

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

***“Síntesis y caracterización espectroscópica de
compuestos derivados de metaloheterociclos del grupo
15 con 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona”***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. I. MARCO ANTONIO PÉREZ SALGADO

DIRECTOR DE TESIS

ELIA MARCELA LÓPEZ CARDOSO

CODIRECTOR DE TESIS

RAYMUNDO CEA OLIVARES

CUERNAVACA, MORELOS

ENERO 2020



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas



**DR. JEAN MICHEL GRÉVY MACQUART
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada “**Síntesis y caracterización espectroscópica de compuestos derivados de metaloheterociclos del grupo 15 con 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona**” que presenta el alumno **Marco Antonio Pérez Salgado (10019234)** para obtener el título de **Maestro en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. Vojtech Jancik CCIQS UAEM-UNAM (MÉXICO)	APROBADO	
Dr. José Raymundo Hugo Tlahuext Romero CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Jorge Antonio Guerrero Álvarez CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Raymundo Cea Olivares IQ-UNAM	APROBADO	
Dra. Marcela López Cardoso CIQ-UAEM	APROBADO	



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

JANCIK VOITECH . | Fecha:2020-11-08 21:14:45 | Firmante

g3UBrNvGZyPYyd5PIGyZ1LvaDGggZpZifnEjXUFBmpOC4bHmwZL99GldGRrlk6HqsmfLmSIK1ZUBqvMHG3vqkYDxUw/plvTZsLCKwyYZx4mS5BTaKz5jqs+3gtYgddUc3mPjI
V0DIMVE3O0BZvr+M8rsV+L9NTJAdgH66JZXFZiUkp8K9R9pmW0EdDxjpthgzCsxOli/gDI1mDY+YdywVZQYtJ7sLBG6ubr+4MyjvebgBPMvfmVjveB5kyfIUyKyMBoKDLRYtNV5o
3r9oo0Nlf/R/2AACDFBfc71urO/ZcSn6vN35sOMyuaHn5qpwQFKUgVTTUabmSbWtYXHw==

JORGE ANTONIO GUERRERO ALVAREZ | Fecha:2020-11-09 07:13:28 | Firmante

BDqmfoviSpp5ry+REfP5RnDQS7y5bFaTT7n77xYI1Y0YAHOSu2okdu5sraVoXp1uffjJO7t8JYombKH5ZZjSna7jpi+e8by7AjrLfZjmsrNCxsgDDtXWllpeltuWwX4a69oKlbiavBHDov
MAAtFc3Wvla+u0NIYm6UruVPZmko/jmkt/2gAwrWSF9tqVrcju9vaj0dSe8BP9uCWYvO4+LIKCPFX/z68ahFX+wuumnfRe4GKyXk09aX0zpdA+GfVZ4AuvVwxTWKB7wayLCd4voio
O3/Utxk5QaHxeJonV7BFv/F1sAPjRh6uvGhkYF6pTIBOm+BNTOli7EkZ+eybTww==

JOSE RAYMUNDO HUGO TLAHUEXT ROMERO | Fecha:2020-11-09 07:28:08 | Firmante

oDB9C07AveaSzsr9AM1oyszeDEUrXi5HUMpVq6yHZBd5kZVKjdQGTz6EO4b6sZiGAAWQUjg8E3YqqDFWexuRTZzBYgkmlSK8Ljc9nG8lgnEzf8itAAVAUedhgZl3EYGiV27fjYCc
I35wxZJnB1xFOXti7bzk99gi2aePOixWAo83Ojb6m3FpM7iWLNJDH9vyF5ty153Vnm3Mcs6fCkK0s27IVfiCQwRmwtumh9pEstGUBX1ZZQ6xHxuZ0j02tQjp3cnTFyd9aXQ8OjKF
xBfPXXPuNBLH5zWSNuST30XT/iadpzw45OOkUUFQFzy7+gk3fQsdwFvL7ubnmkw==

ELIA MARCELA LOPEZ CARDOSO | Fecha:2020-11-09 11:01:33 | Firmante

QwHivq+97m8/26IYxhBZt7a+VW2bWmqRSaLHSGrhrDal2Y5sK1JrVgAcNr119AGnPZbxU5I7Jw88V5zAr9fSm02u+Llyua7uFZmG9+d4NWzqQolaAAqLM7fQd4j3h9xf0XTGW
Ktr25h0gq18hYNZRe/2xB57K08mPUVIZKHOfEq80gV7I2zd7hRZlFZT1ldldowjzC1jmAikLFDblUKs/z3rSMZNGRrqrz36MZ3q/tbb/mM8pnqTl73qcChODJiS23O5/iTVdC9GjsStUkv0
zby4ztuBpgiqArhgBWJO1kOoOT1P+7Q6YH8B38C2Cb1s5vjd8tPURdNuiVYmA==

RAYMUNDO CEA OLIVARES | Fecha:2020-11-10 12:18:54 | Firmante

E9VeZ8Me6RDMUjv3qz5PBYT+Mbwz8zipDNrvJ9pA/JbVP4vdKZasivdYJTBND5xkZEXLpvpKQGmrg5Mh+EkYj2nUzmtkIF2nP2CnRvJGfjhzOTE8wZ5EBc9thiorMLxf1vkyzRT7
nZ2PoSwHfgT6NYtLiuaoFIOdk664fdLZhcaCrLknDDK1ck/MDw1sPm9TQdaFo04QgvtH9qyqouCSYS+zce9YDVJ7Yv1Glg27IacpaDLufnWA35YzISqQnsKVgX3GFK6HSRABJSn
E5Vk38chceoPxgo+vyStihA9AAACghcDl/m0ULL2zZG1veeyYf1mOFYUxZ3w4XCq6TpFQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



w0QiqP

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/GbAKDKqmnMJREKN3aDUgxcmh0lvXKY2>





El presente trabajo se realizó en el laboratorio 309 del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ-UAEM), bajo la dirección de la Dra. Marcela Lopez Cardoso y el Dr. Raymundo Cea Olivares, con el apoyo otorgado de una beca CONACYT.

ÍNDICE	Página
Lista de figuras-----	i
Lista de esquemas-----	ii
Lista de tablas-----	ii
Lista de espectros-----	iii
Índice de abreviaturas-----	iv
1. RESUMEN-----	1
2. INTRODUCCIÓN-----	2
3. ANTECEDENTES-----	4
3.1. Tetrazoles-----	4
3.1.1. Características generales-----	5
3.1.2. Química de Coordinación-----	7
3.1.3. Actividad Biológica-----	9
3.1.3.1. Anillos tetrazoles-----	9
3.1.3.2. Actividad en el sistema nervioso central-----	9
3.1.3.3. Actividad antiinflamatoria-----	10
3.1.3.4. Actividad antimicrobial-----	10
3.2. Metaloheterociclos-----	11
3.2.1. Nomenclatura-----	11
3.2.2. Conformaciones cíclicas de anillos de 5 y 6-----	12
3.2.3. Conformaciones cíclicas de los metalocanos-----	13
3.3. Asociaciones supramoleculares-----	15
4. OBJETIVOS-----	17
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS-----	18
5.1. Síntesis del 1-fenil-1h-tetrazol-5-tiona-----	18
5.1.1. Espectroscopia Infrarroja-----	18
5.1.2. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear-----	19
5.1.3. Espectrometría de Masas-----	20
5.1.4. Difracción de Rayos X monocristal-----	21
5.2. Síntesis de los metaloheterociclos-----	23
5.3. Síntesis de los compuestos de coordinación II-VIII.-----	24

5.3.1. Estructuras moleculares del ligante I y de los compuestos de coordinación II-VIII.	25
5.3.2. Espectroscopia de Infrarrojo	26
5.3.3. Análisis general de la espectroscopia de RMN ^1H	27
5.3.4. RMN de ^1H de II, V y VIII	27
5.3.5. RMN de ^1H de III, IV, VI y VII	29
5.3.6. Análisis de RMN ^{13}C de los compuestos coordinados	30
5.3.7. Espectrometría de Masas (IE^+)	33
5.3.8. Difracción de Rayos X de monocristal	39
6. Ensayo de actividad antibacteriana por micro dilución	49
6.1. Metodología	49
6.1.1. Microorganismo y preparación de inóculo	49
6.2. Discusión	50
7. CONCLUSIONES	50
8. PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL	53
8.1. Generalidades	53
8.2. Síntesis de ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona	54
8.3. Síntesis de los metaloheterociclos de 5 y 6 miembros	55
8.4. Síntesis de los metalocanos	57
8.5. Síntesis de compuestos de coordinación	59
8.5.1. Derivados de Antimonio	59
8.5.2. Derivados de Bismuto	60
9. BIBLIOGRAFIA	62
10. ANEXO	64

Lista de Figuras

Pág.

- 3.....**Figura 1.** Ejemplos de tetrazoles en la medicina
- 4.....**Figura 2.** Síntesis del primer tetrazol.
- 4.....**Figura 3.** Ejemplo de síntesis a partir de una cicloadición.
- 5.....**Figura 4.** Ejemplo de síntesis por desplazamiento.
- 5.....**Figura 5.** Ejemplo de síntesis por hidrazidinas con ácido nitroso.
- 5.....**Figura 6.** Formas tautoméricas del tetrazol
- 6.....**Figura 7.** Estructuras tautoméricas (a, b).
- 6.....**Figura 8.** Interacciones aromáticas.
- 7.....**Figura 9.** Estructuras resonantes del 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.
- 7.....**Figura 10(a)** izquierda, unidad asimétrica $\text{Bi}(\text{MBT})_3$ y **10(b)** derecha, formación dimerica del $[\text{Bi}(\text{MBT})_3]_2$
- 8.....**Figura 11.** Compuesto $[\text{Bi}(4\text{-BrMTD})_3]_2$
- 8.....**Figura 12.** Estructura molecular del compuesto $[\text{BiPh}(1\text{-MMTZ})_2\{1\text{-MMTZ(H)}\}_2]$
- 9.....**Figura 13.** Unidad asimétrica del compuesto tetrazolico con organoestaño.
- 9.....**Figura 14.** Fragmento de la oxitocina
- 10.....**Figura 15.** Tetrazoles con actividad SNC.
- 10.....**Figura 16.** Tetrazoles con actividad antiinflamatoria.
- 11.....**Figura 17.** Compuesto híbrido de cefalosporinquinolona.
- 11.....**Figura 18.** Metaloheterociclos de 5, 6 y 8 miembros.
- 12.....**Figura 19.** Conformaciones más estables de los anillos de 5 y 6
- 13.....**Figura 20.** Conformaciones de los metaloheterociclos de 5 y 6 miembros de Sb(III) y Bi(III)
- 13.....**Figura 21.** Estructura general de los metalocanos.
- 14.....**Figura 22.** Conformaciones de los anillos de metalcano.
- 14.....**Figura 23.** Asignación de hidrógenos en metalocanos.
- 16.....**Figura 24.** Unidad dimerica de bismuto (III) y su estructura cristalina.
- 16.....**Figura 25.** Vista cristalográfica de la disposición polimérica.
- 19.....**Figura 26.** Espectro de IR del compuesto I.
- 20.....**Figura 27.** Espectros de ^1H y ^{13}C del ligante (compuesto I).
- 21.....**Figura 28.** Espectro IE^+ del 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona y su fragmentación
- 23.....**Figura 29.** Estructura de la 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.
- 23.....**Figura 30.** Interacciones π de la 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.
- 29.....**Figura 31.** Espectros de RMN ^1H de los compuestos II y VIII.
- 30.....**Figura 32.** Espectro de RMN ^1H del compuesto III.
- 31.....**Figura 33.** Espectros de ^{13}C los compuesto II y III.
- 34.....**Figura 34.** Patrón isotópico del ion molecular del compuesto II.
- 35.....**Figura 35.** Patrón isotópico del fragmento $[\text{S-Sb}(\text{SCH}_2)_2]$ del compuesto II.
- 35.....**Figura 36.** Espectro de IE^+ del compuesto II.

Pág.

- 37.....**Figura 37.** Patrón isotópico del ion molecular del compuesto III.
37.....**Figura 38.** Patrón isotópico del ion molecular del compuesto VI.
39.....**Figura 39.** Patrón isotópico del fragmento $[C_7H_5BiN_4S_2]^+$, compuesto VIII.
40.....**Figura 40.** Estructuras asimétricas de los compuestos II y V.
42.....**Figura 41.** Estructura molecular dimérica Sb_2S_2 del compuesto II.
42.....**Figura 42.** Interacciones en la estructura dimérica Sb_2S_2 compuesto II
43.....**Figura 43.** Interacciones aromáticas $CH\cdots\pi$ y $S\cdots\pi$ del compuesto II.
44.....**Figura 44.** Empaquetamiento cristalino del compuesto II.
45.....**Figura 45.** Estructura dimérica Bi_2S_2 del compuesto V.
45.....**Figura 46.** Formación del quelato Bi_2S_2 en forma de romboide.
46.....**Figura 47.** Geometría de coordinación del compuesto V.
46.....**Figura 48.** Interacciones aromáticas del compuesto V.
47.....**Figura 49.** Empaquetamiento cristalino del compuesto V.

Lista de esquemas

- 18.....**Esquema 1.** Síntesis del ligante tetrazol.
23.....**Esquema 2.** Síntesis de los cloro-metaloheterociclos.
24.....**Esquema 3.** Síntesis de compuestos de coordinación.
35.....**Esquema 4.** Mecanismo de fragmentación del compuesto II.
37.....**Esquema 5.** Mecanismo de fragmentación del compuesto III.
53.....**Esquema 6.** Síntesis del ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.
54.....**Esquema 7.** Síntesis del 2-cloro-1,3,2-ditiaestibolano.
55.....**Esquema 8.** Síntesis de 2-cloro-1,3,2-ditiabismolano.
55.....**Esquema 9.** Síntesis de 2-cloro-1,3,2-ditiabismano
56.....**Esquema 10.** Síntesis general de los metalocanos.

Pag.

Lista de tablas

- 12.....**Tabla 1.** Nomenclatura de los metaloheterociclos
15.....**Tabla 2.** Distancia *trans*-anular 1,5 y su conformación en los metalocanos
22.....**Tabla 3.** Datos cristalográficos de la 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.
26.....**Tabla 4.** Propiedades fisicoquímicas de los compuestos I-VIII.
26.....**Tabla 5.** Datos obtenidos a partir del estudio de IR.
31.....**Tabla 6.** Desplazamientos químicos del carbono cuaternario (Cq)

Pág.

32.....**Tabla 7.** RMN ^1H y ^{13}C de los compuestos de coordinación donde (X=O, S).

39.....**Tabla 8.** Datos cristalográficos de los compuestos II y V.

42.....**Tabla 9.** Distancias de Interacciones no covalentes (Å)

47.....**Tabla 10.** Distancias y ángulos de enlace donde Tzol= $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_4\text{CS}$.

48.....**Tabla 11.** Ángulos y distancias de enlace de los compuestos II y V.

49.....**Tabla 12.** Actividad antibacteriana de los nuevos compuestos frente a cepas ATCC y de aislados clínicos.

Lista de espectros (anexo)

ESPECTRO 1: Espectro de IR del compuesto I

ESPECTRO 2: Espectro de RMN ^1H del compuesto I

ESPECTRO 3: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto I

ESPECTRO 4 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto I

ESPECTRO 5: Espectro de IR del compuesto II

ESPECTRO 6: Espectro de RMN ^1H del compuesto II

ESPECTRO 7: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto II

ESPECTRO 8 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto II

ESPECTRO 9: Espectro de IR del compuesto III

ESPECTRO 10: Espectro de RMN ^1H del compuesto III

ESPECTRO 11: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto III

ESPECTRO 12 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto III

ESPECTRO 13: Espectro de IR del compuesto IV

ESPECTRO 14: Espectro de RMN ^1H del compuesto IV

ESPECTRO 15: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto IV

ESPECTRO 16 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto IV

ESPECTRO 17: Espectro de IR del compuesto V

ESPECTRO 18: Espectro de RMN ^1H del compuesto V

ESPECTRO 19: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto V

ESPECTRO 20 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto V

ESPECTRO 21: Espectro de IR del compuesto VI

ESPECTRO 22: Espectro de RMN ^1H del compuesto VI

ESPECTRO 23: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto VI

ESPECTRO 24 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto VI

ESPECTRO 25: Espectro de IR del compuesto VII

ESPECTRO 26: Espectro de RMN ^1H del compuesto VII

ESPECTRO 27: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto VII

ESPECTRO 28 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto VII

ESPECTRO 29: Espectro de IR del compuesto VIII

ESPECTRO 30: Espectro de RMN ^1H del compuesto VIII

ESPECTRO 31: Espectro de RMN del compuesto VIII

ESPECTRO 32 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto VIII

Lista de abreviaturas

Å	angstrom
BB	bote-bote
BS	bote-silla
CMI	concentración mínima inhibitoria
cm	centímetro
cm ³	centímetro cubico
cm ⁻¹	centímetro recíproco
Cg(<i>i</i>)	centroide del fenilo sobre un plano <i>i</i>
Cg(<i>j</i>)	centroide del fenilo sobre un plano <i>j</i>
CDCl ₃	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d	dimetilsulfóxido deuterado
EM-IE ⁺	espectrometría de masas impacto electrónico
v	frecuencia vibracional
°C	grado centígrado
g	gramo
Hz	Hertz
IR	infrarrojo
IM	ion molecular
m/z	masa sobre carga
MHz	mega Hertz
M	metal
MeOH	metanol
MD ₃ OD	metanol deuterado
Me	metilo
µg	microgramo
mg	miligramo
mL	mililitros
mmol	milimolar
nm	nanómetro
X	oxígeno o azufre
ppm	partes por millón
RR'	par de electrones, halógeno, alquilo o arilo
P.M.	peso molecular
PB	pico base
P.F.	punto de fusión
RMN	resonancia magnética nuclear
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono
m	señal múltiple
SS	silla-silla.
SB	silla-bote

1. RESUMEN

En este trabajo se estudia la síntesis y caracterización de nuevos compuestos formados a partir del ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona, con metaloheterociclos de bismuto y antimonio, donde se observaron interacciones del centro metálico con los heteroátomos N y S. Se describe la síntesis de la correspondiente sal de sodio derivada del tetrazol con los compuestos clorados de 5, 6 y 8 miembros de Sb(III) y Bi(III), con la finalidad de analizar las estructuras generadas y las propiedades de los productos obtenidos por el efecto del diferente tamaño del anillo y diferente átomo metálico.

El ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona es interesante desde el punto de vista estructural, al tener densidad electrónica π , puede formar diferentes tipos de interacciones de tipo " $\pi \cdots \pi$ de apilamiento, $\text{Ion} \cdots \pi$ y $\text{CH} \cdots \pi$ "; por lo tanto generar una gama de distintos sitios de coordinación, como en algunos compuestos donde actúa como ligante monodentado por los átomos (N o S) y bidentado (N, N o N, S) de los cuales se muestran algunos ejemplos en este trabajo.

La síntesis de compuestos tetrazólicos con diferentes iones metálicos abundan principalmente para los elementos de transición, y comparativamente menos con elementos representativos [As^{III}, Sb^{III} y Bi^{III}], por lo tanto, en esta tesis se describen tres nuevos compuestos derivados de antimonio y cuatro compuestos derivados de bismuto. Los compuestos **II-VIII** se obtuvieron a partir de la sal sódica de la 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona y los correspondientes metaloheterociclos. Todos los compuestos se caracterizaron por análisis elemental, espectroscopia de IR, espectrometría de masas (IE⁺) y RMN ¹H y ¹³C. Además, se obtuvieron estructuras cristalinas de **II** y **V** a partir del experimento de difracción con rayos X de monocristal. El análisis muestra la coordinación bidentada para ambos compuestos, también se observaron que, los dos compuestos muestran una estructura dimerica unidos a través de una interacción intermolecular M \cdots S de los metaloheterociclos, sin embargo, en el compuesto **II** se observó una orientación "*trans*" mientras que el compuesto **V** una orientación "*cis*". El compuesto **II** muestra la geometría de bipirámide pseudo-trapezoidal distorsionada, mientras que el **V** se observa una bipirámide pentagonal distorsionada. También se obtuvo la estructura cristalina del ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona (**I**).

El ensayo antibacteriano mostró que los compuestos derivados de bismuto (**V**, **VI**, **VII** y **VIII**) presentan mejor actividad antimicrobiana frente a cepas bacterianas ATCC y cepas multi-resistentes con respecto a los compuestos derivados de antimonio.

2. INTRODUCCIÓN

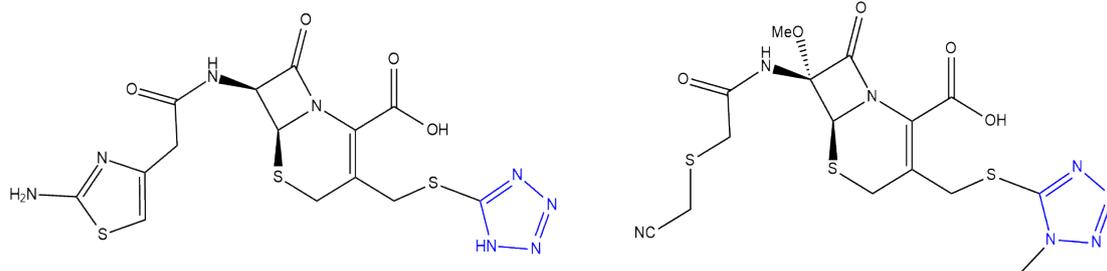
Uno de los principales problemas en la actualidad, es el incremento de la resistencia microbiana que como consecuencia se han generado nuevas cepas bacterianas patógenas resistentes por el uso excesivo de los medicamentos. [1]

Los compuestos del grupo 15, principalmente bismuto, tienen propiedades químicas asociadas con la actividad bactericida, fungicida y antiviral [2] que, a diferencia del arsénico y el antimonio, son considerados compuestos tóxicos con bioactividad negativa. [3]

Sin embargo, existen ejemplos de terapias y diagnósticos médicos basados en metaloproteínas, por ejemplo, el oxaliplatino y *cis*-platino son medicamentos usados para el cáncer, otros metales como el arsénico son utilizados para el tratamiento de leucemia, antimonio como agente anti-leishmaniasis y bismuto como agente antibacteriano, gastrointestinal, cutáneo y en trastornos anorrectales, podrían generar importantes aplicaciones médicas. [4]

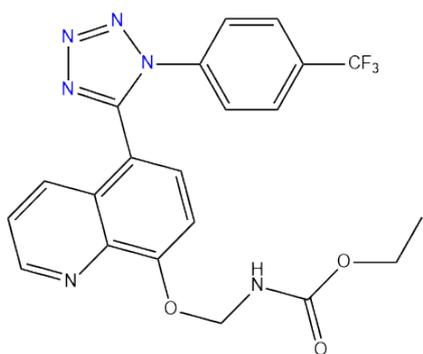
El diseño racional de medicamentos a base de metales es muy investigado y por tal motivo, la selección cuidadosa de metales y la manipulación de estados de oxidación, así como sus números de coordinación y geometrías mediante ligantes apropiados, ayudan a conducir a la regulación de las propiedades químicas que ocasionan la actividad biológica y de manera similar, ligantes adecuados que contribuyan en gran medida a la diversidad estructural que junto a interacciones en la esfera de coordinación generadas por átomos donadores potencialicen el diseño estructural y en consecuencia la actividad biológica.[5] Por ello, es importante aprovechar que la química inorgánica medicinal es un área de investigación relativamente nueva, pero en rápido desarrollo con un enorme potencial, por la búsqueda de nuevos fármacos.

En las últimas décadas se han desarrollado fármacos que contienen tetrazoles, esto se debe a que existe una gran variedad de ellos con aplicaciones en medicina, de los cuales de acuerdo con la FDA se muestran algunos ejemplos en la figura 1. [6] En general, hasta el momento solo se conocen 43 medicamentos que contienen sustituyentes tetrazólicos de los cuales 23 de ellos son aprobados por la FDA y poseen actividades hipertensivas, antimicrobianas, antivirales, antialérgicas o citostáticas. [6] Entre otras actividades biológicas, los derivados de los tetrazoles al ser compuestos nitrogenados también tienen usos importantes en la industria agrícola, principalmente son utilizados como herbicidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas e insecticidas. [7]



Antibióticos

Antiinflamatorio



Antialérgico

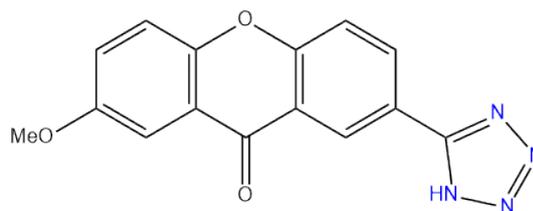


Figura 1.- Ejemplos de tetrazoles en la medicina.

3. ANTECEDENTES

3.1. Tetrazoles

Se conocen numerosos compuestos que se denominan heterociclos, los cuales poseen una estructura cíclica con al menos dos diferentes clases de átomos en el anillo. La estructura además de tener átomos de carbono también presenta heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre. A diferencia de los homociclos de carbono, los heterociclos orgánicos tienen una diferencia de electronegatividad entre el heteroátomo y el átomo de carbono generando enlaces polarizados en la molécula y a su vez, poseen en ocasiones pares de electrones no enlazantes. [8]

Los tetrazoles son anillos de cinco miembros que contienen 4 átomos de nitrógeno y un átomo de carbono, son muy estables en comparación a los diazoles y triazoles. [9] El sueco J. A. Bladin fue el primer químico en sintetizar el tetrazol en el año 1885 a partir del calentamiento del dicianofenilhidrazina y el ácido nitroso, observándose la formación de un precipitado grisáceo, el cual recristalizó en etanol para obtener el tetrazol 2-fenil-2H-tetrazol-5-carbonitrilo (Figura 2). [10]

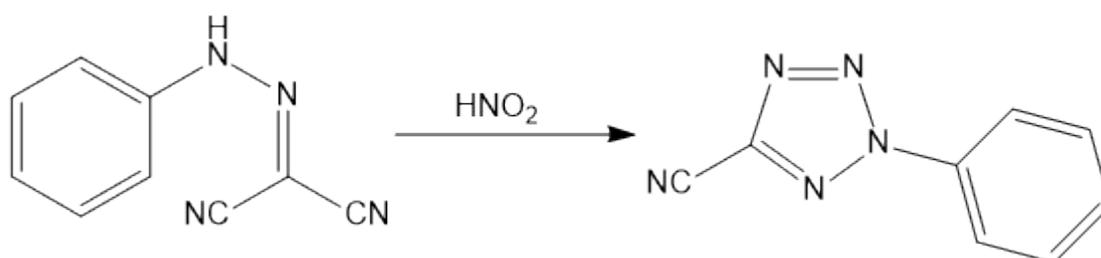


Figura 2.- Síntesis del primer tetrazol.

A partir de ese momento, la síntesis de los compuestos tetrazólicos significaron un papel muy importante mediante el cual ha llevado a investigadores a realizar diferentes rutas sintéticas y desde su obtención, se han generado métodos de síntesis con mayor relevancia que podrían clasificarse de la siguiente manera:

- Reacción de adición: Se lleva a cabo por la adición del ácido hidrazóico o de azidas hacia insaturaciones de carbono-nitrógeno de nitrilos (R-CN), cianatos (R-OCN), tiocianatos (R-SCN) e isotiocianatos (R-NCS) para la obtención de 5-aryl-tetrazol o 5-alkyl-tetrazol. [11]

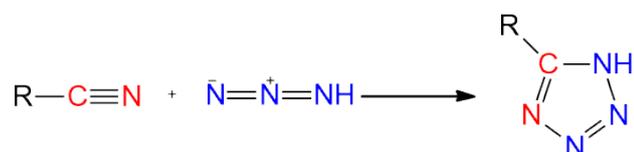


Figura 3.- Ejemplo de síntesis a partir de una cicloadición.

- b) Reacción de desplazamiento: Consiste en el desplazamiento de un sustituyente (X=halogenuro o etoxilo) en compuestos de formula general (RC(X)=NH) para obtención de tetrazoles 1-sustituidos y 1,5-disustituidos.[12]

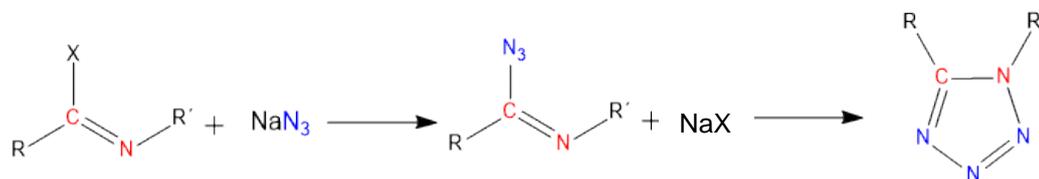


Figura 4.- Ejemplo de síntesis por desplazamiento.

- c) Reacción de hidrazidas con ácido nitroso: Consiste en la generación de tetrazoles con sustituyentes alquilo, fenilo, amino y nitrilo en la posición cinco.[13]

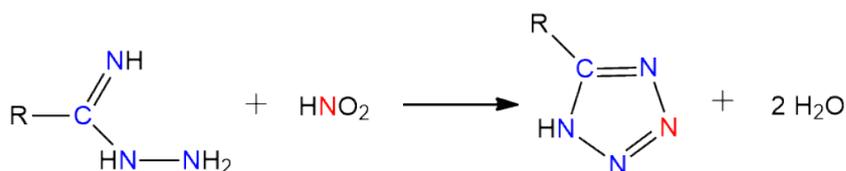


Figura 5.- Ejemplo de síntesis por hidrazidas con ácido nitroso.

3.1.1 Características generales

El anillo tetrazólico puede existir de dos formas tautoméricas (Figura 6). Presentan un efecto inductivo combinado por tres átomos de nitrógeno provocando que el protón sea ácido (pKa 4-5) [14] Si se compara con las aminas alifáticas, por ejemplo, la metilamina tiene un pKa 10.64 y muy semejante al de los ácidos carboxílicos alifáticos (ácido acético pKa 4.74) [15].

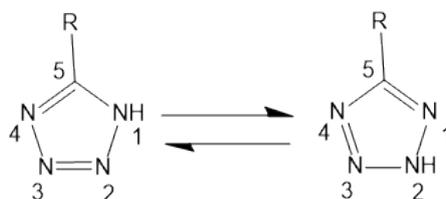


Figura 6.- Formas tautoméricas del tetrazol.

Los tetrazoles que contienen azufre en la posición 5 también poseen dos tautómeros [Figura 7a (1-organo-4H-tetrazol-5-tiona) y 7b (1-organo-tetrazol-5-tio), [16]

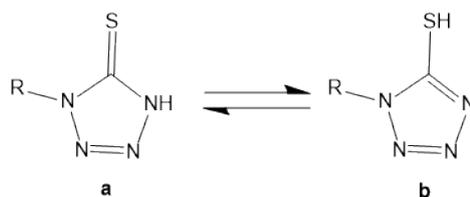


Figura 7.-Estructuras tautoméricas (a, b).

Estos tautómeros poseen características aromáticas y de acuerdo con Hückel un sistema cíclico conjugado será aromático si posee $4n+2$ electrones π , por lo que el tetrazol contiene 6 electrones π cuando $n=1$, a su vez también se debe cumplir criterios donde todos los átomos del anillo participen en la deslocalización de la carga, es decir, un sistema cíclico con enlaces conjugados donde exista la planaridad de la molécula para que ocurra un mejor traslape de "orbitales p" puros en un sistema sp^2 . [17]

En tetrazoles donde el sustituyente R es fenilo, el compuesto tendrá dos sistemas aromáticos, uno del anillo tetrazol y otro por el grupo fenilo, pero entre ellos no habrá conjugación inter-anular de la deslocalización π , la cual se discute más adelante en esta tesis. Por ello, este ligante tetrazólico presenta un cierto interés debido a las posibles formaciones de interacciones aromáticas no covalentes que generan importantes cambios a nivel supramolecular. [18]

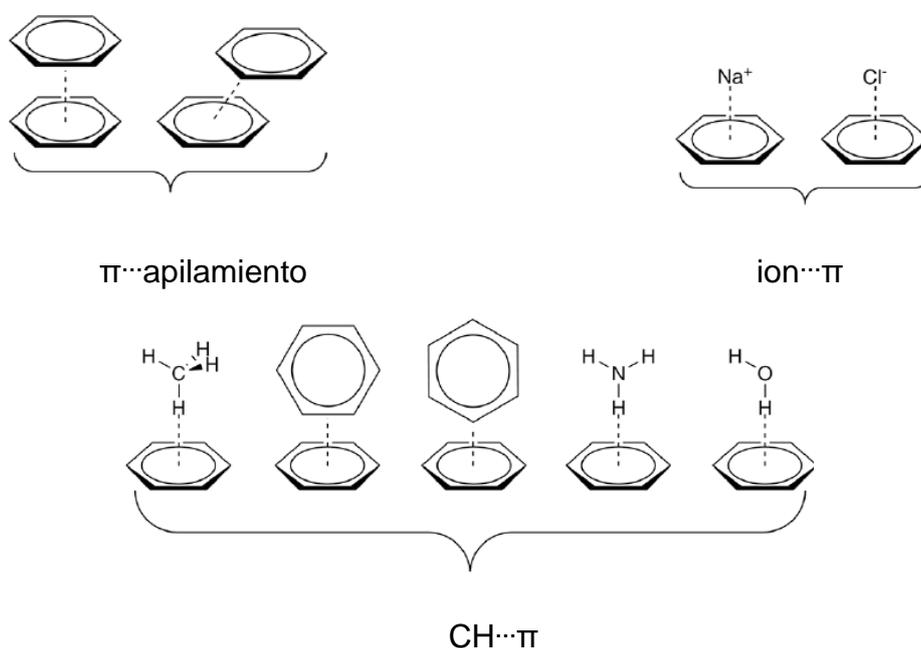


Figura 8.- Interacciones aromáticas.

3.1.2 Química de coordinación

En base a cálculos realizados del ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona [14], se estableció que muestra diferentes estructuras resonantes, donde la deslocalización π se distribuye en el anillo tetrazólico y el azufre exocíclico; no existiendo conjugación entre el arilo y el tetrazol. Figura 9.

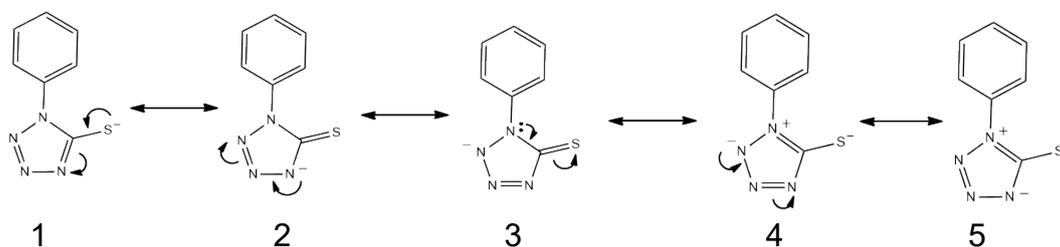


Figura 9.- Estructuras resonantes del 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.

En base a esos estudios, se han sintetizado compuestos de tio-tetrazoles coordinados con diferentes cationes metálicos, con la finalidad de conocer su comportamiento químico y sus modos de coordinación, por lo que a continuación se muestran algunos ejemplos:

El compuesto 4-feniltiazol-2-tiol [MBT(H)], se coordina mediante los átomos de N y S, actuando como ligante bidentado formando quelatos de cuatro miembros con Bi(III). El Bismuto (III) de la figura 10a se observa que tiene una coordinación 6 formando una pirámide pentagonal, con pequeños ángulos quelantes entre los átomos de N y S con [S–Bi–N: 57.37(5), 58.05(5) y 59.48(6) °]. Mientras que en la figura 10b se observa la formación de un dímero a través de una interacción electrostática del átomo de azufre S(3), generando un anillo Bi₂S₂ plano central; en el cual el bismuto adquiere un aumento en el número de coordinación observándose ahora una geometría bipirámide pentagonal distorsionada. [15]

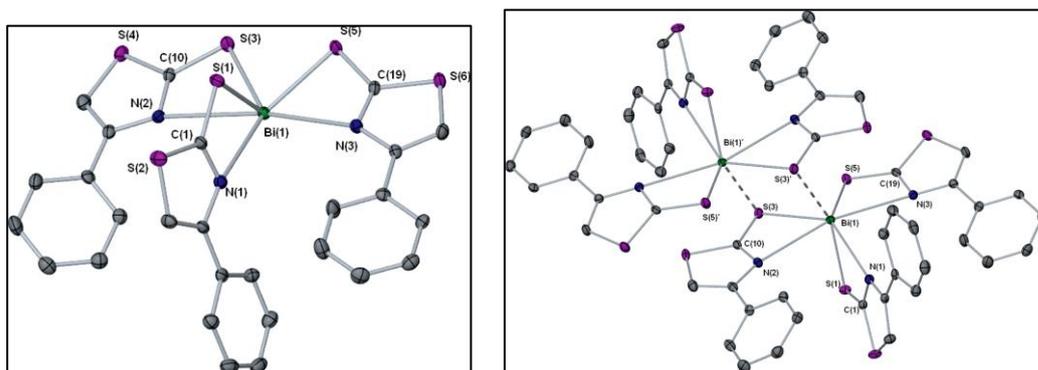


Figura 10(a) izquierda, unidad asimétrica Bi(MBT)₃ y **10(b)** derecha, formación dimerica del [Bi(MBT)₃]₂

Otro compuesto similar sintetizado por los mismos autores, donde ahora se añade al arilo un bromo en la posición “para” respecto al ciclo tiazol [4-BrMTD(H)], el bismuto (III) muestra el mismo número de coordinación 6 unido

mediante los átomos N y S, formando nuevamente quelatos. En la figura 11 de la derecha, se observa que la formación de un dímero es en consecuencia del ciclo planar de cuatro miembros (Bi_2S_2), esto nuevamente ocasiona un aumento en el número de coordinación para el Bi (III).

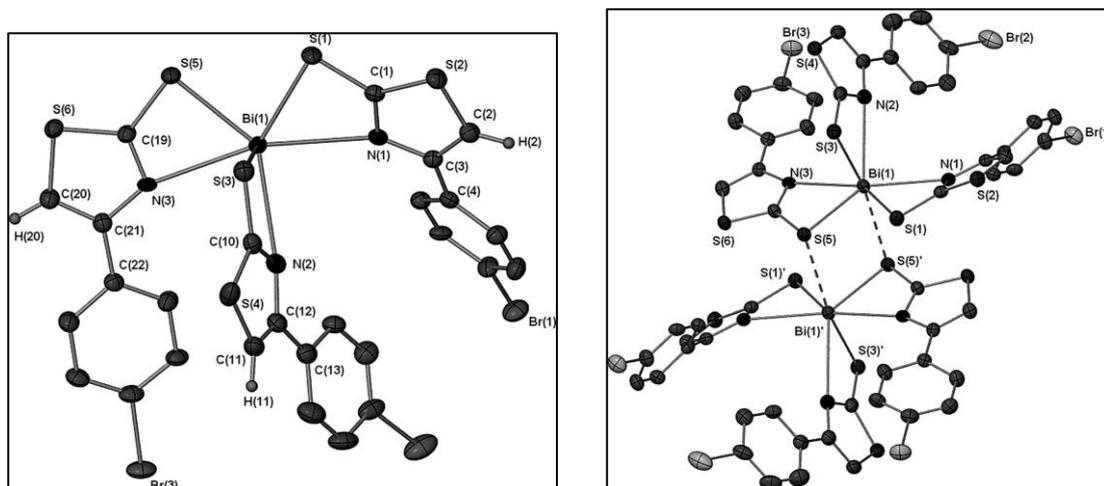


Figura 11. Compuesto $[\text{Bi}(4\text{-BrMTD})_3]_2$

Ahora en el compuesto 1-metil-1H-tetrazol-5-tiol [1-MMTZ(H)], la coordinación del bismuto se da a través del átomo de azufre en forma monodentada, esto ocasionado por la formación de puentes de hidrógeno ($\text{N-H}\cdots\text{N}$) que impiden la formación del quelato como en los casos anteriores. Su geometría adquirida es piramidal cuadrada distorsionada (figura 12). [16]

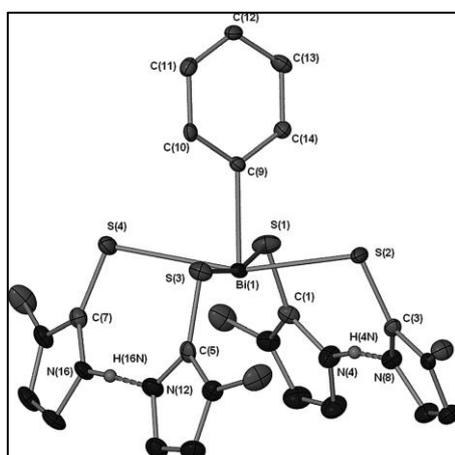


Figura 12. Estructura molecular del compuesto $[\text{BiPh}(1\text{-MMTZ})_2\{1\text{-MMTZ(H)}\}]_2$

La química de los tetrazoles con estaño, también ha sido estudiada. Kieran C. Molloy junto a sus colaboradores sintetizaron varios compuestos por sus características químicas interesantes, ya que a través de sus átomos donadores forman coordinaciones de tipo puente; tal es el caso del siguiente compuesto sintetizado a partir de una cicloadición de una azida de triorganoestaño con 1,4-bis(isotiocianato) de arilo (figura 13).

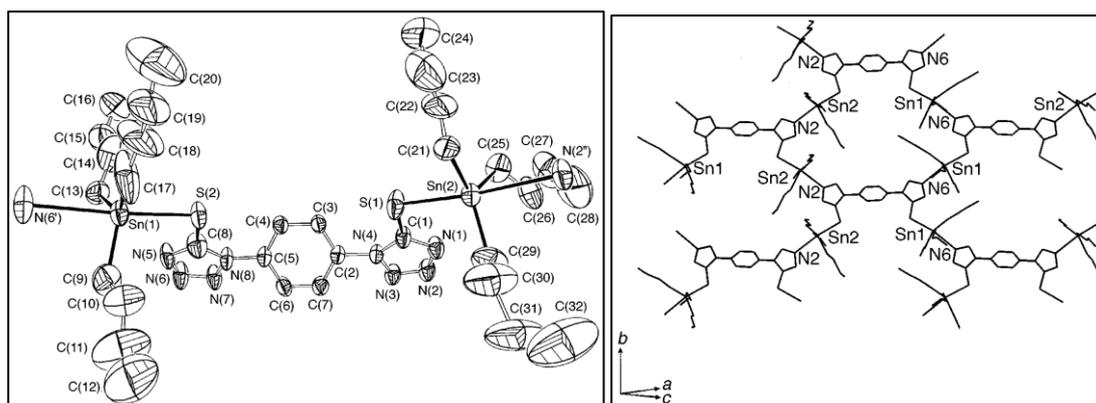


Figura 13. Unidad asimétrica del compuesto tetrazólico con organoestaño.

