

50
201



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**"COMPLEJOS CON METALES DE TRANSICION Y
UN DERIVADO DE LA CLORO-AMINOBENZOFENONA
UN METABOLITO DEL DIAZEPAM"**

FALLA DE ORIGEN



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

GUADALUPE GARCIA ORTEGA

México, D. F.

1990



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 está 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.

INDICE

I	INTRODUCCION	1
II	OBJETIVOS	2
III	GENERALIDADES	3
III.1	Importancia de los iones metálicos en los procesos biológicos.	3
III.2	Metales huella y metales de transición.	5
III.3	Benzofenonas y benzodiazepinas, acción farmacológica.	7
III.4	Formación de complejos, estereoquímica y química de coordinación.	12
IV	MATERIAL Y METODOS.	17
V	RESULTADOS.	27
VI	CONCLUSIONES.	47
VII	BIBLIOGRAFIA.	48

INTRODUCCION

I INTRODUCCION

El desarrollo de la química inorgánica ha dado como resultado una mejor comprensión del enlace, estructura y reactividad de los compuestos de coordinación. El químico inorgánico es capaz de diseñar modelos capaces de explicar el comportamiento de los iones metálicos en los procesos biológicos y conocer la relación que existe entre ellos. Estos avances han ido a la par con el desarrollo de la Bioquímica y en la actualidad es posible hablar de la rama de la química llamada Bioinorgánica, la cual estudia los procesos bioquímicos desde el punto de vista del químico inorgánico, es decir la interacción de los compuestos inorgánicos o de los iones metálicos y aniones con los procesos biológicos.

En el presente trabajo, se describe la síntesis y caracterización de complejos derivados de iones divalentes de los metales de transición d (Mn, Ni, Co y Cu) con una base de Schiff derivada de un metabolito del diazepam, la 2-amino-5-cloro-benzofenona. Este metabolito es igualmente un precursor sintético importante de diversos tranquilizantes menores derivados de las benzodiazepinas.

OBJETIVOS

II OBJETIVOS

Sintetizar un ligante cuya base sea una benzofenona (p-cloro-amino-benzofenona).

A partir del ligante formar complejos con metales de transición utilizando los iones divalentes Mn, Co, Ni y Cu.

Caracterizar los complejos , determinar el modo de coordinación y su posible estructura.

GENERALIDADES

III GENERALIDADES

III.1 Importancia de los iones metálicos en los procesos biológicos

Los iones metálicos juegan un papel importante en un gran número de procesos biológicos, algunos de estos procesos requieren de iones metálicos específicos y dependiendo del estado de oxidación del ión es posible llevar a cabo procesos catalíticos o estructurales específicos.

Estos procesos dependientes de los iones metálicos varían ampliamente, en especial en cuanto a su función y la complejidad de los mismos lo cual se ha podido observar en los procesos biológicos desde el punto de vista bioquímico, fisiológico y citoquímico.

Un campo interesante para el químico inorgánico, es el papel de los iones metálicos en los sistemas biológicos. Los iones metálicos a menudo presentan ciertas ventajas, particularmente en el caso de los iones metálicos de transición debido a que las propiedades electrónicas del metal permiten que se puedan emplear una serie de técnicas instrumentales facilitando así su mejor estudio. [1]

La concentración de los iones metálicos presentes en forma natural en los sistemas vivos está controlada

cuidadosamente dentro de ciertos límites fisiológicos.

En general, este control es ejercido por ciertas proteínas y hormonas y, al existir un desorden, se provoca que la cantidad de iones metálicos presentes se vea alterado.

Las interrelaciones entre los iones metálicos y las sustancias enlazantes en los organismos vivos son tan complejas que los desordenes en enfermedades que involucran las sustancias metal-enlazantes dan lugar a altas ó bajas concentraciones de iones metálicos en comparación con las concentraciones que se encuentran normalmente. [2]

"COMPLEJOS CON METALES DE TRANSICION Y UN DERIVADO DE
LA CLORO-AMINOBENZOFENONA. UN METABOLITO DEL DIAZEPAM"

III.2 METALES HUELLA Y METALES DE TRANSICION

Los elementos huella los constituyen aquel conjunto de iones inorgánicos integrados por los elementos que se encuentran en el organismo en cantidades muy pequeñas, estos metales huella están involucrados en muchos aspectos del metabolismo, mecanismos enzimáticos, transporte, síntesis, control y formación ósea etc.; la interrelación que existe entre ligante, metal y salud es muy compleja. Los metales son absorbidos en el intestino delgado pero poco se sabe de los mecanismos. Se ha buscado la forma de cuantificar la cantidad de iones metálicos presentes en los fluidos del cuerpo y la relación entre la deficiencia de estos elementos con ciertos desórdenes específicos y de esta manera poder entender los mecanismos de acción de estos iones.

Este conjunto de iones está integrado fundamentalmente por los siguientes elementos: Fe, Co, Cu, Zn, Mg, Mn, Mo y Li. Los elementos de transición más importantes en los procesos biológicos son: Fe, Ni, Cu, Co, Mo y Mn. Una de las características de los elementos de transición es que, a medida que el número atómico aumenta a través de una serie de transición, disminuye el tamaño. La disminución de los radios iónicos en general favorece la formación de complejos estables [9]. Los metales de transición presentan dos propiedades importantes. La primera es, que la mayoría son paramagnéticos, propiedad que se debe a la presencia de

electrones desapareados. Esta característica alcanza su máxima intensidad en la triada del grupo VIII que corresponde al primer periodo largo en el cual se incluyen los elementos ferromagnéticos Fe, Co, Ni. El paramagnetismo ha constituido una característica de gran valor para delucidar las estructuras electrónicas de estos elementos y de sus compuestos, así como para el desarrollo de la teoría de formación de complejos. La segunda propiedad física característica de estos elementos es la de proporcionar coloración a sus compuestos. Con solo algunas excepciones, los compuestos inorgánicos coloridos, contienen uno ó mas elementos de transición. El color se produce como consecuencia de la facilidad con que se verifican transiciones electrónicas de las capas "d" incompletas a niveles excitados. El color de estos compuestos es característico de los valores energéticos de aquellas transiciones electrónicas permitidas [2]. La presencia de un metal de transición con orbitales "d" no saturados, permite aplicar técnicas de la química de los metales de transición para poder estudiar y conocer el sitio de simetría y el tipo de grupos enlazados. Estas son : técnicas de magnetoquímica y espectro electrónico junto con otras técnicas espectroscópicas más especializadas.

III.3. BENZOFENONAS Y BENZODIAZEPINAS (acción farmacológica)

El estudio de las 1,4 benzodiazepinas empezó con el descubrimiento de un compuesto farmacológicamente activo el cual recibió el nombre genérico de clorodiazepóxido (ingrediente activo del librium). [3].

En un principio se estudiaron las cetodiazinas a las cuales se les unió una amina adquiriendo así carácter básico ;al tener carácter básico el compuesto adquiría actividad biológica.

Se formó entonces una benzodiazepinona, que al ser hidrolizada dió como producto la p-amino-cloro-benzofenona la cual es a la vez empleada para la síntesis de estos compuestos. [15] (figura 1 y 2)
figura 1

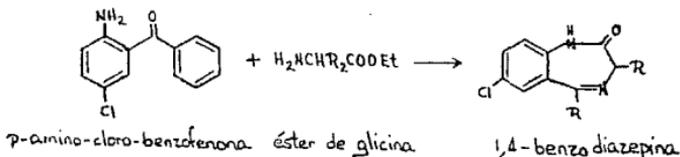
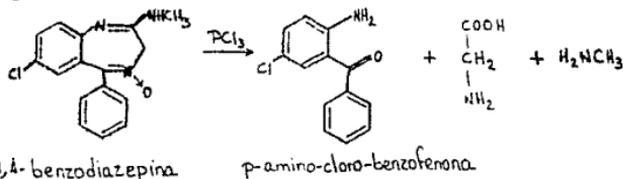


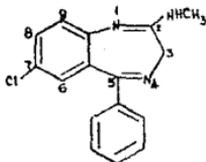
figura 2



Como subproductos se obtuvieron glicina y metil amina.

