, de los compuestos de coordinación de CuBr₂ con los derivados 2-carbamato bencimidazol: albendazol (abz),^[14] carbendazim (2cmbz)^[12,13] y mebendazol (mebz),^[8] así como del nuevo ligante utilizado en este trabajo, ricobendazol (rbz). Las estructuras de cada uno de estos ligantes y sus respectivos compuestos de coordinación se muestran en la siguiente figura.

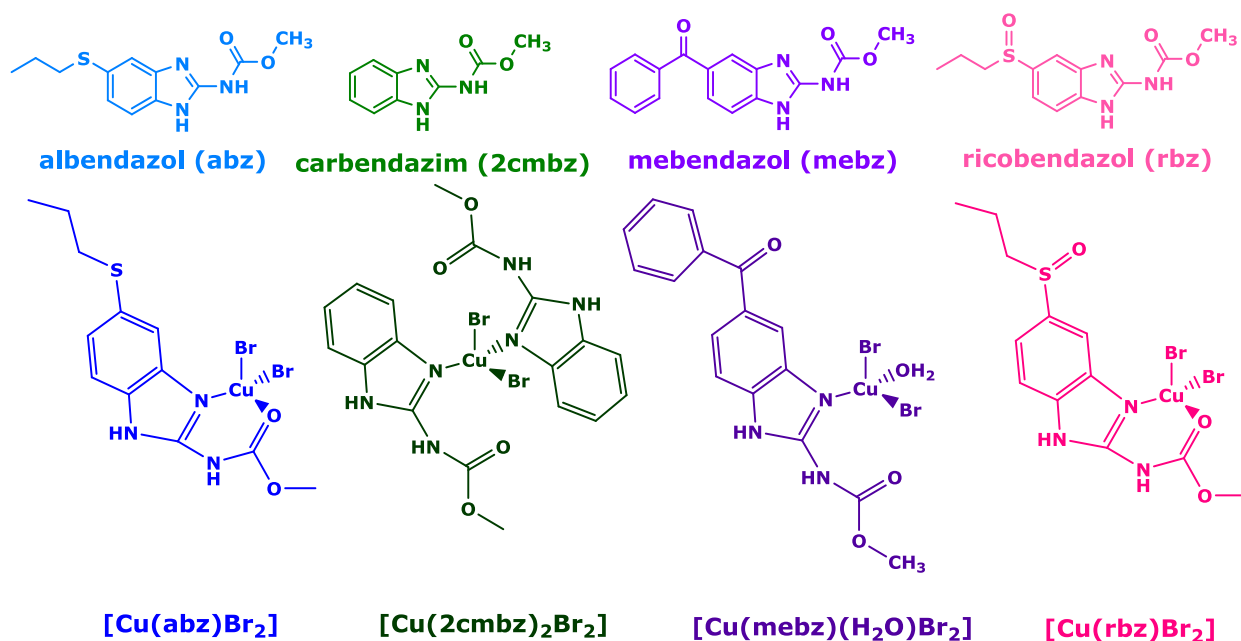


Figura 5.4.1. Estructuras químicas de los compuestos probados en este trabajo para su actividad citotóxica *in vitro*

Como se puede observar en la figura 5.4.1, los derivados 2-carbamato bencimidazol también se encuentran sustituidos en la posición C5 del anillo por diferentes grupos, propiltiol para el albendazol, benzoilo para el mebendazol y sulfinilo para el ricobendazol, mientras que el carbendazim no muestra sustitución en dicha posición. Esto será un factor a estudiar en esta sección, puesto que ya se había mencionado anteriormente que dichos sustituyentes influyen también en la actividad biológica de los ligantes, siendo en general más activos aquellos con azufre, que los correspondientes con sulfona o sulfóxido.

Tabla 5.4.1. Compuestos estudiados en este trabajo para su actividad citotóxica *in vitro*

	Compuesto	Fórmula mínima	Ref.
1	Albendazol (abz)	$C_{12}H_{15}N_3O_2S$	-
2	$[Cu(abz)Br_2] \cdot 3H_2O$	$C_{12}H_{15}N_3O_2SBr_2Cu \cdot 3H_2O$	[14]
3	Carbendazim (2cmbz)	$C_9H_9N_3O_2$	-
4	$[Cu(2cmbz)_2Br_2]$	$C_{18}H_{18}N_6O_4Br_2Cu$	[12,13]
5	Mebendazol (mebz)	$C_{16}H_{13}N_3O_3$	-
6	$[Cu(mebz)(H_2O)Br_2] \cdot 3H_2O$	$C_{16}H_{15}N_3O_4Br_2Cu \cdot 3H_2O$	[8]
7	Ricobendazol (rbz)	$C_{12}H_{15}N_3O_3S$	-
8	$[Cu(rbz)Br_2] \cdot 2.5H_2O$	$C_{12}H_{15}N_3O_3SBr_2Cu \cdot 2.5H_2O$	Trabajo actual

En la tabla 5.4.1 se muestran los compuestos estudiados para su actividad biológica. Todos los compuestos de coordinación: **2**, **4**, **6** y **8** estabilizan geometría tetraédrica, en donde los compuestos con albendazol y ricobendazol (**2** y **8**) presentan al ligante coordinado de forma bidentada, mientras que los compuestos con carbendazim y mebendazol (**4** y **6**) monodentado.

Las líneas celulares utilizadas fueron HCT-15 (adenocarcinoma colorectal), MCF-7 (adenocarcinoma de glándula mamaria), HeLa (adenocarcinoma epitelial de cérvix) y PC-3 (adenocarcinoma epitelial prostático). Las concentraciones utilizadas fueron: 0, 0.1, 1, 10, 100 y 500 µg/mL, con experimentos realizados por triplicado. Los compuestos fueron disueltos en una mezcla DMSO/H₂O (0.01:0.99%).

Los porcentajes de viabilidad en este capítulo son reportados a una concentración de 10 µg/mL, sin embargo, en el anexo IV se encuentran los porcentajes obtenidos para todas las concentraciones utilizadas.

Actividad citotóxica en la línea celular HCT-15 (adenocarcinoma colorectal)

Tabla 5.4.2. Actividad citotóxica en HCT-15

	Compuesto	% de viabilidad	CI₅₀ (µg/mL)
1	Albendazol (abz)	77.59	>500
2	[Cu(abz)Br ₂] \cdot 3H ₂ O	20.32	2.37 \pm 0.8
3	Carbendazim (2cmbz)	84.53	>500
4	[Cu(2cmbz) ₂ Br ₂]	86.64	13.41 \pm 2.7
5	Mebendazol (mebz)	79.37	>500
6	[Cu(mebz)(H ₂ O)Br ₂] \cdot 3H ₂ O	81.93	14.26 \pm 1.1
7	Ricobendazol (rbz)	74.46	>500
8	[Cu(rbz)Br ₂] \cdot 2.5H ₂ O	73.19	17.00 \pm 3.9
9	Cis-platino	27.60	1.24 \pm 4.9

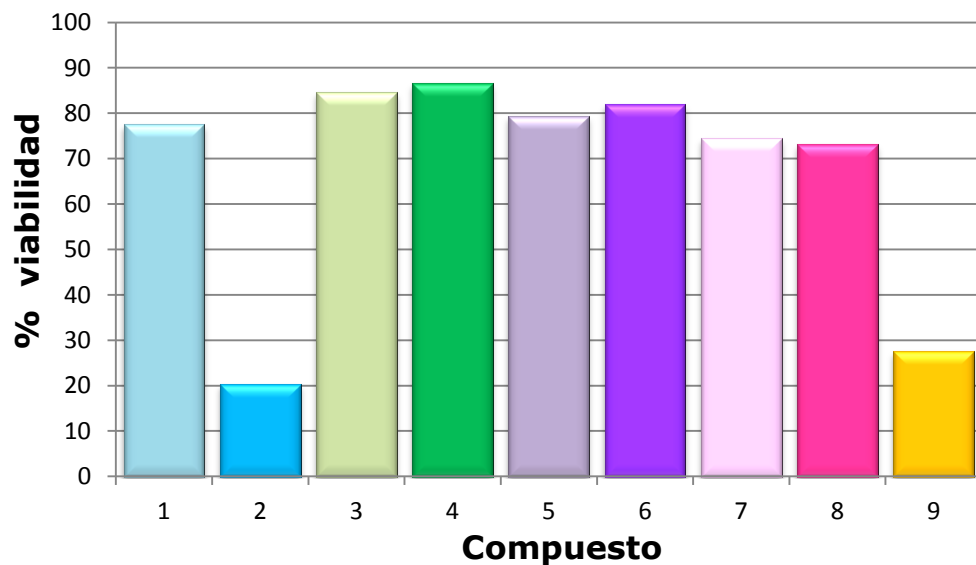


Figura 5.4.2. Porcentajes de viabilidad en HCT-15 a 10 µg/mL

Se puede observar que en esta línea celular, a 10 µg/mL, ninguno de los ligantes presentó actividad citotóxica significativa por sí mismo, mientras que de los compuestos de coordinación el único que mostró actividad fue el $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **2**, con una viabilidad de 20.32%, menor que la del cis-platino.

Como se muestra en la tabla 5.4.2, se obtuvieron los valores de la concentración inhibitoria media (CI_{50}), donde los cuatro compuestos de coordinación: $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **2**, $[\text{Cu}(\text{2cmbz})_2\text{Br}_2]$ **4**, $[\text{Cu}(\text{mebz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **6** y $[\text{Cu}(\text{rbz})\text{Br}_2] \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ **8**, presentaron una actividad mejor que el ligante, siendo más citotóxico el compuesto **2**.

Actividad citotóxica en la línea celular MCF-7 (adenocarcinoma de glándula mamaria)

Tabla 5.4.3. Actividad citotóxica en MCF-7

	Compuesto	% de viabilidad	CI ₅₀ (µg/mL)
1	Albendazol (abz)	71.57	>500
2	[Cu(abz)Br ₂] \cdot 3H ₂ O	54.25	0.39 \pm 0.6
3	Carbendazim (2cmbz)	82.65	>500
4	[Cu(2cmbz) ₂ Br ₂]	85.15	10.40 \pm 9.07
5	Mebendazol (mebz)	54.82	>500
6	[Cu(mebz)(H ₂ O)Br ₂] \cdot 3H ₂ O	51.78	184.57 \pm 3.63
7	Ricobendazol (rbz)	62.73	>500
8	[Cu(rbz)Br ₂] \cdot 2.5H ₂ O	62.72	8.06 \pm 2.02
9	Cis-platino	32.84	1.05 \pm 5.2

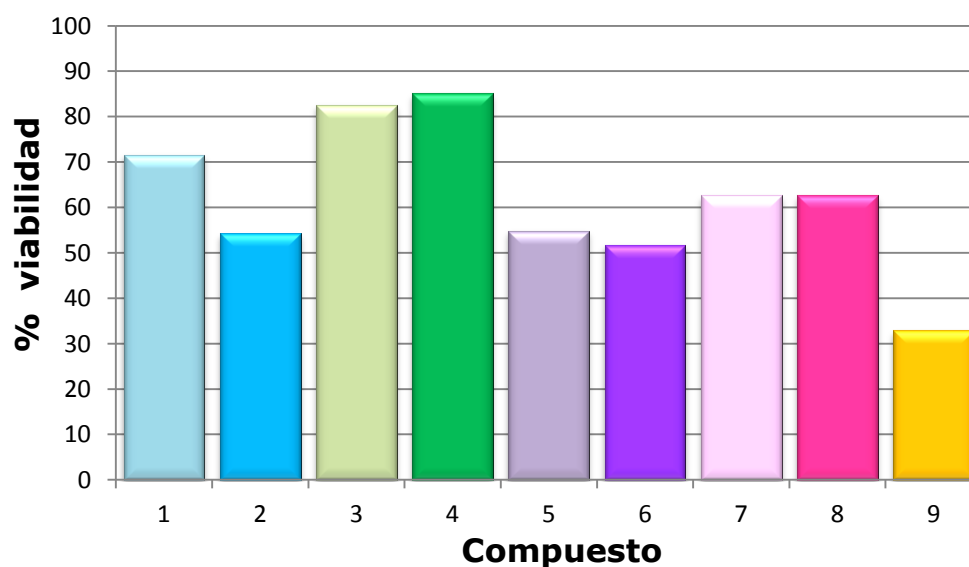


Figura 5.4.3. Porcentajes de viabilidad en MCF-7 a 10 µg/mL

La línea celular MCF-7 a una concentración de 10 µg/mL muestra porcentajes de viabilidad mayores al 50% para todos los compuestos, por lo que no se considera con actividad significativa.

En cuanto a la concentración inhibitoria media se observó que nuevamente el compuesto más activo de toda la serie fue [Cu(abz)Br₂] \cdot 3H₂O **2**, con un valor de 0.39 µg/mL, menor que el correspondiente a cis-platino.

Los demás compuestos de coordinación no mostraron valores de CI₅₀ significativos, con respecto al cis-platino, sin embargo, se pudo observar que la citotoxicidad fue mejor en los dos compuestos que presentaron el ligante de forma bidentada (Cu(abz)Br₂] \cdot 3H₂O **2** y [Cu(rbz)Br₂] \cdot 2.5H₂O **8**), seguidos por los compuestos [Cu(2cmbz)₂Br₂] **4** y [Cu(mebz)(H₂O)Br₂] \cdot 3H₂O **6**, con el ligante monodentado.

