

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis y Caracterización de ligantes derivados de 2-clorometilbencimidazol y tioles clorados. Estudio de su actividad biológica y de reactividad frente a Ru(II).

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Rebeca Nayely Osorio Yáñez

TUTOR: **Dr. David Morales Morales**

Instituto de Química, UNAM

México D. F., Marzo **2015**

Jurado Evaluador

Presidente:

Dra. Noráh Yolanda Barba Bahrens

Facultad de Química, UNAM

Vocal:

Dr. José Norberto Farfán García

Facultad de Química, UNAM

Vocal:

Dr. Noé Zuñiga Villarreal

Instituto de Química, UNAM

Vocal:

Dr. José Francisco Delgado Reyes

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN

Secretario:

Dr. Ronan Marie Le Lagadec

Instituto de Química, UNAM

Tutor de Tesis:

Dr. David Morales Morales

Instituto de Química, UNAM

Síntesis y Caracterización de ligantes derivados de 2-clorometilbencimidazol y tioles clorados. Estudio de su actividad biológica y de reactividad frente a Ru(II).

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Química Inorgánica 3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Sustentante:

Q. Rebeca Nayely Osorio Yáñez
Instituto de Química, UNAM
rebeaosorio@comunidad.unam.mx

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-DGAPA-UNAM) por el financiamiento a través del proyecto **IN201711-3 e IN213214-3** y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento a través del proyecto **CB2010/154732**. Así como por la beca otorgada con número de becario: **289075**.

Al equipo técnico del Instituto de Química, UNAM: Q. Eréndira García-Ríos, a la M en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz y a la M en C. Lucia del Carmen Márquez Alonso por los análisis de espectrometría de masas ESI-MS, a la Q. Roció Patiño-Maya por los análisis de IR, al I. Q. Luis Velasco Ibarra y al Dr. Francisco Javier Pérez Flores por los análisis de espectrometría de masas IE-MS y FAB-MS, y a la Q. María de la Paz Orta Pérez y a la M en C. Alejandra Núñez Pineda (CCIQS) por los análisis elementales.

A mi apreciable jurado Dr. Noé Zuñiga Villarreal, Dr. José Norberto Farfán, Dr. Ronan Le Lagadec, Dr. Francisco Delgado y Dra. Noráh Barba Bahrens por sus acertadas observaciones que me ayudaron a completar con calidad este proyecto.

Al Dr. David Morales-Morales por todo tu apoyo y confianza durante mi estancia, porque cada día crecí y aprendí gracias a tu orientación. Pero aún más te agradezco por tu paciencia, por impulsarme a continuar. Por enseñarme a esperar. Gracias por confiar en mí. Te admiro, te respeto y te aprecio sinceramente.

A mi madre Beatriz que me ha enseñado en el transcurso de mi vida la importancia de la constancia y dedicación. Por enseñarme a ser perseverante y formarme como mujer. Por su paciencia y por significar siempre tranquilidad y apoyo. Por asesorarme y apoyarme siempre en mis decisiones. Mamá, eres la mejor persona que existe en el mundo, gracias por amarme, apoyarme y enseñarme tanto. Te quiero.

A mi hermano Carlos por tu apoyo y amor incondicional. Por tu paciencia. Porque siempre estás procurando mi bienestar. Por confiar en mí.

A mis abuelos Adolfo y Candelaria por enseñarme con el ejemplo la importancia de la constancia y el trabajo, por enseñarme el amor por los valores y por la familia. Por estar siempre pendientes cuidándome.

A mis tías Silvia y Rosalba por sus sabios consejos y por su perseverancia en mi cuidado, por dedicar su tiempo a consentirme y amarme. Gracias por su paciencia y constancia. Las quiero.

A mis amigas incondicionales Patricia Conelly y Sharemy Gómez por sus consejos y apoyo excepcional en los momentos tan difíciles que me ayudaron a sobrellevar. Las quiero mucho.

A todos mis compañeros Marco Villafán, Israel Moreno, Jaime Alberto Rosas, Ángel Ramos, Jorge Guerra, Jair Ortega y Esteban Vega del L-IN3 por las experiencias compartidas que nos enriquecieron académicamente, por la cordialidad y el excelente ambiente de trabajo que generan. Pero en especial a Roberto Pioquinto, Carlos Contreras, Mario Rodríguez y René Palacios por su amistad y paciencia, por las risas e inolvidables momentos juntos.

A Luis Enrique López, Edna Molotla y Xochitl Talabera por escucharme y aprender juntos cada día con la experiencia. Por su esfuerzo y confianza.

A mis apreciables colegas del L-IN2 (Hugo Rico, Olivia y Omar Saavedra), del L-IN4 (Frank Hochberger, Octavio y Roberto Guerrero), del L-IN5 (Hugo y José) por los préstamos, por su compañía y asesoría. Por la cordialidad y el buen trato. En general gracias por el excelente ambiente de trabajo en el que me ayudaron a desenvolver. Por su paciencia.

A la Dra. Nuria Sánchez Puig y todo el equipo de trabajo del laboratorio de Bioquímica 7: Nina Castro, Axel Luviano y Nancy Marcial por su paciencia y asesoría en las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana pero en especial a Alfonso Méndez y Abril Gijssbers que además se convirtieron en amigos muy especiales. Los quiero y los recordaré siempre.

Al QBP Silvestre Mendoza por su confianza y apoyo durante los primeros meses de los ensayos de susceptibilidad gracias por toda tu asesoría y por tu amistad. A los técnicos y personal del Instituto Juan Manuel Huerta, Fernando Esquivel, Diego Vieira y Ricardo García por el buen trato y cordialidad.

Todos forman una parte fundamental en este proyecto que no hubiera podido concluir sin ustedes. Les agradezco profundamente. ¡Lo logramos!

*Todo descubrimiento es un deseo, y todo deseo,
una necesidad. Inventamos lo que descubrimos,
descubrimos lo que imaginamos.
Nuestra recompensa es el asombro.*

Carlos Fuentes

CONTENIDO

ABREVIATURAS	8
RESUMEN	9
ÍNDICE DE TABLAS	10
ÍNDICE DE GRÁFICOS	11
ÍNDICE DE COMPUESTOS	12
OBJETIVOS	15
INTRODUCCIÓN	16
HIPÓTESIS	18
CAPÍTULO I ANTECEDENTES	19
1. FÁRMACOS EN QUÍMICA ORGANOMETÁLICA	19
1.1) IMIDAZOLES	20
1.2) COMPLEJOS DE RUTENIO	22
2.1) FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS	24
2.2) FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS	25
3. AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS	26
4. COMPLEJOS DE RUTENIO	29
4.1) AGENTE BIOACTIVO	29
4.2) CATALIZADOR	30
CAPÍTULO II SÍNTESIS	35
1. LIGANTES	35
2. COMPLEJOS	38
CAPÍTULO III CARACTERIZACIÓN	42
1) LIGANTES	42
1.1) ESPECTROMETRÍA DE MASAS	42
1.2) ESPECTROSCOPIA INFRARROJA	43
1.3) ANÁLISIS ELEMENTAL	45
1.4) RMN- ¹ H	46
1.5) RMN- ¹³ C{ ¹ H}	51
1.6) DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL	57

2)	COMPLEJOS.....	66
2.1)	ESPECTROMETRÍA DE MASAS	66
2.2)	ESPECTROSCOPIA INFRARROJA.....	68
2.3)	ANÁLISIS ELEMENTAL.....	70
2.4)	RMN- ¹ H	72
2.5)	RMN- ¹³ C{ ¹ H}	79
2.6)	RMN- ¹⁹ F{ ¹ H} Y RMN- ³¹ P{ ¹ H}	85
2.7)	DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL	87
3)	DISULFUROS.....	97
3.1)	ESPECTROMETRÍA DE MASAS	97
3.2)	ESPECTROSCOPIA INFRARROJA.....	98
3.3)	RMN- ¹ H	99
3.4)	RMN- ¹³ C{ ¹ H}	103
3.5)	DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL	106
CAPÍTULO IV EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD CATALÍTICA Y BIOLÓGICA.....		112
1)	DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA	112
1.1)	ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA CONTRA <i>E. coli</i> Y <i>S. epidermidis</i>	114
1.2)	ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA CONTRA <i>S. cerevisiae</i>	116
2)	ACTIVIDAD CITOTÓXICA CONTRA LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER HUMANO	116
3)	ACTIVIDAD CATALÍTICA EN REACCIÓN DE OXIDACIÓN DE ALCOHOLES	120
CONCLUSIONES		124
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		125
ANEXOS		129
AI.	SECCIÓN EXPERIMENTAL	130
AII.	CARACTERIZACIÓN	137

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de Etilo
EtOH	Etanol
AE	Análisis Elemental
FAB ⁺	Bombardeo de Átomos Rápidos
EI	Ionización Electrónica
DART	Análisis Directo en Tiempo Real
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN ¹³ C{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ³¹ P{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de fósforo 31
RMN ¹⁹ F{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de flúor 19
HSQC	Correlación Cuántica Simple Heteronuclear
DMF	Dimetilformamida
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
ORTEP	Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot Program
T.A.	Temperatura Ambiente
d	Doblete
m	Multiplete
dd	Doble de dobles
sd	Singulete dobleteado
IC ₅₀	Concentración que inhibe el crecimiento en el 50% de la población de células
NA	No actividad

RESUMEN

En el presente trabajo se expone la síntesis de una serie de cinco ligantes derivados de 2-clorometilbencimidazol y bencentiolatos clorados, así como sus correspondientes compuestos de Ru(II). La caracterización de todos los compuestos se realizó mediante técnicas espectroscópicas convencionales como espectrometría de masas (IE y FAB⁺) y resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C{¹H}, ³¹P{¹H}, ¹⁹F{¹H} y HSQC), siendo esta última técnica particularmente relevante dada la semejanza de los sustituyentes en los compuestos bajo estudio. Adicionalmente, derivado del estudio de la reacción de síntesis de los ligantes, se presenta la caracterización, incluyendo experimentos de difracción de rayos-X de monocristal, de cinco disulfuros obtenidos como subproductos de estas reacciones.

De manera comparativa se presenta la evaluación catalítica de los derivados de rutenio en reacciones de oxidación de alcoholes bencílicos observándose conversiones de buenas a modestas. También con estos derivados de Ru(II) y los ligantes sin coordinar se llevaron a cabo pruebas de citotoxicidad observándose elevados porcentajes de inhibición para la mayoría de estos compuestos permitiendo determinar los valores de IC₅₀ de la serie para dos líneas celulares cancerosas. Finalmente se examina la actividad antimicrobiana de la serie de compuestos de Ru(II) y los ligantes libres en donde no se observó actividad antifúngica contra *S. cerevisiae* en ninguna de los dos casos y los resultados de la actividad antibacteriana contra *E. coli* y *S. epidermidis* son sólo relevantes para los compuestos de Ru(II).

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Porcentaje de rendimiento de reacción de síntesis de ligantes	38
Tabla 2.- Porcentaje de rendimiento de reacción de síntesis de complejos.....	41
Tabla 3.- Bandas características observables en experimentos de espectroscopía infrarroja de ligantes (I-V)	44
Tabla 4.- Valores de porcentajes experimentales de composición elemental de ligantes (I-V)	45
Tabla 5.- Valores de desplazamientos químicos observados en RMN- ¹ H en DMSO-d ₆ , a 300MHz, t.a. de ligantes (I-V).....	49
Tabla 6.- Valores de desplazamiento químico observados en RMN- ¹³ C{ ¹ H} en DMSO-d ₆ , a 75MHz, t.a. de ligantes (I-V).....	54
Tabla 7.- Datos cristalográficos de los ligantes I, II, III y V	57
Tabla 8.- Valores de distancia de enlace (Å) representativos presentes en la estructura de los ligantes I, II, III y V	59
Tabla 9.- Valores de distancias (Å) y ángulos (°) de enlace observados en los puentes de hidrógeno presentes en los compuestos I, II, III y V	65
Tabla 10.- Bandas características observadas en espectroscopía infrarroja de los complejos (VI-X)	69
Tabla 11.- Porcentajes de contenido elemental experimental obtenidos de los complejos propuestos (VI-X)	71
Tabla 12. Valores de porcentaje elemental teórico considerando CH ₂ Cl ₂ en la estructura de los complejos VIII y X	71
Tabla 13.- Valores de desplazamiento químico observados en RMN- ¹ H en DMSO-d ₆ a 300MHz, t.a. de complejos (VI-X)	79
Tabla 14.- Valores de desplazamiento químico observado en RMN- ¹³ C{ ¹ H} en DMSO-d ₆ a 75MHz, t.a. de complejos (VI-X).....	81
Tabla 15.- Valores de desplazamiento químico obtenido en RMN- ³¹ P{ ¹ H} y RMN- ¹⁹ F{ ¹ H} de complejos.....	86
Tabla 16.- Datos cristalográficos de los complejos VI, VII, VIII, IX y X	87
Tabla 17.- Valores de enlace (Å) representativos presentes en los complejos VI, VII, VIII, IX y X	90
Tabla 18.- Valores de distancias (Å) y ángulos (°) para los enlaces de hidrógeno en los complejos VI, VII, VIII, IX y X	96
Tabla 19.- Valores de frecuencia vibracional observada en espectroscopía infrarroja de disulfuros (i-v)	99
Tabla 20.- Valores de desplazamiento químico observado en RMN- ¹ H en CDCl ₃ a 300MHz, t.a. de disulfuros (i-v)	100
Tabla 21.- Valores de desplazamiento químico observado en RMN- ¹³ C{ ¹ H} en CDCl ₃ , a 75MHz, t.a. para disulfuros (i-v)	104
Tabla 22.- Datos cristalográficos de los disulfuros i, ii, iii y iv	107
Tabla 23.- Valores de distancia de enlace (Å) representativos presentes en estructuras de disulfuros i, ii, iii y iv	108
Tabla 24.- Valores de distancias (Å) y ángulos (°) de enlace para las interacciones de hidrógeno en i	109

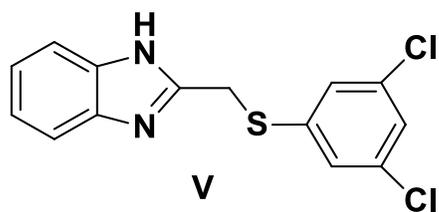
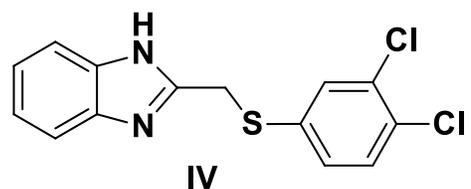
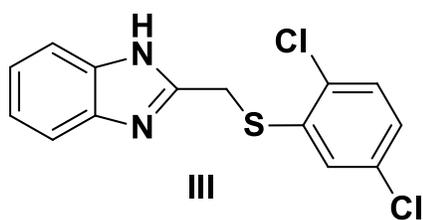
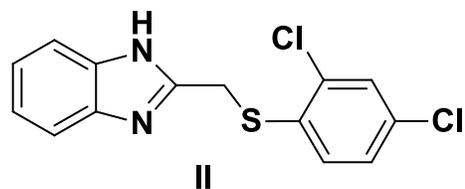
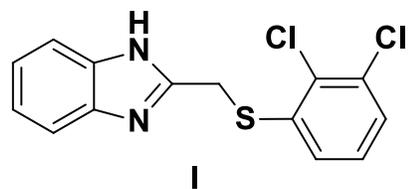
Tabla 25.- Porcentajes de Inhibición antibacteriana determinados para la serie de ligantes (I-V)	115
Tabla 26.- Valores de IC ₅₀ determinados contra células de cáncer de próstata y mama de ligantes (I,III, IV y V) y sus correspondientes compuestos de Ru(II) (VI-X)	119
Tabla 27.- Sustratos y porcentajes de conversión obtenidos de la reacción de oxidación de derivados del alcohol α -metilbencílico.	121

ÍNDICE DE GRÁFICAS

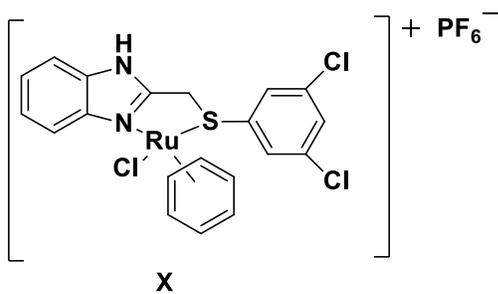
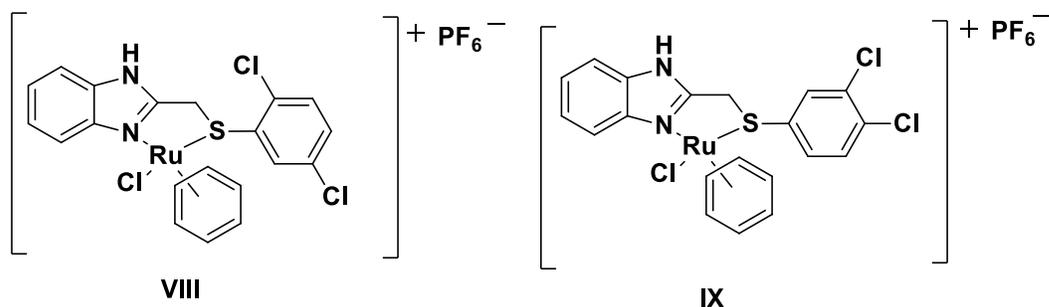
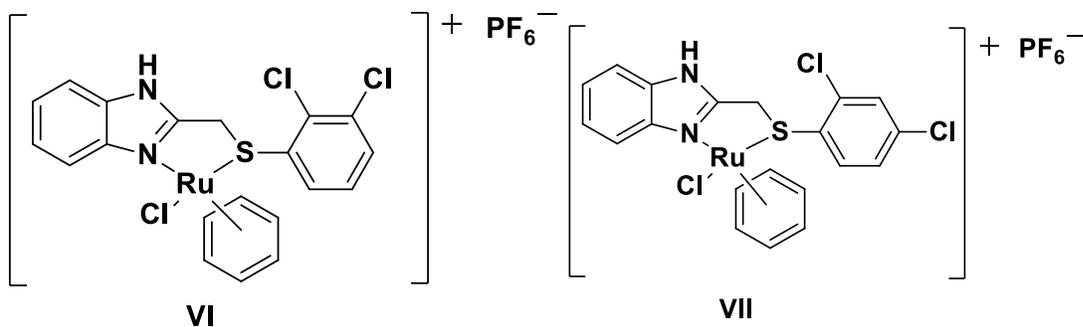
Gráfica 1. Porcentaje de Inhibición antibacteriana determinado para la serie de ligantes (I-V) y sus derivados de Ru(II) (VI-X)	114
Gráfica 2.- Porcentaje de Inhibición determinados para seis líneas celulares de cáncer humano de ligantes (I-V) y sus correspondientes derivados de Ru(II) (VI-X)	117
Gráfica 3.- Valores de IC ₅₀ [μ M] determinados para células de cáncer de próstata y mama de ligantes (I-V) y complejos (VI-X)	118
Gráfica 4.- Porcentajes de conversión obtenidos para la reacción de oxidación del alcohol α -metilbencílico. Proyección general de derivados de Ru(II) (VI-X)	121
Gráfica 5.- Porcentajes de conversión obtenidos de la reacción de oxidación de alcoholes derivados del alcohol α -metilbencílico utilizando el complejo IX como catalizador	122

ÍNDICE DE COMPUESTOS

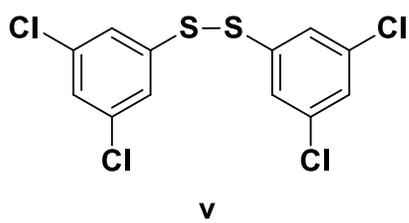
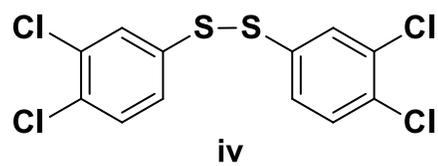
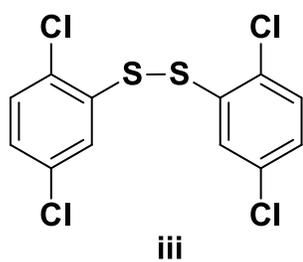
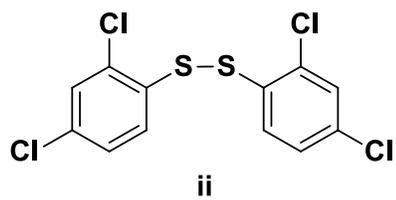
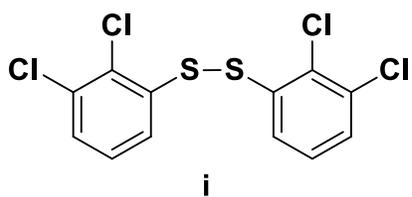
LIGANTES



COMPLEJOS



DISULFUROS



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar complejos de Ru(II) derivados de 2-clorometilbencimidazol y tioles clorados, evaluar su actividad catalítica y biológica (citotóxica y antimicrobiana) haciendo una comparación objetiva del efecto debido a la isomería en el anillo aromático unido al azufre.

OBJETIVOS PARTICULARES

Sintetizar, purificar y caracterizar cinco ligantes derivados de 2-clorometilbencimidazol y bencentiolatos diclorados.

Sintetizar, purificar y caracterizar los correspondientes compuestos de Ru(II) de los ligantes antes mencionados.

Evaluar la actividad catalítica de los compuestos de Ru(II) en reacciones de oxidación de alcoholes, así como la actividad citotóxica de estas especies y de la serie de ligantes libres contra seis líneas celulares cancerosas humanas. Así como la actividad antimicrobiana de esta serie de complejos y ligantes contra *E. coli*, *S. epidermidis* y *S. cerevisiae*.

INTRODUCCIÓN

Los compuestos con bencimidazol en su estructura se conocen por tener actividades biológicas interesantes como antifúngicos, antibacterianos y como agentes citotóxicos para quimioterapia. Recientemente se ha descubierto que esta actividad se potencializa cuando este tipo de compuestos se combinan con átomos metálicos formando complejos. Dentro de los derivados metálicos disponibles actualmente, aquellos de rutenio representan una opción prometedora demostrando teóricamente tres ventajas significativas: similitud con el hierro imitando su enlace con moléculas biológicamente importantes, cinética de intercambio de ligantes lenta y diferentes estados de oxidación estables (Capítulo I.1, I.2 y I.3).

Aunque actualmente la investigación en este campo es abundante, existe un continuo y creciente interés en la síntesis de nuevos compuestos con actividad farmacológica de amplio espectro y cuyas propiedades y actividad sea considerablemente mayor que la de los fármacos actualmente en uso.

Así, uno de los principales propósitos de este proyecto es hacer una contribución a la investigación en el diseño de nuevos ligantes incluyendo el fragmento bencimidazol y sus compuestos de rutenio con potencial actividad farmacológica y catalítica.

Por otro lado la versatilidad del rutenio permite la síntesis de compuestos multifuncionales con alta aplicación en diferentes áreas de la química como por ejemplo la catálisis, en donde se utiliza ampliamente en la obtención de nuevas moléculas de interés industrial.

Existen cuatro procesos catalíticos en donde se utiliza actualmente: las reacciones de oxidación (alquenos, alcoholes y aminas), para la formación de enlaces C-C, en reacciones de hidrogenación y para la activación de enlaces múltiples C-C (Capítulo I.4).

En este contexto se presenta la síntesis y caracterización de cinco complejos de Ru(II) con ligantes donadores N-S (isómeros estructurales) con la finalidad de comparar su actividad biológica (citotóxica y antimicrobiana) y catalítica en reacciones de oxidación de derivados del alcohol α -metilbencílico, en ensayos de citotoxicidad contra seis líneas celulares de cáncer humano (U251, PC-3, K562, HCT-15, MCF-7 y SKLU) y en ensayos de determinación de actividad antimicrobiana contra las bacterias Gram positiva *S. epidermidis* y Gram negativa *E.coli*, así como contra el hongo *S. cerevisiae* (Capítulo IV).

La síntesis de los complejos **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X** se llevó a cabo a partir de los ligantes correspondientes (compuestos **I**, **II**, **III**, **IV** y **V** respectivamente). Los cuales fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionales como RMN-¹H y RMN-¹³C{¹H} en donde se presenta como evidencia de la coordinación del metal, el desdoblamiento de todas las señales, en dichos espectros en comparación con aquellos observados para el ligante libre. Así mismo resultan de particular interés estos espectros debido a la isomería estructural de los sustituyentes en los compuestos (Capítulo II y III).

HIPÓTESIS

Derivado del estudio anterior, se plantea que se logrará la síntesis, caracterización y evaluación de actividad biológica (citotóxica y antimicrobiana) de cinco ligantes derivados de 2-clorometilbencimidazol y tiolatos clorados así como de sus compuestos de Ru(II). Además de que será posible encontrar las condiciones óptimas de reacción de oxidación de alcoholes utilizando los compuestos de Ru(II) sintetizados como catalizadores.

CAPÍTULO I

ANTECEDENTES

1. FÁRMACOS EN QUÍMICA ORGANOMETÁLICA

Históricamente, una de las mayores inquietudes de la especie humana es la búsqueda de agentes supresores del dolor que inclusive tengan potencial para prevenir y curar enfermedades. Las culturas prehispánicas utilizaban de manera empírica diferentes remedios caseros^[1] para este fin. Sin embargo con el transcurso del tiempo la conjunción de diferentes áreas científicas en investigación (**Figura 1**) como medicina, química, productos naturales y fisicoquímica fue fundamental para la identificación de diversos factores causantes de enfermedades así como para la investigación de la reactividad de potenciales fármacos que permiten controlar o aliviar diferentes padecimientos^[2,3].

Sin embargo, esta búsqueda es interminable pues además de que existen actualmente padecimientos incurables como VIH, la constante resistencia farmacológica^[4] y la optimización en la producción de fármacos hacen que el diseño de nuevos agentes activos sea un campo fértil para la investigación y el desarrollo a nivel industrial^[5].

Por lo anterior, la investigación actual en este campo está enfocada en la síntesis de nuevas drogas con base en el uso de especies con conocido efecto farmacológico como por ejemplo los anillos imidazólicos^[6,7] y sus derivados como el bencimidazol^[8], entre otros.

El uso de las herramientas de la química organometálica es una estrategia prometedora e innovadora para el químico sintético pues ofrece una enorme posibilidad de modificaciones en los derivados orgánicos que conducen a la potencialización del efecto farmacológico^[9] y a la síntesis de nuevos derivados que pudieran enfrentar las problemáticas actuales^[10] en el área.

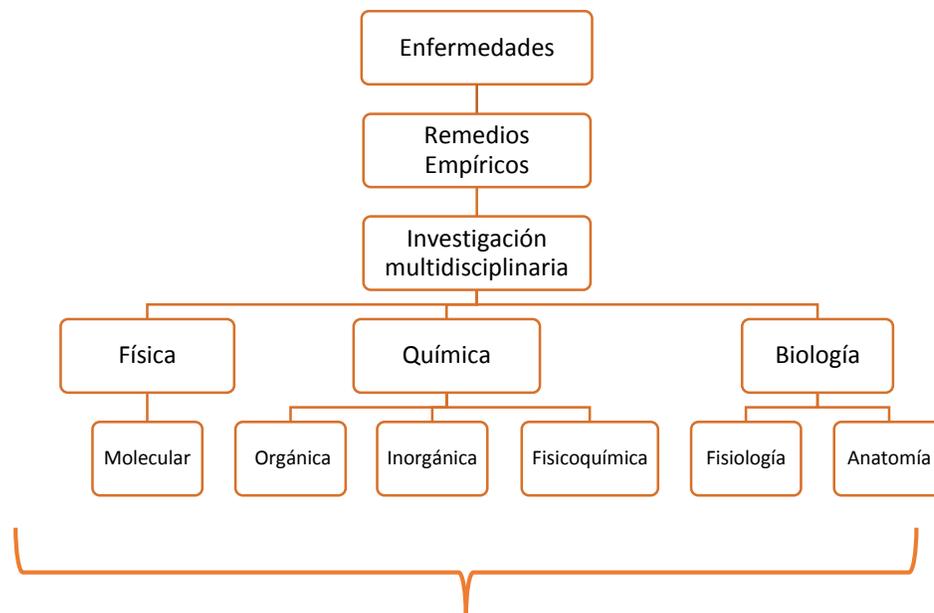


Figura 1.- Diseño de fármacos, conjunción interdisciplinaria [11].



Con el uso de estos recursos se pretende disminuir las deficiencias de los fármacos actuales aumentando la efectividad clínica, el espectro de acción, la eliminación de efectos secundarios, el aumento de la solubilidad, así como permitir la posibilidad a los tratamientos cooperativos^[12].

1.1) IMIDAZOLES

El anillo imidazólico, presente en importantes estructuras de sistemas biológicos (purina, histidina y ácidos nucleicos), ha demostrado mejorar las propiedades

farmacocinéticas^[13] de diversos compuestos optimizando su solubilidad y biodisponibilidad debido a su naturaleza ionizable, polar y aromática. Dentro de las diferentes aplicaciones de estos derivados (**Figura 2**), se destacan aquellas como agentes antimicrobianos^[14] (antivirales, antiparasitarios, antibacterianos y antifúngicos) de los cuales existen ejemplos disponibles comercialmente. Por ejemplo, miconazol y ketoconazol (antifúngicos utilizados para el tratamiento de padecimientos como el pie de atleta o infecciones vaginales) o penicilina, ciprofloxacino y amoxicilina (antibacteriales reconocidos por su utilidad en el tratamiento de cólera, lepra, meningitis bacteriana, tétanos, tuberculosis, entre otras). Así, una estrategia aconsejable para en el diseño de nuevos fármacos es la incorporación de estructuras imidazólicas y sus derivados, por ejemplo el bencimidazol, que posee una estructura aromática adicional al anillo imidazólico proporcionando una mayor estabilidad en la molécula^[15].

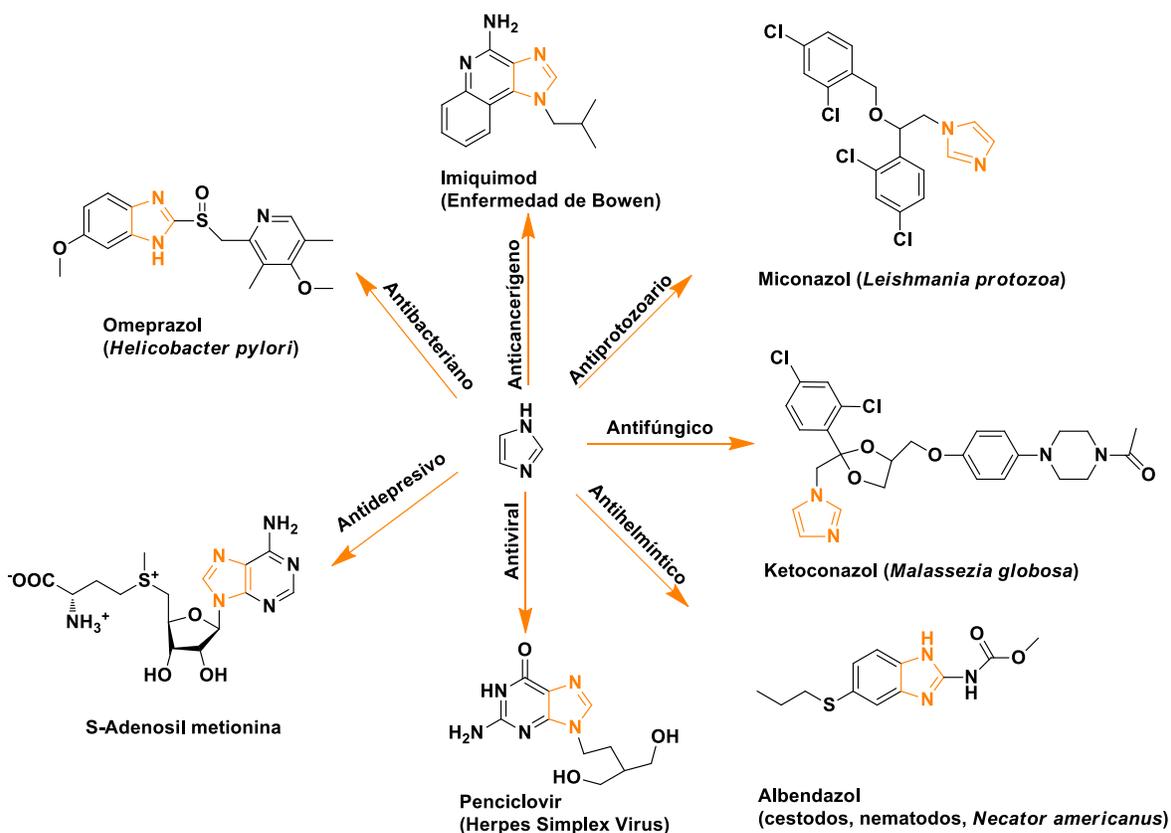


Figura 2.- Ejemplos de aplicaciones de derivados imidazólicos

Aunque la diversidad en derivados del bencimidazol es amplia^[16-19], la identificación y síntesis de nuevas especies se encuentra al descubierto debido a la presencia de problemas significativos asociados con los fármacos actualmente en uso, concernientes sobre todo a los efectos secundarios y a la resistencia que los microorganismos adquieren con el tiempo.

En la **Figura 2** se resalta otra característica estructural de muchos agentes antimicrobianos, es decir, la presencia de átomos de cloro en una estructura aromática (miconazol y ketokonazol) siendo el caso de otros fármacos también comercialmente disponibles (**Figura 3**).

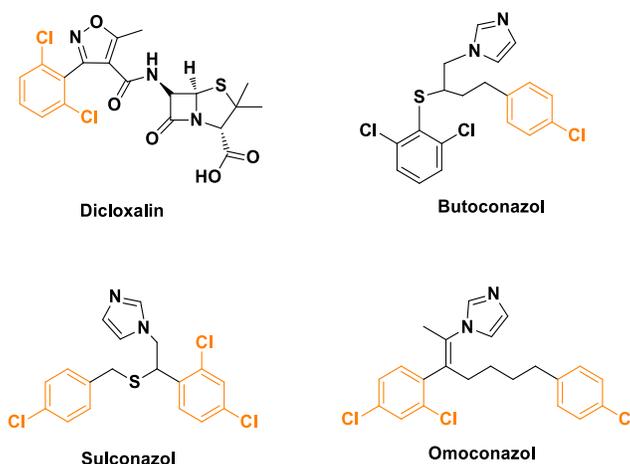


Figura 3.- Ejemplos antibacterianos y antifúngicos con átomos de cloro en su estructura.

1.2) COMPLEJOS DE RUTENIO

Una de las grandes virtudes de la química organometálica es la inclusión de centros metálicos que mejoren el desempeño de sus derivados orgánicos debido a la química tan variada que permiten sus modificaciones. Además, se conoce ampliamente que con estos derivados, su actividad biológica se potencializa^[20].

De entre los diversos centros metálicos existentes, aquellos con rutenio sobresalen por sus propiedades citotóxicas^[21,35] y catalíticas en diferentes reacciones de gran utilidad para la síntesis orgánica como es la oxidación de alcoholes y aminas^[22] o la hidrogenación por transferencia^[23], además de su bajo costo en comparación con sus análogos del grupo 10 (Pt, Pd).

Así, el desarrollo en la investigación de la actividad biológica y catalítica de nuevas especies de rutenio es de particular interés en la búsqueda de compuestos multifuncionales, de fácil acceso y útiles para la vida cotidiana.

2. FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

Un agente antimicrobiano es aquella sustancia que actúa en contra de algún microorganismo, siendo su clasificación como se esquematiza a continuación (**Figura 4**) los más estudiados son los antibacteriales y los antifúngicos:

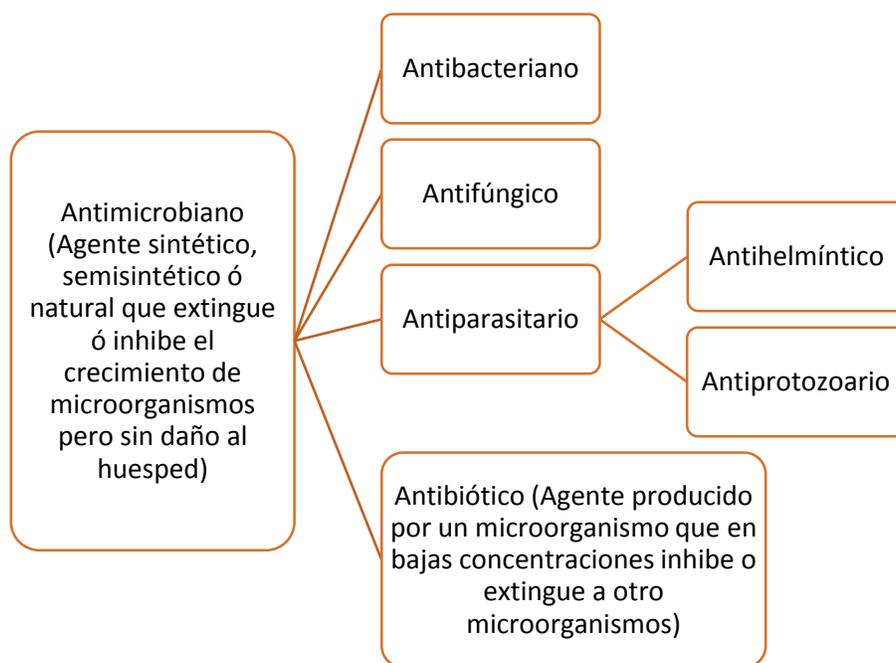


Figura 4.- Clasificación de agentes antimicrobianos.

2.1) FÁRMACOS ANTIBACTERIANOS

Los agentes antibacterianos pueden clasificarse de acuerdo a su espectro de actividad, modo de acción y efecto en la bacteria de acuerdo al siguiente esquema (**Figura 5**):

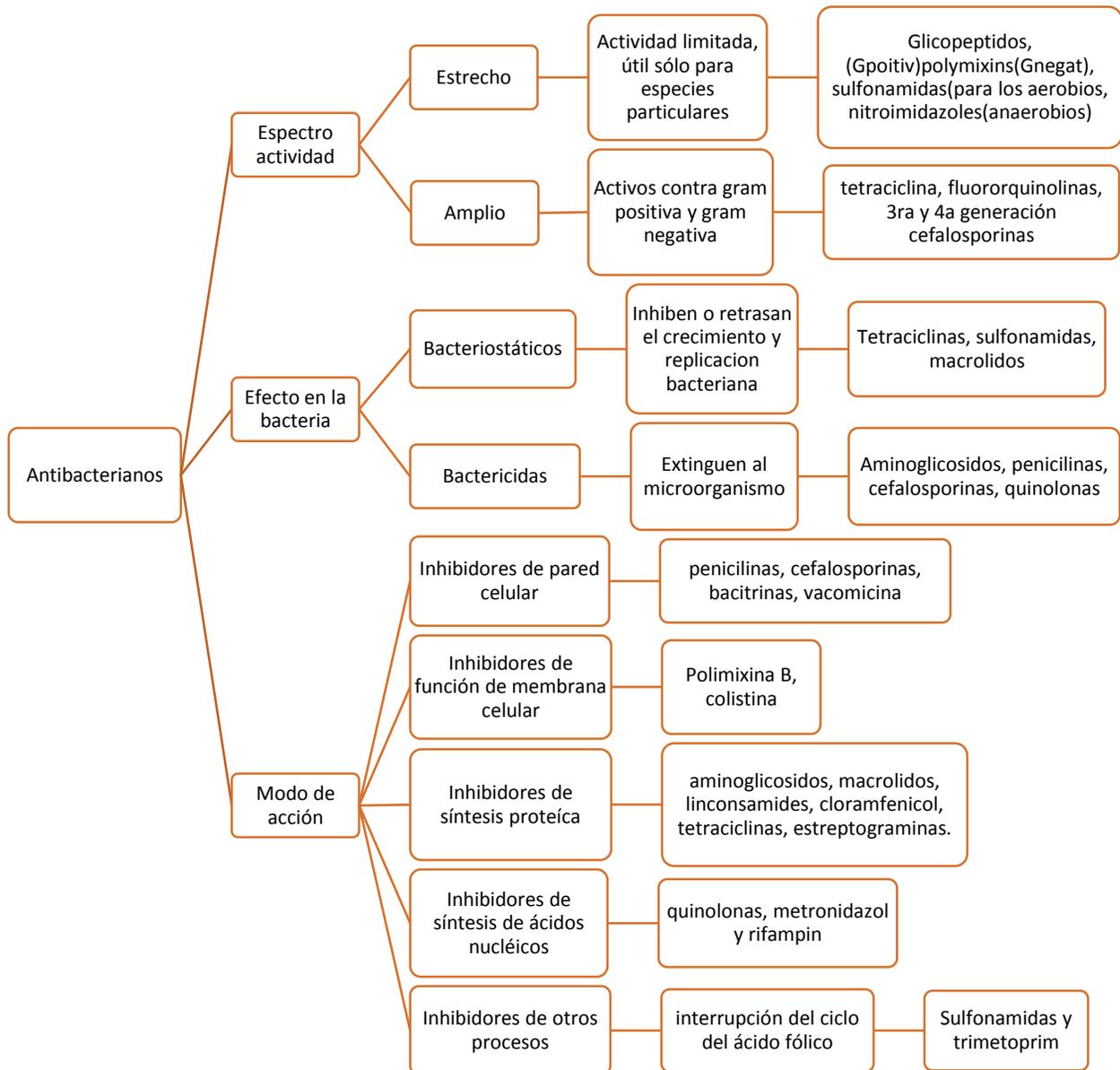


Figura 5.- Clasificación de agentes antibacterianos [24].

La bacteria más representativa es la Gram-negativa *E. coli*. La mayoría de las cepas es inofensiva pero algunos serotipos pueden ocasionar serios padecimientos digestivos debidos a la contaminación en la comida^[25,26]. Por otro lado, la *S epidermidis* es una bacteria Gram-positiva que se encuentra naturalmente en la piel. Aunque generalmente no es patógena, los pacientes con sistemas inmunes comprometidos están en riesgo de desarrollar alguna infección, además de que forma biopelículas en los pacientes con catéteres^[27] y debido a que se encuentra en la piel, frecuentemente es un contaminante de las muestras enviadas para diagnóstico.

