



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Estudio estructural y espectroscópico de compuestos de coordinación con tinidazol y diversos centros metálicos.
Evaluación electroquímica con un enfoque en su potencial actividad biológica.

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. RODRIGO CASTRO RAMÍREZ

TUTORA: DRA. NORÁH YOLANDA BARBA BEHRENS
FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. NOVIEMBRE DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Miembros del Jurado:

PRESIDENTE: Dr. Anatoly Yatsimirsky

VOCAL: Dra. Angelina Flores Parra

VOCAL: Dra. Adela Rodríguez Romero

VOCAL: Dr. Ronan Marie Le Lagadec

SECRETARIO: Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Facultad de Química, Edificio B, División de estudios de Posgrado,
Sección de Química Inorgánica, Laboratorio 211, UNAM.

.....
Tutor

Dra. Noráh Y. Barba Behrens

.....
Sustentante

Q. Rodrigo Castro Ramírez

Agradecimientos

A la Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México y al Posgrado en Ciencias Químicas por permitir el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Noráh Barba por los incontables aportes para mi formación académica, profesional y personal.

A la Dra. Julia Brumaghim y el Dr. Patrick Gámez por darme la oportunidad de realizar parte de este trabajo en sus respectivos grupos de investigación, por los aportes y asesoría en el trabajo.

Al jurado asignado por la Coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas constituido por el Dr. Anatoly Yatsimirsky, la Dra. Angelina Flores Parra, la Dra. Adela Rodríguez Romero, el Dr. Ronan Marie Le Lagadec y el Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe, por sus anotaciones y contribuciones al presente trabajo.

A la B. Patricia Fierro por siempre estar ahí para resolver los pequeños problemas que nadie más sabe resolver.

A la Q. Marisela Gutiérrez, a la M. en C. Nayeli Balbiaux, al Q. Víctor Lemus y al Dr. Marcos Flores por su apoyo en los análisis realizados en la USAI.

A DGAPA por el apoyo económico al proyecto IN224516.

A PAIP por el apoyo económico al proyecto 5000-9035.

A CONACyT por la beca otorgada para la realización de los estudios de maestría (No. de becario 335314), por el apoyo económico para la realización de una estancia de investigación en el extranjero y al proyecto CB-2012-178851.

A todos los integrantes, pasados y presentes, del laboratorio 211 por sus amables aportaciones a este trabajo, por su compañía, su amistad y principalmente, por soportarme todo este tiempo.

Índice

1. Introducción	3
1.1 Importancia biológica de los centros metálicos	4
1.2 Compuestos de coordinación empleados en diagnóstico y terapia	10
1.3 Referencias	16
2. Antecedentes	
2.1 Compuestos de coordinación con ligantes de importancia biológica	18
2.2 Antecedentes del ligante tinidazol (tnz)	37
2.2.1 Tinidazol en los organismos biológicos	41
2.2.2 Compuestos de coordinación con tinidazol	43
2.3 Referencias	47
3. Hipótesis y Objetivos	51
4. Desarrollo experimental	53
4.1 Reactivos	53
4.2 Instrumentación	52
4.3 Síntesis de los compuestos de coordinación	55
4.4 Estudios electroquímicos	60
4.3 Estudios de daño al ADN por electroforesis en gel	60
4.3 Estudios de viabilidad celular	60
5. Resultados	62
5.1 Caracterización del tinidazol	62
5.1.1 Electroquímica del tinidazol	64
5.2 Resultados de compuestos de cobalto(II)	65
5.2.1 Análisis elemental	65
5.2.2 Espectroscopía de infrarrojo	65
5.2.3 Espectro Electrónico UV-Vis-NIR compuestos tetraédricos	67
5.2.4 Estructura de rayos X para los compuestos tetraédricos	69
5.2.4.1 Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para los compuestos tetraédricos de cobalto(II)	71
5.2.5 Espectro Electrónico UV-Vis-NIR compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	76
5.2.6 Estructura de rayos X del compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	77
5.2.7 Estudio electroquímico de compuestos de cobalto(II)	81
5.3 Resultados de compuestos de níquel(II)	82
5.3.1 Caracterización de los compuestos de níquel(II)	82
5.3.2 Propuesta estructural para el compuesto $[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Ni}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	84
5.3.3 Estudio electroquímico de compuestos de níquel(II)	85
5.4 Resultados de compuestos de cobre(II)	86
5.4.1 Análisis elemental u espectroscopía de infrarrojo	86
5.4.2 Espectroscopía UV-Vis-NIR para los compuestos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	87

5.4.3 Propuesta estructural para los compuestos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	88
5.4.4 Análisis vibraciones del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{SO}_4)]$	89
5.4.5 Espectro Electrónico UV-Vis-NIR para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{SO}_4)]$	91
5.4.6 Propuesta estructura para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{SO}_4)]$	92
5.4.7 Espectro Electrónico UV-Vis-NIR para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	92
5.4.8 Estructura rayos X del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	93
5.4.8.1 Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	95
5.4.9 Espectro electrónico UV-Vis-NIR compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$	100
5.4.10 Estructura de rayos X para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$	101
5.4.10.1 Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$	103
5.4.11 Espectro Electrónico UV-Vis-NIR para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	110
5.4.12 Estructura de rayos X para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	111
5.4.12.1 Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	113
5.5 Resultados compuestos de coordinación familia d^{10} (Zn^{II}, Cd^{II}, Hg^{II})	117
5.5.1 Análisis elemental y espectroscopía infrarroja de los compuestos del grupo d^{10}	117
5.5.2 Estructura de rayos X para el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	118
5.5.2.1 Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	120
5.5.3 Propuesta estructural compuestos de coordinación de la familia d^{10}	123
5.6 Referencias	124
6 Estudio espectroscópico, electroquímico y biológico de compuestos de cobre(II)	126
6.1 Espectroscopía UV-Vis-NIR en disolución	126
6.2 Estudio electroquímico de los compuestos de cobre(II)	130
6.3 Estudios de daño al ADN de los compuestos de cobre(II) por reacción tipo Fenton	134
6.4 Estudios de daño al ADN de los compuestos de cobre(II) en ausencia de H_2O_2	137
6.5 Estudio de viabilidad celular con MTT	139
6.6 Referencias	143
7. Conclusiones	144
8. Anexos	146

1. Introducción

Los iones metálicos llevan a cabo un número importante de procesos biológicos. El descubrimiento y estudio de estos iones metálicos en organismos biológicos dio lugar a la *Química Bioinorgánica*. Los avances dentro de esta innovadora área de la ciencia llevaron a la implementación de compuestos de naturaleza inorgánica para el tratamiento y diagnóstico de enfermedades y padecimientos en plantas, animales y seres humanos, dando origen a lo que hoy en día conocemos como *Química Inorgánica Medicinal* [1,2]. Estos agentes, conocidos como compuestos de coordinación, constan de un centro metálico y de especies orgánica o inorgánicas enlazadas al metal, conocidos como ligantes. El diseño y desarrollo de estos novedosos compuestos es un área interdisciplinaria y depende, no solo del metal y ligante empleado, sino del organismo biológico en el que se desee implementar. La figura 1.1.1 muestra un esquema de algunas de las propiedades que juegan un rol importante en la actividad biológica de estos compuestos de coordinación [3].

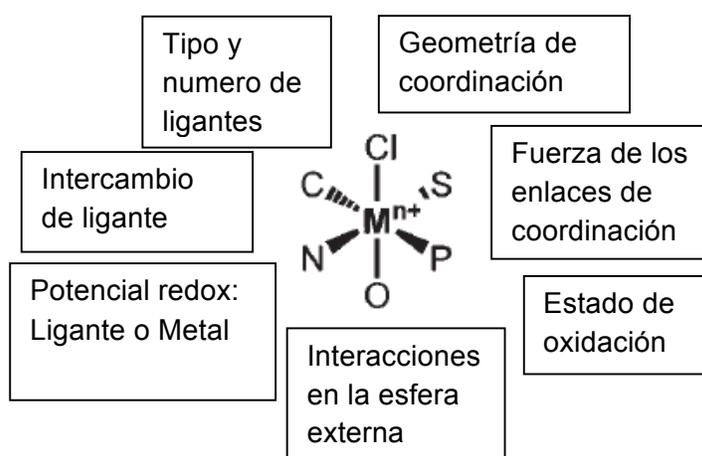


Figura 1.1.1 Características de los compuestos de coordinación que contribuyen a su actividad biológica. Modificado de [3]

A continuación se discute la importancia de los centros metálicos presentes en los compuestos obtenidos en el presente trabajo [4].

1.1 Importancia biológica de los centros metálicos empleados

Al día de hoy se conocen 26 elementos esenciales para el óptimo funcionamiento de los organismos biológicos. Dentro de estos encontramos 14 metales: calcio, hierro, magnesio, potasio, sodio, **cobalto**, **cobre**, cromo, manganeso, molibdeno, **níquel**, tungsteno, vanadio y **zinc** [5]. Estos metales cumplen funciones muy variadas dentro de los seres vivos. No obstante, una gran cantidad de las funciones que realizan están relacionadas con compuestos de coordinación en las llamadas metaloenzimas [6].

La principal función del cobalto en el organismo es como parte del coenzima B₁₂. Esta coenzima está vinculada a procesos químicos en el organismo como son la generación de radicales libre y reacciones de transposición con otras enzimas (i. e. la metionina sintetasa, la succinil CoA-dismutasa y numerosas deshidratasa). La vitamina B12 está compuesta por una anillo corrina, un 5,6-dimetilbencimidazol y un grupo R, que puede ser -OH, 5-desoxiadenosil y cadenas alifáticas (figura 1.1.2) [7-9].

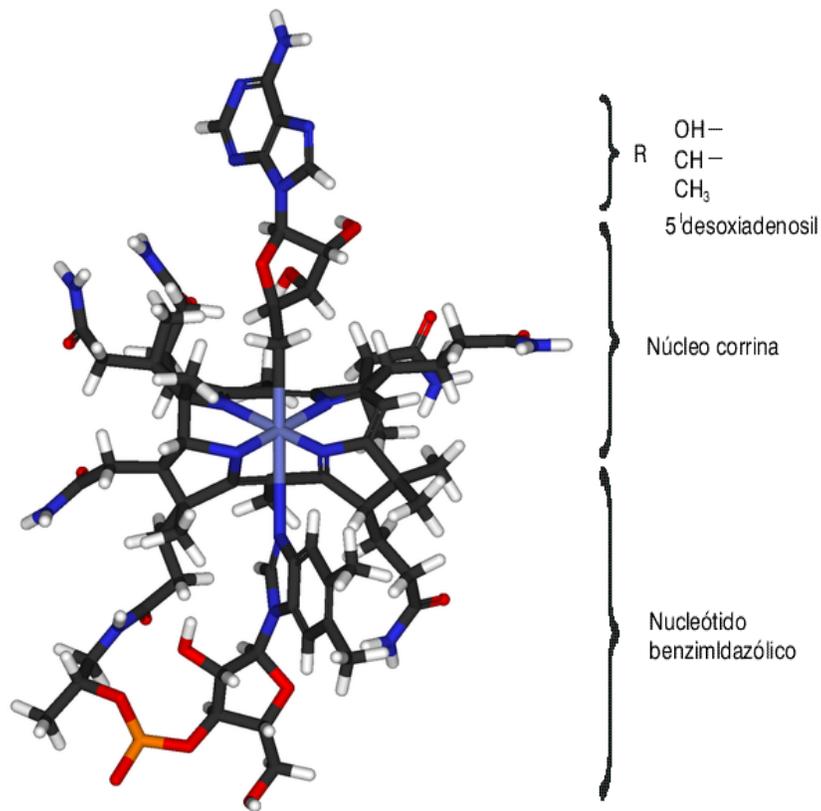


Figura 1.1.2 Estructura de la vitamina B₁₂ con centro metálico de cobalto.

El níquel, por otro lado, lleva a cabo una serie de procesos biológicos en sistemas bacterianos. Las metaloenzimas que se conocen con centro metálico de níquel suelen involucrar complejos mecanismos de reacción, incluyendo diferentes estados de oxidación en equilibrio [10]. Ejemplos de enzimas con níquel como centro metálico son: ureasa, Ni-Fe hidrogenasas, metil coenzima M reductasa, monóxido de carbono deshidrogenasa, acetil coenzima A sintasa y níquel superóxido dismutasa. Dentro de las enzimas antes mencionadas, destaca la Ni-Fe hidrogenasa. El sitio activo de esta hidrogenasa consiste en un átomo de níquel(II), coordinado por cuatro cisteínas (dos terminales y dos puente) y un oxígeno puente. Así como un centro metálico de hierro(II) coordinado por las mismas cisteínas puente y dos ligantes ciano (figura 1.1.3) [11].

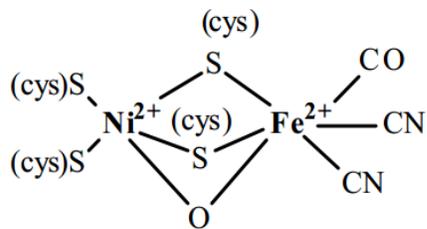
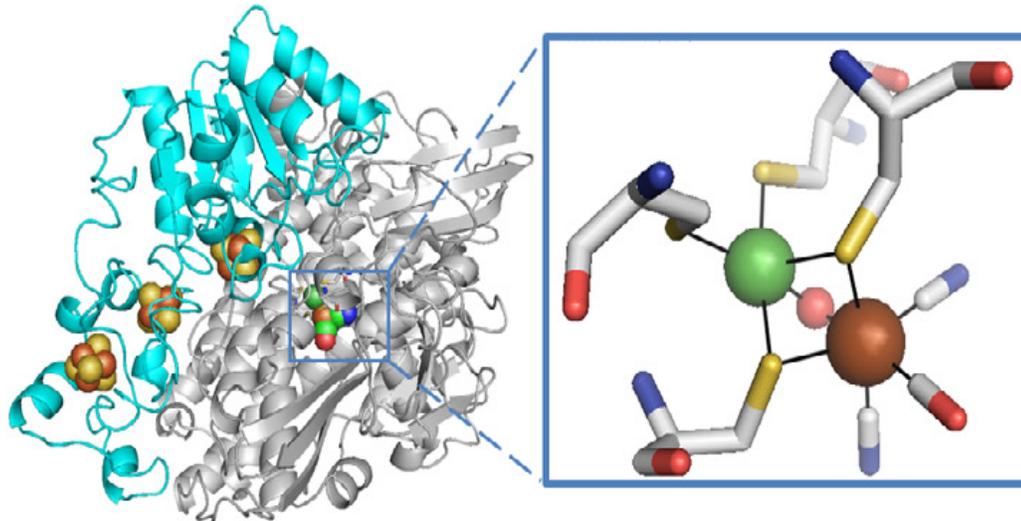


Figura 1.1.3 [NiFe] hidrogenasa de *desulfovibrio fructosovorans* con su respectivo sitio activo.

La [Ni-Fe] hidrogenasa se encarga de la oxidación reversible de hidrógeno. Este proceso involucra el transporte de electrones a través de cúmulos de [FeS] (figura 1.1.4) y forma parte de un gran número de procesos redox en organismo vivos de vital importancia [12,13].

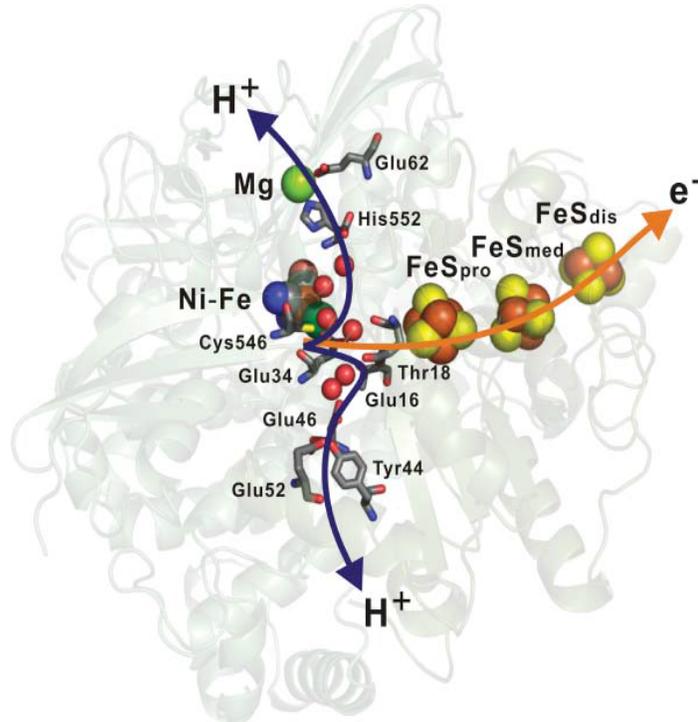
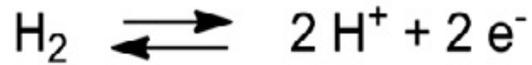


Figura 1.1.4 Reacción catalizada por la [NiFe] hidrogenasa y transporte de electrones por medio de cúmulos [FeS].

Uno de los centros metálicos con mayor presencia en los organismos vivos es el cobre. Este centro metálico es de los elementos esenciales más abundantes en el cuerpo humano, solo detrás del hierro y el zinc. Las metaloenzimas de cobre se caracterizan de acuerdo al número de átomos de cobre en el sitio activo y las funciones que realizan. La clasificación de estas enzimas es la siguiente:

- Cobre tipo I o proteínas azules: Se encargan del transporte de electrones y solo poseen un átomo de cobre en su sitio activo.
- Cobre tipo II: Consisten en enzimas mononucleares de cobre y suelen llevar a cabo procesos redox. Ejemplo de este tipo de enzima es la Cu,Zn superóxido

dismutasa, encargada de la degradación del superóxido para formar peróxido y oxígeno [14].

- Cobre tipo III: El sitio activo de estas enzimas presenta compuestos dinucleares de cobre con histidinas como ligantes. Estas enzimas se encargan del transporte de oxígeno en los organismos.

- Cobre tipo CuA: Son enzimas dinucleares que se encuentran coordinadas principalmente por cisteína e histidina. Estos sitios activos son encontrados en varias oxidasas.

- Cobre tipo CuZ: Se caracterizan por tener cuatro centros metálicos de cobre y azufre e histidinas como ligantes. La N_2O reductasa es un ejemplo de este tipo de enzimas de cobre (figura 1.1.5) [15].

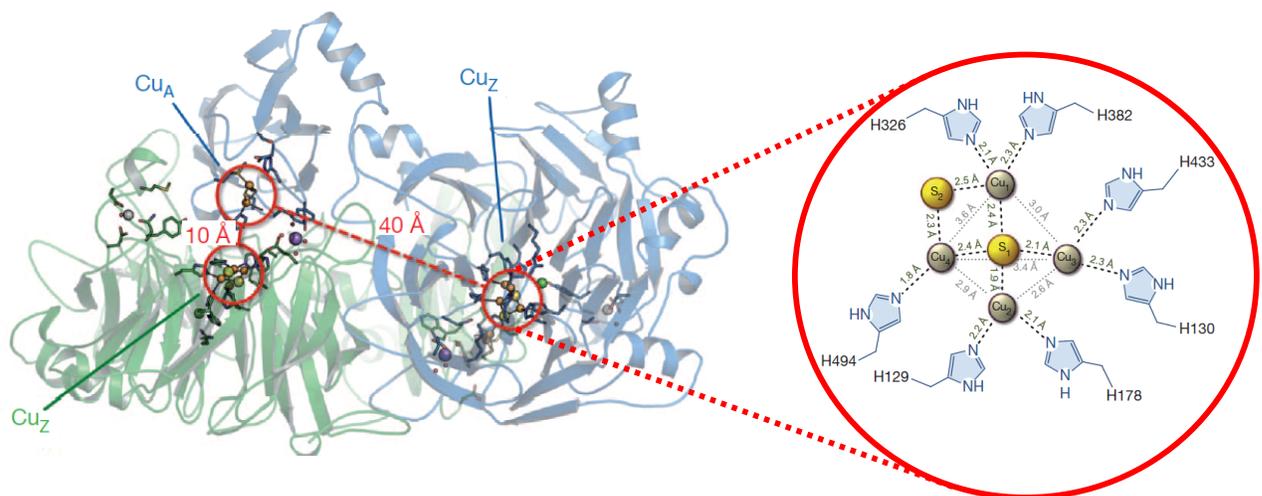


Figura 1.1.5 Estructura de rayos X y sitio activo de la enzima CuA en la N_2O reductasa de *pseudomonas stutzeri*.

El zinc en los organismos biológicos cumple dos funciones generales, la activación enzimática y la estabilización de la estructura de proteínas. Debido a esto, las enzimas de zinc suelen clasificarse en tres grupos: catalítico, co-catalítico y estructural. Las enzimas, con función estructural, que más han sido estudiadas son los "dedos de zinc". Estas enzimas, nombradas por los aminoácidos que tengan coordinados al átomo de zinc, participan como factor de transcripción gracias a su habilidad de anclarse al ADN por medio de puentes de hidrógeno. La figura 1.1.6 muestra un dedo de zinc Cys₂His₂ anclado al ADN, así como el sitio activo de dicha enzima estructural de zinc [16,17].

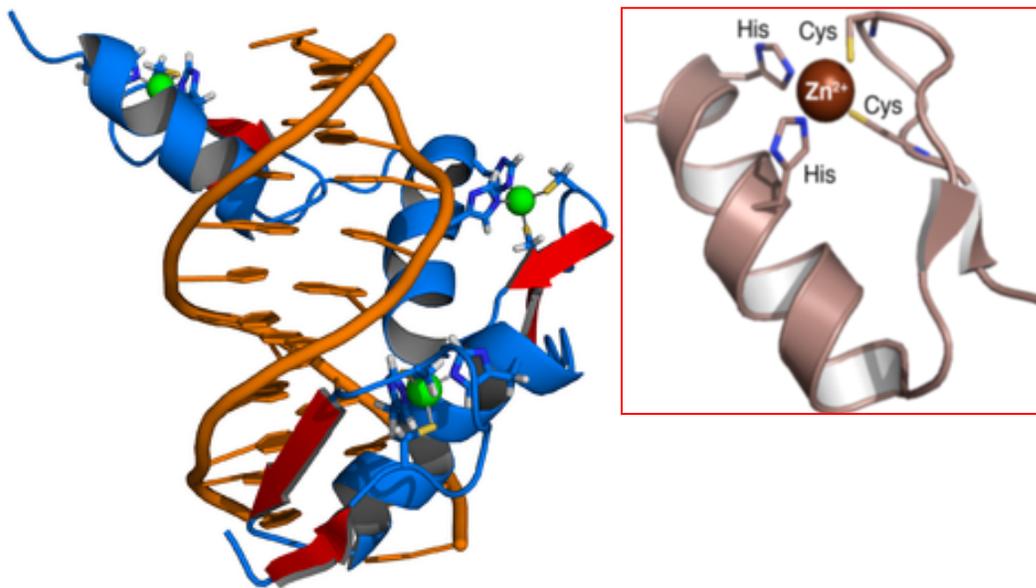


Figura 1.1.6 Anclamiento y estructura del sitio activo del dedo de Zn Cys₂His₂.

1.2 Compuestos de coordinación empleados en diagnóstico y terapia

Los compuestos de coordinación, en el área de la química inorgánica medicinal, desarrollan una de dos tareas: diagnóstico y terapia. Ejemplos de compuestos de coordinación empleados en el diagnóstico de enfermedades son los agentes de contraste. Estos agentes de contraste, también llamados radiofármacos, poseen un centro metálico radiactivo y son empleados en el diagnóstico de cáncer, problemas cardiacos, infecciones, problemas en el riñón e hígado y problemas neurológicos [18]. Algunos de los radioisotopos empleados son ^{67}Ga , ^{82}Rb , $^{99\text{m}}\text{Tc}$. La figura 1.1.7 muestra la estructura del compuesto $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{sestamibi})]^+$, (Cardiolito) empleado para el diagnóstico de problema del miocardio y mama.

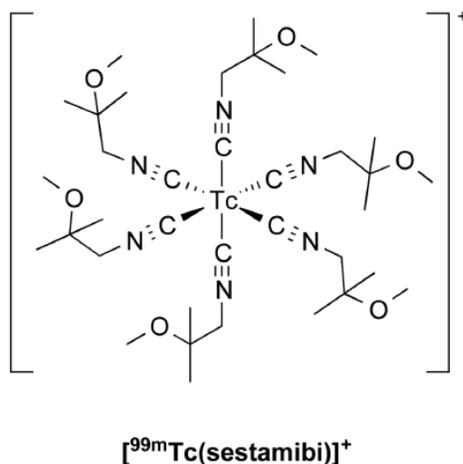


Figura 1.1.7 Estructura del agente de diagnóstico $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{sestamibi})]^+$

Como compuestos de coordinación empleados en el tratamiento de enfermedades provocadas por bacterias destacan aquellos a base de plata, bismuto, mercurio y antimonio. La figura 1.1.8 muestra la estructura de dos compuestos de coordinación con plata como centro metálico.

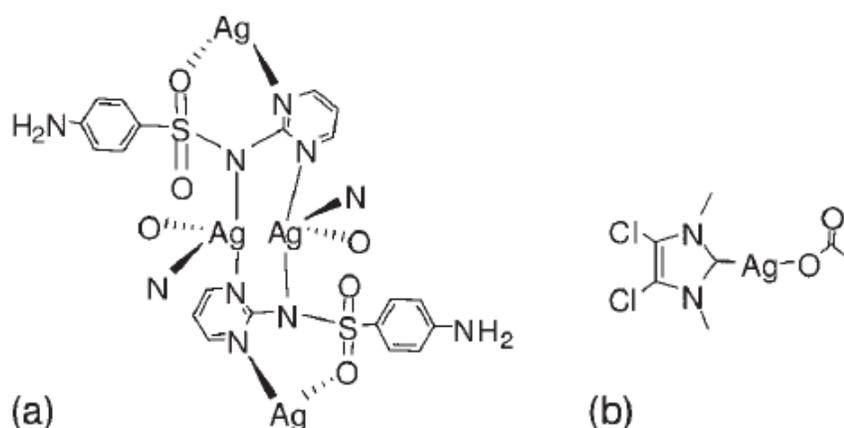


Figura 1.1.8 Estructuras de compuestos antibacteriales con Ag como centro metálico a) polímero de sulfadiazina y b) acetato de (1,3-dimetil-4,5-dicloroimidazol-2-ylidieno)plata (I)

La plata en su estado elemental no tiene actividad en los microorganismo, sin embargo al estar en presencia de oxígeno se genera la especie Ag^+ , capaz de interactuar con ácidos nucleicos y residuos de cisteína en proteínas. Esta interacción provoca daños morfológicos en la membrana, inhibiendo la respiración y en ácidos nucleicos bloqueando la transcripción. A pesar de que la actividad de estos compuestos es atribuible al centro metálico, los ligantes empleados aumentan su solubilidad y mejoran su farmacocinética [19]

La diabetes es un padecimiento que afecta a cientos de millones de personas a nivel mundial y uno de los posibles tratamientos consiste en compuestos de coordinación. Compuestos de vanadio han mostrado actividad antidiabética, específicamente, los compuestos bis(maltolato)oxovanadio(IV) (BMOV) y

etilmaltolbis(etilmaltolato)oxovanadio(IV) (BEOV) (figura 1.1.9). A pesar de una eficiente actividad para combatir la diabetes, estos compuestos deben ser administrados en altas dosis, lo que ha catalizado un amplio estudio de compuestos de coordinación que presenten el mismo efecto en dosis más pequeñas [20].

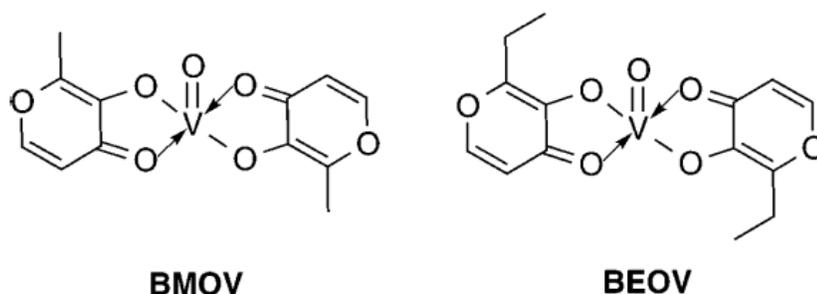


Figura 1.1.9 Estructura de compuestos de vanadio empleados como antidiabéticos

Existen miles de ejemplos de compuestos de coordinación, ya sea bajo investigación o empleados en terapia y diagnóstico de enfermedades. No obstante, quizás el ejemplo más destacado es el cisplatino como el principal tratamiento para el cáncer a nivel mundial. El cisplatino (cis-diaminodicloroplatino(II)) es un compuesto cuadrado plano de platino(II) (figura1.1.10)

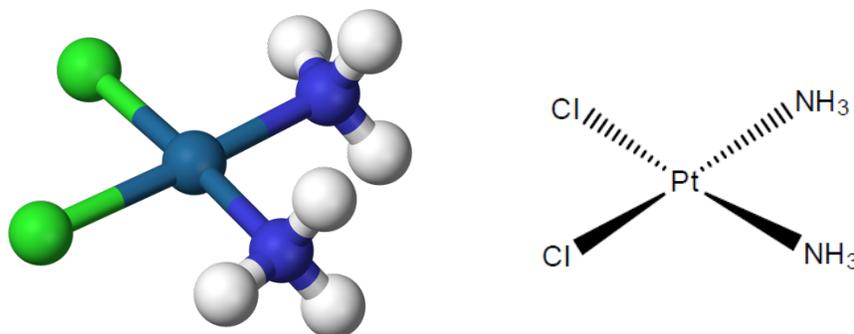


Figura 1.1.10 Estructura del cisplatino

Este compuesto llegó a revolucionar la medicina de manera “accidental”. Originalmente descrito en 1845, fue hasta 1964 que se descubrieron sus propiedades biológicas durante el estudio del efecto de una corriente eléctrica sobre la bacteria E. Coli con electrodos de platino en una solución de NH_4Cl . En este estudio se vio evidencia de una disminución en la replicación del ADN al no haber más división de estas bacterias. Aunque originalmente se pensó que podía ser un efecto de la corriente eléctrica sobre las bacterias, al final se concluyó que se trataba de este compuesto de coordinación. Este hallazgo dio lugar a un gran número de estudios lo cual lo llevaría a la postre (1979) a ser estudiado como agente anticancerígeno [21,22].

Hoy en día se sabe que el cisplatino entra a la célula por difusión pasiva o por transporte activo empleando una molécula transportadora de cobre. Una vez en la célula los iones cloruro son sustituidos por moléculas de agua formando la especie $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$ que es capaz de atravesar la membrana nuclear. Ya dentro del núcleo este compuesto se coordina a las bases del ADN, principalmente, al nitrógeno(7) de la guanidina. Esta coordinación al ADN provoca que la doble hélice se doble e inhibiendo su replicación, dando como resultado la muerte celular (figura 1.1.11) [23].

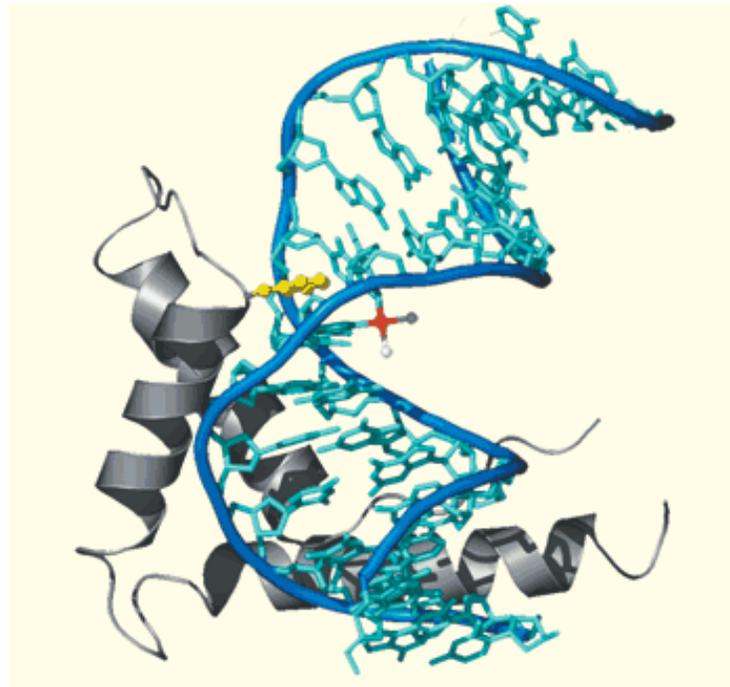
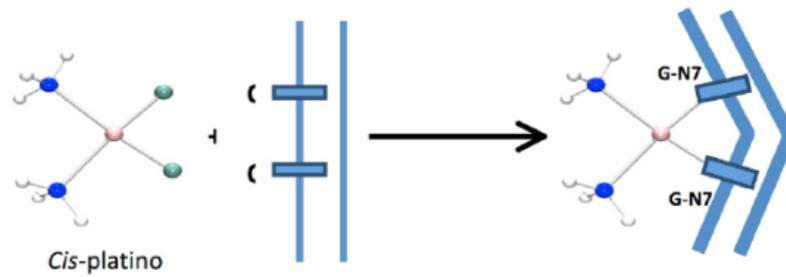


Figura 1.1.11 Coordinación del cisplatino a las guanidinas y deformación de la doble hélice ADN.

A partir del cisplatino un gran número de compuestos de coordinación con diversos ligantes han sido evaluados. En la figura 1.1.12 se muestran algunos compuestos de coordinación con platino(II) como centro metálico.

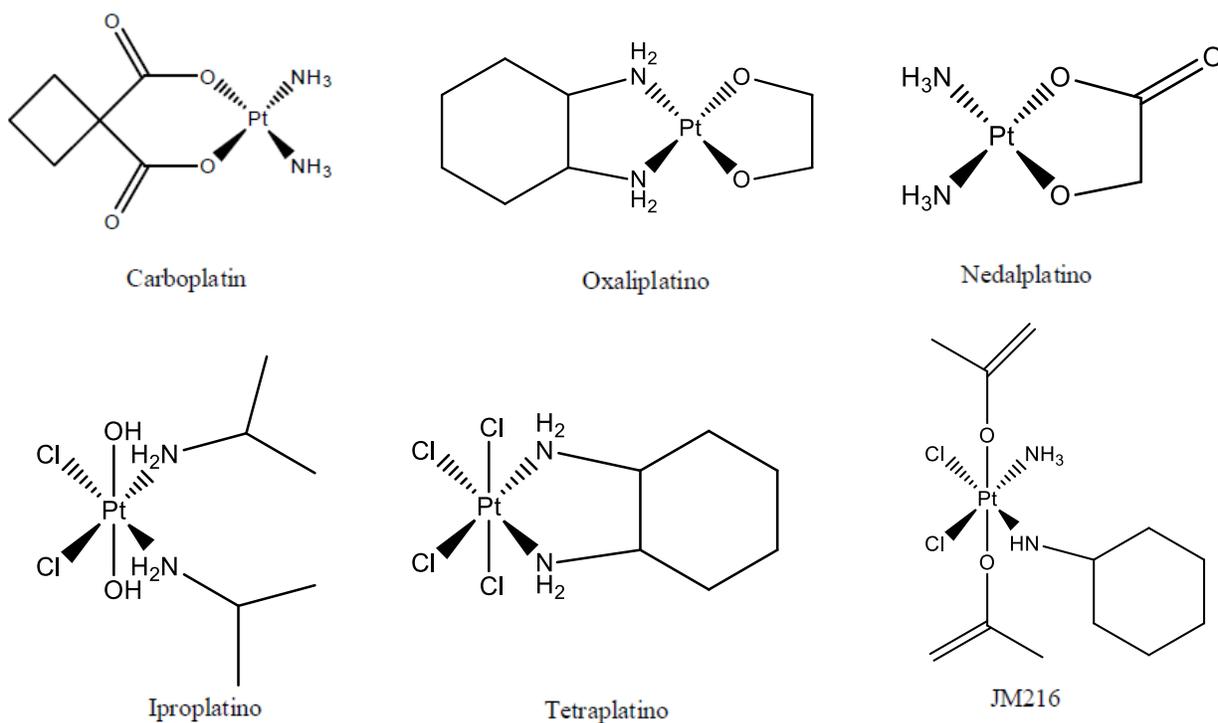


Figura 1.1.12 Compuesto de coordinación con platino(II) empleados como agentes anticancerígenos.

Debido a la toxicidad mostrada por el platino(II) en seres humano y a la necesidad de sintetizar agentes anticancerígenos más económicos, se ha abierto la brecha para compuestos de coordinación con metales de transición encontrados dentro de los organismos vivos que resuelvan estas necesidades [24]. Este trabajo presenta las bases para la obtención y evaluación de compuestos de coordinación con un ligante biológicamente activo, el tinidazol, y la evaluación de su potencial actividad biológica.

1.3 Referencias

- [1] J. Ribas. *Coordination Chemistry*. 1ª ed., Wiley-VCH, Alemania, 2008.
- [2] K. D. Mjos; C. Orvig. *Chem. Rev.* 2014, **114**, 4540–4563.
- [3] E. Alessio. *Bioinorganic Medicinal Chemistry*. 1ª ed., Wiley-VCH, Alemania, 2011.
- [4] E. Ochiai. *Química Bioinorgánica*. Reverté, Barcelona, 2008.
- [5] J. S. Casas; V. Moreno; A. Sánchez; J. L. Sánchez; J. Sordo. *Química Bioinorgánica*. Síntesis, Madrid, España, 2002.
- [6] S. J. Lippard. *Science*. 1993, **261**, 699-700.
- [7] D. C. Hodgkin; J. Kamper; M. Mackay; J. Pickworth; K. N. Trueblood; J. G. White. *Nature*. 1956, **176**, 325 - 328
- [8] P. G. Lenhert; D. C. Hodgkin. *Nature*. 1961, **192**, 937 - 938
- [9] R. R. Crichton. *Biological Inorganic Chemistry: An Introduction*. Elsevier, Oxford, Inglaterra, 2008.
- [10] J. R. Lancaster. *The Bioinorganic Chemistry of Nickel*. Verlag Chemie, New York, 1988
- [11] A. Volbeda, Y. Montet, X. Vernède, E. C. Hatchikian, J. C. Fontecilla-Camps, *Int. J. Hydrogen. Ener.* 2002, **27**, 1449–1461.
- [12] P. M. Vignais, B. Billoud. *Chem. Rev.* 2007, **107**, 4206–4272.
- [13] M. E. Pandelia, H. Ogata, W. Lubitz. *Chem. Phys. Chem.* 2010, **11**, 1127–1140.
- [14] J. S. Valentine; P. A. Doucette; S. Z. Potter. *Annu. Rev. Biochem.* 2005, **74**, 563–93.

- [15] A. Pomowski; W. G. Zumft; P. M. H. Kroneck; O. Einsle. *Nature*. 2011, **477**, 234-238.
- [16] J. E. Coleman. *Annu. Rev. Biochem.* 1992, **61**, 897-946.
- [17] S. S. Krishna; I. Majumda; N. V. Grishin. *Nucleic. Acids. Res.* 2003, **31**, 532–550.
- [18] M. W. Bourassa; L. M. Miller. *Metallomics*. 2012, **4**, 721-738
- [19] V. K. Sharma; R. A. Yngard; Y. Lin *Adv. Colloid. Interface Sci.* 2009, **145**, 83-96.
- [20] K. H. Thompson; C. Orvig. *Dalton Trans.* 2006, 761-764.
- [21] L. Ronconi; P. J. Sadler. *Coord. Chem. Rev.* 2007, **251**, 1633-1648.
- [22] S. P. Fricker. *Transit. Metal. Chem.* 1996, **21**, 377-383.
- [23] J. Reedjik. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003, **100**, 3611-3616.
- [24] O. Aguilar-Cuevas; R. Castro-Ramírez; J. J. Sánchez-García, H. López-Sandoval; N. Barba-Behrens. *Educ. Quím.* 2012, **23**, 33-40.

2. Antecedentes

2.1 Compuestos de coordinación con ligantes de importancia biológica

En la sección anterior se discutió la relevancia biológica de algunos de los metales empleados en este trabajo. De igual manera, existe un grupo muy amplio y variado de ligantes con importancia biológica. Dentro de estos ligantes, en el grupo de trabajo se han sintetizado y evaluado las propiedades de compuestos de coordinación con ligantes derivados de imidazol, dando resultados relevantes tanto en el ámbito estructural como en el biológico [1].

- Compuestos con derivados de bencimidazol

Los derivados del bencimidazol, un anillo aromático de 7 miembros (figura 2.1.1), son considerados de importancia biológica, ya que se encuentran en diversas biomoléculas. Estos derivados son utilizados para tratar una serie de enfermedades provocadas por helmintos y hongos. Mientras que compuestos de coordinación empleando ligantes derivados de bencimidazol han mostrado tener actividad biológica diversa, empleándose en quimioterapia para enfermedades provocadas por parásitos y virus [2-4].

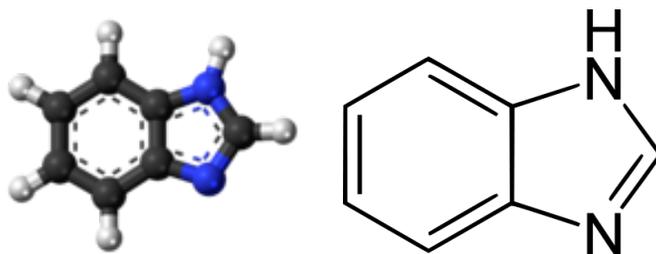


Figura 2.1.1 Estructura del bencimidazol.

Dentro del amplio trabajo que se ha llevado a cabo dentro del grupo de investigación con derivados de bencimidazol se encuentran los compuestos de coordinación empleando 2-metilbencimidazol (2mbz), 2-fenilbencimidazol (2phbz), 2-clorobencimidazole (2cbz), 2-bencimidazolecarbamato (2cmbz) y 2-guanidinobencimidazol (2gbz). Compuestos con cobalto(II), cobre(II), zinc(II) y los ligantes mencionados han sido reportados previamente, presentando geometrías octaédrica y tetraédrica en función de la sal metálica empleada para la síntesis (figura 2.1.2).

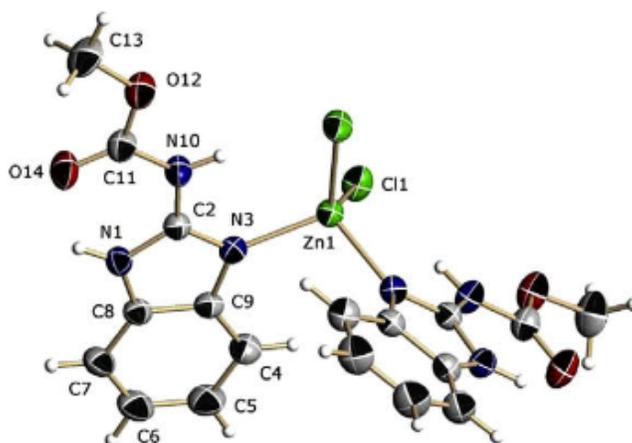


Figura 2.1.2 Compuesto tetraédrico $[Zn(2cmbz)_2Cl_2] \cdot EtOH$ con el ligante 2-bencimidazolecarbamato mostrado en elipsoides al 30% de probabilidad.

Así mismo, los compuestos obtenidos con derivados de bencimidazol han mostrado una importante actividad citotóxica, siendo los compuestos tetraédricos de cobre(II) los más activos [5].

Tabla 2.1.1 Inhibición del crecimiento celular (IC_{50}) de los compuestos con derivados de bencimidazol frente a las líneas celulares *HeLa* (cervico uterino) y *HCT-15* (colon)

	Peso molecular	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	IC_{50} (μM)
HeLa			
[Zn(2mbz) ₂ Cl ₂]·0.5H ₂ O	527.67	22.79	43.18
[Zn(2cmbz) ₂ Cl ₂]·EtOH	564.73	27.42	48.55
[Cu(2cmbz) ₂ Br ₂]·0.7H ₂ O	414.54	39.63	95.59
[Zn(2gbz) ₂](NO ₃) ₂ ·H ₂ O	557.79	-	-
[Cu(2gbz) ₂ Br ₂]	398.54	45.95	115.29
HCT-15			
[Zn(2mbz) ₂ Cl ₂]·0.5H ₂ O	527.67	259.71	492.18
[Zn(2cmbz) ₂ Cl ₂]·EtOH	564.73	-	-
[Cu(2cmbz) ₂ Br ₂]·0.7H ₂ O	414.54	11.08	26.72
[Zn(2gbz) ₂](NO ₃) ₂ ·H ₂ O	557.79	-	-
[Cu(2gbz) ₂ Br ₂]	398.54	-	-

Compuestos de coordinación con cobre(II) y zinc(II) y el agente antihelmíntico albendazol (abz; metil-5(propiltiol)-2-bencimidazol-carbamato) han sido sintetizados y evaluados biológicamente por el grupo de investigación. Empleando cloruros y bromuros se consiguieron compuestos tetraédricos con albendazol. La figura 2.1.3 muestra las estructuras propuestas para algunos de estos compuestos.

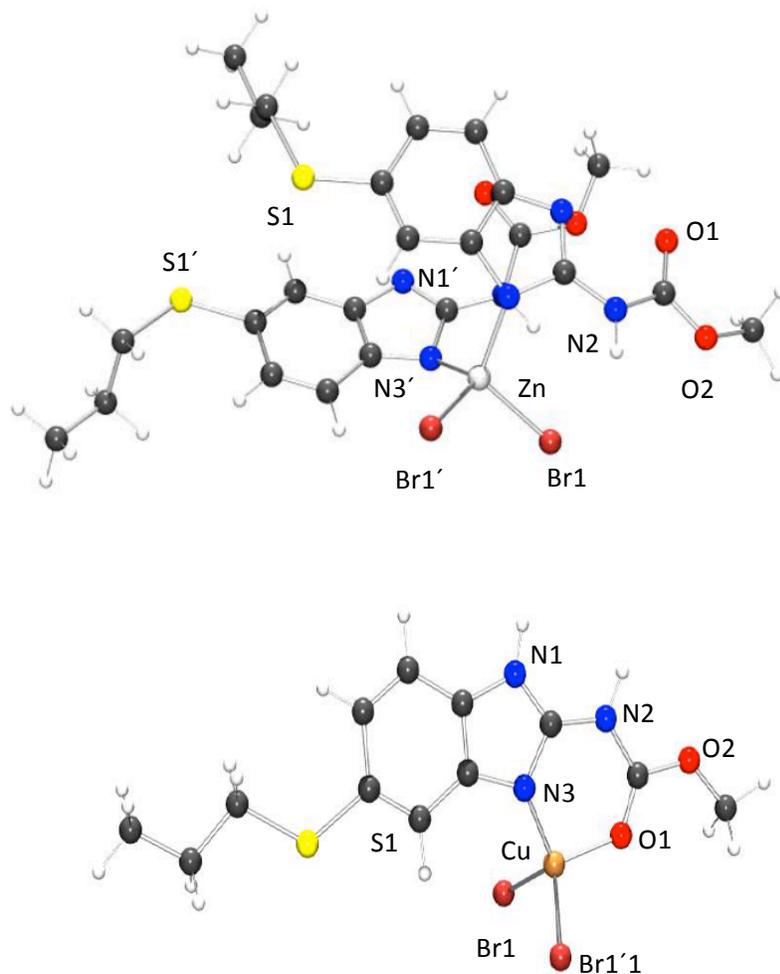


Figura 2.1.3 Estructuras propuestas reportadas para los compuestos $[\text{Zn}(\text{abz})_2\text{Br}_2] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$

Podemos apreciar que el ligante albendazol puede coordinarse de forma monodentada o bidentada, por medio del grupo carbamato, dando lugar a compuestos tetraédricos. Estos compuestos fueron evaluados como compuestos antineoplásicos frente a líneas celulares HeLa, PC-3, MCF-7 y HCT-15. Los resultados de la determinación de la concentración inhibitoria 50 (IC_{50}) se muestran en la tabla 2.1.2. Los compuestos de coordinación con albendazol mostraron una mayor actividad citotóxica respecto al albendazol solo y, en algunas líneas celulares, mejor actividad que el cisplatino [6].

Tabla 2.1.2 Concentración inhibitoria 50 de los compuestos de coordinación con albendazol.

Compuesto	HeLa		PC3		MCF-7		HCT-15	
	µg/mL	µM	µg/mL	µM	µg/mL	µM	µg/mL	µM
[Cu(abz) ₂ Cl ₂]·7H ₂ O	7.07	8.93	9.75	12.32	36.11	45.63	9.62	12.15
[Cu(abz) ₂ Br ₂]·H ₂ O	4.40	8.68	3.58	7.06	6.21	12.03	13.54	26.72
[Zn(abz) ₂ Cl ₂]·1.5H ₂ O	90.35	130.19	>100	>100	>100	>100	>100	>100
[Zn(abz) ₂ Br ₂]·0.5H ₂ O	12.54	16.39	>100	>100	>100	>100	>100	>100
Cisplatino	3.061	10.16	33.63	111.69	84.50	280.64	>100	>100
abz	ND	ND	>100	>100	Sin Actividad	-	>100	>100

ND = no determinado

- **Compuestos con derivados de imidazol**

Al igual que los bencimidazoles, los derivados de imidazol (figura 2.1.4) poseen importantes propiedades biológicas. Tal es el caso del tioconazol (tcnz), agente antibacteriano y antifúngico [7]. Los compuestos de coordinación sintetizados con este compuesto mostraron una importante variabilidad estructural, teniendo compuesto tetraédricos, octaédricos y dinucleares pentacoordinados. Así mismo, la relación metal-ligante en estos compuesto fue variada con dos tres y hasta cuatro ligantes por cada centro metálico (figura 2.1.5).

