

Carbenos *N*-heterocíclicos bencimidazólicos de Ag y Au con propiedades antibacterianas

Bencimidazolic *N*-heterocyclic carbenes of Ag and Au with antibacterial properties

Mariana Carpio-Granillo ^a, Paola Vargas-Islas ^a, Gloria Sánchez-Cabrera ^{a,*}, Francisco Javier Zuno-Cruz ^{a,*}, Claudia Coronel-Olivares ^a, María del Jesús Rosales-Hoz ^b

^a Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México

^b Departamento de Química, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN. Apdo. postal 14-740. Ciudad de México. 07000. México.

Resumen

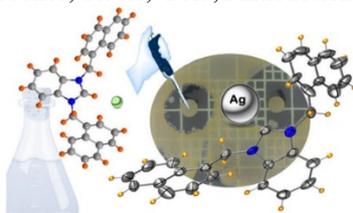
Los compuestos químicos conocidos como carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) se conocen desde hace algunos años; sin embargo, el auge por su estudio deriva de sus diversos campos de aplicación como la medicina. El uso de metales nobles como la plata (Ag) y el oro (Au) ha permitido potenciar las propiedades de especies químicas de compuestos de tipo bencimidazólico como agentes antibacterianos o anticancerígenos. En este trabajo se presentan los estudios realizados en la síntesis y caracterización estructural de los compuestos cloro(1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil)plata(I), [AgCl{BzNf₂}] (2) y cloro(1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil)oro(I), [AuCl{BzNf₂}] (3), derivados del 1,3-bis(naftalenilmetil)bencimidazol y su potencial aplicación en metalofarmacéutica a través de los ensayos preliminares *in vitro* de los compuestos sintetizados como antimicrobianos en cuatro bacterias: dos Gram positivas (*Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*) y dos Gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*) mediante ensayos de inhibición con el método Kirby-Bauer. La estructura en estado sólido de la sal precursora cloruro de 1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolío {BzNf₂}Cl (1) fue confirmada mediante un estudio de difracción de rayos X de monocristal.

Palabras Clave: Bencimidazol, Carbenos *N*-heterocíclicos, Plata, Oro, Antibacterianos.

Abstract

Chemical compounds known as *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) have been known for some years; however, the boom in its study in recent years derives from its various fields of application such as medicine. The use of noble metals such as silver (Ag) and gold (Au) has allowed enhancing the properties of these chemical species as antibacterial or anticancer agents. This paper presents the studies carried out on the synthesis and characterization of compounds chloro(1,3-bis(naphtalen-1-ylmethyl)benzimidazolyl)silver(I), [AgCl{BzNf₂}] (2) y chloro(1,3-bis(naphtalen-1-ylmethyl)benzimidazolyl)gold(I), [AuCl{BzNf₂}] (3) derived from 1,3-bis(naphthalenylmethyl)benzimidazole and their potential application in metallopharmaceuticals through preliminary tests *in vitro* of the compounds synthesized as antimicrobials in four bacteria: two Gram positive (*Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*) and two Gram negative (*Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*) by means of inhibition tests with the Kirby-Bauer method. The solid-state structure of the precursor salt 1,3-bis(naphthalen-1-ylmethyl)benzimidazolium chloride {BzNf₂}Cl (1) was confirmed by a single crystal X-ray diffraction study

Keywords: Benzimidazole, *N*-heterocyclic Carbenes, Silver, Gold, Antibacterial.



*Autor para la correspondencia: gloriosa@uaeh.edu.mx, fjzuno@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: ca170300@uaeh.edu.mx (Mariana Carpio-Granillo), va399164@uaeh.edu.mx (Paola Vargas-Islas), gloriosa@uaeh.edu.mx (Gloria Sánchez-Cabrera), fjzuno@uaeh.edu.mx (Francisco Javier Zuno-Cruz), ccoronel@uaeh.edu.mx (Claudia Coronel-Olivares), mrosales@investav.mx (María del Jesús Rosales-Hoz)

Historial del manuscrito: recibido el 18/10/2022, última versión-revisada recibida el 06/12/2022, aceptado el 08/12/2022, en línea (postprint) desde el 09/10/2022, publicado el 05/01/2023. **DOI:** <https://doi.org/10.29057/icbi.v10i20.10092>



1. Introducción

Los carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) de metales como Ag y Au se han estudiado ampliamente por sus propiedades estructurales únicas, así como por sus numerosas aplicaciones en nanomateriales, cristales líquidos, catálisis orgánica (Lin *et al.*, 2009), (Hopkinson *et al.*, 2014) e incluso en medicina (Hindi *et al.*, 2009), (Patil *et al.*, 2011), (Johnson *et al.*, 2017).

La plata es un metal que históricamente se ha empleado en la salud humana, por ejemplo, en la purificación del agua potable, para prevenir infecciones ya que sus compuestos iónicos son agentes antimicrobianos, incluso se ha demostrado que el poder letal de los iones de plata se encuentra entre 10^{-5} y 10^{-7} iones/célula (Garrison *et al.*, 2005).

Sin embargo, el inconveniente de los agentes antimicrobianos de plata que son empleados actualmente radica en que varios de ellos no actúan durante un período prolongado de tiempo. En consecuencia, la búsqueda de nuevas especies que permitan una acción de liberación prolongada de iones plata es de vital importancia por su uso potencial como bactericida. De hecho, como es mencionado por Garrison y colaboradores (Garrison *et al.*, 2005), estudios sobre complejos carbénicos *N*-heterocíclicos de plata parecen indicar que a través de estas especies se tiene una liberación lenta de iones de plata lo que podría prevenir infecciones por ejemplo cutáneas y promover la cicatrización celular.

Mejor aún los NHC de Ag(I) se han convertido en una de las especies químicas más estudiadas en los últimos años debido a su fácil preparación a través de “la ruta de la plata” y mediante el empleo del compuesto Ag_2O como materia prima. Los complejos de Ag(I) también son fuente de otros NHC metálicos mediante reacciones de transmetalación (Lin *et al.*, 2004), (González-Abrego *et al.*, 2017).

Para la mayoría de las especies de carbenos *N*-heterocíclicos, la variación de los materiales de partida en una secuencia sintética por pasos permite una modificación fácil de las propiedades estéricas y electrónicas del carbeno resultante. Sin lugar a duda, los sustituyentes sobre los átomos de nitrógeno tienen la mayor influencia de impedimento estérico alrededor del átomo de carbono carbénico. Por otro lado, la parte electrónica de los NHC está gobernada principalmente por el tipo de anillo *N*-heterocíclico; en consecuencia, el esqueleto y los sustituyentes sobre el anillo juegan un papel importante. La cuantificación y el balance de estas propiedades modula las características de los NHC y a su vez permite una selección más detallada del carbeno apropiado para una aplicación específica (Hopkinson *et al.*, 2014).

Se sabe que el primer NHC derivado de bencimidazol, el compuesto *N,N*-bis(2,2-dimetilpropil)bencimidazolilideno, se aisló en 1998 por reducción de tiona, desde entonces la química organometálica basada en sales de bencimidazolio ha recibido una gran atención. Lo anterior se atribuye a que estos derivados son estructuralmente similares a los nucleótidos naturales, lo cual los hace buenos candidatos en su uso para compuestos sintéticos orgánicos biológicamente activos (Gök *et al.*, 2014), (Muskawar *et al.*, 2016).

