



SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE CROMO (III) CON PRECURSORES SULFA
Y AMINOSUSTITUIDOS

ANNY VANESSA GARCÍA ECHEVERRY
DIANA CAROLINA BEDOYA VALENCIA

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE TECNOLOGÍA
ESCUELA DE TECNOLOGIA QUÍMICA
PEREIRA
2015



SÌNTESES DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE CROMO (III) CON PRECURSORES SULFA
Y AMINOSUSTITUIDOS

ANNY VANESSA GARCÍA ECHEVERRY
DIANA CAROLINA BEDOYA VALENCIA

Trabajo de grado para optar al título de Tecnólogo Químico

DIRECTOR

Dra. YENNY PATRICIA ÁVILA

UNIVERSIDAD TECNOLÓGICA DE PEREIRA
FACULTAD DE TECNOLOGÍA
ESCUELA DE TECNOLOGÍA QUÍMICA
PEREIRA
2015



NOTA DE ACEPTACIÓN DE TRABAJO DE GRADO
SINTESIS DE COMPUESTOS DE COORDINACION DE CROMO (III) CON PRECURSORES
SULFA Y AMINOSUSTITUIDOS

Presentado por:

ANNY VANESSA GARCÍA ECHEVERRY
DIANA CAROLINA BEDOYA VALENCIA

Los suscritos director y jurado del presente trabajo de grado, una vez realizada la versión escrita y presenciado la sustentación oral, decidimos otorgar la nota de:

Con la connotación:

Para constancia firmamos en la ciudad de Pereira hoy:

Director:

Dra. YENNY PATRICIA ÁVILA

Jurado:

Dra. LUZ ÁNGELA VELOZA

Firma



AGRADECIMIENTOS

A nuestra directora Dra. Yenny Patricia Ávila Torres por el apoyo incondicional, la disposición, tiempo dedicado, responsabilidad, esfuerzo y sacrificio desinteresado que día a día nos demostró; y por guiarnos diariamente hacia una mejor realización del trabajo.

A Dr. Marcos Flores Álamo- Unidad de estudios postgrado- facultad de Química- UNAM; por la colección y refinamiento de las estructuras cristalinas.

A Dr. Edwin Flores López por la asesoría en la comprensión de los sistemas orgánicos.

A Dr. Horacio López Sandoval por la colaboración en las medidas del análisis elemental.

A Felipe Arcila por la colaboración con equipos para la determinación de cromo por absorción atómica.

A Javier Cardona, German Darío Pérez, María Victoria Sánchez Escobar, Carlos Humberto Montoya por la colaboración día a día en la parte experimental del proyecto por proveernos de espacio, reactivos, materiales con toda la disposición posible.

A nuestras familias por brindarnos el apoyo económico y moral a lo largo de nuestra carrera.



*“Poca gente es capaz de prever hacia donde
Les lleva el camino hasta que llegan a su fin”*

J.R.R. Tolkien



LISTA DE TABLAS

pág.

Tabla 1. Vibraciones del espectro infrarrojo del ligante 1 amino-4 sulfónico-2 naftol por pastilla de KBr	33
Tabla 2. Vibraciones del espectro infrarrojo del ligante Dicianodiamida por pastilla de KBr	36
Tabla 3. Vibraciones del espectro infrarrojo del ligante Nitrato de 1-Aminoguanidina por pastilla de KBr	39
Tabla 4. Vibraciones del espectro infrarrojo del ligante 1 amino-4 sulfónico-2 naftol.....	53
Tabla 5. Optimización molecular de las especies estabilizadas posterior a la Desprotonación	56
Tabla 6. Parámetros de red de la amina cuaternaria	64
Tabla 7. Clasificación de Steiner para interacciones de puente de hidrógeno	66
Tabla 8. Parámetros de red para la celda cristalina de NAG	69
Tabla 9. Ángulos y distancias considerables en NAG	70
Tabla 10. Análisis elemental para los compuestos 1-3.	76
Tabla 11. Porcentaje de cromo estimado es los compuestos de 1-3 por AA	77
Tabla 12. Análisis elemental para los compuestos 4-6.	84



LISTA DE ESQUEMAS

pág.

Esquema 1. Modos de coordinación del grupo sulfónico (S= átomo de azufre, O= átomo de oxígeno, M= centro metálico, R= cadena carbonada)	32
Esquema 2. Posibles modos de coordinación de la Dicianodiamida (DCD).....	35
Esquema 3. Estructuras resonantes en el catión guanidino y pK _a en H ₂ O	38
Esquema 4. Reacción para obtener el compuesto 1	48
Esquema 5. Reacción para obtener el compuesto 2	49
Esquema 6. Reacción para obtener el compuesto 3	49
Esquema 7. Relación de las Reacciones para los compuestos 4,5 y 6 con diferentes solventes.....	51
Esquema 8. Resonancia del grupo sulfonato.	55
Esquema 9. Reacción de formación de la sal cuaternaria	61
Esquema 10. Propuesta de reacción para la sal cuaternaria.	62
Esquema 11. Movimientos electrónicos permitidos para cromo (III)	75



LISTA DE FIGURAS

pág.

Figura 1. Estructura de Aminoguanidina (AG)	21
Figura 2. Estructura de Metformina y Dicianodiamida (DCD)	22
Figura 3. Estructuras de diferentes ligantes	23
Figura 4. Formación de complejos.....	23
Figura 5. Geometría molecular según el número de coordinación.	25
Figura 6. Desdoblamiento de los orbitales <i>d</i> del Cromo, teoría de campo cristalino ¹⁹	27
Figura 7. Espectro Ultravioleta- Visible	29
Figura 8. Ley de Bragg	30
Figura 9. Espectro infrarrojo del ligante 1-Amino -4 Sulfónico-2 Naftol en KBr	34
Figura 10. Dicianodiamida coordinada al centro metálico de cobre por el grupo nitrilo	36
Figura 11. Espectro Infrarrojo del ligante Dicianodiamida en KBr.....	37
Figura 12. Espectro Infrarrojo del ligante Nitrato de 1- Aminoguanidina por pastilla en KBr.....	39
Figura 13. Estructura del picolinato de cromo	41
Figura 14. Propuesta del mecanismo donde participa el cromo y la transferrina en la acción de la insulina.	42
Figura 15. Ligante 1-amino 4-sulfónico 2-naftol (AANS)	52
Figura 16. Asignaciones en el espectro infrarrojo del ligante (AANS).....	53
Figura 17. Espectroscopia ultravioleta-visible del ligante AANS (H-).....	54
Figura 18. Ligante nitrato de 1- aminoguanidina (NAG).....	57
Figura 19. Asignaciones en el espectro infrarrojo para el ligante 1- nitrato de Aminoguanidina	57
Figura 20. Espectroscopia ultravioleta-visible del ligante NAG	58
Figura 21. Ligante Dicianodiamida (DCD).	58
Figura 22. Asignaciones en el espectro infrarrojo para el ligante Dicianodiamida (DCD).	59
Figura 23. Espectroscopia ultravioleta-visible del ligante DCD	60
Figura 24. Síntesis de la sal cuaternaria cloruro del benzalconio	60
Figura 25. a) . Diagrama de ORTEP de la amina cuaternaria y b) . Esquema bidimensional	63
Figura 26. Celda cristalina de la amina cuaternaria	65
Figura 27. a) . Interacciones intermoleculares y b) . Arreglo cristalino para amina cuaternaria.	67



Figura 28. Diagrama de ORTEP de Nitrato de Aminoguanidina.	68
Figura 29. Celda cristalina de NAG	70
Figura 30. Arreglo tridimensional de NAG	71
Figura 31. Interacciones intermoleculares entre el ion nitrato y AG.	71
Figura 32. Interacciones intermoleculares en NAG	72
Figura 33. Espectros de IR para Compuesto 1 - 2 comparado con el ligante libre AANS	73
Figura 34. Espectro electrónico de los compuestos 1 y 2.....	74
Figura 35. Espectro electrónico UV-Vis del compuesto 3 y 4.	75
Figura 36. Propuesta estructural para los compuestos 1-3.....	77
Figura 37. Espectro UV- Vis de DCD con Cr ₂ O ₃ a pH neutro y pH básico	78
Figura 38. Espectroscopia IR del compuesto de coordinación DCD (-H ⁺)+ Cr ₂ O ₃ (Etanol)	79
Figura 39. Asignaciones en el espectro infrarrojo para los compuestos 4, 5,6 Vs Ligante DCD	80
Figura 40. Espectroscopia electrónica UV-Vis para los compuestos 4, 5 y 6.....	82
Figura 41. Propuestas estructurales para los compuestos 4, 5 y 6.	84
Figura 42. Asignaciones en el espectro infrarrojo para los compuestos NAG + Cr ₂ O ₃ pH neutro, NAG + Cr ₂ O ₃ pH básico, NAG + CrCl ₃ pH neutro, NAG + CrCl ₃ pH básico Vs Ligante NAG.	86



LISTA DE ANEXOS

pág.

Anexo 1. Tabla 11. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) $U(\text{eq})$ está definido como $1/3$ de la ortogonalización en el tensor U^{ij}	89
Anexo 2. Tabla 12. Distancias [\AA] y ángulos [$^\circ$] for amina cuaternaria.	91
Anexo 3. Tabla 13. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for ad34. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2^2 [h^2 a^*^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$	93
Anexo 4. Tabla 14. Hydrogen bonds for ad34 [\AA and $^\circ$].	94



ABREVIATURAS

FTG: Factor Tolerante a la Glucosa

NAG: Nitrato de 1- Aminoguanidina

AANS: Ácido 1-Amino 4-Sulfónico 2-Naftol

DCD: Dicianodiamida

IR: Espectro Infrarrojo

UV-Vis: Ultravioleta- Visible

UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México

PCr: Picolinato de cromo

Z: Número atómico

AG: Aminoguanidina

MET: Metformina

AGEs: Productos de glicación avanzada

LMWCr: Cromodulina

SU: Sulfonilureas

OMS: Organización Mundial de la Salud

Apo-LMWCr: Apo- cromodulina

FTIR: Espectro infrarrojo con Transformada de Fourier

WINGX: Programa de refinamiento de sistemas monocristalinos por difracción de rayos-X.

NaOH: Hidróxido de sodio

PF: Punto de Fusión

CrCl₃.6H₂O: Cloruro de cromo hexahidratado

Cr₂O₃: Oxido de cromo (III)

H₂O: Agua

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol

SOO⁻: Anión sulfonato

NH₂: Grupo amino

RMN: Resonancia Magnética Nuclear



RESUMEN

En este trabajo de investigación se llevó a cabo el estudio químico y espectroscópico de derivados de aminoalcoholes con el ion metálico cromo (III). Inicialmente se contextualiza el trabajo de investigación, sobre la concepción global de un desorden metabólico denominado diabetes, el cual aqueja a la población a nivel mundial.

Este proceso biológico tiene asociado el ion cromo (III) unido de forma covalente coordinada a diferentes residuos de aminoácidos. La actividad aumenta al llevarse a cabo el enlace al receptor de insulina sobre estructuras como cromodulina¹, nicotinato de cromo² y el factor tolerante a la glucosa³. A nivel sintético, se proponen compuestos con semejanzas estructurales o funcionales a estos entornos biológicos permitiendo una alternativa como tratamiento⁴.

Bajo esta premisa, en el presente trabajo de investigación se obtuvieron y se caracterizaron compuestos de coordinación con derivados sulfa y aminosustituidos como Ácido 1-Amino- 4 Sulfónico-2 Naftol (AANS), Dicianodiamida (DCD) y Nitrato de 1- Aminoguanidina (NAG). Estos compuestos presentan grupos funcionales que han mostrado actividad biológica *per se* y son escogidos para desarrollar estratégicamente potenciales fármacos en el campo de la obesidad y desordenes en la degradación de lípidos y polisacáridos.

Metal- ligante con diferentes solventes para sistemas protonados y desprotonados fueron considerados, estableciendo las condiciones óptimas de reacción (Relaciones estequiométricas, cambios de temperatura y tiempos de reacción). Posteriormente, se estabilizaron las condiciones adecuadas de cristalización; caracterizando simultáneamente con las técnicas espectroscópicas disponibles en la escuela de química de la Universidad Tecnológica de Pereira (absorción electrónica UV-Vis en disolución, espectroscopia IR

¹ Gómez García, A., Magaña Garns, Patricia. (2004). Papel del cromo y del cinc en el metabolismo de la insulina. *Revista Médica del IMSS*, volumen 42 (4), 347-352.

² Broadhurst, C. L., Schmidt, W. F., Reeves, J. B., Polansky, M. M., Gautschi, K., Anderson, R. A. (1997). Characterization and structure by MNR and FTIR spectroscopy, and molecular modeling of chromium (III) picolinate and nicotinate complexes utilized for nutritional supplementation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, volumen 66 (2), 119-130.

³ Schwarz, K., Mertz, W. (1959). Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Archives of biochemistry and biophysics*, volumen 88 (1), 292-295.

⁴ Tian, H., Gou, X., Wang, X., He, Z., Sun, R., Ge, S., Zhang, Z. (2013). Administración de suplementos de picolinato de cromo a adultos con sobrepeso (obesos). *Cochrane*. Recuperado de: www.cochrane.org/es/CD010063/administracion-de-suplementos-de-picolinato-de-cromo-adultos-con-sobrepeso-u-obesos.



(ATR) y absorción atómica) y los cristales aptos fueron difractados en el difractor de rayos-X de la Unidad de Estudios de posgrado, de la facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).



ABSTRACT

In this research, we were conducted chemical and spectroscopic study of amino alcohols derivate with the metal ion chromium (III). Initially the research is contextualized on the overall design of a metabolic disorder called diabetes, which afflicts people worldwide.

This biological process is associated with chromium (III) ion coordinated covalently to amino acid residues. Activity increases in carrying out the link to the insulin receptor on structures as chromodulin nicotinate, chromium and glucose tolerance factor. A synthetic level proposed compounds with structural or functional biological environments such as allowing for alternative treatment similarities.

Under this premise, the present research was obtained and coordination compounds were characterized as sulfa-amino derivatives AANS, DCD and NAG. These compounds present functional groups which show biological activity *per se* and these are chosen for potential drugs in the field of obesity and disorders in lipid degradation and polysaccharides.

Metal-ligand with different solvents protonated and deprotonated systems were considered, establishing the optimal reaction conditions (Stoichiometric ratios, changes in temperature and reaction time). Subsequently, the conditions appropriate for crystallization was stabilized and characterized simultaneously with the spectroscopic techniques available in the Escuela de Química- Universidad Tecnológica de Pereira (UV-Vis electronic absorption in solution IR spectroscopy (ATR) and atomic absorption) and the suitable crystals were in diffracted in equipment in the Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).



TABLA DE CONTENIDO

Pag

1. Objetivos	19
1.1 General	19
1.2 Específicos.....	19
2. Marco Teórico	20
2.1 Cromo (III)	20
2.2 Derivados del cromo (III).....	20
2.3 Ligantes orgánicos.....	20
2.3.1 Aminoguanidina (AG)	21
2.3.2 Metformina (MET)	22
2.3.3 Derivados de sulfonas	22
2.4 Compuestos de Coordinación	22
2.4.1 Estructura de los complejos	23
2.4.2 Numero de coordinación y geometrías en el plano	24
2.4.3 Quelatos	26
2.4.4 Campo cristalino	26
2.4.5 Química de coordinación del cromo (III)	26
2.5 Técnicas de caracterización de compuestos de coordinación.....	28
2.5.1 Espectroscopia infrarroja (IR).....	28
2.5.2 Espectroscopia Ultravioleta- Visible (Uv-Vis).....	28
2.5.3 Absorción atómica	29
2.5.4 Difracción de rayos x	29
3.0 Antecedentes	31
4.0 Planteamiento del Problema.....	43
5.0 Justificación.....	44
6.0 Sección experimental	46
6.1 Equipos, materiales y reactivos	46
6.1.1 Equipos y materiales	46
6.1.2 Reactivos y Ligantes	47



6.2 Metodología	48
6.2.1 Síntesis de compuestos de coordinación	48
6.2.1.1 Ligante AANS y sus respectivos compuestos de coordinación	48
6.2.1.2 Ligante DCD y sus respectivos compuestos de coordinación	50
7.0 Caracterización de ligantes orgánicos	52
7.1. 1-AMINO 4-SULFÓNICO 2-NAFTOL (A.A.N.S)	52
7.1.1. Caracterización por espectroscopía IR	52
7.1.2 Caracterización de Ultravioleta- Visible en disolución	53
7.1.3 Desprotonación del ligante	54
7.2. NITRATO DE 1- AMINOGUANIDINA (N.A.G)	57
7.2.1 Caracterización por espectroscopia IR	57
7.2.2 Caracterización de Ultravioleta- Visible en disolución	58
7.3 DICIANODIAMIDA (DCD)	58
7.3.1 Caracterización por espectroscopia	59
7.3.2 Caracterización de Ultravioleta- Visible en disolución	59
7.3.3 Reacciones catalizadas por el metal.....	60
7.3.4 Nitrato de 1- Aminoguanidina	68
8.0 Caracterización de compuestos de coordinación	72
8.1. Compuestos de coordinación con AANS	72
8.1.1 AANS + CrCl ₃ .6H ₂ O (etanol) Compuesto 1 y AANS (H ⁺) + CrCl ₃ .6H ₂ O (etanol) Compuesto 2	72
8.2 Compuestos de coordinación con DCD	78
8.2.1 Reacciones con Cr ₂ O ₃	78
8.2.2 Reacciones con CrCl ₃ .6H ₂ O	79
8.3 Compuestos de coordinación con NAG	85
9.0 Conclusiones	87
10. Recomendaciones	88
11. Anexos	89



INTRODUCCIÓN

En el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes. Se calcula que en 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencias del exceso de azúcar en la sangre en ayunas. Más del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y medios⁵.

En el desarrollo del desorden intervienen factores genéticos, metabólicos, psicológicos y ambientales que contribuye al desarrollo del padecimiento. Una medida preventiva, empleada como tratamiento es la utilización de suplementos como nueva alternativa para tratar la diabetes por medio de la nutrición⁶. La insulina es responsable de transportar la glucosa hacia las células donde será utilizada como energía, para esto la insulina debe unirse a los receptores que están presentes en las células⁷⁸; es el factor tolerante a la glucosa (**FTG**) el cual inicia la unión de la insulina a los receptores de insulina en la célula. Este describe la existencia de una singular molécula receptora del Cromo (III) llamada Cromodulina. En proporción cuatro iones Cr^{3+} por monómero, es el compuesto formado (Holo-Cromodulina), el cual estimula la actividad quinasa relacionada con el receptor de la insulina.⁹ Existe una correlación entre la estructura orgánica y el metal implicado en este proceso.

Sundaram y colaboradores en 2013¹⁰, estudiaron el picolinato de cromo (III) [PCr] observando sus efectos bioquímicos en la salud animal. El estrés oxidativo inducido por la hiperglucemia en el hígado de ratas diabéticas, tratado con [PCr], evidenció la restauración del perfil antioxidante sin ninguna hepatotoxicidad.

⁵ Organización mundial de la salud. (2015). Diabetes. *Nota descriptiva N°312 – centro de prensa*. Estados Unidos. Recuperado de: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/.

⁶ Abraham, A. S., Brooks, B. A., Eylath, U. (1991). The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, volumen 41 (7), 768-71.

⁷ Rezende, Gomes, M., Macedo, Rogero, M., Tirapeguí, J. (2005). Consideraciones sobre el cromo, la insulina y el ejercicio físico. *Rev Bras Med Esporte*, Volumen 11 (5), 262-266.

⁸ Higdon, J., Drake, V. J., Delage, B. (2014). Cromo. *Centro de Información de Micronutrientes – Linus Pauling Institute – OSU (Oregon State University)*

⁹ Williams, T., Frank, B. H. (2004). Role of Chromium in Human Health and in Diabetes. *DIABETES CARE*, volumen 27 (11), 2741.

¹⁰ Sundaram, B., Aggarwal, A., Sandhir, R. (2013). Chromium picolinate attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, volumen 27 (2), 117-121.



Ligantes carboxilados coordinan de forma monodentada al centro metálico en [PCr]. Estudios *in vitro* e *in situ*, sugieren que el cromo (III) debe de estar enlazado para ser completamente activo a ciertos ligantes, tales como: ácido nicotínico, glutatona y sulfihidrilos^{11,12}. Este efecto es aunado a la estabilización de agregados policristalinos mono y polinucleares con cromo (III).

El presente proyecto de investigación tuvo como finalidad sintetizar y caracterizar compuestos de coordinación de cromo (III) con ligantes orgánicos (Nitrato de 1- Aminoguanidina (**NAG**), 1-amino 4-sulfónico 2-naftol (**AANS**) y Dicianodiamida (**DCD**)), en donde se evaluó y se llevó a cabo una propuesta estructural entre el centro metálico y el ligante orgánico con base en diferentes métodos de caracterización: espectroscopia UV- Vis en disolución, espectroscopia IR, absorción atómica, análisis elemental y difracción de rayos-X de monocristal.

¹¹ Thomas, V. L. K., Gropper, S. S. (1997). Effect of chromium nicotinic acid supplementation on selected cardiovascular disease risk factors. *Biological Trace Element Research*, volumen 55 (3), 297-305.

¹² Committee on Animal Nutrition, Board on Agriculture, National Research Council. (1997). The Role of Chromium in Animal Nutrition, National Academy Press, Washington. D.C.



1. OBJETIVOS

1.1. OBJETIVO GENERAL

- Sintetizar y caracterizar compuestos de coordinación de cromo (III) con los ligantes: Nitrato de 1-aminoguanidina, Ácido 1-amino 4-sulfónico 2-naftol y Dicianodiamida.

1.2. OBJETIVO ESPECIFICO

- Sintetizar nuevos compuestos de coordinación con precursores sulfa y aminosustituidos.
- Caracterizar espectroscópicamente los compuestos de coordinación con las siguientes técnicas: espectroscopia UV- Vis en disolución, espectroscopia IR, absorción atómica y difracción de rayos-X de monocristal en caso de obtener compuestos monocristalinos.



2. MARCO TEÓRICO

2.1. Cromo (III)

El cromo (Cr) es un elemento natural ubicuo, presente en rocas, animales, plantas, suelos, residuos y gases volcánicos. Su número atómico es $Z=24$, se encuentra en el grupo 6 de la tabla periódica de los elementos, es un metal de transición, su configuración electrónica es $[\text{Ar}]3d^54s^1$ y estabiliza distintas valencias. En el ambiente se encuentra en varias formas; las más comunes son derivadas del cromo trivalente, o cromo (III), y las del cromo hexavalente o cromo (VI). El cromo (III) es un elemento esencial para los seres humanos, en los que promueve la acción de la insulina. El cromo metálico o cromo (0), y los derivados del cromo (VI), usualmente son de origen antropogénico¹³.

2.2. Compuestos derivados de Cromo (III)

El cromo químicamente existe en varios estados de oxidación desde 0 hasta 6+. Los compuestos de importancia biológica son los derivados de los estados de oxidación Cr^{3+} y Cr^{6+} ; el Cr^{3+} es la forma con más estabilidad química, pertenece al óxido crómico Cr_2O_3 , las sales crómicas como el cloruro de cromo CrCl_3 y el anión crómico; resistente a los ácidos, de alto punto de fusión ($2435\text{ }^\circ\text{C}$) que se enlaza a ligantes que contiene nitrógeno, oxígeno o radicales sulfuros, formando complejos octaédricos. El ion Cr^{6+} pertenece al trióxido de cromo CrO_3 , cromatos y dicromatos es tóxico para el organismo^{13,14}.

2.3. Ligantes Orgánicos

Los ligantes son los átomos o grupos de átomos unidos al centro metálico. La etimología de esta palabra se convierte a menudo a otras formas, como ligar, con el significado de coordinarse como ligante y los participios derivados, ligante y ligado; entre otros, se emplean preferentemente términos referidos al tipo de enlace, tales como coordinarse, coordinante y coordinado. Es relevante conocer el comportamiento del ligante para el proceso de formación y estabilidad de un compuesto de coordinación. Éste está determinado por el tipo, tamaño y basicidad de los átomos dadores de electrones. Por lo tanto, dependiendo de la

¹³ Albert, L.A., (2004). Contaminación ambiental, origen, clases, fuentes y efectos. *Revista de la facultad de salud pública y nutrición*, Capítulo 14. (228-231)

¹⁴ Ignacio, C.D., (2004). Papel del cromo y el cinc en el metabolismo de la insulina. *Revista Médica del IMSS*. Capítulo 4. (220-225)



naturaleza de los átomos donadores de densidad electrónica, se formarán enlaces más fuertes o débiles con el ion central (ácido de lewis)¹⁵.