El enlace N-Sn-S tiene un ángulo cercano a 180° [$N(6)-Sn(1)-S(2)=172.6^\circ$]. Este compuesto contiene 2 centros *trans*-NSSnR₃ formando geometrías “bipiramidal trigonal” para ambos casos al unirse de forma monodentada por el átomo de azufre, sin embargo al no unirse intramolecularmente, se coordina mediante interacciones intermoleculares a N(2) y N(6). [17]

3.1.3 Actividad biológica

3.1.3.1 Anillos tetrazoles.

El anillo tetrazólico es semejante con diversos compuestos medicinales por ser reemplazos bioisostéricos de los ácidos carboxílicos, además poseen una acidez muy similar a ellos y muestran ser superiores a la resistencia en la degradación metabólica. Estas características favorecen que el tetrazol sea muy importante para preparación de cientos de compuestos como agentes terapéuticos potenciales.[18] Marshall propuso que el anillo tetrazol es un imitador del enlace *cis*-amida dentro de una cadena peptídica al poseer átomos que presentan características electrónicas y estéricas similares Figura 14. [19]

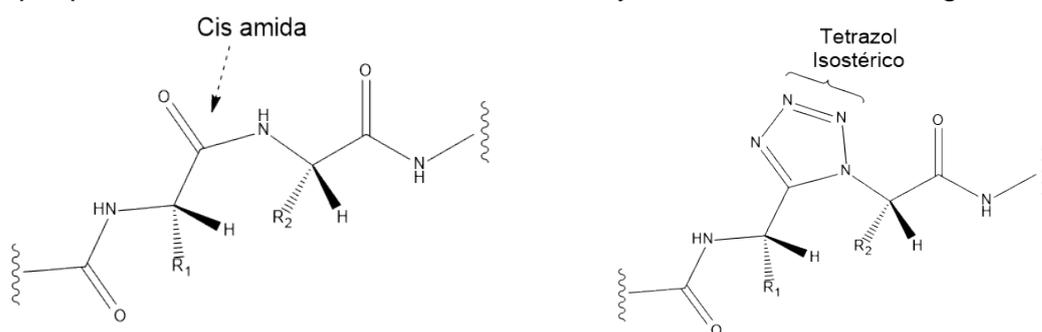


Figura 14. Fragmento de la oxitocina

3.1.3.2 Actividad en el sistema nervioso central

Los compuestos tetrazólicos (Figura 15) derivados de ácidos carboxílicos de piperidina son considerados como antagonistas del receptor de aminoácidos excitadores, útiles en el tratamiento de problemas neurológicos (epilepsia y

ansiedad) y trastornos neurodegenerativos (Alzheimer y enfermedades de Huntington). [20]

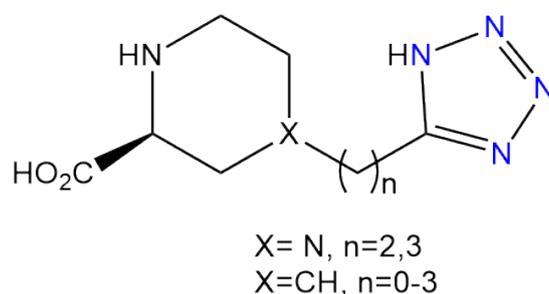


Figura 15. Tetrazoles con actividad en el sistema nervioso central

3.1.3.3 Actividad antiinflamatoria

Los tetrazoles esteroidales poseen actividad antiinflamatoria, por ejemplo, los compuestos 1,4-dihidro-3-piridiltetrazoles [21] (figura 16, izquierda) y los furiltetrazoles[22] (figura 16, derecha) mostraron actividad antiinflamatoria contra el edema de la pata de rata inducido por carragenina, el cual es un modelo animal muy utilizado. [23]

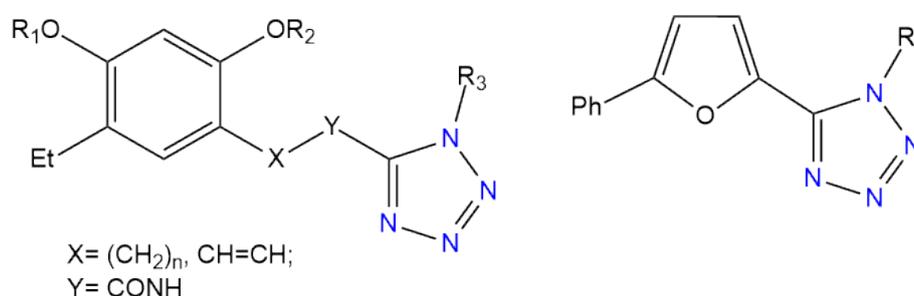


Figura 16. Tetrazoles con actividad antiinflamatoria.

3.1.3.4 Actividad antimicrobial

Dax informó la síntesis y actividad de un nuevo híbrido de cefalosporinquinolona que contiene un tetrazol en su estructura, el cual mostró actividad in vitro similar a cefalosporina, pero carecía de actividad de quinolona, es decir, no bloquea la subunidad A del ADN girasa (topoisomerasa II).[24]

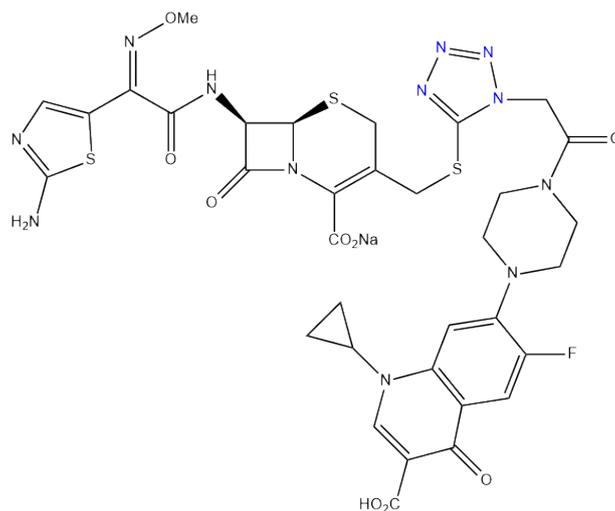


Figura 17. Híbrido de cefalosporinquinolona.

3. 2 Metaloheterociclos

3.2.1 Nomenclatura

Los metaloheterociclos son compuestos cíclicos conformados con átomos de carbono y en su estructura cíclica presenta heteroátomos de azufre, oxígeno o nitrógeno con uno o dos átomos metálicos. Por lo tanto, en este trabajo se mencionan los nombres de los metaloheterociclos de 5, 6 y 8 miembros de Sb(III) y Bi(III) de acuerdo con el sistema Hantzsch-Widman.[25]

El sistema de Widman consiste en la asignación de sufijos que especifican el tamaño de anillo, es decir, al ser todos anillos saturados la terminación -olano, -ano y -ocano corresponden para 5, 6 y 8 miembros respectivamente. También se debe de considerar que, al tener heteroátomos de azufre y oxígeno en vez de carbono, se empleen los prefijos “tia y oxa” y se le otorgara la primera numeración al heteroátomo más electronegativo. Además, al tener un diferente catión metálico como arsénico, antimonio o bismuto, se considera la terminación Ars-, Estib- y Bism- respectivamente.

De esta manera, los metaloheterociclos utilizados en esta tesis tienen el siguiente nombre:

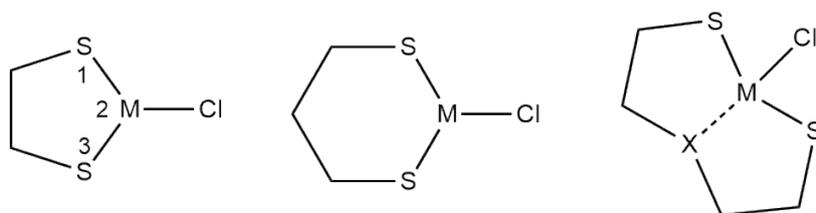


Figura 18. Metaloheterociclos de 5, 6 y 8 miembros.

Tabla 1. Nomenclatura de los metaloheterociclos

Metal	Nomenclatura	
Antimonio	5 miembros	
	6 miembros	
	8 miembros	X=O
		X=S
Bismuto	5 miembros	
	6 miembros	
	8 miembros	X=O
		X=S

3.2.2 Conformaciones cíclicas de anillos de 5 y 6.

Para el análisis de las conformaciones en los metaloheterociclos se muestran como ejemplo los cicloalcanos, en el cual se muestran los hidrógenos espacialmente diferentes. En el caso del anillo de ciclopentano, si se considera que fuese plano, los ángulos de enlace serían de 108° , casi el ángulo de un átomo de carbono con hibridación sp^3 . Por tanto, la tensión en el anillo sería despreciable, sin embargo, una conformación plana implica tener una conformación eclipsada para los 10 hidrógenos es por ello por lo que la "conformación sobre" es la más estable ya que sus ángulos son de 109° y se encuentra libre de tensión anular. En el ciclohexano, el ciclo puede adoptar seis conformaciones, sin embargo, la más estable es la "conformación de silla", debido a que no posee interacciones de eclipsamiento. A continuación, se presentan dichas conformaciones en la figura 19. [26]

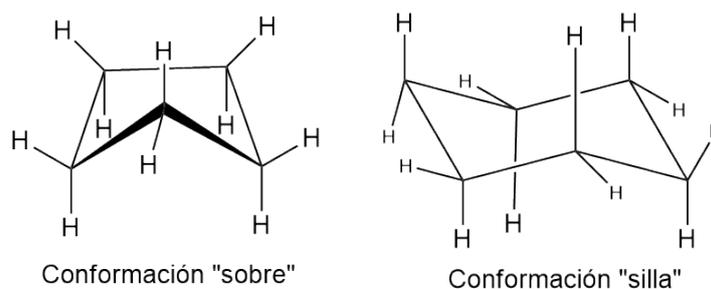


Figura 19. Conformaciones más estables de los anillos de 5 y 6.

En el ciclopentano si se sustituyen tres átomos de carbono por dos átomos de azufre y un metal de Sb(III) o Bi(III), se generaría el metaloheterociclo de 5 miembros, figura 20. En estudios conformacionales realizados sobre anillos de cinco miembros, por ejemplo, en los 1,3,2-ditiaarsolanos y 1,3,2-dioxaarsolanos sugieren que la presencia del fenómeno de labilidad conformacional (*pseudo*-rotación rápida) afecta la señal para los hidrógenos en los metilenos ocasionando que se observen como singuletes en lugar de observar una señal AA'BB'. [49]

Respecto al anillo de 6 miembros en el 2-cloro-1,3,2-ditiabismano los cuatro hidrógenos alfa al azufre (Hb y Hc), se encuentran acoplados de la misma forma hacia He y Hd, es decir, en la conformación silla tendrán el mismo acoplamiento que en la conformación silla invertida, por ejemplo, $^3J_{b,e}=60^\circ$ y $^3J_{b,d}=180^\circ$ o bien $^3J_{c,e}=180^\circ$ y $^3J_{c,d}=60^\circ$. Los hidrógenos He y Hd tendrán un desplazamiento químico menor ya que ningún átomo electronegativo ejerce efecto sobre ellos. También debe de considerarse que en solución los anillos existen en equilibrio dinámico y por lo tanto una interconversión cambiaría las posiciones de ecuatoriales hacia axiales y viceversa, pero seguirán siendo químicamente iguales entre ellos. También se considera que, en solución, el espectro de RMN 1H permite ver solo el promedio entre las conformaciones de las señales.

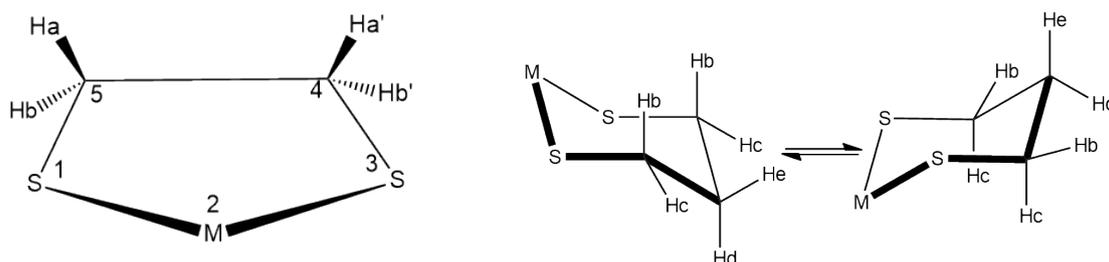


Figura 20. Conformaciones de los metaloheterociclos de 5 y 6 miembros de Sb(III) y Bi(III)

3.2.3 Conformaciones cíclicas de los metalocanos

Los 1-oxa-4,6-ditia- y 1,3,6-tritia- metalocanos de Ge, Sn, Pb, As, Sb o Bi, tienen la particularidad de presentar una interacción transanular 1,5 ($M \cdots X$) a través de un átomo aceptor de electrones (ácido de Lewis) y un átomo donador $X=O, S$ (Figura 21). A diferencia de los metalocanos, el ciclo octano presenta tensión a través de la repulsión en la posición 1,5 entre los metilenos, sin embargo la tensión de Pitzer favorece en los metalocanos porque no existe un impedimento estérico y podría verse como un sistema bicíclico de 5 miembros a consecuencia de la interacción transanular. [27]

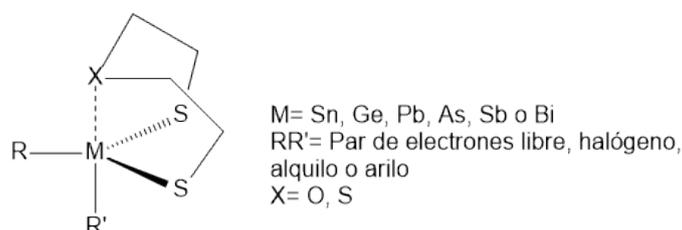


Figura 21. Estructura general de los metalocanos.

La interacción $M \cdots X$ además de ser considerada como un factor de estabilidad estructural en los metalocanos puede definirse como un enlace secundario donde la longitud del enlace se encuentra en los intervalos entre el enlace covalente y la suma de los radios de van de Waals.[28] Dicha interacción es causante de un aumento en el número de coordinación del átomo metálico, por

lo tanto, estos compuestos son denominados hipervalentes, término que Musher [29] empleó para describir moléculas que poseen un átomo donador capaz de tener dos enlaces químicos diferentes.

Los anillos de metalocano presentan diferentes conformaciones debido a la interacción transanular, ahora si se considera la conformación bote-silla (BS) y se realiza una operación de simetría como un plano espejo, la imagen reflejada sería el enantiómero silla-bote (SB). Así como también en el Confórmero bote-bote (BB) su enantiómero sería el confórmero silla-silla (SS) (figura 22). Otra operación importante, radica en un plano vertical que bisecta justamente en el enlace transanular, por lo tanto, el plano de simetría hace que los hidrógenos se comporten en un sistema de tipo ABCD, figura 23 [30]

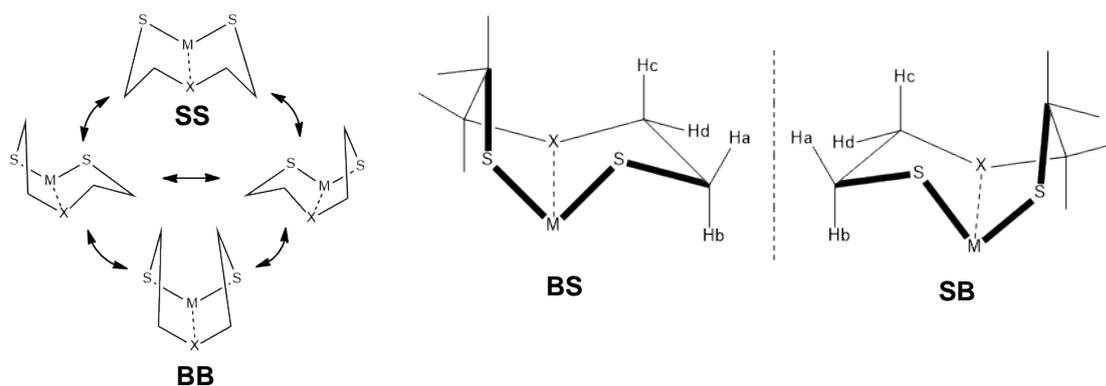


Figura 22. Conformaciones de los anillos de metalocano

En los metalocanos cuando $X=O$ y S , el plano que pasa a través de $M\cdots X$ permite que los hidrógenos sean iguales entre sí, sin embargo, los hidrógenos Hd y Hc cuando $X=O$ serán más desplazados que cuando $X=S$ pues el oxígeno es más electronegativo que el azufre.

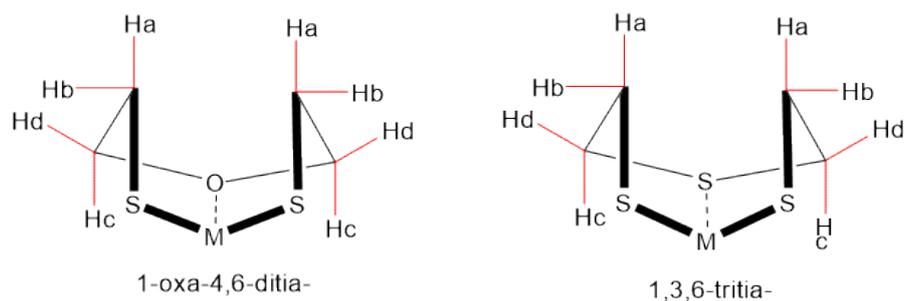


Figura 23. Asignación de hidrógenos en metalocanos

La fuerza de la interacción $M\cdots X$ tiene un efecto directo en la conformación, misma que puede ser modificada por el ligante utilizado ya que competirá por la entidad metálica M , existe una tendencia conformacional que permite proponer la conformación donde, si es lo suficientemente fuerte adopta la bote-

bote, pero si decrece, la conformación es favorecida a bote-silla o silla-silla. En la tabla 2 se muestra algunos ejemplos de distancias, tipo de enlace y las conformaciones que adoptan los metalocanos. Cuando X=O adoptan la conformación silla-silla mientras que con azufre bote-silla, esto quiere decir, que la interacción con oxígeno es más fuerte y corta de acuerdo con su distancia de enlace. [31]

Tabla 2. Distancia *trans*-anular 1,5 y su conformación en los metalocanos.

Estructura	M...X	Distancia(Å)	Conformación	Ref.
O(CH ₂ CH ₂ S) ₂ GeCl ₂	Ge...O	2.37	SS	32
S(CH ₂ CH ₂ S) ₂ GeCl ₂	Ge...S	3.00	BS	33
S(CH ₂ CH ₂ S) ₂ SnPhCl	Sn...S	2.80	BS	34
O(CH ₂ CH ₂ S) ₂ SbCl	Sb...O	2.53	SS	30
S(CH ₂ CH ₂ S) ₂ SbCl	Sb...S	3.86	BS	35
O(CH ₂ CH ₂ S) ₂ SbPh	Sb...O	2.94	SS	36
S(CH ₂ CH ₂ S) ₂ SbPh	Sb...S	3.34	BS	36
O(CH ₂ CH ₂ S) ₂ BiPh	Bi...O	2.97	SS	37

3.3 Asociaciones supramoleculares

De acuerdo con Lehn, dos o más especies químicas permanecen unidas por fuerzas intermoleculares conduciendo a entidades organizadas de alta complejidad (estructuras supramoleculares). Esas fuerzas pueden ser enlaces secundarios, interacciones donador-aceptor (ácido-base de Lewis), interacciones iónicas, interacciones no covalentes, dipolo-dipolo o puentes de hidrógeno. [38] Por ello el número de coordinación y el tamaño del centro metálico representa un factor importante en la formación de asociaciones supramoleculares.

Los anillos quelato de cuatro miembros, se forman a través de la dimerización que por lo general dan lugar a estructuras que presentan un patrón de coordinación anisobidentado dando lugar a sistemas tricíclicos, los cuales presentan interacciones fuertes, a través de enlaces dativos.[39] Tal es el caso del siguiente compuesto dimérico de bismuto(III). [40]

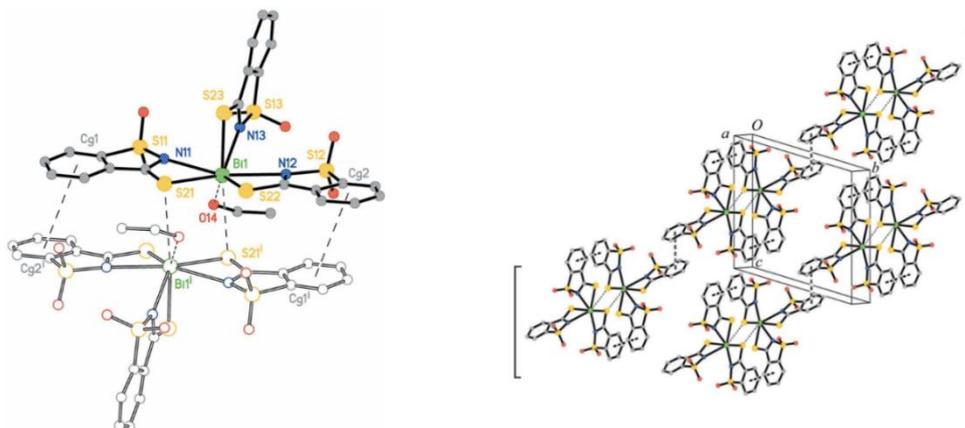


Figura 24. Unidad dimerica de bismuto(III) (izquierda) y su estructura cristalina (derecha)

Los anillos quelato de cinco miembros, pueden formar cadenas poliméricas a través de enlaces secundarios, por ejemplo $[[\text{Bi}(\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{-Me})_2\text{Cl}]$ [41]

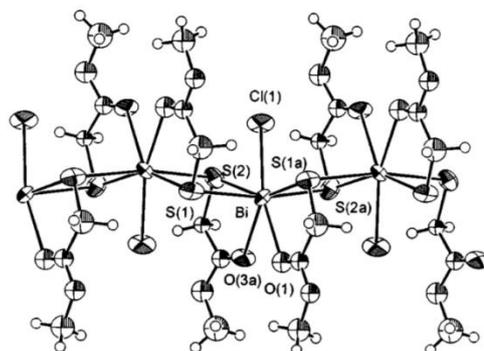


Figura 25. Vista cristalográfica de la disposición polimérica.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

Se plantea como objetivo general: la síntesis, el análisis estructural y el estudio comparativo de los nuevos complejos derivados de la sal de sodio del ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona y los metaloheterociclos de Sb(III) y Bi(III). Posteriormente los complejos serán evaluados mediante un ensayo de actividad antibacteriana, el cual permitirá conocer la concentración mínima inhibitoria (CIM) de cada compuesto.

4.2 Objetivo específico

1.- La búsqueda bibliográfica para la obtención por diversas rutas sintéticas de los compuestos de tetrazol, así como de sus propiedades químicas y físicas.

- Realizar un estudio del comportamiento del 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona con la finalidad de conocer sus posibles modos de coordinación frente a iones metálicos y las interacciones posiblemente generadas.

2.- La síntesis y caracterización estructural de compuestos de coordinación con metaloheterociclos de 5, 6 y 8 miembros a partir de la sal de sodio del ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.

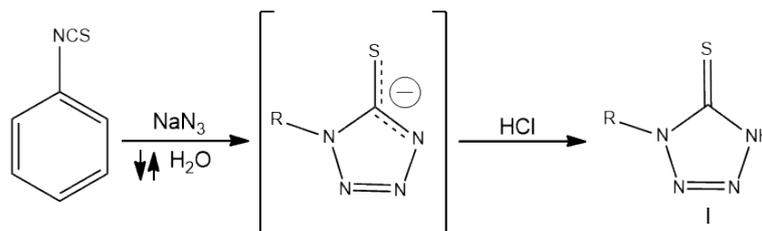
3.- Una vez sintetizados los correspondientes compuestos de coordinación, se analizarán mediante análisis elemental, espectroscopía de IR, espectrometría de masas, RMN ^1H , ^{13}C y dado el caso por difracción de rayos X de monocristal. Se realizará una discusión detallada de acuerdo con la bibliografía consultada y haciendo énfasis en:

- ❖ Geometría de coordinación que adquiere el ion metálico.
- ❖ Estudio comparativo estructural entre los diferentes compuestos sintetizados con los metaloheterociclos de 5, 6 y 8 miembros de Sb(III) y Bi(III).
- ❖ Análisis de la posible participación del par de electrones estéreo-activo presente en la unidad asimétrica del cristal.
- ❖ Reconocer las posibles interacciones intra e intermoleculares.
- ❖ Estudio de la estructura de los complejos en estado sólido mediante difracción de rayos X.

4.- Ensayo bacteriológico *in vitro* de concentración mínima inhibitoria de los nuevos compuestos de coordinación frente a bacterias ATCC y multirresistentes.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 Síntesis del 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona



Esquema 1. Síntesis del ligante tetrazol

El 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona fue preparado mediante una cicloadición 1,3-dipolar, a partir del isotiocianato de fenilo y azida de sodio en relación molar 1:1 de acuerdo con la técnica descrita.[11] En la correspondiente reacción se obtiene primeramente la sal del tetrazol, por lo tanto, se adicionó HCl concentrado para protonarlo y posteriormente separarlo del medio. El compuesto obtenido fue recrystalizado en CH₂Cl₂ y se obtuvieron cristales transparentes. Después el ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas convencionales.

5.1.1 Espectroscopía de Infrarrojo

La asignación del espectro de infrarrojo de un tetrazol que contiene enlaces C-S, C-N y N-H, resulta un tanto difícil ya que las bandas observadas se encuentran en zonas muy cercanas. Sin embargo, con el espectro del ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona permite observar dos bandas de absorción a 3060 y 1510 cm⁻¹ que corresponden a las vibraciones de estiramiento y de flexión de N-H. También se observó la banda de estiramiento S-H la cual aparece 2550 cm⁻¹ y es considerada como débil, otras bandas observadas entre las frecuencias 1900 y 1600 cm⁻¹ indican la presencia de un grupo aromático y corresponden a la vibración ν (C-H), las cuales son identificadas mediante su patrón de sustitución entre 800 y 700 cm⁻¹.

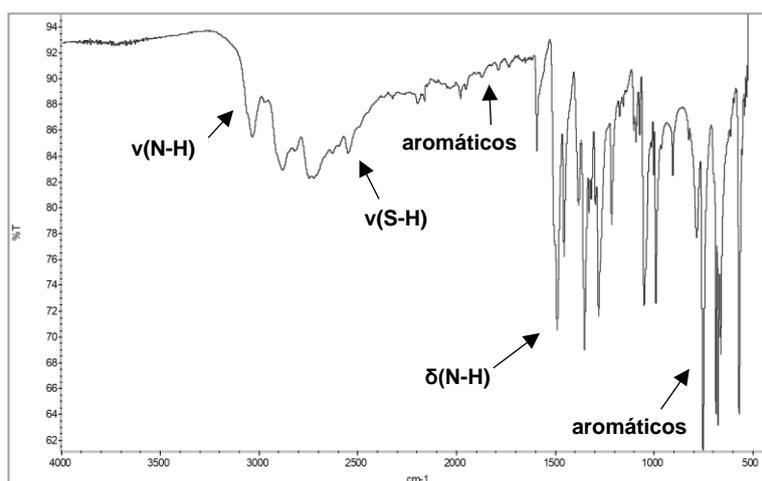


Figura 26. Espectro de IR del compuesto I.

5.1.2 Espectroscopía de RMN

El desplazamiento químico de las señales de protón (RMN ^1H) o carbono (RMN ^{13}C) están relacionadas con la densidad electrónica entorno al núcleo, mediante el efecto anisotrópico generado por el campo magnético, el cual desplaza los núcleos a un campo bajo y pueden verse afectados por sustituyentes atractores o donadores de densidad electrónica. En el espectro del 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona se observan dos señales correspondientes a los cinco átomos de hidrógeno del grupo fenilo, una que integra para dos y la otra para tres, por lo que resulta difícil asignar a primera vista esos protones, ya que la multiplicidad es compleja. Por lo tanto, basándose en el efecto mesomérico donde el N(1) resulta un átomo que dona densidad electrónica, ejercerá un efecto de protección para los hidrógenos orto y para. Sin embargo, no hay que olvidar que el nitrógeno participa en la conjugación electrónica del tetrazol, por lo tanto, no existe la deslocalización entre ambos sistemas. Bajo el concepto mesomérico, se podría decir que las señales menores desplazadas con integración de tres corresponderían para " H_{orto} y H_{para} " y la que integra para dos correspondería a " H_{meta} ". Sin embargo, los hidrógenos " H_{orto} " son los más desplazados y la señal en RMN de ^{13}C de los " C_{orto} " son los menos desplazados [50]. Con esos resultados, se podría proponer que los hidrógenos H_{orto} , al estar cercanos al campo inducido generado por el tetrazol son afectados por el campo y los desplaza más que los carbonos, los cuales están más alejados o bien podría ser que los carbonos se encuentren en el cono de protección del mismo fenilo y los hidrógenos no. Castellano y sus colaboradores han presentado argumentos de que el efecto de desprotección es una combinación de al menos tres factores (anisotropía del fenilo, anisotropía del tetrazol y la interacción de Van der Waals con el par solitario del nitrógeno en función de la desviación de la coplanaridad). [42]

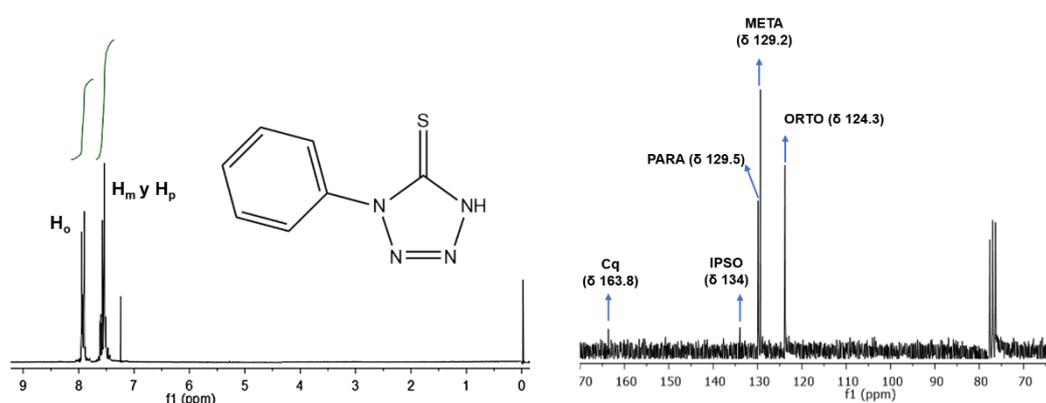


Figura 27. Espectros de ^1H y ^{13}C del ligante (compuesto I).

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa que el carbono ipso, corresponde a la señal pequeña en 134.01 ppm y si comparamos con las señales "**orto**, **meta** y **para**", sufre un mayor efecto inductivo por estar enlazado al nitrógeno.

La señal del carbono cuaternario en 163.8 ppm (**Cq**) correspondiente del anillo tetrazólico, es la que presenta mayor desplazamiento de todas y se debe por los heteroátomos electronegativos que rodean al núcleo de carbono.

5.1.3 Espectrometría de Masas

El análisis del espectro de masas determinado mediante IE^+ mostró que la 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona presenta el ion molecular de $m/z=178$ cuya abundancia es del 70%. Es importante destacar que el pico base corresponde al fragmento isotiocianato de fenilo, $m/z=135$ (100%) generado por la pérdida de ácido hidrazóico.

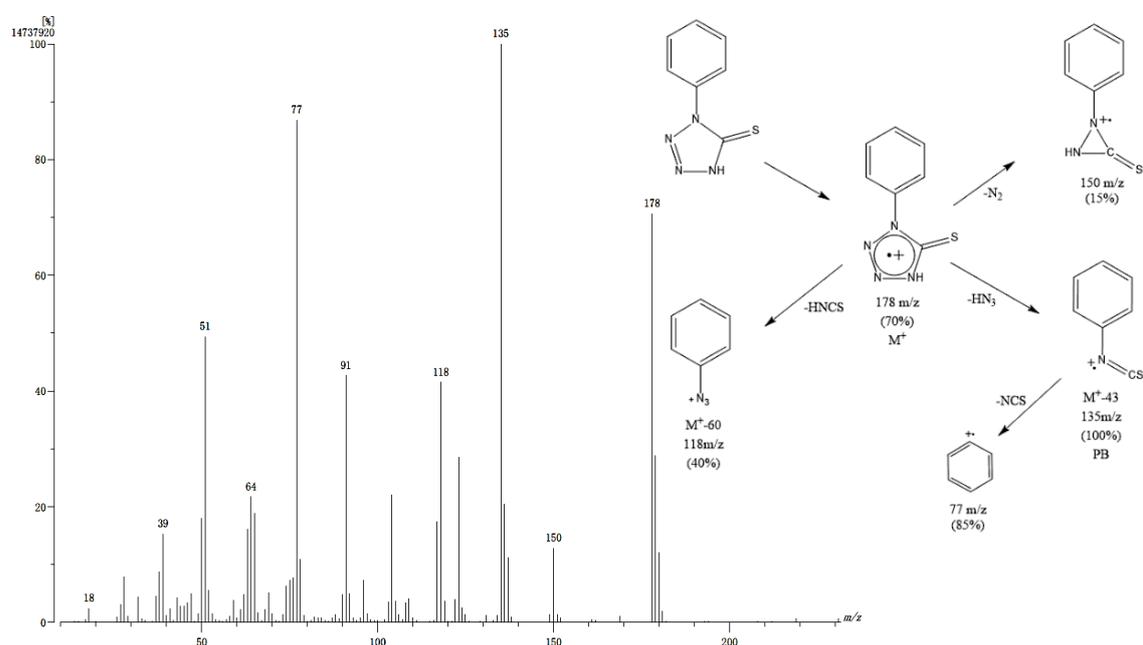


Figura 28. Espectro IE^+ del 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona y su fragmentación.

En el espectro de IE^+ , el ion molecular de m/z 178 da lugar a la eliminación de N_2 , este proceso es característico de los tetrazoles y en este caso se genera el fragmento de m/z 150. En la figura 28 se muestra el esquema de fragmentación propuesto para el ligante.

5.1.4 Difracción de Rayos X monocristal.

Se obtuvieron cristales adecuados para el estudio por difracción de rayos X de monocristal de 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona, mediante la evaporación lenta de CH_2Cl_2 , los datos cristalográficos se muestran en la tabla 3, en la cual observa que en la celda unitaria está conformada por dos unidades asimétricas del tetrazol.

Tabla 3. Datos cristalográficos de la 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.

Datos del cristal ^a	I
Fórmula	$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$
Peso molecular (g/mol)	178.22
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Temp. K	298
$\rho(\text{g}/\text{cm}^3)$	1.453
a (Å)	3.9622(5)
b (Å)	9.3952(12)
c (Å)	11.8407(15)
α (°)	68.334(3)
β (°)	86.053(4)
γ (°)	84.298(4)
V (Å ³)	407.46(9)
Z	2
μ (mm ⁻¹)	0.341
Ajuste F^2	1.012
$R^{b,c}$	0.0542
$R_w^{d,e}$	0.1118

^a $\lambda_{\text{MoK}\alpha}=0.71073 \text{ \AA}$

^b $F_0 > 4\sigma(F_0)$.

^c $R = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$.

^d Toda la información.

^e $R_w = [\sum w (F_o^2 - |F_c^2|)^2 / \sum w (F_o^2)^2]^{1/2}$.

Como resultado del análisis por difracción de Rayos-X de monocristal de la 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona se observa que el hidrógeno está unido mediante un enlace covalente N(4)-H(4) con distancia de 0.855 Å, mientras que la distancia C(5)-S(1) es de 1.661 Å, lo cual de acuerdo a la $\Sigma r_{\text{cov}}[\text{C}(\text{sp}^2)\text{-S}] = 1.78 \text{ \AA}$ se considera como un enlace doble. En el empaquetamiento, dos moléculas adyacentes se encuentran interconectadas por enlaces de puente de hidrogeno generando un ciclo de ocho miembros, la distancia del puente de hidrogeno H(4)⋯S(1) mide 2.393 Å, el cual se encuentra dentro del rango establecido para este tipo de enlace (0.71-3.0 Å). La 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona en su forma dimerica presenta un ángulo de torsión en los átomos C(5)-N(1)-C(6)-C(7) de 55.41°, lo cual sugiere que la conjugación interanular de la densidad electrónica no se presenta y por lo tanto no existe una deslocalización π entre ambos anillos aromáticos.

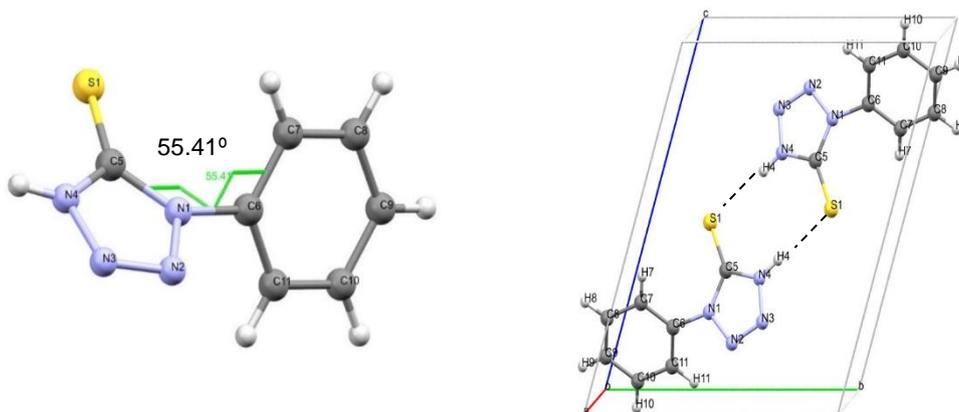


Figura 29. Estructura de la 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.

Desde el punto de vista estructural la estructura cristalina de este compuesto presenta interacciones aromáticas como la de apilamiento $\pi \cdots \pi$ de tipo “paralelo desplazado”, la cual tiene una distancia $Cg(1) \cdots Cg(2)$ de 3.962(18) Å, muestra . El valor de desplazamiento entre $Cg(i)$ y la proyección perpendicular de $Cg(j)$ sobre el anillo del plano i es de 1.971 Å.

Otra interacción observada en este sistema es la $S \cdots \pi$, con una distancia de $Cg(3) \cdots S(1)$ de 3.543(14) Å (-1+x,y,z), un ángulo $C(5)-S(1)-Cg(3)$ de 75.65° y al parecer estas interacciones dan soporte a la estructura cristalina para lograr un acomodo en forma de zig-zag.

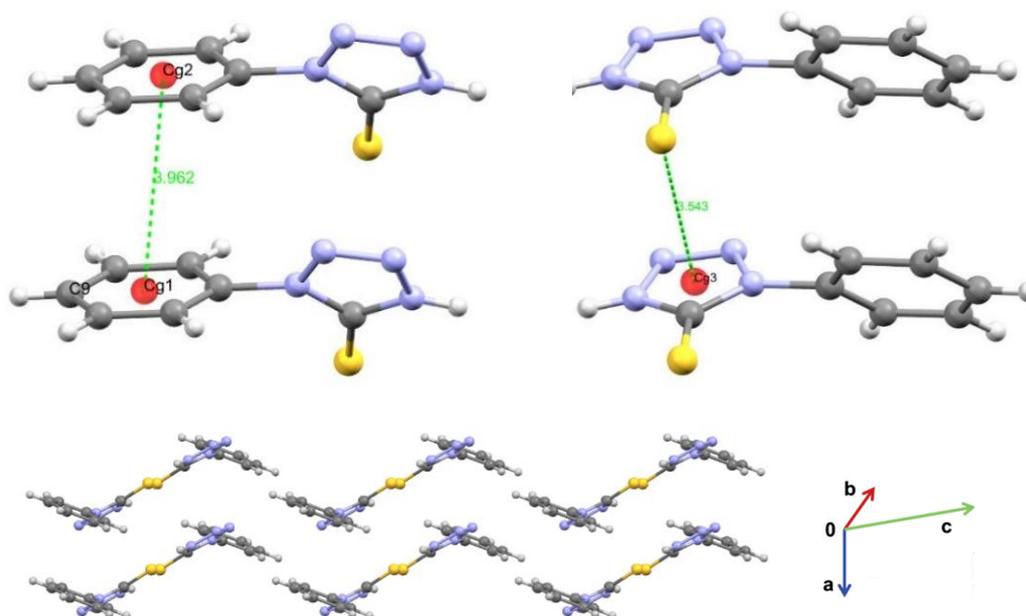
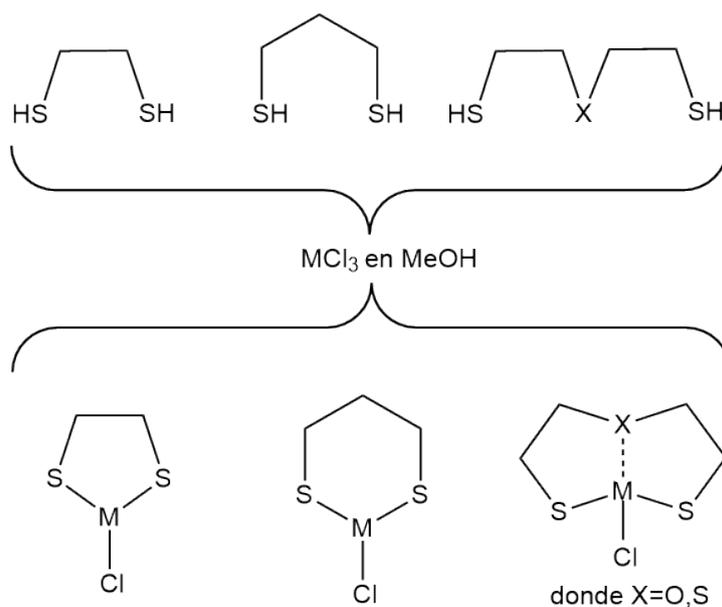


Figura 30. Interacciones π de la 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.