La característica principal de los NHC es que son fuertes ligantes σ -donadores, que pueden enlazarse a diferentes iones metálicos con varios estados de oxidación. Algunos autores, (Lin *et al.*, 2009), (Kaloğlu *et al.*, 2016), (Slimani *et al.*, 2020) han sintetizado una gran variedad de complejos de metales de

transición a través de la desprotonación de sales de bencimidazolio *N,N*-disustituidas.

Asimismo, Guarra (Guarra *et al.*, 2020) considera que estas especies son buenos agentes de transferencia de carbeno para la síntesis de otros complejos de carbeno como Au(I) o Pd(II) lo que resulta en una ruta sintética muy conveniente para los carbenos metálicos. Estos autores han descrito recientemente la síntesis de sales de bencimidazolio *N,N*-disustituidas para obtener carbenos *N*-heterocíclicos, cabe resaltar que dichos ligantes se prepararon a partir de bencimidazol y el 9-clorometilantraceno en dimetilformamida (DMF) usando K_2CO_3 como base. Inicialmente describen una primera reacción a reflujo de tolueno del 1-(9-antracencilmetil)-bencimidazol con un ligero exceso del 3-bromo-1-trimetilsililpropino; sin embargo, el producto esperado se obtuvo con rendimientos muy bajos incluso después de una semana. En cambio, bajo condiciones de reacción más suaves (agitación de los reactivos en DMF durante tres días a 40 °C), se obtuvo el producto esperado rendimiento del 74%.

Los autores Slimani y colaboradores (Slimani *et al.*, 2020) por su parte proponen la síntesis de sales de bencimidazolio *N,N*-disustituidas asimétricamente mediante el proceso de *N*-alquilación en dos etapas. En primer lugar, se lleva a cabo una *N*-alquilación de bencimidazol con bromuro de isobutilo (1-bromo-2-metilpropano) en presencia de KOH en DMSO a 80 °C durante 8 h y, en segundo lugar, el *N*-(isobutil)bencimidazol se hace reaccionar con cloruro de bencilo en DMF a 80 °C durante 24 h.

En definitiva, un número cada vez mayor de publicaciones se ha centrado en las aplicaciones medicinales de los complejos de metales de transición NHC de plata (I) y oro (I) como metalofármacos, es decir, agentes antibacterianos y anticancerígenos, respectivamente. De hecho, los complejos de 2-ilideno de Ag exhiben valores de concentración mínima inhibitoria impresionantemente bajos frente a una gama de bacterias Gram positivas y Gram negativas, en comparación con el AgNO_3 usado como referencia estándar (Hopkinson *et al.*, 2014).

Por consiguiente, en este trabajo se describe la síntesis, caracterización estructural y la aplicación de inhibición bacteriana de los compuestos cloro(1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil)plata(I), $[\text{AgCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (2) y cloro(1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil)oro(I), $[\text{AuCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (3). Los compuestos fueron caracterizados mediante espectroscopía de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en una- y dos-dimensiones. Asimismo, se describen los ensayos preliminares *in vitro* de inhibición bacteriana con el método Kirby-Bauer.

2. Materiales y métodos

2.1. Condiciones generales de síntesis y caracterización

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte. El material de vidrio y cánulas se usaron en condiciones anhidras, por lo que se secaron previamente en una estufa a temperatura de 110 °C por al menos doce horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida usando una línea doble de vacío y nitrógeno. Todos los disolventes utilizados se secaron y se purificaron previamente utilizando las técnicas descritas por Armarego (Armarego, 1988). Todos los reactivos utilizados fueron grado reactivo marca Sigma Aldrich® y se usaron sin previa purificación.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrómetro GX Perkin Elmer FT-IR y se realizaron en pastilla de KBr. Los experimentos de resonancia magnética (RMN) de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se obtuvieron en un espectrómetro marca Bruker de 400 MHz, utilizando CDCl_3 como disolvente a temperatura ambiente. Los análisis elementales se realizaron en un Analizador Perkin Elmer Series II CHNS/O 2400.

Los datos de difracción de rayos X de monocristal (DRX) para el compuesto 1 fueron colectados en un difractómetro Bruker D8 Venture utilizando una radiación $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$). Los datos se analizaron mediante el software Bruker APEX3 (Bruker, 2015a, b). Se aplicó un método de corrección de absorción semiempírico (SADABS) (Bruker, 2015c). La estructura se resolvió mediante métodos directos, se completó mediante la síntesis de Fourier de diferencia posterior y se refinó mediante procedimientos de mínimos cuadrados de matriz completa en procedimientos F^2 utilizando el paquete SHELX-2014-7 (Sheldrick, 2008). Los programas cristalográficos se utilizaron bajo el paquete WINGX (Farrugia, 1999).

2.2. Método de difusión en disco de Kirby-Bauer

Para la activación de las cepas bacterianas certificadas (*Escherichia coli* CDBB-B-1010, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-10145, *Staphylococcus aureus* ATCC-25923 y *Bacillus subtilis* CDBB-1009) se sembraron individualmente en condiciones estériles en placas con agar nutritivo (BD Bioxon, México) a partir de cultivos puros a 37°C durante 24 h. Posteriormente, se seleccionó una unidad formadora de colonia (UFC) y se resuspendió en tubos de microcentrifuga con caldo nutritivo (Müller-Hinton) incubadas a las mismas condiciones. Cada tubo se centrifugó durante 10 min a 3000 rpm y se resuspendió en agua destilada. Las suspensiones bacterianas se ajustaron al estándar de 0.5 McFarland, equivalente a una concentración de 10^8 UFC/mL a 460 nm utilizando un espectrofotómetro UV-visible Genesys 10. Posteriormente, 100 μL de cada cultivo se sembraron por extensión en placa en agar Müller-Hinton (BD, BBL, Francia). Se colocaron siete discos de papel Whatman (6 mm de diámetro) uniformemente separados en cada placa. Las soluciones madre de los compuestos 2 y 3 se prepararon a 800 $\mu\text{g/mL}$ en DMSO. En cada placa se probaron distintas concentraciones: 3.0, 6.0, 9.0 y 12.0 μL de la solución madre. Las placas se incubaron a 37°C durante 48 h. Los diámetros del halo de inhibición se midieron en milímetros. Se incluyó un disco de estreptomycin (S10) (Becton-Dickinson) como estándar y se reportaron los promedios. Todos los experimentos fueron realizados por triplicado.

2.3. Síntesis de la sal simétrica cloruro de 1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolio $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1)

2.3.1. Procedimiento A

Paso 1: 0.4000 g (3.40 mmol) de bencimidazol y 0.4680 g (3.40 mmol) de K_2CO_3 se colocaron en un matraz balón con dos bocas en 7.0 mL de acetona seca y se dejó en agitación magnética durante 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron 0.56 mL (3.40 mmol) del cloruro de 1-(clorometil)naftaleno y se dejó a reflujo durante 24 h. Terminado el tiempo de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a vacío, obteniendo un líquido viscoso color amarillo

correspondiente a la especie monosustituída BzNf con un rendimiento del 86% (0.7529 g).

Paso 2: 0.3824 g (1.50 mmol) de BzNf y 0.25 mL (1.50 mmol) de 1-(clorometil)naftaleno ($d = 1.18 \text{ g/mL}$) se colocaron en un matraz Schlenk en 2.0 mL de DFM a 80°C durante 48 h. Terminado el tiempo de reacción se obtuvo un líquido color amarillo al cual se le hicieron lavados con Et_2O ($3 \times 5 \text{ mL}$) y CH_2Cl_2 ($3 \times 5 \text{ mL}$), obteniendo un polvo color blanco que corresponde al compuesto $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1) con un rendimiento del 45% (0.2912 g).

2.3.2. Procedimiento B

0.500 g (4.23 mmol) de bencimidazol y 0.6434 g (4.65 mmol) de K_2CO_3 se colocaron en un matraz Schlenk en 15.0 mL de acetona seca y se dejó en agitación magnética durante 30 minutos a temperatura ambiente. En seguida se añadieron 1.48 mL (8.90 mmol) de 1-(clorometil)naftaleno en una relación 1:2.1 y se mantuvo a 50°C durante 48 h. Transcurrido el tiempo de reacción se filtró y recuperó la fase líquida de color naranja a la cual fue lavada con tetrahidrofurano (THF) hasta obtener un sólido color blanco. Al finalizar el disolvente se evaporó a vacío y se obtuvo la sal simétrica $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1) con un rendimiento del 22% (0.4053 g), ver Figura 1.

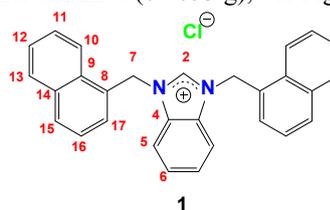


Figura 1: Estructura molecular del compuesto $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1).

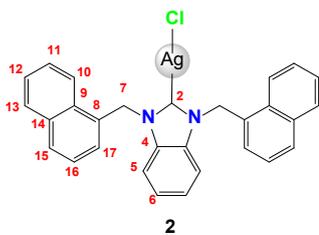
■ Datos espectroscópicos del compuesto 1.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ (ppm) 12.22 (1H, s, H^2), 8.21 (2H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0 \text{ Hz}$, H^{13}), 7.89 (2H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8 \text{ Hz}$, H^{10}), 7.87 (2H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4 \text{ Hz}$, H^{15}), 7.61 (2H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8 \text{ Hz}$, H^{12}), 7.55 (2H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8 \text{ Hz}$, H^{11}), 7.46 (2H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2 \text{ Hz}$, H^5), 7.44 (2H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4 \text{ Hz}$, H^{16}), 7.43 (2H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4 \text{ Hz}$, H^{17}), 7.38 (2H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.2 \text{ Hz}$, H^6), 6.39 (4H, s, H^7).

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) δ (ppm): 145.3 (C^2), 134.1 (C^{14}), 131.9 (C^4), 130.8 (C^8), 130.5 (C^{15}), 129.4 (C^{10}), 128.0 (C^9), 127.9 (C^{12}), 127.5 (C^{16}), 127.2 (C^6), 126.8 (C^{11}), 125.4 (C^{17}), 122.6 (C^{13}), 114.1 (C^5), 50.1 (C^7).

2.4. Síntesis del compuesto cloro(1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil)plata(I), $[\text{AgCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (2).

0.0100 g (0.04 mmol) de óxido de plata (I) y 0.0375 g (0.09 mmol) de la sal de bencimidazolio (1) se colocaron en un matraz redondo provisto con una barra de agitación magnética en 8.0 mL de CH_2Cl_2 y se dejó a temperatura de reflujo durante 24 h. Al finalizar el tiempo de reacción, la solución se filtró a través de celita y se evaporó al vacío. Lo anterior permitió obtener un polvo amarillo al cual se le hicieron lavados con tolueno ($3 \times 2 \text{ mL}$) y acetato de etilo ($3 \times 2 \text{ mL}$) para eliminar la materia prima que no reaccionó. Lo que dio como resultado la obtención de un sólido de color beige que corresponde al compuesto $[\text{AgCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (2) con un rendimiento del 50% (0.0116 g), ver Figura 2.

Figura 2: Estructura molecular del compuesto $[AgCl\{BzNf_2\}]$ (2).

▪ Datos espectroscópicos del compuesto 2.

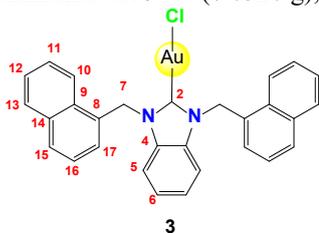
RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ (ppm) 8.00 (2H, dd, $^nJ_{H-H} = 6.7, 2.8$ Hz, H^{13}), 7.89 (2H, d, $^3J_{H-H} = 6.0$ Hz, H^{10}), 7.81 (2H, d, $^3J_{H-H} = 8.0$ Hz, H^{15}), 7.54 (2H, t, $^3J_{H-H} = 6.7$ Hz, H^{12}), 7.52 (2H, t, $^3J_{H-H} = 6.0$ Hz, H^{11}), 7.33 (2H, t, $^3J_{H-H} = 7.7$ Hz, H^{16}), 7.25 (2H, m, H^5), 7.20 (2H, m, H^6), 7.02 (2H, d, $^3J_{H-H} = 7.0$ Hz, H^{17}), 6.10 (4H, s, H^7).

RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz, 25 °C) δ (ppm): 191.2 (C^2), 134.4 (C^{14}), 133.9 (C^4), 130.6 (C^9), 130.2 (C^8), 129.4 (C^{15}), 129.4 (C^{10}), 127.1 (C^{12}), 126.4 (C^{11}), 125.4 (C^{16}), 125.2 (C^{17}), 124.6 (C^6), 122.5 (C^{13}), 112.4 (C^5), 51.6 (C^7).

AE $C_{29}H_{22}N_2AgCl$, 541.8268 g/mol, experimental (teórico): %C: 65.25 (64.29); %H: 4.96 (4.09); %N: 4.88 (5.17).

2.5. Síntesis del compuesto cloro(1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil)oro(I), $[AuCl\{BzNf_2\}]$ (3).

0.0164 g (0.06 mmol) de cloro(dimetilsulfuro)oro(I) y 0.0302 g (0.06 mmol) del compuesto 2 se colocaron en un matraz redondo provisto de una barra de agitación magnética en 8.0 mL de CH_2Cl_2 y se mantuvo en agitación en baño de hielo durante 5 h. Al finalizar el tiempo de reacción, la solución se filtró a través de celita y se evaporó a vacío, lo que permitió obtener al compuesto $[AuCl\{BzNf_2\}]$ (3) como un polvo blanco con un rendimiento del 91% (0.0320 g), ver Figura 3.

Figura 3: Estructura molecular del compuesto $[AuCl\{BzNf_2\}]$ (3).

▪ Datos espectroscópicos del compuesto 3.

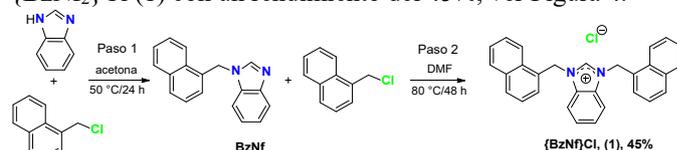
RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ (ppm) 8.21 (2H, d, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz, H^{13}), 7.94 (2H, d, $^3J_{H-H} = 8.3$ Hz, H^{10}), 7.86 (2H, d, $^3J_{H-H} = 7.0$ Hz, H^{15}), 7.64 (2H, ddd, $^nJ_{H-H} = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, H^{12}), 7.59 (2H, ddd, $^nJ_{H-H} = 7.8, 6.9, 1.2$ Hz, H^{11}), 7.38 (2H, t, $^3J_{H-H} = 7.0$ Hz, H^{16}), 7.46 (4H, s, $H^{5,6}$), 7.07 (2H, d, $^3J_{H-H} = 7.0$ Hz, H^{17}), 6.34 (4H, s, H^7).

RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz, 25 °C) δ (ppm): 181.2 (C^2), 134.0 (C^{14}), 133.8 (C^4), 130.8 (C^9), 129.9 (C^8), 129.4 (C^{15}), 129.3 (C^{10}), 127.3 (C^{12}), 126.5 (C^{11}), 125.4 (C^{16}), 124.9 (C^6), 124.8 (C^{17}), 122.6 (C^{13}), 112.6 (C^5), 51.3 (C^7).

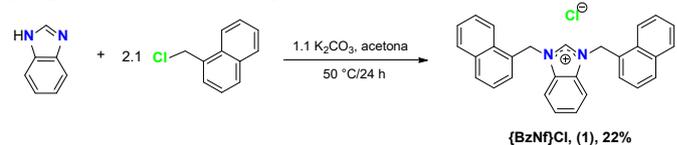
AE $C_{29}H_{22}N_2AuCl$, 630.9268 g/mol, experimental (teórico): %C: 56.48 (55.21); %H: 4.18 (3.51); %N: 4.47 (4.47).

3. Resultados y discusión

Para llevar a cabo la síntesis de la sal simétrica cloruro de 1,3-bis(naftalenilmetil)bencimidazol $\{BzNf_2\}Cl$ (1) a partir de 1*H*-bencimidazol y el cloruro de 1-(clorometil)naftaleno se siguieron los procedimientos descritos en la literatura por Slimani (Slimani, 2020) y Guarra y colaboradores (Guarra *et al.*, 2020). En primer lugar, se realizó una síntesis en dos pasos, la reacción de desprotonación del hidrógeno unido al nitrógeno del bencimidazol se llevó a cabo usando la base carbonato de potasio, seguido de la adición del cloruro de 1-(clorometil)naftaleno, en una estequiometría 1:1, con lo cual se obtuvo la especie monosustituída 1-(naftalenilmetil)bencimidazol, (BzNf) con un buen rendimiento. Una vez aislado el compuesto BzNf, se llevó a cabo la reacción de cuaternización del nitrógeno mediante la reacción estequiométrica con 1-(clorometil)naftaleno lo que permitió aislar a la sal cloruro de 1,3-bis(naftalenilmetil)bencimidazol $\{BzNf_2\}Cl$ (1) con un rendimiento del 45%, ver Figura 4.

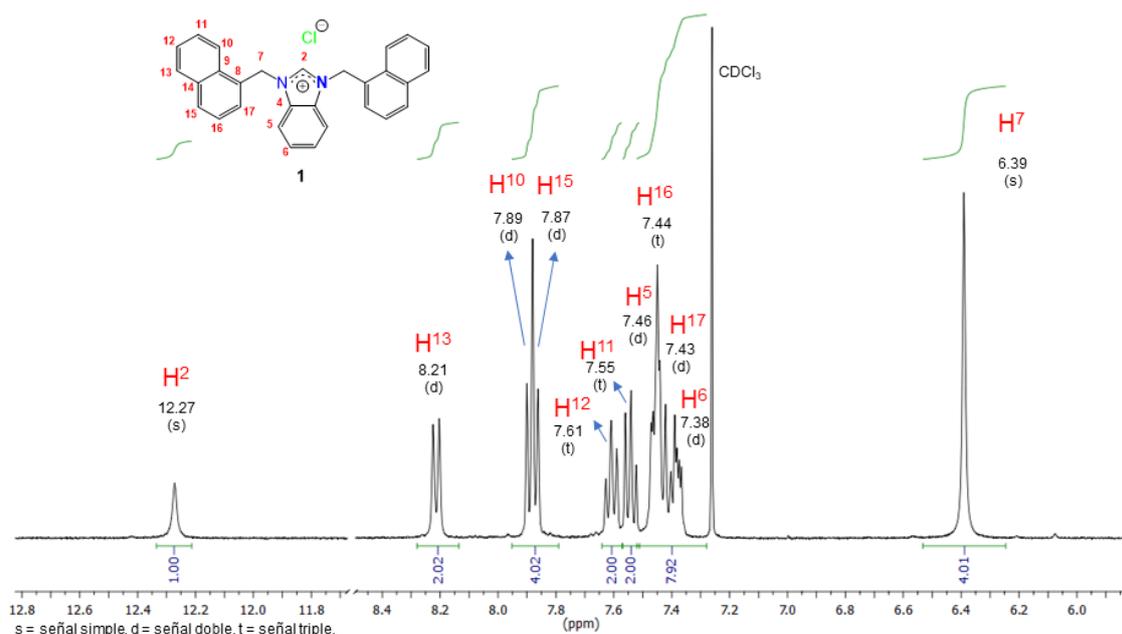
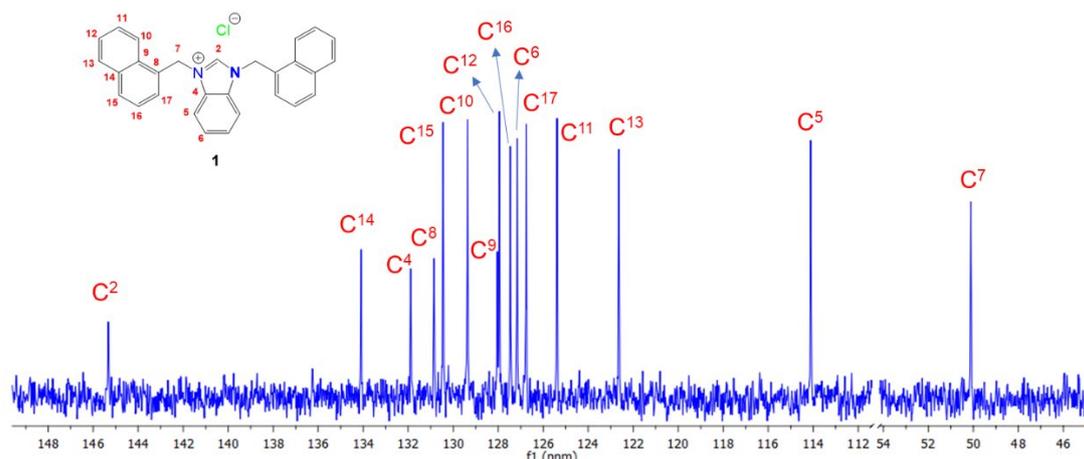
Figura 4: Esquema de reacción en dos pasos para la síntesis del cloruro de 1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazol $\{BzNf_2\}Cl$ (1).

Debido a que en el primer paso de la reacción anterior se observó la formación de la sal de imidazol 1, se decidió llevar a cabo la reacción en un solo paso. 1*H*-bencimidazol se hizo reaccionar con un exceso del cloruro de 1-(clorometil)naftaleno (relación estequiometría 1:2.1 respectivamente) en presencia de K_2CO_3 y en acetona como disolvente, ver Figura 5, pero la reacción no presentó mejoras ya que se obtuvo al compuesto 1 con rendimiento del 22%.

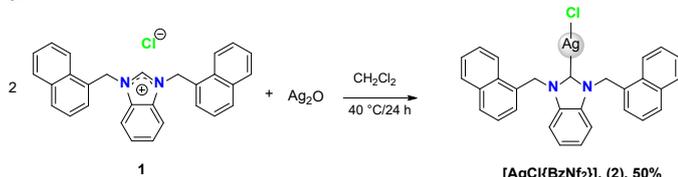
Figura 5: Esquema de reacción en un paso para la síntesis de la sal cloruro de 1,3-bis(naftalenilmetil)bencimidazol $\{BzNf_2\}Cl$ (1).

El compuesto 1 se caracterizó en solución mediante IR y RMN de 1H y $^{13}C\{^1H\}$, la asignación completa se realizó mediante experimentos en 2D (COSY, HMBC y HSQC). En el espectro de RMN de 1H , a frecuencia alta, se observa la señal característica para el H^2 en 12.22 ppm; asimismo, se observan las señales para los hidrógenos del sustituyente naftilo, y la señal del metileno H^7 se observa en 6.35 ppm. Cabe señalar que fue posible llevar a cabo la asignación completa de todos los hidrógenos presentes en la estructura, ver Figura 6.

Mientras que en el espectro de RMN de $^{13}C\{^1H\}$ la señal del C^2 se encuentra en 145.3 ppm, las demás señales se encuentran en las zonas características para el tipo de carbono, la asignación completa de las señales de carbono-13 para el compuesto 1 se muestra en la Figura 7.

Figura 6: Espectro de RMN de ^1H del compuesto $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1).Figura 7: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1).

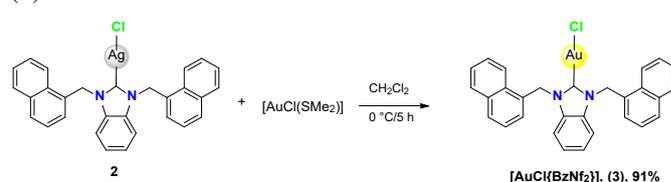
Por otro lado, el compuesto 1 se hizo reaccionar con óxido de plata (I) en una estequiometría 2:1 respectivamente, a reflujo de diclorometano durante 24 h, lo que permitió la síntesis del compuesto monocarbénico de plata $[\text{AgCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (2) con un buen rendimiento del 50%, Figura 8.

Figura 8: Esquema de reacción para la síntesis compuesto cloro(1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil)plata(I), $[\text{AgCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (2).

De igual manera el compuesto 2 se caracterizó en solución mediante IR y RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. En el espectro de RMN de ^1H ya no se observó la señal a frecuencias altas correspondiente al H^2 , indicativo de la coordinación del carbono C^2 a la plata para formar el carbeno metálico. Esto se puede confirmar por el desplazamiento químico de la señal del C^2 en el espectro de RMN de ^{13}C , que aparece en 191.2 ppm el

cual es característico para este tipo de especies químicas, con una $\Delta\delta$ de 45.9 ppm. La asignación de todas las señales de protón y carbono-13 para el compuesto 2 se describen en la sección experimental.

Mediante una reacción de transmetalación, el compuesto 2 reacciona con $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ en una estequiometría 1:1, ver Figura 9, lo que permitió obtener el compuesto $[\text{AuCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (3) con un excelente rendimiento del 91%.

Figura 9: Esquema de reacción para la síntesis compuesto cloro(1,3-bis(naftalen-1-ilmetil)bencimidazolil)oro(I), $[\text{AuCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (3).

La caracterización mediante RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ corroboró la reacción de transmetalación de plata por oro, debido a que la señal del C^2 en el espectro de RMN de ^{13}C aparece en 181.2 ppm desplazamiento químico característico para especies monocarbénicas de oro(I), con una $\Delta\delta$ de 10 ppm respecto del

desplazamiento del C² de su análogo el complejo 2 de plata(I), como ha sido descrito previamente para especies monocarbénicas (Carpio-Granillo *et al.*, 2022). Se realizó la asignación total para las señales de los espectros de ¹H y ¹³C para el compuesto 3, ver Figuras 10 y 11.

Es importante mencionar que en el espectro de protón a frecuencias altas (entre 11 y 13 ppm) ya no se observa ninguna señal, debido a la pérdida del H² y a la coordinación del carbono carbénico al centro metálico

Se realizaron los espectros IR de los compuestos 1 a 3 y por ende la asignación de las bandas relevantes, ver Tabla 1. Las bandas significativas para comprender las características estructurales de estos compuestos son: tres bandas de flexión fuera del plano del grupo naftilo monosustituido en la región de 730 a 800 cm⁻¹. Las vibraciones de estiramiento de los enlaces C=C, C=N del grupo bencimidazol que se encuentran entre 1400 y 1510 cm⁻¹ y las bandas de flexión del grupo metileno –CH₂– que se encuentran entre 1447 y 1482 cm⁻¹.

Además, se observan las bandas de vibración de estiramiento del fragmento C=N⁺ en 1556 y 1188 cm⁻¹ únicamente para la sal de bencimidazol 1. La similitud en los espectros de infrarrojo de los compuestos 2 y 3, el análisis elemental y los datos de desplazamiento químico de RMN de ¹³C del carbono carbénico permiten proponer que ambas especies son isoestructurales de tipo monocarbénicas.

Tabla 1: Asignación de bandas de IR para los compuestos 1 a 3.

Grupo	Banda	1	2	3
Naftilo 4H	Flexión	750(m)	746(m)	736(m)
Naftilo 3H	Flexión	799(f), 768(m)	796(f), 772(m)	789(f), 769(m)
Bencimidazol	Estiramiento	1510(m), 1432(f)	1508(m), 1400(f)	1509(m), 1410(f)
C=N, C=N+	Estiramiento	1556(mf), 1188(f)	-	-
–CH ₂ –	Flexión de tijera	1482(m)	1456(m)	1447(m)

(m)=intensidad media, (f)=intensidad fuerte, (mf)=intensidad muy fuerte.

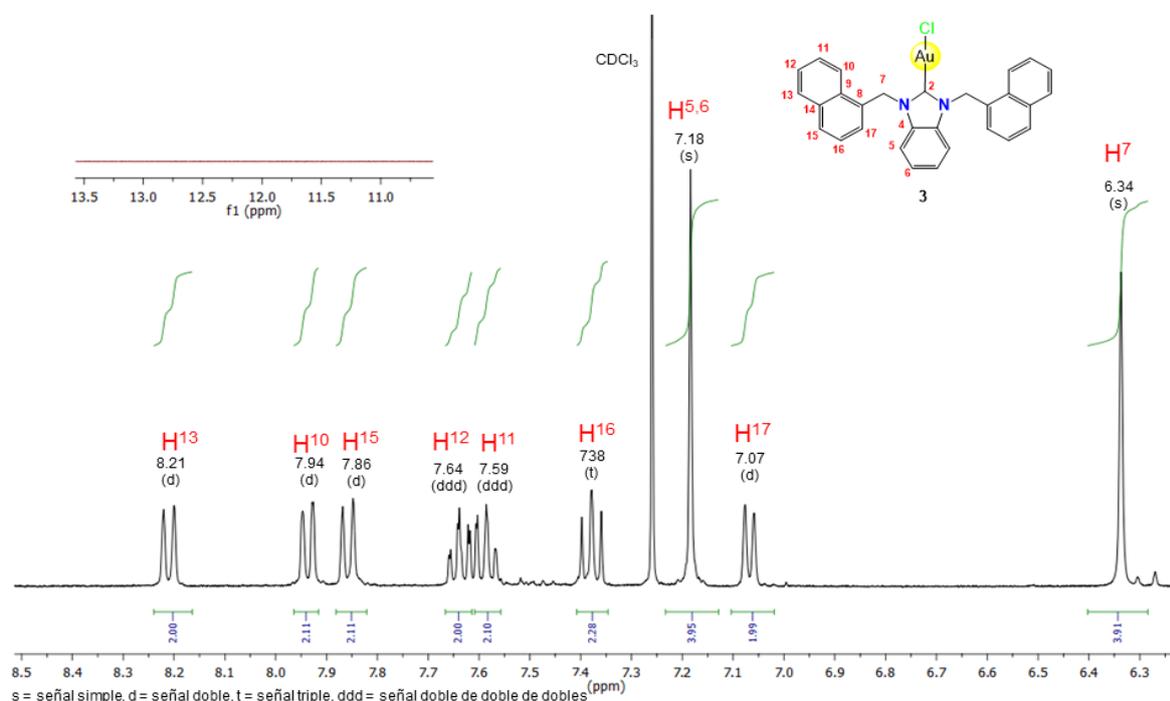


Figura 10: Espectro de RMN de ¹H del compuesto [AuCl{BzNf₂}] (3).

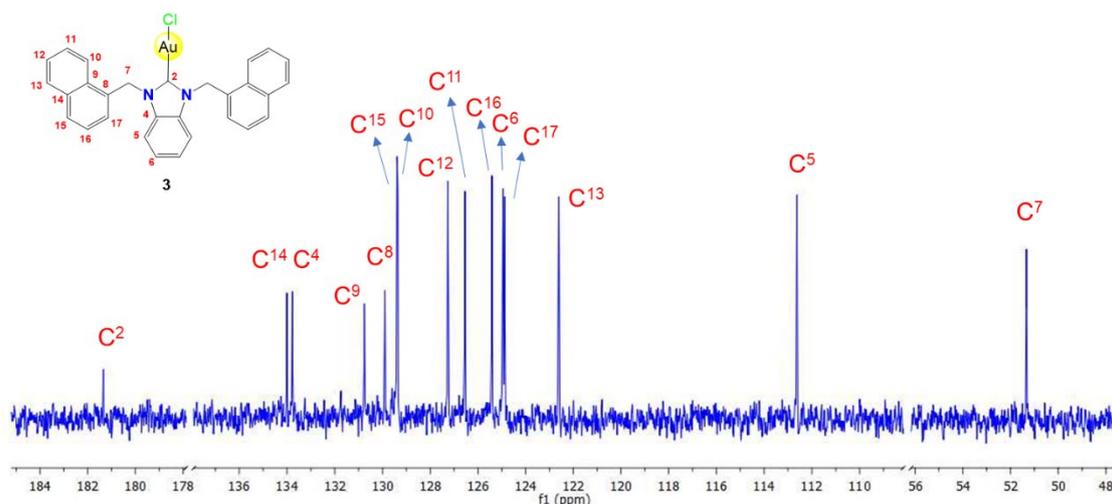


Figura 11: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} del compuesto [AuCl{BzNf₂}] (3).

Para el compuesto $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1), fue posible obtener cristales adecuados para su análisis mediante difracción de rayos X de monocristal, mediante evaporación lenta en una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{tolueno}$ (50/50). La estructura obtenida coincide con la propuesta estructural realizada mediante los datos obtenidos de su análisis en solución, ver Figura 12. Cabe mencionar que se observó una molécula de agua de cristalización en la estructura. Los datos de colección cristalográfica se muestran en la Tabla 2.

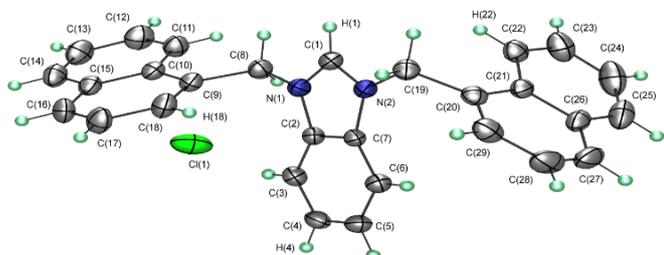


Figura 12: Estructura ORTEP del compuesto $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1), con elipsoides mostradas a un nivel de probabilidad del 30%.

Tabla 2: Datos cristalográficos y parámetros de refinamiento de la estructura del compuesto $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1).

Compuesto	1·H ₂ O
Formula	C ₂₉ H ₂₅ N ₂ ClO
M_r	452.96
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
Temperatura (K)	298
a (Å)	14.3529 (18)
b (Å)	11.0287 (13)
c (Å)	14.976 (2)
β (°)	97.127 (4)
V (Å ³)	2352.4 (5)
Z	4
$F(000)$	952
D_x	1.279 Mg m ⁻³
Mo $K\alpha$ radiación, λ	0.71073 Å
θ	2.3–23.9°
μ	0.19 mm ⁻¹
Tamaño de cristal (mm)	0.22 x 0.14 x 0.06
T_{min} , T_{max}	0.604, 1
R_{int}	0.139
$(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}}$ (Å ⁻¹)	0.679
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.058, 0.148, 1.00
No. de reflexiones	6174
No. de parámetros	307
$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)	0.19, -0.20

El análisis en estado sólido del compuesto 1 permite observar una estructura simétrica, con un sistema cristalino monoclínico y un grupo espacial $P2_1/c$. Además, es posible observar que los sustituyentes de los átomos de nitrógeno correspondientes al grupo naftaleno se encuentran orientados en sentidos opuestos hacia atrás y hacia adelante del plano formado por los anillos del fragmento benzimidazólico. Se observan ángulos de enlace N(1)-C(19)-C(20) de 114.09° y N(2)-C(8)-C(9) de 111.66° y las distancias de enlace C(1)-N(1) 1.320 (Å) y C(1)-N(2) 1.324 (Å) no presentan una diferencia significativa entre ellas, lo cual permite proponer que la carga de los átomos de nitrógeno se encuentra deslocalizada entre los átomos N(1)-C(1)-N(2) dentro del anillo de imidazol, ver tabla 3.

Tabla 3: Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) del compuesto 1.

	Distancias de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)
C1-N1	1.320 (3)	N1-C1-N2 111.02 (19)
C1-N2	1.324 (3)	N1-C19-C20 114.09 (18)
		N2-C8-C9 111.66 (17)

En el empaquetamiento de la estructura cristalina se encontraron interacciones débiles H···Cl que dan estabilidad a la estructura cristalina, ver Figura 13. Las distancias de no-enlace tuvieron valores de 2.582, 2.755, 2.692 y 2.793 Å entre el Cl(1) y los H(1), H(4), H(18) y H(22) respectivamente y de 2.208 Å entre los átomos de hidrógeno del H₂O de cristalización y el átomo de cloro. Estos valores son menores que la suma de radios de Van der Waals de los dos átomos, $[\Sigma_{\text{vdW}}(\text{H}, \text{Cl}) = 3.09 \text{ Å}]$, pero mayores que la suma de sus radios covalentes $[\Sigma_{\text{cov}}(\text{H}, \text{Cl}) = 1.33 \text{ Å}]$. Asimismo, se observa una interacción débil de apilamiento de tipo π desplazada entre los anillos de seis miembros del fragmento de benzimidazolio, cuya distancia entre centroides es de 3.849 Å, este valor es ligeramente mayor a los descritos en la literatura (Riwar, *et al.*, 2017).

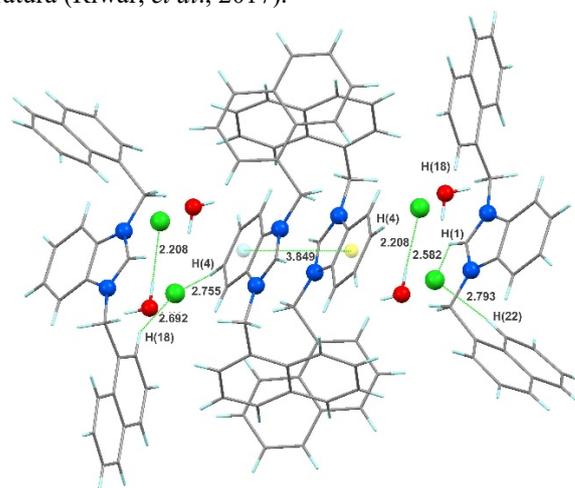


Figura 13: Interacciones intermoleculares observadas en $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1). Cl verde, O rojo, N azul.

Por otro lado, se estudió la actividad antibacteriana preliminar *in vitro* de los compuestos 2 y 3 a partir del método de difusión en disco de Kirby-Bauer contra cuatro cepas bacterianas certificadas (Gram positivas): *S. aureus* y *B. subtilis* y (Gram negativas): *P. aeruginosa* y *E. coli*. La actividad antibacteriana se midió en términos del diámetro de la zona de inhibición para los compuestos estudiados, con volúmenes variables (3 a 12 μL), que equivalen a distintas cantidades en peso del metal empleado, ver Tabla 4, además se usó DMSO como control, estreptomycin como referencia estándar y AgNO_3 o $[\text{AuCl}(\text{SMe}_2)]$ como estándares de los metales; los experimentos se realizaron por triplicado. No se observó inhibición del crecimiento bacteriano para el disolvente (DMSO) y tampoco para el compuesto 1. Los resultados de las actividades antibacterianas de los complejos $[\text{AgCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (2) y $[\text{AuCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (3) se obtienen en mm, ver Tabla 4 y Figuras 14 y 15.

En general, el complejo de plata 2 mostró una alta actividad contra todas las bacterias, al usar un volumen de 12 μL , equivalente a 1.91 μg de Ag y se encontraron resultados

similares específicamente contra *S. aureus* y *P. aeruginosa* cuando se utilizó un volumen de 9 μL (1.43 μg de Ag).

Estas zonas de inhibición son incluso mejores que la inhibición mostrada por el antibiótico usado de referencia. La zona de inhibición del compuesto 2 probado frente a *S. aureus* es mayor que otros resultados obtenidos de carbenos NHC-Ag, inclusive todas las cepas presentaron inhibición mayor a las descritas previamente en la literatura (Shahini, 2017a, b), (Carpio-Granillo et al., 2022).

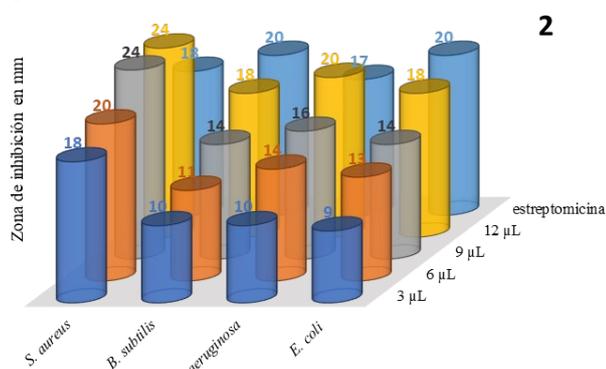


Figura 14: Actividad antibacteriana de los ensayos del compuesto 2 en términos de la zona de inhibición (mm).

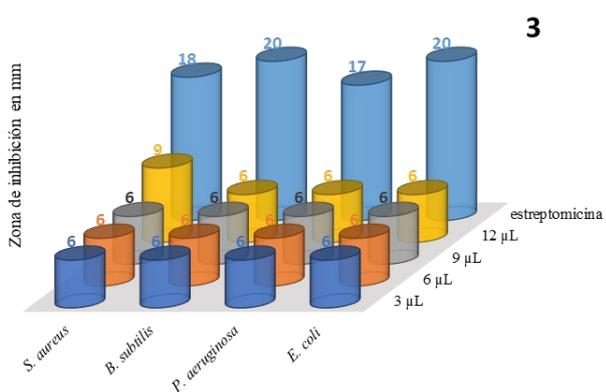


Figura 15: Actividad antibacteriana de los ensayos del compuesto 3 en términos de la zona de inhibición (mm).

Cabe resaltar que, en el presente estudio, la concentración de plata para la inhibición bacteriana es baja en comparación con la reportada previamente por nuestro grupo de investigación (Carpio-Granillo et al., 2022) para otros carbenos NHC de plata estudiados. Por otro lado, el complejo de oro 3 mostró muy baja actividad contra todas las cepas bacterianas probadas, solamente se puede atribuir inhibición frente a *S. aureus* cuando se emplearon 12 μL (3.00 μg de Au) pero no es mejor que otros complejos carbénicos de Au(I) que hemos estudiado previamente (Carpio-Granillo et al., 2022).

Conclusiones

La metodología experimental probada permitió sintetizar la sal, cloruro de 1,3-bis(naftalenilmetil)bencimidazolio $\{\text{BzNf}_2\}\text{Cl}$ (1) con un rendimiento moderado. El compuesto 1 se empleó para la formación del carbeno de plata $[\text{AgCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (2) con un buen rendimiento. Asimismo, la reacción de transmetalación de 2 frente a una fuente de Au(I) llevó a la formación de la especie monocarbénica $[\text{AuCl}\{\text{BzNf}_2\}]$ (3) con excelente rendimiento.

Los ensayos antibacterianos preliminares revelaron que el compuesto monocarbénico NHC de Ag(I), 2, exhibió una buena actividad antibacteriana contra todas las cepas bacterianas analizadas. El compuesto de plata mostró una alta efectividad frente a *S. aureus* y *P. aeruginosa* cuando se utilizaron 9 y 12 μL (1.43 y 1.91 μg de plata respectivamente) incluso tuvo una mayor eficiencia que la estreptomina utilizada como control; mientras que el compuesto monocarbénico de Au(I) no presentó una actividad importante frente a las bacterias empleadas.

Por lo tanto, los resultados obtenidos de este estudio aportan datos importantes para el diseño de nuevas especies químicas con potencial uso como agentes antimicrobianos basados en carbenos NHC bencimidazólicos de plata (I) y oro (I).

Tabla 4: Ensayos antibacteriales *in vitro* de los compuestos 2 y 3.

Compuesto	Volumen de prueba (μL)	Metal (M) (μg)	Bacterias Gram positivas*		Bacterias Gram negativas*	
			<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
2	3	0.48	18 \pm 1	10 \pm 1	10 \pm 1	9 \pm 1
	6	0.96	20 \pm 1	11 \pm 1	14 \pm 0	13 \pm 0
	9	1.43	24 \pm 1	14 \pm 1	16 \pm 0	14 \pm 0
	12	1.91	24 \pm 1	18 \pm 0	20 \pm 0	18 \pm 0
3	3	0.75	6 \pm 0	6 \pm 0	6 \pm 0	6 \pm 0
	6	1.50	6 \pm 0	6 \pm 0	6 \pm 0	6 \pm 0
	9	2.25	6 \pm 0	6 \pm 0	6 \pm 0	6 \pm 0
	12	3.00	9 \pm 1	6 \pm 0	6 \pm 0	6 \pm 1
Estreptomina (S10)	10	-	18	20	17	20
DMSO	6	-	-	-	-	-

*Zona de inhibición (mm). Las soluciones madre de 2 y 3 se prepararon a 800.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en DMSO. M= Ag (2), Au (3).

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por los proyectos: SEP/PRODEP, "Integración de Redes Temáticas de Colaboración Académica 2015 SEP/PRODEP: Química Organometálica y Catálisis", UAEH-DIDI-DI-ICBI-Quí-21-019 "Desarrollo de nuevos complejos organometálicos de metales de transición derivados de ligantes N-heterocíclicos con potencial actividad biológica" y UAEH-DIDI-DI-ICBI-Quí-21-013 "Estudio de compuestos metálicos macromoleculares de los grupos 8, 10, 11 y su potencial aplicación catalítica". Adicionalmente, MCG agradece a CONACYT por la beca otorgada para sus estudios de doctorado. También agradecemos a Marco A. Leyva por su ayuda para obtener los datos de difracción de rayos X.

Referencias

- Armarego, W. (1988). Purification of Laboratory Chemicals: Part 2 Inorganic Chemicals, Catalysts, Biochemicals, Physiologically Active Chemicals, Nanomaterials. Holanda: Butterworth-Heinemann. 9th Edición. 672 pp.
- Bruker, (2015a). APEX3 (Version 2016.1). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Bruker, (2015b). SAINT (version 8.27B). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Bruker; (2015c). SADABS (version 2012/1). Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.
- Carpio-Granillo, M., Zuno-Cruz, F. J., Sánchez-Cabrera, G., Rojo-Gómez, E. G., González-Ábrego, D. O., Coronel-Olivares, C., . . . Leyva, M. A. (2022). p-Nitrobenzyl-substituted N-heterocyclic carbene in Silver(I) and Gold(I) complexes and their antibacterial activities. *Polyhedron*, 217(1), 15726. doi: 10.1016/j.poly.2022.115726
- Farrugia, L.J. (1999). WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography *Journal of Applied Crystallography*, 32, 837. doi.org/10.1107/S0021889899006020
- Garrison, J. C., & Youngs, W. J. (2005). Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application. *Chemical Review*, 105, 3978-4008. doi: 10.1021/cr050004s
- Gök, Y., Sarl, Y., Akkoç, S., Özdemir, E., & Günel, S. (2014). Antimicrobial Studies of N-Heterocyclic Carbene Silver Complexes Containing Benzimidazol-2-ylidene Ligand. *International Journal of Inorganic Chemistry*, 191054. doi: 10.1155/2014/191054
- González-Ábrego, D. O., Zuno-Cruz, F. J., Carpio-Granillo, M., Andrade-López, N., Cruz-Borbolla, J., Martínez-Macias, C., . . . Sánchez-Cabrera, G. (2017). Synthetic, spectroscopic and structural behavior of unsaturated functionalized N-heterocyclic carbene complexes of group 11. *Polyhedron*, 137, 97-111. doi: 10.1016/j.poly.2017.08.012
- Guarra, F., Busto, N., Guerri, A., Marchetti, L., Marzo, T., García, B., . . . Gabbiani, C. (2020). Cytotoxic Ag(I) and Au(I) NHC-carbenes bind DNA and show TrxR inhibition. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 205, 110998. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2020.110998
- Hindi, K. M., Panzner, M. J., Tessier, C. A., Cannon, C. L., & Youngs, W. J. (2009). The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene-Metal Complexes. *Chemical Review*, 109, 3859-3884. doi: 10.1021/cr800500u
- Hopkinson, M. N., Richter, C., Schedler, M., & Glorius, F. (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature*, 510, 485-496. doi: 10.1038/nature13384
- Johnson, N. A., Southerland, M. R., & Youngs, W. J. (2017). Recent Developments in the Medicinal Applications of Silver-NHC Complexes and Imidazolium Salts. *Molecules*, 22, 1263-1283. doi: 10.3390/molecules22081263
- Kaloğlu, M., Kaloğlu, N., Özdemir, İ., Günel, S., & Özdemir, İ. (2016). Novel benzimidazol-2-ylidene carbene precursors and their silver(I) complexes: Potential antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 3649-3656. doi: 10.1016/j.bmc.2016.06.004
- Lin, I. J., & Vasam, C. S. (2004). Silver(I) N-Heterocyclic Carbenes. *Comments on Inorganic Chemistry*, 25, 75-129. doi: 10.1080/02603590490883652
- Lin, J. C., Huang, R. T., Lee, C. S., Bhattacharyya, A., Hwang, W. S., & Lin, I. J. (2009). Coinage Metal-N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chemical Review*, 109, 3561-3598. doi: 10.1021/cr8005153
- Muskawar, P. N., Karthikeyan, P., Aswar, S. A., Bhagat, P. R., & Kumar, S. S. (2016). NHC-metal complexes based on benzimidazolium moiety for chemical transformation. *Arabian Journal of Chemistry*, 9, S1765-S1778. doi: 10.1016/j.arabjc.2012.04.040
- Patil, S., Deally, A., Gleeson, B., Müller-Bunz, H., Paradisi, F., & Tacke, M. (2011). Novel benzyl-substituted N-heterocyclic carbene-silver acetate complexes: synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies. *Metallomics*, 3, 74-88. doi: 10.1039/c0mt00034e
- Riwar, L. J., Trapp, N., Kuhn, B., & Diederich, F. (2017). Substituent Effects in Parallel-Displaced π - π Stacking Interactions: Distance Matters. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(37), 11252-11257. doi: 10.1002/anie.201703744
- Shahini, C., Achar, G., Budagumpi, S., Tacke, M., & Patil, S. A. (2017a). Non-symmetrically p-nitrobenzyl-substituted N-heterocyclic carbene-silver(I) complexes as metallopharmaceutical agents. *Applied Organometallic Chemistry*, e3819. doi: 10.1002/aoc.3819
- Shahini, C., Achar, G., Budagumpi, S., Tacke, M., & Patil, S. A. (2017b). Synthesis, structural investigation and antibacterial studies of non-symmetrically p-nitrobenzyl substituted p benzimidazole N-heterocyclic carbene-silver(I) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 466, 432-441. doi: 10.1016/j.ica.2017.06.072
- Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography*, 64(1), 112-122. doi: 10.1107/s0108767307043930
- Slimani, I., Mansour, L., Abutaha, N., Harrath, A. H., Al-Tamimi, J., Gürbüz, N., . . . Hamdi, N. (2020). Synthesis, structural characterization of silver(I)-NHC complexes and their antimicrobial, antioxidant and antitumor activities. *Journal of King Saud University*, 32, 1544-1554. doi: 10.1016/j.jksus.2019.12.010

Apéndice A. Primer Apéndice

CCDC 2213595 contiene los datos cristalográficos complementarios para el compuesto 1. Estos datos se pueden obtener de forma gratuita a través de <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>, o del Centro de datos cristalográficos de Cambridge, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, Reino Unido; fax: (+44) 1223-336-033; o correo electrónico: deposit@ccdc.cam.ac.uk.