



UNIVERSIDAD
DE LA REPUBLICA
URUGUAY



SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE METALES ESENCIALES DE LA PRIMERA SERIE DE TRANSICIÓN CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTITUMORAL

Lic. Natalia Alvarez

Directores de tesis: Dra. Gianella Facchin (FQ-UdelaR)

Dr. Javier Ellena (IFSC-USP)

Tesis presentada para optar por el título de Doctor en Química de la Facultad de
Química de la Universidad de la República.

Montevideo, 2016

“La Ciencia nunca resuelve un problema sin crear diez más”

George Bernard Shaw

ÍNDICE

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 2: PARTE EXPERIMENTAL	19
CAPÍTULO 3: CARACTERIZACIÓN EN ESTADO SÓLIDO	49
CAPÍTULO 4: CARACTERIZACIÓN EN SOLUCIÓN	125
CAPÍTULO 5: ESTUDIOS DE INTERÉS BIOLÓGICO	155
CAPÍTULO 6: ACTIVIDAD CITOTÓXICA IN VITRO	187
CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES GENERALES	203

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera agradecer a todos aquellos que hicieron parte del camino recorrido los últimos cuatro años que llevaron a la producción de este trabajo de tesis.

A mis “papás científicos”, quienes además de dirigir el trabajo académico me apoyaron en un sinfín de locuras, oficiaron de consejeros y siempre me impulsaron hacia adelante académica y personalmente.

A Mariela por el apoyo y siempre dar el rezongo y el consejo adecuado para cada momento.

A Leopoldo por sugerirme e insistirme en perseguir una formación en cristalografía incluso antes de saber yo misma qué era lo que quería. Por el gran apoyo y la confianza que siempre deposita en mí.

A mis compañeros de Cátedra, por siempre estar dispuestos a ayudar, cubrir, o prestar un oído cuando lo necesito. Por las incontables meriendas de discusión sobre los desafíos del trabajo académico, los empujones necesarios y los aportes siempre bienvenidos.

A los estudiantes del Laboratorio de Cristalografía del Instituto de Física de São Carlos, en especial Cy, Juan y Paulo por siempre recibirme con brazos abiertos hasta cuando les robo tiempo de equipo y acabo los materiales porque estoy de visita.

Al Prof. Antonio Costa-Filho, por siempre abrirnos las puertas de su laboratorio para realizar los experimentos de resonancia paramagnética electrónica y dicroísmo circular.

A los estudiantes del Laboratorio de Biofísica Laboratorio de Biofísica Molecular del Departamento de Física de la Facultad de Filosofía, Ciencias y Letras de Ribeirão Preto y del Instituto de Física de São Carlos. En especial Militar, Felipe y Rafa.

Al Prof. Marcio Péres de Araújo del Departamento de Química de la Universidade Federal de Paraná donde se llevaron a cabo la síntesis de complejos de cobre(I) presentados en este trabajo y los estudiantes del “Laboratorio Amarelo”, especialmente Pati y Chico.

A la Prof. María Gabriela Kramer del Instituto de Higiene de la Facultad de Medicina, UdelaR, por realizar las medidas de actividad citotóxica *in vitro* presentadas en este trabajo.

A las instituciones financiadoras que permitieron el desarrollo de este trabajo mediante la otorgación de becas, proyectos y pasantías sin las cuales hubiera sido posible llevar a cabo esta tesis. Entre ellas se encuentran el Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas, la Comisión Sectorial de Investigación Científica, la Comisión Académica de Posgrado de la UdelaR, la agencia de Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nivel superior, la Asociación de Universidades del Grupo Montevideo, la fundación AMSUD-Pasteur y la Sociedad Uruguaya de Biociencias.

Finalmente, pero no menos importante, agradezco a mi familia de sangre y la del corazón, a mis amigos, por el apoyo incondicional y empujarme para adelante hasta cuando no comparten o entienden mis decisiones. Porque sin ustedes no podría haber llegado hasta acá.

RESUMEN

La Química de Coordinación permite el desarrollo de compuestos variados desde el punto de vista estructural y de la reactividad. En este trabajo se estudió el efecto de diferencias estructurales en complejos ternarios de cobre(I) y cobre(II) en el comportamiento de los mismos en solución acuosa, así como la modulación de sus propiedades fisicoquímicas, de los modos de interacción con el ADN (como molécula blanco para la acción terapéutica) y la actividad citotóxica *in vitro*.

Tomando como base el núcleo cobre-fenantrolina, con alta actividad antitumoral *in vitro*, se eligieron ligandos diimínicos aromáticos relacionados a la fenantrolina y coligandos adecuados para la obtención de compuestos heterolépticos de cobre(I) y cobre(II), ligandos aniónicos derivados del iminodiacetato para el primero y trifenilfosfina para el segundo. De forma de determinar el efecto del núcleo cobre-diimina sobre las propiedades y la actividad biológica de los complejos se sintetizó compuestos homolépticos cobre(II)-diimina.

Los compuestos fueron caracterizados en estado sólido mediante análisis elemental, espectroscopía infrarroja, difracción de rayos X, espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica, termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido. Los compuestos de cobre(I) obtenidos presentan geometrías tetraédricas cuyo grado de distorsión depende del ligando diimínico. Los compuestos de cobre(II) presentan geometrías que varían desde octaédrica y pirámide de base cuadrada con diferentes grados de distorsión.

El comportamiento de los compuestos en solución acuosa se estudió mediante conductimetría, espectroscopía electrónica y de resonancia paramagnética electrónica. Todos los compuestos sufren disociación parcial, observándose que para la mayoría la especie predominante en solución es la ternaria neutra observada en estado sólido.

La lipofilia es una magnitud de interés en compuestos para aplicación biológica. Los compuestos obtenidos abarcan un rango amplio de lipofilia. Ésta se encuentra modulada tanto por el ligando diimínico y el coligando, observándose una mayor dependencia respecto al segundo para los complejos de cobre(II).

Todos los compuestos obtenidos se unen al ADN. Los compuestos de cobre(I) causan hidrólisis de la biomolécula mientras que los compuestos de cobre(II) producen cambios conformacionales relacionados con procesos de intercalación parcial o unión a los surcos. Los cambios conformacionales más observados para estos compuestos son de la forma B del ADN a la C, Z y A dependiendo del ligando diimínico.

Los estudios de actividad citotóxica *in vitro* de los compuestos de cobre(I) obtenidos, cobre(II)-diimina y una de las familias de compuestos ternarios de cobre(II) muestran que se trata de potentes agentes citotóxicos.

1

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se presenta los antecedentes generales, fundamentación de la elección del tema y objetivos de esta tesis.

1.1 Química inorgánica medicinal	4
1.2 Química del cobre	9
1.2.1 Generalidades	9
1.2.2 Química de coordinación del cobre: estados de oxidación y geometría	9
1.2.3 Química en solución	10
1.3 Química bioinorgánica del cobre	11
1.3.1 Esencialidad y rol en biomoléculas	11
1.3.2. Biodistribución y abundancia	12
1.4 Uso de compuestos de cobre en terapia	13
1.4.1 Complejos con actividad antiinflamatoria	13
1.4.2 Compuestos para suplementación de cobre	13
1.4.3 Compuestos con actividad antitumoral	13
1.5 Sistema de estudio y objetivo general	15
1.6 Referencias	16

1.1 QUÍMICA INORGÁNICA MEDICINAL

Los compuestos de coordinación de los metales de transición son uno de los principales sujetos de investigación de la Química Inorgánica, desde el descubrimiento de la naturaleza de los mismos por A. Werner a principios del siglo XX. La Química Inorgánica, y en particular la Química de Coordinación ofrecen una vasta diversidad de posibilidades para el diseño de nuevos agentes terapéuticos, con mecanismos de acción muchas veces únicos. La rama de la Química Inorgánica dedicada al estudio de fármacos inorgánicos se denomina Química Inorgánica Medicinal.

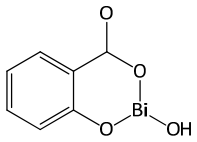
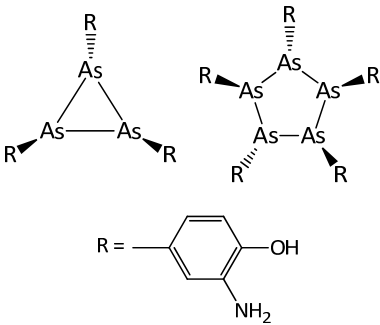
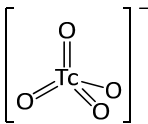
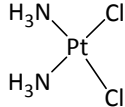
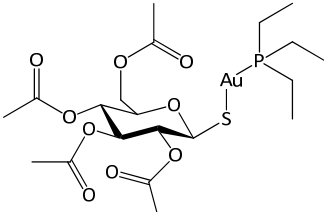
El campo de la Química Inorgánica Medicinal comprende áreas desde el desarrollo de complejos para diagnóstico y terapia, la investigación del rol de los iones metálicos en sistemas biológicos, el diseño de agentes quelantes para tratar exceso de iones metálicos tóxicos, elucidación de funciones de iones metálicos endógenos y exógenos en sistemas vivos a nivel molecular, entre otros.

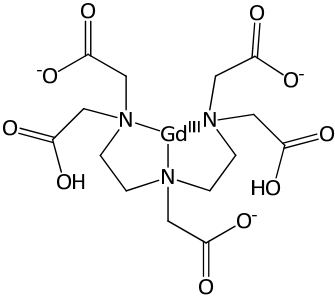
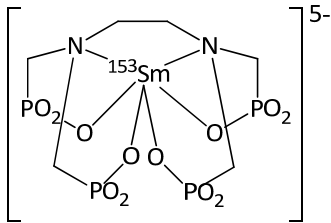
Según Thomson, el desarrollo de la disciplina se vio marcado por los siguientes hitos [1]:

- Avance desde el uso “místico” de metales para terapia a un uso racional, sistemático de exploración del uso de sales metálicas para curar enfermedades debidas a deficiencia
- El primer estudio clínico profundo y comparativo de un metalofármaco para optimizar su eficacia
- Determinación estructural detallada de metalofármacos, incluyendo los descubiertos por azar
- Diseño intencional de compuestos metálicos aplicados a terapia y diagnóstico
- Uso de agentes quimioterápicos con toxicidad dirigida
- Invención del kit instantáneo para terapia y diagnóstico con ^{99m}Tc
- Introducción de agentes de contraste con metales para imagenología por resonancia magnética
- Desarrollo de nuevos agentes que combinen funciones de uso dirigido, diagnóstico y terapéuticas

Estas etapas no ocurrieron secuencialmente, algunas se han superpuesto en el tiempo y otras se encuentran claramente en desarrollo en la actualidad. Cada una de ellas está relacionada al desarrollo de nuevos compuestos (Tabla 1.1.1), muchos de los cuales se continúan utilizando actualmente en clínica. Dentro de estos últimos se destacan el salvarsán, descubierto por Paul Ehrlich a principio del siglo XX, utilizado para el tratamiento de Sífilis y considerado el comienzo de la quimioterapia moderna. Se trata de una mezcla de tri y pentacíclico formado por unidades de 3-amino-4-hidroxyphenyl-As, cuyas estructuras se elucidaron en el año 2004 [2, 3]. El carbonato de litio se utiliza hace más de 50 años para el tratamiento de desórdenes de bipolaridad. El descubrimiento fortuito en 1965, por L. Van Camp y B. Rosenberg, de la capacidad de inhibir la división celular en bacterias del [cis-diaminodicloroplatino(II)] (cisplatino) condujo al descubrimiento de la actividad antitumoral del mismo [4]. Este hito es muchas veces considerado el inicio de la Química Inorgánica Medicinal. El cisplatino fue el primer metalofármaco en uso clínico a nivel mundial para el tratamiento del cáncer. Su uso se aprobó en el año 1978 en Estados Unidos. Actualmente se usa sólo o en combinación con otros fármacos para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

Tabla 1. Hitos en el desarrollo de compuestos con metales para terapia y diagnóstico. [1]

Año	Compuesto	Aplicación original
1780	 <p data-bbox="505 470 781 499">Subsalicilato de bismuto</p>	Tratamiento de dispepsia
1890	<p data-bbox="581 533 711 562">$K[Au(CN)_2]$</p> <p data-bbox="488 583 797 613">Dicianoaurato(I) de potasio</p>	Antibacterial
1910	 <p data-bbox="505 982 781 1012">Arsfenamina – salvarsán</p>	Sífilis
1949	<p data-bbox="607 1052 688 1081">Li_2CO_3</p> <p data-bbox="537 1102 748 1131">Carbonato de Litio</p>	Tratamiento de trastornos de bipolaridad
1961	 <p data-bbox="483 1297 802 1327">Pertecnato de 99m-tecnecio</p>	Diagnóstico de cáncer de tiroides
1971	 <p data-bbox="586 1486 699 1516">Cisplatino</p>	Tratamiento de cáncer de testículo
1980	 <p data-bbox="581 1787 704 1816">Auranofina</p>	Tratamiento de artritis reumatoidea

<p>1988</p>	 <p>Magnevist</p>	<p>Agente de contraste para Resonancia Magnética</p>
<p>1997</p>	 <p>¹⁵³Sm-EDTMP</p>	<p>Alivio del dolor para cáncer de hueso</p>
<p>2004</p>	<p>La₂(CO₃)₃ Carbonato de lantano</p>	<p>Aplicación en pacientes con falla renal en etapa terminal</p>

La actividad antitumoral del Cisplatino condujo al desarrollo de otros compuestos de Pt que presentan actividad sobre diferentes tipos de cáncer, como el Carboplatino y Oxalilplatino (Fig. 1.1.1), también en uso clínico. El éxito obtenido con el Cisplatino para el tratamiento del cáncer provocó una intensa investigación sobre la posible utilidad de los compuestos conteniendo elementos típicamente inorgánicos para el tratamiento del cáncer, fundamentalmente compuestos de coordinación.

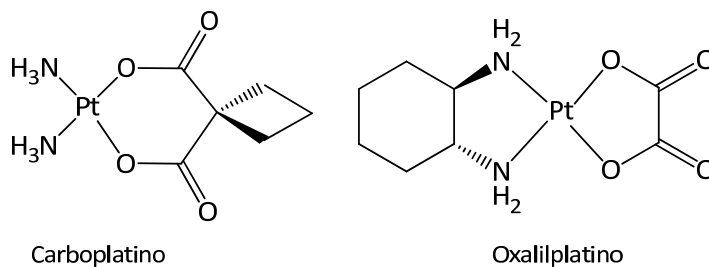


Figura 1.1.1. Fármacos de platino de segunda generación.

Algunos de los objetivos del desarrollo de compuestos de coordinación de interés farmacológico se detallan a continuación:

- a) obtener nuevos compuestos para suplementar deficiencia de metales. Por ejemplo el complejo [Cu(His)₂] que se utiliza para revertir la deficiencia de cobre que se produce en el síndrome de Menkes [5]. Algunos compuestos de manganeso presentan actividad superóxido dismutasa mimética y se administran para disminuir el daño originado en la reperusión luego de los infartos [6]. Se destaca también los compuestos de vanadio que presentan elevada actividad insulino mimética [7, 8].

- b) mejorar la biodisponibilidad de fármacos, eliminar los efectos secundarios o la resistencia. Este efecto se logró para la isoniacida, fármaco comúnmente utilizado para el tratamiento de la tuberculosis por períodos largos, mediante la complejación con hierro. El complejo $\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{isoniacida})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, presenta mayor actividad que el fármaco libre, menores efectos tóxicos y es efectivo incluso en cepas resistentes a la isoniacida [9].
- c) aumentar la estabilidad o el tiempo de residencia de un fármaco en el organismo [10]. Para suplementación de hierro es necesario estabilizar el estado de oxidación +2, para evitar la oxidación y posterior hidrólisis del hierro(III) que disminuye su biodisponibilidad. Esto se puede lograr mediante la complejación a un ligando que establezca el estado de oxidación más bajo, como por ejemplo en el ferrocianato [11]), impidiendo la hidrólisis.
- d) crear o cambiar los efectos farmacológicos de un ligando. Por ejemplo, determinados complejos de cobre con aminoácidos (ligandos inactivos), presentan actividad antiinflamatoria, antitumoral o antiepiléptica [12]. Las semicarbazonas y tiosemicarbazonas presentan desde leve hasta elevada actividad biológica *per se*, sin embargo, la 3-etoxi-2-oxobutiraldehído bis(tiosemicarbazona) sólo presenta actividad antitumoral cuando coordinada al cobre(II) [13].

A pesar de la existencia de varios metalofármacos en uso clínico, y de miles de compuestos en fase de investigación, la cantidad de compuestos nuevos que llega a la clínica es baja [14]. Esto puede ser debido a la falta de experiencia de las industrias farmacéuticas en el desarrollo de metalofármacos. Los metalofármacos existentes fueron desarrollados casi en su totalidad en universidades, que tienen menor capacidad de solventar estudios clínicos, explicando por qué los metalofármacos están subutilizados en relación a su potencial farmacológico [15].

Actualmente, en el desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos, se prioriza la búsqueda de compuestos con blancos moleculares determinados, en contraposición a los compuestos de baja selectividad en cuanto a sus blancos moleculares, como son muchos de los metalofármacos en uso clínico y en investigación [14]. Sin embargo, la gran mayoría de los tratamientos quimioterápicos requieren de la inclusión de algún fármaco de baja selectividad para que el tratamiento funcione (por ejemplo, Avastin con Oxalilplatino) [15, 16].

Tradicionalmente, una de las desventajas que se le asigna a los metalofármacos son los efectos secundarios que producen. Como en el desarrollo de cualquier fármaco, de origen orgánico o inorgánico, es importante estudiar la toxicidad en función de la dosis administrada. El estudio de la toxicidad de los elementos en función de la dosis se describe en los denominados diagramas de Bertrand, como el que se muestra en la Figura 1.1.2. [17]

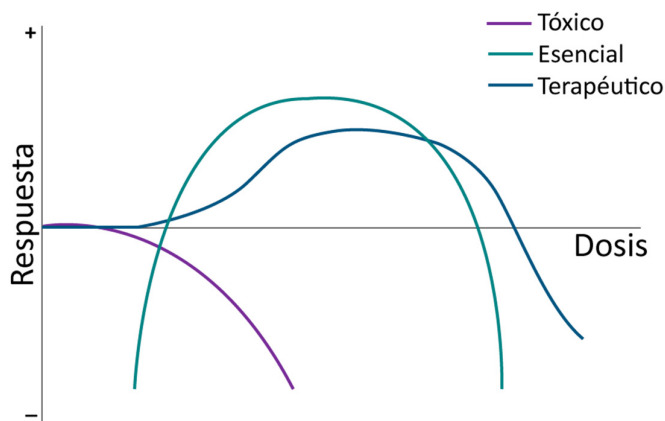


Figura 1.1.2. Diagrama de Bertrand, adaptado de Ronconi et al [17].

En estos diagramas se resume la respuesta biológica de distintos elementos en función de la dosis. Para elementos tóxicos se observa que la respuesta es negativa en cualquier dosis. Los compuestos esenciales, se definen como aquellos que participan en funciones biológicas específicas y cuya deficiencia causa la inhibición de dichos procesos, reversible mediante suplementación. El perfil toxicológico de estos elementos, representada en el diagrama de Bertrand, muestra que tanto el déficit como exceso de los mismos tiene efecto tóxico. No obstante, se define una zona en el diagrama donde la respuesta en los sistemas biológicos es beneficiosa, la meseta del diagrama, que determina el rango óptimo de concentración para su uso. Para los compuestos desarrollados con fines terapéuticos es deseable un perfil donde la deficiencia no presente efectos tóxicos y la toxicidad por exceso ocurra a altas concentraciones. La biodisponibilidad y distribución en el cuerpo de los compuestos de coordinación depende también de los ligandos utilizados, pudiendo observar variaciones significativas en el metabolismo de los iones metálicos. Por lo tanto, las curvas de dosis-respuesta para los distintos iones metálicos pueden cambiar al variar el estado de oxidación y la forma de los ligandos utilizados. [18, 19]

En la búsqueda de nuevos metalofármacos, en particular para el tratamiento del cáncer, se observa en los últimos años un aumento del uso de metales esenciales. Esto se debe a la hipótesis que los complejos de metales esenciales podrían conducir a compuestos de menor toxicidad, debido a la pre-existencia de rutas de absorción, distribución y almacenamiento en el organismo a través de vías establecidas, existiendo enzimas y proteínas específicas para cada metal destinados genéticamente a esos propósitos. [20, 21] Entre los metales esenciales para los que se han desarrollado compuestos con actividad antitumoral importante se encuentran el cobre(II), cobalto(II) y hierro(II) [22]. Los compuestos de cobre(II) son los que han sido más extensamente estudiados, habiendo algunos de ellos en fases clínicas de investigación [23]. Basado en lo anterior y en la experiencia previa del grupo de investigación donde se desarrolló esta tesis, se seleccionó trabajar con compuestos de estos metales.

1.2 QUÍMICA DEL COBRE

1.2.1 GENERALIDADES

En la corteza terrestre se encuentra principalmente en minerales bajo la forma de sulfuros (calcopirita CuFeS_2 y calcocita, Cu_2S), óxidos (tenorita, CuO , y cuprita, Cu_2O) y carbonatos (malaquita $\text{Cu}_2\text{CO}_3(\text{OH})_2$), son algunos de los más comunes. Debido a que en la naturaleza también se encuentra en su forma metálica y es fácilmente manipulable jugó un papel importante en el desarrollo tecnológico, industrial y cultural de civilizaciones primitivas. A partir de éste se construyeron armas, herramientas y acuñó monedas. [24]

1.2.2 QUÍMICA DE COORDINACIÓN DEL COBRE: ESTADOS DE OXIDACIÓN Y GEOMETRÍA

El cobre es probablemente uno de los metales de transición cuya química de coordinación ha sido más estudiada. De los metales de la primera serie de transición, se caracteriza por ser el menos reactivo. Este elemento presenta una configuración electrónica $[\text{Ar}]3d^{10}4s^1$. Presenta estados de oxidación desde 0 hasta +4, siendo +1 y +2 los más usuales. El estado de oxidación +3 se observa en óxidos [25]. Actualmente se utiliza en el desarrollo de compuestos organometálicos aplicados a catálisis homogénea [26]. Existen también reportes de compuestos de cobre(III) con tetrapéptidos estables en solución acuosa [27]. El estado de oxidación +4 ocurre con baja frecuencia, existiendo solamente reportes de óxidos y fluoruros de cobre(IV) [25, 28].

Debido a la diversidad de estados de oxidación que determinan la geometría e índice de coordinación, el cobre presenta gran variedad estructural. En la Tabla 1.2.1 se resume para los estados de oxidación más frecuentes los índices de coordinación y geometrías más habituales.

Tabla 1.2.1. Índices de coordinación y geometrías para los estados de oxidación más habituales.

Estado de oxidación	IC*	Geometría
Cu(I), d^{10}	2	Lineal
	3	Trigonal plana
	4	Tetraédrica
	5	Bipirámide trigonal
Cu(II), d^9	4	Tetraédrica distorsionada, cuadrada
	5	Pirámide de base cuadrada, bipirámide trigonal
	6	Octaédrica distorsionada
Cu(II), d^8	4	Cuadrada
	5	Pirámide de base cuadrada
	6	Octaédrica

*IC = índice de coordinación

El catión cobre(I) es un ácido blando, por la clasificación de Pearson, por lo tanto tiene tendencia a formar especies estables con bases blandas o ligandos aceptores π . Los primeros incluyen moléculas como monóxido de carbono, isocianuros, fosfinas, arsinas, sulfuros entre otros. Los segundos incluyen sistemas orgánicos con orbitales π deslocalizados, como la piridina, bipyridina, fenantrolina, entre otros. Estos ligandos presentan en general orbitales moleculares vacíos de simetría π , con energías similares a los orbitales antienlazantes provenientes del metal, que permiten la deslocalización de

parte de la densidad electrónica del metal sobre el ligando, provocando un efecto cooperativo sobre el enlace coordinativo con simetría σ . La configuración electrónica de capa llena de este catión restringe las técnicas de caracterización que pueden ser utilizadas. [29]

El cobre(II), en contraste, es un ácido intermedio de Pearson capaz de formar compuestos estables con un gran número de bases duras o blandas, prefiriendo a las primeras. Usualmente se encuentra formando compuestos hexa y pentacoordinados con geometrías distorsionadas. Esto se debe a que la ocupación electrónica asimétrica de los orbitales d favorece fenómenos de distorsión tetragonal de tipo Jahn-Teller en entornos octaédricos. El teorema de Jahn-Teller establece que para una molécula no lineal en un estado degenerado electrónico debe ocurrir una distorsión que disminuya la simetría, removiendo la degeneración y disminuyendo la energía total. Para el cobre(II) esta distorsión ocurre generalmente mediante una leve perturbación de la geometría octaédrica en forma de elongación a lo largo del eje tetragonal. Experimentalmente se observa que el centro metálico se encuentra fuera del plano determinado por los átomos donores ecuatoriales y la distancia Cu-donor axial es entre 0,2 y 0,6 Å mayor que la distancia Cu-donor ecuatorial. [30, 31]

1.2.3 QUÍMICA EN SOLUCIÓN

Los iones metálicos, M^{n+} , en solución se encuentran formando acuocaciones, $[M(H_2O)_x]^{n+}$. La química en solución acuosa del Cu(II) ha sido estudiada exhaustivamente, sin embargo, algunos aspectos aún son controversiales. En base a estudios de difracción de neutrones y simulaciones de mecánica molecular se encontró que al disolver sus sales simples las especies predominantes en solución son el $[Cu(H_2O)_5]^{2+}$ y el $[Cu(H_2O)_6]^{2+}$ [32].

Los iones cobre(I) y (II), son lábiles desde el punto de vista cinético, indicando que en solución participan en reacciones de sustitución de ligandos de forma rápida. Para el cobre(II) la constante de velocidad de sustitución de moléculas de agua en la esfera de coordinación interna se encuentra en el orden de 10^8 - 10^9 seg^{-1} . Esta es mayor que para el resto de los metales de la primera serie de transición, lo cual puede explicarse debido a las uniones más débiles con las moléculas de agua en las posiciones axiales como consecuencia del efecto Jahn-Teller. El cobre(I) en solución acuosa es inestable respecto a la dismutación según la ecuación 1.1, con un potencial estándar asociado de 0,37 V y una constante de equilibrio aproximada de 10^6 . Por otra parte, la oxidación a cobre(III) es termodinámicamente desfavorable. [29]



El estado de oxidación +2, es el predominante en solución acuosa para el cobre. Sin embargo, la estabilidad relativa de los compuestos de coordinación de cobre(I) y (II) en solución acuosa depende de la naturaleza de los ligandos y varía significativamente con el solvente, siendo posible obtener especies de cobre(I) estables en medio acuoso. Por lo tanto, para estudiar la estabilidad termodinámica de los compuestos de coordinación de cobre(I) y (II) en solución es necesario tener en cuenta todos los equilibrios que pueden establecerse en función del centro metálico y los ligandos utilizados.

Sigel en 1975 estableció que las principales características de los ligandos que llevan a la formación de especies de cobre(II) ternarias estables son la neutralización de la carga, el efecto estérico y la formación de enlaces con simetría π . [33] Cuando se utiliza una combinación de ligandos bidentado y tridentado, el compuesto en solución puede presentar una esfera interna penta o hexacoordinada. En un trabajo reciente se propone que la coordinación a ligandos con mayor habilidad donora de electrones, que disminuyen la carga del ion metálico, debilita los enlaces en posiciones axiales, sugiriendo una preferencia hacia la pentacoordinación sobre la hexacoordinación [34].

1.3 QUÍMICA BIOINORGÁNICA DEL COBRE

1.3.1 ESENCIALIDAD Y ROL EN BIOMOLÉCULAS

La esencialidad del cobre para los organismos vivos se descubrió al observar que los animales deficientes en dicho metal desarrollaban anemia, y la misma podía ser revertida mediante suplementación con sales de cobre. Actualmente se reconoce la participación de este metal en numerosos procesos biológicos, integrando los centros redox activos de diversas proteínas. El cobre en medios biológicos está coordinado predominantemente a tres tipos de ligandos: residuos histidina, cisteína y metionina. [35] Los centros de cobre(II) en las proteínas suelen clasificarse en función de sus características espectroscópicas. Los tipos de centros y las proteínas que los presentan se resumen en la Tabla 1.3.1.

Tabla 1.3.1. Resumen de la función de los distintos centros de cobre y las proteínas que los contienen.

Tipo de centro de cobre	Función	Proteína
Centro normal (Tipo II)	oxidasa	galactosa oxidasa amino oxidasa
	reductasa	nitrito reductasa
	superóxido dismutasa	Cu/Zn superóxido dismutasa
	monooxigenasa	dopamina β -hidroxilasa peptidilglicina α -hidroxilante monooxigenasa
Centro azul (Tipo I)	transferencia electrónica	plastocianina azurina stellacianina
Dinuclear y trinuclear acoplado (Tipo III)	unión a dióxígeno	hemocianina
	monooxigenasa	tirosinasa
	oxidasa	lacasa ceruplasmina ascorbato oxidasa
Cu_A	transferencia electrónica	citocromo c oxidasa

Los centros de Tipo I, también denominados “centros azules”, presentan una banda de absorción muy intensa a 600 nm aproximadamente. Los valores de absorptividad en torno a $3000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ observados para estos centros se deben a fenómenos de transferencia de carga ligando-metal. El cobre presenta índice de coordinación 4 y la geometría varía desde tetraédrica fuertemente distorsionada hasta pirámide de base trigonal plana. Éste se encuentra coordinado a dos residuos de histidina y un cisteinato en un arreglo aproximadamente trigonal plano, donde la cuarta posición se encuentra ocupada, generalmente, por un residuo de metionina o glutamina. La geometría distorsionada impuesta por la proteína, estado entáctico, constituye una geometría intermedia entre las observadas usualmente para cobre(I) y (II), facilitando la oxidación y reducción del metal, exaltando su potencialidad catalítica. [36]

Los centros de Tipo II o “centros normales” presentan espectros con características típicas de compuestos de cobre(II). El cobre, con índice de coordinación 4, se encuentra en una geometría

intermedia entre cuadrada y tetraédrica. En algunos casos se coordina un quinto ligando débilmente unido en la posición axial. [36]

Los centros de Tipo III están formados por unidades diméricas o trinucleares de cobre unidas por puentes oxo. Éstos presentan una banda de absorción muy intensa alrededor de los 330 nm.

Por otra parte, los centros Cu_A son estructuralmente iguales a los centros Tipo III, sustituyendo los puentes oxo por puentes tiol. El cobre se encuentra con estados de oxidación +1 y +2.

En la Figura 1.3.1 se resume las características estructurales de los distintos centros de cobre en metaloproteínas discutidos anteriormente.

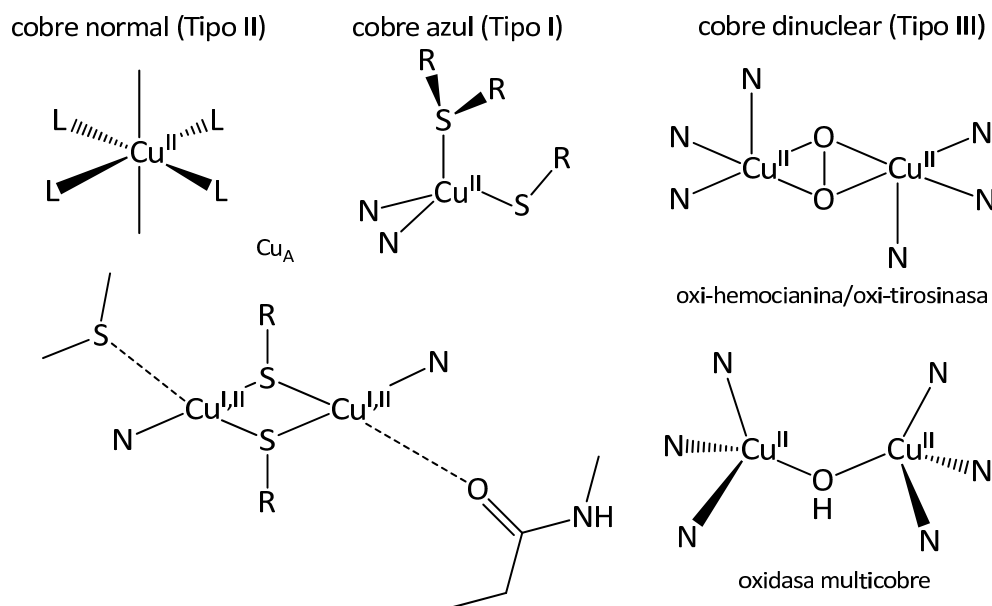


Figura 1.3.1. Estructura de los centros de cobre en proteínas.

1.3.2. BIODISTRIBUCIÓN Y ABUNDANCIA

El cobre es el tercer metal de transición más abundante en los sistemas biológicos, luego del hierro y del zinc. El cuerpo humano de un adulto normal de 70 kg contiene 80-120 mg de Cu, mientras que contiene 4-5 g de Fe y 1,4-2,3 g de Zn. La concentración de cobre en el cuerpo humano se encuentra estrictamente regulada a nivel celular, de órganos y el cuerpo debido a la toxicidad que presentan los iones de cobre en exceso. Luego de adsorbido en el intestino delgado y el estómago, la distribución de cobre hacia el flujo sanguíneo se encuentra regulada por el hígado por transporte mediante ceruloplasmina y albúmina. [37, 38]

1.4 USO DE COMPUESTOS DE COBRE EN TERAPIA

La observación de un aumento de concentración de cobre en sangre, de hasta tres veces los niveles normales, en respuesta fisiológica a enfermedades como infecciones, procesos inflamatorios, artritis, epilepsia y cáncer, fue una de las razones que condujeron a la investigación de compuestos de coordinación de cobre con fines terapéuticos. Debido a su importancia fisiológica y su actividad redox única, se han desarrollado numerosos compuestos de cobre con marcado efecto antiinflamatorio, agentes de suplementación y potente actividad antitumoral, entre otros. [39]

1.4.1 COMPLEJOS CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

El uso de cobre con fines antiinflamatorios data del año 1500 AC con registros del uso de ungüentos conteniendo cobre como analgésicos. A mediados del siglo XX se realizaron los primeros ensayos sobre la actividad antiinflamatoria de complejos de cobre. Sin embargo, estos se vieron disminuidos con la aparición de fármacos corticoesteroides y no esteroides. [40]

El efecto antiinflamatorio del cobre libre se encuentra relacionado con la actividad redox del mismo en medios biológicos, por ejemplo, por activación de la enzima superóxidodismutasa o restauración de la actividad de la lisil oxidasa. La primera tiene la capacidad de remover el anión superóxido, que presenta efecto proinflamatorio, mientras que la segunda cataliza el entrecruzamiento del colágeno y la elastina colaborando en la reparación de tejido conectivo. [40]

En el mercado actual existen formulaciones de compuestos de Cu con actividad antiinflamatoria: el Alcusal[®], preparación tópica de salicilato de cobre, y el Cu-Algesic[®] utilizado como antiinflamatorio en veterinaria bajo varias formas farmacéuticas. La incorporación de cobre en este último disminuye el daño intestinal causado por la indometacina, componente principal del Algesic[®]. Además de estos compuestos, existen otros complejos de cobre(II) con ligandos activos e inactivos, patentados que presentan menores efectos secundarios que los antiinflamatorios convencionales. Entre ellos se encuentran complejos con antiinflamatorios no esteroideos y con aminoácidos. [40]

1.4.2 COMPUESTOS PARA SUPLEMENTACIÓN DE COBRE

La deficiencia de cobre debido a la ingesta de cantidades menores a las necesarias (deficiencia primaria) o existencia de elementos que impiden o disminuyen su absorción (deficiencia secundaria) causan disminución de la actividad enzimática, altos niveles de colesterol en sangre y lesiones cardiovasculares, entre otros. Asimismo existen también enfermedades genéticas, como la enfermedad de Menkes, donde la absorción de cobre se ve impedida. En estos casos es necesario recurrir a la suplementación de este metal. [41]

Dentro de los compuestos más estudiados para suplementar cobre se encuentran el óxido de cobre(I) y (II), agregados generalmente a complejos vitamínicos, sulfato de cobre y edetato de calcio y cobre(II) para uso veterinario. Dentro de los compuestos de coordinación estudiados para estos fines se destacan el complejo de cobre(II) con histidina, aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Menkes en humanos [5] y el complejo $[Cu(Phe)_2]$ que es capaz de revertir la deficiencia de cobre en ganado vacuno [42].

1.4.3 COMPUESTOS CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL

El descubrimiento de la actividad antitumoral del Cisplatino alentó el estudio de la actividad antitumoral de compuestos de otros metales de transición.

Existen numerosos reportes de niveles de concentración de cobre(II) elevados para pacientes con cáncer. Debido a que este metal participa activamente en los procesos de vascularización de los tumores una de las estrategias es el uso de agentes complejantes para remoción de cobre(II) [43]. Sin embargo, existen numerosos compuestos de coordinación de cobre con potencial actividad antitumoral, algunos de los cuales se encuentran en fase clínica para su aplicación en humanos. El mecanismo de actividad citotóxica no se encuentra totalmente elucidado para compuestos de cobre(II). Dependiendo del complejo en particular, el mismo incluye: daño oxidativo a biomoléculas con las que interactúa, particularmente el ADN, e inhibición la enzima topoisomerasa I y II. Estos eventos moleculares conducen a la muerte celular, generalmente por apoptosis. [23, 44-48]

Este tema se discute con mayor profundidad en la introducción del Capítulo 7.

1.5 SISTEMA DE ESTUDIO Y OBJETIVO GENERAL

El grupo de investigación donde se enmarca el trabajo de tesis y trabaja en el desarrollo de compuestos de cobre y otros metales de la primera serie de transición con actividad antitumoral, contando actualmente con varias familias de compuestos con actividad citotóxica elevada.

Basados en la experiencia del grupo de investigación y de los antecedentes bibliográficos se considera que la especie cobre-phen es el farmacóforo y que los coligandos aniónicos permiten la formación de especies ternarias neutras estables en solución, en este trabajo se busca evaluar diferentes coligandos aniónicos. Se eligieron los ligandos iminodiacetato, N-bencil-iminodiacetato y dipicolinato por tratarse de relacionados a los dipéptidos. Por otra parte, también se busca evaluar la influencia del ligando phen, estudiando un conjunto de diiminas aromáticas: bipyridilamina, 2,2'-bipyridina, 4,4'-dimetil-2,2'-bipyridina, 1,10-fenantrolina, 4-metil-1,10-fenantrolina, 5-nitro-1,10-fenantrolina, 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina. Se elige diferentes derivados de phen con sustituyentes dadores y atractores de electrones con diferentes volúmenes en el ligando diimínico de manera de poder estudiar la influencia de las modificaciones sobre la estabilidad en solución acuosa, la lipofilia y las interacciones intermoleculares en el reconocimiento con el ADN, entre otros.

De esta forma, en esta tesis se busca desarrollar un conjunto extenso de compuestos de coordinación ternarios de Cu(II) ampliamente caracterizados en estado sólido y solución acuosa. También se busca determinar parámetros de interés biológicos y estudiar la existencia o no de relaciones entre la estructura de los compuestos y a) su estabilidad en solución acuosa y b) los resultados de los estudios biológicos.

Por otra parte, existen antecedentes de compuestos de cobre(I) con ligandos fosfínicos con actividad antitumoral. En este trabajo se busca combinar la actividad de éstos con la del farmacóforo cobre-phen para obtener nuevos compuestos de cobre(I) con potencial actividad antitumoral.

1.6 REFERENCIAS

- [1] K.H. Thompson, *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2011.
- [2] N.C. Lloyd, H.W. Morgan, B.K. Nicholson, R.S. Ronimus, *The Composition of Ehrlich's Salvarsan: Resolution of a Century-Old Debate*. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005. 44(6): p. 941-944.
- [3] N.C. Lloyd, H.W. Morgan, B.K. Nicholson, R.S. Ronimus, *The Composition of Ehrlich's Salvarsan: Resolution of a Century-Old Debate*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2005. 44(6): p. 941-944.
- [4] B. Rosenberg, *Nucleic Acid–Metal Ion Interactions*, in, Editor^Editors. 1978, John Wiley & Sons Inc.: New York. p.
- [5] B. Sarkar, *Treatment of Wilson and Menkes Diseases*. *Chemical Reviews*, 1999. 99(9): p. 2535-2544.
- [6] I. Batinić-Haberle, A. Tovmasyan, I. Spasojević, *Redox-Active Therapeutics*, Springer, 2016, pp. 165-212.
- [7] P. Jiang, Z. Dong, B. Ma, Z. Ni, H. Duan, X. Li, B. Wang, X. Ma, Q. Wei, X. Ji, *Effect of Vanadyl Rosiglitazone, a New Insulin-Mimetic Vanadium Complexes, on Glucose Homeostasis of Diabetic Mice*. *Appl. Biochem. Biotechnol.*, 2016. p. 1-11.
- [8] K.H. Thompson, J.H. McNeill, C. Orvig, *Vanadium compounds as insulin mimics*. *Chem. Rev.*, 1999. 99(9): p. 2561-2572.
- [9] J.S. Oliveira, E.H. Sousa, L.A. Basso, M. Palaci, R. Dietze, D.S. Santos, Í.S. Moreira, *An inorganic iron complex that inhibits wild-type and an isoniazid-resistant mutant 2-trans-enoyl-ACP (CoA) reductase from Mycobacterium tuberculosis*. *Chem. Commun.*, 2004. (3): p. 312-313.
- [10] A.S.-D. Roberto, A. Anzellotti, *Metal Complexes as Chemotherapeutic Agents Against Tropical Diseases: Trypanosomiasis, Malaria and Leishmaniasis*. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004. 4(1): p. 23-30.
- [11] J. Umbreit, *Iron deficiency: A concise review*. *American Journal of Hematology*, 2005. 78(3): p. 225-231.
- [12] J.R.J. Sorenson, *Biology of Copper Complexes*. ed., ed. Vol. 2012: Humana Press.
- [13] H. Beraldo, D. Gambinob, *The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes*. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2004. 4(1): p. 31-39.
- [14] K.D. Mjos, C. Orvig, *Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry*. *Chemical Reviews*, 2014. 114(8): p. 4540-4563.
- [15] T.W. Hambley, *Metal-based therapeutics*. *Science*, 2007. 318(5855): p. 1392-1393.
- [16] K.S. Smalley, R. Contractor, N.K. Haass, A.N. Kulp, G.E. Atilla-Gokcumen, D.S. Williams, H. Bregman, K.T. Flaherty, M.S. Soengas, E. Meggers, *An organometallic protein kinase inhibitor pharmacologically activates p53 and induces apoptosis in human melanoma cells*. *Cancer Res.*, 2007. 67(1): p. 209-217.
- [17] L. Ronconi, P.J. Sadler, *Using coordination chemistry to design new medicines*. *Coordination Chemistry Reviews*, 2007. 251(13–14): p. 1633-1648.
- [18] K.H. Thompson, *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2011.
- [19] K.H. Thompson, C. Orvig, *Boon and Bane of Metal Ions in Medicine*. *Science*, 2003. 300(5621): p. 936-939.
- [20] C. Rivera-Guevara, M.E. Bravo-Gómez, L. Ruiz-Azuara, *Molecular Oncology Principles and Recent Advances*, 2012, pp. 172-191.

- [21] F. Michael, H. Sarmad, C. Di, D. Andrew, S. Sara, T. Dajena, Q.P. Dou, *Novel Metals and Metal Complexes as Platforms for Cancer Therapy*. Current Pharmaceutical Design, 2010. 16(16): p. 1813-1825.
- [22] A. Riyasdeen, R. Loganathan, M. Palaniandavar, M.A. Akbarsha, in: P. R. Sudhakaran (Ed.), *Perspectives in Cancer Prevention-Translational Cancer Research*, Springer India, New Delhi, 2014, pp. 133-143.
- [23] C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano, *Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents*. Chemical Reviews, 2014. 114(1): p. 815-862.
- [24] R.R. Conry, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
- [25] M. Arjomand, D.J. Machin, *Oxide chemistry. Part II. Ternary oxides containing copper in oxidation states I, II, III, and IV*. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, 1975. (11): p. 1061-1066.
- [26] A. Casitas, X. Ribas, *The role of organometallic copper(III) complexes in homogeneous catalysis*. Chemical Science, 2013. 4(6): p. 2301-2318.
- [27] M.R. McDonald, F.C. Fredericks, D.W. Margerum, *Characterization of Copper(III)-Tetrapeptide Complexes with Histidine as the Third Residue*. Inorg. Chem., 1997. 36(14): p. 3119-3124.
- [28] C.E. Housecroft, A.G. Sharpe, *Inorganic Chemistry*. ed., ed. Vol. 2005: Pearson Prentice Hall.
- [29] F.A. Cotton, G. Wilkinson, C.A. Murillo, M. Bochmann. (Eds.), *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999.
- [30] B.J. Hathaway, *Complex Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1984, pp. 55-118.
- [31] B.J. Hathaway, D.E. Billing, *The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper(II) ion*. Coordination Chemistry Reviews, 1970. 5(2): p. 143-207.
- [32] G. Chillemi, E. Pace, M. D'Abramo, M. Benfatto, *Equilibrium between 5- and 6-Fold Coordination in the First Hydration Shell of Cu(II)*. The Journal of Physical Chemistry A, 2016. 120(22): p. 3958-3965.
- [33] H. Sigel, *Ternary Cu²⁺ Complexes: Stability, Structure, and Reactivity*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1975. 14(6): p. 394-402.
- [34] M.S. Bukharov, V.G. Shtyrlin, G.V. Mamin, S. Stapf, C. Mattea, A.S. Mukhtarov, N.Y. Serov, E.M. Gilyazetdinov, *Structure and Dynamics of Solvation Shells of Copper (II) Complexes with N, O-Containing Ligands*. Inorg. Chem., 2015. 54(20): p. 9777-9784.
- [35] E.I. Solomon, D.E. Heppner, E.M. Johnston, J.W. Ginsbach, J. Cirera, M. Qayyum, M.T. Kieber-Emmons, C.H. Kjaergaard, R.G. Hadt, L. Tian, *Copper Active Sites in Biology*. Chemical Reviews, 2014. 114(7): p. 3659-3853.
- [36] I. Bertini, H.B. Gray, S.J. Lippard, J. Selverstone Valentine, *Bioinorganic chemistry*. ed., ed. Vol. 1994, Mill Valley, CA: University Science Books.
- [37] J.R. Turnlund, *Human whole-body copper metabolism*. The American Journal of Clinical Nutrition, 1998. 67(5): p. 960S-964S.
- [38] H. Tapiero, D.M. Townsend, K.D. Tew, *Trace elements in human physiology and pathology. Copper*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2003. 57(9): p. 386-398.
- [39] C. Duncan, A.R. White, *Copper complexes as therapeutic agents*. Metallomics, 2012. 4(2): p. 127-138.
- [40] J.E. Weder, C.T. Dillon, T.W. Hambley, B.J. Kennedy, P.A. Lay, J.R. Biffin, H.L. Regtop, N.M. Davies, *Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized*. Coordination Chemistry Reviews, 2002. 232(1-2): p. 95-126.
- [41] T.R. Halfdanarson, N. Kumar, C.-Y. Li, R.L. Phyllyk, W.J. Hogan, *Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review*. European Journal of Haematology, 2008. 80(6): p. 523-531.
- [42] M.H. Torre, I. Viera, G. Facchin, E. Kremer, E.J. Baran, T. Porochin, V. DiDonato, C. Irigoyen, J. Irigoyen, S. Saldanha, J. Bussi, M. Ohanian, J. Fuentes, *Incidence of hypocupraemia in cattle in northern*

Uruguay and its alleviation with an injected Cu-Phenylalanine complex. Livestock Production Science, 2005. 95(1-2): p. 49-56.

[43] X.L. Zuo, J.M. Chen, X. Zhou, X.Z. Li, G.Y. Mei, *Levels of selenium, zinc, copper, and antioxidant enzyme activity in patients with leukemia*. Biological Trace Element Research, 2006. 114(1): p. 41.

[44] F. Tisato, C. Marzano, M. Porchia, M. Pellei, C. Santini, *Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies*. Medicinal Research Reviews, 2010. 30(4): p. 708-749.

[45] C. Marzano, M. Pellei, F. Tisato, C. Santini, *Copper Complexes as Anticancer Agents*. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry, 2009. 9(2): p. 185-211.

[46] A.G. Gutiérrez, A. Vázquez-Aguirre, J.C. García-Ramos, M. Flores-Alamo, E. Hernández-Lemus, L. Ruiz-Azuara, C. Mejía, *Copper(II) mixed chelate compounds induce apoptosis through reactive oxygen species in neuroblastoma cell line CHP-212*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2013. 126(0): p. 17-25.

[47] M.E. Bravo-Gómez, A.L.H. de la Paz, I. Gracia-Mora, *Antineoplastic evaluation of two mixed chelate copper complexes (casiopeínas®) in HCT-15 xenograft model*. Journal of the Mexican Chemical Society, 2013. 57(3): p. 205-211.

[48] J. Serment-Guerrero, P. Cano-Sanchez, E. Reyes-Perez, F. Velazquez-Garcia, M.E. Bravo-Gomez, L. Ruiz-Azuara, *Genotoxicity of the copper antineoplastic coordination complexes casiopeínas®*. Toxicology in Vitro, 2011. 25(7): p. 1376-1384.

2

PARTE EXPERIMENTAL

En este capítulo se describe las metodologías utilizadas para la síntesis, caracterización en estado sólido y solución acuosa, así como para el estudio de la lipofilia, interacción con ADN y evaluación de actividad antiproliferativa *in vitro* de compuestos de coordinación de cobre(I) y cobre(II). Se resume resultados de la caracterización analítica y solubilidad de los compuestos obtenidos.

2.0 Introducción	22
2.0.1 Ligandos utilizados y su química de coordinación	22
2.0.1.1 Diiminas como ligandos	22
2.0.1.2 Complejos con trifenilfosfina	23
2.0.1.3 Complejos con Iminodiacetato y derivados	24
2.0.2 Síntesis y caracterización de compuestos de coordinación	25
2.0.2.1 Síntesis de compuestos de coordinación	25
2.0.2.2 Caracterización estructural de compuestos de coordinación	26
2.1 Síntesis	27
2.1.1 Reactivos y materiales	27
2.1.2 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)PPh₃]	27
2.1.2.1 Síntesis	27
2.1.2.2 Compuestos obtenidos y caracterización analítica	27
2.1.3 Compuestos homolépticos de Cu(II): cobre(II)-diimina	28
2.1.3.1 Síntesis	28
2.1.3.2 Compuestos obtenidos y caracterización analítica	28
2.1.4 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]	29
2.1.4.1 Síntesis	29
2.1.4.2 Compuestos obtenidos y caracterización analítica	31
2.1.5 Compuestos heterolépticos de Co(II): [Co(ONO)(NN)(H₂O)]	32
2.1.5.1 Síntesis	32
2.1.5.2 Compuestos obtenidos y caracterización analítica	32
2.2 Caracterización	34
2.2.1 Caracterización en estado sólido	34
2.2.1.1 Caracterización analítica y espectroscópica	34
2.2.1.2 Difracción de rayos X de monocristal	34
2.2.1.3 Estabilidad térmica: ensayos termogravimétricos y calorimetría diferencial de barrido	37
2.2.2 Caracterización en solución	37
2.2.2.1 Conductividad en solución	37
2.2.2.2 Caracterización espectroscópica	37
2.3 Estudios de interés biológico	38
2.3.1 Carácter lipofílico	38
2.3.2 Interacción con ADN	38
2.3.2.1 Determinación de la constante de unión mediante espectroscopía electrónica	38
2.3.2.2 Estudio del modo de interacción mediante dicroísmo circular	39
2.4 Actividad citotóxica in vitro	40
2.5 Solubilidad de los sistemas de estudio	41
2.5.1. Solubilidad de compuestos de Cu(I): [CuCl(NN)PPh₃]	41
2.5.2 Solubilidad de compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)]	41
2.6 Referencias	43

2.0 INTRODUCCIÓN

2.0.1 LIGANDOS UTILIZADOS Y SU QUÍMICA DE COORDINACIÓN

2.0.1.1 DIIMINAS COMO LIGANDOS

La bipyridina, fenantrolina y sus derivados son ligandos bidentados aromáticos planos de uso común (Fig. 2.0.1). Se trata de bases débiles capaces de coordinar con diversos metales de transición. Desde el punto de vista del enlace formado son pobres dadores σ pero buenos aceptores π . La fenantrolina y sus derivados cuentan con una estructura rígida donde los átomos de nitrógeno se encuentran pre-organizados en una disposición que permite la coordinación al metal formando un anillo de 5 miembros lo que confiere estabilidad a sus complejos. En comparación con los ligandos derivados de piridina que presentan rotación libre entre los anillos piridínicos, los ligandos fenantrolina favorecen entálpica y entrópicamente la unión al metal. A modo de ejemplo, los compuestos de fenantrolina mono-sustituídos tienen fórmula general $[M(\text{phen})_x(\text{H}_2\text{O})_{6-2x}]^{2+}$, donde M es un metal divalente de la primera serie de transición y $x = 1, 2$ o 3. La estabilidad de éstos sigue el orden de la serie de Irving-Williams y las constantes de formación varían entre 4,13 para $[\text{Mn}(\text{phen})]^{2+}$ a 9,25 para $[\text{Cu}(\text{phen})]^{2+}$. [1-5]

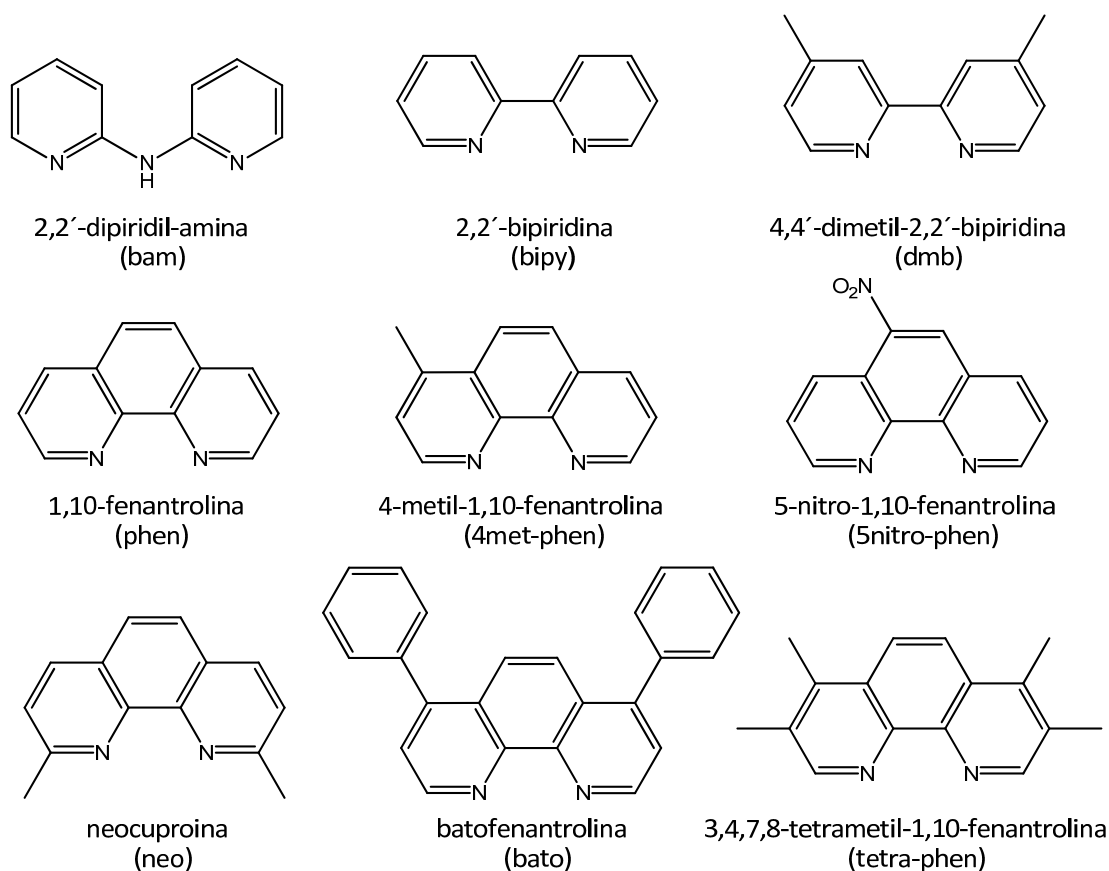


Figura 2.0.1. Ligandos diimínicos (NN) seleccionados y abreviaturas correspondientes.

La introducción de sustituyentes en los anillos aromáticos permite modificar la estabilidad y los potenciales redox de los compuestos formados, existiendo una relación directa entre la capacidad de aceptar electrones del ligando y la estabilidad del complejo. Los sustituyentes electroatrayentes, como

los grupos nitro, disminuyen la basicidad del ligando reduciendo la estabilidad, mientras que sustituyentes electrodadores, como los grupos metilo, aumentan la estabilidad del complejo formado. Se ha demostrado que el efecto de los sustituyentes es mayor si ocurre en las posiciones 4,4' de la bipyridina o 4,7 de la fenantrolina, obteniéndose un menor efecto si se sustituye en la posición 5. [1]

Las constantes de formación elevadas de estos compuestos permiten el uso de éstos como reactivos para la determinación de cationes en solución colorimétricamente [6]. Sus propiedades electrónicas se utilizan en el desarrollo de materiales fotosensibles [7]. Las características estructurales (planaridad, rigidez e hidrofobicidad) permiten el uso de este tipo de compuestos como agentes intercalantes o de unión a los surcos del ADN, presentando incluso la capacidad de escindir la doble hélice. [2, 8-12]

En la Tabla 2.0.1 se muestran los valores del logaritmo de las constantes de formación sucesivas de los complejos de cobre(II) con bipyridina, fenantrolina y neocuproina (2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) mono y di-sustituidos. La relación $\log(K_1/K_2)$ se utiliza como indicador de los efectos estéricos causados por la unión de la segunda molécula al centro metálico. Los átomos de hidrógeno contiguos a los de nitrógeno en la bipyridina y la fenantrolina provocan impedimento estérico frente a la unión de una segunda molécula de ligando en el plano ecuatorial del cobre(II), favoreciendo la formación de la especie mono-sustituida frente a la di-sustituida. Sin embargo, cuando los sustituyentes en estas posiciones son grupos metilo, el impedimento estérico en el plano ecuatorial estabiliza una geometría tetraédrica para el complejo $[\text{Cu}(\text{neo})_2]^{2+}$. Como consecuencia, se observa un valor de K_2 mayor a K_1 para el ligando neocuproina, mostrando que el complejo más estable en solución es el di-sustituido. Asimismo la geometría tetraédrica observada explica la estabilización del estado de oxidación +1 para el complejo de cobre-neocuproina. [4, 5, 13, 14]

Tabla 2.0.1. Logaritmo de las constantes de formación sucesivas de los complejos de cobre(II) con bipyridina, fenantrolina y neocuproina (25 °C, $I = 0,1 \text{ M}$).

	$\log K_1$	$\log K_2$
$[\text{Cu}(\text{bipy})_x]^{2+}$	8,1	5,5
$[\text{Cu}(\text{phen})_x]^{2+}$	9,0	6,7
$[\text{Cu}(\text{neo})_x]^{2+}$	5,2	5,8

En función de las propiedades de estos ligandos en este trabajo se eligió trabajar con dipiridil-amina, bipyridina, fenantrolina y derivados (Fig. 2.0.1) de forma de estudiar la influencia de los mismos en la estructura, el comportamiento en solución acuosa, la interacción con ADN, entre otros, de compuestos heterolépticos de cobre(I) y cobre(II).

2.0.1.2 COMPLEJOS CON TRIFENILFOSFINA

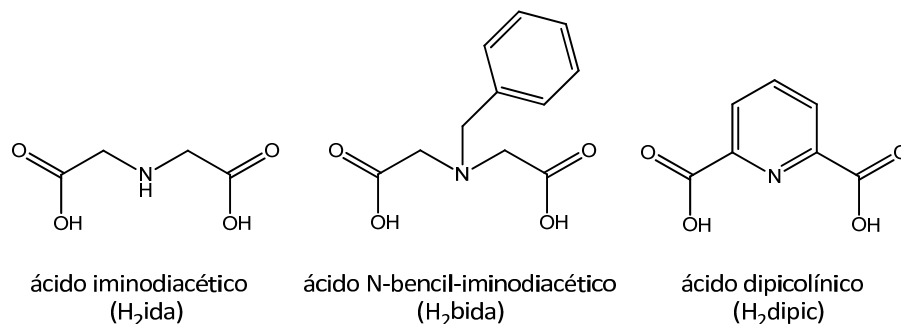
La trifenilfosfina (PPh_3) es un ligando de uso común en síntesis orgánica. Es una base blanda de Pearson que forma compuestos de coordinación con metales de transición en diversos estados de oxidación debido a sus características electrónicas, es un buen donador σ y aceptor π como ligando. [15] Los usos más destacados de compuestos de coordinación con trifenilfosfina son en catálisis homogénea [16, 17], desarrollo de materiales fotosensibles [18, 19] y de compuestos para aplicación farmacológica [20, 21].

Presenta afinidad por centros metálicos con características de ácidos blandos por la clasificación de Pearson, como el cobre(I). Los efectos estéricos causados por estos ligandos voluminosos estabilizan los centros metálicos con índices de coordinación hasta 4 [22, 23]. El cobre(I) es lábil, por lo tanto, los

equilibrios de sustitución en solución determinarán la especiación química del sistema. Reportes previos de estudios de los cationes de la familia $[\text{Cu}(\text{NN})(\text{PPh}_3)_2]^+$, donde NN es dmb y phen, muestran que la combinación de un ligando que es buen dador σ , como la trifenilfosfina, y un buen aceptor π , como las diiminas, contribuye a la formación de especies ternarias estables [24].

2.0.1.3 COMPLEJOS CON IMINODIACETATO Y DERIVADOS

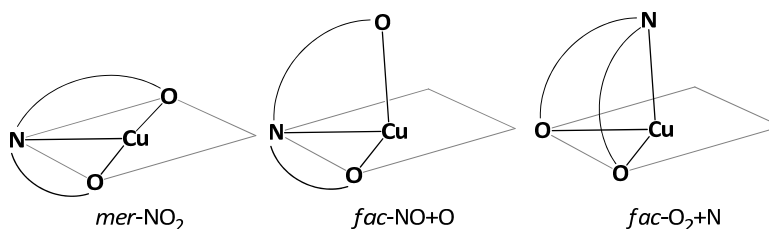
El ácido iminodiacético y sus derivados son ácidos dicarboxílicos que presentan tres grupos capaces de coordinar a distintos centros metálicos (Fig. 2.0.2). La flexibilidad de estos ligandos permite que coordinen actuando como tridentados, bidentados o puentes entre los centros metálicos. En solución acuosa a $\text{pH} = 7$ los grupos carboxilato se encuentran desprotonados [25]. La carga neta -2 permite la formación de compuestos de coordinación neutros con metales divalentes como los observados con $\text{Cd}(\text{II})$ [26], $\text{Cu}(\text{II})$ [27-29], $\text{Zn}(\text{II})$ [30], $\text{Ni}(\text{II})$ [31, 32] y $\text{Mn}(\text{II})$ [33-35]. Las constantes de estabilidad para los complejos de metales divalentes con iminodiacetato y derivados son elevadas [36-38], permitiendo su aplicación en columnas cromatográficas para adsorción selectiva de metales [39, 40]. Las resinas con iminodiacetato y derivados funcionalizados se utilizan para remoción y recuperación de metales pesados de desechos líquidos [39, 41-43] y se han preparado incluso nanotubos de carbono funcionalizados para aumentar la capacidad de adsorción de metales pesados [43]. Los complejos con iminodiacetato se han utilizado también para cromatografía de interacción metal-quelato (MCIC) para separación selectiva de proteínas [44-47]. En el área de la medicina se destaca el uso de ligandos derivados de iminodiacetato en complejos de Tecnecio-99m para radiodiagnóstico de cáncer hepático [48, 49] y la selectividad de los compuestos con sustituyentes nitroimidazólicos frente a tumores hipóxicos [50].



2.0.2 Ligandos aniónicos (ONO) seleccionados y abreviatura correspondiente.

Los compuestos de cobre(II) con péptidos pequeños y ligandos relacionados, como el iminodiacetato, se han utilizado satisfactoriamente para modelar centros metálicos activos en diversas proteínas [51-54]. Su aplicación también se extiende al área de la Química Inorgánica Medicinal donde se han desarrollado numerosos compuestos con actividad farmacológica [55-57].

Es de especial interés la obtención de compuestos mono-sustituídos donde el iminodiacetato actúe como ligando tridentado para utilizar como precursor en la obtención de ligandos heterolépticos. La flexibilidad de este tipo de ligandos permite la obtención de compuestos con diferentes conformaciones, como las que se muestran en la Figura 2.0.3. Por otra parte, se trabajó también con un ligando relacionado rígido, el ácido dipicolínico, de forma de estudiar la influencia del coligando aniónico en la estructura, las propiedades fisicoquímicas y la interacción con ADN de los compuestos heterolépticos con diiminas aromáticas.



2.0.3. Isómeros conformacionales posibles para ligandos iminodiacetato y derivados

En la Tabla 2.0.2 se muestran los valores del logaritmo de las constantes de formación sucesivas de los complejos homolépticos de cobre(II) con iminodiacetato, N-bencil-iminodiacetato y dipicolinato.

Tabla 2.0.2. Logaritmo de las constantes de formación sucesivas de los complejos de cobre(II) con iminodiacetato, N-bencil-iminodiacetato y dipicolinato (25 °C, $I = 0,1$ M).

	$\log K_1$	$\log K_2$	Ref
$[\text{Cu}(\text{ida})_x]^{2x-}$	10,4	5,6	[36]
$[\text{Cu}(\text{bida})_x]^{2x-}$	5,8	2,1	[38]
$[\text{Cu}(\text{dipic})_x]^{2x+}$	9,15	7,22	[58, 59]

Los valores de $\log(K_1/K_2)$ indican que para el iminodiacetato y N-bencil-iminodiacetato se encuentra más favorecida la formación del compuesto mono-sustituído que para el dipicolinato. Los complejos mono-sustituídos pueden ser utilizados como precursores para la obtención de compuestos heterolépticos debido a que presentan tres posiciones de coordinación ocupadas por moléculas de agua fácilmente sustituibles.

2.0.2 SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

2.0.2.1 SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

Una de las técnicas más utilizadas para síntesis de compuestos de coordinación es la sustitución de ligandos en solución. Es una metodología sencilla donde el solvente coordinado se sustituye por los ligandos de interés. Para evitar fenómenos de competencia por los sitios de unión al metal, en general, se eligen sales con poca tendencia a competir como ligando.

Los métodos de síntesis reportados para compuestos de cobre(I) ternarios de derivados de fosfinas y diiminas aromáticas involucran reacciones de sustitución en diclorometano y acetonitrilo. Se utiliza atmósfera inerte de argón o nitrógeno en todos los casos para evitar la oxidación del centro metálico durante la síntesis. Las sales de partida más utilizadas son los halogenuros, tetrafluoroborato y hexafluorofosfato de cobre(I). [61-68] En este trabajo se utiliza esta metodología utilizando diclorometano como solvente. Se eligió cloruro de cobre(I) como sal de partida teniendo en cuenta que el cloruro es un anión abundante en medios biológicos y la facilidad de su preparación [69].

Para los complejos de cobre(II) de las familias estudiadas que ya se encontraban reportadas la metodología de síntesis utilizada es sustitución en solución acuosa. Debido a que se parte de la forma ácida del ligando aniónico de interés se encuentra en literatura dos estrategias. La primera es el uso de acetato de cobre(II) y adición de una base fuerte hasta $\text{pH} = 7$, mientras que la segunda parte de carbonato de cobre(II) o carbonato básico de cobre(II) en exceso sin adición de base. [70-74] Dado que el acetato tiene tendencia a competir como ligando por el centro metálico, a diferencia de las

sales de carbonato donde por calentamiento el anión se elimina fácilmente como dióxido de carbono, resulta más provechoso el uso de éstas últimas.

2.0.2.2 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

Los compuestos de cobre pueden participar en reacciones redox, son lábiles y normalmente presentan geometrías de coordinación distorsionadas. Estas características posibilitan el desarrollo de compuesto variados tanto estructuralmente como en cuanto a su reactividad. La versatilidad estructural de éstos permite el uso de ligandos con denticidad y átomos donores diversos que estabilizan selectivamente el estado de oxidación +1 o +2. Los potenciales redox del par Cu(I)/Cu(II) dependen de los átomos donores en los ligandos, la geometría del centro metálico, efectos estéricos, entre otros. La oxidación de cobre(I) a cobre(II) puede estar acompañado de la hidrólisis parcial o total del complejo, constituyendo uno de los factores que aportan complejidad a la interpretación de los fenómenos en los que estos compuestos participan en medios fisiológicos. Por lo tanto, es fundamental realizar una caracterización estructural extensa.

La caracterización de los compuestos de coordinación obtenidos se realizó mediante técnicas genéricas y específicas en función del centro metálico. En primera instancia, se caracterizó los compuestos analíticamente y por espectroscopía infrarroja para confirmar la estequiometría y coordinación de los ligandos.

Los estudios de difracción de rayos X de monocristal permiten conocer el arreglo a nivel atómico, proporcionando información respecto al modo de coordinación de los ligandos, la disposición espacial de los mismos, la geometría de la molécula, las distancias de enlace, entre otros.

El estudio de la solubilidad de los compuestos permite optimizar las condiciones de síntesis y purificación de los compuestos. Además, la solubilidad de los compuestos determina los medios a utilizar para la caracterización fisicoquímica y biológica.

Los compuestos de coordinación de cobre(I) y (II) en solución pueden presentar más de una especie compleja, siendo fundamental para entender la acción biológica de éstos, la caracterización de la especie mayoritaria. Para ello se utilizan la espectroscopía electrónica, para ambos centros metálicos, y de resonancia paramagnética electrónica, para los centros de cobre(II) paramagnéticos. Estas técnicas son sensibles al entorno de coordinación y su aplicación brinda información sobre los átomos donores y la geometría de la esfera de coordinación en solución, permitiendo detectar también, si fuera el caso, la presencia de más de una especie compleja en solución. Considerando los ligandos utilizados los compuestos obtenidos pueden sufrir disociación formando especies cargadas. La presencia de las mismas se detecta mediante conductimetría.

Una caracterización exhaustiva en estado sólido facilita la interpretación de los estudios en solución proporcionando un modelo estructura inicial, teniendo en cuenta que los complejos de coordinación pueden sufrir sustitución de ligandos, variación en la geometría de coordinación, entre otros.

Sobre la premisa de que las propiedades fisicoquímicas, los modos de interacción con el ADN y la actividad biológica están moduladas por factores estructurales es fundamental contar con el conocimiento certero de la estructura de los compuestos tanto en estado sólido como en solución.

2.1 SÍNTESIS

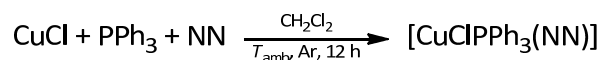
2.1.1 REACTIVOS Y MATERIALES

Todos los reactivos fueron utilizados sin purificación posterior. Las sales metálicas (Merck) de partida para síntesis utilizadas son: acetato de cobre(II), sulfato de cobre(II), sulfato de sodio, carbonato básico de cobre(II), acetato de cobalto(II). Los ligandos se adquirieron en Sigma-Aldrich y las purzas se detallada a continuación: trifenilfosfina (99 %), ácido iminodiacético (98 %), ácido N-benciliminodiacético (98 %), ácido dipicolínico (99 %), 2,2'-dipiridilamina (98 %), 2,2'-bipiridina (>99 %), 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (99 %), 1,10-fenantrolina (99 %), 4-metil-1,10-fenantrolina (97 %), 5-nitro-1,10-fenantrolina (>97 %), 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina (>98 %), 4,7-difenil-1,10-fenantrolina (97 %), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (>98 %). Los solventes orgánicos: metanol, etanol, acetonitrilo y diclorometano fueron adquiridos en Dorwill.

2.1.2 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(I): [CuCl(NN)PPh₃]

2.1.2.1 SÍNTESIS

Siguiendo una técnica estándar de Schlenck en atmósfera inerte de Argón se disuelven cantidades equimolares (20 mmol) de cloruro de cobre(I) sintetizado previamente a su uso según [69], ligando NN y trifenilfosfina (PPh₃) en diclorometano seco hasta un volumen final de 5 mL. Luego de la adición de diclorometano se mantiene 12 h con agitación continua a temperatura ambiente. Se observa un cambio de coloración de la mezcla de reacción de amarillo a anaranjado en todos los casos al cabo de pocos minutos. El producto obtenido se precipita por agregado de hexano, no siendo necesario realizar purificaciones posteriores. La reacción correspondiente a la obtención de los complejos es:



El sólido amarillo obtenido se recrystaliza en diclorometano. Se obtienen monocristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal por evaporación lenta de solvente a temperatura ambiente para el compuesto con fenantrolina y a 6 °C para el compuesto con neocuproina.

2.1.2.2 COMPUESTOS OBTENIDOS Y CARACTERIZACIÓN ANALÍTICA

Se obtuvo cuatro nuevos compuestos de coordinación de fórmula general [CuCl(NN)PPh₃]. En la Tabla 2.1.1 se detalla la estequiometría de los compuestos obtenidos y los rendimientos de las síntesis. Los compuestos fueron caracterizados analíticamente mediante análisis elemental de elementos livianos. Las fórmulas empíricas, peso fórmula de los compuestos y resultados del análisis elemental se detallan en la Tabla 2.1.2.

Tabla 2.1.1. Compuestos con fórmula general [CuCl(N-N)PPh₃] obtenidos

Código	Fórmula general	Rendimiento (%)
Cu1-01	[CuCl(bipy)(PPh ₃)]·H ₂ O	60
Cu1-02	[CuCl(dmb)(PPh ₃)]	55
Cu1-03	[CuCl(phen)(PPh ₃)]·0,25H ₂ O	66
Cu1-04	[CuCl(neo)(PPh ₃)]	51

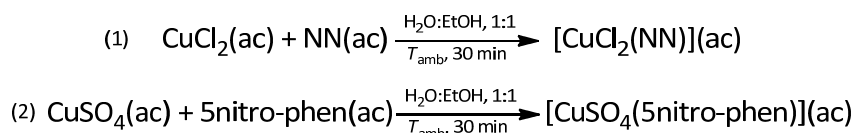
Tabla 2.1.2. Fórmula empírica, peso fórmula y resultados de análisis elemental

	Fórmula empírica	PF (g/mol)	AE calc/exp		
			%C	%N	%H
Cu1-01	CuClPC ₂₈ H ₂₅ O	535,49	62,80/62,85	5,23/4,98	4,70/5,10
Cu1-02	CuClPC ₃₂ H ₂₇	545,53	66,05/66,90	5,13/4,63	4,99/5,93
Cu1-03	CuClPC ₃₀ H _{23,5} O _{0,25}	546,00	66,99/66,16	5,13/4,83	4,34/4,57
Cu1-04	CuClPC ₃₀ H ₂₇	569,55	67,48/67,31	4,92/4,83	4,78/5,08

2.1.3 COMPUESTOS HOMOLÉPTICOS DE Cu(II): COBRE(II)-DIIMINA

2.1.3.1 SÍNTESIS

A 5 mL de una solución acuosa 4 mM de cloruro de cobre(II) se agrega 5 mL de una solución 4 mM en etanol de ligando NN con agitación continua a temperatura ambiente por 30 minutos [75]. La solución inicialmente celeste se torna verde y luego se deja reposar a temperatura ambiente. Se aisló un sólido de color verde en todos los casos. Para la síntesis con 5nitro-phen se utilizó sulfato de cobre(II) en lugar de cloruro como sal de partida. Las reacciones correspondientes a la obtención de los complejos son:



En el caso con bam y batho no fue posible aislar el producto puro, aún tras intentos de recristalización en agua, metanol y etanol. Se obtuvo cristales prismáticos verdes adecuados para difracción de rayos X de monocristal para los compuestos con bipy, dmb, phen, neo y tetra-phen.

2.1.3.2 COMPUESTOS OBTENIDOS Y CARACTERIZACIÓN ANALÍTICA

Se caracterizó seis compuestos de coordinación con fórmula general [CuCl₂(NN)] y uno con fórmula [CuSO₄(5nitro-phen)]. Mediante difracción de rayos X de monocristal se confirmó la identidad y forma cristalina del producto en cuatro casos. Asimismo, se determinó una nueva estructura cristalina para el complejo con el ligando tetra-phen. En la Tabla 2.1.3 se detalla la estequiometría del compuesto obtenido y el rendimiento de la síntesis, mientras que en la Tabla 2.1.4 se resume la fórmula empírica, peso fórmula y resultados del análisis elemental para los compuestos puros obtenidos.

Tabla 2.1.3. Compuestos homolépticos obtenidos y rendimiento.

Código	Fórmula general	Rendimiento (%)
H1	[CuCl ₂ bipy] _n	81
H2	[CuCl ₂ dmb] _n	57
H3	[Cu ₂ Cl ₄ phen ₂].0,5H ₂ O	68
H4	[CuCl ₂ (4met-phen)]	73
H5	[CuSO ₄ (5nitro-phen)].3H ₂ O	62
H6	[CuCl ₂ neo].0,75H ₂ O	78
H7	[CuCl ₂ (tetra-phen)].H ₂ O	20

Tabla 2.1.4. Fórmula empírica, peso fórmula y resultados de análisis elemental

Fórmula empírica	PF (g/mol)	%C	AE calc/exp			%S
			%N	%H	%O	
H1	CuCl ₂ C ₁₀ H ₈ N ₂	290,64	41,32/41,64	9,64/9,51	2,77/3,22	0,00/0,00
H2	CuCl ₂ C ₁₂ H ₁₂ N ₂	318,69	45,22/45,18	8,79/8,56	3,79/3,67	0,00/0,00
H3	CuCl ₂ C ₁₂ H ₉ N ₂ O _{0,5}	323,66	44,53/44,11	8,66/8,36	2,80/2,92	0,00/0,00
H4	CuCl ₂ C ₁₃ H ₁₀ N ₂	328,68	47,50/48,33	8,52/8,48	3,07/3,80	0,00/0,00
H5	CuSC ₁₂ H ₁₃ O ₉	438,86	32,84/33,01	9,57/9,38	2,98/2,68	7,31/7,31
H6	CuCl ₂ C ₁₄ H _{13,5} N ₂ O _{0,75}	356,22	47,20/47,16	7,86/7,62	3,82/3,86	0,00/0,00

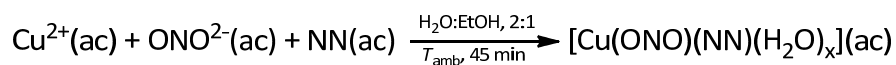
2.1.4 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

2.1.4.1 SÍNTESIS

Para la obtención de compuestos heterolépticos con fórmula general [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x] con x = 0, 1 se utilizaron dos metodologías de sustitución en solución acuosa previamente reportadas en la literatura [71, 72, 76]. Se sintetizó tanto compuestos previamente reportados como nuevos compuestos de coordinación obteniendo tres familias: [Cu(ida)(NN)], [Cu(bida)(NN)] y [Cu(dipic)(NN)] clasificadas en función del ligando aniónico utilizado.

