



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE  
MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**DERIVADOS METÁLICOS DE IMIDAZOLES  
CON Cu(II), Zn(II) Y Ag(I) Y SU POTENCIAL  
USO COMO AGENTES ANTIMICÓTICOS  
CONTRA CANDIDA ALBICANS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO**

PRESENTA:  
**FERNANDO ESTRADA GARCÍA**

DIRECTOR :  
**Dr. TELÉSFORO JESÚS MORALES JUÁREZ**



TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO

JUNIO 2014



**UAEM** | Universidad Autónoma  
del Estado de México

Tercer Oficio No.  
E.P./270/2014  
25 de abril de 2014

P. Q. FERNANDO ESTRADA GARCÍA  
FACULTAD DE QUÍMICA, UAEM  
P R E S E N T E

La Dirección de la Facultad de Química de la UAEM, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación Profesional, en la modalidad TESIS, estará formado por:

Dr. TELÉSFORO JESÚS MORALES JUÁREZ  
PRESIDENTE

M.A.S.S. BERTHA JAUREGUI RODRÍGUEZ  
VOCAL

Dr. DAVID CORONA BECERRIL  
SECRETARIO

Dra. ROSA MARÍA GÓMEZ ESPINOSA  
SUPLENTE

*[Handwritten signatures and names on lines: Telésforo Morales Juárez, Bertha Jauregui Rodríguez, David Corona Becerril, Rosa María Gómez Espinosa]*

Sin más por el momento le envío un respetuoso saludo.

ATENTAMENTE  
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO  
"2014, 70 Aniversario de la Autonomía ICLA-UAEM"

*[Handwritten signature of Guadalupe Ofelia Santamaría González]*

M. en A. P. GUADALUPE OFELIA SANTAMARÍA GONZALEZ  
DIRECTORA



U. A. E. M.  
FACULTAD DE QUÍMICA  
DIRECCIÓN



C.c.p.- Expediente

[www.uaemex.mx](http://www.uaemex.mx)

## *Dedico este trabajo...*

*A mi familia la cual siempre me ha apoyado e impulsado a seguir adelante, no importando las dificultades que se presenten, sé que estarán ahí para mí.*

*Este trabajo solo es un pequeño gracias por todo lo que han hecho por mí.*

*A Lety a quien gracias a su apoyo, regaños, paciencia, compañía, lágrimas y risas me ayudó a superar muchos de los retos que se presentaron en mí y en la carrera.*

*Gracias y nunca olvidare todo lo que me ayudaste a lograr.*

*A mis amigos con los cuales pasé buenos y malos momentos en el transcurso de toda la carrera, ya que cada historia de risa, enojo y demás emociones que vivimos, serán recuerdos inolvidables y que tendré presente en mi vida.*

*Espero que las historias se sigan escribiendo aun después de terminar esta etapa en la vida.*

*“Hay cosas que no puedo hacer por mí mismo, por eso tengo amigos que me ayudan.”*

## **AGRADEZCO...**

Al Dr. Telésforo Jesús Morales Juárez por su ayuda, paciencia y confianza en la realización de este trabajo de tesis.

Al Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable (CCIQS) y al departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la UAEM por prestar los equipos necesarios para la realización de este trabajo.

Al Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Química por la ayuda brindada en especial a la QFB. Lizbet García Flores por su apoyo en las pruebas microbiológicas realizadas.

A la Facultad de Química de la Universidad Autónoma del Estado de México y a todos los profesores y profesoras, por brindarme un lugar en el cual desarrollar mis habilidades y nutrir mis conocimientos, durante mis años de estudio.

## ÍNDICE GENERAL

	<i>Número de página</i>
Abreviaturas.....	V
Índice de tablas y figuras.....	VI
Resumen.....	IX
Introducción.....	X
<b>Capítulo 1. Antecedentes.....</b>	<b>1</b>
1.1 Química de inorgánica de coordinación.....	2
1.2 Metales de transición.....	4
1.2.1 Química del Zn.....	4
1.2.2 Química del Cu.....	5
1.2.3 Química del Ag.....	5
1.3 Imidazoles.....	6
1.3.1 Química de los imidazoles.....	6
1.3.2 Complejos con Nitrógeno y Azufre.....	7
1.3.3 Bases de Schiff.....	7
1.4 Metales en la medicina .....	9
1.4.1 <i>Candida albicans</i> .....	10
1.4.2 Agentes sintéticos antifúngicos.....	11
1.5 Técnicas de caracterización.....	13
1.5.1 Espectroscopía Infrarroja.....	13
1.5.2 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear.....	14
1.5.3 Espectrometría de Masas.....	16
1.5.3.1 Ionización de electrones (EI).....	18
1.5.3.2 Bombardeo con átomos acelerados (FAB <sup>+</sup> ).....	18
1.5.4 Difracción de rayos X.....	18
<b>Capítulo 2. Parte experimental.....</b>	<b>21</b>
2.1 Instrumentación.....	22
2.2 Materias primas.....	23
2.3 Síntesis de ligantes.....	23
2.3.1 Síntesis de 2-[(1H-bencimidazol-2-ilimino)metil]fenol.....	24
2.3.2 Síntesis de (pentan-2,4-diiliden)bis(1H-bencimidazol-2-amino).....	25
2.3.3 Síntesis de 2-(1H-bencimidazol-2-iltio)acetato de potasio.....	26
2.4 Síntesis de complejos.....	27

---

2.4.1 Síntesis de los complejos de 2-aminobencimidazol.....	27
2.4.1.1 Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol + CuSO <sub>4</sub> *5H <sub>2</sub> O.....	27
2.4.1.2 Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol + AgNO <sub>3</sub> .....	28
2.4.1.3 Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol + Zn(CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> .....	29
2.4.2 Síntesis de complejos con el Ligante A.....	30
2.4.2.1 Síntesis del complejo Ligante A + CuSO <sub>4</sub> -5H <sub>2</sub> O.....	30
2.4.2.2 Síntesis del complejo Ligante A + AgNO <sub>3</sub> .....	31
2.5 Pruebas de actividad contra <i>Candida albicans</i> .....	32
<b>Capítulo 3. Resultados y discusión.....</b>	<b>34</b>
3.1 Hipótesis.....	35
3.2 Objetivos.....	35
3.3 Propiedades físicas.....	36
3.4 Espectroscopía infrarroja.....	38
3.5 Espectros de masas.....	41
3.6 Espectroscopía de RMN.....	45
3.6.1 Análisis del Ligante A.....	45
3.6.2 Análisis del Ligante B.....	46
3.6.3 Análisis del Ligante C.....	47
3.6.4 Análisis del complejo 2-Am+Ag.....	49
3.6.5 Análisis del complejo 2-Am+Zn.....	50
3.6.6 Análisis del complejo Ligante A + Ag.....	50
3.7 Difracción de rayos X.....	53
3.8 Ensayos de actividad contra <i>Candida albicans</i> .....	56
<b>Capítulo 4. Conclusiones.....</b>	<b>61</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>64</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>68</b>

---

**ABREVIATURAS**

2-Am+Cu	2-aminobencimidazol + Cu
2-Am+Ag	2-aminobencimidazol + Ag
2-Am+Zn	2-aminobencimidazol + Zn
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
$\pi$	Enlace pi
$\lambda$	Longitud de onda
$\theta$	Ángulo
EI	Impacto electrónico
EM	Espectrometría de masas
FAB <sup>+</sup>	Bombardeo con átomos rápidos
IR	Infrarrojo
m/z	Relación masa/carga
MHz	Mega Hertz
eV	Electrón Volt
sp.	Especies
d	Distancia
mL	Mililitro
hrs	Horas
g	Gramo
mmol	Milimol
°C	Grados centígrados
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
<sup>13</sup> C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
<sup>1</sup> H RMN	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
DMSO	Dimetilsulfóxido
MeOH	Metanol
M-L	Enlace metal-ligante
%T	Porcentaje de transmitancia
Å	Ångström

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Ejemplos de ligante monodentado y formación de un quelato.....	3
<b>Figura 2.</b> Estructura del imidazol.....	6
<b>Figura 3.</b> Estructura general de las bases de Schiff.....	7
<b>Figura 4.</b> Esquema de reacción para la formación de una base de Schiff.....	8
<b>Figura 5.</b> Estructuras del cisplatino y carboplatino.....	10
<b>Figura 6.</b> <i>Candida albicans</i> bajo el microscopio.....	11
<b>Figura 7.</b> Algunos ejemplos de medicamentos azólicos antifúngicos.....	12
<b>Figura 8.</b> Ejemplo de espectro de infrarrojo.....	13
<b>Figura 9.</b> Comparación de <sup>1</sup> HRMN y <sup>13</sup> CRMN del 2-aminobencimidazol.....	15
<b>Figura 10.</b> Ejemplo de espectro de masas.....	16
<b>Figura 11.</b> Estructura obtenida por difracción de rayos X de monocristal.....	19
<b>Figura 12.</b> Descripción del modelo de Bragg.....	19
<b>Figura 13.</b> Redes cristalinas de Bravais según los siete sistemas de cristales.....	20
<b>Figura 14.</b> 2-aminobencimidazol, mercaptobencimidazol, 2,2-hidroxibenzilbencimidazol, 2,2-aminobenzilbencimidazol.....	23
<b>Figura 15.</b> Síntesis del Ligante A.....	24
<b>Figura 16.</b> Síntesis del Ligante B.....	25
<b>Figura 17.</b> Síntesis del Ligante C.....	26
<b>Figura 18.</b> Ligantes utilizados (1) 2-aminobencimidazol, (2) Ligante A.....	27
<b>Figura 19.</b> Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol + CuSO <sub>4</sub> .....	27
<b>Figura 20.</b> Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol + AgNO <sub>3</sub> .....	28
<b>Figura 21.</b> Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol + Zn (CH <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> .....	29
<b>Figura 22.</b> Síntesis del complejo Ligante A + CuSO <sub>4</sub> •5H <sub>2</sub> O.....	30
<b>Figura 23.</b> Síntesis del complejo Ligante A + AgNO <sub>3</sub> .....	31
<b>Figura 24.</b> Esquema de reacciones de formación ligantes A y B.....	36
<b>Figura 25.</b> Esquema de reacción de síntesis del ligante C.....	37
<b>Figura 26.</b> Ejemplos de reacciones con el ligante B y las sales usadas.....	37

---

<b>Figura 27.</b> Espectro IR del ligante A.....	39
<b>Figura 28.</b> Espectro IR del ligante B.....	39
<b>Figura 29.</b> Espectro IR del ligante C.....	40
<b>Figura 30.</b> Estructuras de los complejos metálicos con el 2-aminobencimidazol.....	42
<b>Figura 31.</b> Estructura cristalina de rayos X de $[\text{Ag}(\text{sal-im})_2] \text{ClO}_4^-$ .....	43
<b>Figura 32.</b> Estructura de $[\text{Cu}(\text{bis-imidazol})\text{Cl}_2]$ .....	44
<b>Figura 33.</b> Espectro de $^1\text{HRMN}$ Ligante A.....	45
<b>Figura 34.</b> Espectro de $^{13}\text{CRMN}$ Ligante A.....	46
<b>Figura 35.</b> Espectro de $^1\text{HRMN}$ del Ligante B.....	47
<b>Figura 36.</b> Espectro de $^1\text{HRMN}$ del Ligante C.....	48
<b>Figura 37.</b> Espectro de $^{13}\text{CRMN}$ Ligante C.....	48
<b>Figura 38.</b> Espectro de $^1\text{HRMN}$ del complejo 2-Am+Ag.....	49
<b>Figura 39.</b> Espectro de $^1\text{HRMN}$ del complejo 2-Am+Zn.....	50
<b>Figura 40.</b> Espectro de $^1\text{HRMN}$ del complejo Ligante A + Ag.....	51
<b>Figura 41.</b> Espectro de $^{13}\text{CRMN}$ del complejo Ligante A + Ag.....	51
<b>Figura 42.</b> Esquema del $[\text{Ag}(\text{sal-im})_2]\text{ClO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ( $\text{ClO}_4$ omitido para mayor claridad)..	52
<b>Figura 43.</b> Imagen ORTEP del Ligante A.....	53
<b>Figura 44.</b> Puentes de hidrógeno del ligante A.....	56
<b>Figura 45.</b> Imágenes de pruebas de actividad contra <i>Candida albicans</i> .....	58

---

**Índice de tablas**

<b>Tabla 1.</b> Geometrías más comunes correspondientes al número de coordinación de los complejos.....	3
<b>Tabla 2.</b> Movimientos de tensión y flexión simétricos y asimétricos de una molécula.....	14
<b>Tabla 3.</b> Tipos de fuente de ionización y muestras para la espectrometría de masas.....	17
<b>Tabla 4.</b> Datos a tomar en cuenta para el procedimiento usado, difusión en disco M44-A.....	32
<b>Tabla 5.</b> Propiedades físicas de los productos.....	36
<b>Tabla 6.</b> Comparación de los desplazamientos de las bandas en los espectros de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) de los compuestos de coordinación.....	41
<b>Tabla 7.</b> Comparación de los desplazamientos de las bandas en los espectros de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) de los compuestos de coordinación.....	41
<b>Tabla 8.</b> Datos de las espectroscopías de masas.....	42
<b>Tabla 9.</b> Distancias de enlace (Å) y ángulos ( $^{\circ}$ ) seleccionados para el ligante A.....	54
<b>Tabla 10.</b> Enlaces de hidrógeno para el ligante A [Å y $^{\circ}$ ].....	56
<b>Tabla 11a.</b> Determinación de actividad Antimicótica.....	59
<b>Tabla 11b.</b> Determinación de actividad Antimicótica continuación.....	59

## RESUMEN

El objetivo primordial de este trabajo fue sintetizar una serie de ligantes derivados de imidazoles para preparar compuestos de coordinación con los metales Ag, Cu, y Zn y probar su actividad antimicótica contra *Candida albicans*.

Se sintetizaron tres ligantes derivados de imidazoles, nombrados como ligante A, ligante B y ligante C, de los cuales se utilizó el ligante A y el 2-aminobencimidazol para la coordinación con los metales Ag(I), Cu(II) y Zn(II), logrando obtener 5 derivados metálicos de estos ligantes.

Se obtuvo así un total de 8 compuestos, tres ligantes y cinco derivados metálicos, de los cuales por medio de la aplicación de técnicas de elucidación estructural se logró conocer su estructura. La resonancia magnética nuclear, el análisis por FT-IR y la espectroscopía de masas permitieron el estudio de los ligantes y compuestos de coordinación, lo cual facilitó obtener información detallada de su estructura en la mayoría de los casos. Para un ligante se pudo analizar su estructura por difracción de rayos-X de monocristal.

Mediante las pruebas de actividad antimicótica se definió la eficacia de cada uno de los tres ligantes y cinco derivados metálicos en términos de los resultados obtenidos.

## INTRODUCCIÓN

La investigación sobre el papel de los metales en la estructura celular, su función y el metabolismo ha mostrado que algunos de ellos o sus compuestos presentan propiedades potenciales para un uso terapéutico en el tratamiento de trastornos o para promover la actividad saludable. Un metabolismo normal permite mantener las concentraciones "libres" de iones de metales a niveles muy bajos, siendo entregados selectivamente a sus sitios de actividad, con controles extremadamente estrechos que permiten mantener su reactividad.

Aunque se conocen las funciones de la mayoría de los metales traza, algunos todavía siguen sin estar claros. Los mecanismos de control homeostático de iones metálicos y su transporte, el papel de los elementos traza en la regulación inter e intra celular, la transducción de señales, la regulación de la transcripción y la traducción del ARNm con la participación de algunos metales sólo están empezando a desentrañarse.

Las propiedades únicas de los metales y los complejos metálicos, tales como, la actividad redox, la acidez, la electrofilia, las especies catiónicas, aniónicas y radical, magnéticos, espectroscópicas y la radiactividad, ofrecen algunas posibilidades tentadoras para el desarrollo futuro de metalofármacos.

En contraste hay relativamente pocos agentes antifúngicos disponibles. Esto se debe a que, hasta la década de 1970, las infecciones por hongos fueron menos comunes. Esto era debido ya sea a una falta de diagnóstico o de ocurrencia, e históricamente era mucho menos probable que cause mortalidad, al menos en el "mundo desarrollado." Esto, junto con la extrema dificultad en el desarrollo de un fármaco que fuera selectivo contra las células fúngicas que son muy similares a las células de mamíferos se ha atribuido a la escasez de fungicidas.

Esta tesis se ocupa de la especie fúngica *C. albicans*. Sin embargo, otros hongos, especialmente *Aspergillus* sp., *Pneumocystis carinii* sp., *Cryptococcus neoformans* sp. y *Histoplasma* sp., todos plantean el mismo reto para su tratamiento o cura y en su caso un riesgo mayor para la salud humana.

El estudio de los derivados azólicos con capacidad antimicrobiana tuvo lugar desde mediados del siglo pasado, con las investigaciones sobre benzimidazoles. A partir de este momento, y de forma simultánea, dos casas farmacéuticas: Bayer AG y Janssen Pharmaceutica, investigaron diferentes clases de azoles con aplicación clínica durante los años 1950 y 1960, hasta el auténtico inicio de la era de los imidazoles que se puede considerar a partir de 1969, cuando estas dos casas publicaron su experiencia respectiva con clotrimazol y miconazol.

Una amplia gama de productos farmacéuticos que contienen imidazol se han sintetizado e incluyen los azoles antimicóticos, medicamentos contra el cáncer, antihistamínicos y medicamentos antivirales para nombrar sólo algunos. La unión de imidazol con iones de metales de transición es de interés debido a que puede potenciarse la actividad antimicótica de los imidazoles, considerando además la estrecha relación de este tipo de ligantes con los sistemas biológicos de carácter más complejo que involucra residuos de histidina.

Actualmente, los fármacos antimicóticos más utilizados son los derivados de imidazol, como el ketoconazol y miconazol. En la búsqueda de fármacos activos contra *C. albicans* los complejos de Cu(II) de algunos de estos azoles han mostrado que pueden actuar como agentes antifúngicos más activos que los azoles libres del metal. El efecto potenciador de los metales, en particular Cu(II) y Ag(I), en la actividad antifúngica también se ha encontrado en investigaciones realizadas utilizando otros ligantes de tipo azol unidos a estos metales.

# CAPITULO 1

## ANTECEDENTES



## ANTECEDENTES

### 1.1 Química Inorgánica de coordinación

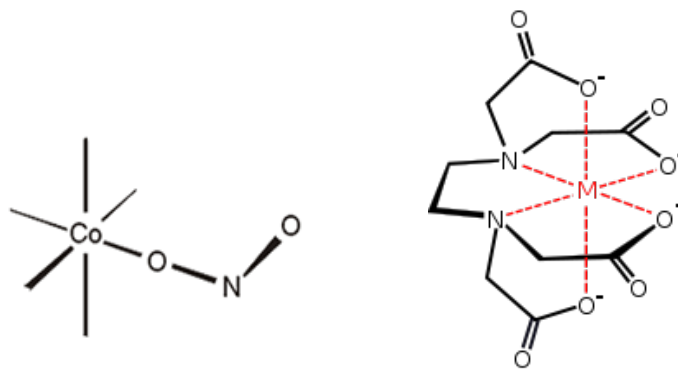
Los compuestos de coordinación constituyen un reto para el químico inorgánico y en la actualidad forman parte de un amplio campo en la investigación química aplicada a diversos campos de la actividad humana. Esta química rica y abundante está asociada al estudio de muchas clases de metales rodeados de moléculas e iones. Los derivados metálicos de este tipo se llaman compuestos de coordinación.<sup>1</sup>

Los compuestos de coordinación o complejos consisten en un ión o átomo central, generalmente un metal con capas de electrones de valencia incompletas llamado también ácido de Lewis o electrófilo, rodeado por un grupo de otros átomos, iones o moléculas conocidas como ligantes (bases de Lewis o nucleófilos) que poseen cuando menos un par de electrones que se puedan donar.<sup>2,3</sup>

Existen diversas maneras de clasificar a los ligantes. Una de estas se basa en el tipo de enlace M-L. Hay dos clases principales de ligantes:

- a) Ligantes clásicos o donador simple, que actúan como donadores de pares de electrones a iones aceptores, y forman complejos con todos los tipos de metales.
- b) Ligantes no clásicos, ligantes de enlaces  $\pi$  o ácidos  $\pi$ , forman complejos en su mayoría con metales de transición. Esta interacción ocurre debido a que el metal posee orbitales d que se pueden utilizar para el enlace; el ligante no solo posee capacidad de donador, sino que también tiene orbitales aceptores.<sup>2</sup>

Un ligante que tiene un solo grupo dador como el amoníaco, se denomina monodentado, mientras que un ligante como el EDTA, que tiene más de dos grupos disponibles para formar enlaces, se denomina polidentado, y al compuesto de coordinación que forma se le llama quelato.<sup>4</sup>



**Figura 1.** Ejemplos de ligante monodentado y formación de un quelato.

El número de enlaces que tiende a formar un ión con los dadores de electrones se conoce como número de coordinación. Los valores más comunes de los números de coordinación son 2, 3, 4, 5 y 6; las especies que se forman como resultado de la coordinación pueden ser positivas, neutras o negativas.<sup>2</sup>

El número de coordinación determina el número total de aniones o moléculas que pueden estar directamente asociadas al catión. Es importante comprender que un ion metálico puede tener más de un número de coordinación y geometría característico.<sup>3</sup> Al estudiar la geometría de los compuestos de coordinación, a menudo se encuentra que existen varias maneras de unión de los ligantes alrededor del átomo central, ver tabla 1. Cada una de las estructuras tiene distintas propiedades físicas y químicas.<sup>5</sup>

Número de Coordinación	Geometrías
2	Lineal
3	Plano triangular
5	Bipirámide trigonal, Pirámide cuadrada
4	Tetraédrica, Plano cuadrada
6	Octaédrica

**Tabla 1.** Geometrías más comunes correspondientes al número de coordinación de los complejos.

## 1.2 Metales de transición

Los elementos de transición son aquellos elementos químicos que están situados en la parte central del sistema periódico, en el bloque *d*, cuya principal característica es que su configuración electrónica del orbital *d* se encuentra incompleta en cuanto al llenado máximo de 10 electrones, ya sea en su estado basal o en alguno de sus estados de oxidación.<sup>1, 2</sup>

Esta definición excluye a los elementos zinc, cadmio, y mercurio, los cuales aun cuando se encuentran en el bloque *d*, no son considerados propiamente de transición. Algunos autores los identifican como elementos de post transición.<sup>2</sup>

En particular, la importancia de estudiar metales como Ag, Zn y Cu se debe a que están presentes en gran parte de moléculas que desempeñan funciones biológicas como enzimas y proteínas. Así, al sintetizar modelos que mimeticen estos sitios activos se puede entender mejor el comportamiento de dichas metalobiomoléculas.<sup>12, 13</sup>

### 1.2.1 Química del Zn

El zinc tiene dos electrones *s* fuera de las capas *d* llenas, por lo que presenta una configuración  $[\text{Ar}]3d^{10}4s^2$ , sus números de oxidación más comunes son I y II.<sup>2</sup> Por ello este elemento únicamente forma compuestos en los que la capa *d* está llena y se considera como elemento de post transición. Es un metal más electropositivo que sus vecinos en los grupos de transición por lo cual presenta la capacidad de formar complejos, en especial con el amoníaco, aminas y cianuros.<sup>1, 2</sup> El Zn(II) forma típicamente compuestos tetraédricos u octaédricos, aunque también se conocen otros compuestos con diferentes geométricas.<sup>2</sup>

El zinc parece ser biológicamente uno de los metales más importantes. Probablemente es el segundo en importancia después del hierro entre los metales que intervienen en funciones biológicas, esto debido a que se han identificado más de 25 proteínas que contienen zinc, la mayoría de ellas enzimas.<sup>13</sup>

### 1.2.2 Química del Cu

El cobre posee un solo electrón *s* por fuera de una capa completa de electrones *d* siendo su configuración electrónica  $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$ , por esta razón anteriormente se le clasificaba en el grupo 1, pero esta clasificación es errónea ya que las propiedades que este elemento presenta difieren de las de los elementos alcalinos, situados en el grupo 1. Actualmente se ubica en el grupo 11 de la tabla periódica.<sup>2,3</sup>

El  $\text{Cu}^{2+}$  presenta números de coordinación 4, 5, 6, 7 y 8 siendo sus geometrías más características las tetraédricas, plano cuadradas o distorsionadas de estas dos geometrías, además de quelatos que poseen geometría plana.<sup>1,2</sup>

Desde hace algunos años se han preparado complejos de  $\text{Cu(II)}$  que mimetizan las propiedades del sitio activo de diferentes metaloproteínas como plastocianina, ceruloplasmina y estelacianina.<sup>10,13</sup>

### 1.2.3 Química de la Ag

La plata posee un solo electrón *s* exterior a la capa *d* completa, donde su configuración electrónica es  $[\text{Kr}]4d^{10}5s^1$ . La estructura atómica de la plata muestra que hay una pequeña diferencia de energía entre los orbitales *d* llenos y los orbitales 5*s*-5*p* vacíos, esto permite que los últimos orbitales sirvan para acomodar electrones adicionales.<sup>2</sup>

En el estado de oxidación de  $\text{Ag(I)}$  se observa la tendencia a adoptar un número de coordinación 2 como el más común, sin embargo el número de coordinación puede variar en función de la naturaleza de los ligantes.<sup>2,3</sup>

Algunos trabajos sobre complejos sencillos de  $\text{Ag(I)}$ -imidazol sugirieron que, a pesar de su insolubilidad, la plata tiene una amplia gama de bioactividad (bacterias y hongos), como resultado de la formación del enlace  $\text{Ag(I)-N}$  en estos complejos.<sup>15</sup>

### 1.3 Imidazoles

El imidazol y compuestos de imidazolio se pueden encontrar en los sistemas biológicos y químicos, y es este tipo de sucesos generalizados que han llevado al interés en la química del imidazol. El imidazol es una molécula cíclica, plana que consiste de un anillo de cinco miembros que contiene tres carbonos y dos nitrógenos, con los nitrógenos dispuestos en las posiciones 1 y 3.<sup>7, 10</sup>

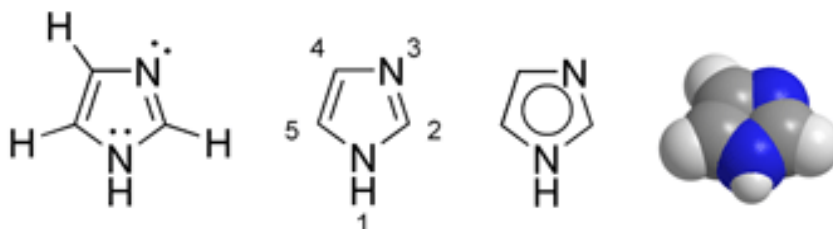


Figura 2. Estructura del imidazol

#### 1.3.1 Química de los imidazoles

La molécula de imidazol exhibe aromaticidad asociado con su sistema de seis  $\pi$ -electrón. Cada carbono en el anillo tiene un orbital  $p$  perpendicular al anillo y la nube  $\pi$  contiene tres pares de electrones deslocalizados que la forman. El par solitario de electrones en N-1 es parte de la nube, ya que están localizados en un orbital  $p$ , mientras que el par solitario en N-3 no forma parte de la nube, ya que estos electrones están en un orbital  $sp^2$ , perpendicular a los orbitales  $p$ , y por lo tanto proporcionar un punto de ataque para los protones y otros electrófilos.<sup>6, 14</sup>

La presencia de dos nitrógenos en el anillo ocasiona una disminución de los niveles de energía del orbital  $\pi$  en comparación con la del benceno o piridina, propiciando que el ataque electrofílico sobre los carbonos sea más difícil, comparativamente a los casos del pirrol o furano correspondiente. Por otra parte, el efecto atrayente de los electrones del nitrógeno tiene un efecto estabilizador en productos intermedios de reacción cargados negativamente, tales como los que ocurren durante la reacción de adición-eliminación nucleofílica.<sup>7, 14</sup>

### 1.3.2 Complejos con Nitrógeno y Azufre

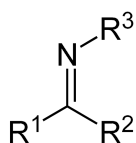
Los compuestos de coordinación desempeñan funciones importantes en algunos ciclos metabólicos o reacciones como el almacenamiento y transporte de oxígeno, actuando como agentes de transferencia de electrones, o como catalizadores para la fotosíntesis de plantas.<sup>1</sup>

La importancia de estos átomos como ligantes radica en que están presentes en la mayoría de los sistemas biológicos como metaloproteínas, aminoácidos, enzimas, etc., en las cuales juegan un rol importantísimo, ya que son parte del centro activo o se unen a él, además de que están enlazados a metales de transición.<sup>13</sup>

Esto hace ver que la importancia tanto química como biológica resulta primordial en las investigaciones realizadas con compuestos de nitrógeno y azufre con iones metálicos de transición y no transición.<sup>15</sup>

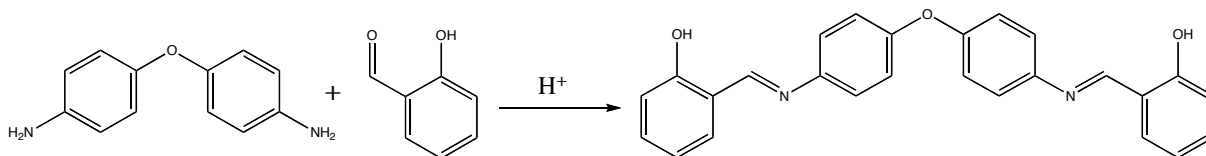
### 1.3.3 Bases de Schiff

Una base de Schiff es un grupo funcional que contiene un enlace doble carbono-nitrógeno, con el átomo de nitrógeno conectado a un grupo arilo o alquilo, por lo que este nitrógeno ya no cuenta con hidrógeno. Las bases de Schiff tienen la fórmula general  $R_1R_2C=N-R_3$ , donde  $R_3$  es un grupo arilo o alquilo que hace que la base de Schiff sea una imina estable. Una base de Schiff derivada de una anilina, donde  $R_3$  es un fenilo o fenilo sustituido, puede ser denominada con la palabra raíz *anil*.<sup>7</sup>



**Figura 3.** Estructura general de las bases de Schiff

Las bases de Schiff pueden ser sintetizadas a partir de una amina aromática y un compuesto conteniendo un grupo carbonilo por adición nucleofílica, formando una hemiamina, seguido por una deshidratación para generar una imina.<sup>6</sup>



**Figura 4.** Esquema de reacción para la formación de una base de Schiff

Las bases de Schiff son algunos de los ligantes más utilizados debido a sus síntesis fáciles, notable versatilidad y buena solubilidad en disolventes comunes. Por lo tanto, han desempeñado un papel importante en el desarrollo de la química de coordinación, ya que forman fácilmente complejos estables con la mayoría de los metales.<sup>9</sup>

El campo de investigación de complejos metálicos con bases de Schiff es de carácter interdisciplinario, incluyendo a la química bioinorgánica, catálisis y magnetoquímica.