En este trabajo de investigación se llevaron a cabo compuestos de coordinación con ligantes que presentan átomos de nitrógeno y oxígeno como átomos donadores de pares electrónicos libres susceptibles de coordinación como aminoguanidina y derivados de sulfonas que a su vez han demostrado actividad pancreática y hormonal per se relacionados con el receptor de insulina.¹⁶

2.3.1. Aminoguanidina (AG)

Ha mostrado cambios vasculares en ratas diabéticas. Constituye un inhibidor de óxido nítrico en la formación de L- arginina, implicada en la patogénesis de diabetes vascular, neural y cambios en colágeno, **figura 1**¹⁶.

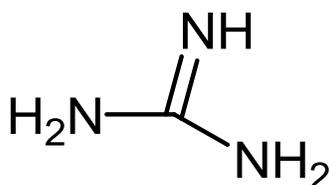


Figura 1. Estructura de Aminoguanidina (AG)¹⁶

¹⁵ Angew, S. Z. (1996). Compuestos de coordinación. *Scient direct*, Capítulo 3. (146)

¹⁶ Wang, J.S. (2013). Diabetes Research and Clinical Practice. *Science Direct*, 78.



2.3.2. Metformina (MET)

Es generalmente considerado como el medicamento oral de primera elección debido a: su eficacia antidiabética, efecto favorable sobre el peso corporal, bajo riesgo de hipoglucemia y bajo costo. Retarda la digestión de carbohidratos y absorción intestinal, atenuando de ese modo la hiperglucemia posprandial, la cual es una manifestación importante en el curso temprano de la diabetes tipo 2, **figura 2**¹⁷.

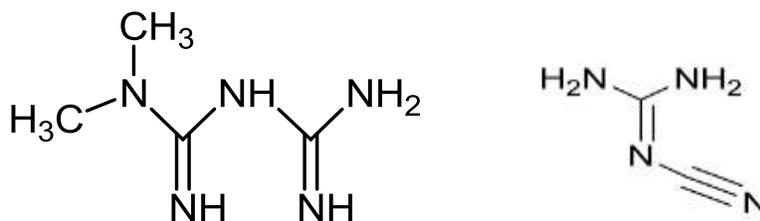


Figura 2. a). Estructura de Metformina y b). Dicianodiamida (DCD)

2.3.3. Derivados de sulfonas

Las sales bencenosulfonatos y disulfonatos presentan condiciones de solubilidad idóneas en disolución acuosa. Las aril sulfonas han sido utilizadas para tratar y prevenir diabetes Mellitus tipo I, condiciones diabéticas, desordenes pancreáticos, síndrome de Cushing, síndrome de resistencia a la insulina y diabetes lipotrófica. También ha sido evaluado como tratamiento para prevenir la obesidad hiperinsular, hiperplasmática, hipertiroidea, hipotalámica y alimentaria¹⁸.

2.4. Compuestos de coordinación

La Química de coordinación como área de la química inorgánica, tradicionalmente se ha enfocado en el estudio detallado de los compuestos de coordinación o complejos metálicos, los cuales están formados por una asociación que involucra un átomo o ion central, generalmente un metal de transición, rodeado por un

¹⁷ Bethesda, M. (2015). Medline plus. *Biblioteca nacional de medicina de los EEUU*. Copyright.

¹⁸ Abraham, A, B. (1992). The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin dependant diabetes. *Metabolism*, Capítulo 41. (768 – 771).



grupo de iones o moléculas denominadas Ligantes. El enlace covalente coordinado que se forma en el complejo, se puede explicar por la teoría ácido-base de Lewis. Así, el ion central es un aceptor de pares de electrones o ácido de Lewis y cada ligante un dador de pares de electrones o base de Lewis. La clorofila es vital para la fotosíntesis de las plantas, es un complejo entre magnesio y un anillo porfirínico, en tanto que la hemoglobina, que lleva oxígeno a las células animales, es un complejo con hierro¹⁹.

2.4.1. Estructura de los complejos

Aunque los metales de transición participan en la formación de compuestos de coordinación, otros metales de otros grupos también los pueden formar. Un ejemplo de compuesto de coordinación es la molécula $[Ag(NH_3)_2]^+$, donde hay dos ligantes NH_3 unidos a la Ag^+ . Los ligantes son normalmente aniones o moléculas polares; además, tienen al menos un par no compartido de electrones de valencia, **figura 3**.¹⁹

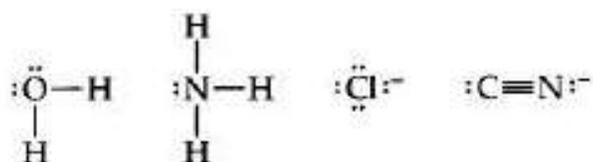


Figura 3. Estructuras de diferentes ligantes ¹⁹

Puesto que los iones metálicos (en particular los iones de metales de transición) tienen orbitales de valencia vacíos, pueden actuar como ácidos de Lewis (aceptores de pares de electrones), por otro lado ligantes con pares de electrones no compartidos, pueden actuar como bases de Lewis (donadores de pares de electrones). Se puede visualizar el enlace entre el ion metálico y el ligante como el resultado de compartir un par de electrones que estaba inicialmente en el ligante, **figura 4**.¹⁹

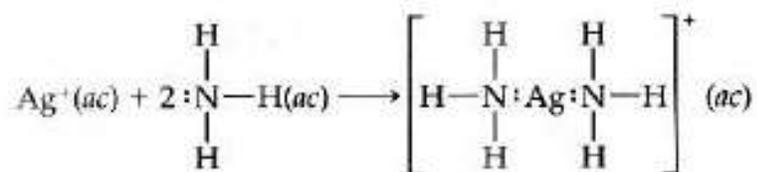


Figura 4. Formación de complejo¹⁹

¹⁹ Basolo, R. J. (1980). Química de compuestos de coordinación . Argentina, Universidad de buenos Aires, Capitulo 10. (1-17)



Al escribir la fórmula química de un compuesto de coordinación, usamos paréntesis rectangulares para separar los grupos que están dentro de la esfera de coordinación de otras partes del compuesto. Por ejemplo, la fórmula $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4] \cdot \text{SO}_4$ representa un compuesto que contiene el catión $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ y el anión $(\text{SO}_4)^{2-}$. Los cuatro ligantes NH_3 del catión complejo están unidos directamente al ion cobre (II) y se encuentran en la esfera de coordinación del cobre. Un complejo metálico es una especie química definida con propiedades físicas y químicas características. Así pues, sus propiedades son diferentes de las del ion metálico o de los ligantes que lo constituyen. Por ejemplo, los complejos pueden ser de un color distinto al de los iones metálicos y los ligantes que lo componen¹⁹.

El átomo del ligante que está unido directamente al metal es el átomo donador. Por ejemplo, el nitrógeno es el átomo donador en el complejo $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$. El número de átomos donadores unidos a un metal se conoce como el número de coordinación del metal. En $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$, la plata tiene un número de coordinación de 2; en el $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2]^+$, el cromo tiene un número de coordinación de 6. Algunos iones metálicos exhiben números de coordinación constantes. Por ejemplo, el número de coordinación del cromo (III) y del cobalto (III) es invariablemente 6. Sin embargo, los números de coordinación de casi todos los iones metálicos varían con el ligante. El número de coordinación de un ion metálico suele estar relacionado con el tamaño relativo del ion metálico y de los ligantes que lo rodean. A medida que los ligantes se hacen más grandes, son menos los que se pueden coordinar con el ion metálico.¹⁹

2.4.2. Número de coordinación y geometrías en el plano

Los factores que determinan el número de coordinación en un complejo son los siguientes: el tamaño del átomo central o ion, las interacciones estéricas (de tamaño) entre los ligantes, las interacciones electrónicas (transferencia de carga desde los orbitales moleculares de los ligantes a orbitales atómicos del metal)²⁰.

Los ligantes muy voluminosos originan, por lo general, complejos con bajo número de coordinación. Altos números de coordinación son más comunes en la parte izquierda de las series de transición, donde los átomos presentan radios mayores y poseen pocos electrones en los orbitales d , de forma que el ion metálico es capaz de aceptar más electrones de las bases de Lewis. Los números de coordinación bajos se encuentran en

²⁰ Rodrigo, G.M. (2006). Complejos y nomenclatura. *Universidad Autónoma de México*. Capítulo 3. (132-134)

complejos de metales de la parte derecha de las series *d* porque estos iones metálicos son muy ricos en electrones *d*.²⁰

Átomos unidos	Pares libres	N° coordinación/hibridación	Geometría	Ejemplo
2	0	2 sp	Lineal	O=C=O
3	0	3 sp ²	Triangular	H H C=O
			Angular	O S O
4	1	4 sp ³	Tetraédrica	H H C H H
			Pirámide trigonal	H N H H
			Angular	H O H
2	2			

Figura 5. Geometría molecular según el número de coordinación²¹

²¹ Cedrón J.; Landa V.; Robles J. (2011). Geometría Molecular – Teoría RPECV. Pontificia Universidad Católica del Perú.



2.4.3. Quelatos

Los ligantes como el NH_3 y Cl^- , se llaman ligantes monodentados (del latín, que significa “un diente”). Estos ligantes poseen un solo átomo donador y pueden ocupar un solo sitio de una esfera de coordinación. Ciertos ligantes tienen dos o más átomos donadores que se pueden coordinar simultáneamente a un ion metálico, por lo que ocupan dos o más sitios de coordinación. A éstos se les llama ligantes polidentados (ligantes “con muchos dientes”). Debido a que parecen sujetar el metal entre dos o más átomos donadores, los ligantes polidentados también se conocen como agentes quelantes, ya que forman un anillo alrededor del centro metálico (de la palabra griega chele, “garra”).²⁰

En general, los agentes quelantes forman complejos más estables que los ligantes monodentados afines. El hecho de que las constantes de formación para ligantes polidentados sean en general más grandes en comparación con las de los ligantes monodentados correspondientes se conoce como efecto quelato. Los agentes quelantes se suelen emplear para impedir una o más de las reacciones ordinarias de un ion metálico sin retirarlo realmente de la solución. Por ejemplo, con frecuencia un ion metálico que interfiere con un análisis químico se puede convertir en un complejo y eliminar de esta manera su interferencia.²⁰

2.4.4. Campo Cristalino

La energía global del ion metálico-ligantes es más baja (más estable) cuando los ligantes son atraídos al centro metálico. Al mismo tiempo, sin embargo, existe una interacción de repulsión entre los electrones más externos del metal y las cargas negativas de los ligantes. Esta interacción se conoce como campo cristalino. El campo cristalino causa que la energía de los electrones d del ion metálico aumente. Sin embargo, no todos los orbitales d del ion metálico se comportan de la misma manera bajo la influencia del campo cristalino¹⁹.

2.4.5. Química de coordinación del Cromo (III)

Aunque la capacidad para formar complejos es común a todos los iones metálicos, los complejos más numerosos e interesantes son los que forman los elementos de transición. Los científicos han reconocido desde hace mucho tiempo que las propiedades magnéticas y el color de los complejos de metales de

transición están relacionados con la presencia de electrones d en los orbitales metálicos; un rasgo característico es el hecho de que los orbitales d del ion metálico no tienen todas las mismas energías.

La figura siguiente muestra de manera esquemática lo que sucede al desdoblarse el campo cristalino en una serie de complejos de cromo (III).¹⁹

El modelo del campo cristalino también nos ayuda a entender las propiedades magnéticas y algunas propiedades químicas importantes de los iones de metales de transición. Se espera que los electrones ocupen siempre primero los orbitales desocupados de más baja energía y que ocupen un conjunto de orbitales degenerados uno a la vez con sus espines paralelos (regla de Hund). Por lo tanto, si tenemos uno, dos o tres electrones por añadir a los orbitales d de un ion complejo octaédrico, los electrones ocuparán el conjunto de orbitales de más baja energía, con sus espines paralelos, como se muestra en la figura siguiente¹⁹.

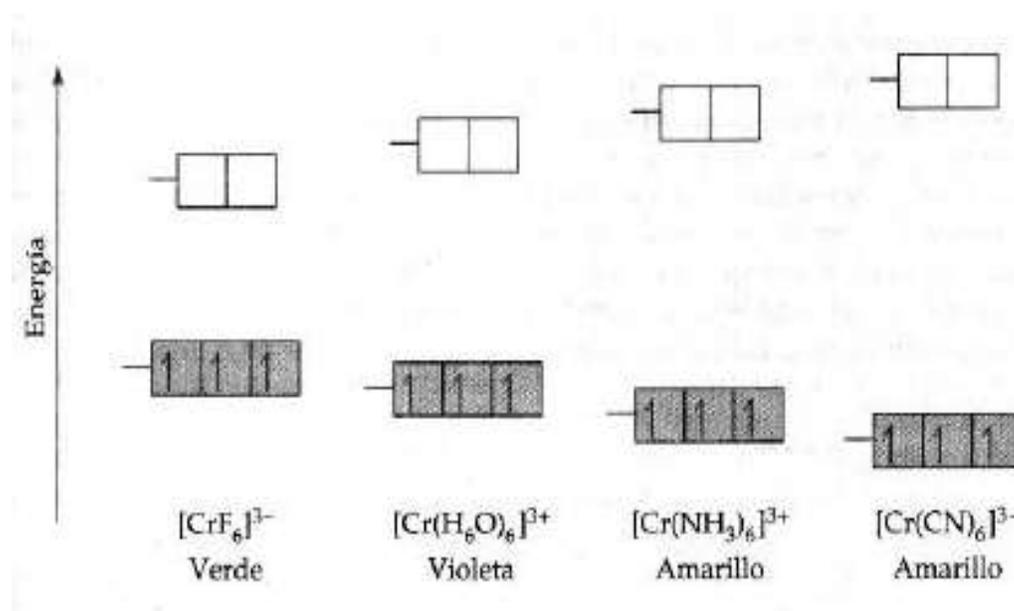


Figura 6. Desdoblamiento de los orbitales *d* del Cromo, teoría de campo cristalino¹⁹

Cuando un metal de transición se ioniza, los electrones de valencia s se pierden en primer término. Por lo tanto, la configuración electrónica externa del cromo es $[\text{Ar}] 3d^5 4s^1$; la del Cr^{3+} es $[\text{Ar}] 3d^3$. A medida que aumenta el campo que ejercen los seis ligandos circundantes en una geometría octaédrica, también aumenta



el desdoblamiento de los orbitales d del metal. Puesto que el espectro de absorción está relacionado con esta separación de energía, estos complejos son de distintos colores.¹⁹

2.5. Técnicas de caracterización de compuestos de coordinación

La caracterización de los compuestos estudiados en este proyecto se llevó a cabo por diferentes técnicas espectroscópicas, por esta razón se mencionan en términos generales la fundamentación y la información obtenida a partir de estas.

2.5.1. Espectroscopia Infrarroja (IR)

Es una técnica confiable, rápida y amigable con el medio ambiente, debido a que el uso de reactivos es mínimo (*solvent less*). El fundamento de la técnica es un espectro infrarrojo (IR) que constituye un patrón altamente específico semejante a una “*huella digital*”, que representa la composición química global del analito y que, por lo tanto, permite su caracterización estructural. El espectro infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR), es el resultado de la absorción de todos los modos vibracionales de los enlaces químicos de las moléculas que la constituyen, analizando cuales son las longitudes de onda que absorbe una sustancia en la zona del infrarrojo, se obtiene información acerca de los grupos funcionales que componen la sustancia.²²

2.5.2. Espectroscopia Ultravioleta- Visible (Uv-vis)

Utiliza la radiación del espectro electromagnético cuya longitud de onda está comprendida entre los 100 y los 800 nm (energía comprendida entre las 286 y 36 Kcal/mol) y su efecto sobre la materia orgánica es producir transiciones electrónicas entre los orbitales atómicos y/o moleculares de la sustancia, **figura 6**.²³

²² Kikot, G. (2012). Caracterización bioquímica, fenotípica y molecular aplicando espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR). *Argentina, Universidad Nacional de la Plata.*

²³ Martin, V.S. (2002-2004). Espectroscopia (elucidación estructural). *Dpto de Química Organica; Universidad de Granada.*

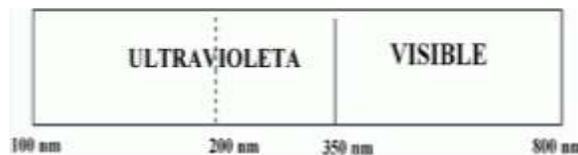


Figura 7. Aspecto de un espectro ultravioleta- visible²³

2.5.3. Absorción atómica

Según la teoría atómica, el átomo puede alcanzar diferentes estados (E_1, E_2, E_3, \dots) y de cada uno de ellos emitir una radiación ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots$) característica, obteniéndose así un espectro atómico, caracterizado por presentar un gran número de líneas discretas. En absorción atómica es relevante solamente aquella longitud de onda correspondiente a una transición entre el estado fundamental de un átomo y el primer estado excitado y se conoce como longitud de onda de resonancia.²⁴

En sus dos modalidades más importantes, llama y horno de grafito, es posiblemente la técnica más extendida para la determinación de metales, debido a su alta selectividad y rapidez. Cuando se trata del control de metales que se pueden encontrar, o que son tóxicos, es más conveniente utilizar absorción atómica electrotrémica que proporciona una alta sensibilidad. En muchos casos es posible la determinación de un elemento sin tener que separarlo de otros, lo que redonda un gran ahorro de tiempo.²⁵

2.5.4. Difracción de rayos X

*“En 1912 Friedrich, Knipping y Laue demostraron la difracción de los rayos X por los monocristales, su comunicación se lee como una síntesis del estudio de la radiación electromagnética y de la cristalografía clásica. Los Bragg, padre e hijo, la adoptaron inmediatamente y demostraron de forma inequívoca la relación entre diagrama de difracción y estructura del cristal; en efecto consiguieron las primeras determinaciones de estructura cristalina”.*²⁶

Es una técnica experimental para el estudio y análisis de materiales, basada en el fenómeno de difracción de los rayos-X por sólidos en estado cristalino; la difracción de las ondas electromagnéticas se produce por

²⁴ Walton, J. R. (2005). Análisis Químico e instrumental Moderno. (Universidad Autónoma de Barcelona): Revertè S.A

²⁵ Schrenk, W. (1986). Applied Spectroscopy. (Universidad Autónoma de Barcelona). Capítulo 40.

²⁶ Cortés H.P, Martín P.M., (2006). Fundamentos de la cristalografía. Ediciones Elizcom.

que los elementos de una rejilla, absorben la radiación y actúan a su vez como fuentes secundarias reemitiendo la radiación en diferentes direcciones. Cuando hacemos incidir un haz de rayos-X sobre un cristal, esta choca con los átomos haciendo que los electrones que se encuentran en su trayectoria vibren con una frecuencia idéntica a la de la radiación incidente. Estos electrones actúan como fuentes secundarias de nuevos frentes de ondas de rayos x con la misma longitud de onda y frecuencia. ²⁷

Cuando un cristal difracta rayos-X, las ondas dispersadas electromagnéticas remitidas interfieren entre si constructivamente solo en algunas direcciones estando con ángulo θ , es decir se refuerzan, anulándose el resto. Los rayos 1 y 2 estarán en fase y por tanto se producirá difracción cuando la distancia AB represente un numero entero de longitud de onda, esto es cuando $AB=n\lambda$, siendo n un numero entero (0, 1,2,3.....), **figura 7.**²⁸

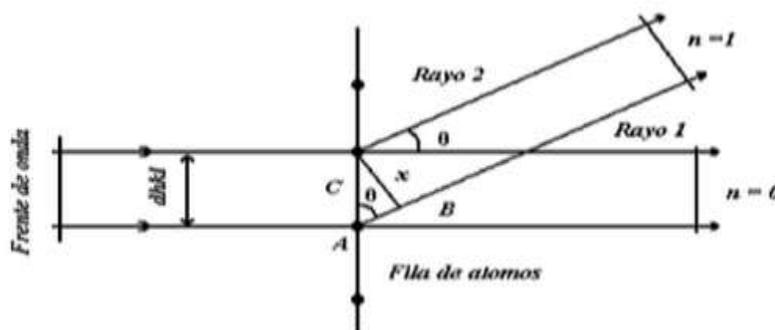


Figura 8. Ley de Bragg. ²⁸

²⁷ Sands, D.E. (1993). Introducción a la cristalografía. *Barcelona - España: Editorial Revertè.* Capitulo 3. (70)

²⁸ wormald, J., (1979). Metodos de Difracción. *Barcelona: Revertè.* Capitulo 3.(67-68)



3. ANTECEDENTES

La Química de Coordinación constituye uno de los campos más importantes de la Química inorgánica, no sólo por su amplitud y complejidad sino también por el gran volumen de investigación que se le dedica. Esta importancia se ve incrementada debido a su contribución al desarrollo de otras áreas de la Química. Un ejemplo lo constituyen ciertos compuestos de coordinación que desempeñan un papel relevante en procesos biológicos, lo cual ha originado la denominada Química Bioinorgánica²⁹. Los avances en la instrumentación científica han facilitado en las últimas décadas nuevas estrategias de síntesis conducentes al desarrollo de ligandos altamente sofisticados, capaces de proveer más de un sitio de quelación o acomplejamiento y ambientes electrónicos particulares para los átomos metálicos finalmente coordinados³⁰.

Así mismo, la teoría del campo de los ligandos, que incluye a su vez la teoría del campo cristalino y aspectos mecánico-ondulatorios que permiten describir, mediante enlaces policéntricos, las uniones metal-ligante, consigue resolver problemas relacionados con la estructura, la naturaleza del enlace y la estabilidad de los compuestos de coordinación²⁹.

Para la síntesis de sistemas coordinados es importante conocer los comportamientos tanto del ligante como del ion metálico en los distintos procesos de formación y estabilidad del complejo, para esto es necesario realizar una revisión bibliográfica; recopilando antecedentes de interés para el desarrollo de este trabajo.

En este contexto es relevante conocer el comportamiento de los ligandos para procesos de formación y estabilidad en sistemas coordinados. El ligante 1-amino 4-sulfónico 2-naftol ha demostrado gran estabilidad al formar redes poliméricas con el ion $Ag(I)$ ³¹. Dado que posee pares de electrones libres, susceptibles a enlaces de coordinación, la posibilidad de formar quelatos es importante ya que es un ligante tridentado. Por otro lado, otro factor que permite estabilidad en los complejos sintetizados a partir de este tipo de

²⁹ García, Torres, P. (2004). *Química de coordinación de ligandos derivados de 1,3-Tiazina, Pirazol y Pirazol -3,5- disustituidos. Consideraciones estéricas.* (Tesis doctoral inédita). Universidad de Extremadura – Departamento de Química Orgánica e Inorgánica. Badajoz-Extremadura-España.

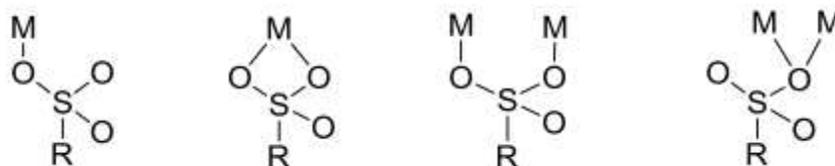
³⁰ Contreras, R. R. (2008). *Análisis de los métodos de síntesis y caracterización de compuestos de coordinación a partir de la literatura original de química inorgánica.* Colombia- Universidad de los Andes- Facultad de Ciencias- Departamento de Química- Química inorgánica 2. Recuperado. profesor.ula.ve/ciencias/ricardo/PDF/Tarea_de_Sintesis_y_Caracterizacion.pdf.

³¹ Ma, J. F., Yang, J., Li, S. L., Song, S. Y. (2005). Two coordination polymers of $Ag(I)$ with 5-sulfosalicylic acid. *ResearchGate*, Volumen: 5 (2), 807-812.



ligantes son: gran conjugación aromática que favorece interacciones de tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ e interacciones de puente de hidrogeno inter e intramoleculares³¹.