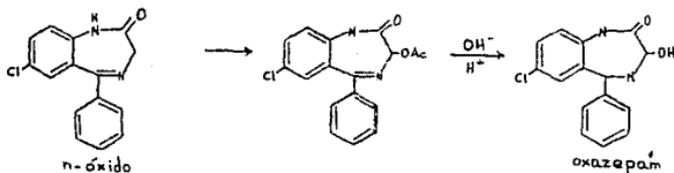
Se sintetizaron compuestos con nuevas estructuras presentando diferentes sustituyentes y de la serie de compuestos obtenidos se vió que las características que eran comunes a estos compuestos para que tuvieran actividad biológica era el sistema 1,4 - benzodiazepina con un cloro en la posición 7 y un benceno en la posición 5.

figura 3



Los n-óxidos (figura 3) al tratarlos con ácido ó con anhídrido acético, producen el derivado 3 acetoxi, el cual mediante una hidrólisis media produce el derivado 3-hidroxi el cual es biológicamente activo, y recibe el nombre de oxazepam, este compuesto fué introducido comercialmente en 1965 con el nombre de serax: (figura 4).

figura 4



Otro compuesto homólogo sintetizado fué el 1-metil-7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-benzo-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona al cual se le dió el nombre genérico de diazepam.

El diazepam fué introducido en 1963 con el nombre de valium.

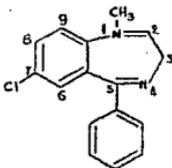
Se encontró también que el diazepam es de 3 a 10 veces más potente que el clordiazepóxido.

El gran número de benzodiazepinas sintetizadas permitió estudiar la relación estructura-actividad en esta serie de compuestos.

Estos fármacos (principalmente clordiazepóxido, diazepam y oxazepam) son utilizados para el tratamiento de la ansiedad. La mayor potencia ansiolítica se alcanza cuando las benzodiazepinas presentan las siguientes características:

a) un grupo metilo unido al átomo de nitrógeno en la posición 1, b) un grupo atrayente de electrones tal como Cl ó un grupo nitro en la posición 7, c) un grupo fenilo en la posición 5.

figura 5



Las benzodiazepinas se metabolizan *in vivo* por hidrólisis, hidroxilación, desalquilación, reducción y por conjugación dando compuestos activos ó inactivos.

La 2-amino-5-cloro-benzofenona constituye un metabolito importante (intermediario) en la síntesis de una gran

cantidad de tranquilizantes menores de la clase de las 1,4 benzodiazepinas [4].

El compuesto p-cloro-amino-benzofenona presenta características de tranquilizante. En el caso del diazepam, este utiliza como materia prima para su síntesis la p-cloro-amino-benzofenona y la acción farmacológica que presenta es la de un tranquilizante menor (disminuye la actividad motora, aumenta el efecto hipotámico de los barbitúricos y del alcohol, y con dosis mayores produce la muerte por paro respiratorio) también tiene acción anticonvulsiva. [5]

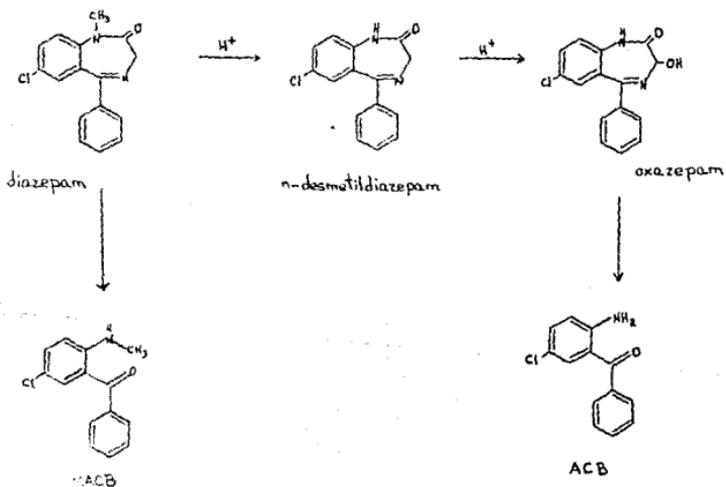
El metabolismo del diazepam consiste en una absorción rápida en el tracto gastrointestinal, es metabolizado principalmente a un compuesto N-desmetilado y este metabolito es hidroxilado en la posición 3 formando el oxazepam.

Los compuestos resultantes del metabolismo son excretados como glucurónidos. El glucurónido de oxazepam es el mayor metabolito urinario del diazepam.

El metabolito del diazepam, del clorodiazepóxido y el N-metilado pueden ser determinados en sangre y en orina como MACB (metil amino cloro benzofenona) y como ACB (amino cloro benzofenona) después de una separación preliminar e hidrólisis. [6] (ver tabla 1)

TABLA 1

Droga	producto de hidrólisis	- Metabolito	
		sangre	orina
Diazepam	MACB	desmetildiazepam	oxazepam conj. desmetildiazepam.
Oxazepam	ACB	glucuronido de oxazepam	glucuronido de oxazepam
clorodiazepóxido	ACB	desmetil-cloro diazepóxido.	demoxepam



III.4 FORMACION DE COMPLEJOS , ESTEREOQUIMICA Y QUIMICA DE COORDINACION

La existencia de orbitales vacíos de baja energía y disponibles para la formación de enlace, confiere a los elementos de transición propiedades de buenos aceptores en la formación de complejos de coordinación , y la presencia de electrones desapareados les proporciona adaptabilidad en la formación de enlaces covalentes. Los iones ó moléculas unidas al ion metálico central se llaman ligantes. La estabilidad de los complejos entre un metal y un ligante dado, varía considerablemente con el estado de valencia del metal.

Actúan como ligantes casi todos los iones y moléculas que poseen en su estructura un par de electrones no compartidos [10]. Los enlaces de coordinación pueden ser descritos en forma sencilla en términos de donación del par electrónico del ion metálico hacia el grupo coordinante ó ligante.

Para conocer la estructura de los complejos se realizan determinaciones como : el momento magnético, espectro electrónico , resonancia magnética nuclear, análisis elemental, determinación del peso molecular, etc.

El estudio moderno de los compuestos de coordinación se inició con Alfred Werner y Shophus Mads Jorgesen. Werner realizó uno de los primeros estudios experimentales acerca de la determinación de las conductividades de un gran número de

compuestos de coordinación . Werner postuló que los enlaces a los ligantes tienen posiciones fijas en el espacio y en consecuencia, se pueden tratar mediante la aplicación de los principios estructurales [10].

Valiéndose del número y de las propiedades de los isómeros obtenidos , Werner fué capaz de postular la estructura geométrica correcta de muchos compuestos de coordinación .El número de coordinación está dado por el número de ligantes que se unen al ión central.

Los elementos de la primera serie de transición en la cual los orbitales 3d están siendo llenados , tienden a tener un número de coordinación máximo de 6 . Los números de coordinación más comunes son 4 y 6.

Algunas características de los números de coordinación son :

Número de Coordinación 2

Se conocen pocos complejos que presenten número de coordinación 2 generalmente se limitan a los iones 1^+ de grupo I B y la especie Hg (II) que es muy semejante, los compuestos con número de coordinación 2 , presentan una geometría lineal.

Número de Coordinación 3

Este número de coordinación es extremadamente raro , muchos compuestos que por su estequiometría parecerían tricoordinados , después de estudiarlos se encuentran números de coordinación más altos.

Número de coordinación 4

En este número de coordinación se puede esperar isomería, las estructuras pueden ser en forma tetraédrica y cuadrada aunque se conocen estructuras intermedias y distorsionadas.

Los complejos tetraédricos se producen por necesidades estéricas, ya sea por las simples repulsiones electrostáticas de los ligantes cargados ó por las repulsiones de los ligantes voluminosos.

Los complejos cuadrados están menos apoyados estéricamente que los complejos tetraédricos y en consecuencia, no se forman con ligantes voluminosos. Los complejos cuadrados solo se forman con unos cuantos iones metálicos como son los de la especie d^n tales como : Ni^{2+} , Pd^{2+} , Pt^{2+} y Au^{2+} . Hay algunos complejos de $Co^{2+}(d^7)$ con ligantes bidentados que son cuadrados.