2.2) FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

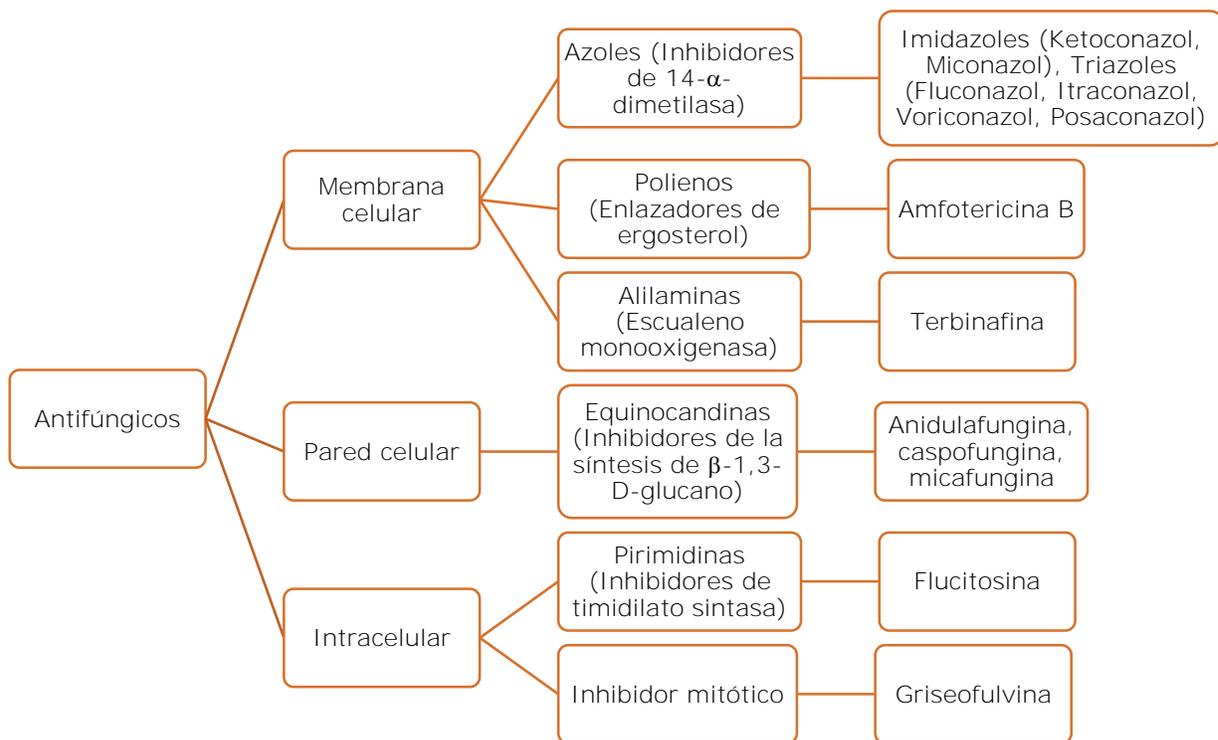


Figura 6.- Clasificación de agentes antifúngicos [29].

Los agentes antifúngicos se clasifican de acuerdo al sitio de ataque en los hongos patógenos (**Figura 6**). Se conoce que los derivados del anillo imidazólico deben sus propiedades antifúngicas por el ataque al ergosterol, principal componente de la membrana celular de muchos hongos patógenos, inhibiendo la 14 α -dimetilasa provocando la acumulación de esteroides tóxicos 14 α metilados deteniendo el crecimiento y eventualmente provocando muerte celular^[30].

3. AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS

En México, de acuerdo a la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), el cáncer es la tercera causa de muerte y se estima que cada año se detectan 128 mil casos nuevos^[31]. Los tumores malignos que padece la población adulta son diferentes según el sexo. En 2011 para los hombres la causa principal se debió a neoplasias en órganos digestivos (22.4%), le siguen los órganos genitales (18.9%) siendo el de próstata el más frecuente. En tanto que en las mujeres, la principal causa de ingreso hospitalario por tumores malignos se debió al cáncer de mama (26.3%); le siguen las neoplasias en órganos genitales (14.3%) y en órganos digestivos (13.6%)^[32].

El cáncer se caracteriza por el crecimiento y esparcimiento incontrolado de células anormales. Las causas de este padecimiento pueden ser externas (tabaco, organismos infecciosos, químicos y radiación) o internas (hormonas, mutaciones heredadas, condiciones del sistema inmunológico y mutaciones que ocurren en el metabolismo). El tratamiento del cáncer se realiza por diferentes alternativas como cirugía, radiación, quimioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y terapia dirigida^[31].

La quimioterapia es la categoría en donde se utilizan agentes químicos con propiedades citotóxicas con la principal intención de prolongar la vida o reducir los síntomas en etapas avanzadas (terapia paliativa). En conjunto con la terapia hormonal y la dirigida, es una de las categorías más utilizadas en la medicina oncológica^[33].

Los agentes quimioterapéuticos son citotóxicos es decir, actúan aniquilando células que se dividen rápidamente (una de las características fundamentales de las células cancerosas). Debido a que las células en el tracto digestivo, en el folículo del cabello, en los huesos y en la sangre tienen el mismo comportamiento en condiciones normales, también son susceptibles a la quimioterapia por lo que provocan mielosupresión, mucositis y alopecia siendo estos de los efectos secundarios más comunes^[33] en este tratamiento.

Así, la síntesis de nuevos agentes quimioterapéuticos está enfocada en la selectividad citotóxica dirigida a las condiciones anormales presentes en las células cancerosas. La teoría más aceptada actualmente es que inducen a la muerte celular programada conocida como apoptosis.

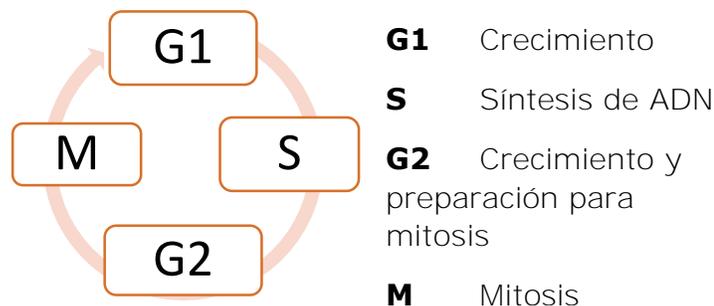


Figura 7.- Esquema representativo del ciclo celular.

La mayoría de las drogas quimioterapéuticas actúan afectando la mitosis en la división celular (**Figura 7**) dirigiéndose a aquellas con crecimiento más veloz. La inhibición tiene lugar mediante diferentes mecanismos de acción de lo que se puede obtener una clasificación (**Figura 8**).



Figura 8.- Clasificación de agentes quimioterapéuticos [31].

A pesar de que existen diferentes agentes quimioterapéuticos comercialmente disponibles y en uso actualmente (**Figura 8**), se tiene un creciente interés en la síntesis de nuevos fármacos citotóxicos^[34] que no sólo disminuyan sus significativos efectos secundarios (malestar gastrointestinal, anemia, fatiga, náusea, vómito, alopecia, neoplasma secundario, infertilidad, teratogenicidad, impedimento cognitivo, impotencia sexual, entre otros) si no que aumenten su selectividad a células cancerosas.

4. COMPLEJOS DE RUTENIO.

Las aplicaciones tan variadas de los complejos de rutenio hacen de su estudio un área de investigación interesante que permite diferentes enfoques aplicables en múltiples áreas de la química.

4.1) AGENTE BIOACTIVO

Los compuestos organometálicos poseen ciertas propiedades que los hacen atractivos en la química medicinal, como su diversidad estructural, isomería de enlace con los ligantes y propiedades redox^[35]. El éxito del platino como agente quimioterapéutico ha estimulado la búsqueda de otras drogas metálicas con igual o mayor actividad antitumoral y menor toxicidad^[36].

Las tres drogas con platino actualmente en rutina (cisplatino, carboplatino y oxalapatino en la **Figura 8**) aunque son activas contra amplia variedad de neoplasias, su uso está asociado a severos efectos secundarios.

Además, el uso del platino está limitado a una resistencia adquirida de muchos tumores malignos. Favoreciendo la búsqueda de nuevos derivados metálicos sin platino que aumenten su espectro de actividad contra este padecimiento. De todos los centros metálicos disponibles, el rutenio parece ser el más prometedor^[36] pues posee teóricamente tres propiedades que lo hacen una opción excelente para su aplicación médica, éstas son: cinética de intercambio de ligantes lenta^[37], diversos estados de oxidación estables^[38] y capacidad para imitar al hierro en su enlace con moléculas biológicas específicas^[39].

En los últimos 30 años, se han sintetizado una amplia variedad de compuestos con rutenio^[40] (**Figura 9**) de los cuales dos se encuentran actualmente en pruebas clínicas fase II^[41].

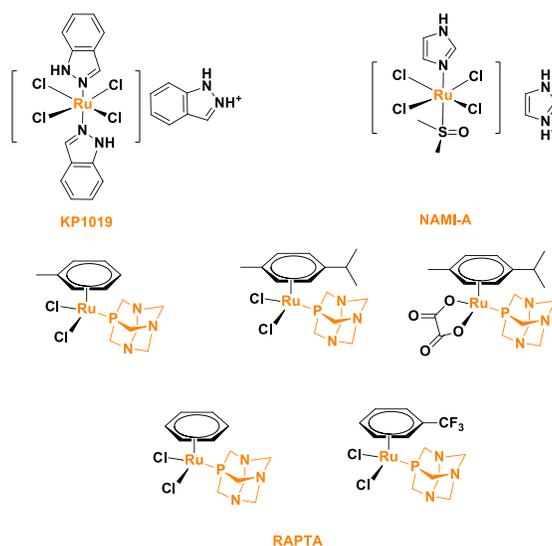


Figura 9.- Complejos representativos de rutenio en investigación KP1019 y NAMI-A (arriba), RAPTA(abajo).

En un principio se creía que sus efectos citotóxicos se debían a la interacción directa con el ADN (de manera similar a lo conocido para el platino). Sin embargo, en investigaciones recientes se ha observado que tiene diferencias significativas con respecto a su modo de acción^[42]. A pesar de que no existe un protocolo de diseño de fármacos con rutenio, pues las hipótesis de su funcionamiento siguen sin comprobarse, es fundamental continuar con la investigación^[43].

4.2) CATALIZADOR

Con el principal objetivo de hacer más eficientes los procesos de síntesis a nivel industrial de diversos productos de alto valor agregado como fármacos, materias

primas y materiales se recurre al uso de procesos catalíticos con diferentes centros metálicos como níquel, paladio, platino, rutenio, osmio, entre otros. Que evitan la generación de subproductos, aumentan la velocidad de reacción y generan mayores porcentajes de conversión en menor tiempo^[44].

La habilidad del rutenio de adquirir diferentes estados de oxidación (-2 a +8) y geometrías de coordinación provee una oportunidad única de diversidad catalítica. Siendo útil en un amplio espectro de reacciones como la formación de metalaciclos, la formación de vinildenos, la activación C-H y la activación de enlace múltiple C-C por coordinación^[22]. La mayoría de los complejos de rutenio se utilizan en estado de oxidación +2 y +4 debido a que éstos son los más versátiles en su química redox, misma que les permite participar en diferentes ciclos catalíticos (**Figura 10**).

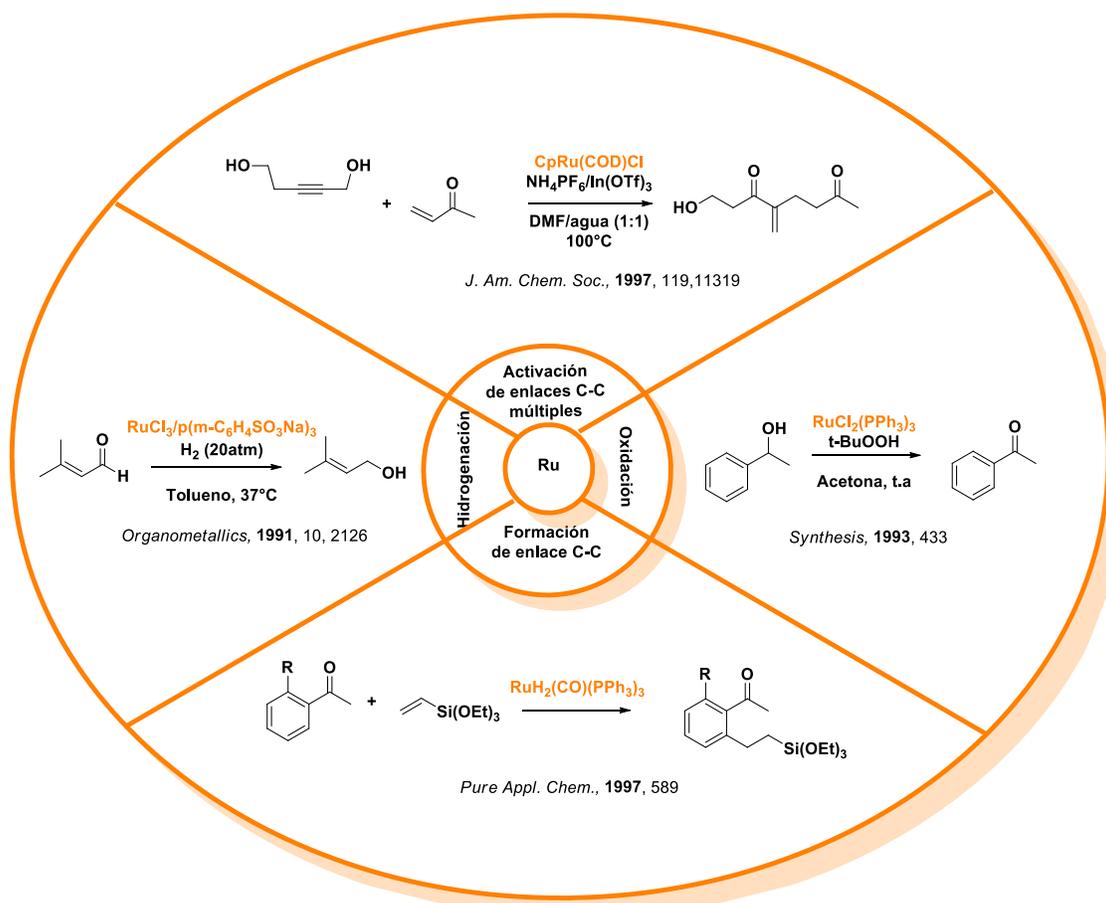


Figura 10.- Principales reacciones de síntesis catalizadas por rutenio.

4.2.1) OXIDACIÓN DE ALCOHOLES

La reacción más valiosa de los alcoholes es su oxidación para producir compuestos carbonílicos. La oxidación de un alcohol primario o secundario puede llevarse a cabo por cualquiera de un gran número de reactivos incluyendo KMnO_4 , CrO_3 y $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ^[45]. Cabe destacar que ésta oxidación puede llegar hasta el correspondiente ácido carboxílico dependiendo de los reactivos utilizados y de las condiciones de reacción. Para oxidaciones a gran escala se utiliza un agente oxidante barato como $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ en ácido acético acuoso. Sin embargo para un alcohol más costoso generalmente se utiliza el clorocromato de piridinio (PCC) en diclorometano.

La optimización de este proceso en versión catalítica resulta de particular interés pues se pretende obtener la cetona o aldehído correspondiente con menor cantidad de reactivos en menor tiempo (**Figura 10**).

Existen diversas condiciones de reacción para éste ciclo catalítico, la mayoría en presencia de una especie donadora/acceptora de hidrógeno, por ejemplo en la hidrogenación por transferencia directa^[46]. Sin embargo, en consideración a la generación de residuos se han desarrollado diversas especies catalíticas que no necesitan la presencia de ningún aditivo. En algunas ocasiones conocidas como reacciones de deshidrogenación sin aceptor (AAD por sus siglas en inglés *Acceptorless Alcohol Dehydrogenation*)^[47].

El estudio en este tipo de catalizadores es variada, por ejemplo en 2007 el grupo de Ken-ichi Fujita desarrolló dos complejos de iridio que catalizan efectivamente esta reacción con varios alcoholes secundarios^[48] obteniendo hidrógeno molecular y el derivado carbonílico esperado (**Figura 11**).

El mecanismo propuesto por los experimentadores se caracteriza por una β -H eliminación. Primero el alcohol se adiciona al catalizador para formar un complejo alcóxido posteriormente tiene lugar la β -H eliminación resultando en el producto de cetona y el hidruro metálico. Finalmente la liberación de hidrógeno molecular da lugar a un intermediario 2-hidroxipiridinato que se somete a la adición del alcohol para regenerar el complejo alcóxido.

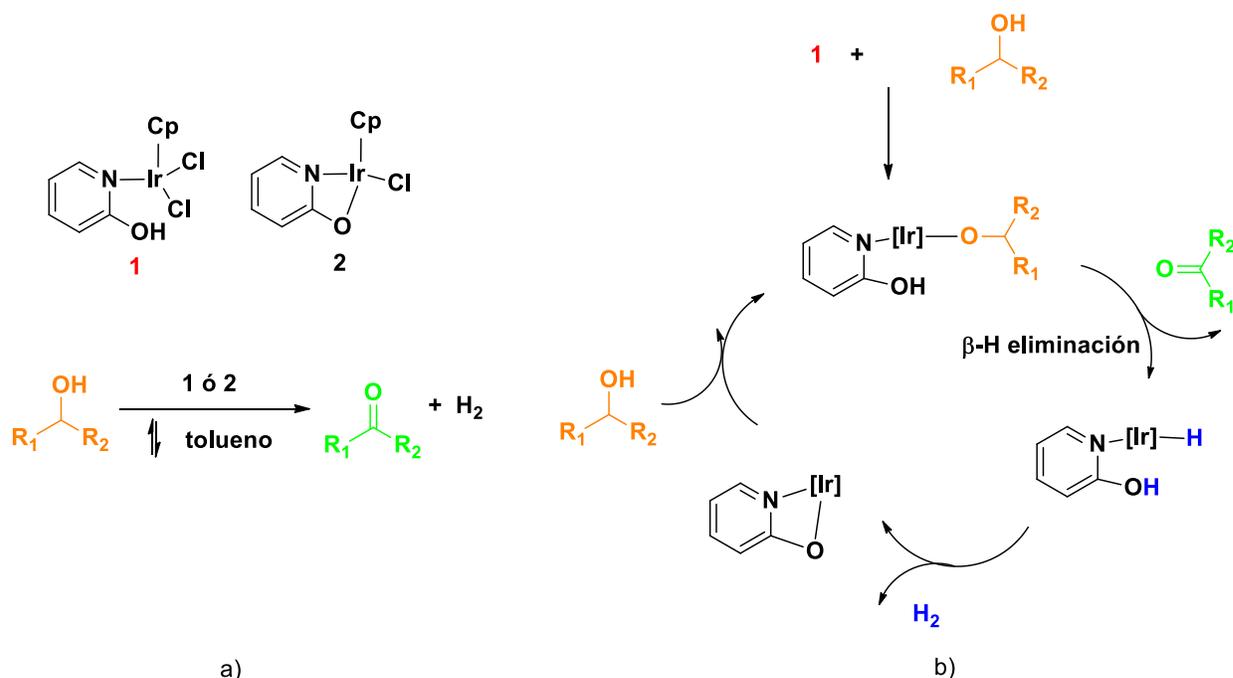


Figura 11. a) Estructuras de catalizadores en reacción de oxidación de alcoholes propuesto por Fujita y colaboradores. b) Ciclo catalítico propuesto por los experimentadores.

Posteriormente en 2014 Guixiang Zeng y colaboradores estudiaron este mecanismo mediante cálculos teóricos (**Figura 12**) proponiendo un nuevo catalizador de iridio, que resultó más eficiente, y otra especie de rutenio por representar una alternativa favorable debido a su abundancia y menor precio^[49].

Aunque existen diversas especies de rutenio utilizadas en estas reacciones^[50] se considera relevante continuar con la búsqueda de catalizadores más eficientes.

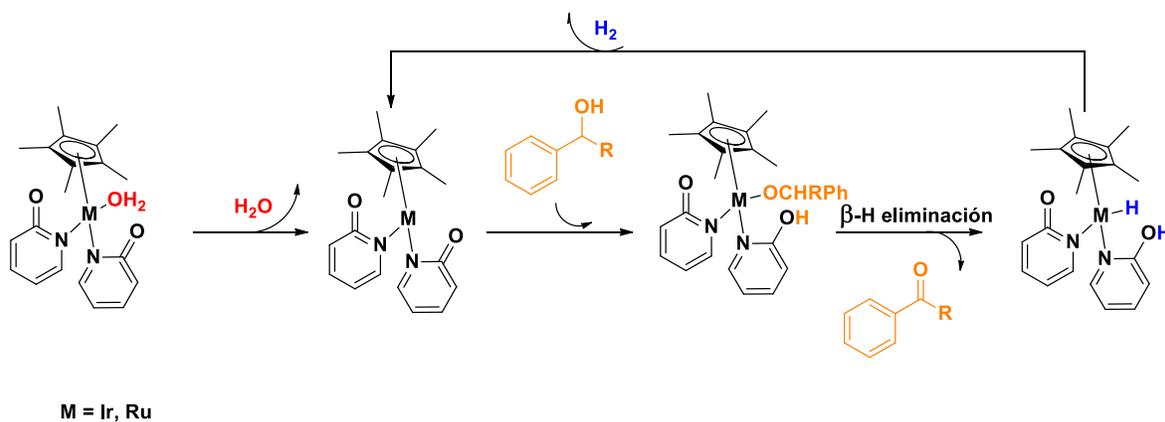


Figura 12.- Mecanismo de reacción de oxidación de alcoholes sin oxidante ni aditivos propuesto por Zeng y colaboradores.

En donde se observan tres pasos fundamentales en este tipo de reacciones: deshidrogenación del alcohol, formación del complejo alcóxido y eliminación de hidrógeno molecular.

CAPÍTULO II

SÍNTESIS

1. LIGANTES

A través de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular se llevó a cabo la síntesis de los ligandos derivados del 2-clorometilbencimidazol (**1**) y sales de plomo de tiolatos clorados (**2**) (**Figura 13**).

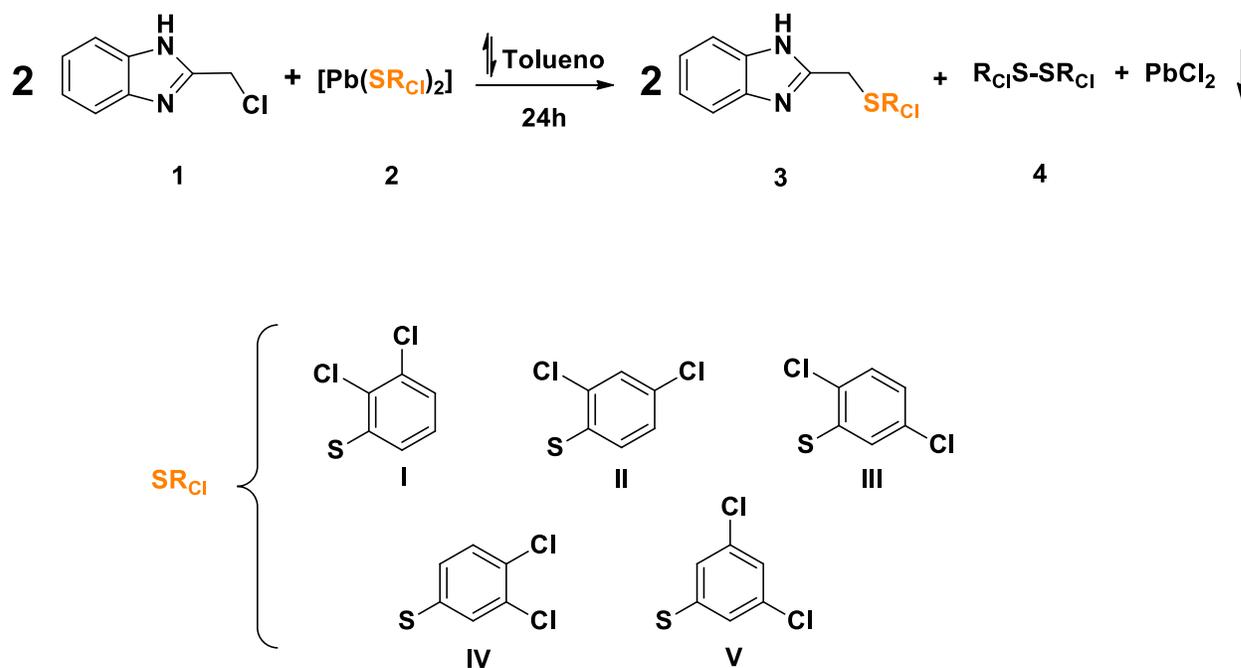


Figura 13.- Esquema general de reacción de síntesis de ligandos (**I-V**).

La formación del cloruro de plomo dirige la reacción de acuerdo al principio de Le Châtelier, promoviendo el desplazamiento del equilibrio hacia los productos.

Se presume que al formarse los iones tiolato que dan lugar a una sal con mayor energía de red (PbCl_2) se presentan dos fenómenos, primero en una reacción $\text{S}_\text{N}2$ se realiza con éxito la síntesis de los ligandos propuestos **3** (Figura 14, a) y posteriormente los tiolatos formados compiten con la formación de disulfuros **4** mediante un acoplamiento oxidativo ^[51] (Figura 14, b).

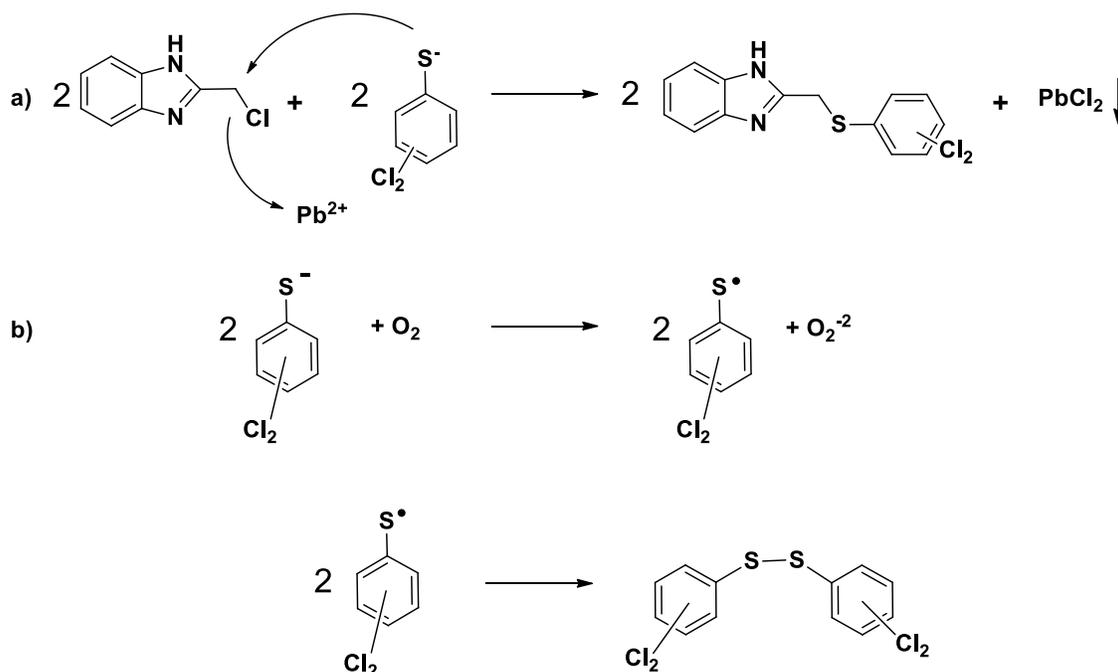


Figura 14.-Mecanismo propuesto de reacción de síntesis de ligandos (I-V).

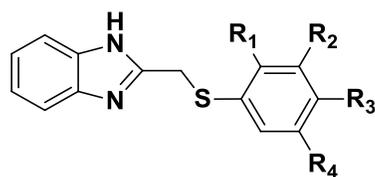
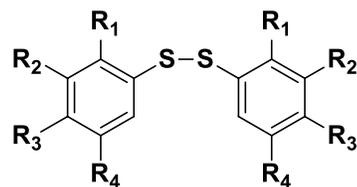
El mecanismo de acoplamiento oxidativo se propone en la presencia de oxígeno molecular, en similitud a lo presentado por Sasson y colaboradores en 2005 ^[52]. En donde, a partir de la generación del tiolato en presencia de una base. Éste reacciona con oxígeno para generar el radical y el anión peróxido. Posteriormente el radical formado dimeriza para formar el disulfuro. Derivado de este estudio ellos pueden concluir que los aniones peróxido se disocian rápidamente para obtener oxígeno molecular y agua. Sin embargo en este caso se propone la formación de iones hidróxido y oxígeno molecular.

Todos los ligantes son sólidos blancos microcristalinos, en la **Tabla 1** se presentan el rendimiento y punto de fusión de los ligantes **3 (I-V)** y de sus derivados disulfuro **4 (i-v)**. El punto de fusión encontrado experimentalmente para los derivados disulfuros concuerda con lo reportado en la literatura para las especies **i, iii, iv** y **v** ^[53,54]. La especie **ii**, no se encuentra reportada en la literatura.

El avance de la reacción se evaluó por cromatografía en capa fina y visualmente pues la materia prima de la sal de plomo de tiolatos clorados (**2**) es de color amarillo canario el cual desapareció con el transcurso de la reacción. El indicio del término de la reacción es la desaparición del color amarillo para obtener una disolución incolora con un precipitado blanco debido a la formación del cloruro de plomo.

Transcurridas 24 h de reacción, la mezcla obtenida se filtró a través de una cama de celita para remover el precipitado de cloruro de plomo, obteniéndose una disolución incolora en donde se observó claramente, en cromatografía en capa fina utilizando como eluyente un sistema 3:1 hexano: acetato de etilo, la formación del disulfuro en la parte superior de la placa ($R_f = 0.8$) y la formación del ligante deseado aproximadamente a la mitad de la misma ($R_f = 0.5$).

En un principio, el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en el sistema mencionado previamente obteniendo el ligante deseado con porcentaje de rendimiento mayor al 70%. Posteriormente se observó que al evaporar lentamente el disolvente hasta aproximadamente 5 mL, en el crudo de reacción comienza a precipitar el producto dejando en la disolución al disulfuro. Este precipitado se lava con 20 mL de hexano frío obteniéndose el ligante deseado.

**3****4****Tabla 1.-** Porcentaje de rendimiento de reacción de síntesis de ligantes

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Pf [°C]	% Rendimiento
I/i	Cl	Cl	H	H	148/151	82/15
II/ii	Cl	H	Cl	H	190/80	80/13
III/iii	Cl	H	H	Cl	180/aceite	71/21
IV/iv	H	Cl	Cl	H	150/85	78/16
V/v	H	Cl	H	Cl	138/59	72/20

El rendimiento de reacción es aceptable para todos los derivados siendo mayor al 70% en todos los casos, se reporta después de obtener un incremento considerable al no purificar por cromatografía en columna.

Cabe resaltar que el compuesto **II** es soluble únicamente en DMSO, DMF y dioxano, contrario a sus análogos **I**, **III**, **IV** y **V** solubles en alcoholes, acetona, AcOEt, acetonitrilo y diclorometano.

2. COMPUESTOS DE RU(II)

A través del método experimental descrito previamente se obtuvieron los ligantes **I**, **II**, **III**, **IV** y **V** con los diferentes isómeros estructurales en la sustitución en el anillo aromático unido al azufre, los cuales se hicieron reaccionar con la fuente de rutenio $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ para la síntesis de los compuestos **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X** respectivamente. Para encontrar las

condiciones óptimas representadas en la **Figura 15** se realizaron diferentes ensayos cambiando el disolvente, tiempo de reacción y condiciones del sistema.

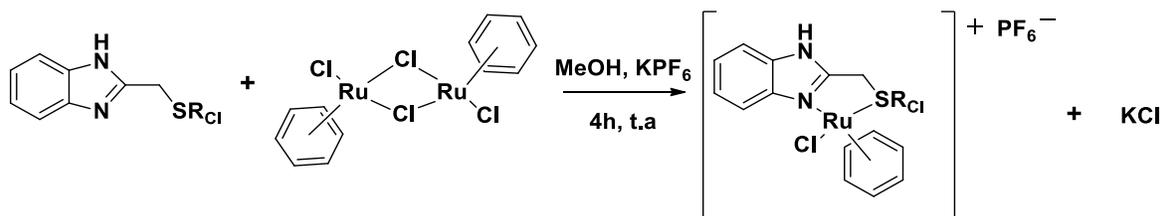


Figura 15.- Esquema general de síntesis de complejos (**VI-X**).

El $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$ es una excelente fuente de rutenio debido a la labilidad del puente $\mu\text{-Cl}$ que favorece la reacción de intercambio de ligante. Además de que la formación de la sal constituye la principal fuerza motriz de la reacción pues favorece termodinámicamente el equilibrio de la reacción hacia la formación de los productos.

Después de 4 horas de reacción se observó la formación del producto deseado ($R_f = 0.3$) y remanente de ligante ($R_f = 0.5$) en cromatografía en capa fina. No se observa un aumento en el rendimiento de reacción a pesar de aumentar el tiempo de ésta.

En estos isómeros se observaron dos comportamientos diferentes, por un lado para los compuestos **VI**, **VII** y **X** se observó el término de la reacción al advertirse la transformación de la mezcla de reacción de turbia a transparente. Es decir, que la materia prima de Ru (insoluble en metanol) reacciona para dar lugar a la formación del complejo deseado (soluble en metanol). En ese momento, la mezcla de reacción se filtró a través de una cama de celita para remover los remanentes sólidos correspondientes a materia prima de rutenio, KPF_6 y KCl.

Se evaporó el disolvente y el producto se disolvió nuevamente en 15 mL de diclorometano. Finalmente la disolución ámbar obtenida se filtró por segunda ocasión a través de una cama de celita. Esta disolución se colocó en un matraz Erlenmeyer de 50 mL y permaneció en reposo en un sistema cerrado con un *septum* por 48 h al cabo de las cuales se obtuvo el producto esperado en forma de cristales de color ámbar que se lavaron 3 veces con 5 mL de hexano frío. En un principio se intentó hacer purificación por columna cromatográfica pero el compuesto se adhiere a la sílica disminuyendo considerablemente el rendimiento.

Por otro lado para los compuestos **VIII** y **IX**, se observó la aparición de un precipitado ámbar del complejo deseado que se separa por filtración al vacío. La mezcla de reacción sobrante se manipula como se describió previamente para los derivados **VI**, **VII** y **X** sin obtención de producto. Este precipitado se disolvió en acetona y se filtró a través de una cama de celita. La disolución ámbar obtenida se evaporó y se disolvió nuevamente en 15 mL de metanol con aproximadamente 0.5 mL de acetona hasta solubilizar completamente.

Una vez disuelto todo el precipitado se evaporó lentamente, de tal manera que tuvo lugar la formación de un polvo cristalino color ámbar del producto deseado. Se hicieron 3 lavados con 5 mL de hexano frío. Estos cristales fueron muy pequeños para la caracterización por experimentos de difracción de rayos- X de monocristal por lo que se recrystalizaron en un sistema etanol/acetona 10: 1 por 48h.

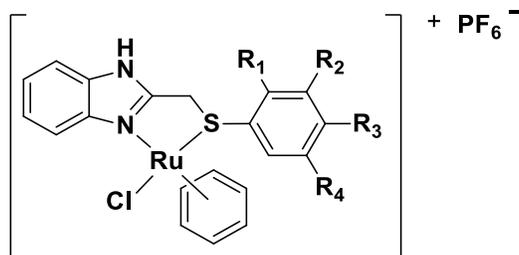


Tabla 2.- Porcentaje de rendimiento de reacción de síntesis de complejos

VI-X

	R1	R2	R3	R4	Pd [°C]	% Rendimiento
VI	Cl	Cl	H	H	198	75
VII	Cl	H	Cl	H	210	61
VIII	Cl	H	H	Cl	219	79
IX	H	Cl	Cl	H	208	76
X	H	Cl	H	Cl	220	73

En donde se obtuvieron rendimientos aceptables para todos los derivados por arriba del 70% a excepción del complejo **VII**. Cabe destacar que el rendimiento reportado es el mayor obtenido al modificar dos condiciones de reacción, primeramente al cambiar el número de equivalentes de la sal hexafluorofosfato de potasio y promoviendo el reposo en el sistema de cristalización por 48h en lugar de 24h.

CAPÍTULO III

CARACTERIZACIÓN

1) LIGANTES

Los ligantes sintetizados **I**, **II**, **III**, **IV** y **V** derivados de 2-(clorometilbencimidazol) y bencentiolatos clorados se caracterizaron por técnicas de análisis estructural convencionales como espectrometría de masas (DART), espectroscopía infrarroja, análisis elemental, resonancia magnética nuclear (^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$), y cuando fue posible difracción de rayos-X de monocristal. Las diferencias significativas observadas en cada técnica se evidencian a continuación. Como ejemplo de caracterización para esta serie de compuestos, se presentan todos los espectros obtenidos para el ligante **III**.

1.1) ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Se realizaron experimentos utilizando la técnica de ionización de masas DART (por sus siglas en inglés *Direct Analysis in Real Time*) para el análisis, en donde fue posible observar (en todos los casos) una sola señal en 307.99 m/z correspondiente a la masa molecular teórica calculada para los ligantes. Así mismo cabe destacar que presenta el patrón isotópico esperado característico de la presencia de átomos de cloro en la estructura del fragmento. Es importante sobresaltar que ésta única señal es el ion molecular y el pico base por lo que se puede inferir una alta estabilidad y pureza de los compuestos sintetizados. En la **Figura 16** se presenta el espectro obtenido para el ligante **III**.

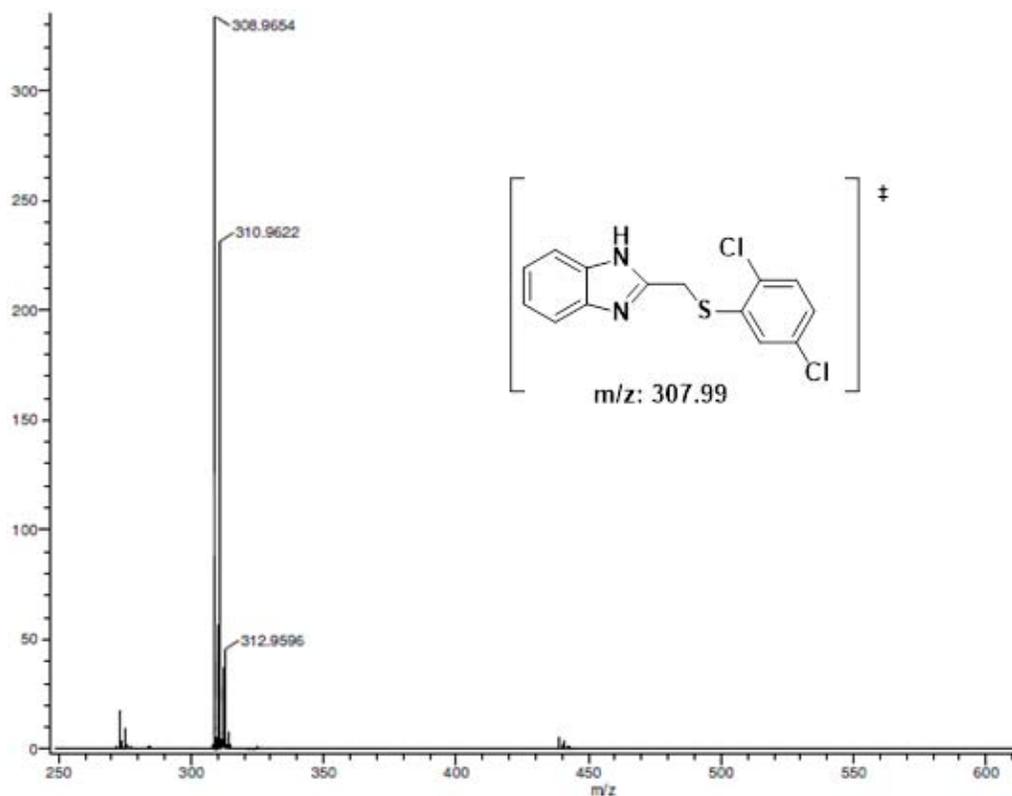


Figura 16.- Espectro de masas (DART) del compuesto [2-((2,5-diclorofenil)tiometil))bencimidazol] (**III**).

1.2) ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

En ésta técnica de caracterización espectroscópica fue posible identificar diferentes bandas características de la sustitución en el anillo aromático unido al azufre así como la correspondientes al enlaces N-H del anillo imidazol y las correspondientes al metileno (**Tabla 4**). En la **Figura 17** se presenta el espectro obtenido para el ligante **III**.