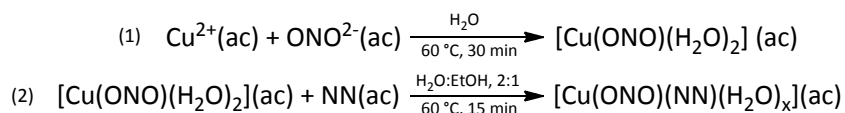
Método 1

A 5 mL de una solución 3 mM de acetato de cobre(II) se agrega simultáneamente 5 mL de una solución de ligando NN (15 mmol) en etanol y 5 mL de una solución acuosa del ligando ONO (15 mmol) a la cual se agregó hidróxido de sodio hasta pH 7 [72, 76]. Se observa una intensificación del color celeste de la solución instantáneamente y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se deja evaporar lentamente a temperatura ambiente hasta la obtención de producto sólido. La reacción correspondiente a la obtención de los complejos es:



Método 2

A una suspensión de 15 mmol del ácido dicarboxílico en 10 mL de agua se agrega un exceso de 100% de carbonato básico de cobre(II) con agitación a 60 °C y se deja reaccionar durante 30 minutos [71]. La mezcla se filtra por papel plegado y a la solución límpida azul obtenida se le adiciona lentamente 5 mL de una solución 3 mM del ligando NN con agitación continua a 60 °C dejando reaccionar durante 15 minutos. La solución límpida azul-verdosa resultante se deja evaporar lentamente a temperatura ambiente hasta la obtención de producto sólido. Las reacciones que describen la obtención de los complejos son:



Se obtuvieron monocristales adecuados para DRX mediante las siguientes estrategias:

1. Evaporación lenta de solvente a temperatura ambiente
2. Evaporación lenta de solvente a 6 °C
3. Recristalización en etanol
4. Difusión de vapor (con acetona)

En la Tabla 2.1.5 se detalla los compuestos obtenidos, la metodología de síntesis utilizada, el rendimiento promedio y el método de cristalización en el caso de obtención de monocristales. Las fórmulas generales mostradas se establecieron en base a los resultados de análisis elemental, termogravimetría y difracción de rayos X de monocristal. En algunos casos los compuestos se obtuvieron con cantidad variable de solvente de cristalización, por lo tanto, se llevó a cabo el control del sólido obtenido mediante análisis elemental de cada partida de síntesis. Para los ensayos en solución la concentración se calculó considerando el peso fórmula determinado por análisis elemental para el lote particular utilizado. Por motivos de claridad para las discusiones de los resultados se obviarán los moles de solvente de cristalización en la fórmula, haciendo referencia únicamente al complejo.

Tabla 2.1.5. Compuestos obtenidos, método de síntesis, rendimiento, método de cristalización.

Código	Fórmula general	Rendimiento (%)	Método de síntesis	Método de cristalización
Cu2-01	[Cu(ida)(bam)(H ₂ O)]·H ₂ O	56	2	1
Cu2-02	[Cu(ida)(bipy)]·6H ₂ O	77	1, 2	1
Cu2-03	[Cu(ida)(dmb)]·4H ₂ O	55	1, 2	2
Cu2-04	[Cu(ida)(phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	67	1, 2	1
Cu2-05	[Cu(ida)(4metil-phen)]·4H ₂ O	56	2	1
Cu2-06	[Cu(ida)(5nitro-phen)(H ₂ O)]·H ₂ O	49	1, 2	1, 4
Cu2-07	[Cu(ida)(neo)]·2H ₂ O	88	1, 2	1
Cu2-08	[Cu(ida)(bato)]·2,5EtOH·13H ₂ O	45	2	3
Cu2-09	[Cu(ida)(tetra-phen)]·3H ₂ O	82	2	-
Cu2-10	[Cu(bida)(bam)(H ₂ O)]·H ₂ O	81	2	-
Cu2-11	[Cu(bida)(bipy)]·7H ₂ O	46	2	-

Cu2-12	[Cu(bida)(phen)]·2H ₂ O	69	1, 2	1
Cu2-13	[Cu(bida)(5nitro-phen)]·3H ₂ O	58	2	-
Cu2-14	[Cu(bida)(neo)]·0,5H ₂ O	60	2	-
Cu2-15	[Cu(bida)(bato)]·2H ₂ O	82	2	1
Cu2-16	[Cu(dipic)(bam)]·3H ₂ O	76	2	1
Cu2-17	[Cu ₂ (dipic) ₂ (bipy) ₂]·12H ₂ O	32	2	1
Cu2-18	[Cu(dipic)(dmb)]·7H ₂ O	24	2	2
Cu2-19	[Cu(dipic)(phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	31	2	1
Cu2-20	[Cu(dipic)(4met-phen)]·2,5H ₂ O	51	2	-
Cu2-21	[Cu(dipic)(5nitro-phen)(H ₂ O)]·7,5H ₂ O	43	2	-
Cu2-22	[Cu(dipic)(neo)]·3H ₂ O	55	2	1
Cu2-23	[Cu(dipic)(bato)(H ₂ O)]·H ₂ O	37	2	1
Cu2-24	[Cu ₂ (dipic) ₂ (tetra-phen) ₂]·8H ₂ O	28	2	2

2.1.4.2 COMPUESTOS OBTENIDOS Y CARACTERIZACIÓN ANALÍTICA

Tabla 2.1.6. Fórmula empírica, peso fórmula y resultados de análisis elemental

	Fórmula empírica	PF (g/mol)	AE calc/exp		
			%C	%N	%H
Cu2-01	CuC ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₆	401,86	41,84/41,95	13,94/14,05	4,51/4,37
Cu2-02	CuC ₁₄ H ₂₅ N ₃ O ₁₀	458,91	36,64/36,67	9,16/9,19	5,49/5,48
Cu2-03	CuC ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₈	450,93	42,62/42,93	9,32/9,06	5,59/5,09
Cu2-04	CuC ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₇	428,88	44,81/44,93	9,80/9,59	4,46/4,06
Cu2-05	CuC ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₈	460,92	44,30/44,06	9,12/8,96	5,03/4,87
Cu2-06	CuC ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₈	455,87	42,16/41,64	12,29/11,89	3,54/3,49
Cu2-07	CuC ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₆	438,92	49,26/49,47	9,57/9,77	4,82/4,33
Cu2-08	CuC ₃₃ H ₆₂ N ₄ O _{19,5}	876,40	45,22/45,08	4,79/4,76	7,13/6,35
Cu2-09	CuC ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₇	484,99	49,53/49,60	8,66/8,72	5,61/5,40
Cu2-10	CuC ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₆	491,98	51,27/51,46	11,39/11,49	4,92/4,53
Cu2-11	CuC ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₁₁	567,05	44,48/44,14	7,41/7,21	5,86/4,96
Cu2-12	CuC ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₆	503,01	54,92/55,14	8,35/8,20	5,01/4,62
Cu2-13	CuC ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₉	564,00	48,98/49,10	9,93/10,11	4,29/3,68
Cu2-14	CuC ₂₅ H ₂₄ N ₃ O _{4,5}	502,02	59,81/59,92	8,37/8,74	4,82/4,98
Cu2-15	CuC ₃₅ H ₃₁ N ₃ O ₆	653,18	64,36/63,91	6,43/6,53	4,78/5,23
Cu2-16	CuC ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₇	453,89	44,98/44,80	12,34/12,38	4,00/3,52

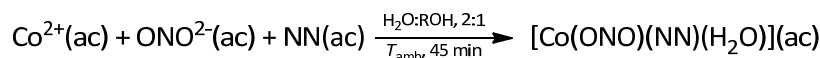
Cu2-17	CuC ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₁₀	492,92	41,42/41,79	8,52/8,37	4,70/3,99
Cu2-18	CuC ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₁₁	538,99	42,34/41,80	7,80/7,71	5,42/5,22
Cu2-19	CuC ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₇	462,90	49,30/49,73	9,08/9,33	3,70/3,44
Cu2-20	CuC ₂₀ H ₁₈ N ₃ O _{6,5}	467,91	51,34/51,02	8,98/8,91	3,88/4,04
Cu2-21	CuC ₁₉ H ₂₇ N ₄ O _{14,5}	606,98	37,60/37,75	9,23/9,28	4,48/3,60
Cu2-22	CuC ₂₁ H ₂₀ N ₃ O _{6,5}	490,95	52,34/52,22	8,72/8,75	4,18/3,67
Cu2-23	CuC ₃₁ H ₂₃ N ₃ O ₆	597,08	62,36/62,58	7,04/7,12	3,88/3,49
Cu2-24	CuC ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₈	537,02	51,44/51,26	7,82/7,83	5,07/4,58

Se obtuvo veinticuatro compuestos de coordinación heterolépticos de cobre con fórmula general [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x] con x = 0, 1 y cristales de calidad adecuada para DRX en diecisiete casos, de los cuales nueve constituyen compuestos y estructuras cristalinas no reportados en literatura.

2.1.5 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Co(II): [Co(ONO)(NN)(H₂O)]

2.1.5.1 SÍNTESIS

A 5 mL de una solución 3 mM de acetato de cobalto(II) se agrega simultáneamente 5 mL de una solución de ligando NN (15 mmol) en etanol o metanol y 5 mL de una solución acuosa del ligando ONO (15 mmol) a la cual previamente se le agregó hidróxido de sodio hasta pH 7. Se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción correspondiente a la obtención de los complejos es:



El color de la solución rosa se intensifica en todos los casos. La mezcla de reacción se deja evaporar lentamente a temperatura ambiente hasta la obtención de producto sólido. En la Tabla 2.1.3 se detalla el esquema de combinación de ligandos utilizado y el resultado obtenido en cada caso.

Se realizó esfuerzos sintéticos para la obtención de un mayor número de compuestos heterolépticos de cobalto(II) variando la sal de partida por carbonato básico de cobalto, los tiempos y temperatura de reacción, sin éxito. Para los compuestos para los cuales que no se obtuvo monocristales adecuados para difracción de rayos X se realizó ensayos de recristalización en diferentes solventes y condiciones, sin éxito.

2.1.5.2 COMPUESTOS OBTENIDOS Y CARACTERIZACIÓN ANALÍTICA

Se obtuvo dos nuevos compuestos de coordinación de fórmula general [Co(ONO)(NN)(H₂O)]. En la Tabla 2.1.7 se detalla los resultados obtenidos para las distintas combinaciones de ligando ONO y NN la estequiometría del compuesto en el caso de haberse obtenido con pureza adecuada. En la Tabla 2.1.8 se presenta para los nuevos compuestos heterolépticos de interés la fórmula empírica, peso fórmula, rendimiento de síntesis y resultados del análisis elemental.

Tabla 2.1.7. Esquema de combinación de ligandos para la obtención de compuestos de Co(II) heterolépticos y resultado obtenido.

Ligando ONO	Ligando NN	Resultado
ida	dmb	Se obtiene un aceite no pudiendo separar un sólido puro
	phen	Se obtiene los compuestos homolépticos por separado
	neo	[Co(ida)(neo)(H ₂ O)]·3H ₂ O Co1
bida	dmb	Se obtiene la sal compleja [Co ^{III} (COO)(dmbpy)][Co ^{III} (bida) ₂]-9H ₂ O
	phen	[Co(bida)(phen)(H ₂ O)]·12H ₂ O,0.5CH ₃ OH Co2
	neo	No es posible aislar el compuesto puro

Tabla 2.1.8. Fórmula empírica, peso fórmula y resultados de análisis elemental para los compuestos heterolépticos obtenidos

	Fórmula empírica	Rendimiento	PF (g/mol)	AE calc/exp		
				%C	%N	%H
Co1	CoC ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₈	42	470,34	45,96/45,71	8,93/9,11	5,35/4,44
Co2	CoC _{23,5} H ₄₇ N ₃ O _{16,5}	35	694,57	40,64/40,85	6,05/6,00	6,82/4,64

Debido a las dificultades encontradas en la obtención de un número mayor de compuestos heterolépticos de Co(II) no se continúa el trabajo con esta familia de compuestos más allá de la resolución de la estructura cristalina de Co1 y Co2, focalizando la estrategia de trabajo hacia la obtención de un mayor número de compuestos de Cu(II) que permita realizar un estudio más completo de la influencia de variaciones estructurales en los ligandos sobre las propiedades fisicoquímicas y la actividad citotóxica *in vitro* estudiada en esta tesis.

2.2 CARACTERIZACIÓN

2.2.1 CARACTERIZACIÓN EN ESTADO SÓLIDO

2.2.1.1 CARACTERIZACIÓN ANALÍTICA Y ESPECTROSCÓPICA

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por análisis de elementos livianos (C, N, H y S) en un equipo Thermo Flash 2000.

Los estudios de espectroscopía infrarroja se realizaron en pastillas de bromuro de potasio en una concentración aproximada de 1% en el rango de 400 a 4000 cm^{-1} con una acumulación de 20 espectros y una resolución de 4 cm^{-1} en un equipo Shimadzu IR Prestige 21.

Se realizó estudios de espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica (EPR) de sólido policristalino a 77 K utilizando un espectrómetro JEOL JES-FA200 de banda X para los compuestos heterolépticos de Cu(II). Estas medidas se realizaron en el Laboratorio de Biofísica Molecular del Departamento de Física de la Facultad de Filosofía, Ciencias y Letras de Ribeirão Preto de la Universidade de São Paulo.

2.2.1.2 DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

La determinación de la estructura cristalina por difracción de rayos X de monocristal fue realizada utilizando un difractómetro Enraf-Nonius FR590 Kappa-CCD para los compuestos Cu2-03, Cu2-07 y Cu1-03, uno Bruker AXS APEX II DUO equipado con un criostato de flujo abierto Bruker AXS Kryoflex para los compuestos Cu2-08, Co1 y Co2, y un difractómetro Bruker D8 Venture equipado con un criostato de flujo abierto Oxford Cryoflex para los compuestos H7, Cu2-05, Cu2-06, Cu2-15, Cu2-18, Cu2-24 y Cu1-04. El software utilizado para la colecta y reducción de datos fue Bruker AXS Collect software junto con HKL Denzo-Scalepack para el equipamiento Enraf-Nonius y el paquete de software Bruker APEX 2 para el equipamiento Bruker. La temperatura, radiación utilizada, método de resolución y detalles de la corrección por absorción aplicada en cada caso se detallan en la Tabla 2.1.9. Las medidas se realizaron en el Instituto de Física de São Carlos de la Universidade de São Paulo (difractómetros Enraf-Nonius FR590 Kappa-CCD y Bruker AXS APEX II DUO) y en la Facultad de Química de la Universidad de la República (Bruker D8 Venture).

Los modelos fueron refinados utilizando el programa SHELXL [77] en la interface gráfica shelxle [78]. En todos los casos se utilizaron parámetros de desplazamiento térmico anisotrópicos para los átomos de los elementos que no fueran hidrógeno. Los átomos de hidrógeno fueron ubicados en posiciones calculadas si se encontraban unidos a átomos de carbono y sus parámetros de desplazamiento isotrópicos fueron fijados en 1,2 y 1,5 veces el desplazamiento isotrópico equivalente (U_{iso}) del átomo de carbono al cual se encuentran unidos para grupos átomos de carbono metílicos y otros, respectivamente, siguiendo el modelo *riding*. Los átomos de hidrógeno de moléculas de agua y de grupos amino fueron ubicados en el mapa Fourier de diferencia y refinados a través del uso de restricciones empíricas fijando los parámetros isotrópicos a 1,5 veces el U_{iso} equivalente del átomo de oxígeno o 1,2 veces el U_{iso} del átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos. El resumen de los datos cristalográficos y parámetros finales de los refinamientos se encuentran en la Tabla 2.1.9.

No se presentan las Tablas cristalográficas correspondientes a los complejos Co1, Cu2-15 y Cu2-18 debido a que constituyen resultados preliminares, para los cuales fue posible resolver la estructura pero no se obtuvo un modelo refinado de calidad satisfactoria.

Tabla 2.1.9. Datos cristalográficos y parámetros de los refinamientos finales.

Código	Cu1-03	Cu1-04	Co2	H7	Cu2-03
Fórmula empírica	C ₆₀ H ₄₇ Cl ₂ Cu ₂ N ₄ O _{0,5} P ₂	C ₃₂ H ₂₇ ClCuN ₂ P	C ₉₄ H ₁₁₄ Co ₄ N ₁₂ O ₃₃	C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ CuN ₂ O	C ₁₆ H ₂₅ CuN ₃ O ₈
Peso fórmula	2183,87	569,51	2175,69	388,76	450,93
Temperatura	293(2) K	293(2) K	100(2) K	296(2) K	297(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å	1,54178 Å	0,71073 Å	1,54178 Å	0,71073 Å
Sistema cristalino/ Grupo espacial	Triclínico // $P\bar{1}$	Monoclinic/ C 2/c	Triclínico / $P\bar{1}$	Triclínico / $P\bar{1}$	Triclínico / $P\bar{1}$
Dimensiones de la celda unidad	a = 9,7780(5) Å b = 15,6430(6) Å c = 18,3840(8) Å	a = 23,9819(6) Å b = 9,3905(2) Å c = 24,6018(6) Å	a = 9,7395(4) Å b = 19,1975(8) Å c = 26,0030(11) Å	a = 7,5680(2) Å b = 10,1227(3) Å c = 11,3415(3) Å	a = 8,0498(11) Å b = 10,8189(17) Å c = 12,5674(14) Å
	$\alpha = 109,140(3)^\circ$ $\beta = 103,430(2)^\circ$ $\gamma = 92,068(3)^\circ$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 98,1830(10)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$	$\alpha = 100,891(2)^\circ$ $\beta = 95,369(2)^\circ$ $\gamma = 96,005(2)^\circ$	$\alpha = 105,830(2)^\circ$ $\beta = 97,794(2)^\circ$ $\gamma = 106,031(2)^\circ$	$\alpha = 67,215(7)^\circ$ $\beta = 88,141(5)^\circ$ $\gamma = 84,128(8)^\circ$
Volumen	2564,5(2) Å ³	5484,0(2) Å ³	4716,0(3) Å ³	782,21(4) Å ³	1003,8(2) Å ³
Z	2	8	2	2	2
Densidad calculada	1,414 Mg/m ³	1,380 Mg/m ³	1,532 Mg/m ³	1,651 Mg/m ³	1,492 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	1,041 mm ⁻¹	2,747 mm ⁻¹	0,785 mm ⁻¹	5,127 mm ⁻¹	1,135 mm ⁻¹
F(000)	1122	2352	2268	398	470
Tamaño de cristal	0,272 x 0,108 x 0,094 mm ³	0,820 x 0,198 x 0,066 mm ³	0,480 x 0,150 x 0,090 mm ³	0,216 x 0,058 x 0,050 mm ³	0,28 x 0,25 x 0,16 mm ³
Rango de colección en theta	2,991 – 25,355°	3,63 – 74,79°	0,803 – 26,520°	4,16 – 72,06°	3,11 – 25,24°
Indices de miller	-11≤h≤11, -18≤k≤17, -20≤l≤22	-29≤h≤29, -10≤k≤11, -30≤l≤30	-12≤h≤12, -23≤k≤24, -32≤l≤31	-9≤h≤9, -11≤k≤12, -13≤l≤13	-9≤h≤9, -12≤k≤12, -15≤l≤15
Reflecciones colectadas	24557	64609	62463	21596	6401
Reflecciones independientes	9325 [R(int) = 0,0769]	5615 [R(int) = 0,0510]	19408 [R(int) = 0,0564]	3080 [R(int) = 0,0787]	3590 [R(int) = 0,0245]
Complejidad	99,4 %	99,8 %	99,8 %	99,9 %	99,0 %
Corrección por absorción	Gaussian	Semi-empírico	Semi-empírico	Semi-empírico	Semi-empírico
Factores de transmisión max y mín	0,949 y 0,825	0,84 y 0,55	1,000 y 0,917	0,7538 y 0,6116	0,8392 y 0,7416
Datos/restricciones/parámetros	9325 / 0 / 640	5615 / 0 / 337	19408 / 0 / 1293	3080 / 1 / 230	3590 / 0 / 255
Bondad de ajuste en F ² (Goof)	1,013	1,145	1,076	1,047	1,064
Índices R finales (I>2σ)	R1 = 0,0529, wR2 = 0,1003	R1 = 0,0414, wR2 = 0,1021	R1 = 0,0652, wR2 = 0,1391	R1 = 0,0430, wR2 = 0,0926	R1 = 0,0372, wR2 = 0,0953
Índices R finales (todos los datos)	R1 = 0,1143, wR2 = 0,1193	R1 = 0,0511, wR2 = 0,1065	R1 = 0,1076, wR2 = 0,1587	R1 = 0,0608, wR2 = 0,1003	R1 = 0,0513, wR2 = 0,0996

Continuación Tabla 2.1.9.

Código	Cu2-05	Cu2-06	Cu2-07	Cu2-08	Cu2-24
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₁₉ CuN ₃ O ₆	C ₁₆ H ₁₆ CuN ₄ O ₈	C ₁₈ H ₂₁ CuN ₃ O ₆	C ₅₉ H ₅₉ Cu ₂ N ₆ O ₁₆	C ₉₂ H ₉₆ Cu ₄ N ₁₂ O ₂₅
Peso fórmula	424,89	455,87	438,93	1235,20	2023,96
Temperatura	293(2) K	293(2) K	293(2) K	293(2) K	296(2) K
Longitud de onda	1,54178 Å	1,54178 Å	0,71073 Å	0,71073 Å	0,71073 Å
Sistema cristalino/ Grupo espacial	Monoclínico / C2/c	Triclinico / P $\bar{1}$	Monoclínico / P2 ₁ /n	Monoclínico / P2 ₁ /c	Monoclínico / C2/c
Dimensiones de la celda unidad	a = 21,310(7) Å b = 17,940(6) Å c = 14,663(9) Å	a = 6,8648(2) Å b = 10,3356(3) Å c = 11,7820(3) Å	a = 7,1232(3) Å b = 26,6199(11) Å c = 10,5627(5) Å	a = 15,5802(4) Å b = 25,5149(7) Å c = 15,4020(4) Å	a = 19,9439(5) Å b = 15,8648(4) Å c = 14,8236(3) Å
	$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 92,3230(10)^\circ$	$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ$
	$\beta = 130,530(10)^\circ$	$\beta = 91,1150(10)^\circ$	$\beta = 108,544(2)^\circ$	$\beta = 118,5080(10)^\circ$	$\beta = 92,4110(10)^\circ$
	$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 93,7770(10)^\circ$	$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 90^\circ$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	4260(3) Å ³	833,25(4) Å ³	1898,90(14) Å ³	5380,3(2) Å ³	4686,12(19) Å ³
Z	8	2	4	4	2
Densidad calculada	1,325 Mg/m ³	1,817 Mg/m ³	1,528 Mg/m ³	1,525 Mg/m ³	1,434 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	1,756 mm ⁻¹	2,411 mm ⁻¹	1,191 mm ⁻¹	0,871 mm ⁻¹	0,978 mm ⁻¹
F(000)	1752	466	908,0	2564	2096
Tamaño de cristal	0,181 x 0,123 x 0,105 mm ³	0,213 x 0,103 x 0,053 mm ³	0,300 x 0,279 x 0,164 mm ³	0,500 x 0,200 x 0,170 mm ³	0,240 x 0,109 x 0,075 mm ³
Rango de colección en theta	3,677 – 68,446°	3,76 – 70,18°	3,11 - 26,42°	1,487 - 27,187°	2,913 - 27,137°
Indíces de miller	-22 ≤ h ≤ 24, -20 ≤ k ≤ 19, -17 ≤ l ≤ 17	-8 ≤ h ≤ 8, -12 ≤ k ≤ 12, -14 ≤ l ≤ 14	-7 ≤ h ≤ 8 -33 ≤ k ≤ 33 -11 ≤ l ≤ 13	-19 ≤ h ≤ 20, -32 ≤ k ≤ 32, -19 ≤ l ≤ 19	-25 ≤ h ≤ 25, -20 ≤ k ≤ 20, -19 ≤ l ≤ 17
Reflecciones colectadas	12630	24915	3851	83350	37346
Reflecciones independientes	3556 [R(int) = 0,0600]	3166 [R(int) = 0,0457]	3851 [R(int) = 0,0667]	11937 [R(int) = 0,0324]	5179 [R(int) = 0,0464]
Compleitud	91,5 %	99,6 %	98,8 %	99,9 %	99,8 %
Corrección por absorción	Semi-empírico	Semi-empírico	Gaussian	Semi-empírico	Semi-empírico
Factores de transmisión max y mín	0,7531 and 0,3806	0,7533 y 0,6672	0,837 y 0,736	1,000 y 0,906	0,7455 y 0,6798
Datos/restricciones/parámetros	3556 / 0 / 254	3166 / 0 / 262	3851 / 1 / 257	11937 / 0 / 748	5179 / 0 / 320
Bondad de ajuste en F ² (Goof)	1,310	1,080	1,118	1,056	1,098
Índices R finales (I > 2σ)	R1 = 0,0952, wR2 = 0,2982	R1 = 0,0353, wR2 = 0,0955	R1 = 0,0576, wR2 = 0,1434	R1 = 0,0385, wR2 = 0,1115	R1 = 0,0441, wR2 = 0,1432
Índices R finales (todos los datos)	R1 = 0,1095, wR2 = 0,3158	R1 = 0,0425, wR2 = 0,1005	R1 = 0,0858, wR2 = 0,1548	R1 = 0,0456, wR2 = 0,1169	R1 = 0,0571, wR2 = 0,1524

Para el compuesto Cu2-05 se observa una completitud apenas por encima de 90% y los parámetros estadísticos del refinamiento mayores a lo deseable. Esto se debe a la pérdida de solvente del cristal durante la medida que provoca una pérdida de cristalinidad progresiva. Para obtener datos de mayor calidad es necesaria la medida de éstos a bajas temperaturas, lo cual no fue posible realizar durante el desarrollo de esta tesis.

2.2.1.3 ESTABILIDAD TÉRMICA: ENSAYOS TERMOGRAVIMÉTRICOS Y CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

Se realizaron estudios de estabilidad térmica utilizando análisis termogravimétrico (TGA) en celdas de alúmina con un flujo de 50 mg/L de nitrógeno en un equipo Shimadzu TA-50 en el rango de 25 a 800 °C con una velocidad de calentamiento de 10 °/min. Los estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron en un equipo Shimadzu DSC-60 en celdas de aluminio con un flujo de nitrógeno de 50 mg/L en el rango de 25 a 500 °C con una velocidad de barrido de 1 °/min.

2.2.2 CARACTERIZACIÓN EN SOLUCIÓN

2.2.2.1 CONDUCTIVIDAD EN SOLUCIÓN

Se determinó la conductividad de soluciones 1 mM a temperatura ambiente con un conductímetro Jenway Conductivity Meter 4310 utilizando como patrón una solución acuosa 10 mM de cloruro de potasio. Las soluciones de complejo se prepararon en agua destilada para los compuestos de Cu(II) y en DMSO, previamente secado utilizando tamices moleculares, para los complejos de Cu(I).

2.2.2.2 CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

Se registró los espectros electrónicos de soluciones de los complejos en cubetas de cuarzo en el rango de 200 a 900 nm en espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Evolution 60.

Los espectros de resonancia paramagnética electrónica (EPR) en solución se realizaron en un equipo JEOL JES-FA200 de banda X perteneciente al Laboratorio de Biofísica Molecular del Departamento de Física de la Facultad de Filosofía, Ciencias y Letras de Ribeirão Preto de la Universidade de São Paulo. Los experimentos a temperatura ambiente de los complejos de Cu(II) fueron realizados para soluciones de concentración 2,5 mM en agua para los complejos homolépticos y con iminodiacetato, y en DMSO para los complejos con benzil-iminodiacetato y dipicolinato. Debido a que la temperatura de trabajo (77 K) aumenta la probabilidad de formación de zonas de mayor concentración en la solución aumentando el orden local de los complejos se utiliza una pequeña proporción de dimetilsulfóxido en muestras acuosas para favorecer el congelado uniforme de la solución. De esta forma la información obtenida a partir de los espectros de solución congelada se encuentran en acuerdo con los obtenidos a temperatura ambiente. [52]

Para los complejos heterolépticos de Cu(I) se realizó también un seguimiento con el tiempo de la aparición de señal correspondiente a la oxidación de Cu(I) a Cu(II) para soluciones 3,75 mM de complejo en una mezcla DMSO:agua en relación 4:1.

2.3 ESTUDIOS DE INTERÉS BIOLÓGICO

2.3.1 CARÁCTER LIPOFÍLICO

La determinación de la lipofilia fue realizada por cromatografía de capa fina de fase reversa utilizando placas ALUGRAM® RP-18W/UV254. A 0,7 cm del borde se sembraron soluciones etanólicas concentradas de los ligandos y complejos de Cu(II) y Co(II) y en DMSO para los complejos de Cu(I). Las placas se secan a 50 °C durante 12 hs y luego se desarrollan en una cámara cromatográfica saturada con una mezcla metanol:agua en relación 9:1 en presencia de buffer Tris/HCl pH=7,4 con una concentración final 5 mM y posteriormente reveladas utilizando luz ultravioleta. Los valores de R_f se convirtieron a R_M mediante la expresión $R_M = \log_{10}[(1/R_f) - 1]$ [81]. Se utilizó cafeína en todas las corridas para controlar la reproducibilidad del método.

2.3.2 INTERACCIÓN CON ADN

Las soluciones de CT-DNA se prepararon dejando hidratar el ADN durante no menos de 12 horas, agitando hasta homogeneizar luego de pasado dicho tiempo y fueron utilizadas durante un plazo máximo de 4 días. La concentración se determinó espectroscópicamente a partir de la absorbancia de la banda a 260 nm. Se utilizó el valor de coeficiente de absortividad expresado en pares de bases $\epsilon_{260} = 6600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ y se corroboró que estuviera suficientemente libre de proteína mediante la determinación del cociente A_{260}/A_{280} , obteniéndose un valor de 1,8-1,9 [82].

2.3.2.1 DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE DE UNIÓN MEDIANTE ESPECTROSCOPÍA ELECTRÓNICA

Se realizó la valoración de una solución de complejo en presencia de concentraciones crecientes de ADN mediante el registro de espectros electrónicos. Para ello a 500 μL de una solución de complejo de concentración 10-15 μM en buffer Tris/HCl pH=7,4 5 mM/NaCl 50 mM se agregaron alícuotas de 10 μL de una solución de ADN de timo de ternera (CT-DNA) aproximadamente 2,5 mM y de complejo de concentración del doble de la anterior (20-30 μM), manteniendo así la concentración de complejo constante durante todo el experimento. Luego de cada agregado se agitó la celda utilizando un vortex durante 30-60 segundos y se registró un espectro por cada agregado de ADN. De esta manera se obtuvieron espectros con concentraciones de ADN que varían de 0 a 250 μM sobre una concentración fija de complejo en el rango 10-15 μM obteniéndose relaciones de 0 a 20 mol de pares de bases por mol de complejo.

2.3.2.2 ESTUDIO DEL MODO DE INTERACCIÓN MEDIANTE DICROÍSMO CIRCULAR

De forma de estudiar el modo de interacción de los compuestos homolépticos y heterolépticos de Cu(II) se registraron espectros de dicroísmo circular (DC) de una solución de ADN en presencia de concentración creciente de complejo. Para ello a 500 μ L de una solución 10 μ M de ADN en buffer tris/HCl pH = 7,2 5 mM se le agregan 10 μ L de solución 2,5 mM de complejo y 20 μ M de ADN en buffer tris/HCl pH = 7,2 10 mM manteniendo la concentración de ADN y buffer fija durante todo el experimento. Los espectros se realizaron en un equipo JASCO J-815 en el rango de 220 a 320 nm con una velocidad de barrido de 100 nm/min, un tiempo de respuesta de 1 s con 4 a 6 acumulaciones en todos los casos. Estas medidas se realizaron en el Laboratorio de Biofísica Molecular del Instituto de Física de São Carlos de la Universidade de São Paulo.

2.4 ACTIVIDAD CITOTÓXICA *IN VITRO*

Los ensayos de citotoxicidad se realizaron en cultivos celulares de MDA-MB-231 (cáncer de mama), HeLa (cáncer de cuello uterino) y A549 (cáncer de pulmón) y Vero (células epiteliales normales de hígado de mono). Los cultivos de HeLa crecieron en un medio DMEM con alta concentración de glucosa (4,5 g/L) y los cultivos de MDA-MB-231, Vero y A549 crecieron en un medio RPMI conteniendo L-glutamina estable con un suplemento de 10% de suero fetal bovino. Las células se extrajeron enzimáticamente utilizando una solución 0,01% de Trypsin-EDTA.

Los cultivos celulares fueron incubados durante 48 hs a 37 °C en una atmósfera con 5% de dióxido de carbono con soluciones de los complejos de cobre con concentraciones finales de complejo que varían entre 1 y 50 μM . La viabilidad celular se determinó utilizando el test colorimétrico *Cell Counting Kit-8* de Fluka que determina la cantidad de formazan generado por la actividad de las enzimas deshidrogenasas en las células que es directamente proporcional a la cantidad de células vivas.

El IC_{50} para los complejos $[\text{CuCl}(\text{NN})\text{PPh}_3]$ se estimó a partir de curvas semi-logarítmicas de dosis-respuesta. Para los complejos de las familias cobre(II)-diimina y $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})]$ se midió la actividad con una dosis fija. Todas las determinaciones fueron realizadas por duplicado.

Las soluciones de complejo fueron preparadas y esterilizadas por filtración en el laboratorio de Química Inorgánica de la Facultad de Química disolviendo los complejos $[\text{CuCl}(\text{NN})\text{PPh}_3]$ en una mezcla 1:3 DMSO:agua y los cobre(II)-diimina y $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})]$ en agua destilada. Los ensayos en células fueron realizados por la Dra. M. G. Kramer del Instituto de Higiene de la Facultad de Medicina, UdelaR.

2.5 SOLUBILIDAD DE LOS SISTEMAS DE ESTUDIO

De manera de estudiar la solubilidad de los compuestos obtenidos se definen cuatro categorías según su rango de solubilidad: muy solubles (MS) para compuestos con solubilidad mayor a 3 mM, solubles (S) para aquellos cuya solubilidad se encuentra entre 1 y 3 mM, poco solubles (PS) para solubilidades menores a 1 mM e insolubles (I) para sólidos muy poco solubles.

2.5.1. SOLUBILIDAD DE COMPUESTOS DE CU(I): [CuCl(NN)PPh₃]

Tabla 2.5.1. Solubilidad en agua, DMSO y mezcla agua:DMSO de los compuestos de Cu(I) obtenidos

Código	Fórmula general	H ₂ O	DMSO	H ₂ O:DMSO 3:1
Cu1-01	[CuCl(bipy)(PPh ₃)]·H ₂ O	I	MS	MS
Cu1-02	[CuCl(dmb)(PPh ₃)]	I	MS	MS
Cu1-03	[CuCl(phen)(PPh ₃)]·0,25H ₂ O	I	MS	MS
Cu1-04	[CuCl(neo)(PPh ₃)]	I	MS	S

En todos los casos se observa que los compuestos son muy poco solubles en agua y muy solubles en DMSO. Teniendo en cuenta que los estudios de interés biológico se desarrollan en medios acuosos se buscó una relación agua:DMSO con la mayor cantidad de agua posible de forma de obtener soluciones con concentraciones 1 mM de todos los complejos agregando agua a una solución de complejo de concentración conocida en DMSO hasta observar precipitado. De esta manera se llegó a que la relación más adecuada es la 3:1 que se presenta en la tabla anterior.

2.5.2 SOLUBILIDAD DE COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(ONO)(NN)]

Tabla 2.5.2. Solubilidad en agua, DMSO y etanol de los compuestos [Cu(ONO)(NN)] obtenidos.

Código	Fórmula general	H ₂ O	DMSO	Etanol
Cu2-01	[Cu(ida)(bam)(H ₂ O)]·H ₂ O	MS	MS	PS
Cu2-02	[Cu(ida)(bipy)]·6H ₂ O	MS	MS	PS
Cu2-03	[Cu(ida)(dmb)]·4H ₂ O	MS	MS	PS
Cu2-04	[Cu(ida)(phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	MS	MS	PS
Cu2-05	[Cu(ida)(4-metil-phen)]·4H ₂ O	MS	MS	PS
Cu2-06	[Cu(ida)(5nitro-phen)(H ₂ O)]·H ₂ O	S	MS	PS
Cu2-07	[Cu(ida)(neo)]·2H ₂ O	MS	MS	PS
Cu2-08	[Cu(ida)(bato)]·2,5etOH·13H ₂ O	S	MS	S
Cu2-09	[Cu(ida)(tetra-phen)]·3H ₂ O	I	I	I
Cu2-10	[Cu(bida)(bam)]·2H ₂ O	S	MS	S
Cu2-11	[Cu(bida)(bipy)]·7H ₂ O	S	MS	S
Cu2-12	[Cu(bida)(phen)]·2H ₂ O	S	MS	S
Cu2-13	[Cu(bida)(5nitro-phen)]·3H ₂ O	S	MS	S

Cu2-14	[Cu(bida)(neo)]·0,5H ₂ O	S	MS	S
Cu2-15	[Cu(bida)(bato)]·2H ₂ O	PS	MS	S
Cu2-16	[Cu(dipic)(bam)]·3H ₂ O	S	MS	PS
Cu2-17	[Cu ₂ (dipic) ₂ (bipy) ₂]·12H ₂ O	S	MS	PS
Cu2-18	[Cu(dipic)(dmb)]·7H ₂ O	S	MS	S
Cu2-19	[Cu(dipic)(phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	S	MS	PS
Cu2-20	[Cu(dipic)(4-met-phen)]·2,5H ₂ O	S	MS	PS
Cu2-21	[Cu(dipic)(5-nitro-phen)(H ₂ O)]·7,5H ₂ O	S	MS	S
Cu2-22	[Cu(dipic)(neo)]·3H ₂ O	PS	MS	S
Cu2-23	[Cu(dipic)(bato)(H ₂ O)]·H ₂ O	S	MS	S
Cu2-24	[Cu ₂ (dipic) ₂ (tetra-phen) ₂]·8H ₂ O	S	MS	S

Los compuestos con el ligando dicarboxílico más sencillo, iminodiacetato, son los que presentan mayor solubilidad en agua. La presencia de un sustituyente bencílico en el mismo provoca una disminución de la solubilidad en agua obteniéndose solubilidades similares a los compuestos con dipicolinato. Los compuestos de dipicolinato con neocuproina y batofenantrolina presentan solubilidades aproximadas a 0,5 mM, permitiendo su uso en solución en menores concentraciones.

Cabe destacar el compuesto de iminodiacetato con tetrafenantrolina para el cual se realizaron ensayos en agua, metanol, etanol, dimetilsulfóxido, diclorometano, acetonitrilio, acetona, dimetilformamida, isopropanol, éter etílico, hexano, octanol, no pudiendo encontrar un solvente que permitiera su disolución en concentraciones de orden mM.

2.6 REFERENCIAS

- [1] W.W. Brandt, F.P. Dwyer, E.D. Gyarfas, *Chelate Complexes of 1,10-Phenanthroline and Related Compounds*. Chemical Reviews, 1954. **54**(6): p. 959-1017.
- [2] A. Bencini, V. Lippolis, *1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes*. Coordination Chemistry Reviews, 2010. **254**(17–18): p. 2096-2180.
- [3] G. Anderegg, *Pyridinderivate als Komplexbildner V. Die Metallkomplexe von 1,10-Phenanthrolin und α , α' -Dipyridyl*. Helvetica Chimica Acta, 1963. **46**(6): p. 2397-2410.
- [4] H. Irving, D.H. Mellor, 1003. *The stability of metal complexes of 1,10-phenanthroline and its analogues. Part II. 2-Methyl- and 2,9-dimethyl-phenanthroline*. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1962(0): p. 5237-5245.
- [5] H. Irving, D.H. Mellor, 1002. *The stability of metal complexes of 1,10-phenanthroline and its analogues. Part I. 1,10-Phenanthroline and 2,2[prime or minute]-bipyridyl*. Journal of the Chemical Society (Resumed), 1962(0): p. 5222-5237.
- [6] A.A. Schilt, R. Belcher, H. Freiser, *Analytical Applications of 1,10-Phenanthroline and Related Compounds: International Series of Monographs in Analytical Chemistry*, (2013).
- [7] G. Accorsi, A. Listorti, K. Yoosaf, N. Armaroli, *1,10-Phenanthrolines: versatile building blocks for luminescent molecules, materials and metal complexes*. Chemical Society Reviews, 2009. **38**(6): p. 1690-1700.
- [8] D.S. Sigman, *Nuclease activity of 1,10-phenanthroline-copper ion*. Accounts of Chemical Research, 1986. **19**(6): p. 180-186.
- [9] D.S. Sigman, A. Mazumder, D.M. Perrin, *Chemical nucleases*. Chemical Reviews, 1993. **93**(6): p. 2295-2316.
- [10] K.E. Augustyn, V.C. Pierre, J. K. Barton, T.P. Begley, Wiley Encyclopedia of Chemical Biology, John Wiley & Sons, Inc., 2007.
- [11] G. Pratviel, J. Bernadou, B. Meunier, in: A.G. Sykes (Ed.), *Advances in Inorganic Chemistry*, vol. Volume 45, Academic Press, 1998, pp. 251-312.
- [12] B. Armitage, *Photocleavage of Nucleic Acids*. Chemical Reviews, 1998. **98**(3): p. 1171-1200.
- [13] D.V. Scaltrito, D.W. Thompson, J.A. O'Callaghan, G.J. Meyer, *MLCT excited states of cuprous bis-phenanthroline coordination compounds*. Coordination Chemistry Reviews, 2000. **208**(1): p. 243-266.
- [14] N. Armaroli, *Photoactive mono- and polynuclear Cu(I)-phenanthrolines. A viable alternative to Ru(I)-polypyridines?* Chemical Society Reviews, 2001. **30**(2): p. 113-124.
- [15] A.G. Orpen, N.G. Connelly, *Structural systematics: the role of P-A .sigma.* orbitals in metal-phosphorus .pi.-bonding in redox-related pairs of M-PA3 complexes (A = R, Ar, OR; R = alkyl)*. Organometallics, 1990. **9**(4): p. 1206-1210.
- [16] L.M. Pignolet, *Homogeneous Catalysis with Metal Phosphine Complexes*, (2013).
- [17] R.K. Gujadhur, C.G. Bates, D. Venkataraman, *Formation of Aryl-Nitrogen, Aryl-Oxygen, and Aryl-Carbon Bonds Using Well-Defined Copper(I)-Based Catalysts*. Organic Letters, 2001. **3**(26): p. 4315-4317.
- [18] W. Chai, M. Hong, L. Song, G. Jia, H. Shi, J. Guo, K. Shu, B. Guo, Y. Zhang, W. You, X. Chen, *Three Reversible Polymorphic Copper(I) Complexes Triggered by Ligand Conformation: Insights into Polymorphic Crystal Habit and Luminescent Properties*. Inorg. Chem., 2015. **54**(9): p. 4200-4207.
- [19] S.S. Chavan, S.B. Pawal, M.S. More, A.C. Willis, *Copper(I) Complexes of N-(2-[[2E]-2-(4-Nitrobenzylidene)]Hydrazinyl]Carbonyl}Phenyl)Benzamide and Triphenylphosphine: Synthesis, Characterization and Luminescence Properties*. Journal of Fluorescence, 2016. **26**(6): p. 2033-2040.

- [20] P.A. Papanikolaou, A.G. Papadopoulos, E.G. Andreadou, A. Hatzidimitriou, P.J. Cox, A.A. Pantazaki, P. Aslanidis, *The structural and electronic impact on the photophysical and biological properties of a series of CuI and AgI complexes with triphenylphosphine and pyrimidine-type thiones*. *New Journal of Chemistry*, 2015. **39**(6): p. 4830-4844.
- [21] M. Shabbir, Z. Akhter, I. Ahmad, S. Ahmed, M. Shafiq, B. Mirza, V. McKee, K.S. Munawar, A.R. Ashraf, *Schiff base triphenylphosphine palladium (II) complexes: Synthesis, structural elucidation, electrochemical and biological evaluation*. *Journal of Molecular Structure*, 2016. **1118**: p. 250-258.
- [22] G. Costa, E. Reisenhofer, L. Stefani, *Complexes of copper (I) with triphenylphosphine*. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1965. **27**(12): p. 2581-2584.
- [23] F.H. Jardine, L. Rule, A.G. Vohra, *The chemistry of copper(I) complexes. Part I. Halogeno-complexes*. *Journal of the Chemical Society A: Inorganic, Physical, Theoretical*, 1970(0): p. 238-240.
- [24] C.E.A. Palmer, D.R. McMillin, *Singlets, triplets, and exciplexes: complex, temperature-dependent emissions from (2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline)bis(triphenylphosphine)copper(1+) and (1,10-phenanthroline)(triphenylphosphine)copper(1+)*. *Inorg. Chem.*, 1987. **26**(23): p. 3837-3840.
- [25] E. Craven, C. Zhang, C. Janiak, G. Rheinwald, H. Lang, *Synthesis, Structure and Solution Chemistry of (5, 5'-Dimethyl-2, 2'-bipyridine)(IDA)copper(II) and Structural Comparison With Aqua(IDA)(1, 10-phenanthroline)copper(II) (IDA = iminodiacetato)*. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 2003. **629**(12-13): p. 2282-2290.
- [26] G.-H. Pan, J.-N. Tang, Z.-J. Huang, Y.-F. Liao, B.-F. Mo, *catena-Poly[[diaquacadmium]-[mu]-iminodiacetato-[kappa]4O,N,O':O'']*. *Acta Crystallographica Section E*, 2013. **69**(7): p. m416.
- [27] A. Podder, J.K. Dattagupta, N.N. Saha, W. Saenger, *Crystal and molecular structure of copper iminodiacetate dihydrate*. *Acta Crystallographica Section B*, 1979. **35**(1): p. 53-56.
- [28] Q. Zhong, Y.-H. Wang, X.-T. Zhang, *catena-Poly[[aquacopper(II)]-[mu]2-iminodiacetato-[kappa]4O,N,O':O'']*. *Acta Crystallographica Section E*, 2011. **67**(11): p. m1528.
- [29] J. Fielden, K. Quasdorf, A. Ellern, P. Kögerler, *A Homochiral 2D Copper(II) Coordination Framework*. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2009. **2009**(6): p. 717-720.
- [30] L.-B. Ni, R.-H. Zhang, Q.-X. Liu, W.-S. Xia, H. Wang, Z.-H. Zhou, *pH- and mol-ratio dependent formation of zinc(II) coordination polymers with iminodiacetic acid: Synthesis, spectroscopic, crystal structure and thermal studies*. *Journal of Solid State Chemistry*, 2009. **182**(10): p. 2698-2706.
- [31] P.M. Forster, A.K. Cheetham, *The role of reaction conditions and ligand flexibility in metal-organic hybrid materials—examples from metal diglycolates and iminodiacetates*. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2004. **73**(1-2): p. 57-64.
- [32] N. Smrečki, B.-M. Kukovec, M. Đaković, Z. Popović, *Nickel(II) complexes with N-aralkyliminodiacetic acids: Preparation, spectroscopic, structural and thermal characterization*. *Inorganica Chimica Acta*, 2013. **400**: p. 122-129.
- [33] Q.-Z. Zhang, C.-Z. Lu, *catena-Poly[[diaquamanganese(II)]-[mu]-iminodiacetato-[kappa]4O,N,O':O'']*. *Acta Crystallographica Section E*, 2004. **60**(8): p. m1189-m1190.
- [34] H. Wang, Z. Wang, J.-Y. Han, *Poly[[mu]3-iminodiacetato-manganese(II)]*. *Acta Crystallographica Section E*, 2006. **62**(6): p. m1344-m1345.
- [35] S. Lympelopoulou, M. Papastergiou, M. Louloudi, C.P. Raptopoulou, V. Psycharis, C.J. Milios, J.C. Plakatouras, *Synthesis, Characterization, Magnetic and Catalytic Properties of a Ladder-Shaped MnII Coordination Polymer*. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2014. **2014**(23): p. 3638-3644.
- [36] A.E. Martell, R.M. Smith, *Critical Stability Constants: First Supplement*, Springer US, Boston, MA, 1982, pp. 59-90.
- [37] S. Chaberek, A.E. Martell, *Stability of Metal Chelates. I. Iminodiacetic and Iminodipropionic Acids*. *Journal of the American Chemical Society*, 1952. **74**(20): p. 5052-5056.

- [38] R.M. Tichane, W.E. Bennett, *Coordination Compounds of Metal Ions with Derivatives and Analogs of Ammonodiacetic Acid*. Journal of the American Chemical Society, 1957. **79**(6): p. 1293-1296.
- [39] L. Li, F. Liu, X. Jing, P. Ling, A. Li, *Displacement mechanism of binary competitive adsorption for aqueous divalent metal ions onto a novel IDA-chelating resin: Isotherm and kinetic modeling*. Water Research, 2011. **45**(3): p. 1177-1188.
- [40] G. Bonn, S. Reiffenstuhel, P. Jandik, *Ion chromatography of transition metals on an iminodiacetic acid bonded stationary phase*. Journal of Chromatography A, 1990. **499**: p. 669-676.
- [41] C.-C. Wang, C.-Y. Chen, C.-Y. Chang, *Synthesis of chelating resins with iminodiacetic acid and its wastewater treatment application*. Journal of Applied Polymer Science, 2002. **84**(7): p. 1353-1362.
- [42] R.K. Misra, S.K. Jain, P.K. Khatri, *Iminodiacetic acid functionalized cation exchange resin for adsorptive removal of Cr(VI), Cd(II), Ni(II) and Pb(II) from their aqueous solutions*. Journal of Hazardous Materials, 2011. **185**(2-3): p. 1508-1512.
- [43] J. Wang, X. Ma, G. Fang, M. Pan, X. Ye, S. Wang, *Preparation of iminodiacetic acid functionalized multi-walled carbon nanotubes and its application as sorbent for separation and preconcentration of heavy metal ions*. Journal of Hazardous Materials, 2011. **186**(2-3): p. 1985-1992.
- [44] T. Abudiab, R.R. Beitle Jr, *Preparation of magnetic immobilized metal affinity separation media and its use in the isolation of proteins*. Journal of Chromatography A, 1998. **795**(2): p. 211-217.
- [45] E. Sulkowski, *Purification of proteins by IMAC*. Trends in Biotechnology, 1985. **3**(1): p. 1-7.
- [46] Z. el Rassi, C. Horváth, *Metal chelate-interaction chromatography of proteins with iminodiacetic acid-bonded stationary phases on silica support*. Journal of Chromatography A, 1986. **359**: p. 241-253.
- [47] B.J. Takács, *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
- [48] J. Ryan, M. Cooper, M. Loberg, E. Harvey, S. Sikorski, *Technetium-99m-labeled n-(2,6-dimethylphenylcarbamoylmethyl) iminodiacetic acid (tc-99m HIDA): a new radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging studies*. J Nucl Med, 1977. **18**(10): p. 997-1004.
- [49] S. Krishnamurthy, G.T. Krishnamurthy, *Technetium-99m-iminodiacetic acid organic anions: Review of biokinetics and clinical application in hepatology*. Hepatology, 1989. **9**(1): p. 139-153.
- [50] M.B. Mallia, S. Subramanian, A. Mathur, H.D. Sarma, M. Venkatesh, S. Banerjee, *Synthesis and evaluation of 2-, 4-, 5-substituted nitroimidazole-iminodiacetic acid-99mTc(CO)₃ complexes to target hypoxic tumors*. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 2010. **53**(8): p. 535-542.
- [51] R. Österberg, *Models for copper-protein interaction based on solution and crystal structure studies*. Coordination Chemistry Reviews, 1974. **12**(4): p. 309-347.
- [52] H. Sigel, R.B. Martin, *Coordinating properties of the amide bond. Stability and structure of metal ion complexes of peptides and related ligands*. Chemical Reviews, 1982. **82**(4): p. 385-426.
- [53] N.-H. Dung, B. Viossat, A. Busnot, A.G. Sicilia Zafra, J.M. Gonzalez Perez, J. Niclos Gutierrez, *New mixed-ligand copper(II) complex with iminodiacetate and imidazole: Bis[bis(imidazole)(iminodiacetato)copper(II)] dihydrate*. Inorganica Chimica Acta, 1990. **169**(1): p. 9-12.
- [54] S.E. Castillo-Blum, N. Barba-Behrens, *Coordination chemistry of some biologically active ligands*. Coordination Chemistry Reviews, 2000. **196**(1): p. 3-30.
- [55] G. Facchin, E. Kremer, D.A. Barrio, S.B. Etcheverry, A.J. Costa-Filho, M.H. Torre, *Interaction of Cu-dipeptide complexes with Calf Thymus DNA and antiproliferative activity of [Cu(ala-phe)] in osteosarcoma-derived cells*. Polyhedron, 2009. **28**(12): p. 2329-2334.
- [56] G. Facchin, N. Veiga, M.G. Kramer, A.A. Batista, K. Várnagy, E. Farkas, V. Moreno, M.H. Torre, *Experimental and theoretical studies of copper complexes with isomeric dipeptides as novel candidates against breast cancer*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2016. **162**: p. 52-61.
- [57] E. Morier-Teissier, N. Boitte, N. Helbecque, J.L. Bernier, N. Pommery, J.L. Duvalet, C. Fournier, B. Hecquet, J.P. Catteau, J.P. Henichart, *Synthesis and antitumor properties of an anthraquinone*

bisubstituted by the copper chelating peptide Gly-Gly-L-His. Journal of Medicinal Chemistry, 1993. **36**(15): p. 2084-2090.

[58] A.E. Martell, R.M. Smith, Critical Stability Constants: First Supplement, Springer US, Boston, MA, 1982, pp. 129-131.

[59] R.P. Bonomo, R. Cali, F. Riggi, E. Rizzarelli, S. Sammartano, G. Siracusa, *Thermodynamic and spectroscopic properties of mixed complexes in aqueous solution. Copper(II) complexes of 2,2'-bipyridyl and iminodiacetic or pyridine-2,6-dicarboxylic acid*. Inorg. Chem., 1979. **18**(12): p. 3417-3422.

[60] H. Sigel, *Ternary Cu²⁺ Complexes: Stability, Structure, and Reactivity*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1975. **14**(6): p. 394-402.

[61] A. Kaeser, M. Mohankumar, J. Mohanraj, F. Monti, M. Holler, J.-J. Cid, O. Moudam, I. Nierengarten, L. Karmazin-Brelot, C. Duhayon, B. Delavaux-Nicot, N. Armaroli, J.-F. Nierengarten, *Heteroleptic Copper(I) Complexes Prepared from Phenanthroline and Bis-Phosphine Ligands*. Inorg. Chem., 2013. **52**(20): p. 12140-12151.

[62] I. Andres-Tome, J. Fyson, F. Baiao Dias, A.P. Monkman, G. Iacobellis, P. Coppo, *Copper(i) complexes with bipyridyl and phosphine ligands: a systematic study*. Dalton Transactions, 2012. **41**(28): p. 8669-8674.

[63] R. Starosta, M. Puchalska, J. Cybinska, M. Barys, A.V. Mudring, *Structures, electronic properties and solid state luminescence of Cu(i) iodide complexes with 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline and aliphatic aminomethylphosphines or triphenylphosphine*. Dalton Transactions, 2011. **40**(11): p. 2459-2468.

[64] Q.H. Jin, X.L. Xin, F.J. Zhu, *Bromo(1,10-phenanthroline-N,N')(triphenylphosphine)copper(I)*. Acta Crystallographica Section C, 1999. **55**(9): p. IUC9900107-IUC9900107.

[65] I.D. Potter, B.D. James, *Phosphine displacement reactions by some alkyl-substituted 1,10-phenanthrolines with bis(triphenylphosphine)copper(I)tetrahydroborate*. Inorganica Chimica Acta, 1993. **207**(2): p. 165-173.

[66] P.F. Barron, L.M. Engelhardt, P.C. Healy, J.D. Kildea, A.H. White, *Conformational isomerism in mixed-ligand complexes of 2,2'-bipyridine and triphenylphosphine with copper(I) halides*. Inorg. Chem., 1988. **27**(10): p. 1829-1834.

[67] S. Sakaki, G. Koga, S. Hinokuma, S. Hashimoto, K. Okubo, *Improvement of the photochemical reactivity of [Cu(dmp)P₂]⁺ (dmp = 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline; P = tertiary phosphine) by substituting triphenylphosphine with larger phosphines: application to photoreduction of methylviologen*. Inorg. Chem., 1987. **26**(11): p. 1817-1819.

[68] B.E. Green, C.H.L. Kennard, G. Smith, B.D. James, A.H. White, *(2,2'-Bipyridine)chloro(triphenylphosphine)copper(I) monohydrate, C₂₈H₂₃ClCuN₂P.H₂O*. Acta Crystallographica Section C, 1984. **40**(3): p. 426-428.

[69] W.L. Jolly, *Synthetic Inorganic Chemistry*, (1961).

[70] R. Loganathan, S. Ramakrishnan, M. Ganeshpandian, N.S.P. Bhuvanesh, M. Palaniandavar, A. Riyasdeen, M.A. Akbarsha, *Mixed ligand copper(ii) dicarboxylate complexes: the role of co-ligand hydrophobicity in DNA binding, double-strand DNA cleavage, protein binding and cytotoxicity*. Dalton Transactions, 2015. **44**(22): p. 10210-10227.

[71] S. Kumar Seth, B. Dey, T. Kar, S. Mukhopadhyay, *Experimental observation of supramolecular carbonyl- π / π - π / π -carbonyl assemblies of Cu(I) complex of iminodiacetate and dipyridylamine*. Journal of Molecular Structure, 2010. **973**(1-3): p. 81-88.

[72] B. Selvakumar, V. Rajendiran, P. Uma Maheswari, H. Stoeckli-Evans, M. Palaniandavar, *Structures, spectra, and DNA-binding properties of mixed ligand copper(II) complexes of iminodiacetic acid: The novel role of diimine co-ligands on DNA conformation and hydrolytic and oxidative double strand DNA cleavage*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2006. **100**(3): p. 316-330.

- [73] H.-B. Xu, L.-K. Yan, Z.-M. Su, S.-M. Yue, H.-J. Zhang, K.-Z. Shao, Y.-H. Zhao, *Synthesis, Crystal Structure and Spectroscopic Studies of a Supramolecular Compound [Cu(IDA)(phen)(H₂O)]·4H₂O Built from π - π Interactions and Hydrogen Bonds*. *Transition Metal Chemistry*, 2004. **29**(5): p. 471-476.
- [74] M.J. Sánchez-Moreno, D. Choquesillo-Lazarte, J.M. González-Pérez, R. Carballo, J.D. Martín-Ramos, A. Castiñeiras, J. Niclós-Gutiérrez, *Ring-ring or nitro-ring π,π -interactions in N-(p-nitrobenzyl)iminodiacetic acid (H₂NBIDA) and mixed-ligand copper(II) complexes of NBIDA and imidazole (Him), 2,2'-bipyridine (bipy) or 1,10-phenanthroline (phen). Crystal structures of H₂NBIDA, [Cu(NBIDA)(Him)(H₂O)], [Cu(NBIDA)(bipy)]·3H₂O and [Cu(NBIDA)(phen)]·2H₂O*. *Polyhedron*, 2003. **22**(8): p. 1039-1049.
- [75] M.a. Hernández-Molina, J. González-Platas, C. Ruiz-Pérez, F. Lloret, M. Julve, *Crystal structure and magnetic properties of the single- μ -chloro copper(II) chain [Cu(bipy)Cl₂] (bipy = 2,2'-bipyridine)*. *Inorganica Chimica Acta*, 1999. **284**(2): p. 258-265.
- [76] Z.A. Siddiqi, M. Shahid, M. Khalid, S. Kumar, *Antimicrobial and SOD activities of novel transition metal ternary complexes of iminodiacetic acid containing α -diimine as auxiliary ligand*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009. **44**(6): p. 2517-2522.
- [77] G.M. Sheldrick, *A short history of SHELX*. *Acta Crystallogr. Sect. A*, 2008. **64**: p. 112-122.
- [78] C.B. Hubschle, G.M. Sheldrick, B. Dittrich, *ShelXle: a Qt graphical user interface for SHELXL*. *Journal of Applied Crystallography*, 2011. **44**(6): p. 1281-1284.
- [79] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N.J. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA, 2009.
- [80] A.D. Becke, *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange*. *The Journal of Chemical Physics*, 1993. **98**(7): p. 5648-5652.
- [81] C.V. Eadsforth, P. Moser, *Assessment of reverse-phase chromatographic methods for determining partition coefficients*. *Chemosphere*, 1983. **12**(11): p. 1459-1475.
- [82] J.A. Glasel, *Validity of nucleic acid purities monitored by 260nm/280nm absorbance ratios*. *Biotechniques*, 1995. **18**(1): p. 62-63.

3

CARACTERIZACIÓN EN ESTADO SÓLIDO

En este capítulo se describe los resultados de los estudios de difracción de rayos X de monocristal, espectroscopía infrarroja, espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica y estabilidad térmica.

3.0 Introducción	53
3.0.1 Determinación de estructuras cristalinas por difracción de rayos X de monocristal	53
3.0.1.1 Determinación de una estructura cristalina	53
3.0.1.2 estructuras cristalinas de compuestos de cobre	54
3.0.2 Distorsión de la geometría de coordinación	55
3.0.2.1 Centro metálico de Cu(I) tetracoordinado	55
3.0.2.2 Centro metálico de Cu(II) pentacoordinado	56
3.0.3 Interacciones intermoleculares	57
3.0.3.1 Ingeniería de cristales y reconocimiento molecular	57
3.0.3.3 Enlaces de hidrógeno	57
3.0.3.4 Apilamiento π	59
3.0.4 Análisis de interacciones intermoleculares en estructuras cristalinas	59
3.0.4.1 Mapa de interacciones totales	59
3.0.4.2 Superficies de Hirshfeld y diagramas <i>fingerprint 2D</i>	60
3.0.5 Espectroscopía infrarroja de ligandos y compuestos de coordinación	62
3.0.5.1 Consideraciones generales FT-IR	62
3.0.5.2 Modos de aminas secundarias	62
3.0.5.3 Modos del carboxilato	62
3.0.5.4 piridina, bipyridina y derivados	63
3.0.5.6 Agua de cristalización vs. agua coordinada	63
3.0.6 Espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica de compuestos de Cu(II)	64
3.0.6.1 Consideraciones generales de espectroscopía EPR	64
3.0.6.2 EPR de Cu(II) en estado sólido	65
3.0.7 Estabilidad térmica: análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido	67
3.1 Determinación de estructuras cristalinas por DRX de monocristal	69
3.1.1 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)PPh₃]	69
3.1.1.1 Análisis de la molécula: entorno de coordinación, distorsión e interacciones intramoleculares	69
3.1.1.2 Análisis de interacciones intermoleculares y empaquetamiento cristalino	71
3.1.2 Compuestos homolépticos de Cu(II): cobre(II)-diimina	75
3.1.3.1 Estructura de [Cu ₂ Cl ₄ tetra-phen ₂] \cdot H ₂ O	75
3.1.3 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x]	78
3.1.3.1 Conformación molecular: entorno de coordinación, distorsión e interacciones intramoleculares	78
3.1.3.2 Análisis de interacciones intermoleculares y empaquetamiento cristalino	81
3.1.3.3. Análisis semicuantitativo de interacciones intermoleculares: diagramas <i>fingerprint 2D</i>	86
3.1.4 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(bida)(NN)]	88
3.1.5 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x]	90
3.1.5.1 Conformación molecular: entorno de coordinación, distorsión e interacciones intramoleculares	91
3.1.6.2 Análisis de interacciones intermoleculares y empaquetamiento cristalino	93
3.1.6 Compuestos heterolépticos de Co(II): [Co(ONO)(NN)(H₂O)_x]	95
3.1.6.1 Conformación molecular: entorno de coordinación, distorsión e interacciones intramoleculares	95
3.1.6.2 Análisis de interacciones intermoleculares y empaquetamiento cristalino	97
3.2 FT-IR	99
3.2.1 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)(PPh₃)]	99

3.2.2 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	100
3.2.3 Compuestos heterolépticos de Co(II): [Co(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	102
3.3 Espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica	104
3.3.1 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ida)(NN)(H ₂ O) _x]	104
3.3.2 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(bida)(NN)]	106
3.3.3 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(dipic)(NN)(H ₂ O) _x]	107
3.4 Estabilidad térmica: DSC y TGA	109
3.4.1 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)(PPh ₃)]	109
3.4.2 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	110
3.5 Conclusiones	115
3.5.1. Compuestos heterolépticos de cobre(I): [CuCl(NN)PPh ₃]	115
3.5.2. Compuestos homolépticos de cobre(II): cobre(II)-diimina	115
3.5.3 Compuestos heterolépticos de cobre(II): [Cu(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	115
3.5.4 Compuestos heterolépticos [Co(ONO)(NN)(H ₂ O)]	116
3.6 Referencias	117

3.0 INTRODUCCIÓN

3.0.1 DETERMINACIÓN DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

3.0.1.1 DETERMINACIÓN DE UNA ESTRUCTURA CRISTALINA

Resolver una estructura cristalina significa determinar de forma precisa el arreglo espacial de todos los átomos de un compuesto químico en un cristal. A partir de las coordenadas atómicas es posible calcular con precisión distancias y ángulos interatómicos, conformación, estequiometría, simetría y arreglo tridimensional en el sólido. [1, 2]

Una de las etapas más importantes es el crecimiento de un monocristal adecuado. En este trabajo se trabajó con dos metodologías: evaporación lenta de solvente y difusión de vapor. [3]

La calidad de los datos obtenidos depende directamente de la calidad del cristal. Por ello, es importante la selección y evaluación de la calidad del cristal a través de la colección de patrones de difracción individuales en distintas orientaciones. Esta información se utiliza para determinar la simetría del patrón de difracción obteniendo así su grupo de Laue y posteriormente los parámetros de celda unidad, datos indispensables para calcular la estrategia de colección de datos. En esta última es importante obtener un conjunto de datos completo (99-100 %) con una resolución no menor a 0,83 Å, que es lo recomendado por la Unión Internacional de Cristalografía. Durante la reducción de los mismos se integran y escalan las reflexiones observadas y se aplican correcciones, por ejemplo por absorción, que permiten corregir las inconsistencias en la intensidad del haz primario o problemas debido a cristales que son más grandes que el radio del haz incidente. Este proceso permite calcular los factores de estructura. Posteriormente, se calcula el grupo espacial utilizando la simetría de Laue del patrón de difracción, las ausencias sistemáticas y análisis estadísticos de las intensidades, que permite distinguir entre estructuras centrosimétricas y no centrosimétricas. [3]

Dependiendo del sistema se puede aplicar diferentes métodos para la resolución del problema de las fases y obtención de un modelo inicial. En el caso de pequeñas moléculas con átomos pesados, como los estudiados en esta tesis, los métodos de resolución más comunes son el de Patterson [4] y los métodos directos [5]. Se destaca además, los métodos iterativos desarrollados recientemente [6]. A modo de resumen, el método de Patterson se basa en la construcción de la función de Patterson. Consiste en perder toda la información de las fases obteniéndose una expresión que depende del cuadrado de los factores de estructura. A partir de ésta se crean mapas de vectores entre átomos que dispersan la radiación (mapas de Patterson), siendo posible luego de una deconvolución, determinar la posición de los átomos pesados en pequeñas moléculas. A diferencia de los anteriores, el fundamento de los métodos directos se basan en la suposición que la estructura está compuesta por átomos discretos y la densidad electrónica en el volumen de la celda unidad es distinto a cero. En el método iterativo de *intrinsic phasing* se realiza una fusión de los datos de acuerdo al grupo de Laue y se expanden al grupo espacial P1. A partir de los datos fusionados y la identidad de los elementos en el cristal se utiliza fases aleatorias para crear mapas de Patterson que son superpuestos y tratados por métodos de espacio-dual probando de forma iterativa los grupos espaciales en el grupo de Laue correspondiente hasta obtener la solución que mejor se ajuste a los patrones experimentales. Luego, a partir de las densidades electrónicas integradas alrededor de los átomos se asigna el tipo de elemento para cada átomo. [4-6]

El refinamiento de la estructura es el proceso de optimizar el ajuste de los datos de difracción con el modelo inicial. Las posiciones atómicas determinadas en la resolución no son resultados directos del experimento de difracción sino una interpretación del mapa de densidad calculado a partir de las intensidades medidas y la estimación inicial de las fases. En cada iteración en el refinamiento se calcula las fases de forma más precisa, a partir de las posiciones atómicas del modelo modificado, obteniendo una nueva función de densidad electrónica. Asimismo, a partir del mapa de diferencia de Fourier, donde se observa las densidades electrónicas residuales, se asigna nuevos átomos al modelo de forma de completarlo. Una vez que el modelo está completo, se procede al tratamiento anisotrópico que permite describir la densidad electrónica atómica como elipsoides de probabilidad proporcionales a la distribución de la densidad electrónica debidas a las vibraciones atómicas, que dependen del rango de movimiento del átomo y la presencia o no de desorden. En esta etapa es posible determinar las posiciones de los átomos de hidrógeno, lo cual generalmente se realiza en posiciones calculadas. [7]

En este trabajo el refinamiento del modelo cristalográfico se realizó utilizando el software SHELXL desarrollado por Sheldrick. [8, 9] Durante el refinamiento, a partir del cálculo de transformadas de Fourier, se calcula un conjunto completo de factores de estructura (F_c) a partir del modelo atómico. Las intensidades calculadas se comparan entonces con las observadas. Debido a que las intensidades son directamente proporcionales al cuadrado del factor de estructura el refinamiento se realiza en función de F_c^2 de forma de minimizar el parámetro M descrito en la ecuación 3.1. [7, 8, 10]

$$M = \sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 \quad 3.1$$

Donde F_o^2 corresponde al factor de estructura observado al cuadrado y F_c^2 el factor de estructura calculado al cuadrado. Por otra parte, w corresponde a un factor de peso individual que depende de la confianza en la medida de cada intensidad en función de la desviación estándar (σ).

Existen además tres factores residuales que permiten juzgar la calidad del modelo: el factor R ponderado ($wR2$, que depende del modelo en función de F^2), el factor $R1$ (calculado para el refinamiento en función de F) y el factor de bondad de ajuste (GooF). Las expresiones matemáticas que los describen se presentan en las ecuaciones 3.2, 3.3 y 3.4.

$$wR2 = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{\sum w(F_o^2)^2} \right]^{\frac{1}{2}} \quad 3.2$$

$$R1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|} \quad 3.3$$

$$GooF = \left[\frac{\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2}{(N_R - N_P)} \right]^{\frac{1}{2}} \quad 3.4$$

En la ecuación 3.4 N_R y N_P corresponden a la cantidad de reflexiones independientes y parámetros refinados, respectivamente.

El modelo estará terminado cuando los valores de $R1$ y $wR2$ sean los mínimos posibles, considerando también que un ajuste de los factores de peso adecuado debe dar un valor de GooF cercano a 1. [7, 10]

3.0.1.2 ESTRUCTURAS CRISTALINAS DE COMPUESTOS DE COBRE

De acuerdo a la base de datos cristalográficos de Cambridge (CSD) [11, 12] (búsqueda en agosto de 2016) se encuentran más de 15000 estructuras cristalinas de cobre (I) y (II) reportadas, de las cuales el 70% corresponde a compuestos conteniendo cobre(I) y el 30% restante contienen cobre(II). Se

observa compuestos con índices de coordinación que varían entre 3 y 6 para ambos estados de oxidación (Fig. 3.0.1).

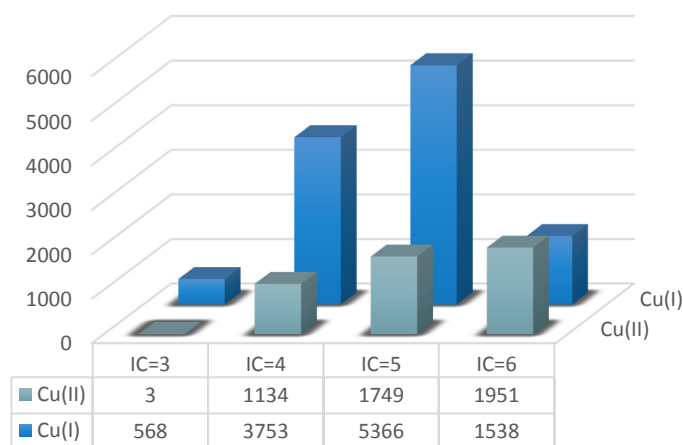


Figura 3.0.1. Estructuras reportadas por estado de oxidación e índice de coordinación en la CSD (búsqueda agosto 2016).

Para los compuestos de Cu(I) los índices de coordinación más frecuentes en la base son 4 y 5, mientras que para los de Cu(II) son 4, 5 y 6, correspondiendo a los índices de coordinación más comunes para este metal en estos estados de oxidación [13].

3.0.2 DISTORSIÓN DE LA GEOMETRÍA DE COORDINACIÓN

3.0.2.1 CENTRO METÁLICO DE Cu(I) TETRACOORDINADO

Las geometrías de coordinación tetraédricas de centros de Cu(I) usualmente se encuentran distorsionadas. En este trabajo se eligió como descriptores de la distorsión de la geometría del centro de coordinación los parámetros definidos por Starosta et al. [14]. Los autores diferencian entre dos tipos de distorsión denominadas *flattening* y *rocking*. Para el estudio de la primera se define el ángulo α como el comprendido entre el plano que contiene al ligando diimínico y al centro metálico y el plano que contiene al centro metálico, el halógeno y el átomo donador del coligando, en este caso el átomo de P de la trifenilfosfina. Para un tetraedro perfecto el ángulo α es 90° , por lo tanto, se obtiene una mayor distorsión de tipo *flattening* cuanto más alejado de 90° sea este ángulo. La distorsión tipo *rocking* se evalúa a través de la diferencia entre los ángulos β y γ , definidos como el ángulo que forma el enlace Cu-P y Cu-Cl, respectivamente, con la intersección de los planos definidos para α . Cuanto mayor sea la diferencia entre los ángulos β y γ , la cual es 0 para un tetraedro perfecto, mayor es este tipo de distorsión. En la Figura 3.0.2 se presenta un esquema de estos ángulos adaptado al sistema de estudio.

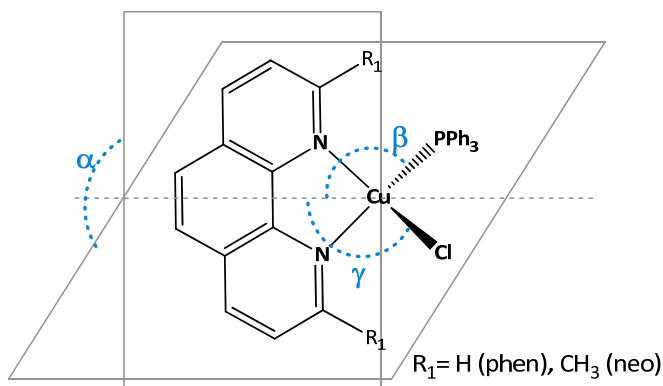


Figura 3.0.2. Definición de los parámetros de distorsión tetraédrica α , β y γ en la geometría de coordinación adaptado a los compuestos estudiados. Adaptado de Starosta et al. [14].

3.0.2.2 CENTRO METÁLICO DE CU(II) PENTACOORDINADO

Las geometrías de coordinación para centros de Cu(II) pentacoordinados suelen ser intermedios entre geometrías de pirámide de base cuadrada (PBC) y bipirámide trigonal (BPT) ideales. Addison et al. definen el factor τ como índice del grado de la distorsión trigonal en este tipo de sistemas.

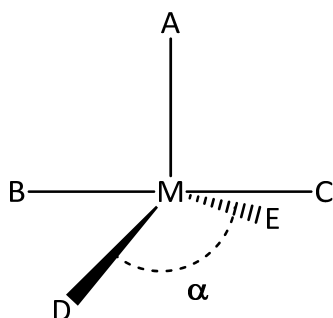


Figura 3.0.3. Átomos donores y ángulos involucrados en la definición del descriptor τ . Adaptado de Addison et al. [15].

Si se considera un centro metálico M como el de la Figura 3.0.3, el ángulo α (D-M-E) para las geometrías PBC y BPT ideales vale 180° y 120° , respectivamente. Para geometrías intermedias se define el ángulo β (B-M-C) como el ángulo basal mayor considerando A como el átomo donador en posición axial.

Debido a que en la gran mayoría de los compuestos con geometría de pirámide de base cuadrada el átomo central se encuentra desplazado respecto al plano de los átomos donores ecuatoriales, la distorsión se puede caracterizar utilizando la diferencia $\beta - \alpha$ que vale 0° para entornos PBC ideales y 60° para entornos BPT ideales (Ecuación 3.5).

$$\tau = \frac{(\beta - \alpha)}{60} \quad 3.5$$

Un valor de $\tau = 0$ indica una geometría PBC ideal y $\tau = 1$ una BPT ideal [15].

3.0.3 INTERACCIONES INTERMOLECULARES

3.0.3.1 INGENIERÍA DE CRISTALES Y RECONOCIMIENTO MOLECULAR

El estudio del tipo y alcance de los enlaces intermoleculares en estado sólido es útil en el desarrollo de materiales y moléculas con fines específicos [16-20]. Por ejemplo, en la búsqueda de formas farmacéuticas con solubilidad adecuada [21, 22]. Para el estudio de sistemas donde se esperan fenómenos de reconocimiento molecular, la interacción depende, además de la complementariedad estructural y electrónica, de las interacciones intermoleculares en el aducto. En el sistema metalofármaco-ADN, éstas pueden ser sugeridas a partir de las interacciones intermoleculares presentes en la estructura cristalina del metalofármaco en función de los potenciales sitios de unión en el ADN [23-25].

En la década de 1980 Desiraju introdujo el término ingeniería de cristales como el estudio de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y el uso de dicho conocimiento en el diseño de nuevos sólidos con propiedades fisicoquímicas deseadas. Esta estrategia fue utilizada inicialmente en el campo de la química orgánica del estado sólido, donde desde la década de 1950 se trabaja en el establecimiento de relaciones entre el empaquetamiento cristalino y la solubilidad. Actualmente su uso se extendió a todas las áreas de la química [26-32].