En el área de química bioinorgánica, el interés en los complejos de bases de Schiff se encuentra en que proporcionan modelos sintéticos donde el metal presenta un sitio activo dentro de metaloproteínas y enzimas.<sup>9</sup>

Hasta ahora, se han realizado considerables esfuerzos para sintetizar y caracterizar los compuestos orgánicos de ligantes que tienen heteroátomos (O, N, S), y muchos estudios se han centrado en sus correlaciones estructura-actividad.<sup>9</sup>

Un trabajo interesante en el campo de la química inorgánica de coordinación es encontrar ligantes los cuales tengan cierta actividad biológica, que puede ser potenciada al unirse a un metal para formar un compuesto de coordinación.<sup>21, 22</sup>

#### 1.4 Metales en la medicina

La investigación sobre el papel de los metales en la estructura celular, su función y el metabolismo ha mostrado que algunos de ellos o sus compuestos presentan propiedades potenciales para un uso terapéutico en el tratamiento de trastornos de la salud o para promover la actividad saludable.<sup>10</sup>

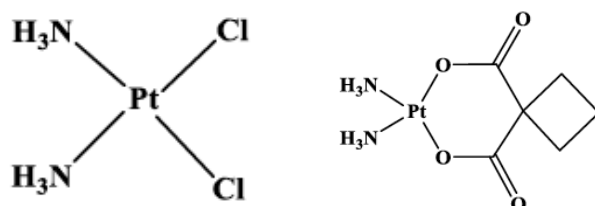
Un metabolismo normal permite mantener las concentraciones "libres" de iones de metales a niveles muy bajos, siendo entregados selectivamente a sus sitios de actividad, con controles extremadamente estrechos que permiten mantener su reactividad. Aunque se conocen las funciones de la mayoría de los metales traza, algunas de esas funciones todavía siguen sin estar totalmente elucidadas.<sup>10</sup>

Los mecanismos de control homeostático de iones metálicos y su transporte, el papel de los elementos traza en la regulación inter e intra celular, la transducción de señales, la regulación de transcripción y traducción del ARNm con la participación de algunos metales sólo están empezando a desentrañarse a partir de una investigación continua que sigue realizándose sobre estos temas.

Las propiedades únicas de los metales y los complejos metálicos, es decir, la actividad redox, acidez, electrofilia, la presencia de especies catiónicas, aniónicas, de tipo radical, propiedades magnéticas, espectroscópicas y la radiactividad, ofrecen algunas posibilidades tentadoras para el desarrollo futuro de metalofármacos.<sup>1, 2</sup>

Uno de los casos más interesantes es el de los fármacos antimicóticos, puesto que hay relativamente pocos medicamentos en uso a base de un metal, a pesar de algunos éxitos notables, como el medicamento contra el cáncer, cisplatino. Esto puede ser debido en parte a la percepción equivocada de que hay un mayor riesgo de toxicidad con fármacos a base de metales o, simplemente, que la experiencia y participación de la química inorgánica se ha limitado dentro de la industria farmacéutica.<sup>10</sup>

Algunos metalofarmacos fueron limitados previamente a un pequeño número de fármacos. Estos incluyen carboplatino y cisplatino (figura 5), y sulfadiazina de plata. Actualmente, la gama de metales de uso en la medicina se está expandiendo rápidamente, considerando el gran potencial terapéutico que ellos representan.<sup>10</sup>



**Figura 5.** Estructuras del cisplatino y carboplatino

Los complejos de algunos metales tóxicos, como el plomo, el níquel, el cromo y el arsénico, incluso actualmente, ya se han investigado o probado en ensayos clínicos, a pesar de que algunos también son carcinógenos conocidos. Su toxicidad está siendo estudiada y explotada para ser usados como posibles fármacos contra el cáncer.<sup>21, 22</sup>

#### 1.4.1 *Candida albicans*

Una de las especies de hongos más comunes que afectan a los seres humanos es la levadura *Candida albicans*. Esta levadura es dimórfica, es decir, existe como células de levadura, ovas individuales, y se reproduce por gemación. También tiene la capacidad de producir pseudohifas, donde los brotes se alargan formando una estructura conocida como el tubo germinal. Tubos germinales permanecen unidos entre sí para formar rizoides o estructuras en forma de raíz.<sup>10</sup>

Las rizoides puede penetrar la mucosa y las paredes intestinales causando agujeros microscópicos, que a su vez permiten a las toxinas, los alimentos no digeridos, las bacterias y los hongos que entren en el torrente sanguíneo, dando lugar a una condición conocida como síndrome de intestino permeable.<sup>10</sup>

La *C. albicans* se encuentra en los seres humanos como una parte normal de la flora intestinal. En una persona sana, *C. albicans*, realiza muchas funciones en el interior del tracto digestivo, una de las cuales es para destruir las bacterias dañinas.<sup>16</sup>

Nuestro sistema inmune, junto con las bacterias, tales como *Lactobacillus acidophilus sp.*, ayuda a mantener el crecimiento de *Candida sp.* y otras células de hongos bajo control.<sup>17</sup>

Sin embargo, si el sistema inmunológico está comprometido y el número de bacterias "amigables" se reducen, entonces un crecimiento excesivo de *Candida sp.* puede ocurrir, dando lugar a una condición conocida como candidiasis.<sup>16, 17</sup>

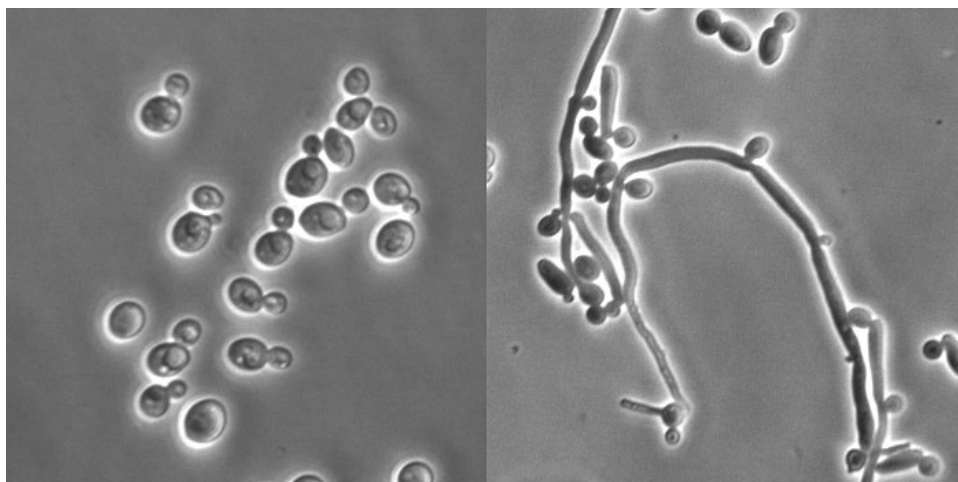


Figura 6. *Candida albicans* bajo el microscopio.

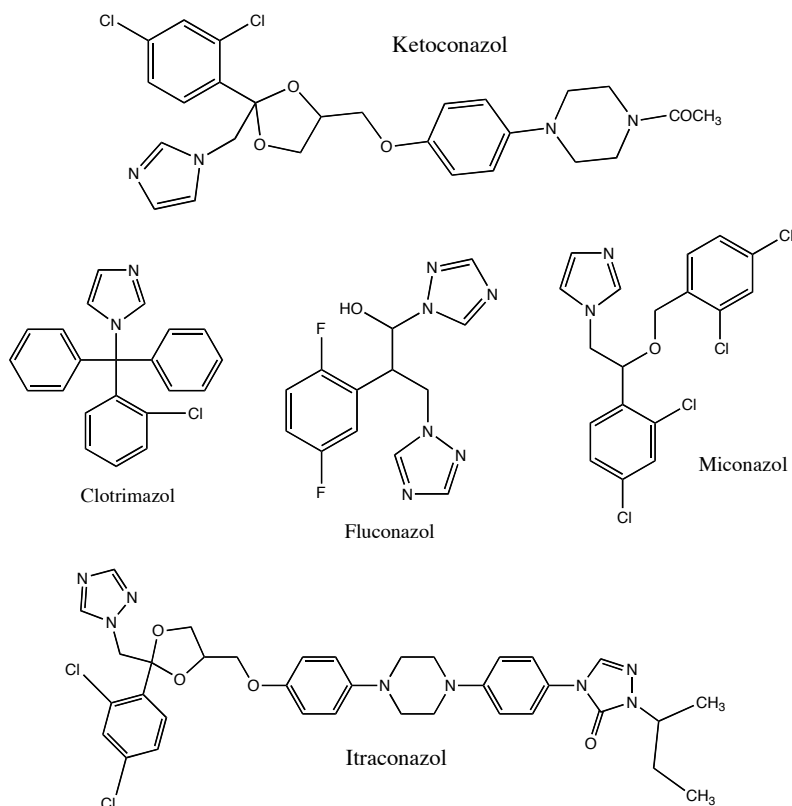
#### 1.4.2 Agentes sintéticos antifúngicos

Hay dos familias de azoles que se han considerado clínicamente útiles para combatir la candidiasis: los imidazoles y los triazoles, los cuales han mostrado tener buena actividad antimicrobiana. Los medicamentos más comúnmente prescritos derivados de estas sustancias son el fluconazol, itraconazol, ketoconazol, miconazol y econazol (figura 7).<sup>10, 18</sup>

Estos azoles actúan inhibiendo las enzimas P450 (desmetilasa 14 $\alpha$ -esterol (CYP51s)) las cuales son responsables de la síntesis de ergosterol, que es el esteroles principal en la membrana celular de los hongos. El agotamiento de ergosterol provoca una pérdida de la fluidez de la membrana haciéndola así quebradiza, lo que provoca que el hongo muera.<sup>10</sup>

El ketoconazol fue el primer azol que se podría administrar por vía oral para el tratamiento de infecciones sistémicas por hongos. Es eficaz contra varios tipos de hongos, pero es altamente tóxico para las células de mamíferos y la recaída es común incluso después del tratamiento aparentemente exitoso.<sup>18</sup>

El principal efecto adverso de ketoconazol es la toxicidad hacia el hígado, y el daño hacia este y otros órganos puede progresar incluso después de que el tratamiento se ha detenido. Actualmente estos azoles siguen en uso para combatir las infecciones micóticas a pesar de algunos de los riesgos que estos conllevan.<sup>18</sup>



**Figura 7.** Algunos ejemplos de medicamentos azólicos antifúngicos

## 1.5 Técnicas de caracterización química

### 1.5.1 Espectroscopía Infrarroja

La espectroscopía infrarroja se utiliza para analizar las características vibracionales de los enlaces en moléculas, estructuras cristalinas y cristales, utilizando para ello diferentes tipos de muestras y diferentes instrumentaciones. Los espectros aparecen con numerosas bandas características en el intervalo del espectro infrarrojo ( $4,000-400\text{ cm}^{-1}$ ), las energías a las cuales aparecen las bandas dependen de las propiedades de los enlaces de las moléculas.<sup>11</sup>

En la espectroscopía infrarroja es habitual presentar los espectros como un gráfico de %T frente al número de onda,  $\text{cm}^{-1}$ . La longitud de onda a la cual la energía se absorbe depende de:

- la identidad de los átomos en la molécula;
- la estructura molecular y
- el enlace de los átomos.<sup>19</sup>

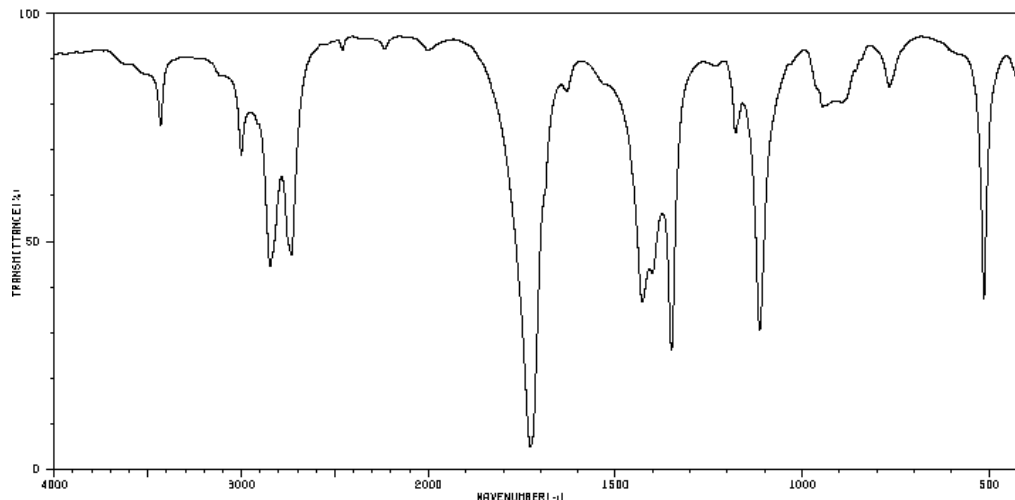
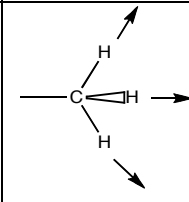
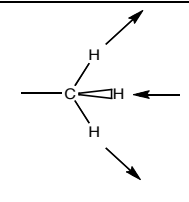
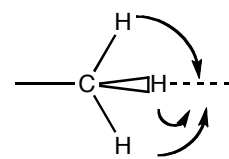
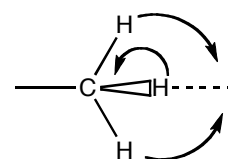


Figura 8. Ejemplo de espectro de infrarrojo

Cuando la molécula es irradiada en el intervalo del infrarrojo, los enlaces en esta tienen un movimiento característico los cuales se engloban en: movimientos de tensión y flexión. Estos movimientos causan que una molécula tenga diferentes bandas de absorción con respecto a la longitud de onda.<sup>20</sup>

Nombre del modo	Tensión Simétrica	Tensión Asimétrica	Flexión Simétrica	Flexión Asimétrica
Movimientos				

**Tabla 2.** Movimientos de tensión y flexión simétricos y asimétricos de una molécula

Los espectros son a menudo complicados, y rara vez se puede asignar cada banda de una molécula a grupos específicos, pero en combinación con otras técnicas como la espectrometría de masas, y con la resonancia magnética nuclear, forma la base del análisis químico, la cual nos lleva a la identificación de la estructura molecular de compuestos y mezclas desconocidas.<sup>4, 11</sup>

### 1.5.2 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) se basa en la medida de la absorción de la radiación electromagnética en la región de las radiofrecuencias donde los valores más utilizados se encuentran aproximadamente de 100 a 900MHz.

En el proceso de absorción están involucrados los núcleos de los átomos y no los electrones exteriores; cuando el número cuántico de espín ( $I$ ) de un núcleo atómico es diferente de cero provoca un momento magnético al átomo, si este se coloca en un intenso campo magnético aparecen los estados de energía de los núcleos ya que su momento magnético puede alinearse a favor o en contra del campo magnético.<sup>19</sup>

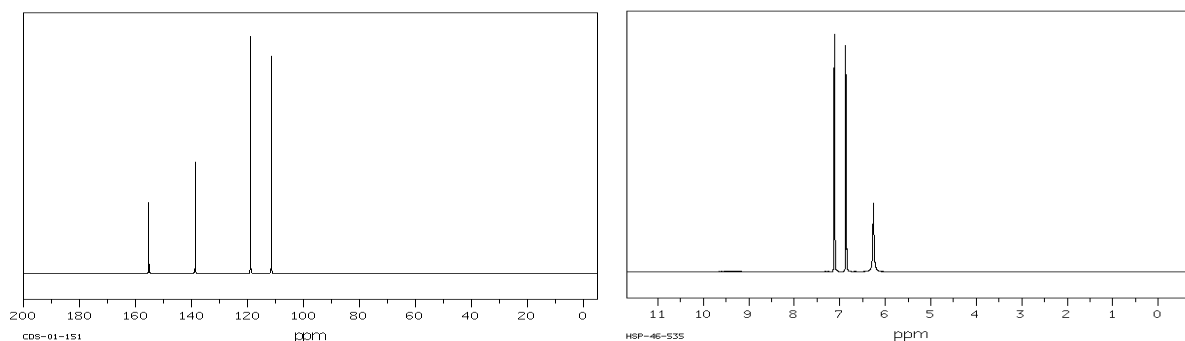
Al aplicar un pulso de radiofrecuencia se produce la absorción y se alinea contra el campo, cuando el espín regresa a su estado basal emite la radiación absorbida. El resultado es un espectro con picos de absorción que reflejan diferencias en el ambiente electrónico de los átomos y dan información detallada de la estructura molecular.<sup>20</sup>

Donde un resultado general más importante se explica a través de este fenómeno, el desplazamiento químico de un núcleo resonante depende de la estructura química de su entorno. Esto nos dirige a una de las grandes ventajas de los espectros de RMN en química. Los intervalos de desplazamiento químico de protones que tienen distintos entornos químicos son específicos de dichos entornos.<sup>19, 20</sup>

El equipo de RMN mide el espectro de una especie atómica a la vez, donde los núcleos atómicos comúnmente medidos son:  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{32}\text{P}$ . Aunque las mediciones más utilizadas actualmente son para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .<sup>11</sup>

La RMN de protón no solo es la más medida sino que también es la más sensible, debido a que el protón presenta propiedades magnéticas favorables en su núcleo y porque la abundancia isotópica natural de hidrogeno  $^1\text{H}$  es de casi el 100%.<sup>4, 11</sup>

Gracias al desplazamiento químico, integración de los átomos, y de la multiplicidad de las señales, se distinguen los diferentes hidrógenos o carbonos; dependiendo si es  $^1\text{H}$  RMN o  $^{13}\text{C}$  RMN, y así se puede lograr la elucidación de nuevas estructuras orgánicas.<sup>19, 20</sup>

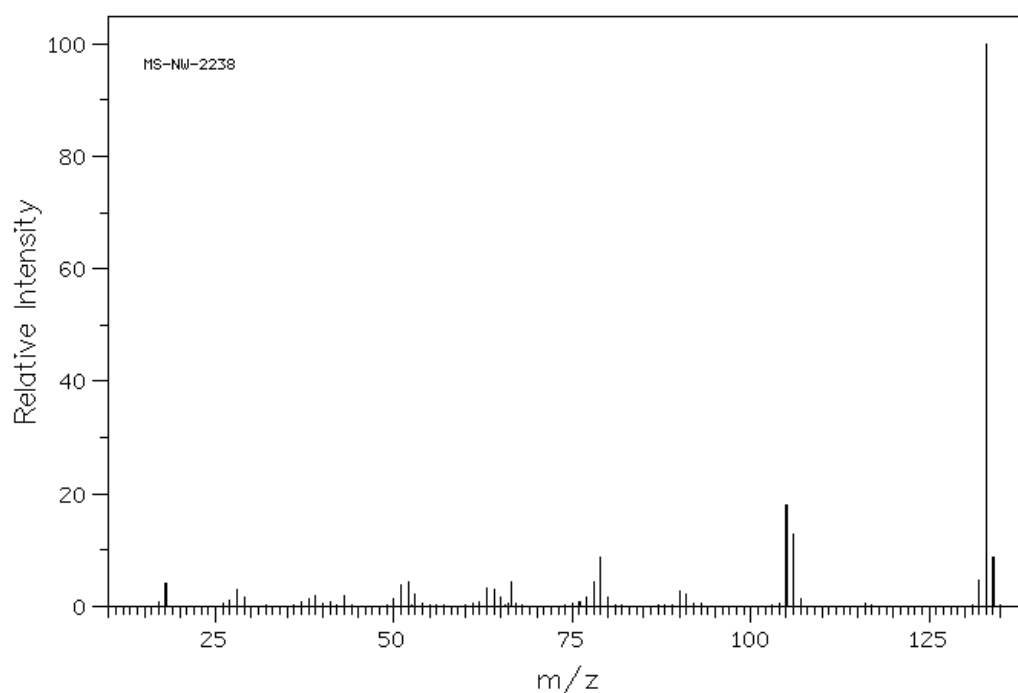


**Figura 9.** Comparación de  $^1\text{H}$ RMN y  $^{13}\text{C}$ RMN del 2-aminobezimidazol

### 1.5.3 Espectrometría de Masas

La espectrometría de masas (EM) da nombre a un conjunto de técnicas utilizadas para la medida de la masa de los iones y su abundancia en la fase gaseosa. Cada uno de los siguientes pasos integra la medida de la masa.

- generación de las moléculas en la fase gaseosa,
- su ionización,
- separación de los iones según su masa, y
- la detección del pico de cada ión.<sup>4</sup>



**Figura 10.** Ejemplo de espectro de masas

Las tres partes básicas de un equipo de EM son la fuente de ionización, el analizador y el transductor/detector. La muestra puede introducirse al equipo tanto en fase gaseosa como en fase líquida o sólida (siempre que se evapore a los líquidos y se sublime a los sólidos).<sup>11</sup>

La muestra gaseosa se ioniza entre dos placas cargadas y se aceleran los iones mediante un potencial de pocos kilovoltios, y se focalizan utilizando campos eléctricos o rendijas; donde ocurre este proceso se llama fuente de ionización.<sup>19</sup>

Los iones acelerados pasan desde la fuente de ionización a uno de los numerosos tipos posibles de analizadores de masas en donde se separan los iones de distinta masa, de modo que diferentes tipos de iones llegan al transductor a diferentes tiempos.

Esta pequeña corriente de iones se amplifica con ayuda de un multiplicador de electrones dando una señal de salida. La señal de salida de la corriente iónica frente a la masa da un espectro de masas.<sup>20</sup>

La espectrometría de masas se ha utilizado para analizar moléculas pequeñas y átomos. Es importante entender que no existe un único tipo universal de fuente de ionización para EM. El tipo depende de la naturaleza de las muestras.<sup>4, 11</sup>

Muestra	Fuentes iónicas más utilizadas	Ejemplos
Especies gaseosas	Ionización electrónica (EI) Ionización química (CI)	He, H <sub>2</sub> , D <sub>2</sub> , Butano Butano
Elementos en disoluciones acuosas o suspensión	Plasma acoplado inductivamente (ICP)	Iones metálicos en agua
Moléculas/macromoléculas solubles en agua y en diferentes disolventes orgánicos	Ionización de electrospray (ESI)	Polipéptidos Sulfactantes
Moléculas/macromoléculas solubles en líquidos específicos	Bombardeo de átomos acelerados (FAB <sup>+</sup> )	Polipéptidos, Proteínas < 5.500 m.w.

**Tabla 3.** Tipos de fuente de ionización y muestras para la espectrometría de masas

#### 1.5.3.1 Ionización de electrones (EI)

Las fuentes de ionización de electrones se han convertido en las más habituales para la espectrometría de masas. Los electrones requeridos para ionizar la muestra se emiten desde un filamento incandescente y se aceleran entre electrodos de hasta 70 eV. Los electrones que interactúan con las moléculas extraen una fracción de electrones para formar iones de carga positiva.

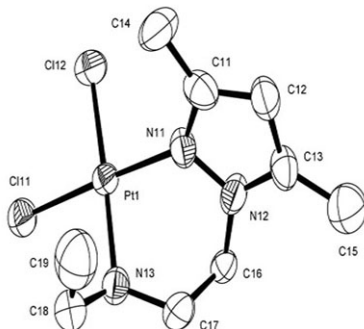
Los iones que se forman por ionización de electrones son extraídos del haz de electrones, acelerados y colimados en un haz de iones los cuales son detectados e interpretados por un detector dando un espectro de masas de la molécula ionizada.<sup>19, 20</sup>

#### 1.5.3.2 Bombardeo con átomos acelerados (FAB<sup>+</sup>)

La evaporación es realmente una forma de proporcionar a las moléculas la energía necesaria para romper los enlaces entre los analitos y la matriz sin destruir los analitos. La energía puede suministrarse mediante átomos acelerados golpeando la muestra; en realidad, golpeando los fragmentos y moléculas de la muestra dentro de la fase gaseosa. Las partículas volatilizadas son del tipo (MH)<sup>+</sup>, M y (M menos H)<sup>-</sup>. Las moléculas neutras no se ven afectadas por el campo eléctrico; en cambio, los iones negativos o positivos se aceleran hacia el espectrómetro de masas. Este método de evaporación/ionización recibe el nombre de bombardeo de átomos acelerados (FAB<sup>+</sup>).<sup>19, 20</sup>

### 1.5.4 Difracción de rayos X

Los rayos X son una forma de radiación electromagnética que tiene altas energías y longitudes de onda cortas, longitudes de onda del orden de las distancias atómicas para sólidos. Cuando los rayos X alcanzan un átomo interactúan con sus electrones exteriores, los cuales re-emiten la radiación electromagnética incidente en diferentes direcciones y con la misma frecuencia. Este fenómeno se conoce como dispersión de Rayleigh. Los rayos X re-emitidos desde átomos cercanos interfieren entre sí, constructiva o destructivamente. Este fenómeno es lo que se conoce como difracción.<sup>11</sup>

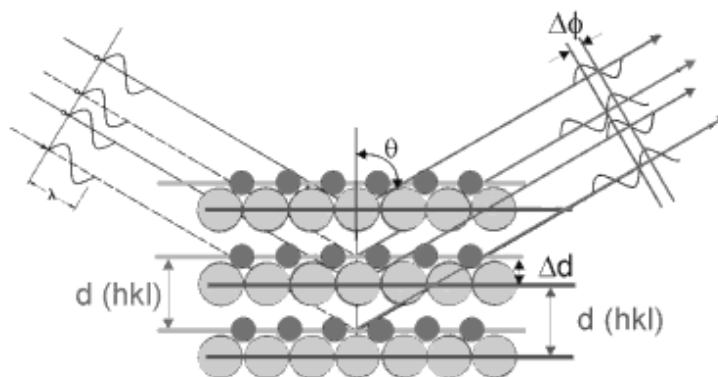


**Figura 11.** Estructura obtenida por difracción de rayos X de monocristal.

Al hacer incidir un haz de rayos X sobre un cristal que posee una familia de planos atómicos paralelos definidos por sus índices de Miller ( $h,k,l$ ), y separados una distancia  $d$ . Cada plano refleja una posición de la radiación. El haz incidente forma un ángulo  $\theta$  sobre la familia de planos, entonces únicamente se obtienen haces difractados cuando las reflexiones en los sucesivos planos atómicos entre los rayos reflejados por dos planos adyacentes sea un múltiplo entero de su  $\lambda$ , lo cual se conoce como la ley de Bragg<sup>11</sup>:

$$n\lambda = 2d\sin\theta$$

Siendo la longitud de onda de los electrones muy pequeña, esta ley se satisface para ángulos  $\theta$  muy pequeños, es decir rayos casi paralelos a los planos cristalinos.



**Figura 12.** Descripción del modelo de Bragg

En esencia, la cristalografía estructural por difracción de rayos X, consiste en medir las intensidades de la mayor cantidad posible de haces difractados del espectro tridimensional de difracción, obtener de ellas los módulos de los factores de estructura y mediante algún procedimiento de asignación de fases a cada uno de estos factores, reconstruir la distribución electrónica en la celda unitaria, cuyos máximos corresponderán a las posiciones atómicas.<sup>23</sup>

Ahora bien, para determinar completamente la estructura cristalina elemental de un sólido, además de definir la forma geométrica de la red, es necesario establecer las posiciones en la celda de los átomos o moléculas que forman el sólido cristalino; lo que se denominan puntos reticulares. Los cristales se clasifican según sean las propiedades de simetría de la celda cristalina. En función de los parámetros de la celda unitaria, longitudes de sus lados y ángulos que forman, se distinguen 7 sistemas cristalinos.<sup>24</sup> Combinando los 7 sistemas cristalinos con las disposiciones de los puntos de red, se obtendrían 28 redes cristalinas posibles. En realidad, como puede demostrarse, sólo existen 14 configuraciones básicas, pudiéndose el resto obtener a partir de ellas. Estas estructuras se denominan redes de Bravais.<sup>23, 24</sup>

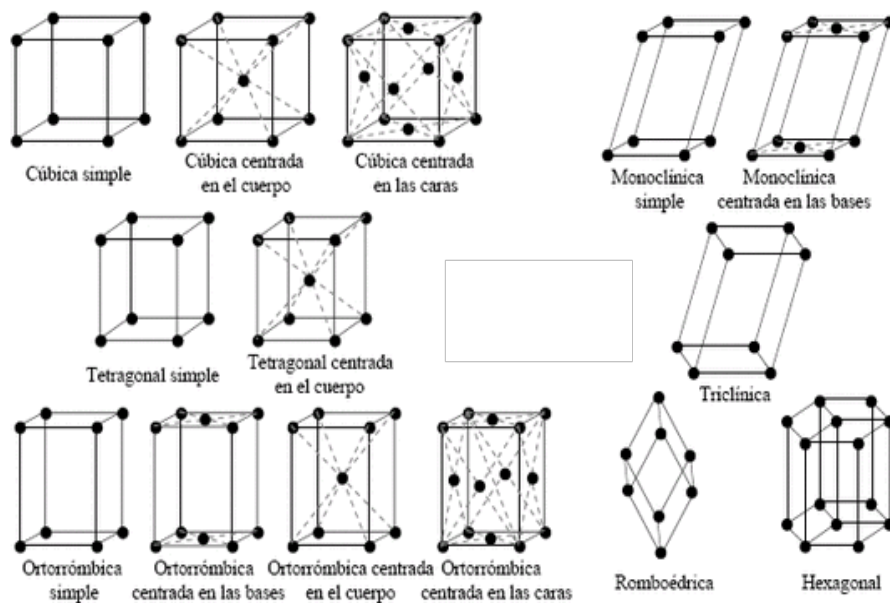


Figura 13. Redes cristalinas de Bravais según los siete sistemas de cristales

# CAPITULO 2

## PARTE EXPERIMENTAL



## PARTE EXPERIMENTAL

### 2.1 Instrumentación

La caracterización de los ligantes y de los compuestos de coordinación sintetizados se realizó por medio de las siguientes técnicas:

*Punto de fusión:* los puntos de fusión se determinaron en el MEL-TEMP II, con termoregistrador digital FLUKE 51, y no tuvieron corrección adicional.

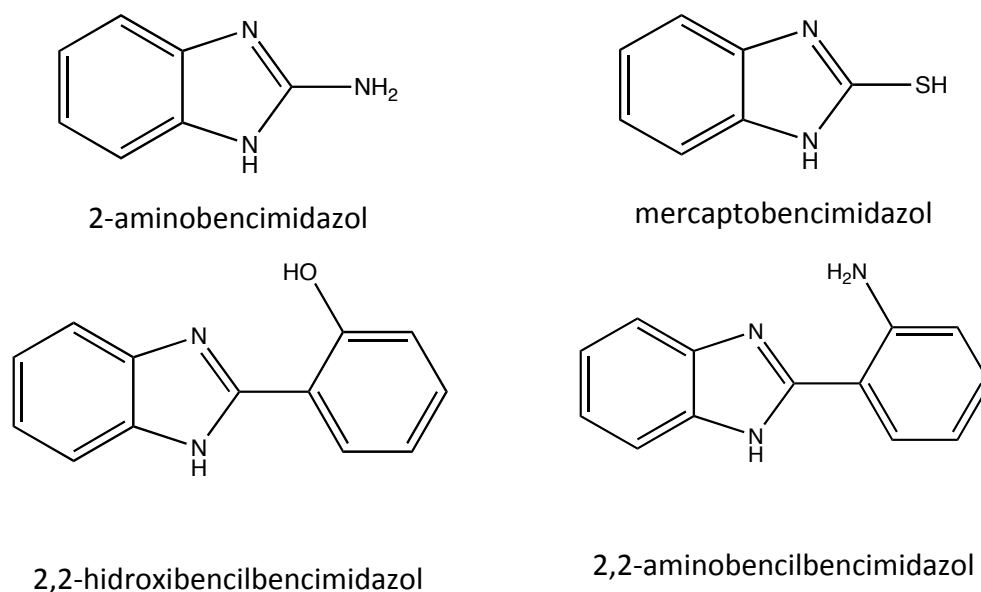
*Espectroscopía de Infrarrojo de Transformada de Fourier (FT-IR):* los espectros de infrarrojo medio ( $4000-400\text{cm}^{-1}$ ) se obtuvieron en un espectrofotómetro Nicolet FT-IR 510, con las técnicas de pastilla de KBr, y por medio del dispositivo adaptable ATR.

*Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN):* los espectros de RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker Advance 300MHz Ultrashield, utilizando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS). En la  $^1\text{H}$  RMN las muestras se corrieron a 300MHz y en la  $^{13}\text{C}$  RMN a 75MHz. El disolvente utilizado varió dependiendo de la solubilidad de la muestra analizada.

*Espectrometría de Masas (EM):* los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro de masas JEOL JMS-AX505HA. El método de ionización de los ligantes fue por IE, mientras que para los complejos se usó la técnica de FAB<sup>+</sup>.

## 2.2 Materias primas

Los reactivos empleados en la síntesis de los ligantes fueron grado reactivo, adquiridos en Sigma-Aldrich y utilizados sin purificación adicional. Se adquirieron 4 diferentes bencimidazoles para la síntesis de los materiales que serían utilizados como ligantes. Estos fueron: 2-aminobencimidazol, mercaptobencimidazol, 2,2-hidroxibenzilbencimidazol, 2,2-aminobenzilbencimidazol (figura 11), de los cuales solo los dos primeros fueron utilizados debido a que por las propiedades físicas y químicas de sus derivados, fueron los más viables para la síntesis de complejos metálicos.



**Figura 14.** 2-aminobencimidazol, mercaptobencimidazol, 2,2-hidroxibenzilbencimidazol, 2,2-aminobenzilbencimidazol

## 2.3 Síntesis de ligantes

Se sintetizaron 4 ligantes diferentes, 3 a partir del 2-animobencimidazol, además de usar la materia prima inicial como ligante para realizar los compuestos de coordinación propuestos para este trabajo de tesis. El cuarto ligante se sintetizó a partir del mercaptobencimidazol, tal como se describe más adelante.

### 2.3.1 Síntesis de 2-[(1H-bencimidazol-2-ilimino)metil]fenol, Ligante A

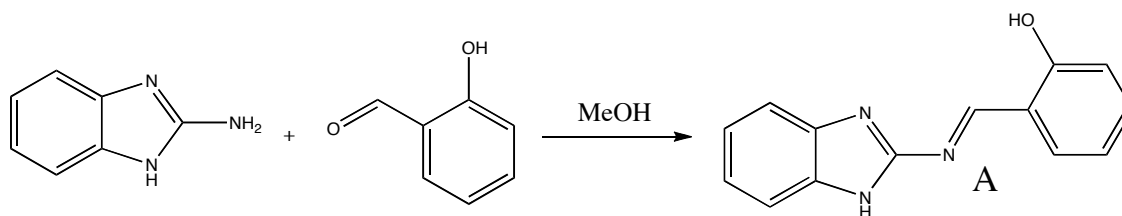


Figura 15. Síntesis del Ligante A

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética se disolvió 1g (7.51mmol) de 2-animobencimidazol en 15ml de metanol, al cual se le adicionó 0.9ml (8.45mmol) de salicilaldehído.

Al matraz se le colocó un refrigerante y la mezcla se llevó a reflujo a una temperatura de 50°C durante 2hrs. Concluido el tiempo de reflujo la solución se colocó en el rotavapor durante 20 min. a una temperatura de 60°C para concentrar la solución resultante, al término del procedimiento la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente.

A esta solución se le agregaron 5ml de agua destilada, observándose la precipitación de un producto sólido de color amarillo, el cual se filtró al vacío con ayuda de un matraz Kitasato y embudo Buchner. El producto se lavó en tres ocasiones con agua destilada a fin de quitar la materia prima que no reaccionó.

Punto de fusión: 207-209°C Rendimiento: 83% Solubilidad: Etanol, Metanol

<sup>1</sup>H RMN: (ppm d<sub>6</sub>-DMSO): 6.99-7.55 (f, 8H), 9.57 (f, 1H), 12.6 (m, 1H).

<sup>13</sup>C RMN: (ppm d<sub>6</sub>-DMSO): 110.8, 116.7, 118.2, 119.1, 121.9, 122.6, 133.06, 133.9, 152.8, 160.9, 165.8.

IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3590, 3100-2900, 1675, 1615, 1547, 1455, 1186, 1150, 1113, 848.

EM-EI m/z: 237 (M<sup>+</sup>)

### 2.3.2 Síntesis de (pentan-2,4-diiliden)bis(1H-bencimidazol-2-amino), Ligante B

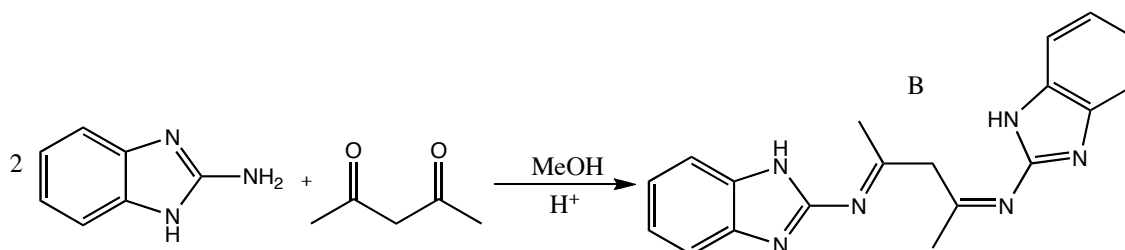


Figura 16. Síntesis del Ligante B

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética se disolvió 0.5g (3.76mmol) de 2-animobencimidazol en 15ml de metanol, se le adicionó 0.3ml (2.46mmol) de acetilacetona y una cantidad catalítica de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  para conducir la reacción a la doble adición.

El matraz se llevó a una temperatura de  $50^\circ\text{C}$ , a los 5 min. de agitación se observó la precipitación de un producto blanco en el fondo del matraz. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Esta solución se filtró al vacío con ayuda de un matraz Kitasato y embudo Buchner. El producto se lavó en tres ocasiones con metanol a fin de eliminar la materia prima que no reaccionó.

Punto de fusión:  $293\text{-}294^\circ\text{C}$  Rendimiento: 75% Solubilidad: Agua

$^{13}\text{C}$  RMN: Las señales en el espectro de  $^{13}\text{C}$  no fueron completamente visibles ya que la solubilidad del compuesto no lo permitió.

$^1\text{H}$  RMN: (ppm  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ): 2.48 (m, 2H), 3.14 (m, 6H) 7.061-7.20 (m, 8H).

IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 1665, 1631, 1590, 1527, 1440, 1150, 1020, 860.

EM-EI m/z: 328, esperado 330 ( $\text{M}^+$ )

### 2.3.3 Síntesis de 2-(1H-benzimidazol-2-iltio)acetato de potasio, Ligante C

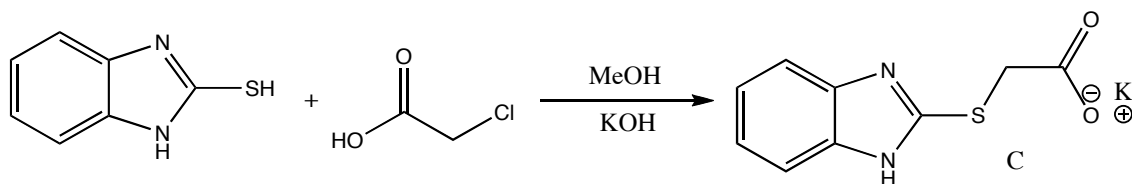


Figura 17. Síntesis del Ligante C

En un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética se disolvió 0.17g (1.13mmol) de mercaptobenzimidazol en 15ml de metanol, en otro matraz se preparó una mezcla de 0.101g (1.06mmol) de ácido cloroacético con 5ml de KOH.

Al matraz se le colocó un refrigerante y la mezcla se llevó a reflujo a una temperatura de 50°C durante 1 hora. Concluido el tiempo de reflujo la solución se colocó en el rotavapor durante 20 min. a una temperatura de 60°C para concentrar la solución resultante, al término del procedimiento la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Para obtener el producto se colocó la solución en refrigeración un día, después de eso se observó la precipitación de un producto sólido de color blanquizco, el cual se filtró al vacío con ayuda de un matraz Kitasato y embudo Buchner. El producto se lavó en tres ocasiones con agua destilada a fin de quitar la materia prima que no reaccionó.

Punto de fusión: 317-319°C Rendimiento: 88% Solubilidad: Metanol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMSO

<sup>1</sup>H RMN: (ppm d<sub>6</sub>-DMSO): 2.49 (m, 2H), 4.55 (f, 1H), 7.44- 7.65 (m, 4H).

<sup>13</sup>C RMN: (ppm d<sub>6</sub>-DMSO): 34.89, 113.15, 124.94, 132.86, 149.89, 168.75.

IR (KBr), cm<sup>-1</sup>: 3390, 1690, 1581, 1547, 1355, 1210, 1156, 1122, 850.

EM-EI m/z: 208 (M<sup>+</sup>)

## 2.4 Síntesis de complejos

Para la síntesis de los complejos se usaron como ligantes el 2-aminobencimidazol y el ligante A, los cuales se prepararon usando las siguientes sales metálicas:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{AgNO}_3$  y  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ .

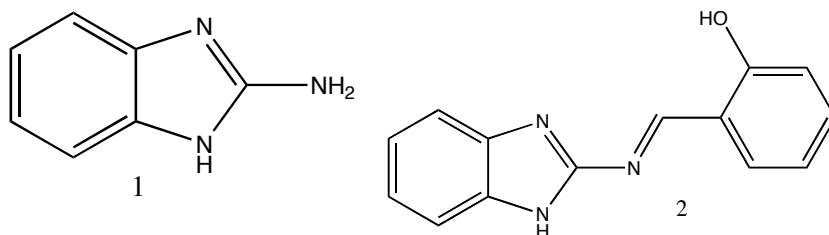


Figura 18. Ligantes utilizados (1) 2-aminobencimidazol, (2) Ligante A

### 2.4.1 Síntesis de los complejos de 2-aminobencimidazol

#### 2.4.1.1 Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol + $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

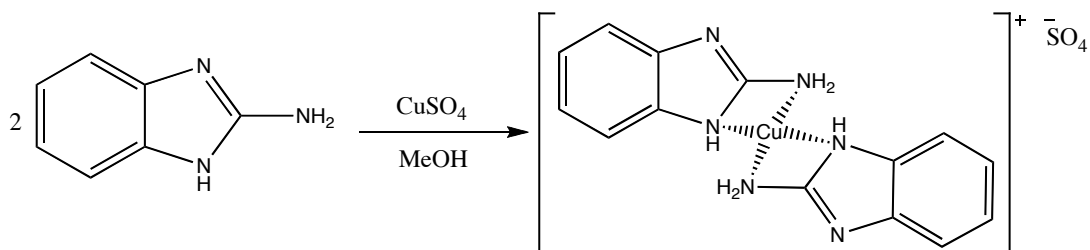


Figura 19. Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol +  $\text{CuSO}_4$

En un matraz Erlenmeyer provisto de agitación magnética se disolvió 0.2g (1.50mmol) de 2-animobencimidazol en 5ml de metanol y se le adicionó gota a gota una solución de 0.125g (0.750mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  disuelto en 5ml de Metanol. Se observó la precipitación de un producto verde en el fondo del matraz al agregar la solución de  $\text{CuSO}_4$ , al término de agregar la solución de la sal metálica se dejó en agitación durante 15min.

Concluido este tiempo, la solución se dejó reposar y se filtró al vacío con ayuda de un matraz kitasato y embudo Buchner. El producto se lavó con metanol a fin de quitar la materia prima que no reaccionó. Se dejó secar al vacío durante 30min.

Punto de fusión: 252-254°C Rendimiento: 67% Solubilidad: DMSO

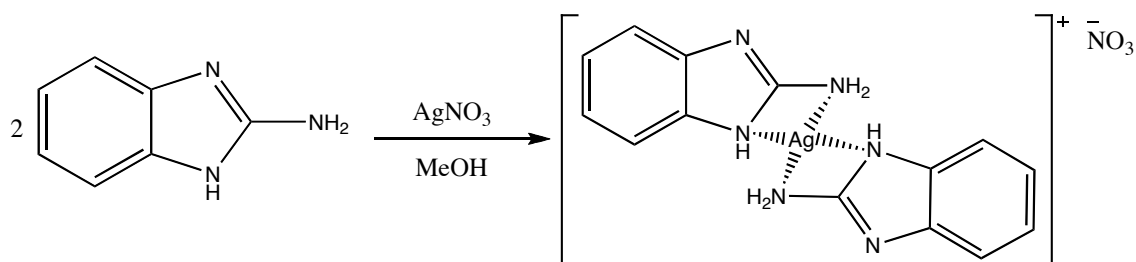
Ensayo a la flama: Flama de color verde característica de las sales de cobre.

Por el carácter paramagnético del compuesto de cobre ( $d^9$ ) no fue posible obtener sus espectros de RMN.

IR KBr,  $\text{cm}^{-1}$ = 3590, 3095, 2970, 1680, 1590, 1455, 1190, 1130, 1105, 825.

EM-EI  $m/z$ : 329 ( $M^+$ )

#### 2.4.1.2 Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol + $\text{AgNO}_3$



**Figura 20.** Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol +  $\text{AgNO}_3$

En un matraz Erlenmeyer provisto de agitación magnética se disolvió 0.2g (1.50mmol) de 2-animobencimidazol en 5ml de metanol y se le adicionó gota a gota una solución de 0.15g (0.806mmol) de  $\text{AgNO}_3$  disuelto en 5ml de metanol.

En el matraz se observó la precipitación de un producto blanco en el fondo del matraz, este se dejó en agitación durante 5min.

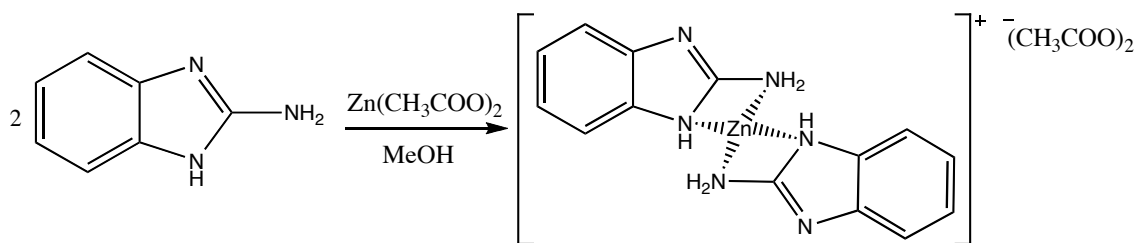
Concluido este tiempo la solución se dejó reposar y se filtró al vacío con ayuda de un matraz Kitasato y embudo Buchner. El producto se lavó con metanol a fin de quitar la materia prima que no reaccionó. El producto se almacenó cubriéndolo, de forma que se evitara el contacto con la luz ya que resultó fotosensible.

Punto de fusión: 285-287°C Rendimiento: 92% Solubilidad: MeOH/DMSO y DMSO

Ensayo a la flama: Flama ligeramente azulada

$^1\text{H}$  RMN: (ppm  $d_6$ -DMSO): 7.05 (m, 2H), 7.251 (m, 2H), 7.262 (m, 2H).  
 $^{13}\text{C}$  RMN: (ppm  $d_6$ -DMSO): 112.1, 120.78, 136.8, 155.9  
 IR KBr,  $\text{cm}^{-1}$ = 3410, 3090, 2980, 1674, 1582, 1465, 1180, 1140, 1110, 835.  
 EM-EI m/z: 373 ( $\text{M}^+$ )

#### 2.4.1.3 Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol + $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$



**Figura 21.** Síntesis del complejo 2-aminobencimidazol +  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$

En un matraz Erlenmeyer provisto de agitación magnética se disolvieron 0.5g (3.759mmol) de 2-animobencimidazol en 5ml de metanol y se le adicionó gota a gota una solución de 0.3969g (2.165mmol) de  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  en 5ml de metanol. Se observó la precipitación de un producto cremoso de color blanco en el fondo del matraz, y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15min.

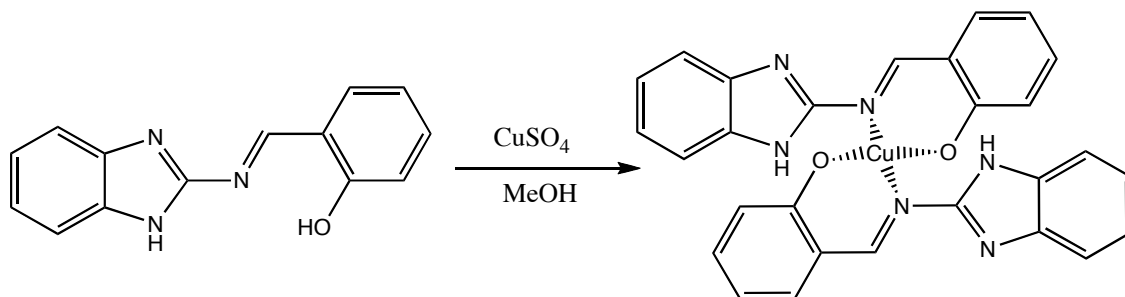
Concluido este tiempo la solución se dejó reposar y secar. Ya seco el producto se separó al vacío con ayuda de un matraz Kitasato y embudo Buchner. El producto se lavó con agua destilada a fin de quitar la materia prima que no reaccionó.

Punto de fusión: 300-303 $^{\circ}$ C Rendimiento: 62% Solubilidad:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

$^1\text{H}$  RMN: (ppm  $d_6$ -DMSO): 6.7 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H).  
 $^{13}\text{C}$  RMN: (ppm  $d_6$ -DMSO): 112.1, 120.78, 136.8, 155.9  
 IR KBr,  $\text{cm}^{-1}$ = 3412, 3100, 2995, 1650, 1575, 1475, 1186, 1150, 1113, 848.  
 EM-EI m/z: 331 ( $\text{M}^+$ )

## 2.4.2 Síntesis de complejos con el Ligante A

### 2.4.2.1 Síntesis del complejo Ligante A + $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$



**Figura 22.** Síntesis del complejo Ligante A +  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$

En un matraz Erlenmeyer provisto de agitación magnética se disolvió 0.5g (2.1mmol) de la Base de Schiff 1 en 5ml de metanol y se le adicionó gota a gota una solución de 0.351g (2.1mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  disuelto en 5ml de metanol. Se observó la precipitación de un producto verde en el fondo del matraz, y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15min.

Ya concluido el tiempo la solución se dejó reposar y se filtró al vacío con ayuda de un matraz Kitasato y embudo Buchner. El producto se lavó con metanol a fin de quitar la materia prima que no reaccionó. Se dejó secar al vacío durante 30min.

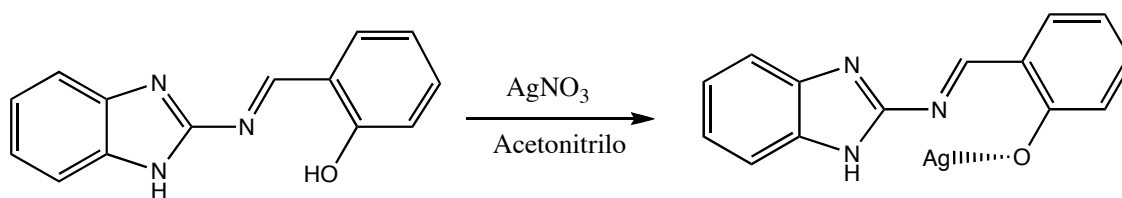
Punto de fusión: 275-276°C Rendimiento: 55% Solubilidad: DMSO

Ensayo a la flama: Flama de color verde característica de las sales de cobre.

Por el carácter paramagnético del compuesto de cobre ( $d^9$ ) no fue posible obtener sus espectros de RMN.

IR KBr,  $\text{cm}^{-1}$ = 3100-2900, 1684, 1609, 1547, 1455, 1186, 1150, 1113, 848.

EM-EI m/z: No encontrado

2.4.2.2 Síntesis del complejo Ligante A + AgNO<sub>3</sub>Figura 23. Síntesis del complejo Ligante A + AgNO<sub>3</sub>

En un matraz Erlenmeyer provisto de agitación magnética se disolvió 0.5g (2.1mmol) de Base de Schiff 1 en 10ml de acetonitrilo y se le adicionó gota a gota una solución de 0.3741g (2.20mmol) de AgNO<sub>3</sub> disuelto en 5ml de acetonitrilo. Se observó la precipitación de un producto amarillo en el fondo del matraz, este se dejó en agitación durante 5min.

Concluido este tiempo la solución se dejó reposar y se filtró al vacío con ayuda de un matraz Kitasato y embudo Buchner. El producto se lavó con metanol a fin de quitar la materia prima que no reaccionó. El producto se guardó evitando que tuviera contacto con el O<sub>2</sub> del aire ya que tiende a descomponerse.

Punto de fusión: 260-262°C Rendimiento: 67% Solubilidad: CHCl<sub>3</sub> y DMSO

Ensayo a la flama: Flama ligeramente azulada

RMN δ<sub>H</sub> 6.99-7.55(f, 8H), 10.14(f, 1H), 12.25(m, 1H)

RMN δ<sub>C</sub> No se logro visualizar por poca solubilidad del compuesto

IR KBr, cm<sup>-1</sup>= 3100-2900, 1681, 1606, 1547, 1455, 1186, 1150, 1113, 848.

EM-EI m/z: No encontrado

## 2.5 Pruebas de actividad contra *Candida albicans*

Los productos obtenidos como ligantes y los compuestos de coordinación sintetizados fueron probados para comprobar su actividad antimicótica, ya que la búsqueda de fármacos activos contra *C. albicans* ha llevado a que los azoles con un centro metálico han mostrado que pueden actuar como agentes antifúngicos más activos en su inhibición que los azoles libres del metal. Se probaron un total de 8 compuestos distintos con 15 cepas de *Candida albicans* diferentes.

Las pruebas de actividad contra *Candida albicans* se realizaron por el método de difusión en placa (M44-A); esta se fundamenta en colocar un disco impregnado con el fármaco o compuesto a evaluar sobre una placa de agar previamente inoculada con el microorganismo problema, en este caso *Candida albicans*.

El producto a probar se difunde de manera radial a través del agar, produciendo un gradiente de concentración del fármaco. Si el antifúngico en cuestión inhibe el crecimiento microbiano se observará como una zona clara o un anillo alrededor del disco, cuanto mayor sea el diámetro del anillo será la susceptibilidad del microorganismo a la sustancia de prueba.

**Tabla 4. Datos a tomar en cuenta para el procedimiento usado, difusión en disco M44-A**

Medio de cultivo	Müller Hinton agar + 2% glucosa
Inóculo	0.5 McFarland (1-5x10 <sup>6</sup> UFC/ml)
Tiempo y temperatura de cultivo	35°C durante 24hrs hasta 48hrs
Medida del halo de inhibición	Medir el halo de inhibición donde se produce una reducción importante de crecimiento.
Puntos de corte algunos antimicóticos	Fluconazol R 214mm S-DD 15–18mm S 319mm Voriconazol R 213mm S-DD 14–16mm S 317mm
Diámetro de inhibición de algunos antimicóticos	<i>C. albicans</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fluconazol: 28 - 39 mm</li> <li>• voriconazol: 31 - 42 mm</li> <li>• posaconazol: 24 - 34 mm</li> <li>• caspofungina: 18 - 27 mm</li> </ul>

El procedimiento se realizó tomando con el asa microbiológica cierto número de colonias de los cultivos puros de las cepas de *Candida albicans* a evaluar, inoculando en solución salina para formar una suspensión, comparando la turbidez con un estándar a 0.5 en la escala McFarland.

Se introdujo un hisopo estéril en la suspensión y se inoculó la placa de agar Müller Hinton por el método de estría cerrada y se dejó secar durante 5 minutos, después se colocaron los discos de los compuestos a probar con ayuda de unas pinzas estériles sobre las placas inoculadas. Se incubaron las cepas a 35°C durante 48 horas, evaluando su crecimiento en función de la eficacia de los compuestos probados.

Los discos de los compuestos se prepararon sumergiendo discos de papel estéril de medio centímetro de diámetro, en soluciones de DMSO, de 20 µg/ml de concentración de cada uno de los compuestos a probar. Todos los compuestos fueron disueltos en DMSO como se indica en la técnica M44-A así asegurando que el disolvente no muestre alguna interferencia dentro de las pruebas de actividad antimicótica.

# CAPITULO 3

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 3.1 Hipótesis

Se logrará la síntesis de ligantes derivados de imidazoles para coordinarse con los metales Cu(II), Ag(I) y Zn(II). Los ligantes y derivados metálicos tendrán actividad antimicótica contra *Candida albicans*.

### 3.2 Objetivos

#### *General*

Lograr la síntesis de compuestos de coordinación a partir de derivados de imidazoles con los metales de transición planteados y analizar su posible actividad antimicótica contra *Candida albicans*.

#### *Particulares*

Sintetizar ligantes derivados de imidazol a partir de las materias primas adquiridas tratando de obtener el mayor rendimiento posible.

Llevar a cabo la coordinación de los metales Cu(II), Ag(I) y Zn(II) con los derivados de imidazoles utilizados como ligantes.

Realizar la caracterización de los productos sintetizados, ligantes y compuestos de coordinación por medio de técnicas espectroscópicas y espectrométricas, así como comprobar las estructuras de los ligantes y de los compuestos de coordinación.

Realizar las pruebas de actividad antimicótica de cada uno de los ligantes y compuestos de coordinación obtenidos, para comprobar si presentan o no una inhibición antimicótica contra *Candida albicans*, por lo menos con 15 cepas diferentes.

### 3.3 Propiedades físicas

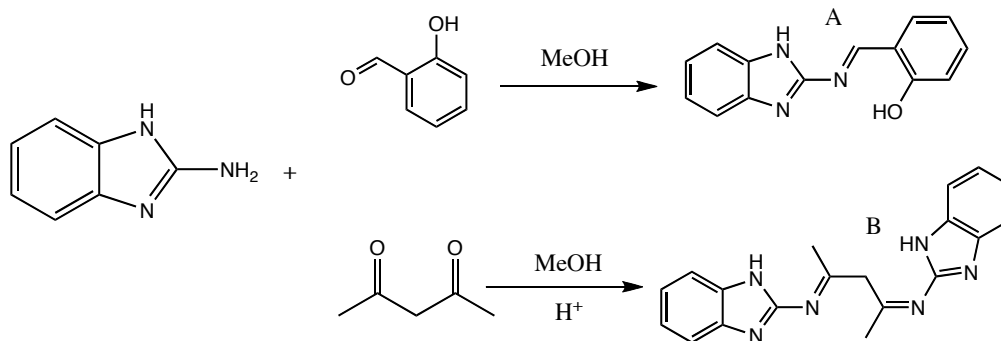
A continuación se presenta un cuadro que resume los resultados de la parte experimental en la síntesis de los ligantes y los derivados metálicos.

**Tabla 5. Propiedades físicas de los productos**

Compuesto	Apariencia	Solubilidad	Punto de fusión (°C)	Rendimiento
Ligante A	Sólido amarillo	Metanol	207-209	83%
Ligante B	Sólido blanco	Agua	293-294	75%
Ligante C	Sólido blanquizco	Metanol	317-319	88%
2-Am* + Cu	Sólido verde	DMSO	252-254	67%
2-Am* + Ag	Sólido blanquizco	DMSO	285-287	92%
2-Am* + Zn	Sólido blanco	Diclorometano	300-303	62%
Ligante A + Cu	Sólido verde	DMSO	275-276	55%
Ligante A + Ag	Sólido amarillo	DMSO	260-262	67%

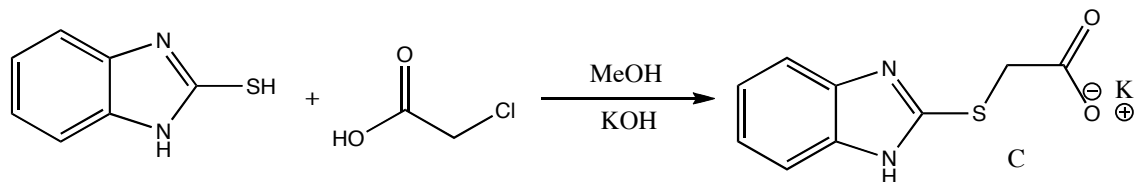
\* 2-aminobencimidazol

La formación de los ligantes A y B procedió en forma rápida, aun cuando es una reacción que guarda equilibrio entre reactivos y producto. La formación del grupo imina es conocido como obtención de una base de Schiff, y la reacción de estos derivados ha sido ampliamente estudiada, reportándose que procede con un ataque nucleofílico del par electrónico del nitrógeno de una amina primaria hacia el grupo carbonilo del aldehído.<sup>25, 26</sup>



**Figura 24.** Esquema de reacciones de formación ligantes A y B

La preparación del ligante C se llevó a cabo siguiendo el procedimiento reportado en la literatura<sup>27</sup>, haciendo reaccionar el grupo tiol unido al anillo imidazol con ácido cloroacético en presencia de hidróxido de potasio.

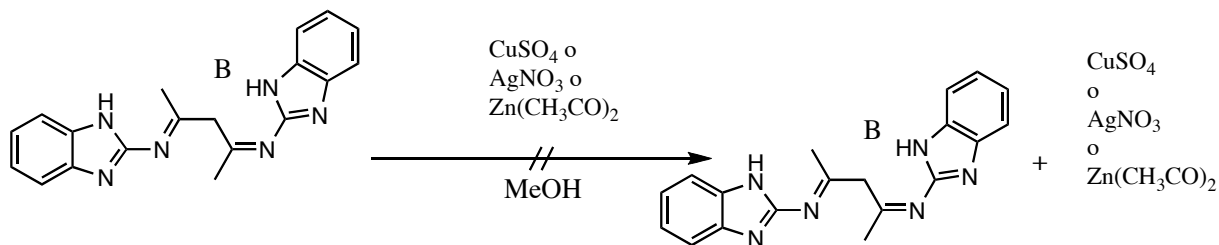


**Figura 25.** Esquema de reacción de síntesis del ligante C

Es importante mencionar que el paso final de la reacción implica neutralización de la sal obtenida con un ácido mineral, sin embargo, en nuestro caso esto no se realizó, ya que se prefirió obtener el producto como sal de potasio para facilitar la reacción posterior en la obtención de los derivados metálicos que se intentó preparar.

La síntesis de los derivados metálicos requirió un reto adicional, ya que al intentar la reacción de los ligantes con las sales metálicas, algunos de ellos no mostraron la reactividad esperada.

Por ejemplo, al hacer reaccionar el ligante B con las sales metálicas de Cu, Zn y Ag no se pudo obtener ningún derivado metálico en forma estable, pues al principio de la reacción se observaba un cambio de coloración, pero al tratar de cristalizar los productos eliminando parte de los disolventes solo se obtenía la mezcla del ligante y la sal metálica usada en cada caso.



**Figura 26.** Ejemplos de reacciones con el ligante B y las sales usadas

Es necesario mencionar que se intentaron diferentes sistemas de reacción, en los cuales se probaron medios ácidos, básicos, mezclas de diferentes disolventes, sistemas en reflujo y diferentes tiempos de reacción como parámetros que permitieran la obtención de los productos deseados, no lográndose tener éxito en estos casos.

En el caso del ligante C, los resultados fueron más alentadores, pues se logró la reacción con las sales de los metales Cu, Zn y Ag. Sin embargo, al probar también diferentes parámetros de reacción los rendimientos máximos alcanzados no fueron mayores del 15%, lo que dificultó la obtención de los derivados metálicos en cantidad suficiente para realizar las pruebas de caracterización y de tipo antimicótico.

Se procedió entonces a la reacción directa de algunos imidazoles y del ligante A con las sales metálicas, lográndose la obtención de los derivados metálicos de este compuesto con Cu y Ag, y los obtenidos por la reacción del 2-aminobencimidazol con Cu, Ag y Zn. Estos cinco productos se encuentran reportados en la tabla 4. Los resultados con otros derivados de imidazol tampoco dieron buenos resultados.