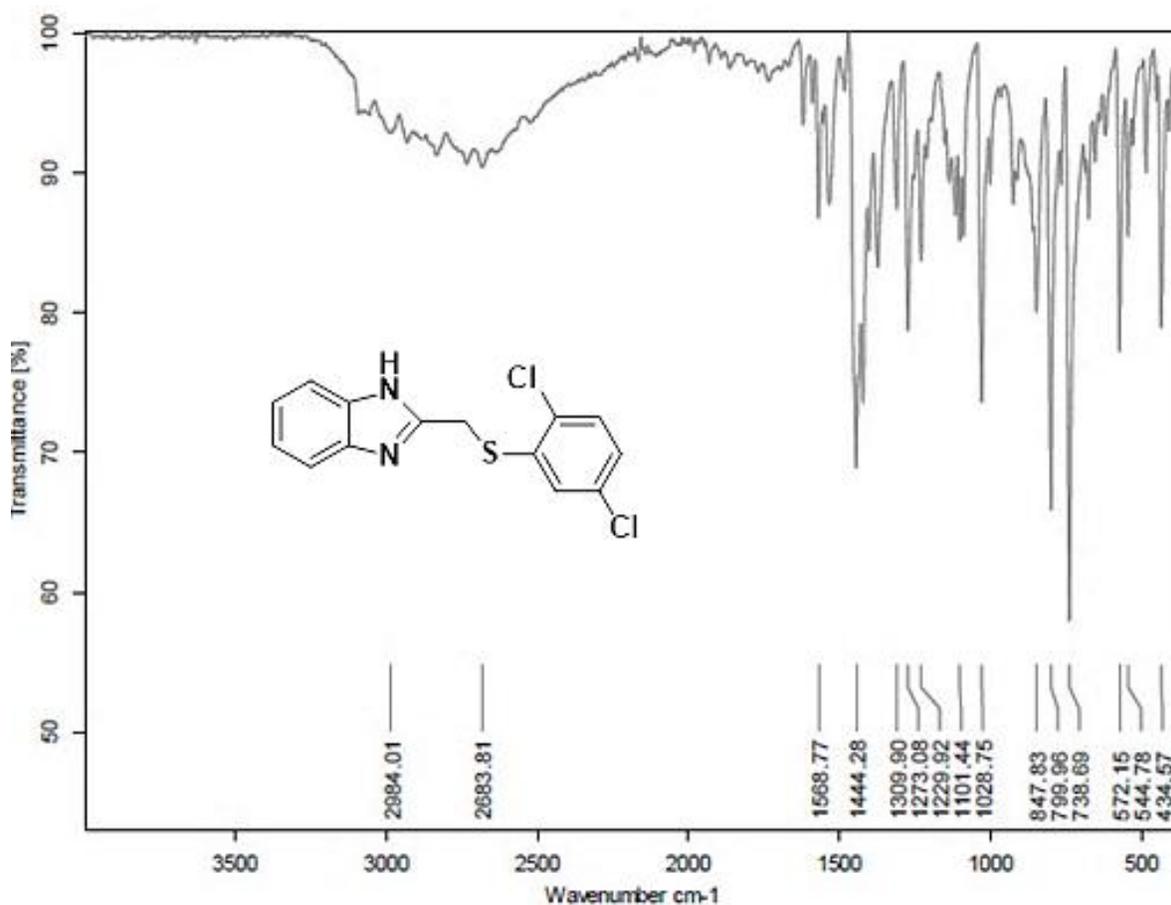


Figura 17.- Espectro de IR de compuesto [2-((2,5-diclorofenil)tiometil))bencimidazol](III) t.a

Tabla 3.- Bandas características observadas en experimentos de espectroscopía infrarroja de ligantes (I-V).

	I	II	III	IV	V
NH	3059d	3043d	3060d	3059d	3061d
CH ₂ asimétrica	2935d	2924d	2984d	2838d	2919d
CH ₂ simétrica	2834d	2800d	2684d	2686d	2850d
Tijera	1562m	1533m	1444m	1451m	1454m
C-S	766d	696d	848d	674d	662d
Sust aromática	736f, 750f	800f, 725f	800f, 739f	745f, 737f	794f, 743f

d: débil, m: media, f:fuerte.

El patrón de sustitución característico para cada derivado es observable como bandas fuertes correspondientes a la vibración fuera del plano de los enlaces C-H en el anillo aromático unido al azufre. Así mismo, para todos los ligantes se observa la banda característica del enlace C-S en el intervalo de 696 a 738 cm^{-1} .

Adicionalmente para todos los isómeros es posible identificar tres bandas características del metileno correspondientes a la vibración asimétrica, simétrica y de tijera aproximadamente en 2960, 2830 y 1440 cm^{-1} respectivamente. Además la banda característica del enlace N-H se identifica aproximadamente en 3059 cm^{-1} .

1.3) ANÁLISIS ELEMENTAL

En esta técnica de caracterización se obtuvieron los porcentajes de composición elemental (%C, %H, %N y %S) experimental para esta serie de compuestos (**Tabla 4**) en donde se puede evidenciar, mediante de una comparación objetiva, la pureza de las muestras.

Tabla 4.- Valores de porcentajes experimentales de composición elemental de ligantes (I-V)

Ligante	%C	%H	%N	%S
I	55.28 (0.90)	3.52 (0.26)	9.04 (0.02)	9.37 (1.00)
II	54.63 (0.35)	3.6 (0.34)	8.74 (0.27)	9.84 (0.53)
III	54.49 (0.11)	3.17 (0.09)	8.96 (0.10)	9.77 (0.40)
IV	54.76 (0.38)	3.14 (0.12)	9.02 (0.04)	9.89 (0.48)
V	54.85 (0.47)	3.30 (0.04)	8.87 (0.19)	9.43 (0.94)
Teórico	54.38	3.26	9.06	10.37

Diferencia entre paréntesis

En donde se hace evidente que, en general, la diferencia en el porcentaje de contenido de azufre es alta mayormente para los compuestos **I** y **V**. Además, para el primero también se observa un valor de diferencia relativamente alto en el porcentaje de contenido de carbono. El cual no puede ser atribuible a la presencia de metanol (disolvente ocluido en la estructura cristalina) en la muestra pues los porcentajes teóricos obtenidos difieren mayormente (*i.e.*: %C = 52.79, %H = 4.14, %N = 8.21 y %S = 9.40) por lo que se presume la presencia de alguna impureza.

Así mismo, se observa que para los demás derivados (**II**, **III** y **IV**) no existe una diferencia significativa en el porcentaje de contenido elemental (%H, C y %N) quedando de manifiesto la pureza de las muestras. Las siguientes técnicas de caracterización proporcionarán evidencias contundentes de la obtención de los ligantes propuestos.

1.4) RMN-¹H

Para ejemplificar esta serie de experimentos, se presenta el espectro obtenido para el compuesto **III** (**Figura 18**). En donde se observan 7 señales: en 12.56 ppm una señal simple atribuible al protón unido al nitrógeno en el bencimidazol, en el intervalo de 7.0 a 8.0 ppm las 5 señales asignables a los protones en la sección aromática y en 4.61 ppm una señal simple asignable a los hidrógenos en el metileno. Adicionalmente se observan señales asignables a disolventes como: CH₂Cl₂ en 5.76 ppm, el disolvente del experimento (DMSO-d₆) en 3.42 y 2.51 ppm, acetona en 2.08 ppm y tres señales debidas a la presencia de acetato de etilo en 4.01, 1.99 y 1.17 ppm. De manera comparativa se presentan los espectros obtenidos para cada derivado en la **Figura 19** y una ampliación de la sección aromática en la **Figura 20**.

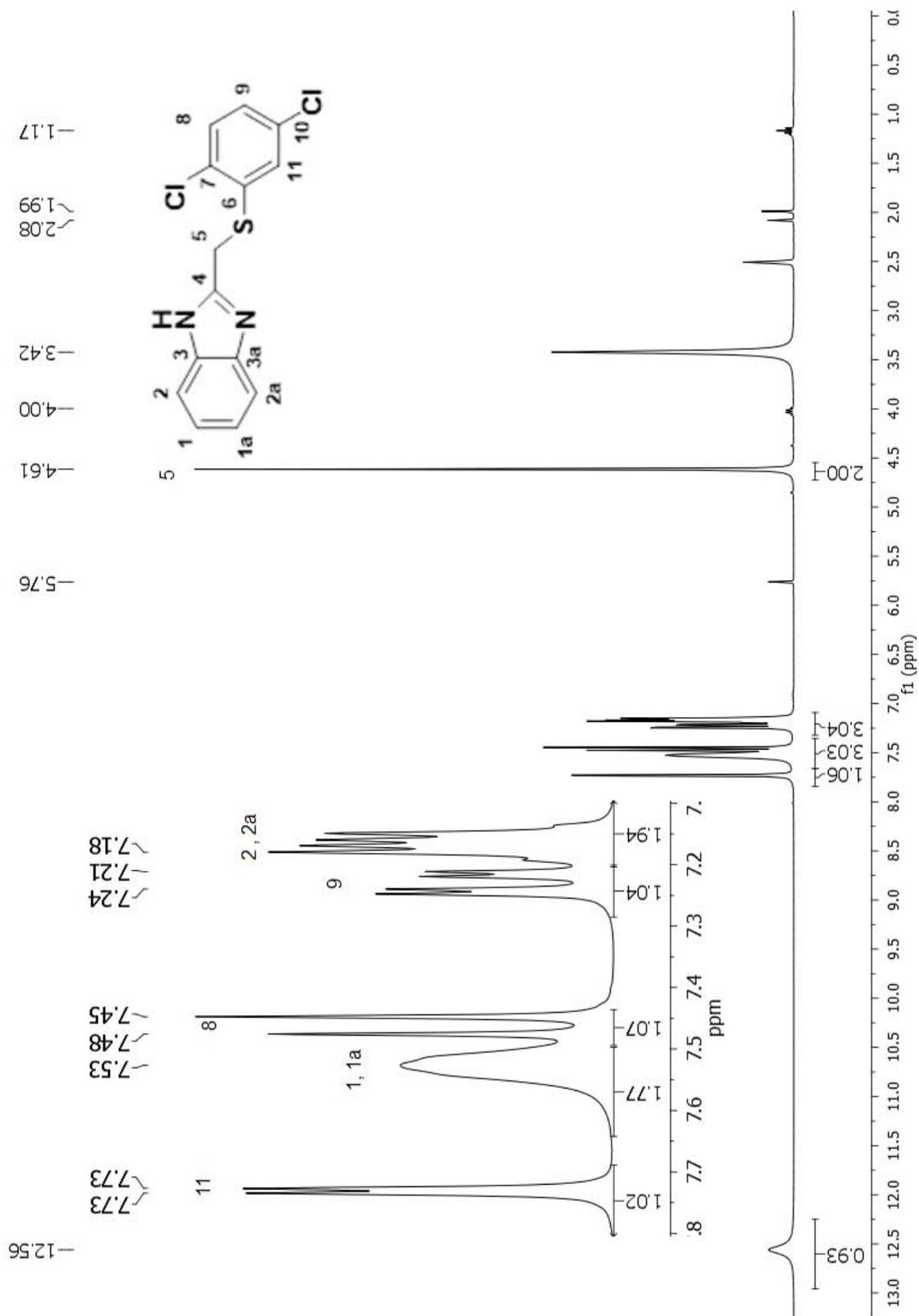


Figura 18. - Espectro RMN-¹H de compuesto [2-((2,5-diclorofenil)tiometil)bencimidazol] (**III**) en DMSO-d₆ a 300MHz, t.a.

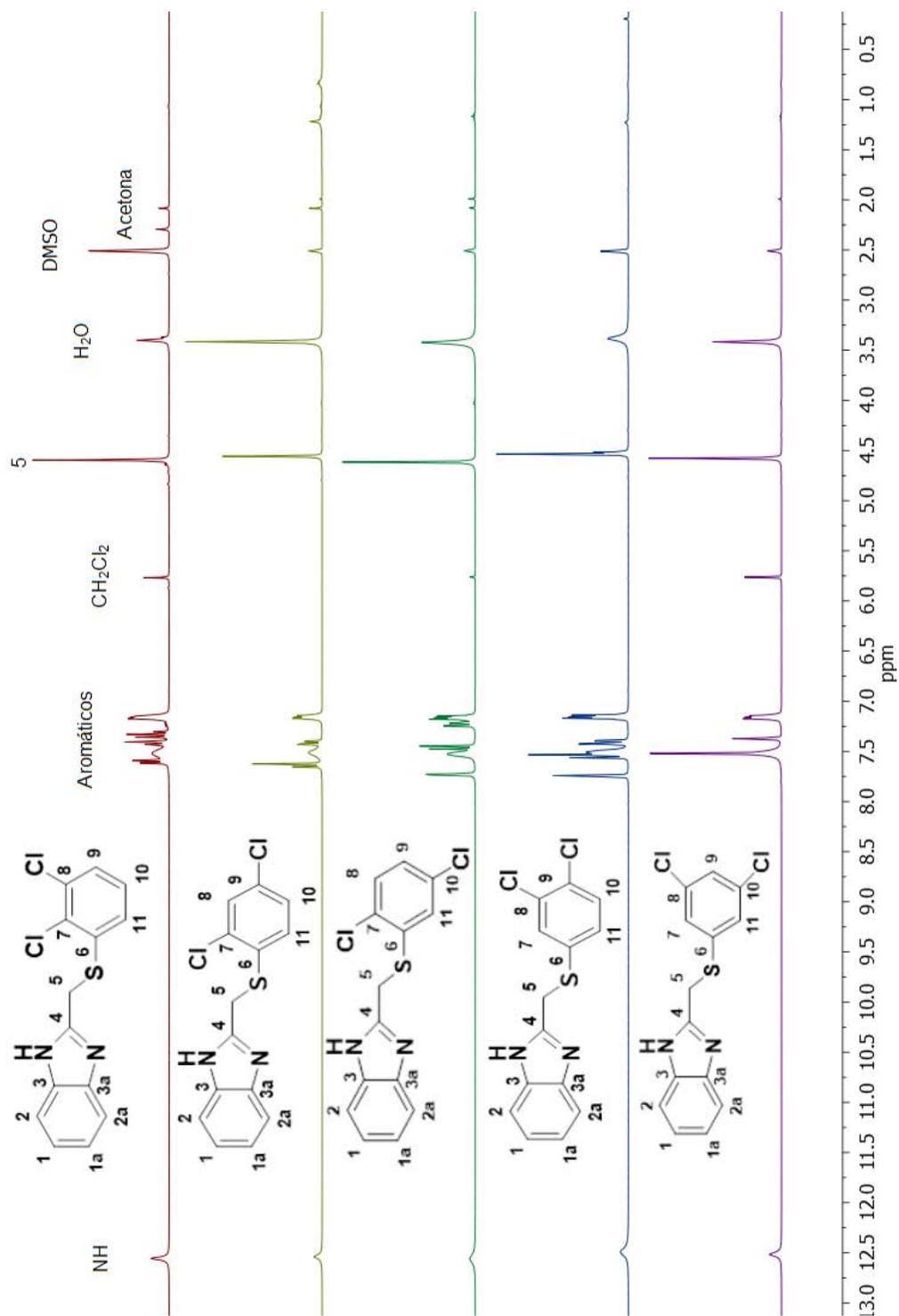


Figura 19.- Espectros de RMN-¹H de ligantes (**I-V**) en DMSO-d₆ a 300MHz, t.a. En orden descendente **I**, **II**, **III**, **IV** y **V**.

En la **Tabla 5** se presentan los valores de desplazamiento químico obtenidos en DMSO- d_6 para los derivados sintetizados (**I-V**), debido a su isomería estructural se hace especial énfasis en la multiplicidad de las señales debidas a los protones en el anillo aromático unido al azufre. Es decir, en las filas 7 a 11 Para facilitar su interpretación se presenta de manera esquemática en la **Figura 20**.

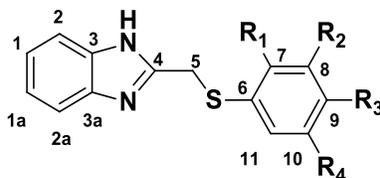


Tabla 5.- Valores de desplazamientos químicos observadas en RMN- 1H en DMSO- d_6 , a 300MHz, t.a. de ligantes (**I-V**).

	I	II	III	IV	V
NH	12.56s	12.54s	12.56s	12.49s	12.52s
1,1^a	7.17m	7.17m	7.18m	7.16m	7.17m
2,2^a	7.52m	7.51m	7.53m	7.51m	7.52m
5	4.60s	4.51s	4.61s	4.54s	4.58s
7	----	----	----	7.75sd	7.52sd
8	----	7.62s	7.48d	----	----
9	7.59d	----	7.24dd	----	7.37
10	7.33t	7.43dd	----	7.56d	----
11	7.43d	7.65d	7.73sd	7.43dd	7.52sd

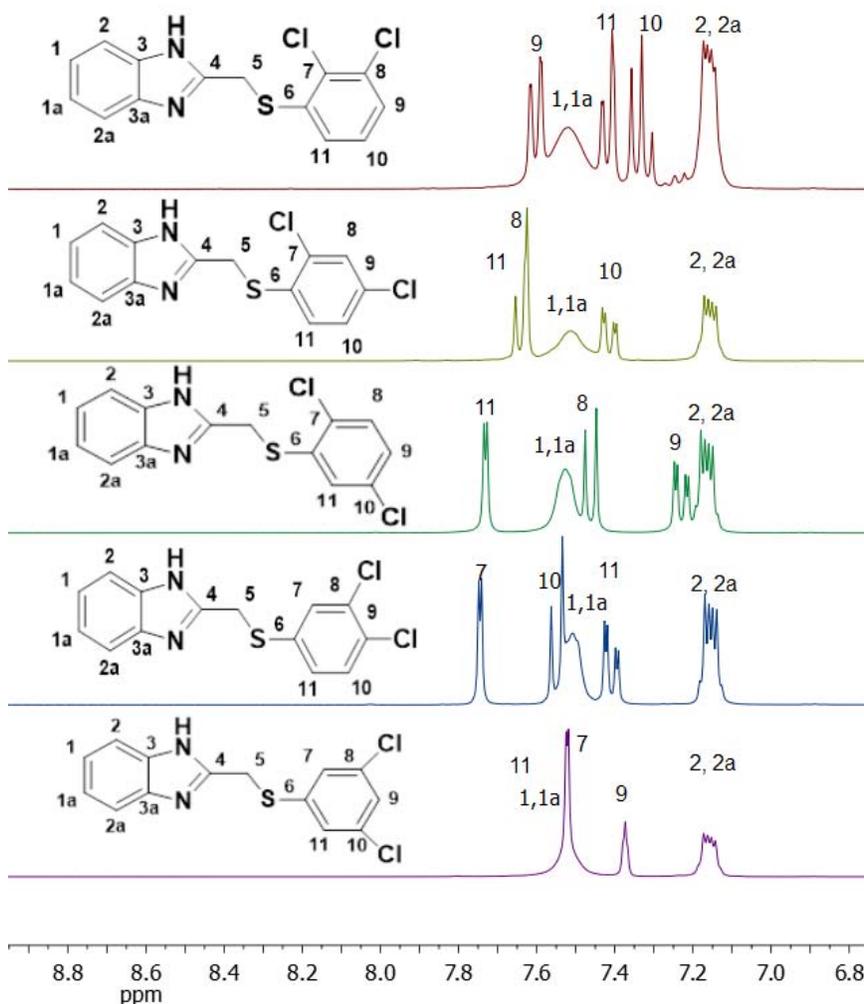


Figura 20.- Comparación de espectros de RMN-¹H de ligantes en DMSO-d₆ a 300MHz, t.a. En orden descendente **I, II, III, IV** y **V**.

En donde se resalta, para todos los derivados, la multiplicidad debida a los protones H-2 y H-2a como una señal múltiple definida (doblete dobleteado) debida al acoplamiento a 3 y 4 enlaces de distancia con los protones H-1 y H-1a, mientras que para los hidrógenos H-1 y H-1a se trata de una señal múltiple indefinida (tripleto dobleteado) que representa el acoplamiento a 3 y 4 enlaces de distancia con los hidrógenos H-2, H-1a y H-2a.

También es posible observar claramente las diferencias debidas a la isomería de los derivados en el anillo aromático unido al azufre, siendo que la única señal

triple ($J = 8$ Hz) que se puede observar es para el protón H-10 en el ligante **I** debida al acoplamiento con los protones vecinos H-9 y H-11. Las señales dobles dobleteadas ($J = 9$ Hz y 3 Hz) debidas al acoplamiento con un protón en posición *orto* en el anillo aromático y a uno en posición *meta* son visibles únicamente en los isómeros **II**, **III** y **IV** para los protones H-10, H-9 y H-11 respectivamente. En el caso del isómero **V** sólo se observa una señal simple en la que se traslapan las señales debidas a los protones H-1, H-2, H-7 y H-11.

De manera similar se puede observar una señal simple dobleteada ($J = 3$ Hz) para aquellos protones que no tienen algún otro protón vecino en posición *orto* pero presentan alguno en posición *meta*, como es el caso de los isómeros **III** y **IV** para los protones H-11 y H-7 respectivamente. En el caso del ligante **II** podría observarse para el protón H-8 pero se encuentra traslapada con la señal debida al protón H-11. Para el isómero **V**, podría observarse para el protón H-9 pero debido a la simetría estructural sólo es posible observar una señal simple.

Las señales dobles ($J = 9$ Hz) se observan para todos los isómeros a excepción del **V** pues la sustitución 1, 3 y 5 no permite protones vecinos a menos de 3 enlaces de distancia. Para el isómero **I** se observan dos señales debidas a los protones H-9 y H-11 mientras que para los ligantes **II**, **III** y **IV** sólo se observa una señal debida a los protones H-11, H-8 y H-10 respectivamente.

1.5) RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

Para continuar con la caracterización del compuesto **III**, se presenta el espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ obtenido en DMSO- d_6 (**Figura 21**). En donde posible identificar 9 señales 7 de éstas asignables a los carbonos en la sección aromática, la señal del metileno en 29.41 ppm además de la característica del disolvente en 39.05 ppm. Se presentan de manera comparativa en la **Figura 22**, los espectros

apilados obtenidos para cada derivado. Además de una ampliación de la sección aromática en la **Figura 23**.

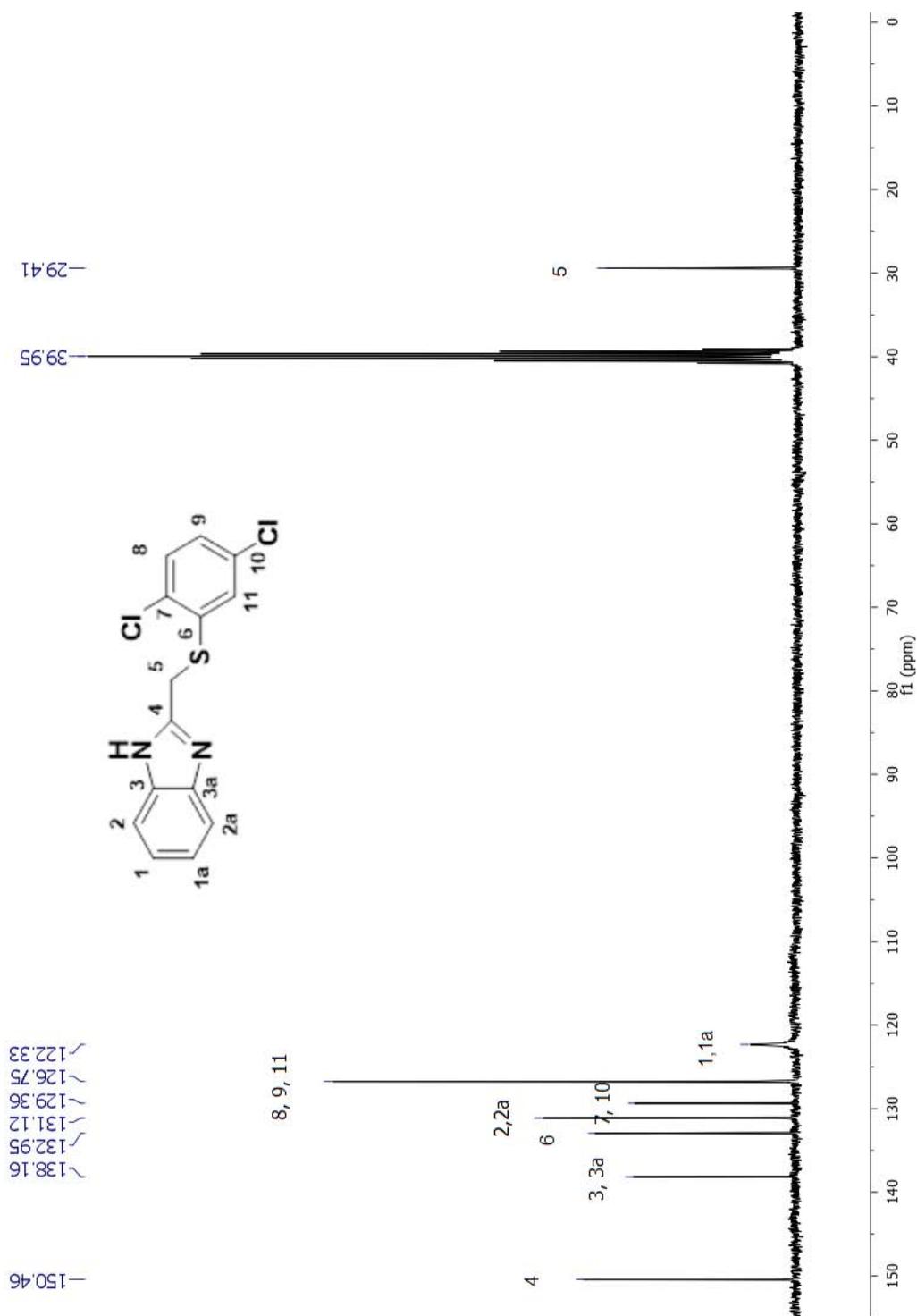


Figura 21.- RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuesto [2-((2,5-diclorofenil)tiometil))bencimidazol] (**III**) en DMSO- d_6 a 75MHz, t.a.

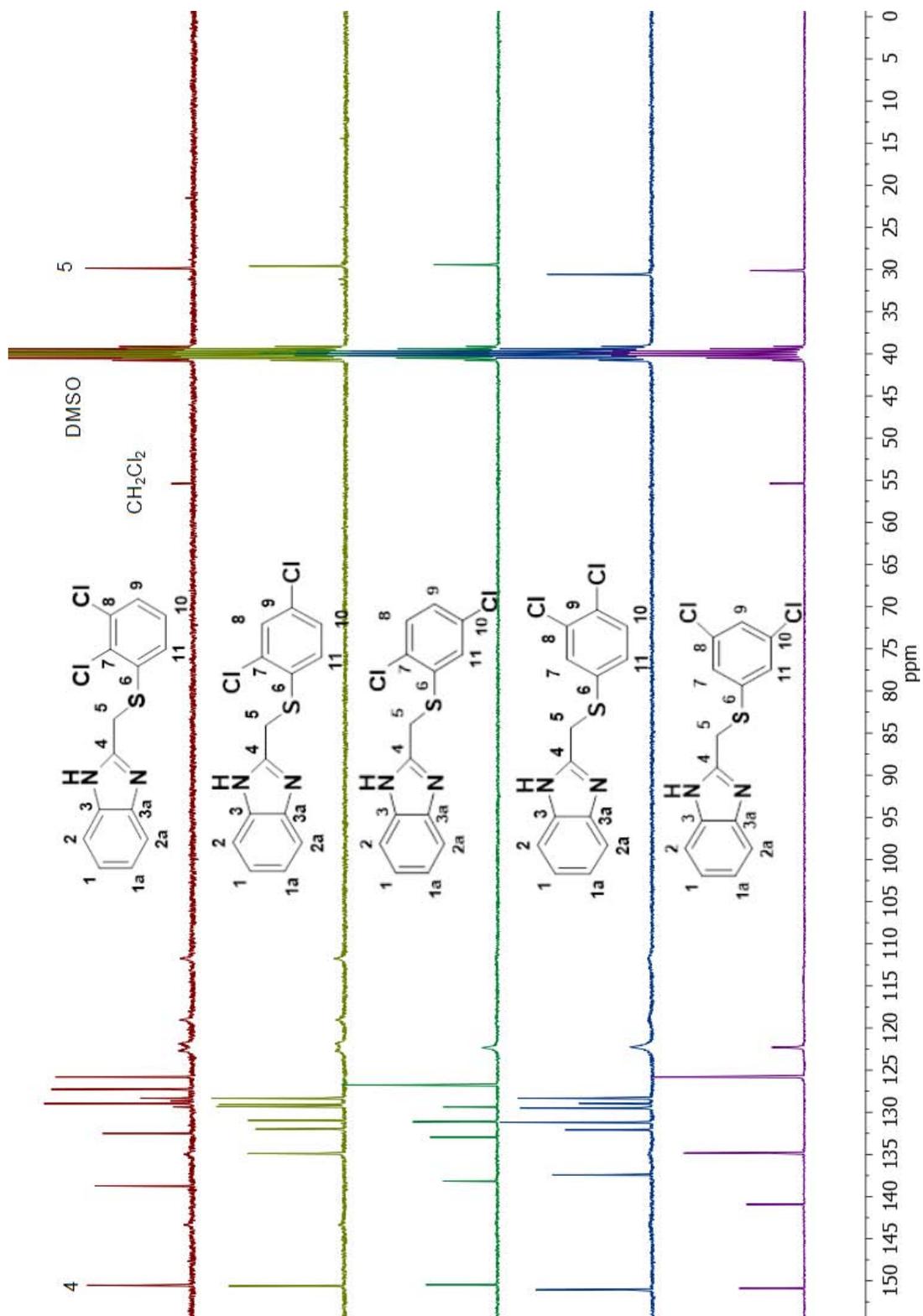


Figura 22.- Comparación de espectros $\text{RMN-}^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de ligantes (I-V) en DMSO-d_6 a 75MHz, t. a. En orden descendente I, II, III, IV y V

En la **Tabla 6** se presentan los valores de desplazamiento químico obtenidos en DMSO-d₆ para los derivados sintetizados, a consecuencia de la isomería estructural se hace énfasis en las señales debidas a los carbonos aromáticos.

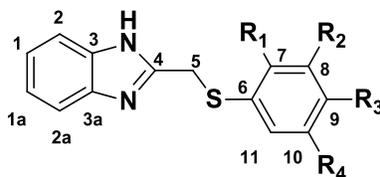


Tabla 6.- Valores de desplazamiento químico observados en RMN-¹³C{¹H} en DMSO-d₆, a 75MHz, t.a. de ligantes (**I-V**).

	I	II	III	IV	V
1	121.74	122.49	122.33	122.35	122.29
1^a	121.84	121.79	122.33	122.35	125.71
2, 2^a	128.97	129.31	131.12	131.19	125.71
3, 3^a	138.72	134.86	138.16	137.43	140.93
4	150.52	150.61	150.46	151.06	150.88
5	29.83	29.59	29.41	30.57	30.10
6	128.32	131.99	132.95	132.08	134.84
7	125.81	130.95	129.36	129.50	125.82
8	125.81	129.07	126.75	128.95	134.84
9	131.51	130.95	126.75	128.95	125.82
10	127.28	128.33	129.36	128.32	134.84
11	127.28	128.33	126.75	128.32	125.82

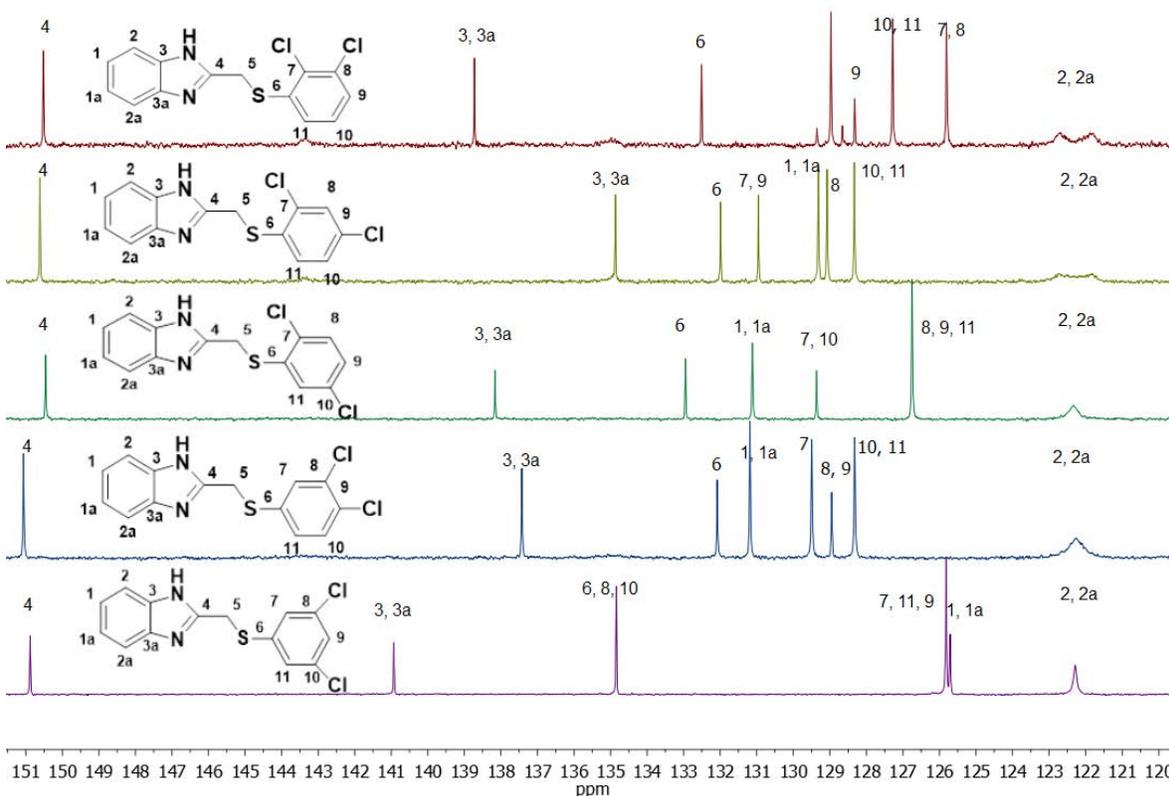


Figura 23.- Comparación de espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de ligantes en DMSO- d_6 a 75MHz, t.a. En orden descendente **I**, **II**, **III**, **IV** y **V**.

En este caso es posible realizar un estudio comparativo de acuerdo a la simetría de cada uno de los isómeros estructurales en relación a la sección aromática. Para el derivado con mayor simetría **V** se observan únicamente 6 señales, continúa el isómero **III** con 7 señales y finalmente para los derivados **I**, **II** y **IV** se observan 8 señales.

En todos los casos es posible identificar la señal debida al carbono C-4 en el anillo bencimidazol aproximadamente en 150 ppm. Además de la correspondiente a los carbonos C-2 y C-2a que se localiza en 122 ppm aproximadamente. Es importante mencionar que se observa un comportamiento particular para los isómeros más asimétricos (compuestos **I** y **II**) pues esta señal se identifica como dos pequeñas señales, diferente al comportamiento

observado para los derivados **III**, **IV** y **V** en donde se observa una señal simple, razón por la que se presume una distinción en el ambiente químico de estos dos carbonos.

La señal debida a los carbonos C-1 y C-1a aparece en el intervalo de 128 a 131 ppm en casi todos los isómeros a excepción del **V** en donde ésta se desplaza a campo alto hasta 126 ppm.

La señal correspondiente a los carbonos cuaternarios C-3 y C-3a se identifica en el intervalo de 137 a 141 ppm para todos los derivados mientras que la señal debida al carbono C-6 se observa en el intervalo de 132 a 133 ppm. Exceptuando aquella del derivado **V** pues se desplaza a campo alto hasta 135 ppm y se encuentra traslapada con los carbonos C- 8 y C- 10.

Todas las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático unido al azufre (C-7 a C-11) se encuentran en el intervalo de 126 a 131 ppm. Exceptuando aquellas del isómero más simétrico **V** que se desplazan a campo alto en 135 ppm para los carbonos C-8 y C-10.

Es importante mencionar que el derivado **III**, tiene 7 señales debido a que no existe la distinción en la señal asignable a los carbonos terciarios C-8, C-9 y C-11 consecuencia de la simetría estructural. De manera similar a lo observado para el derivado **V**, en donde además se obtiene una sola señal para los 3 carbonos cuaternarios (C-6, C-8 y C-10), razón por la que sólo se observan 6 señales. Por otro lado, para los derivados **I**, **II** y **IV** se observan 8 señales porque además de la distinción de los carbonos terciarios y cuaternarios en la molécula, también se observa la señal asignable al carbono terciario con ambiente químico diferente a los otros dos, es decir, para los carbonos C-9, C-8 y C-7 respectivamente.

1.6) DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

Tabla 7.-Datos cristalográficos de los ligantes **I**, **II**, **III** y **V**.

Ligante	I	II	III	IV
Fórmula Química	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ S CH ₃ OH	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ S	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ S CH ₃ OH	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ S CH ₃ OH
Fw[g/mol]	341.24	309.20	341.24	341.24
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómbico
Grupo Espacial	C _{2/m}	P2 _{1/c}	P2 _{1/c}	Pnma
T[K]	298	298	298	298
<i>a</i> (Å)	19.590(6)	11.6726(3)	9.3936(3)	9.080(3)
<i>b</i> (Å)	7.371(2)	11.2250(3)	24.3621(7)	7.341(2)
<i>c</i> (Å)	13.457(4)	10.0896(2)	7.2907(2)	24.687(7)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	124.182(4)	92.714(1)	104.985(1)	90
γ (°)	90	90	90	90
V (Å ³)	1607.5(8)	1320.51(6)	1611.72(8)	1645.5(8)
Z	4	4	4	4
D _{calc} [Mg/m ³]	1.410	1.555	1.406	1.378
μ [mm ⁻¹]	0.533	0.634	0.531	0.520
F [000]	704	632	704	704
Tamaño de cristal [mm]	0.08 x 0.09 x 0.44	0.12 x 0.29 x 0.29	0.10 x 0.22 x 0.46	0.06 x 0.09 x 0.37
θ min, max (°)	2.5, 25.6	2.5, 25.4	2.2, 25.3	2.4, 25.8
Reflecciones colectadas	6547	11257	7028	9218
Reflecciones indep [Rint]	1628 (0.089)	2418 (0.034)	2941 (0.042)	1695 (0.191)
R [F ² >2 σ^2 (F ²)], wR(F ²), S	0.0513, 0.1205, 1.08	0.0268, 0.0686, 1.05	0.0354, 0.0885, 1.00	0.0642, 0.1597, 0.96
No. De reflexiones	1628	2418	2941	1695
No. De parámetros	121	175	197	124
Δ _{>max} , Δ _{<min} [e Å ⁻³]	-0.26, 0.28	-0.24, 0.21	-0.23, 0.19	-0.35, 0.20

Fue posible corroborar la estructura de los ligantes **I**, **II**, **III** y **V** a través de experimentos de difracción de rayos-X de monocristal. Los compuestos **I**, **II** y **III** se presentan en sistemas monoclinicos mientras que el compuesto **V** se observa en un sistema ortorrómbico (**Tabla 7**). En la estructura del compuesto **III** se observa una molécula del compuesto en la unidad asimétrica y en el caso de los ligantes restantes se presentan como solvatos de metanol con una molécula del compuesto por una de disolvente en la unidad asimétrica.

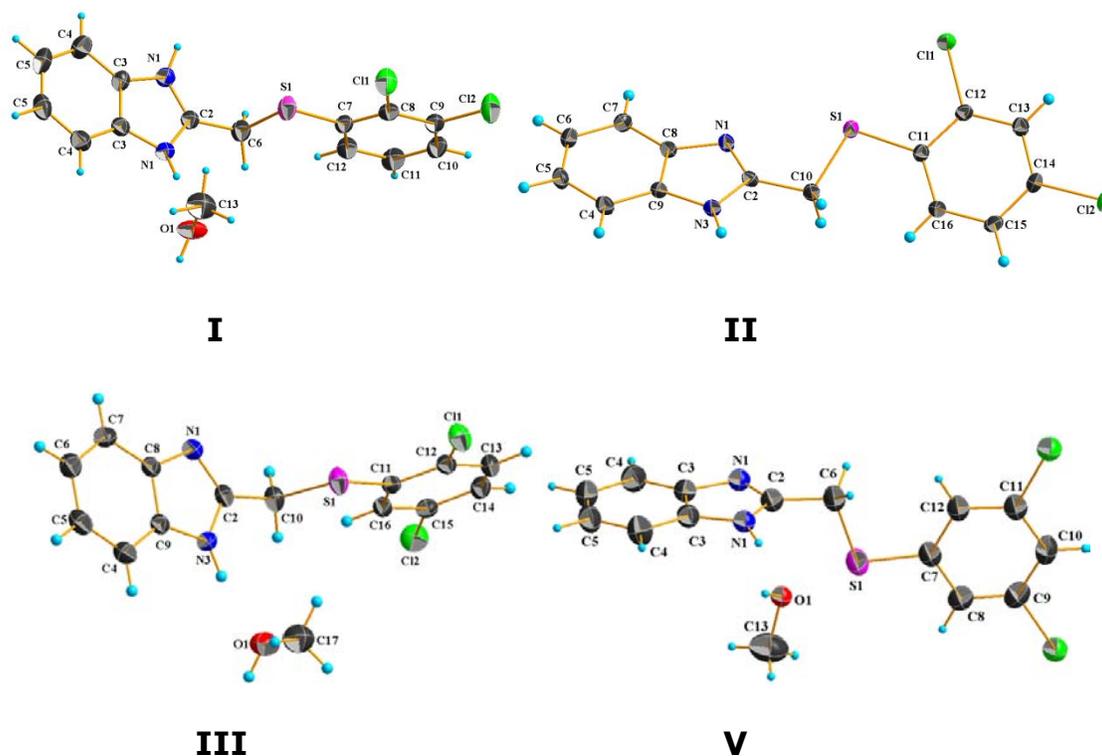


Figura 24.- Estructura molecular de los compuestos **I**, **II**, **III** y **V**. Las elipsoides se presentan al 30% de probabilidad.

En la **Figura 24**, se puede observar que la estructura molecular de los compuestos presenta valores de distancia de enlace y ángulos muy similares. Por ejemplo los referidos al enlace C=N del bencimidazol se encuentran en un intervalo de distancia de 1.312 a 1.335 Å. Los anillos aromáticos clorados se observan perpendiculares a los sistemas del bencimidazol con ángulos de 90°

entre planos para los compuestos **I**, **II** y **V**; mientras que para el compuesto **III** se desvía ligeramente la perpendicularidad con un ángulo entre planos de 82.04° . El sistema aromático clorado se encuentra en posición *trans* al sistema bencimidazol con ángulos de torsión $C_{\text{bencimidazol}}-C_{\text{metileno}}-S-C_{\text{aromático}}$ de 178 y 177° para los compuestos **II** y **III** respectivamente y de 180° para los compuestos **I** y **V**.

El compuesto **I** se presenta como un solvato de metanol con una estequiometría 1:1, la estructura del disolvente se encuentra desordenada. De igual forma el átomo de hidrógeno de NH se observa desordenado entre los dos átomos de nitrógeno del bencimidazol.