A fines de la década de 1980 surge el término Química Supramolecular definido por Lehn como la química del enlace intermolecular que estudia las estructuras y funciones de las entidades formadas por asociación de dos o más especies químicas [33, 34]. Ambos conceptos se encuentran estrechamente relacionados y explican el reconocimiento molecular presente en un sinnúmero de sistemas, desde la formación de un co-cristal utilizando combinaciones específicas de grupos funcionales que participen en enlaces intermoleculares específicos como bloques de construcción, a la unión específica proteína sustrato. Asimismo, involucra todas las ramas de la química con aplicaciones en bioquímica, química orgánica, organometálica, inorgánica, fisicoquímica, entre otras. [28, 29, 35-41].

A continuación se describen dos de las interacciones intermoleculares más frecuentes en los sistemas en estudio.

3.0.3.3 ENLACES DE HIDRÓGENO

La definición de enlace de hidrógeno se originó en la década de 1920 para describir la estructura del agua y sufrió numerosos cambios con el tiempo. Actualmente, la IUPAC define al enlace de hidrógeno como *“una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o fragmento molecular, X-H, donde X es más electronegativo que H, y un átomo o grupo de átomos en la misma molécula o una molécula diferente, donde hay evidencia de formación de un enlace”* [42]. Esta definición incluye las interacciones C-H \cdots O, C-H \cdots N y C-H \cdots π , entre otras, como enlaces de hidrógeno a pesar de no haber sido consideradas como enlaces de hidrógeno anteriormente [43].

Los enlaces de hidrógeno se clasifican en simple (lineal o angular), bifurcado, trifurcado, puente o cíclico (Fig. 3.0.4). Los grupos donores (D-H) en este tipo de enlaces incluyen los enlaces C-H, N-H, O-H, S-H, P-H, F-H, Cl-H, Br-H y I-H. Por otra parte, los grupos aceptores (A) se caracterizan por presentar áreas significativas de densidad electrónica e incluyen los átomos N, O, P, S, F, Cl, Br y I, además de alquenos, alquinos, nubes π aromáticas y metales de transición.

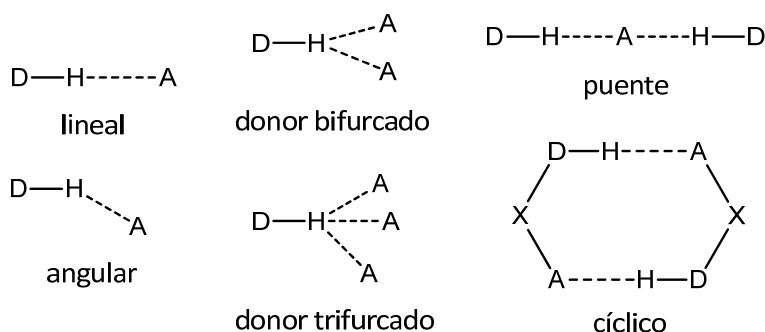
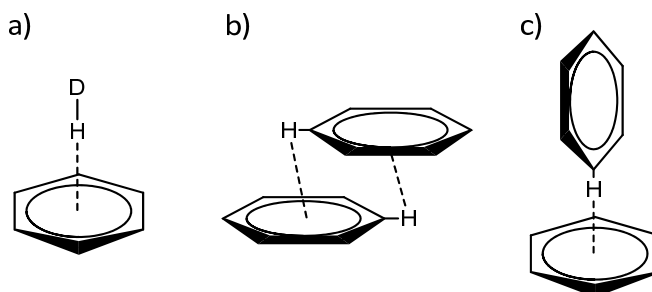


Figura 3.0.4. Arreglos comunes de enlaces de hidrógeno.

Entre los enlaces de hidrógeno que involucran interacciones con nubes π se encuentran los enlaces con sistemas π aceptor, apilamiento π cara-cara con deslizamiento e interacción π borde-cara o forma T (Fig. 3.0.5). La naturaleza de estos sistemas se relaciona tanto con aquella de los enlaces de hidrógeno clásicos como con los de interacciones de apilamiento π que se discutirán a continuación. Son interacciones muy débiles (1-5 kJ/mol), sin embargo, actúan de forma cooperativa con otras interacciones en la arquitectura supramolecular de los distintos sistemas. [44-49]


 Figura 3.0.5. Enlaces de hidrógeno con sistemas π conjugados: a) π aceptor, b) apilamiento π cara-cara con deslizamiento y c) interacción π borde-cara (forma T).

A modo de resumen se presenta algunas propiedades de los enlaces de hidrógeno en la Tabla 3.0.1 [45].

Tabla 3.0.1. Propiedades generales de los enlaces de hidrógeno. Adaptada de Desiraju et al. [45].

	Muy fuertes	Fuertes	Débiles
Energía (kcal/mol)	15-40	4-15	<4
Ejemplos	[F...H...F] ⁻ [N...H...N] ⁺ P-OH...O=P	O-H...O=C N-H...O=C O-H...O-H	C-H...O O-H... π Os-H...O
Distancia de enlace	H-A \approx X-H	H...A > X-H	H...A >> X-H
D(X...A) (Å)	2,2-2,5	2,5-3,2	3,0-4,0
d(H...A) (Å)	1,2-1,5	1,5-2,2	2,0-3,0
Distancias menores a suma de radios de vdW	100%	Cercano a 100%	30-80%
θ(X-H...A) (°)	175-180	130-180	90-180
Carácter covalente	Pronunciado	Débil	Nulo
Carácter electrostático	Significativo	Dominante	Moderado

3.0.3.4 APILAMIENTO π

Las interacciones que involucran sistemas π se observan en numerosos sistemas cristalinos, desde estructuras de compuestos aromáticos sencillos hasta macromoléculas. Uno de los primeros modelos que explica estas uniones fue propuesto a inicios de la década de 1990 por Hunter y Sanders. En éste los autores indican que la geometría de las interacciones π - π son controladas por las interacciones electroestáticas, debido a que la mayoría de las moléculas aromáticas crean un momento cuadrupolar con densidad de carga electrónica negativa sobre las caras aromáticas y positiva a lo largo de la periferia de la molécula. Esta distribución de densidad electrónica tiene como consecuencia que el arreglo espacial preferencial para la formación de un enlace de este tipo entre dos especies aromáticas sea la interacción cara-borde o cara-cara con desplazamiento (Fig. 3.0.5). [50]

El modelo plantea la energía de unión de la molécula como una sumatoria de energías correspondientes a interacciones de tipo electrostático, inductivo, dispersivo y repulsivo. La contribución más importante está dada por la componente electrostática y dispersiva. En la componente dispersiva se consideran las fuerzas de van der Waals que son aproximadamente proporcionales al área de solapamiento de los sistemas conjugados. Debido a que experimentalmente no se observa solapamientos cara-cara sin deslizamiento, la mayor contribución a la geometría de la interacción debe ser electrostática. Para el tratamiento de la componente electrostática Hunter y Sanders plantearon un modelo sencillo donde la densidad de carga se encuentra dividida en el plano de la molécula con geometría σ con carga positiva y dos regiones por encima y por debajo del plano de geometría π con densidad de carga negativa. Para explicar la atracción de estos sistemas utilizaron cargas puntuales para representar la distribución de carga electrostática en la molécula y la energía de la interacción como la suma de las interacciones carga-carga intermoleculares, método conocido como abordaje múltiple distribuido [50]. A pesar de que el modelo original se aplicaba a sistemas sencillos simétricos como el benceno y la porfirina, se amplió de forma de adecuarse a sistemas con sustituyentes atractores y dadores de electrones [51].

3.0.4 ANÁLISIS DE INTERACCIONES INTERMOLECULARES EN ESTRUCTURAS CRISTALINAS

3.0.4.1 MAPA DE INTERACCIONES TOTALES

La base de datos estructurales de Cambridge es un repositorio de más de 800.000 estructuras cristalinas de pequeñas moléculas resueltas por difracción de rayos X y neutrones [11]. Es una fuente de información estructural que permite realizar análisis estadísticos para validación de nuevas estructuras y estudiar las potenciales interacciones intermoleculares en las que puede participar un compuesto, entre otros.

En la librería IsoStar, se encuentra la información de interacciones intermoleculares en las estructuras reportadas en la CSD bajo la forma de gráficos de dispersión. Cada gráfico de dispersión relaciona dos grupos funcionales, uno denominado central y otro de contacto. Manteniendo la posición del grupo central fija se compara contra la librería en qué geometrías y a qué distancias de éste se ha visto el grupo de contacto elegido y de esta manera se construye un mapa tridimensional. [52]

Los mapas de interacciones totales, calculados mediante el software de visualización Mercury [53], resumen la información de los gráficos de dispersión de IsoStar brindando información de las interacciones intermoleculares para los fragmentos más externos de la molécula en el contexto del empaquetamiento cristalino. Aquellas zonas en que se superpongan gráficos de dispersión de fragmentos centrales diferentes son eliminadas del mapa y aquellos que no, tendrán efecto aditivo.

Se utiliza códigos de color para distinguir entre el tipo de enlace potencial por zona: aceptor de enlaces de hidrógeno (rojo), donador de enlaces de hidrógeno (azul) e interacciones hidrofóbicas o de apilamiento π (anaranjado). Los contornos obtenidos presentan zonas con diferente opacidad en función de la frecuencia de las interacciones, utilizando opaco para altas frecuencias y transparente para bajas [54].

De la manera en que son construidos los mapas de interacciones totales permiten evaluar, por ejemplo, la estabilidad de distintos polimorfos en estado sólido o predecir las interacciones entre diferentes moléculas para el diseño de co-cristales. En este trabajo, es de interés conocer los potenciales enlaces intermoleculares que pueden formar las moléculas de estudio, como herramienta para la comprensión del reconocimiento molecular de éstas con el ADN en función de los resultados experimentales.

3.0.4.2 SUPERFICIES DE HIRSHFELD Y DIAGRAMAS FINGERPRINT 2D

Las superficies de Hirshfeld surgen del intento de definir el espacio ocupado por una molécula en un cristal con el propósito de dividir la densidad electrónica en el cristal en fragmentos moleculares. Se nombran en honor a F. L. Hirshfeld quien utilizó un esquema de división de ganancias entre accionistas para describir la densidad electrónica molecular a partir del aporte de la densidad electrónica de los átomos constituyentes [55]. Considerando que la densidad electrónica total en la molécula es la suma total de las contribuciones de los átomos constituyentes, Hirshfeld propuso dividir la densidad electrónica molecular en cada punto entre los átomos en la molécula en proporción a la contribución atómica respectiva en ese punto. De esta manera cada átomo participa en pérdida y ganancia local en proporción a la densidad electrónica del átomo libre. La densidad electrónica de la molécula en un punto r (ρ^{mol}) queda definida entonces como la sumatoria de las densidades electrónicas atómicas esféricas promedio en el estado fundamental (ρ_i^{at}) como se muestra en la ecuación 3.6.

$$\rho^{mol}(r) = \sum_{i \in mol} \rho_i^{at}(r) \quad 3.6$$

Se define también una función peso que permite determinar el aporte de la densidad electrónica de cada átomo en la densidad de la molécula (Ecuación 3.7).

$$w_i(r) = \rho_i^{at}(r) / \rho^{mol}(r) \quad 3.7$$

Debido a las características de la función densidad electrónica, la función peso presenta valores máximo cercanos al núcleo y decrece exponencialmente al alejarse de éste. Es una función escalar continua en tres dimensiones que vale uno en el núcleo del átomo i , y 0 a distancias grandes de éste. Debido a que el denominador es la suma de densidades electrónicas atómicas esféricas promedio para la molécula, la suma de todas las funciones peso atómicas en cualquier punto del espacio vale 1, por lo tanto la suma de las densidades electrónicas atómicas es, necesariamente, la densidad electrónica de la molécula.

Análogamente, se puede extender esta idea y definir una función peso ($w_A(r)$) para una molécula ($\rho_{promolécula}$) en un cristal ($\rho_{procrystal}(r)$) (Ecuación 3.8).

$$w_A(r) = \sum_{i \in mol} \rho_i^{at}(r) / \sum_{i \in cristal} \rho_i^{at}(r) = \rho_{promolécula}(r) / \rho_{procrystal}(r) \quad 3.8$$

En esta función el numerador es la sumatoria de la densidad electrónica de los átomos de la molécula de interés y el denominador es el análogo para una porción del cristal. Como en el esquema de partición para una molécula $w_A(r)$ es una función continua que varía entre 0 y 1. A pesar de que las propiedades moleculares obtenidas por integración de la función peso de densidad electrónica $w_A(r)\rho(r)$ se encuentran reportadas por Coppens, Moss, Hirshfeld y otros [56, 57], para un número

de compuestos, la naturaleza precisa de la función de peso molecular no ha sido investigada en profundidad. Ésta depende claramente de la densidad atómica específica y de la proximidad e identidad de los átomos vecinos. Los contornos de una molécula en un cristal definidos por la función peso de Hirshfeld están poco espaciadas alrededor de la superficie de van der Waals. En particular, Spackman et al. estudiaron aquellas donde $w_A(r) = 0,5$ y las denominaron superficies de Hirshfeld [58]. Esta isosuperficie envuelve a la molécula y define el volumen ocupado cuando la densidad electrónica de la promolécula excede aquella de las moléculas vecinas garantizando una máxima proximidad. Sin embargo, éstas no se superponen. De la comparación de los resultados obtenidos mediante el mapeo de la densidad electrónica en las superficies de Hirshfeld con los obtenidos a partir de cálculos *ab initio* se obtiene que la superficie de la promolécula utilizando densidades electrónicas contraídas para átomos de hidrógeno provee resultados muy similares por ambos métodos [59, 60]. Las superficies de Hirshfeld definen el volumen molecular de forma similar a la superficie de van der Waals, sin embargo se trata de superficies completamente diferentes. Las superficies de van der Waals están definidas por la molécula mientras que las de Hirshfeld se encuentran definidas por la molécula y los átomos vecinos más próximos en un cristal, pudiendo así obtener información acerca de las interacciones intermoleculares en la red cristalina. [61]

Las funciones que pueden ser graficadas sobre esta superficie para analizar las características de la molécula en estudio se resumen en la Tabla 3.0.2.

Tabla 3.0.2. Resumen de funciones de distancia y curvatura que pueden graficarse sobre las superficies de Hirshfeld.

Función	Símbolo y definición	Rango de mapeo
Distancia de un punto en la superficie al núcleo más cercano fuera de ésta	d_e	Rojo (distancias cortas) hasta azul (distancias largas) pasando por verde
Distancia de un punto en la superficie al núcleo más cercano dentro de ésta	d_i	Rojo (distancias cortas) hasta azul (distancias largas) pasando por verde
Índice de forma, S, definida a partir de las principales curvaturas κ_1 y κ_2	$S = \frac{2}{\pi} \arctan\left(\frac{\kappa_1 + \kappa_2}{\kappa_1 - \kappa_2}\right)$	-1,0 (cóncavo) pasando por 0 (mínima curvatura) hasta +1,0 (convexo)
Curvatura, C, medida de la forma en función de κ_1 y κ_2	$C = \frac{2}{\pi} \ln \sqrt{\frac{\kappa_1^2 + \kappa_2^2}{2}}$	-4,0 (plano) pasando por 0,0 (esférica) hasta +0,4 (singular)
Distancia de contacto normalizada en función de d_e y d_i y el radio de van der Waals del átomo correspondiente	$d_{\text{norm}} = \frac{d_i - r_i^{\text{vdW}}}{r_i^{\text{vdW}}} + \frac{d_e - r_e^{\text{vdW}}}{r_e^{\text{vdW}}}$	Rojo (distancias menores a la suma de radios de van der Waals) pasando por blanco hasta azul (distancias mayores que la suma de radios de van der Waals)

Una de las primeras propiedades mapeadas sobre esta superficie, que va a ser utilizada en este trabajo, es la distancia de la superficie al núcleo interno y externo más cercano (d_i y d_e , respectivamente). Estas magnitudes se pueden combinar y graficar en lo que se conoce como diagrama *fingerprint* 2D, donde se presenta los pares (d_i , d_e) en intervalos de 0,01 Å. En cada punto así definido se grafica a su vez un histograma coloreado que muestra la frecuencia en que se cumple dicha condición en la totalidad de la superficie, variando de azul (baja frecuencia), pasando por verde, a rojo (alta frecuencia) [58].

Las superficies de Hirshfeld y en particular los diagramas fingerprint 2D permiten realizar un análisis cualitativo y semicuantitativo de la naturaleza de las interacciones intermoleculares en una red cristalina [58, 61-63]. En este trabajo se relacionará este análisis con las propiedades fisicoquímicas estudiadas, como la lipofilia.

3.0.5 ESPECTROSCOPÍA INFRARROJA DE LIGANDOS Y COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

3.0.5.1 CONSIDERACIONES GENERALES FT-IR

La energía total (E_{tot}) de una molécula se puede dividir en tres componentes asociados con el movimiento de los electrones (E_{el}), las vibraciones de los átomos constituyentes (E_{vib}) y la rotación de la molécula (E_{rot}) siguiendo la expresión en la ecuación 3.9.

$$E_{tot} = E_{el} + E_{vib} + E_{rot} \quad 3.9$$

La escala de tiempo en que suceden estos procesos es diferente, las transiciones electrónicas ocurren en una escala de tiempo corta comparado con las transiciones vibracionales y las rotacionales, permitiendo detectar estos fenómenos de manera independiente. Debido a que la energía en la molécula se encuentra cuantizada, al irradiar la muestra con radiación electromagnética habrá una transferencia de energía solamente cuando se cumpla la condición de Bohr ($\Delta E = h\nu$). En la región de número de onda en el rango de 10^2 - 10^4 cm^{-1} , correspondiente a la región infrarroja, se observa mayoritariamente las vibraciones de los núcleos que constituyen a la molécula. Los espectros infrarrojos se originan de la absorción de fotones entre dos niveles vibracionales de la molécula en el estado fundamental. [64]

A continuación se resume aspectos generales de los sistemas de estudio de este trabajo. Para ello se discutirán los modos vibracionales y frecuencias asignadas en literatura para los grupos funcionales de los ligandos utilizados que participan de la coordinación: amino secundario ($(R_1)_2\text{-NH}$), carboxilato (COO^-), piridina y derivados.

3.0.5.2 MODOS DE AMINAS SECUNDARIAS

El grupo amino secundario presenta una vibración correspondiente al estiramiento del enlace N-H característica en el rango de 4000 - 3200 cm^{-1} . Cuando el carbono α respecto a la amina es un carbono secundario se observa también una banda alrededor de 740 cm^{-1} que se asigna a la flexión del enlace N-H. El efecto de la coordinación a través del átomo de nitrógeno de la amina causa una disminución de la fuerza del enlace N-H causando un corrimiento hacia frecuencias menores de la banda de estiramiento N-H. [65, 66].

Si se trata de aminas alifáticas, como en el caso del iminodiacetato, se observará también una banda en torno a 1460 cm^{-1} correspondiente a la flexión H-C-H del carbono α .

Las vibraciones correspondientes al estiramiento del enlace entre el centro metálico y el átomo de nitrógeno de la amina secundaria, $\nu(\text{M-N})$, fue estudiada con el método de sustitución isotópica. Para el cobre(II) la banda $\nu(\text{M-N})$ aparece habitualmente en el rango de 360 a 490 cm^{-1} . [67]

3.0.5.3 MODOS DEL CARBOXILATO

El grupo carboxilato en sales inorgánicas presenta dos bandas características asignadas al estiramiento simétrico y asimétrico de los enlaces C-O, $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ y $\nu_s(\text{COO}^-)$. En este caso éstas aparecen en el entorno de 1550 y 1400 cm^{-1} , respectivamente. Para estructuras iónicas la diferencia de frecuencia entre estas bandas (Δ) presenta valores en torno a 200 cm^{-1} . [67]

La diferencia de frecuencia entre las bandas de estiramiento simétrico y asimétrico para el grupo carboxilato se puede utilizar para discriminar entre los diferentes modos de coordinación de este grupo (Fig. 3.0.6). Para los complejos con carboxilato coordinado de forma monodentada se observa valores de Δ mayores que el observado para compuestos iónicos ($200-300\text{ cm}^{-1}$). Cuando se encuentra coordinado de forma bidentada el valor de Δ es significativamente menor que el observado para compuestos iónicos ($50-100\text{ cm}^{-1}$). Si el carboxilato actúa como puente entre dos centros metálicos los valores de Δ obtenidos son mayores que para compuestos bidentados y cercanos a los correspondientes a compuestos iónicos ($100-200\text{ cm}^{-1}$). [67]

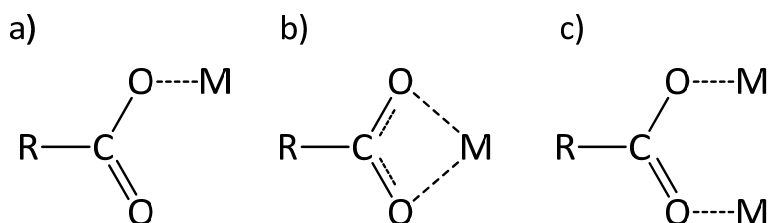


Figura 3.0.6. Modos de coordinación del grupo carboxilato: a) monodentado, b) bidentado, c) puente.

A mayores frecuencias, entre 1650 y 1800 cm^{-1} , aparece una banda de gran intensidad que se asigna al estiramiento del enlace $\text{C}=\text{O}$. Si el carboxilato se protona se forma el ácido carboxílico correspondiente por lo que aparece también una banda correspondiente al estiramiento del enlace $\text{O}-\text{H}$ entre 3500 y 2500 cm^{-1} . Sin embargo, en las estructuras que contienen moléculas de agua esta banda no puede ser utilizada para determinar si este grupo se encuentra protonado o no por solapamiento con la banda correspondiente a los estiramientos de los enlaces $\text{O}-\text{H}$ del agua. [66, 67]

3.0.5.4 PIRIDINA, BIPRIDINA Y DERIVADOS

Para este tipo de ligandos es relevante el estudio de las bandas correspondientes a los estiramientos de los enlaces cercanos al átomo donador en la coordinación. Las bandas asignadas a estiramientos $\text{C}-\text{N}$ y $\text{C}-\text{C}$ de sistemas aromáticos en el ligando libre aparecen en torno a $1400-1600\text{ cm}^{-1}$, mientras que el efecto de la coordinación provoca un corrimiento hacia menores frecuencias de onda apareciendo en torno a $1400-1500\text{ cm}^{-1}$. [67]

Por otra parte, las absorciones asignadas a flexiones de los enlaces $\text{C}-\text{H}$ del sistema aromático, sufren pequeños corrimientos y aparecen en el rango $840-730\text{ cm}^{-1}$ tanto para el ligando libre como para el ligando coordinado [67-69].

Mediante el método de intercambio isotópico se estudió numerosos sistemas de cobre(II) con ligandos derivados de piridina observándose que las vibraciones $\nu(\text{Cu}-\text{N})$ se encuentran en torno a $180-290\text{ cm}^{-1}$. Sin embargo, para ligandos de mayor peso molecular, esta banda puede aparecer a mayores números de onda, $400-500\text{ cm}^{-1}$, como en el caso del complejo $[\text{Cu}(\text{terpy})(\text{SO}_4)(\text{H}_2\text{O})]$ estudiado por DFT. [67, 68]

3.0.5.6 AGUA DE CRISTALIZACIÓN VS. AGUA COORDINADA

Las moléculas de agua en una red cristalina pueden clasificarse en moléculas de cristalización o coordinadas. En ambos casos el espectro infrarrojo presentará bandas de absorción en el rango de 3550 a 3200 cm^{-1} y de 1630 a 1600 cm^{-1} correspondientes al estiramiento $\text{O}-\text{H}$ y flexión $\text{H}-\text{O}-\text{H}$, respectivamente. Si la molécula de agua está coordinada aparecerán dos vibraciones características correspondientes a flexión tipo *rocking* y *wagging* en torno a $850-890\text{ cm}^{-1}$ y 540 cm^{-1} para coordinación a cobre(II), respectivamente. [67]

3.0.6 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA DE COMPUESTOS DE CU(II)

3.0.6.1 CONSIDERACIONES GENERALES DE ESPECTROSCOPIA EPR

La resonancia paramagnética electrónica (EPR) se basa en el efecto de un campo magnético sobre los niveles de energía del electrón. El momento magnético del electrón se puede expresar como:

$$\mu_e = -g_e\beta_e S \quad 3.10$$

En ésta β_e es el magnetón de Bohr ($\beta_e = e\hbar/2mc$), S el número cuántico de espín del electrón, e y m son la carga y la masa del electrón, respectivamente. Para un electrón libre en presencia de un campo magnético externo se observa un desdoblamiento de la energía de los orbitales, efecto Zeeman de primer orden (Fig. 3.0.7). El estado de menor energía es aquel donde el momento magnético del electrón se encuentra alineado con el campo magnético externo y el de mayor energía cuando éstos se encuentran perpendiculares.

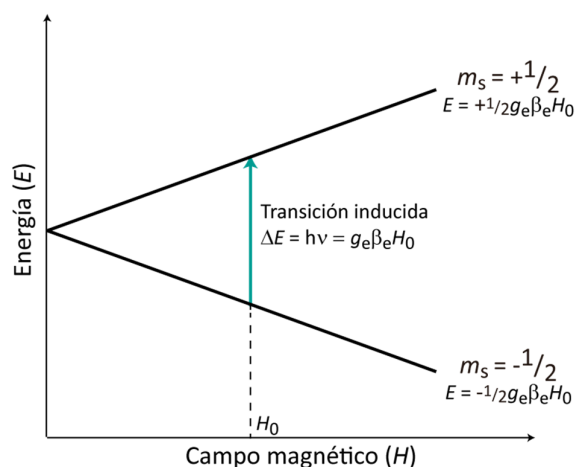


Figura 3.0.7. Desdoblamiento de niveles energéticos por efecto Zeeman de primer orden. Adaptada de Goodman et al. [70]

La diferencia de energía entre estos estados es proporcional al campo aplicado H_0 siguiendo la ecuación 3.11.

$$\Delta E = g_e\beta_e H_0 \quad 3.11$$

La constante de proporcionalidad adimensional g se denomina factor giromagnético y para el electrón libre vale 2,0023. Los estados de espín electrónicos se encuentran cuantizados y la condición de absorbancia es entonces $\Delta E = h\nu$. La transición puede observarse utilizando radiación electromagnética con frecuencias del rango de las microondas. [70, 71]

El núcleo atómico también tiene asociado un momento magnético que depende del espín nuclear (I). Éste interactúa con el espín electrónico provocando un nuevo desdoblamiento de los niveles de energía. La interacción del espín electrónico con el espín nuclear genera $2I+1$ líneas espaciadas por una cantidad $A/g\beta$, donde A corresponde a la constante de acoplamiento hiperfino. Una transición en el EPR será permitida si $\Delta m_s = \pm 1$ y $\Delta m_l = 0$. [71]

Un sistema isotrópico se caracteriza por presentar un único valor de g y A , independientes de la dirección. Los átomos y moléculas con simetría cúbica constituyen sistemas isotrópicos. En solución a temperatura ambiente, el movimiento rápido de las moléculas, en comparación con la escala de

tiempo del experimento, tiene como consecuencia la obtención de un espectro de estas características con valores de g y A promedio. Para sistemas anisotrópicos los tensores correspondientes a las constantes giromagnética y de acoplamiento quedan descritos por tres valores, uno por cada dirección de los ejes cartesianos en la molécula. [71]

3.0.6.2 EPR DE CU(II) EN ESTADO SÓLIDO

La forma del espectro y los valores de los factores g y A de espectros de cobre(II) dependen de la simetría y energía del campo de los ligandos alrededor del ion, así como también de las orientaciones de las moléculas cercanas en la red cristalina. Por lo tanto, la forma del espectro quedará determinada tanto por la geometría de la esfera de coordinación como por las características de los ligandos coordinados, principalmente los átomos donores. [72]

Para los compuestos de cobre(II) que presentan índices de coordinación 5 y 6 con geometrías con distorsión tetragonal usualmente se obtendrán espectros de EPR de naturaleza anisotrópica. Como consecuencia, el tensor g queda descrito por tres componentes, g_x , g_y y g_z , correspondientes a las direcciones de los ejes cartesianos. Si la geometría presenta distorsión tetragonal y mantiene la simetría axial las componentes perpendiculares a la dirección del campo magnético serán iguales, $g_x = g_y = g_{\perp}$, y la componente paralela diferente, $g_z = g_{\parallel}$. Para geometrías donde la distorsión causa un elongamiento a lo largo del eje z , el electrón desapareado en el estado fundamental se encuentra en el orbital $d_{x^2-y^2}$. Las expresiones para la obtención de los valores de g en esta situación se muestran en las ecuaciones 3.12 y 3.13.

$$g_{\parallel} = g_z = 2,0023 \pm \frac{8\lambda}{E(d_{x^2-y^2})-E(d_{z^2})} \quad 3.12$$

$$g_{\perp} = g_x = g_y = 2,0023 \pm \frac{2\lambda}{E(d_{x^2-y^2})-E(d_{xz})} = 2,0023 \pm \frac{2\lambda}{E(d_{x^2-y^2})-E(d_{yz})} \quad 3.13$$

La constante λ corresponde a la constante de acoplamiento espín-órbita y E a la energía de los orbitales descritos entre paréntesis. En este caso se observa que la relación esperada entre los valores de g es $g_{\parallel} > g_{\perp} > g_e$. [73]

Si por efecto Jahn-Teller se estabiliza el orbital d_{z^2} , en el caso de geometrías octaédricas comprimidas y bipirámide trigonal, las componentes del tensor g quedan descritas por las ecuaciones 3.14 y 3.15.

$$g_{\parallel} = g_e = 2,0023 \quad 3.14$$

$$g_{\perp} = g_x = g_y = 2,0023 \pm \frac{6\lambda}{E(d_{z^2})-E(d_{xz})} = 2,0023 \pm \frac{2\lambda}{E(d_{z^2})-E(d_{yz})} \quad 3.15$$

En esta situación se observa una inversión en el espectro (la banda más intensa aparece a menor campo) y la relación entre los valores de g es: $g_{\perp} > g_{\parallel} = g_e$.

Por otra parte, la expresión para el tensor A para sistemas con distorsión tetragonal con elongamiento a lo largo de z queda descrito por la ecuación 3.16.

$$|A_x, A_y, A_z| = |A_{\parallel} - A_{iso}, A_{\perp} - A_{iso}, A_{\perp} - A_{iso}| \quad 3.16$$

Adicionalmente, para el ion en este entorno la interacción del espín electrónico con el espín nuclear de los isótopos 63 y 65 del cobre ($I=3/2$) es diferente para la componente axial (A_{\parallel}) que para la componente perpendicular al campo magnético (A_{\perp}) siendo $A_{\parallel} > A_{\perp}$. [73]

Para núcleos de cobre(II) con $I=3/2$ se obtiene 4 ($2I+1$) transiciones permitidas, como consecuencia del acoplamiento hiperfino. El esquema de estados energéticos se presenta en la Figura 3.0.8 a). Usualmente la constante de acoplamiento perpendicular es muy pequeña, no siendo posible resolver

las líneas correspondientes a esta dirección, obteniéndose un espectro de EPR como se muestra en la Figura 3.0.8 b).

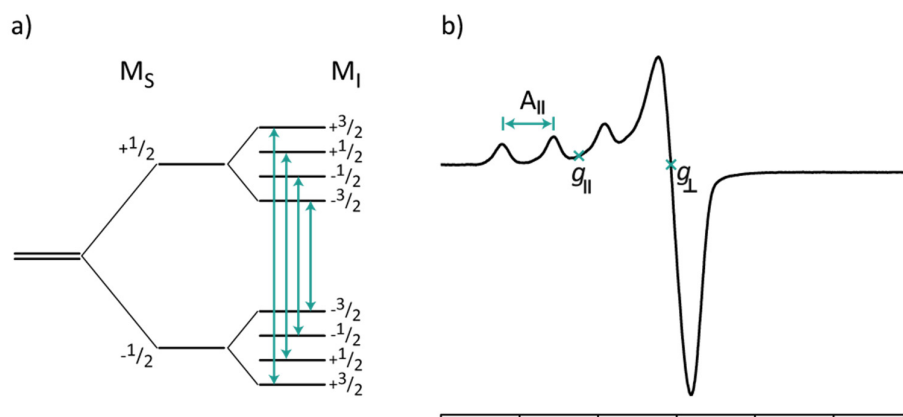


Figura 3.0.8 a) Diagrama de desdoblamiento energético por efecto Zeeman y acoplamiento hiperfino en núcleos de Cu(II) en función del campo magnético aplicado, b) espectro de EPR anisotrópico de Cu(II) con acoplamiento hiperfino.

En muestras bajo la forma de polvo policristalino, dependiendo de la cercanía de los centros de cobre en la red cristalina, ocurren frecuentemente efectos de intercambio electrónico entre los centros metálicos que causan el ensanchamiento de las señales ocultando de forma parcial o total la estructura hiperfina.

Hathaway et al. clasificaron las formas de los espectros de EPR de sólidos policristalinos de compuestos mononucleares de cobre(II) en función de propiedades estructurales y simetría del centro metálico. Esta clasificación se destaca las formas de los espectros presentados en la Figura 3.0.9 que corresponden a situaciones observadas en los sistemas de estudio de este trabajo, indicando para cada caso si es posible obtener los factores de g anisotrópicos o isotrópicos según corresponda. [72]

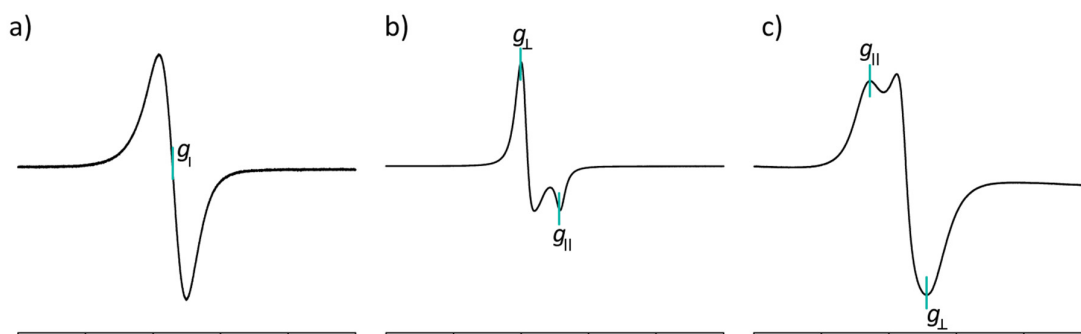


Figura 3.0.9. Espectros isotrópico (a) y axiales (b y c) de polvo policristalino de compuestos de Cu(II). Adaptada de Hathaway et al. [72]

Las orientaciones de los ejes moleculares de distintos centros de cobre(II) en la estructura cristalina determinan el alcance del acoplamiento de intercambio electrónico, que es el factor más importante en la disminución de la información estructural observable en los espectros de EPR. La situación extrema genera espectros de tipo isotrópico (Fig. 3.0.9 a). [72, 73]

Otro tipo de espectro comúnmente observado en muestras de polvo policristalino son los de tipo axial, para los cuales se muestran dos tipos dependiendo del valor de g más pequeño. Los espectros con valores de g mayores a 2,04 (Fig. 3.0.9 b) se observa cuando la simetría axial de los ejes principales de

las moléculas se encuentran alineados paralelos al campo, es una situación típica para compuestos octaédricos con distorsión tetragonal y de pirámide de base cuadrada. La proporción de ejes alineados/desalineados se puede calcular utilizando la expresión $G = g_{\parallel} - 2/g_{\perp} - 2$. Si G es mayor a 4,0 significa que los ejes tetragonales están mayoritariamente paralelos al campo, mientras que si es menor a 4,0 los ejes se encuentran significativamente desalineados y los fenómenos de acoplamiento de intercambio son apreciables. Por otra parte si el menor g es menor a 2,03 se obtienen espectros axiales invertidos respecto a los anteriores (Fig. 3.0.9 c), con los ejes principales también alineados paralelos al campo, típicos de estructuras con geometría octaédrica con compresión tetragonal y bipirámide trigonal. [72]

Para interpretar los espectros de especies dinucleares de cobre(II) se deben tener en cuenta interacciones de intercambio, dipolo-dipolo y pseudodipolares, las cuales determinan la naturaleza de los espectros EPR. La interacción más habitual es la de intercambio isotrópico que da lugar a la formación de estados singulete ($S = 0$) y triplete ($S = 1$) para los dímeros de cobre(II), cuya diferencia energética se describe a partir de la constante de acoplamiento J . El estado fundamental singulete ocurre para valores de J negativos (acoplamiento antiferromagnético) mientras que para el estado triplete J presenta valores positivos (acoplamiento ferromagnético). [74]

3.0.7 ESTABILIDAD TÉRMICA: ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO Y CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO

La estabilidad en estado sólido en función de la temperatura puede ser estudiada mediante análisis termogravimétrico (TGA). Esta es una técnica que permite determinar los cambios en la masa de una muestra sólida o líquida poco volátil cuando es expuesta a un cambio de temperatura controlado.

Como resultado del experimento se obtiene una curva termogravimétrica que muestra los cambios de masa en función de la temperatura. Conociendo la estequiometría del compuesto, es posible describir los procesos que acompañan los cambios de masa, como por ejemplo: desorción de gases, degradación y descomposición, vaporización, sublimación, entre otros. En Química Inorgánica se suele utilizar para determinar la pérdida de solvente por desolvatación de la muestra, reacciones de descomposición, reacciones de degradación dependientes de la atmósfera y pérdida de ligandos constitutivos volátiles en complejos de coordinación. Mediante TGA es posible determinar no solamente la cantidad porcentual solvente en una muestra y su composición, sino que también permite diferenciar si se trata de solvente de cristalización o si éste se encuentra coordinado al centro metálico. Esto se debe a que la energía de unión en ambas situaciones difiere sustancialmente, teniendo como consecuencia que los cambios de masa de solvente de cristalización ocurren a temperaturas alrededor de los 100 °C y aquellos relativos a solvente coordinado se dan cercanos a los 200 °C. [75-77]

Un estudio complementario es la calorimetría diferencial de barrido (DSC) que determina los cambios de la energía absorbida por una muestra en función de la temperatura. Este permiten determinar la temperatura y entalpía asociada a procesos de desolvatación y transiciones de fase cuantitativamente, así como también caracterizar procesos de fusión y transición vítrea, entre otros. [76]

Uno de los procesos más comunes que se pueden observar en mezclas cristalinas utilizando DSC es la fusión. Éste se caracteriza por una la presencia de una endoterma intensa sin pérdida de masa, al compararlo la señal del TGA a igual temperatura. La temperatura de fusión debido al diseño de los equipos de compensación de potencia, como el utilizado en este trabajo, queda determinada por la temperatura de inicio de la transición. Las endotermas anchas y poco intensas se corresponden con pérdida de humedad, de solvente o sublimación de la muestra. Por otra parte las exotermas se asocian

a procesos de recristalización, degradación de material inestable, rearrreglo de la estructura cristalina y oxidación. La integración de la curva de flujo de energía en función de la temperatura permite determinar la entalpía asociada a cada proceso. Desde el punto de vista energético, la degradación oxidativa de las muestras es compleja y consta de innumerables picos poco resueltos, por lo tanto, en este trabajo se analizarán exclusivamente los cambios de energía previos a la descomposición de la muestra. [76]

3.1 DETERMINACIÓN DE ESTRUCTURAS CRISTALINAS POR DRX DE MONOCRISTAL

3.1.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(I): [CuCl(NN)PPh₃]

Se sintetizó y caracterizó cuatro compuestos con fórmula general [CuCl(NN)PPh₃] obteniendo monocristales adecuados para difracción para dos de ellos. En la Tabla 3.1.1 se resume la geometría y entorno del centro de coordinación determinada por rayos X de monocristal.

Tabla 3.1.1. Compuestos heterolépticos de cobre(I) obtenidos. Geometría del entorno de coordinación.

Compuesto	Geometría	Entorno de coordinación	Referencia
[CuCl(phen)PPh ₃] \cdot 0,25H ₂ O	Tetraédrica	ClN ₂ P	Este trabajo
[CuCl(neo)PPh ₃]	Tetraédrica	ClN ₂ P	Este trabajo

3.1.1.1 ANÁLISIS DE LA MOLÉCULA: ENTORNO DE COORDINACIÓN, DISTORSIÓN E INTERACCIONES INTRAMOLECULARES

Se obtuvo dos nuevas estructuras cristalinas de los compuestos de la serie [CuCl(NN)PPh₃] con los ligandos NN fenantrolina y neocuproina. En la Figura 3.1.1 se presenta el contenido de la unidad asimétrica de cada una de ellas.

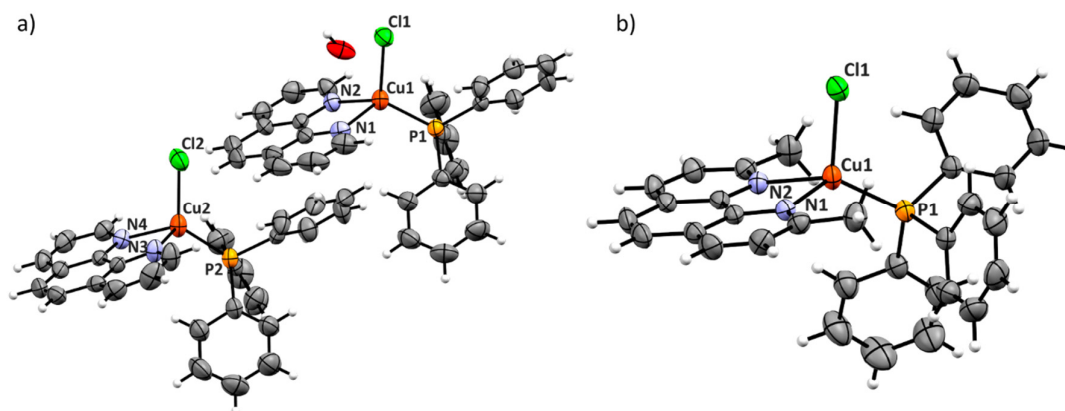


Figura 3.1.1. Representación tipo Ortep con 50% de probabilidad y esquema de numeración de la unidad asimétrica de a) [CuClphenPPh₃] \cdot 0,25H₂O, b) [CuClneoPPh₃]

En ambos casos se observa que el centro metálico presenta geometría de coordinación tetraédrica, donde los vértices se encuentran ocupados por los átomos de nitrógeno provenientes del ligando NN, el átomo de fósforo de la trifenilfosfina y el anión cloruro. Las distancias y ángulos involucrados en la coordinación se resumen en la Tabla 3.1.2.

De forma de validar los resultados obtenidos se realizó una búsqueda en la CSD [11] de compuestos de coordinación de Cu que presentan un esquema de coordinación como el que se muestra en la Figura 3.1.2, donde el átomo central se encuentra unido a dos átomos de nitrógeno piridínicos, un

átomo de fósforo y un halógeno (X). En las 71 estructuras cristalinas reportadas previamente que cumplen con el criterio utilizado existen 97 moléculas no relacionadas por simetría que se utilizaron para el análisis de las distancias de enlace Cu-N, Cu-P, Cu-P y Cu-Cl, así como también los ángulos N-Cu-N, N-Cu-P y N-Cu-Cl, que se comparan con lo obtenido en los compuestos estudiados en este apartado (Tabla 3.1.2).

Tabla 3.1.2. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) seleccionados para los compuestos [CuCl(NN)PPh₃].

[CuClphenPPh ₃]-0,25H ₂ O				[CuClneoPPh ₃]	
CU1-N1	2,086(3)	CU2-N3	2,102(3)	Cu1-N1	2,137(2)
CU1-N2	2,091(3)	CU2-N4	2,094(3)	Cu1-N2	2,115(2)
CU1-P1	2,1813(11)	CU2-P1	2,1902(11)	Cu1-P1	2,2070(8)
CU1-CL1	2,2998(11)	CU2-CL2	2,2713(13)	Cu1-Cl1	2,3258(8)
N1-CU1-N2	80,34(13)	N3-CU2-N4	79,77(12)	N1-Cu1-N2	79,34(8)
N1-CU1-P1	118,65(9)	N3-CU2-P2	111,45(9)	N1-Cu1-P1	124,99(6)
N2-CU1-P1	120,39(9)	N4-CU2-P2	121,78(9)	N2-Cu1-P1	123,61(6)
N1-CU1-CL1	106,53(9)	N3-CU2-CL2	109,15(10)	N1-Cu1-Cl1	103,60(6)
N2-CU1-CL1	108,38(9)	N4-CU2-CL2	105,15(9)	N2-Cu1-Cl1	103,71(6)
P1-CU1-CL1	116,68(4)	P2-CU2-CL2	121,61(4)	P1-Cu1-Cl1	115,07(3)

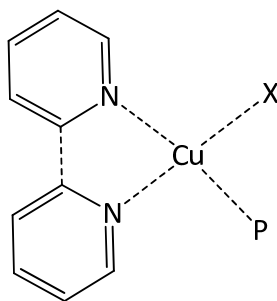


Figura 3.1.2. Esquema de búsqueda en la CSD.

Todas las distancias y ángulos determinados para estos compuestos se encuentran en el rango de mayor probabilidad según el análisis estadístico. En el caso del enlace Cu-N se encontraron valores en el rango 2,08-2,14 Å, consistente con 84 de las 97 moléculas analizadas, la distancia Cu-P obtenida varía entre 2,18 y 2,21 Å, al igual que en 73 de las 97 moléculas analizadas. Para analizar la distancia Cu-Cl se restringió el análisis a las 8 estructuras que contenían este halógeno. El valor determinado se encuentra en el rango de 2,27 a 2,39 Å como en los casos reportados previamente. Los histogramas correspondientes a los resultados de la búsqueda para distancias y ángulos se encuentran en las Figuras I.1.1 a I.1.6 del Anexo I.

El ángulo de mordida del ligando fenantrolínico varía entre 79,34 y 80,34°, como en 66 de las 97 moléculas analizadas, no pudiéndose establecer relaciones entre el ángulo observado y el ligando NN específico.

Se estudió también la distorsión de la geometría tetraédrica del centro de Cu(I). Los ángulos α determinados para las estructuras cristalinas medidas ($\alpha_{\text{Cu1,phen}} = 88,33^\circ$; $\alpha_{\text{Cu2,phen}} = 82,31^\circ$ y $\alpha_{\text{neo}} = 89,49^\circ$) muestran que promedialmente el complejo [CuCl(neo)PPh₃] sufre una menor distorsión del tipo *flattening*, probablemente debido a que la presencia de los sustituyentes metilos en posiciones 2,9 dirigen la orientación espacial de los ligandos restantes. En cuanto a los ángulos β y γ ($\beta/\gamma_{\text{Cu1,phen}} = 131,02/112,30^\circ$; $\beta/\gamma_{\text{Cu2,phen}} = 112,84/125,45^\circ$ y $\beta/\gamma_{\text{neo}} = 146,21/98,72^\circ$) se encuentra que para las moléculas [CuCl(phen)PPh₃] estructuralmente no equivalentes presentan $\beta > \gamma$ y $\beta < \gamma$, indicando

flexibilidad en la esfera de coordinación. Sin embargo, en el complejo $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$ β es significativamente mayor que γ , por lo que este compuesto presenta una distorsión *rocking* mayor, comparable con la observada para compuestos de la familia con ioduro reportados previamente [14]. En éste último, la geometría se encuentra estabilizada por interacciones intramoleculares que contribuyen a la presencia de una disposición espacial preferencial (Fig. 3.1.3). Se trata de interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ con una distancia H-centroide de 2,704 Å, dentro de lo habitual para interacciones intramoleculares de este tipo [48], y enlaces de hidrógeno no clásicos $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ con una distancia $\text{H}\cdots\text{Cl}$ de 3,110 Å, constituyendo un enlace de hidrógeno débil según la clasificación de Desiraju et al. [45]. Asimismo la presencia de sustituyentes metilos orientados hacia el centro metálico contribuye a la reducción del ángulo Cl-Cu-P , respecto al observado en la molécula $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$.

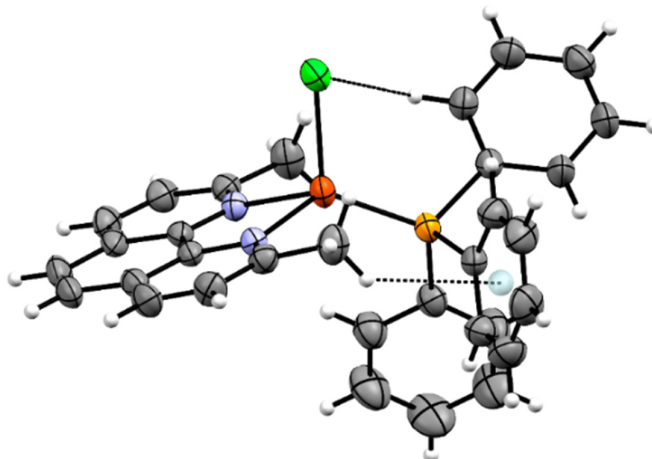


Figura 3.1.3. Interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ y $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ intramoleculares en $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$, marcadas con línea punteada.

3.1.1.2 ANÁLISIS DE INTERACCIONES INTERMOLECULARES Y EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO

La caracterización de las fuerzas intermoleculares se realizó a través del cálculo del mapa de interacciones totales y los diagramas *fingerprint* 2D.

En el mapa de interacciones totales de los compuestos estudiados se observan tres zonas bien definidas donde predominan los colores verde, rojo y amarillo mostaza (Fig. 3.1.4). La zona roja (dador de enlace de H) se encuentra ubicada sobre el cloruro coordinado que participa en enlaces $\text{Cl}\cdots\text{H-C}$ con dos de las moléculas más cercanas en la red. La zona verde (aceptor de enlace de H) se encuentra distribuida sobre los ligandos trifenilfosfina y fenantrolina, donde los puntos de mayor intensidad indican mayor probabilidad de contacto. En uno de estos puntos de mayor probabilidad se observa un enlace $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ con una molécula contigua. Asimismo, en la zona amarillo-mostaza correspondiente a la potencialidad de formar enlaces de tipo apilamiento π , distribuida por encima y por debajo del ligando tipo fenantrolina, se observa que existe esta interacción entre moléculas contiguas en la red.

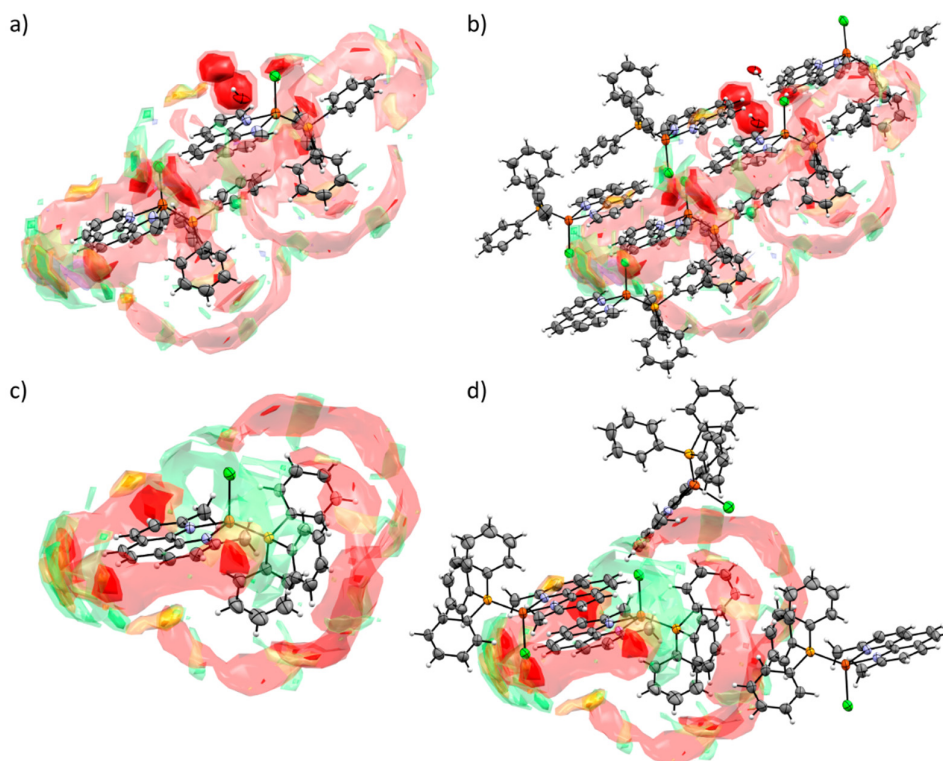


Figura 3.1.4. Mapa de interacciones totales y superposición con moléculas contiguas para [CuClphenPPh₃] \cdot 0,25H₂O (a y b) y [CuClneoPPh₃] (c y d).

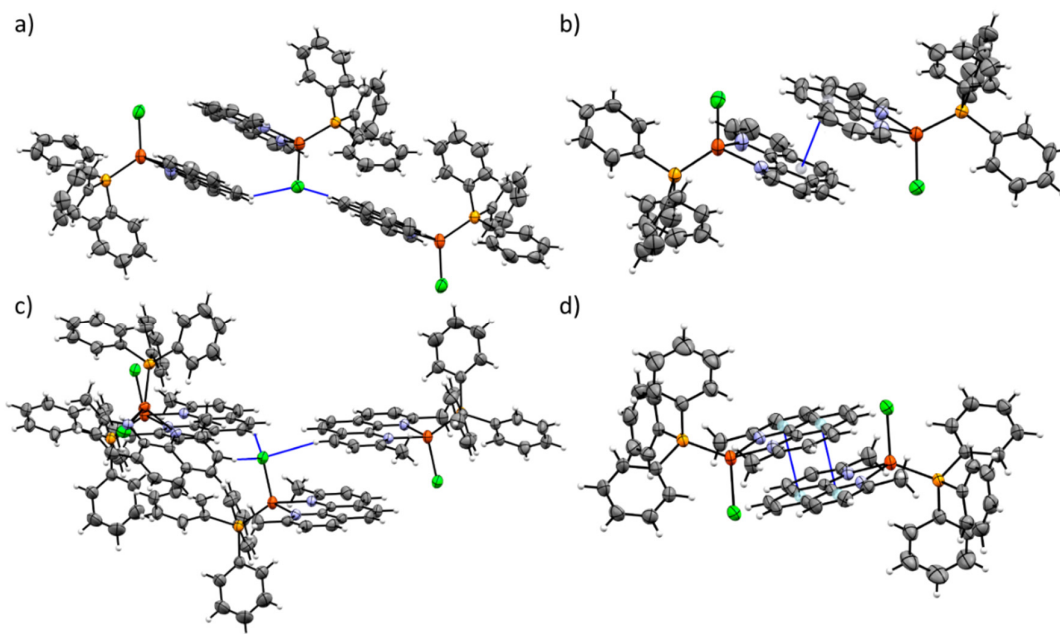


Figura 3.1.5. Interacciones intermoleculares C-H...Cl y π ... π en [CuClphenPPh₃] \cdot 0,25H₂O a) y b) y en [CuClneoPPh₃] c) y d), respectivamente.

Utilizando el programa Mercury [53] es posible confirmar la presencia de enlaces de hidrógeno y de apilamiento π , en ambas estructuras en las zonas de mayor probabilidad determinadas mediante el análisis de los mapas de interacciones totales (Fig. 3.1.5 a y c).

En la estructura de $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$ existen enlaces de hidrógeno del tipo $\text{O-H}\cdots\text{Cl}$ (2,348 Å), $\text{C-H}\cdots\text{O}$ (2,530 Å), con participación de moléculas de agua de hidratación en la red, $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ (2,858 y 2,925 Å) entre moléculas contiguas, con el cloruro actuando como aceptor bifurcado, así como también interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ entre grupos fenilo del ligando trifenilfosfina unidos a centros metálicos diferentes (3,087 Å). Por otra parte, en la estructura de $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$, debido a la ausencia de moléculas de solvente en la red, existen solamente enlaces de hidrógeno del tipo $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ (2,871, 3,222 y 3,284 Å) donde el cloruro actúa como aceptor trifurcado y $\text{C-H}\cdots\pi$ entre el grupo fenilo de la trifenilfosfina de una molécula y la neocuproina de la molécula contigua (2,930 Å). En todos los casos se trata de enlaces de hidrógeno débiles debido a que todas las distancias $\text{H}\cdots\text{A}$, siendo A el átomo aceptor, son mayores a 2,2 Å [45, 78]. Además de enlaces de hidrógeno el empaquetamiento cristalino presenta interacciones de apilamiento π como se infiere del mapa de interacciones totales con una conformación cara-cara con desplazamiento. En la estructura de $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$ la interacción ocurre entre los anillos centrales de la fenantrolina de dos moléculas contiguas con una distancia intercentroide de 3,500 Å y ángulo interplanar 1,65°. Por otra parte, en $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$ la distancia intercentroide es apenas mayor (3,698 Å) y los planos formados por la neocuproina y el centro metálico son paralelos. El apilamiento en este último es más efectivo superponiéndose dos anillos de la neocuproina en vez de uno como en el caso de la fenantrolina.

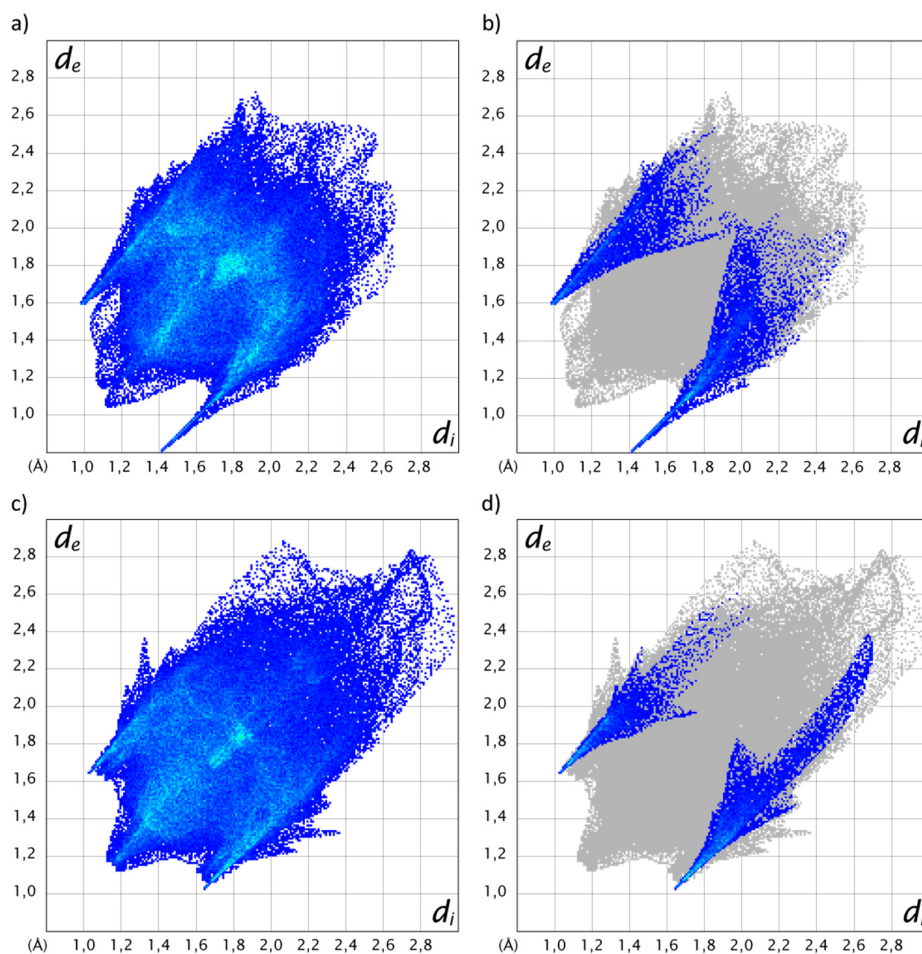


Figura 3.1.6. Superficies de Hirshfeld a) $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$ fingerprint plot b) interacciones Cl-H en $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$, c) $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$ fingerprint plot, d) interacciones Cl-H en $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$.

De los diagramas *fingerprint* 2D se observa que las distancias de los contactos intermoleculares en la estructura $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$ son menores que para $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$, siendo la primera una estructura más compacta, lo cual está de acuerdo con un mayor valor de densidad calculada (Tabla 2.1.9 del Capítulo 2). Del total de los contactos un 10,5% para la red del complejo con fenantrolina y un 8,9% para la red del complejo con neocuproina corresponde a enlaces $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ (Fig. 3.1.6 b) y d)). En la estructura con fenantrolina además existe un 2,3% de contribución de enlaces de hidrógeno del tipo $\text{C-H}\cdots\text{O}$ y $\text{O-H}\cdots\text{Cl}$. La mayor proporción de enlaces de carácter polar en la red de fenantrolina sugiere que se trata de una molécula más polar. Asimismo el diagrama global permite confirmar la presencia del resto de las interacciones ya discutidas. La zona central corresponde a interacciones de apilamiento π , mientras que las zonas laterales (“alas”) corresponden a interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ además de las $\text{C-H}\cdots\text{Cl}$ discutidas anteriormente [62, 63]. En la Figura I.1.7 del Anexo I se presenta un gráfico de las contribuciones porcentuales de cada tipo de contacto en estas estructuras.

En la Figura 3.1.7 se observa que el empaquetamiento en la red cristalina de $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$ se estabiliza por la formación de cadenas unidimensionales a lo largo del eje cristalográfico *b*, donde las moléculas se unen mediante enlaces de hidrógeno e interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ entre las trifenilfosfinas de moléculas contiguas. Estas cadenas se arreglan de forma antiparalela constituyendo un bloque de construcción que mediante enlaces de hidrógeno y apilamiento π reconstruye la red cristalina. A pesar de que existen las mismas interacciones intermoleculares en el empaquetamiento de $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$ las moléculas en esta red se arreglan formando cadenas con forma de zig-zag intercaladas. El arreglo zig-zag se forma a través de enlaces de hidrógeno y apilamiento π entre neocuproinas de moléculas contiguas y éstos se unen entre sí mediante interacciones $\text{C-H}\cdots\pi$ reconstruyendo la red.

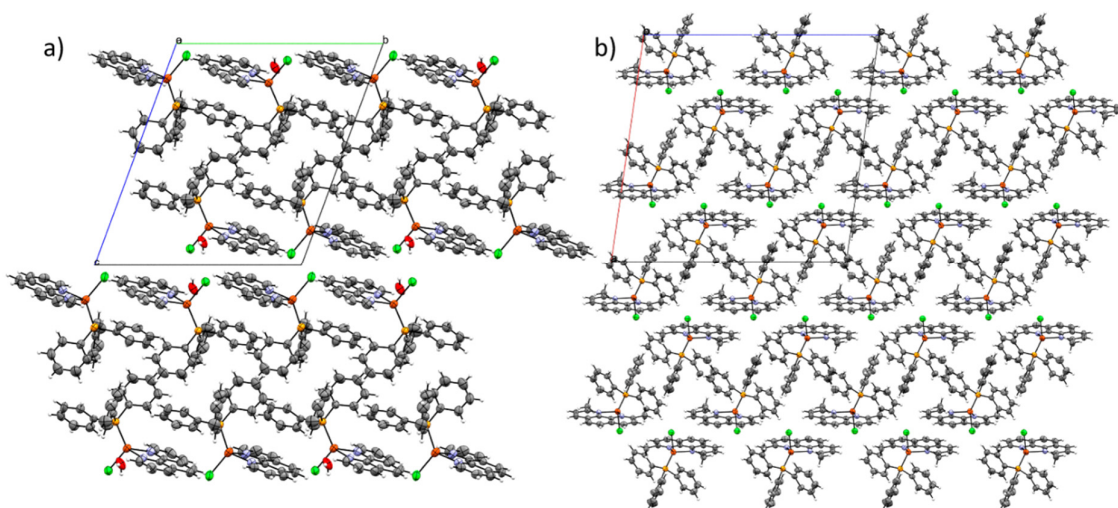


Figura 3.1.7. Empaquetamiento cristalino a) $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ a lo largo del eje cristalográfico *a*, b) $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$ a lo largo del eje cristalográfico *b*.

3.1.2 COMPUESTOS HOMOLÉPTICOS DE CU(II): COBRE(II)-DIIMINA

De los siete compuestos homolépticos de cobre(II) obtenidos (Tabla 2.1.3, Capítulo 2) se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal para los complejos: H1, H2, H3, H6 y H7. A modo de resumen en la Tabla 3.1.3 se detalla la fórmula general, índice de coordinación (IC), geometría y átomos donores en la primera esfera de coordinación, observaciones y referencia correspondiente de aquellos para los cuales la estructura cristalina se encontraba medida previamente.

Tabla 3.1.3 Resumen de características principales de los compuestos cobre(II)-diimina.

	Fórmula general	IC*	Geometría	Átomos donores	Observaciones	Ref.
H1	[CuCl ₂ bipy] _n	5	PBC	N ₂ Cl ₃	Polimérica	[79]
H2	[CuCl ₂ dmb] _n	5	PBC	N ₂ Cl ₃	Polimérica	[80]
H3	[Cu ₂ Cl ₄ phen ₂]	5	PBC	N ₂ Cl ₃	Dinuclear	[81]
H6	[CuCl ₂ neo(H ₂ O)]	5	PBC	N ₂ Cl ₂ O	Mononuclear	[82]
H7	[Cu ₂ Cl ₄ tetra-phen ₂] \cdot H ₂ O	5	PBC	N ₂ Cl ₃	Dinuclear	Este trabajo

*IC = índice de coordinación

La versatilidad de estos compuestos se evidencia en la formación de complejos mononucleares discretos, unidades diméricas o estructuras poliméricas en forma de cadenas infinitas como se detalla en la Tabla 3.1.3. En todos los casos las fuerzas intermoleculares presentes son enlaces de hidrógeno C-H \cdots Cl y apilamiento π entre los ligandos diimínicos unidos a centros metálicos contiguos, que dirigen el ordenamiento de largo alcance. En la estructura de H6 hay aporte también de enlaces de hidrógeno con participación del átomo oxígeno de la molécula de agua coordinada.

3.1.3.1 ESTRUCTURA DE [Cu₂Cl₄tetra-phen₂] \cdot H₂O

Se obtuvo una nueva estructura cristalina para el complejo H7. Es un compuesto dinuclear, similar al observado en [Cu₂Cl₄phen₂] [81], donde cada centro metálico está coordinado a dos átomos de nitrógeno provenientes del ligando fenantrolínico y tres aniones cloruro, dos de los cuales ofician de puente con el segundo centro de cobre. La unidad asimétrica mostrada en la Figura 3.1.8 a) muestra media molécula que, mediante un centro de inversión, genera la molécula completa como se puede observar en b).

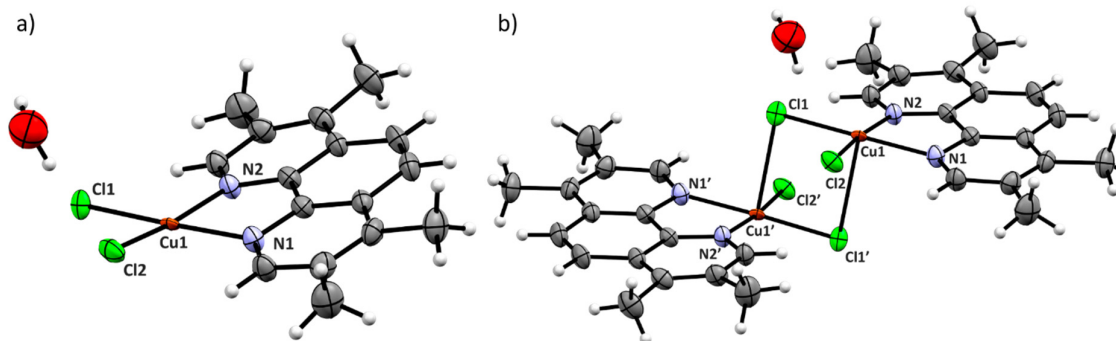


Figura 3.1.8 Representación tipo Ortep con 50% de probabilidad y esquema de numeración de a) unidad asimétrica, b) molécula para el complejo dinuclear [Cu₂Cl₄tetra-phen₂] \cdot H₂O.

La geometría de coordinación es de pirámide de base cuadrada. La posición axial está ocupada por uno de los átomos de cloro puente. El pequeño valor de τ encontrado (0,13) indica que la distorsión hacia BPT es prácticamente nula.

Los átomos de cloro participan en enlaces de hidrógeno C-H...Cl intramoleculares con los átomos de hidrógeno unidos al carbono contiguo al átomo de nitrógeno de ligando fenantrolínico. Las distancias determinadas, 2,767 y 2,801 Å, corresponden al enlace donde participa el átomo Cl1 (puente) y el Cl2, respectivamente.

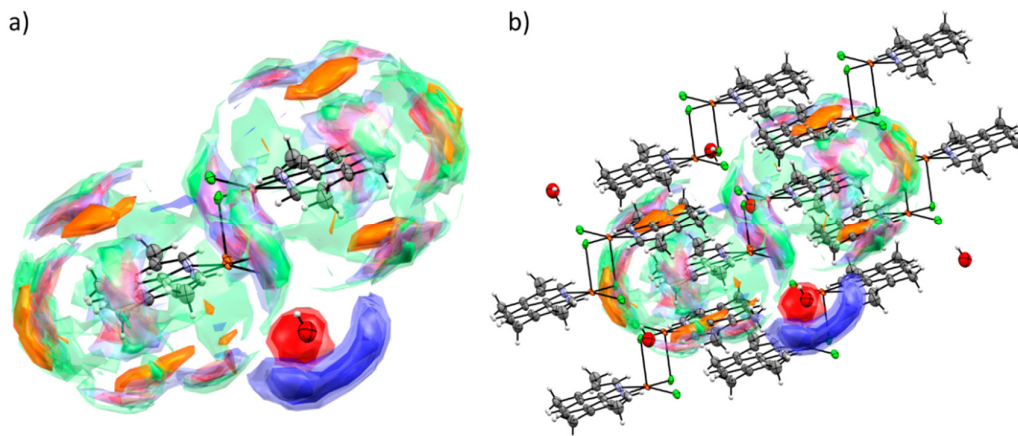


Figura 3.1.9 Mapa de interacciones totales a) y superposición con moléculas contiguas b).

En el mapa de interacciones totales (Fig. 3.1.9) se observa zonas de color intenso bien definidas donde predominan el color azul (zona con potencial de aceptar enlaces de hidrógeno), rojo (zona con potencial de dar enlaces de hidrógeno) y anaranjado (zona potencial para interacciones de apilamiento π), además de zonas intermedias con coloraciones que varían del verde al violeta. Al superponer las moléculas contiguas en la red se puede observar que ocurren las interacciones probables según el mapa de interacciones totales.

Como se muestra en la Figura 3.1.10 a), las moléculas de H7 participan tanto en enlaces de hidrógeno intermoleculares como en apilamiento π entre fenantrolinas de moléculas contiguas (distancia intercentroide: 3,743 Å) formando un patrón zig-zag que se extiende a lo largo del eje cristalográfico b. Estos patrones zig-zag se empaquetan a través de enlaces de hidrógeno y apilamiento π formando zonas hidrofóbicas e hidrofílicas en la red (Figura 3.1.10 b) que se extienden a lo largo del eje cristalográfico a.

En lo que respecta a los enlaces de hidrógeno en la red, se destaca la participación del átomo de cloro puente (Cl1) en dos enlaces de hidrógeno C-H...Cl (2,8-2,9 Å) y O-H...Cl (2,7 Å) y de las moléculas de agua de cristalización en la red que participan en tres enlaces de hidrógeno con tres moléculas contiguas diferentes, donde dos enlaces son de tipo O-H...Cl (2,3-2,4 Å) y uno C-H...O (2,68 Å).

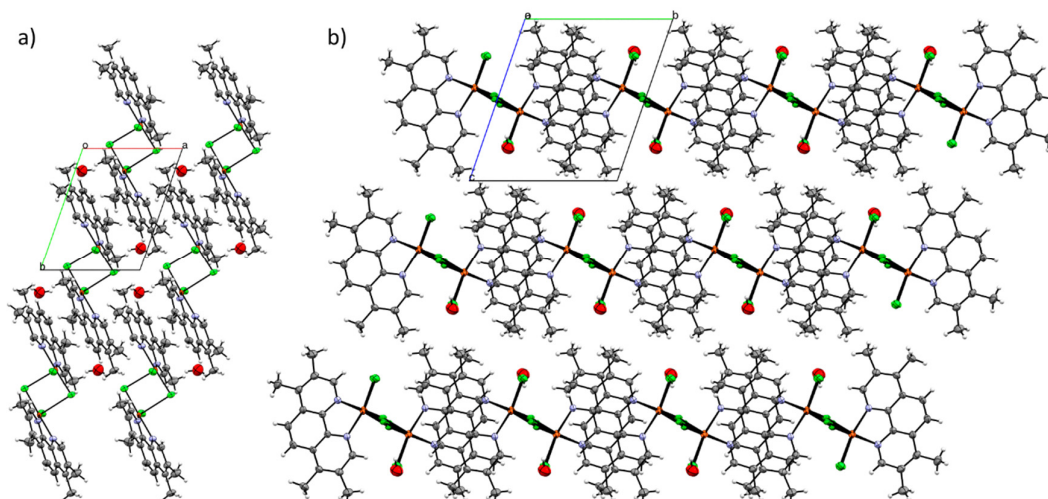


Figura 3.1.10 Empaquetamiento cristalino de $[\text{Cu}_2\text{Cl}_4\text{tetra-phen}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$, a) vista a lo largo del eje cristalográfico c, b) vista a lo largo del eje cristalográfico a.

En la Figura 3.1.11 a) se muestra el diagrama *fingerprint* 2D total y en b) se destaca los contactos H-Cl. Los contactos intermoleculares más cortos en la red corresponden a enlaces de hidrógeno C-H...Cl llegando a distancias de 2,1 (suma de d_e y d_i). La zona verde del diagrama, que indica mayor frecuencia, corresponde a contactos de tipo C-C con distancias en torno a 3,5 Å, debido a apilamiento π en la red.

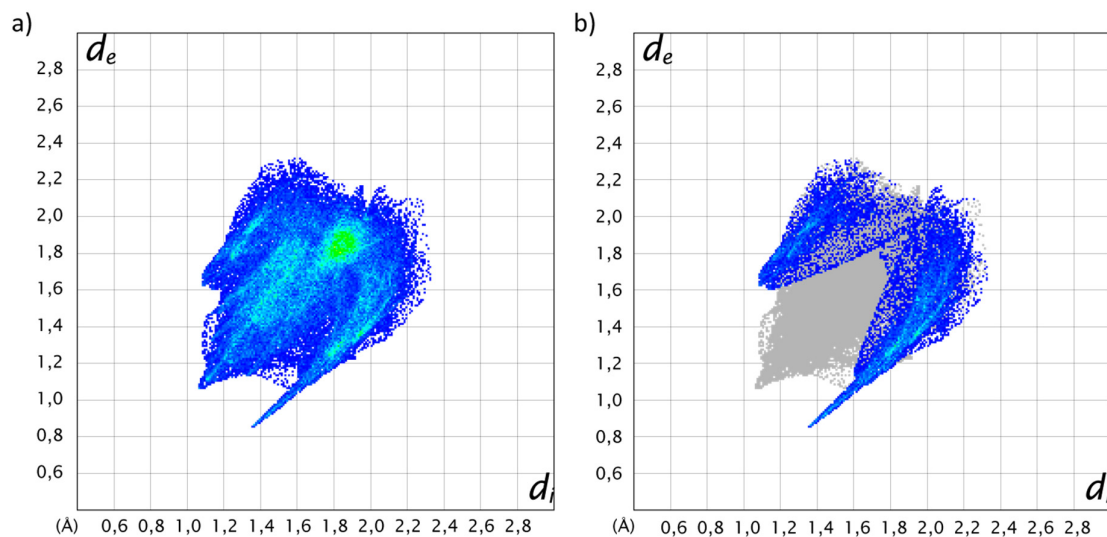


Figura 3.1.11 Diagramas *fingerprint* 2D a) total, b) contacto H-Cl para $[\text{Cu}_2\text{Cl}_4\text{tetra-phen}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

3.1.3 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x]

Se sintetizó y caracterizó analíticamente nueve compuestos de coordinación heterolépticos de la familia [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] (Tabla 2.1.5, Capítulo 2). Se obtuvieron monocristales adecuados para SC-DRX a excepción del compuesto [Cu(ida)(tetra-phen)]·3H₂O para el cual se realizaron múltiples intentos de recristalización sin éxito. En la Tabla 3.1.4 se resume las principales características estructurales de los compuestos de la familia [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] para los cuales se obtuvo monocristales adecuados para difracción de rayos X.

Tabla 3.1.4 Resumen de las características principales de los compuestos de la familia [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] obtenidas por difracción de monocristal.

Fórmula general	IC*/Geometría	Donores ecuatoriales**	Donores axiales**	Ref.
[Cu(ida)(bam)(H ₂ O)]·H ₂ O	6/O	N ₃ O _{carb}	O _{carb} , O _w **	[83]
[Cu(ida)(bipy)]·6H ₂ O	5/PBC	N ₃ O _{carb}	O _{carb}	[84]
[Cu(ida)(dmb)]·4H ₂ O	5/PBC	N ₃ O _{carb}	O _{carb}	Este trabajo
[Cu(ida)(phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	6/O	N ₃ O _{carb}	O _{carb} , O _w	[85]
[Cu(ida)(4metil-phen)]·4H ₂ O	5/PBC	N ₃ O _{carb}	O _{carb}	Este trabajo
[Cu(ida)(5nitro-phen)(H ₂ O)]·H ₂ O	6/O	N ₃ O _{carb}	O _{carb} , O _w	Este trabajo
[Cu(ida)(neo)]·2H ₂ O	5/intermedia	N ₂ O _{carb,2}	N	Este trabajo
[Cu(ida)(bato)]·2,5C ₂ H ₅ OH·13H ₂ O	5/PBC	N ₃ O _{carb}	O _{carb}	Este trabajo

*IC = índice de coordinación

**O_{carb} = oxígeno carboxílico, O_w = oxígeno de molécula de agua

En todos los casos se trata de compuestos heterolépticos mononucleares discretos con índices de coordinación 5 y 6 donde la esfera de coordinación presenta dos átomos de nitrógeno del ligando diimínico, un nitrógeno amínico del iminodiacetato y dos átomos de oxígeno de los carboxilatos terminales del iminodiacetato. Para los compuestos con IC 6 la sexta posición está ocupada por un átomo de oxígeno de una molécula de agua.

3.1.3.1 CONFORMACIÓN MOLECULAR: ENTORNO DE COORDINACIÓN, DISTORSIÓN E INTERACCIONES INTRAMOLECULARES

En la Figura 3.1.12 se muestra el contenido de la unidad asimétrica para las estructuras obtenidas de esta familia de compuestos, obviando las moléculas de solvente de cristalización para mayor claridad.

