



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA
DE COMPLEJOS DE COBRE DERIVADOS DE
DITIOCARBAMATOS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LIC. EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:
P. Q.F.B. GUADALUPE ANICETO LEDO

DIRECTOR:
DR. ULISES ANGEL PEÑA ROSAS

ASESOR:
Q.F.B. MARÍA REINA JURADO ANDRADE

JULIO, 2018

PUEBLA, PUEBLA

Dedicado a mi familia y profesores

Agradecimientos

*Mi agradecimiento se dirige a quien ha forjado mi camino y me ha dirigido por el sendero correcto, a **Díos**, el que en todo momento ha estado conmigo ayudándome, dándome todas las fuerzas necesarias para seguir adelante, a quien hoy me ha regalado la alegría de haber realizado uno de mis metas. Eres quien guía el destino de mi vida.*

*Al **Dr. Ulises** por su apoyo incondicional, quien me brindó su confianza dándome un espacio en el Laboratorio y formar parte de su equipo de trabajo.*

*Al profesor **Enrique** y la profesora **Reyna** que siempre me han apoyado y estuvieron al pendiente de mi trabajo.*

A mis padres por su paciencia y apoyo brindado.

A mi hermana por su confianza, por guiarme hacia el buen camino y apoyarme frente a las adversidades de la vida.

*A mis amigos: **Anahí, Nelson, Julio C.** quienes me han apoyado y han formado parte en esta etapa de mi vida, pero principalmente me han enseñado que la amistad verdadera es aquella que acompaña en mis alegrías, me consuela en mis tristezas y mira con indulgencia mis errores.*

*A **Carlos** por sus esfuerzos de comprenderme, por darme ánimo a seguir adelante, muchas gracias por enseñarme a ver la vida desde otra perspectiva.*

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE ESQUEMAS.....	10
LISTA DE TABLAS.....	12
RESUMEN.....	13
INTRODUCCIÓN.....	16
HIPÓTESIS.....	18
OBJETIVOS.....	19
Objetivo general.....	19
Objetivos específicos.....	19
CAPÍTULO I.....	20
1. ANTECEDENTES.....	21
1.1. Iminas.....	21
1.1.1. Mecanismo de síntesis de iminas.....	21
1.1.2. Usos y aplicaciones de las iminas.....	22
1.2. Aminas.....	23
1.2.1. Clasificación de las aminas.....	23
1.2.2. Propiedades de las aminas.....	24
1.2.3. Basicidad de las aminas.....	25
1.2.4. Síntesis de las aminas.....	26
1.2.4.1. Aminación de haluros de alquilo.....	26
1.2.4.2. Síntesis de Gabriel.....	26
1.2.4.3. Síntesis de aminas por reducción de amidas.....	27
1.2.4.4. Síntesis de aminas por reducción de nitrilos.....	28
1.2.4.5. Síntesis de aminas por reducción de oximas.....	28
1.2.5. Síntesis de aminas por reducción de iminas.....	28
1.2.5.1. Método directo para la reducción de iminas.....	29
1.2.5.2. Método Indirecto para la reducción de iminas.....	30
1.2.6. Aplicaciones y usos de las aminas.....	31
1.3. Ditiocarbamatos.....	32
1.3.1. Propiedades de los ditiocarbamatos.....	32

1.3.2.	Clasificación de los ditiocarbamatos.....	33
1.3.3.	Tipos de unión de ditiocarbamatos.....	33
1.3.4.	Síntesis de Ditiocarbamatos.....	34
1.3.5.	Aplicaciones de los Ditiocarbamatos.....	35
1.4.	Complejos Metálicos.....	36
1.4.1.	Química del cobre en complejos.....	37
1.4.1.1.	Importancia del cobre.....	37
1.4.1.2.	Actividad antimicrobiana del cobre.....	38
1.4.2.	Complejos metálicos con ligandos de ditiocarbamatos.....	39
1.4.3.	Número de coordinación y geometría de los complejos de cobre.....	40
1.4.4.	Estado de oxidación del cobre en complejos.....	41
1.4.5.	Síntesis de complejos metálicos.....	42
CAPÍTULO II.....		43
2. PARTE EXPERIMENTAL.....		44
2.1.	Material.....	44
2.2.	Reactivos.....	44
2.3.	Disolventes.....	44
2.4.	Purificación.....	44
2.4.1.	Cromatografía en capa fina.....	44
2.4.2.	Cromatografía en columna.....	45
2.5.	Mediciones espectroscópicas.....	45
2.5.1.	Espectroscopía FT-IR.....	45
2.5.2.	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear.....	45
2.5.3.	Espectrometría de Masas.....	45
2.5.4.	Cristalografía de difracción de rayos X de mono-cristal.....	45
2.6.	Punto de fusión.....	46
2.7.	Ensayos biológicos.....	46
2.7.1.	Ensayos de actividad antifúngica de los complejos.....	46
CAPÍTULO III.....		48
3. PROCEDIMIENTO Y METODOLOGÍA.....		49
3.1.	Síntesis de iminas.....	49

3.1.1. Síntesis de 1,2-etanodiimina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) (compuesto 1.1)	49
3.1.2. Síntesis de N-4(aminobifenil)-4-dimetilamino-(bencenimina) (compuesto 2.1)	50
3.2. Reducción de iminas	51
3.2.1. Síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) (compuesto 1.2)	52
3.2.2. Síntesis de N-4(aminobifenil)-4-dimetilamino-(bencenamina) (compuesto 2.2)	54
3.3. Síntesis de ditiocarbamatos y complejos de cobre	56
3.3.1. Síntesis de complejo de cobre (Compuesto 1.3)	57
3.3.2. Síntesis de complejo de cobre (Compuesto 2.3)	58
3.3.3. Síntesis de complejo de cobre de bis (dietilditiocarbamato) (compuesto 3.3)	59
3.3.4. Síntesis de complejo de hierro de bis (dietilditiocarbamato) (compuesto 4.3)	61
3.4. Desarrollo del ensayo de actividad antifúngica de los complejos	62
CAPÍTULO IV	63
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	64
4.1. Síntesis de iminas	64
4.1.1. Síntesis de 1,2-etanodiimina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) (compuesto 1.1)	64
4.1.2. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenimina) (compuesto 2.1)	66
4.2. Reducción de iminas	68
4.2.1. Síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxy-(fenilmetileno)) (compuesto 1.2)	68
4.2.2. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenamina) (compuesto 2.2)	71
4.3. Síntesis de complejos de cobre derivados de ditiocarbamatos	73
4.3.1. Síntesis del complejo de cobre (compuesto 1.3)	73
4.3.2. Síntesis de complejo de cobre (compuesto 2.3)	75
4.3.3. Síntesis de complejo de cobre de bis (dietilditiocarbamato) (compuesto 3.3)	77
4.3.4. Síntesis de complejo de hierro de bis (dietilditiocarbamato) (compuesto 4.3)	82

4.4. Análisis y determinación de la actividad antifungica de los complejos.....	84
CAPÍTULO V.....	86
5. CONCLUSIONES.....	87
ANEXOS.....	88
Bibliografía	101

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Geometría de la aminas.....	23
Figura 2. Estructura molecular del complejo de cobre con un ditiocarbamato.....	32
Figura 3. Estructuras resonantes de los ditiocarbamatos.....	33
Figura 4. Clasificación de los ditiocarbamatos.....	33
Figura 5. Tipos de unión de los ligandos de ditiocarbamatos con complejos metálicos.....	34
Figura 6. 1, 2,3-Triazol-Ditiocarbamato.....	36
Figura 7. Síntesis de complejo de níquel con ditiocarbamatos.....	40
Figura 8. Compuesto 1.1.....	49
Figura 9. Compuesto 2.1.....	51
Figura 10. Compuesto 1.2.....	53
Figura 11. Compuesto 2.2.....	56
Figura 12. Compuesto 1.3	58
Figura 13. Compuesto 2.3.....	59
Figura 14. Compuesto 3.3.....	60
Figura 15. Compuesto 4.3.....	62
Figura 16: Estructura resuelta por difracción de rayos X del compuesto 3.3.....	79
Figura 17. Actividad antifúngica de complejos metálicos contra a) <i>Aspergillus niger</i> , b) <i>Aspergillus flavus</i> en Agar de papa y dextrosa a las 24 h.....	84

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Resumen de reacciones.....	15
Esquema 2. Reacción general de iminas.....	21
Esquema 3. Mecanismo de formación de imina.....	22
Esquema 4. Basicidad de las aminas.....	25
Esquema 5. Aminación de haluros de alquilos.....	26
Esquema 6. Síntesis de Gabriel.....	27
Esquema 7. Reducción de amidas.....	27
Esquema 8. Reducción de nitrilos.....	28
Esquema 9. Reducción de oximas.....	28
Esquema 10. Reducción de iminas.....	29
Esquema 11. Reducción de iminas por el método directo.....	29
Esquema 12. Reducción de iminas por el método indirecto.....	30
Esquema 13. Síntesis de aminas.....	30
Esquema 14. Síntesis de aminas secundarias.....	31
Esquema 15. Síntesis general de reacción de ditiocarbamatos.....	35
Esquema 16. Síntesis de ditiocarbamatos a partir de anilina.....	35
Esquema 17: Síntesis de complejo metálico.....	39
Esquema 18. Síntesis general de complós metálicos con DTC's.....	42
Esquema 19. Síntesis de 1,2-etanodiimina-N-N-bis (4-benciloxy-(fenilmetileno)).....	49
Esquema 20. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenimina).....	50
Esquema 21. Síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) por el método con catalizador.....	52
Esquema 22. Síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) por el método a temperaturas superiores a 60°C.....	53

Esquema 23. Síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) por el método a temperaturas inferiores a 5°C.....	53
Esquema 24. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenamina) por el método con catalizador.....	54
Esquema 25. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenamina) por el método a temperaturas superiores a 60°C.....	55
Esquema 26. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenamina) por el método a temperaturas inferiores a 5°C.....	56
Esquema 27. Síntesis de complejo de cobre derivado de ditiocarbamato (compuesto 1.3).....	57
Esquema 28. Síntesis de complejo de cobre derivado de ditiocarbamato (compuesto 2.3).....	59
Esquema 29. Síntesis de complejo de cobre de bis (dietilditiocarbamato).....	60
Esquema 30. Síntesis de complejo de hierro de bis (dietilditiocarbamato).....	61
Esquema 31. Patrón de fragmentación del compuesto 1.1.....	65
Esquema 32. Patrón de fragmentación del compuesto 2.1.....	67
Esquema 33. Patrón de fragmentación del compuesto 1.2.....	70
Esquema 34. Patrón de fragmentación del compuesto 2.2.....	72
Esquema 35. Patrón de fragmentación del compuesto 1.3.....	74
Esquema 36. Patrón de fragmentación del compuesto 2.3.....	76
Esquema 37. Patrón de fragmentación del compuesto 3.3.....	78
Esquema 38. Patrón de fragmentación del compuesto 4.3.....	83

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las aminas.....	24
Tabla 2. Efecto de los puentes de hidrogeno en los puntos de ebullición.....	25
Tabla 3. Geometrías moleculares de los complejos de cobre.....	41
Tabla 4. Comparación de los tres métodos utilizados en la reducción de iminas.....	68
Tabla 5. Datos cristalográficos del compuesto 3.3.....	80
Tabla 6. Selección de longitudes de enlace (Å) y ángulos (°).....	81
Tabla 7. Resultados de medición de halos (mm) en cepas fúngicas.....	85

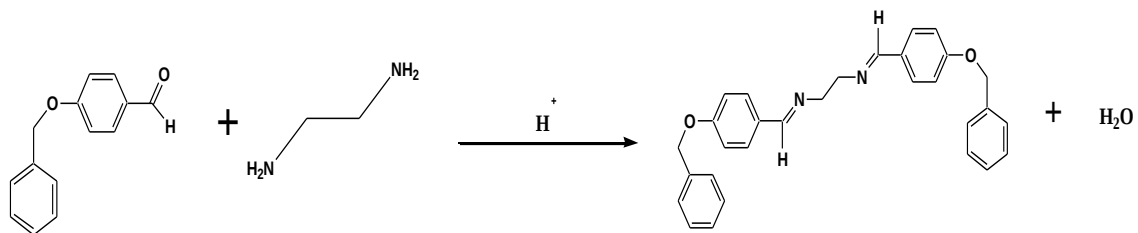
RESUMEN

La síntesis de complejos ha llamado la atención de muchos investigadores en los últimos años, debido a la fuerte capacidad de coordinación, su facilidad de síntesis y los múltiples usos y aplicaciones que se les han dado en la actualidad. Sus derivados se utilizan principalmente en el área médica como agentes antitumorales, antibacterianos, antifúngicos. Los complejos de coordinación actúan con diferentes ligantes como los ditiocarbamatos, estos en conjunto presentan diversos efectos terapéuticos por ejemplo contra envenenamientos por metales, formando complejos estables, solubles y no tóxicos.

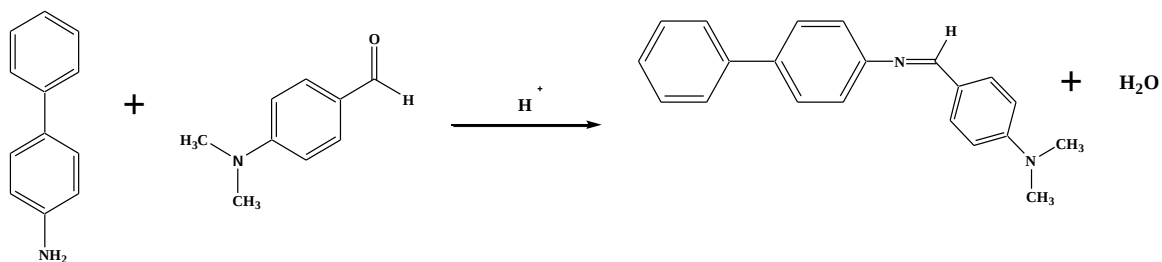
En este trabajo se realizó la síntesis de tres complejos de cobre derivados de ditiocarbamatos. Inicialmente se sintetizaron dos compuestos imínicos, obtenidos de la reacción de condensación entre un aldehído y una amina primaria, posteriormente se redujeron a aminas secundarias, para hacerlas reaccionar en presencia de CS₂. Además se utilizó dietilamina, sintetizando tres ditiocarbamatos como fase intermedia y posteriormente se formaron complejos de cobre [Esquema 1].

A cada uno de los compuestos sintetizados se le dio seguimiento por cromatografía en capa fina. Los compuestos fueron purificados por métodos cromatográficos y caracterizados por técnicas espectroscópicas de rutina: FT-IR, resonancia magnética nuclear ¹H y ¹³C, espectrometría de masas y además de medir su punto de fusión. Finalmente, los complejos de cobre se evaluaron como agentes antifúngicos, mediante el método de difusión con disco.

1.- Síntesis de iminas

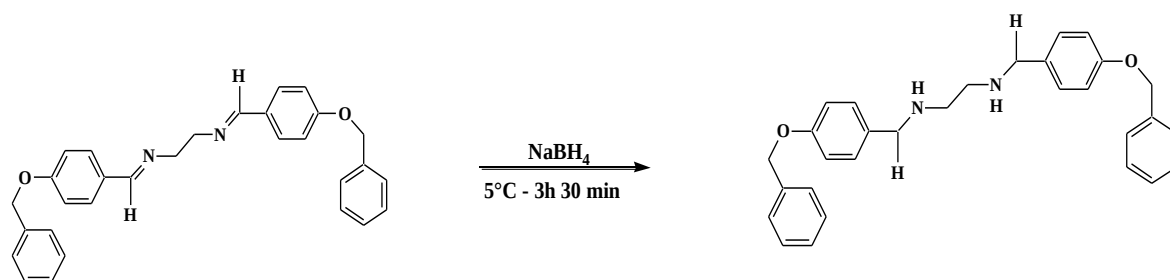


Compuesto 1.1



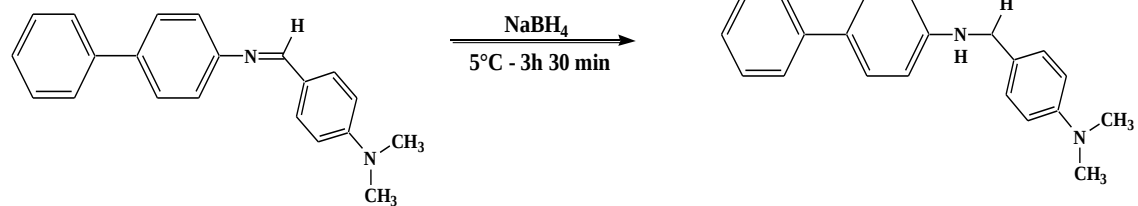
Compuesto 2.1

2.- Síntesis de reducción de aminas



Compuesto 1.1

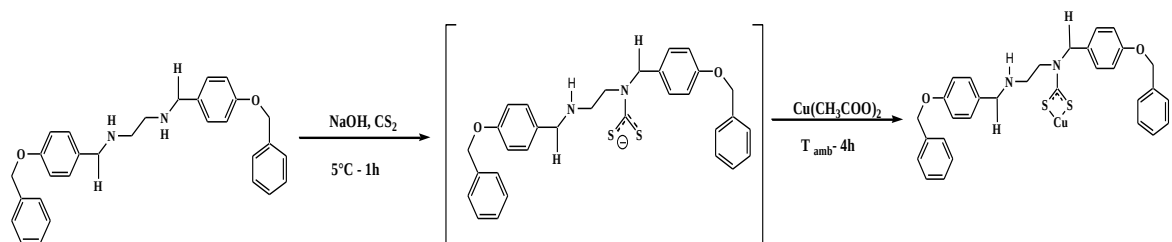
Compuesto 1.2



Compuesto 2.1

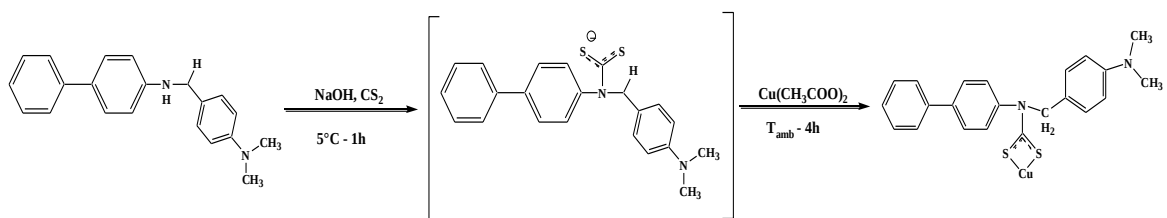
Compuesto 2.2

3.- Síntesis de Complejos de cobre



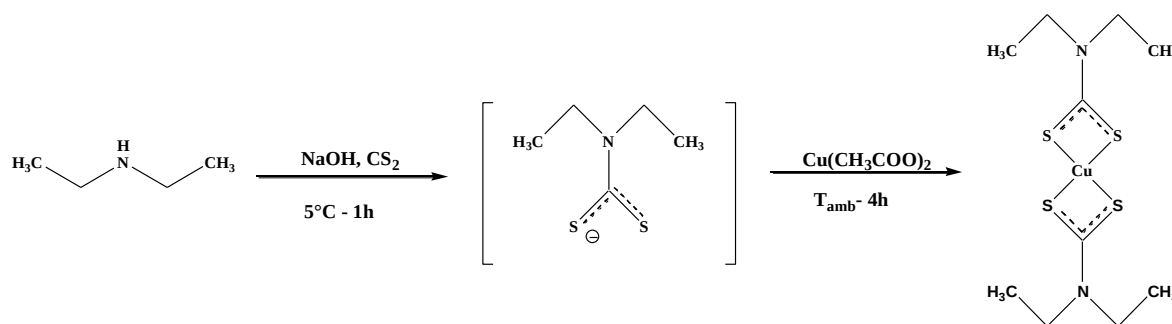
Compuesto 1.2

Compuesto 1.3



Compuesto 2.2

Compuesto 2.3



Compuesto 3.3

Esquema 1. Resumen de reacciones.

INTRODUCCIÓN

La Química como ciencia de la materia, estudia la composición, estructura y propiedades de los compuestos, así como los cambios que experimentan y su relación con la energía, siendo de gran interés en muchos campos del conocimiento como en medicina, biología, geología, ingeniería, etc. Debido a que la Química es una especialidad bastante amplia, esta se divide en ramas como Bioquímica, Analítica, Inorgánica entre otras.

Una de las disciplinas de la Química Inorgánica es la Química de coordinación, que tiene como objeto el estudio de los compuestos en los que un pequeño número de moléculas, átomos o iones, llamados ligantes rodean a una especie central generalmente un átomo metálico o un catión. Este átomo central se comporta como ácido de Lewis, lo cual permite formar compuestos con facilidad denominados complejos de coordinación. Este campo ramificado de la Química fue propuesto en 1913 por el ganador del premio Nobel Alfred Warner, un Químico suizo que estudió la unión de los átomos en moléculas de diferentes compuestos de Co (III) con cloruro y amoníaco $[\text{Co}(\text{NH}_3)_n\text{Cl}_n]$, proponiendo de tal forma la teoría de los compuestos de coordinación.

El comportamiento del átomo central en el proceso de formación de una especie compleja, está dado por su carga y tamaño, generalmente cuanto mayor es la relación entre carga y el tamaño del ion central, mayor estabilidad presentan estos compuestos. Por esto, los elementos con mayor facilidad para formar complejos son los iones de los metales de transición. Los metales alcalinos y alcalinotérreos, son pocos aceptores de electrones debido a su gran tamaño y pequeña carga que al no poseer orbitales *d* incompletos, forman enlaces menos estables. La configuración electrónica del metal condiciona el número de coordinación y la fuerza del enlace metal-ligante.

Los ligantes son compuestos que actúan como donadores de pares electrónicos, y pueden ser moléculas o aniones que contengan en su estructura al menos un par de electrones no compartidos. El número de enlaces de un ligante a un átomo metálico central varía dependiendo de los átomos donantes en la estructura molecular del ligante.

Los ligantes pueden donar 1, 2,3, etc. pares de electrones y de acuerdo con el número de ellos se clasifican en monodentados y polidentados (bidentados, tridentados, tetradentados, etc.). También pueden ser clasificados como bases fuertes o débiles de Lewis.

El uso de ditiocarbamatos como ligantes resulta de gran interés por sus usos y aplicaciones. Nuestro grupo de investigación desarrolla este tipo de compuestos los cuales tienen un grupo funcional orgánico con formula general $R_1R_2NCS_2$, ampliamente estudiados por sus características, propiedades y estructura química que presentan al formar enlaces fuertes.

Los ditiocarbamatos han recibido considerable atención debido a sus numerosas actividades biológicas y a su papel fundamental en la agricultura. Presentan aplicaciones en industrias, usos como fungicidas y bactericidas. Debido a la fuerte capacidad de unión con metales, pueden actuar como inhibidores de enzimas, teniendo efecto en los sistemas biológicos, por lo que son ampliamente utilizados en el área médica, como terapia contra el cáncer.

Generalmente la mayoría de los compuestos ditiocarbámicos así como los complejos metálicos presentan actividad biológica, tanto antimicrobiana y antitumoral, lo que ha conducido a un gran desarrollo en el campo de la medicina y la farmacología. En este trabajo se ha realizado la síntesis de tres complejos de cobre con ditiocarbamatos, se caracterizan y se determina la actividad biológica como agentes antifúngicos.

HIPÓTESIS

Los complejos derivados de ditiocarbamatos sintetizados a partir de compuestos nitrogenados y caracterizados por técnicas espectroscópicas presentan actividad antifúngica.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Sintetizar, caracterizar y evaluar la actividad antifúngica de complejos de cobre derivados de ditiocarbamatos.

Objetivos específicos:

- Sintetizar el compuestos imínico (compuesto 1.1) 1,2-etanodiimina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) a partir de etilendiamina con 4-benciloxi-(benzaldehído).
- Sintetizar el compuestos imínico (compuesto 2.1) N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenimina) a partir de 4-aminobifenil con 4-dimetilamino-(benzaldehído).
- Purificar y caracterizar por técnicas espectroscópicas de rutina cada compuesto imínico sintetizado.
- Realizar la reducción de los compuestos imínicos (compuesto 1.1 y 2.1) a aminas secundarias 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) (compuesto 1.2) y N-4 (aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenamina) (compuesto 2.2).
- Purificar y caracterizar por técnicas espectroscópicas de rutina a cada compuesto amínico sintetizado.
- Sintetizar ditiocarbamatos uno a partir de dietilamina y dos a partir de los compuestos amínicos sintetizados (compuesto 1.2 y 2.2).
- Síntesis de complejos de cobre derivados de ditiocarbamatos sintetizados previamente.
- Purificar y caracterizar por técnicas espectroscópicas de rutina a cada complejo sintetizado.
- Realizar pruebas antifúngicas de los complejos cobre sintetizados: (compuesto 1.3 y compuesto 2.3) y complejo de cobre de bis (dietilditiocarbamato) (compuesto 3.3).

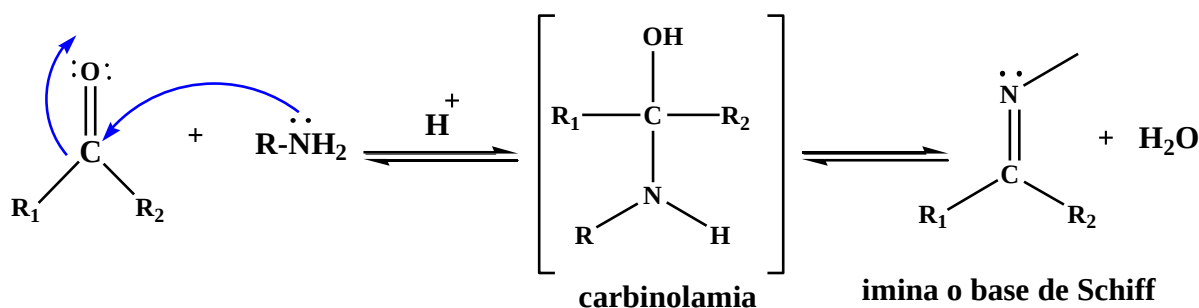
CAPÍTULO I

1. ANTECEDENTES

1.1. Iminas

Los aldehídos y cetonas bajo condiciones adecuadas son capaces de reaccionar con el amoníaco y las aminas primarias dando lugar a la formación de las **iminas**, también conocidas como **bases de Schiff**, las cuales son grupos funcionales o compuestos orgánicos básicos y análogos nitrogenados de aldehídos, donde es remplazado el grupo carbonilo por un doble enlace carbono-nitrógeno.

La formación de iminas se lleva a cabo mediante reacciones de condensación, con frecuencia con la pérdida de agua u otra molécula pequeña¹. La reacción general se muestra en el siguiente esquema:

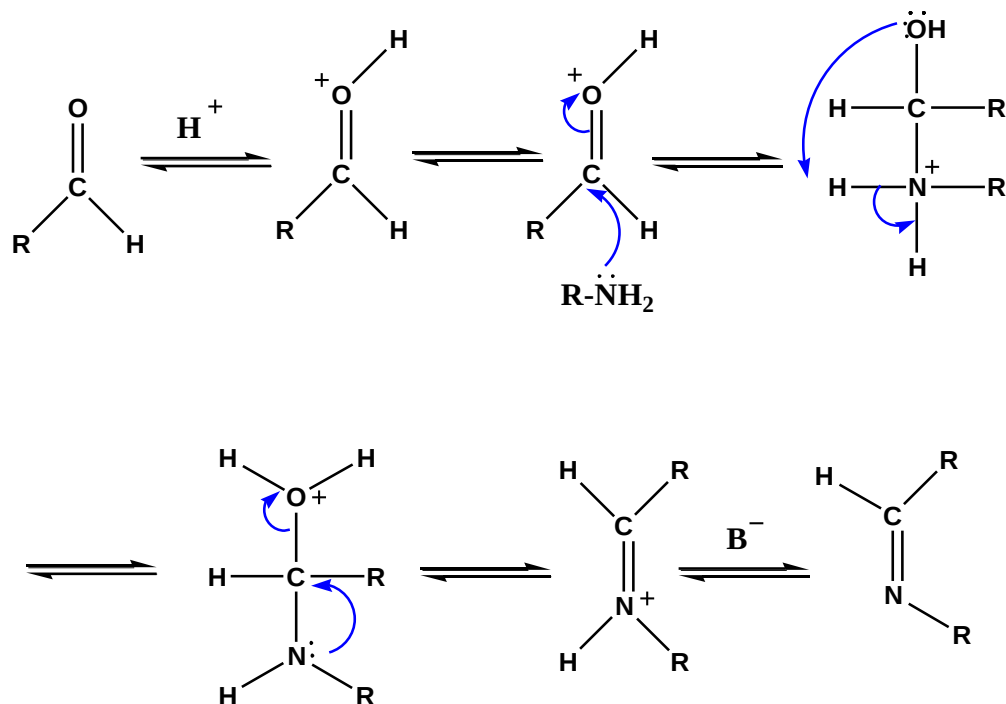


Esquema 2. Reacción general de iminas.

1.1.1. Mecanismo de síntesis de iminas

El mecanismo de reacción para la formación de iminas es el siguiente: como fase inicial se llevará a cabo la protonación del grupo carbonilo que aumenta la polaridad positiva sobre el carbono y favorece el ataque nucleófilo, posteriormente se realizará el ataque nucleófilo del par electrónico del nitrógeno de la amina primaria al carbono electrofílico seguido de la protonación del grupo hidroxilo para transformarlo en buen grupo saliente.

Después se efectuará la pérdida de una molécula de agua y formación de la imina protonada, finalmente, se llevará a cabo la desprotonación del catión [Esquema 3].



Esquema 3. Mecanismo de formación de imina.

Para llevarse a cabo la reacción de iminas, estas deben encontrarse en un medio ligeramente ácido, para facilitar el ataque nucleofílico, eliminando agua de manera azeotrópica o mediante ayuda de agentes deshidratantes.

1.1.2. Usos y aplicaciones de las iminas

Las iminas son compuestos orgánicos utilizados como pigmentos, colorantes, catalizadores, productos intermediarios de síntesis inorgánica, y estabilizadores de polímeros. También se han utilizado por exhibir una gama de actividades biológicas, incluida la antifúngica, antibacteriana, antipalúdicas, propiedades antiproliferativas, anti-inflamatorias, antivirales y antipiréticas. Están presentes en diversos compuestos naturales y no naturales.

Las iminas constituyen una clase importante de compuestos que han recibido mucha atención en una amplia variedad de campos de investigación debido a las diferentes aplicaciones, propiedades y características como: su preparación, accesibilidad, variedad estructural, capacidad de coordinación, estabilidad térmica y propiedades catalíticas. Son compuestos aptos para formar aminas utilizando agentes reductores.