Los ácidos al desprotonarse estabilizan el anión sulfonato, una clase importante que presenta átomos donadores como oxígenos. El protón del grupo sulfónico es fácilmente dissociable a bajo pKa, involucrado en los tipos de coordinación flexibles de R-SO₃³². Los ácidos sulfónicos son una clase de compuestos en donde un grupo R está unido al grupo sulfónico, resultando un par solitario en el R- grupo auxiliar, donde los átomos centrales de los grupos sulfónicos son capaces de acomodar más de ocho electrones en la capa de valencia, representando una mayor flexibilidad de enlace en dichos grupos³³. Estos ligantes pueden presentar distintos modos de coordinación hacia centros metálicos, los cuales son descritos en el **esquema 1**.



Esquema 1. Modos de coordinación del grupo sulfónico (S= átomo de azufre, O= átomo de oxígeno, M= centro metálico, R= cadaena carbonada)³³.

DP Kessissoglou y colaboradores en 1987³⁴ sintetizaron compuestos de coordinación de sulfonilureas con Zn²⁺, dadas las propiedades de SU para reducir los niveles de azúcar en sangre sin afectar la tolerancia a la glucosa. Los compuestos relacionados con las SU se han sintetizado y probado, mostrando resultados preliminares con actividad hipoglucemiante. Estimulan la liberación de insulina por las células B del páncreas y en general se reporta que estos fármacos inducen el aumento de los niveles de insulina. Por otro lado se ha encontrado, que el ion metálico (Zn ⁺²) aumenta los niveles de producción de insulina en el páncreas.

Dada la importancia del ligante AANS por su estructura y actividad biológica, ha sido seleccionado como ligante de coordinación con sales metálicas de cromo para el presente proyecto. A continuación, se enseña

³² Shimizu, G. K. H., Enright, G. D., Ratchiffe, C.I., Preston, K. F., Reid, J.L., Ripmeester, J. A. (1999). Chem. Commun, 1485

³³ Côte, A. P., Shimizu, G. K. H. (2003). Coord. Chem. Rev, Volumen: 245 (21), 49-64.

³⁴ Simó, R., Hernández C. (2002). Tratamiento de la diabetes mellitus: objetivos generales y manejo en la práctica clínica. *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA*, Volumen: 55 (8), 45-60.



una revisión bibliográfica acerca de la caracterización espectroscópica de este compuesto, la cual se encuentra reportada en la literatura y será comparada en la sección experimental. El espectro IR del ligante AANS en KBr³⁵ se muestra en la **figura 9, Tabla 1** con las respectivas asignaciones de las bandas vibracionales. El grupo NH₂ asignado como amina primaria presenta las dos vibraciones características alrededor de (3400 – 3100) cm⁻¹; el grupo sulfonato alrededor de (1580-1520) cm⁻¹; y el grupo fenol alrededor de (1200-1000) cm⁻¹.

Tabla 1. Vibraciones del espectro infrarrojo del ligante 1 amino-4 sulfónico-2 naftol por pastilla de KBr³⁶

FRECUENCIA (cm ⁻¹)	ENLACE	TIPO DE VIBRACIÓN
3400-3100	N-H	TENSIÓN
3450	O-H	TENSIÓN
1653-1616	N-H	FLEXIÓN

³⁵ Kimugasa, S., Tanabe, K., Tamura, T. (09/30/2004- New data were updated). Spectral Database for Organic Compounds (SDBS). Recuperado de: sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi.

³⁶ Estremera, Andújar, R. A., Nieves, Marrero, C., Ruiz, Martínez, C. A. (2013). Espectroscopía Infrarroja. Laboratorio de Química Orgánica Universidad de Puerto Rico en Aguadilla. Recuperado de: www.uprag.edu/Prontuario/Ciencias%20Naturales/old/Verano%202013/Quim3034/Espectroscopia%20IR%20verano%202013.pdf.

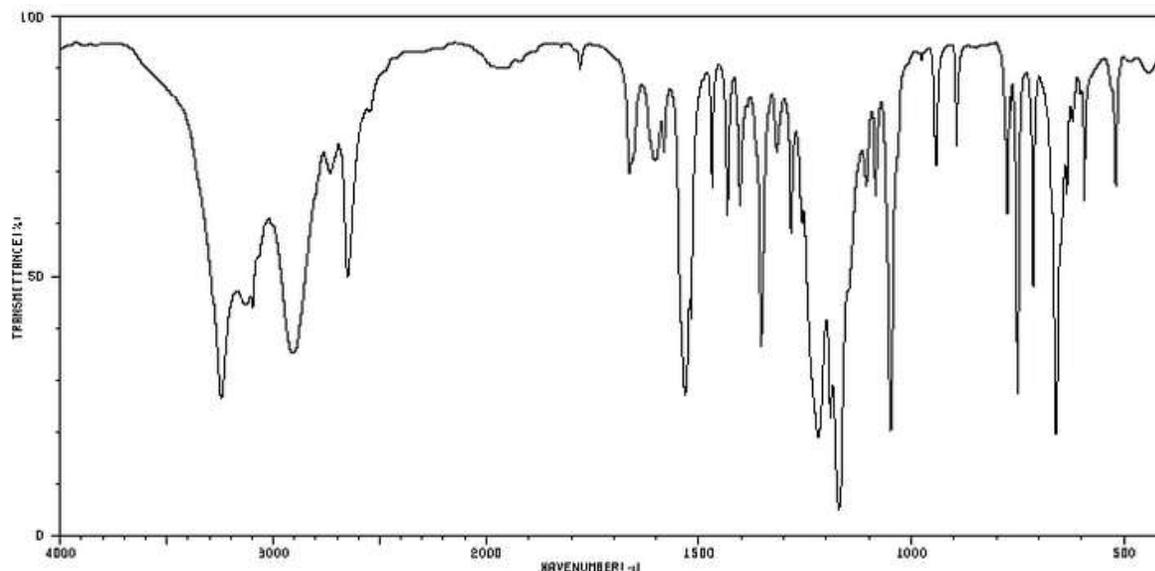
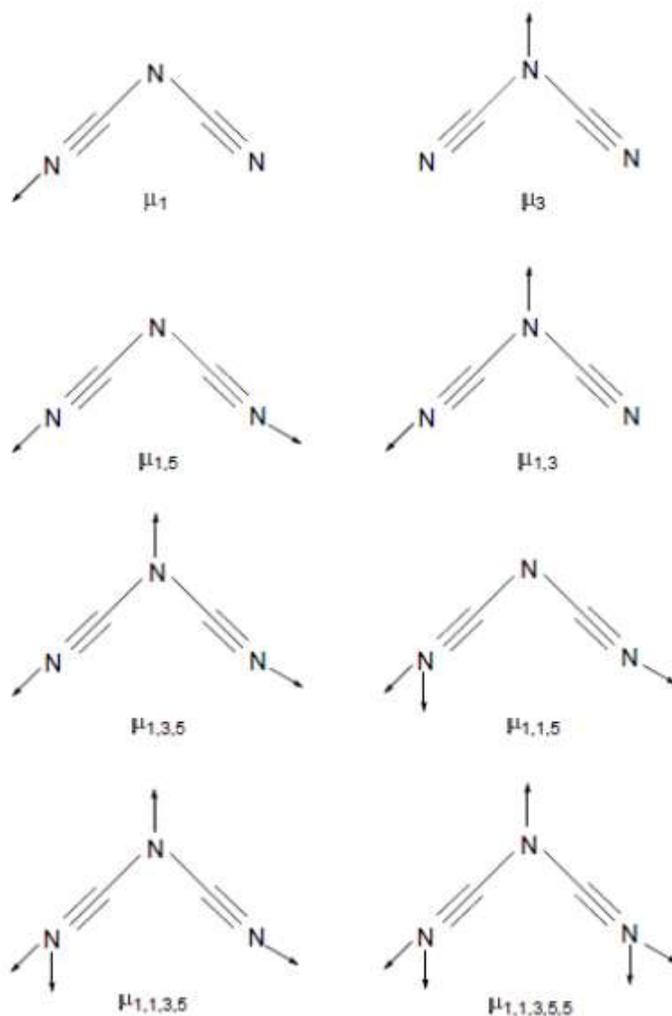


Figura 9. Espectro infrarrojo del ligante 1-Amino -4 Sulfónico-2 Naftol en KBr^{35} .

Por otro lado, la Dicianodiamida (DCD), es un ligante polidentado plano que presenta versatilidad en los modos de coordinación. Al nitrógeno amida de la DCD se le asigna la posición 3, de forma que una notación μ_3 -DCD indica una coordinación monodentada de la DCD a través del nitrógeno amida y no un anión DCD tridentado. Cuando un átomo de nitrógeno en particular se coordina a más de un ion metálico, el número que representa ese átomo se repite las veces que sea necesario³⁷. Los modos de coordinación de la DCD se describen en el **esquema 2**.

³⁷ vázquez, fernández, m. a. (2012). Síntesis, diversidad estructural, propiedades y actividad catalítica de complejos de manganeso con diferentes grupos funcionales. (tesis Doctoral inédita). Universidad de Santiago de Compostela. A- Coruña-España.



Esquema 2. Posibles modos de coordinación de la Dicianodiamida (DCD)³⁶

En el 2006, Moumita Biswas y colaboradores³⁸ estudiaron los modos de coordinación del ligante Dicianodiamida, encontrando que ésta se coordina al centro metálico a través del grupo amino con alta estabilidad por los puentes de hidrogeno intramoleculares y por el grupo nitrilo. (**figura 10**).

³⁸ Biswas, M., Pilet, G., Salah El Fallah, M., Ribas, J., Wiecej. (2008). Design of a flexible ligand for the construction of a one-dimensional metal-organic coordination polymer. *Inorganica Chimica Acta*, Volumen: 361 (1), 387-392.

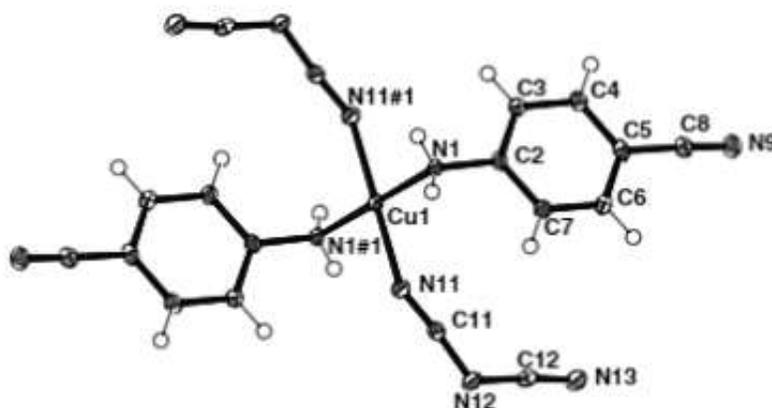


Figura 10. Dicianodiamida coordinada al centro metálico de Cobre por el grupo Nitrilo³⁷

En la literatura se describe el espectro IR del ligante DCD por pastilla de KBr³⁵. En la (**Figura 11, tabla 2**) se observan las bandas vibracionales características para los grupos funcionales de Aminas primarias en las longitudes de: (3431) cm^{-1} con vibraciones de estiramiento y en (1560- 1644) con vibraciones de flexión; aminas secundarias en las longitudes (3155 - 3382) cm^{-1} con vibraciones de estiramiento y para el grupo ciano se presentan vibraciones de estiramiento entre las bandas (1098 - 1510) cm^{-1} .

Tabla 2. Vibraciones del espectro infrarrojo del ligante Dicianodiamida por pastilla de KBr³⁶

FRECUENCIA (cm^{-1})	ENLACE	TIPO DE VIBRACIÓN
3431	N - H ₂	Estiramiento
1510 - 1644	N - H ₂	Flexión
3155- 3382	N - H	Estiramiento
1098 - 1510	C - N	Estiramiento

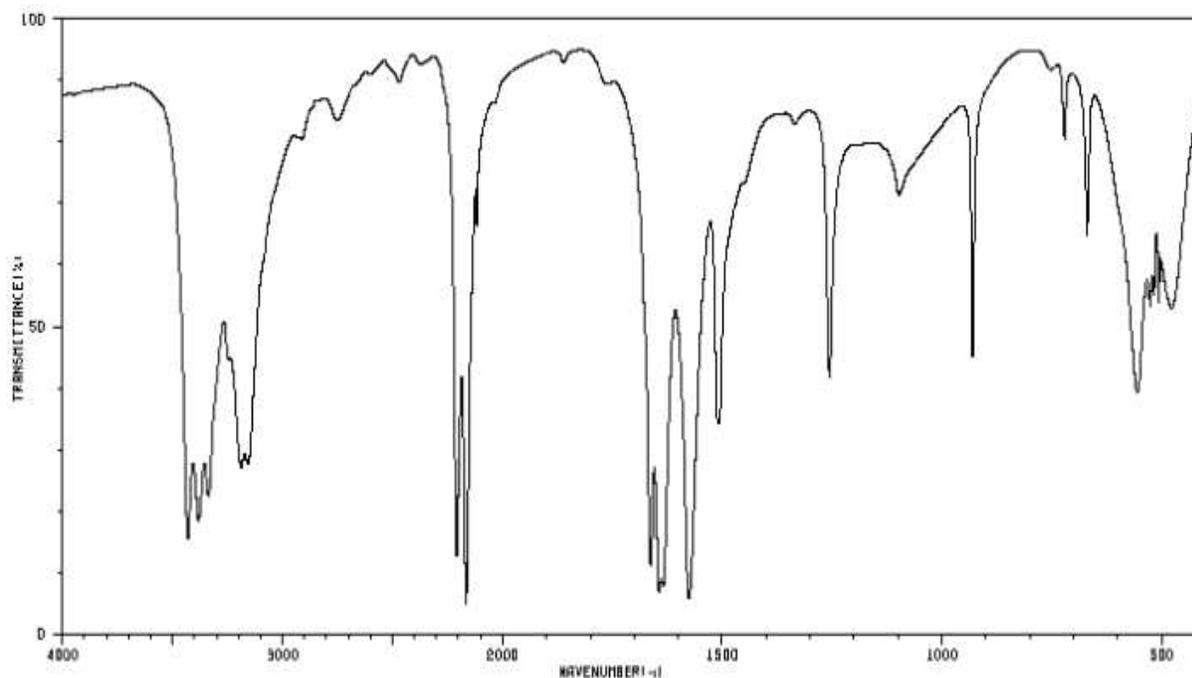


Figura 11. Espectro infrarrojo del ligante Dicianodiamida en KBr³⁵.

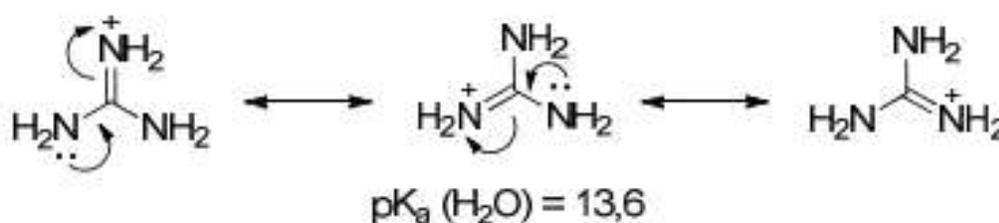
Otro ligante es el Nitrato de 1-aminoguanidina el cual presenta el grupo guanidino. Éste posee propiedades específicas debido a su elevada basicidad, pues permanece protonado a elevado pH, incluyendo el fisiológico, interactuando de esta forma con grupos aniónicos tales como fosfatos, bases de nucleótidos o carboxilatos presentes en otras biomoléculas. Este comportamiento ha propiciado su uso como modelo en el desarrollo de receptores aniónicos³⁸.

Ávila Freire y colaboradores en 2014³⁹ estudio las guanidinas como compuestos nitrogenados neutros considerados súper bases orgánicas debido a la estabilización por resonancia de sus ácidos conjugados **esquema 3**. Su potencial como catalizadores proviene de su basicidad y de la capacidad de su ácido conjugado de participar en enlaces de hidrógeno. La posibilidad de formación de este tipo de enlaces es compartida por otros compuestos, como las ureas y las tioureas cuya interacción es considerada como clave en la activación y organización de estados de transición en reacciones catalizadas particularmente en síntesis asimétrica.

³⁹ Ávila, Freire, A. (2014). *Aminoguanidinas y 1,2 – diaminas quirales como organocatalizadores en síntesis enantioselectivas*. (tesis doctoral inédita). Universidad de Alicante. Alicante – España.



Las guanidinas generalmente inician una reacción abstrayendo un protón del sustrato, formando así su ácido conjugado, el catión guanidino el cual participa en reacciones, generando una interacción de par iónico y de enlace de hidrogeno³⁸. En principio, dos distintos modos de interacción pueden ser posibles: el catión guanidino puede interactuar únicamente con el nucleófilo, o bien con el nucleófilo y el electrófilo simultáneamente. Se da lugar a reacciones asimétricas cuando las guanidinas son quirales como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 3. Estructuras resonantes en el catión guanidino y pK_a en H_2O ³⁸

José D. Méndez en el 2002⁴⁰ realizó un estudio a los productos de glicación avanzada, encontrando como la aminoguanidina fue introducida como un reactivo de hidrazina para atrapar grupos carbonilos reactivos, evitando así su conversión a AGEs en la reacción de Maillard. La aminoguanidina ha mostrado ser químicamente más reactiva que el grupo épsilonamino de la lisina de las proteínas, debido a esto, existe la hipótesis de que así podrían obtenerse productos tempranos de glicación avanzada no reactivos, y que de esta manera se puede impedir la formación de AGEs.

En la literatura se describe el espectro IR del ligante DCD en KBr ³⁵ y en la (**Figura 12,Tabla 3**) se observan las bandas vibracionales características para los grupos funcionales tales como: Aminas primarias en $(3461) \text{ cm}^{-1}$ con vibraciones de estiramiento y en $(1631-1658) \text{ cm}^{-1}$ con vibraciones de flexión; aminas secundarias en la longitud $(3371) \text{ cm}^{-1}$ con vibraciones de estiramiento; y para el grupo nitrilo se presentan vibraciones de flexión en la banda $(2427) \text{ cm}^{-1}$

⁴⁰ Méndez, J. D. (2002). Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Gaceta Médica de México*, Volumen: 139 (1), 48-55.

Tabla 3. Espectro infrarrojo del ligante Nitrato de 1-Aminoguanidina por pastilla de KBr

FRECUENCIA (cm ⁻¹)	ENLACE	TIPO DE VIBRACIÓN
3461	N-H ₂	Estiramiento
1631-1658	N-H ₂	Flexión
3371	N-H	Estiramiento
2427	C≡N	Flexión

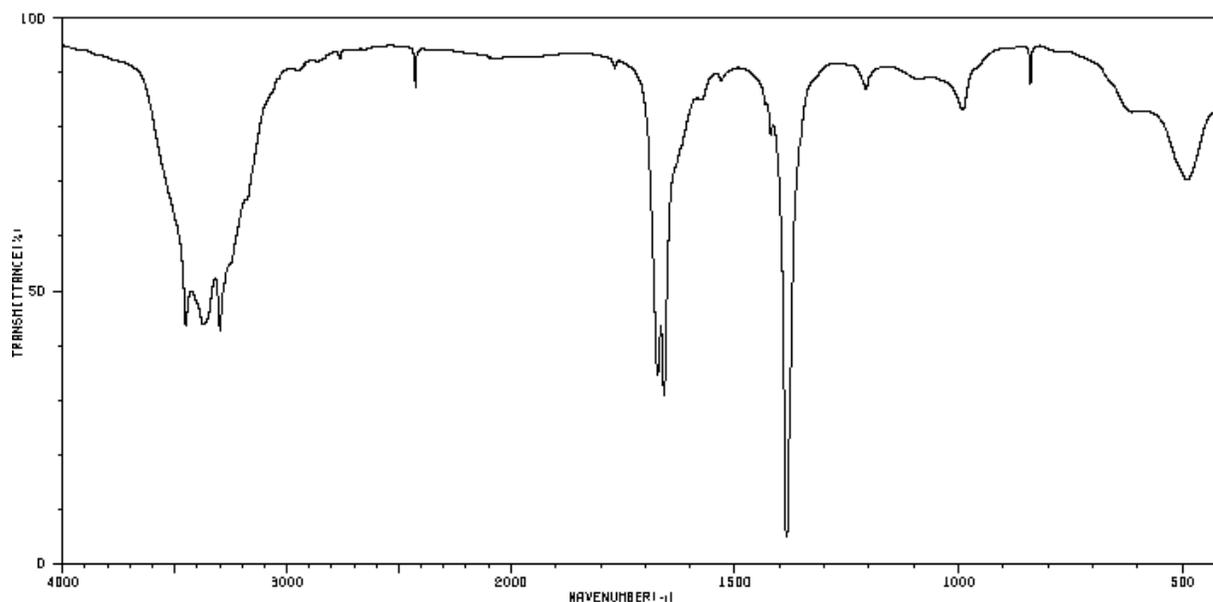


Figura 12. Espectro infrarrojo del ligante Nitrato de 1- Aminoguanidina por pastilla en KBr³⁵

A continuación se realiza una síntesis de los antecedentes encontrados con respecto a la actividad biológica del ion cromo(III), lo cual se ha considerado para escoger este metal de transición en la síntesis de potenciales compuestos con factor FTG (Factor tolerante a la glucosa).

El ion metálico central determina el tipo de coordinación con base en: estado de oxidación, tamaño y configuración electrónica de la capa de valencia. Un ejemplo de compuestos de coordinación con cromo (III) es el factor de tolerancia a la glucosa (FTG), el cual es un compuesto de cromo trivalente que se



encuentra en forma natural en la levadura de cerveza. La estructura sugerida responsable de la actividad está constituida por ácido nicotínico - cromo - ácido nicotínico enlazado a ligantes de ácido glutámico, glicina y cisteína. Sus funciones son varias entre las que se consideran: el mejoramiento del deterioro de la tolerancia intravenosa a la glucosa *in vivo*, el incremento del metabolismo de la glucosa en las levaduras y el efecto de potencializar la acción de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa en tejidos grasos de ratas de laboratorio. Hay evidencia de estudios *in vitro* y con animales de que el cromo debe estar unido a ciertos ligantes para ser completamente activo, tales como ácido nicotínico, la glutatona y otros ligantes orgánicos de sulfhidrilo⁴¹.

El ácido nicotínico y la glutatona parecen ser los componentes de un complejo de cromo que presenta una actividad superior *in vitro*. Las altas concentraciones de ácido nicotínico se usan para tratar hipercolesterolemia, llevando a un deterioro de la tolerancia de la glucosa y resistencia a la insulina; también se reporta que el cromo tiene efectos similares. Estos datos sugieren que el cromo y el ácido nicotínico pueden actuar por el mismo mecanismo, incrementando el sustrato (cromo y ácido nicotínico) para la síntesis del FTG⁴⁰.

Un estudio realizado por Uberg y Zemel en 1987⁴² demostró que, la unión del cromo con el ácido nicotínico potencializa la función de cada compuesto generando una respuesta positiva a la acción de la insulina en el metabolismo de la glucosa, la combinación de ambos causó una reducción significativa de la glucosa de 14,8 %. Estos datos no indican el mecanismo de este efecto, pero se presume que potencializa la acción de la insulina.

Según Mertz en 1993⁴³ el FTG potencializa el enlace de la insulina por iniciación de intercambio de disulfuro entre la insulina y los receptores de la membrana, aunque no se han presentado resultados para excluir la acción post receptor del FTG. Algunos datos de laboratorio han demostrado que una combinación de cromo inorgánico y ácido nicotínico producen un aumento significativo en la afinidad de la insulina por su receptor en cultivos de monocitos humanos transformados U-937, mientras que ninguna de esas sustancias influye en el enlace, en ausencia del otro. No se conoce el mecanismo por el cual las sales de

⁴¹ Alvarado, Gámez, A., Blanco, Záenz, R., Mora, Morales, E. (2002). El cromo como elemento esencial en los humanos. *Revista Costarricense de Ciencia Médicas*, Volumen: 23 (1-2), 43-55.

⁴² Urberg M.; Zemel M. B., (1987). Evidence for Synergism Between Chromium and Nicotinic Acid in Control of Glucose Tolerance in Elderly Humans. *Metabolism*, Volumen: 36, 896-899.

⁴³ Mertz, W. (1993). Chromium in human nutrition. *a Review. J Nutr*, Volumen: 123, 626-33.



romo biológicamente inactivas se convierten en el factor de tolerancia a la glucosa activo (FTG), que contiene complejos de cromo y ácido nicotínico, con alta actividad biológica en el FTG *in vitro* e *in vivo*.