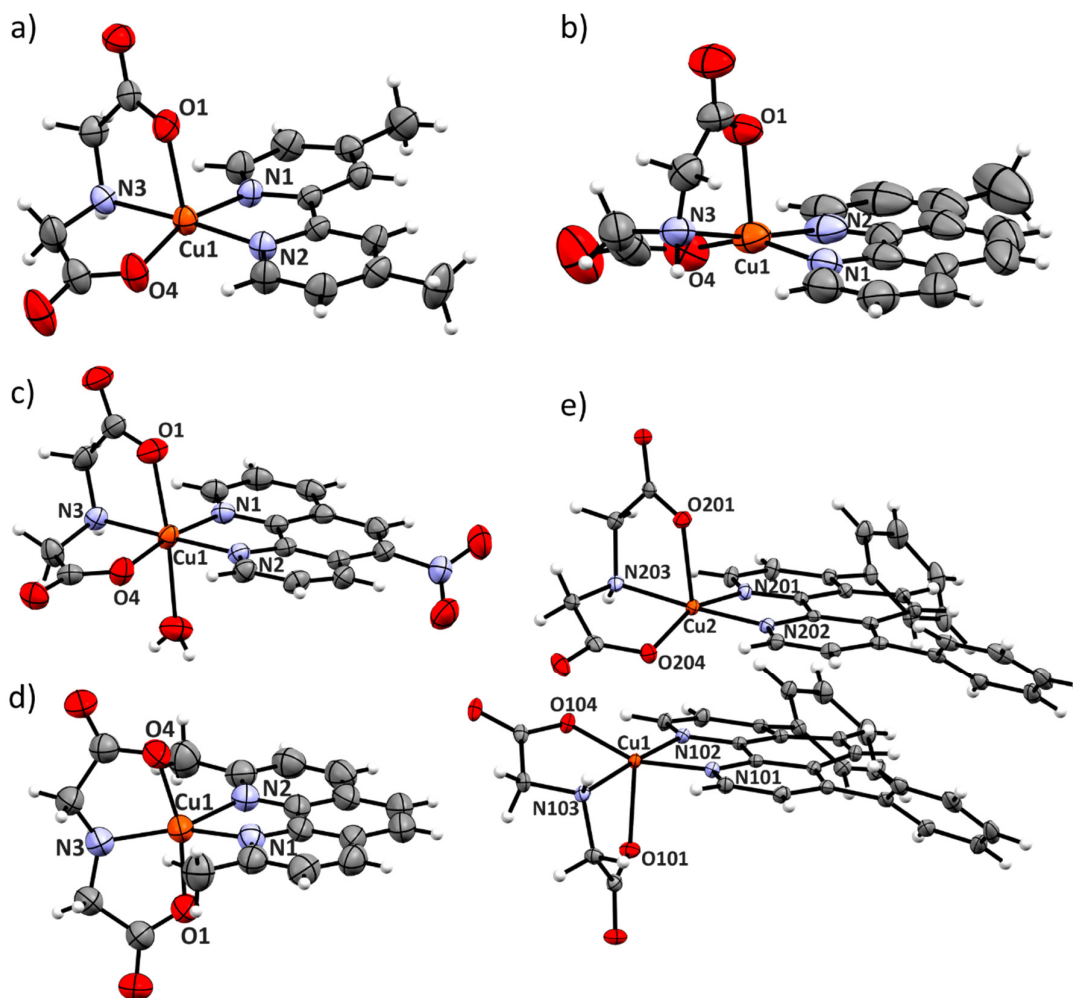


Figura 3.1.12. Representación tipo Ortep con 50% de probabilidad y esquema de numeración de la unidad asimétrica de a) $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, b) $[\text{Cu}(\text{ida})(4\text{metil-phen})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, c) $[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot \text{H}_2\text{O}$, d) $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y e) $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bato})]\cdot 2,5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}\cdot 13\text{H}_2\text{O}$. Para mayor claridad se excluye el solvente de cristalización.

El iminodiacetato presenta una conformación *fac*-NO+O en estos compuestos, como es habitual de acuerdo a lo observado para compuestos similares [83-85], a excepción del compuesto $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ donde presenta una conformación *mer*-NO₂. Se determinó el factor τ como descriptor de la distorsión de la geometría de complejos pentacoordinados obteniéndose valores de 0,25 para $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 0,26 para $[\text{Cu}(\text{ida})(4\text{metil-phen})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 0,54 para $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 0,24 y 0,32 para los centros de cobre(II) no equivalentes en $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bato})]\cdot 2,5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}\cdot 13\text{H}_2\text{O}$. De estos valores se observa que la introducción de sustituyentes poco o muy voluminosos en las posiciones 4, 5 y 7 de la fenantrolina no generan distorsiones significativas a la geometría PBC observada, mientras que los grupos metilo en las posiciones 2,9 provocan un efecto estérico importante en dirección al centro metálico que estabiliza una geometría intermedia entre PBC y BPT. La posición perpendicular, respecto al plano ecuatorial, del ligando fenantrolínico observada en el complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ es la más usual en compuestos con dipéptidos y ligandos diimínicos, como los $[\text{Cu}(\text{dipéptido})(\text{fenantrolina})]$ con 1,10-fenantrolina, 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina y 5-nitro-1,10-fenantrolina reportados previamente [69, 86, 87].

Tabla 3.1.5. Distancias de enlace y ángulos seleccionados del entorno de coordinación de los complejos [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x].

	Cu2-03	Cu2-05	Cu2-06	Cu2-07	Cu2-08 (1)	Cu2-08 (2)
Cu N1 (Å)	2,027(2)	2,025(5)	2,064(2)	2,090(3)	2,0254(19)	2,0085(19)
Cu N2 (Å)	1,973(2)	1,994(4)	1,993(2)	2,168(3)	1,9783(19)	2,000(2)
Cu N3 (Å)	2,015(2)	2,012(4)	2,008(2)	1,974(4)	2,0099(19)	2,039(2)
Cu O1 (Å)	2,2217(19)	2,236(4)	2,274(2)	1,964(3)	2,1966(17)	2,2195(17)
Cu O4 (Å)	1,9290(19)	1,927(5)	1,9671(18)	1,963(3)	1,9449(16)	1,9277(17)
N1 Cu N2 (°)	80,55(8)	81,8(2)	81,52(8)	79,11(13)	81,72(8)	81,42(8)
O1 Cu O4 (°)	100,86(9)	99,07(18)	91,12(8)	165,61(12)	105,38(7)	103,33(7)
N2 Cu N3 (°)	176,06(9)	171,64(17)	178,16(9)	147,72(17)	172,93(8)	175,43(8)
O4 Cu N1 (°)	161,22(10)	155,95(18)	170,68(8)	99,31(12)	158,84(7)	156,12(8)
O4 Cu N2 (°)	91,20(8)	94,40(19)	93,42(8)	94,89(12)	92,38(7)	93,79(8)
O4 Cu N3 (°)	85,28(9)	87,31(19)	85,70(8)	83,87(13)	86,36(7)	85,88(8)
O1 Cu N3 (°)	79,63(8)	78,49(15)	80,13(8)	82,64(13)	80,22(7)	78,11(7)
O1 Cu N1 (°)	97,42(8)	104,83(16)	97,33(8)	89,51(12)	95,28(7)	100,49(7)
O1 Cu N2 (°)	102,81(8)	93,16(15)	98,28(8)	97,95(12)	93,43(7)	97,54(7)
N1 Cu N3 (°)	102,29(9)	99,89(18)	99,57(8)	132,91(17)	101,84(8)	100,69(8)

Las distancias Cu-N para el ligando diimínico observadas (1,97-2,09 Å), se encuentran en torno al máximo de la distribución de las distancias Cu-N (2,0 Å) encontrado en la CSD del análisis de 39 estructuras similares para N en el plano ecuatorial.

La conformación adoptadas por el iminodiacetato se ve reflejada en el ángulo O1-Cu-O4 con valores cercanos a 90° y 180° para conformación *fac*-NO+O y *mer*-NO₂, respectivamente, siendo la primera la más habitual. La estructura de [Cu(ida)(neo)]·2H₂O presenta un ángulo O1-Cu-O4 de 165°, solamente 5 de las 41 estructuras similares encontradas en la CSD muestran ángulos O-Cu-O en torno a 150°. Para el resto de los compuestos el ángulo varía entre 91° y 105°. En esta conformación el plano ecuatorial está compuesto por los átomos N1, N2, N3 y O4, donde los ángulos (N2-Cu-N3) y (N1-Cu-O4), entre donores trans, presentan valores cercanos a 180°.

Los ángulos N1-Cu-N3 y N2-Cu-N3 determinados para el complejo [Cu(ida)(neo)]·2H₂O valen 133° y 148°, respectivamente. Para una geometría BPT ideal el ángulo vale 120°, por lo tanto, los valores encontrados confirman que se trata de una geometría intermedia entre PBC y BPT.

El ángulo de mordida del ligando diimínico observado para las estructuras determinados en este trabajo también se encuentra dentro del rango usual. Las distancias Cu-O son del orden de 2,2 Å para el oxígeno en posición axial y 1,9 Å para aquel en posición ecuatorial. Esta diferencia evidencia la distorsión tetragonal que experimentan estos compuestos discutidos. Los histogramas correspondientes a la distribución estadística de distancias y ángulos se muestran en las Figuras I.1.9 a I.1.13 del Anexo I.

Las estructuras descritas en este apartado presentan enlaces de hidrógeno intramoleculares C-H...O entre el oxígeno coordinado en el plano ecuatorial y el hidrógeno unido al carbono en posición 2 del ligando fenantrolínico. Se trata de enlaces con geometría angular y las distancias H...O se encuentran en el rango 2,5-2,7, constituyendo a enlaces débiles según la clasificación de Desiraju et al. [45].

3.1.3.2 ANÁLISIS DE INTERACCIONES INTERMOLECULARES Y EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO

El análisis de las estructuras de fórmula general $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$, con $x = 0, 1$, utilizando mapa de interacciones totales (FIM) muestra características similares para todos los compuestos de la familia (Fig. 3.1.13 y Figura I.1.14 del Anexo I). Las zonas con potencial de formar enlaces de hidrógeno se concentran en torno al ligando iminodiacetato, que presenta dos grupos carboxilato y una amina secundaria. En contraste, sobre el ligando planar se observa una zona con potencial de participar en interacciones de apilamiento π que aumenta conforme aumenta la extensión del sistema conjugado como se puede ver en la superficie amarillo-anaranjada en la Figura 3.1.13. En todos los casos al superponer las moléculas contiguas en el empaquetamiento se puede observar que la interacción estadísticamente más probable en función del fragmento molecular es la predominante.

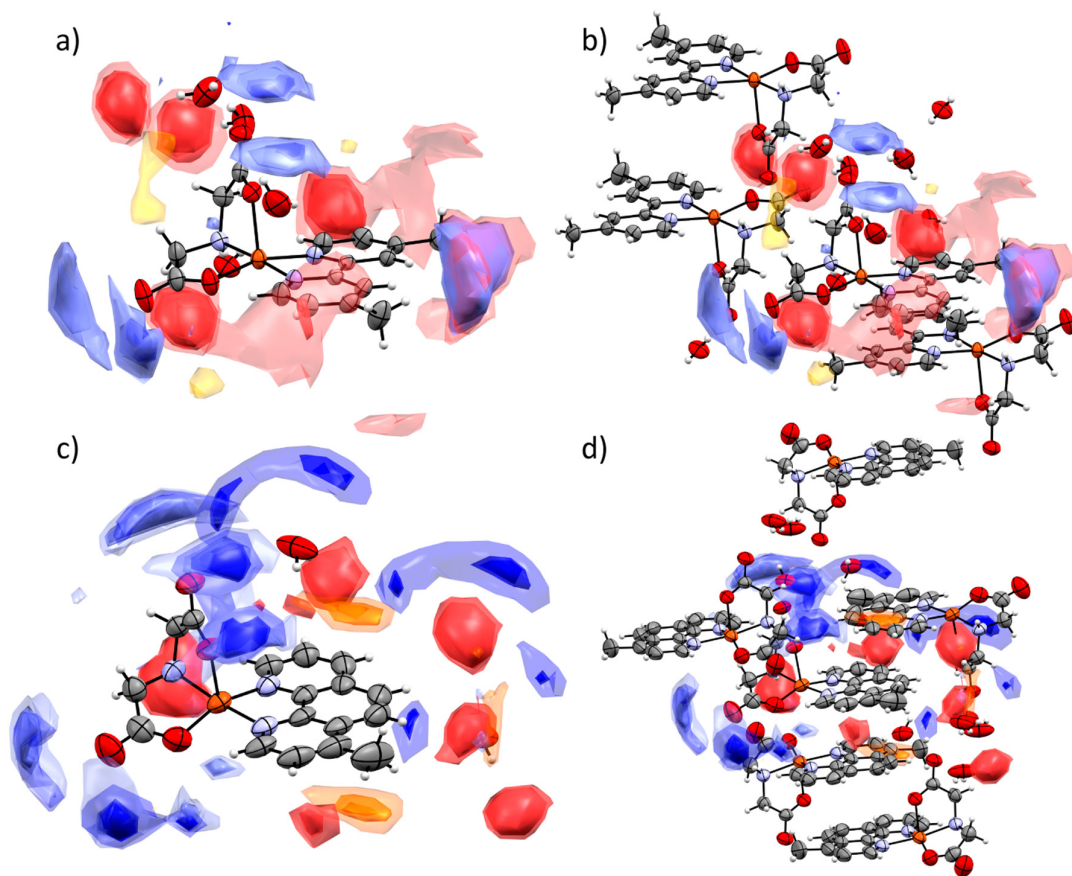


Figura 3.1.13. Mapa de interacciones totales para $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (a y b), $[\text{Cu}(\text{ida})(4\text{metil-phen})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (c y d).

Se estudia las distancias de las interacciones intermoleculares para los complejos $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Se excluye del análisis el complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(4\text{metil-phen})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ debido a los altos valores obtenidos para los parámetros de desplazamiento térmico. No se analizan las distancias de enlace intermoleculares de $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bato})]\cdot 2,5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}\cdot 13\text{H}_2\text{O}$ debido al desorden extenso de solvente en la red.

La red cristalina del complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ presenta 4 moléculas de agua que participan en enlaces de hidrógeno entre sí, así como también, con el átomo de oxígeno carboxílico del complejo y

la amina secundaria del iminodiacetato. Las distancias de enlace varían entre 1,86 y 2,02 Å, pudiendo ser considerados fuertes por la clasificación según Desiraju et al. [45]. En la Tabla I.1.2 del Anexo I se detallan las distancias de enlace determinadas para cada caso. Las moléculas de agua de cristalización denominadas O5, O6 y O8 participan en tres enlaces de hidrógeno mientras que O7 participa en cuatro. Como consecuencia la energía con la que se encuentran unidas las mismas es diferente. Se observa también enlaces de hidrógeno no clásicos C-H...O entre el oxígeno no coordinado del carboxilato en posición axial de una molécula y dos átomos de hidrógeno pertenecientes al ligando dmb de otra (Fig. 3.1.14). Las distancias de enlace para estos últimos son 2,526 (H7) y 2,764 (H4) Å. A pesar de tratarse de enlaces de menor energía que los observados entre moléculas de agua, actúan de forma cooperativa con la interacción de apilamiento π que presentan una distancia intercentroide de 3,809 Å entre ligandos dmb de moléculas adyacentes (Fig. 3.1.14).

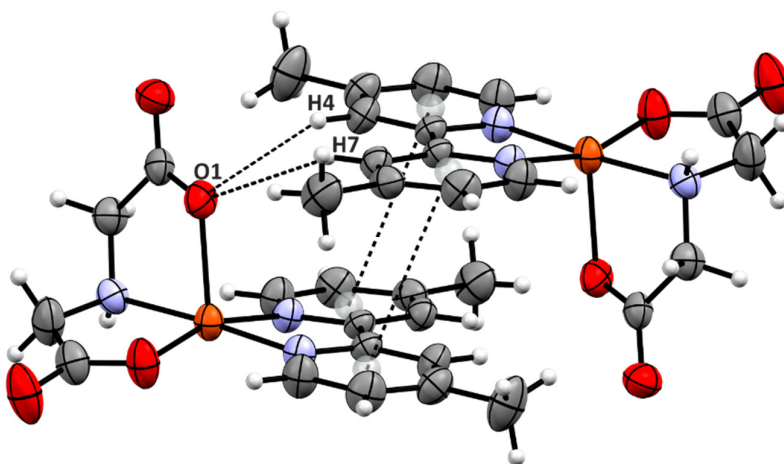


Figura 3.1.14. Enlaces de hidrógeno débiles C-H...O e interacciones π en $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$

El arreglo dimérico de la figura anterior se auto-ensambla para formar columnas a lo largo del eje cristalográfico a. Hacia el centro de las columnas se orientan los ligandos planares, obteniéndose un centro con carácter lipofílico predominante, mientras que los grupos carboxilato y amino se encuentran orientados hacia el exterior (Fig. 3.1.15 a). Las columnas se mantienen unidas entre sí mediante enlaces de hidrógeno dando lugar a la formación de capas hidrofílicas e hidrofóbicas a lo largo de la red como se puede observar en la Figura 3.1.15 b.

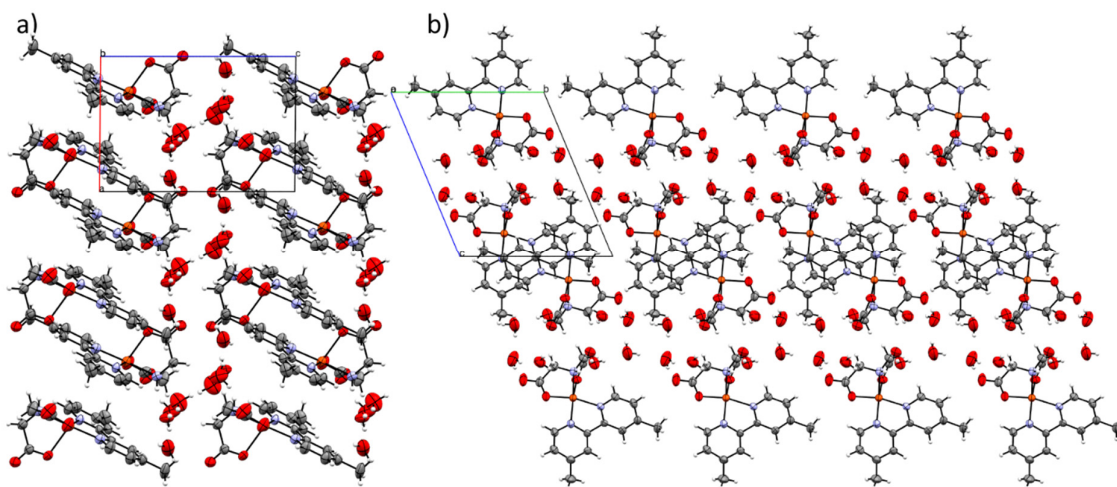


Figura 3.1.15. Empaquetamiento cristalino del complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ visto a lo largo del eje cristalográfico b (a) y a lo largo del eje a (b).

El empaquetamiento cristalino de la estructura de $[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot \text{H}_2\text{O}$ presenta las mismas fuerzas intermoleculares que las observadas en la estructura de $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. La molécula de agua de cristalización en esta estructura participa en cuatro enlaces de hidrógeno uniendo tres moléculas de complejo diferentes. Participa como dadora de enlaces de hidrógeno con átomos de oxígeno carboxílico de dos moléculas de complejo contiguas y como aceptora con una tercera molécula a través de interacciones $\text{N-H}\cdots\text{O}$ y $\text{C-H}\cdots\text{O}$ con el grupo amina y el hidrógeno del carbono α respecto a la amina del iminodiacetato (Fig. 3.1.16).

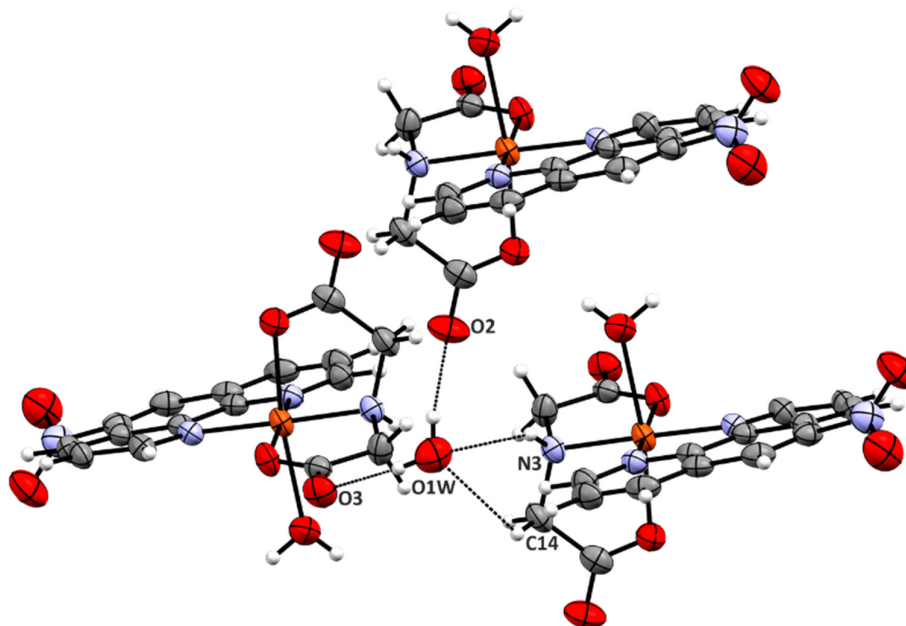


Figura 3.1.16. Enlaces de hidrógeno que involucran la molécula de agua de cristalización en $[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot \text{H}_2\text{O}$.

Las distancias de enlace $\text{H}\cdots\text{O}_{\text{carb}}$ para O2 y O3 son 2,117 y 2,074 Å. Los enlaces $\text{N-H}\cdots\text{O}_{\text{agua}}$ y $\text{C-H}\cdots\text{O}_{\text{agua}}$ presentan las distancias determinadas son 2,460 y 2,747 Å, respectivamente, constituyendo a enlaces menos energéticos que los anteriores. La molécula de agua coordinada al cobre(II) también participa en enlaces de hidrógeno con átomos de oxígeno del carboxilato coordinado a dos moléculas contiguas (1,921 y 2,268 Å) y un tercer enlace $\text{C-H}\cdots\text{O}$ con el átomo de H unido al C6 de la fenantrolina (2,566 Å).

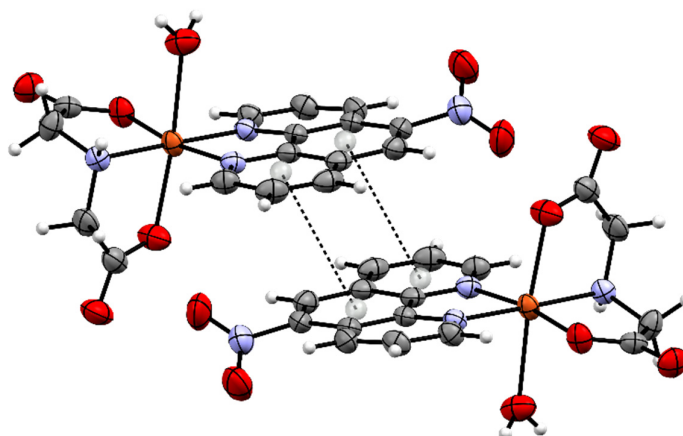
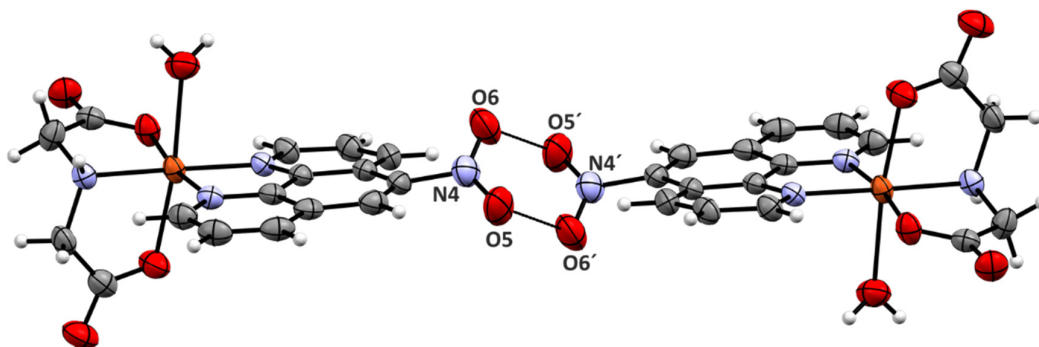
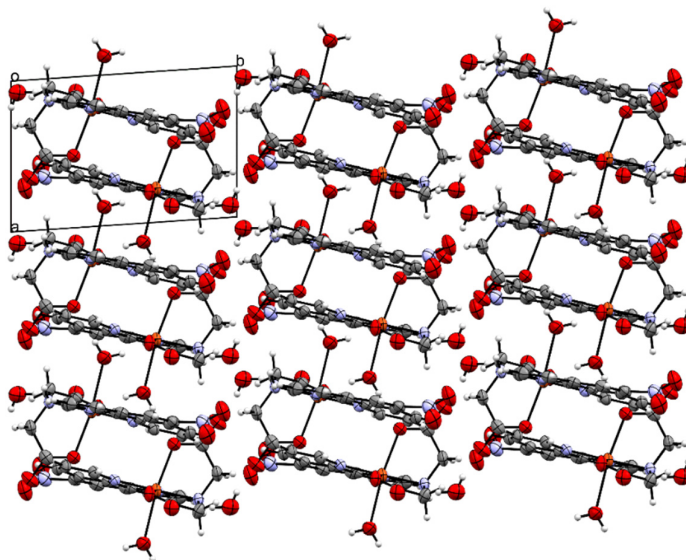


Figura 3.1.17. Interacciones π - π en el complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$.

Se observa también interacciones de apilamiento π por superposición de dos de los tres anillos aromáticos de la fenantrolina (Fig. 3.1.17), donde los planos definidos por el ligando fenantrolínico se encuentran paralelos, con una distancia intercentroide de 3,762 Å. Esta interacción participa en la formación de una especie supramolecular dimérica muy similar a la observada para el complejo con $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Por otra parte, la estructura presenta interacciones nitro-nitro con distancias $\text{O}\cdots\text{O}$ de 3,006 Å (Fig. 3.1.18). Una búsqueda en la CSD muestra que este tipo de arreglo está presente en un gran número de compuestos orgánicos, así como también en complejos de coordinación [88-90]. Esta interacción puede explicarse a través de una distribución de carga desigual a lo largo del grupo nitro, que normalmente presenta un promedio de 2,5 pares de electrones no enlazantes en sus formas resonantes [91]. Experimentalmente la distribución de carga desigual en el grupo nitro en la molécula estudiada se evidencia en las distancias N4-O5 y N4-O6 que valen 1,215 y 1,233 Å, respectivamente. De esta manera, sobre el átomo de oxígeno O5 se ubicaría una mayor densidad electrónica que sobre O6 , deficiente de electrones. Consecuentemente, O6 se encuentra enfrenteado a $\text{O5}'$, y viceversa, confirmando la formación de una interacción dipolo-dipolo.

Figura 3.1.18. Interacción dipolo-dipolo entre grupos nitro de moléculas de $[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ adyacentes.Figura 3.1.19. Empaquetamiento cristalino del complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ visto a lo largo del eje cristalográfico c .

El empaquetamiento cristalino del complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{-nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$ presenta un arreglo tridimensional similar al observado para el complejo con $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Las unidades diméricas se apilan formando columnas unidas entre sí mediante enlaces de hidrógeno e interacciones dipolo-dipolo. Sin embargo, en ésta no se observa la formación de capas hidrofílicas e hidrofóbicas como en el caso del complejo con $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

El complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, a diferencia de los discutidos anteriormente, presenta una gran distorsión del polígono de coordinación, obteniéndose una geometría intermedia entre PBC y BPT. En la Figura 3.1.20 se muestra los enlaces de hidrógeno en los que participan las moléculas de agua de cristalización. En ambos casos las moléculas de agua participan de cuatro enlaces de hidrógeno. Éstas actúan como dadoras de enlaces de hidrógeno que involucran dos grupos carboxilato de moléculas de complejo contiguas, con distancias en el rango de 1,8 a 2,6 Å, observándose distancias más cortas en el caso del oxígeno O5. La molécula de agua identificada como O5 participa en enlaces de hidrógeno C-H \cdots O con distancias que varían entre 2,5 y 2,9 Å y un enlace N-H \cdots O5 con una distancia de 2,03 Å. En la Tabla I.1.3 del Anexo I se presenta las distancias de enlace de hidrógeno.

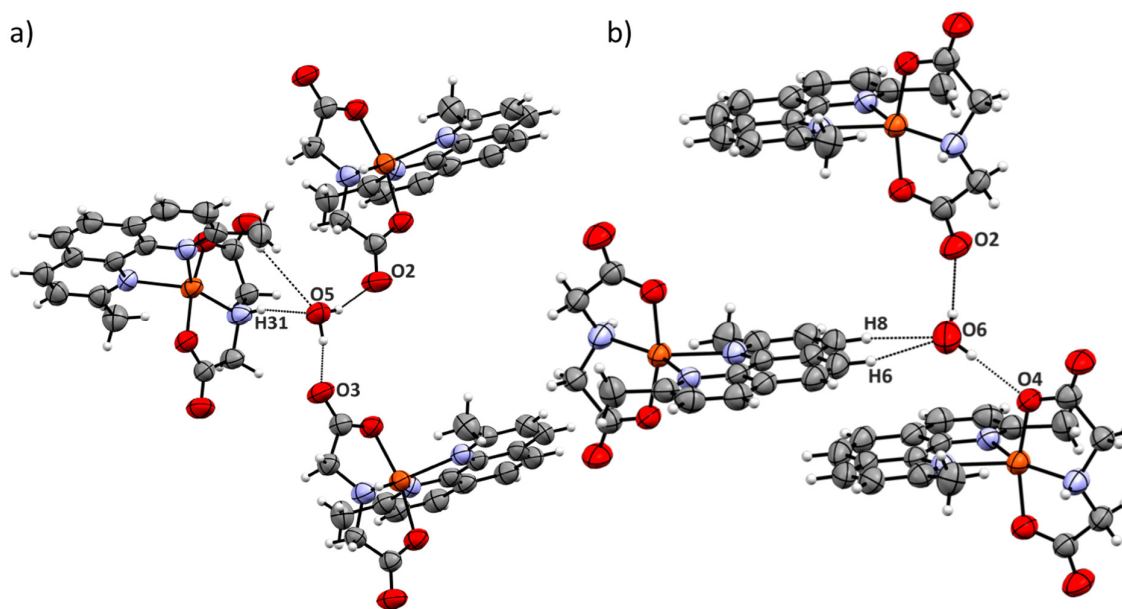


Figura 3.1.20. Enlaces de hidrógeno presentes en la red del complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

La distancia intercentroide entre ligandos neo más cercanos es 4,4 Å permitiendo concluir que la distorsión en la geometría de coordinación no favorece la formación de interacciones π - π en esta estructura, a pesar de haberse determinado estadísticamente su probabilidad mediante los mapas de interacciones totales [51].

El empaquetamiento cristalino muestra que las moléculas de complejo forman un arreglo tridimensional donde el ligando iminodiacetato se intercala como dientes de un cierre. Este tipo de arreglo, denominado *zipper*, se observa en diferentes macromoléculas por intercalación de hélices α [92-94], oligómeros sintéticos [95] y otros compuestos de coordinación con ligandos planares [96].

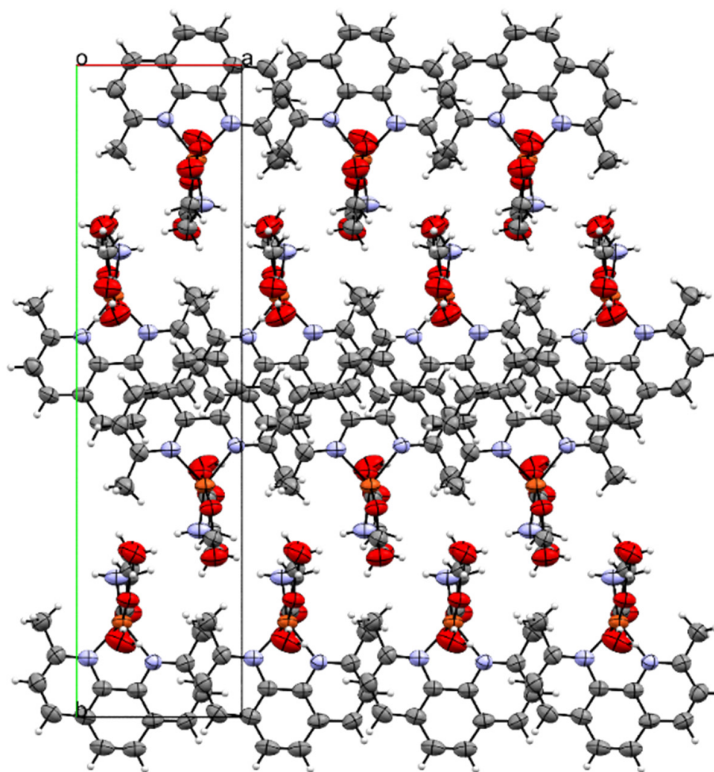


Figura 3.1.21. Empaquetamiento cristalino del complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ visto a lo largo del eje c .

3.1.3.3. ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO DE INTERACCIONES INTERMOLECULARES: DIAGRAMAS *FINGERPRINT 2D*

La forma del diagrama *fingerprint 2D* para los compuestos de la familia $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ (Fig. 3.1.22) permite observar que existe una alta frecuencia de enlaces de hidrógeno con distancias menores a los 2,9 Å, así como también alta frecuencia de contactos C-C a distancias que varían entre 3,5 y 4,4 Å [62, 63].

En función de la distribución de las distancias de contacto en los diagramas *fingerprint 2D* se observa que la estructura con los contactos más cortos es la de 5nitro-phen, seguida por la de neo y finalmente la de dmb. Este orden es el mismo que el observado para las densidades calculadas para estas estructuras cristalinas (Tabla 2.1.9, Capítulo 2).

La gráfica de barras de la contribución porcentual del tipo de contacto en la superficie de Hirshfeld (Fig. 3.1.23) para estos compuestos permiten distinguir que la mayor contribución viene dada por los contactos O-H siguiendo el orden $[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot \text{H}_2\text{O}$ (40,2 %) > $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (35,6 %) > $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (33,0 %). Los contactos C-C y N-C proporcionan información sobre la cantidad de enlaces de tipo apilamiento π . Dado que los porcentajes en las tres estructuras estudiadas son similares no es posible establecer una relación semi-cuantitativa. Cabe destacar que si bien para el complejo con neo se observa un porcentaje de contactos C-C y C-N similar al de las otras dos, las distancias entre éstos no son menores a la suma de los radios de van der Waals de los átomos dentro y fuera de la superficie. Por lo tanto, no hay indicios de enlace. Los porcentajes de contribución para todos los contactos se muestran en la Tabla I.1.4 del Anexo I.

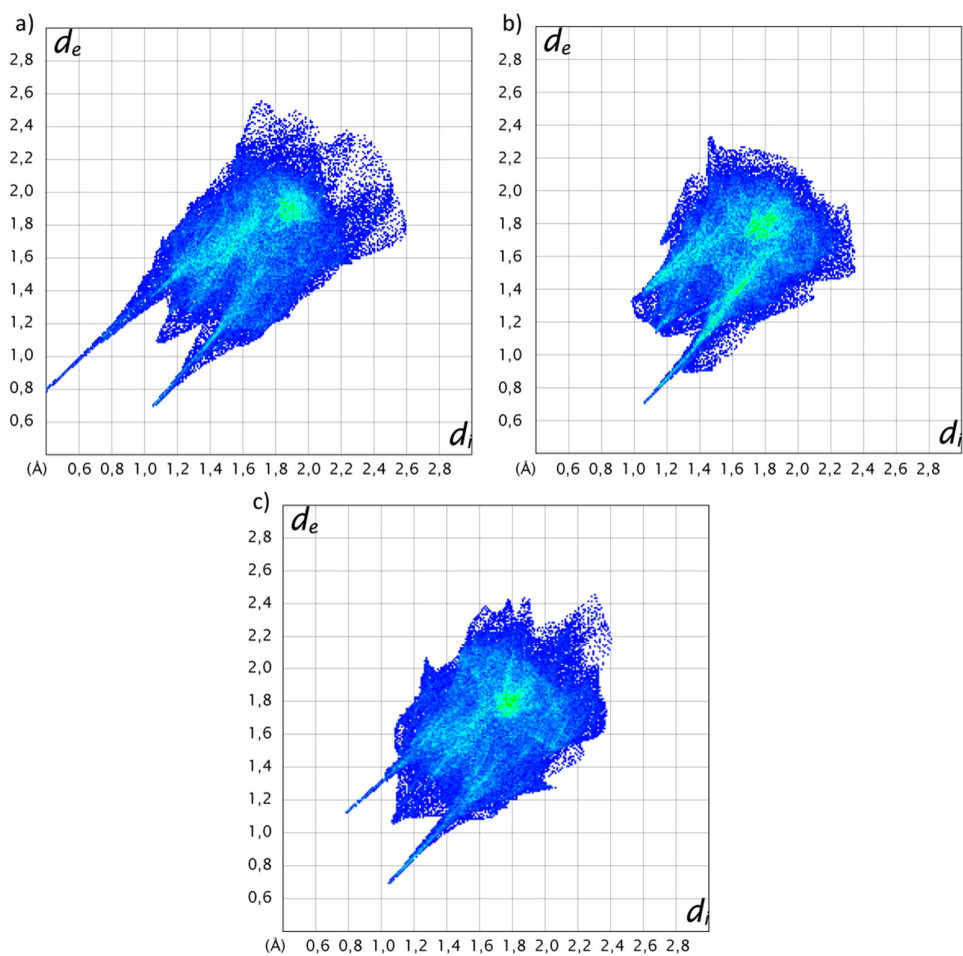


Figura 3.1.22. Diagramas *fingerprint* de los complejos: $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (a), $[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot \text{H}_2\text{O}$ (b) y $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (c).

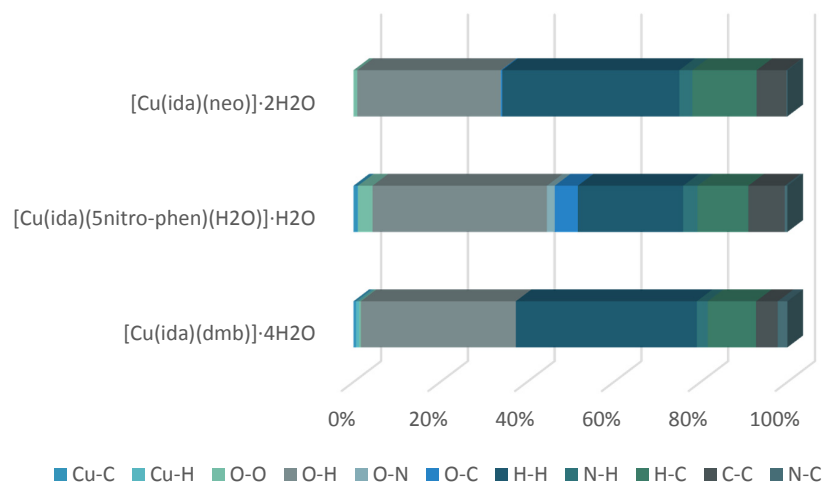


Figura 3.1.23. Contribución porcentual de los contactos en la superficie de Hirshfeld.

3.1.4 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(II): [Cu(bida)(NN)]

Se sintetizó y caracterizó analíticamente seis compuestos de coordinación heterolépticos de la familia [Cu(bida)(NN)], donde NN = bam, bipy, phen, 5nitro-phen, neo y bato (Tabla 2.1.5, Capítulo 2). En la Tabla 3.1.6 se resume características estructurales de los compuestos para los que se obtuvo monocristales adecuados para difracción de rayos X.

Tabla 3.1.6 Resumen de las características principales de los compuestos de la familia [Cu(bida)(NN)] obtenidas por difracción de monocristal.

Fórmula general	IC*/Geometría	Donores ecuatoriales**	Donores axiales**	Ref.
[Cu(bida)(phen)]·2H ₂ O	5/PBC	N ₂ O _{2,carb}	N	[97]
[Cu(bida)(bato)]·H ₂ O·CH ₃ CH ₂ OH	5/PBC	N ₂ O _{2,carb}	N	Este trabajo

*IC = índice de coordinación

**O_{carb} = oxígeno carboxílico

La estructura del complejo [Cu(bida)(phen)]·2H₂O se determinó durante el desarrollo de la tesis, sin embargo, fue publicada por otro grupo de investigación antes de la conclusión del trabajo [97]. El centro metálico presenta una geometría de coordinación de pirámide de base cuadrada distorsionada ($\tau = 0,29$). En el plano ecuatorial se observa la coordinación por dos átomos de nitrógeno provenientes de la fenantrolina y dos átomos de oxígeno de los grupos carboxilatos terminales. La posición axial está ocupada por el átomo de nitrógeno de la amina terciaria del N-bencil-iminodiacetato permitiendo la formación de interacciones π - π intramoleculares entre el grupo bencilo y la fenantrolina que estabilizan el esquema de coordinación *fac*-O₂+N para el bencil-iminodiacetato. Este tipo de interacciones π - π intramoleculares se observaron también en compuestos de coordinación de cobre(II) ternarios de L-tirosina con coligandos diimínicos [98].

Se determinó la estructura cristalina para el complejo de fórmula general [Cu(bida)(bato)]·H₂O·CH₃CH₂OH. Las medidas a temperatura ambiente presentan un alto grado de desorden en los sustituyentes bencilo del iminodiacetato y la fenantrolina. Se realizó la medida de este cristal a bajas temperaturas de forma de limitar el desorden dinámico en la estructura. Con esta medida se obtuvo un mejor modelo, sin embargo, los anillos bencilo del iminodiacetato presentan parámetros de desplazamiento térmicos que indican la presencia de desorden estático. El mismo fue modelado pero no aportó a una mejora global de los parámetros de ajuste (R y wR₂), si no que luego de varios ciclos de refinamiento los átomos ocupando posiciones con menor factor de ocupación comenzaron a mostrar parámetros térmicos negativos y se descartó. La estructura presenta también solvente con desorden ocupacional extendido en los huecos de la red cristalina, siendo necesario realizar la rutina *squeeze*, dentro del paquete de programas cristalográficos Platon, para remover la densidad electrónica correspondiente a los huecos. La cuenta de electrones en el volumen muestra la presencia de 8 moléculas de etanol por celda unitaria.

La unidad asimétrica (Fig. 3.1.24) contiene una molécula mononuclear y la mitad de una molécula dinuclear, en cuyo centro existe un punto de inversión. La molécula mononuclear (Cu1) presenta una geometría de pirámide de base cuadrada, con el ligando derivado de iminodiacetato coordinado con una conformación *fac*-O₂+N, como en el compuesto análogo con fenantrolina, estabilizada por interacciones π intramoleculares (Fig. I.1.15, Anexo I). La coordinación en esta conformación se puede observar también a través de las distancias de los átomos donores al centro metálico detalladas en la Tabla 3.1.6, donde la mayor distancia corresponde al átomo coordinado en posición axial que corresponde al átomo de nitrógeno amínico del N-bencil-iminodiacetato. El ligando bato se encuentra

coordinado en el plano ecuatorial. Se calcula el factor τ , obteniendo un valor de 0,11 que indica que la distorsión hacia bipirámide trigonal es poco significativa.

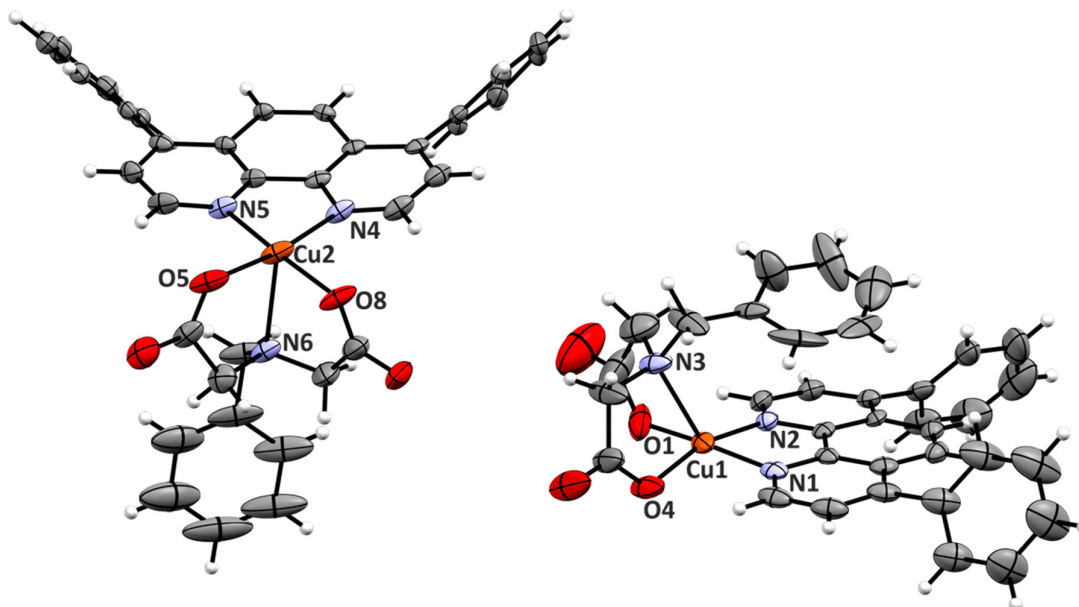


Figura 3.1.24. Representación tipo Ortep con 50 % de probabilidad del contenido de la unidad asimétrica del complejo $[\text{Cu}(\text{bida})(\text{bato})]\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

La especie dinuclear en la red cristalina presenta dos centros metálicos de cobre con geometría octaédrica. Los ligandos se coordinan de forma similar a la del complejo mononuclear. En el plano ecuatorial se observan los átomos de nitrógeno correspondientes a la fenantrolina y los átomos de oxígeno de los carboxilatos terminales del ligando N-bencil-iminodiacetato, con uno de ellos actuando como puente con el segundo centro metálico (O8). Las posiciones axiales están ocupadas por el átomo de nitrógeno amínico del iminodiacetato y un átomo de oxígeno carboxílico coordinado al segundo centro, equivalente por simetría al oxígeno del plano ecuatorial que actúa como puente (O8'). Es posible confirmar cuáles son los átomos donadores en cada posición observando las distancias al centro metálico presentadas en la Tabla 3.1.7.

Tabla 3.1.7. Distancias seleccionadas del entorno de coordinación de $[\text{Cu}(\text{bida})(\text{bato})]\cdot\text{H}_2\text{O}\cdot\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

	Distancia (Å)		
		Cu2 O8	1,965(5)
Cu1 O1	1,967(6)	Cu2 O8'	2,395(5)
Cu1 O4	1,930(5)	Cu2 O5	1,970(4)
Cu1 N1	2,005(6)	Cu2 N4	1,990(5)
Cu1 N2	2,000(5)	Cu2 N5	2,018(5)
Cu1 N3	2,298(5)	Cu2 N6	2,368(5)

Las distancias de enlace Cu-N_{fenantrolínico} y Cu-O_{carboxílico} se encuentran dentro de las distancias habituales (en torno a 2,0 Å) para la coordinación en el plano ecuatorial. Por otra parte, la distancia Cu-N_{amínico} cercana a 2,4 Å, es consistente con una coordinación axial (Fig. I.1.9 a I.1.11, Anexo I). A pesar de observarse que el ligando aniónico coordina con conformación *fac*-O₂+N como en el compuesto mononuclear y el homólogo con fenantrolina, no se observa interacciones de apilamiento π

intramoleculares en la especie dinuclear. Este tipo de comportamiento es común en complejos con ligandos que contienen grupos fenilo en posiciones con libre rotación, como en los complejos [Cu(bida)(hipoxantina)(H₂O)] [99] y [Cu(L-phephe)(fenantrolina)] [100].

Tabla 3.1.8. Ángulos del entorno de coordinación de [Cu(bida)(bato)]·H₂O·CH₃CH₂OH.

	Ángulo (°)		
		O8 Cu2 O5	94,4(2)
O4 Cu1 O1	92,5(3)	O8 Cu2 N4	171,46(18)
O4 Cu1 N2	163,19(19)	O5 Cu2 N4	92,1(2)
O1 Cu1 N2	91,1(2)	O8 Cu2 N5	92,5(2)
O4 Cu1 N1	92,5(2)	O5 Cu2 N5	171,94(18)
O1 Cu1 N1	170,0(2)	N4 Cu2 N5	81,45(19)
N2 Cu1 N1	81,7(2)	O8 Cu2 N6	79,36(18)
O4 Cu1 N3	80,9(2)	O5 Cu2 N6	77,87(19)
O1 Cu1 N3	78,3(2)	N4 Cu2 N6	107,48(18)
N2 Cu1 N3	115,95(19)	N5 Cu2 N6	99,39(19)
N1 Cu1 N3	111,1(2)	O8 Cu2 O8'	79,3(2)
		O5 Cu2 O8'	86,81(18)
		N4 Cu2 O8'	95,60(18)
		N5 Cu2 O8'	98,56(18)
		N6 Cu2 O8'	152,54(15)

La conformación *fac*-O₂+N del bencil-iminodiacetato tiene como consecuencia también que los ángulos entre los átomos de oxígeno carboxílicos y los átomos de nitrógeno de la fenantrolina coordinada en posición *trans* son cercanos a 180°. En la Tabla 3.1.8 se puede observar que los ángulos O-Cu-N en el complejo mononuclear valen 163° y 170°, mientras que para el dinuclear los ángulos se encuentran entre 171° y 172°. Los ángulos de mordida obtenidos para estos complejos, entre 81° y 82°, se encuentran dentro de los valores usuales para compuestos de la familia (Fig. I.1.12 y I.1.13, Anexo I).

El uso de la herramienta *squeeze* invalida el análisis de interacciones intermoleculares utilizando superficies de Hirshfeld. Utilizando la herramienta de contactos cortos dentro del programa Mercury se observa múltiples interacciones de tipo apilamiento π con distancias intercentroide de 3,7 Å aproximadamente, enlaces de hidrógeno C-H...O con distancias en torno a 2,4 Å, enlaces C-H... π con distancias de alrededor de 2,7 Å, así como también enlaces de hidrógeno con la molécula de agua de cristalización que fue posible modelar.

3.1.5 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(DIPIC)(NN)(H₂O)_x]

Se sintetizó y caracterizó analíticamente nueve compuestos de coordinación heterolépticos de cobre de la familia [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x], donde NN = bam, bipy, dmb, phen, 4metil-phen, 5nitro-phen, neo, bato y tetra-phen (Tabla 2.1.5, Capítulo 2). Se obtuvo monocristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal para siete de ellos. Las características estructurales principales de las estructuras de éstos se resumen en la Tabla 3.1.9.

Tabla 3.1.9 Resumen de las principales características estructurales de los compuestos $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ obtenidas por difracción de rayos X.

Fórmula general	IC*	Geometría	Donores ecuatoriales**	Donores axiales**	Ref.
$[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{bam})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	5	PBC	$\text{N}_2\text{O}_{\text{carb},2}$	N_{bam}	[101]
$[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{bipy})_2]\cdot 12\text{H}_2\text{O}$	6	O	$\text{N}_3\text{O}_{\text{carb}}$	$\text{O}_{\text{carb},2}$	[102]
$[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{dmb})]\cdot 7\text{H}_2\text{O}$	6	O	N_3O_w	$\text{O}_{\text{carb},2}$	Este trabajo
$[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	6	O	N_3O_w	$\text{O}_{\text{carb},2}$	[103]
$[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{neo})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	5	PBC	$\text{N}_2\text{O}_{\text{carb},2}$	N_{neo}	[104]
$[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{bato})(\text{H}_2\text{O})]\cdot \text{H}_2\text{O}$	6	O	N_3O_w	$\text{O}_{\text{carb},2}$	[105]
$[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{tetra-phen})_2]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$	6	O	$\text{N}_3\text{O}_{\text{carb}}$	$\text{O}_{\text{carb},2}$	Este trabajo

*IC = índice de coordinación

** O_{carb} = oxígeno carboxílico, O_w = oxígeno de molécula de agua

Los compuestos presentan índices de coordinación 5 y 6, donde la posición de los átomos donores depende de la geometría del complejo. Para los compuestos con índice de coordinación 5 el ligando aniónico se encuentra coordinado en el plano ecuatorial y el ligando diimínico se encuentra aproximadamente perpendicular a éste, similar al reportado previamente para compuestos de la familia $[\text{Cu}(\text{dipéptido})(\text{fenantrolina})]$ estudiados por el grupo de investigación donde se desarrolló la tesis [69, 86, 87]. Los compuestos mononucleares hexacoordinados, en contraste, presentan el ligando diimínico coordinado en el plano ecuatorial, como en la familia de compuestos con iminodiacetato y bencil-iminodiacetato estudiadas en este trabajo. Debido a la rigidez del dipicolinato, la única conformación posible para éste es meridional. Por lo tanto, en estos compuestos se observa que el nitrógeno piridínico del dipicolinato coordina en el plano ecuatorial mientras que los átomos de oxígeno de los carboxilatos terminales ocupan las posiciones axiales en el octaedro. La cuarta posición en el plano ecuatorial está ocupada por un átomo de oxígeno de una molécula de agua coordinada. En los compuestos dinucleares con $[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{bipy})_2]\cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{tetra-phen})_2]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$, la posición ecuatorial equivalente a la ocupada por una molécula de agua en los mononucleares pentacoordinados está ocupada por un oxígeno del carboxilato puente entre los dos centros metálicos.

Se realizó el análisis de las interacciones intermoleculares utilizando las superficies de Hirshfeld y los diagramas *fingerprint* 2D para las estructuras reportadas por otros autores de esta familia. Los diagramas obtenidos y la distribución porcentual por contacto se pueden ver en las Figuras I.1.15, I.1.16 y Tabla I.1.5, Anexo I.

3.1.5.1 CONFORMACIÓN MOLECULAR: ENTORNO DE COORDINACIÓN, DISTORSIÓN E INTERACCIONES INTRAMOLECULARES

La estructura de $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{dmb})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ presenta unidades mononucleares discretas con el centro de cobre(II) hexacoordinado como se muestra en la Figura 3.1.25. Los datos colectados a partir de los cristales laminares obtenidos permitieron resolver la estructura, sin embargo, el refinamiento anisotrópico del modelo es inestable, probablemente por la presencia de un problema de cristales múltiples (*Twin*) que no fue posible resolver. El plano ecuatorial contiene dos átomos de nitrógeno correspondientes al ligando dmb, un átomo de nitrógeno piridínico del dipicolinato y un átomo de oxígeno de una molécula de agua coordinada. Las posiciones axiales se encuentran ocupadas por átomos de oxígeno carboxílico del dipicolinato que coordina perpendicular al plano ecuatorial.

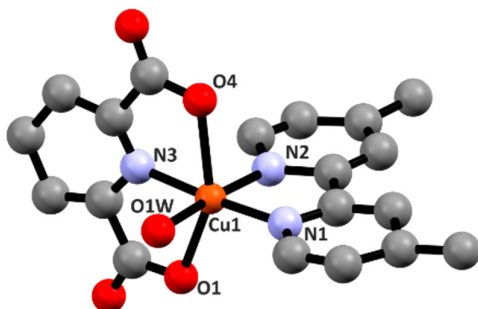


Figura 3.1.25. Esquema de las moléculas $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{dmb})(\text{H}_2\text{O})]$ en la unidad asimétrica.

La estructura cristalina de $[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{tetra-phen})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ presenta unidades moleculares dinucleares, donde cada centro de cobre(II) se encuentra hexacoordinado en un entorno octaédrico con distorsión tetragonal con el dipicolinato actuando como ligando tridentado ditópico (Fig. 3.1.26). La molécula presenta un eje de rotación propio de orden 2 por lo que la unidad asimétrica muestra la mitad de la molécula independiente por simetría (Fig. I.1.18 y I.1.19 del Anexo I).

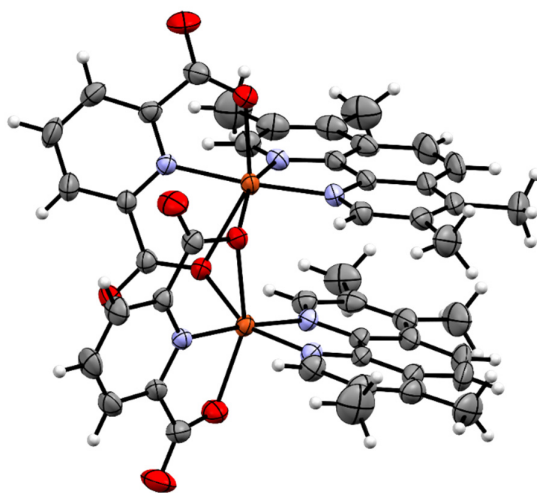


Figura 3.1.26. Representación tipo Ortep con 50 % de probabilidad del complejo $[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{tetra-phen})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$.

Las posiciones de coordinación en el plano ecuatorial están ocupadas por los átomos de nitrógeno de la fenantrolina y del dipicolinato, cuyas distancias de aproximadamente 2,0 Å se encuentran dentro de lo habitual según la CSD para estructuras de compuestos relacionados (Fig. I.1.21 y I.1.23, Anexo I). La cuarta posición ecuatorial está ocupada por un átomo de oxígeno carboxílico que actúa como puente con el segundo centro metálico. Las posiciones axiales se completan con átomos de oxígeno provenientes de los grupos carboxilato del dipicolinato, observándose una distancia en el rango usual, en torno a 2,2 Å, y otra mayor, en torno a 2,5 Å. La rigidez del ligando dipicolinato en comparación con el iminodiacetato se evidencia en el ángulo O-Cu-O que para estructuras relacionadas se encuentra en el rango de 149 a 152° (Fig. I.1.25 del Anexo I). En la Tabla 3.1.10 se muestran las distancias y ángulos seleccionados del entorno de coordinación.

Tabla 3.1.10. Distancias y ángulos seleccionados del entorno de coordinación de $[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{tetra-phen})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$.

Distancias (Å)		Ángulos (°)			
Cu1-O1	1,993(2)	O1-Cu1-N2	88,04(9)	O1-Cu1-O3'	107,77(9)
Cu1-N2	1,999(2)	O1-Cu1-N3'	95,37(9)	N2-Cu1-O3'	97,22(9)
Cu1-N3'	2,021(2)	N2-Cu1-N3'	175,03(9)	N3'-Cu1-O3'	78,31(9)
Cu1-N1	2,046(2)	O1-Cu1-N1	155,31(9)	N1-Cu1-O3'	95,69(10)
Cu1-O3'	2,198(2)	N2-Cu1-N1	81,30(10)		
Cu1-O1'	2,530(2)	N3'-Cu1-N1	96,89(10)		

La molécula se estabiliza por la presencia de apilamiento π intramolecular con deslizamiento entre dos de los tres anillos de las fenantrolinas que se encuentran perfectamente paralelas con una distancia intercentroide de 3,753 Å como se muestra en la Figura 3.1.27.

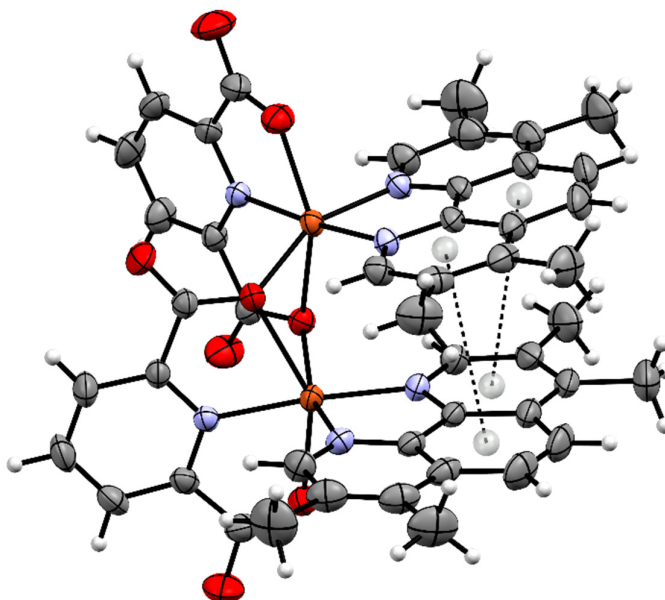


Figura 3.1.27. Apilamiento π intramolecular en la molécula de $[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{tetra-phen})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$.

3.1.6.2 ANÁLISIS DE INTERACCIONES INTERMOLECULARES Y EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO

El mapa de interacciones totales para el complejo $[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{tetra-phen})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ presenta características similares a las observadas para los compuestos $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$. Las zonas con potencial de formar enlaces de hidrógeno se concentran en torno al ligando dipicolinato, mientras que sobre la tetra-phen se concentra una zona con potencial de participar en interacciones de apilamiento π . Al superponer las moléculas contiguas en el empaquetamiento se puede observar que la interacción más probable en función del fragmento molecular utilizando el mapa de interacciones totales es la predominante.

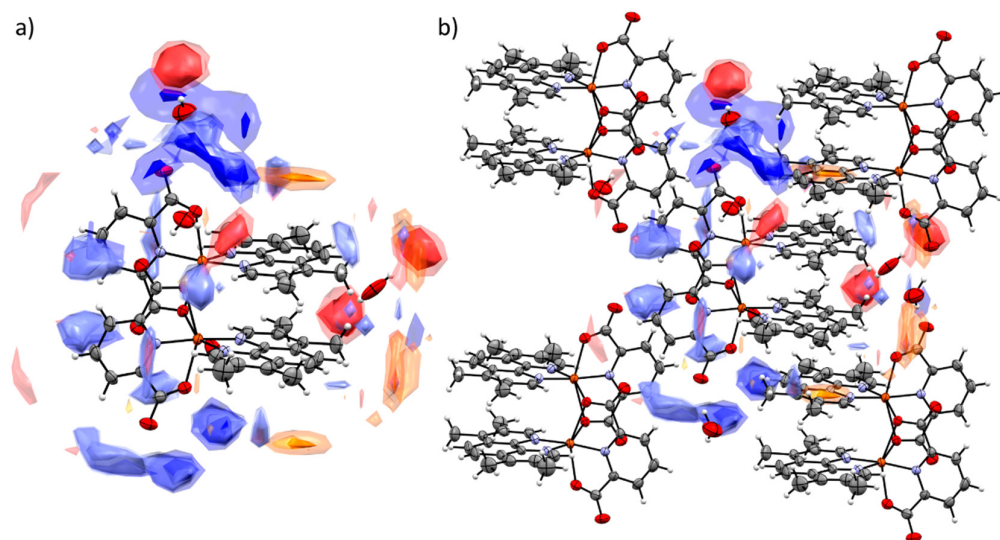


Figura 3.1.28. Mapa de interacciones totales para el complejo $[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{tetra-phen})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$.

El empaquetamiento cristalino se exhibe en la Figura 3.1.29. El mismo presenta enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua de cristalización y los grupos carboxilato del dipicolinato además de enlaces $\text{C-H} \cdots \text{O}$. Las distancias de enlace varían entre 2,1 y 3,1 Å. También se observa interacciones π - π con deslizamiento entre dos de los anillos aromáticos del ligando tetra-phen coordinado a moléculas contiguas. Los planos definidos por la tetra-phen se encuentran paralelos y la distancia intercentroide es de 3,780 Å. Esta última interacción permite la formación de columnas por intercalación de moléculas a lo largo del eje c como se muestra en la Figura 3.1.29 a). Los enlaces de hidrógeno permiten la unión de estas columnas entre sí como se puede ver en la Figura 3.1.29 b).

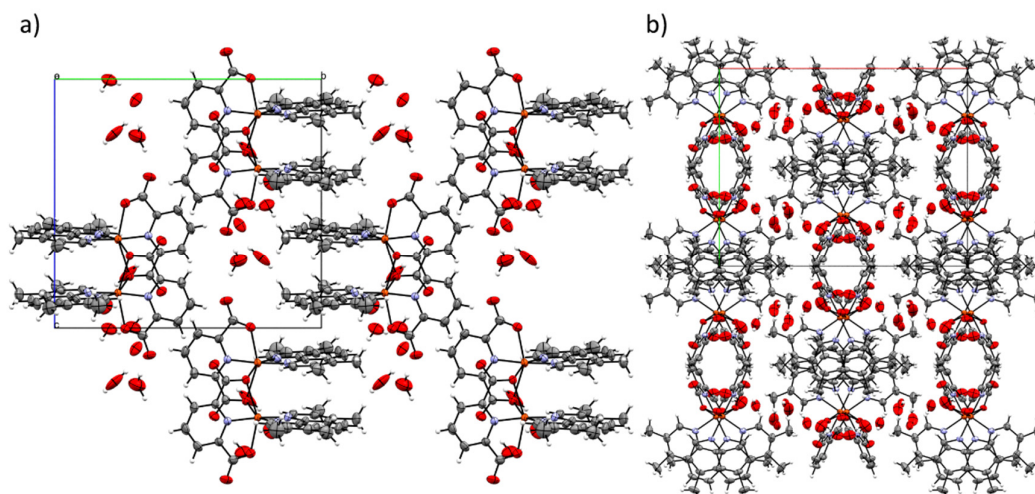


Figura 3.1.29. Empaquetamiento cristalino del complejo $[\text{Cu}_2(\text{dipic})_2(\text{tetra-phen})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ visto a lo largo del eje cristalográfico a (a) y c (b).

3.1.6 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Co(II): [Co(ONO)(NN)(H₂O)_x]

3.1.6.1 CONFORMACIÓN MOLECULAR: ENTORNO DE COORDINACIÓN, DISTORSIÓN E INTERACCIONES INTRAMOLECULARES

Se obtuvo dos nuevas estructuras cristalinas de compuestos de Co(II) heterolépticos con ligandos de interés. Los cristales laminares de [Co(ida)(neo)(H₂O)]·3H₂O no difractaron de forma adecuada por lo que solamente se obtuvo un set de datos con baja completitud (Tabla 2.1.9, Capítulo 2) no siendo posible obtener cristales de mejor calidad. Sin embargo, con los datos medidos fue posible resolver la estructura y obtener información respecto a la geometría de coordinación, modo de unión y disposición espacial de los ligandos.

La estructura de [Co(ida)(neo)(H₂O)]·3H₂O (**Co1**) presenta moléculas mononucleares discretas donde el centro de cobalto(II), de geometría octaédrica, se encuentra unido en el plano ecuatorial a dos átomos de nitrógeno de la neocuproina, y un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno del iminodiacetato (esquema de coordinación N₃O). Las posiciones axiales están ocupadas por dos átomos de oxígeno, provenientes de un grupo carboxilato del iminodiacetato y una molécula de agua, respectivamente. La presencia de sustituyentes metílicos en posiciones 2,9 de la fenantrolina, orientados hacia el centro metálico, producen una inclinación de 32,4° del ligando respecto al plano ecuatorial. El contenido de la unidad asimétrica se muestra en la Figura 3.1.30.

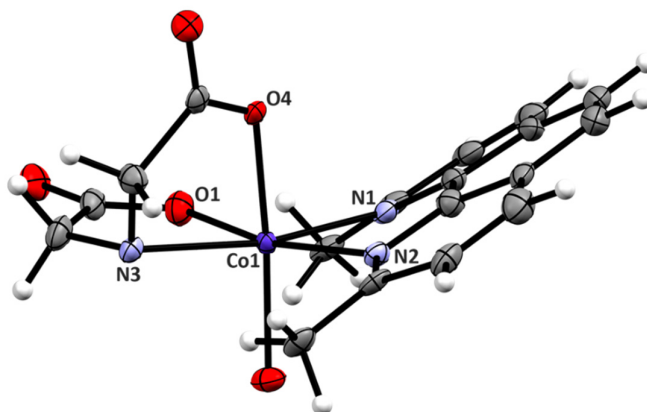


Figura 3.1.30. Representación tipo Ortep con 50% de probabilidad y esquema de numeración de la unidad asimétrica del complejo [Co(ida)(neo)(H₂O)]·3H₂O (**Co1**) sin aguas de cristalización.

La estructura de [Co(bida)(phen)(H₂O)]·12H₂O·0,5CH₃OH (**Co2**) es la segunda estructura cristalina de cobalto con N-bencil-iminodiacetato conocida. La unidad asimétrica de Co2 contiene cuatro moléculas. Esto se debe a que el bencilo del N-bencil-iminodiacetato tiene libertad de rotación presentando dos orientaciones espaciales diferentes en la red cristalina, una estabilizada por interacciones π-π intramoleculares con el bencilo paralelo al plano definido por la fenantrolina y otra con el bencilo perpendicular al plano de la fenantrolina estabilizada por interacciones intermoleculares. Las dos conformaciones observadas se muestran en la Figura 3.1.31.

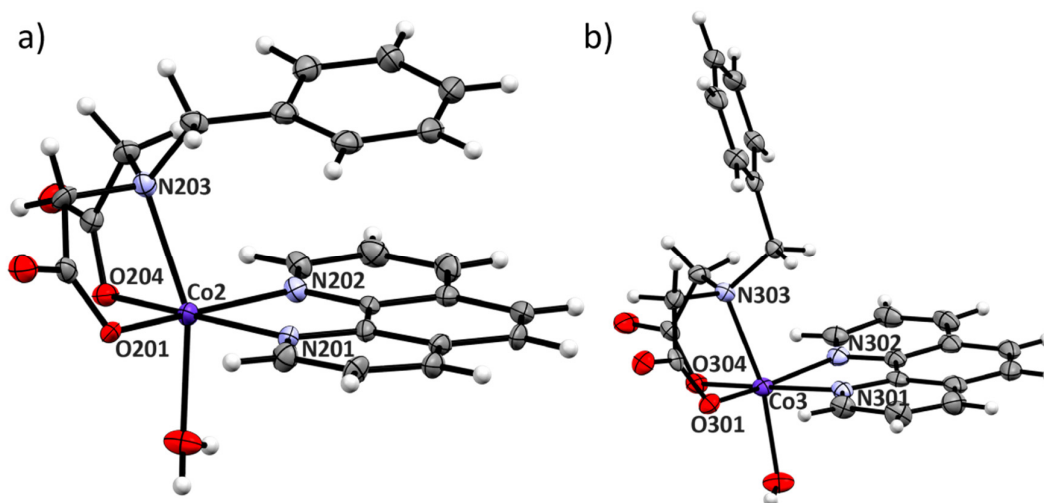


Figura 3.1.31. Representación tipo Ortep con 50% de probabilidad y esquema de numeración para dos moléculas mostrando las dos conformaciones posibles del complejo $[\text{Co}(\text{bida})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 12\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{CH}_3\text{OH}$.

Este tipo de comportamiento es común en complejos con ligandos que contienen grupos fenilo en posiciones con rotación libre [99, 100] y el complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bato})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ discutido en la sección 3.1.4 de este capítulo. Sin embargo, difiere de lo que se observa en el compuesto homólogo de Cu(II) pentacoordinado donde la única conformación geométrica en la red cristalina es la que presenta interacciones π - π intramoleculares [97]. En todos los casos la geometría del centro del cobalto(II) es octaédrica, con dos átomos de nitrógeno provenientes de la fenantrolina y dos átomos de oxígeno provenientes de los grupos carboxilato del iminodiacetato en el plano ecuatorial (esquema de coordinación N-N-O-O). Las posiciones axiales están ocupadas por un átomo de nitrógeno del iminodiacetato y un átomo de oxígeno de una molécula de agua coordinada.

La introducción de un grupo bencilo en el ligando iminodiacetato provoca un cambio en el esquema de coordinación en el plano ecuatorial. Mientras que para el complejo Co1 se observa un esquema N_3O en el plano ecuatorial para el complejo Co2 se observa un esquema N_2O_2 , observándose una conformación *fac*-NO+O en el caso del iminodiacetato y *fac*- O_2 +N para el bencil-iminodiacetato. Esta preferencia de conformación para el anión iminodiacetato dependiente del sustituyente en el grupo amina fue reportada previamente para compuestos de cobre(II) relacionados [83-85] y observada para los complejos de cobre(II) obtenidos en este trabajo.

Tabla 3.1.11. Distancias y ángulos del entorno de coordinación de $[\text{Co}(\text{ONO})(\text{NN})]$ seleccionados.

	Co1	Co2			
		Molécula 1	Molécula 2	Molécula 3	Molécula 4
Co1 N1 (Å)	2,134(11)	2,170(4)	2,126(4)	2,168(4)	2,136(4)
Co1 N2 (Å)	2,197(11)	2,160(4)	2,168(4)	2,150(4)	2,139(4)
Co1 N3 (Å)	2,230(11)	2,207(4)	2,230(4)	2,210(4)	2,221(4)
Co1 O1 (Å)	2,056(11)	2,057(3)	2,052(3)	2,042(3)	2,136(4)
Co1 O4 (Å)	2,072(9)	2,051(3)	2,064(3)	2,039(3)	2,074(3)
Co1 O5 (Å)	2,058(10)	2,091(3)	2,141(3)	2,091(3)	2,106(3)
N1 Co1 N2 (°)	77,1(4)	76,80(15)	78,03(14)	76,80(15)	78,04(15)
O5 Co1 N1 (°)	93,7(4)	101,52(14)	92,18(14)	95,80(14)	88,74(14)
O5 Co1 N2 (°)	94,2(4)	86,67(14)	92,29(14)	85,44(14)	91,33(14)

De la búsqueda en la CSD de estructuras de cobalto(II) relacionadas se obtiene 13 estructuras cristalinas. Si se comparan los valores promedio de distancias de enlace encontrados en la base con los experimentales de la Tabla 3.1.11 se observa que se encuentran dentro de los rangos usuales. Las distancias cobalto-nitrógeno fenantrolínico (Co N1 y Co N2) se encuentran en el rango 2,08-2,17 Å. Las distancias cobalto-nitrógeno amínico (Co N3) se encuentran entre 2,02 y 2,28 Å, mientras que las distancias cobalto-oxígeno carboxílico (Co O1 y Co O4) varían entre 2,04 y 2,27 Å. Para la estructura de Co1, a pesar de haber sido determinada con baja resolución y tener un error significativo en las distancias y ángulos reportados, se obtienen resultados consistentes con lo esperado en función de las estructuras reportadas previamente, validando el modelo propuesto. El ángulo de mordida del ligando fenantrolínico también se encuentra dentro de los valores usuales en la base (76,4-79,1°).

Para las moléculas de Co2 no equivalentes se analiza la planaridad del entorno ecuatorial midiendo el ángulo entre los planos definidos por el átomo de cobalto y los átomos de nitrógeno fenantrolínico y por el átomo de cobalto y los átomos de oxígeno carboxílicos. Para las moléculas 1 y 3 que presentan el bencilo perpendicular al plano de la fenantrolina los ángulos entre los planos definidos son mayores, 11,33 y 8,55°, respectivamente, indicando una menor planaridad en el entorno ecuatorial. Las moléculas 2 y 4, donde el bencilo se encuentra paralelo al plano de la fenantrolina participando de apilamiento π , se observa una mayor planaridad del entorno ecuatorial con ángulos de 5,91 y 3,30°, respectivamente. La diferencia en el grado de planaridad del entorno ecuatorial también se evidencia a partir del ángulo formado por el oxígeno de la molécula de agua coordinado axialmente (O5), el centro metálico y los nitrógenos fenantrolínicos (N1 y N2), donde un mayor apartamiento de 90° para este ángulo indica un entorno ecuatorial más distorsionado.

3.1.6.2 ANÁLISIS DE INTERACCIONES INTERMOLECULARES Y EMPAQUETAMIENTO CRISTALINO

Un análisis cualitativo de las interacciones intermoleculares para Co1 no es posible dada la baja calidad de los datos. Por otra parte, la estructura del complejo Co2 presenta numerosas moléculas de solvente desordenadas en la estructura a lo largo de los huecos en la red cristalina que se evaporan a temperatura ambiente obteniéndose un polvo amorfo.

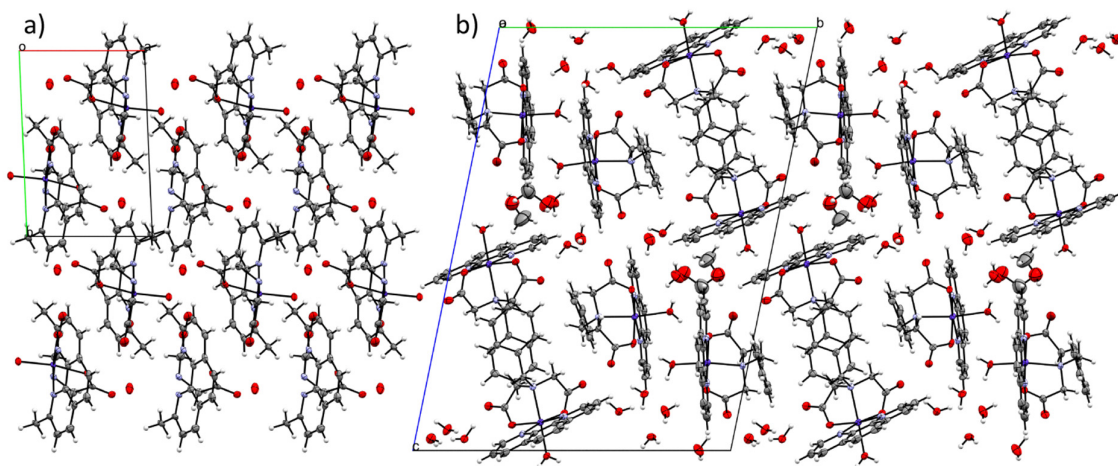


Figura 3.1.32. Empaquetamiento cristalino de a) Co1 a lo largo de c y b) Co2 a lo largo del eje a.

El empaquetamiento cristalino (Fig. 3.1.32) de ambos complejos presenta enlaces de hidrógeno entre las moléculas de agua de cristalización y coordinadas, además de enlaces C-H...O con los átomos de hidrógeno del ligando fenantrolínico. Asimismo, para el complejo Co1 se observa un solapamiento de uno de los anillos aromáticos de la neocuproina con uno de otra neocuproina coordinada a una

molécula contigua, mientras que para Co_2 las interacciones de apilamiento π ocurren por solapamiento con deslizamiento de fenantrolina coordinadas a moléculas contiguas y entre grupos bencilos del iminodiacetato. Los arreglos de éstos últimos se muestran en la Figura 3.1.33.