Tabla 8.- Valores de distancia de enlace (Å) representativos presentes en la estructura de los ligantes **I**, **II**, **III** y **V**.

	I	II	III	V
C-N	1.312	1.321	1.335	1.323
$\pi-\pi$	3.715	3.826	3.656	3.676
		3.707		
Cl-Cl		3.278	3.487	
		3.472		

Intervalo de longitud de enlace representativo de la presencia de interacción $\pi-\pi = 3.5$ a 3.8 \AA ^[55].

La estructura cristalina del compuesto **I** se encuentra estabilizada por interacciones N-H...O, O-H...N, C-H... π y $\pi-\pi$. Los anillos 2-3-diclorofenil [C7-C12] se estabilizan a través de interacciones $\pi-\pi$ dando lugar a la formación de cadenas a lo largo del eje b, mismas que presentan una distancia entre centroides $d(C_g-C_g)$ de 3.715 \AA . El arreglo en cadena se favorece también por la presencia de puentes de hidrógeno N1-H1...O1 y O1-H1A...N1 entre los

hidroxilos del metanol y los NH de los bencimidazoles (**Figura 25**). Los valores de distancia de los enlaces de hidrógeno se presentan en la **Tabla 9**. Adicionalmente éstas cadenas generan un arreglo bidimensional paralelo al plano *bc* (**Figura 26**) debido a la presencia de interacciones C13-H13... π [C3C4C5C5C4C3] con una distancia de 2.88 Å (**Figura 27**).

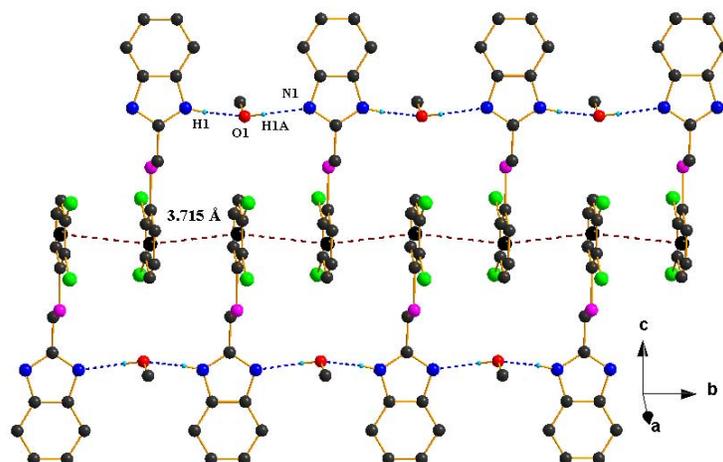


Figura 25.- Arreglo generado por las interacciones N-H...O, O-H...N y π - π en el compuesto **I**. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones se omiten para una mayor claridad.

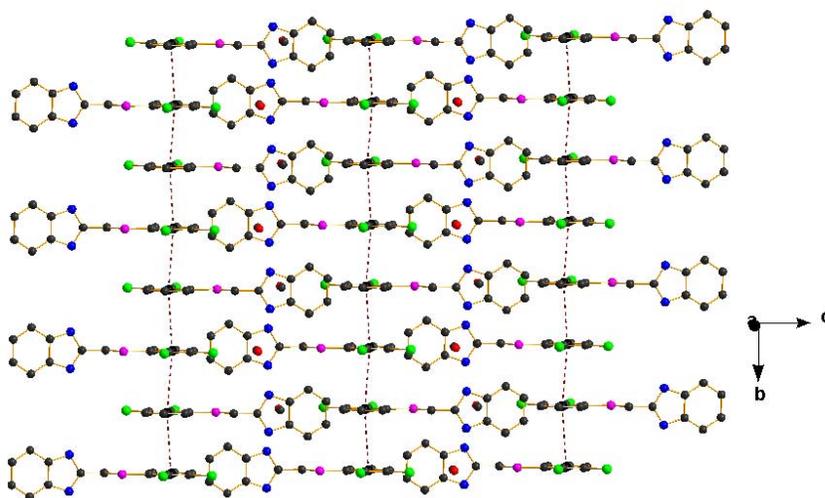


Figura 26.- Vista a lo largo del eje *a* mostrando el arreglo bidimensional paralelo al plano *bc* generado por las interacciones N-H...O, O-H...N, C-H... π y π - π . Compuesto **I**. Se omiten los átomos de hidrógeno para una mayor claridad.

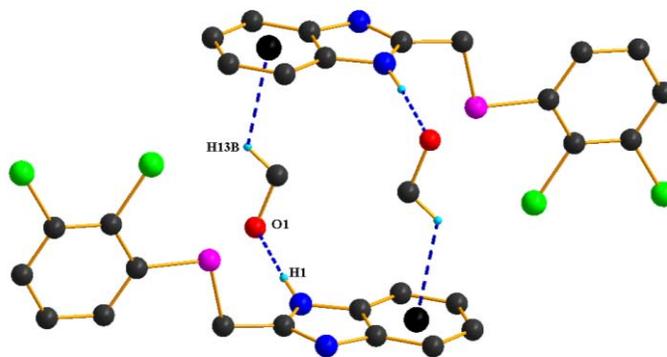


Figura 27.- Representación de la interacción C13-H13... π [C3C4C5C5C4C3]. Compuesto **I**.

Las moléculas del compuesto **II** se mantienen unidas entre sí en un arreglo lineal a lo largo del eje *c* a través del enlace de hidrógeno N3-H3...N1, entre el grupo NH y el átomo de nitrógeno del bencimidazol (**Figura 28**). Estos arreglos en cadena se unen por la interacción N7-H7...Cl2 dando origen a un arreglo bidimensional paralelo al plano *ac* (**Figura 29**).

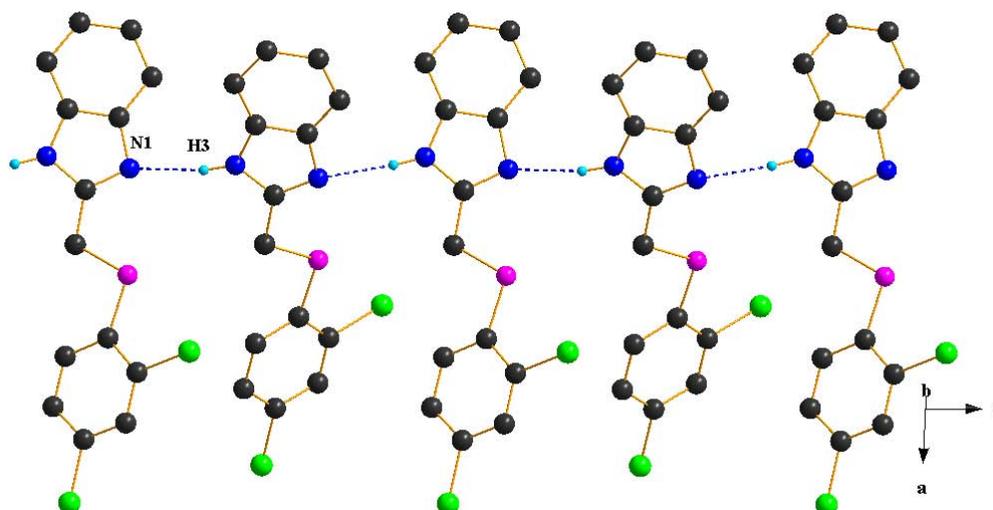


Figura 28.- Arreglo generado por las interacciones N3-H3...N1. Se omiten los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones para una mayor claridad. Compuesto **II**.

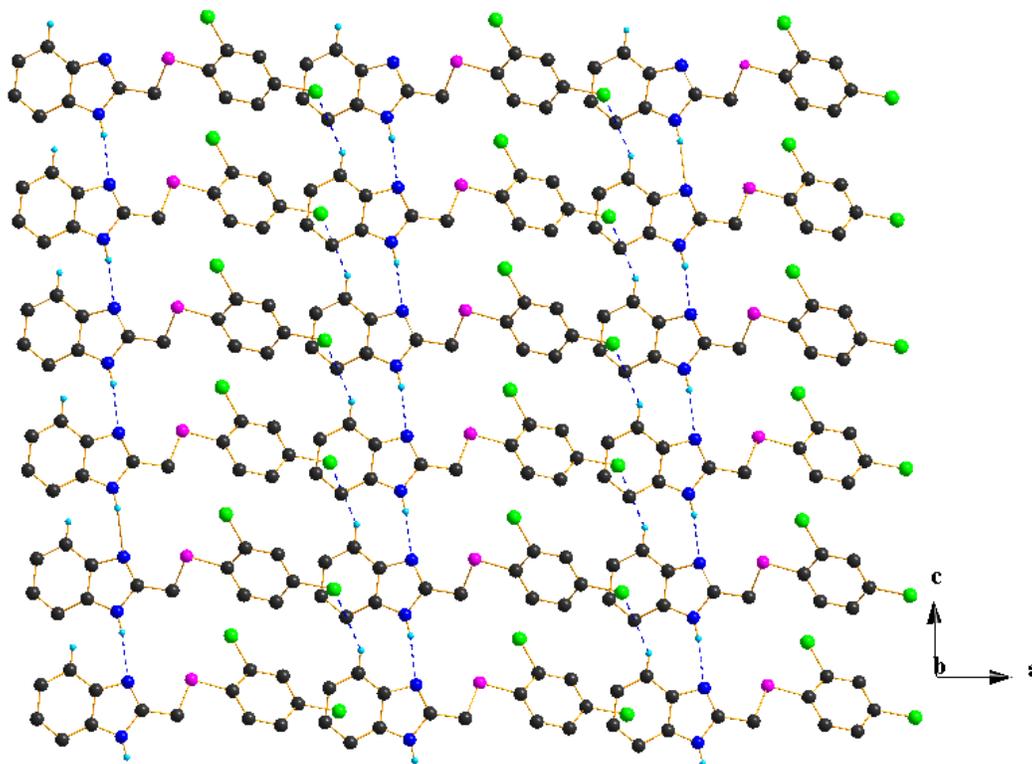


Figura 29. - Vista a lo largo el eje b del arreglo generado por las interacciones N3-H3...N1 y N7-H7...Cl2. Los átomos de hidrógeno que no intervienen en las interacciones se omiten para una mejor claridad. Compuesto **II**.

El empaquetamiento cristalino de este ligante se favorece por la presencia de interacciones adicionales del tipo π - π y Cl...Cl. En donde es posible observar dos interacciones π - π , una entre los sistemas 2,4-diclorofenil [C11-C16] con una distancia entre centroides $d(\text{Cg}-\text{Cg})$ de 3.826 Å, y otra entre los anillos fenilo del becimidazol [C4-C9] con un distancia $d(\text{Cg}-\text{Cg})$ de 3.707 Å. Los átomos de cloro (Cl1 y Cl2) presentan interacciones de enlaces de halógeno entre ellos (**Figura 30**), con valores de distancia de 3.278 y 3.472 Å para las interacciones Cl1...Cl1 y Cl2...Cl2 respectivamente, estos valores son ligeramente menores a la suma de radio de van der Waals de los átomos de cloro ($r_{\text{Cl}} = 1.74 \text{ \AA}$; $r_{\text{Cl-Cl}} = 3.5 \text{ \AA}$).

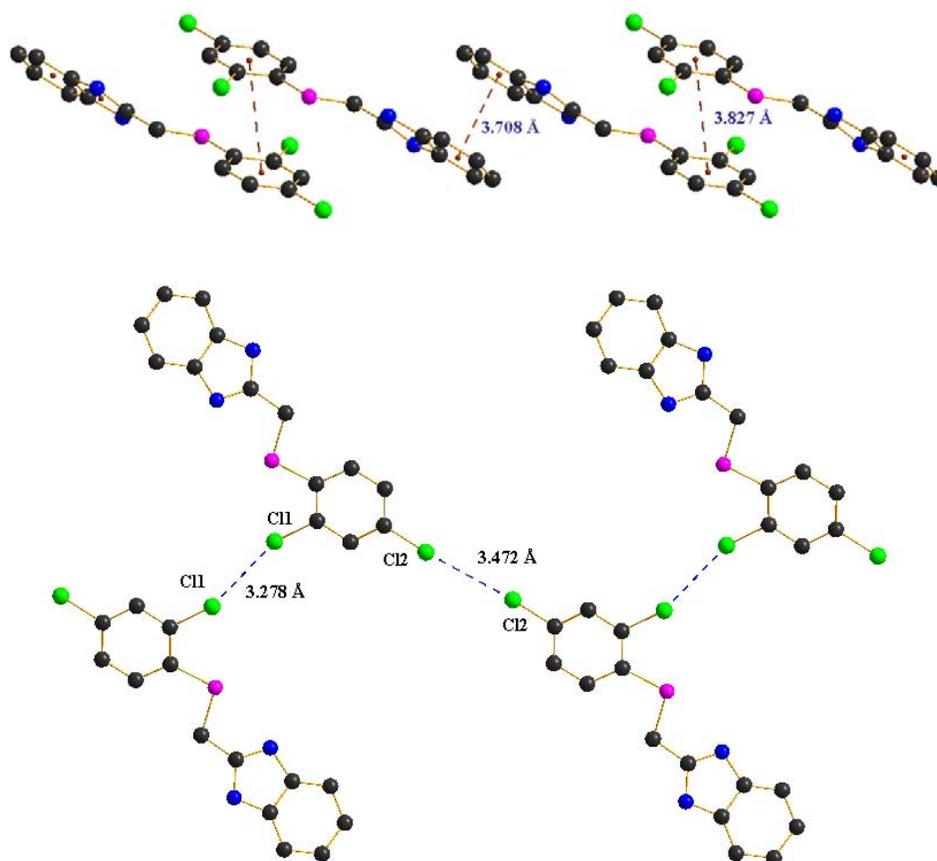


Figura 30.- Representación de las interacciones π - π (arriba) y Cl...Cl (abajo) presentes en el compuesto **II**.

De manera similar a lo observado para el compuesto **I**, el compuesto **III** es un solvato de metanol en una estequiometría 1:1. En su arreglo cristalino se observa la presencia de interacciones π - π entre los anillos 2,5-diclorofenil [C11-C16] con una distancia entre centroides $d(\text{Cg-Cg})$ de 3.656 Å. Estas interacciones generan un arreglo en cadena a lo largo del eje **c** que a su vez es estabilizado por las interacciones N3-H3...O1 y O1-H1...N1 entre el grupo hidroxilo del metanol y el NH del becimidazol (**Figura 31**). Como se puede observar, este arreglo es similar al presentado previamente para el compuesto **I** (**Figura 25**). Así mismo, el arreglo supramolecular se completa por la presencia de interacciones Cl...Cl que se extienden en dirección al eje **a** (**Figura 32**).

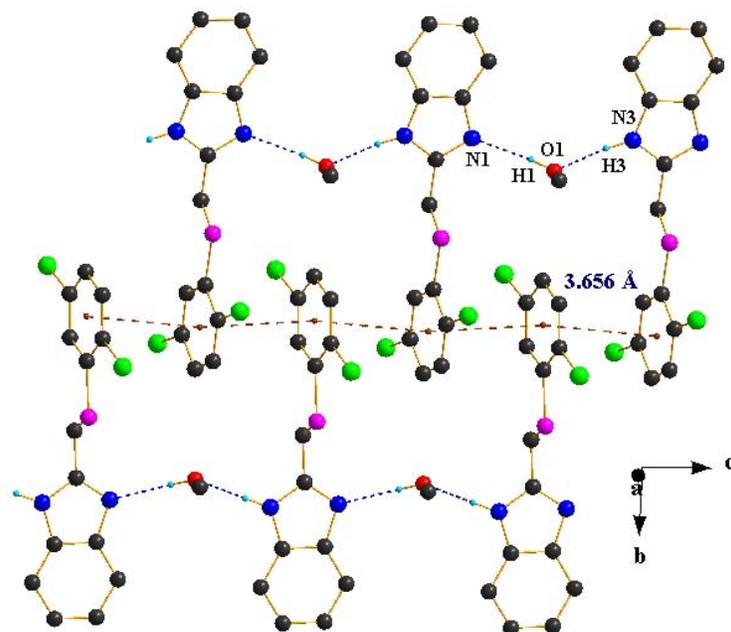


Figura 31.- Representación de las interacciones N-H...O, O-H...N y π - π que generan un arreglo a lo largo del eje c. Compuesto **III**.

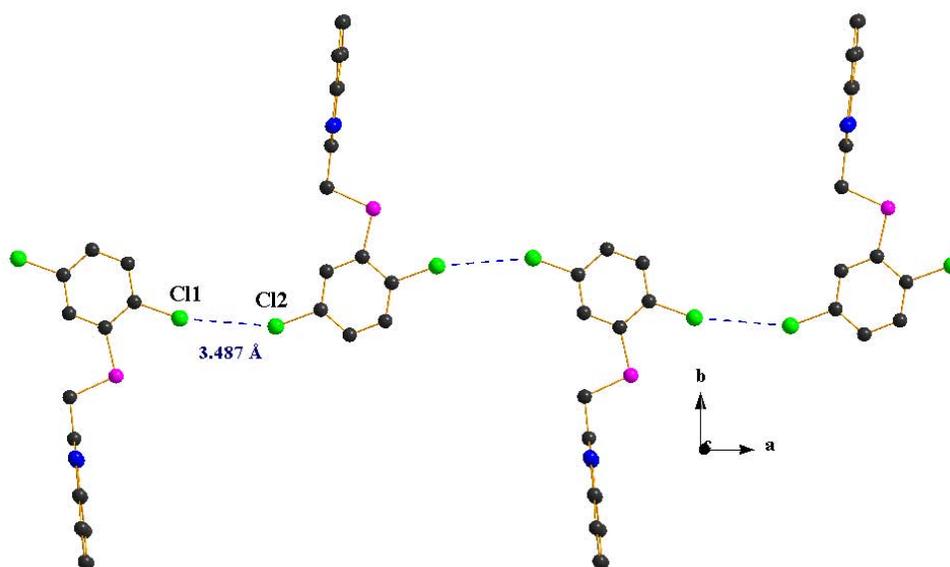


Figura 32.- Representación de la interacción Cl...Cl presente en el compuesto **III**.

El compuesto **V**, de manera análoga a lo observado en el derivado **I**, presenta los átomos de hidrógeno del metilo, el hidroxilo y el NH en desorden. Así mismo, es posible observar el arreglo presentado en las **Figuras 25** y **31** para los compuestos **I** y **III** respectivamente. La distancia entre los centroides de los anillos del grupo 3,5-diclorofenil [C7-C12] es de $d(\text{Cg-Cg}) = 3.6709 \text{ \AA}$. Los valores de las interacciones de enlace de hidrógeno se pueden consultar en la **Tabla 9**. El empaquetamiento cristalino se complementa por interacciones débiles C-H... π .

Tabla 9.- Valores de distancias (Å) y ángulos (°) de enlace observados en los puentes de hidrógeno presentes en los compuestos **I**, **II**, **III** y **V**.

Ligante	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D-A)	$\angle(\text{DHA})$
I	N1-H1...O1	0.90	1.83	2.726	174
	O1-H1A...N1	0.85	1.92	2.726	159
	C13-H13... π [C3C4C5C5C4 C3]	0.96	2.88	3.399	115
II	N3-H3...N1	0.885	2.204	3.0646	164.0
	C7-H7...Cl2	0.930	2.89	3.6943	146
III	N3-H3...O1	0.855	1.974	2.7952.75	160
	O1-H1...N1	0.886	1.886	2	165.4
V	N1-H1...O1	0.90	1.88	2.770	172
	O1-H1A...N1	0.85	1.99	2.770	152

2) COMPUESTOS DE RU(II)

Los complejos de Ru(II) **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X** sintetizados a partir de los correspondientes ligantes **I**, **II**, **III**, **IV** y **V** se caracterizaron por espectrometría de masas (FAB⁺), espectroscopía infrarroja, análisis elemental, resonancia magnética nuclear (¹H-RMN, ¹³C{¹H}-RMN, ¹⁹F{¹H}, ³¹P{¹H}) y por difracción de rayos-X de monocristal. De manera representativa se presenta la caracterización completa del compuesto **VIII**.

2.1) ESPECTROMETRÍA DE MASAS

El peso molecular de los complejos de Ru(II) sintetizados es de 668.81 g/mol considerando el contraión hexafluorofosfato, no obstante en estos experimentos, únicamente se espera observar la señal debida al ion molecular correspondiente al fragmento catiónico (*i.e.*: 523.85 g/mol). En la **Figura 33** se presenta el espectro obtenido para el compuesto **VIII**.

En los espectros de los complejos **VI-X** se observa el mismo patrón de fragmentación, siendo que se presenta la señal correspondiente a la sección catiónica de la molécula en 525 m/z y adicionalmente se identifica otra señal debida a la pérdida del átomo de cloro unido al centro metálico en 488 m/z.

Es importante destacar que para esta serie de compuestos (**VI-X**) el patrón isotópico en el ion molecular corresponde no solamente a la isotopía de los átomos de cloro en la molécula sino que también se observa la isotopía característica del rutenio (**Figura 32**).

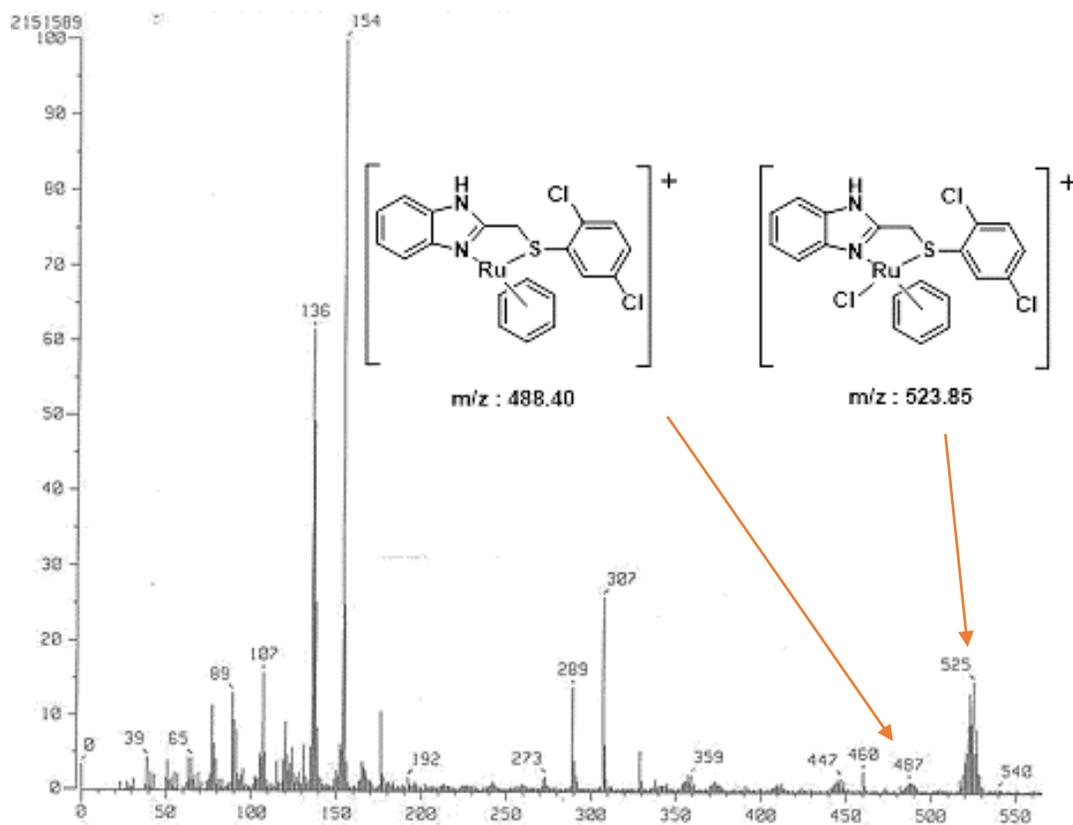


Figura 33.- Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto Ru[(η⁶-C₆H₆)Cl[2-((2,5-diclorofenil)tiometil))bencimidazol]](**VIII**)

Tabla 10.- Abundancia relativa de elementos seleccionados.

Elemento	% Abundancia Relativa
⁹⁶ Ru	5.5
⁹⁸ Ru	1.9
⁹⁹ Ru	12.8
¹⁰⁰ Ru	12.6
¹⁰¹ Ru	17.0
¹⁰² Ru	31.5
¹⁰⁴ Ru	18.7
³⁵ Cl	75.8
³⁷ Cl	24.2

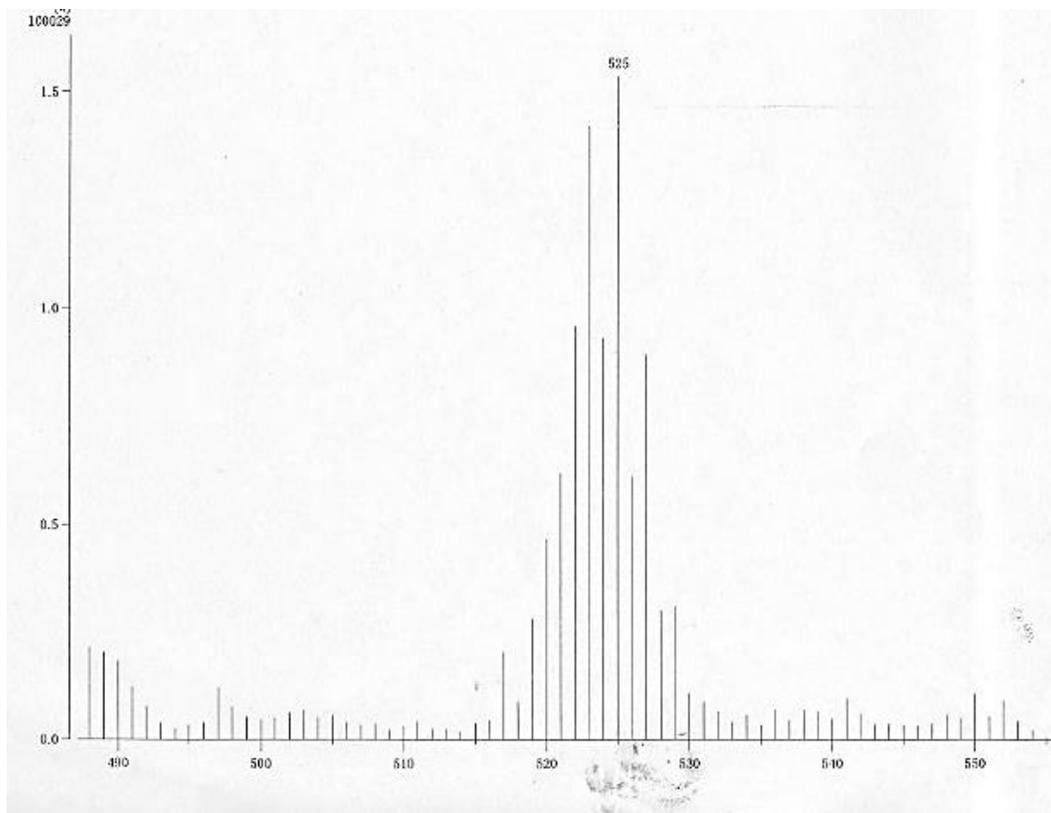


Figura 34.- Ampliación de ion molecular del espectro de masas (FAB⁺) obtenido para el compuesto $\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}[2\text{-}((2,4\text{-diclorofenil})\text{tiometil})\text{bencimidazol}]$ (**VII**).

2.2) ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

En comparación con los espectros obtenidos para el ligante libre, en estos espectros se observan señales más definidas en donde no es tan notoria la diferencia en el patrón de sustitución para cada complejo. Así mismo es importante destacar el desplazamiento debido al enlace N-H del bencimidazol, que se desplaza de aproximadamente 3060 cm^{-1} (**Tabla 3**) para los ligantes, al intervalo de $3200\text{ a }3600\text{ cm}^{-1}$ (**Tabla 11**) para los complejos. En la **Figura 35** Se presenta el espectro obtenido para el complejo **VIII**.

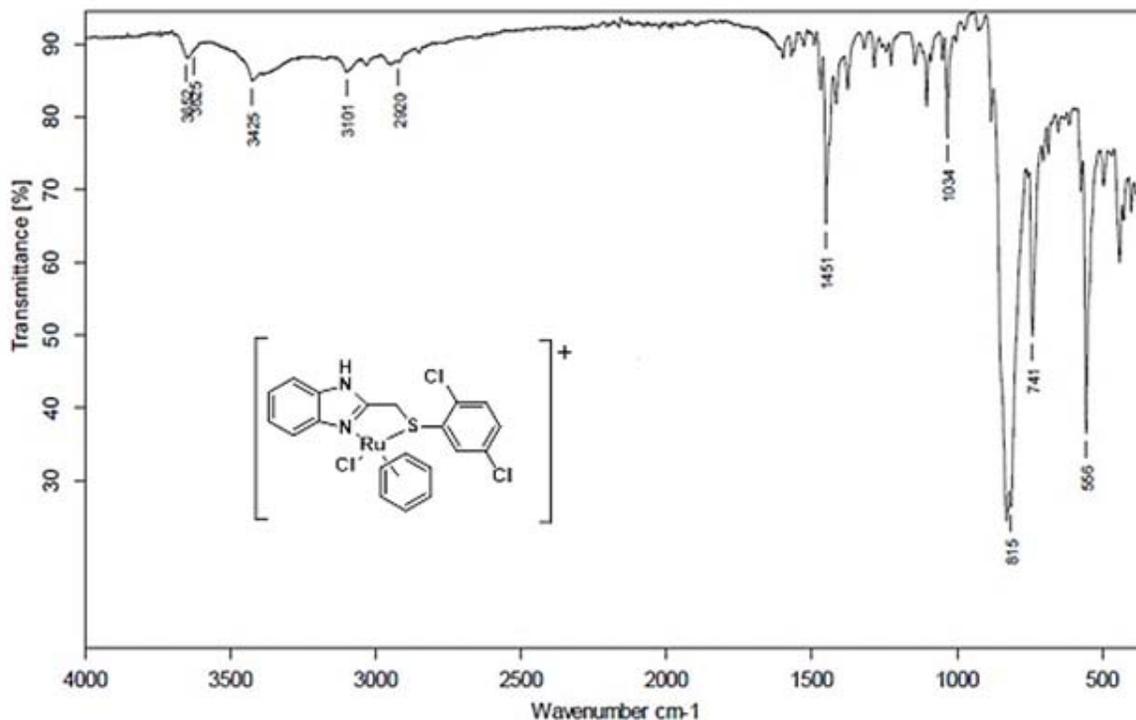


Figura 35.- Espectro de IR del compuesto Ru[(η⁶-C₆H₆)Cl[2-((2,5-diclorofenil)tiometil))bencimidazol]] para el complejo **VIII**.

Tabla 11.- Bandas características observadas en espectroscopía infrarroja de los complejos (**VI-X**).

	VI	VII	VIII	IX	X
NH	3422m	3361m	3652m	3237m	3391m
CH₂ asim	3070d	3050d	3101d	3084d	3059d
CH₂ simet	2892d	2884d	2920d	2927d	2945d
CH₂ tijera	1405m	1453m	1451m	1404m	1560m
C-S	650d	650d	----	639d	652d
Sustic arom	745f	743f	741f	708f	739f
Areno	827f	823f	815f	825f	828f
PF₆	555f	555f	556f	554f	545f

d: débil, m: media, f: fuerte.

En estos espectros la banda característica del enlace C-S se encuentra en el intervalo de 640 a 652 cm^{-1} ligeramente desplazada a las señales presentadas previamente para los derivados orgánicos en el intervalo de 696 a 738 cm^{-1} (**Tabla 3**). No es posible identificar ésta banda en el complejo **VIII** debido a la superposición de la señales. Es importante destacar la banda debida al anión PF_6^- en el intervalo de 554-554 cm^{-1} para todos los complejos excepto el **X** que se encuentra en 545 cm^{-1} desplazamiento que sugiere impureza en la muestra.

Adicionalmente para todos los isómeros se identifican las bandas del metileno de vibración asimétrica, simétrica y de tijera en los intervalos de 3050 a 3100 cm^{-1} , 2880 a 2945 cm^{-1} y 1405 a 1451 cm^{-1} respectivamente, diferente a las señales presentadas previamente para el caso de sus correspondientes derivados orgánicos en 2960, 2830 y 1440 cm^{-1} (**Tabla 3**). Es importante destacar una nueva señal asignable a la estructura aromática unida al centro metálico en el intervalo de 815 a 827 cm^{-1} .

2.3) ANÁLISIS ELEMENTAL

En la **Tabla 12** se presentan los porcentajes de contenido elemental (%C, %H, %N y %S) teórico y experimental obtenidos para la serie de complejos propuestos (**VI-X**). En donde se observan valores cercanos de porcentaje elemental en todos los casos a excepción del complejo **X**, en donde la diferencia en el porcentaje de contenido de carbono y de azufre es un poco mayor a lo convencionalmente aceptado (± 0.4). Sin embargo, en conjunto con las técnicas de caracterización complementarias, es posible inferir la obtención de los derivados de rutenio deseados.

Tabla 12.- Porcentajes de contenido elemental experimental obtenidos de los complejos propuestos (**VI-X**).

Complejo	%C	%H	%N	%S
VI	35.62 (0.30)	2.46 (0.05)	4.13 (0.06)	4.34 (0.45)
VII	35.64 (0.28)	2.36 (0.05)	4.06 (0.13)	3.95 (0.84)
VIII	34.87 (1.05)	2.49 (0.08)	4.00 (0.19)	4.41 (0.38)
IX	35.88 (0.04)	2.64 (0.23)	4.11 (0.08)	4.46 (0.37)
X	34.80 (1.12)	2.43 (0.02)	3.95 (0.24)	4.10 (0.69)
Teórico	35.92	2.41	4.19	4.79

Diferencia entre paréntesis

Los altos valores de diferencia observados en el porcentaje de contenido elemental de los complejos **VIII** y **X** pueden deberse a CH_2Cl_2 ocluido en la estructura de la muestra, por lo que se proponen los porcentajes de contenido elemental teórico presentados en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Valores de porcentaje elemental teórico considerando CH_2Cl_2 en la estructura de los complejos **VIII** y **X**.

Complejo	%C	%H	%N	%S
VIII	34.87 (0.50)	2.49 (0.26)	4.00 (0.36)	4.41 (0.24)
X	34.80 (0.43)	2.43 (0.32)	3.95 (0.31)	4.10 (0.07)
Teórico	34.37	2.75	3.64	4.17

Diferencia entre paréntesis

La diferencia obtenida en porcentaje de contenido elemental de carbono y azufre, es menor considerando una molécula de CH_2Cl_2 ocluida en los complejos **VIII** y **X**. Sin embargo, los espectros de RMN^{-1}H obtenidos, en especial para el complejo **X**, sugieren la presencia de alguna impureza.

2.4) RMN-¹H

Para ejemplificar los experimentos de esta serie de complejos se presenta el espectro obtenido para el compuesto **VIII (Figura 37)**, en donde se identifican cuatro señales adicionales a las esperadas para este derivado debidas a disolventes: en 3.7 ppm aparece la señal asignable al agua residual del disolvente deuterado (DMSO-d₆) y en 3.17, 2.51 y 2.08 ppm aparecen unas pequeñas señales asignables a metanol, DMSO-d₆ y acetona respectivamente.

Cabe destacar que para esta serie de compuestos no se observa la señal debida al protón del bencimidazol presuntamente por la formación de puentes de hidrógeno, que hace imposible la definición de dicha señal con las condiciones utilizadas.

De manera análoga a los espectros obtenidos para el ligante libre, la mayor diferencia entre los espectros de estos derivados de rutenio (**VI - X**) es debida a las señales asignables a la sustitución del anillo aromático unido al azufre. Los espectros apilados de los complejos **VI-X** se presentan en la **Figura 38** y una ampliación a la sección aromática se presenta en la **Figura 39**. En la **Tabla 14** se presentan los valores de desplazamiento químico obtenido para cada derivado.

Además de que en estos espectros se observa como evidencia de la coordinación del metal, la aparición de más señales debida a la pérdida de la simetría en la molécula. Así como el desplazamiento de la señal del metileno H-5 (**Figura 40**) y la señal asignable a los hidrógenos H-12 en el areno unido al centro metálico.

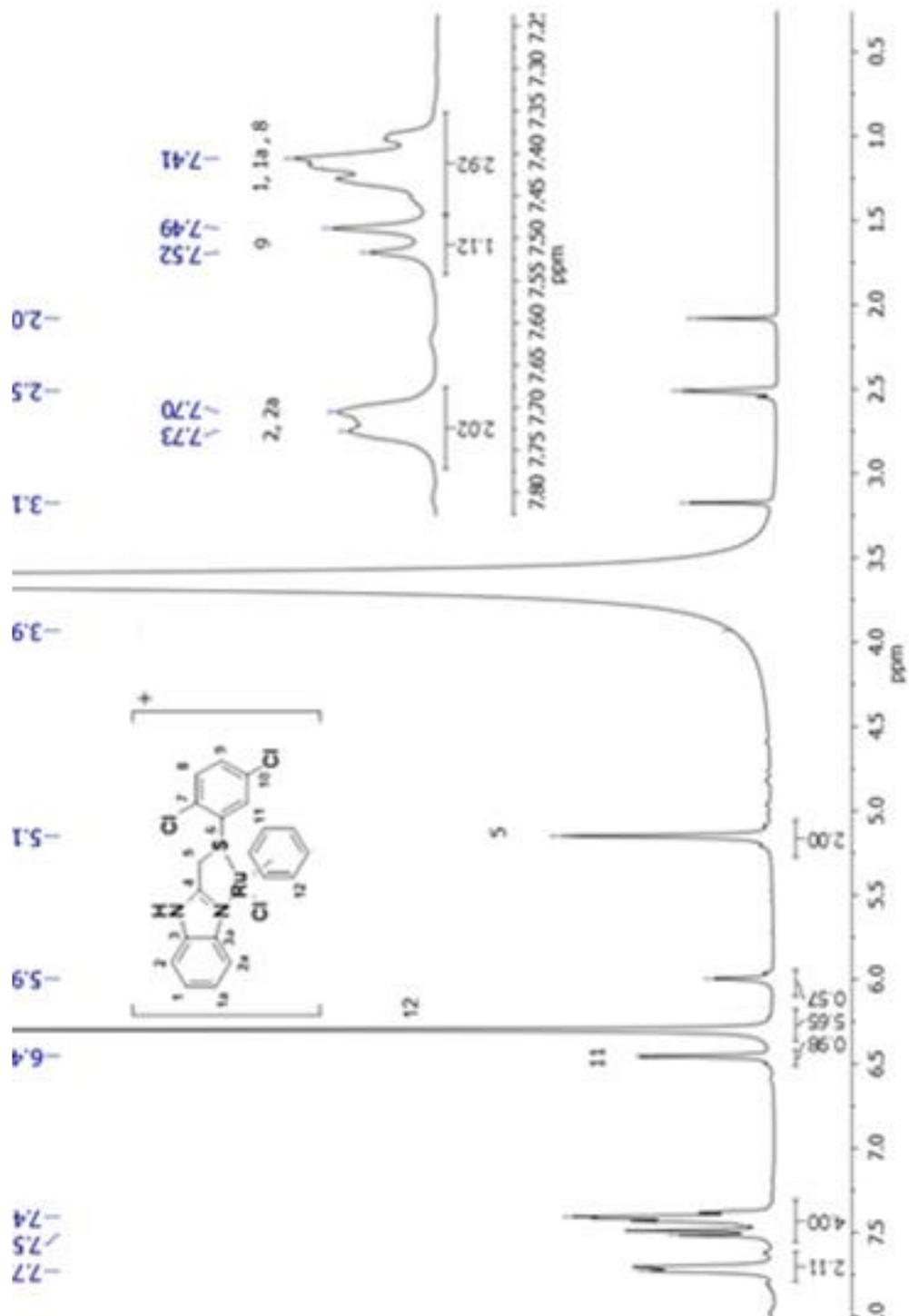


Figura 36.- Espectro de RMN-¹H de compuesto Ru[(η⁶-C₆H₆)Cl[2-((2,5-diclorofenil)tiometil))bencimidazol] (**VIII**) en DMSO-d₆ a 300MHz, t.a.

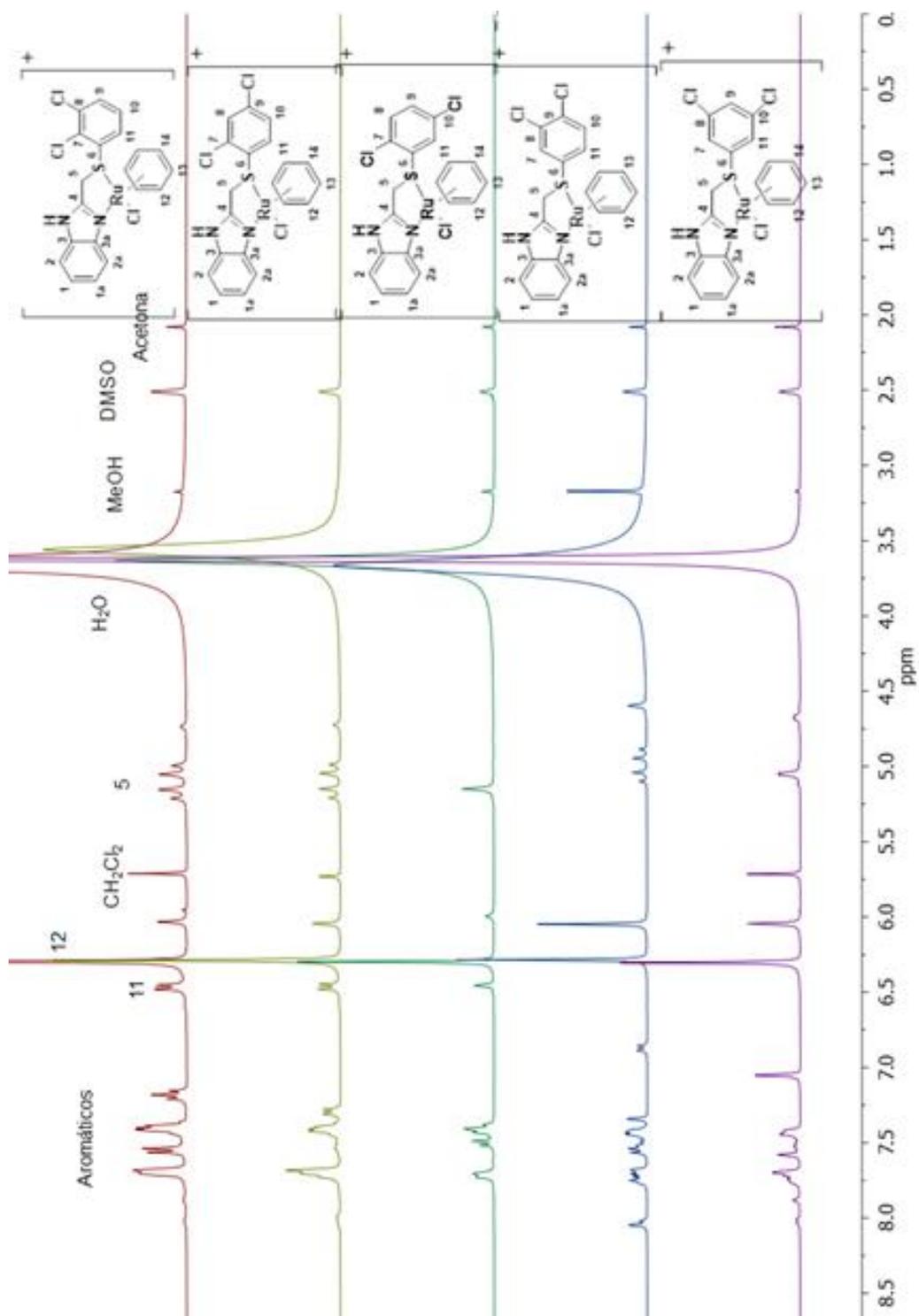


Figura 37.- Comparación de espectro de RMN-¹H de complejos (**VI-X**) en DMSO-d₆ a 300MHz, t.a. En orden descendente **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X**.