Los productos obtenidos observados en la tabla 5, en general no mostraron solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos comunes. Solo en DMSO mostraron solubilidad, lo que dificultó la posible obtención de monocristales para su análisis por rayos X.

### 3.4 Espectroscopía de infrarrojo

El espectro de IR del Ligante A de la figura 27, muestra la ausencia de la banda intensa de la vibración de tensión asimétrica C=O en  $1665\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo aldehído libre del salicilaldehído, y la correspondiente al (N-H bending) en  $1,675\text{ cm}^{-1}$  del grupo  $\text{NH}_2$ , observándose la presencia de una nueva banda del grupo imina C=N en  $1,615\text{ cm}^{-1}$ , corroborando la formación del compuesto esperado.

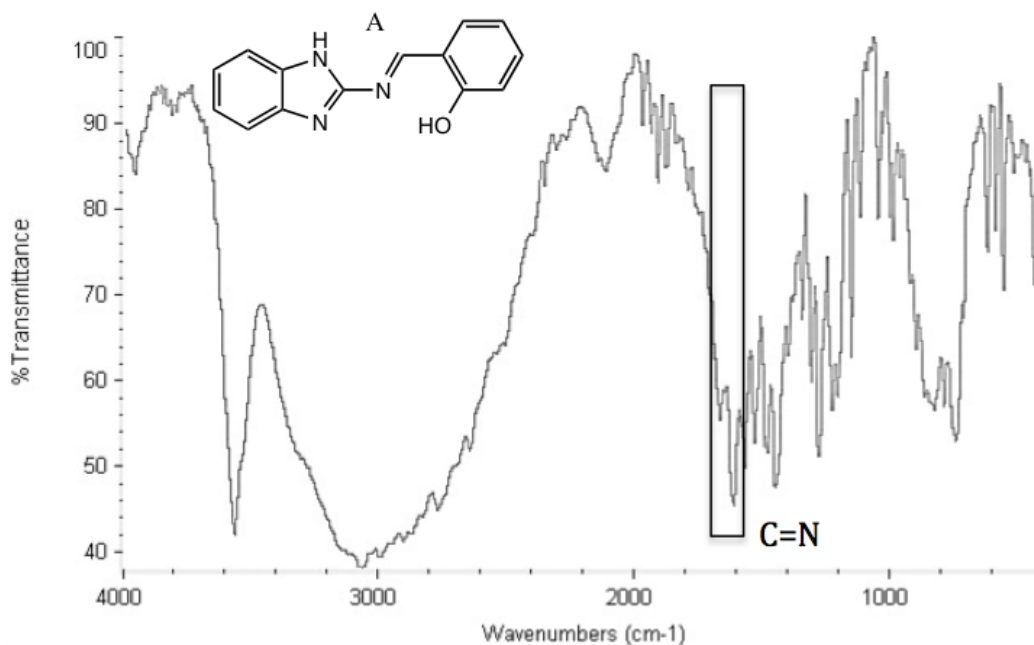


Figura 27. Espectro IR del Ligante A

El espectro de infrarrojo del Ligante B muestra la presencia del enlace imina C=N en  $1631\text{ cm}^{-1}$ , aun cuando por problemas de solubilidad en disolventes orgánicos fue difícil su purificación, lo cual seguramente influyó para tener una señal en la región  $1660\text{-}1670\text{ cm}^{-1}$ , lo cual es un indicio de la presencia residual de la  $\beta$ -dicetona usada como reactivo.

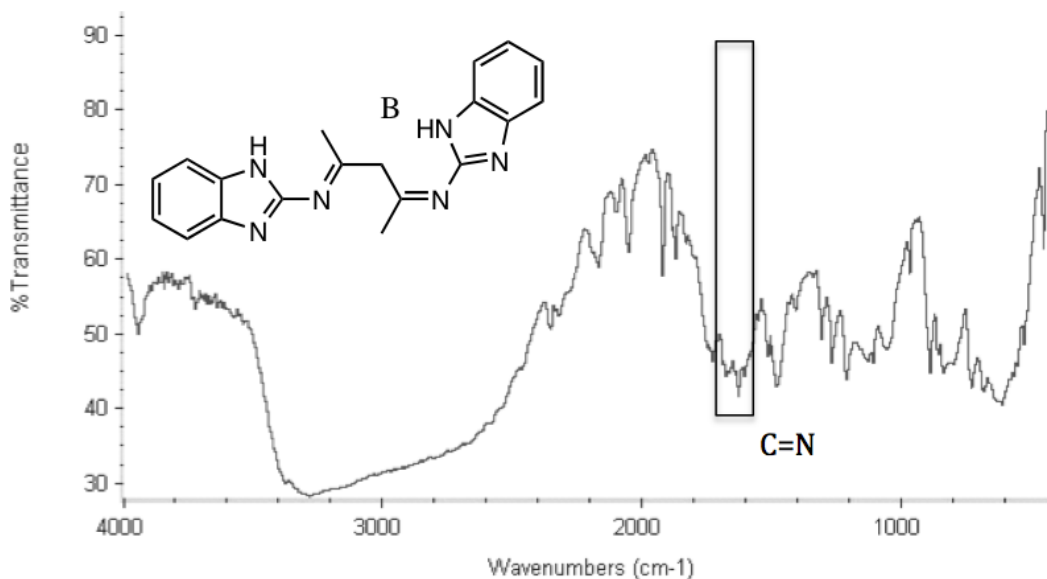


Figura 28. Espectro IR del Ligante B

El espectro de Infrarrojo del Ligante C muestra una señal en  $3390\text{ cm}^{-1}$ , la cual corresponde a la vibración asimétrica N-H del grupo amina. En  $1690\text{ cm}^{-1}$ , se observa la señal fuerte correspondiente al grupo carbonilo. En el caso de esta molécula las demás espectroscopías dan evidencia de su presencia, como se discutirá más adelante.

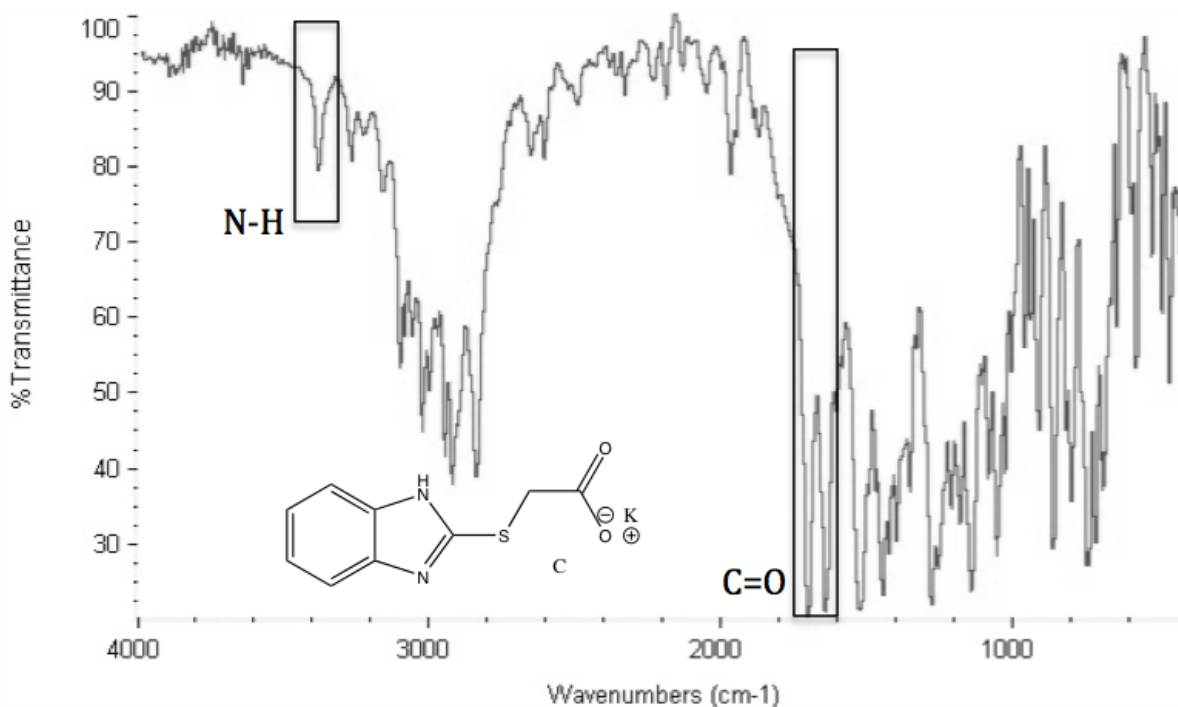


Figura 29. Espectro IR del Ligante C

En las tablas 6 y 7 se reportan las señales principales del compuesto 2-aminobenzimidazol y las del ligante A, respectivamente, incluyendo en cada caso también las señales de los derivados metálicos para los grupos funcionales seleccionados. De esta manera se puede realizar un análisis adecuado.

De los resultados obtenidos se observa un cambio de cada señal en cuanto al número de onda, lo que permite asegurar la formación de los derivados metálicos correspondientes.

**Tabla 6. Comparación de los desplazamientos de las bandas en los espectros de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) de los compuestos de coordinación**

Vibraciones Compuesto	Desplazamientos ( $\text{cm}^{-1}$ )			
	2-aminobencimidazol	2-Am*+Cu	2-Am*+Ag	2-Am*+Zn
-NH-	1569f	1590m	1582m	1575m
-N=C-	1668f	1680m	1674m	1650m
-NH <sub>2</sub>	3381f	3590f	3410m	3412m

\* 2-aminobencimidazol; d=intensidad de la señal débil, m= mediana, f= fuerte

**Tabla 7. Comparación de los desplazamientos de las bandas en los espectros de IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) de los compuestos de coordinación**

Vibraciones Compuesto	Desplazamientos ( $\text{cm}^{-1}$ )		
	Ligante A*	Ligante A* + Cu	Ligante A* + Ag
-N=CH-	1615f	1609f	1606f
-NH-	1675f	1684f	1681f
-OH	3100f	----	----

\* 2-[(1H-bencimidazol-2-ilimino)metil]fenol; d=intensidad de la señal débil, m= mediana, f= fuerte

### 3.5 Espectrometría de masas

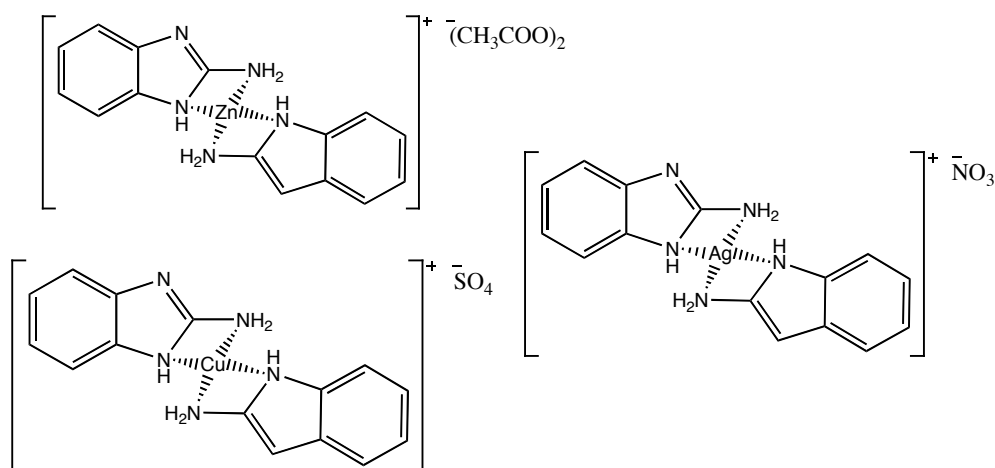
En la tabla 8 se reportan los resultados de la espectrometría de masas obtenidos para los ligantes A y C, así como de los derivados metálicos de la reacción del 2-aminobencimidazol con las sales de los metales Cu, Ag y Zn. En cada uno de estos casos hay coincidencia de la señal del ión molecular obtenido con el peso molecular de los ligantes y de los derivados metálicos.

Es importante mencionar que esta técnica de caracterización permite la detección del ión molecular si se usa la técnica adecuada. En nuestro caso la técnica utilizada, no permitió la obtención del ión molecular que coincidiera con el peso molecular del producto para todas las sustancias tratadas. Esto es así para el ligante B, y los derivados metálicos del ligante A con las sales de Cu y Ag, donde no se observa la señal correspondiente al ion molecular.

**Tabla 8. Datos de las espectrometrías de masas**

Compuesto	Ion molecular (m/z)
Ligante A	237
Ligante C	208
2-Am+Cu	329
2-Am+Ag	373
2-Am+Zn	331

En el caso de los derivados metálicos de la reacción del 2-aminobencimidazol con las sales de los metales Cu, Ag y Zn, el peso molecular obtenido corresponde a dos moléculas del ligante sin la pérdida de hidrógenos, lo que hace suponer que la coordinación del cada metal se realiza hacia los nitrógenos de la molécula orgánica, y el estado de oxidación del metal se estabiliza con el contraión de la sal original como se muestra en la figura 30.

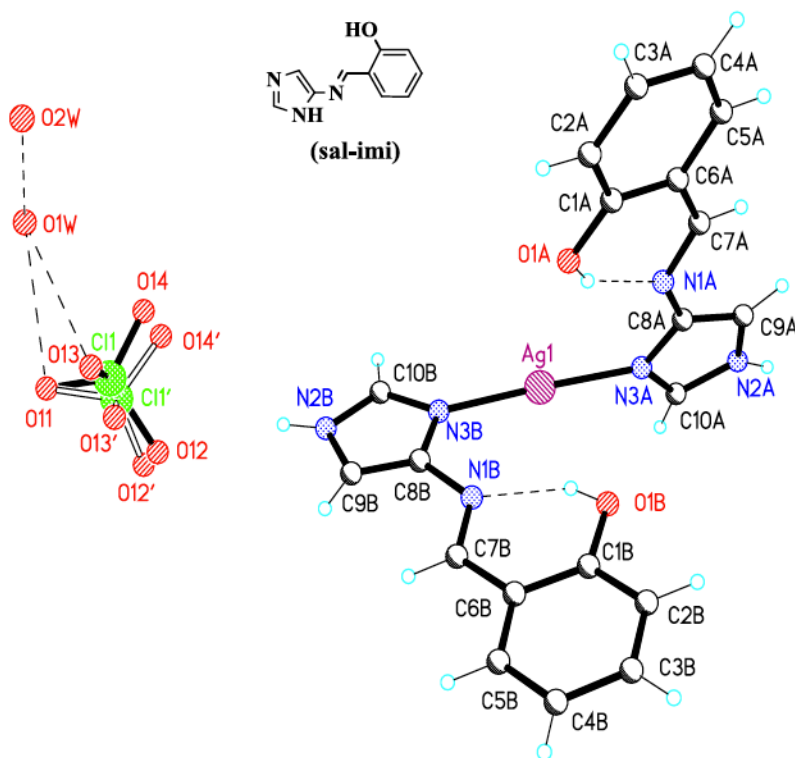


**Figura 30.** Estructuras de los complejos metálicos con el 2-aminobencimidazol

Este es un caso ya reportado para compuestos similares, donde los derivados metálicos no mostraban desprotonación de los N del anillo del imidazol, por lo cual se formuló que los ligantes quelatan al centro metálico utilizando el átomo de N de la imina de la base de Schiff y el N de la imina de un anillo de imidazol mientras que el ion  $\text{ClO}_4^-$  contrarresta la carga de la plata,<sup>29</sup> como se muestra en la Figura 31.

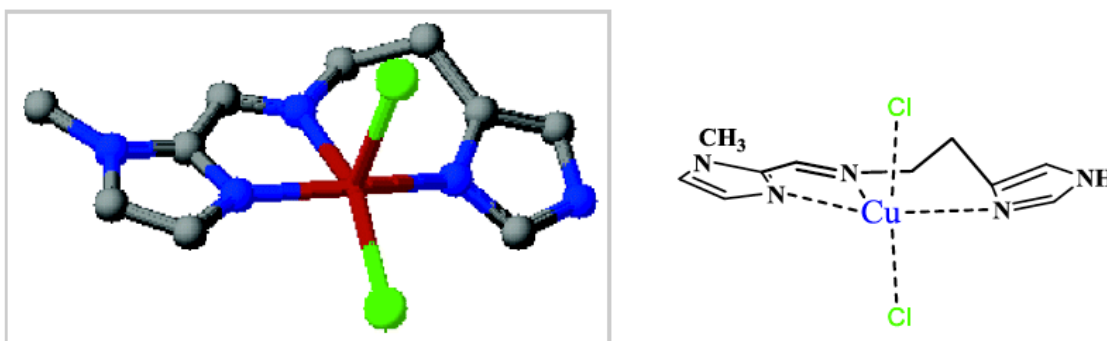
Esto se demostró mediante los datos espectrales de  $^1\text{HRMN}$ , que siguen indicando la presencia del hidrógeno en el átomo de carbono de la imina de la base de Schiff, así como la presencia del hidrógeno del N en el anillo de imidazol, lo cual permite asegurar que la formación del derivado metálico no ocasiona pérdida de ningún hidrógeno en el ligante.

Además la difracción de rayos X de estos compuestos corrobora la estructura de puente como se indicó en el párrafo anterior, así como la presencia del ion  $\text{ClO}_4^-$ , el cual estabiliza la carga del metal plata, para cumplir con el concepto de electroneutralidad del compuesto.<sup>29</sup>



**Figura 31.** Estructura cristalina de rayos X de  $[\text{Ag}(\text{sal-imi})_2] \text{ClO}_4^-$ .<sup>29</sup>

Esta estructura propuesta es muy similar en el comportamiento del ligante a la reportada por Scarpellini et al.<sup>30</sup>, mostrando que las estructuras cristalinas de rayos X del complejo nombrado como [Cu(bis-imidazol)Cl<sub>2</sub>] también presentan un comportamiento parecido, pues la molécula del ligante no pierde ningún hidrógeno al unirse al ión Cu(II), sino que el estado de oxidación del metal es compensado por la presencia de dos átomos de cloro, como se observa en la Figura 32. El complejo muestra que los tres átomos de nitrógeno de las iminas (dos de los anillos de imidazol y uno de la imina de la base de Schiff) quelatan al metal.



**Figura 32.** Estructura de [Cu(bis-imidazol)Cl<sub>2</sub>]<sup>30</sup>

Estas estructuras de Cu(II) y Ag(I) reportadas en la bibliografía, ilustran claramente la flexibilidad de los ligantes imidazolicos en su capacidad de quelatar a un centro metálico sin desprotonar a los N del anillo del imidazol, y estabilizar el estado de oxidación del metal con los contraiones de las sales metálicas usadas.

Estos antecedentes son la base que muestran que los compuestos obtenidos del 2-aminobencimidazol con las sales metálicas utilizadas no presentan desprotonación y que los N de las iminas de dos anillos del 2-aminobencimidazol quelatan al centro metálico dando las estructuras propuestas y coincidiendo con los pesos de los iones moleculares que se obtuvieron con la espectroscopía de masas de los compuestos.

### 3.6 Espectroscopía de RMN

#### 3.6.1 Análisis del Ligante A

En cuanto al espectro de  $^1\text{H}$ RMN para el ligante A se observan las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos en la región 6.99-7.55 ppm. No se observa señal cerca de 10 ppm que correspondería al hidrógeno del aldehído, mientras que se muestra la señal en 9.57 que es asignada al hidrógeno localizado en el carbono del grupo imina.<sup>10</sup> Mientras que la señal localizada a 12.61 ppm se le asigna a la presencia de -OH en la estructura de la base de Schiff del ligante A.

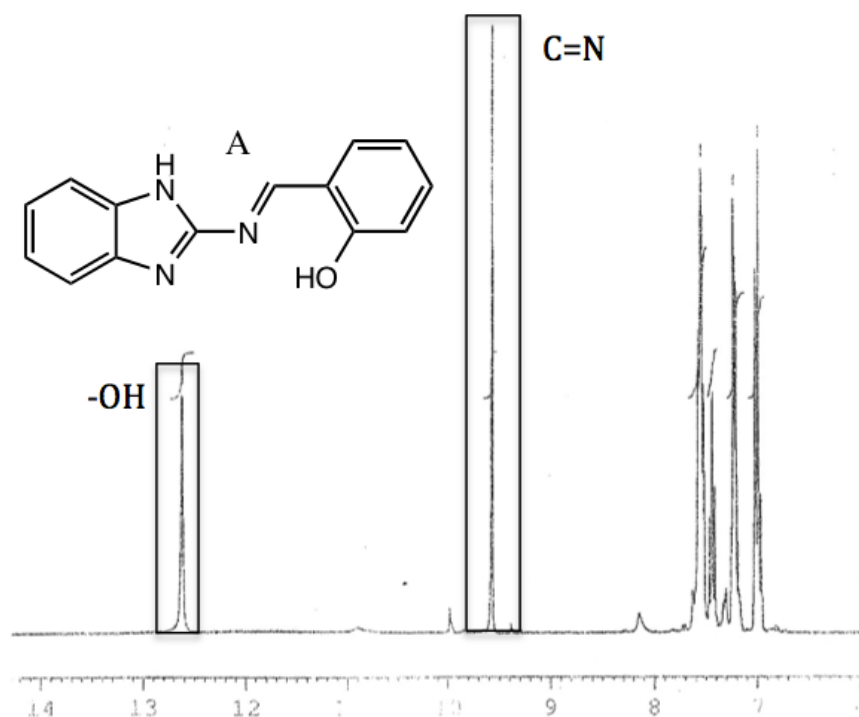


Figura 33. Espectro de  $^1\text{H}$ RMN Ligante A

Por otro lado el espectro de  $^{13}\text{C}$  del ligante A muestra las señales de los carbonos aromáticos en la región de 110.85-133.92 ppm, las tres señales que se observan a campos más bajos corresponden a los carbonos de la imina del anillo de imidazol 152.79 ppm, al carbono de la imina de la base de Schiff 160.96 ppm y al carbono aromático con el sustituyente -OH en 165.84 ppm, tomando como comparación señales en los compuestos descritos en Theresa Thesis.<sup>10</sup>

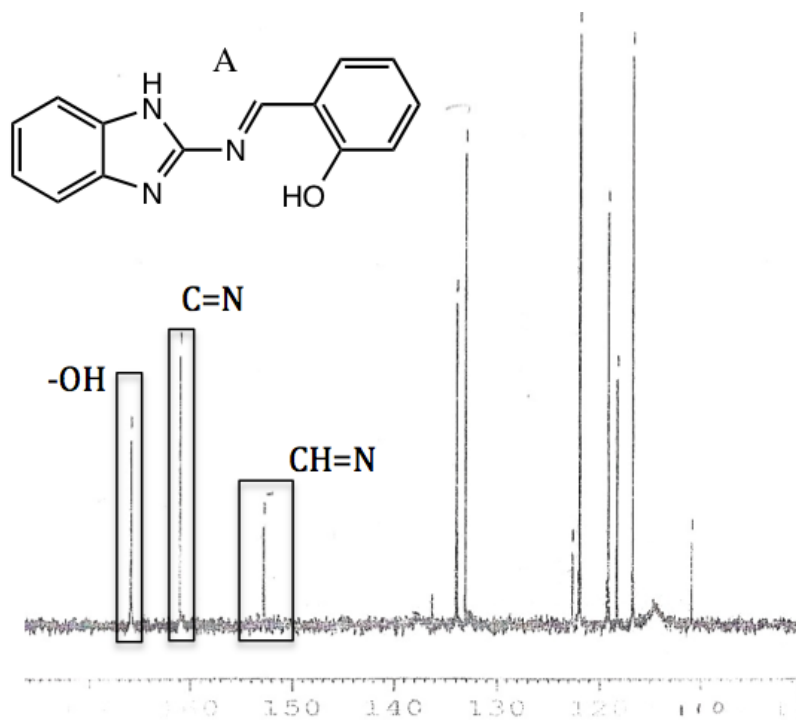


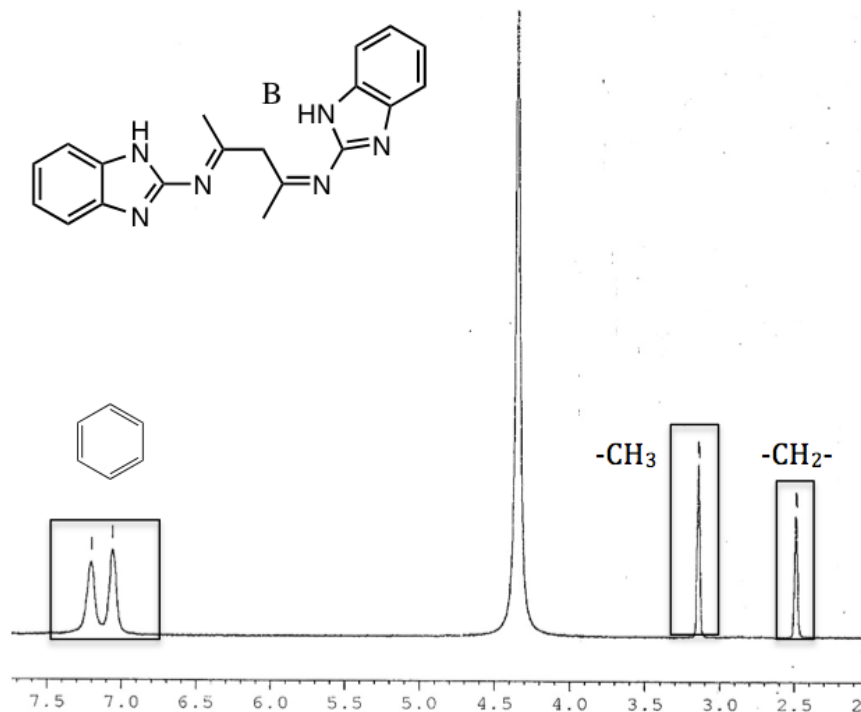
Figura 34. Espectro de  $^{13}\text{C}$ RMN Ligante A

Dos hechos evidentes de la presencia de la base de Schiff son el resultado obtenido en la espectrometría de masas, donde se detectó el ión molecular esperado en  $m/z$ : 237 ( $M^+$ ). El otro es la presencia de la estructura obtenido por análisis de rayos X de monocristal, de la cual se hace el análisis más adelante.

### 3.6.2 Análisis del Ligante B

El espectro de  $^1\text{H}$ RMN del ligante B muestra la presencia de los hidrógenos aromáticos en dos señales visibles a los 7.06 y 7.20 ppm, solo son dos señales debido a la completa simetría de la molécula y la equivalencia de los hidrógenos de los anillos aromáticos.

Las señales observadas en 3.14 ppm pertenecen a los hidrógenos de los metilos localizados en el carbono de las iminas de las bases de Schiff. Mientras que la señal en 2.48 ppm pertenece a los hidrógenos del metileno que vendría siendo el átomo central de la estructura del ligante B.



**Figura 35.** Espectro de  $^1\text{HRMN}$  del Ligante B

El espectro de  $^{13}\text{CRMN}$  para este ligante no muestra claramente las señales que permitan una caracterización por esta técnica, esto se atribuye a que la solubilidad del compuesto no ayudó en la realización del análisis de la resonancia de  $^{13}\text{C}$ , ya que las señales se ven cubiertas por ruido y no son observables claramente.

### 3.6.3 Análisis del Ligante C

En el espectro de  $^1\text{HRMN}$  para el ligante C se observan las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos en la región 7.44-7.64 ppm. Mientras que la señal localizada a 2.49 ppm se debe a los hidrógenos del metileno alfa al carbonilo en la estructura del ligante C. La señal fuerte en 4.55 ppm se le asigna a la presencia del DMSO usado como disolvente.

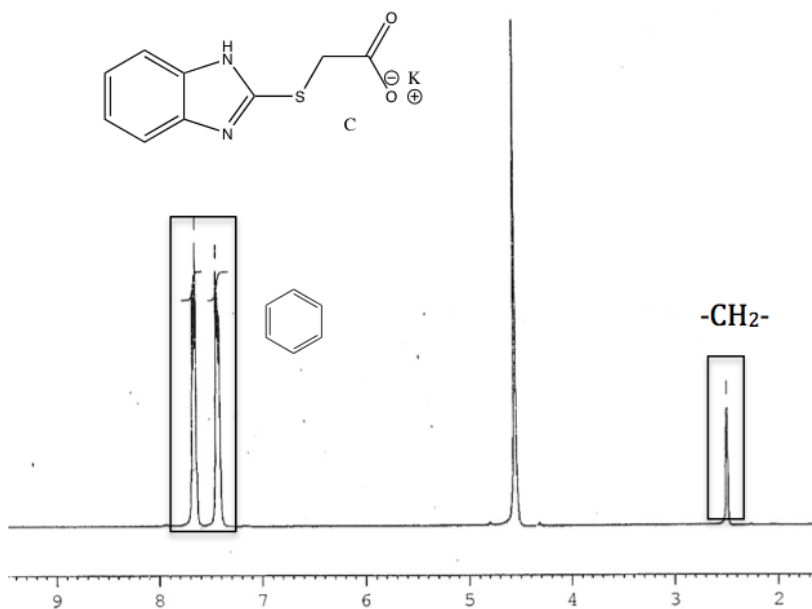


Figura 36. Espectro de  $^1\text{HMRN}$  del Ligante C

Por otro lado el espectro de  $^{13}\text{C}$  del ligante C muestra las señales de los carbonos aromáticos en la región de 113.15-149.89 ppm, mientras que la señal que se observa a campos más bajos corresponde al carbono del carbonilo a 168.75 ppm, y la señal vista a 34.89 ppm se asigna al carbono del metileno alfa al carbonilo.

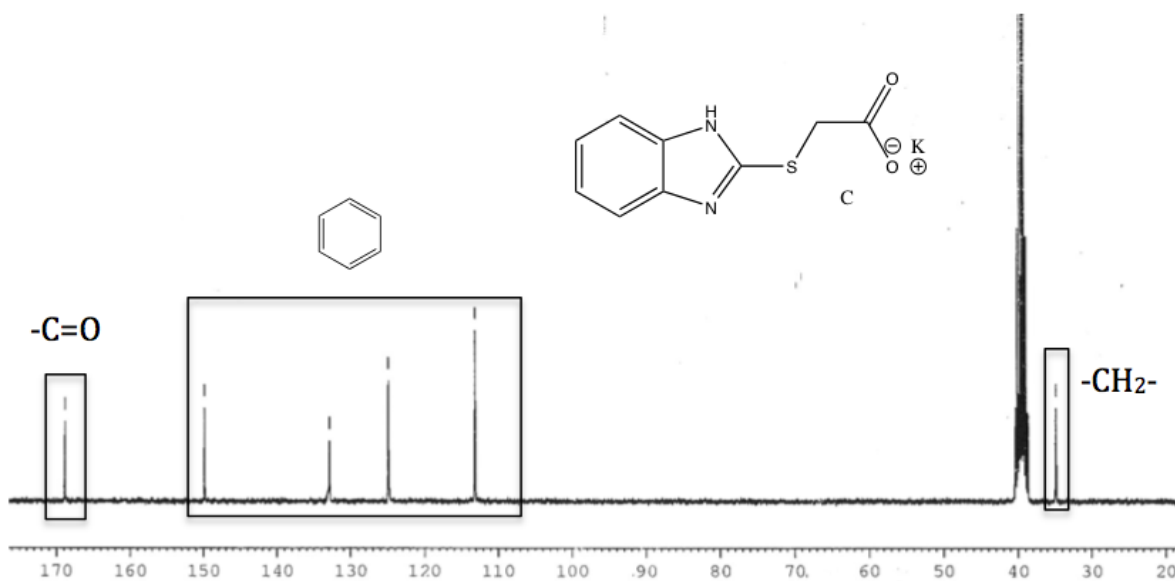


Figura 37. Espectro de  $^{13}\text{CRMN}$  Ligante C

### 3.6.4 Análisis del complejo 2-Am+Ag

El espectro de  $^1\text{HRMN}$  del complejo 2Am+Ag muestra las señales de los hidrógenos aromáticos a los 6.99 a 7.30 ppm, pero en el acercamiento de las señales registradas se logra ver una señal en 7.188 ppm asignada a los hidrógenos de la amina primaria. Las señales obtenidas se compararon con el espectro de  $^1\text{HRMN}$  del 2-aminobencimidazol y la única diferencia es que la señal de los hidrógenos de la amina se desplazó a campos mas bajos, lo cual se atribuye a la presencia del metal que en la estructura del complejo interacciona con ese grupo funcional.