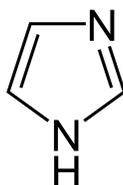
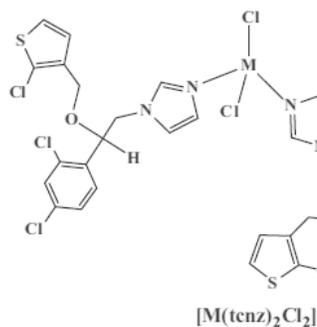
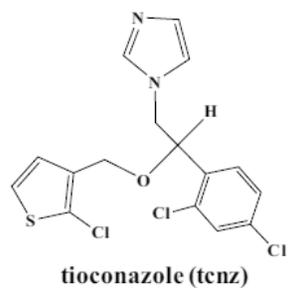
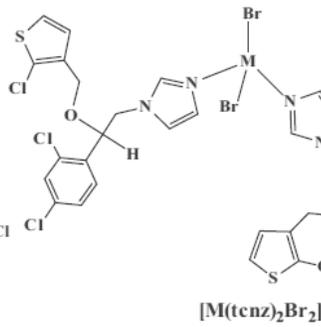


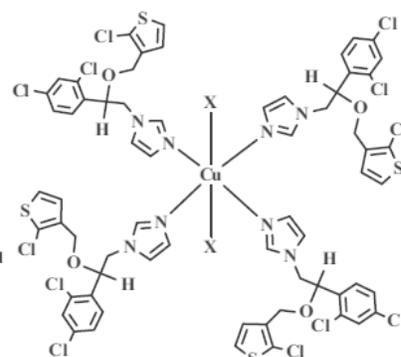
Figura 2.1.4 Estructura del heterociclo imidazol.



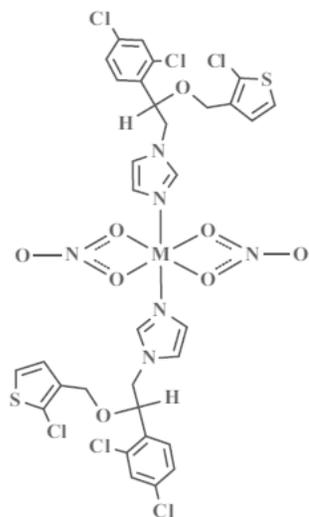
M = Co²⁺ (1)
Cu²⁺ (2)
Zn²⁺ (3)



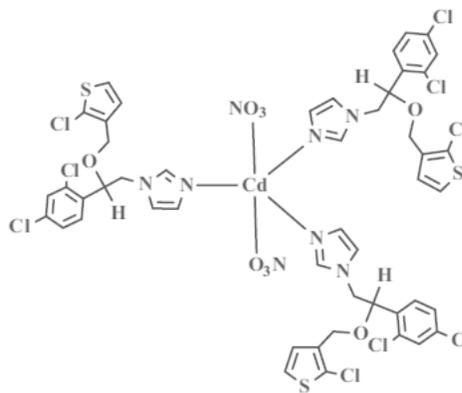
M = Co²⁺ (4)
Cu²⁺ (5)
Zn²⁺ (6)
Cd²⁺ (7)



X = Cl⁻ (8)
Br⁻ (9)



M = Co²⁺ (10)
Cu²⁺ (11)
Zn²⁺ (12)



(13)

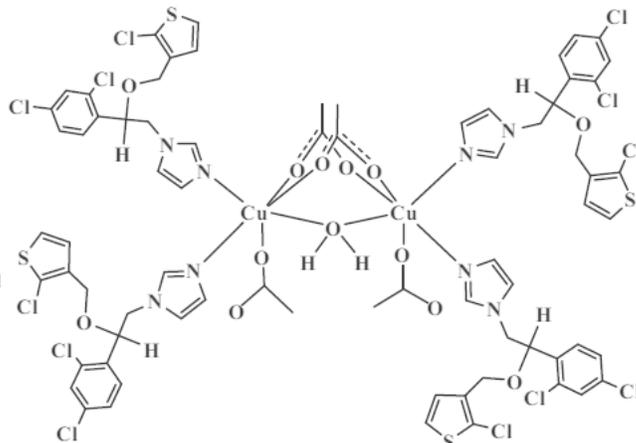


Figura 2.1.5 Compuestos de coordinación obtenidos con el ligante biológicamente activo, tioconazol.

Pruebas de inhibición del crecimiento celular (IC_{50}) de estos compuestos revelan una importante actividad citotóxica frente a líneas celulares HCT-15 (cólón) y HeLa (cervicouterino), siendo los más activos $[Cu(tcnz)_4Cl_2] \cdot 8H_2O$ y $[Zn(tcnz)_2Br_2]$, respectivamente (tabla 2.1.3). Para HCT-15, la mayoría de los compuestos mostraron actividad citotóxica. No obstante, el compuesto con mayor actividad, fue el que posee cuatro moléculas de tioconazol dentro de la esfera de coordinación (figura 2.1.6), esto sugiere una importante influencia de los ligantes sobre las propiedades biológicas de los compuestos de coordinación [8].

Tabla 2.1.3 Estudio de inhibición del crecimiento celular. Valor de IC_{50} (mg/ml) para los diferentes compuestos con tioconazol.

Compuesto	Línea celular	
	HCT-15	HeLa
$[Co(tcnz)_2Cl_2]$	19.20	ND
$[Cu(tcnz)_2Cl_2] \cdot 5H_2O$	8.49	62.44
$[Zn(tcnz)_2Cl_2] \cdot H_2O$	14.66	ND
$[Co(tcnz)_2Br_2] \cdot 2H_2O$	28.35	ND
$[Cu(tcnz)_2Br_2] \cdot 6H_2O$	ND	ND
$[Zn(tcnz)_2Br_2]$	35.12	13.542
$[Cd(tcnz)_2Br_2]$	170.54	ND
$[Cu(tcnz)_4Cl_2] \cdot 8H_2O$	3.10	ND
$[Cu(tcnz)_4Br_2] \cdot 6H_2O$	29.4	219.61
$[Co(tcnz)_2(NO_3)_2]$	21.95	63.56
$[Cu(tcnz)_2(NO_3)_2]$	9.54	ND
$[Zn(tcnz)_2(NO_3)_2] \cdot H_2O$	9.59	ND
$[Cd(tcnz)_2(NO_3)_2]$	36.04	ND
$[Cu_2(tcnz)_4(\mu-H_2O)(\mu-OAc)_2(OAc)_2]$	171.53	41.38
Cisplatino	3.15	60.45
Tioconazol	ND	ND

ND = no determinado

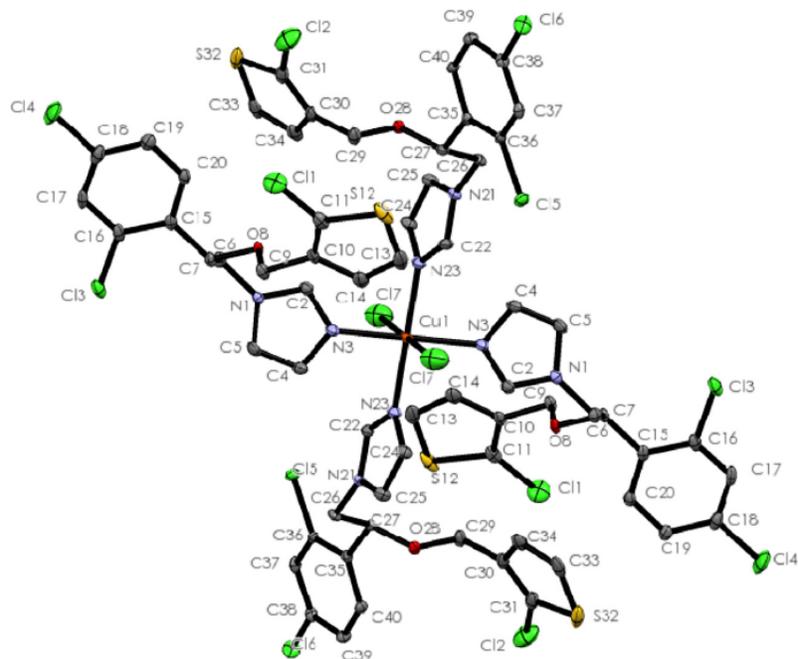


Figura 2.1.6 Estructura de rayos X (elipsoides al 30%) para el compuesto con mayor actividad citotóxica frente a HCT-15, $[\text{Cu}(\text{tcncz})_4\text{Cl}_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$

El clotrimazol (1-(a-2-clorotritil)imidazol, clotri) (figura 2.1.7.a) es otro compuesto empleado en farmacia por sus propiedades antifúngicas. Aunado a esto, este ligante puede inducir cambios morfológicos y funcionales en la línea celular MCF-7 (mama) [9,10]. Compuestos de coordinación con clotrimazol han sido reportados previamente, al igual que los compuestos con tioconazol, estos compuestos han mostrado una gran diversidad estructural y actividad citotóxica importante (figura 2.1.7.b). Dentro de los compuestos que mostraron una mayor actividad citotóxica frente a las líneas celulares probadas están el compuesto tetraédricos $[\text{Cu}(\text{clotri})_2\text{Br}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{clotri})_3\text{NO}_3]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (tabla 2.1.4) [11].

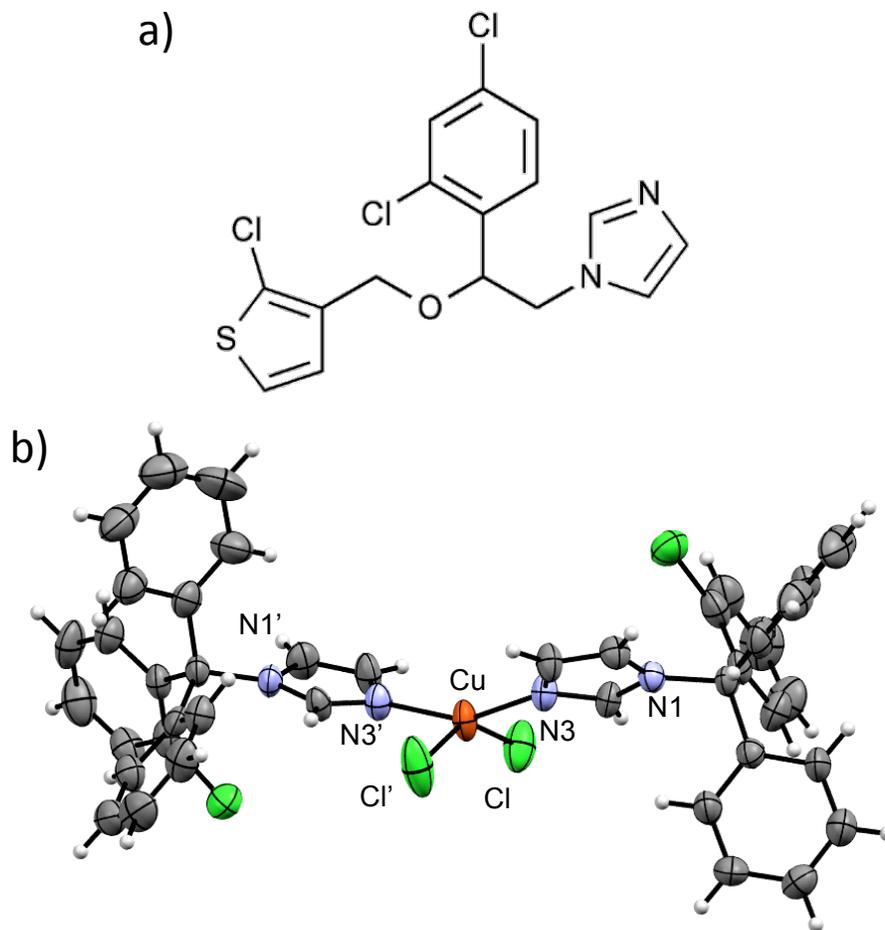


Figura 2.1.7 a) Estructura del tioconazol y b) estructura de rayos X (elipsoides al 30%) para el compuesto $[Cu(\text{clotri})_2\text{Cl}_2]$

Tabla 2.1.4 Estudio de inhibición del crecimiento celular. Valor de IC₅₀ (mg/ml) para los diferentes compuestos con clotrimazol.

Compuesto	Línea celular		
	HeLa	PC3	HCT-15
[Cu(clotri) ₂ Cl ₂]·5H ₂ O	6.8	6.3	15.4
[Co(clotri) ₂ Cl ₂]	7.0	12.8	22.7
[Zn(clotri) ₂ Cl ₂]	7.1	11.9	26.1
[Ni(clotri) ₂ Cl ₂]·H ₂ O	8.1	13.2	17.2
[Cu(clotri) ₂ Br ₂]·5H ₂ O	3.9	4.9	6.5
[Co(clotri) ₂ Br ₂]	20.6	25.4	26.9
[Zn(clotri) ₂ Br ₂]	12.1	29.2	29.8
[Ni(clotri) ₃ Br ₂]	13.6	28.5	27.1
[Cu(clotri) ₃ NO ₃]NO ₃ ·2H ₂ O	3.5	8.2	4.8
[Co(clotri) ₃ (NO ₃) ₂]	14.1	27.0	26.5
[Zn(clotri) ₃ NO ₃]NO ₃ ·5H ₂ O	12.1	20.2	ND
[Ni(clotri) ₃ (H ₂ O) ₂ NO ₃]NO ₃ ·3H ₂ O	10.9	14.7	ND
Clotrimazol	12.4	12.3	52.3
Cisplatino	5.2	19.0	4.6

ND = no determinado

Los procesos redox son de crucial importancia para los organismos vivos. En este sentido, se sabe que los iones metálicos pueden inducir la generación de especies reactivas de oxígeno (ROs). De esta forma, los compuestos de coordinación prometen ser excelentes fármacos para el tratamiento del cáncer [12,13]. La figura 2.1.8 muestra los voltamperogramas cíclicos para tres compuestos de clotrimazol, [Cu(clotri)₂Cl₂]·5H₂O, [Cu(clotri)₂Br₂]·5H₂O y [Cu(clotri)₃NO₃]NO₃·2H₂O.

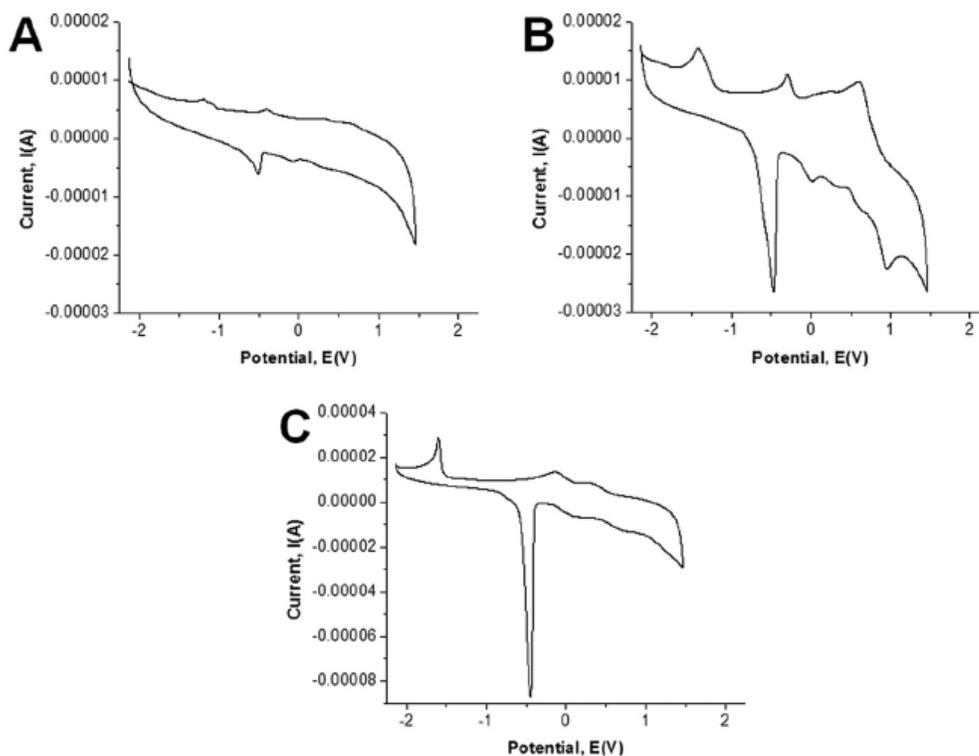
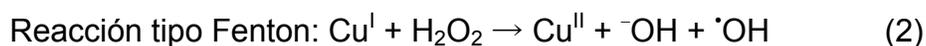
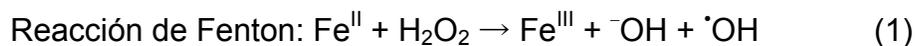


Figura 2.1.8 Voltamperometría cíclica vs ENH para los compuestos A) $[\text{Cu}(\text{clotri})_2\text{Cl}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, B) $[\text{Cu}(\text{clotri})_2\text{Br}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y C) $[\text{Cu}(\text{clotri})_3\text{NO}_3]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 1mM en acetonitrilo con 0.1 M de TBAPF_6 .

Para estos tres compuestos se aprecia la onda cuasi reversible del par redox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$. Este par redox, junto al par $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$, son mediadores de la producción de $\cdot\text{OH}$ en las células (reacción 1 y 2). Estas reacciones son conocidas como reacción de Fenton, cuando el metal es hierro, y reacción tipo Fenton, cuando se trata de otro metal. Esta reacción pertenece a un proceso redox en el que el Fe^{II} es regenerado y genera especies reactivas de oxígeno (principalmente radical hidroxilo) como productos. Estas especies posteriormente puede llevar a cabo una serie de procesos en los organismos como el daño oxidativo al ADN y muerte celular en *E. Coli* y en humanos. Hoy en día se cree que la toxicidad atribuida al hierro y otros metales se debe a este proceso [14]. Los metales son empleados como catalizadores por los organismos biológicos, esto ha permitido emplear la reacción tipo Fenton, en primer lugar, para entender y prevenir el daño oxidativo

generado por diversas especies metálicas y, por otro lado, emplear la generación de especies reactivas de oxígeno para dañar el ADN de células tumorales [15,16].



La estabilización de Cu^{I} en los compuestos de clotrimazol, estos mostraron un eficiente daño al ADN por medio de la reacción tipo Fenton (2) [17]. La figura 2.1.9 muestra el resultado de la electroforesis en gel de agarosa para el compuesto $[\text{Cu}(\text{clotri})_3\text{NO}_3]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Este estudio se emplea para determinar el daño oxidativo causado por la especie $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{H}_2\text{O}_2$. El segundo carril muestra que no hay un daño provocado por el peróxido de hidrógeno. No obstante, al adicionar ascorbato para formar Cu^{I} , a partir de CuSO_4 , en presencia de H_2O_2 se aprecia un daño al ADN (control positivo). Al adicionar diferentes concentraciones del compuesto de cobre (II) con clotrimazol (carriles 10-18) se aprecia un daño cercano al 90% a una concentración de $50 \mu\text{M}$ de compuesto.

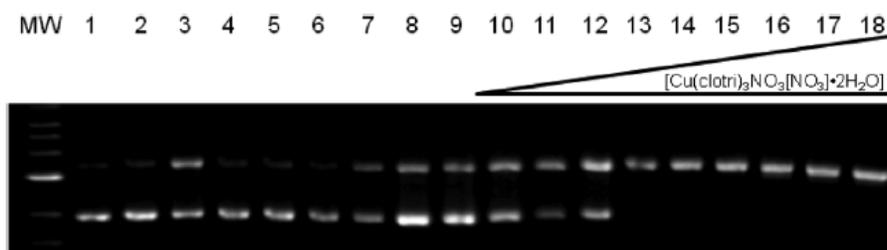


Figura 2.1.9 Gel electroforesis para el compuesto $[\text{Cu}(\text{clotri})_3\text{NO}_3]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en buffer MOPS (10 mM, pH = 7). MW = Marcador molecular. Carril 1: plásmido (p) de ADN; carril 2: p + H_2O_2 ; carril 3: p + ascorbato ($7.5 \mu\text{M}$) + CuSO_4 + H_2O_2 ($50 \mu\text{M}$); carriles 4-18: p + concentraciones de compuesto + ascorbato + H_2O_2 . Carriles 4-6: $1 \mu\text{M}$. Carriles 7-9: $5 \mu\text{M}$. Carriles 10-12: $10 \mu\text{M}$. Carriles 13-15: $25 \mu\text{M}$. Carriles 16-18: $50 \mu\text{M}$.

Estos resultados para derivados de imidazol indican que, no sólo es importante el ligante empleado para la síntesis de compuestos de coordinación, también el centro metálico puede llevar a cabo reacciones (principalmente redox) que promuevan un daño celular y que generen un efecto antineoplásico en los compuestos.

- **Compuestos con derivados de nitroimidazol**

Los nitroheterociclos conforman un grupo muy importante de compuestos orgánicos con importancia biológica. Ejemplos de algunos de ellos se encuentra en la figura 2.1.10. Estos compuestos poseen actividad contra bacterias anaerobias y protozoarios. Todos ellos se caracterizan por una reducción del grupo nitro para generar el radical aniónico nitro (1) [18,19].

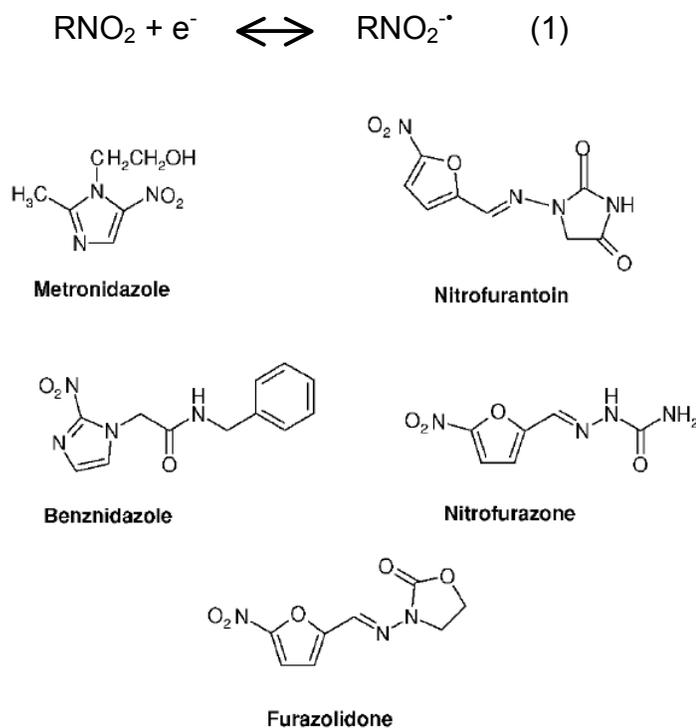


Figura 2.1.10 Compuestos a base de nitro heterociclos empleados en farmacia.

Dentro del amplio grupo de los nitroheterociclos, encontramos a los nitroimidazoles. Los derivados de 5-nitroimidazol (figura 2.1.11) han sido ampliamente estudiados y utilizados en farmacia como agentes antiparasitarios y antibacterianos [20].

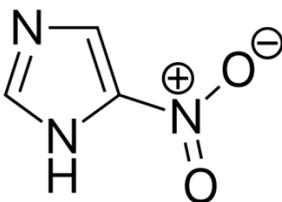


Figura 2.2.10 Estructura del 5-nitroimidazol.

Algunos ejemplos de derivados del 5-nitroimidazol se muestran en la figura 2.1.12. Estos compuestos son utilizados para el tratamiento de las siguientes enfermedades:

- *Tricomonirosis vaginalis*: Infección provocada por protozoarios que afecta la próstata y vagina.
- *Amebiasis histolytica*: Es provocada por amebas y sus síntomas son la inflamación del intestino.
- *Giardiasis lamblia*: Enfermedad diarreica transmitida por el consumo de agua [21,22].

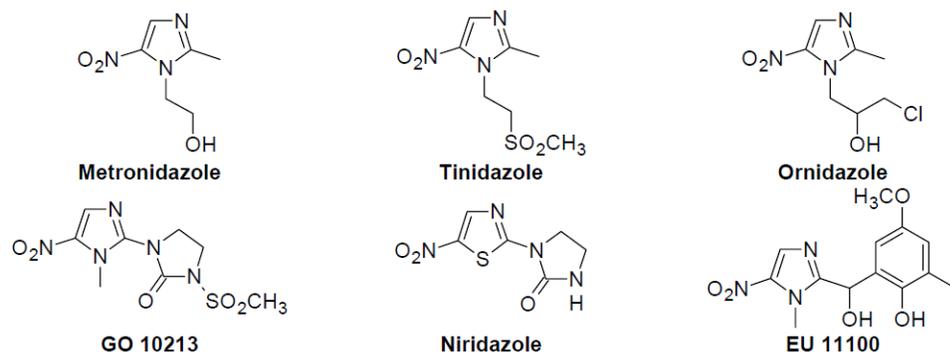


Figura 2.1.12 Derivados de 5-nitroimidazol empleados para el tratamiento de enfermedades

Como se ha discutido con anterioridad, en el área de química inorgánica medicinal se busca obtener compuestos de coordinación con ligantes de interés biológico con la finalidad de incrementar su actividad o disminuir algunos efectos adversos como la toxicidad en el organismo biológico. A partir del éxito que tuvo el cisplatino como terapia antitumoral, muchos compuestos se han sintetizado con platino(II) como centro metálico, buscando encontrar propiedades similares. La figura 2.1.13 muestra la estructura de rayos X para el compuesto *trans*-[Pt(misonidazol)₂Cl₂], este compuesto fue evaluado como radiosensibilizador con resultados prometedores [23].

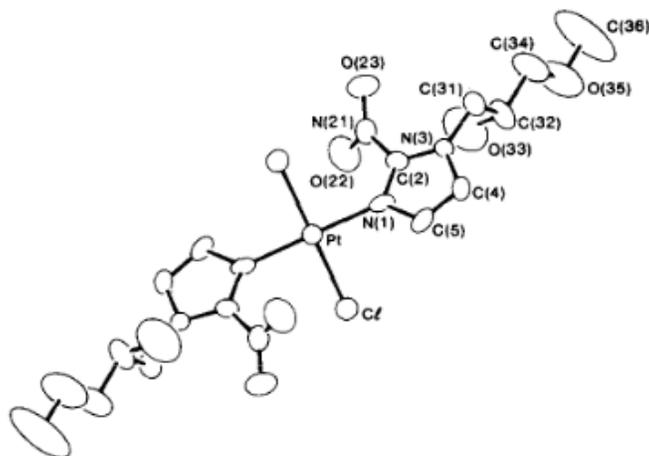


Figura 2.1.13 Representación ORTEP para el compuesto $\text{trans-[Pt(misonidazol)}_2\text{Cl}_2\text{]}$ con elipsoides al 50%

Hoy en día el estudio de compuestos de coordinación con derivados de nitroimidazol y centros metálicos ha demostrado ser un área de gran interés estructural y biológico, en particular como quimioterapia en el tratamiento de diferentes enfermedades. Debido a lo anterior, se ha buscado la síntesis de compuestos de coordinación con metales de baja toxicidad en el organismo como son Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} y Zn^{II} .

Dentro de la gran variedad de compuestos que se han obtenido en el grupo de trabajo, los compuestos con 2-metil-5-nitroimidazol (*mni*) y metronidazol (*emni*) han mostrado gran relevancia por sus diferentes modos de coordinación. Por un lado, el *mni* da lugar a un compuesto octaédrico con CuCl_2 , $[\text{Cu(mni)}_2\text{Cl}_2]$, con el 2-metil-5-nitroimidazol formando un quelato coordinándose por el nitrógeno del anillo imidazólico y uno de los oxígenos del grupo nitro (figura 2.1.14.a). Por otro lado, *emni* se coordina de forma monodentada, dando lugar a un compuesto dinuclear, $[\text{Cu(emni)}_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$, con la misma sal de cobre(II) (figura 2.1.14.b) [24].

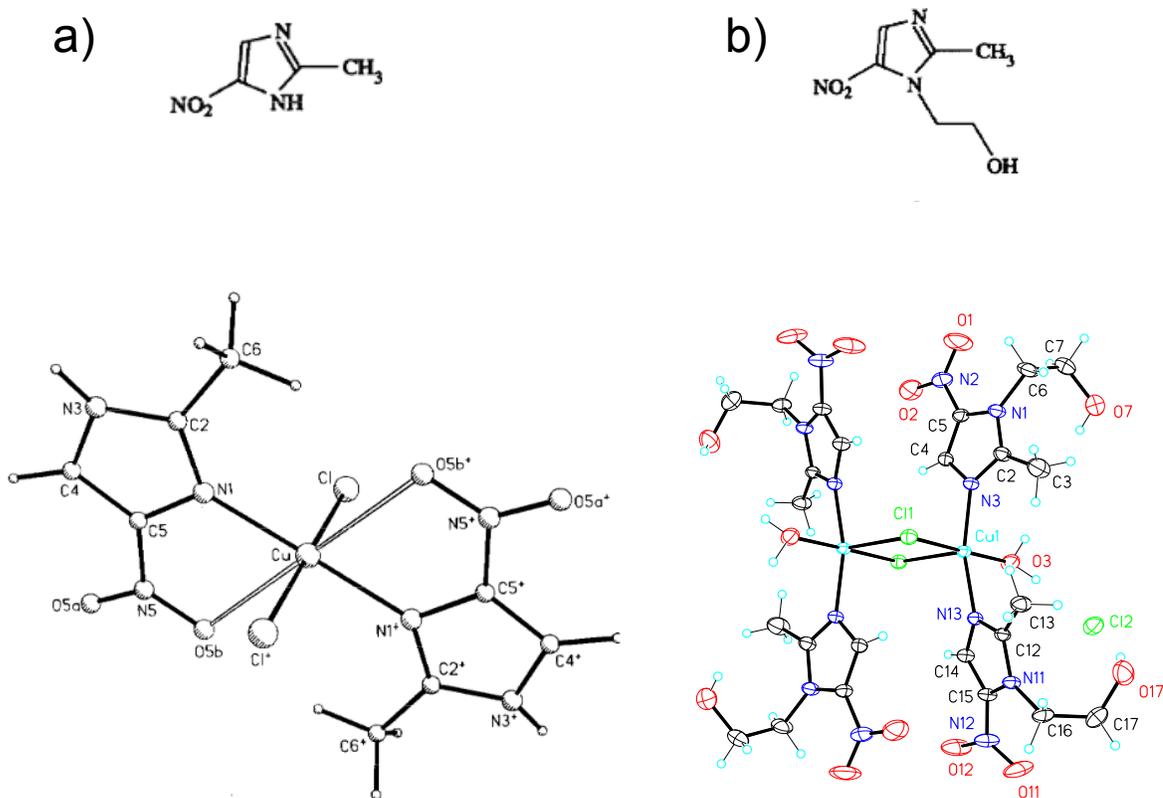
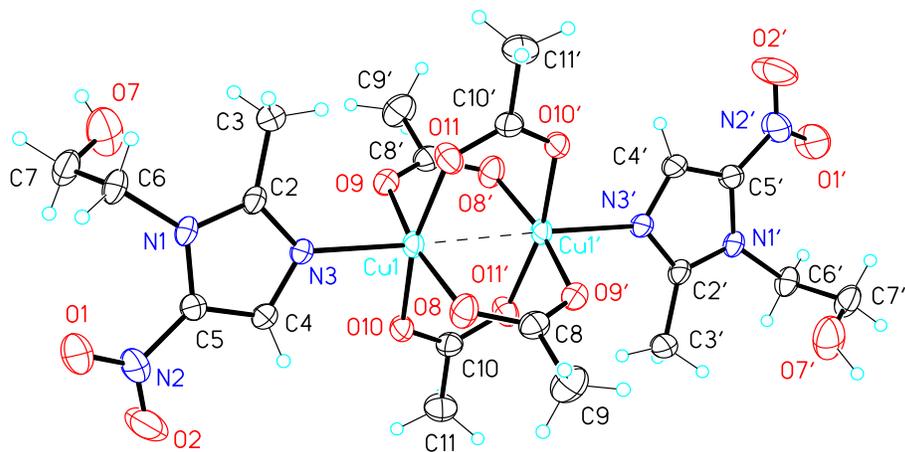


Figura 2.1.14 Estructura para a) 2-metil-5-nitroimidazol y b) metronidazol con sus respectivos compuestos obtenidos con CuCl_2

Compuestos de coordinación con metronidazol (2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etanol) y secnidazol (1-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)propan-2-ol) con cobalto(II), níquel(II), cobre(II) y zinc(II) se han sintetizado. Estos dos ligantes, ambos estructuralmente similares al tinidazol, han mostrado modos de coordinación similares. La figura 2.1.15 muestra dos compuestos dinucleares de cobre(II) obtenidos con estos ligantes, donde el átomo donador del par de electrones es, en todos los casos, el N(3) del anillo imidazólico [25].

a)



b)

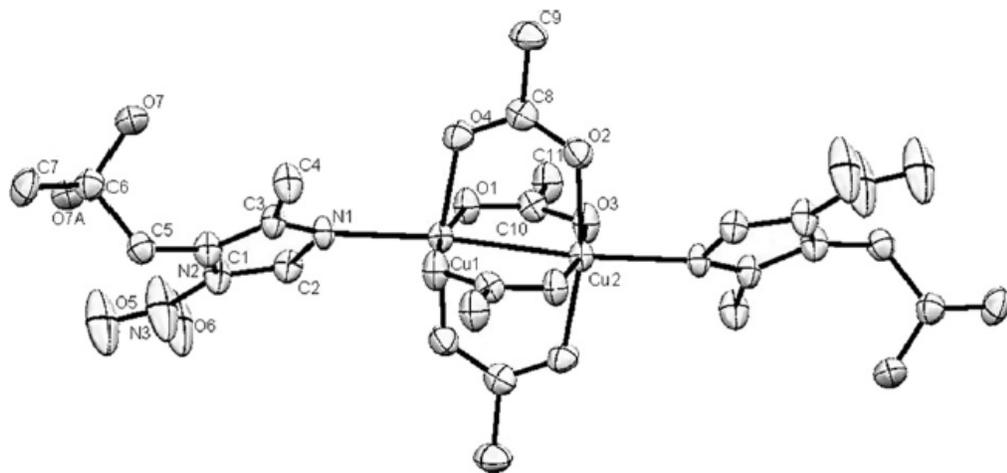


Figura 2.1.15 Estructura de rayos X para los compuestos a) $[\text{Cu}(\text{emni})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2$ b) $[\text{Cu}_2(\text{secnim})_2(\mu\text{-AcO})_4]$

Al tratarse de un ligante biológicamente activo, los compuestos de secnidazol con diversos centros metálicos, se evaluaron como agentes citotóxicos. Estos compuestos mostraron un incremento en la inhibición del crecimiento celular respecto al ligante libre, no obstante, no tuvieron buena actividad respecto al cisplatino, usado como control positivo en estos estudios (tabla 2.1.5) [26].

Tabla 2.1.5 Valores de IC₅₀ (μM) para compuestos con secnidazol, secnidazol libre y cisplatino contra distintas líneas celulares.

Compuesto	Línea celular		
	HeLa	PC3	HCT-15
[Cu(secnim) ₂ Cl ₂]	239.1±2.0	*	*
[Co(secnim) ₃ (OH ₂)Cl ₂]	*	*	*
[Zn(secnim) ₃ (OH ₂)Cl ₂]	*	*	177.5±1.2
[Ni(secnim) ₂ (OH ₂) ₂ Cl ₂ ·5H ₂ O]	*	*	*
[Cu(secnim) ₂ Br ₂ ·0.5H ₂ O]	*	*	*
[Co(secnim) ₂ Br ₂ ·H ₂ O]	*	*	277.6±2.4
[Cu(secnim) ₃ NO ₃]NO ₃ ·EtOH	212.8±2.6	*	*
[Co(secnim) ₃ (OH ₂) ₂ NO ₃]NO ₃	*	*	*
[Zn(secnim) ₃ NO ₃]NO ₃ ·2H ₂ O	276.3±2.2	159.9±1.1	*
[Ni(secnim) ₃ NO ₃]NO ₃ ·2H ₂ O	232.6±2.7	257.0±2.9	240.0±2.3
[Cu ₂ (secnim) ₂ (μ-O ₂ H ₅ C ₃) ₄]	*	227.9±2.8	*
[Co ₂ (secnim) ₆ (O ₂ H ₅ C ₃) ₂ (μ-O ₂ H ₅ C ₃) ₂ ·H ₂ O]	*	*	*
[Ni ₂ (secnim) ₄ (μ-O ₂ H ₅ C ₃) ₄]	161.4±1.5	280.9±2.3	172.7±1.3
Secnidazol	276.6±2.0	*	371.2±3.3
Cisplatino	5.2±0.081	19±0.2	4.6±0.0

* = valor IC₅₀ superior a los 400 μM

2.2 Antecedentes del ligante tinidazol (tnz)

El tinidazol (tnz; 1-(2-etilsulfoniletil)-2-metil-5-nitro-imidazol) es un derivado de nitroimidazol cuya estructura, contrario al secnidazol y metronidazol, muestra una cadena alquilsulfonílica. La figura 2.2.1 muestra la estructura de rayos X obtenida en este trabajo, esta estructura se ha reportado previamente [27].

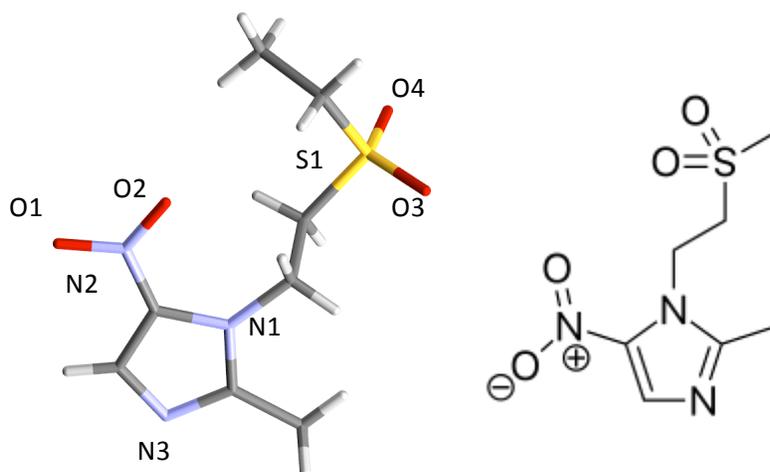


Figura 2.2.1 Estructura de rayos X para el tinidazol (tnz)

- Interacción par libre $\cdots\pi$

En 1995 Egli *et. al.* estudiaron la estabilidad relativa de ADN con esqueleto en forma de zig-zag y giro hacia la izquierda, conocida como Z-ADN. En ella encontraron que el oxígeno de la desoxirribosa se orientaba directamente hacia el anillo de seis miembros de la guanina, dando lugar a lo que hoy se conoce como una interacción par libre $\cdots\pi$ (figura 2.2.2) [28].

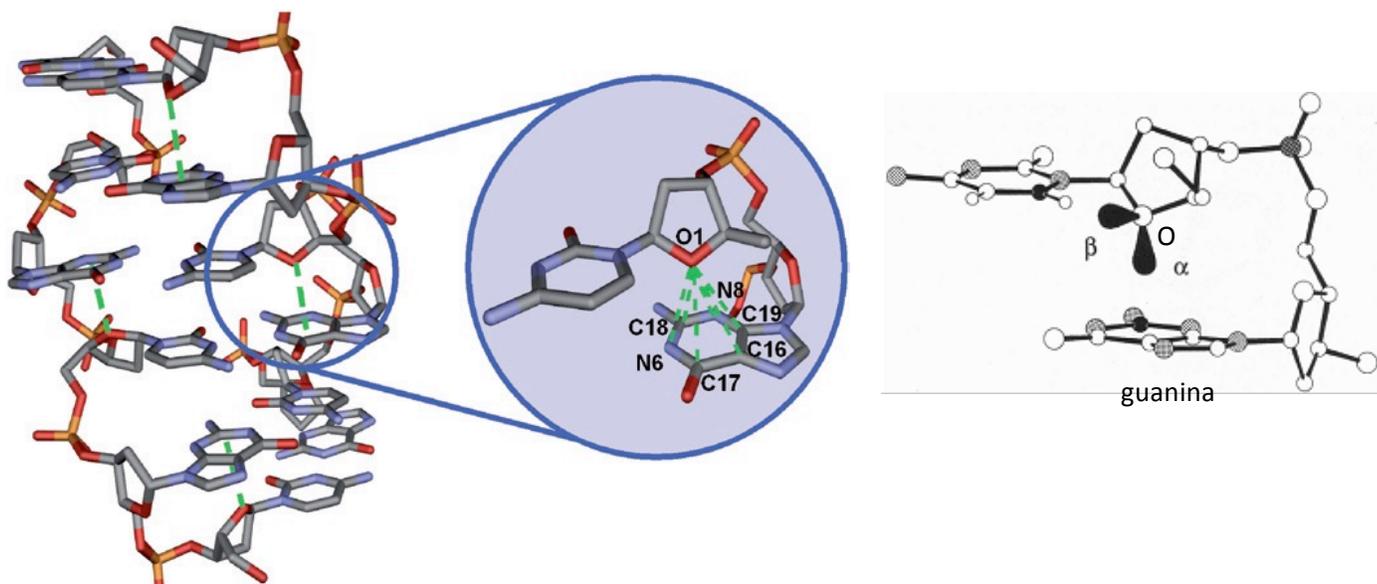


Figura 2.2.2 Interacción par libre $\cdots\pi$ en el Z-DNA.

Desde ese reporte inicial, se han investigado ampliamente este tipo de interacciones encontrándose en un gran número de moléculas, biomacromoléculas como son ácido nucleicos y proteínas. Esta interacción se lleva a cabo entre anillos aromáticos deficientes de electrones (con grupos halogenuro, nitro, ciano, etc.) que interaccionan con moléculas poseedoras de pares de electrones. Este tipo de interacciones se deben a fuerzas electrostáticas entre un anillo deficiente de electrones y una especie (cargada o neutra) [29]. La descripción de estas interacciones en biomacromoléculas llevó al estudio de moléculas más pequeñas. Estudios teóricos se han llevado a cabo en sistemas sencillos donde se tiene un anillo deficiente de electrones con diversos sustituyentes electroattractores y moléculas poseedoras de pares de electrones, ejemplos de estos sistemas se muestran en la figura 2.2.3 [30].

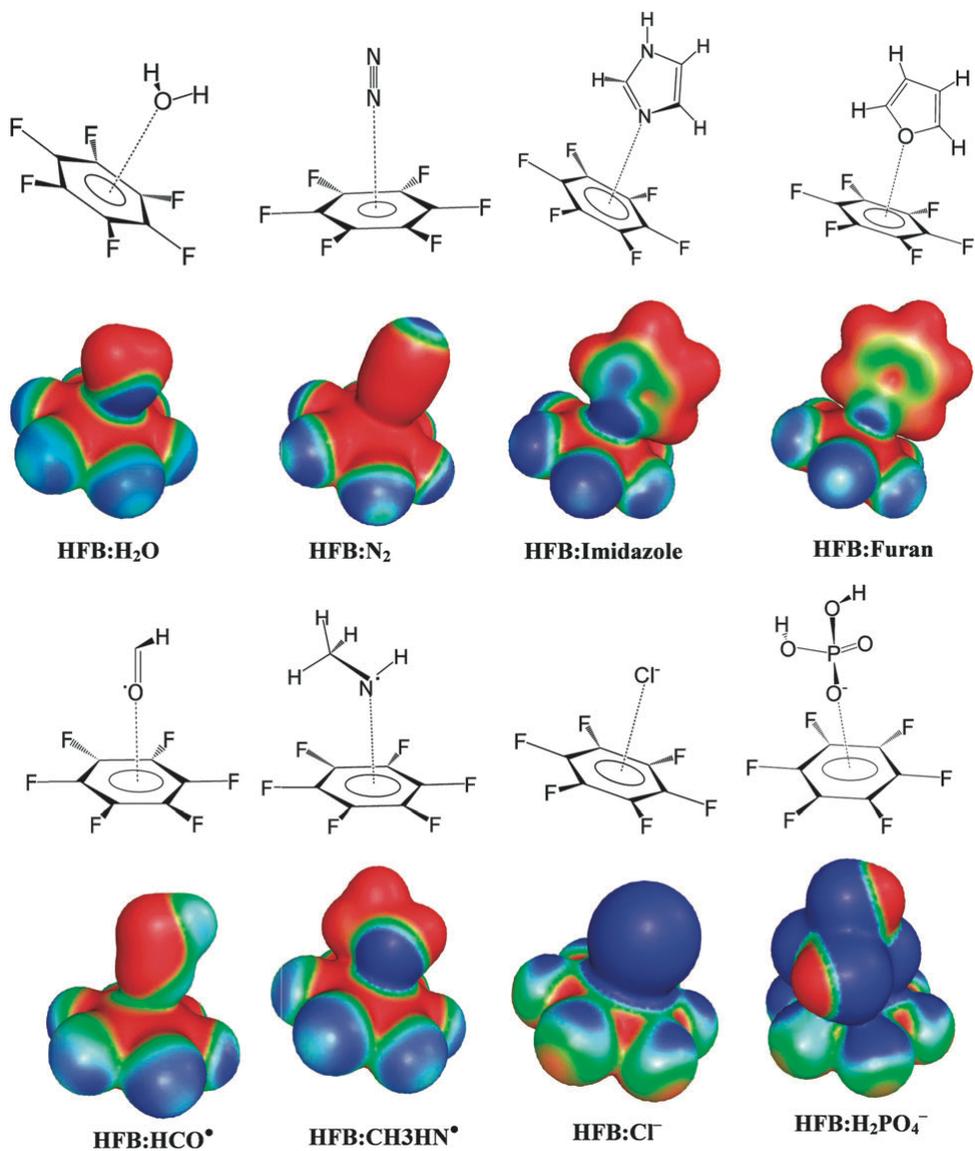


Figura 2.2.3 Potenciales electrostáticos moleculares para el hexafluorobenceno y diversas moléculas poseedoras de pares de electrones. Esquema de color: azul = -0.02 u.a; verde = 0.0 u.a; rojo = 0.02 u.a.

Este tipo de interacción se ha encontrado recientemente en compuestos de coordinación (figura 2.2.4) [31,32]. A partir de un extenso estudio de estructuras de rayos X se ha determinado que la distancia máxima para este tipo de interacciones es de 3.82 Å [33].

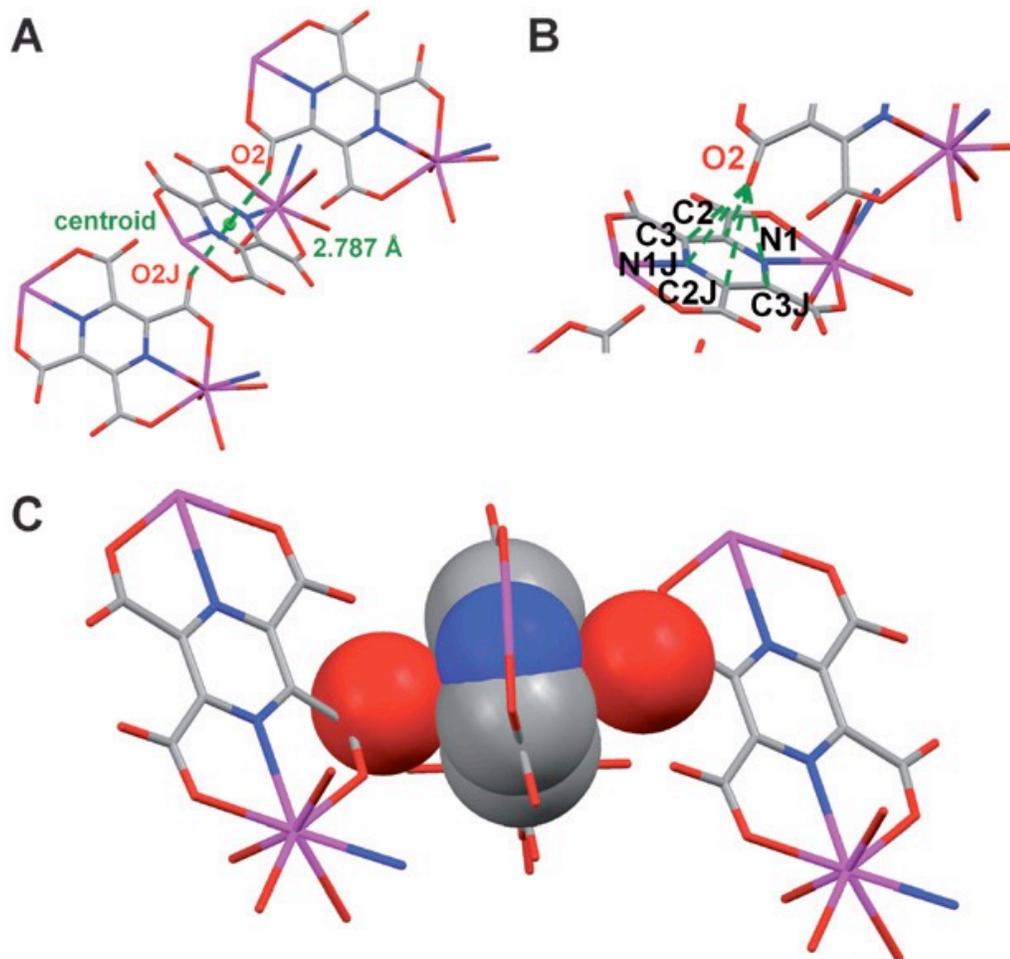


Figura 2.2.4 Diferentes perspectivas para la interacción $O \cdots \pi$ para el compuesto of *catena*-[μ -dihydrogen-2,3,5,6-pirazinetetracarboxilato)-diaqua-cadmio(II)] $\cdot 2H_2O$ A) Distancia al centroide 2.787 Å. B) Interacción con respecto a los átomos en el anillo aromático y C) motivo estructural mostrando $O \cdots \pi$.