Actividad citotóxica en la línea celular HeLa (adenocarcinoma epitelial de cérvix)

Tabla 5.4.4. Actividad citotóxica en HeLa

	Compuesto	% de viabilidad	CI₅₀ (µg/mL)
1	Albendazol (abz)	22.74	0.15 ± 0.006
2	[Cu(abz)Br ₂] \cdot 3H ₂ O	12.06	0.27 ± 0.068
3	Carbendazim (2cmbz)	53.61	82.64 ± 15.09
4	[Cu(2cmbz) ₂ Br ₂]	39.37	>500
5	Mebendazol (mebz)	36.67	0.11 ± 11.82
6	[Cu(mebz)(H ₂ O)Br ₂] \cdot 3H ₂ O	48.10	0.42 ± 0.529
7	Ricobendazol (rbz)	68.60	24.84 ± 6.071
8	[Cu(rbz)Br ₂] \cdot 2.5H ₂ O	66.96	10.19 ± 10.7
9	Cis-platino	15.51	1.24 ± 5.35

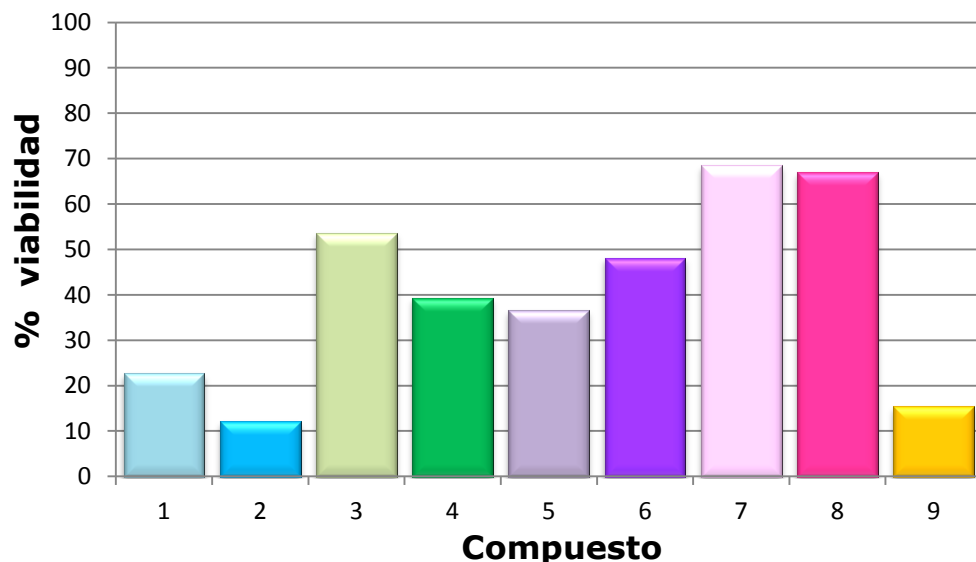


Figura 5.4.4. Porcentajes de viabilidad en HeLa a 10 µg/mL

De las cuatro líneas celulares utilizadas, HeLa fue la que presentó mejores resultados a 10 µg/mL, en donde los compuestos Albendazol (abz) **1**, $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **2**, $[\text{Cu}(2\text{cmbz})_2\text{Br}_2]$ **4**, Mebendazol (mebz) **5** y $[\text{Cu}(\text{mebz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **6**, mostraron porcentajes de viabilidad menores al 50%, siendo el compuesto **2** el que mostró un resultado mejor que el cis-Pt, seguida por el ligante albendazol, con viabilidad del 22.74%, como se observa en la figura 5.4.4.

En cuanto a la concentración inhibitoria media, se observó que cuatro compuestos presentaron mejores resultados que el cis-platino, los cuales son: el ligante mebendazol (**5**) y el ligante albendazol (**1**), seguidos por los compuestos de coordinación $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **2** y $[\text{Cu}(\text{mebz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **6**, de modo que en esta línea celular, en general, fueron más activos los ligantes por sí mismos, que sus correspondientes compuestos de coordinación.

Actividad citotóxica en la línea celular PC-3 (adenocarcinoma epitelial prostático)

Tabla 5.4.5. Actividad citotóxica en PC-3

	Compuesto	% de viabilidad	CI ₅₀ (µg/mL)
1	Albendazol (abz)	81.76	>500
2	[Cu(abz)Br ₂] \cdot 3H ₂ O	20.15	2.32 \pm 0.375
3	Carbendazim (2cmbz)	89.20	>500
4	[Cu(2cmbz) ₂ Br ₂]	80.07	>500
5	Mebendazol (mebz)	82.21	>500
6	[Cu(mebz)(H ₂ O)Br ₂] \cdot 3H ₂ O	70.21	19.08 \pm 4.37
7	Ricobendazol (rbz)	92.33	>500
8	[Cu(rbz)Br ₂] \cdot 2.5H ₂ O	90.50	54.39 \pm 2.111
9	Cis-platino	76.12	8.60 \pm 1.287

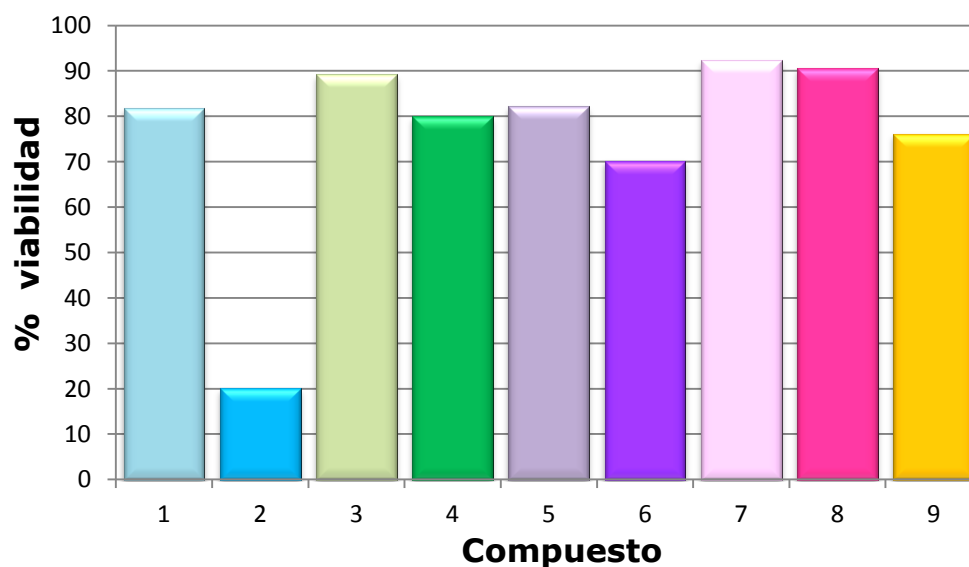


Figura 5.4.5. Porcentajes de viabilidad en PC-3 a 10 µg/mL

En general, en la línea PC-3, a una concentración de 10 µg/mL no se mostró actividad citotóxica significativa, siendo el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **2** el único que presentó un porcentaje de viabilidad menor al 50%.

Con la obtención de las concentraciones inhibitorias medias, se observó que los compuestos de coordinación $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **2**, $[\text{Cu}(\text{mebz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **6** y $[\text{Cu}(\text{rbz})\text{Br}_2]\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ **8** son activos, siendo sin embargo el compuesto **2** el mejor.

Con base en los resultados mostrados, se pudo observar que a 10 µg/mL los ligantes albendazol y mebendazol, así como los compuestos de coordinación $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **2**, $[\text{Cu}(\text{2cmbz})_2\text{Br}_2]$ **4** y $[\text{Cu}(\text{mebz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **6**, muestran valores de viabilidad menores al 50% en las líneas celulares HCT-15, HeLa y PC-3. Sin embargo, el compuesto **2** es el que presenta mejor actividad que el cis-Pt en dichas líneas.

No obstante, empleando mayor concentración de los compuestos se obtuvo mejoría en el porcentaje de viabilidad de todas las líneas celulares, de modo que a 500 µg/mL todos los ligantes y compuestos de coordinación se mostraron más activos que la referencia, cis-platino.

Por otro lado, mediante los valores de concentración inhibitoria media se observó que los ligantes, así como los cuatro compuestos de coordinación se mostraron activos en diferentes líneas celulares, donde nuevamente el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ **2**, fue el que mostró valores de CI_{50} mejores que el cis-platino en las líneas celulares MCF-7, HeLa y PC-3.

En este capítulo se muestra que la estabilización de geometrías tetraédricas con CuBr_2 y derivados 2-carbamato bencimidazol, generó compuestos que presentaron mejor actividad que el ligante por sí mismo, en las líneas celulares HCT-15, MCF-7 y PC-3, exhibiendo una sinergia entre el centro metálico y el ligante utilizado. Mientras que en HeLa el comportamiento fue diferente, siendo en general, más activo el ligante que el compuesto de coordinación correspondiente.

Finalmente, se observó que en contraste con la sustitución en C2, donde los sustituyentes carbamatos influyen sobre la actividad biológica, la sustitución en C5 por diferentes grupos no muestra evidencia clara sobre dicha actividad.

5.5 Referencias

- [1] Z. Kazimierczuk, J. A. Upcroft, P. Upcroft, A. Górska, B. Staroociak, A. Laudy. *Acta Biochim. Pol.* 2002, **49**, 185-195.
- [2] J. Pérez-Villanueva, A. Hernández-Campos, L. Yépez-Mulia, C. Méndez-Cuesta, O. Méndez-Lucio, F. Hernández-Luis, R. Castillo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, **23**, 4221-4224.
- [3] Q. Guan, C. Han, D. Zuo, M. Zhai, Z. Li, Q. Zhang, Y. Zhai, X. Jiang, K. Bao, Y. Wu, W. Zhang.. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, **87**, 306-315.
- [4] P. García-Holley, N. Ortiz-Pastrana, R. A. Toscano, M. Flores-Álamo, N. Barba-Behrens. *Polyhedron*. 2016, **104**, 127-137.
- [5] N. D Ortiz Pastrana. *Compuestos de coordinación de ronidazol con Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} , Zn^{II} , Cd^{II} y Hg^{II} . Caracterización estructural y espectroscópica*. Tesis de Maestría FQ-UNAM, 2015.

- [6] R. Cañete, A. A. Escobedo, P. Almirall, M. E. González, K. Brito, S. Cimerman. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2009, **103**, 437-442.
- [7] I. Alfaro Fuentes. *Desarrollo de nuevos compuestos de coordinación útiles en el tratamiento de helmintos (Monogenea, dactylogiridae) en pargo flamenco (lutjanus guttatus)*. Tesis de Doctorado FQ-UNAM, 2014.
- [8] K. Y. Robles López. *Compuestos de coordinación con metales de transición y el antihelmíntico mebendazol*. Tesis de Licenciatura FQ-UNAM, 2015.
- [9] N. Ni, T. Sanghvi, S. H. Yalkowsky. *Int. J. Pharm.* 2002, **244**, 99-104.
- [10] A. Boudina, C. Emmelin, A. Baaliouamer, M. F. Grenier Loustalot, J. M. Chovelon. *Chemosphere*. 2003, **50**, 649-655.
- [11] M. Nakai, R. A. Hess, B. J. Moore, R. F. Guttroff, L. F. Strader, R. E. Linder. *J. Androl.* 1992, **13**, 507-518.
- [12] M. O. Sánchez Guadarrama. *Síntesis y estudio biológico de compuestos de coordinación de cobalto(II), cobre(II) y zinc(II) con derivados bencimidazólicos*. Tesis de Maestría FQ-UNAM, 2007.
- [13] O. Sánchez-Guadarrama, H. López-Sandoval, F. Sánchez-Bartéz, I. Gracia-Mora, H. Höpfl, N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2009, **103**, 1204-1213.
- [14] A. B. Vázquez Palma. *Mecanismo de acción de compuestos de coordinación con actividad antineoplásica*. Tesis de Maestría FQ-UNAM, 2015.

- [15] H. López-Sandoval, M. E. Londoño-Lemos, R. Garza-Velasco, I. Poblano-Meléndez, P. Granada-Macías, I. Gracia-Mora, N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2008, **102**, 1267-1276.
- [16] C. E. Lanusset, B. Nare, L. H. Gascon, R. K. Prichard. *Xenobiotica.* 1992, **22**, 419-426.
- [17] M. L. López-García, S. Torrado-Durán, J. Torrado-Durán, A. R. Martínez-Fernández, F. Bolas-Fernández. *Int. J. Parasitol.* 1997, **27**, 781-785.
- [18] G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw, K. I. Goldberg. *Organometallics.* 2010, **29**, 2176-2179.
- [19] A. B. P. Lever. *J. Chem. Educ.* 1968, **45**, 711-712.
- [20] R. J. Angelici. *Synthesis and Technique in Inorganic Chemistry.* 2a ed. University Science Books. Estados Unidos de América, 1986.
- [21] K. Nakamoto. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds.* 4a ed. John Wiley & Sons. Nueva York, 1986.
- [22] A. B. P. Lever, E. Mantovani, B. S. Ramaswamy. *Can. J. Chem.* 1971, **49**, 1957-1964.
- [23] N. F. Curtis, Y. M. Curtis. *J. Inorg. Chem.* 1965, **4**, 804-809.
- [24] K. Ito, H. J. Bernstein. *Can. J. Chem.* 1956, **34**, 170-178.
- [25] I. Alfaro-Fuentes, R. Castro-Ramírez, N. Ortiz-Pastrana, R. M. Medina-Guerrero, L. C. Soler-Jiménez, I. Martínez-Rodríguez, M. Betancourt-Lozano, L. Ibarra-Castro, N. Barba-Behrens, E. J. Fajera-Ávila. *J. Inorg. Biochem.* 2017, **176**, 159-167.