Número de Coordinación 5

Los complejos con número de coordinación 5 son raros , muchos de los compuestos que parecen ser pentacoordinados después de estudiarlos se descubre que presentan otro número de coordinación. La geometría que presenta es de bipyramide trigonal (BPT) ó de pirámide cuadrada.

Número de Coordinación 6.

Es el más comun , algunos iones forman complejos casi exclusivamente hexacoordinados; presentan simetría octaedrica, solo unos cuantos poseen la geometría de prisma trigonal. En muchos casos y frecuentemente en sistemas

biológicos estas estructuras son distorsionadas.

Número de coordinación 7

Es poco común, la relativa inestabilidad de estas especies se puede atribuir al hecho de la energía de enlace suplementaria de séptimo enlace se vé compensada por: a) aumento de repulsiones ligante-ligante; b) enlaces más débiles. Se conocen 3 geometrías: 1) bipirámide pentagonal, 2) un octaedro, al cual se le ha adicionado un séptimo ligante a una de cara triangular, 3) un prisma triangular al cual se ha agregado un séptimo ligante a una cara rectangular.

Número de Coordinación 8

Dos factores favorecen el número de coordinación 8; uno es el tamaño del catión o debe ser lo suficientemente voluminoso para poder acomodar 8 ligantes. Se conocen relativamente pocos complejos octacoordinados de la primera serie de transición: el mayor número de complejos se encuentra entre los lantánidos y los actínidos. Además se requiere que los ligantes sean relativamente pequeños.

Existen varios poliedros para el número de coordinación 8, el más regular es el cubo, y los más comunes son el antiprisma cuadrado y el dodecaedro [9].

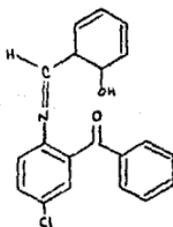
Una descripción detallada de los enlaces se explica mediante las teorías de enlace que justifican semicuantitativamente o cuantitativamente las propiedades

magnéticas y espectroscópicas de complejos. Estas teorías son:

- * TEORIA DE CAMPO CRISTALINO
- * TEORIA DE CAMPO LIGANTE
- * TEORIA DE ORBITAL MOLECULAR

La formación de los complejos que se presentan en esta tesis parten de la 2-amino-5-cloro-benzofenona la cual se hace reaccionar con salicil aldehído formando así la correspondiente base de Schiff. El ligante formado se hace reaccionar con algunos metales de transición, los iones divalentes Mn, Ni, Co, Cu.

El ligante se denominó L-2 y presenta la siguiente estructura.



MATERIAL Y METODOS

IV MATERIAL Y METODOS

INSTRUMENTOS .

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fisher-Johns. Los espectros de infra-rojo se determinaron en un aparato Perkin-Elmer 283-B en pastilla de KBr para la región 4000-200 cm^{-1} ; en suspensión de hexacloro 1,3 butadieno para la región 4000-2500 y en suspensión de nujol para la región 600-200 cm^{-1} .

La susceptibilidad magnética de los compuestos se midió en una balanza de Faraday a temperatura ambiente. La conductividad fué medida en un conductímetro Beckman R C 20 , con una constante de 0.01 cm. , a temperatura ambiente y con agitación magnética. El análisis elemental se realizó en los laboratorios Galbraith, Knoxville, Tenn.

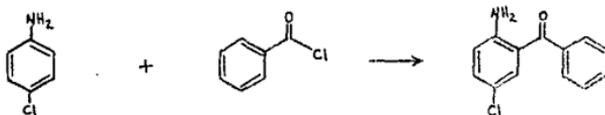
SINTESIS DE LIGANTES

Para la síntesis de los compuestos L-2, L-3 y L-4 se obtuvo primero la 2-amino-5-cloro-benzofenona (denominada L-1), posteriormente se le hace reaccionar con salicil-aldehído formando así la 2-salicilaldimino-5-cloro-benzofenona a la cual se le denominó L-2.

SINTESIS DE L-1

Para la obtención de la 2-amino-5-cloro-benzofenona (ACB), se parte de una amina primaria (p-cloro-anilina) la cual se condensa con cloruro de benzoilo.

La reacción es la siguiente :



En la obtención de este compuesto (L-1) es necesario el control de algunos parámetros como son: temperatura, tiempo de reacción, la presencia del catalizador ($ZnCl_2$); además las extracciones y la eliminación de subproductos.

La ACB se obtiene en forma de cristales amarillos.

Para caracterizarlo se le determinó el punto de fusión, espectro de masas, infrarrojo y resonancia magnética nuclear. Su fórmula mínima es $C_{19}H_{10}ClNO$, con un peso molecular de 231 uma [14].

así la p-cloro-amino-benzofenona cruda.

Se recristaliza de metanol para obtener la 2-amino-5-cloro-benzofenona pura en forma de cristales amarillos. [7].

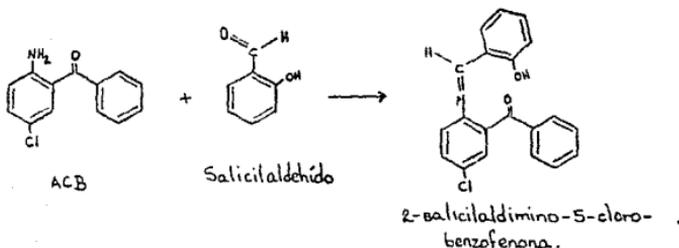
SINTESIS DE L-2

Una vez que se obtuvo y se caracterizó la ACB, esta se condensa con salicilaldehído formando la 2-salicilaldimino-5-cloro-benzofenona.

El mecanismo de reacción es el siguiente: las aminas primarias y secundarias se adicionan rápida y reversiblemente a los grupos carbonilos de la mayoría de los aldehídos y cetonas para dar lugar a α -hidroxiaminas.

Las α -hidroxiaminas, derivadas de aminas primarias suelen experimentar una deshidratación espontánea, especialmente en presencia de ácidos para dar aminas sustituidas a las que se les denomina bases de Schiff ó iminas [11,12].

La reacción que se lleva a cabo es la siguiente :



SINTESIS DE L-1

Este compuesto se obtuvo de acuerdo a la técnica descrita por Khan, S.K. & S.C. Srivastava. [8]

En un matraz de bola de 100 ml se colocan 1.125 moles de cloruro de benzilo (13 ml) calentándolo a 120 °C, se agregan 0.5 moles de p-cloroanilina (6.37g) y la mezcla se calienta a 180-200 °C manteniendo la mezcla en agitación durante 2 horas hasta que el ácido clorhídrico se haya liberado totalmente.

Después se enfría a 120 °C y se adicionan cuidadosamente 300 ml de HCl 3N, la mezcla se pone en reflujo con agitación. La capa de ácido caliente se decanta y se repite este procedimiento 2 ó 3 veces hasta remover el ácido benzoico. El residuo es insoluble en agua (producto de condensación), se pasa a un matraz de bola de 500 ml y se disuelve en 300 ml de ácido sulfúrico al 75% (v/v) y se pone a reflujo por 40 minutos hasta completar la hidrólisis. La solución caliente se pone en un vaso de precipitado de un litro conteniendo un kilogramo de hielo y se diluye con 500 ml de agua.

Se pasa a un embudo de separación y se extrae el material orgánico con 4 porciones de 300 ml cada una de cloruro de metileno y subsecuentemente se lava con 3 porciones de 500 ml cada una de una solución de hidróxido de sodio 5N para remover el ácido benzoico. El extracto de cloruro de metileno se pone en un vaso de precipitado, se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra obteniéndose

Las condiciones de reacción son importantes para que se lleve a cabo la síntesis del compuesto L-2 como son: la cantidad de benceno utilizada para la disolución de la ACB, y el tiempo de reacción .

Para su estudio se determinó el punto de fusión, y se le hicieron estudios de espectrometría de masas, IR y RMN .

Su fórmula mínima es: $C_{20}H_{14}ClNO_2$ con un peso molecular de 335 uma.