Otro ejemplo de moléculas pequeñas donde se encuentra esta interacción son los nitroimidazoles. La estructura de rayos X para el tnz muestra dos puentes de hidrógeno intramoleculares entre el sulfonilo y los metilenos vecinos. Sin embargo, cuando el anillo imidazólico en el tinidazol se protona ($Htnz^+$) la cadena alquilsulfonílica gira y se presenta una interacción par libre $\cdots \pi$. La estabilidad de estos dos conformeros fue evaluada por medio de cálculos teóricos (MP2/6-311++G(d,p)) mostrando que el tinidazol protonado es más estable por 4.85 kJ/mol (figura 2.2.5) [34].

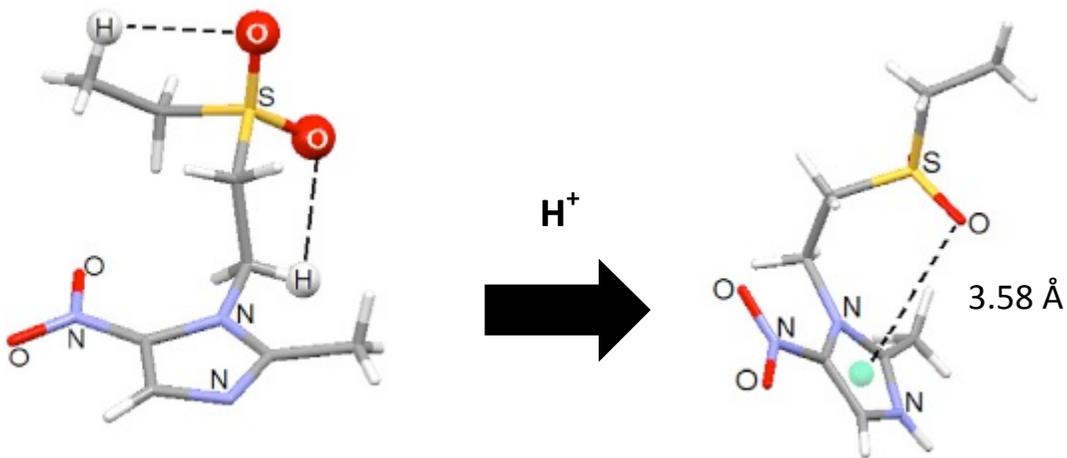


Figura 2.2.5 Interacciones intramoleculares para tnz y Htnz⁺

2.2.1 Tinidazol en los organismos biológicos

El tinidazol es utilizado como tratamiento de enfermedades provocadas por protozoarios y bacterias. Este nitroimidazol es el sucesor del metronidazol debido a la fuerte resistencia de los microorganismos a este segundo compuesto. A pesar de que el tinidazol es empleado contra tricomoniasis y giardiasis, es, junto al ornidazol y el mismo metronidazol, el principal tratamiento para la amebiasis [35].

La alta selectividad que muestra el tinidazol (y compuestos similares) se debe al mecanismo de acción característico que involucra la reducción de este compuesto por medio de diversas enzimas, principalmente nitroreductasas [36]. Debido a esto el tinidazol es considerado un profármaco que pasa a su forma activa *in vivo* [37].

El mecanismo exacto de acción para el tinidazol aún no se ha esclarecido del todo. No obstante, se sabe que entra a la célula por difusión pasiva. Una vez dentro de la célula es reducido por nitroreductasas, piruvato ferredoxina oxidorreductasa o por hidrogenasas dando lugar al radical aniónico nitro. Este radical genera un daño oxidativo en el ADN, lo que provoca rupturas en una o ambas hebras e inhibiendo la síntesis, degradándolo hasta provocar muerte

celular. Este proceso da lugar a un derivado nitroso que reacciona para dar un derivado de hidroxilamino que termina por degradarse y ser expulsado de la célula y del organismo (figura 2.2.6) [38-40].

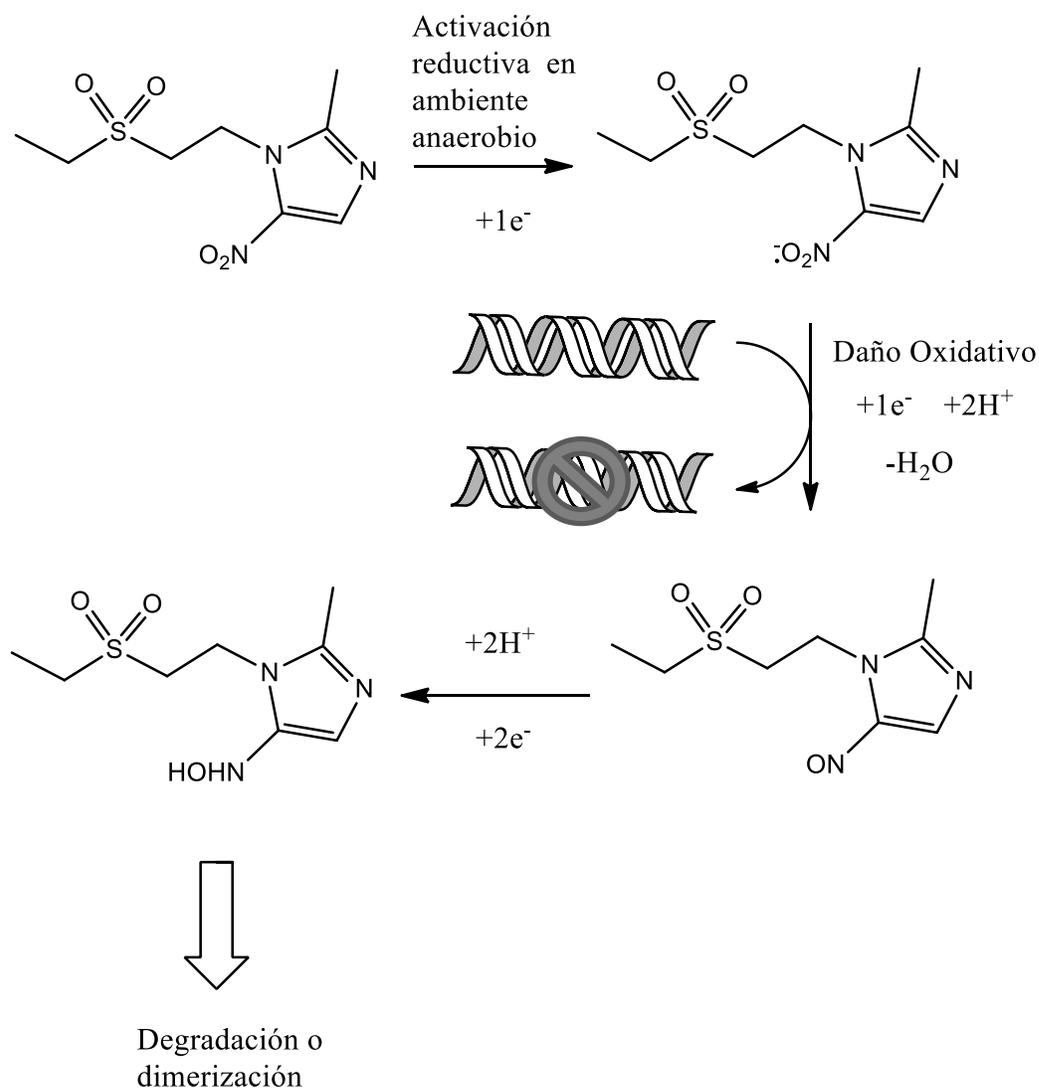


Figura 2.2.6 Mecanismo de acción propuesto para el tinidazol

2.2.2 Compuestos de coordinación con tinidazol

Previamente se han reportado compuestos de coordinación con el ligante tinidazol. Oliveira-Silva y colaboradores reportaron una serie de compuestos obtenidos con distintos derivados de 5-nitroimidazol. Para el compuesto con tinidazol, $[\text{Cu}_2(\text{Ac})_4(\text{Tinim})_2]$ se propone un compuesto dinuclear donde los dos átomos de cobre(II) presentan una geometría de base cuadrada (figura 2.2.7). Este compuesto presentó un comportamiento antiferromagnético y, a pesar de ser evaluada su actividad citotóxica y radiosensibilizadora, no mostró actividad importante [41].

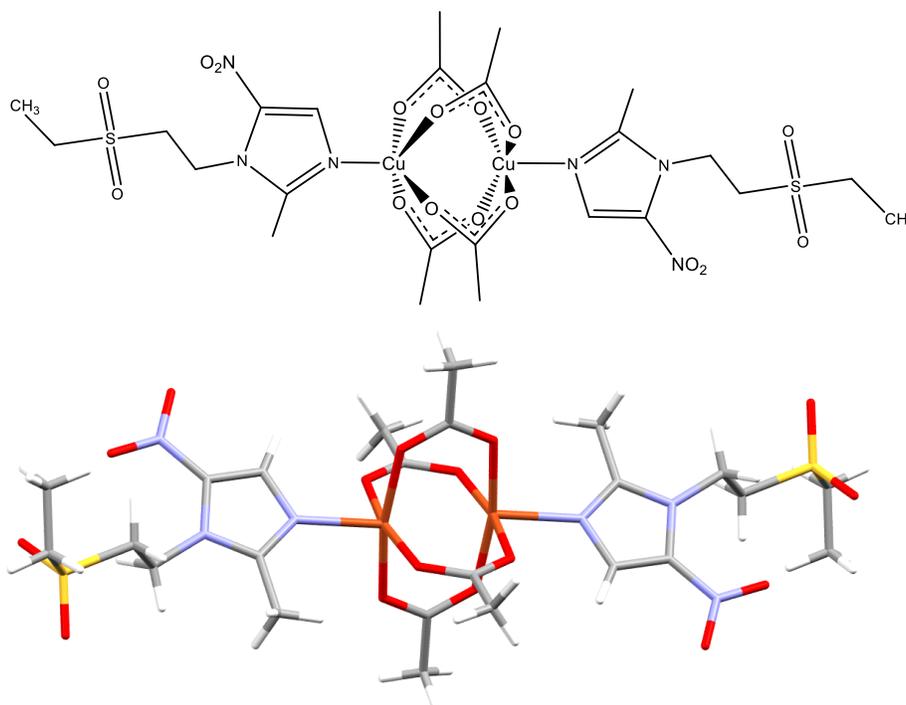


Figura 2.2.7 Estructura propuesta para el compuesto $[\text{Cu}_2(\text{Ac})_4(\text{Tinim})_2]$

Por otro lado, se han reportado cuatro compuestos con fórmula mínima $[M(\text{tnz})_2\text{X}_2]$, con $M = \text{Cu}, \text{Zn}$ y $\text{X} = \text{Br}^-, \text{Cl}^-$. Estos cuatro compuestos mostraron una geometría tetraédrica. Sin embargo, el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ se obtuvo como dos conformeros distintos. De la solución donde se llevó a cabo la reacción se obtuvieron cristales verdes. La elucidación estructural por difracción de rayos X reveló una geometría tetraédrica con interacciones intermoleculares de puente de hidrógeno y $\text{Cl}\cdots\pi$ (figura 2.2.8)

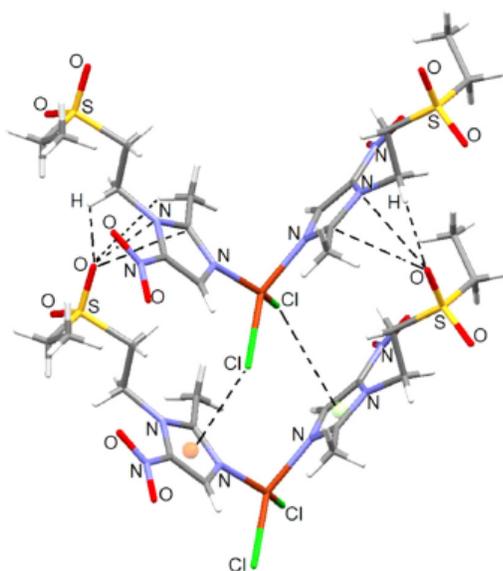


Figura 2.2.8 Interacciones intermoleculares en el compuesto verde $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$.

Tras dejarse los cristales en una solución etanólica la coloración cambió a amarillo. La estructura de rayos X para este compuesto reveló una interacción bifurcada $\text{S}=\text{O}\cdots\pi$ (figura 2.2.9) [34]. Empleando cálculos teóricos (MP2/6-311++G(d,p)) se encontró que el compuesto amarillo o producto termodinámico, es más estable por 12.96 kcal/mol que el compuesto verde o producto cinético.

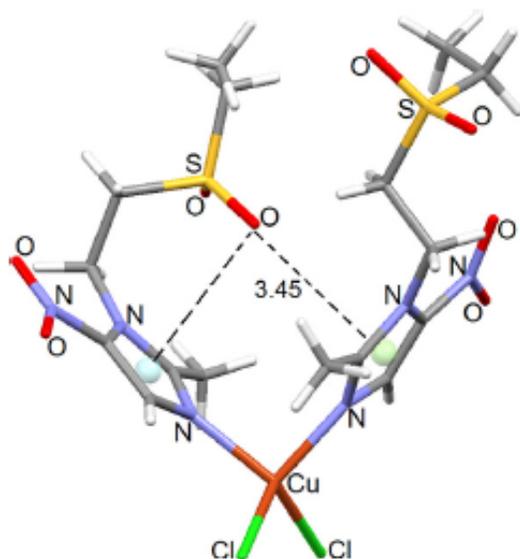


Figura 2.2.9 Interacción bifurcada S=O... π compuesto [Cu(tnz)₂Cl₂] amarillo.

Dadas las características del ligante y los metales empleados, los compuestos [M(tnz)₂X₂] (M= Cu^{II} y Zn^{II}; X=Cl⁻ y Br⁻) fueron evaluados como agentes antihelmínticos en peces. Los compuestos fueron evaluados contra *dactylogyridae* en el pargo (huachinango, *Lutjanus guttatus*). Los resultados *in vitro* para el compuesto [Cu(tnz)₂Br₂] se muestran en la figura 2.2.10, donde se evalúan distintas concentraciones de los compuestos a distintas horas de tratamiento y se determina el porcentaje de mortalidad de los parásitos. Como se puede apreciar en la figura, el tinidazol libre no presenta ninguna actividad frente a este helminto, mientras que el compuesto [Cu(tnz)₂Br₂] mostró ser el más efectivo a un menor tiempo de exposición, por lo cual fue evaluado *in vivo* [42].

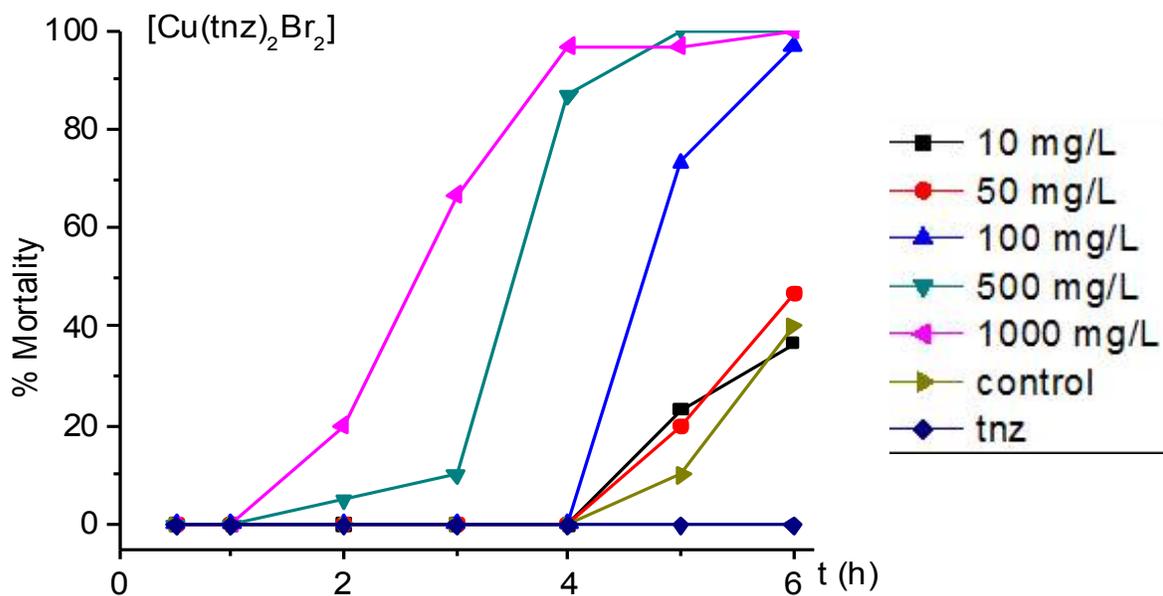


Figura 2.2.10 Estudios *in vitro* para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ contra el helminto *dactylogyridae* [42].

Los estudios *in vivo* revelaron únicamente actividad para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, el cual mostró buena actividad llegando a un porcentaje de mortalidad del 95% tras 8 hrs de exposición por medio de la metodología de baño. Esta consiste en adicionar el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ al tanque donde se encontraban los peces, permitiendo así una exposición directa a los helmintos localizados en las branquias de los peces [42].

2.3 Referencias

- [1] S. E. Castillo-Blum; N. Barba-Behrens. *Coord. Chem. Rev.* 2000, **196**, 3-30.
- [2] N. Barba-Behrens; J. L. Bautista; M. E. Ruiz; P. Joseph-Nathan; A. Flores; R. Contreras. *J. Inorg. Biochem.* 1990, **40**, 201-215.
- [3] J. C. Rivera; L. Yepez-Mulia; A. Hernandez-Campos; R. Moreno Esparza; R. Castillo; G. Navarrete-Vazquez; I. Fuentes- Noriega; H. Jung-Cook. *Int. J. Pharm.* 2007, **343**, 159–165.
- [4] J. R. Hwu; R. Singha; S.C. Hong; Y. H. Chang; A.R. Das; I. Vliegen; E. De Clercq; J. Neyst. *Antivir. Res.* 2008, **77**, 157–162.
- [5] O. Sanchez-Guadarrama; H. Lopez-Sandoval; F. Sanchez-Bartez; I. Gracia-Mora; H. Hopfl; N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2009, **103**, 1204–1213.
- [6] A. B. Vázquez Palma. *Mecanismo de acción de compuestos de coordinación con actividad antineoplásica*. Tesis de Maestría FQ-UNAM, 2015.
- [7] A. A. Hamidi; O. O. Aiyelaagbe. *Der Chim. Sinica.* 2011, **2**, 99-106.
- [8] C. Crisóstomo-Lucas; P. García-Holley; S. Hernández-Ortega; F. Sánchez-Bartéz; I. Gracia-Mora; N. Barba-Behrens. *Inorg. Chim. Acta.* 2015, **438**, 245–254.
- [9] S. MacNeil; R. A. Dawson; G. Crocker; W. F. G. Tucker; B. Bittiner, J.G. Singleton; T. Hunter; D. F. Tierney. *Br. J. Dermatol.* 1993, **128**, 143–150.
- [10] D.D. Meira; M.M. Marinho-Carvalho; C.A. Teixeira; V.F. Veiga; A.T. Da Polan; C. Holandino; M.S. de Freitas; M. Sola-Penna. *Mol. Genet. Metab.* 2005, **84**, 354–362.

- [11] S. Betanzos-Lara; C. Gómez-Ruiz; L. R. Barrón-Sosa; I. Gracia-Mora; M. Flores-Álamo; N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2012, **114**, 82–93.
- [12] E. E. Battin; J. L. Brumaghim, *Cell Biochem. Biophys.* 2009, **55**, 1–23.
- [13] J. Tan; B. Wang; L. Zhu. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2009, **14**, 727–739.
- [14] J. Prousek. *Pure. Appl. Chem.* 2007, **79**, 2325-2338.
- [15] D. Bar-Or; G. W. Thomas; L. T. Rael; E.P. Lau; J. V. Winkler. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, **282**, 356–360.
- [16] E. E. Battin; M. T. Zimmerman; R. R. Ramoutar; C. E. Quarles; J. L. Brumaghim. *Metallomics.* 2011, **3**, 503–512.
- [17] H. J. H. Fenton. *J. Chem. Soc. Trans.* 1894, **65**, 899 – 910.
- [18] B. P. Goldstein; R. R. Vidal-Plana; B. Cavalleri; L. Zerilli; G. Carniti; L. G. Silvestri. *J. Gen. Microbiol.* 1977, **100**, 283-298.
- [19] W. Raether; H. Hanel. *Parasitol. Res.* 2003, **90**, S19.
- [20] A. Celik; N. A. Ates. *Drug. Chem. Toxicol.* 2006, **29**, 85–94.
- [21] S. M. Townson, P. F. L. Boreham; P. Upcroft; J. A. Upcroft. *Acta Trop.* 1994, **56**, 173-194.
- [22] J. J. Granizo; M. P. Rodicio; F. J. Manso; M. J. Giménez. *Rev. Esp. Quimioter.* 2009, **22**, 106-114.
- [23] N. Farrell; T. M. Gomes-Carneiro. *Inorg. Chim. Acta.* 1984, **92**, 61-66.

- [24] N. Barba-Behrens; A. M. Mutio-Rico; P. Joseph-Nathan; R. Contreras. *Polyhedron*. 1991, **10**, 1333-1341.
- [25] N. Galván Tejada; S. Bernès; S. Castillo-Blum; H. Nöth; R. Vicente; N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2002, **91**, 339-348.
- [26] S. Betanzos-Lara; I. Gracia-Mora; P. Granada-Macías; M. Flores-Álamo; N. Barba-Behrens. *Inorg. Chim. Acta.* 2013, **397**, 94–100.
- [27] L. E. Chasseaud; K. Henrick; R. W. Matthews; P. W. Scott; S. G. Wood. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 491-492.
- [28] M. Egli; R. V. Gessner. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995, **92**, 180–184.
- [29] S. Demeshko; S. Dechert; F. Meyer. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, **126**, 4508–4509.
- [30] N. Mohan; Ch. H. Suresh; A. Kumarb; S. R. Gadre. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2013, **15**, 18401-18409.
- [31] H. S. Wang; W. Shi; J. Xia; H. B. Song; H. G. Wang; P. Cheng. *Inorg. Chem. Commun.* 2007, **10**, 856–859.
- [32] M. Egli; S. Sarkhel. *Acc. Chem. Res.* 2007, **40**, 197-205.
- [33] T. J. Mooibroek; P. Gamez; J. Reedijk. *Cryst. Eng. Comm.* 2008, **10**, 1501-1515.
- [34] I. Alfaro-Fuentes; H. López-Sandoval; E. Mijangos; A. M. Duarte-Hernández; G. Rodríguez-López; M. I. Bernal-Uruchurtu; R. Contreras; Angelina Flores-Parra; N. Barba-Behrens. *Polyhedron*. 2014, **67**, 373-380.
- [35] A. Mital. *Sci. Pharm.* 2009, **77**, 497–520.

[36] R. Haque; C. D. Huston; M. Hughes; E. Houpt; W. A. Jr. Petri. *N Engl J Med.* 2003, **348**, 1565–1573.

[37] T. J. Franklin; G. A. Snow. *Biochemistry and Molecular Biology of Antimicrobial Drug Action*. 6a ed. Springer, 2005.

[38] G. Reysset. *Anaerobe*. 1996, **2**, 59-69.

[39] S. Löfmark; C. Edlund; C. E. Nord. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, **50**, 16-23.

[40] D. I. Edwards. *Biochem. Pharmacol.* 1986, **35**, 53–58.

[41] A. C. Valderrama-Negrón; W. A. Alves; Á. S. Cruz; S. O. Rogero; D. de Oliveira-Silva. *Inorganica Chimica Acta*. 2011, **367**, 58-92.

[42] I. Alfaro Fuentes. *Desarrollo de nuevos compuestos de coordinación útiles en el tratamiento de helmintos (Monogea, dactyloidiidae) en pargo flamenco (Lutjanus guttatus)*. Tesis de Doctorado FQ-UNAM, 2014.

3. Hipótesis y Objetivos

Hipótesis

Los metales Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} , Zn^{II} , Cd^{II} y Hg^{II} , al formar compuestos de coordinación con el ligante biológicamente activo tinidazol, estabilizan diversas geometrías con una gran versatilidad estructural dadas las interacciones inter e intramoleculares que presenten. Los compuestos de coordinación de cobre(II) presentarán actividad citotóxica debido a la estabilidad de los compuestos en disolución y a las propiedades redox del metal y del ligante, en los complejos.

Objetivo General

- Sintetizar compuestos de coordinación con Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} , Zn^{II} , Cd^{II} y Hg^{II} , y el ligante biológicamente activo, tinidazol. Llevar a cabo un análisis espectroscópico y estructural con la finalidad de determinar la geometría, interacciones no covalentes estabilizantes y el arreglo supramolecular que presentan. Con la finalidad de determinar la potencial actividad citotóxica, estudiar las propiedades electroquímicas y biológicas de los compuestos obtenidos.

Objetivos Particulares

- Obtener compuestos de coordinación empleando Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} , Zn^{II} , Cd^{II} y Hg^{II} como centros metálicos con diversos contraiones y el ligante con actividad biológica, tinidazol.

- Utilizar técnicas espectrópicas para determinar los modos de coordinación del tinidazol, así como la geometría del centro metálico en los compuestos sintetizados.
- Llevar a cabo un análisis sobre las estructuras de rayos X con la finalidad determinar las interacciones inter e intramoleculares y los arreglos supramoleculares que muestran los compuestos.
- Utilizar técnicas electroquímicas y biológicas para determinar la existencia de especies redox en los compuestos de coordinación. Estas especies pueden deberse al centro metálico (estabilización de distintos estados de oxidación) o al tinidazol (estabilización del radical aniónico nitro).
- Evaluar la actividad citotóxica *in vitro* de los compuestos de coordinación y llevar a cabo estudios de daño al ADN con estos compuestos.

4. Desarrollo Experimental

4.1 Reactivos

El ligante tinidazol, fue obtenido de *Aarti Drugs Ltd.* Las sales metálicas de Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} , Zn^{II} , Cd^{II} y Hg^{II} con acetato, bromuro, cloruro, nitrato y sulfato como contraiones, fueron obtenidos de *J. T. Baker* con grado analítico. Para la síntesis de los diversos compuestos de coordinación se empleó etanol de la marca *Merck* con grado analítico.

4.2 Instrumentación

Para la caracterización de los diversos compuestos de coordinación se emplearon técnicas espectroscópicas y analíticas. Los espectros de infrarrojo, así como el análisis elemental y el análisis por difracción de rayos X se llevaron a cabo en las instalaciones de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) en la Facultad de Química, UNAM. Por otro lado, la determinación de la susceptibilidad magnética y la obtención de los espectros electrónicos de los compuestos se llevaron a cabo en el laboratorio 211 de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química. Los estudios electroquímicos de voltamperometría cíclica, diferencial de barrido y electroforesis en gel se realizaron en los laboratorios Hunter de la Universidad de Clemson en Carolina del Sur. Los estudios de citotoxicidad se realizaron en el departamento de Química Bioinorgánica de la Universitat de Barcelona.

A continuación se describe la instrumentación empleada para las técnicas previamente mencionadas:

- Espectroscopía de Infrarrojo: se llevó a cabo en la región de $4000-400\text{ cm}^{-1}$ en un espectrofotómetro *Perkin Elmer Spectrum 400*, a una temperatura de 298 K, por reflectancia total atenuada.
- Espectroscopía Electrónica UV-Vis-NIR: se determinaron en estado sólido en el intervalo de $5000-40000\text{ cm}^{-1}$ por el método de reflectancia difusa en un espectrofotómetro *Cary-5E Varian* a 298 K.
- Análisis Elemental: se realizaron en un equipo *Fisons Instruments* modelo EA1108 (CHNS-O) con un estándar de cistina.
- Susceptibilidad Magnética: se determinaron los valores de susceptibilidad magnética en una balanza *Johnson Matthey MSB* modelo MK II 13094-3002 a temperatura ambiente utilizando el método de Gouy.
- Análisis por Difracción de Rayos X: los datos de la difracción del monocristal se colectaron en un difractómetro *Oxford Diffraction Gemini "A"* con un detector de área CDD, con una fuente de radiación de Mo-K α ($\lambda = 0.71073\text{ \AA}$) a 298 K. Para la determinación de la estructura del cristal se utilizaron los programas WinGX y SHELX-97.

- Síntesis de compuestos de cobalto(II)

[Co(tnz)₂Cl₂]: Se pesaron 0.50 g (2.02 mmol) de tinidazol y se colocaron en aproximadamente 30 mL de etanol. La suspensión se dejó bajo agitación a 70 °C hasta que todo el ligante se solubilizara. Por su parte se pesaron 0.2498 g (1.05 mmol) de CoCl₂·6H₂O y se disolvieron en aproximadamente 10 mL de etanol. Una vez que se alcanzó homogeneidad en ambas soluciones se mezclaron y se agregaron 10 mL de etanol. Se dejó la reacción a reflujo por 4 horas a una temperatura de 78 °C, punto de ebullición del etanol. Una vez concluido el tiempo de reacción se obtuvo un precipitado azul con un rendimiento del 78.4%, el cual fue filtrado al vacío y lavado con etanol frío.

[Co(tnz)₂Br₂]: Se pesaron 0.50 g (2.02 mmol) de tinidazol y se colocaron en aproximadamente 30 mL de etanol bajo calentamiento hasta su solubilización. Se pesaron 0.26 g (1.02 mmol) de CoBr₂ y se disolvieron en etanol. Se mezclaron ambas disoluciones y se llevó a un volumen total de aproximadamente 70 mL de etanol y se dejó a reflujo por 4 horas a 78 °C. Una vez concluido el tiempo de reacción se obtuvo un precipitado azul, el cual fue filtrado al vacío y lavado con etanol frío. El rendimiento para este compuesto corresponde al 79.5%

[Co(tnz)₂(NO₃)₂]: Se pesaron 0.5 g (1.0 mmol) de tinidazol y 0.6 g (2.01 mmol) de Co(NO₃)₂·6H₂O y se disolvieron, por separado, en aproximadamente 30 mL de etanol. Se mezclaron ambas disoluciones dejándolas a reacción a reflujo por 4 horas a una temperatura de 78 °C. Una vez concluido el tiempo de reacción se dejó la solución resultante a evaporación lenta del disolvente, dando como resultado cristales púrpuras caracterizados por difracción de rayos X.

- Síntesis de compuestos de níquel(II)

[Ni(tnz)₂Br₂]: Por separado se disolvieron 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol y 0.28 g (1.04 mmol) de NiBr₂·3H₂O en etanol. Ambas disoluciones fueron mezcladas y se agregó una pequeña cantidad de etanol. Se dejó la reacción a reflujo a 78 °C. Al concluir las 4 horas de reacción se obtuvo un precipitado azul que fue filtrado al vacío y lavado con etanol frío. El rendimiento de esta reacción fue de 71.0%.

[Ni(tnz)₂(NO₃)₂]: Se disolvieron 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol. De manera independiente, se disolvieron 0.3 g (1.01 mmol) de Ni(NO₃)₂·6H₂O en etanol. Ambas soluciones fueron mezcladas y colocadas a reflujo por 4 horas a una temperatura de 78 °C. Al concluir el tiempo de reacción el precipitado verde fue filtrado al vacío y lavado con etanol frío. Este compuesto se obtuvo con un rendimiento del 86.5%.

- Síntesis de compuestos de cobre(II)

[Cu(tnz)₂(μ-Cl)Cl]₂: Se disolvieron, de manera independiente, 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol y 0.17 g (1.02 mmol) en etanol. Ambas soluciones se mezclaron y se colocaron a reflujo por 4 horas a una temperatura de 78 °C. Una vez concluido el tiempo de reacción se obtuvo un precipitado azul (rendimiento del 54.6%), el cual fue lavado con etanol frío mientras se filtró al vacío.

[Cu(tnz)₂Cl₂·H₂O]: Se pesaron 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol y se disolvieron en aproximadamente 30 mL de etanol. Así mismo, se pesaron 0.18 g (1.08 mmol) de CuCl₂·2H₂O y se disolvieron en aproximadamente 40 mL de etanol. Una vez disuelto el ligante se tomó una alícuota de la disolución (no mayor a 10 mL) en un vaso de precipitados, a la cual se le adicionó, gota a gota, la disolución de la sal metálica. Con agitación leve fue posible apreciar la formación de un precipitado color amarillo. Se continuó adicionando la sal metálica bajo agitación leve hasta que no fuese visible la formación de precipitado. El compuesto obtenido se filtró al vacío y se obtuvo con un rendimiento del 43.5%.

[Cu(tnz)₂Br₂]: Se pesaron, de manera independiente, 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol y 0.23 g (1.02 mmol) de CuBr₂ y se disolvieron, por separado, en aproximadamente 30 mL de etanol. Ambas disoluciones se mezclaron y dejaron a reflujo por 4 horas a 78 °C. Una vez concluido el tiempo de reacción se filtró el precipitado rojo resultante, lavándolo con etanol frío. Rendimiento del 87.3%.

[Cu(tnz)₂(NO₃)₂]: Se disolvieron 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol en etanol. Por otro lado se disolvieron 0.25 g (1.05 mmol) de Cu(NO₃)₂·3H₂O en etanol. Ambas soluciones se mezclaron y se dejó la reacción a reflujo por 4 horas a una temperatura de 78 °C. Una vez concluido el tiempo de reacción se obtuvo un precipitado azul, con un rendimiento del 81.2%. El precipitado fue filtrado al vacío y lavado con etanol frío.

[Cu(tnz)₂(μ-AcO)₂]₂·H₂O: Se pesaron 0.20 g (1.01 mmol) de Cu(AcO)₂·H₂O y se disolvieron en etanol. Por otro lado, se disolvieron 0.26 g (1.05 mmol) de tinidazol. Ambas disoluciones fueron mezcladas y puestas a reflujo por 4 horas a una temperatura de 78 °C. Al cabo del tiempo de reflujo se obtuvo una disolución homogénea. Ésta se dejó a evaporación lenta del disolvente y al cabo de unos días se obtuvo un precipitado verde que fue filtrado y caracterizado. El precipitado se obtuvo con 67.4% de rendimiento.

[Cu(tnz)₂(SO₄)]: Se disolvieron en etanol, de manera independiente, 0.16 g (1.05 mmol) de CuSO₄·5H₂O y 0.5 g (2.01 mmol) de tinidazol. Ambas disoluciones se mezclaron, dejándose bajo reflujo por 4 horas. Al finalizar el tiempo de reacción se apreció la formación de un precipitado azul, el cual fue filtrado y guardado para su caracterización. El rendimiento fue de 45.5%.

- **Síntesis de compuestos de zinc(II)**

[Zn(tnz)₂Cl₂]: Se disolvieron, independientemente, 0.5 g (2.06 mmol) de tinidazol y 0.14 g (1.012 mmol) de ZnCl₂ en etanol. Ambas soluciones se mezclaron y se agregaron 10 mL de etanol. Se dejó la reacción a reflujo por 4 horas a una temperatura de 78 °C. Una vez concluido el tiempo de reacción se obtuvo un precipitado blanco (rendimiento de 83.5%), el cual fue lavado con etanol frío y filtrado al vacío.

[Zn(tnz)₂Br₂]: 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol fueron disueltos en etanol. Así mismo, 0.23 g (1.04 mmol) de ZnBr₂ fueron disueltos en el mismo disolvente. Se mezclaron ambas disoluciones y se dejó reaccionar bajo reflujo a 78 °C por 4

horas. Al cabo del tiempo de reacción se obtuvo un precipitado blanco (rendimiento del 86.7%), el cual fue filtrado empleando etanol frío para los lavados.

[Zn(tnz)₂(NO₃)₂]: Se disolvieron en etanol, por separado, 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol y 0.3 g (1.010 mmol) de Zn(NO₃)₂·6H₂O. Se mezclaron ambas soluciones y se dejó la reacción a reflujo por 4 horas a una temperatura de 78 °C. Una vez concluido el tiempo de reacción se logró apreciar un precipitado blanco, el cual fue filtrado al vacío. El rendimiento fue de 83.4%.

- **Síntesis del compuesto de cadmio(II)**

[Cd(tnz)₂Br₂]: Se pesaron, independientemente, 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol y 0.3 g (1.03 mmol) de CdBr₂·4H₂O y se disolvieron, por separado, en aproximadamente 30 mL de etanol. Ambas disoluciones se mezclaron y dejaron a reflujo por 4 horas a 78 °C. Al cabo de dicho tiempo, el precipitado blanco obtenido (rendimiento del 63.2%) se filtró al vacío, lavando con etanol frío.

- **Síntesis de compuestos de mercurio(II)**

[Hg(tnz)₂Cl₂]: Se disolvieron, por separado, 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol y 0.28 g (1.03 mmol) de HgCl₂ en etanol. Ambas disoluciones fueron mezcladas y puestas a reflujo por 4 horas a una temperatura de 78 °C. Al finalizar el tiempo de reacción el precipitado blanco fue filtrado al vacío y lavado con etanol frío. El compuesto de mercurio(II) se obtuvo con un 91.0% de rendimiento.

[Hg(tnz)₂Br₂]: Se disolvieron, de manera independiente, 0.5 g (2.02 mmol) de tinidazol y 0.38 g (1.05 mmol) de HgBr₂ en etanol. Se mezclaron ambas disoluciones y se dejó reaccionar bajo reflujo a 78 °C por 4 horas. Al cabo del tiempo de reacción se obtuvo un precipitado blanco (rendimiento del 73.5%), el cual fue filtrado empleando etanol frío para los lavados.

Dada la toxicidad del cadmio(II) y mercurio(II), la síntesis de sus compuestos de coordinación se realizó con extremo cuidado y con el equipo de protección pertinente para el trabajo de laboratorio con sustancias dañinas. El área de trabajo

fue lavada al concluir la síntesis con etanol y los desechos fueron debidamente almacenados para su tratamiento.

4.4 Estudios electroquímicos

Los experimentos de voltamperometría cíclica se realizaron en acetonitrilo desgasificado con hexafluorofosfato de n-tetrabutilamonio (100 mM) como electrolito soporte a una velocidad de barrido de 100 mV/s. Se trabajó en el intervalo de -1.6 a 1.6 V con un electrodo carbono vítreo como electrodo de trabajo, un electrodo de Pt⁰ como contraelectrodo y un electrodo de Ag⁰/AgCl (+0.197 V vs NHE) como electrodo de referencia.

4.5 Estudios de daño al ADN por electroforesis en gel

H₂O desionizada, buffer MOPS (10 mM), NaCl (130 mM), etanol (20 mM), ascorbato (0.125-11.25 μM) y diferentes concentraciones de compuestos de Cu^{II} (0.1-9 μM) se mezclaron y se dejó reposar por 5 minutos. Se añadió plásmido (pBSSK; 0.1 pmol en solución de 130 mmol de NaCl) a la mezcla de reacción y se dejó reposar por 5 min. Por último se agregó H₂O₂ (50 μM) y se dejó reaccionar por 30 min. Las muestras se colocaron en gel de agarosa al 1% en buffer TAE. El ADN dañado fue separado por electroforesis en gel (140 V por 30 min.). Los geles se tiñeron con bromuro de etidio y fueron resueltos bajo luz UV.

4.6 Estudios de viabilidad celular

La proliferación celular se evaluó sobre las líneas celulares A549 (pulmón Adeno), SKOV-3 (ovario Adeno), A375 (melanoma), MCF7 (mama), SW620 (cólono Adeno) con el ensayo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolio (MTT). Las células se colocaron en platos estériles de 96 pozos a una densidad de 10⁵ células por mililitro (100 μL), dejándolas proliferar por 24 hrs. Las células fueron incubadas con distintas concentraciones de compuestos de cobre(II) (10 y 50 μM)

en medio de cultivo, con un 1% final de DMSO, por 24 hrs. Posteriormente, se adicionó MTT 10 μ M por un tiempo de incubación de 4 hrs. El medio fue aspirado y el precipitado de formazan fue disuelto en 100 μ L de DMSO para determinar la absorción a 570 nm. El efecto del cisplatino fue evaluado bajo las mismas condiciones.

5. Resultados

5.1 Caracterización del tinidazol

El análisis elemental correspondiente al tinidazol se muestra en la tabla 5.1.1, mostrando una buena concordancia entre el porcentaje encontrado y calculado para cada elemento.

Tabla 5.1.1 Análisis elemental del ligante tinidazol

Compuesto	%Carbono enc/calc	%Hidrógeno enc/calc	%Nitrógeno enc/calc	%Azufre enc/calc
Tinidazol (C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₄ S)	39.23/38.86	5.08/5.30	17.02/16.99	12.86/12.97

En el espectro de infrarrojo obtenido para el tinidazol (figura 5.1.1) se pueden apreciar las vibraciones correspondientes a los grupos funcionales contenidos en el tinidazol. Las vibraciones representativas para esta molécula se encuentran en la tabla 5.1.2.

Tabla 2.2.2 Bandas de infrarrojo (en cm⁻¹) seleccionadas del tinidazol

	a	b	c	D	e
Vibración	v(C=N)	v(NO ₂) _{as}	v(N-C-N)	v(NO ₂) _s	v(SO ₂)
Número de onda	1521	1474	1427	1364	1120

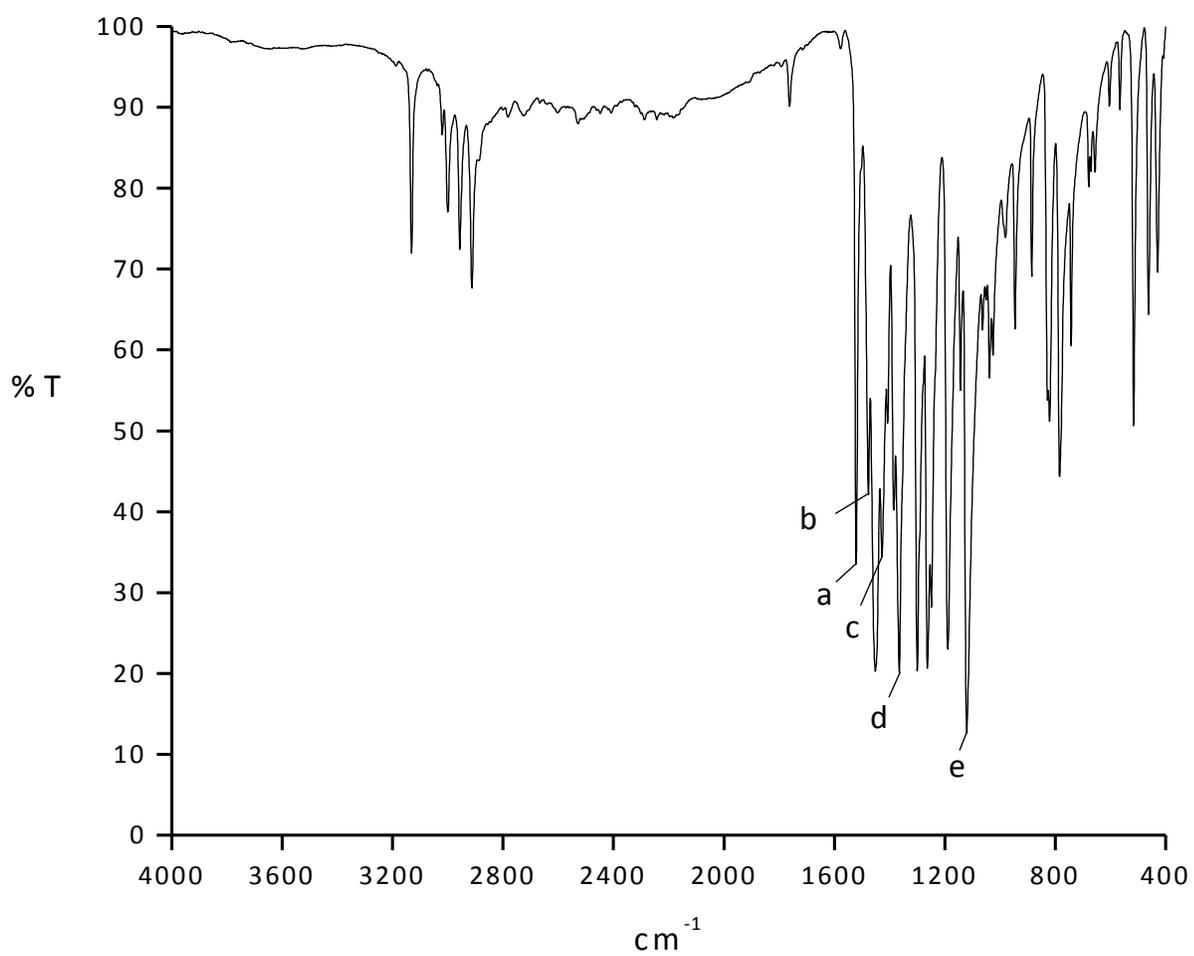


Figura 5.1.2 Espectro de Infrarrojo para el ligante tinidazol

5.1.1 Electroquímica del tinidazol

El voltamperograma para el tinidazol libre en acetonitrilo presenta una onda catódica en -1.37 V y su correspondiente onda anódica en -1.28 V (figura 5.1.2). Esta onda es reversible y presenta un $E_{1/2} = -1.32\text{ V}$. Se ha reportado previamente la presencia de una reducción para el tinidazol en disolventes próticos con valores de E_{p_c} entre -1.2 y -1.45 V dependiendo del buffer. Por otro lado, esta onda reversible se ha estudiado a distintos valores de pH, teniendo solo la onda de oxidación a -0.50 V a pH ácido mientras que a pH básico la onda se desplaza a valores más negativos. No se tienen a la fecha reportes de la voltamperometría cíclica para el tinidazol en acetonitrilo, no obstante, el voltamperograma aquí mostrado sugiere la generación del radical aniónico nitro [1-3].

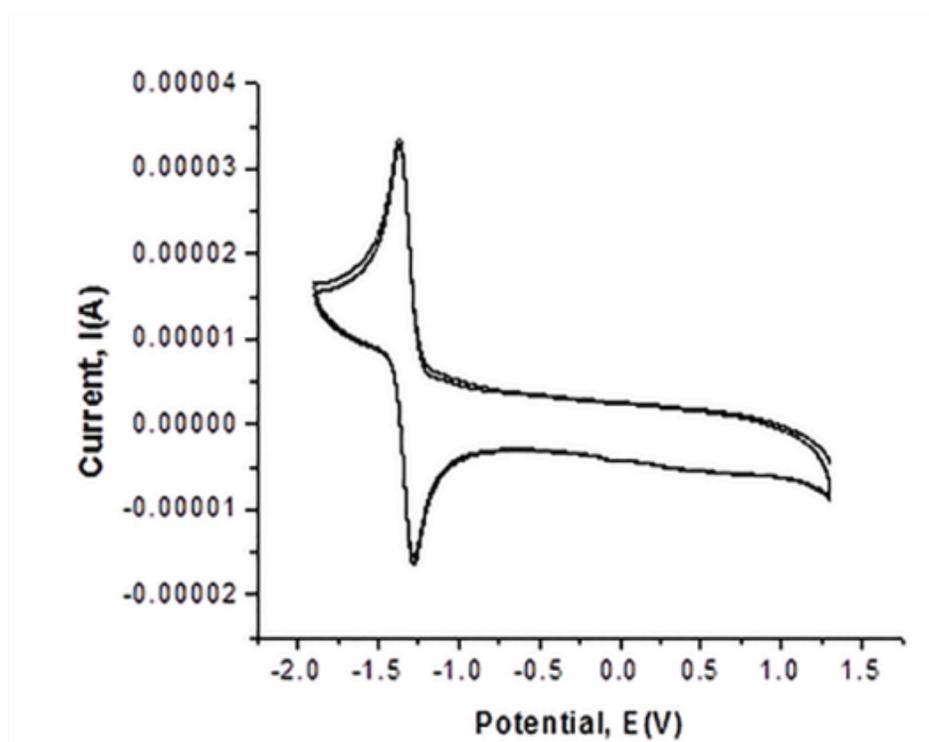


Figura 5.1.2. Voltamperograma cíclico vs ENH para el tinidazol 1 mM en acetonitrilo con 100 mM de TBAPF_6 como electrolito soporte.

5.2 Resultados de compuestos de cobalto(II)

5.2.1 Análisis elemental

Se llevó a cabo el análisis elemental para los tres compuestos de cobalto(II) obtenidos (tabla 5.2.1). Los tres compuestos, $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$, y $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$, tienen dos moléculas de tinidazol y dos aniones (bromuro, cloruro o nitrato, según corresponda) por cada centro metálico.

Tabla 5.2.1 Análisis elemental de los compuestos de tnz con Co^{II}

Compuesto	%Carbono enc/calc	%Hidrógeno enc/calc	%Nitrógeno enc/calc	%Azufre enc/calc
$[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	27.23/27.01	3.48/3.69	11.99/11.82	8.43/8.99
$[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$	30.90/30.82	4.10/4.21	13.45/13.49	9.78/10.26
$[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	28.32/28.36	3.68/3.87	16.32/16.55	8.86/9.44

5.2.2 Espectroscopía de infrarrojo

La coordinación del tinidazol a centros metálicos modifica las vibraciones de los grupos funcionales. Esto se aprecia como desplazamientos a menor o mayor energía de las vibraciones. La figura 5.2.1 muestra, a manera de ejemplo, el espectro de infrarrojo obtenido para el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$. Para este compuesto se aprecian las principales vibraciones del tinidazol y en la tabla 5.2.2 se compara con las del ligante libre. Para los tres compuestos de cobalto(II) las vibraciones que sufren un mayor desplazamiento son aquellas correspondientes al anillo imidazólico, indicando que el átomo donador N(3) en el anillo se coordina al centro metálico.