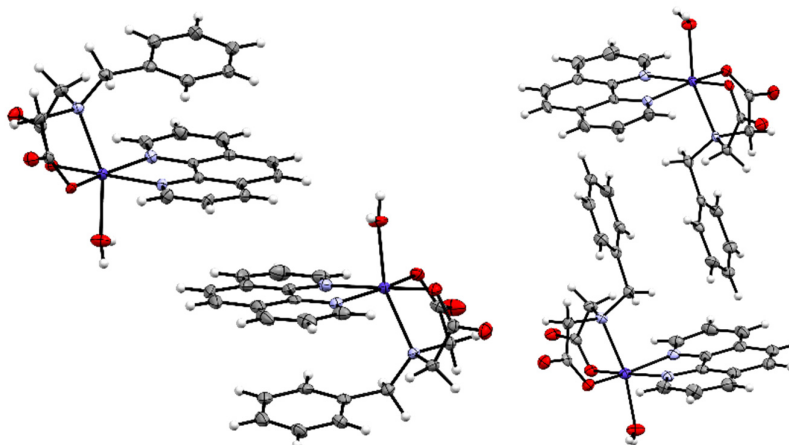


Figura 3.1.33. Arreglos intermoleculares diméricos por apilamiento π en Co_2 .

3.2 FT-IR

3.2.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(I): [CuCl(NN)(PPh₃)]

Los espectros infrarrojos de los complejos de cobre(I) obtenidos se muestran en la Figura 3.2.1. Debido a que se trata de compuestos estructuralmente relacionados se observa que el perfil de los espectros es muy similar. Los espectros registrados para los ligandos se pueden ver en la Sección I.2 del Anexo I.

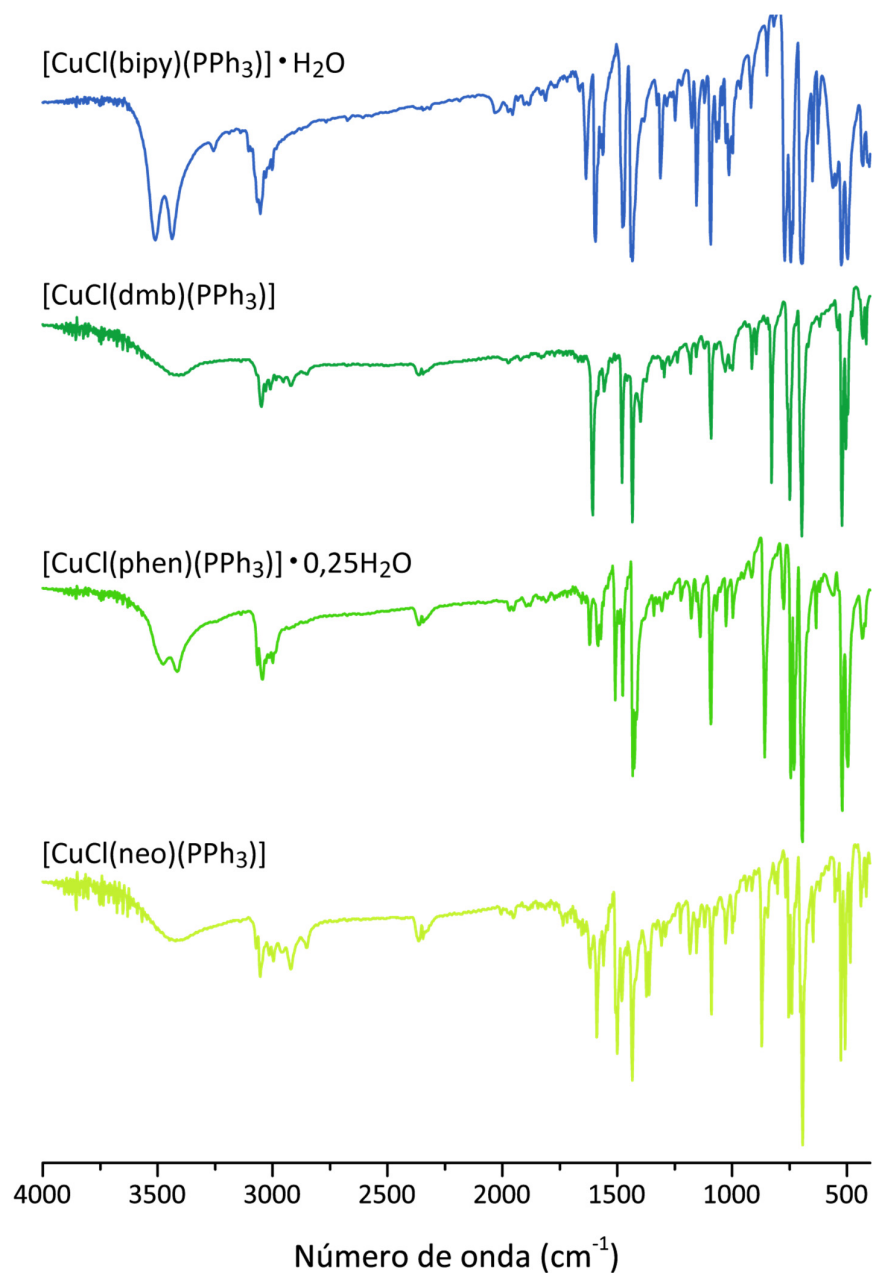


Figura 3.2.1. Espectros FT-IR para los complejos heterolépticos de cobre(I) con trifenilfosfina.

Se realizó la asignación de las bandas de absorción correspondientes a los distintos grupos funcionales presentes en los ligandos en función de referencias bibliográficas generales como las discutidas en la Sección 3.0.5 de este capítulo y artículos sobre compuestos relacionados [106, 107]. En la Tabla 3.2.1 se muestra las principales bandas y sus asignaciones para los compuestos obtenidos.

Tabla 3.2.1. Principales bandas de absorción de PPh₃ y [CuCl(NN)(PPh₃)] en la región infrarroja en cm⁻¹ y su asignación.

PPh ₃	Cu1-01	Cu1-02	Cu1-03	Cu1-04	
	3440	3423	3470	3448	v(C-H), v(O-H)
3066	3055	3051	3048	3053	v(C-H)
1583	1595	1609	1585	1589	v(C-C), v(C-N), δ(H-O-H)
1475	1472	1479	1475	1477	v(C-C), v(C-N)
1435	1440	1433	1416	1435	v(P-C), v(C=N)
1090	1094	1094	1092	1092	v(P-C), ρ(C-H)
852	849	850	858	851	ρ(C-H), δ(C-C-C), δ(C-C-N)
750	746	750	744	754	ρ(C-H)
694	694	698	694	694	v(P-C)
-	526	523	521	526	δ(N-Cu-N)
420	430	421	422	419	δ(C-C-P)

Como puede observarse en la Tabla 3.2.1, los espectros infrarrojos de los complejos obtenidos presentan bandas de absorción correspondientes a estiramientos y deformaciones asignables a varios grupos funcionales de los ligandos. Esto permite confirmar la coordinación del ligando diimínico y la trifenilfosfina en estado sólido de acuerdo a las estructuras cristalinas determinadas para los complejos con [CuCl(phen)PPh₃] \cdot 0,25H₂O y [CuCl(neo)PPh₃], Cu1-03 y Cu1-04, respectivamente. No se observa diferencias significativas en el espectro infrarrojo de los complejos con [CuCl(bipy)(PPh₃)] \cdot H₂O y [CuCl(dmb)(PPh₃)], Cu1-01 y Cu1-02, pudiendo afirmar que presentan la misma coordinación.

3.2.2 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

Se registró y analizó los espectros infrarrojos de los ligandos y de los complejos de cobre(II) heterolépticos obtenidos. Su análisis se utilizó para confirmar la reproducibilidad del método de síntesis además de obtener información estructural de los complejos cuya estructura cristalina no se conoce. La asignación de las bandas correspondientes a los distintos grupos funcionales se realizó en base a referencias bibliográficas generales como las discutidas en la Sección 3.0.5 de este Capítulo, así como también referencias de los compuestos previamente reportados de la familia y de compuestos relacionados cuyo espectro infrarrojo se asignó a partir del modelado teórico de los sistemas [84, 85, 97, 106, 108-111].

En las Tablas 3.2.2, 3.2.3 y 3.2.4 se resume los resultados obtenidos para los compuestos de las familias de [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x], [Cu(bida)(NN)] y [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x] obtenidos. Los espectros registrados para ligandos y complejos se pueden ver en la Sección I.2 del Anexo I.

Tabla 3.2.2. Principales bandas de absorción en la región infrarroja en cm^{-1} y su asignación para los complejos $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})]$.

Cu2-01	Cu2-02	Cu2-03	Cu2-04	Cu2-05	Cu2-06	Cu2-07	Cu2-08	Cu2-09	Asignación
2900-3500									$\nu(\text{C-H}), \nu(\text{O-H}), \nu(\text{N-H})$
1622	1613	1625	1630	1624	1620	1626	1639	1621	$\nu(\text{COO}^-)_{\text{as}}$
1534	1500	1493	1520	1520	1518	1504	1524	1493	$\nu(\text{C-C}), \nu(\text{C-N})$
1430	1447	1450	1427	1427	1425	1432	1442	1427	$\nu(\text{C-C}), \nu(\text{C-N}), \nu(\text{COO}^-)_s$
1154	1160	1140	1140	1138	1159	1150	1163	1188	$\rho(\text{C-H})$
1109	1095	1094	1104	1115	1110	1107	1113	1087	$\rho(\text{C-H})$
923	921	921	912	924	917	912	919	918	$\delta(\text{C-C-C}), \delta(\text{C-C-N})$
875	890	837	890	856	842	847	855	837	$\delta_{\text{oop}}(\text{C-H}), \delta(\text{C-C-C}), \delta(\text{C-C-N})$
743	732	734	723	730	737	733	737	727	$\rho(\text{C-H})$
543	532	514	535	552	513	498	546	518	$\nu(\text{Cu-N/O})$
431	423	425	434	451	430	441	-	445	$\nu(\text{Cu-N/O})$

En todos los compuestos se observa una banda en torno a 1620 cm^{-1} , característica del estiramiento asimétrico del anión carboxilato proveniente del ligando dicarboxílico. Por lo tanto, el ácido utilizado de partida se encuentra deprotonado en el complejo formado. Para caracterizar el modo de coordinación del grupo carboxilato se calcula la diferencia entre las posiciones de las bandas correspondientes a los estiramientos simétrico y asimétrico. Los valores obtenidos varían entre 175 y 211 cm^{-1} , consistente con un modo de coordinación monodentado o puente. No es posible mediante los resultados espectroscópicos distinguir entre estos modos de coordinación, siendo necesario combinar el análisis con los datos de difracción de rayos X y espectroscopía EPR. Sin embargo, es posible afirmar que en todos los sólidos obtenidos hay evidencia del ligando dicarboxílico coordinado.

Tabla 3.2.3. Principales bandas de absorción en la región infrarroja en cm^{-1} y su asignación para los complejos $[\text{Cu}(\text{bida})(\text{NN})]$.

Cu2-10	Cu2-11	Cu2-12	Cu2-13	Cu2-14	Cu2-15	Asignación
2900-3500						$\nu(\text{C-H}), \nu(\text{O-H}), \nu(\text{N-H})$
1633	1627	1614	1624	1619	1622	$\nu(\text{COO}^-)_{\text{as}}$
1535	1495	1493	1520	1500	1520	$\nu(\text{C-C}), \nu(\text{C-N})$
1430	1430	1431	1425	1428	1427	$\nu(\text{C-C}), \nu(\text{C-N}), \nu(\text{COO}^-)_s$
1160	1160	1146	1155	1152	1160	$\rho(\text{C-H})$
1107	1107	1092	1081	1088	1078	$\rho(\text{C-H})$
921	915	924	924	918	924	$\delta(\text{C-C-C}), \delta(\text{C-C-N})$
831	887	856	845	865	853	$\delta_{\text{oop}}(\text{C-H}), \delta(\text{C-C-C}), \delta(\text{C-C-N})$
727	735	739	735	732	741	$\rho(\text{C-H})$
535	-	518	524	549	549	$\nu(\text{Cu-N/O})$
437	451	435	454	442	445	$\nu(\text{Cu-N/O})$

Tabla 3.2.4. Principales bandas de absorción en la región infrarroja en cm^{-1} y su asignación para los complejos $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})]$.

Cu2-16	Cu2-17	Cu2-18	Cu2-19	Cu2-20	Cu2-21	Cu2-22	Cu2-23	Cu2-24	Asignación
2900-3500									$\nu(\text{C-H}), \nu(\text{O-H}), \nu(\text{N-H})$
1621	1631	1616	1624	1627	1622	1635	1624	1621	$\nu(\text{COO}^-)_{\text{as}}$
1537	1528	1492	1520	1523	1521	1503	1495	1528	$\nu(\text{C-C}), \nu(\text{C-N})$
1433	1446	1427	1427	1427	1427	1424	1427	1425	$\nu(\text{C-C}), \nu(\text{C-N}), \nu(\text{COO}^-)_{\text{s}}$
1163	1159	1151	1145	1188	1185	1146	1152	1157	$\rho(\text{C-H})$
1079	1088	1084	1083	1087	1087	1090	1089	1081	$\rho(\text{C-H})$
912	910	910	910	913	918	915	913	910	$\delta(\text{C-C-C}), \delta(\text{C-C-N})$
879	857	842	851	859	856	853	851	870	$\delta_{\text{oop}}(\text{C-H}), \delta(\text{C-C-C}), \delta(\text{C-C-N})$
730	731	724	723	727	735	741	738	724	$\rho(\text{C-H})$
538	537	557	544	541	519	547	549	552	$\nu(\text{Cu-N/O})$
443	414	448	442	-	443	434	443	443	$\nu(\text{Cu-N/O})$

Por otra parte, se observa bandas características de estiramientos y deformaciones asignables a diferentes grupos funcionales provenientes de los ligandos diimínicos. Algunas de ellas son las correspondientes a estiramientos C-C y C-N aromáticos, así como también las deformaciones de los enlaces C-H y de los anillos aromáticos.

Las bandas en torno a 550 y 440 cm^{-1} corresponden a los estiramientos de los enlaces Cu-N y Cu-O según estudios teóricos de compuestos relacionados [68, 109]. La presencia de estas bandas en los espectros de los compuestos obtenidos evidencia la coordinación de ambos ligandos en estado sólido al centro metálico.

El análisis de los espectros FT-IR sugiere que en todos los compuestos es posible confirmar la coordinación del ligando aniónico (ONO) y diimínico (NN) al cobre(II) para los compuestos cuya estructura cristalina no se conoce.

3.2.3 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Co(II): $[\text{Co}(\text{ONO})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$

Los compuestos heterolépticos de cobalto(II) obtenidos son estructuralmente similares a los análogos de cobre(II). En los espectros de ambos compuestos de cobalto(II) obtenidos se observa que los espectros FT-IR confirman la coordinación de los ligandos al centro metálico y tienen coherencia con los resultados obtenidos por difracción de rayos X de monocristal. La asignación de las principales bandas de absorción se presenta en la Sección I.2.3 del Anexo I. Al superponer los espectros de los compuestos con los mismos ligandos y distinto centro metálico una diferencia apreciable es que en el caso de los complejos de Co^{2+} las bandas correspondientes a las vibraciones de los enlaces O-H de las moléculas de agua se vuelven más intensas, lo cual es esperable considerando la fórmula obtenida para estos complejos donde hay mayor relación agua/complejo.

En la Figura 3.2.2 se muestra los espectros de los complejos de cobalto(II) y cobre(II) análogos superpuestos.

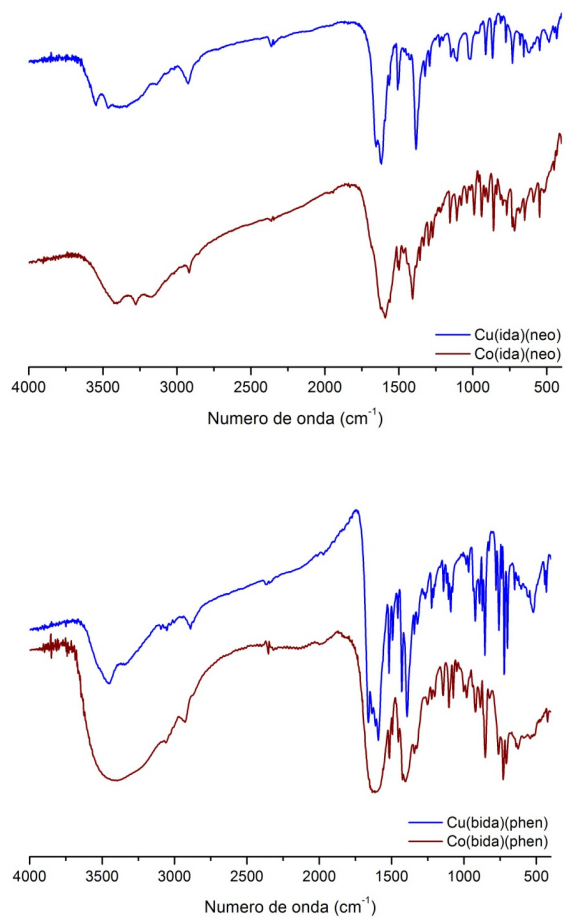


Figura 3.2.2. FT-IR de complejos análogos de los complejos análogos de cobre(II) y cobalto(II).

3.3 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA

3.3.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x]

En la Figura 3.3.1 se presenta los espectros de EPR de sólido policristalino medidos a 77 K para los compuestos de la familia [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x]. Todos presentan un perfil característico de compuestos de coordinación de cobre(II) con simetría axial mostrando diferente grado de acoplamiento. Los valores de g determinados gráficamente para los espectros de EPR de polvo cristalino de los complejos [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] se resumen en la Tabla 3.3.1.

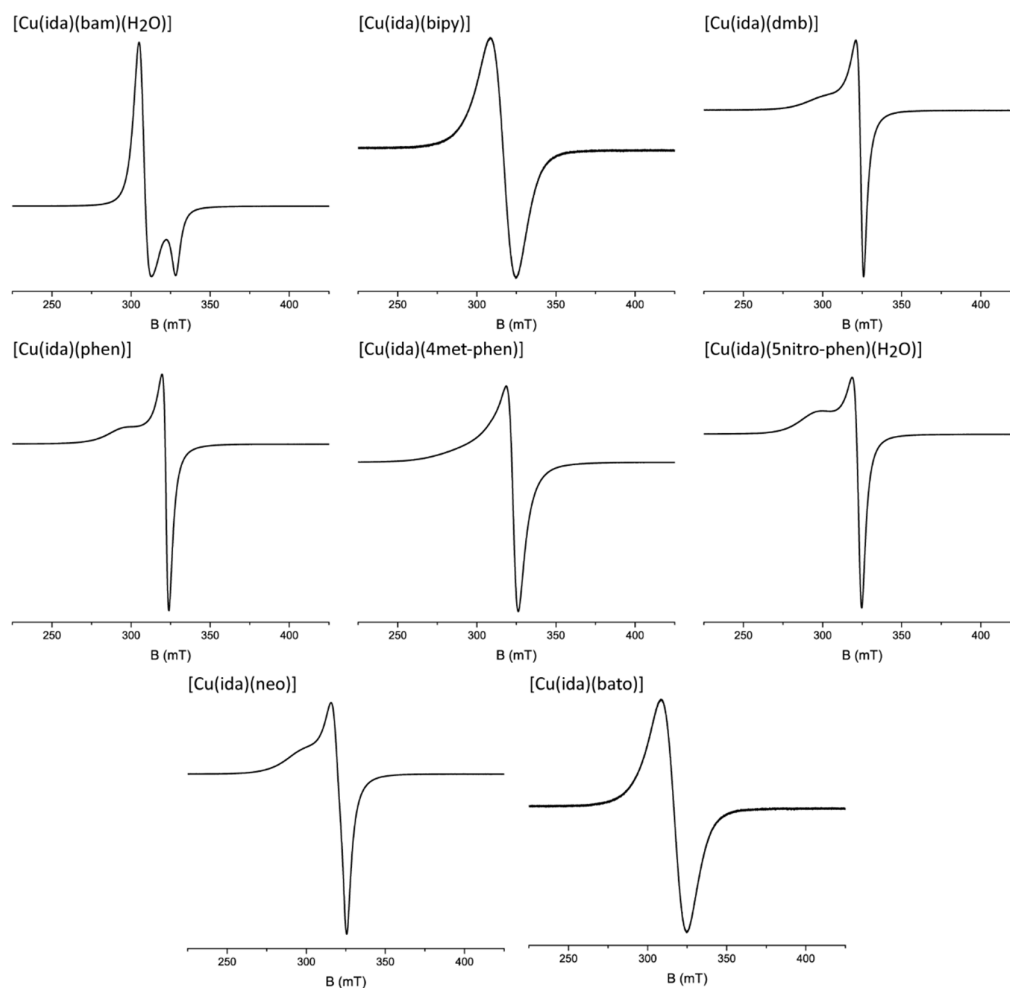


Figura 3.3.1. EPR de sólido policristalino a 77 K de compuestos con fórmula general [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] con $x = 0,1$ según se indica en la Figura.

Tabla 3.3.1. Valores de g determinados gráficamente para los espectros de EPR de polvo cristalino de los complejos $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$.

Código	Compuesto	g_{\parallel}	g_{\perp}	g
Cu2-01	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bam})(\text{H}_2\text{O})]$	1,976	2,126	-
Cu2-02	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bipy})]$	-	-	2,016
Cu2-03	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]$	2,777	2,007	-
Cu2-04	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]$	2,187	2,014	-
Cu2-05	$[\text{Cu}(\text{ida})(4\text{metil-phen})]$	-	-	2,028
Cu2-06	$[\text{Cu}(\text{ida})(5\text{nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]$	2,178	2,009	-
Cu2-07	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]$	2,171	2,004	-
Cu2-08	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bato})]$	-	-	2,060

Se observa acoplamiento entre los centros de cobre para los complejos $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bipy})]$, $[\text{Cu}(\text{ida})(4\text{metil-phen})]$ y $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bato})]$, donde el espectro obtenido tiene características de isotrópico. Las distancias inter-cobre para éstos son 5,44, 3,96 y 3,87 Å, respectivamente [84, 85]. Estos complejos presentan una geometría de pirámide de base cuadrada con un grado de distorsión menor al 30 % en estado sólido que permite que los centros metálicos se encuentren a distancias cortas. En el complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bipy})]$ se observa que el átomo de oxígeno no coordinado del carboxilato en posición axial se encuentra a una distancia de 3,013 Å del segundo centro (Fig. 3.3.2 a), formando parte de un camino tipo carboxilato syn-anti ecuatorial-axial con una distancia de total a lo largo de los enlaces de 7,151 Å, similar al observado para el complejo $[\text{Cu}(\text{Ala-Phe})]$ [112]. Los centros de cobre en $[\text{Cu}(\text{ida})(4\text{metil-phen})]$ se encuentran separados por un puente carboxilato con una distancia total a lo largo de los enlaces de 5,234 Å (Fig. 3.3.2 b). Por otra parte, en $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bato})]$ las fenantrolinas participan en interacciones π dejando a los centros de cobre(II) enfrentados a distancias menores a 4 Å (Fig. 3.3.2 c).

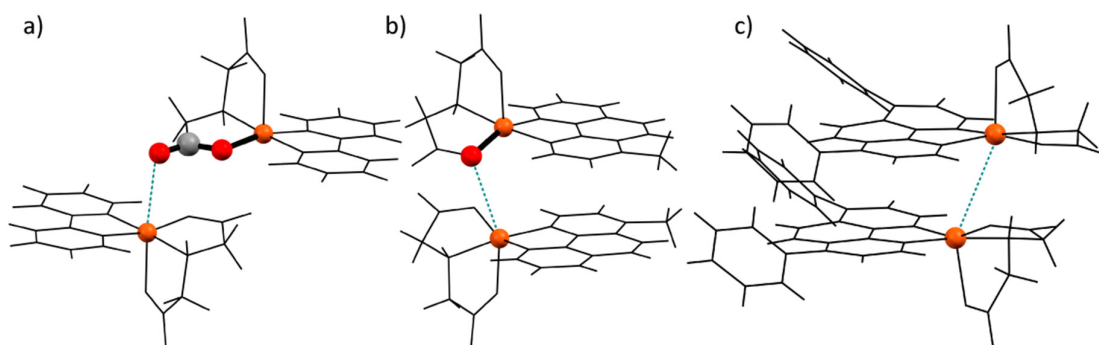


Figura 3.3.2. Estructura molecular de: a) $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bipy})]$, b) $[\text{Cu}(\text{ida})(4\text{metil-phen})]$ y c) $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bato})]$. Se resalta los caminos que conectan los centros de cobre.

3.3.2 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(II): [Cu(bida)(NN)]

Los espectros EPR de polvo policristalino para la familia [Cu(bida)(NN)] registrados se muestran en la Figura 3.3.3. Con excepción del espectro correspondiente al ligando bipy se observan perfiles similares a los de la familia de compuestos de la familia [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x]. Los valores de *g* determinados para estos compuestos se muestran en la Tabla 3.3.2.

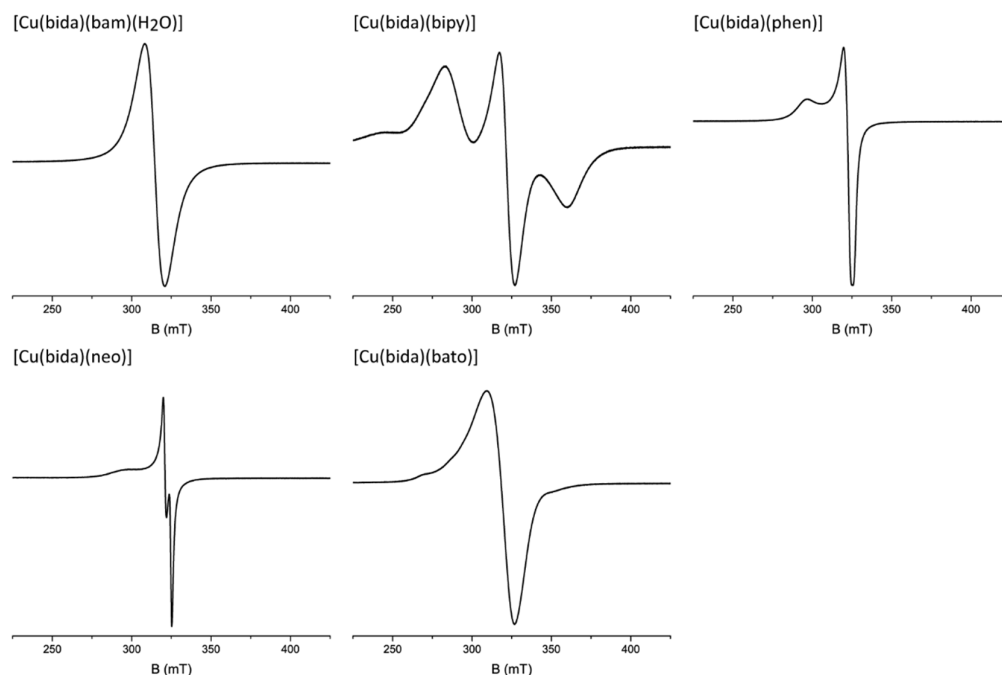


Figura 3.3.3. EPR de sólido policristalino a 77 K de compuestos con fórmula general [Cu(bida)(NN)].

En los espectros de [Cu(bida)(bam)] y [Cu(bida)(bato)] se evidencia acoplamiento entre los centros metálicos. La estructura de [Cu(bida)(bato)] presenta una molécula mononuclear y una dinuclear co-cristalizadas en la red. Los centros de cobre, separados una distancia de 3,370 Å, en el complejo dinuclear se encuentran separados por un puente carboxilato con una distancia total a lo largo de los enlaces de 4,360 Å (Fig. 3.3.4).

Tabla 3.3.2. Valores de *g* determinados gráficamente para los EPR de polvo cristalino para los complejos [Cu(bida)(NN)].

Código	Compuesto	g_{\parallel}	g_{\perp}	g
Cu2-10	[Cu(bida)(bam)]			2,074
Cu2-12	[Cu(bida)(phen)]	2,196	2,004	
Cu2-14	[Cu(bida)(neo)]	2,038	2,005	
Cu2-15	[Cu(bida)(bato)]			2,049

La forma del espectro del complejo [Cu(bida)(bipy)] es no concluyente. El perfil observado es usual para compuestos mononucleares con centros de cobre no equivalentes o un compuesto dinuclear, como el observado para el complejo con fenantrolina y ácido tiodiglicólico [74].

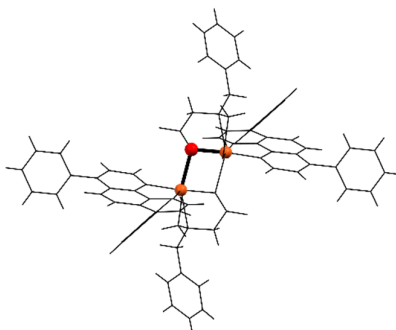


Figura 3.3.4. Estructura molecular de [Cu(bida)(bato)]. Se resalta el puente carboxilato.

3.3.3 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(II): [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x]

En la Figura 3.3.5 se muestra los espectros de EPR de sólido policristalino a 77 K registrados para los compuestos de la familia [Cu(dipic)(NN)(H₂O)₂].

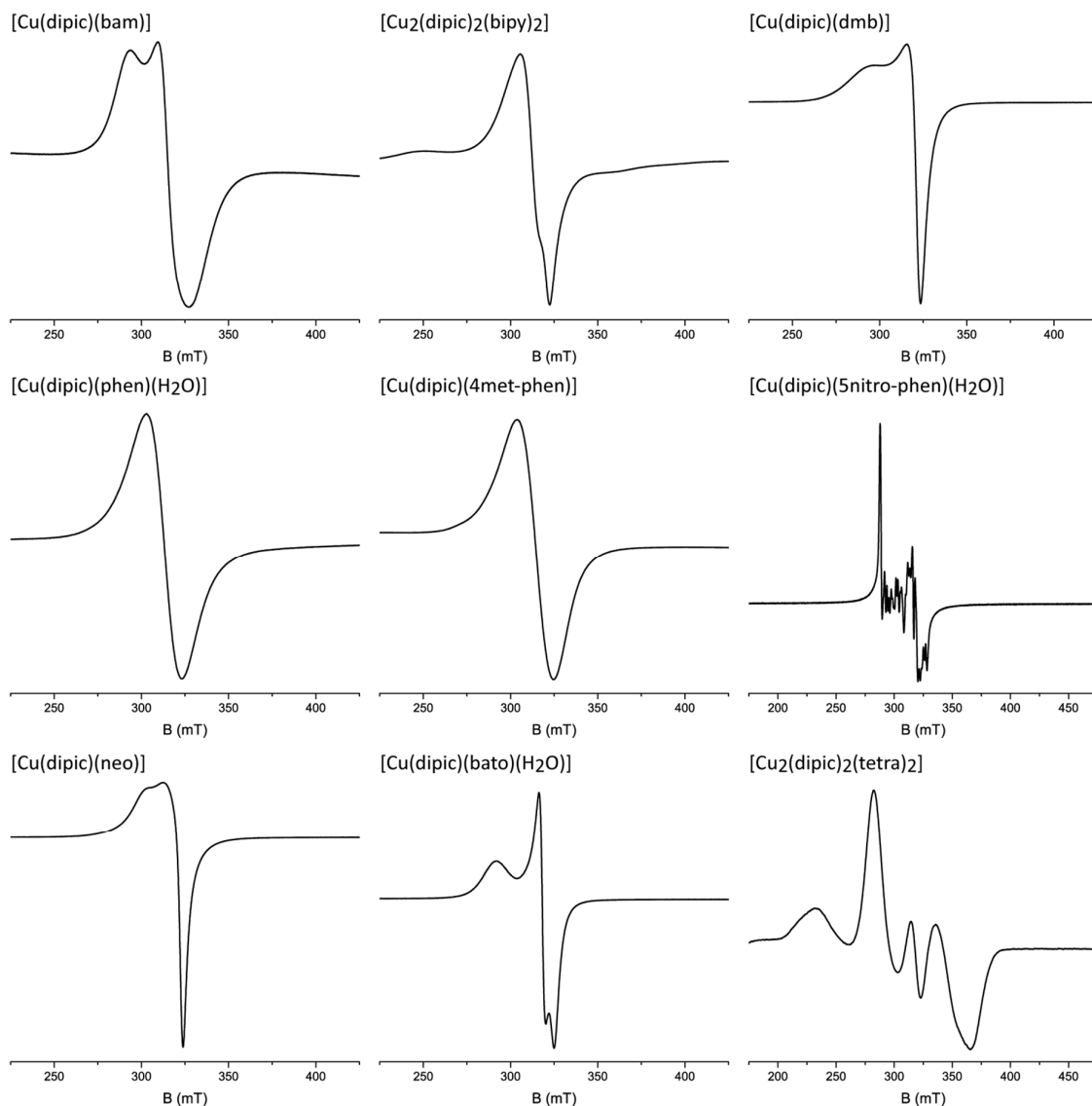


Figura 3.3.5. EPR de sólido policristalino a 77 K de compuestos [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x].

Para los complejos mononucleares los espectros obtenidos muestran características de centros de cobre(II) con simetría axial con diferente grado de acoplamiento. El espectro del complejo [Cu(dipic)(5nitro)] no corresponde a un espectro habitual para complejos de cobre(II). El [Cu₂(dipic)₂(tetra-phen)₂] presenta un perfil típico de dímeros de cobre(II) con simetría axial y acoplamiento antiferromagnético [74]. Los valores de *g* correspondientes a los compuestos mononucleares se muestran en la Tabla 3.3.3.

Tabla 3.3.3. Valores de *g* determinados gráficamente para los EPR de polvo cristalino de [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x].

Código	Compuesto	<i>g</i>	<i>g</i> _⊥	<i>g</i>
Cu2-16	[Cu(dipic)(bam)]	2,220	1,997	
Cu2-18	[Cu(dipic)(dmb)]	2,191	2,017	
Cu2-19	[Cu(dipic)(phen)(H ₂ O)]			2,084
Cu2-20	[Cu(dipic)(4metil-phen)]			2,075
Cu2-22	[Cu(dipic)(neo)]	2,145	2,014	
Cu2-23	[Cu(dipic)(bato)(H ₂ O)]	2,235	2,008	

Los complejos [Cu(dipic)(phen)(H₂O)] y [Cu₂(dipic)₂(bipy)₂] muestra espectros isotrópicos con pérdida de la estructura hiperfina debido a acoplamiento entre los centros metálicos. Para estos se observa una distancia intercobre de 5,283 y 5,557 Å, respectivamente. En [Cu(dipic)(phen)(H₂O)] se observa un camino de intercambio de tipo agua ecuatorial-carboxilato axial con una distancia a lo largo de los enlaces de 6,431 Å (Fig. 3.3.6 a). Los centros del complejo dinuclear [Cu₂(dipic)₂(bipy)₂] se conectan mediante puentes carboxilato syn-anti ecuatorial-axial, igual al observado en el complejo polimérico [Cu(Ala-Phe)] [112], con una distancia de 6,909 Å a lo largo de los enlaces entre los cobre(II) (Fig. 3.3.6 b).

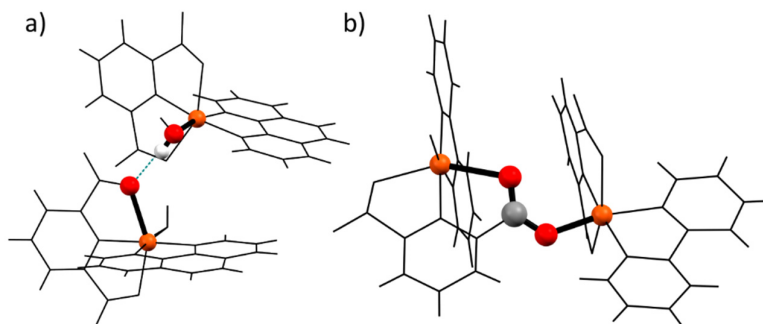


Figura 3.3.6. Estructura molecular de: a) [Cu(dipic)(phen)] y b) [Cu₂(dipic)₂(bipy)₂]. Se resalta los caminos que conectan los centros de cobre.

3.4 ESTABILIDAD TÉRMICA: DSC Y TGA

3.4.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(I): [CuCl(NN)(PPh₃)]

La estabilidad térmica de los compuestos se determinó mediante análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido. Los complejos [CuCl(NN)PPh₃] estudiados funden previo al inicio de la descomposición térmica. En la Tabla 3.4.1 se detallan las temperaturas de fusión y entalpía correspondientes a los compuestos obtenidos en este trabajo.

Tabla 3.4.1. Temperatura y entalpía de fusión para los compuestos [CuCl(NN)(PPh₃)].

Código	Compuesto	T _{fusión} (°C)	ΔH _{fusión} (kJ/mol)
Cu1-01	[CuCl(bipy)(PPh ₃)·H ₂ O]	209	48,05
Cu1-02	[CuCl(dmb)(PPh ₃)]	195	39,84
Cu1-03	[CuCl(phen)(PPh ₃)·0,25H ₂ O]	258	52,49
Cu1-04	[CuCl(neo)(PPh ₃)]	246	29,22

Las temperaturas de fusión determinadas dependen del ligando diimínico, encontrándose en torno a 200 °C para ligandos derivados de biperidina y 250 °C para derivados de fenantrolina. Esto está de acuerdo con lo reportado previamente para compuestos similares. [113, 114] Asimismo, la introducción de sustituyentes metilo tanto en la biperidina como en la fenantrolina induce una disminución de la temperatura y entalpía de fusión de los sólidos.

Se sugiere el producto de descomposición térmica teniendo en cuenta la presencia de una atmósfera inerte como una mezcla de cobre metálico y cloruro de cobre(I). Los resultados se resumen en la Tabla 4.3.2.

Tabla 4.3.2. Resumen de los resultados de los análisis termogravimétricos para los compuestos [CuCl(NN)(PPh₃)].

Código	Fórmula obtenida	Pérdida de masa experimental (%)	Pérdida de masa teórica (%)	Residuo final
Cu1-01	[CuCl(bipy)(PPh ₃)·H ₂ O]	82,71	83,17	0,25Cu·0,75CuCl
Cu1-02	[CuCl(dmb)(PPh ₃)]	86,93	86,40	0,70Cu·0,30CuCl
Cu1-03	[CuCl(phen)(PPh ₃)]	86,80	86,63	0,75Cu·0,25CuCl
Cu1-04	[CuCl(neo)(PPh ₃)]	87,42	87,29	0,75Cu·0,25CuCl

La descomposición para el compuesto con biperidina ocurre en seis pasos de pérdida de masa, mientras que para los compuestos con phen y neo se reduce a dos. Apartándose de esta tendencia, el compuesto de dmb no presenta señales correspondientes a flujo de energía en el DSC en el rango correspondiente a pérdidas de masa en el TGA. Este comportamiento es típico de compuestos para los cuales la descomposición ocurre por evaporación de los ligandos luego de la fusión como se encuentra previamente reportado para el compuesto [Cu(dmb)(PPh₃)₂]BF₄ [114].

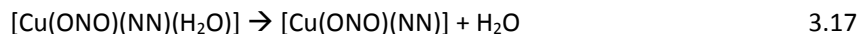
Como se puede observar las fórmulas obtenidas mediante TGA coinciden con la obtenida por análisis elemental y SC-DRX con excepción del complejo con fenantrolina para el cual no es posible observar la pérdida de masa correspondiente a un cuarto de molécula de agua por fórmula. Para el compuesto con biperidina se determina la temperatura (80 °C) y entalpía (-38,32 kJ/mol) de deshidratación.

3.4.2 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

Se estudió la estabilidad térmica de los compuestos [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x] obtenidos. Normalmente se observa la desolvatación del sólido a temperaturas menores a 200 °C según la ecuación 3.16.



La pérdida de las moléculas de agua coordinadas ocurre generalmente en el rango de temperatura de 200 a 250 °C (ecuación 3.17), siendo posible distinguir cuando la pérdida de solvente de cristalización o moléculas de agua coordinadas al metal. De esta manera es posible conocer el índice de coordinación para los compuestos cuya estructura cristalina no fue determinada.



En la Tabla 3.4.3 se resume los resultados de TGA y DSC, indicando el fragmento molecular al que corresponde cada pérdida de masa y la energía correspondiente a los procesos anteriores a la descomposición. La identidad de los residuos finales se propone en base al balance de masa.

La descomposición de los compuestos [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] ocurre con pérdida de la molécula de iminodiacetato y posteriormente el ligando diimínico, con excepción de los compuestos donde NN es bam y dmb. El residuo sólido de la descomposición a 800 °C es óxido de cobre(II) en todos los casos para los compuestos estudiados. Las moléculas de solvente para estos compuestos ocurren en un único paso de pérdida de masa para todos los compuestos salvo para los complejos [Cu(ida)(dmb)]·4H₂O y [Cu(ida)(5nitro-phen)(H₂O)]·H₂O. Para el primero es posible distinguir dos pasos energéticos, el primero correspondiente a la pérdida de tres moléculas de agua antes de 85 °C y un segundo paso con pérdida de una cuarta molécula de agua en el rango 85-173 °C. La temperatura indica que las moléculas de agua son de cristalización por lo tanto la diferencia energética observada se debe a la fuerza mediante las cuales se encuentran unidas en la red. Esto puede explicarse debido considerando que la estructura cristalina de [Cu(ida)(dmb)]·4H₂O presenta tres moléculas de agua que participan en tres enlaces de hidrógeno con moléculas de agua contiguas y las moléculas de complejo en la red, mientras que una cuarta participa en cuatro enlaces de hidrógeno en la red cristalina. Por otra parte, en la estructura cristalina de [Cu(ida)(5nitro-phen)(H₂O)]·H₂O presenta una molécula de agua coordinada al centro metálico de cobre(II) y una molécula de agua de cristalización. El análisis termogravimétrico permite diferenciar entre éstas, observándose que la molécula de cristalización se pierde antes de los 195 °C, mientras que la molécula de agua coordinada se pierde simultáneamente con el ligando iminodiacetato a temperaturas mayores. Los resultados para el complejo [Cu(ida)(bato)]·etOH presentan un error significativo debido a que el estudio fue realizado con poca cantidad de muestra.

La descomposición térmica de los compuestos [Cu(bida)(NN)] ocurre a temperaturas similares a las observadas para los complejos con iminodiacetato. Sin embargo, el residuo sólido final para tres de los cuatro compuestos analizados es carbonato de cobre(II). Mediante esta técnica es posible afirmar que el complejo [Cu(bida)(bam)]·2H₂O, para el cual no se obtuvo monocristales adecuados para difracción, presenta una molécula de agua coordinada, siendo [Cu(bida)(bam)(H₂O)]·H₂O la fórmula más adecuada para describirlo. Para el resto de los compuestos de la familia las moléculas de agua determinadas por análisis elemental constituyen solvente de cristalización pudiendo afirmar que el centro metálico se encuentra pentacoordinado. La degradación térmica de los ligandos ocurre simultáneamente, con excepción del complejo con bam en el cual la degradación ocurre en dos pasos con pérdida del ligando aniónico y luego el diimínico. El complejo de neo presenta un pico en el DSC correspondiente a la fusión del complejo simultánea con la pérdida de la molécula de agua de cristalización a 176 °C.

Tabla 3.4.3. Resumen de los resultados de TGA y DSC

Código	Fórmula obtenida	Temp. (°C)	Pérdida de masa exp. (%)	Pérdida de masa teo. (%)	Fragmento	ΔH (kJ/mol)	Comentario
Cu2-01	[Cu(ida)(bam)(H ₂ O)]·H ₂ O	20-170	8,57	8,97	2H ₂ O	-110,55 (115 °C)	4 pasos energéticos próximos
		170-420	44,00	42,60	bam		
		420-800	37,00	33,12	ida		Residuo final: CuO
Cu2-02	[Cu(ida)(bipy)]·6H ₂ O	24-150	21,88	23,55	6H ₂ O	-256,14 (68 °C)	
		150-800	58,632	59,11	ida + bipy		Residuo final: CuO
Cu2-03	[Cu(ida)(dmb)]·4H ₂ O	25-85	11,02	11,98	3H ₂ O	-161,28 (57 °C)	2 pasos energéticos próximos
		85-173	3,94	4,00	H ₂ O	-27,24 (137 °C)	
		173-235	40,49	40,85	dmb		
		235-800	25,35	25,52	ida		Residuo final: CuO
Cu2-04	[Cu(ida)(phen)(H ₂ O)]·H ₂ O	25-138	8,91	8,40	2H ₂ O	-98,58 (106 y 122 °C)	2 pasos energéticos próximos
		138-297	30,23	31,03	ida		
		297-800	40,41	42,96	phen		Residuo final: CuO
Cu2-05	[Cu(ida)(4metil-phen)]·4,5H ₂ O	24-151	17,62	17,25	4,5H ₂ O	-207,37 (74 °C)	
		151-304	23,64	24,92	ida		
		304-800	41,13	41,33	4metil-phen		Residuo final: CuO
Cu2-06	[Cu(ida)(5nitro-phen)(H ₂ O)]·H ₂ O	24-195	3,24	3,95	H ₂ O	-60,63 (125 °C)	
		195-294	32,21	32,71	H ₂ O + ida		Agua coordinada
		294-800	47,74	49,4	5nitro-phen		Residuo final: CuO
Cu2-07	[Cu(ida)(neo)]·2H ₂ O	25-180	7,61	8,21	2H ₂ O	-81,33 (75 °C)	
		180-334	31,06	30,32	ida		
		334-800	42,58	42,43	neo		Residuo final: CuO
Cu2-08	[Cu(ida)(bato)]·etOH	24-185	5,79	7,86	etOH	-27,74 (30 °C)	

		185-555	18,92	20,01	ida		
		555-800	55,28	58	bato		Residuo final: CuO
Cu2-10	[Cu(bida)(bam)(H ₂ O)]·H ₂ O	24-180	3,79	3,66	H ₂ O	ND	Pico ancho en DSC
		180-200	0	0	fusión	ND	Pico DSC próximo a descomposición
		200-260	45,87	44,14	bida + H ₂ O		
		260-800	35,00	34,79	bam		Residuo final: CuO
Cu2-11	[Cu(bida)(bipy)]·0,75H ₂ O	25-99	5,02	3,9	0,75H ₂ O		
		99-500	79,22	78,74	bida + bipy		Residuo final: CuO
Cu2-12	[Cu(bida)(phen)]·4H ₂ O	25-60	7,18	6,71	2H ₂ O	-42,61 (44 °C)	
		60-140	6,73	6,71	2H ₂ O		
		140-500	61,79	61,33	phen + parte bida		Residuo final: CuCO ₃
Cu2-14	[Cu(bida)(neo)]· H ₂ O	25-210	3,80	3,52	H ₂ O	-9,53	
		210-800	68,24	67,98	neo + parte benzida		Residuo final: CuCO ₃
Cu2-15	[Cu(bida)(bato)]·2,5H ₂ O	25-138	6,80	6,62	2,5H ₂ O	-31,56/-11,9/-16,62 (38/72/98 °C)	
		138-800	71,76	72,57	bato + parte bida		Residuo final: CuCO ₃
Cu2-16	[Cu(dipic)(bam)]·3,5H ₂ O	25-268	12,48	11,91	3,5H ₂ O	-149,01 (60 °C)	
		268-800				Fusión: -67,58 (269 °C)	Descomposición incompleta
Cu2-17	[Cu(dipic)(bipy)]·2,5H ₂ O	25-172	10,03	10,48	2,5H ₂ O	-91,55 (98 °C)	
		172-320	56,8	55,67	bipy + dimetilpy		dimetilpy = dimetil-piridina
		320-800	14,43	16,75	CO ₂ +CO		Residuo final: CuO
Cu2-18	[Cu(dipic)(dmb)]·6,5H ₂ O	25-62	7,86	8,5	2,5H ₂ O	-38,67 (45 °C)	
		62-138	12,31	13,6	4H ₂ O	-83,86 (80 °C)	
		138-344	48,17	45,16	dmb + dimetilpy	Fusión: -77,73	

						(253 °C)	
		344-800	14,67	13,59	CO ₂ +CO		Residuo final: CuO
Cu2-19	[Cu(dipic)(phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	25-177	11,73	11,68	3H ₂ O	-88,73 (64 °C)	
		177-800	60,89	59,48	phen + dimetilpy	Fusión: -77,73 (253 °C)	Residuo final: CuC ₂ O ₄
Cu2-20	[Cu(dipic)(4metil-phen)]·2,5H ₂ O	25-187	11,06	11,33	3H ₂ O	-127,52 (65 °C)	
		187-800	59,98	60,68	4metil-phen + dimetilpy		Residuo final: CuC ₂ O ₄
Cu2-21	[Cu(dipic)(5nitro-phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	25-190	10,79	10,64	3H ₂ O	-58,99/-77,27 (104/158 °C)	Dos pasos energéticos (a: 2H ₂ O y b: H ₂ O)
		190-800	50,58				Descomposición incompleta
Cu2-22	[Cu(dipic)(neo)]·2,5H ₂ O	25-97	9,19	9,34	2,5H ₂ O	-103,88 (48 °C)	
		97-345	44,78	43,21	neo		
		345-800	15,20	17,25	dimetilpy		Residuo final: CuC ₂ O ₄
Cu2-23	[Cu(dipic)(bato)(H ₂ O)]·H ₂ O	25-241	5,90	6,03	2H ₂ O	-100,5 (120 °C)	
		241-800	55,37	55,67	bato		[Cu(dipic)]

Los compuestos de la familia $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ presentan residuos sólidos finales diferentes. Para éstos se observa la formación de óxido de cobre(II) para los complejos con bipy y dmb, oxalato de cobre(II) y dipicolinato de cobre(II) como se detalla en la Tabla 4.4.3. Este comportamiento frente a la descomposición térmica en atmósfera de nitrógeno ha sido reportada previamente para complejos de dipicolinato de zinc [115]. Asimismo, el complejo $[\text{Cu}(\text{dipic})]$ no se descompone totalmente en atmósfera de nitrógeno a altas temperaturas [116]. En todos los casos se observa primero la pérdida del ligando diimínico y posterior o simultánea degradación incompleta del complejo $[\text{Cu}(\text{dipic})]$ por pérdida de dimetil-piridina para la formación de acetato de cobre(II). Estos análisis permitieron obtener información estructural de los compuestos con $[\text{Cu}(\text{dipic})(4\text{metil-phen})] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{dipic})(5\text{nitro-phen})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, para los cuales no se obtuvo una estructura cristalina. A partir de las temperaturas de pérdida de moléculas de agua se puede concluir que éstos presentan entornos penta y hexacoordinados, con una molécula de agua ocupando la sexta posición en el complejo ternario con 5nitro-phen.

3.5 CONCLUSIONES

Las conclusiones extraídas a partir de la información obtenida por las diferentes técnicas de caracterización en estado sólido se describen a continuación, clasificadas por familia de compuestos.

3.5.1. COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE COBRE(I): [CuCl(NN)PPh₃]

Se obtuvo cuatro compuestos heterolépticos de cobre(I) con fórmula general [CuCl(NN)PPh₃], para los cuales se resolvieron dos nuevas estructuras cristalinas correspondientes a los complejos: [CuCl(phen)PPh₃] y [CuCl(neo)PPh₃]. Presentan geometría tetraédrica por coordinación a dos átomos de nitrógeno diimínicos, un átomo de fósforo de la trifenilfosfina y anión cloruro.

El ligando diimínico determina la temperatura de fusión y descomposición térmica de los complejos, observándose menores valores para los compuestos con bipyridinas que con fenantrolinas.

3.5.2. COMPUESTOS HOMOLÉPTICOS DE COBRE(II): COBRE(II)-DIIMINA

Se obtuvo siete compuestos de coordinación homolépticos de la familia cobre(II)-diimina, de los cuales tres constituyen nuevos compuestos: [CuCl₂(4metil-phen)], [CuSO₄(5nitro-phen)]·3H₂O y [CuCl₂(tetra-phen)]. Se determinó la estructura cristalina de [Cu₂Cl₄(tetra-phen)₂].

Todos estos compuestos presentan índice de coordinación 5 y geometría de pirámide de base cuadrada. Se trata de compuestos versátiles con un ligando diimínico coordinado a cada centro de cobre que presentan estructuras mononucleares ([CuCl₂neo(H₂O)]), dinucleares ([Cu₂Cl₄phen₂] y [Cu₂Cl₄tetra-phen₂]·H₂O), así como también poliméricas ([CuCl₂bipy]_n y [CuCl₂dmb]_n).

El entorno de coordinación de los complejos [CuCl₂(4metil-phen)], [CuSO₄(5nitro-phen)]·3H₂O es igual que para aquellos para los cuales se cuenta con una estructura cristalina como se pudo confirmar mediante espectroscopía infrarroja.

3.5.3 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE COBRE(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

Se obtuvo veinticuatro compuestos heterolépticos de cobre(II) de la familia [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x], catorce de los cuales constituyen nuevos compuestos. De éstos últimos se resolvieron ocho nuevas estructuras cristalinas. El esquema de coordinación observado depende de la flexibilidad y forma del ligando aniónico.

Para los compuestos [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] se observa un esquema de coordinación N₃O+O con el iminodiacetato coordinado en una conformación *fac*-NO+O. La geometría del entorno de coordinación de los complejos pentacoordinados es PBC, con excepción del complejo [Cu(ida)(neo)], donde los sustituyentes orientados hacia el centro metálico inducen una distorsión importante hacia BPT, obteniéndose una geometría intermedia. Los compuestos de la familia hexacoordinados presentan geometrías de coordinación octaédricas con distorsión tetragonal.

El esquema de coordinación de los compuestos [Cu(bida)(NN)], en contraste, es N₂O₂+N debido a que el bida coordina con una conformación *fac*-O₂+N por estabilización a través de interacciones π-π intra e intermoleculares en la red cristalina. La coordinación de los compuestos cuya estructura cristalina no fue posible obtener fue confirmada sugerida a partir de las estructuras de los compuestos similares y los datos de espectroscopía infrarroja.

Los compuestos [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x] presentan el ligando diimínico coordinado perpendicular al dipicolinato. La geometría del centro de coordinación es octaédrica distorsionada (esquema de

coordinación N_3O+O_2), con la excepción de los complejos $[Cu(dipic)(bam)]$ y $[Cu(dipic)(neo)]$ pentacoordinados donde se observan geometrías de pirámide de base cuadrada (esquema de coordinación N_2O_2+N). Esta diferencia puede ser explicada en términos de la flexibilidad del ligando bam respecto a los diimínicos planos y el impedimento estérico provocado por los metilos en posición 2,9 para el segundo.

No se observa relación entre los ligandos y las temperaturas de descomposición térmica para los ligandos.

3.5.4 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS $[Co(ONO)(NN)(H_2O)]$

Se obtuvo dos nuevos compuestos de coordinación de la familia $[Co(ONO)(NN)(H_2O)]$, para los cuales se determinó la estructura cristalina.

Ambos complejos hexacoordinados presentan el ligando diimínico coordinado en el plano ecuatorial. El iminodiacetato en el complejo $[Co(ida)(neo)(H_2O)]$ coordina con una conformación *fac*-NO+O (esquema de coordinación N_3O+O_2) mientras que en $[Co(bida)(phen)(H_2O)]$ se observa una conformación *fac*- O_2+N (esquema de coordinación N_2O_2+NO) estabilizada por interacciones π - π intra e intermoleculares en la red.

3.6 REFERENCIAS

- [1] W. Massa, *Crystal structure determination*. ed., ed. Vol. 2011, Berlin; London: Springer.
- [2] J.P. Glusker, K.N. Trueblood (Eds.), *Crystal Structure Analysis: A Primer*, Oxford Science Publications, New York: International Union of Crystallography, 2010.
- [3] P. Müller, *Practical suggestions for better crystal structures*. *Crystallography Reviews*, 2009. 15(1): p. 57-83.
- [4] A.L. Patterson, *A Fourier Series Method for the Determination of the Components of Interatomic Distances in Crystals*. *Physical Review*, 1934. 46(5): p. 372-376.
- [5] M. Woolfson, *Direct methods - from birth to maturity*. *Acta Crystallogr. Sect. A*, 1987. 43(5): p. 593-612.
- [6] G. Sheldrick, *SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination*. *Acta Crystallogr. Sect. A*, 2015. 71(1): p. 3-8.
- [7] P. Müller, R. Herbst-Irmer, A.L. Spek, T.R. Schneider, M.R. Sawaya (Eds.), *Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL*, Oxford University Press, New York, 2006.
- [8] G. Sheldrick, *Crystal structure refinement with SHELXL*. *Acta Crystallographica Section C*, 2015. 71(1): p. 3-8.
- [9] G.M. Sheldrick, *A short history of SHELX*. *Acta Crystallogr. Sect. A*, 2008. 64: p. 112-122.
- [10] D. Watkin, *Structure refinement: some background theory and practical strategies*. *Journal of Applied Crystallography*, 2008. 41(3): p. 491-522.
- [11] C.R. Groom, I.J. Bruno, M.P. Lightfoot, S.C. Ward, *The Cambridge Structural Database*. *Acta Crystallographica Section B*, 2016. 72(2): p. 171-179.
- [12] C.R. Groom, F.H. Allen, *The Cambridge Structural Database in Retrospect and Prospect*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2014. 53(3): p. 662-671.
- [13] F.A. Cotton, G. Wilkinson, *Química Inorgánica Avanzada*. 4ta edición ed., ed. Vol. 1990, México: Ed. Limusa.
- [14] R. Starosta, M. Puchalska, J. Cybinska, M. Barys, A.V. Mudring, *Structures, electronic properties and solid state luminescence of Cu(I) iodide complexes with 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline and aliphatic aminomethylphosphines or triphenylphosphine*. *Dalton Transactions*, 2011. 40(11): p. 2459-2468.
- [15] A.W. Addison, T.N. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G.C. Verschoor, *Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2[prime or minute]-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate*. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1984. 0(7): p. 1349-1356.
- [16] C. Sutton, C. Risko, J.-L. Brédas, *Noncovalent Intermolecular Interactions in Organic Electronic Materials: Implications for the Molecular Packing vs Electronic Properties of Acenes*. *Chemistry of Materials*, 2016. 28(1): p. 3-16.
- [17] T.S. Thakur, R. Dubey, G.R. Desiraju, *Crystal Structure and Prediction*. *Annual Review of Physical Chemistry*, 2015. 66(1): p. 21-42.
- [18] J. Costandy, V.K. Michalis, I.N. Tsimpanogiannis, A.K. Stubos, I.G. Economou, *The role of intermolecular interactions in the prediction of the phase equilibria of carbon dioxide hydrates*. *The Journal of Chemical Physics*, 2015. 143(9): p. 094506.

- [19] M.C. Demirel, M. Cetinkaya, A. Pena-Francesch, H. Jung, *Recent Advances in Nanoscale Bioinspired Materials*. Macromolecular Bioscience, 2015. 15(3): p. 300-311.
- [20] J. Wen, W. Li, S. Chen, J. Ma, *Simulations of molecular self-assembled monolayers on surfaces: packing structures, formation processes and functions tuned by intermolecular and interfacial interactions*. Physical Chemistry Chemical Physics, 2016. 18(33): p. 22757-22771.
- [21] S.N. Bhattachar, L.A. Deschenes, J.A. Wesley, *Solubility: it's not just for physical chemists*. Drug Discovery Today, 2006. 11(21-22): p. 1012-1018.
- [22] R. Docherty, K. Pencheva, Y.A. Abramov, *Low solubility in drug development: de-convoluting the relative importance of solvation and crystal packing*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2015. 67(6): p. 847-856.
- [23] M. Usman, F. Arjmand, M. Ahmad, M.S. Khan, I. Ahmad, S. Tabassum, *A comparative analyses of bioactive Cu(II) complexes using Hirshfeld surface and density functional theory (DFT) methods: DNA binding studies, cleavage and antibiofilm activities*. Inorganica Chimica Acta, 2016. 453: p. 193-201.
- [24] M.-C. Zhu, X.-T. Cui, F.-C. Zhao, X.-Y. Ma, Z.-B. Han, E.-J. Gao, *Synthesis, characterization, and DNA interaction of novel Pt(II) complexes and their cytotoxicity, apoptosis and molecular docking*. RSC Advances, 2015. 5(59): p. 47798-47808.
- [25] A. Sosnik, *Drug self-assembly: A phenomenon at the nanometer scale with major impact in the structure–biological properties relationship and the treatment of disease*. Progress in Materials Science, 2016. 82: p. 39-82.
- [26] G.R. Desiraju, *Crystal engineering: solid state supramolecular synthesis*. Current Opinion in Solid State and Materials Science, 1997. 2(4): p. 451-454.
- [27] G. R. Desiraju, *Designer crystals: intermolecular interactions, network structures and supramolecular synthons*. Chemical Communications, 1997. (16): p. 1475-1482.
- [28] G.R. Desiraju, *Crystal engineering: A brief overview*. Journal of Chemical Sciences, 2010. 122(5): p. 667-675.
- [29] G.R. Desiraju, *Crystal Engineering: From Molecule to Crystal*. Journal of the American Chemical Society, 2013. 135(27): p. 9952-9967.
- [30] G.R. Desiraju, *Hydrogen bonds and other intermolecular interactions in organometallic crystals*. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, 2000. (21): p. 3745-3751.
- [31] D. Braga, F. Grepioni, *Intermolecular Interactions in Nonorganic Crystal Engineering*. Accounts of Chemical Research, 2000. 33(9): p. 601-608.
- [32] D. Braga, *Inorganic crystal engineering: a personal perspective*. Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions, 2000. (21): p. 3705-3713.
- [33] J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry—Scope and Perspectives Molecules, Supermolecules, and Molecular Devices (Nobel Lecture)*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1988. 27(1): p. 89-112.
- [34] J.-M. Lehn, *Perspectives in Supramolecular Chemistry—From Molecular Recognition towards Molecular Information Processing and Self-Organization*. Angewandte Chemie International Edition in English, 1990. 29(11): p. 1304-1319.
- [35] G.R. Desiraju, *Crystal engineering. From molecules to materials*. Journal of Molecular Structure, 2003. 656(1-3): p. 5-15.
- [36] E. Persch, O. Dumele, F. Diederich, *Molecular Recognition in Chemical and Biological Systems*. Angewandte Chemie International Edition, 2015. 54(11): p. 3290-3327.
- [37] J.-M. Lehn, *Perspectives in Chemistry—Aspects of Adaptive Chemistry and Materials*. Angewandte Chemie International Edition, 2015. 54(11): p. 3276-3289.

- [38] A. Gavezzotti, L.L. Presti, *Building Blocks of Crystal Engineering: A Large-Database Study of the Intermolecular Approach between C–H Donor Groups and O, N, Cl, or F Acceptors in Organic Crystals*. *Crystal Growth & Design*, 2016. 16(5): p. 2952-2962.
- [39] J.D. Dunitz, A. Gavezzotti, *Supramolecular Synthons: Validation and Ranking of Intermolecular Interaction Energies*. *Crystal Growth & Design*, 2012. 12(12): p. 5873-5877.
- [40] G.R. Desiraju, *Supramolecular Synthons in Crystal Engineering—A New Organic Synthesis*. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1995. 34(21): p. 2311-2327.
- [41] O.V. Shishkin, R.I. Zubatyuk, S.V. Shishkina, V.V. Dyakonenko, V.V. Medvediev, *Role of supramolecular synthons in the formation of the supramolecular architecture of molecular crystals revisited from an energetic viewpoint*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2014. 16(14): p. 6773-6786.
- [42] E. Arunan, R. Desiraju Gautam, A. Klein Roger, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, C. Clary David, H. Crabtree Robert, J. Dannenberg Joseph, P. Hobza, G. Kjaergaard Henrik, C. Legon Anthony, B. Mennucci, J. Nesbitt David, Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011), in *Pure and Applied Chemistry*, Editor^Editors. 2011. p. 1637.
- [43] R. Taylor, *It Isn't, It Is: The C–H...X (X = O, N, F, Cl) Interaction Really Is Significant in Crystal Packing*. *Crystal Growth & Design*, 2016. 16(8): p. 4165-4168.
- [44] C.B. Aakeroy, K.R. Seddon, *The hydrogen bond and crystal engineering*. *Chemical Society Reviews*, 1993. 22(6): p. 397-407.
- [45] G.R. Desiraju, T. Steiner (Eds.), *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, Oxford University Press, 1999.
- [46] S. Subramanian, M.J. Zaworotko, *Exploitation of the hydrogen bond: recent developments in the context of crystal engineering*. *Coordination Chemistry Reviews*, 1994. 137: p. 357-401.
- [47] S. Sarkhel, G.R. Desiraju, *N–H...O, O–H...O, and C–H...O hydrogen bonds in protein–ligand complexes: Strong and weak interactions in molecular recognition*. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 2004. 54(2): p. 247-259.
- [48] M. Nishio, *The CH/[small pi] hydrogen bond in chemistry. Conformation, supramolecules, optical resolution and interactions involving carbohydrates*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2011. 13(31): p. 13873-13900.
- [49] U. Koch, P.L.A. Popelier, *Characterization of C–H–O hydrogen bonds on the basis of the charge density*. *Journal of Physical Chemistry*, 1995. 99(24): p. 9747-9754.
- [50] C.A. Hunter, J.K.M. Sanders, *The nature of .pi.-.pi. interactions*. *Journal of the American Chemical Society*, 1990. 112(14): p. 5525-5534.
- [51] C.R. Martinez, B.L. Iverson, *Rethinking the term "pi-stacking"*. *Chemical Science*, 2012. 3(7): p. 2191-2201.
- [52] I.J. Bruno, J.C. Cole, J.P.M. Lommerse, R.S. Rowland, R. Taylor, M.L. Verdonk, *IsoStar: A library of information about nonbonded interactions*. *J Comput Aided Mol Des*, 1997. 11(6): p. 525-537.
- [53] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *Mercury: visualization and analysis of crystal structures*. *Journal of Applied Crystallography*, 2006. 39(3): p. 453-457.
- [54] P.A. Wood, T.S.G. Olsson, J.C. Cole, S.J. Cottrell, N. Feeder, P.T.A. Galek, C.R. Groom, E. Pidcock, *Evaluation of molecular crystal structures using Full Interaction Maps*. *CrystEngComm*, 2013. 15(1): p. 65-72.
- [55] F.L. Hirshfeld, *Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities*. *Theoretica chimica acta*, 1977. 44(2): p. 129-138.
- [56] F.L. Hirshfeld, H. Hope, *An X-ray determination of the charge deformation density in 2-cyanoguanidine*. *Acta Crystallographica Section B*, 1980. 36(2): p. 406-415.

- [57] G. Moss, P. Coppens, *Space partitioning and the effects of molecular proximity on electrostatic moments of the crystalline formamide molecule*. Chemical Physics Letters, 1980. 75(2): p. 298-302.
- [58] M.A. Spackman, J.J. McKinnon, *Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals*. CrystEngComm, 2002. 4(66): p. 378-392.
- [59] A.S. Mitchell, M.A. Spackman, *Molecular surfaces from the promolecule: A comparison with Hartree–Fock ab initio electron density surfaces*. Journal of Computational Chemistry, 2000. 21(11): p. 933-942.
- [60] Z.A. Keyvani, S. Shahbazian, M. Zahedi, *Tracing the Fingerprint of Chemical Bonds within the Electron Densities of Hydrocarbons: A Comparative Analysis of the Optimized and the Promolecule Densities*. ChemPhysChem, 2016. p. n/a-n/a.
- [61] J.J. McKinnon, M.A. Spackman, A.S. Mitchell, *Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals*. Acta Crystallographica Section B, 2004. 60(6): p. 627-668.
- [62] J.J. McKinnon, D. Jayatilaka, M.A. Spackman, *Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces*. Chemical Communications, 2007. (37): p. 3814-3816.
- [63] M.A. Spackman, D. Jayatilaka, *Hirshfeld surface analysis*. CrystEngComm, 2009. 11(1): p. 19-32.
- [64] K. Nakamoto (Ed.), *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part A*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, USA, 2009.
- [65] J.E. Stewart, *Vibrational Spectra of Primary and Secondary Aliphatic Amines*. The Journal of Chemical Physics, 1959. 30(5): p. 1259-1265.
- [66] J. Coates, *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, 2006.
- [67] K. Nakamoto (Ed.), *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part B*, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, USA, 2009.
- [68] N. Alvarez, N. Veiga, S. Iglesias, M.H. Torre, G. Facchin, *Synthesis, structural characterization and DNA interaction of new copper-terpyridine complexes*. Polyhedron, 2014. 68: p. 295-302.
- [69] S. Iglesias, N. Alvarez, M.H. Torre, E. Kremer, J. Ellena, R.R. Ribeiro, R.P. Barroso, A.J. Costa-Filho, G.M. Kramer, G. Facchin, *Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of ternary copper(II)–dipeptide–phenanthroline complexes. A step towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2014. 139(0): p. 117-123.
- [70] B.A. Goodman, J.B. Raynor, in: H.J. Emeléus, A.G. Sharpe (Eds.), *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, vol. Volume 13, Academic Press, 1970, pp. 135-362.
- [71] A. Carrington, A.D. McLachlan (Eds.), *Introduction to Magnetic Resonance with applications to chemistry and chemical physics*, Harper & Row, New York, 1969.
- [72] B.J. Hathaway, D.E. Billing, *The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper(II) ion*. Coordination Chemistry Reviews, 1970. 5(2): p. 143-207.
- [73] B.J. Hathaway, *Complex Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1984, pp. 55-118.
- [74] T.D. Smith, J.R. Pilbrow, *The determination of structural properties of dimeric transition metal ion complexes from epr spectra*. Coordination Chemistry Reviews, 1974. 13(2): p. 173-278.
- [75] S. Vyazovkin, *Characterization of Materials*, John Wiley & Sons, Inc., 2002.
- [76] P. Gabbot (Ed.), *Principles and applications of Thermal Analysis*, Blackwell Publishing, Oxford, UK, 2008.
- [77] A.W. Coats, J.P. Redfern, *Thermogravimetric analysis. A review*. Analyst, 1963. 88(1053): p. 906-924.
- [78] J.W. Steed, D.R. Turner, K. Wallace, *Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry*, in, Editor^Editors. 2007, John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. p.

- [79] M.a. Hernández-Molina, J. González-Platas, C. Ruiz-Pérez, F. Lloret, M. Julve, *Crystal structure and magnetic properties of the single- μ -chloro copper(II) chain [Cu(bipy)Cl₂] (bipy = 2,2'-bipyridine)*. *Inorganica Chimica Acta*, 1999. 284(2): p. 258-265.
- [80] R. Nita, J.R. Deschamps, S.A. Trammell, D.A. Knight, *Crystal structure of catena-poly[[chlorido(4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine- κ]2N,N')copper(II)]- μ -chlorido]*. *Acta Crystallographica Section E*, 2015. 71(6): p. 624-627.
- [81] B. Viossat, J.F. Gaucher, A. Mazurier, M. Selkti, A. Tomas, *Crystal structure of bis(μ -chloro)bis[chloro-(o-phenanthroline-N,N')-copper(II)], Cu₂(C₁₂H₈N₂)₂(Cl₂)₂*. *Zeitschrift für Kristallographie - New Crystal Structures* 1998. 213(1-4): p. 343-344.
- [82] C.-F. Ding, X.-M. Li, M. Zhu, H. Xu, S.-S. Zhang, *Aquadichloro(2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline- κ]2N,N)copper(II)*. *Acta Crystallographica Section E*, 2006. 62(3): p. m604-m605.
- [83] S. Kumar Seth, B. Dey, T. Kar, S. Mukhopadhyay, *Experimental observation of supramolecular carbonyl- π / π - π / π -carbonyl assemblies of CuII complex of iminodiacetate and dipyridylamine*. *Journal of Molecular Structure*, 2010. 973(1-3): p. 81-88.
- [84] G. Nardin, L. Randaccio, R.P. Bonomo, E. Rizzarelli, *Properties and structural characterization of copper(II) mixed complexes with 2,2[prime or minute]-bipyridyl and iminodiacetate or pyridine-2,6-dicarboxylate*. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1980. (3): p. 369-375.
- [85] B. Selvakumar, V. Rajendiran, P. Uma Maheswari, H. Stoeckli-Evans, M. Palaniandavar, *Structures, spectra, and DNA-binding properties of mixed ligand copper(II) complexes of iminodiacetic acid: The novel role of diimine co-ligands on DNA conformation and hydrolytic and oxidative double strand DNA cleavage*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2006. 100(3): p. 316-330.
- [86] S. Iglesias, N. Alvarez, M.G. Kramer, M.H. Torre, E. Kremer, J. Ellena, A.J. Costa-Filho, G. Facchin, *Structural Characterization and Cytotoxic Activity of Heteroleptic Copper (II) Complexes with L-Dipeptides and 5-NO₂-Phenanthroline. Crystal Structure of [Cu(Phe-Ala)(5-NO₂-Phen)].4H₂O*. *Structural Chemistry and Crystallography Communication*, 2015. 1(1): p. 1-7.
- [87] N. Alvarez, S. Iglesias, D. Vinas, M. Torre, E. Kremer, J. Ellena, A. Costa-Filho, G. Kramer, G. Facchin, *Structural study of new cytotoxic heteroleptic Copper (II) complexes*. *Acta Crystallogr. Sect. A*, 2014. 70(a1): p. C1229.
- [88] M.R. Cargill, G. Sandford, A.J. Tadeusiak, D.S. Yufit, J.A.K. Howard, P. Kilickiran, G. Nelles, *Palladium-Catalyzed C-F Activation of Polyfluoronitrobenzene Derivatives in Suzuki-Miyaura Coupling Reactions*. *The Journal of Organic Chemistry*, 2010. 75(17): p. 5860-5866.
- [89] M.-C.P. Yeh, M.-N. Lin, W.-J. Chang, J.-L. Liou, Y.-F. Shih, *Synthesis of cis-3-Acyl-4-alkenylpyrrolidines via Gold(I)-Catalyzed Cycloisomerization Reaction of (Z)-8-Aryl-5-tosyl-5-azaoc-2-en-7-yn-1-ols*. *The Journal of Organic Chemistry*, 2010. 75(17): p. 6031-6034.
- [90] N.C. Payne, *Crystal structure and absolute configuration of (+)546-trans-dinitro(1,10-diamino-4,7-diazadecane)cobalt(III) bromide*. *Inorg. Chem.*, 1972. 11(6): p. 1376-1381.
- [91] J.M.A. Robinson, D. Philp, K.D.M. Harris, B.M. Kariuki, *Weak interactions in crystal engineering-understanding the recognition properties of the nitro group*. *New Journal of Chemistry*, 2000. 24(10): p. 799-806.
- [92] T.E. Ellenberger, C.J. Brandl, K. Struhl, S.C. Harrison, *The GCN4 basic region leucine zipper binds DNA as a dimer of uninterrupted α Helices: Crystal structure of the protein-DNA complex*. *Cell*, 1992. 71(7): p. 1223-1237.
- [93] P.B. Harbury, P.S. Kim, T. Alber, *Crystal structure of an isoleucine-zipper trimer*. *Nature*, 1994. 371(6492): p. 80-83.
- [94] P.B. Moore, *Structural Motifs in RNA*. *Annual Review of Biochemistry*, 1999. 68(1): p. 287-300.
- [95] A.P. Bisson, F.J. Carver, D.S. Eggleston, R.C. Haltiwanger, C.A. Hunter, D.L. Livingstone, J.F. McCabe, C. Rotger, A.E. Rowan, *Synthesis and Recognition Properties of Aromatic Amide Oligomers: Molecular Zippers*. *Journal of the American Chemical Society*, 2000. 122(37): p. 8856-8868.

- [96] J. Granifo, M.a.T. Garland, R. Baggio, *Hydrogen bonding and π -stacking interactions in the zipper-like supramolecular structure of the monomeric cadmium(II) complex [Cd(pyterpy)(H₂O)(NO₃)₂] (pyterpy = 4'-(4-pyridyl)-2,2':6',2''-terpyridine)*. Inorganic Chemistry Communications, 2004. 7(1): p. 77-81.
- [97] R. Loganathan, S. Ramakrishnan, M. Ganeshpandian, N.S.P. Bhuvanesh, M. Palaniandavar, A. Riyasdeen, M.A. Akbarsha, *Mixed ligand copper(II) dicarboxylate complexes: the role of co-ligand hydrophobicity in DNA binding, double-strand DNA cleavage, protein binding and cytotoxicity*. Dalton Transactions, 2015. 44(22): p. 10210-10227.
- [98] S. Ramakrishnan, V. Rajendiran, M. Palaniandavar, V.S. Periasamy, B.S. Srinag, H. Krishnamurthy, M.A. Akbarsha, *Induction of Cell Death by Ternary Copper(II) Complexes of L-Tyrosine and Diimines: Role of Coligands on DNA Binding and Cleavage and Anticancer Activity*. Inorg. Chem., 2009. 48(4): p. 1309-1322.
- [99] D.K. Patel, D. Choquesillo-Lazarte, A. Domínguez-Martín, M.P. Brandi-Blanco, J.M. González-Pérez, A. Castiñeiras, J. Niclós-Gutiérrez, *Chelating Ligand Conformation Driving the Hypoxanthine Metal Binding Patterns*. Inorg. Chem., 2011. 50(21): p. 10549-10551.
- [100] S. Iglesias, N. Alvarez, M.H. Torre, E. Kremer, J. Ellena, R.R. Ribeiro, R.P. Barroso, A.J. Costa-Filho, G.M. Kramer, G. Facchin, *Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of ternary Copper(II)-dipeptide-phenanthroline complexes. A step towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer*. Journal of Inorganic Biochemistry. (0): p.
- [101] İ. Uçar, A. Bulut, O. Büyükgüngör, *Synthesis, crystal structure, EPR and electrochemical studies of copper(II) dipicolinate complex with 2,2'-dipyridylamine ligand*. Journal of Physics and Chemistry of Solids, 2007. 68(12): p. 2271-2277.
- [102] B. Das, J.B. Baruah, *Assembling of copper(II) dipicolinate complexes*. Polyhedron, 2012. 31(1): p. 361-367.
- [103] H.M. Zhang, Q.Q. You, L.Z. Wu, L. Liu, L.R. Yang, *Construction of 0D to 3D Copper(II) MOFs based on heterocyclic carboxylic acid: Synthesis, structures, cyclic voltammograms, and luminescent properties*. Russian Journal of Coordination Chemistry, 2014. 40(5): p. 304-313.
- [104] I. Ucar, A. Bulut, O. Buyukgungor, *(2,9-Dimethyl-1,10-phenanthroline-[kappa]2N,N')(pyridine-2,6-dicarboxylato-[kappa]3O2,N,O6)copper(II) trihydrate*. Acta Crystallographica Section C, 2005. 61(11): p. m479-m481.
- [105] M.P. Brandi-Blanco, D. Choquesillo-Lazarte, J.M. González-Pérez, A. Castiñeiras, J. Niclós-Gutiérrez, *Mixed-ligand Complexes with 2,6-Pyridinedicarboxylato(2-) and 4,7-Diphenyl-1,10-Phenanthroline Ligands, [MII(pdc)(DPphen)(H₂O)]·H₂O (M = Co or Cu)*. Synthesis, Crystal Structures and Properties. Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie, 2005. 631(11): p. 2081-2085.
- [106] M. Reiher, G. Brehm, S. Schneider, *Assignment of Vibrational Spectra of 1,10-Phenanthroline by Comparison with Frequencies and Raman Intensities from Density Functional Calculations*. The Journal of Physical Chemistry A, 2004. 108(5): p. 734-742.
- [107] S.L. Howell, K.C. Gordon, *Spectroscopic and Density Functional Theory Studies of 1,10-Phenanthroline, Its Radical Anion, and [Cu(Phen)(PPh₃)₂]⁺*. The Journal of Physical Chemistry A, 2004. 108(13): p. 2536-2544.
- [108] H.-B. Xu, L.-K. Yan, Z.-M. Su, S.-M. Yue, H.-J. Zhang, K.-Z. Shao, Y.-H. Zhao, *Synthesis, Crystal Structure and Spectroscopic Studies of a Supramolecular Compound [Cu(IDA)(phen)(H₂O)]·4H₂O Built from π - π Interactions and Hydrogen Bonds*. Transition Metal Chemistry, 2004. 29(5): p. 471-476.
- [109] C.-q. Yuan, Z.-h. Peng, Q.-c. Pan, D.-c. Li, Y.-f. Shen, *Spectroscopic and theoretical studies on copper(II) complex of maleonitriledithiolate and 5-nitro-1,10-phenanthroline*. Journal of Molecular Structure, 2006. 789(1-3): p. 52-58.

- [110] Z.A. Siddiqi, M. Shahid, M. Khalid, S. Kumar, *Antimicrobial and SOD activities of novel transition metal ternary complexes of iminodiacetic acid containing α -diimine as auxiliary ligand*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009. 44(6): p. 2517-2522.
- [111] N. Smrečki, O. Jović, V. Stilinović, B.-M. Kukovec, M. Đaković, Z. Popović, *Cobalt(II) and nickel(II) complexes with N-benzyl- and N-(p-nitrobenzyl)iminodiacetic acids. Structural and vibrational spectroscopic characterization and DFT study*. Inorganica Chimica Acta, 2016. 453: p. 95-103.
- [112] E.D. Vieira, N.M.C. Casado, G. Facchin, M.H. Torre, A.J. Costa-Filho, R. Calvo, *Weak Exchange Interaction Supported by a Biologically Relevant Long Chemical Bridge in a Cu–Peptide Model Compound*. Inorg. Chem., 2006. 45(7): p. 2942-2947.
- [113] J. Min, Q. Zhang, W. Sun, Y. Cheng, L. Wang, *Neutral copper(i) phosphorescent complexes from their ionic counterparts with 2-(2[prime or minute]-quinoly)benzimidazole and phosphine mixed ligands*. Dalton Transactions, 2011. 40(3): p. 686-693.
- [114] I. Andres-Tome, J. Fyson, F. Baiao Dias, A.P. Monkman, G. Iacobellis, P. Coppo, *Copper(i) complexes with bipyridyl and phosphine ligands: a systematic study*. Dalton Transactions, 2012. 41(28): p. 8669-8674.
- [115] Z. Vargová, V.r. Zeleňák, I. Čisáková, K.n. Györyová, *Correlation of thermal and spectral properties of zinc(II) complexes of pyridinecarboxylic acids with their crystal structures*. Thermochemica Acta, 2004. 423(1–2): p. 149-157.
- [116] G. D'Ascenzo, A. Marino, M. Sabbatini, T. Bica, *A thermoanalytical study of dipicolinic acid acting as a terdentate ligand in coordination compounds of divalent metal ions*. Thermochemica Acta, 1978. 25(3): p. 325-332.

4

CARACTERIZACIÓN EN SOLUCIÓN

En este capítulo se describe los estudios de conductividad, espectroscopía electrónica y resonancia paramagnética electrónica.

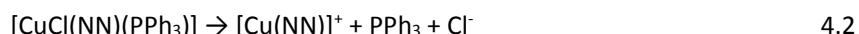
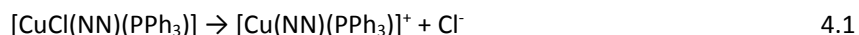
4.0 Introducción	128
4.0.1 Conductividad en solución	128
4.0.2 Espectroscopía electrónica en solución aplicada a la elucidación estructural	129
4.0.2.1 Espectros electrónicos de compuestos de cobre	129
4.0.2.2 Espectros electrónicos de transferencia de carga	130
4.0.2.3 Estudio del entorno de coordinación en solución para compuestos de Cu(II)	131
4.0.3 Espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica de solución congelada y temperatura ambiente	132
4.0.3.1 Espectros de soluciones congeladas de compuestos de Cu(II)	132
4.0.3.1 Espectros de soluciones a temperatura ambiente de compuestos de Cu(II)	133
4.1 Conductividad	134
4.1.1 Conductividad de compuestos [CuCl(NN)PPh₃] en DMSO	134
4.1.2 Conductividad de compuestos [Cu(ONO)(NN)] en agua	134
4.1.2.1 Estabilidad frente a la disociación en solución acuosa	135
4.1.2.2 Variación de la conductividad con el tiempo	135
4.2 Espectroscopía electrónica	136
4.2.1 Espectroscopía electrónica de compuestos de Cu(I)	136
4.2.2 Espectroscopía electrónica de compuestos de Cu(II)	138
4.2.2.1 Complejos homolépticos de Cu(II): cobre(II)-diimina	139
4.2.2.2 Complejos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ida)(NN)(H ₂ O) _x]	140
4.2.2.3 Complejos heterolépticos de Cu(II): [Cu(bida)(NN)]	141
4.2.2.4 Complejos heterolépticos de Cu(II): [Cu(dipic)(NN)(H ₂ O) _x]	142
4.3 Espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica en solución	144
4.3.1 Estabilidad de compuestos de Cu(I) en solución	144
4.3.2 Espectros de solución congelada de compuestos homolépticos de Cu(II): cobre(II)-diimina	144
4.3.3 Espectros de solución congelada de compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	146
4.3.4 Espectros de solución a temperatura ambiente de compuestos homolépticos de Cu(II): cobre(II)-diimina	148
4.3.5 Espectros de solución a temperatura ambiente de compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	150
4.5 Conclusiones	151
4.5.1 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)PPh ₃]	151
4.5.2 Compuestos homolépticos de Cu(II): cobre(II)-diimina	151
4.5.3 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	152
4.6 Referencias	153

4.0 INTRODUCCIÓN

4.0.1 CONDUCTIVIDAD EN SOLUCIÓN

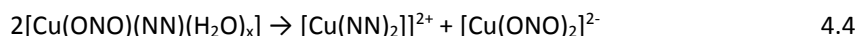
La conductividad de un electrolito en solución depende del solvente, la estequiometría, la velocidad de difusión y el grado de disociación del electrolito. Para la interpretación de los resultados de conductividad es necesario conocer los posibles equilibrios de disociación que involucran iones cargados en los que pueden participar los sistemas en estudio.

Para el sistema $[\text{CuCl}(\text{NN})(\text{PPh}_3)]$ los equilibrios de disociación propuestos en base a bibliografía se describen en las ecuaciones 4.1 a 4.3.



Para el sistema $[\text{CuBF}_4(\text{NN})(\text{PPh}_3)]$, donde NN son fenantrolina y neocuproina, muestran que la reacción 4.1 es la que sucede en mayor extensión, siendo la especie $[\text{Cu}(\text{NN})(\text{PPh}_3)]^+$ la mayoritaria en solución [1]. Además Kirchoff et al., mediante el estudio de los cationes $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]^+$ y $[\text{Cu}(\text{neo})(\text{PPh}_3)_2]^+$, determinaron que las especies mayoritarias en solución son $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)]^+$ para el primero y una mezcla de las especies $[\text{Cu}(\text{neo})(\text{PPh}_3)]^+$ y $[\text{Cu}(\text{neo})_2]^+$ para el segundo. Estos resultados evidencian que la reacción 4.3 ocurre en mayor extensión para el complejo con neo que para aquel con phen [2].

Para el estudio del sistema $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ se tienen en cuenta la especiación química del complejo $[\text{Cu}(\text{ida})(5,5'\text{-dimetil-2,2'-bipiridina})]$ en solución acuosa. En ésta se observa que a pH = 7 coexisten en porcentajes comparables las especies $[\text{Cu}(\text{ida})(5,5'\text{-dimetil-2,2'-bipiridina})]$, $[\text{Cu}(\text{ida})_2]^{2-}$ y $[\text{Cu}(5,5'\text{-dimetil-2,2'-bipiridina})_2]^{2+}$. Además, para los sistemas $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bipy})]$ y $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{bipy})]$ los logaritmos de las constantes de formación de los complejos ternarios y los homolépticos di-sustituídos con ambos ligandos se encuentran en torno a 16, lo que sugiere el mismo comportamiento que el observado para $[\text{Cu}(\text{ida})(5,5'\text{-dimetil-2,2'-bipiridina})]$. [3, 4] En función de estos antecedentes la posible reacción de disociación a estudiar es la descrita en la ecuación 4.4.



Los compuestos de la familia $[\text{Cu}(\text{acetilacetato})(\text{NN})]$ y $[\text{Cu}(\text{glicinato})(\text{NN})]$, con potente actividad antitumoral, presentan conductividades molares en torno a $35\text{-}45 \text{ Scm}^2\text{mol}^{-1}$. A pesar de estos valores que indican disociación parcial de los complejos el comportamiento de los mismos se puede explicar satisfactoriamente considerando únicamente la especie neutra en solución. [5]

Como se discutió anteriormente, los resultados obtenidos por conductimetría permiten solamente determinar la presencia de especies cargadas en solución pero no la identidad de las mismas. No en tanto, el conocimiento de los sistemas de estudio permite sugerir las especies posibles.

Para obtener información cuantitativa de las especies en solución es necesario realizar estudios potenciométricos que permitan determinar la distribución de especies en solución, que se encuentran por fuera de los objetivos de este trabajo de tesis.

4.0.2 ESPECTROSCOPÍA ELECTRÓNICA EN SOLUCIÓN APLICADA A LA ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL

4.0.2.1 ESPECTROS ELECTRÓNICOS DE COMPUESTOS DE COBRE

Los colores de las soluciones acuosas de compuestos metales de transición se deben a la excitación de electrones en niveles energéticos correspondientes a orbitales moleculares con carácter d predominante. Éstas se denominan transiciones del campo de los ligandos o $d-d$. Experimentalmente el fenómeno se observa como una banda de absorción en el rango visible cuya posición depende de la diferencia energética entre el estado fundamental y excitado, y su intensidad de la probabilidad de ocurrencia de la transición. Las transiciones $d-d$ se encuentran permitidas por la regla de espín y prohibidas por la de Laporte para moléculas centrosimétricas. Sin embargo, pequeñas distorsiones en el entorno de coordinación permiten que los estados excitados de transferencia de carga se mezclen con los correspondientes a las transiciones $d-d$ y se observe absorptividades molares entre 10 y $100 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ para estas transiciones. [6, 7]

El cobre(II) es un metal de transición con configuración d^9 . En presencia de un campo de los ligandos octaédrico se pierde la degeneración orbital del ion libre obteniendo orbitales con simetría t_{2g} y e_g separados una energía denominada $10Dq$ (Fig. 4.0.1 a y b). La diferencia de energía depende de los ligandos presentes. En los espectros electrónicos se observa una banda de absorción en la región de 600 a 900 nm , como resultado de la transición entre los estados 2E_g y ${}^2T_{2g}$ [8]. El diagrama de Tanabe-Sugano resume los estados posibles y la diferencia energética entre estos en función de la energía del campo de los ligandos (Fig. 4.0.1 c).

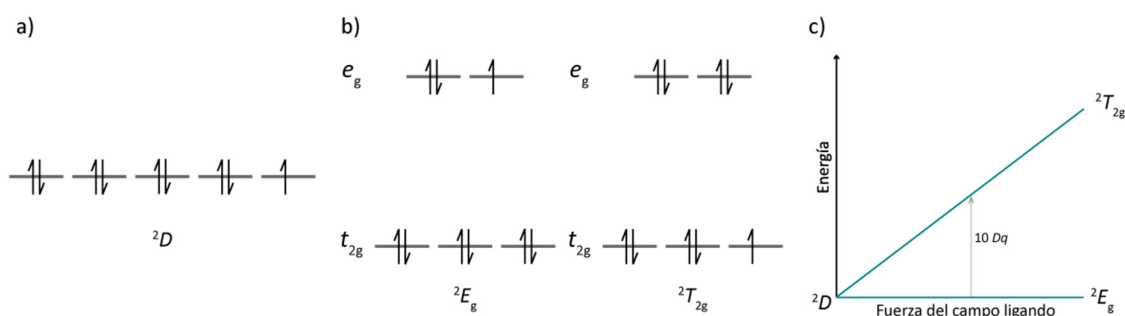


Figura 4.0.1 Cobre(II): a) configuración electrónica del estado fundamental del ion libre (2D), b) desdoblamiento orbital en presencia de un campo de los ligandos octaédrico, configuración del estado fundamental (2E_g) y excitado (${}^2T_{2g}$), c) diagrama de Tanabe-Sugano para un ion d^9 .

El desdoblamiento de los orbitales depende tanto de los ligandos como de la simetría del complejo. Por lo tanto, las variaciones estructurales que disminuyan la simetría provocan la pérdida de degeneración de los orbitales d aumentando la complejidad del espectro electrónico. Estas diferencias energéticas permiten el uso de los espectros electrónicos para la caracterización de compuestos de coordinación en solución.

En el caso del cobre(II), en entornos octaédricos, el efecto Jahn-Teller, discutido en el Capítulo 1, induce una distorsión, generalmente en forma de elongación tetragonal. En la Figura 4.0.2 se muestra el efecto de la modificación de la geometría del campo de los ligandos en la energía de los orbitales d .

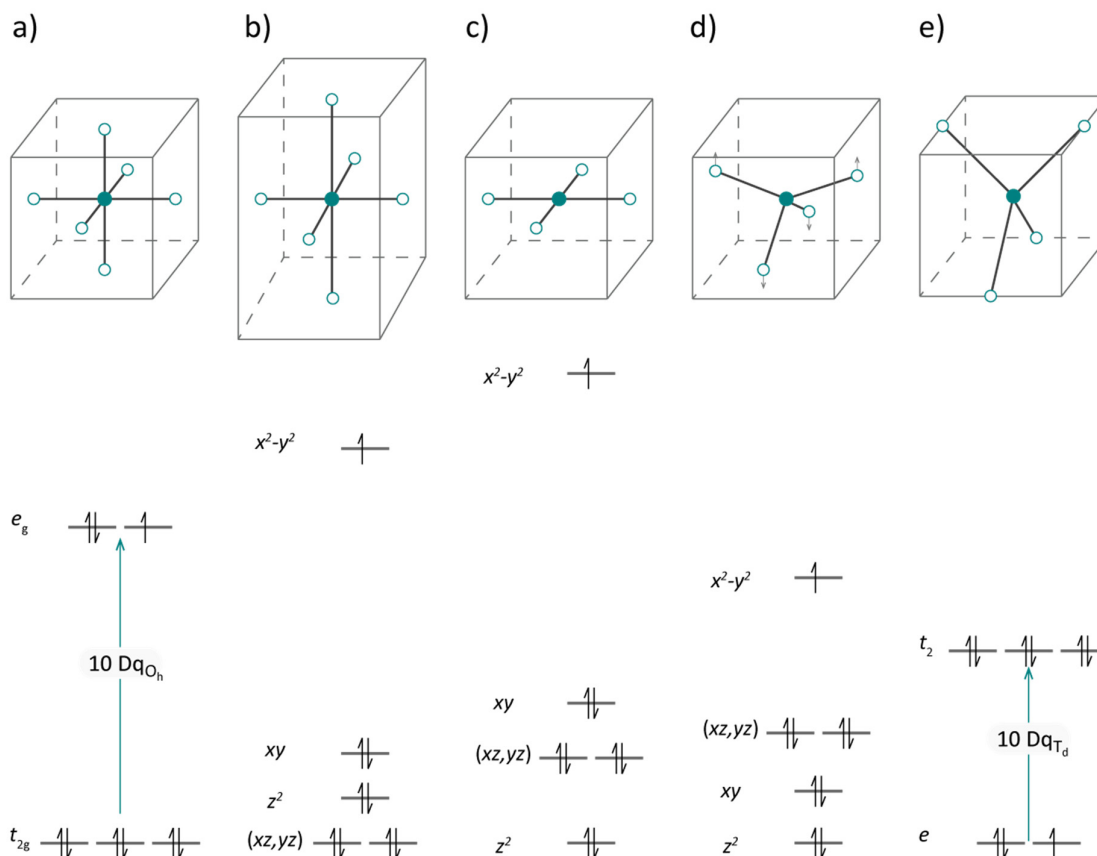


Figura 4.0.2. Efecto de la geometría del campo de los ligandos en los orbitales d para cobre(II): a) octaedro perfecto, b) octaedro con elongación tetragonal, c) cuadrado, d) tetraedro distorsionado y e) tetraedro perfecto.

Como consecuencia del efecto Jahn-Teller los espectros electrónicos de complejos de cobre(II) con geometrías octaédricas con elongación tetragonal presentan tres bandas de absorción correspondientes a las transiciones: $(xz,yz) \rightarrow x^2-y^2$, $z^2 \rightarrow x^2-y^2$ y $xy \rightarrow x^2-y^2$. Sin embargo, la diferencia de energía entre los orbitales xz , yz , z^2 y xy es mucho menor que la energía de la transición, por lo tanto, en solución acuosa a temperatura ambiente no es posible resolverlas, observándose una única banda de absorción ancha correspondiente a la envolvente. [6, 7] Los centros de cobre(II) pentacoordinados son equivalentes a aquellos con geometrías octaédricas con elongación tetragonal desde el punto de vista electrónico. Por otra parte, a medida que la geometría se distorsiona hacia tetraédrica la banda de absorción se desplaza hacia mayores longitudes de onda [7].

4.0.2.2 ESPECTROS ELECTRÓNICOS DE TRANSFERENCIA DE CARGA

Además de las transiciones $d-d$, el espectro electrónico de un complejo de coordinación se caracteriza por presentar bandas correspondientes a fenómenos de transferencia de carga. La naturaleza de las mismas se puede clasificar en intraligando, ligando-metal o metal-ligando (MLCT). Las transiciones de transferencia de carga se encuentran permitidas por Laporte, por lo tanto, las absorptividades molares son significativamente mayores que para las transiciones $d-d$, observándose intensidades en el rango de 10^2 a $10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Las de menor energía corresponden a transiciones entre orbitales moleculares donador-aceptor con solapamiento pobre, generalmente se dan entre orbitales de energía similar con

carácter d mayoritario proveniente de orbitales con simetría σ del metal y orbitales con simetría π^* antienlazantes del ligando, con carácter p predominante. [9, 10]

Las soluciones de compuestos de coordinación de cobre(I), d^{10} , usualmente presentan colores amarillos y rojizos. En éstos los orbitales d se encuentran totalmente ocupados, pudiendo explicar este fenómeno por la presencia de bandas de absorción correspondientes a transferencias de carga metal-ligando en el complejo. [9] Por ejemplo, los estudios previos de compuestos ternarios de cobre(I) con difosfinas y ligandos diimínicos donde la banda de absorción que aparece en el rango de 350 a 420 nm se asigna a fenómenos de transferencia de carga metal-ligando [11-13].

De acuerdo a los estudios de Kirchoff et al. del catión $[\text{Cu}(\text{neo})(\text{PPh}_3)_2]^+$, la presencia de la especie $[\text{Cu}(\text{neo})_2]^+$, producto de la disociación descrita en 4.3, se puede detectar por la aparición de una banda de absorción en 450 nm [2, 14, 15] que se asigna a la transferencia de carga Cu(I)-N.

4.0.2.3 ESTUDIO DEL ENTORNO DE COORDINACIÓN EN SOLUCIÓN PARA COMPUESTOS DE Cu(II)

Desde la década de 1970 se realizó esfuerzos para establecer relaciones empíricas que permitieran obtener información estructural en solución acuosa de complejos de cobre(II) a partir de los espectros electrónicos. Las primeras aproximaciones fueron introducidas por Billo quien al estudiar un gran número de compuestos de cobre con aminoácidos y péptidos utilizó la “regla del ambiente promedio”. Ésta considera que el desdoblamiento del campo cristalino para un complejo octaédrico con donores diferentes es un promedio ponderado del desdoblamiento causado por los complejos octaédricos de cada donador. Bajo la premisa de que para el cobre(II), que presenta una fuerte distorsión tetragonal, la banda $d-d$ depende mayoritariamente de los átomos donores en el plano ecuatorial, plantea que la posición del máximo se puede expresar en función de la suma de contribuciones individuales al desdoblamiento del campo cristalino. [16] El trabajo de Billo fue extendido posteriormente por Sigel y Martin, en la década de 1980, quienes propusieron una ecuación muy similar y determinaron, con un mayor número de compuestos que Billo, los factores de contribución al desdoblamiento del campo cristalino en función del átomo donador. [17] A fines de la década de 1990 y principio del 2000 Prenesti et al. realizaron un estudio extenso considerando la estabilidad de los compuestos formados, una estimación del error del modelo y una aproximación del aporte de ligandos en posiciones axiales [18-20]. La ecuación 4.5, propuesta por Sigel y Martin y adoptada por Prenesti et al., muestra la relación entre la longitud de onda de absorbancia máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) expresada en nanómetros y el aporte de la cantidad (n_i) y el tipo de átomo donador en el plano ecuatorial ($\bar{\nu}_i$).

$$\lambda_{\text{máx}} = \frac{10^3}{\sum_{i=1}^4 n_i \bar{\nu}_i} \quad 4.5$$

Tabla 4.0.1. Coeficientes $\bar{\nu}_i$ para la estimación de $\lambda_{\text{máx}}$ en complejos de Cu(II).

Átomo donador	$\bar{\nu}_i$
N piridínico (pyn)	0,427
N amínico (an)	0,450
O carboxílico (co)	0,353
O agua (wo)	0,296

En la Tabla 4.0.1 se muestra los valores de $\bar{\nu}_i$ determinados por Prenesti et al. para los tipos de átomo donador presentes en los ligandos utilizados en este trabajo. Para los cálculos se aproximará el $\bar{\nu}_i$ correspondiente al nitrógeno piridínico utilizando el valor para el tipo imidazólico. [20]

Para complejos de cobre con índices de coordinación 4, 5 y 6, donde la esfera de coordinación en los últimos dos se completa con moléculas de agua, se estima un error promedio en la determinación de $\lambda_{\text{máx}}$ de 11 nm [17, 20]. En complejos penta y hexacoordinados donde las posiciones axiales no están ocupadas por moléculas de agua se observa un corrimiento hacia mayores longitudes de onda respecto a la longitud calculada considerando solamente los donores ecuatoriales [16, 18]. Hasta el momento no se ha podido establecer una relación directa entre el tipo de donador axial y la magnitud del corrimiento. Sin embargo, el corrimiento usual por coordinación de grupos carboxilato varía entre 19 y 44 nm, para un donador tipo nitrógeno piridínico entre 31 y 45 nm, mientras que para donores amino se estima en 41 nm [18].

Respecto a la absorptividad molar, se observó que los compuestos con ligandos coordinados a través de grupos carboxilato en el plano ecuatorial tienden a presentar valores de absorptividad molares mayores que aquellos con grupos derivados de piridina. Sin embargo, no se logró establecer una relación matemática entre los átomos donores y las absorptividades molares reportadas. [19]

4.0.3 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA DE SOLUCIÓN CONGELADA Y TEMPERATURA AMBIENTE

4.0.3.1 ESPECTROS DE SOLUCIONES CONGELADAS DE COMPUESTOS DE CU(II)

Los parámetros de EPR para complejos de cobre(II) se encuentran determinados por la composición química y las restricciones físicas de los átomos más cercanos al ion metálico. Existen numerosos estudios de la dependencia de g_{\parallel} y A_{\parallel} con los átomos donores [21-23].

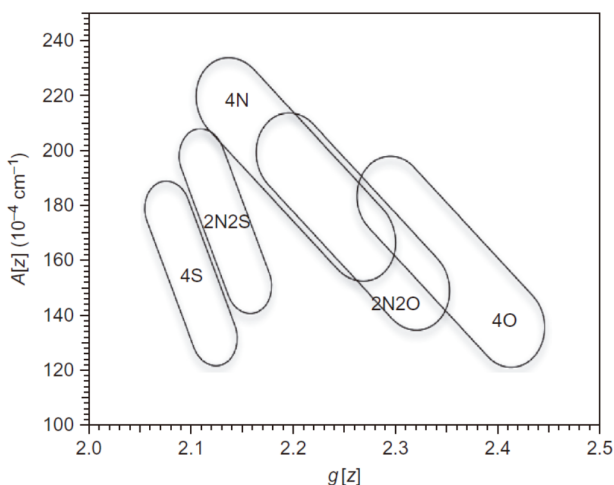


Figura 4.0.3. A_{\parallel} vs. g_{\parallel} para varias esferas de coordinación de cobre. Extraída de Peisach et al. [22].

En particular se destaca el trabajo de Peisach y Blumberg que mediante el estudio de un gran número de compuestos de cobre con péptidos pequeños establecieron relaciones entre los átomos donores como las que se muestran en la Figura 4.0.3 [22].

Un trabajo más reciente de Tabbi et al. para compuestos de cobre(II) con ligandos con átomos de nitrógeno y oxígeno como donores resume los valores habituales g_{\parallel} y A_{\parallel} en función del esquema de coordinación ecuatorial y la geometría del centro metálico (Tabla 4.0.2) [24].

Tabla 4.0.2. Rangos esperados de parámetros de espín (g_{\parallel} y A_{\parallel}) en función de la geometría para compuestos de cobre(II) coordinado a átomos de N y O según el plano ecuatorial.

Entorno ecuatorial	Geometría	g_{\parallel}	A_{\parallel} ($\times 10^4$ cm $^{-1}$)
CuN$_4$ (N$_2$O$_2$)	Octaédrica	2,20-2,25	175-190
CuN$_4$ (N$_2$O$_2$)	Pirámide de base cuadrada	2,23-2,30	145-175
CuN$_4$ (N$_2$O$_2$)	Cuadrada	2,18-2,25	180-215

Los complejos dinucleares además de las cuatro bandas a un g en torno de 2 correspondiente a la transición permitida con $\Delta M_s = 1$ presentan una banda con valores de g alrededor de 4 correspondiente a la transición singulete-triplete prohibida con $\Delta M_s = 2$ [25].

4.0.3.1 ESPECTROS DE SOLUCIONES A TEMPERATURA AMBIENTE DE COMPUESTOS DE CU(II)

Los espectros de EPR obtenidos en estas condiciones presentan, generalmente, un único valor de g . Para estos casos el g isotrópico es equivalente al promedio de los valores correspondientes a las tres direcciones del espacio y la constante de acoplamiento presenta también carácter isotrópico, obteniéndose un único valor de A .

Los parámetros g y A isotrópicos para moléculas con simetría axial se pueden calcular como el promedio ponderado de los valores correspondientes a cada dirección (ecuaciones 4.6 y 4.7). [26]

$$A_{iso} = (A_{\parallel} + 2A_{\perp}) \frac{1}{3} \quad 4.6$$

$$g_{iso}^2 = (g_{\parallel}^2 + 2g_{\perp}^2) \quad 4.7$$

Esta característica se puede utilizar para determinar si la esfera de coordinación se conservó en solución acuosa mediante la comparación de los parámetros obtenidos de los espectros a temperatura ambiente (g_{iso} , A_{iso}) y de solución congelada (g_{\parallel} , g_{\perp} , A_{\parallel} y A_{\perp}). Cuando la igualdad se cumpla es indicador de que la especie en ambas situaciones es la misma. De lo contrario, las especies en solución congelada y temperatura ambiente difieren estructuralmente.

4.1 CONDUCTIVIDAD

4.1.1 CONDUCTIVIDAD DE COMPUESTOS [CuCl(NN)PPh₃] EN DMSO

Se mide la conductividad en función del tiempo de soluciones 1 mM de complejo en DMSO. Los resultados se resumen en la Tabla 4.1.1.

Tabla 4.1.1. Conductividad molar, Λ_M , en $\text{Scm}^2\text{mol}^{-1}$ en función del tiempo para los complejos heterolépticos de cobre(I) obtenidos.

	0 min	30 min	60 min	270 min	1200 min
Cu1-01	8,5	10,4	10,7	12,5	13,6
Cu1-02	10,1	11,6	12,6	13,7	14,0
Cu1-03	10,8	11,4	12,6	14,1	14,5
Cu1-04	8,0	9,7	9,9	10,7	11,2

Teniendo en cuenta que para soluciones 1 mM de electrolitos 1:1 con cationes voluminosos la conductividad observada varía en el rango $40\text{-}70 \text{ Scm}^2\text{mol}^{-1}$ en DMSO [27], los valores de conductividad molar medidos para los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] sugieren que éstos sufren disociación parcial respecto al anión cloruro en DMSO [1]. Considerando los antecedentes de la familia de compuestos [CuBF₄(NN)PPh₃] discutidos en la introducción se propone la disociación siguiendo la reacción descrita en la ecuación 4.2. Asimismo el grado de disociación de los compuestos aumenta con el pasaje del tiempo en las primeras horas, observándose que luego de pasadas 4 h (270 min) ésta se vuelve prácticamente constante.

La tendencia a la disociación de los complejos sigue el orden $\text{Cu1-04} \approx \text{Cu1-01} < \text{Cu1-02} \approx \text{Cu1-03}$. El compuesto [CuCl(neo)PPh₃] (Cu1-04) es el que sufre menor disociación y los compuestos [CuCl(dmb)PPh₃] (Cu1-02) y [CuCl(phen)PPh₃] (Cu1-03) son los que se disocian en mayor proporción.

4.1.2 CONDUCTIVIDAD DE COMPUESTOS [Cu(ONO)(NN)] EN AGUA

La conductividad de los compuestos [Cu(ONO)(NN)] en agua se midió en soluciones acuosas de concentración 1 mM cada 24 horas durante dos días. En la Tabla 4.1.2 se muestra los valores obtenidos. La tendencia general muestra que la conductividad se mantiene constante o aumenta con el tiempo.

Tabla 4.1.2. Conductividad molar, Λ_M , en $\text{Scm}^2\text{mol}^{-1}$ en función del tiempo para los complejos [Cu(ONO)(NN)] en agua.

	Complejo	0 h	24 h	48 h
Cu2-01	[Cu(ida)(bam)(H ₂ O)]·H ₂ O	13	10	14
Cu2-02	[Cu(ida)(bipy)]·6H ₂ O	17	16	20
Cu2-03	[Cu(ida)(dmb)]·4H ₂ O	25	24	29
Cu2-04	[Cu(ida)(phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	13	13	19
Cu2-05	[Cu(ida)(4-metil-phen)]·4H ₂ O	24	29	31
Cu2-06	[Cu(ida)(5nitro-phen)(H ₂ O)]·H ₂ O	16	16	19

Cu2-07	[Cu(ida)(neo)]·2H ₂ O	13	20	23
Cu2-08	[Cu(ida)(bato)]·2,5etOH·13H ₂ O	149	152	150
Cu2-10	[Cu(bida)(bam)]·2H ₂ O	22	27	28
Cu2-11	[Cu(bida)(bipy)]·7H ₂ O	93	94	97
Cu2-12	[Cu(bida)(phen)]·2H ₂ O	79	76	77
Cu2-13	[Cu(bida)(5nitro-phen)]·3H ₂ O	35	39	40
Cu2-14	[Cu(bida)(neo)]·0,5H ₂ O	21	27	28
Cu2-15	[Cu(bida)(bato)]·2H ₂ O	21*	27*	30*
Cu2-16	[Cu(dipic)(bam)]·3H ₂ O	28	28	33
Cu2-17	[Cu ₂ (dipic) ₂ (bipy) ₂]·12H ₂ O	15	15	17
Cu2-18	[Cu(dipic)(dmb)]·7H ₂ O	8	9	11
Cu2-19	[Cu(dipic)(phen)(H ₂ O)]·2H ₂ O	16	16	17
Cu2-20	[Cu(dipic)(4-met-phen)]·2,5H ₂ O	19	20	20
Cu2-21	[Cu(dipic)(5-nitro-phen)(H ₂ O)]·7,5H ₂ O	11	12	15
Cu2-22	[Cu(dipic)(neo)]·3H ₂ O	13*	14*	19*
Cu2-23	[Cu(dipic)(bato)(H ₂ O)]·H ₂ O	13	19	23
Cu2-24	[Cu ₂ (dipic) ₂ (tetra-phen) ₂]·8H ₂ O	10	18	20

*precipita en las condiciones del ensayo

4.1.2.1 ESTABILIDAD FRENTE A LA DISOCIACIÓN EN SOLUCIÓN ACUOSA

Las conductividades determinadas varían entre 10 y 150 Scm²mol⁻¹, donde 20 de los 23 compuestos estudiados presentan valores menores a 40 Scm²mol⁻¹. Para éstos, se puede considerar que la especie mayoritaria en solución acuosa es la especie neutra con ambos ligandos coordinados. Por otra parte, los compuestos [Cu(ida)(bato)], [Cu(bida)(bipy)] y [Cu(bida)(phen)] presentan conductividades molares por encima de 70 Scm²mol⁻¹. Considerando que la conductividad molar de una solución 1 mM de CuSO₄ en las mismas condiciones es 205 Scm²mol⁻¹, los valores para estos compuestos indican un alto grado de disociación en solución acuosa.

La estabilidad de la especie neutra se encuentra relacionada con el ligando aniónico. Al comparar la conductividad molar para los complejos de un mismo ligando diimínico se observa que sigue la tendencia: [Cu(bida)(NN)] > [Cu(ida)(NN)] ≥ [Cu(dipic)(NN)] para NN: bipy, dmb, 4-metil-phen, 5-nitro-phen, neo y bato.

Para un mismo ligando aniónico no se observa una dependencia de la conductividad con el ligando diimínico.

4.1.2.2 VARIACIÓN DE LA CONDUCTIVIDAD CON EL TIEMPO

La conductividad se mantiene prácticamente invariante con el tiempo para la mayoría de los compuestos del sistema [Cu(ONO)(NN)]. Los que muestran mayores variaciones son los compuestos [Cu(ida)(neo)], [Cu(dipic)(bato)(H₂O)] y [Cu₂(dipic)₂(tetra-phen)₂] para los que se observa un incremento en la conductividad en las primeras 24 horas de 54, 46 y 100 %, respectivamente, manteniéndose constante en las siguientes 24 horas.

4.2 ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA

4.2.1 ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA DE COMPUESTOS DE CU(I)

El estudio de los compuestos de la familia $[\text{CuCl}(\text{NN})\text{PPh}_3]$ en solución se realizó en soluciones DMSO:agua (3:1) debido a que presentan solubilidad muy baja en agua.

Los espectros en el rango ultravioleta se caracterizan por la presencia de una banda de absorción en el rango de 350 a 380 nm correspondiente a fenómenos de transferencia de carga metal-ligando [13]. Para el compuesto con neocuproina esta banda presenta un hombro alrededor de 450 nm que se atribuye a la transferencia de carga $\text{Cu}(\text{I})\text{-N}$ de la especie $[\text{Cu}(\text{neo})_2]^+$ [2, 14, 15]. Suponiendo que la conductividad en DMSO es similar a la de la mezcla DMSO:agua (3:1), que indican un bajo grado de disociación para el complejo $[\text{CuCl}(\text{NN})(\text{PPh}_3)]$, se podría concluir que la disociación según la ecuación 4.3 descrita en la introducción se encuentra poco desplazada hacia la formación de productos.

Los espectros registrados se muestran en las Figuras 4.2.1 y 4.2.2.

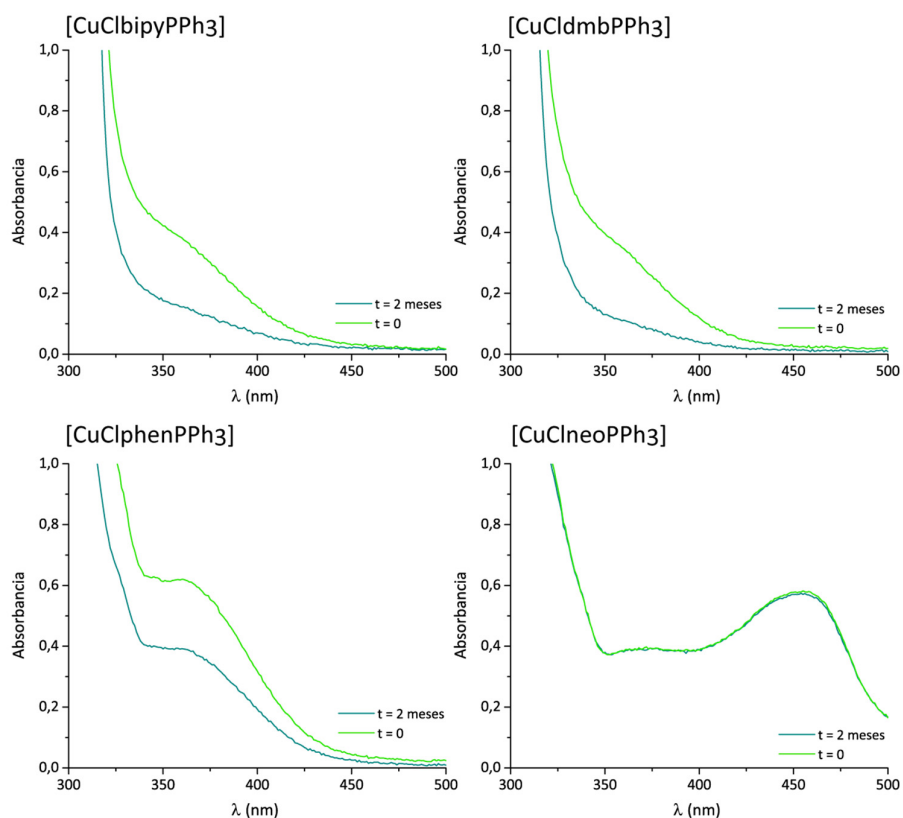


Figura 4.2.1. Espectros electrónicos en el rango 300-500 nm de los compuestos $[\text{CuCl}(\text{NN})\text{PPh}_3]$ en función del tiempo de soluciones 1 mM.

Los compuestos de cobre(I) en atmósferas conteniendo oxígeno pueden sufrir oxidación. Debido a que las características espectroscópicas de los complejos de cobre(II) difieren significativamente de los de cobre(I) esta metodología permite el monitoreo en función del tiempo de la aparición de especies oxidadas derivadas de los compuestos $[\text{CuCl}(\text{NN})\text{PPh}_3]$.

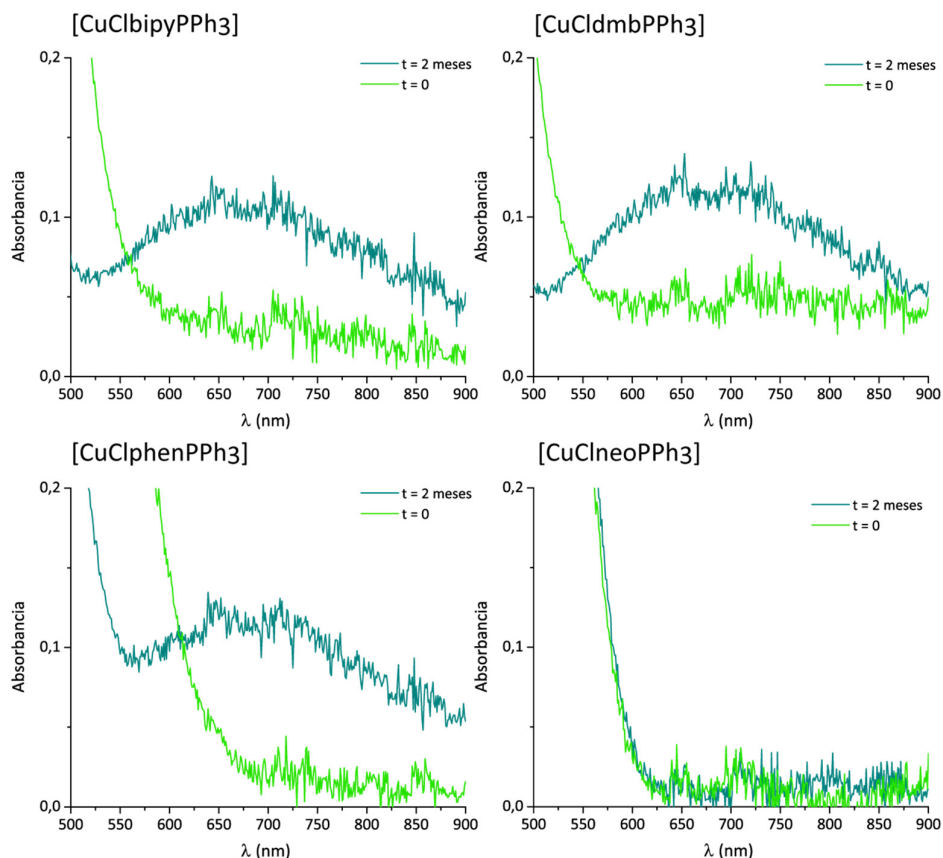
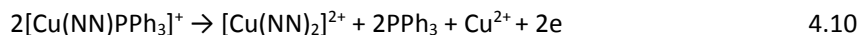
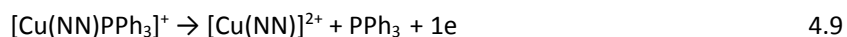


Figura 4.2.2. Espectros electrónicos de los compuestos $[\text{CuCl}(\text{NN})\text{PPh}_3]$ en el rango visible en función del tiempo.

Si la esfera de coordinación no varía la semi-reacción de oxidación es:



La trifenilfosfina es una base blanda por la clasificación de Pearson que presenta mayor afinidad por el centro de cobre(I), blando, que por el de cobre(II), intermedio. Por lo tanto, simultáneo a la oxidación pueden ocurrir equilibrios de disociación. Las reacciones posibles en esta situación se describen en 4.9 y 4.10.



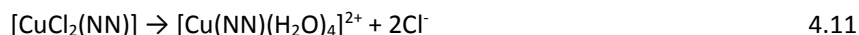
En el rango ultravioleta disminuye la intensidad de la banda de transferencia de carga para los compuestos $[\text{CuCl}(\text{bipy})\text{PPh}_3]$, $[\text{CuCl}(\text{dmb})\text{PPh}_3]$ y $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$, mientras que en el rango visible aparece una banda ancha de absorción en torno a 700 nm. Los valores de longitud de onda del máximo de absorbancia en el espectro visible indican la presencia de las especies $[\text{Cu}(\text{NN})]^{2+}$ formadas siguiendo la reacción 4.10. El proceso de oxidación es lento, no observándose absorbancia en el rango visible hasta luego de una semana.

Por otra parte, el espectro ultravioleta y visible de $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$ no varía con el tiempo. Esto puede explicarse debido a que el ligando neocuproína estabiliza geometrías tetraédricas que favorecen la coordinación a cobre(I) respecto a cobre(II).

4.2.2 ESPECTROSCOPÍA ELECTRÓNICA DE COMPUESTOS DE Cu(II)

Utilizando la expresión empírica de la ecuación 4.5 se calcula las longitudes de onda máximas en el rango visible para los entornos de coordinación posibles en función de los resultados de difracción de rayos X en estado sólido, los estudios conductimétricos y la información reportada previamente para sistemas relacionados.

Para los compuestos homolépticos se espera disociación total en solución acuosa según 4.11.



Estudios potenciométricos del sistema cobre(II)-neocuproina muestran que en solución coexisten en proporciones similares los compuestos $[\text{Cu}(\text{neo})]^{2+}$ y $[\text{Cu}(\text{neo})_2]^{2+}$ que deberá ser considerado en el análisis de los espectros electrónicos. Las esferas sugeridas para los compuestos homolépticos se detallan en la Figura 4.2.3.

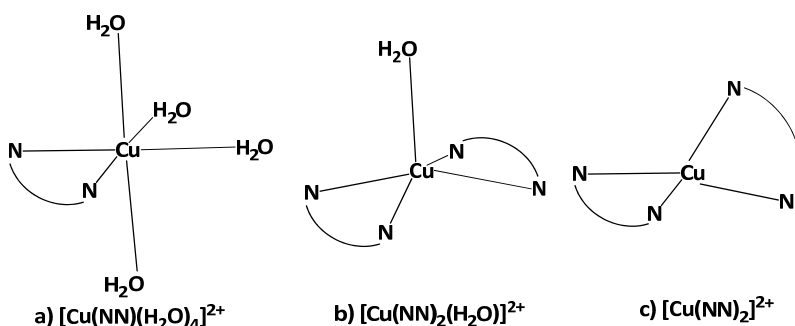


Figura 4.2.3. Entornos de coordinación en solución sugeridos para los compuestos cobre(II)-diimina.

Los entornos de coordinación en solución para los compuestos neutros de los sistemas $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})]$ propuestas se crearon a partir de los datos de difracción de rayos X agregando moléculas de agua en las posiciones de coordinación no ocupadas en estado sólido (Fig. 4.2.4). Esta molécula de agua agregada puede o no encontrarse coordinada en solución pero se espera que esté cercana al centro metálico. Las medidas en agua y DMSO permitirán determinar cuál de las situaciones es la más apropiada en cada caso.

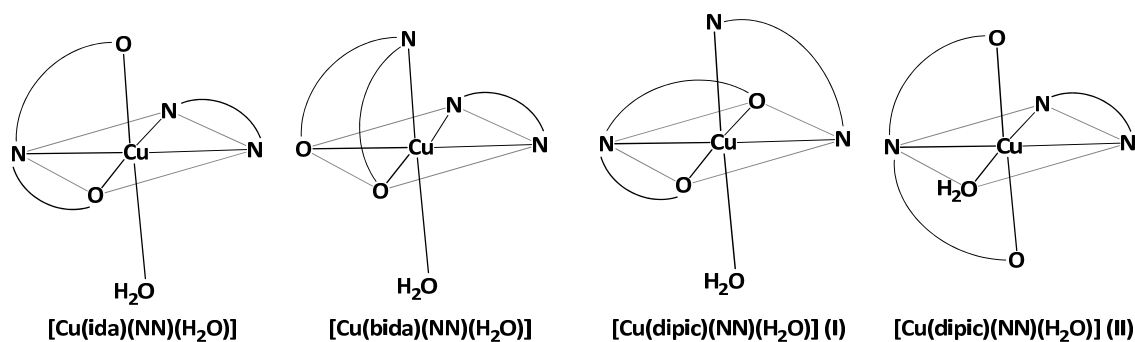


Figura 4.2.4. Entornos de coordinación sugeridos para los compuestos homolépticos y heterolépticos de cobre(II) en solución acuosa basados en los resultados de difracción de rayos X.

En la Tabla 4.2.1 se resume los entornos de coordinación propuestos para cada familia de compuestos, la longitud de onda máxima calculada y el corrimiento dependiendo de los sustituyentes en posición axial según lo previamente reportado por Prenesti et al. [18].

Tabla 4.2.1. Características del entorno ecuatorial, longitud de onda máxima esperada y corrimiento por donor axial diferente de agua por familia.

Familia	Entorno ecuatorial propuesto	$\lambda_{\text{máx, calc}}$ (nm)	Donor axial	Corrimiento por donor axial (nm)
[CuCl ₂ (NN)]	2pyn+2wo	692	1-2wo	0
[Cu(ida)(NN)(H ₂ O) _x]	2pyn+1an+1co	604	1co	19-44
[Cu(bida)(NN)]	2pyn+2co	641	1an	41
[Cu(dipic)(NN)(H ₂ O) _x]	2pyn+2co (I)	641	1pyn	31-45
	3pyn+1wo (II)	632	2co	2x(19-44)

Además de las bandas de transición *d-d* los espectros electrónicos de todos los compuestos presentan bandas de absorción intensas en la región de 200-300 nm correspondientes a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ intraligando. En el Anexo II se presenta las Tablas completas de todas las bandas de absorción y los espectros electrónicos registrados.

4.2.2.1 COMPLEJOS HOMOLÉPTICOS DE CU(II): COBRE(II)-DIIMINA

Los espectros electrónicos de los compuestos cobre(II)-diimina presentan una banda ancha, con baja absorptividad molar, en el rango 690-740 nm correspondiente a transiciones *d-d* (Tabla 4.2.2).

Tabla 4.2.2 Longitudes de onda del máximo en el rango visible y absorptividades molares en solución acuosa para los complejos homolépticos cobre(II)-diimina obtenidos.

Código	Compuesto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹)
H1	[CuCl ₂ bipy]	704	70
H2	[CuCl ₂ dmb]	714	60
H3	[CuCl ₂ phen]	696	60
H4	[CuCl ₂ (4metil-phen)]	706	73
H5	[CuSO ₄ (5nitro-phen)]	728	60
H6	[CuCl ₂ neo]	739	99
H7	[CuCl ₂ (tetra-phen)]	717	132

El valor de longitud de onda del máximo calculado para un entorno de coordinación como el de la Figura 4.2.3 a) es 692 nm (Tabla 4.2.1). Considerando que el error del método es de hasta 11 nm se observa que los complejos [CuCl₂bipy] y [CuCl₂phen] presentan máximos de absorción coherentes con la esfera de coordinación propuesta.

En los complejos [CuCl₂dmb] y [CuCl₂(4metil-phen)] la longitud de onda del máximo de absorción se encuentra levemente desplazada hacia mayores valores respecto a los calculados. La introducción de sustituyentes dadores de electrones en el ligando diimínico provoca usualmente distorsiones hacia geometrías tetraédricas en la esfera de coordinación del cobre, produciendo corrimientos hacia mayores longitudes de onda [28].

Para el complejo [CuCl₂neo] se observa una longitud de onda del máximo significativamente mayor a la calculada para el compuesto homoléptico confirmando la presencia de la especie con geometría tetragonal [Cu(neo)₂]²⁺. El máximo de absorción para los compuestos [CuSO₄(5nitro-phen)] y [CuCl₂(tetra-phen)] también se encuentra desplazado hacia mayores longitudes de onda,

obteniéndose valores cercanos al correspondiente al complejo $[\text{Cu}(\text{neo})_2]^{2+}$. El espectro obtenido para éstos sugiere la presencia de las especies $[\text{Cu}(\text{5nitro-phen})_2]^{2+}$ y $[\text{Cu}(\text{tetra-phen})_2]^{2+}$ con geometría distorsionada hacia tetraédrica.

4.2.2.2 COMPLEJOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$

En la Tabla 4.2.3 se resume las longitudes de onda del máximo de absorción y la absorptividad molar correspondientes a los complejos de la familia $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})]$, detallando la esfera de coordinación de estos compuestos en estado sólido. Los espectros fueron registrados en soluciones acuosas.

Tabla 4.2.3. Longitudes de onda del máximo en el rango visible y absorptividades molares en solución acuosa para los complejos $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$.

Código	Compuesto	Donores ecuatoriales	Donores axiales	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
Cu2-01	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bam})(\text{H}_2\text{O})]$	N_3O	$\text{O}_{\text{carb}}\text{O}_{\text{w}}$	651	61
Cu2-02	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bipy})]$	N_3O	O_{carb}	664	60
Cu2-03	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]$	N_3O	O_{carb}	652	63
Cu2-04	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]$	N_3O	$\text{O}_{\text{carb}}\text{O}_{\text{w}}$	665	55
Cu2-05	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{4metil-phen})]$	N_3O	O_{carb}	670	53
Cu2-06	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{5nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]$	N_3O	$\text{O}_{\text{carb}}\text{O}_{\text{w}}$	457, 703	88, 87
Cu2-07	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]$	$\text{N}_2\text{O}_{\text{carb},2}$	N	453, 732	77, 109
Cu2-08	$[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bato})]$	N_3O	$\text{O}_{\text{carb}}\text{O}_{\text{w}}$	698	80

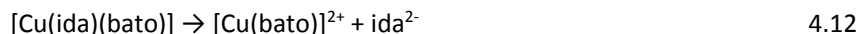
La longitud de onda del máximo de absorción calculada para el entorno de coordinación propuesto para esta familia de compuestos (Fig. 4.2.4) es 604 nm, además, el corrimiento, hacia mayores longitudes de onda, habitual por grupos carboxilato coordinados en posiciones axiales es 50 nm [18]. Para los compuestos $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bam})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bipy})]$, $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]$, $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]$ y $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{4metil-phen})]$ los valores experimentales presentan corrimientos de 47, 60, 48, 61 y 66 nm hacia mayores longitudes de onda respecto al máximo calculado considerando solamente los donores ecuatoriales, respectivamente. El compuesto $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{4metil-phen})]$ presenta el mayor apartamiento debido a la presencia de un grupo donador de electrones [28]. Para el compuesto $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{phen})(\text{H}_2\text{O})]$ el valor de absorbancia reportado previamente en metanol:agua en relación 1:4 es de 680 nm con una absorptividad de $50 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [29], indicando que se obtiene la misma especie en solución acuosa.

En estado sólido el compuesto $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{5nitro-phen})(\text{H}_2\text{O})]$ presenta geometría octaédrica, sin embargo, el máximo de absorción registrado es significativamente mayor al calculado si la geometría de la esfera de coordinación se conservara en solución. Los valores bajos de conductividad molar de este complejo sugieren que la especie mayoritaria es la de carácter neutro con ambos ligandos coordinados. Por lo tanto, el corrimiento observado para este complejo se debe posiblemente a una distorsión hacia una geometría de bipirámide trigonal.

El máximo de absorción del compuesto $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]$ es significativamente mayor al calculado. La estructura cristalina muestra que el centro metálico presenta una geometría intermedia entre PBC y BPT. Debido a la baja conductividad en solución acuosa de este compuesto la especie mayoritaria es la especie neutra ternaria para la cual la longitud de onda registrada es significativamente mayor a la usual para PBC, indicando que la distorsión se conserva en solución acuosa [30].

El máximo de absorción para el compuesto con batofenantrolina (que presenta valores de conductividad consistentes con un electrolito fuerte de estequiometría 1:1) es consistente con el

calculado utilizando la relación matemática sugerida por Prenesti et al. para el compuesto homoléptico mono-sustituido correspondiente. Estos resultados sugieren que la disociación propuesta en 4.12 ocurre de manera prácticamente completa.



Además, los complejos Cu2-06 y Cu2-07 presentan también una banda en 457 ($\epsilon = 88 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) y 453 ($\epsilon = 77 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) nm, respectivamente. En trabajos reportados previamente del compuesto Cu2-04 se atribuye esta banda a una transferencia de carga ligando-metal $\text{N}(\pi) \rightarrow \text{Cu}(\text{II})$ [29]. Los valores de absorptividad molar se encuentran en el límite inferior del rango habitual para bandas de transferencia de carga, no en tanto, estos valores se relacionan con solapamientos pobres entre los orbitales moleculares participantes [7].

4.2.2.3 COMPLEJOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(BIDA)(NN)]

Los espectros electrónicos de los compuestos [Cu(bida)(NN)] fueron estudiados en solución acuosa y en DMSO (Tabla 4.2.4). La moderada solubilidad de éstos en agua permitió obtener espectros electrónicos donde se observa la banda de transición $d-d$ para 5 de los 6 compuestos estudiados, con valores de absorbancia pequeños llevando a un error mayor en la determinación de la longitud de onda máxima y la absorptividad molar.

Tabla 4.2.4. Longitudes de onda del máximo en el rango visible y absorptividades molares en solución acuosa y DMSO para los complejos [Cu(bida)(NN)].

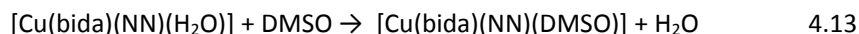
Código	Compuesto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) H ₂ O	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹) H ₂ O	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) DMSO	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹) DMSO
Cu2-10	[Cu(bida)(bam)]	678	83	738	120
Cu2-11	[Cu(bida)(bipy)]	674	50	732	67
Cu2-12	[Cu(bida)(phen)]	685	50	708	90
Cu2-13	[Cu(bida)(5nitro-phen)]	706	40	706	79
Cu2-14	[Cu(bida)(neo)]	ND	ND	743	26
Cu2-15	[Cu(bida)(bato)]	706	40	706	79

*ND = no detectado

Para un entorno de coordinación como el propuesto en a Figura 4.2.4 se calcula un máximo de absorción en el espectro electrónico de 640 nm con corrimientos de hasta 40 nm debido a la coordinación de un nitrógeno amínico en posición axial [18].

Los estudios conductimétricos de los compuestos [Cu(bida)(bam)], [Cu(bida)(5nitro-phen)] y [Cu(bida)(bato)] sugieren que la especie mayoritaria en solución es la especie neutra [Cu(bida)(NN)]. El máximo de absorción en solución acuosa del complejo [Cu(bida)(bam)] coincide con el máximo calculado para la geometría de coordinación sugerida.

Mediante el estudio de los espectros electrónicos en soluciones de diferentes solventes capaces de coordinar es posible confirmar la presencia de solvente coordinado. Las reacciones de sustitución, como por ejemplo utilizando DMSO (Ecuación 4.13), tendrán un producto que absorberá a una longitud de onda diferente en el rango visible.



Las medidas en DMSO de los compuestos [Cu(bida)(bam)(H₂O)], [Cu(bida)(bipy)(H₂O)] y [Cu(bida)(phen)(H₂O)], muestran un desplazamiento de la longitud del máximo de 60 nm hacia

mayores longitudes de onda. Aproximando el efecto de la coordinación de una molécula de DMSO al de un grupo carboxilato en posición axial [18], la variación en el máximo obtenido en solución acuosa y DMSO puede explicarse por la sustitución de una molécula de agua por una de DMSO en la esfera de coordinación, según 4.13. El máximo de absorción para [Cu(bida)(neo)(H₂O)] presenta valores similares a estos últimos pudiendo concluir que la esfera de coordinación esperada es similar.

Para los compuestos [Cu(bida)(5nitro-phen)] y [Cu(bida)(bato)] los máximos registrados en solución acuosa se encuentran levemente desplazados hacia mayores longitudes de onda. Al utilizar DMSO no se observan variaciones indicando que el cambio de solvente no modifica la esfera de coordinación. El corrimiento del máximo puede explicarse por la contribución de una distorsión hacia bipirámide trigonal de la geometría de coordinación en solución.

Los compuestos [Cu(bida)(bipy)] y [Cu(bida)(phen)] se encuentran disociados en una proporción alta. Para el primero el máximo de absorción coincide con el promedio de los valores calculados para las especies [Cu(bida)(bipy)] y [Cu(bipy)]²⁺, mientras que para el segundo coincide con el obtenido para el compuesto [Cu(phen)]²⁺, así como también al valor previamente reportado para éste en buffer tris pH = 7,2 [31]. Utilizando DMSO como solvente se obtiene máximos de absorción que corresponden a los compuestos heterolépticos neutros, indicando que en este solvente son estables frente a la disociación. En el caso del compuesto [Cu(bida)(bipy)] el máximo obtenido sugiere que el comportamiento es similar al discutido para el compuesto [Cu(bida)(bam)] donde se observa una reacción de sustitución en la esfera de coordinación (Ecuación 4.14). El valor de 708 nm correspondiente al compuesto [Cu(bida)(phen)] puede explicarse suponiendo que la esfera de coordinación determinada en estado sólido se mantiene en DMSO. Por otra parte, en los compuestos [Cu(bida)(5nitro-phen)] y [Cu(bida)(bato)] donde no se sustituye una molécula de agua por una de DMSO en la esfera de coordinación el valor elevado puede explicarse por una posible deformación de la geometría del centro de coordinación hacia bipirámide trigonal.

4.2.2.4 COMPLEJOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(DIPIC)(NN)(H₂O)_x]

Los resultados de espectroscopía electrónica para los complejos [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x] se resumen en la Tabla 4.2.5.

Tabla 4.2.5. Longitudes de onda del máximo en el rango visible y absorktividades molares en solución acuosa y DMSO para los complejos [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x].

Código	Compuesto	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) H ₂ O	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹) H ₂ O	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm) DMSO	ϵ (M ⁻¹ cm ⁻¹) DMSO
Cu2-16	[Cu(dipic)(bam)]	708	16	788	121
Cu2-17	[Cu ₂ (dipic) ₂ (bipy) ₂]	711	42	761	97
Cu2-18	[Cu(dipic)(dmb)]	722	41	761	104
Cu2-19	[Cu(dipic)(phen)(H ₂ O)]	ND	ND	760	87
Cu2-20	[Cu(dipic)(4met-phen)]	730	42	738	72
Cu2-21	[Cu(dipic)(5nitro-phen)(H ₂ O)]	715	38	743	108
Cu2-22	[Cu(dipic)(neo)]	756	-	746	149
Cu2-23	[Cu(dipic)(bato)(H ₂ O)]	ND	ND	746	130

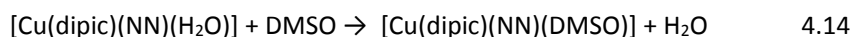
*ND = no detectado

Los estudios de conductividad para la familia de compuestos [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x] sugieren que la especie mayoritaria en solución acuosa es la especie compleja neutra. Por lo tanto, considerando las

esferas de coordinación en estado sólido se proponen los esquemas de coordinación [Cu(dipic)(NN)] (I) y (II) presentados en la Figura 4.2.4. Teniendo en cuenta los corrimientos por donores axiales para los dos esquemas de coordinación propuestos el máximo de absorción calculado para estos compuestos se encuentra entre 680 y 720 nm.

Las longitudes de onda de los máximos de absorción registrados en solución acuosa son mayores a 700 nm en todos los casos indicando que los compuestos tienen preferencia por la conformación del esquema (II) de la Figura 4.2.4 con el dipicolinato coordinado perpendicular al plano ecuatorial.

Los corrimientos observados para los máximos en DMSO están de acuerdo con la sustitución de una molécula de agua por una de DMSO en la esfera de coordinación según 4.14, similar a lo observado para los complejos [Cu(bida)(5nitro-phen)] y [Cu(bida)(bato)].



El estudio del compuesto [Cu(dipic)(bam)] realizado por Uçar et al. muestra que el máximo de absorción en dimetilformamida es de 760 nm [32], apoyando la hipótesis de sustitución. Por lo tanto, en función de los resultados obtenidos que se muestran en la Tabla 4.2.5 se puede concluir que los compuestos [Cu(dipic)(bam)(H₂O)], [Cu(dipic)(bipy)(H₂O)], [Cu(dipic)(dmb)(H₂O)], [Cu(dipic)(5nitro-phen)(H₂O)] y [Cu(dipic)(bato)(H₂O)] presentan índice de coordinación 6 en solución.

Para los compuestos [Cu(dipic)(4metil-phen)] y [Cu(dipic)(neo)] no se observa corrimientos significativos en la longitud de onda correspondiente al máximo de absorción al variar el solvente. No obstante, los máximos de absorción se encuentran desplazados hacia mayores longitudes de onda que la calculada para el entorno de coordinación sugerido. El corrimiento del máximo puede explicarse por la contribución de una distorsión hacia bipirámide trigonal de la geometría de coordinación en solución como la observada para los compuestos [Cu(ida)(neo)], [Cu(bida)(5nitro-phen)] y [Cu(bida)(bato)].

Los espectros obtenidos para todos los compuestos en solución acuosa y DMSO se presentan en el Anexo II.

4.3 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA EN SOLUCIÓN

4.3.1 ESTABILIDAD DE COMPUESTOS DE CU(I) EN SOLUCIÓN

La estabilidad frente a la oxidación de soluciones de los compuestos $[\text{CuCl}(\text{dmb})\text{PPh}_3]$, $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$ y $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$ se monitoreó mediante la medida de los espectros de EPR en función del tiempo. Los espectros EPR a tiempo 0, 3 horas y 1 semana se muestran en la Figura 4.3.1. Las condiciones de medida se mantuvieron constantes de forma de poder relacionar la intensidad de la señal con la concentración de centros paramagnéticos en solución.

Para los complejos estudiados se observa que la estabilidad respecto a la oxidación depende del ligando. Para $[\text{CuCl}(\text{dmb})\text{PPh}_3]$ el espectro obtenido no varía con el transcurso del tiempo. Éste presenta una señal paramagnética poco intensa en comparación a lo observado para una solución de cobre(II) con la misma concentración y condiciones de medida. El espectro de EPR del complejo $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$ presenta una señal paramagnética débil durante las primeras horas, indicando la presencia de especies paramagnéticas en baja concentración, observándose que en el transcurso de una semana la señal obtenida corresponde a un espectro típico de cobre(II) con la misma concentración. En contraste, para el complejo $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$ se observa una señal paramagnética muy débil que no se modifica con el transcurso del tiempo, indicando que el estado de oxidación del cobre(I) se encuentra estabilizado en esta situación.

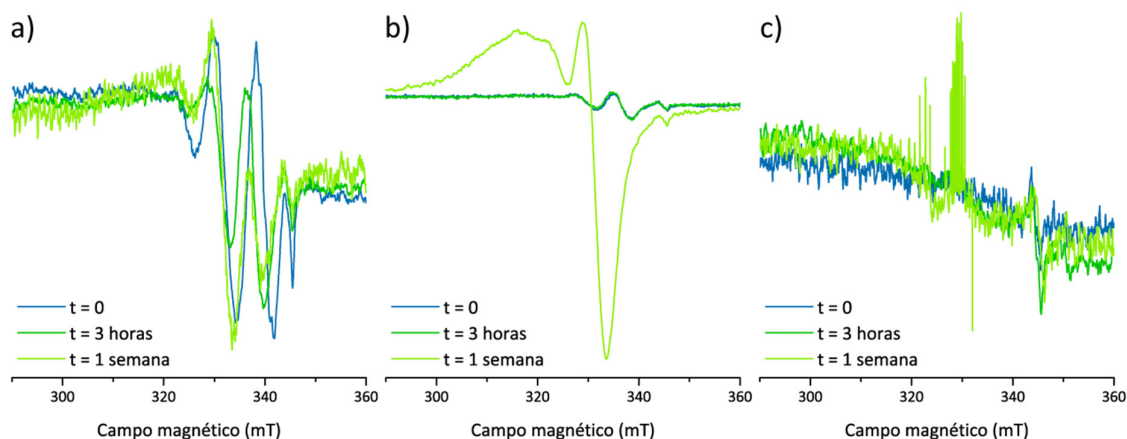


Figura 4.3.1. Espectros EPR en función del tiempo para a) $[\text{CuCl}(\text{dmb})\text{PPh}_3]$, b) $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$ y c) $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$.

4.3.2 ESPECTROS DE SOLUCIÓN CONGELADA DE COMPUESTOS HOMOLÉPTICOS DE CU(II): COBRE(II)-DIIMINA

Se midió los espectros de EPR de soluciones acuosas congeladas de los complejos cobre(II)-diimina en solución acuosa. En todos los casos se observa las cuatro líneas correspondientes al acoplamiento hiperfino (Fig. 4.3.2).

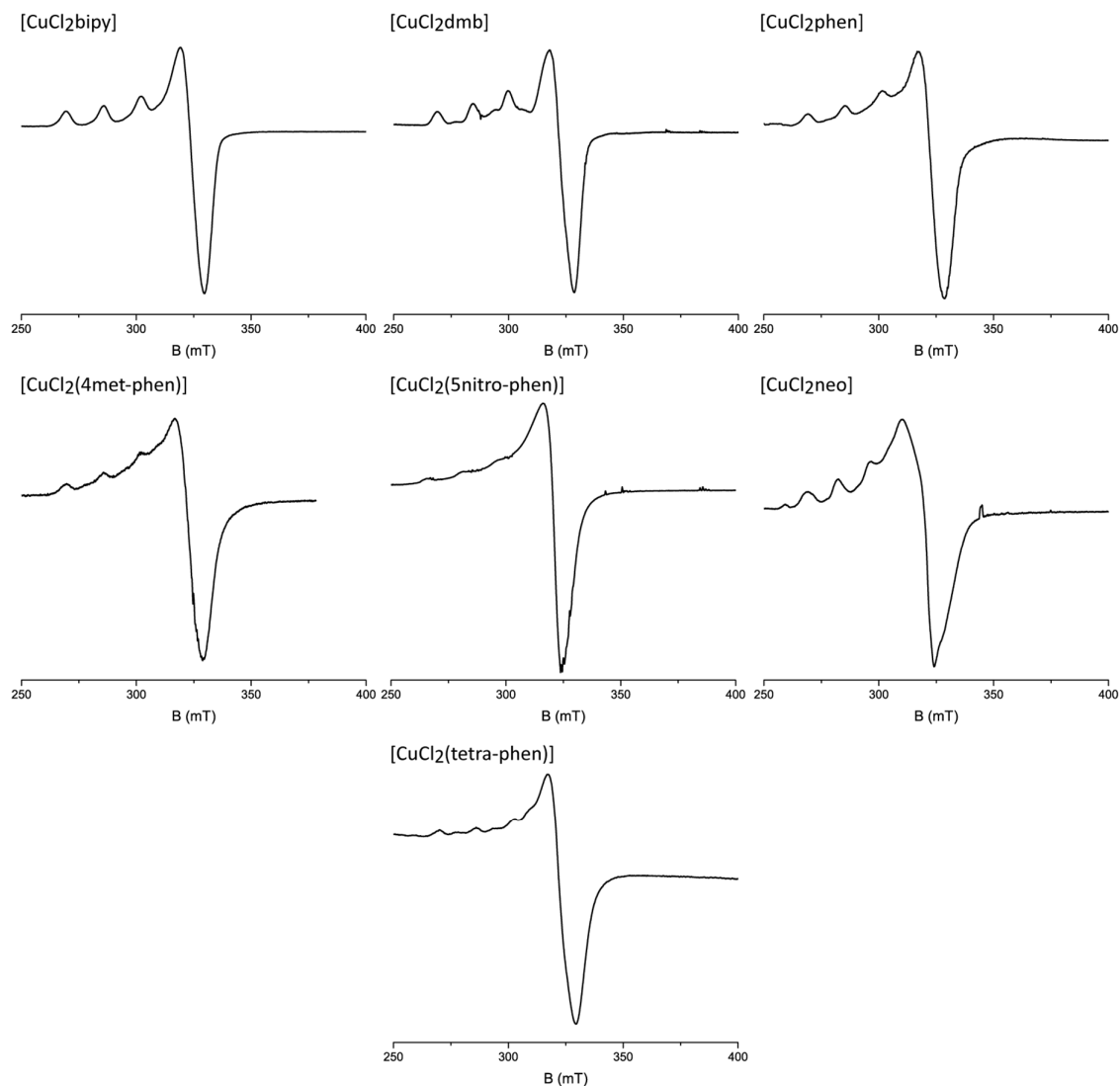


Figura 4.3.2. Espectros EPR de solución congelada (77 K) de los compuestos cobre(II)-diimina.

Tabla 4.3.1. Parámetros giromagnéticos (g_{\parallel} y g_{\perp}) determinados gráficamente para los espectros de EPR de solución congelada de los complejos cobre(II)-diimina.

Código	Compuesto	g_{\parallel}	g_{\perp}
H1	[CuCl ₂ bipy]	2,22	2,02
H2	[CuCl ₂ dmb]	2,21	2,03
H3	[CuCl ₂ phen]·0,5H ₂ O	2,22	2,03
H4	[CuCl ₂ (4metil-phen)]	2,21	2,03
H5	[CuSO ₄ (5nitro-phen)]·3H ₂ O	2,24	2,04
H6	[CuCl ₂ neo]·0,75H ₂ O	2,25	2,04
H7	[CuCl ₂ (tetra-phen)]	2,20	2,03

Los parámetros giromagnéticos obtenidos gráficamente se detallan en la Tabla 4.3.1. Las constantes de acoplamiento correspondientes a la componente paralela al campo magnético (A_{\parallel}) se estiman a partir del espectro entre 147 y $165 \times 10^{-4} \text{ cm}^{-1}$.

En el espectro de EPR del complejo de los sistemas cobre(II)-diimina donde la diimina es 4met-phen y 5nitro-phen se observa que las bandas se encuentran duplicadas, indicando la presencia de dos especies estructuralmente diferentes en proporción significativa. Por otra parte, el espectro EPR del sistema cobre(II)-tetra-phen indica la presencia de al menos tres especies coexistentes en solución acuosa.

Los estudios del sistema cobre(II)-neo sugieren la presencia de las especies mono y di-sustituidas. En el espectro EPR se evidencia la presencia de una especie minoritaria a través de una quinta señal en el extremo izquierdo del espectro y hombros en tres de las cuatro bandas correspondientes a la especie mayoritaria.

Los resultados obtenidos por EPR en cuanto a la existencia de una o dos especies en solución están de acuerdo con las observaciones realizadas a partir de los resultados de conductividad molar y espectroscopía electrónica para todos los compuestos.

Los parámetros g_{\parallel} y A_{\parallel} de los compuestos cobre(II)-diimina se encuentran en la zona de coincidencia entre entornos N_4 y N_2O_2 en los diagramas de Peisach, no siendo posible distinguir utilizando estos diagramas el entorno de coordinación de las especies en solución.

4.3.3 ESPECTROS DE SOLUCIÓN CONGELADA DE COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

Se registró los espectros EPR de solución congelada de los compuestos heterolépticos de cobre. En la Figura 4.3.3 se presenta los espectros obtenidos para los compuestos [Cu(ONO)(5nitro-phen)(H₂O)_x], donde ONO es iminodiacetato, N-bencil-iminodiacetato o dipicolinato.

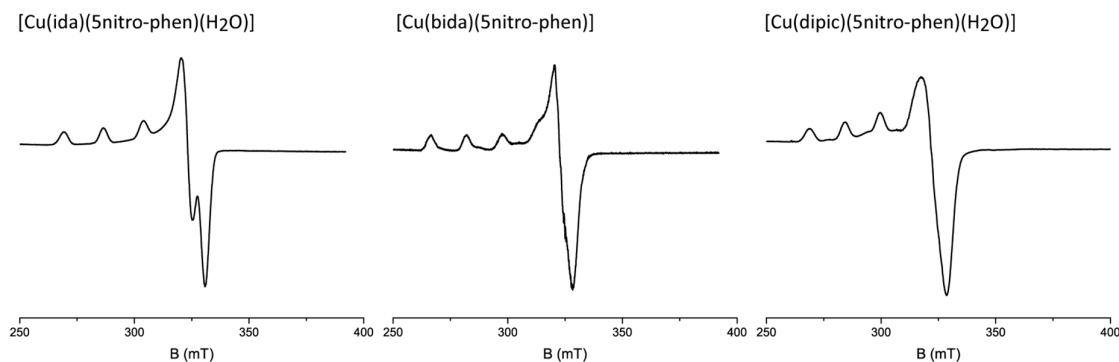


Figura 4.3.3. Espectros EPR de solución congelada (77 K) de los complejos [Cu(ONO)(5nitro-phen)(H₂O)_x].

El perfil observado para el resto de las diiminas utilizadas es similar al presentado de cada familia con 5nitro-phen. Los espectros registrados se muestran en el Anexo II. De manera de evaluar variaciones estructurales entre los compuestos en DMSO y agua se midió los espectros de soluciones acuosas diluidas de los compuestos de las familias [Cu(bida)(NN)] y [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x], obteniéndose espectros iguales a los registrados en DMSO.

Los espectros presentan las cuatro líneas correspondientes al desdoblamiento hiperfino del cobre. En ningún caso en las condiciones de trabajo se detectó hombros o bandas múltiples que sugirieran la presencia de más de una especie en solución.

Las constantes giromagnéticas obtenidas gráficamente se resumen en la Tabla 4.3.2. En todos los casos se observa que $g_{\parallel} > g_{\perp} > 2$, indicando la presencia de moléculas con simetría axial como las propuestas en la Figura 4.2.4.

Tabla 4.3.2. Parámetros de espín Hamiltoniano (g_{\parallel} y g_{\perp}) determinados gráficamente para los espectros de EPR de solución congelada de los complejos $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$.

Código	Compuesto	g_{\parallel}	g_{\perp}
Cu2-01	[Cu(ida)(bam)(H ₂ O)]	2,20	2,01
Cu2-02	[Cu(ida)(bipy)]	2,20	2,01
Cu2-03	[Cu(ida)(dmb)]	2,20	2,01
Cu2-04	[Cu(ida)(phen)(H ₂ O)]	2,20	2,02
Cu2-05	[Cu(ida)(4metil-phen)]	2,20	2,02
Cu2-06	[Cu(ida)(5nitro-phen)(H ₂ O)]	2,10	2,02
Cu2-07	[Cu(ida)(neo)]	2,22	2,03
Cu2-08	[Cu(ida)(bato)]	2,20	2,02
Cu2-10	[Cu(bida)(bam)]	2,24	2,02
Cu2-11	[Cu(bida)(bipy)]	2,23	2,02
Cu2-12	[Cu(bida)(phen)]	2,25	2,02
Cu2-13	[Cu(bida)(5nitro-phen)]	2,25	2,02
Cu2-14	[Cu(bida)(neo)]	2,21	2,02
Cu2-15	[Cu(bida)(bato)]	2,24	2,02
Cu2-16	[Cu(dipic)(bam)]	2,23	2,03
Cu2-17	[Cu(dipic)(bipy)]	2,22	2,02
Cu2-18	[Cu(dipic)(dmb)]	2,23	2,03
Cu2-19	[Cu(dipic)(phen)(H ₂ O)]	2,23	2,03
Cu2-20	[Cu(dipic)(4met-phen)]	2,22	2,03
Cu2-21	[Cu(dipic)(5nitro-phen)(H ₂ O)]	2,23	2,03
Cu2-22	[Cu(dipic)(neo)]	2,22	2,03
Cu2-23	[Cu(dipic)(bato)(H ₂ O)]	2,23	2,03
Cu2-24	[Cu ₂ (dipic) ₂ (tetra-phen) ₂]	-	-

Para todos los compuestos se obtiene valores de g_{\parallel} en torno a 2,2 y de g_{\perp} en torno a 2,03, con valores de A_{\parallel} estimados entre 145 y 180 $\times 10^{-4}$ cm^{-1} . Por interpolación en los diagramas de Peisach se observa que los valores de g_{\parallel} y A_{\parallel} de estos compuestos se encuentran en la zona de superposición de los entornos N_4 y N_2O_2 . Por lo tanto, no es posible obtener mayor información de la esfera de coordinación de estos compuestos a partir de los parámetros de g_{\parallel} y A_{\parallel} .

Los valores de g_{\parallel} y A_{\parallel} obtenidos en este trabajo coinciden con lo reportado para los compuestos [Cu(ida)(bipy)], [Cu(ida)(phen)], [Cu(bida)(bipy)], [Cu(bida)(phen)], [Cu(dipic)(bam)] y [Cu(dipic)(bipy)] reportados previamente por otros autores [4, 29, 31, 32].

La única excepción a este comportamiento se observa para el complejo [Cu₂(dipic)₂(tetra-phen)₂] para el cual el espectro obtenido se muestra en la Figura 4.3.4. En este caso el espectro no corresponde a una especie monomérica en solución y presenta características en común con espectros reportados para compuestos dinucleares [33]. La presencia de una especie dinuclear en solución congelada se confirma mediante la medida del espectro con una modulación mayor que permitió observar la banda “prohibida” correspondiente a $\Delta M_s = 2$, como se muestra ampliado en la Figura 4.3.4.

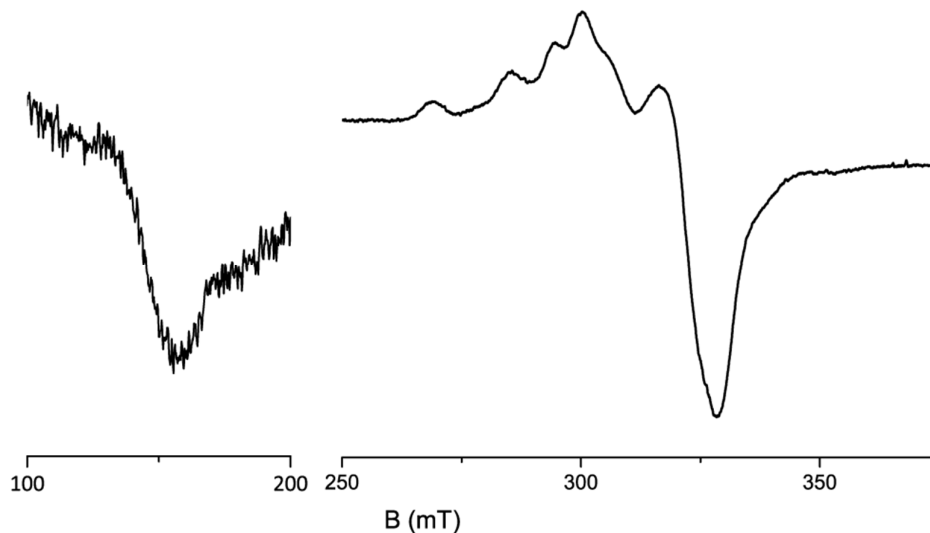


Figura 4.3.4. Espectro EPR de solución congelada (77 K) de [Cu₂(dipic)₂(tetra-phen)₂].

4.3.4 ESPECTROS DE SOLUCIÓN A TEMPERATURA AMBIENTE DE COMPUESTOS HOMOLÉPTICOS DE CU(II): COBRE(II)-DIIMINA

Se determina los espectros EPR a temperatura ambiente de soluciones acuosas de los complejos homolépticos obtenidos. Se observa dos perfiles diferentes como se muestra en la Figura 4.4.4. Todos los complejos a excepción del cobre(II)-neo presentan un perfil como el observado para el complejo cobre(II)-dmb con cuatro líneas correspondientes al acoplamiento hiperfino del cobre(II) en entornos con simetría axial.

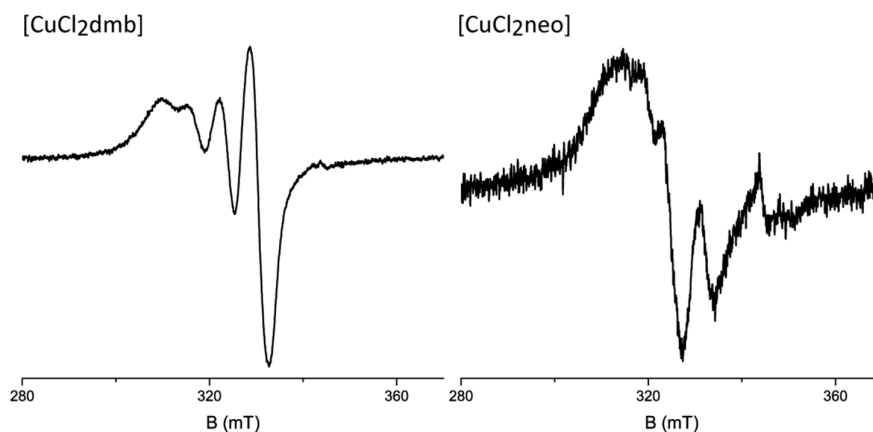


Figura 4.3.5. Espectros EPR de solución a temperatura ambiente de los complejos cobre(II)-diimina.
Los espectros para todos los complejos se encuentran en el Anexo II.

4.3.5 ESPECTROS DE SOLUCIÓN A TEMPERATURA AMBIENTE DE COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

De forma de caracterizar los compuestos obtenidos en solución acuosa se realizaron espectros EPR a temperatura ambiente. En la Figura 4.4.6 se muestra a modo de ejemplo los espectros registrados para los complejos [Cu(ONO)(5nitro-phen)]. En ella se puede observar que la forma del espectro depende del ligando aniónico presente, obteniéndose tres perfiles diferentes. Los espectros de los demás complejos se encuentran en el Anexo II.

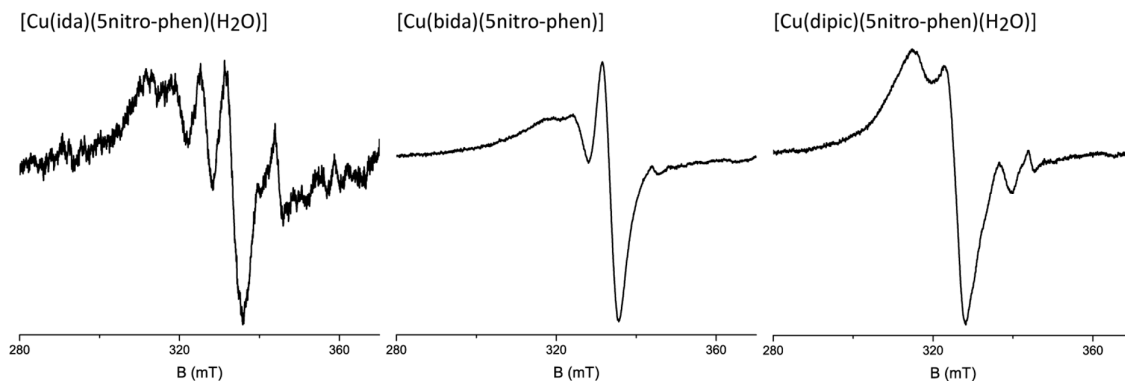
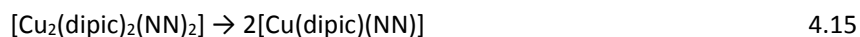


Figura 4.3.6. Espectros EPR a temperatura ambiente de los complejos [Cu(ONO)(5nitro-phen)(H₂O)_x].

Los espectros EPR de solución a temperatura ambiente de los compuestos [Cu₂(dipic)₂(bipy)₂] y [Cu₂(dipic)₂(tetra-phen)₂] presentan el mismo perfil que para los mononucleares de la familia. Por lo tanto, no se cuenta con evidencia de la presencia de especies diméricas a temperatura ambiente. Estos compuestos pueden disociarse en las especies ternarias mononucleares correspondientes como se muestra en la ecuación 4.14.



4.5 CONCLUSIONES

Las conclusiones extraídas a partir de la información obtenida por las diferentes técnicas de caracterización en solución se describen a continuación, clasificadas por familia de compuestos.

4.5.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(I): [CuCl(NN)PPh₃]

Los complejos de cobre(I) estudiados se encuentran parcialmente disociados, como se evidencia por medidas de conductividad. Los complejos [CuCl(bipy)PPh₃], [CuCl(dmb)PPh₃] y [CuCl(phen)PPh₃] se oxidan formando las especies cobre(II)-diimina correspondientes, como se evidencia por espectroscopía electrónica. La estabilidad respecto a la oxidación de estos compuestos, estudiada por EPR, sigue el orden [CuCl(phen)PPh₃] > [CuCl(dmb)PPh₃] > [CuCl(neo)PPh₃], donde para el último se encuentra que el complejo no se oxida en el transcurso de una semana. En la Tabla 4.5.1 se resume las principales características del comportamiento en solución de estos compuestos.

Tabla 4.5.1. Principales características del comportamiento en solución de los compuestos [CuCl(NN)PPh₃].

Código	NN	Especies mayoritarias en solución	Oxidación
Cu1-01	bipy	[CuCl(bipy)PPh ₃]*	lenta
Cu1-02	dmb	[CuCl(dmb)PPh ₃]*	lenta, oxidación parcial a la semana
Cu1-03	phen	[CuCl(phen)PPh ₃]*	lenta, oxidación total a la semana
Cu1-04	neo	[CuCl(neo)PPh ₃]** + [Cu(neo) ₂] ⁺	no se observa oxidación pasada una semana

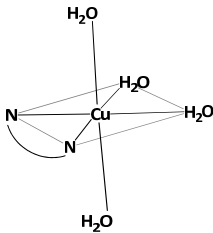
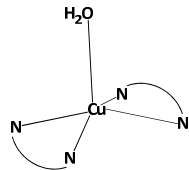
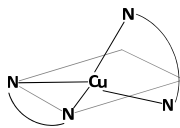
*con disociación parcial formando [Cu(bipy)PPh₃]⁺

**se evidencia la presencia de [Cu(neo)₂]⁺ como producto de la disociación parcial

4.5.2 COMPUESTOS HOMOLÉPTICOS DE CU(II): COBRE(II)-DIIMINA

Los complejos homolépticos cobre(II)-diimina presentan diferencias en su comportamiento en solución acuosa. Se observa diferencias en la geometría de la esfera de coordinación así como también en relación metal-ligando de la especie mayoritaria. Los resultados se resumen en la Tabla 4.5.2.

Tabla 4.5.2. Resumen de las características principales del comportamiento en solución de los compuestos homolépticos cobre(II)-diimina.

Coordinación en solución de la especie mayoritaria			
Especie mayoritaria	[Cu(phen)] ²⁺ , [Cu(dmb)] ²⁺ , [Cu(4metil-phen)] ²⁺	[Cu(tetra-phen)] ^{2+*}	[Cu(neo) ₂] ^{2+*} , [Cu(5nitro-phen) ₂] ²⁺

*los resultados de EPR sugieren la coexistencia de la especie mono y di-sustituida en solución

4.5.3 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

Los compuestos heterolépticos presentan diferente comportamiento dependiendo tanto del anión como de la diimina.

El grado de disociación en solución acuosa, estimado a partir de estudios conductimétricos, sigue el orden [Cu(bida)(NN)(H₂O)_x] > [Cu(ida)(NN)] > [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x]. Para los compuestos [Cu(ida)(bato)], [Cu(bida)(bipy)], [Cu(bida)(phen)] y [Cu(bida)(5nitro-phen)] se observan valores de conductividad molar altos, indicando un alto grado de disociación en solución, confirmado por estudios de EPR que muestran la coexistencia de dos especies mayoritarias.

En la Tabla 4.5.3 se resume los esquemas de coordinación sugeridos a partir de los resultados espectroscópicos para los compuestos heterolépticos con bajo grado de disociación en solución acuosa.

Tabla 4.5.3. Esquema de coordinación en solución acuosa sugerido para los compuestos [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x] con bajo grado de disociación en solución.

Esquema de coordinación	Compuesto
	<p>[Cu(ida)(NN)(H₂O)_x]: [Cu(ida)(bam)(H₂O)], [Cu(ida)(bipy)(H₂O)], [Cu(ida)(phen)(H₂O)], [Cu(ida)(4metil-phen)(H₂O)]</p>
<p>con distorsión hacia BPT</p>	<p>[Cu(ida)(NN)(H₂O)_x]: [Cu(ida)(dmb)], [Cu(ida)(5nitro-phen)], [Cu(ida)(neo)]</p> <p>[Cu(bida)(NN)]: [Cu(bida)(5nitro-phen)], [Cu(bida)(bato)]</p> <p>[Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x]: [Cu(dipic)(4metil-phen)], [Cu(dipic)(phen)], [Cu(dipic)(neo)]</p>
	<p>[Cu(bida)(NN)]: [Cu(bida)(bam)(H₂O)], [Cu(bida)(bipy)(H₂O)], [Cu(bida)(neo)(H₂O)]</p>
	<p>[Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x]: [Cu(dipic)(bam)(H₂O)], [Cu(dipic)(bipy)(H₂O)], [Cu(dipic)(dmb)(H₂O)], [Cu(dipic)(5nitro-phen)(H₂O)], [Cu(dipic)(bato)(H₂O)], [Cu(dipic)(tetra-phen)(H₂O)]</p>

4.6 REFERENCIAS

- [1] R. Colton, B.D. James, I.D. Potter, J.C. Traeger, *Copper(I) tetrahydroborate derivatives containing phosphine and phenanthroline ligands: an electrospray mass spectrometric study of species in solution*. *Inorg. Chem.*, 1993. 32(12): p. 2626-2629.
- [2] J.R. Kirchhoff, D.R. McMillin, W.R. Robinson, D.R. Powell, A.T. McKenzie, S. Chen, *Steric effects and the behavior of Cu(NN)(PPh₃)₂+ systems in fluid solution. Crystal and molecular structures of [Cu(dmp)(PPh₃)₂]NO₃ and [Cu(phen)(PPh₃)₂]NO₃.1.5EtOH*. *Inorg. Chem.*, 1985. 24(23): p. 3928-3933.
- [3] E. Craven, C. Zhang, C. Janiak, G. Rheinwald, H. Lang, *Synthesis, Structure and Solution Chemistry of (5, 5'-Dimethyl-2, 2'-bipyridine)(IDA)copper(II) and Structural Comparison With Aqua(IDA)(1, 10-phenanthroline)copper(II) (IDA = iminodiacetato)*. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 2003. 629(12-13): p. 2282-2290.
- [4] R.P. Bonomo, R. Cali, F. Riggi, E. Rizzarelli, S. Sammartano, G. Siracusa, *Thermodynamic and spectroscopic properties of mixed complexes in aqueous solution. Copper(II) complexes of 2,2'-bipyridyl and iminodiacetic or pyridine-2,6-dicarboxylic acid*. *Inorg. Chem.*, 1979. 18(12): p. 3417-3422.
- [5] M.E. Bravo-Gómez, J.C. García-Ramos, I. Gracia-Mora, L. Ruiz-Azuara, *Antiproliferative activity and QSAR study of copper(II) mixed chelate [Cu(N-N)(acetylacetonato)]NO₃ and [Cu(N-N)(glycinato)]NO₃ complexes, (Casiopéinas®)*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2009. 103(2): p. 299-309.
- [6] B.J. Hathaway, D.E. Billing, *The electronic properties and stereochemistry of mono-nuclear complexes of the copper(II) ion*. *Coordination Chemistry Reviews*, 1970. 5(2): p. 143-207.
- [7] E.I. Solomon, A.B.P. Lever, *Inorganic Electronic Structure and Spectroscopy: Applications and Case Studies*. ed., ed. Vol. 2006: Wiley.
- [8] F.A. Cotton, G. Wilkinson, C.A. Murillo, M. Bochmann. (Eds.), *Advanced Inorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999.
- [9] J.E. Huheey, E.A. Keiter, R.L. Keiter, O.K. Medhi, *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*. ed., ed. Vol. 2006: Pearson Education.
- [10] E.I. Solomon, A.B.P. Lever, *Inorganic Electronic Structure and Spectroscopy: Methodology*. ed., ed. Vol. 2006: Wiley.
- [11] P. Krishnamoorthy, P. Sathyadevi, K. Senthilkumar, P.T. Muthiah, R. Ramesh, N. Dharmaraj, *Copper(I) hydrazone complexes: Synthesis, structure, DNA binding, radical scavenging and computational studies*. *Inorganic Chemistry Communications*, 2011. 14(9): p. 1318-1322.
- [12] S. Sathiyaraj, K. Sampath, R.J. Butcher, R. Pallepogu, C. Jayabalakrishnan, *Designing, structural elucidation, comparison of DNA binding, cleavage, radical scavenging activity and anticancer activity of copper(I) complex with 5-dimethyl-2-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethylene)-amino]-1,2-dihydropyrazol-3-one Schiff base ligand*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013. 64: p. 81-89.
- [13] I. Andres-Tome, J. Fyson, F. Baiao Dias, A.P. Monkman, G. Iacobellis, P. Coppo, *Copper(I) complexes with bipyridyl and phosphine ligands: a systematic study*. *Dalton Transactions*, 2012. 41(28): p. 8669-8674.
- [14] S. Mahadevan, M. Palaniandavar, *Spectroscopic and Voltammetric Studies on Copper Complexes of 2,9-Dimethyl-1,10-phenanthrolines Bound to Calf Thymus DNA*. *Inorg. Chem.*, 1998. 37(4): p. 693-700.
- [15] D.V. Scaltrito, D.W. Thompson, J.A. O'Callaghan, G.J. Meyer, *MLCT excited states of cuprous bis-phenanthroline coordination compounds*. *Coordination Chemistry Reviews*, 2000. 208(1): p. 243-266.
- [16] E.J. Billo, *Copper(II) chromosomes and the rule of average environment*. *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*, 1974. 10(8): p. 613-617.
- [17] H. Sigel, R.B. Martin, *Coordinating properties of the amide bond. Stability and structure of metal ion complexes of peptides and related ligands*. *Chemical Reviews*, 1982. 82(4): p. 385-426.
- [18] E. Prenesti, P.G. Daniele, S. Berto, S. Toso, *Spectrum-structure correlation for visible absorption spectra of copper(II) complexes showing axial co-ordination in aqueous solution*. *Polyhedron*, 2006. 25(15): p. 2815-2823.

- [19] E. Prenesti, P.G. Daniele, S. Toso, *Visible spectrophotometric determination of metal ions: the influence of structure on molar absorptivity value of copper(II) complexes in aqueous solution*. *Analytica Chimica Acta*, 2002. 459(2): p. 323-336.
- [20] E. Prenesti, P.G. Daniele, M. Prencipe, G. Ostacoli, *Spectrum–structure correlation for visible absorption spectra of copper(II) complexes in aqueous solution*. *Polyhedron*, 1999. 18(25): p. 3233-3241.
- [21] D. Kivelson, R. Neiman, *ESR Studies on the Bonding in Copper Complexes*. *The Journal of Chemical Physics*, 1961. 35(1): p. 149-155.
- [22] J. Peisach, W.E. Blumberg, *Structural implications derived from the analysis of electron paramagnetic resonance spectra of natural and artificial copper proteins*. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1974. 165(2): p. 691-708.
- [23] B. Bennett, J.M. Kowalski, in: Z.Q. Peter, W. Kurt (Eds.), *Methods in Enzymology*, vol. Volume 563, Academic Press, 2015, pp. 341-361.
- [24] G. Tabbì, A. Giuffrida, R.P. Bonomo, *Determination of formal redox potentials in aqueous solution of copper(II) complexes with ligands having nitrogen and oxygen donor atoms and comparison with their EPR and UV–Vis spectral features*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2013. 128: p. 137-145.
- [25] T.D. Smith, J.R. Pilbrow, *The determination of structural properties of dimeric transition metal ion complexes from epr spectra*. *Coordination Chemistry Reviews*, 1974. 13(2): p. 173-278.
- [26] B.A. Goodman, J.B. Raynor, in: H.J. Emeléus, A.G. Sharpe (Eds.), *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, vol. Volume 13, Academic Press, 1970, pp. 135-362.
- [27] J.G. Webster (Ed.), *The Measurement, Instrumentation and Sensors Handbook*, CRC Press LLC, United States, 1999.
- [28] H. Irving, D.H. Mellor, 1003. *The stability of metal complexes of 1,10-phenanthroline and its analogues. Part II. 2-Methyl- and 2,9-dimethyl-phenanthroline*. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1962. (0): p. 5237-5245.
- [29] B. Selvakumar, V. Rajendiran, P. Uma Maheswari, H. Stoeckli-Evans, M. Palaniandavar, *Structures, spectra, and DNA-binding properties of mixed ligand copper(II) complexes of iminodiacetic acid: The novel role of diimine co-ligands on DNA conformation and hydrolytic and oxidative double strand DNA cleavage*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2006. 100(3): p. 316-330.
- [30] A.B.P. Lever, *Inorganic electronic spectroscopy*. ed., ed. Vol. 1984, Amsterdam; New York: Elsevier.
- [31] R. Loganathan, S. Ramakrishnan, M. Ganeshpandian, N.S.P. Bhuvanesh, M. Palaniandavar, A. Riyasdeen, M.A. Akbarsha, *Mixed ligand copper(ii) dicarboxylate complexes: the role of co-ligand hydrophobicity in DNA binding, double-strand DNA cleavage, protein binding and cytotoxicity*. *Dalton Transactions*, 2015. 44(22): p. 10210-10227.
- [32] İ. Uçar, A. Bulut, O. Büyükgüngör, *Synthesis, crystal structure, EPR and electrochemical studies of copper(II) dipicolinate complex with 2,2'-dipyridylamine ligand*. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 2007. 68(12): p. 2271-2277.
- [33] A. Bencini, D. Gatteschi, *EPR of Exchange Coupled Systems*. ed., ed. Vol. 2012: Dover Publications, Incorporated.

5

ESTUDIOS DE INTERÉS BIOLÓGICO

En este capítulo se describe la lipofilia de los compuestos obtenidos y el estudio de la interacción con ADN de los compuestos obtenidos mediante espectroscopía electrónica y dicroísmo circular

5.0 Introducción	158
5.0.1 Lipofilia	158
5.0.2 Interacción con ADN	158
5.0.2.1 ADN: Generalidades y Polimorfismo	158
5.0.2.2 Interacción de pequeñas moléculas con el ADN	161
5.0.2.3 Espectroscopía electrónica aplicada al estudio del sistema ADN-complejo	163
5.0.2.4 Dicroísmo circular aplicado al estudio del sistema ADN-complejo	164
5.1 Lipofilia	166
5.1.1 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)PPh₃]	166
5.1.2 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]	167
5.1.2.1 Lipofilia de los ligandos diimínicos	167
5.1.2.2 Lipofilia de los complejos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	167
5.1.2.3 Relación entre parámetros estructurales y lipofilia	168
5.2 Interacción con ADN	170
5.2.1 Constantes de unión determinadas espectrofotométricamente	170
5.2.1.1 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)PPh ₃]	170
5.2.1.2 Compuestos homolépticos de Cu(II): cobre(II)-diimina	170
5.2.1.3 Complejos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	171
5.2.1.4 Relación lipofilia-constante de unión	173
5.2.2 Estudio del modo de interacción mediante dicroísmo circular	174
5.2.2.1 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)PPh ₃]	174
5.2.2.2 Compuestos homolépticos de Cu(II): cobre(II)-diimina	174
5.2.2.2 Estudio de los modos de interacción de compuestos heterolépticos de Cu(II)	176
5.3 Conclusiones	179
5.3.1 Lipofilia	179
5.3.1.1 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)PPh ₃]	179
5.3.1.2 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	179
5.3.2 Interacción con ADN	179
5.3.1.1 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)PPh ₃]	179
5.3.2.2 Compuestos homolépticos de Cu(II): cobre(II)-diimina	179
5.3.2.2 Compuestos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H ₂ O) _x]	180
5.4 Referencias	182

5.0 INTRODUCCIÓN

5.0.1 LIPOFILIA

Un fármaco solamente puede ejercer su efecto si logra acceder a su sitio de acción. Para esto debe pasar por numerosos procesos de transferencia entre barreras hidrofóbicas e hidrofílicas presentes en los sistemas biológicos. Como consecuencia, en el diseño de un fármaco es importante lograr que el balance entre la hidrofobicidad y la hidrofiliidad del mismo sea adecuado para permitir el acceso y unión a su sitio de acción.

El modelo utilizado más frecuentemente para evaluar la lipofilia de un compuesto es el coeficiente de reparto entre dos fases líquidas inmiscibles de distinta polaridad. La combinación de solventes utilizada es agua y n-octanol y la lipofilia se mide como el coeficiente de reparto (P) entre esas fases. La expresión del coeficiente de reparto en función de la concentración de complejo en cada fase se muestra en la ecuación 5.1.

$$P = C_{\text{octanol}}/C_{\text{agua}} \quad 5.1$$

El cociente P se utiliza como parámetro en estudios de relación entre estructura y actividad.

Un método sencillo y de bajo costo que permite realizar una estimación del coeficiente de reparto es la determinación de la lipofilia mediante cromatografía de capa fina de fase reversa. Para ello se utiliza una fase estacionaria lipofílica y una fase móvil parcialmente acuosa. En este caso la distribución sigue el orden de hidrofobicidad dependiendo de la fase móvil utilizada. Este método permite calcular el coeficiente de retención (R_F) para determinar el valor de R_M correspondiente según la fórmula dada en la ecuación 5.2.

$$R_M = \log(1/R_F - 1) \quad 5.2$$

Para este método se obtienen valores de R_M negativos para los compuestos más hidrofílicos y positivos para los más hidrofóbicos. Mediante el uso de compuestos de referencia y la construcción de una curva de calibración es posible relacionar los valores de R_M con los correspondientes coeficientes de reparto mediante interpolación en la curva. [1]

En este trabajo se utiliza el parámetro R_M como descriptor de la lipofilia con fines comparativos dentro de las familias de compuestos obtenidos.

5.0.2 INTERACCIÓN CON ADN

5.0.2.1 ADN: GENERALIDADES Y POLIMORFISMO

El ADN es un biopolímero formado por asociación de dos cadenas polinucleotídicas complementarias en una doble hélice antiparalela. Como consecuencia del enrollamiento de la doble hélice, debido a la asimetría de los nucleótidos, se forman hendiduras o surcos de diferente tamaño, que se repiten en cada giro completo. La conformación tridimensional adoptada depende de la acción cooperativa de los enlaces de hidrógeno entre pares de bases complementarios, el apilamiento π entre las bases y la repulsión electrostática entre las cadenas externas de azúcar-fosfato cargadas negativamente. Existen varias formas polimórficas del ADN (Fig. 5.0.1). Los factores estructurales característicos para las formas más usuales se resumen en la Tabla 5.0.1. [2]

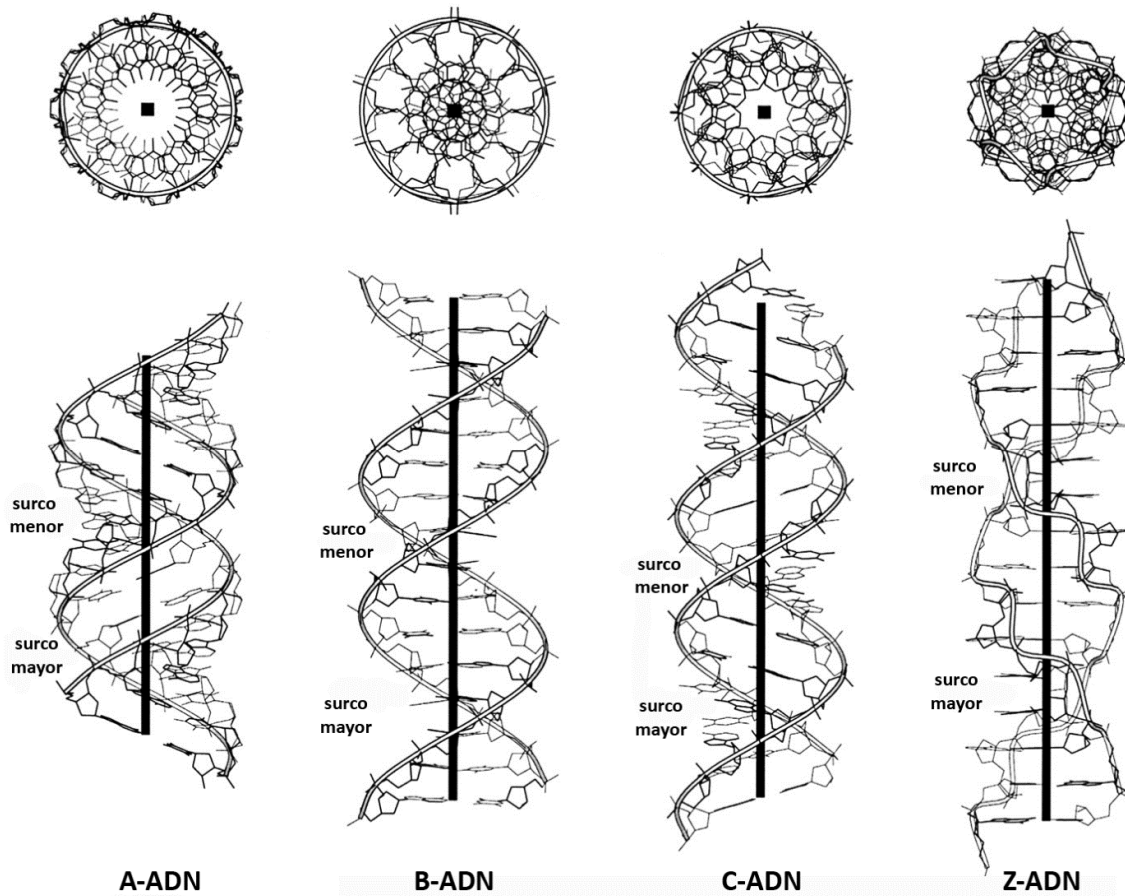
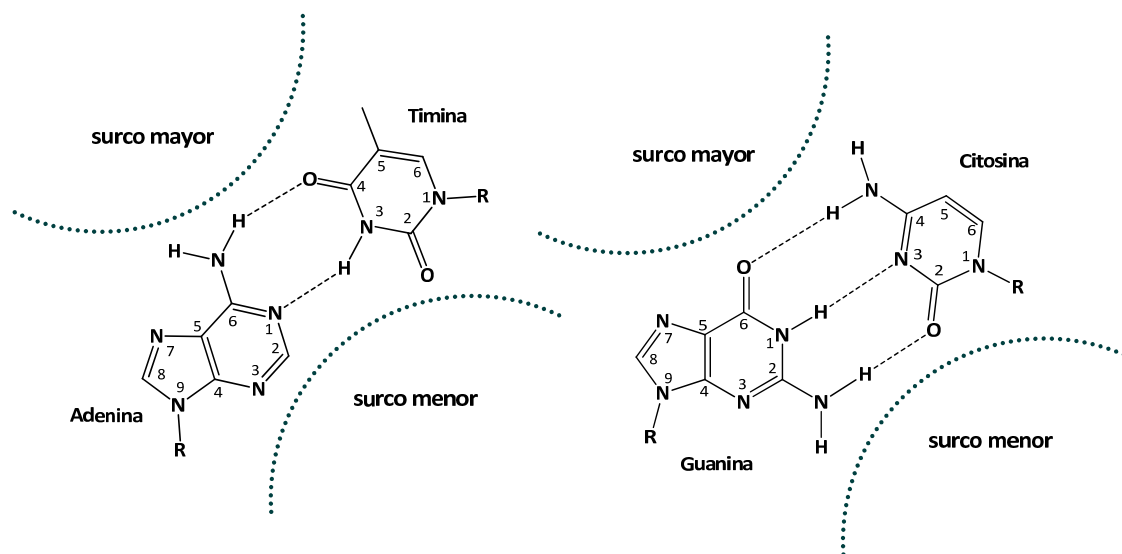


Figura 5.0.1. Formas polimórficas del ADN, imagen generada con el software 3DNA [3].

Tabla 5.0.1. Características estructurales de las formas polimórficas A, B y Z del ADN [2, 4].

	A-ADN	B-ADN	Z-ADN
Sentido de la hélice	dextrógiro	dextrógiro	levógiro
Promedio de pares de bases por vuelta	11	10	12
Distancia entre pares de bases (Å)	2,6	3,4	3,7
Distancia fosfato-fosfato intrahebra (Å)	5,9	7,0	pirimidina: 7,0 purina: 5,9
Rotación entre pares de bases (°)	33	36	-30
Inclinación respecto al eje de la doble hélice (°)	20	-6	7
Conformación del enlace glicosídico	<i>anti</i>	<i>anti</i>	pirimidina: <i>anti</i> purina: <i>syn</i>
Conformación del azúcar	C3'-endo	C2'-endo	pirimidina: C2'-endo, purina: C3'-endo
Diámetro de la hélice (Å)	23	20	18

La forma B es la más frecuente en solución acuosa y medios biológicos. Una de las características principales es la presencia de hendiduras de diferente tamaño (indicadas en la Figura 5.0.1) que proveen sitios de unión para la interacción con proteínas, enzimas o pequeñas moléculas. Estas interacciones ocurren de forma específica dependiendo de los grupos funcionales accesibles en estas regiones. En la Figura 5.0.2 se muestran los grupos funcionales accesibles en el surco mayor y menor para el par adenina-timina y guanina-citosina. [2, 5]



5.0.2. Grupos funcionales accesibles en los surcos menor y mayor para los pares adenina-timina y guanina-citosina. Imagen adaptada de [2].

El surco menor es la región con mayor densidad de carga negativa, constituyendo el sitio de unión más habitual para cationes. Una forma de controlar el tamaño del surco es a través de la variación de la concentración de cationes en solución. En presencia de exceso de cationes, éstos se unen al surco menor de la forma B del ADN causando un mayor enrollamiento de la doble hélice disminuyendo el tamaño del surco (Fig. 5.0.1). Las formas del ADN con surcos menores más estrechos derivadas de la forma B se conocen como formas C. [5]

La forma A del ADN, también dextrógira, se observa comúnmente en híbridos ADN-ARN. La transición de la forma B a la A precede al proceso de transcripción del ADN, es una transición cooperativa y rápida. La principal diferencia entre éstas surge de la conformación del anillo de la deoxiribosa que provoca el acercamiento de las bases complementarias en la estructura. Como consecuencia, las bases se inclinan respecto al eje de la doble hélice aumentando en uno el número de pares de bases por vuelta y variando la profundidad de los surcos. Para la forma B los surcos presentan igual profundidad mientras que para la forma A el surco mayor es significativamente más profundo que el surco menor. Se trata de una conformación más ancha y compacta respecto a la forma B. [6, 7]

Por otra parte, la forma Z del ADN es completamente diferente a las conformaciones descritas anteriormente. El sentido de giro de la hélice es levógiro y se observa doce pares de bases por giro. Debido a que la conformación de los enlaces glicosídicos para la guanina no es la misma que para el resto de las nucleobases se observa un patrón de zig-zag a lo largo de la doble hebra (Tabla 5.0.1). La inclinación del plano de las bases respecto al eje de la doble hebra es el contrario al observado para la forma A, generando entonces un surco menor de mayor profundidad que el mayor. Usualmente esta conformación no se observa en hetero-polinucleótidos y se ve favorecida al aumentar la proporción de guanina y citosina. [6]

5.0.2.2 INTERACCIÓN DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS CON EL ADN

Una de las biomoléculas blanco para la acción terapéutica de fármacos inorgánicos es el ácido desoxirribonucleico (ADN). La formación del aducto complejo-ADN puede ocurrir mediante uniones de tipo covalente y no covalentes, incluyendo interacciones de esfera interna o externa, coordinación del metal con las bases del ADN, interacciones electrostáticas, interacciones hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno e intercalación [8-11]. Las interacciones de tipo covalente incluyen la coordinación del metal a las bases nitrogenadas del ADN o a los átomos de oxígeno externos del esqueleto azúcar-fosfato como consecuencia de un ataque nucleofílico de la biomolécula al centro metálico del complejo, causando sustitución de algunos de los ligandos u ocupación de posiciones libres en la esfera de coordinación [12-14]. Las interacciones no coordinativas dependen de la forma del ADN y las características estructurales del complejo, que son las que determinarán el reconocimiento molecular en función de las interacciones intermoleculares potenciales [15, 16]. El cambio conformacional observado en el ADN tras la formación del aducto impide la capacidad del sistema celular para leer correctamente el código genético, pudiendo resultar en la interrupción de la síntesis de proteínas o la síntesis de proteínas no funcionales. En muchos casos esta interacción es seguida por el clivaje de la doble hebra del ADN por vía hidrolítica u oxidativa donde el centro metálico es el responsable. [17, 18]

La unión covalente de un fármaco al ADN, mediante alquilación y unión inter o intrahebra, constituye una unión de gran energía e irreversible en la mayoría de los casos que induce generalmente la inhibición de los procesos mediados por ADN y consecuentemente muerte celular [19, 20]. Uno de los compuestos más estudiados de esta familia es el cisplatino. Luego del comienzo de su uso en clínica se llevaron a cabo numerosos estudios para entender los mecanismos de acción del complejo. Se confirmó por rayos X que la molécula de cisplatino, luego de su hidrólisis, se une covalentemente al átomo de nitrógeno N7 de la guanina como se puede ver en la Figura 5.0.3 [21-24].

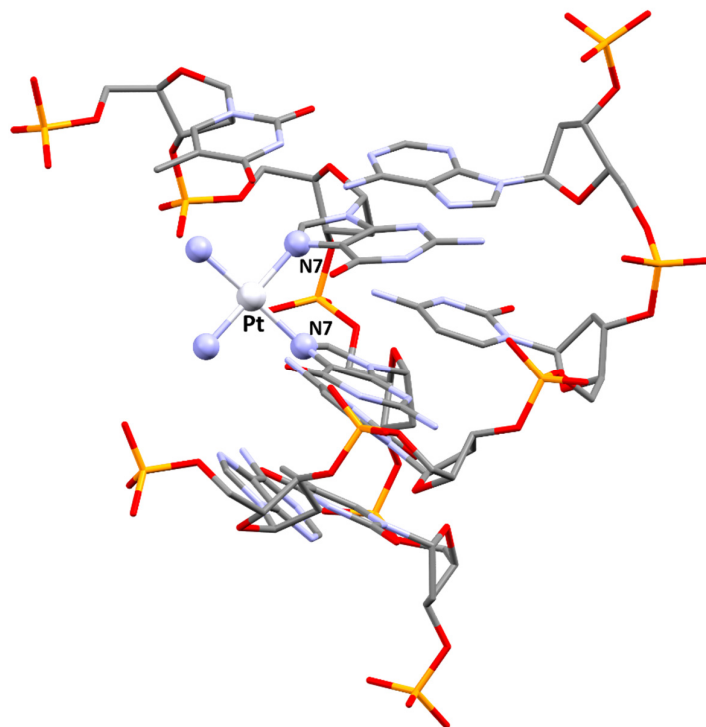


Figura 5.0.3. Estructura cristalina del cisplatino coordinado a la hebra d(5'-CCTCTG*G*TCTCC-3') autocomplementaria. G*G* indican las bases coordinadas [25].

Sin embargo, la unión covalente no es el único tipo de interacción conocida entre los fármacos y el ADN. Los modos de interacción no covalentes suelen ser reversibles y producen cambios conformacionales en la mayoría de los casos. Éstos se clasifican en tres tipos: intercalación, unión a los surcos y unión externa.

Los ligandos planares heterocíclicos pueden actuar como agentes intercalantes cuando se insertan entre pares de bases contiguas, quedando en posición vertical respecto al eje de la doble hélice del ADN. En este tipo de interacción no se observa ruptura de los enlaces de hidrógeno entre las bases y la unión en el aducto se mantiene por interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas. [26-29] Los agentes intercalantes se ven estabilizados por interacciones de apilamiento π con las nucleobases. Durante el proceso de reconocimiento el ADN sufre pequeñas modificaciones conformacionales de forma de proveer espacio para la inserción del complejo. Estas modificaciones estructurales llevan normalmente a la inhibición de los procesos de transcripción, replicación y reparación del ADN. [30-33]

Existen escasos ejemplos en la literatura de cristales que contengan aductos ADN-complejo donde la unión sea de carácter no covalente. En la Figura 5.0.4 se muestra una sección de la estructura cristalina del aducto con el complejo Λ -[Ru(TAP)₂(dppz)]²⁺, donde TAP es 1,4,5,8-tetraazafenandreno y dppz es dipirido[3,2-a:2',3'-c]fenacina. Para el compuesto homólogo sustituyendo TAP por fenantrolina se observa un reconocimiento menos específico donde además de participar en intercalación parcial, el complejo se encuentra unido a los surcos del ADN. [34-36]

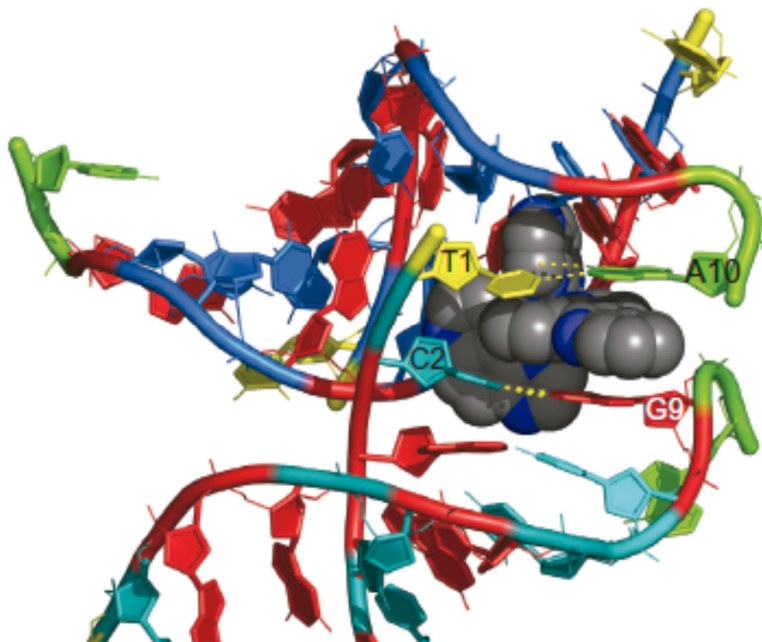


Figura 5.0.4. Estructura cristalina del complejo Λ -[Ru(TAP)₂(dppz)]²⁺ intercalando entre unidades equivalentes por simetría de un decámero de d(TCGGCGCCGA)-d(AGCCGCGGCT). Imagen extraída de Hall et al. [34].

La unión de pequeñas moléculas a los surcos del ADN es una forma de interacción muy común que ocurre principalmente a través de fuerzas de van der Waals y enlaces de hidrógeno [37]. Existen numerosos ejemplos de fármacos, como el antibiótico netropsina, cuyo mecanismo depende de uniones a los surcos del ADN. La unión puede ser selectiva al surco menor o mayor del ADN dependiendo de la forma y la distribución de carga en el compuesto. [38-41]

Otra forma de reconocimiento, típico de los iones metálicos libres y moléculas cargadas, es la unión externa. Se trata de una unión no específica con la cadena de fosfato de origen electrostático como la observada para porfirinas catiónicas de cobre(II) [42]. Los distintos tipos de unión descritos en esta sección suelen ser cooperativos influyendo directamente en los fenómenos de reconocimiento a nivel molecular [43-45].

La obtención de co-cristales de complejos metálicos con oligonucleótidos adecuados para difracción de rayos X es compleja y no siempre posible. Por lo tanto, es necesario recurrir a técnicas que permitan obtener información indirecta sobre el aducto formado. Dentro de las más utilizadas se destacan los estudios por espectroscopía electrónica, dicroísmo circular, resonancia magnética nuclear, entre otros. El conocimiento de los modos de interacción y cambios conformacionales provocados por los compuestos de interés es relevante para el entendimiento y mejora del diseño racional de fármacos donde el ADN es la molécula blanco para la acción terapéutica. El daño celular puede estar dado por la interrupción de la reproducción celular a consecuencia de la unión, y/o acompañado por procesos de daño oxidativo *in situ* por generación de radicales libres, como en los compuestos de cobre(II). [31, 46-50]

5.0.2.3 ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA APLICADA AL ESTUDIO DEL SISTEMA ADN-COMPLEJO

El estudio del grado de unión de una molécula con el ADN se puede realizar mediante la determinación espectrofotométrica de la constante de unión aparente basada en el modelo de Benesi-Hildebrand para sistemas con estequiometría 1:1 con uniones no covalentes, como complejos de transferencia de carga y unión huésped-hospedero en sistemas biológicos [51-55].

Para el sistema ADN-complejo se describe a continuación el modelo y suposiciones para la determinación de la constante de unión aparente adaptado del artículo de Schmechel et al. [52].

Se definen las cantidades: C_N^0 , C_F y C_B como concentración total de ácido nucleico en pares de bases, concentración de complejo libre y concentración de complejo unido. La concentración total de complejo (C_T) es entonces la suma de las concentraciones C_F y C_B . El cociente entre la concentración de complejo unido sobre la concentración total de ácido nucleico se denomina r .

Suponiendo que existe un sitio potencial de unión por par de bases y que el efecto de exclusión de los vecinos [56] desaparece cuando r tiende a cero, se puede escribir la expresión de la constante de equilibrio $K(0)$ para la reacción: ADN + complejo \rightarrow ADN-complejo (ecuación 5.3).

$$K(0) = \lim_{r \rightarrow 0} \left(\frac{C_B}{C_N^0 C_F} \right) \quad 5.3$$

$K(0)$ corresponde entonces a la constante de unión intrínseca de un sitio de unión aislado. Sustituyendo C_B por el producto rC_N^0 la ecuación anterior se modifica a:

$$K(0) = \lim_{r \rightarrow 0} \left(r / C_F \right) \quad 5.4$$

De esta forma se puede definir $K(r)$:

$$K(r) = \frac{C_B}{[(C_N^0 - C_B)C_F]} = \frac{r}{[(1-r)C_F]} \quad 5.5$$

que cumple con que el límite de $K(r)$ con r tendiendo a cero es $K(0)$.

Es posible determinar estas constantes mediante métodos espectrofotométricos. Se definen los coeficientes de extinción molar ϵ_F y ϵ_B como los correspondientes a la forma libre y unida del complejo, respectivamente. Mediante espectroscopía se mide la absorbancia de una mezcla de complejo libre y unido en distintas relaciones. Si ϵ_{ap} es la absorptividad molar de la mezcla,

determinada como el cociente de la absorbancia por la concentración total de complejo (C_T), se obtiene la relación:

$$A = \epsilon_F C_F + \epsilon_B C_B \quad 5.6$$

que combinando con la definición de la absortividad molar aparente se llega a la expresión

$$C_B = \frac{C_T(\epsilon_{ap} - \epsilon_F)}{(\epsilon_B - \epsilon_F)} \quad 5.7$$

sustituyendo estos valores en la ecuación 5.5 y aproximando $C_N^0 - C_B \approx C_N^0 - C_T$ para valores de C_N^0 altos, la ecuación resultante es

$$\frac{1}{(\epsilon_{ap} - \epsilon_F)} = \frac{1}{(\epsilon_B - \epsilon_F)(C_N^0 - C_T)K(r)} + \frac{1}{(\epsilon_B - \epsilon_F)} \quad 5.8$$

La constante intrínseca se calcula del cociente de la ordenada de origen con la pendiente de la gráfica de $(\epsilon_{ap} - \epsilon_F)^{-1}$ en función de $(C_N^0 - C_T)^{-1}$.

5.0.2.4 DICROÍSMO CIRCULAR APLICADO AL ESTUDIO DEL SISTEMA ADN-COMPLEJO

El arreglo estructural del ADN, descubierto en 1953 es la doble hélice de tipo B dextrógira. Sin embargo, éste puede adoptar otras formas conformacionales, como la A también dextrógira, típica del ARN, la Z con sentido levógiro, formas condensadas, entre otros. [57]

Las medidas de dicroísmo circular han sido utilizadas por más de 30 años en el estudio de las conformaciones de ácidos nucleicos en solución. La descripción teórica de espectros de dicroísmo circular de moléculas voluminosas como el ADN es muy complejo, por lo cual esta metodología no brinda información estructural a nivel atómico. Sin embargo, es una técnica muy sensible a cambios conformacionales, no destructiva, que permite estudiar el polimorfismo estructural del ADN utilizando pequeñas cantidades de muestra en solución. La información obtenida es complementaria a la información de espectroscopía de absorción. Mediante el uso de dicroísmo circular se identificó por primera vez la forma Z del ADN. Ésta permite también observar pequeñas variaciones en la estructura secundaria en la familia de las conformaciones B, como la causada por deshidratación moderada. [57-59]

El fenómeno de dicroísmo circular se origina por la interacción de moléculas quirales o helicoidales con radiación electromagnética polarizada circularmente. Las bases nucleotídicas absorben en el rango ultravioleta, 180-300 nm, permitiendo el uso de estudios espectroscópicos en ese rango de longitudes de onda. La diferencia en la absorción de luz polarizada en sentido dextrógiro y levógiro de la muestra se conoce como dicroísmo circular. La cantidad que describe este fenómeno se denomina elipticidad, Θ , y se expresa en grados. [57]

El espectro de dicroísmo circular de la forma B del ADN se caracteriza por la presencia de una banda positiva en el rango 260-280 nm correspondiente al apilamiento de las bases y una segunda banda negativa en torno a 245 nm correspondiente a la helipticidad de la forma dextrógira del ADN. [5, 57-59]

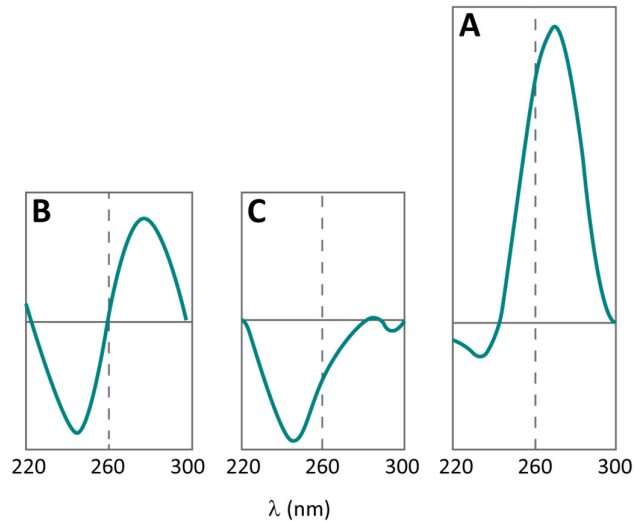


Figura 5.0.5. Espectro de dicroísmo circular para las formas conformacionales B, C y A del ADN.
Imagen adaptada de Ivanov et al. [5].

Para la forma Z, la orientación de las bases es opuesta a la observada para las formas A y B. Como consecuencia, el espectro de dicroísmo circular observado es el inverso al observado para las formas A y B, presentando una banda negativa en 290 nm, una positiva en 280. Otra característica de los espectros de DC de la forma Z son los valores de elipticidad negativos en longitudes de onda cercanas a 200 nm. [60]

El ADN en sus distintas conformaciones no absorbe luz a longitudes de onda mayores a 300 nm. La presencia de una señal en estas longitudes de onda indica la condensación de la biomolécula, no siendo posible la interpretación del espectro en términos de cambios en la estructura secundaria del ADN. [7]

Mahadevan y Palaniandavar estudiaron la interacción de complejos $[Cu(NN)_2]^{2+}$ utilizando fenantrolina y derivados. En todos los casos observaron que los complejos eran capaces de unirse al surco menor del ADN o interactuar por intercalación parcial del anillo central de la fenantrolina. De esta forma determinaron que el número y posición de sustituyentes metilos en la fenantrolina modulan la afinidad del complejo por el modo de unión tipo intercalativo. La sustitución de la fenantrolina en posiciones 4 y 4,7 disminuyen la afinidad, mientras que la presencia de sustituyentes en la posición 5 previene la unión por intercalación. El ligando 3,4,7,8-tetrametil-fenantrolina presentó un comportamiento intermedio. [61]

5.1 LIPOFILIA

5.1.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(I): [CuCl(NN)PPh₃]

Los resultados de lipofilia para los ligandos PPh₃, bipy, dmb, phen y neo, así como de los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] expresados como R_M se resumen en la Tabla 5.1.1.

Tabla 5.1.1. Lipofilia de los ligandos y complejos [CuCl(NN)PPh₃] expresada como R_M.

Especie	R _M
bipy	-0,36
dmb	-0,25
phen	-0,19
neo	-0,14
PPh₃	-0,09
[CuCl(PPh₃)(bipy)]	0,24
[CuCl(PPh₃)(dmb)]	0,27
[CuCl(PPh₃)(phen)]	0,30
[CuCl(PPh₃)(neo)]	0,45

De los valores de R_M obtenidos se desprende inicialmente que los ligandos en forma libre son más hidrofílicos que los complejos de coordinación. Asimismo se observa que los ligandos nitrogenados planos son más hidrofílicos que la trifenilfosfina utilizada como co-ligando en los complejos de cobre(I). Dentro de los ligandos diimínicos se espera que aumente la lipofilia a medida que aumenta la cantidad de átomos de carbono, tendencia que se observa experimentalmente, habiéndose obtenido que el orden según lipofilia creciente de los ligandos es bipy < dmb < phen < neo.

Los valores de R_M de los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] varían entre 0,24 y 0,45, indicando que los compuestos presentan una lipofilia moderada. Debido a que en la serie de compuestos estudiados varía solamente el ligando NN coordinado se espera que éste sea capaz de modular la lipofilia del complejo obtenido. Sin embargo, los resultados experimentales muestran que el compuesto más lipofílico es el que contiene neocuproina mientras que los restantes presentan valores de lipofilia menores pero muy similares.

5.1.2 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

5.1.2.1 LIPOFILIA DE LOS LIGANDOS DIIMÍNICOS

De forma de estudiar la influencia del ligando diimínico en la modulación de la lipofilia de los complejos heterolépticos se midió la lipofilia de éstos expresada como R_M (Tabla 5.1.2).

Tabla 5.1.2. Lipofilia de los ligandos diimínicos expresada como R_M .

Especie	R_M
bipy	-0,36
dmb	-0,25
phen	-0,19
neo	-0,14
4metil-phen	-0,06
5nitro-phen	-0,10
bam	0,20
bato	0,26
tetra-phen	0,35

La lipofilia de los ligandos sigue el orden: tetra > bato > bam > 4metil-phen \approx 5nitro-phen \approx neo > phen > dmb > bipy. En vista de estos resultados se espera para un mismo coligando aniónico que el ligando diimínico sea capaz de regular la lipofilia del compuesto obtenido siguiendo lo observado para el ligando libre.

5.1.2.2 LIPOFILIA DE LOS COMPLEJOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

Se determina la lipofilia de los compuestos obtenidos expresada como R_M en las mismas condiciones para realizar un análisis comparativo.

Tabla 5.1.3. Lipofilia de los complejos [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x] expresada como R_M .

[Cu(ONO)(NN)] NN\ONO	R_M		
	ida	bida	dipic
bipy	ND	-0,59	-0,83
dmb	ND	-	-0,88
phen	ND	-0,53	-0,89
neo	ND	-0,55	-0,26
4metil-phen	ND	-	-0,27
5nitro-phen	ND	-0,55	0,13
bam	0,44	0,55	0,56
bato	0,50	1,57	1,02
tetra-phen	-	-	1,51

ND = no determinado

Se eligió una fase móvil capaz de observar el desarrollo en la placa cromatográfica de la mayor cantidad de compuestos posible. Sin embargo, para la mayoría de los compuestos $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$, significativamente más hidrofílicos que los $[\text{Cu}(\text{bida})(\text{NN})]$ y $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$, no fue posible determinar un valor de R_M debido a que corrieron junto con el frente. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 5.1.3.

De los resultados obtenidos se puede observar que la lipofilia de las familias de complejos $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ varía en el orden $[\text{Cu}(\text{bida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x] \approx [\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})] > [\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$.

Dentro de cada familia, teniendo en cuenta el error experimental de la medida, se puede observar que en líneas generales el ligando diimínico modula la lipofilia del complejo obtenido. Los compuestos con los ligandos más lipofílicos (tetra-phen, bato y bam) son los más lipofílicos, no siendo tan clara la modulación de esta propiedad para los ligandos diimínicos más sencillos. La introducción de uno o dos grupos metílicos o un grupo nitro en la fenantrolina no provocan diferencias significativas en la lipofilia de los compuestos determinada por este método. Sin embargo, es posible diferenciar que los ligandos bipy, dmb y phen producen complejos más hidrofílicos y los ligandos 5nitro-phen, 4metil-phen y neo complejos con lipofilia intermedia.

5.1.2.3 RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ESTRUCTURALES Y LIPOFILIA

Para los complejos $[\text{CuCl}(\text{phen})\text{PPh}_3]$ y $[\text{CuCl}(\text{neo})\text{PPh}_3]$ se observó que aquel que presenta mayor proporción de contactos intermoleculares polares (medidos a partir de los diagramas *fingerprint* 2D) tiene carácter más hidrofílico. Estos resultados sugieren que existe una relación entre estas magnitudes.

Los complejos de la familia $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ presentan valores de conductividad bajos, indicando que en solución acuosa se encuentran mayoritariamente como especies neutras ternarias. La lipofilia de estas especies se observó que se encuentra modulada por el ligando diimínico. Debido a que se cuenta con valores de lipofilia para todos los compuestos de esta familia y cuatro estructuras cristalinas correspondientes a compuestos mononucleares se estudia la relación de éstos con las interacciones intermoleculares en la red cristalina.

Para ello se trabajó con los diagramas *fingerprint* 2D sobre la superficie de Hirshfeld definida alrededor del complejo y se intentó relacionar distintos tipos de contacto con la lipofilia determinada. No se logró establecer relaciones de proporcionalidad entre los porcentajes de contactos C-C y C-N, indicadores de interacciones π - π , con la lipofilia, sin embargo, se obtuvo una relación inversamente proporcional de la lipofilia respecto a los contactos O-H en la red (Fig. 5.1.1).

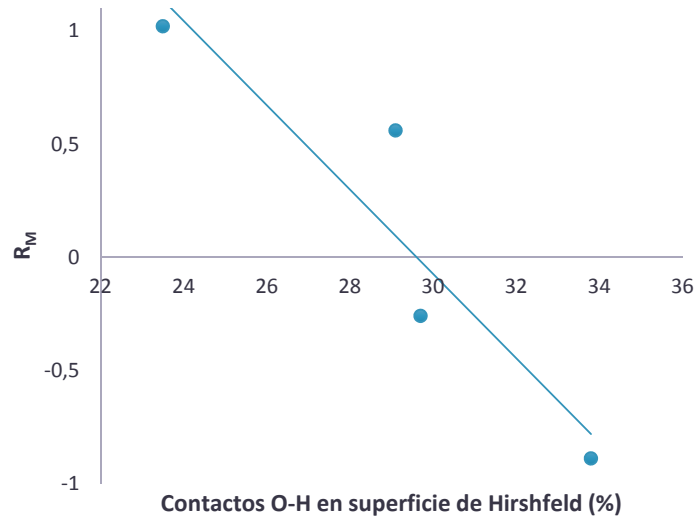


Figura 5.1.1. Gráfico de R_M vs. % de contactos O-H en la superficie de Hirshfeld para compuestos mononucleares de la familia $[Cu(dipic)(NN)(H_2O)_x]$.

5.2 INTERACCIÓN CON ADN

5.2.1 CONSTANTES DE UNIÓN DETERMINADAS ESPECTROFOTOMÉTRICAMENTE

5.2.1.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE Cu(I): [CuCl(NN)PPh₃]

Utilizando el modelo de Benesi-Hildebrand se determinó las constantes de unión (K_b) al ADN para los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] obtenidos en este trabajo y se resumen en la Tabla 5.2.1.

Tabla 5.2.1. Constantes de unión aparente ADN-complejo para los compuestos [CuCl(NN)PPh₃].

Código	Compuesto	K_b (M ⁻¹)	R ²
Cu1-01	[CuCl(bipy)PPh ₃]	464	0,998
Cu1-02	[CuCl(dmb)PPh ₃]	1149	0,996
Cu1-03	[CuCl(phen)PPh ₃]	335	0,999
Cu1-04	[CuCl(neo)PPh ₃]	530	0,997

En la Sección III.1 del Anexo III se pueden ver los espectros registrados y las gráficas para la determinación de las constantes.

Las constantes de unión obtenidas para los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] son atípicamente bajas, tratándose de valores significativamente menores que los reportados para compuestos de cobre(I) con trifenilfosfina e hidrazonas o bases de Schiff cuyas constantes son del orden de 10⁴ M⁻¹ [62-64].

Existen escasos estudios de la interacción de compuestos de cobre(I) con el ADN, comparado con los reportados para cobre(II). Esto se debe principalmente a la inestabilidad de este estado de oxidación en solución. Los compuestos de cobre(I) habitualmente causan daño al ADN mediante generación de especies reactivas de oxígeno vía reacciones de Fenton [62, 63, 65]. Es por ello que se estudiaron los espectros de mezclas ADN-complejo para los complejos [CuCl(bipy)PPh₃] y [CuCl(phen)PPh₃] en función del tiempo. En éstos se observa que la absorbancia a 260 nm disminuye, indicando la hidrólisis del ADN (Fig. III.1.3 del Anexo III). Estos resultados indican que la metodología utilizada no es adecuada para determinar las constantes de unión de este tipo de compuestos con el ADN ya que la presencia del complejo en solución causa daño al ADN, comportamiento similar al de los compuestos de cobre(I) con trifenilfosfina y benzotiazoles [66]. La disminución en la absorbancia debido al daño oxidativo es del orden de la variación debido a la interacción, motivo por el cual esta técnica no es adecuada para la determinación de la constante de unión de estos compuestos con el ADN.

5.2.1.2 COMPUESTOS HOMOLÉPTICOS DE Cu(II): COBRE(II)-DIIMINA

Las constantes de unión intrínseca para los complejos homolépticos de cobre(II) determinadas se encuentran en el rango de 1 a 5x10³ M⁻¹.

El carácter catiónico de los compuestos en solución permite que éstos puedan interactuar con la estructura externa del ADN a través de la unión al esqueleto azúcar-fosfato, mientras que el ligando diimínico favorece la unión a los surcos o intercalación parcial.

Los estudios de espectroscopía electrónica no permiten diferenciar el modo de interacción para estos compuestos, siendo necesario complementarlos con datos de dicroísmo circular sensibles a los cambios conformacionales. Los espectros registrados se muestran en la Figura III.1.4 del Anexo III.

La magnitud de la constante se encuentra modulada por el ligando diimínico, constatándose que varía siguiendo el orden: phen > neo > bipy \approx 4metil-phen > 5nitro-phen \approx tetra-phen \approx dmb.

Tabla 5.2.2. Constantes de unión al ADN para complejos cobre(II)-diimina.

Código	Especie mayoritaria en solución	$K_b \times 10^3 (M^{-1})$	R^2
H1	[Cubipy] ²⁺	2,6	0,996
H2	[Cudmb] ²⁺	1,1	0,997
H3	[Cuphen] ²⁺	5,4	0,984
H4	[Cu(4metil-phen)] ²⁺	2,4	0,988
H5	[Cu(5nitro-phen) ₂] ²⁺	1,4	0,995
H6	[Cu(neo) ₂] ²⁺	3,6	0,996
H7	[Cu(tetra) ₂] ²⁺	1,2	0,996

Para éstos se observa que la introducción de sustituyentes dadores de electrones en la fenantrolina disminuye la afinidad de los complejos catiónicos cobre(II)-diimina por el ADN, como se observó previamente para los compuestos [Cu(NN)₂]²⁺ donde NN es fenantrolina y derivados con sustituyentes metilo [61].

5.2.1.3 COMPLEJOS HETROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

Se determinan las constantes de unión al ADN para los compuestos heterolépticos de cobre(II) obtenidos. Los valores de las constantes para cada complejo y el parámetro R^2 de la linealización por mínimos cuadrados de la ecuación de Benesi-Hilderband se muestran en la Tabla 5.2.2. Los espectros electrónicos registrados se muestran en la Figura III.1.5 del Anexo III.

Tabla 5.2.2. Constantes de unión obtenidas para complejos [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x].

Código	Especie mayoritaria en solución	$K_b \times 10^3 (M^{-1})$	R^2
Cu2-01	[Cu(ida)bam]	1,0	0,997
Cu2-02	[Cu(ida)bipy]	2,0	0,994
Cu2-03	[Cu(ida)dmb]	2,2	0,999
Cu2-04	[Cu(ida)phen]	2,7	0,986
Cu2-05	[Cu(ida)(4metil-phen)]	2,5	0,988
Cu2-06	[Cu(ida)(5nitro-phen)]	1,1	0,995
Cu2-07	[Cu(ida)neo]	2,4	0,984
Cu2-08	[Cubato] ²⁺	1,3	0,996
Cu2-10	[Cu(bida)bam]	1,4	0,991
Cu2-11	[Cu(bida)(bipy)]+[Cubipy] ²⁺	3,7	0,999
Cu2-12	[Cu(bida)phen]+[Cuphen] ²⁺	3,7	0,998
Cu2-13	[Cu(bida)(5nitro-phen)]	2,4	0,990
Cu2-14	[Cu(bida)neo]	2,1	0,996
Cu2-15	[Cu(bida)bato]	1,9	0,996

Cu2-16	[Cu(dipic)bam]	1,4	0,998
Cu2-17	[Cu(dipic)bipy]*	10,4	0,987
Cu2-18	[Cu(dipic)dmb]	15,5	0,990
Cu2-19	[Cu(dipic)phen]	7,0	0,990
Cu2-20	[Cu(dipic)(4metil-phen)]	4,8	0,991
Cu2-21	[Cu(dipic)(5nitro-phen)]	7,3	0,992
Cu2-22	[Cu(dipic)neo]	6,2	0,991
Cu2-23	[Cu(dipic)bato]	4,2	0,997
Cu2-24	[Cu(dipic)(tetra-phen)]*	4,9	0,993

*para los cálculos se considera que la especie mayoritaria es la monomérica

Al igual que para los compuestos homolépticos, se puede observar que la constante obtenida para cada familia se encuentra modulada por el ligando diimínico.

Las constantes de unión determinadas para los compuestos [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] presentan valores del orden de las observadas para complejos con ligandos aniónicos estructuralmente relacionados. En estos últimos el modo de unión determinado es a través de los surcos o intercalación parcial. [67-71] Debido a que las constantes encontradas para los compuestos [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] son similares a las observadas para los complejos cobre(II)-diimina correspondientes, es posible concluir que la introducción del ligando aniónico no modifica la afinidad de estos compuestos por el ADN. La excepción a esta tendencia ocurre para los compuestos con phen y neo donde las constantes obtenidas corresponden a aproximadamente la mitad de las constantes de los complejos homolépticos correspondientes. La tendencia observada para esta familia sigue el orden: phen ≈ 4metil-phen ≈ neo ≈ dmb ≈ bipy > bato ≈ 5nitro-phen ≈ bam.

La inclusión de sustituyentes aromáticos voluminosos en el coligando aniónico suele inducir impedimentos estéricos para el reconocimiento con el sitio de unión en el ADN como se observa en los compuestos ternarios de los aminoácidos L-Tyr y L-Phe con diiminas [72]. Sin embargo, en los complejos [Cu(bida)(NN)] estudiados se observa que el aumento de la lipofilia del compuesto induce un incremento en la afinidad de éstos por el ADN. Las constantes determinadas son del orden de las reportadas para compuestos de la familia y relacionados [47, 73]. La tendencia observada sigue el orden phen ≈ bipy > 5nitro-phen ≈ neo ≈ bato ≈ bam.

Los compuestos [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x] presentan mayor afinidad por el ADN, obteniéndose constantes significativamente mayores que para los complejos [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] y [Cu(bida)(NN)] con igual ligando NN. Éstas varían de 1 a 16 x10³ M⁻¹, encontrándose valores similares a los reportados para el complejo ternario de cobre(II) con dipicolinato y aminotriazol [74]. En el sistema [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x] existe una mayor diferenciación de la magnitud de la unión al ADN en función del ligando diimínico, que sigue el orden dmb > bipy >> 5nitro-phen ≈ phen > neo > tetra-phen ≈ 4metil-phen ≈ bato > bam.

Los resultados parecen indicar que la rigidez estructural de los complejos [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x] favorece a la formación del aducto complejo-ADN. La tendencia encontrada para las constantes de unión es la opuesta a la de la lipofilia de los compuestos de las familias estudiadas, observándose mayores constantes de unión para los compuestos más hidrofílicos (que contienen bipy, dmb y phen) y menores para los compuestos más lipofílicos (que contienen bato y bam).

5.2.1.4 RELACIÓN LIPOFILIA-CONSTANTE DE UNIÓN

Se estudia la relación entre la lipofilia de los compuestos y la constante de unión aparente al ADN para la familia $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$. Se elige esta familia debido a que los compuestos en solución se encuentran como especies neutras ternarias.

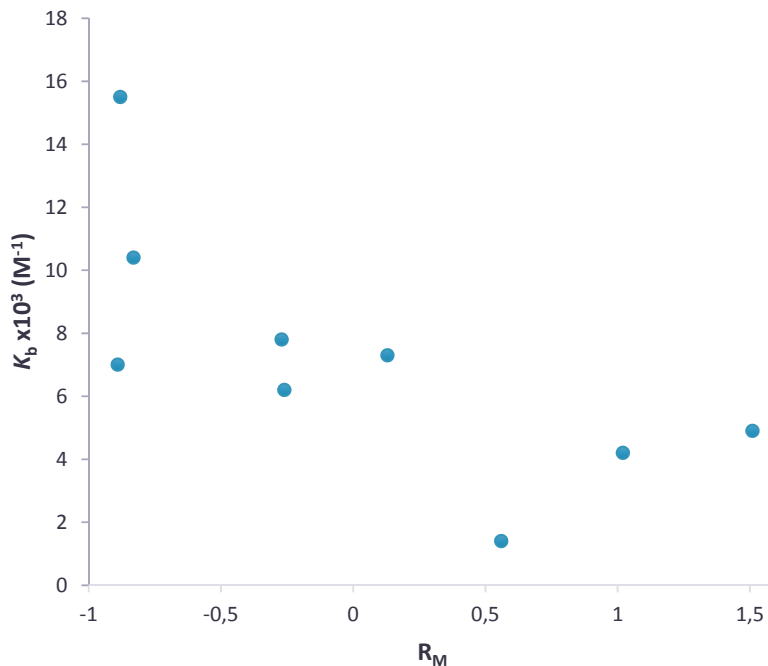


Figura 5.2.1. Relación entre la lipofilia expresada como R_M y la constante de unión aparente de los complejos $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$.

Se observa que existe una relación de dependencia entre la lipofilia de los compuestos y la constante de unión al ADN determinada espectrofotométricamente. Los compuestos más hidrofílicos son los que presentan las mayores constantes de unión. Esta tendencia indica que para estos compuestos el aumento de la polaridad del compuesto potencia la afinidad con el ADN.

5.2.2 ESTUDIO DEL MODO DE INTERACCIÓN MEDIANTE DICROÍSMO CIRCULAR

5.2.2.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(I): [CuCl(NN)PPh₃]

Se estudió el modo de interacción de los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] con ADN mediante dicroísmo circular. Conforme a la adición de complejo sobre una solución de ADN aislado se produce un aumento en la intensidad de la banda a 245 nm y una disminución en la intensidad de la banda en 260 nm correspondientes a la helipticidad y el apilamiento de los pares de bases en la doble hélice, respectivamente (Fig. 5.2.1). Este efecto junto con la disminución de la absorbancia a 260 nm del espectro electrónico del ADN en presencia de los complejos evidencian que la biomolécula sufre daños que afectan la estructura secundaria y terciaria de la biomolécula. Los espectros resultantes son típicos de ADN desnaturalizado [57].

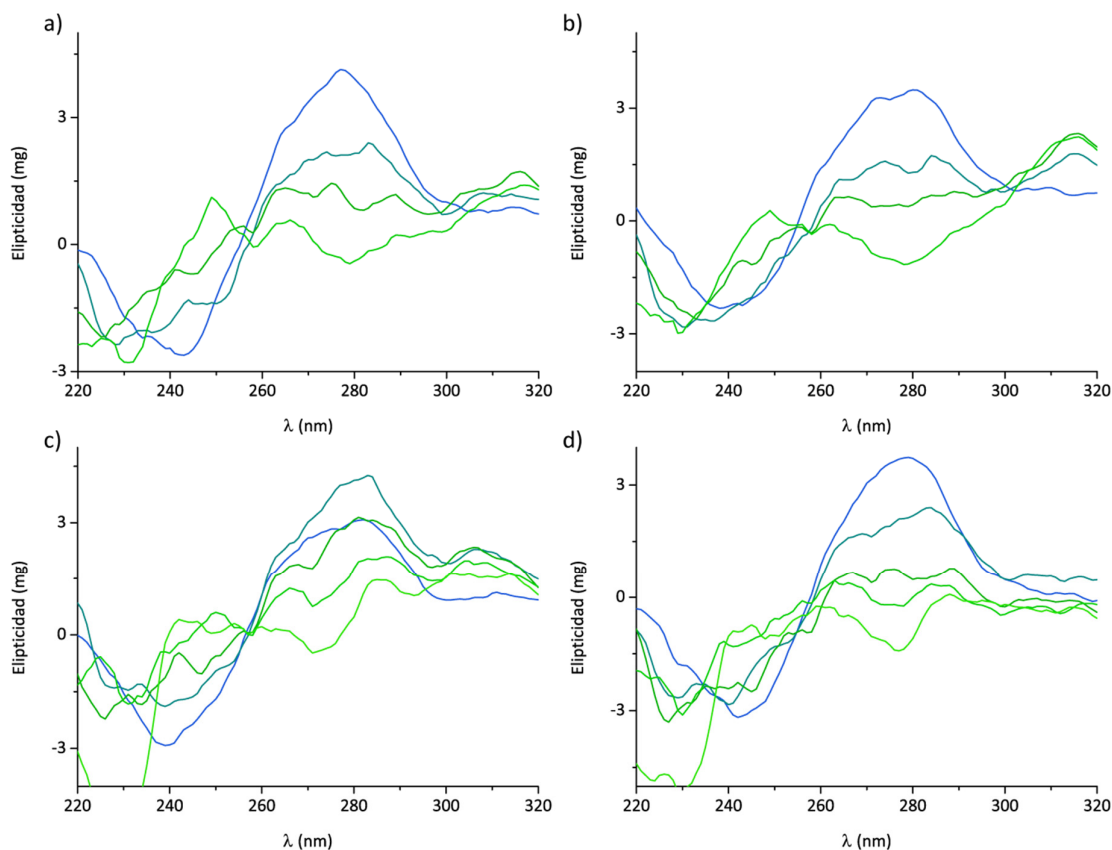


Figura 5.2.1 Espectros de dicroísmo circular de ADN con agregado de soluciones de a) [CuCl(bipy)PPh₃], b) [CuCl(dmb)PPh₃], c) [CuCl(phen)PPh₃] y d) [CuCl(neo)PPh₃]. ADN (azul), ADN+complejo verde, aclarándose conforme aumenta la relación complejo/ADN.

5.2.2.2 COMPUESTOS HOMOLÉPTICOS DE CU(II): COBRE(II)-DIIMINA

Se estudió mediante dicroísmo circular los cambios conformacionales en el ADN inducidos por el agregado de los complejos cobre(II)-diimina. Los espectros registrados se presentan en la Figura 5.2.2.

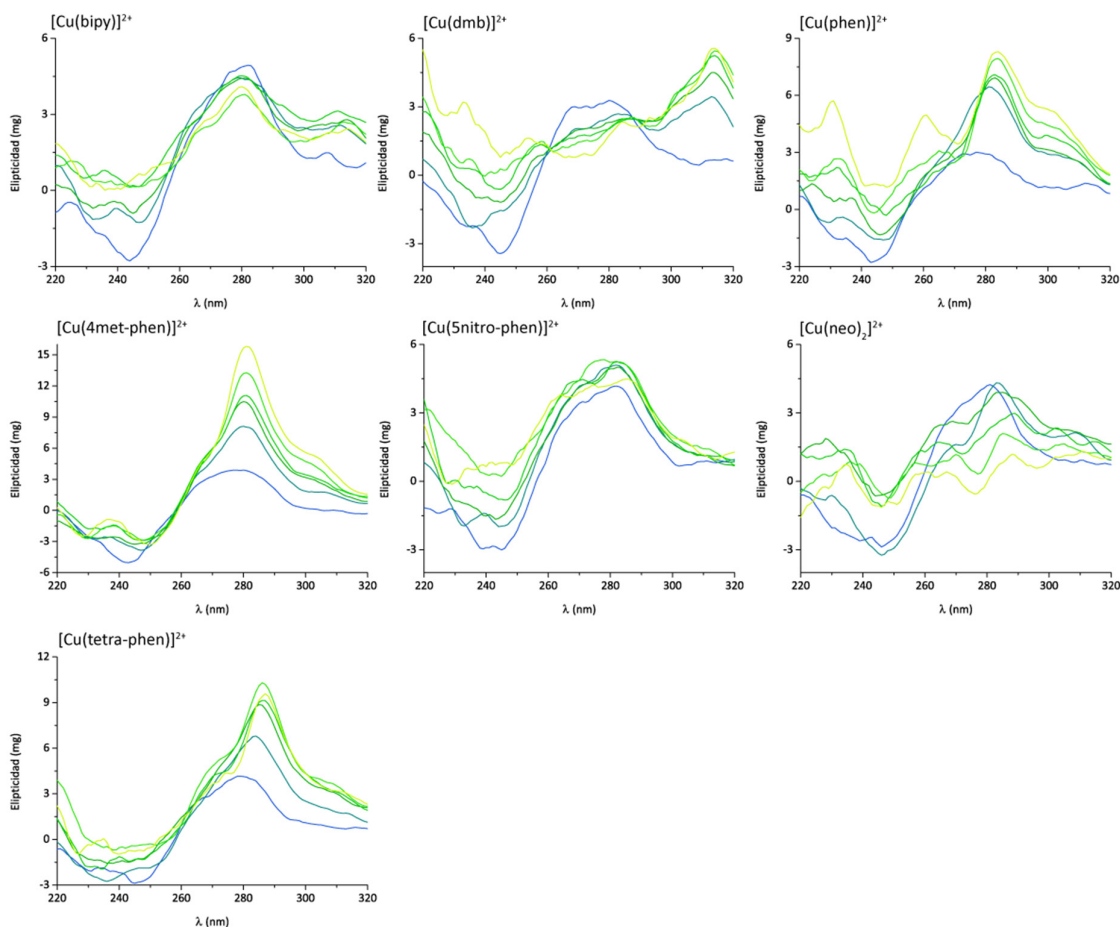


Figura 5.2.2. Espectros de dicroísmo circular de ADN aislado y ADN+cobre(II)-diimina. ADN (azul), ADN+complejo (verde), aclarándose conforme aumenta la relación complejo/ADN.