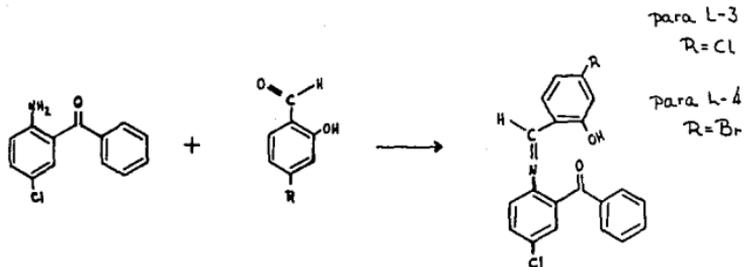
SÍNTESIS, de L-2. Este compuesto se obtuvo de acuerdo al método de Khan, S.K. & S.C. Srivastava [8].

En un matraz de bola de 50 ml se colocan 11.3 m-moles (3.8g) de la p-amino-cloro-benzofenona sintetizada anteriormente (L-1) y se disuelven en la mínima cantidad de benceno (aproximadamente 20 ml) una vez disuelta, se le agregaron 15.6 m-moles de salicilaldehído (1.72 ml) y unas gotas de ácido acético glacial.

La mezcla se pone en reflujo durante 8 horas, después de lo cual, la solución se evapora en un rotavapor a que quede el ligante y este se recrystaliza de etanol.

SINTESIS DE L-3 Y L-4

Se sintetizaron otros dos ligantes de manera similar al anterior (L-2) pero en este caso , la ACB (L-1) se condensó con 5-cloro-salicilaldehído para el caso del ligante L-3 y con 5-bromo-salicilaldehído para el L-4. Las reacciones son las siguientes :



El mecanismo de reacción y la síntesis de estos compuestos son los mismos que se utilizaron para el compuesto L-2 .

Para su estudio se les determinó su punto de fusión y se hicieron estudios de espectrometría de masas e infrarrojo.

El compuesto L-3 presenta la siguiente fórmula mínima $C_{20}H_{13}Cl_2NO_2$ y un peso molecular de 369 uma.

El compuesto L-4 tiene la fórmula mínima $C_{20}H_{13}BrClNO_2$ y un peso molecular de 413 uma .

Nota : La técnica para la síntesis de estos ligantes es la misma que se empleó para la síntesis de L-2.

SINTESIS DE COMPLEJOS CON METALES DE TRANSICION

Se sintetizaron complejos con los ligantes L-2 (no sustituido), L-3 (compuesto clorado) y L-4 (compuesto bromado).

Inicialmente estos ligantes se hicieron reaccionar con Ni y Cu. Para la formación de los complejos se variaron las condiciones de reacción y los reactivos como a continuación se indica.

Se puso a reaccionar el ligante con el metal en las condiciones siguientes:

- con sosa y sin sosa.
- utilizando los cloruros y percloratos correspondientes a cada metal; en el caso del Cu se utilizó un acetato en vez de un perclorato.
- con etanol G.T. y etanol absoluto.
- con reflujo y sin reflujo.
- lavando con etanol, agua y eter.
- en condiciones anhidras con corriente de nitrógeno y sin condiciones anhidras y sin corriente de nitrógeno.
- disolviendo el ligante con etanol, metanol y agua.

La relación de ligante metal fue 1:1 y posteriormente 1:2 (2 de ligante con una de metal).

El ligante L-2 se purificó y se trabajó con este ligante como a continuación se indica.

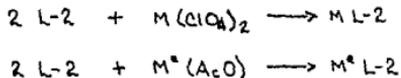
Se sintetizaron complejos del ligante L-2 utilizando los iones divalentes Mn, Ni, Co y Cu, utilizando los correspondientes percloratos para Mn, Ni y Co, y un acetato en el caso del Cu.

Khan y colaboradores sintetizaron complejos de manera similar, en los que utilizaban los cloruros de los metales correspondientes [8]; en los complejos formados, el ion cloruro quedaba unido al complejo.

En este trabajo se vio mediante espectrometría de masas e infrarrojo entre otros, que el ion cloruro no permanece unido al complejo. Debido a ello y a que los rendimientos son muy bajos, se cambiaron los cloruros por percloratos.

En general la preparación de los complejos β -cetoaminato (complejos con L-2) es más difícil que los correspondientes saliciliden iminatos (L-1) y a menudo es necesario realizar todos los procedimientos en una atmósfera inerte [8]. Las bases de Schiff pueden formar complejos estables con los metales.

La reacción se llevó a cabo en relación 2:1 (2 moléculas de ligante con una de metal). La reacción es la siguiente:



donde: $\text{M} = \text{Mn}^{2+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Co}^{2+}$ y $\text{M}^* = \text{Cu}^{2+}$

Para conocer la estructura de los complejos se hizo la determinación de algunos métodos como son: IR, determinación de momento magnético, análisis elemental, punto de fusión y conductividad molar.

Técnica general para la síntesis de complejos

Se utiliza una técnica general para la síntesis de los cuatro complejos.

La reacción se lleva a cabo en un sistema cerrado para crear condiciones anhidras. El sistema cerrado consiste en un agitador magnético, un reóstato, un matraz de bola, una columna para reflujo conectada con una llave T la cual por un lado se conecta a una corriente de nitrógeno y por el otro a mercurio. Se hace corriente de vacío y se coloca la mezcla de reacción que consiste en:

En un matraz de bola de 50 ml se colocan 5.97×10^{-4} moles (0.2 g) del ligante L-2 y se disuelven aproximadamente con 20 ml de etanol absoluto el cual deberá contener 0.0216 g. de sosa. Una vez disuelto se agrega la sal del metal disuelto previamente en la mínima cantidad de etanol absoluto; para ello se usarán 2.985×10^{-4} moles del metal. En el caso de los iones divalentes Mn, Ni y Co se emplearon los percloratos respectivos y en el caso de Cu se utilizó un acetato.

La mezcla se deja en reflujo durante 2 horas en condiciones anhidras. Una vez transcurrido el tiempo se deja enfriar y se filtra el complejo formado. Se lava con un poco de etanol absoluto frio y se seca. [B].

NOTA:

El material y los reactivos fueron proporcionados por el Instituto de Quimica en el laboratorio 2-3 de Quimica Inorgánica.

RESULTADOS

V RESULTADOS

Los ligantes sintetizados fueron los siguientes :

Ligante L-1: correspondiente a la p-cloro-amino-benzofenona la cual se utiliza como base para la síntesis de los ligantes L-2, L-3 y L-4 .

El ligante L-2 corresponde al compuesto 2-salicilaldimino-5-cloro-benzofenona. Este ligante se utilizó posteriormente para la síntesis de los complejos.

El ligante L-3 con un cloro sustituido en la posición 5 corresponde al compuesto 5-cloro-2-salicilaldimino 5-cloro-benzofenona.

El ligante L-4 presenta la sustitución de un átomo de hidrógeno por uno de bromo en la posición 5 y corresponde al compuesto 5-bromo-2-salicilaldimino-5-cloro-benzofenona.

De los ligantes sintetizados se obtuvieron los siguientes resultados:

Todos los ligantes son sólidos de color amarillo; en cuanto a sus puntos de fusión , estos van aumentando dependiendo del sustituyente, siendo el menor el de la p-cloroaminobenzofenona y el mayor el del 5-bromo-salicilaldimino-5-cloro-benzofenona. (ver tabla 2).