6. Conclusiones

Utilizando los derivados bencimidazólicos 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz) y ricobendazol (rbz), se obtuvieron nuevos compuestos de coordinación con los iones metálicos Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} y Zn^{II} y los aniones cloruros, bromuros, nitratos y acetatos.

- ❖ El dmbz presenta una coordinación monodentada, mediante el nitrógeno bencimidazólico en todos los compuestos obtenidos.
- ❖ Para el dmbz, las geometrías que estabilizaron los compuestos de coordinación con halógenos fueron tetraedros y pirámides de base cuadrada. Los acetatos muestran dos tipos de comportamiento: bidentado (quelato), estabilizando un compuesto octaédrico con níquel(II) y como puente, dando lugar a un compuesto dinuclear de cobre(II).
- ❖ Los compuestos tetraédricos $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Cl}_2]$ y $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ muestran enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares, así como apilamientos $\pi\cdots\pi$ (cabeza-cabeza para el compuesto con cloruro y cabeza-cola para el de bromuro). A pesar de la similitud estructural, los sistemas cristalinos son diferentes, con más elementos de simetría en el correspondiente con cloruro.
- ❖ Los compuestos PBC $[\text{Ni}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ son isoestructurales, con arreglos supramoleculares que presentan canales hidrofílicos donde se alojan moléculas de agua y aniones cloruro, lo cual estabiliza la red cristalina mediante enlaces de hidrógeno.

- ❖ El ricobendazol se coordina de forma monodentada a través del nitrógeno bencimidazólico, estabilizando compuestos con geometría tetraédrica.
- ❖ La coordinación bidentada del ricobendazol, formando quelatos, se da a través del nitrógeno bencimidazólico y el oxígeno carbonílico del carbamato, estabilizando compuestos con nitratos y acetatos. Ambos se coordinan de forma bidentada, dando en todos los casos geometrías octaédricas.
- ❖ Se obtuvo el compuesto tetraédrico $[\text{Cu}(\text{rbz})\text{Br}_2] \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, donde el ligante se coordina de forma bidentada.
- ❖ El estudio citotóxico comparativo de los compuestos de coordinación con CuBr_2 y derivados 2-carbamato bencimidazol mostró su actividad en diferentes líneas celulares. Valores de CI_{50} mejores que el cis-Pt se observaron para el compuesto $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, en las líneas MCF-7, HeLa y PC-3, y el compuesto $[\text{Cu}(\text{mebz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en la línea celular HeLa.
- ❖ La estabilización de compuestos con geometrías tetraédricas en presencia de CuBr_2 y derivados 2-carbamato bencimidazol, potencializó la actividad citotóxica en las líneas celulares HCT-15, MCF-7 y PC-3. Mientras que por el contrario, en la línea celular HeLa los ligantes fueron los que presentaron mejores resultados, con respecto a su correspondiente compuesto de coordinación.

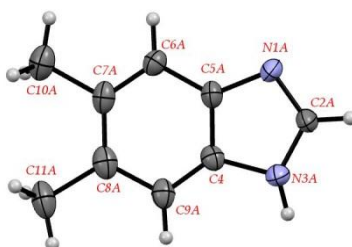
Como perspectiva del trabajo a futuro habría que realizar estudios en disolución que demuestren la estabilidad de los compuestos utilizados para pruebas antineoplásicas, lo cual permitiría corroborar que la actividad citotóxica que se observó corresponde al compuesto de coordinación.

Anexo I. Datos cristalográficos

Tabla 1. Datos cristalográficos del 5,6-dimetilbencimidazol (dmbz)

Fórmula empírica	C ₉ H ₁₀ N ₂
Color / Tamaño del cristal	Incoloro / 0.246x0.243x0.208 mm
T / Longitud de onda	273 K / 0.71073 Å
Sistema cristalino / Grupo espacial	Triclínico / $P\bar{1}$
Dimensiones de la celda unidad	a = 6.4589(3) Å a = 94.702(2)° b = 13.8805(8) Å β = 92.429(2)° c = 14.2579(8) Å γ = 101.473(2)°
Z / Volumen	6 / 1246.25(12) Å ³
Masa molecular	146.19 g/mol
Densidad (calc)	1.169 mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.071 mm ⁻¹
F(000)	468
Rango de θ para la colección de datos	2.173 – 25.021°
Límite de índices	-7 ≤ h ≤ 7, -16 ≤ k ≤ 16, -16 ≤ l ≤ 16
Reflexiones colectadas / únicas	36309 / 4405 [R(int)=0.0642]
Completado a θ = 25.021°	99.8%
Método de refinamiento	Matriz completa en mínimos cuadrados F ²
Datos / restricciones / parámetros	4405 / 472 / 400
Bondad de ajuste (GOOF) en F ²	1.047
Índice R final	R = 0.0493 , wR2 = 0.1079
Δρ _{max} / Δρ _{min}	0.143 / -0.146 e.Å ⁻³

Tabla 2. Distancias de enlace presentes en el ligante 5,6-dimetilbencimidazol.



Enlace	Distancia (Å)		
	Molécula 1	Molécula 2	Molécula 3
N(1A)-C(2A)	1.307(11)	1.306(3)	1.306(3)
N(1A)-C(5A)	1.386(12)	1.390(2)	1.389(3)
N(3A)-C(2A)	1.333(12)	1.341(3)	1.340(3)
C(4)-N(3A)	1.447(19)	1.379(2)	1.377(3)
C(5A)-C(6A)	1.409(11)	1.386(3)	1.392(3)
C(6A)-C(7A)	1.324(17)	1.370(3)	1.370(3)
C(7A)-C(8A)	1.385(19)	1.412(3)	1.407(3)
C(7A)-C(10A)	1.523(19)	1.513(3)	1.517(3)
C(8A)-C(9A)	1.41(2)	1.382(3)	1.372(3)
C(8A)-C(11A)	1.533(17)	1.517(3)	1.519(3)
C(4)-C(9A)	1.31(2)	1.383(3)	1.387(3)
C(4)-C(5A)	1.35(2)	1.387(3)	1.386(3)

Tabla 3. Ángulos de enlace presentes en el ligante 5,6-dimetilbencimidazol

Ángulo	Grados (°)		
	Molécula 1	Molécula 2	Molécula 3
C(9A)-C(4)-C(5A)	125.7(12)	121.54(19)	121.6(2)
C(9A)-C(4)-N(3A)	129.5(12)	133.3(2)	132.9(2)
C(5A)-C(4)-N(3A)	104.7(9)	105.17(17)	105.47(19)
C(2A)-N(1A)-C(5A)	103.5(9)	103.81(17)	104.03(19)
C(2A)-N(3A)-C(4)	104.2(10)	106.44(17)	106.36(18)
N(1A)-C(2A)-N(3A)	115.7(10)	114.48(19)	114.4(2)
C(4)-C(5A)-N(1A)	111.9(9)	110.09(17)	109.78(18)
C(4)-C(5A)-C(6A)	118.6(13)	119.64(19)	119.3(2)
N(1A)-C(5A)-C(6A)	129.5(14)	130.3(2)	130.9(2)
C(7A)-C(6A)-C(5A)	117.5(13)	119.9(2)	119.7(2)
C(6A)-C(7A)-C(8A)	122.6(15)	120.1(2)	120.3(2)
C(6A)-C(7A)-C(10A)	117.2(12)	119.2(2)	119.5(3)
C(8A)-C(7A)-C(10A)	120.2(12)	120.6(2)	120.2(3)
C(7A)-C(8A)-C(9A)	119.3(17)	120.2(2)	120.5(2)
C(7A)-C(8A)-C(11A)	119.8(14)	120.8(2)	120.9(2)
C(9A)-C(8A)-C(11A)	120.8(14)	119.0(2)	118.7(3)
C(4)-C(9A)-C(8A)	116(2)	118.6(2)	118.6(2)

Tabla 4. Enlaces de hidrógeno presentes en el ligante 5,6-dimetilbencimidazol

Enlaces de H intermoleculares	H...N (Å)	N-H...N (°)
N(3A)-H(3A)...N(13)	2.082	169.60
N(11)-H(11)...N(23)	1.972	166.39
N(21)-H(21)...N(1A)	1.969	170.84

Tabla 5. Datos cristalográficos del compuesto [Co(dmbz)₂Cl₂]

Fórmula empírica	C ₁₈ H ₂₀ Cl ₂ CoN ₄
Color / Tamaño del cristal	Azul / 0.285x0.222x0.047 mm
T / Longitud de onda	298 K / 0.71073 Å
Sistema cristalino / Grupo espacial	Monoclínico / C2/c
Dimensiones de la celda unidad	a = 21.416(3) Å α = 90° b = 6.7518(7) Å β = 96.615(4)° c = 13.4084(16) Å γ = 90°
Z / Volumen	4 / 1925.9(4) Å ³
Masa molecular	422.21 g/mol
Densidad (calc)	1.456 mg/m ³
Coefficiente de absorción	1.176 mm ⁻¹
F(000)	868
Rango de θ para la colección de datos	3.059 – 27.877°
Límite de índices	-28 ≤ h ≤ 28, -8 ≤ k ≤ 8, -17 ≤ l ≤ 17
Reflexiones colectadas / únicas	25513 / 2296 [R(int)=0.0340]
Completado a θ = 25.242°	99.8%
Método de refinamiento	Matriz completa en mínimos cuadrados F ²
Datos / restricciones / parámetros	2296 / 0 / 120
Bondad de ajuste (GOOF) en F ²	1.057
Índice R final	R = 0.0308 , wR2 = 0.0744
Δρ _{max} / Δρ _{min}	0.355 / -0.146 e.Å ⁻³

Tabla 6. Distancias de enlace presentes en el compuesto [Co(dmbz)₂Cl₂] (indicadas para la unidad asimétrica)

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
N(1)-C(2)	1.323(2)	C(4)-C(5)	1.387(2)
N(1)-C(5)	1.401(2)	C(4)-C(9)	1.393(3)
N(1)-Co(1)	2.0078(14)	C(5)-C(6)	1.393(2)
Cl(1)-Co(1)	2.2535(5)	C(6)-C(7)	1.378(3)
Co(1)-N(1)'	2.0078(14)	C(7)-C(8)	1.419(3)
Co(1)-Cl(1)'	2.2535(5)	C(7)-C(10)	1.506(3)
C(2)-N(3)	1.336(2)	C(8)-C(9)	1.373(3)
N(3)-C(4)	1.383(2)	C(8)-C(11)	1.510(3)

Tabla 7. Ángulos de enlace presentes en el compuesto [Co(dmbz)₂Cl₂] (indicados para la unidad asimétrica)

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
C(2)-N(1)-C(5)	105.04(14)	C(5)-C(4)-C(9)	121.53(16)
C(2)-N(1)-Co(1)	127.53(12)	C(4)-C(5)-C(6)	120.42(16)
C(5)-N(1)-Co(1)	123.49(10)	C(4)-C(5)-N(1)	109.05(14)
N(1)'-Co(1)-N(1)	106.37(8)	C(6)-C(5)-N(1)	130.53(15)
N(1)'-Co(1)-Cl(1)	114.60(4)	C(7)-C(6)-C(5)	118.64(16)
N(1)-Co(1)-Cl(1)	107.65(4)	C(6)-C(7)-C(8)	120.44(17)
N(1)'-Co(1)-Cl(1)'	107.64(4)	C(6)-C(7)-C(10)	119.33(18)
N(1)-Co(1)-Cl(1)'	114.60(4)	C(8)-C(7)-C(10)	120.22(18)
Cl(1)-Co(1)-Cl(1)'	106.23(3)	C(9)-C(8)-C(7)	120.81(17)
N(1)-C(2)-N(3)	112.65(16)	C(9)-C(8)-C(11)	119.00(19)
C(2)-N(3)-C(4)	107.76(15)	C(7)-C(8)-C(11)	120.18(19)
N(3)-C(4)-C(5)	105.49(15)	C(8)-C(9)-C(4)	118.06(17)
N(3)-C(4)-C(9)	132.91(16)		

Tabla 8. Datos cristalográficos del compuesto [Co(dmbz)₂Br₂]₂·5H₂O

Fórmula empírica	C ₁₈ H ₂₀ Br ₂ CoN ₄
Color / Tamaño del cristal	Azul / 0.2793x0.2723x0.0493 mm
T / Longitud de onda	293 K / 0.71073 Å
Sistema cristalino / Grupo espacial	Triclínico / $P\bar{1}$
Dimensiones de la celda unidad	a = 7.9678(9) Å a = 79.573(9)° b = 8.5668(9) Å β = 84.693(9)° c = 15.2657(18) Å γ = 82.242(9)°
Z / Volumen	2 / 1012.9(2) Å ³
Masa molecular	511.13 g/mol
Densidad (calc)	1.676 mg/m ³
Coefficiente de absorción	4.800 mm ⁻¹
F(000)	506
Rango de θ para la colección de datos	3.621 – 29.556°
Límite de índices	-9 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 11, -21 ≤ l ≤ 20
Reflexiones colectadas / únicas	11363 / 4829 [R(int)=0.0501]
Completado a θ = 25.242°	99.6%
Método de refinamiento	Matriz completa en mínimos cuadrados F ²
Datos / restricciones / parámetros	4829 / 26 / 236
Bondad de ajuste (GOOF) en F ²	1.010
Índice R final	R = 0.0517 , wR2 = 0.0886
Δρ _{max} / Δρ _{min}	0.590 / -0.801 e.Å ⁻³