5.2 Síntesis de los metaloheterociclos

Con base a la bibliografía [51], se sintetizaron los cloro-metaloheterociclos de antimonio y bismuto, con excepción del compuesto 2-cloro-1,3-ditiazestibano. La síntesis se llevó a cabo mediante la reacción del etanoditiol ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$), propanoditiol ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$), *bis*(mercaptoetil)eter ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$) o *bis*(mercaptoetil)sulfuro ($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$) con los tricloruros de antimonio y bismuto para la generación de los correspondientes metaloheterociclos de 5, 6 y 8 miembros.

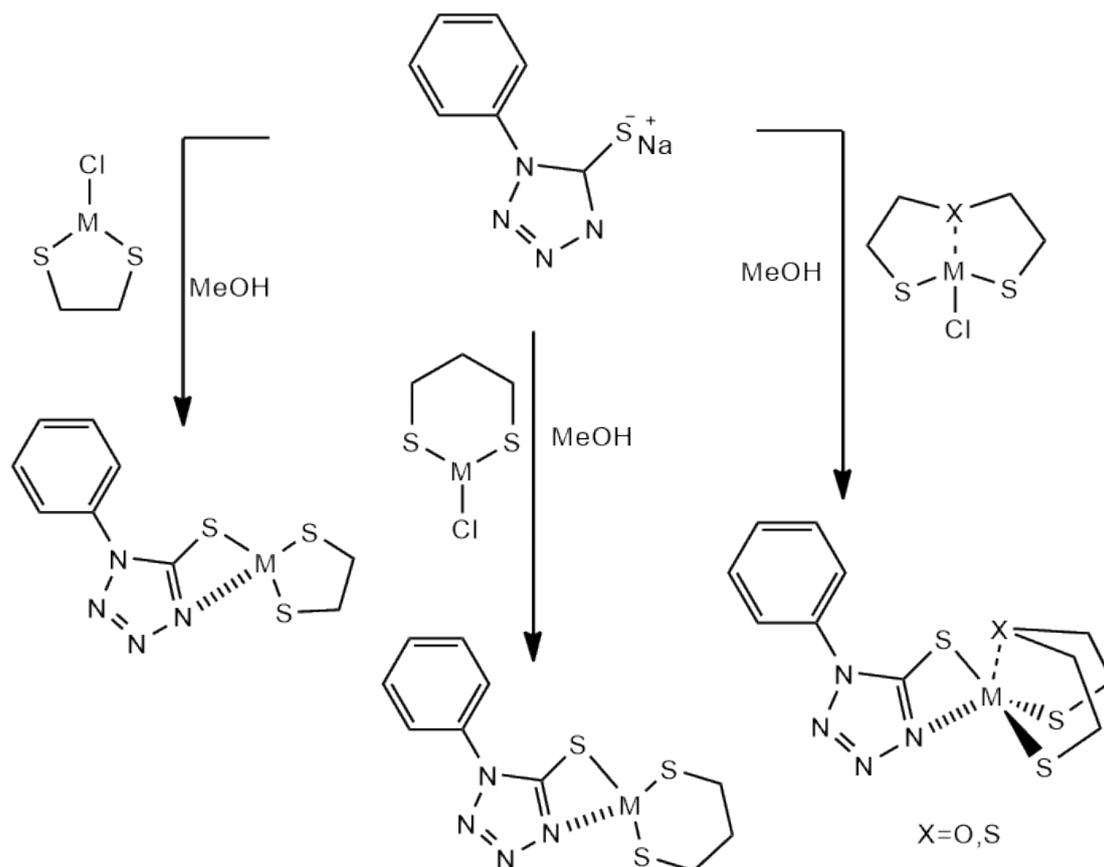


Esquema 2. Síntesis de los cloro-metaloheterociclos.

La información obtenida por espectroscopía se encuentra en la parte experimental y fue comparada con los datos previamente reportados.

5.3. Síntesis de los compuestos de coordinación II-VIII.

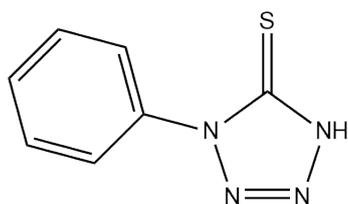
Los compuestos de coordinación de antimonio y bismuto se obtuvieron en un primer paso con la síntesis de la sal de sodio de la 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona (I) a través de la adición de una solución de hidróxido de sodio en metanol con agitación constante durante 30 minutos, posteriormente se lleva a cabo la adición lenta del correspondiente metaloheterociclo. Sin embargo, dado los bajos rendimientos se optó por aislar la sal del tetrazol, la cual fue disuelta en metanol y se agregó lentamente el metaloheterociclo para llevar a cabo la reacción y después de las 24 horas se obtienen buenos rendimientos.



Esquema 3. Síntesis de compuestos de coordinación

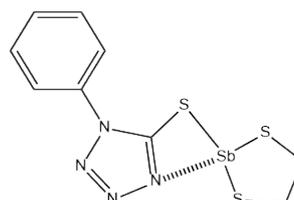
Se obtuvieron compuestos de coordinación (II-VIII) que fueron caracterizados mediante análisis espectroscópico de IR, RMN (¹H y ¹³C). La espectrometría de masas de esos compuestos se llevó a cabo por la técnica de impacto electrónico positivo (IE⁺). Los análisis elementales mostraron que los compuestos obtenidos tienen buena pureza. Se llevaron los estudios cristalográficos por difracción de rayos X de monocristal de los compuestos I, II y V. En la tabla 4 se muestran las fórmulas, pesos moleculares, puntos de fusión y rendimientos en los que fueron obtenidos los compuestos II-VIII. No fue posible obtener el compuesto de antimonio conteniendo el ciclo de 6 miembros.

5.3.1 Estructuras moleculares del ligante I y de los compuestos de coordinación II-VIII.



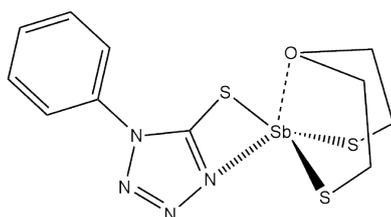
COMPUESTO I

1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona



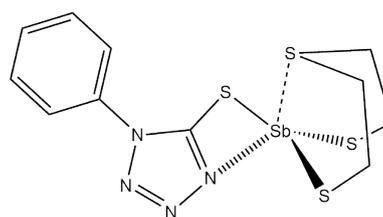
COMPUESTO II

5-((1,3,2-ditiastibolano-2-il)tio)-1-feniltetrazol)



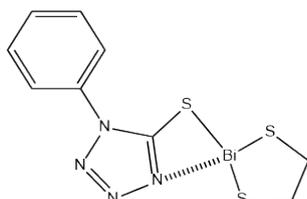
COMPUESTO III

5-((1,4,6,5-oxaditiastibocano-5-il)tio)-1-fenil-1H-tetrazol)



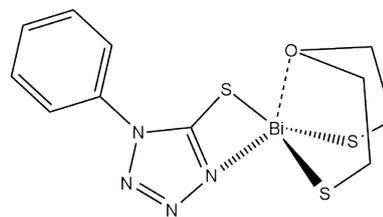
COMPUESTO IV

5-((1,3,6,2-triitiastibocano-2-il)tio)-1-fenil-1H-tetrazol)



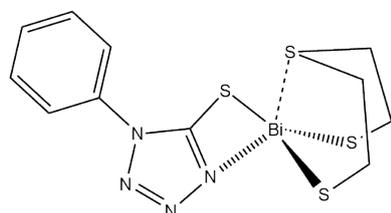
COMPUESTO V

5-((1,3,2-ditiabismolano-2-il)tio)-1-fenil-1H-tetrazol)



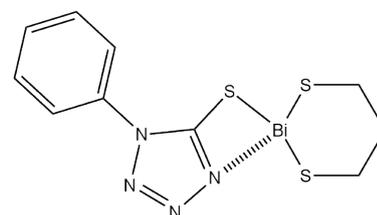
COMPUESTO VI

5-((1,4,6,5-oxaditiabismocano-5-il)tio)-1-fenil-1H-tetrazol)



COMPUESTO VII

5-((1,3,6,2-tritiabismocano-2-il)tio)-1-fenil-1H-tetrazol)



COMPUESTO VIII

5-((1,3,2-ditiabismano-2-il)tio)-1-fenil-1H-tetrazol)

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos I-VIII.

Compuesto	Fórmula	PM (g/mol)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)	
Ligante I	C ₇ H ₆ N ₄ S	178.21	P.F;145-147	95	
Antimonio	II	C ₉ H ₉ N ₄ S ₃ Sb	391.15	P.F;148-151	83
	III	C ₁₁ H ₁₃ N ₄ OS ₃ Sb	435.20	P.F;133-136	84
	IV	C ₁₁ H ₁₃ N ₄ S ₄ Sb	451.27	P.F;125-128	89
Bismuto	V	C ₉ H ₉ N ₄ S ₃ Bi	478.37	P. Descomp. 140-143	92
	VI	C ₁₁ H ₁₃ N ₄ OS ₃ Bi	522.42	P. Descomp. 180-183	88
	VII	C ₁₁ H ₁₃ N ₄ S ₄ Bi	538.49	P. Descomp. 178-181	97
	VIII	C ₁₀ H ₁₁ N ₄ S ₃ Bi	492.40	P. Descomp. 116-119	91

5.3.2 Espectroscopía de Infrarrojo

El análisis de los espectros de infrarrojo, permitió asignar diversas bandas características, tales como la vibración que corresponde a $\nu(\text{N—H})$ y $\delta(\text{N—H})$ del compuesto I, el cual aparece en 3000 y 1500 cm^{-1} respectivamente y en el caso de los complejos metálicos la banda $\nu(\text{N—H})$ no se observa, lo cual es una evidencia de la formación de los correspondientes complejos (tabla 5).

Tabla 5. Datos obtenidos a partir del estudio de IR.

Compuesto	$\nu(\text{N—H})$	$\delta(\text{N—H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C—H})$ Atom.
Ligante I	3040	1490.7	1593.04	1351.30	-	752.38 y 675.95
Antimonio	II	-	1593.46	1497.68	-	761.48 y 649.08
	III	-	1463.71	1406.90	1265	780.68 y 655.49
	IV	-	1593.14	1455.80	-	751.42 y 676,35
Bismuto	V	-	1592.76	1495.54	-	760.64 y 683.61
	VI	-	1567.48	1479.17	1159.32	771.35 y 693.99
	VII	-	1592.40	1496.78	-	759.73 y 685.83
	VIII	-	-	1594.54	1498.34	-

Los espectros de IR presentan bandas que se pueden asignar a ν_{sim} (C-H) y ν_{sim} (C-H) de los metilenos de los grupos metaloheterociclos en el rango de 2900-2800 cm^{-1} . En general todos los datos de infrarrojo son muy similares y las bandas observadas tienen frecuencias con valores casi idénticos, por lo tanto, se podría proponer que poseen la misma coordinación, lo cual podría sugerir cierto carácter isoestructural.

5.3.3 Análisis general de la espectroscopía de RMN ^1H

Los hidrógenos adyacentes al azufre del metaloheterociclo (M-SCH₂) en el compuesto **II**, tienen un menor desplazamiento químico que el compuesto **V**, esto se debe que, al tener un átomo de mayor tamaño como el bismuto respecto al antimonio, se genera un mayor efecto inductivo que desprotege aún más a esos protones porque el catión metálico requiere mayor densidad electrónica. Sin embargo, resulta difícil hacer una comparación cuando el disolvente en el cual se llevó a cabo la determinación es diferente, ya que el entorno químico cambia. Lo ideal es, realizar comparaciones de protones de los compuestos en el mismo disolvente, tal es el caso de los compuestos de antimonio **II**, **III** y **IV**. En esos compuestos se observa que los mismos protones (M-SCH₂) se encuentran en el rango de 3-4 ppm siendo los más desplazados los del compuesto **II**, esto podría ser ocasionado porque el núcleo de antimonio ejerce un efecto inductivo mayor al tener dos heteroátomos que le donan menor densidad electrónica, en el caso contrario de los metalocanos que tiene tres heteroátomos recibe mayor densidad electrónica por medio de la interacción transanular 1,5. Este efecto de desprotección también puede observarse con los otros compuestos de bismuto **V** y **VIII**, donde también los protones alfa al azufre tienen un desplazamiento mayor a causa de la ausencia de la interacción y en consecuencia en los protones (XCH₂) donde la interacción transanular está presente cuando es azufre, el desplazamiento de los protones (M-SCH₂) disminuye, sin embargo no tan considerablemente cuando X=O. Esto quiere decir que el átomo de oxígeno en la interacción transanular 1,5, está induciendo más densidad electrónica y en consecuencia los CH₂ alfa a él se desprotegen más.

5.3.4 RMN de ^1H de **II**, **V** y **VIII**

Los espectros exhiben señales características tanto de los protones aromáticos como de los metaloheterociclos y al igual que en el ligante tetrazólico, en ambos espectros se observa una señal en 7.0-8.0 ppm que tiene la misma multiplicidad compleja e integración. Para las señales que corresponden a los metaloheterociclos de los compuestos **II** y **V** se presentan como singuletes. Sin embargo, al tener átomos del grupo 15, presentan un fenómeno de relajación rápida, el cual se debe a la presencia de núcleos cuadrupolares donde su espín es mayor a $\frac{1}{2}$, el cual los átomos de Sb y Bi presentan ese efecto. Adicionalmente el efecto cuadrupolar genera que la distribución de la carga nuclear no sea simétrica por lo que la relajación del núcleo aumenta y genera que la señal de los hidrógenos cercanos al átomo

metálico sea ancha o simple y se traslape entre sí, como lo observamos en los espectros de RMN de ^1H que contienen bismuto.

La comparación del espectro del compuesto **II** y **VIII** en (CDCl_3), implica que el cambio de un átomo de mayor tamaño aumenta el efecto inductivo, el cual desprotege a los hidrógenos alfa al azufre, en el compuesto **II** su desplazamiento es de 3.64 ppm mientras que en el compuesto **VIII** es de 5.64 ppm, respecto a los hidrógenos alifáticos ($-\text{CH}_2-$) se observan en 2.07 ppm y con una integración de 2 hidrógenos.

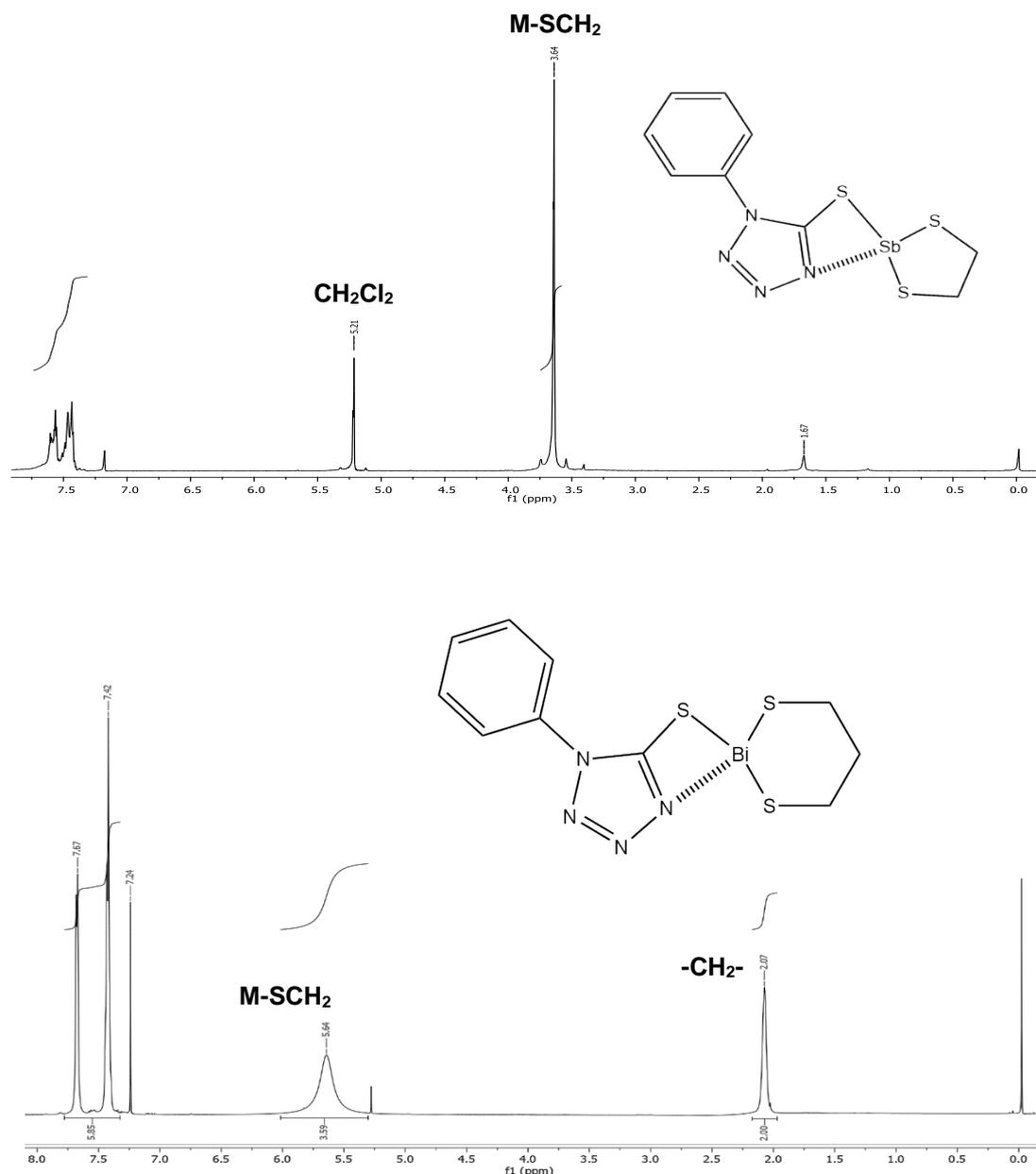


Figura 31. Espectros de RMN ^1H de los compuestos **II** y **VIII**.

5.3.5 RMN de ^1H de III, IV, VI y VII

Los espectros de los compuestos que contienen el anillo de ocho miembros presentan un sistema ABCD ($\text{XCH}_2\text{CH}_2\text{S-M}$), estos fragmentos se encuentran en equilibrio dinámico en solución entre todas las posibles conformaciones estables, silla-silla, bote-silla y silla-bote como se mencionó anteriormente. Las asignaciones de las señales fueron hechas utilizando los datos de la literatura de los cloro-metalocanos [51], por lo tanto, si comparamos los espectros de los compuestos **III** y **IV**, cuando X corresponde a oxígeno en los hidrógenos $\text{CH}_{\text{AB-O}}$, ocurre un mayor desplazamiento, observando señales múltiples en δ 4.25 y 3.72 ppm con integración a dos hidrógenos cada una y mientras que para los hidrógenos alfa al azufre ($\text{XCH}_{\text{AB}}\text{CH}_{\text{CD}}\text{S-M}$) se observan como una señal múltiple para 4 hidrógenos en δ 3.18 ppm (compuesto **III** Figura 32).

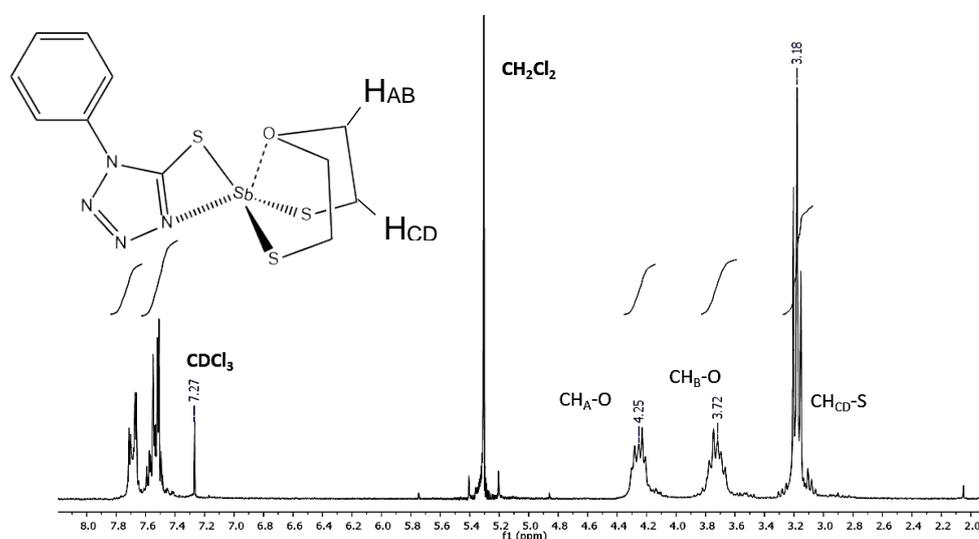


Figura 32. Espectro de RMN ^1H del compuesto **III**.

El espectro del compuesto **IV** donde $\text{X}=\text{S}$, se presentan señales con un desplazamiento en los átomos de hidrógenos ($\text{XCH}_2\text{CH}_2\text{S-M}$) menor al del compuesto **III** (δ (3.23 y 2.80 ppm), por lo tanto, se puede sugerir que la sustitución en X, repercute en los átomos alfa a él y en consecuencia también a la interacción 1,5 transanular, debido a que un átomo más electronegativo donará más densidad electrónica y en consecuencia todos los átomos de hidrógeno ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S-M}$) estarán más desprotegidos que los ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S-M}$), sin embargo, también se observa que los átomos de hidrógeno en los fragmentos ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S-M}$) y ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S-M}$) resultan más protegidos los 1-oxa-4,6-ditiametalocanos con respecto a su mismo metal, porque como se mencionó el átomo de oxígeno introduce más densidad electrónica y por lo tanto, el metal no requerirá tanto que los átomos de azufre en posiciones alfa a él ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{S-M}$) introduzcan más densidad electrónica que los átomos de azufre en los 1,3,6-tritiametalocanos ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S-M}$). Este efecto también puede observarse en los espectros de los compuestos **VI** y **VII**, sin embargo, sus señales aparecen anchas debido al momento cuadrupolar.

5.3.6 Análisis de RMN ^{13}C de los compuestos coordinados

Los datos de desplazamientos químicos del ^{13}C (tabla 7), coincide claramente con lo mencionado en RMN de ^1H , si analizamos el espectro del compuesto **II**, el cual carece de una interacción 1,5 transanular, la señal que corresponde al carbono en el fragmento (M-SCH $_2$), se encuentra mucho más desplazada (δ 42.34 ppm) que en el caso de los compuestos derivados de un metalocano (compuesto **III**, δ 29.86 ppm) (Figura 33) o en el compuesto **IV** (δ 30.35 ppm). La asignación de señales aromáticas del grupo fenilo, son prácticamente iguales en todos los compuestos, por ejemplo, en el compuesto **II**, las señales con mayor protección estarán en el orden de **C**_{orto} (δ 123.46) > **C**_{meta} (δ 129.65) > **C**_{para} (δ 129.85) > **C**_{ipso} (δ 133.98) ppm y así para cada uno de los compuestos, donde solo varía decimales en el desplazamiento químico.

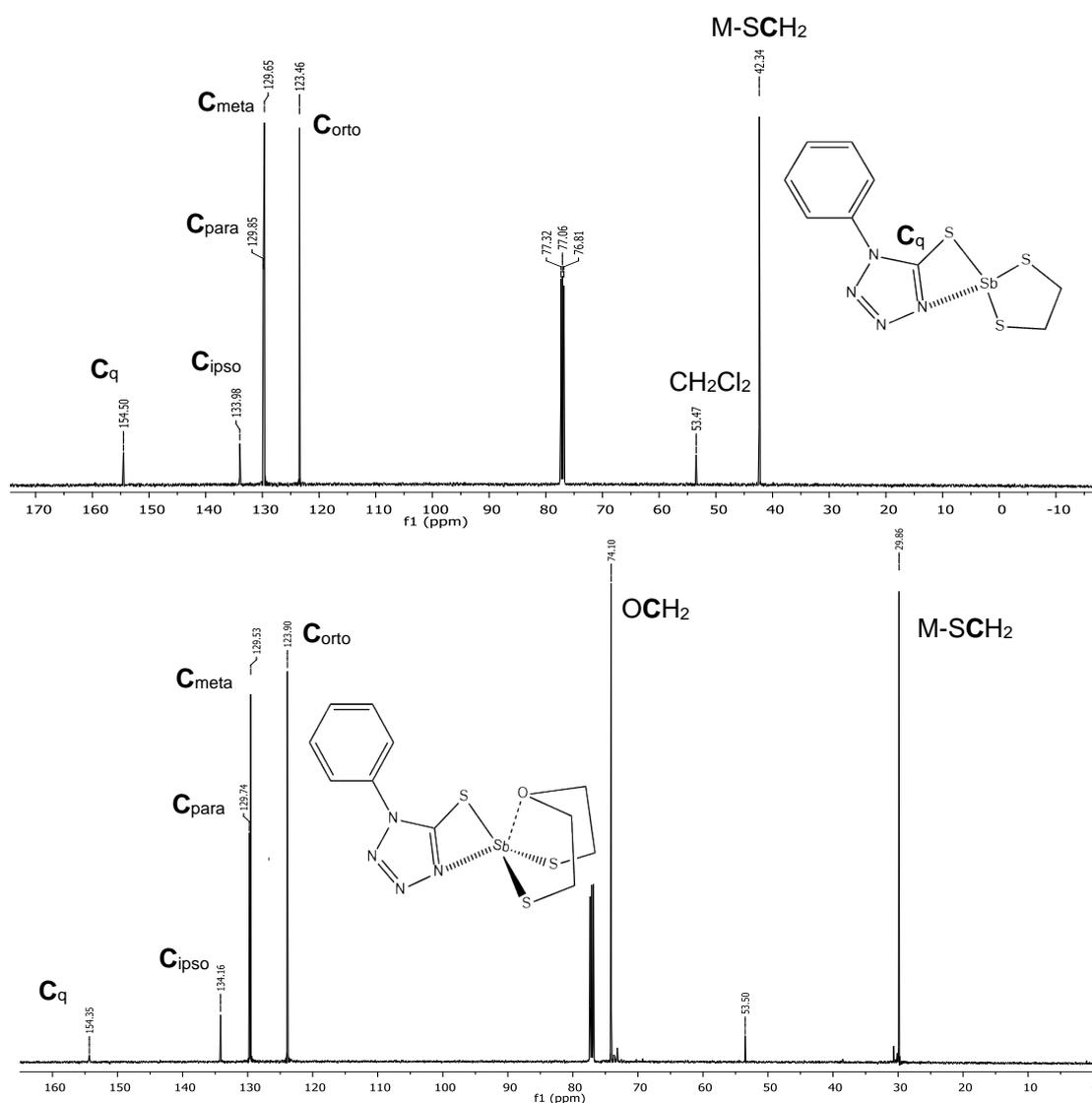


Figura 33. Espectros ^{13}C de los compuesto **II** y **III**.

En el espectro de RMN de ^{13}C de los compuestos que contienen anillos del metalocano la presencia de solo dos señales para los metilenos del anillo confirma el equilibrio conformacional propuesto. Por ejemplo, en el compuesto **III**, el carbono (CH_2O), se encuentra desplazado a δ 74.10 ppm, mientras que el carbono (M-SCH_2) se encuentra a δ 29.86 ppm.

El análisis del desplazamiento del carbono cuaternario (Cq) proporciona datos importantes debido a que el cambio o ausencia de un átomo metálico repercute directamente en el desplazamiento químico. Por ejemplo, tomando en cuenta como punto de partida el compuesto **I**, el cual no está coordinado, tiene un desplazamiento de δ 163.80 ppm, mientras que el compuesto **II** con antimonio y **V** con bismuto tienen un desplazamiento menor de δ 154.50 y 159.86 ppm respectivamente, lo cual sugiere que el carbono cuaternario del compuesto **II** es más protegido que el compuesto **V**.

En la tabla 6 se muestran los diferentes desplazamientos químicos y se observa que en sales de los tetrazoles de Li, Na, K y Cs [52] (sin sustituyentes en el metal) aumenta el desplazamiento al aumentar el tamaño. Por lo tanto, los desprotege más, esto quiere decir que el tamaño del catión influye en su desplazamiento químico desprotegiéndolos a campo bajo.

Tabla 6. Desplazamientos químicos del carbono cuaternario.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
(Cq)	163.80	154.50	154.35	155.87	159.86	156.61	158.88	156.62
	Li[Tzol]	Na[Tzol]	K[Tzol]	Cs[Tzol]				
(Cq)	164.61	164.71	164.98	166.40				

Tabla 7. RMN ^1H y ^{13}C de los compuestos de coordinación donde (X=O, S)

Compuestos	^1H						^{13}C								
	Aromáticos			Alifático	Metaloheterociclo			Aromáticos			NCS	Alifático	Metaloheterociclo		
	orto	meta	Para	CH ₂	M-SCH ₂	CH ₂ X		<i>ipso</i>	<i>orto</i>	<i>meta</i>	<i>para</i>	Cq		M-SCH ₂	CH ₂ X
I	7.9	7.5	7.5	-	-	-		134.00	124.30	129.20	129.50	163.80	-	-	-
Antimonio	II	7.6	7.4	7.4	-	3.64	-	133.98	123.46	129.65	129.85	154.50	-	42.34	-
	III	7.7	7.5	7.5	-	3.18 (4H)	4.25 (2H) 3.72 (2H)	134.16	123.90	129.53	129.74	154.35	-	29.86	74.1
	IV	7.7	7.5	7.5	-	3.5 (2H)	3.38 (2H) 3.23 (2H) 2.80 (2H)	134.47	123.91	129.51	129.59	155.87	-	30.35	42.66
Bismuto	V	7.7	7.6	7.6	-	5.06 (4H)	-	135.17	124.66	129.79	129.63	159.86	-	40.81	-
	VI	7.7	7.6	7.6	-	3.86 (4H)	4.03 (4H)	134.28	124.28	129.64	129.70	156.61	-	27.35	76.86
	VII	7.7	7.6	7.6	-	4.97 (4H)	3.21(4H)	135.05	124.52	129.86	129.72	158.88	-	28.45	43.14
	VIII	7.5	7.28	7.28	2.07 (2H)	5.64 (4H)	-	134.37	124.02	129.50	129.68	156.67	27.27	39.07	-

5.3.7 Espectrometría de Masas (IE⁺)

Los espectros de todos los compuestos de coordinación aquí reportados fueron adquiridos por la técnica de impacto electrónico (IE⁺), en el cual los fragmentos muestran una distribución isotópica similar entre el patrón isotópico calculado y el experimental. Sin embargo, los compuestos derivados de antimonio **II-IV** presentan dos picos debido a sus isótopos ¹²¹Sb y ¹²³Sb, mientras que los compuestos derivados de bismuto **V-VIII** solo presentan un pico debido al isótopo ²⁰⁹Bi con una abundancia del 100%. En general, todos los espectros presentan fragmentos que corresponden a la ruptura del azufre que une al ligante y el metaloheterociclo. Por ejemplo, en el espectro del compuesto **II** (figura 34) se observa el ion molecular 390 *m/z* (5%) el cual coincide con el patrón isotópico calculado. También se observa el fragmento de [C₇H₅N₄S₂Sb]⁺=330 *m/z*(10%) el cual se forma por la pérdida de una molécula de tirano mediante una ruptura homolítica que se genera a través del metaloheterociclo.

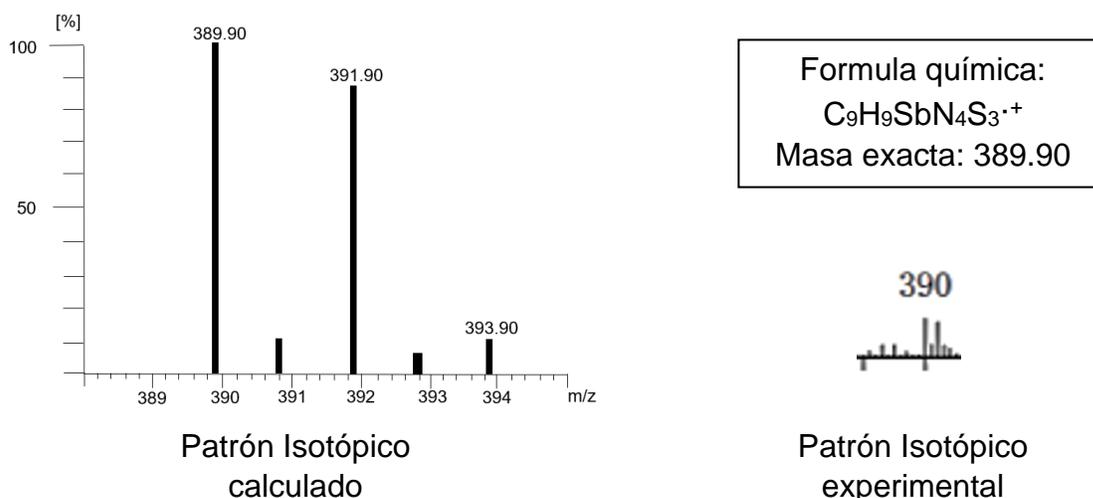


Figura 34. Patrón isotópico del ion molecular del compuesto II.

Se puede observar que la poca abundancia del ion molecular M⁺=390 *m/z* es debido a su poca estabilidad y en consecuencia ocurre la ruptura del átomo de azufre en el cual pierde el fragmento tiotetrazol [C₇H₅N₄S] o bien [M-177]⁺=213 (100%) el cual corresponde al pico base. Asimismo, puede observarse que la generación del pico base también puede ocurrir a través de la ionización del enlace doble N=C del tetrazol, donde se obtiene el fragmento 245 *m/z* (10%), en el cual se muestra su patrón isotópico en la figura 35. Posteriormente ocurre la pérdida de un átomo de azufre, para dar lugar nuevamente al pico base y también se observa un fragmento muy característico el cual se genera por la pérdida de una molécula de tirano 153 *m/z* (70%). **Esquema 4**

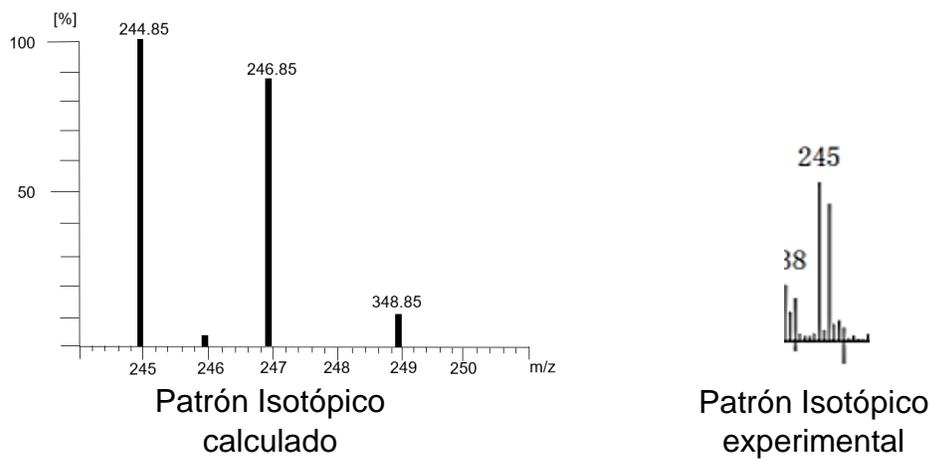


Figura 35. Patrón isotópico del fragmento $[S-Sb(SCH_2)_2]^+$ del compuesto II.

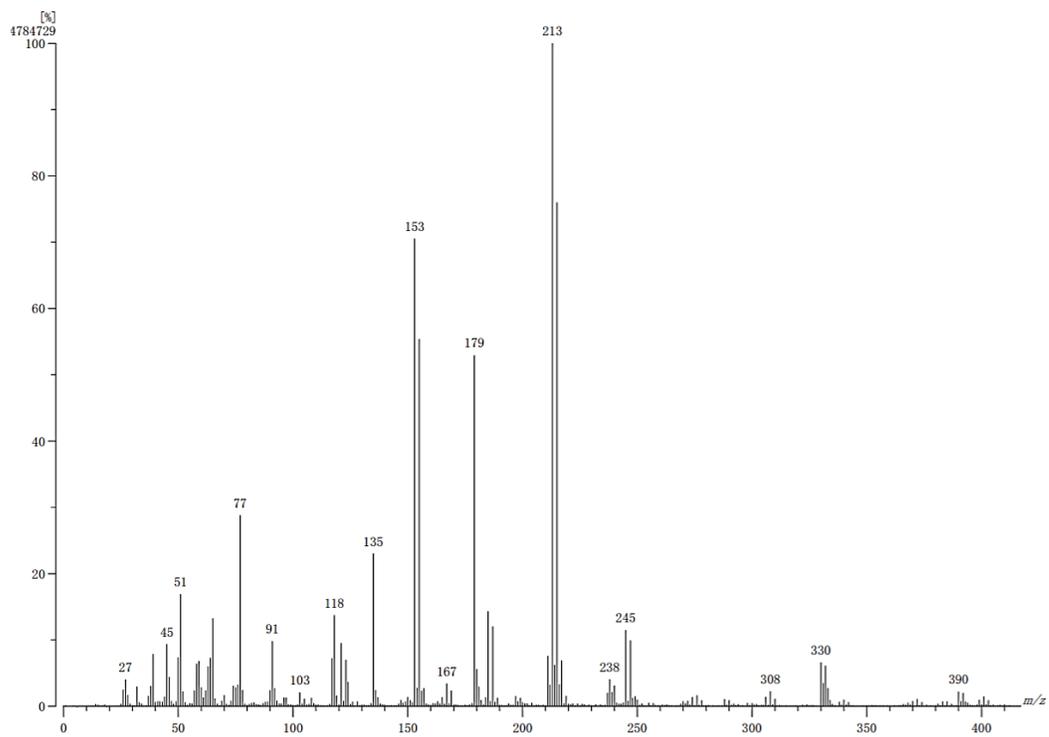
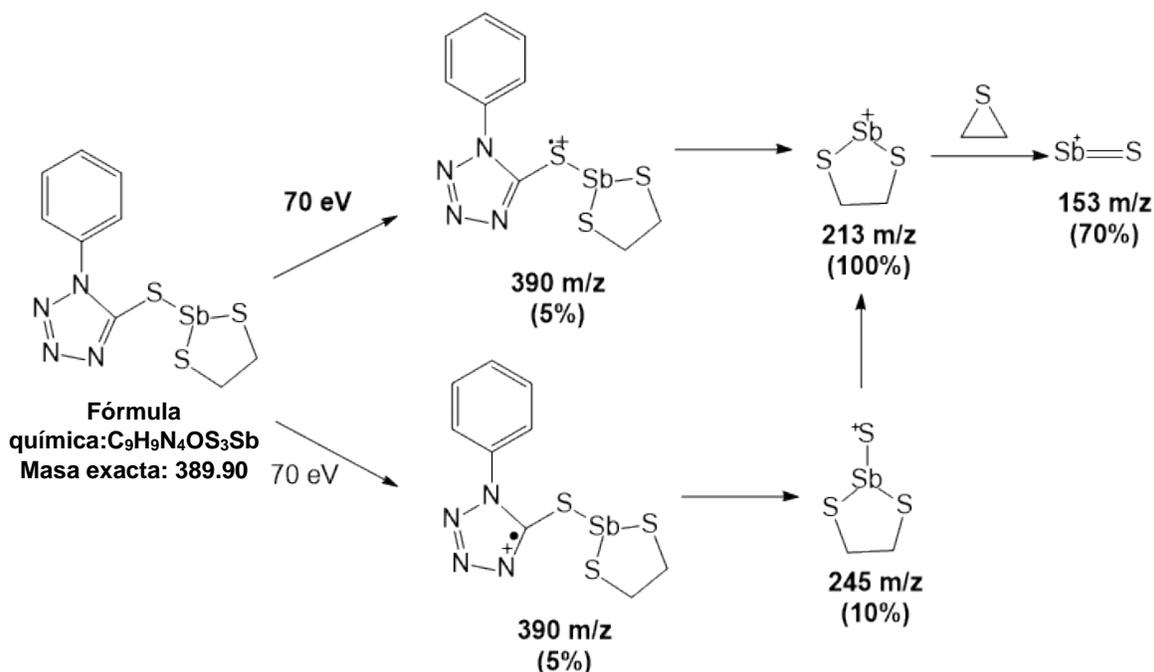


Figura 36. Espectro de IE^+ del compuesto II.



Esquema 4. Mecanismo de fragmentación del compuesto II.

En el espectro de masas del compuesto II, están presentes los fragmentos experimentales de masas del ligante, tales como 135, 118, 91 y 77 m/z con abundancia por debajo del 30%. En general, los espectros de todos los compuestos de coordinación obtenidos contienen los mismos fragmentos del ligante, sin embargo, en todos los espectros derivados de bismuto se encuentran en mayor porcentaje de abundancia, por ejemplo 135 m/z se observa como pico base. Esto nos hace pensar que los fragmentos derivados de bismuto son mucho menos estables que los de antimonio, por ejemplo, en el espectro del compuesto V no se observa el ion molecular, pero si fragmentos poco abundantes como el $[Bi(SCH_2)_2]^+$ el cual tiene 301 m/z del 10% y si comparamos con el fragmento 213 m/z $[Sb(SCH_2)_2]^+$ es del 100%. También se observan fragmentos más abundantes para el compuesto II en el cual a causa de la pérdida de una molécula de tirano generada por la ruptura heterolítica, el fragmento que contiene antimonio de 153 m/z $[Sb=S]^+$ tiene el 50% de abundancia, mientras que el fragmento que contiene bismuto de 241 m/z $[Bi=S]^+$ corresponde apenas el 7% de abundancia.

En el espectro 12 del anexo (compuesto III) se observa el ion molecular $M^+=434 m/z$ (20%), el cual se compara con el patrón isotópico calculado.

