

Síntesis de ligantes Imino-Amida como modelos de ligantes orgánicos asociados a actividad factor tolerante a la glucosa

Synthesis of Imino-Amide ligands as Models of associated organic ligands To glucose tolerant factor activity

Recibido: 15- 03 - 2017 Aceptado: 30-05-2017

Jhon Fernando Guateque¹
Gustavo Adolfo Rojas Olave²
Marcos Flórez-Álamo³
Edwin Flórez-López⁴
Yenny Patricia Ávila-Torres⁵

¹ Colombiano. Químico Industrial. Universidad Tecnológica de Pereira. Escuela de Química, Facultad de Tecnologías, QIAMMSB, Apartado Aéreo 97, 660003, La Julita, Pereira, Colombia.

² Colombiano. Químico Industrial. Universidad Tecnológica de Pereira. Escuela de Química, Facultad de Tecnologías, QIAMMSB, Apartado Aéreo 97, 660003, La Julita, Pereira, Colombia.

³ Mexicano. Ph.D. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria Facultad de Química, 04510 México, D.F., México.

⁴ Colombiano. Ph.D. Universidad Santiago de Cali, Programa de Química, Facultad de Ciencias Básicas, Grupo de Investigación en Química y Biotecnología-QUIBIO, 4102, Pampalinda, Cali, Colombia.

⁵ Colombiana. Ph.D. Universidad Tecnológica de Pereira, Escuela de Química, Facultad de Tecnologías, QIAMMSB, Apartado Aéreo 97, 660003, La Julita, Pereira, Colombia.

Resumen

La estructura molecular del Factor Tolerante a la Glucosa (FTG) ha sido asociada con un centro metálico de cromo enlazado de forma coordinada a ligantes electrodonadores como aminoácidos y ácido nicotínico. En este sentido, en este artículo se lleva a cabo la síntesis de ligantes con potenciales aplicaciones como FTG al coordinarse al centro de cromo(III). Se obtuvo un compuesto imino-enol (3) a partir de bencilamina (2) y acetoacetato de etilo (1) en metanol anhidro. Así mismo, la síntesis de una amina cuaternaria (5), derivada de diacianodiamida (4), en donde el centro metálico fungió como catalizador de una reacción de condensación y no como ácido de Lewis formando compuestos de coordinación.

Palabras clave: FTG; cromo(III); iminoéster; dicianodiamida.

Abstracts

The molecular structure of the Tolerant Factor Glucose (FTG) has been associated with a metal center of chromium bound in a coordinated manner to ligands. Electrodonators such as amino acids and nicotinic acid. In this sense, in this article the synthesis is carried out of ligands with potential applications such as FTG at Coordinated to the center of chromium (III). A compound Imino-enol (3) from benzylamine (2) and acetoacetate Ethyl (1) in anhydrous methanol. Likewise, the synthesis of a Amine quaternary amine (5), derived from diocyanodiamide (4), Where the metal center served as a catalyst for A condensation reaction and not as Lewis acid forming coordination compounds.

Keywords: GTF; chromium; imine-enol; dicyandiamine.

Introducción

El estudio de compuestos de coordinación del ion metálico Cromo(III) se hizo importante luego de que se descubriera que estas especies hacen parte de un agente metabólico denominado factor tolerante a la glucosa FTG, reportado por Mertz y Schwarz en 1955 (Vincent, 2001).

En este sentido, la relevancia del descubrimiento está en el hecho de que la bioquímica del Cromo(III) ejerce un rol importante en el control del metabolismo de carbohidratos y lípidos en el organismo (Vincent, 2000; Sharma et al., 2011). Este proceso es mediado por uno o más compuestos de coordinación del ion metálico con aminoácidos como aspartato, glutamato, glicina y cisteína para el caso de la cromodulina (Chen et al., 2011; Gómez García & Magaña Garns, 2004). La estructura de difracción de rayos-X no ha sido reportada para FTG, sin embargo se propone que la esfera de coordinación está formada por cromo (III) coordinado a ácido nicotínico y aminoácidos como cisteína de residuos peptídicos glutatiónicos (Chen et al., 2011; E-Learning Chemistry: Homepage, 2013).

El estudio de la bioquímica de vanadio (III, IV y V) y zinc (II) ha demostrado su participación en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, al igual que el cromo (Gómez García, & Magaña Garns, 2004; Alvino De la Sota & Pacheco Calderón, 2007). El vanadio empezó a ser usado en 1899 como un fármaco oral en forma de metavanadato sódico para pacientes diabéticos, reportando actividad (Alvino De la Sota & Pacheco Calderón, 2007). Actualmente, la investigación con vanadio avanza sobre el diseño de compuestos de coordinación del ion vanadilo (III) con moléculas orgánicas que mejoran la bioabsorción respecto al uso de sales inorgánicas. La eficacia de estos compuestos ha sido evaluada *in vitro* en células adiposas aisladas de ratas, asociando la actividad biológica a una unión al receptor β que activa a la adenilato ciclasa que transforma ATP en adenosina 3',5'-monofosfato cíclico, la que a su vez activa algunas proteínas quinasas y lipasas (Alvino De la Sota & Pacheco Calderón 2007).

La investigación de nuevas moléculas que funcionen como fármacos en el tratamiento de la diabetes mellitus (I y II) y sus complicaciones asociadas también se ha orientado sobre compuestos orgánicos. La aminoguanidina se ha estudiado como compuesto capaz de prevenir disfunciones vasculares producto de la diabetes (Corbett et al., 1992). La metformina actualmente es usada como medicamento en el tratamiento de efectos colaterales de la diabetes como lo son: obesidad, hipertensión, entre otras. Además se usa también como fármaco en el tratamiento de la diabetes mellitus

tipo 2 debido a que la metformina no afecta directamente los niveles de insulina sino que regula los niveles de carbohidratos en el torrente sanguíneo (Palumbo, 1998; Chan et al., 2007). Se han usado compuestos derivados de arilsulfonas en el tratamiento de la obesidad generada por DM (Greenwood, 1971; Imperial College of London, 1956; Fang et al., 2006).

A continuación se presenta la reacción de formación del imino-ester con semejanza estructural a los ligantes asociados a actividad FTG, producto detallado en el contexto del artículo, Figura 1.

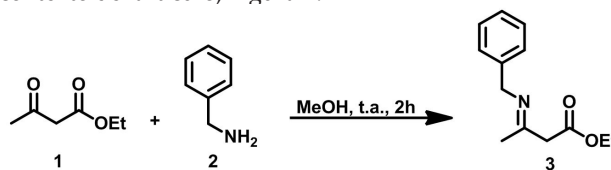


Figura 1. Esquema de síntesis de iminoester.

Por otro lado, los procesos catalíticos homogéneos asociados a metales de transición, constituyen una herramienta para el desarrollo industrial y tecnológico. Procesos como carbonilación, adición, oxidación, y polimerización de olefinas; condensación e hidrólisis hacen parte de las catálisis en donde interviene un centro metálico. Las condiciones de reacción del ligante nitrato de aminoguanidina y la sal metálica de cromo (III), permitieron cristalizar un derivado hidrolizado como sal cuaternaria de amonio, cuya carga se estabiliza con el contraion cloruro, que proviene de la sal metálica como reactivo de partida en la síntesis de los compuestos de coordinación. El catión amonio cuaternario presenta la estructura NR_4^+ , donde R puede ser un grupo alquilo o un grupo arilo. Estos iones están cargados permanentemente, independiente del pH de la solución.

Experimental

Condiciones instrumentales.

Las sustancias fueron pesadas en una balanza analítica OHAUS Pioner PA214. Espectros IR de 4000 a 400 cm^{-1} fueron tomados en espectroscopio IR Agilent Technologies Cary 630 FTIR. Los barridos electrónicos de 800 a 200 nm se colectaron en espectrofotómetro UV-vis Thermo Scientific Evolution 201. Los espectros RMN 1H y ^{13}C se obtuvieron de espectroscopio de resonancia magnética nuclear Agilent Technologies NMR-vnmrs 400, tomados a 400 MHz y usando $CDCl_3$ como disolvente, la medición se realizó en la Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, unidad de estudios de posgrados,

facultad de química. Se usó un fusiómetro digital Thermo Scientific IA9300X1 con intervalo de temperatura de 10 a 400 °C, 12 V y 45 W. Para la caracterización del compuesto monocristalino se utilizó un equipo de difracción de rayos-X Bruker P4, a temperatura ambiente, con la radiación Mo- α ($\lambda=0.71073$ Å), con condiciones de medición estándar y aplicando una corrección por absorción. Las estructuras se resolvieron por métodos directos. Finalmente, los modelos estructurales, incluyendo parámetros de agitación térmica anisotrópica, se refinaron por mínimos cuadrados, con los átomos de hidrógeno puestos en posiciones calculadas. En los últimos ciclos de refinamiento, se aplicó un esquema de ponderación a los datos de difracción y se corrigió el efecto de la extinción secundaria mediante una fórmula semi-empírica. Los cálculos y refinamiento de la estructura se realizaron en el programa WINGX y el equipo fue usado en colaboración con la Unidad de Estudios de Posgrado de la facultad de Química (UNAM).

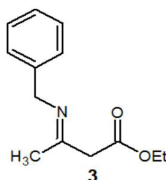
Materiales

Bencilamina 99% (MERCK), acetoacetato de etilo 99% (MERCK), $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 99% (MERCK), NaCl 99% (MERCK), hexano HPLC (MERCK), acetato de etilo HPLC (MERCK), metanol 99% (MERCK), virutas de magnesio metálico (JT Baker) y cristales de yodo (JT Baker), nitrato de aminoguanidina (MERCK).

El metanol anhidro se obtuvo destilando una mezcla de metanol, virutas de magnesio y cristales de yodo. Procedimiento adaptado del libro de Química orgánica práctica Vogel (Vogel, Furniss, Hannaford, Smith & Tatchell, 1989).

Síntesis

• Síntesis de Iminoéster 3



A una solución de acetoacetato de etilo (127 μL , 1 mmol) en 3,6 mL de metanol anhidro a temperatura ambiente se adicionó bencilamina (109 μL , 1 mmol) en un balón de destilación de 50 mL, la reacción se dejó en agitación constante durante

2 horas en montaje de reflujo. Posteriormente el producto de reacción se dejó en agitación constante durante 6 horas para evaporar el metanol. Luego se dejó la mezcla en reposo y a las 24 horas se obtuvieron cristales del compuesto (3) de color amarillo ocre. El seguimiento de la reacción se

realizó por TLC durante 2 horas (6:4 hexano/acetato de etilo). IR (estado sólido, cm^{-1}): 3357 (ν O-H) 3062 (ν C-H), 1660 (ν C=N). RMN¹H (300 MHz, Chloroform-d) δ 8.96 (s, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 4.55 (s, 1H), 4.43 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.11 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). RMN¹³C (75 MHz, Chloroform-d) δ 170.57, 161.78, 138.74, 128.76, 127.46 – 127.04 (m), 126.69, 83.18, 58.37, 46.77, 19.36, 14.63. EM (IE, M⁺/z): 219.

• Síntesis de la amina cuaternaria

En el caso particular del ligante dicianodiamida las condiciones de reacción difieren de la cuaternización convencional. Las condiciones de reacción que se llevaron a cabo se muestran en la Figura 2.

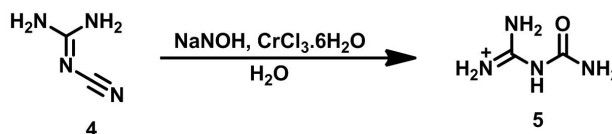


Figura 2. Esquema de síntesis de la amina cuaternaria

Resultados y discusión

• Iminoéster 3

Los compuestos carbonílicos, y en especial los aldehídos y las cetonas, presentan un equilibrio tautomérico ceto-enólico debido a la presencia de hidrógenos alfa al grupo carbonílico ligeramente ácidos. En la mayoría de los casos este equilibrio se encuentra desplazado hacia la forma ceto, debido a que este tipo de compuestos son mucho más estables que su contraparte enólica, pero en algunos casos muy específicos se observa que el tautómero enólico se halla favorecido. Las evidencias espectroscópicas muestran que el iminoéster 3 realmente se encuentra en su forma enólica debido a que el hidrógeno del grupo OH forma un puente de hidrogeno con el N del grupo imino, formando un intermediario de seis miembros termodinámicamente más estable a su tautómero cetónico (Figura 3).

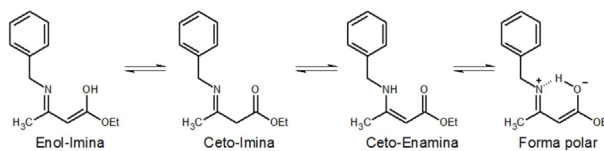


Figura 3. Tautomerismo del compuesto 3

Espectroscopia IR

El producto (3) esperado es una ceto-imina donde se puede presentar un tautomerismo debido a los hidrógenos ácidos del metileno que se encuentra en el carbono α con respecto al carbonilo de éster, generando así el enol-imina o la ceto-enamina, pero el tautómero enol-imina prevalece sobre el ceto-enamina, debido a que el oxígeno es más electronegativo y por ende tiene mayor facilidad de extraer dicho protón del metileno (Alcántara, Barroso, & Piló-Veloso, 2002; Ferraz & Gonçalo, 2007). El espectro IR confirma este planteamiento donde se observa en 3357 cm^{-1} una vibración de tensión para el enlace O-H libre, mientras que en 1660 cm^{-1} se encuentra la vibración de tensión C=N, estableciendo así la presencia del grupo imino y no del grupo carbonilo, porque de surgir este grupo la vibración característica aparecería sobre 1700 cm^{-1} . Figura 4.

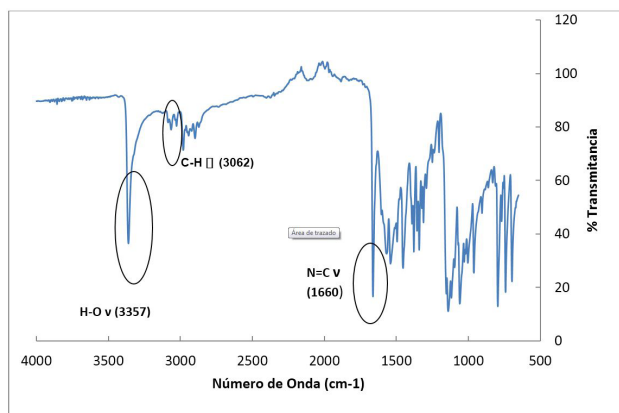


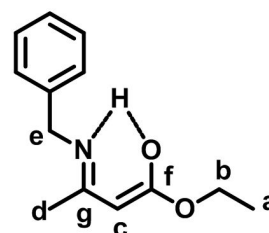
Figura 4. Espectro IR de imino-enol 3

Espectroscopia RMN ^1H y ^{13}C .

En el espectro de ^1H -RMN las señales triples del hidrógeno-a y cuádruples del hidrógeno-b poseen una constante de acoplamiento de igual valor ($J=7,1\text{Hz}$), indicando que los hidrógenos se encuentran acoplados, siendo los protones que pertenecen al grupo etilo de éster. Debido a la presencia de un átomo electronegativo la señal cuádruple se desplaza a menor campo, como se observa en el espectro ^1H . La evidencia que nos permite asegurar que el compuesto se encuentra en su forma tautomérica son las señales del hidrógeno-c que se presenta como una señal simple a $4,55\text{ ppm}$, los hidrógenos bencílicos-e que se presentan como un doble debido al acoplamiento que revelan con el H que hace puente con el N y por supuesto el N-H que se ubica a $8,96\text{ ppm}$. Adicionalmente se observan los cinco hidrógenos aromáticos en la región de $7,37\text{-}7,24\text{ ppm}$ (Tabla 1, Figura 5).

Tabla 1. Señales espectro RMN ^1H del iminoenol.

Tipo de señal	Desplazamiento (ppm)	Hidrógenos
Triplete (a)	1,26	3
Cuartete (b)	4,11	2
singulete (c)	4,55	1
singulete (d)	1,92	3
Doblete (e)	4,43	2
Multiplete (Ar-H)	7,37-7,24	5
Singlete (N-H)	8,96	1



Compuesto Enol-Imina

Figura 5. Asignación de señales del imino-enol (3).

En el espectro de ^{13}C -RMN se observan 13 señales características del imino-enol. En $170,6$ y $161,8\text{ ppm}$ se muestran los carbonos del grupo imino y del carbono enólico respectivamente, en la región de $138,7\text{-}126,7\text{ ppm}$ se encuentran los seis carbonos aromáticos. Adicionalmente se observan el carbono bencílico-e $83,1\text{ ppm}$ y los carbonos alifáticos b, c, d y a $58,4$, $46,8$, $19,4$ y $14,6\text{ ppm}$ respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2. Señales espectro RMN ^{13}C del imino-enol (3)

Tipo de Carbono	Desplazamiento (ppm)
Carbono-g	170,6
Carbono-f	161,8
Carbono-Ar	138,7, 128,8, 128,9, 127.3126,7
Carbono-e	83,1
Carbono-b	58,4
Carbono-c	46,8
Carbono-d	19,4
Carbono-a	14,6

El tautómero enol-imina puede presentar puentes de hidrógeno intramoleculares con el N del grupo amino, generando así que se cierre la molécula en un ciclo de 6 miembros que son particularmente estables (Spedaletti, Vega Hissi, Andrada, Estrada & Garro Martínez, 2014), favoreciendo la forma enol frente a la ceto y evitando, que los procesos de reducción se completen hasta el aminoéster, confirmandose. Por ende, debe emplearse un método

alterno de reducción de grupo carbonilo como el descrito por Giuseppe Bartoli siendo una reducción de Bouveault-

Blanc (Bartoli, Cimarelli, Marcantoni, Palmieri, & Petrini, 1994; Sutton, 1975), Figura 6.

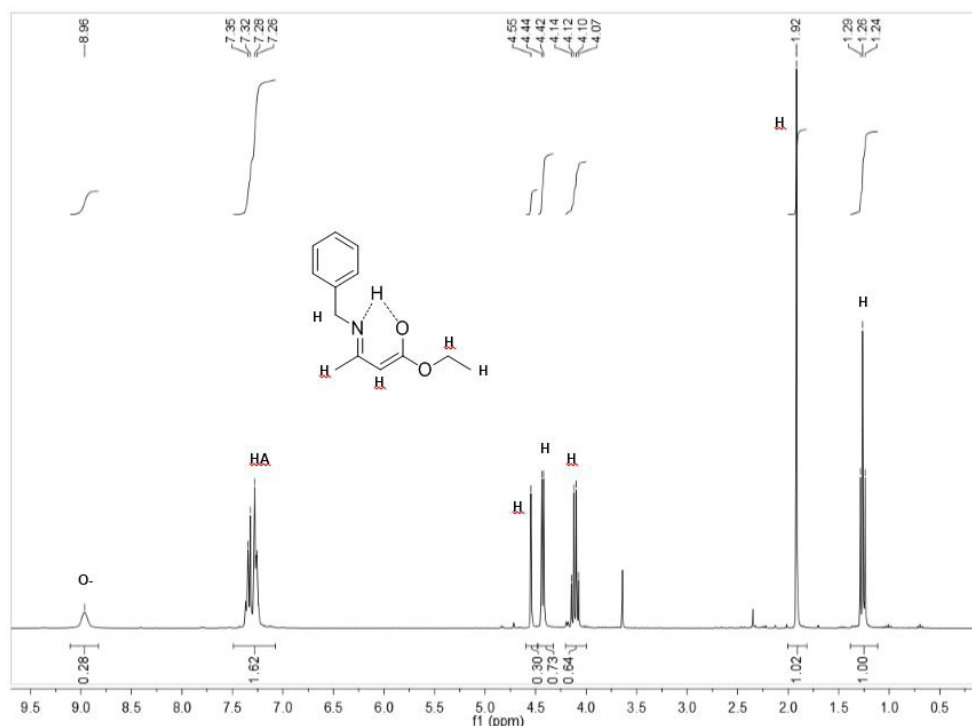


Figura 6. Espectro RMN ¹³C de imino-enol (3)

Cromatografía de gases- espectrometría de masas.

En el cromatograma obtenido se observan tres picos, uno correspondiente al compuesto 3, otro al producto de la trans-esterificación del éster etílico con el metanol usado como solvente, obteniéndose un éster metílico del compuesto 3. El tercer pico cromatográfico es atribuible a contaminación derivada del uso de solventes orgánicos en material plástico empleado durante el procedimiento de laboratorio en la obtención del compuesto 3. (Tabla 3).

Amina cuaternaria

Difracción de rayos-x de monocristal

La elucidación estructural de la sal cuaternaria fue posible ya que se obtuvieron cristales aptos para difracción de rayos-X de monocristal. Las reflexiones fueron colectadas en la Unidad de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química (UNAM) en colaboración con el Dr. Marcos Flores. A continuación se describen todos los detalles estructurales, así como las tablas con las respectivas distancias y ángulos entre los átomos que constituyen la amina cuaternaria (Figura 7).

El diagrama de ORTEP se obtuvo a partir del refinamiento de la estructura por difracción de rayos-X con el programa WIN GX y el método de SHELL para átomos pesados. Los parámetros de red que describen la celda se observan en la Tabla 4.

En la celda cristalina hay cuatro moléculas por cada celda en un sistema monoclinico, en donde el cloruro compensa la carga de la amina, (Figura 8).

Las interacciones intermoleculares son numerosas, esto permite mostrar que el ligante se estabiliza fuertemente. Las interacciones son clasificadas con direccionalidad moderada, con un ángulo superior a 170° de átomo pesado a átomo pesado y una distancia alrededor de 3,2 Å, para N-H.....Cl y NH.....O. La visión tridimensional permite observar un arreglo en zig-zag en donde una molécula de amina se ubica sobre el eje a y la posterior sobre el eje b de forma periódica, (Figura 9 a y b).

Cabe mencionar que la estructura obtenida a partir de difracción de rayos-X, permite evidenciar la estabilización de una amina cuaternaria, en donde no se utilizó como proceso de síntesis la cuaternización convencional, sino que se plantea un mecanismo de hidrólisis, descarboxilación

y ataque nucleofílico con la liberación del grupo urea. La reacción se llevó a cabo en ausencia de la sal metálica y el producto no fue obtenido. Esto concluye que el centro metálico tiene una actividad significativa en la reacción, papel que será abordado en nuevos estudios en torno al centro metálico.

Tabla 3. Patrones de fragmentación del iminoenol (3)

Iminoéster de etilo		Iminoéster de metilo	
m/z	Fragmento	m/z	Fragmento
219		205	
190		190	
172		172	
146		146	
131		131	
105		105	
91		91	
77		77	
65		65	

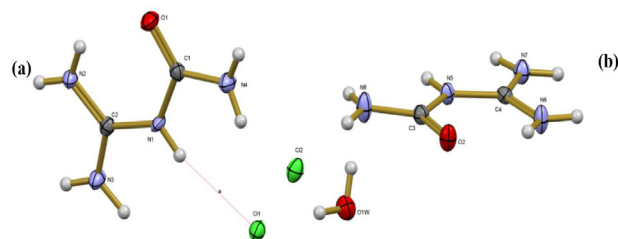


Figura 7. a). Diagrama de ORTEP de la amina cuaternaria y b). Esquema bidimensional

Tabla 4. Parámetros de red de la amina cuaternaria

Sistema cristalino	Monoclónico
Grupo espacial	P-21
Parámetros de red	a= 6,4849 Å b=29,868 Å c=6,6037 Å α= 90° β= 96,719° λ= 90°
Z	4
Volumen	1270,29 Å ³

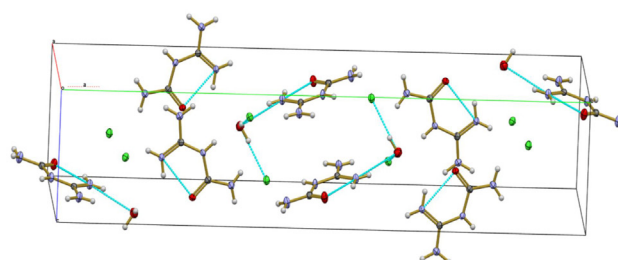


Figura 8. Celda cristalina de la amina cuaternaria.

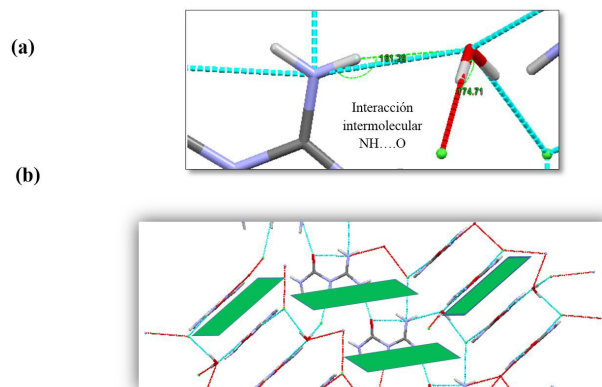


Figura 9 a). Interacciones intermoleculares y **b).** Arreglo cristalino para amina cuaternaria

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

El grupo ciano del compuesto **4** se hidroliza en medio básico para obtener el ácido carboxílico correspondiente **A**. Posteriormente se efectúa la descarboxilación del intermediario **A** para obtener el switterion **B** que por una transferencia de protón conduce a la formación del intermediario **B'**. El intermediario **B'** efectúa un ataque nucleofílico al ácido carboxílico **A** para obtener el producto de condensación **D**, por pérdida de una molécula de agua.

Finalmente la base presente en el medio, ataca el carbono imínico del intermediario **D** para obtener la sal cuaternaria **5** por pérdida de una molécula de urea. (Figura 10).

Los pasos que se proponen en este mecanismo de reacción cuentan con transformaciones bien conocidas en la química orgánica que se pueden observar en muchos de los mecanismos abordados en el texto "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms", (Kürti, & Czako, 2005).

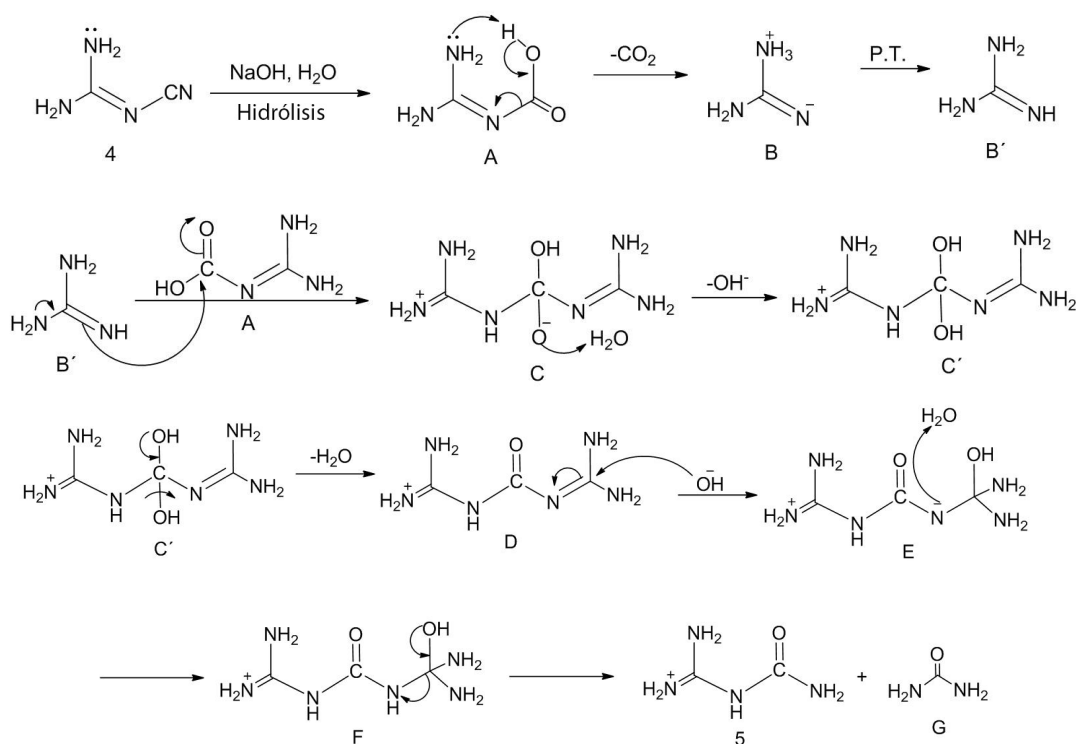


Figura 10. Mecanismo propuesto para la obtención de amina cuaternaria a partir de dicianodiamida

Conclusiones

Se obtuvo el compuesto iminoéster (3), como un sólido, el cual presenta un tautomerismo en el que se favorece la presencia del tautómero imina-enol. Adicionalmente, se plantea un mecanismo para la obtención de aminas cuaternarias a partir de dicianodiamida, en donde la presencia del ion metálico cromo (III), muestra que existe un efecto sobre la síntesis, lo cual será abordado en posteriores publicaciones. Este artículo aporta principalmente en la síntesis de nuevos ligandos que son potenciales como bases de Lewis en la coordinación a cromo (III), estabilizando sistemas biomiméticos a factor tolerante a la glucosa.

Referencias

- Alcântara, A. F. de C., Barroso, H. dos S., & Piló-Veloso, D. (2002). Redução de amidas por boranos. *Química Nova*, 25(2), 300-311. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000200018>
- Alvino De la Sota, N., & Pacheco Calderón, J. (2007). Diseño de Agentes Antidiabéticos de Vanadio: Desarrollo y Avances Recientes. *Revista de Química*, 21(1-2), 37-48. Recuperado de <http://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/2610>

- Bartoli, G., Cimarelli, C., Marcantoni, E., Palmieri, G. & Petrini, M. (1994). Chemo- and Diastereoselective Reduction of .beta.-Enamino Esters: A Convenient Synthesis of Both cis- and trans-.gamma.-Amino Alcohols and .beta.-Amino Esters J. Org. Chem., 59(18), 5328–5335. doi: <https://doi.org/10.1021/jo00097a039>
- Chan, J., Deerochanawong, C., Shera, A., Yoon, K., Adam, J., & Van Binh, T. (2007). Role of metformin in the initiation of pharmacotherapy for type 2 diabetes: An Asian-Pacific perspective. Diabetes Research And Clinical Practice, 75(3), 255-266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.06.023>
- Chen, Y., Watson, H., Gao, J., Sinha, S., Cassady, C., & Vincent, J. (2011). Characterization of the Organic Component of Low-Molecular-Weight Chromium-Binding Substance and Its Binding of Chromium. Journal Of Nutrition, 141(7), 1225-1232. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.111.139147>
- Corbett, J., Tilton, R., Chang, K., Hasan, K., Ido, Y., & Wang, J. (1992). Aminoguanidine, a Novel Inhibitor of Nitric Oxide Formation, Prevents Diabetic Vascular Dysfunction. Diabetes, 41(4), 552-556. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.41.4.552>
- E-LearningChemistry:Homepage.(2013).Recuperado de <http://www.e-learning.chemie.fu-berlin.de/en/bioanorganik/vanadium/molekuele/glucosetoleranzfaktor/index.html>
- Fang, S., Padmavathi, V., Rao, Y., Venkata Subbaiah, D., Thriveni, P., & Geethangili, M. (2006). Biological evaluation of sulfone derivatives as anti-inflammatory and tumor cells growth inhibitory agents. International Immunopharmacology, 6(11), 1699-1705. doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2006.07.004>
- Ferraz, H.M. C., & Gonçalo, E.R. S. (2007). Preparações e aplicações sintéticas recentes de enaminonas. Quim. Nova, Vol. 30(4), 957-964. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000400035>
- Gómez García, A. & Magaña Garns, P. (2004). Papel del Cromo y del Cinc en el metabolismo de la insulina. Revista médica del IMSS, 42(4), 347–352.
- Imperial College of London, "Experiment 5 Reductions with Lithium Aluminium Hydride_advanced organic practical," 3Rd Year Adv. Organic Pract.
- Kürti, L. & Czako, B. (2005). Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms. Elsevier Academic Press
- N. N. Greenwood, "Greenwood N." 1971.
- Palumbo, P. (1998). Metformin: Effects on CardiovascularRisk Factors in Patients withNon-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Journal Of Diabetes And Its Complications, 12(2), 110-119. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(97\)00053-6](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(97)00053-6)
- Sharma, S., Agrawal, R., Choudhary, M., Jain, S., Goyal, S., & Agarwal, V. (2011). Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. Journal Of Trace Elements In Medicine And Biology, 25(3), 149-153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2011.03.003>
- Spedaletti, C.A., Vega Hissi, E.G., Andrada, M., Estrada M.R. & Garro Martinez, J.C. (2014) Influencia de las interacciones intramoleculares en la estabilidad conformacional en el agente quelante 1,3-tadab. 30° Congreso Argentino de Química. Asociación química argentina, Buenos Aires.
- Sutton, D. (1975). Espectros electrónicos de los complejos de los metales de transición. Reverté.
- Vincent, J. (2000) The Biochemistry of Chromium 1, 2., The Journal of nutrition, 130(4), 715–718.
- Vincent, J. (2001). The bioinorganic chemistry of chromium (III). Polyhedron, 20(1-2), 1-26. doi: [https://doi.org/10.1016/S0277-5387\(00\)00624-0](https://doi.org/10.1016/S0277-5387(00)00624-0)

Vogel, A., Furniss, B., Hannaford, A., Smith, P., & Tatchell, A. (1989). Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5th ed (1st ed.). Harlow: Longman.

Línea de atención al cliente:
(57 - 1) 472 2000 en Bogotá
01 8000 111 210 a nivel Nacional
.....
www.4-72.com.co

El servicio de **envíos**
de Colombia