Las variaciones observadas en los espectros de dicroísmo circular para estos compuestos se pueden dividir en cuatro grupos:

1. Intensificación de la banda en torno a 240 nm con pequeñas variaciones en la intensidad de la banda en torno a 260 nm. Observado para los compuestos $[\text{Cu}(\text{bipy})]^{2+}$ y $[\text{Cu}(\text{5nitro-phen})_2]^{2+}$. Estas características indican pérdida de la helipticidad por desenrollamiento de la doble hebra.
2. Intensificación de la banda en torno a 240 nm acompañado de una disminución de la intensidad de la banda en 260 nm y aparición de absorción en torno a 310 nm. Observado para el compuesto $[\text{Cu}(\text{dmb})]^{2+}$. La presencia de una banda por encima de 300 nm sugiere la condensación del ADN.
3. Intensificación simultánea de las bandas en torno a 240 y 260 nm, con un corrimiento de esta última hacia mayores longitudes de onda. Observado para los compuestos $[\text{Cu}(\text{phen})]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{4metil-phen})]^{2+}$ y $[\text{Cu}(\text{tetra-phen})]^{2+}$. Los cambios observados sugieren un cambio conformacional de la forma B a la forma A del ADN. Estos cambios se ven favorecidos por compuestos capaces de formar interacciones hidrofóbicas que desestabilizan los enlaces de hidrógeno que mantienen la forma de la doble hélice. [6]
4. Disminución de la actividad óptica. Observada para el compuesto $[\text{Cu}(\text{neo})_2]^{2+}$. Indica desnaturalización del ADN con pérdida de la estructura secundaria y terciaria.

5.2.2.2 ESTUDIO DE LOS MODOS DE INTERACCIÓN DE COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II)

De los espectros obtenidos que se detallan en las Figuras 5.2.2 y 3 se puede observar que la forma del espectro de dicroísmo circular depende del ligando diimínico, indicando que el modo de interacción con el ADN se encuentra regulado por éste.

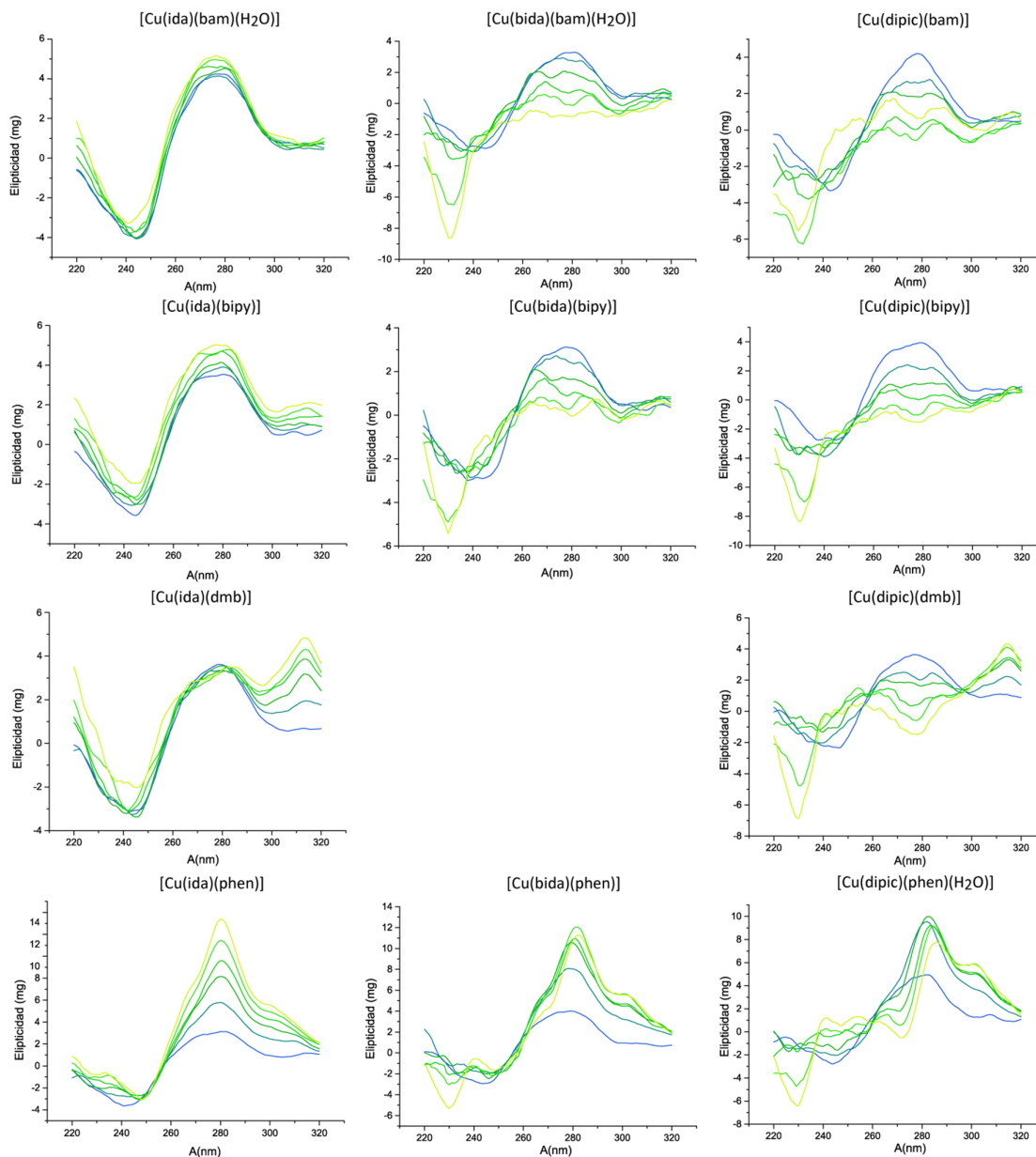


Figura 5.2.3. Espectros de dicroísmo circular de ADN aislado y ADN+[Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]. ADN (azul), ADN+complejo (verde), aclarándose conforme aumenta la relación complejo/ADN.

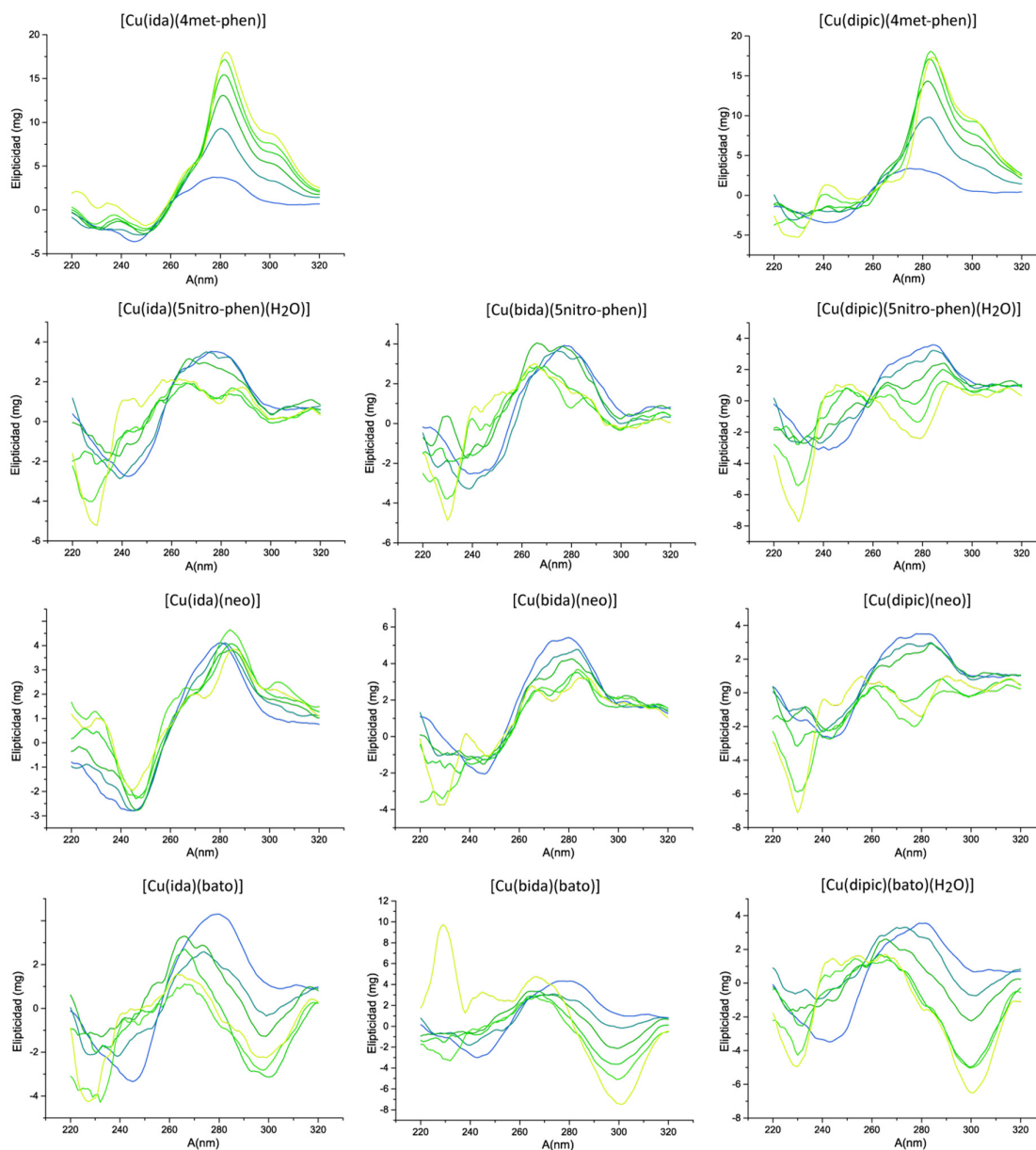


Figura 5.2.4. Espectros de dicroísmo circular de ADN aislado y ADN+[Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x] continuación. ADN (azul), ADN+complejo (verde), aclarándose conforme aumenta la relación complejo/ADN.

Las variaciones observadas en los espectros de dicroísmo circular para estos compuestos se pueden dividir en cinco grupos:

1. Intensificación leve de la banda en 275 nm, sin modificación de la banda en 240 nm. Observado para los compuestos [Cu(ida)(bam)], [Cu(ida)(bipy)] y [Cu(ida)(neo)]. Estas características sugieren intercalación parcial del complejo en el ADN.
2. Disminución de la intensidad de la banda en 260 nm, sin modificación de la banda en 240 nm. Observado para los compuestos [Cu(bida)(bam)], [Cu(dipic)(bam)], [Cu(bida)(bipy)], [Cu(dipic)(bipy)], [Cu(ida)(5nitro-phen)] y [Cu(bida)(neo)]. Estas características indican un cambio conformacional de la forma B a la forma C del ADN.

3. Aparición de una banda positiva intensa en 300 nm. Observado para el compuesto [Cu(ida)(dmb)]. El cambio en el espectro de DC para este compuesto sugiere la condensación del ADN.
4. Intensificación simultánea de las bandas en torno a 240 y 260 nm, con un corrimiento de esta última hacia mayores longitudes de onda. Observado para los compuestos [Cu(ONO)(phen)], [Cu(ONO)(4metil-phen)] y [Cu(dipic)(tetra-phen)]. Los cambios observados sugieren un cambio conformacional de la forma B a la forma A del ADN.
5. Inversión del espectro de dicroísmo, intensificación de la banda en 240 nm y disminución de la intensidad de la banda en 260 nm. Observado para los compuestos [Cu(dipic)(dmb)], [Cu(dipic)(5nitro-phen)], [Cu(dipic)(neo)] y [Cu(ONO)(bato)]. Estas características indican un cambio conformacional de la forma B a la forma Z del ADN.

5.3 CONCLUSIONES

5.3.1 LIPOFILIA

5.3.1.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(I): [CuCl(NN)PPh₃]

La lipofilia de los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] es mayor que para los ligandos libres y se encuentra modulada por el ligando NN. Para estos compuestos sigue el orden [CuCl(neo)PPh₃] > [CuCl(phen)PPh₃] ≈ [CuCl(dmb)PPh₃] ≈ [CuCl(bipy)PPh₃].

Se observó relación entre la proporción de contactos polares en la red cristalina y la lipofilia de los compuestos para [CuCl(phen)PPh₃] y [CuCl(neo)PPh₃].

5.3.1.2 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

Los complejos [Cu(ONO)(NN)] cubren un amplio rango de lipofilia, observándose que ésta se encuentra regulada tanto por el ligando aniónico como el diimínico.

En función del ligando aniónico varía en el orden [Cu(bida)(NN)] ≈ [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x] > [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x].

Dentro de cada familia, los compuestos con los ligandos más lipofílicos (tetra-phen, bato y bam) son los más lipofílicos. La introducción de uno o dos grupos metílicos o un grupo nitro en la fenantrolina no producen diferencias significativas en la lipofilia expresada como R_M. Asimismo, se observa que los ligandos bipy, dmb y phen producen complejos más hidrofílicos y los ligandos 5nitro-phen, 4metil-phen y neo complejos con lipofilia intermedia.

5.3.2 INTERACCION CON ADN

5.3.1.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(I): [CuCl(NN)PPh₃]

Los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] obtenidos hidrolizan al ADN.

5.3.2.2 COMPUESTOS HOMOLÉPTICOS DE CU(II): COBRE(II)-DIIMINA

Los compuestos de la familia cobre(II)-diimina se unen al ADN. En la Tabla 5.3.1 se resumen los resultados de interacción de estos compuestos con ADN.

Tabla 5.3.1. Resumen de resultados de interacción con ADN para complejos cobre(II)-diimina.

Código	Especie mayoritaria en solución	K _b x10 ³ (M ⁻¹)	Cambio provocado en el ADN
H1	[Cubipy] ²⁺	2,6	Desenrollamiento
H2	[Cudmb] ²⁺	1,1	Condensación
H3	[Cuphen] ²⁺	5,4	B → A
H4	[Cu(4metil-phen)] ²⁺	2,4	B → A
H5	[Cu(5nitro-phen) ₂] ²⁺	1,4	Desenrollamiento
H6	[Cu(neo) ₂] ²⁺	3,6	Hidrólisis
H7	[Cu(tetra) ₂] ²⁺	1,2	B → A

Para el sistema cobre(II)-diimina se encuentra que el modo de interacción con el ADN se encuentra regulado por el ligando diimínico. La introducción de sustituyentes metilos en las posiciones 3, 4, 7 y/o 8 de la fenantrolina disminuyen la afinidad del complejo por el ADN sin modificar el modo de interacción.

Los compuestos que presentan mayores constantes de unión participan en cambios conformacionales de las formas B a la A del ADN e hidrólisis.

5.3.2.2 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

Los compuestos [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x] se unen al ADN mediante modos diversos como se detallan en la Tabla 5.3.2.

Tabla 5.3.2. Resumen de resultados de interacción con ADN para complejos [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x].

Código	Especie mayoritaria en solución	K _b x10 ³ (M ⁻¹)	Cambio provocado en el ADN
Cu2-01	[Cu(ida)bam]	1,0	Intercalación parcial
Cu2-02	[Cu(ida)bipy]	2,0	Intercalación parcial
Cu2-03	[Cu(ida)dmb]	2,2	Condensación
Cu2-04	[Cu(ida)phen]	2,7	B → A
Cu2-05	[Cu(ida)(4metil-phen)]	2,5	B → A
Cu2-06	[Cu(ida)(5nitro-phen)]	1,1	B → C
Cu2-07	[Cu(ida)neo]	2,4	Intercalación parcial
Cu2-08	[Cubato] ²⁺	1,3	B → Z
Cu2-10	[Cu(bida)bam]	1,4	B → C
Cu2-11	[Cu(bida)(bipy)]+[Cubipy] ²⁺	3,7	B → C
Cu2-12	[Cu(bida)phen]+[Cuphen] ²⁺	3,7	B → A
Cu2-13	[Cu(bida)(5nitro-phen)]	2,4	B → C
Cu2-14	[Cu(bida)neo]	2,1	B → C
Cu2-15	[Cu(bida)bato]	1,9	B → Z
Cu2-16	[Cu(dipic)bam]	1,4	B → C
Cu2-17	[Cu(dipic)bipy]*	10,4	B → C
Cu2-18	[Cu(dipic)dmb]	15,5	B → Z
Cu2-19	[Cu(dipic)phen]	7,0	B → A
Cu2-20	[Cu(dipic)(4metil-phen)]	4,8	B → A
Cu2-21	[Cu(dipic)(5nitro-phen)]	7,3	B → Z
Cu2-22	[Cu(dipic)neo]	6,2	B → Z
Cu2-23	[Cu(dipic)bato]	4,2	B → Z
Cu2-24	[Cu(dipic)(tetra-phen)]*	4,9	B → A

La introducción del ligando iminodiacetato en la esfera de coordinación del sistema cobre(II)-diimina no produce cambios significativos en la afinidad de estos compuestos por el ADN. Para los complejos [Cu(ida)(bipy)], [Cu(ida)(dmb)], [Cu(ida)(phen)] y [Cu(ida)(4metil-phen)] el modo de interacción de los compuestos heterolépticos coincide con el observado para los homolépticos correspondientes.

El aumento de la lipofilia del coligando aniónico produce un cambio en el modo de interacción de los compuestos con el ADN. Por ejemplo, los complejos $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{neo})]$ se unen al ADN mediante intercalación parcial para el iminodiacetato y favorecen cambios conformacionales de la forma B hacia las formas C y Z con bencil-iminodiacetato y dipicolinato, respectivamente.

Los compuestos $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ presentan mayor afinidad por el ADN. Los modos de interacción de estos compuestos incluyen cambios conformacionales de la forma B del ADN hacia las formas C, Z y A dependiendo del ligando diimínico. Para éstos se observa que la afinidad con el ADN disminuye al aumentar la lipofilia de los compuestos.

5.4 REFERENCIAS

- [1] C.V. Eadsforth, P. Moser, *Assessment of reverse-phase chromatographic methods for determining partition coefficients*. *Chemosphere*, 1983. 12(11): p. 1459-1475.
- [2] R.R. Sinden, *DNA Structure and Function*. ed., ed. Vol. 1994: Academic Press.
- [3] G. Zheng, X.-J. Lu, W.K. Olson, *Web 3DNA—a web server for the analysis, reconstruction, and visualization of three-dimensional nucleic-acid structures*. *Nucleic Acids Research*, 2009. 37(suppl 2): p. W240-W245.
- [4] D.W. Ussery, eLS, John Wiley & Sons, Ltd, 2001.
- [5] V.I. Ivanov, L.E. Minchenkova, A.K. Schyolkina, A.I. Poletayev, *Different conformations of double-stranded nucleic acid in solution as revealed by circular dichroism*. *Biopolymers*, 1973. 12(1): p. 89-110.
- [6] R.E. Dickerson, *Methods in Enzymology*, vol. Volume 211, Academic Press, 1992, pp. 67-111.
- [7] J. Kypr, I. Kejnovská, D. Renčuk, M. Vorlíčková, *Circular dichroism and conformational polymorphism of DNA*. *Nucleic Acids Research*, 2009. 37(6): p. 1713-1725.
- [8] L.J.K. Boerner, J.M. Zaleski, *Metal complex–DNA interactions: from transcription inhibition to photoactivated cleavage*. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2005. 9(2): p. 135-144.
- [9] R. Huang, A. Wallqvist, D.G. Covell, *Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action*. *Biochemical Pharmacology*, 2005. 69(7): p. 1009-1039.
- [10] L.B. Hendry, V.B. Mahesh, E.D. Bransome Jr, D.E. Ewing, *Small molecule intercalation with double stranded DNA: Implications for normal gene regulation and for predicting the biological efficacy and genotoxicity of drugs and other chemicals*. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 2007. 623(1–2): p. 53-71.
- [11] I. Haq, J. Ladbury, *Drug–DNA recognition: energetics and implications for design*. *Journal of Molecular Recognition*, 2000. 13(4): p. 188-197.
- [12] W.I. Sundquist, S.J. Lippard, *The coordination chemistry of platinum anticancer drugs and related compounds with DNA*. *Coordination Chemistry Reviews*, 1990. 100: p. 293-322.
- [13] A. Eizaguirre, M. Yanez, L.A. Eriksson, *Stability and iron coordination in DNA adducts of Anthracycline based anti-cancer drugs*. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2012. 14(36): p. 12505-12514.
- [14] G. Facchin, E. Kremer, D.A. Barrio, S.B. Etcheverry, A.J. Costa-Filho, M.H. Torre, *Interaction of Cu-dipeptide complexes with Calf Thymus DNA and antiproliferative activity of [Cu(ala-phe)] in osteosarcoma-derived cells*. *Polyhedron*, 2009. 28(12): p. 2329-2334.
- [15] K. Benjamin Garbutcheon-Singh, M. P. Grant, B. W. Harper, A. M. Krause-Heuer, M. Manohar, N. Orkey, J. R. Aldrich-Wright, *Transition Metal Based Anticancer Drugs*. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2011. 11(5): p. 521-542.
- [16] S. Komeda, A. Casini, *Next-Generation Anticancer Metallodrugs*. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2012. 12(3): p. 219-235.
- [17] A. Hostetter, M. Miranda, V. DeRose, K. McFarlane Holman, *Ru binding to RNA following treatment with the antimetastatic prodrug NAMI-A in *Saccharomyces cerevisiae* and in vitro*. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2011. 16(8): p. 1177-1185.
- [18] A. Bencini, V. Lippolis, *1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes*. *Coordination Chemistry Reviews*, 2010. 254(17–18): p. 2096-2180.
- [19] N.J. Wheate, S. Walker, G.E. Craig, R. Oun, *The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials*. *Dalton Transactions*, 2010. 39(35): p. 8113-8127.

- [20] Y.-P. Ho, S.C.F. Au-Yeung, K.K.W. To, *Platinum-based anticancer agents: Innovative design strategies and biological perspectives*. Medicinal Research Reviews, 2003. 23(5): p. 633-655.
- [21] S.E. Sherman, D. Gibson, A.H.J. Wang, S.J. Lippard, *Crystal and molecular structure of cis-[Pt(NH₃)₂[d(pGpG)]], the principal adduct formed by cis-diamminedichloroplatinum(II) with DNA*. Journal of the American Chemical Society, 1988. 110(22): p. 7368-7381.
- [22] S.E. Sherman, D. Gibson, A.H.J. Wang, S.J. Lippard, *X-ray structure of the major adduct of the anticancer drug cisplatin with DNA: cis-[Pt(NH₃)₂[d(pGpG)]]*. Science, 1985. 230(4724): p. 412-417.
- [23] P.M. Takahara, A.C. Rosenzweig, C.A. Frederick, S.J. Lippard, *Crystal structure of double-stranded DNA containing the major adduct of the anticancer drug cisplatin*. Nature, 1995. 377(6550): p. 649-652.
- [24] S.M. Cohen, S.J. Lippard, Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology, vol. Volume 67, Academic Press, 2001, pp. 93-130.
- [25] R.C. Todd, S.J. Lippard, *Structure of duplex DNA containing the cisplatin 1,2-[Pt(NH₃)₂]²⁺-d(GpG) cross-link at 1.77 Å resolution*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2010. 104(9): p. 902-908.
- [26] M. Baginski, F. Fogolari, J.M. Briggs, *Electrostatic and non-electrostatic contributions to the binding free energies of anthracycline antibiotics to DNA1*. Journal of Molecular Biology, 1997. 274(2): p. 253-267.
- [27] R. Martinez, L. Chacon-Garcia, *The Search of DNA-Intercalators as Antitumoral Drugs: What it Worked and What did not Work*. Current Medicinal Chemistry, 2005. 12(2): p. 127-151.
- [28] T.R. Krugh, *Drug-DNA interactions*. Current Opinion in Structural Biology, 1994. 4(3): p. 351-364.
- [29] A. Rescifina, C. Zagni, M.G. Varrica, V. Pistarà, A. Corsaro, *Recent advances in small organic molecules as DNA intercalating agents: Synthesis, activity, and modeling*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2014. 74: p. 95-115.
- [30] J.C. Rocha, F.F. Busatto, T.N. Guecheva, J. Saffi, *Role of nucleotide excision repair proteins in response to DNA damage induced by topoisomerase II inhibitors*. Mutation Research/Reviews in Mutation Research, 2015. 768: p. 68-77.
- [31] R. Galindo-Murillo, J.C. García-Ramos, L. Ruiz-Azuara, T.E. Cheatham, F. Cortés-Guzmán, *Intercalation processes of copper complexes in DNA*. Nucleic Acids Research, 2015. p.
- [32] A.S. Biebricher, I. Heller, R.F.H. Roijmans, T.P. Hoekstra, E.J.G. Peterman, G.J.L. Wuite, *The impact of DNA intercalators on DNA and DNA-processing enzymes elucidated through force-dependent binding kinetics*. Nature Communications, 2015. 6: p. 7304.
- [33] A.A. Almaqwashi, T. Paramanathan, I. Rouzina, M.C. Williams, *Mechanisms of small molecule-DNA interactions probed by single-molecule force spectroscopy*. Nucleic Acids Research, 2015. 44(9): p. 3971-3988.
- [34] J.P. Hall, F.E. Poynton, P.M. Keane, S.P. Gurung, J.A. Brazier, D.J. Cardin, G. Winter, T. Gunnlaugsson, I.V. Sazanovich, M. Towrie, C.J. Cardin, J.M. Kelly, S.J. Quinn, *Monitoring one-electron photo-oxidation of guanine in DNA crystals using ultrafast infrared spectroscopy*. Nat Chem, 2015. 7(12): p. 961-967.
- [35] H. Niyazi, J.P. Hall, K. O'Sullivan, G. Winter, T. Sorensen, J.M. Kelly, C.J. Cardin, *Crystal structures of Λ -[Ru(phen)₂dppz]²⁺ with oligonucleotides containing TA/TA and AT/AT steps show two intercalation modes*. Nat Chem, 2012. 4(8): p. 621-628.
- [36] J.P. Hall, K. O'Sullivan, A. Naseer, J.A. Smith, J.M. Kelly, C.J. Cardin, *Structure determination of an intercalating ruthenium dipyrrophenazine complex which kinks DNA by semiintercalation of a tetraazaphenanthrene ligand*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. 108(43): p. 17610-17614.
- [37] S.A. Shaikh, S.R. Ahmed, B. Jayaram, *A molecular thermodynamic view of DNA-drug interactions: a case study of 25 minor-groove binders*. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2004. 429(1): p. 81-99.

- [38] P.G. Baraldi, A. Bovero, F. Fruttarolo, D. Preti, M.A. Tabrizi, M.G. Pavani, R. Romagnoli, *DNA minor groove binders as potential antitumor and antimicrobial agents*. Medicinal Research Reviews, 2004. 24(4): p. 475-528.
- [39] P.L. Hamilton, D.P. Arya, *Natural product DNA major groove binders*. Natural Product Reports, 2012. 29(2): p. 134-143.
- [40] J.A. Parkinson, F.J. Scott, C.J. Suckling, G. Wilson, *Exceptionally strong intermolecular association in hydrophobic DNA minor groove binders and their potential therapeutic consequences*. MedChemComm, 2013. 4(7): p. 1105-1108.
- [41] A. Ali, S. Bhattacharya, *DNA binders in clinical trials and chemotherapy*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2014. 22(16): p. 4506-4521.
- [42] A.J. Gaier, S. Ghimire, S.E. Fix, D.R. McMillin, *Internal Versus External Binding of Cationic Porphyrins to Single-Stranded DNA*. Inorg. Chem., 2014. 53(11): p. 5467-5473.
- [43] S. Agarwal, D.K. Jangir, R. Mehrotra, *Spectroscopic studies of the effects of anticancer drug mitoxantrone interaction with calf-thymus DNA*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2013. 120: p. 177-182.
- [44] A. Marchand, D. Strzelecka, V. Gabelica, *Selective and Cooperative Ligand Binding to Antiparallel Human Telomeric DNA G-Quadruplexes*. Chemistry – A European Journal, 2015. 22(28): p. 9551-9555.
- [45] X.-J. Zhang, Y.-M. Zhang, Z. Wang, Y. Chen, Y. Liu *Cooperative DNA Compaction by Ternary Supramolecular Complex with Cucurbituril/Cyclodextrin Pair*. ChemistrySelect, 2015. 1(4): p. 685-690.
- [46] X.Q. Zhou, Y. Li, D.Y. Zhang, Y. Nie, Z.J. Li, W. Gu, X. Liu, J.L. Tian, S.P. Yan, *Copper complexes based on chiral Schiff-base ligands: DNA/BSA binding ability, DNA cleavage activity, cytotoxicity and mechanism of apoptosis*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015. 114: p. 244-255.
- [47] R. Loganathan, S. Ramakrishnan, M. Ganeshpandian, N.S.P. Bhuvanesh, M. Palaniandavar, A. Riyasdeen, M.A. Akbarsha, *Mixed ligand copper(II) dicarboxylate complexes: the role of co-ligand hydrophobicity in DNA binding, double-strand DNA cleavage, protein binding and cytotoxicity*. Dalton Transactions, 2015. 44(22): p. 10210-10227.
- [48] C. Trejo-Solís, D. Jimenez-Farfan, S. Rodriguez-Enriquez, F. Fernandez-Valverde, A. Cruz-Salgado, L. Ruiz-Azuara, J. Sotelo, *Copper compound induces autophagy and apoptosis of glioma cells by reactive oxygen species and jnk activation*. BMC Cancer, 2012. 12: p.
- [49] R. Galindo-Murillo, L. Ruiz-Azuara, R. Moreno-Esparza, F. Cortes-Guzman, *Molecular recognition between DNA and a copper-based anticancer complex*. Physical Chemistry Chemical Physics, 2012. 14(44): p. 15539-15545.
- [50] M.E. Bravo-Gómez, C. Campero-Peredo, D. García-Conde, M.J. Mosqueira-Santillán, J. Serment-Guerrero, L. Ruiz-Azuara, *DNA-binding mode of antitumoral copper compounds (Casiopeinas®) and analysis of its biological meaning*. Polyhedron, 2015. 102: p. 530-538.
- [51] H.A. Benesi, J.H. Hildebrand, *A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons*. Journal of the American Chemical Society, 1949. 71(8): p. 2703-2707.
- [52] D.E.V. Schmechel, D.M. Crothers, *Kinetic and hydrodynamic studies of the complex of proflavine with poly A-poly U*. Biopolymers, 1971. 10(3): p. 465-480.
- [53] A. Wolfe, G.H. Shimer, T. Meehan, *Polycyclic aromatic hydrocarbons physically intercalate into duplex regions of denatured DNA*. Biochemistry, 1987. 26(20): p. 6392-6395.
- [54] T.C. Jenkins, in: K.R. Fox (Ed.), *Drug-DNA Interaction Protocols*, Humana Press, Totowa, NJ, 1997, pp. 195-218.
- [55] M. Sirajuddin, S. Ali, A. Badshah, *Drug-DNA interactions and their study by UV-Visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2013. 124(0): p. 1-19.

- [56] D.M. Chothers, *Calculation of binding isotherms for heterogeneous polymers*. Biopolymers, 1968. 6(4): p. 575-584.
- [57] D.M. Gray, R.L. Ratliff, M.R. Vaughan, *Methods in Enzymology*, vol. Volume 211, Academic Press, 1992, pp. 389-405.
- [58] J.-P. Macquet, J.-L. Butour, *A Circular Dichroism Study of DNA · Platinum Complexes*. European Journal of Biochemistry, 1978. 83(2): p. 375-387.
- [59] B. Nordén, T. Kurucsev, *Analysing DNA complexes by circular and linear dichroism*. Journal of Molecular Recognition, 1994. 7(2): p. 141-155.
- [60] A. Rodger, in: K.R. Fox (Ed.), *Drug-DNA Interaction Protocols*, Humana Press, Totowa, NJ, 2010, pp. 37-54.
- [61] S. Mahadevan, M. Palaniandavar, *Spectral and Electrochemical Behavior of Copper(II)-Phenanthrolines Bound to Calf Thymus DNA. [(5,6-dimethyl-OP)₂Cu]²⁺ (5,6-dimethyl-OP = 5,6-Dimethyl-1,10-phenanthroline) Induces a Conformational Transition from B to Z DNA*. Inorg. Chem., 1998. 37(16): p. 3927-3934.
- [62] P. Krishnamoorthy, P. Sathyadevi, K. Senthilkumar, P.T. Muthiah, R. Ramesh, N. Dharmaraj, *Copper(I) hydrazone complexes: Synthesis, structure, DNA binding, radical scavenging and computational studies*. Inorganic Chemistry Communications, 2011. 14(9): p. 1318-1322.
- [63] S. Sathiyaraj, K. Sampath, R.J. Butcher, R. Pallepogu, C. Jayabalakrishnan, *Designing, structural elucidation, comparison of DNA binding, cleavage, radical scavenging activity and anticancer activity of copper(I) complex with 5-dimethyl-2-phenyl-4-[(pyridin-2-ylmethylene)-amino]-1,2-dihydro-pyrazol-3-one Schiff base ligand*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013. 64: p. 81-89.
- [64] D. Varna, G. Psomas, T. Choli-Papadopoulou, R. Papi, A.G. Hatzidimitriou, P. Aslanidis, *Dinuclear copper(I) complexes of N-methylbenzothiazole-2-thione: synthesis, structures, antibacterial activity and DNA interaction*. Journal of Coordination Chemistry, 2015. 69(16): p. 2500-2513.
- [65] M.-L. Teyssot, A.-S. Jarrousse, A. Chevy, A. De Haze, C. Beaudoin, M. Manin, S.P. Nolan, S. Díez-González, L. Morel, A. Gautier, *Toxicity of Copper(I)-NHC Complexes Against Human Tumor Cells: Induction of Cell Cycle Arrest, Apoptosis, and DNA Cleavage*. Chemistry – A European Journal, 2009. 15(2): p. 314-318.
- [66] M.A. Tsiaggali, E.G. Andreadou, A.G. Hatzidimitriou, A.A. Pantazaki, P. Aslanidis, *Copper(I) halide complexes of N-methylbenzothiazole-2-thione: Synthesis, structure, luminescence, antibacterial activity and interaction with DNA*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2013. 121: p. 121-128.
- [67] S. Iglesias, N. Alvarez, M.H. Torre, E. Kremer, J. Ellena, R.R. Ribeiro, R.P. Barroso, A.J. Costa-Filho, G.M. Kramer, G. Facchin, *Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of ternary copper(II)-dipeptide-phenanthroline complexes. A step towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2014. 139(0): p. 117-123.
- [68] B. Selvakumar, V. Rajendiran, P. Uma Maheswari, H. Stoeckli-Evans, M. Palaniandavar, *Structures, spectra, and DNA-binding properties of mixed ligand copper(II) complexes of iminodiacetic acid: The novel role of diimine co-ligands on DNA conformation and hydrolytic and oxidative double strand DNA cleavage*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2005. 100(3): p. 316-330.
- [69] S. Ramakrishnan, V. Rajendiran, M. Palaniandavar, V.S. Periasamy, B.S. Srinag, H. Krishnamurthy, M.A. Akbarsha, *Induction of Cell Death by Ternary Copper(II) Complexes of L-Tyrosine and Diimines: Role of Coligands on DNA Binding and Cleavage and Anticancer Activity*. Inorg. Chem., 2009. 48(4): p. 1309-1322.
- [70] P.R. Reddy, P. Manjula, *Mixed-Ligand Copper(II)-Phenanthroline-Dipeptide Complexes: Synthesis, Characterization, and DNA-Cleavage Properties*. Chemistry & Biodiversity, 2007. 4(3): p. 468-480.
- [71] S. Ramakrishnan, M. Palaniandavar, *Mixed-ligand copper(II) complexes of dipicolylamine and 1,10-phenanthrolines: The role of diimines in the interaction of the complexes with DNA*. Journal of Chemical Sciences, 2005. 117(2): p. 179-185.

- [72] A.K. Patra, T. Bhowmick, S. Ramakumar, M. Nethaji, A.R. Chakravarty, *DNA cleavage in red light promoted by copper(II) complexes of [small alpha]-amino acids and photoactive phenanthroline bases*. Dalton Transactions, 2008. (48): p. 6966-6975.
- [73] B. Annaraj, C. Balakrishnan, M.A. Neelakantan, *Synthesis, structure information, DNA/BSA binding affinity and in vitro cytotoxic studies of mixed ligand copper(II) complexes containing a phenylalanine derivative and diimine co-ligands*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2015. 160: p. 278-291.
- [74] M. Tabatabaee, M. Bordbar, M. Ghassemzadeh, M. Tahriri, M. Tahrir, Z. Mehri Lighvan, B. Neumüller, *Two new neutral copper(II) complexes with dipicolinic acid and 3-amino-1H-1,2,4-triazole formed under different reaction conditions: Synthesis, characterization, molecular structures and DNA-binding studies*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013. 70: p. 364-371.

6

ACTIVIDAD CITOTÓXICA *IN VITRO*

En este capítulo se describen los resultados de estudios de actividad citotóxica *in vitro* para los compuestos heterolépticos de cobre(I) obtenidos y la familia de compuestos heterolépticos de cobre(II) con iminodiacetato.

6.0 Introducción	190
6.0.1 Compuestos de cobre con actividad antitumoral	190
6.0.1.1 Complejos de cobre con tiosemicarbazonas	190
6.0.1.2 Complejos de cobre con imidazoles, bencimidazoles y ligandos relacionados	191
6.0.1.3 Complejos de cobre con di-iminas	191
6.0.1.4 Complejos de cobre con fosfinas	192
6.0.2 Actividad citotóxica bloques de construcción y compuestos relacionados	193
6.1 Actividad citotóxica	195
6.1.1 Compuestos heterolépticos de Cu(I): [CuCl(NN)PPh₃]	195
6.1.2 Compuestos de Cu(II): cobre(II)-diimina y [Cu(ida)(NN)]	196
6.1.2.1 Complejos homolépticos de Cu(II): cobre(II)-diimina	196
6.1.2.2 Complejos heterolépticos de Cu(II): [Cu(ida)(NN)(H ₂ O) _x]	196
6.2 Conclusiones	198
6.2.1 Actividad citotóxica de compuestos [CuCl(NN)PPh ₃]	198
6.2.2 Actividad citotóxica de compuestos cobre(II)-diimina	198
6.2.3 Actividad citotóxica de compuestos [Cu(ida)(NN)(H ₂ O) _x]	198
6.3 Referencias	199

6.0 INTRODUCCIÓN

6.0.1 COMPUESTOS DE COBRE CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL

A pesar de que el uso de compuestos metálicos en medicina data del siglo XVI con reportes del uso de metalofármacos en el tratamiento de cáncer [1], entre otros, es recién con el descubrimiento accidental de la actividad antitumoral del compuesto Cisplatino que se inició una intensa búsqueda de compuestos de coordinación con actividad antitumoral. Para ello se ha explotado la gran versatilidad que presentan los compuestos de coordinación. Por ejemplo, para un ligando en particular se pueden obtener complejos con diferentes metales, que le confieren al nuevo compuesto características fisicoquímicas diferentes, y muchas veces modifican también su perfil farmacológico. Asimismo, para un ligando y metal dado, se puede muchas veces introducir un segundo ligando que modifique las propiedades del compuesto. Esta última estrategia es muy utilizada para modificar la solubilidad, o introducir posiciones lábiles de fácil sustitución por ligandos biológicos, entre otros. Por ejemplo, lograr una lipofilia adecuada permite a su vez, mejor absorción del compuesto que le permita llegar a su sitio de acción. [1-4] Todas estas variaciones necesitan un importante trabajo previo de síntesis y caracterización de los compuestos deseados, siendo esta la primera etapa para el desarrollo de nuevos compuestos de coordinación con actividad farmacológica.

En los últimos años una de las estrategias que ha tomado fuerza es la búsqueda de nuevos compuestos de metales esenciales que puedan presentar actividad antitumoral bajo la hipótesis que debido a la existencia de vías metabólicas en el organismo, se podrían lograr compuestos con menores efectos secundarios y, además, diferentes espectros de acción que los compuestos de Pt. En este marco, muchos estudios se han dedicado a los complejos de cobre(II) habiéndose encontrado numerosos complejos, con ligandos diversos desde un punto de vista estructural, que presentan actividad antitumoral *in vitro* frente a diferentes líneas celulares. En general, los compuestos de este metal, activo desde un punto de vista redox, pueden catalizar la producción de especies reactivas del oxígeno, que a su vez pueden causar la alteración por oxidación de diferentes moléculas presentes a nivel celular como lípidos, proteínas y ADN. [5-11]

Tissato et al. clasifican a las familias de compuestos de cobre(II) más estudiadas como se describe a continuación. [6]

6.0.1.1 COMPLEJOS DE COBRE CON TIOSEMICARBAZONAS

Históricamente, este es el primer grupo de compuestos de cobre estudiados desde el punto de vista de la actividad citotóxica. Desde un punto de vista estructural, en este grupo se encuentran complejos de cobre con diferentes esferas de coordinación, monoméricos o diméricos, con la tiosemicarbazona actuando como ligando tridentado o de mayor denticidad. Estos factores dependen tanto de los sustituyentes de la tiosemicarbazona como de los métodos de síntesis utilizados. Desde la década del 1960 se investiga este grupo de compuestos, como los complejos cobre-metizazona y cobre-triapina que presentan actividad antitumoral pero también elevada toxicidad *in vivo*, limitando su posible uso en humanos. [12] Actualmente, mediante la introducción de modificaciones en la tiosemicarbazona, se han desarrollado complejos con mejor perfil farmacológico. Por ejemplo, el complejo $[\text{Cu}(\text{salicilaldehidotiosemicarbazona})(\text{H}_2\text{O})]\text{SO}_4 \cdot 2\text{DMSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$, Figura 6.0.1, presenta elevada actividad *in vitro* en células de leucemia (U937). [13]

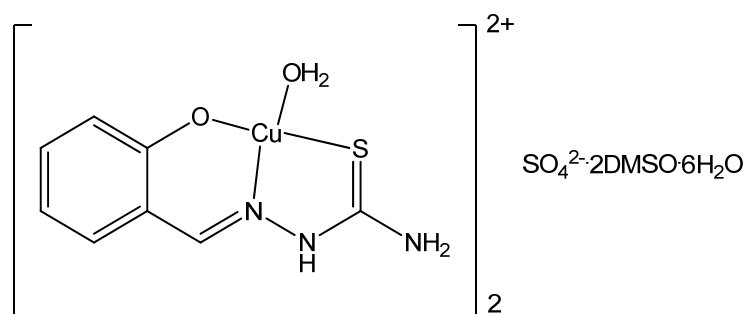


Figura 6.0.1. Esquema del complejo $[Cu(\text{salicilaldehidotiosemicarbazona})(\text{H}_2\text{O})]\text{SO}_4 \cdot 2\text{DMSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

6.0.1.2 COMPLEJOS DE COBRE CON IMIDAZOLES, BENCIMIDAZOLES Y LIGANDOS RELACIONADOS

Se han sintetizado y caracterizado numerosos complejos de cobre(II) con ligandos que contienen N heterocíclicos imidazolinicos o bencimidazolicos, y para muchos de ellos se ha estudiado la actividad citotóxica. Por ejemplo, el complejo $[Cu(1(3-(3\text{-piridil})\text{pirazolilmetil})\text{naftaleno})_2](\text{ClO}_4)_2$, Figura 6.0.2, presenta elevada citotoxicidad contra líneas celulares de leucemia humana (HL-60), cáncer gástrico humano (BCG-823) y cáncer de mama humano (MDA5). [14]

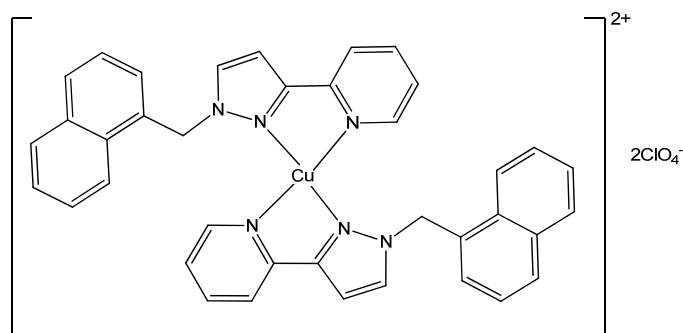


Figura 6.0.2. Esquema del complejo $[Cu(1(3-(3\text{-piridil})\text{pirazolilmetil})\text{naftaleno})_2](\text{ClO}_4)_2$.

6.0.1.3 COMPLEJOS DE COBRE CON DI-IMINAS

Dentro del amplio y diverso grupo de compuestos, se destaca la elevada actividad antitumoral, tanto *in vitro* como *in vivo*, de los compuestos de coordinación de cobre(II) denominados Casiopeinas^R, complejos mixtos de cobre del tipo: $[Cu(\text{N-N})(\text{aminoacidato})]\text{NO}_3$, (donde N-N es 1,10- fenantrolina o neocuproina o 2,2' bipyridina, y $[Cu(\text{N-N})(\text{O-O})]\text{NO}_3$ (donde O-O es acetilacetato o salicilaldehidato). Desde un punto de vista estructural se trata de compuestos donde el cobre(II) se encuentra en un entorno cuadrado distorsionado, con un esquema de coordinación 2+2 (o sea, coordinado a dos átomos donadores de un ligando y a otros dos de otro). El mecanismo de acción de estos compuestos incluye la determinación de la muerte celular por apoptosis. A su vez, las señales que podrían desencadenar el proceso apoptótico en éstos incluyen la producción de especies radicalarias del oxígeno y degradación del ADN celular. Se ha estudiado la variación del potencial redox con los sustituyentes de los ligandos (mediante voltametría cíclica), encontrándose cómo los sustituyentes de los ligandos modifican los potenciales redox. Se demostró también la influencia del potencial redox sobre la actividad biológica medida por su concentración inhibitoria media, IC_{50} , en diferentes líneas celulares, siendo los complejos menos oxidantes los de mejor actividad. [15-20] Dos de estos complejos, Figura 6.0.3, ya han superado todos los estudios previos y se ha comenzado la primera fase de estudios clínicos de los mismos en pacientes terminales de diferentes tipos de tumores. [19]

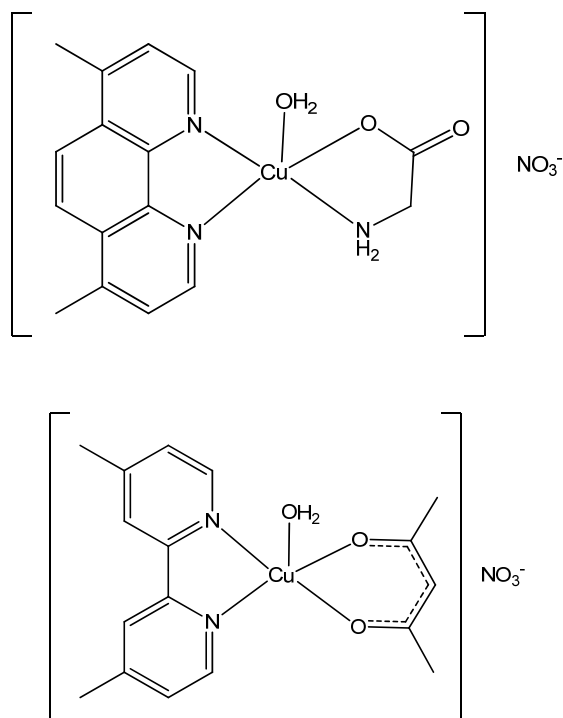


Figura 6.0.3. Esquema del complejo CasII-gly (arriba) y CasIII-ia (abajo).

Como se comentó anteriormente, se trata de un grupo de complejos de cobre con ligandos estructuralmente diversos, todos con potente actividad antitumoral. Buscando explicar el origen molecular de la actividad, en un trabajo reciente, se ha propuesto para un amplio conjunto de compuestos de cobre(II) con pirazol-piridinas, que la actividad antiproliferativa que presentan los complejos es directamente proporcional a la cantidad de cobre total en el interior de las células, postulando que al menos en ese grupo de compuestos, los ligandos simplemente actuarían como “transportadores” (*carriers*, en inglés) del cobre(II) a través de la membrana de las células, siendo el cobre el responsable de la actividad antitumoral. [9]

6.0.1.4 COMPLEJOS DE COBRE CON FOSFINAS

Esta familia de ligandos estabiliza el estado de oxidación +1 del cobre, en el que puede presentar diferentes índices de coordinación, pero el más comúnmente observado es 4. Los complejos de cobre(I) con 1,2 difenilfosfino etano y otros derivados de las fosfinas presentan actividad citotóxica. Pero debido a sus elevados efectos secundarios este tipo de compuestos no pudo pasar a estudios en humanos. Actualmente se desarrollan compuestos donde se introducen fosfinas más hidrofílicas y/o se forman compuestos de ligandos mixtos, de manera de mantener la actividad citotóxica pero disminuir los efectos secundarios. Por ejemplo, el complejo $[\text{Cu}(\text{P}(\text{CH}_2\text{OH})_3)_4]\text{PF}_6$, Figura 6.0.4, presenta elevada actividad citotóxica en diferentes líneas celulares, incluso en líneas resistentes al Cisplatino, mediante un mecanismo de muerte celular paraapoptótico, que incluye la inhibición del proteasoma 26S. [21]

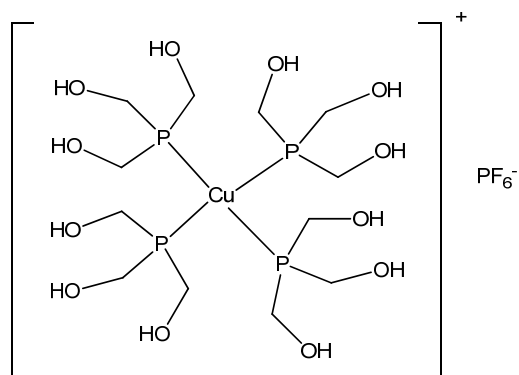


Figura 6.0.4. Esquema del complejo $[Cu(P(CH_2OH)_3)_4]PF_6$.

6.0.2 ACTIVIDAD CITOTÓXICA BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN Y COMPUESTOS RELACIONADOS

La 1,10-fenantrolina, ligando común a los complejos a estudiar, es un ligando que presenta la capacidad *per se* de intercalar el ADN aislado, presentando también cierta actividad antitumoral en algunas líneas celulares. La actividad del complejo de 1,10-fenantrolina (*phen*) con cobre(I), $[Cu(phen)_2]^+$ se comenzó a estudiar en la década de 1970. Existen numerosos complejos de fenantrolina con diferentes metales que presentan actividad antitumoral, mejor que la de la fenantrolina libre. En muchos de estos casos, es posible que los complejos actúen como “transportadores” de la fenantrolina, ya que generalmente, la solubilidad de los complejos de coordinación con fenantrolina (que muchas veces incluyen también otro ligando) es mayor que la de la fenantrolina libre. [22-26]. También existen reportes puntuales de ligandos derivados de la fenantrolina, y sus complejos, que presentan actividad farmacológica. [27-29]

El grupo de investigación donde se desarrolló la tesis estudió compuestos $[Cu(\text{dipéptido})(\text{fenantrolina})]$ sobre cultivos de células HeLa (de adenocarcinoma de cérvix). Se encontraron actividades altas, con IC_{50} entre 2 y 8 μM . En el caso de los complejos de nitrofenantrolina la actividad fue menor. En todos los casos la actividad citotóxica es mucho mayor que la encontrada para los complejos Cu-dipéptido [30] mostrando la efectividad de la introducción del ligando fenatrolínico para aumentar la actividad del complejo. Además se demostró que en los complejos de cobre(II) la coordinación con ligandos mixtos en un esquema de coordinación 3+2 (es decir, tres átomos donores provenientes de un ligando y dos de otro), en una esfera de coordinación con geometría pirámide cuadrada, también puede conducir a compuestos con buena actividad antiproliferativa. [31] Recientemente este estudio fue ampliado a otras líneas celulares, como células de cáncer de mama MCF -7 y células de cáncer de pulmón A548, obteniéndose los resultados que se presentan a continuación en la Tabla 6.0.1 [32, 33].

Tabla 6.0.1. Actividad citotóxica expresada como IC₅₀ de los compuestos estudiados en cultivos de líneas celulares tumorales seleccionados.

Compuesto	IC ₅₀ (HeLa) (μM)	IC ₅₀ (MCF-7) (μM)	IC ₅₀ (A548) (μM)
[Cu(gly-val)(phen)]	15	18	14
[Cu(ala-gly)(phen)]	7,5	16	9,5
[Cu(ala-phe)(phen)]	2,2	0,94	1,0
[Cu(phe-ala)(phen)]	7,7	13	9,9
[Cu(phe-val)(phen)]	3,1	7,4	7,1
[Cu(phe-phe)(phen)]	5,2	9,6	7,8

6.1 ACTIVIDAD CITOTÓXICA

6.1.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(I): [CuCl(NN)PPh₃]

Las soluciones utilizadas para ensayos biológicos fueron utilizadas inmediatamente luego de ser preparadas, por lo tanto, considerando los resultados de estabilidad en solución, se puede asegurar que el centro metálico se encuentra mayoritariamente en el estado de oxidación +1 en las condiciones de los ensayos en células.

Los valores de IC₅₀ de los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] se resumen en la Tabla 6.1.1. Todos los complejos presentan una actividad citotóxica significativamente mayor (menor IC₅₀) HeLa, MDA MB 231 y A459 que el cisplatino. Debido a que los valores de IC₅₀ se encuentran en el rango micromolar bajo son considerados compuestos muy activos según la clasificación de Santini et al. [34].

La actividad citotóxica aumenta siguiendo el mismo orden que la lipofilia, siendo el compuesto con neocuproina el más lipofílico y el más activo. Esta observación se encuentra de acuerdo con la hipótesis de que los complejos funcionan como ionóforos de cobre transportando cobre hacia el interior de la célula [35]. La relación entre el ligando diimínico y el valor de IC₅₀ ha sido observada en otra serie de compuestos de ligandos mixtos [36].

Tabla 6.1.1. Actividad citotóxica expresada como IC₅₀ de los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] en cultivos de líneas celulares de HeLa (adenocarcinoma de cérvix), MDA MB 231 (adenocarcinoma metastásico de mama) y A459 (carcinoma epitelial de pulmón).

Compuesto	IC ₅₀ (HeLa) (μM)	IC ₅₀ (MDA MDB 231) (μM)	IC ₅₀ (A459) (μM)
[CuCl(dmb)(PPh ₃)]	4	8,4	4,5
[CuCl(phen)(PPh ₃)]·0,25H ₂ O	3,6	4,3	3,5
[CuCl(neo)(PPh ₃)]	2,8	1,4	1,3
Cisplatino	30	50	50

6.1.2 COMPUESTOS DE CU(II): COBRE(II)-DIIMINA Y [Cu(IIA)(NN)]

Se determinó la actividad citotóxica de los compuestos cobre(II)-diimina y [Cu(IIA)(NN)]. Ésta se presenta como viabilidad celular a una única dosis (5 μ M). Para la mayoría se observa que la viabilidad celular con dicha dosis es menor al 50%, correspondiente a compuestos con valores de IC₅₀ menores a 5 μ M constituyendo agentes muy activos según la clasificación de Santini et al. [34]. Los resultados se resumen en las Tablas 6.1.2 y 6.1.3.

6.1.2.1 COMPLEJOS HOMOLÉPTICOS DE CU(II): COBRE(II)-DIIMINA

Tabla 6.1.2. Viabilidad celular para una dosis 5 μ M de los complejos cobre(II)-diimina en cultivos de líneas celulares MDA MB 231 (adenocarcinoma metastásico de mama) y Vero (células renales normales de mono verde africano).

Código	Especie mayoritaria en solución	MDA MDB 231 (%)	Vero (%)
H1	[Cu(bipy)] ²⁺	70	80
H2	[Cu(dmb)] ²⁺	60	70
H3	[Cu(phen)] ²⁺	10	10
H4	[Cu(4metil-phen)] ²⁺	10	5
H5	[Cu(5nitro-phen) ₂] ²⁺	30	70
H6	[Cu(neo) ₂] ²⁺	10	5
H7	[Cu(tetra-phen) ₂] ²⁺	10	5

Los compuestos [Cu(phen)]²⁺, [Cu(4metil-phen)]²⁺, [Cu(neo)₂]²⁺ y [Cu(tetra-phen)₂]²⁺ presentan los menores valores de viabilidad celular. Para éstos se observa que la actividad citotóxica frente a cultivos celulares normales es mayor o igual que para la línea celular tumoral MDA, no siendo compuestos selectivos. Los valores de mayor actividad se observaron para compuestos que interactúan con el ADN produciendo un cambio de conformación de la forma B a la forma A.

Los compuestos [Cu(dmb)]²⁺ y [Cu(5nitro-phen)₂]²⁺ presentan menor actividad citotóxica que los anteriores, sin embargo, son más selectivos, observándose mayor actividad para los cultivos de MDA que las células Vero utilizadas como control de células normales. Estos compuestos actúan sobre el ADN desenrollando la doble hélice.

6.1.2.2 COMPLEJOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(IIA)(NN)(H₂O)_x]

En general, se observa que la introducción del iminodiacetato mantiene o disminuye la actividad citotóxica respecto al complejo cobre(II)-diimina correspondiente, siendo muchos de ellos más activos que el cisplatino. Para esta familia la actividad citotóxica aumenta conforme aumenta el número de átomos de carbono en el ligando diimínico (Tabla 6.1.3).

Tabla 6.1.3. Viabilidad celular para una dosis 5 μ M de los complejos [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] en cultivos de líneas celulares MDA MB 231 (adenocarcinoma metastásico de mama) y Vero (células renales normales de mono verde africano).

Código	Especie mayoritaria en solución	MDA	Vero
Cu2-01	[Cu(ida)(bam)]	80	90
Cu2-02	[Cu(ida)(bipy)]	70	90
Cu2-03	[Cu(ida)(dmb)]	60	80
Cu2-04	[Cu(ida)(phen)]	50	50
Cu2-05	[Cu(ida)(4metil-phen)]	30	10
Cu2-07	[Cu(ida)(neo)]	10	10
Cu2-08	[Cu(bato)] ²⁺	10	60

Los compuestos que presentan mayor actividad son [Cu(ida)(4metil-phen)], [Cu(ida)(neo)] y [Cu(bato)]²⁺. Para éstos no se observó relación entre la tendencia de la actividad citotóxica y la constante de unión al ADN. La formación del compuesto neutro para [Cu(ida)(neo)] no potenció la actividad ni mejoró la selectividad del compuesto, mientras que para [Cu(ida)(4metil-phen)] se observa que los compuestos se tornaron menos selectivos. El complejo [Cu(bato)]²⁺, obtenido en solución por disociación de [Cu(ida)(bato)], es el que presenta la mayor selectividad de la familia [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x]. Su actividad no puede ser explicada en términos de la afinidad de la especie con el ADN, debido a que presenta una constante similar a la del complejo [Cu(ida)(bam)] que es el menos citotóxico de la familia. Sin embargo, es el único compuesto que induce un cambio conformacional de la forma B a la Z del ADN. Considerando que los compuestos homolépticos más activos son capaces de desenrollar al ADN, paso previo a la formación de la conformación Z, resulta interesante ahondar en el estudio de compuestos que provoquen este cambio conformacional, como varios de la familia [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x].

En el complejo [Cu(ida)(phen)] la coordinación del iminodiacetato produjo una disminución de la actividad citotóxica sin modificación de la selectividad. Los complejos [Cu(ida)(bipy)] y [Cu(ida)(dmb)] presentan la misma actividad citotóxica que el complejo homoléptico correspondiente, observándose una leve mejora en la selectividad.

El compuesto menos activo es [Cu(ida)(bam)] posiblemente mostrando la baja actividad de la especie cobre(II)-bam, el cual no fue evaluado debido a que no se logró obtener con pureza suficiente como se mencionó en el Capítulo 2. Además, presenta menor afinidad por el ADN independiente del coligando, posiblemente debido a que el ligando diimínico en este caso no es plano.

6.2 CONCLUSIONES

6.2.1 ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE COMPUESTOS [CuCl(NN)PPh₃]

La actividad antitumoral *in vitro* de los compuestos [CuCl(NN)PPh₃] es significativamente mayor que la del fármaco cisplatino de uso clínico medido en las mismas condiciones. Para éstos se observa que el compuesto con mayor lipofilia, [CuCl(NN)PPh₃], es el más activo.

6.2.2 ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE COMPUESTOS COBRE(II)-DIIMINA

Los compuestos homolépticos cobre(II)-diimina presentan citotoxicidad variada, modulada por el ligando diimínico. Los compuestos con mayor citotoxicidad son aquellos para los cuales se obtuvieron mayores constantes de unión al ADN y la interacción produce un cambio conformacional.

6.2.3 ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE COMPUESTOS [Cu(IDA)(NN)(H₂O)_x]

La introducción del iminodiacetato mantiene o disminuye la actividad citotóxica del complejo cobre(II)-diimina correspondiente. Sin embargo, tiene efecto sobre la selectividad, observándose una mejora significativa para el complejo [Cu(ida)(4metil-phen)] y leve para los complejos [Cu(ida)(bipy)] y [Cu(ida)(dmb)], respecto al complejo homoléptico correspondiente.

6.3 REFERENCIAS

- [1] R. Huang, A. Wallqvist, D.G. Covell, *Anticancer metal compounds in NCI's tumor-screening database: putative mode of action*. *Biochemical Pharmacology*, 2005. **69**(7): p. 1009-1039.
- [2] N. Farrell, in: J.A.M. Editors-in-Chief: , T.J. Meyer (Eds.), *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Pergamon, Oxford, 2003, pp. 809-840.
- [3] B. Rosenberg, vol. 1, John Wiley & Sons Inc., New York, 1978.
- [4] C.X. Zhang, S.J. Lippard, *New metal complexes as potential therapeutics*. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2003. **7**(4): p. 481-489.
- [5] F. Tisato, C. Marzano, M. Porchia, M. Pellei, C. Santini, *Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies*. *Medicinal Research Reviews*, 2010. **30**(4): p. 708-749.
- [6] C. Marzano, M. Pellei, F. Tisato, C. Santini, *Copper Complexes as Anticancer Agents*. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry)*, 2009. **9**(2): p. 185-211.
- [7] S. Ramakrishnan, D. Shakthipriya, E. Suresh, V.S. Periasamy, M.A. Akbarsha, M. Palaniandavar, *Ternary Dinuclear Copper(II) Complexes of a Hydroxybenzamide Ligand with Diimine Coligands: the 5,6-dmp Ligand Enhances DNA Binding and Cleavage and Induces Apoptosis*. *Inorg. Chem.*, 2011. **50**(14): p. 6458-6471.
- [8] A. Zanella, V. Gandin, M. Porchia, F. Refosco, F. Tisato, F. Sorrentino, G. Scutari, M.P. Rigobello, C. Marzano, *Cytotoxicity in human cancer cells and mitochondrial dysfunction induced by a series of new copper(I) complexes containing tris(2-cyanoethyl)phosphines*. *Investigational New Drugs*, 2011. **29**(6): p. 1213-1223.
- [9] S. Tardito, I. Bassanetti, C. Bignardi, L. Elviri, M. Tegoni, C. Mucchino, O. Bussolati, R. Franchi-Gazzola, L. Marchiò, *Copper Binding Agents Acting as Copper Ionophores Lead to Caspase Inhibition and Paraptotic Cell Death in Human Cancer Cells*. *Journal of the American Chemical Society*, 2011. **133**(16): p. 6235-6242.
- [10] X. Zhong, J. Yi, J. Sun, H.L. Wei, W.S. Liu, K.B. Yu, *Synthesis and crystal structure of some transition metal complexes with a novel bis-Schiff base ligand and their antitumor activities*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2006. **41**(9): p. 1090-1092.
- [11] X. Chen, L.-J. Tang, Y.-N. Sun, P.-H. Qiu, G. Liang, *Syntheses, characterization and antitumor activities of transition metal complexes with isoflavone*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2010. **104**(4): p. 379-384.
- [12] B.A. Booth, K.C. Agrawal, E.C. Moore, A.C. Sartorelli, *α -(N)-Heterocyclic Carboxaldehyde Thiosemicarbazone Inhibitors of Ribonucleoside Diphosphate Reductase*. *Cancer Research*, 1974. **34**(6): p. 1308-1314.
- [13] M. Belicchi Ferrari, S. Capacchi, G. Pelosi, G. Reffo, P. Tarasconi, R. Albertini, S. Pinelli, P. Lunghi, *Synthesis, structural characterization and biological activity of helicin thiosemicarbazone monohydrate and a copper(II) complex of salicylaldehyde thiosemicarbazone*. *Inorganica Chimica Acta*, 1999. **286**(2): p. 134-141.
- [14] H. Zhang, C.-S. Liu, X.-H. Bu, M. Yang, *Synthesis, crystal structure, cytotoxic activity and DNA-binding properties of the copper (II) and zinc (II) complexes with 1-[3-(2-pyridyl)pyrazol-1-ylmethyl]naphthalene*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2005. **99**(5): p. 1119-1125.
- [15] A. Marín-Hernández, I. Gracia-Mora, L. Ruiz-Ramírez, R. Moreno-Sánchez, *Toxic effects of copper-based antineoplastic drugs (Casiopéinas®) on mitochondrial functions*. *Biochemical Pharmacology*, 2003. **65**(12): p. 1979-1989.
- [16] R. Alemón-Medina, M. Breña-Valle, J. Muñoz-Sánchez, M. Gracia-Mora, L. Ruiz-Azuara, *Induction of oxidative damage by copper-based antineoplastic drugs (Casiopéinas®)*. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2007. **60**(2): p. 219-228.

- [17] M.E. Bravo-Gómez, J.C. García-Ramos, I. Gracia-Mora, L. Ruiz-Azuara, *Antiproliferative activity and QSAR study of copper(II) mixed chelate [Cu(N-N)(acetylacetonato)]NO₃ and [Cu(N-N)(glycinato)]NO₃ complexes, (Casiopéinas®)*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2009. **103**(2): p. 299-309.
- [18] R. Kachadourian, H.M. Brechbuhl, L. Ruiz-Azuara, I. Gracia-Mora, B.J. Day, *Casiopéina II-gly-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human lung cancer A549 and H157 cells*. Toxicology, 2010. **268**(3): p. 176-183.
- [19] J. Serment-Guerrero, P. Cano-Sanchez, E. Reyes-Perez, F. Velazquez-Garcia, M.E. Bravo-Gomez, L. Ruiz-Azuara, *Genotoxicity of the copper antineoplastic coordination complexes casiopéinas®*. Toxicology in Vitro, 2011. **25**(7): p. 1376-1384.
- [20] L. Becco, A. Rodríguez, M.E. Bravo, M.J. Prieto, L. Ruiz-Azuara, B. Garat, V. Moreno, D. Gambino, *New achievements on biological aspects of copper complexes Casiopéinas®: Interaction with DNA and proteins and anti-Trypanosoma cruzi activity*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2012. **109**: p. 49-56.
- [21] C. Marzano, V. Gandin, M. Pelli, D. Colavito, G. Papini, G.G. Lobbia, E. Del Giudice, M. Porchia, F. Tisato, C. Santini, *In Vitro Antitumor Activity of the Water Soluble Copper(I) Complexes Bearing the Tris(hydroxymethyl)phosphine Ligand*. Journal of Medicinal Chemistry, 2008. **51**(4): p. 798-808.
- [22] A. Bencini, V. Lippolis, *1,10-Phenanthroline: A versatile building block for the construction of ligands for various purposes*. Coordination Chemistry Reviews, 2010. **254**(17-18): p. 2096-2180.
- [23] R.W. Byrnes, W.E. Antholine, D.H. Petering, *Interactions of 1,10-phenanthroline and its copper complex with Ehrlich cells*. Free Radical Biology and Medicine, 1992. **12**(6): p. 457-469.
- [24] L.F. Chin, S.M. Kong, H.L. Seng, K.S. Khoo, R. Vikneswaran, S.G. Teoh, M. Ahmad, S.B.A. Khoo, M.J. Maah, C.H. Ng, *Synthesis, characterization and biological properties of cobalt(II) complexes of 1,10-phenanthroline and maltol*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2011. **105**(3): p. 339-347.
- [25] I.G.J. de Avellar, M.M.M. Magalhães, A.B. Silva, L.L. Souza, A.C. Leitão, M. Hermes-Lima, *Reevaluating the role of 1,10-phenanthroline in oxidative reactions involving ferrous ions and DNA damage*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 2004. **1675**(1-3): p. 46-53.
- [26] M. Devereux, D. O'Shea, M. O'Connor, H. Grehan, G. Connor, M. McCann, G. Rosair, F. Lyng, A. Kellett, M. Walsh, D. Egan, B. Thati, *Synthesis, catalase, superoxide dismutase and antitumour activities of copper(II) carboxylate complexes incorporating benzimidazole, 1,10-phenanthroline and bipyridine ligands: X-ray crystal structures of [Cu(BZA)₂(bipy)(H₂O)], [Cu(SalH)₂(BZDH)₂] and [Cu(CH₃COO)₂(5,6-DMBZDH)₂] (SalH₂=salicylic acid; BZAH=benzoic acid; BZDH=benzimidazole and 5,6-DMBZDH=5,6-dimethylbenzimidazole)*. Polyhedron, 2007. **26**(15): p. 4073-4084.
- [27] A.N. Wein, A.T. Stockhausen, K.I. Hardcastle, M.R. Saadein, S. Peng, D. Wang, D.M. Shin, Z. Chen, J.F. Eichler, *Tumor cytotoxicity of 5,6-dimethyl-1,10-phenanthroline and its corresponding gold(III) complex*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2011. **105**(5): p. 663-668.
- [28] A. Mohindru, J.M. Fisher, M. Rabinovitz, *2,9-Dimethyl-1,10-phenanthroline (neocuproine): a potent, copper-dependent cytotoxin with anti-tumor activity*. Biochemical Pharmacology, 1983. **32**(23): p. 3627-3632.
- [29] N. Kaloyanov, R. Alexandrova, D.W. Wesselinova, H. Mayer-Figge, W.S. Sheldrick, G.D. Dimitrov, *Self-assembly of novel molecular complexes of 1,10-phenanthroline and 5-amino-1,10-phenanthroline and evaluation of their in vitro antitumour activity*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2011. **46**(6): p. 1992-1996.
- [30] G. Facchin, N. Veiga, M.G. Kramer, A.A. Batista, K. Várnagy, E. Farkas, V. Moreno, M.H. Torre, *Experimental and theoretical studies of copper complexes with isomeric dipeptides as novel candidates against breast cancer*. Journal of Inorganic Biochemistry.
- [31] N. Alvarez, S. Iglesias, R. Sapiro, M.H. Torre, G. Facchin, in: L.P.J.J.P.S.K.R.J.P.C.I.M.A. Badawi (Ed.), *Metal Ions in Biology and Medicine*, John Libbey Eurotext, Cambridge, United Kingdom, 2011, pp. 117-122.

- [32] S. Iglesias, N. Alvarez, M.H. Torre, E. Kremer, J. Ellena, R.R. Ribeiro, R.P. Barroso, A.J. Costa-Filho, G.M. Kramer, G. Facchin, *Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of ternary copper(II)-dipeptide-phenanthroline complexes. A step towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer*. Journal of Inorganic Biochemistry, 2014. **139**(0): p. 117-123.
- [33] S. Iglesias, C. Noble, R. González, M.H. Torre, E. Kremer, G. Kramer, G. Facchin, *Towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer: Study of the cytotoxic activity of [Cu(L-dipeptide)(1,10-phenanthroline)] complexes*. Metal Ions in Biology and Medicine, 2013. **12th**: p. 5.
- [34] C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano, *Advances in Copper Complexes as Anticancer Agents*. Chem. Rev., 2014. **114**(1): p. 815-862.
- [35] C. Marzano, V. Gandin, M. Pellei, D. Colavito, G. Papini, G.G. Lobbia, E. Del Giudice, M. Porchia, F. Tisato, C. Santini, *In vitro antitumor activity of the water soluble copper (I) complexes bearing the tris (hydroxymethyl) phosphine ligand*. J. Med. Chem., 2008. **51**(4): p. 798-808.
- [36] M.E. Bravo-Gómez, S. Dávila-Manzanilla, J. Flood-Garibay, M.Á. Muciño-Hernández, Á. Mendoza, J.C. García-Ramos, R. Moreno-Esparza, L. Ruiz-Azuara, *Secondary Ligand Effects on the Cytotoxicity of Several Casiopeína's Group II Compounds*. J. Mex. Chem. Soc., 2012. **56**(1): p. 85-92.

CONCLUSIONES GENERALES

7.1 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(I): [CuCl(NN)PPh₃]

Se caracterizó en estado sólido y solución cuatro compuestos de coordinación de cobre(I) con fórmula general [CuCl(NN)PPh₃]. Se determinaron dos nuevas estructuras cristalinas. Estos presentan geometría tetraédrica en estado sólido y solución acuosa.

En solución sufren disociación parcial formando los cationes [Cu(bipy)PPh₃]⁺, [Cu(dmb)PPh₃]⁺, [Cu(phen)PPh₃]⁺ y [Cu(neo)₂]⁺ que coexisten con el complejo neutro correspondiente. El estado de oxidación +1 es estable en solución de DMSO:agua frente a la oxidación en las primeras tres horas.

La lipofilia de los compuestos se encuentra modulada por el ligando diimínico. Todos los compuestos hidrolizan al ADN aislado.

Los compuestos [CuCl(dmb)PPh₃], [CuCl(phen)PPh₃] y [CuCl(neo)PPh₃] presentan actividad citotóxica significativamente mayor que el cisplatino, constituyendo potentes agentes citotóxicos, obteniéndose valores de IC₅₀ menor a 10 μM en los cultivos celulares estudiados. El compuesto más citotóxico, [CuCl(neo)PPh₃], es también el compuesto con mayor lipofilia.

7.2 COMPUESTOS HOMOLÉPTICOS DE CU(II): COBRE(II)-DIIMINA

Se sintetizó y caracterizó en estado sólido y solución siete compuestos de coordinación cobre(II)-diimina. Se determinó una nueva estructura cristalina.

Los estudios en solución acuosa del sistema cobre(II)-diimina evidencian la presencia de especies mono y di-sustituidas dependiendo del ligando diimínico.

Todos los compuestos se unen al ADN, observándose que la introducción de sustituyentes metilos en las posiciones 3, 4, 7 y/o 8 de la fenantrolina disminuye la afinidad del complejo por el ADN sin modificar el modo de interacción.

Estos compuestos presentan actividad citotóxica *in vitro* variada. Los mayores valores de citotoxicidad se observaron para los compuestos que presentan mayores constantes de unión al ADN y que producen cambios conformacionales en el ADN, sugiriendo que su mecanismo de acción citotóxica incluye la interacción con el ADN.

7.3 COMPUESTOS HETEROLÉPTICOS DE CU(II): [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]

Se sintetizó y caracterizó en estado sólido y solución acuosa veinticuatro compuestos de coordinación de fórmula general [Cu(ONO)(NN)(H₂O)_x]. Se determinó nueve nuevas estructuras cristalinas para compuestos de esta familia.

En estado sólido los compuestos se encuentran penta o hexacoordinados, con una molécula de agua completando la sexta posición de coordinación para los hexacoordinados. En los compuestos [Cu(ida)(NN)(H₂O)_x] el iminodiacetato coordina en una conformación *fac*-NO+O, con excepción del complejo [Cu(ida)(neo)], donde los sustituyentes metilos en posición 2 y 9 de la fenantrolina producen una distorsión significativa hacia una geometría de bipirámide trigonal, observándose el iminodiacetato en una conformación *mer*-NO₂. La participación del sustituyente bencilo, en el N-bencil-iminodiacetato, en interacciones π-π intra e intermoleculares estabiliza la conformación *fac*-O₂+N para el bencil-iminodiacetato. Para las estructuras pentacoordinadas de [Cu(dipic)(NN)(H₂O)_x] el dipicolinato se encuentra coordinado en el plano ecuatorial mientras que para las hexacoordinadas coordina perpendicular al mismo.

La estabilidad frente a la disociación de los compuestos $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ en solución se encuentra modulada por el ligando aniónico, observándose que la tendencia general sigue el orden $[\text{Cu}(\text{bida})(\text{NN})] > [\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x] > [\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$. Los compuestos que presentan mayor grado de disociación son $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bato})]$, $[\text{Cu}(\text{bida})(\text{bipy})]$, $[\text{Cu}(\text{bida})(\text{phen})]$ y $[\text{Cu}(\text{bida})(5\text{nitro-phen})]$, para los cuales la presencia de más de una especie en solución se confirmó por espectroscopía EPR. Para los complejos restantes la especie mayoritaria en solución corresponde al complejo $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ con $x = 0$ o 1 .

Los complejos $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ cubren un amplio rango de lipofilia. Ésta se encuentra regulada tanto por el ligando aniónico como el diimínico. La tendencia sigue el orden $[\text{Cu}(\text{bida})(\text{NN})] \approx [\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x] > [\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$. Dentro de cada familia se observa que los complejos más lipofílicos son aquellos que contienen los ligandos diimínicos más voluminosos (tetra-phen y bato).

Todos los compuestos $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ se unen al ADN aislado, observándose que los compuestos $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ presentan afinidades similares a los cobre(II)-diimina correspondientes, mientras que el dipicolinato produce un aumento en la afinidad. Para los complejos $[\text{Cu}(\text{dipic})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ la constante de unión aumenta al disminuir la lipofilia de los compuestos. Mediante los estudios por dicroísmo circular se logró establecer relaciones entre los ligandos utilizados y el modo de interacción, determinando patrones de modificación que permiten diferenciar los cambios conformacionales en función del complejo estudiado. Los modos de interacción de los compuestos $[\text{Cu}(\text{ONO})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ incluyen intercalación parcial, hidrólisis y condensación de la doble hélice, así como también inducen cambios conformacionales de la forma B hacia las formas C, Z y A del ADN dependiendo fundamentalmente del ligando diimínico.

Los compuestos $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{NN})(\text{H}_2\text{O})_x]$ presentan actividad citotóxica *in vitro*, siendo los compuestos más activos $[\text{Cu}(\text{ida})(4\text{metil-phen})]$, $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{neo})]$ y $[\text{Cu}(\text{bato})]^{2+}$. La introducción del iminodiacetato mantiene o disminuye la actividad citotóxica del complejo cobre(II)-diimina correspondiente. Sin embargo, tiene efecto sobre la selectividad, observándose una mejora leve para los complejos $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{bipy})]$ y $[\text{Cu}(\text{ida})(\text{dmb})]$, respecto al complejo homoléptico correspondiente.

7.4 CONCLUSIONES GENERALES

Se incursionó en el desarrollo de compuestos heterolépticos de cobre(I) ternarios por primera vez en el grupo de investigación donde se desarrolló la tesis, adquiriéndose los conocimientos necesarios para la continuación de esta nueva línea de investigación. Los compuestos obtenidos presentan elevada actividad citotóxica resultando interesante la continuación de estudios de compuestos de cobre(I) con ligandos fosfínicos más hidrofílicos de forma de obtener compuestos de cobre(I) estables solubles en solución acuosa.

Se obtuvo un conjunto extenso de compuestos heterolépticos de cobre(II) con ligandos aniónicos y diimínicos estructuralmente diferentes que permitieron realizar un estudio sistemático de la influencia de cada uno de ellos en la geometría de los compuestos obtenidos, la estabilidad en solución acuosa, la lipofilia, modo de interacción con el ADN y actividad citotóxica *in vitro*. La información obtenida permite avanzar en la línea de investigación de compuestos de cobre(II) con actividad antitumoral mediante la modificación racional de los ligandos para la obtención de compuestos con mejor actividad y más selectivos.