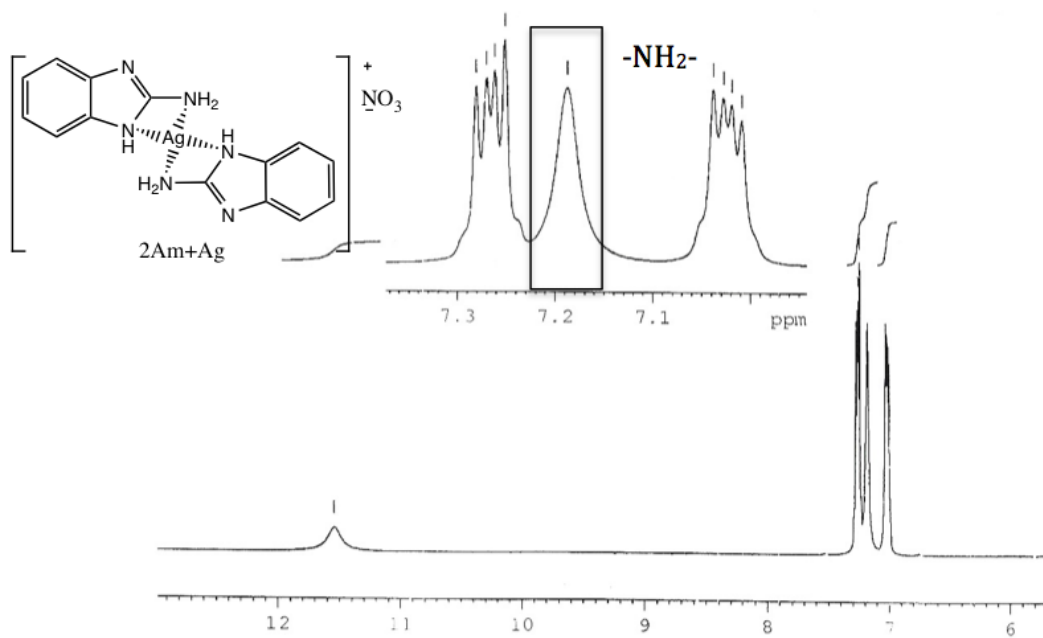


Figura 38. Espectro de  $^1\text{HRMN}$  del complejo 2-Am+Ag

El espectro de  $^{13}\text{CRMN}$  para este compuesto no muestra claramente las señales buscadas, esto se atribuye a la poca solubilidad del compuesto la cual no ayudó en la realización del análisis de la resonancia de  $^{13}\text{C}$ , por lo que las señales se ven cubiertas por ruido y no son observables.

### 3.6.5 Análisis del complejo 2-Am+Zn

El espectro de  $^1\text{HRMN}$  del complejo 2Am+Zn muestra las señales de los hidrógenos aromáticos a los 6.90 a 7.20 ppm, aunque las señales son debiles tambien muestran un desplazamiento de los hidrógenos de la amina a campos más bajos, en el espectro de este compuesto se observa su señal a 8.2 ppm. Las señales obtenidas se compararon con el espectro de  $^1\text{HRMN}$  del 2-aminobencimidazol y la única diferencia es que la señal de la amina se desplazó a campos mas bajos, lo cual se atribuye a la presencia del metal que en la estructura del complejo interacciona con ese grupo funcional.

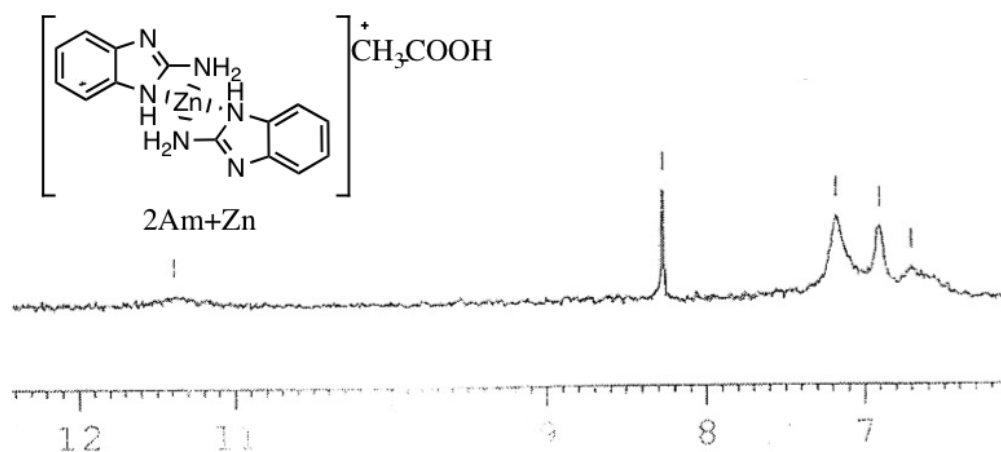


Figura 39. Espectro de  $^1\text{HRMN}$  del complejo 2-Am+Zn

El espectro de  $^{13}\text{CRMN}$  para este compuesto no muestra claramente las señales buscadas, esto se atribuye a la poca solubilidad del compuesto la cual no ayudó en la realización del análisis de la resonancia de  $^{13}\text{C}$ , por lo que las señales se ven cubiertas por ruido y no son observables.

### 3.6.6 Análisis del complejo Ligante A + Ag

En cuanto al espectro de  $^1\text{HRMN}$  para el complejo Ligante A + Ag se observan una serie de señales repetidas, estas se observan en la región 6.99-7.55 ppm lo que corresponderia a los hidrógenos aromáticos. Mientras que la señal vista en 10.14 ppm es asignada al hidrógeno localizado en el carbono del grupo imina.<sup>10</sup> Por último la señal localizada a 12.25 ppm se le asigna a la presencia de -OH en la estructura del ligante A + Ag.

La presencia de señales repetidas se atribuye a la posible presencia de isómeros, por lo que las interacciones de estos dan las señales observadas en el espectro de  $^1\text{HRMN}$  para este compuesto.

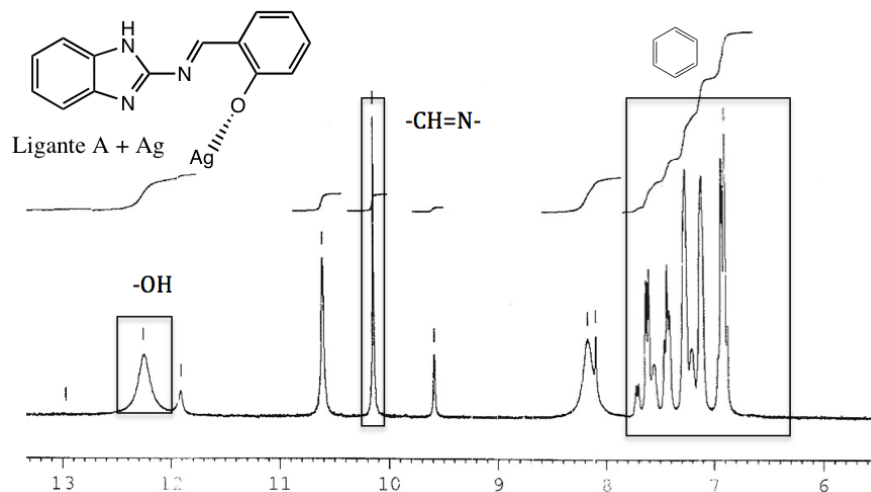


Figura 40. Espectro de  $^1\text{HRMN}$  del complejo Ligante A + Ag

El espectro de  $^{13}\text{C}$  del ligante A + Ag muestra las señales de los carbonos aromáticos en la región de 110-136 ppm, las tres señales que se observan a campos más bajo, corresponden a los carbonos de la imina del anillo de imidazol 151.07 ppm, al carbono de la imina de la base de Schiff 160.60 ppm y al carbono aromático con el sustituyente  $-\text{OH}$  en 192.78 ppm, este último alejado a campos muy bajos; las señales son poco visibles ya que al igual que en algunos de los compuestos obtenidos la solubilidad es un factor para que los espectros no tengan la resolución esperada, y por lo tanto apoyar en la resolución del compuesto.

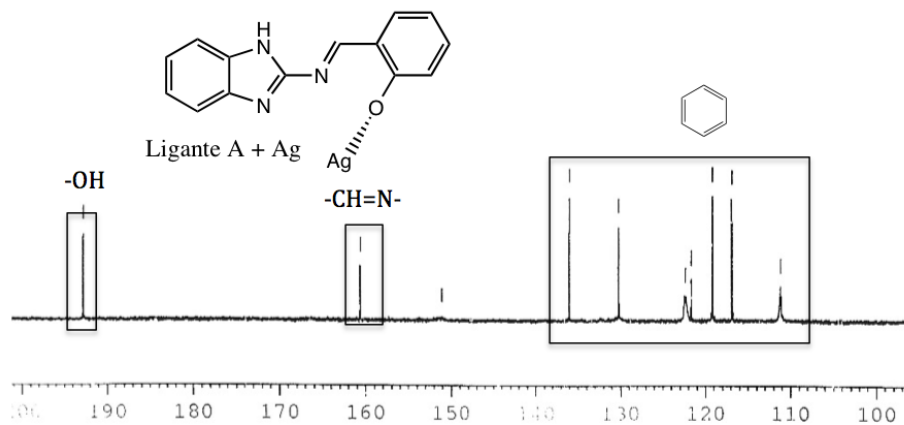
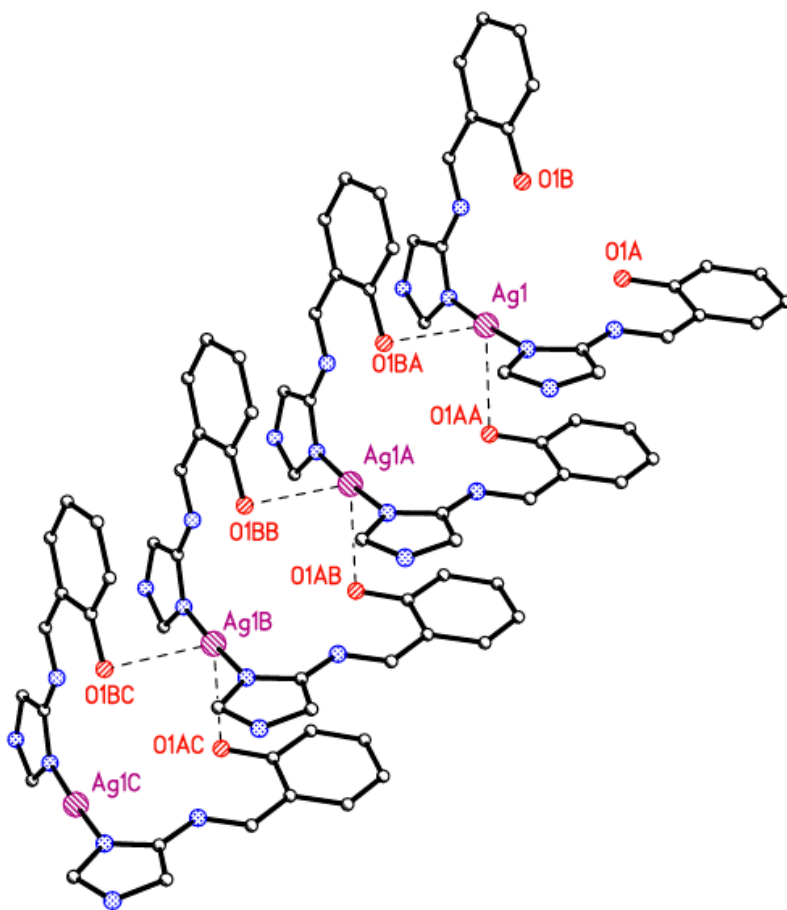


Figura 41. Espectro de  $^{13}\text{CRMN}$  del complejo Ligante A + Ag

En cuanto a la estructura de los derivados metálicos del ligante A, las referencias bibliográficas consultadas muestran que este tipo de compuestos tienden a formar moléculas de estilo polimérico, formando cadenas muy largas por medio de uniones electrostáticas de átomos de nitrógeno y oxígeno presentes con los protones de las iminas del anillo de imidazol<sup>10, 29</sup>, como se muestra en la figura 42. También se presentan este tipo de interacciones con los oxígenos presentes y los centros metálicos, balanceando el estado de oxidación del metal con el contra ión de la sal metálica usada. Lo anterior ocasiona que la técnica de espectrometría de masas no aporte información adecuada, y que los resultados de RMN muestren señales repetidas debido a la presencia de estructuras repetidas tanto de la parte orgánica como la presencia de los metales que forman la cadena de las estructuras de estos compuestos, pueden cambiar el ambiente magnetico.



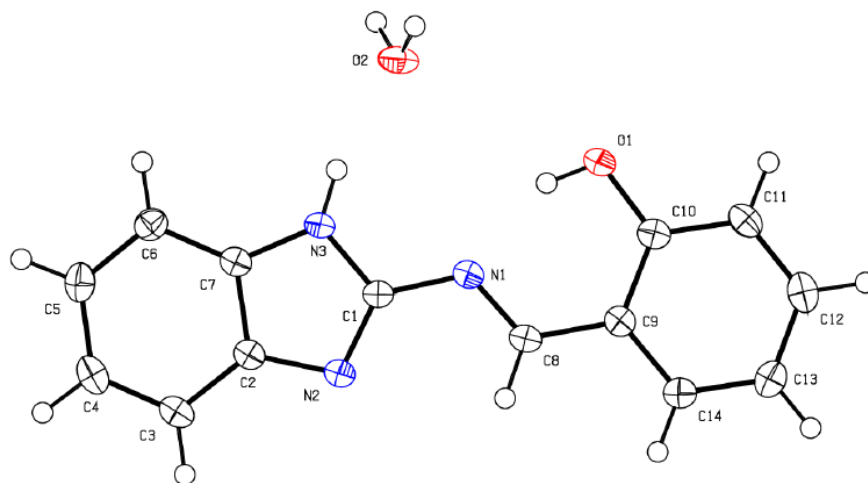
**Figura 42.** Esquema del  $[Ag(\text{sal-imi})_2]\text{ClO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{ClO}_4$  omitido para mayor claridad).<sup>10, 29</sup>

### 3.7 Difracción de rayos X

Se trató de obtener monocristales de cada uno de los compuestos sintetizados, tanto ligantes como de los derivados metálicos. Sin embargo no fue posible en todos los casos, en algunos de ellos por problemas de solubilidad de los productos, y en otros por sus características propias, aún cuando se intentó con diferentes sistemas.

Se obtuvieron monocristales del Ligante A de la calidad adecuada para realizar estudios de difracción de rayos X. Los monocristales se obtuvieron por la técnica de evaporación lenta después de un proceso de recristalización con metanol. El compuesto cristalizó en un grupo espacial monoclinico  $P 21/c$ , observándose que está presente una molécula de agua cercana a la molécula del ligante, con la cual forma puentes de hidrógeno como se comentará más adelante, esto indica que se trata de un monohidrato en estado sólido. El diagrama ORTEP correspondiente se presenta en la figura 43.

Una revisión cuidadosa de la estructura del ligante A por medio del programa Mercury muestra que la molécula es casi planar, observándose la característica de planaridad en la parte que corresponde a la componente del aminobencimidazol, mientras que el anillo aromático proveniente del salicilaldehído muestra una ligera desviación respecto al plano formado por ese componente.



**Figura 43.** Diagrama ORTEP del ligante A

En la tabla 9 se dan las distancias y ángulos seleccionados para el ligante A, obtenidos por difracción de rayos X.

**Tabla 9. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados para el ligante A**

O(1)-C(10)	1.3548(14)	N(3)-C(7)	1.3752(14)	C(6)-C(7)	1.3916(16)
N(1)-C(8)	1.2902(15)	C(2)-C(3)	1.3985(15)	C(8)-C(9)	1.4431(15)
N(1)-C(1)	1.3870(14)	C(2)-C(7)	1.4091(15)	C(9)-C(14)	1.4053(15)
N(2)-C(1)	1.3229(14)	C(3)-C(4)	1.3781(17)	C(9)-C(10)	1.4156(16)
N(2)-C(2)	1.3858(14)	C(4)-C(5)	1.4039(18)	C(10)-C(11)	1.3908(16)
N(3)-C(1)	1.3548(14)	C(5)-C(6)	1.3825(17)	C(13)-C(14)	1.3788(16)
C(8)-N(1)-C(1)	119.40(9)	N(2)-C(2)-C(7)	110.02(9)	O(1)-C(10)-C(11)	118.59(10)
C(1)-N(2)-C(2)	104.20(9)	C(3)-C(2)-C(7)	120.05(10)	O(1)-C(10)-C(9)	121.84(10)
C(1)-N(3)-C(7)	106.91(9)	C(4)-C(3)-C(2)	118.00(11)	C(10)-C(9)-C(8)	121.79(10)
N(2)-C(1)-N(3)	113.74(10)	C(3)-C(4)-C(5)	121.40(11)	C(14)-C(9)-C(8)	119.30(10)
N(2)-C(1)-N(1)	128.07(10)	N(3)-C(7)-C(6)	132.93(10)	C(11)-C(10)-C(9)	119.57(11)
N(3)-C(1)-N(1)	118.15(9)	N(3)-C(7)-C(2)	105.12(9)	C(12)-C(11)-C(10)	120.27(11)
N(2)-C(2)-C(3)	129.85(10)	N(1)-C(8)-C(9)	121.20(10)	C(11)-C(12)-C(13)	120.96(11)

Al realizar una comparación de las distancias de enlace obtenidas para el ligante A con los derivados de imidazol reportados por otros grupos de trabajo <sup>32, 33</sup> se observa una gran similitud, cuando se obtienen los valores en Angstroms (Å) de los diferentes enlaces, como se puede observar, tomando en cuenta la numeración de los átomos dada en la figura 43.

Por ejemplo la distancia C1-N3 (1.3548) es muy similar a la de (1.355) reportada por Molina para el enlace C-N, correspondiente al nitrógeno al que está unido un hidrógeno. De igual manera el enlace N3-C7 con una distancia de unión de (1.375) es del orden de magnitud a la del mismo segmento de la molécula en imidazoles similares con distancias comprendidas en un intervalo de (1.373-1.390).

Las distancias de unión C-C de los anillos aromáticos en el ligante A presentan un intervalo de (1.3781-1.4039), siendo muy similares a las reportadas por los otros grupo de trabajo, ya que el intervalo de distancias C-C en sistemas aromáticos estudiados por ellos se encuentra en el intervalo de (1.372-1.387). La distancia C9-C10 en el ligante A es un poco más larga (1.4156), lo cual es explicable considerando la presencia del grupo -OH unido directamente al C10, ocasionando atracción de densidad electrónica, y como consecuencia un ligero alargamiento adicional de este enlace.

En cuanto a los ángulos de unión, se presenta un comportamiento similar del ligante A respecto a sistemas similares cuando son reportados en ( $^{\circ}$ ). Es el caso del ángulo formado por N2-C1-N3 con un valor de 113.7, muy similar al reportado por Molina, con un valor de 112.7. El ángulo de la porción O1-C10-C9 con un valor de 121.84, concuerda con el reportado por Ocaña <sup>34</sup>, donde para esta misma entidad se obtuvo un valor de 122.23. Los ángulos internos de los sistemas aromáticos del ligante A que se encuentran en el intervalo 117.09-121.54, en concordancia con los reportados por los grupos de investigación ya citados.

Al realizar la expansión de la celda cristalina obtenida para el ligante A, y calculando los parámetros de los enlaces de hidrógeno presentes se pueden obtener los valores de longitudes de enlace y ángulos presentes. En la tabla 10 se reportan los valores correspondientes.

Tabla 10. Enlaces de hidrógeno para el ligante A [ $\text{\AA}$  y  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O(1)-H(1A)...N(1)	0.860(9)	1.818(11)	2.6106(11)	152.3(15)
O(2)-H(2A)...N(2)#1	0.852(9)	1.932(9)	2.7809(12)	174.2(16)
O(2)-H(2B)...O(1)#2	0.843(9)	2.129(10)	2.9304(11)	158.9(15)
N(3)-H(3A)...O(2)	0.873(8)	1.892(9)	2.7483(12)	166.6(12)

En la figura 44 se muestra la molécula del Ligante A con los enlaces de hidrógeno generados por la presencia de la molécula de agua monohidrato y el oxígeno perteneciente a la estructura original salicilaldehído.

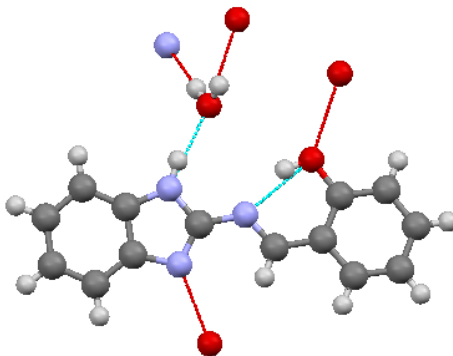


Figura 44. Puentes de hidrógeno del ligante A

### 3.8 Ensayos de actividad contra *Candida albicans*

Se realizaron ensayos a 15 cepas de *Candida albicans* debidamente identificadas, con el inóculo preparado bajo la metodología descrita en la parte experimental. Cada cepa de *Candida albicans* fue evaluada tanto con los ligantes obtenidos como los compuestos de coordinación, siendo un total de 8 productos evaluados, además de itraconazol como objeto de comparación para los productos probados. La concentración de los productos como de itraconazol fue única y no varió, siendo esta de  $20\mu\text{g/ml}$ .

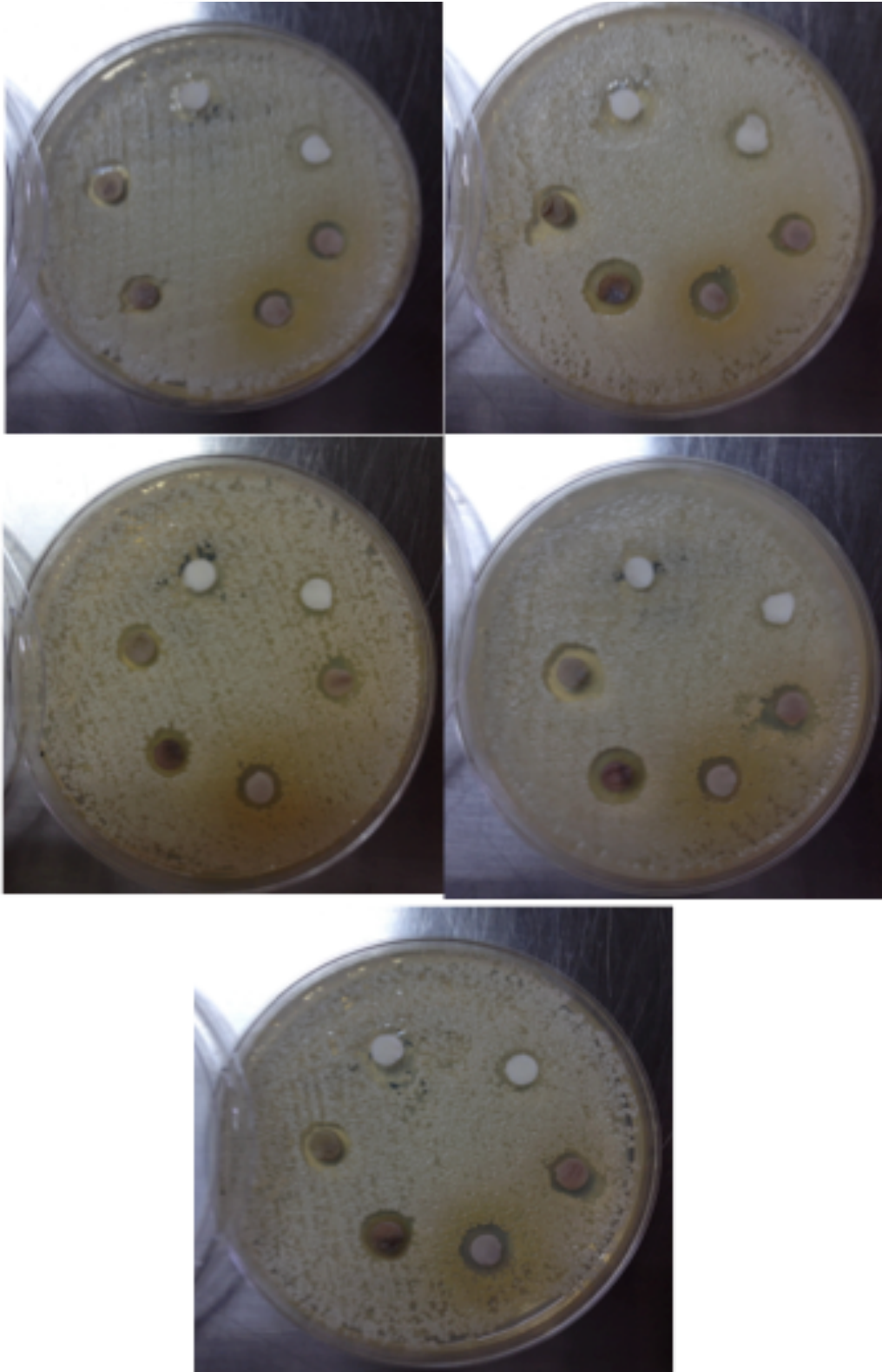
Cada cepa se evaluó con 6 discos impregnados de la solución de los compuestos evaluados y de itraconazol, donde los 5 discos de los compuestos de coordinación (2-Am+Cu, 2-Am+Ag, 2-Am+Zn, Ligante A+Cu y Ligante A+Ag) no variaron, mientras que los discos de los ligantes como de itraconazol variaron en cada cepa, dando un total de 4 pruebas para cada cepa utilizada.

Esto se realizó de esta manera ya que la cantidad de discos que se podía utilizar en cada inóculo es de 6, para poder tener una separación entre discos considerable y poder observar el halo que se formaría debido a la inhibición de los compuestos.

Los discos de los compuestos de coordinación no variaron ya que se pretendió la comparación de estos con cada uno de los ligantes e itraconazol de manera directa en cada cepa evaluada.

En la figura 45 se muestra una de las cepas evaluadas donde los discos tienen un orden siguiendo las manecillas del reloj 2-Am Zn, itraconazol (Ligante A, Ligante B, Ligante C), 2-Am Cu, Ligante A+Cu, 2-Am+Ag, Ligante A+Ag, este orden se siguió en cada una de las cepas evaluadas.

Además en esta imagen se muestra la mayor inhibición que tienen los compuestos de coordinación en comparación con los ligantes y el itraconazol que sirve como compuesto de referencia.



**Figura 45.** Imágenes de pruebas de actividad contra *Candida albicans*

**Tabla 11a. Determinación de actividad Antimicótica**

Cepa Compuesto	<i>Candida albicans</i>									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ligante A	S	S	S	R	S	S	R	S	S	S
Ligante B	S	S	R	S	S	S	S	R	S	S
Ligante C	S	S	S	S	R	S	S	S	S	R
Ligante A+Cu	S	S	S	S	S	MS	S	S	S	MS
Ligante A+Ag	S	S	MS	S	MS	MS	S	S	S	S
2-Am+Cu	S	S	S	S	S	S	S	MS	S	S
2-Am+Ag	S	MS	S	S	S	S	MS	S	S	S
2-Am+Zn	S	S	MS	S	MS	S	S	S	S	MS
Itraconazol	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

MS= muy sensible, S= sensible, R= resistente

**Tabla 11b. Determinación de actividad Antimicótica  
continuación**

Cepa Compuesto	<i>Candida albicans</i>				
	11	12	13	14	15
Ligante A	R	S	S	S	S
Ligante B	S	S	S	R	S
Ligante C	S	R	S	S	S
Ligante A+Cu	S	S	MS	S	S
Ligante A+Ag	S	MS	S	S	MS
2-Am+Cu	S	S	S	S	S
2-Am+Ag	MS	S	S	S	S
2-Am+Zn	MS	S	S	MS	S
Itraconazol	S	S	S	S	S

MS= muy sensible, S= sensible, R= resistente

Con los resultados obtenidos en las pruebas de actividad para las distintas cepas de *Candida albicans* se puede observar que el comportamiento es uniforme en cada cepa para los compuestos comparados con el itraconazol.

Los 8 compuestos evaluados mostraron actividad inhibitoria de una manera similar al itraconazol, aunque de forma específica se observaron casos de resistencia de varias cepas para algunos compuestos, en específico los ligantes evaluados (Ligante A, Ligante B y Ligante C).

Por otro lado los complejos de plata como el de zinc (Ligante A+Ag, 2-Am+Ag y 2-Am+Zn), mostraron una actividad inhibitoria mayor en algunas cepas utilizadas, en comparación al itraconazol, ya que el halo formado mostró una extensión mayor en la superficie inhibida.

Al tener un inóculo validado en su preparación y evaluando por comparación con un control de un fármaco también ya validado como el itraconazol y referencias consultadas<sup>10, 29, 31</sup> de pruebas de diferentes compuestos podemos determinar que el comportamiento de los compuestos ha sido efectivo para las cepas de *Candida albicans* utilizadas.

En general los resultados observados en las tablas 11a y 11b son prometedores, uniformes, con excelente sensibilidad y poca presencia de resistencia a los 8 compuestos ya que este tipo de hongo responde bien frente a los compuestos azólicos, pero más aún a los complejos metálicos de los azoles aquí probados.

# CAPITULO 4

## CONCLUSIONES



---

## CONCLUSIONES

- Se sintetizaron tres ligantes derivados de imidazoles con un rendimiento mayor al 75%, logrando así uno de los objetivos planteados, donde uno de los ligantes se ocupó para la realización de las reacciones de coordinación con los metales Cu(II), Ag(I) y Zn(II).
- El compuesto (pentan-2,4-diiliden)bis(1H-bencimidazol-2-amino) o ligante B, así como el 2-(1H-bencimidazol-2-iltio)acetato de potasio o Ligante C, no presentaron una reactividad visible en las reacciones de coordinación, no lográndose rendimientos mayores al 15%, por lo que ambos ligantes fueron descartados para la síntesis de sus derivados metálicos.
- Se logró realizar las reacciones de coordinación con el 2-[(1H-bencimidazol-2-ilimino)metil]fenol o Ligante A y el 2-aminobencimidazol con Cu(II), Ag(I) y Zn(II), obteniéndose rendimientos en un intervalo del 55% al 92%, y así contar con 5 compuestos de coordinación, dos con el 2-[(1H-bencimidazol-2-ilimino)metil]fenol o Ligante A, con Cu(II) y Ag(I), y tres con el 2-aminobencimidazol con Cu(II), Ag(I) y Zn(II).
- Por medio de la espectroscopía de infrarrojo se logró la identificación de las bandas características tales como -NH-, -N=CH-, de los derivados de imidazoles usados como ligantes, lo que ayudó a la identificación de las estructuras de estos compuestos. Por medio de la espectrometría de masas y la RMN de los ligantes, se identificaron y comprobaron las estructuras de los ligantes A, B y C, por medio de sus iones moleculares obtenidos en los espectros de masas de cada compuesto, así como con el análisis de los espectros de <sup>1</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN, encontrando las señales correspondientes a NH<sub>2</sub>, -NH-, -N=CH-, -OH y aromáticos.
- En los compuestos metálicos derivados del 2-aminobencimidazol se identificaron las bandas correspondientes a: NH<sub>2</sub>, -NH-, -N=CH- y aromáticos, y por medio de la comparación de estas con el espectro del ligante, se observó el desplazamiento causado por la coordinación del centro metálico en los compuestos de coordinación. Con la espectrometría de masas se vio que cada centro metálico está rodeado por dos moléculas del ligante, y que estas no sufrieron desprotonación alguna dentro de su

estructura. En conjunto con las RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , las estructuras fueron comprobadas, dando las señales características que se esperaban para la molécula.