Tabla 9. Distancias de enlace presentes en el compuesto
 $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Br(1)-Co(1)	2.3659(9)	C(8)-C(11)	1.514(7)
Br(2)-Co(1)	2.3711(9)	C(7)-C(10)	1.513(7)
Co(1)-N(3)	2.001(4)	N(21)-C(22)	1.328(7)
Co(1)-N(23)	2.009(3)	N(21)-C(25)	1.376(7)
N(1)-C(2)	1.330(6)	C(22)-N(23)	1.322(5)
N(1)-C(5)	1.386(6)	N(23)-C(24)	1.406(6)
C(2)-N(3)	1.311(6)	C(24)-C(29)	1.375(6)
N(3)-C(4)	1.396(5)	C(24)-C(25)	1.383(6)
C(4)-C(5)	1.375(6)	C(25)-C(26)	1.394(8)
C(4)-C(9)	1.382(6)	C(26)-C(27)	1.361(8)
C(6)-C(7)	1.381(7)	C(27)-C(28)	1.411(7)
C(6)-C(5)	1.395(6)	C(27)-C(30)	1.512(8)
C(9)-C(8)	1.379(6)	C(28)-C(29)	1.379(7)
C(8)-C(7)	1.391(7)	C(28)-C(31)	1.503(8)

Tabla 10. Ángulos de enlace presentes en el compuesto $[\text{Co}(\text{dmbz})_2\text{Br}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
N(3)-Co(1)-N(23)	106.09(14)	C(6)-C(7)-C(8)	120.8(4)
N(3)-Co(1)-Br(1)	109.01(12)	C(6)-C(7)-C(10)	118.2(5)
N(23)-Co(1)-Br(1)	108.07(11)	C(8)-C(7)-C(10)	121.0(5)
N(3)-Co(1)-Br(2)	112.86(11)	C(22)-N(21)-C(25)	108.5(4)
N(23)-Co(1)-Br(2)	109.92(11)	N(23)-C(22)-N(21)	112.0(5)
Br(1)-Co(1)-Br(2)	110.68(3)	C(22)-N(23)-C(24)	105.4(4)
C(2)-N(1)-C(5)	108.0(4)	C(22)-N(23)-Co(1)	126.8(4)
N(3)-C(2)-N(1)	112.6(4)	C(24)-N(23)-Co(1)	127.5(3)
C(2)-N(3)-C(4)	105.0(4)	C(29)-C(24)-C(25)	120.3(5)
C(2)-N(3)-Co(1)	126.6(3)	C(29)-C(24)-N(23)	131.2(4)
C(4)-N(3)-Co(1)	128.1(3)	C(25)-C(24)-N(23)	108.4(4)
C(5)-C(4)-C(9)	119.9(4)	N(21)-C(25)-C(24)	105.6(4)
C(5)-C(4)-N(3)	109.6(4)	N(21)-C(25)-C(26)	133.4(5)
C(9)-C(4)-N(3)	130.5(4)	C(24)-C(25)-C(26)	121.0(5)
C(7)-C(6)-C(5)	117.4(5)	C(27)-C(26)-C(25)	118.4(5)
C(4)-C(5)-N(1)	104.8(4)	C(26)-C(27)-C(28)	121.0(5)
C(4)-C(5)-C(6)	122.1(4)	C(26)-C(27)-C(30)	118.9(6)
N(1)-C(5)-C(6)	133.1(5)	C(28)-C(27)-C(30)	120.0(6)
C(8)-C(9)-C(4)	119.0(5)	C(29)-C(28)-C(27)	119.6(5)
C(9)-C(8)-C(7)	120.8(5)	C(29)-C(28)-C(31)	119.5(5)
C(9)-C(8)-C(11)	118.8(5)	C(27)-C(28)-C(31)	120.8(5)
C(7)-C(8)-C(11)	120.3(5)	C(24)-C(29)-C(28)	119.5(4)

Tabla 11. Datos cristalográficos del compuesto [Ni(dmbz)₄Cl]Cl·4.5H₂O

Fórmula empírica	C ₃₆ H ₄₈ Cl ₂ N ₈ NiO ₄
Color / Tamaño del cristal	Verde pálido / 0.412x0.067x0.066 mm
T / Longitud de onda	298 K / 0.71073 Å
Sistema cristalino / Grupo espacial	Tetragonal / <i>P4/ncc</i>
Dimensiones de la celda unidad	a = 17.4014(9) Å α = 90° b = 17.4014(9) Å β = 90° c = 12.4923(8) Å γ = 90°
Z / Volumen	4 / 3782.8(5) Å ³
Masa molecular	786.43 g/mol
Densidad (calc)	1.381 mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.704 mm ⁻¹
F(000)	1656
Rango de θ para la colección de datos	2.341 – 25.020°
Límite de índices	-20 ≤ h ≤ 20, -20 ≤ k ≤ 20, -14 ≤ l ≤ 14
Reflexiones colectadas / únicas	87039 / 1681 [R(int)=0.0740]
Completado a θ = 25.020°	99.9%
Método de refinamiento	Matriz completa en mínimos cuadrados F ²
Datos / restricciones / parámetros	1681 / 4 / 132
Bondad de ajuste (GOOF) en F ²	1.045
Índice R final	R = 0.0389, wR2 = 0.0970
Δρ _{max} / Δρ _{min}	0.280 / -0.543 e.Å ⁻³

Tabla 12. Distancias de enlace presentes en el compuesto [Ni(dmbz)₄Cl]Cl·4.5H₂O (indicadas para la unidad asimétrica)

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Ni(1)-N(1)#1	2.049(2)	C(11)-C(8)	1.517(4)
Ni(1)-N(1)#2	2.049(2)	C(10)-C(7)	1.508(4)
Ni(1)-N(1)#3	2.049(2)	N(3)-C(4)	1.387(3)
Ni(1)-N(1)	2.049(2)	C(4)-C(9)	1.388(4)
Ni(1)-Cl(1)	2.3898(19)	C(4)-C(5)	1.393(3)
O(1)-H(1B)	0.826(10)	C(5)-C(6)	1.394(3)
O(1)-H(1A)	0.801(10)	C(6)-C(7)	1.384(4)
N(1)-C(2)	1.320(3)	C(7)-C(8)	1.422(4)
N(1)-C(5)	1.402(3)	C(8)-C(9)	1.381(4)
C(2)-N(3)	1.340(3)		

Tabla 13. Ángulos de enlace presentes en el compuesto [Ni(dmbz)₄Cl]Cl·4.5H₂O (indicados para la unidad asimétrica)

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
N(1)#1-Ni(1)-N(1)#2	89.881(6)	C(2)-N(3)-C(4)	107.4(2)
N(1)#1-Ni(1)-N(1)#3	89.881(6)	N(3)-C(4)-C(9)	132.2(2)
N(1)#2-Ni(1)-N(1)#3	174.77(12)	N(3)-C(4)-C(5)	105.5(2)
N(1)#1-Ni(1)-N(1)	174.77(12)	C(9)-C(4)-C(5)	122.2(2)
N(1)#2-Ni(1)-N(1)	89.881(6)	C(4)-C(5)-C(6)	119.7(2)
N(1)#3-Ni(1)-N(1)	89.881(6)	C(4)-C(5)-N(1)	108.9(2)
N(1)#1-Ni(1)-Cl(1)	92.61(6)	C(6)-C(5)-N(1)	131.4(2)
N(1)#2-Ni(1)-Cl(1)	92.61(6)	C(7)-C(6)-C(5)	119.1(2)
N(1)#3-Ni(1)-Cl(1)	92.61(6)	C(6)-C(7)-C(8)	120.3(2)
N(1)-Ni(1)-Cl(1)	92.61(6)	C(6)-C(7)-C(10)	119.4(3)
H(1B)-O(1)-H(1A)	109(3)	C(8)-C(7)-C(10)	120.4(3)
C(2)-N(1)-C(5)	105.0(2)	C(9)-C(8)-C(7)	120.6(2)
C(2)-N(1)-Ni(1)	121.44(18)	C(9)-C(8)-C(11)	118.8(3)
C(5)-N(1)-Ni(1)	133.53(16)	C(7)-C(8)-C(11)	120.6(3)
N(1)-C(2)-N(3)	113.1(2)	C(8)-C(9)-C(4)	118.0(2)

Tabla 14. Datos cristalográficos del compuesto $[\text{Cu}(\text{dmbz})_4\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

Fórmula empírica	$\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{Cu}_1\text{N}_8\text{O}_4$
Color / Tamaño del cristal	Azul / 0.264x0.193x0.144 mm
T / Longitud de onda	298 K / 0.71073 Å
Sistema cristalino / Grupo espacial	Tetragonal / $P4/ncc$
Dimensiones de la celda unidad	$a = 17.3225(12) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 17.3225(12) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 12.5464(9) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Z / Volumen	4 / 3764.8(6) Å ³
Masa molecular	791.27 g/mol
Densidad (calc)	1.396 mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.772 mm ⁻¹
F(000)	1660
Rango de θ para la colección de datos	2.351 – 28.269°
Límite de índices	$-23 \leq h \leq 23, -23 \leq k \leq 23, -16 \leq l \leq 16$
Reflexiones colectadas / únicas	110809 / 2340 [R(int)=0.0654]
Completado a $\theta = 25.242^\circ$	99.5%
Método de refinamiento	Matriz completa en mínimos cuadrados F^2
Datos / restricciones / parámetros	2340 / 4 / 128
Bondad de ajuste (GOOF) en F^2	1.035
Índice R final	R = 0.0696, wR2 = 0.2016
$\Delta\rho_{\text{max}} / \Delta\rho_{\text{min}}$	3.520 / -1.976 e.Å ⁻³

Tabla 15. Distancias de enlace presentes en el compuesto [Cu(dmbz)₄Cl]Cl·4H₂O (indicadas para la unidad asimétrica)

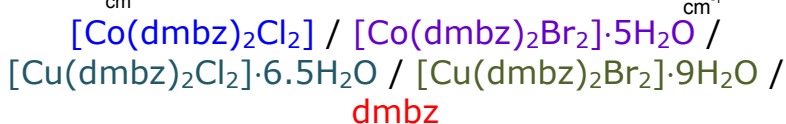
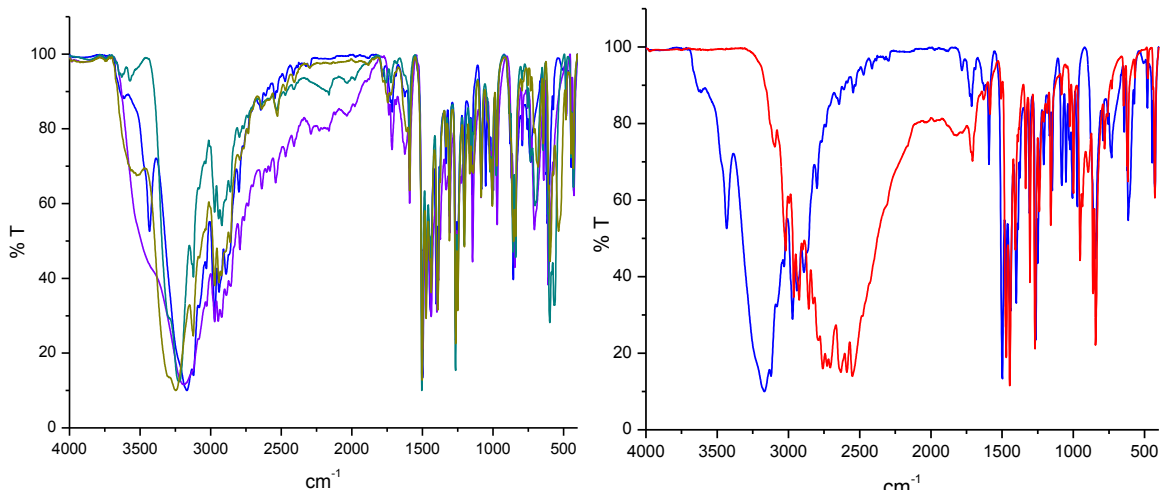
Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Cu(1)-N(1)	2.019(2)	N(3)-C(4)	1.386(4)
Cu(1)-N(1)#1	2.019(2)	C(4)-C(9)	1.391(4)
Cu(1)-N(1)#2	2.019(2)	C(4)-C(5)	1.394(4)
Cu(1)-N(1)#3	2.019(2)	C(5)-C(6)	1.391(4)
Cu(1)-Cl(1)	2.666(2)	C(6)-C(7)	1.392(4)
O(1)-H(1A)	0.892(10)	C(7)-C(8)	1.416(5)
O(1)-H(1B)	0.896(10)	C(7)-C(11)	1.512(5)
N(1)-C(2)	1.305(4)	C(8)-C(9)	1.386(5)
N(1)-C(5)	1.402(4)	C(8)-C(10)	1.512(5)
C(2)-N(3)	1.347(4)		

Tabla 16. Ángulos de enlace presentes en el compuesto [Cu(dmbz)₄Cl]Cl·4H₂O (indicados para la unidad asimétrica)

