



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

**Síntesis y caracterización
estructural de complejos
metálicos con un derivado
de la 1,5-benzodiazepina**

Alumna: Elena García Chamocho

Julio, 2017



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias Experimentales

GRADO EN QUÍMICA

Trabajo Fin de Grado

Síntesis y caracterización estructural de complejos metálicos con un derivado de la 1,5-benzodiazepina

Alumna: Elena García Chamocho

FIRMA

Jaén, Julio de 2017

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. ¿Qué son las benzodiazepinas?	5
1.1.1. Mecanismo de acción	7
1.2. Importancia biológica de las 1,5-benzodiazepinas.....	8
1.3. ¿Qué son las pteridinas?.....	9
1.4. Importancia biológica de los derivados de pteridina.....	10
1.5. Antecedentes bibliográficos	11
2. OBJETIVOS	17
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
3.1. Instrumentación utilizada	19
3.2. Materiales utilizados	19
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	21
4.1. El ligando	21
4.1.1. Síntesis	21
4.1.2. Espectrometría de masas	22
4.1.3. Espectros de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) ...	23
4.2. Los complejos	28
4.2.1. Síntesis	29
4.2.2. Espectrometría de masas	29
4.2.3. Espectros de infrarrojo y resonancia magnética nuclear.....	30
5. CONCLUSIONES.....	41
6. BIBLIOGRAFÍA.....	43

RESUMEN

En el presente trabajo se recogen los resultados obtenidos de la síntesis y caracterización estructural del ligando 2,4-bis(1,3,7-trimetil-pteridina-2,4(1*H*,3*H*)-diona-6-il)-2,3-dihidro-2-metil-1*H*-1,5-benzodiazepina (DLMBZD). Con el fin de estudiar la capacidad para coordinarse a iones metálicos, se le ha hecho reaccionar con distintas sales metálicas de Re(I), Pd(II), Pt(II), Zn(II), Cd(II) y Hg(II). Hasta ahora, se han podido aislar y caracterizar mediante análisis elemental, espectrometría de masas, espectroscopía infrarroja y de resonancia magnética nuclear, tres complejos metálicos de cinc(II), cadmio(II) y mercurio(II) de fórmula general $[M(DLMBZD)(SCN)_2] \cdot H_2O$.

ABSTRACT

The results obtained from the synthesis and structural characterization of the ligand 2,4-bis(1,3,7-trimethyl-pteridine-2,4(1*H*,3*H*)-dione-6-yl)-2,3-dihydro-2-methyl-1*H*-1,5-benzodiazepine (DLMBZD) have been reported. In order to study the coordination ability of the benzodiazepine-pteridine derivative ligand, it has been reacted with different salts of Re(I), Pd(II), Pt(II), Zn(II), Cd(II) and Hg(II). Up to now, three zinc(II), cadmium(II) and mercury(II) complexes have been isolated and characterized by IR, NMR and elemental analysis.

1. INTRODUCCIÓN

En la presente Memoria se da cuenta de los resultados obtenidos al estudiar algunos complejos metálicos con 2,4-bis(1,3,7-trimetil-pteridina-2,4(1*H*,3*H*)-diona-6-il)-2,3-dihidro-2-metil-1*H*-1,5-benzodiazepina (DLMBZD) (Figura 1.1).

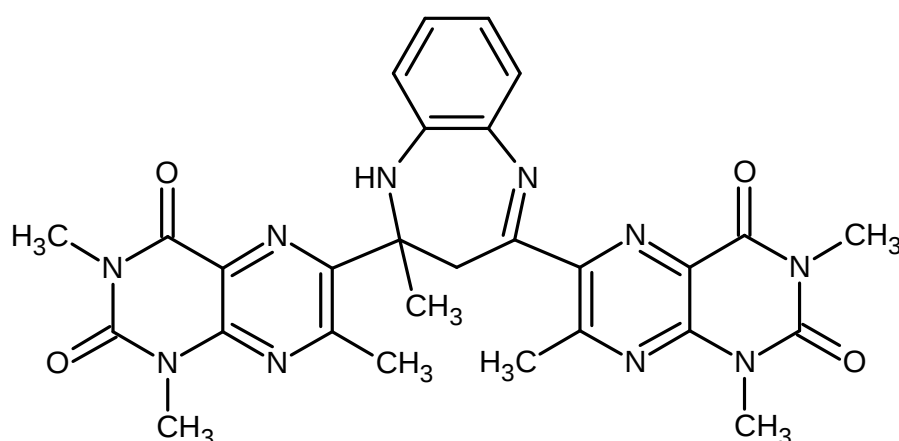


Figura 1.1. Estructura de la 2,4-bis(1,3,7-trimetil-pteridina-2,4(1*H*,3*H*)-diona-6-il)-2,3-dihidro-2-metil-1*H*-1,5-benzodiazepina (DLMBZD).

En el ligando que se presenta en este trabajo se ha tratado de aunar la relevancia de los derivados de benzodiazepina y de pteridina en química de la coordinación, añadiendo que la presencia de ambos pueden dotar a los compuestos resultantes de unas propiedades distintas a los que presentan los análogos usados como fármacos.

A continuación, se exponen las razones que han justificado este trabajo así como algunos antecedentes bibliográficos existentes sobre este tipo de investigaciones.

1.1. ¿Qué son las benzodiazepinas?

Las benzodiazepinas (BZDs) son un grupo de fármacos con propiedades ansiolíticas, anticonvulsiantes, relajantes musculares, analgésicas, hipnóticas, antiinflamatorias, antidepresivas, antiulcerantes, antialérgicas, antihistamínicas y antipiréticas [Illán-Cabeza *et al.*, 2016]. La relevancia farmacológica de la familia de

las benzodiazepinas explica el interés por estudiar sus propiedades. Es tal su importancia que en química médica se les denomina “privileged scaffolds” [Horton *et al.*, 2003].

Su estudio se remonta a 1956, cuando Leo H. Sternbach investigaba una serie de compuestos conocidos con el nombre de heptoxdiazinas y los trató con el fin de convertirlos en psicofármacos activos. La mayor parte de los compuestos obtenidos eran inertes y abandonó la investigación. Un año más tarde, observó que uno de éstos adquiriría propiedades como potente miorrelajante, sedante y anticonvulsivo. Sternbach llegó a la conclusión de que la estructura propuesta era errónea conteniendo en realidad un heterociclo de siete miembros. Al compuesto se le llamó clordiazepóxido, y 1,4-benzodiazepinas a la familia química. Este compuesto se comercializó en 1960 y 3 años más tarde se distribuía uno de los derivados más utilizados hasta ahora, el diazepam. En 1977, se descubrió que las BZDs interactuaban en sitios de unión específicos en el sistema nervioso central y que eran una parte integral del complejo receptor GABA_A.

Desde su descubrimiento la difusión de estos fármacos fue muy grande puesto que, en comparación con otros ansiolíticos de la época, poseían menor número de efectos secundarios, menor riesgo de adicción y mayor seguridad en caso de sobredosis pero debido a su capacidad adictógena y al empleo de antidepresivos como ansiolíticos, se ha ido reduciendo su uso [Salazar *et al.*, 2010].

Químicamente, el término benzodiazepina se refiere a la porción de la estructura molecular compuesta por un anillo de benceno unido a un anillo de diazepina de siete miembros [Hernández, 2014] (Figura 1.2).

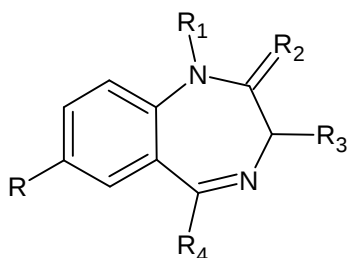


Figura 1.2. Estructura general de las benzodiazepinas.

Las benzodiazepinas son, en general, sustancias lipófilas, de fácil cristalización y de carácter básico que constituyen varias familias en función de la posición de los átomos de N del anillo diazepínico. Así, las benzodiazepinas más empleadas como fármacos son los derivados de las 1,4-benzodiazepinas (1,4-BZDs) y 1,5-benzodiazepinas (1,5-BZDs) (Figura 1.3) [Lorenzo *et al.*, 2009].

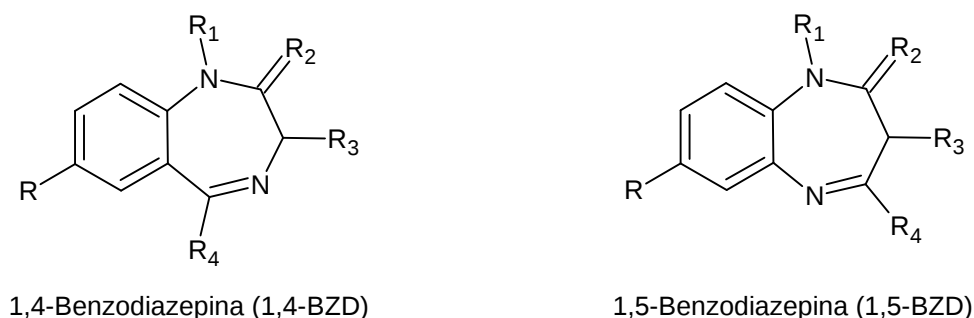


Figura 1.3. Estructura química de los derivados de benzodiazepina.

1.1.1. Mecanismo de acción

La acción terapéutica de las benzodiazepinas está relacionada con el sistema GABA, un neurotransmisor que representa el 30% del sistema inhibitor en la corteza cerebral y el tálamo [Salazar *et al.*, 2010]. Los receptores para GABA son de varios tipos: los ionotrópicos (GABA_A y GABA_C) y los metabotrópicos (GABA_B). El receptor GABA_A situado en la membrana plasmática del terminal postsináptico es el que se relaciona con los receptores de las benzodiazepinas. La acción del GABA_A facilita la entrada del ion cloruro (Cl⁻) dentro de la neurona, lo que produce la hiperpolarización de la neurona haciéndola menos susceptible a los estímulos activadores y, por lo tanto, produciendo un estado de inhibición neuronal. Este efecto puede potenciarse mediante la acción de las benzodiazepinas, facilitando la unión del GABA al receptor GABA_A y promoviendo así el flujo del Cl⁻ (Figura 1.4) [Lorenzo *et al.*, 2009].

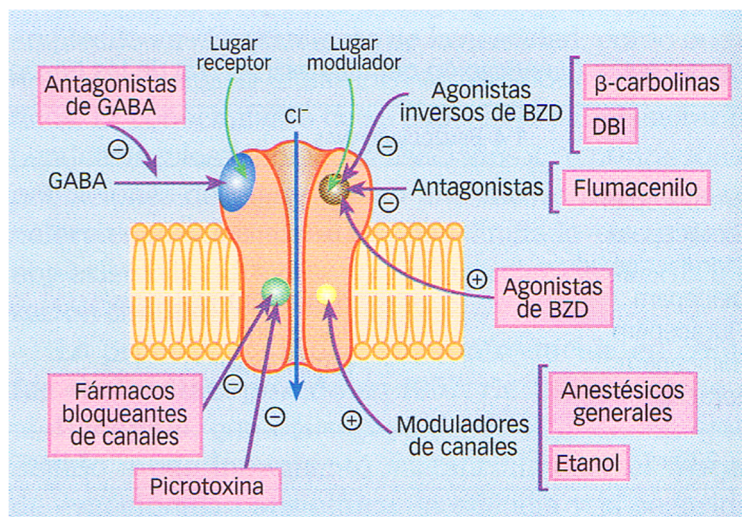


Figura 1.4. Receptor GABA_A con los sitios de unión de las benzodiazepinas.

Los efectos de las BZDs varían en función de las características de cada molécula y de la dosis empleada. Así, por lo general, en dosis bajas las benzodiazepinas son ansiolíticas, en dosis mayores son hipnóticas y miorrelejantes y, finalmente, en dosis altas son anticonvulsivantes [Lorenzo *et al.*, 2009].

1.2. Importancia biológica de las 1,5-benzodiazepinas

La actividad biológica de las benzodiazepinas depende en gran medida de la estructura básica de las mismas, incluyendo la conformación del anillo y sus sustituyentes [Loew *et al.*, 1984]. Mediante la introducción de anillos adicionales se han obtenido series derivadas de benzodiazepinas con actividad biológica [Salazar *et al.*, 2010].

La mayoría de los compuestos benzodiazepínicos, utilizados a nivel clínico hasta ahora, presentan la disposición 1,4-BZD aunque, recientemente, ha aumentado el interés por los derivados 1,5-BZD, describiéndose en éstos un mayor potencial terapéutico y una menor incidencia de los efectos secundarios. Además, pueden ser empleados como soporte peptidomimético y como productos intermedios clave para la preparación de otros compuestos con anillos adicionales. Se ha demostrado que las 1,5-BZDs muestran actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, analgésica y anticonvulsivante y pueden actuar como inhibidores de la alimentación [Illán-Cabeza *et al.*, 2016].

En la Figura 1.5 se muestran tres derivados de la 1,5-benzodiazepina, los compuestos olanzapina (a) y clozapina (b) son dos fármacos empleados para el tratamiento de la esquizofrenia [Leyva-Pérez *et al.*, 2010] y la estructura (c) es el núcleo de la serie de compuestos 1,5-dihidrobenzo[*b*][1,4]diazepina-2,4-diona que actúan como inhibidores del ensamblaje de la cápside del VIH-1 [Fader *et al.*, 2011].

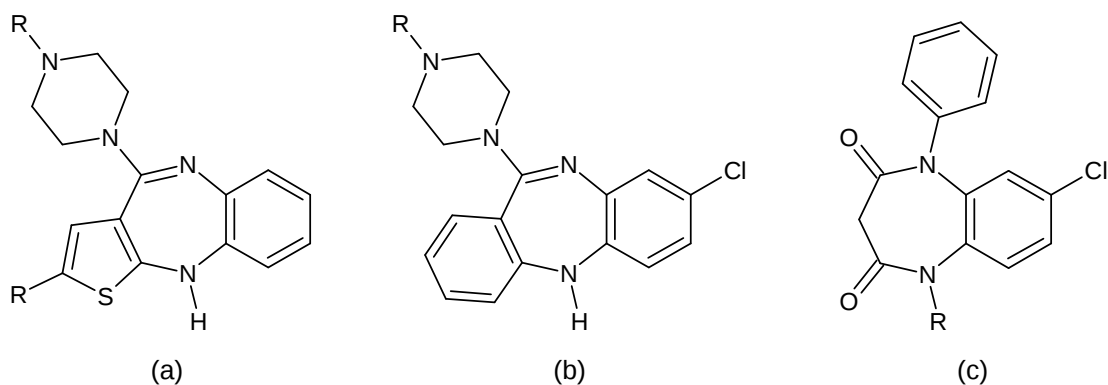


Figura 1.5. Algunos fármacos representativos que contienen la 1,5-BZD.

1.3. ¿Qué son las pteridinas?

Las pteridinas son unos de los heterociclos nitrogenados más importantes de la Bioquímica y de la Química Clínica. Son compuestos de naturaleza orgánica cuyo esqueleto consiste en la unión de un anillo de pirimidina con otro de pirazina (Figura 1.6). La estructura compensa la deficiencia de carga uniéndose a grupos funcionales ricos en electrones, como pueden ser los grupos carbonilo, amino y cloruro [Clarke *et al.*, 1998].

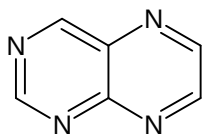


Figura 1.6. Anillo de pteridina formado por la fusión de pirimidina con pirazina.

Su nombre procede del término griego πτερον, pteron, que significa ala, ya que los derivados de las pteridinas que fueron por primera vez aislados procedían de alas de mariposa y de otros insectos [Beyer & Walter, 1987].

Se pueden encontrar distintas clases de derivados pteridínicos dependiendo de los sustituyentes unidos al anillo de pteridina. Así pues, la estructura 2-amino-4-oxo-pteridina la presentan los compuestos conocidos como pterinas y los que presentan la estructura 2,4-dioxo-pteridinas son llamados lumazinas (Figura 1.7) [Ruiz-Vázquez, 1996].

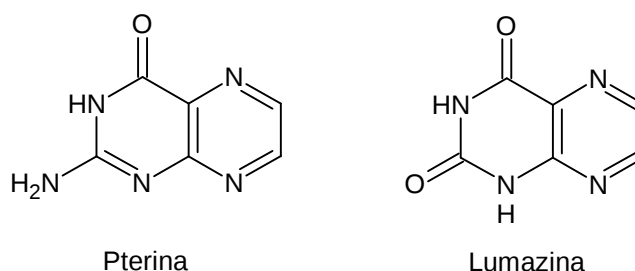


Figura 1.7. Derivados de la pteridina.

La mayoría de las pteridinas naturales son derivadas de la pterina, presentando a menudo, sustituyentes en los carbonos seis y siete del anillo de pirazina; de ahí que la introducción de sustituyentes en esas posiciones sea objeto de investigación [Castiñeiras & Vázquez, 2004].

1.4. Importancia biológica de los derivados de pteridina

Las pteridinas poseen un amplio número de funciones importantes en distintos procesos biológicos, como por ejemplo, forman parte del metabolismo de aminoácidos, de la síntesis de ácidos nucleicos y de la síntesis de neurotransmisores, pueden actuar como fármacos anticancerígenos, tienen función cardiovascular y forman parte del crecimiento y desarrollo esencial de los organismos vivos. Los posibles defectos en la síntesis, metabolismo y/o disponibilidad nutricional de las pteridinas han sido considerados como una de las principales causas de procesos patológicos comunes como por ejemplo cáncer, trastornos inflamatorios y cardiovasculares, enfermedades neurológicas, procesos autoinmunes, y trastornos de nacimiento. La importancia de las pteridinas reside en que son constituyentes de las células de los seres vivos desarrollando actividades biológicas vitales para los mismos [Ahmed *et al.*, 2014].

Algunas moléculas de interés biológico en cuyo esqueleto se encuentra el anillo pteridínico son el ácido fólico o vitamina B9, riboflavina o vitamina B2 y la molibdopterina entre otras (Figura 1.8).

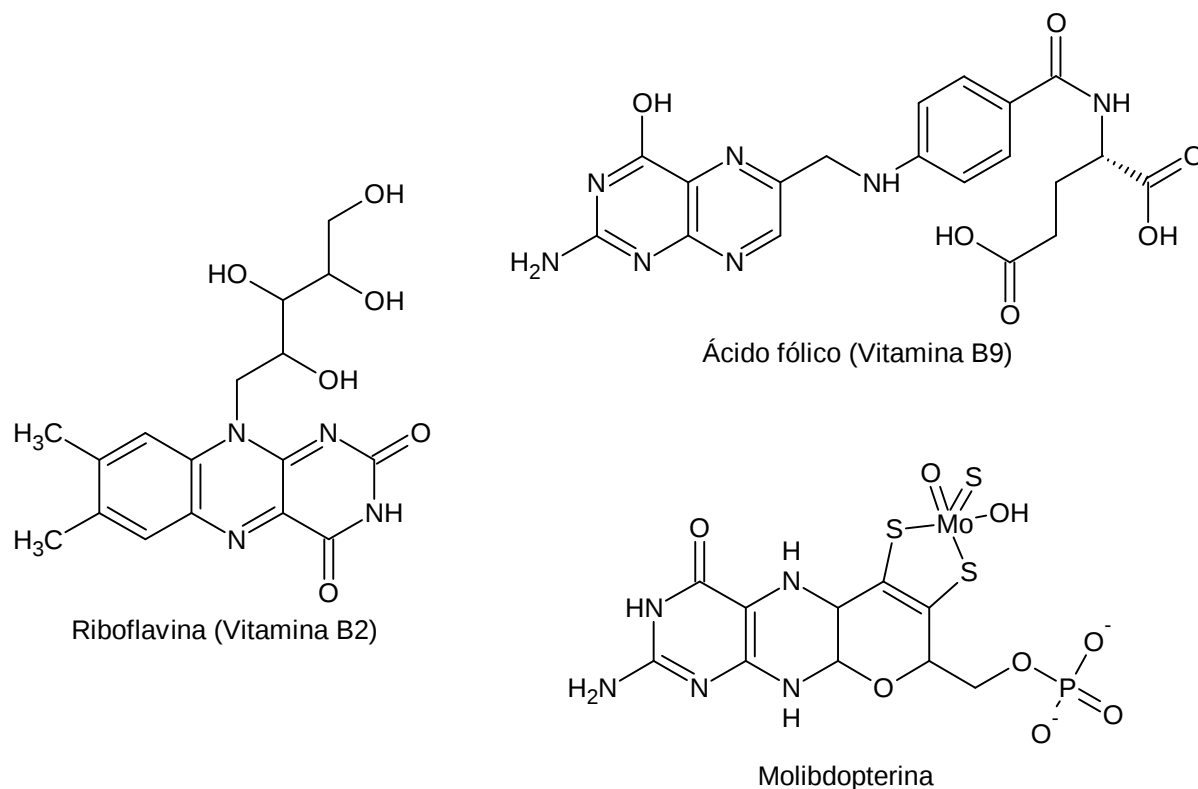


Figura 1.8. Algunas biomoléculas que contienen el anillo pteridínico.

1.5. Antecedentes bibliográficos

Existen pocas investigaciones acerca de las interacciones entre los derivados de la 1,5-benzodiazepina con iones metálicos. Así pues, realizando una búsqueda en la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC), tan sólo aparecen diez ejemplos en los cuales un metal se coordina con estos derivados, normalmente como ligando monodentado, a veces como ligando bidentado y sólo dos comportándose como ligando doblemente tridentado. Los cambios inducidos en la molécula de benzodiazepina por la complejación con metal pueden verse reflejados realmente en las propiedades farmacológicas de la sustancia y, por lo tanto, tales estudios podrían llegar a elucidar la relación entre las propiedades químicas y farmacológicas de estos fármacos [Illán-Cabeza *et al.*, 2016].

En este apartado se procederá a realizar una breve descripción de algunos de los complejos metálicos encontrados en la base de datos mencionada.

La primera estructura cristalina encontrada en bibliografía de un complejo metálico con un derivado de la 1,5-benzodiazepina data de 1988, en la que el derivado orgánico denominado L presenta la estructura que aparece en la siguiente figura:

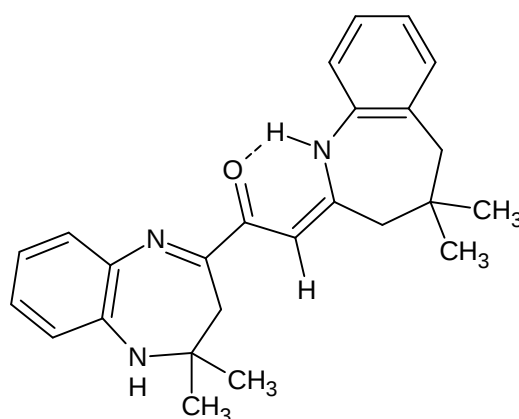


Figura 1.9. Estructura del ligando L.

La Figura 1.10 muestra la estructura determinada mediante difracción de rayos X de un complejo de manganeso de fórmula $\text{MnCl}_2\text{L}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en el cual L actúa como ligando *N,O*-bidentado [Szeverényi *et al.*, 1988].

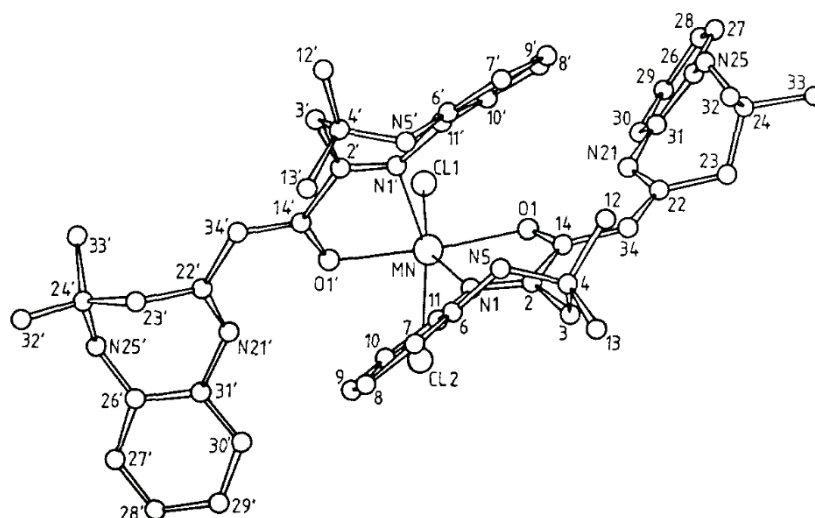


Figura 1.10. Estructura molecular del complejo $\text{MnCl}_2\text{L}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

En esta estructura el ligando se une al catión metálico Mn(II) a través de un nitrógeno diazepínico y un oxígeno de un grupo carbonilo de uno de los sustituyentes de la 1,5-BZD dando lugar a una geometría octaédrica distorsionada que se completa con la unión de dos iones cloruro. El Mn(II) se sitúa en el centro del plano ecuatorial formado por O1, O1', N1' y Cl1. El vector formado por los átomos N1'-Cl2 es prácticamente perpendicular al plano ecuatorial (88,5°), de manera que los iones Cl⁻ ocupan las posiciones *cis* [Szeverényi *et al.*, 1988].

En la siguiente figura se recoge la estructura de *N*-(2''-Hidroxil-3'',5''-dibromofenil-metilen-il)-4'-imino-benzo[1',2'-*d*]-1,4-diazacicloheptano[2,3-*d*]-5,7-diona denominada de forma abreviada receptor 1, en la que se puede observar a la 1,5-benzodiazepina trisustituída en las posiciones 2, 4 y 8 del ciclo [Shang *et al.*, 2007].

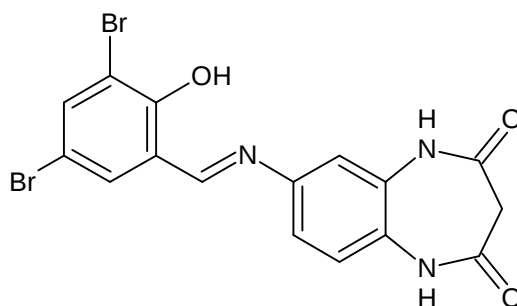


Figura 1.11. Estructura química del receptor 1.

El complejo Cu[HODBrphC=NphDNHexDO]₂, llamado receptor 2, presenta al Cu(II) coordinado a 2 moléculas de receptor 1 y a 2 moléculas de *N,N*-dimetilformamida (DMF). En la Figura 1.12 puede observarse la estructura cristalina obtenida mediante difracción de rayos X del receptor 2. El estudio de las distancias M-L indican que los enlaces de Cu(II) con los átomos O1, O1A, N1 y N1A son relativamente largos y constituyen el plano ecuatorial del complejo mientras que las distancias de los enlaces del metal con los átomos O4 y O4A son significativamente más cortas que las anteriores y ocupan las posiciones axiales, obteniendo así un entorno octaédrico distorsionado alrededor del átomo de Cu(II) [Shang *et al.*, 2007].

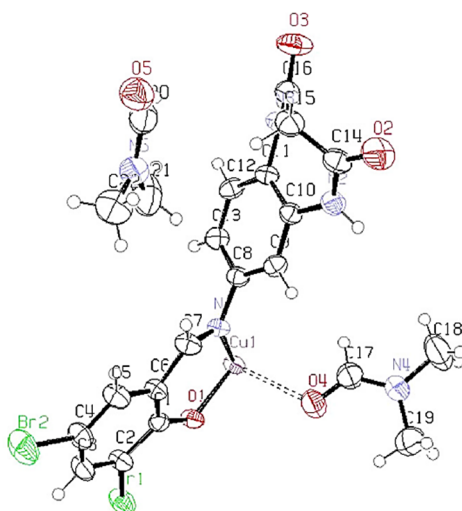


Figura 1.12. Estructura cristalina del receptor 2.

Las siguientes estructuras cristalinas obtenidas mediante difracción de rayos X son complejos con dos centros metálicos en los que el ligando orgánico 3,3-dihidro-2-metil-2,4-bis(6-iminopiridin-2-il)-1*H*-1,5-benzodiazepina (Figura 1.13) actúa como ligando doblemente tridentado entre los dos metales.

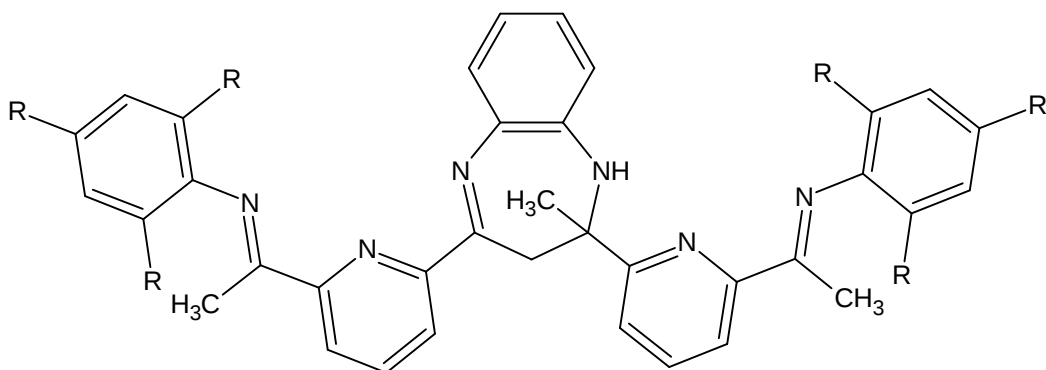


Figura 1.13. Estructura del ligando 3,3-dihidro-2-metil-2,4-bis(6-iminopiridin-2-il)-1*H*-1,5-benzodiazepina.

En la figura 1.14 se recoge un complejo dinuclear de cobalto, $\text{LCo}_2\text{Cl}_4 \cdot \text{EtOH}$, formado por una molécula de ligando, dos cationes Co(II) y cuatro iones cloruro.

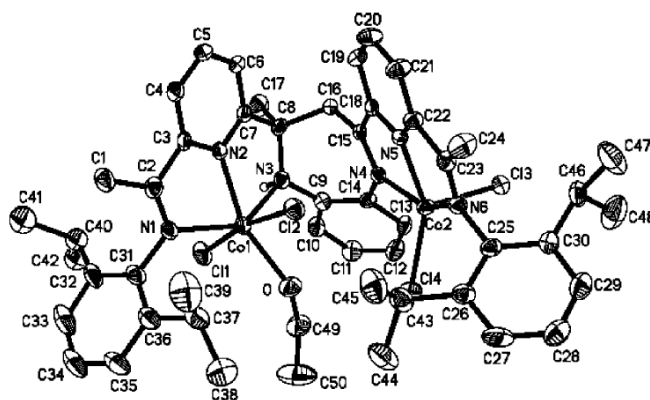


Figura 1.14. Estructura molecular del complejo $\text{LCu}_2\text{Cl}_4 \cdot \text{EtOH}$.

En esta estructura se observa que el elemento metálico posee entornos geométricos distintos. Uno de los átomos de cobalto (Co1) se encuentra hexacoordinado con una molécula de etanol adicional mientras que el segundo cobalto (Co2) está pentacoordinado. El cobalto hexacoordinado presenta una geometría octaédrica distorsionada unido a tres átomos de N procedentes del ligando, dos Cl^- y un átomo de oxígeno de la molécula de etanol. La geometría que se describe alrededor del átomo Co2 es una bipirámide trigonal distorsionada, en la que un nitrógeno del ligando (N5) y dos Cl^- forman el plano ecuatorial mientras otros dos átomos de nitrógeno del ligando, N4 y N6 , ocupan las posiciones axiales [Zhang, Vystorop *et al.*, 2007].

La figura 1.15 muestra un complejo dinuclear de níquel, $\text{LNi}_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, en el que el derivado 1,5-BZD se une a dos iones metálicos.

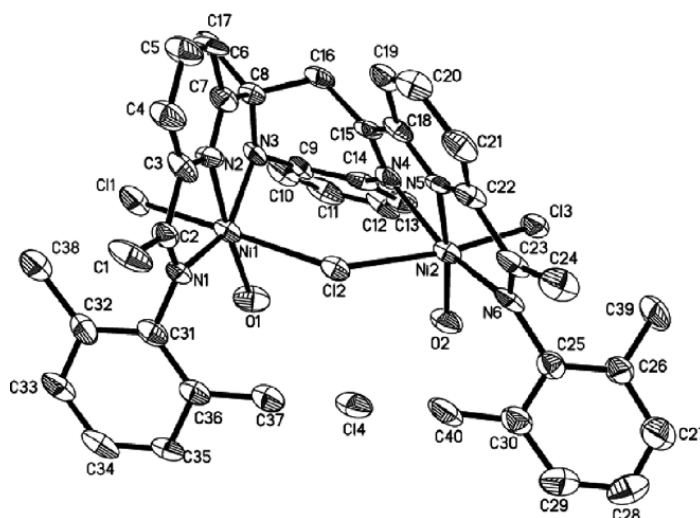


Figura 1.15. Estructura molecular del complejo $\text{LNi}_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Se trata de una estructura binuclear asimétrica en la que el ligando se encuentra unido simultáneamente a los dos metales. Cada centro metálico de níquel presenta una estructura octaédrica distorsionada. Los cationes metálicos se conectan mediante los átomos de N del anillo de benzodiazepina y un Cl⁻. El resto de posiciones de coordinación están ocupadas por otros dos átomos de nitrógeno, otro átomo de cloro y un átomo de oxígeno procedente de una molécula de agua [Zhang, Sun *et al.*, 2007].

2. OBJETIVOS

En el Reglamento de los Trabajos Fin de Grado en la Facultad de Ciencias Experimentales de la Universidad de Jaén, (art. 7, Naturaleza del TFG) se recoge *“El TFG supone la realización por parte del alumnado de un proyecto, memoria o estudio en el que se integran y desarrollan contenidos formativos recibidos, y debe estar orientado a la aplicación de competencias asociadas al título de Grado”*.

En este sentido, tanto en la memoria de grado como en la guía docente de esta memoria, se recogen como resultados del aprendizaje:

- Capacidad de integrar creativamente sus conocimientos para resolver un problema químico real.
- Capacidad para estructurar una defensa sólida de los puntos de vista personales apoyándose en conocimientos científicos bien fundados.
- Destreza en la elaboración de informes científicos complejos, bien estructurados y bien redactados.

Teniendo en cuenta los preceptos normativos citados y teniendo claro que el objeto prioritario del trabajo fin de grado es la formación del alumno, se ha pretendido instruirle tanto en el manejo experimental de técnicas de laboratorio como enseñarle a pensar como científico sobre un objeto de investigación real. Para conseguir estos fines y dentro del contexto descrito en la introducción, se ha utilizado como pretexto un objeto de investigación que ha consistido en la síntesis y estudio estructural de complejos metálicos utilizando como ligando un derivado de la 1,5-benzodiazepina.

Así, durante el transcurso del trabajo, se ha llevado a cabo las siguientes tareas:

- Uso de fuentes bibliográficas para conocer los métodos de síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos.
- Uso de técnicas de síntesis para la obtención de compuestos orgánicos e inorgánicos.
- Uso de las técnicas espectroscópicas adecuadas para la caracterización de los compuestos obtenidos.
- Elaboración de una memoria en la que se recogen los resultados obtenidos.
- Elaboración de una presentación para la exposición de los resultados sobre la investigación realizada y las destrezas adquiridas durante el proceso.

Los objetivos experimentales se pueden resumir en:

1. Sintetizar el ligando que se va a utilizar, denominado DLMBZD.
2. Caracterizar estructuralmente dicho ligando.
3. Preparar y caracterizar una serie de compuestos de coordinación del ligando con sales de zinc, cadmio, mercurio, paladio, platino y renio.
4. Caracterizar los compuestos obtenidos mediante la utilización de las siguientes técnicas analíticas y espectroscópicas:
 - Análisis elemental
 - Espectrometría de masas
 - Espectroscopía infrarroja (KBr)
 - RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT135, HSQC y HMBC en DMSO- d_6 .

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Instrumentación utilizada

La determinación del contenido en carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre de los compuestos aislados se ha realizado en el analizador elemental Thermo Finnigan modelo flash EA1112 (CICT-UJA).

Los espectros de masas han sido registrados en un equipo Thermo modelo DSQ II unido a un cromatógrafo de gases Trace GC Ultra de la misma casa y en un espectrómetro de masas Bruker modelo Esquire 6000 unido a un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (HPLC) Agilent 1100 (CICT-UJA).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{13}C -DEPT135, HSQC y HMBC han sido registrados en un equipo BRUKER Avance 400 (CICT-UJA) utilizándose como disolvente DMSO- d_6 .

Los espectros de absorción en la zona del infrarrojo ($4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ con KBr) se han registrado en un equipo Perkin-Elmer 299B (Departamento de Química Inorgánica y Orgánica, UJA).

3.2. Materiales utilizados

En este apartado se procederá a exponer los productos y disolventes utilizados para la síntesis de los ligandos y complejos.

Reactivos

Acetilacetona (2,4-pentanodiona, 99%)	Alfa Aesar
DANU·2H ₂ O	*
Cd(SCN) ₂	*
Hg(SCN) ₂	Sigma Aldrich
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (99%)	ABCR GmbH&Co. KG
o-fenilendiamina (98%)	VWR
Re(CO) ₅ Cl (98%)	ABCR GmbH&Co. KG
Zn(SCN) ₂	*

Catalizador

Ácido acético (100%)	VWR
----------------------	-----

Disolventes

Acetonitrilo (para síntesis)	VWR
Etanol absoluto	VWR
Tolueno (CG)	Scharlau

Soluciones de lavado

Etanol	VWR
Éter dietílico (estabilizado con 6ppm de BHT-QP)	Panreac
1-Butanol (99,5% PS)	Panreac

* Sintetizados en el laboratorio.

Además de lo indicado en este capítulo, en la realización de este trabajo se ha utilizado el material usual en investigaciones de este tipo que se encuentra disponible en los laboratorios del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo, se expondrá la síntesis y caracterización del ligando empleado en el presente trabajo, así como de los complejos formados con el mismo.

4.1. El ligando

4.1.1. Síntesis

El paso previo para la síntesis del derivado de la 1,5-benzodiazepina es la síntesis de 6-acetil-1,3,7-trimetillumazina (DLMACEM), utilizando para ello la síntesis de Timmis, que consiste en una ciclocondensación [4+2] entre 6-amino-5-nitrosopirimidinas y compuestos 1,3-dicarbonílicos (Figura 4.1).

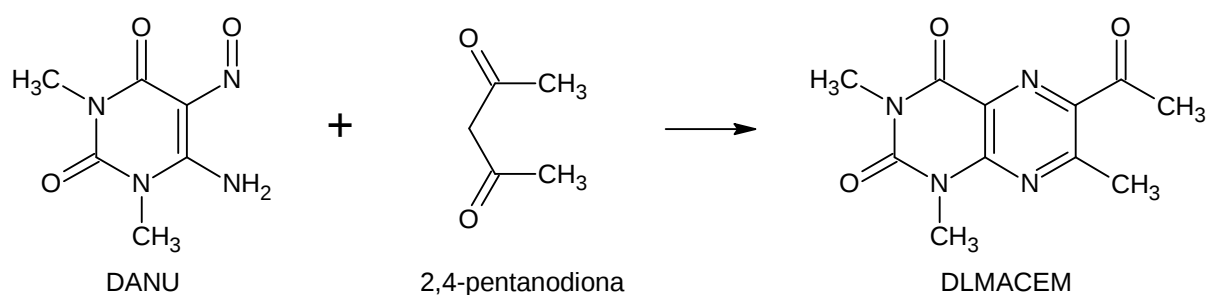


Figura 4.1. Síntesis de DLMACEM.

Tras la obtención de la pteridina se llevó a cabo la síntesis del ligando derivado de la 1,5-benzodiazepina poniendo a reflujo durante 24 horas el compuesto pteridínico (DLMACEM) con *o*-fenilendiamina, en proporción 2:1, y usando como disolvente etanol y como catalizador unas gotas de ácido acético (Figura 4.2). Transcurrido el tiempo de reacción se obtuvo un precipitado de color amarillo que se filtró a vacío, se lavó con etanol caliente y éter y se dejó secar al aire. El rendimiento obtenido fue del 75%.

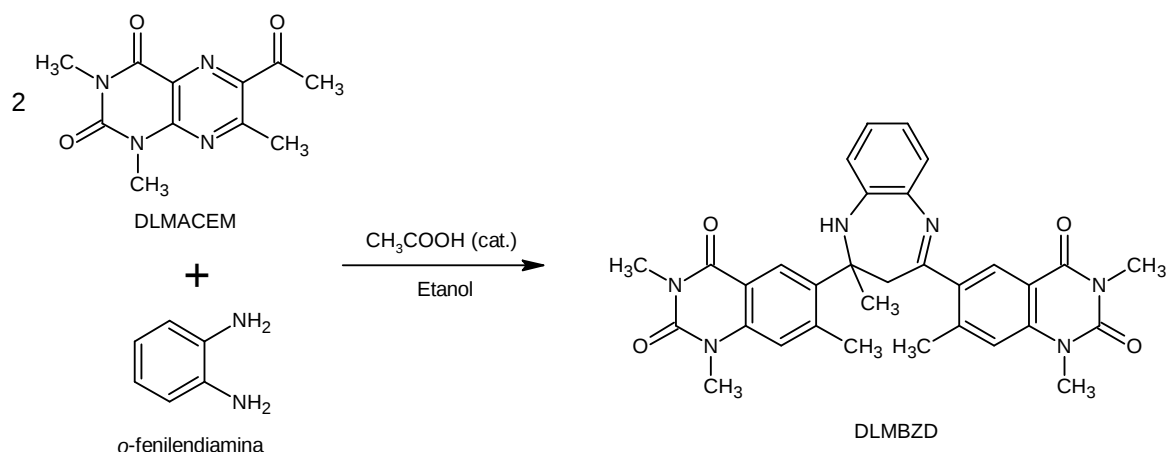


Figura 4.2. Síntesis de DLMBZD.

Los resultados analíticos del ligando 2,4-bis(1,3,7-trimetil-pteridina-2,4(1H,3H)-diona-6-il)-2,3-dihidro-2-metil-1H-1,5-benzodiazepina (DLMBZD) se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 4.1. Datos analíticos del ligando DLMBZD.

Compuesto	Fórmula	M (g/mol)	% C	% H	% N	Color
DLMBZD·½H ₂ O	C ₂₈ H ₂₉ N ₁₀ O _{4.5}	568.59	58.02 (58.22)	5.42 (5.06)	23.35 (22.95)	Amarillo

* entre paréntesis valores calculados.

4.1.2. Espectrometría de masas

En la figura 4.3 se recoge el espectro de masas y las fragmentaciones más significativas del ligando DLMBZD.

En el espectro se puede observar que el pico molecular es detectable y de intensidad apreciable, con un valor de $m/z = 568$ que coincide con el peso molecular propuesto para el ligando. A $m/z = 363$ aparece un pico de notable intensidad correspondiente a la pérdida de uno de los fragmentos pteridínicos del compuesto. La siguiente fragmentación que se produce es la pérdida de $-C_2H_3N$ del anillo diazepínico obteniéndose así el pico base a un valor de $m/z = 322$. A continuación, tras la pérdida de un metilo y del anillo aromático $-C_6H_4$, se origina la señal a $m/z = 231$. A m/z inferiores se observan picos de baja intensidad procedentes de las fragmentaciones típicas de los derivados pteridínicos [Goto *et al.*, 1965].

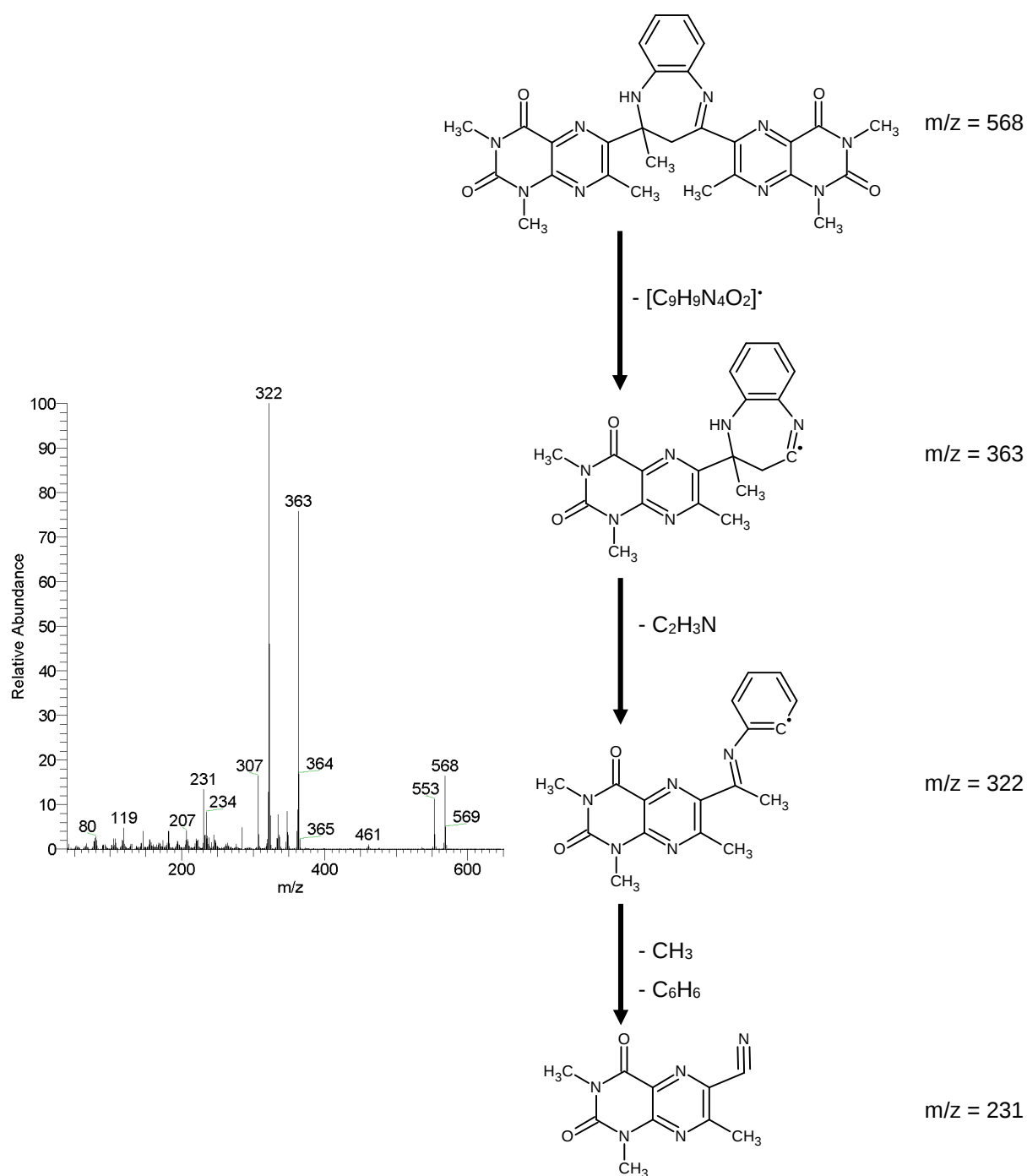


Figura 4.3. Espectro de masas y fragmentaciones más significativas del DLMBZD.

4.1.3. Espectros de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN)

Las bandas más significativas encontradas en el espectro infrarrojo del ligando DLMBZD (Figura 4.4), correspondientes a vibraciones de grupos que potencialmente pueden intervenir en el posterior proceso de coordinación al metal, se recogen en la Tabla 4.2.

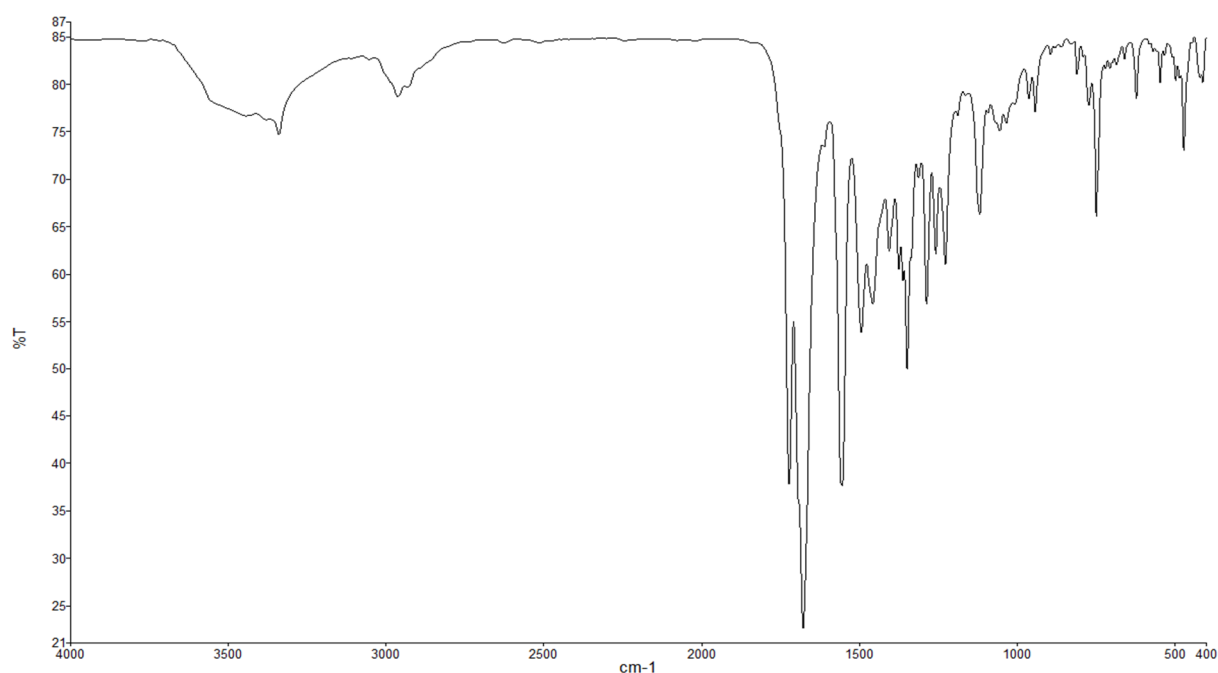


Figura 4.4. Espectro IR (4000–400 cm^{-1}) del ligando DLMBZD.

Tabla 4.2. Asignación de las bandas más significativas del espectro IR del ligando DLMBZD.

Bandas	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C=C}) + \nu(\text{C=N})$
Frecuencia (cm^{-1})	3340	2963	1722, 1678	1554	1494	1457, 1287

Comparando con los datos encontrados en bibliografía [Pretsch *et al.*, 2000] el espectro IR exhibe una banda de absorción media a 3340 cm^{-1} , que puede ser asignada a vibraciones de tensión del grupo N-H. Alrededor de la zona de 3000 cm^{-1} se encuentran las bandas asignables a las vibraciones de tensión $\nu(\text{C-H})$ de los grupos N-CH_3 y $=\text{C-H}$. A 1722 y 1678 cm^{-1} aparecen dos bandas que pueden ser asignadas al acoplamiento de las vibraciones de tensión de los grupos carbonilo de los anillos pteridínicos. Tal y como se recoge en bibliografía [Linares-Ordóñez, 2007], la señal que aparece a mayor valor de número de onda corresponde principalmente a la vibración $\nu(\text{C2=O})$ y la de menor valor puede ser asignada, mayoritariamente, a $\nu(\text{C4=O})$. La banda a ca. 1554 cm^{-1} se atribuye a la frecuencia de estiramiento del enlace C=N de los anillos de pirazina y dos bandas a 1457 y 1287 cm^{-1} podrían ser asignadas a vibraciones $\nu(\text{C=C}) + \nu(\text{C=N})$ [Illán-Cabeza *et al.*, 2016]. Las vibraciones de los enlaces C=C puede ser asignados a la banda de absorción a 1494 cm^{-1} . La presencia del anillo aromático ortosustituido de la benzodiazepina podría ponerse de manifiesto con la banda a 749 cm^{-1} .

El estudio de la caracterización del ligando se completa con los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , DEPT135, HSQC y HMBC (Figuras 4.5 y 4.6). La comparación de los espectros obtenidos con los datos existentes en bibliografía [Illán-Cabeza *et al.*, 2016] ha permitido realizar la asignación de las señales según se ven reflejadas en las siguientes figuras.

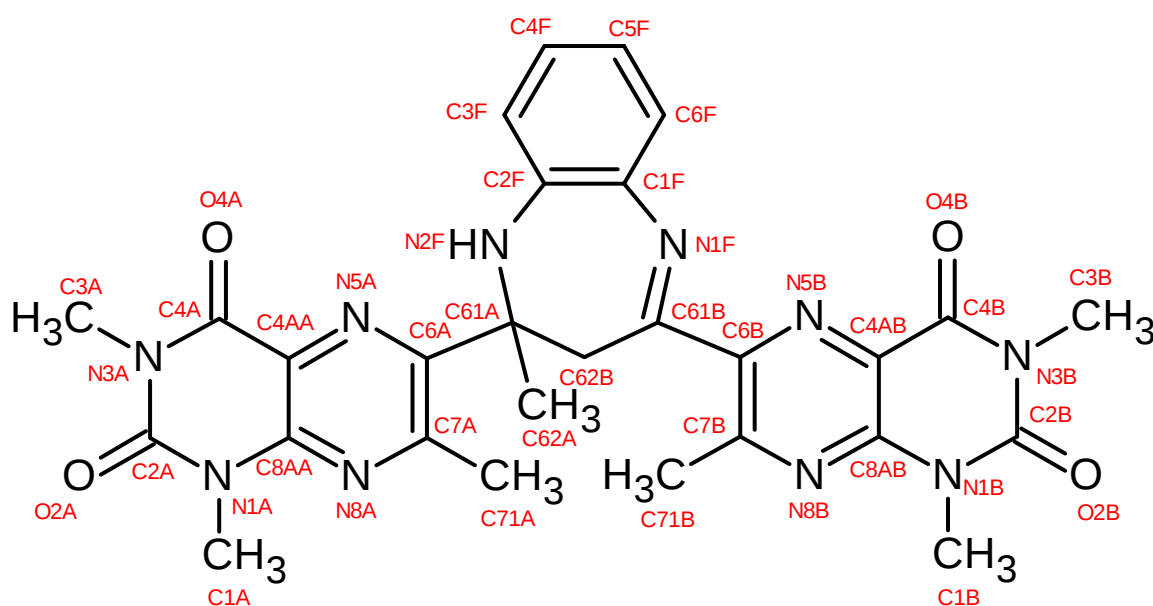
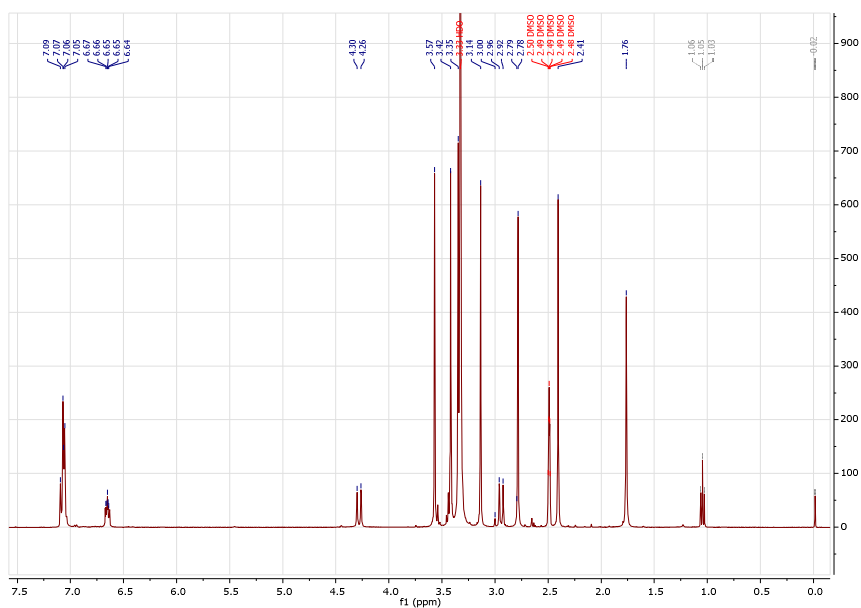
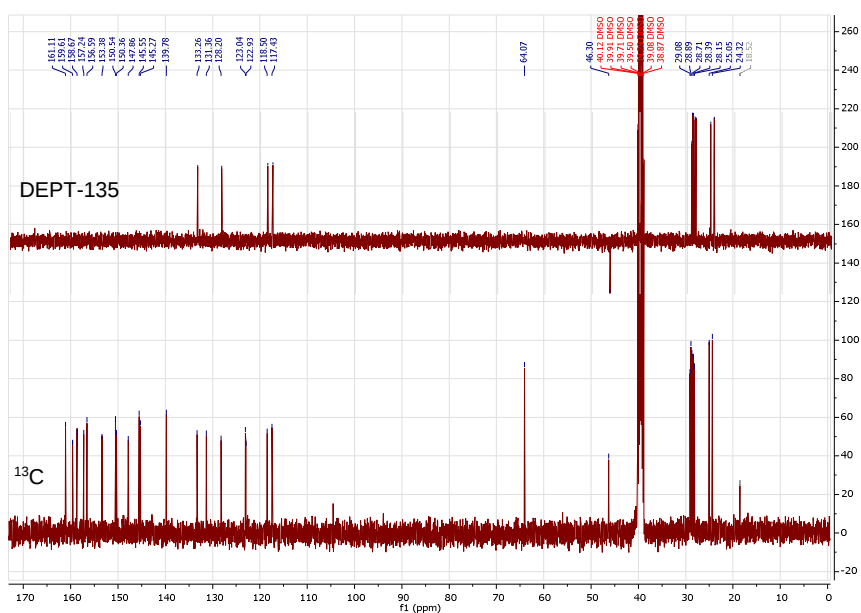


Figura 4.5. Esquema de numeración de los átomos del ligando DLMBZD.



¹H-RMN	
C61A-CH ₃	1.76
C7X-CH ₃	2.41, 2.78
C62B-H ₂	2.92, 2.96
N3X-CH ₃	3.14, 3.35
N1X-CH ₃	3.42, 3.57
C62B-H ₂	4.26, 4.30
C5F-H	6.66
N2F-H	7.06
C3F/C4F/ C6F-H	7.07



¹³C-RMN	
C71X	24.32, 25.05
C3X	28.15, 28.39
C1X	28.71, 28.89
C62A	29.08
C62B	46.30
C61A	64.07
C5F	117.43
C3F	118.50
C4AX	122.93, 123.04
C4F	128.20
C1F	131.36
C6F	133.26
C2F	139.78
C8AX	145.27, 145.55
C6B	147.86
C2X	150.36, 150.54
C6A	153.38
C7	156.59, 157.24
C4	158.67, 159.61
C61B	161.11

Figura 4.6. Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del ligando DLMBZD en DMSO-d₆.

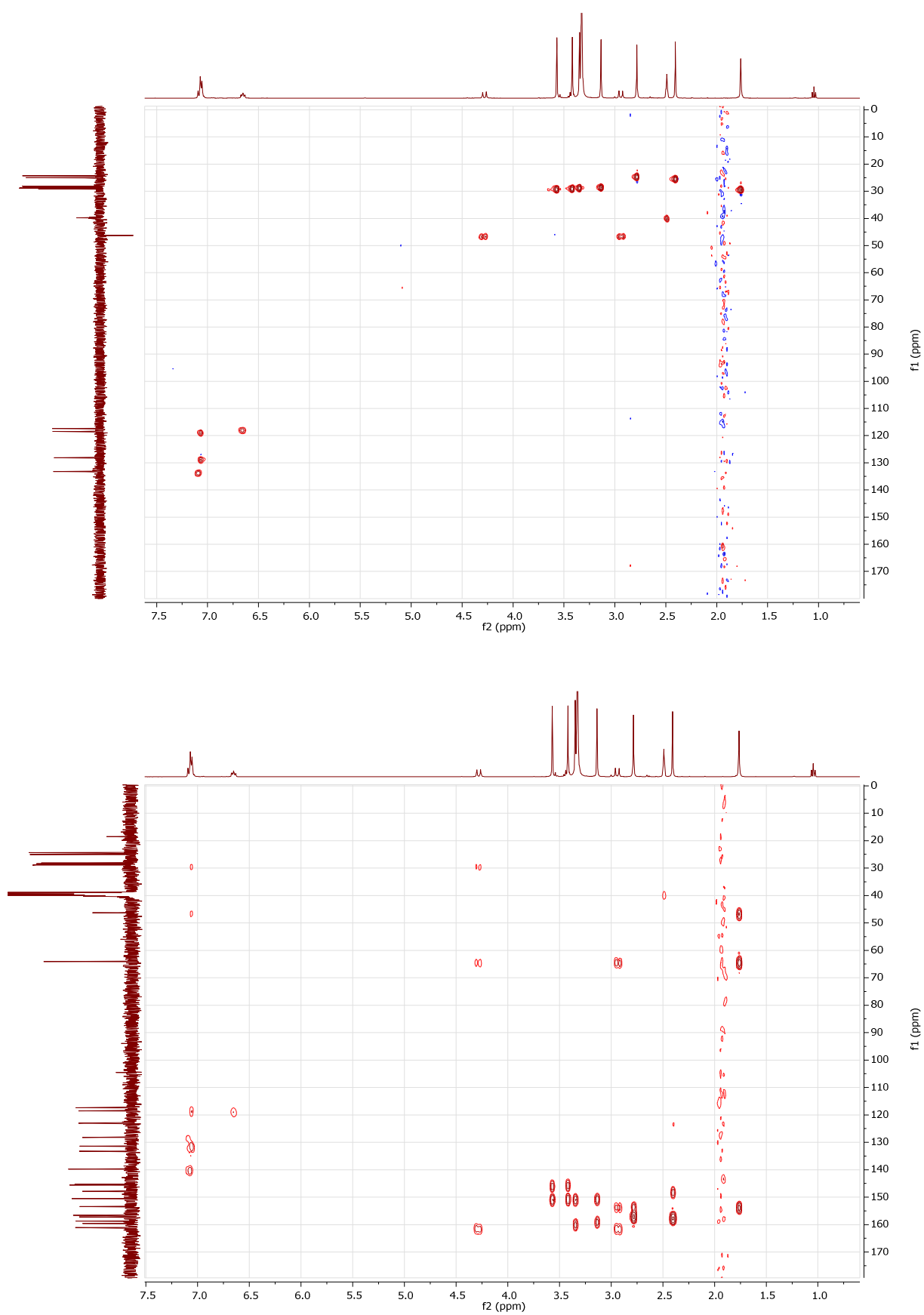


Figura 4.7. Espectros de RMN de HSQC y HMBC del ligando DLMBZD en DMSO-d₆.

4.2. Los complejos

Una vez sintetizado y caracterizado el ligando se procedió a la síntesis de los complejos. En la siguiente tabla se recogen los experimentos realizados durante el periodo experimental:

Tabla 4.3. Datos analíticos los complejos estudiados.

Sal metálica (M)	Ligando auxiliar (L')	Disolvente	Proporción (M:L:L')	t (h)	T (°C)	Resultados
Re(CO) ₅ Cl	-	Tolueno	1:1	24	85	Disolución
Pd(AcO) ₂	-	Acetonitrilo	1:1	24	85	Sal
K ₂ [PdCl ₄]	-	Acetonitrilo	1:1	24	85	Sal
K ₂ [PdCl ₄]	PPh ₃	Acetonitrilo	1:1:1	24	85	PPh ₃
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	Etanol	1:1	24	85	Disolución
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	Acetonitrilo	1:1	24	85	Disolución
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	-	Diclorometano	1:1	24	85	Disolución
K ₂ [PtCl ₄]	-	Acetonitrilo	1:1	24	85	Disolución
K ₂ [PtCl ₄]	PPh ₃	Acetonitrilo	1:1:1	24	85	PPh ₃
K ₂ [PtCl ₄]	KSCN	Acetonitrilo	1:1:2	24	85	Sal
Zn(SCN) ₂	-	Acetonitrilo	1:1	2	60	[Zn(DLMBZD)(SCN) ₂]·H ₂ O
Cd(SCN) ₂	-	Acetonitrilo	1:1	2	60	[Cd(DLMBZD)(SCN) ₂]·H ₂ O
Hg(SCN) ₂	-	Acetonitrilo	1:1	2	60	[Hg(DLMBZD)(SCN) ₂]·H ₂ O

A la vista de los datos recogidos en la tabla se puede observar que hasta ahora sólo se han obtenido complejos metálicos con los tiocianatos de Zn(II), Cd(II) y Hg(II).

En la mayoría de los casos, los compuestos que se forman son solubles en los disolventes utilizados en la síntesis de manera que, tratando de obtener compuestos cristalinos, las disoluciones se tapan con parafilm y se meten en el frigorífico lo que ha provocado que todavía no haya precipitado nada, pero se espera obtener complejos cuando se evapore el disolvente.

4.2.1. Síntesis

El paso previo para la síntesis de los complejos obtenidos hasta ahora fue la obtención de los correspondientes tiocianatos metálicos, para lo cual, se utilizaron las reacciones y condiciones descritas en bibliografía [Wöhlert *et al.*, 2013].

La síntesis de los complejos se llevó a cabo haciendo reaccionar 0.1 mmol de sales del tipo $M(\text{SCN})_2$ con el ligando DLMBZD en proporción 1:1 empleando como disolvente acetonitrilo (15 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en continua agitación y a 60 °C durante dos horas. Transcurrido dicho tiempo las disoluciones resultantes se dejaron concentrar a temperatura ambiente y, al cabo de unos días, se obtuvieron unos sólidos que se filtraron a vacío, se lavaron con éter y se dejaron secar al aire (Rendimiento: 60-75%).

Los complejos aislados se caracterizaron mediante análisis elemental, espectroscopía infrarroja, espectrometría de masas y en los casos en los que ha sido posible RMN de ^1H y ^{13}C . En la tabla 4.4 se recogen los datos analíticos de los complejos estudiados.

Tabla 4.4. Datos analíticos de los complejos obtenidos.

Compuesto	Fórmula	M (g/mol)	% C	% H	% N	% S
$[\text{Zn}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{ZnC}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_{12}\text{O}_5\text{S}_2$	768.14	47.10 (46.91)	3.54 (3.94)	21.94 (21.88)	7.98 (8.35)
$[\text{Cd}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{CdC}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_{12}\text{O}_5\text{S}_2$	815.18	44.16 (44.20)	3.12 (3.71)	20.13 (20.62)	7.05 (7.87)
$[\text{Hg}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{HgC}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_{12}\text{O}_5\text{S}_2$	863.29	40.35 (39.95)	3.34 (3.34)	18.03 (18.57)	6.86 (7.08)

* entre paréntesis valores calculados.

4.2.2. Espectrometría de masas

Respecto a los espectros de masas obtenidos para los complejos, en ningún caso se observa el pico molecular correspondiente al ion molecular, lo que muestra la inestabilidad de estos complejos frente al impacto electrónico y, debido a ello, no se ha podido confirmar con esta técnica el peso molecular de los mismos. En los

espectros MS aparecen las fragmentaciones del ligando DLMBZD por lo que esta técnica no muestra ningún dato relativo acerca de la estructura de los complejos.

A modo de ejemplo en la figura 4.8 se muestra el espectro de masas del complejo $[\text{Zn}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

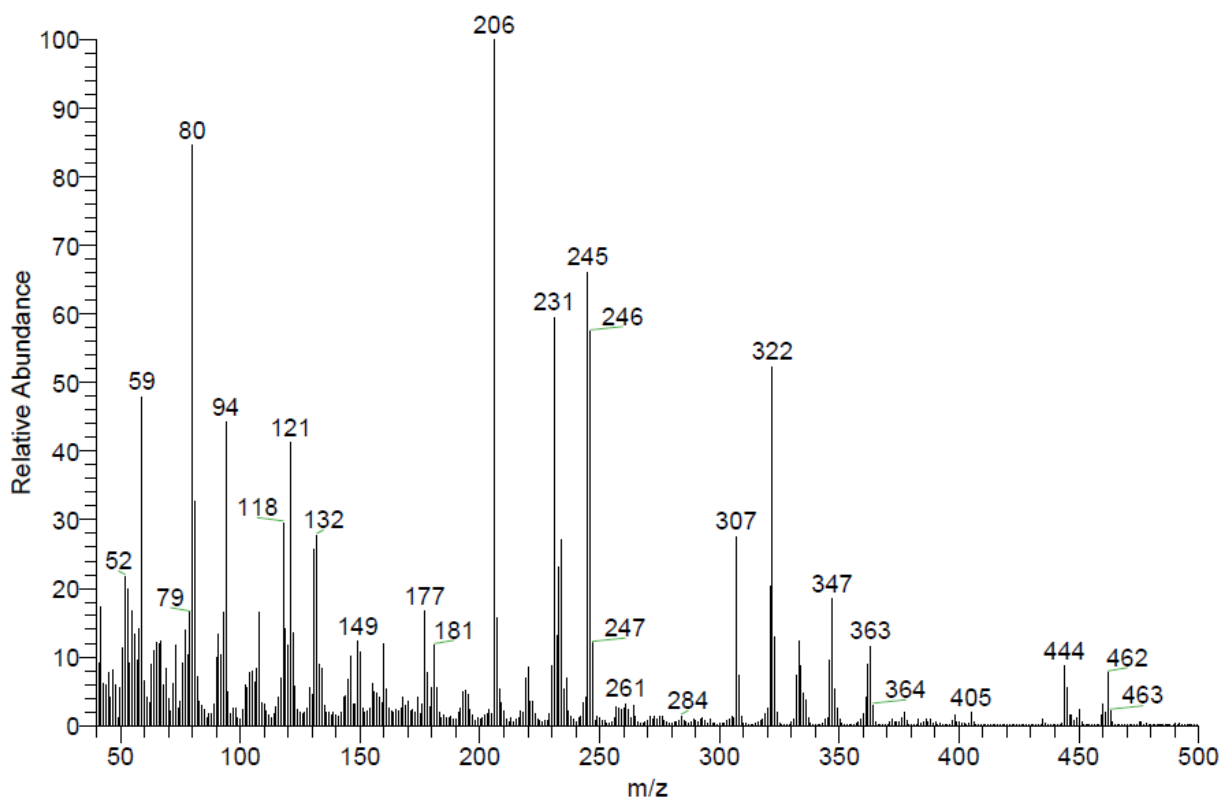


Figura 4.8. Espectro de masas del complejo $[\text{Zn}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

4.2.3. Espectros de infrarrojo y resonancia magnética nuclear

En la siguiente figura se muestran los espectros IR ($4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) de los compuestos sintetizados. La asignación de las bandas más significativas se recogen en la tabla 4.5 y se ha realizado por comparación con el espectros IR del ligando DLMBZD (Figura 4.4) y con datos encontrados en bibliografía [Pretsch *et al.*, 2000].

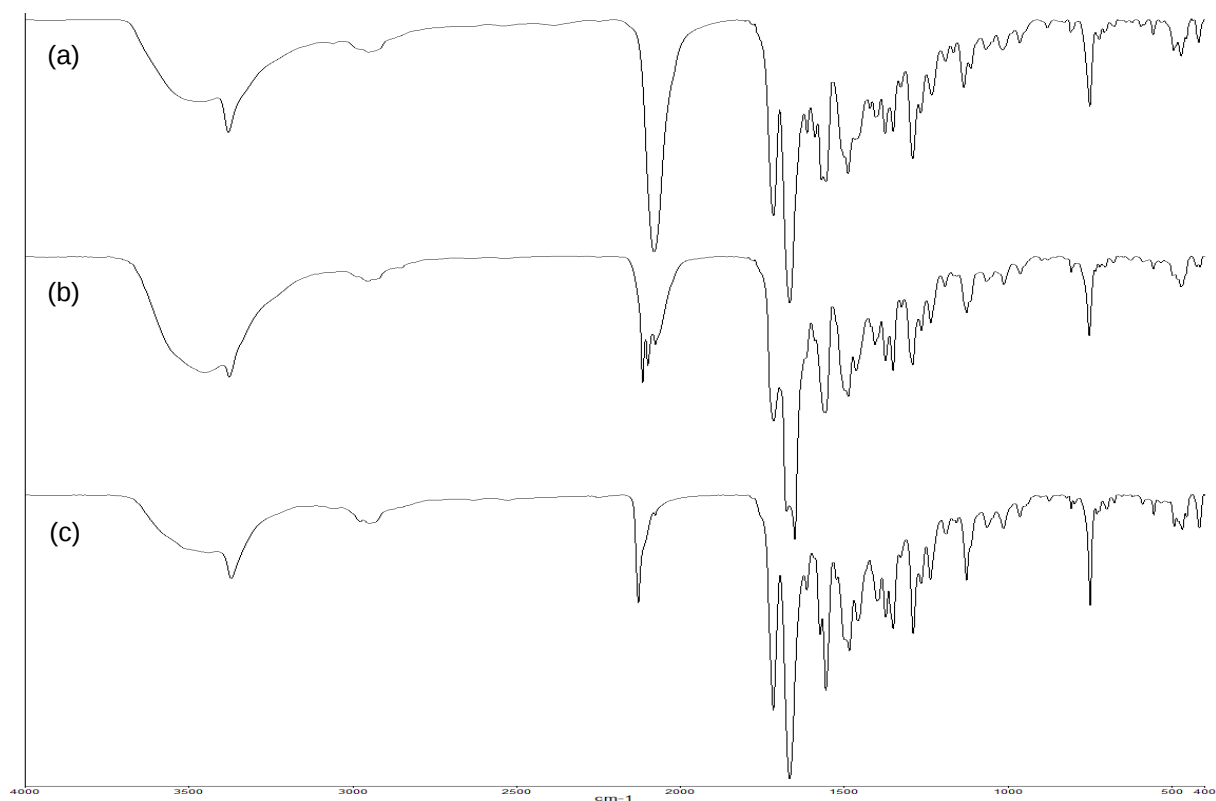


Figura 4.9. Espectros IR (4000–400 cm^{-1}) de los complejos $[\text{Zn}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (a), $[\text{Cd}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (b) y $[\text{Hg}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (c).

Tabla 4.5. Asignación de las bandas más significativas del espectro IR del ligando DLMBZD.

	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{SCN})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{C=C}) + \nu(\text{C=N})$
$[\text{ZnL}(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	3380	2953	2081	1716, 1666	1555	1489	1458, 1291
$[\text{CdL}(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	3377	2958	2116	1716, 1651	1556	1488	1464, 1291
$[\text{HgL}(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	3371	2948	2129	1717, 1667	1556	1485	1459, 1290

En todos los casos en torno a 3390-3370 cm^{-1} , se observa una vibración asignable a $\nu(\text{N-H})$ del grupo diazepina, que en la mayoría de los complejos presenta mayor intensidad y está desplazado a mayor número de onda respecto a la del ligando DLMBZD. Este desplazamiento se puede deber a la posibilidad de que dichos átomos dejen de participar en enlaces de hidrógeno.

En el resto de las asignaciones se observa un desplazamiento en las bandas debido al proceso de coordinación, estos desplazamientos están de acuerdo con los encontrados en bibliografía para complejos similares [Illán-Cabeza *et al.*, 2016].

En la zona comprendida entre 2120 y 2050 cm^{-1} podemos observar con claridad las vibraciones propias del grupo tiocianato. El grupo SCN puede coordinarse al metal

a través del nitrógeno o del azufre. En general, los metales de la primera serie de transición se coordinan al ligando a través del nitrógeno, mientras que los metales de las segunda y tercera series de transición lo hacen a través del átomo de azufre. Sin embargo, otros factores como el estado de oxidación del metal, la naturaleza de otros ligandos en el complejo e influencias de tipo estérico, también pueden contribuir al modo de coordinación.

Algunos criterios empíricos recogidos en la bibliografía [Nakamoto, 2009] para determinar el tipo de enlace del grupo NCS en complejos metálicos son:

1. Las frecuencias de estiramiento del enlace CN ($\nu(\text{CN})$) son generalmente más bajas cuando se coordina por el N (ca. 2050 cm^{-1}) que cuando se coordina por el S (ca. 2100 cm^{-1}).
2. Las vibraciones de tensión del enlace C-S muestran una banda a $860\text{-}780\text{ cm}^{-1}$ para M-NCS y a $720\text{-}690\text{ cm}^{-1}$ para M-SCN. Sin embargo, esta banda suele ser débil y con frecuencia puede quedar escondida por la presencia de otras bandas en la misma región pertenecientes a otros ligandos que formen parte del complejo metálico.
3. Algunos autores sugieren que los complejos M-NCS exhiben una sola banda $\delta(\text{NCS})$ en torno a 480 cm^{-1} , mientras que complejos M-SCN muestran varias bandas de baja intensidad cerca de 420 cm^{-1} . Estas bandas también son débiles y suelen quedar ocultas por otras bandas.

Atendiendo a estos criterios, la banda que aparece a 2081 cm^{-1} en el complejo $[\text{Zn}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ corresponde a la vibración de tensión del enlace C-N del grupo tiocianato, indicando una coordinación a través del átomo de N del SCN, mientras que para los complejos $[\text{Cd}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Hg}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, las bandas aparecen por encima de 2100 cm^{-1} lo que lleva a pensar que el ligando se coordina a través del S. Las vibraciones de tensión $\nu(\text{CS})$ que aparecen a frecuencias menores no se observan en los espectros ya que pueden estar escondidas por las señales del ligando DLMBZD.

En todos los espectros aparecen bandas características de la combinación de vibraciones de tensión de ambos grupos carbonilo exocíclicos, la primera asignable a $\nu(\text{C2=O})$, mientras que la segunda y más intensa parece ser la correspondiente a $\nu(\text{C4=O})$ [Linares-Ordóñez, 2007]. El hecho de que la vibración $\nu(\text{C4=O})$ experimente, en infrarrojo, un desplazamiento mayor que la banda $\nu(\text{C2=O})$, puede justificarse por una posible coordinación del ligando al metal a través del átomo O4 como ocurre en la mayoría de los complejos con derivados pteridínicos [Illán-Cabeza *et al.*, 2016].

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , HSQC y HMBC junto con las señales correspondientes se encuentran recogidos en las siguientes figuras. Dichos espectros se han registrado por disolución de la muestra en DMSO-d_6 .

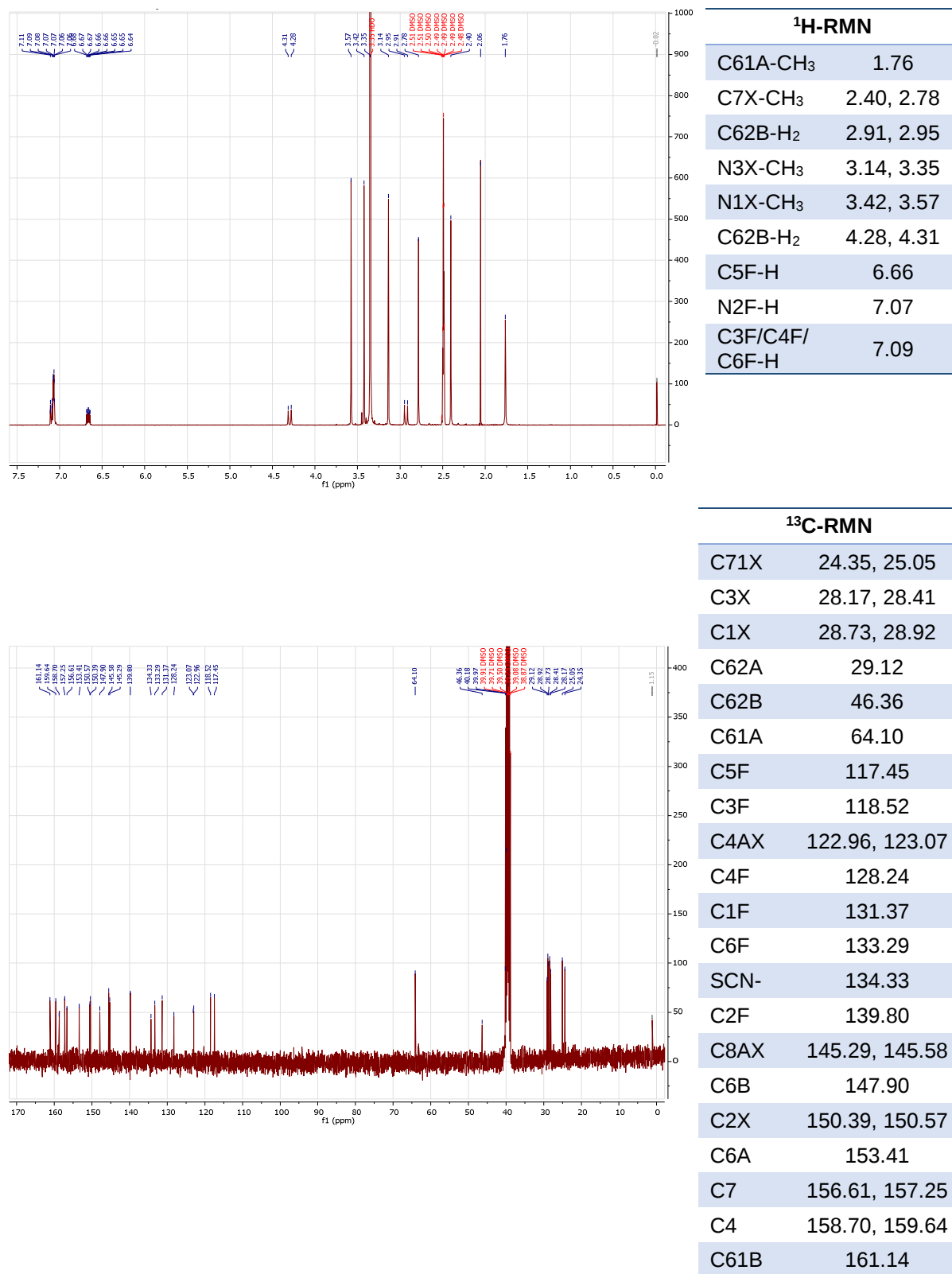


Figura 4.10. Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del complejo $[\text{Zn}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ en DMSO-d_6 .

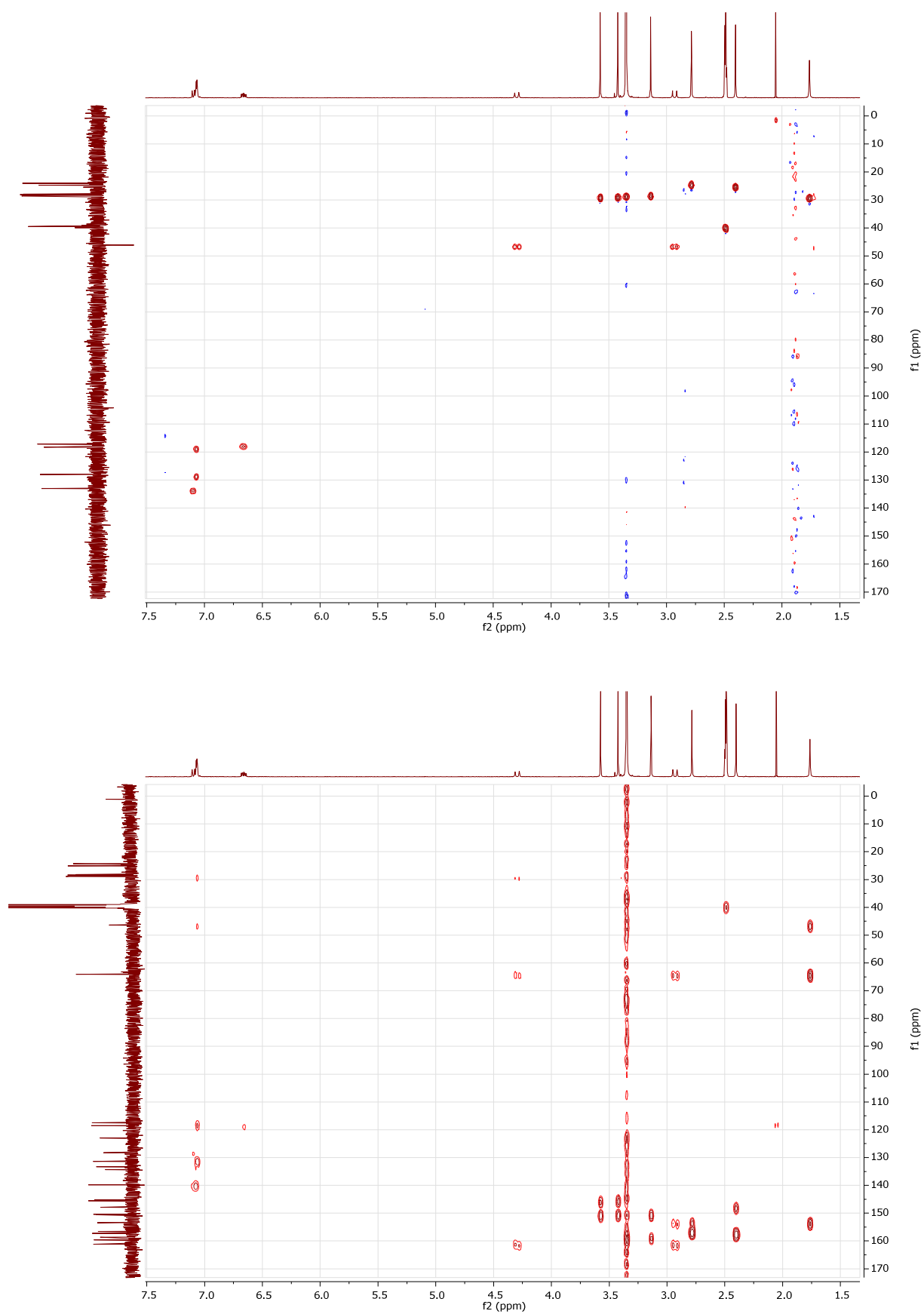


Figura 4.11. Espectros de RMN de HSQC y HMBC del complejo $[\text{Zn}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ en DMSO-d_6 .

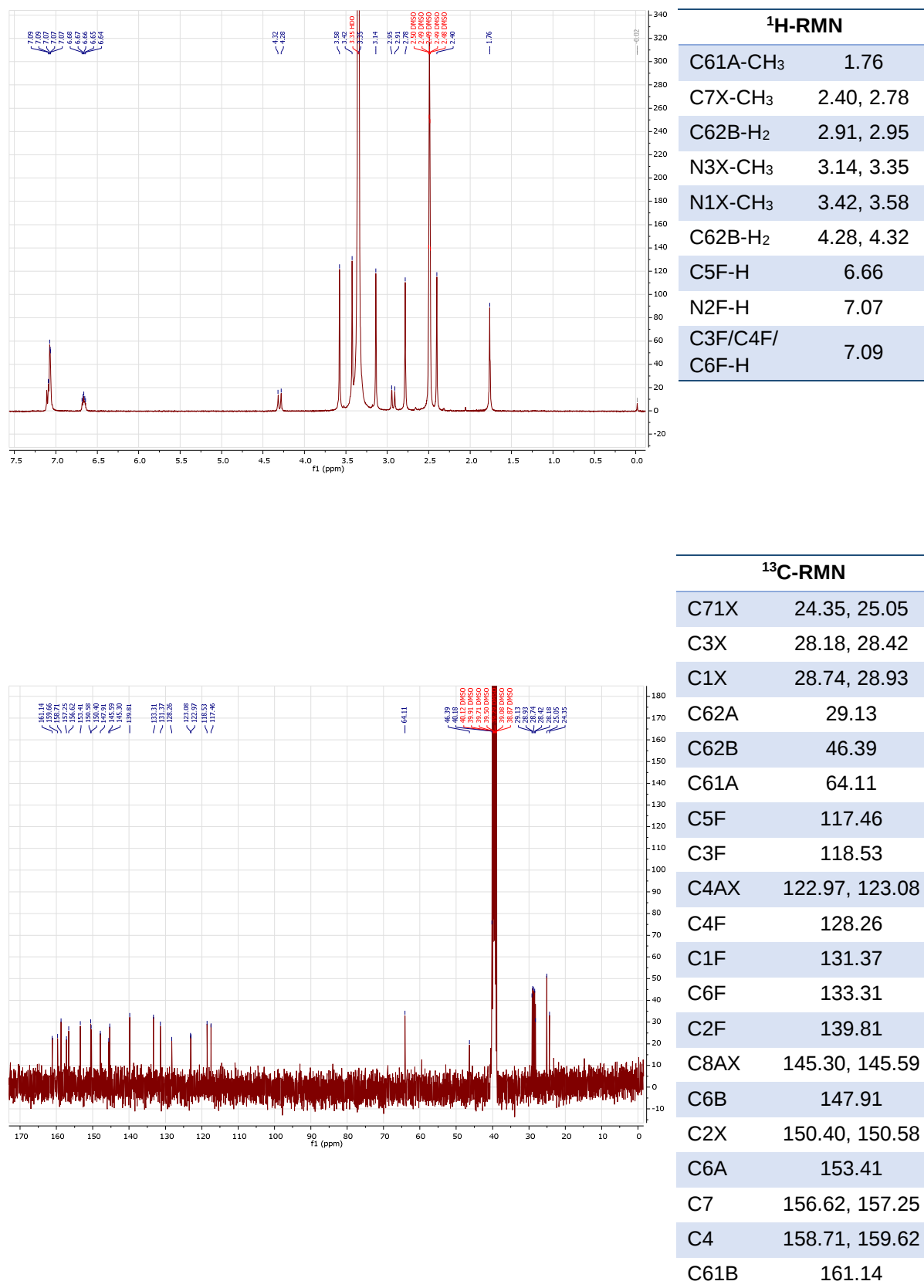


Figura 4.12. Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del complejo [Cd(DLMBZD)(SCN)₂]·H₂O en DMSO-d₆.

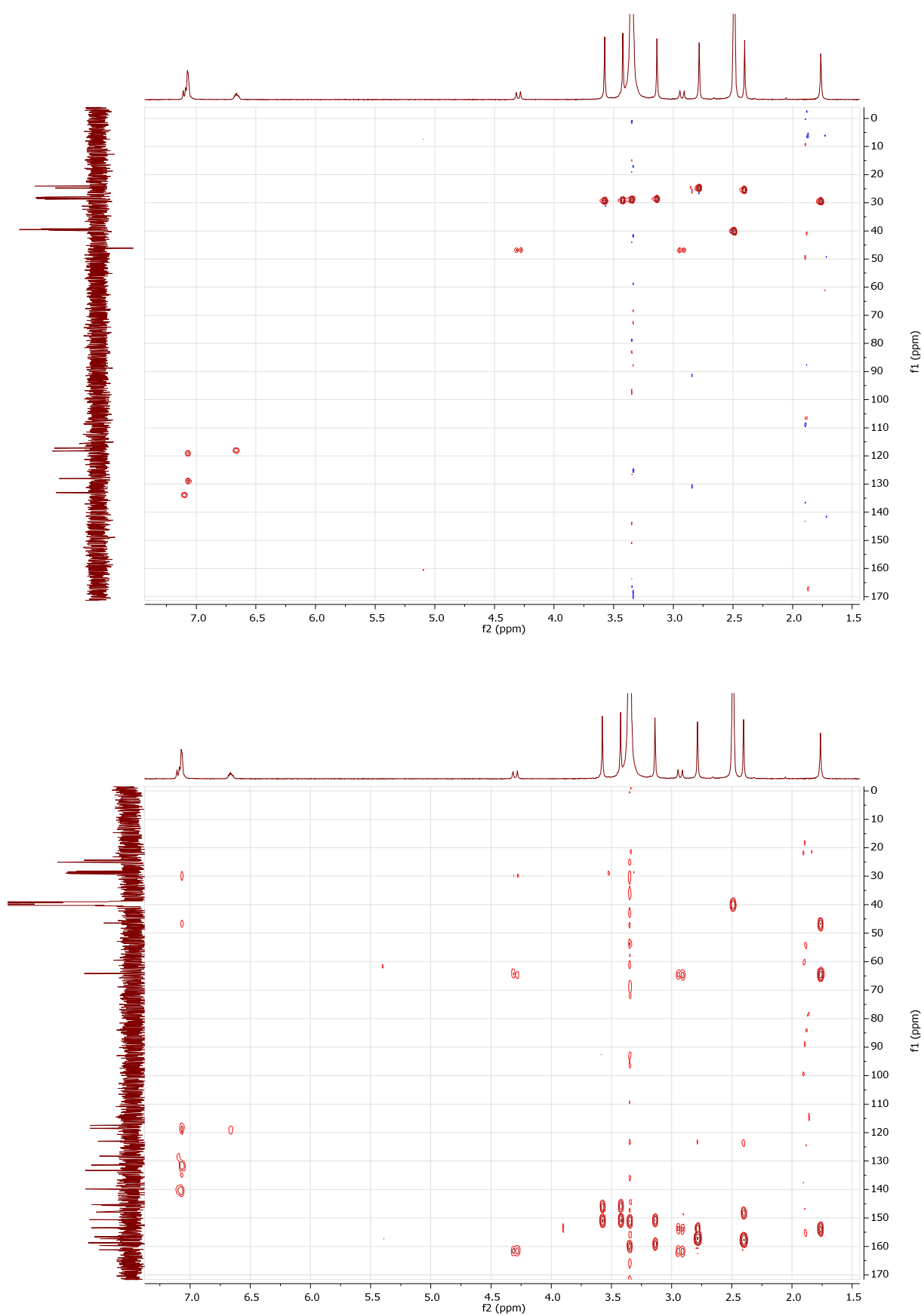


Figura 4.13. Espectros de RMN de HSQC y HMBC del complejo $[Cd(DLMBZD)(SCN)_2] \cdot H_2O$ en $DMSO-d_6$.

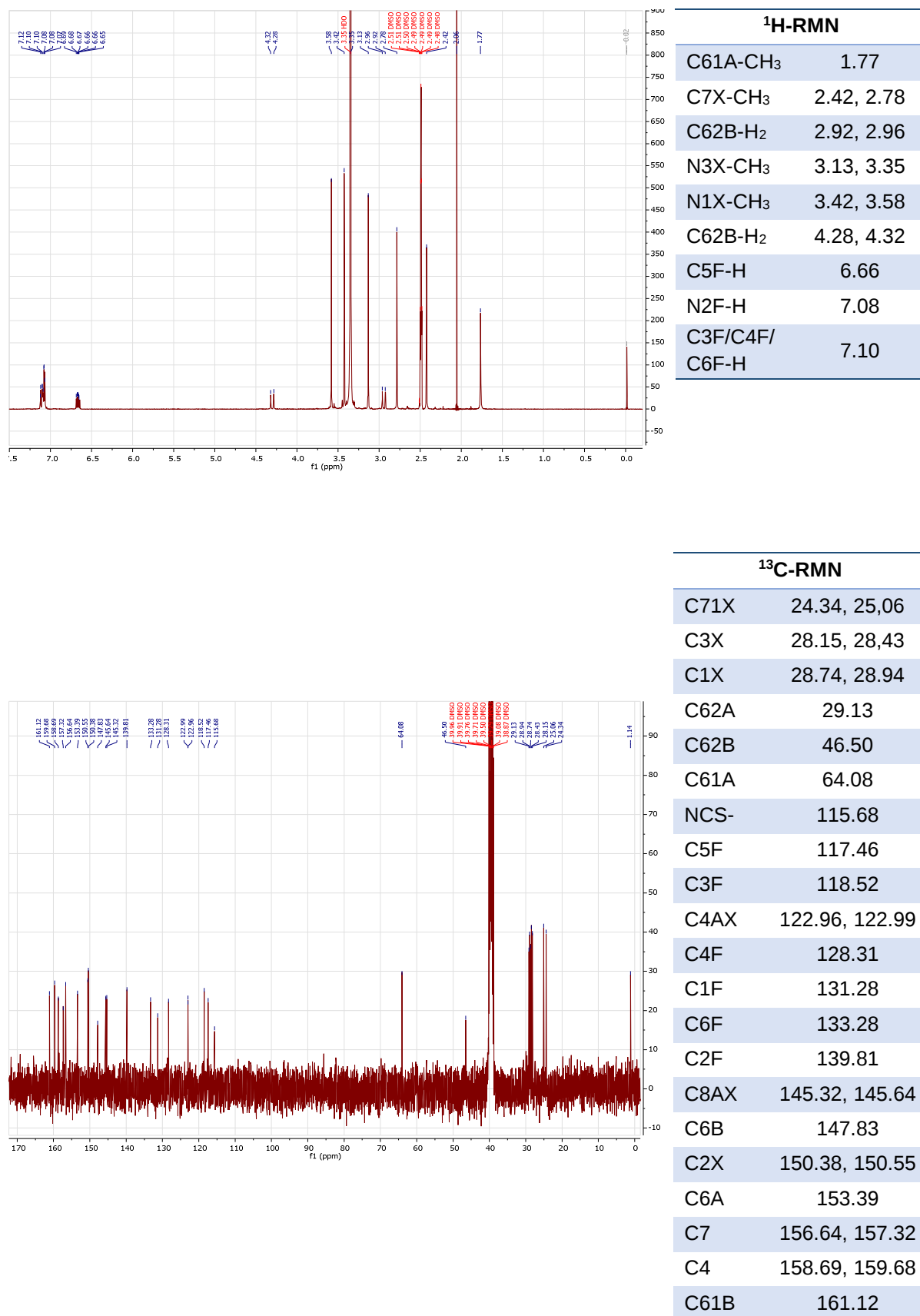


Figura 4.14. Espectros de RMN de ¹H y ¹³C del complejo [Hg(DLMBZD)(SCN)₂]·H₂O en DMSO-d₆.

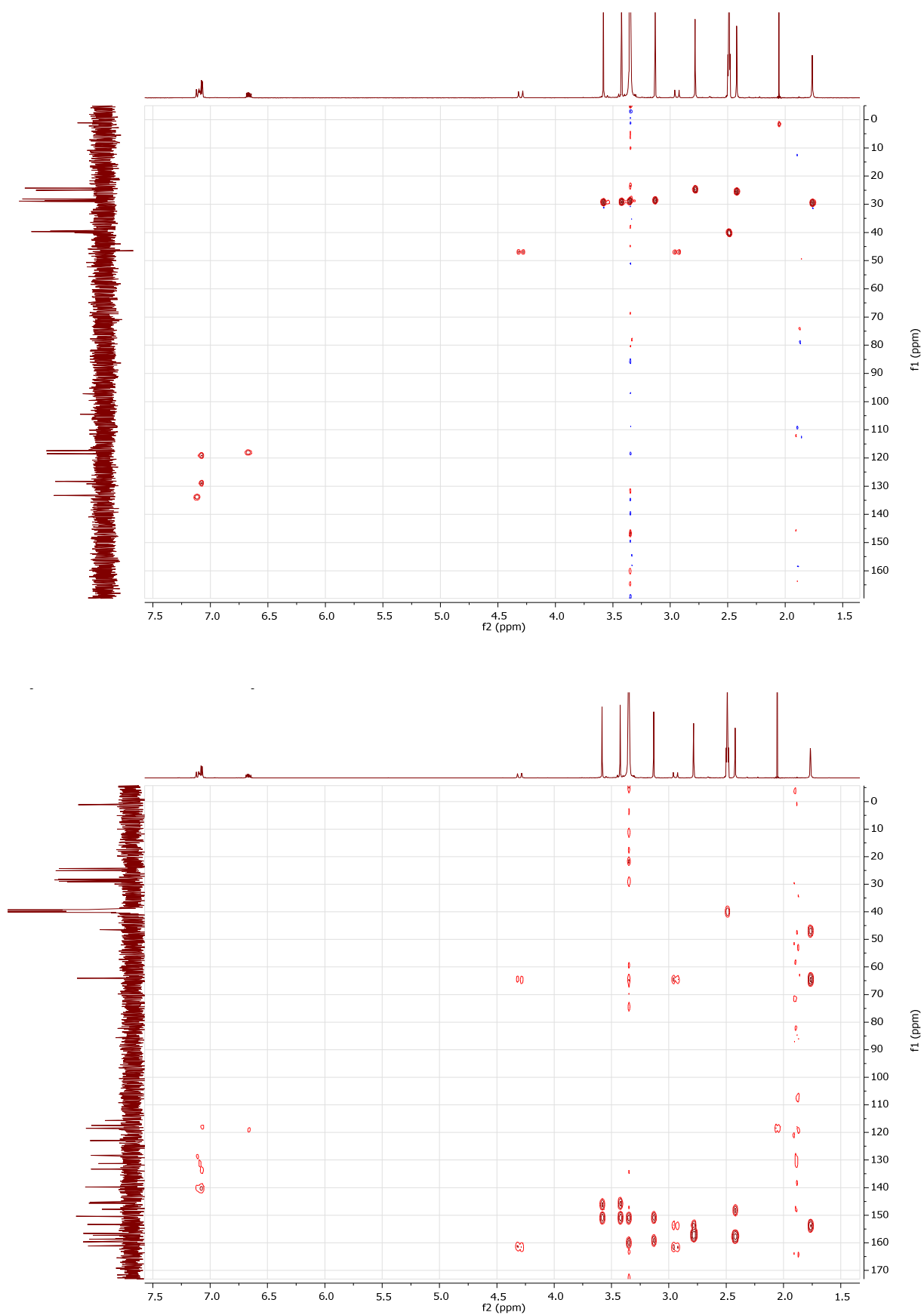


Figura 4.15. Espectros de RMN de HSQC y HMBC del complejo $[\text{Hg}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ en DMSO-d_6 .

Los valores de los desplazamientos químicos que aparecen en estos espectros no presentan variaciones apreciables respecto de los que se pueden observar para el ligando libre; si bien en el espectro de ^{13}C aparece una señal correspondiente al carbono del ligando tiocianato. Estas señales ayudan a justificar el modo de coordinación del metal con el ligando SCN.

En el complejo $[\text{Zn}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ dicha señal sale a $\delta=134.33$ ppm, correspondiente al desplazamiento químico del grupo isotiocinato (Zn-NCS). En el caso del complejo $[\text{Hg}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ la señal sale a un desplazamiento químico de 115.68 ppm y corresponde al desplazamiento químico del grupo tiocianato (Hg-SCN) [Clarke *et al.*, 1998]. Sin embargo, en el complejo $[\text{Cd}(\text{DLMBZD})(\text{SCN})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ no se observa ninguna señal, hecho que podría justificarse teniendo en cuenta una posible disociación del complejo en el disolvente empleado (DMSO-d_6).

5. CONCLUSIONES

A partir de los datos expuestos en la presente Memoria y a la vista de los datos bibliográficos recogidos, se pueden establecer como principales las siguientes conclusiones:

Primera: Tratando de aunar las propiedades biológicas de los derivados pteridínicos y de las benzodiazepinas, y como paso previo a la síntesis de complejos, se ha sintetizado y caracterizado el ligando derivado de la 1,5-benzodiazepina denominado DLMBZD (2,4-bis(1,3,7-trimetil-pteridina-2,4(1*H*,3*H*)-diona-6-il)-2,3-dihidro-2-metil-1*H*-1,5-benzodiazepina).

Segunda: Se ha llevado a cabo el estudio de la interacción de este ligando con distintas sales metálicas de Re(I), Pd(II), Pt(II), Zn(II), Cd(II) y Hg(II).

Tercera: A partir de estas experiencias, hasta ahora, sólo ha sido posible aislar y caracterizar estructuralmente mediante técnicas espectroscópicas y análisis elemental, los complejos de cinc, cadmio y mercurio cuya fórmula molecular es $[M(DLMBZD)(SCN)_2] \cdot H_2O$.

Cuarta: En los tres compuestos, a la vista de los datos encontrados en bibliografía para compuestos análogos, proponemos la misma coordinación (Figura 5.2) [Illán-Cabeza *et al.*, 2016].

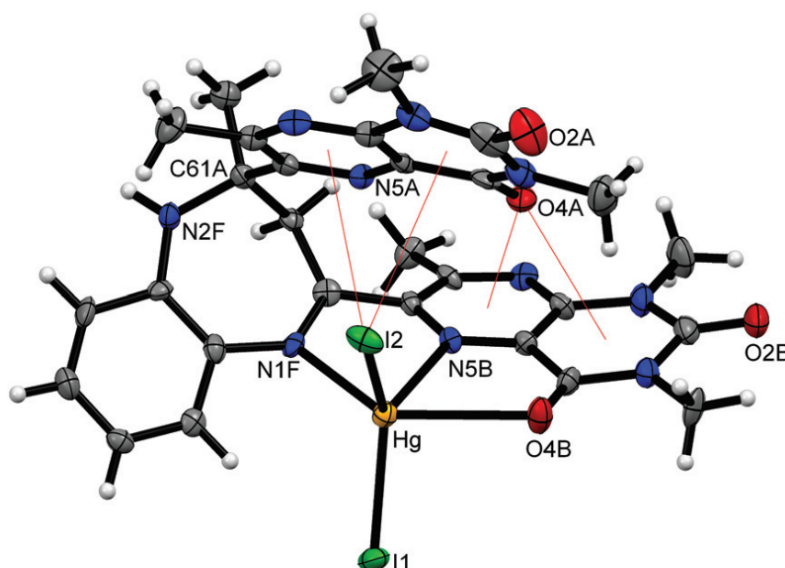


Figura 5.2. Diagrama ORTEP del complejo análogo $[HgI_2(DLMBZD)]$.

En cada uno, el ligando derivado de la 1,5-benzodiazepina actuaría como ligando tridentado (N, N, O) a través de los átomos de nitrógeno de los restos de diazepina y pirazina y del O4 de una de las pteridinas. Para completar la coordinación del metal, se unirían dos ligandos tiocianato coordinando por S o por N dependiendo del ion metálico, tal y como se ha observado en los espectros infrarrojos de los compuestos.

Quinta: Suponemos que el ligando orgánico sufre cambios estereoquímicos de igual forma a la que ocurre en los complejos encontrados en bibliografía, ya que parece que tiende a plegarse debido a las interacciones establecidas entre la densidad electrónica de los anillos de pirimidina y pirazina de los restos de pteridina y a la presencia del ion metálico.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed, S. A., Elghandour, A. H. & Elgendy, H. S. (2014). Synthesis of pteridines derivatives from different heterocyclic compounds. *Der Pharma Chemica*, 6(3), 194–219. Retrieved from <http://derpharmachemica.com/archive.html>
- Beyer, H. & Walter, W. (1987). *Manual de química orgánica*. Reverté. Retrieved from <https://books.google.es/books?id=Pm7INZzKlaoC>
- Castiñeiras, A. & Vázquez, E. M. (2004). *QIES-04*. Universidade de Santiago de Compostela, Servicio de Publicacións e Intercambio Científico. Retrieved from <https://books.google.es/books?id=aUBovFvWuqAC>
- Clarke, M. J., Allan, C. B., Davidson, G., Figlar, J., Harris, W. R., Kelly, J. M., ... Nieter, S. J. (1998). Less common metals in proteins and nucleic acid probes. In M. J. Clarke (Ed.) (1st ed., Vol. 92, p. 233). Springer Berlin Heidelberg.
- Fader, L. D., Bethell, R., Bonneau, P., Bös, M., Bousquet, Y., Cordingley, M. G., ... Yoakim, C. (2011). Discovery of a 1,5-dihydrobenzo[b][1,4]diazepine-2,4-dione series of inhibitors of HIV-1 capsid assembly. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(1), 398–404. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.131>
- Goto, T., Tatematsu, A. & Matsuura, S. (1965). Organic mass Spectrometry. I. Mass spectra of pteridine, methylpteridines and hydroxypteridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 30(6), 1844–1846. <https://doi.org/10.1021/jo01017a031>
- Hernández, F. (2014). *MIP. Manual de medicina de urgencias* (2nd ed.). Manual Moderno. Retrieved from <https://books.google.es/books?id=u-QhCQAAQBAJ>
- Horton, D. A., Bourne, G. T. & Smythe, M. L. (2003). The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chemical Reviews*, 103(3), 893–930. <https://doi.org/10.1021/cr020033s>

- Illán-Cabeza, N. A., Jiménez-Pulido, S. B., Hueso-Ureña, F., Peña-Ruiz, T., Quirós-Olozábal, M. & Moreno-Carretero, M. N. (2016). Interactions between 2,4-bis-pteridine-1,5-benzodiazepine and group 12 dihalides: synthesis, spectral and XRD structural studies and theoretical calculations. *Dalton Trans.*, 45(44), 17896–17909. <https://doi.org/10.1039/C6DT03583C>

- Leyva-Pérez, A., Cabrero-Antonino, J. R. & Corma, A. (2010). Bifunctional solid catalysts for chemoselective hydrogenation-cyclisation-amination cascade reactions of relevance for the synthesis of pharmaceuticals. *Tetrahedron*, 66(41), 8203–8209. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.08.022>

- Linares-Ordóñez, F. M. (2007). *Preparación, estructura y actividad biológica de compuestos metalados con derivados de la 6-acetil-1,3,7-trimetillumazina*. Universidad de Jaén.

- Loew, G. H., Nienow, J. R. & Poulsen, M. (1984). Theoretical structure-activity studies of benzodiazepine analogues. Requirements for receptor affinity and activity. *Molecular Pharmacology*, 26(1), 19–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6087115>

- Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J. C., Lizasoain, I., Moro, M. Á. & Portolés, A. (2009). Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica* (18th ed.). Médica Panamericana. Retrieved from <https://books.google.es/books?id=BeQ6D40wTPQC>

- Nakamoto, K. (2009). *Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, Part B: Applications in coordination, organometallic and bioinorganic chemistry* (6th ed.). John Wiley & Sons.

- Pretsch, E., Bühlmann, P. & Affolter, C. (2000). *Structure determination of organic compounds: tables of spectral data* (3rd ed.). <https://doi.org/10.1007/978-3-540-76866-1>

- Ruiz-Vázquez, P. (1996). *Caracterización bioquímica y genética de dos enzimas implicados en el metabolismo de las pterinas en *Drosophila Melanogaster*: sepiapterina reductasa y fenilalanina hidroxilasa*. Universidad de Valencia.

- Salazar, M., Peralta, R. & Pastor, J. (2010). *Tratado de psicofarmacología: Bases y aplicación clínica* (2nd ed.). Médica Panamericana. Retrieved from https://books.google.es/books?id=_gKCoAEACAAJ

- Shang, X. F., Lin, H., Cai, Z. S. & Lin, H. K. (2007). Effects of the receptors bearing phenol group and copper(II) on the anion recognition and their analytical application. *Talanta*, 73(2), 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2007.03.042>

- Szeverényi, Z., Fülöp, V., Kálmán, A. & Simándi, L. I. (1988). Structure of a manganese(II) complex of a new *N,O*-bidentate 1,5-benzodiazepine derivative synthesised via metal ion promoted oxidation of a methyl group. *Inorganica Chimica Acta*, 147(2), 135–136. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(00\)83360-5](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(00)83360-5)

- Wöhlert, S., Jess, I. & Näther, C. (2013). The influence of the metal cation and the N-donor ligand on the reactivity and structures of Cd and Zn coordination compounds with 3-bromopyridine and 3-chloropyridine. *Inorganica Chimica Acta*, 407, 243–251. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2013.07.038>

- Zhang, S., Sun, W. H., Kuang, X., Vystorop, I. & Yi, J. (2007). Unsymmetric bimetal(II) complexes: synthesis, structures and catalytic behaviors toward ethylene. *Journal of Organometallic Chemistry*, 692(23), 5307–5316. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2007.08.020>

- Zhang, S., Vystorop, I., Tang, Z. & Sun, W. (2007). Bimetallic (iron or cobalt) complexes bearing 2-methyl-2,4-bis(6-iminopyridin-2-yl)-1*H*-1,5-benzodiazepines for ethylene reactivity. *Organometallics*, 26(9), 2456–2460. <https://doi.org/10.1021/om070062z>