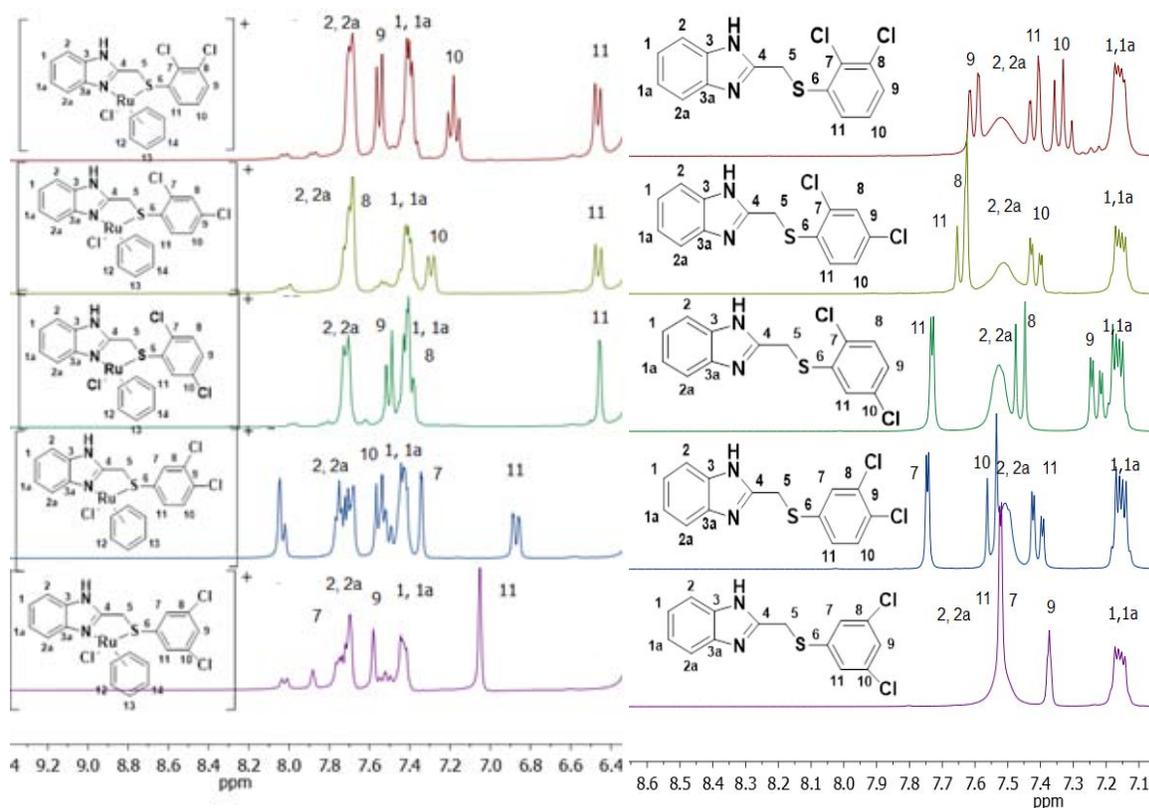


Figura 38.- Comparación de espectros de RMN-¹H en DMSO-d₆ a 300 MHz, t.a. Complejos (Izquierda), Ligantes (Derecha). En orden descendente **I/VI**, **II/VII**, **III/VIII**, **IV/IX** y **V/X**.

Es importante destacar que para los complejos **IX** y **X** se observan más señales de las esperadas en el intervalo de 7.8 a 8 ppm. Debido presuntamente a alguna impureza.

Debido a la coordinación del metal, las señales en la sección aromática no se encuentran tan definidas en comparación con sus derivados orgánicos pues hay mayor traslape, aunque es posible observar un comportamiento particular para el protón H-11 en todos los casos siendo el más definido y que se desplaza a campo alto. Adicionalmente se observa la formación de un sistema AB debido a los hidrógenos diastereotópicos H-5 en el metileno en los complejos **VI**, **VII**, **IX** y **X** (**Figura 40**).

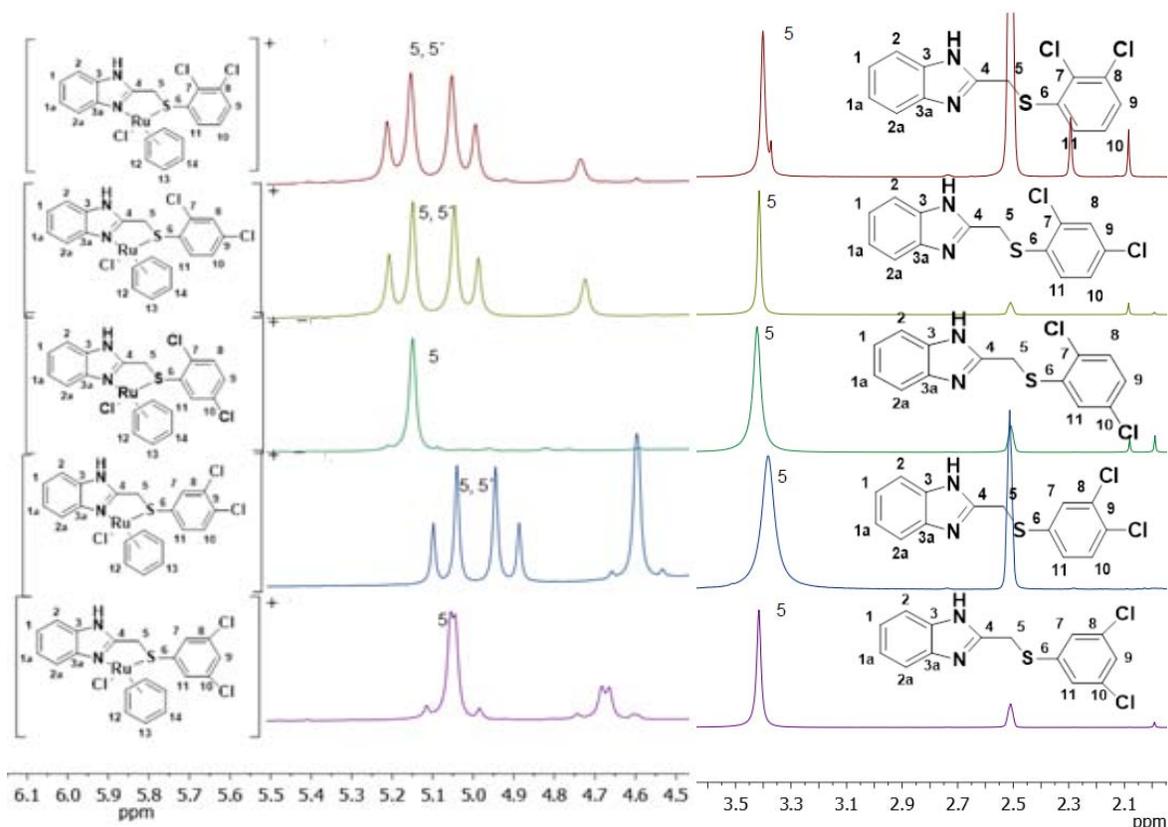


Figura 39.-Comparación de espectros de RMN-¹H en DMSO-d₆ a 300 MHz, t.a. Desdoblamiento de señal debida a protones en el metileno H-5. Complejos (Izquierda), Ligantes (Derecha). En orden descendente **I/VI**, **II/VII**, **III/VIII**, **IV/IX** y **V/X**.

Con la finalidad de evidenciar el desdoblamiento de las señales debidas a los protones en el metileno H-5, se realizaron experimentos de correlación en dos dimensiones. Se presentan, con fines comparativos, los espectros HSQC del complejo **VIII** y del complejo **VII**. En donde, para el complejo **VII** se observa claramente la doble señal en protón debida al mismo carbono C-5 (**Figuras 40** y **41**) y en el caso del complejo **VII** la señal del metileno H-5 es una única señal.

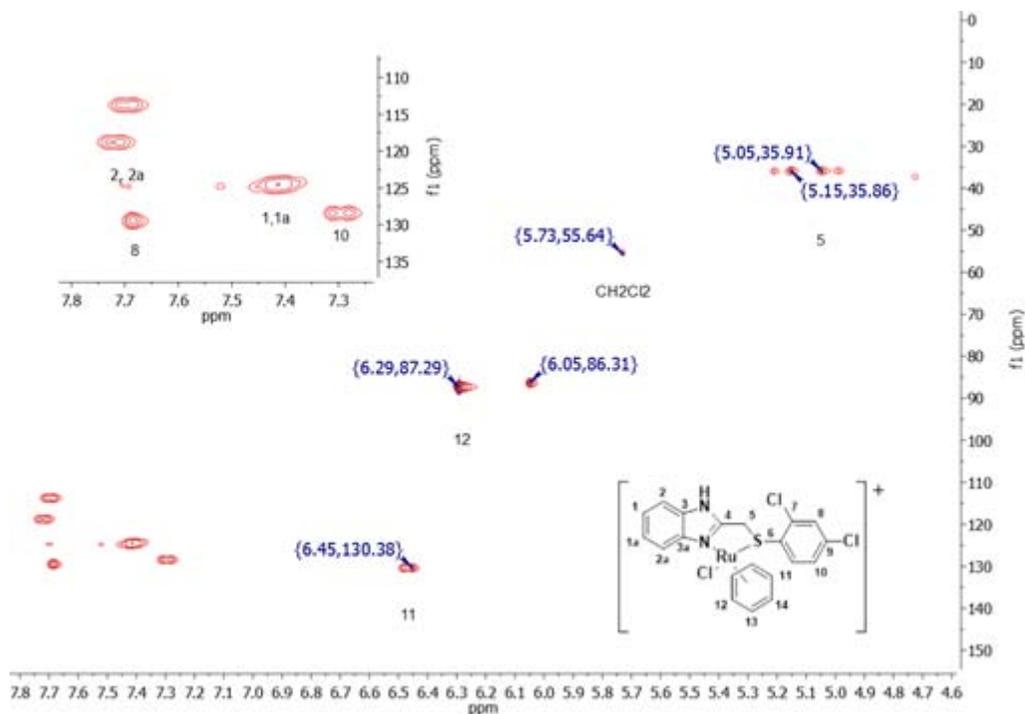


Figura 40.- Espectro HSQC de compuesto Ru[(η^6 -C₆H₆)Cl[2-((2,4-diclorofenil)tiometil))bencimidazol] (**VII**) en DMSO-d₆, 300 MHz, t.a

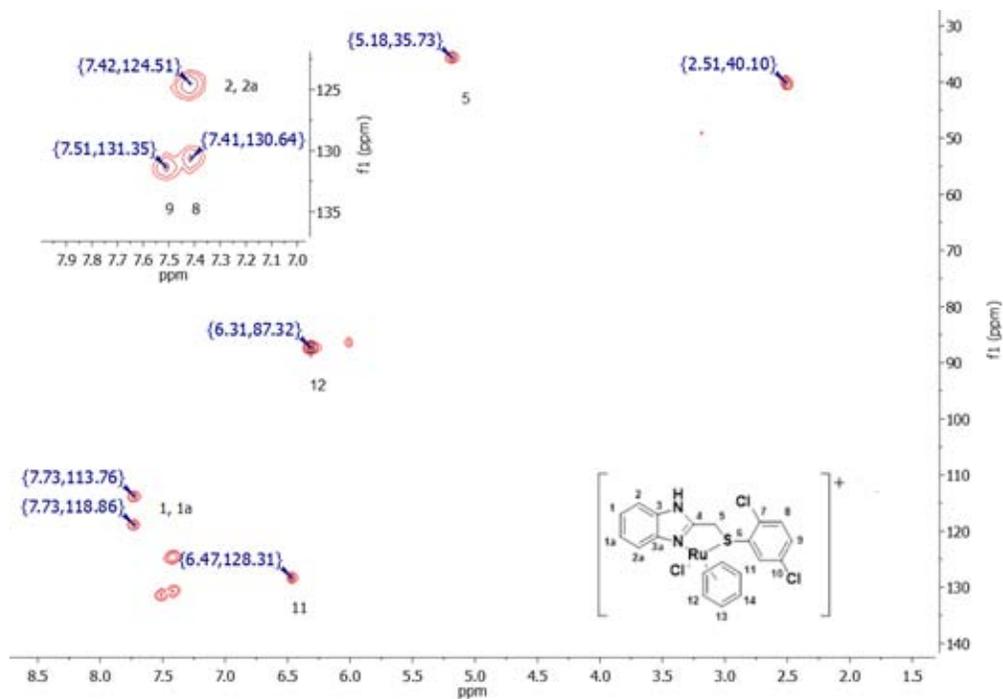


Figura 41.- Espectro HSQC de compuesto Ru[(η^6 -C₆H₆)Cl[2-((2,5-diclorofenil)tiometil))bencimidazol] (**VIII**) en DMSO-d₆, t.a.

Para los protones en el areno η^6 unido al centro metálico H-12 se observa una señal simple en 6.3 ppm para los complejos **VI**, **VII** y **VIII**. Además se observa para los complejos **IX** y **X** en mayor proporción una segunda señal aproximadamente en 4.6 ppm debida a la presencia de alguna impureza (**Figura 42**).

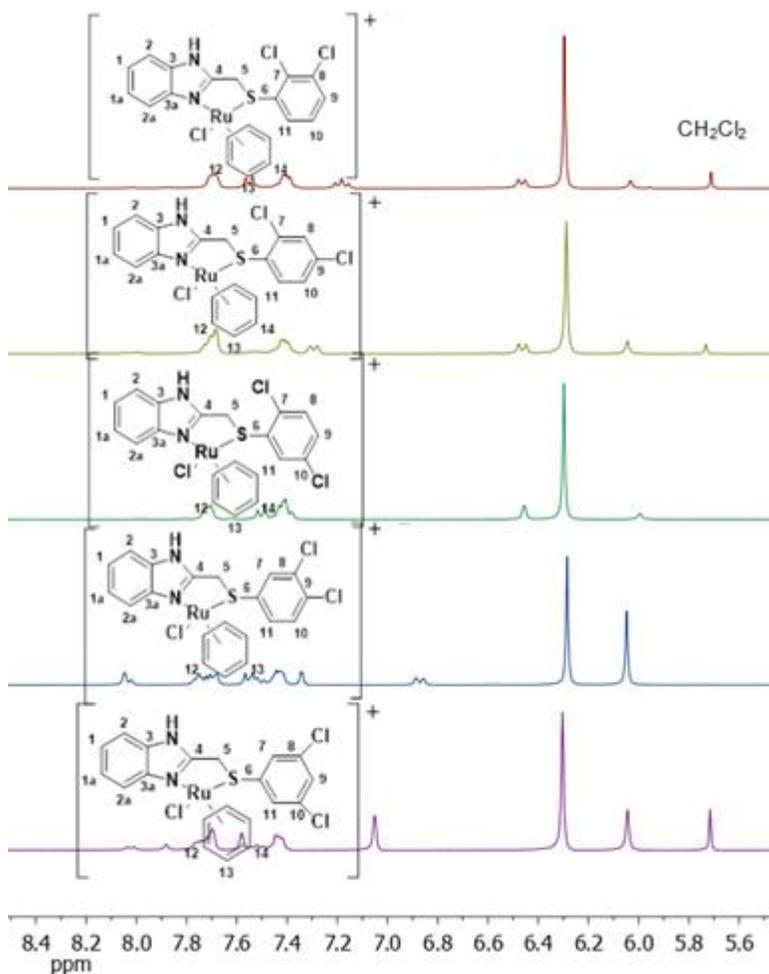


Figura 42.- Comparación de señal del areno η^6 unido al centro metálico en DMSO- d_6 , 300 MHz, t.a. En orden descendente **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X**.

Tabla 14.- Valores de desplazamiento químico observados en RMN-¹H en DMSO-d₆ a 300MHz, t.a. de complejos (**VI-X**).

Complejos	VI	VII	VIII	IX	X
1, 1a	7.68m	7.40m	7.73m	7.44m	7.42m
2,2a	7.41m	7.69m	7.41m	7.69m	7.7m
5	5.15d	5.15d	5.15s	5.04d	5.04s
5	5.05d	5.05d	----	4.95d	----
12,13,14	6.26s, 6.04s	6.30s, 6.04	6.30s, 5.99s	6.28s, 6.04s	6.30s, 6.04s
7	----	----	----	7.34sd	7.72s
8	----	7.69m	7.41m	----	----
9	7.54d	----	7.52d	----	7.58s
10	7.18t	7.28sd	----	7.57d	----
11	6.48d	6.48d	6.45s	6.89d	7.05s

2.5) RMN-¹³C{¹H}

Continuando con la caracterización completa del compuesto **VIII**, se presenta de manera representativa el espectro de RMN-¹³C{¹H} obtenido. En donde es importante destacar el desdoblamiento de todas las señales (**Figura 43**) debido a la coordinación del metal en comparación con el ligante libre (**Figura 21**). Además, se observa la señal característica del disolvente deuterado (DMSO-d₆) en 38.87 ppm.

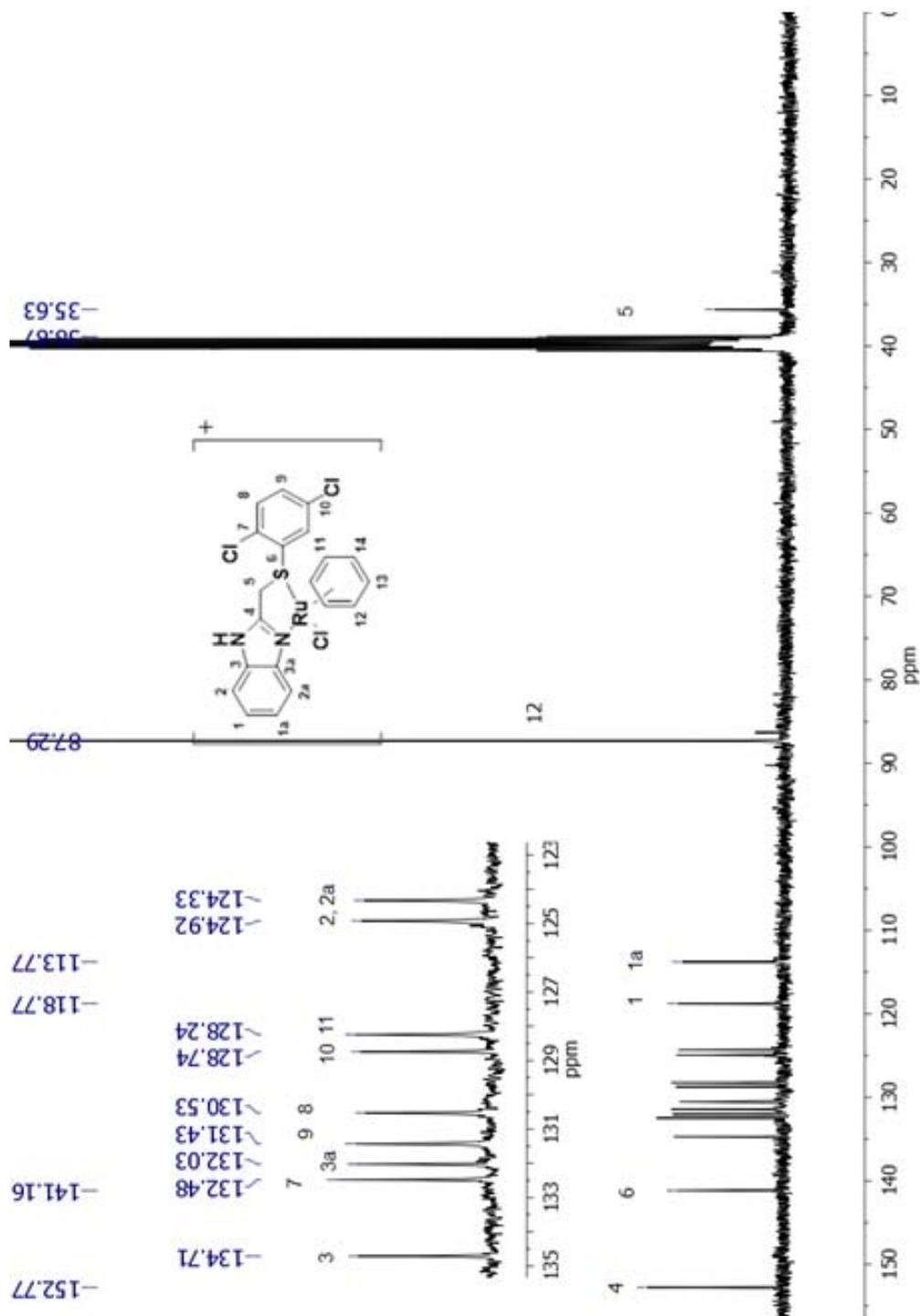


Figura 43.- Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuesto $\text{Ru}[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}][2\text{-}((2,5\text{-diclorofenil)tiometil))\text{bencimidazol}]$ (**VIII**) en DMSO-d_6 a 75MHz, t.a.

Debido a la coordinación del metal, es posible diferenciar todos los carbonos presentes en la molécula (**Tabla 15**), por lo que para hacer una correcta asignación, se realizaron experimentos de detección indirecta en dos dimensiones (HSQC). Es posible observar también, en concordancia a lo mencionado previamente para los complejos **IX** y **X**, un mayor número de señales. Con la finalidad de observar el patrón de sustitución diferente para cada caso en la sección aromática (**Figura 45**) se presenta la comparación de los espectros obtenidos para cada isómero (**Figura 44**). Similar a los ensayos de RMN-¹H presentados previamente, la evidencia de la coordinación del metal son el desplazamiento de la señal del al metileno C-5 y la aparición de las señales del areno- η^6 (**Figura 46**).

Tabla 15.- Valores de desplazamiento químico observado en RMN-¹³C{¹H} en DMSO-d₆ a 75MHz, t.a. de complejos (**VI-X**).

Complejos	VI	VII	VIII	IX	X
1	118.72	124.81	118.77	124.99	124.92
1a	113.75	124.21	113.77	124.31	124.35
2	124.82	124.81	124.92	118.73	118.75
2a	124.24	124.21	124.33	113.61	113.72
3	134.74	126.00	132.03	131.22	134.50
3a	132.61	141.20	134.71	128.44	131.59
4	152.87	152.91	152.77	153.19	153.02
5	36.31	35.91	35.63	37.25	36.68
6	141.18	134.03	130.53	141.16	141.13
7	130.75	134.77	132.48	131.22	128.55
8	129.48	129.44	130.53	132.45	134.80
9	130.64	134.63	131.43	134.87	129.11
10	128.95	128.40	128.74	131.74	135.76.
11	127.65	130.34	128.24	129.75	127.89
12,13,14	87.27	87.26	87.29	86.00	87.38

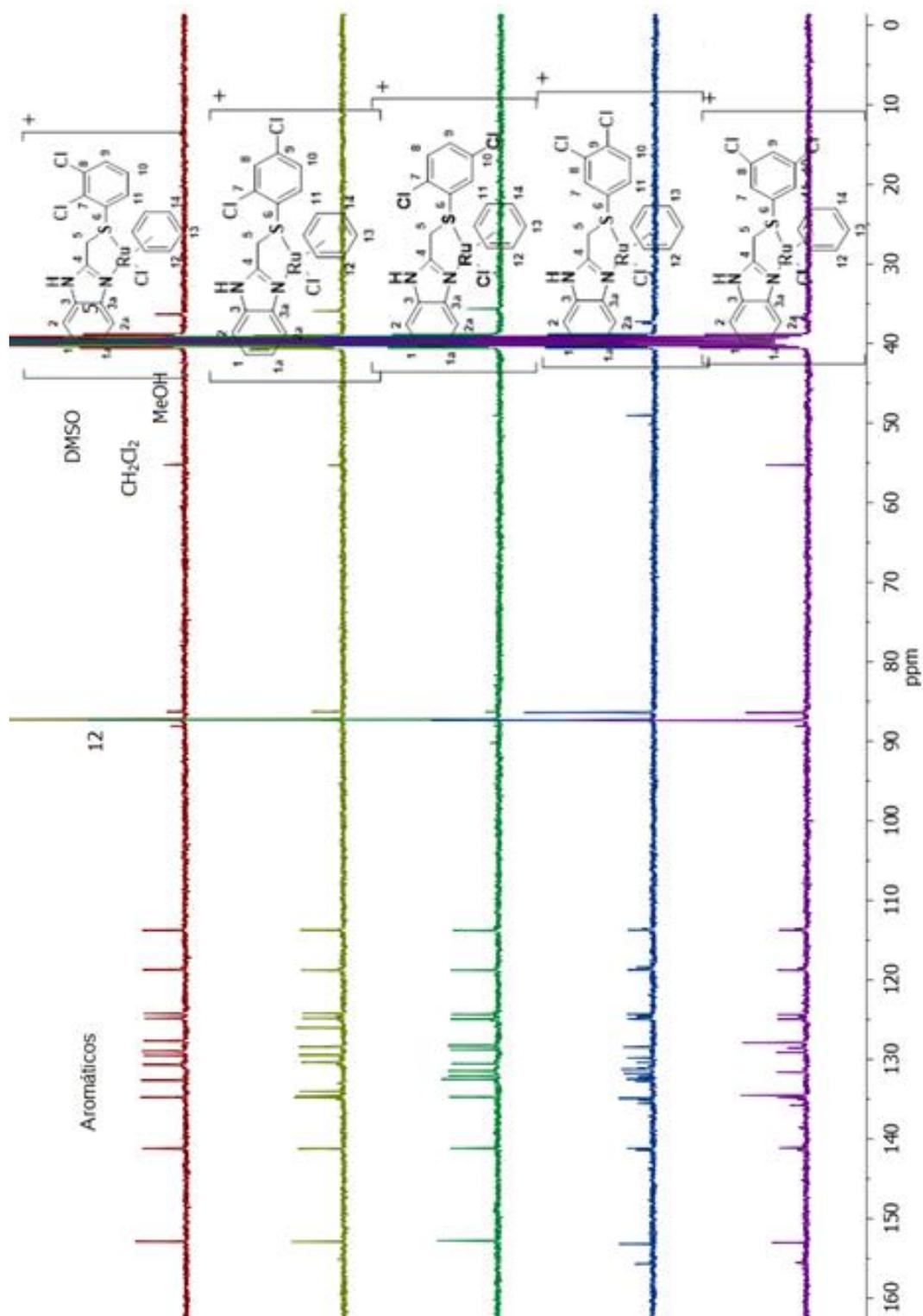


Figura 44.- Comparación de espectros de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 , 75 MHz, t.a. En orden descendente **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X**.

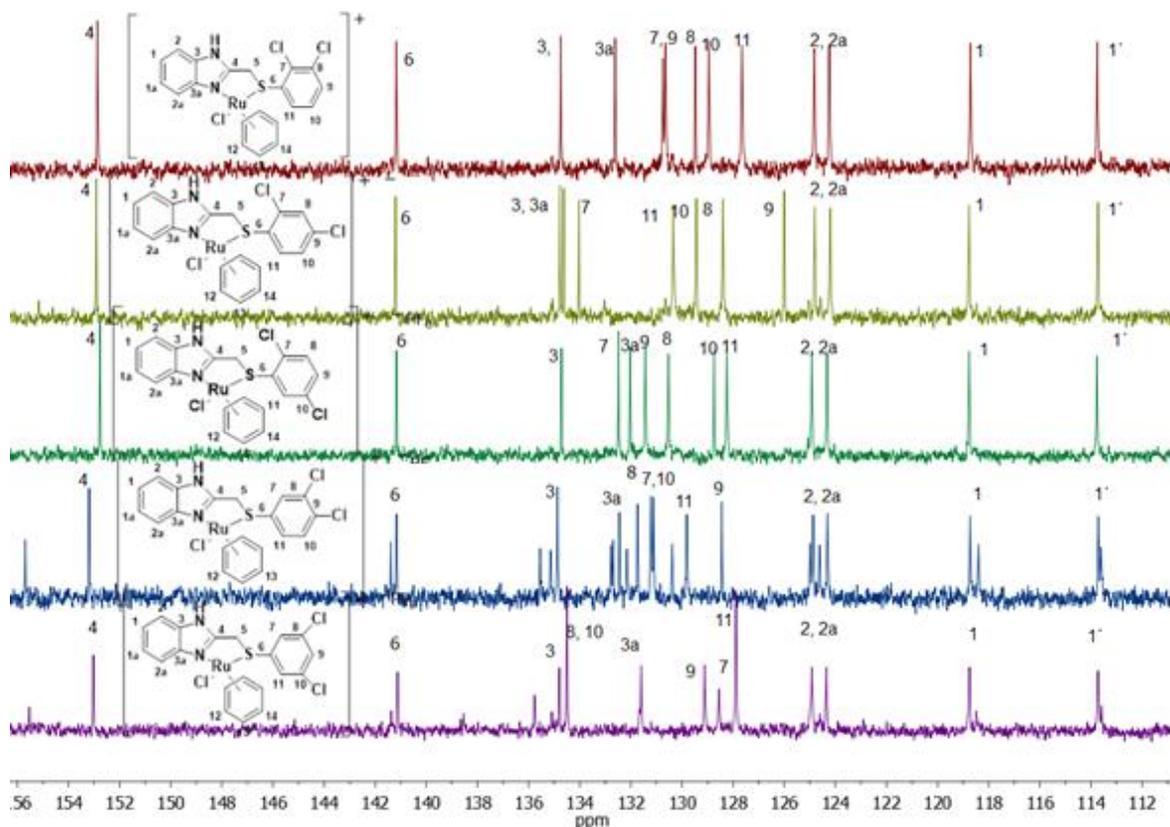


Figura 45 .-Comparación de espectros de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75MHz, t.a. En orden descendente **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X**.

Se observa el desdoblamiento de las señales de los carbonos C-1, C-1a , C-2, C-2a , C-3 y C-3a en todos los casos, además se encuentra el carbono C-6 aproximadamente en 141 ppm para todos los isómeros.

Las señales del anillo aromático unido al azufre se observan en el intervalo de 127 a 134 ppm siendo que para el complejo de mayor simetría **X**, la señal debida a los carbonos 8 y 10 es la misma.

Aunque, en concordancia con lo presentado previamente en los experimentos para el protón, en estos complejos la presencia de alguna impureza deriva en más señales de las esperadas para los complejos **IX** y **X**.

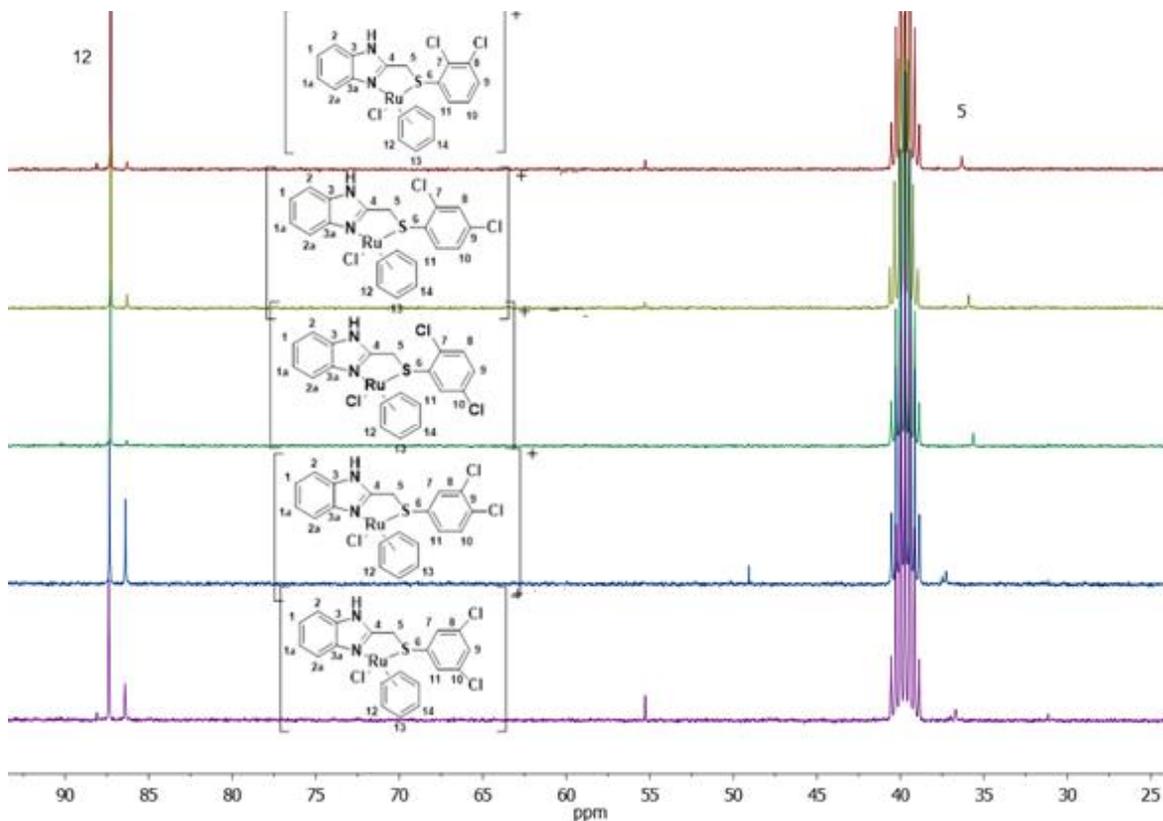


Figura 46.- Comparación de espectros de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en DMSO- d_6 a 75 MHz, t.a. Señales correspondientes al areno unido al centro metálico C-12 y metileno C-5. En orden descendente **VI, VII, VIII, IX y X.**

Se presenta en la **Figura 46**, la señal debida a los carbonos en el areno- η^6 donde se resalta la intensidad de una segunda señal en los derivados **IX** y **X**. Además se observa la señal del metileno C-5 en un intervalo de 35 a 39 ppm, la señal del disolvente deuterado (DMSO- d_6) en 40 ppm y la señal debida a CH_2Cl_2 remanente en la muestra en 55 ppm aproximadamente. Para el complejo **IX**, se observa una señal en 47 ppm aproximadamente debida a metanol remanente.

2.6) RMN-¹⁹F{¹H} Y RMN-³¹P{¹H}

En las **Figuras 47** y **48** se presentan los espectros obtenidos para el compuesto **VIII**, de los experimentos de RMN-¹⁹F{¹H} y ³¹P{¹H} respectivamente. En donde se representan las señales observadas para todos los complejos sintetizados (**VI-X**). Dichas señales son asignables a la presencia del contraión hexafluorofosfato [PF₆]⁻ (**Tabla 16**).

En donde se observa una señal múltiple (7) para el núcleo de fósforo debido al acoplamiento con los átomos de flúor en -144 ppm para todos los isómeros y una señal para en los experimentos de RMN-¹⁹F{¹H} en -68.75.

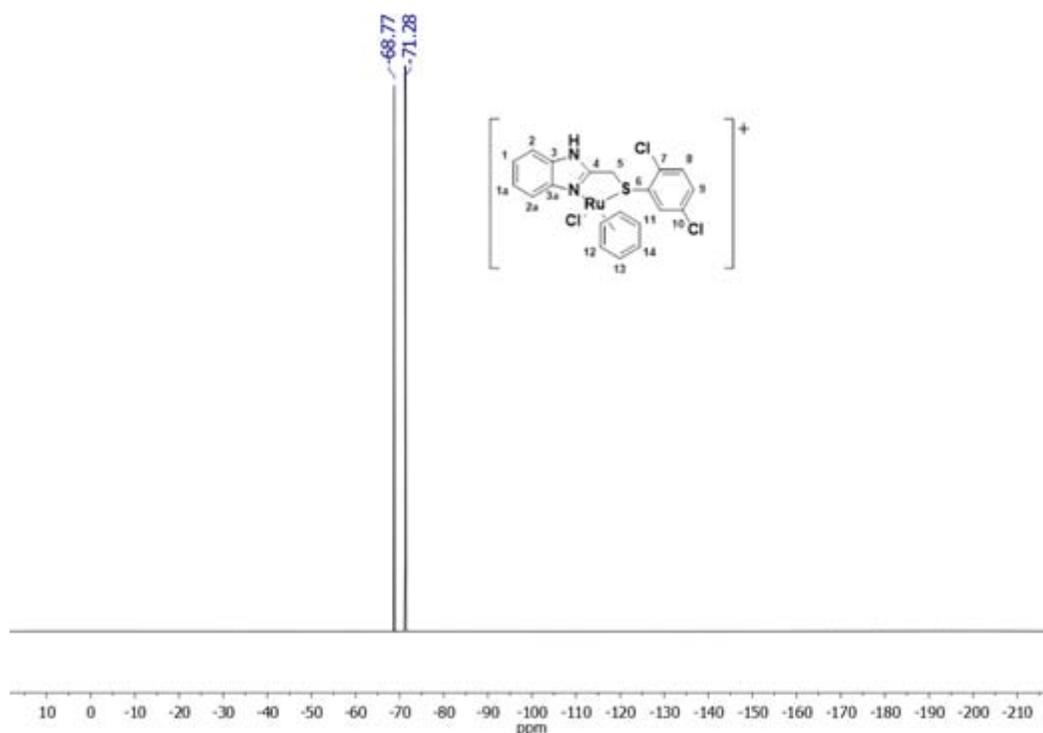


Figura 47.- Espectro de RMN-¹⁹F{¹H} de compuesto Ru[(η⁶-C₆H₆)Cl[2-((2,5-diclorofenil)tiometil)]bencimidazol] (**VIII**) en DMSO-d₆ a 281 MHz, t. a.

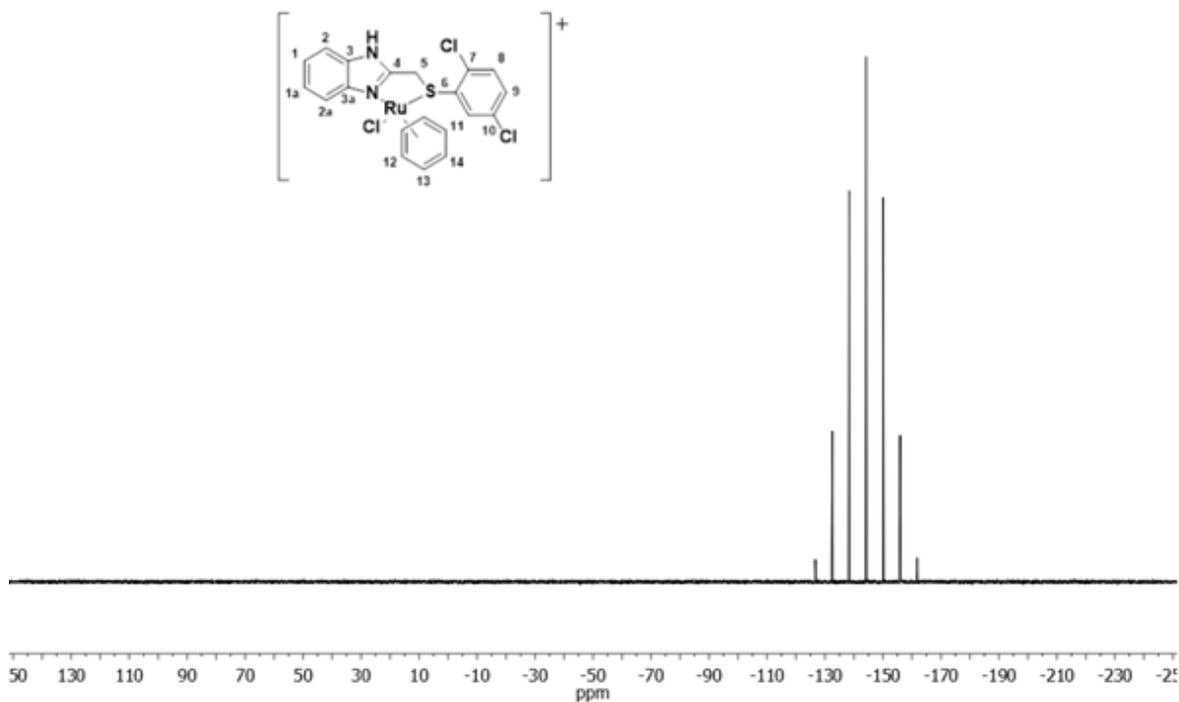


Figura 48.- Espectro de RMN-³¹P{¹H} de compuesto Ru[(η⁶-C₆H₆)Cl[2-((2,5-diclorofenil)tiometil))bencimidazol] (**VIII**) en DMSO-d₆ a 121 MHz, t.a.