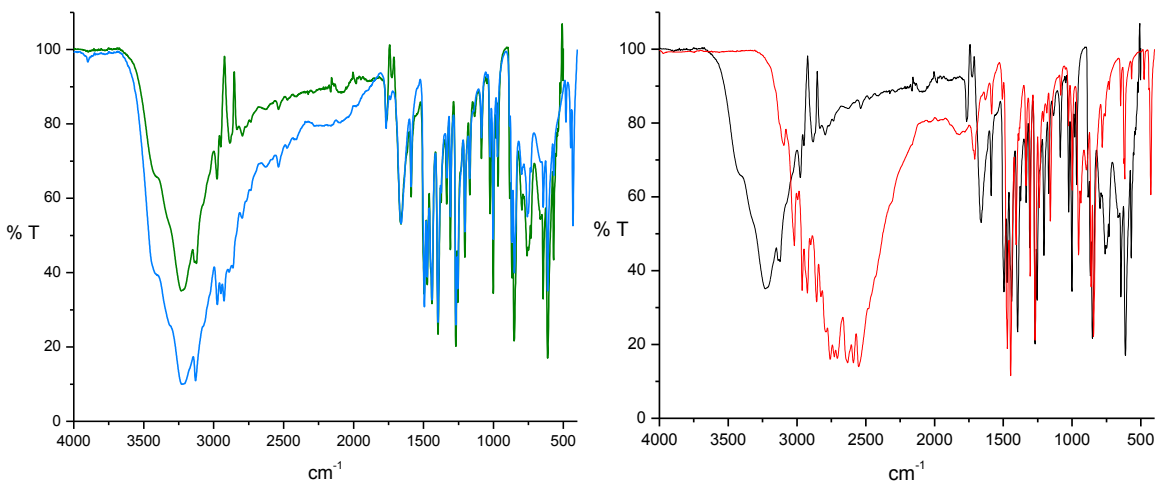
Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
N(1)-Cu(1)-N(1)#1	176.02(17)	C(2)-N(3)-C(4)	106.7(3)
N(1)-Cu(1)-N(1)#2	89.931(6)	N(3)-C(4)-C(9)	131.8(3)
N(1)#1-Cu(1)-N(1)#2	89.931(6)	N(3)-C(4)-C(5)	105.9(3)
N(1)-Cu(1)-N(1)#3	89.931(6)	C(9)-C(4)-C(5)	122.3(3)
N(1)#1-Cu(1)-N(1)#3	89.931(6)	C(6)-C(5)-C(4)	119.9(3)
N(1)#2-Cu(1)-N(1)#3	176.02(17)	C(6)-C(5)-N(1)	131.7(3)
N(1)-Cu(1)-Cl(1)	91.99(8)	C(4)-C(5)-N(1)	108.4(3)
N(1)#1-Cu(1)-Cl(1)	91.99(8)	C(5)-C(6)-C(7)	118.7(3)
N(1)#2-Cu(1)-Cl(1)	91.99(8)	C(6)-C(7)-C(8)	120.9(3)
N(1)#3-Cu(1)-Cl(1)	91.99(8)	C(6)-C(7)-C(11)	119.3(3)
H(1A)-O(1)-H(1B)	109.1(16)	C(8)-C(7)-C(11)	119.9(3)
C(2)-N(1)-C(5)	105.5(2)	C(9)-C(8)-C(7)	120.3(3)
C(2)-N(1)-Cu(1)	121.6(2)	C(9)-C(8)-C(10)	119.0(3)
C(5)-N(1)-Cu(1)	132.9(2)	C(7)-C(8)-C(10)	120.7(3)
N(1)-C(2)-N(3)	113.4(3)	C(8)-C(9)-C(4)	118.0(3)

Anexo II. Espectros de IR

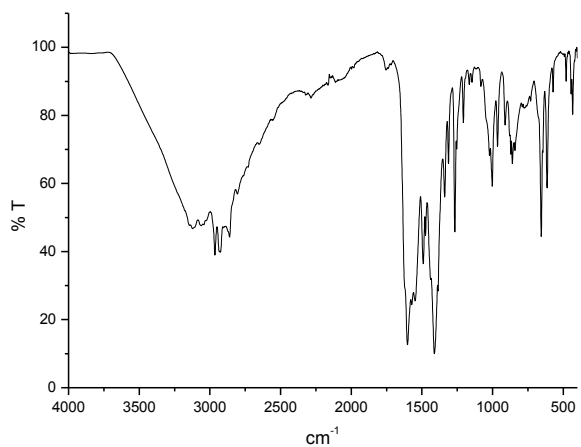
❖ Compuestos tetraédricos derivados de halogenuros metálicos y dmbz



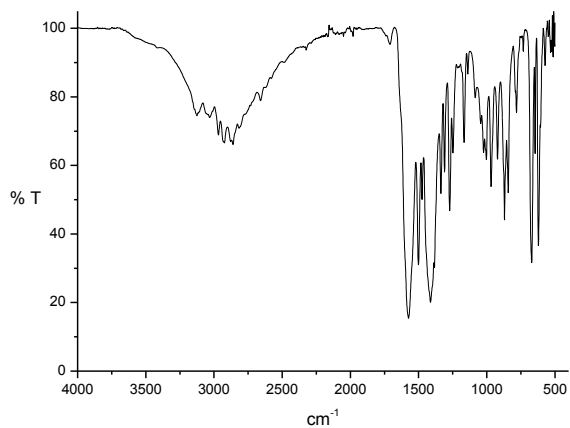
❖ Compuestos PBC derivados de halogenuros metálicos y dmbz



❖ Compuestos derivados de acetatos metálicos y dmbz

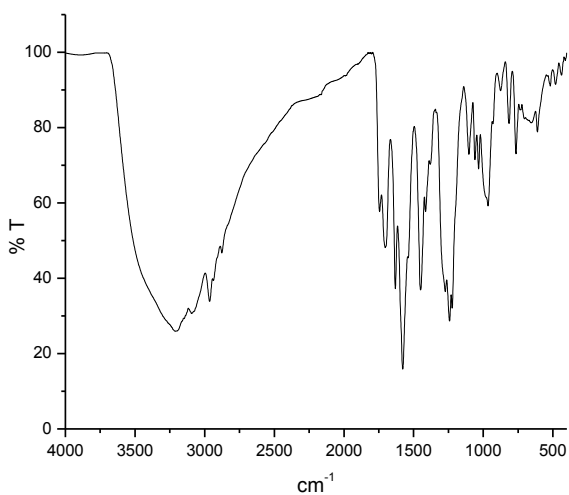


$[\text{Ni}(\text{dmbz})(\text{H}_2\text{O})(\text{AcO})_2]$

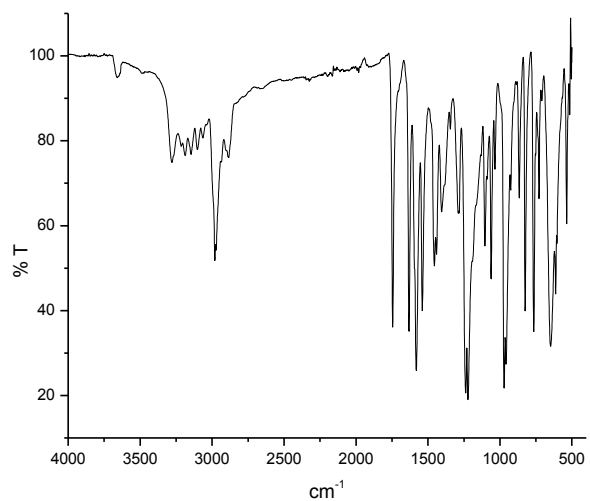


$[\text{Cu}(\text{dmbz})\mu(\text{AcO})_2]_2 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$

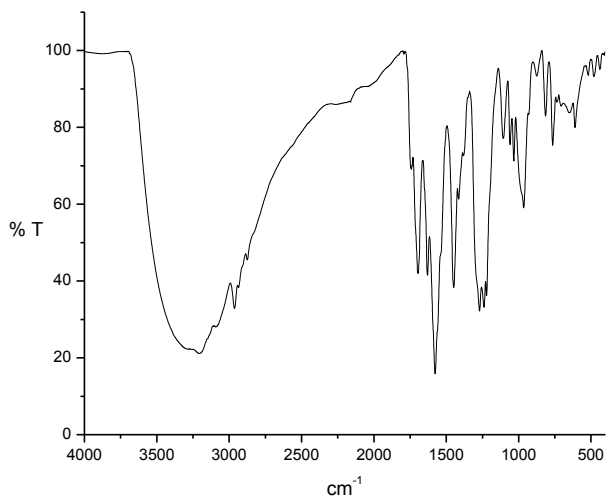
❖ Compuestos derivados de halogenuros metálicos con rbz monodentado



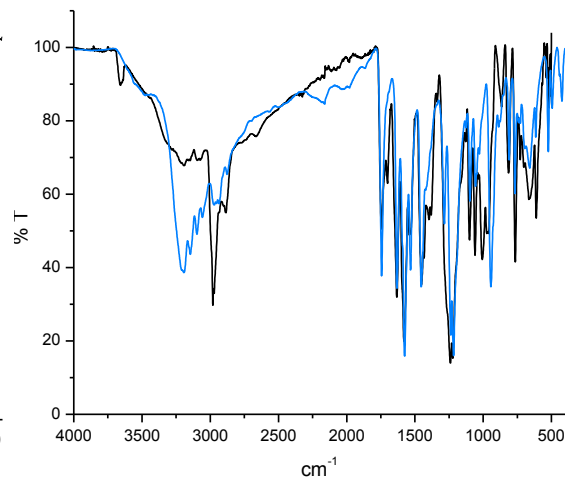
$[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}_2] \cdot \text{EtOH} \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$



$[\text{Zn}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

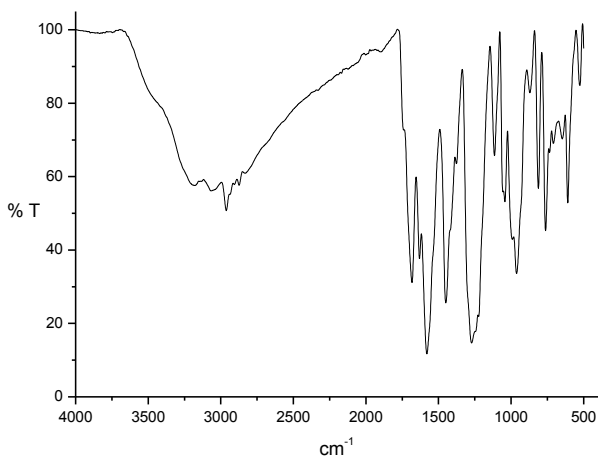


$[\text{Co}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Br}]\text{Br}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

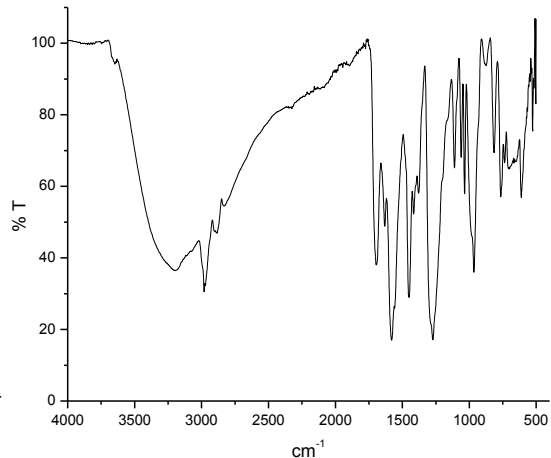


$[\text{Cu}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2]\cdot 7.5\text{H}_2\text{O} / [\text{Zn}(\text{rbz})_2\text{Cl}_2]$

❖ **Compuestos derivados de halogenuros metálicos con rbz bidentado**

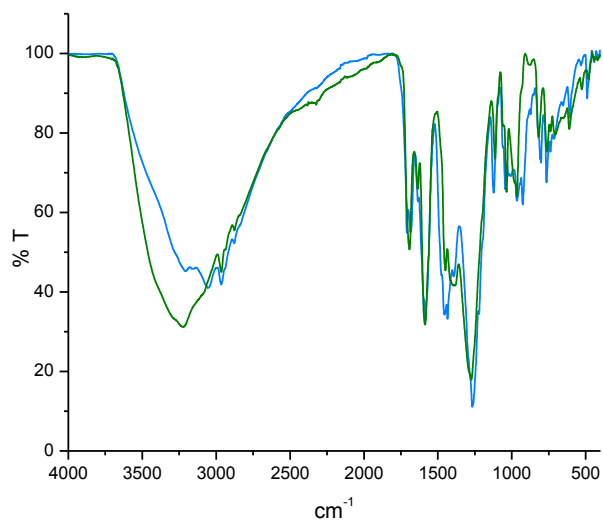


$[\text{Cu}(\text{rbz})\text{Br}_2]\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$