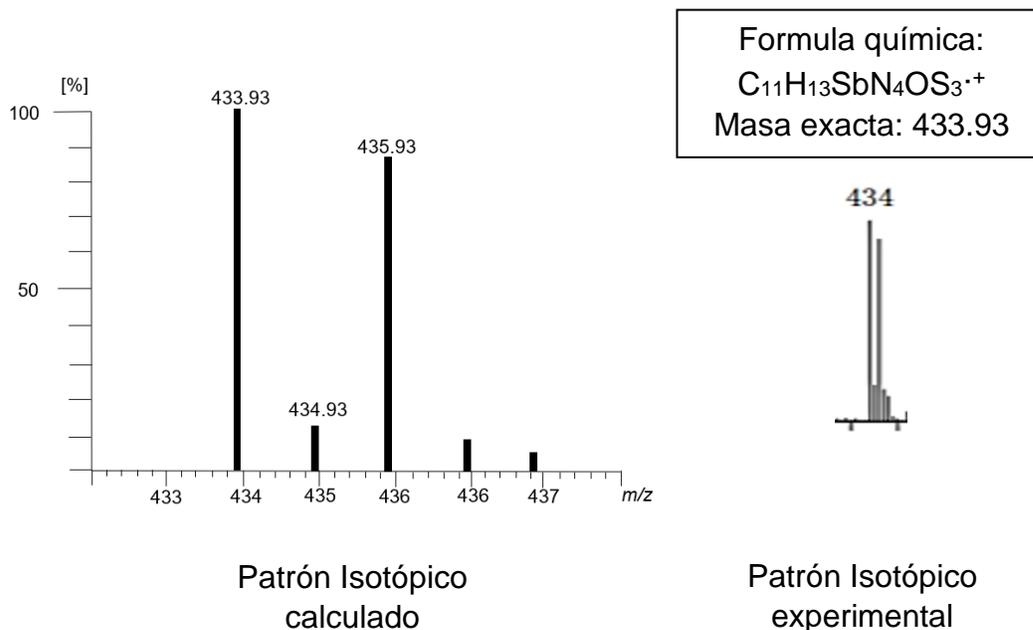


Figura 37. Patrón isotópico del ion molecular del compuesto III.

En el **esquema 5** se muestra el mecanismo completo de fragmentación para el compuesto **III**, el cual refleja la abundancia de fragmentos muy estables por la pérdida de moléculas de tirano y oxirano. La presencia de dos sitios de ionización (N=C y S-M) generan que fragmentos como 257 m/z tengan abundancia del 100% porque puede formarse a partir de dos sitios de ionización diferente. Además, el porcentaje con mayor abundancia de los fragmentos $[M-177]^+=257 m/z$ $[Sb(SCH_2CH_2)_2O]^+$ con 100%, 197 m/z $[Sb(SCH_2CH_2O)]^+$ (85%), 153 m/z $[Sb=S]^+$ (50%) proviene de la ionización del azufre, mientras que otros con menor abundancia como 289 m/z $[S-Sb(SCH_2CH_2)_2O]^+$ con 10%, 229 m/z $[S-Sb(SCH_2CH_2O)]^+$ (15%) y 185 m/z $[S-Sb=S]^+$ (10%) provienen del enlace ionizado N=C.

En el espectro del compuesto **VI**, presenta el ion molecular en 522 m/z y corresponde al patrón isotópico calculado. También observan fragmentos del metaloheterociclo con 345 m/z $[Bi(SCH_2CH_2)_2O]^+$ (5%) y otro debido a la pérdida de la molécula de tirano en 285 m/z $[Bi(SCH_2CH_2O)]^+$ (5%).

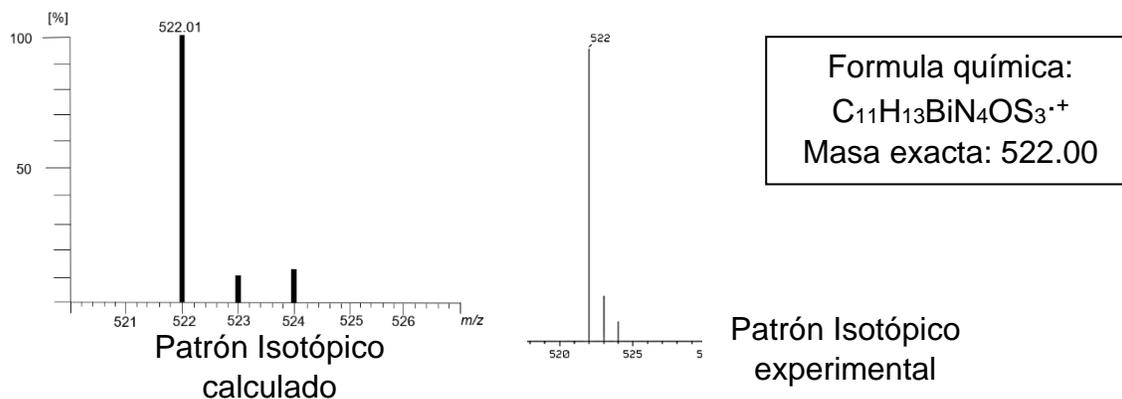
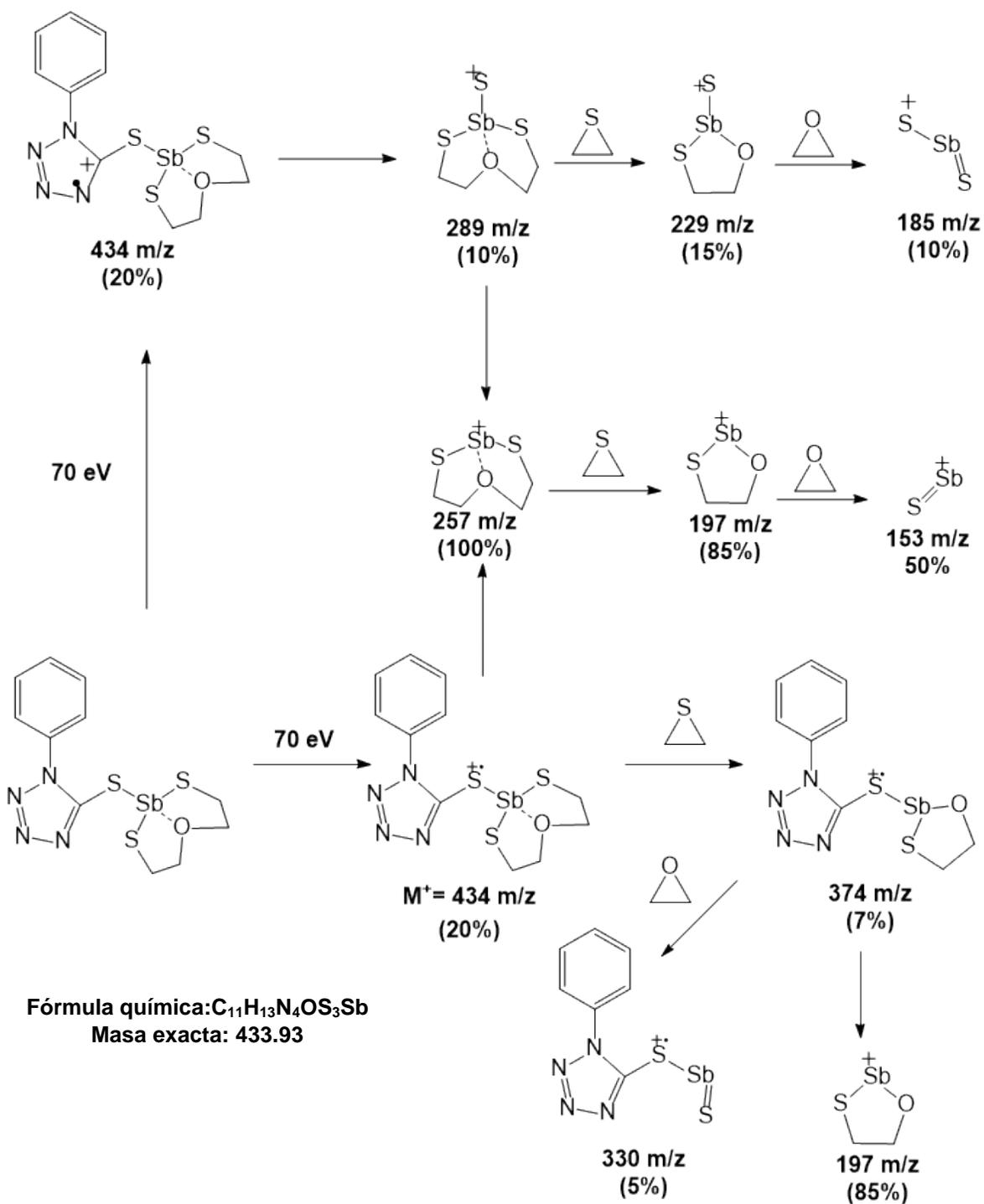


Figura 38. Patrón isotópico del ion molecular del compuesto VI.



Esquema 5. Mecanismo de fragmentación del compuesto III.

En el caso de **VII** y **VIII** no se observa el ion molecular, sin embargo, en el espectro del compuesto **VIII**, presenta el fragmento 418 m/z $[C_7H_5BiN_4S_2]^+$, el cual se da a partir de la pérdida del fragmento $[C_3H_6S]=74$ m/z del metaloheterociclo. Mientras que en el compuesto **VII**, se forma un fragmento que pertenece a 2 unidades del ligante $[(C_7H_5N_4S)_2]=354$ m/z , cabe mencionar que en ambos espectros su pico base pertenecen al fragmento 135 m/z del isotiocianato de fenilo mostrado en el compuesto **I**.

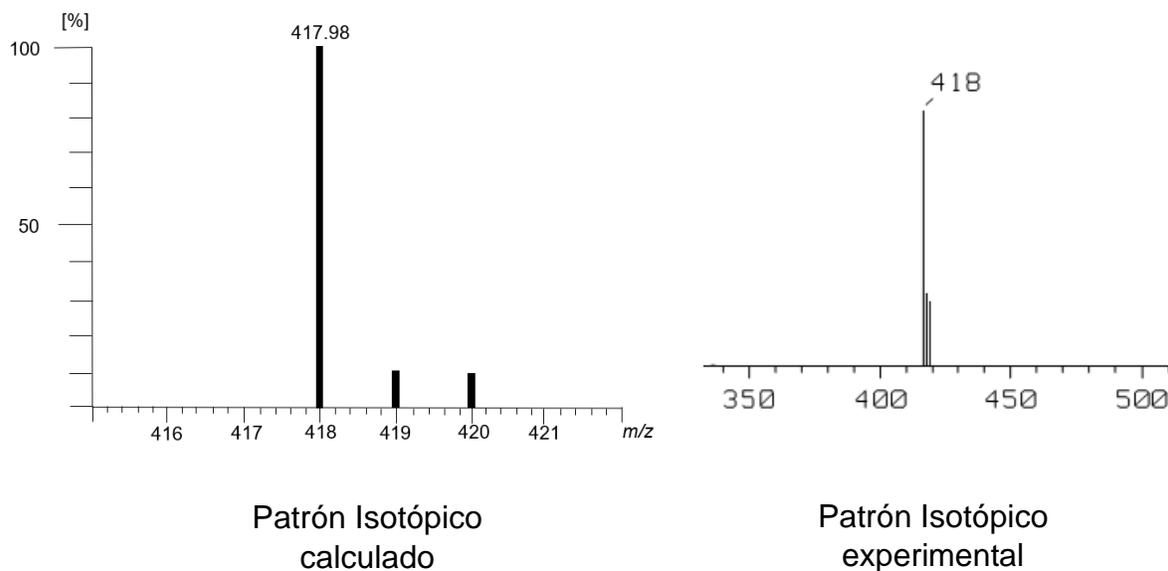
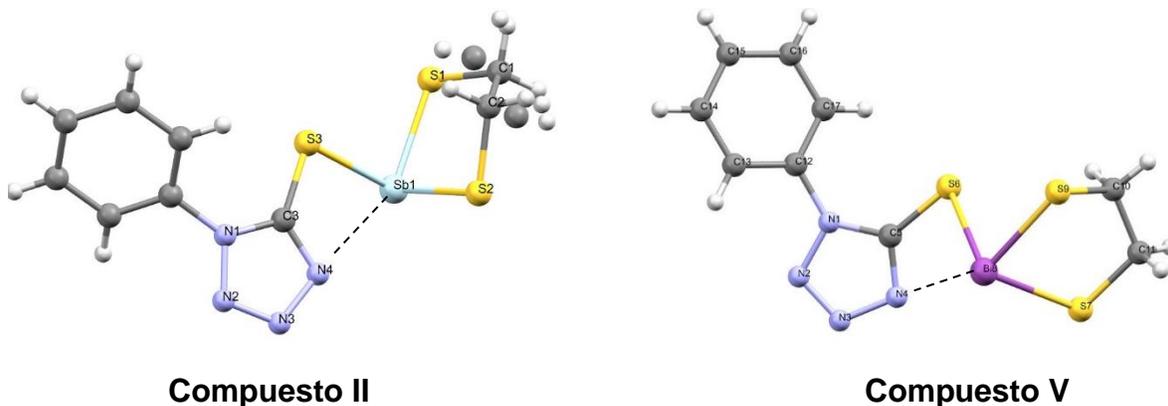


Figura 39. Patrón isotópico del fragmento $[C_7H_5BiN_4S_2]^+$, compuesto **VIII**.

5.3.8 Difracción de rayos x de monocristal

Fue posible determinar estructuras moleculares de los complejos **II** y **V** que permitió realizar el correspondiente estudio cristalográfico por difracción de rayos x de monocristal (Figura 40). Los datos cristalográficos se muestran en la tabla 8. Los cristales del compuesto **II** fueron crecidos en un tubo de ensayo con 30 mg de muestra a temperatura ambiente a partir de la evaporación lenta de una solución del compuesto en diclorometano, mientras que unidades del compuesto **V** se obtuvieron por difusión entre DMSO y metanol.



Compuesto II

Compuesto V

Figura 40. Estructuras asimétricas de los compuestos **II** y **V**.

Tabla 8. Datos cristalográficos de los compuestos **II** y **V**.

Datos del cristal ^a	II	V
Fórmula	C ₉ H ₉ N ₄ S ₃ Sb	C ₉ H ₉ N ₄ S ₃ Bi
Peso molecular (g/mol)	391.15	478.37
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>	<i>C2/c</i>
Temp. K	298	298
λ (Å)	0.71073	0.71073
<i>a</i> (Å)	10.7993(7)	31.174(9)
<i>b</i> (Å)	8.5629(5)	10.326(3)
<i>c</i> (Å)	29.4974(15)	8.246(2)
α (°)	90	90
β (°)	90	92.262(7)
γ (°)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2727.72	2643.22
<i>Z</i>	8	8
ρ_{calc} g/cm ³	1.905	2.404
μ /mm ⁻¹	2.465	13.796
Ajuste <i>F</i> ²	1.115	1.069
<i>R</i> ^{b,c}	0.0425	0.0362
<i>R</i> _w ^{d,e}	0.0742	0.0622

^a $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$.

^b $F_0 > 4\sigma(F_0)$.

^c $R = \sum ||F_0| - |F_c|| / \sum |F_0|$.

^d All data.

^e $R_w = [\sum w(F_0^2 - |F_c^2|)^2 / \sum w(F_0^2)^2]^{1/2}$

La estructura del compuesto **II** mostró un desorden posicional en el fragmento del ditio-metaloheterociclo. En la estructura se observaron tres enlaces covalentes, en los cuales la unión del ligante tio-tetrazol y el metaloheterociclo ocurre a través de los átomos [Sb(1)-S(3)] con una distancia de 2.517(13) Å.

En la estructura molecular del compuesto **V** se observó que el enlace covalente [Bi(8)-S(6)] tiene una distancia de 2.726 Å. En las estructuras moleculares de los compuestos **II** y **V** muestran interacciones secundarias (M...N) con distancias de 3.021(4) Å [Sb(1)...N(4)] y 3.284 Å [Bi(8)...N(4)], formando quelatos vía desprotonación del ligante tio-tetrazol y dativamente a través del átomo de nitrógeno del anillo tetrazólico que de acuerdo a la $\Sigma r_{vdw}(Sb...N$ y $Bi...N)$ son de 3.8 y 3.9 Å respectivamente.

Los centros metálicos de Sb^{3+} y Bi^{3+} se encuentran tetra-coordinados y a su vez formando un sistema dimérico M_2S_2 en las estructuras de **II** y **V**. Teniendo en cuenta que los átomos del grupo 15 pueden poseer un par químicamente activo, se considera que sus geometrías pueden ser afectadas, ocasionando una distorsión en sus ángulos y distancias.

En el caso del compuesto **II**, las longitudes de los enlaces covalentes(primarios) Sb-S van desde 2.399 a 2.517 Å, las posiciones ecuatoriales de S(2) y S(3) presentan ángulos de 90.8° y 88.2° respecto a S(1). El enlace secundario en posición axial Sb...N tiene una distancia de 3.021 Å, lo cual, genera que el antimonio tenga una geometría de coordinación pseudo-bipirámide trigonal, del mismo modo el compuesto **V** también presenta la misma geometría. Al encontrarse los enlaces secundarios [M...N(4)_{intra}] en posiciones axiales (figura 40), el par electrónico del átomo central se encuentra en posición ecuatorial, debido a que los ángulos que generan el plano pseudo-trigonal respecto al eje axial son de [S(1)-Sb(1)-S(2)=88.23°], [S(1)-Sb(1)-S(3)=90.83°], [S(6)-Bi(8)-S(9)=89.26°] y [S(7)-Bi(8)-S(9)=84.95] los cuales son cercanos a 90°. Los ángulos axiales del compuesto **II** y **V** son de 146.93° y 140.68° respectivamente, el eje ecuatorial presenta una distorsión de la estructura y ambas interacciones intramoleculares se consideran débiles.

El compuesto **II** presenta una estructura dimérica, en el centro se forma un plano rectangular (Sb_2S_2) a través de la interacción intermolecular de S(1)...Sb(1) con una distancia de 3.403(13) Å, la cual es menor a la $\Sigma r_{vdw}(Sb...S)= 4.0$ Å (figura 41) con ángulos de [S(1)-Sb(1)-S(1)=92.24°] y [Sb(1)-S(1)-Sb(1)=87.76 °]. Los metaloheterociclos se posicionan en forma *trans*, totalmente alejados entre sí, lo cual disminuye el impedimento estérico.

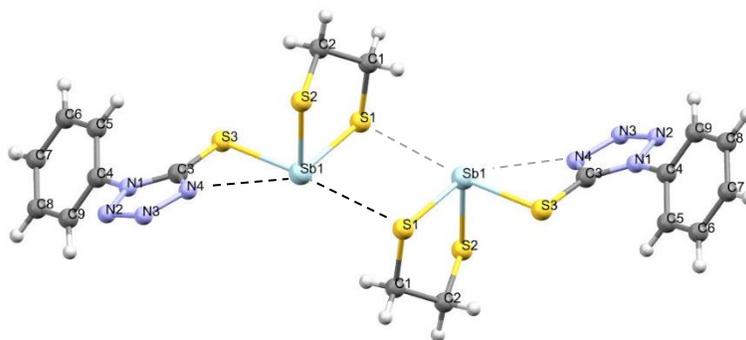


Figura 41. Estructura molecular dimérica Sb_2S_2 del compuesto II.

En la figura 42 de la izquierda muestra que el átomo de antimonio del compuesto II tiene una hexa-coordinación, adquiriendo una geometría bipirámide pseudo-trapezoidal distorsionada, donde los átomos axiales $[S(2)-Sb(1)\cdots N(4)_{(inter)}]$ tienen un ángulo de 170.51° , los ángulos ecuatoriales del plano trapezoidal se encuentran entre 85.12° y 96.24° respecto a $S(2)$ axial. Mientras que la figura 42 de la derecha se presenta el poliedro de coordinación para una mejor apreciación de la geometría observada.

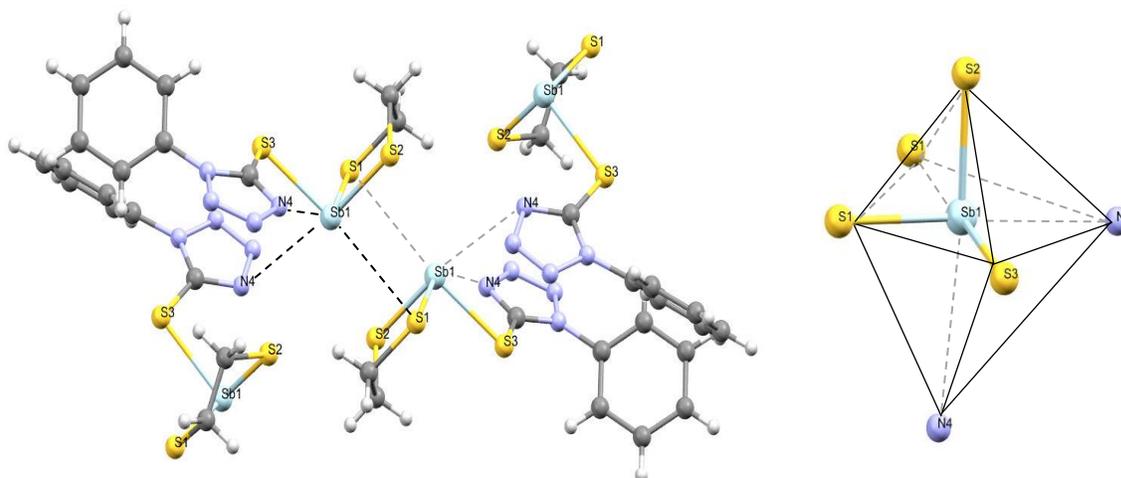


Figura 42. Interacciones en la estructura dimérica Sb_2S_2 compuesto II.

En el empaquetamiento cristalino de II (figura 43), además de presentar un sistema dimérico Sb_2S_2 , también presentan interacciones no covalentes aromáticas de tipo $CH\cdots\pi$ (Tabla 9) e interacciones intermoleculares $S\cdots\pi$ entre el $S(1)\cdots N(3)$ con una distancia de $3.314(4)$ Å. En la figura 44, se muestra la estructura supramolecular generada por las diferentes interacciones observadas desde diferente eje.

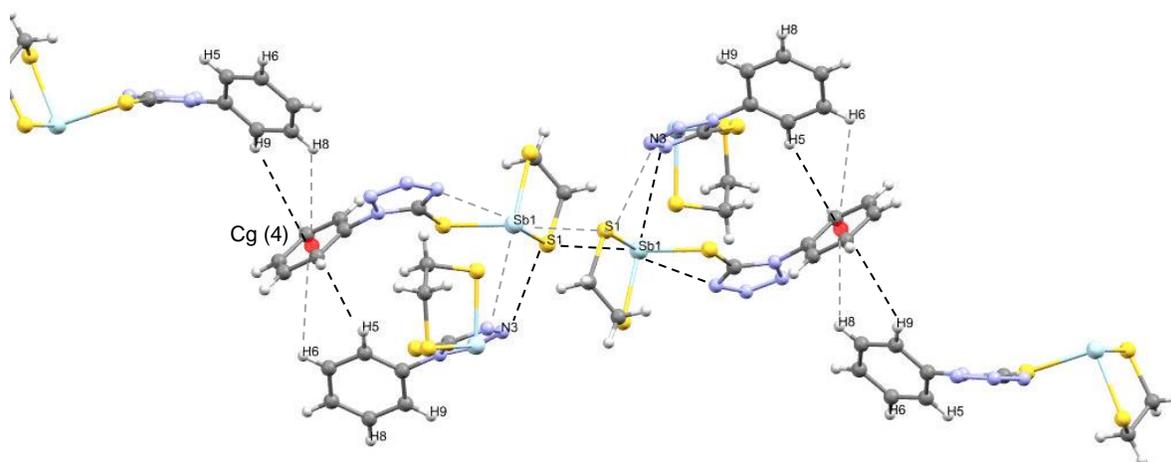


Figura 43. Interacciones aromáticas CH \cdots π y S \cdots π del compuesto II.

Tabla 9. Distancias de Interacciones no covalentes (Å).

Etiqueta	D-H	H \cdots A	D \cdots A	D-H \cdots A	S \cdots S	Código de simetría
Compuesto II						
*C(5)-H(5) \cdots Cg(4)	0.93	3.193	3.866		-	-
C(6)-H(6) \cdots Cg(4)	0.93	3.658	4.107	-	-	-
*C(8)-H(8) \cdots Cg(4)	0.93	3.315	3.975		-	-
C(9)-H(9) \cdots Cg(4)	0.93	3.637	4.139	-	-	-
Compuesto V						
C(16)-H(16) \cdots Cg(5)	0.93	3.584	4.128	-	-	-
*C(17)-H(17) \cdots Cg(5)	0.92	3.163	3.917	140	-	$\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}-y, 1-z$
*C(10)-H(10) \cdots S(6)	0.97	2.87	3.679(6)	142	-	$x, 2-y, -\frac{1}{2}+z$
*C(17)-H(17) \cdots S(6)	0.93	2.81	3.325(6)	116	-	$x, 2-y, -\frac{1}{2}+z$
S(7) \cdots S(7)	-	-	-	-	3.431(2)	$1-x, 1-y, 1-z$

*Interacciones dentro del rango establecido

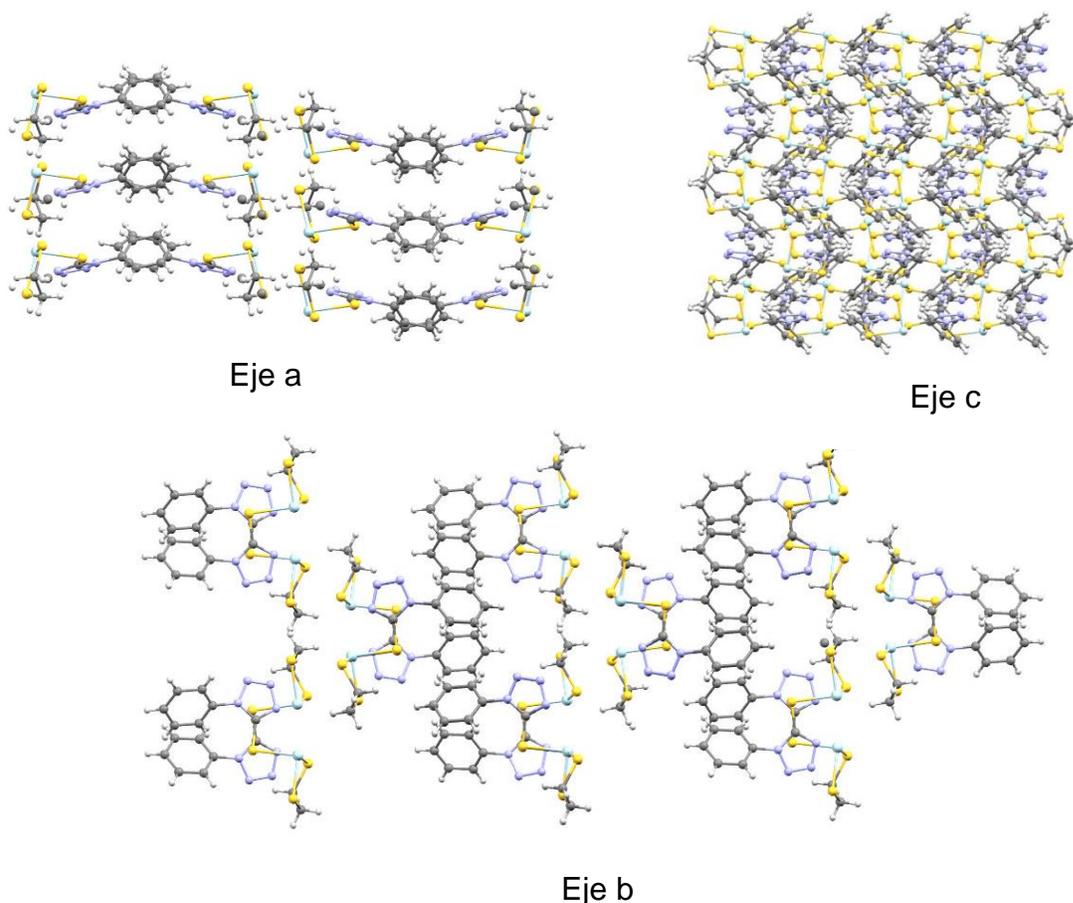


Figura 44. Empaquetamiento cristalino del compuesto II.

En el empaquetamiento cristalino se obtiene que, en la celda predomina la formación de cadenas a través de interacciones aromáticas con apilamiento en zigzag de los fenilos (eje *c*), mientras que interacciones como $\text{Sb}\cdots\text{S}$ y $\text{S}\cdots\text{N}$ forman el arreglo escalonado eje *a* y *b*.

En el caso de la estructura cristalina del compuesto **V**, se observa la unión de $[\text{Bi}(8)\text{-S}(7)\text{-Bi}(8)]$ formando un quelato rectangular (no plano) con un ángulo de torción de $16.34(3)^\circ$ y una distancia de 3.093 \AA entre el $\text{Bi}(8)\text{-S}(7)$ que al compararla con la $\Sigma_{\text{r}_{\text{vdw}}}(\text{Bi}\cdots\text{S}) = 4.14 \text{ \AA}$ se encuentra por debajo del límite establecido y en consecuencia es considerada como una interacción intramolecular. Los ángulos observados son de 88.01° $[\text{S}(7)\text{-Bi}(8)\text{-S}(7)]$ y 89.15° $[\text{Bi}(8)\text{-S}(7)\text{-Bi}(8)]$. Respecto a la orientación de los metaloheterociclos, están en posición “*cis*”, con una conformación tipo “sobre”, esto se debe a que se genera una interacción intermolecular $\text{N}(3)\cdots\text{S}(7)$ con $3.345(5) \text{ \AA}$.

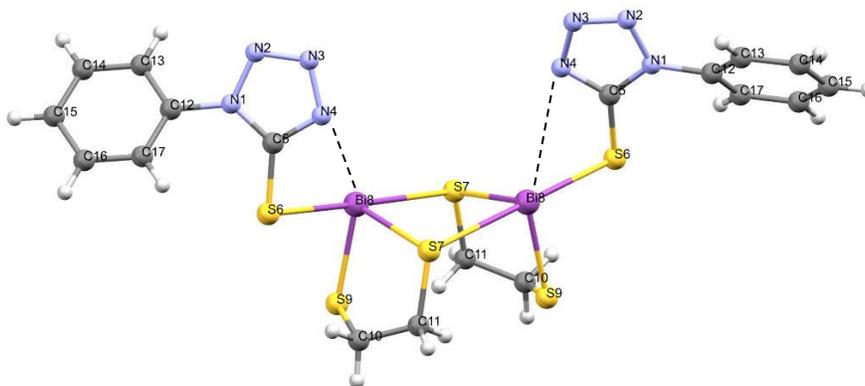


Figura 45. Estructura dimérica Bi_2S_2 del compuesto V.

La posición “*cis*” también se debe a la generación de otro quelato Bi_2S_2 en forma de romboide (figura 46), el cual si es plano y sus ángulos son de 60° [$\text{S}(7)\text{-Bi}(8)\text{-S}(7)$] y 120° [$\text{Bi}(8)\text{-S}(7)\text{-Bi}(8)$] con distancia entre $\text{Bi}(8)\cdots\text{S}$ de $3.691(18)$ Å ($x, 1-y, -\frac{1}{2}+z$). También, presenta una interacción entre dos azufres [$\text{S}(7)\cdots\text{S}(7)$] con $3.431(2)$ Å de distancia, el cual cae por debajo del valor de la suma de los radios de van del Waals $\Sigma r_{\text{vdw}}(\text{S}\cdots\text{S}) = 3.6$ Å.

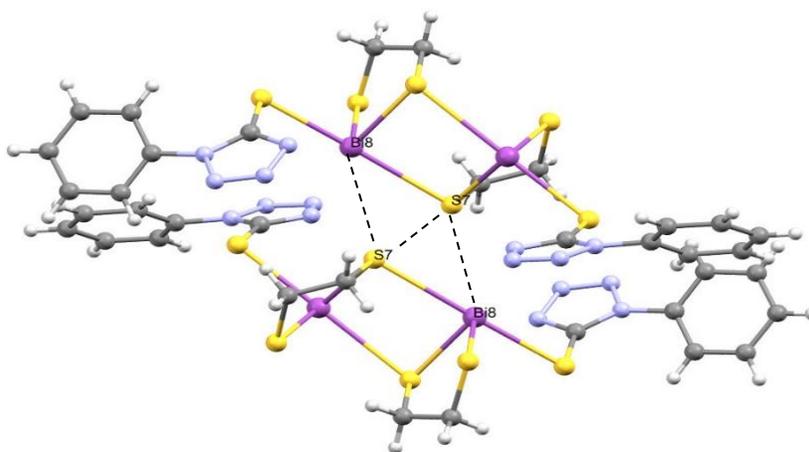


Figura 46. Formación del quelato Bi_2S_2 en forma de romboide.

En la figura 47, se observa que la orientación del anillo tetrazólico está en posición axial hacia el átomo de bismuto con un ángulo de 172.70° , generando una interacción tipo catión $\cdots\pi$ con una hapticidad η^3 , entre [$\text{Bi}\cdots\text{C}(5) = 3.615(5)$ Å], [$\text{Bi}\cdots\text{N}(4) = 2.963(4)$ Å] y [$\text{Bi}\cdots\text{S}(6) = 4.014(2)$ Å], las cuales son menores a la $\Sigma r_{\text{vdw}}(\text{Bi}\cdots\text{C} = 3.95$ Å, $\text{Bi}\cdots\text{N} = 3.85$ Å y $\text{Bi}\cdots\text{S} = 4.14$ Å), por lo tanto, el bismuto presenta una hepta-coordinación y una geometría de bipirámide pentagonal distorsionada

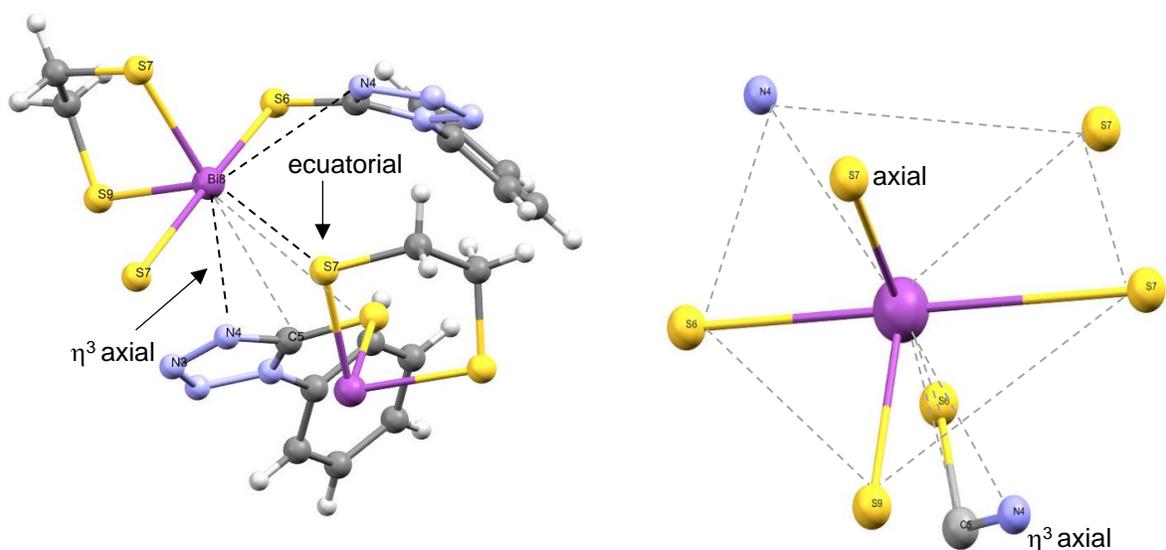


Figura 47. Geometría de coordinación del compuesto V.

Respecto a los ángulos generados en el pentágono, el átomo marcado en posición axial S(7) posee ángulos cercanos a 90° respecto a los ecuatoriales [84.96° , 88.01° , 88.16° , 93.22°], a excepción de S(7) ecuatorial el cual corresponde a un ángulo de 111.29° . En la figura 48a, se puede observar interacciones aromáticas $\text{CH}\cdots\pi$ (tabla 9) y en la figura 49, las interacciones de apilamiento $\pi\cdots\pi$ de tipo “paralelo desplazado” con distancia entre los centroides 6 y 7 de $3.549(4)$ Å ($\frac{1}{2}-x, \frac{1}{2}-y, 1-z$).

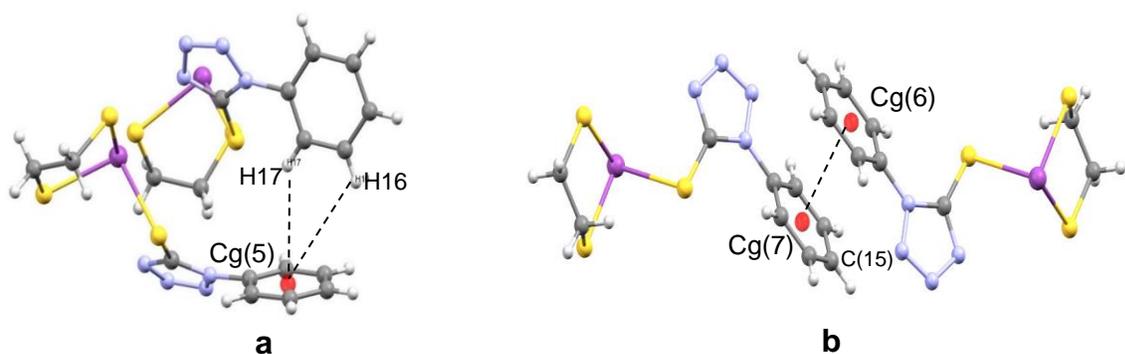


Figura 48. Interacciones aromáticas del compuesto V.

El apilamiento de los anillos de fenilo en el compuesto **V** (figura 49), muestra un ángulo de $\alpha = 0^\circ$ entre el plano i y j , un ángulo entre $\text{Cg}(i)\cdots\text{Cg}(j)$ de $\beta = 17.8^\circ$ del vector normal al plano i y un ángulo $\text{Cg}(i)\cdots\text{Cg}(j)$ de $\gamma = 17.8^\circ$ del vector normal al plano j . La distancia perpendicular de $\text{Cg}(i)$ respecto al anillo del plano j es de $-3.378(2)$ Å mientras que la distancia perpendicular para $\text{Cg}(j)$ sobre el anillo i es de $-3.379(2)$ Å. El valor de desplazamiento entre $\text{Cg}(i)$ y la proyección perpendicular de $\text{Cg}(j)$ sobre el anillo del plano i es de 1.086 Å, el cual demuestra que la interacción $\pi\cdots\pi$ es de tipo apilamiento desplazado.

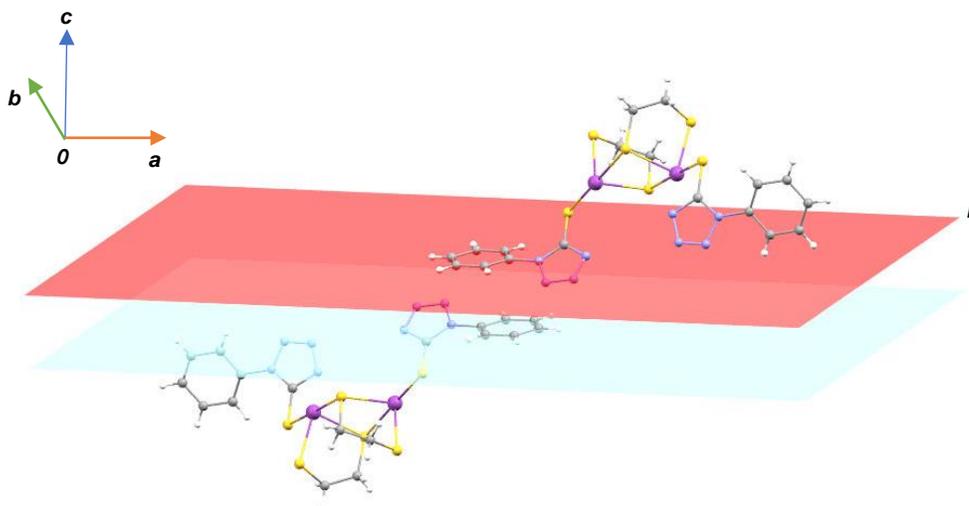


Figura 49. Planos paralelos (i, j) del compuesto V.

La figura 50 muestra la formación de cadenas a través de interacciones aromáticas con apilamiento en zig-zag de los fenilos (eje a), sin embargo, al tener más interacciones como catión \cdots π , Bi \cdots S se generan arreglos de tipo escalonado (eje b). Adicionalmente en la figura 51 se observa las interacciones aromáticas que en el compuesto II no se presentan cómo: apilamiento $\pi\cdots\pi$ de tipo desplazadas y enlaces no clásicos de hidrógenos C-H \cdots S, lo cual permiten apreciar estructuras supramoleculares en forma de cúmulos (eje c).