Además de FTG se han descrito otros dos compuestos activos: picolinato de cromo⁴⁴, (**figura13**), y una sustancia enlazante de cromo de bajo peso molecular “LMWCr” denominada cromodulina⁴⁵. El picolinato de cromo es una forma de cromo biológicamente activa, utilizada como suplemento nutricional. El picolinato de cromo Cr (Pic)₃ es un suplemento dietario que ha ganado popularidad, especialmente entre quienes integran programas de reducción de peso, ya que se preconizan mundialmente como aptos para reducir grasas; se componen de cromo trivalente y ácido picolínico, isómero del ácido nicotínico, y un catabolito del aminoácido triptófano, su función radica en facilitar la absorción de cromo en el cuerpo⁴³. Estudios preliminares en 1995 realizados por Stearns a concentraciones altas de [PCr], CrCl₃ y nicotinato de cromo en células de Hámster, demuestran daño en el material genético. Por ende su eficiencia está limitada a concentraciones por debajo de 1.6 mg [PCr] por día⁴⁶.

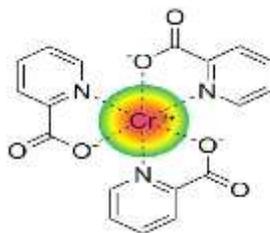


Figura 13. Estructura del picolinato de cromo⁴⁷.

La cromodulina “LMWCr” es un oligopéptido de 10 aminoácidos de origen natural y se le conoce como "sustancia enlazante de cromo de bajo peso molecular", que puede funcionar como parte de un mecanismo de autoamplificación de insulina, por medio de la estimulación de la actividad de la quinasa del receptor de insulina. LMWCr es un compuesto de bajo peso molecular; fue purificado por Yamamoto y colaboradores

⁴⁴ Evans, G. W., Bowman, T. D. (1992). Chromium picolinate increases membrane fluidity and rate of insulin internalization, *Journal of Inorganic Biochemistry*, Volumen: 46 (4), 243-250.

⁴⁵ Sun, Y., Ramirez, J., Stephen, A., Woski, J., Vicent, B., (2000). The binding of trivalent chromium to low-molecular-weight chromium-binding substance (LMWCr) and the transfer of chromium from transferrin and chromium picolinate to LMWCr. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, Volumen: 5 (1), 129-136.

⁴⁶ Stearns, D. M., Wise, J. P., Patierno, S. R., Wetterhahn, K. E. (1995). Chromium(III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells. *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, Volumen: 9 (15), 1643-8.

⁴⁷ Ruiz, F. A. (2013). El cromo (Suplemento o Fraudulento). *Versociencia*, Recuperado de: versociencia.blogspot.com.co/2013/04/el-cromo-suplemento-o-fraudulento.html.

estudiando sus propiedades y actividad biológica. Ésta implica estimulación de la producción de CO₂ a partir de la glucosa, en adipocitos de rata aislados como función de la concentración de insulina)⁴⁸.

El modelo propuesto para explicar la acción de la cromodulina como parte de la auto-amplificación del sistema de señalización de la insulina, sugiere que la cromodulina se almacena como *apo-cromodulina* en el interior del citosol, específicamente en el núcleo de las células sensibles a la insulina. El aumento de la insulina circulante causa dos situaciones concomitantes: una mayor movilización de cromo en las células diana, mediada principalmente por la transferrina; y una elevación de los receptores de transferrina en las vesículas intracelulares para dar lugar a la fusión con el ion metálico en el interior de la membrana. Por lo tanto, la transferrina saturada de cromo se une a su respectivo receptor y el complejo formado es internalizado por endocitosis⁴⁹. En el espacio intravesicular el pH ácido favorece la digestión de este complejo de cromo liberándolo del citosol. Cuatro iones Cr³⁺ buscan unirse a la apocromodulina, activando su forma biológica como cromodulina, que a su vez se une al sitio activo en el receptor de la insulina, completando la activación y la amplificación de la señal de la insulina, **figura 14**

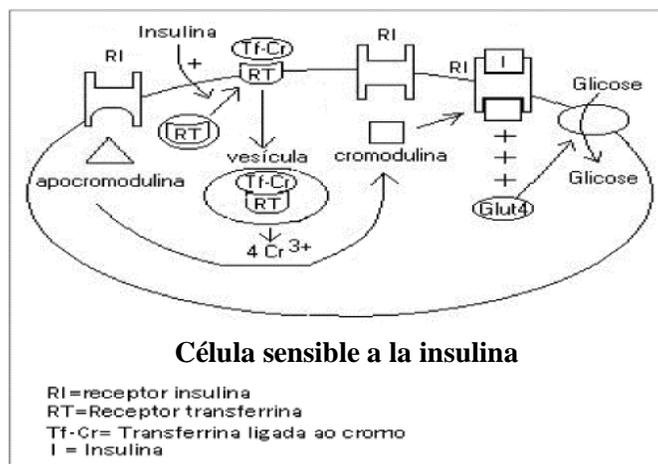


Figura 14. Propuesta del mecanismo en donde participa el cromo y la transferrina en la acción de la insulina⁴⁷

⁴⁸ Yamamoto, A.W. O., Susuki, H. (1988). Purification and properties of biologically active chromium complex from bovine colostrums. *J Nutr*; Volumen: 118, 39-45.

⁴⁹ Rezende, Gomes, M., Macedo, Rogero, M., Tiropegui, J. (2005). Consideraciones sobre cromo, insulina y ejercicio físico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, Volumen: 11 (5), 98-124.



4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030. Suplementos nutricionales de cromo contribuyen al control de esta patología entre los cuales se encuentra el picolinato de Cromo, como complejo de cromo con mayor actividad biológica; así como la cromodulina, sistema trinuclear de cromo(III). Estos dos complejos sistemas dan por manifiesto el papel del ion metálico cromo (III) en la actividad Factor Tolerante a la Glucosa. Por otro lado, ligantes libres como AANS, DCD y NAG han mostrado actividad por si mismos en relación a diabetes vascular, productos tempranos de glicación avanzada no reactivos, actividad hipoglucemiante relacionada con FTG.

Con base en los anteriores hechos es de gran interés plantear el siguiente problema:

¿Los ligantes (Nitrato de 1- Aminoguanidina (**NAG**), 1-amino 4-sulfónico 2-naftol (**AANS**) y Dicianodiamida (**DCD**) asociados a propiedades hipoglucemiantes, estabilizarán compuestos de coordinación con cromo III, como modelos biomiméticos estructurales del centro activo del Factor Tolerante a la Glucosa?



5. JUSTIFICACIÓN

La deficiencia o ingesta excesiva de elementos esenciales que hacen parte de procesos biológicos, pueden desencadenar alteraciones por absorción o sobreestimación en el organismo. Algunas de esas implicaciones están vinculadas a la deficiencia de elementos esenciales.

La diabetes es una afección crónica que se desencadena cuando el organismo pierde su capacidad de producir suficiente insulina o de utilizarla con eficacia⁵⁰. La insulina, hormona hipoglucemiante, transporta la glucosa de los alimentos a las células del organismo, transformando la materia en energía.⁵¹

Una persona con diabetes no procesa la glucosa adecuadamente, de modo que ésta queda circulando en la sangre (hiperglucemia), dañando los tejidos con el paso del tiempo. Este deterioro causa complicaciones para la salud potencialmente letales. Suplementos nutricionales a base de cromo sirven como tratamientos preventivos y curativos tanto para la hiperglucemia como para la obesidad, amplificando así la actividad quinasa insulino receptor. El cromo (III) es un elemento esencial para humanos y animales, ya que está vinculado al metabolismo de la insulina. *Mertz* en 1988⁵² propuso que la acción biológica del cromo se debe a la unión de éste en un complejo con el ácido nicotínico y los aminoácidos; al cual denominó factor de tolerancia a la glucosa (FTG). *Vincent J.B.* y colaboradores en 2007^{53,54}, sugirieron que LMWCr constituido por diferentes aminoácidos (glicina, cisteína, glutamato, aspartato) enlazados al ion metálico, estimula la producción de dióxido de carbono a partir de la glucosa, en adipocitos de rata aislados; como función de la concentración de insulina. APO-

⁵⁰ International Diabetes Federation. (2015). WHAT IS THE DIABETES?. IDF Diabetes Atlas Seventh Edition 2015, Recuperado de: www.idf.org/diabetesatlas/5e/es/que-es-la-diabetes.

⁵¹ Meléndez, Hevia, E. (2011). Insulina. Sociedad para la Investigación en Bioquímica, Biología molecular y Nutrición. Recuperado de: www.metabolismo.biz/web/insulina/

⁵² Gómez, García, A., Magaña, Garns, P. (2004). Papel del cromo y del cinc en el metabolismo de la insulina *Revista Médica del IMSS*, Volumen: 42 (4), 347-352.

⁵³ Vicent, JB. *The nutritional Biochemistry of chromium(III)*. Elsevier. Book and international Sabre foundation. (2007)

⁵⁴ Speetjens, J.K., Parand, A., Crowder, M.W., Vincent, J.B., Woski, S.A. (1999). Low-molecular-weight chromium-binding substance and biomimetic $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ do not cleave DNA under physiologically-relevant conditions. *POLYHEDRON*, Volumen: 18 (20), 2617-2624(8).



LMWCr se almacena en las células sensibles a la insulina, en respuesta al aumento en la concentración de esta hormona en la sangre. La insulina se enlaza a su receptor, adquiriendo un cambio en la conformación, que resulta de la autofosforilación de los residuos de tirosina en el lado interno del receptor. Esto transforma al receptor en una tirosina quinasa activa, transmitiendo la señal desde la insulina hasta la célula.

Existe una sinergia entre la estructura orgánica y el metal implicado en este proceso; en donde procesos de coordinación han demostrado distintas propiedades dependiendo tanto de las características del ion metálico central como de la naturaleza de los ligantes. Así mismo, el comportamiento del ion metálico en el proceso de formación de una especie compleja viene determinado fundamentalmente por su carga, tamaño y configuración electrónica de la capa de valencias. Por otro lado, el ligante el cual aporta estabilidad en el proceso de formación del complejo, está condicionado por la basicidad de sus átomos donadores, por el número de ellos y su tamaño.

En este sentido, el presente proyecto de investigación tiene como objeto sintetizar y caracterizar compuestos de coordinación de cromo (III), con diferentes ligantes que han mostrado actividad *per se* y cuya presencia del metal podría potenciar el efecto hipoglucemiante. Precursores sulfa y amino sustituidos han mostrado propiedades biológicas importantes y son seleccionados para desarrollar estratégicamente modelos biomiméticos funcionales de fármacos potenciales en el campo de la obesidad y desordenes en la degradación de lípidos y polisacáridos.



6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1. EQUIPOS, MATERIALES Y REACTIVOS

6.1.1. Equipos y Materiales

Los espectros IR fueron obtenidos empleando un espectrofotómetro de infrarrojo por transformada (FTIR), Agilent Cary 630 FTIR con accesorios de ATR, en el intervalo 4000 a 400 cm^{-1} .

Los espectros UV-Vis fueron obtenidos empleando un espectrofotómetro ultravioleta-visible marca Shimadzu, modelo UV 1700; en un intervalo de longitud de onda entre 200 y 700 nm.

La determinación del contenido de cromo se realizó en un spectrophotometer Shimadzu AA-7000 (horno de grafito); tubo de grafito “High density” con lámpara de cromo 10 mA; el gas de arrastre utilizado fue Argón.

Para la síntesis de los compuestos se usó una bomba de vacío marca GAST; modelo DOA (P704-AA); Volts 115Amp; Hz 60.

El secado de las muestras se realizó en una mufla marca NEY VULCANO; modelo 1350.

Para la realización de los reflujos se utilizaron estufas eléctricas marca Ceramicplac (P Selecta) con intervalo de T° de 10 – 100°C.

Para la determinación del punto de fusión se empleó un fusiómetro marca thermo scientific (9300); con intervalo de temperatura de 10- 400 °C. Volts: 12; watts: 45 W.

Para la desprotonación de los ligantes se utilizó un pH-meter accument basic AB30; marca Fisher scientific.

Para la caracterización de los compuestos monocristalinos se utilizó un equipo de difracción de rayos- X Bruker P4, a temperatura ambiente, con la radiación Mo- α (0.71073 Å), con condiciones de medición estándar y aplicando una corrección por absorción. Las estructuras se resolvieron por métodos directos. Finalmente, los modelos estructurales incluyendo parámetros de agitación térmica anisotrópica se refinaron por mínimos cuadrados, con los átomos de hidrógeno puestos en posiciones calculadas. En los



últimos ciclos de refinamiento, se aplicó un esquema de ponderación a los datos de difracción y se corrigió el efecto de la extinción secundaria mediante una fórmula semi-empírica. Los cálculos y refinamiento de la estructura se realizaron en el programa WINGX y el equipo fue usado por colaboración con la Unidad de Estudios de Posgrado de la facultad de química (UNAM).

6.1.2. Reactivos y ligantes

Las sales metálicas $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (98%), Cr_2O_3 (98%) y los disolventes (metanol, etanol, acetona) utilizados en este trabajo fueron de grado analítico y fueron adquiridos a Merck. Los ligantes Nitrato de 1-aminoguanidina, 1-amino-4-sulfónico-2-naftol y Dicianodiamida fueron proporcionados por la escuela de química de la Universidad Tecnológica de Pereira.



6.2. METODOLOGIA

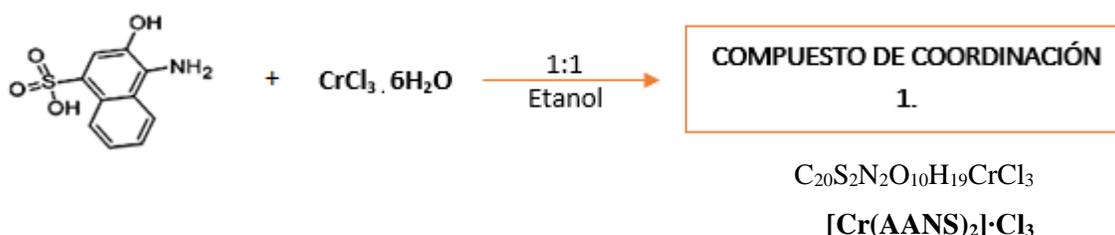
6.2.1. Síntesis de compuestos de coordinación

6.2.1.1. Ligante AANS y respectivos compuestos de coordinación

Compuesto 1.

La síntesis se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento: Se tomaron 0,1190 g (0,5mmol) del ligante AANS, se disolvieron en aproximadamente 30 ml de etanol grado analítico por medio de agitación magnética, apreciando un color café claro. De igual forma se procedió con la sal metálica hexahidratada $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, en donde se disolvieron 0,1323g (0,5mmol) en etanol grado analítico, obteniendo una disolución traslúcida de color verde esmeralda. Posteriormente se homogenizaron las disoluciones empleando para ello agitación durante 30 minutos. Se observó que la disolución inicialmente verde oscura, tomó un color rojo marrón (al comienzo pálido, pero luego se fue intensificando). Posteriormente al no observar precipitación, la disolución se refrigeró a 4 °C por 3 semanas observando un precipitado verde oscuro, el cual fue filtrado y caracterizado por **Espectroscopia IR, UV-Vis y punto de fusión (PF)**.

Esquema 4.

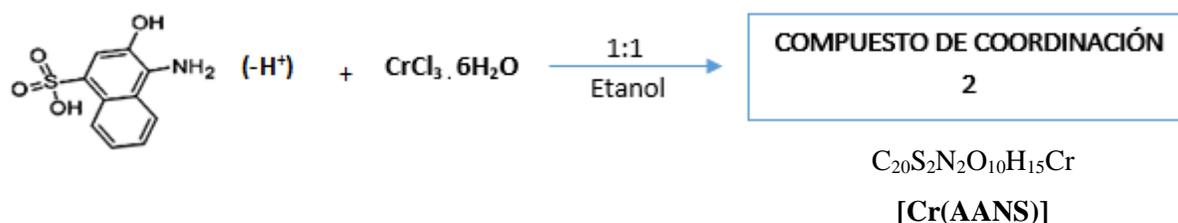


Esquema 4. Reacción para obtener el compuesto 1

Compuesto 2.

La síntesis se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento: Se tomaron 0,1189 g (0,5mmol) del ligante AANS, se disolvieron en aproximadamente 30 ml de Etanol grado analítico por medio de agitación magnética. Ya homogénea la solución se procedió a desprotonar el ligante con la adición gota a gota (± 5 ml) de NaOH al 0,1N; desde un pH inicial de 3,56 a 8,05. Paralelo a esto se disolvieron 0,1333g (0,5mmol) de la sal metálica Hexahidratada $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, en etanol grado analítico. Posteriormente se homogenizaron las

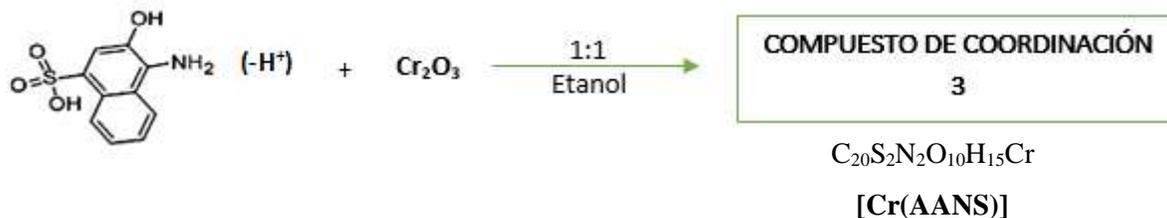
disoluciones empleando agitación magnética durante 30 minutos. Se observó que la solución, inicialmente verde oscura, tomó un color marrón intensificándose con la desprotonación. Pasadas 3 semanas se observó precipitado marrón oscuro en la disolución; tanto la fase sólida como la líquida se caracterizaron por **Espectroscopia IR, UV-Vis y PF. Esquema 5**



Esquema 5. Reacción para obtener el compuesto 2

Compuesto 3

La síntesis se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento: Se tomaron 0,1150 g (0,5mmol) del ligante AANS, se disolvieron en aproximadamente 30 ml de Etanol grado analítico por medio de agitación magnética. Ya homogénea la solución se procedió a desprotonar el ligante con la adición gota a gota (± 5 ml) de NaOH al 0,1N; con un pH inicial de 3,80 a 7,94. Paralelo a esto se disolvió 0,0755 g (0,5mmol) de sal metálica Cr_2O_3 , en Etanol grado analítico. Posteriormente se homogenizaron las disoluciones empleando agitación magnética durante 30 minutos. Se pudo observar que la solución, inicialmente verde oscura, tomó un color marrón oscuro. Pasadas 3 semanas se observó un precipitado negro en la disolución, tanto la fase líquida como la sólida se caracterizaron por **Espectroscopia IR, UV-Vis y PF. Esquema 6.**



Esquema 6. Reacción para obtener el compuesto 3



6.2.1.2. Ligante DCD y respectivos compuestos de coordinación

Compuesto 4

La síntesis se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento: Se tomaron 0,0867 g (0,5mmol) del ligante DCD, se disolvieron en aproximadamente 30 ml de agua destilada por medio de agitación magnética. Ya homogénea la solución se procedió a desprotonar el ligante con la adición gota a gota (\pm 5ml) de NaOH al 0,1N; pasando de pH 7,81 a 11,73. Paralelo a esto se disuelve 0,2631 g de la sal metálica hexahidratada $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, en agua destilada. Posteriormente se homogenizan las disoluciones empleando agitación magnética durante 30 minutos. Se pudo observar que la solución, inicialmente verde oscura, tomó un color azul (al comienzo pálido, pero luego se fue intensificando). Pasadas 3 semanas se observa en la disolución un precipitado azul oscuro, tanto la fase líquida como la sólida se caracterizaron por **Espectroscopia IR, UV-Vis y PF. Esquema 7.**

Compuesto 5

La síntesis se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento: Se tomaron 0,0862 g (0,5mmol) del ligante DCD, se disolvieron en aproximadamente 30 ml de Metanol grado analítico por medio de agitación magnética. Ya homogénea la solución se procedió a desprotonar el ligante con la adición gota a gota (\pm 12ml) de NaOH al 0,1N; pasando de pH 8,4 a 11,8. Paralelo a esto se disuelve 0,2629 g de la sal metálica hexahidratada $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, en Agua destilada. Posteriormente se homogenizan las disoluciones empleando agitación magnética durante 30 minutos. Se pudo observar que la solución, inicialmente verde, tomó un color verde agua marina. Pasadas 3 semanas se observa en la disolución un precipitado azul oscuro, tanto la fase líquida como la sólida se caracterizaron por **Espectroscopia IR, UV-Vis y PF. Esquema 7.**

Compuesto 6

La síntesis se llevó a cabo de acuerdo al siguiente procedimiento: Se tomaron 0,0421 g (0,5mmol) del ligante DCD, se disolvió en aproximadamente 30 ml de Etanol grado analítico por medio de agitación magnética. Ya homogénea la solución se procedió a desprotonar el ligante con la adición gota a gota (\pm 12ml) de NaOH al 0,1N; Pasando de pH 7,24 a 12,12. Paralelo a esto se disuelve 0,2631 g de la sal metálica Hexahidratada $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, en Agua destilada. Posteriormente se homogenizan las disoluciones empleando agitación magnética durante 30 minutos. Se pudo observar que la solución, inicialmente verde-azul oscuro, tomó un color verde tenue. Pasadas 3 semanas se observa en la disolución un precipitado verde, tanto la fase líquida como la sólida se caracterizaron por **Espectroscopia IR, UV-Vis y PF. Esquema 7.**



Esquema 7. Relación de las Reacciones para los compuestos 4,5 y 6 con diferentes solventes.



7. CARACTERIZACIÓN DE LOS LIGANTES

7.1. 1- AMINO 4-SULFÓNICO 2-NAFTOL (A.A.N.S)

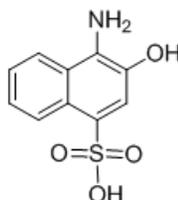


Figura 15. Ligante 1-AMINO 4-SULFÓNICO 2-NAFTOL (AANS)

Es un polvo de color amarillo pálido, con punto de fusión de 307 °C, presenta solubilidad en disolventes polares como H₂O, MeOH, EtOH e insolubilidad en solventes no polares como éter, hexano, ciclohexano.