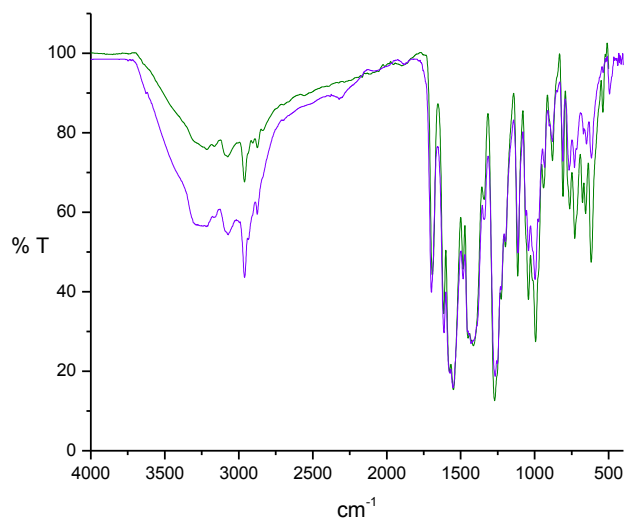


$[\text{Ni}(\text{rbz})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

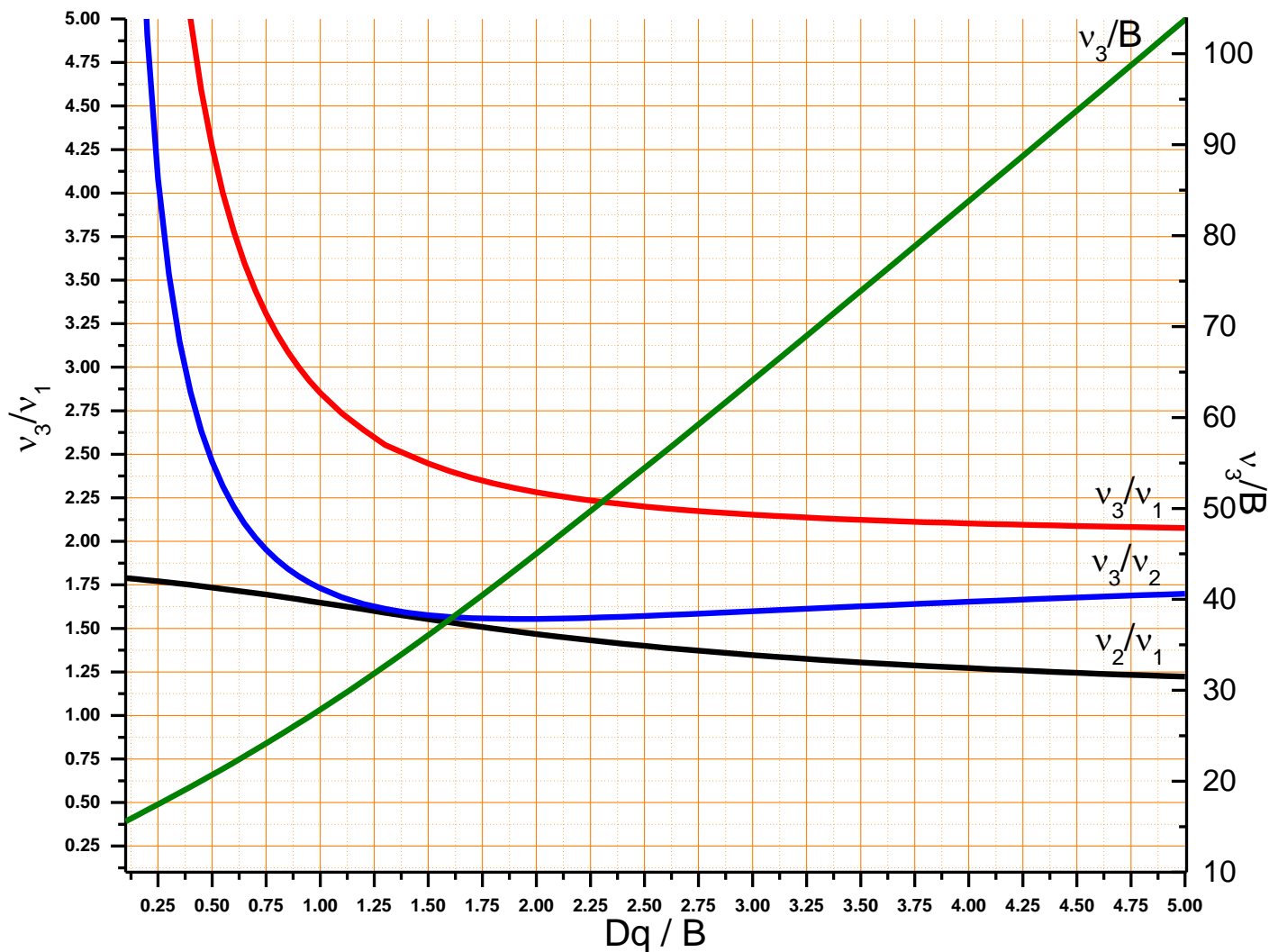
❖ **Compuestos derivados de nitratos metálicos con rbz bidentado**



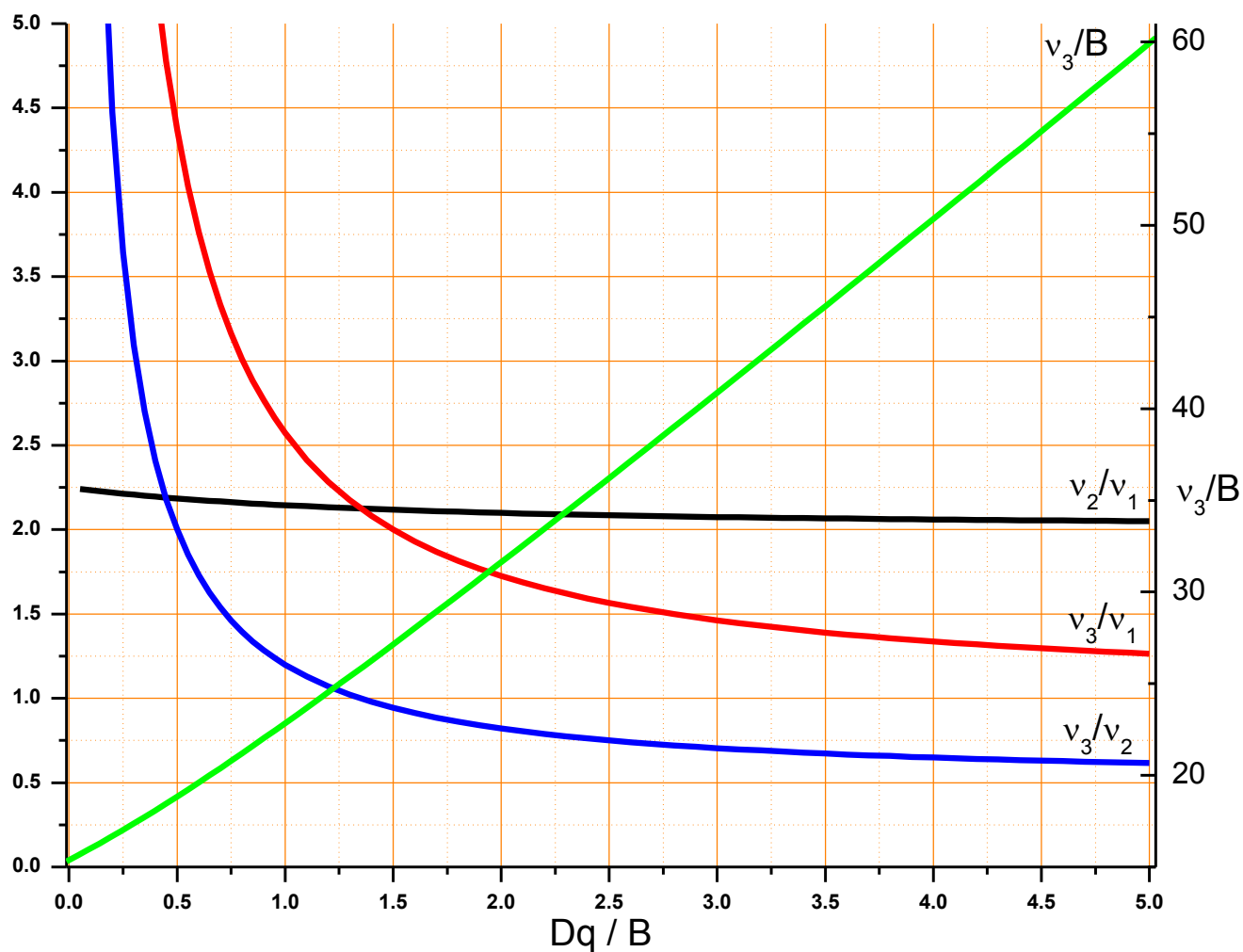
❖ **Compuestos derivados de acetatos metálicos con rbz bidentado**



Anexo III. Cálculo de transiciones electrónicas, constante de repulsión electrónica (B') y $10 Dq$



Gráfica 1. Variación de las relaciones v_3/v_1 , v_2/v_1 , v_3/v_2 , y v_3/B con Dq/B para iones metálicos con estado basal ${}^nA_{2g}$



Gráfica 2. Variación de las relaciones ν_3/ν_1 , ν_2/ν_1 , ν_3/ν_2 , y ν_3/B con Dq/B para iones metálicos con estado basal ${}^nT_{1g}$

❖ **[Co(dmbz)₂Cl₂]**

$$\nu_2: 7903 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_3: 16605 \text{ cm}^{-1} \quad \therefore \nu_3/\nu_2: 2.10$$

De la gráfica 1 se tiene: $\nu_3/B' = 23.38$ $Dq/B' = 0.65$

de donde se obtiene que:

$$B' = \nu_3 / 23.38 \quad \therefore \mathbf{B' = 710 \text{ cm}^{-1}} \quad (B, \text{Co}^{\text{II}} = 971 \text{ cm}^{-1})$$

$$Dq = B' * 0.65 \quad \therefore Dq = 461.64$$

Por lo tanto: **10 Dq = $\nu_1 = 4616 \text{ cm}^{-1}$**

❖ **[Co(dmbz)₂Br₂]·5H₂O**

$$\nu_2: 7891 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_3: 16478 \text{ cm}^{-1} \quad \therefore \nu_3/\nu_2: 2.08$$

De la gráfica 1 se tiene: $\nu_3/B' = 23.50$ $Dq/B' = 0.66$

de donde se obtiene que:

$$B' = \nu_3 / 23.50 \quad \therefore \mathbf{B' = 701 \text{ cm}^{-1}} \quad (B, \text{Co}^{\text{II}} = 971 \text{ cm}^{-1})$$

$$Dq = B' * 0.66 \quad \therefore Dq = 461.38$$

Por lo tanto: **10 Dq = $\nu_1 = 4614 \text{ cm}^{-1}$**

❖ **[Co(rbz)(H₂O)Cl₂]·EtOH·4.5H₂O**

$$\nu_2: 7309 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_3: 16118 \text{ cm}^{-1} \quad \therefore \nu_3/\nu_2: 2.21$$

De la gráfica 1 se tiene: $\nu_3/B' = 22.66$ $Dq/B' = 0.59$

de donde se obtiene que:

$$B' = \nu_3 / 22.66 \quad \therefore \mathbf{B' = 711 \text{ cm}^{-1}} \quad (B, \text{Co}^{\text{II}} = 971 \text{ cm}^{-1})$$

$$Dq = B' * 0.59 \quad \therefore Dq = 424.74$$

Por lo tanto: **10 Dq = $\nu_1 = 4247 \text{ cm}^{-1}$**

❖ **[Co(rbz)(H₂O)₂Br]Br·2H₂O**

$$\nu_2: 6887 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_3: 15505 \text{ cm}^{-1} \quad \therefore \nu_3/\nu_2: 2.251$$

De la gráfica 1 se tiene: $\nu_3/B' = 22.38$ $Dq/B' = 0.57$

de donde se obtiene que:

$$B' = \nu_3 / 22.38 \therefore B' = 693 \text{ cm}^{-1} \text{ (B, Co}^{\text{II}} = 971 \text{ cm}^{-1}\text{)}$$

$$Dq = B' * 0.57 \therefore Dq = 394.89$$

Por lo tanto: **10 Dq = $\nu_1 = 3949 \text{ cm}^{-1}$**

❖ **[Co(rbz)(AcO)₂]**

$$\nu_1: 7686 \text{ cm}^{-1} \quad \nu_3: 18794 \text{ cm}^{-1} \quad \therefore \nu_3/\nu_1: 2.445$$

De la gráfica 2 se tiene: $Dq/B' = 1.08$ $\nu_3/B' = 23.15$ $\nu_3/\nu_2 = 1.14$
de donde se obtiene que:

$$B' = \nu_3 / 23.15 \therefore B' = 812 \text{ cm}^{-1} \text{ (B, Co}^{\text{II}} = 971 \text{ cm}^{-1}\text{)}$$

$$Dq = B' * 1.08 \therefore Dq = 876.78$$

Por lo tanto: **10 Dq = 8768 cm⁻¹**

$$\nu_2 = \nu_3 / 1.14 \therefore \nu_2 = 16443 \text{ cm}^{-1}$$

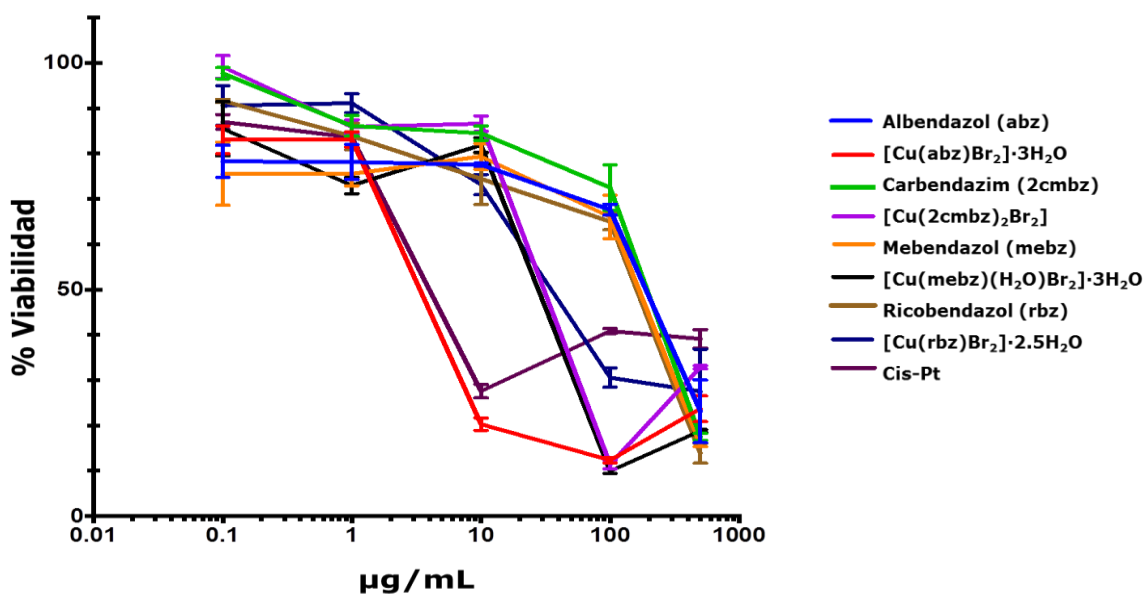
Referencia: A. B. P. Lever. *J. Chem. Educ.* 1968, **45**, 711–712.