- Los derivados metálicos Ligante A +Cu y 2-Am+Cu, no pudieron ser analizados por medio de espectroscopía de RMN debido a que el cobre en su estructura tiene un comportamiento paramagnético el cual impide su análisis por esta técnica.
- Se encontraron las señales esperadas en los espectros de IR de los compuestos de coordinación derivados del ligante A y se compararon con las del ligante libre, se observó el desplazamiento de las bandas causado por el centro metálico en su estructura.
- La difracción de rayos X del ligante A, al comparar los parámetros de ángulos y distancias de enlace con los reportados para sistemas similares en algunas referencias bibliográficas permiten comprobar que se trata de la estructura de la base de Schiff esperada, además el diagrama ORTEP del análisis corresponde al compuesto 2-[(1H-bencimidazol-2-ilimino)metil]fenol.
- Los 8 compuestos evaluados mostraron actividad inhibitoria contra la *Candida albicans*, aunque de forma específica se observaron casos de resistencia de varias cepas para algunos compuestos, en específico para los ligantes evaluados (Ligante A, Ligante B y Ligante C).
- En general los resultados son prometedores, uniformes, con excelente sensibilidad y poca presencia de resistencia a los 8 compuestos ya que este tipo de hongo mostró ser sensible a los compuestos azólicos sintetizados, pero más aún a los derivados metálicos de ellos.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

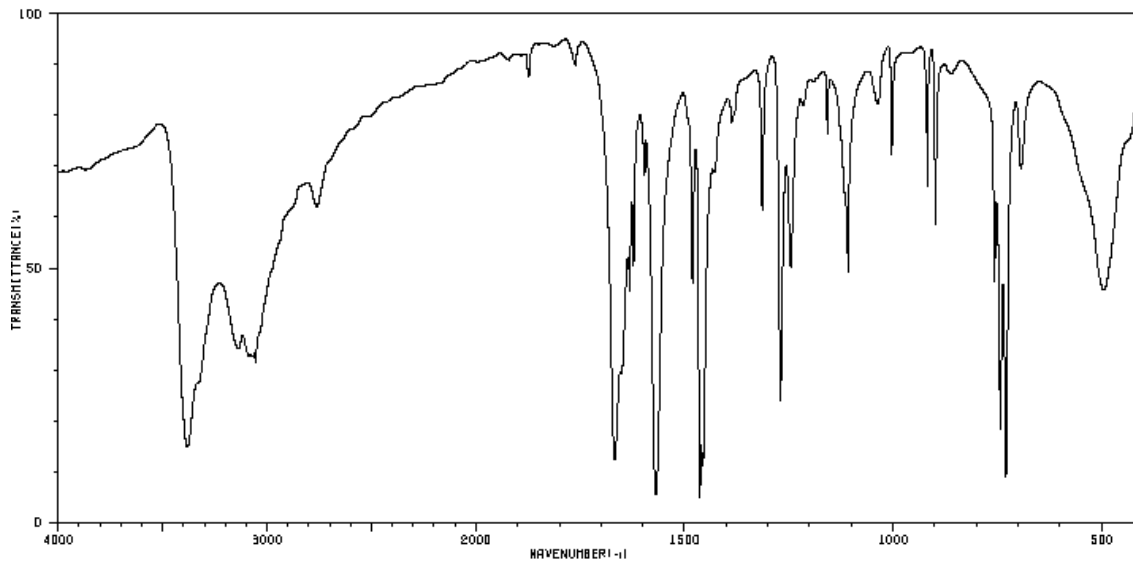
- [1] Huheey J. E., Keiter E. A., Kelter R. L., Química Inorgánica. Principios de estructura y reactividad, 4ª ed., Ed. Oxford, México (2003)
- [2] Cotton F. A., Wilkinson G., Química Inorgánica Avanzada, Ed. Limusa, México (2001)
- [3] Rayner Canham G., Química Inorgánica Descriptiva, 2ª ed., Ed. Pearson, México (2000)
- [4] Skoog D. A., Holler F. J., Nieman T. A. Principios de Análisis Instrumental, 5ª ed., Ed. Mc Graw Hill, España (2001)
- [5] Chang R., Collage W., Química, 7ª ed., Ed. Mc Graw Hill, Colombia (2002)
- [6] Morrison R. T., Boyd R. N., Química Orgánica, Ed. Addison Wesley Logman (1998)
- [7] Wade L. G. Jr., Química Orgánica, 5ª ed., Ed. Pearson Prentice Hall, España (2004)
- [8] Eulalia Pereira, Lígia R. Gomes, John N. Low, Baltazar de Castro, Polyhedron, No. 27, (2008) 335-343
- [9] T Sedaghat, F. Jalilian, Journal of the Iranian Chemical Society, Vol. 6, No. 2,(2009), 271-276
- [10] Theresa M. Tallon, B.Sc., Synthesis of imidazole schiff base ligands, their silver(i) complexes and their activities against *Candida albicans*, Department of Chemistry, The National University of Ireland, (2010)
- [11] Kenneth A. Rubinson, Judith F. Rubinson, Analisis Intrumental, Ed. Pearson Prentice Hall, España (2004)
- [12] Grigoty B. Andreev, Nina A. Budantseva, Ivan G. Tananaev, Boris F. Myasoedov, Inorganic Chemistry, No. 48, (2009), 1232-1235
- [13] John E. Bauman Jr., James C. Wang, Inorganic Chemistry, Vol. 3, No 3, (1964), 368-373
- [14] Gjergji Sini, Odile Eisenstein, Robert H. Crabtree, Inorganic Chemistry, No. 41, (2002), 602-604
- [15] Breman R. D., Churcull M. R., Shields G., Inorganic Chemistry, No. 18, (1979), 3117- 3121

- [16] Rodrigues Cardoso, Andreia Medeiros, Wanderley Cavalcanti, Yuri; Dantas de Almolda, Leopoldina de Fatima; Alves de Lima Pérez, Ana Luíza; Nascimento Padiha, Wilton Wilney, RSBO Revista Sul-Brasileña de Odontología, Vol. 9, No. 1, (2012), 25-30
- [17] Lilian Eiko Mekawa, Roberta Lamping, Sidnei Marcacci, Marcos Yasunori Maekawa, Maria Renata Giazzi Nassri, Cristiane Yumi Koga-ito, RSBO Revista Sul-Brasileña de Odontología, Vol. 4, No. 4, (2007), 36-40
- [18] Emilia Cantón Lacasa, Estrella Martín Mazuelos, Ana Espinel-ingroff, Métodos estandarizados por el CLSI para el estudio de la sensibilidad a los antifúngicos (Documentos M27-A3, M38-A Y M44-A), Revista Iberoamericana de Micología, (2007)
- [19] Robert M. Silverstein, Francis X. Webster, David J. Kiemle, Spectrometric Identification of Organic Compounds, 7ª ed., Ed Wiley, United States, (2005)
- [20] Field L. D., Sternhell S., Kalman J. R., Organic Structures from Spectra, 4ª ed., Ed. Wiley, England, (2008)
- [21] Angel Recio, Juan Server-Carrio, Emilio Escriva, Rafael Acerete, Julia Garcia-Lozano, Amparo Sancho, Lucía Soto, Crystal Growth & Design, Vol. 8, No. 11, (2008), 4075-4082
- [22] G. J. Anthony A. Koolhaas, Petronella M. Van Berkel, Saskia C. Van der Slot, Guillermo Mendoza-Diaz, Willem L. Driessen, Jan Reedijk, Inorganic Chemistry, No. 35, (1996), 3525-2532
- [23] William D. Callister, Jr., Materials Science and Engineering An Introduction, 7ª ed., Ed. Wiley, USA, (2007)
- [24] Donald R. Askeland, Ciencia e Ingeniería de los Materiales, 3ª ed., Ed. Thomson, México, (1998)
- [25] Bruice, P., Y., Organic Chemistry, 5ª ed., Ed. Pearson, (2007)
- [26] Layer, W., Chem. Rev., No. 63, (1963), 489-510
- [27] Mondal, S. K., Roy R., Mondal S. K., Nag K., ind. J. Chem. 20ª, (1981), 221-231
- [28] Govindasamy, L., Velmurugan D., Rajendran T., Acta Cryst., No. 55, (1999), 1368-1369

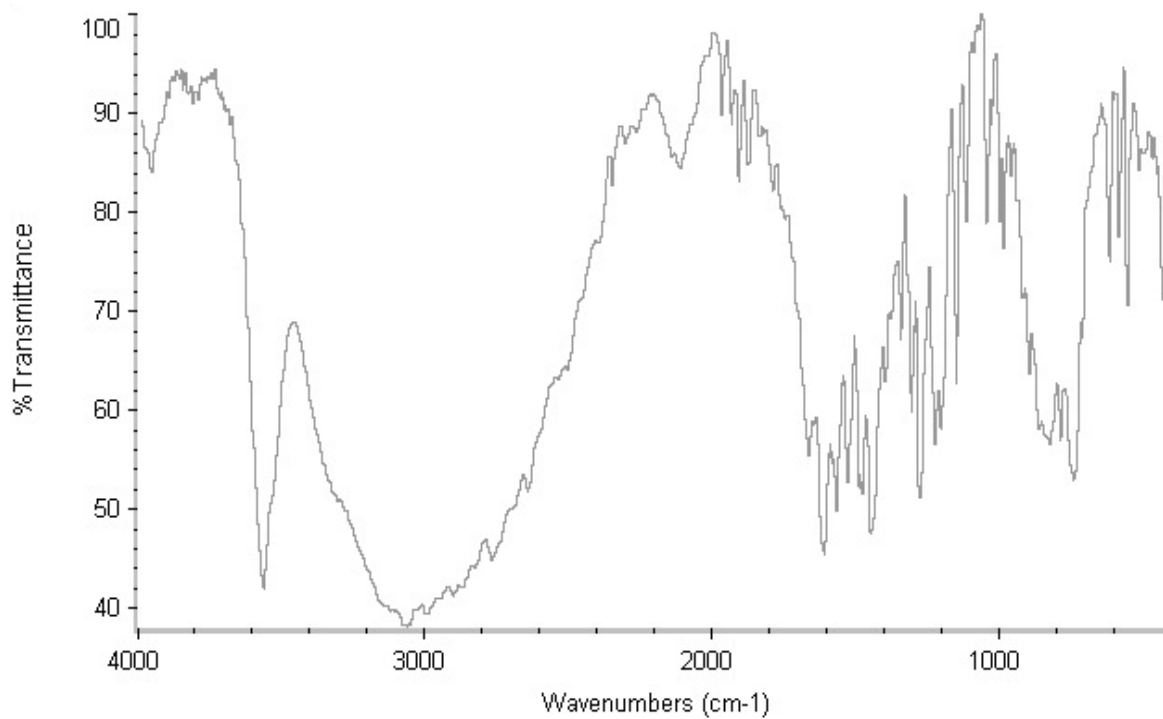
- [29] Abuskhuna, S., M.Sc. Thesis, The National University of Ireland, Maynooth, Co. Kildare, Ireland, (2004)
- [30] Scarpellini, M., Neves, A., Hrner, R., Bortoluzzi, A., Szpoganicz, B., Zucco, C., Nome Silva, R., Drago, V., Mangrich, A., Ortiz, W., Passos, A., de Oliveira, C., Terenzi, H., *Inorg. Chem.*, No. 42, (2003), 8353-8365.
- [31] Suaad Abuskhuna, John Briody, Malachy McCann, Michael Devereux, Kevin Kavanagh, Julia Barreira Fontecha, Vickie McKee, *Polyhedron*, No. 23, (2004), 1249–1255
- [32] Jayabharathi J., Thanikachalam V., Srinivasan N., Saravanan K. *J. Fluoresc.*, No. 21, (2011), 595-606
- [33] Molina P., Freineda Pilar M., Sanz M. A., Ramírez de Arellano M. C., *Tetrahedron* (1998) 9623-9638
- [34] Irán Ocaña Ríos, Tesis de Licenciatura: Químico, UAEM, (2008), 43-46

# ANEXOS

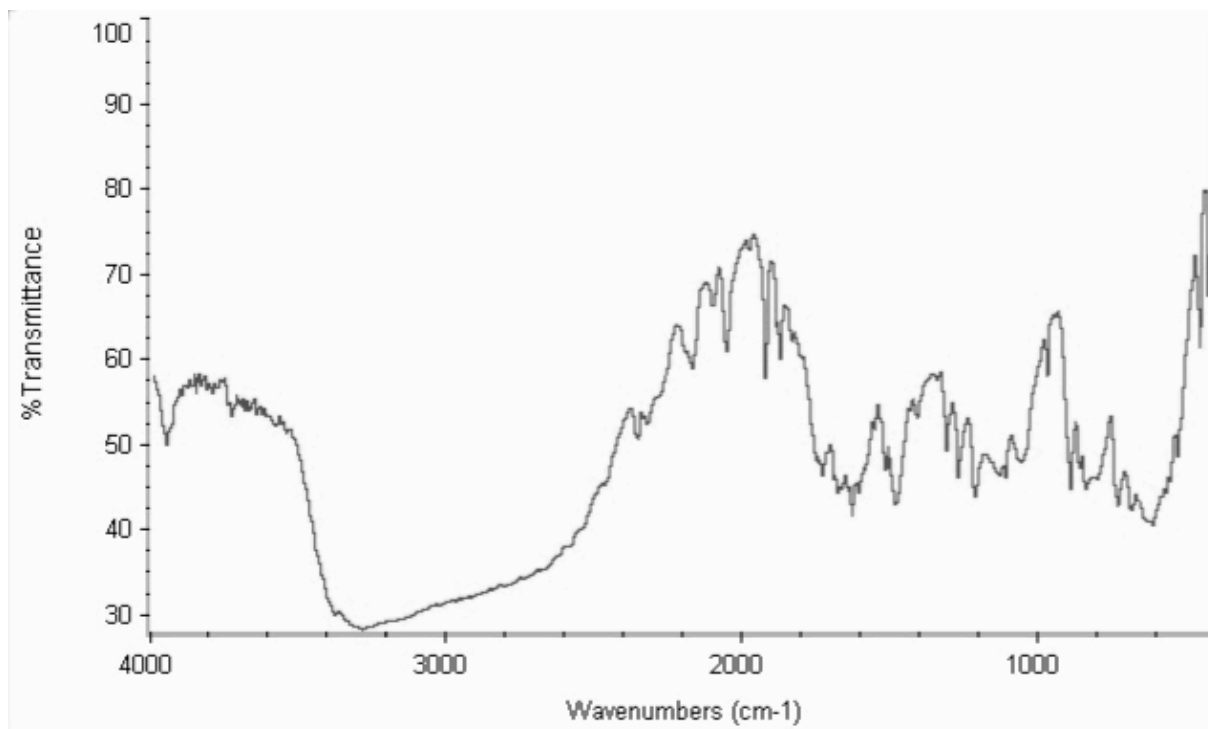




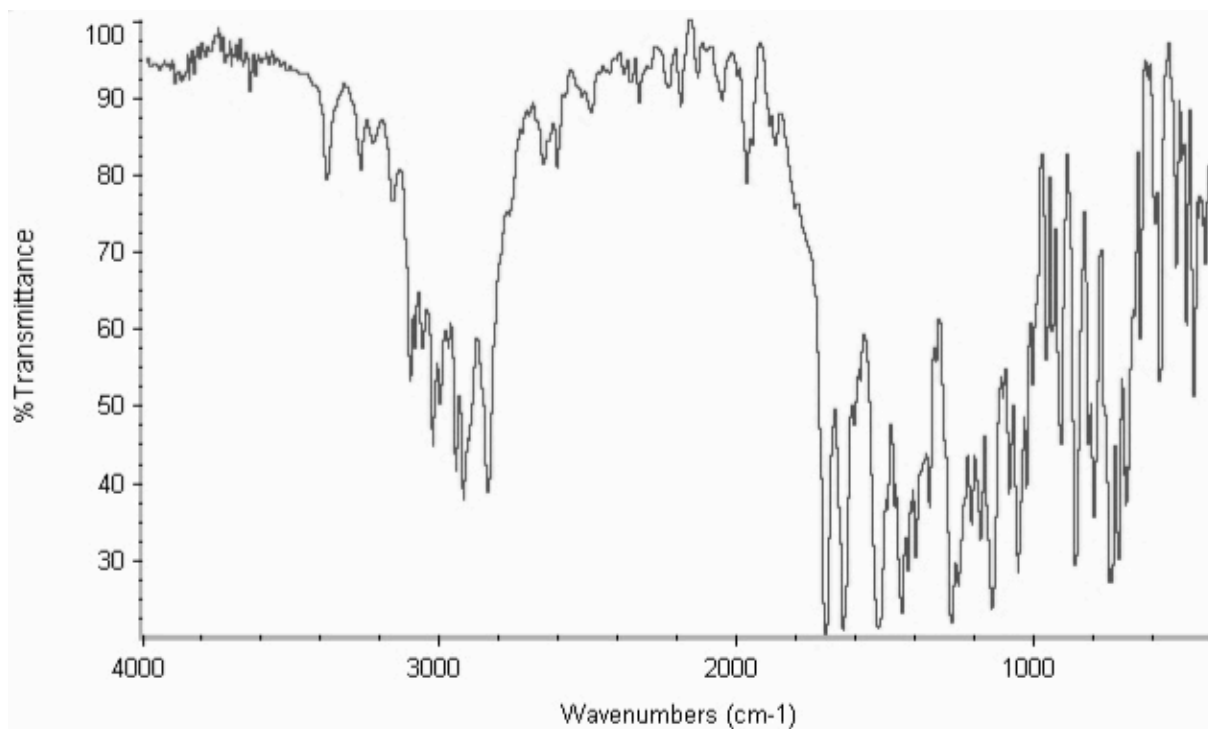
**Anexo 1.** Espectro IR-TF del 2-aminobenzimidazol



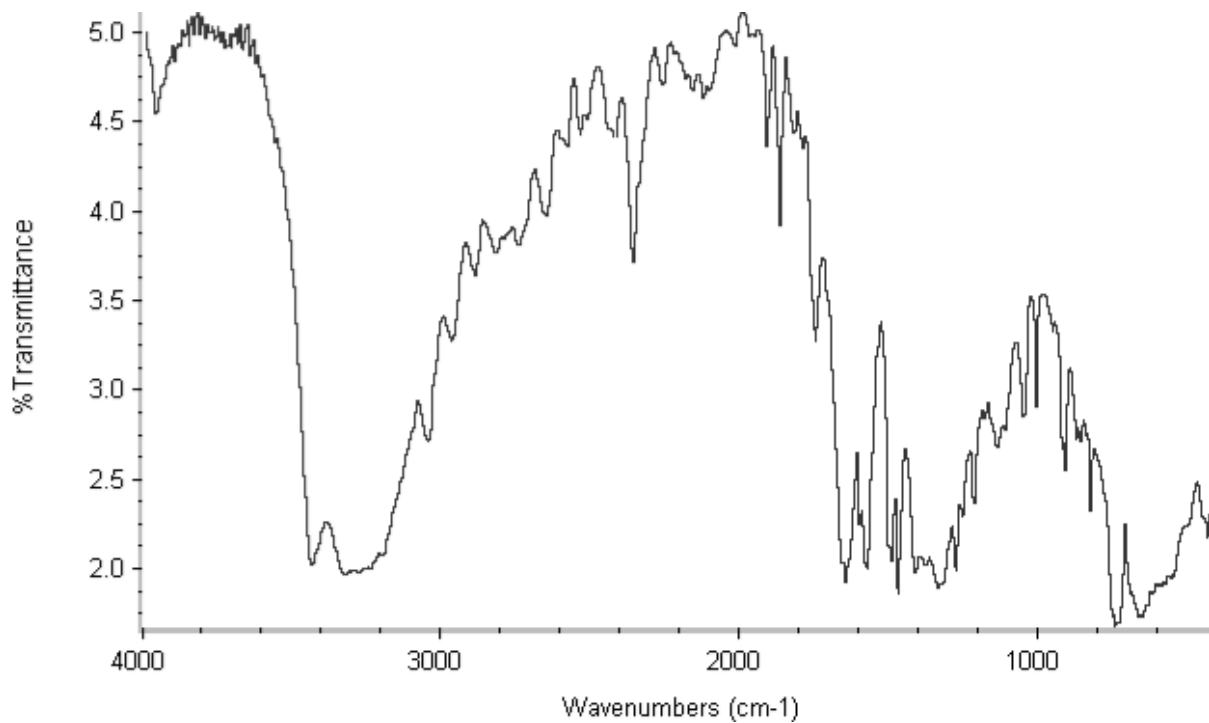
**Anexo 2.** Espectro de IR-TF del Ligante A



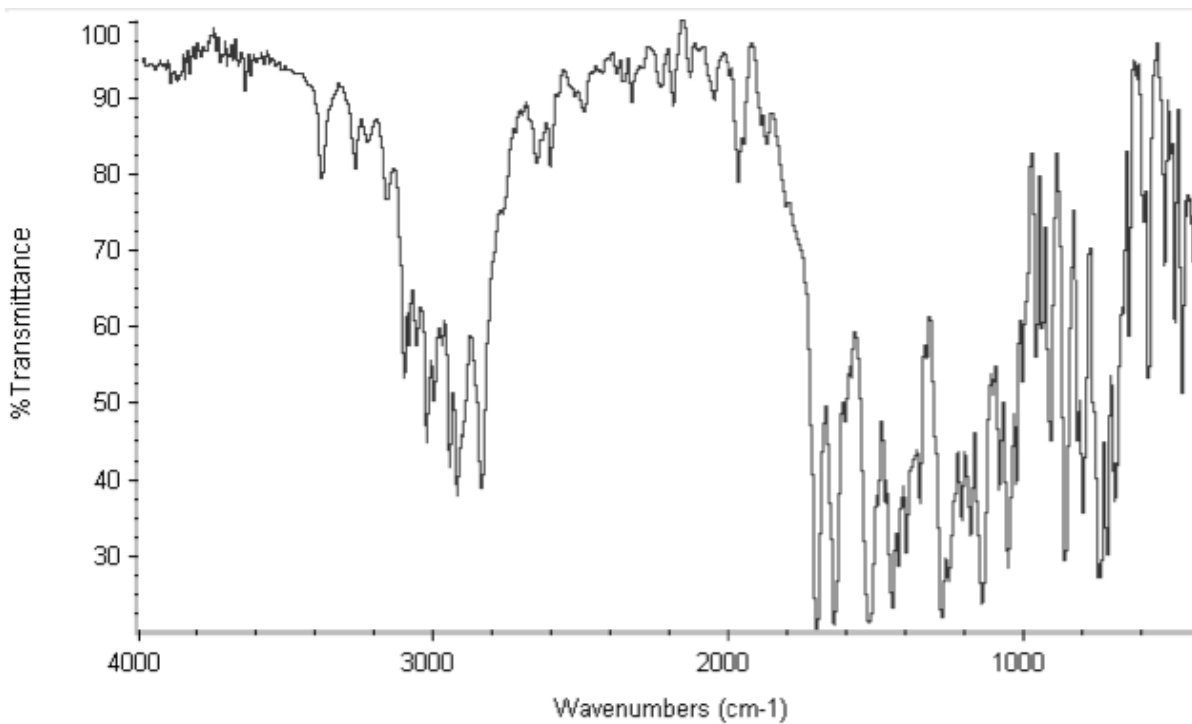
**Anexo 3.** Espectro de IR-TF del Ligante B



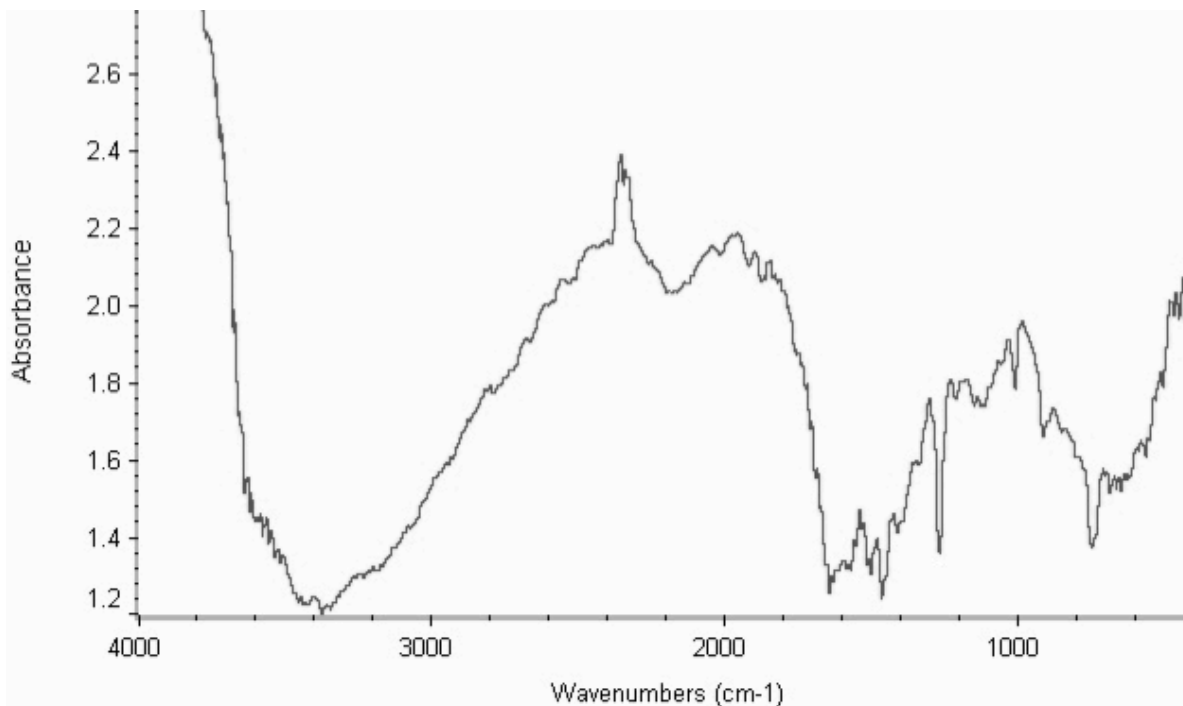
**Anexo 4.** Espectro de IR-TF del ligante C



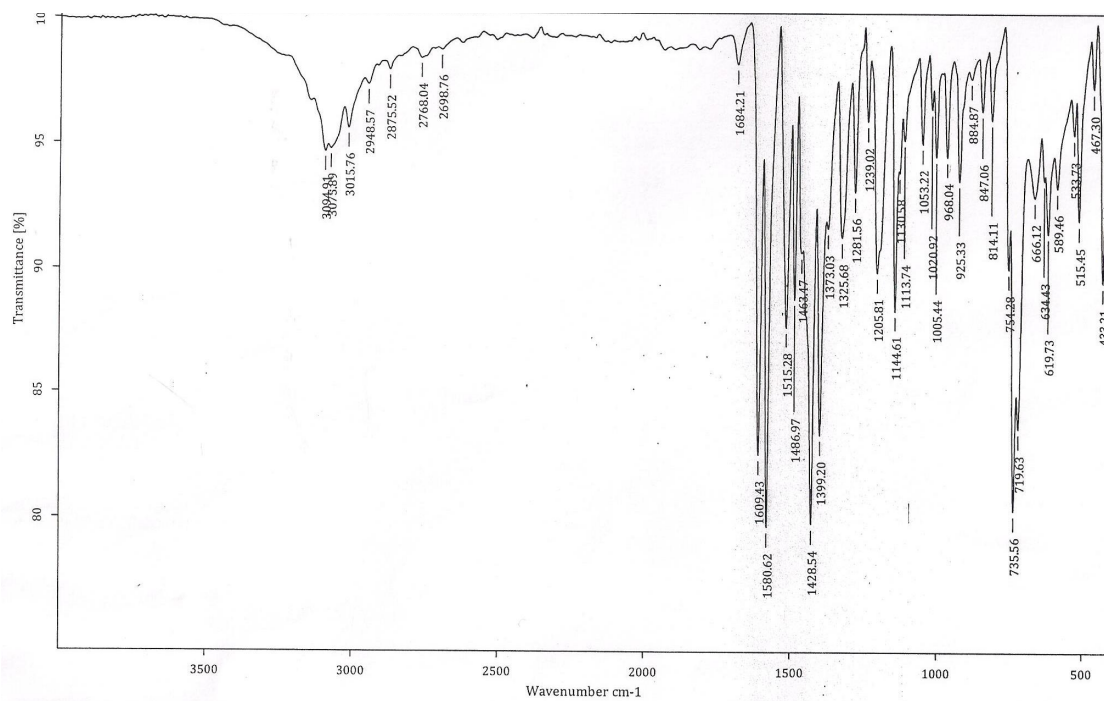
**Anexo 5.** Espectro de IR-TF del Complejo 2-Am+Cu



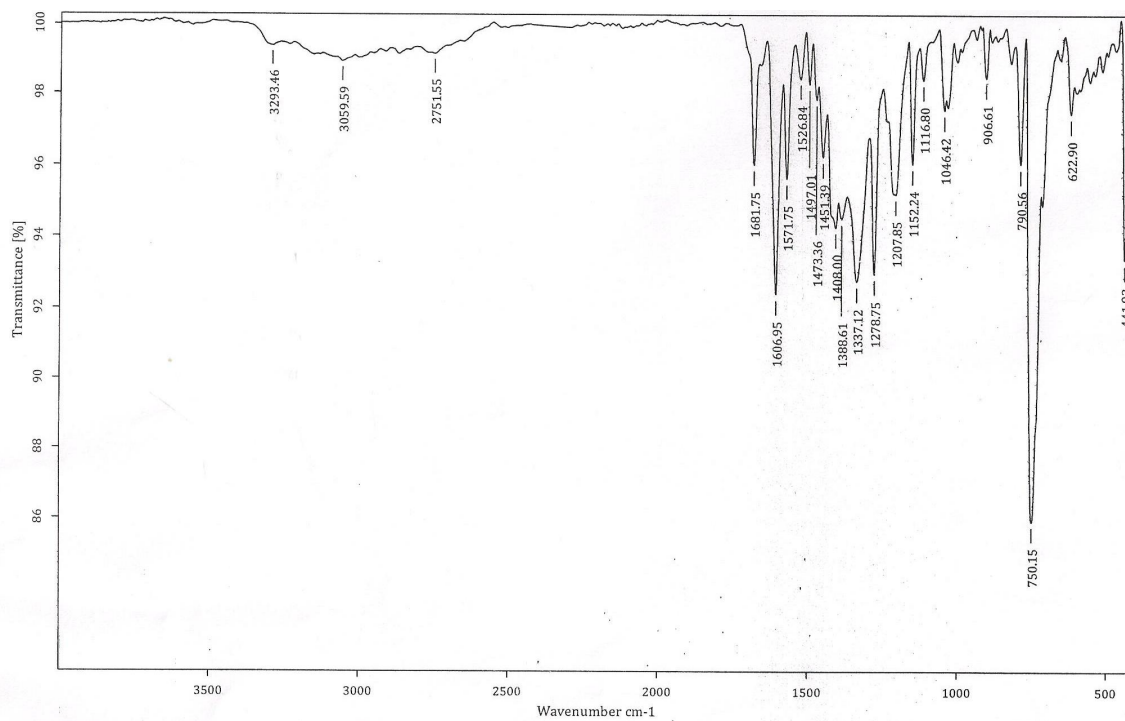
**Anexo 6.** Espectro de IR-TF del Complejo 2-Am+Ag