7.1.1. Caracterización por espectroscopia IR

El espectro de infrarrojo del ácido 1-amino 4-sulfónico 2-naftol presenta vibraciones en las bandas características para los grupos funcionales de: Aminas primarias en donde se tienen vibraciones de estiramiento simétrico entre 3400cm⁻¹ y 3100 cm⁻¹; de igual forma se observan vibraciones de flexión con intensidad media en el enlace N-H₂ entre la región 1653 cm⁻¹ y 1616 cm⁻¹, confirmando la presencia del grupo funcional. Por otro lado las sulfonas se ven representadas por la vibración de números de onda entre 1580 y 1520 cm⁻¹ y un grupo hidroxilo a 1050 cm⁻¹, el cual está unido al grupo funcional SO₃H, **tabla 4, figura 16.**

Tabla 4. Vibraciones del espectro infrarrojo del ligante 1 amino-4 sulfónico-2 naftol

FRECUENCIA (cm ⁻¹)	ENLACE	TIPO DE VIBRACIÓN
3400-3100	N-H	TENSIÓN
3450	O-H	TENSIÓN
1653-1616	N-H	FLEXIÒN

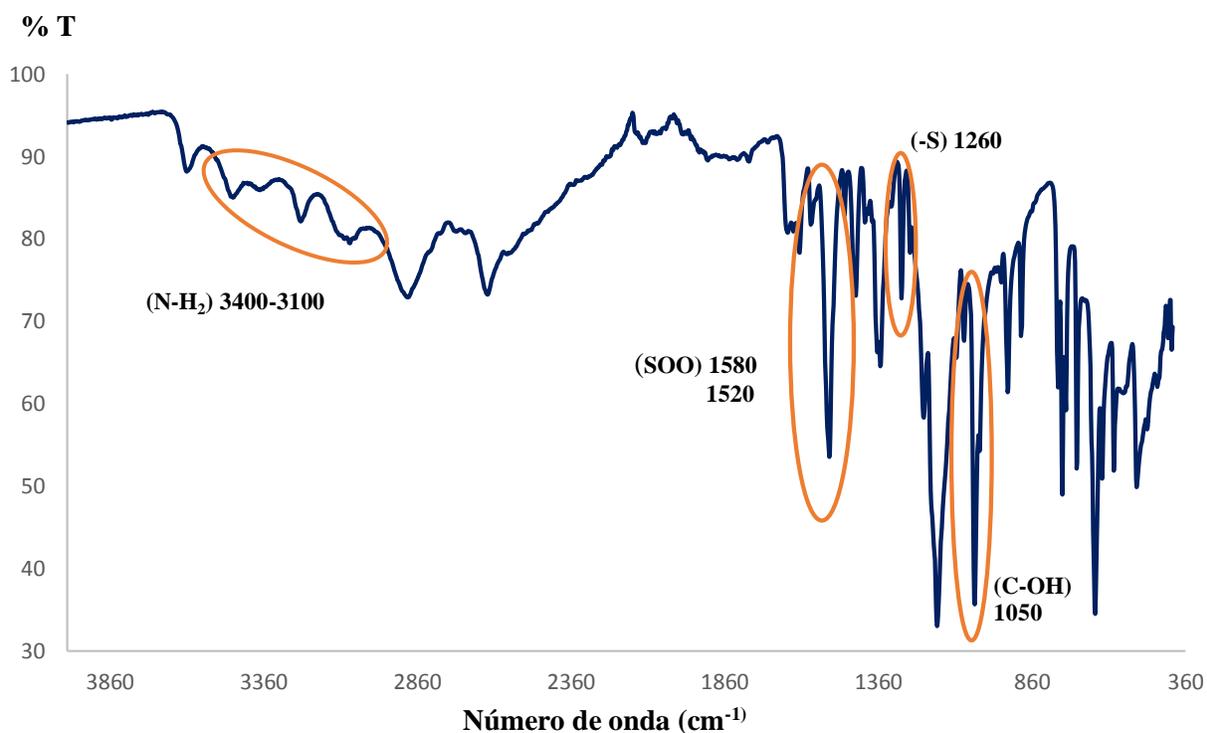


Figura 16. Asignaciones en el espectro infrarrojo del ligante (AANS)

7.1.2. Caracterización de UV-Vis en disolución

El espectro presenta una sola señal correspondiente a transiciones en el ligante del tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ debido al anillo aromático y al ácido sulfónico, las cuales están traslapadas con las transiciones $n \rightarrow \sigma^*$ correspondientes a los grupos NH_2 y OH alrededor de 272 nm. No hay transiciones en la región del visible, lo cual es importante porque los compuestos de coordinación muestran transiciones tipo d-d y de



transferencia de carga del M-L y L-M, permitiendo describir la geometría entorno al centro metálico en reacciones posteriores de coordinación, **figura 17**.

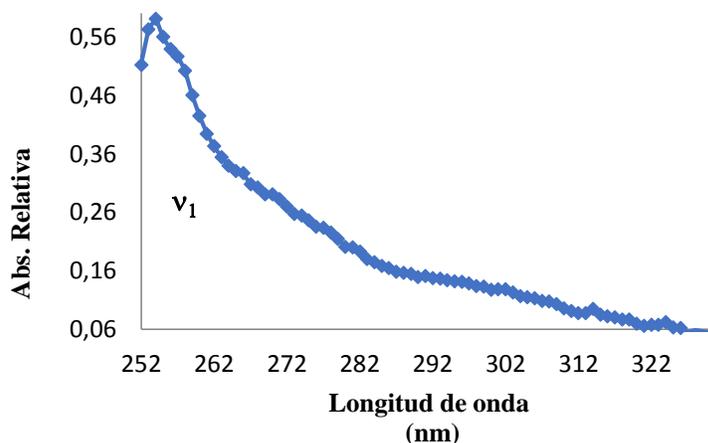
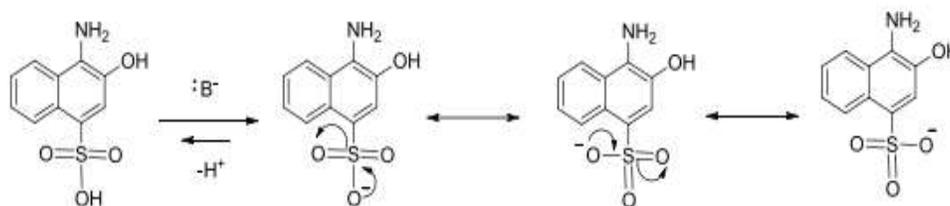


Figura 17. Espectroscopia Ultravioleta-Visible del ligante AANS (-H+)

7.1.3. Desprotonación del ligante

El ligante AANS como ácido de Bronsted- Lowry se encuentra en la capacidad de donar tres protones en reacciones ácido-base. Estos equilibrios corresponden a tres etapas de disociación: el protón correspondiente al ácido sulfónico, el protón del grupo alcohol y uno de los protones del grupo amino. K_1 debe de ser mayor que K_2 y K_2 mayor a K_3 , lo cual significa que cada paso en la ionización tiene lugar en una mayor extensión que la disociación anterior. El protón más ácido cuya base conjugada se estabiliza por resonancia corresponde al ácido sulfónico con un $pK_a= 1.8$, **Esquema 8**. Posteriormente, se lleva a cabo la pérdida del segundo protón, estabilizando la especie fenóxido, lo que aumenta la carga electrostática del ácido cargado positivamente. El tercer protón se dará a condiciones de alta alcalinidad, dada la basicidad del grupo NH_2 .

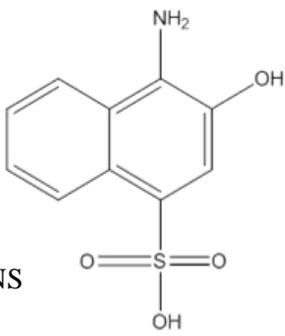
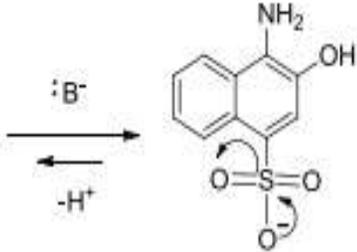


Esquema 8. Resonancia del grupo sulfonato.

El espectro electrónico UV- Vis del ligante desprotonado presenta un desplazamiento a menor energía en las transiciones electrónicas, como consecuencia del efecto resonante. Por otro lado en el espectro IR, el mismo efecto es observado ya que las vibraciones correspondientes al grupo (SOO^-) alrededor de 1580 cm^{-1} se desplazaron a menor energía.

A partir de la caracterización anterior se sugiere que la desprotonación del ligante, implica mayor deslocalización electrónica. Lo cual fue confirmado por medio de la optimización de mecánica molecular, método Polak- Ribiere, con un gradiente de 0.1 Kcal/mol en la plataforma de Hyperchem. (**Tabla 5**).

Tabla 5. Optimización molecular de las especies estabilizadas posterior a la Desprotonación

Especie estabilizada	Kcal / mol
<p data-bbox="406 777 487 808">AANS</p> 	<p data-bbox="876 598 1128 672">28,614484 Kcal / mol pH: 3.8</p>
 <p data-bbox="365 1312 600 1386">AANS (-H⁺) DESPROTONADO</p>	<p data-bbox="885 1081 1128 1165">32.287638 Kcal/mol pH=7.2</p>

7.2. NITRATO DE 1- AMINOGUANIDINA (N.A.G)

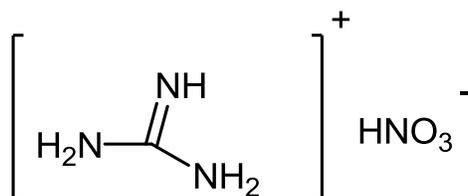


Figura 18. Ligante NITRATO DE 1- AMINOGUANIDINA (N.A.G)

Es un polvo de color amarillo, con punto de fusión de 145°C. Presentan solubilidad en disolventes polares como H₂O, MeOH, EtOH e insolubilidad en solventes no polares como hexano.

7.2.1. Caracterización por espectroscopia IR

Las bandas características de las aminas son las asociadas con las vibraciones N-H. Estas bandas de alto número de onda, son sensibles a la formación de enlaces por puente de hidrógeno y su número permite diferenciar las aminas primarias, secundarias y terciarias. En la **figura 19**, se observa el espectro infrarrojo del ligante NAG, en donde se aprecia una vibración para $\nu_{as}(\text{NH}_2)$ entre 3415 cm^{-1} y $\nu_s(\text{NH}_2)$ a 3337 cm^{-1} confirmando la presencia de aminas primarias. Alrededor de 1629-1584 cm^{-1} se observan vibraciones características del grupo imina $\square(\text{C}=\text{N})$, así como una vibración de la amina secundaria que se traslapa con la región de 3300 cm^{-1} . Por último, una señal intensa alrededor de 1350 cm^{-1} para $\square(\text{C}-\text{N})$.

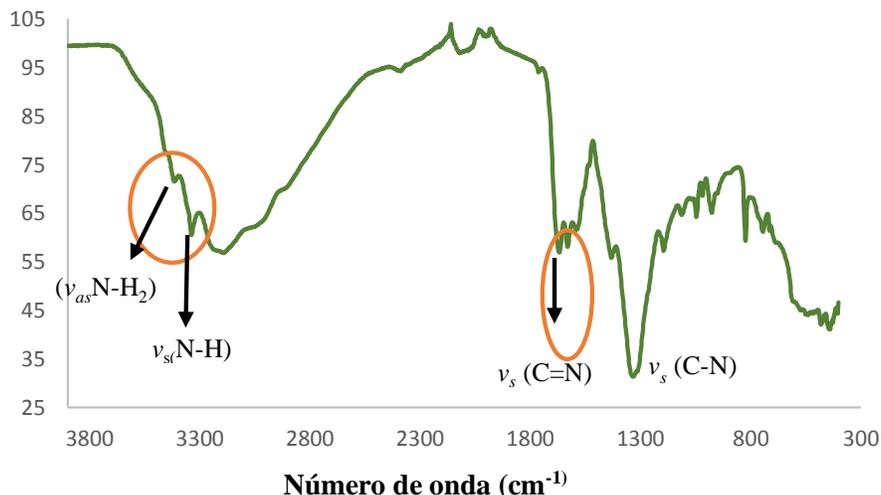


Figura 19. Asignaciones en el espectro infrarrojo para el ligante (NAG)

7.2.2 Caracterización de UV-Vis en disolución

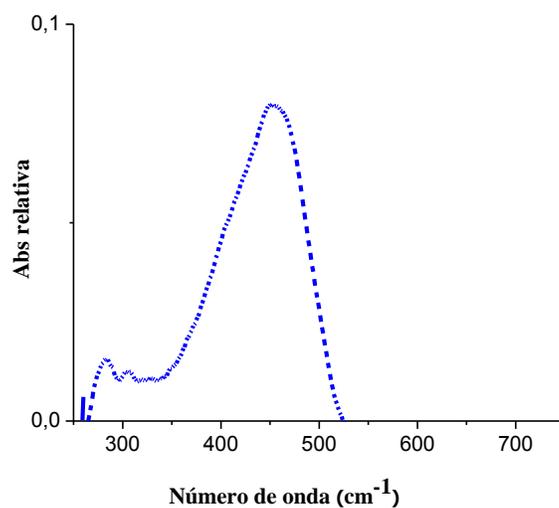


Figura 20. Espectroscopia ultravioleta-visible del ligante NAG

Las transiciones electrónicas permitidas están desplazadas a la región del visible (**Figura 20**), dado el gran efecto mesomérico en la estructura del ligante Aminoguanidina. Esto se confirma calculando de forma semi empírica el diagrama de contorno de densidad electrónica, en donde se observa gran deslocalización electrónica entre los átomos de carbono y nitrógeno.

7.3. DICIANODIAMIDA (D.C.D)

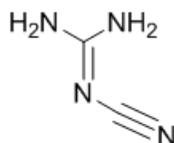
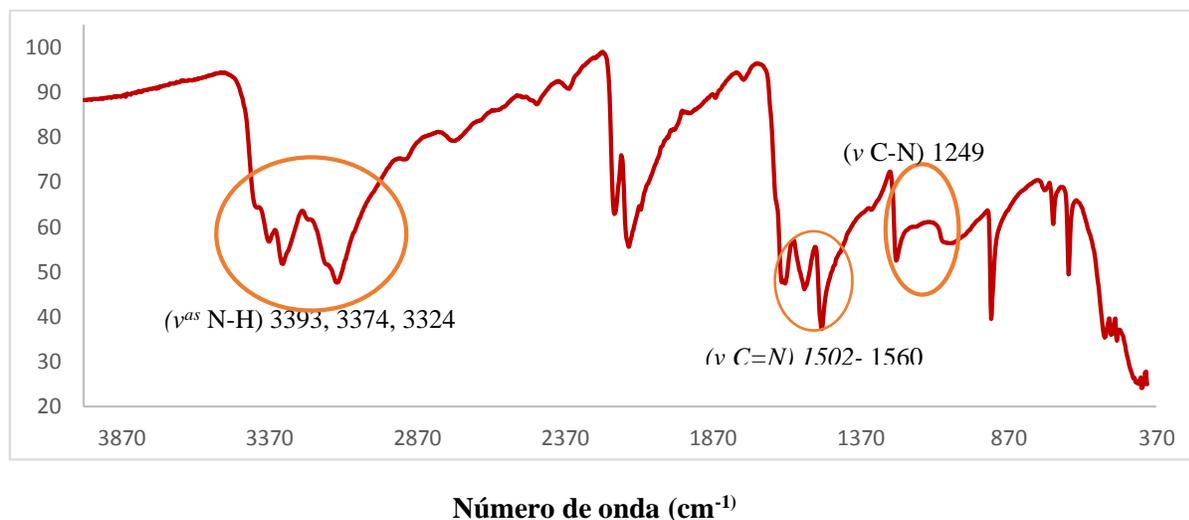


Figura 21. Ligante DICIANODIAMIDA (D.C.D)

Punto de fusión experimental 202 °C, Teórico (207 °C).

7.3.1 Caracterización de IR en disolución



Figuro 22. Asignaciones en el espectro infrarrojo para el ligante Dicianodiamida (DCD)

En la **gráfica 22** se observa el espectro infrarrojo del ligante Dicianodiamida; en éste se puede observar la variedad de picos de absorción característico de aminas secundarias, producidos por vibraciones de tensión en longitudes de onda de $(\nu\text{N-H})$ 3393cm^{-1} , 3374cm^{-1} , 3324cm^{-1} . Se confirma la presencia de la amina secundaria con las bandas de absorción en $\nu(\text{C=N})$ alrededor de 1600 cm^{-1} .

7.3.2 Caracterización de UV-Vis en disolución

Se observa en el espectro electrónico una sola transición entre 250 y 290 nm. Esta asignación corresponde a las transiciones electrónicas traslapadas de $n \rightarrow \sigma^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$.

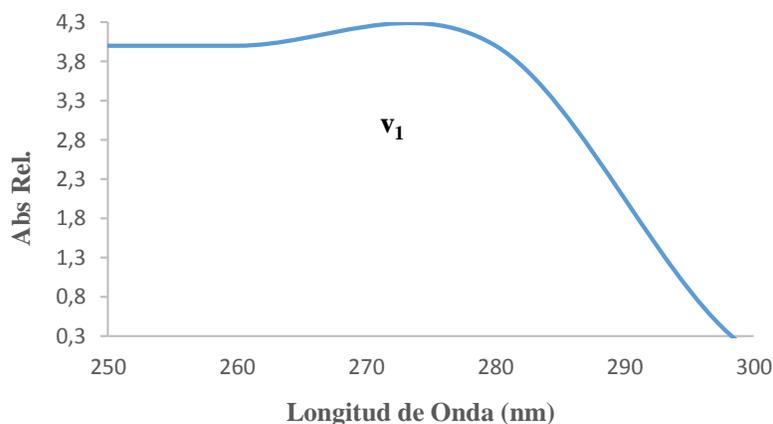


Figura 23. Espectroscopia ultravioleta-visible del ligante DCD

7.3.3 REACCIONES CATALIZADAS POR EL METAL

Los procesos catalíticos homogéneos asociados a metales de transición, constituyen una herramienta para el desarrollo industrial y tecnológico. Procesos como carbonilación, adición, oxidación, y polimerización de olefinas; condensación e hidrólisis hacen parte de las catálisis en donde interviene un centro metálico. Las condiciones de reacción del ligante dicianodiamida y la sal metálica de cromo (III), permitieron cristalizar un derivado hidrolizado como sal cuaternaria de amonio, cuya carga se estabiliza con el contraion cloruro, que proviene de la sal metálica como reactivo de partida en la síntesis de los compuestos de coordinación. El catión amonio cuaternario presenta la estructura NR_4^+ , donde R puede ser un grupo alquilo o un grupo arilo. Estos iones están cargados permanentemente, independiente del pH de la solución. Los compuestos de amonio cuaternario se preparan mediante la alquilación de aminas terciarias, en un proceso llamado cuaternización. Como ejemplo se puede citar la síntesis de alquildimetilamina y cloruro de bencilo empleada para producir el cloruro de benzalconio⁵⁵, **figura 24**.

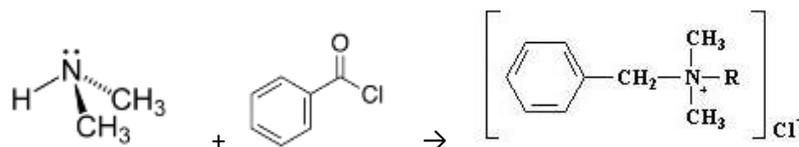


Figura 24. Reacción para producir la sal cuaternaria cloruro del benzalconio

55 . Kosswig, K. Surfactantes” en Ullmann Encyclopedia of Industrial Chemistry 2002, Wiley-VCH, Weinheim.



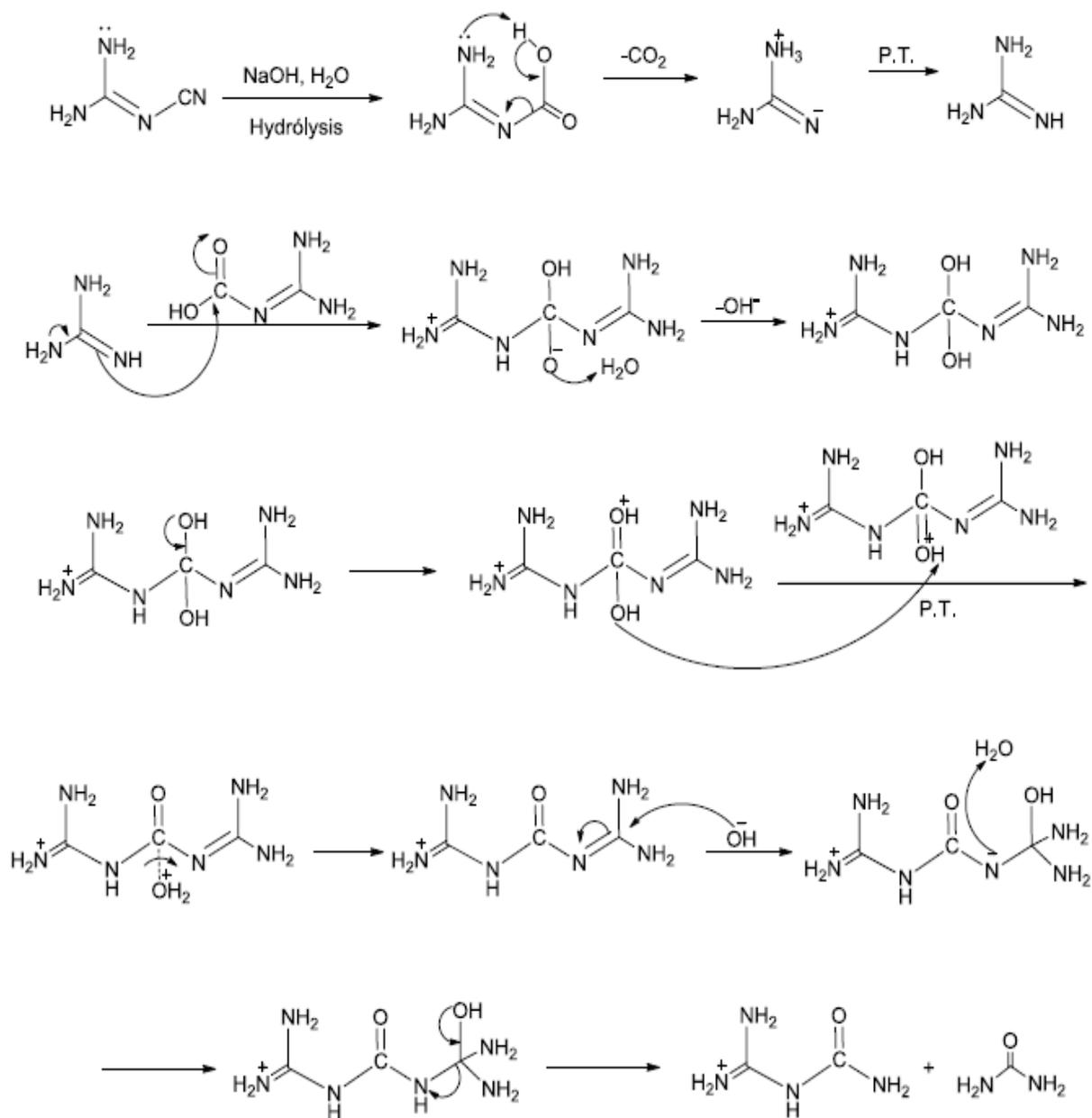
En el caso particular del ligante DCD las condiciones de reacción difieren de la cuaternización. Las condiciones reales de reacción que se llevaron a cabo se muestran en el **(esquema 9)**.



Esquema 9. Reacción de formación de la sal cuaternaria

El mecanismo propuesto por el cual se obtuvo la sal cuaternaria, consiste en tres pasos:

- A. **El grupo ciano se hidroliza en medio básico para obtener el ácido carboxílico correspondiente** (ataque nucleófilo del grupo hidroxilo al carbono electrófilo del grupo ciano, posterior protonación del nitrógeno con el agua del medio, tautomerismo, hidrólisis de la amida y formación final del carboxilato de sodio por el medio de reacción).
- B. **Descarboxilación.**
- C. **Ataque nucleofílico** con la liberación del grupo urea



Esquema 10. Propuesta de reacción para la sal cuaternaria

La elucidación estructural de la sal cuaternaria fue posible ya que se obtuvieron cristales aptos para difracción de rayos-X de monocristal. Las reflexiones fueron colectadas en la Unidad de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química (UNAM) por colaboración con el Dr. Marcos Flores. A continuación se describen todos los detalles estructurales, así como las tablas con las respectivas distancias y ángulos entre los átomos que constituyen la amina cuaternaria.

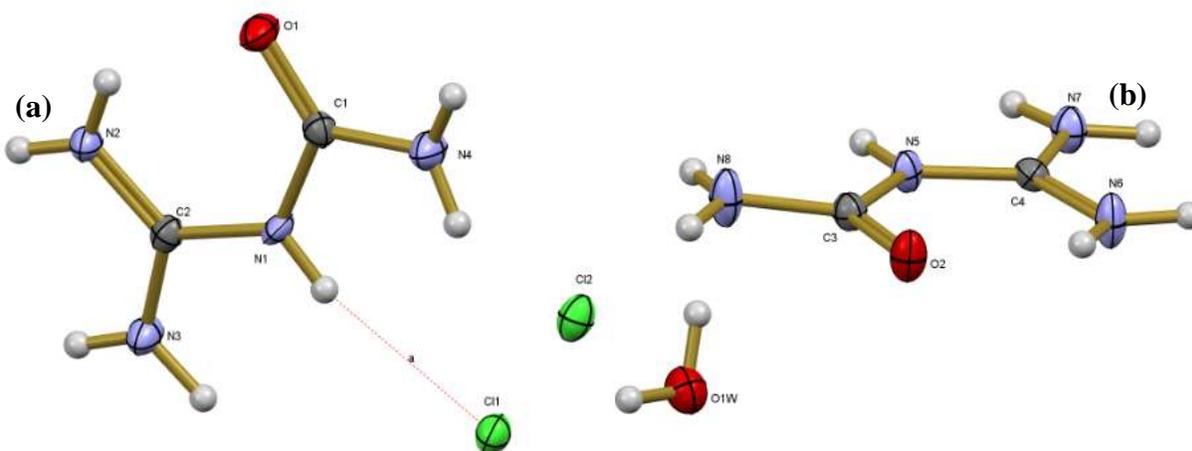


Figura 25. a). Diagrama de ORTEP de la amina cuaternaria y b). Esquema bidimensional

El diagrama de ORTEP se obtuvo a partir del refinamiento de la estructura por difracción de rayos-X con el programa WIN GX y el método de SHELL para átomos pesados. Los parámetros de red que describen la celda son los siguientes (**Tabla 6**).