Anexo IV. Gráficas de viabilidad

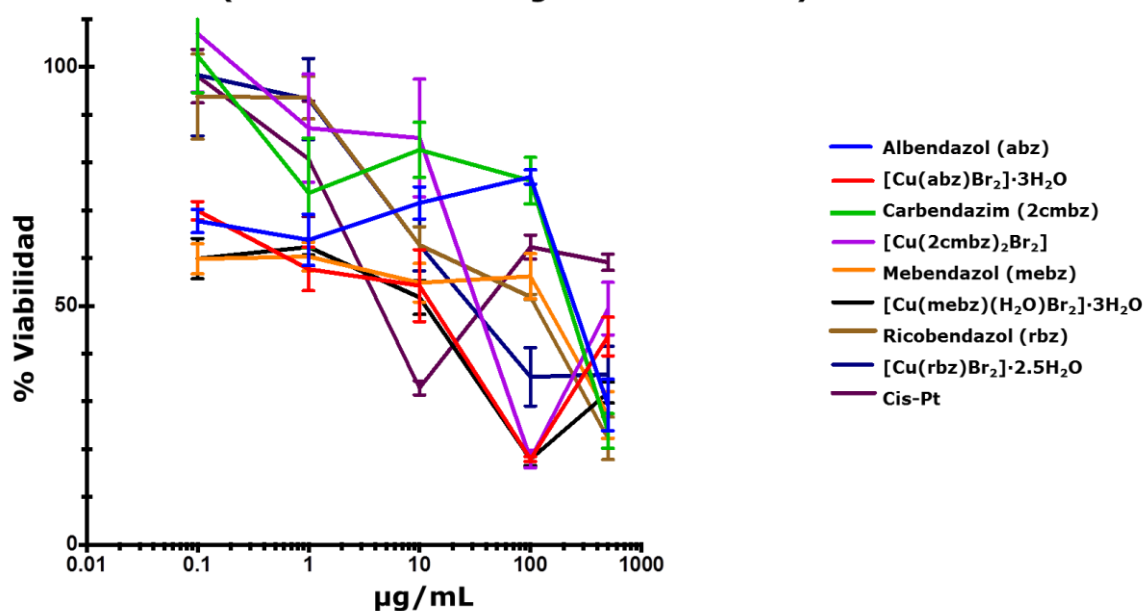
Porcentaje de viabilidad vs concentración

❖ Líneas celulares:

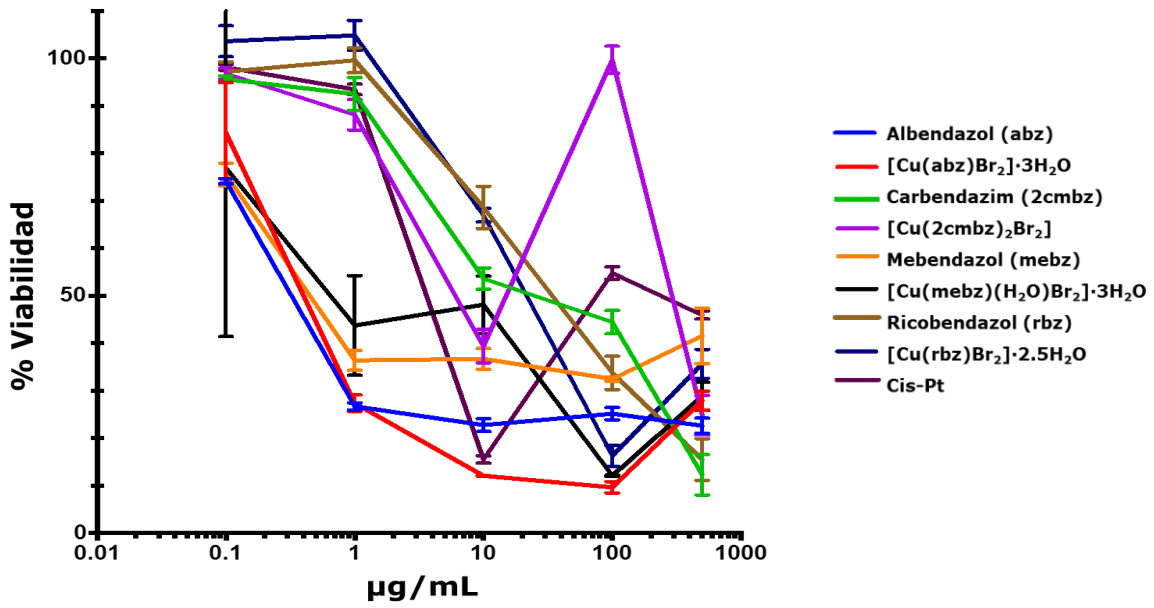
HCT-15 (adenocarcinoma colorectal)



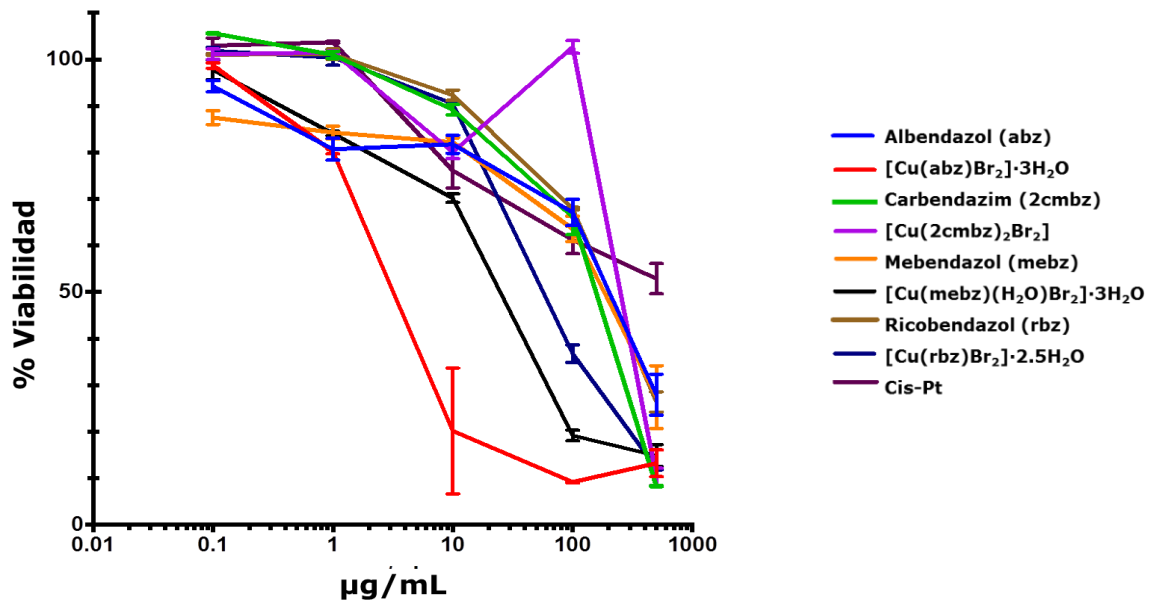
MCF-7 (adenocarcinoma de glándula mamaria)



HeLa (adenocarcinoma epitelial de cérvix)

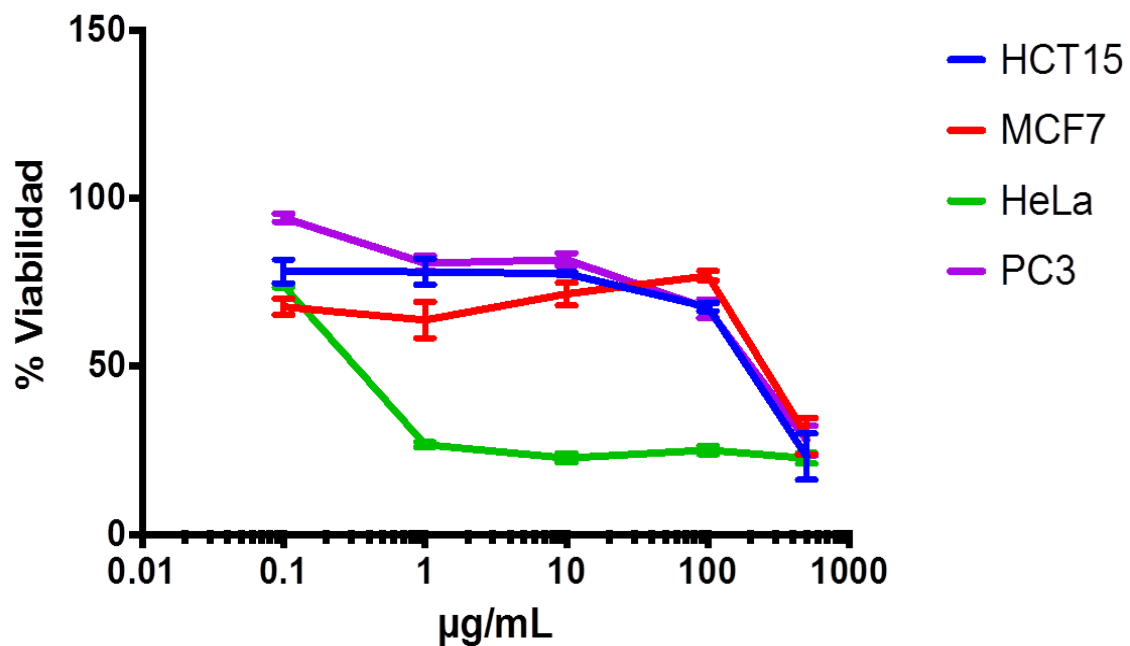


PC-3 (adenocarcinoma epitelial prostático)

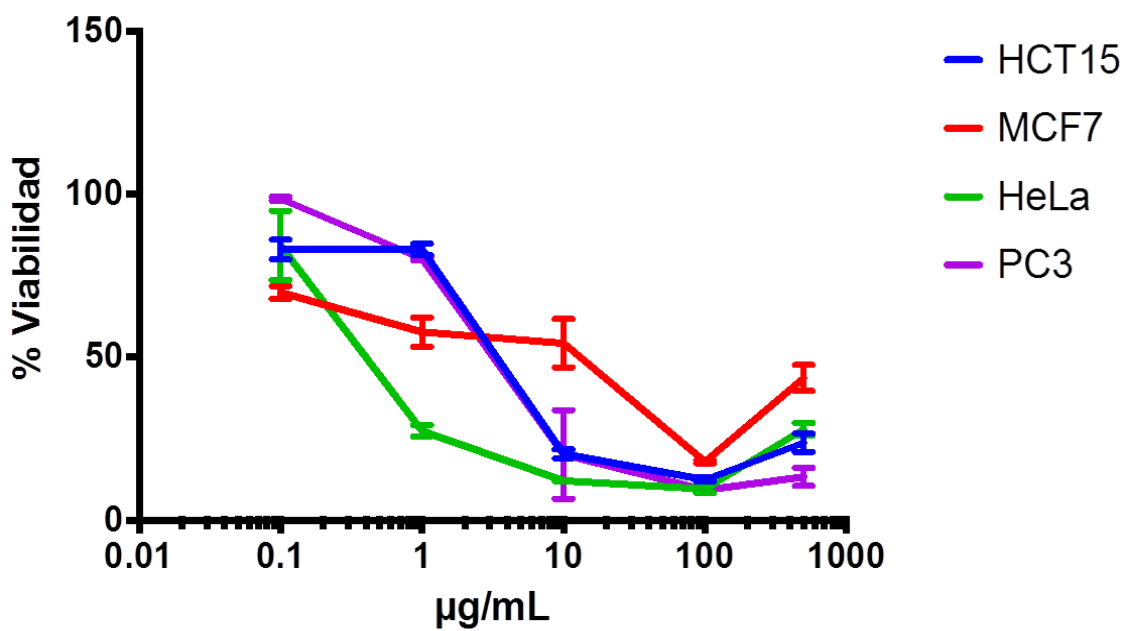


❖ **Compuestos:**

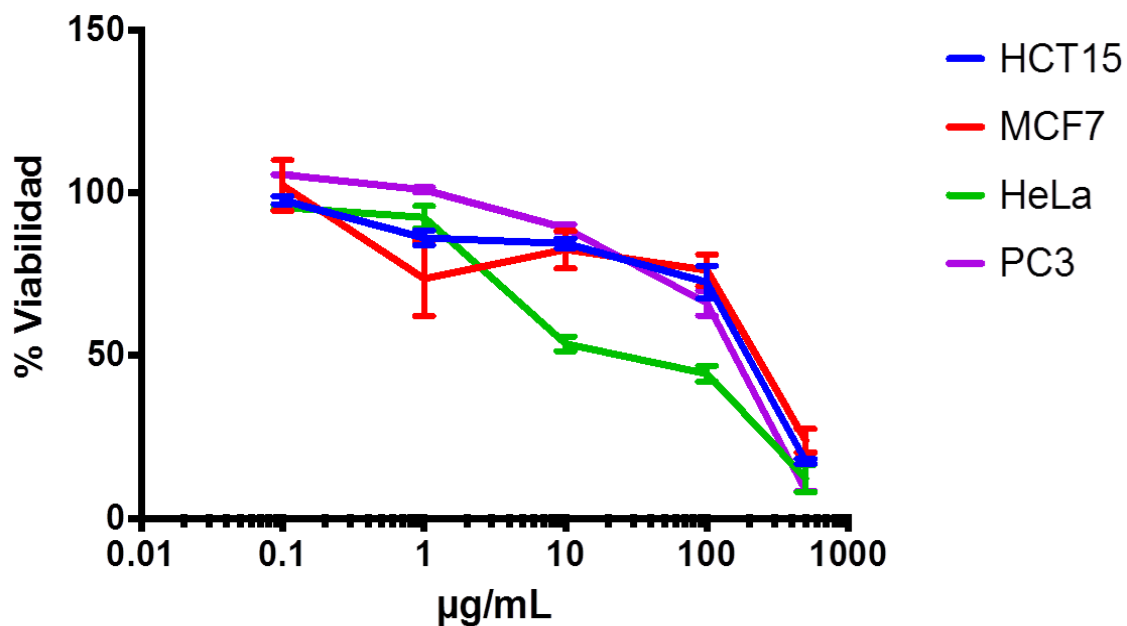
Albendazol (abz)