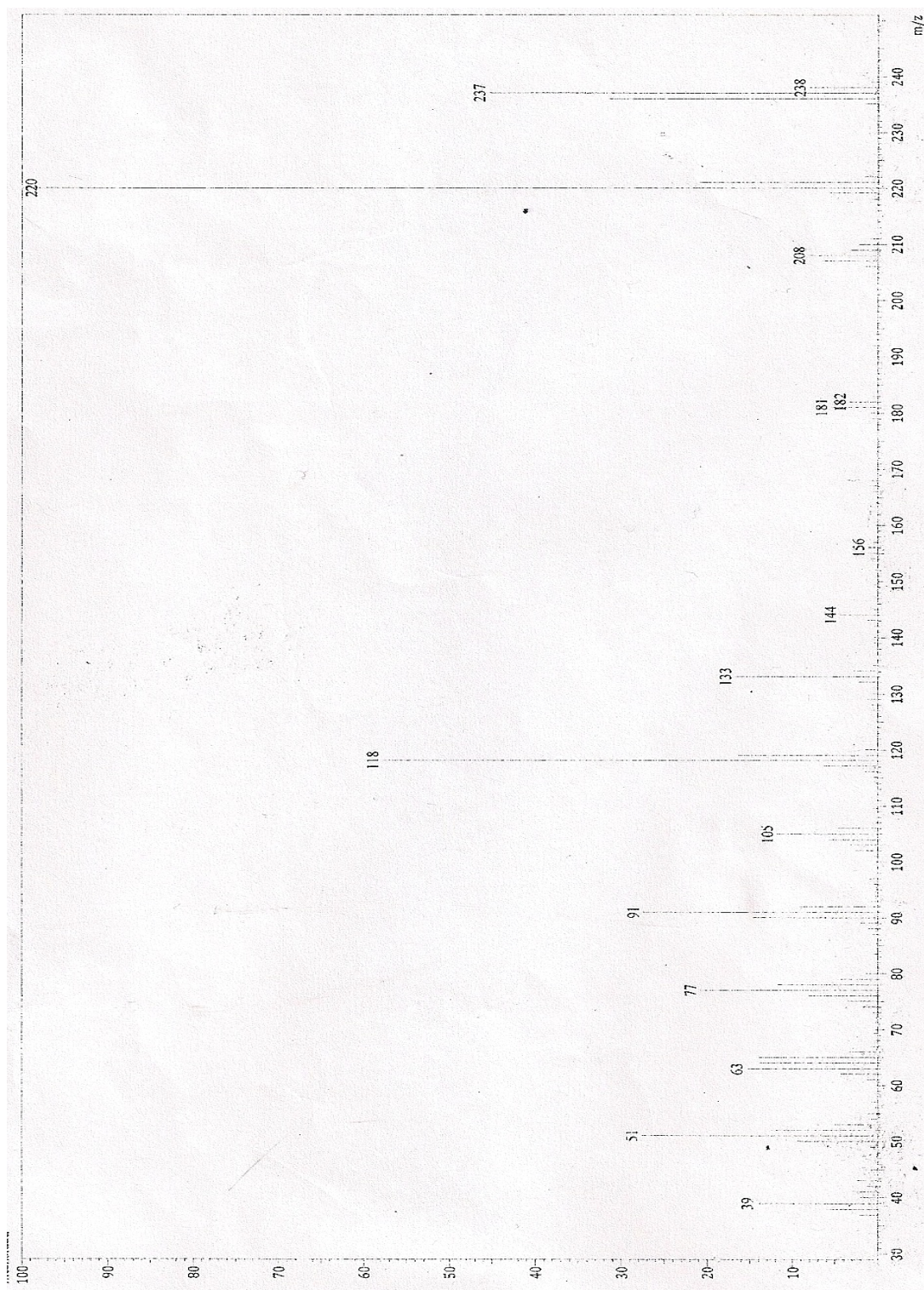
**Anexo 7.** Espectro de IR-TF del Complejo 2-Am+Zn



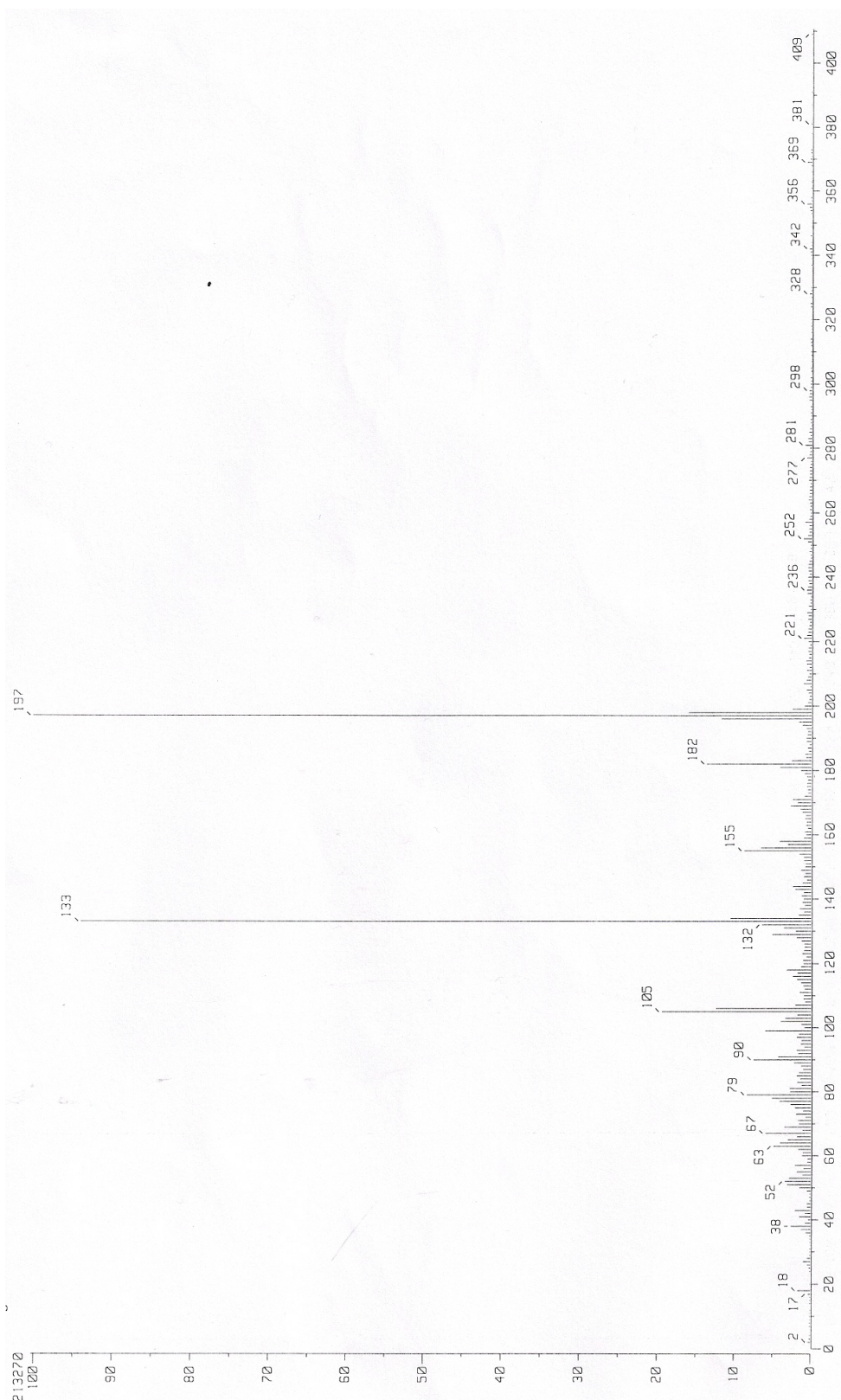
**Anexo 8.** Espectro de IR-TF del Complejo Ligante A + Cu



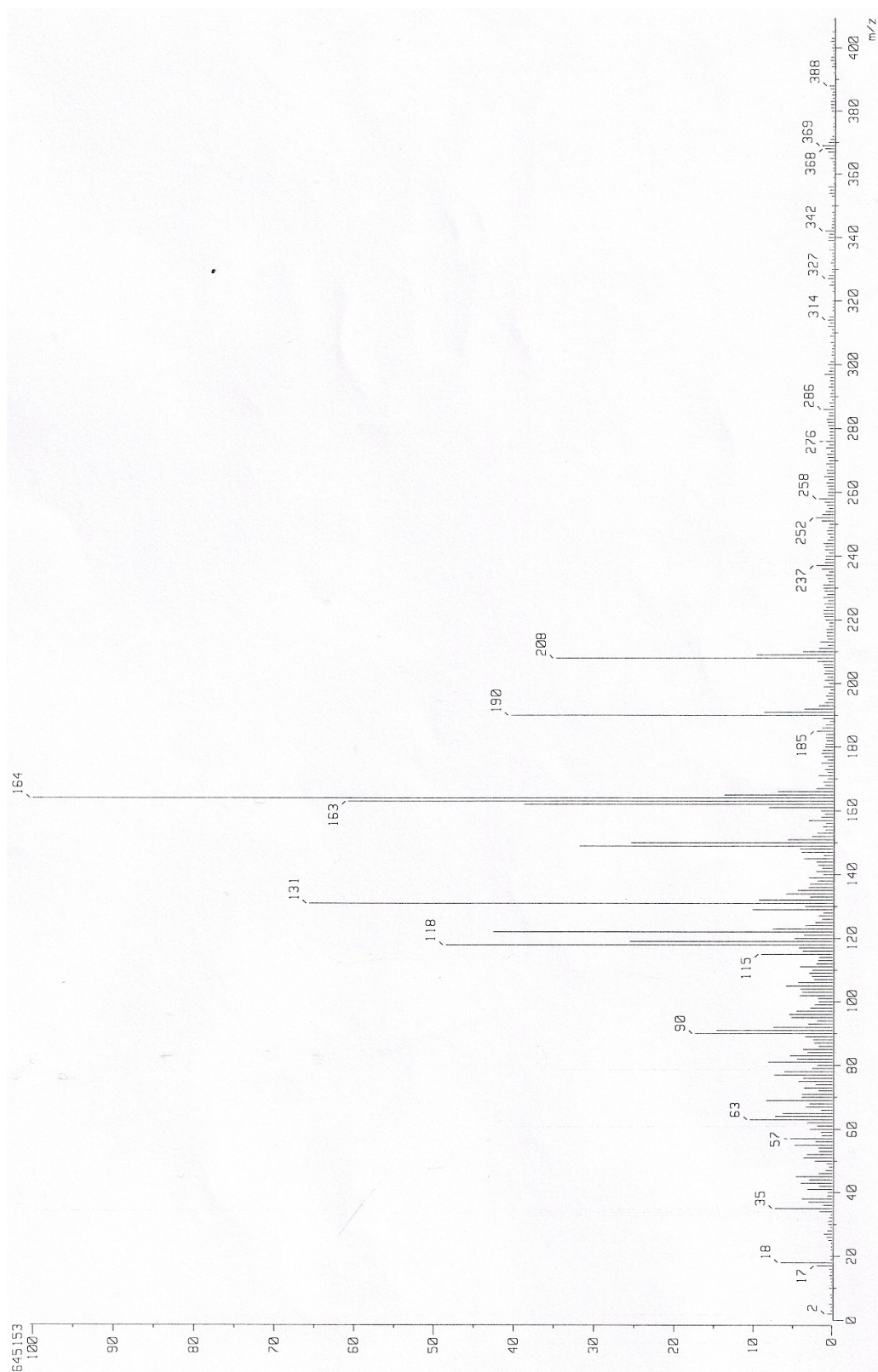
**Anexo 9.** Espectro de IR-TF del Complejo Ligante A + Ag



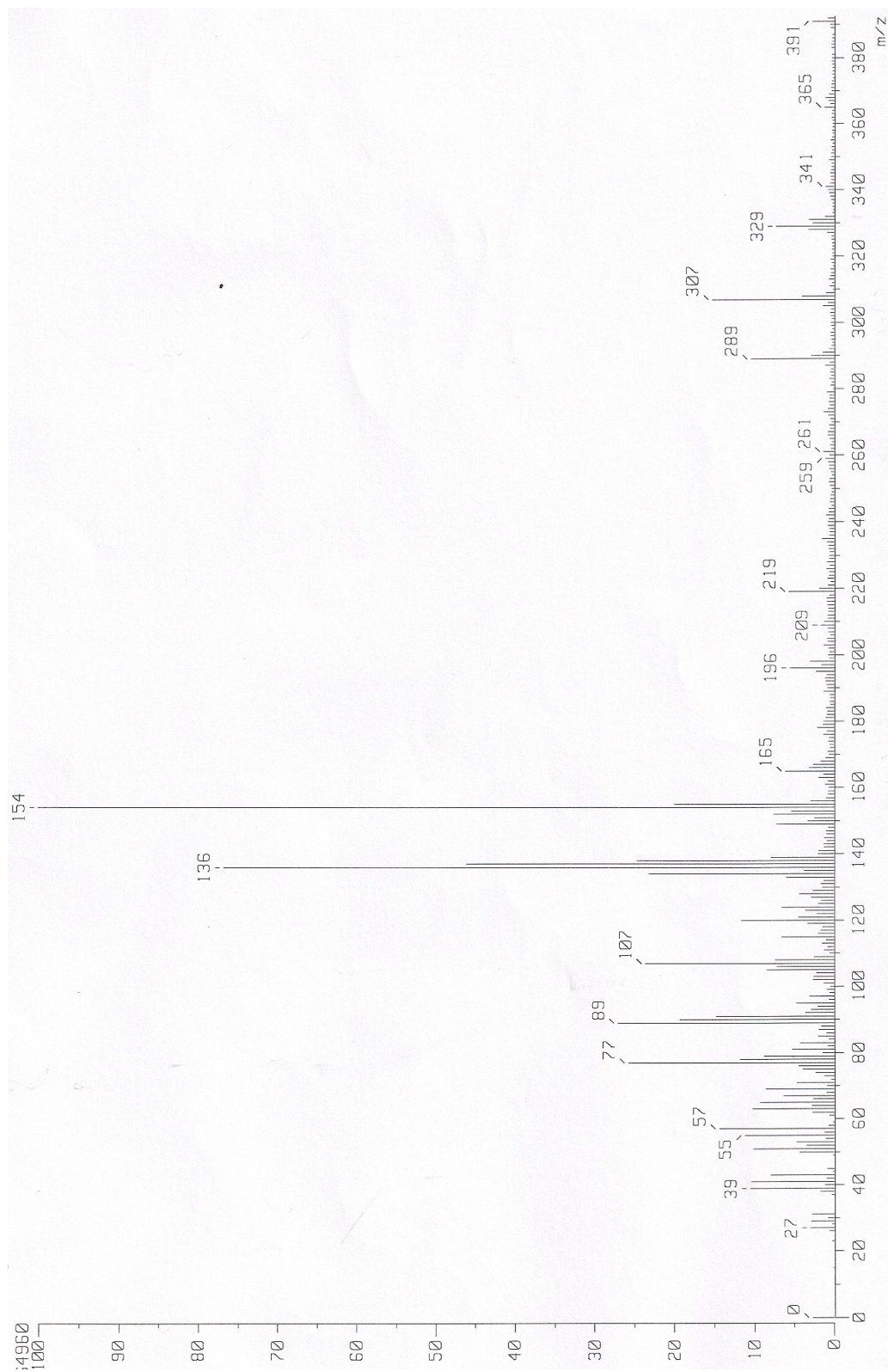
**Anexo 10.** Espectro de masas del ligante A



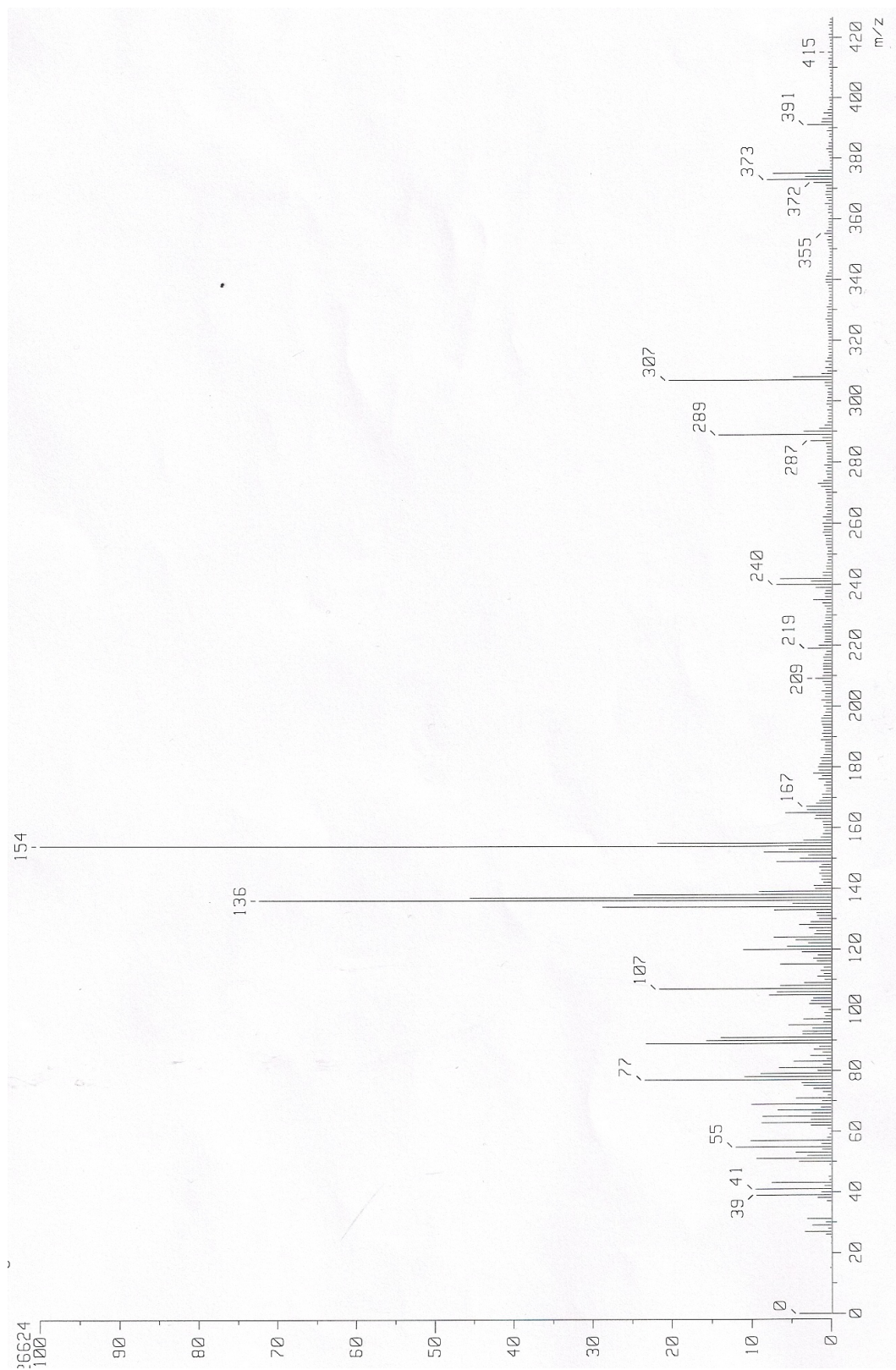
**Anexo 11.** Espectro de masas del ligante B



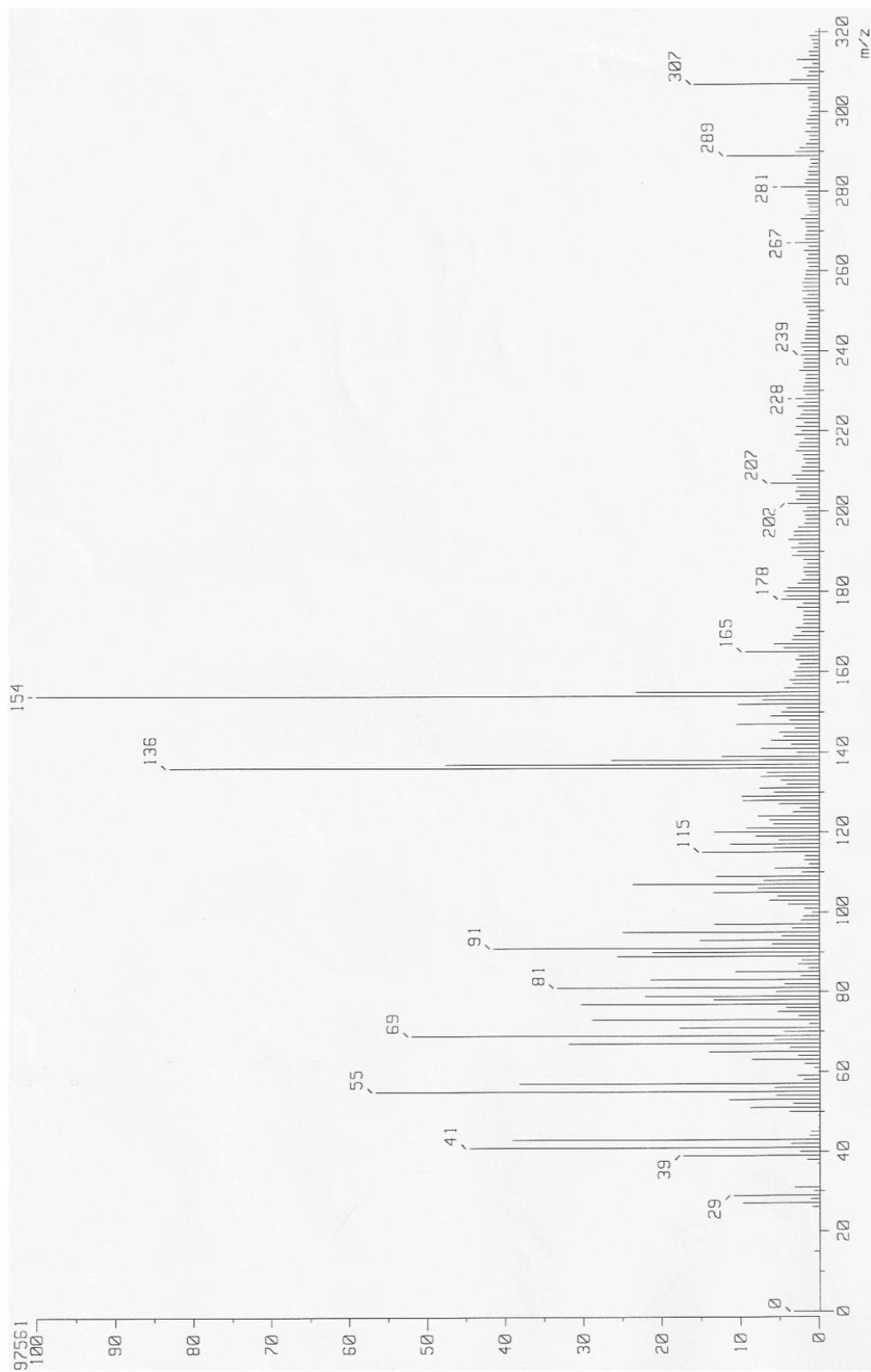
Anexo 12. Espectro de masas del ligante C



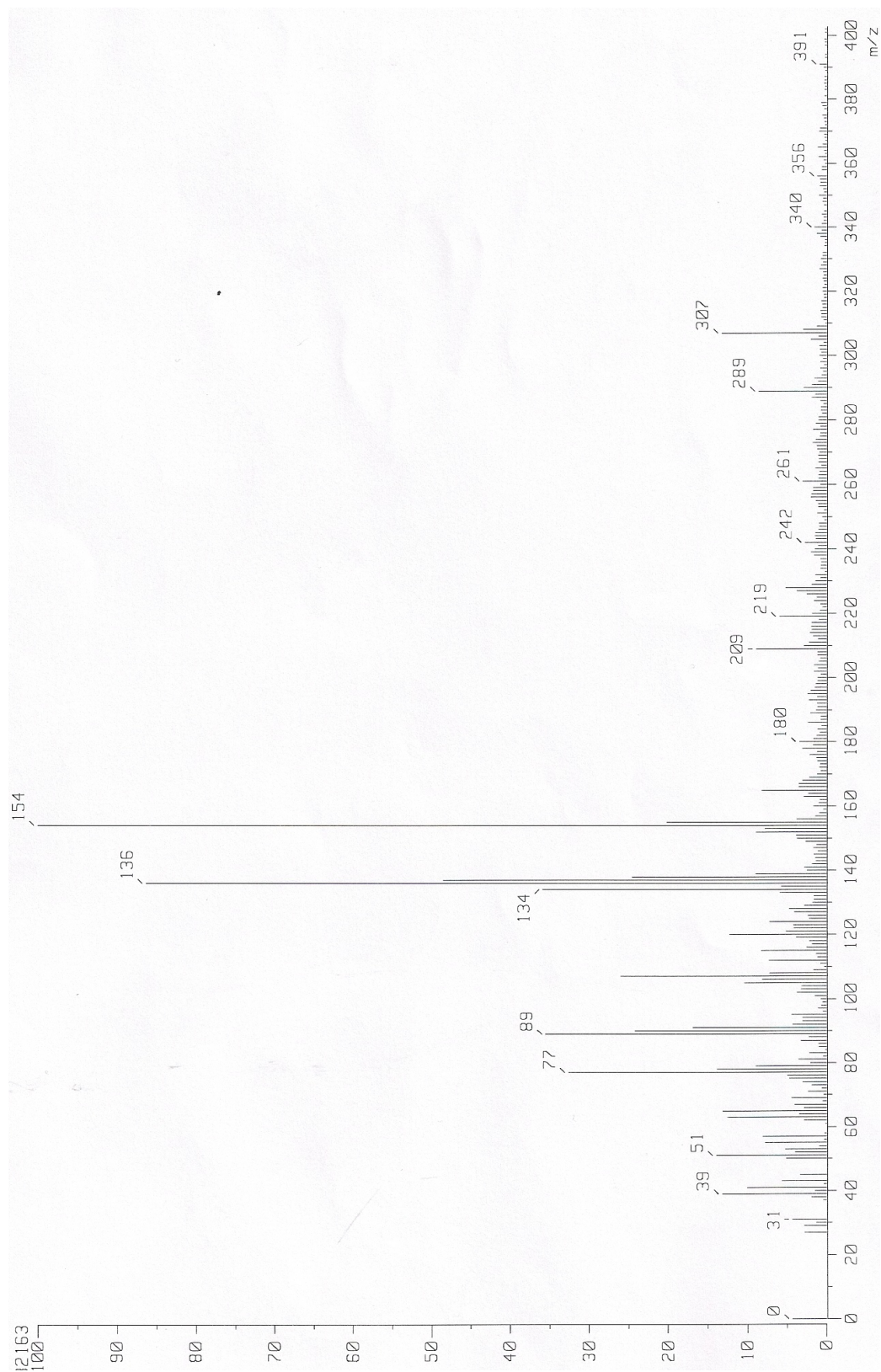
Anexo 13. Espectro de masas del complejo 2-Am+Cu



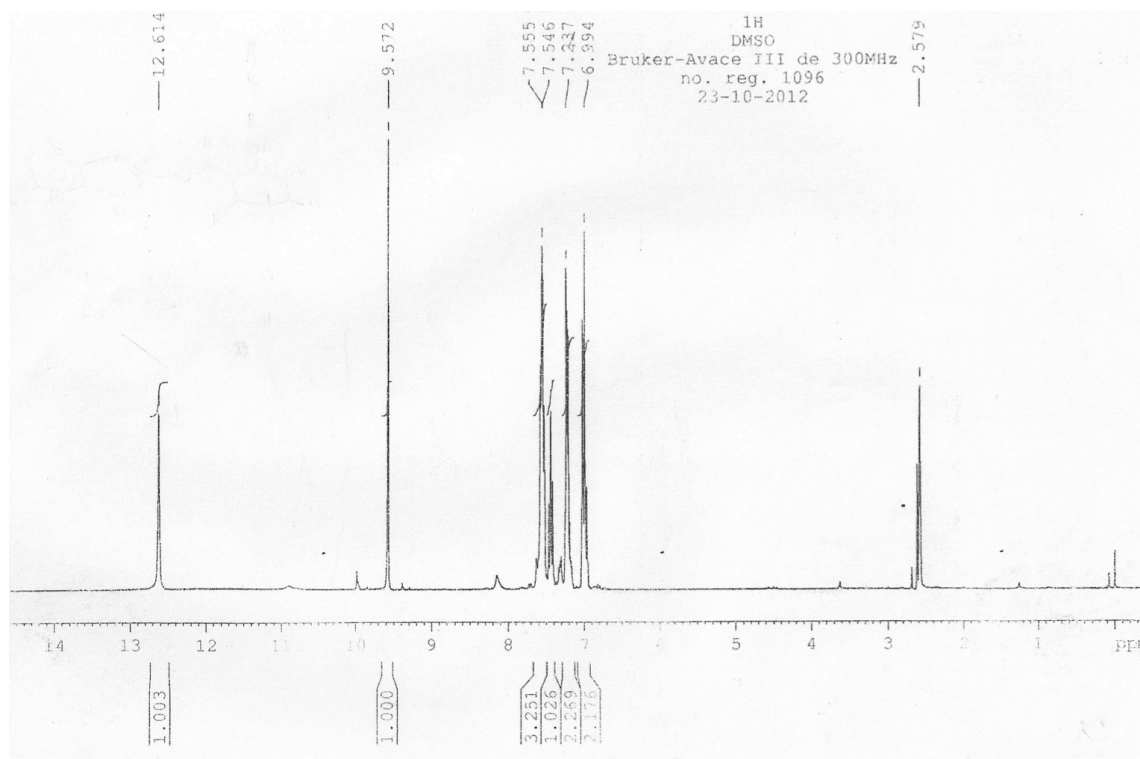
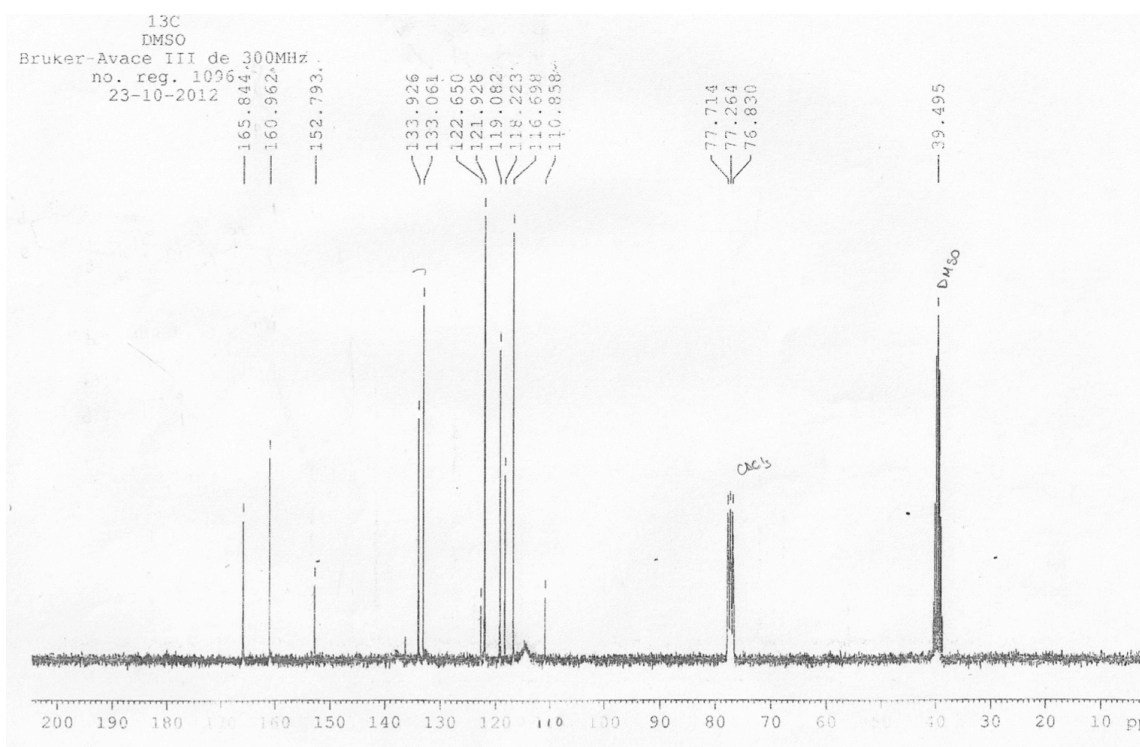
**Anexo 14.** Espectro de masas del complejo 2-Am+Ag