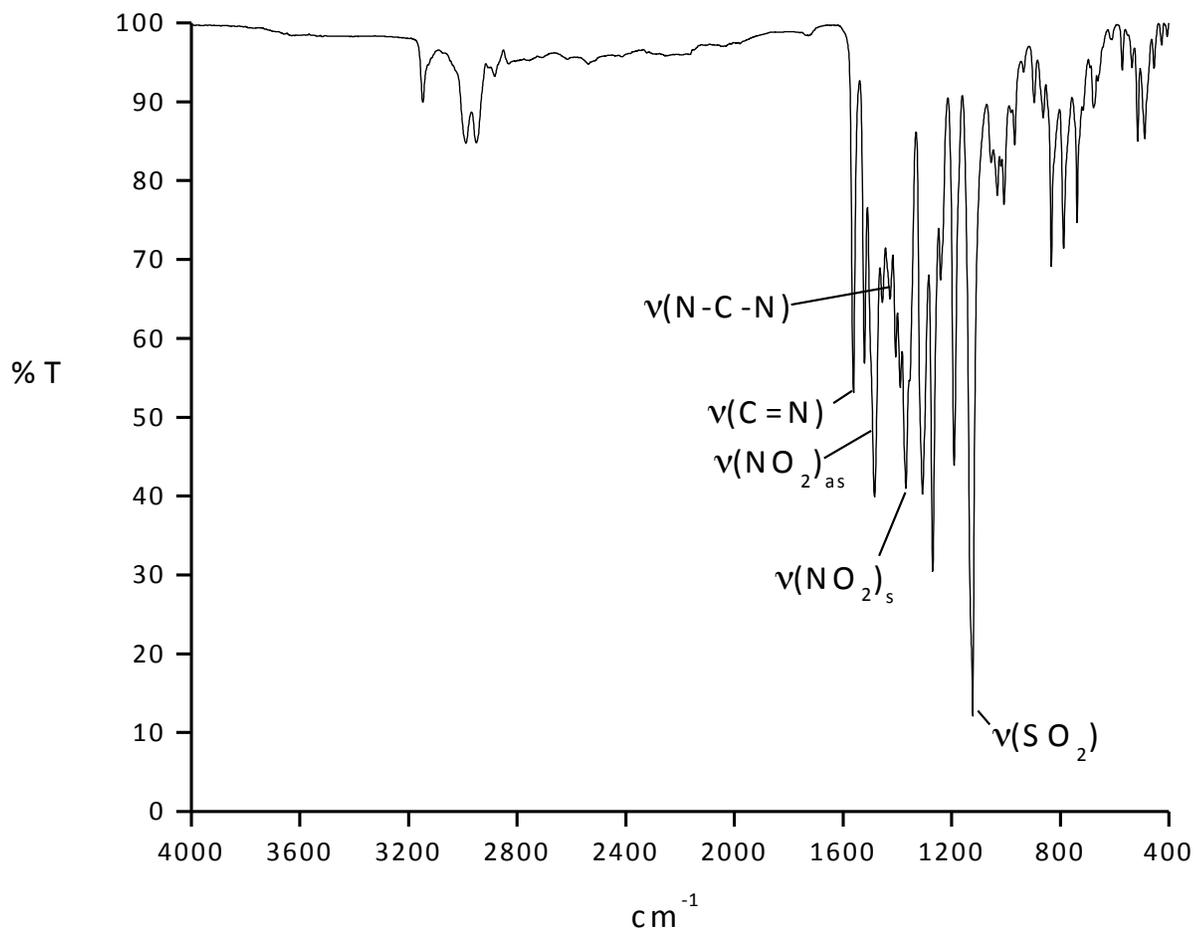


Figura 5.2.1 Espectro de infrarrojo para el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$.

Tabla 5.2.2 Principales vibraciones en los espectros de infrarrojo (en cm^{-1}) para los compuestos de $\text{Co}(\text{II})$

	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{NO}_2)_{\text{as}}$	$\nu(\text{NO}_2)_{\text{s}}$	$\Delta\nu(\nu_{\text{as}}-\nu_{\text{s}})$	$\nu(\text{N}-\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{SO}_2)$
Tinidazol	1521	1474	1364	110	1427	1120
$[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	1561	1486	1372	114	1454	1130
$[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$	1561	1483	1368	115	1455	1128
$[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	1561	1486	1372	114	1454	1130

Para el grupo SO_2 y NO_2 se puede apreciar un desplazamiento en las vibraciones. En compuestos reportados previamente se encontró que, a pesar de que estos grupos no se coordinan al centro metálico, participan en importantes interacciones débiles, razón por la cual se aprecia dicho desplazamiento en las vibraciones para estos grupos funcionales [4-6].

5.2.3 Espectro Electrónico UV-Vis-NIR compuestos tetraédricos

Los compuestos de coordinación tetraédricos de cobalto(II) (configuración d^7) presentan 4 electrones en los orbitales degenerados e y los tres electrones restantes se reparten en los orbitales t_2 . Esto da lugar a tres transiciones permitidas por espín $\nu_1 = {}^4T_2(F) \leftarrow {}^4A_2(F)$, $\nu_2 = {}^4T_1(F) \leftarrow {}^4A_2(F)$ y $\nu_3 = {}^4T_1(P) \leftarrow {}^4A_2(F)$. La figura 5.2.2 muestra los espectros electrónicos para los compuestos tetraédricos de cobalto(II). En ambos casos se aprecia ν_2 y ν_3 , así como la transferencia de carga. Debido al pequeño desdoblamiento de campo cristalino en compuestos tetraédricos, ν_1 es de baja energía y suele encontrarse en el infrarrojo medio [7]. No obstante, empleando el método gráfico descrito por A. B. P. Lever es posible determinar la energía de esta primera transición electrónica así como el parámetro de repulsión interelectrónica (parámetro de Racah, B') y la energía de desdoblamiento del campo ($10 Dq$) (Gráfica y cálculos correspondientes en Anexo II) [8]. La tabla 5.2.3 resume los valores de energía en cm^{-1} para las transiciones electrónica y los valores de B y $10 Dq$ para estos compuestos. De igual manera se muestra el valor de momento magnético efectivo (μ_{ef}) que, en ambos compuestos, corresponde al esperado para compuestos tetraédricos de cobalto (II) [9].

Tabla 5.2.3 Transiciones, parámetros electrónicos y momento magnético efectivo para compuestos de cobalto (II).

Compuesto	ν_1 (cm ⁻¹)	ν_2 (cm ⁻¹)	ν_3 (cm ⁻¹)	10 Dq (cm ⁻¹)	B' (cm ⁻¹)	μ_{ef} (M.B)
[Co(tnz) ₂ Br ₂]	⁴ T ₂ (F) ← ⁴ A ₂ (F) 4261 (calc)	⁴ T ₂ (F) ← ⁴ A ₂ (F) 7322	⁴ T ₂ (F) ← ⁴ A ₂ (F) 15580	3955	859.82	4.73
[Co(tnz) ₂ Cl ₂]	⁴ T ₂ (F) ← ⁴ A ₂ (F) 4513 (calc)	⁴ T ₂ (F) ← ⁴ A ₂ (F) 7756	⁴ T ₂ (F) ← ⁴ A ₂ (F) 16291	4513	690.12	4.65

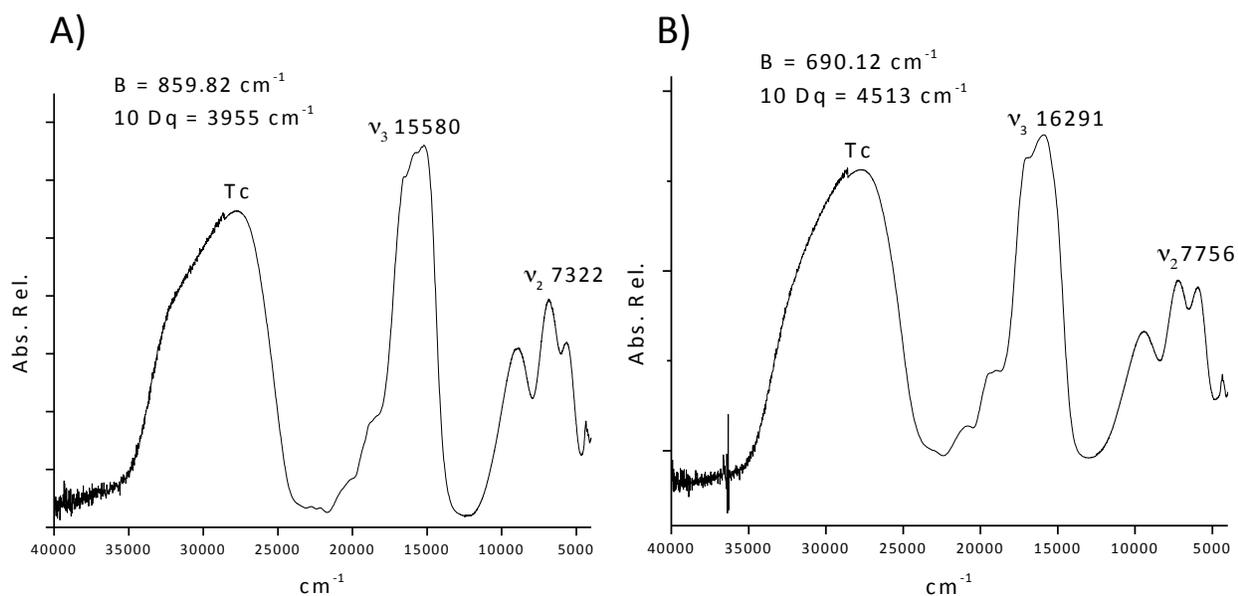


Figura 5.2.3 Espectro electrónico UV-Vis-NIR para los compuestos tetraédricos A) [Co(tnz)₂Br₂] y B) [Co(tnz)₂Cl₂]

El valor de $10 Dq$ es una medida del desdoblamiento de los orbitales d , el bromuro es un ligante más débil que el cloruro, esto se ve reflejado en un mayor valor de $10 Dq$ encontrado para el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$. Por otro lado, el parámetro de Racah (B') se debe a repulsiones interelectrónicas en el centro metálico. El valor encontrado de B' para ambos compuestos se aleja del valor de $B = 971 \text{ cm}^{-1}$ para Co^{2+} libre, sin embargo, el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ presenta un valor más cercano a 971 cm^{-1} indicando que el enlace M-X tiene un carácter más covalente, mientras que compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ presenta un carácter más iónico en el enlace M-X. Este efecto es conocido como efecto nefelauxético y es mayor para el Br^- que para el Cl^- [10,11].

5.2.4 Estructura de rayos X para los compuestos tetraédricos

A partir de una mezcla acetona/etanol se obtuvieron cristales azules (sistema monoclinico, $C2/c$) óptimos para la determinación estructural por difracción de rayos X de los compuestos $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$. Estos compuestos muestran una geometría tetraédrica con la cadena alquil sulfonílica de una de las moléculas de tinidazol doblada y el oxígeno del grupo SO_2 orientado hacia el centro del otro anillo imidazólico. Como se ha reportado con anterioridad, esto se debe a una interacción débil de par libre $\cdots\pi$ bifurcada [4,12]. La figura 5.2.4 muestra la estructura de rayos X para el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ con la interacción par libre $\cdots\pi$ bifurcada y la correspondiente distancia del átomo de oxígeno al centroide de los anillos imidazólicos.

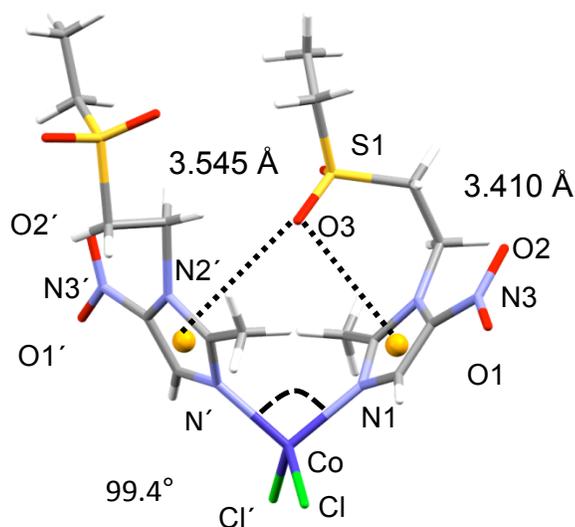


Figura 5.2.4 Estructura de rayos X para los compuestos $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$.

La presencia de esta interacción intramolecular provoca que haya una distorsión de los ángulos en los compuestos de coordinación respecto a un tetraedro regular. La tabla 5.2.4 concentra los valores de distancias y ángulos de enlace más representativos (ver anexo III para distancias y ángulos de enlace).

Tabla 5.2.4 Distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) relevantes para el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$

Distancia/Ángulo X = Br, Cl	$[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	$[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$
Co1-X1	2.363(1) Å	2.228(2) Å
Co1-X1'	2.3671(9) Å	2.229(2) Å
Co1-N1	2.035(5) Å	2.034(4) Å
Co1-N1'	2.031(4) Å	2.035(4) Å
N1-Co1-N1'	99.40(2) $^\circ$	99.00(2) $^\circ$
N1-Co1-X1	115.10(1) $^\circ$	115.7(1) $^\circ$
N1-Co1-X1'	107.20(1) $^\circ$	105.8(1) $^\circ$
X1-Co1-X1'	115.24(4) $^\circ$	116.48(8) $^\circ$
N1'-Co1-X1	104.9(1) $^\circ$	103.6(1) $^\circ$
N1'-Co1-X1'	114.1(1) $^\circ$	115.2(1) $^\circ$

La tabla anterior muestra que el ángulo entre los halógenos y el centro metálico (X1-Co1-X1') es mayor al de un tetraedro regular (109.5°), mientras que el ángulo entre los nitrógenos del anillo imidazólico y el átomo de cobalto (N1-Co1-N1') es de 99.4° . Esta distorsión es debida a la interacción $\text{SO}_2 \cdots \pi$ entre la cadena alquilsulfonílica y el anillo imidazólico reportada previamente para compuestos tetraédricos con tinidazol [4].

5.2.4.1 Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para los compuestos tetraédricos de cobalto(II)

- Elementos de simetría para los compuestos $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$

Ambos compuestos son isoestructurales y cristalizan en un sistema monoclinico y grupo espacial $C2/c$. A manera de ejemplo, la figura 5.2.5 muestra los elementos de simetría presentes en la celda cristalina del compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, los mismos elementos se encuentra en el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$. Se tienen dos centros de inversión en $[0,0,0]$ y $[1/4,0,1/4]$ (puntos amarillos), dos planos deslizantes perpendiculares a $[0,1,0]$ con componente de deslizamiento $[0,0,1/2]$ y $[1/2,0,1/2]$ (planos rosas), un eje tornillo 2_1 con dirección $[0,1,0]$ en $1/4,y,0$ y otro con dirección $[0,1,0]$ en $1/4,y,1/4$ con componente de tornillo $[0,1/2,0]$ (ejes con verdes) [13].

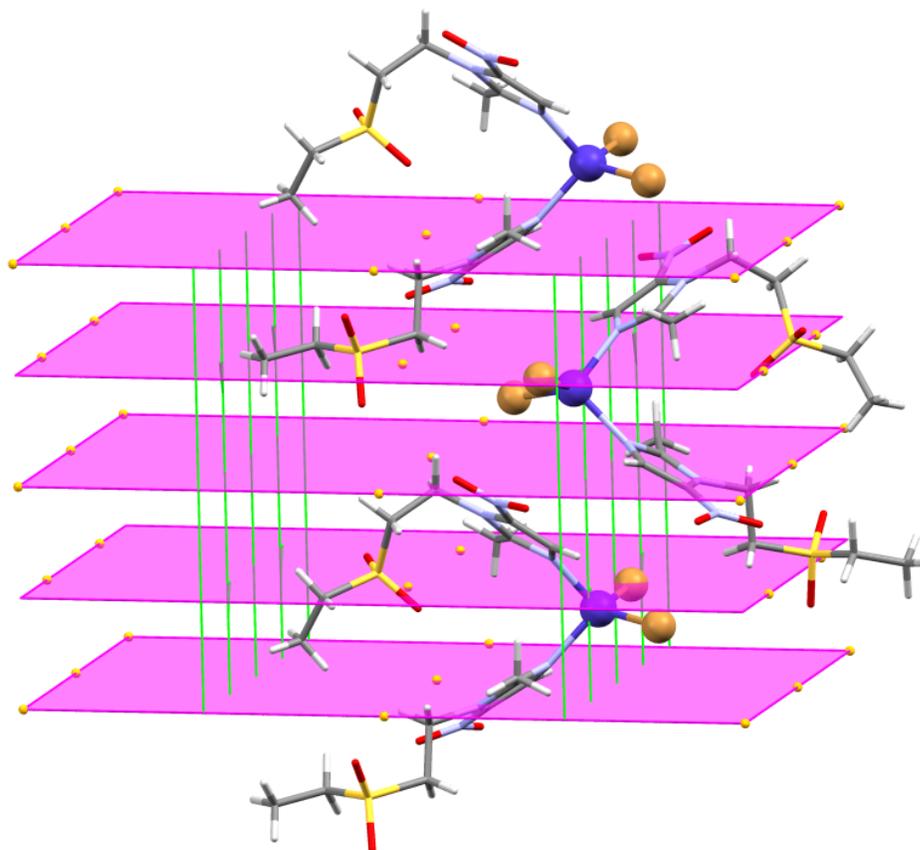


Figura 5.2.5 Elementos de simetría a través de la red cristalina del compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$.

- **Interacciones intra e intermoleculares para los compuestos tetraédricos de cobalto(II)**

En la sección anterior se discutió una importante interacción intramolecular presente en ambos compuestos de cobalto(II). Las interacciones de los compuestos tetraédricos de cobalto(II) con otras moléculas son principalmente puentes de hidrógeno, donde los átomos electronegativos son el oxígeno del grupo sulfonilo y el oxígeno del grupo nitro, mientras que el hidrógeno se encuentra en grupos metilos y metilenos presentes en el tinidazol. De igual manera los halogenuros presentes en estos compuestos presentan puentes de hidrógeno con moléculas vecinas (figura 5.2.6; valores en tabla 5.2.5). Aunque los

grupos alifáticos no son generalmente considerados buenos para llevar a cabo puentes de hidrógeno, pueden darse cuando el ángulo C-H...X (X = átomo electronegativo) es mayor a los 100° [14].

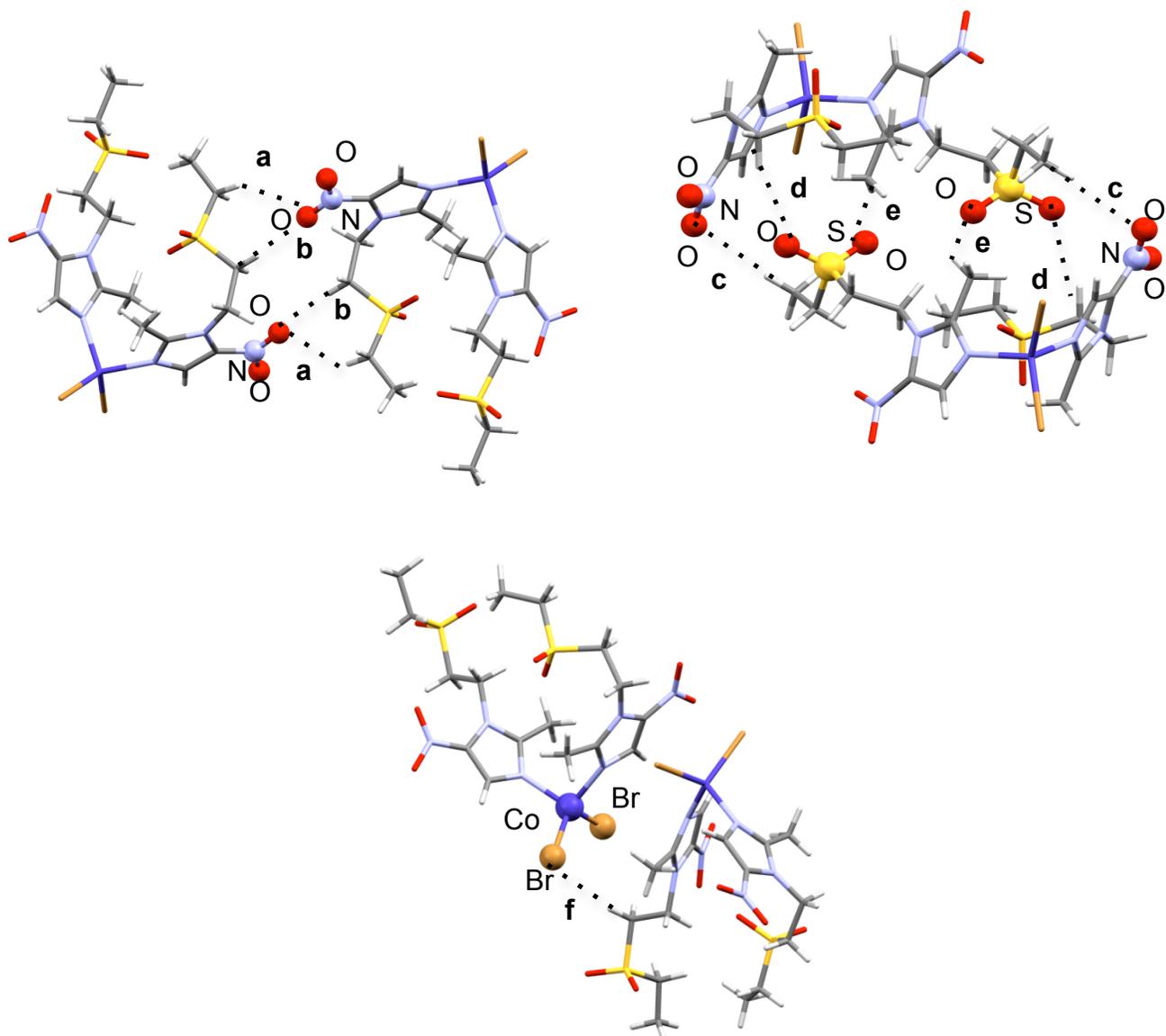


Figura 5.2.6 Interacciones intermoleculares para los compuestos $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ y $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$.

Tabla 5.2.7 Distancias y ángulos para las interacciones intermoleculares de los compuestos tetraédricos de cobalto(II)

Interacción	[Co(tnz) ₂ Br ₂]		[Co(tnz) ₂ Cl ₂]	
	Distancia (Å)	Ángulo (°)	Distancia (Å)	Ángulo (°)
a)	2.718	117.22	2.467	147.41
b)	2.493	119.56	2.525	119.72
c)	2.660	161.26	2.629	158.24
d)	2.588	161.03	2.596	161.00
e)	2.657	139.05	2.718	132.84
f)	2.898	162.30	2.741	159.14

- Arreglo supramolecular de los compuestos tetraédricos de cobalto(II)

Las interacciones mostradas en la sección anterior dan lugar a diferentes arreglos supramoleculares, similares en ambos compuestos isoestructurales de cobalto(II). La figura 5.2.7 muestra los arreglos supramoleculares encontrados en el compuesto [Co(tnz)₂Cl₂] con vista sobre los diferentes ejes. El eje a muestra un arreglo tipo listón en dos dimensiones con interacciones entre estos listones por puentes de hidrógeno entre las cadenas alquilsulfonílicas. La vista en b muestra un arreglo en tres dimensiones en forma de panal de abeja. Por último, en la vista c las moléculas se encuentran en cadenas verticales encontradas, dando lugar a un arreglo supramolecular en 3 dimensiones [4,15].

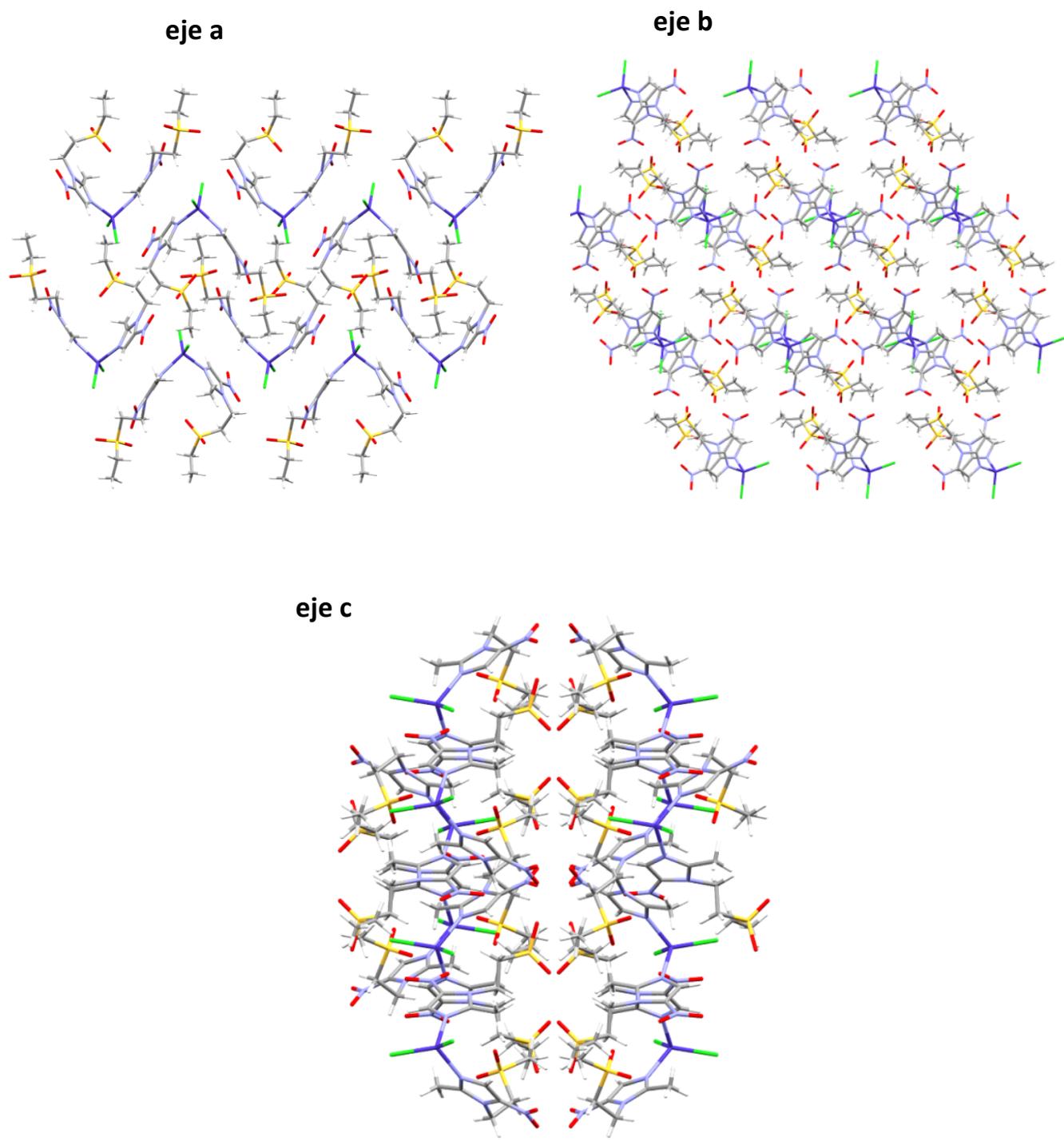


Figura 5.2.7 Arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ con vista en los diferentes ejes.

5.2.5 Espectro Electrónico UV-Vis-NIR compuesto [Co(tnz)₂(NO₃)₂]

La figura 5.2.8 muestra tres transiciones electrónicas para [Co(tnz)₂(NO₃)₂], $\nu_1 = {}^4T_{2g}(F) \leftarrow {}^4T_{1g}(F)$ en 8398 cm^{-1} , $\nu_{2(\text{sh})} = {}^4A_{2g}(F) \leftarrow {}^4T_{1g}(F)$ en 14989 cm^{-1} y $\nu_3 = {}^4T_{1g}(P) \leftarrow {}^4T_{1g}(F)$ en 19493 cm^{-1} , correspondientes a un compuesto octaédrico. El valor de ν_2 y los valores de $10 Dq$ y B' se calcularon empleando el método gráfico de Lever (anexo I) [8]. El parámetro de repulsión interelectrónica $B' = 666.66$ para este compuesto es menor al encontrado para los compuestos [Co(tnz)₂Cl₂] y [Co(tnz)₂Br₂] esto muestra un mayor efecto nefelauxético para el compuesto [Co(tnz)₂(NO₃)₂]. Por otro lado, se encontró un $\mu_{\text{ef}} = 5.4$ M. B., valor esperado para compuestos de cobalto(II) [10,16]

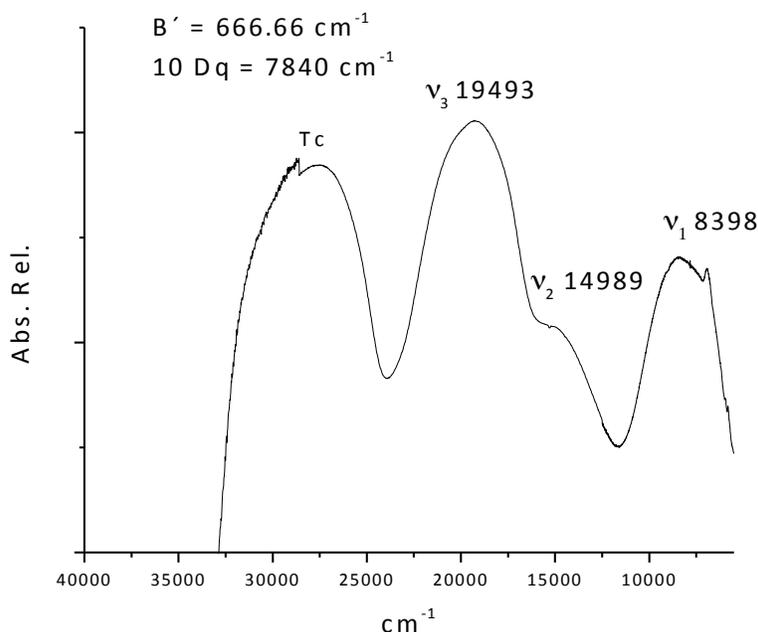


Figura 5.2.8 Espectro electrónico UV-Vis-NIR para el compuesto [Co(tnz)₂(NO₃)₂]

5.2.6 Estructura de rayos X del compuesto [Co(tnz)₂(NO₃)₂]

El compuesto [Co(tnz)₂(NO₃)₂] se obtuvo como cristales púrpuras (sistema monoclinico P2₁/n) y fueron caracterizados por difracción de rayos X. Este compuesto presenta una geometría de octaedro distorsionado (figura 5.2.9). En la tabla 5.2.8 se encuentran los diferentes ángulos alrededor del centro metálico. Como se puede apreciar, existen ángulos que se desvían considerablemente de los ángulos de 90°, valores esperados para un octaedro regular. Para este compuesto encontramos que la mayor distorsión se encuentra en los ángulos formados por el nitrato, dado el ángulo quelato de este ligante aniónico [17].

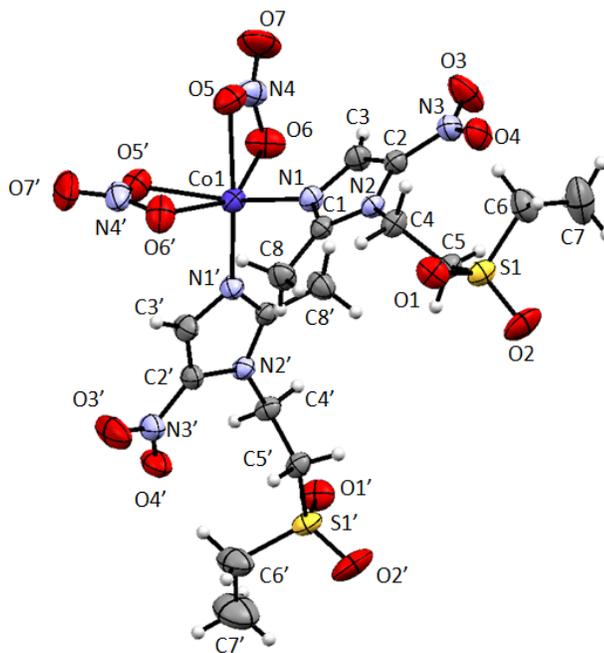


Figura 5.2.9 Representación ORTEP al 30% para el compuesto [Co(tnz)₂(NO₃)₂]

Tabla 5.2.8 Ángulos representativos del compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$.

Angulo	Grados (°)
N1-Co1-N1'	104.31°
N1-Co1-O6'	105.55°
O6'-Co1-O5'	58.57°
O5-Co1-O6	59.61°
N1-Co1-O5'	159.84°

- Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Contrario a lo encontrado para los compuestos tetraédricos de cobalto(II), el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ no presenta interacciones de par libre $\cdots\pi$ intramoleculares, entre un oxígeno del grupo SO_2 y el anillo de imidazol. No obstante si lo hace con otras moléculas a partir de uno de los oxígenos del nitrato (figura 5.2.10).

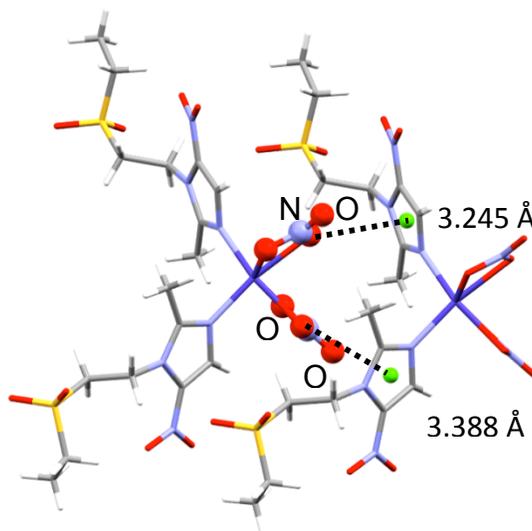


Figura 5.2.10 Interacciones par libre $\cdots\pi$ intramoleculares para el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$.

Por otro lado, se tienen interacciones tipo puente de hidrógeno entre el oxígeno del sulfonilo y el nitrato con los hidrógenos de grupos metilo y metileno (figura 5.2.11).

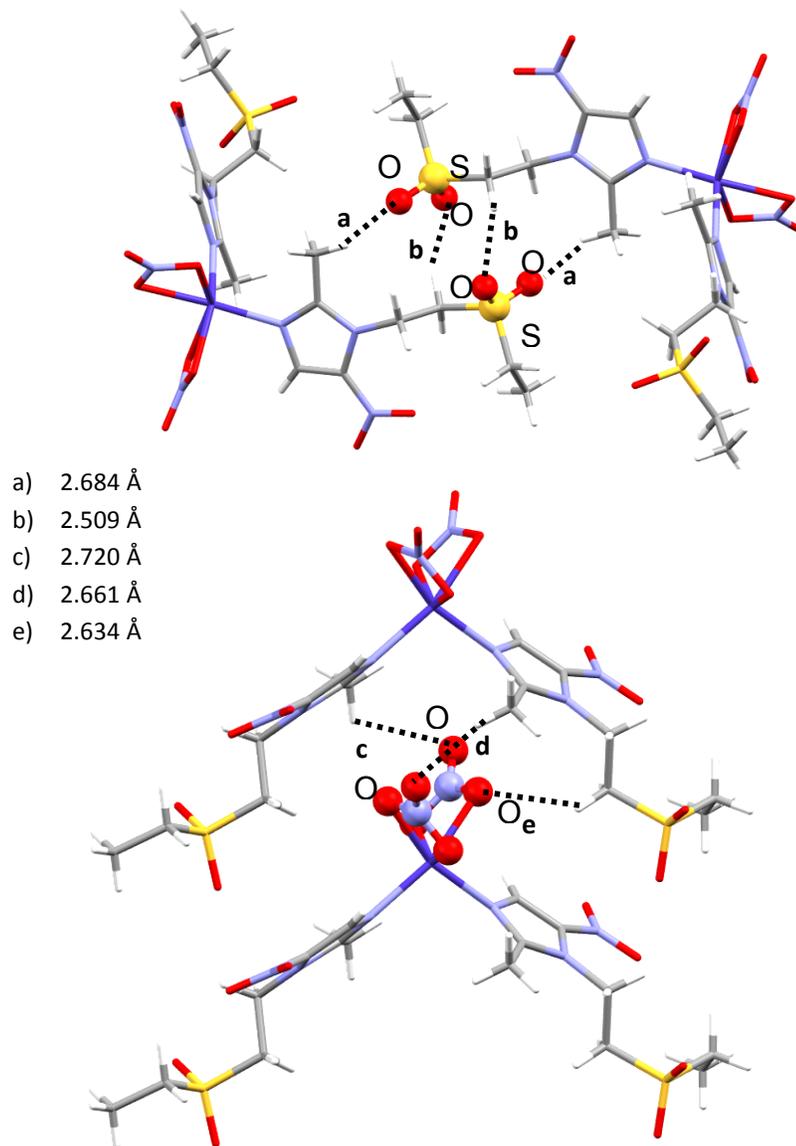


Figura 5.2.11 Puentes de hidrógeno presentes en el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Debido a las interacciones encontradas en la red cristalina podemos apreciar dos arreglos supramoleculares distintos. En el eje **a** presenta un arreglo de flechas encontradas similar el encontrado para el conformero cinético del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ (figura 5.2.12) [4].

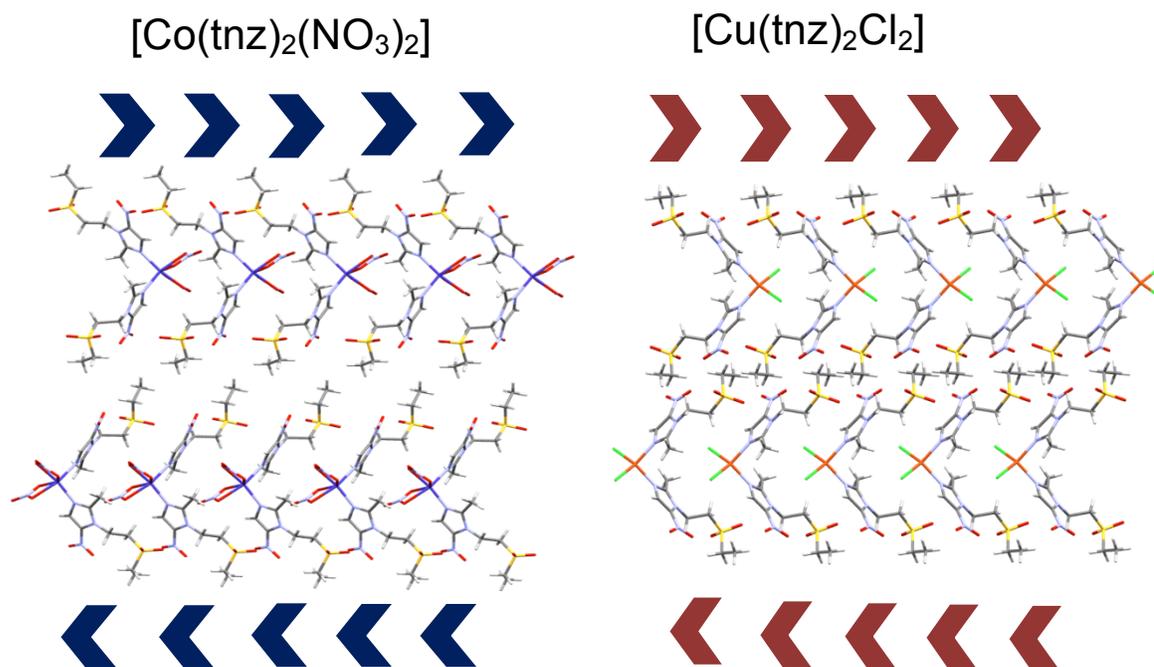


Figura 5.2.12 Arreglo supramolecular sobre el eje **a** para el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$.

5.2.7 Estudio electroquímico de compuestos de cobalto(II)

Se llevaron a cabo los estudios de voltamperometría cíclica (CV) para los compuestos de cobalto(II), $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$, $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$. El voltamperograma del compuesto obtenido a partir de CoBr_2 muestra las ondas de reducción correspondientes a los pares redox Co^{III} y $\text{Co}^{\text{II/0}}$ con E_{pc} de 0.50 V y -0.65 V, respectivamente (figura 5.2.13.A). Para este compuesto es posible observar la oxidación del par redox Co^{III} en 1.00 V con un $E_{1/2}$ de 0.75 V. Por su parte, los voltamperogramas de los compuestos $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ muestran la reducción irreversible del par $\text{Co}^{\text{II/0}}$ con valores de E_{pc} de -0.75 V y -0.63 V respectivamente (figura 5.2.13 b y c) [18].

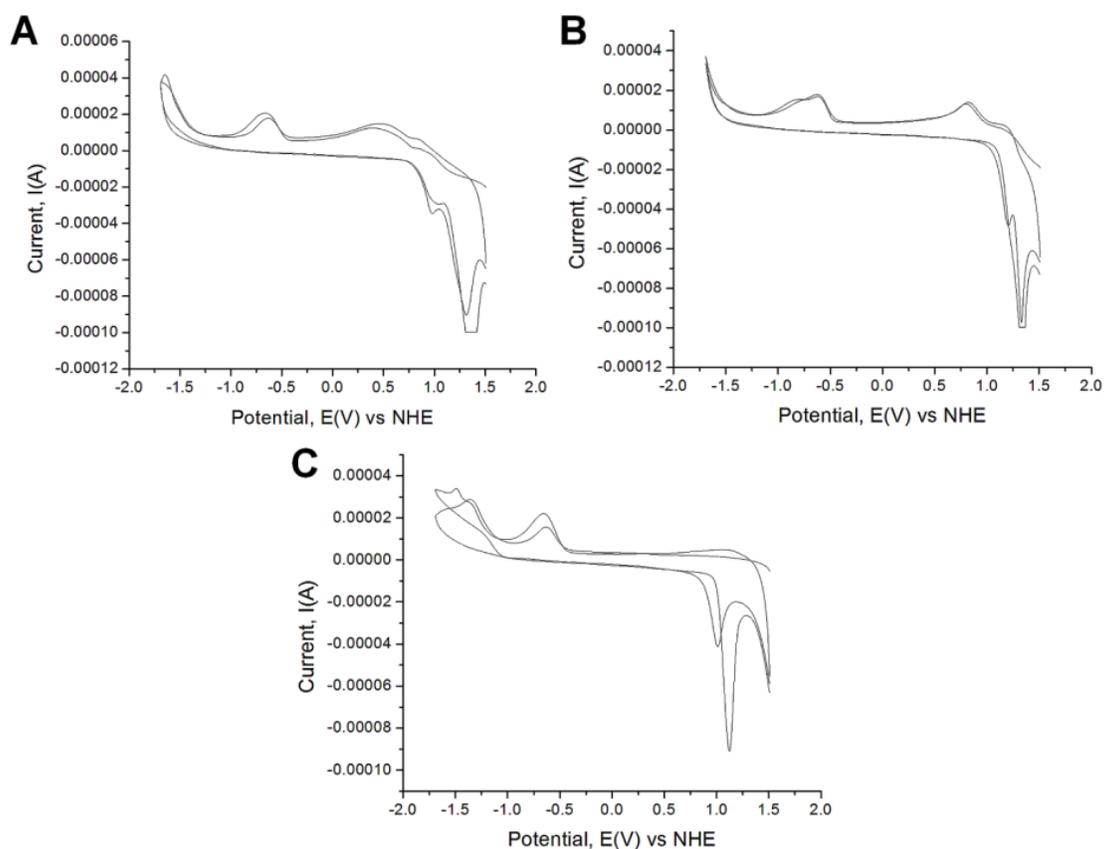


Figura 5.2.13 Voltamperogramas vs ENH para A) $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, B) $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ y C) $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ 1 mM en acetonitrilo con 100 mM TBAPF₆.

Como se ha reportado previamente para compuestos con clotrimazol, únicamente el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ muestra por completo el par redox Co^{III} , esto debido al menor carácter electroatractor de los iones bromuro [19].

5.3 Resultados de compuestos de níquel(II)

5.3.1 Caracterización de compuestos de níquel(II)

Se obtuvieron dos compuestos de Ni^{II} a partir de sales de bromuro y nitrato de este centro metálico. A continuación se muestran los resultados de análisis elemental y espectroscopía de infrarrojo. Ambos compuestos presentan dos moléculas de tinidazol y dos contraiones.

Tabla 5.3.1 Análisis elemental de los compuestos de tnz con $\text{Ni}(\text{II})$

Compuesto	%Carbono enc/calc	%Hidrógeno enc/calc	%Nitrógeno enc/calc	%Azufre enc/calc
$[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	26.76/27.05	3.53/3.69	11.82/11.84	8.19/9.01
$[\text{Ni}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	28.44/28.40	3.54/3.88	16.43/16.57	8.83/9.46

Tabla 5.3.2 Principales vibraciones en los espectros de infrarrojo (en cm^{-1}) para los compuestos de Ni^{II}

	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{NO}_2)_{\text{as}}$	$\nu(\text{NO}_2)_{\text{s}}$	$\Delta\nu(\nu_{\text{as}}-\nu_{\text{s}})$	$\nu(\text{N}-\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{SO}_2)$
Tinidazol	1521	1474	1364	110	1427	1120
$[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	1561	1484	1365	113	1456	1130
$[\text{Ni}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	1563	1484	1368	116	1454	1127

El compuesto $[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ presenta dos transiciones electrónicas, $\nu_2 = {}^3\text{A}_2(\text{F}) \leftarrow {}^3\text{T}_1(\text{F})$, banda compuesta en 7935 cm^{-1} y $\nu_3 = {}^3\text{T}_1(\text{P}) \leftarrow {}^3\text{T}_1(\text{F})$, banda ancha en 16861 cm^{-1} . Estas transiciones se encuentran en regiones reportadas para compuestos tetraédricos de Ni^{II} , la primera, transición ν_1 , se encuentra en el infrarrojo medio (figura 5.3.1.a). Este compuesto muestra un $\mu_{\text{ef}} = 3.6 \text{ M.B.}$, este valor está dentro del intervalo esperado para compuestos tetraédricos de Ni^{II} . Por su parte el compuesto $[\text{Ni}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ (figura 5.3.1.b) se muestra como un octaedro con tres transiciones electrónicas; $\nu_1 = {}^3\text{T}_{2g}(\text{F}) \leftarrow {}^3\text{A}_{2g}(\text{F})$ en 8840 cm^{-1} , $\nu_2 = {}^3\text{T}_{1g}(\text{F}) \leftarrow {}^3\text{A}_{2g}(\text{F})$ banda intensa con un pequeño hombro en 15051 cm^{-1} y $\nu_{3(\text{sh})} = {}^3\text{T}_{1g}(\text{P}) \leftarrow {}^3\text{A}_{2g}(\text{F})$ en 23733 cm^{-1} [7,9]. El compuesto octaédrico de níquel(II) presenta un $\mu_{\text{ef}} = 3.2 \text{ M.B.}$

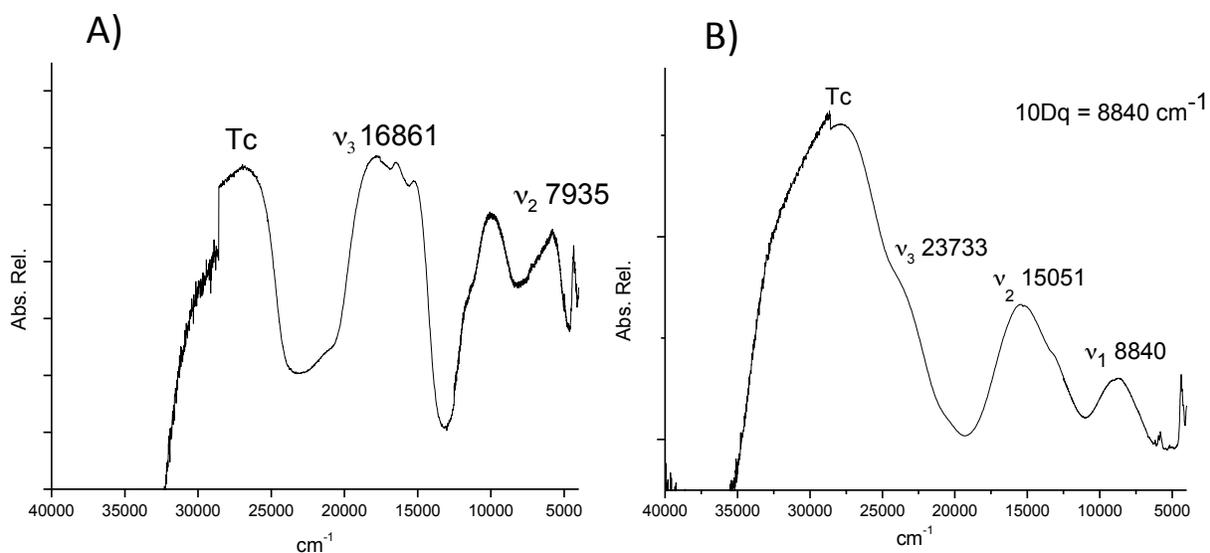


Figura 5.3.1 Espectro electrónico UV-Vis-NIR para A) $[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y B) $[\text{Ni}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

5.3.2 Propuesta estructural para el compuesto $[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Ni}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Con base en lo anterior, y de acuerdo a lo reportado para compuestos con otros centros metálicos y halógenos, se propone que el compuesto $[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ presente una geometría tetraédrica con posibles interacciones $\text{S}=\text{O}\cdots\pi$. Por su parte, el compuesto $[\text{Ni}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$, se propone como un compuesto octaédrico (figura 5.3.2).

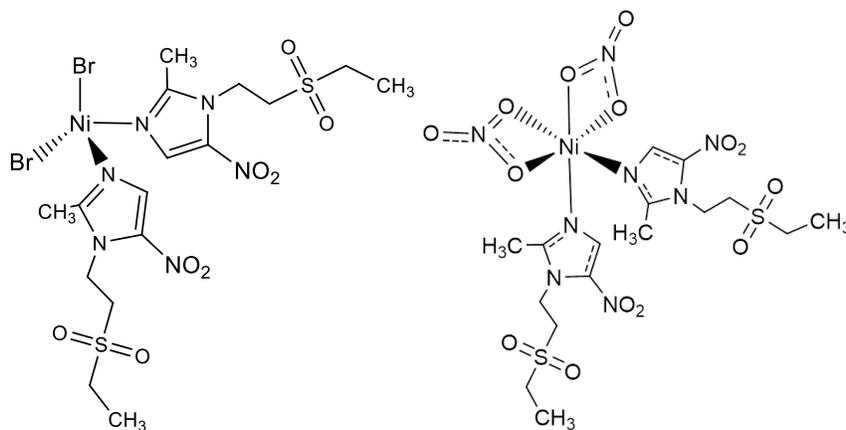


Figura 5.3.2 Estructura propuesta para los compuestos $[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Ni}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

5.3.3 Estudio electroquímico de compuestos de níquel(II)

Los compuestos de níquel(II) fueron estudiados electroquímicamente en acetonitrilo. El compuesto $[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ presenta la onda reversible para el par redox $\text{Ni}^{\text{III/II}}$ con $E_{1/2}$ de 0.31 V. Ambos compuestos de Ni^{II} , $[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Ni}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ muestran la onda catódica correspondiente al par $\text{Ni}^{\text{II/0}}$ en -1.02 V y -1.04 V, respectivamente. Para estos compuestos no se encuentra actividad redox atribuible al tinidazol [20].

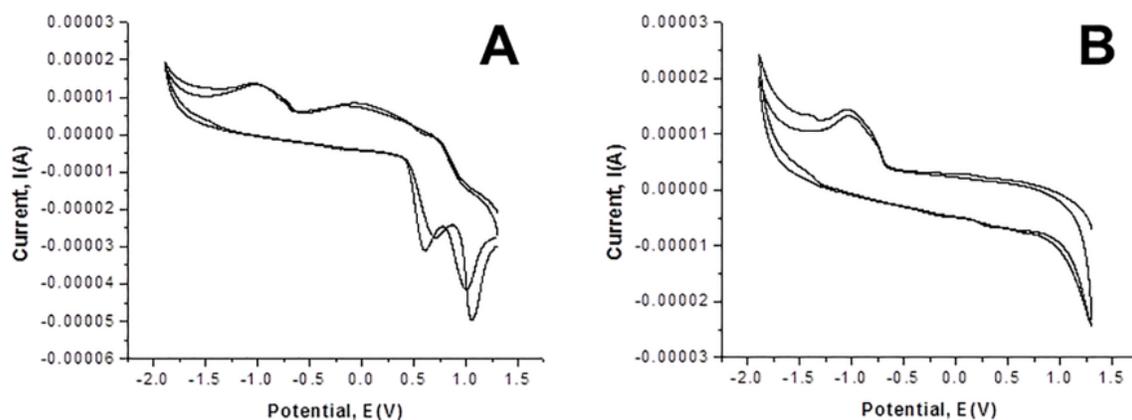


Figura 5.3.3 Voltamperogramas vr ENH para A) $[\text{Ni}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y B) $[\text{Ni}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ 1 mM en acetonitrilo con 100 mM TBAPF_6 .

5.4 Resultados de compuestos de cobre(II)

5.4.1 Análisis elemental y espectroscopía de infrarrojo

A partir de diversas sales de Cu^{II} con acetatos, bromuros, cloruros, nitratos y sulfatos como aniones se sintetizaron seis compuestos de coordinación. La caracterización por análisis elemental y espectroscopía de infrarrojo se resume en las tablas 5.4.1 y 5.4.2, respectivamente. Para la espectroscopía de infrarrojo se muestran las vibraciones correspondientes al tiazol con la finalidad de comparar el desplazamiento de estas en el ligante libre y en los compuestos de coordinación de cobre(II) [6].

Tabla 5.4.1 Análisis elemental de los compuestos de tnz con Cu(II)

Compuesto	%Carbono enc/calc	%Hidrógeno enc/calc	%Nitrógeno enc/calc	%Azufre enc/calc
[Cu(tnz) ₂ Cl ₂] \cdot H ₂ O	29.16/29.70	3.41/4.36	12.80/12.99	9.08/9.91
[Cu(tnz) ₂ Br ₂]	26.98/26.86	3.56/3.66	11.60/11.75	8.74/8.94
[Cu(tnz) ₂ (SO ₄)]	28.75/29.38	3.55/4.01	12.85/12.85	14.30/14.71
[Cu(tnz) ₂ (NO ₃) ₂]	28.86/28.19	3.76/3.84	16.12/16.45	8.90/9.39
[Cu(tnz) ₂ (μ -Cl)Cl]	30.68/30.62	4.13/4.18	13.28/13.40	10.01/10.20
[Cu(tnz)(μ -AcO) ₂] \cdot H ₂ O	32.57/32.91	4.15/4.60	9.56/9.60	6.88/7.32

Tabla 5.4.2 Principales vibraciones en los espectros de infrarrojo (en cm^{-1}) para los compuestos de Cu^{II}

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{NO}_2)_{\text{as}}$	$\nu(\text{NO}_2)_{\text{s}}$	$\Delta\nu(\nu_{\text{as}}-\nu_{\text{s}})$	$\nu(\text{N-C-N})$	$\nu(\text{SO}_2)$
Tinidazol	1521	1474	1364	110	1427	1120
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$	1556	1480	1368	102	1455	1125
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	1559	1483	1367	106	1448	1126
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{SO}_4)]$	1547	1480	1371	109	1432	1125
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	1567	1484	1367	107	1454	1126
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]$	1554	1477	1369	112	1473	1125
$[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2\cdot\text{H}_2\text{O}$	1549	1475	1366	109	1427	1132

5.4.2 Espectroscopía UV-Vis-NIR y momento magnético para los compuestos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$

Para ambos compuestos de cobre(II) tenemos una única transición electrónica correspondiente a ${}^2\text{E} \leftarrow {}^2\text{T}_2$. La transición d-d se encuentra centrada en 12104 cm^{-1} para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ y en 11700 cm^{-1} para el compuesto de $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$. Ambas transiciones electrónicas se encuentran en la región esperada para compuestos tetraédricos. La transición se encuentra desplazada a mayor energía para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ debido a una mayor fuerza del ligante Cl^- , con respecto al Br^- . Los compuestos de cobre(II) suelen presentar importantes distorsiones, por lo cual las transiciones se desdoblán dando lugar a nuevas transiciones. La figura 5.4.1 muestra el espectro electrónico para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, en él se aprecia la transición ${}^2\text{E} \leftarrow {}^2\text{T}_2$ desdoblada debido a la distorsión. Esta transición puede ser, ${}^2\text{E} \leftarrow {}^2\text{B}_2$, ${}^2\text{B}_1 \leftarrow {}^2\text{T}_2$ o ${}^2\text{A}_1 \leftarrow {}^2\text{T}_2$ y aparece como un hombro en el espectro [7,21].

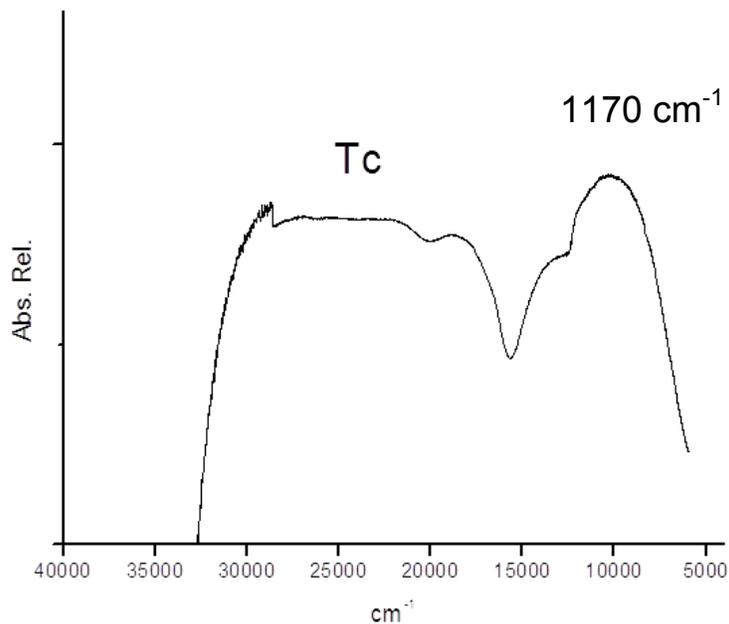


Figura 5.4.1 Espectro UV- Vis-NIR para compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$

Ambos compuestos presentan momentos magnéticos efectivos en el intervalo esperado para compuestos de cobre(II). El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ presenta un $\mu_{\text{ef}}=1.97$ M. B., mientras que el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ tiene un $\mu_{\text{ef}}=1.93$ M. B.

5.4.3 Propuesta estructural para los compuestos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$

Para los dos compuestos con halogenuros de cobre no fue posible obtener cristales para su determinación estructural por rayos X. No obstante, estos compuestos han sido reportados previamente [4]. Dado que, tanto el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ presentan dos moléculas de tinidazol, coordinadas de forma monodentada y dos halogenuros por cada centro metálico de cobre(II), se propone una estructura tetraédrica similar a la mostrada en la figura 5.4.2.

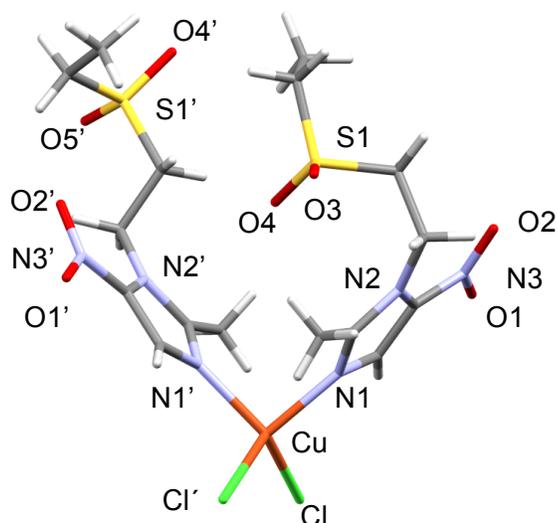
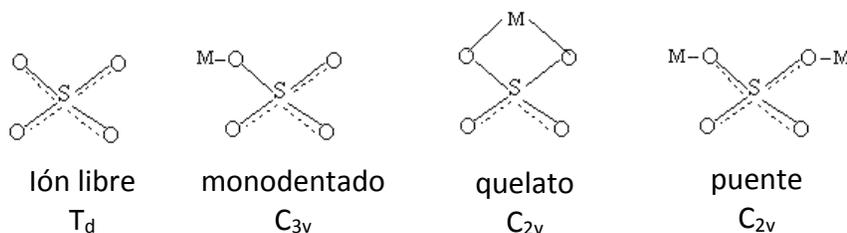


Figura 5.4.2 Estructura de rayos X para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$. Imagen modificada de [4].

5.4.4 Análisis vibracional del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{SO}_4)]$

El sulfato posee pares electrónicos libres en cada uno de los oxígenos. Debido a esto, el sulfato muestra diversos modos de coordinación. Este anión, que cuando se encuentra libre pertenece al grupo puntual T_d , puede coordinarse de forma monodentada (grupo puntual C_{3v}), bidentada (grupo puntual C_{2v}) y como ligante puente (grupo puntual C_{2v}). Estos modos de coordinación se muestran en el esquema siguiente [5].



Debido al cambio de simetría del sulfato los modos vibracionales se desdoblan dando lugar a nuevas bandas y dada la intensidad y energía a la que se encuentran es posible discernir entre cada uno de los diferentes modos de coordinación. La figura 5.4.3 muestra una ampliación del espectro de infrarrojo obtenido para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{SO}_4)]$, donde se pueden apreciar los modos vibracionales ν_1 de intensidad media en 990 cm^{-1} y ν_3 desdoblada en tres bandas a $1015, 1160$ y 1184 cm^{-1} . Lo mismo sucede con ν_4 que se desdobla en tres bandas en $593, 662$ y 739 cm^{-1} . El desdoblamiento de las bandas nos indica que se trata de un sulfato con simetría de C_{2v} mientras que la región a la cual encontramos ν_3 indica que se trata de un sulfato coordinado como quelato [22,23].

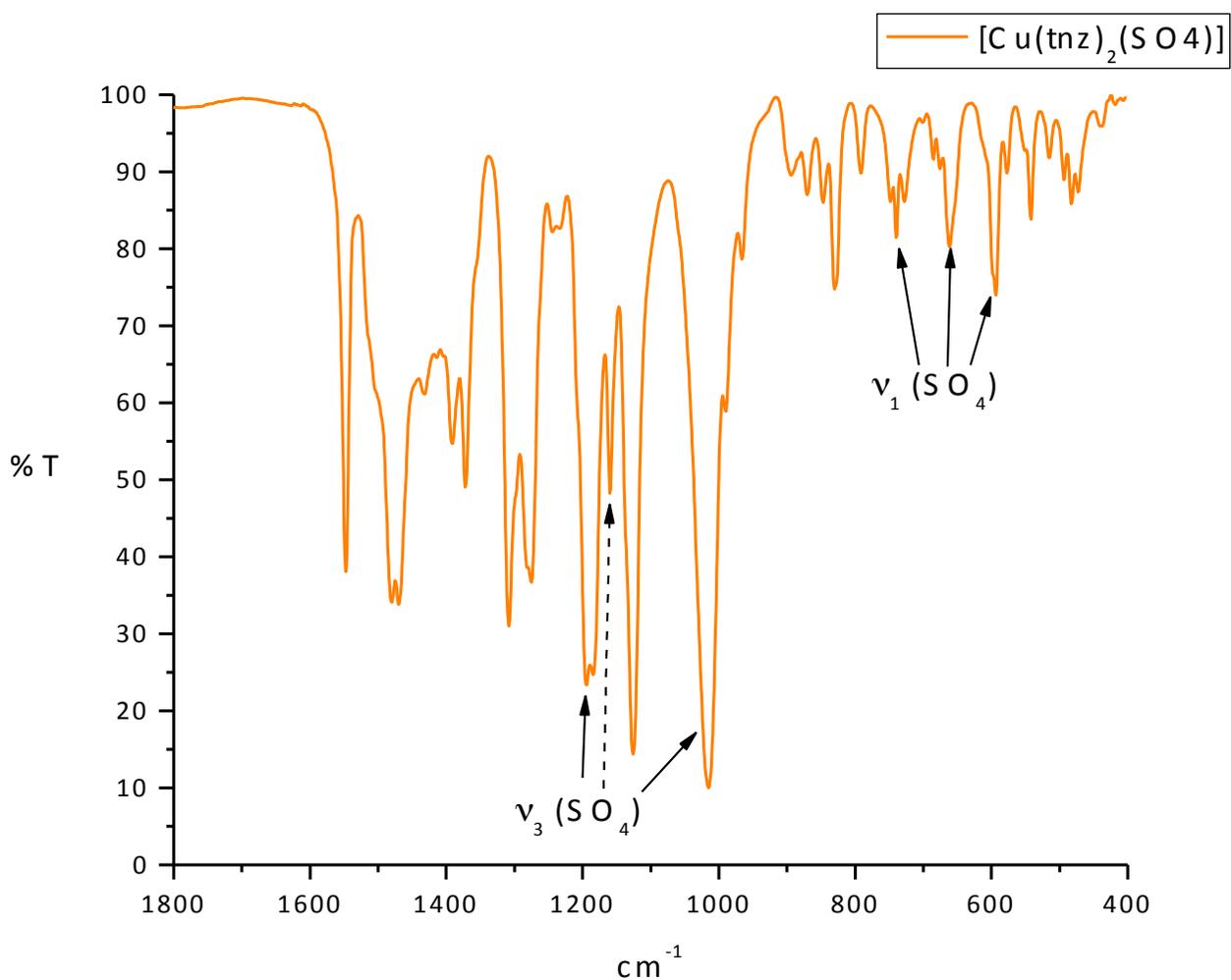


Figura 5.4.3 Ampliación del espectro de infrarrojo para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{SO}_4)]$

5.4.5 Espectroscopía UV-Vis-NIR y para el compuesto [Cu(tnz)₂(SO₄)]

La figura 5.4.4 muestra la transición ${}^2E \leftarrow {}^2T_2$ en 11169 cm^{-1} para el compuesto [Cu(tnz)₂(SO₄)]. Esta transición y el momento magnético efectivo encontrado de 2.02 M. B. corresponden a compuestos tetraédricos de cobre(II).

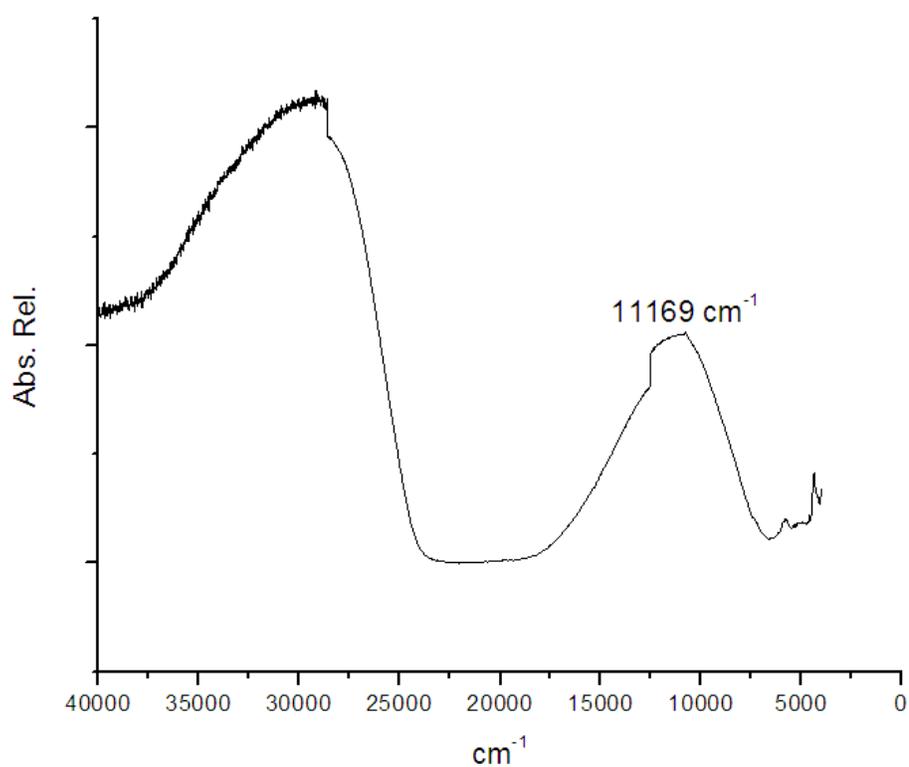


Figura 5.4.4 Espectro UV- Vis-NIR para compuesto [Cu(tnz)₂(SO₄)]

5.4.6 Propuesta estructural para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{SO}_4)]$

El compuesto obtenido a partir de CuSO_4 muestra dos moléculas de tinidazol y un sulfato coordinado al centro metálico. El análisis vibracional muestra el desdoblamiento de las vibraciones correspondientes a un sulfato con simetría C_{2v} . Aunado al espectro electrónico, correspondiente a un compuesto tetraédrico de cobre(II), se propone la estructura mostrada en la figura 5.4.5.

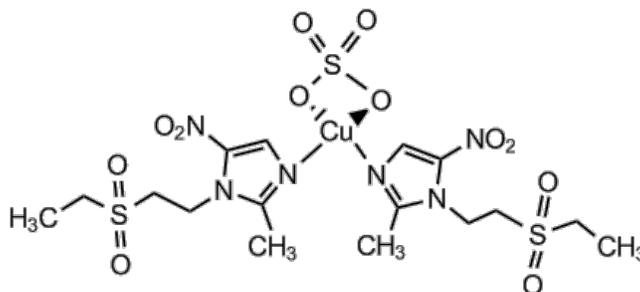


Figura 5.4.5 Estructura propuesta para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{SO}_4)]$

5.4.7 Espectro Electrónico UV-Vis-NIR para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ presenta un espectro electrónico con una transición en 15100 cm^{-1} . En dicha región pueden encontrarse compuestos de Cu^{II} con distintas geometrías, por lo que se emplearon otras técnicas para determinar la estructura del compuesto (*vide infra*) (figura 5.4.6). Este compuesto muestra un momento magnético efectivo correspondiente a un compuesto de cobre(II) con un valor $\mu_{\text{ef}} = 1.99 \text{ M.B.}$ [7,24].

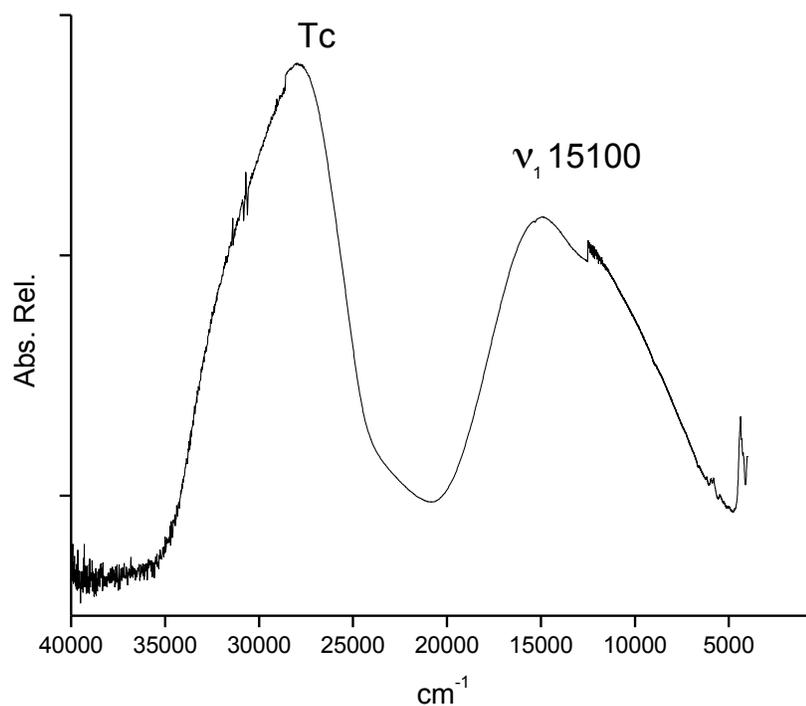


Figura 5.4.6 Espectro electrónico UV-Vis-NIR para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

5.4.8 Estructura de rayos X para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ presenta una estructura de rayos X (sistema monoclinico, $P2_1/c$) diferente a compuestos análogos $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$. Estos compuestos muestran las moléculas de tinidazol coordinadas en forma cis y los nitratos formando quelatos. Por otro lado, el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ presenta las moléculas de tinidazol en posición trans uno respecto al otro (figura 5.4.7).

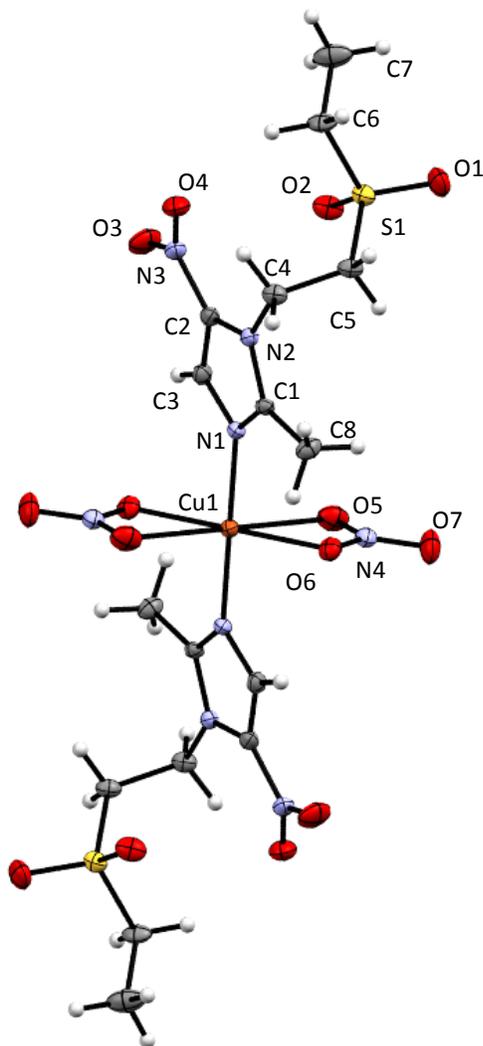


Figura 5.4.7 Representación ORTEP con elipsoides al 30% para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

Contrario a lo visto en otros compuestos obtenidos con nitratos como contraión. El compuesto de cobre(II) muestra una unidad asimétrica que corresponde a la mitad de la molécula del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$, es decir, que la mitad de la molécula es generada por simetría, mostrando los mismo ángulos y distancias de enlace (figura 5.4.8). A continuación de muestran los ángulos y enlaces representativos para este compuesto.

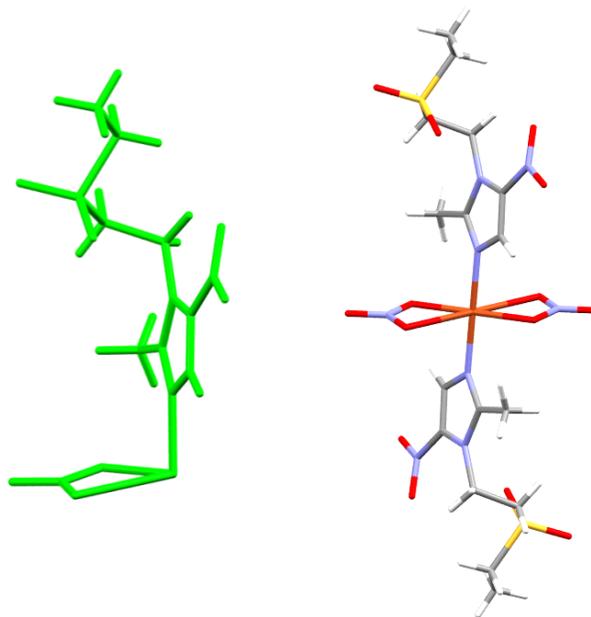


Figura 5.4.8 Unidad asimétrica y estructura de rayos X del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

Tabla 5.4.3 Ángulos alrededor del centro metálico para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Ángulo	Grados (°)	Enlace	Distancia (Å)
N1-Cu1-O5	95.99	Cu1-O5	2.537
N1-Cu1-O6	92.08	Cu1-O6	2.002
O5-Cu1-O6	55.86	Cu1-N1	1.983

5.4.8.1 Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

- Elementos de simetría para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$, grupo espacial $P 2_1/c$ y sistema monoclínico, muestra un centro de inversión en $[0,0,0]$ (punto amarillo), planos deslizantes perpendiculares a $[0,1,0]$ con componente de deslizamiento $[0,0,1/2]$

(planos rosas) y eje tornillo 2_1 con dirección $[0,1,0]$ en $0, y, 1/4$ con componente de tornillo $[0,1/2,0]$ (ejes con flecha verde) [13].

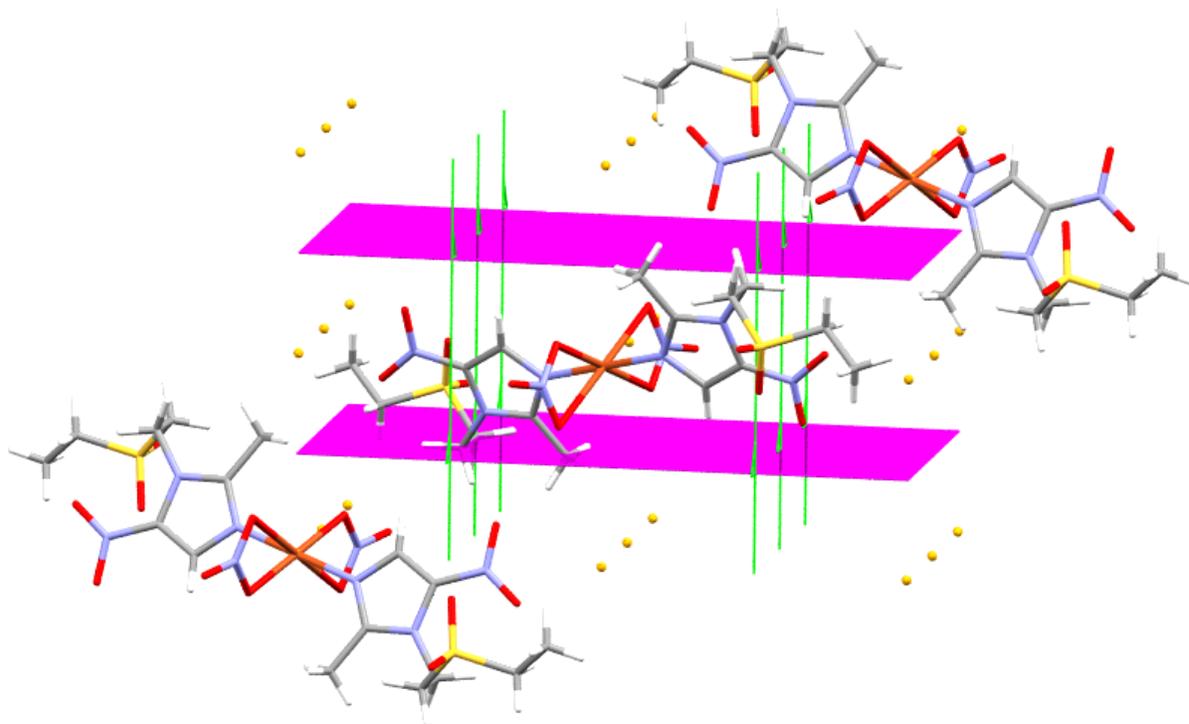


Figura 5.4.9 Elementos de simetría presentes en la celda cristalina del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

- **Interacciones intra e intermoleculares en el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$**

Dentro de las interacciones encontradas para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ se tiene una interacción intramolecular de par libre... π , donde el oxígeno del sulfonilo se orienta hacia el centro de la nube π del anillo imidazólico de la misma molécula de tinidazol (figura 5.4.10).

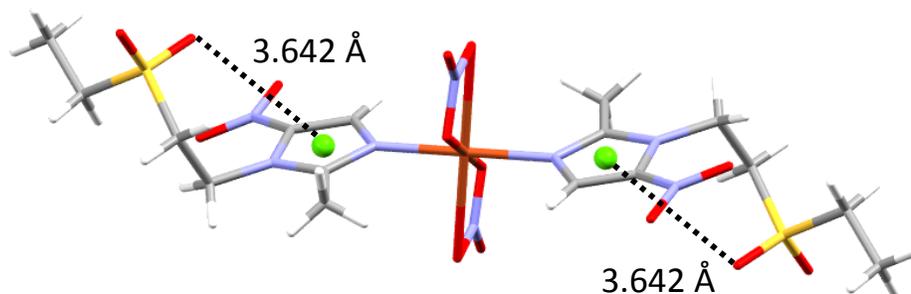


Figura 5.4.10 Interacción intramolecular par libre $\cdots\pi$ para $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Este tipo de interacciones par libre $\cdots\pi$ se encuentran también entre moléculas vecinas. La figura 5.4.11 muestra dos interacciones de este tipo, donde el átomo de oxígeno, poseedor del par libre de electrones, proviene de dos grupos distintos el sulfonilo y el nitrato.

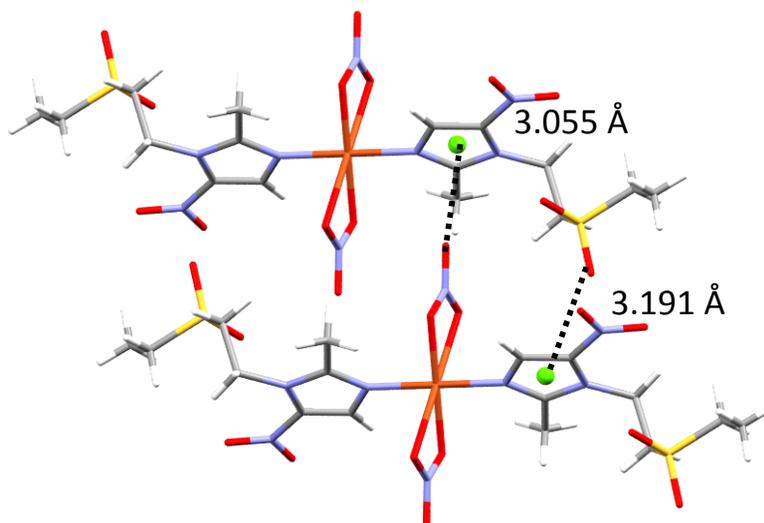
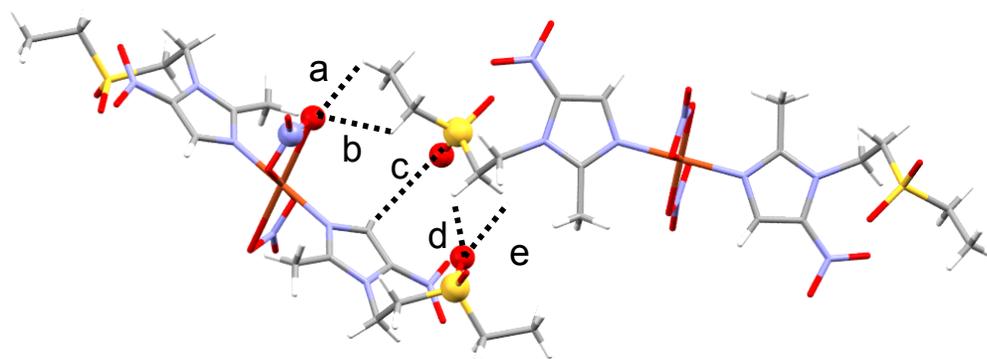


Figura 5.4.11 Interacción par libre $\cdots\pi$ intermolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Así mismo se aprecian, a lo largo de la red cristalina, puentes de hidrógeno de distinta naturaleza, donde los átomos aceptores provienen del grupo sulfonilo y de los nitratos (figura 5.4.12).



a	b	c	d	e
2.633 Å	2.450 Å	2.713 Å	2.459 Å	2.541 Å

Figura 5.4.12 Puentes de hidrógeno para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

- Arreglo supramolecular del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

El compuesto obtenido a partir de CuNO_3 muestra una estructura de rayos X distinta a lo encontrado para los compuestos de cobalto(II) y zinc(II). Esto se aprecia en las diferentes interacciones y los distintos arreglos supramoleculares que presenta. La figura 5.4.13 muestra el arreglo supramolecular para la red cristalina del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$. La vista sobre el eje **a** muestra un arreglo donde los centros metálicos de Cu^{II} se acomodan formando rombos. Por su parte, el eje **b**, muestra un arreglo lineal de los átomos de cobre(II), con los nitratos y las moléculas de tinidazol se acomodan en forma diagonal. El eje **c** muestra la formación de cavidades debido al arreglo supramolecular de este compuesto.

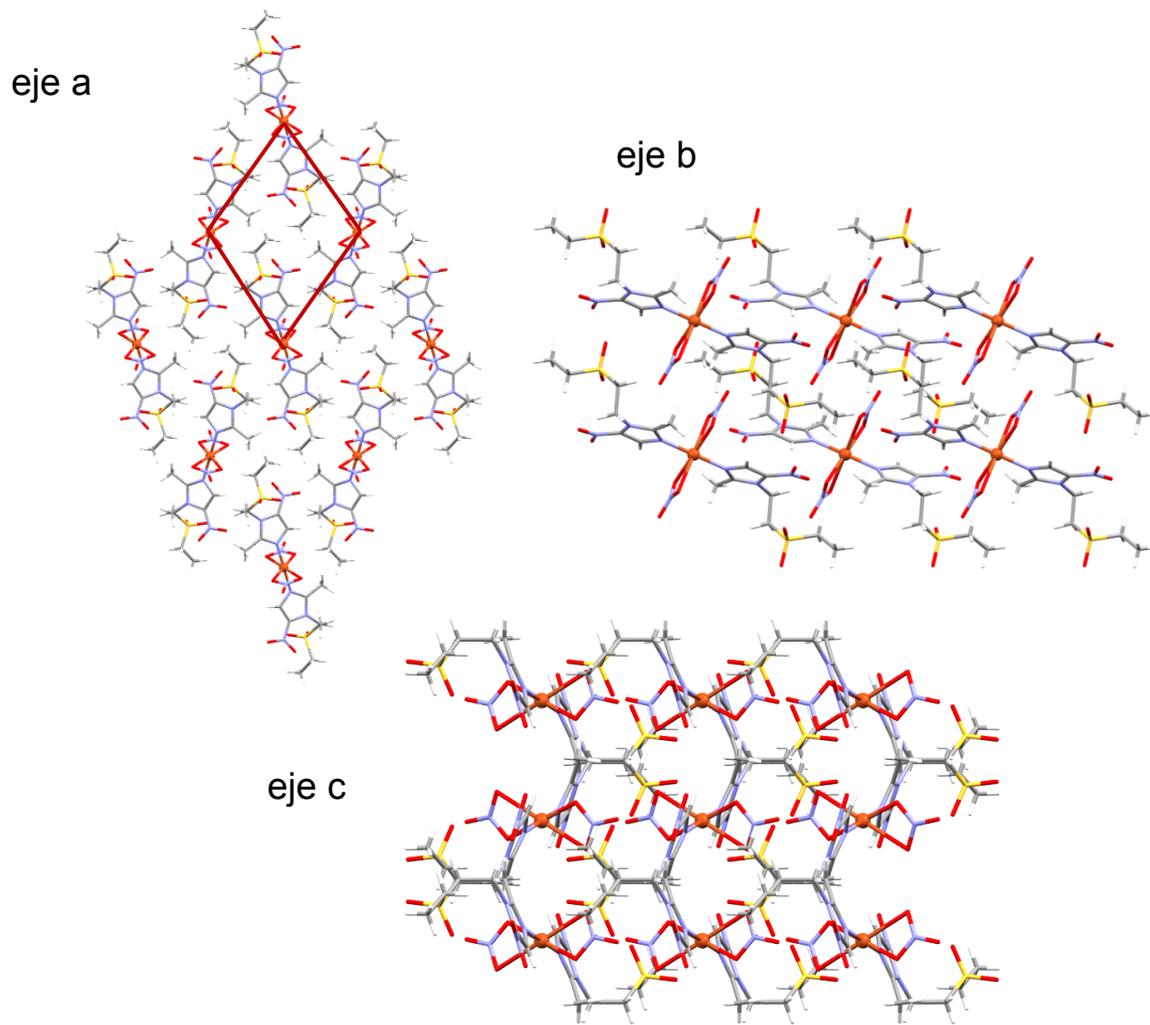


Figura 5.4.13 Arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ sobre los ejes **a**, **b** y **c**.

5.4.9 Espectro electrónico UV-Vis-NIR para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

El compuesto dinuclear obtenido a partir de CuCl_2 muestra la transición electrónica d-d en 15236 cm^{-1} . En este intervalo suelen presentarse compuestos de cobre(II) con diversas geometrías, principalmente, octaédrica, bipirámide trigonal y pirámide de base cuadrada [25,26].

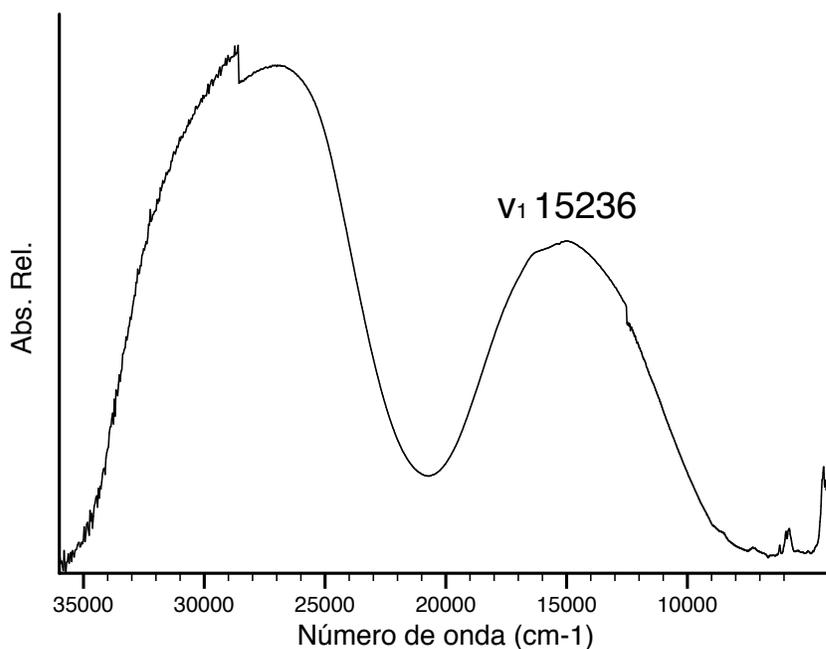


Figura 5.4.14 Espectro UV- Vis-NIR para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

5.4.10 Estructura de rayos X para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

A partir de una mezcla etanol/acetona fue posible obtener cristales azules para la determinación estructural por difracción de rayos X (sistema monoclinico, $P2_1/c$). El $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ consiste en un compuesto dinuclear de Cu^{II} , donde dos átomos de cloro actúan como ligante puente entre los dos átomos metálicos y otros dos átomos de cloro actúan como ligante monodentado. Así mismo, podemos apreciar dos moléculas de tinidazol por cada centro metálico, dando lugar a un compuesto pentacoordinado para ambos átomos de cobre(II). La estructura de rayos X para este compuesto dinuclear de cobre(II) se muestra en la figura 5.4.15. Los ángulos para este compuesto se encuentran en la tabla 5.4.4.

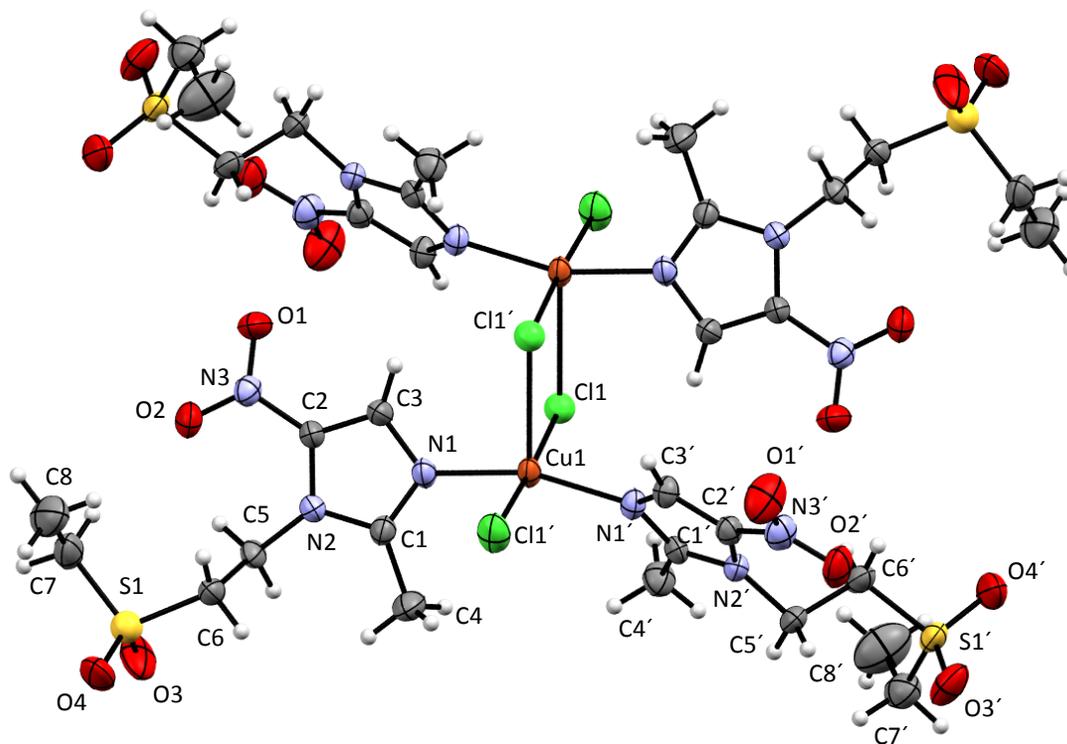
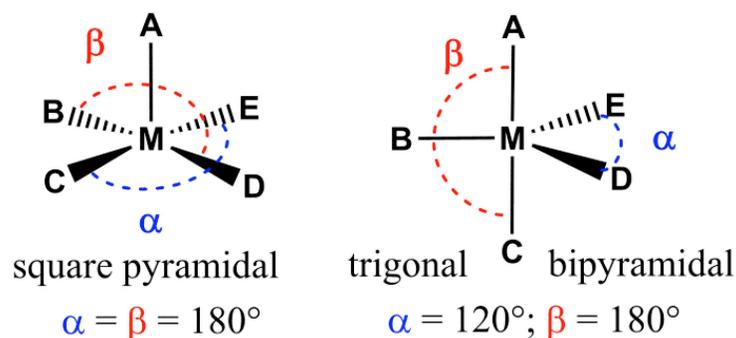


Figura 5.4.15 Representación ORTEP con elipsoides al 30% para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

Tabla 5.4.4 Ángulos alrededor del centro metálico para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
N1-Cu1-Cl1	90.49(1)	Cl1-Cu1-Cl1''	84.94(4)
N1-Cu1-Cl1'	86.93(1)	N1-Cu1-Cl1''	97.58(1)
Cl1'-Cu1-N1'	87.76(1)	Cl1'-Cu1-Cl1''	94.33(5)
N1'-Cu1-Cl1	95.02(1)	N1-Cu1-Cl1''	99.64(1)

Este compuesto consiste de dos centros metálicos pentacoordinados. Las geometrías más estables para este número de coordinación son la pirámide de base cuadrada y la bipirámide trigonal. No obstante, es posible tener geometrías intermedias. En 1984, Verschoor y colaboradores definieron el parámetro geométrico τ (ecuación 1) como la medida de trigonalidad de un compuesto pentacoordinado [27].



$$\tau = \frac{(\beta - \alpha)}{60} \quad (1)$$

$\tau \rightarrow 1$: bipirámide trigonal; $\tau \rightarrow 0$: pirámide base cuadrada

Tomando en cuenta lo anterior podemos tomar el valor de $\alpha = 168.45^\circ$ y $\beta = 168.61^\circ$ de la estructura de rayos X y aplicando la ecuación (1), aunado a los ángulos encontrados para este compuesto, se concluye que se trata de una pirámide de base cuadrada con un valor de $\tau = 0.25$ [28].

5.4.10.1 Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

- Elementos de simetría para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ cristaliza en un sistema monoclinico y un grupo espacial $P2_1/c$. La figura 5.4.16 muestra los elementos de simetría presentes en la celda cristalina. En ella encontramos un centro de inversión en $[0,0,0]$ (punto amarillo), planos deslizantes perpendiculares a $[0,1,0]$ con componente de deslizamiento $[0,0,1/2]$ (planos rosas) y eje tornillo 2_1 con dirección $[0,1,0]$ en $0, y, 1/4$ con componente de tornillo $[0,1/2,0]$ (ejes con flecha verde) [13].

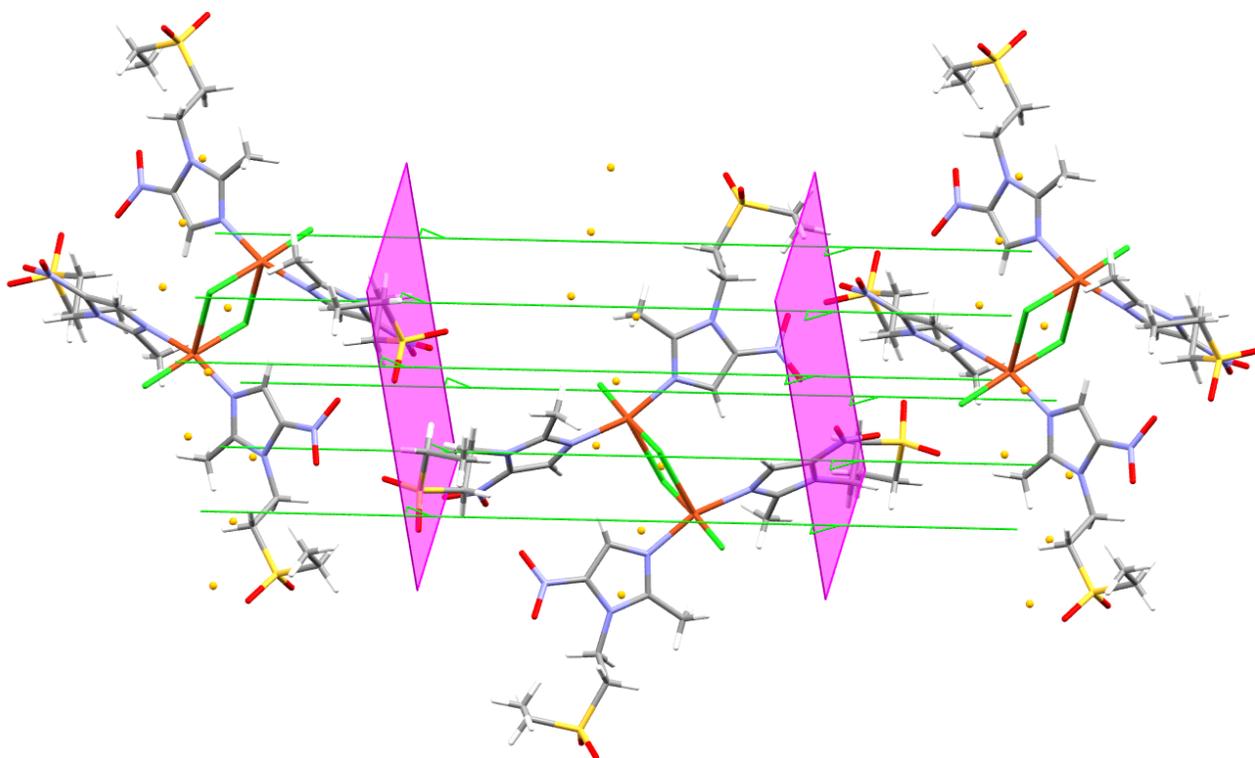


Figura 5.4.16 Elementos de simetría presentes en la celda cristalina del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

- **Interacciones intra e intermoleculares en el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$**

El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ presenta interacciones intramoleculares de distinta naturaleza. La estructura de este compuesto muestra 2 moléculas de tinidazol por cada centro metálico, una de ellas girada respecto a la otra. La figura 5.4.17 muestra una una interacción par libre $\cdots\pi$ a 3.36 Å entre el grupo nitro de una de un tinidazol y el anillo imidazólico de un tinidazol coordinado al otro centro metálico.

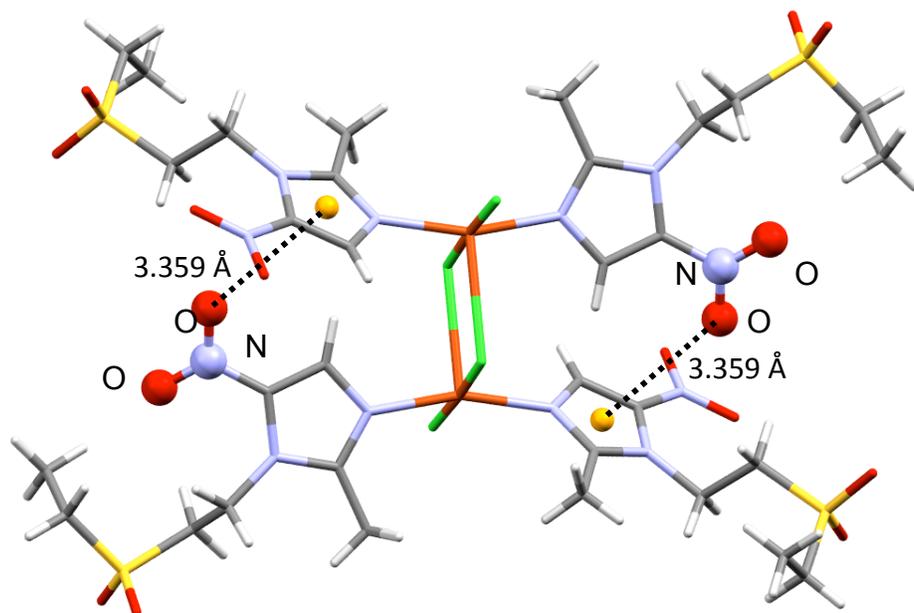


Figura 5.4.17 Interacciones intramoleculares en el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

Existen también en este compuesto diversos puentes de hidrógeno de fuerza media y débiles (figura 5.4.18). En estos puentes de hidrógeno actúa como aceptor el oxígeno del grupo nitro. El grupo SO_2 y el Cl parecen no presentar interacciones intramoleculares importantes.

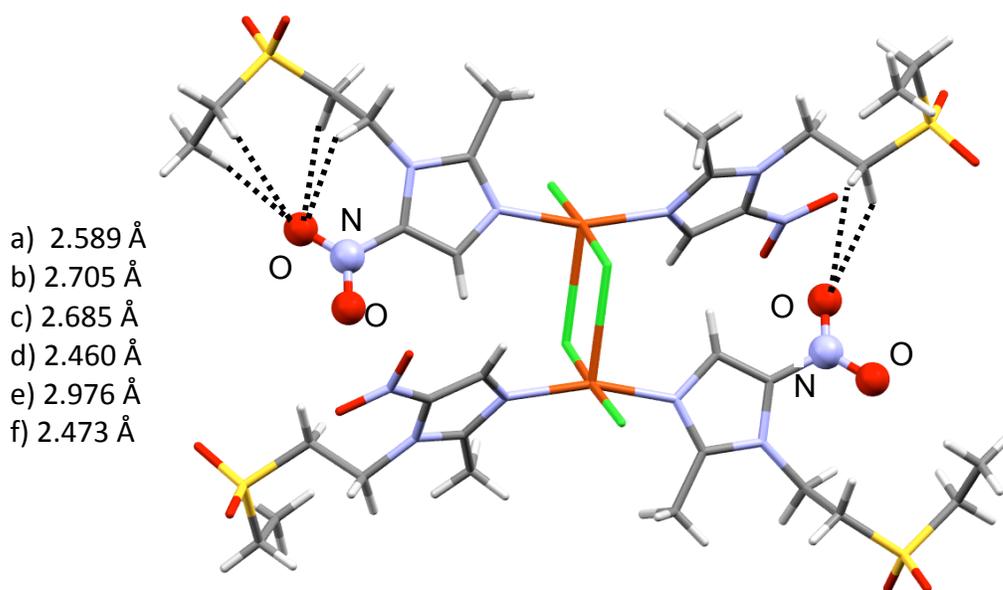


Figura 5.4.18 Puentes de hidrógeno para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

De las interacciones intermoleculares en el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ destaca la mostrada en la figura 5.4.19 (se omitieron los hidrógenos). Podemos apreciar que existe interacciones $\text{SO}_2 \cdots \pi$ entre dos moléculas vecinas.

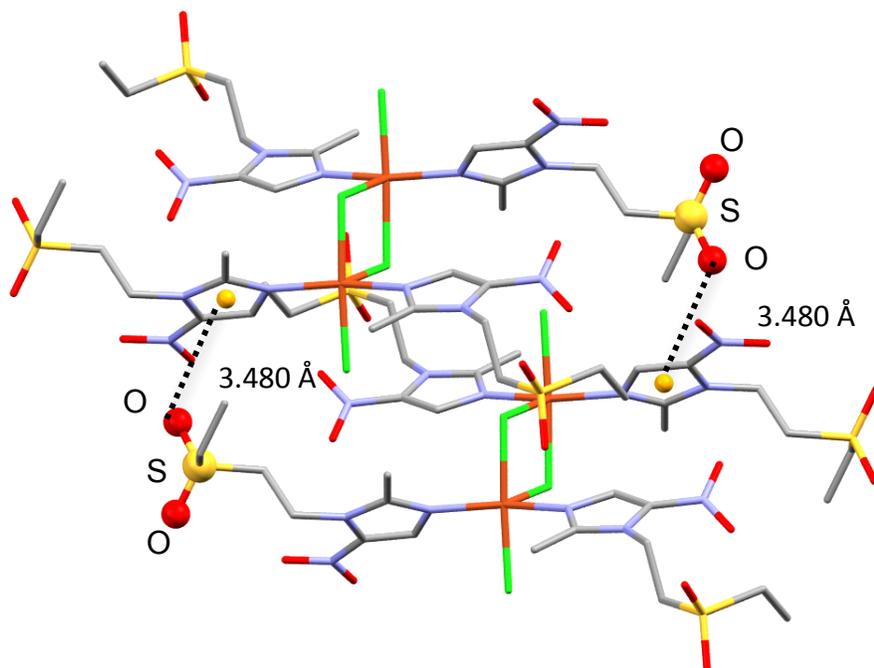


Figura 5.4.19 Interacción par libre··· π intermolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

Se tienen a lo largo de toda la red cristalina del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ puentes de hidrogeno de distinta naturaleza, principalmente, de fuerza media y débiles con átomos aceptores como Cl, el oxígeno del grupo SO_2 y el oxígeno del grupo nitro (figura 5.4.20) [15].

- a) 2.826 Å
- b) 2.492 Å
- c) 2.689 Å
- d) 2.630 Å
- e) 2.520 Å

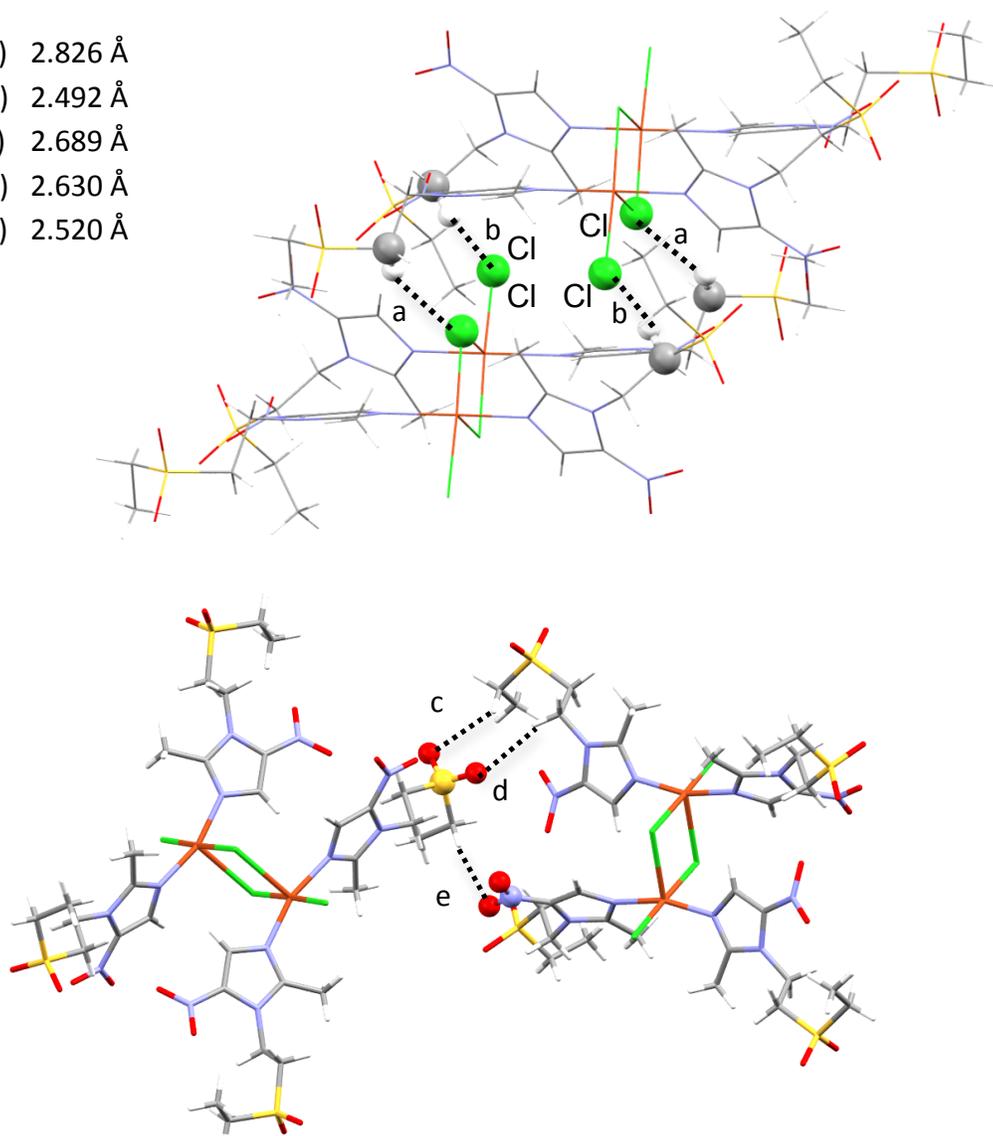


Figura 5.4.20 Puentes de hidrógeno para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ con diversos átomos aceptores.

- **Arreglo supramolecular del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$**

Las interacciones mostradas en la sección anterior dan lugar a un arreglo supramolecular en forma de hexágonos, donde seis moléculas del compuesto se acomodan alrededor de una que se ubica al centro del hexágono (vista a).

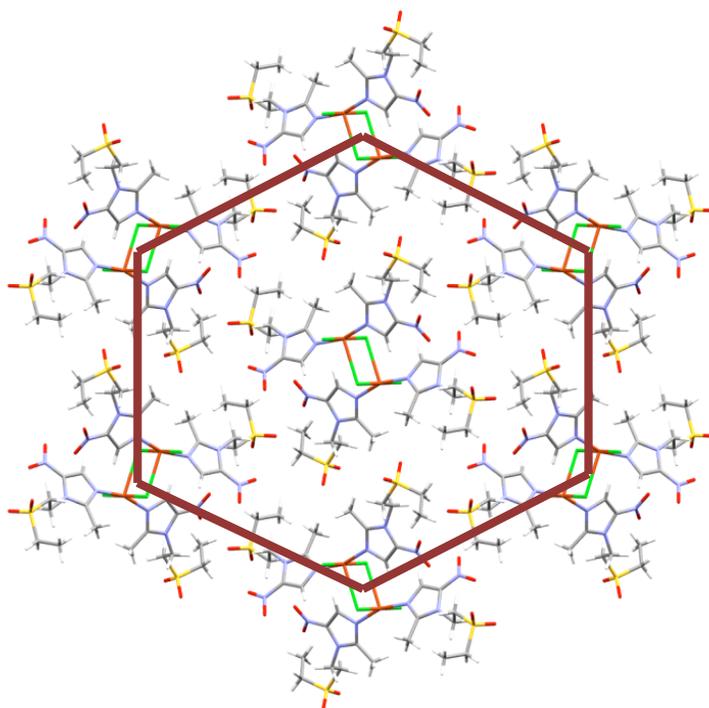


Figura 5.4.21 Arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ sobre el eje a.

La vista en el eje b nos muestra un arreglo en 3 dimensiones donde se forma una cuadrícula con ambos centros metálicos y los átomos de cloro (figura 5.4.22).

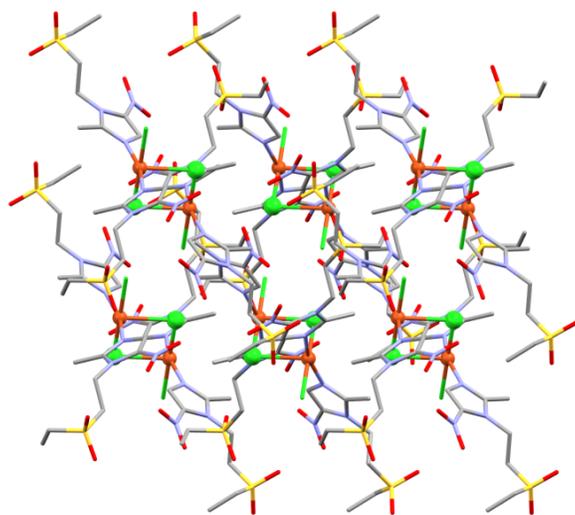


Figura 5.4.22 Arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ sobre el eje b.

Por su parte, la vista sobre el eje c, revela un arreglo en forma de ondas. Al igual que los arreglos anteriores, algunas de las moléculas en un plano, se encuentran interactuando con el siguiente, esto indica que se trata de una interacción en 3 dimensiones (figura 5.4.23).

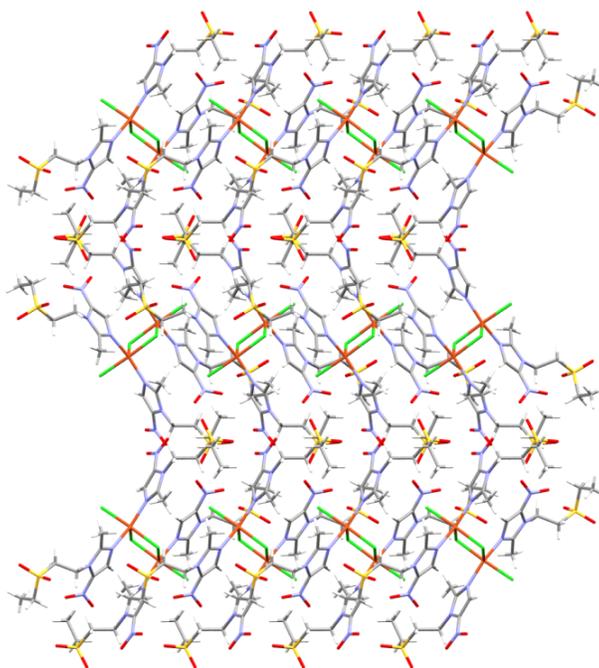


Figura 5.4.23 Arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ sobre el eje a.

5.4.11 Espectro Electrónico UV-Vis-NIR para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

El compuesto obtenido a partir de $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ mostró una transferencia electrónica en 14448 cm^{-1} . En esta región del espectro se encuentran compuestos con geometría de pirámide de base cuadrada o bipirámide trigonal (figura 5.4.24). Se determinó el momento magnético efectivo de este compuesto teniendo un valor de 1.50 M. B. por átomo de cobre. [7,24].

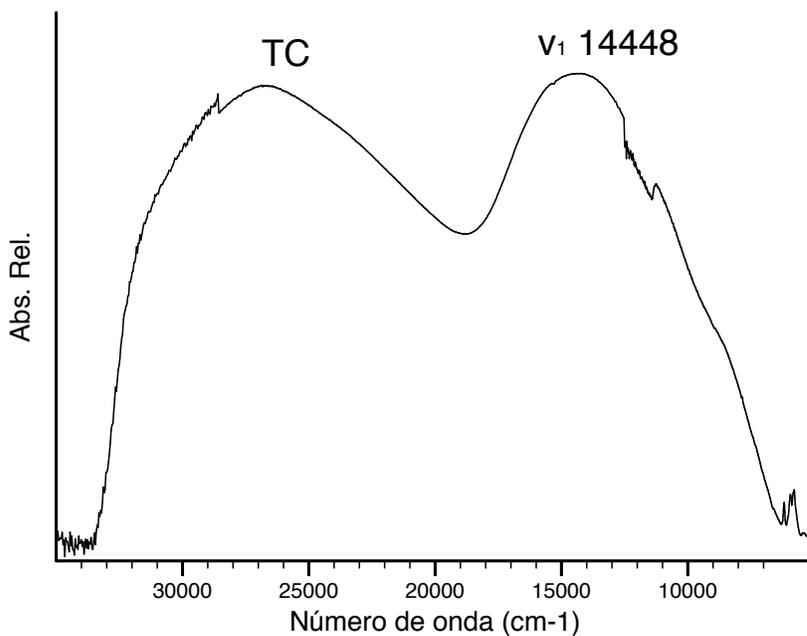


Figura 5.4.24 Espectro electrónico UV-Vis-NIR para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

5.4.12 Estructura de rayos X para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2$

El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})\mu(\text{AcO})_2]_2$ se obtiene como un precipitado verde. Sin embargo, de las aguas madres a cristalización por evaporación lenta de disolvente, se obtuvieron cristales verdes óptimos para su determinación estructural por rayos X (sistema monoclinico, $P2_1/c$). Este compuesto se presenta como un compuesto dinuclear de Cu^{II} con cuatro moléculas de acetato actuando como puente entre ambos centros metálicos. Contrario al compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$, el compuesto dinuclear obtenido a partir de $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ presenta una sola molécula de tinidazol por cada átomo de cobre(II). Esto da lugar a un compuesto pentacoordinado de Cu^{II} cuya estructura se muestra en la figura 5.4.25.

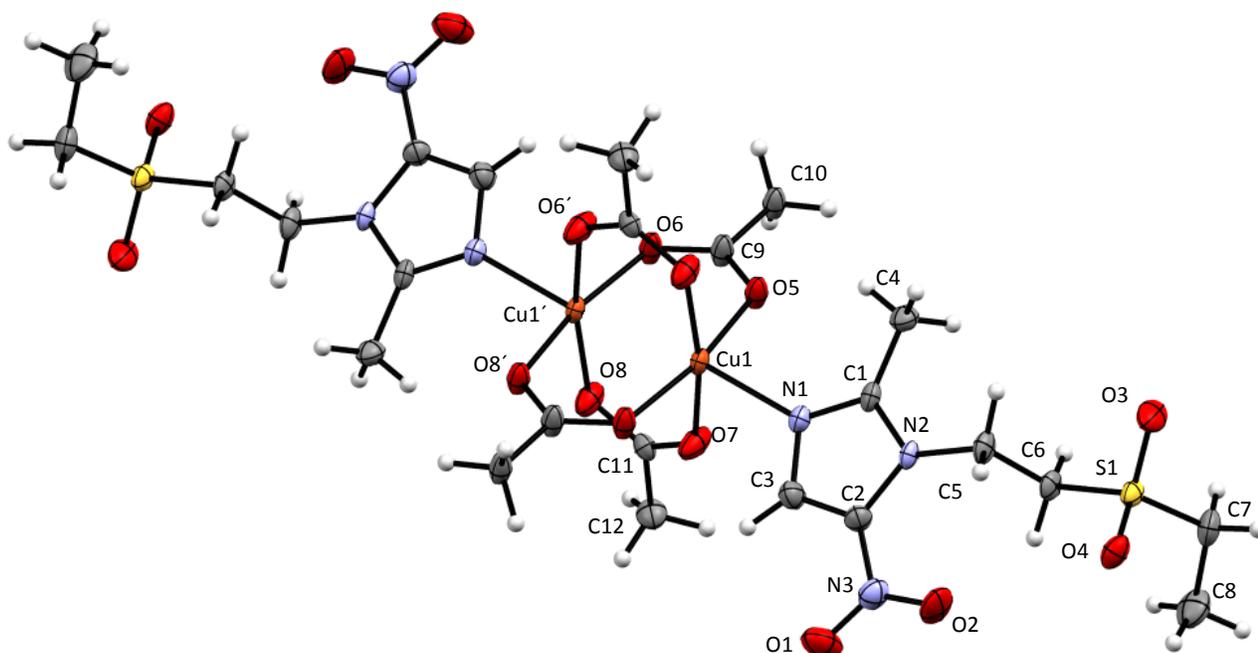


Figura 5.4.25 Representación ORTERP con elipsoides al 30% para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Empleando el método descrito anteriormente (*vide supra*) es posible determinar si el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ consiste en una bipirámide trigonal o una pirámide de base cuadrada. Tomando el valor de $\alpha = 178.31^\circ$ y $\beta = 178.86^\circ$ de la estructura de rayos X y aplicando la ecuación (1) se concluye que se trata de una pirámide de base cuadrada con un valor de $\tau = 0.009$. Los ángulos y distancias para este compuesto se muestran en la tabla 5.4.5.

Tabla 5.4.5 Ángulos y distancias de enlace alrededor del centro metálico para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2$

Ángulo	Grados (°)	Enlace	Distancia (Å)
O6-Cu1'-O6'	89.74(2)	Cu1-O5	1.967(4)
O6-Cu1'-O8	89.11(2)	Cu1-N1	2.161(4)
O8-Cu1'-O8'	88.57(2)	Cu1-O7	1.972(4)
O8'-Cu1'-O6'	90.29(2)	Cu1-Cu1'	2.622(8)

Los ángulos alrededor del centro metálico corroboran que se trata de una geometría de pirámide de base cuadrada, con los ángulos de la base siendo, aproximadamente, de 90 grados. Por otro lado, debido a la corta distancia entre los dos átomos de Cu^{II} , 2.662 Å, existe una interacción entre ambos metales llevando a cabo un acoplamiento antiferromagnético, dando un valor de μ_{ef} por debajo de lo esperado para compuestos de cobre(II). Este efecto se ha encontrado en compuestos de coordinación con derivados de nitroimidazol y CuAcO_2 [29].

5.4.12.1 Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2$

Elementos de simetría para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2$

El compuesto obtenido a partir de acetato de cobre(II) cristaliza en un sistema monoclinico y un grupo espacial $P2_1/c$. En la red cristalina del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2$ encontramos un centro de inversión en $[0,0,0]$ (punto amarillo), eje tornillo 2_1 con dirección $[0,1,0]$ en $0, y, 1/4$ con componente de tornillo $[0,1/2,0]$ (ejes con flecha verde) y planos deslizantes perpendiculares a $[0,1,0]$ con componente de deslizamiento $[0,0,1/2]$ (planos rosas) [13].

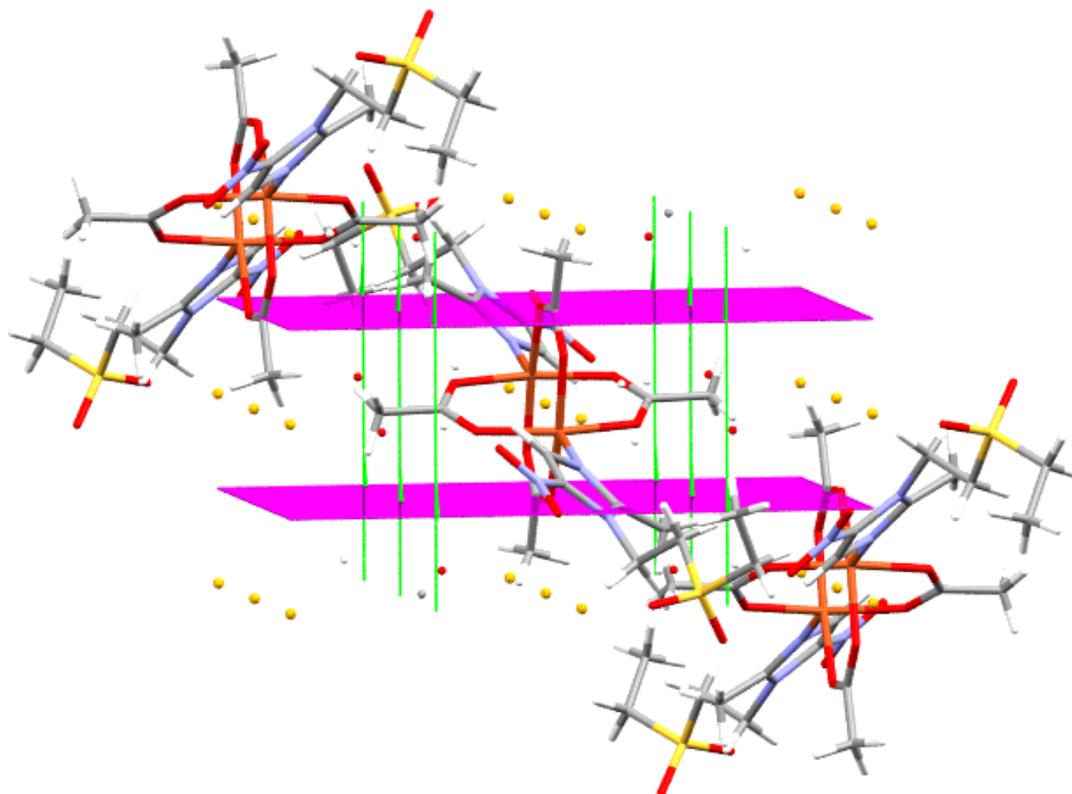
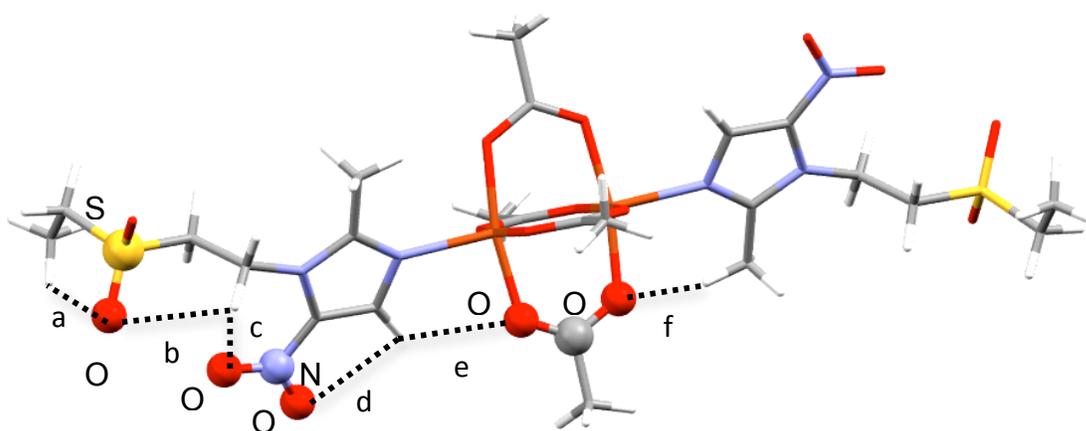


Figura 5.4.26 Elementos de simetría presentes en la celda cristalina del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2$

- **Interacciones intra e intermoleculares en el compuesto [Cu(tnz)(μ -AcO) $_2$] $_2$**

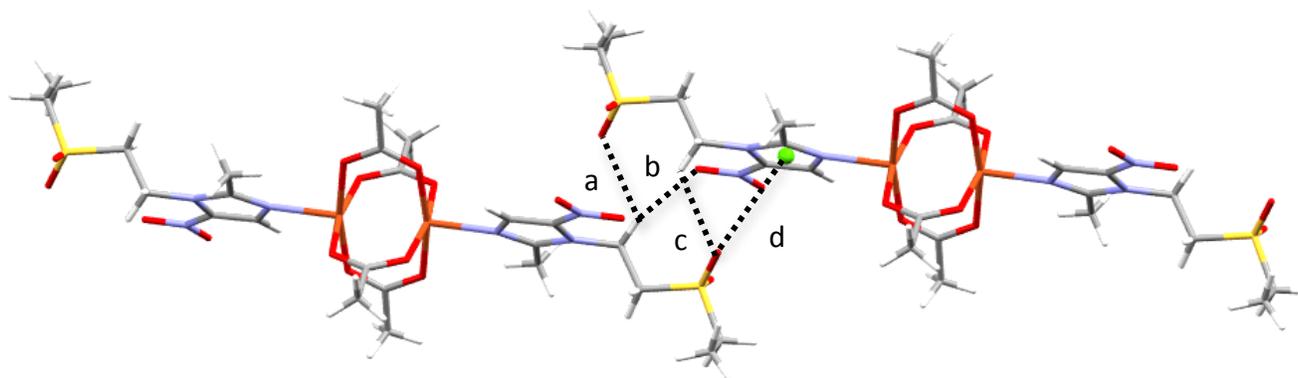
Para la estructura de rayos X del compuesto [Cu(tnz)(μ -AcO) $_2$] $_2$ presenta una cadena de puentes de hidrógeno intramoleculares que involucran, como átomos aceptores, a los oxígenos del sulfonilo, nitro y acetato y, como donadores, se tienen metilos, metilenos y el hidrógeno del anillo imidazólico (figura 5.4.27).



a	b	c	d	e	f
2.651 Å	2.711 Å	2.450 Å	2.635 Å	2.761 Å	2.563 Å

Figura 5.4.27 Puentes de hidrógeno intramoleculares para [Cu(tnz)(μ -AcO) $_2$] $_2$

Por otro lado, la cadena alquilsulfonílica presenta interacciones intermoleculares con una molécula vecina. Los sulfonilos de ambas moléculas presentan puentes de hidrógeno con los metilenos de la otra molécula. Así mismo, es posible apreciar una interacción de par libre $\cdots\pi$ entre el sulfonilo y el anillo imidazólico a 3.50 Å (figura 5.4.28).



A	b	c	d
2.698 Å	2.113 Å	2.698 Å	3.502 Å

Figura 5.4.28 Interacciones intramoleculares para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2$

- Arreglo supramolecular del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2$

Las interacciones mostradas dan lugar a distintos arreglos supramoleculares. La figura 5.4.29 muestra los arreglos sobre los ejes **a**, **b** y **c**. La vista sobre el eje **a** presenta una serie de cadenas conformadas por moléculas que interactúan en 2 dimensiones por medio de puentes de hidrógeno. Sobre el eje **b** se aprecia un arreglo similar al visto sobre **a**, sin embargo, en esta vista las cadenas interactúan entre sí por medio de los puentes de hidrógeno descritos (*vide supra*). Por último, la vista sobre el eje **c**, muestra un acomodo de las moléculas en forma diagonal en dos dimensiones.

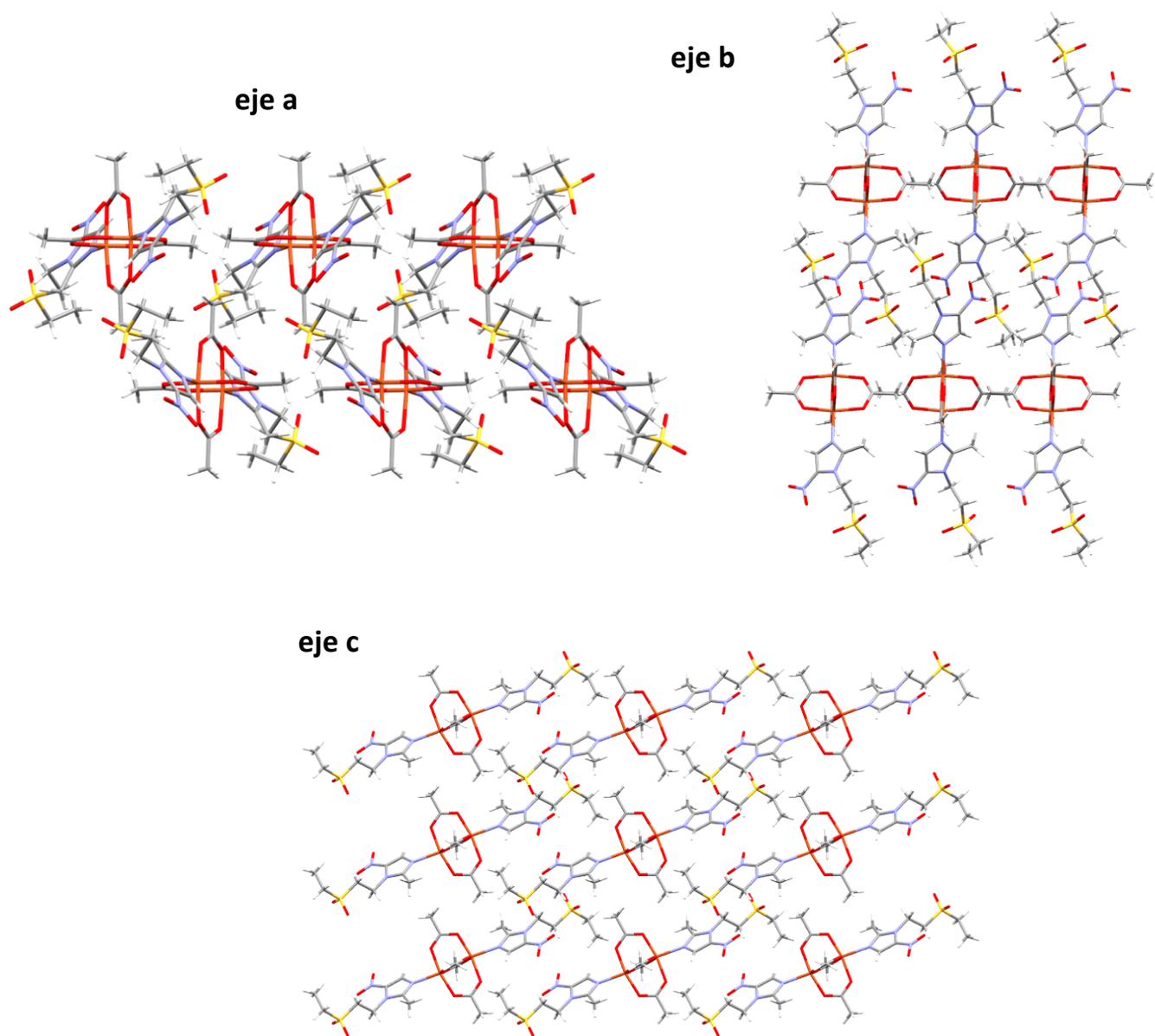


Figura 5.4.29 Arreglos supramoleculares sobre los ejes a, b y c para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]$

5.5 Resultados compuestos de coordinación familia d^{10} (Zn^{II} , Cd^{II} , Hg^{II})

5.5.1 Análisis elemental y espectroscopía infrarroja de los compuestos del grupo d^{10}

Distintos compuestos de coordinación se obtuvieron a partir de sales de bromuro, cloruro y nitrato de metales diamagnéticos de la familia d^{10} . Las tablas 5.5.1 y 5.5.2 presentan los valores encontrados para el análisis elemental y la espectroscopía de infrarrojo, respectivamente. En todos los compuestos podemos encontrar un considerable desplazamiento de las vibraciones en los grupos funcionales representativos, particularmente, los correspondientes al anillo imidazólico. De la misma forma tenemos que los porcentajes encontrado y calculado se ajustan correctamente a la fórmula propuesta.

Tabla 5.5.1 Análisis elemental de los compuestos de tnz con Zn^{II}

Compuesto	%Carbono enc/calc	%Hidrógeno enc/calc	%Nitrógeno enc/calc	%Azufre enc/calc
$[Zn(tnz)_2Cl_2]$	30.55/30.57	4.09/4.17	13.37/13.38	9.92/10.18
$[Zn(tnz)_2Br_2]$	26.80/26.82	3.54/3.66	11.86/11.74	8.31/8.93
$[Zn(tnz)_2(NO_3)_2]$	27.66/28.15	3.71/3.84	16.83/16.42	8.40/9.38
$[Cd(tnz)_2Br_2]$	25.04/25.06	3.19/3.42	10.94/10.96	7.86/8.36
$[Hg(tnz)_2Cl_2]$	25.24/25.06	3.17/3.42	10.96/10.97	8.24/8.24
$[Hg(tnz)_2Br_2]$	22.79/22.48	2.82/3.07	9.99/9.84	7.38/7.49

Tabla 5.5.2 Principales vibraciones en los espectros de infrarrojo (en cm^{-1}) para los compuestos de Zn^{II}

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{NO}_2)_{\text{as}}$	$\nu(\text{NO}_2)_{\text{s}}$	$\Delta\nu(\nu_{\text{as}}-\nu_{\text{s}})$	$\nu(\text{N}-\text{C}-\text{N})$	$\nu(\text{SO}_2)$
Tinidazol	1521	1474	1364	110	1427	1120
[Zn(tnz)₂Cl₂]	1563	1488	1374	114	1428	1130
[Zn(tnz)₂Br₂]	1561	1486	1373	113	1448	1130
[Zn(tnz)₂(NO₃)₂]	1566	1484	1370	114	1454	1127
[Cd(tnz)₂Br₂]	1559	1485	1364	111	1427	1131
[Hg(tnz)₂Cl₂]	1550	1477	1368	109	1427	1135
[Hg(tnz)₂Br₂]	1549	1476	1366	110	1426	1134

5.5.2 Estructura de rayos X para el compuesto

[Zn(tnz)₂(NO₃)₂]

A partir de una mezcla de etanol/acetona fue posible obtener la estructura del compuesto [Zn(tnz)₂(NO₃)₂] por difracción de rayos X de monocristal (figura 5.5.1). Este compuesto de Zn^{II} se muestra como isoestructural al compuesto [Co(tnz)₂(NO₃)₂], cristalizando en un sistema monoclinico con un grupo espacial $P 2_1/n$.

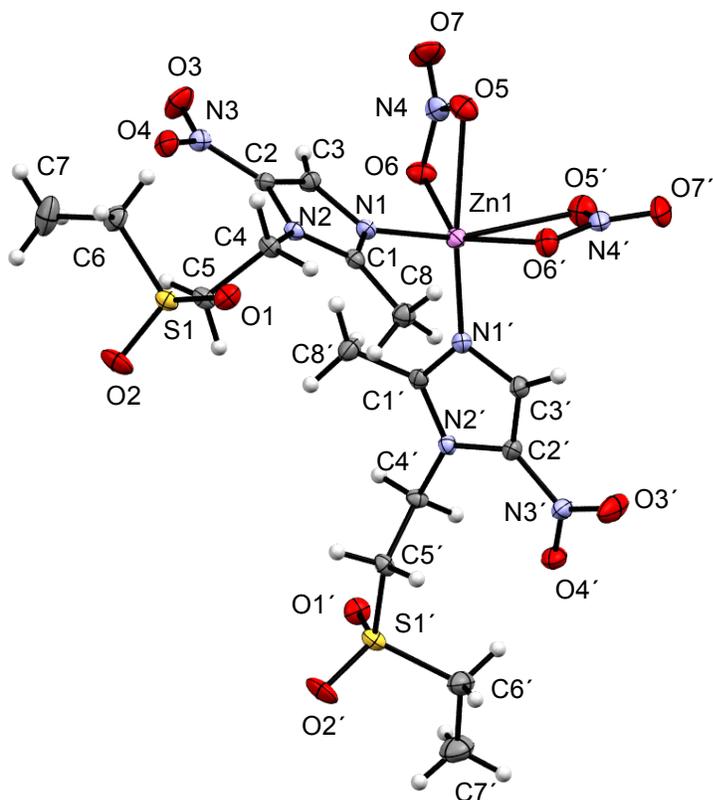


Figura 5.5.1 Estructura de rayos X para el compuesto $[Zn(tnz)_2(NO_3)_2]$

Como se observó para el compuesto $[Co(tnz)_2(NO_3)_2]$, existen distorsiones en los ángulos alrededor del centro metálico, siendo el ángulo que más cambia el que involucra los aniones nitratos. Para el compuesto de zinc(II) encontramos que los ángulos $O6'-Zn1-O5'$ y $O5-Co1-O6$ son de 56.07° y 58.09° , respectivamente. Estos ángulos son menores a los esperados para un octaedro regular. De igual manera podemos apreciar que el ángulo $N1-Zn1-N1'$, de 108.84° , es mayor a los 90° .

5.5.2.1 Análisis de interacciones y arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

- Elementos de simetría para el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Para el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ encontramos un centro de inversión en $[0,0,0]$ (puntos amarillos), planos deslizantes perpendiculares a $[0,1,0]$ con componente de deslizamiento $[1/2,0,1/2]$ (planos rosas) y eje tornillo 2_1 con dirección $[0,1,0]$ en $1/4$, y $1/4$ con componente de tornillo $[0,1/2,0]$ (ejes con flecha verde) [13].

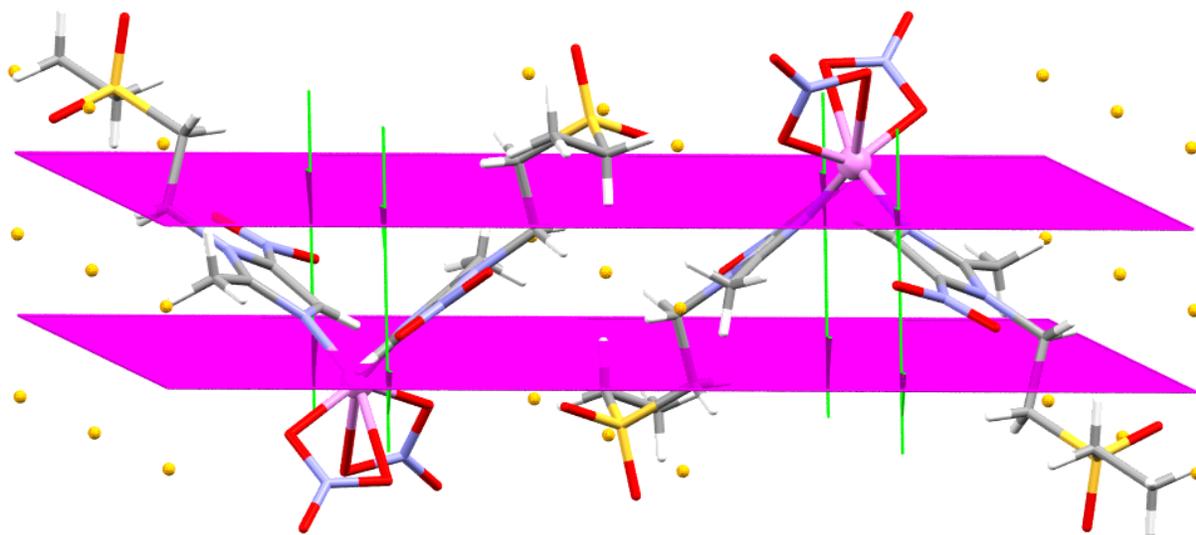
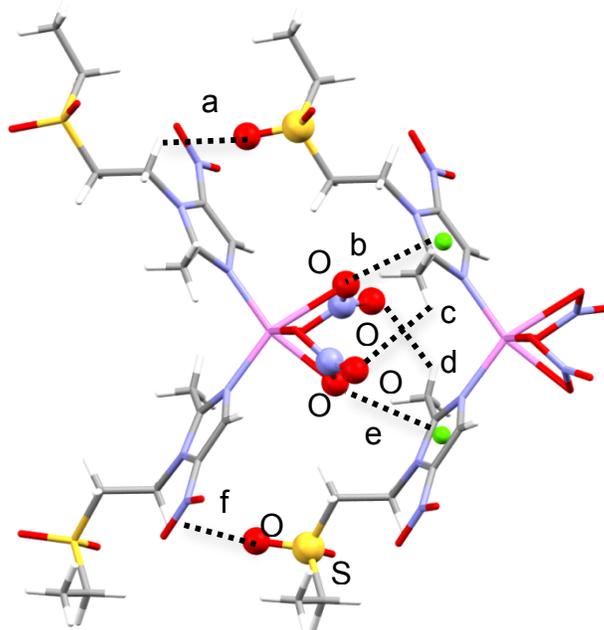


Figura 5.5.2 Elementos de simetría presentes en la celda cristalina del compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Interacciones intra e intermoleculares y arreglo supramolecular para en el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]_2$

El compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ presenta interacciones muy similares al compuesto isoestructural de cobalto(II). Dado que las moléculas de tinidazol se encuentran en forma abierta para este compuesto, no es posible que se lleve a cabo una interacción por libre $\cdots\pi$ intramolecular. No obstante, se muestra una interacción intermolecular donde el par libre proviene de los aniones nitrato. Sumado a esta interacción, el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ presenta un par de puentes de hidrógeno con una molécula vecina por medio de los nitratos y el sulfonilo (figura 5.5.3).



a	b	c	d	e	f
2.435 Å	3.107 Å	2.812 Å	2.719 Å	3.278 Å	2.465 Å

Figura 5.5.3 Interacciones intermoleculares para el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

El arreglo supramolecular para el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ muestra sobre el eje **a** un arreglo en forma de flechas. Por su parte, el eje **b** presenta a los centros metálicos acomodarse sobre una línea, mientras las moléculas de tinidazol y los nitratos se encuentran diagonal a esta. Por último, el eje **c**, presenta los anillos imidazólicos acomodarse sobre un plano, con la cadena alquilsulfonílica saliendo de este plano (figura 5.5.4).

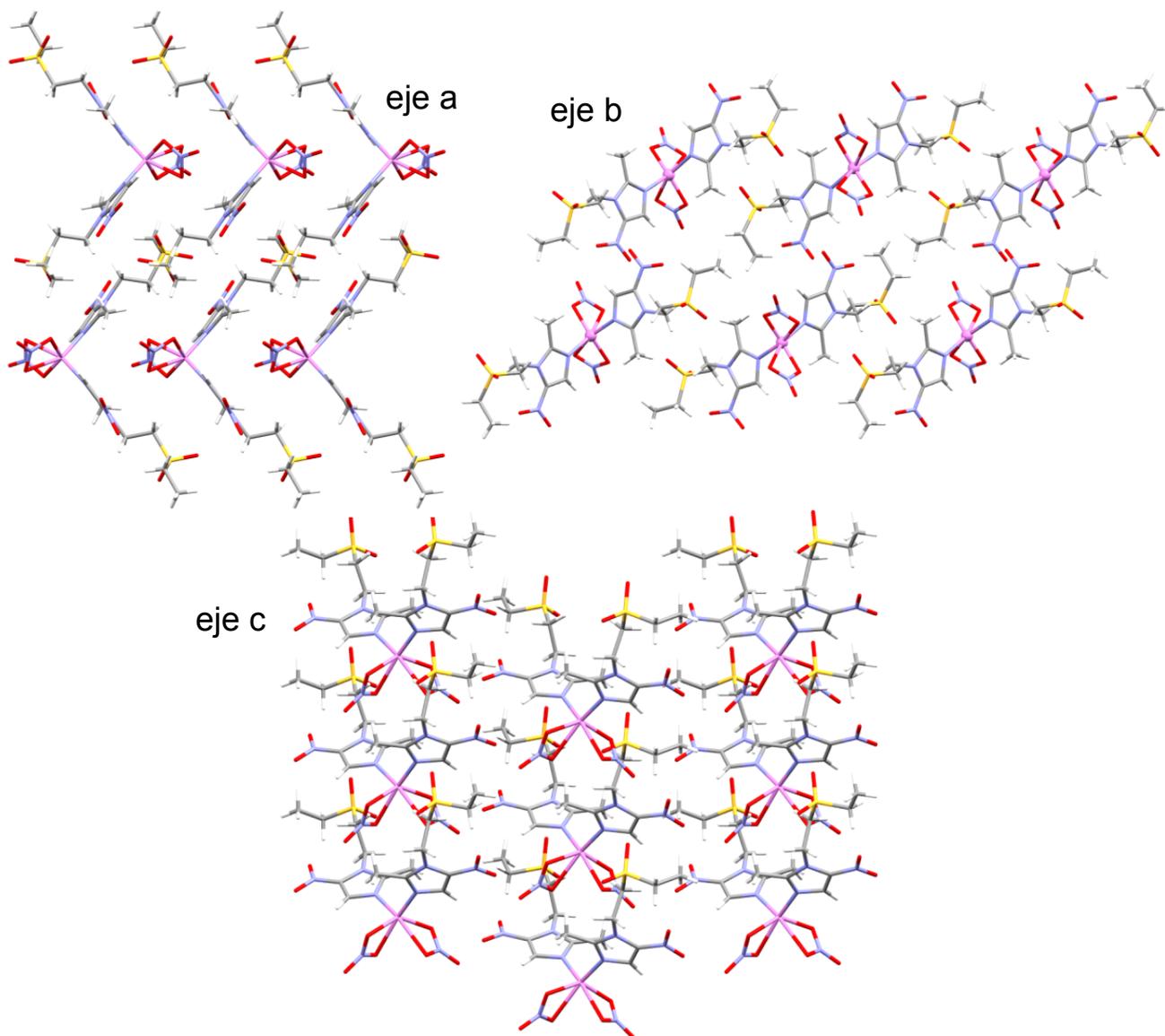


Figura 5.5.4 Arreglo supramolecular sobre los ejes **a**, **b** y **c** para el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

5.5.3 Propuesta estructural compuestos de coordinación de la familia d^{10}

Los compuestos obtenidos a partir de halogenuros de Zn^{II} , Cd^{II} y Hg^{II} tienen dos moléculas de tinidazol coordinadas al centro metálico, así como dos halógenos. Aunado a esto, compuestos de Zn^{II} con tinidazol han sido reportados previamente, por lo que se propone una geometría tetraédrica para los compuestos de la familia d^{10} [4]. La figura 5.5.5 muestra la estructura propuesta para los compuestos $[Zn(tnz)_2Cl_2]$, $[Zn(tnz)_2Br_2]$, $[Cd(tnz)_2Br_2]$, $[Hg(tnz)_2Cl_2]$ y $[Hg(tnz)_2Br_2]$.

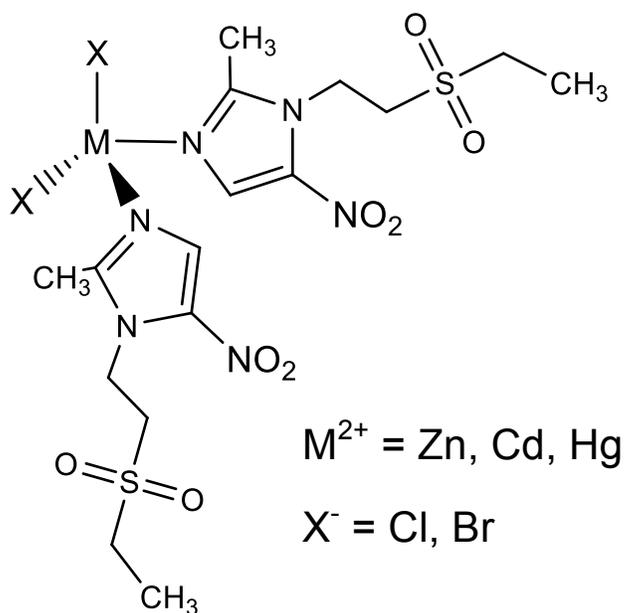


Figura 5.5.5 Estructura propuesta para los compuestos de la familia d^{10}

5.6 Referencias

- [1] J. Carbajo; S. Bollo; L. J. Núñez-Vergara; A. Campero; J. A. Squella. *J. Electroanal. Chem.* 2002, **531**, 187-194.
- [2] S. A. Özkan. *Analisis.* 1997, **25**, 130-131.
- [3] R. Jain; J. A. Rather. *Colloid. Surface. A.* 2011, **378**, 27-33.
- [4] I. Alfaro-Fuentes; H. López-Sandoval; E. Mijangos; A. M. Duarte-Hernández; G. Rodríguez-López; M. I. Bernal-Uruchurtu; R. Contreras; A. Flores-Parra; N. Barba-Behrens. *Polyhedron.* 2014, **67**, 373-380.
- [5] K. Nakamoto. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds.* 4^a ed. John Wiley & Sons. Nueva York, 1986.
- [6] E. Pretsch; T. Clere; J. Seibl; W. Simon. *Tablas de Elucidación Estructural de Compuestos Orgánicos por Métodos Espectroscópicos.* Alhambra, México, 1980.
- [7] A. B. P. Lever. *Inorganic Electronic Spectroscopy.* 2^a ed., Elsevier, Amsterdam, 1984.
- [8] A. B. P. Lever. *J. Chem. Ed.* 1968, **45**, 711-712.
- [9] N. N. Greenwood; A. Earnshaw. *Chemistry of the Elements.* 2^a ed., Butterworth Heinemann, Oxford, 1997.
- [10] J. E. Huheey; E. A. Keiter; R. L. Keiter. *Química Inorgánica: Principios de estructura y reactividad.* 4^a ed., Oxford University Press, 2007.
- [11] A. L. Tchougréeff; R. Dronskowski. *Int. J. Quantum. Chem.* 2009, **109**, 2606-2621.
- [12] T. J. Mooibroek; P. Gamez; J. Reedijk. *Cryst. Eng. Comm.* 2008, **10**, 1501-1515.
- [13] T. Hahn. *International Tables for Crystallography.* Vol. A. 5a ed. Springer, USA, 2005.

- [14] S. J. K. Jensen; T. Tang; I. G. Csizmadia. *Phys. Chem. A*. 2003, **107**, 8975-8979
- [15] J. W. Steed; J. L. Atwood. *Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons, New York, 2005.
- [16] N. Galván Tejada; S. Bernès; S. Castillo-Blum; H. Nöth; R. Vicente; N. Barba-Behrens. *J. Inorg. Biochem.* 2002, **91**, 339-348.
- [17] F. Thébault; A. J. Blake; N. R. Champness, M. Schröder. *Acta. Cryst.* 2006, **E62**, m2301–m2302.
- [18] A. D. Kulkarni; S. A. Patil; P. S. Badami. *Int. J. Electrochem. Sci.* 2009, **4**, 717 - 729
- [19] S. Betanzos-Lara; N. P. Chmel; M. T. Zimmerman; L. R. Barron-Sosa; L. Salassa; A. Rodger; J. Brumaghim; I. Gracia-Mora; N. Barba-Behrens. *Dalton Trans.* 2015, **44**, 3673-3685.
- [20] K. C. Skyrianou; C. P. Raptopoulou; V. Psycharis; D. P. Kessissoglou ; G. Psomas. *Polyhedron*. 2009, **28**, 3265–3271.
- [21] D. F. Shriver; P. W. Atkins. *Inorganic Chemistry*. 3^a edición, Oxford University Press, 2001.
- [22] P. S. K. Chia; L.F. Lindoy; S. E. Livingstone. *Inorg. Chim. Acta*. 1968, **2**, 454-458.
- [23] C. G. Barraclough; M. L. Tobe. *J. Chem. Soc.* 1961, 1993-1996.
- [24] B. Kozlevcar; P. Segedin. *Croat. Chem. Acta*. 2008, **81**, 369-379.
- [25] B. J. Hathaway; A. A. G. Tomlinson. *Coord. Chem. Rev.* 1970, **5**, 1.
- [26] R. C. Slade; A. A. G. Tomlinson; B. J. Hathaway; D. E. Billing. *J. Chem. Soc.* 1968, **68**.
- [27] A. W. Addison; T. N. Rao; J. Reedijk; J. van Rijn; G. C. J. Verschoor. *Chem. Soc.* **1984**, 1349-1356.
- [28] A. Klein; E. Neugebauer; A. Krest; A. Lüning; S. Garbe; N. Arefyeva; N. Schlörer. *Inorganics*. **2015**, **3**, 118-138.
- [29] A. C. Valderrama-Negrón; W. A. Alves; Á. S. Cruz; S. O. Rogero; D. de Oliveira Silva. *Inorg. Chim. Acta*. 2011, **367**, 58-92.

6. Estudio espectroscópico, electroquímico y biológico de los compuestos de cobre(II)

6.1 Espectroscopía UV-Vis-NIR en disolución

En la sección 5. se emplearon las técnicas de análisis elemental, espectroscopía de infrarrojo y espectroscopía electrónica en estado sólido para la determinación estructural y geométrica de los compuestos de coordinación de cobre(II). De ahí se encontró que dos compuestos, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$, muestran una geometría tetraédrica. También se analizaron dos compuestos dinucleares, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, con geometría de pirámide de base cuadrada y un compuestos octaédrico, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$. Dado que los estudios electroquímicos y biológicos se realizan en distintos disolventes (acetonitrilo y DMSO 10^{-3} M) en esta sección se discuten los espectros UV-Vis-NIR en disolución para evaluar algún posible cambio en la geometría de los compuestos de cobre(II). Un cambio en la geometría de los compuestos puede contribuir a elucidar un posible mecanismo de acción (i.e. intercambio de ligantes) y, a partir de los estudios de actividad biológica, determinar si la estructura es un factor importante.

La figura 6.1.1 muestra los espectros electrónicos en acetonitrilo para los compuestos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$.

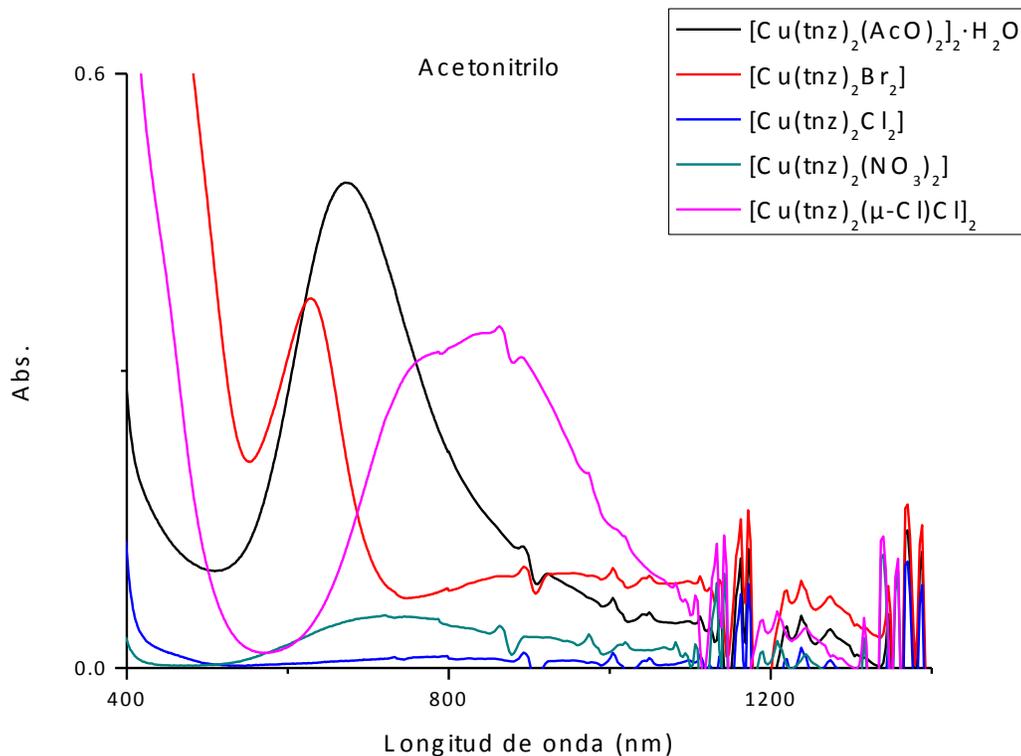


Figura 6.1.1 Espectros UV-Vis-NIR en acetonitrilo para los compuestos de cobre(II).

Para todos los compuestos de cobre(II), se presenta sólo una transición, esto nos indica que no existe un cambio de estado de oxidación de los compuestos en una disolución 10^{-3} M de acetonitrilo. Sin embargo, es posible apreciar un cambio de coloración de dos de los compuestos al estar en disolución esto sugiere un cambio en la geometría de los compuestos o puede ser debido a un fenómeno de solvatochromía [1,2].

El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ se encuentra como un polvo rojo que, al disolverlo en acetonitrilo, cambia a una disolución verde. La transición d-d para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ en acetonitrilo se encuentra en el intervalo para compuesto compuestos octaédricos y pentacoordinados de cobre(II). Dado que el acetonitrilo puede coordinarse a través de sus pares de electrones libres modificando su geometría [3]. El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ muestra un importante cambio al estar en disolución, donde se muestra como un compuesto tetraédrico de cobre(II) similar al compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$. Para el resto de los compuestos no se apreció

un cambio considerable al encontrarse disueltos en acetonitrilo. La tabla 6.1.1 compara los espectros electrónicos para estos compuestos en estado sólido y en acetonitrilo con su correspondiente geometría.

Tabla 6.1.1 Comparación de transiciones electrónicas en acetonitrilo (10^{-3} M) y estado sólido.

Compuesto	Transición electrónica en estado sólido en cm^{-1}	Transición electrónica en acetonitrilo en cm^{-1} (nm)	Geometría en estado sólido	Geometría en acetonitrilo
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	11700	16233 (616)	Tetraedro	Octaedro o pentacoordinado
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$	12104	12195 (820)	Tetraedro	Tetraedro
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$	15236	12019 (832)	PBC	Tetraedro
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	14448	14662 (682)	PBC	PBC
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	15100	13908 (719)	Octaedro	Octaedro

De igual manera se obtuvieron los espectros electrónicos en DMSO, los cuales se muestran en la figura 6.1.2. Empleando DMSO como disolvente se aprecia un cambio de geometría para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$, siendo una pirámide de base cuadrada en estado sólido cambia a un tetraedro en disolución. El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ mostró un cambio de geometría de octaedro en estado sólido a tetraedro en disolución, esto puede deberse a la sustitución de los nitratos por moléculas de DMSO o bien, a la ruptura del quelato, dejando a los nitratos como ligantes monodentados. La tabla 6.1.2 muestra una comparación de los espectros electrónicos en estado sólido y en DMSO para los compuestos de cobre(II).

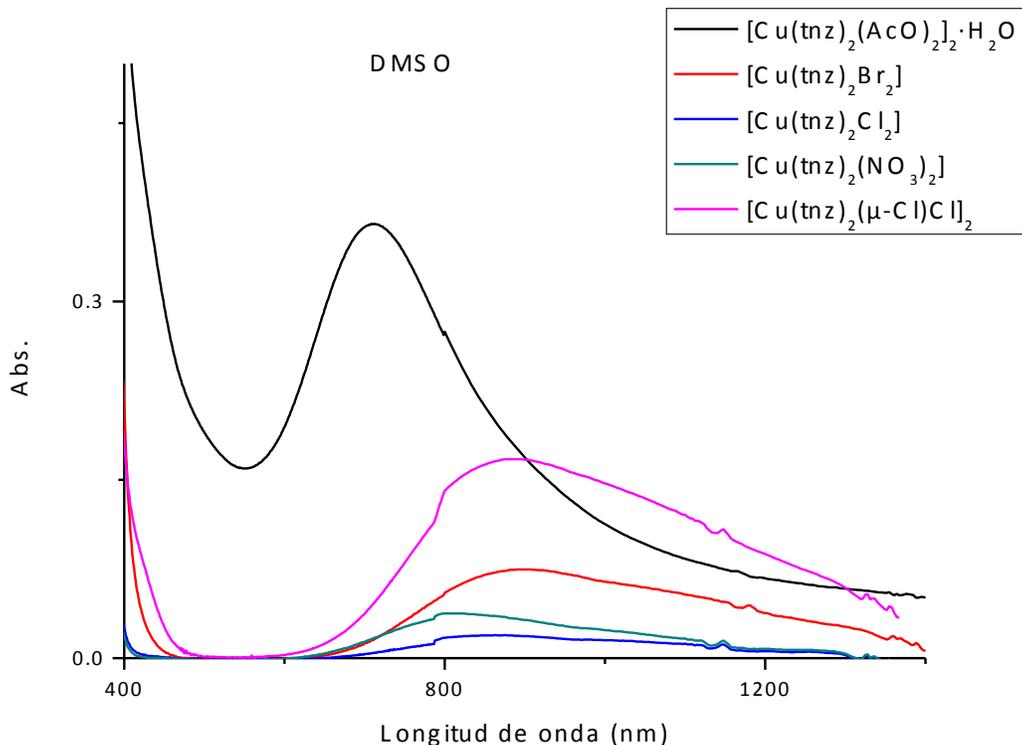


Figura 6.1.2 Espectros UV-Vis-NIR en DMSO para los compuestos de cobre(II).

Tabla 6.1.2 Comparación de transiciones electrónica en DMSO (10^{-3} M) y estado sólido.

Compuesto	Transición electrónica en estado sólido en cm^{-1}	Transición electrónica en DMSO en cm^{-1} (nm)	Geometría en estado sólido	Geometría en acetonitrilo
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	11700	11235 (890)	Tetraedro	Tetraedro
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$	12104	11641 (859)	Tetraedro	Tetraedro
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$	15236	11402 (877)	PBC	Tetraedro
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	14448	14005(714)	PBC	PBC
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	15100	12804 (781)	Octaedro	Tetraedro

6.2 Estudio electroquímico de los compuestos de cobre(II)

Las propiedades electroquímicas de los compuestos de coordinación de cobre(II) fueron investigadas por medio de voltamperometría cíclica con acetonitrilo como disolvente debido a la amplia ventana electroquímica que presenta.

El compuesto dinuclear $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ mostró una interesante actividad electroquímica. El voltamperograma obtenido para este compuesto muestra los pares redox $\text{Cu}^{\text{II/I}}$ y $\text{Cu}^{\text{I/0}}$ con valores de $E_{1/2}$ de -0.36 y -0.70 V, respectivamente (figura 6.2.1.A). De igual manera, se puede apreciar una onda reversible a un valor de $E_{1/2}$ de -1.33 V similar a la encontrada para el tinidazol libre (sección 5.1.1). Esto nos indica que la actividad redox del ligante sigue presente aún en el compuesto de coordinación. Por otro lado, el compuesto dinuclear $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$, mostró las ondas para los pares redox $\text{Cu}^{\text{II/I}}$ y $\text{Cu}^{\text{I/0}}$ ($E_{1/2}$ de -0.13 y -0.69 V, respectivamente), así como la reducción reversible del grupo nitro del tinidazol con un valor de $E_{1/2}$ de -1.32 V (figura 6.2.1.B) [4].

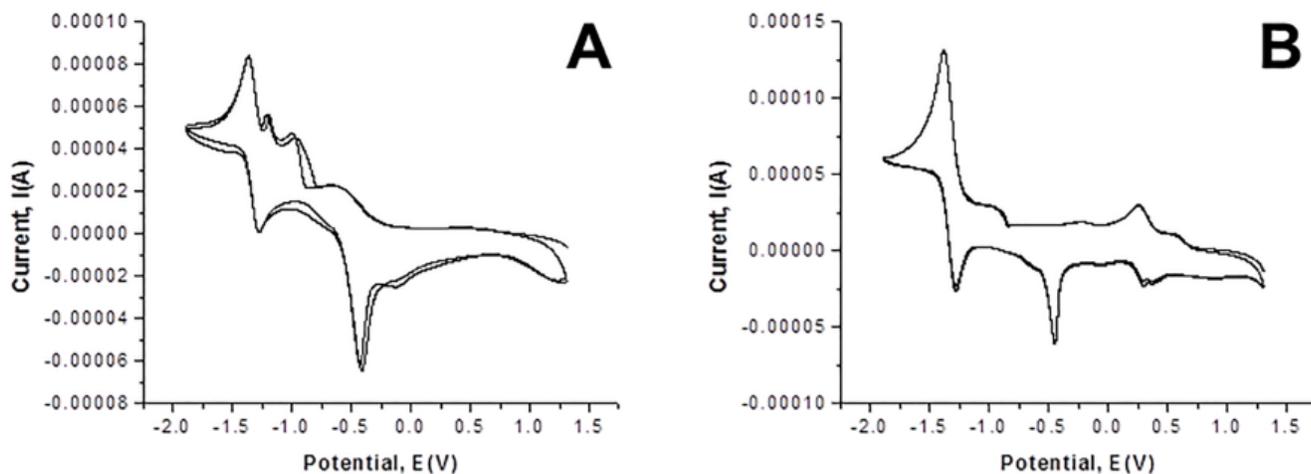


Figura 6.2.1 Voltamperograma vs ENH para A) $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y B) $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ 1 mM en acetonitrilo con 100 mM TBAPF_6 .

El voltamperograma para el compuesto octaédrico $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ muestra la reducción reversible del grupo nitro del tinidazol en $E_{1/2}$ -1.32 V (figura 6.2.2). De igual manera se puede apreciar el par redox $\text{Cu}^{\text{I/0}}$ a un valor de $E_{1/2}$ de -0.65 V y la onda reversible para el par $\text{Cu}^{\text{II/I}}$ en $E_{1/2}$ 0.63 V, siendo este el desplazamiento a valores más positivos de todos los compuestos de coordinación de cobre(II) [5].

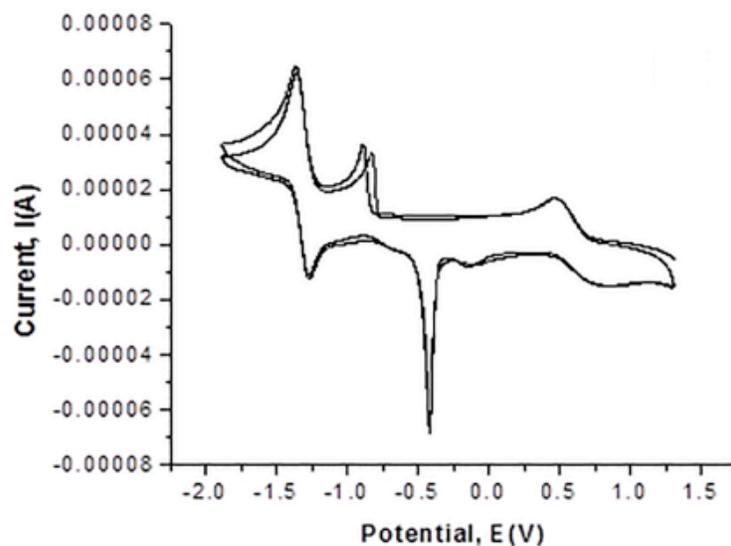


Figura 6.2.2 Voltamperograma vs ENH para $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ 1 mM en acetonitrilo con 100 mM TBAPF_6 .

Los dos compuestos tetraédricos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ (figura 6.2.3 A y B, respectivamente) presentan los pares redox Cu^{III} en $E_{1/2}$ 0.36 V y 0.33 V, respectivamente, y Cu^{I} en $E_{1/2}$ -0.77 V para ambos compuestos. Como en el resto de los compuestos de cobre(II) podemos apreciar la reducción reversible del tinidazol en $E_{1/2}$ -1.33 V para el compuestos con bromo y $E_{1/2}$ -1.26 V para el compuesto con cloro. El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ muestra una onda reversible a $E_{1/2}$ 0.78 V, reportada previamente como la formación de Br_2 , como posible producto de descomposición del compuesto [6].

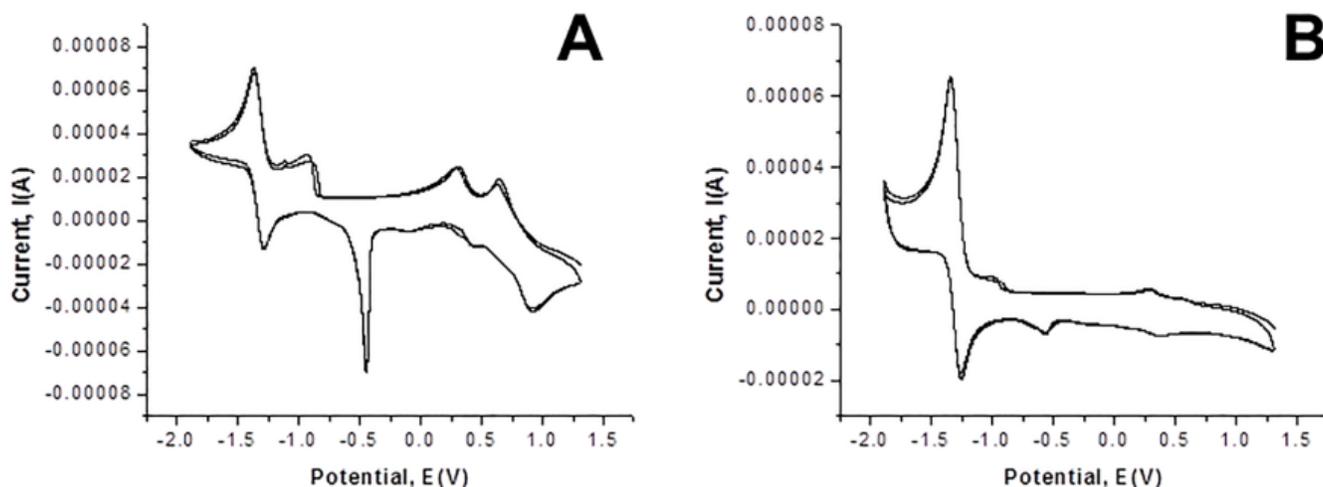


Figura 6.2.3 Voltamperograma vs ENH para A) $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y B) $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ 1 mM en acetonitrilo con 100 mM TBAPF_6 .

La información encontrada a partir de los experimentos de voltamperometría cíclica se encuentran concentrados en la tabla 6.2.1. En ella se muestran los potenciales de cada una de las especies electroactivas en los compuestos de coordinación.

Tabla 6.2.1 Potenciales electroquímicos (vs ENH) de los estudios de voltamperometría cíclica de los compuestos de Cu^{II} .

Compuesto	E_{p_a} (V)	E_{p_c} (V)	ΔE (V)	$E_{1/2}$ (V)
Tinidazol	-1.28 ^a	-1.37 ^a	0.09 ^a	-1.3 ^a
$[\text{Cu}(\text{tnz})\mu(\text{AcO})_2]_2$	-1.28 ^a , -0.41 ^b , -0.11 ^c	-1.37 ^a , -0.99 ^b , -0.61 ^c	0.09 ^a , 0.58 ^b , 0.5 ^c	-1.33 ^a , -0.70 ^b , -0.36 ^c
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	-1.27 ^a , -0.42 ^b , 0.79 ^c	-1.37 ^a , -0.89 ^b , 0.47 ^c	0.10 ^a , 0.47 ^b , 0.32 ^c	-1.32 ^a , -0.65 ^b , 0.63 ^c
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	-1.28 ^a , -0.45 ^b , 0.35 ^c	-1.37 ^a , -0.92 ^b , 0.29 ^c	0.09 ^a , 0.47 ^b , 0.06 ^c	-1.33 ^a , -0.68 ^b , 0.32 ^c
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$	-1.28 ^a , -0.45 ^b , 0.35 ^c	-1.38 ^a , -0.93 ^b , 0.27 ^c	0.10 ^a , 0.48 ^b , 0.08 ^c	-1.32 ^a , -0.69 ^b , -0.13 ^c

^a Potencial $\text{RNO}_2/\text{RNO}_2^-$ RNO_2^- ^b Potencial $\text{Cu}^{+/0}$ o $\text{Cu}^{2+/0}$ ^c Potencial $\text{Cu}^{2+/+}$.

6.3 Estudios de daño al ADN de los compuestos de cobre(II) por reacción tipo fenton

Estudios de electroforésis en gel de agarosa se llevaron a cabo en los compuestos suficientemente solubles en agua, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2$, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, para estudiar el daño oxidativo causado por una reacción tipo fenton (1) [7-9]



Los tres compuestos fueron solubles en agua a altas concentraciones (10 mM) sin mostrar precipitación o degradación por varios días; 1.25 equivalentes de ácido ascórbico fueron adicionados para reducir Cu^{II} a Cu^{I} . La figura 6.3.1 muestra la imagen del gel para el estudio de daño al ADN por el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2$. Este estudio se emplea para determinar el daño oxidativo causado por la especie $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{H}_2\text{O}_2$ en los compuestos con tinidazol. El segundo carril, control negativo, muestra que no hay un daño provocado por el peróxido de hidrógeno al ADN. No obstante, al adicionar ascorbato para formar Cu^{I} , a partir de CuSO_4 , en presencia de H_2O_2 se aprecia un daño al ADN (control positivo). Diferentes concentraciones del compuesto de cobre (II) con tinidazol (carriles 4-8) fueron empleadas. A una concentración de en la concentración 4 μM del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2$ se obtiene un daño de ~90 %. Estos resultados muestran un daño del compuesto de cobre(II) con tinidazol es capaz de generar el radical $\cdot\text{OH}$ y dañar el ADN a una menor concentración de Cu lábil, donde CuSO_4 genera un daño ~90 % a 6 μM .

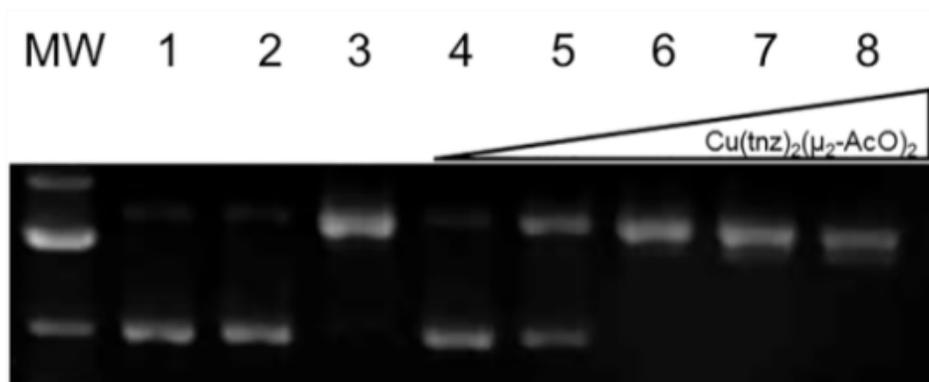


Figura 6.3.1 Electroforésis en gel para el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu_2\text{-AcO})_2]_2$ al ADN en buffer MOPS (10 mM, pH 7). Carril: MW = 1 kb marcador molecular; carril 1: plásmido pBSSK (p); carril 2: p + H_2O_2 ; carril 3: p + ascorbato (AA, 7.5 μM) + CuSO_4 (6 μM) + H_2O_2 (50 μM); carriles 4-8: p + AA + H_2O_2 + 0.1, 1, 4, 6 y 9 μM del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu_2\text{-AcO})_2]_2$, respectivamente.

La curva de dosis-respuesta del daño al ADN causado por $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu_2\text{-AcO})_2]_2$, ascorbato y H_2O_2 se muestra en la figura 6.3.2.A. Esta curva indica que la concentración requerida para causar el 50% del daño (*effective concentration 50*, EC_{50}) es de $1.04 \pm 0.01 \mu\text{M}$ (tabla 6.3.1). Estudios similares se llevaron a cabo con los compuestos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ con valores de EC_{50} de $1.87 \pm 0.01 \mu\text{M}$ y $3.33 \pm 0.01 \mu\text{M}$, respectivamente (Figuras 6.3.2 B y C). Comparando los valores encontrados de EC_{50} para estos compuestos y el reportado para Cu^{I} lábil y H_2O_2 de 2.5 μM se observa que los compuestos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu_2\text{-AcO})_2]_2$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ presentan una mejor actividad que CuSO_4 .

Tabla 6.3.1 Concentración efectiva 50 (EC_{50}) para el daño al ADN con H_2O_2 con potenciales redox Cu^{III} (versus NHE) de los compuestos.

Compuesto	EC_{50} (μM)	$E_{1/2}$ (V)
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu_2\text{-AcO})_2]_2$	1.04 ± 0.01	-0.36
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$	1.87 ± 0.01	0.63
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$	3.33 ± 0.01	0.32

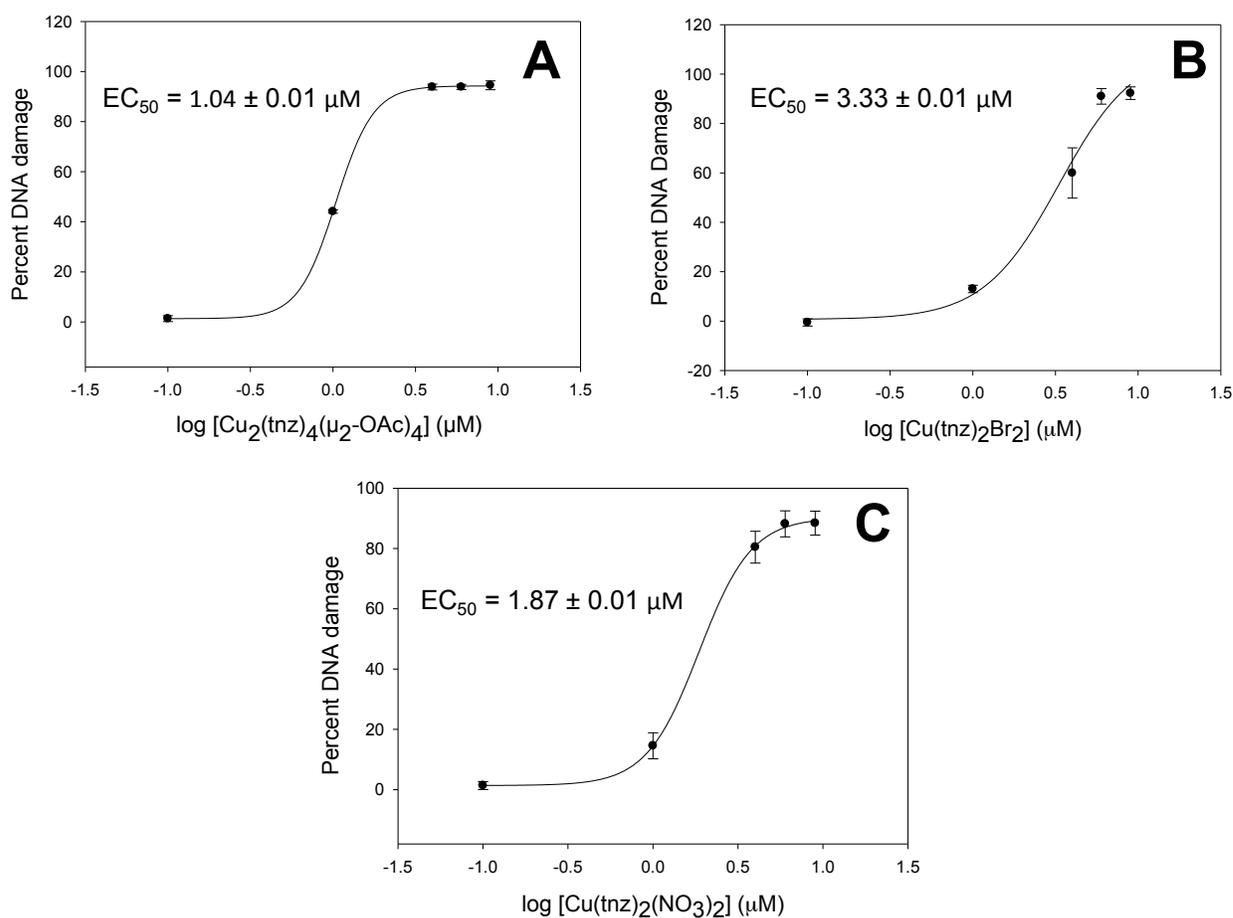


Figure 6.3.2 Curvas dosis-respuesta (3 experimentos) del daño al ADN causado por A) $\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu_2\text{-AcO}_2)_2$, B) $\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2$, and C) $\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2$ with $50 \mu\text{M H}_2\text{O}_2$.

El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ presenta un $E_{1/2}$ de 0.32 V para el par redox Cu^{III} , este valor está dentro del intervalo biológico esperado para la generación de $\cdot\text{OH}$ mediado por metales ($-0.324 \text{ V} - 0.460 \text{ V}$) [34]. Esto sugiere que el compuesto obtenido a partir de CuBr_2 puede generar radicales $\cdot\text{OH}$, contrario a los compuestos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu_2\text{-AcO})_2]_2$ and $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$ cuyos valores de $E_{1/2}$ para el par redox Cu^{III} se encuentran fuera de dicho intervalo (-0.36 y 0.63 V , respectivamente).

6.4 Estudios de daño al ADN de los compuestos de cobre(II) en ausencia de H₂O₂

Para evaluar el daño al ADN provocado por los compuestos de coordinación en ausencia de H₂O₂, únicamente se añadieron 1.25 equivalentes de ácido ascórbico a distintas concentraciones del compuesto de cobre(II) entre 0.1 - 1000 μM. Podemos apreciar en la figura 6.4.1 que, bajo estas condiciones, es necesario tener mayores concentraciones de compuesto (i.e. [Cu(tnz)₂(NO₃)₂]) para dañar al ADN. Los valores de EC₅₀ para los compuestos [Cu(tnz)₂(μ-AcO)₂]₂, [Cu(tnz)₂Br₂] y [Cu(tnz)₂(NO₃)₂] se obtuvieron a partir de las curvas de dosis-respuesta y tienen un valor promedio de 24.7 μM (figura 6.4.2 y tabla 6.4.1).

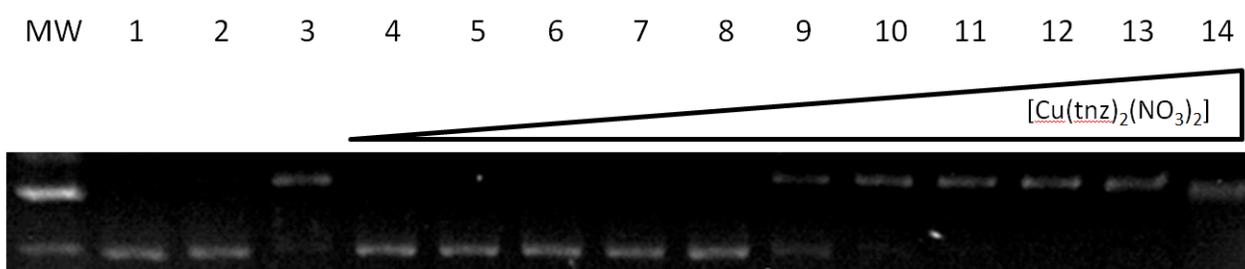


Figura 6.4.1 Electroforésis en gel para el compuesto [Cu(tnz)₂(NO₃)₂] a pH = 7 (buffer MOPS, 10 mM). Carril: MW = 1 kb marcador de peso molecular; carril 1: plasmido pBSSK (p); carril 2: p + H₂O₂; carril 3: p + ácido ascórbico (AA, 7.5 μM) + CuSO₄ (6 μM) + H₂O₂ (50 μM); carriles 4-14: p + AA: 0.1, 1, 6, 9, 15, 25, 50, 5, 100, 500 y 1000 μM, del compuesto [Cu(tnz)₂(NO₃)₂], respectivamente.

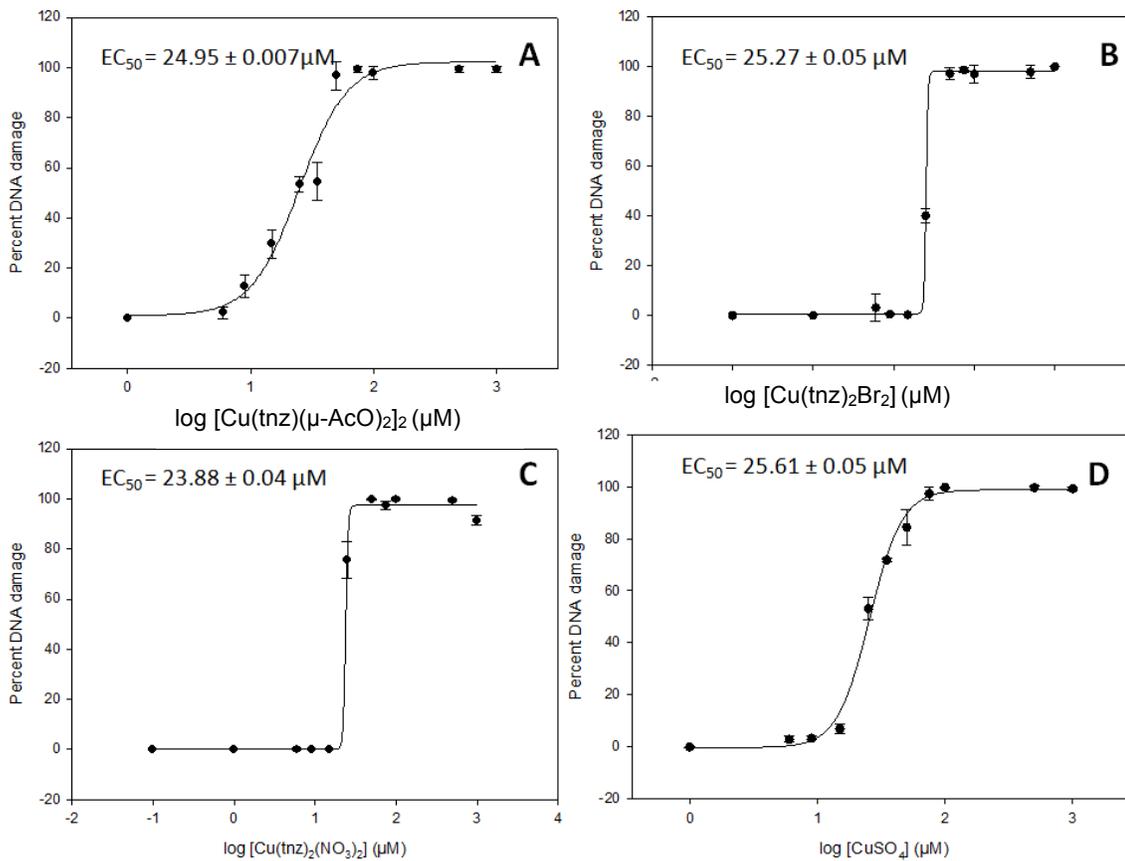


Figura 6.4.2 Curvas dosis-respuesta del daño al ADN causado por A) $[Cu(tnz)(\mu-AcO_2)_2]_2$, B) $[Cu(tnz)_2Br_2]$, C) $[Cu(tnz)_2(NO_3)_2]$ and D) $CuSO_4$ con ácido ascórbico y en ausencia de H_2O_2 .

Tabla 6.4.1 Concentración efectiva 50 (EC₅₀) para el daño al ADN sin H₂O₂ con potenciales redox Cu^{II/I} (vs NHE) de los compuestos.

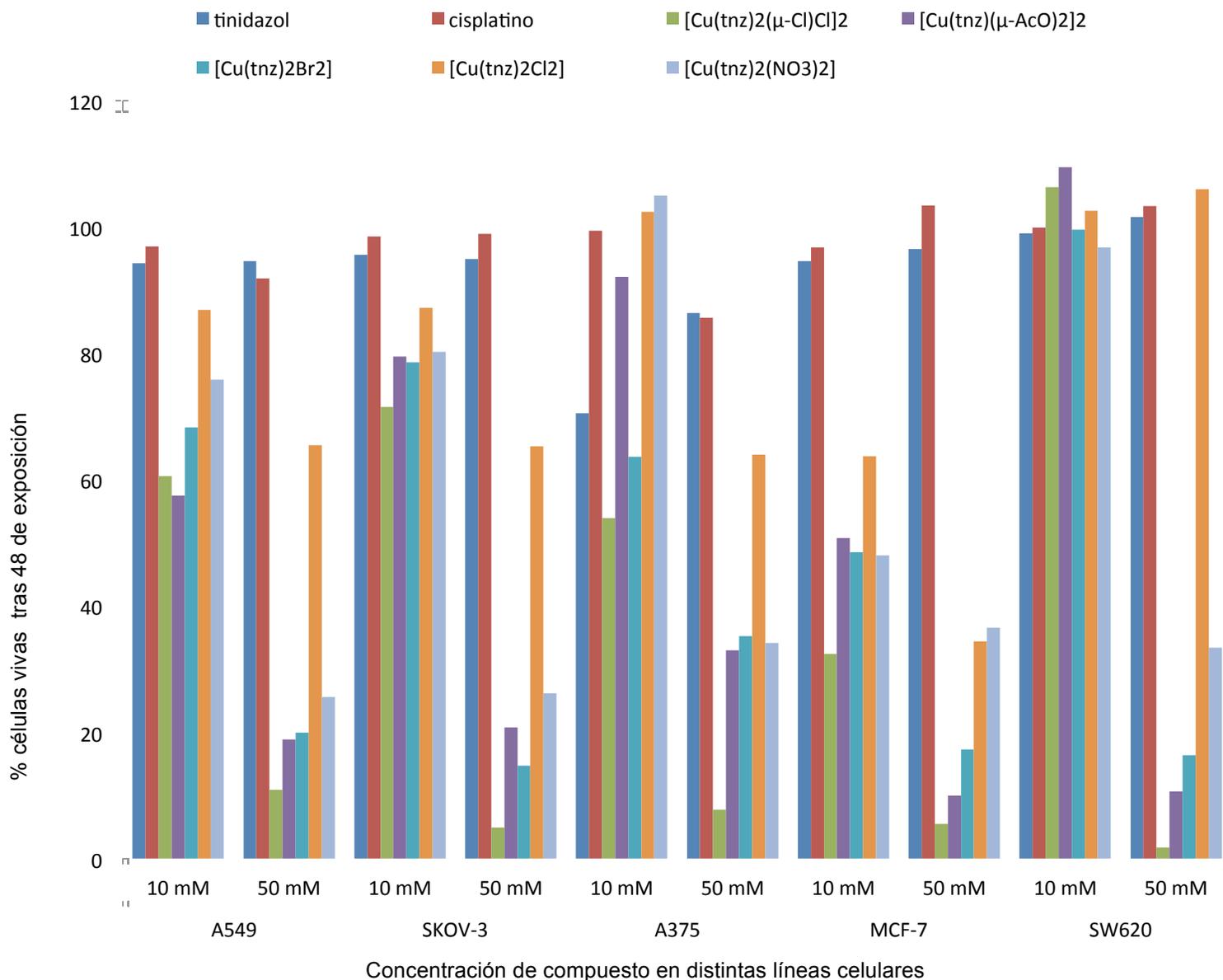
Compuesto	EC ₅₀ (μM) sin H ₂ O ₂	E _{1/2} (V)
[Cu(tnz) ₂ (μ-AcO ₂) ₂] ₂	24.95 ± 0.07	-0.36
Cu(tnz) ₂ (NO ₃) ₂	23.88 ± 0.04	0.63
Cu(tnz) ₂ Br ₂	25.27 ± 0.05	0.32

Estudios previos de distintos nitroimidazoles muestran que la generación del radical aniónico nitro se favorece en medios apróticos o en medio prótico a valores alcalinos pH [10-11]. Para determinar si el daño es ocasionado por el radical aniónico nitro del ligante o alguna otra especie que genere ROS (e. g. ascorbato) se estudió el daño causado por CuSO₄ y ácido ascórbico teniendo un valor de EC₅₀ de 25.61 ± 0.05 μM. Esto sugieren que el daño al ADN no sólo puede llevarse a cabo por el radical aniónico nitro del ligante. Por otro lado, se estudiaron los tres compuestos de cobre(II) y CuSO₄ (0.1 – 1000 μM) en ausencia de ácido ascórbico sin mostrar actividad. Esto indica que el ácido ascórbico es crucial para la reducción de Cu^{II} a Cu^I y tener daño al ADN.

6.5 Estudio de viabilidad celular con MTT

En secciones anteriores se discutió la habilidad de los distintos compuestos de cobre(II) para dañar al ADN. No obstante, este daño únicamente se realizó sobre un plásmido. Con la finalidad de evaluar la potencial actividad citotóxica de estos compuestos se realizó un estudio de viabilidad celular con MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetilthiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazolio). Este estudio consiste en la transformación del MTT en formazan, el cual es retenido por las células y es cuantificado por métodos colorimétricos dado el cambio de coloración al llevarse a cabo esta reacción [12,13]. La figura 6.5.1 muestra los resultados de viabilidad celular en distintas líneas celulares (A549, pulmón; SKOV-3, ovario; A375, melanoma; MCF-7carcinoma mama; SW620, colon) para los compuestos de cobre(II), el tinidazol y el cisplatino a 10 y 50 μM con incubación de 48 hrs.

Como se puede apreciar en la figura, los compuestos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2$, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ mostraron actividad citotóxica superior a la encontrada para el ligante solo y el cisplatino en las líneas celulares empleadas. De estos compuestos el $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2$ mostró ser el más activo frente a las líneas celulares A549 (pulmón) a 10 y 50 μM . Por otro lado, el $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ mostró una consistente actividad citotóxica en todas las líneas celulares empleadas. Por último, el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ mostró actividad frente a las líneas celulares SKOV-3 (ovario) a 10 y 50 μM , A375 (melanoma) y MCF-7 (carcinoma mama) a ambas concentraciones. Este compuesto, que mostró la mayor actividad frente a distintas líneas celulares, ha presentado una importante actividad antihelmíntica *in vivo* [14].



	A549		SKOV-3		A375		MCF-7		SW620	
	10 μM	50 μM	10 μM	50 μM	10 μM	50 μM	10 μM	50 μM	10 μM	50 μM
Tinidazol	94.3	94.6	95.6	94.9	70.5	86.4	94.6	96.5	99	101.6
Cisplatino	96.9	91.9	98.5	98.9	99.4	85.6	96.8	103.4	99.9	103.3
[Cu(tnz)₂(μ-Cl)Cl]₂	60.6	10.9	71.5	4.9	53.9	7.8	32.4	5.5	106.3	1.8
[Cu(tnz)(μ-AcO)₂]₂	57.5	18.9	79.5	20.8	92.1	33	50.8	10	109.5	10.7
[Cu(tnz)₂Br₂]	68.3	20	78.6	14.7	63.6	35.2	48.5	17.3	99.6	16.4
[Cu(tnz)₂Cl₂]	86.9	65.5	87.2	65.3	102.4	64	63.7	34.4	102.6	106
[Cu(tnz)₂(NO₃)₂]	75.8	25.6	80.2	26.2	105	34.2	48	36.6	96.8	33.4

Figura 6.5.1 Viabilidad celular de los compuestos de cobre(II), tinidazol y cisplatino frente a distintas líneas celulares.