Tabla 6. Parámetros de red de la amina cuaternaria

Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P-21
Parámetros de red	a= 6.4849 Å b=29.868 Å c=6.6037 Å
	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 96.719^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Z	4
Volumen	1270.29 Å ³

En la celda cristalina se observan cuatro moléculas por cada celda en un sistema monoclínico, en donde el cloruro compensa la carga de la amina, **figura 26**.

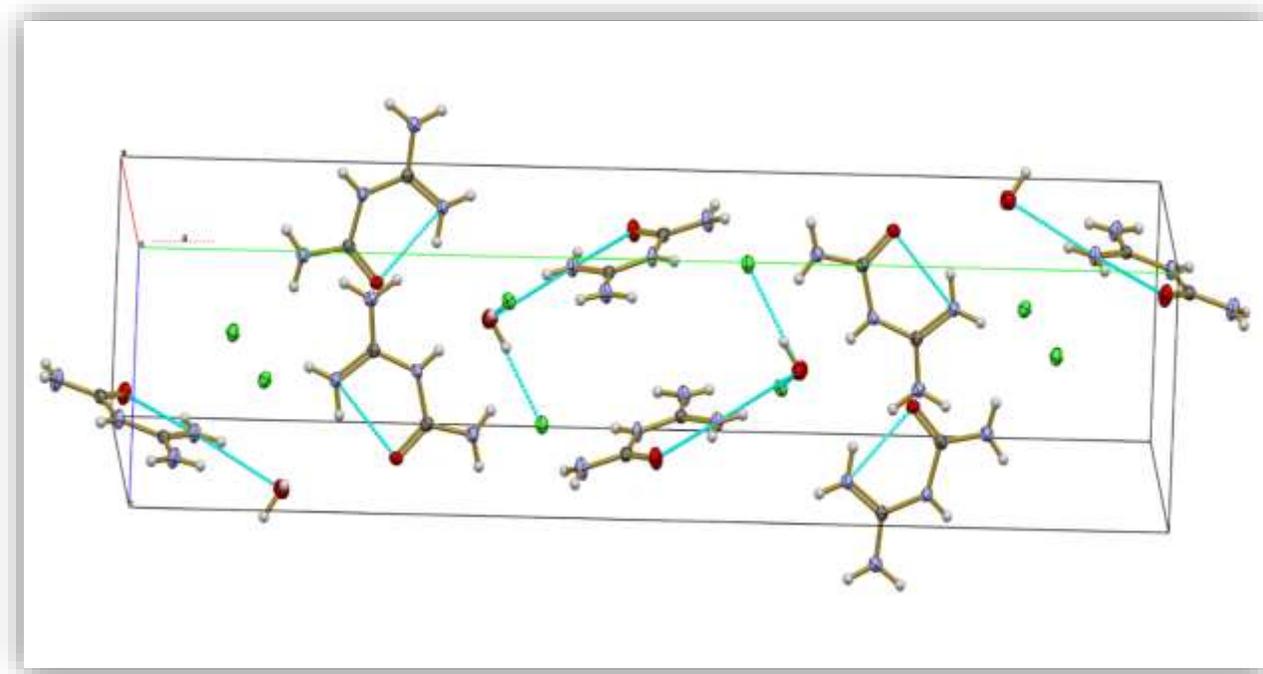


Figura 26. Celda cristalina de la amina cuaternaria.

Las interacciones intermoleculares son numerosas, esto permite mostrar que el ligante se estabiliza fuertemente. De acuerdo a la clasificación de Steiner, **tabla 7**; las interacciones son clasificadas con direccionalidad moderada, con un ángulo superior a 170° de átomo pesado a átomo pesado y una distancia alrededor de 3.2 Å, para N-H.....Cl y NH.....O. La visión tridimensional permite observar un arreglo en zig-zag en donde una molécula de amina se ubica sobre el eje a y la posterior sobre el eje b de forma periódica, (**figura 27**).



Tabla 7. Clasificación de Steiner para interacciones de puente de hidrógeno

A-H...B		Fuerte	Moderado	Débil
		covalente principalmente	electrostático principalmente	Electrostático
longitud de enlace	H...B (Å)	~ 1.2 - 1.5	~ 1.5 - 2.2	2.2 - 3.2
	A...B (Å)	2.2 - 2.5	2.5 - 3.2	3.2 - 4.0
Ángulos de enlace (°)		170 – 180	130 – 170	90 – 130
Direccionalidad		fuerte	Moderada	Débil
Energía de enlace KJ mol⁻¹		58 – 167	17 – 63	< 17

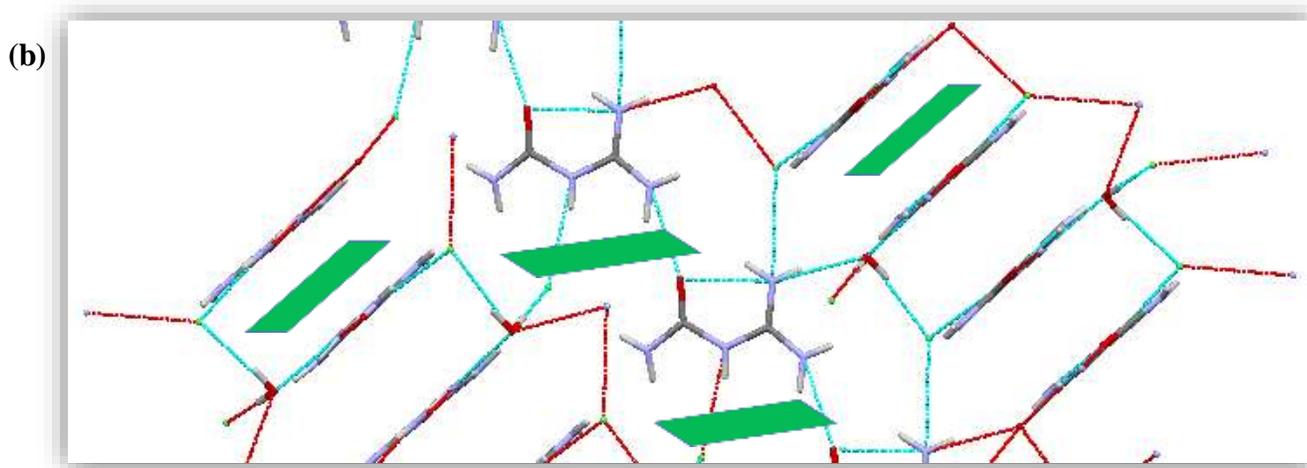
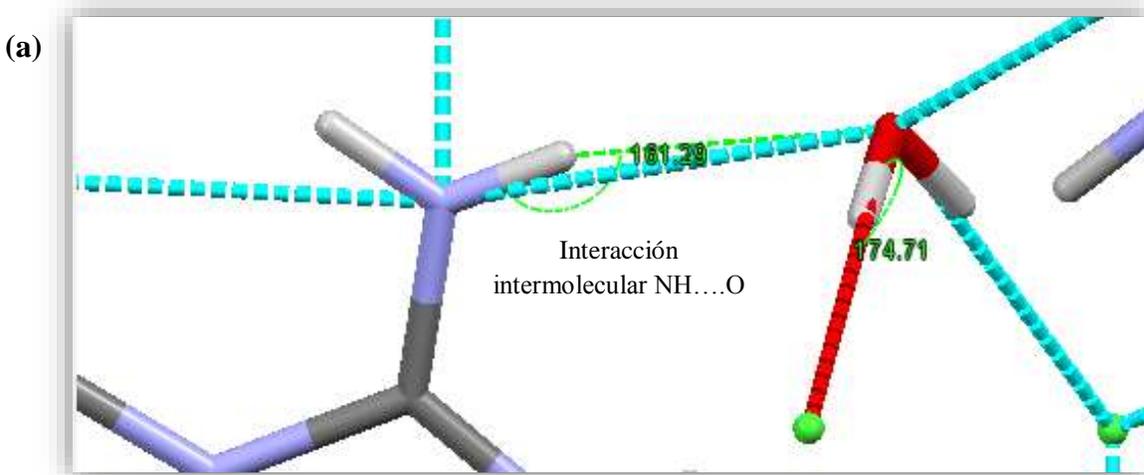


Figura 27. a). Interacciones intermoleculares y **b).** Arreglo cristalino para amina cuaternaria



7.3.4 NITRATO DE AMINOGUANIDINA

Con las reacciones realizadas con nitrato de aminoguanidina, no se obtuvieron compuestos de coordinación. Sin embargo, el medio de reacción permitió la cristalización del ligante, estructura que no ha sido reportada en DATA Cambridge. Las estructuras asociadas que se encuentran reportadas son los respectivos haluros de aminoguanidina pero no el nitrato. A continuación en la (**figura 28**) se describe el diagrama de ORTEP, como resultado del proceso de refinamiento con el programa WIN GX y el método en SHELL para átomo pesado.

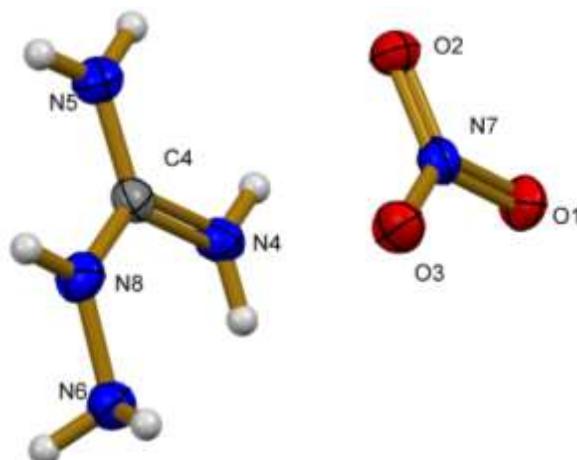


Figura 28. Diagrama de ORTEP de Nitrato de Aminoguanidina



Tabla 8. Parámetros de red para la celda cristalina de NAG

Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Parámetros de red	a= 6.0760 Å b=7.154 Å c=7.6301 Å
	α= 103.24 ° β= 111.29 ° γ = 103.13 °
Z=	2
Volumen=	262.869 Å³

Las distancias más importantes y ángulos entre los diferentes átomos se reportan en la (tabla 9). Se observa que las distancias son cortas, lo cual es congruente con la resonancia en el grupo guanidino. Por otro lado la hibridación sp^2 se aprecia claramente con ángulos muy cercanos de 120 °, no hay distorsión de la geometría por efecto de interacciones de puente de hidrógeno entre el ion nitrato y el grupo aminoguanidino.

Tabla 9. Ángulos y distancias considerables en NAG

Átomos	Distancias (Å)
C4-N5	1.319
C4-N4	1.316
C4-N8	1.325
N8-N6	1.403
Átomos	Ángulos (°)
C4-N5-H5	119.98
C4-N4-H4A	119.98
C4-N8-H8	120.34
N8-N6-H6	108.33

La celda cristalina es triclinica con ángulos y lados diferentes como parámetros de red. Hay dos unidades por cada celda; dos de aminoguanidino y dos de nitrato. **(Figura 29)**

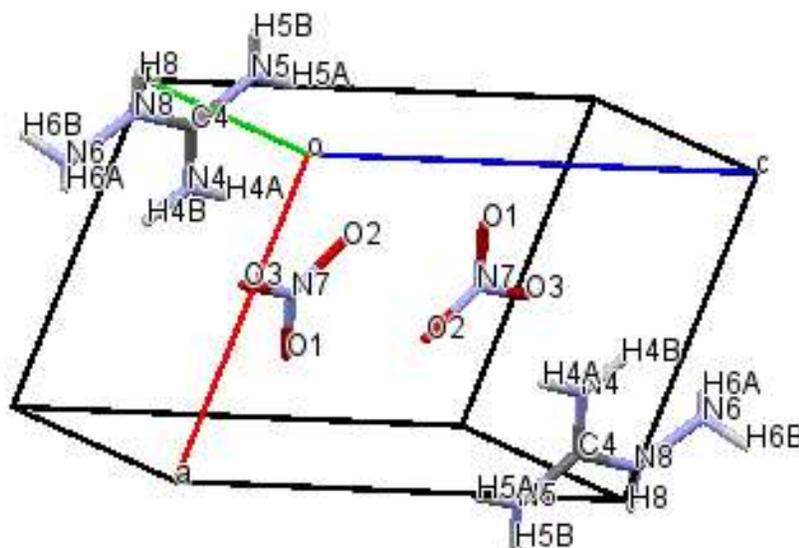


Figura 29. Celda cristalina de NAG

Canales de nitratos y canales de AG

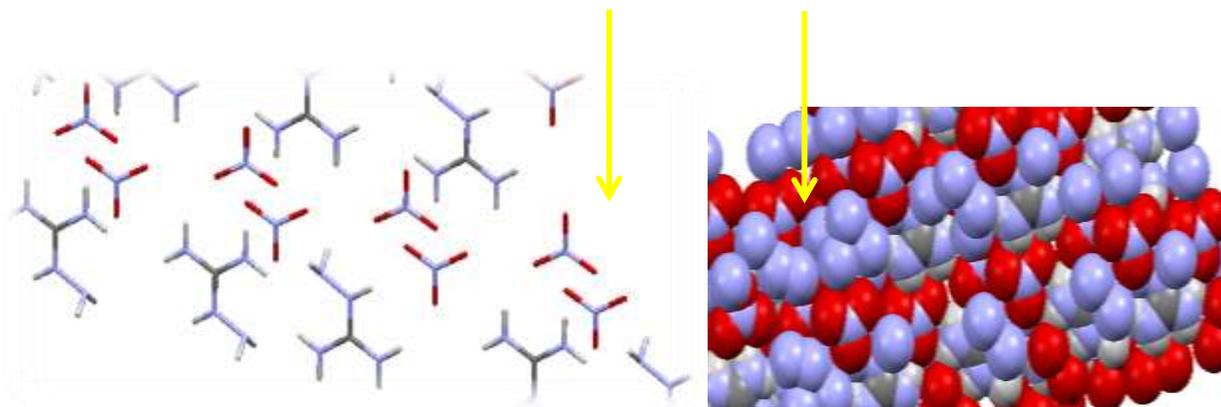


Figura 30. Arreglo tridimensional de NAG

En el arreglo tridimensional se observa que se forman canales de iones nitratos y canales de iones aminoguanidino. Esto estabiliza de forma significativa la estructura, así como los puentes de hidrógeno moderados entre el ion nitrato y AG. **(Figura 30)**

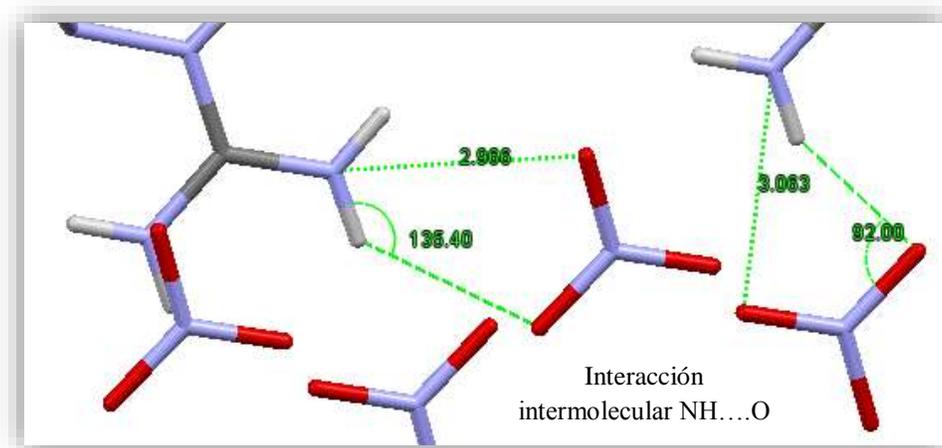


Figura 31. Interacciones intermoleculares entre el ion nitrato y AG

Para complementar se midieron las interacciones intramoleculares NH---N encontrando que presentan direccionalidad fuerte, lo cual estabiliza aún más el ligante nitrato de aminoguanidina.

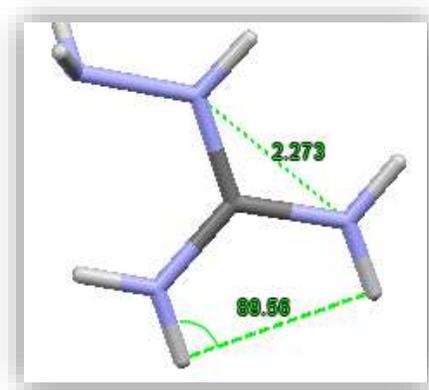


Figura 32. Interacciones intermoleculares en NAG

8 CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

A continuación son descritas las reacciones que se llevaron a cabo para obtener diferentes compuestos de coordinación. Los ligantes se utilizaron en dos medios de reacción, el primero en condiciones neutras y el segundo en condiciones básicas, en donde el medio permitió la desprotonación de hidrógenos ácidos como es el caso de AANS, con un pH superior a 7.2. Posteriormente, se realizaron ensayos con $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y Cr_2O_3 con relación estequiométrica (1:1) sal metálica – ligante, con medios de reacción neutro y básico, variación de la temperatura (ambiente, reflujo a 70 °C) y estabilidad con diferentes disolventes.

8.1. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON AANS

8.1.1. Compuesto 1, $[\text{Cr}(\text{AANS})_2] \cdot \text{Cl}_3$ y Compuesto 2, $[\text{Cr}(\text{AANS})]$

El espectro IR del **compuesto 1 (AANS neutro)** y del **compuesto 2 (AANS desprotonado)** en etanol, muestran pequeñas diferencias en la vibración C-O. Cuando un ligante se enlaza de forma coordinada a un centro metálico, las vibraciones características en donde se lleva a cabo el enlace, presentan un desplazamiento por efecto de la densidad electrónica del metal. Hay un desplazamiento en las vibraciones

características para los grupos funcionales de: Aminas primarias, la vibración es más ancha por efecto de la coordinación con el metal, las vibraciones del grupo NH_2 libre del ligante, se ven afectadas y se desplazan a mayor energía; adicionalmente en esta región se observan los puentes de hidrógeno que se estabilizan entre el disolvente y el grupo amina. El grupo funcional de sulfonas se ve representado por la banda entre 1580 y 1520 cm^{-1} ($\text{S}=\text{O}$), la cual se desplaza y traslapa a 1600 cm^{-1} . Es evidente que este grupo participa en la coordinación, ya que al enlazarse por los pares de electrones libres de los oxígenos, aumenta la tensión $\text{S}=\text{O}$ y aumenta la deslocalización electrónica al formarse posiblemente un anillo alrededor del centro metálico. Para el ligante desprotonado, la banda se ve desplazada a menor energía por efecto de la resonancia y el grupo S-OH unido a un azufre desaparece alrededor de 1050 cm^{-1} como consecuencia de la desprotonación con NaOH . **(Figura 33)**

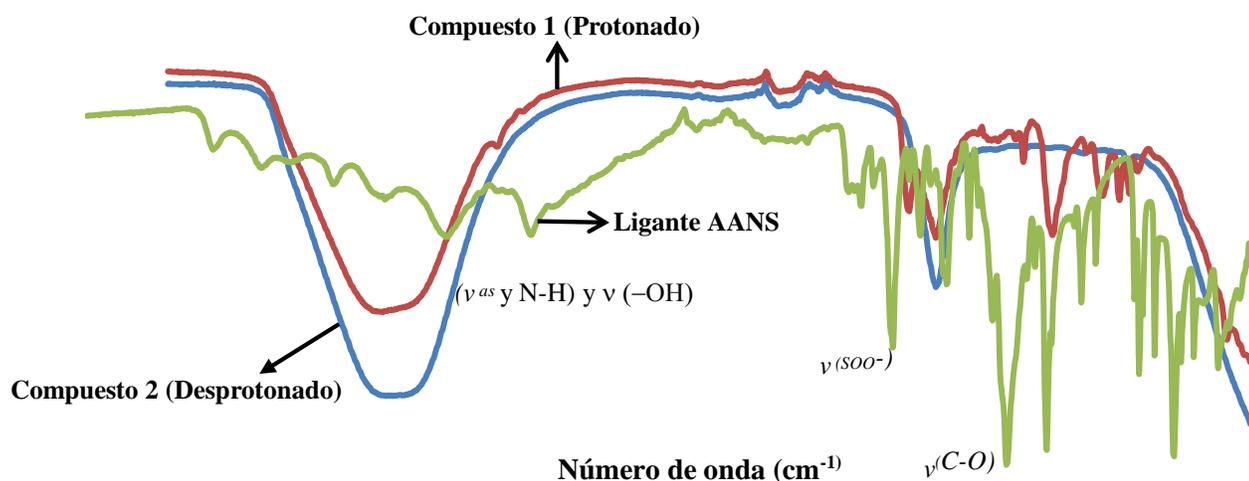


Figura 33. Espectros de IR para Compuesto 1 y compuesto 2 comparado con el ligante libre AANS

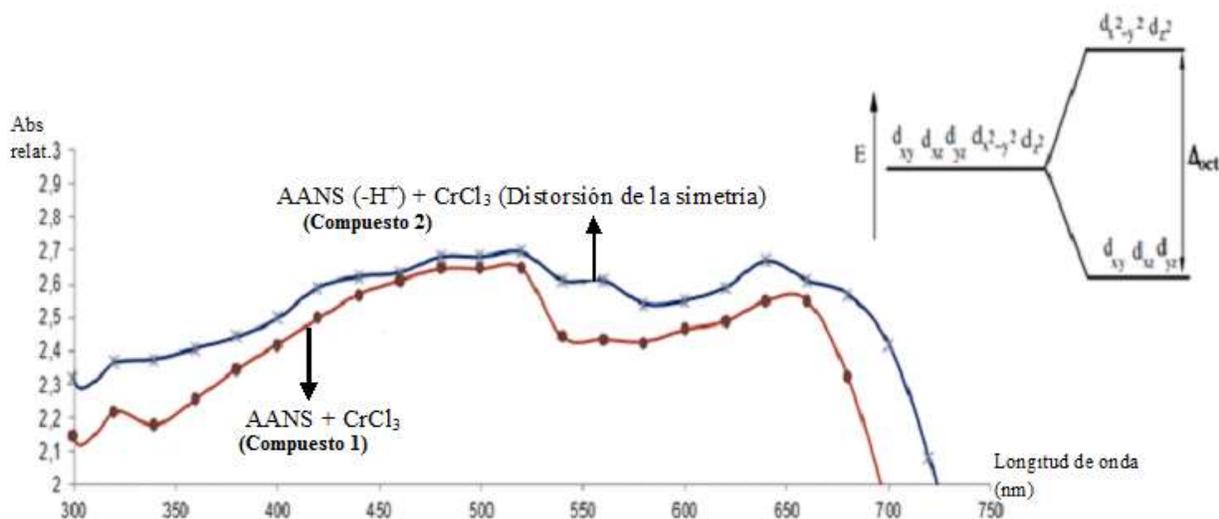
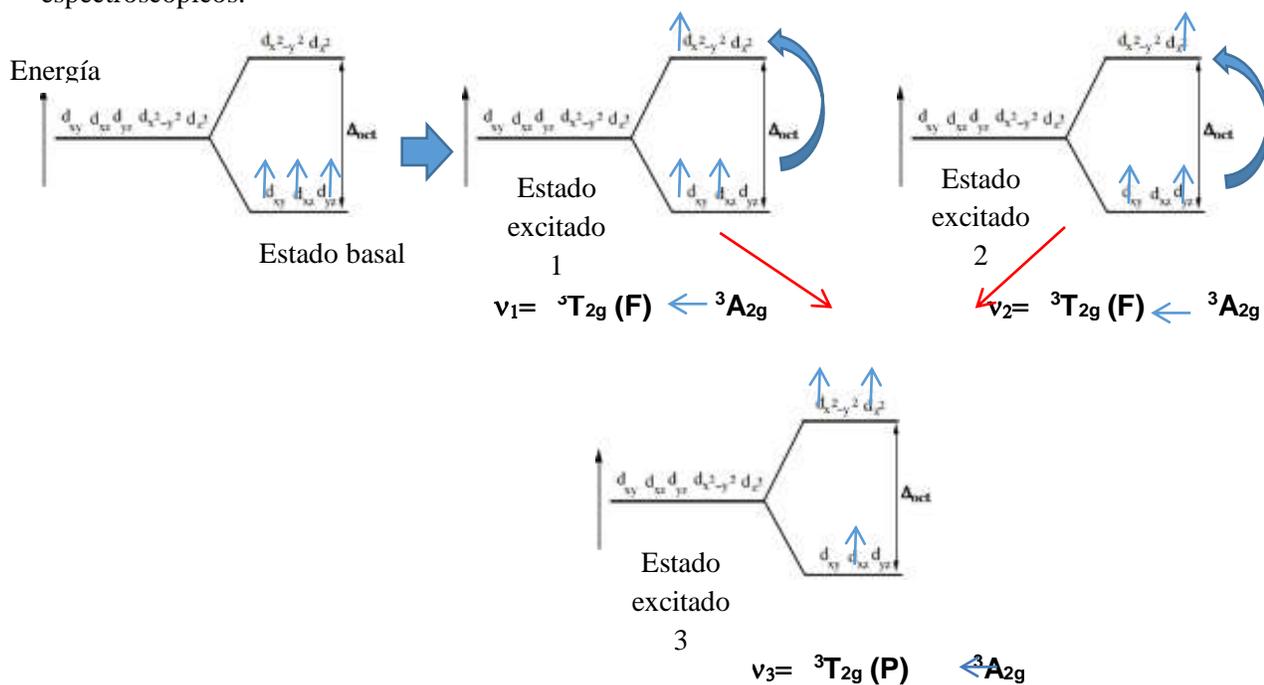


Figura 34. Espectro electrónico de los compuestos 1 y 2

Como se observa en la (Figura 34) el **compuesto 1** y el **compuesto 2** presentan las tres transiciones permitidas por la regla de espín tipo d-d para un cromo (III) en configuración $3d^3$ y geometría octaédrica. En el (Esquema 11) se muestran las transiciones permitidas para cromo (III) con sus respectivos términos espectroscópicos.



Esquema 11. Movimientos electrónicos permitidos para cromo (III)

El mismo comportamiento fue observado en el compuesto 3, en donde se utilizó la sal metálica de Cr_2O_3 con el ligante desprotonado. La deslocalización electrónica en el espectro UV-Vis del compuesto sugiere la formación de un anillo quelato alrededor del centro metálico, por lo cual no se definen las transiciones electrónicas tipo d-d en la región del visible. Es de notar que ν_3 se traslapa con la transferencia de carga M-L que es considerable en el óxido de cromo (III), comparada con la sal metálica de cloruro de cromo (III), (**figura 35**). La reacción correspondiente a la sal metálica Cr_2O_3 y el ligante AANS no estabilizó compuesto de coordinación, lo cual es evidente en el espectro IR y en el espectro electrónico; pues no se observan desplazamientos de las vibraciones características del ligante con respecto al metal y tampoco las transiciones electrónicas d-d correspondientes al cromo(III).

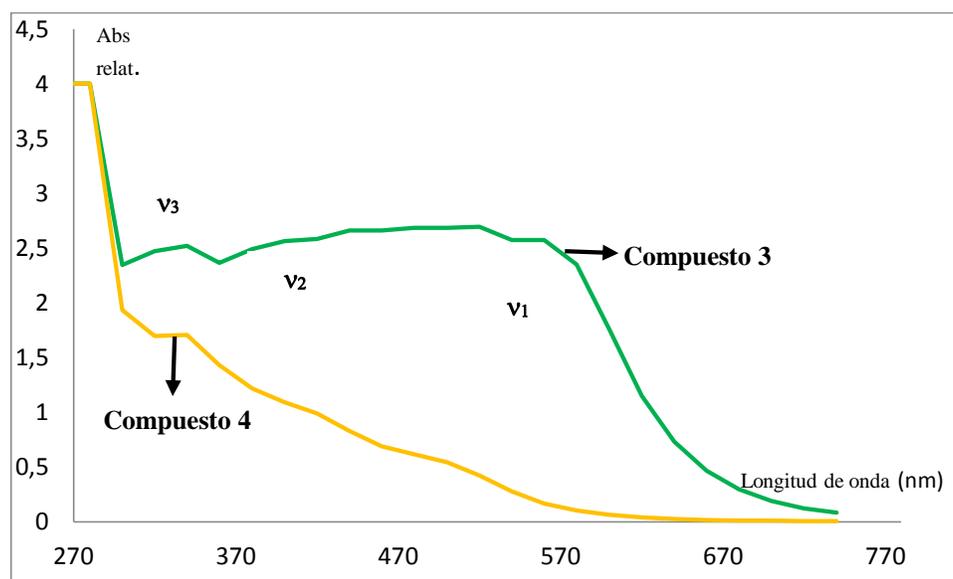


Figura 35. Espectro electrónico UV-Vis del compuesto 3 y 4

El análisis elemental de los compuestos **1-3** (%C, %H, %N y %S), fue estimado con espectroscopia de emisión atómica, en colaboración con la unidad de estudio de posgrado de la facultad de química en la UNAM. Estos resultados se reportan en la (**tabla 10**) y son ajustados a un modelo estructural sugerido para un cromo (III) con dos moléculas de ligante AANS, unidos al centro metálico por los grupos SOO^- , NH_2 y OH del grupo alcohol. (**Ver figura 36**)



Tabla 10. Análisis elemental para los compuestos 1-3

Compuesto	%C	%H	%N	%S	%Cl
	(Teórico/Exp.)	(Teórico/Exp.)	(Teórico/Exp.)	(Teórico/Exp.)	(Teórico/Exp.)
1 C ₂₀ S ₂ N ₂ O ₁₀ H ₁₉ CrCl ₃ [Cr(AANS) ₂] ₂ ·Cl ₃	31.4 /30.7	2.34/2.45	3.6/3.20	8.3/8.6	13.76/12.11
2 C ₂₀ S ₂ N ₂ O ₁₀ H ₁₅ Cr [Cr(AANS) ₂]	38.09/39.2	2.4/ 2.3	4.4/4.5	10.11/10.45	-----
3 C ₂₀ S ₂ N ₂ O ₁₀ H ₁₅ Cr [Cr(AANS) ₂]	38.09/39.4	2.4/2.5	4.4/4.3	10.11/10.45	-----

El porcentaje de cromo en los compuestos fue estimado con espectroscopia de absorción atómica, se realizó en un spectrophotomer Shidmadzu AA-7000 (horno de grafito); tubo de grafito “High density” con lámpara de cromo 10 mA; el gas de arrastre utilizado fue Argón; en el equipo del laboratorio de aguas de la Universidad Tecnológica de Pereira; los resultados que se ajustan al modelo estructural propuesto se reportan en la (Figura 36, tabla 11)

Tabla 11. Porcentaje de cromo estimado es los compuestos de 1-3 por AA

% Cr (teórico/experimental)	8/8,2	24/23.7	24/ 24.7
Compuesto	1	2	3

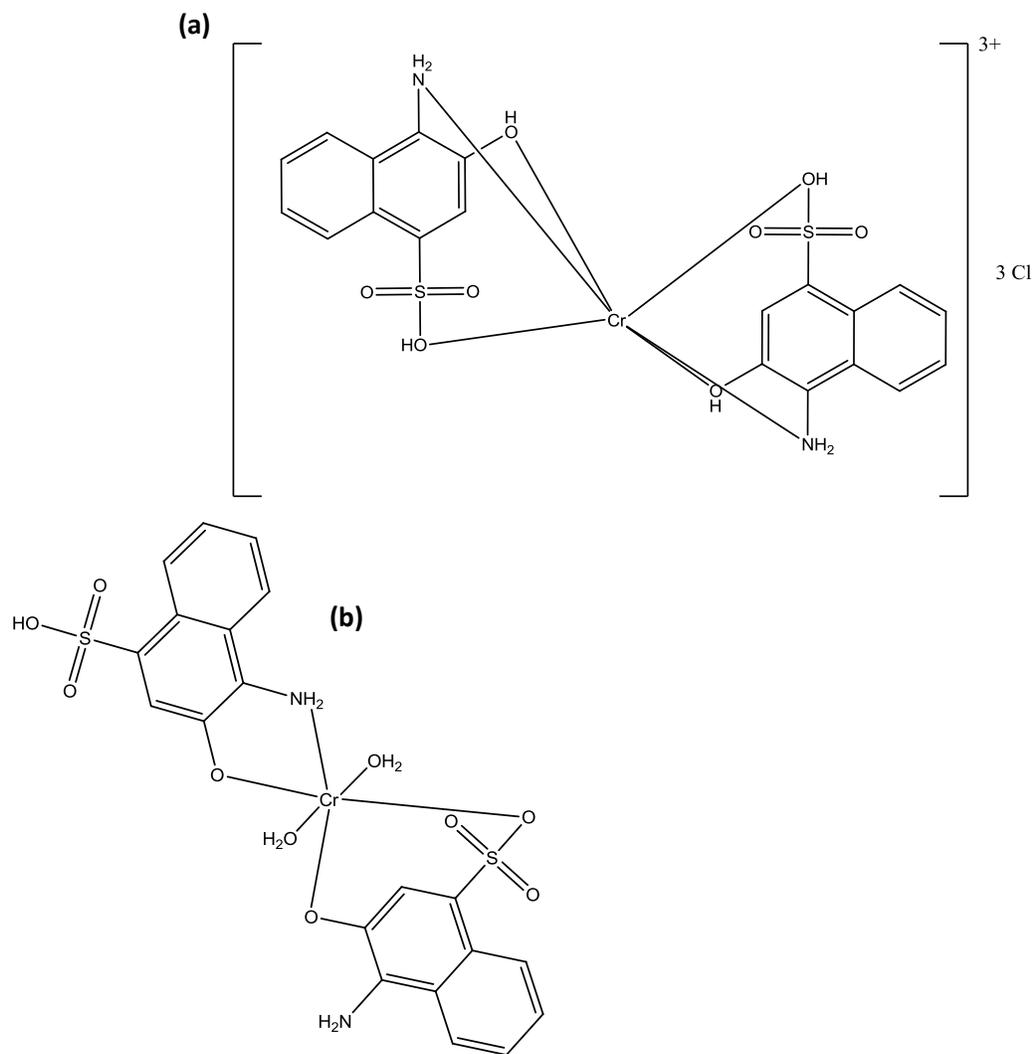


Figura 36. Propuesta estructural para los compuestos a. 1, b. 2 y 3.



8.2 COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON DCD

8.2.1 Reacciones con Cr_2O_3

Las reacciones que se llevaron a cabo con el ligante DCD y Cr_2O_3 , fueron realizadas a pH neutro y básico obteniendo resultados diferentes. A pH neutro Cr_2O_3 no reacciona y tampoco sufre modificaciones estructurales el ligante por efecto del metal, como se observa en la (**figura 37**); en donde no se observan transiciones electrónicas d-d en el visible. Con ligante en medio básico, tampoco se observan transiciones electrónicas d-d entre 430- 680 nm.

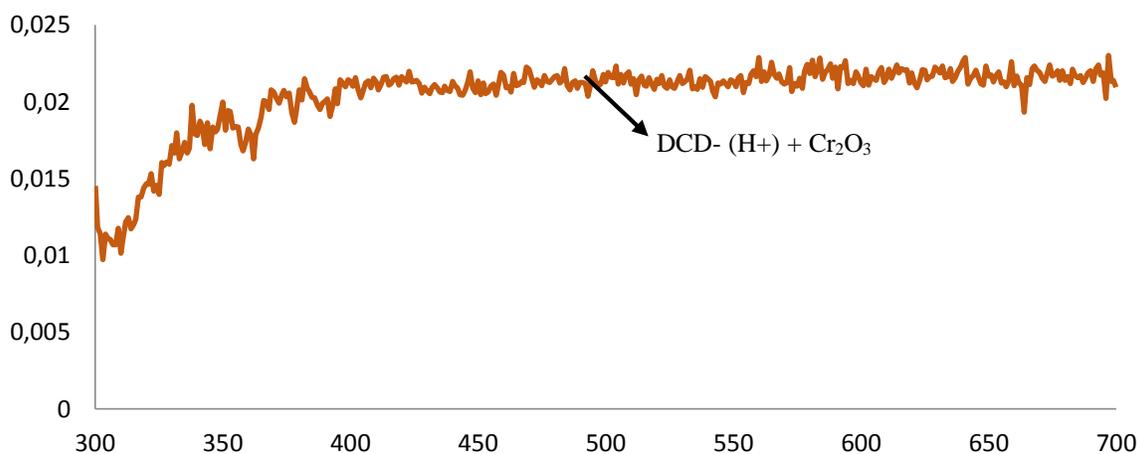


Figura 37. Espectro UV- Vis de DCD con Cr_2O_3 a pH neutro y pH básico

En la (**Figura 38**) se observan vibraciones características de las tensiones C-H; N-H; O-H $3380\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$; tensión de dobles enlaces C=N en 2110 cm^{-1} , enlaces C-C del sistema aromático a $1615\text{-}1297\text{ cm}^{-1}$. Sin embargo, no hay desplazamiento de las vibraciones características de los grupos portadores de electrones como las aminas primarias. El único cambio apreciable es la vibración C=N el cual se afecta por la desprotonación aumentando la resonancia alrededor de C-N.

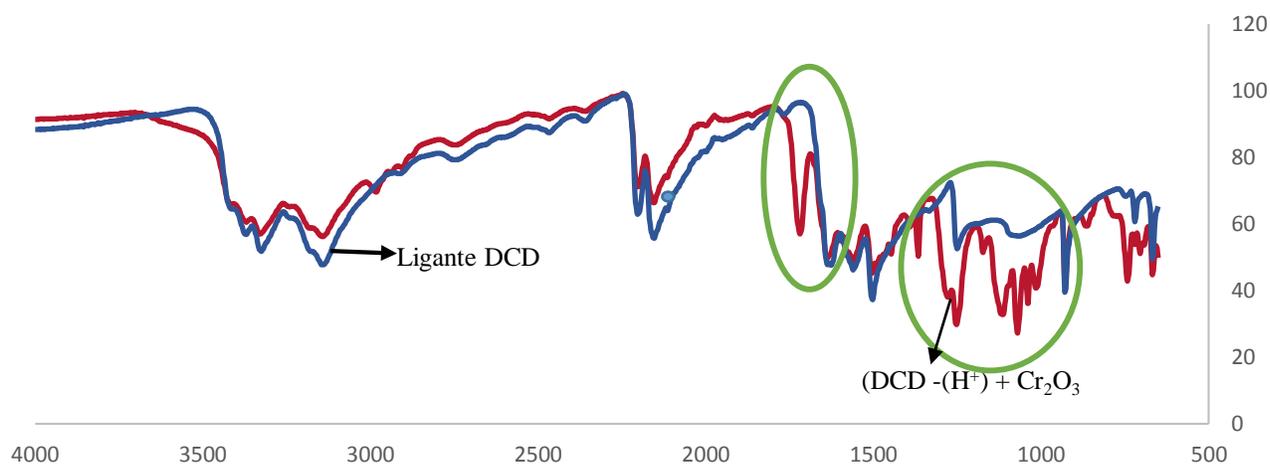


Figura 38. Espectroscopia infrarroja del compuesto de coordinación DCD (-H⁺) + Cr₂O₃ (Etanol)

8.2.2 Reacciones con CrCl₃·6H₂O

El ligante DCD neutro y la sal CrCl₃·6H₂O no mostraron productos bajo estas condiciones. Sin embargo, al aumentar el pH por encima de 9.1, se observan tres compuestos diferentes. El primero, **compuesto 4** utilizando como disolvente agua destilada, el segundo **compuesto 5** utilizando metanol y el tercero **compuesto 6** utilizando etanol como medio de reacción. La temperatura de reacción fue a 60°C, con reflujo por 2 horas. Los espectros de IR de los compuestos **4**, **5** y **6** se muestran en la (figura 39), observando que los tres presentan vibraciones en las bandas características para los grupos funcionales de: Aminas primarias en donde se tienen vibraciones de estiramiento simétrico entre 3400 cm⁻¹ y 3100 cm⁻¹, no hay cambios aparentes para el compuesto **5** y **6**, por el contrario en el compuesto **4** la diferencia entre la banda simétrica y asimétrica desaparece, lo que sugiere la presencia mayoritaria de la amina secundaria N-H y que los compuestos **5** y **6** no se coordinan a través del grupo NH₂ ya que no hay desplazamiento con respecto al ligante libre. Las vibraciones por deformación alrededor 1615-1710 cm⁻¹ también se ven afectadas de la misma forma que las vibraciones por estiramiento de NH₂ en **5** y **6**. La interacción con el disolvente es más marcada en el compuesto **4**, ya que las interacciones intermoleculares son mayoritarias con agua que con metanol y etanol.

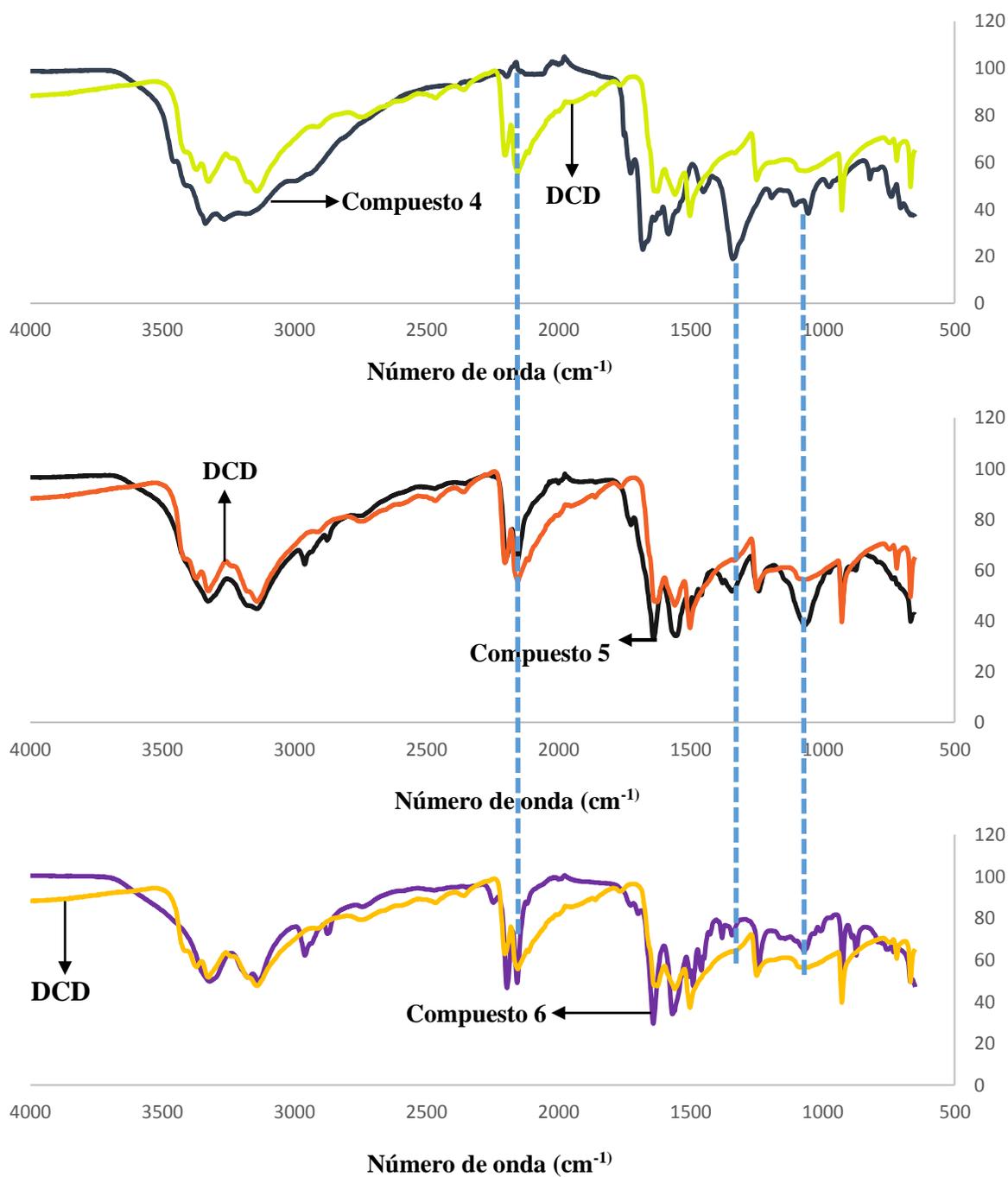


Figura 39. Asignaciones en el espectro infrarrojo para los compuestos 4, 5,6 comparado con el ligante DCD



La geometría alrededor del centro metálico es la misma para los compuestos **4**, **5** y **6**, ya que se observan las tres transiciones permitidas para cromo (III) en geometría octaédrica. La diferencia estructural entre los tres compuestos radica en las moléculas de disolvente fuera de la esfera de coordinación, se propone en este caso un átomo de cromo (III) enlazado a dos átomos de cloro que compensan la carga del centro metálico, el grupo NH del ligante desprotonado y la coordinación de DCD a través de los pares electrónicos libres de las aminas secundarias para los compuestos **5** y **6** y amina primaria para el compuesto **4**.

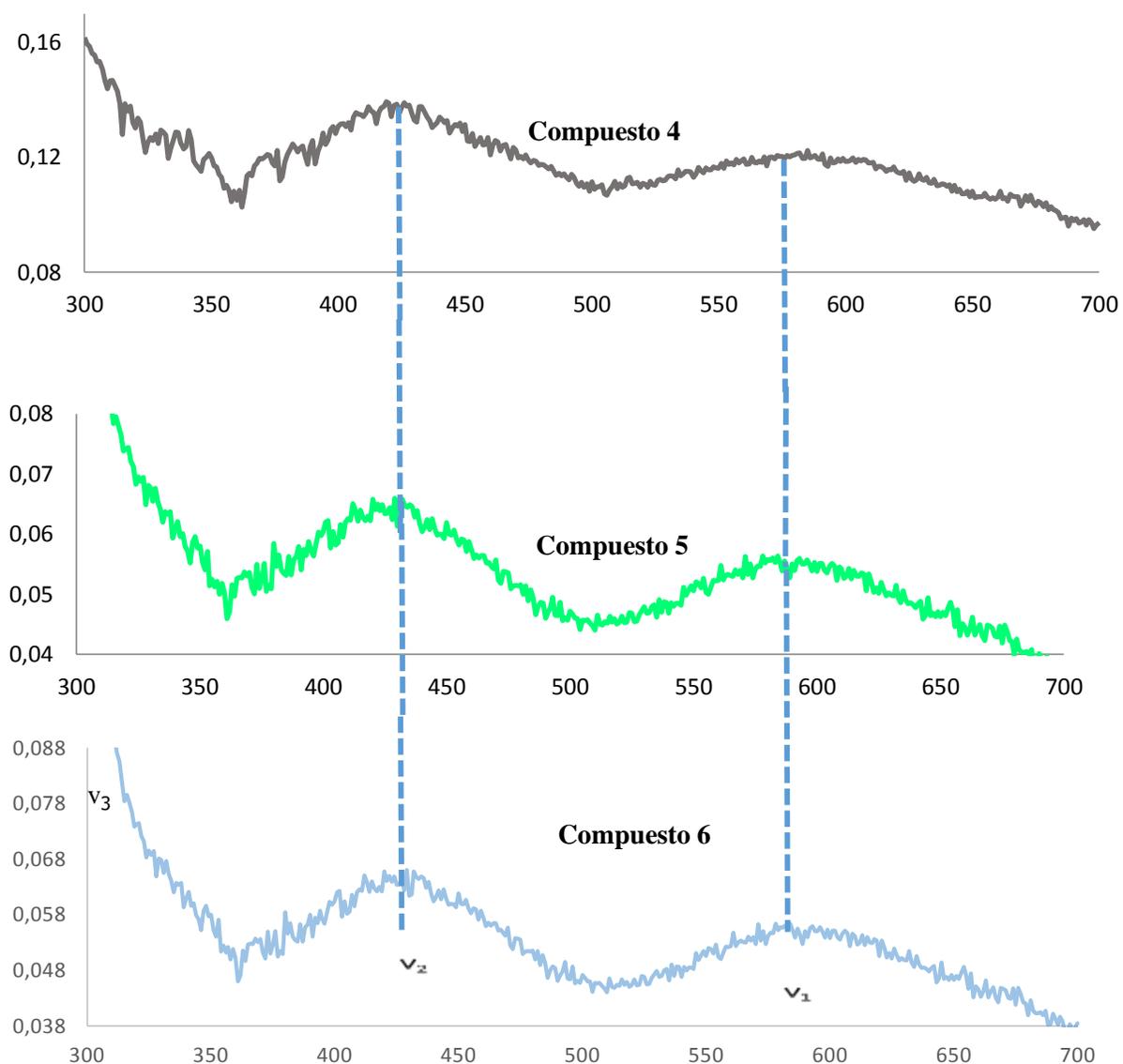


Figura 40. Espectroscopia electrónica UV-Vis para los compuestos 4, 5 y 6.



Las propuestas fueron correlacionadas con los datos experimentales de análisis elemental comprobando los porcentajes de %C, %H, %N para cada **4**, **5** y **6**.

Tabla 12. Análisis elemental para los compuestos 4-6

Compuesto	%C (Teórico/Exp.)	%H (Teórico/Exp.)	%N (Teórico/Exp.)
4	8.33/8.28	4.54/4.45	38.33/37.92
5	11.92/ 10.85	5.01/4.97	37.10/36.14
6	15.19/14.45	5.42/5.30	35.44/34.10

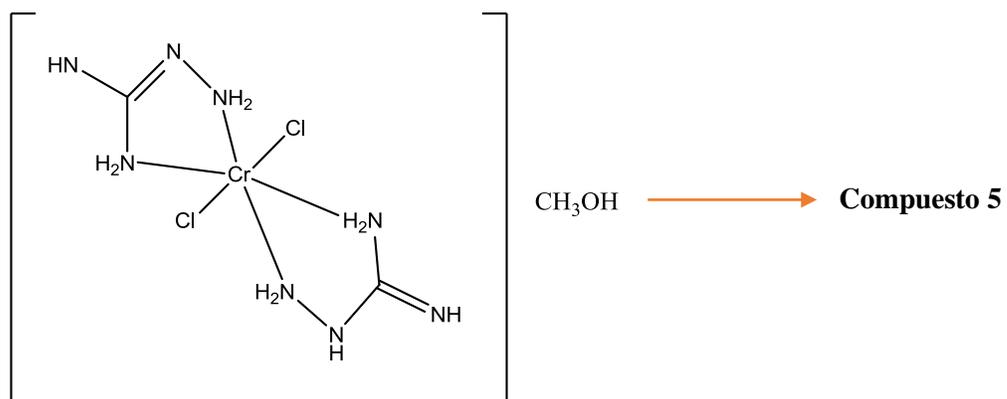
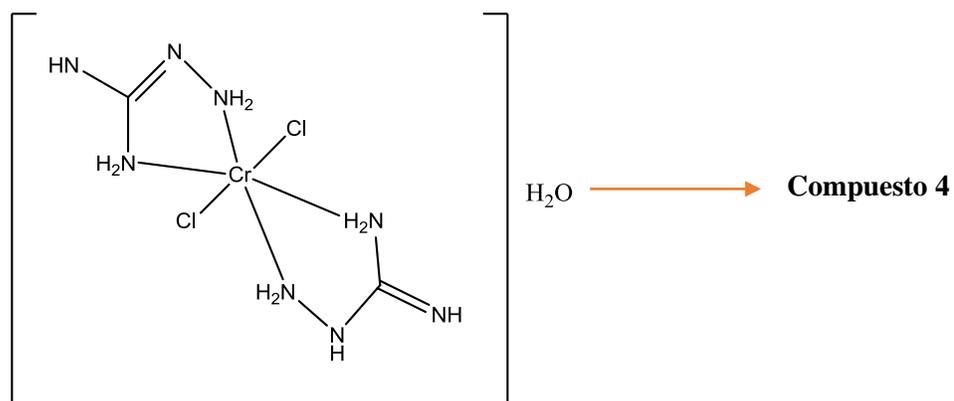
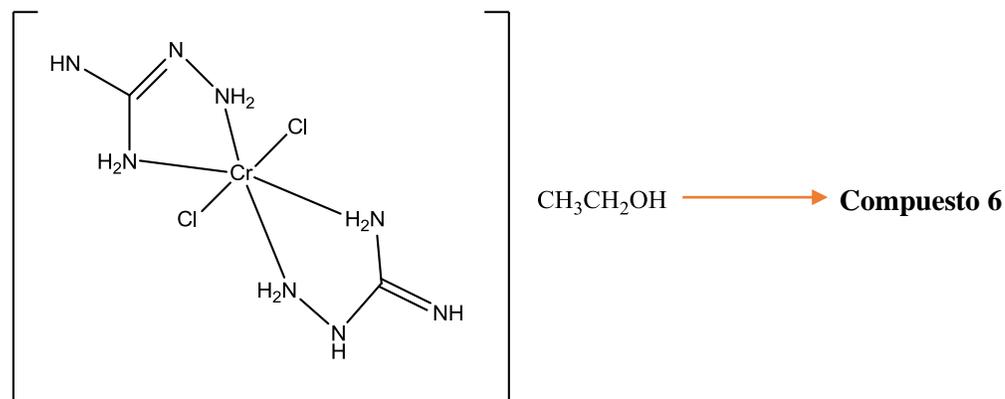
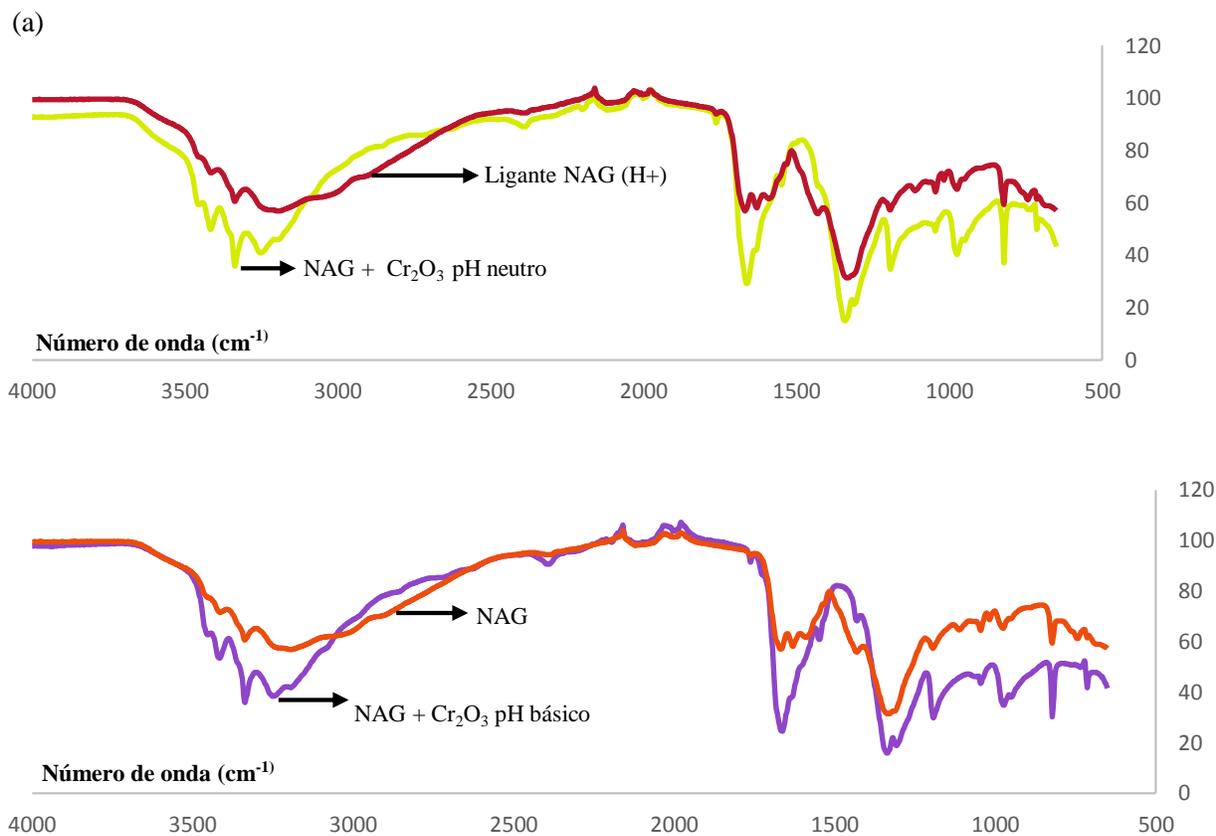


Figura 41. Propuestas estructurales para los compuestos **4**, **5** y **6**.

8.3 COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON NAG

Se llevaron a cabo las reacciones entre el ligante NAG y las sales metálicas Cr_2O_3 y CrCl_3 . No se observaron compuestos de coordinación ya que por espectroscopia IR no hay cambios considerables en las vibraciones características del ligante para las aminas primarias y secundarias, y en los espectros electrónicos no hay transiciones tipo d-d en la región del visible, (**figura 39**). Sin embargo, para todos los casos fue posible cristalizar el ligante nitrato de aminoguanidina, la cual no se encontraba reportada en DATA Cambridge. Las especificaciones estructurales son discutidas en el (**capítulo 7**).



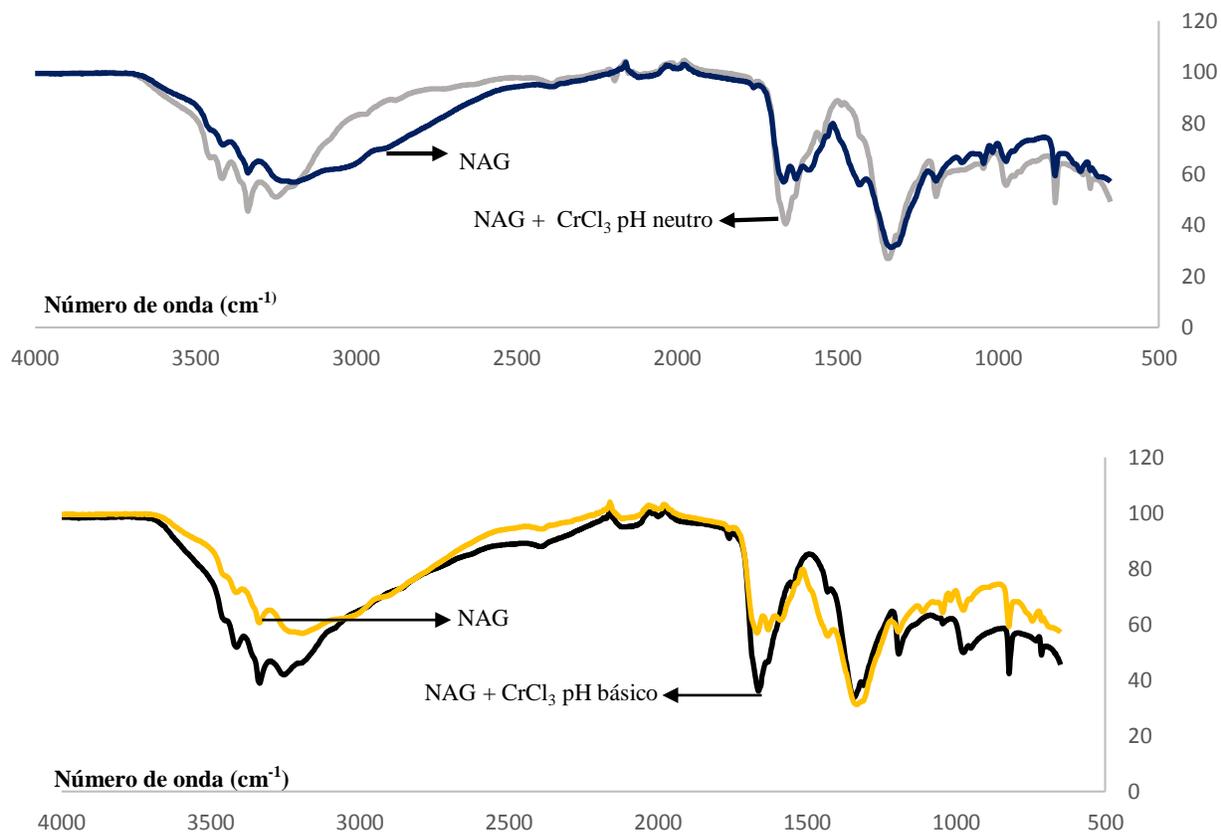


Figura 42. Asignaciones en el espectro infrarrojo para (a) los compuestos NAG + Cr₂O₃ pH neutro vs ligante, NAG + Cr₂O₃ pH básico vs ligante y (b) los compuestos NAG + CrCl₃ pH neutro vs ligante, NAG + CrCl₃ pH básico Vs Ligante NAG



9 CONCLUSIONES

- Se obtuvo la estructura de difracción de rayos-X de monocristal de nitrato de Aminoguanidina que no había sido reportada en presencia de la sal metálica CrCl_3 . En ausencia de sal metálica no cristaliza el ligante.
- Se estabilizó una amina cuaternaria cuya estructura fue elucidada por difracción de rayos-X de monocristal, a partir del ligante Dicianodiamida en presencia de la sal metálica de cromo. El mecanismo propuesto difiere de la forma convencional por la cual se obtienen aminas cuaternarias, primero se estabiliza por puentes de hidrógeno la amina protonada y luego si se lleva a cabo el ataque nucleofílico sobre el grupo ciano.
- El ligante nitrato de aminoguanidina es muy estable a pH ácido y básico, lo cual obedece a su estabilización por resonancia, razón por la cual se considera que no reaccionó con ninguna de las sales metálicas.
- El efecto del disolvente en la estabilización de los compuestos de coordinación con DCD es importante, ya que una molécula de cada uno: agua, metanol y etanol hacen parte de la estructura. La propuesta para 4, 5 y 6 respectivamente es una estructura octaédrica, con dos moléculas de cloro compensando la carga del ion metálico cromo, dos ligante uno protonado y el otro desprotonado y las moléculas de disolvente respectivas.



10. RECOMENDACIONES

- Es necesario encontrar las condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo la síntesis de compuestos de coordinación con el ligante nitrato de aminoguanidina, ya que con base en los resultados analizados, este tipo es muy estable en condiciones neutras y básicas.
- Es importante realizar una búsqueda bibliográfica que permita sugerir un mecanismo que explique el papel de ion metálico cromo (III) en la estabilización de la amina cuaternaria.
- Implementar diferentes mecanismos de cristalización es importante para estudios posteriores, ya que se han realizado propuestas estructurales de los compuestos de coordinación, pero son necesarios estudios de difracción de rayos-x de monocristal para elucidar adecuadamente la estructura.
- Los compuestos de coordinación obtenidos con cromo (III) pueden ser sometidos a pruebas preliminares en adipositos de ratas, con la finalidad de apreciar el efecto FTG.



11. ANEXOS

A continuación se reportan las tablas cristalográficas de las estructuras amina cuaternaria y nitrato de aminoguanidina.

AMINA CUATERNARIA

Empirical formula	C ₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₈ O ₃
Formula weight	295.15
Temperature	130(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P 2 ₁ /n
Unit cell dimensions	
a = 6.4849(4) Å	α = 90°.
b = 29.868(2) Å	β = 96.719(6)°.
c = 6.6037(5) Å	γ = 90°.
Volume	1270.29(15) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.543 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.525 mm ⁻¹
F(000)	616
Crystal size	0.480 x 0.250 x 0.240 mm ³
Theta range for data collection	3.445 to 25.346°.
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 7, -35 ≤ k ≤ 34, -7 ≤ l ≤ 7
Reflections collected	4240
Independent reflections	2198 [R(int) = 0.0255]
Completeness to theta = 25.242°	94.9 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2198 / 0 / 202
Goodness-of-fit on F ²	1.114
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0332, wR2 = 0.0762
R indices (all data)	R1 = 0.0403, wR2 = 0.0796
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.231 and -0.327 e.Å ⁻³



Tabla 11. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros isotrópicos equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)
 $U(\text{eq})$ está definido como $1/3$ de la ortogonalización en el tensor U_{ij}

	x	y	z	$U(\text{eq})$
C(1)	5739(3)	226(1)	2747(3)	16(1)
C(2)	8370(3)	-337(1)	2169(3)	14(1)
C(3)	6177(3)	2144(1)	1939(3)	16(1)
C(4)	6211(3)	2684(1)	-845(3)	14(1)
Cl(1)	10659(1)	948(1)	3415(1)	19(1)
Cl(2)	6572(1)	1393(1)	7263(1)	21(1)
N(1)	7773(3)	87(1)	2600(3)	17(1)
N(2)	7022(3)	-661(1)	1875(3)	18(1)
N(3)	10367(3)	-402(1)	2062(3)	20(1)
N(4)	5593(3)	652(1)	3291(3)	22(1)
N(5)	6163(3)	2260(1)	-100(3)	16(1)
N(6)	6317(3)	3033(1)	370(3)	22(1)
N(7)	6144(3)	2726(1)	-2838(3)	19(1)
N(8)	6107(3)	1705(1)	2273(3)	25(1)
O(1)	4257(2)	-28(1)	2371(2)	22(1)
O(2)	6245(2)	2426(1)	3300(2)	21(1)
O(1W)	11036(3)	1478(1)	-486(3)	25(1)



Tabla 12. Distancias [Å] y ángulos [°] para la amina cuaternaria.

C(1)-O(1)	1.228(2)
C(1)-N(4)	1.327(3)
C(1)-N(1)	1.398(3)
C(2)-N(2)	1.303(3)
C(2)-N(3)	1.319(3)
C(2)-N(1)	1.365(3)
C(3)-O(2)	1.230(3)
C(3)-N(8)	1.331(3)
C(3)-N(5)	1.389(3)
C(4)-N(6)	1.314(3)
C(4)-N(7)	1.318(3)
C(4)-N(5)	1.359(3)
N(1)-H(1F)	0.82(3)
N(2)-H(2F)	0.80(3)
N(2)-H(2G)	0.85(3)
N(3)-H(3F)	0.93(3)
N(3)-H(3G)	0.80(3)
N(4)-H(4F)	0.85(3)
N(4)-H(4G)	0.82(3)
N(5)-H(5F)	0.81(3)
N(6)-H(6F)	0.89(3)
N(6)-H(6G)	0.85(3)
N(7)-H(7F)	0.87(3)
N(7)-H(7G)	0.88(3)
N(8)-H(8F)	0.81(3)
N(8)-H(8G)	0.85(3)
O(1W)-H(1D)	0.82(3)
O(1W)-H(1E)	0.85(3)
O(1)-C(1)-N(4)	124.7(2)
O(1)-C(1)-N(1)	121.6(2)
N(4)-C(1)-N(1)	113.69(19)
N(2)-C(2)-N(3)	122.0(2)



N(2)-C(2)-N(1)	121.22(19)
N(3)-C(2)-N(1)	116.80(19)
O(2)-C(3)-N(8)	123.6(2)
O(2)-C(3)-N(5)	122.2(2)
N(8)-C(3)-N(5)	114.2(2)
N(6)-C(4)-N(7)	121.8(2)
N(6)-C(4)-N(5)	121.4(2)
N(7)-C(4)-N(5)	116.8(2)
C(2)-N(1)-C(1)	125.75(18)
C(2)-N(1)-H(1F)	116.8(18)
C(1)-N(1)-H(1F)	117.5(18)
C(2)-N(2)-H(2F)	119.9(19)
C(2)-N(2)-H(2G)	115.6(17)
H(2F)-N(2)-H(2G)	124(3)
C(2)-N(3)-H(3F)	121.0(15)
C(2)-N(3)-H(3G)	119.3(19)
H(3F)-N(3)-H(3G)	119(2)
C(1)-N(4)-H(4F)	119.5(17)
C(1)-N(4)-H(4G)	116.0(19)
H(4F)-N(4)-H(4G)	122(3)
C(4)-N(5)-C(3)	125.83(19)
C(4)-N(5)-H(5F)	116.4(19)
C(3)-N(5)-H(5F)	117.8(19)
C(4)-N(6)-H(6F)	118.6(17)
C(4)-N(6)-H(6G)	119.5(18)
H(6F)-N(6)-H(6G)	121(3)
C(4)-N(7)-H(7F)	120.5(18)
C(4)-N(7)-H(7G)	119.5(17)
H(7F)-N(7)-H(7G)	120(2)
C(3)-N(8)-H(8F)	118.3(19)
C(3)-N(8)-H(8G)	114.8(18)
H(8F)-N(8)-H(8G)	126(3)

Transformaciones por simetría son utilizadas en posiciones equivalentes



Table 13. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$). Factor de desplazamiento anisotrópico expresado de la forma:

$$-2\pi^2 [h^2 a^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	18(1)	14(1)	16(1)	2(1)	1(1)	0(1)
C(2)	18(1)	14(1)	12(1)	1(1)	2(1)	-2(1)
C(3)	18(1)	15(1)	15(1)	1(1)	2(1)	1(1)
C(4)	13(1)	15(1)	14(1)	0(1)	1(1)	2(1)
Cl(1)	20(1)	14(1)	23(1)	-1(1)	2(1)	-2(1)
Cl(2)	28(1)	16(1)	19(1)	-4(1)	5(1)	-3(1)
N(1)	13(1)	11(1)	25(1)	-2(1)	1(1)	-5(1)
N(2)	15(1)	12(1)	26(1)	-1(1)	2(1)	0(1)
N(3)	16(1)	14(1)	31(1)	-3(1)	5(1)	-1(1)
N(4)	17(1)	14(1)	34(1)	-5(1)	2(1)	1(1)
N(5)	24(1)	11(1)	12(1)	-3(1)	1(1)	2(1)
N(6)	41(1)	11(1)	14(1)	1(1)	4(1)	2(1)
N(7)	28(1)	16(1)	15(1)	1(1)	3(1)	0(1)
N(8)	46(1)	14(1)	14(1)	1(1)	3(1)	1(1)
O(1)	15(1)	17(1)	35(1)	-4(1)	4(1)	-2(1)
O(2)	36(1)	15(1)	12(1)	-1(1)	4(1)	0(1)
O(1W)	27(1)	23(1)	25(1)	3(1)	3(1)	2(1)



Table 14. Enlaces de hidrógeno para la amina cuaternaria

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1W)-H(1D)...Cl(2)#1	0.82(3)	2.29(3)	3.1058(18)	173(3)
O(1W)-H(1E)...Cl(1)	0.85(3)	2.21(3)	3.0565(19)	174(3)
N(1)-H(1F)...Cl(1)	0.82(3)	2.38(3)	3.1896(19)	166(2)
N(2)-H(2F)...O(1W)#2	0.80(3)	2.17(3)	2.940(3)	161(3)
N(2)-H(2G)...Cl(2)#3	0.85(3)	2.91(3)	3.2933(19)	110(2)
N(2)-H(2G)...O(1)	0.85(3)	1.98(3)	2.652(3)	136(2)
N(3)-H(3F)...O(1)#4	0.93(3)	1.95(3)	2.744(2)	142(2)
N(3)-H(3G)...Cl(2)#5	0.80(3)	2.81(3)	3.564(2)	157(2)
N(4)-H(4F)...Cl(1)	0.85(3)	2.66(3)	3.394(2)	146(2)
N(4)-H(4F)...Cl(2)	0.85(3)	2.93(3)	3.435(2)	120(2)
N(4)-H(4G)...Cl(1)#6	0.82(3)	2.52(3)	3.330(2)	169(2)
N(5)-H(5F)...Cl(2)#1	0.81(3)	2.35(3)	3.1488(19)	166(2)
N(6)-H(6F)...O(2)	0.89(3)	1.99(3)	2.656(3)	131(2)
N(6)-H(6F)...O(1W)#7	0.89(3)	2.47(3)	3.126(3)	131(2)
N(6)-H(6G)...Cl(1)#8	0.85(3)	2.46(3)	3.313(2)	175(2)
N(7)-H(7F)...O(1W)#8	0.87(3)	2.11(3)	2.948(3)	163(2)
N(7)-H(7G)...O(2)#1	0.88(3)	2.06(3)	2.711(2)	130(2)
N(8)-H(8F)...Cl(2)#1	0.81(3)	2.76(3)	3.484(2)	151(2)
N(8)-H(8G)...Cl(2)	0.85(3)	2.55(3)	3.404(2)	179(2)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes

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

#4 $x+1, y, z$ #5 $-x+2, -y, -z+1$ #6 $x-1, y, z$ #7 $x-1/2, -y+1/2, z+1/2$

#8 $x-1/2, -y+1/2, z-1/2$