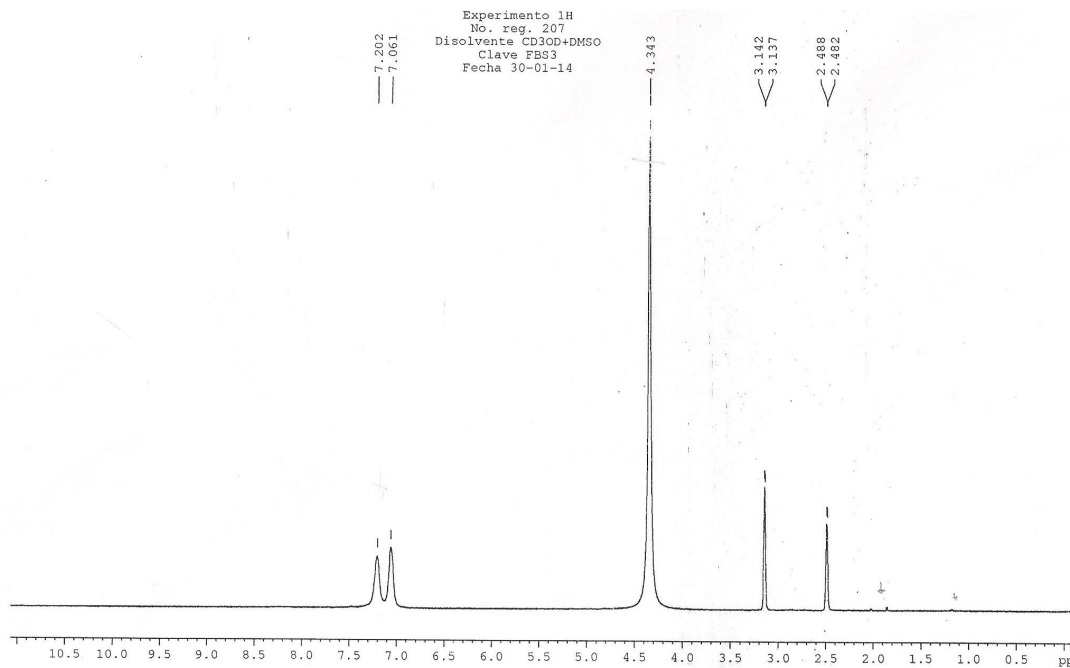
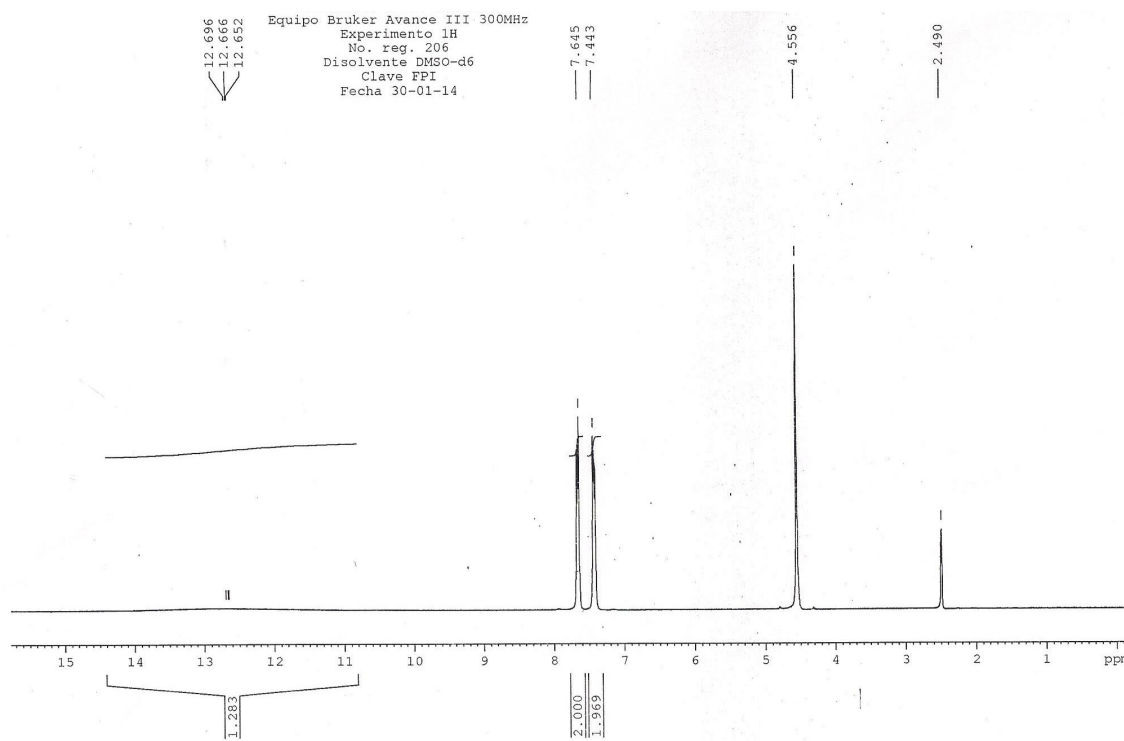


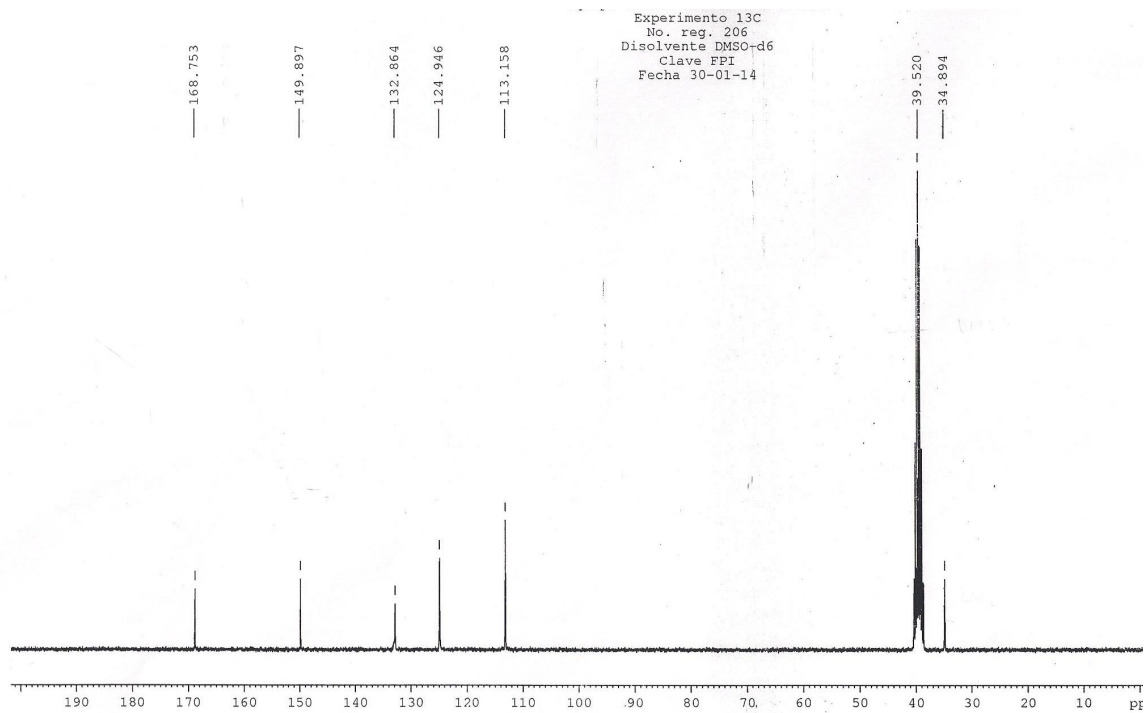
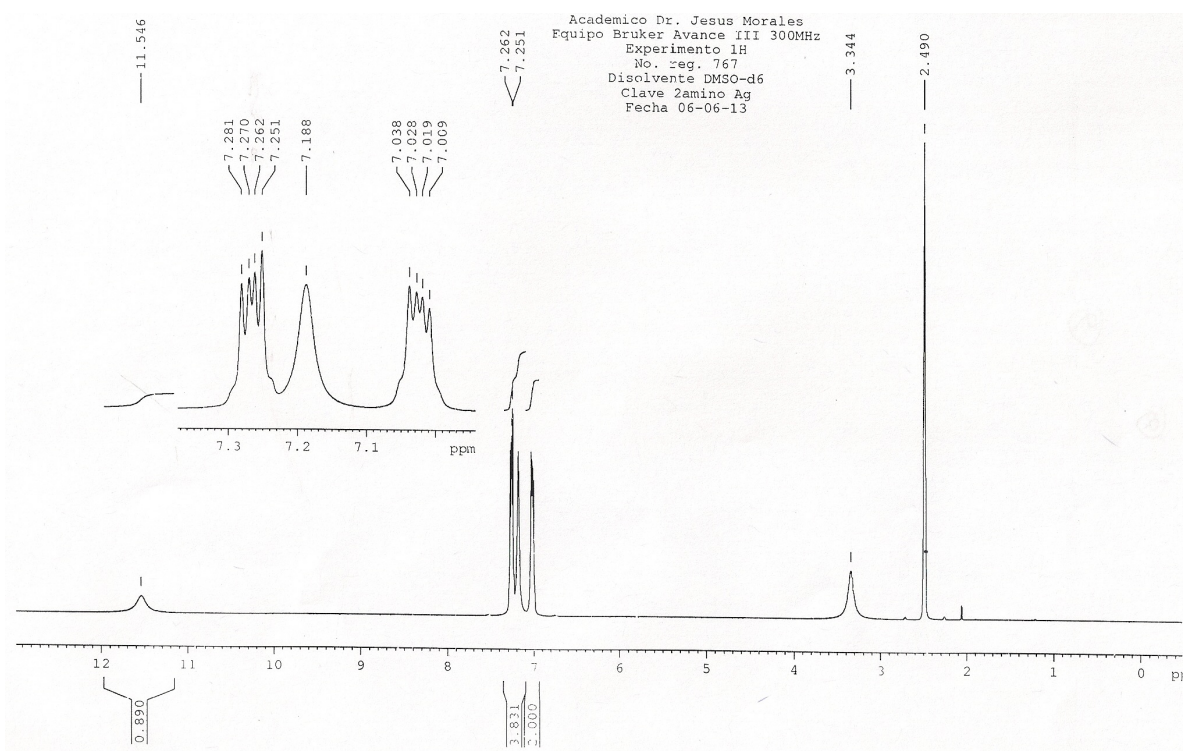
**Anexo 15.** Espectro de masas del complejo ligante A + Cu

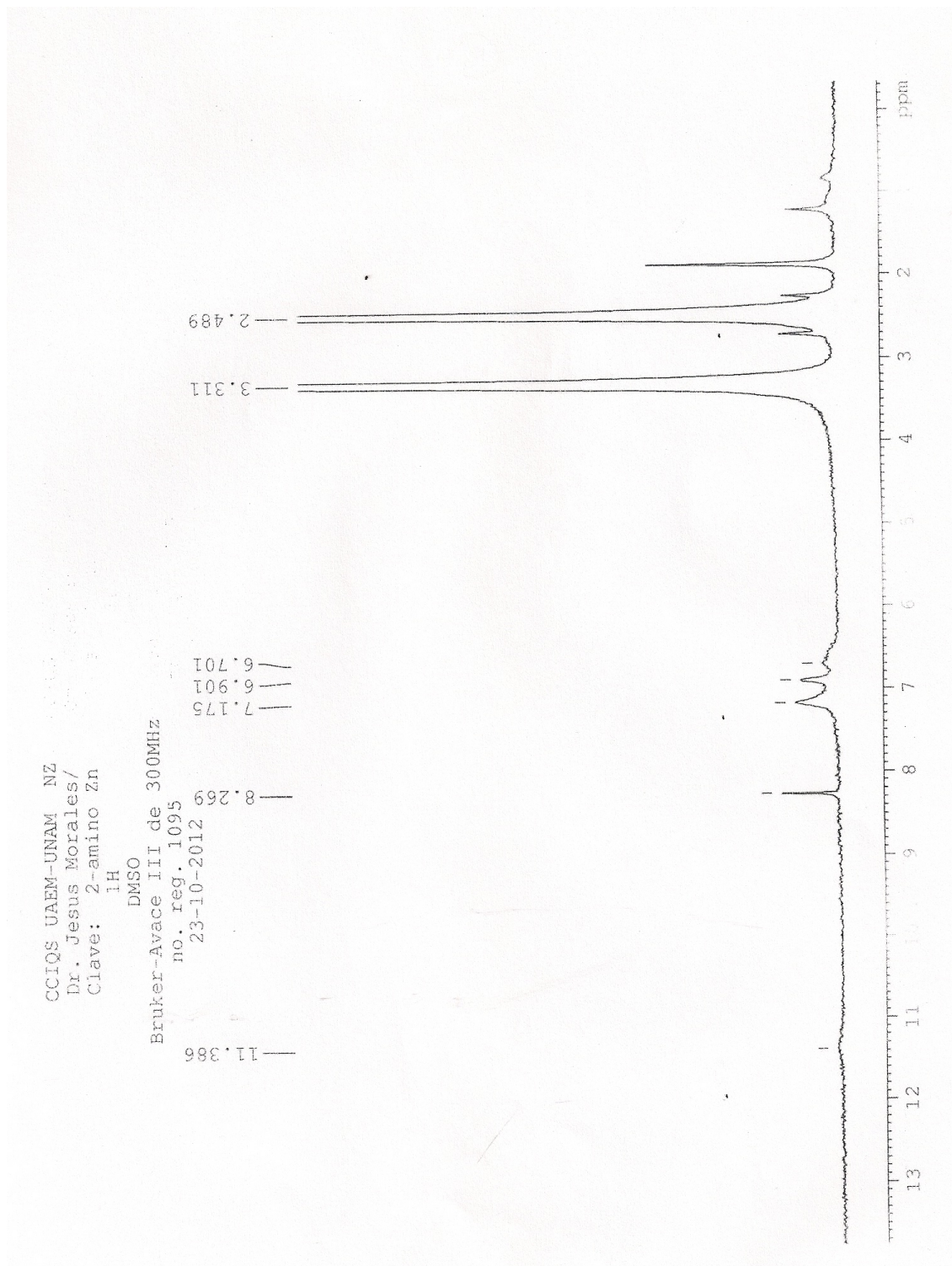


**Anexo 16.** Espectro de masas del complejo ligante A + Ag

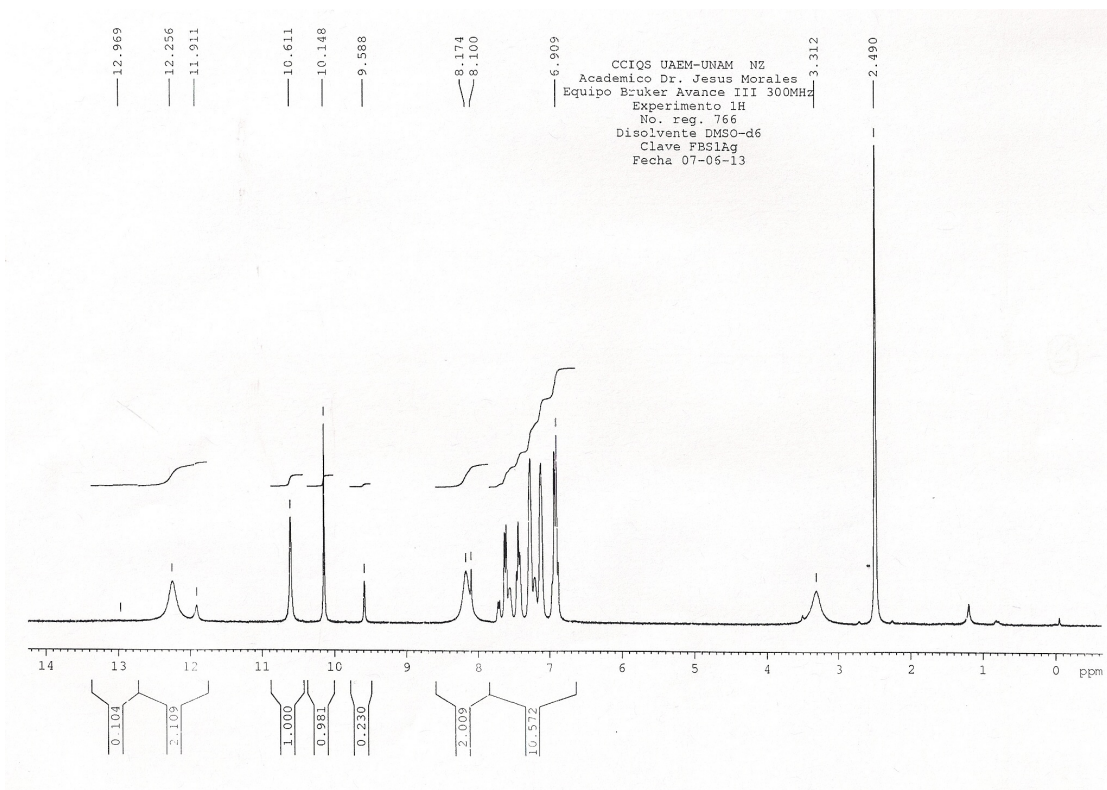
**Anexo 17.**  $^1\text{H}$ RMN del Ligante A**Anexo 18.**  $^{13}\text{C}$ RMN del Ligante A

Anexo 19. <sup>1</sup>HRMN del Ligante BAnexo 20. <sup>1</sup>HRMN del Ligante C

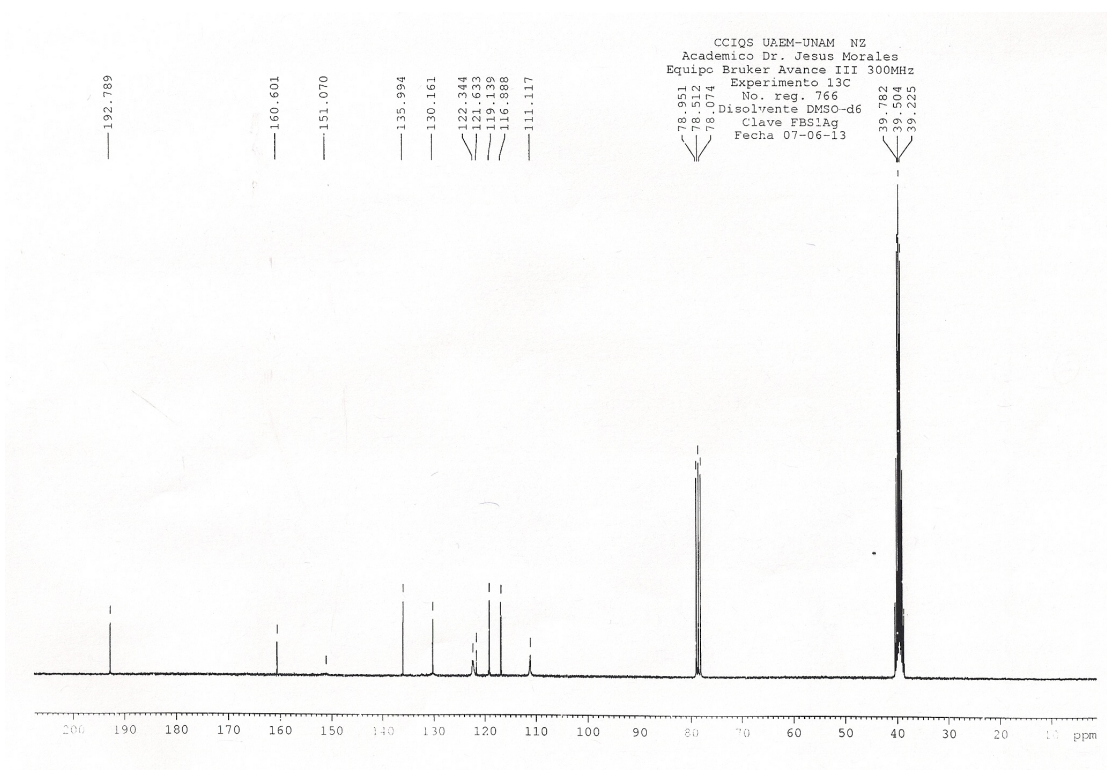
Anexo 21.  $^{13}\text{C}$ CRMN del Ligante CAnexo 22.  $^1\text{H}$ RMN de compuesto 2-Am+Ag



Anexo 23.  $^1\text{H}$ RMN de compuesto 2-Am+Zn



Anexo 24.  $^1\text{H}$ RMN de compuesto Ligante A + Ag



Anexo 25.  $^{13}\text{C}$ RMN de compuesto Ligante A + Ag

**Anexo 26.** Datos de la difracción de rayos X

Empirical formula	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	
Formula weight	255.27	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 14.26883(18) Å	a = 90°.
	b = 6.66966(8) Å	b = 104.5570(5)°.
	c = 13.51080(16) Å	g = 90°.
Volume	1244.52(3) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.362 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.769 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	536	
Crystal size	0.245 x 0.123 x 0.051 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	3.200 to 68.205°.	
Index ranges	-17<=h<=17, -8<=k<=7, -16<=l<=16	
Reflections collected	15917	
Independent reflections	2270 [R(int) = 0.0190]	
Completeness to theta = 67.679°	99.9 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	2270 / 4 / 184	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.079	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0320, wR2 = 0.0919	
R indices (all data)	R1 = 0.0336, wR2 = 0.0935	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.245 and -0.149 e.Å <sup>-3</sup>	

**Anexo 27.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 216MJJ13.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	-825(1)	8492(1)	3368(1)	23(1)
O(2)	1342(1)	8846(1)	5126(1)	28(1)
N(1)	640(1)	8710(1)	2541(1)	19(1)
N(2)	2064(1)	8470(1)	1862(1)	20(1)
N(3)	2243(1)	8780(1)	3552(1)	19(1)
C(1)	1626(1)	8672(2)	2610(1)	18(1)
C(2)	3040(1)	8404(2)	2357(1)	20(1)
C(3)	3843(1)	8082(2)	1960(1)	24(1)
C(4)	4743(1)	7977(2)	2637(1)	27(1)
C(5)	4859(1)	8215(2)	3694(1)	28(1)
C(6)	4075(1)	8543(2)	4102(1)	24(1)
C(7)	3164(1)	8611(2)	3420(1)	19(1)
C(8)	37(1)	8761(2)	1651(1)	20(1)
C(9)	-995(1)	8727(2)	1543(1)	20(1)
C(10)	-1393(1)	8601(2)	2401(1)	20(1)
C(11)	-2393(1)	8589(2)	2256(1)	24(1)
C(12)	-2995(1)	8700(2)	1282(1)	26(1)
C(13)	-2615(1)	8813(2)	426(1)	25(1)
C(14)	-1625(1)	8823(2)	560(1)	22(1)

**Anexo 28.** Hydrogen bonds for 216MJJ13 [ $\text{\AA}$  and  $^\circ$ ].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O(1)-H(1A)...N(1)	0.860(9)	1.818(11)	2.6106(11)	152.3(15)
O(2)-H(2A)...N(2)#1	0.852(9)	1.932(9)	2.7809(12)	174.2(16)
O(2)-H(2B)...O(1)#2	0.843(9)	2.129(10)	2.9304(11)	158.9(15)
N(3)-H(3A)...O(2)	0.873(8)	1.892(9)	2.7483(12)	166.6(12)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1  $x, -y+3/2, z+1/2$  #2  $-x, -y+2, -z+1$

**Anexo 29.** Bond lengths [Å] and angles [°] for 216MJJ13.

---

O(1)-C(10)	1.3548(14)
N(1)-C(8)	1.2902(15)
N(1)-C(1)	1.3870(14)
N(2)-C(1)	1.3229(14)
N(2)-C(2)	1.3858(14)
N(3)-C(1)	1.3548(14)
N(3)-C(7)	1.3752(14)
C(2)-C(3)	1.3985(15)
C(2)-C(7)	1.4091(15)
C(3)-C(4)	1.3781(17)
C(4)-C(5)	1.4039(18)
C(5)-C(6)	1.3825(17)
C(6)-C(7)	1.3916(16)
C(8)-C(9)	1.4431(15)
C(9)-C(14)	1.4053(15)
C(9)-C(10)	1.4156(16)
C(10)-C(11)	1.3908(16)
C(11)-C(12)	1.3817(17)
C(12)-C(13)	1.3963(17)
C(13)-C(14)	1.3788(16)
C(8)-N(1)-C(1)	119.40(9)
C(1)-N(2)-C(2)	104.20(9)
C(1)-N(3)-C(7)	106.91(9)
N(2)-C(1)-N(3)	113.74(10)
N(2)-C(1)-N(1)	128.07(10)
N(3)-C(1)-N(1)	118.15(9)
N(2)-C(2)-C(3)	129.85(10)
N(2)-C(2)-C(7)	110.02(9)
C(3)-C(2)-C(7)	120.05(10)
C(4)-C(3)-C(2)	118.00(11)
C(3)-C(4)-C(5)	121.40(11)
C(6)-C(5)-C(4)	121.54(11)
C(5)-C(6)-C(7)	117.09(11)
N(3)-C(7)-C(6)	132.93(10)
N(3)-C(7)-C(2)	105.12(9)
C(6)-C(7)-C(2)	121.90(10)
N(1)-C(8)-C(9)	121.20(10)
C(14)-C(9)-C(10)	118.90(10)
C(14)-C(9)-C(8)	119.30(10)
C(10)-C(9)-C(8)	121.79(10)
O(1)-C(10)-C(11)	118.59(10)
O(1)-C(10)-C(9)	121.84(10)
C(11)-C(10)-C(9)	119.57(11)
C(12)-C(11)-C(10)	120.27(11)
C(11)-C(12)-C(13)	120.96(11)
C(14)-C(13)-C(12)	119.27(11)
C(13)-C(14)-C(9)	121.03(10)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

**Anexo 30.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 216MJJ13. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2p^2 [ h^2 a^*2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
O(1)	24(1)	27(1)	20(1)	-1(1)	10(1)	1(1)
O(2)	40(1)	27(1)	20(1)	4(1)	13(1)	9(1)
N(1)	22(1)	16(1)	20(1)	-1(1)	7(1)	-1(1)
N(2)	22(1)	19(1)	19(1)	-1(1)	7(1)	-1(1)
N(3)	22(1)	19(1)	16(1)	0(1)	7(1)	0(1)
C(1)	22(1)	13(1)	18(1)	0(1)	6(1)	-1(1)
C(2)	23(1)	15(1)	22(1)	0(1)	8(1)	-1(1)
C(3)	28(1)	22(1)	26(1)	-1(1)	13(1)	-1(1)
C(4)	24(1)	24(1)	38(1)	0(1)	14(1)	1(1)
C(5)	21(1)	24(1)	35(1)	4(1)	4(1)	0(1)
C(6)	26(1)	23(1)	23(1)	2(1)	5(1)	-1(1)
C(7)	24(1)	14(1)	22(1)	1(1)	8(1)	-1(1)
C(8)	25(1)	16(1)	19(1)	0(1)	9(1)	0(1)
C(9)	23(1)	14(1)	23(1)	-1(1)	7(1)	-1(1)
C(10)	26(1)	13(1)	23(1)	-2(1)	8(1)	0(1)
C(11)	27(1)	17(1)	31(1)	-1(1)	14(1)	0(1)
C(12)	22(1)	18(1)	39(1)	0(1)	9(1)	0(1)
C(13)	25(1)	20(1)	28(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
C(14)	26(1)	18(1)	22(1)	0(1)	7(1)	-2(1)

**Anexo 31.** Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 216MJJ13.

	x	y	z	U(eq)
H(1A)	-242(7)	8560(20)	3304(12)	34
H(2A)	1560(11)	8070(20)	5631(10)	42
H(2B)	1168(11)	9828(19)	5430(11)	42
H(3A)	2045(9)	8870(19)	4111(8)	22
H(3)	3771	7939	1245	29
H(4)	5297	7738	2384	33
H(5)	5490	8150	4138	33
H(6)	4155	8715	4816	29
H(8)	278	8822	1057	24
H(11)	-2663	8505	2830	28
H(12)	-3677	8698	1192	31
H(13)	-3035	8884	-241	30
H(14)	-1365	8895	-20	27

**Anexo 32.** Torsion angles [°] for 216MJJ13.

---

C(2)-N(2)-C(1)-N(3)	1.19(11)
C(2)-N(2)-C(1)-N(1)	-176.35(10)
C(7)-N(3)-C(1)-N(2)	-0.82(12)
C(7)-N(3)-C(1)-N(1)	176.98(8)
C(8)-N(1)-C(1)-N(2)	-7.72(16)
C(8)-N(1)-C(1)-N(3)	174.83(9)
C(1)-N(2)-C(2)-C(3)	175.53(11)
C(1)-N(2)-C(2)-C(7)	-1.10(11)
N(2)-C(2)-C(3)-C(4)	-176.35(11)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.02(16)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.96(17)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.73(18)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	0.52(17)
C(1)-N(3)-C(7)-C(6)	-177.21(11)
C(1)-N(3)-C(7)-C(2)	0.08(11)
C(5)-C(6)-C(7)-N(3)	175.40(11)
C(5)-C(6)-C(7)-C(2)	-1.51(16)
N(2)-C(2)-C(7)-N(3)	0.64(11)
C(3)-C(2)-C(7)-N(3)	-176.36(10)
N(2)-C(2)-C(7)-C(6)	178.30(9)
C(3)-C(2)-C(7)-C(6)	1.29(16)
C(1)-N(1)-C(8)-C(9)	177.67(9)
N(1)-C(8)-C(9)-C(14)	178.82(9)
N(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.10(15)
C(14)-C(9)-C(10)-O(1)	179.58(9)
C(8)-C(9)-C(10)-O(1)	-0.51(15)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.43(14)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	179.49(9)
O(1)-C(10)-C(11)-C(12)	179.98(9)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.02(15)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	0.35(16)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.23(16)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	-0.23(16)
C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	0.55(15)
C(8)-C(9)-C(14)-C(13)	-179.36(10)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms: