

00572  
les.  
1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS  
CON LOS DERIVADOS PURÍNICOS 9-METILGUANINA Y  
9-ETILTIOGUANINA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS  
(QUÍMICA INORGÁNICA)

PRESENTA

RODOLFO ACEVEDO CHAVEZ

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México D.F.

1983.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

UNAM



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## II

### RESUMEN.

Se sintetizaron y caracterizaron complejos metálicos con los derivados purínicos 9-metilguanina y 9-etiltioguanina, con el objeto de investigar los sitios de coordinación de dichos ligantes con algunos iones metálicos. El estudio consideró dos ligantes adicionales, la 9-n-butilguanina y la 9-n-butiltioguanina, con el fin de esclarecer la influencia de los grupos sustituyentes en la posición (9) sobre el enlace de los ligantes heterocíclicos a los metales.

Los complejos de  $\text{Mn(II)}$ ,  $\text{Fe(II, III)}$ ,  $\text{Co(II)}$ ,  $\text{Ni(II)}$ ,  $\text{Cu(II)}$ ,  $\text{Zn(II)}$  y  $\text{Hg(II)}$ , presentando como halógenos los bromuros y/o cloruros, se sintetizaron en disolventes no acuosos y fueron caracterizados en estado sólido en base a análisis elemental, análisis termogravimétrico, espectroscopía IR, electrónica, de resonancia paramagnética electrónica y la susceptibilidad magnética.

Se encontró que para los complejos con 9-metilguanina la estequiometría favorecida es la 1:2, actuando la 9-metilguanina y la 9-n-butilguanina como ligantes monodentados vía el N(7) del anillo imidazólico. Para los complejos con 9-etiltioguanina y 9-n-butiltioguanina la estequiometría favorecida es la 1:1, participando en los heterociclos el N(7) y el S(6) como sitios de unión química frente a los metales.

Resumen	II
Agradecimientos	III

CONTENIDO

Abreviaturas	VII	
CAPITULO I	ANTECEDENTES.	1
1.1	Algunas propiedades de los mononucleótidos.	1
1.2	Algunos factores que influyen en el enlace de los iones metálicos con los componentes de los ácidos nucleicos y sus derivados.	10
1.3	Estudio de las interacciones entre los iones metálicos y las bases, nucleósidos, nucleótidos y derivados.	15
CAPITULO II	COMPLEJOS CON 9-METILGUANINA Y 9-n-BUTILGUANINA.	21
2.1	Introducción.	21
2.2	Complejos metálicos con 9-metilguanina y 9-n-butilguanina.	25
CAPITULO III	COMPLEJOS CON 9-ETILTIOGUANINA Y 9-n-BUTILTIOGUANINA.	85
3.1	Introducción.	85
3.2	Complejos metálicos con 9-etiltioguanina y 9-n-butiltioguanina.	87
CAPITULO IV	CONCLUSIONES.	118

VI

CAPITULO	V	EXPERIMENTAL.	123
	5.1	Condiciones de reacción	123
	5.2	Reactivos.	124
	5.3	Síntesis.	124
	5.4	Métodos físicos.	131
-Apéndices.			134
Referencias.			136

## VII

ABREVIATURAS

ADN	ácido desoxiribonucleico
ARN	ácido ribonucleico
9MeGua	9-metilguanina
9Mehip	9-metilhipoxantina
6-MMP	6-mercapto-9-metilpurina
DMSO	dimetilsulfóxido
<u>I</u>	intensa
<u>M</u>	intensidad media
<u>D</u>	débil
<u>md</u>	muy débil
<u>MI</u>	muy intensa
<u>h</u>	hombro
a	ancha
a'	aguda
ma	muy ancha
A'	vibración en el plano
A''	vibración fuera del plano
imid.	imidazólico
arom.	aromático
alif.	alifático
pirim.	pirimidínico

## CAPITULO I

### ANTECEDENTES.

#### 1.1 ALGUNAS PROPIEDADES DE LOS MONONUCLEOTIDOS.

##### Introducción.

Aunque la comprensión de ciertos problemas de carácter químico en los procesos biológicos ha sido, en sus primeras etapas, una tarea abordada fundamentalmente por la Bioquímica, el desarrollo científico y tecnológico ha posibilitado, en las últimas tres décadas, comprender aun mas la diversidad y complejidad de la naturaleza de tales temas. Ello ha implicado la participación de otras áreas del quehacer científico, presentándose en esta forma nuevas perspectivas y metodologías tanto en la solución como en la elaboración de problemas asociados a los fenómenos biológicos. Tan solo basta señalar que tal avance ha posibilitado el detectar y comprender la participación de algunos elementos, antes no considerados a desempeñar un papel importante. De los 30 elementos químicos reconocidos<sup>(1)</sup> en la actualidad como esenciales para la vida, cuando menos 7 metales aparecen como esenciales para cualquier forma de vida hasta hoy conocida. Además, algunos de dichos procesos son completamente específicos en sus requerimientos de iones metálicos en el sentido de que solamente ciertos iones, en estados de oxidación específicos, pueden satisfacer las exigencias estructurales o catalíticas, mientras que otros son mucho menos específicos y es posible reemplazarlos por otros, aunque la actividad pueda ser menor. Los elementos Na y K son muy similares en su comportamiento

químico inorgánico, pero son muy diferentes en su actividad biológica : ellos son antagonistas en muchos aspectos. Por ejemplo, el  $K^+$  incrementa tanto la respiración en el tejido muscular como la velocidad de síntesis de proteínas, mientras que el  $Na^+$  presenta un efecto irihibitorio para tales procesos. Muchos ejemplos mas <sup>(2-8)</sup> ilustran la participación de los iones metálicos en los eventos biológicos.

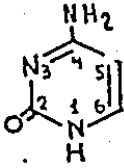
En particular, la razón primordial de estudiar las reacciones de los iones metálicos con los ácidos nucleicos, sus componentes y derivados, es comprender cómo los metales están involucrados con los ácidos nucleicos en los procesos biológicos. De hecho, los iones metálicos son necesarios en diversas etapas, tales como las síntesis de ADN, ARN y proteínas <sup>(9,10)</sup>, aunque también pueden producir efectos nocivos.

En los dos siguientes subtemas se expondrán en forma resumida algunas propiedades de las biomoléculas que constituyen los ácidos nucleicos. Ello pretende servir como un punto de referencia al estudio, tanto de algunos factores que influyen en el enlace de ellas con los metales, como del comportamiento presentado frente a los iones metálicos por parte de los compuestos heterocíclicos mas relacionados al presente trabajo.

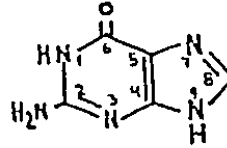


### Nomenclatura y conformación.

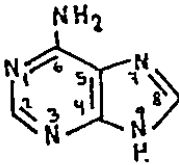
Los mononucleótidos, unidades de construcción de los polinucleótidos ADN Y ARN , ofrecen una amplia variedad de sitios reactivos a los metales. Cada unidad está constituida a su vez de un grupo fosfato cargado negativamente, que es un sitio de interacciones fundamentalmente electrostáticas; una base purínica o pirimidínica, que son las secciones mas comunes de coordinación metálica, y un anillo de azúcar ribosa o desoxirribosa. En el polímero, este último grupo determina las orientaciones relativas de las secciones base y en consecuencia la accesibilidad al ataque químico. Así por ejemplo, en los ácidos nucleicos el N(7) de las bases purínicas ( por ejemplo : guanina ) está dirigido al exterior del polímero. Las bases mas comunes, así como una base menor, la hipoxantina, se ilustran en la figura 1.1 . En forma adicional, en la tabla 1.1 se muestran los nombres triviales y abreviaturas de algunas bases, nucleósidos y nucleótidos.



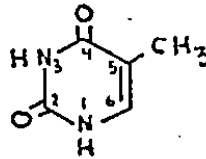
Citosina  
2-oxo-4-aminopirimidina



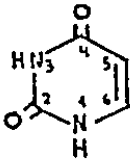
Guanina  
2-amino-6-oxopurina



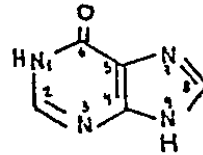
Adenina  
6-aminopurina



Timina  
5-metiluracilo



Uracilo  
2,4-dioxo-pirimidina



Hipoxantina  
6-oxopurina

..

fig.1.1 Representación esquemática de las 5 bases más comunes en los ácidos nucleicos, y de la hipoxantina, base menor.

BASE		NUCLEOSIDO		NUCLEOTIDO
Adenina	(A)	Adenosina	(Ado)	Acido Adenilico Adenosina monofos <u>o</u> fato(AMP)
Guanina	(G)	Guanosina	(Guo)	Acido Guanilico Guanosina monofos <u>o</u> fato(GMP)
Hipoxantina	(H)	Inosina	(Ino)	Acido Inosinico Inosina monofos <u>o</u> fato(IMP)
Citosina	(C)	Citidina	(Cid)	Acido Citidilico Citidina monofos <u>o</u> fato(CMP)
Uracilo	(U)	Uridina	(Urd)	Acido Uridilico Uridina monofos <u>o</u> fato(UMP)
Timina	(T)	Timidina	(Tid)	Acido Timidilico Timidina monofos <u>o</u> fato(TMP)

Tabla 1.1 Nombres comunes y abreviaturas de bases, nucleósidos y nucleótidos. Los nombres se refieren a los ribonucleósidos, excepto para la timidina.

Los derivados ribosa que se encuentran en forma natural en el ARN son los ribonucleósidos. Ellos abarcan a la adenosina, guanosina, citidina y uridina. El nucleósido de la hipoxantina se conoce como inosina. Los componentes análogos del ADN se denominan 2' desoxiribonucleósidos (comunmente desoxiadenosina, desoxiguanosina, desoxicitidina y timidina). Los números con apóstrofe se refieren a los átomos de carbono del azúcar, y sus substituyentes. Los azúcares del ADN y ARN difieren tan solo por la ausencia o presencia del grupo 2'-OH. El acoplamiento de las bases al C-1' del azúcar es por el N(9) de las purinas y por el N(1) de las pirimidinas.

Por otra parte, los nucleótidos son los éster fosfato de los nucleósidos, estando el grupo fosfato acoplado al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo ya sea en las posiciones 2', 3' o 5'. Los mononucleótidos enlazados entre sí a través de enlaces fosfato-azúcar 5' y 3', forman la cadena del polímero. La figura 1.2 ilustra los principales rasgos conformacionales de un nucleótido.

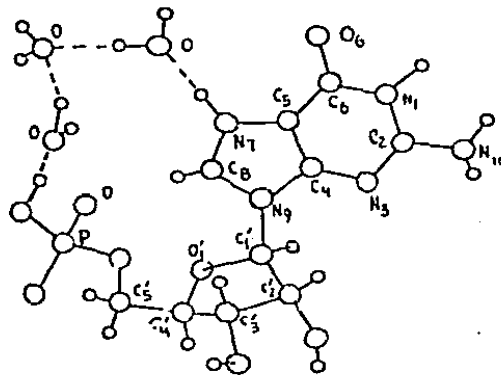


fig. 1.2 Estructura cristalina de 5'-GMP·3H<sub>2</sub>O.

A diferencia de las bases nucleicas, los átomos del anillo azúcar no se encuentran en un plano común. Este plegamiento define la estereoquímica de la doble cadena polimérica. El ángulo de rotación sobre el enlace N (base) - C -1' ( azúcar ) determina la orientación relativa de la base con respecto al anillo azúcar. Valores menores de  $90^\circ$ , donde los substituyentes exocíclicos de las purinas o pirimidinas se encuentran en posición opuesta al anillo, son correspondientes a conformaciones anti. Las conformaciones sin, menos favorecidas, corresponden a valores mayores de  $90^\circ$ . La figura 1.3 muestra la conformación anti.

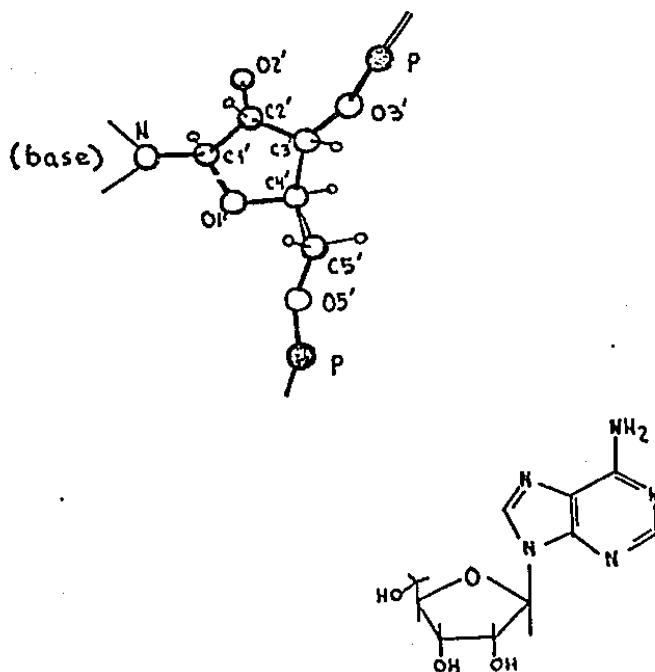
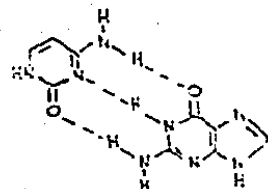
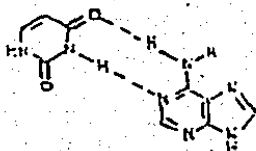


fig. 1.3 Rasgos conformacionales de un nucleótido.

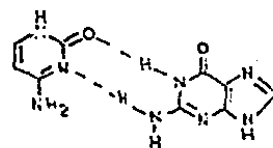
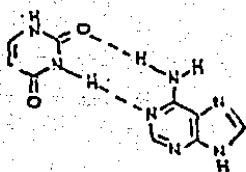
Enlace por puentes de hidrógeno.

La estructura helicoidal de las dobles cadenas de los ácidos nucleicos se estabiliza por interacciones puentes de hidrógeno entre las bases, así como también por el apilamiento de los pares resultantes de bases, en un arreglo en columna. Los donadores amido y N amino exocíclico de una base se unen por enlaces de hidrógeno a los aceptores O ceto y N heterocíclico de su par. En la figura 1.4 se representan algunos esquemas de apareamiento de bases, que han sido observados en las asociaciones de los constituyentes de los ácidos nucleicos.

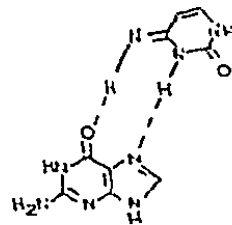
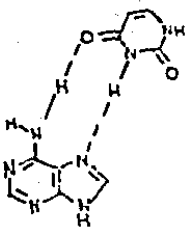
Watson - Crick



Watson - Crick  
invertida



Hoogsteen



Hoogsteen  
invertida

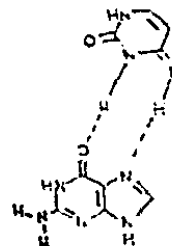
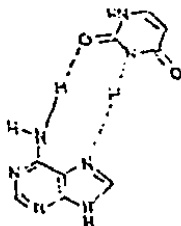


fig. 1.4 Diversos esquemas de apareamiento de bases.

Los esquemas reciben los nombres de los investigadores que en particular los han propuesto.

1.2 ALGUNOS FACTORES QUE INFLUYEN EN EL ENLACE DE LOS IONES METÁLICOS CON LOS COMPONENTES DE LOS ACIDOS NUCLEICOS Y SUS DERIVADOS.

Existen diversos factores que determinan la capacidad relativa de varios sitios de los ligantes heterocíclicos para enlazarse con los iones metálicos. A continuación se consideran algunos de ellos, sin que el orden de presentación indique su importancia relativa.

a) Quelatación indirecta.

La quelatación indirecta sobre el N(7) y el sustituyente en el C(6) de las purinas ha sido propuesta en varias ocasiones, sin evidencias concluyentes para los grupos 6-oxo y 6-amino. De manera contraria, existe la quelatación directa en los complejos de 6-mercaptopurina vía el N(7) y el S(6) con  $\text{Cu}^{+2}$  y  $\text{Pd}^{+2}$  (11,12). Lo que si se ha podido esclarecer, es que para las 6-oxo y 6-amino purinas, las estructuras cristalinas muestran una tendencia pronunciada de una quelatación indirecta entre los metales enlazados al N(7), y el grupo exocíclico en el C(6). Así, en las adeninas, el grupo 6-NH<sub>2</sub> funge como un donador de enlaces de hidrógeno a un ligante aceptor del ion metálico enlazado al N(7). Contrariamente, en las guaninas e hipoxantinas el grupo 6-oxo participa como aceptor de enlaces de hidrógeno de un ligante donador del ion metálico unido al N(7). El H<sub>2</sub>O ha mostrado participar como ligante aceptor en la adenina y sus derivados, y como ligante donador en las 6-oxo purinas<sup>(13)</sup>. De esta forma, la quelatación indirecta puede ser un factor contribuyente que favorezca al N(7) sobre el N(1), como sitio de enlace de los metales a las purinas.



b) Enlace vía puentes de hidrógeno.

Otro factor que incide en el enlace de los metales a los ácidos nucleicos, es la unión por puentes de hidrógeno entre las bases complementarias adenina y timina o uracilo, y entre la guanina y citosina. Este tipo de enlace convierte a los primeros seis sitios de la serie protónica ( T(3) > U(3) > G(1) > I(1) >> C(3) > A(1) ) en menos disponibles para la formación de complejos y favorece al N(7) de las bases purínicas, que por las características de la estructura secundaria se encuentra más susceptible de participar como sitio de unión química con los metales<sup>(14)</sup>.

c) Influencia del grupo exocíclico amino.

Dada la importancia de la función desempeñada por los grupos amino exocíclicos, tocante al mantenimiento de la estructura helicoidal de los ácidos nucleicos<sup>(15)</sup> y dada también la participación de ciertos iones metálicos en el mantenimiento o desestabilización de ciertas estructuras de los polinucleótidos<sup>(5,16)</sup>, ha sido de interés el estudiar la posible participación de tales grupos como sitios de coordinación. Se ha pensado que la comprensión de dicha conducta serviría para profundizar en el conocimiento de los sitios potenciales que las bases purínicas y pirimidínicas poseen en sus interacciones con los metales, lo cual, entre otros aspectos, redundaría en un avance en cuanto al diseño de complejos metálicos anticancerígenos con una actividad más selectiva. El proceso de esclarecimiento se ha desarrollado estudiando las reacciones entre diversos centros metálicos y bases, nucleósidos, nucleótidos y derivados análogos. De estos estudios destacan dos centros metálicos: el  $\text{CH}_3\text{Hg}^{+1}$

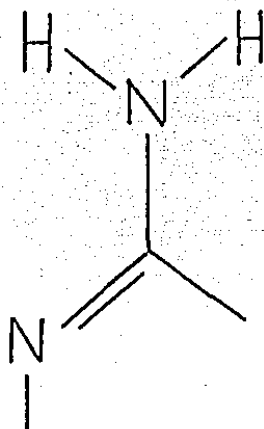
y el  $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5]^{+3}$ , por su selectividad en el ataque a sitios de coordinación potencial.

En lo referente a las reacciones con  $\text{CH}_3\text{Hg}^{+1}$  y  $\text{HgCl}_2$ , los trabajos (17-22) se han efectuado en solución acuosa con pH variable y empleando diversos métodos espectroscópicos para la caracterización. Los ligandos de trabajo han sido adenosina, citidina, guanosina, 5'AMP, 5'GMP, 9-metiladenina y 1-metilguanosina. Los resultados permiten proponer la participación de los grupos amino exocíclicos como únicos sitios de coordinación. Se destaca que en dichos estudios los valores de pH fueron mayores de 7.0. A esos valores de pH el tratamiento teórico muestra que las especies con el grupo amino desprotonado son las predominantes. Así también, las curvas de distribución de especies indican que a pH menores (por ejemplo, de 7.0 para la citidina) es factible la unión química por el grupo exocíclico, aun cuando las especies desprotonadas no son las predominantes. Una posible conclusión es que, si bien la participación del grupo amino como sitio de unión está evidenciada a pH básicos, no se puede excluir a pH menores, aún a pesar de que su contribución al conjunto de especies sea baja. Adicionalmente, a pH menores se han detectado otros sitios de coordinación, que no se han podido esclarecer espectroscópicamente. Las curvas muestran que a pH bajos las segundas especies en cuanto a contribución se refiere son las que presentan al grupo amino desprotonado.

En lo concerniente a los estudios de interacciones entre diversos centros metálicos y constituyentes de ácidos nucleicos así como de algunos derivados, efectuados en medio acuoso a diferentes valores de pH y empleando métodos como son difracción de rayos X, voltametría cíclica, espectroscopía electrónica, Raman, IR y de resonancia magnética nuclear

protónica para la caracterización, los resultados son notables por sus implicaciones químicas. Entre lo más sobresaliente se encuentra la coordinación del 1-metilcitosinato y citidinato vía el grupo amino desprotonado, tanto a pH = 5, como de 7.0 y de 10.0 (14,23-25), así como la coordinación vía el N del anillo imidazólico en varios ligantes purínicos (14,26-30)

De la conducta descrita anteriormente cabe destacar el hecho de que los ligantes que han mostrado coordinación por el N exocíclico desprotonado, tienen en común poseer un N vecino al grupo amino, que participa con un doble enlace en el anillo pirimidínico. Esto hace factible que, en la formación de dichos complejos, exista una primera coordinación a este sitio endocíclico, provocando un abatimiento marcado del pKa del grupo amino (14,27,29,30), catalizándose en consecuencia la desprotonación a pH más bajos de los habituales (22,31) y efectuándose posteriormente el cambio de sitio de coordinación, o también una coordinación metálica adicional por el grupo amino ya desprotonado. Además de la proximidad al grupo amino, debe contemplarse asimismo el estado de oxidación del centro metálico, que al ser mayor induce en mayor medida la catálisis ácida. Con respecto a la influencia de la carga formal, los estudios no revelan coordinación del  $[Ru(NH_3)_5]^{+2}$  al grupo amino exocíclico (32). Cabe decir que los resultados hasta hoy obtenidos en este renglón apuntan a que los factores de mayor contribución son: la proximidad del centro metálico y su estado de oxidación, así como la existencia de la porción estructural que se muestra en la siguiente página:



Respecto a los complejos donde se presenta la coordinación vía N del anillo imidazólico, pueden considerarse como factores contribuyentes a dicho modo de enlace : la presencia del anillo, cuyo carácter básico es mayor en relación al pirimidínico<sup>(28,33)</sup>, así como la distancia entre el sitio de coordinación del centro metálico y el grupo amino ( en los que lo posean ) con objeto de favorecer su desprotonación. El carácter marcadamente ácido del N(3) en la guanina, así como en sus derivados, obedece entre otros factores, a la presencia del grupo 6-oxo en la sección opuesta del anillo pirimidínico, que retira densidad de carga electrónica de éste. Las interacciones repulsivas es otro factor a considerar en el caso de los derivados de guanina cuyo N(9) se encuentra bloqueado.

Por lo expuesto anteriormente se puede considerar que la demostración de la participación de los grupos amino exocíclicos como sitios de coordinación metálica, no solo a pH básicos, sino neutros y ligeramente ácidos, implica no solo considerarlos como sitios potenciales de interacción con centros metálicos, sino también en que dicha modalidad de

unión química posibilita el logro de formas estables de interacción entre ácidos nucleicos e iones metálicos, incluyendo posibilidades de enlace cruzado, las cuales no han sido consideradas hasta ahora en el diseño de fármacos con actividad antineoplásica. Así también son de señalar las repercusiones que ello tenga para el establecimiento de rutas adicionales que argumenten el rompimiento conocido de puentes de hidrógeno en los ácidos nucleicos, lo cual puede tener consecuencias de gran importancia. Así por ejemplo, los estudios de las interacciones entre diversos metales y los grupos amino de los constituyentes de los ácidos nucleicos, han permitido concluir que el enlace metálico al grupo citado ofrecería mecanismos alternativos para argumentar la mutagenicidad de algunos de los iones, así como también de explicar el modo de acción de los compuestos antitumor de  $Pt^{+2}$ .

### 1.3 ESTUDIO DE LAS INTERACCIONES ENTRE LOS IONES METÁLICOS Y LAS BASES, NUCLEOSIDOS, NUCLEOTIDOS Y DERIVADOS.

El descubrimiento de los compuestos de Pt con actividad antineoplásica ha estimulado también la investigación sobre la química de las interacciones entre los iones metálicos y los ácidos nucleicos y sus constituyentes. A este respecto, varios equipos han hecho aproximaciones a través del estudio de las reacciones entre los metales y los componentes de los ácidos, en un intento por modelar las interacciones más complejas que se presentan en los polímeros. En relación a la selección de los sistemas químicos que serán utilizados en el estudio de las interacciones con los metales, puesto que el N(9) de las bases purínicas libres frecuentemente se encuentra involucrado en el enlace al metal <sup>(34)</sup>, estas

moléculas son usualmente compuestos modelo menos útiles para el estudio del comportamiento de los nucleósidos. Como compuestos modelo para los nucleósidos purínicos, las 9-alkilpurinas son de gran utilidad y a ello obedece su selección para el estudio que se ha propuesto realizar.

En los siguientes subtemas se expondrá el comportamiento que frente a algunos iones metálicos han mostrado los ligantes heterocíclicos que presentan a su vez mayor relación con los derivados purínicos elegidos en el presente trabajo.

a) Complejos de guanina y derivados.

La guanosina e inosina muestran en sus interacciones con los metales la dependencia del pH y la posibilidad de enlace tanto a la sección pirimidínica como a la imidazólica. De manera similar a la adenina, los complejos de las bases libres frecuentemente involucran al N(9) como sitio de coordinación<sup>(34)</sup>. Respecto a la base guanina que se encuentra substituida en la posición (9) ya sea por un grupo alquilo o estando como un nucleósido o nucleótido, las estructuras cristalinas de los compuestos con derivados de guanina, incluyendo los complejos de guanosina con  $Pt^{+2}$  y  $Ag^{+1}$  y de 9-metilguanina con  $Cu^{+2}$ , los cuales fueron sintetizados aparentemente en soluciones de pH menor que 7<sup>(35-37)</sup>, muestran al N(7) como sitio de coordinación<sup>(38-45)</sup>. En los dos complejos de 9-metilguanina con  $Cu^{+2}$  el grupo 6-oxo es un aceptor de enlaces de hidrógeno de una molécula de  $H_2O$  enlazada al metal. Tal quelatación indirecta ha sido señalada previamente y se ilustra en la figura 1.5 .

De manera adicional y en relación a la participación de los grupos azúcar y fosfato como sitios de unión química con los metales, los estudios llevados a cabo <sup>(46,47)</sup> permiten concluir que los anillos azúcar muestran ser ligantes pobres para la coordinación metálica, sobre todo frente a los iones transicionales. En relación a los grupos fosfato, existen pocos ejemplos que demuestran el enlace de dichos grupos con los iones de transición. Lo señalado anteriormente pudiera fortalecer la sugerencia del empleo de compuestos modelo en el estudio de las reacciones entre los componentes de los ácidos nucleicos y los iones metálicos.

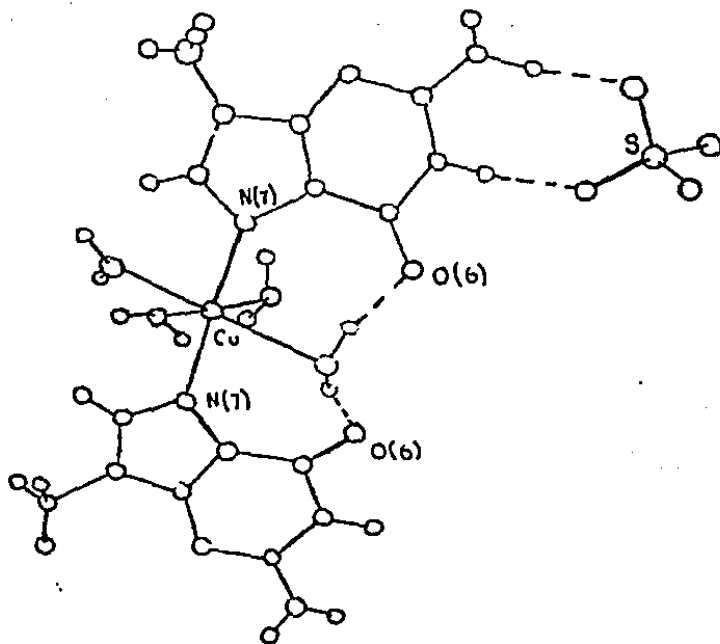


fig. 1.5 Estructura cristalina de  $[Cu(9MeGua)_2(H_2O)_3]CO_4 \cdot 3H_2O$ .

b) Complejos de derivados purínicos con el sustituyente exocíclico 6-mercapto.

Los grandes avances en el conocimiento de la biosíntesis de los ácidos nucleicos han posibilitado el diseño de compuestos quimioterapéuticos de mayor selectividad y eficiencia, sobre la base de su acción inhibitoria sobre enzimas involucradas en tales procesos. Dos ejemplos de esto son la 6-mercaptopurina (6MP) y la 2-amino-6-mercaptopurina (6TG), análogos estructurales de la hipoxantina y guanina, respectivamente. Así por ejemplo, la 6MP al igual que la hipoxantina, se transforman enzimáticamente en sus correspondientes nucleótidos ácido inosínico y tiosinósico. La misma transformación se aplica para la 6TG y la guanina. De esta forma, la 6MP y la 6TG deben ser convertidos en los ribonucleótidos correspondientes para su posterior acción antineoplásica<sup>(48)</sup>. El modo de acción de ambos antagonistas purínicos no ha podido establecerse con certeza a partir de los estudios de inhibición de diversas enzimas aisladas. Sin embargo, de los trabajos realizados "in vivo" sobre los tipos de cáncer Sarcoma 180, Leucemia L1210 y Tumor Ascítico de Earlich, se puede deducir que la inhibición de la enzima glutamina-ribosilpirofosfato-5-fosfato amido transferasa es la responsable de su acción, no pudiendo descartarse la posibilidad de otras formas de bloqueo en la síntesis de ácidos nucleicos, como por ejemplo, las debidas a los efectos ejercidos por el sustituyente S(6) sobre los enlaces de hidrógeno de los polinucleótidos<sup>(49)</sup>, así como a la ruptura de ciertas etapas en los procesos biológicos, debido fundamentalmente a la mayor capacidad de donación de densidad de carga electrónica del grupo 6-mercapto en relación al 6-oxo<sup>(50)</sup>, que se refleja a su vez en sus propiedades enlazantes frente a los iones metálicos<sup>(11,51)</sup> involucrados en una amplia serie



de funciones.

La mayor reactividad del átomo de S exocíclico frente a los iones metálicos, comparada con la del O(6), se refleja en los compuestos  $[\text{Cu}(6\text{-mercapto-9-metilpurina})\text{Cl}_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{Pd}(6\text{-mercapto-9-bencilpurina}^{-1})_2]^{+2}$ , donde los ligantes heterocíclicos se unen a los centros metálicos vía S(6) y N(7); en los complejos  $[\text{Cu}(6\text{-mercaptipurinaH}^+)\text{Cl}_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{Hg}(\text{GMP})_2\text{Cl}_2]$ , donde el ligante es puente vía S(6) a dos centros metálicos y monodentado por S(6), respectivamente (52,53) y en una serie de compuestos con 6-mercapto-9-metilpurina, sintetizados en disolventes no acuosos, donde las evidencias espectroscópicas indican (118) ya una participación simultánea de los sitios S(6) y N(7) en la coordinación metálica, ya la participación del ligante heterocíclico en forma monodentada, tanto por N(7) como por S(6).

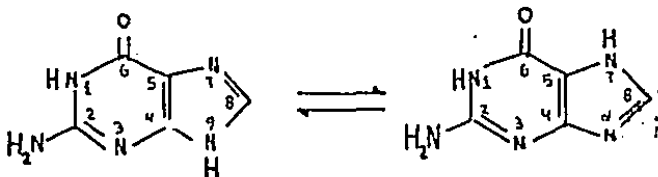
En este marco, se ha pensado que el empleo de compuestos modelo tales como la 9-etiltioguanina y 9-n-butiltioguanina puede contribuir a ampliar el conocimiento acerca de la conducta de los derivados purínicos con actividad antineoplásica frente a los metales.

Por lo anteriormente expuesto y en lo concerniente a los derivados purínicos a ser estudiados en el presente trabajo (y que son la 9-metilguanina, la 9-n-butilguanina, la 9-etiltioguanina y la 9-n-butiltioguanina), considerando para ellos las características de donación electrónica del grupo exocíclico amino (22,31,37,55-60), y la dependencia que presenta la basicidad del N(3) respecto a la protonación del N(1) (27,29,61), así como el moderado carácter donador del grupo 6-oxo (62-65) para las oxopurinas y la mayor capacidad potencial de enlace hacia los metales por parte del grupo 6-mercapto (52,66), se considera para los heterociclos

citados anteriormente, la probable participación del átomo de N libre en el anillo imidazólico como sitio favorecido de unión química en las interacciones con los metales (60,66-70) así como la del átomo exocíclico de S en el caso de las mercaptopurinas, haciendo factibles en estos últimos ligantes la formación de quelatos metálicos. El esclarecimiento de los sitios de coordinación permitirá avanzar en el establecimiento de puntos en común para las secciones base naturales, en sus interacciones con los metales, lo cual redundará en una comprensión mas precisa respecto a los factores con mayor contribución en su selectividad, así como también para los fármacos con actividad antineoplásica, que a su vez pueden ser relevantes en su actividad quimioterapéutica.

CAPITULO IICOMPLEJOS CON 9-METILGUANINA Y 9-n-BUTILGUANINA.2.1 Introducción.

La 2-amino-6-oxopurina ( guanina ) presenta el fenómeno de tautomerismo :



la constante de equilibrio de dicho proceso depende sensiblemente de la polaridad del disolvente. Este fenómeno no se presenta cuando la posición (9) del anillo imidazólico se encuentra bloqueada por el residuo azúcar o un grupo alquilo. Por otra parte, los equilibrios lactam - lactim ( ceto - enol ) y amino - imino se encuentran marcadamente desplazados hacia los primeros tautómeros, como lo indican numerosas pruebas tanto espectroscópicas<sup>(71-73)</sup> como de estructuras cristalinas. La estructura molecular del derivado 9-metilguanina •HBr<sup>(55)</sup> se representa en la figura 2.1 . De ella cabe destacar la no protonación en el O(6), así como el carácter de doble enlace en la unión O(6) - C(6).

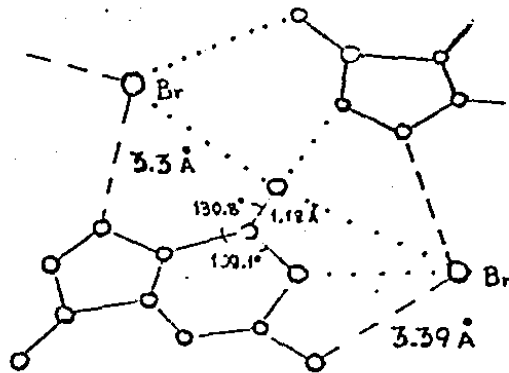


fig. 2.1 Representación esquemática de la 9-McG-HBr .

La molécula es virtualmente plana, como lo indican las desviaciones referentes al plano molecular promedio :

átomo                                  distancia perpendicular (Å) respecto al plano.

N <sub>1</sub>	0.018
C <sub>2</sub>	-0.002
N <sub>3</sub>	-0.015
C <sub>4</sub>	0.030
C <sub>5</sub>	-0.040
C <sub>6</sub>	0.002
N <sub>7</sub>	0.005
C <sub>8</sub>	0.018
N <sub>9</sub>	-0.069
C <sub>9</sub>	0.043
O <sub>6</sub>	0.010
H <sub>10</sub>	-0.002

Tabla 2.1 Distancias atómicas individuales respecto al plano molecular promedio.

la coplanaridad del grupo exocíclico amino con el resto de la molécula está asociada a un carácter parcial de doble enlace de la unión C - N .

Respecto a la existencia de complejos metálicos con 9-metilguanina, solamente se han reportado dos de  $\text{Cu}^{+2}$  (37,56) y uno de  $\text{CH}_3\text{Hg}^{+1}$  (57). En dichos complejos el ligante heterocíclico se encuentra unido al centro metálico por el N(7) del anillo imidazólico. La figura 2.2 ilustra la estructura de uno de los complejos de Cu. También en este caso el átomo de O(6) se une por puentes de hidrógeno a las moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  coordinadas.

En el siguiente tema se exponen y discuten los resultados experimentales referentes a los compuestos de coordinación sintetizados y que presentan como ligantes heterocíclicos a la 9-metilguanina y 9-n-butilguanina.

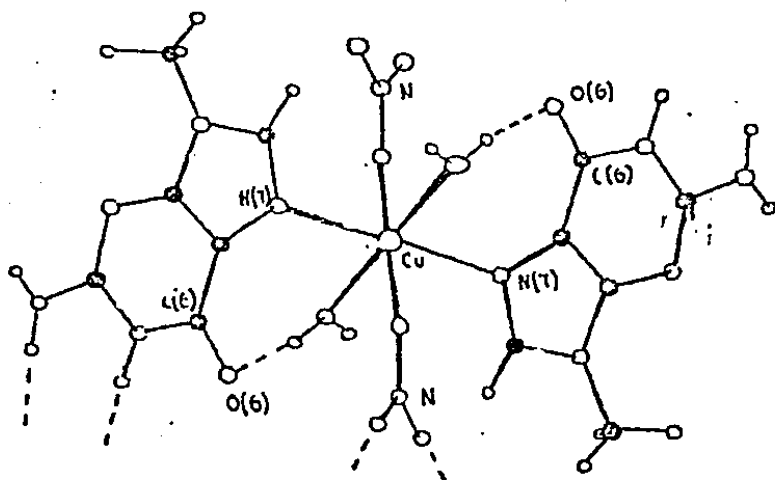
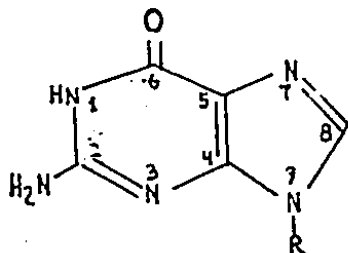


fig. 2.C Estructura cristalina del  $[\text{Cu}(\text{9MeGua})_2(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2]$ .

2.2 COMPLEJOS METALICOS CON 9-METILGUANINA Y  
9-n-BUTILGUANINA.

La representación esquemática de los ligantes de trabajo en este tema, es la siguiente :



$R = CH_3$  ( 9-metilguanina o L )

$R = n-C_4H_9$  ( 9-n-butilguanina o L' )

además, los espectros IR de la 9-metilguanina(=L) y de la 9-n-butilguanina(=L'), así como su caracterización<sup>(74-85)</sup>, se muestran en las figuras 2.3 - 2.5 y en la tabla 2.2 .Los complejos sintetizados se presentan en la tabla 2.3, acompañados de su análisis elemental.Los resultados espectroscópicos se presentan en las tables 2.4 y 2.5 .

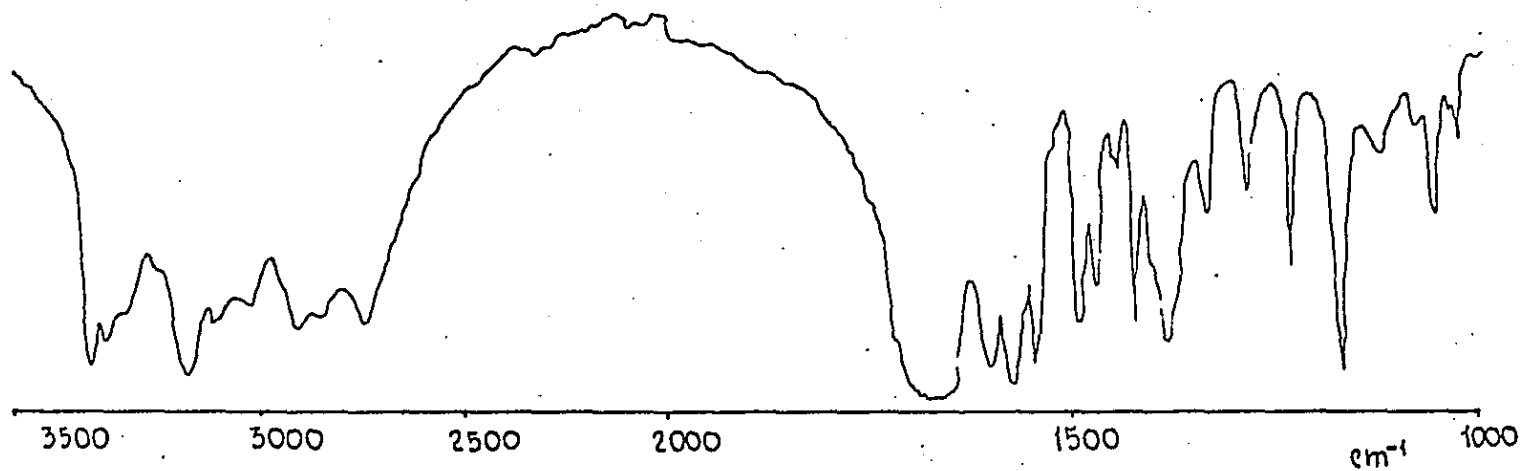


fig. 2.3 Espectro IR de la 9-metilguanina



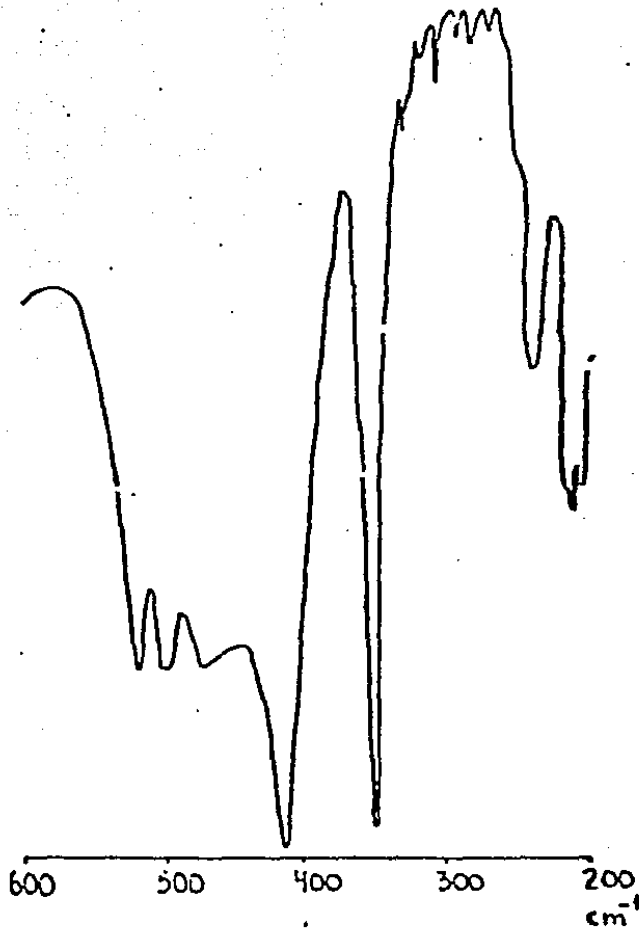


fig. 2.4 Espectro IR de la 9-metilguanina.

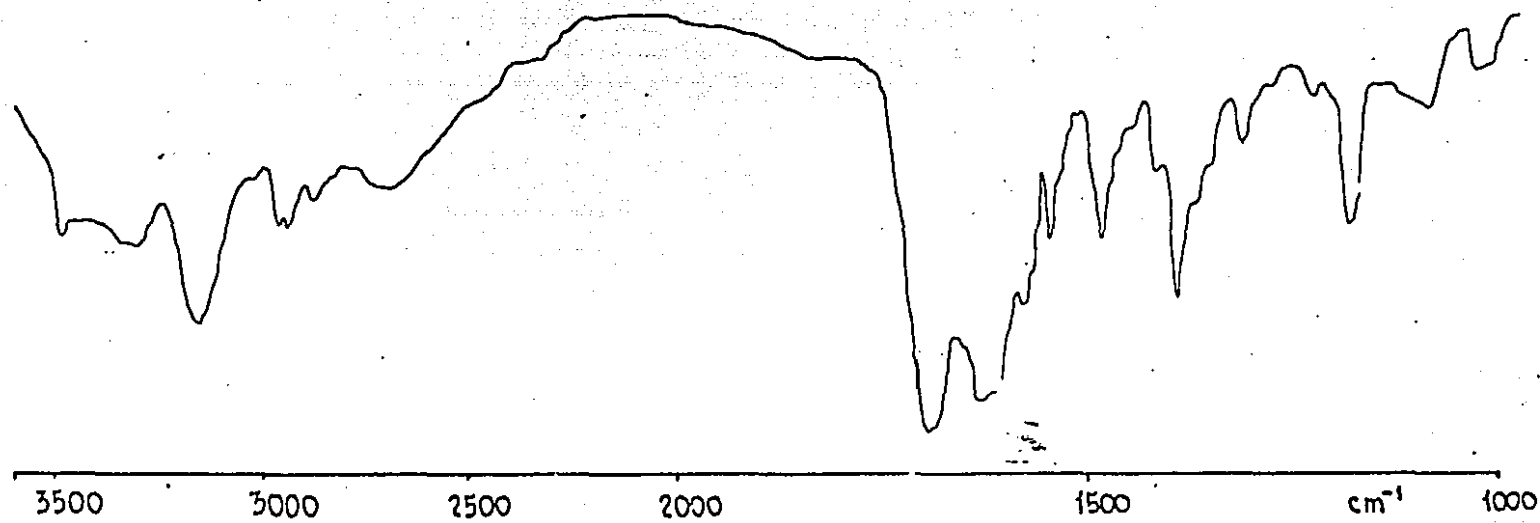


fig. 2.5 Espectro IR de la 9-n-butilguanina.

cm <sup>-1</sup>	caract.	asig.	cm <sup>-1</sup>	caract.	asig.
~3320	<u>I</u> , a	A' $\delta$ NH <sub>2</sub>	~1050	<u>D</u> , a'	A' $\delta$ NH <sub>2</sub>
~3120	<u>I</u> , a	A' $\delta$ NH <sub>2</sub>			$\delta$ C-N
3120-3030	<u>I</u> , a	$\delta$ C-H <sub>arom.</sub>	1020	<u>D</u> , a'	$\delta$ NCH
2940-2780	<u>I</u> , a	$\delta$ C-H <sub>alif.</sub>	~870	<u>M</u> , a	A'' $\delta$ N <sub>9</sub> -R
~2700	<u>I</u> , a	A' $\delta$ N <sub>1</sub> -H	835	<u>M</u> , a'	A'' pirim.
3414			775	<u>I</u> , a'	A'' $\delta$ C-H
3382			727	<u>I</u> , a'	A''
3183	<u>I</u> , a	-NH <sub>2</sub> --O	690	<u>I</u> , a'	A' o A''
3335			655	<u>D</u> , a	A'' / A'
3118	<u>I</u> , a	-NH <sub>2</sub> --N	635	<u>M</u> , a'	A'
2912			con exp. de ordenada		
2859			520	<u>I</u> , a	A''
2745	<u>I</u> , a	=N-H--N	502	<u>I</u> , a	A'
~1675	<u>I</u> , a	A' $\delta$ C=O	~470	<u>I</u> , a	n.a.
1600	<u>I</u> , a	A' $\delta$ NH <sub>2</sub>	~414	<u>I</u> , a	A'
1573	<u>I</u> , a	$\delta$ anillo	350	<u>I</u> , a'	A''
1545	<u>I</u> , a	$\delta$ C <sub>4</sub> = C <sub>5</sub>	325	<u>md</u>	n.a.
1490	<u>I</u> , a	$\delta$ R <sub>1</sub> -H			
		A' $\delta$ N-H			
		$\delta$ N <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>			
1470	<u>M</u> , a'	$\delta$ anillo			
1443	<u>D</u> , a'	n.a.			
1425	<u>I</u> , a'	A'			
		$\delta$ N <sub>7</sub> -H			
~1382	<u>I</u> , a	A'			
		$\delta$ C-N			
1335	<u>D</u> , a'	A'			
		$\delta$ C <sub>2</sub> -N <sub>2</sub>			

( continuación )

1280	<u>D</u> , a'	$\delta$ C-N de C-NH <sub>2</sub>	315	<u>md</u>	n.a.
			300	<u>D</u> , a'	n.a.
1230	<u>M</u> , a'	A'' $\delta$ C-H	287	<u>md</u> , a'	r.a.
1170	<u>I</u> , a'	A' $\delta$ C-H	275	<u>D</u> , a	n.a.
		$\delta$ CNC	263	<u>md</u>	n.a.
		$\delta$ NCN	245	<u>h</u>	A''
1120	<u>D</u> , a	A' imid.	233	<u>M</u> , a'	n.a.
			~ 210	<u>M</u> , a	A''

Tabla 2.2 Asignaciones IR de la 9-metilguanina.

Complejo	color	resultados analíticos			
		enc. calc.	%C	%H	%N
$\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	café		28.7	3.22	27.9
	pálido		28.78	3.62	27.97
$\text{CuL}_2\text{Br}_2$	verde		26.31	2.56	25.25
	pálido		26.03	2.54	25.29
$\text{CuL}'_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	verde		29.04	3.27	27.95
			28.78	3.62	27.97
$\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	azul		27.5	4.03	26.26
			27.08	4.16	26.31
$\text{CoL}_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	azul		24.99	2.71	23.78
			24.63	3.1	23.94
$\text{NiL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	verde		26.87	4.10	25.81
	pálido		27.09	4.16	26.33
$\text{NiL}'_2\text{Br}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	azul		22.92	3.44	22.3
	pálido		23.21	3.57	22.56
$\text{MnL}_3\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	blanco		32.22	3.6	30.98
			32.01	4.02	31.11
$\text{MnL}_3\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	blanco		28.77	3.05	27.7
			28.97	3.37	28.15
$\text{ZnL}_2\text{Cl}_2$	blanco		30.65	2.97	28.83
			30.88	3.02	30.02
$\text{ZnL}_2\text{Br}_2$	blanco		25.99	2.49	25.03
			25.94	2.54	25.21
$\text{HgLCl}_2$	blanco		17.35	1.58	16.04
			16.5	1.61	16.04
$\text{FeL}_4\text{Cl}_2$	café		37.13	3.75	34.78
	pálido		36.6	3.58	35.57
$\text{CoL}'\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	azul		30.45	4.24	19.53
			30.44	4.25	19.72

Tabla 2.3 Resultados analíticos de los complejos de 9-metilguanina(=L) y 9-n-butilguanina(=L'). Los valores experimentales corresponden a los compuestos no desecados previamente para su análisis.

Complejo	$\sqrt{M-X}$	$\sqrt{M-OH_2}$	$\sqrt{M-N}$	no asignadas
$CoL_2Cl_2 \cdot 4H_2O$	310 <u>M</u> ,a 290 <u>I</u> ,a		243 <u>M</u> ,a'	430 <u>I</u> ,a;363 <u>M</u> ,a;222 <u>M</u> ,a
$CoL_2Br_2 \cdot 2H_2O$	235 <u>M</u> ,a		255 <u>M</u> ,a	450 <u>md</u> ;421 <u>md</u> ;386 <u>md</u> 377 <u>md</u> ;365 <u>M</u> ,a
$NiL_2Cl_2 \cdot 4H_2O$		380 <u>D</u> ,a	256 <u>D</u> ,a'	433 <u>md</u> ;420 <u>md</u>
$NiL_2Br_2 \cdot 4H_2O$		375 <u>L</u> ,a	250 <u>D</u> ,a	435 <u>D</u> ,a;227 <u>md</u>
$CuL_2Cl_2 \cdot 2H_2O$	300 <u>D</u> ,a'	390 <u>I</u> ,a	263 <u>M</u> ,a	550 <u>h</u> ;335 <u>h</u>
$CuL_2Cl_2 \cdot 2H_2O$	310 <u>D</u> ,a		265 <u>M</u> ,a	550 <u>md</u> ;370 <u>md</u>
$CuL_2Br_2$	250 <u>M</u> ,a		270 <u>D</u> ,a'	405 <u>h</u> ;385 <u>md</u> ;380 <u>md</u> 350 <u>md</u> ;340 <u>md</u> ;333 <u>D</u> ,a' 294 <u>M</u> ,a'
$MnL_3Cl_2 \cdot 3H_2O$		355 <u>I</u> ,a	236 <u>I</u> ,a	557 <u>D</u> ,a;443 <u>D</u> ,ma;295 <u>md</u> 252 <u>D</u> ,a'
$MnL_3Br_2 \cdot 2H_2O$		355 <u>I</u> ,a	230 <u>I</u> ,a	455 <u>D</u> ,a;252 <u>D</u> ,a'
$FeL_4Cl_2$	245 <u>I</u> ,a		225 <u>I</u> ,a	
$ZnL_2Cl_2$	300 <u>I</u> ,a		206 <u>I</u> ,a'	
$ZnL_2Br_2$	233 <u>I</u> ,a'		219 <u>I</u> ,a 222 <u>I</u> ,a	
$HgLCl_2$	327 <u>I</u> ,a' 272 <u>D</u> ,a		245 <u>I</u> ,a'	
$CoL'Cl_2 \cdot H_2O$	308 <u>I</u> ,a	400 <u>D</u> ,ma	245 <u>M</u> ,a'	274 <u>M</u> ,a';219 <u>M</u> ,a'

Tabla 2.4 Espectroscopía IR (  $600 - 200 \text{ cm}^{-1}$  ) de los complejos con 9-metilguanina(=L) y 9-n-butilguanina(=L'). Asignaciones formuladas de referencias 86-109. Para cada compuesto se obtuvieron espectros por triplicado, con objeto de reducir la interferencia instrumental en las asignaciones.

$\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	410(24390)	783(12771)	870(11494) <u>h</u>
$\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	416(24038)	670(14925) <u>h</u>	706(14164)
$\text{CuL}_2\text{Br}_2$	410(24390)	640(15625)	704(14204)
$\text{NiL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	370(27027)	640(15625)	710(14084) <u>h</u>
$\text{NiL}_2\text{Br}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	380(26316)	633(15798)	705(14184) <u>h</u>
$\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	604(16556)		
$\text{CoL}_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	611(16367)		
$\text{CoL}'\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	555(18018)		
$\text{FeL}_4\text{Cl}_2$	800(12500) <u>h</u>	900(11111)	

Tabla 2.5 Longitudes de onda de máximos de absorbancia en nm y números de onda( $\text{cm}^{-1}$ ) de los complejos con 9-metilguanina(=L) y 9-n-butilguanina(=L').

a) Complejos de cobre.

Los compuestos a discutir tienen las fórmulas  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (A),  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (B) y  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$ , los cuales fueron sintetizados en  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ ,  $\text{CHCl}_3$ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (4:1) y  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , respectivamente.

El espectro electrónico (fig. 2.6) del  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (A) consiste de dos bandas. La primera centrada en 410 nm (24390  $\text{cm}^{-1}$ ) asociada al proceso de transferencia de carga. La segunda, que es compuesta, presenta dos máximos centrados en 783 nm (12771  $\text{cm}^{-1}$ ) y 870 nm (11494  $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente, asignados a transiciones d-d. La estructura de esta segunda banda permite sugerir que la geometría del complejo es octaédrica ligeramente distorsionada. El espectro electrónico de este compuesto es marcadamente similar al de  $\text{Cu}(\text{9-metilhipoxantina})_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , correspondiente a una estructura octaédrica débilmente distorsionada (54).

El espectro electrónico (fig. 2.7) del compuesto análogo (B) consiste también de dos bandas. La primera centrada en 416 nm (24038  $\text{cm}^{-1}$ ), atribuible a una transferencia de carga. La segunda, asociada a las transiciones d-d, presenta dos componentes cuyos máximos se encuentran a 670 nm (14925  $\text{cm}^{-1}$ ) y 706 nm (14164  $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente. La estructura de esta banda sugiere de la misma forma una distorsión tetragonal.

En relación al complejo  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$ , su espectro electrónico (fig. 2.8) presenta varias bandas: la primera centrada en 410 nm (24390  $\text{cm}^{-1}$ ) que se sugiere es una banda de transferencia de carga, y la segunda que es un doblete, cuyos máximos se encuentran en 640 nm (15625  $\text{cm}^{-1}$ ) y 704 nm (14204  $\text{cm}^{-1}$ ). Esta segunda banda compuesta es atribuida a



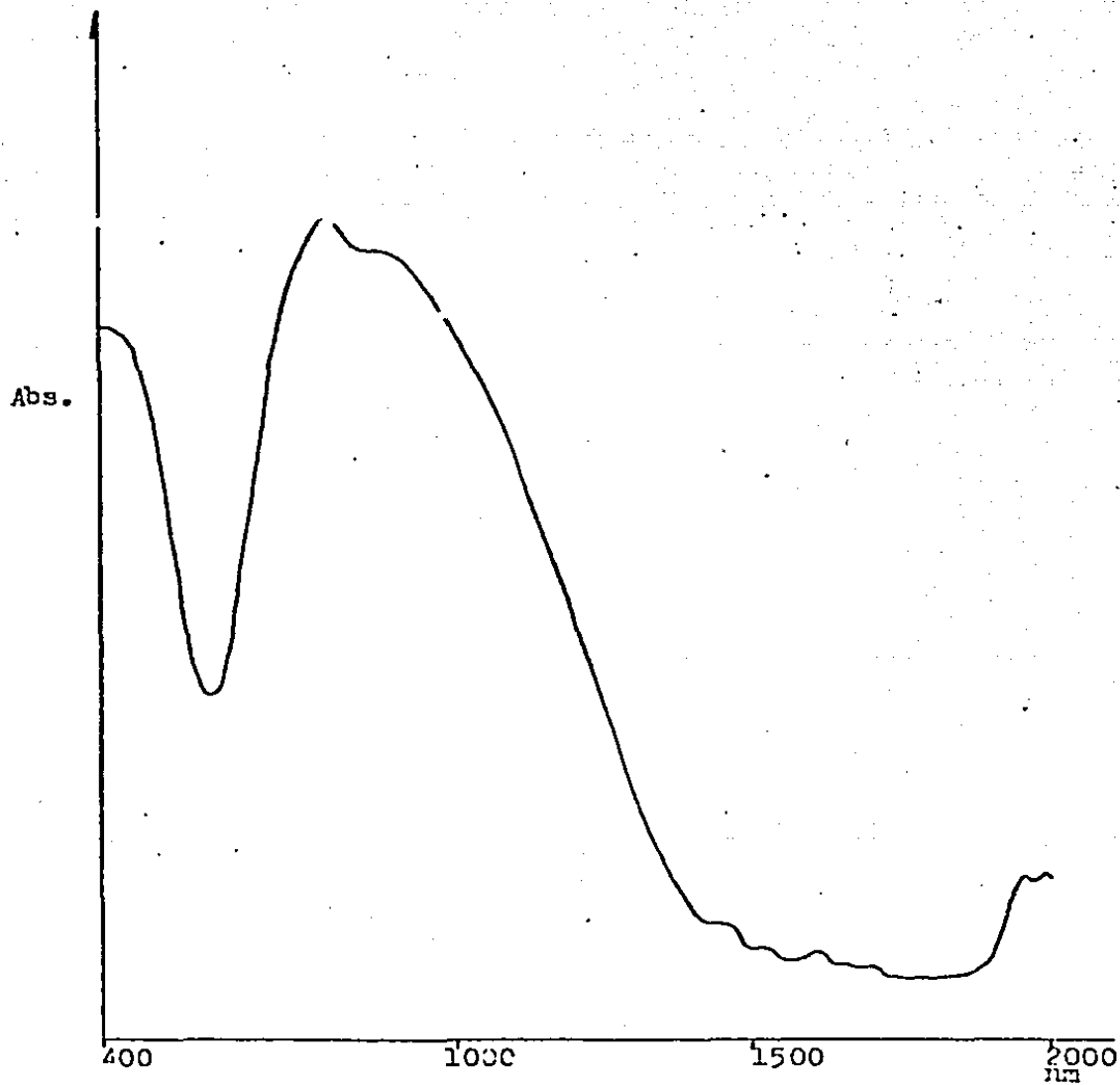


fig. 2.6 Espectro electrónico del  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( A ).

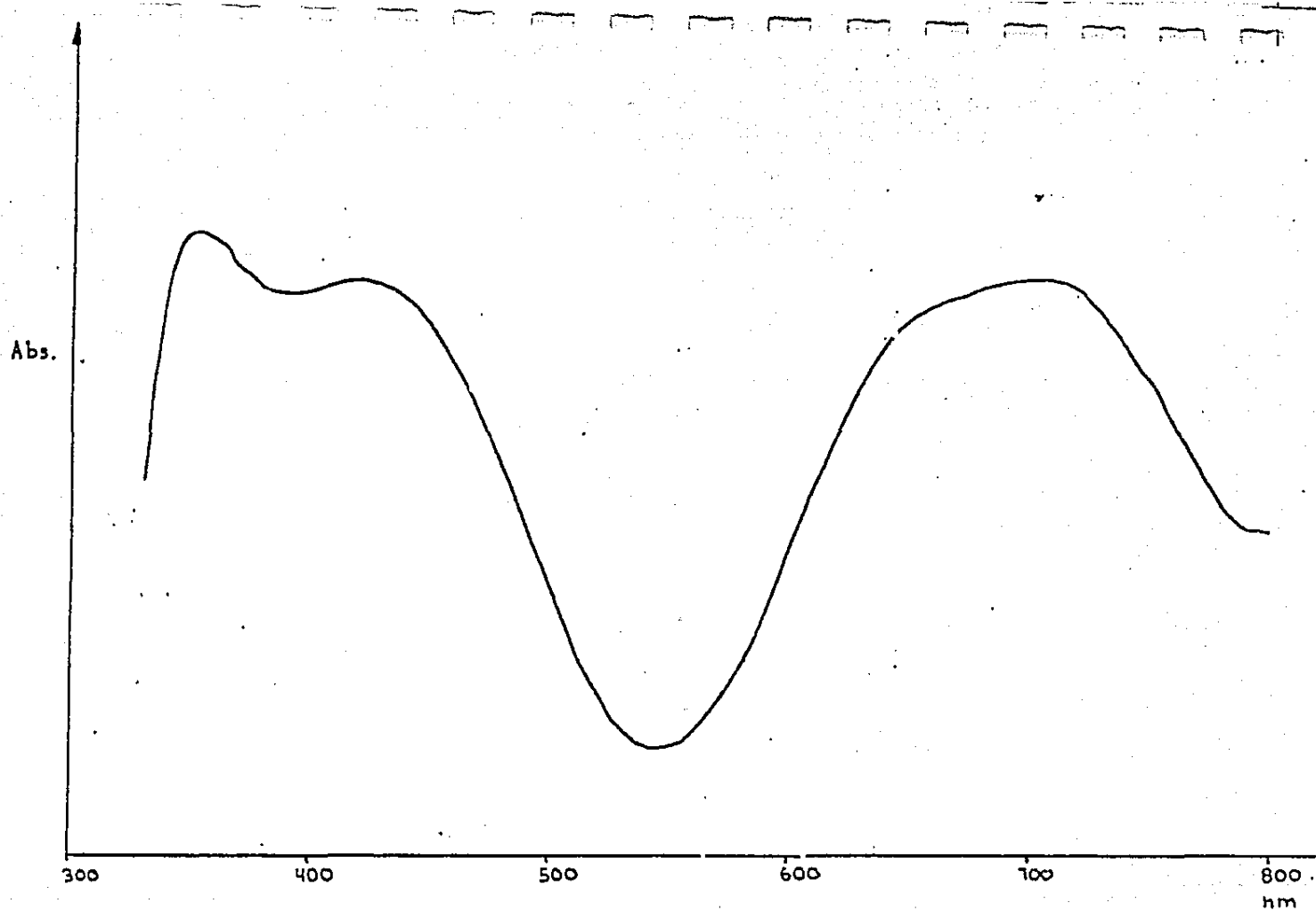


Fig. 2.7 Espectro electrónico de  $\text{CuI}_2\text{Cl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  (B).

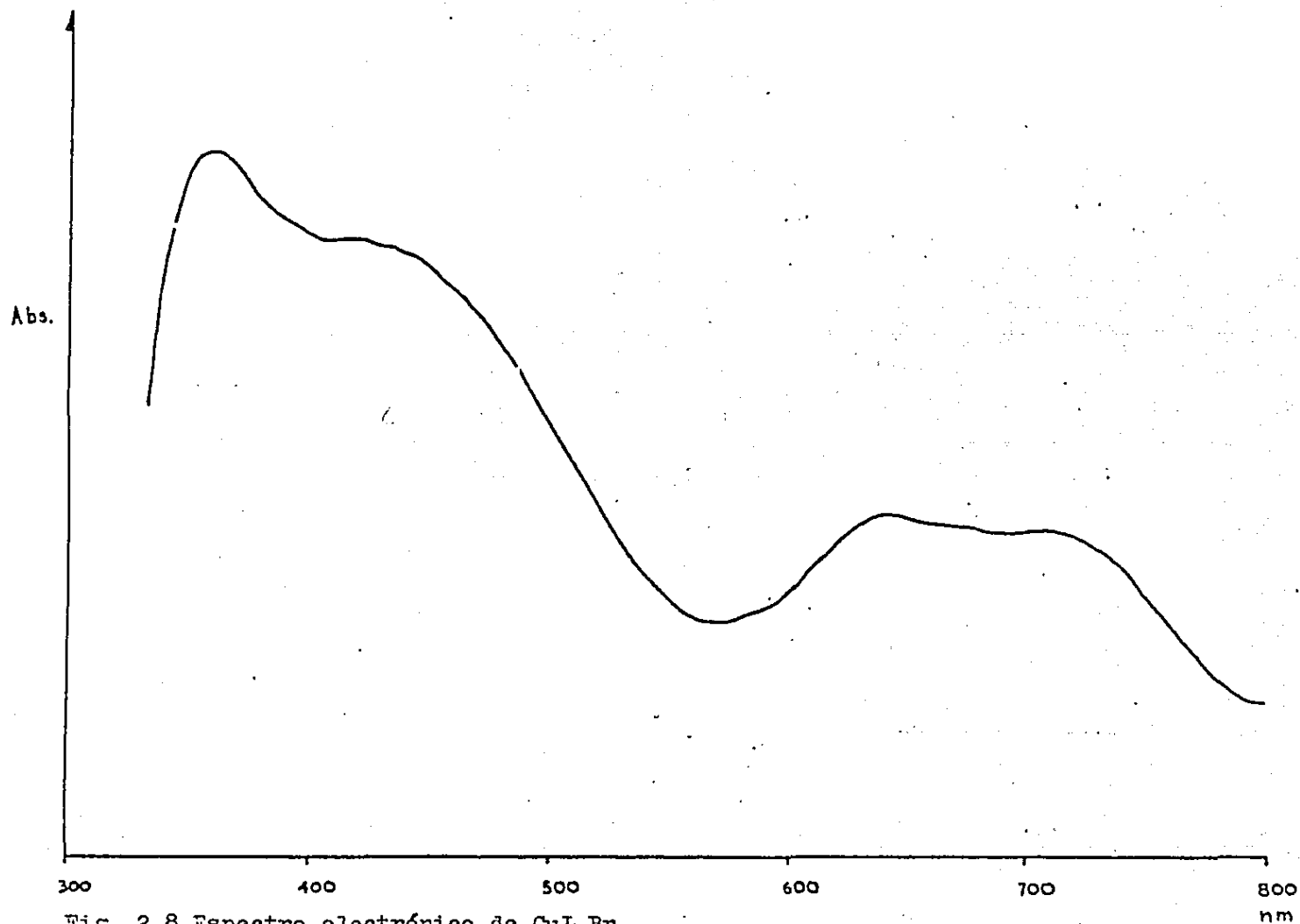


Fig. 2.8 Espectro electrónico de  $\text{CuI}_2\text{Br}_2$ .

a las transiciones d-d y por su anchura y carácter asimétrico sugiere una distorsión mas marcada respecto al caso de  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( A ), lo cual puede ser indicativo de una geometría rómbica octaédrica elongada, proponiéndose que el componente de campo axial mas débil es proporcionado por el O(6), debido a que el grupo 6-oxo en ausencia de  $\text{H}_2\text{O}$  o ligantes donadores de puentes de hidrógeno, interactúa débilmente con los centros metálicos.

La espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica ( banda X, 9.509 GHz ) de  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( A ) ( fig. 2.9 ) revela un valor de 2.1 para el parámetro g, el cual se encuentra dentro del intervalo para los complejos de  $\text{Cu}^{+2}$ . Además, el patrón espectral es indicativo <sup>(110)</sup> de una ligera distorsión respecto a una geometría octaédrica en torno al centro metálico. El momento magnético (26°C ) es de 1.92 M.B., valor asignado a un electrón desapareado.

Para el compuesto  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$  el espectro de r.p.e. ( banda X, 9.49GHz ) muestra ( fig. 2.10 ) valores de g de 2.15 y 2.0, siendo indicativo de una distorsión rómbica octaédrica un poco elongada <sup>(110,111)</sup>, lo cual apoya la proposición formulada a partir del espectro electrónico. El momento magnético correspondiente es de 1.9 M.B. ( 26°C ). De manera adicional, el patrón espectral y los valores de g se identifican con los presentados por los complejos  $\text{Cu}(9\text{-metilhipoxantina})_2\text{Cl}_2$  ( 2.2 y 2.0 ) y  $\text{Cu}(9\text{-metilhipoxantina})_2\text{Br}_2$  ( 2.17 y 2.0 ) que por otra parte son correspondientes a una simetría rómbica octaédrica elongada. La marcada similitud del  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$  respecto al compuesto  $\text{Cu}(9\text{-metilhipoxantina})_2\text{Br}_2$  sugiere un ambiente electrónico análogo para el ion metálico.

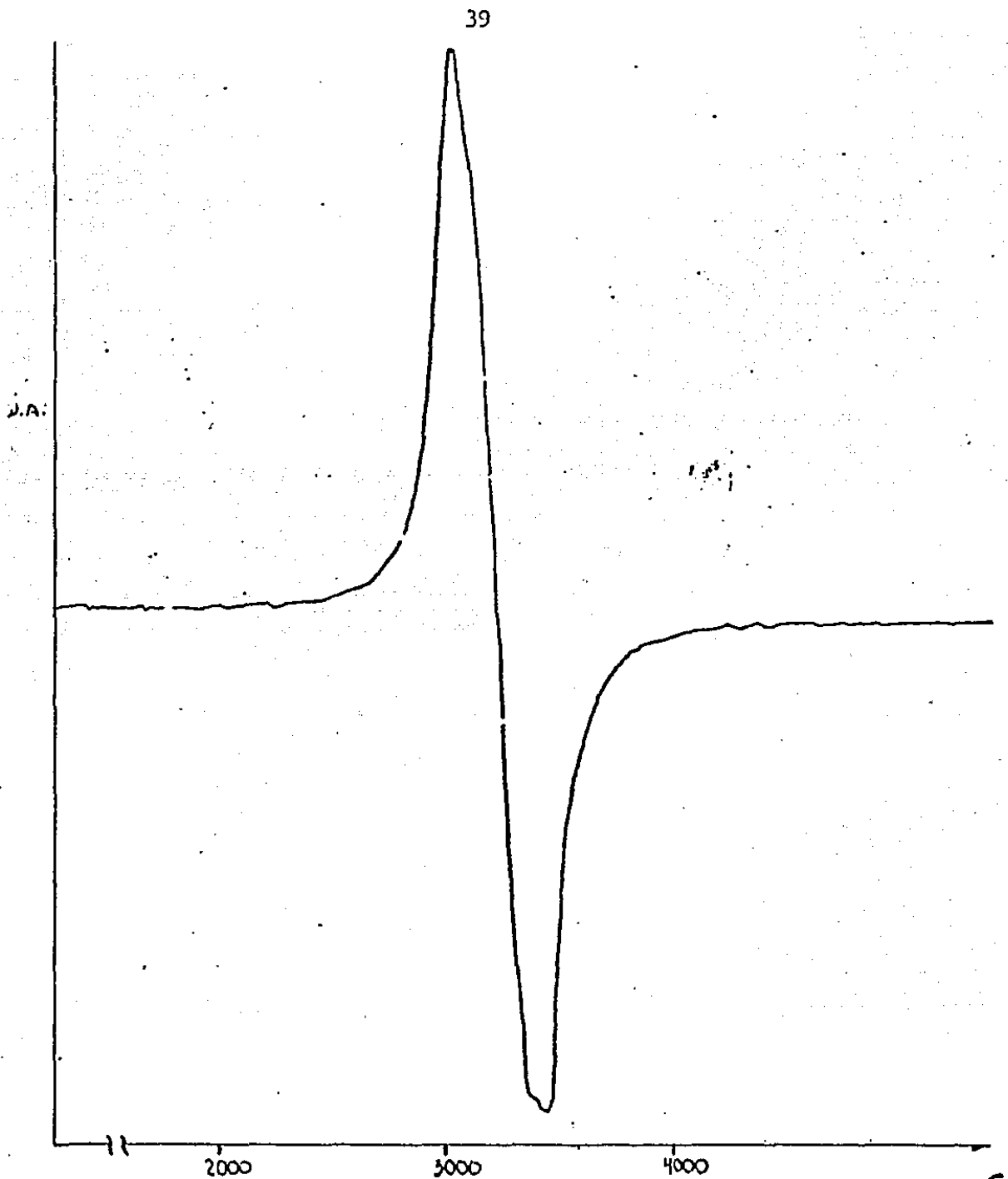


fig. 2.9 Espectro de r.p.e. del  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( A ).

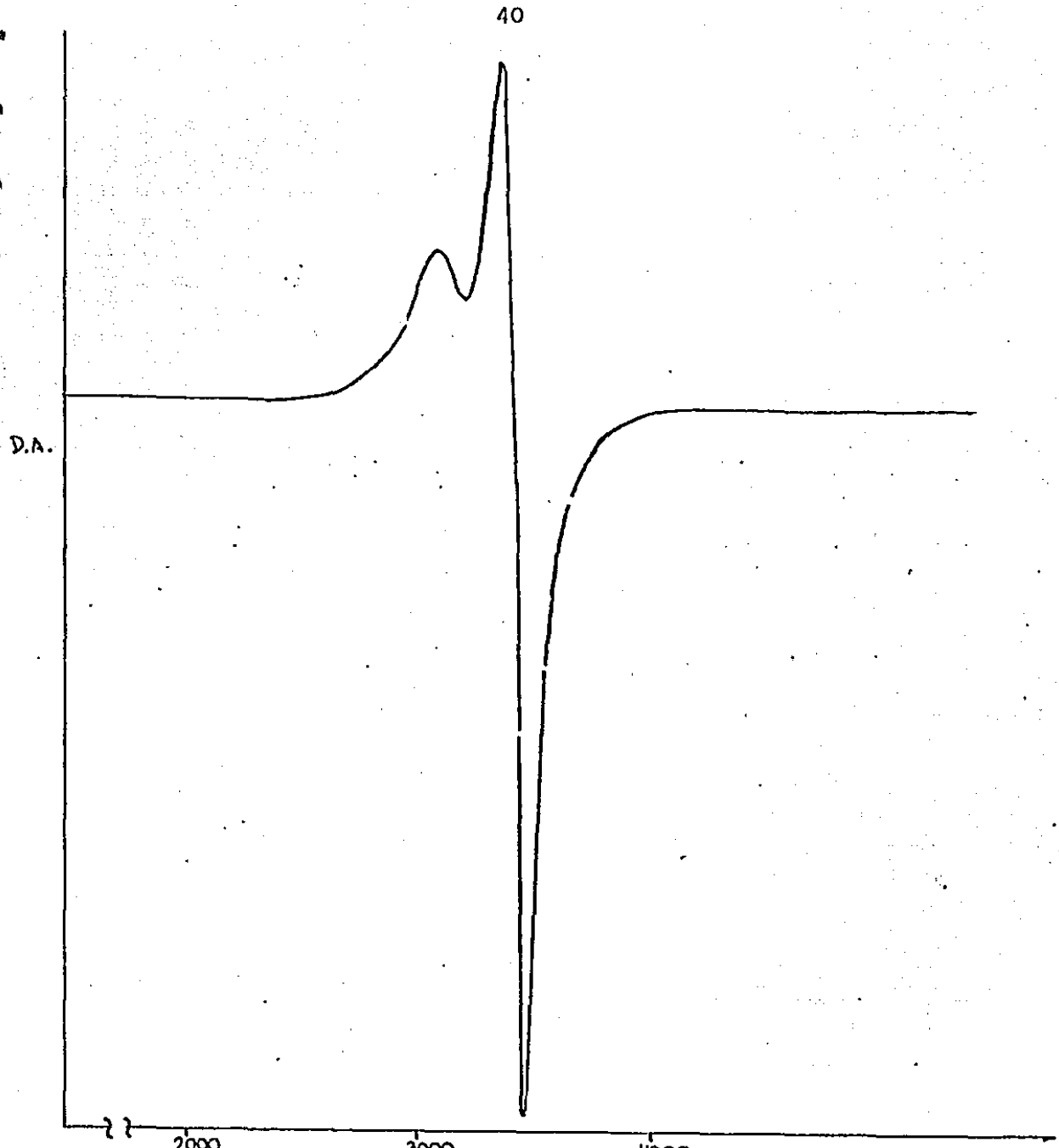


fig 2.10 Espectro de r.p.e. del  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$ .

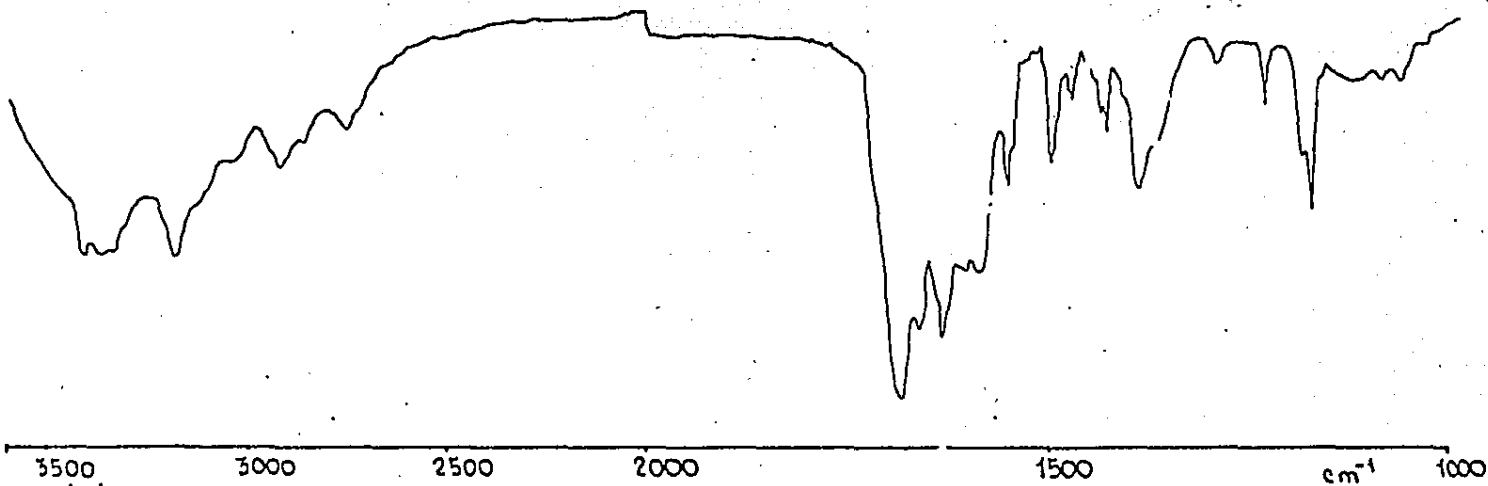
Para el caso del complejo de cobre ( B ), el espectro de r.p.e. ( banda X , 9.49 GHz ) es marcadamente similar al de  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$  , por lo que se le puede asociar al ion metálico un ambiente electrónico del mismo carácter. Su momento magnético (  $26^\circ\text{C}$  ) es de 1.9 M.B.

Los espectros IR ( fig. 2.11 - 2.13 ) de los complejos de cobre revelan que no existen modificaciones considerables en la frecuencia de los modos vibracionales  $\nu_A(\text{NH}_2)$  y  $\nu_S(\text{NH}_2)$ , aunque sí una disminución en la intensidad de las bandas asociadas a modos vibracionales de autoasociaciones intermoleculares vía puentes de hidrógeno. La banda ancha e intensa centrada en  $\sim 1680\text{ cm}^{-1}$  en la 9-metilguanina ( 9McG ), para los complejos (A) y (B) se transforma en un doblete cuyo componente de mayor intensidad, centrado en  $1635\text{ cm}^{-1}$  , es atribuido a  $\nu\text{ C=O}$  como modo vibracional de mayor contribución. El segundo componente se centra en  $1660\text{ cm}^{-1}$  y es atribuido a  $\nu$  anillo. Para el complejo  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$  el componente de mayor intensidad se encuentra en  $1680\text{ cm}^{-1}$  y el segundo en  $1657\text{ cm}^{-1}$ . Así también, para los tres compuestos existe una notable reducción en la intensidad de las bandas comprendidas en el intervalo  $1650 - 800\text{ cm}^{-1}$  , región donde confluyen modos vibracionales de grupos con doble enlace, de grupos cíclicos pirimidínicos e imidazólicos, así como de grupos endocíclicos. El comportamiento espectral arriba descrito permite sugerir la no participación de los grupos amino y 6-oxo como sitios de coordinación. Así también, la conducta espectral del grupo amino sugiere que el N(3) no participa en el enlazamiento del ligante heterocíclico al metal.



fig. 2.11 Espectro IR de  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (A)





43

fig. 2.12 Espectro IR de  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (B)

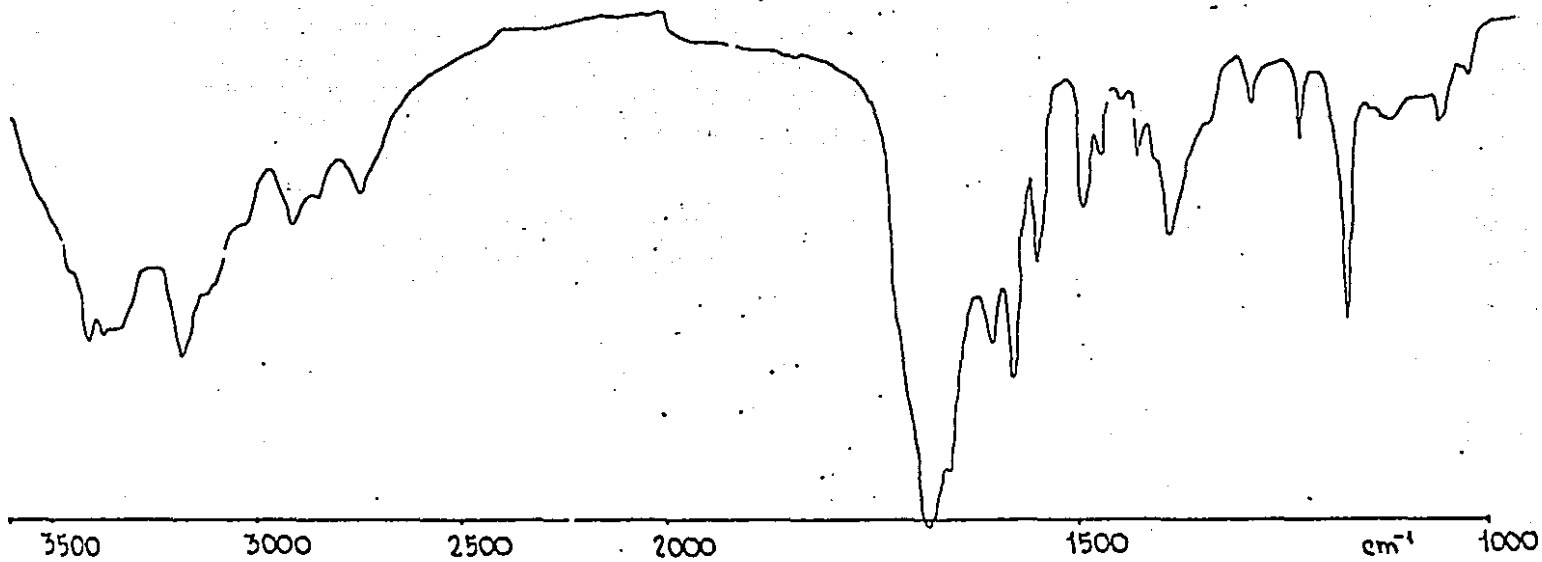


fig. 2.13 Espectro IR de  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$  .

La espectroscopía IR ( 600 - 200  $\text{cm}^{-1}$  ) permite sugerir ( fig. 2.14 ) la presencia de halógenos coordinados :  $\nu_{\text{M-X}} = 300 \text{ cm}^{-1}$  para el complejo (A),  $\nu_{\text{M-X}} = 310 \text{ cm}^{-1}$  para el complejo (B) y  $\nu_{\text{M-X}} = 250 \text{ cm}^{-1}$  para el  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$ . La unión química del ligante heterocíclico al metal es propuesta por las bandas que aparecen a 263 y 265  $\text{cm}^{-1}$  para los compuestos (A) y (B) respectivamente y a 270  $\text{cm}^{-1}$  para el  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$ , siendo asociadas al modo vibracional  $\nu_{\text{M-N}}$ . La presencia de  $\text{H}_2\text{O}$  de coordinación para el  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (A) es propuesta considerando la banda que se encuentra en 390  $\text{cm}^{-1}$ , lo cual es consistente con la pérdida de  $\text{H}_2\text{O}$  sobre 225°C en la termobalanza.

El conjunto de elementos anteriormente discutidos permiten proponer que para el complejo  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( A ) la estructura es octaédrica ligeramente distorsionada, con - ligantes en configuración trans y existiendo enlaces de hidrógeno entre las moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  coordinadas al  $\text{Cu}^{+2}$  y el grupo 6-oxo de los ligantes orgánicos, estructura análoga a la formulada para el compuesto  $\text{Cu}(9\text{-metilhipoxantina})_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , a su vez de las mismas características espectrales a las del complejo  $[\text{Cu}(9\text{MeG})_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ . Para los complejos  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (B) y  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$  la estructura propuesta es la rómbica octaédrica elongada.

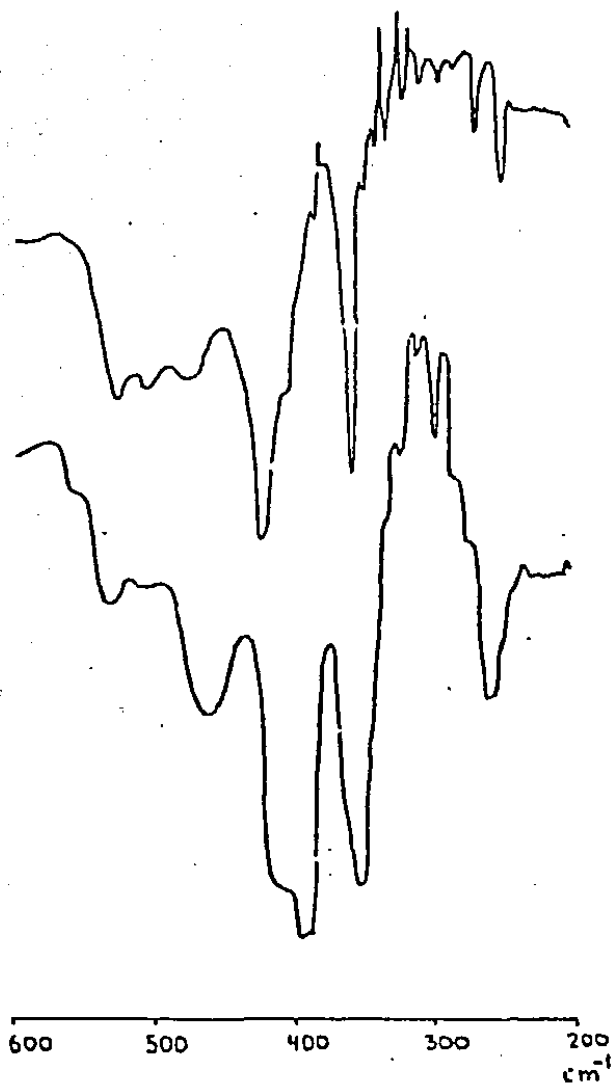


fig. 2.14 Espectros IR de  $\text{CuL}_2\text{Br}_2$  ( superior ) y de  $\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (A) ( inferior ).

b) Complejos de níquel.

A los compuestos de níquel corresponden las estequiometrías  $\text{NiL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NiL}_2\text{Br}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

El espectro electrónico ( fig. 2.15 ) del complejo  $\text{NiL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  consiste de dos bandas : la que se encuentra centrada en  $\sim 370 \text{ nm}$  (  $27027 \text{ cm}^{-1}$  ) y que se propone corresponde a la transición  ${}^3A_{2g} \longrightarrow {}^3T_{1g}(\text{P}) (\downarrow_3)$  y otra ubicada en  $640 \text{ nm}$  (  $15625 \text{ cm}^{-1}$  ) y que se sugiere es debida a la transición  ${}^3A_{2g} \longrightarrow {}^3T_{1g}(\text{F}) (\downarrow_2)$ , para complejos de  $\text{Ni}^{+2}$  de geometría octaédrica. La presencia de un componente con  $\lambda_{\text{máx}} = 710 \text{ nm}$  (  $14034 \text{ cm}^{-1}$  ) en esta última banda es atribuible al acoplamiento espín - orbital, lo cual es indicativo de una moderada intensidad de campo ligante. La tercera transición permitida (  ${}^3A_{2g} \longrightarrow {}^3T_{2g} (\downarrow_1)$  ) no aparece en el presente espectro, dada la limitante del aparato empleado.

El espectro electrónico del complejo  $\text{NiL}_2\text{Br}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( fig. 2.16 ) presenta dos bandas cuyos máximos se encuentran en  $380 \text{ nm}$  (  $26316 \text{ cm}^{-1}$  ), atribuible a la transición  ${}^3A_{2g} \longrightarrow {}^3T_{1g}(\text{P}) (\downarrow_3)$ ; y en  $633 \text{ nm}$  (  $15798 \text{ cm}^{-1}$  ), que se sugiere corresponde a la transición  ${}^3A_{2g} \longrightarrow {}^3T_{1g}(\text{F}) (\downarrow_2)$ . También esta segunda banda presenta un componente en  $705 \text{ nm}$  (  $14184 \text{ cm}^{-1}$  ), atribuible al acoplamiento espín - orbital ya citado. El patrón espectral es también concordante con el presentado por los compuestos de  $\text{Ni}^{+2}$  octaédricos. Las diferencias ( aunque pequeñas ) en las posiciones de las bandas espectrales de los dos compuestos pudieran sugerir la presencia de halógenos coordinados.

Por otra parte, confrontando estos espectros con los de los compuestos  $\text{Ni}(9\text{-metilhipoxantina})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{Ni}(9\text{-metilhipoxantina})_2\text{Br}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( 54 ) se desprende que ambas series muestran una marcada similitud en lo concerniente a la geometría e intensidad de campo ligante. Los momentos magnéticos

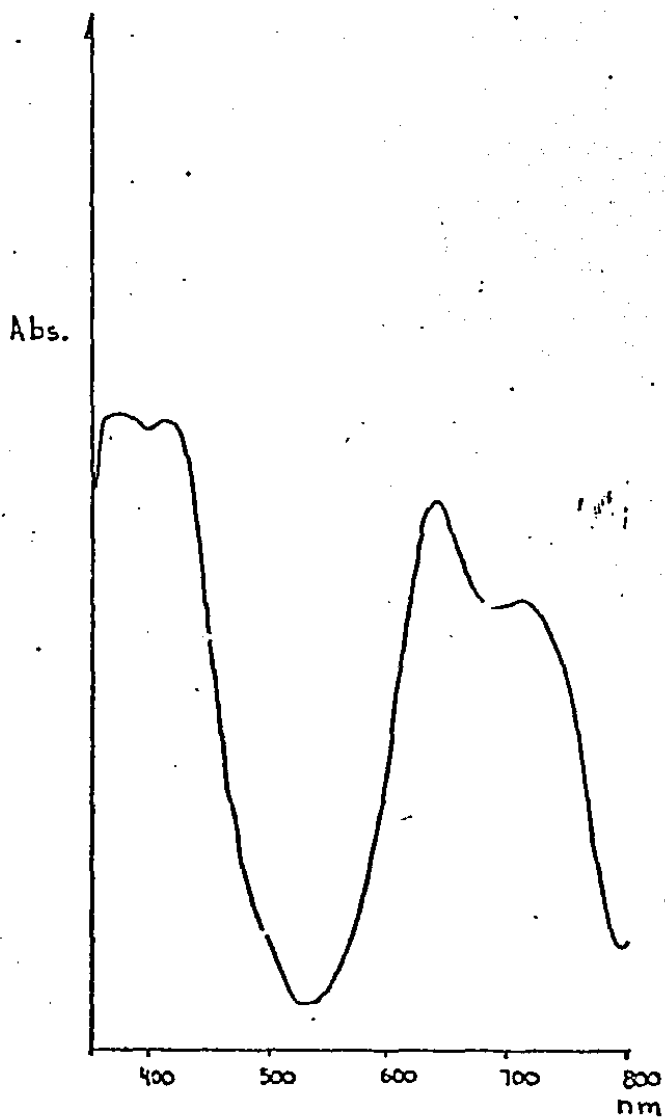


fig.2.15 Espectro electrónico del  $\text{NiCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

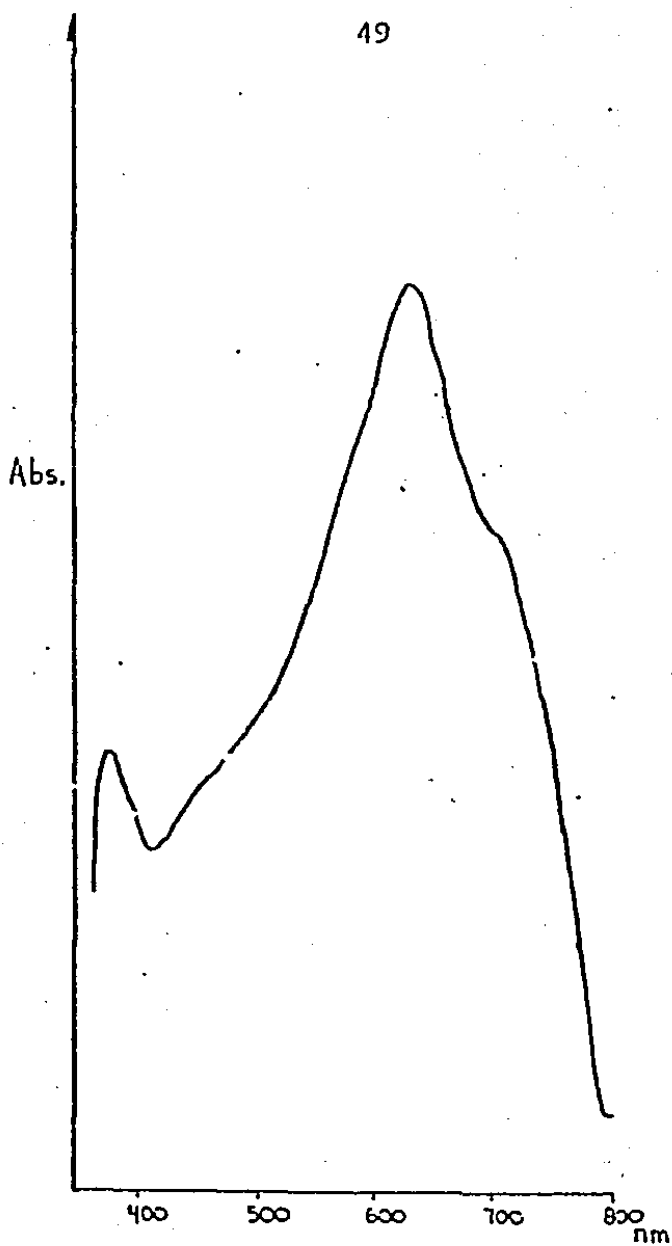


fig.2.16 Espectro electrónico del  $\text{NiI}_2\text{Br}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  .

de los complejos discutidos ( 3.4 M.B., 23°C y 2.73 M.B., 23°C , respectivamente ) son consistentes con una geometría octaédrica en torno al centro metálico.

Cuando los compuestos sintetizados ( sin desecar ) son llevados a una elevación de temperatura en la termobalanza, los resultados obtenidos :

estequiometría inicial	% pérdida de masa ( exp. )	% pérdida de masa ( calc. )	T(°C )
$\text{NiL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	6.5 ; 7.05	6.7 ; 7.2 (2) (2)	85-150;150-250
$\text{NiL}_2\text{Er}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	2.95 ; 3.6	2.9 ; 3.6 (1) (3)	100-150;150-250

sugieren la presencia de moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  de cristalización, así como moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  de coordinación. Respecto a cada compuesto, en cada pareja de valores el primero está asociado a  $\text{H}_2\text{O}$  de cristalización y el segundo, a  $\text{H}_2\text{O}$  de coordinación, considerando para ambos casos los rangos de temperatura en los cuales las pérdidas de masa se presentan. Los valores entre paréntesis indican el " número de moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  eliminadas "

El espectro IR del complejo  $\text{NiL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( fig. 2.17 ) no revela una modificación sustancial en la intensidad y frecuencia de las bandas atribuidas a los modos vibracionales  $\nu_A(\text{NH}_2)$  y  $\nu_S(\text{NH}_2)$ , aunque se observan modificaciones estructurales relacionadas a las autoasociaciones intermoleculares. La banda ancha e intensa que en la 9MeG se centra sobre  $1680 \text{ cm}^{-1}$ , en el complejo se resuelve en un triplete de intensidad elevada cuyas bandas componentes se encuentran centradas en  $\sim 1675 \text{ cm}^{-1}$  ( asignada a  $\nu_{\text{C=O}}$  y  $\nu(\text{NH}_2)$  ) y en  $\sim 1647$  y  $\sim 1626 \text{ cm}^{-1}$  ( atribuidas a  $\nu$  anillo ). Existe además una notable reducción en la intensidad de las bandas comprendidas en el intervalo  $1550 - 800 \text{ cm}^{-1}$  y desplazamientos tanto a mayor como a menor



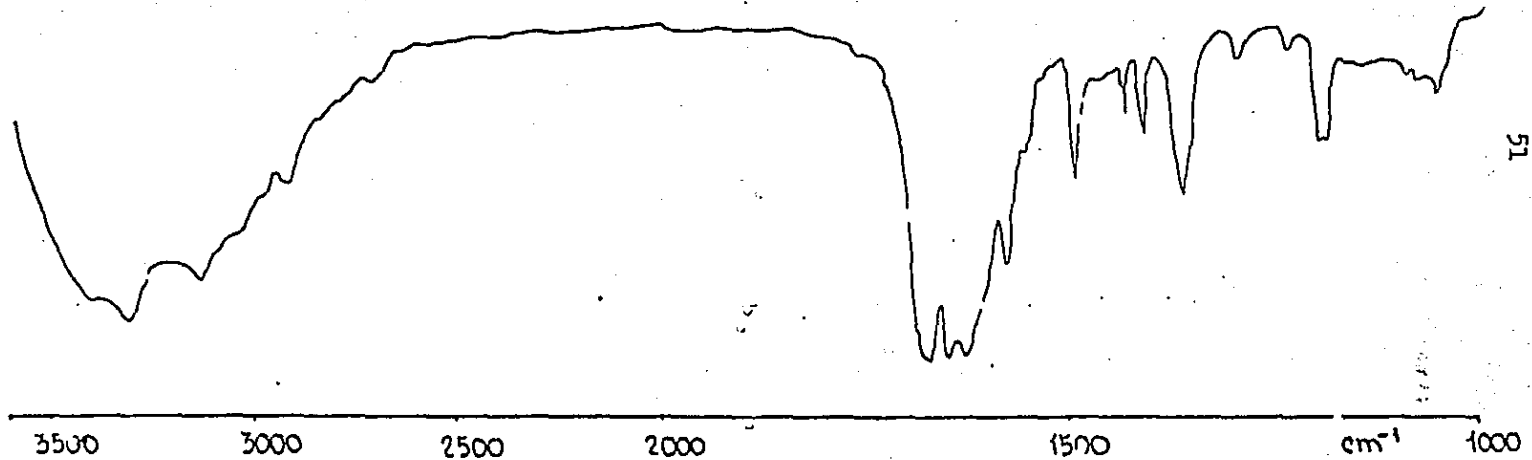


fig. 2.17 Espectro IR del complejo  $\text{NiL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

frecuencias. En esta zona espectral confluyen diversos modos vibracionales de grupos endocíclicos, acompañados de modos vibracionales de los anillos.

Para el complejo  $NiL_2Br_2 \cdot 4H_2O$  el comportamiento espectral es análogo, con la diferencia de la presencia de un doblete intenso, cuyos componentes centrados en 1680 y 1647  $cm^{-1}$  fueron asignados a los modos vibracionales  $\nu_{C=O}$  y  $\nu_{anillo}$ , respectivamente.

Los espectros IR ( 600 - 200  $cm^{-1}$  ) de los dos compuestos sugieren la existencia de moléculas de  $H_2O$  de coordinación, así como la participación del N como sitio de coordinación del ligante heterocíclico. La pobre resolución espectral en la región correspondiente a los modos vibracionales  $\nu_{M-X}$  impidió realizar tales asignaciones.

El conjunto de resultados obtenidos pudiera sugerir el que, en ambos compuestos, la 9MeG se encuentre en una configuración trans. Así también es razonable la proposición de que el grupo 6-oxo del ligante orgánico pudiera interactuar por puentes de hidrógeno con las moléculas de  $H_2O$  coordinadas a los centros metálicos.

c) Complejos de cobalto.

Los espectros electrónicos de  $\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CoL}_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( fig. 2.18 ) concuerdan con los presentados por el ion  $\text{Co}^{+2}$  con geometrías tetraédricas.

Para el  $\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  el espectro presenta una banda centrada en 604 nm (  $16556 \text{ cm}^{-1}$  ) atribuida a la tercera transición  ${}^4\text{A}_2(\text{F}) \longrightarrow {}^4\text{T}_1(\text{P})$  para compuestos de  $\text{Co}^{+2}$  con geometría tetraédrica. Las dos primeras transiciones (  ${}^4\text{A}_2(\text{F}) \longrightarrow {}^4\text{T}_2(\text{F}) (\sqrt{1})$  ) y  ${}^4\text{A}_2(\text{F}) \longrightarrow {}^4\text{T}_1(\text{F}) (\sqrt{2})$  ) se manifiestan en el intervalo  $3000 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ .

En el complejo  $\text{CoL}_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , la banda se centra en 611 nm (  $16367 \text{ cm}^{-1}$  ) y también se atribuye a la transición  ${}^4\text{A}_2(\text{F}) \longrightarrow {}^4\text{T}_1(\text{P})$ . En este caso la banda presenta una ligera estructura fina, asociada a un mayor acoplamiento espín - orbital. El valor del momento magnético de este compuesto ( 4.76 M.B.,  $23^\circ\text{C}$  ) comparado con el del compuesto  $\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( 4.4 M.B.,  $23^\circ\text{C}$  ) es consistente con tal proposición.

Por otra parte, el ligero desplazamiento observado en la  $\lambda_{\text{máx}}$  hacia valores mayores, cuando  $\text{X}^{-1}$  cambia de cloro a bromo, es concordante con la coordinación de los halógenos y también es congruente con el mayor acoplamiento ya citado, asociado a una modificación en la intensidad del campo ligante.

Confrontando los espectros con los de los complejos  $\text{Co}(9\text{-metilhipoxantina})_2\text{Cl}_2$  y  $\text{Co}(9\text{-metilhipoxantina})_2\text{Br}_2$  ( cuyos máximos se encuentran a  $16350$  y  $16000 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente )<sup>(54)</sup>, se establece que ambas series son análogas en cuanto a geometría e intensidad de campo ligante se refiere. En otras palabras, el ambiente electrónico en torno al centro metálico es marcadamente similar.

Abs.

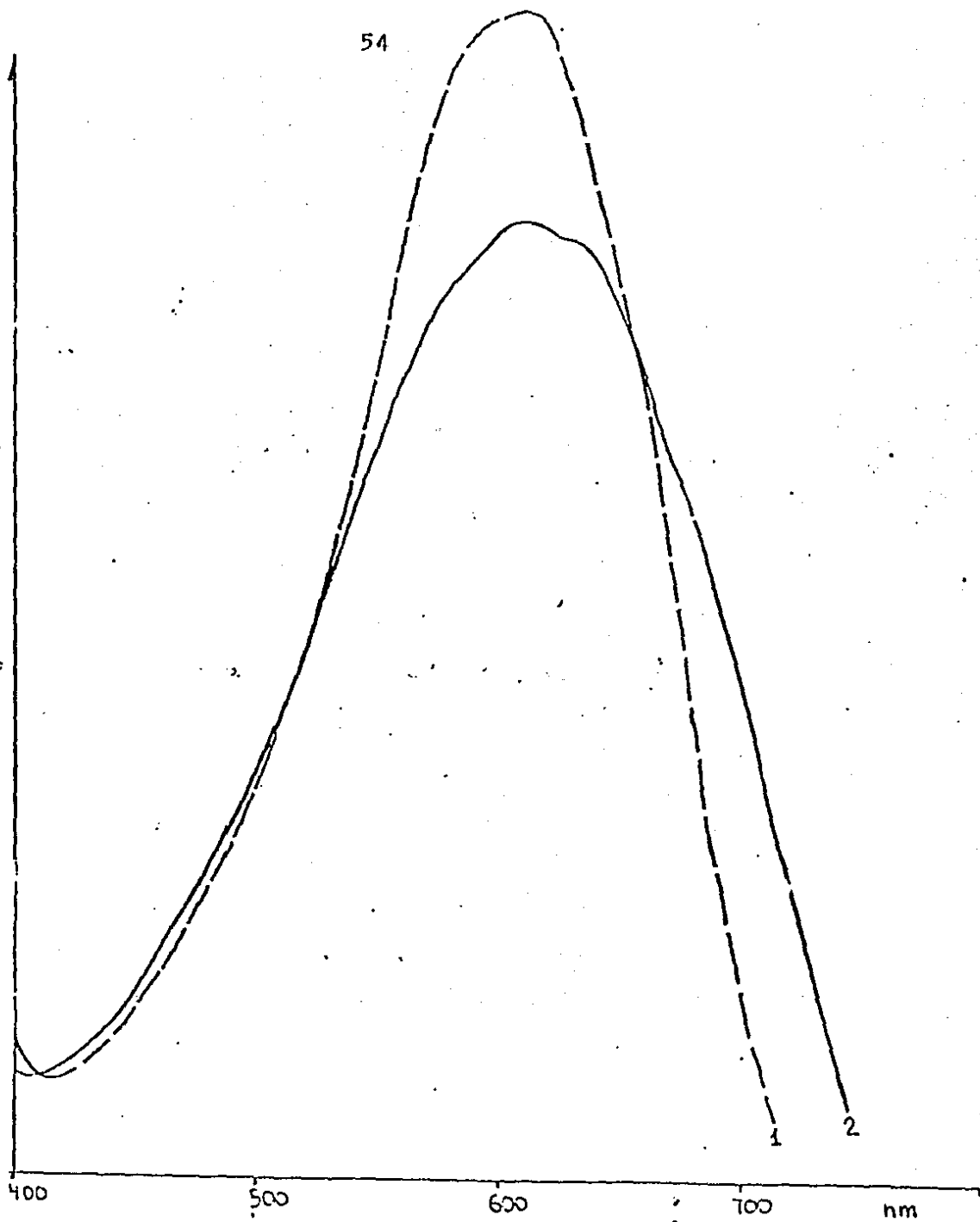


fig. 2.13 Espectros electrónicos de : (1)  $\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (---)  
(2)  $\text{CoL}_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (—).

Cuando los complejos ( sin desecar ) son llevados a un incremento de temperatura en la termobalanza, los resultados obtenidos :

estequiometría inicial	% pérdida de masa (exp.)	% pérdida de masa (calc.)	T(°C)
$\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	6.48; 7.51	6.76(2); 7.26(2)	95-125 125-165
$\text{CoL}_2\text{Br}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3.1 : 8.8	2.9 (1); 8.9(3)	95-120 125-175

sugieren que la pérdida de masa ocurrida es atribuida a moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  de cristalización, considerando los intervalos de temperatura y la estabilidad de los compuestos previa a su descomposición sobre  $350^\circ\text{C}$ .

La espectroscopía IR de los complejos de  $\text{Co}^{+2}$  con 9MeG ( fig. 2.19 - 2.20 ) indica que no existe una modificación considerable en la intensidad y frecuencia de los modos vibracionales  $\nu_{\text{A}}(\text{NH}_2)$  y  $\nu_{\text{S}}(\text{NH}_2)$ , aunque se observan modificaciones estructurales, debido a que en dicha zona espectral se ubican también modos vibracionales correspondientes a autoasociaciones intermoleculares por puentes de hidrógeno. Además, la banda ancha e intensa en la 9MeG ( $\sim 1680 \text{ cm}^{-1}$ ), que corresponde a una conjunción de modos vibracionales (  $\nu_{\text{C=O}}$ ,  $\nu_{\text{NH}_2}$ ,  $\nu_{\text{anillo}}$  y autoasociaciones vía puentes de hidrógeno, entre las de mayor contribución ), en el caso de  $\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  se resuelve en un doblete (  $1680$  y  $1645 \text{ cm}^{-1}$  ), siendo la primera asignada a  $\nu_{\text{C=O}}$  y la segunda a  $\nu_{\text{anillo}}$ .

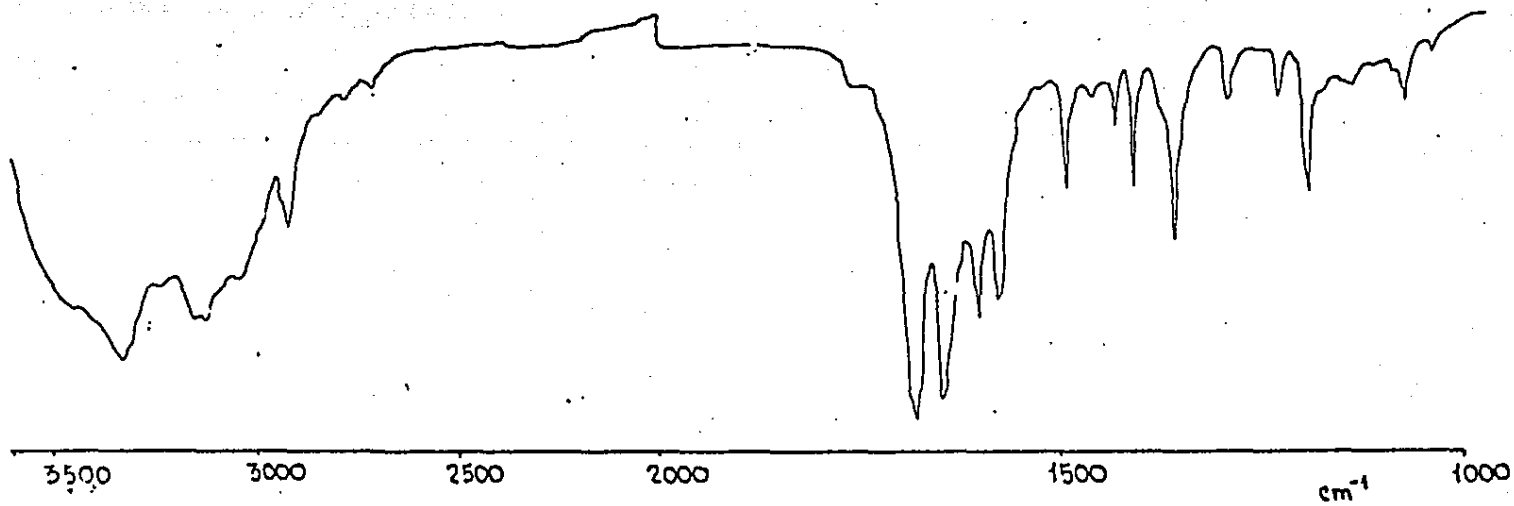


fig. 2.19 Espectro IR del complejo  $\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

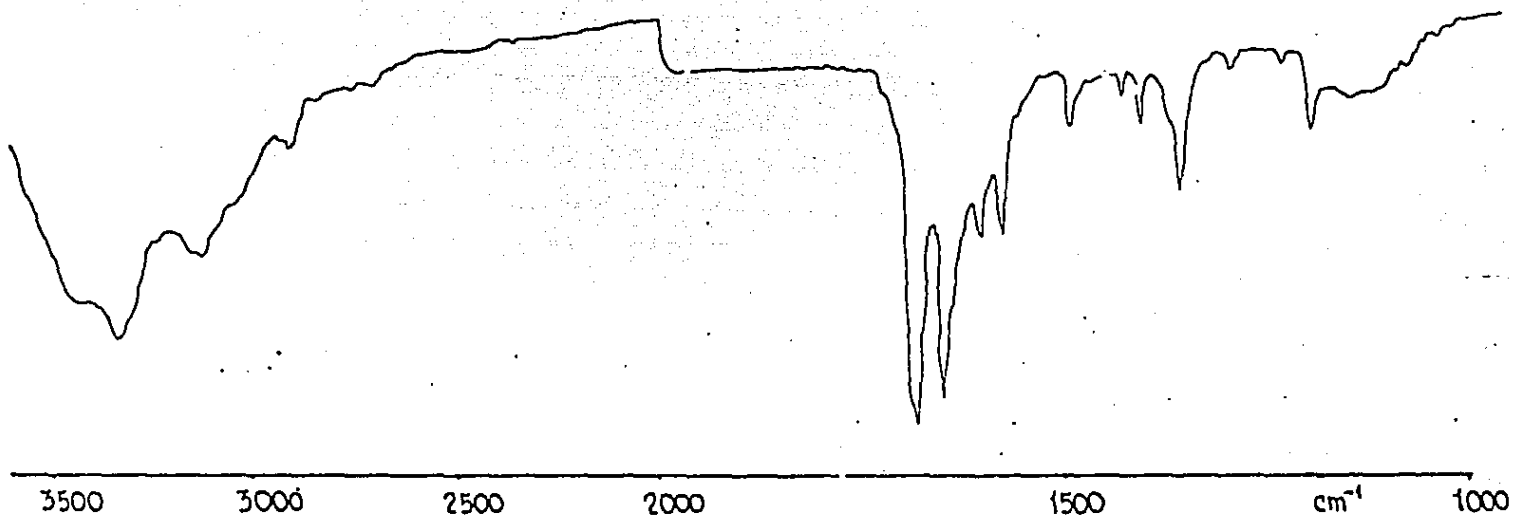


fig. 2.20 Espectro IR del complejo  $\text{CoBr}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ .

Para el caso de  $\text{CoL}_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  las bandas del doblete se encuentran a  $1683$  y  $1650 \text{ cm}^{-1}$ , siendo asignadas a los modos vibracionales  $\nu \text{C=O}$  y  $\nu$  anillo, respectivamente.

Por último, para el intervalo espectral  $1550 - 800 \text{ cm}^{-1}$  existe para ambos casos una marcada reducción en la intensidad y desplazamientos tanto a mayor como a menor frecuencias de las bandas asociadas a modos vibracionales de grupos endocíclicos.

En lo concerniente al intervalo  $600 - 200 \text{ cm}^{-1}$  ( fig. 2.21 ) para el complejo  $\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , existen evidencias de coordinación de los ligantes halógeno. La banda centrada en  $243 \text{ cm}^{-1}$  es atribuida al modo vibracional  $\nu \text{M-N}$ . Para el compuesto de bromo también existen bandas asignadas a los modos vibracionales  $\nu \text{M-Br}$  ( $235 \text{ cm}^{-1}$ ) y  $\nu \text{M-N}$  ( $255 \text{ cm}^{-1}$ ). La relación  $\nu \text{M-Br} / \nu \text{M-Cl} \sim 0.76$  observada en una serie amplia de complejos con geometría tetraédrica<sup>(94)</sup>, para el caso particular es de  $0.78$ , lo que apoya a las asignaciones realizadas y es consistente a su vez con los resultados de espectroscopía electrónica y de momentos magnéticos.

Por último, el compuesto  $\text{CoL}'\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (  $\text{L}' = 9\text{-n-butilguanina}$  ) presenta un espectro electrónico ( fig. 2.22 ) correspondiente a una geometría tetraédrica para  $\text{Co}^{+2}$ . La banda ancha e intensa centrada en  $555 \text{ nm}$  ( $18018 \text{ cm}^{-1}$ ) se asocia a la transición  ${}^4\text{A}_2(\text{F}) \longrightarrow {}^4\text{T}_1(\text{F}) (\nu_3)$ . La ligera asimetría en la banda pudiera atribuirse al acoplamiento espín - orbital. Su momento magnético ( $4.7 \text{ M.B.}$ ,  $21^\circ \text{C}$ ) es concordante con esta geometría.

La espectroscopía IR ( $3500 - 1000 \text{ cm}^{-1}$ ) revela ( fig. 2.23 ) un comportamiento análogo respecto a los complejos de  $\text{Co}^{+2}$  anteriormente discutidos, en lo referente a la modificación no considerable de las frecuencias de las bandas asociadas a los modos vibracionales de los grupos exocíclicos. En el





fig. 2. 21 Espectro IR del  $\text{CoCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  .

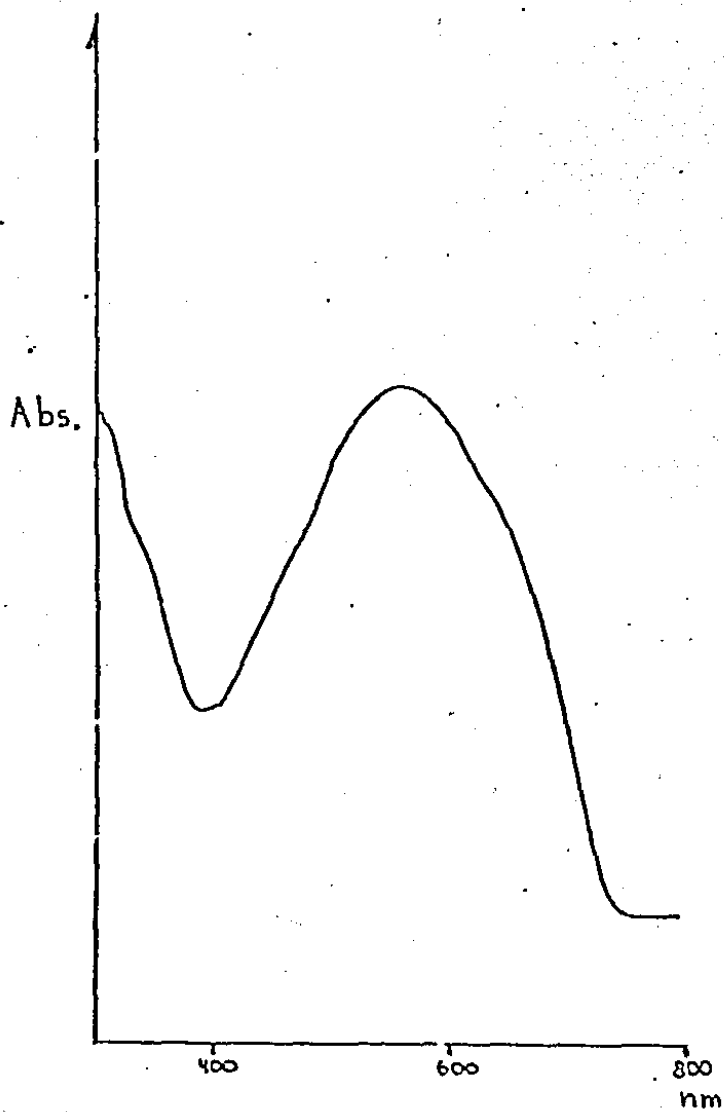


fig.2.22 Espectro electrónico del  $\text{Co}(9\text{-}n\text{-butylguanine})\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

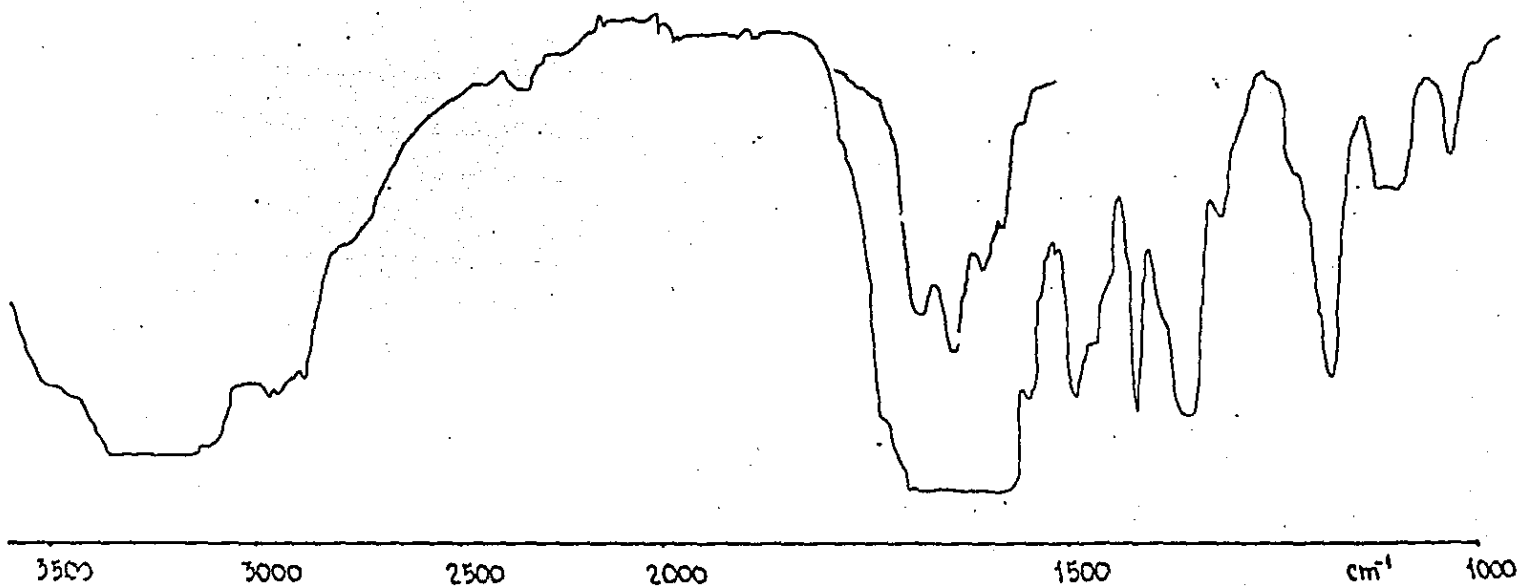


fig. 2.23 Espectro IR del complejo  $\text{CoL}'\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

intervalo espectral 600 - 200  $\text{cm}^{-1}$  ( fig. 2.24 ) la banda ancha e intensa centrada en 308  $\text{cm}^{-1}$  se atribuye al modo vibracional  $\nu$ M-X. La banda centrada en 400  $\text{cm}^{-1}$  es asignada al modo vibracional  $\nu$  M-OH<sub>2</sub> y el enlace M-N se sugiere por la señal que aparece en 245  $\text{cm}^{-1}$ , atribuible a  $\nu$ M-N.

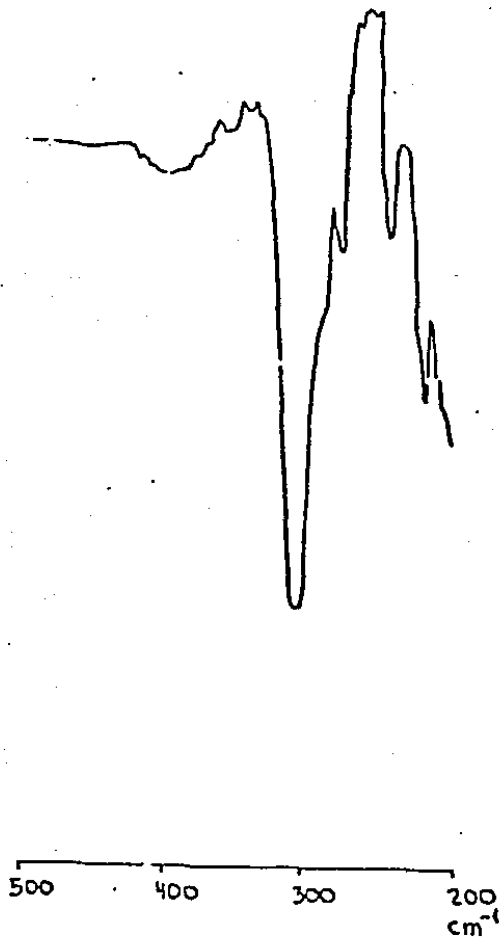


fig. 2.24 Espectro IR del  $\text{Co}(9\text{-n-butylguanine})\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

d) Complejos de manganeso.

Los espectros electrónicos de  $MnL_3Cl_2 \cdot 3H_2O$  y  $MnL_3Br_2 \cdot 2H_2O$  presentan algunas de las características de los complejos de  $Mn^{+2}$  con geometría octaédrica, entre las que destacan la baja intensidad de las bandas. Ello se debe a que son transiciones prohibidas por espín, pero que se manifiestan aunque débilmente por interacciones espín - orbital. Esta baja intensidad solo permitió detectar los siguientes valores: para el complejo de cloro la banda observada se centra en 410 nm (  $24390 \text{ cm}^{-1}$  ); para el compuesto de bromo las bandas detectadas se centran en 424 nm (  $23585 \text{ cm}^{-1}$  ) y 500 nm (  $20000 \text{ cm}^{-1}$  ). Sus posiciones son próximas a las presentadas por las bandas del espectro del  $[Mn(H_2O)_6]^{+2}$ : 400 nm (  $25000 \text{ cm}^{-1}$  ), 436 nm (  $22988 \text{ cm}^{-1}$  ) y 530 nm (  $18868 \text{ cm}^{-1}$  ). Además, el desplazamiento de  $\lambda_{\text{máx}}$  para el cambio de  $X = Cl^{-1}$  a  $X = Br^{-1}$ , es un elemento en la argumentación de la coordinación de los halógenos al metal.

Los espectros de r.p.e. de los complejos de  $Mn^{+2}$  ( banda X, 9.502 GHz para  $X = Cl^{-1}$  ; 9.507 GHz para  $X = Br^{-1}$  ) son consistentes ( fig. 2.25 - 2.26 ) con geometrías octaédricas distorsionadas <sup>(112)</sup> en torno al  $Mn^{+2}$ . A este respecto, la diferencia entre los patrones espectrales de ambos complejos es indicativo de que los halógenos se encuentran coordinados.

Comparando los espectros de r.p.e. de los complejos que se discuten con los reportados <sup>(54)</sup> de los complejos  $Mn(9\text{-metilhipoxantina})_2Cl_2 \cdot 2H_2O$  y  $Mn(9\text{-metilhipoxantina})_2Br_2 \cdot 2H_2O$ , se puede establecer que entre ambas series existe una estrecha similitud en lo concerniente al ambiente electrónico de los centros metálicos.

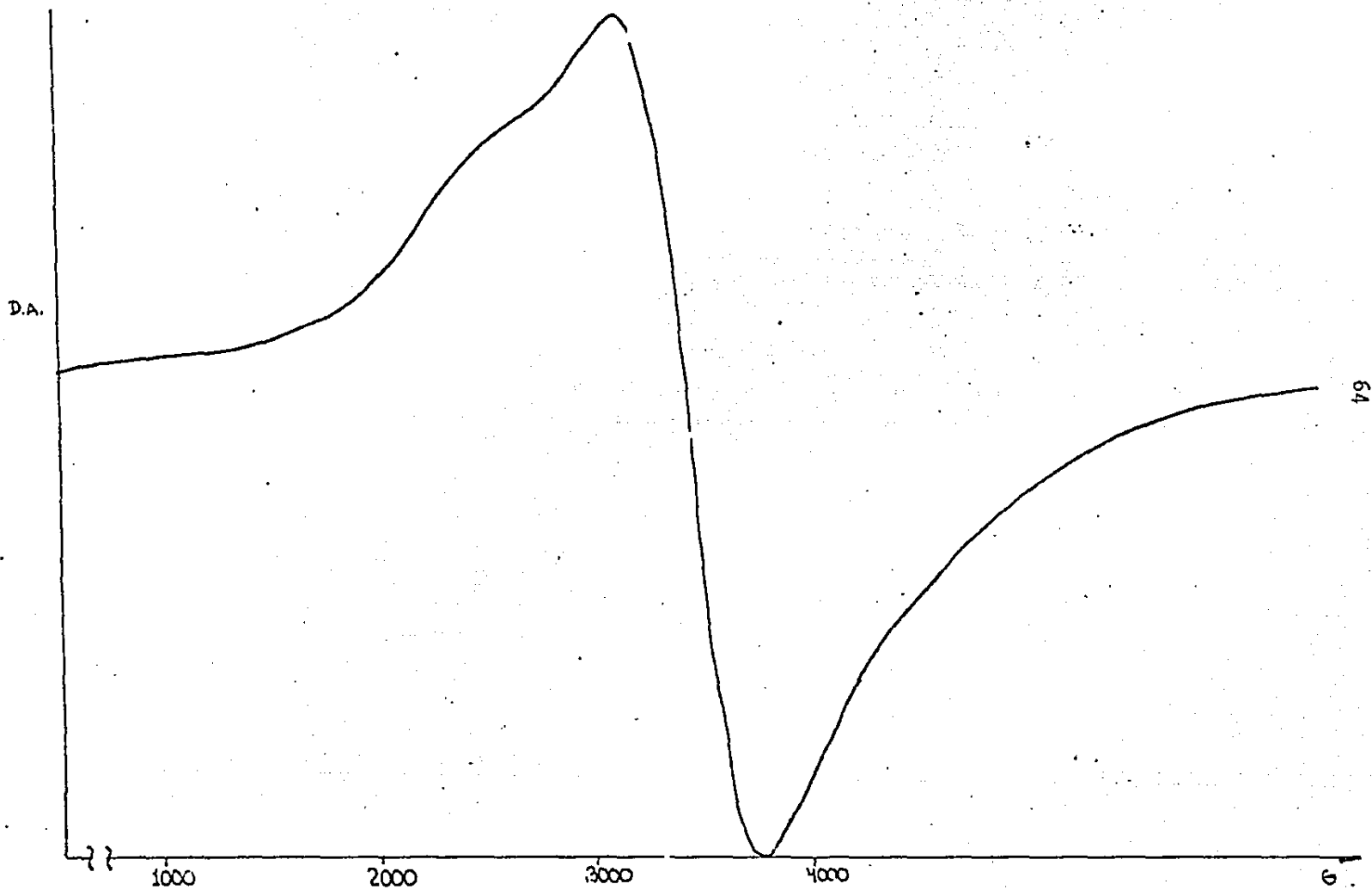


Fig. 2.25 Espectro de r.p.e. de  $MnL_3Cl_2 \cdot 3H_2O$

D.A.

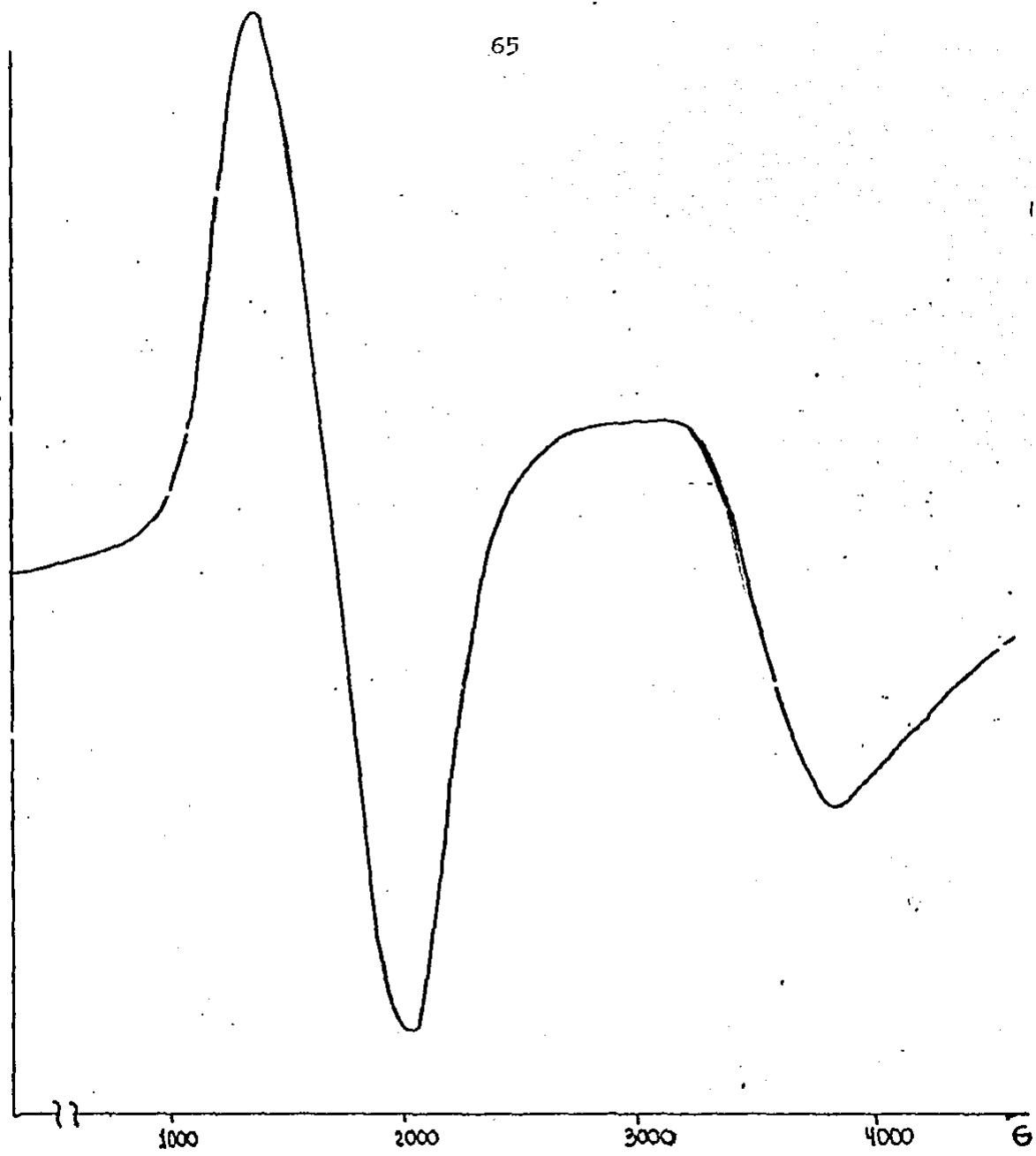


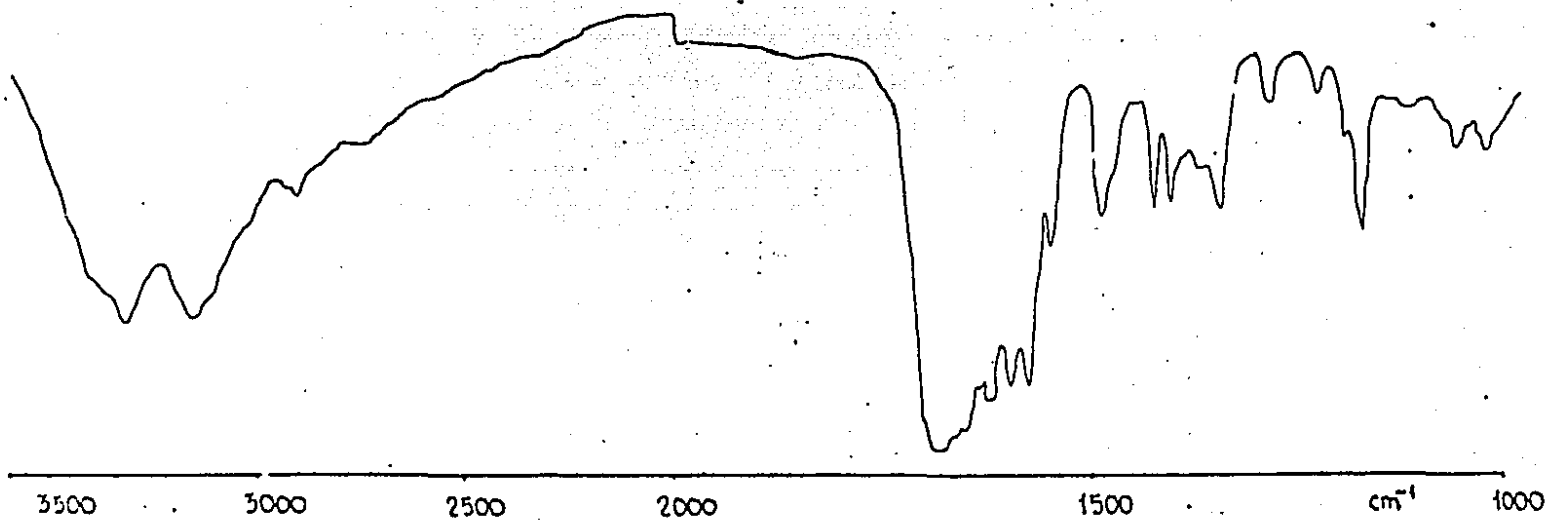
fig.2.26 Espectro de r.p.e. del  $Er_2O_3 \cdot 2H_2O$  .

Llevando los compuestos ( sin secado previo ) a un incremento de temperatura en la termobalanza, el complejo de cloro presenta una pérdida de masa de 5.27% ( calculado de 5.33% para dos moléculas de  $H_2O$  ) en el intervalo 85 - 275°C. Para el compuesto de bromo los valores son 2.31 ( calculado de 2.41 para una molécula de  $H_2O$  ) en el intervalo 135 - 260°C, sugiriéndose que para ambos casos una molécula de  $H_2O$  forma parte de la esfera de coordinación. Ambos compuestos descomponen sobre 325°C.

En lo concerniente a la espectroscopía IR ( fig. 2.27-2.28 ), para los compuestos no existe una modificación considerable en la frecuencia correspondiente a los modos vibracionales  $\nu_A(NH_2)$  y  $\nu_S(NH_2)$ . Para el complejo con cloro, la banda ancha e intensa centrada en 1680  $cm^{-1}$  para la  $2Me_7$ , se resuelve mas en el complejo, encontrándose el componente de mayor intensidad en 1685  $cm^{-1}$  ( región correspondiente al modo vibracional  $\nu_{C=O}$  ). El componente de menor intensidad se centra en 1660  $cm^{-1}$  y se atribuye a  $\nu$ anillo. Para el compuesto de bromo la misma banda se transforma en un doblete cuyos componentes centrados en 1693 y 1657  $cm^{-1}$  son asignados a  $\nu_{C=O}$  y  $\nu$ anillo, respectivamente. Así también, en la región espectral 1550 - 800  $cm^{-1}$  se observa una notoria modificación en la frecuencia e intensidad de bandas asociadas a modos vibracionales de grupos endocíclicos.

Para el compuesto  $MnL_3Cl_2 \cdot 3H_2O$  el espectro IR ( fig. 2.29 ) presenta una banda ancha e intensa centrada en 355  $cm^{-1}$ , atribuida al modo vibracional  $\nu_{M-OH_2}$ . Para el complejo con bromo esta proposición se asocia con la banda que aparece en 355  $cm^{-1}$ . La unión del ligante heterocíclico al metal vía el N se sugiere por las bandas intensas centradas en 236 y 230  $cm^{-1}$  para los complejos cloro y bromo respectivamente, y que





67

fig. 2.27 Espectro IR de  $MnL_3Cl_2 \cdot 3H_2O$  .

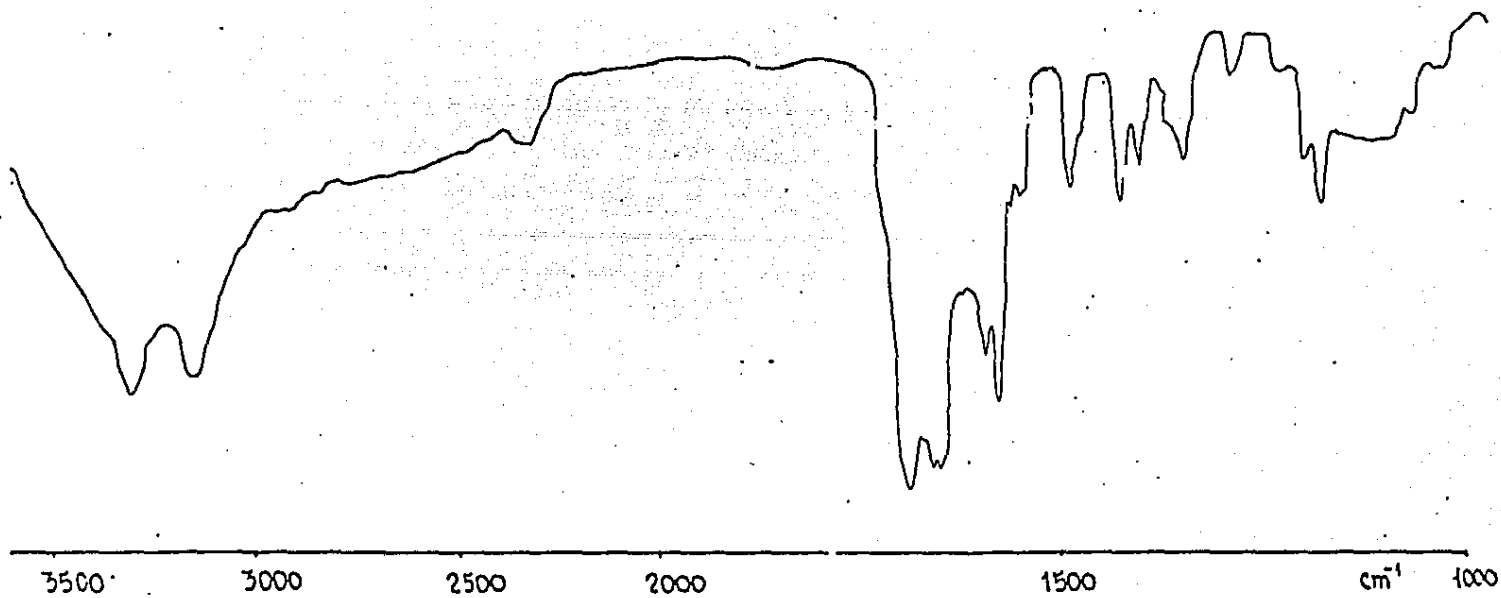


fig. 2.28 Espectro IR de  $MnL_3Br_2 \cdot 2H_2O$ .

son asociadas al modo vibracional  $\sqrt{M-N}$ . Debido a limitaciones del espectrómetro, las bandas asociadas a las vibraciones M-X y que aparecen abajo de  $200 \text{ cm}^{-1}$ , no fueron detectadas.

La información anterior permite proponer que los complejos poseen estructuras octaédricas distorsionadas. Las moléculas de  $\text{9MeG}$  podrían encontrarse en una disposición meridional, considerando las repulsiones intermoleculares del ligante orgánico.

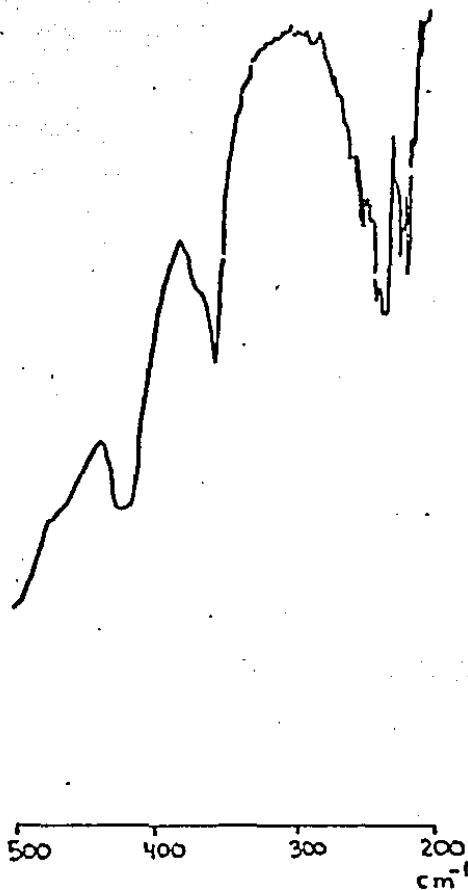


Fig. 279 Espectro IR de  $\text{MnCl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

e) Complejos de hierro.

El espectro electrónico de  $\text{FeL}_4\text{Cl}_2$  ( fig. 2.30 ) consta de una banda ancha centrada en 900 nm ( 11111  $\text{cm}^{-1}$  ), atribuida a la transición  ${}^5T_{2g} \longrightarrow {}^5E_g$  en los complejos octaédricos de  $\text{Fe}^{+2}$  de campo débil. El ligero desdoblamiento que se presenta sobre 800 nm ( 12500  $\text{cm}^{-1}$  ) pudiera atribuirse a una distorsión de la geometría octaédrica. El momento magnético ( 5.13 M.B., 19.5° ) se encuentra dentro del intervalo observado para los complejos de  $\text{Fe}^{+2}$  de campo débil con geometría octaédrica.

El espectro IR ( fig. 2.31 ) permite observar que en la región 3400 - 2700  $\text{cm}^{-1}$  el patrón de intensidad se conserva ( comparado con el de la 9MeG ), presentándose además un ligero desplazamiento de las bandas a mayor frecuencia. La banda ancha e intensa que en la 9MeG se centra en  $\sim 1630 \text{ cm}^{-1}$ , para este complejo adquiere una mayor resolución, presentándose un componente de mayor intensidad en  $\sim 1690 \text{ cm}^{-1}$ . El componente de menor intensidad se encuentra en  $1670 \text{ cm}^{-1}$ . El primero es atribuido a  $\nu_{\text{C=O}}$  y el segundo a  $\delta_{\text{H}_2}$ . Adicionalmente, existe una considerable disminución en la intensidad de las bandas para el intervalo 1550 - 800  $\text{cm}^{-1}$ , donde confluyen diversos modos vibracionales de grupos endocíclicos.

En la región 600 - 200  $\text{cm}^{-1}$  la banda que aparece a 245  $\text{cm}^{-1}$  es asociada al modo vibracional  $\nu_{\text{M-X}}$ . La unión química de la 9MeG al metal vía N se propone por la banda centrada en 225  $\text{cm}^{-1}$ , la cual fue asignada como  $\nu_{\text{M-N}}$ .

Lo anterior permite proponer una geometría octaédrica distorsionada para el complejo, sugiriéndose que los halógenos se encuentren en posición trans y a una mayor distancia respecto al centro metálico.

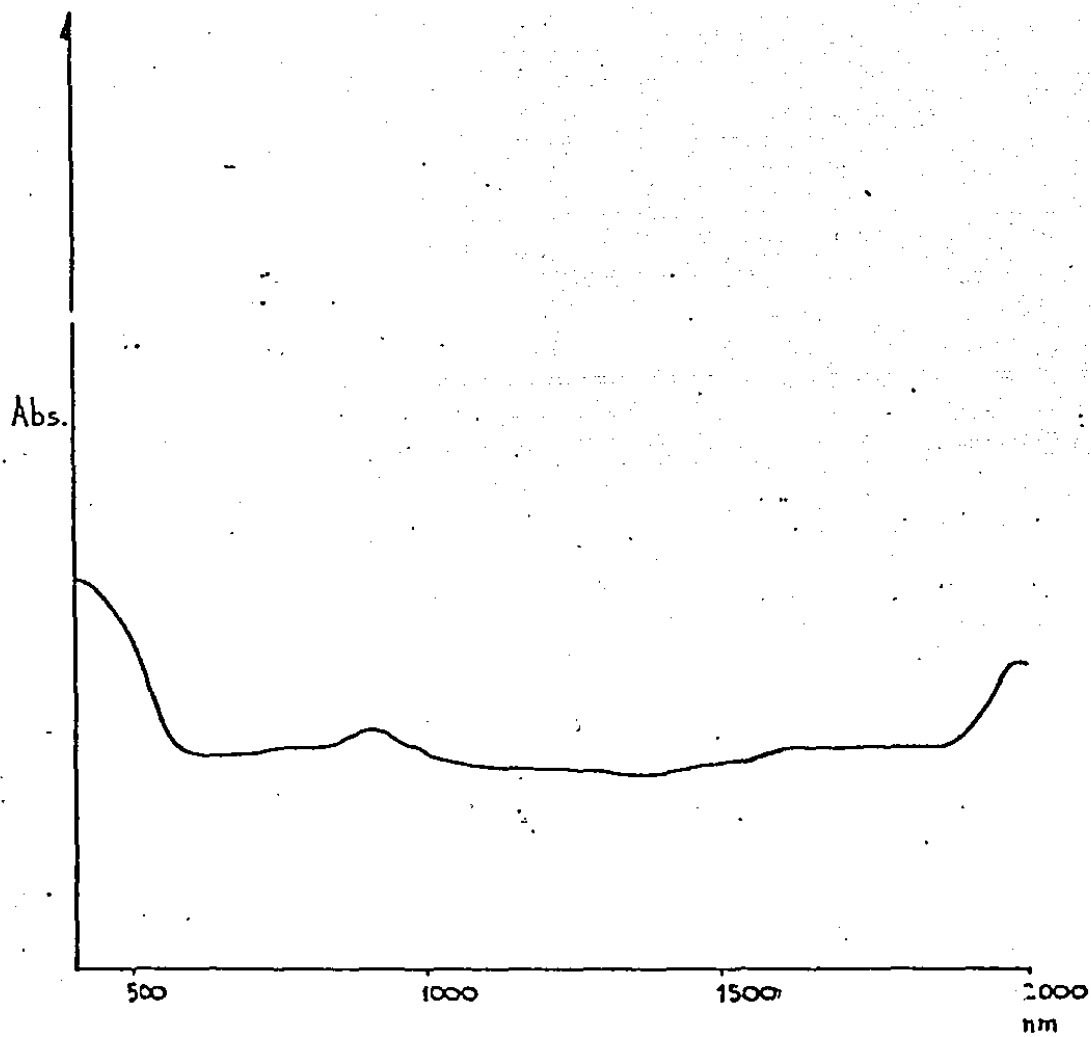


fig. 2.30 Espectro electrónico de  $\text{FeL}_4\text{Cl}_2$  .

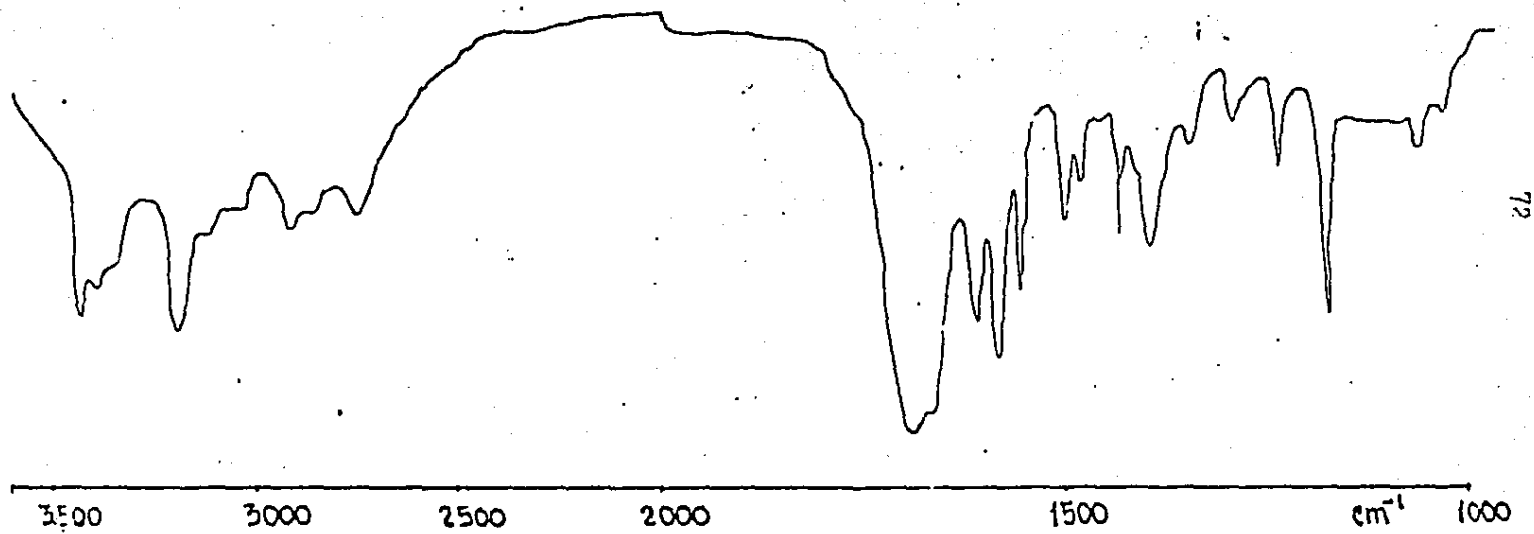


fig. 2.31 Espectro IR de  $\text{FeL}_4\text{Cl}_2$ .

f) Complejos de zinc.

Los complejos presentan las estequiometrías  $ZnL_2Cl_2$  y  $ZnL_2Br_2$ . Al incrementar su temperatura en la termobalanza los complejos resultaron ser inestables sobre  $350^{\circ}C$ . La figura 2.32 ilustra dicho comportamiento.

La espectroscopía IR ( fig. 2.33 - 2.34 ) muestra que para ambos compuestos existe una modificación del patrón espectral de intensidad para las bandas asociadas a los modos vibracionales de autoasociaciones vía puentes de hidrógeno, pero no modificaciones sustanciales en la frecuencia de las bandas atribuidas a los modos  $\sqrt{A}$  ( $NH_2$ ) y  $\sqrt{S}$  ( $NH_2$ ). Para el  $ZnL_2Cl_2$  el espectro muestra un doblete cuyos componentes centrados en  $1710$  y  $1650\text{ cm}^{-1}$  son asignados a  $\sqrt{C=O}$  y  $\sqrt{\text{anillo}}$ , respectivamente. En relación a  $ZnL_2Br_2$  el espectro muestra una banda intensa y aguda ( $1685\text{ cm}^{-1}$ ) que es atribuida al modo vibracional  $\sqrt{C=O}$ . En el intervalo  $1650 - 800\text{ cm}^{-1}$  existe una notoria reducción en la intensidad de las bandas, así como ligeros desplazamientos de algunas tanto a mayor como a menor frecuencias. En esta región aparecen bandas debidas a modos vibracionales de grupos endocíclicos.

La misma espectroscopía ( fig. 2.35 ) muestra bandas intensas a  $300$  y  $238\text{ cm}^{-1}$ , asignadas como  $\sqrt{E-X}$  para los compuestos  $ZnL_2Cl_2$  y  $ZnL_2Br_2$ , respectivamente. La banda asociada al modo  $\sqrt{M-N}$  para  $ZnL_2Cl_2$  se atribuye a la que aparece en  $206\text{ cm}^{-1}$ . Para  $ZnL_2Br_2$  el mismo modo vibracional es asociado a los dos componentes de la banda intensa y ancha centrada en  $220\text{ cm}^{-1}$ . La espectroscopía raman revela bandas débiles a  $300$  y  $237\text{ cm}^{-1}$ , asignadas a  $\sqrt{M-X}$  para  $ZnL_2Cl_2$  y  $ZnL_2Br_2$ , respectivamente, lo cual apoya las asignaciones realizadas por IR.

MSSR

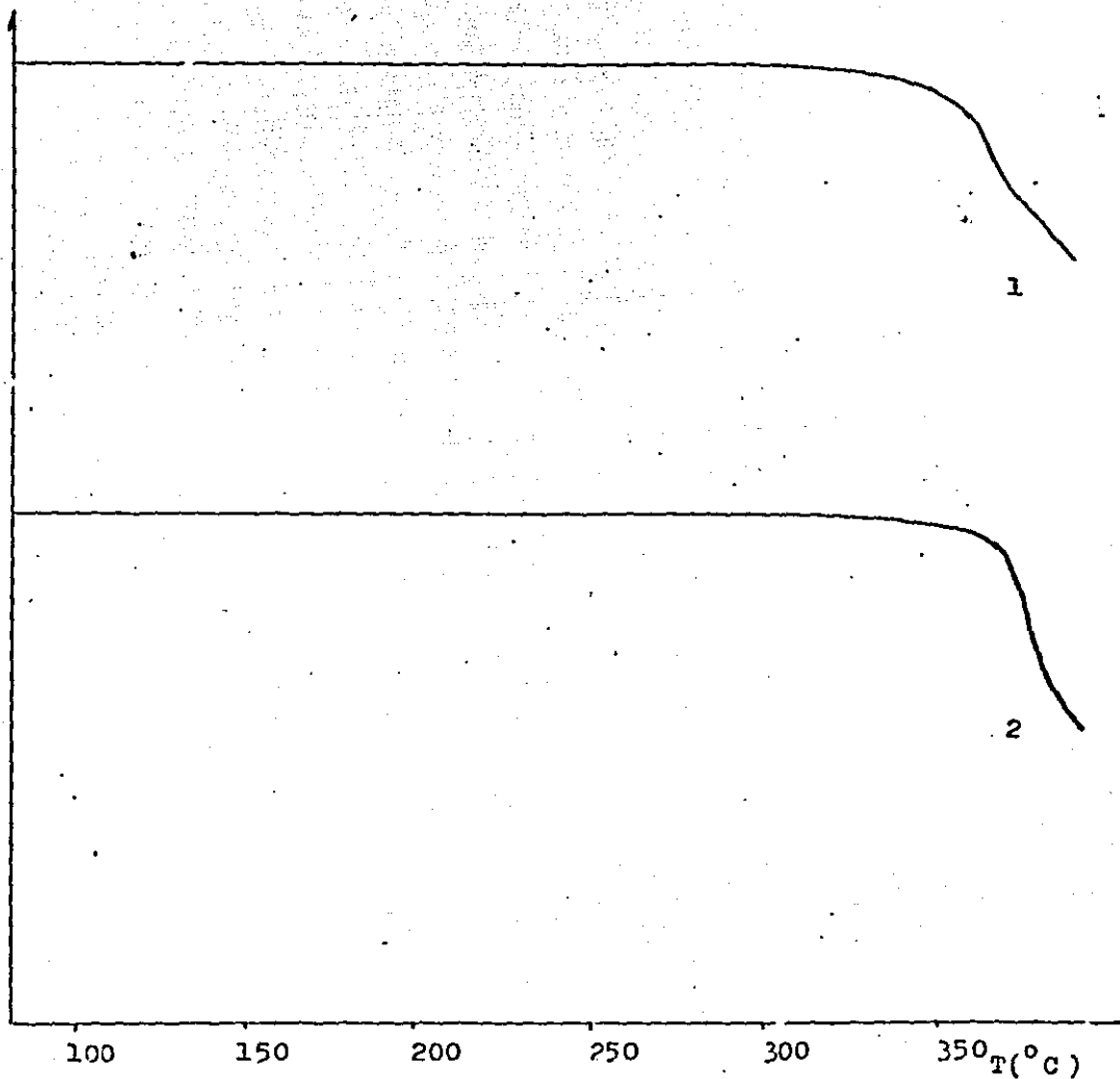
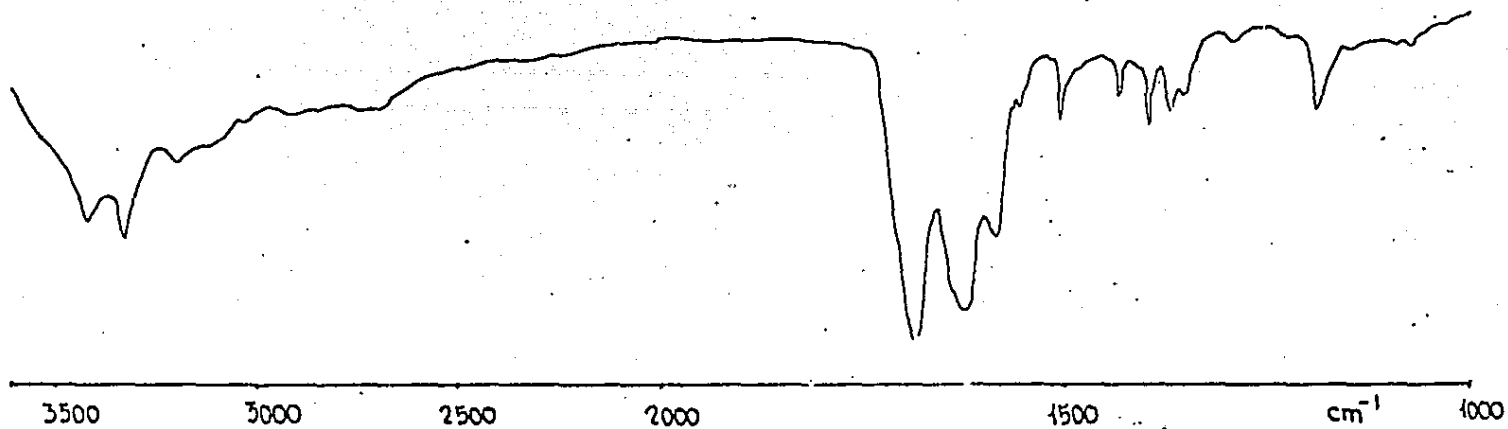


Fig. 2.32 Resultados termogravimétricos de : (1)  $\text{ZnL}_2\text{Cl}_2$  y (2)  $\text{ZnL}_2\text{Br}_2$ .





fig. 2.33 Espectro IR de ZnL<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



76

fig. 2.34 Espectro IR de  $ZnL_2Br_2$ .

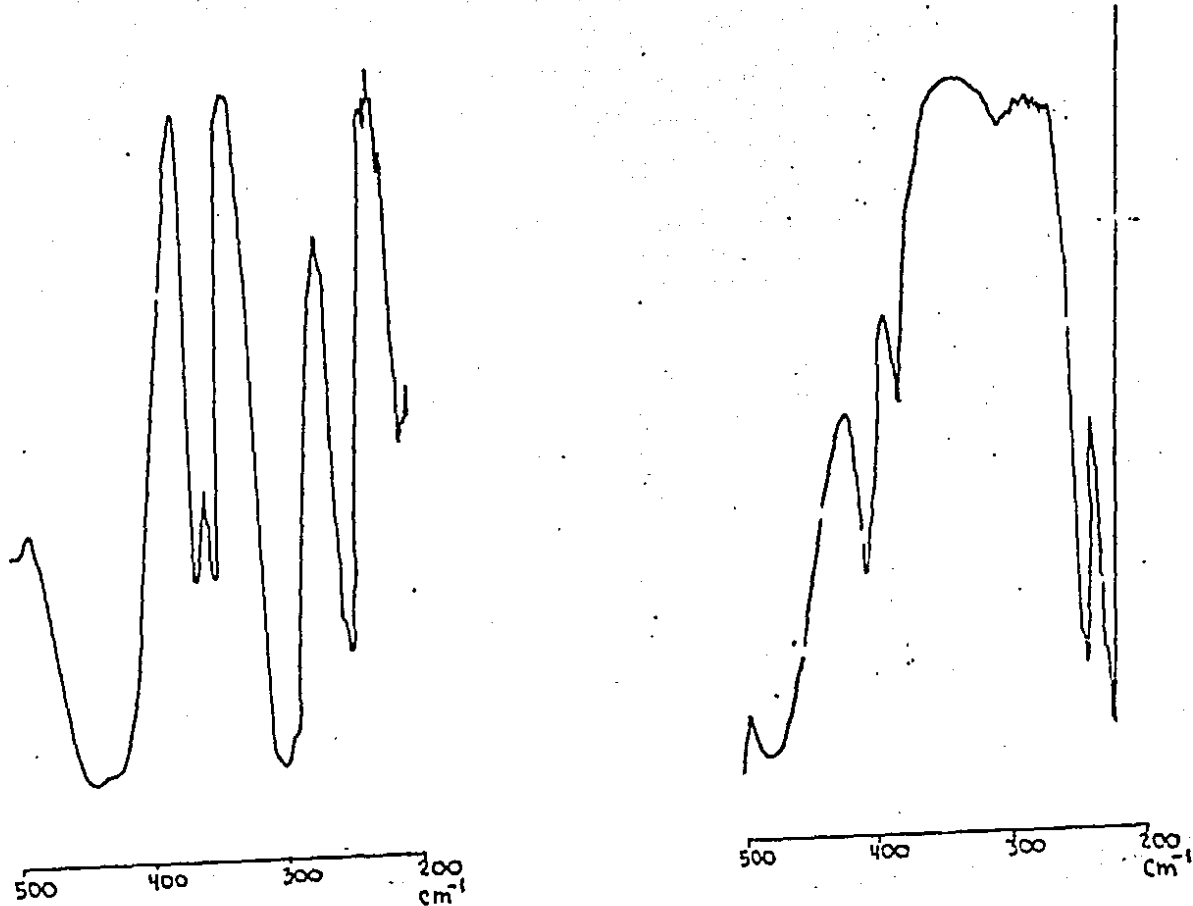


Fig. 2.35 Espectros IR de  $ZnL_2Cl_2$  (izq.) y  $ZnL_2Br_2$  (der.)

Además, la relación encontrada para  $\sqrt{M-Br} / \sqrt{M-Cl}$  ( 0.79 ) está de acuerdo con la relación experimental para complejos de  $Zn^{+2}$  con fórmula  $ZnL_2X_2$  (  $X = Cl^{-1}, Br^{-1}$  ) y geometría tetraédrica<sup>(94)</sup>. A este respecto, la estructura tetraédrica propuesta para ambos complejos se presenta en el caso de  $Zn(9\text{-etilguanine})Cl_2 \cdot H_2O$ <sup>(34)</sup>. Una estructura análoga ha sido propuesta para los complejos de  $Zn^{+2}$  con la 9-metil hipoxantina,  $Zn(9Mehip)X_2 \cdot H_2O$  (  $X = Cl^{-1}, Br^{-1}$  )<sup>(54)</sup>.

g) Complejos de mercurio.

Al incrementar la temperatura del complejo  $\text{HgLCl}_2$  en la termobalanza, éste descompone apreciablemente sobre  $225^\circ\text{C}$ , según se observa en la figura 2.36.

Para el intervalo espectral  $3400 - 2700 \text{ cm}^{-1}$  ( fig. 2.37 ) no existen modificaciones considerables en la frecuencia de las bandas asociadas a los modos vibracionales  $\nu_A(\text{NH}_2)$  y  $\nu_S(\text{NH}_2)$ , así como tampoco de las autoasociaciones vía puentes de hidrógeno. La banda ancha e intensa centrada en  $\sim 1680 \text{ cm}^{-1}$  para la 9MeG, en el complejo se transforma en una banda interse y aguda con dos componentes: el de mayor intensidad a  $1685 \text{ cm}^{-1}$ , atribuido a  $\nu_{\text{C=O}}$ . El de menor intensidad, que aparece a  $1660 \text{ cm}^{-1}$ , es atribuible a  $\nu$  anillo. Además, en el intervalo  $1650 - 800 \text{ cm}^{-1}$  existe una notable disminución en la intensidad de las bandas asociadas a varios modos vibracionales de grupos endocíclicos.

El espectro IR en el intervalo  $600 - 200 \text{ cm}^{-1}$  ( fig. 2.38 ) muestra dos bandas atribuidas al modo vibracional  $\nu_{\text{M-X}}$  terminal ( a  $327$  y  $272 \text{ cm}^{-1}$  ) en concordancia con las presentadas en el espectro IR del complejo  $\text{Hg}(9\text{Mehip})\text{Cl}_2$ , que aparecen a  $325$  y  $275 \text{ cm}^{-1}$  para  $\nu_{\text{M-X}}$  terminal, y en el raman a  $325$  y  $276 \text{ cm}^{-1}$  para los modos antisimétrico y simétrico. La existencia de dichas bandas descarta las estructuras donde los halógenos se encuentran como ligantes puente. Así también, el comportamiento espectral del grupo exocíclico 6-oxo sugiere sean excluidas las estructuras donde la 9MeG participara como ligante bidentado. Por último, es necesario destacar el que las frecuencias a las que aparecen las bandas  $\nu_{\text{M-X}}$  terminal, son ligeramente mayores que las correspondientes para una geometría tetraédrica.

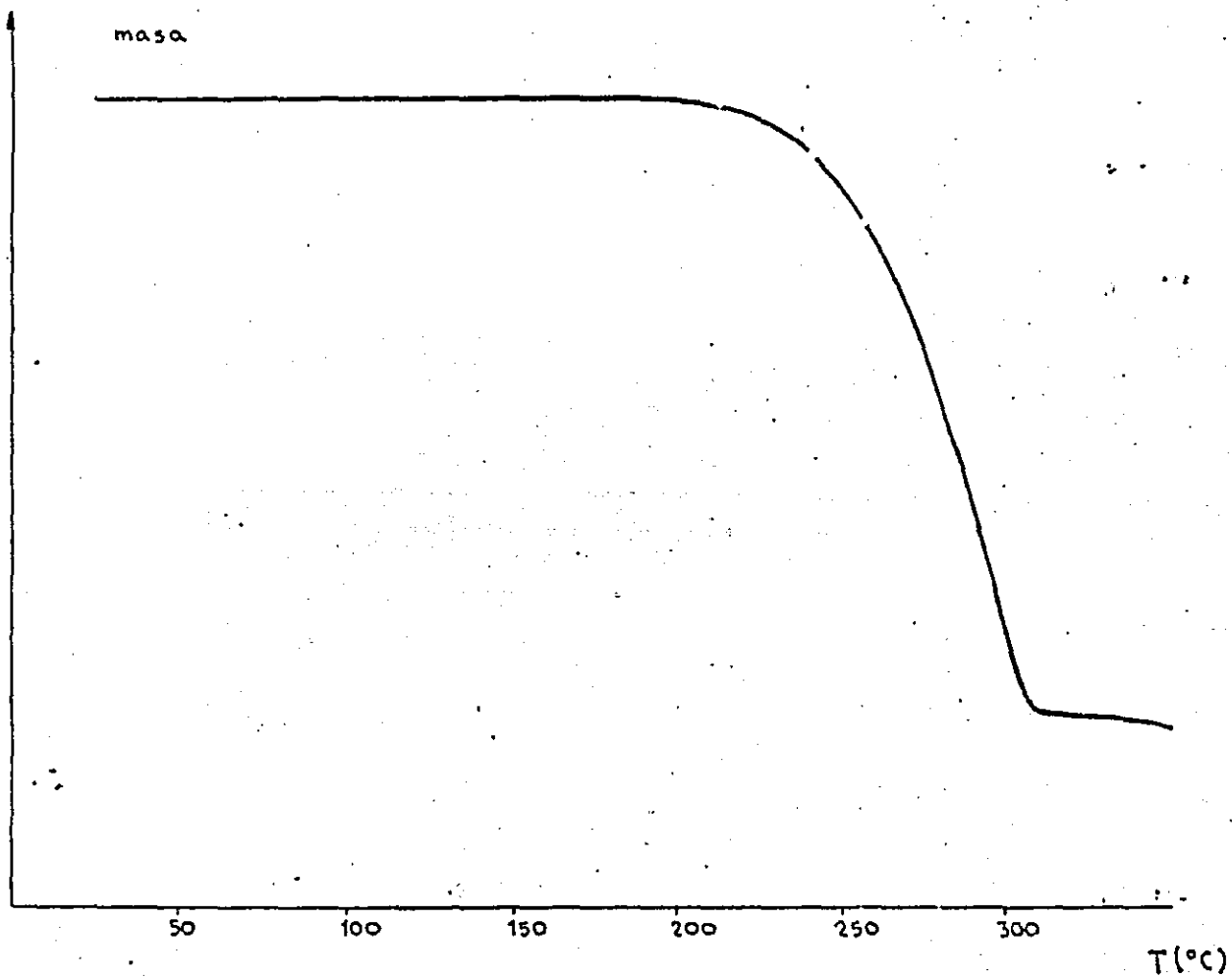


Fig. 2.36 Resultados termogravimétricos de  $\text{HgIOCl}_2$ .



fig. 2.37 Espectro IR de HgCl<sub>2</sub>.

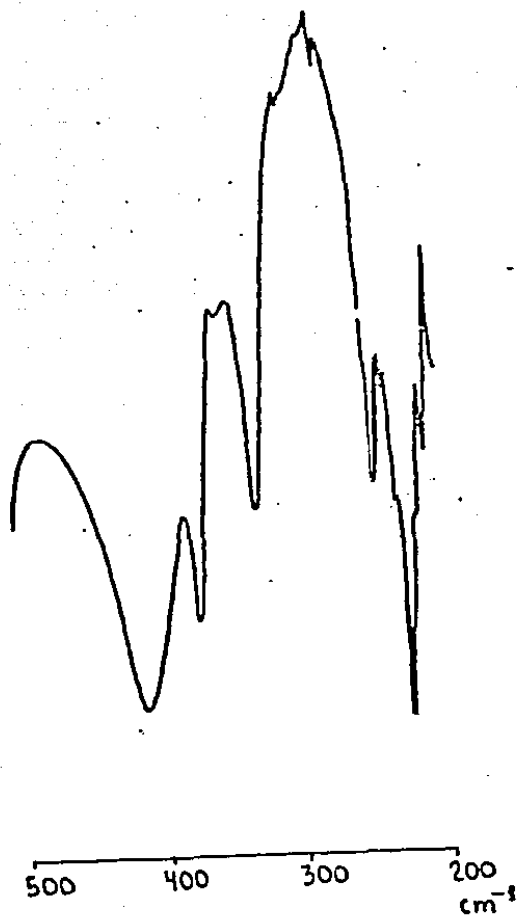


fig.238 Espectro IR de  $\text{HgCl}_2$  .



Por último, la marcada similitud espectral entre  $\text{HgCl}_2$  y  $\text{Hg}(\text{9Mehip})\text{Cl}_2$  permite sugerir para el primero una estructura análoga, que para el caso de  $\text{Hg}(\text{9Mehip})\text{Cl}_2$  es bipyramidal trigonal distorsionada ( fig. 2.39 ), estructura poco frecuente en los complejos de  $\text{Hg}^{+2}$ .

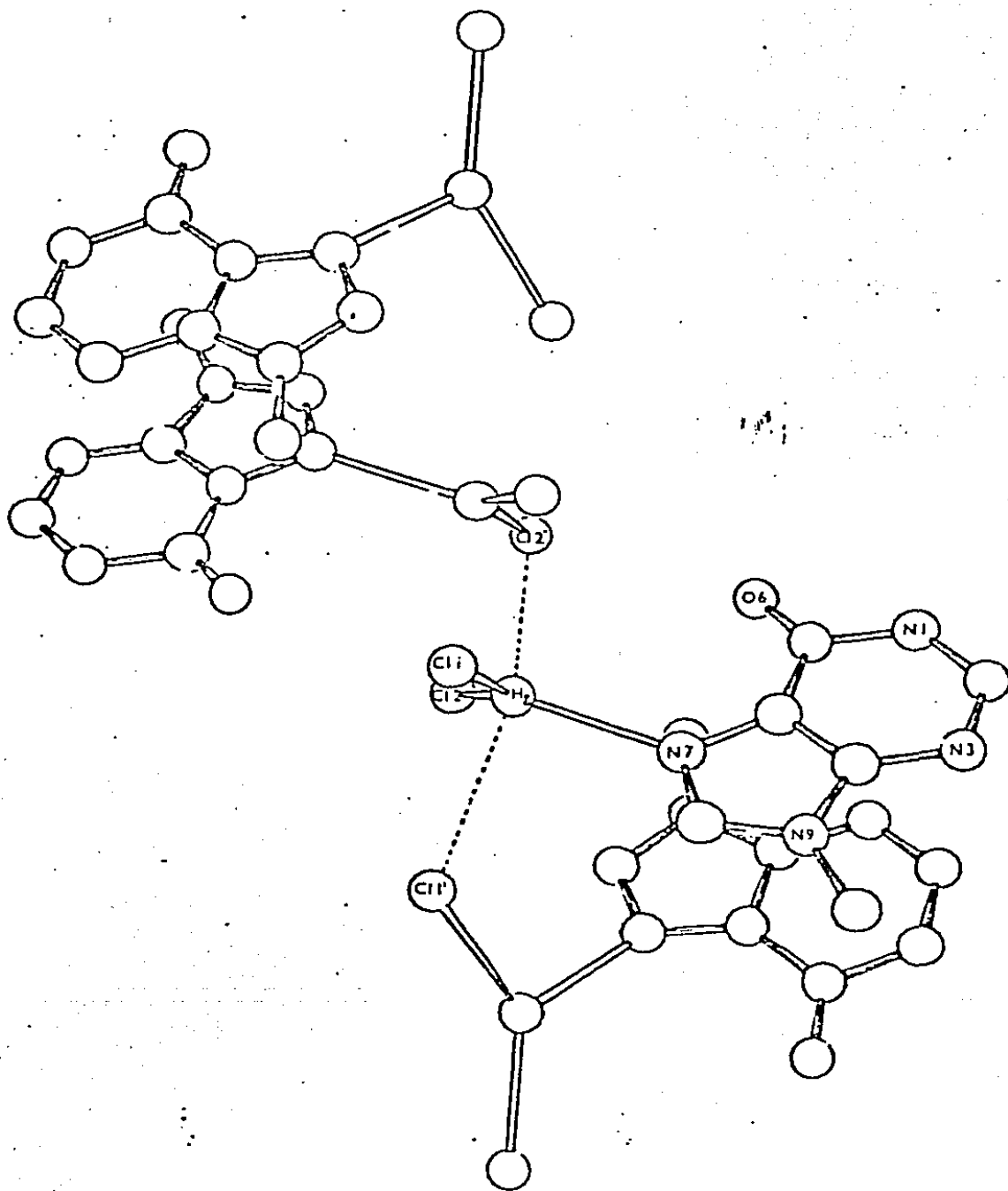
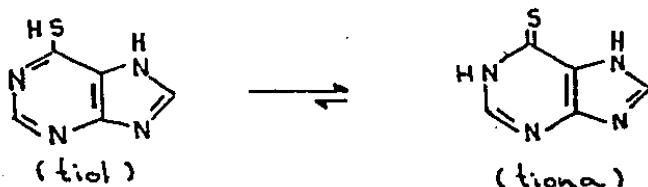


fig.2.30 Estructura cristalina de  $Hf(9Mehip)Cl_2$ .

CAPITULO IIICOMPLEJOS CON 9-ETILTIOGUANINA Y 9-n-BUTILTIOGUANINA.3.1 Introducción.

La 2-amino-6-mercaptapurina ( 6-tioguanina ) es uno de los dos derivados purínicos que se han aprobado como agentes antineoplásicos. A este respecto, los derivados que presentan la posición (9) substituida, son compuestos modelo adecuados en el estudio de los posibles modos de acción de tales agentes quimioterapéuticos.

En relación a los equilibrios tautoméricos que son factibles, tanto estudios espectroscópicos como estructuras cristalinas de la 6-mercaptapurina (113,114) y derivados, muestran que el átomo de S en el C(6) se encuentra en la forma tiona mas que en la forma tiol :



de esta forma, el predominio de la forma tiona posibilita comparar la reactividad del grupo 6-mercapto en relación al 6-oxo de los derivados purínicos discutidos en el capítulo II, frente a los iones metálicos.

Respecto a la existencia de compuestos de coordinación con la 6-mercaptapurina o derivados, solo algunas estructuras han sido reportadas (52,53). En ellos el ligante heterocíclico se une al metal vía el S(6) y el N(7). La figura 3.1 ilustra esquemáticamente la estructura del complejo de  $\text{Cu}^{+2}$  con la 6-mercapto-9-metilpurina.

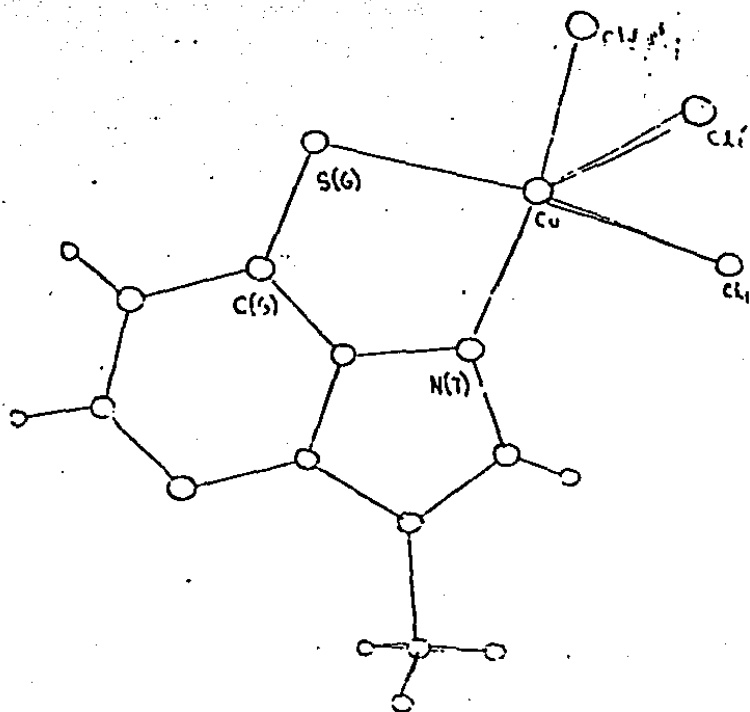


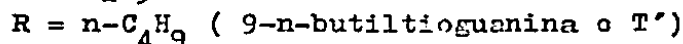
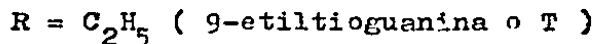
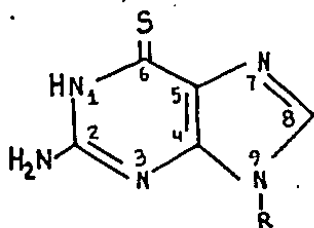
fig. 3.1 Estructura cristalina de  $[\text{Cu}(\text{SM9MP})\text{Cl}_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Los átomos  $\text{Cl}_1$  y  $\text{Cl}_1'$  actúan como puentes a átomo de Cu vecino.

Por otra parte, en relación a la existencia de complejos metálicos con derivados 9-alkil de la 6-tioguanina, no existen reportes de su síntesis y caracterización.

En el tema 3.2 se presentan y discuten los resultados experimentales concernientes a los complejos metálicos sintetizados que presentan como ligantes heterocíclicos a la 9-etiltioguanina ( = T ) y a la 9-n-butiltioguanina ( = T' ).

### 3.2 COMPLEJOS METALICOS CON 9-ETILTIOGUANINA Y 9-n-BUTILTIOGUANINA.

La representación esquemática de los ligantes de estudio en este tema, es la siguiente :



Los espectros IR de la 9-etiltioguanina ( = T ) y la 9-n-butiltioguanina ( = T' ) se muestran en las figuras 3.2 - 3.5 . Además, los complejos sintetizados y sus análisis elementales se presentan en la tabla 3.1 . Los resultados espectroscópicos se presentan en las tablas 3.2 y 3.3 .

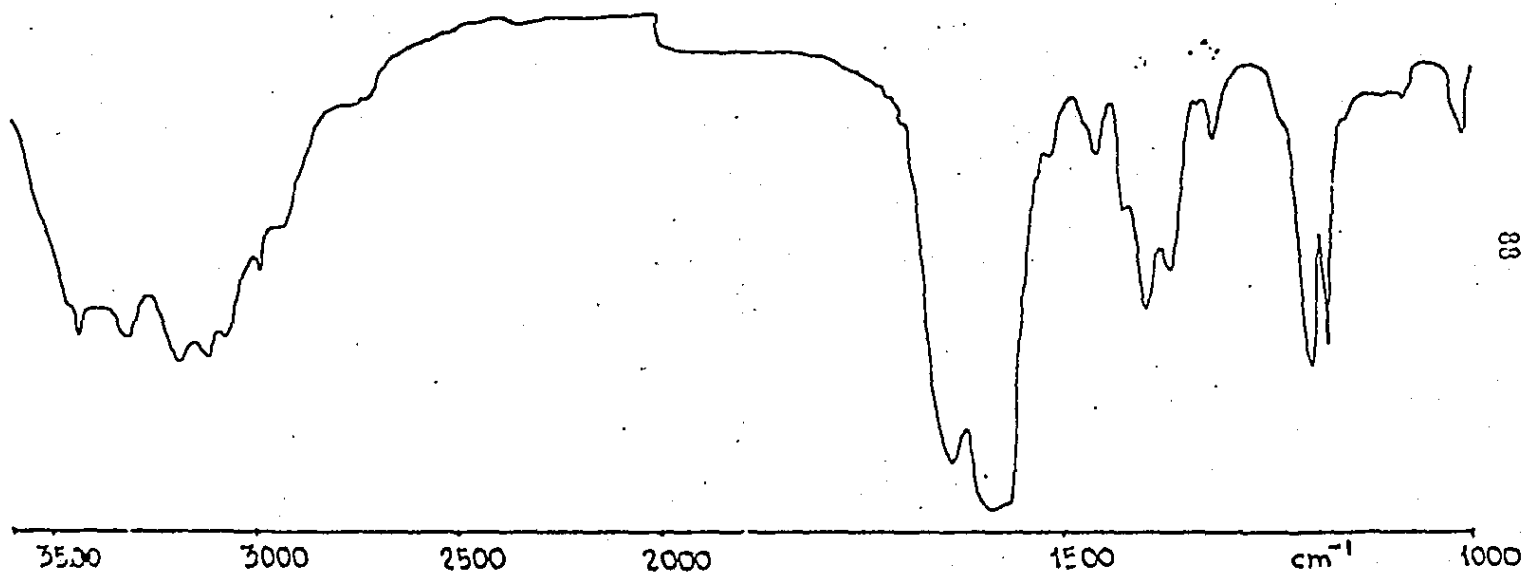
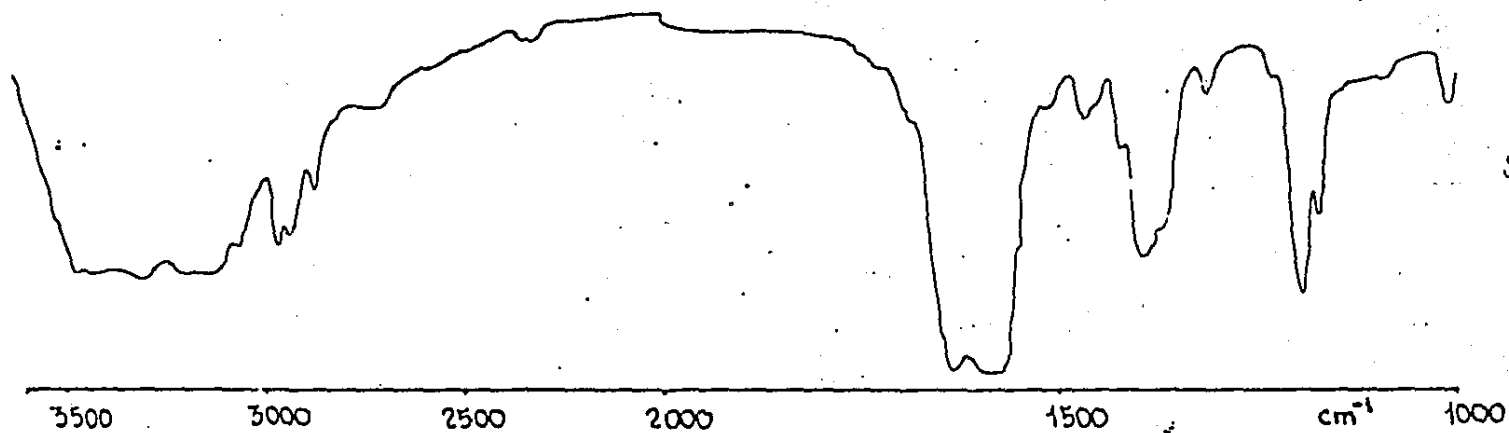


fig. 3.2 Espectro IR de la 9-etiltioguanina.(T).



68

fig. 3.3 Espectro IR de la 9-n-butiltioguanina.(T').

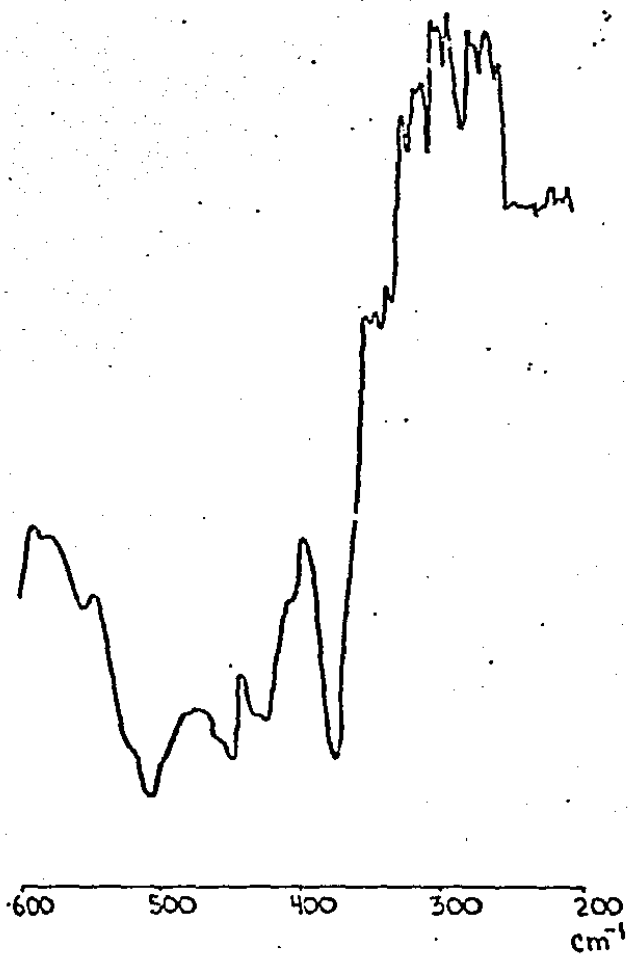


fig.3.4 Espectro IR de la 9-etiltioguanina (T).



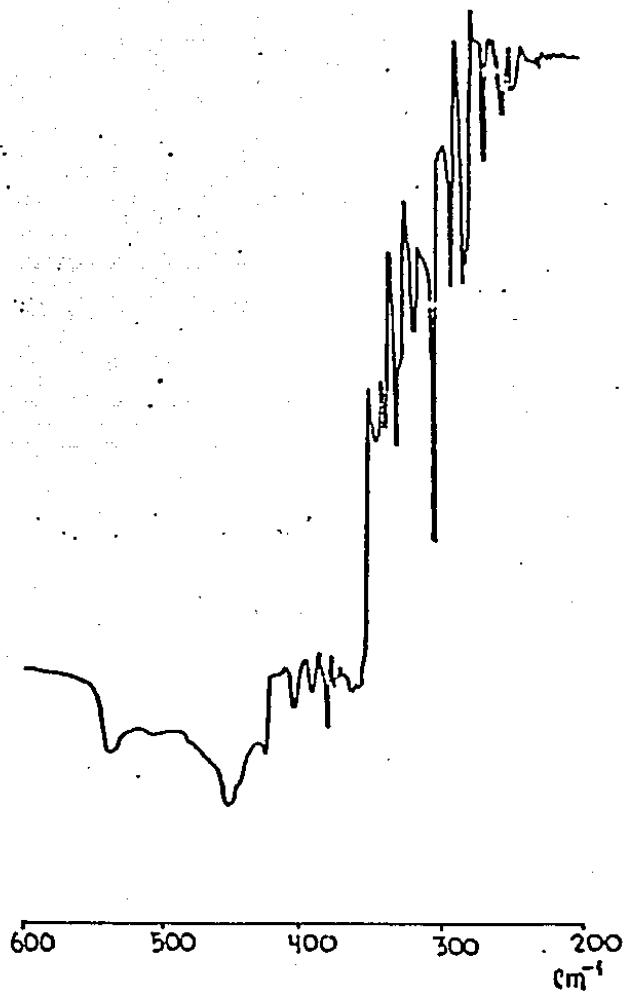


fig. 3.5 Espectro IR de la 9-n-butiltioguanina (T').

Complejo	color	Resultados analíticos		
		%C enc. calc.	%H	%N
$\text{CoTCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	verde	25.61	3.26	19.88
		24.5	3.23	20.41
$\text{NiTCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	verde	23.83	3.68	19.31
		23.29	3.63	19.4
$\text{CuTCl}_2$	café	25.53	2.69	20.86
		25.5	2.75	21.24
$\text{Fe}_2\text{TCl}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	café	14.5	2.68	12.08
	pálido	14.2	2.89	11.83
$\text{CoT}'\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	verde	29.61	4.08	18.49
		29.12	4.07	18.86

Tabla 3.1 Resultados analíticos de los complejos con 9-etil  
tio guanina(=T) y 9-n-butiltio guanina(=T').

Los porcentajes experimentales corresponden a los  
compuestos no secados previamente al análisis  
elemental.

Complejo	$\nu_{M-X^a}$	$\nu_{M-OH_2}$	$\nu_{M-N^a}$	$\nu_{M-S^a}$	no asignadas
$CoTCl_2 \cdot H_2O$	312 <u>I</u> , a 280 <u>M</u> , a		236 <u>M</u> , a	218 <u>M</u> , a'	248 <u>D</u> , a'
$CoT'Cl_2 \cdot H_2O$	305 <u>MI</u> , a 275 <u>M</u> , a		240 <u>M</u> , a	213 <u>M</u> , a	570 <u>MD</u> 323 <u>MD</u> 248 <u>M</u> , a'
$NiTCl_2 \cdot 2H_2O$			272 <u>M</u> , a	236 <u>M</u> , a	295 <u>D</u> , a 262 <u>M</u> , a 225 <u>M</u> , a'
$CuTCl_2$	295 <u>M</u> , b		270 <u>M</u> , a	238 <u>M</u> , a	226 <u>M</u> , a'
$Fe_2TCl_3 \cdot 4H_2O$	248 <u>M</u> , a		225 <u>M</u> , a	225 <u>M</u> , a	219 <u>D</u> , a' 217 <u>D</u> , a' 213 <u>D</u> , a' 209 <u>D</u> , a'

Tabla 3.2 Espectroscopía IR (  $600 - 200 \text{ cm}^{-1}$  ) de los complejos de 9-etiltioguanina ( = T ) y de 9-n-butiltioguanina ( = T' ). Al igual que en el caso de los espectros IR de los complejos del capítulo II, los espectros fueron obtenidos por triplicado.

a. asignaciones realizadas de referencias 86-109 .

$\text{CoTCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	370(27027)	600(16667) <sup>a</sup>	650(15385) <u>h</u> <sup>a</sup>
$\text{CoT'Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	404(24752) <u>h</u>	590(16949)	650(15385) <u>h</u>
$\text{NiTCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	400(25000) <u>h</u>	640(15625) <u>h</u> 700(14286)	1222(8183)
$\text{CuTCl}_2$	400(25000)	750(13333)	833(12005) <u>h</u>
$\text{Fe}_2\text{TCl}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	460(21729)		

Tabla 3.3 Longitudes de onda ( nm ) y números de onda (  $\text{cm}^{-1}$  ) de máximos correspondientes a los espectros electrónicos de los complejos con 9-etiltioguanina(=T) y 9-n-butiltioguanina(=T').

a. componentes de la banda centrada en 626(15974).

a) Complejos de cobalto.

El espectro electrónico ( fig. 3.6 ) de  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  presenta una banda cuya  $\lambda_{\text{máx}}$  es  $\sim 370 \text{ nm}$  (  $27027 \text{ cm}^{-1}$  ), atribuida a transferencia de carga. La banda intensa centrada en  $626 \text{ nm}$  (  $15974 \text{ cm}^{-1}$  ) se atribuye a la transición  ${}^4A_2(\text{F}) \longrightarrow {}^4T_1(\text{P})$  (  $\sqrt{3}$  ) para los compuestos de  $\text{Co}^{+2}$  con ambiente tetraédrico. La transición  ${}^4A_2(\text{F}) \longrightarrow {}^4T_1(\text{F})$  (  $\sqrt{2}$  ) para este mismo tipo de geometría, se asocia a la banda ancha centrada en  $1560 \text{ nm}$  (  $6410 \text{ cm}^{-1}$  ). Adicionalmente, en el extremo de mayor frecuencia de esta banda se observa un ligero desdoblamiento cuya  $\lambda_{\text{máx}}$  es  $\sim 1213,3 \text{ nm}$  (  $8244 \text{ cm}^{-1}$  ). La anchura de la banda atribuida a  $\sqrt{2}$ , pudiera ser un rasgo indicativo de una distorsión en la geometría tetraédrica. El momento magnético (  $4.6 \text{ M.B.}$ ,  $23^\circ \text{ C}$  ) es consistente con un ambiente tetraédrico en torno al  $\text{Co}^{+2}$ .

Para el complejo  $\text{CoT'Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( T' = 9-n-butiltioguanina ) el espectro electrónico ( fig. 3.7 ) presenta una banda centrada aproximadamente en  $404 \text{ nm}$  (  $24752 \text{ cm}^{-1}$  ), que se atribuye a una transferencia de carga. La banda ancha cuya  $\lambda_{\text{máx}}$  es  $590 \text{ nm}$  (  $16949 \text{ cm}^{-1}$  ) y que se asocia a la transición  ${}^4A_2(\text{F}) \longrightarrow {}^4T_1(\text{P})$  (  $\sqrt{3}$  ) para complejos tetraédricos de  $\text{Co}^{+2}$ , presenta también un componente a  $650 \text{ nm}$  (  $15385 \text{ cm}^{-1}$  ). El ligero desdoblamiento de la banda atribuida a  $\sqrt{3}$  pudiera deberse al fenómeno de acoplamiento espín - orbital y / o a una distorsión en la geometría tetraédrica. El momento magnético (  $4.85 \text{ M.B.}$ ,  $21^\circ \text{ C}$  ) se aproxima al intervalo observado en complejos de  $\text{Co}^{+2}$  con geometría tetraédrica.

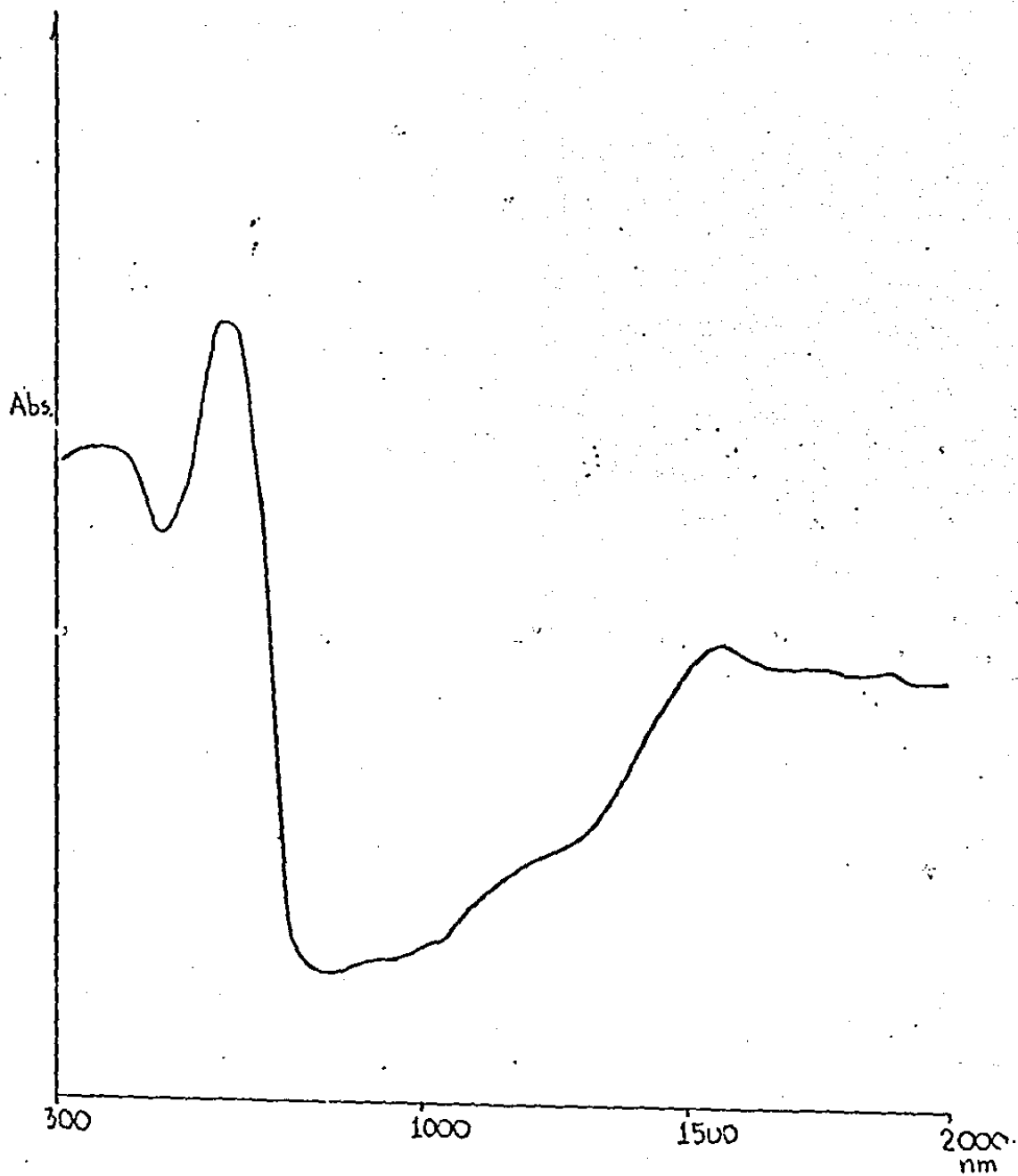


fig. 3.6 Espectro electrónico del  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

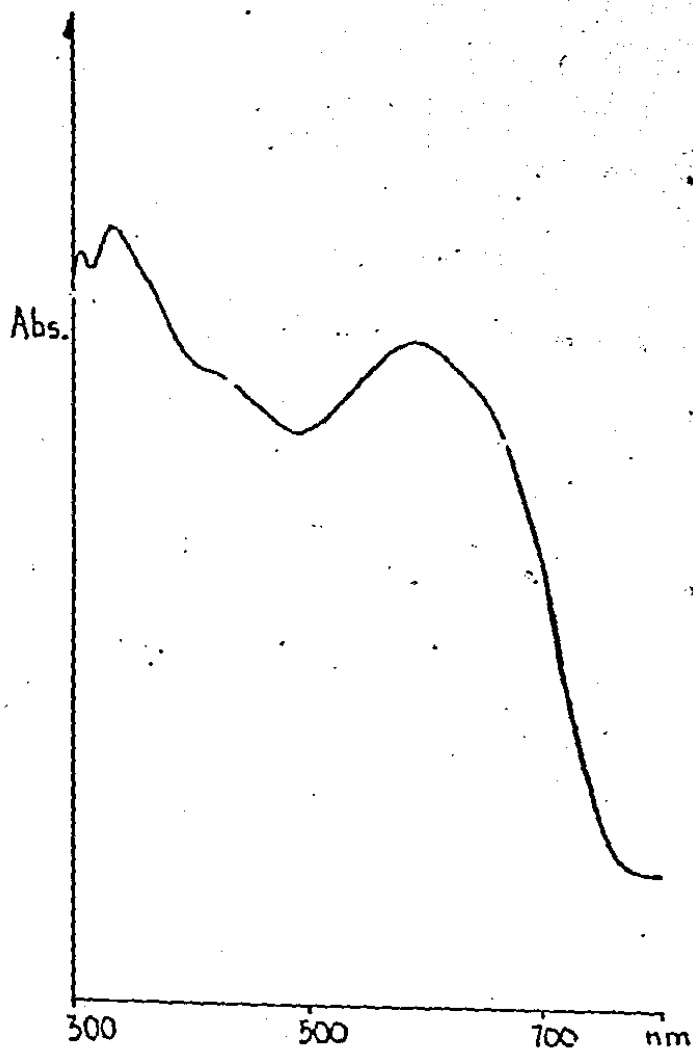


fig. 3.7 Espectro electrónico del  $\text{Co}(9\text{-n-butiltioguanina})\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

Ambos compuestos ( no secados ) al ser llevados a la terna balanza, muestran una pérdida de masa atribuible a una molécula de  $H_2O$  de cristalización : para  $CoLCl_2 \cdot H_2O$  ( % exp. = 5.3 ; % calc. = 5.25 ) . Para el  $CoL'Cl_2 \cdot H_2O$  ( % exp. = 4.86 ; % calc. = 4.85 ) . Dichas pérdidas finalizan a  $150^\circ C$ . Continuando con la elevación de temperatura, ambos compuestos descomponen sobre  $350^\circ C$  .

Para el complejo  $CoTCl_2 \cdot H_2O$ , la espectroscopía IR ( fig. 3.8 ) en el intervalo  $3500 - 2700 \text{ cm}^{-1}$  muestra que no existe una modificación en la frecuencia de las bandas asociadas a los modos vibracionales  $\nu_A NH_2$  y  $\nu_S NH_2$ . Así también, el patrón espectral de intensidad es similar al del ligante heterocíclico. La banda doblete ancha e intensa en el IR del ligante (  $1640$  y  $1585 \text{ cm}^{-1}$ , atribuidas a  $\nu$  anillo y  $\nu_{C=S}$  respectivamente, como modos vibracionales de mayor contribución) se transforma para el complejo en una banda intensa mas aguda centrada en  $1615 \text{ cm}^{-1}$  ( atribuida al modo  $\nu$  anillo ) con componentes de menor intensidad en  $1500 \text{ cm}^{-1}$  ( asignado a  $\nu_{C_4 = C_5}$  y  $\nu$  anillo ) y  $1630 \text{ cm}^{-1}$  ( sugerido como  $\nu$  anillo ). En el intervalo espectral comprendido entre  $1550$  y  $600 \text{ cm}^{-1}$  se presenta una modificación en el patrón espectral de frecuencias, así como cambios estructurales de algunas bandas asignadas a modos vibracionales de grupos endocíclicos.

En relación al complejo  $CoT'Cl_2 \cdot H_2O$ , las bandas atribuidas a  $\nu_A NH_2$  y  $\nu_S NH_2$ , centradas en  $3370$  y  $3200 \text{ cm}^{-1}$  en el ligante, no sufren modificaciones apreciables ( fig. 3.9 ) en cuanto a frecuencia e intensidad se refiere. La banda doblete ancha e intensa (  $1635$  y  $1585 \text{ cm}^{-1}$  ) cuyos componentes son asociados a la contribución de varios modos vibracionales, entre ellos  $\nu$  anillo y  $\nu_{C=S}$ , respectivamente, para el complejo se transforma en una banda mas aguda y de similar intensidad,



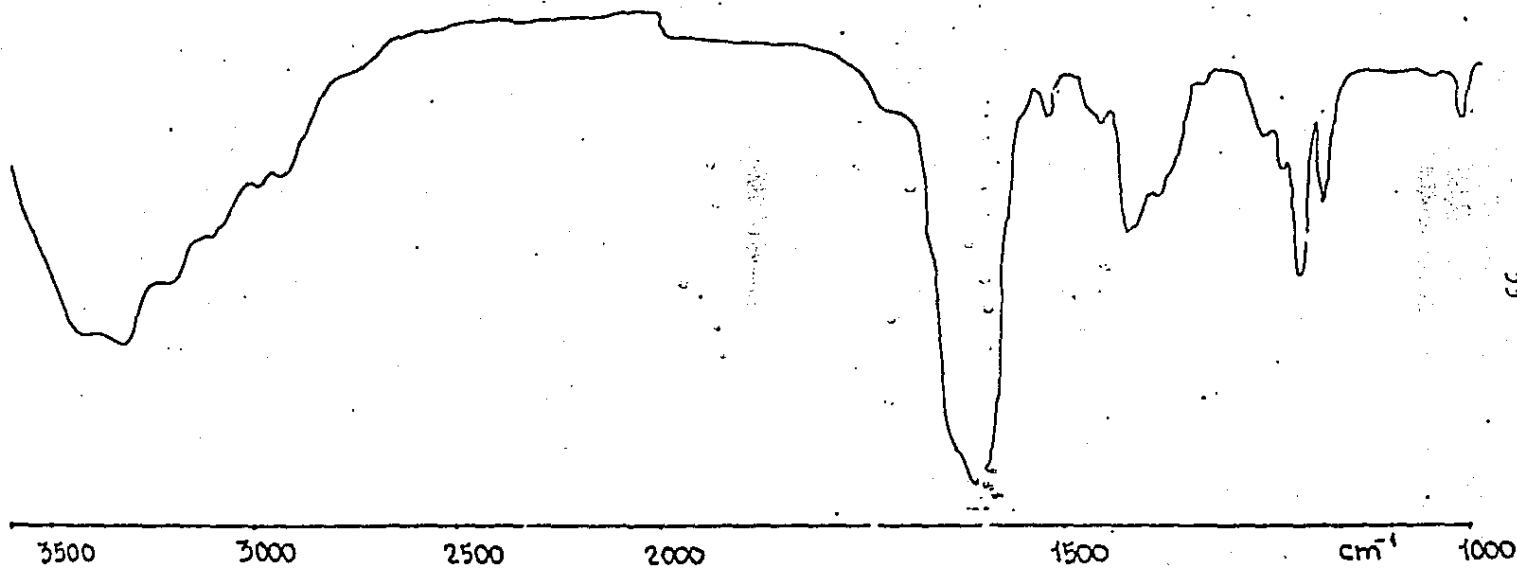


fig. 3.8 Espectro IR de  $\text{Co}(9\text{-etilto Guanina})\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

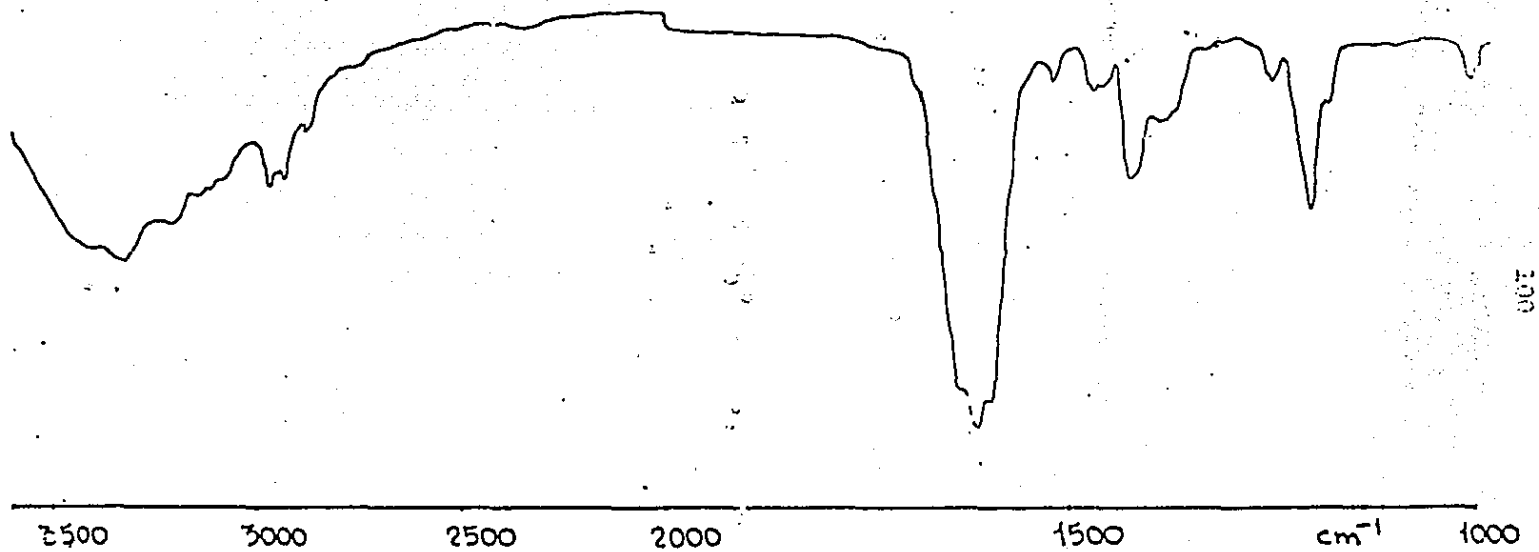


fig. 3.9 Espectro IR de  $\text{Co}(9\text{-n-butiltioguanina})\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ .

centrada en  $1615 \text{ cm}^{-1}$ , con componentes centrados en  $1635 \text{ cm}^{-1}$  (atribuido a  $\nu_{\text{anillo}}$ ) y en  $1595 \text{ cm}^{-1}$  (atribuido a  $\nu_{\text{anillo}}$  y  $\nu_{\text{C}_4=\text{C}_5}$ ). Para el intervalo espectral comprendido entre  $1550$  y  $600 \text{ cm}^{-1}$ , se presenta una notable reducción en la intensidad de las bandas, así como frecuentes desplazamientos a mayores valores de número de ondas ( $10\text{-}20 \text{ cm}^{-1}$ ).

El comportamiento de la banda comprendida entre  $1650$  y  $1550 \text{ cm}^{-1}$  para los ligantes, sugiere la alteración de ciertos modos vibracionales, entre ellos  $\nu_{\text{C}=\text{S}}$ , ya que la banda componente de menor frecuencia virtualmente desaparece en el espectro de los complejos. El comportamiento antes expuesto permite proponer una conducta diferente de los ligantes 9-etiltioguanina y 9-n-outiltioguanina frente al  $\text{Co}^{+2}$ , comparada a la mostrada por la 9-metilguanina y la 9-n-butiltioguanina en sus interacciones con el mismo metal. Esto es, el de la participación del grupo  $\delta$ -mercapto como sitio de enlace metálico.

El espectro IR ( $600 - 200 \text{ cm}^{-1}$ ) para el  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (fig. 3.10) muestra dos bandas, a  $312$  y  $280 \text{ cm}^{-1}$ , asignadas a  $\nu_{\text{M-X}}$  terminal. La banda centrada en  $236 \text{ cm}^{-1}$  es asignada a  $\nu_{\text{M-N}}$ . La unión del ligante orgánico al  $\text{Co}^{+2}$  vía el átomo de S es propuesta por la banda que aparece en  $218 \text{ cm}^{-1}$ . De manera análoga, el espectro IR del complejo  $\text{CoLCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (fig. 3.11) muestra dos bandas a  $305$  y  $275 \text{ cm}^{-1}$ , atribuidas a las vibraciones  $\nu_{\text{M-X}}$  terminal. La banda que aparece en  $240 \text{ cm}^{-1}$ , se sugiere es debida a la vibración  $\nu_{\text{M-N}}$ . La unión del ligante al metal por el S se propone por la banda que aparece en  $218 \text{ cm}^{-1}$ . La presencia de las bandas atribuidas a  $\nu_{\text{C}=\text{S}}$  está de acuerdo con el comportamiento de la banda asociada a  $\nu_{\text{C}=\text{S}}$  (como modo de mayor contribución) en el IR normal de los complejos.

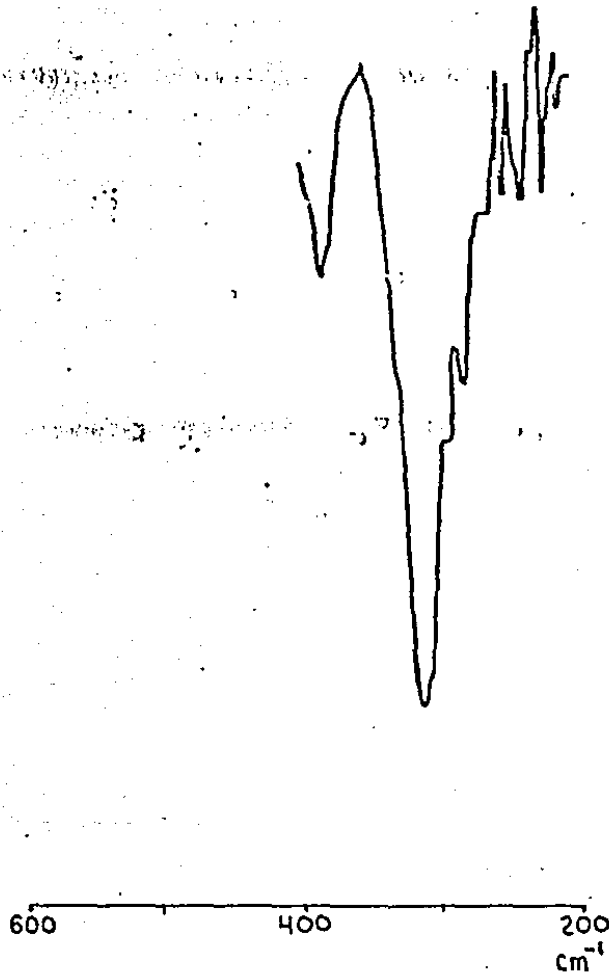


fig.3.10 Espectro IR del  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  .

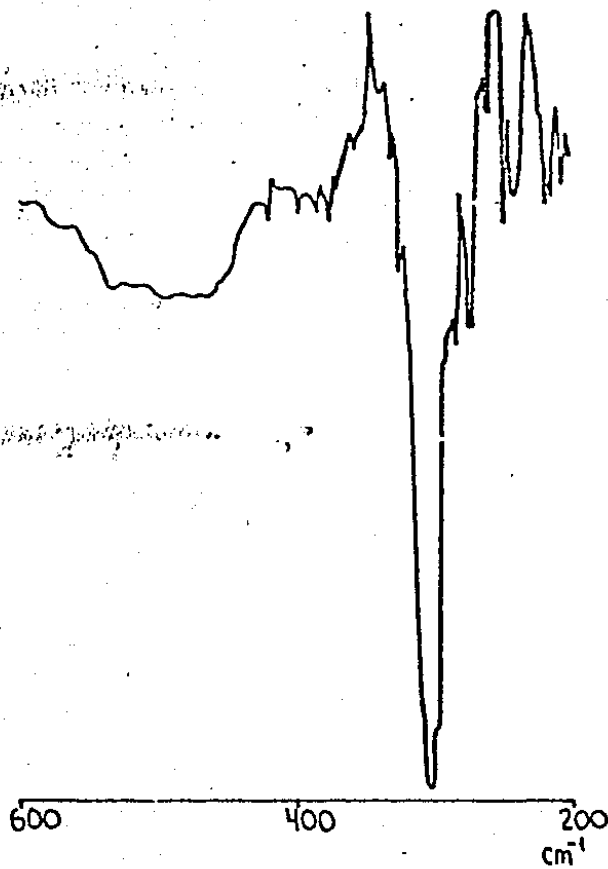


fig. 3.11 Espectro IR del  $\text{Co}(9\text{-n-butiltioguanina})\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  .

De manera adicional a lo antes discutido cabe señalar el hecho de que para el complejo  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  los cálculos de los parámetros de campo cristalino<sup>(115-117)</sup>  $Dq$  y de repulsión interelectrónica  $B$ , arrojan valores de 369 y 754  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente. Estos valores, aunados a los del resto de las transiciones, son bastante similares a los presentados por el complejo análogo estructural  $\text{Co}(\text{9Me6MP})\text{Cl}_2$ <sup>(118)</sup> (362 y 754  $\text{cm}^{-1}$  para  $Dq$  y  $B$  respectivamente).

Tomando en consideración la marcada similitud espectral entre ambos complejos ( $\text{CoCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y  $\text{Co}(\text{9Me6MP})\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), así como sus diferencias espectrales en relación a los compuestos análogos estructurales de  $\text{Co}^{+2}$  con 9-metiladenina<sup>(119)</sup> 9-metilhipoxantina<sup>(54)</sup>, 9-metilguanina y 9-n-butilguanina, cuyas frecuencias de las bandas debidas a las transiciones d-d son mayores, y donde los resultados espectroscópicos sugieren la unión de los ligantes heterocíclicos al metal vía N, y considerando además la información proporcionada por la espectroscopía IR, es razonable proponer que en los complejos que se discuten la unión del ligante purínico al  $\text{Co}^{+2}$  es vía el N y el S, formando un anillo quelato de cinco miembros.

Por último, destacando la marcada similitud entre los valores de los parámetros  $Dq$  y  $B$  para los complejos ( $X = \text{Cl}^{-1}$ ) con 9-etiltioguanina y 9-metil-6-mercaptopurina, se puede establecer que para ambos compuestos el ambiente electrónico en torno al centro metálico es también análogo. Esta analogía puede extenderse al caso del complejo con 9-n-butiltioguanina.

b) Complejos de níquel.

El patrón del espectro electrónico de  $\text{Ni}(\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O})$  es indicativo de un ambiente centrosimétrico en torno al metal. Este espectro ( fig. 3.12 ) es similar al presentado por el complejo  $\text{Ni}(\text{9Me6MP})\text{Cl}_2$ , que a su vez es concordante con una estructura polimérica octaédrica con ligantes halógeno puente. Sin embargo, las frecuencias de las bandas se identifican más con las del espectro electrónico del análogo estructural  $\text{Ni}(\text{9Me6MP})\text{Br}_2$ . Podría ser que en el caso de  $\text{Ni}(\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O})$ , análogamente a lo considerado para  $\text{Ni}(\text{9Me6MP})\text{Br}_2$ , el ligante purínico esté quelatado al metal a través de los átomos de N y S, con halógenos puente. Esto provocaría un cambio en el ambiente del  $\text{Ni}^{+2}$  a un cromóforo  $\text{NiNSCl}_4$ , y por tanto, producir un espectro con bandas a mayores frecuencias de las esperadas para uno del tipo  $\text{NiNCl}_5$  (118)

En relación a lo anterior, en el espectro IR para la región espectral comprendida entre  $3500$  y  $2700 \text{ cm}^{-1}$ , no existen ( fig. 3.13 ) cambios apreciables en el patrón de frecuencias. El patrón de intensidades es similar al de la 9-tiltioguanina. La banda ancha e intensa que en el ligante presenta dos componentes (  $1640$  y  $1585 \text{ cm}^{-1}$  ) atribuidos a  $\nu_{\text{N-H}}$  y  $\nu_{\text{C=S}}$ , respectivamente, para el complejo se transforma en una banda intensa y más aguda, centrada en  $1615 \text{ cm}^{-1}$ , con dos componentes de menor intensidad pero no resueltos, que se encuentran a  $1630$  y  $1600 \text{ cm}^{-1}$ , asociados a los modos vibracionales  $\nu_{\text{N-H}}$  y  $\nu_{\text{C}_4=\text{C}_5}$ , sucesivamente. Para el intervalo  $1550 - 600 \text{ cm}^{-1}$ , donde aparecen bandas de varios modos vibracionales de grupos endocíclicos, se presenta una modificación espectral en el patrón de frecuencias, siendo el cambio más frecuente el desplazamiento de las bandas a mayores números de ondas (  $5-15 \text{ cm}^{-1}$  ). Así también, se presentan modificaciones estructurales

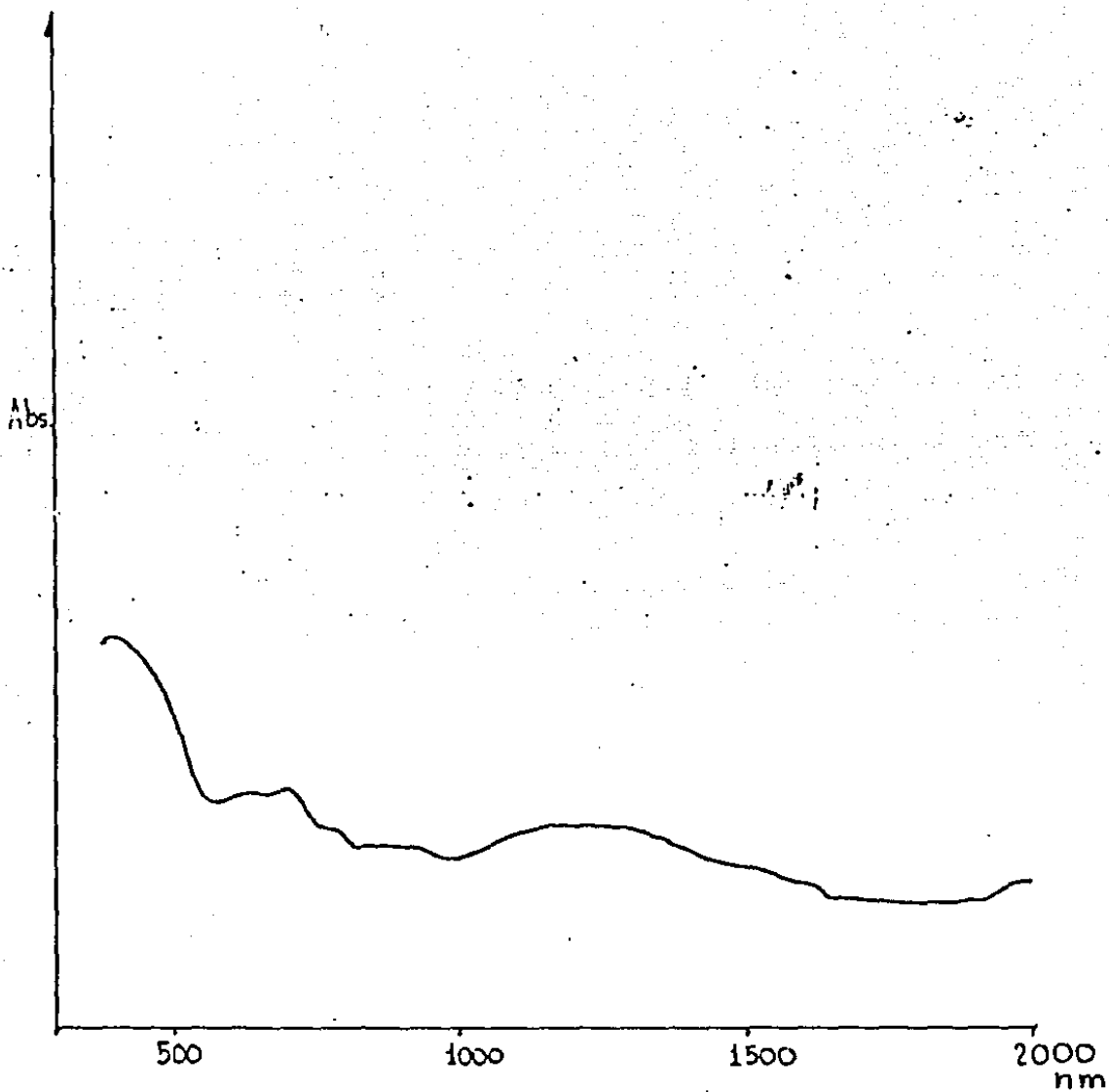


FIG. 3.12 Espectro electrónico del Ni(9- etiltioguanina)Cl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O.





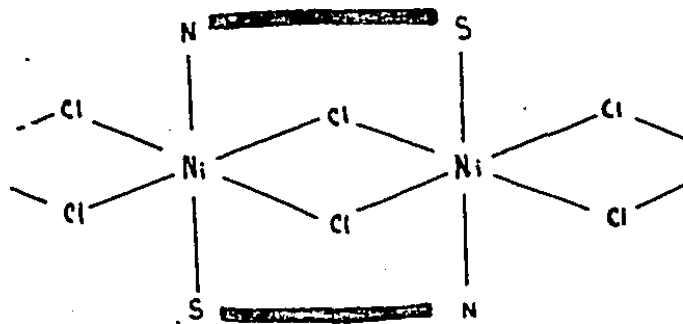
fig. 3.13 Espectro IR de Ni(9-etiltioguanine)Cl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O .

en algunas bandas.

La virtual desaparición de la banda asociada a  $\nu_{C-S}$ , así como la modificación notable en la región espectral correspondiente a diversos modos vibracionales de grupos endocíclicos, sugiere que la unión química de la 9-etiltioguanina al centro metálico es diferente a la presentada por los heterociclos con el grupo exocíclico 6-oxo, y la identifica con los que contienen al 6-mercapto. Lo anterior se complementa por la espectroscopía IR (  $600 - 200 \text{ cm}^{-1}$  ) que muestra una banda a  $272 \text{ cm}^{-1}$ , asignada a la vibración  $\nu_{N-H}$ . La unión del ligante purínico al metal vía el S se propone por la banda que aparece a  $236 \text{ cm}^{-1}$  y que se atribuye al modo vibracional  $\nu_{N-S}$ . No se identificaron bandas atribuibles a  $\nu_{N-X}$ .

Por otra parte, el valor del momento magnético ( 3.5 M.B.,  $23^{\circ}\text{C}$  ) se aproxima al rango observado en compuestos de  $\text{Ni}^{+2}$  octaédricos. Adicionalmente el termograma indica una pérdida de masa del complejo equivalente a dos moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ , de cristalización, pérdida que finaliza a  $175^{\circ}\text{C}$  ( % exp. = 9.8 ; % calc. = 9.9 ). Continuando con la elevación de la temperatura el complejo descompone apreciablemente sobre  $350^{\circ}\text{C}$ .

De esta forma, los datos disponibles permiten sugerir que una estructura factible para el  $\text{NiTCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  sería :



c) Complejos de cobre.

El complejo  $\text{CuTCl}_2$  presenta en su espectro electrónico ( fig. 3.14 ) una banda intensa centrada aproximadamente en 400 nm (  $25000 \text{ cm}^{-1}$  ), atribuida a una transferencia de carga. En el intervalo 600 - 900 nm el espectro muestra una banda de estructura compleja cuyos componentes presentan  $\lambda_{\text{máx}}$  de 750 nm (  $13333 \text{ cm}^{-1}$  ) y  $\sim 833 \text{ nm}$  (  $12005 \text{ cm}^{-1}$  ) respectivamente. El desdoblamiento sugiere una distorsión tetragonal en torno al centro metálico. El momento magnético ( 1.94 M.B.,  $23^\circ\text{C}$  ) es consistente con los valores observados para los complejos de  $\text{Cu}^{+2}$ .

El espectro IR ( fig. 3.15 ) permite observar que no existen modificaciones apreciables en los patrones de frecuencia e intensidad para las bandas asociadas a los modos vibracionales  $\nu_{\text{A}}\text{NH}_2$  y  $\nu_{\text{S}}\text{NH}_2$ . La banda ancha e intensa que en la 9-etiltioguanina es doblete ( 1640 y  $1585 \text{ cm}^{-1}$  ), en el complejo es mas agudo ( 1634 y  $1595 \text{ cm}^{-1}$  ). Estas señales se atribuyen a los modos  $\nu_{\text{anillo}}$  y  $\nu_{\text{C}_4=\text{C}_5}$ , respectivamente. En el intervalo  $1550 - 600 \text{ cm}^{-1}$  se observa un frecuente desplazamiento de bandas a mayores frecuencias, así como también modificaciones estructurales de varias de ellas. En esta región aparecen bandas asociadas a modos vibracionales de varios grupos endocíclicos. De esta manera, la marcada modificación de la banda identificada como  $\nu_{\text{C}=\text{S}}$ , así como el comportamiento espectral en la región  $1550 - 600$  sugieren un modo análogo de interacción del ligante en relación al presentado en los complejos de  $\text{Co}^{+2}$  y  $\text{Ni}^{+2}$  con 9-etiltioguanina y 3-n-butiltioguanina. Esto es apoyado por el análisis de espectro IR (  $600 - 200 \text{ cm}^{-1}$  ). La banda de intensidad media que aparece a  $270 \text{ cm}^{-1}$

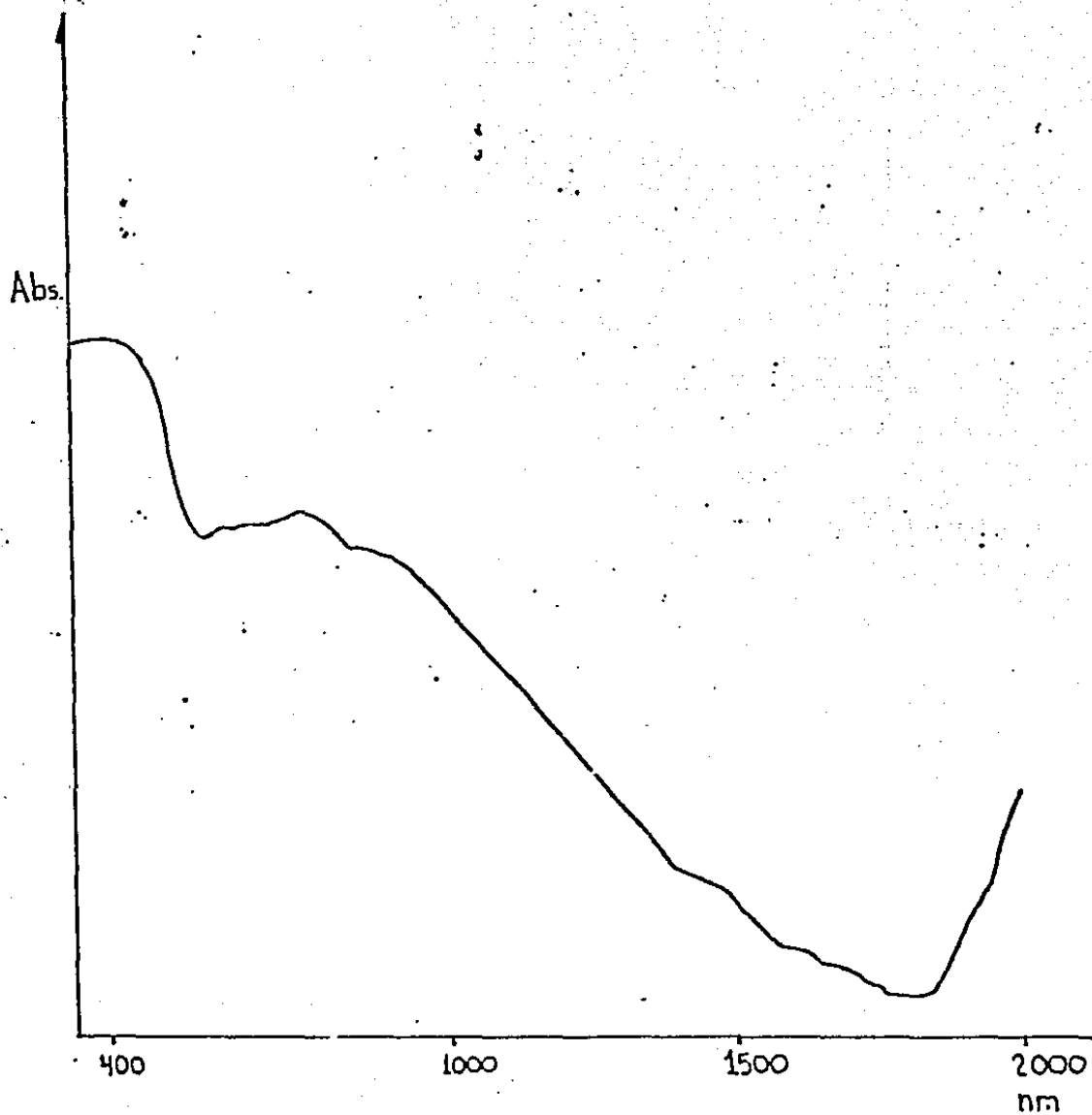
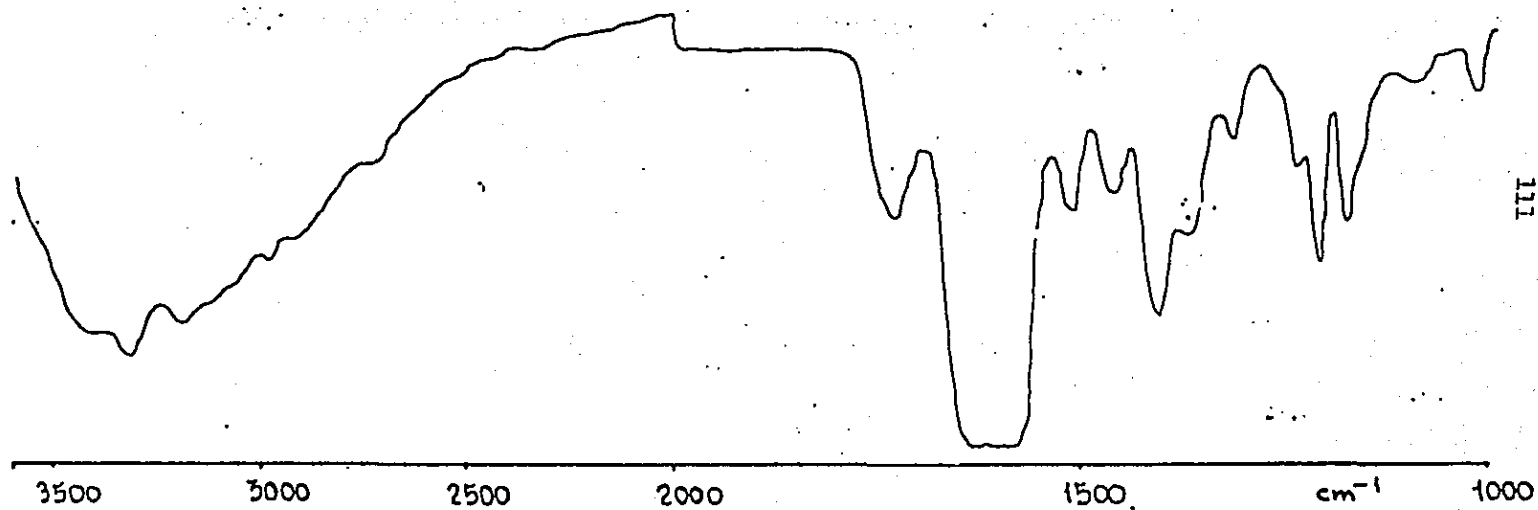


fig. 3.14 Espectro electrónico del  $\text{Ca}(9\text{-etilguanine})\text{Cl}_2$ .



111

fig. 3.15 Espectro IR de  $\text{Cu}(9\text{-etilthioguanina})\text{Cl}_2$ .

se sugiere corresponde a la vibración  $\nu_{M-N}$ . Así también, la unión M-S es propuesta por la banda centrada en  $238\text{ cm}^{-1}$ . El enlace M-X terminal se asocia con la banda ancha doblete centrada en  $295\text{ cm}^{-1}$ , con componentes en  $298$  y  $294\text{ cm}^{-1}$ . La ausencia de moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  de coordinación es corroborada por la espectroscopia IR y por los estudios termogravimétricos que indican el inicio de la descomposición térmica del complejo, sobre  $260^\circ\text{C}$ .

Por último, el espectro de r.p.e. ( banda X,  $9.502\text{ GHz}$  ) de  $\text{CuCl}_2$  ( fig. 3.16 ) no permite analizar la estructura hiperfina. El patrón espectral y el valor del parámetro  $g$  (  $2.04$  ) indican la existencia de una distorsión axial en torno al  $\text{Cu}^{+2}$ .

Considerando el conjunto de resultados discutidos anteriormente se puede plantear que el ligante orgánico está coordinado al centro metálico vía S y N, completando los dos cloros la esfera de coordinación, sugiriéndose además que existe alguna tendencia hacia la formación de enlaces intermoleculares por medio de cloros axiales vecinos. Este mismo comportamiento espectral lo presenta el complejo  $\text{Cu}(\text{9Me6MP})\text{Cl}_2$  <sup>(118)</sup>, lo cual permite que sea establecida una analogía de ambientes electrónicos en torno al  $\text{Cu}^{+2}$  para ambos complejos.

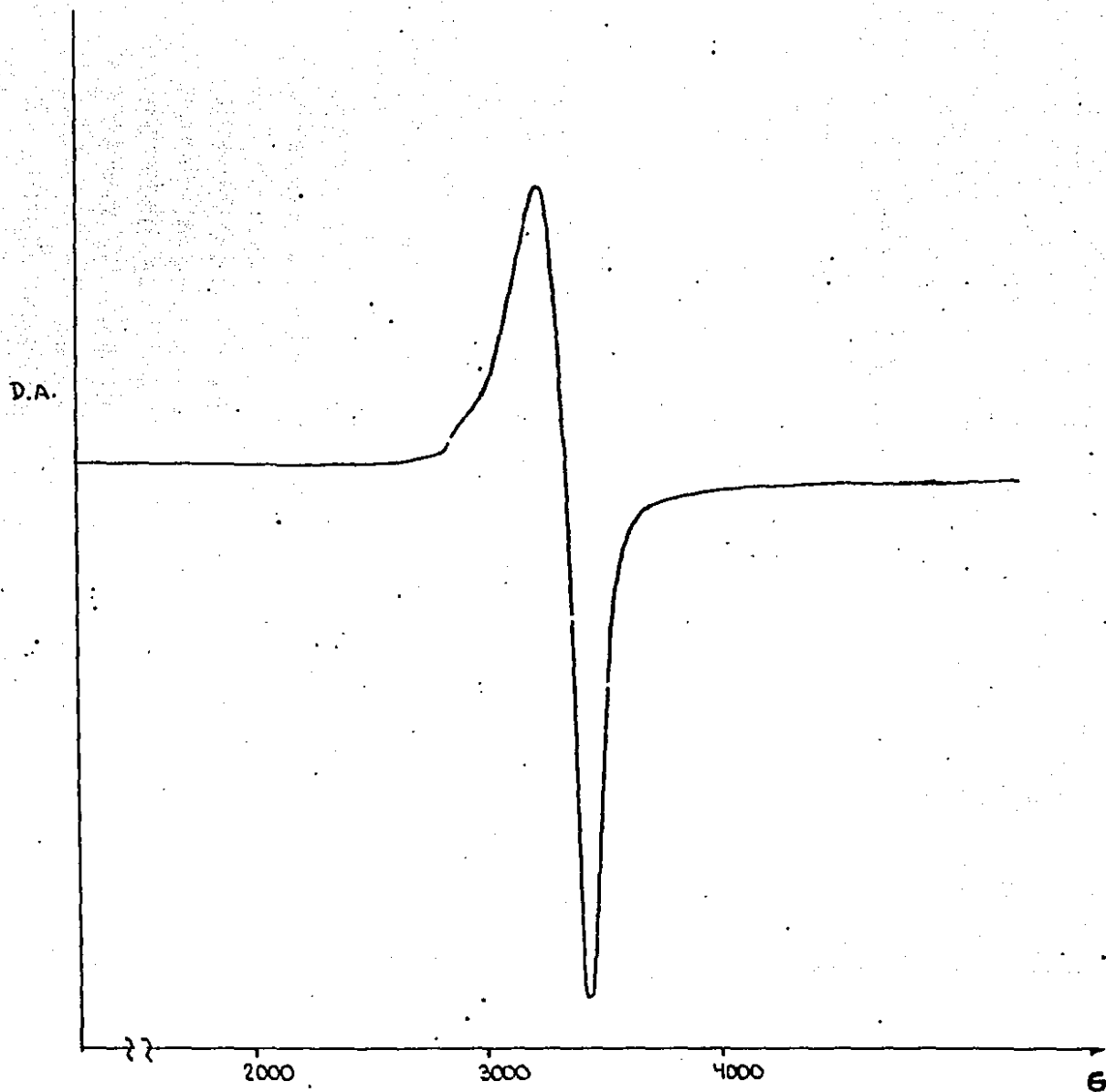


fig. 3.16 Espectro de r.p.e. del  $\text{Cu}(9\text{-etilguanine})\text{Cl}_2$ .

e) Complejos de hierro.

El espectro electrónico de  $\text{Fe}_2\text{TCI}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  presenta ( fig. 3.17 ) una banda ancha centrada en 460 nm (  $21739 \text{ cm}^{-1}$  ) asignada como una transferencia de carga, cuyo extremo de baja frecuencia se extiende hasta 750 nm. Tanto el espectro electrónico como el valor del momento magnético ( 5.0 M.B.,  $23^\circ\text{C}$  ) son indicativos de un estado de oxidación + 3 para el Fe.

El espectro IR ( fig. 3.18 ) para la región comprendida entre  $3500$  y  $2700 \text{ cm}^{-1}$  no revela una modificación apreciable en la frecuencia de las bandas asociadas a los modos vibracionales  $\nu_{\text{A}}\text{NH}_2$  y  $\nu_{\text{S}}\text{NH}_2$ , aunque si se manifiesta una variación en el patrón de intensidades de las bandas atribuidas a los modos de las autoasociaciones intermoleculares por puentes de hidrógeno. La banda ancha e intensa que en la 9-etiltioguanina tiene dos componentes, en el complejo se transforma en una banda centrada en  $1635 \text{ cm}^{-1}$ . Para el intervalo  $1500 - 600 \text{ cm}^{-1}$ , región correspondiente a varios modos vibracionales de grupos endocíclicos, existe una modificación notable en los patrones de frecuencia e intensidad. La desaparición del componente centrado en  $1585 \text{ cm}^{-1}$ , asignado a  $\nu_{\text{C=S}}$ , así como la modificación notable de las bandas debidas a los modos vibracionales de los grupos endocíclicos, son argumentos a favor de una participación de los átomos de S y N endocíclico en el ligante purínico, como sitios de unión química.

El espectro IR (  $500 - 200 \text{ cm}^{-1}$  ) muestra bandas asociadas a las uniones metal - ligante. La banda ancha que aparece centrada en  $243 \text{ cm}^{-1}$  es identificada como  $\nu_{\text{M-X}}$  terminal.



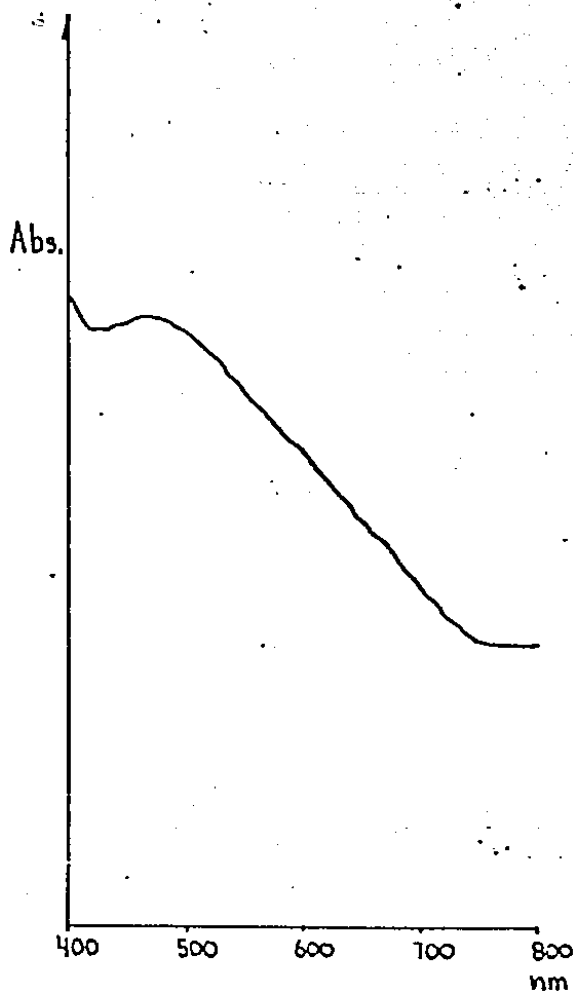
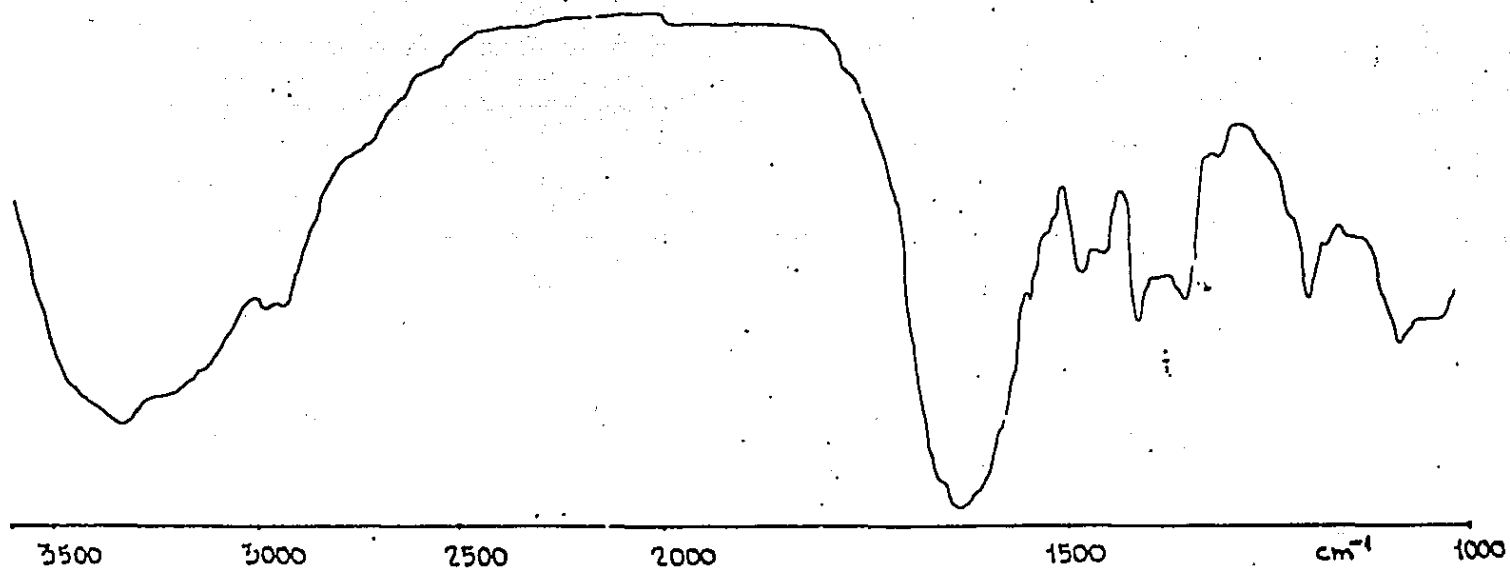


fig. 3.17 Espectro electrónico del  $\text{Fe}_2(9\text{-etilguanine})\text{Cl}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

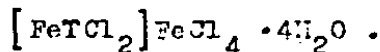


116

fig. 3.18 Espectro IR de  $\text{Fe}_2(9\text{-etilguanine})\text{Cl}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

La banda compuesta centrada en  $225 \text{ cm}^{-1}$  se encuentra dentro del intervalo correspondiente a los modos vibracionales  $\nu_{\text{M-N}}$  y  $\nu_{\text{M-S}}$ .

El valor del momento magnético y la presencia en el espectro IR de una banda, aunque débil, a  $323 \text{ cm}^{-1}$ , asociada al modo vibracional  $\nu_{\text{M-X}}$  de  $\text{FeCl}_4^{-1}$ , permite excluir de las posibilidades estructurales del complejo a las binucleares neutras. Lo anterior conduce a plantear que el complejo es de naturaleza iónica. De las diversas posibilidades que se ajustan a dicha característica se descartan a las que presentan  $\text{H}_2\text{O}$  de coordinación, debido a su ausencia en el espectro IR. De esta forma, los resultados experimentales permiten sugerir como probable la siguiente :



CAPITULO IVCONCLUSIONES.

Los complejos con 9-metilguanina y 9-n-butilguanina presentaron varias estequiometrías M:L, predominando la 1:2 ( $M^{+2} = \text{Co, Ni, Cu, Zn} ; X^{-1} = \text{Cl, Br}$ ). Los restantes fueron 1:1 ( $M^{+2} = \text{Hg} ; X^{-1} = \text{Cl}$ ), 1:3 ( $M^{+2} = \text{Mn} ; X^{-1} = \text{Cl, Br}$ ) y 1:4 ( $M^{+2} = \text{Fe} ; X^{-1} = \text{Cl}$ ).

Para los complejos con 9-etiltioguanina y 9-n-butiltioguanina la estequiometría favorecida fue la 1:1 ( $M = \text{Co}^{+2}, \text{Ni}^{+2}, \text{Cu}^{+2}, \text{Fe}^{+3} ; X^{-1} = \text{Cl}$ ).

En relación a la geometría de los complejos, los resultados sugieren que los compuestos de  $\text{Mn}^{+2}$  y  $\text{Fe}^{+2}$  resultaron octaédricos, todos los de  $\text{Co}^{+2}$  tetraédricos, los de  $\text{Ni}^{+2}$  octaédricos, los de  $\text{Cu}^{+2}$  presentaron tanto distorsiones tetragonales como un ambiente rómbico-octaédrico elongado, y los de  $\text{Zn}^{+2}$  tetraédricos, sugiriéndose para el complejo de  $\text{Hg}^{+2}$  un ambiente bipiramidal trigonal distorsionado. Todas las estructuras, con excepción de la del compuesto  $\text{Ni}(9\text{-etiltioguanina})\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  resultaron monoméricas.

Respecto a la participación del grupo amino exocíclico como sitio de unión química con los iones metálicos, las evidencias espectroscópicas indicaron que tal grupo no presenta dicha conducta. Es importante señalar que tal comportamiento está de acuerdo con su carácter poco donador (cuando no se encuentra desprotonado, como es el caso, por ejemplo, de las interacciones en disolventes no acuosos y no ionizantes) que se asocia a su vez a la transferencia de densidad electrónica del N hacia el anillo pirimidínico, necesaria para mantener la aromaticidad de éste y que se

refleja en el carácter parcial de doble enlace del C(2)-NH<sub>2</sub> (37, 55-58, 70) así como en la marcada coplanaridad del grupo con el anillo de seis miembros.

El comportamiento espectral del grupo 2-amino tampoco sugiere que el N(3) endocíclico sea sitio de enlace con los metales. Esto se puede deber tanto a factores de carácter estérico como al carácter marcadamente ácido de tal sitio (61), consecuencia a su vez de la protonación del N(1) (27, 29)

El átomo de O sobre el C(6) mostró una marcada renuencia a ser sitio de coordinación. Sin embargo es razonable que dicho sitio presente interacciones intermoleculares con ligantes donadores de puentes de hidrógeno, comportamiento que también se ha observado en estudios de estructuras cristalinas de compuestos similares.

Los resultados experimentales correspondientes a los compuestos con los ligantes purínicos que presentan el átomo de S sobre el C(6), mostraron que aquél participó como sitio de coordinación. De esta forma el átomo polarizable de S participa como un sitio altamente reactivo para la coordinación preferencial de iones metálicos. Así también lo revelan los estudios llevados a cabo en solución ( DMSO ) para la reacción entre el Hg<sup>+2</sup> y derivados tincados de guanosina (120). En ellos, los centros metálicos se enlazan principalmente a los átomos de S.

En lo concerniente a la coordinación de los ligantes empleados en el presente trabajo, vía N, todos mostraron tal conducta. Las evidencias acumuladas sugieren que es el N endocíclico en el anillo imidazólico. Lo anterior está apoyado también por la mayor capacidad de donación electrónica del N(7) (60, 66, 68, 69, 121-124)

De esta forma, para los complejos de  $\text{Co}^{+2}$  y  $\text{Cu}^{+2}$  con los ligantes que presentan el átomo de S en el C(6), se plantea la existencia de quelatos metálicos, encontrándose los ligantes coordinados al metal vía S y N, comportamiento que puede argumentarse en función de una mayor disposición del par electrónico libre del S a realizar un mejor traslape con los orbitales del ion metálico, superando los factores estéricos que pudieran inhibir la formación del anillo quelato. Para el compuesto  $\text{Ni}(9\text{-etiltioguanina})\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  las evidencias permiten sugerir que el ligante orgánico se une por N y S a dos centros metálicos vecinos.

Para los complejos con los ligantes que presentan el grupo 6-oxo es posible concluir la participación del N endocíclico libre en el anillo imidazólico, como único sitio de unión química con los iones metálicos seleccionados. A este respecto, la quelatación de centros metálicos por el N(7) y el grupo 6-oxo se ha sugerido ampliamente sobre la base de un número de evidencias físicas y espectroscópicas. Tal formación de quelatos ha sido un tema amplio en la literatura inicial y se ha propuesto continuamente, a pesar de investigaciones recientes, tanto estructurales como en solución, las cuales han fracasado en suministrar una evidencia directa para tal modo de enlace. De hecho, la única evidencia hasta ahora conocida de enlace vía C(6) y N(7) a un centro metálico, es la correspondiente al complejo de  $\text{Cu}^{+2}$  con el derivado 1,3-dimetil-2,6-dioxopurina<sup>(62)</sup>. La presencia poco favorecida de una estructura quelato involucrando el N(7) y el O(6), puede ser explicada por factores geométricos. En un modelo estructural

con longitudes de enlace Cu - O(6) y Cu - N(7) de 2.0 Å, el ángulo C(5) - N(7) - Cu es  $\sim 90^\circ$ , difiriendo por tanto  $40^\circ$  del ángulo obtenido cuando la dirección del enlace Cu - N(7) bisecta el ángulo externo C(5) - N(7) - C(8). Por último, las estequiometrias obtenidas en los compuestos sintetizados permiten considerar que cualquier tendencia para la quelatación con la participación del grupo 6-oxo, es poco probable. De acuerdo con ésto, no solo es una factible conclusión el que la quelatación directa vía O(6) - N(7) es cada vez una posibilidad más remota, sino que el peso de las evidencias indica que no se considera factible que ocurra en una extensión apreciable.

Se puede sugerir, por tanto, que los sitios de coordinación favorecidos fueron, el N endocíclico libre del anillo imidazólico para todos los ligantes, acompañado del S sobre el C(6) para la 9-etiltioguanina y la 9-n-butiltioguanina.

Por otra parte, confrontando las evidencias experimentales referentes a los complejos estudiados, con las correspondientes a los compuestos de misma estequiometría con los ligantes 9-metilhipoxantina y 9-metil-6-mercaptopurina, se observó que los iones metálicos con los derivados 6-oxo presentaron un ambiente electrónico análogo. Lo mismo resultó para los metales con los derivados 6-mercapto. Esto permite establecer la existencia de comportamientos análogos entre la 9-metilhipoxantina y la 9-metilguanina por una parte, así como entre la 9-etiltioguanina y la 9-metil-6-mercaptopurina por otra, en sus interacciones con los metales, bajo condiciones similares de reacción, en medios no acuosos.

Por último y con objeto de avanzar en el proceso de modelado, sería importante estudiar las interacciones de los principales derivados heterocíclicos que se emplearon en el presente trabajo, con diversos iones metálicos, en medio acuoso, contemplando como variables el pH y la naturaleza de los contraiones presentes en las sales metálicas, confrontando los sitios de enlace de los ligantes purínicos frente a los metales, en estas condiciones, con respecto a los propuestos en disolventes no acuosos. Además y con el fin de hacer más sistemático el estudio de la conducta de este tipo de ligantes frente a los metales, se podrían extender las anteriores consideraciones a los heterociclos 1H-pirazolo(3,4-d)pirimidina-4-ona (alopurinol) y 1H-pirazolo(3,4-d)pirimidina-4-tiona, estudiando la influencia que presenta el átomo de N libre en el anillo de cinco miembros, sobre los sitios de coordinación metálica, comparándolos con los que mostrara la guanina bajo las mismas condiciones de reacción.



CAPITULO VEXPERIMENTAL.

En los siguientes apartados se exponen los criterios seguidos en el diseño experimental, así como los compuestos sintetizados y los diversos métodos que se emplearon en la etapa de caracterización.

5.1 Condiciones de reacción.

Para todas las síntesis se empleó la relación 1:1 (M:L) debido a que ésta, por ser elevada en cuanto a la concentración del metal se refiere, favorece en mayor grado las interacciones metal - derivados purínicos. Además, dado que el estudio contempló también el establecimiento de similitudes de conducta en lo referente a las interacciones con los iones metálicos, entre la 9-metilguanina y la 9-metilhipoxantina por una parte y entre la 2-etiltioguanina y la 6-mercapto-9-metilpurina por otra, fue conveniente por tanto mantener el control de dicha variable.

Los iones metálicos seleccionados para el estudio fueron los que presentan cierta actividad biológica. Tocante a la naturaleza de sus contraiones, se utilizaron los cloruros y bromuros por varias razones, destacando entre ellas el hecho de que son los halogenuros que presentan una afinidad comparativamente baja por los constituyentes purínicos y pirimidínicos de los ácidos nucleicos<sup>(37)</sup> y el que son muy útiles en la caracterización espectroscópica de los compuestos de coordinación.

Se emplearon disolventes no acuosos, lo cual formó parte del proceso de modelado, que como una primera aproximación contempló la conveniencia de disminuir la participación del disolvente  $H_2O$ , ya que éste influye en las interacciones entre las bases purínicas ( tanto en los procesos de apareamiento como en los de interacción por apilamiento ), sobre todo si se considera que por ejemplo, la 9-metilguanina es la que presenta la mayor afinidad relativa por el  $H_2O$ , comparada frente a la 9-etiladenina y la 9-metilhipoxantina <sup>(125)</sup>, así como por razones de mayor solubilidad y reactividad.

## 5.2 Reactivos.

Las sales metálicas empleadas fueron adquiridas de las firmas comerciales J.T.Baker y Merck. Los compuestos heterocíclicos 9-metilguanina, 9-n-butilguanina, 9-etiltioguanina y 9-n-butiltioguanina fueron adquiridos de la empresa Vega Biochemicals. La 9-metilguanina y la 9-etiltioguanina fueron también sintetizadas siguiendo las técnicas reportadas por Koppel y Robins <sup>(126)</sup>. Los reactivos heterocíclicos para dichas síntesis fueron generosamente proporcionados por el Prof. R. Wilkins ( Departamento de Química, Universidad Estatal de Nuevo México, Las Cruces, Nuevo Mexico ).

## 5.3 Síntesis.

### a) Complejos metálicos con 9-metilguanina ( = L ).



1 mmol de  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  se disolvió en 150 ml de  $(CH_3)_2CO$ , obteniéndose una solución verde-café. A ella se agregó 1 mmol de 9MEG, formándose una suspensión amarillo pálido con ligante apreciable, la cual se llevó a condiciones de reflujo durante 24 horas, obteniéndose un producto sólido café claro. El

contenido del matraz se filtró y el sólido se lavó con  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ . El producto se secó a  $150^\circ\text{C}$  en la estufa durante 12 horas.

$\text{CuL}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (verde)

0.5 mmol de  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvió en 150 ml de una mezcla  $\text{CHCl}_3 - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (4:1 en volumen), obteniéndose una solución verde claro. Posteriormente se agregó 0.5 mmol de 9MeG, formándose una suspensión verde - amarillo con ligante apreciable, que al llevarse a condiciones de reflujo cambió a verde, después de 15 minutos. Al someter el contenido del matraz a un reflujo adicional, no se observó cambio adicional alguno. El contenido se filtró, obteniéndose un producto sólido verde que se lavó 2 veces con volúmenes de 40 ml de la mezcla 4:1. El producto se secó en la estufa a  $150^\circ\text{C}$  durante 12 horas.

$\text{CuL}_2\text{Br}_2$  (verde pálido)

0.5 mmol de  $\text{CuBr}_2$  se disolvió en 100 ml de  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , resultando una solución verde oscuro a la que se agregó posteriormente 0.5 mmol del ligante 9MeG, formándose una suspensión verde oscuro con ligante apreciable. Esta suspensión se llevó a reflujo, tornándose mas pálido después de 4 horas. Continuando con las condiciones de reflujo no se detectó un cambio adicional en las características de la suspensión. El contenido del recipiente se filtró, obteniéndose un producto sólido de color verde pálido, el cual se lavó 2 veces con volúmenes de 25 ml de acetona, y llevado a  $150^\circ\text{C}$  en la estufa por 12 horas.

$\text{CoL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (azul pálido)

0.5 mmol de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  se disolvió en 100 ml de  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , obteniéndose una solución azul, a la que se agregó 0.5 mmol del ligante 9MeG, formándose una suspensión azul con ligante apreciable, que al llevarse a condiciones de reflujo durante 77 horas mostró la presencia de un sólido azul pálido. El contenido

del matraz se filtró, obteniéndose un producto del mismo color, que fue resuspendido en 50 ml de  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  y filtrado de nueva cuenta. El producto se secó a  $150^\circ\text{C}$  en la estufa durante 12 horas. Realizando la síntesis en  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  bajo las mismas condiciones, se obtuvo un producto azul pálido, con el mismo análisis elemental.

$\text{CoL}_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (azul pálido)

0.5 mmol de  $\text{CoBr}_2$  se disolvió en 250 ml de la mezcla  $\text{CHCl}_3$ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (4:1), obteniéndose una solución azul, a la que se agregó 0.5 mmol de 9MeG, formándose una suspensión azul pálido con ligante en exceso, que se llevó a reflujo por 48 horas, y filtrada, obteniéndose un producto azul pálido que se lavó con 60 ml de  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  y se secó a  $150^\circ\text{C}$  por 12 horas.

$\text{NiL}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (verde pálido)

0.5 mmol de  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  se disolvió en 250 ml de la mezcla  $\text{CHCl}_3$ - $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (4:1) para formar una solución amarillo-verde pálido. A ésta se agregó 0.5 mmol de 9MeG formándose una suspensión verde amarillo con ligante excedente, que se llevó a reflujo durante 72 horas. El sólido que constituyó el sedimento fué de color verde amarillo. La mezcla de reacción se filtró, obteniéndose un producto de color verde pálido, que se resuspendió en 25 ml del mismo disolvente y se filtró nuevamente para ser llevado a un lavado adicional con 20 ml de la mezcla. El producto (verde pálido) se secó a  $150^\circ\text{C}$  durante 12 horas.

$\text{NiL}_2\text{Br}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  (azul pálido)

0.5 mmol de  $\text{NiBr}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  se disolvió en un volumen de 250 ml de la mezcla (4:1), obteniéndose una solución verde pálido. A ella se agregó 0.5 mmol de 9MeG, formándose una suspensión verde-amarillo pálido con ligante apreciable, la cual se reflujo durante 48 horas. La suspensión resultante se filtró, obteniéndose un producto sólido de color verde pálido que se resuspendió y

filtró 2 veces empleando volúmenes de 25 ml del mismo disolvente. El producto (azul pálido) se llevó a secado a 150°C por 12 horas.

MnL<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>·3H<sub>2</sub>O (blanco)

0.5 mmol de MnCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O se disolvió en 250 ml de la mezcla (4:1), resultando una solución incolora. Posteriormente se agregó 0.5 mmol de 9MeG, formándose una suspensión blanquecina con ligante orgánico apreciable. La suspensión se llevó a reflujo por 72 horas y la suspensión blanca se filtró. El producto sólido blanco se purificó lavándolo 2 veces con volúmenes de 25 ml del mismo disolvente, y posteriormente se secó a 150°C durante 12 horas.

MnL<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (blanco)

0.5 mmol de MnBr<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O se disolvió en 250 ml de la mezcla (4:1), obteniéndose una solución incolora. A ésta se agregó 0.5 mmol de 9MeG, resultando una suspensión blanquecina con 9MeG apreciable, la cual se llevó a reflujo por 48 horas resultando una suspensión blanca que se filtró, siendo el producto un sólido blanco que se purificó lavándolo con 25 ml del disolvente. Dicho producto de reacción se secó a 150°C durante 12 horas.

ZnL<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (blanco)

0.5 mmol de ZnCl<sub>2</sub> se disolvió en 250 ml de la mezcla (4:1). Posteriormente se agregó 0.5 mmol del ligante orgánico produciéndose una suspensión blanquecina con exceso de 9MeG. La mezcla de reacción se llevó a reflujo por 77 horas, observándose un sedimento blanco. El contenido del matraz se filtró y el sólido blanco se resuspendió 2 veces con volúmenes de 25 ml del disolvente y se filtró, para posteriormente secarlo a 150°C durante 12 horas.

ZnL<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> ( blanco )

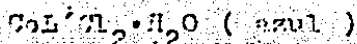
0.5 mmol de ZnBr<sub>2</sub> se disolvió en 250 ml de la mezcla (4:1), agregándose posteriormente 0.5 mmol de 9MeG. La suspensión blanquecina con ligante orgánico apreciable se llevó a reflujo por 77 horas, permaneciendo al final una suspensión blanca. Esta se filtró y el producto sólido se resuspendió y filtró 2 veces empleando volúmenes de 25 ml del mismo disolvente. El producto blanco se secó a 150°C por 12 horas.

HgCl<sub>2</sub> ( blanco )

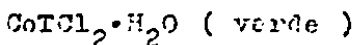
0.5 mmol de HgCl<sub>2</sub> se disolvió en 250 ml de la mezcla (4:1). 0.5 mmol del ligante orgánico se agregó produciéndose una suspensión blanquecina con exceso de 9MeG. El contenido del matraz se reflujo durante 6 días, obteniéndose una suspensión blanca. Esta se filtró, obteniéndose un sólido blanco que se resuspendió en 25 ml del mismo disolvente, se filtró y se lavó con 50 ml de la misma mezcla (4:1). Practicando estas tres operaciones una vez más, se obtuvo un sólido blanco que se llevó a 150°C para su secado. Empleando HgBr<sub>2</sub> bajo similares condiciones de reacción, el producto obtenido arrojó un análisis elemental pobre.

FeL<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> ( café claro )

0.5 mmol de FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O se disolvió bajo atmósfera de N<sub>2</sub> en 250 ml de la mezcla (4:1) previamente saturada de nitrógeno. A la solución de color verde pálido se agregó en las mismas condiciones 0.5 mmol de 9MeG y la suspensión blanquecina resultante se llevó a reflujo en atmósfera inerte por 16 horas, resultando una suspensión café claro. El contenido del matraz se filtró bajo N<sub>2</sub> y el sólido se lavó con 50 ml del mismo disolvente y se colocó en el desecador durante 48 horas.

b) Complejos metálicos con 9-n-butilguanina ( = E ).

0.4 mmol de 9-n-butilguanina se disolvió bajo reflujo en 50 ml de una mezcla  $\text{CHCl}_3 - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  ( 1:1 ), obteniéndose una solución incolora, a temperatura ambiental. A ella se agregó 0.4 mmol de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y la solución adquirió un color azul. La solución resultante se llevó a reflujo durante 24 horas, no existiendo un cambio posterior en la coloración. La solución se concentró a presión reducida, obteniéndose un líquido viscoso azul que se trató con 25 ml de  $\text{CH}_3\text{COOH}_5\text{C}_2$ , precipitando un producto sólido del mismo color. El contenido del matraz se filtró y el producto azul aislado se lavó en repetidas ocasiones con abundante  $\text{CH}_3\text{COOH}_5\text{C}_2$  y se secó a  $150^\circ\text{C}$  durante 12 horas.

c) Complejos metálicos con 9-etiltioguanina ( = T ).

0.5 mmol de 9-etiltioguanina se disolvió en 100 ml de la mezcla  $\text{CHCl}_3 - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  ( 1:1 ) en condiciones de reflujo, resultando una solución amarillo pálido. A la temperatura ambiental se agregó 0.5 mmol de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , obteniéndose una solución de color verde intenso. La solución se llevó a reflujo por 24 horas, no observándose un cambio adicional de coloración. La solución resultante se concentró a presión reducida obteniéndose un líquido viscoso verde, que se disolvió en 25 ml de  $\text{CH}_3\text{COOH}_5\text{C}_2$ , precipitando un sólido del mismo color. La filtración permitió aislar un producto sólido verde que se lavó en repetidas ocasiones con abundantes porciones de  $\text{CH}_3\text{COOH}_5\text{C}_2$ . El producto se secó a  $150^\circ\text{C}$  durante 12 horas.

NiCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (verde)

0.5 mmol de 9-etiltioguanina se disolvió en 100 ml de la mezcla CHCl<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (1:1) a condiciones de reflujo. A la solución amarillo pálido se agregó, a temperatura ambiental, 0.5 mmol de NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, obteniéndose una solución verde, la cuál se llevó a reflujo por 24 horas, no obteniéndose un cambio posterior de coloración. La solución resultante se concentró a presión reducida, obteniéndose un líquido viscoso de color verde pálido que se disolvió en 25 ml de CH<sub>3</sub>COOH·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, precipitando un sólido verde claro. La filtración permitió aislar un producto verde que se lavó en repetidas ocasiones con abundantes porciones de CH<sub>3</sub>COOH·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> y se secó a 150°C por 12 horas.

CuCl<sub>2</sub> (anaranjado)

0.5 mmol de 9-etiltioguanina se disolvió a condiciones de reflujo en 100 ml de la mezcla CHCl<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (1:1). A temperatura ambiental a la solución amarillo pálido se le agregó 0.5 mmol de CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O. La solución café oscuro se llevó a reflujo por 24 horas, resultando una suspensión anaranjada que se filtró, aislándose un sólido del mismo color que se lavó 2 veces con volúmenes de 25 ml del mismo disolvente. El producto se secó a 150°C por 12 horas.

Fe<sub>2</sub>TCl<sub>6</sub>·4H<sub>2</sub>O (café claro)

0.25 mmol de FeCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O se disolvió en 100 ml de la mezcla CHCl<sub>3</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (1:1) previamente saturada de N<sub>2</sub>. A la solución verde pálido se agregó en las mismas condiciones 0.25 mmol de 9-etiltioguanina y la suspensión amarillo claro se reflujo en atmósfera inerte por 7 horas, resultando una solución amarilla. Esta se concentró bajo las mismas condiciones inertes y a presión reducida, obteniéndose un líquido viscoso amarillo, al que se agregaron 20 ml de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH anhidro y 20 ml de n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>. El precipitado obtenido de color café pálido se filtró y lavó con



$n\text{-C}_6\text{H}_{14}$  y finalmente se colocó en el desecador por 48 horas.

d) Complejos metálicos con 9-n-butiltioguanina (=T').

$\text{CoT}'\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (verde)

0.43 mmol de 9-n-butiltioguanina se disolvió bajo condiciones de reflujo en 50 ml de la mezcla  $\text{CHCl}_3\text{-C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (1:1). A temperatura ambiental a la solución incolora se agregó 0.43 mmol de  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , obteniéndose una solución verde que se llevó a reflujo por 24 horas sin presenciarse cambios adicionales de coloración. La solución resultante se concentró a presión reducida hasta la obtención de un líquido viscoso verde que se trató con 25 ml de  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , precipitando un sólido del mismo color. La filtración permitió aislar el producto que se lavó posteriormente varias veces con  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . El producto sólido se secó a  $150^\circ\text{C}$  por 12 horas.

Respecto al rendimiento en las síntesis, éste fue superior al 80% en todos los casos.

Todos los complejos carecen de punto de fusión, descomponiendo la mayoría sobre  $350^\circ\text{C}$ .

No fue posible determinar las conductividades eléctricas, debido a la baja solubilidad de los complejos y a la falta de muestra.

5.4 Métodos físicos.

Los espectros infrarrojo fueron obtenidos en los espectrómetros P. Elmer Mod. 599 - B ( $4000 - 200 \text{ cm}^{-1}$ ) y P. Elmer Mod. 299 - B ( $500 - 200 \text{ cm}^{-1}$ ) en la División de estudios de Posgrado de la Facultad de Química y en el Instituto de Investigación de Materiales, de la U.N.A.M., respectivamente. Para el intervalo  $4000 - 200 \text{ cm}^{-1}$  las muestras fueron compactadas a pastilla con CsI. Para el intervalo  $500 - 200 \text{ cm}^{-1}$  las muestras fueron mezcladas con Petrolato y corridas en forma de película delgada soportada entre placas de polietileno rígido.

Los espectros electrónicos en estado sólido por el método de reflectancia difusa<sup>(127)</sup> fueron obtenidos respectivamente en los espectrómetros Varian 17( 800 - 300 nm ) de la U.A.M. , Ixtapalapa y Beckman DK-2( 2000 - 300 nm ) del Departamento de Química del Colegio Imperial de Ciencia y Tecnología, Londres. Las muestras fueron finamente pulverizadas y colocadas entre dos cubreobjetos que se unieron por sus extremos con cinta adhesiva transparente. Una referencia preparada en la misma forma se colocó en el haz de referencia.

Las mediciones de resonancia paramagnética electrónica se efectuaron a temperatura ambiental empleando muestras sólidas en polvo y utilizando la banda X de un espectrómetro Varian 14 del Departamento de Química del Colegio Imperial de Ciencia y Tecnología, Londres.

Las susceptibilidades magnéticas se determinaron empleando muestras sólidas a temperatura ambiental empleando una balanza diseñada bajo el método de Gouy y ubicada en el Instituto de Química, U.N.A.M. El aparato se calibró empleando las referencias habituales para tal fin.

Los resultados termogravimétricos se obtuvieron empleando una termobalanza Dupont Mod. 990 ( División de estudios de Posgrado de la Facultad de Química, U.N.A.M. ). La temperatura de las muestras ( sin secado previo que eliminara su humedad ) se modificó de 25 a 400°C a una velocidad de 5°C - min<sup>-1</sup>, empleando una corriente de H<sub>2</sub> como fluido de arrastre. De las gráficas obtenidas se calcularon el número de moléculas de H<sub>2</sub>O que fueron eliminadas por la elevación de la temperatura, así como los intervalos de esta última a los que dichas pérdidas ocurrieron. La presencia de

moléculas de  $H_2O$  de cristalización en los complejos de Ni(II), Co(II) y Mn(II) con 9-metilguanina y en los de Co(II), Ni(II) y Fe(III) con 9-etiltioguanina y 9-n-butiltioguanina, es corroborada por el hecho de que estos compuestos previamente secados a  $150^{\circ}C$ , al ser colocados al ambiente, adquieren de nueva cuenta el estado de hidratación.

Los espectros raman para los complejos de Zn fueron obtenidos en un espectrómetro Spex Ramalog 5 con detector DPC-2 empleando un laser de kriptón, del Departamento de Química, Colegio Imperial de Ciencia y Tecnología, Londres.

Los análisis elementales se obtuvieron en el microanalizador del Departamento de Química, Colegio Imperial de Ciencia y Tecnología, Londres. Las muestras fueron analizadas sin ser secadas previamente al alto vacío.

APÉNDICES.Apéndice I.

Los espectros electrónicos de los complejos sintetizados en este estudio fueron asignados considerando los intervalos de longitud de onda en los cuales aparecerían las transiciones electrónicas esperadas para las geometrías propuestas, tomándose en cuenta la información proveniente de los análisis elementales, termogramas, momentos magnéticos, espectroscopía IR (  $4000-600 \text{ cm}^{-1}$  ) y de resonancia paramagnética electrónica. La proposición espectral para cada complejo se confrontó con la asignación de la espectroscopía electrónica realizada<sup>(1,127)</sup> para complejos similares caracterizados estructuralmente. Por ejemplo, para los complejos de Cu(II) se predice que las transiciones d-d aparecen por lo general en el intervalo 600 - 900 nm. En función de la distorsión respecto a la geometría octaédrica se esperaría un desdoblamiento de la banda ancha, debido a la existencia de un mayor número de transiciones permitidas. De la misma forma, para los complejos de Co(II) con geometría tetraédrica se esperaría una banda intensa en la región visible asociada a la tercera transición permitida, apareciendo las dos primeras transiciones permitidas en el IR cercano. Los complejos de Co(II) octaédricos mostrarían en el espectro visible una banda menos intensa desplazada a menor longitud de onda y que corresponde a la transición  $\nu_3$ . En los complejos de Ni(II) con geometría octaédrica aparecerían las bandas  $\nu_3$  y  $\nu_2$  en la región visible y  $\nu_1$  en el IR cercano.

Por otra parte, las bandas de los espectros IR (  $600 - 200 \text{ cm}^{-1}$  ) se asignaron confrontando la información acumulada, con las asignaciones espectroscópicas correspondientes a las vibraciones metal - ligante realizadas<sup>(86-109)</sup> para una serie amplia de complejos caracterizados tanto espectroscópicamente como estructuralmente, tomando en cuenta estados de oxidación, estequiometrías y ligantes similares enlazados al metal.

Como se ha observado, por lo general la intensidad de las bandas debidas a los modos vibracionales de tensión metal - halógeno es mayor que la correspondiente a la de las bandas metal - nitrógeno. Desafortunadamente no fue posible asignar en todos los casos las bandas metal - halógeno, debido tanto a la pobre resolución espectral como a las limitaciones físicas de los espectrómetros empleadas.

REFERENCIAS

- 1) F. A. Cotton y G. Wilkinson, "Advanced Inorganic Chemistry", 4a. Ed., John Wiley & Sons, N.Y., 1980.
- 2) E. I. Ochai, "Bioinorganic Chemistry: an introduction", Allyn & Bacon Inc., Boston, 1977; J. Chem. Educ., 51, 235 (1974).
- 3) E. Frieden, Scientific American, Julio, 52 (1972).
- 4) W. F. Ganong, "Review of Medical Physiology", Lange Medical Pu., 1969.
- 5) G. L. Eichhorn y Y. A. Shin, J. Am. Chem. Soc., 90, 7323 (1968).
- 6) J. N. Lowe y L. L. Ingraham, "An introduction to Biochemical Reaction Mechanisms", Prentice-Hall Inc., N. Jersey, 1974.
- 7) J. E. Huheey, "Inorganic Chemistry: principles of structure and Reactivity", 2a. Ed., Harper & Row Pu. Inc., N.Y., 1978.
- 8) K. N. Hughes, "The Inorganic Chemistry of Biological Processes", 2a. Ed., John Wiley & Sons Ltd, N.Y., 1981.
- 9) D. L. Sloan, L. A. Loeb, A. S. Midvan y R. J. Feldman, J. Biol. Chem., 250, 8213 (1975).
- 10) W. Szer y S. Ochoa, J. Mol. Biol., 8, 823 (1964).
- 11) E. Sletten y A. Apelard, Acta Cryst., B31, 2019 (1975).
- 12) H. I. Heitner y S. J. Lippard, Inorg. Chem., 13, 815 (1974).
- 13) K. Aoki, Bull. Chem. Soc. Jap., 48, 1260 (1975).
- 14) M. J. Clarke, J. Am. Chem. Soc., 100, 5068 (1978).
- 15) A. Koraberg, "DNA Synthesis", W. H. Freeman and Company, San Francisco, 1974.
- 16) R. M. Izatt, J. J. Christensen y J. H. Rytting, Chem. Rev., 71, 439 (1971).
- 17) S. Mansy y R. S. Tobias, J. Am. Chem. Soc., 96, 6374 (1974).
- 18) G. L. Eichhorn y P. Clark, J. Am. Chem. Soc., 85, 4020 (1963).
- 19) R. B. Simpson, J. Am. Chem. Soc., 86, 2059 (1964).
- 20) S. Mansy, T. E. Wood, J. C. Sprowles y R. S. Tobias, J. Am. Chem. Soc., 96, 1762 (1974).

- 21) S. Mancy, J. P. Frick y R. S. Tobias, *Biochim. Biophys. Acta*, 378, 319 (1975).
- 22) S. E. Taylor, E. Buncel y A. R. Norris, *J. Inorg. Biochem.*, 15, 131 (1981).
- 23) R. Faggiani, B. Lippert, C. J. E. Lock y R. A. Speranzini, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 1113 (1981).
- 24) B. J. Graves y D. J. Hodgson, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 5068 (1979).
- 25) R. Cini, P. Colamarino y P. L. Orioli, *Bioinorg. Chem.*, 7, 345 (1977).
- 26) T. J. Kistenmacher, L. G. Marzilli y C. H. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 5817 (1973).
- 27) M. J. Clarke y H. Tarabe, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 5413 (1974).
- 28) T. Sorrell, L. A. Epps, T. J. Kistenmacher y L. G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 2173 (1977).
- 29) M. J. Clarke, *Inorg. Chem.*, 16, 738 (1977).
- 30) M. E. Kastner, K. F. Coffey, M. J. Clarke, S. E. Edmonds y K. Erik, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5747 (1981).
- 31) R. Stewart y H. G. Harris, *Can. J. Chem.*, 55, 3307 (1977).
- 32) M. J. Clarke, *Inorg. Chem.*, 19, 1103 (1980).
- 33) L. G. Marzilli, *Progr. Inorg. Chem.*, 23, 255 (1977).
- 34) D. J. Hodgson, *Progr. Inorg. Chem.*, 23, 211 (1977).
- 35) R. W. Gellert y R. Bau, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 7379 (1975).
- 36) M. A. Martin, J. Hubert, R. Rivest y L. Beauchamp, *Acta Cryst.*, B34, 273 (1978).
- 37) E. Sletten y N. Flogstad, *Acta Cryst.*, B32, 461 (1976).
- 38) K. Aoki, *Acta Cryst.*, B32, 1454 (1976).
- 39) G. R. Clark y J. D. Orbell, *Acta Cryst.*, B34, 2119 (1978).
- 40) L. G. Marzilli, P. Chalilpoyil, C. C. Chiang y T. J. Kistenmacher, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 2480 (1980).
- 41) K. Aoki, G. R. Clark y J. D. Orbell, *Biochim. Biophys. Acta*, 425, 119 (1976).
- 42) E. Sletten y B. Lie, *Acta Cryst.*, B32, 3301 (1976).

- 43) P. Demeste, D.M.L. Goodgame y T.J. Jones, *Biochem.*, 132, 791 (1974).
- 44) P. Demeste, D.M.L. Goodgame, T.J. Jones y A.C. Skapski, *Biochim. Biophys. Acta*, 353, 392 (1974).
- 45) P. Demeste, D.M.L. Goodgame, A.C. Skapski y B.T. Smith, *Biochim. Biophys. Acta*, 340, 113 (1974).
- 46) R.W. Gallert y R. Bau, *Metal Ions in Biol. Syst.*, 8, 1 (1979).
- 47) R.B. Martin y Y.H. Mariam, *Metal Ions in Biol. Syst.*, 8, 57 (1979).
- 48) E.S. Greenwald, "Cancer Chemotherapy", Medical Examination Pu. Co., Flushing, N.Y., 1973.
- 49) C.E. Bugg y U. Thewalt, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 7441 (1970).
- 50) G.L. Gartland y C.E. Bugg, *Acta Cryst.*, B33, 3078 (1977).
- 51) H. Pezzano y F. Podo, *Chem. Rev.*, 80, 365 (1980).
- 52) M.R. Cirra y L.R. Nassimboni, *Acta Cryst.*, B31, 1339 (1975).
- 53) P. Lavertue, J. Hubert y A.L. Beauchamp, *Inorg. Chem.*, 15, 322 (1976).
- 54) N.B. Behrens y D.M.L. Goodgame, *Inorg. Chim. Acta*, 46, 15 (1980).
- 55) H.M. Sobell y K.I. Tomita, *Acta Cryst.*, 17, 126 (1964).
- 56) E. Sletten y G. Erevik, *Acta Cryst.*, B33, 1633 (1977).
- 57) A.J. Canty, R.S. Tobias, N. Chaichit y B.M. Gatehouse, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 9, 1693 (1980).
- 58) L. Pauling, "The Nature of Chemical Bond", 3a. Ed., Cornell University Press, N.Y., 1960.
- 59) R. Wanger y W. Von Philipsborn, *Helv. Chim. Acta*, 53, 299 (1970); 54, 1543 (1971).
- 60) F. Jordan, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 5911 (1974).
- 61) J.A. Carrabine y M. Sundaralingam, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 369 (1970).
- 62) D.J. Szalda, T.J. Kistenmacher y I.G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 8371 (1976).
- 63) E. Sletten, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 558 (1971).



- 64) D. Cook, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 49 (1958).
- 65) H. A. Bent, *J. Chem. Educ.*, 37, 616 (1960).
- 66) J. H. Lister, *Adv. Heterocyclic Chem.*, 6, 1 (1966).
- 67) D. W. Young, "Heterocyclic Chemistry", Longman Group Limited, Londres, 1975.
- 68) R. Shapiro, *Progr. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.*, 8, 73 (1968).
- 69) B. Pullman y A. Pullman, *Progr. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.*, 2, 327 (1969).
- 70) V. A. Boomfield, D. M. Crothers y I. Tinoco, Jr., "Physical Chemistry of Nucleic Acids", Harper & Row, N.Y., 1974.
- 71) B. Pullman y A. Pullman, *Adv. Het. Chem.*, 5, 77 (1965).
- 72) A. R. Katritzki y J. M. Lagowski, *Adv. Het. Chem.*, 1, 311 (1960).
- 73) S. I. Chan y G. C. Y. Lee, *Jerusalem Symp. of Quantum Chem. and Biochem.* (E. D. Bergmann & B. Pullman, Ed.), 4, 277 (1972).
- 74) J. M. Delabar, *J. Raman Spectroscopy*, 7, 261 (1978).
- 75) J. M. Delabar y M. Majoube, *Spectrochim. Acta*, 34A, 129 (1978).
- 76) R. C. Lord y G. J. Thomas, Jr., *Spectrochim. Acta*, 23A, 2551 (1967).
- 77) J. P. Le Rolland y R. Freymann, *C. R. Acad. Sci. Ser. C.*, 276, 827 (1973).
- 78) C. L. Angell, *J. Chem. Soc.*, 504 (1961).
- 79) T. Shimanouchi, K. Tsuboi y Y. Kyogoku, *Adv. Chem. Phys.*, 7, 435 (1964).
- 80) J. R. Lacher, J. L. Batner, D. J. Emery, M. E. Seffl y J. D. Park, *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 615 (1955).
- 81) E. R. Flout y M. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 479 (1950).
- 82) C. H. Willits, J. C. Decius, K. L. Dille y B. E. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 2569 (1955).
- 83) F. B. Howard y H. T. Miles, *J. Biol. Chem.*, 240, 801 (1965).
- 84) N. Hadjiliodis, *Chem. Chron. Athens.*, 6, 473 (1977).
- 85) Y. Kyogoku, S. Higuchi y M. Tsuboi, *Spectrochim. Acta*, 23A, 969 (1967).

- 86) J.R. Ferraro, " Low - Frequency Vibrations of Inorganic and Coordination Compounds ", Plenum Press, N.Y., 1971.
- 87) D.W. James y M.J. Nolan, Progr. Inorg. Chem., 9, 125 (1968).
- 88) D.E. Billing y A.E. Underhill, J. Inorg. Nucl. Chem., 30, 2147 (1968).
- 89) J.F. Villa, F.J. Rudd y H.C. Nelson, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 110 (1979).
- 90) H.C. Nelson y J.F. Villa, Inorg. Chem., 18, 1725 (1979).
- 91) J.F. Villa, R. Doyle, H.C. Nelson y J.L. Richards, Inorg. Chim. Acta, 25, -9 (1977).
- 92) D.E. Adams y P.J. Lock, J. Chem. Soc. (A), 620 (1967).
- 93) B.C. Cornilsen y K. Nakamoto, J. Inorg. Nucl. Chem., 36, 2467 (1974).
- 94) R.J.H. Clark y G.S. Williams, Inorg. Chem., 4, 350 (1965).
- 95) R.C. Paul, H. Arora y S.L. Chadha, Indian J. Chem., 9, 698 (1971).
- 96) M. Ikram y D.B. Powell, Pakistan Journal of Scientific Res., 25, 53 (1973).
- 97) I. A. Dorroty y K.F. Orrell, J. Inorg. Nucl. Chem., 36, 230 (1974).
- 98) A.B.P. Lever y E. Mantovani, Can. J. Chem., 51, 1567 (1973).
- 99) C. Postmus, J.R. Ferraro, A. Quattrochi, K. Shobatatsi y K. Nakamoto, Inorg. Chem., 8, 1851 (1969).
- 100) M. Keeton, A.B.P. Lever y B.S. Ramaswamy, Spectrochim. Acta, 26(A), 2173 (1970).
- 101) A. Sabatini y L. Sacconi, J. Am. Chem. Soc., 86, 17 (1964).
- 102) I.S. Ahuja y K.S. Rao, J. Inorg. Nucl. Chem., 37, 586 (1975).
- 103) J.R. Ferraro y W.R. Walker, Inorg. Chem., 4, 1332 (1965).
- 104) M. Goldstein, F.B. Taylor y W.D. Unsworth, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 418 (1972).
- 105) M. Goldstein, J. Inorg. Nucl. Chem., 37, 567 (1975).

- 106) D. A. Baldwin, A. B. P. Lever y R. V. Parish, *Inorg. Chem.*, 8, 107 (1969).
- 107) S. Akçüz, A. B. Dempster, J. E. D. Davies y K. T. Holmes, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1746 (1976).
- 108) M. J. Campbell, M. Goldstein y R. Grzeskowiak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 773 (1967).
- 109) I. S. Ahuja y P. Rastogi, *J. Chem. Soc. (A)*, 1893 (1969).
- 110) C. Palmer, on Methods for Determining Metal Ion Environments in Proteins (D. W. Darnall y R. G. Wilkins, Ed.), Elsevier North Holland, Inc., N.Y., 1980.
- 111) B. A. Goodman y J. B. Raynor, *Adv. in Inorg. Chem. and Radiochem.*, 13, 135 (1970).
- 112) R. D. Dowsing, J. F. Gibson, M. Goodgame y P. J. Hayward, *J. Chem. Soc. (A)*, 187 (1969); 1242 (1969).
- 113) E. Sletten y L. H. Jensen, *Acta Cryst.*, B25, 1330 (1969).
- 114) G. M. Brown, *Acta Cryst.*, B25, 1338 (1969).
- 115) A. E. Underhill y D. E. Billing, *Nature*, 210, 834 (1966).
- 116) A. B. P. Lever y D. Ogden, *J. Chem. Soc. (A)*, 2041 (1967).
- 117) A. B. P. Lever, *J. Chem. Educ.*, 45, 711 (1968).
- 118) N. B. Behrens y D. M. L. Goodgame, *Inorg. Chim. Acta*, 46, 45 (1980).
- 119) N. B. Behrens, D. M. L. Goodgame y Z. Warnke, *Inorg. Chim. Acta*, 31, 257 (1978).
- 120) E. W. Jennette, S. J. Lippard y D. A. Ucko, *Biochim. Biophys. Acta*, 402, 403 (1975).
- 121) H. Berthod y A. Pullman, *J. Chim. Phys.*, 55, 942 (1965).
- 122) H. Berthod, C. G. Prettre y A. Pullman, *Theoret. Chim. Acta*, 5, 53 (1966).
- 123) E. Clementi, J. M. Andre, D. Klint y D. Hahn, *Acta Phys.*, 27, 493 (1969).
- 124) H. De Voe e I. Tinoco, Jr., *J. Mol. Biol.*, 4, 500 (1962).

- 125) P.M. Collis y R. Wolfenden, *Biochem.*, 20, 3024 (1981).
- 126) H.C. Koppel y R.K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 2751 (1958).
- 127) B.N. Figgis, "Introduction to Ligand Fields", John Wiley & Sons, Inc., N.Y., 1967.