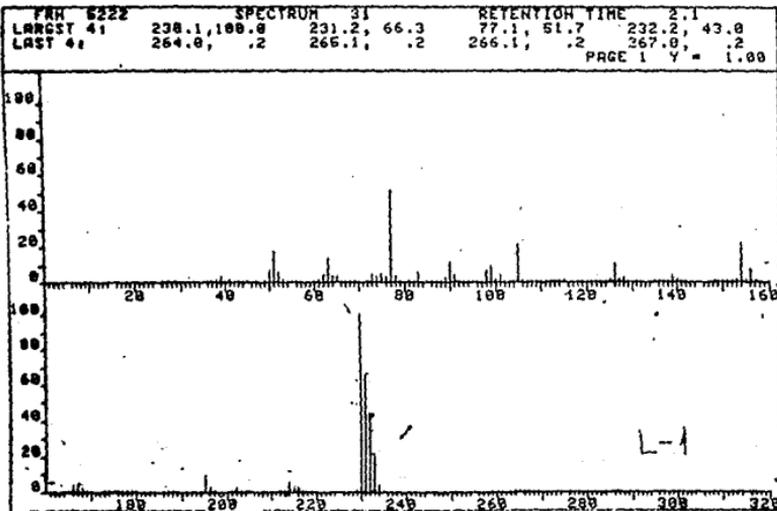
Tabla 2

LIGANTE	L-1	L-2	L-3	L-4
color	amarillo	amarillo	amarillo	amarillo
p.f. (°C)	105	145	165	182
PM (uma)	231	335	369	413

ESPECTRO DE MASAS :

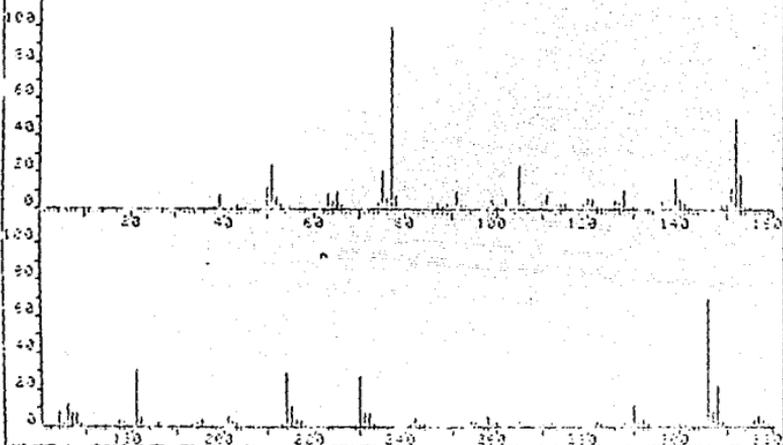
En el espectro de masas del compuesto L-1, el fragmento de máxima intensidad, se observa en 230 y corresponde a la pérdida de un protón a partir del ion molecular, el ion molecular es abundante. El espectro de masas del compuesto L-1, materia prima para la obtención del ligante L-2 y de los compuestos L-3 y L-4 ha sido estudiado por Sbarbati y Waisbaum (1978) [16]. Los espectros de masas de los compuestos L-2, L-3 y L-4 manifiestan patrones de fragmentación semejantes, de esta forma los espectros de masas presentan iones moleculares abundantes, a diferencia con la 2-amino-5-clorobenzofenona no se presentan fragmentos debidos a la pérdida de un protón a partir del ion molecular, en los compuestos aquí estudiados se presentan fragmentos debidos a la pérdida del halógeno a partir del ion molecular

ESPECTROS DE MASAS



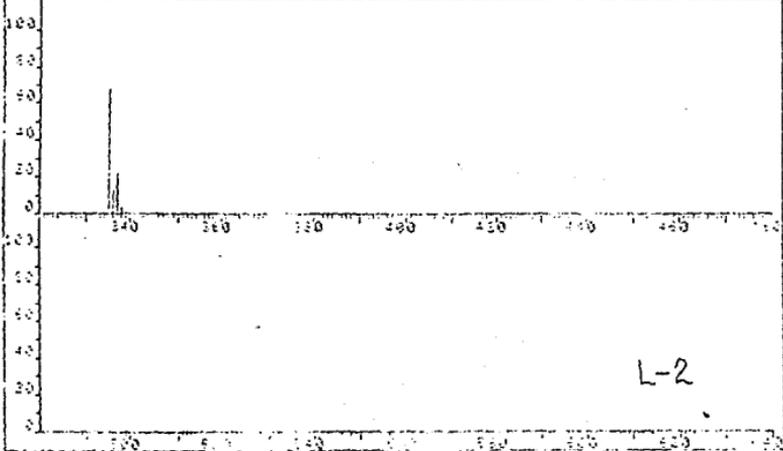
PPM	SOCS	SPECTRUM	IS	RETENTION TIME	IS
LARGEST 4:	77.2, 100.0	306.3, 69.9	316.4, 67.7	162.1, 49.5	
LAST 4:	326.4, 12.5	337.4, 22.9	338.4, 3.7	339.3, .6	

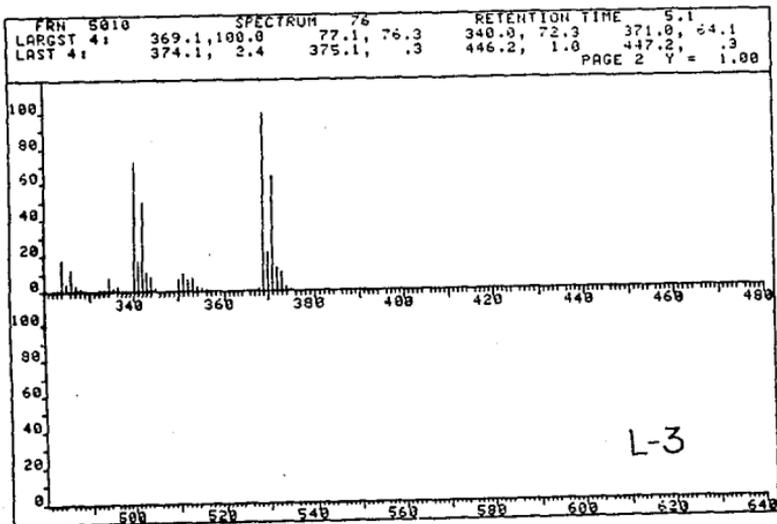
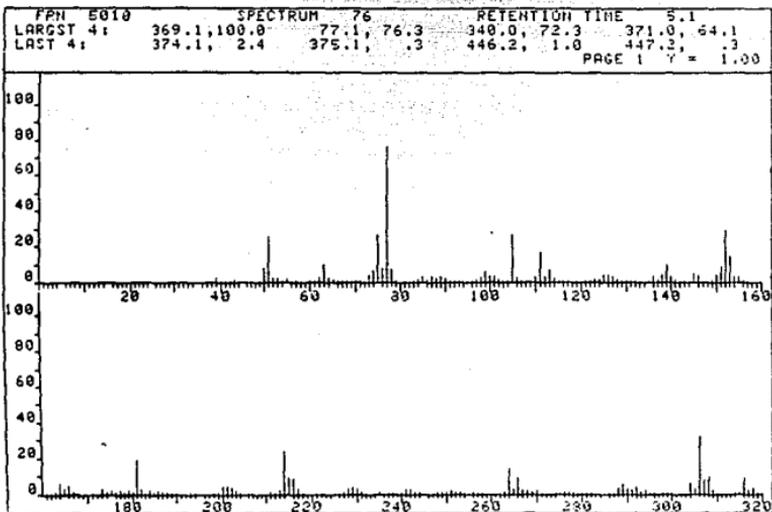
PAGE 1 Y = 1.00



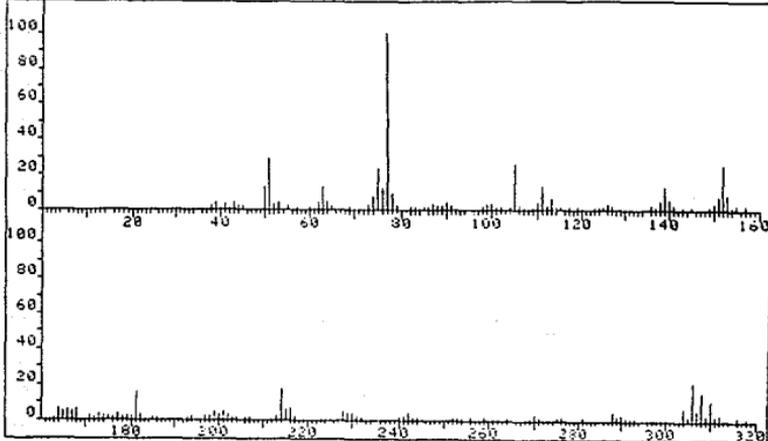
PPM	SOCS	SPECTRUM	IS	RETENTION TIME	IS
LARGEST 4:	77.2, 100.0	306.3, 69.9	316.4, 67.7	162.1, 49.5	
LAST 4:	326.4, 12.5	337.4, 22.9	338.4, 3.7	339.3, .6	

PAGE 2 Y = 1.00

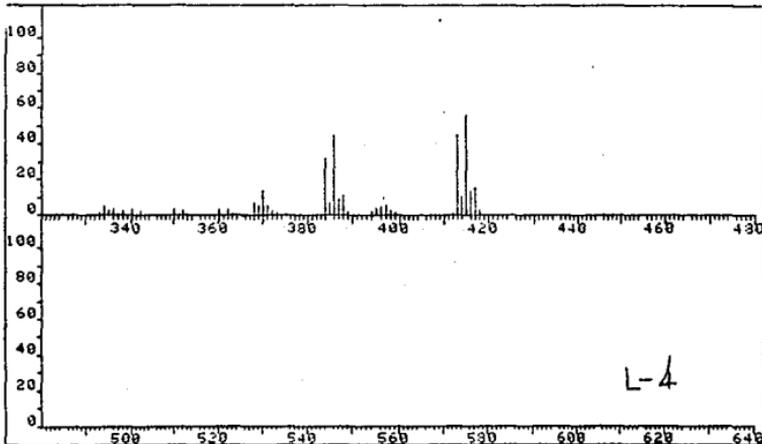




FRN 5011	SPECTRUM 79				RETENTION TIME 5.3			
LARGST 4:	77.1, 100.0	415.0, 56.3	413.0, 45.3	386.0, 45.3				
LAST 4:	416.0, 13.6	417.0, 15.3	417.9, 3.1	446.1, 1.3				
				PAGE 1 Y = 1.00				



FRN 5011	SPECTRUM 79				RETENTION TIME 5.3			
LARGST 4:	77.1, 100.0	415.0, 56.3	413.0, 45.3	386.0, 45.3				
LAST 4:	416.0, 13.6	417.0, 15.3	417.9, 3.1	446.1, 1.3				
				PAGE 2 Y = 1.00				



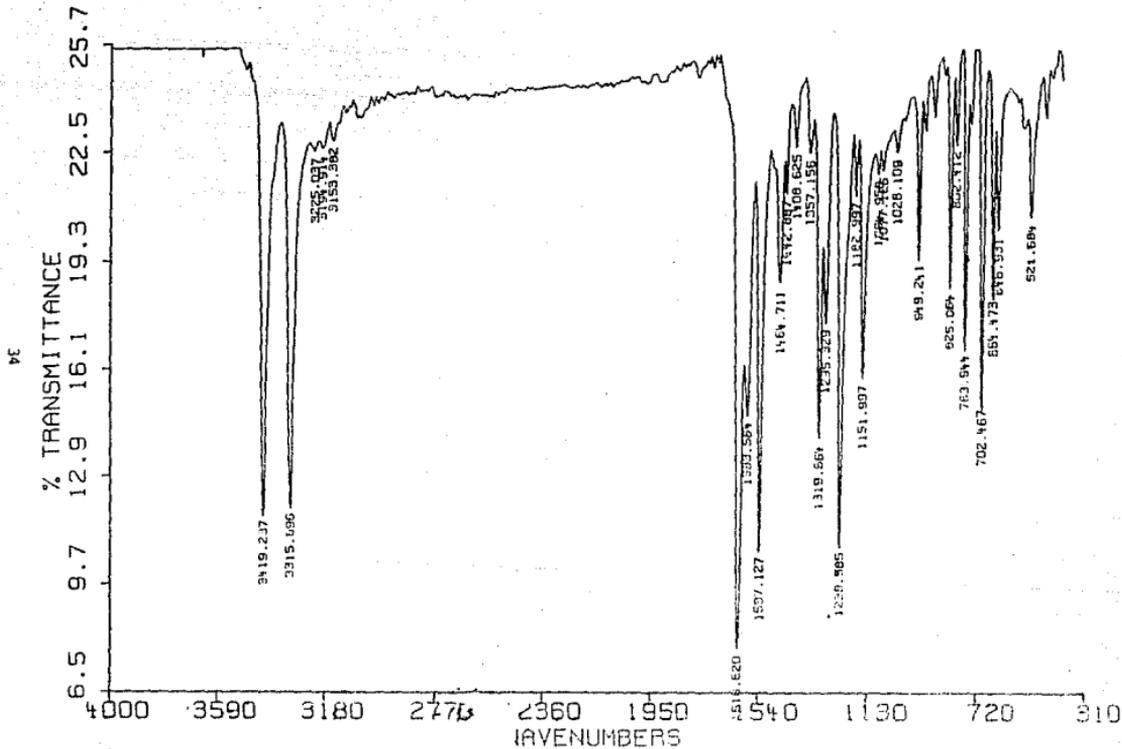
para los compuestos L-3 y L-4, dicho halógeno es perdido del fenilo que se encuentra unido al nitrógeno imínico, en todos los casos se aparece un fragmento abundante resultante de la pérdida de 29 u.m.a. a partir del ion molecular esta pérdida de 29 unidades puede ser debida a HCO con un correspondiente rearreglo o de HCN protonándose el fragmento resultante, en todos los casos se presenta pérdida abundante del fragmento HCO , y la presencia de un fragmento de 77 u.m.a. indicativo del ion C_6H_5 , el rompimiento nitrógeno-carbono del fenilo da lugar en todos los casos al fragmento de 214 u.m.a. y el resultante fragmento imínico solo está presente en forma protonada en el compuesto L-2.

INFRARROJO

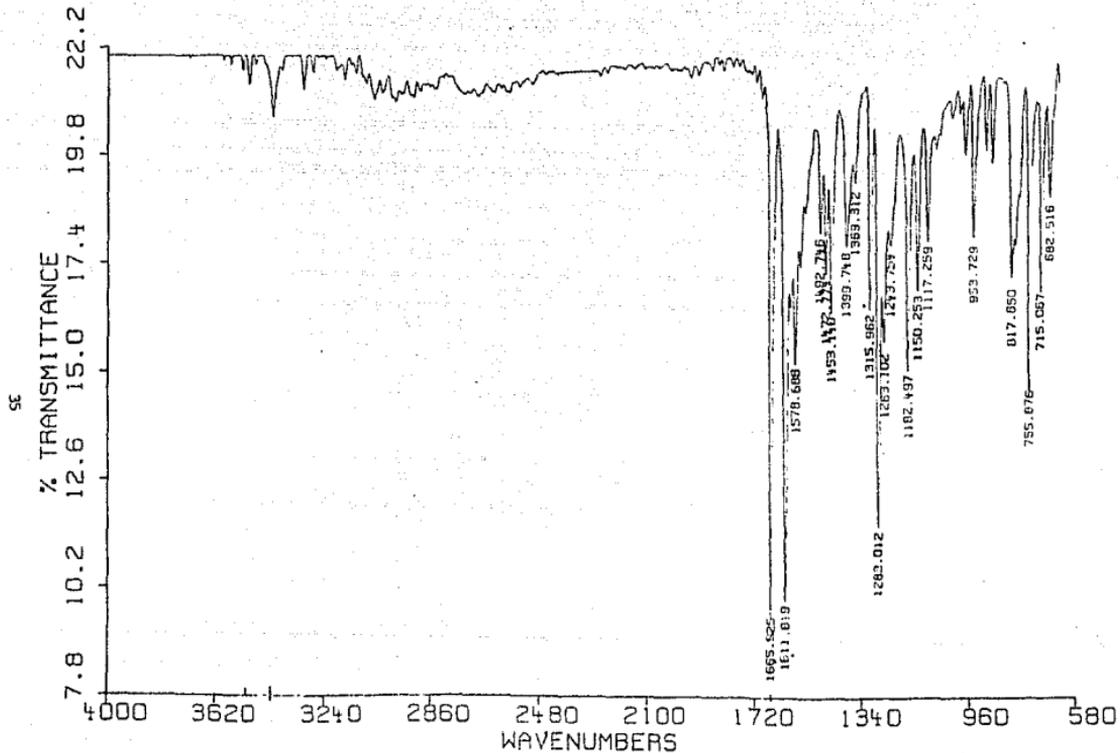
En los espectros de IR pertenecientes a los compuestos L-1, L-2, L-3 y L-4, se estudiaron principalmente las bandas correspondientes al grupo de las aminas, al grupo C=N y al grupo C=O.

El espectro del compuesto L-1 muestra en la región correspondiente a las aminas dos bandas en 3315 cm^{-1} y 3419 cm^{-1} . En la región de 1616 cm^{-1} aparece una banda muy intensa y en 1583 cm^{-1} otra banda menos intensa que la anterior correspondiendo a las vibraciones C=O y C=N.

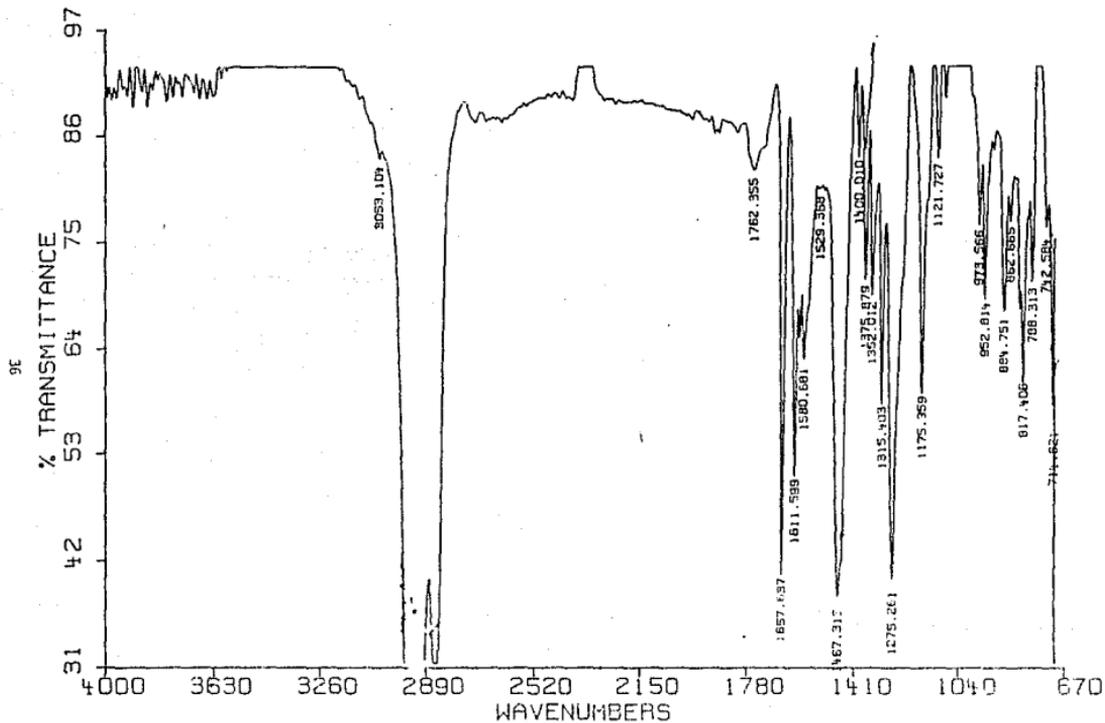
DR.R.CEA L-1 PAST./KBR 8/02/88 TORRES



DR.R.CEA L-2 PAST./KBR 1/03/88 TORRES



DR. R. CEA L-3 SUSP./NUJOL 4/03/88 TORRES



DR. R. CEA L-4 PAST./KBR 21/04/88 TORRES

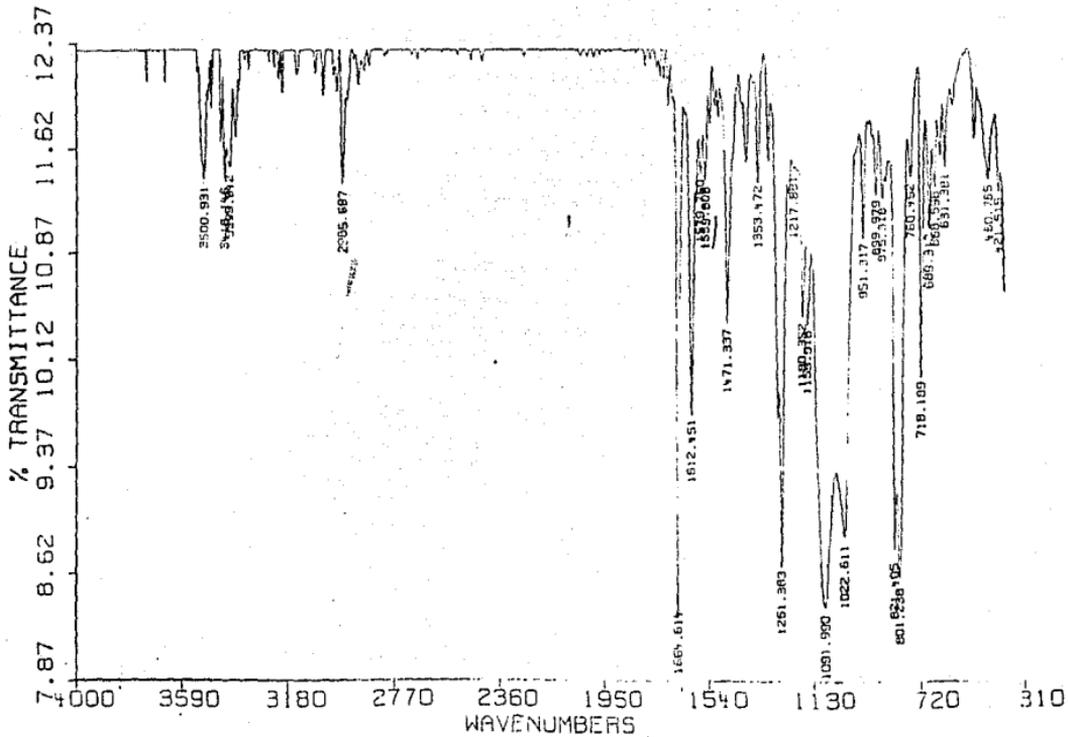


TABLA 3

ESPECTROS DE INFRARROJO DE LIGANTES

LIGANTE	L-1	L-2	L-3	L-4
OH	1319	1316	1352	1353
CH	1537	1453	1467	--
C=N, CO	1616 1583	1665 1612	1657 1612	1664 1612
NH	3315	--	--	3419

Aparece también una banda muy intensa en la región 3412 cm^{-1} junto a la banda de las aminas y corresponde a OH.

En los espectros de los ligantes L-2, L-3 y L-4, las bandas son semejantes. En los tres espectros aparece dos bandas intensas en la región C=O y C=N, (Tabla 3).

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DEL LIGANTE L-2

El espectro de resonancia magnética del ligante muestra una región compleja entre 6.75 y 7.8 debida a los protones fenílicos, por otra parte el protón metilénico presenta una sola señal en 8.5 y el protón del fenol se presenta fuera de campo a 11.5 ppm, la adición de agua pesada hace desaparecer la señal del protón fenólico.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

COMPUESTOS DE COORDINACION.

De los primeros complejos sintetizados, en los cuales las condiciones de reacción se variaron, se obtuvieron los siguientes resultados :

* Al hacer la reacción en forma directa se forma inicialmente un precipitado, el cual no siempre permanecía y los colores independientemente del complejo del que se tratara no eran los mismos, esto es, al probar con un mismo metal, en algunas ocasiones se presenta un color claro y en otras un color oscuro.

* Al hacer la reacción sin hidróxido de sodio, ésta no se lleva a cabo debido a que el ligante no se disuelve; en cambio al agregar hidróxido de sodio el ligante se disuelve rápidamente y la reacción sí se lleva a cabo.

* Al probar con cloruros se vio que estos no quedan unidos al metal además de que el rendimiento es bajo; al utilizar los percloratos correspondientes se encontró que éstos tampoco quedan unidos al metal pero el rendimiento es bueno. Lo mismo pasa al utilizar el acetato en el caso del cobre.

* Al variar el etanol, el reflujo y la corriente de nitrógeno se producía un cambio en el color del precipitado, la cantidad de precipitado formado y en algunos casos no había formación de este.

* Utilizando otros disolventes se encontró que con el metanol se obtenían colores diferentes y menor rendimiento mientras que con etanol absoluto el rendimiento era mayor.

Por otra parte el ligante en agua es más difícil de disolver, se obtiene gran cantidad de precipitado pero el espectro de IR correspondiente, corrido en hexaclorobutadieno, muestra el espectro correspondiente al ligante L-2 por lo que se deduce que al tratarse con agua los enlaces se rompen y no se forma el complejo. Lo mismo pasa cuando se trataba de precipitar los complejos con agua.

* En los demás casos en los que se utilizó etanol absoluto como disolvente, se obtuvieron los complejos correspondientes; las bandas en la región de los percloratos no aparecen por lo que estos no se están uniendo al metal. Todos los complejos formados presentan un punto de fusión mayor a 250 °C.

De los complejos sintetizados con el ligante L-2 puro y utilizando los iones divalentes Mn, Co, Ni y Cu se obtuvieron los siguientes resultados:

* El punto de fusión fue mayor de 250 °C en todos los complejos.

* Los colores varían dependiendo del metal que se utilice; el ligante es de color amarillo y al ponerse en contacto con el metal reaccionan inmediatamente dando los siguientes colores : con el metal manganeso adquiere color

ladrillo, con cobalto café, rojo con níquel y verde con cobre.

Para cada uno de los complejos y para el ligante L-2 se corrió una cromatografía en placa; la mezcla de corrimiento fué hexano/acetato de etilo en relación 4:1 y en todas las placas se encontró solo un compuesto indicativo de su pureza.

En cuanto a su solubilidad los complejos de cobalto y níquel son poco solubles, mientras que los iones manganeso y cobre son más solubles.

Sus propiedades físicas se muestran en la tabla 4.

TABLA 4 PROPIEDADES FÍSICAS

	Mn	Co	Ni	Cu
p.f. °C	>250	>250	>250	>250
color	ladrillo	café	rojo	verde
solubilidad	DMSO	piridina	piridina	etanol
P.M.(uma)	741.9	745.9	763.7	732.5

La conductividad molar medida se muestra en la tabla 5 la cual es indicativa de que los complejos de manganeso y de cobre son no electrolitos. El cobalto y el níquel son solubles en piridina pero no se encuentran valores reportados de solubilidad en piridina para estos metales.

Para la determinación del momento magnético se midió la susceptibilidad magnética, se hicieron las correcciones de temperatura y de peso molecular obteniéndose los siguientes resultados de momento magnético efectivo (tabla 6).

Tabla 5 CONDUCTIVIDAD MOLAR

Metal	Práctico
Mn	11.96
Co	3.51
Ni	16.78
Cu	12.58

Nota: la conductividad molar está dada en $\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.

Tabla 6 MOMENTO MAGNETICO

Metal	Práctico	Teórico
Mn	5.65	5.9
Co	5.11	4.7-5.2
Ni	3.04	2.9-3.4
Cu	1.71	1.75

Del análisis elemental se encontraron los siguientes porcentajes de cada uno de los elementos determinados teniendo en cuenta las moléculas de agua presentes en cada uno de los complejos (tabla 7).

Tabla 7 ANALISIS ELEMENTAL

Elemento determinado		iones divalentes			
		Mn	Co	Ni	Cu
% C	obtenido	61.04	53.42	61.46	63.15
% C	calculado	64.69	64.35	62.85	65.52
% H	obtenido	3.80	3.99	3.74	3.65
% H	calculado	3.77	3.75	3.50	3.55
% N	obtenido	3.47	3.72	3.50	3.71
% N	calculado	3.77	3.15	3.66	3.82
% Cl	obtenido	9.03	9.51	10.31	9.48
% Cl	calculado	9.51	9.51	9.29	9.69
% O	obtenido	9.2	10.09	12.27	8.7
% O	obtenido	10.78	10.72	12.57	8.74

ESPECTROS DE INFRARROJO DE LOS COMPLEJOS

La espectroscopia infrarroja resulta ser especialmente útil para evidenciar la interacción entre el ion metálico central y átomos preferenciales del ligante, en el caso de los compuestos aquí sintetizados es especialmente interesante el conocer si el oxígeno del carbonilo "benzofenónico" se encuentra interactuando o no con el ion metálico, esto tiene profundas implicaciones bioinorgánicas respecto a la forma de actuar de los fármacos derivados de metabolitos de este tipo. En los complejos aquí obtenidos se presentan corrimientos en la región alrededor de los 1600 cm^{-1} , sin embargo la interpretación sobre si el carbonilo interacciona o no no es sencilla. La banda C=N en el ligante aparece en 1612 cm^{-1} mientras que C=O se presenta en 1665 cm^{-1} ; esto se pudo deducir a través de la síntesis del derivado de 2,4-dinitrofenil hidrazina del ligante L-2, donde desaparece la banda carbonilica y permanece la banda de CN, en el espectro de IR de este derivado se presenta la banda en 1616 , pero desaparece la de 1665 cm^{-1} .

En los espectros de los complejos aquí obtenidos se tiene en el caso de los complejos de manganeso y cobre bandas anchas debidas a la presencia de agua, para el caso de la región carbonilica se presenta un corrimiento muy pequeño, que posiblemente sea indicativo que el carbonilo no participa

en la coordinación hacia los iones metálicos. En todos los casos no se presentan bandas debidas a la presencia del ion perclorato ni del ion acetato, y los espectros de los compuestos obtenidos con cloruros son idénticos a los obtenidos con percloratos. Por lo anterior se puede decir que los complejos aquí informados difieren en forma absoluta con lo informado por Khan y sus colaboradores quienes para sistemas similares indican coordinación de cloro y una fuerte interacción del carbonilo cetónico.

CONCLUSIONES

VI CONCLUSIONES

En esta tesis se puso a prueba el ligante L-2 frente a un grupo de iones transicionales M(II), con objeto de conocer si el carbonilo presente en el ligante tiene actividad acomplejante hacia los iones, y de esta manera obtener inferencias sobre la actividad bioquímica intramolecular de este ligante, que es un derivado de un metabolito importante en el sistema benzodiazepínico. El ligante resultó tener una buena actividad acomplejante dando lugar a complejos del tipo ML₂, algunos anhidros y otros hidratados y todos ellos con ausencia del anión, los datos espectroscópicos indican que el carbonilo posiblemente no interacciona con los iones metálicos.

Es interesante hacer notar que los datos espectroscópicos y analíticos difieren en forma substancial de los informados por el grupo de Khan quienes indican un fuerte acomplejamiento con el carbonilo, así como presencia del ion cloruro en los compuestos.

Por los datos obtenidos se tiene que Los compuestos obtenidos presentan coordinación sólo a través del oxígeno fenólico y del nitrógeno del CN.

BIBLIOGRAFIA

VII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hughes M.H., " The Inorganic Chem of Biological Processes". Second Edition , pág. 276.1981.
- 2.- Discher C.A., Quimica Inorgánica Farmaceutica Editorial Alhambra S. A. pág 364-366. 1966.
- 3.- Sternbach L.H., J. of Medical Chem. 22, 1, (1979).
- 4.- Cilinau I., Sci. Pharm Prac. 25, 1, (1965).
- 5.- Litter M., Farmacologia experimental y clinica 3a Edición. Editorial El Ateneo pág 289-328. 1978.
- 6.- Gudzinowicz B.J.y Gudzinowicz M.J.
"Analysis of drugs and metabolites by Gas Cromat. Mass Spect". Marcel Dekker , pág 277- 317, 1977.
- 7.- SternbachL.H., y R. Ian Fryer , 27, 3781 (1962).
- 8.- Khan I., Srivastava S.K.y Srivastava S.C.
Ind. J. Chem. 26-A, 238, (1987).
- 9.- Huheey J.E. , Quimica Inorgánica , Principios de estructura y reactividad. 2a Edición Editorial Harla . pág 457-503, 542. 1985.
- 10.- Steele D.,Quimica de los Elementos Metálicos Editorial Alhambra S. A. pag 148-154, 360. Mex. 1971.

- 11.- Pine S.H., Química Orgánica , 2a Edición Editorial
Mc. Graw Hill pág 301. 1982
- 12.- Allenger N.L., Química Orgánica 2a Edición Editorial
Reverté S.A. pág 786. Mex. 1984.
- 13.- Yamada S., Coordination Chemistry Reviews. 1, 415,
(1966).
- 14.- Beyron J.H.y Williams A.E., "Mass and abundance table
for use in mass spectrometry ".4a Ed. Esevier
Publishing Company 1963.
- 15.- Archer G.A. y Sternach L.H.. Chem. Rev., 68, 746,
(1969).
- 16.- Nedelman N.S.y Waisbaum R.G., Org. Mass. Spectrom.
13, 61, (1978).