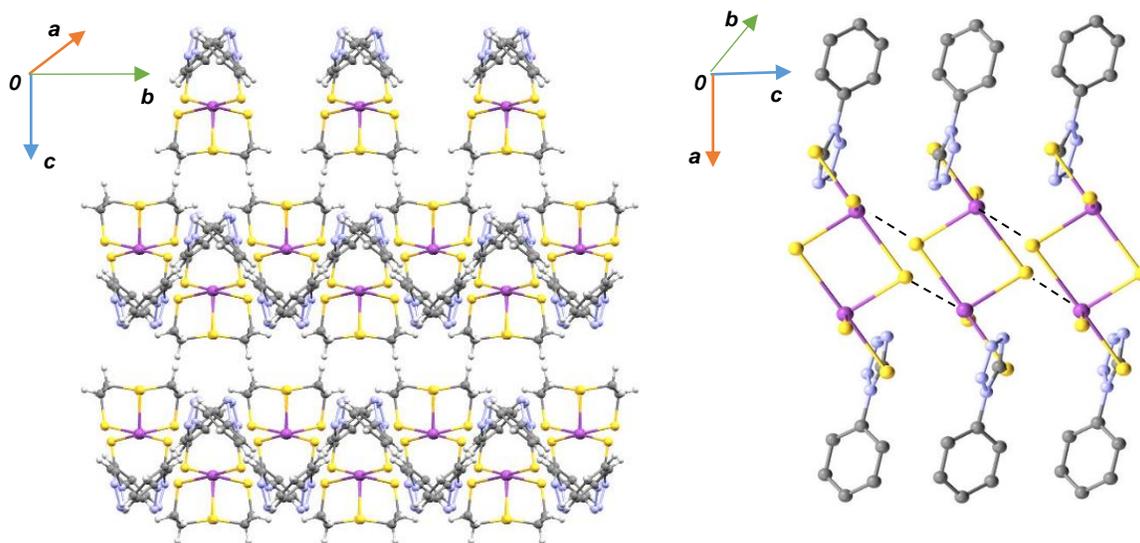


Figura 50. Empaquetamiento cristalino del compuesto V sobre los ejes a y b

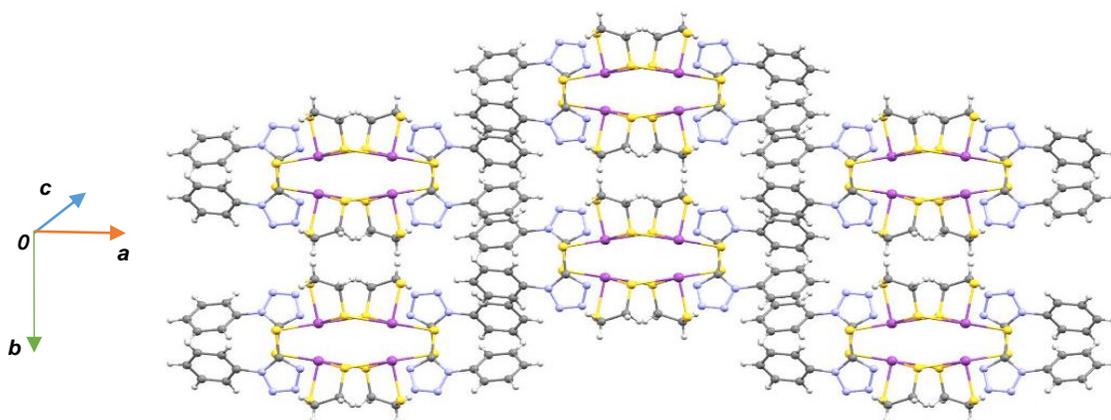


Figura 51. Empacotamiento cristalino del compuesto V sobre el eje c

Al comparar las distancias de enlace (tabla 10) en las sales del tetrazol con Na, K, Rb y Cs [52] se observa un aumento en la distancia $M\cdots N$ respecto al periodo y considerando como punto de partida al $Cs\cdots N$ (3.159 Å) en el compuesto II al ser de menor tamaño decrece (3.021 Å), mientras que aumenta en el compuesto V por ser de mayor tamaño (3.284 Å), este análisis también se observa para el enlace M-S cuando el metal no tiene sustituyentes. En general el tetrazol con la presencia de un átomo metálico, las distancias entre N(1)-N(2) disminuyen al igual que C(5)-N(4), mientras que en el enlace doble N(2)-N(3) y enlace sencillo N(3)-N(4) aumenta. Respecto a los ángulos de torsión en el fragmento [C(5)-N(1)-C(6)-C(7)] podemos suponer que para los compuestos II y V son más pequeños debido a la formación de sistemas M_2S_2 y por la presencia de metaloheterociclos que provocan un impedimento estérico.

Tabla 10. Distancias y ángulos de enlace donde Tzol= $C_6H_5N_4CS$.

	Compuesto	I	II	V	Na[Tzol]	K[Tzol]	Rb[Tzol]	Cs[Tzol]
Distancias	M \cdots N(4)	-	3.021	3.284	2.449	2.897	3.002	3.159
	M-S	-	2.517	2.726	2.921	3.337	3.443	3.610
	C(5)-S	1.661	1.725	1.714	1.706	1.708	1.706	1.707
	C(5)-N(1)	1.353	1.342	1.353	1.352	1.350	1.359	1.354
	C(5)-N(4)	1.344	1.319	1.336	1.333	1.337	1.338	1.337
	N(1)-N(2)	1.366	1.356	1.357	1.356	1.358	1.362	1.365
	N(2)-N(3)	1.271	1.297	1.282	1.289	1.289	1.294	1.296
	N(3)-N(4)	1.345	1.357	1.358	1.358	1.351	1.364	1.365
	C(6)-N(1)	1.437	1.431	1.432	1.438	1.433	1.427	1.431
Ángulos	N(4)...M-S	-	57.91	52.50	-	51.39	49.88	47.33

Tabla 11. Ángulos y distancias de enlace de los compuestos II y V.

Compuesto II [Distancias de enlace (Å)]		Compuesto V [Distancias de enlace (Å)]	
N1-N2 1.356(5)	N1-C3 1.342(5)	N1-N2 1.358(6)	N1-C5 1.353(7)
N1-C4 1.431(5)	N2-N3 1.297(5)	N1-C12 1.432(7)	N2-N3 1.282(6)
N3-N4 1.357(5)	N4-C3 1.319(5)	N3-N4 1.358(7)	N4-C5 1.335(7)
C3-S3 1.725(4)	C4-C9 1.370(6)	C5-S6 1.715(5)	S6-Bi8 2.7264(16)
C4-C5 1.363(6)	C9-C8 1.381(7)	S7-Bi8 2.5974(14)	S7-Bi8 3.0924(15)
C8-C7 1.364(8)	C7-C6 1.378(7)	S7-C11 1.831(6)	Bi8-S7 3.0923(15)
C6-C5 1.381(6)	S3-Sb1 2.5166(11)	Bi8-S7 4.5061(16)	Bi8-S9 2.4996(16)
S2-Sb1 2.3985(13)	S2-C2 1.803(7)	S9-C10 1.810(6)	C10-C11 1.512(8)
S2-C2A 1.786(16)	Sb1-S1 2.4291(12)	C12-C13 1.382(7)	C12-C17 1.385(8)
S1-C1 1.828(7)	S1-C1A 1.857(16)	C13-C14 1.376(8)	C14-C15 1.376(9)
C1-C2 1.509(9)	C1A-C2A 1.507(11)	C15-C16 1.390(9)	C16-C17 1.372(8)

Compuesto II [Ángulos de enlace (°)]		Compuesto V [Ángulos de enlace (°)]	
N2-N1-C4 120.5(3)	C3-N1-N2 108.4(3)	N2-N1-C12 120.6(5)	C5-N1-N2 108.3(5)
C3-N1-C4 131.1(4)	N3-N2-N1 106.2(4)	C5-N1-C12 131.1(5)	N3-N2-N1 107.3(5)
N2-N3-N4 110.8(3)	C3-N4-N3 106.3(3)	N2-N3-N4 110.5(5)	C5-N4-N3 106.9(5)
N1-C3-S3 125.8(3)	N4-C3-N1 108.3(4)	N1-C5-S6 128.4(4)	N4-C5-N1 107.0(5)
N4-C3-S3 125.9(3)	C9-C4-N1 118.7(4)	N4-C5-S6 124.5(4)	C5-S6-Bi8 91.06(18)
C5-C4-N1 119.8(4)	C5-C4-C9 121.5(4)	Bi8-S7-Bi8 89.15(4)	C11-S7-Bi8 99.96(18)
C4-C9-C8 118.6(5)	C7-C8-C9 120.6(5)	C11-S7-Bi8 109.3(2)	S6-Bi8-S7 95.53(4)
C8-C7-C6 120.3(5)	C7-C6-C5 119.4(5)	S6-Bi8-S7 178.60(4)	S7-Bi8-S6 93.22(5)
C4-C5-C6 119.6(4)	C3-S3-Sb1 92.28(13)	S7-Bi8-S7 84.78(4)	S7-Bi8-S7 49.25(5)
C2-S2-Sb1 98.4(3)	C2A-S2-Sb1 99.2(5)	S7-Bi8-S7 88.01(4)	S9-Bi8-S6 89.26(5)
S2-Sb1-S3 96.23(5)	S2-Sb1-S1 88.23(4)	S9-Bi8-S7 84.95(5)	S9-Bi8-S7 91.51(5)
S1-Sb1-S3 90.83(4)	C1-S1-Sb1 99.6(3)	S9-Bi8-S7 134.09(4)	C10-S9-Bi8 98.5(2)
C1A-S1-Sb1 99.8(5)	C2-C1-S1 113.9(6)	C11-C10-S9 113.4(4)	C10-C11-S7 114.8(4)
C1-C2-S2 110.5(7)	C2A-C1A-S1 106.0(12)	C13-C12-N1 118.9(5)	C13-C12-C17 120.9(5)
C1A-C2A-S2 119.0(13)		C17-C12-N1 120.2(5)	C14-C13-C12 118.8(6)
		C15-C14-C13 121.1(6)	C14-C15-C16 119.5(6)
		C17-C16-C15 120.1(6)	C16-C17-C12 119.6(5)

6. Ensayo de actividad antibacteriana por microdilución

6.1 Metodología

6.1.1 Microorganismo y preparación de inóculo

Los microorganismos utilizados en este estudio incluirán siete cepas de la *American Type Culture Collection* (ATCC), dos Gram-negativas: *Escherichia coli* (ATCC 35218 y 25923); y cuatro Gram-positivos: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Enterobacter cloacae* (ATCC 700323) y *Salmonella dublin* (ATCC 9676). Además, se consideraron cinco cepas multirresistentes aisladas clínicamente, dos Gram negativas: *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* 189; y tres Gram-positivos: *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* 0433 y *Staphylococcus aureus* 543. Los cultivos se mantendrán en agar Mueller-Hinton (MH) a 4 °C hasta antes de su uso. Las bacterias se inocularán en 4 mL de caldo MH a 37 °C, 18 h antes del inicio de la prueba y luego se ajustarán a la escala estándar de 0.5 McFarland.

Tabla 12. Actividad antibacteriana de los nuevos compuestos frente a cepas ATCC y de aislados clínicos

Compuestos	Concentración mínima inhibitoria (µM)											
	Cepas ATCC						Cepas de aislados clínicos					
	Ec1	Ec2	Sa1	Ef	Ecl	Sd	Sha	Sho	Kp	Ec3	Sa2	
Ligante I	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
II	31.96	31.96	>100	>100	>100	31.96	>100	>100	31.96	>100	>100	>100
III	28.72	14.36	>100	>100	>100	28.72	57.45	28.72	28.72	28.72	>100	>100
IV	27.70	27.70	>100	>100	>100	27.70	55.40	>100	27.70	27.70	55.40	55.40
V	26.13	26.13	26.13	26.13	13.07	26.13	26.13	26.13	26.13	26.13	26.13	26.13
VI	11.61	23.21	23.21	46.43	23.21	23.21	23.21	23.21	23.21	23.21	23.21	23.21
VII	11.96	23.93	23.93	23.93	11.96	23.93	23.93	23.93	23.93	23.93	23.93	23.93
VIII	25.39	25.39	25.39	25.39	25.39	25.39	25.39	25.39	25.39	25.39	25.39	25.39
KAN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Cepas ATCC: Ec1 y Ec2: *Escherichia coli* ATCC 35218 y 25293, respectivamente; Sa1: *Staphylococcus aureus* ATCC 25293; Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; Ecl: *Enterococcus cloacae* ATCC 700323 Sd: *Salmonella dublin* ATCC 9626. Las cepas de aislados clínicos: Sha: *Staphylococcus haemolyticus*; Sho: *Staphylococcus hominis* 0433; Kp: *Klebsiella pneumoniae* 189; Ec3: *E. coli*; y Sa2: *Staphylococcus aureus* 543. KAN: Kanamicina a 2 µM. MH: Medio Muller-Hinton. +/-: Crecimiento/sin crecimiento normal de la cepa.

6.2 Discusión

La lipofilidad de los complejos metálicos es de importancia clave en su acción antibacteriana y junto con los tiolatos tienen un rol importante en la actividad al incrementar lipofilidad de los complejos. [44]

En ese aspecto, se sabe que los complejos metálicos ejercen su efecto mediante la inhibición de las enzimas, la interacción con los intracelulares, biomoléculas, lipofilia mejorada, alteración de las funciones de la membrana celular, detención del ciclo celular, etc. Debido a una amplia variedad de esferas de coordinación, diseño de ligando, estados de oxidación y potencial redox, se supone que los complejos metálicos alteran las propiedades cinéticas y termodinámicas de los complejos hacia receptores biológicos. Por lo tanto, la quelación provoca un cambio drástico en las propiedades biológicas de los ligandos.[45]

El interés en el bismuto y sus compuestos se ha incrementado en los últimos años debido a su potencial como metal pesado ambientalmente aceptable en síntesis química, materiales y medicina; así como por su actividad biológica efectiva hacia microorganismos, parásitos y células tumorales, y su aparentemente toxicidad sistémica baja en humanos [16,46]

Todo eso sugiere los que compuestos **III**, **VI** y **VII** presenten las CMI's más bajas (<14.36 μM). No obstante, el rango de las CMI's también está determinado por el tipo de bacterias. Las bacterias gramnegativas poseen una doble membrana que forma una barrera de permeabilidad que restringe la penetración de algunos agentes antimicrobianos y no permite que las bombas de resistencia a múltiples fármacos extruyan toxinas a través de esta barrera [47]. En este estudio, la dificultad para permear la membrana externa ha sido superada por los compuestos evaluados **III**, **VI** y **VII** contra *E. coli* (CMI < 26.13 μM).

Además, se demostró que la actividad antibacteriana de los complejos y su capacidad de penetración en la membrana celular depende de la naturaleza del metal, ya que los compuestos de bismuto fueron más potentes que los de antimonio.

6. CONCLUSIONES

Se obtuvo el ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona mediante la reacción de cicloadición 1,3 dipolar, así como los correspondientes cloro-metaloheterociclos de Sb(III) y Bi(III). Posteriormente se sintetizaron siete nuevos complejos, los cuales fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas de IR, RMN de ^1H y ^{13}C , incluyendo 2 estudios por difracción de rayos x monocristal de los compuestos II y V. Adicionalmente, los análisis elementales coinciden con las estructuras propuestas y con purzas químicamente adecuadas.

Mediante la espectroscopia de IR se observó la banda $\nu(\text{N}=\text{C})$ en los compuestos coordinados, lo cual indica la desprotonación $\nu(\text{N}-\text{H})$ y que la formación de los nuevos compuestos coordinados se llevó a cabo.

Con el estudio de RMN ^1H basados en comparaciones de desplazamiento químico las señales de metaloheterociclos de 5 y 6 miembros (M-SCH_2) se presentan a mayor desplazamiento químico que en los metalocanos, debido a que en ellos no existe una interacción 1,5-transanular que les done densidad electrónica mediante otro heteroátomo. Asimismo, en los metalocanos se observa un sistema de espines ABCD, mientras que, en los otros anillos presentan un efecto cuadrupolar en el cual se observan señales anchas y simples.

En el análisis de RMN ^{13}C la presencia de únicamente dos señales debidas al anillo del metalocano indican un equilibrio conformacional entre las posibles conformaciones (BS, SB, SS o BB). Adicionalmente, las señales aromáticas del fenilo no son afectadas y se mantienen iguales respecto al ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona. El carbono cuaternario (Cq) presenta un mayor desplazamiento químico en presencia de átomos metálicos de mayor tamaño.

La espectrometría de masas permitió observar el ion molecular de los compuestos I, II, III y VI. También se observó dos sitios de ionización, a través del enlace doble NC y del heteroátomo de azufre del ligante, generando que los compuestos de antimonio posean fragmentos ionizados más estables que los de bismuto.

El análisis estructural mediante difracción de rayos x de monocristal, para los compuestos II y V mostró lo siguiente:

- La coordinación bidentada del ligante tetrazol se da mediante una interacción intramolecular del átomo N(4) y enlace covalente S con el metal.
- Para ambos compuestos se observaron la formación de anillos inorgánicos de cuatro miembros en forma rectangular M_2S_2 generando estructuras diméricas. En ambos casos, las orientaciones del metaloheterociclo son diferentes en el compuesto II es *trans* y en el compuesto V es *cis*.
- La geometría en el compuesto II corresponde a una bipirámide trapezoidal distorsionada mientras que para el compuesto V a una bipirámide pentagonal distorsionada.
- En el empaquetamiento cristalino del compuesto V se observan mayores interacciones $\text{M}\cdots\text{S}$ lo cual genera otro anillo M_2S_2 en forma trapezoidal, también se observan interacciones no covalentes $\text{CH}\cdots\pi$ de tipo borde-cara, apilamiento $\pi\cdots\pi$ desplazado y puentes de hidrogeno no clasicos $\text{CH}\cdots\text{S}$.
- El compuesto II al igual que V, muestra interacciones no covalentes $\text{CH}\cdots\pi$ de tipo borde-cara e interacciones $\text{M}\cdots\text{S}$.

En los ensayos antibacterianos la CMI de los compuestos presentan actividad contra las cepas evaluadas (11.61-57.45 μM), siendo los complejos de bismuto **V**, **VI**, **VII** y **VIII** los que exhibieron las mejores CMI (11.61-13.07 μM) comparados con los complejos de antimonio (**III**, CMI = 14.36 μM).

8. PLANTAMIENTO EXPERIMENTAL

8.1 Generalidades

En el presente trabajo de tesis, todos los reactivos fueron de grado comercial, los disolventes grado reactivo analítico.

Los espectros de IR fueron determinados en la región de 4000 a 400 cm^{-1} en un espectrómetro FT-IR NICOLET 6700 y las frecuencias de vibración se reportan en cm^{-1} .

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MELT-TEMP 200 watts utilizando tubos capilares.

Todos los espectros de masas fueron adquiridos por la técnica de impacto electrónico (IE^+). El equipo utilizado fue JEOL JMS-AX-505-H

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , fueron obtenidos a temperatura ambiente en dimetilsulfóxido deuterado y cloroformo deuterado, en un espectrómetro VARIAN-UNITY de 200 o 500 MHz. Como referencias para los espectros de ^1H y ^{13}C se utilizó las señales de tetrametilsilano en 0 ppm y la señal de cloroformo en 7.24 ppm, mientras que con DMSO, se referenció en 2.50 ppm. Los desplazamientos químicos fueron reportados en partes por millón (ppm).

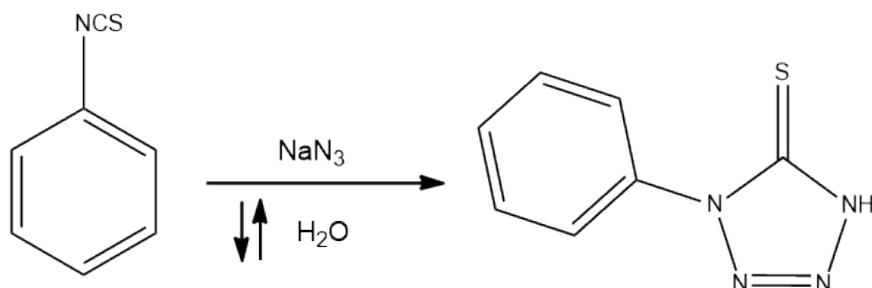
Los datos cristalográficos se adquirieron en un equipo AGILENT TECHNOLOGIES SUPERNOVA, equipado con un detector de área CCD (EoS2) usando radiación $\text{Mo-K}\alpha$ ($\lambda=0.71073$), con monocromador de grafito, de una fuente de rayos X de microfoco, así como un enfriador Cryojet de la marca OXFORD INSTRUMENT.

Ensayo de actividad bacteriana.

Las pruebas bacteriológicas fueron realizadas en la UAGro. En la Facultad de Ciencias Biológicas a cargo del Dr. Macdiel Acebedo Quiroz y Patricia Álvarez Fitz en Chilpancingo Gro.

8.2 Síntesis de ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona

El compuesto **I**, se obtuvo mediante una cicloadición 1,3 dipolar, a través de la reacción del isotiocianato de fenilo (0.1 mol, 12 mL), con azida de sodio (6.5 g, 0.1 mol) en medio acuoso, la reacción se mantuvo a reflujo durante 24 horas hasta homogenizar la mezcla, se filtró para eliminar residuos. Posteriormente se adicionó HCl, el cual formó un precipitado y fue filtrado en embudo Buchner. El sólido resultante se disolvió en diclorometano, posteriormente se adicionó agua y se realizaron extracciones, las cuales se llevaron a sequedad obteniendo un sólido blanco.



Esquema 6. Síntesis del ligante 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiona.

Rendimiento: 95%

Punto de Fusión: 145-147°C

Fórmula Mínima: C₇H₆N₄S

PM: 178.21 g/mol

IR en cm⁻¹: 3060 ν (N—H), 1510 δ (N—H), 1593 ν (C=N), 2900 ν (C—H),
1417 δ (C—H), 2550 ν (S—H), δ (C=C—H)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.9 (m, 2H, H_{orto}), 7.5 (m, 3H, H_{meta} y H_{para}).

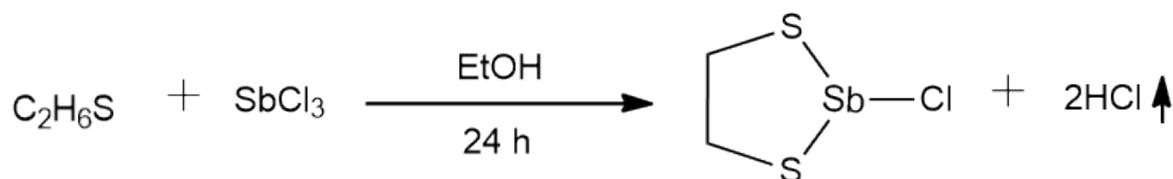
RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 124.30 C_{orto}, 129.20 C_{para}, 129.50 C_{meta}, 134.00 C_{ipso} y 163.80 Carbono cuaternario (Cq).

E.M. FAB⁺ (*m/z*): [IM]⁺ 178 (70%), [M-43]⁺ 135 (PB), [M-28]⁺ 150 (15%), [M-101]⁺ 77 (85%).

8.3 Síntesis de los metaloheterociclos de 5 y 6 miembros

El proceso general de síntesis para la formación de los metaloheterociclos es mediante una relación 1:1 y se da por la reacción de 1,2-etanoditiol (2 g, 21.2 mmol) y 1,3-propanoditiol (2 g, 18.5 mmol), los cuales se añadieron gota a gota a una suspensión de tricloruro de antimonio o bismuto (MCl_3) en etanol (150 mL) con agitación magnética. Los heterociclos se forman inmediatamente como un precipitado y la mezcla de reacción se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante 24 horas, el sólido resultante se filtró al vacío. Posteriormente, se realizaron tres lavados con alícuotas de 20 ml de agua destilada y etanol.

2-cloro-1,3-ditiaestibolano



Esquema 7. Síntesis del 2-cloro-1,3,2-ditiaestibolano

Punto de fusión: 123-126 °C

Fórmula Mínima: $C_2H_4S_2SbCl$

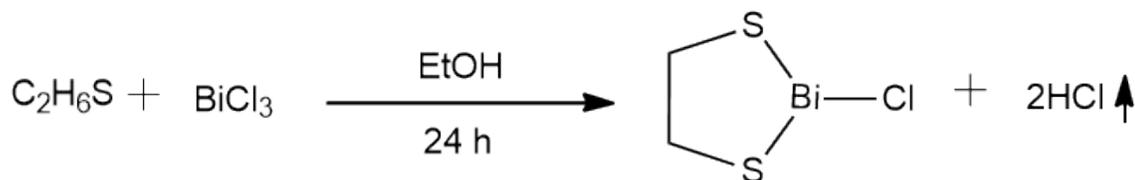
PM: 249.40 g/mol

IR en cm^{-1} : 2890 ν (C—H), 1410 δ (C—H), 838 ν (C—S).

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.82 (s, 4H) CH_2 -S.

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 42.75 CH_2 -S

2-cloro-1,3,2-ditiabismolano



Esquema 8. Síntesis de 2-cloro-1,3,2-ditiabismolano.

Punto de descomposición: 120-123°C

FM: C₂H₄S₂BiCl

PM: 336.62 g/mol

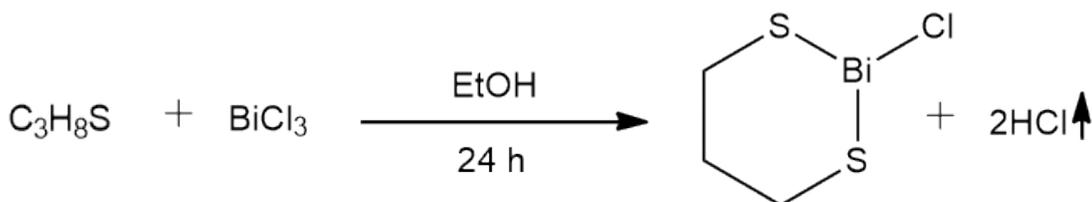
IR en cm⁻¹: 2897 ν(C—H), 1417 δ (C—H), 831 ν(C—S).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.1 (m, 4H, CH₂-S).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 40 (CH₂-S).

E.M. IE+ (m/z): [C₂H₄S₂]⁺ 92 (70%), [C₄H₈S₂]⁺ 120 (PB), [C₄H₈S₂BiCl]⁺ 336 (IM).

2-cloro-1,3,2-ditiabismano



Esquema 9. Síntesis de 2-cloro-1,3,2-ditiabismano.

Punto de descomposición: 110-113°C

FM: C₃H₆S₂BiCl

PM: 350.64 g/mol

IR en cm⁻¹: 2895 ν(C—H), 1417 δ (C—H), 740 ν(C—S)

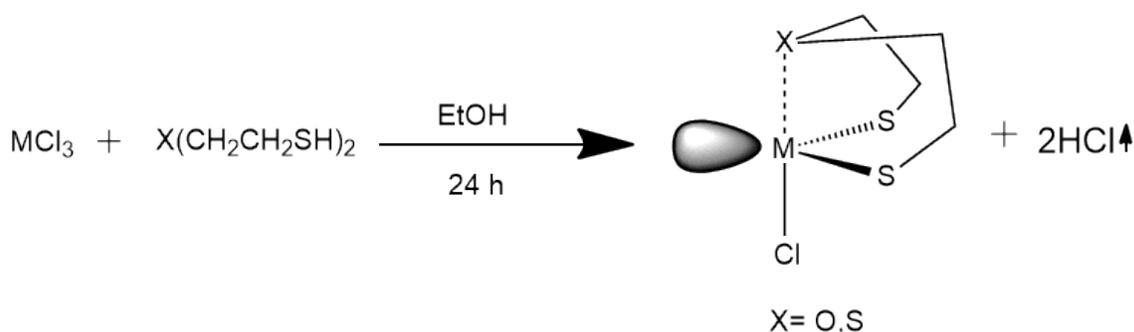
RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 5.7 (t, 4H, CH₂-S), 1.8 (m, 2H, CH₂-C)

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 29.6 (C4 y C6), 23.9 (C5)

E.M. IE+ (m/z): [C₃H₆S₂]⁺ 106 (PB), [C₉H₂₂S₅Bi₂Cl]⁺ 744 (75%), [C₉H₂₁S₅Bi₂Cl]⁺ 743 (45%)

8.4 Síntesis de los metalocanos

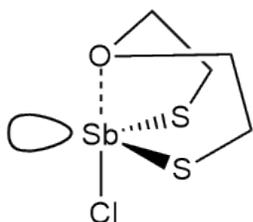
La formación general de los metalocanos se llevó a cabo por reacción de los ditiolos, en relación molar 1:1 entre bis(mercaptoetil)eter, el bis(mercaptoetil)sulfuro y los correspondientes tricloruros de Sb y Bi (MCl_3). Los ditiolos se añadieron gota a gota a una suspensión de los tricloruros metálicos (MCl_3) en etanol (150 ml) y con agitación magnética. Se obtuvieron sólidos blancos en el caso de los metalocanos derivados de antimonio y sólidos amarillos para los metalocanos derivados de bismuto. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 24 horas, el precipitado resultante se filtró usando un embudo Buchner, para después realizar lavados con alícuotas de 20 ml de agua destilada, etanol y acetona, respectivamente.



Esquema 10. Síntesis general de los metalocanos.

5-cloro-1,4,6,5-oxaditioestibocano

Punto de fusión: 154-156°C



FM: $C_4H_8S_3SbCl$

PM: 309.3 g/mol

IR en cm^{-1} : 800-600 (C—S), 1000 (C—O), 2860,2910 (CH_2)

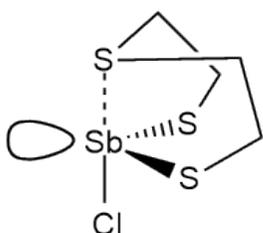
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 4.18(m, 2H), ($^3J_{cis}=4.2$, $^3J_{trans}=5.7$ y $^2J_{gem}=9.9$ Hz); 3.62 (m, 2H), ($^3J_{cis}=3.9$, $^3J_{trans}=7.2$ y $^2J_{gem}=9.9$ Hz); 2.18 (m, 4H)

RMN ^{13}C (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 72.2 (C-2 y C-8), 28.7 (C3

y C7).

E.M. IE $^+$ (m/z): 292 M^+ (30%), 60 $[C_2H_4S]^+$ (64%), 197 $[C_2H_4SOSb]^+$ (38%), 257 $[C_4H_8OS_2Sb]^+$ (19%), 153 $[SbS]^+$ (90%).

2-cloro-1,3,6,2-tritioestibocano



Punto de fusión: 180-182°C

FM: C₄H₈OS₂SbCl

PM: 293 g/mol

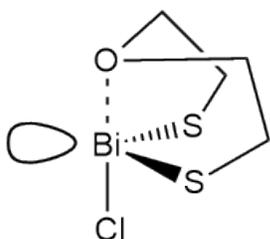
IR en cm⁻¹: 836(C—S), 2905-2933(CH₂—S), 2860, 2910 (CH₂)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.85 (m,2H); 3.26 (m, 2H); 3.52 (m, 2H); 3.42 (m, 2H)

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 40.08 (C-5 y C-7), 30.4 (C-4 y C-8).

E.M. IE+ (m/z): 308 (82%), 273 (76%), 213 (100%), 61 (32%), 120 (39%).

5-cloro-1,4,6,5-oxaditiobismocano



Punto de descomposición: 190-193 °C

FM: C₄H₈OS₂BiCl

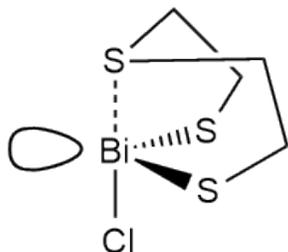
PM: 380.67 g/mol

IR en cm⁻¹: 2925 v(C—H), 1463 δ (C—H), 1068 δ (C—O), 772 v(C—S)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.2 (m,4H, CH₂-S), 3.8 (m,4H, CH₂-O).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 74.5 (C-2 y C-8), 29.5 (C-3 y C-7).

2-cloro-1,3,6,2-tritobismocano



Punto de descomposición: 170-173°C

FM: C₄H₈S₃BiCl

PM: 396.73 g/mol

IR en cm⁻¹: 2840 v(C—H), 1402 δ (C—H), 834 v(C—S)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 4.9 (m,4H); 3.1(m, 4H).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 42.5 (C-5 y C-7), 29.8 (C-4 y C-8).

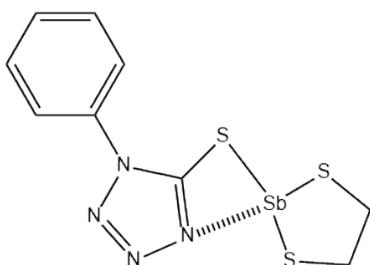
E.M. IE+ (m/z): 92 [C₂H₄S₂]⁺ (100%), 152 [C₄H₈S₃]⁺ (85%), 336 [C₂H₄S₂BiCl]⁺ (65%), 60 [C₂H₄S]⁺ (50%)

8.5 Síntesis de compuestos de coordinación.

Los compuestos fueron sintetizados a partir de una solución del ligante tetrazólico de sodio (100 mg) en etanol (50 mL) y se adicionó su correspondiente metaloheterociclo, lo cual generó la formación de los compuestos coordinados de Sb y Bi. Las mezclas de reacciones se dejaron durante 24 horas en agitación constante, posteriormente se filtraron utilizando embudos Buchner y los productos resultantes a excepción del compuesto VIII fueron lavados con MeOH.

8.5.1 Derivados de Antimonio

Compuesto II



Punto de fusión: 148-151°C

FM: C₉H₉N₄S₃Sb

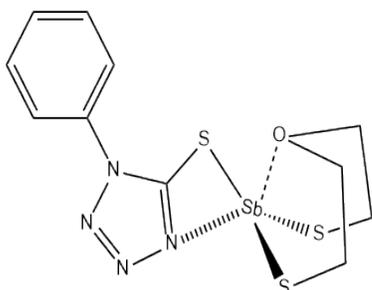
PM: 391.15 g/mol

IR en cm⁻¹: 1593.46 V(C=N), 1497.68 V(C=C), 1013.76 V(C-S), 761.48 y 649.08 δ_{Arom}(C-H)

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.64 (m, 4H), 7.9 (m, 2H, H_{orto}), 7.5 (m, 3H, H_{meta} y H_{para}).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 133.98 (C_{ipso}), 123.46 (C_{orto}), 129.65 (C_{meta}), 129.85 (C_{para}), 154.50 (C_q), 42.34 (M-SCH₂)

Compuesto III



Punto de fusión: 133-136°C

FM: C₁₁H₁₃N₄OS₃Sb

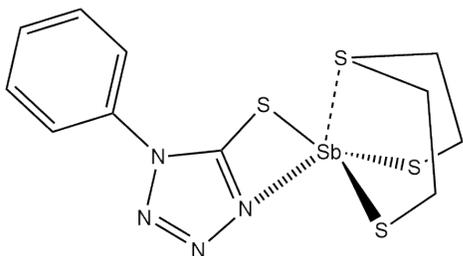
PM: 435.20 g/mol

IR en cm⁻¹: 1463.71 V(C=N), 1406.90 V(C=C), 1000.23 V(C-S), 1265 V(C-O), 780.68 y 655.49 δ_{Arom}(C-H)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.18 (m, 4H), 3.72 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 7.9 (m, 2H, H_{orto}), 7.5 (m, 3H, H_{meta} y H_{para}).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 134.16 (C_{ipso}), 123.90 (C_{orto}), 129.53 (C_{meta}), 129.74 (C_{para}), 154.35 (C_q), 29.86 (M-SCH₂) y 74.1(CH₂O).

Compuesto IV



Punto de fusión: 125-128°C

FM: C₁₈H₁₈N₈S₅Sb

PM: 451.27 g/mol

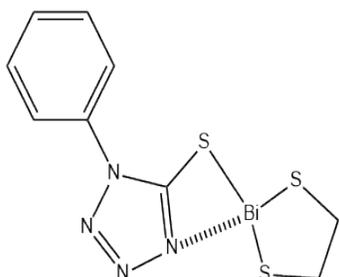
IR en cm⁻¹: 1593.14 V(C=N), 1455.80 V(C=C), 1009.16 V(C-S), 751.42 y 676.35 δ_{Arom}(C-H)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.80 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 7.9 (m, 2H, H_{orto}), 7.5 (m, 3H, H_{meta} y H_{para}).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 134.47 (C_{ipso}), 123.91 (C_{orto}), 129.51 (C_{meta}), 129.59 (C_{para}), , 154.87 (C_q), 30.35 (M-SCH₂) y 42.66 (CH₂S)

8.5.2 Derivados de Bismuto

Compuesto V



Punto de descomposición: 140-143°C

FM: C₉H₉N₄S₃Bi

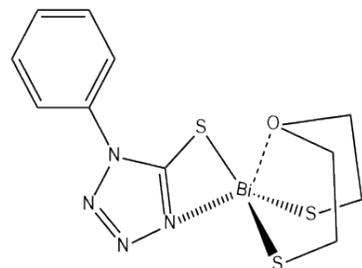
PM: 478.37 g/mol

IR en cm⁻¹: 1592.76 V(C=N), 1495.54 V(C=C), 1014.75 V(C-S), 760.64 y 683.99 δ_{Arom}(C-H)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.06 (4H), 7.9 (m, 2H, H_{orto}), 7.5 (m, 3H, H_{meta} y H_{para}).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 135.17 (C_{ipso}), 124.66 (C_{orto}), 129.79 (C_{meta}), 129.63 (C_{para}), 155.86 (C_q), 40.81 (M-SCH₂)

Compuesto VI



Punto de descomposición: 180-183°

FM: C₁₁H₁₃N₄OS₃Bi

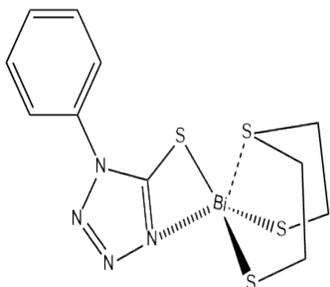
PM: 522.42 g/mol

IR en cm⁻¹: 1567.48 V(C=N), 1479.17 V(C=C), 1159.32 V(C-O), 1089.43 V(C-S), 771.35 y 693.83 δ_{Arom}(C-H)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.86 (4H), 4.03 (4H), 7.9 (m, 2H, H_{orto}), 7.5 (m, 3H, H_{meta} y H_{para}).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 134.90 (C_{ipso}), 124.60 (C_{orto}), 130.19 (C_{meta}), 129.89 (C_{para}), 155.61 (C_q), 27.64 (M-SCH₂) y 77.41 (CH₂O)

Compuesto VII



Punto de descomposición: 178-181°C

FM: C₁₁H₁₃N₄S₄Bi

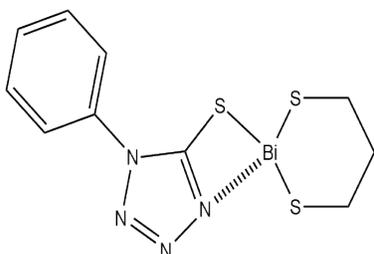
PM: 538.49 g/mol

IR en cm⁻¹: 1592.40 V(C=N), 1496.78 V(C=C), 1014.55 V(C-S), 759.73 y 685.83 δ_{Arom}(C-H)

RMN ¹H 500 MHz, CDCl₃ δ (ppm): 3.21 (4H), 4.97 (4H), 7.9 (m, 2H, H_{orto}), 7.5 (m, 3H, H_{meta} y H_{para}).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 135.05 (C_{ipso}), 124.52 (C_{orto}), 129.86 (C_{meta}), 129.72 (C_{para}), 158.88 (C_q), 28.45 (M-SCH₂) y 43.14 (CH₂S)

Compuesto VIII



Punto de fusión: 116-119°C

FM: C₁₇H₁₆N₈S₄Bi

PM: 492.40 g/mol

IR en cm⁻¹: 1594.54 V(C=N), 1498.34 V(C=C), 1012.87 V(C-S), 757.24 y 687.83 δ_{Arom}(C-H)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.92 (2H), 5.53 (4H), 7.9 (m, 2H, H_{orto}), 7.5 (m, 3H, H_{meta} y H_{para}).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 134.37 (C_{ipso}), 124.02 (C_{orto}), 129.50 (C_{meta}), 129.68 (C_{para}), 156.67 (C_q), 39.07 (M-SCH₂) y 27.27 (-CH₂-)

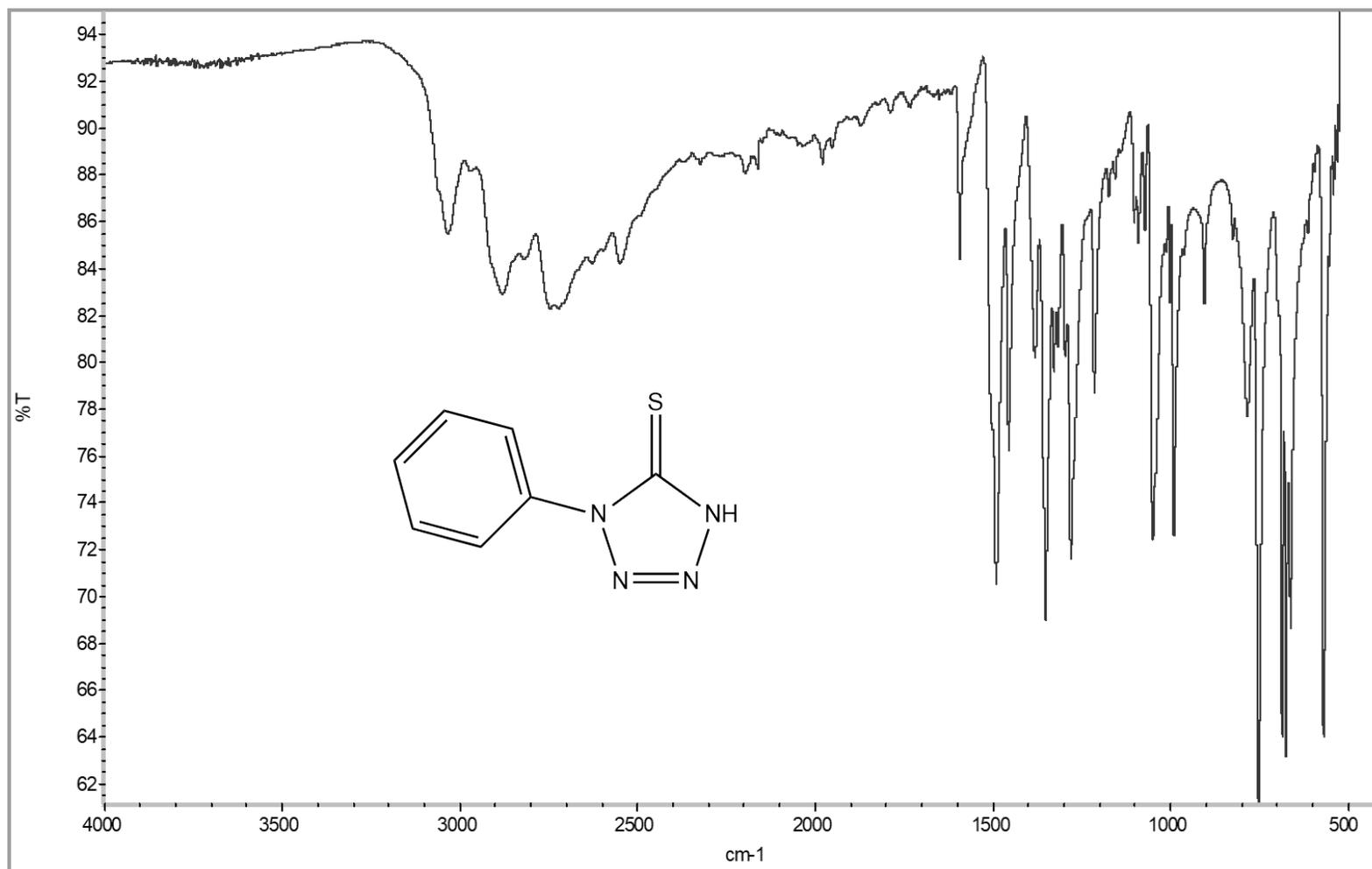
9. BIBLIOGRAFIA

- [1] D.J., Payne. Desperately Seeking New Antibiotics. *Science*, 321, 1644–1645 (2008)
- [2] G., Glen Briand y Neil Burford. Bismuth Compounds and Preparations with Biological or Medicinal Relevance. *Chem. Rev.*, 99, 2601-2657 (1999)
- [3] G.F., Nordberg, B.A., Fowler, M., Nordberg, y L., Friberg. "Handbook on the Toxicology of Metals", 3rd ed. Elsevier, Burlington, San Diego, California (2007).
- [4]
- N. J. Farrer y P. J. Sadler. *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, ed. E. Alessio, Wiley-VCH, Weinheim, (2011).
 - Martindale: The Complete Drug Reference, The Pharmaceutical Press, (2012).
- [5]
- N.P.E., Barry, P.J., Sadler. Exploration of the medical periodic table: Towards new targets. *Chem. Commun.*, 49, 5106–5131 (2013).
 - D., Gaynor, D.M., Griffith. The prevalence of metal-based drugs as therapeutic or diagnostic agents: beyond platinum. *Dalton Trans.*, 41, 13239–13257 (2012).
- [6] D. S., Wishart. DrugBank: A Comprehensive Resource for in Silico Drug Discovery and Exploration. *Nucleic Acids Res.*, 34, D668–D672 (2006).
- [7]
- W.D., Kelley, K. I., Rodriguez. *Chem. Soc., Pestic. Sci.* 10, 207-215 (1979).
 - F.R., Bradbury, A., Campbell, C., Suckling, H.R, Meson y F.C., Peacock. *Ann. Appl. Biol.*, 45, 241 (1957).
 - Gy., Matolcsy, M., Nádas, V., Andriská. *Pesticide Chemistry*. Oxford, New York: Editorial Elsevier (1988).
- [8] J., Weininger, R., Stermitz. *Química Orgánica*. Barcelona, España: Editorial Reverté, S. A (1988).
- [9] T.L, Gilchrist, G.E. Gymer y C.W., Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 555 (1973)
- [10] J. A. Bladin, *Ber.*, 18,1544 (1885).
- [11]
- J.M. Mihina y R.H. Herbst, *J. Org. Chem.*, 15, 1082 (1950)
 - R. Stollé y F. Henke-stark, *J. Prakt. Chem.*, 124, 261 (1930)
 - R.M. Herbst y K.R. Wilson, *J. Org. Chem.*, 22, 1142 (1957).
 - W.G. Finnegan, R.A. Henry y R. Lofquist, *J. Amer. Chem. Soc.* 80, 3908 (1958).
 - Lieber y T. Enkoji, *J. Org. Chem.*, 26, 4472 (1961).
- [12]
- G. Schroeter, *Ber.*, 42, 3355 (1909)
 - P. A. S. Smith, *J. Amer. Chem. Soc.*, 76, 436 (1954).
 - M.S. Newman y H.L. Gildenhorn, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70, 317 (1948).