1.2. Aminas

Las aminas son compuestos nitrogenados derivados del amoníaco en donde uno o más grupos alquilo o arilo están unidos a nitrógeno. El átomo de nitrógeno de las aminas presenta una hibridación sp^3 y contiene un par electrónico libre, presentando una geometría tetraédrica, donde tres de los sustituyentes ocupan tres vértices del tetraedro y el par de electrones no enlazados ocupa el cuarto vértice.

El ángulo del enlace H-N-H del amoníaco es de 107° , y tanto la estructura de la molécula como el valor del ángulo dependen del par electrónico libre, que provoca una compresión del ángulo que forman entre sí los orbitales híbridos sp^3 , reduciéndolo de 109° a 107° grados. En las aminas, como la trimetilamina, el ángulo del enlace C-N-C no está tan comprimido como en el amoníaco porque los grupos alquilo, son más voluminosos que los átomos de hidrógeno, abren ligeramente el ángulo, como se muestra en la figura 1.

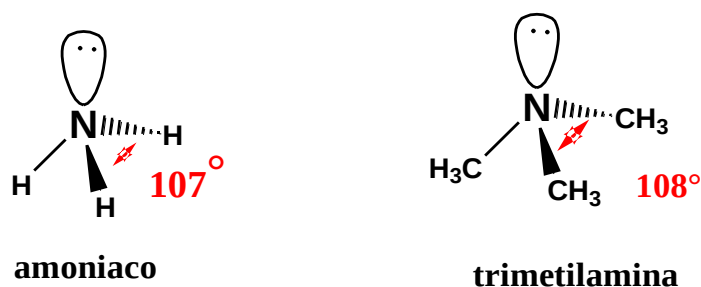


Figura 1. Geometría de la aminas.

1.2.1. Clasificación de las aminas

Las aminas pueden ser alquil-sustituídas (alquilaminas) o aril-sustituídas (arilaminas). Las aminas se clasifican como primarias (1°), secundarias (2°) o terciarias (3°), en donde uno o más grupos alquilo o arilo están unidos al átomo de nitrógeno. Además existen compuestos, que contienen cuatro grupos alquilo o arilo unidos al nitrógeno llamados sales cuaternarias de amonio, los cuales están representadas por la carga positiva formal que lleva el átomo de nitrógeno, tabla 1.

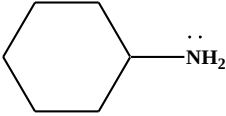
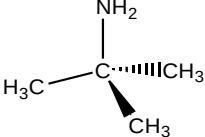
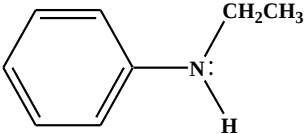
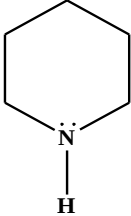
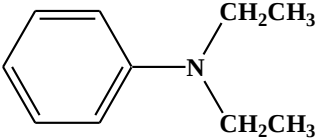
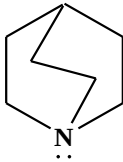
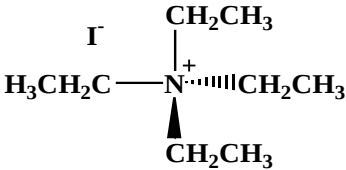
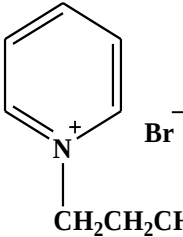
$\begin{array}{c} \text{R}-\ddot{\text{N}}\text{H}_2 \\ \text{amina primaria} \end{array}$	 ciclohexilamina	 t-butilamina
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \ddot{\text{N}}\text{H}_2 \\ \text{amina secundaria}$	 N-etilaminobenceno	 piperidina
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \ddot{\text{N}}-\text{R}'' \\ \text{aminas terciarias}$	 dietilanilina	 quinuclidina
$\begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R}'' \end{array} \ddot{\text{N}}^+-\text{R}''' \\ \text{sales cuaternarias de amonio}$	 yoduro de tetraetilamonio	 bromuro de N-butilpiridino

Tabla 1. Clasificación de las aminas.

1.2.2. Propiedades de las aminas

Las aminas son compuestos muy polares debido al momento dipolar del par aislado de electrones en la suma de los momentos dipolares de los enlaces C-N y H-N. Las aminas primarias y secundarias pueden formar puentes de hidrógeno. Las aminas terciarias son aceptores de puentes de hidrógeno con moléculas que tengan enlaces O-H o N-H. Como el

nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el enlace N-H es menos polar que el enlace O-H, formando puentes de hidrógeno más débiles que los alcoholes de pesos moleculares semejantes. Las aminas tienen puntos de ebullición mayores que los alcanos de masa molecular similar², pero menores que los alcoholes [Tabla 2]. Otra de las características de las aminas es su mal olor, las aminas con peso molecular bajo como la trimetilamina tienen un aroma parecido al del pescado, mientras que las aminas con peso molecular alto presentan un olor desagradable, como la 1,5-pentodiamina, llamada comúnmente cadaverina.

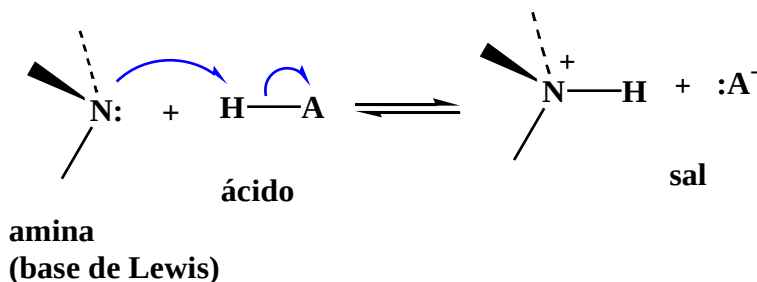
Compuesto	Tipo	Peso Molecular	P. ebullición (° C)
(CH ₃) ₃ N:	amina terciaria	59	3
CH ₃ -O-CH ₂ CH ₃	éter	60	8
CH ₃ -NH-CH ₂ CH ₃	amina secundaria	59	37
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -NH ₂	amina primaria	59	48
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -OH	alcohol	60	97

Fuente: Wade L.G; Química orgánica, volumen 2, ed. Pearson México, 7^a edición, 2011; 878.

Tabla 2. Efecto de los puentes de hidrogeno en los puntos de ebullición.

1.2.3. Basicidad de las aminas

Las aminas son bases moderadamente fuertes, su química está dada por el par de electrones no enlazado en el nitrógeno, lo que hace que sean básicas y nucleofílicas. Las aminas reaccionan con ácidos para formar sales y con electrófilos [Esquema 4].



Esquema 4. Basicidad de las aminas.

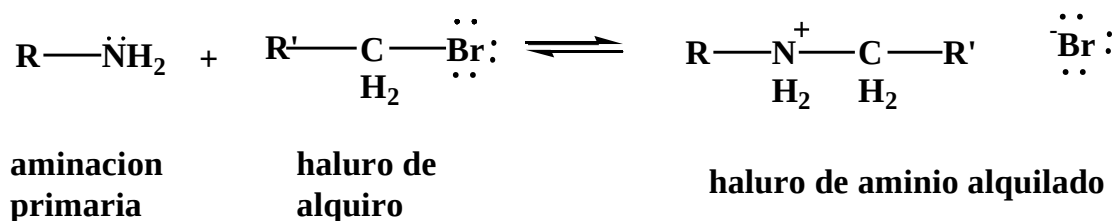
Debido a que las aminas son bases mucho más fuertes que los alcoholes y los éteres, cuando una amina se disuelve en agua, esta actúa como ácido y transfiere un protón a la amina, formando un ion amonio y un ion hidroxilo.

1.2.4. Síntesis de las aminas

Existen diferentes métodos para obtener aminas, dentro de los más representativos encontramos la alquilación con haluros de alquilo y la reducción de iminas, amidas, nitrilos, nitrocompuestos y oximas³.

1.2.4.1. Aminación de haluros de alquilo

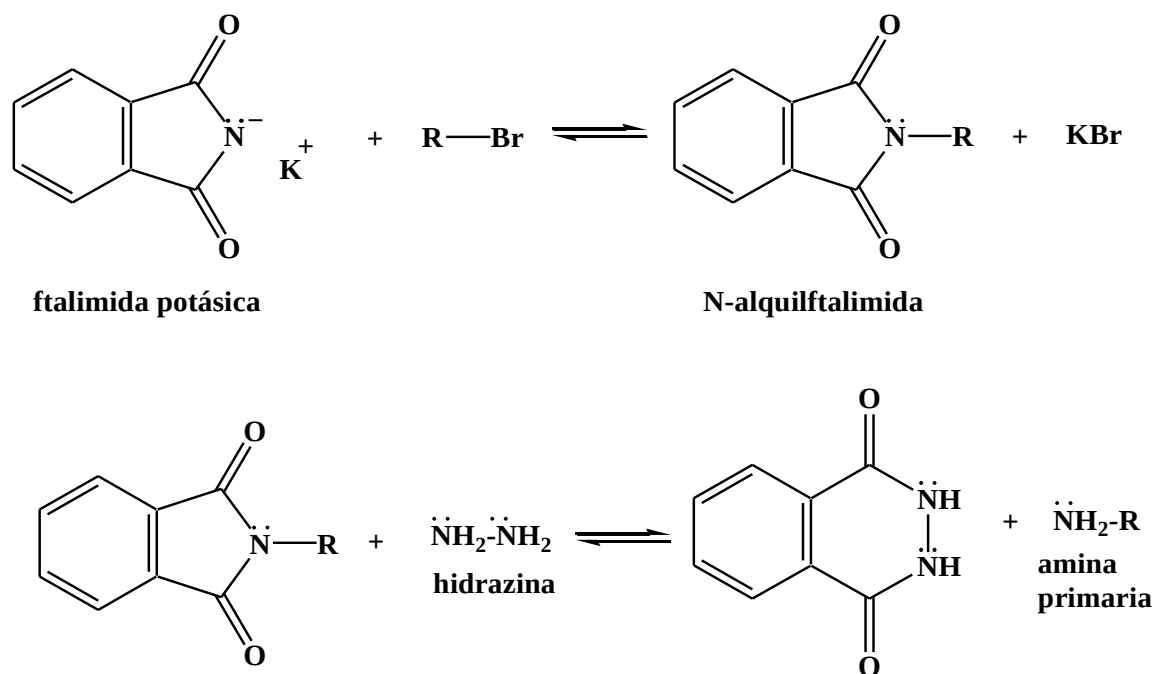
Una amina puede reaccionar con un haluro de alquilo primario para formar un haluro de amonio alquilado [Esquema 5]. La reacción transcurre mediante el mecanismo de S_N2 , por lo tanto los haluros terciarios, estéricamente impedidos, no reaccionan y los secundarios producen rendimientos bajos y dan lugar a reacciones de eliminación. La amina secundaria resultante es nucleofílica y puede reaccionar con otra molécula de haluro¹.



Esquema 5. Aminación de haluros de alquilo.

1.2.4.2. Síntesis de Gabriel

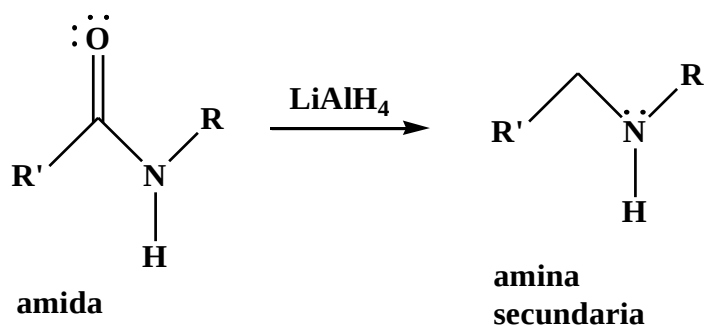
La síntesis de Gabriel permite obtener aminas primarias a partir de halogenuros de alquilo, sin que se formen mezclas de aminas secundarias y terciarias. Este método permite la alquilación controlada de aminas primarias. Como primer paso se utiliza un reactivo nucleófilo, la sal potásica o sódica de la ftalimida, la cual evita las alquilaciones múltiples que se producen cuando el amoníaco reacciona con haluros de alquilo. En el segundo paso el producto intermediario se hace reaccionar con hidrazina para obtener la amina primaria, como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 6. Síntesis de Gabriel.

1.2.4.3. Síntesis de aminas por reducción de amidas

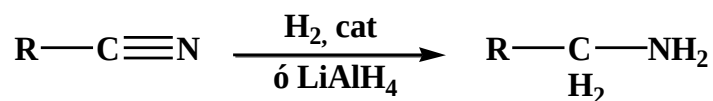
Esta síntesis se lleva a cabo mediante la reacción de una amina primaria con cloruro de ácido para obtener una amida, que posteriormente se reduce con un agente reductor, generalmente con hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4). Siendo este un método eficaz para obtener aminas secundarias.



Esquema 7. Reducción de amidas

1.2.4.4. Síntesis de aminas por reducción de nitrilos

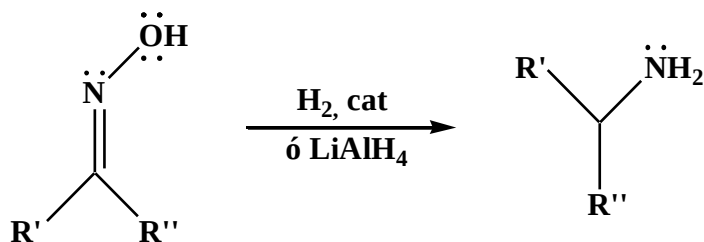
La hidrogenación del triple enlace de los nitrilos lleva a la formación de aminas primarias. Los nitrilos se pueden obtener mediante una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ entre un haluro de alquilo y una sal de cianuro. El grupo nitrilo es reducido mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador o con un agente reductor como LiAlH_4 .



Esquema 8. Reducción de nitrilos.

1.2.4.5. Síntesis de aminas por reducción de oximas

Las oximas se obtienen con la condensación entre hidroxilamina y un aldehído o cetona. La reacción de reducción de una oxima para obtener una amina se lleva a cabo mediante hidrogenación catalítica con Zn , H_2 o LiAlH_4 .

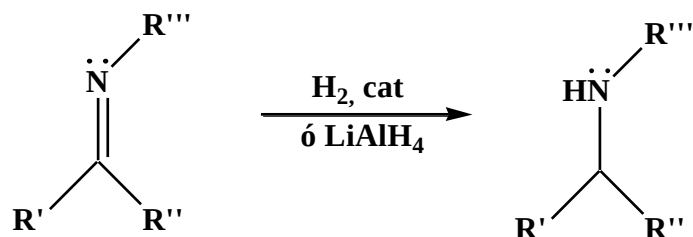


Esquema 9. Reducción de oximas.

1.2.5. Síntesis de aminas por reducción de iminas

Las iminas son productos de condensación entre un aldehído o cetona y una amina. Estos compuestos se pueden reducir a aminas por reacción con dadores de hidruro como LiAlH_4 o NaBH_3CN (cianoborohidruro de sodio). Este último reactivo tiene la ventaja de ser un dador de hidruro que es relativamente estable en medio ácido acuoso. El doble enlace $\text{C}=\text{N}$ de las iminas también se puede reducir mediante un proceso de hidrogenación, la

conversión se efectúa mezclando la amina y el compuesto carbonílico en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador. En estas condiciones de reacción la imina se va formando de manera *in situ* a amina.

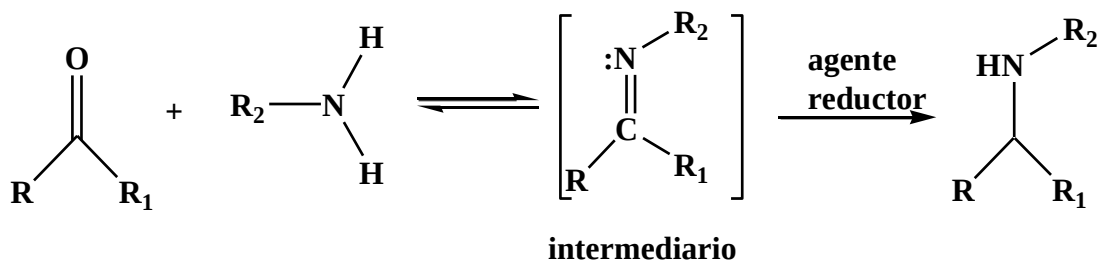


Esquema 10. Reducción de iminas

Existen dos métodos para la síntesis de aminas a partir de la reducción de iminas, el directo y el indirecto.

1.2.5.1. Método directo para la reducción de iminas

La reacción de aminación reductiva es directa cuando el compuesto carbonílico y la amina primaria son mezclados con el propio agente reductor. En este caso el intermediario imínico es reducido directamente *in situ*, una vez que se ha generado. La reacción puede dar una mezcla de productos y rendimientos bajos dependiendo de la estructura de los reactivos empleados⁴. [Esquema 11].

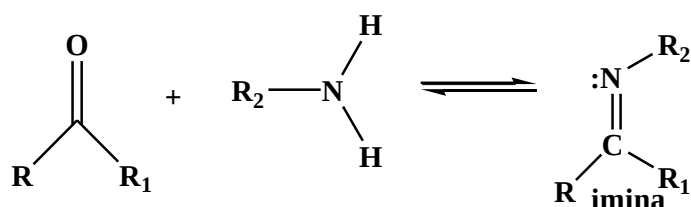


Esquema 11. Reducción de iminas por el método directo.

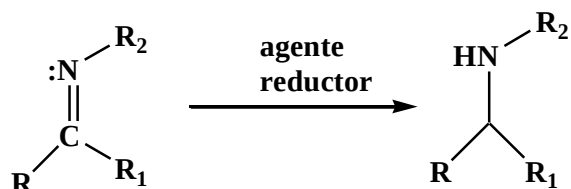
1.2.5.2. Método Indirecto para la reducción de iminas

Otro método estudiado para la reducción de iminas es de forma indirecta donde se lleva a cabo una reducción de manera gradual. El primer paso implica la formación de un intermediario ya sea una imina o sal de iminio. El segundo paso consiste en la reducción con agentes reductores específicos⁵ como el borohidruro de sodio (NaBH_4). Este método permite obtener buenos rendimientos [Esquema 12].

Primer paso: Formación de imina.

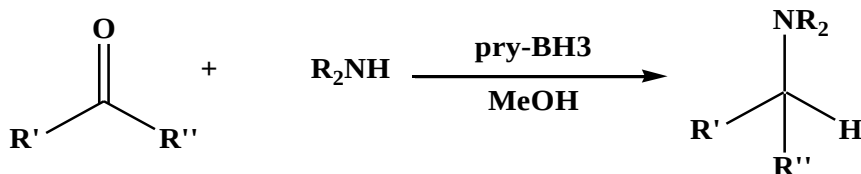


Segundo paso: Reducción de imina a amina.



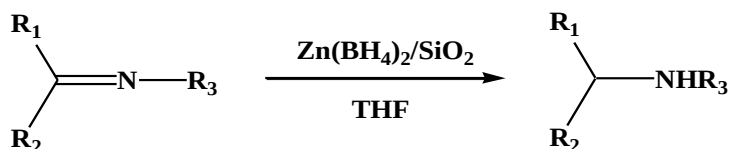
Esquema 12. Reducción de iminas por el método indirecto.

En 1995 Mark D. Bomann, Ian C. Guch y Marcello DiMare sintetizaron aminas de manera directa utilizando piridin-borano y metanol como agentes reductores⁶. Esta reacción se llevó a cabo durante 16 horas obteniéndose rendimientos de 65 y 46% al emplear aldehídos y cetonas respectivamente [Esquema 13].



Esquema 13. Síntesis de aminas.

En 1996 Brindaban C. Ranu, Arunkanti Sarkar, y Adinath sintetizaron aminas por la reducción de iminas utilizando el borohidruro de zinc en silica gel y THF⁷. Esta reacción se llevó a cabo en condiciones de 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno [Esquema 14].



Esquema 14. Síntesis de aminas secundarias.

1.2.6. Aplicaciones y usos de las aminas

Las aminas tienen múltiples aplicaciones en diversos campos: preparación de agentes reveladores fotográficos, jabones, desinfectantes, suavizantes de telas, pinturas, etc. Las aminas forman parte de la estructura de la mayoría de los compuestos biológicos más importantes que se conocen, los cuales actúan como biorreguladores, neurotransmisores, en mecanismos de defensa y en muchas funciones más. Esto se debe principalmente a su alto grado de actividad biológica, empleándose así como fármacos y productos químicos⁸.

En este trabajo de investigación se utilizarán aminas secundarias como precursores para la síntesis de ditiocarbamatos, y se desarrollará nuevos complejos con cobre.

1.3. Ditiocarbamatos

Los ditiocarbamatos (DTC's) son sales organometálicas⁹, con una fuerte capacidad quelante con especies inorgánicas, especialmente con los metales de transición. Actuando como ligandos fuertes y moderados¹⁰, por lo que muchas veces generan compuestos con propiedades ópticas y magnéticas de gran interés, siendo una clase de compuesto ampliamente estudiados por su estructura y reactividad compleja.

La presencia del ion CS_2 , permite formar complejos monodentados, bidentados o quelatos¹¹ [Figura 2].

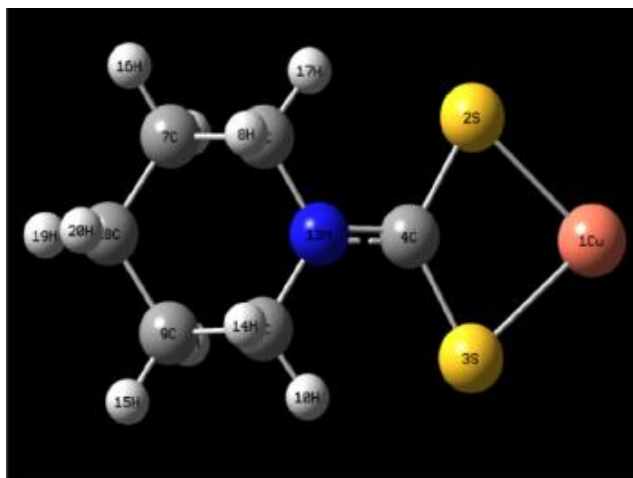


Figura 2. Estructura molecular del complejo de cobre con un ditiocarbamato.

1.3.1. Propiedades de los ditiocarbamatos

Los ditiocarbamatos poseen interesantes propiedades electroquímicas y ópticas debido a su comportamiento redox y su fuerte habilidad de coordinación¹², atribuida a las diferentes resonancias que presentan [Figura 3]. Los grupos electrodonadores favorecen a la estructura resonante (c). Aparentemente los grupo R no contribuyen a la estructura electrónica del sistema ligante SCS. La contribución de la forma de resonancia (c), está siendo estudiada como una posible explicación de la variada actividad antifúngica que presentan estos compuestos¹³.

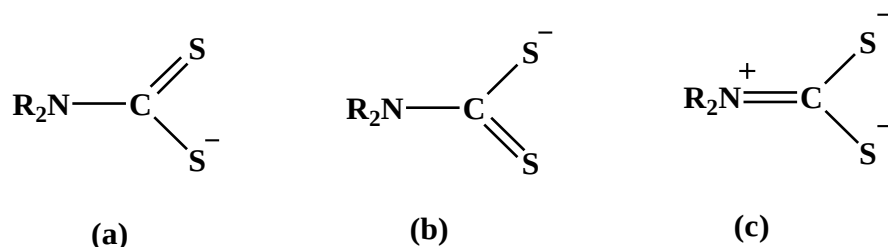


Figura 3. Estructuras resonantes de los ditiocarbamatos.

La estabilidad de estos compuestos tanto en medio ácido como medio básico dependen de la polaridad del enlace S-H. Los DTC's formados en medio ácido tienen una velocidad de descomposición mucho más rápida.

1.3.2. Clasificación de los ditiocarbamatos

Existen tres clases de ditiocarbamatos, como se muestra en la figura 4, conocidas como *N-monoalquilditiocarbamato*, *N-dialquilditiocarbamato* y *N-heterociclico-ditiocarbamato*, los cuales son sintetizados por aminas primarias, secundarias y aminas heterocíclicas respectivamente¹⁴.

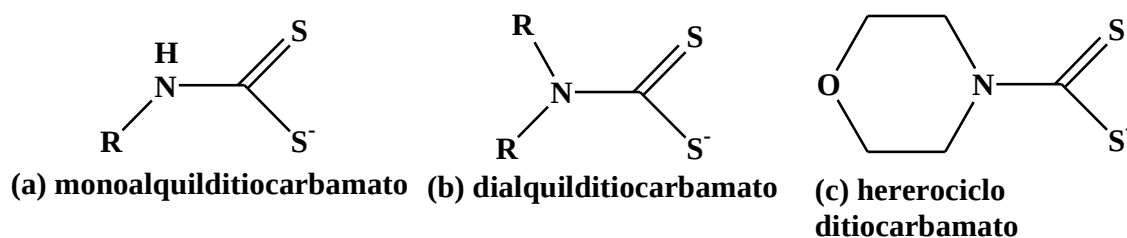


Figura 4. Clasificación de los ditiocarbamatos.

1.3.3. Tipos de unión de ditiocarbamatos

La mayoría de los ditiocarbamatos son conocidos por su capacidad de coordinación con un metal en una variedad de formas, como se muestra en la siguiente figura 5. Esta variedad de unión de los ligandos existe debido a que el compuesto se encuentra en diferentes formas de resonancia del resto ditiocarbámico, por lo que los DTC's pueden actuar como ligandos monodentados (f), bidentado simétrico o quelato bidentado simétrico (a) , bidentado asimétrico o quelato bidentado asimétrico (b) y puente de ligandos con un metal en

diferentes formas (c y d) , por lo que su organización estructural resultante están determinados por las propiedades de unión¹⁵.

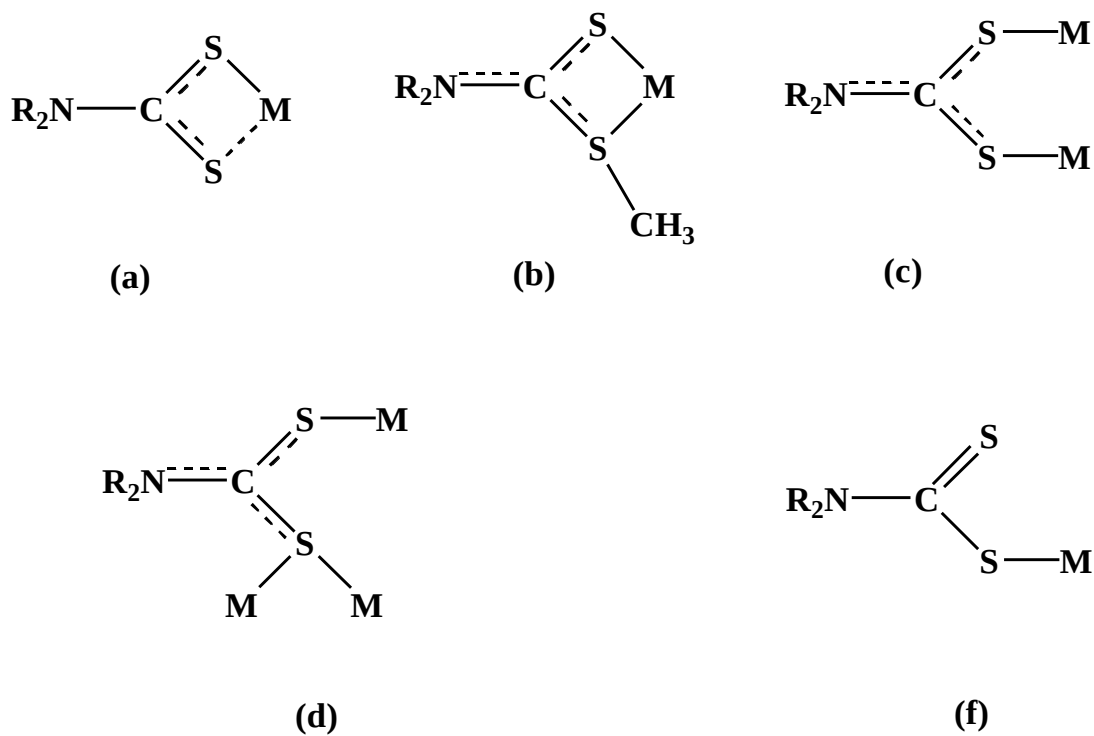
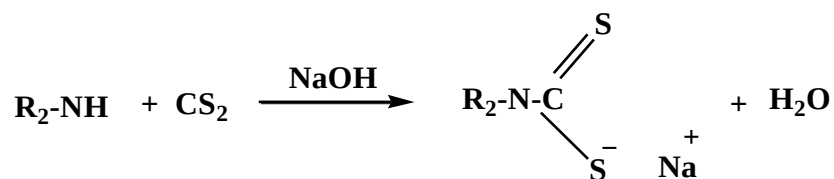


Figura 5. Tipos de unión de los ligandos de ditiocarbamatos con complejos metálicos.

1.3.4. Síntesis de Ditiocarbamatos

Las sales de ditiocarbamatos con fórmula general ($R^1R^2NCS_2$), son generalmente preparadas por adición nucleofílica, típicamente entre aminas secundarias y disulfuro de carbono (CS_2), como se demuestra en el esquema 15. Este tipo de reacciones se efectúa en agua o disolventes polares en presencia de una base fuerte como el hidróxido de sodio (NaOH) o el hidróxido de potasio (KOH), a bajas temperaturas. Se llevan a cabo de manera rápida y efectiva, obteniendo altos rendimientos, siendo un proceso limpio y estable, por lo que su purificación no es tan compleja.

Permitiendo la formación de diversos ligandos portadores de azufre. Los ditiocarbamatos se comportan como una base de Lewis capaz de coordinar a una gran cantidad de iones metálicos, debidos a su sistema electrónico deslocalizado S-C-S¹⁶.

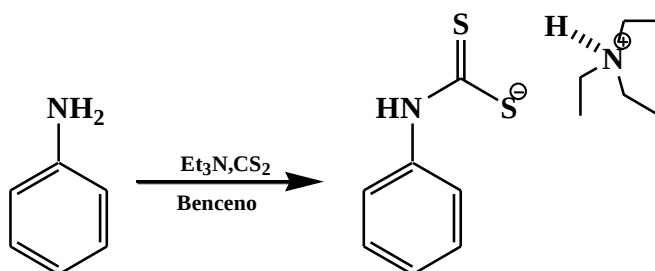


Esquema 15. Síntesis general de reacción de ditiocarbamatos.