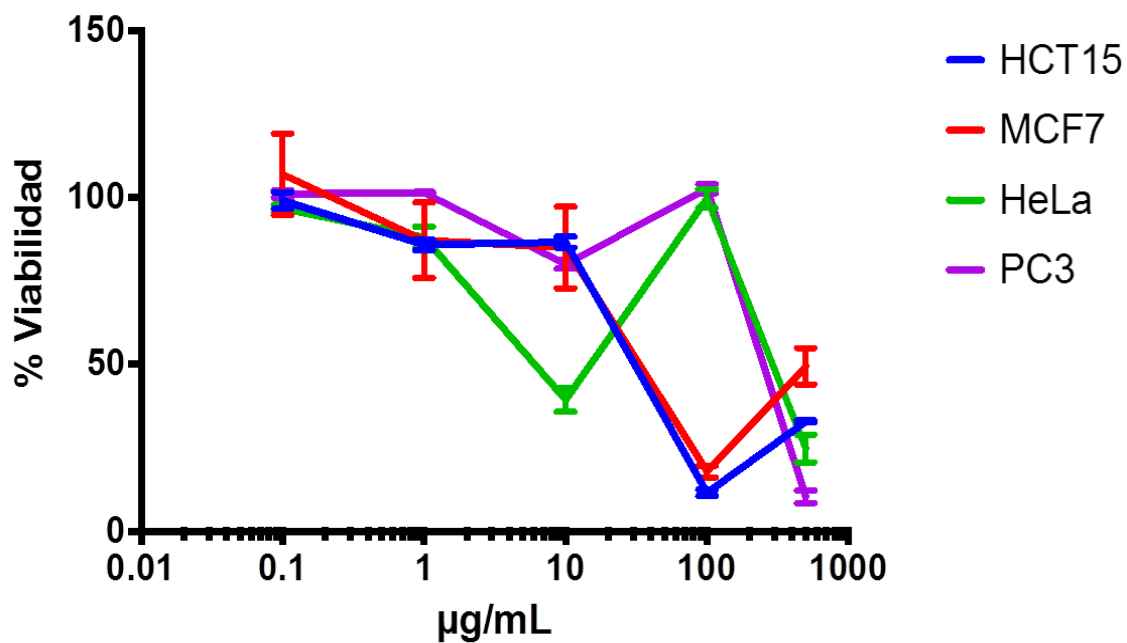
[Cu(abz)Br₂] \cdot 3H₂O



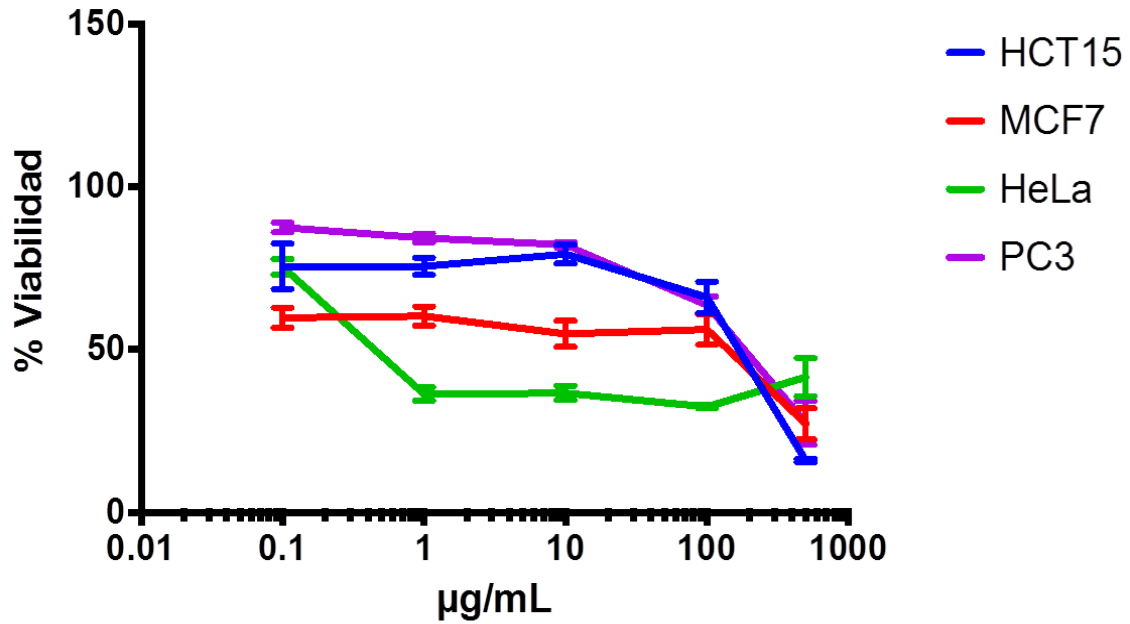
Carbendazim (2cmbz)



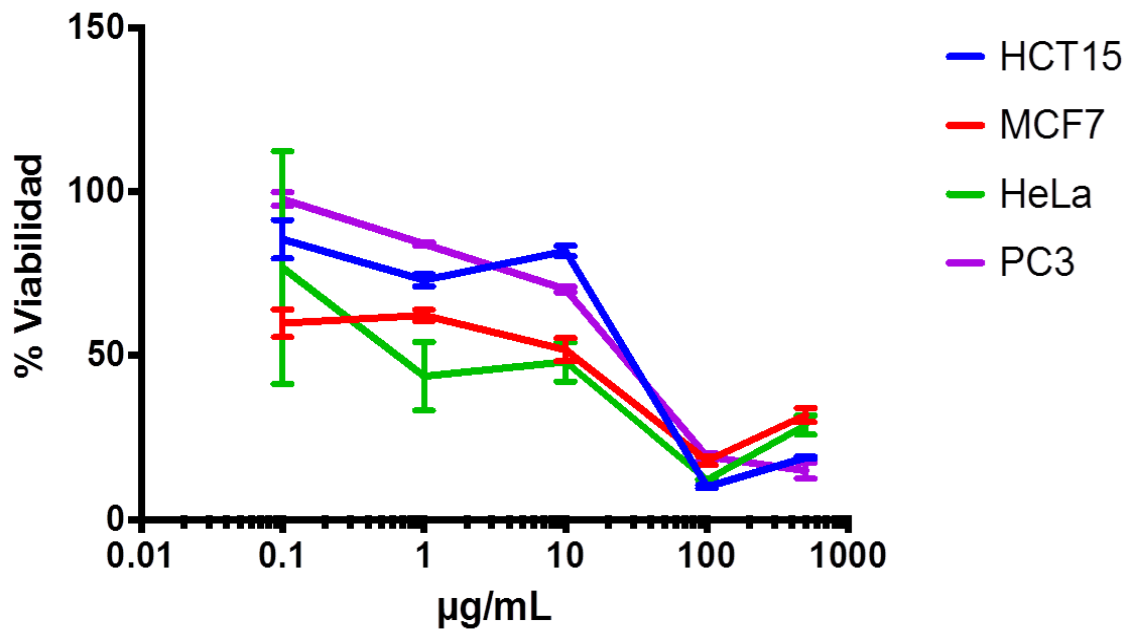
[Cu(2cmbz)₂Br₂]



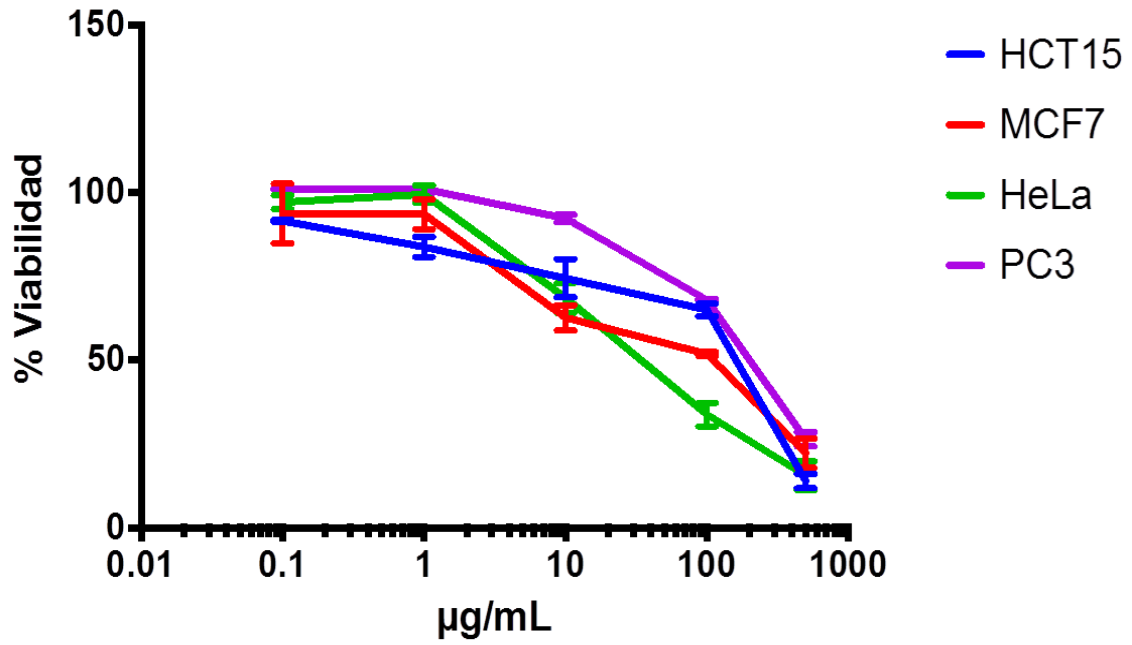
Mebendazol (mebz)



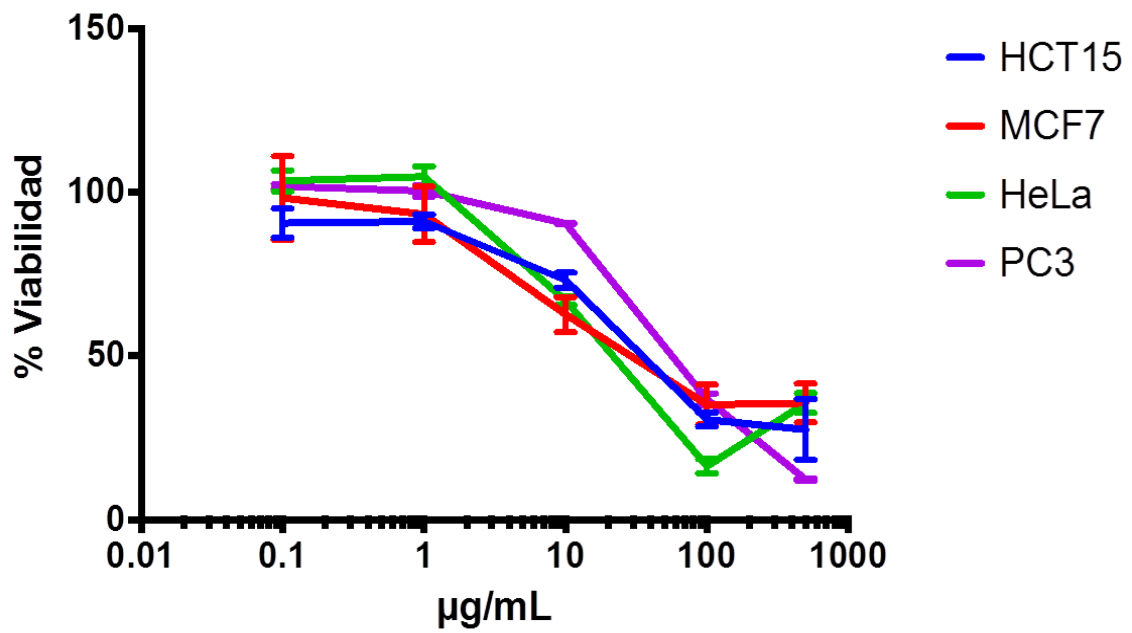
[Cu(mebz)(H₂O)Br₂] \cdot 3H₂O



Ricobendazol (rbz)



[Cu(rbz)Br₂] \cdot 2.5H₂O



Cis-platino