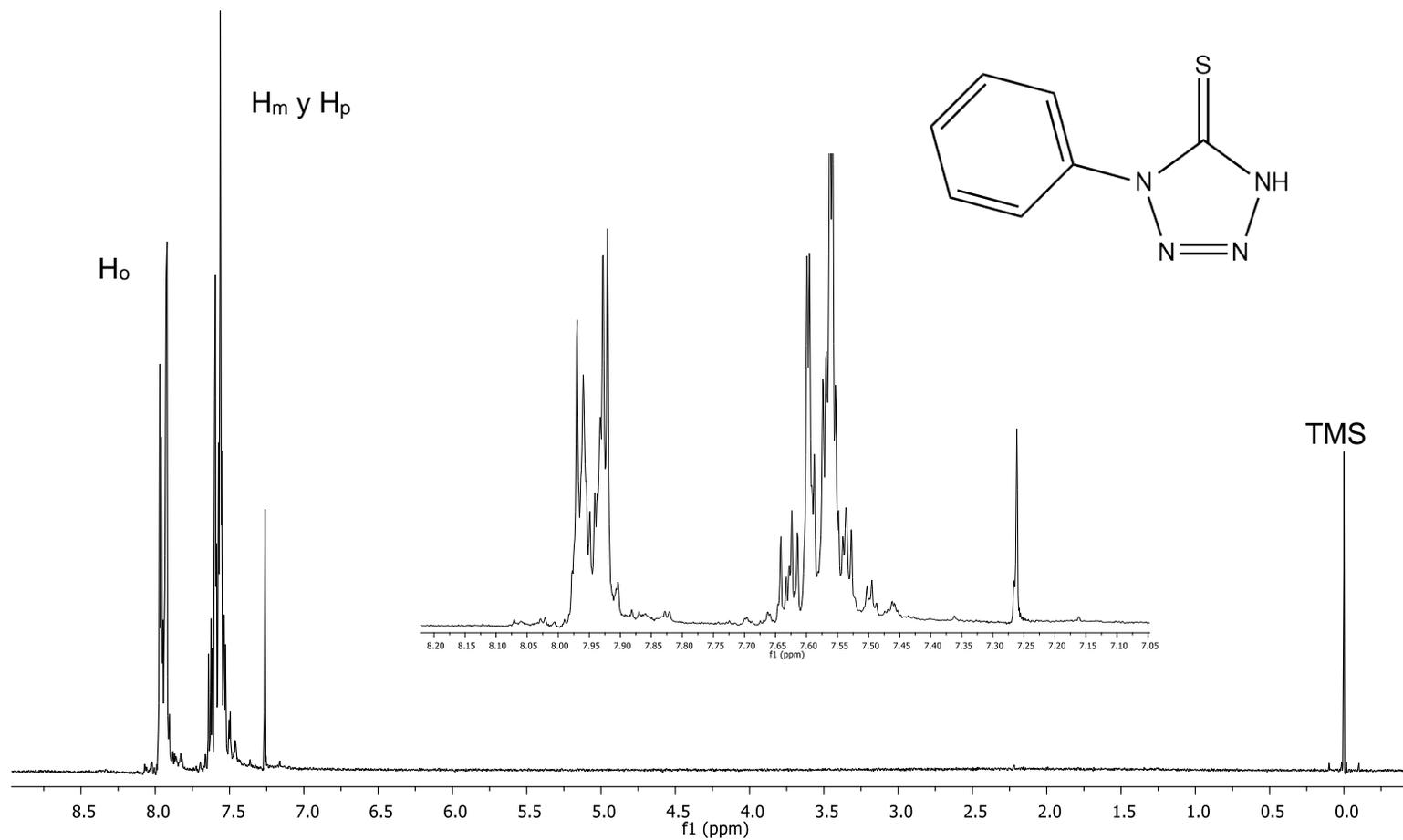
- A. G. Knoll, Chemische Fabriken, Ger. Pat., 521.870 (Mar 15, 1929). Chem Abstr., 25, 3364 (1931).
- [13]
- Pinner, Ber., 27, 990 (1894)
 - W. Oberhummer, Monatsh. Chem., 63, 285 (1933).
 - K. Matsuda y L.T. Morin, J. Org. Chem., 26, 3783 (1961).
- [14] O., Jimenez-Sandoval*, R., Cea-Olivares, S., Hernandez-Ortega, I., Silaghi-Dumitrescu. Heteroatom Chemistry. (1997), 8, 351-359.
- [15] A., Luqman, V., Blair, R., Brammananth, P., Crellin, R., Coppel, L., Kedzieski, A., Philip. Eur. J. Inorg. Chem. (2015), 725-733.
- [16] A., Luqman, V., Blair, R., Brammananth, P., Crellin, R., Coppel, L., Kedzieski, A., Philip. Chem. Eur. J. (2014), 20, 14362-14377.
- [17] Sonali Bhandari, F., Mary, Mahon, G., John, McGinley, Kieran C. Molloy* y Charlotte E. E. Roper. *Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1998, 3425–3430
- [18] H. Singh, A. S. Chawla, V. K. Kapoor, D. Paul, R. K. Malhotra, *Prog. in Med. Chem.*, 17, 151 (1980).
- [19] G. R. Marshall, C. Humblet, N. Van Opdenbosch and J. Zabrocki, Peptides: Synthesis-Structure-Function; Proc. 7th American Peptide Symposium, D. H. Rich, E. Gross, Eds.; Pierce Chemical Company: Rockford, IL, 1981; p 669.
- [20]
- P. L. Omstein, EP 330353 A1 30 Aug 1989; CA, 112: 1 18825g (1990).
 - P. L. Omstein, US 4902687A 20 Feb 1990; CA, 113:78420h (1990).
- [21] P. Kumar y E. E. Knaus, Drug Des. Delivery, 7, 287 (1991).
- [22] L. Janda, Z. Voticky, J. Svetlik, J. Grimova y E. Maturova, Coll. Czech. Chem. Commun., 49, 1505 (1984).
- [23] E., Vazquez, M., Navarro, Y., Salazar, G., Crespo, G., Bruges, C., Osori, et al. Systemic changes following carrageenan-induced paw inflammation in rats. *Inflamm Res.* 64(5), 333-42 (2015).
- [24] S. I., Dax, [I. L. Pruess, P. L. Rossman y C.-C. Wei, *Bioorg & Med. Chem. Lett.*, 3, 209 (1993).
- [25] Von M. Dräger *Z. Anorg. Allg. Chem.* 428, 243 (1977).
- [26] J., McMurry, *Química Orgánica*, 8ª. Edición, México (2012).
- [27]
- C. Mugge, K. Jurkschat, A. Tzschach y A. Zschunke. *J. Organomet. Chem.* 164, 135 (1979).
 - R. G. Swisher y R. R. Holmes. *Organometallics*, 3, 365 (1984.)
- [28] N.W. Alcock, *Adv. Inor. Chem. Radio Chem.*, 15, 1 (1972).
- [29] M. Drager y B.M. Schmidt, *J. Organomet. Chem.* 290, 133 (1985).
- [30] M. Drager, U. Kolb, M. Beuter y M. Gerner, *Organometallics*, 13, 4413 (1994).
- [31] M. Drager, *Z. Naturforsch.*, 40b, 1511 (1985).
- [32] M. Drager, *Z. Anorg Allg. Chem.* 423, 53 (1976).
- [33] M. Drager, R. Engler, *Chem. Ber.* 108, 17 (1975)
- [34] M.A. Muñoz Hernández, R., Cea-Olivares, G. Espinosa Pérez y S. Hernández Ortega, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 4135 (1996).

- [35]
- M. Drager, *Z. Anorg Allg. Chem.* 405, 183 (1974)
 - M. Drager y H.M. Hoffman, *Organomet. Chem.* 295, 33 (1985)
- [36] M. Drager, *Chem. Ber.* 107, 2601 (1974)
- [37] M. Drager, W. Hafner y H. M. Hoffman, *Z. Krist.* 152, 33(1982)
- [38]
- J. M. Lehn in A. F. Williams, C. Floriani y A. E. Mehrbach(eds.) *Perspectives in Coordination Chemistry*, Verlag Helvetica Chimica Acta, Base an VCH, Weinheim, 447 (1992)
 - J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* 27, 89 (1988)
- [39] Ionel Haiduc, D. Brayan Sowerby, Shao-Fang Lu. *Polyhedron*. Vol. 14, 3389 (1995).
- [40] M. Dennehy, R. Ferullo, E. Freire y R. Baggio. *Acta Cryst. C70*, 627–631(2014).
- [41] G. Briand, N. Burford y T. Stanley. *Chem. Commun*, 13–14 (2000)
- [42]
- S. Castellano, H. Gunther y S Ebersole, *J. Phys. Chem.* 69, 4166 (1965)
 - S. Castellano, H. Gunther y Ber. Bunsenges. Physik. Chem. 70, 913 (1966)
- [43] S.S. Batsanov, *Zh. Neorg. Khim.*, 36, 301 (1991).
- [44] J. L. Rios, M. C. Recio, A. Villar, *J. Ethnopharmacol.*, 23 (1988): 127-149.
- [45] M. A. Malik, O. A. Dar, P. GULL, M. Y. Wani and A. A. HAshmi, *Med. Chem. Commun.*, (2017)
- [46] *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 30, No. 11, 2299-2307, (2019).
- [47] G. Tegos, F. R. Frank. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, Vol. 46, No.10, 3133–3141, (2002)
- [48] M. López-Cardoso, H. Tlahuex, M. Pérez-Salgado, R. Cea-Olivares, M. Acevedo-Quiroz. *Journal of molecular structure*, 1217, 128456, (2020).
- [49] A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Academy of Sciences of the USSR. Vol. 16, No. 1, pp. 34-41, (1975).
- [50] J. R. Bartels-Keith., M. T. Burgess, y J. M. Stevenson. *J. Org. Chem.*, Vol. 42, No. 23, (1977)
- [51]
- R. Cea-Olivares., V. Garcia-Montalvo. *Coordination Chemistry Reviews* 249, 859–872 (2005)
 - T. Shaikh, R. Bakus, D. Atwood. *Journal of Organometallic Chemistry* 691, 1825–1833 (2006)
 - L. Agocs, G.G. Briand, N. Burford. *Can. J. Chem.* 81: 632–637 (2003)
- [52] R., Cea-Olivares. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 2004, 630-1627

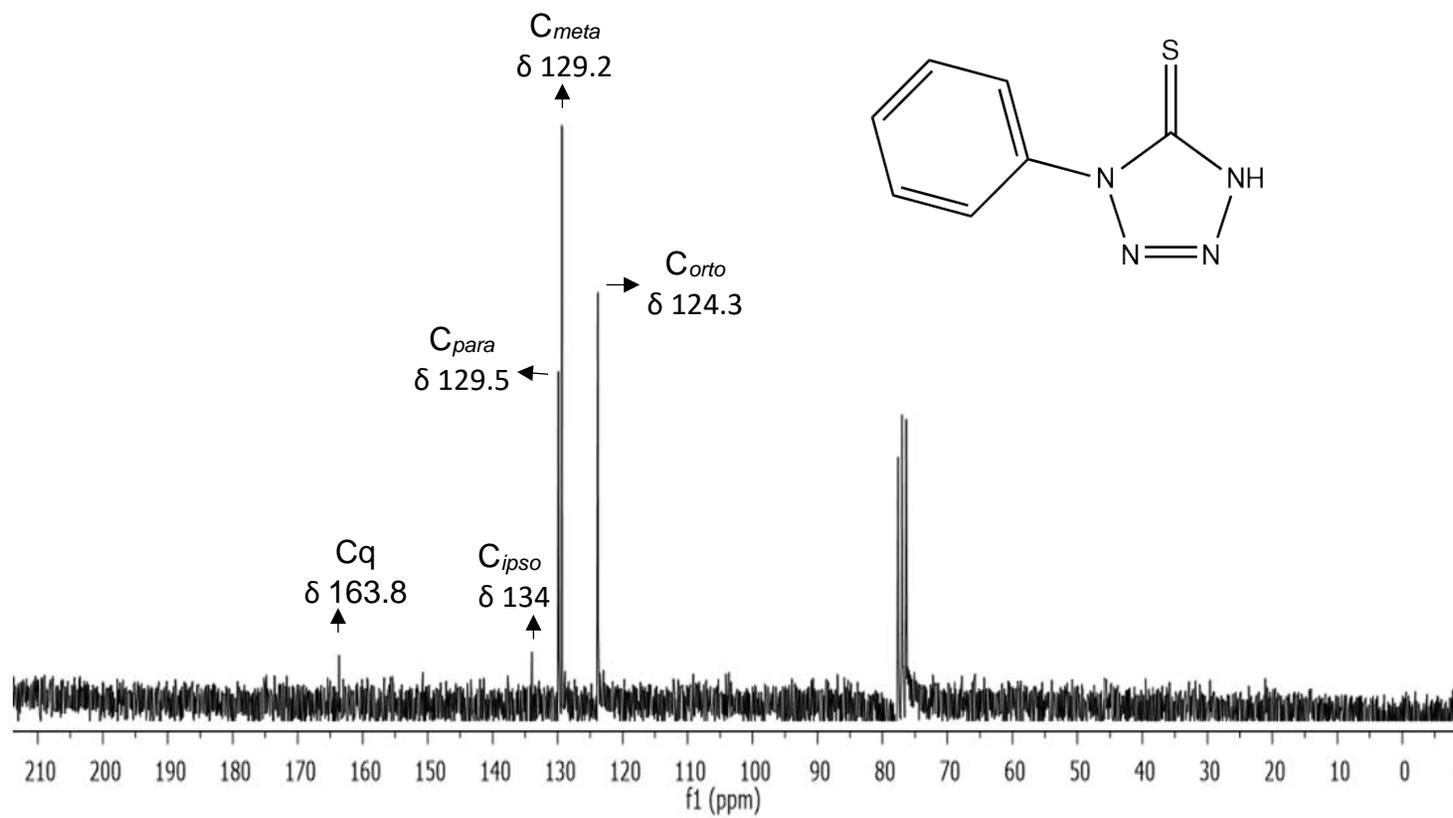
10. ANEXO



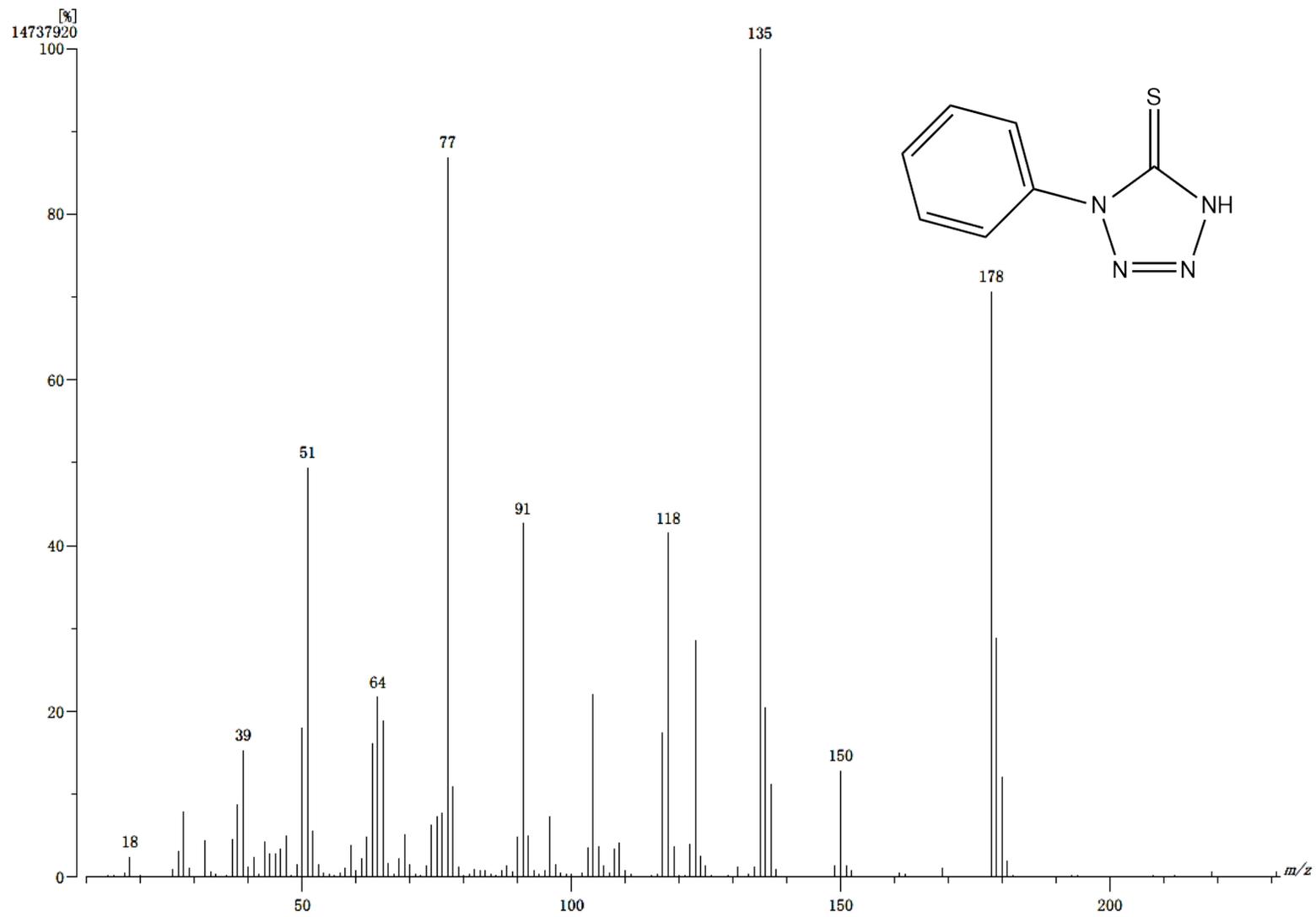
ESPECTRO 1: Espectro de IR del compuesto I



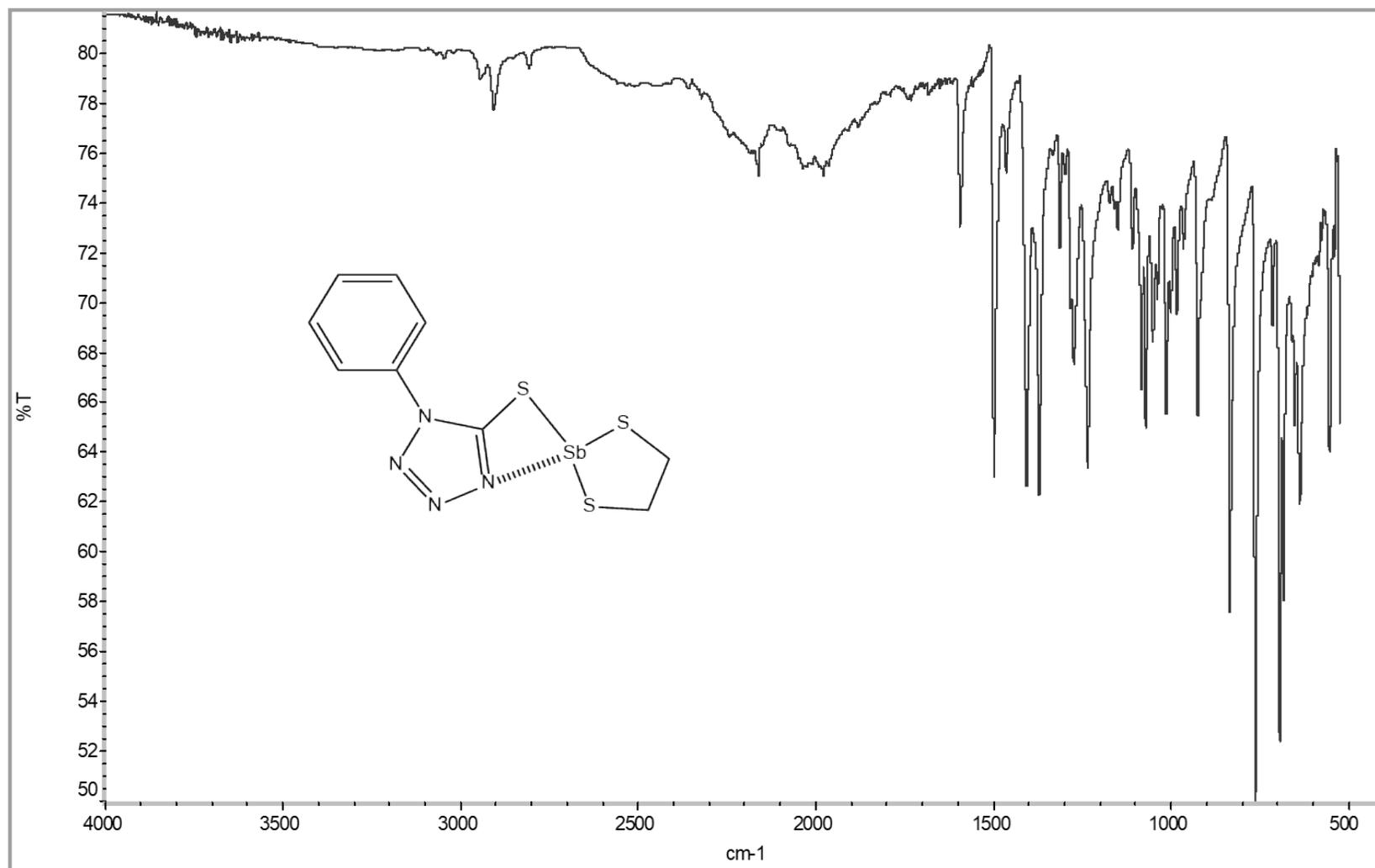
ESPECTRO 2: Espectro de RMN ^1H del compuesto I



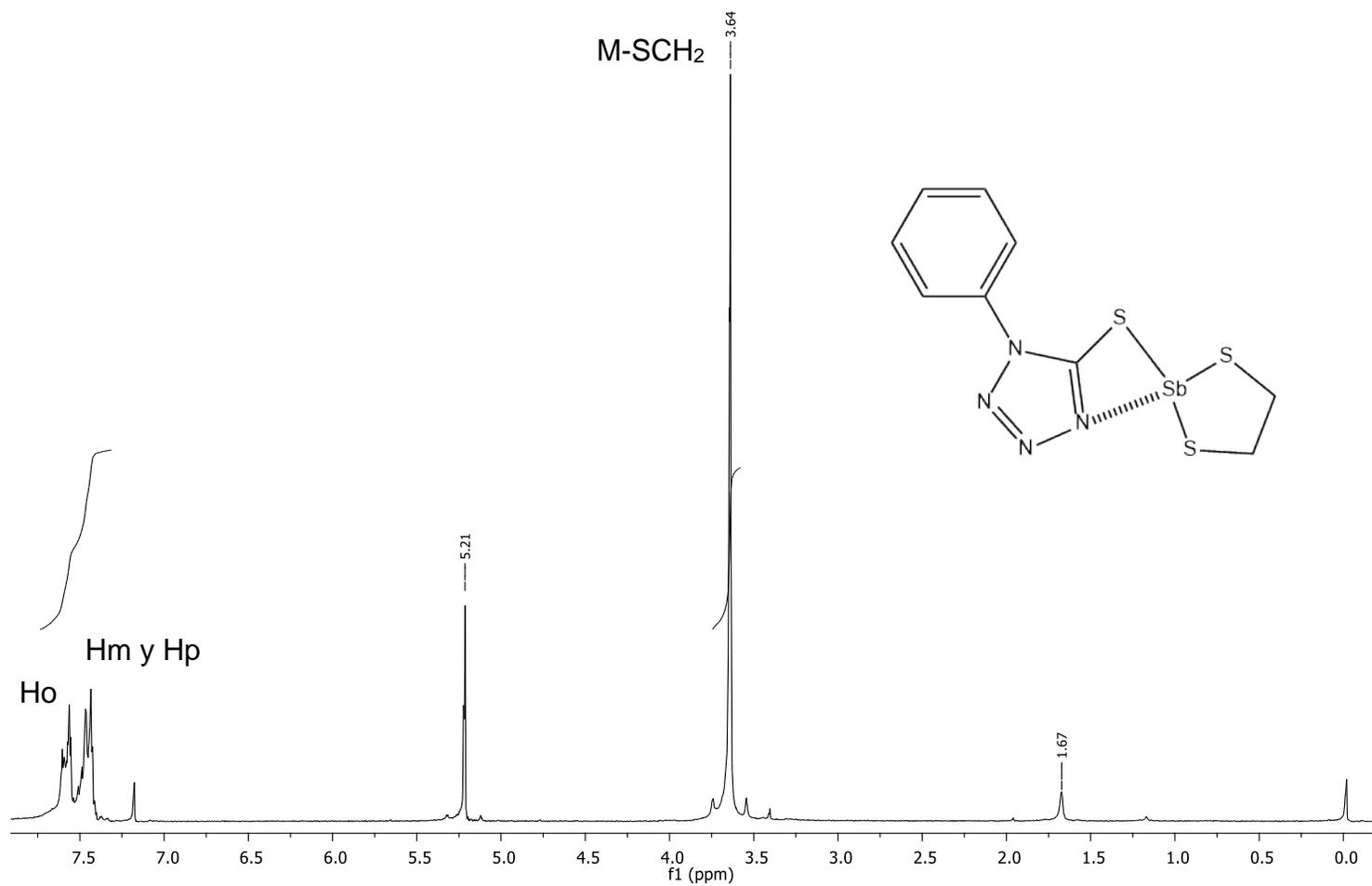
ESPECTRO 3: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto I



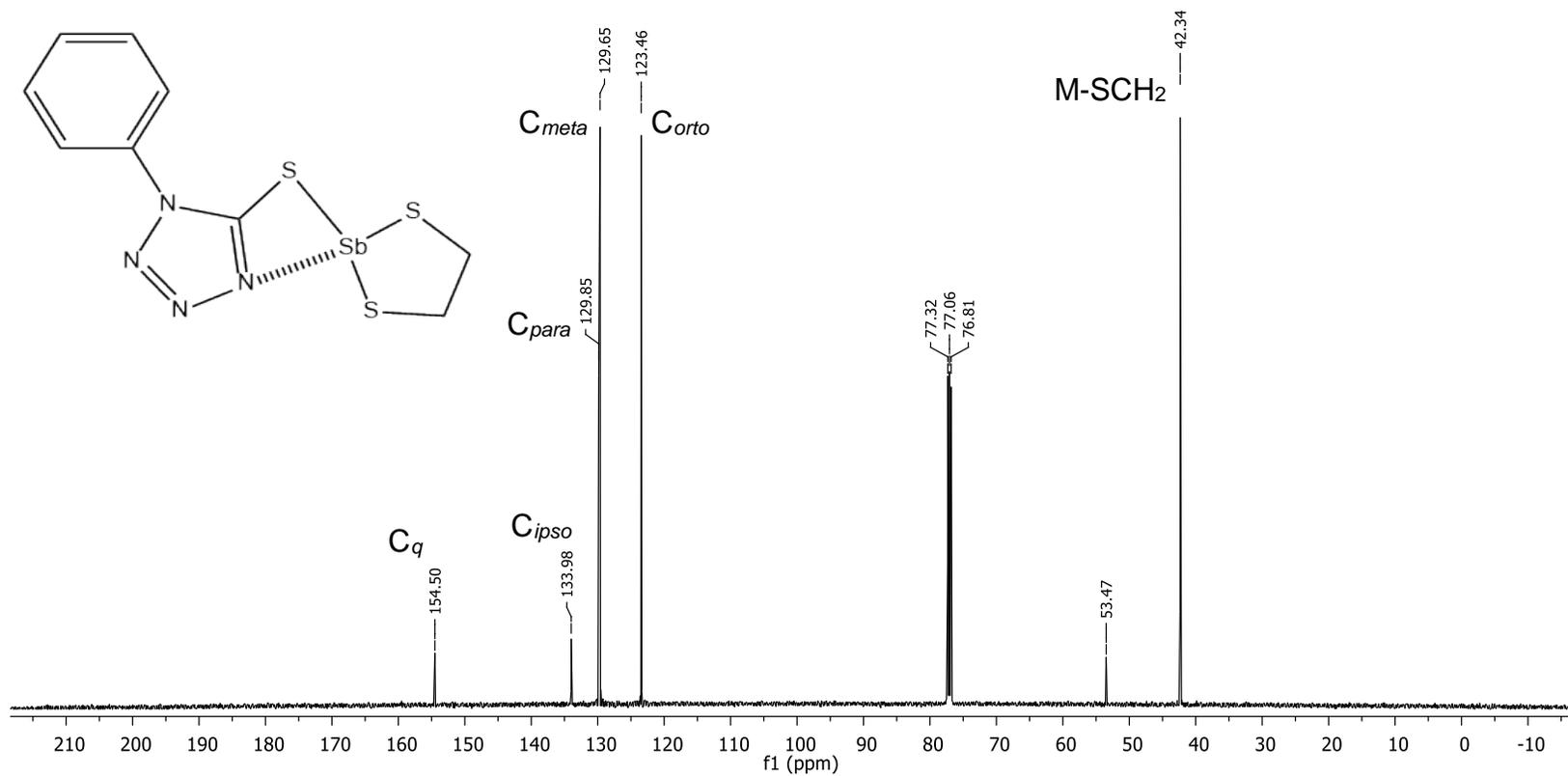
ESPECTRO 4 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto I



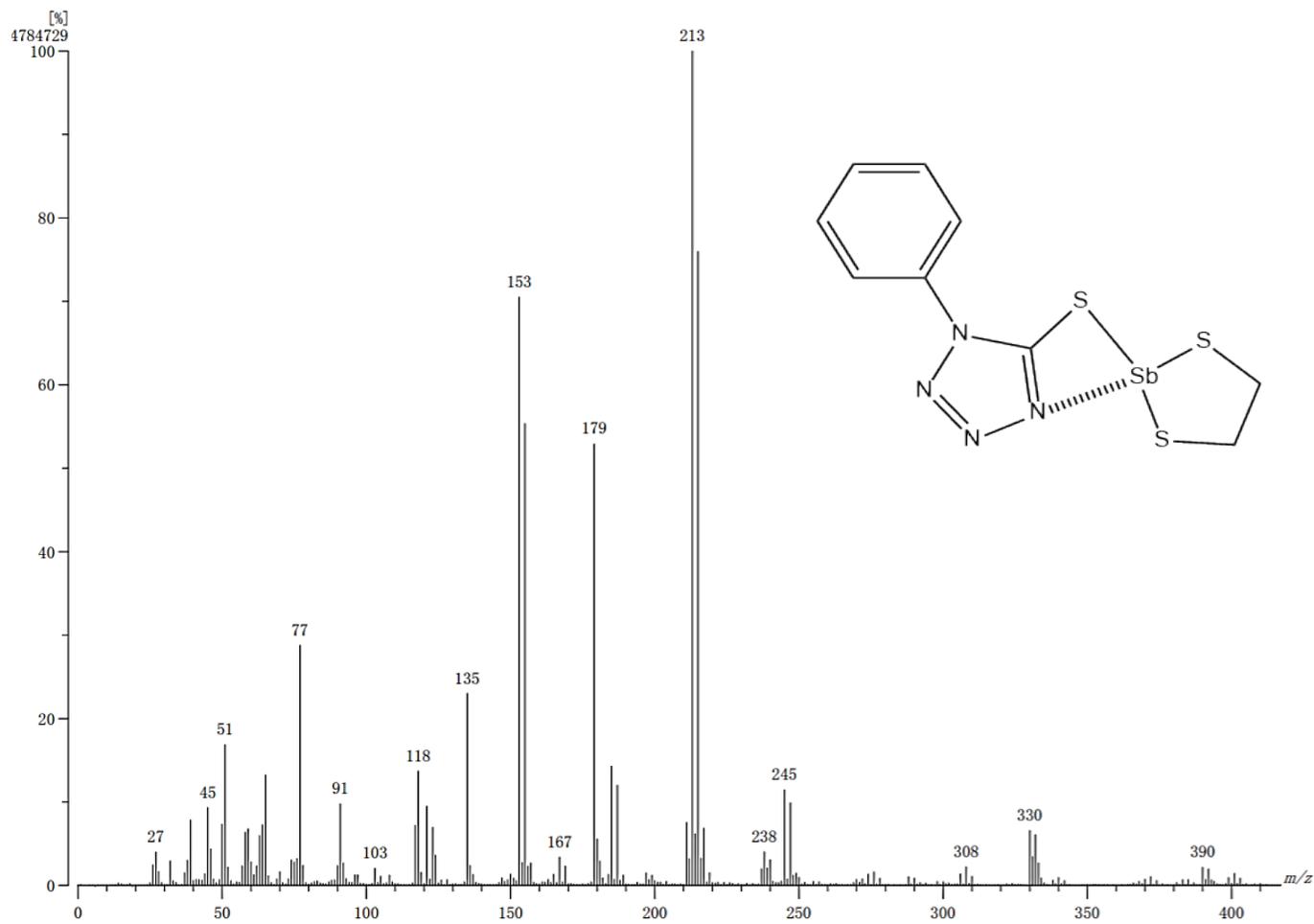
ESPECTRO 5: Espectro de IR del compuesto II



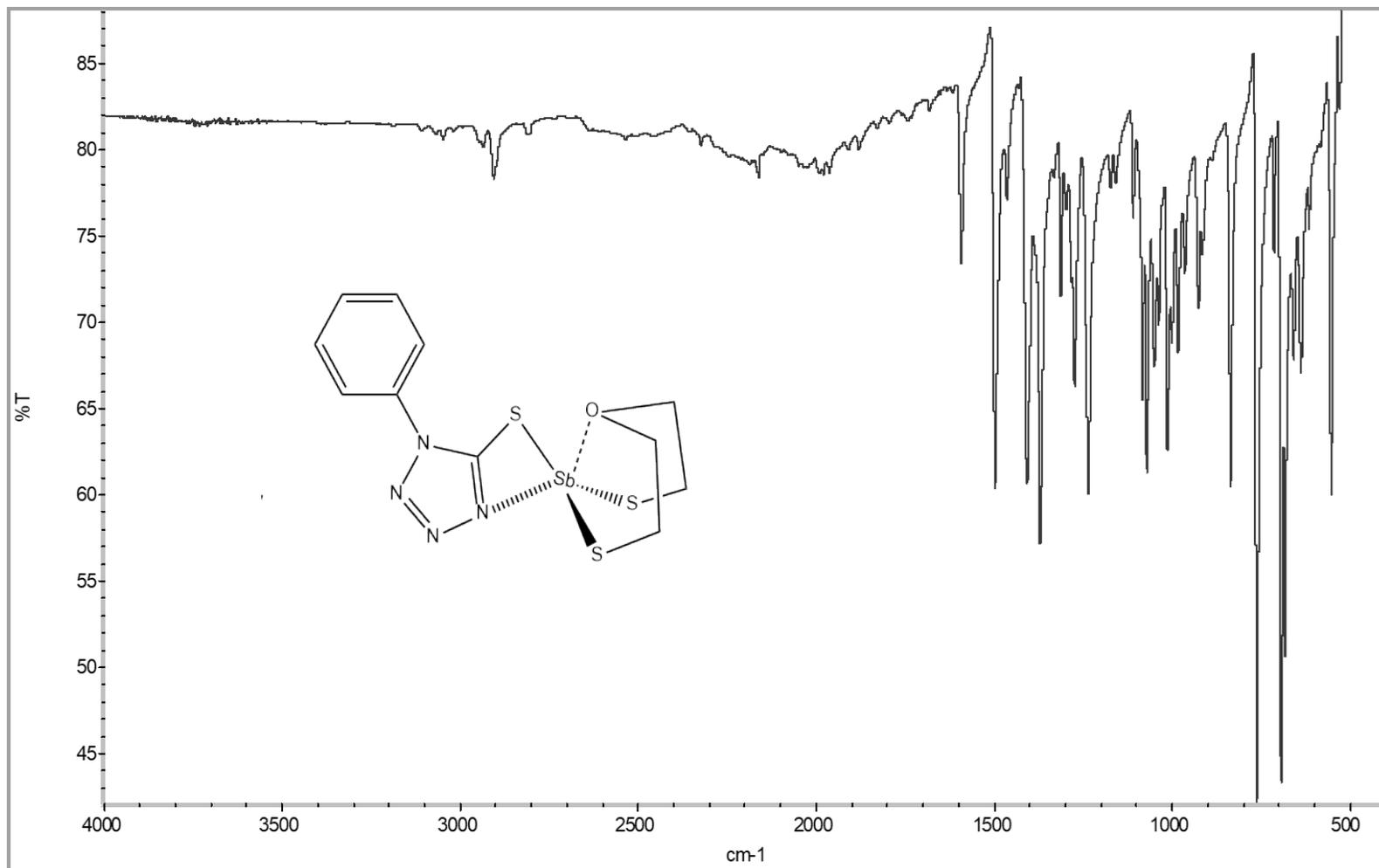
ESPECTRO 6: Espectro de RMN ^1H del compuesto II



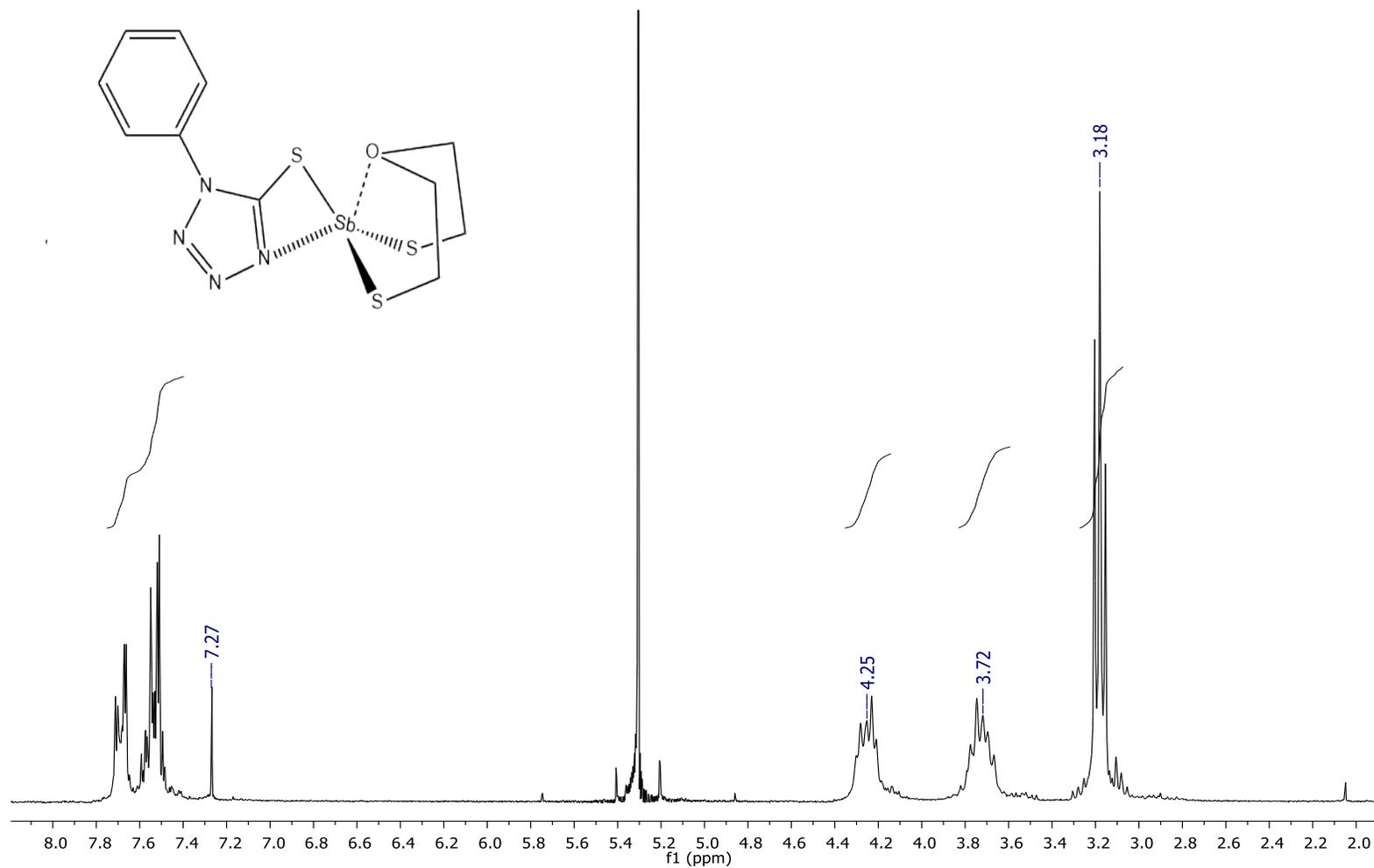
ESPECTRO 7: Espectro de RMN ¹³C del compuesto II



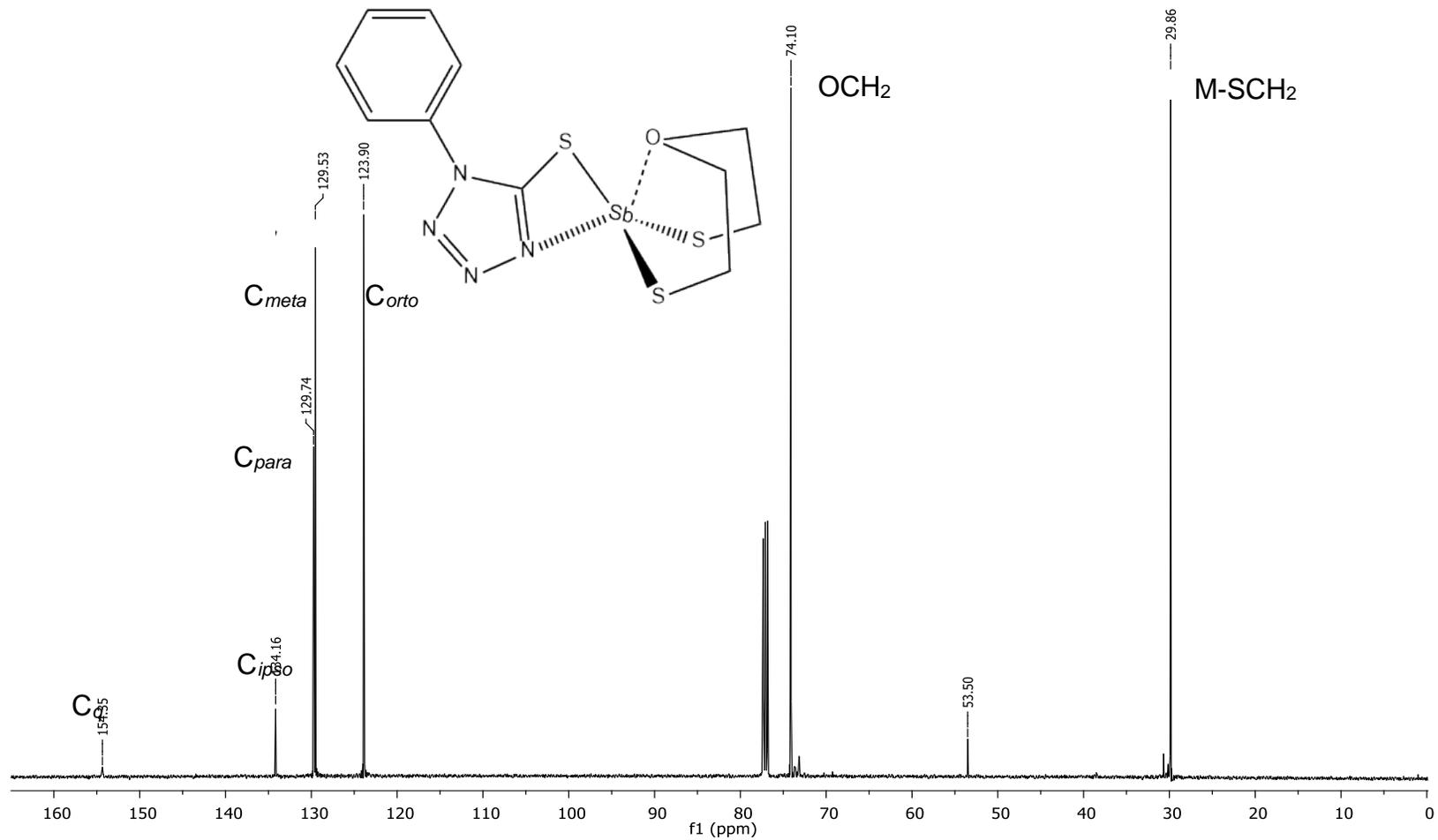
ESPECTRO 8 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto II



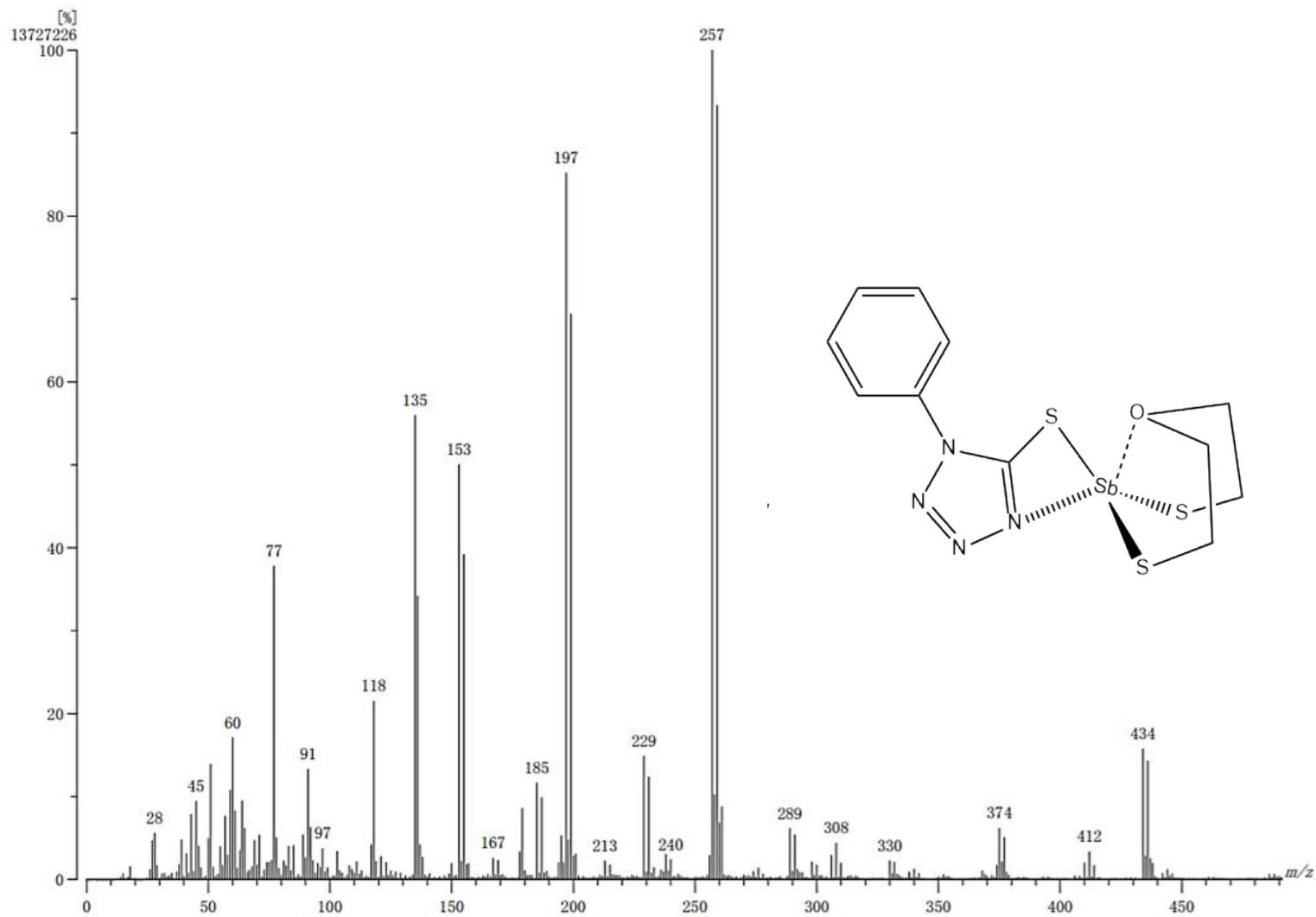
ESPECTRO 9: Espectro de IR del compuesto III



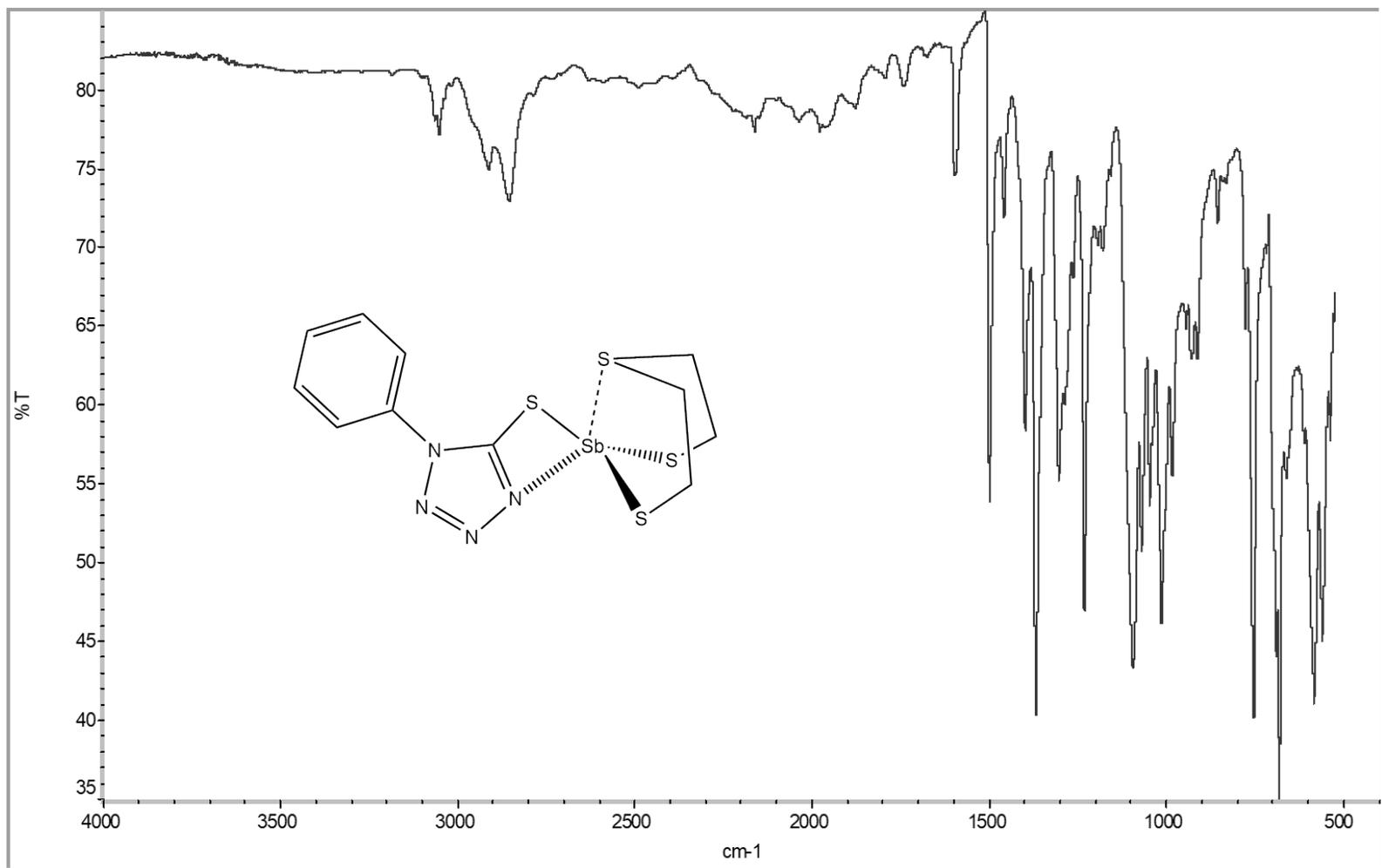
ESPECTRO 10: Espectro de RMN ¹H del compuesto III



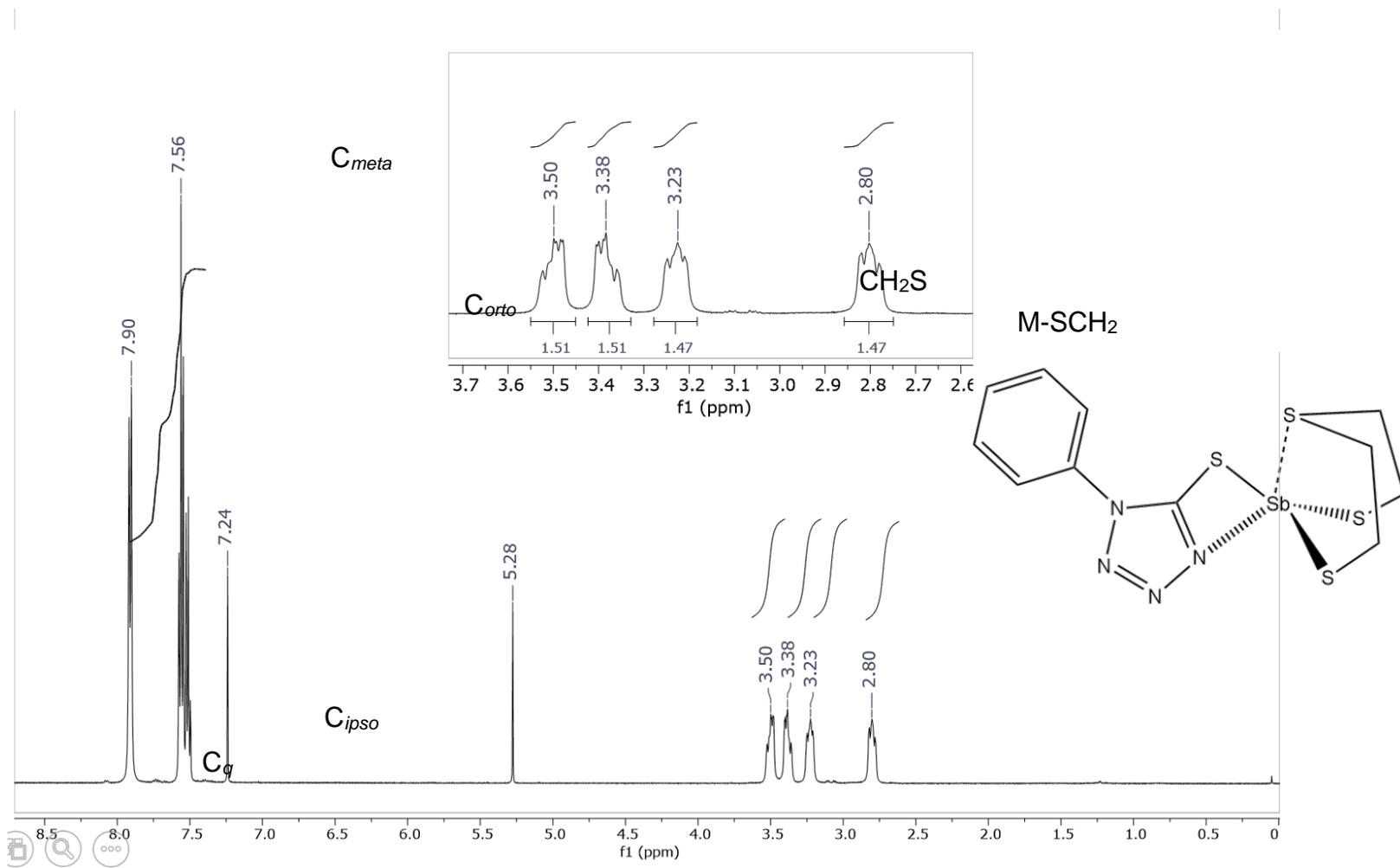
ESPECTRO 11: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto III



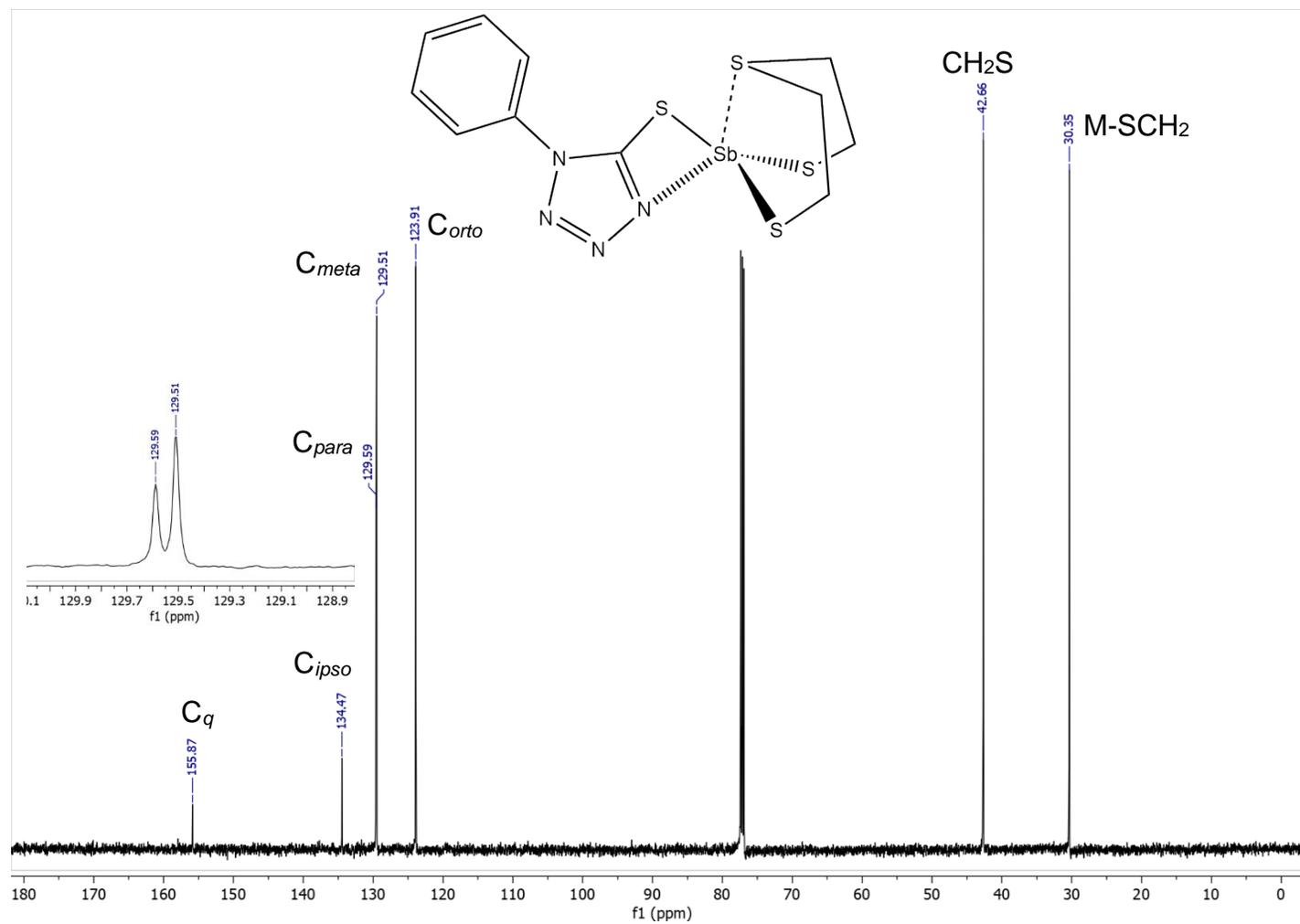
ESPECTRO 12 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto III



ESPECTRO 13: Espectro de IR del compuesto IV

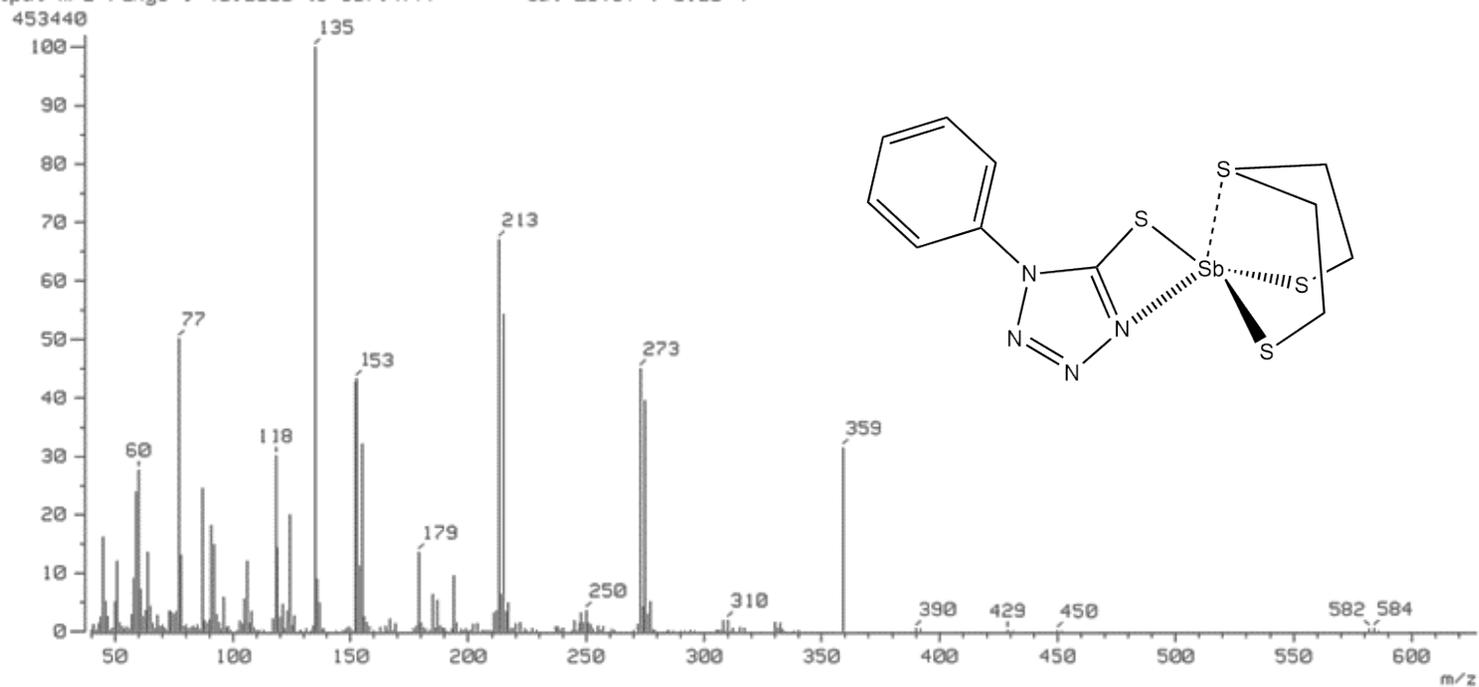


ESPECTRO 14: Espectro de RMN ^1H del compuesto IV

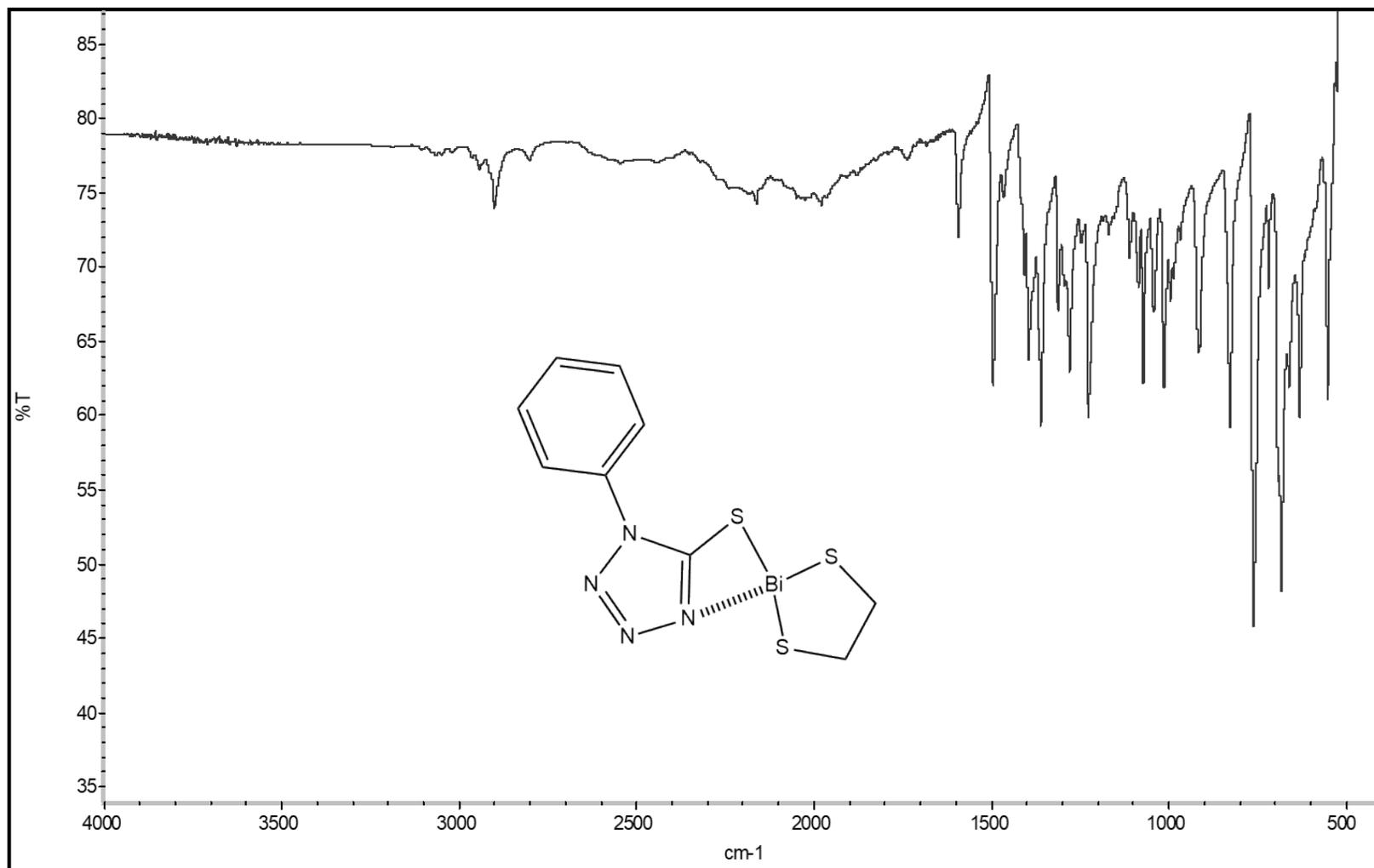


ESPECTRO 15: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto IV

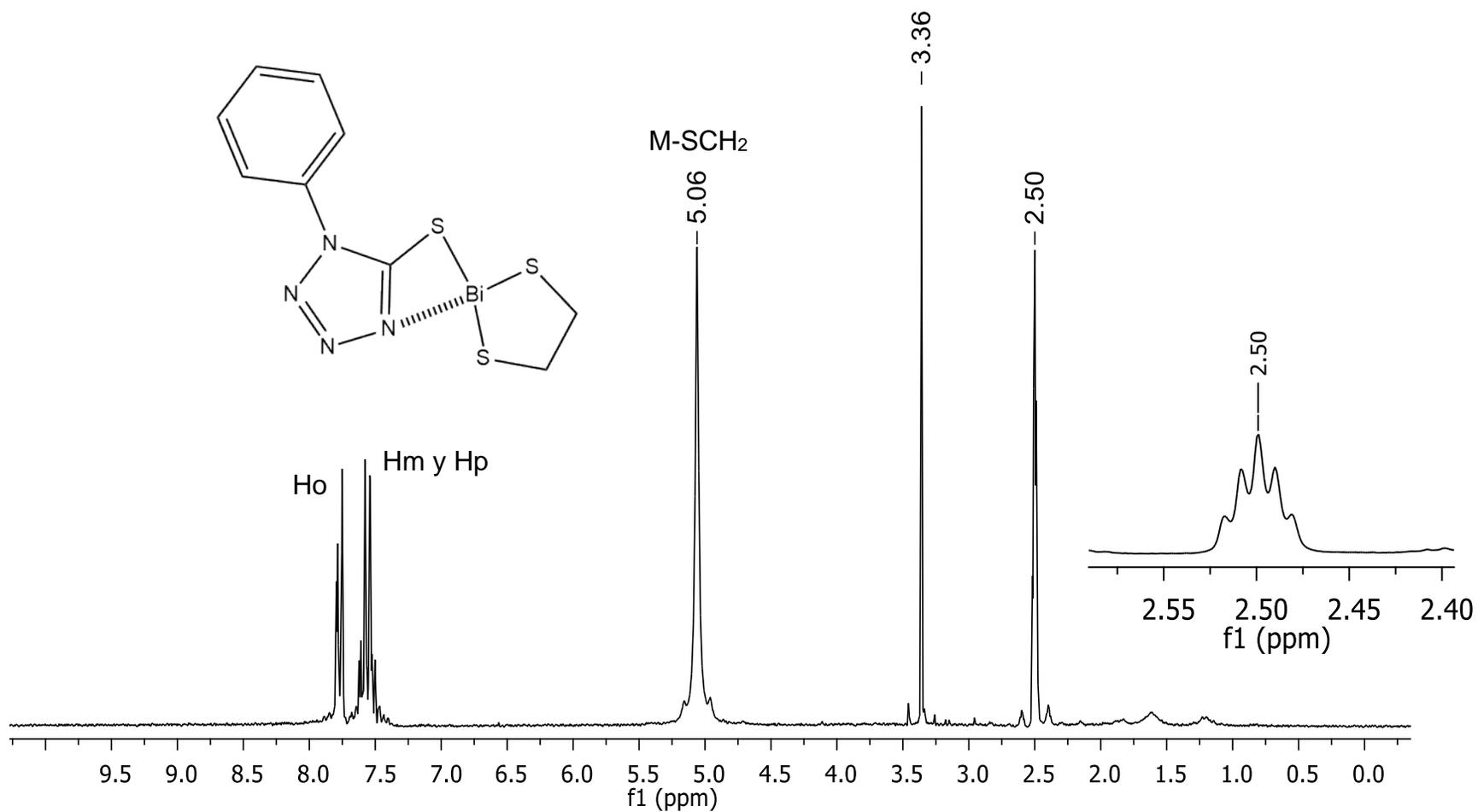
Note : Dr.Marcela Lopez/Marco Centro de Investigaciones Químicas
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 1.66 min Scan# : (10,19)
BP : m/z 135.0000 Int. : 42.39
Output m/z range : 40.0000 to 627.4777 Cut Level : 0.00 %



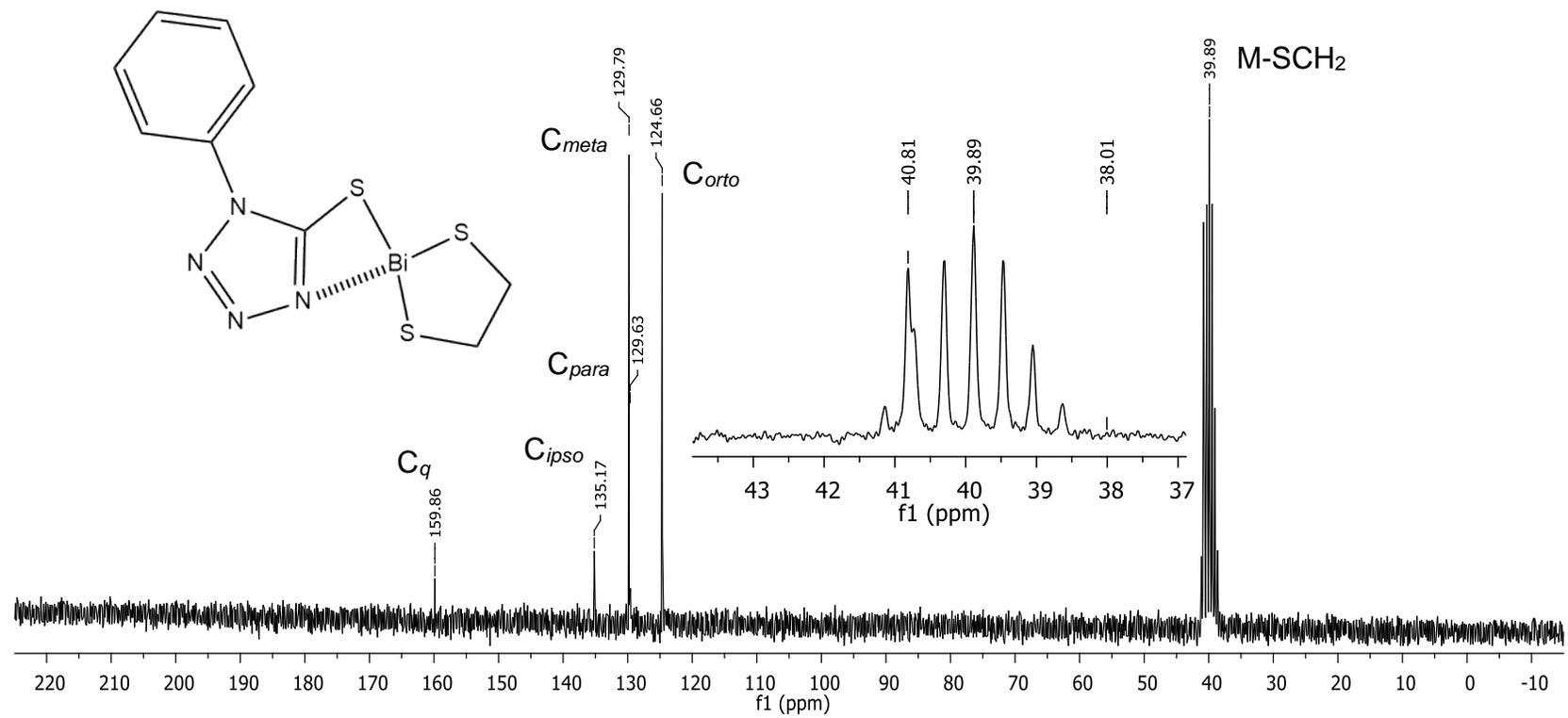
ESPECTRO 16 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto IV



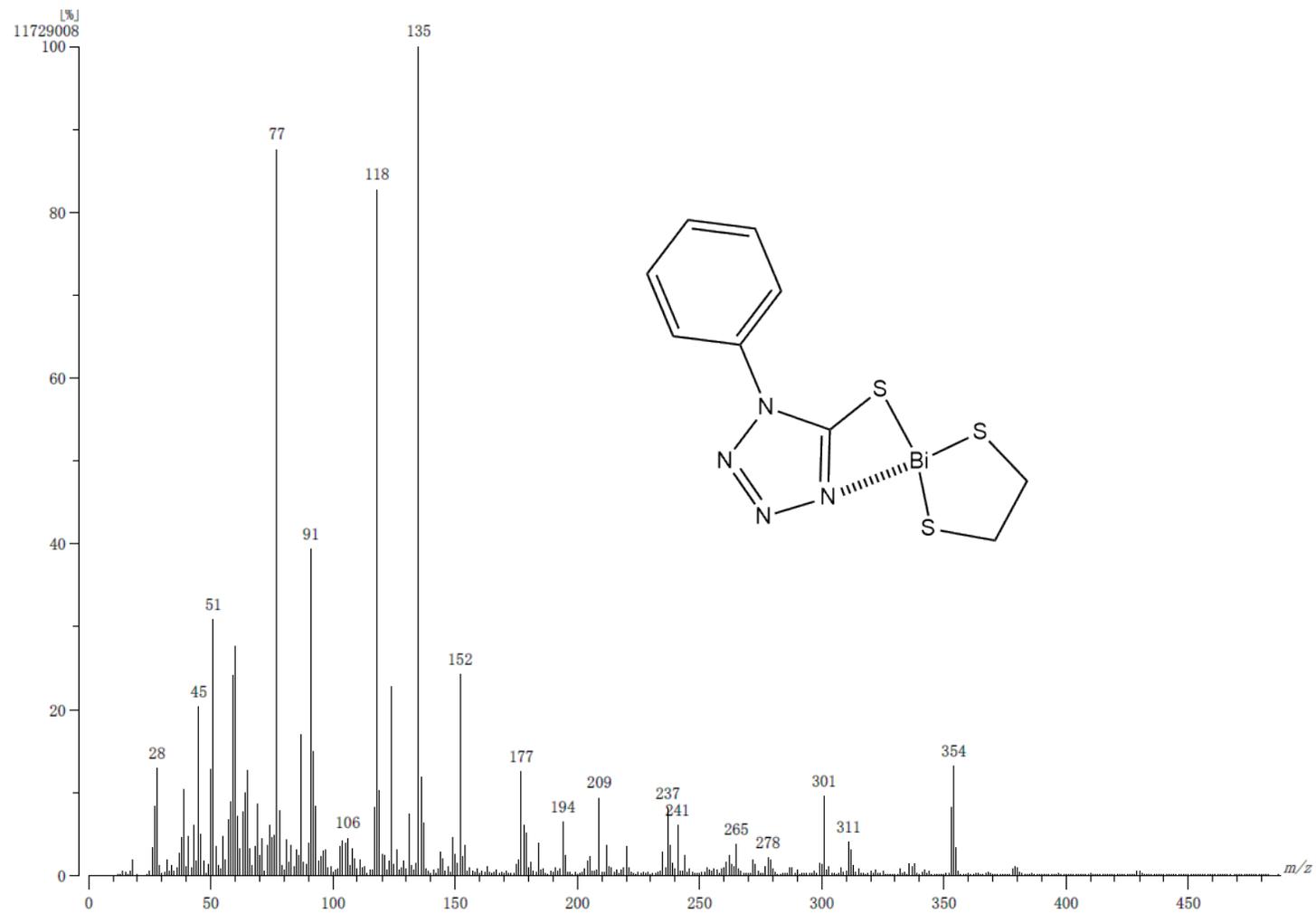
ESPECTRO 17: Espectro de IR del compuesto V



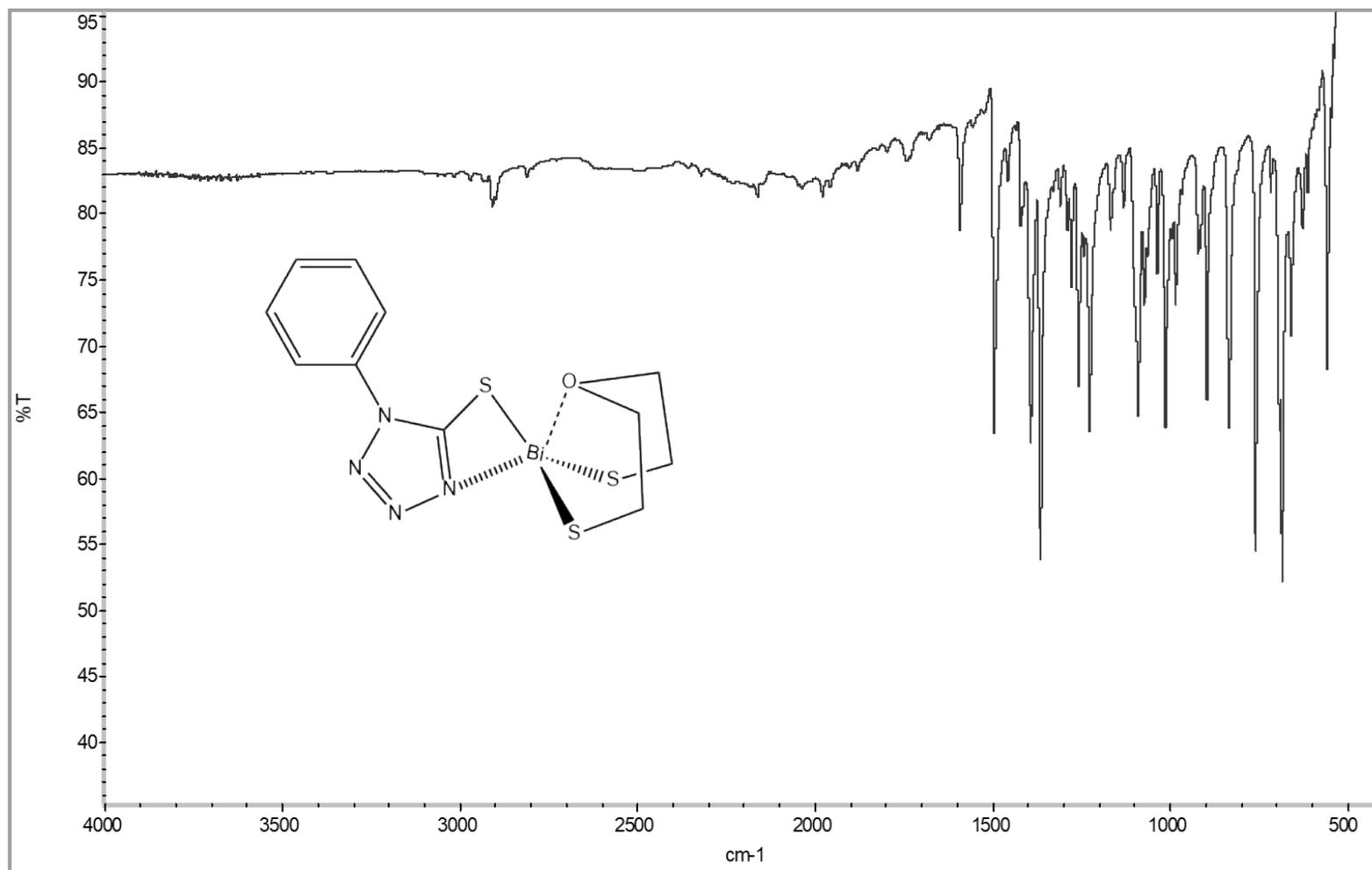
ESPECTRO 18: Espectro de RMN ^1H del compuesto V