Tabla 16.- Valores de desplazamiento químico obtenido en RMN-³¹P{¹H} y RMN-¹⁹F{¹H} de complejos.

Complejo	RMN- ³¹ P{ ¹ H}	RMN- ¹⁹ F{ ¹ H}
VI	-144.22(7)	-68.75 (2)
VII	-144.21(7)	-68.77 (2)
VIII	-144.23(7)	-68.77 (2)
IX	-144.23(7)	-68.77 (2)
X	-144.23(7)	-68.77 (2)

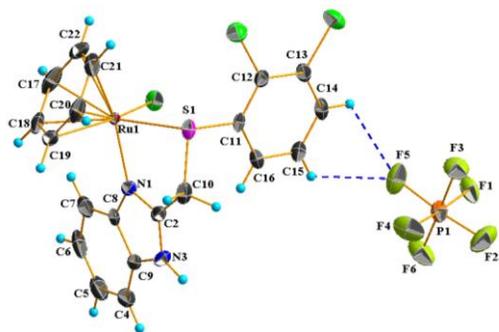
2.7) DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

Tabla 17.- Datos cristalográficos de los complejos **VI-X**.

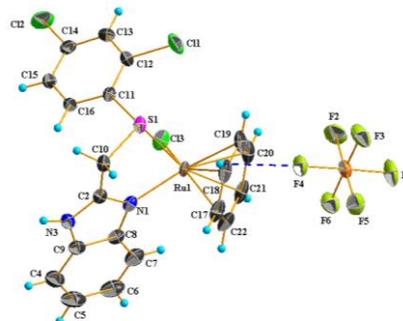
	VI	VII	VIII	IX	X
Fórmula Química	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₃ N ₂ RuS, F ₆ P	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₃ N ₂ RuS, F ₆ P	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₃ N ₂ RuS, F ₆ P	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₃ N ₂ RuS, F ₆ P	C ₄₀ H ₃₂ Cl ₆ N ₄ Ru ₂ S ₂ , F ₁₂ P ₂ CH ₂ Cl ₂
<i>Fw</i> (g/mol)	668.81	668.80	668.81	668.81	1422.52
Sistema cristalino	Ortorrómico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómico
Grupo espacial	<i>Pna2₁</i>	<i>P2_{1/n}</i>	<i>P2_{1/c}</i>	<i>P2_{1/n}</i>	<i>Pbcn</i>
Temperatura (K)	298	298	298	298	298
<i>a</i> (Å)	13.2630(15)	10.1909(4)	14.4791(3)	11.8287(1)	21.2440(5)
<i>b</i> (Å)	13.6172(16)	12.9183(5)	11.6946(3)	11.4611(1)	15.0298(4)
<i>c</i> (Å)	13.2065(15)	18.4848(7)	15.7563(3)	17.5601(2)	16.2502(4)
α (°)	90	90	90	90	90
β (°)	90	98.8177(8)	115.939(1)	90.737(1)	90
γ (°)	90	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2385.2(5)	2404.75(16)	2399.20(9)	2380.42(4)	5188.6(2)
<i>Z</i>	4	4	4	4	4
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.862	1.847	1.852	1.866	1.821
<i>M</i> (mm ⁻¹)	1.208	1.198	1.201	1.211	1.216
<i>F</i> (000)	1320	1320	1320	1320	2808
Tamaño de cristal (mm)	0.13 x 0.27 x 0.37	0.12 x 0.16 x 0.29	0.07 x 0.27 x 0.42	0.10 x 0.20 x 0.23	0.04 x 0.14 x 0.24
θ min, max (°)	2.6, 25.4	2.6, 25.4	2.3, 25.4	2.1, 25.3	1.9, 25.4
Reflexiones colectadas	12750	13645	19139	19983	40665
Reflexiones indep (R _{int})	4360 (0.066)	4416 (0.044)	4390 (0.058)	4350 (0.050)	4749 (0.096)
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2 σ ² (<i>F</i> ²)], <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.0411, 0.0643, 0.93	0.0349, 0.0700, 0.89	0.0324, 0.0663, 0.95	0.0306, 0.0740, 1.01	0.0415, 0.1012, 0.95
No. de reflexiones	4360	4416	4390	4350	4749
No. de parámetros	365	310	311	365	420
Δ > _{max} , Δ < _{min} (e Å ⁻³)	-0.46, 0.52	0.00, 0.00	0.00, 0.00	-0.69, 0.42	-0.49, 0.49

Los compuestos son iónicos, formados por el anión $[\text{PF}_6]^-$ y un catión de fórmula $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{Cl})(\text{L})]^+$, únicamente se puede observar el compuesto **X** como un solvato de CH_2Cl_2 desordenado en relación 1:1 (complejo: disolvente). Los complejos **VI** y **X** cristalizaron en un sistema ortorrómbico (*Pna21*, *Pbcn* respectivamente), mientras que la estructura de los compuestos **VII**, **VIII** y **IX** se observa en un sistema monoclinico (*P21/n*), los datos cristalográficos se presentan en la **Tabla 17**.

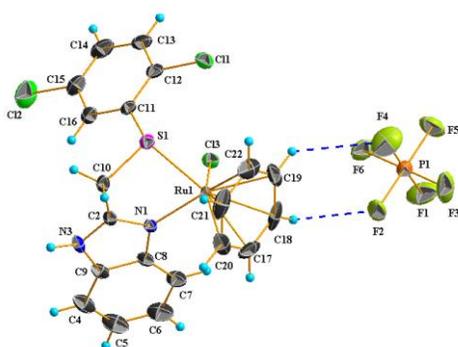
La estructura molecular de los complejos se presenta en la **Figura 49**, en donde es posible observar que para los complejos **VI-IX** la unidad asimétrica está formada por el catión $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)(\text{Cl})(\text{L})]^+$ y el anión $[\text{PF}_6]^-$, mientras que para el compuesto **X** se presenta adicionalmente una molécula de disolvente. En los compuestos **VI**, **IX** y **X**, los aniones $[\text{PF}_6]^-$ se encuentran desordenados. Los grupos bencimidazol se encuentran cercanos a la perpendicularidad con los sistemas aromáticos clorados con ángulos entre planos de 85.3, 87.7, 89.3 y 84.1° para los compuestos **VI**, **VII**, **VIII** y **X** respectivamente; mientras que el compuesto **IX** presenta un ángulo de 69.7°. En los complejos **VI- IX** el catión y el anión interactúan a través de enlaces de hidrógeno C-H...F entre los átomos de flúor del anión $[\text{PF}_6]^-$ y los hidrógenos del anillo aromático unido directamente al metal ($\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6$). Así, en el compuesto **VI** se observa un enlace de hidrógeno del tipo bifurcado aceptor formado por las interacciones C14-H14...F5 y C15-H15...F5, el compuesto **VII** presenta un enlace de hidrógeno (C18-H18...F4) enlazando los iones en la unidad asimétrica, en el compuesto **VIII** se observa la formación de un ciclo de siete miembros con las interacciones C18-H18...F2 y C19-H19...F6 y finalmente el compuesto **IX** presenta un enlace de hidrógeno bifurcado donador con las interacciones C22-H22...F1 y C22-H22...F6.



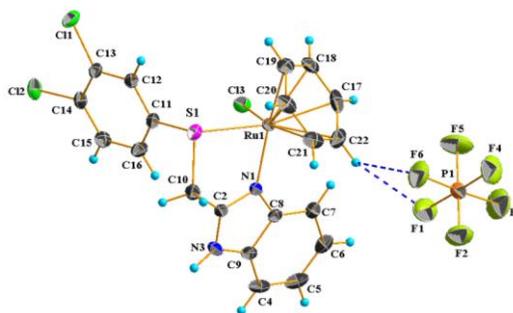
VI



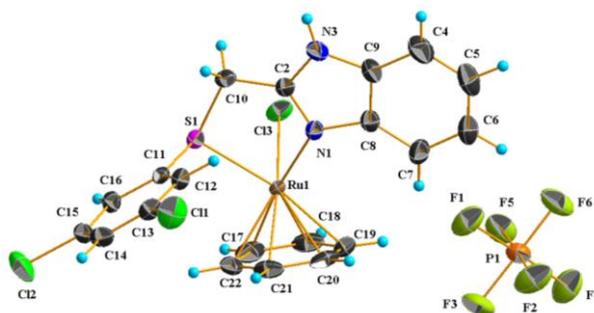
VII



VIII



IX



X

Figura 49. Estructura molecular de los complejos **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X**. Las elipsoides se presentan al 30% de probabilidad, en el compuesto **X** se omite el disolvente por claridad.

En la estructura molecular de los cinco compuestos se observa la geometría "*piano stool*" alrededor del átomo de rutenio, cuya coordinación está formada por un areno ($\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6$), un átomo de cloro y un ligante [L]. Los ligantes se coordinan al metal a través del átomo de azufre (S1) y de un átomo de nitrógeno del bencimidazol (N1) formando un anillo quelato de 5 miembros. Los ángulos del anillo quelato N1RuS1 están alrededor de 80° para todos los complejos. Las distancias de enlace entre Ru1-N1 se encuentran en el intervalo de 2.062 a 2.107 Å, la distancia de enlace entre los átomos Ru-S1 se encuentra en el intervalo entre 2.389 y 2.367 Å (**Tabla 18**) y finalmente las distancias de enlace entre el átomo de rutenio y los átomos de carbono del areno ($\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6$) están en el intervalo de 2.154 y 2.202 Å. Valores menores a la suma de radio de van der Waals cuyo valor es de 3.77 Å ($r_{\text{C}}=1.70$ Å, $r_{\text{Ru}}=2.07$ Å).

Tabla 18.- Valores de enlace (Å) representativos presentes en los complejos **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X**.

	VI	VII	VIII	IX	X
Ru1-Cl3	2.373	2.384	2.373	2.402	2.392
Ru1-C17	2.062	2.171	2.184	2.161	2.199
Ru1-C20	2.389	2.190	2.158	2.175	2.167
Ru1-S1	2.164	2.398	2.391	2.367	2.395
Ru1-C18	2.176	2.175	2.179	2.176	2.191
Ru1-C21	2.164	2.187	2.168	2.176	2.184
Ru1-N1	2.154	2.093	2.076	2.107	2.083
Ru1-C19	2.156	2.202	2.163	2.194	2.204
Ru1-C22	2.158	2.186	2.167	2.163	2.194

En los arreglos cristalinos, el compuesto **VI** presenta interacciones $\pi\text{-}\pi$ débiles entre los sistemas aromáticos clorados [C11-C16] y el anillo de

seis miembros del bencimidazol [C4-C9] con una distancia entre centroides $d(Cg-Cg)$ de 3.900 Å. Las interacciones $\pi-\pi$ generan un arreglo lineal (**Figura 50**) que, enlazado a través del anión $[PF_6]^-$ por cuatro interacciones C-H \cdots F, forma un arreglo bidimensional paralelo al plano *bc* (**Figura 51**). Las interacciones son C4-H4 \cdots F4, C14-H14 \cdots F5, C15-H15 \cdots F5 y C20-H20 \cdots F6 (**Tabla 19**) con distancias de H \cdots F en el intervalo de 2.518 a 2.769 Å.



Figura 50.- Arreglo generado por las interacciones $\pi-\pi$ en el compuesto **VI**. Los átomos de hidrógeno se omiten para una mejor claridad.

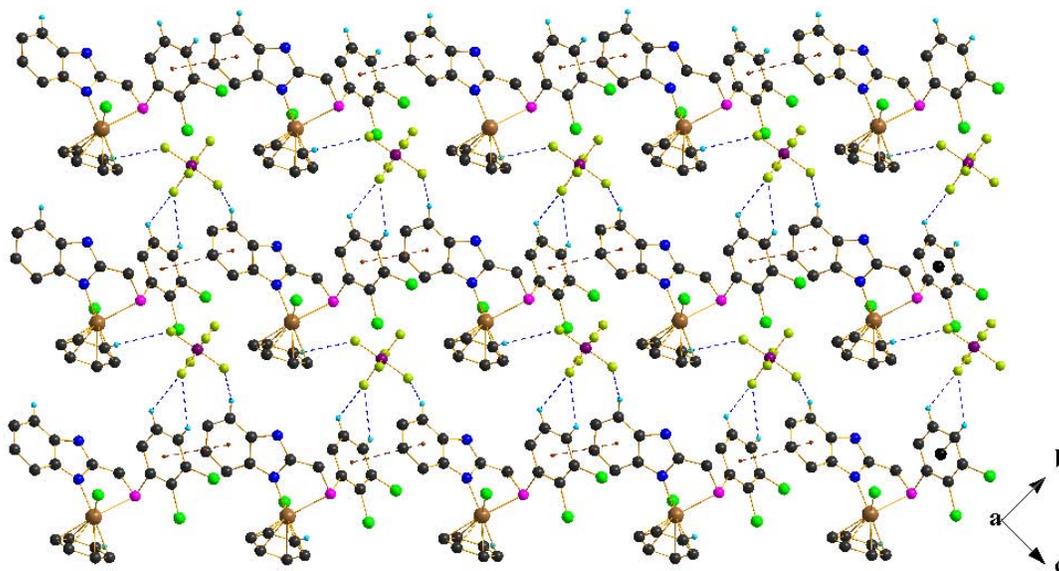


Figura 51.- Representación del arreglo en el plano *bc* originado por las interacciones $\pi-\pi$ y C-H \cdots F. Compuesto **VI**.

Los átomos de cloro (Cl3) unidos al centro metálico presentan una interacción de enlace de hidrógeno con un hidrógeno del metileno (C10) propiciando la formación de cadenas a lo largo del eje **a** (**Figura 52**). Estas interacciones en conjunto con las interacciones N-H...F y las interacciones C-H...F adicionales, estabilizan el arreglo tridimensional. Además, es posible identificar la formación de un enlace de hidrógeno bifurcado con los átomos de flúor F1 y F2 en el grupo NH del bencimidazol (**Figura 53**).

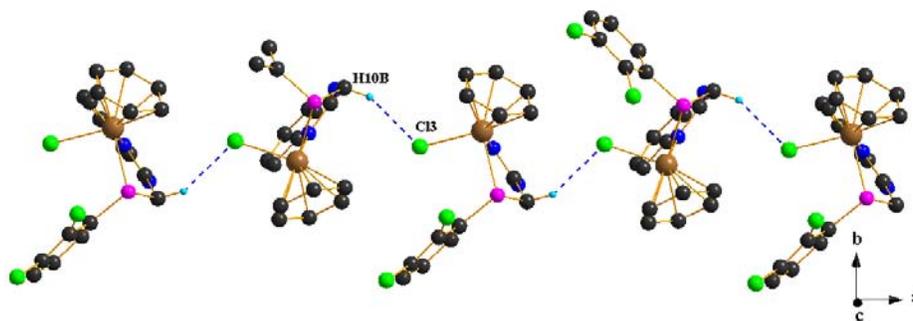


Figura 52.- Vista a lo largo del eje **a** mostrando las interacciones C-H...Cl. Compuesto **VI**.

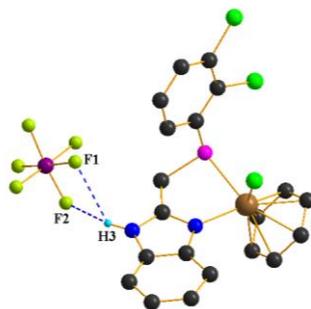


Figura 53.- Interacciones del grupo NH con los átomos de flúor F1 y F2. Compuesto **VI**.

Los arreglos bidimensionales se generan por la presencia del anión $[PF_6]^-$ a través de la formación de enlaces de hidrógeno N-H...F y C-H...F. La interacción N3-H3...F5 presenta una distancia de 2.129 Å, mientras que las interacciones C-H...F se encuentran en el intervalo de 2.475 a 2.634

Å. Ambos tipos de interacciones dan lugar a la formación de tetrámeros con dos moléculas del complejo y dos aniones $[\text{PF}_6]^-$ (**Figura 55**). Los valores de las distancias se presentan en la **Tabla 19**.

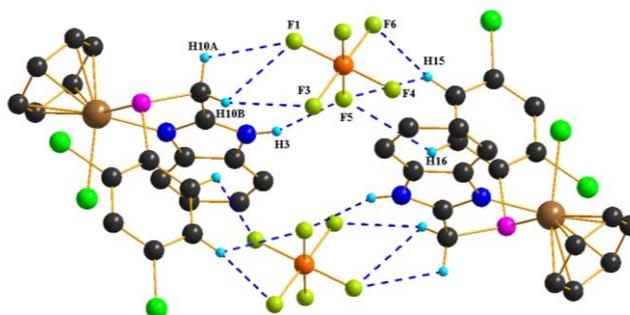


Figura 54.- Formación de interacciones N-H...F y C-H...F en el compuesto **VII**, los átomos de hidrogeno que no intervienen se omiten por claridad.

El compuesto **VIII**, a diferencia de los compuestos **VI** y **VII**, presenta una interacción N-H...Cl entre el NH del bencimidazol y el átomo de cloro enlazado al metal. Esta interacción se expande a lo largo del eje *c* dando lugar a un arreglo en cadena (**Figura 56**). Estas cadenas se enlazan por la interacción C6-H6...Cl3 generando un arreglo bidimensional (**Figura 57**). Los valores de estas interacciones se presentan en la **Tabla 19**.

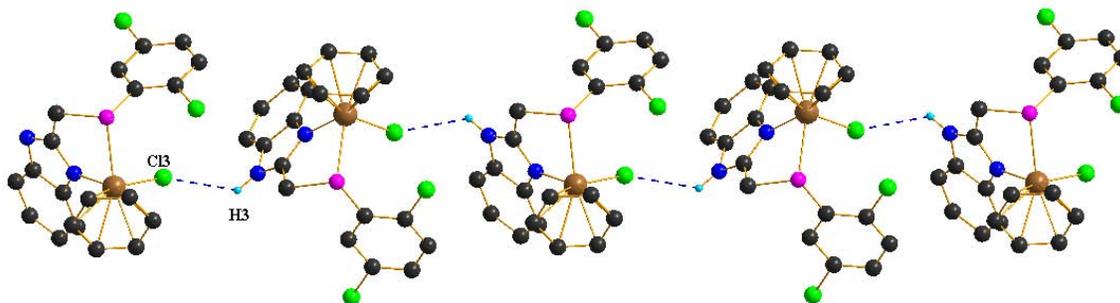


Figura 55.- Interacciones N-H...Cl en el compuesto **VIII**.

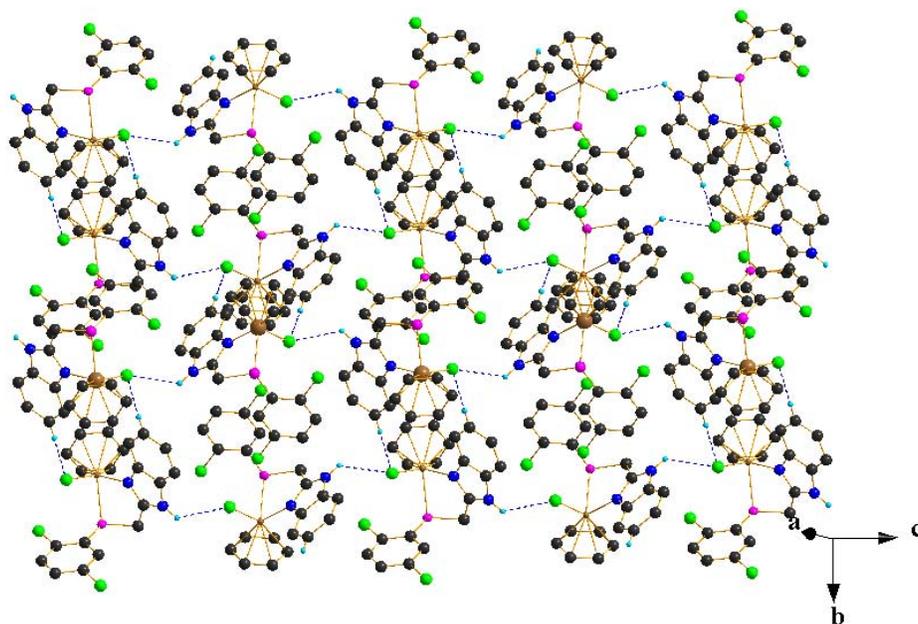


Figura 56.- Arreglo generado por las interacciones $N3-H3 \cdots Cl3$ y $C6-H6 \cdots Cl3$ en el compuesto **VIII**, los átomos de hidrógeno que no participan en las interacciones se omiten para una mejor claridad. Vista del plano bc (arriba). Vista a través del eje c (abajo).

Los arreglos en estado cristalino se complementan por la presencia de interacciones $C-H \cdots F$, entre las moléculas de los complejos metálicos y los aniones $[PF_6]^-$. Así, es posible identificar un arreglo en cadena generada por las interacciones $C10-H10B \cdots F4$, $C10-H10B \cdots F6$ y $C22-H22 \cdots F5$ (**Figura 58**).

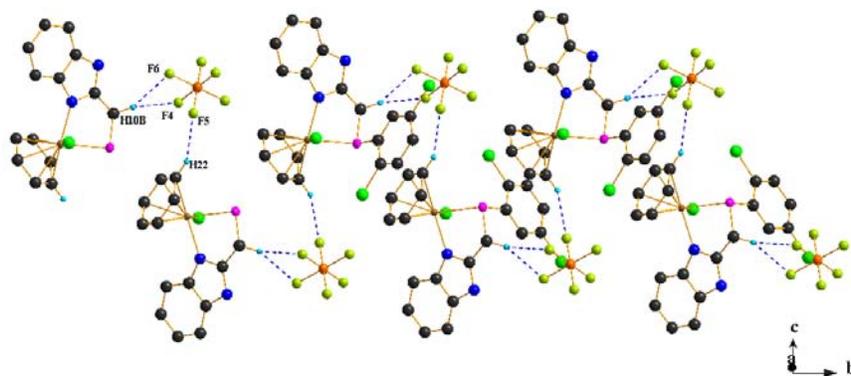


Figura 57.- Arreglo lineal generado por interacciones $C-H \cdots F$ en el compuesto **VIII**.

De manera similar a lo presentado previamente para el complejo **VIII**, en el compuesto **IX** se observan interacciones N-H...Cl formando arreglos en cadena a lo largo del eje *b* (**Figura 59**). El grupo aniónico [PF₆]⁻ presenta desorden, y es posible identificar una serie de interacciones C-H...F que estabilizan el arreglo cristalino.

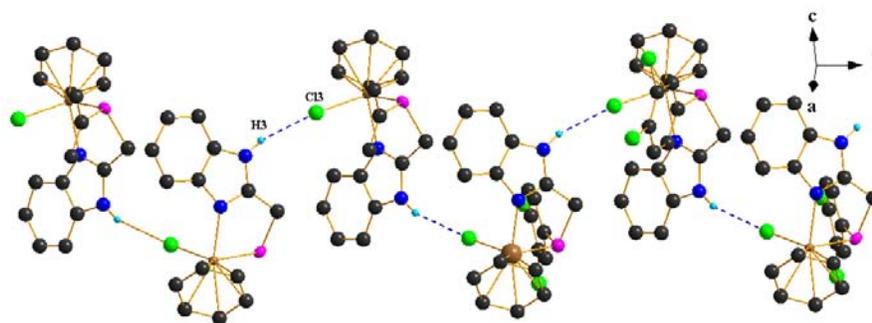


Figura 58.-Arreglo generado por interacciones N-H...Cl, en el compuesto **IX**

El grupo NH en el compuesto **X** forma una interacción de enlace de hidrógeno bifurcado N3-H3...F2, generando un arreglo de ciclos de cuatro miembros integrado por dos unidades del complejo y dos unidades aniónicas de [PF₆]⁻ (**Figura 62**). Estos arreglos se complementan por dos interacciones C10-H10A...F3 formando ciclos de ocho miembros debido a la interacción C18-H18...Cl3. Estas interacciones, las presentadas previamente y las interacciones débiles C-H...F generan el arreglo tridimensional.

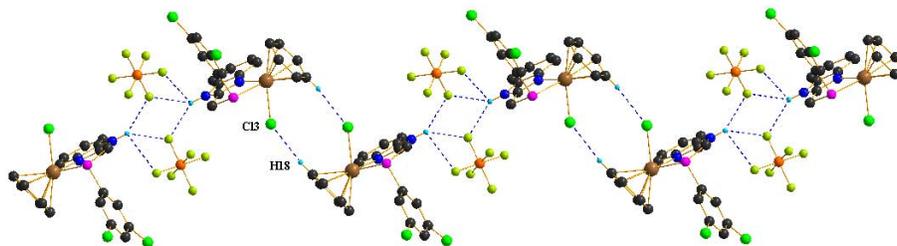


Figura 59.- Arreglo generado por las interacciones N-H...F, C-H...F y C-H...Cl.

Tabla 19.- Valores de distancias (Å) y ángulos (°) para los enlaces de hidrógeno en los complejos **VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X**.

	D-H...A	d(D-H) (Å)	d(H...A) (Å)	d(D-A) (Å)	∠(DHA) (°)
VI	C4-H4...F3	0.94	2.52	3.37	151
	C7-H7...F2	0.94	2.55	3.43	157
	C10-H10A...F1	0.98	2.33	3.18	146
	C10-H10B...Cl3	0.98	2.59	3.45	147
	C17-H17...F3	0.94	2.51	3.41	161
	C22-H22...F1	0.94	2.32	3.0	136
	N3-H3...F1	0.94	2.52	3.37	151
	N3-H3...F2	0.94	2.65	3.36	136
VII	N3-H3...F5	0.90	2.13	2.98	160
	C10-H10A...F1	0.97	2.51	2.94	107
	C10-H10B...F3	0.97	2.48	3.33	147
	C13-H13...F2	0.93	2.39	3.21	147
	C15-H15...F6	0.93	2.53	3.35	149
	C10-H10A...Cl3	0.97	2.52	3.44	159
	C10-H10B...Cl2	0.97	2.79	3.43	124
VIII	N3-H3...Cl3	0.88	2.61	3.23	129
	C6-H6...Cl3	0.93	2.68	3.59	167
	C10-H10A...F4	0.97	2.35	3.21	148
	C10-H10B...F6	0.97	2.35	3.25	155
	C18-H18...F2	0.93	2.51	3.10	122
	C21-H21...F2	0.93	2.52	3.44	170
	C22-H22...F5	0.93	2.38	3.23	154
IX	N3-H3...Cl3	0.88	2.37	3.20	158
	C12-H12...F2	0.93	2.53	3.43	164
	C20-H20...F3	0.93	2.53	3.35	147
	C22-H22...F1	0.93	2.54	3.41	156
X	N3-H3...F2	0.90	2.34	3.13	148
	C10-H10A...F3	0.97	2.32	3.13	140
	C18-H18...Cl3	0.93	2.67	3.58	170
	C20-H20...F5	0.93	2.27	3.05	142

3) DISULFUROS

Derivado del estudio de la reacción de síntesis de ligantes (**Figura 13**), fue posible la identificación de una serie de cinco disulfuros subproductos de reacción. A continuación se presentan las diferencias significativas observadas en técnicas de caracterización convencionales como espectrometría de masas (DART), espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear (^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$) y cuando fue posible por experimentos de difracción de rayos-X de monocristal. De manera representativa de esta serie de compuestos, se presenta la caracterización completa del derivado **iii**.

3.1) ESPECTROMETRÍA DE MASAS

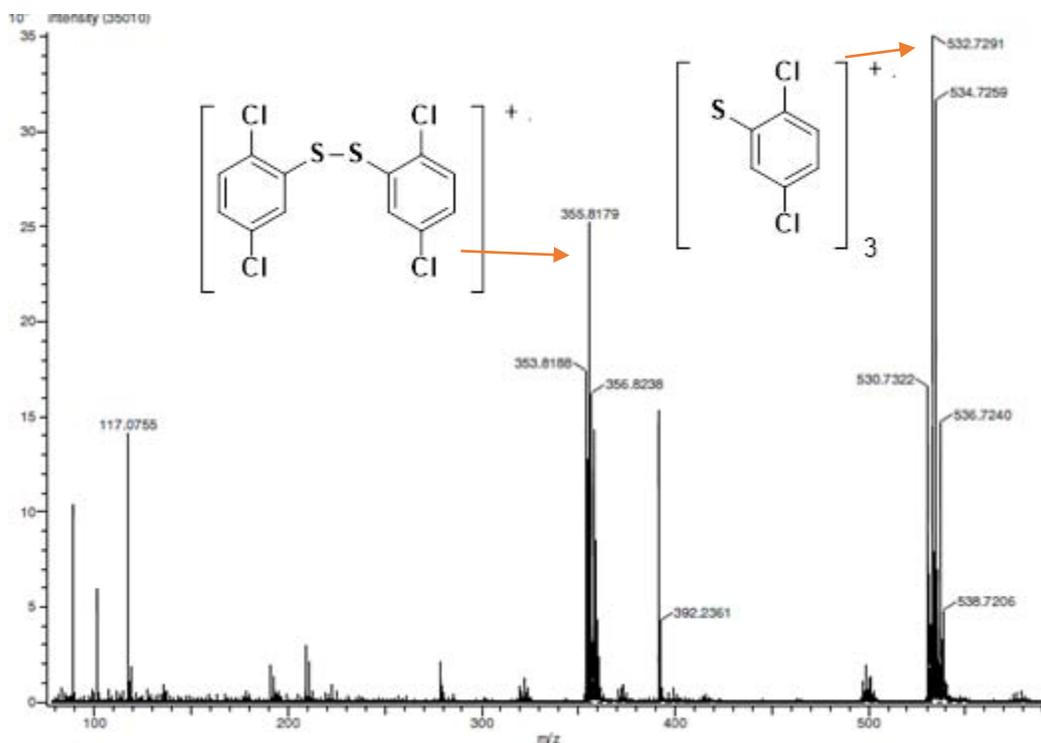


Figura 60.- Espectro de fragmentación de disulfuros (**i-v**) DART, t.a.

En la **Figura 56**, se presenta el espectro del compuesto **iii**, en donde se observa que el ion molecular se encuentra en 532.73 m/z , debido presuntamente a una especie de tres estructuras del anillo aromático disustituído con átomos de cloro unido al azufre, así como la señal del pico base en 355 m/z correspondiente al disulfuro propuesto. Este patrón de fragmentación se puede observar en todos los derivados .

3.2) ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

La identificación de números de frecuencia vibracional para los enlaces de esta serie de compuestos (**Tabla 20**) es característica considerando su simplicidad estructural. Se presenta el espectro del compuesto **iii** de manera representativa (**Figura 61**).

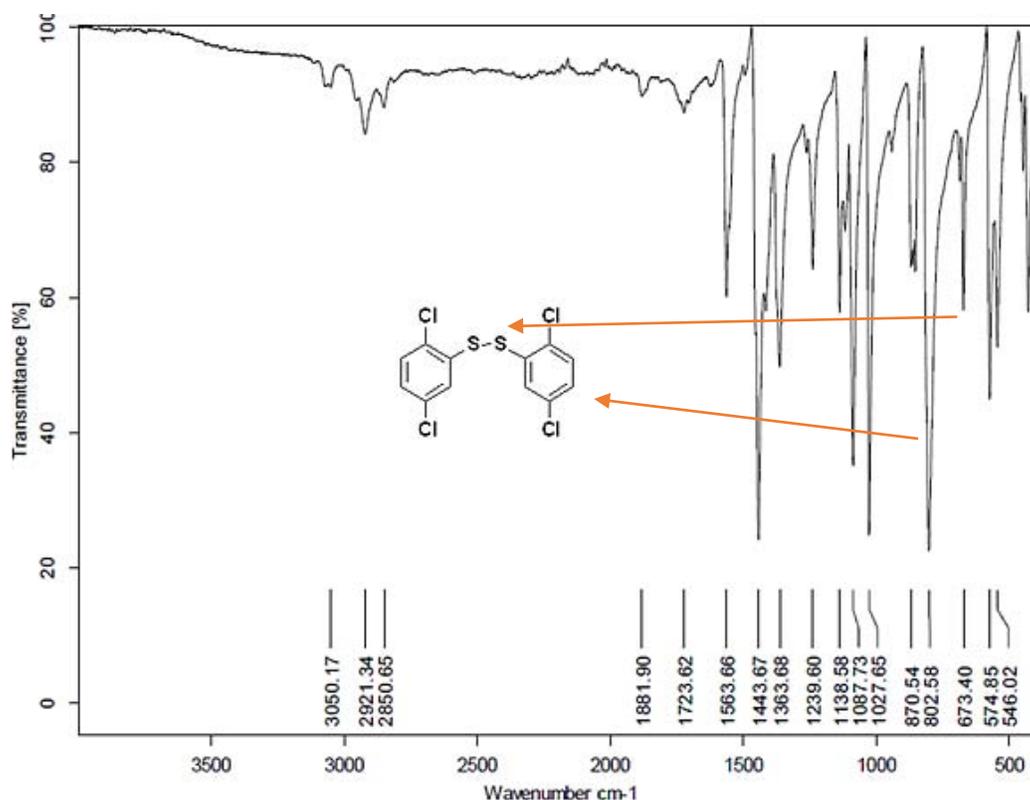


Figura 61.- Espectro de IR del compuesto bis(2,5-diclorofenil)disulfuro(**iii**)

Tabla 20.- Valores de frecuencia vibracional observada en espectroscopía infrarroja de disulfuros (**i-v**).

Disulfuro	C-S	Anillo aromático ν [cm^{-1}]			Sustitución
		1)	2)	3)	Fuera del plano
i	691.64d	3055.26d	1900d	1559.83m	764.74f
ii	676.76d	3077.66d	1883.38d	1445.33f	801.38f
iii	673.40d	3050.17d	1881.90d	1443.67f	802.58f
iv	685.16d	3066.10d	1887.67d	1453.57f	801.32f
v	660.00f	3078.49d	1714.05d	1556.05f	789.36f

d: débil, m: media, f: fuerte.

Además, se observan las bandas asignables al enlace C-S en el intervalo de 660 a 691 cm^{-1} y las características de alta intensidad debidas a la vibración fuera del plano del enlace C-H en el intervalo de 764 a 802 cm^{-1} .

3.3) RMN- ^1H

De manera representativa para esta serie de compuestos, se presenta el espectro obtenido para el derivado **iii** (**Figura 63**). En donde se observa claramente la multiplicidad debida al diferente ambiente químico de los protones presentes en la molécula. Siendo posible identificar un singulete dobleteado, un doblete y un doblete dobleteado para los protones H-6, H-3 y H-4 respectivamente. Para ésta serie de compuestos, de manera similar a lo presentado previamente para las serie de ligantes y complejos, es posible identificar las diferencias significativas observadas en la multiplicidad de las señales asignables a los protones presentes en el anillo aromático unido al azufre (**Figura 65**).

Tabla 21.- Valores de desplazamiento químico observado en RMN-¹H en CDCl₃ a 300MHz, t.a. de disulfuros (**i-v**).

Disulfuro	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	CDCl ₃
i	-----	-----	7.36dd	7.09tt	7.27dd	7.19
ii	-----	7.31sd	-----	7.12dd	7.39d	7.18
iii	-----	7.23d	7.08dd	-----	7.43sd	7.18
iv	7.45sd	-----	-----	7.27d	7.21dd	-----
v	7.27d	-----	7.17t	-----	7.27d	7.19

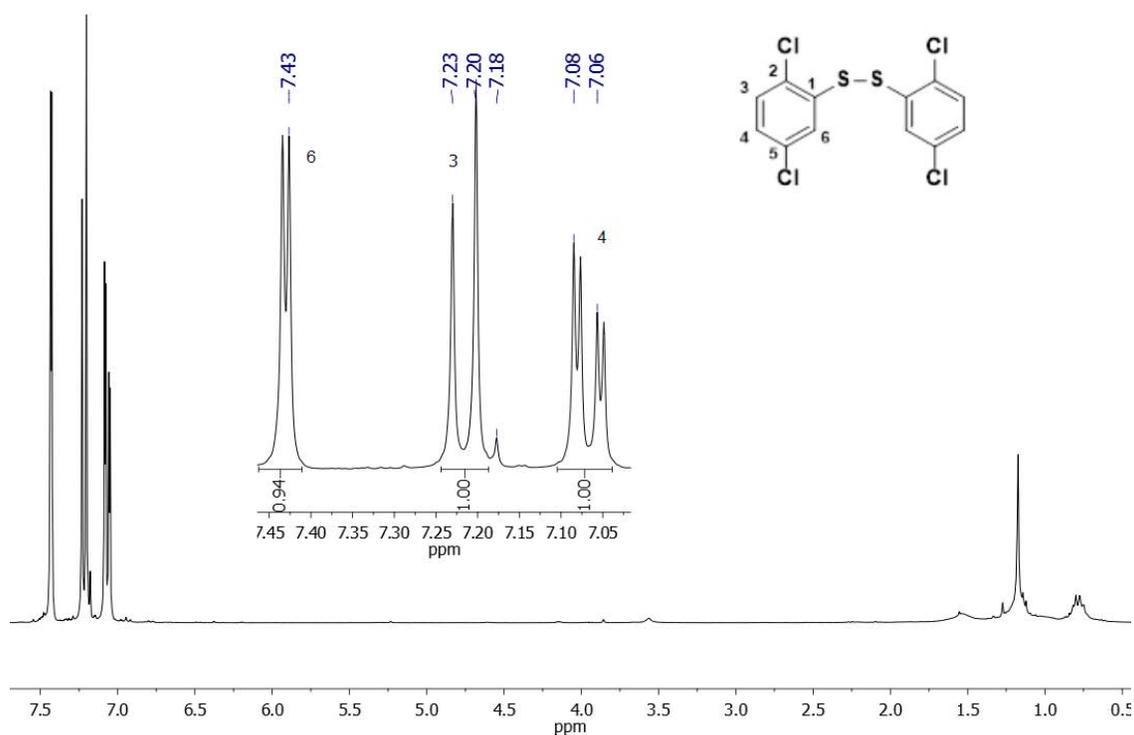


Figura 62.- Espectro de RMN-¹H de compuesto bis(2,5-diclorofenil)disulfuro(**iii**) en CDCl₃ a 300MHz, t.a.

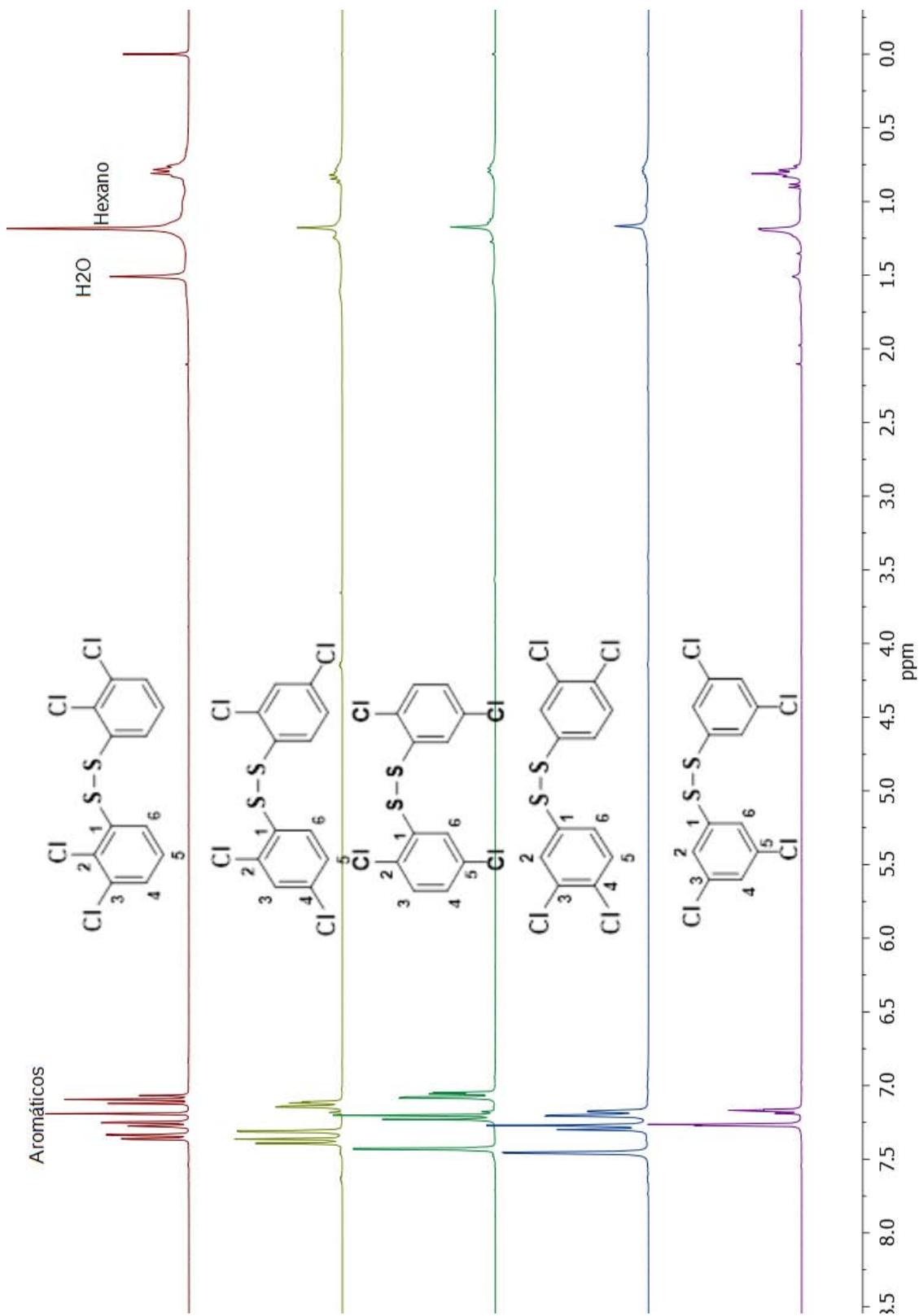


Figura 63.- Comparación de espectros de RMN-¹H en CDCl₃, 300 MHz, t.a. En orden descendente **i**, **ii**, **iii**, **iv** y **v**.