1.3.5. Aplicaciones de los Ditiocarbamatos

Los ditiocarbamatos se han estudiado en las últimas décadas en respuesta a sus crecientes aplicaciones en diferentes áreas. Actualmente ya no solo se enfocan en la industria agrícola, sino también en otros campos de la Química como pesticidas, aceleradores de vulcanización, tratamiento de aguas residuales, en la industria¹⁷⁻¹⁸ como lubricantes de alta presión y agentes de flotación. En el área médica, hoy en día han sido reportados para tratar el SIDA¹⁹ y el cáncer, además son muy reconocidas sus propiedades biológicas antibacterianas, antifúngicas, antitubercularias e inmunoreguladoras. Estos compuestos también tienen participación en la industria farmacéutica con fines terapéuticos para el tratamiento del alcoholismo e intoxicación con algunos metales. La mayoría de las aplicaciones se basan en las propiedades de complejación de ligandos de DTC con iones metálicos, especialmente con iones de metales de transición.

En 2012 Carta F., Mayank A. y colaboradores sintetizaron una serie de ditiocarbamatos partiendo de anilina²⁰ [Esquema 16]. Estos compuestos fueron probados para la inhibición de cuatro isoformas humanas de la enzima CA (anhidrasa carbónica) que participa en patologías como el glaucoma, epilepsia, mostrando algunos resultados favorables.



Esquema 16. Síntesis de ditiocarbamatos a partir de anilina.

En 2013 Yi-Chao Z., Yi-Chao D. y colaboradores, elaboraron y sintetizaron series de híbridos 1, 2,3- de triazol-ditiocarbamato [Figura 6], encontrando que uno de estos compuesto inhibe la enzima demetilasa específica de lisina 1 (LSD1), mostrando una citotoxicidad selectiva contra el cáncer gástrico sin presentar efectos secundarios adversos²¹.

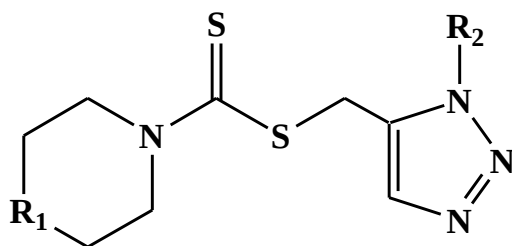


Figura 6. 1, 2,3-Triazol-Ditiocarbamato.

En esta investigación se desarrollaron tres complejos de cobre con ditiocarbamatos para fines microbiológicos.

1.4. Complejos Metálicos

Un complejo es una estructura molecular formada por un átomo o grupo central que posee orbitales de valencia no ocupados; rodeado por un número de moléculas o iones que poseen pares de electrones no compartidos, los cuales al ocupar los orbitales vacíos del grupo central forman enlaces covalentes coordinados.

El grupo central puede ser uno o más átomos metálicos o no metálicos, ya sea una molécula o ion con carga positiva, negativa o carecer por completo de carga. Las diversas combinaciones entre los metales y los ligantes, producen compuestos de coordinación con diferentes propiedades como solubilidad y polaridad que pueden ser utilizadas en síntesis, purificaciones y separaciones.

Los complejos metálicos más estudiados son los que presentan elementos metálicos esenciales, destacando los metales de transición como vanadio, cromo, hierro, cobre, zinc, cobalto, níquel, molibdeno y manganeso.

1.4.1. Química del cobre en complejos

El cobre (Cu), elemento 29 de la tabla periódica, es miembro de la primera serie de metales de transición del grupo **11** y puede formar complejos coloridos debido a que pertenece al bloque **d** con orbitales parcialmente llenos. Sus estados de oxidación varían de 0 a +4; dando lugar a iones formadores de complejos. Los estados de oxidación más comunes ²² para el Cu son +1 y +2, el estado +3 no es tan común y el estado +4 es extremadamente limitado.

1.4.1.1. Importancia del cobre

El cobre se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza²³, cuyo descubrimiento fue alrededor del año 5000 a. de C. sin embargo fue reconocido hasta 1928 como nutriente esencial. Ha sido utilizado en diferentes funciones desde utensilio de uso doméstico hasta conductor eléctrico²⁴, Entre sus características destaca que es un microelemento importante para realizar funciones básicas del metabolismo celular²⁵.

Se estima que la ingesta necesaria de cobre en el ser humano es >0.9 miligramos para cubrir sus requerimientos, absorbiéndose en el estómago e intestino delgado y su metabolismo se da en el hígado. Hay presencia de reservorios de cobre de altas concentraciones en el hígado y en órganos como el cerebro, corazón, estómago y varias partes del intestino.

Curiosamente, el riesgo de toxicidad por niveles elevados de este elemento es muy bajo, debido a que el organismo dispone de un eficiente sistema de control para su absorción y excreción, por lo que en condiciones normales no se producen riesgos cuando la ingesta es mayor a los requerimientos²⁶.

Debido a que los avances tecnológicos y científicos han incorporado al cobre en múltiples equipos, utensilios y estudios farmacológicos, su valor es apreciado por la mayor parte de la sociedad.

1.4.1.2. Actividad antimicrobiana del cobre.

Una de las aplicaciones del cobre es su uso como agente biocida²⁷, ya sea solo o en complejos. Su uso como antimicrobiano ya era conocido y apreciado desde antes por diferentes civilizaciones.

El uso del cobre tiene antecedentes en los egipcios, griegos, romanos y aztecas que lo utilizaron para curar heridas y tratar agua potable. En el siglo XVII fue usado en la agricultura, ya que mostraba una potente acción fungicida, aplicándose para controlar los hongos en cultivos de trigo. Posteriormente se comenzaron a estudiar las propiedades antimicrobianas del cobre, encontrándose que presenta actividad biológica frente a numerosos patógenos, tanto para el hombre como para los animales, entre ellos, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella entérica*, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aureginosa*²⁸ y los hongos *Candida albicans*. Así mismo su actividad viral ha sido demostrada frente al virus HIV-1, el virus de influenza aviar y otros virus con cápside. También tiene actividad sobre muchas especies de hongos, levaduras y algas, teniendo usos como pesticidas, antifúngicos y en pinturas denominadas “anti-fouling” utilizadas en barcos.

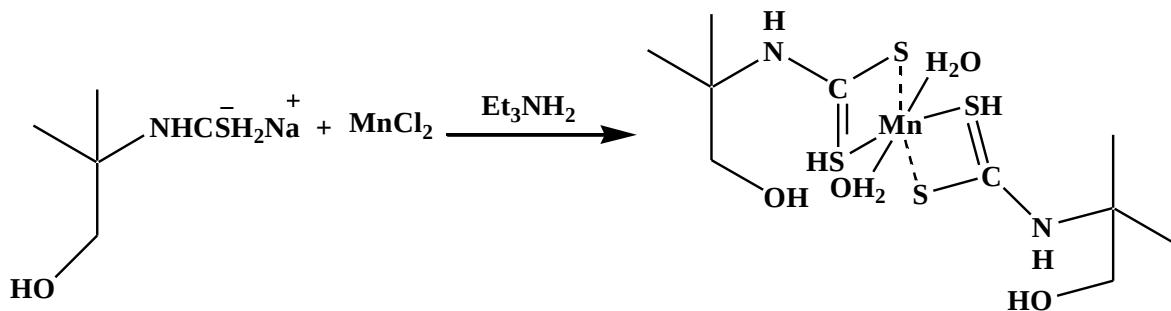
Los complejos de cobre tienen actividad antibacteriana, en primer lugar debido a su estado de oxidación y reducción, que le permite al complejo alterar proteínas dentro de la célula microbiana de tal manera que los microorganismos ya no puedan cumplir sus funciones metabólicas y en segundo lugar, en función de su concentración. Dependiendo del tipo de microorganismo, el complejo actuará como agente biocida, inhibiendo su multiplicación o eliminándolo por completo.

El interés en desarrollar y sintetizar nuevos complejos de cobre para fines antifúngicos, se fundamenta en la baja toxicidad que presenta hacia las células, en disminuir el número de infecciones fúngicas encontradas principalmente en pacientes hospitalizados e inmunocomprometidos y nuevas áreas de investigación en la industria farmacéutica frente a estos microorganismos, buscando reducir y evitar la resistencia de estos.

1.4.2. Complejos metálicos con ligandos de ditiocarbamatos

Los ligandos de ditiocarbamatos son conocidos por formar complejos metálicos²⁹ con metales de transición o grupos de metales. La habilidad de los ditiocarbamatos para formar dichos compuestos está relacionada con la presencia de los átomos de azufre y la deslocalización de su carga para unirse al metal. Los complejos de ditiocarbamatos con metales de transición fueron reportados por primera vez en 1900 y han sido ampliamente estudiados hasta la fecha.

En 2012 Jayaraju A, Musthank Ahamad M., y Screeramulu sintetizaron y caracterizaron complejos metálicos partiendo del ligando 2-amino, 2-metil, 1-propanol ditiocarbamato en presencia de trietilamina utilizando cloruro de manganeso³⁰. Esta reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente por dos horas, se obtuvo un precipitado gris, el cual se filtró, lavo y seco, obteniendo un rendimiento de 80%.



Esquema 17: Síntesis de complejo metálico.

En el 2014, Ferreira I.P., De lima G.M., Paniago E.B., Takahashi J.A y Pinheiro sintetizaron y caracterizaron nuevos complejos basados en ditiocarbamatos con Níquel (II), partiendo de síntesis de ditiocarbamatos $\text{Na}[\text{S}_2\text{CNMe}(\text{R}^1)]$ y $\text{Na}[\text{S}_2\text{CNMe}(\text{R}^2)]$, donde $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$ y $\text{R}^2 = 2\text{-metil-1,3-dioxolano}$. Posteriormente se llevó a cabo la reacción con NiCl_2 disuelto en agua, produciéndose un precipitado verde oscuro³¹. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 4 h, el producto final fue filtrado y recristalizado en una mezcla de diclorometano y hexano [figura 7], obteniéndose un rendimiento de 98%.

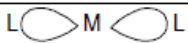
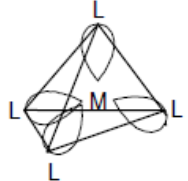
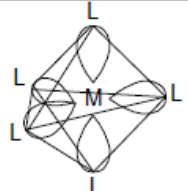
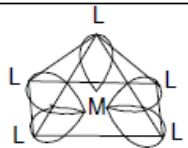
Índice Coordinación	Geometría	Hibridación
2		LINEAL sp
4		TETRAEDRICA sp ³
4		PLANO CUADRADA dsp ² o sp ² d
5		BIPIRAMIDE TRIGONAL dsp ³
5		PIRAMIDAL CUADRADA d ² sp ²

Tabla 3. Geometrías moleculares de los complejos de cobre.

El número de coordinación para formar complejos con el cobre no solo dependerá de los orbitales vacíos de este, sino que también es influenciado por el número de ligandos que estén presentes, de modo que el cobre como átomo central puede actuar con más de un número de coordinación, ya que dispone de orbitales vacíos de baja energía que pueden aceptar con facilidad pares de electrones, llevando a cabo su distribución y fácil hibridación.

1.4.4. Estado de oxidación del cobre en complejos

La carga de un complejo se determina por el balance o suma de las cargas positivas y negativas con respecto al átomo central y los ligantes que se encuentren a su alrededor, de manera que se puede usar la carga del ion complejo para deducir el número de oxidación..

El Cu (I), presenta una configuración electrónica cerrada, [Ar] 3d¹⁰, la cual es diamagnética. Como el cobre (I) no presenta un orbital d vacío, no puede tener transiciones

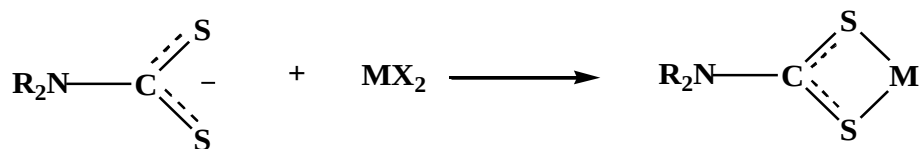
d-d. Estos compuestos de Cu (I) la mayoría de veces son incoloros, sin embargo hay algunos que presentan color, debido a transiciones de transferencia de carga, es decir transferencia de carga de ligando a metal y viceversa, aunque generalmente los compuestos de Cu (I) se oxidan fácilmente a compuestos de Cu (II). Los complejos de cobre (I) derivados de ditiocarbamatos son compuestos sólidos, diamagnéticos de color amarillo pálido a amarillo rojizo y sus puntos de fusión disminuyen al aumentar el tamaño de los grupos alquilo o arilo en los ligandos.

El Cu (II), tiene un electrón desapareado $[\text{Ar}] 3d^9$, lo cual convierte al compuesto en paramagnético. Sus complejos con ditiocarbamatos son estables, insolubles en agua y en condiciones ácidas no se descomponen en CS_2 y amina. Las señales de unión de Cu (II) con ligandos, pueden ser vistas por técnicas como RMN y resonancia paramagnética de electrones. Todos los compuestos con Cu (II), presentan una coloración característica azul o verde dependiendo del tipo de unión que presenten.

1.4.5. Síntesis de complejos metálicos

En los últimos años se han sintetizado y caracterizado una gran cantidad de complejos metálicos con diversos ligandos de ditiocarbamatos, por diferentes métodos, siendo el más utilizado el de adición directa de estos compuestos ditiocarbamicos con sales metálicas [Esquema 18].

La síntesis se lleva acabo inicialmente con la reacción de una amina secundaria con CS_2 , en presencia de una base fuerte formándose un producto intermediario (ditiocarbamato), al cual se adiciona lentamente una disolución de la sal metálica. El complejo metálico finalmente se precipita por agitación a temperatura mayores³² a 40°C y la purificación del producto es usualmente efectuada por cromatografía.



Esquema 18. Síntesis general de complós metálicos con DTC's.

CAPÍTULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. Material

Para realizar la síntesis de cada uno de los compuestos, se empleó el siguiente material de laboratorio: matraz de bola de una boca y de dos bocas, termómetro, parrilla de agitación magnética, barra magnética, vasos de precipitado, pipetas, probeta, vidrio de reloj, embudo cónico, columna cromatográfica, cromoplas de aluminio y refrigerante.

2.2. Reactivos

4-benziloxi-(benzaldehído) ($C_{14}H_{12}O_2$), etilendiamina ($C_2H_8N_2$), 4-aminodifenil ($C_{12}H_{11}N$), 4-dimetilamino-(benzaldehído) ($C_9H_{11}O$), dietilamina ($C_4H_{11}N$), borohidruro de sodio ($NaBH_4$), ácido bórico (H_3BO_3), hidróxido de sodio ($NaOH$), disulfuro de carbono (CS_2), acetato de cobre ($Cu(CH_3COO)_2$), sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), silica gel (SiO_2).

2.3. Disolventes

Hexano (C_6H_{14}), acetato de etilo ($C_4H_8O_2$), cloruro de metileno (CH_2Cl_2), acetona (C_3H_6O), metanol (CH_3OH), agua destilada (H_2O).

2.4. Purificación

2.4.1. Cromatografía en capa fina

Para el estudio cromatográfico cualitativo de identificación y seguimiento de los compuestos, se empleó cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatoplas de aluminio recubiertas con gel de sílice G/UV254 de 0.54 mm de espesor (Merck, Darmstadt, Germany). Las muestras se solubilizaron y se aplicaron sobre las cromatoplas; se colocaron en una cámara cromatográfica previamente saturada con un sistema de elución (8:2) hexano-acetato de etilo. Posteriormente se reveló en una lámpara de luz ultravioleta.

2.4.2. Cromatografía en columna

La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, utilizando silica gel Merck 60 (0.063-0.200 mm) de 70-230 mallas. Se preparó inicialmente la columna empacada con la silica, posteriormente se agregó sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4) como agente desecante; la muestra se solubilizó y se agregó a la columna, seguido se agregó el eluyente.

2.5. Mediciones espectroscópicas

2.5.1. Espectroscopía FT-IR

El estudio FT-IR fue llevado a cabo en el equipo Excalibur FTS 3000 MX DIGILAB, de 4000 a 400 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} . Se prepararon pastillas mezclando la muestra con KBr.

2.5.2. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de RMN se realizaron usando el equipo Varian INOVA Mercury-500 NMR spectrometer con software VNMR 6.1, las muestras fueron disueltas en Cloroformo deuterado con TMS en un tubo de RMN.

2.5.3. Espectrometría de Masas

Los espectros de masas se obtuvieron mediante la técnica de IE (Impacto Electrónico) registrados con un espectrómetro JEOL JMS-SX 102A operado en el modo ion positivo a 70 eV, los datos están expresados en unidades masa/carga (m/z).

2.5.4. Cristalografía de difracción de rayos X de mono-cristal

Los datos cristalográficos se obtuvieron, usando un difractómetro Bruker SMART CCD. El compuesto fue cristalizado en una mezcla de cloruro de metileno-acetona y las correcciones de absorción se realizaron utilizando el programa SADABS.

2.6. Punto de fusión

El punto de fusión de cada compuesto se determinó utilizando un fusiómetro eléctrico Evelsa, en el cual se colocó la muestra en un cubreobjetos y se registró el rango de temperatura donde se inicia y se finaliza la fusión. La temperatura se reportó en °C.

2.7. Ensayos biológicos

2.7.1. Ensayos de actividad antifúngica de los complejos

Se empleó el método de difusión en disco, utilizando las siguientes cepas fúngicas *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*. El medio de cultivo utilizado fue Agar papa y dextrosa (PDA).

Candida albicans es un hongo dimórfico, es decir, se desarrolla de forma distinta en función de la temperatura de crecimiento, como levadura, normalmente a 37°C en el huésped y como hongo de aspecto filamentoso a 25°C. Pertenece al filo *Ascomycota* y se reproduce de forma asexual por gemación. En forma de levadura presenta un aspecto de células redondas u ovaladas, de 2-6 x 3-9 µm de tamaño, agrupadas en pequeños grupos, mientras que, en forma de hongo filamentoso, las células se alargan y se diversifican tomando la apariencia de filamentos, pseudohifas o pseudo-micelio. El dimorfismo le permite evadir los mecanismos de defensa relacionados con la inmunidad celular del huésped, por lo tanto, en forma de levadura se comporta como saprofita, conviviendo en simbiosis con el huésped, mientras que, en forma de hongo filamentoso se comporta como un parásito patógeno. Forma parte de la biota normal de la piel y membranas mucosas (cavidad oral, vagina, vías respiratorias altas, tracto gastrointestinal). Las infecciones que produce este tipo de hongo, se aparecen principalmente en individuos con el sistema inmunocomprometido, afectando a la piel (intertrigo), mucosas (oral, genitourinaria o digestivas, como: moniliasis (muguet), vaginitis, balanitis) y unas (paroniquia o perionixis). Los síntomas son leves como enrojecimiento, picazón y malestar. En personas con cáncer, trasplantados o con SIDA la infección puede hacerse sistémica (candidemia) y puede llegar a ser mortal.

Aspergillus es un hongo filamentosos hialino, saprofito, perteneciente al filo *Ascomycota*. Se encuentra formado por hifas hialinas septadas y pueden tener reproducción sexual (con formación de ascosporas en el interior de las ascas) y asexual (con formación de conidios). Las diferentes especies se diferencian en tamaño, tasa de crecimiento, textura (aterciopelada, granular, algodonosa) y color de la colonia: *A. flavus* (verde-amarillento), *A.niger* (negro), la coloración casi siempre aparece en todas las estructuras aéreas, tanto en el micelio como en las cabezas conidiales. Las especies del género *Aspergillus* se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza pudiéndose aislar de una gran variedad de sustratos principalmente suelos y materiales en descomposición como vegetales. Debido a la facilidad de dispersión de sus conidios y a su pequeño tamaño, estos pueden permanecer en suspensión en el ambiente durante un largo periodo de tiempo, ya que son termotolerantes entre los 12°C-57°C, por lo que el hombre se encuentra expuesto constantemente a su inhalación, además de bovinos, equinos, aves. La transmisión se produce principalmente por medio de las esporas o conidios que se encuentran presentes en el ambiente de trabajo en forma de bioaerosol y penetran en el organismo por la vía respiratoria. También es posible por contaminación de heridas o mucosas y por alimentos contaminados, siendo *Aspergillus* uno de los principales hongos productores de micotoxinas. Por lo tanto es un patógeno oportunista que causa infecciones locales y superficiales como las micosis (otomicosis, onicomycosis, queratitis) y el aspergiloma o bola fúngica que se desarrolla en una cavidad como una lesión pulmonar, producida por una enfermedad previa o en un sen nasal. En individuos con el sistema inmunocomprometido, *A. flavus* puede producir infecciones invasivas, como aspergilosis invasiva diseminada, que cura de forma grave con neumonía, afectando al pulmón y pudiéndose diseminar a otros órganos.

CAPÍTULO III

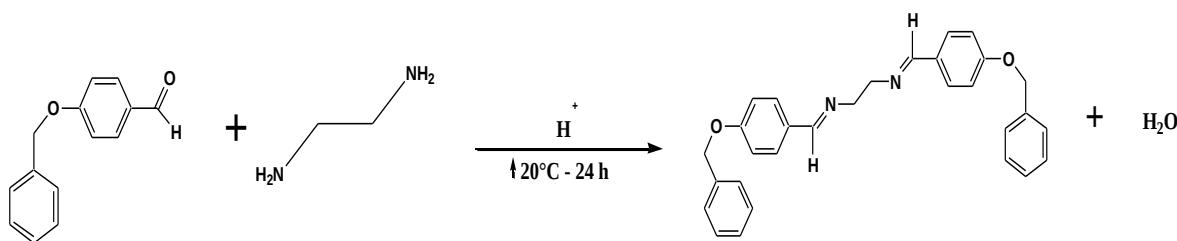
3. PROCEDIMIENTO Y METODOLOGÍA

3.1. Síntesis de iminas

La síntesis de cada compuestos imínico se efectuó a una temperatura superior a 20°C, utilizando diferentes cantidades de aldehído y amina primaria. Los productos fueron monitoreados por cromatografía en capa fina, purificados por cromatografía en columna y recrystalizados en cloruro de metileno (CH₂Cl₂).

3.1.1. Síntesis de 1,2-etanodiimina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) (compuesto 1.1)

La síntesis del compuesto 1.1 se efectuó en un matraz de bola utilizando: (0.7 g) 3.29×10^{-3} mol de 4-benciloxi-(benzaldehído) y (0.11 mL) 1.66×10^{-3} mol de etilendiamina (relación 2:1), y se solubilizaron en un disolvente de polaridad media en medio ácido. La masa de reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura superior a 20°C por 24 h., se evaporó y se purificó el producto por cromatografía en columna, obteniéndose un sólido de color amarillo con un rendimiento de 86.84%. La reacción se muestra en el esquema 19.



Esquema 19. Síntesis de 1,2-etanodiimina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)).

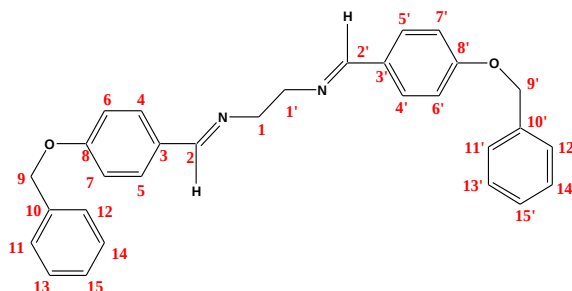


Figura 8. Compuesto 1.1

IR ν (KBr, cm^{-1}): 3030.706 (C-H aromáticos), 2899.866 (C (sp^3)-H), 1637.961 (C=N), 1606.700 (C=C aromático), 1037.701 (C-O).

^1H -RMN (CDCl_3 / TMS): 3.83 (s, 4H, C-1; C-1'), 5.00 (s, 4H, C-9; C-9'), 6.90-7.56 (m, 18H, aromáticos), 8.13 (s, 2H, C-2; C-2').

^{13}C -RMN (CDCl_3 / TMS): 61.86 (C-1; C-1'), 70.40 (C-9; C-9'), 114.83- 136.84 (C- aromáticos), 160.74 (C-2; C-2').

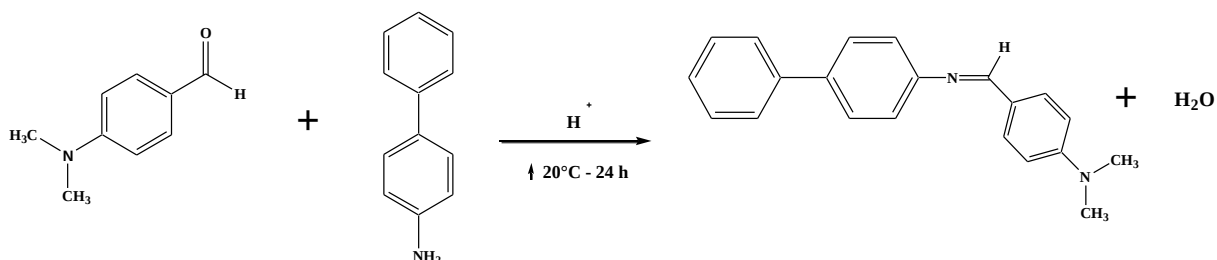
Peso molecular: 448.3 g/mol

Espectro de masas E.I. (m/z): 448 M^+ ; $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$.

Punto de Fusión: 120-122°C.

3.1.2. Síntesis de N-4(aminobifenil)-4-dimetilamino-(bencenimina) (compuesto 2.1)

La síntesis del compuesto 2.1 se efectuó en un matraz de bola utilizando: (0.05 g) 3.35×10^{-4} mol de 4-dimetilamino-(benzaldehído) y (0.056 g) 3.31×10^{-4} mol de 4-aminodifenil (relación 1.1:1), solubilizándolos en un disolvente de polaridad media en medio ácido. La masa de reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura superior a 20°C por 24 h., se evaporó el disolvente y se purificó el producto por cromatografía en columna, obteniéndose un sólido de color amarillo con un rendimiento de 80.56%. La reacción se muestra en el esquema 20.



Esquema 20. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenimina).

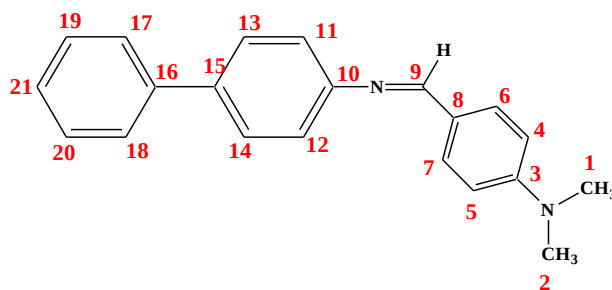


Figura 9. Compuesto 2.1

IR v (KBr, cm^{-1}): 2891.509 (C (sp^3)-H), 1661.640 (C=N), 1609.856 (C=C aromático), 1367.527 (CH_3).

^1H -RMN (CDCl_3 / TMS): 2.98 (s, 6H, C-1, 2), 6.67- 7.73 (m, 13H, aromáticos), 8.31(s, 1H, C-9).

^{13}C -RMN (CDCl_3 / TMS): 39.95 (C-1, 2), 111.66 -152.55 (C-aromáticos), 160.16 (C-9).

Peso molecular: 300.16 g/mol

Espectro de masas E.I. (m/z): 300 M^+ ; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2$

Punto de Fusión: 148-150°C.

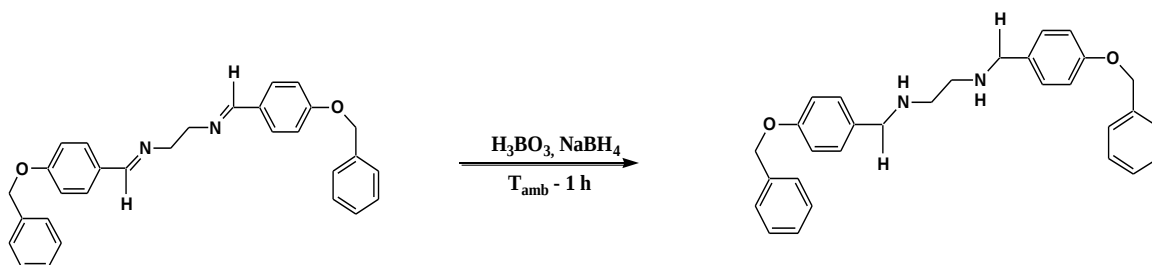
3.2. Reducción de iminas

La síntesis de aminas secundarias se realizó mediante la reducción de los dos compuestos imínico anteriormente sintetizados, empleando tres metodologías^{33,34,35}: la metodología de Tae Cho y col. (2005) utilizando un catalizador, la de Weibel y col. (2002) a temperaturas superiores a 60°C, y la de Colyer y col. (2006) a temperaturas inferiores a 5°C. Los productos fueron monitoreados por cromatografía en capa fina y purificados por cromatografía en columna, recristalizados en cloruro de metileno (CH_2Cl_2) y metanol (CH_3OH).

3.2.1. Síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) (compuesto 1.2)

Reducción del compuesto 1.1 con la metodología de Tae Chao y col. (2005) utilizando un catalizador

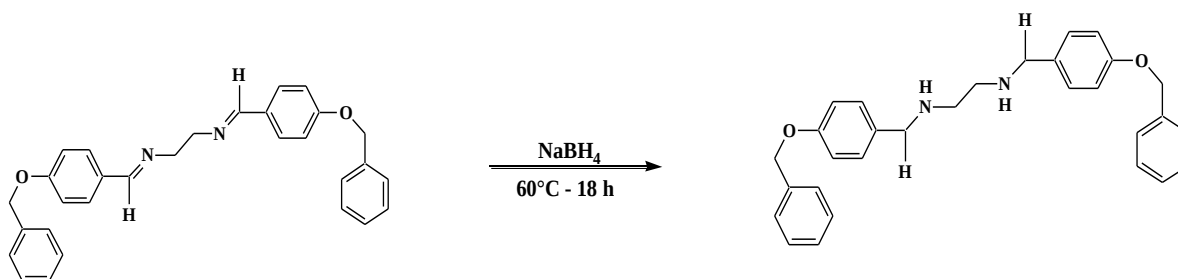
En un matraz de bola se agregaron (0.05 g) 1.11×10^{-4} mol del compuesto 1.1, (0.0137g) 2.21×10^{-4} mol de H_3BO_3 y (0.0084 g) 2.22×10^{-4} mol de NaBH_4 , los cuales se solubilizaron en un disolvente de polaridad media, la masa de reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 1h. Se evaporó el disolvente, se lavó el producto y se purificó por cromatografía de columna, obteniéndose un sólido de color amarillo con un rendimiento de 55.64%. La reacción se muestra en el esquema 21.



Esquema 21. Síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) por el método con catalizador.

Reducción del compuesto 1.1 con la metodología de Weibel y col. (2002) a temperaturas superiores a 60°C

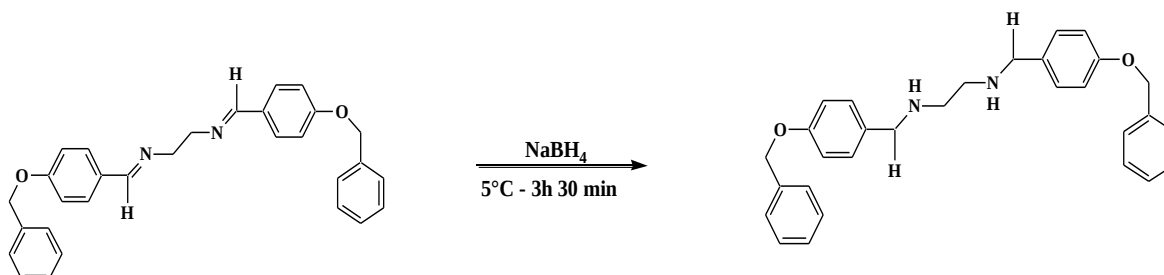
En un matraz de bola se agregaron (0.05 g) 1.11×10^{-4} mol del compuesto 1.1 y (0.016 g) 4.22×10^{-4} mol de NaBH_4 y se solubilizaron en un disolvente de polaridad media. La masa de reacción se mantuvo en agitación constante a una temperatura superior de 60°C durante 18 h. Se evaporó el disolvente, se lavó el producto y se purificó por cromatografía de columna obteniéndose un sólido de color blanco con un rendimiento de 69.39%. La reacción se muestra en el esquema 22.



Esquema 22. Síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) por el método a temperaturas superiores a 60°C.

Reducción del compuesto 1.1 con la metodología de Colyer y col. (2006) a temperaturas inferiores a 5°C

En un matraz de bola se agregaron (0.05 g) 1.11×10^{-4} mol del compuesto 1.1 y (0.0253 g) 6.68×10^{-4} mol de NaBH_4 y se solubilizaron en un disolvente de polaridad media. La masa de reacción se mantuvo bajo agitación constante en un baño frío para alcanzar una temperatura inferior de 5°C durante tres horas y media. Se evaporó el disolvente, se lavó el producto y se purificó por cromatografía de columna obteniéndose un sólido de color blanco con un rendimiento de 81.41%. La reacción se muestra en el esquema 23.



Esquema 23. Síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) por el método a temperaturas inferiores a 5°C.

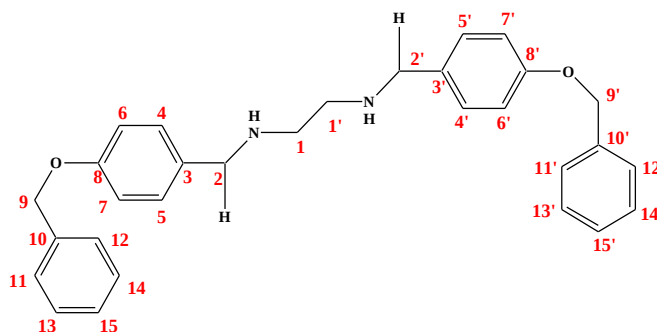


Figura 10. Compuesto 1.2

IR v (KBr, cm⁻¹): 3286.353 (N-H), 3034.472 (C-H aromáticos), 2907.503 (C (sp³)-H), 1246.012 (C-N), 1610.558 (C=C aromático), 1012.626 (C-O).

¹H-RMN (CDCl³ / TMS): 2.93 (s, 4H, C-1, 1'), 3.86 (s, 2H, C2, 2'), 5.06 (s, 4H, C-9, 9'), 5.47 (s, 1H, N-H), 6.98 -7.43 (m, 18H, C-aromáticos).

¹³C-RMN (CDCl³ / TMS): 43.78 (C1, 1'), 51.23 (C-2, 2'), 69.97 (C-9, 9'), 115.10-158.63 (C- aromáticos).

Peso molecular: 452.25 g/mol.

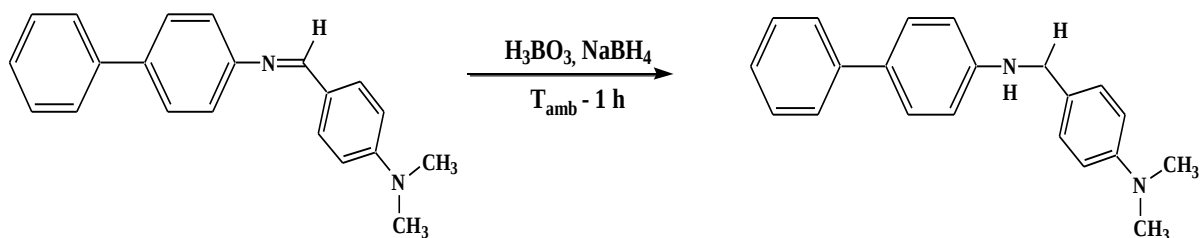
Espectro de masas E.I. (m/z): 452 M⁺ C₃₀H₃₂N₂O₂.

Punto de Fusión: 116-118°C.

3.2.2. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenamina) (compuesto 2.2)

Reducción del compuesto 2.1 con la metodología de Tae Chao y col. (2005) utilizando un catalizador

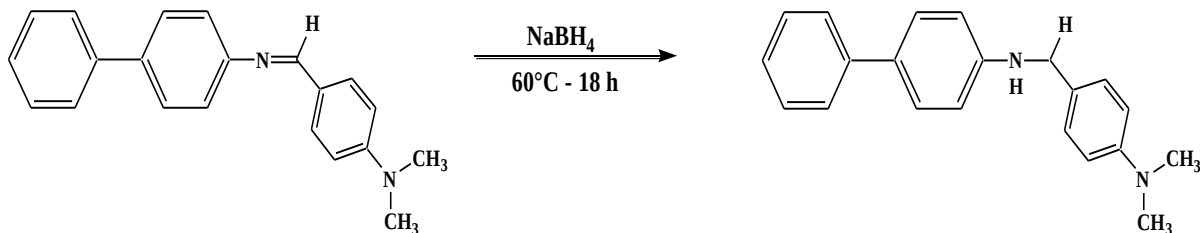
En un matraz de bola se agregaron (0.05 g) 1.66×10^{-4} mol del compuesto 1.1, (0.0063g) 1.66×10^{-4} mol de H₃BO₃ y (0.0102 g) 1.64×10^{-4} mol de NaBH₄, los cuales se solubilizaron en un disolvente de polaridad media. La masa de reacción se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente durante 1h. Se evaporó el disolvente, se lavó el producto y purificó por cromatografía de columna obteniéndose un sólido de color blanco con un rendimiento de 56.79%. La reacción se muestra en el esquema 24.



Esquema 24. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenamina) por el método con catalizador.

Reducción del compuesto 2.1 con la metodología de Weibel y col. (2002) a temperaturas superiores a 60°C

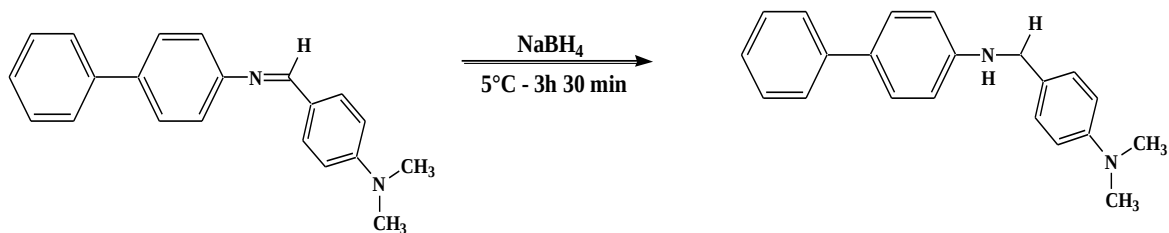
En un matraz de bola se agregaron (0.05 g) 1.66×10^{-4} mol del compuesto 2.1 y (0.0126 g) 3.33×10^{-4} mol de NaBH_4 y se solubilizaron en un disolvente de polaridad media. La masa de reacción se mantuvo en agitación constante a una temperatura superior de 60°C durante 18 h. Se evaporó el disolvente, se lavó el producto y se purificó por cromatografía de columna obteniéndose un sólido de color blanco con un rendimiento de 68.12%. La reacción se muestra en el esquema 25.



Esquema 25. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenammina) por el método a temperaturas superiores a 60°C.

Reducción del compuesto 2.1 con la metodología de Colyer y col. (2006) a temperaturas inferiores a 5°C

En un matraz de bola se agregaron (0.05 g) 1.66×10^{-4} mol del compuesto 2.1 y (0.0378 g) 9.99×10^{-4} mol de NaBH_4 y se solubilizan en un disolvente de polaridad media. La masa de reacción se mantuvo bajo agitación constante en un baño frío para alcanzar una temperatura inferior de 5°C durante tres horas y media. Se evaporó el disolvente, se lavó el producto y se purificó por cromatografía de columna obteniéndose un sólido de color blanco con un rendimiento de 85.58%. La reacción se muestra en el esquema 26.



Esquema 26. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenamina) por el método a temperaturas inferiores a 5°C.

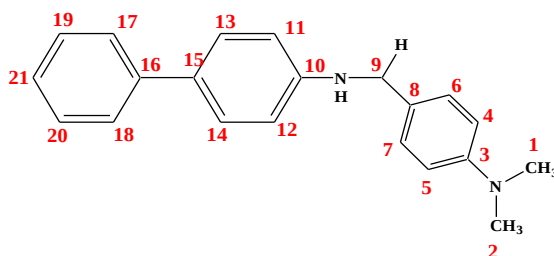


Figura 11. Compuesto 2.2

IR ν (KBr, cm^{-1}): 3402.423 (N-H), 3036.697 (C-H aromáticos), 2852.730 (C (sp^3)-H), 1612.164 (C=C aromático), 1352.097 (CH_3), 1186.219 (C-N).

^1H -RMN (CDCl_3 / TMS): 3.0 (s, 6H, C-1, 2), 4.15 (s, 2H, C-9), 5.5 (s, 1H, N-H), 6.88-8.30 (m, 13H, C-aromáticos).

^{13}C -RMN (CDCl_3 / TMS): 40.0 (C-1, 2), 50.0 (C-9), 112-160 (C-aromáticos).

Peso molecular: 302.18 g/mol.

Espectro de masas E.I. (m/z): 302 M^+ ; $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2$

Punto de Fusión: 88-90°C.

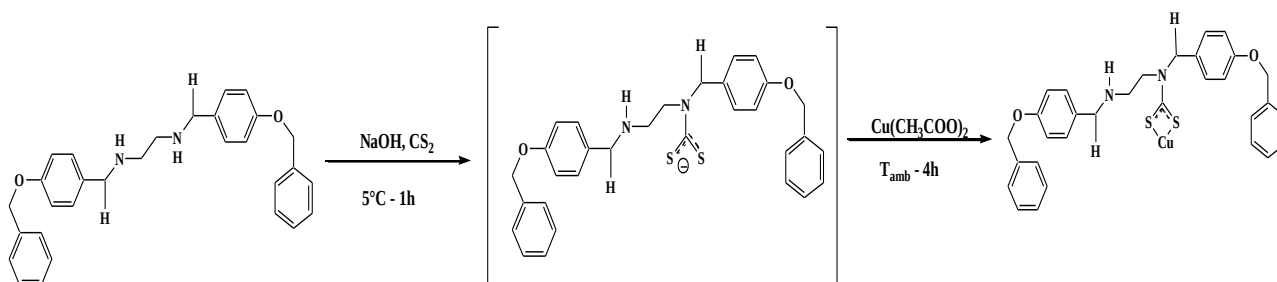
3.3. Síntesis de ditiocarbamatos y complejos de cobre

La síntesis de los tres ditiocarbamatos se realizó mediante la metodología³⁶ de la literatura Lecina J. y col. (2012), dos productos se obtuvieron a partir de las aminas anteriormente sintetizadas y el tercer a partir de Dietilamina, después de llevar a cabo la formación de los ditiocarbamatos se realizó la síntesis de los complejos de cobre. Los tres productos

obtenidos se les dio seguimiento por cromatografía en capa fina y fueron purificados por cromatografía en columna y cristalizados con acetona.

3.3.1. Síntesis de complejo de cobre (Compuesto 1.3)

En un matraz de bola de dos bocas se agregó (0.0151g) 3.33×10^{-5} mol del compuesto 1.2 este fue solubilizado en un disolvente polar , posteriormente se adicionó NaOH a una concentración 2 M, manteniendo una agitación constante, a continuación la reacción se mantuvo a una temperatura inferior de 5°C, después se agregó (0.0023 mL) 3.66×10^{-5} de CS₂, manteniendo la reacción en un baño frio en agitación, pasando 1 hora es retirado el baño frio y la mezcla se deja en agitación durante 14 horas a temperatura ambiente, después de este tiempo se adicionó (0.0036 g) 1.982×10^{-5} de acetato de cobre, dejando la mezcla en agitación por 4 h, finalmente se formó un precipitado, el cual se purificó y se cristalizó. La reacción se muestra en el esquema 27. Se obtuvo un sólido de color café claro [rendimiento 70.52%].



Esquema 27. Síntesis de complejo de cobre derivado de ditiocarbamato (compuesto 1.3).

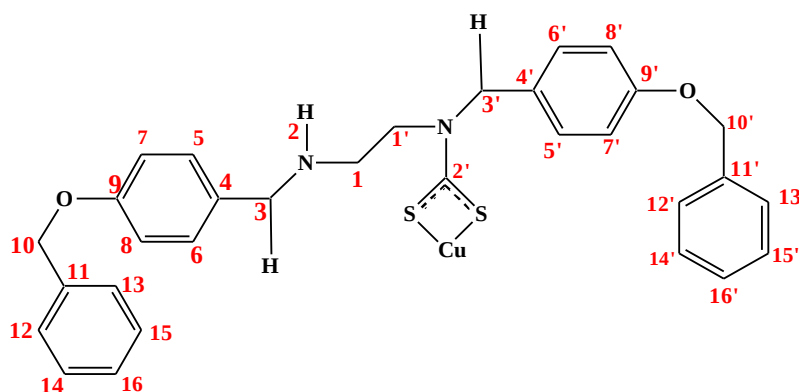


Figura 12. Compuesto 1.3

IR ν (KBr, cm^{-1}): 3440.902 (N-H), 3030.361 (C-H aromáticos), 2923.455 (C (sp^3)-H), 1608.629 (C=C aromático), 1508.331 (NCS₂), 1216.934 (C-N), 1018.412 (C-O).

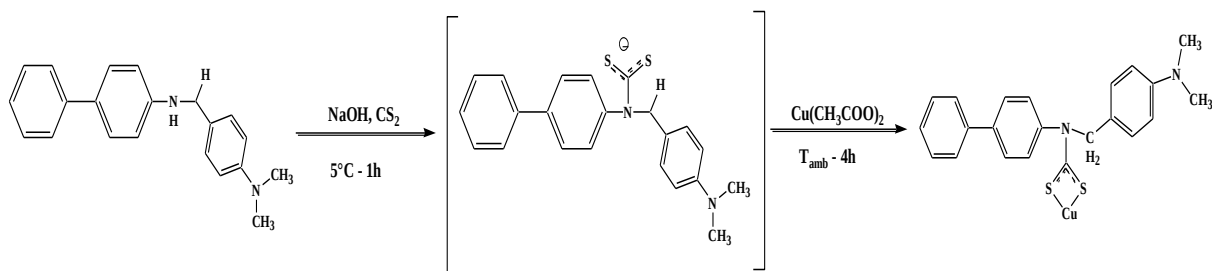
Peso molecular: 591 g/mol.

Espectro de masas E.I. (m/z): 591 C₃₁H₃₁CuN₂O₂S₂

Punto de Fusión: 164-166 °C.

3.3.2. Síntesis de complejo de cobre (Compuesto 2.3)

En un matraz de bola de dos bocas se agregó (0.049g) 1.62×10^{-4} mol del compuesto 2.2 este fue solubilizado en un disolvente polar , posteriormente se adicionó NaOH a una concentración 2 M, manteniendo una agitación constante, a continuación la reacción se mantuvo a una temperatura inferior de 5°C, después se agregó (0.0113 mL) 1.880×10^{-4} de CS₂, manteniendo la reacción en un baño frio en agitación, pasando 1 hora es retirado el baño frio y la mezcla se deja en agitación durante 14 horas a temperatura ambiente, después de este tiempo se adicionó (0.0176 g) 9.690×10^{-5} de acetato de cobre, dejando la mezcla en agitación por 4 h, finalmente se formó un precipitado, el cual se purificó y se cristalizó. La reacción se muestra en el esquema 28. Se obtuvo un sólido de color café claro [rendimiento 72.18%].



Esquema 28. Síntesis de complejo de cobre derivado de ditiocarbamato (compuesto 2.3).

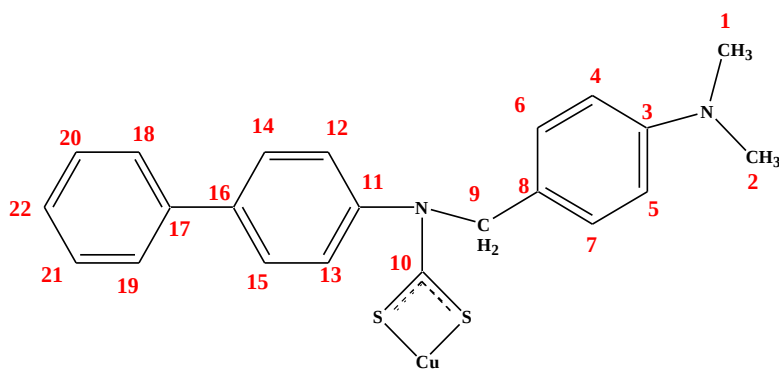


Figura 13. Compuesto 2.3

IR ν (KBr, cm^{-1}): 3402.423 (N-H), 3032.092 (C-H aromáticos), 2852.098 (C (sp^3)-H), 1612.116 (C=C aromático), 1352.169 (CH_3), 1205.507 (NCS₂), 1041.006 (C-N).

Peso molecular: 441.091 g/mol.

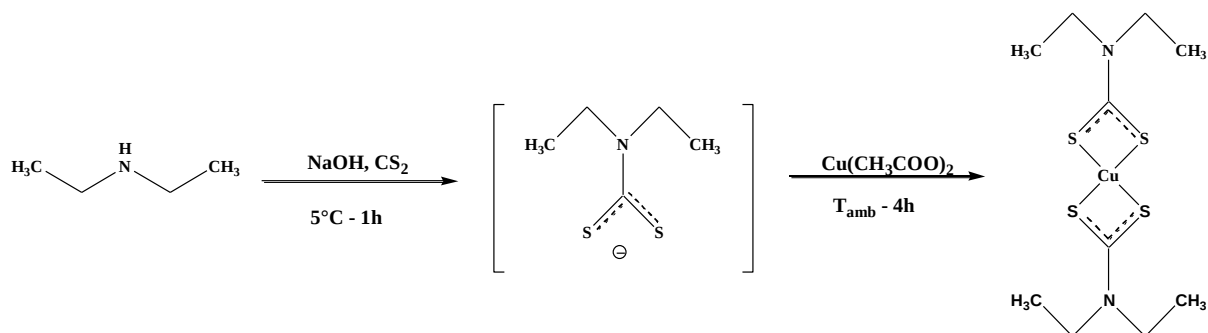
Espectro de masas E.I. (m/z): 441 M^+ $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{CuN}_2\text{S}_2$

Punto de Fusión: 120-122°C.

3.3.3. Síntesis de complejo de cobre de bis (dietilditiocarbamato) (Compuesto 3.3)

En un matraz de bola de dos bocas se agregó (0.05g) 6.836×10^{-4} mol de dietilamina esta fue solubilizado en un disolvente polar , posteriormente se adicionó NaOH a una concentración 2 M, manteniendo una agitación constante, a continuación la reacción se mantuvo a una temperatura inferior de 5°C, después se agregó (0.04 mL) 7.919×10^{-4} de CS₂, manteniendo la reacción en un baño frio en agitación, pasando 1 hora es retirado el baño frio y la mezcla se deja en agitación durante 14 horas a temperatura ambiente,

después de este tiempo se adicionó (0.0744 g) 4.096×10^{-4} de acetato de cobre, dejando la mezcla en agitación por 4 h, finalmente se formó un precipitado, el cual se purificó y se cristalizó obteniéndose un sólido de color café claro con un rendimiento de 77.91%. La reacción se muestra en el esquema 29.



Esquema 29. Síntesis de complejo de cobre de bis (dietilditiocarbamato).

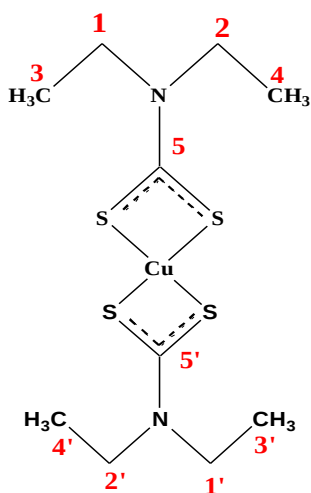


Figura 14. Compuesto 3.3

IR ν (KBr, cm^{-1}): 3424.859 (N-H), 2974.693 (C (sp^3)-H), 1482.408 (NCS_2), 1350.168 (CH_3), 1271.087 (C-N).

^1H -RMN (CDCl_3 / TMS): 1.61(s, 6H, C-3, 4; 3', 4'), 2.22(s, 4H, C-1, 2; 1', 2').

^{13}C -RMN (CDCl_3 / TMS):

Peso molecular: 360.09 g/mol.

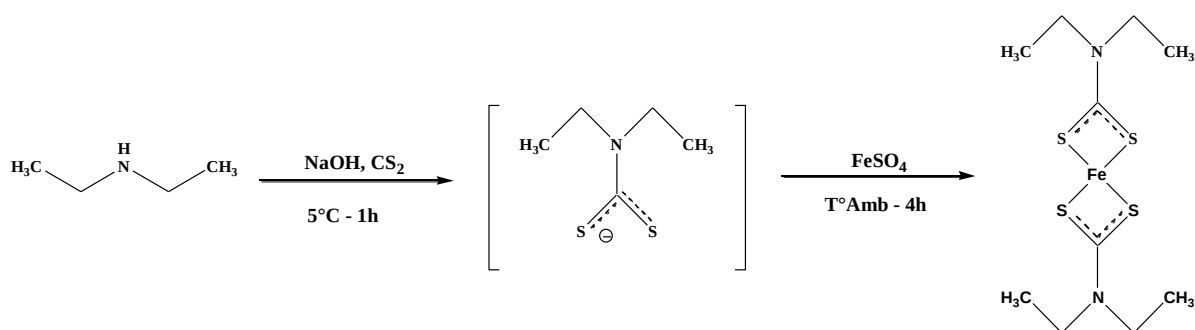
Espectro de masas E.I. (m/z): 360 M^+ $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{CuN}_2\text{S}_4$

Punto de Fusión: 132- 134°C.

3.3.4. Síntesis de complejo de hierro de bis (dietilditiocarbamato) (Compuesto 4.3)

En este trabajo, además de sintetizar los tres complejos de cobre, se anexa el trabajo de la síntesis de un complejo de hierro, el cual presenta la misma metodología de síntesis que los anteriores complejos, así como su análisis antifúngico, por lo cual es de gran interés debido a que presento resultados favorables en su evaluación antifúngica, por lo tanto se describe a continuación parte de su desarrollo.

En un matraz de bola de dos bocas se agregó (0.05g) 6.836×10^{-4} mol de dietilamina esta fue solubilizada en un disolvente polar, posteriormente se adicionó NaOH a una concentración 2 M, manteniendo una agitación constante, a continuación la reacción se mantuvo a una temperatura inferior de 5°C , después se agregó (0.04 mL) 7.919×10^{-4} de CS_2 , manteniendo la reacción en un baño frío en agitación, pasando 1 hora es retirado el baño frío y la mezcla se deja en agitación durante 14 horas a temperatura ambiente, después de este tiempo se adiciono (0.0623 g) 4.101×10^{-4} de sulfato ferroso, dejando la mezcla en agitación por 4 h, finalmente se formó un precipitado, el cual se purifico y se cristalizó obteniéndose un sólido de color café claro con un rendimiento de 76.09%. La reacción se muestra en el esquema 30.



Esquema 30. Síntesis de complejo de hierro de bis (dietilditiocarbamato).

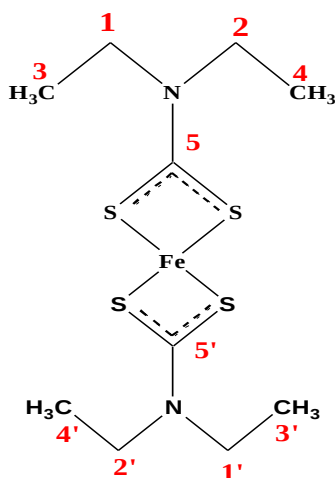


Figura 15. Compuesto 4.3.

IR v (KBr, cm^{-1}): 3253.905 (N-H), 2974.608 (C (sp^3)-H), 1490.971 (NCS_2), 1350.168 (CH_3), 1267.229 (C-N).

Peso molecular: 352.39 g/mol.

Espectro de masas E.I. (m/z): 352 M^+ $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{FeN}_2\text{S}_4$

Punto de Fusión: 203-208°C.

3.4. Desarrollo del ensayo de actividad antifúngica de los complejos

La actividad antifúngica se evaluó por el método de difusión con disco. Los hongos empleados para el ensayo fueron *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*. Se seleccionaron colonias aisladas de *Candida albicans* y se transfirieron a un tubo con solución salina isotónica estéril (SSI), el inóculo se ajustó a una turbidez igual al del estándar de 0.5 McFarland. Para los hongos filamentosos, los conidios maduros de *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* se depositaron en tubos con SSI. Posteriormente las tres cepas se inocularon en placas de agar de papa y dextrosa (PDA).

Los compuestos se disolvieron en metanol y se impregnaron en discos de papel filtro con el equivalente a 100 microgramos por disco. Se colocaron en la superficie de las placas de PDA incluyendo metanol como un control del efecto del disolvente, las placas se incubaron a temperatura ambiente, el diámetro de la zona de inhibición del crecimiento se midió a las 24 h.

CAPÍTULO IV

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Síntesis de iminas

4.1.1. Síntesis de 1,2-etanodiimina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) (compuesto 1.1)

La síntesis de 1,2-etanodiimina-N-N-bis (4-benciloxi-(fenilmetileno)) se realizó utilizando 4-benciloxi-(benzaldehído) en presencia de etilendiamina con una proporción molar (2:1) formando el correspondiente producto. [Figura 8].

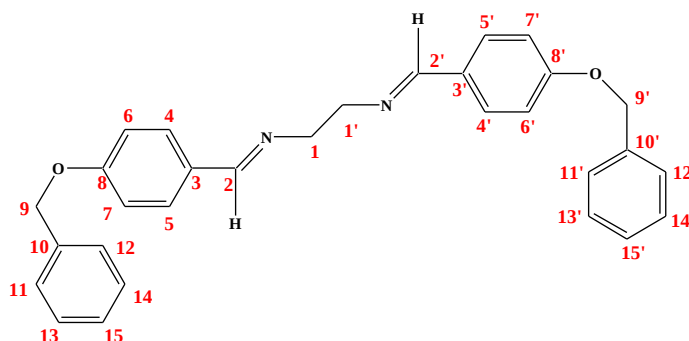


Figura 8. Compuesto 1.1

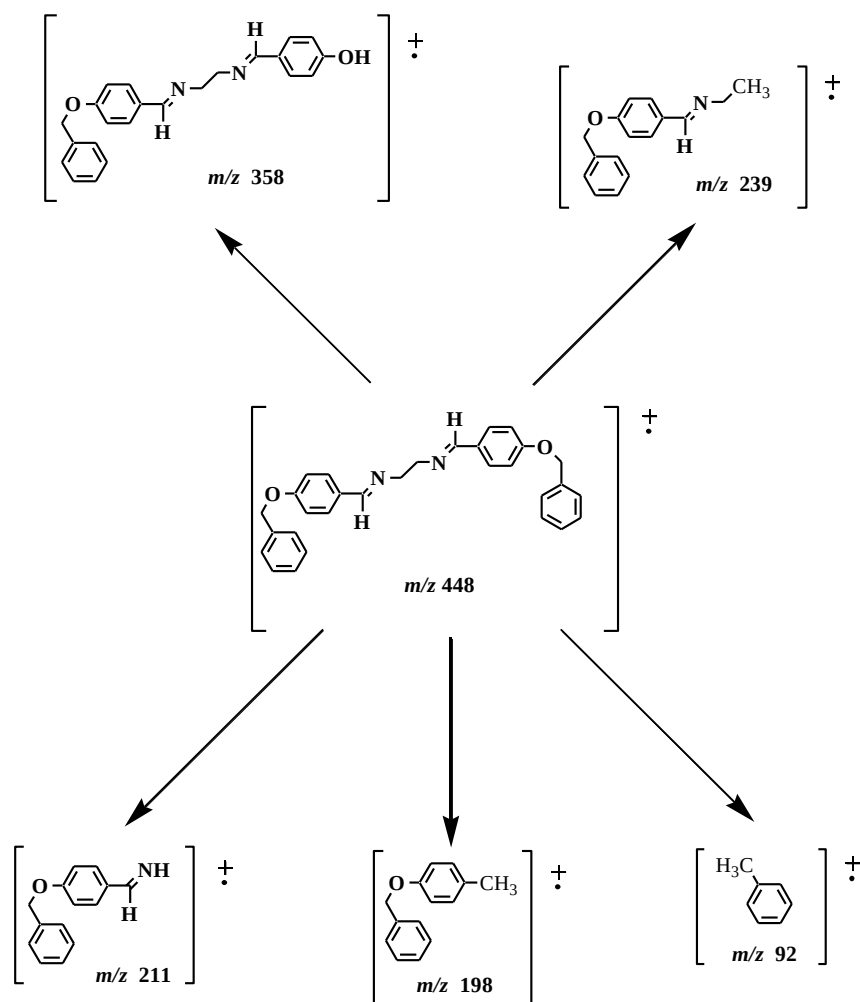
El producto es un sólido amarillo claro con punto de fusión de 120-122 °C. El rendimiento experimental obtenido fue de 86.84%.

En el espectro de infrarrojo del compuesto 1.1 [Espectro 1], se observa una banda de absorción con frecuencia de 3036.706 cm^{-1} asignada a la vibración de los enlaces C-H aromáticos, en 2899.866 cm^{-1} la banda de los C-H con hibridación sp^3 , en 1637.961 cm^{-1} se encuentra el enlace C=N característico del grupo imina, en 1606.700 cm^{-1} la banda asignada a la vibración del enlace C=C, así como la correspondiente banda de C-O en 1037.701 cm^{-1} .

En el espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) [Espectro 2] se pudo observar el número de señales esperadas para el compuesto 1.1. Una señal simple a 3.83 ppm que integra para cuatro hidrógenos correspondientes a CH_2 del C-1 y C1', a 5.00 ppm se observa una señal simple que integra a cuatro hidrógenos asignados a los CH_2 del C-9 y C-9', en la región 6.90-7.56 ppm se observan múltiples señales que integran a dieciocho hidrógenos correspondientes a los anillos aromáticos, y a 8.13 ppm se observa una señal simple que integra a dos hidrógenos correspondientes a CH del C-2 y C-2'.

En el espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) [Espectro 3] se pudo observar el número de señales esperadas para el compuesto 1.1. Una señal a 61.86 ppm asignada al C-N del C-1 y C-1', a 70.40 ppm se observa una señal asignada al C-9 y C-9', en la región 114.83-136.84 ppm se observan múltiples señales asignadas a los carbonos aromáticos y dos señales a 160.74-162.09 ppm asignadas al carbón imínico C=N, en el C-2 y C-2'.

El espectro de masas [Espectro 4] permite observar el pico ion molecular del compuesto (m/z 448 M^+), lo cual confirma el peso molecular 448.3 g/mol propuesto para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$. Los picos con relación m/z 358, 239, 211, 198 y 92 corresponden de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone en el siguiente esquema.



Esquema 31. Patrón de fragmentación del compuesto 1.1.

4.1.2. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenimina) (compuesto 2.1)

La síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenimina) se realizó utilizando 4-dimetilamino-(benzaldehído) en presencia de 4-aminodifenil con una proporción molar (1.1:1) formando el correspondiente producto [Figura 9].

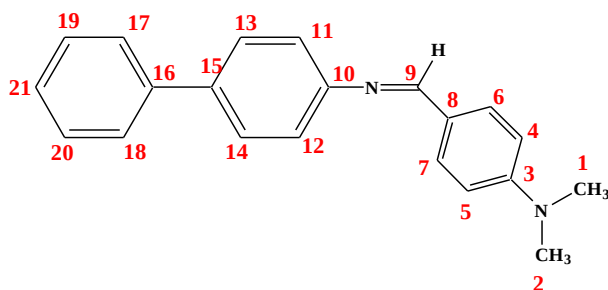


Figura 9. Compuesto 2.1

El producto es un sólido amarillo con punto de fusión de 148-150 °C. El rendimiento experimental obtenido fue de 80.56%.

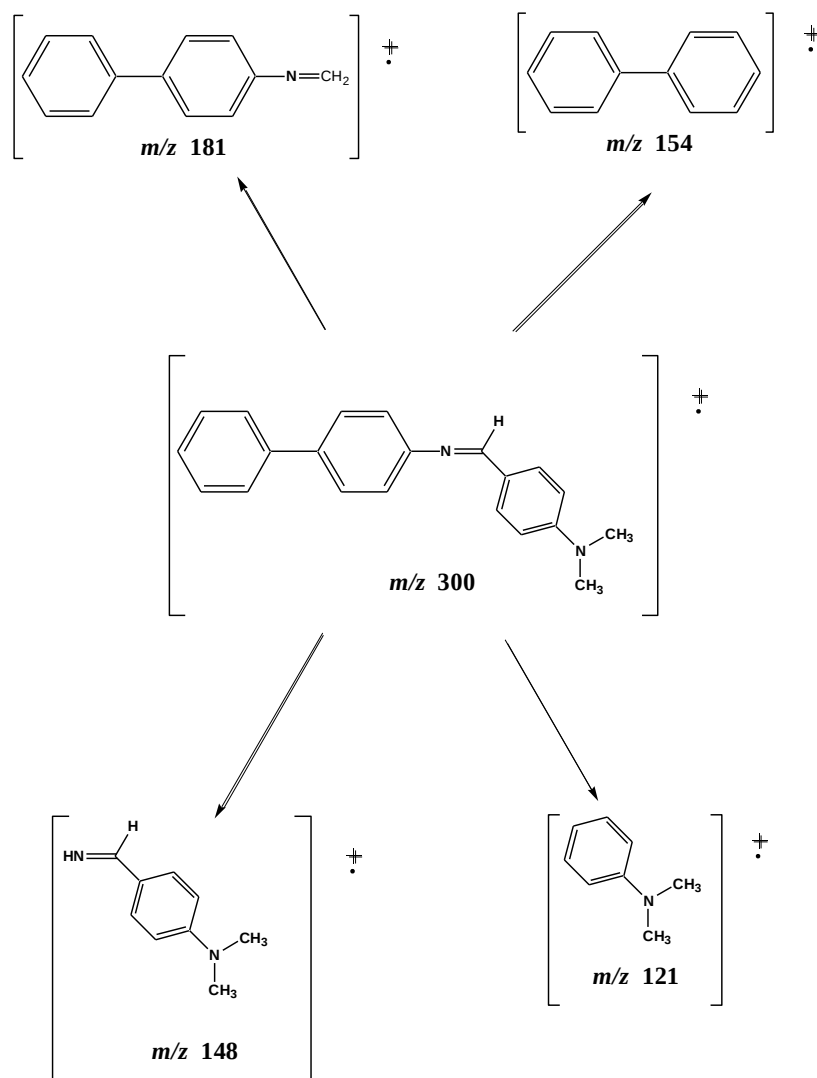
En el espectro de infrarrojo del compuesto 2.1 [Espectro 5] se observa una banda de absorción con frecuencia de 2891.509 cm^{-1} asignada a la vibración del enlace C-H, en 1661.640 cm^{-1} se encuentra el enlace C=N característico del grupo imina, en 1609.856 cm^{-1} la banda asignada a la vibración del enlace C=C de los aromáticos, así como la correspondiente banda de CH_3 en 1367.527 cm^{-1} .

En el espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) [Espectro 6] se pudo observar el número de señales esperadas para el compuesto 2.1. Una señal simple a 2.98 ppm que integra a seis hidrógenos que corresponden a los CH_3 de C-1 y C-2, en la región 6.67-7.73 ppm se observan múltiples señales que integra a trece hidrógenos de los aromáticos y la banda de 8.31 ppm corresponde a la vibración del protón imínico C-H del C-9.

En el espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) [Espectro 7] se pudo observar el número de señales esperadas para el compuesto 2.1. Una señal a 39.95 ppm asignada al CH_3 de los carbonos C-1 y C-2, en la región 111.66- 152.55 ppm se observan múltiples señales

asignadas a los carbonos aromáticos, a 160.16 ppm se observa una señal del carbón imínico C=N, en C-9.

El espectro de masas [Espectro 8] permite observar el pico ion molecular del compuesto (m/z 300 M^+) lo cual confirma el peso molecular 300.16 g/mol propuesto para $C_{21}H_{20}N_2$. Los picos con relación m/z 181, 154, 148 y 121 corresponden de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone en el siguiente esquema.



Esquema 32. Patrón de fragmentación del compuesto 2.1.

4.2. Reducción de iminas

La reducción de los dos iminas anteriormente sintetizadas para formar aminas secundarias, se llevó a cabo mediante tres métodos: el método utilizando un catalizador presentó bajos rendimientos, así como presencia de ácido bórico; el método a temperaturas superiores a 60°C presentó mejores rendimientos, pero con un exceso de borohidruro de sodio; el tercer método a temperaturas inferiores a 5°C presentó altos rendimientos, como se muestra en la tabla 4, por lo que esta última metodología fue la más apta.

Método	Rendimiento del compuesto 1.2	Rendimiento del compuesto 2.2
Tae Chao y col. (2005) utilizando un catalizador	55.64%	56.79%
Weibel y col. (2002) a temperaturas superiores a 60°C	69.36%	68.12%
Colyer y col. (2006) a temperaturas inferiores a 5°C	81.41%	85.58%

Tabla 4. Comparación de los tres métodos utilizados en la reducción de iminas.

4.2.1. Síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxy-(fenilmetileno)) (compuesto 1.2)

La síntesis de 1,2-etanodiamina-N-N-bis (4-benciloxy-(fenilmetileno)) se realizó a partir del compuesto imínico 1.1 con NaBH₄ a temperaturas inferiores de 5°C con una proporción molar (1:2) formando el correspondiente producto. [Figura 10].

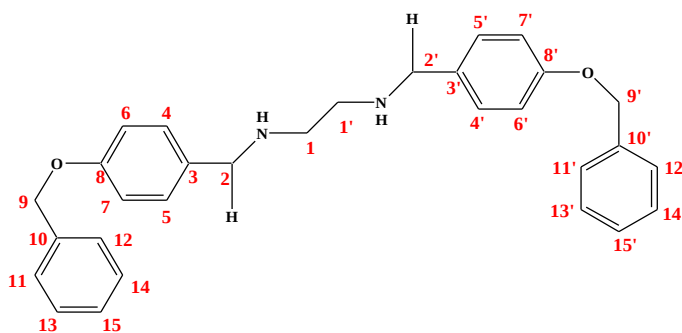


Figura 10. Compuesto 1.2

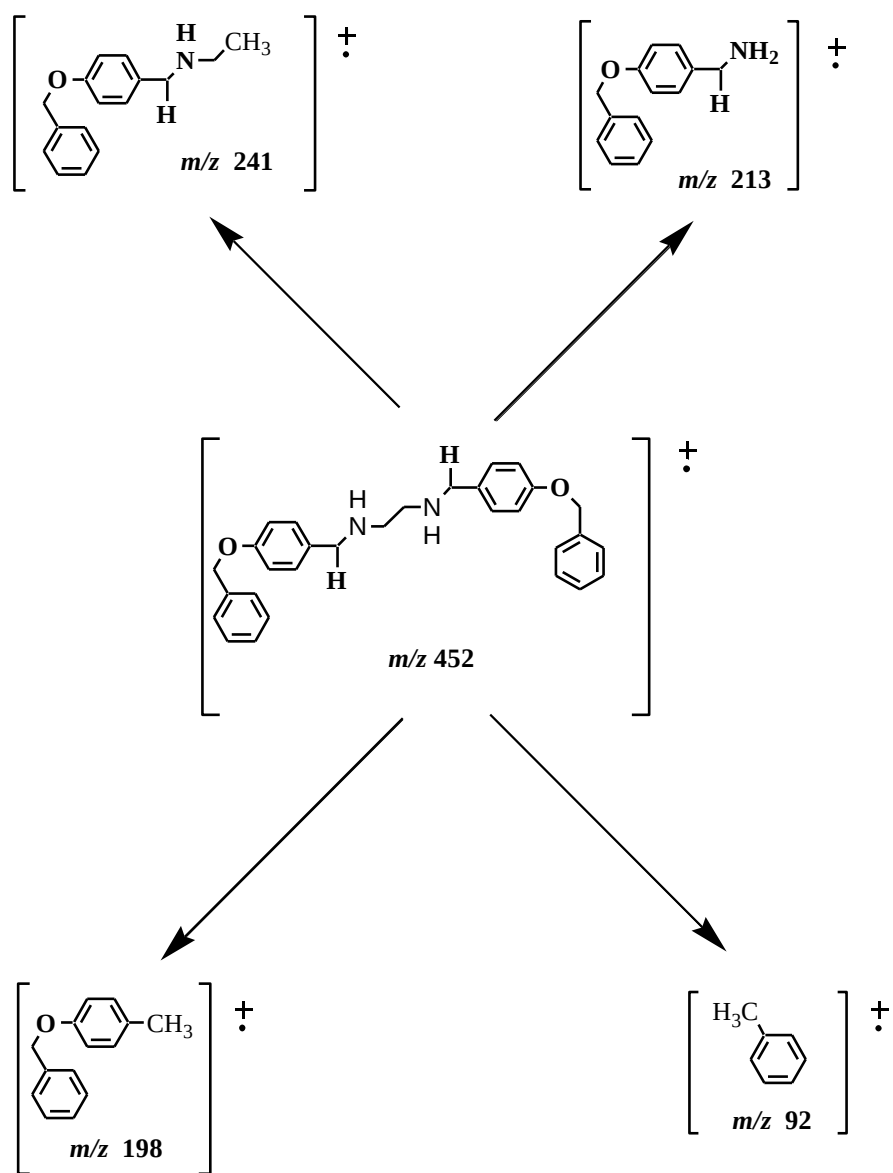
El producto es un sólido blanco con punto de fusión de 116-118°C. El rendimiento experimental obtenido fue de 81.41%.

En el espectro de infrarrojo del compuesto 1.2 [Espectro 9], se observa una banda de absorción con frecuencia de 3286.353 cm^{-1} asignada a la vibración del enlace N-H, en 3034.472 cm^{-1} se encuentran las vibraciones de los enlaces C-H aromáticos, en 2907.503 cm^{-1} la banda de los C-H con hibridación sp^3 , en 1246.012 cm^{-1} se encuentra el enlace C-N característico del grupo amino, en 1610.558 cm^{-1} la banda asignada a la vibración del enlace C=C de los aromáticos, así como la correspondiente banda de C-O en 1012.62 cm^{-1} .

En el espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) [Espectro 10], se pudo observar el número de señales esperadas para el compuesto 1.2. Una señal simple a 2.93 ppm que integra para cuatro hidrógenos de los CH_2 de C-1 y C-1', a 3.86 ppm se observa una señal simple que integra a dos hidrógenos asignados a los CH del C-2 y C-2', a 5.06 ppm se observa una señal simple la cual integra cuatro hidrógenos de los CH_2 unidos al anillo aromático C-9 y C-9', a 5.47 ppm se observa una señal ancha que integra un hidrógeno del enlace N-H del grupo amino, en la región 6.98-7.43 ppm se observan múltiples señales que integran a dieciocho hidrógenos que corresponden a los aromáticos.

En el espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) [Espectro 11] se pudo observar el número de señales esperadas para el compuesto 1.2. Una señal a 43.78 ppm asignada al CH_2 del carbono C-1 y C-1', a 51.23 ppm se presenta una señal asignada al carbono amínico C-N en C-2 y C-2', a 69.97 ppm se observa una señal asignada a CH_2 unidos al carbón aromático C-9 y C-9', en la región 115.10-158.63 ppm se observan múltiples señales asignadas a los carbonos aromáticos.

El espectro de masas [Espectro 12] permite observar el pico ion molecular del compuesto ($m/z\ 452\ \text{M}^+$) lo cual confirma el peso molecular 452.25 g/mol propuesto para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$. Los picos con relación m/z 241, 213, 198 y 92 corresponden de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone en el siguiente esquema.



Esquema 33. Patrón de fragmentación del compuesto 1.2

4.2.2. Síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenamina) (compuesto 2.2)

La síntesis de N-4(aminobifenil)- 4-dimetilamino-(bencenamina) se realizó a partir del compuesto imínico 2.1 con NaBH_4 a temperaturas inferiores de 5°C con una proporción molar (1:1.2) formando el correspondiente producto. [Figura 11].

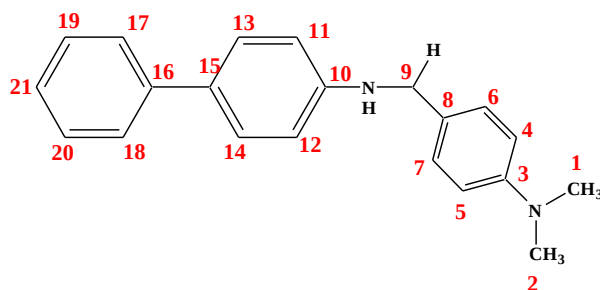


Figura 11. Compuesto 2.2

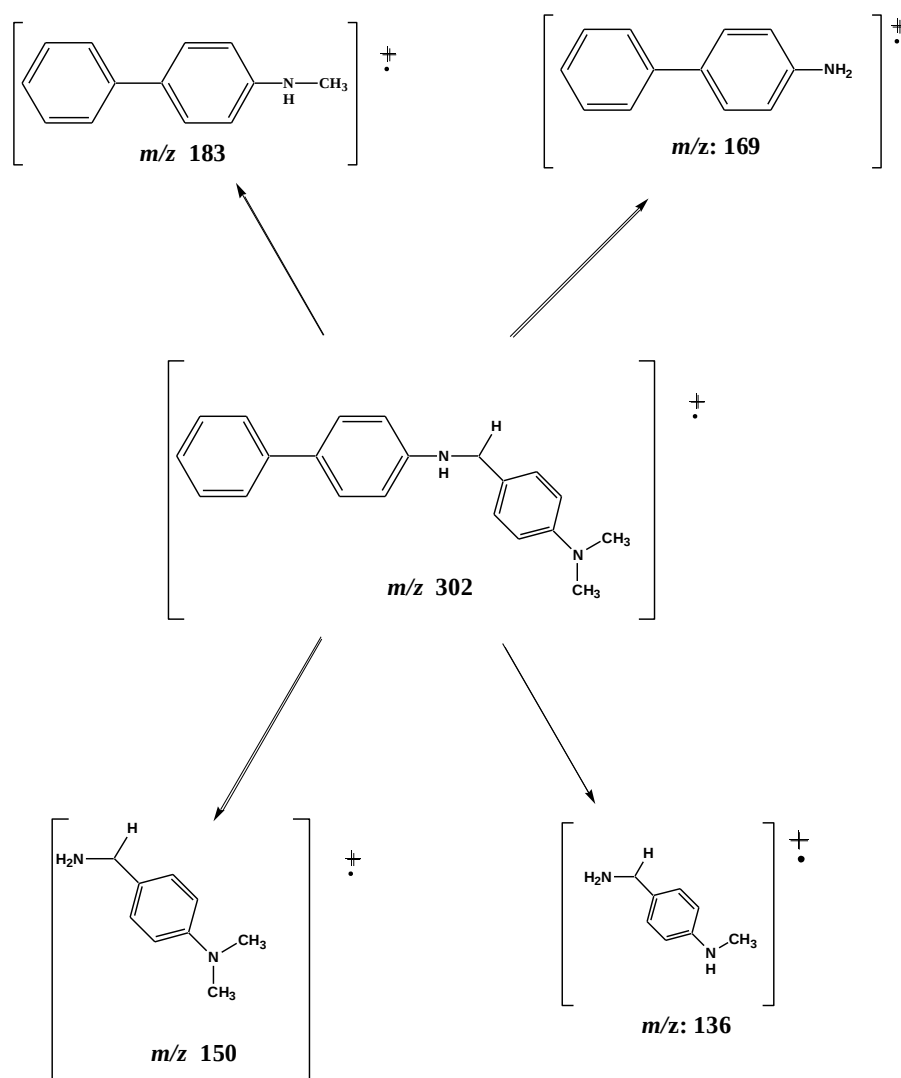
El producto es un sólido blanco con punto de fusión de $88-90^\circ\text{C}$. El rendimiento experimental obtenido fue de 85.58%.

En el espectro de infrarrojo del compuesto 2.2 [Espectro 13], se observa una banda de absorción con frecuencia de 3402.423 cm^{-1} asignada a la vibración del enlace N-H, en 3036.697 cm^{-1} se observa una banda asignada a la vibración CH de los aromáticos, a 2852.730 cm^{-1} se encuentra el enlace CH con hibridación sp^3 , en 1612.164 cm^{-1} la banda asignada a la vibración del enlace C=C de los aromáticos y en 1186.219 cm^{-1} se encuentra el enlace C-N característico del grupo amina.

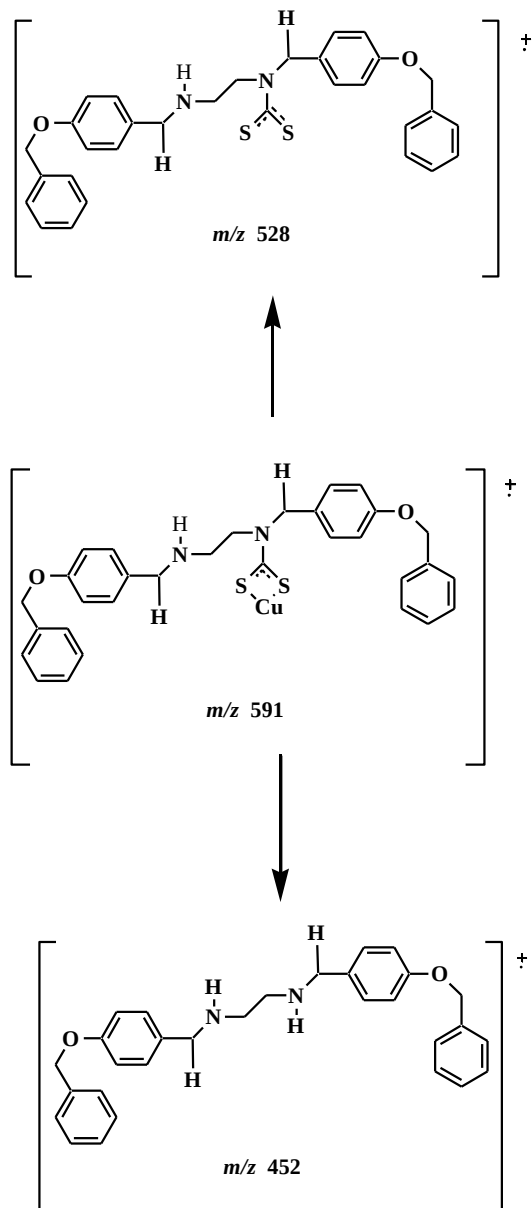
En el espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) [Espectro 14] se pudo observar el número de señales esperadas para el compuesto 2.2. Una señal simple a 3.0 ppm que integra a seis hidrógenos de los CH_3 de C-1 y C-2, en la región 4.15 ppm se observa una señal simple que integra a dos hidrógenos de los CH_2 de C-9, a 5.5 ppm se encuentra una señal del protón amínico N-H y en la región de 6.88-8.30 ppm se observan múltiples señales asignadas a los carbonos de los aromáticos.

En el espectro de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) [Espectro 15] se pudo observar el número de señales esperadas para el compuesto 2.2. Una señal a 40 ppm asignada al CH_3 del carbono C-1 y C-2, a 50 ppm se observa una señal del carbón amínico C-N, en el C-9 y en la región 112-160 ppm se observan múltiples señales asignadas a los carbonos aromáticos.

El espectro de masas [Espectro 16] permite observar el pico ion molecular del compuesto (m/z 302 M^+), lo cual confirma el peso molecular 302.18 g/mol propuesto para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2$. Los picos con relación m/z 183, 169, 150 y 136 corresponden de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone en el siguiente esquema.



Esquema 34. Patrón de fragmentación del compuesto 2.2



Esquema 35. Patrón de fragmentación del compuesto 1.3

4.3.2. Síntesis de complejo de cobre (compuesto 2.3)

La formación del complejo de cobre derivado de ditiocarbamato se realizó a partir del compuesto 2.2, formando el correspondiente producto. [Figura 13].

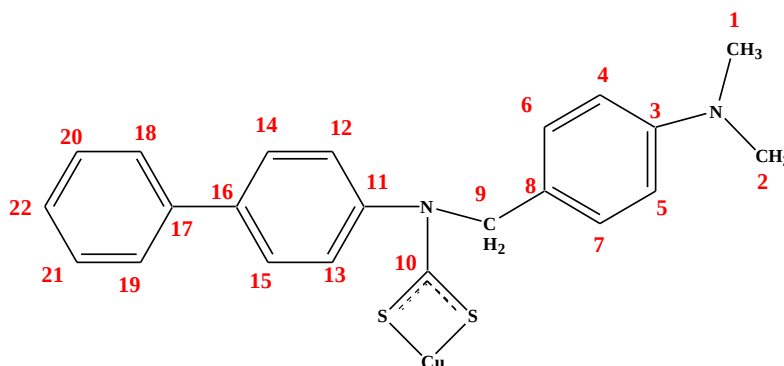
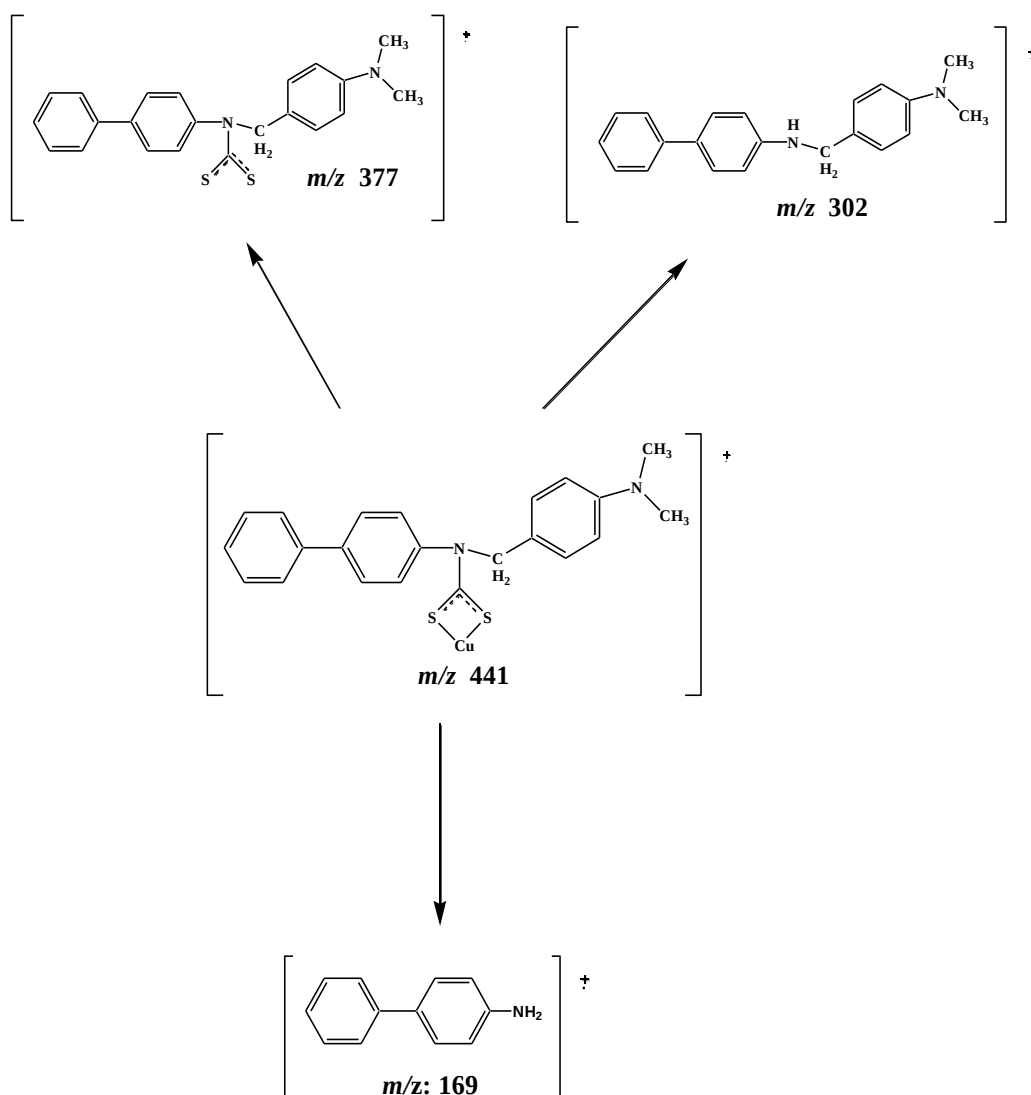


Figura 13. Complejo 2.3

El producto que se obtuvo es un sólido de color café con un punto de fusión de 120-122°C. El rendimiento experimental que se obtuvo fue de 72.18%.

En el espectro de infrarrojo [Espectro 19] se observa una banda de absorción con frecuencia de 3402.423 cm^{-1} asignada a la vibración del enlace N-H, en 3032.092 cm^{-1} una banda que corresponde a los CH de los aromáticos, así mismo en 2852.098 cm^{-1} los CH con hibridación sp_3 , en 1612.116 cm^{-1} la banda correspondiente a los C=C aromáticos, en 1352.169 cm^{-1} se observa la banda correspondiente de los metilos CH_3 , en 1205.507 cm^{-1} se encuentra la banda que corresponde al enlace NCS_2 y en 1041.006 cm^{-1} la banda de C-N.

El espectro de masas [Espectro 20] permite observar el pico ion molecular del compuesto (m/z 441 M^+), el cual confirma el peso molecular 441.09 g/mol propuesto para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{CuN}_2\text{S}_2$. Los picos con relación m/z 377, 302 y 169 corresponden de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone en el siguiente esquema.



Esquema 36. Patrón de fragmentación del compuesto 2.3

4.3.3. Síntesis de complejo de cobre de bis (dietilditiocarbamato) (compuesto 3.3)

La formación del complejo de cobre de bis (dietilditiocarbamato) se realizó a partir de dietilamina formando el correspondiente producto. [Figura 14].

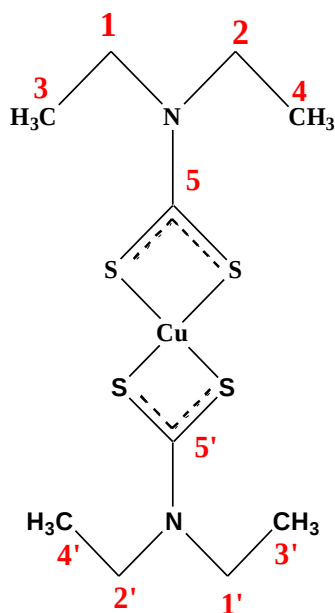


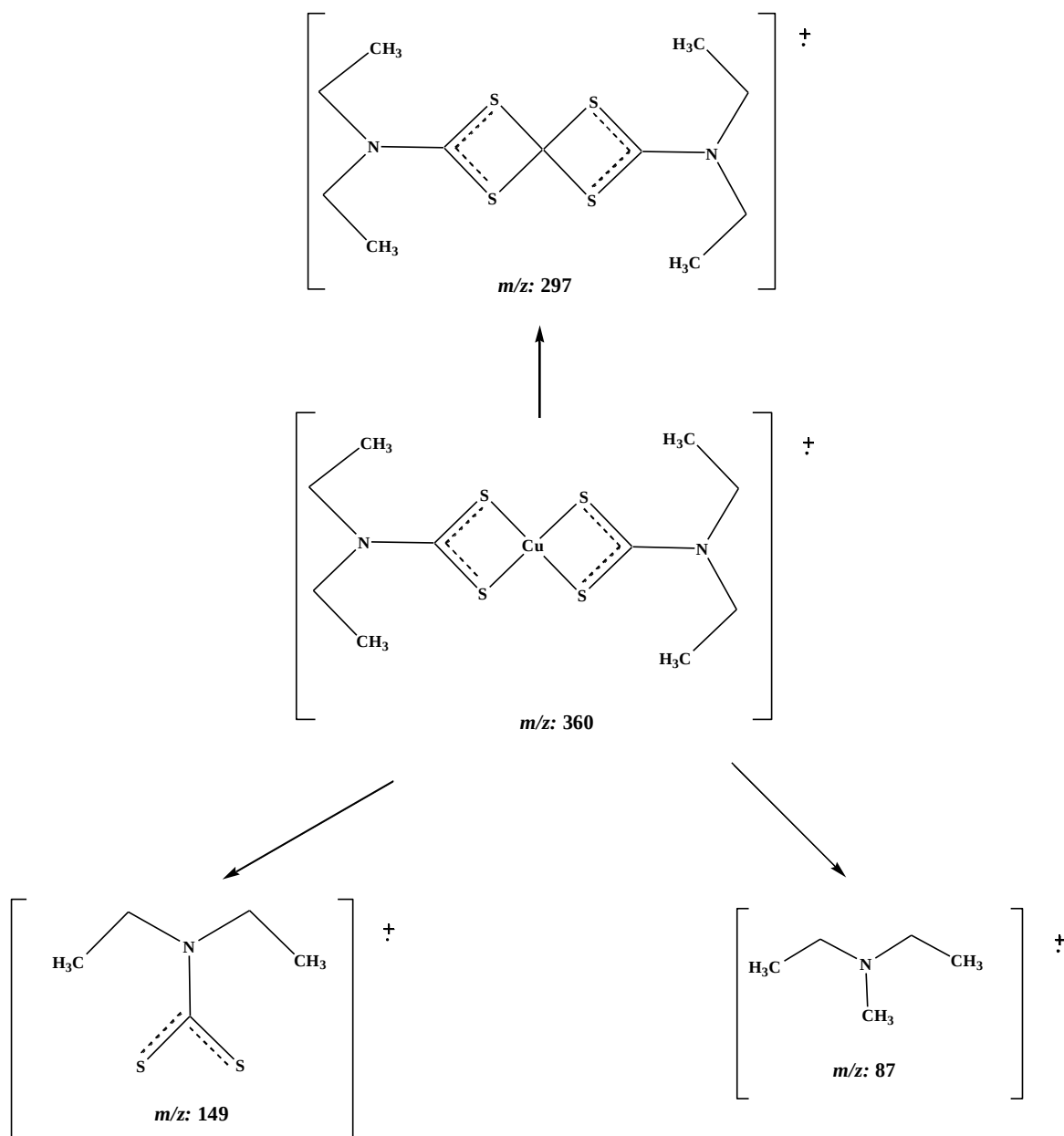
Figura 14. Compuesto 3.3

El producto que se obtuvo es un sólido cristalino de color café oscuro con un punto de fusión de 132-134°C. El rendimiento experimental que se obtuvo fue de 77.91%.

En el espectro de infrarrojo [Espectro 21] se observa una banda de absorción con frecuencia de 3424.859 cm⁻¹ asignada a la vibración del enlace N-H, en 2974.693 cm⁻¹ los CH con hibridación sp³, en 1482.408 cm⁻¹ se encuentra la banda que corresponde al enlace NCS₂, así mismo en 1350.168 cm⁻¹ se observa la banda correspondiente de los metilos CH₃, y en 1271.087 cm⁻¹ la banda de C-N.

En el espectro de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) [Espectro 22] se pudo observar el número de señales esperadas para el complejo 3.3. Una señal simple a 1.61 ppm que integra para seis hidrógenos que corresponden a los CH₃ del C-3,4 y C-3',4' y a 2.22 ppm se observa una señal simple que integra a cuatro hidrógenos asignados a los CH₂ del C-1,2 y C- 1',2'.

El espectro de masas [Espectro 23] permite observar el pico ion molecular del compuesto (m/z 360 M^+) $\cdot$, el cual confirma el peso molecular 360.09 g/mol propuesto para $C_{10}H_{20}CuN_2S_4$. Los picos con relación m/z 297, 149 y 87 corresponden de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone en el siguiente esquema.



Esquema 37. Patrón de fragmentación del compuesto 3.3

Cristalografía de rayos X del complejo de cobre de bis (dietilditiocarbamato)

Se analizó la estructura cristalina del complejo de cobre de bis (dietilditiocarbamato). El compuesto fue recrystalizado en una mezcla de cloruro de metileno – acetona, obteniendo por difracción de rayos X de mono-cristal, la estructura que se muestra en la figura siguiente:

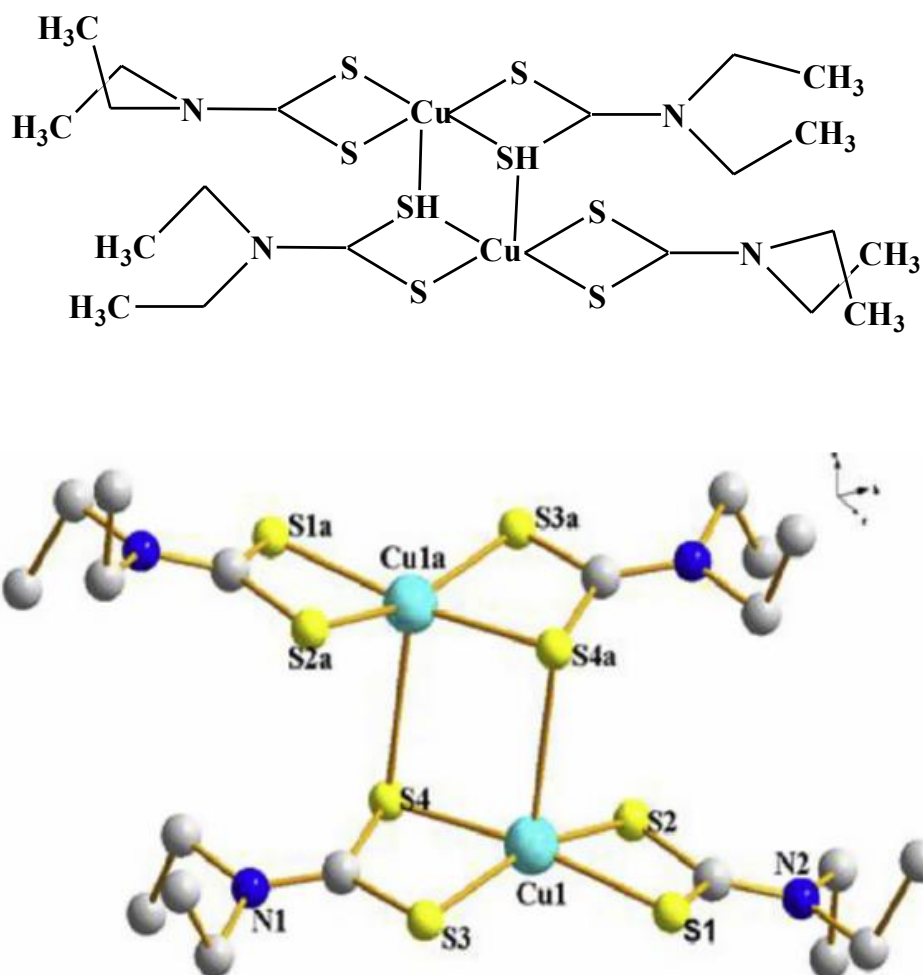


Figura 16: Estructura resuelta por difracción de rayos X del compuesto 3.3

El conjunto de datos cristalográficos se obtuvieron a 296 K con un difractómetro Bruker SMART CCD con radiación Mo K α de grafito monocromado ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Las correcciones de absorción se aplicaron utilizando SADABS. Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos y se refinaron mediante cálculos de mínimos cuadrados de matriz completa de Fourier utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópico para

todos los átomos que no son de hidrógeno. Los hidrógenos en el carbono se colocaron en posiciones calculadas con una distancia C-H fija (0,97 Å).

Los datos cristalográficos y de refinamiento más importantes del compuesto 3.3 se describen en la siguiente tabla.

Complejo	3.3
Formula	C ₂₀ H ₄₀ Cu ₂ N ₄ S ₈
M (g mol ⁻¹)	720.12
Temperatura (K)	296
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	p21/n
a (Å)	9.896 (6)
b (Å)	10.628(5)
c (Å)	15.515(11)
α (°)	90
β (°)	101.97(4)
γ (°)	90
Z	2
Densidad calculada (g cm ⁻³)	1.498
coeficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.873
F (0 0 0)	748
Intervalo de 2θ (datos recogidos) (°)	2.25 - 23.9
Reflexión independiente (R _{int})	2015
Reflexión observada [I > 2π(I)]	3438
Parámetros refinados	158
R _{int}	0.067
R ₁ ^a / wR ₂ ^B	R1=0.0494
[I > 2π(I)]	WR2=0.1111
R1/wR2	R1=0.0829
Índices de R (todas las reflexiones)	WR2=0.1550
(GOF) Mejor ajuste de F ²	0.982
Diferencia de densidad máxima y mínima (Å ⁻³)	0.379 y -0.721

Tabla 5. Datos cristalográficos del compuesto 3.3.

La figura 16 ilustra la estructura del complejo de cobre (compuesto 3.3) y las distancias, ángulos de enlace seleccionados se dan en la tabla 5 y 6. La estructura de rayos X del mono-cristal revela que el compuesto 3.3 cristalizó en el grupo espacial monoclinico $p2_1/n$. El ion cobre (II) de cinco coordenadas está ubicado en un entorno de tipo pirámide tetragonal, coordinando con dos grupos CS_2 o ditiocarbamatos que actúan como ligandos bidentados a través de sus cuatro átomos de azufre. En la base hay cuatro ángulos de los átomos de azufre ($Cu(1) - S(1) = 2.320(3) \text{ \AA}$, $Cu(1) - S(2) = 2.310(3) \text{ \AA}$, $Cu(1) - S(3) = 2.301(3) \text{ \AA}$, $Cu(1) - S(4) = 2.334(3) \text{ \AA}$) y el ángulo del ápice está ocupado por un átomo de azufre del tercer ligando, que actúa como átomo de puente, definiendo el ángulo de la base de una pirámide tetragonal alrededor de otro ion Cu.

Complejo 3.3			
Longitudes de enlace (Å)			
Cu(1)-S(1)	2.320(3)	Cu(1)-S(2)	2.310(3)
Cu(1)-S(3)	2.301(3)	Cu(1)-S(4)	2.334(3)
Ángulos (°)			
S(3)-Cu(1)-S(2)	161.30(10)	S(3)-Cu(1)-S(1)	101.36(9)
S(2)-Cu(1)-S(1)	77.32(9)	S(3)-Cu(1)-S(4)	76.75(9)
S(2)-Cu(1)-S(4)	101.89(8)	S(1)-Cu(1)-S(4)	171.88(10)
C(1)-S(1)-Cu(1)	83.5(3)	C(1)-S(2)-Cu(1)	84.3(3)
C(6)-S(3)-Cu(1)	85.6(3)	C(6)-S(4)-Cu(1)	83.9(3)

Tabla 6. Selección de longitudes de enlace (Å) y ángulos (°).

Dado que el ligando tridentado o multidentado produce una estructura electrónica más rígida que el ligando bidentado del ditiocarbamato en el complejo. La distancia entre Cu (1) y S (4) es 2.334, siendo de gran interés debido a que S (4) actúa como átomo de enlace. El ángulo de enlace de S (3) -Cu-S (2) es 161.30 (10) °, lo que significa que el átomo de cobre y el átomo de azufre no están en el mismo plano en la base de la pirámide tetragonal.

4.3.4. Síntesis de complejo de hierro de bis (dietilditiocarbamato)

La formación del complejo de hierro de bis (dietilditiocarbamato) se realizó a partir de dietilamina formando el correspondiente producto. [Figura 15].

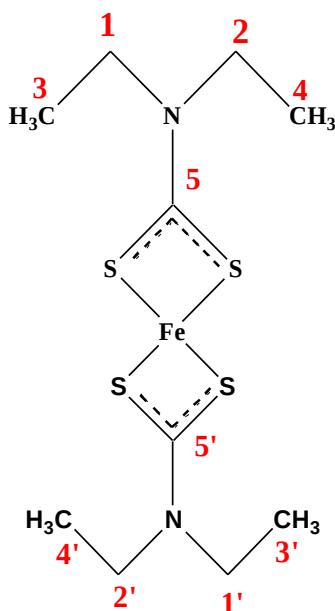
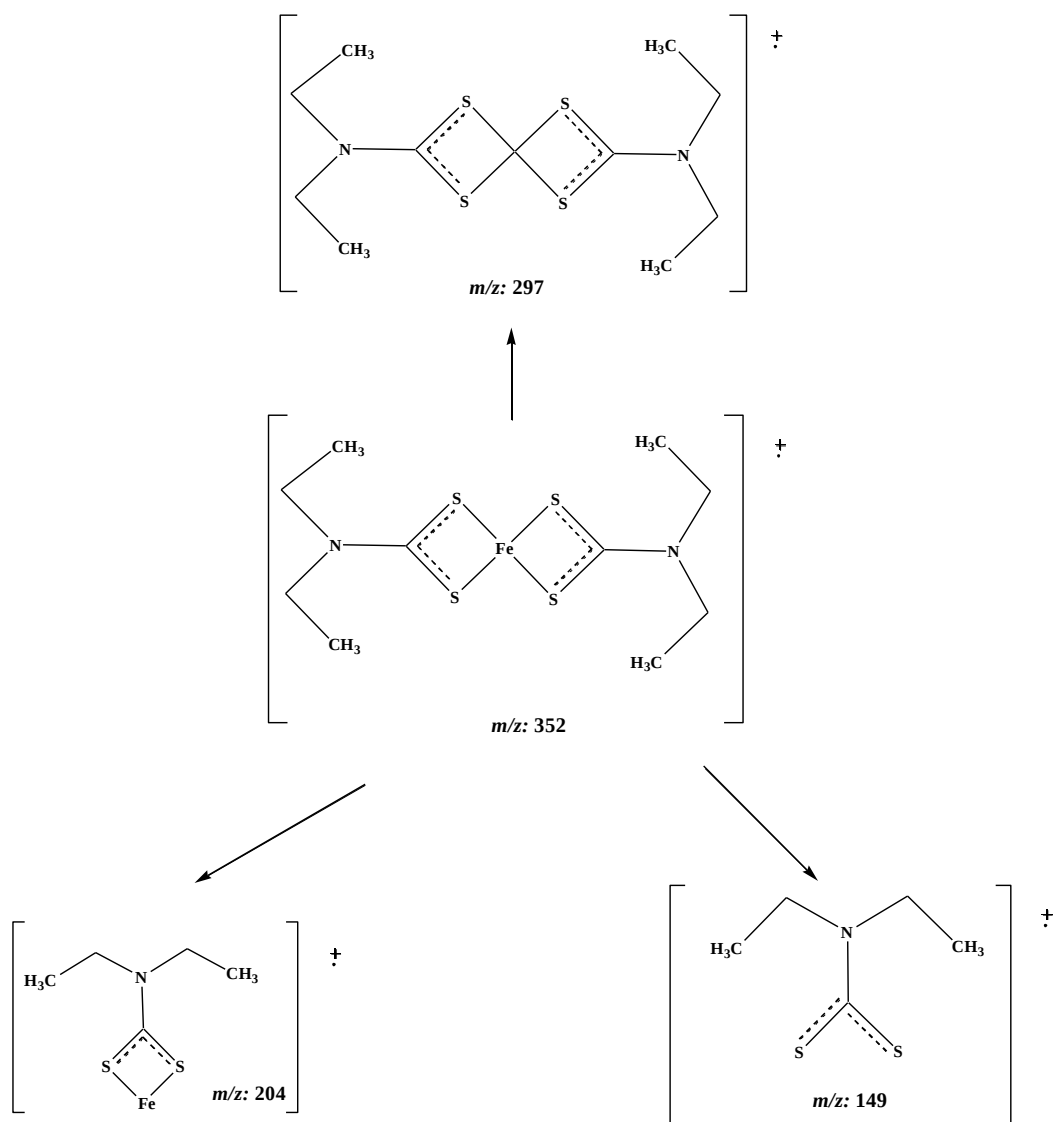


Figura 15. Compuesto 4.3

El producto que se obtuvo es un sólido cristalino de color café oscuro con un punto de fusión de 206-208°C. El rendimiento experimental que se obtuvo fue de 76.09%.

En el espectro de infrarrojo [Espectro 24] se observa una banda de absorción con frecuencia de 3253.905 cm^{-1} asignada a la vibración del enlace N-H, en 2974.608 cm^{-1} los CH con hibridación sp^3 , en 1490.971 cm^{-1} se encuentra la banda que corresponde al enlace NCS_2 , así mismo en 1350.168 cm^{-1} se observa la banda correspondiente de los metilos CH_3 y en 1267.229 cm^{-1} la banda de C-N.

El espectro de masas [Espectro 25] permite observar el pico ion molecular del compuesto (m/z 352 M^+), el cual confirma el peso molecular 352.39 g/mol propuesto para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{FeN}_2\text{S}_4$. Los picos con relación m/z 297, 204 y 149 corresponden de acuerdo con el patrón de fragmentación que se propone en el siguiente esquema.



Esquema 38. Patrón de fragmentación del compuesto 4.3

4.4. Análisis y determinación de la actividad antifúngica de los complejos

La actividad antifúngica de los complejos de cobre (II) fue evaluada *in vitro* contra los hongos *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*. Los resultados de las pruebas antifúngicas se muestran en la siguiente tabla 7. De acuerdo con la tabla, todos los complejos exhiben un comportamiento antifúngico contra las cepas seleccionadas. El control utilizado fue el disolvente (metanol), este no presenta una zona de inhibición para todos los hongos, lo cual garantiza que el resultado sea confiable, como se muestra en la figura 17.

a)



b)



Figura 17. Actividad antifúngica de complejos metálicos contra a) *Aspergillus niger*,

a) *Aspergillus flavus* en Agar de papa y dextrosa a las 24 h.

En los datos obtenidos se muestra que la actividad antifúngica indica solo actividades sensibles y resistentes con respecto a metanol. Los resultados de los complejos de cobre son los siguientes: el compuesto 3.3 muestra una zona de inhibición resistente contra la cepas *Aspergillus niger* y *Candida albicans*, sensibilidad contra *Aspergillus flavus*. El compuesto 1.3 muestra una zona de inhibición resistente contra las cepas *Candida albicans* y *Aspergillus flavus*, sensibilidad en *Aspergillus niger* y el compuesto 2.3 muestra una

interacción activa contra *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*, de tal manera que es este el compuesto con mejores resultados. Además también se analizó el complejo de hierro (compuesto 4.3), el cual presentó mayor sensibilidad en *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* con respecto a los complejos cobre.

ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE LOS COMPLEJOS			
Halos de inhibición (mm)			
	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Aspergillus flavus</i>
1. Compuesto 3.3	8	7	9
2. Compuesto 2.3	12	14	9
3. Compuesto 1.3	7	14	7
4. Compuesto 4.3	14	25	12
Metanol	8	12	6

Tabla 7. Resultados de medición de halos (mm) en cepas fúngicas.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES

Por medio del presente trabajo se logró llevar acabo el objetivo general de sintetizar, caracterizar y evaluar la actividad antifúngica de los complejos de cobre obtenidos. Para ello, por medio de reacciones de condensación se sintetizaron dos iminas, una entre 4-benziloxido-(benzaldehído) (**compuesto 1.1**) y la segunda entre 4-dimetilamino-(benzaldehído) con 4- aminobifenil (**compuesto 2.1**).

A partir de la reacción de reducción de iminas N-sustituidas con un agente reductor se sintetizaron dos aminas puras (**compuesto 1.2** y **compuesto 2.2**), que sirvieron para sintetizar dos complejos de cobre (**compuesto 1.3** y **compuesto 2.3**), el tercer complejo de cobre (**compuesto 3.3**) fue sintetizado a partir de dietilamina. Además se sintetizo un cuarto complejo con hierro a partir de dietilamina (**compuesto 4.3**), el cual presentó mejores resultados como agente antifúngico.

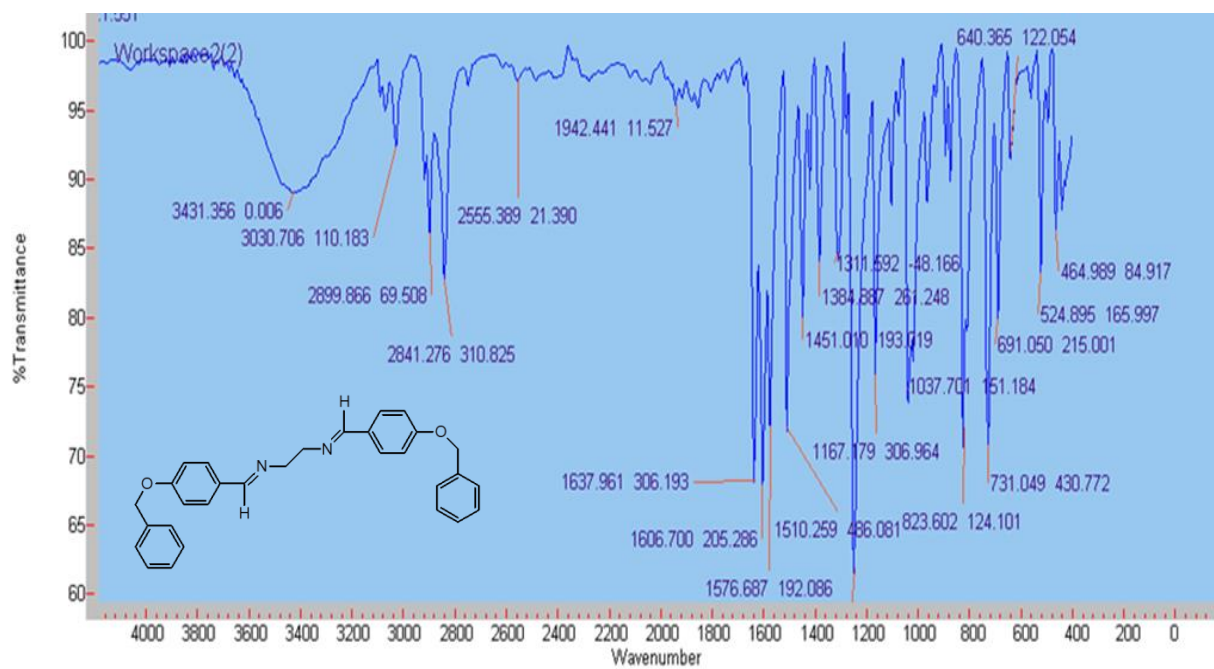
Los compuestos obtenidos se purificaron por métodos de separación cromatográfica (cromatografía en capa fina y en columna) y se caracterizaron por medio de espectroscopía de FT-IR, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C , espectrometría de masas (I.E.) y punto de fusión.

Se concluye que el mejor método en la reducción de iminas es el directo y a temperaturas inferiores a 5°C , siendo un método sencillo y con rendimientos superiores a 65%.

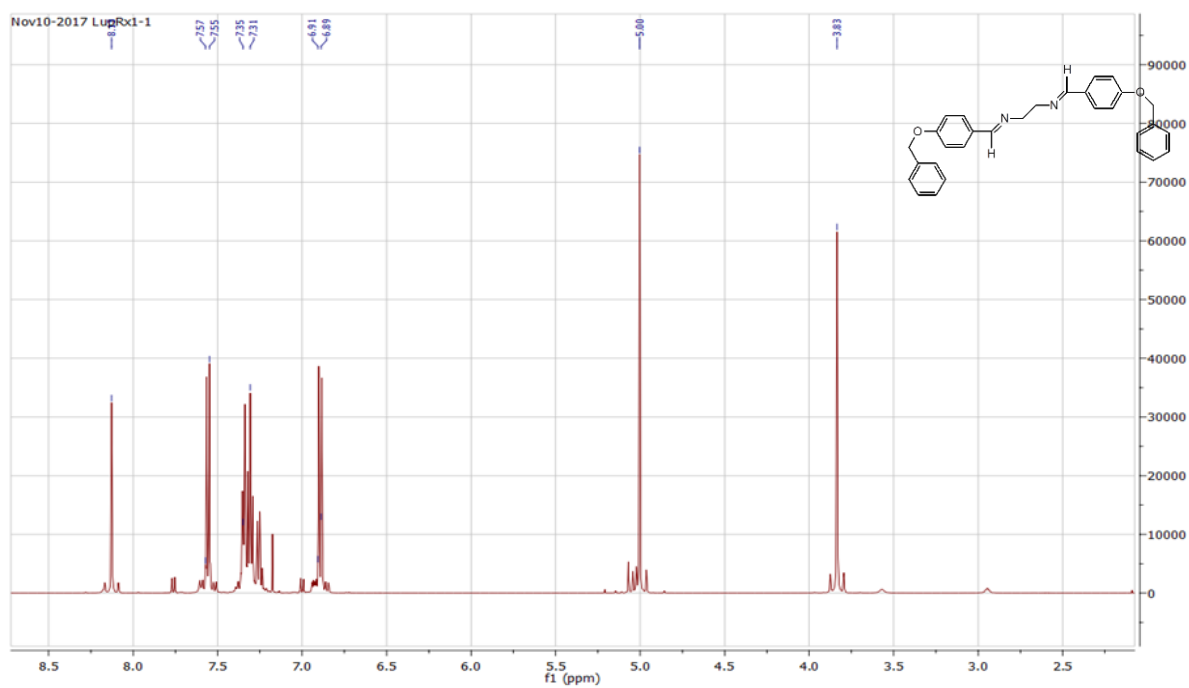
Se evaluó la actividad antifúngica de complejos de coordinación derivados de ditiocarbamatos contra *Candida albicans*, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger*, mostrando sensibilidad o resistencia. El compuesto 4.3 fue el mejor inhibidor de crecimiento.

Los compuestos anteriormente sintetizados no han sido reportados a excepción de la imina N-4 (aminobifenil)-4-dimetilamino-(bencenimina) ha sido reportada.