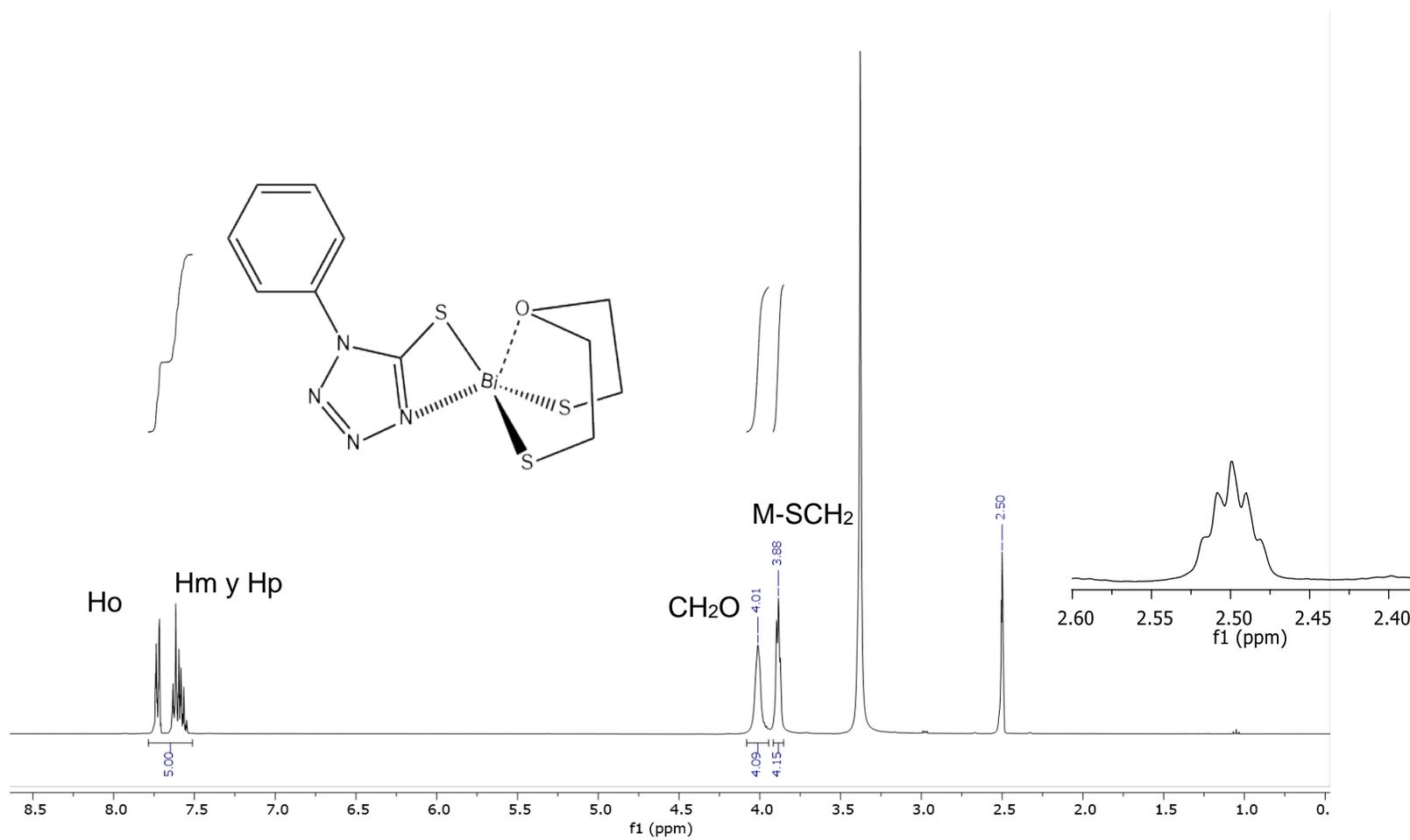
ESPECTRO 19: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto V



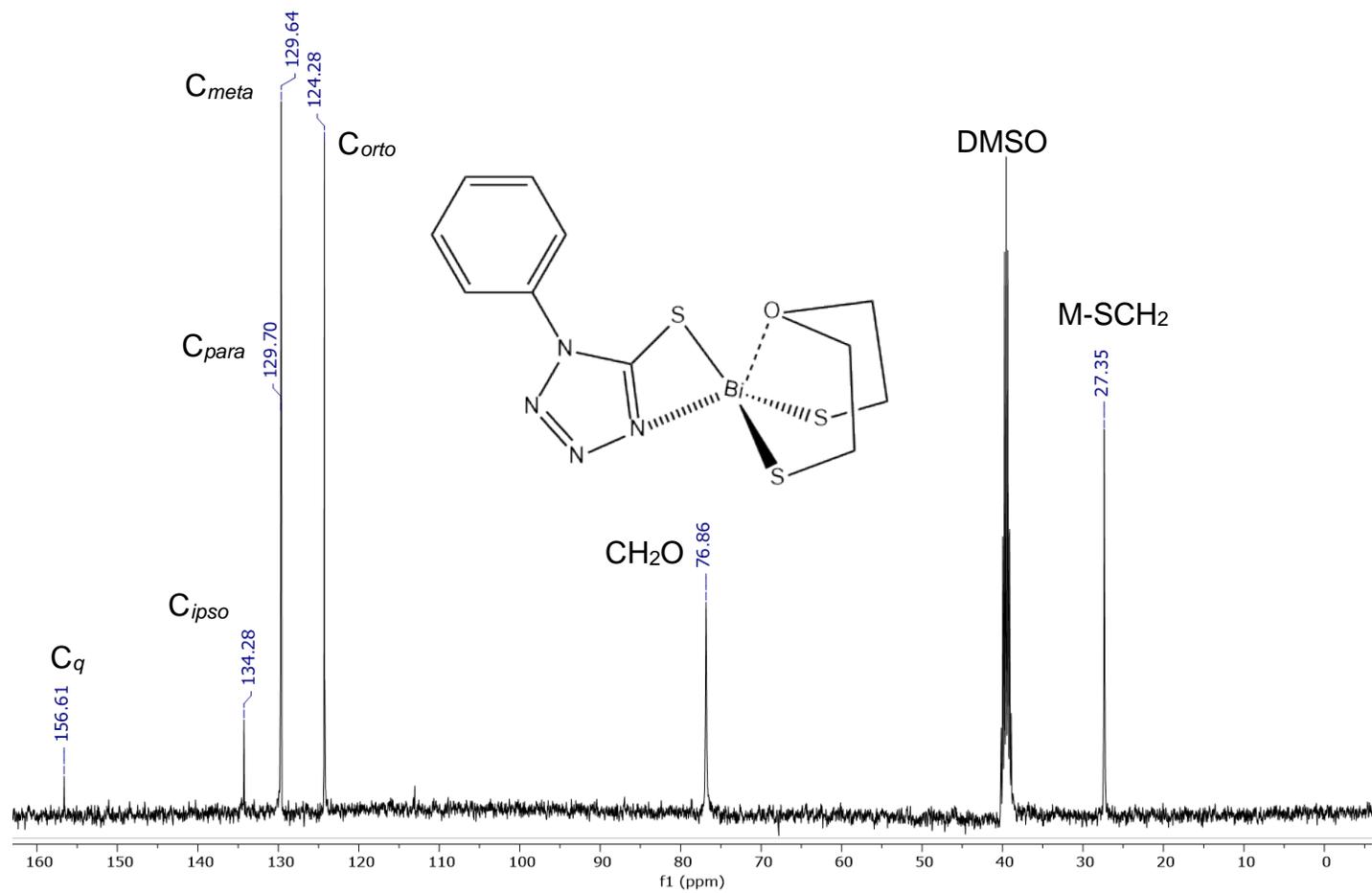
ESPECTRO 20 (IE⁺): Espectro de masas del compuesto V



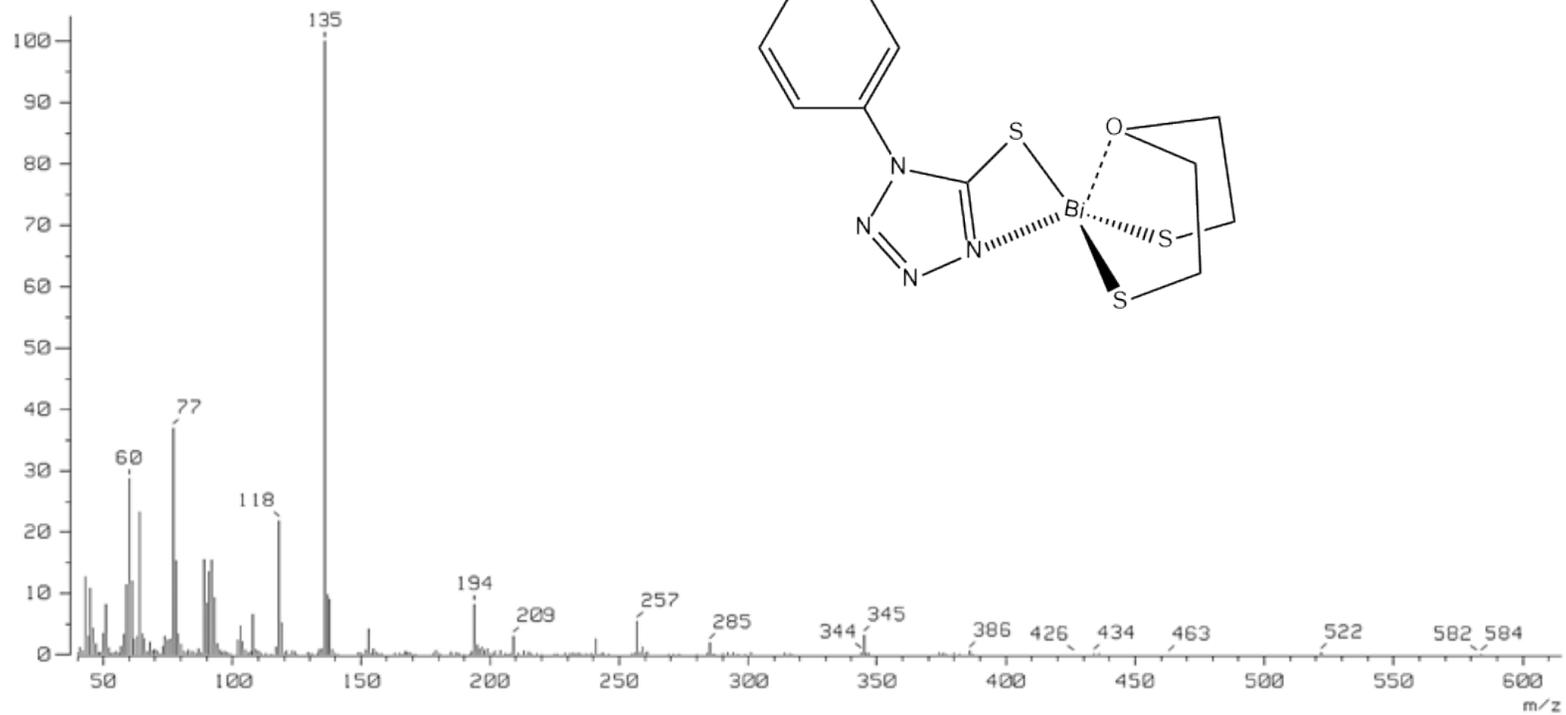
ESPECTRO 21: Espectro de IR del compuesto V.



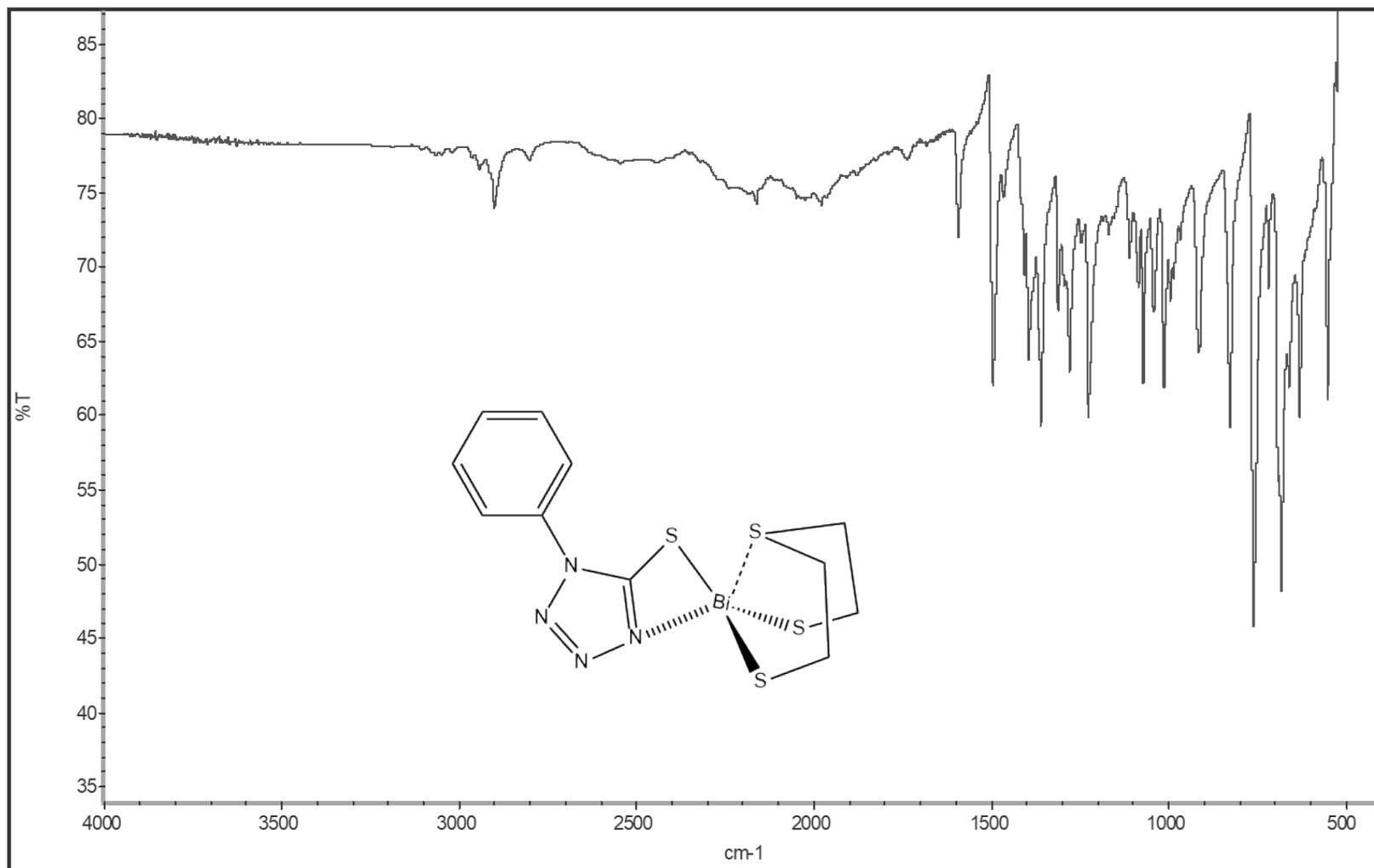
ESPECTRO 22: Espectro de RMN ^1H del compuesto VI



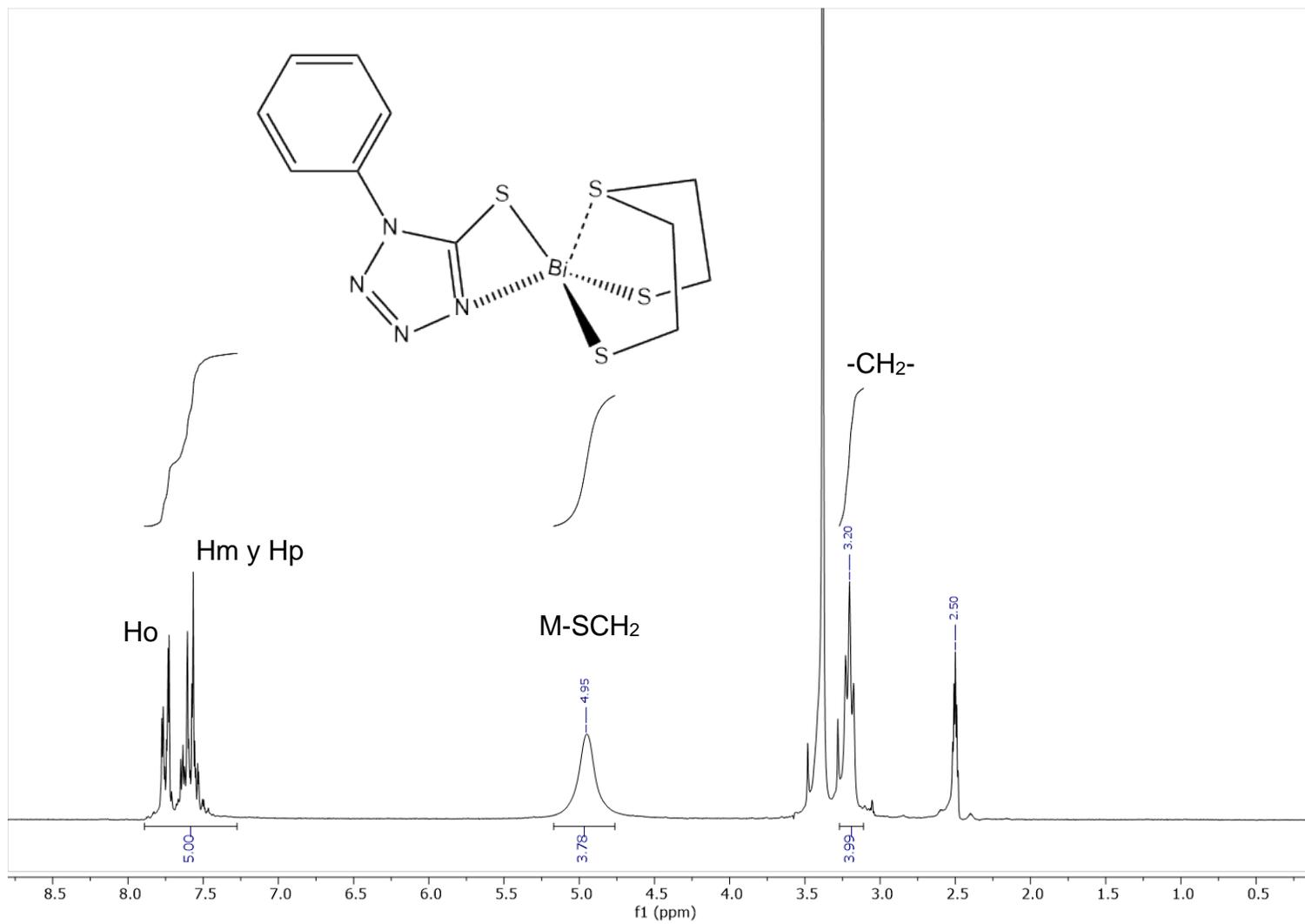
ESPECTRO 23: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto VI



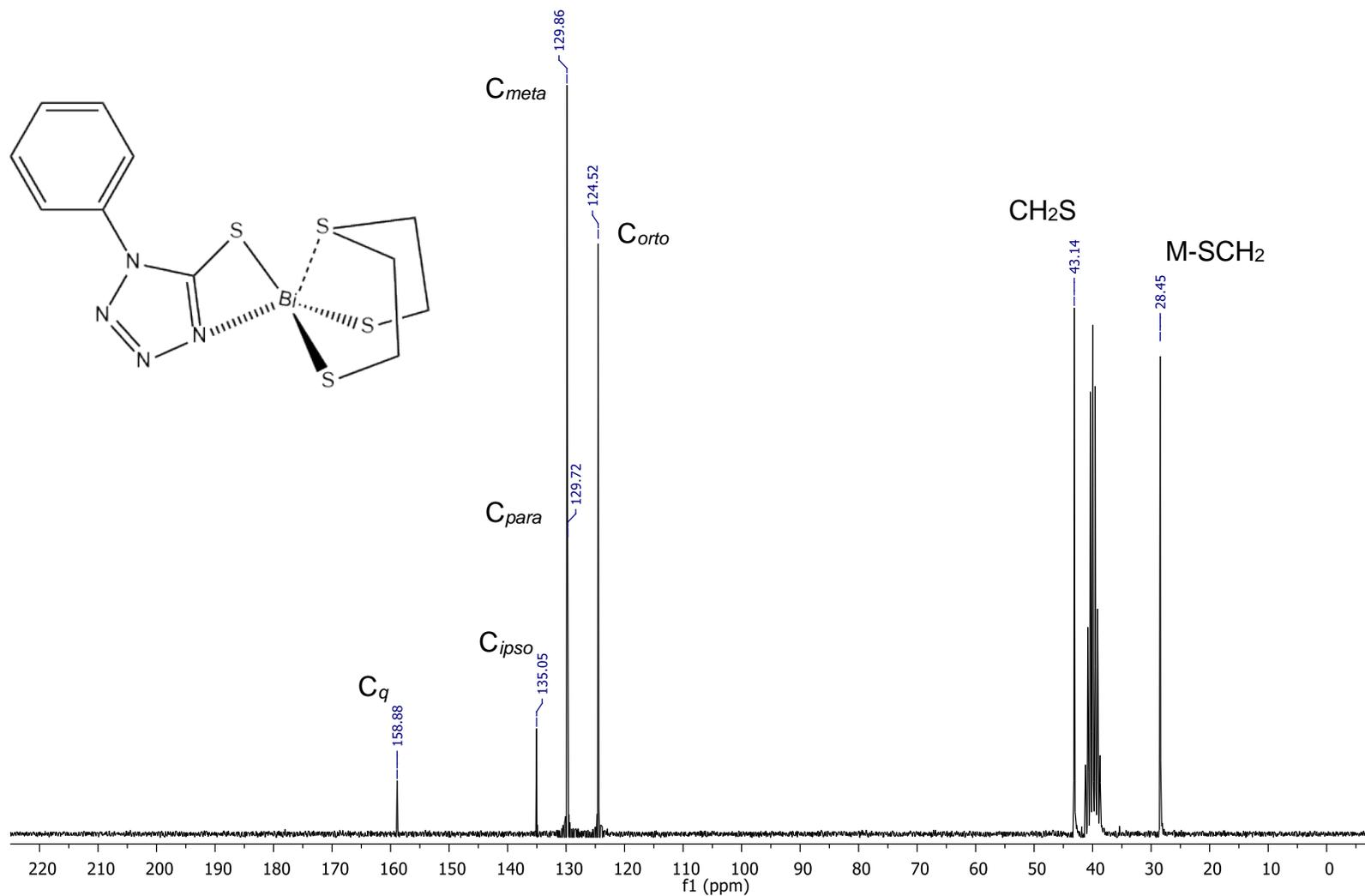
ESPECTRO 24 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto VI



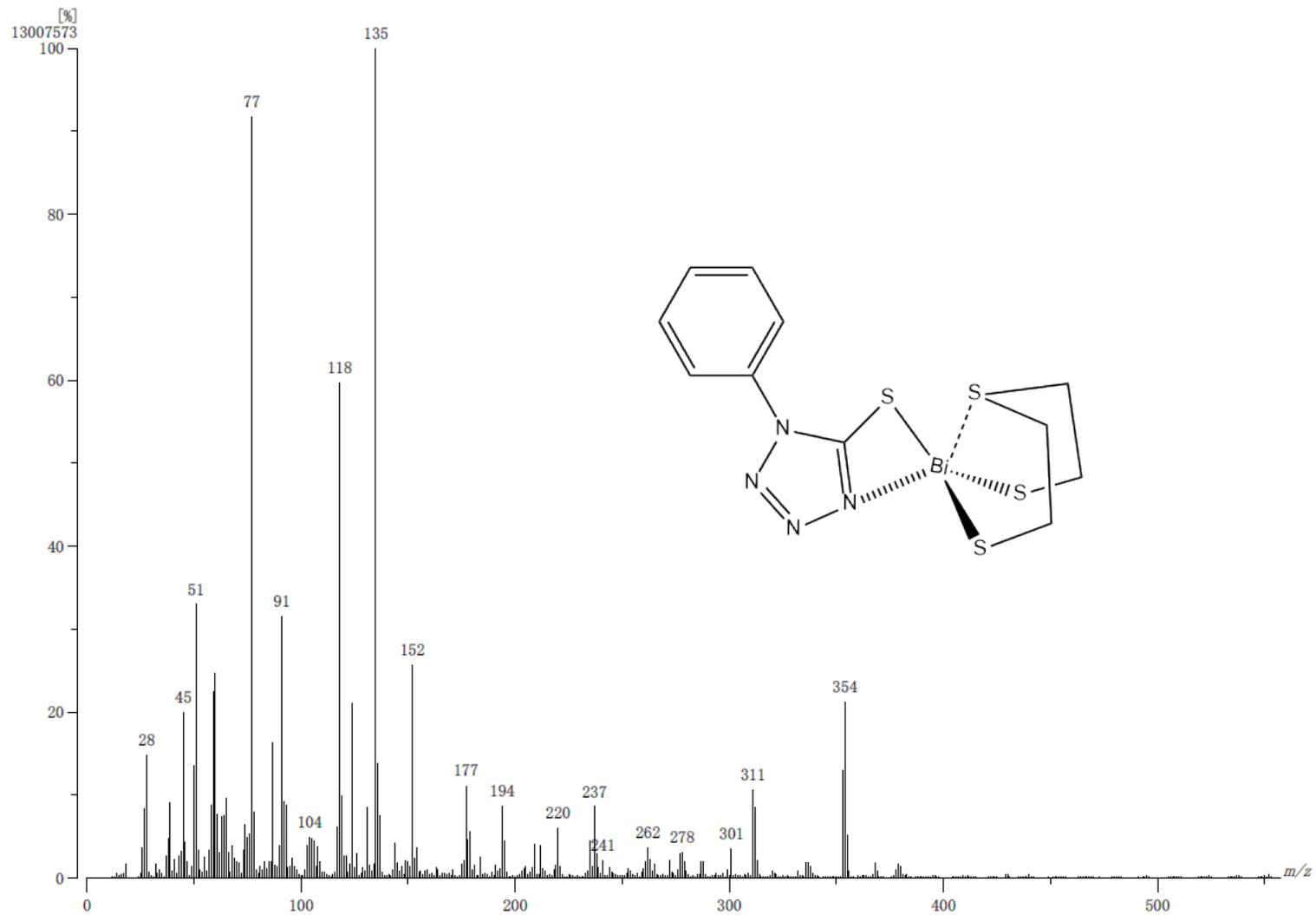
ESPECTRO 25: Espectro de IR del compuesto VII



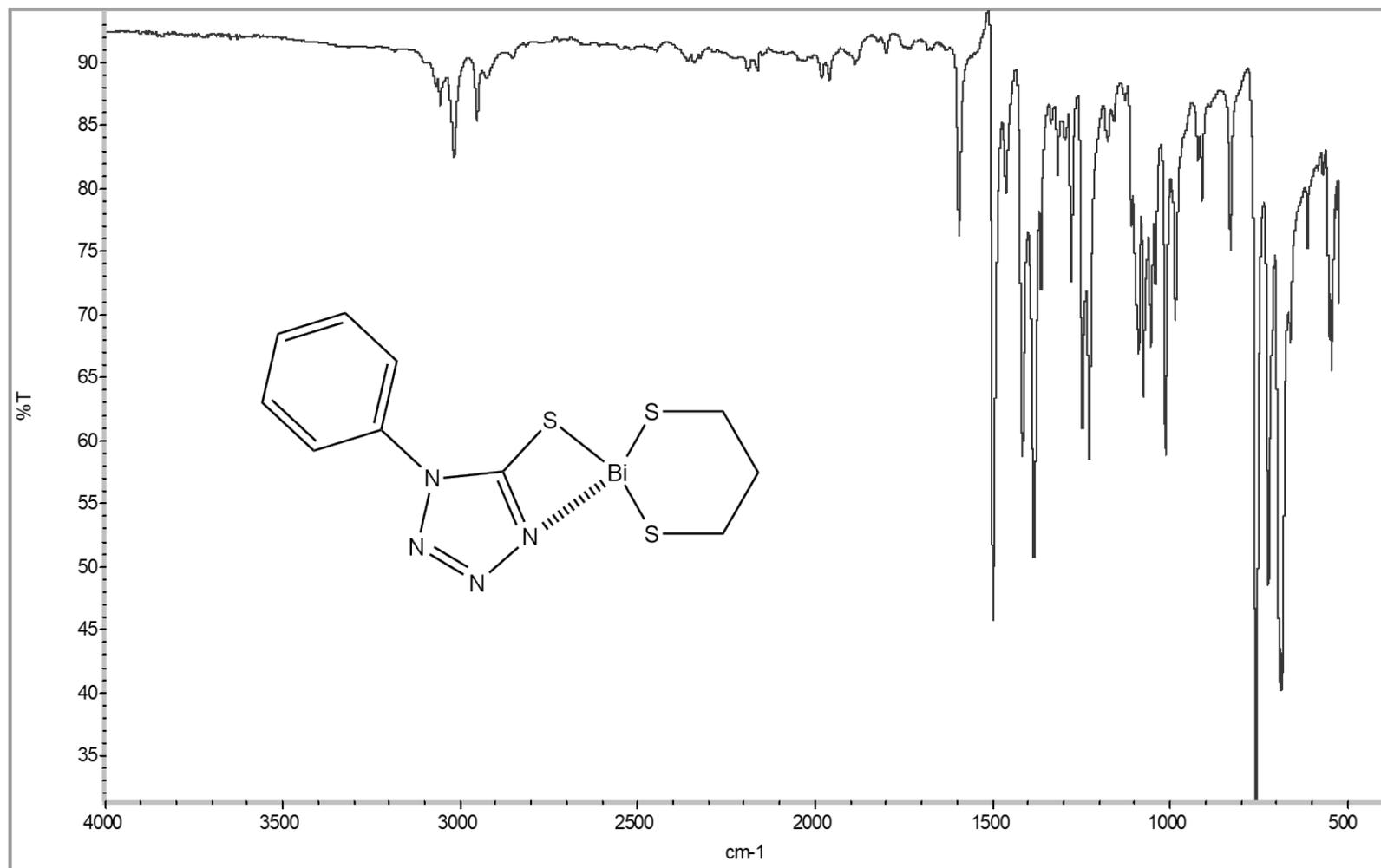
ESPECTRO 26: Espectro de RMN ^1H del compuesto VII



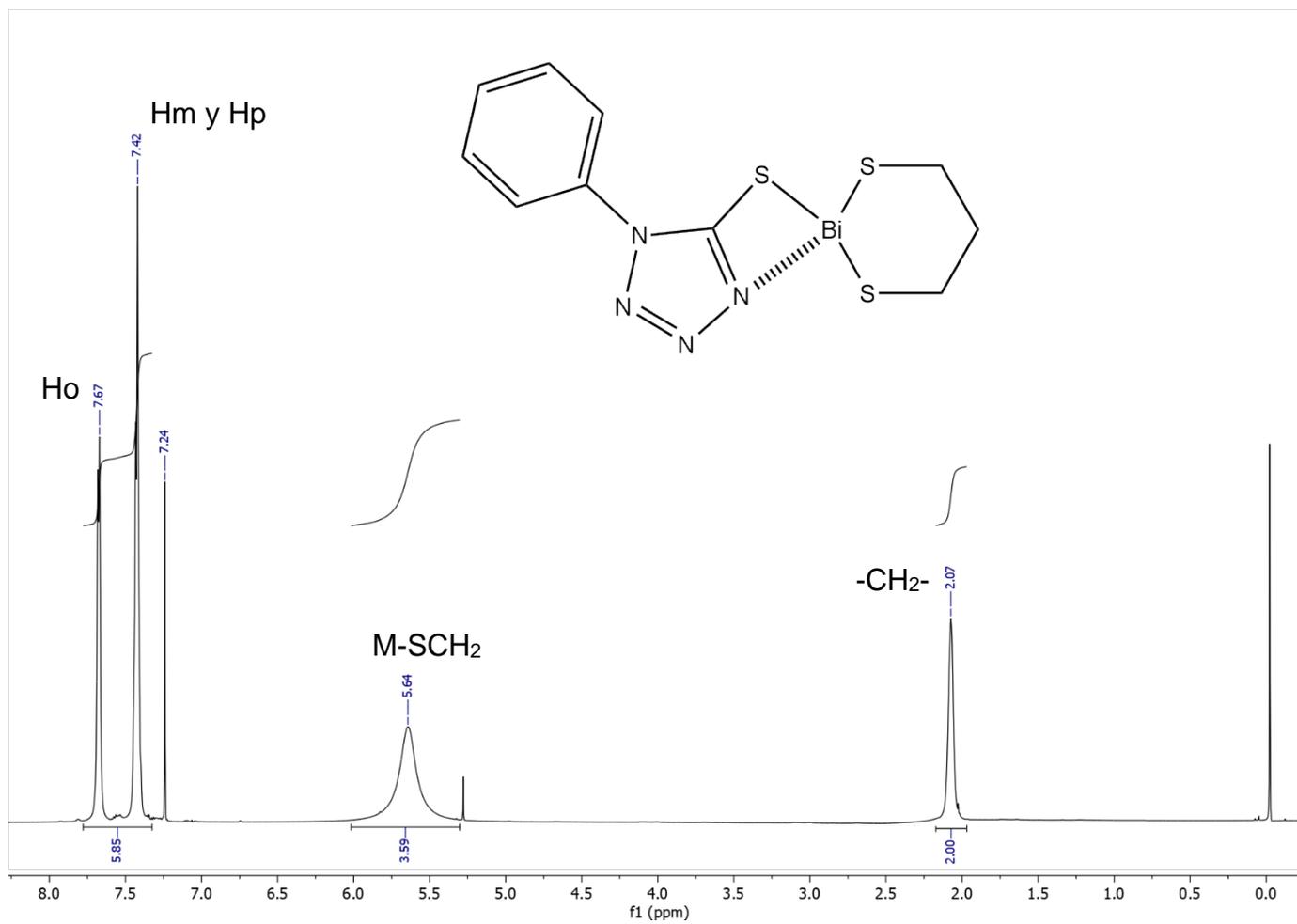
ESPECTRO 27: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto VII



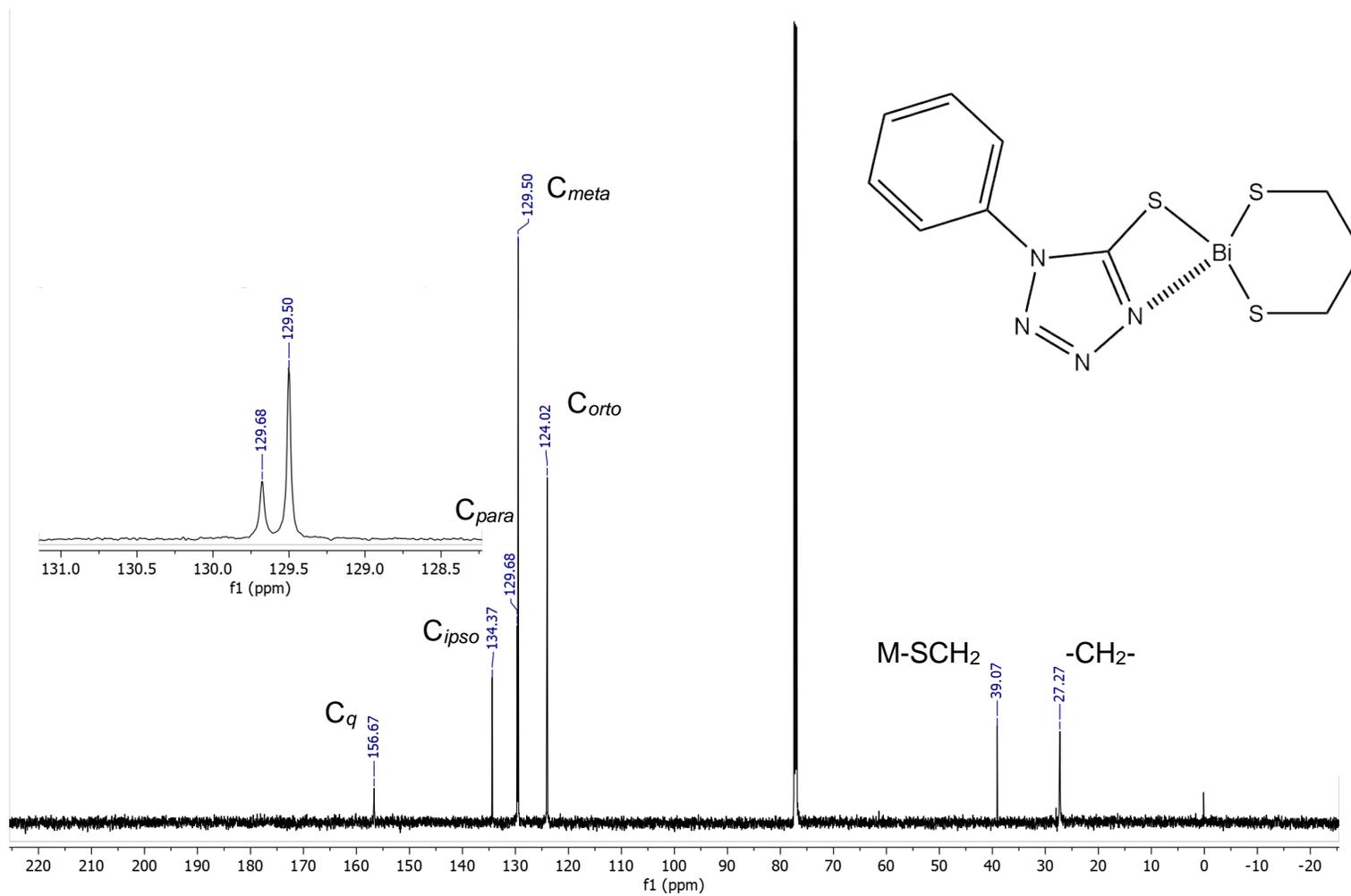
ESPECTRO 28 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto VII



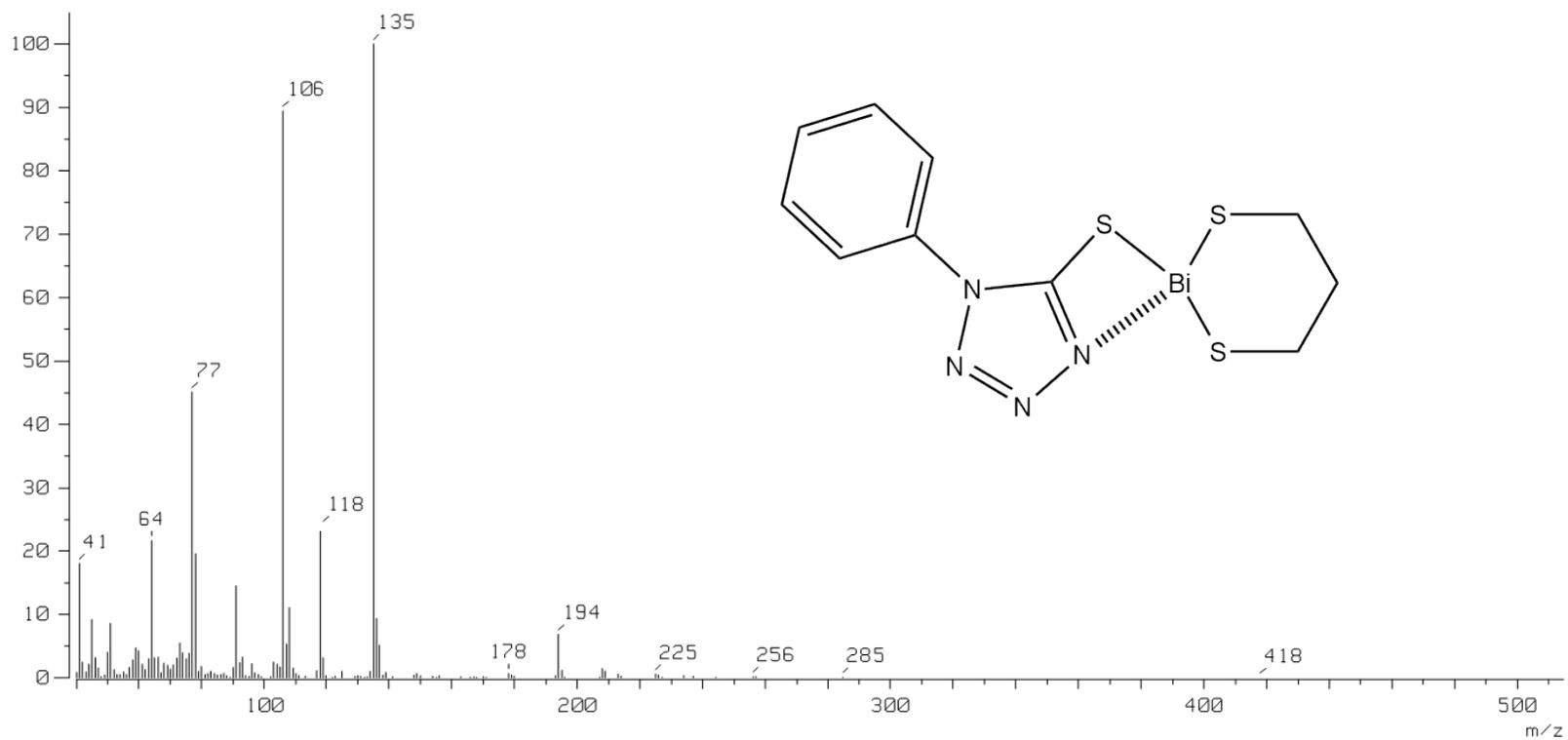
ESPECTRO 29: Espectro de IR del compuesto VIII



ESPECTRO 30: Espectro de RMN ¹H del compuesto VIII.



ESPECTRO 31: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto VIII



ESPECTRO 32 (IE⁺): Espectro de Masas del compuesto VIII