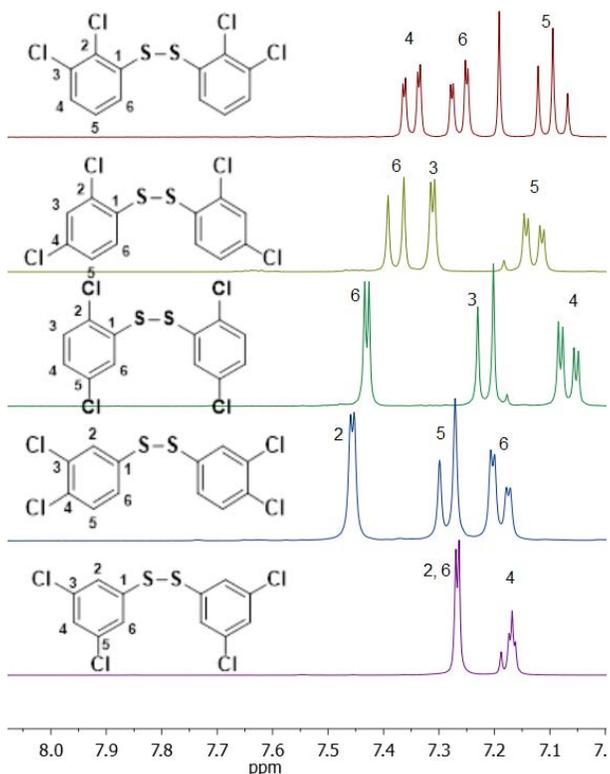


Figura 64 .- Comparación de espectros de RMN- ^1H en CDCl_3 a 300 MHz, t.a. de disulfuros . En orden descendente **i**, **ii**, **iii**, **iv** y **v**.

Así mismo, se puede identificar con claridad la multiplicidad de las señales doble de dobles, generadas por el acoplamiento de los protones vecinos en posición *orto* ($J = 9$ Hz) y un segundo acoplamiento de menor intensidad con el vecino en posición *meta* ($J = 3$ Hz). Tal es el caso de los protones H-4 y H-6 en el compuesto **i** y H-5, H-4 y H-6 en los compuestos **ii**, **iii** y **iv** respectivamente.

Es interesante observar la diferencia en la multiplicidad de las señales asignables a los protones sin acoplamiento con protones vecinos en posición *meta* generando señales dobles comunes. Por ejemplo en los protones H-6, H-3 y H-5 de los compuestos **ii**, **iii** y **iv** respectivamente.

Otra señal particular claramente identificable es la generada por un único acoplamiento con protones vecinos en posición *meta*, dando lugar a una señal

simple dobleta ($J = <3$ Hz). Como se observa para los protones H-6 y H-2 en los compuestos **iii** y **iv** respectivamente y para los protones H-2 y H-6 en el compuesto **v**. También es identificable una señal triple ($J = 9$ Hz) para el protón H- 5 en el compuesto **i** debida al acoplamiento con los protones próximos H-4 y H-6.

3.4) RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

De manera representativa para esta serie de compuestos, se presenta el espectro del derivado **iii**, en donde es posible observar seis señales debidas al diferente ambiente químico en la molécula. Además de la señal debida al disolvente deuterado (CDCl_3). En la **Tabla 22** se presentan los valores de desplazamiento químico observados para la serie de disulfuros (**i-v**).

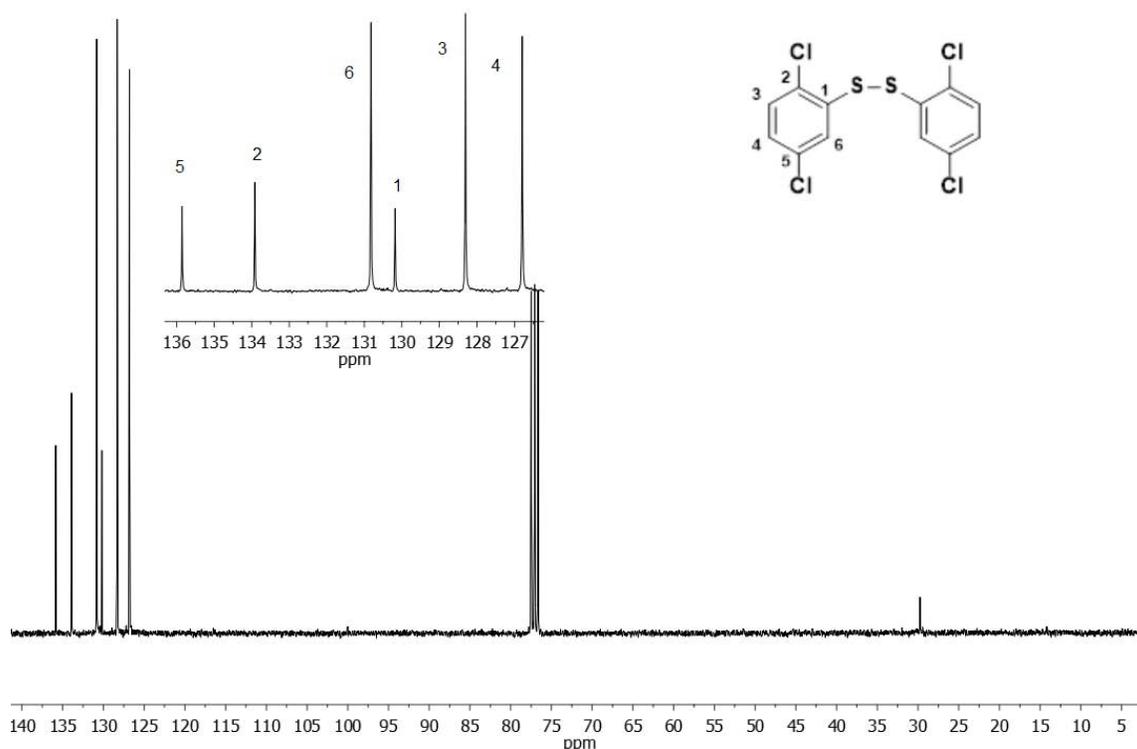


Figura 65.- Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de compuesto bis(2,5-diclorofenil)disulfuro(**iii**) en CDCl_3 a 75MHz, t.a

Tabla 22.- Valores de desplazamiento químico observado en RMN-¹³C{¹H} en CDCl₃, a 75 MHz, t.a. para disulfuros (**i-v**).

Disulfuro	1	2	3	4	5	6
i	129.48	135.45	133.62	129.48	124.71	127.82
ii	133.56	132.84	129.63	132.78	128.54	127.98
iii	130.20	134.00	128.40	126.80	136.00	130.80
iv	136.40	131.00	133.50	132.00	129.20	126.80
v	139.20	127.77	135.81	127.77	135.81	127.77

La asignación de las señales observadas es posible tomando en consideración el tamaño de las mismas.

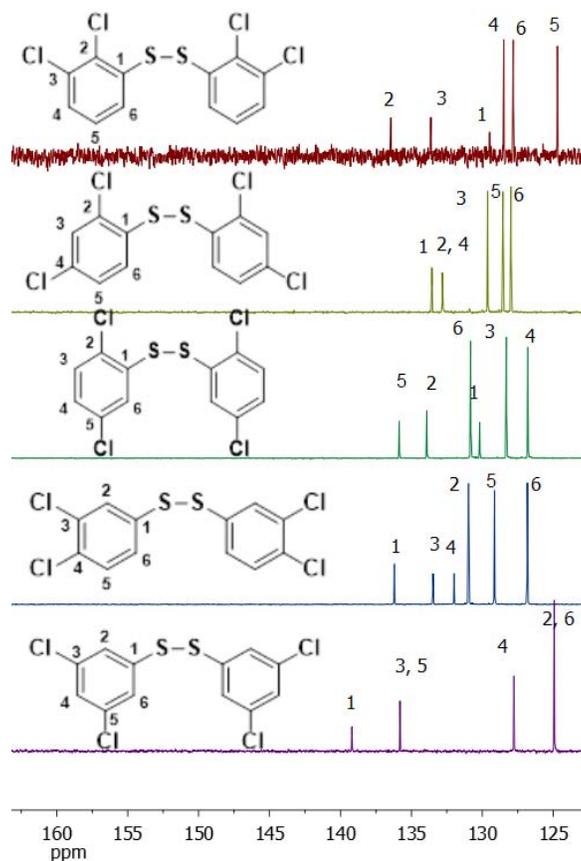


Figura 66.- Comparación de espectros de RMN-¹³C{¹H} en CDCl₃ a 75 MHz, t.a. de disulfuros. En orden descendente **i, ii, iii, iv y v**.

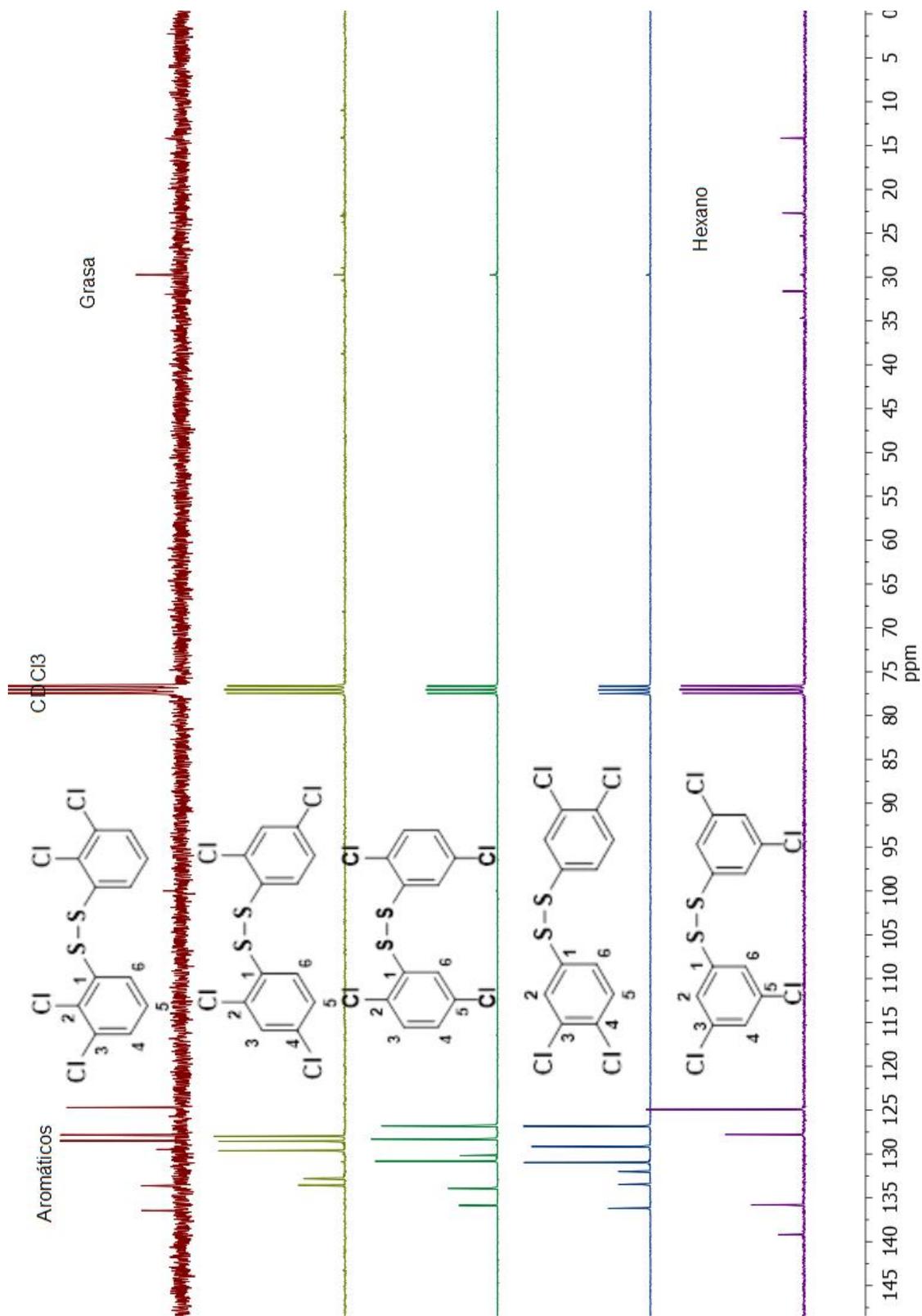


Figura 67.- Comparación de espectros de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en CDCl_3 , 75 MHz, t.a. En orden descendente **i**, **ii**, **iii**, **iv** y **v**

En la **Figura 66** se presenta un esquema comparativo de las señales observadas para cada derivado. Para los compuestos de menor simetría (**i**, **iii** y **iv**) se observan 6 señales, mientras que para el compuesto **ii** se observan 5 señales y para el más simétrico, el compuesto **v**, únicamente se observan 4 señales.

Adicionalmente en la **Figura 67**, se presentan los espectros completos de cada derivado siendo que en el compuesto **v** se observan 3 señales en 14.2, 22.7 y 31.9 ppm asignables a remanente de hexano presente en la muestra.

3.5) DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

Fue posible realizar la caracterización estructural de cuatro derivados de esta serie a través de la técnica de difracción de rayos-X de monocristal. Los datos cristalográficos relevantes se presentan en la **Tabla 23**. En donde se presenta que los compuestos **i**, **ii** y **iii** se estructuran en sistemas triclinicos con grupo espacial *P-1* mientras que el compuesto **iv** se acomoda en un sistema monoclinico *C2/c*.

La estructura molecular de los compuestos se presenta en la **Figura 68**, en donde se puede identificar que la estructura del compuesto **i** se compone de una molécula en la unidad asimétrica mientras que los compuestos **ii** y **iii** tienen dos moléculas cristalográficamente independientes por unidad asimétrica. Por su parte, el compuesto **iv** presenta la mitad de la molécula en la unidad asimétrica. La longitud de enlace de la interacción S-S presenta un valor en el intervalo de de 2.02 Å, con ángulos de torsión C-S-S-C entre 94.45 y 83.57°.

Tabla 23.- Datos cristalográficos de los disulfuros **i**, **ii**, **iii** y **iv**.

Disulfuro	I	ii	iii	iv
Fórmula Química	C ₁₂ H ₆ Cl ₄ S ₂	C ₁₂ H ₆ Cl ₄ S ₂	C ₁₂ H ₆ Cl ₄ S ₂	C ₁₂ H ₆ Cl ₄ S ₂
<i>Fw</i> (g/mol)	356.09	356.09	356.09	356.09
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P-1	P-1	P-1	C2/c
Temperatura (K)	298	298	298	298
<i>a</i> (Å)	7.7149(10)	8.1184(4)	9.1271(2)	11.5666(12)
<i>b</i> (Å)	7.7326(11)	11.8030(5)	12.6935(3)	8.7664(9)
<i>c</i> (Å)	12.748(2)	15.9598(6)	13.7594(3)	13.8331(14)
α (°)	91.472(2)	106.874(1)	69.122(1)	90
β (°)	91.233(3)	102.072(1)	74.681(1)	99.014(2)
γ (°)	114.859(2)	90.443(1)	76.311(1)	90
<i>V</i> (Å ³)	689.37(17)	1427.25(11)	1418.43(6)	1385.3(2)
<i>Z</i>	2	4	4	4
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.716	1.657	1.668	1.707
μ (mm ⁻¹)	1.137	1.098	1.105	1.131
F(000)	356	712	712	712
Tamaño de cristal (mm)	0.14 x 0.24 x 0.37	0.18 x 0.23 x 0.43	0.29 x 0.29 x 0.35	0.08 x 0.26 x 0.43
θ min, max (°)	2.9, 27.5	1.4, 25.3	2.0, 25.3	2.9, 25.3
Reflexiones colectadas	7044	11694	16518	3674
Reflexiones indep (Rint)	3130 (0.023)	5137 (0.035)	5158 (0.030)	1267, (0.026)
$R[F^2 > 2\sigma^2(F^2)]$, $wR(F^2)$, <i>S</i>	0.0351, 0.0878, 1.03	0.0410, 0.0875, 1.06	0.0327, 0.0903, 1.04	0.0492, 0.1427, 1.08
No. de reflexiones	3130	5137	5158	1267
No. de parámetros	163	325	325	82
$\Delta_{>max}$, $\Delta_{<min}$ (e Å ⁻³)	-0.30, 0.41	-0.32, 0.35	-0.35, 0.51	-0.26, 0.99

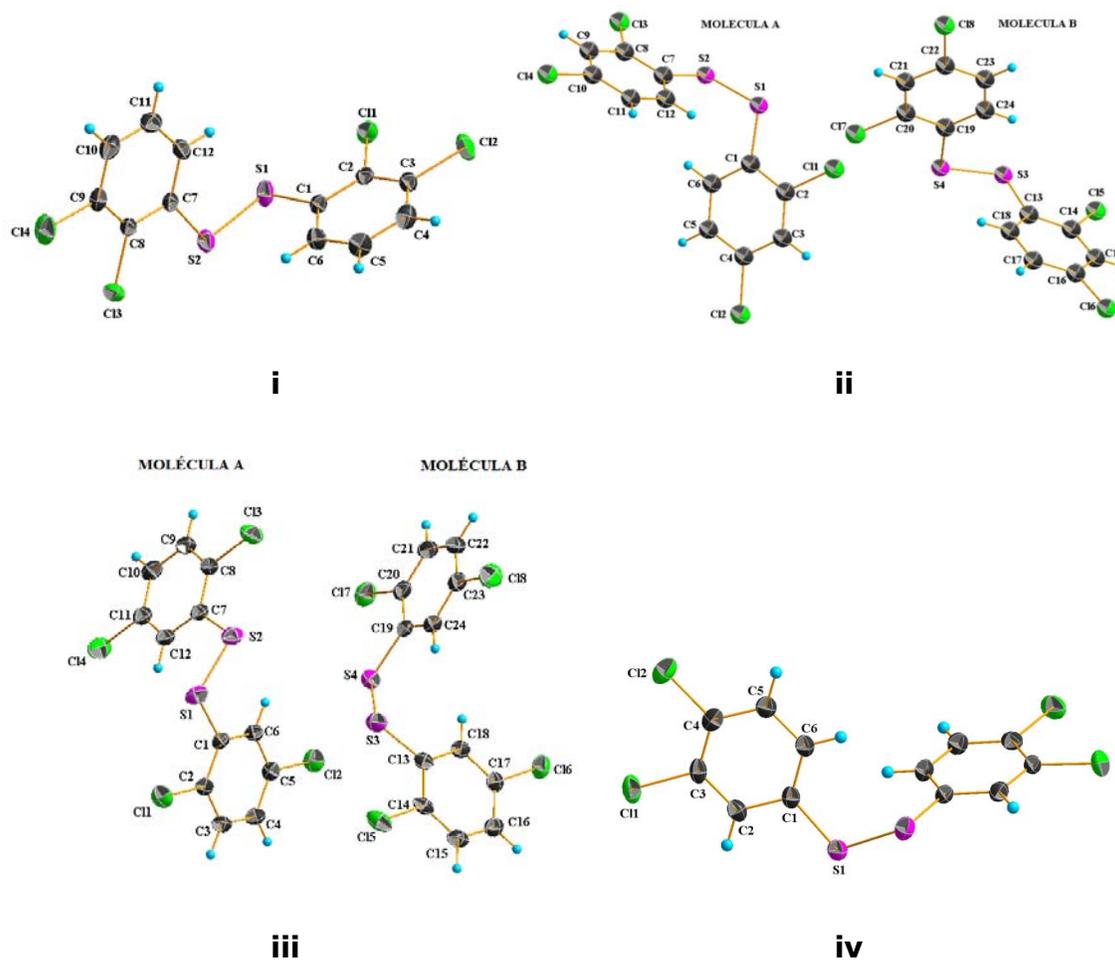


Figura 68.- Representación molecular de disulfuros **i-iv**, las elipsoides se presentan al 30% de probabilidad.

Tabla 24.- Valores de distancia de enlace (Å) representativos presentes en estructuras de disulfuros **i, ii, iii** y **iv**.

	i	ii	iii	iv
S-S	2.021	2.023	2.123	2.003
π - π	3.095		3.877	3.707
	3.640		3.678	3.958
Cl-Cl	3.576		6.637	

Intervalo de longitud de enlace representativo de la presencia de interacción π - π = 3.5 a 3.8 Å [55].

En el compuesto **i** los anillos aromáticos presentan un ángulo entre sus planos de 89.82° sugiriendo perpendicularidad entre ellos. Este compuesto se estabiliza en la red cristalina por la presencia de interacciones $\pi - \pi$ y enlaces de hidrógeno C-H \cdots S y C-H \cdots Cl. Las interacciones $\pi - \pi$ generan un arreglo en cadena (**Figura 69**) con distancias entre centroides de 3.095 y 3.640 Å para $Cg(C1-C6)-Cg(C1-C6)$ y $Cg(C7-C12)-Cg(C7-C12)$ respectivamente.

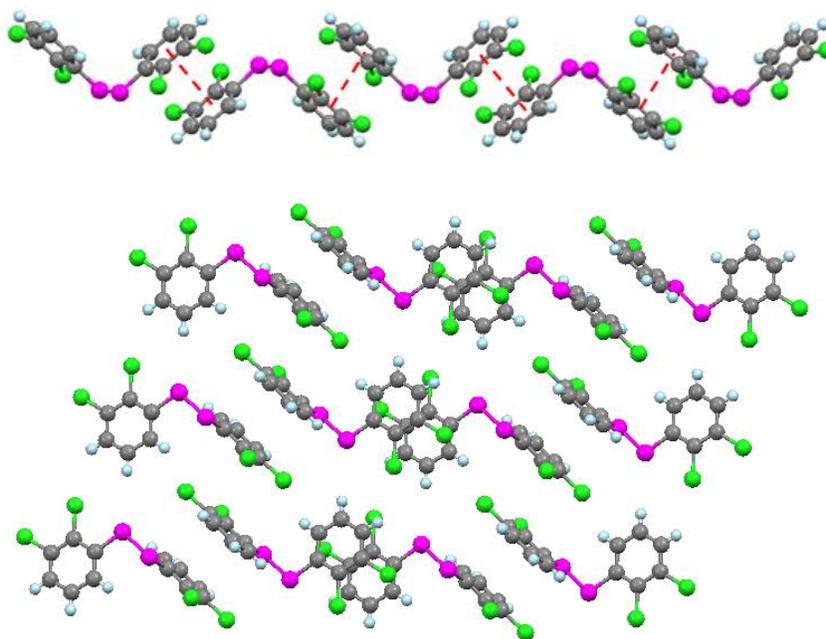


Figura 69.- a) Interacciones $\pi-\pi$ formando cadenas. b) Arreglo formado por las interacciones $\pi-\pi$, C-H \cdots S y C-H \cdots Cl. Compuesto **i**.

Tabla 25.- Valores de distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) de enlace para las interacciones de hidrógeno en **i**.

D-H \cdots A	d(D-H) (Å)	d(H \cdots A) (Å)	d(D-A) (Å)	\angle (DHA) ($^\circ$)
C4-H4 \cdots Cl1	0.93	3.07	3.829	140
C5-H5 \cdots S1	0.93	3.15	4.050	164
C6-H6 \cdots Cl4	0.93	3.01	3.493(2)	114

En el caso del compuesto **ii** Los anillos aromáticos se alejan de la perpendicularidad al presentar ángulos entre planos de 76.77° en la molécula A y 76.93° en la molécula B. Estas dos moléculas se unen por una interacción Cl...Cl a través de los átomos cloro Cl1 y Cl7 (**Figura 71**) que tiene un valor de 3.576 \AA . Valor que es ligeramente superior a la suma de radios de van der Waals de los átomos de cloro (3.50 \AA).

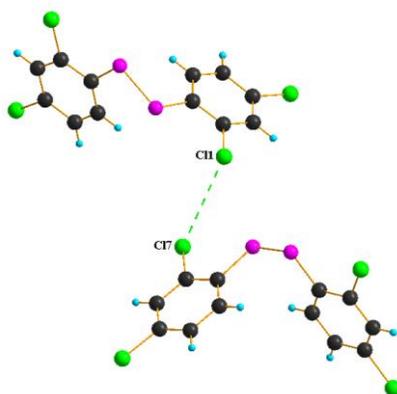


Figura 70.- Representación de la interacción Cl...Cl entre las moléculas independientes en el compuesto **ii**.

El compuesto **iii**, de manera similar al compuesto **ii**, presenta en su unidad asimétrica dos moléculas independientes. En su estructura se observa que el ángulo entre planos de los sistemas aromáticos es de 82.88 y 84.52° para las moléculas A y B, respectivamente. En el arreglo supramolecular se identifican interacciones $\pi - \pi$, que permiten la formación de estructuras diméricas. Las interacciones presentan distancia entre centroides de 3.877 y 3.678 \AA para las moléculas A y B.

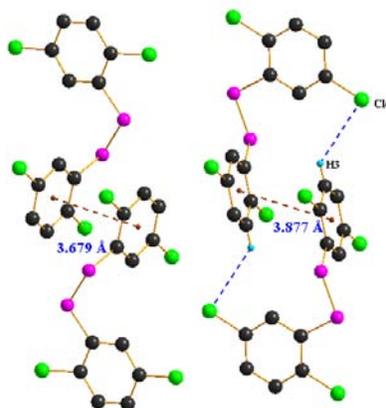


Figura 71.- Formación de dímeros por interacciones $\pi - \pi$ de las moléculas A y B en el compuesto **iii**.

En el compuesto **iv** los sistemas aromáticos se encuentran con un ángulo entre los planos de 74.64° indicando que no están completamente perpendiculares entre ellos. El análisis cristalográfico revela que el arreglo tridimensional se genera por interacciones $\pi - \pi$ (**Figura 76**) con distancia entre centroides $d(Cg-Cg)$ de 3.707 y 3.958 Å.

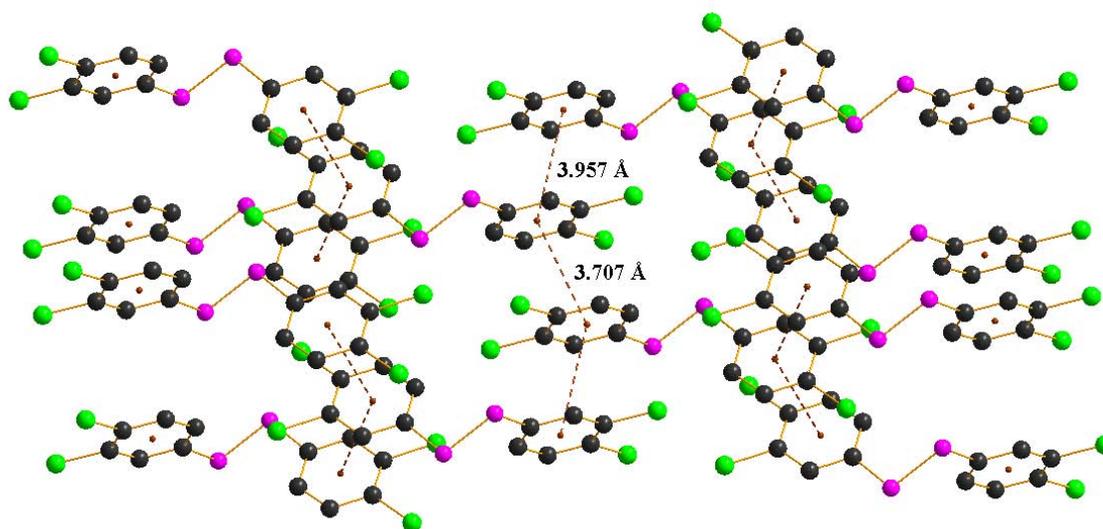


Figura 72.- Representación de las interacciones $\pi - \pi$ en el arreglo supramolecular del compuesto **iv**.

CAPÍTULO IV

EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD CATALÍTICA Y BIOLÓGICA

Se desarrollaron ensayos de evaluación de actividad antibacteriana, antifúngica y citotóxica para los derivados orgánicos (**I**, **II**, **III**, **IV** y **V**) y sus correspondientes complejos con Ru(II) (**VI**, **VII**, **VIII**, **IX** y **X**) mientras que la evaluación de la actividad catalítica en la reacción de oxidación de alcoholes derivados del alcohol α -metilbencílico se realizó únicamente para la serie de complejos. Los resultados obtenidos para cada caso se presentan a continuación.

1) DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

Para determinar la actividad antimicrobiana de un nuevo compuesto existen diversos métodos, sin embargo, el preferido por su facilidad experimental y de interpretación de resultados es el de difusión de disco de Kirby-Bauer^[3] en el que se determina la longitud del diámetro de un halo de inhibición de crecimiento de microorganismo producido por la difusión del fármaco en cuestión a través de un disco de papel filtro impregnado de una concentración conocida del mismo.

La metodología es aplicable para diversos microorganismos como hongos y bacterias. En este proyecto fue posible realizar una proyección general de porcentaje de inhibición de crecimiento a diferentes concentraciones de los ligantes **I**, **III**, **IV** y **V** así como la de sus compuestos de Ru(II) **VI**, **VII**, **VIII**,

IX, y **X** contra dos bacterias (la Gram negativa *E. coli* y la Gram positiva *S. epidermidis*) y un hongo (*S. cerevisiae*) utilizando ampicilina y fluconazol respectivamente como referencia. La proyección general no se desarrolló con el derivado orgánico **II** debido a su insolubilidad en los disolventes utilizados en los ensayos.

La prueba de difusión de disco de Kirby-Bauer permite obtener tres conclusiones interesantes para cada microorganismo: **(i)** la correlación entre concentración y porcentaje de actividad, **(ii)** el porcentaje de inhibición con respecto a un fármaco de referencia a la misma concentración y finalmente **(iii)** su carácter (S) Susceptible, (I) Intermedio o (R) Resistente de acuerdo a las tablas de interpretación de la NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)^[56].

El principio de evaluación es muy sencillo, únicamente se debe determinar la longitud del diámetro de los halos de inhibición obtenidos para las diferentes concentraciones del compuesto a evaluar, la del disolvente control y la del fármaco de referencia de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$%I = 100 * \frac{A - B}{C - B}$$

En donde:

A: Longitud del diámetro del halo de inhibición de la muestra

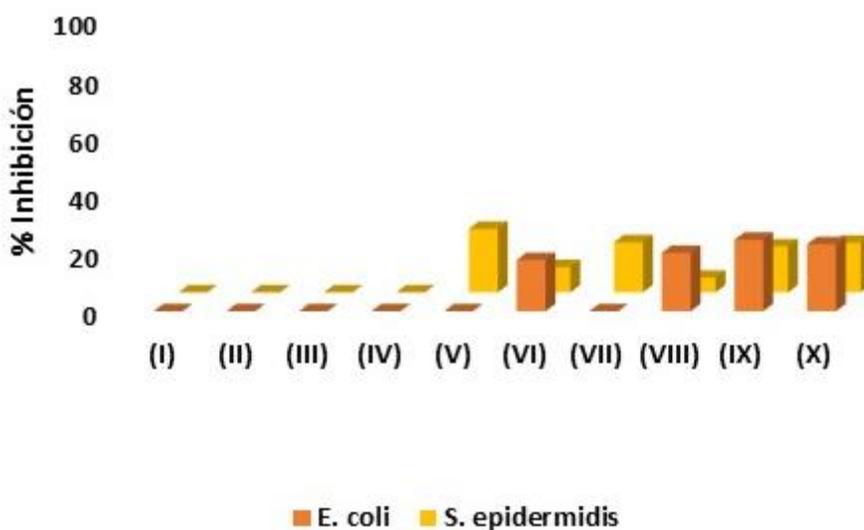
B: Longitud del diámetro del halo de inhibición del disolvente

C: Longitud del diámetro del plato estándar

1.1) ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA CONTRA *E. coli* Y *S. epidermidis*

Para el desarrollo de los ensayos se prepararon cinco disoluciones de los respectivos compuestos bajo estudio, siendo que la más alta iguala a aquella del fármaco de referencia ($C_{\text{Ampicilina}} = 10 \text{ mg/mL}$). Los valores de concentración utilizadas en acetona como disolvente fueron de 10, 1, 0.1, 0.01 y 0.001 mg/mL.

La correlación entre concentración y porcentaje de inhibición de crecimiento no fue observable para ninguna de las dos bacterias bajo estudio ni para ningún compuesto debido a que sólo se observó el halo de inhibición de crecimiento a la mayor concentración. Por lo que únicamente se determinó el porcentaje de inhibición con relación al fármaco de referencia. Los resultados de porcentaje de inhibición de crecimiento observados para cada bacteria se representan a continuación (**Gráfica 1**).



Gráfica 1. Porcentaje de Inhibición antibacteriana determinado para la serie de ligantes (I-V) y sus derivados de Ru(II) (VI-X). t.a. Concentración: 10 mg/mL, Referencia: ampicilina.

Del que se resalta que, a excepción del ligante **V**, ningún derivado orgánico presentó actividad antibacteriana por lo que es evidente que la presencia del centro metálico potencializa su poder antibacteriano.

Los complejos **VI**, **VII**, **IX** y **X** poseen actividad antibacteriana para las dos especies siendo destacable para el complejo **X** con 33% de inhibición de crecimiento (**Tabla 26**).

Tabla 26.- Porcentajes de Inhibición antibacteriana determinados para la serie de ligantes (**I-V**) y complejos (**VI-X**).

Compuesto	<i>E. coli</i> [%]	<i>S. epidermidis</i> [%]
I	NA	NA
II	NA	NA
III	NA	NA
IV	NA	NA
V	NA	12
VI	17.5	8.6
VII	NA	17
VIII	20	5
IX	24	16
X	33	17
Ampicilina	100	100

Finalmente, de acuerdo a las tablas NCCLS, todos los compuestos con actividad antibacteriana se encuentran dentro de la categoría de resistentes.

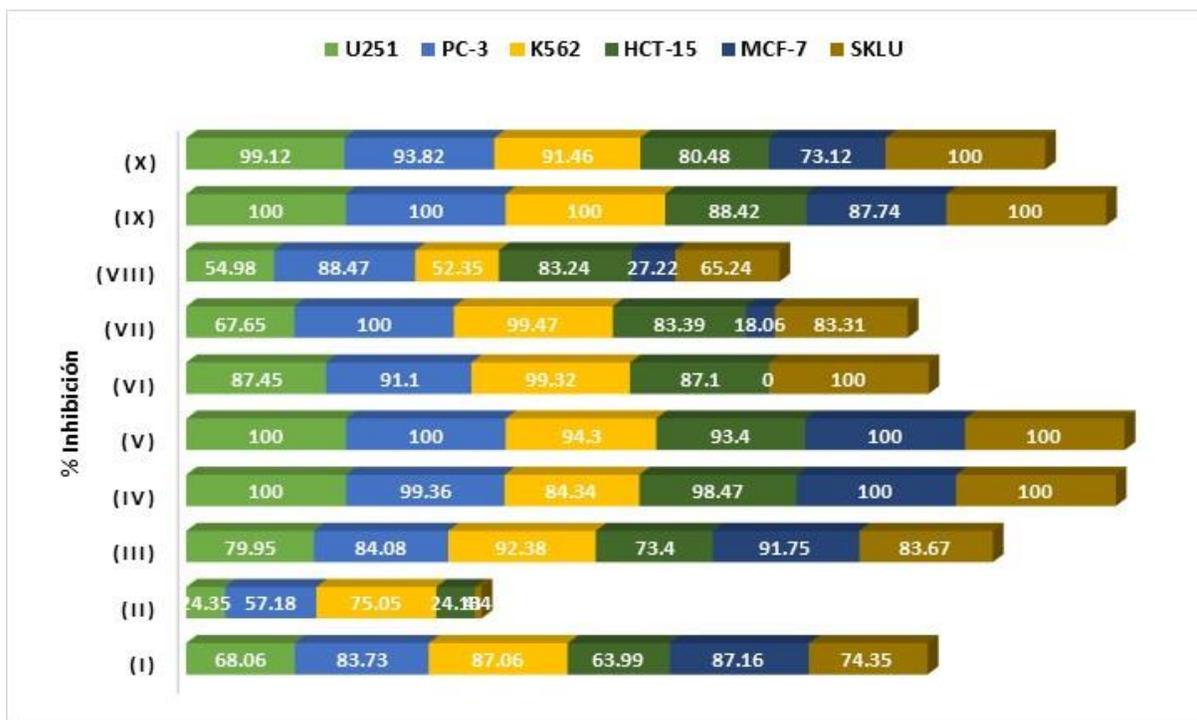
Una perspectiva interesante para los ensayos de estos compuestos es la evaluación de la selectividad de inhibición de crecimiento contra los microorganismos con la finalidad de determinar si la actividad bactericida observada es únicamente relevante para las células de ciertos microorganismos en bacterias sin ser dañinos para el huésped.

1.2) ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA CONTRA *S. cerevisiae*

El ensayo realizado para el hongo *S. cerevisiae* no demostró actividad antifúngica para ningún compuesto a ninguna concentración. No obstante, en el contexto de la selectividad en actividad antimicrobiana, este resultado no es totalmente desfavorable por lo que se considera oportuno realizar más ensayos de actividad antimicrobiana contra diferentes microorganismos así como considerar la posibilidad de realizar experimentos *in vivo*.

2) ACTIVIDAD CITOTÓXICA CONTRA LÍNEAS CELULARES DE CÁNCER HUMANO

La evaluación de la citotoxicidad se lleva a cabo para todos los compuestos sintetizados (**I-X**). Primeramente se realiza una proyección general de porcentaje de inhibición de crecimiento celular a una concentración de 50 μM contra seis líneas carcinogénicas humanas (U251, PC-3, K562, HCT-15, MCF-7, SKLU-1). Los resultados obtenidos se presentan gráficamente a continuación (**Gráfica 2**). Posteriormente se determinan los valores de IC_{50} [μM] (**Gráfica 3**).



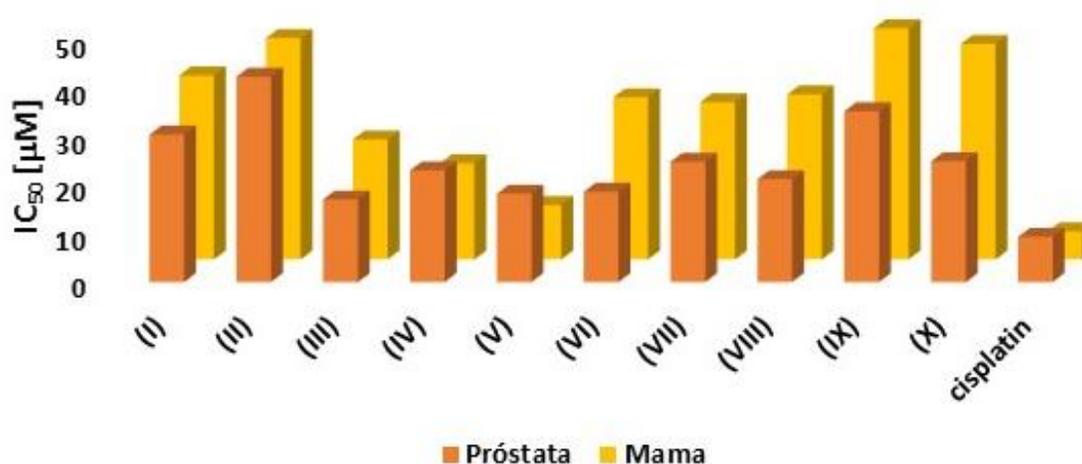
Gráfica 2.- Porcentaje de Inhibición determinados para seis líneas celulares de cáncer humano de ligantes (I–V) y sus correspondientes derivados de Ru(II) (VI-X). t.a. Concentración: 50 μ M.

En donde se observa actividad relevante para todos los compuestos en líneas celulares cancerosas humanas a excepción del compuesto **II**, en concordancia con los estudios antibacterianos se observa actividad relevante para los compuestos **IX** y **X** igual que sus derivados orgánicos **IV** y **V** respectivamente.

En este estudio no es tan notorio el aumento de la actividad citotóxica debido a la presencia del centro metálico pues aplica solamente en las parejas **I/VI** y **II/VII**. En los demás derivados el comportamiento parece ser inverso.

Debido a que se observa actividad citotóxica relevante (a excepción del compuesto **II**) fue posible determinar los valores de IC_{50} para células de cáncer de próstata y mama obteniéndose los resultados presentados a en el **Gráfica 3**.

Para dichos ensayos se utiliza cisplatino como referencia. Los valores numéricos se presentan en la **Tabla 27**.



Gráfica 3.- Valores de IC₅₀ [µM] determinados para células de cáncer de próstata y mama de ligantes **(I-V)** y complejos **(VI-X)**. Referencia: cisplatino. PC-3 = próstata y MCF-7 = mama

No se observa tendencia remarcable en el valor de IC₅₀ que permita evidenciar la superioridad de los complejos contra el ligante libre debido a que mientras que para la pareja **I/VI** el valor de IC₅₀ disminuye, para los compuestos **III/VII**, **IV/IX** y **V/X** es evidente el aumento en la concentración.

Tabla 27.- Valores de IC₅₀ determinados contra células de cáncer de próstata y mama de ligantes (**I -V**) y sus derivados de Ru(II) (**VI-X**).

	IC ₅₀ [μM]	
	Próstata	Mama
I	30.4	37.9
II	42.3	45.6
III	17	24.7
IV	23	19.8
V	18.2	11.2
VI	18.6	33.4
VII	24.8	32.4
VIII	21.2	34
IX	35.2	47.6
X	24.9	44.4
Cisplatino	9.3	5.8

Aunque estos valores corresponden a compuestos con citotoxicidad media, se ha demostrado en estudios recientes^[57] que existen compuestos en los que en los ensayos *in vitro* no presentan resultados relevantes y en los *in vivo* son selectivos, alcanzando un mayor avance en las pruebas realizadas a nivel de ensayos en clínicas, pues podría reducir considerablemente los efectos secundarios del tratamiento con quimioterapia de pacientes con cáncer.

Así, reforzando la propuesta presentada previamente tomando en cuenta los resultados de actividad antimicrobiana, se considera relevante realizar estudios complementarios de actividad citotóxica *in vivo*.

Los compuestos con la sustitución 3, 5 en el anillo aromático unido al azufre, es decir el ligante libre **V** y su derivado metálico **X**, resultaron ser los más activos en los ensayos de actividad biológica (citotóxica y antibacteriana respectivamente).