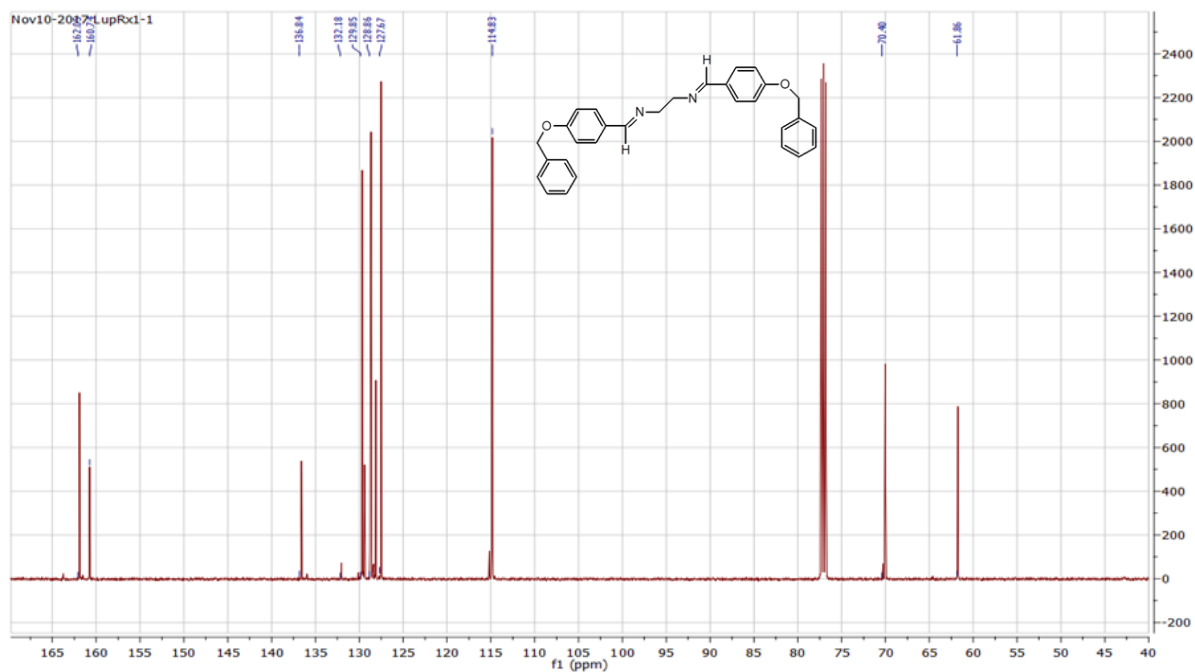
ANEXOS



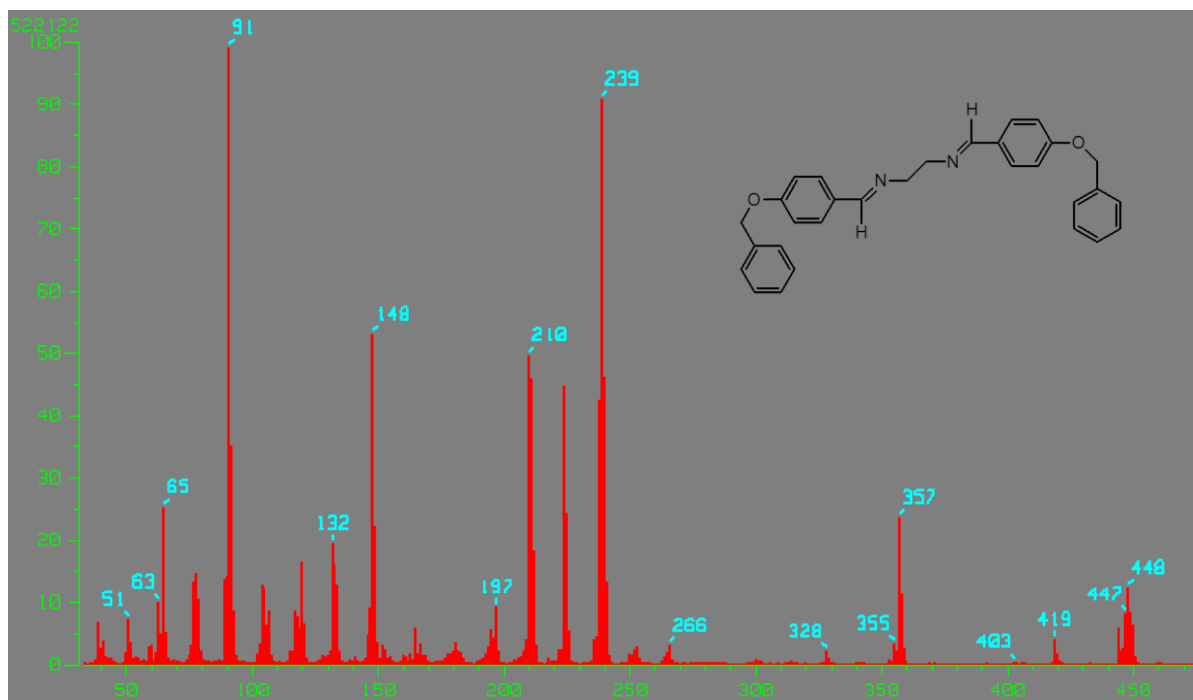
Espectro 1.-FT-IR del compuesto 1.1



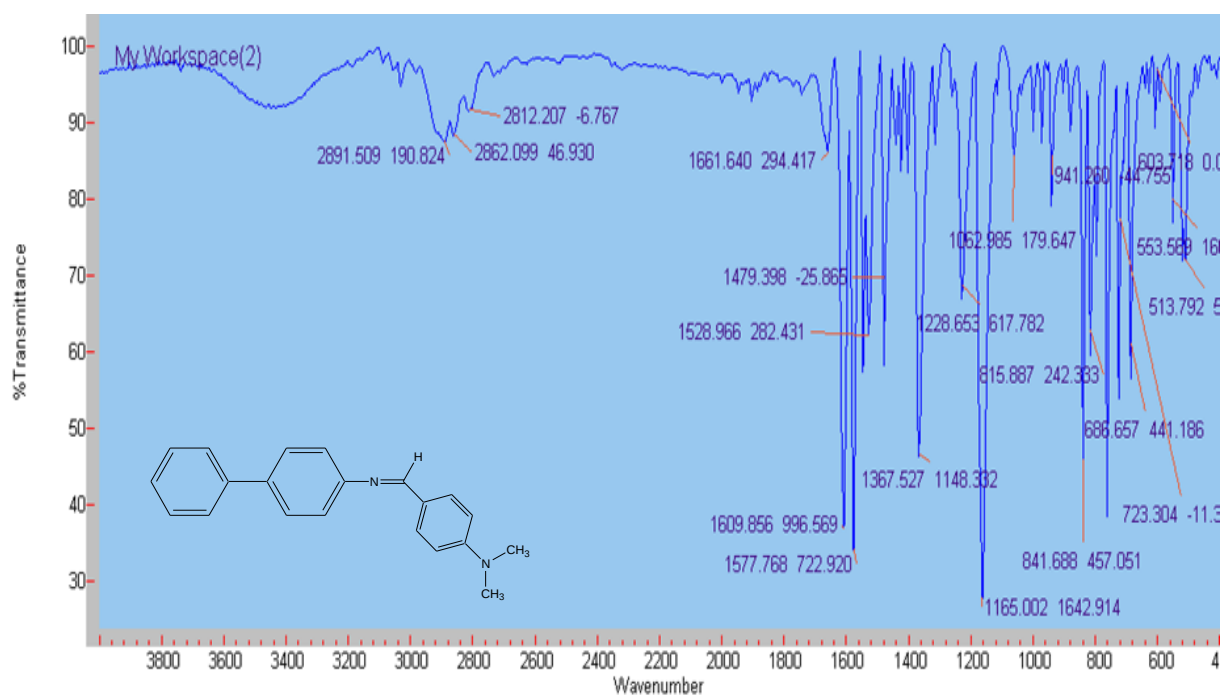
Espectro 2. RMN ^1H del compuesto 1.1



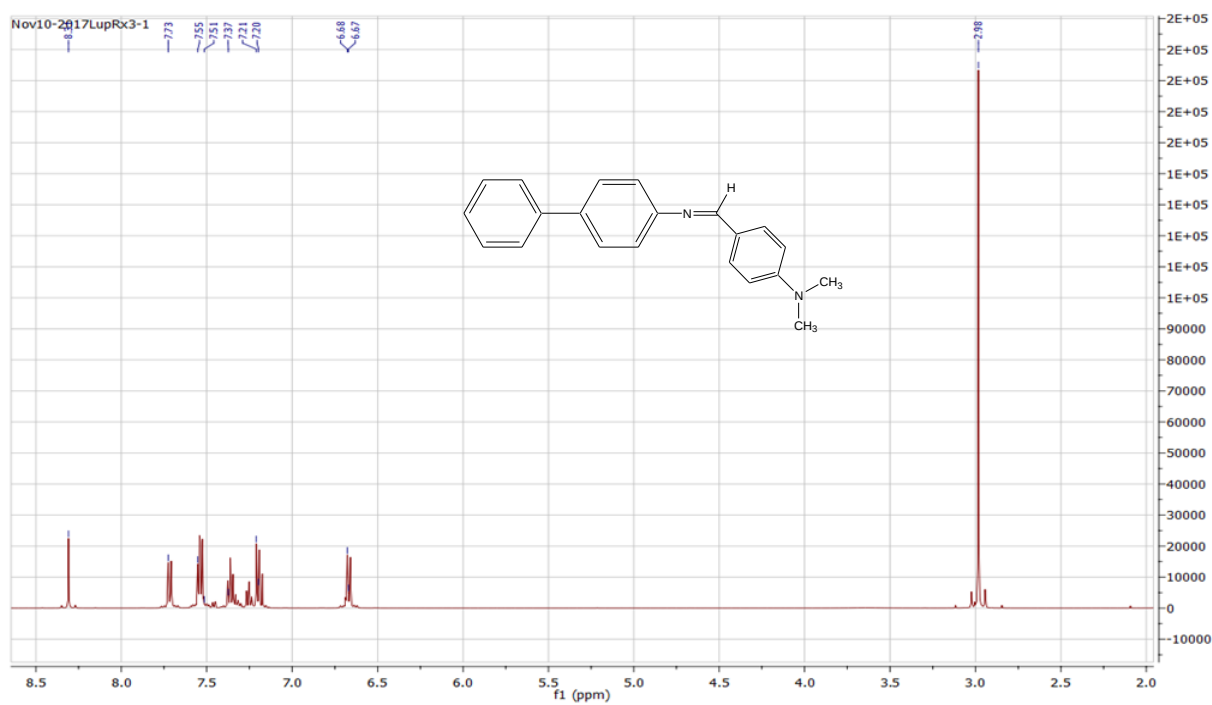
Espectro 3. RMN ^{13}C del compuesto 1.1



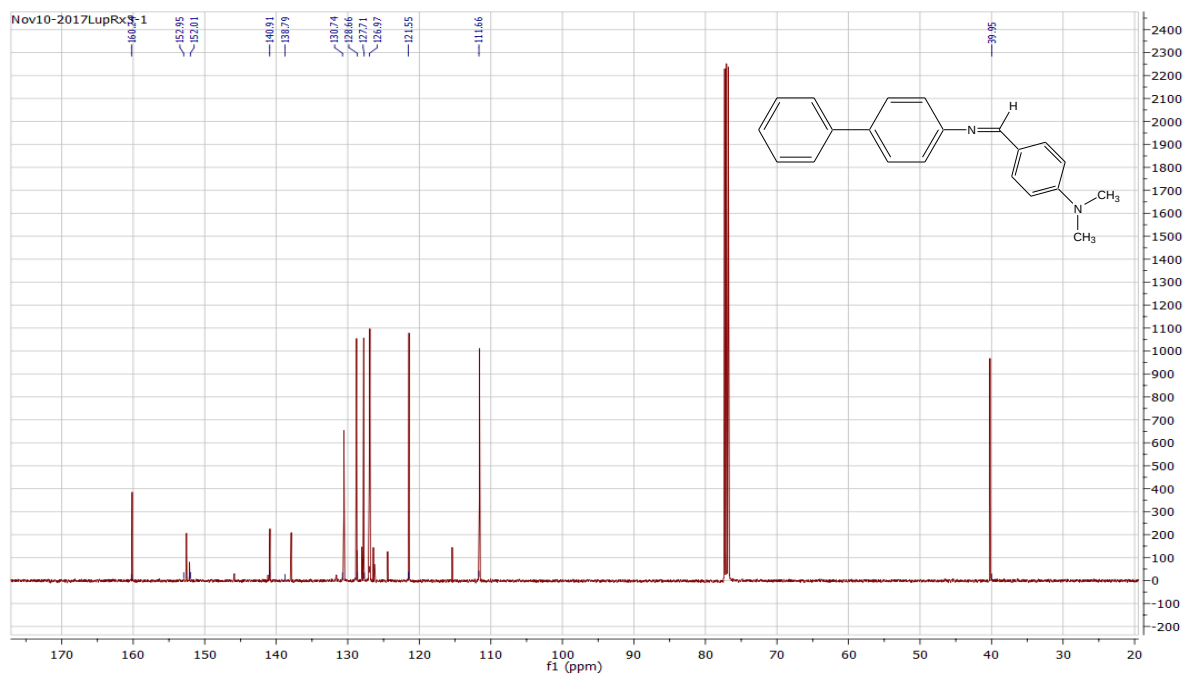
Espectro 4. Espectro de masas del compuesto 1.1



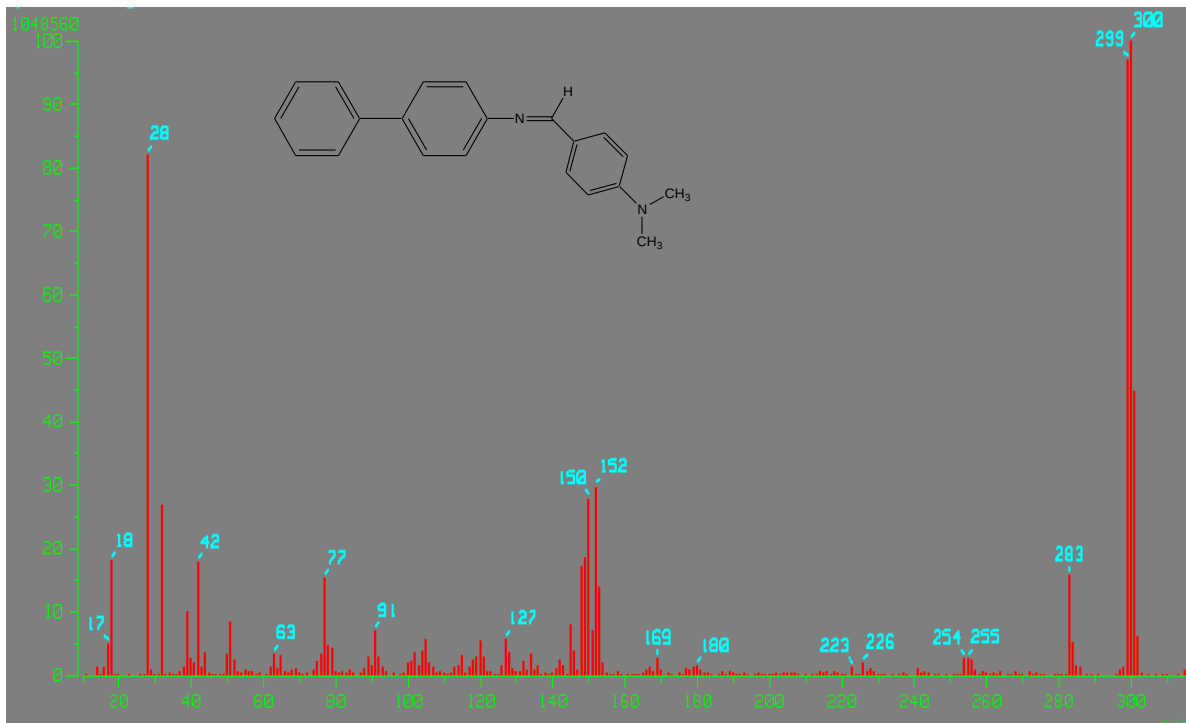
Espectro 5. FT-IR del compuesto 2.1



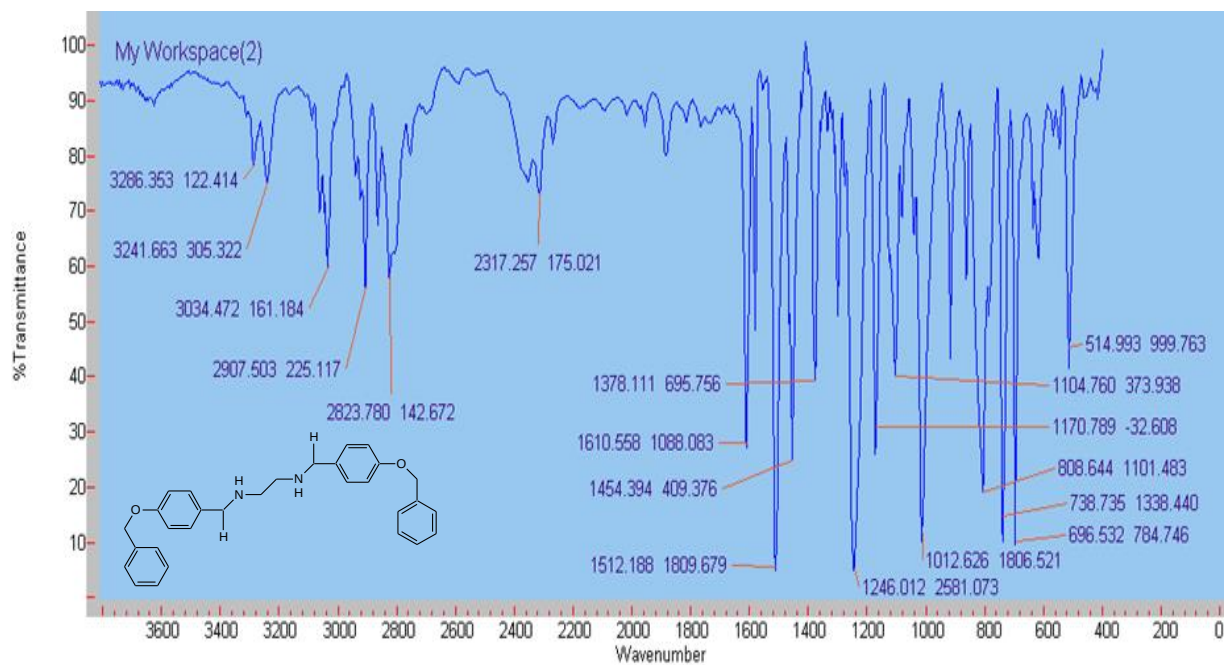
Espectro 6. RMN ¹H del compuesto 2.1



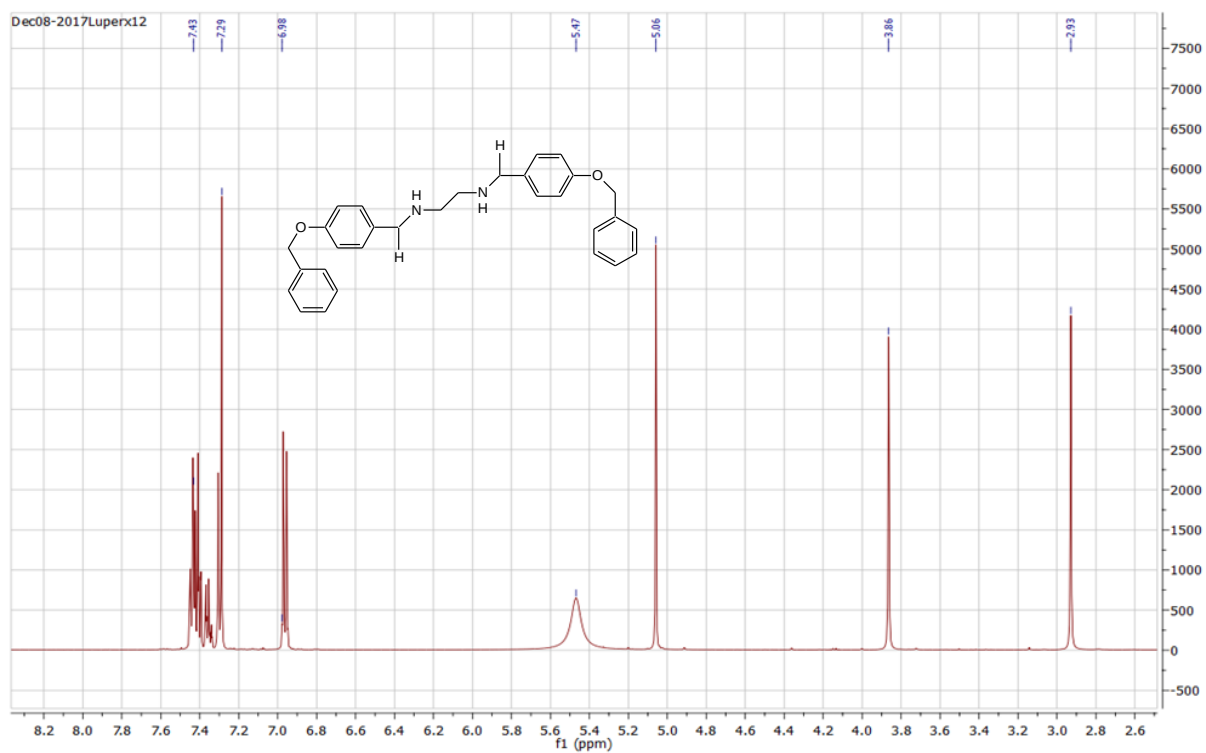
Espectro 7. RMN ^{13}C del compuesto 2.1



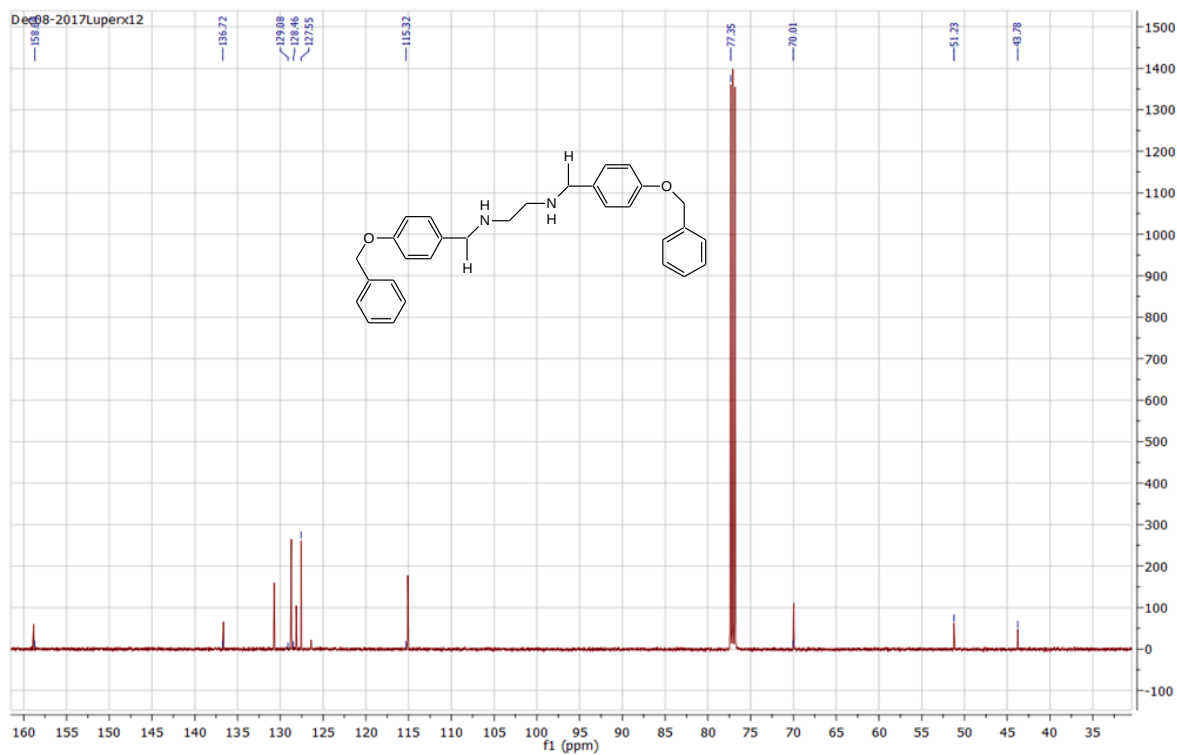
Espectro 8. Espectro de masas del compuesto 2.1



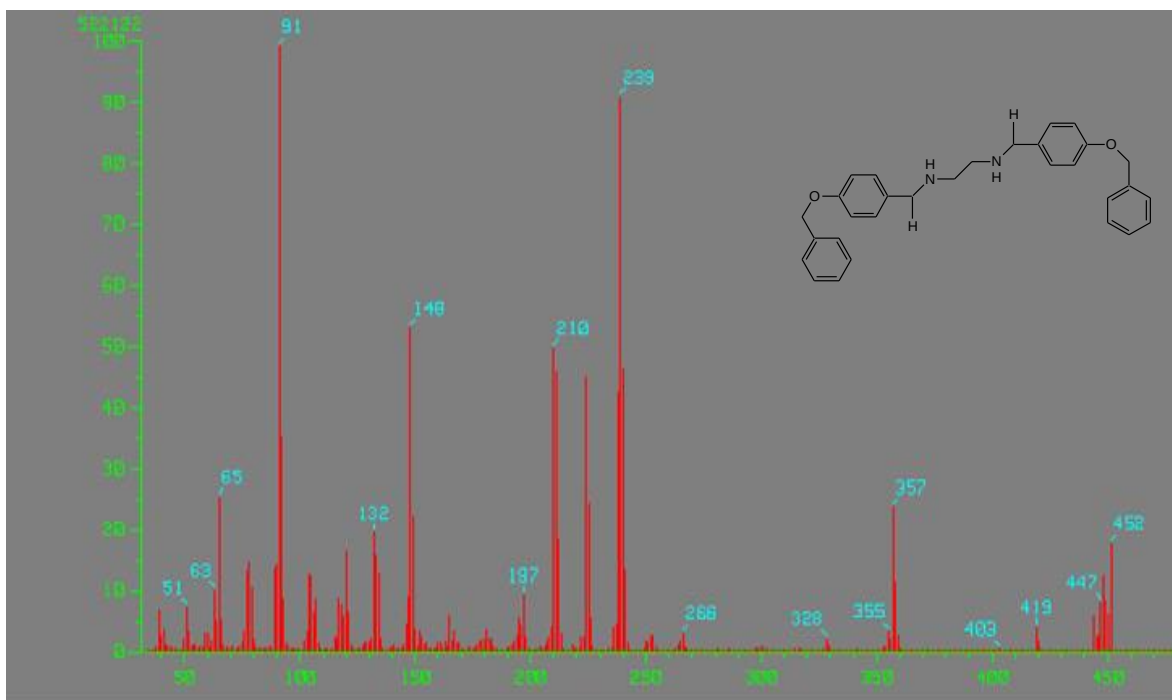
Espectro 9. FT-IR del compuesto 1.2



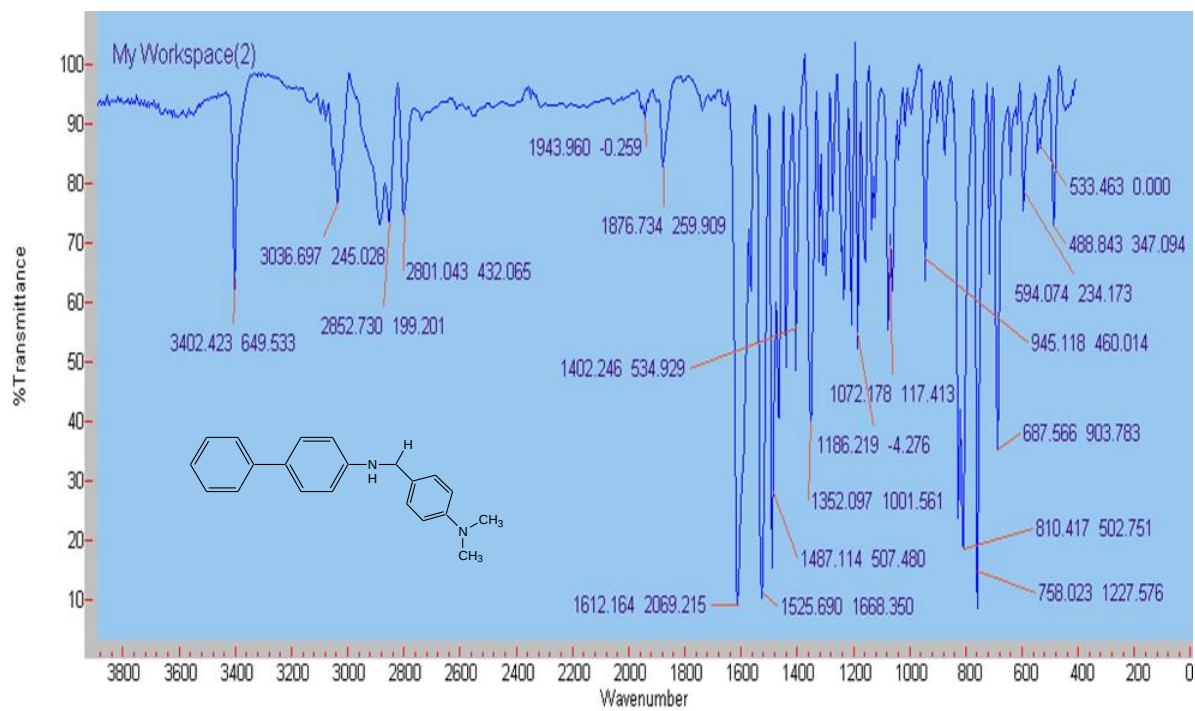
Espectro 10. RMN ¹H del compuesto 1.2



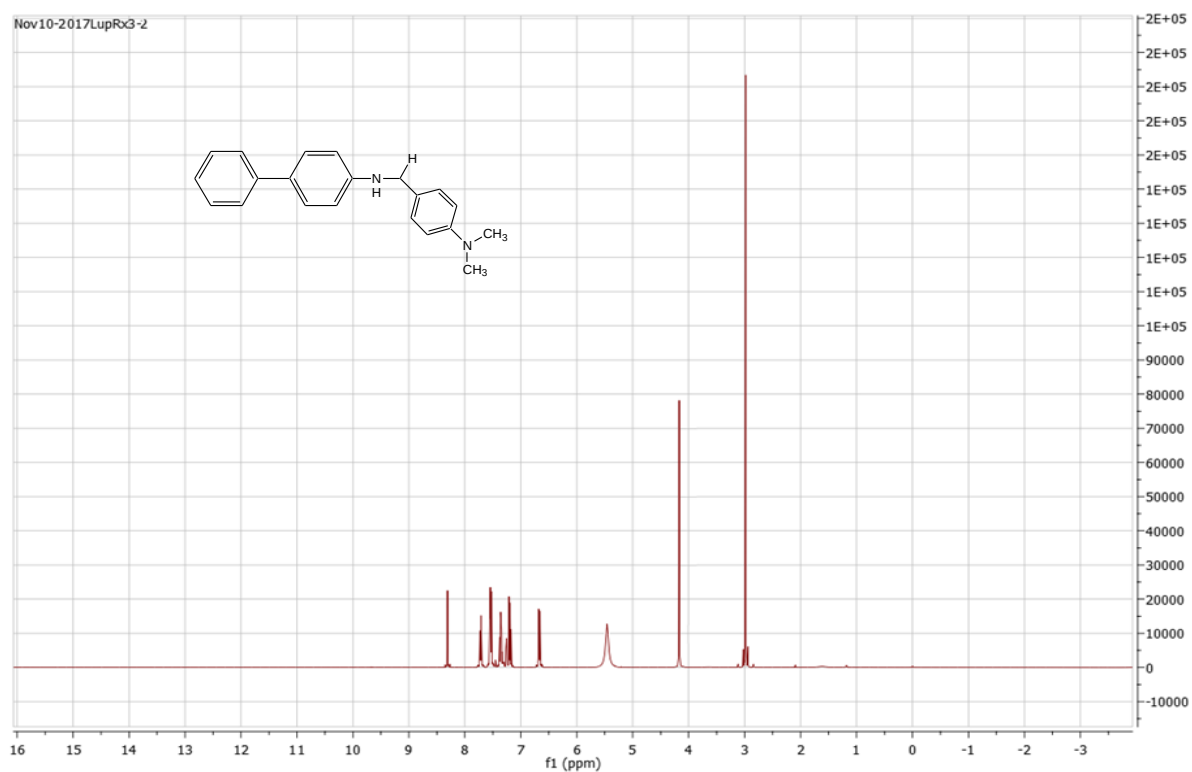
Espectro 11. RMN ^{13}C del compuesto 1.2



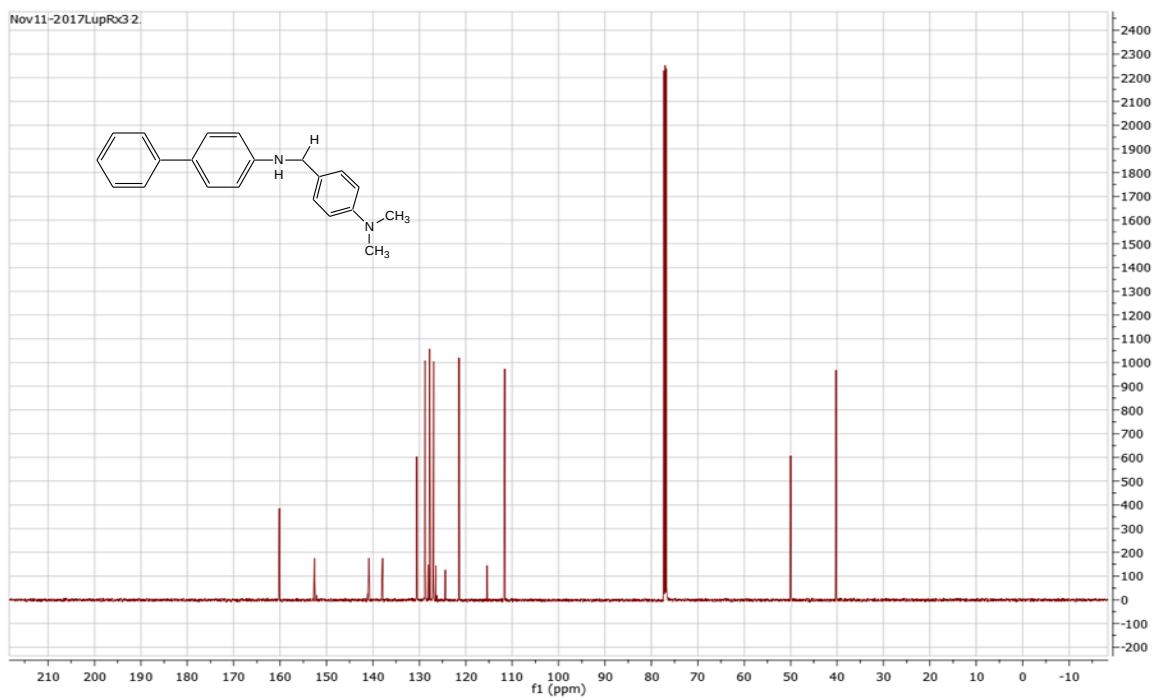
Espectro 12. Espectro de masas del compuesto 1.2



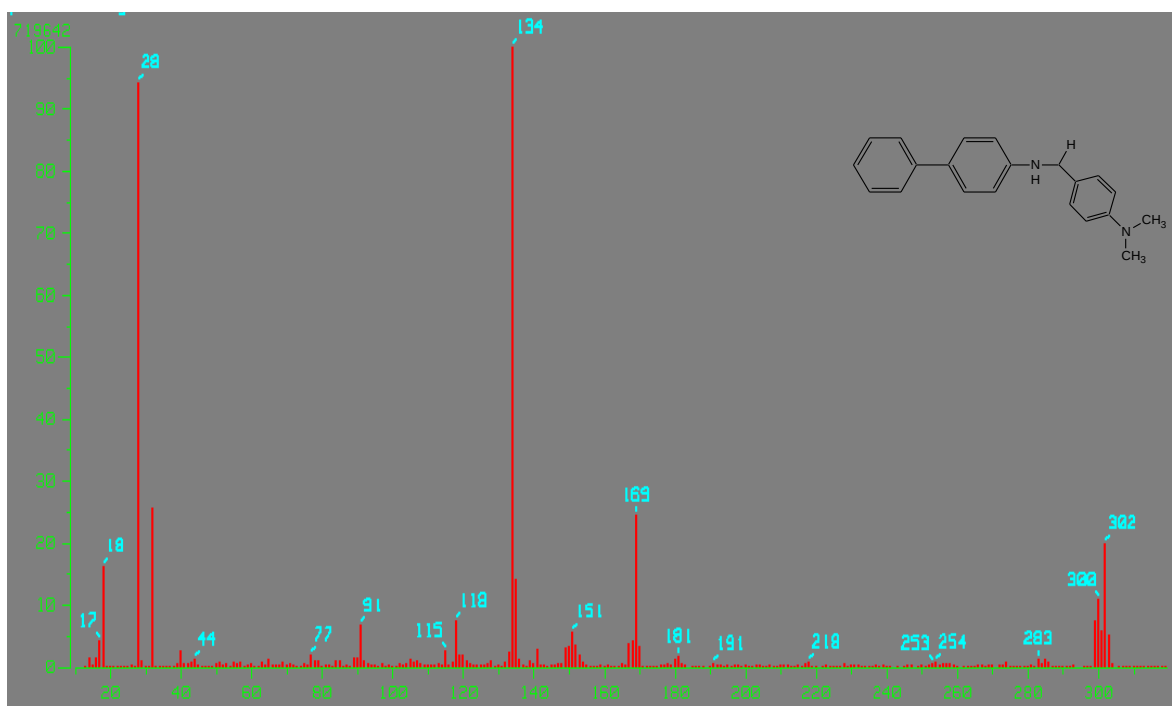
Espectro 13. FT-IR del compuesto 2.2



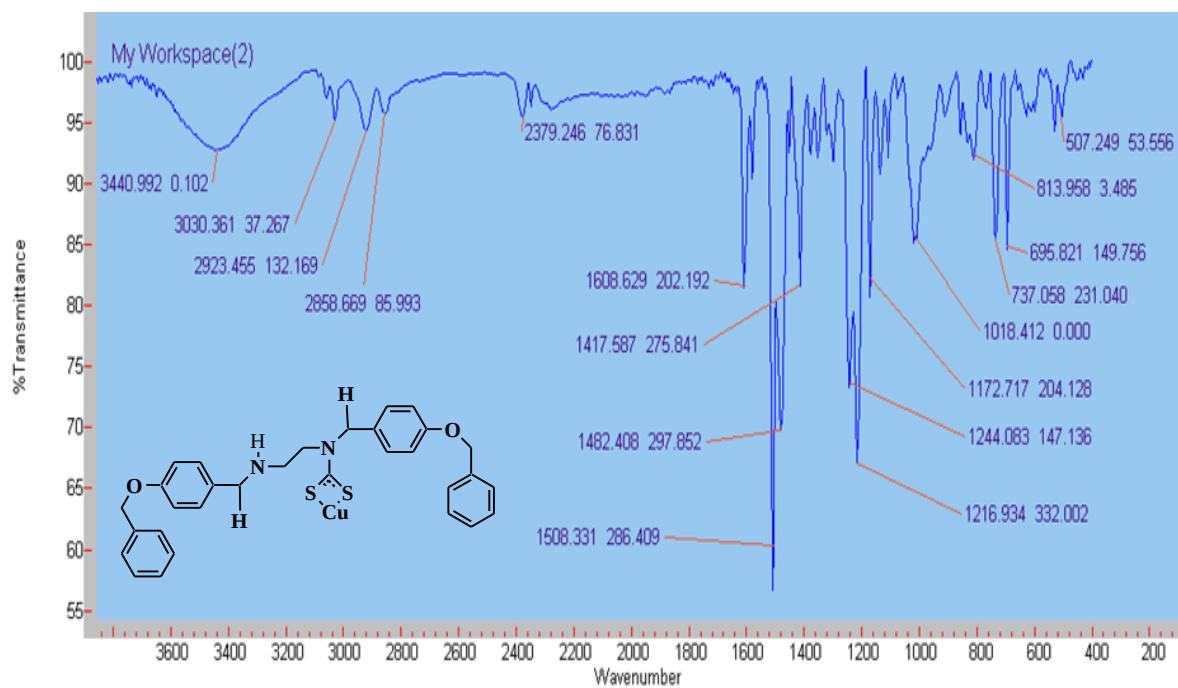
Espectro 14. RMN ¹H del compuesto 2.2



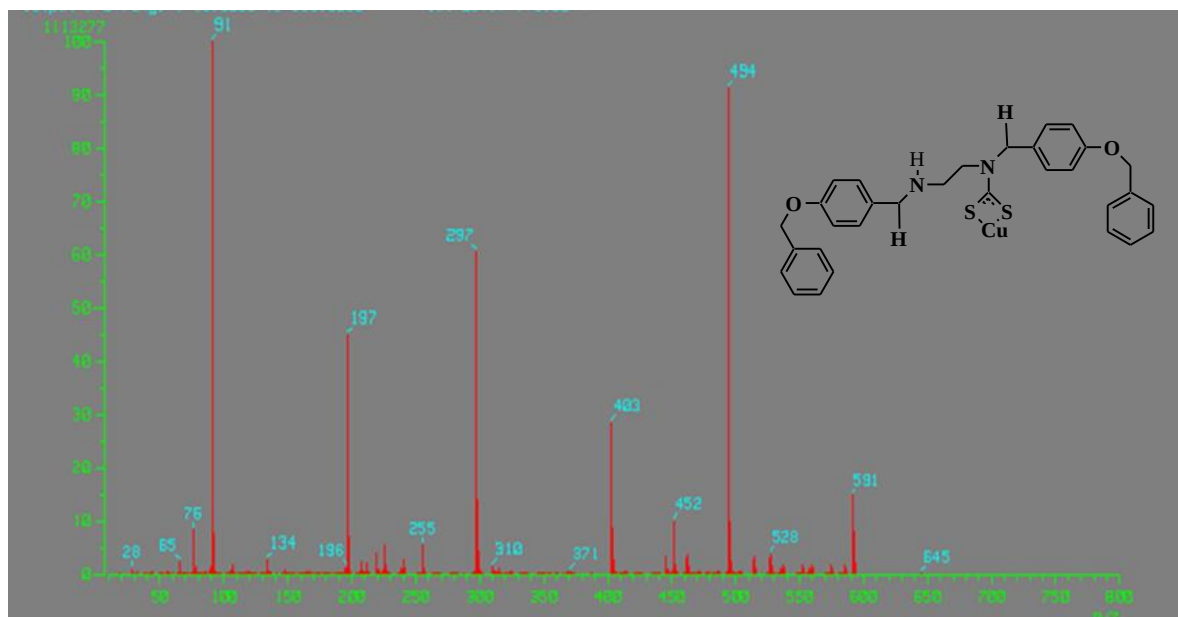
Espectro 15. RMN ^{13}C del compuesto 2.2



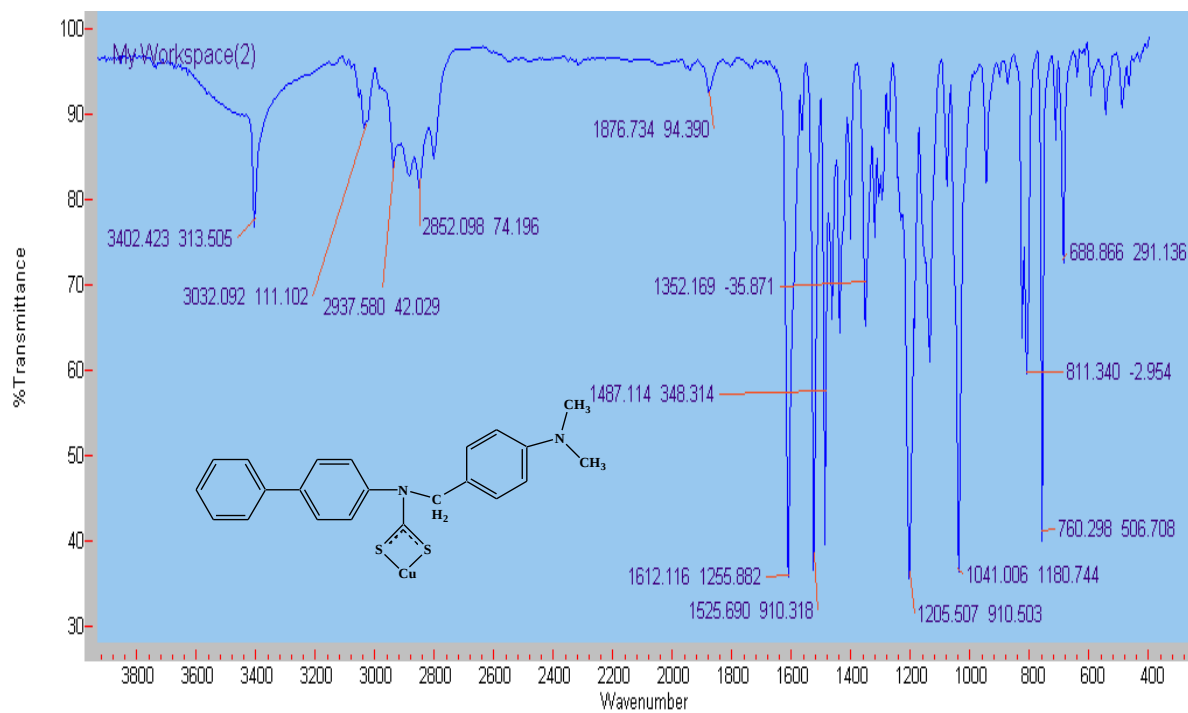
Espectro 16. Espectro de masas del compuesto 2.2



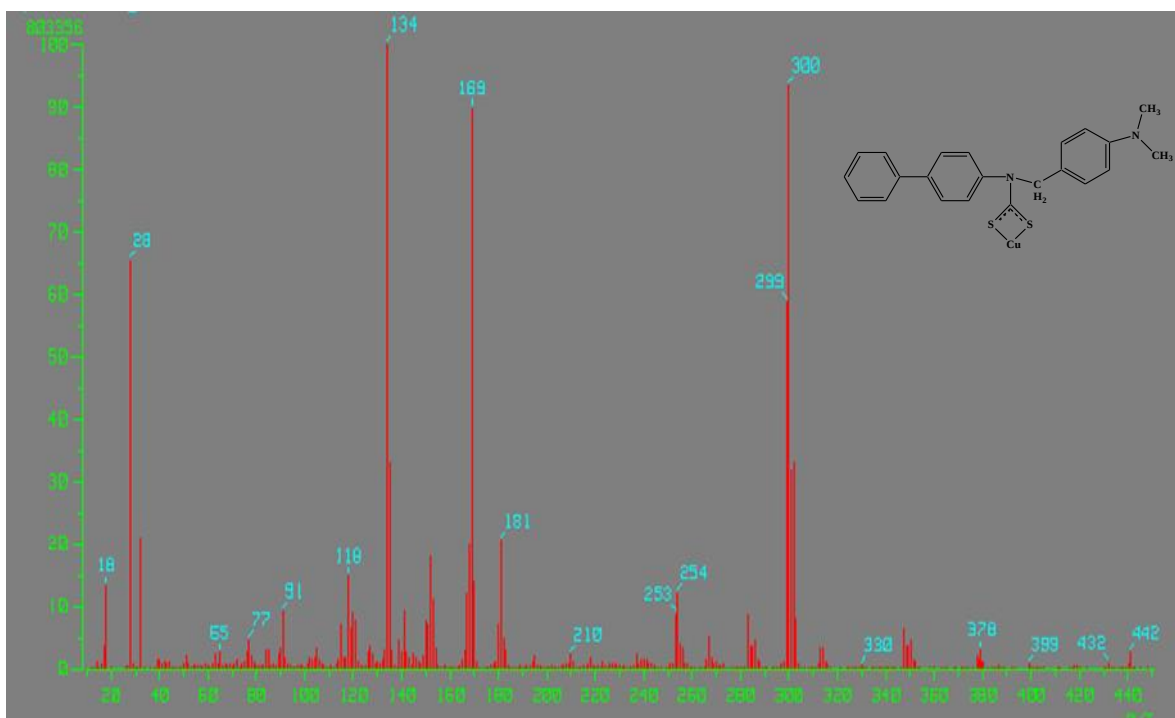
Espectro 17. FT-IR del compuesto 1.3



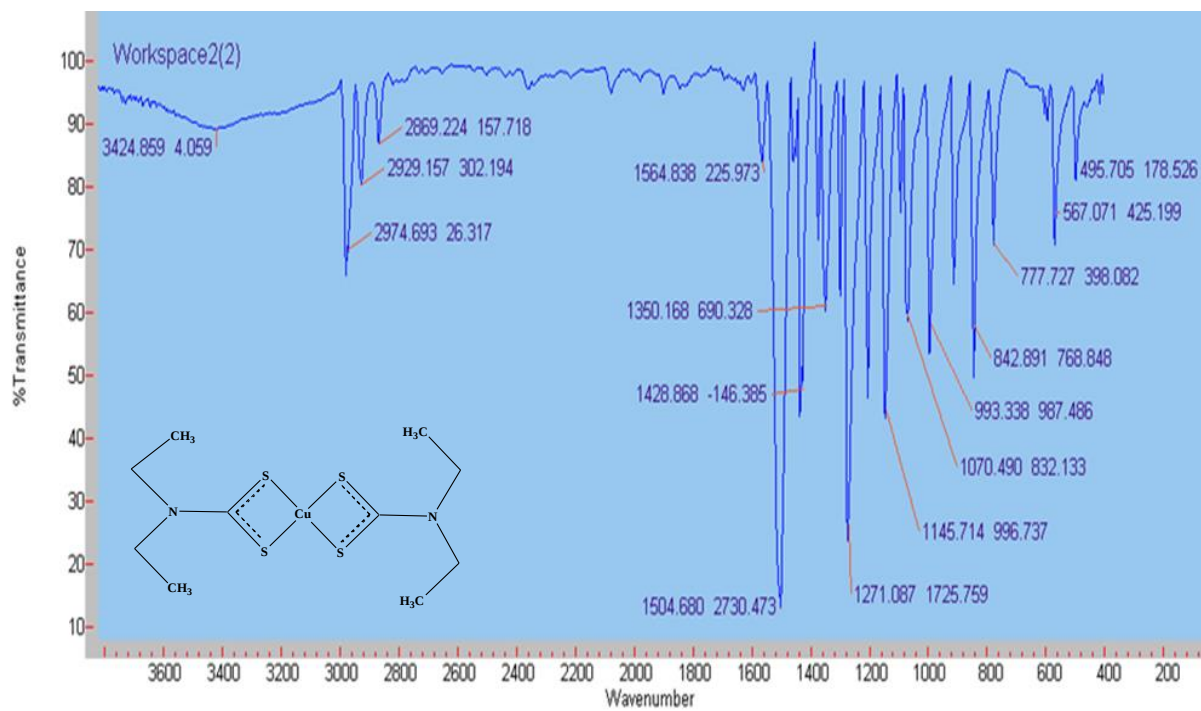
Espectro 18. Espectro de masas del compuesto 1.3



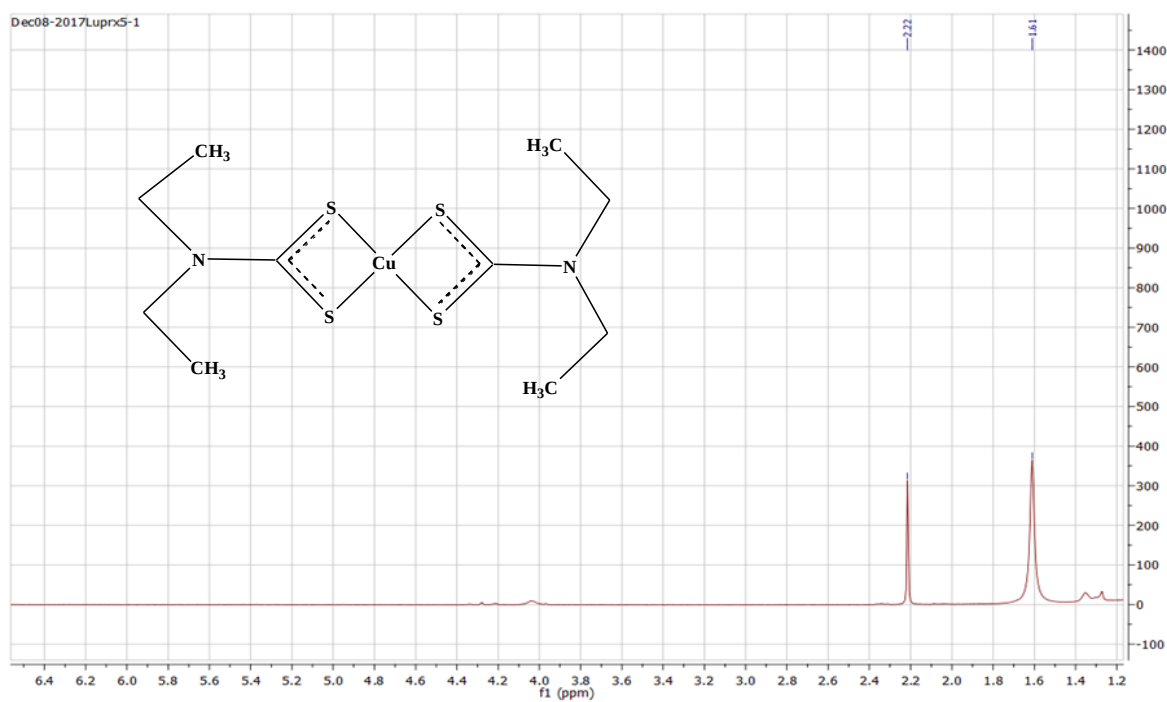
Espectro 19. FT-IR del compuesto 2.3



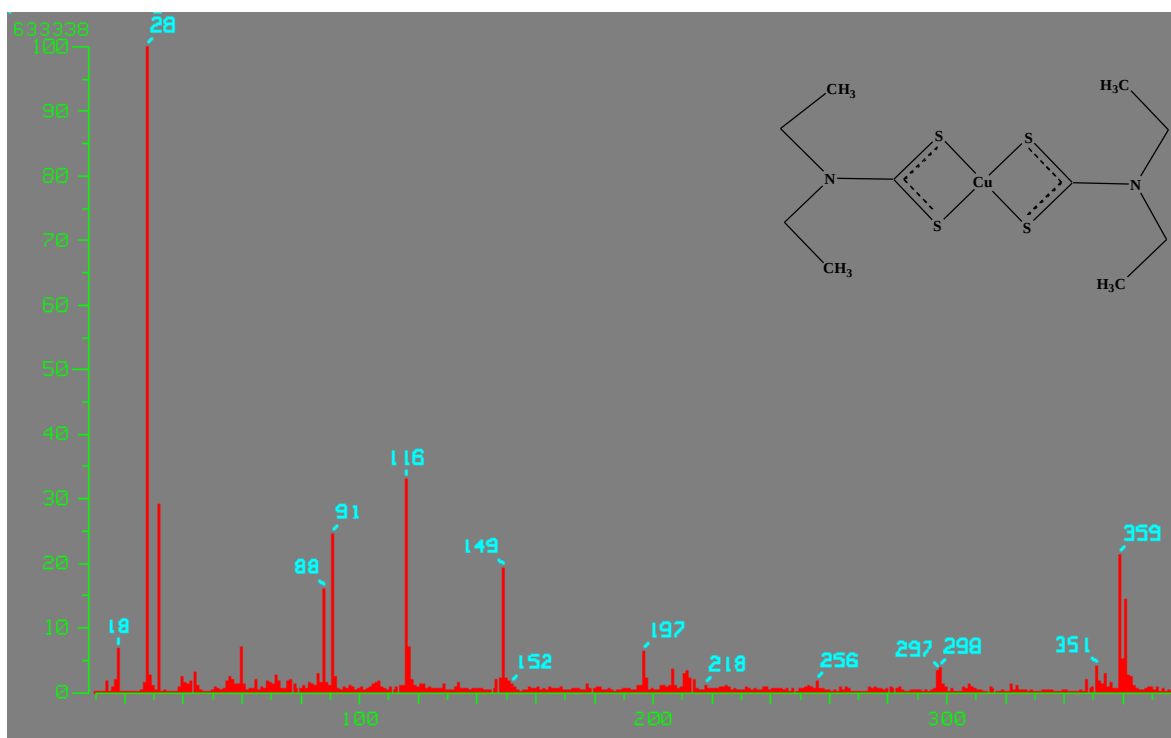
Espectro 20. Espectro de masas del compuesto 2.3



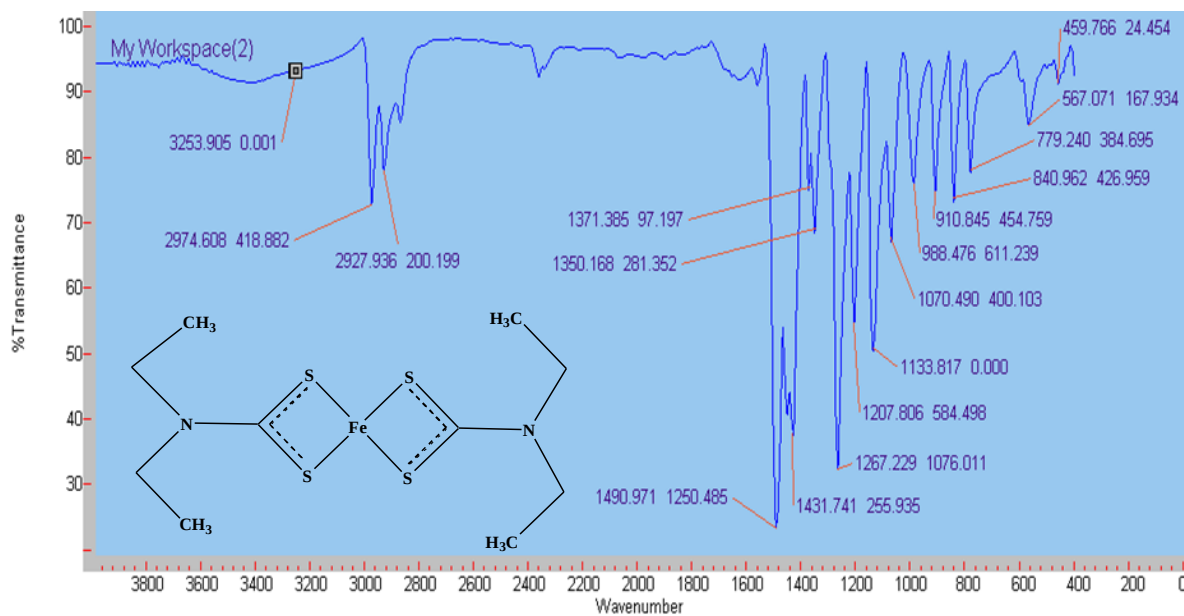
Espectro 21. FT-IR del compuesto 3.3



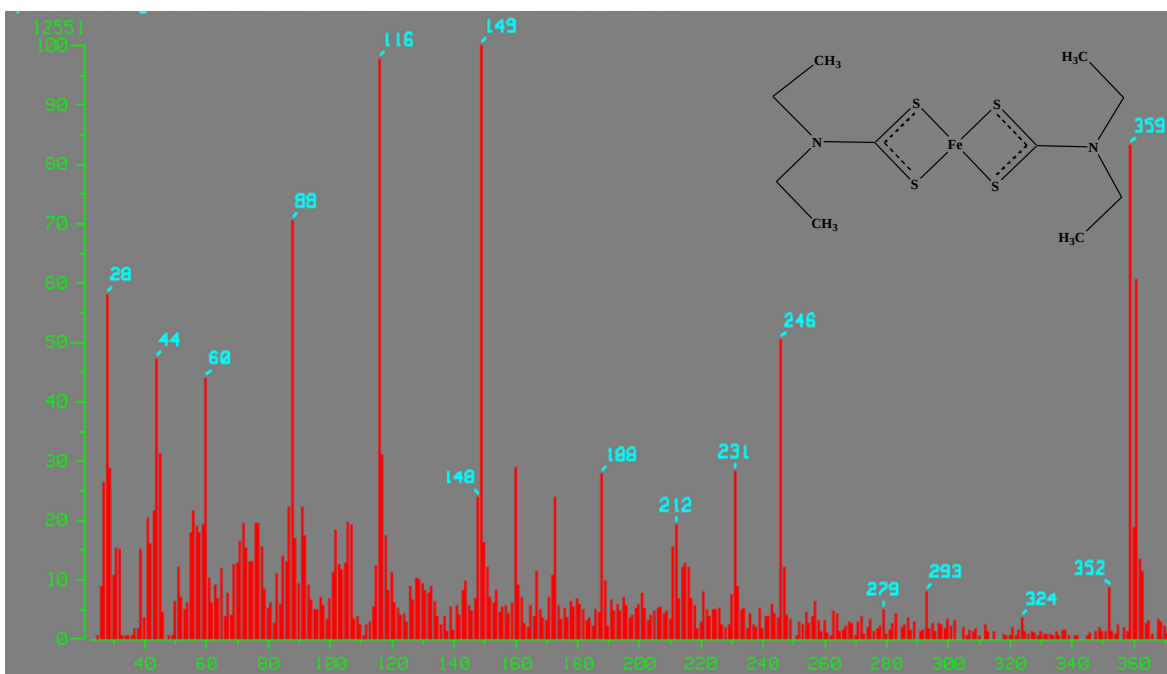
Espectro 22. RMN ¹H del compuesto 3.3



Espectro 23. Espectro de masas del compuesto 3.3



Espectro 24. FT-IR del compuesto 4.3



Espectro 25. Patrón de fragmentación del compuesto 4.3

Bibliografía

1. Wade L.G; *Química Orgánica*, volumen 2, ed. Pearson México, 7^a edición, **2011**, 872.
2. McMurry J; *Química Orgánica*, ed. Cengage learning, 7^a edición, **2008**, 916-1221.
3. Campos G.P., Vásquez C.S., Miron E.C.; *Química Farmacéutica I*, tomo 2, ed. Universidad de Barcelona, 1^a edición, **2009**, 11- 235.
4. B., Chao.T., y Kang.K. S.; *Tetrahedron*. **2005**, 61 5725-5734.
5. Tarasevich V., Kozlov A. y Russ N.G. ; *Chem. Rv.* **1999**, 68, 55-59.
6. Bomann M. D, Guch I. C, y DiMare M.; *J. Org. Chem*, **1996**, 60, 5665-5671.
7. Ranu B.C., Sarkar A. y Majee A.; *J. Org. Chem*, **1997**, 62, 1841-1845.
8. Abdel-Magid A.F., Carson K.G, Harris B.D., Maryanof C.A., y Shah R.D.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849- 3861.
9. Sharma R. y Kaushik N.D.; *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **2004**, 78, 953-968.
10. Jingjing Z., Myllenbeck N. R. y Trisha L.A.; *Organic Letters*, **2007**, 19, 210-213.
11. Sharma M., Sharma A. y Sachar R.; *E-Journal of Chemistry*, **2012**, 9, 29-40.
12. Lou W., Chen M., Wang X., Zhang Y. y Liu W.; *Chemistry Letters*, **2006**, 35,850-857.
13. Kolayli S., Karahalil F., Sahin H., Dincer B. y Supuran C. T.; *Med. Chem.* **2011**, 26, 895–900.
14. Katritzky A. R., Marson S.M. y Faid –Allah; *Heterocycles*, **1987**, 6, 1657.
15. Onwudiwe D. C. y Ajibade P. A.; *Polyhedron*, **2009**, 28, 1431-1436.
16. Nabipour H., Ghammamy S., Ashuri S. y Aghbolagh S.; *J. Org. Chem.*, **2010**, 41,75.
17. Vijayanthimala R., Krishnan B. y Vijaya M.; *J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, **2014**, 53,975.
18. Onwudive D. C., Ajibade P. A. y Omondi B.; *J. Mol. Struct*, **2011**, 987, 58-66.
19. Buttruss N.H. y Al-Omari A.F.; *National Journal of Chemistry*, **2010**, 37, 101-110.
20. Carta F., Aggarwa M., Maresca A., Scozzafava A., McKenna R., Masini E. y Supuran. C.T.; *J.Med. Chem*, **2012**, 55, 1721-1730.
21. Yi-Chao Z., Yi-Chao D. y colaboradores; *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 8543–8560.
22. Malyszko J. y Kaczor M.; *Journal of chemical Education*, **2003**, 80, 1049-1050.
23. Singh A., Kaushik N., Verma A. y Gupta R. ; *J. Chem.* **2011**, 50, 474-483
24. Copper alliance; Copper application Technology Roadmap, **2012**, 3, 23-40.
25. Solomon E.I., Heppner D.E., Jhonston E.M., Ginsbach J., Qayyum M., Kieber-Emmons M.T., Kjaergaard C.H., Hadt R.G. y Tian L.; *Chem. Rev.* **2014**, 114, 3659–3853.
26. Franco E; *Cobre salud, medio ambiente y nuevas tecnologías*, ed. Procobre, **2008**, 33-126.;
27. Gehad G.M., Nasser A.I. y Hanaa A.E.; *Tetrahedron*. **2009**, 72, 610-615.

28. Karlin K.D.; *Prog. Inorg.Chem.* **2005**, 53, 71- 150.
29. Thammakan N. y Somsook E., *Material Lett.* **2006**, 60, 1161-1165.
30. Jayaraju A., Musthak Ahamad M., Mallikarjuna Rao M. y Sreeramulu J.; *Der Pharma Chemica*, **2012**, 4,1191-1194.
31. Ferreira I., De Lima G.M., Paniago E.B., Takahashi J.A., y Pinheiro; *Inorganica Chimica*, **2014**, 423, 443–449.
32. Muhammad H.S., Norliawati M.S., Mohd Z.H., Noor A.H., Tuan N.S., Alyza A. and Farhanini Y.; *Journal of chemical Sciences*, **2015**, 1, 10-19.
33. Tae Cho B. and Kyu Kang S.; *Tetrahedron*. **2005**, 61, 5725-5734.
34. Weibel N., Charbonnie´re L.J. and Ziessel R. F.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7876-7879.
35. Colyer J.T., Andersen N.G., Tedrow J.S., Soukup T. and Faul M.; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6859-6862 6859
36. Lecina J., Carrer A., Alvarez-Larena A.,Mazzi U., Melendez-Alafort and Suades J.; *Organometallics*. **2012**,31, 5884-5893.
37. Pavia D.L., Lampan G. M., Kriz G.S.; *Introduction to spectroscopy*, ed. Harcourt brace college publishers, 2^a edición, **1996**, 351.