La mayoría de los compuestos sintetizados tiene potencial actividad citotóxica a excepción del derivado orgánico **II**, en donde no es posible identificar el aumento de actividad citotóxica esperado debido a la presencia del metal.

3) ACTIVIDAD CATALÍTICA EN REACCIÓN DE OXIDACIÓN DE ALCOHOLES

La evaluación de la actividad catalítica se realiza estudiando la reacción de oxidación del alcohol α -metilbencílico. En donde se cambiaron diferentes condiciones de reacción como tiempo, carga de catalizador y disolvente hasta que fue posible encontrar las condiciones óptimas de reacción que se esquematizan en la **Figura 73**.

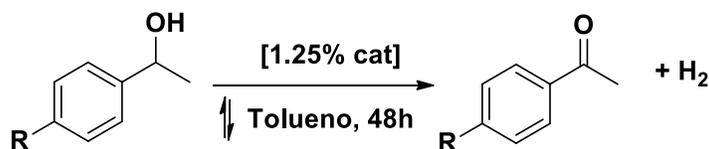
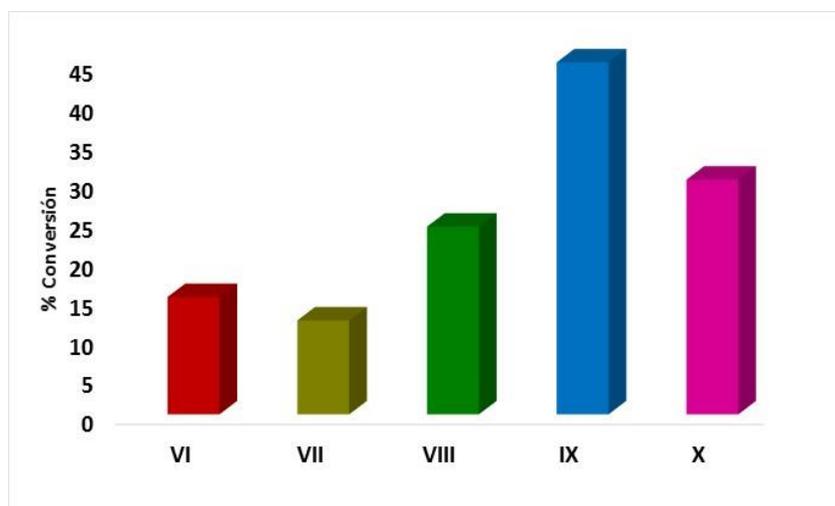


Figura 73.- Condiciones óptimas de reacción de oxidación de alcohol α -metilbencílico. R=H.
Proyección con catalizadores **VI-X**.

En el **Gráfica 4** se presenta la proyección general de porcentaje de conversión obtenido con cada catalizador (**VI-X**).



Gráfica 4.- Porcentajes de conversión obtenidos para la reacción de oxidación del alcohol α -metilbencílico. Proyección general de derivados de Ru(II) (**VI-X**). Reflujo de tolueno, 48h, 1.25% cat.

Para todos los derivados se observa conversión siendo mayor utilizando el catalizador **IX** por lo que se realiza el estudio de la reacción de oxidación con 6 derivados del alcohol α -metilbencílico utilizando éste como especie catalítica.

Tabla 28.- Sustratos y porcentajes de conversión obtenidos de la reacción de oxidación de derivados del alcohol α -metilbencílico.

R	% Conversión
-F	3.4
-OMe	48.0
-Cl	6.3
-NH ₂	11.0
-Br	24.0
-Me	15.0
-H	45.0

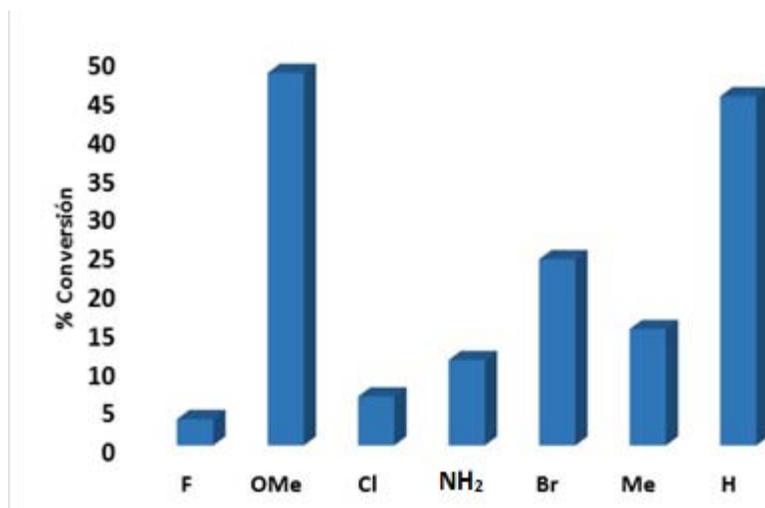


Gráfico 5.- Porcentajes de conversión obtenidos de la reacción de oxidación de alcoholes derivados del alcohol α -metilbencílico utilizando el complejo **IX** como catalizador. Tolueno a reflujo por 48h, 1.25% cat.

Los porcentajes de conversión obtenidos utilizando el complejo **IX** como catalizador se presentan, convenientemente, en orden descendente de electronegatividad para cada sustrato (-R) en el **Gráfico 5**. En donde se puede inferir que el aumento en el porcentaje de conversión puede atribuirse a la disminución de electronegatividad del sustituyente.

Con base en los resultados obtenidos se propone un ciclo catalítico simple tomando en consideración los ciclos catalíticos presentados previamente, en donde los tres pasos fundamentales son: deshidrogenación del alcohol, β -H eliminación y liberación de hidrógeno molecular (**Figura 74**).

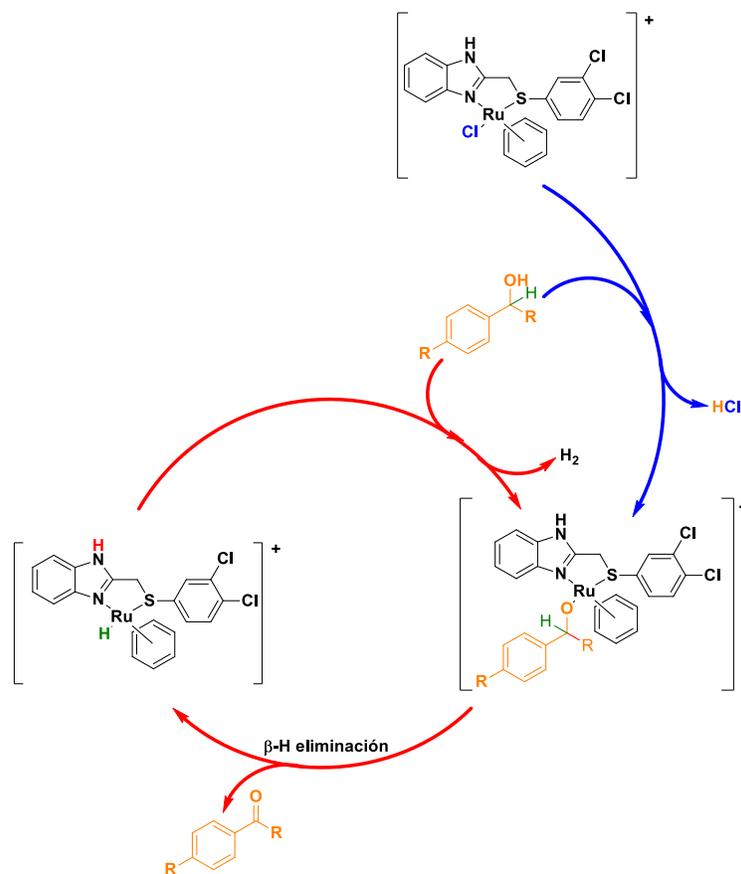


Figura 74.- Ciclo de reacción propuesto para la reacción de oxidación de alcoholes utilizando **IX** como catalizador.

En consideración a los resultados de porcentaje de conversión observados para la reacción de oxidación de alcoholes derivados del alcohol α -metilbencílico se propone el estudio complementario de esta reacción con diferentes derivados de alcoholes bencílicos, así como su comparación evaluando la actividad catalítica de todos los complejos sintetizados restantes (**VI**, **VII**; **VIII** y **X**), con la finalidad de identificar una tendencia remarcable de porcentaje de conversión debida a la diferencia estructural de los mismos. Así se pretende ampliar el estudio en el diseño de catalizadores con rutenio para la reacción de oxidación de alcoholes bencílicos.

CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis y caracterización de una serie de ligantes (**I-V**) derivados de 2-clorometilbencimidazol y tioles clorados y de sus correspondientes complejos de Ru(II) (**VI-X**). Los cuales son estables en condiciones atmosféricas durante la síntesis, manipulación y para la evaluación de la reactividad en los ensayos biológicos y de catálisis realizados.

Fue posible el aislamiento e identificación de una serie de cinco disulfuros subproductos de la reacción de síntesis de ligantes, inclusive a través de su determinación estructural utilizando técnicas de difracción de rayos-X de monocristal.

El complejo **IX** fue el catalizador más activo en las reacciones de oxidación de alcoholes bencílicos, el **X** exhibió la mejor actividad antibacteriana y el derivado orgánico **V** demostró la mayor actividad citotóxica.

La actividad antibacteriana contra *E. coli* y *S. epidermidis* se potencializa con la presencia del metal en el caso de los cinco derivados sintetizados en este proyecto. No se observa actividad antifúngica contra *S. cerevisiae* de ninguno de los compuestos sintetizados.

De acuerdo a los valores de IC₅₀ obtenidos para células de cáncer de próstata y mama pueden clasificarse como medianamente citotóxicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] L.F. Haas, *J. Neurol. Neurosur. Psychiatry*, **(1999)**, 67, 572-578.
- [2] S.B. Levy, *The Antibiotic Paradox*, 2nd Ed. Perseus Publishing, **(2002)**, USA
- [3] M. K. Lalitha, *Manual on Antimicrobial Susceptibility Testing*. Christian Medical College, Consultado el 11 de Noviembre de **2014** en <http://amrls.cvm.msu.edu/pharmacology/antimicrobials/antimicrobials-an-introduction>.
- [4] D. A. Williams, T. L. Lemke, *Foye´s Principles of medicinal chemistry*, 6th Ed, Lippincott Williams and Wilkins, **(2008)**, USA.
- [5] K. Shalini, P.K. Sharma, N. Kumar, *Der Chemica Sinica*, **(2010)**, 3, 36-47.
- [6] B. Xin, J. Hao, *Chem. Soc. Rev.*, **(2014)**, 43, 7171-7187.
- [7] M. Raghunath, C. L. Viswanathan, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **(2014)**, 6, 372-375.
- [8] Z. ChengHe, G. LinLing, Z. YiYi, Z. FeiFei, W. GuangZhou, J. Lei, G. RongXia, *Sci. China Ser B-Chem*, **(2009)**, 52, 415-458.
- [9] N. Yui, *Supremolecular Design for Biological Applications*. Boca Raton: CRC Press, **(2002)**, USA.
- [10] Y. V. Kissin, *J. Nat. Soc. Philosophy*, **(2013)**, 2, 116-137.
- [11] A. M. Sugar, *Drug Resist Updat*, **(1998)**, 1, 89-92.
- [12] R. Walia, M. Hedaitullah, F. S. Naar, K. Iqbal, H. S., *Int. J. Res. Pharm. Chem.*, **(2011)**, 1, 565-573.
- [13] L. S. Shet, A. R. Shelar, *Int. J. Chem. Sci.*, **(2009)**, 7, 2265-2272.
- [14] J. B. Wright, *Chem. Rev.*, **(1951)**, 48, 397-541.
- [15] J.V. Desai, R. S. Chavan, N. S. Chaudhari, S. T. Patil, *Int. J. Pharm. Tech.*, **(2013)**, 5, 2477-2494.

- [16] L. Ignatovich, V. Muravenko, I. Shestakova, I. Domrachova, J. Popelis, E. Lukevics, *Appl. Organomet. Chem.* **(2010)**, 24, 158-161.
- [17] A. K. Singh, J. W. Lown, *Anti-Cancer Drug Des.*, **(2000)**, 15, 265-275.
- [18] S. T. Huang, I. J., Hsei, C. Chen, *Bioorg. Med. Chem.* **(2006)**, 14, 6106-6119.
- [19] U. Yilmaz, H. Kucukbay, N. Sireci, M. Akkurt, S. Gunal, R. Durmaz, M. N. Tahir, *Appl. Organometal. Chem.*, **(2011)**, 25, 366-373.
- [20] 1.- N. Vukovic, S. Sukdolak, S. Solujic, T. Milosevic, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **(2008)**, 341, 491. 2.; D. Mohanty, *Curr. Pharm. Res.*, **(2012)**, 3, 750-763.
- [21] G. C. Hartinger, P. Dyson, *J. Chem. Soc. Rev.*, **(2009)**, 38, 391-401.
- [22] Ruthenium Chemistry. Consultado el 13 de Noviembre de 2014 en http://www.galchimia.com/sites/default/files/pdf/Seminar_Ru_chemistry.pdf
- [23] R. Cerón-Camacho, V. Gómez-Benítez, R. L. Lagadec, D. Morales-Morales, R. A. Toscano, *J. Mol. Catal A: Chem*, **(2006)**, 247, 124-129.
- [24] Pharmacology Module, Michigan University. Consultado en <http://amrls.cvm.msu.edu/pharmacology/antimicrobials/antimicrobials-an-introduction> el 8 de Noviembre de **2014**.
- [25] Escherichia coli, *CDC National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases*. Consultado el 20 de Noviembre de **2014** en <http://www.cdc.gov/ecoli/>
- [26] R. Bentley, *Microbiol. Rev*, **(1982)**, 46, 241-280.
- [27] A. A. Salyers, D. D. Whitt, *Bacterial Pathogenesis: A Molecular Approach*, 2ª Ed, ASM Press, **(2002)**, USA.
- [28] R. N. Tiballi, J. E. Spiegel, L. T. Zarins, C. A. Kauffman, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **(1995)**, 23, 135-140.
- [29] R. E. Lewis, *Mayo. Clin. Proc.*, **(2011)**, 86, 805-817.

- [30] D.J. Sheehan, C. A. Hitchcock, C. M. Sibley, *Clin. Microbiol. Rev.*, **(1999)**, 12, 40-79.
- [31] American Cancer Society, *Cancer Facts and Figures 2014*, Atlanta. **(2014)**.
- [32] *Estadística a propósito de día mundial contra el cáncer*. INEGI. Enero 2014. Consultado el 21 de Noviembre de **2014** en <http://www.inegi.org.mx/>.
- [33] American Cancer Society, *Chemotherapy Principles*, Atlanta, **(2014)**.
- [34] N. T. A. Gahni, A. M. Mansour, *Eur. J. Med. Chem.*, **(2012)**, 47, 399-411.
- [35] A. Bergamo, C. Gaiddon, J. H. M. Schellens, J. H. Beijnen, G. Sava, *J. Inorg. Biochem.*, **(2012)**, 106, 90-99.
- [36] E. S. Antonarakis, A. Emadi, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **(2010)**, 66, 1-9.
- [37] M. Galanski, M.A. Jakupcek, B. K. Keppler, *Curr. Med. Chem.*, **(2005)**, 12, 2075-2094.
- [38] M. Galanski, *Recent Pat. Anticancer Drug Discov*, **(2006)**, 1, 285-295.
- [39] V. Brabec, J. Kasparkova, *Drug Resist. Updat*, **(2005)**, 8, 131-146.
- [40] I. Kostova, *Curr. Med. Chem.*, **(2006)**, 13, 1085-1107.
- [41] K. J. Kilpin, S. M. Cammack, C. M. Clavel, P. J. Dyson, *Dalton Trans*, **(2013)**, 42, 2008-2014.
- [42] A. Bergamo, G. Sava, *Dalton Trans*, **(2011)**, 40, 7817-7823.
- [43] W. H. Ang, A. Casini, G. Sava, P. J. Dyson, *J. Organomet. Chem.*, **(2011)**, 696, 989-998.
- [44] R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley VCH, 1^a ed., **(2007)**, Alemania.
- [45] J. McMurry, *Química Orgánica*,.Cenage Learning, 7a Ed., **(2008)**, México.
- [46] J. S. M. Samec, J. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.*, **(2006)**, 35, 237-248.

- [47] L. HaiXia, W. ZhiXiang, *Sci. China Chem.*, **(2012)**, 55, 1991-2008.
- [48] K. Fujita, N. Tanino, R. Yamaguchi, *Org. Lett.*, **(2007)**, 9, 109-111.
- [49] G. Zeng, S. Sakaki, K. Fujita, H. Sano, R. Yamaguchi, *ACS Catal.*, **(2014)**, 4, 1010-1020.
- [50] A. Prades, E. Peris, M. Albrecht, *Organometallics*, **(2011)**, 30, 1162-1167.
- [51] B. Mandal, B. Basu, *RSC Adv.*, **(2014)**, 4, 13854-13881.
- [52] A. V. Joshi, S. Bhusare, M. Baidossi, N. Qafisheh, Y. Sasson., *Tetrahedron Lett.*, **(2005)**, 46, 3583-3585.
- [53] a) Z. Rui-Heng, S. Xiao-Xin, *Synth. Commun.*, **(2012)**, 42, 1108-1114. d) E.M Montgomery, N. K. Richtmyer, C. S. Hudson, *J. Org. Chem.*, **(1946)**, 11, 301-306. e) K. Pilgram, F. Korte, *Tetrahedron*, **(1965)**, 21, 1999-2013.
- [54] a)- H. Xiao, J. Chon, M. Liu, *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, **(2009)**, 184, 2553-2559. b).- A. Shaabani, N. Safari, S. Shoghpour, R. A. Hossein, *Monatsh. Chem.*, **(2008)**, 139, 613-615.
- [55] J. W. Steed, D. R. Turner, *Core concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, 1st Ed., John Wiley and Sons., **(2007)**, USA.
- [56] Clinical and Laboratory Standards Institute, *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*; Seventeenth Informational Supplement, **(2007)**, 27.
- [57] C. Scolaro, A. Bergamo, L. Brescacin, R. Delfino, M. Cocchietto, G. Laurenczy, T. J. Geldbach, G. Sava, P. Dyson, *J. Med. Chem.*, **(2005)**, 48, 4161.
- [58] A. M. Bennett, T. N. Huang, T. W Mathenson, A. K. Smith, *Inorg. Synth.*, **(1982)**, 21, 74-78.

ANEXOS

AI. SECCIÓN EXPERIMENTAL

1.1) MATERIAL Y REACTIVOS

Todos los disolventes empleados fueron grado reactivo, acetato de etilo, hexano, diclorometano, metanol y tolueno se adquirieron comercialmente de J.T. Baker. Los disolventes deuterados empleados para los experimentos de RMN, así como los tioles, alcoholes, el 2-clorometilbencimidazol y el tricloruro de rutenio se obtuvieron comercialmente de Sigma Aldrich, Fluka y Formedium utilizandose sin mayor purificación.

La purificación de los productos por medio de cromatografía en columna se realizó utilizando columnas empacadas con gel de sílice Merck-60 malla 230-400 nm. El seguimiento de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía en capa fina con cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 MACHEREY-NAGEL con nombre de DC-Fertigfolien Alugram Xtra SIL G/U utilizando lámpara de luz UV para su revelado.

1.2) INSTRUMENTOS

Se utilizó una balanza analítica OHAUS modelo EXPLORER PRO de precisión de 0.0001g, microscopio LEICA MZ6 y para evaporar el disolvente se utilizó un rotavapor BÜCHI R-144 con un baño de agua BÜCHI B480.

La cuantificación de los experimentos de catálisis se realizó con un cromatógrafo Agilent Technologies 6890N con una columna capilar de 30 m modelo DB-1MS Agilent acoplado a un Espectrómetro de Masas Agilent Technologies 5973 Inert Mass Selective Detector.

Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ se realizaron en un equipo BRUKER AVANCE III 300 en disolventes deuterados. Los espectros de masas FAB⁺ se realizaron con ionización por Bombardeo de Átomos Rápidos (FAB⁺) (Xenon a 3keV) en un espectrofotómetro Jeol JMS-SX102A en voltaje de 10kV. Los de DART (Análisis Directo en Tiempo Real) un Jeol AccuTOF JMS T100LC con un detector ion sense DART. Para los experimentos de Difracción de Rayos X de monocristal se utilizó un equipo BRUKER SMART APEX II equipado con radiación de Mo ($\lambda=0.71073\text{Å}$), detector bidimensional CCD y dispositivo de baja temperatura. La espectroscopía de infrarojo se llevó a cabo en un equipo Brüker Alpha-p ATR.

Las ensayos de determinación de actividad antimicrobiana de Kirby-Bauer se desarrollaron en condiciones de esterilidad en una cabina de flujo laminar marca ESCO, EN 1822.1 clase H13.

El crecimiento de los microorganismos se llevó a cabo en tres incubadoras con diferentes condiciones de temperatura: i) Incubadora marca Thermo Scientific Heraeus Function Line a 36 °C, ii) Incubadora Yamato modelo IC103CW a 30 °C y iii) Incubadora con agitación marca New Brunswick Excella modelo E24 a 30°C.

1.3) PROCEDIMIENTO GENERAL DE REACCIÓN DE SÍNTESIS DE SALES DE PLOMO [Pb(SR_{Cl})₂]

A una disolución de 1.98 g (5.62 mmol) de acetato de plomo en 200 mL de agua destilada se le adicionaron 2 g (11 mmol) del tiol correspondiente en 5 mL de metanol. Instantáneamente se observó un precipitado amarillo correspondiente al producto deseado que no se filtró hasta transcurridas 18 h de reacción a temperatura ambiente.

Posteriormente se filtró al vacío haciendo tres lavados con 5 mL de agua destilada cada uno. Finalmente el producto obtenido se secó al vacío durante 24 h.

1.4) PROCEDIMIENTO GENERAL DE REACCIÓN DE SÍNTESIS DE LIGANTES

A una suspensión de 1 g (6 mmol) de 2-clorometilbenzimidazol se le adicionó una suspensión de 1.7 g (3 mmol) del compuesto de plomo del tiol correspondiente $[Pb(SR_{Cl})_2]$ en 40 mL de tolueno. La mezcla resultante se calentó a reflujo por 24 h hasta que el precipitado amarillo desapareció y se observó la formación de un precipitado blanco de $PbCl_2$. El crudo de reacción se filtró a través de una cama de celita, finalmente la disolución resultante se evaporó en rotavapor y el producto se purificó por cromatografía en columna.

1.5) PROCEDIMIENTO GENERAL DE REACCIÓN DE SÍNTESIS DE COMPLEJOS VI, VII Y IX

A una disolución de 100 mg (0.3 mmol) del ligante correspondiente en 30 mL de metanol se le adicionaron 81 mg (0.162 mmol) de la materia prima de rutenio $[[Ru(\eta^6-C_6H_6)Cl_2]_2]$ recién sintetizada y 44 mg (0.241 mmol) de hexafluorofosfato de potasio. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 4 h a temperatura ambiente, posteriormente se filtró a través de una cama de celita y la disolución resultante se evaporó en rotavapor. El producto obtenido se redisuelve en 10 mL de diclorometano y se hizo una segunda filtración a través de una cama de celita. La disolución resultante se tapó con una *septum* en un matraz Erlenmeyer de 50 mL y al cabo de 24 h se obtuvieron cristales de

color ámbar pertenecientes al complejo deseado que se lavaron con 20 mL de hexano frío. Posteriormente se filtró y se secó al vacío por 30 min.

1.6) PROCEDIMIENTO GENERAL DE SÍNTESIS DE COMPLEJOS VIII Y X

A una disolución de 100 mg (0.3 mmol) de los correspondientes ligantes en 30 mL de metanol se le adicionaron 81 mg (0.162 mmol) de la materia prima de rutenio recién sintetizada y 44 mg (0.241 mmol) de hexafluorofosfato de potasio al cabo de 4 h de reacción se observó la precipitación del producto esperado que se filtró al vacío y se disolvió en 15 mL de acetona. La disolución obtenida se filtró a través de una cama de celita y se evaporó a sequedad. El producto obtenido se disolvió nuevamente en 15 mL de metanol y aproximadamente 0.5 mL de acetona. La mezcla resultante se evaporó lentamente en el rotavapor en donde se observa la formación de un polvo cristalino color ámbar. Los cristales obtenidos se lavan con hexano frío y se filtran al vacío.

1.7) PROCEDIMIENTO DE SÍNTESIS DE LA MATERIA PRIMA DE $[\text{Ru}(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}_2]_2$

A una disolución de 2 g (9.66 mmol) de tricloruro de rutenio en 60 mL de etanol y 5 mL de agua se le adicionaron 5.42 g (0.067 mmol) de 1, 3 ciclohexadieno. La mezcla resultante se calentó a reflujo suave por 4 h al cabo de las cuales se observó la precipitación del producto. Se filtró con vacío el precipitado color vino y se hicieron 3 lavados con 5 mL de metanol cada uno. Se secó al vacío por 12 h^[50].

1.8) PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA DETERMINACIÓN DE ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA (PRUEBAS DE KIRBY-BAUER)

Los ensayos de determinación de actividad antimicrobiana se llevaron a cabo en el laboratorio de Química de Biomacromoléculas 7 del Instituto de Química, UNAM bajo la asesoría de la Dra. Nuria Sánchez Puig y su grupo de trabajo.

- **Preparación de los medios de cultivo**

Se preparó un medio de cultivo líquido proteosa peptona N° 3 y dos medios de cultivo sólido uno proteosa peptona N° 3 para el crecimiento bacteriano y un YPD (*Yeast Extract Peptone Dextrose*) para el crecimiento fúngico.

Se prepararon 20 mL de medio de cultivo por caja de Petri de acuerdo a las condiciones para cada caso: i) el medio proteosa peptona N°3 se utiliza en una concentración de 20 g/L y ii) el medio YPD tiene una composición de 25 g de agar, 10 g de extracto de levadura, 20 g de peptona de tejido animal y 20 g de D-glucosa por litro de agua destilada. La suspensión de medio de cultivo contenida en un matraz Erlenmeyer de 1 L se esterilizó en autoclave por 15 min. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente por aproximadamente 30 min hasta que fue posible su manipulación para verterse en la cajas de Petri estériles en donde se dejó reposar nuevamente 30 min para su uso posterior.

- **Preparación de las cajas de Petri para la proyección general**

A partir de un pre-inóculo líquido de los microorganismos bajo estudio mantenido en incubación durante 18 h a 37 ° C con agitación constante (200 rpm) se inocularon las cajas de Petri de reciente preparación (descrita previamente) en estría cruzada.

Se humedecieron discos de papel filtro con 20 µL de cada disolución a diferentes concentraciones del compuesto bajo estudio además de las correspondientes a los fármacos de referencia (ampicilina y fluconazol para bacterias y hongo respectivamente). Transcurridos 30 minutos, una vez que se evaporó el disolvente, se colocaron sobre las cajas de Petri inoculadas y se mantuvieron en crecimiento en la incubadora por 18 h a 36°C para *E. coli* y *S. epidermidis* y por 10 h a 30°C para *S. cerevisiae*.

Una vez transcurrido el tiempo de incubación se determinó la longitud del diámetro de los halos de inhibición observados del fármaco de referencia, del disolvente y del compuesto bajo estudio así como el diámetro del disco de papel filtro.

1.9) PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN CITOTÓXICA

Los experimentos de evaluación de citotoxicidad se llevaron a cabo en el laboratorio de Pruebas Biológicas de Instituto de Química, UNAM por técnicos especializados. Las líneas celulares utilizadas fueron: U251 = Glía de Sistema Nervioso Central, PC-3 = próstata, K562 = leucemia, HCT-15 = colon, MCF-7 = mama y SKLU = pulmón.

1.10) PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN CATALÍTICA

En un matraz bola de 50 mL se adicionaron 24.1 μL (0.2 mmol) del derivado del alcohol α -metilbencílico a evaluar en 10 mL de tolueno y 1.67 mg (2.5 μmol) del catalizador correspondiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo intenso por 48 h. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, el producto obtenido se filtró a través de una cama de celita colectándose directamente en un vial para cromatografía para la determinación del porcentaje de conversión.

AII. CARACTERIZACIÓN

1. LIGANTES

I [2-((2,3-diclorofenil)tiometil))bencimidazol]

Sólido blanco cristalino. **P.F[°C]** 148. **RMN de ¹H** (DMSO-d⁶/TMS/300MHz), δ : 7.61 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.55 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 6 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.22 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.59 (s, 1H). **RMN de ¹³C{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/75MHz), δ : 150.52, 138.72, 132.52, 128.96, 128.36, 127.30, 125.83, 122.76, 122.32, 29.83. **m/z (DART-MS)** 308.96 [M⁺]. **Análisis Elemental:** %C: 55.28, %H: 3.52, %N: 9.06, %S: 7.59. **IR: ν (cm⁻¹)** 3059.44, 1564.12, 2961.89, 2835.57, 1432.64, 764.53, 742.74. **Solubilidad:** Etanol, Metanol, Isopropanol, Diclorometano, Acetato de etilo, Acetonitrilo, Acetona, DMSO.

II.-[2-((2,4-diclorofenil)tiometil))bencimidazol]

Sólido blanco cristalino. **P.F[°C]** 190. **RMN de ¹H** (DMSO-d⁶/TMS/300MHz), δ : 12.54 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H, J = 9 Hz y 3 Hz), 7.17 (m, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/75MHz), δ : 150.61, 134.86, 131.99, 130.95, 129.31, 129.07, 128.33, 29.59. **m/z (DART-MS)** 308.96 [M⁺]. **IR: ν (cm⁻¹)** 3059.44, 1564.12, 2961.89, 2835.57, 1432.64, 696.30, 764.53, 742.74. **Análisis Elemental:** %C: 54.97, %H: 3.6, %N: 8.79, %S: 9.78. **Solubilidad:** DMSO.

III.- [2-((2,5-diclorofenil)tiometil))bencimidazol]

Sólido blanco cristalino. **P.F[°C]** 180. **RMN de ¹H** (DMSO-d⁶/TMS/300MHz), δ : 12.56 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 9 Hz y 3 Hz), 7.18 (m, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/75MHz), δ : 150.46, 138.16, 132.95, 131.12, 129.36, 126.75, 122.33, 29.41. **m/z (DART-MS)** 308.56 [M⁺]. **IR: ν (cm⁻¹)** 3060, 1568.77, 2984.01, 2837, 1444.28, 738.69, 799.96, 738.69. **Análisis Elemental:** %C: 54.49, %H: 3.17, %N: 8.96, %S: 9.77. **Solubilidad:** Etanol, Metanol, Isopropanol, Diclorometano, Acetato de etilo, Acetonitrilo, Acetona, DMSO.

IV.- [2-((3,4-diclorofenil)tiometil))bencimidazol]

Sólido blanco cristalino. **P.F[°C]** 150°C. **RMN de ¹H** (DMSO-d⁶/TMS/300MHz), δ : 12.49 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H, J = 9 Hz y 3 Hz), 7.14 (m, 2H), 4.54 (s, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/75MHz), δ : 151.06, 137.43, 132.08, 131.19, 129.50, 129.95,

128.32, 122.35, 30.57. **m/z (DART-MS)** 308.96[M⁺]. **IR $\nu(\text{cm}^{-1})$** 3059, 1547.02, 2838.33, 2686.31, 1451.23, 674.17, 745.01, 736.99. **Análisis Elemental:** %C: 54.49, %H: 3.17, %N: 8.96, %S: 9.77. **Solubilidad:** Etanol, Metanol, Isopropanol, Diclorometano, Acetato de etilo, Acetonitrilo, Acetona, DMSO.

V.-[2-((3,5-diclorofenil)tiometil))bencimidazol]

Sólido blanco cristalino. **P.F[°C]** 138°C. **RMN de ¹H** (DMSO-d⁶/TMS/300MHz), δ : 12.52 (s, 1H), 7.52 (s y m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.58 (s, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/75MHz), δ : 150.88, 140.93, 134.84, 125.82, 125.71, 122.29, 30.10. **m/z (EI-MS)** 308[M⁺] **m/z (DART-MS)** 308.96[M⁺], **IR $\nu(\text{cm}^{-1})$** 3060.68, 1624.44, 2918.67, 2850.21, 1454.48, 661.84, 794.46, 743.53. **Análisis Elemental:** %C: 54.85, %H: 3.3, %N: 8.87, %S: 9.43. **Solubilidad:** Etanol, Metanol, Isopropanol, Diclorometano, Acetato de etilo, Acetonitrilo, Acetona, DMSO.

2. COMPLEJOS

VI.- Ru[(η^6 -C₆H₆)Cl[2-((2,3-diclorofenil)tiometil))bencimidazol]

Cristales ámbar. **P.D[°C]** 198. **RMN de ¹H** (DMSO-d⁶/TMS/300MHz), 7.68 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J = 6 Hz), 7.41 (m, 2H), 7.18 (t, 1H, J = 9 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.30 (s, 6H), 5.21 (dd, 1H, 18 Hz), 5.05 (dd, 1H, J = 18 Hz). **RMN de ¹³C{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/75MHz), δ : 152.87, 141.18, 134.74, 132.61, 130.75, 130.64, 129.48, 128.95, 127.65, 124.82, 124.94, 87.27, 36.31 ppm. **RMN de ³¹P{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/121MHz), δ : 144.22(7). **RMN de ¹⁹F{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/281MHz), δ : 68.75, 71.28. **m/z (FAB⁺-MS)** 525[M⁺]. **Análisis Elemental:** %C: 35.62, %H: 2.46, %N: 4.13, %S: 4.34. **IR $\nu(\text{cm}^{-1})$:** 3422, 1452, 3070, 2890, 1405, 650, 745, 827. **Solubilidad:** Acetona, Metanol, Etanol, DMSO, DFM.

VII.- Ru[(η^6 -C₆H₆)Cl[2-((2,4-diclorofenil)tiometil))bencimidazol]

Cristales anaranjados ladrillo. **P.D[°C]** 210. **RMN de ¹H** (DMSO-d⁶/TMS/300MHz), δ : 7.69 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.29 (s, 6H), 5.21 (dd, 1H, 18 Hz), 5.05 (dd, 1H, J = 18 Hz). **RMN de ¹³C{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/75MHz), δ : 152.91, 141.20, 134.77, 134.63, 134.03, 130.34, 129.44, 128.40, 126.00, 124.81, 124.21, 118.77, 113.73, 87.26, 35.91. **RMN de ³¹P{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/121MHz), δ : -144.21 (7) ppm. **RMN de ¹⁹F{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/281MHz), δ : -68.77, -71.29 ppm. **m/z (FAB⁺-MS)** 525[M⁺]. **IR $\nu(\text{cm}^{-1})$** 3361, 1600, 3050, 2884, 1453, 650, 743, 823. **Análisis Elemental:** %C: 35.64, %H: 2.36, %N: 4.06, %S: 3.95. **Solubilidad:** Acetona, Metanol, Etanol, DMSO, DFM.

VIII.-Ru[(η^6 -C₆H₆)Cl[2-((2,5-diclorofenil)tiometil)]bencimidazol]

Cristales amarillos. **P.D[°C]** 219°C. **RMN de ¹H** (DMSO-d⁶/TMS/300MHz), δ : 7.73 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, J = 9Hz), 7.41 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.30 (s, 6H), 5.15 (s, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/75MHz), δ : 152.77, 141.16, 134.71, 132.48, 132.03, 131.43, 130.53, 128.74, 128.24, 124.92, 124.33, 118.77, 113.77, 87.29, 35.63. **RMN de ³¹P{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/121MHz), δ : -144.23(7). **RMN de ¹⁹F{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/281MHz), δ : -68.77, -71.28. **m/z (FAB⁺-MS)** 525[M⁺]. **IR v(cm⁻¹)** 3101, 2920, 1451, 741, 815. **Análisis Elemental:** %C: 34.87, %H: 2.49, %N: 4.00, %S: 4.41. **Solubilidad:** Acetona, Metanol, Etanol, DMSO, DFM.

IX.- Ru[(η^6 -C₆H₆)Cl[2-((3,4-diclorofenil)tiometil)]bencimidazol]

Cristales anaranjados. **P.D[°C]** 208. **RMN de ¹H** (DMSO-d⁶/TMS/300MHz), δ : 12.49 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.56 (d, 1H J = 9 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H, J = 9 Hz y 3 Hz), 7.14 (m, 2H), 4.54 (s, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/75MHz), δ : 153.19, 141.16, 134.87, 132.45, 131.74, 131.22, 131.12, 129.75, 128.44, 124.99, 124.31, 118.73, 113.61, 87.34, 37.25. **RMN de ³¹P{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/121MHz), δ : -144.21(7). **RMN de ¹⁹F{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/281MHz), δ : -68.85, -71.37. **m/z (FAB⁺-MS)** 525[M⁺]. **IR v(cm⁻¹)** 3237.38, 1453.63, 3084.01, 2927.29, 1404.94, 639.46, 707.61, 825.00. **Análisis Elemental:** %C: 36.03, %H: 2.60, %N: 4.04, %S: 4.37. **Solubilidad:** Acetona, Metanol, Etanol, DMSO, DFM.

X.- Ru[(η^6 -C₆H₆)Cl[2-((3,5-diclorofenil)tiometil)]bencimidazol]

Cristales anaranjados. **P.D[°C]** 220. **RMN de ¹H** (DMSO-d⁶/TMS/300MHz), δ : 7.72 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.30 (s, 6H), 5.04 (s, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/75MHz), δ : 153.02, 141.13, 135.76, 134.80, 134.50, 131.59, 129.11, 128.55, 127.89, 124.92, 124.35, 118.75, 113.72, 87.38, 36.68. **RMN de ³¹P{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/121MHz), δ : -144.23(7). **RMN de ¹⁹F{¹H}** (DMSO-d⁶/TMS/281MHz), δ : -68.77, -71.30. **m/z (FAB⁺-MS)** 525[M⁺]. **IR v(cm⁻¹)** 3391.39, 1452, 3059.46, 2945.15, 1560.44, 652.06, 739.13, 827.63. **Análisis Elemental:** %C: 34.88, %H: 2.36, %N: 3.93, %S: 3.57. **Solubilidad:** Acetonitrilo, Metanol, Etanol, Isopropanol, Acetona, DMSO, DFM.

3. DISULFUROS

I.- Bis(2,3-diclorofenil)disulfuro

Cristales amarillo pálido. **P.F[°C]** 151-153. **RMN de ¹H** (CDCl₃/TMS/300MHz), δ = 7.36 (dd, J₁ = 9Hz, J₂ = 3 Hz, 2H); 7.27 (dd, J₁ = 9Hz, J₂ = 3 Hz 2H), 7.09 (t, J₁ = 9 Hz, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (CDCl₃/TMS/75MHz), δ = 136.45, 133.62,

129.48, 128.49, 127.82, 124.71. **m/z (DART-MS)** 355.82[M⁺]. **IR $\nu(\text{cm}^{-1})$** 691.64, 3055.26, 1900, 1559.83, 1041.57, 764.74. **Solubilidad:** Metanol, Etanol, Isopropanol, Acetona, DMSO, DFM.

II.- Bis(2,4-diclorofenil)disulfuro

Cristales incoloros. **P.F[°C]** 80-82. **RMN de ¹H** (CDCl₃/TMS/300MHz), δ = 7.39 (d, J₁= 9 Hz, 2H); 7.31 (sd, J₁= 2.1 Hz, 2H), 7.15 (dd, J₁= 9 Hz, J₂= 3 Hz, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (CDCl₃/TMS/75MHz), δ = 136.45, 133.62, 129.48, 128.49, 127.82, 124.71. **m/z (DART-MS)** 355.82[M⁺]. **IR $\nu(\text{cm}^{-1})$** 676.76, 3077.66, 1883.38, 1445.33, 1092.92, 801.38. **Solubilidad:** Metanol, Etanol, Isopropanol, Acetona, DMSO, DFM.

III.- Bis(2,5-diclorofenil)disulfuro

Aceite. **RMN de ¹H** (CDCl₃/TMS/300MHz), δ = 7.43 (sd, J₁= 2.4 Hz, 2H); 7.23 (d, J₁= 9Hz, 2H), 7.08 (dd, J₁= 6Hz, J₂= 2.4Hz, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (CDCl₃/TMS/75MHz),): δ = 135.85, 133.92, 130.82, 130.18, 128.31, 126.80. **m/z (DART-MS)** 355.82[M⁺]. **IR $\nu(\text{cm}^{-1})$** 673.40, 3050.17, 1881.90, 1443.67, 1087.73, 802.58. **Solubilidad:** Metanol, Etanol, Isopropanol, Acetona, DMSO, DFM.

IV.- Bis(3,4-diclorofenil)disulfuro

Sólido color hueso. **P.F[°C]** 84-85. **RMN de ¹H** (CDCl₃/TMS/300MHz), δ = 7.45 (sd, J₁= 3 Hz, 2H); 7.27 (d, J₁ = 9 Hz, 2H), 7.21 (dd, J₁= 9 Hz, J₂= 3 Hz, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (CDCl₃/TMS/75MHz),): δ = 136.20, 133.47, 131.99, 130.97, 129.14, 126.82 ppm. **m/z (DART-MS)** 355.82[M⁺]. **IR $\nu(\text{cm}^{-1})$** 685.16, 3066.10, 1887.67, 1453.57, 1086.46, 801.32. **Solubilidad:** Metanol, Etanol, Isopropanol, Acetona, DMSO, DFM.

V.- Bis(3,5-diclorofenil)disulfuro

Sólido blanco. **P.F[°C]** 55-57. **RMN de ¹H** (CDCl₃/TMS/300MHz), δ = 7.27 (sd, J₁= 3Hz, 4H); 7.17 (m, 2H). **RMN de ¹³C{¹H}** (CDCl₃/TMS/75MHz),): δ = 139.20, 135.81, 127.77, 124.93. **m/z (DART-MS)** 355.82[M⁺]. **IR $\nu(\text{cm}^{-1})$** 660.00, 3078.49, 1714.05, 1556.05, 1098.58, 789.36. **Solubilidad:** Metanol, Etanol, Isopropanol, Acetona, DMSO, DFM.

Q. Rebeca Nayely Osorio Yáñez

México, Ciudad Universitaria

Febrero, 2015