A partir de los resultados de viabilidad celular a 10 y 50 μM se tomaron tres líneas celulares, SW620 (carcinoma colorectal), MCF-7 (carcinoma mama) y MCF-10A (mama normal) para la determinación del valor de IC_{50} . Los resultados obtenidos para cada uno de los compuestos de cobre(II), el tinidazol y el cisplatino se muestran en la tabla 6.5.1 con su respectivo porcentaje de error.

Tabla 6.5.1 Valores de IC_{50} para los compuestos de coordinación de cobre(II)

	MCF-7		MCF-10A		SW620	
	IC_{50} (μM)	% σ	IC_{50} (μM)	% σ	IC_{50} (μM)	% σ
tinidazol	>100	n.a.	>100	n.a.	>100	n.a.
[Cu(tnz)₂Br₂]	14.9	89.9	33.1	73.1	37.4	2.8
[Cu(tnz)₂(μ-Cl)Cl]₂	6.9	57.6	28.6	55.4	18.6	8.5
[Cu(tnz)₂Cl₂]	64.3	n.a.	45.0	78.4	10.7	n.a.
[Cu(tnz)₂(NO₃)₂]	37.0	10.3	31.8	67.7	11.4	73.3
[Cu(tnz)(μ-AcO)₂]₂	22.1	55.2	31.7	32.7	14.1	70.6
cisplatin (CDDP)	>100	n.a.	>100	n.a.	>100	n.a.

n.a. = no aplica

Los valores encontrados de IC_{50} de los compuestos de cobre(II) sobre las líneas celulares empleadas indican la actividad citotóxica in vitro de estos compuestos. Los compuestos $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-AcO})_2]_2$, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ presentan un menor valor de IC_{50} y por lo tanto, una mejor actividad citotóxica. Al comparar los resultados de viabilidad celular para MCF-7 (carcinoma mama) y MCF-10A (mama normal) podemos apreciar una citotoxicidad preferente sobre células tumorales sobre células sanas. Este efecto se aprecia en el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$ teniendo un valor de IC_{50} de 6.9 μM en células tumorales por un valor de IC_{50} de 28.6 μM en células sanas.

6.6 Referencias

- [1] H. Golchoubian; G. Moayyedi. *Polyhedron*. 2015, **100**, 303–312.
- [2] H. Golchoubian; E. Rezaee. *Polyhedron*. 2013, **55**, 162–168.
- [3] A. B. P. Lever. *Inorganic Electronic Spectroscopy*. 2^a ed., Elsevier, Amsterdam, 1984.
- [4] E. Sundaravadivel; M. Kandaswamy; B. Varghese. *Polyhedron*. 2013, **61**, 33–44.
- [5] S. Chandra; N. Gupta; R. Gupta. *Spectrochim. Acta. A*. 2006, **63**, 587–593.
- [6] M. M. Kimani; C. A. Bayse; J. L. Brumaghim. *Dalton Trans.* 2011, **40**, 3711–3723.
- [7] H. J. H. Fenton. *J. Chem. Soc., Trans.* 1894, **65**, 899 – 910.
- [8] J. Prousek. *Pure. Appl. Chem.* 2007, **79**, 2325–2338.
- [9] J. L. Pierre; M. Fontecave. *Biometals*. 1999, **12**, 195–199.
- [10] J. Carbajo; S. Bollo; L. J. Núñez-Vergara; A. Campero; J. A. Squella. *J. Electroanal. Chem.* 2002, **531**, 187–194.
- [11] S. Bollo; P. Jara-Ulloa; G. Zapata-Torres; E. Cutiño J. C. Sturm; L. J. Núñez-Vergara; J. A. Squella. *Electrochim. Acta*. 2010, **55**, 4558–4566.
- [12] G. C. Shayne; B. Balantyne; T. Marrs; T. Syversen. *General and applied toxicology Vol.1*. Grove's dictionaries Inc, USA, 1999.
- [13] G. Eisenbrand; B. Pool-Zobel; V. Baker; M. Balls; B. J. Blaauboer; A. Boobis. *Food. Chem. Toxicol.* 2002, **40**, 193–236.
- [14] I. Alfaro Fuentes. *Desarrollo de nuevos compuestos de coordinación útiles en el tratamiento de helmintos (Monogea, dactyloidiidae) en pargo flamenco (Lutjanus guttatus)*. Tesis de Doctorado FQ-UNAM, 2014

7. Conclusiones

Se logró sintetizar una serie de compuestos de coordinación empleando el ligante biológicamente activo, tinidazol y sales metálicas de cobalto(II), níquel(II), cobre(II), zinc(II), cadmio(II) y mercurio(II), empleando como contraiones acetatos, bromuros, cloruros, nitratos y sulfatos. Del presente trabajo se concluye lo siguiente:

- Los compuestos cuyo contraión fue un halogenuro se mostraron principalmente como compuestos tetraédricos con una de las cadenas alquilsulfonílicas del ligante adopta una conformación que le permite tener interacciones por libre... π . Esta interacción brinda estabilidad a los compuestos tetraédricos, teniendo un inusual compuesto tetraédrico (en lugar del preferente cuadrado plano) a partir de NiBr_2 . Las 7 estructuras de rayos X mostradas en el presente escrito muestran interacciones por libre... π . Estas interacciones se llevaron a cabo con diferentes grupos teniendo interacciones $\text{SO}_2 \cdots \pi$, $\text{NO}_2 \cdots \pi$ y $\text{NO}_3 \cdots \pi$ que son intermoleculares e intramoleculares, dependiendo de la geometría del compuesto. De estos resultados cristalográficos se infiere la importancia de esta interacción como factor estabilizante en la red cristalina.
- A partir de CuCl_2 se obtuvieron dos compuestos distintos, uno tetraédrico y otro dinuclear con geometría de pirámide de base cuadrada. El compuesto dinuclear $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$, resultó ser particularmente interesante, siendo el compuesto más activo en las pruebas de viabilidad celular. Este compuesto presenta preferencia por el daño a células tumorales sobre células sanas. La interesante actividad de este compuesto puede atribuirse a la presencia de dos centros metálicos de Cu^{II} , aunado al hecho de que, en disolución, los puentes cloruro se rompen para dar lugar a dos equivalentes de un compuesto tetraédrico similar al compuesto

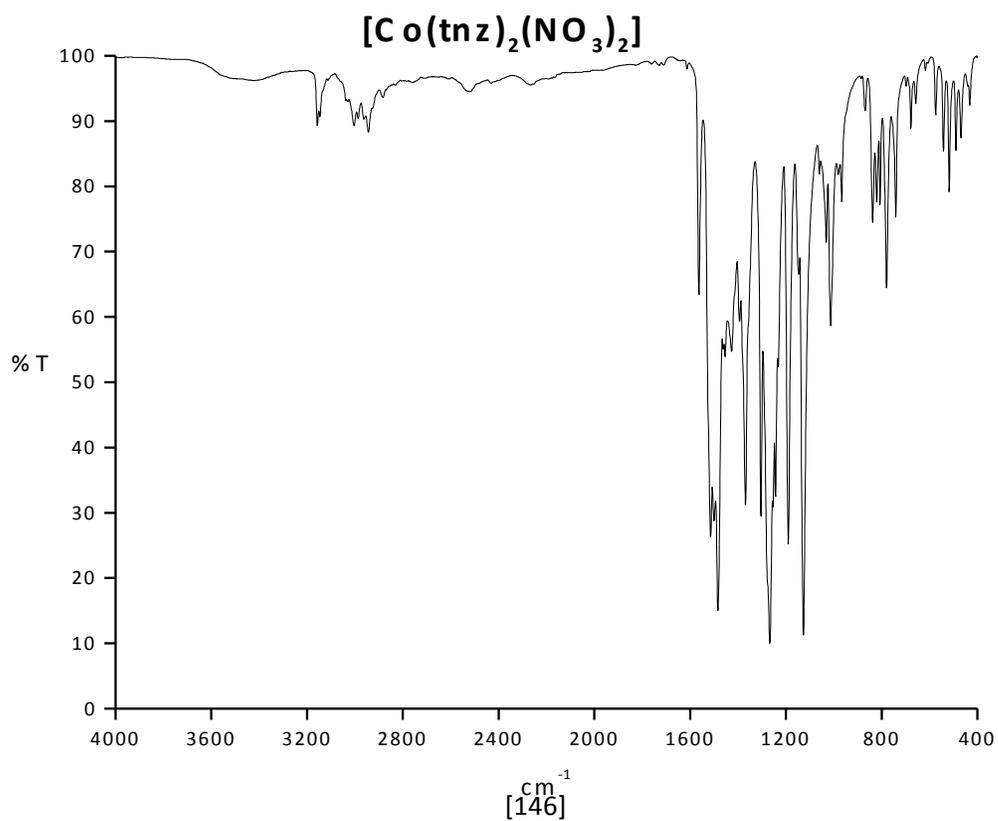
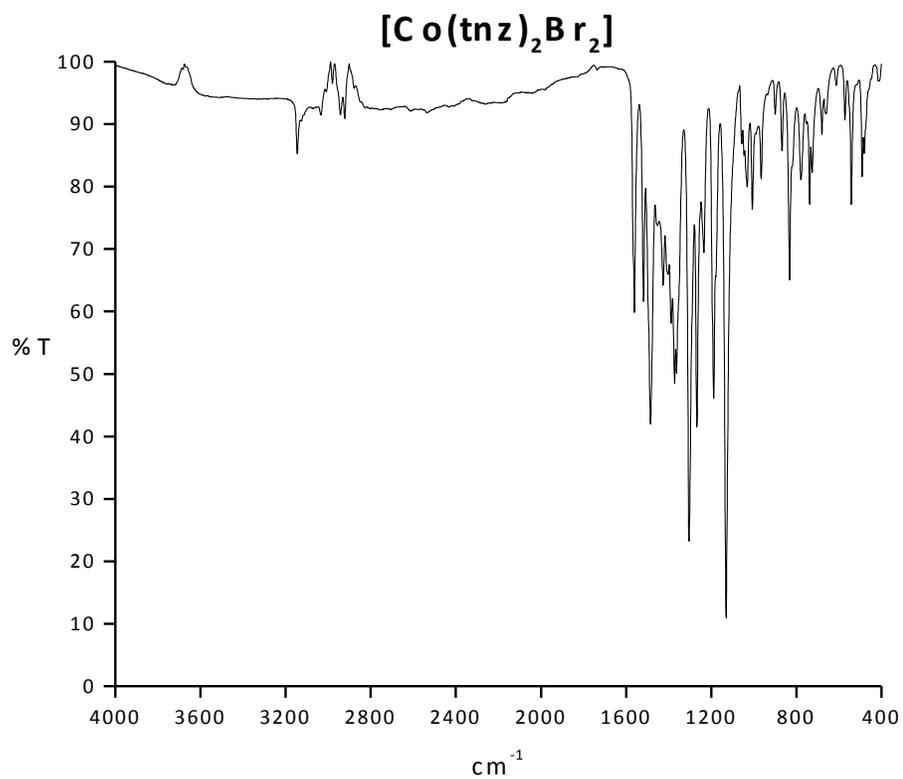
[Cu(tnz)₂Cl₂]. Este fenómeno no se observa en el compuesto dinuclear [Cu(tnz)₂(μ-AcO)₂]₂ ya que la geometría de pirámide de base cuadrada se conserva aún en disolución, teniendo los acetatos como puente y sólo una molécula de tinidazol por átomo metálico. Más allá de esto, los compuestos de Cu^{II} mostraron una mayor citotoxicidad que el tinidazol libre y el cisplatino.

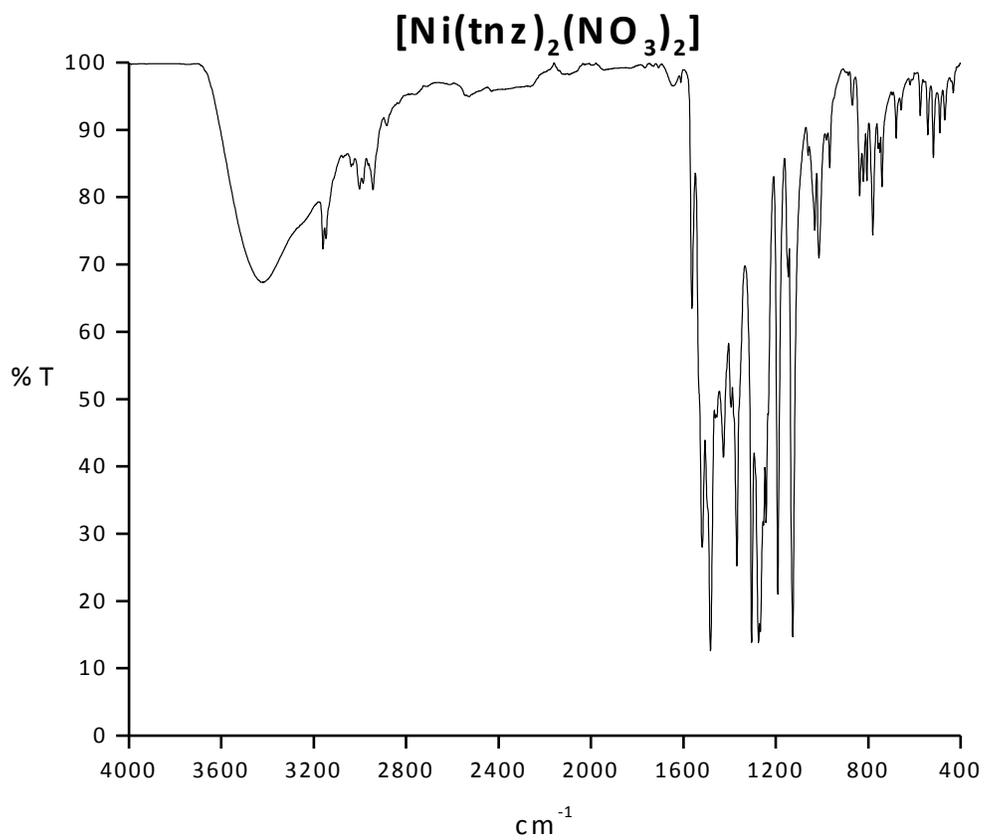
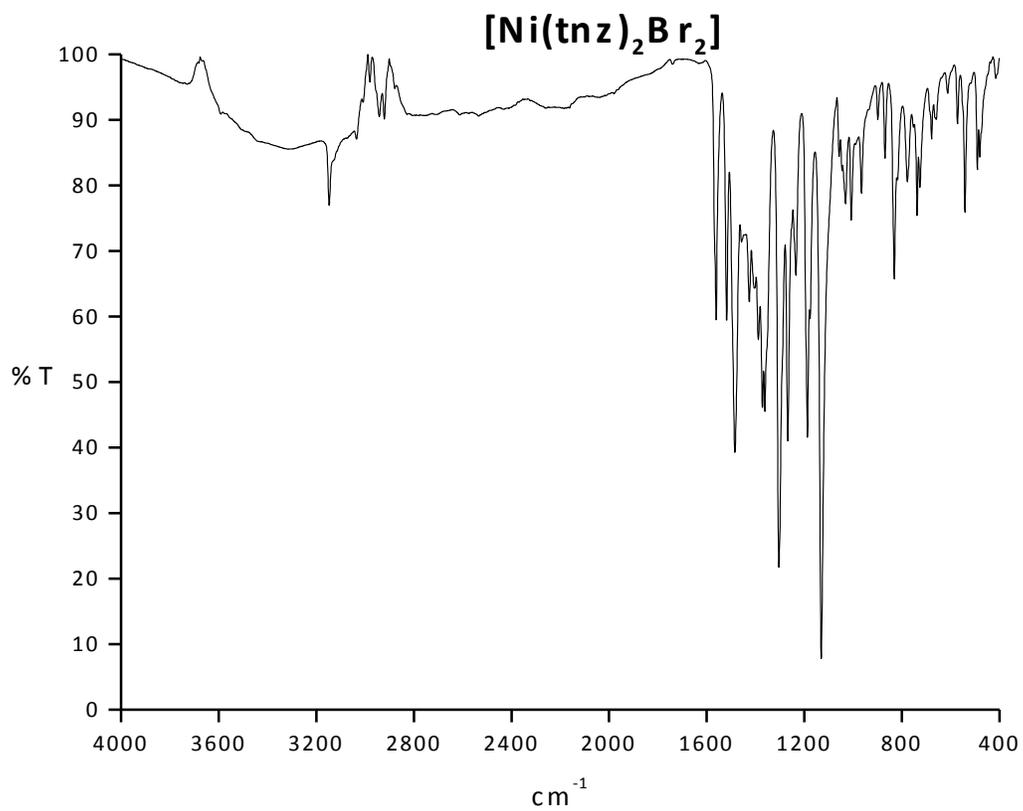
- Los compuestos de coordinación fueron estudiados electroquímicamente con la finalidad de evaluar actividad redox atribuible al centro metálico y al tinidazol. Mientras los compuestos de Co^{II} y Ni^{II} no presentan la generación del radical aniónico nitro, los compuestos de Cu^{II} si lo hacen, mostrando también la estabilización de Cu^I. Estos resultados permitieron llevar a cabo estudios de daño al ADN por una reacción tipo Fenton. Los compuestos evaluados dañan al ADN a concentraciones menores que el CuSO₄. Esto indica que el tinidazol coordinado al centro metálico aumenta la actividad del centro metálico en este tipo de estudios. Para confirmar este efecto se evaluó el daño en ausencia de H₂O₂. Estos resultados mostraron un daño al ADN a concentraciones mayores que en presencia de H₂O₂. No es conclusivo si el daño es llevado a cabo por el radical aniónico nitro o alguna otra especie reactiva de oxígeno (ROS) como el ascorbato.

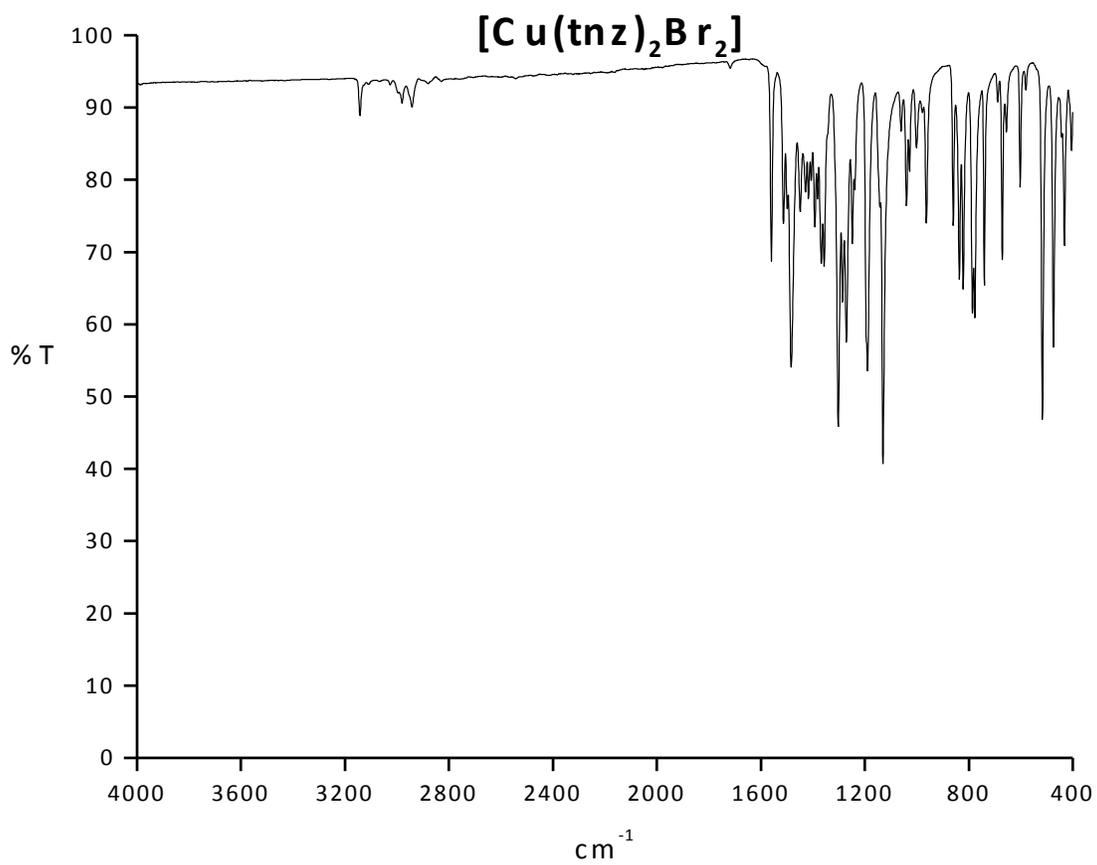
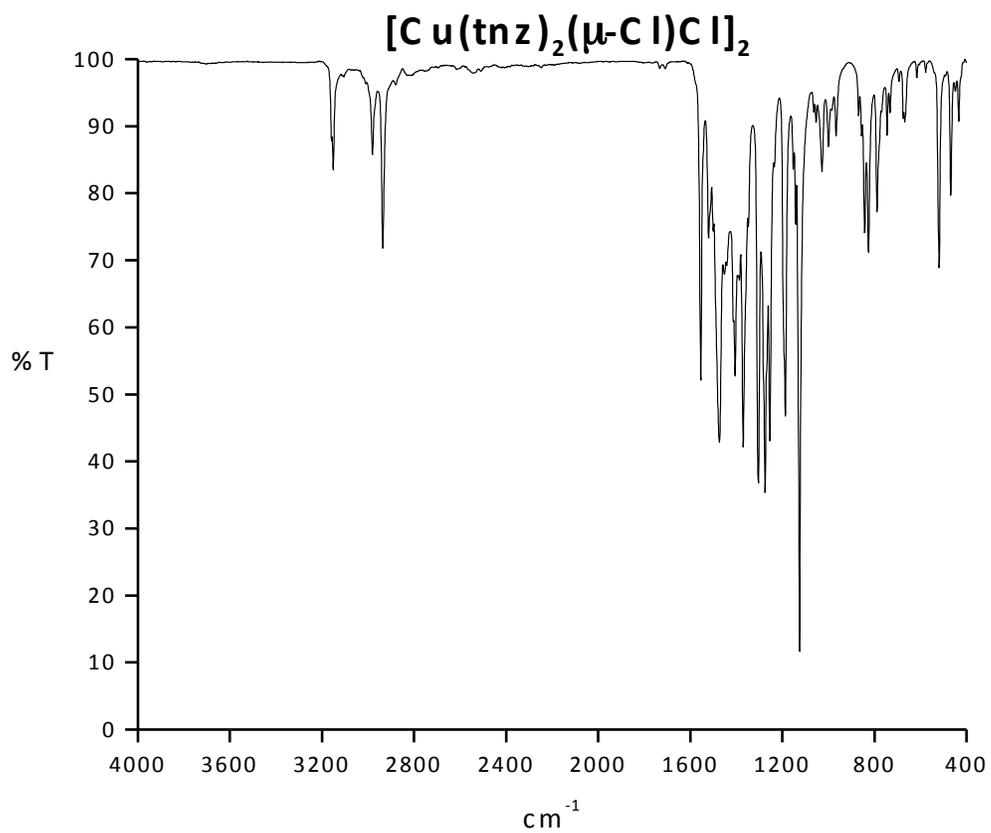
Los resultados mostrados, aunque no definitivos, indican la potencial actividad antineoplásica de los compuestos de coordinación (en particular con Cu^{II}) con el ligante tinidazol. Los compuestos de cobre(II) deben ser estudiados más profundamente con la finalidad de evaluar la actividad en seres vivos y encontrar un mecanismo de acción que sirva como base para una serie de pruebas que permitan a estos compuestos ser empleados, eventualmente, como tratamiento anticancerígeno.

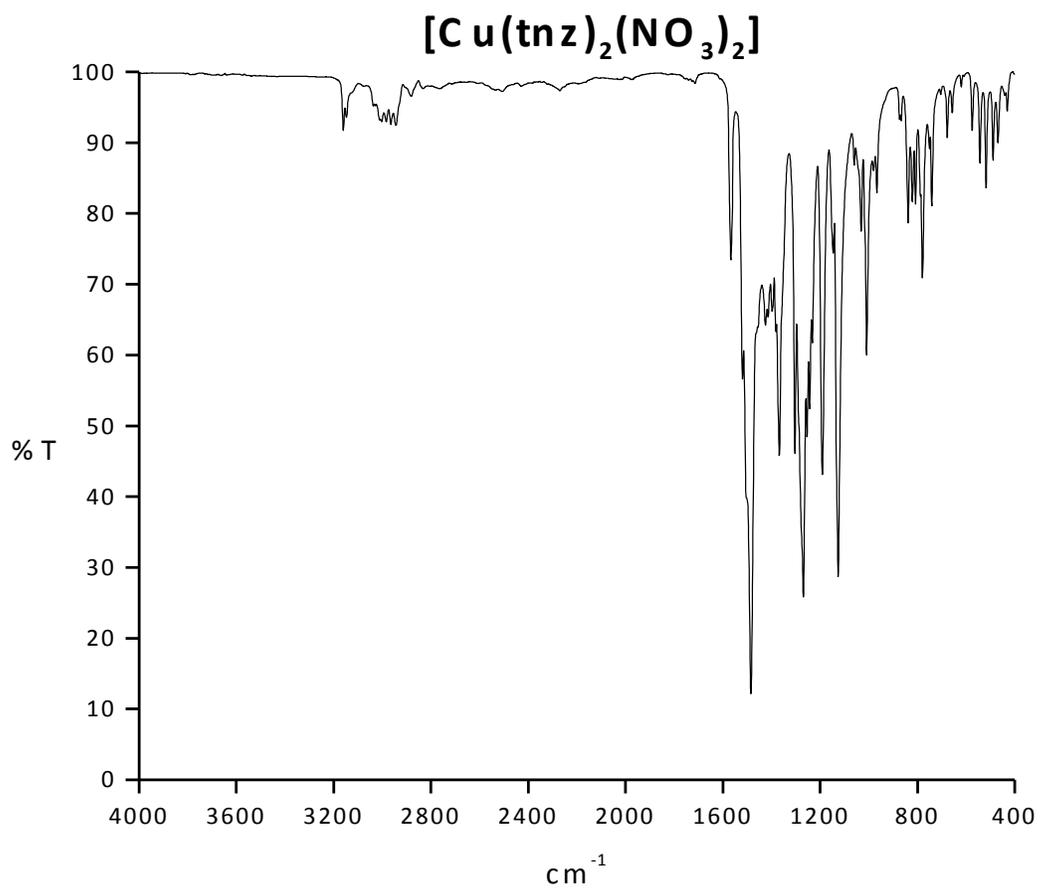
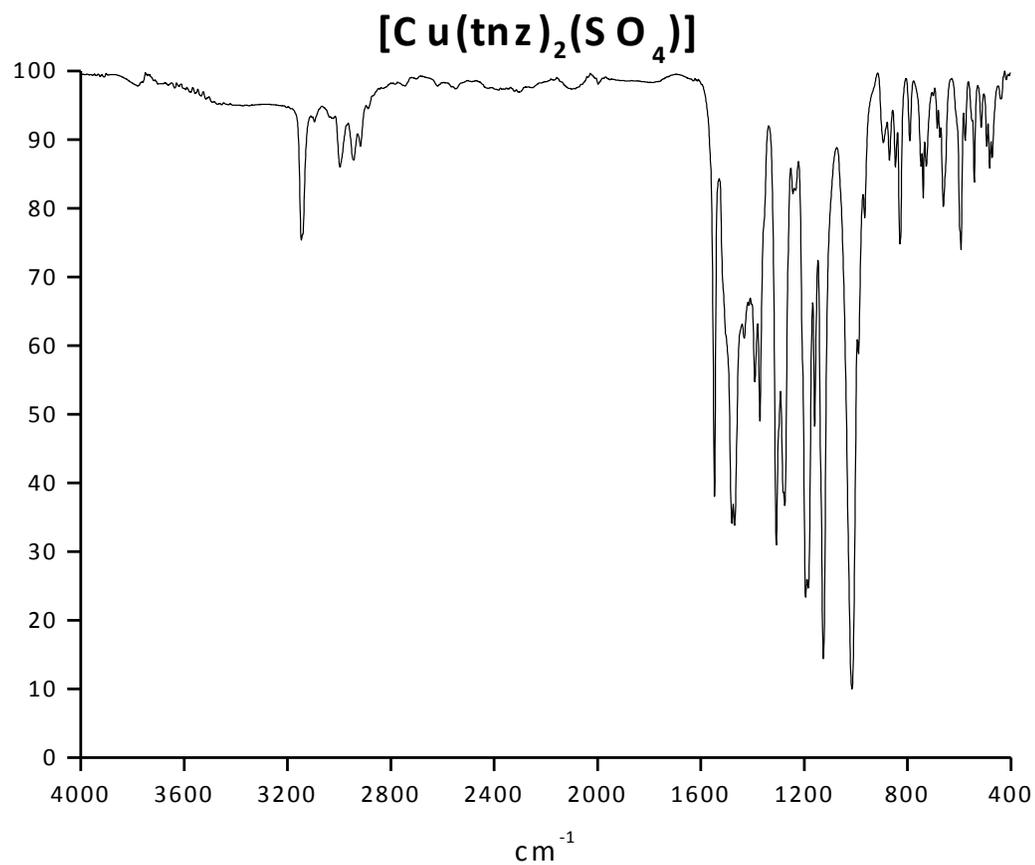
8. Anexos

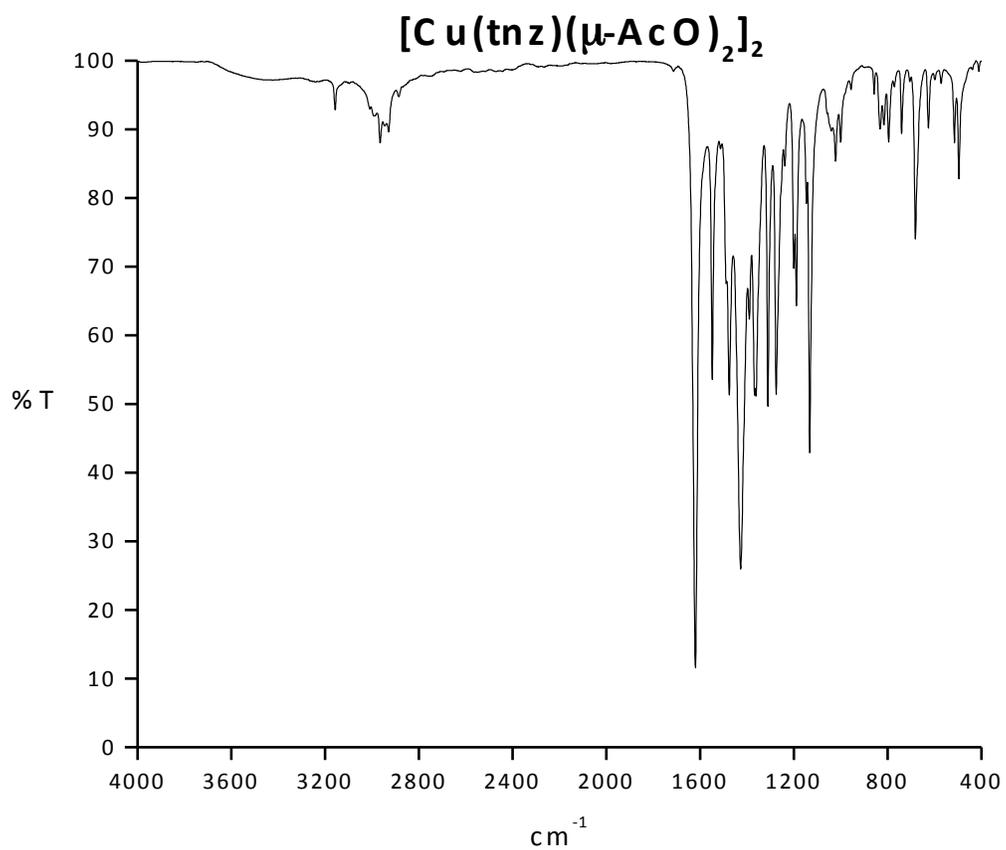
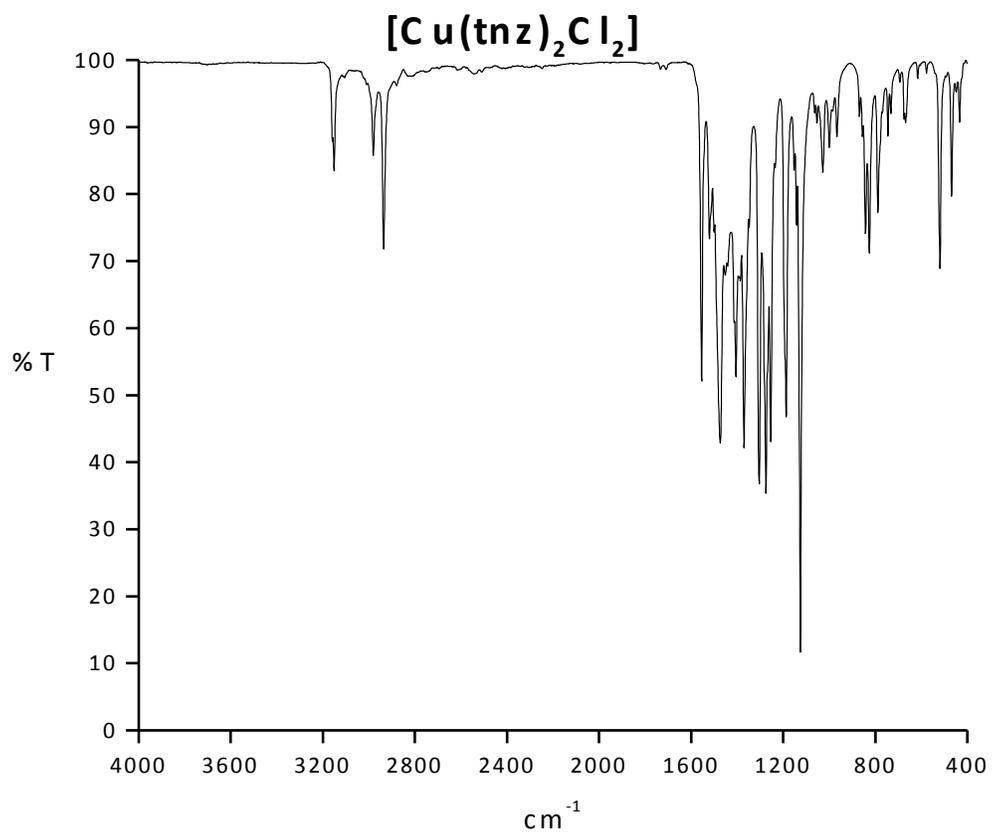
Anexo I: Espectros de Infrarrojo para los compuestos de coordinación

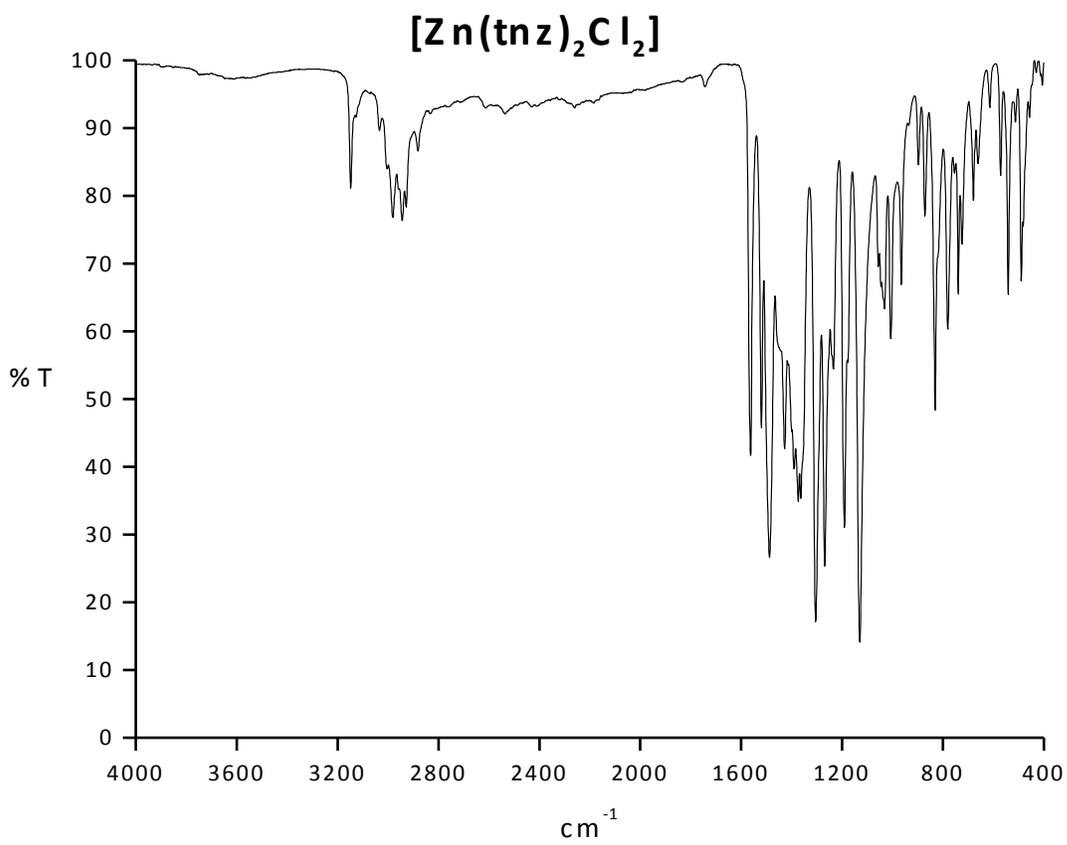
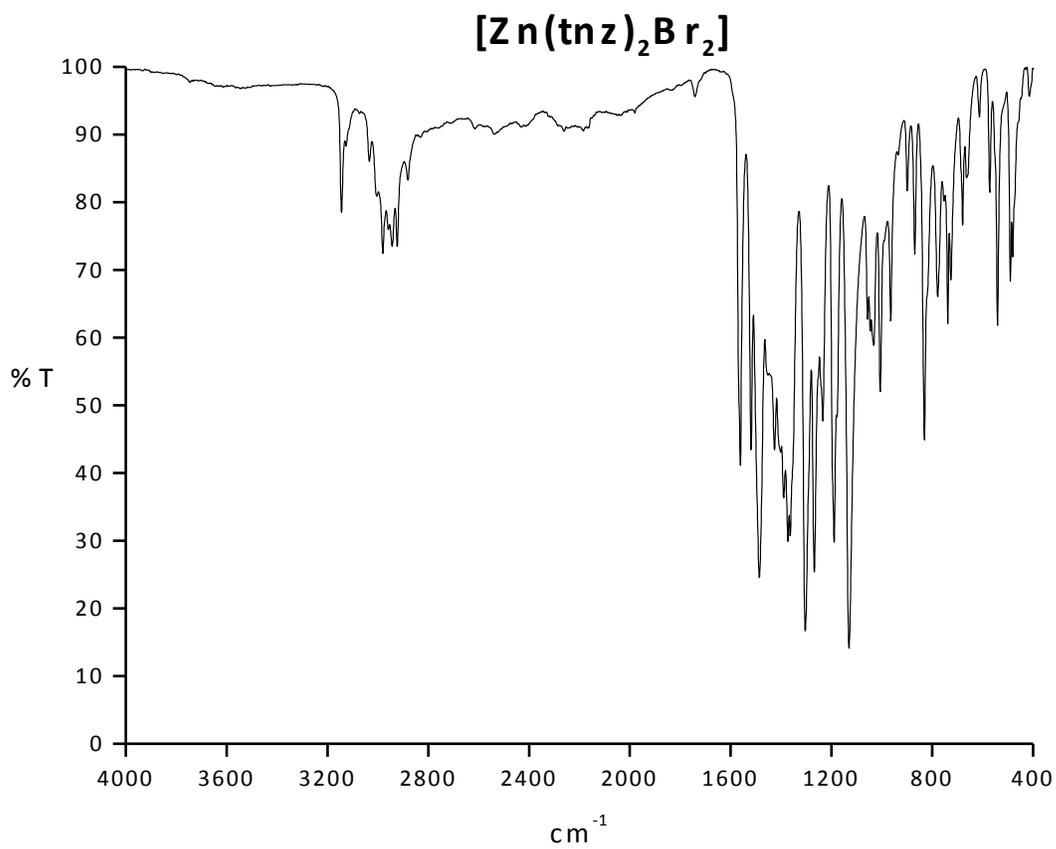


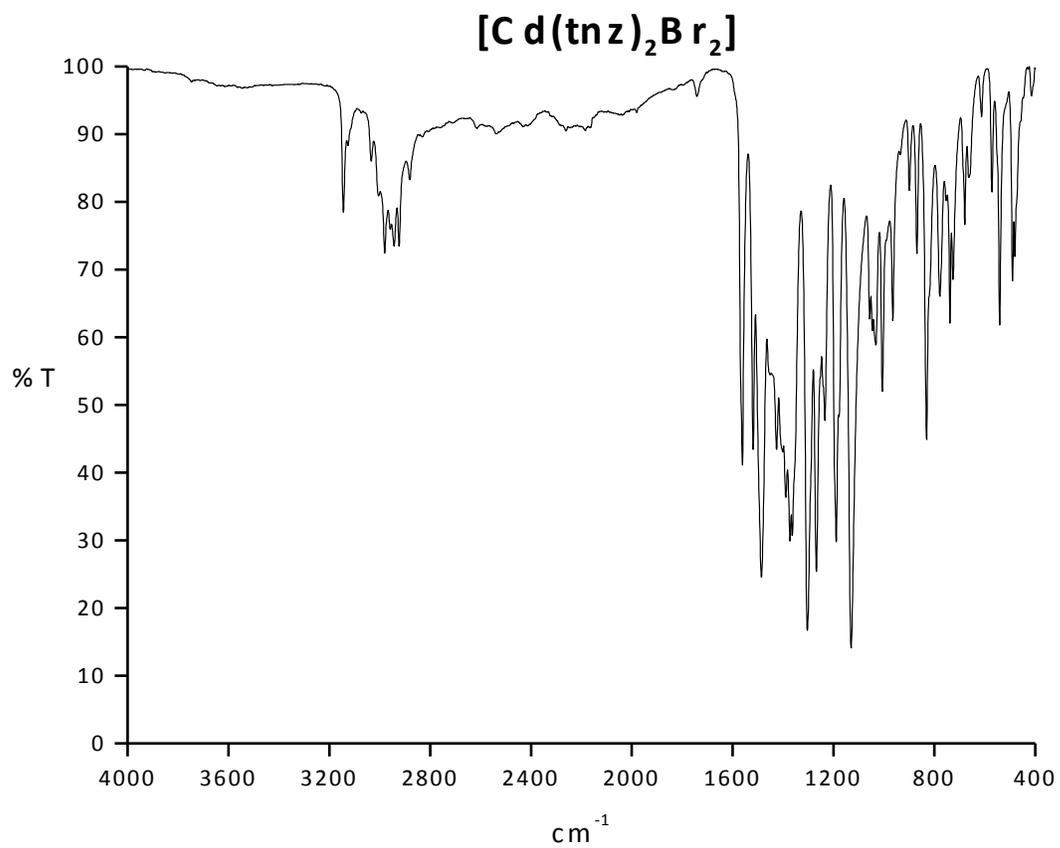
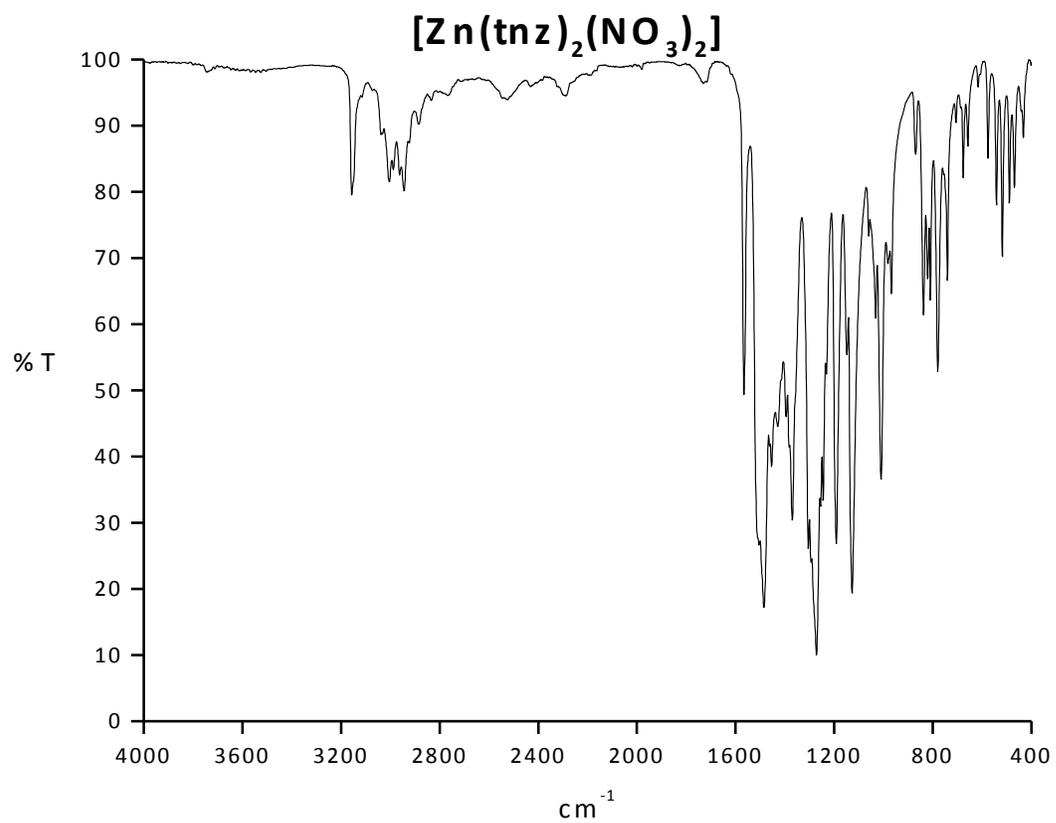


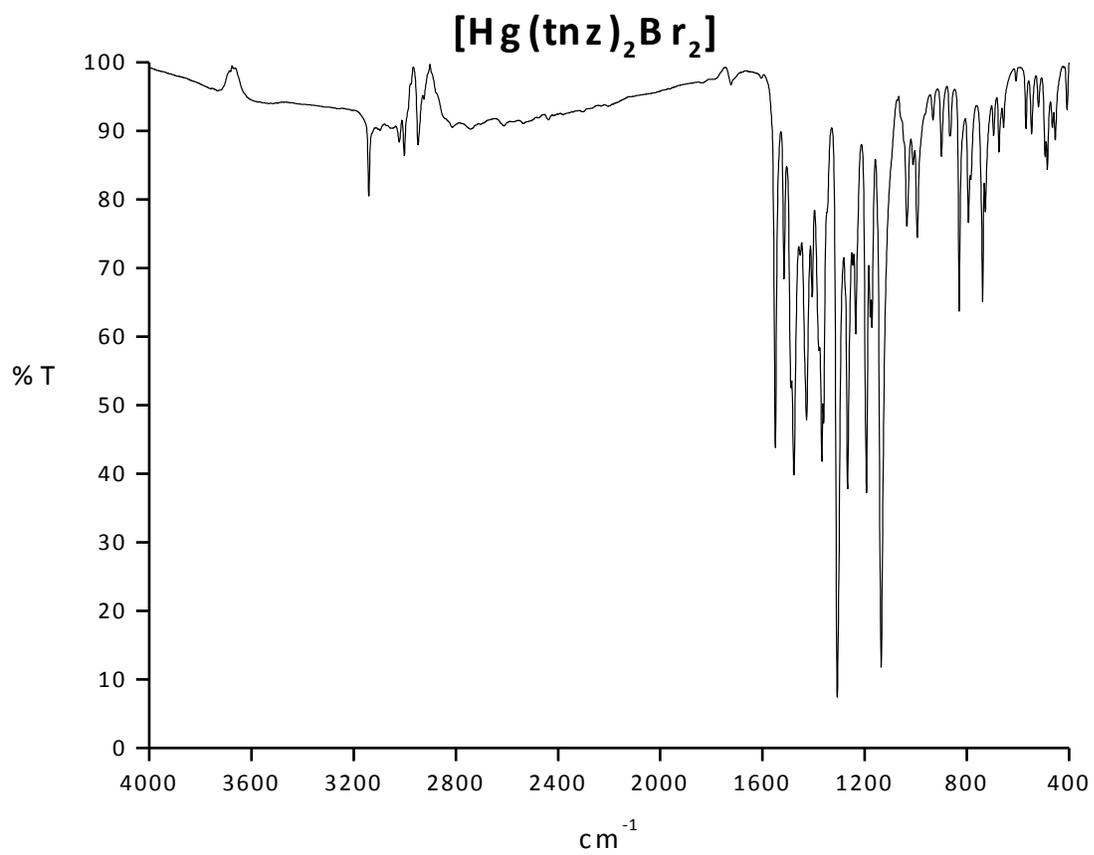
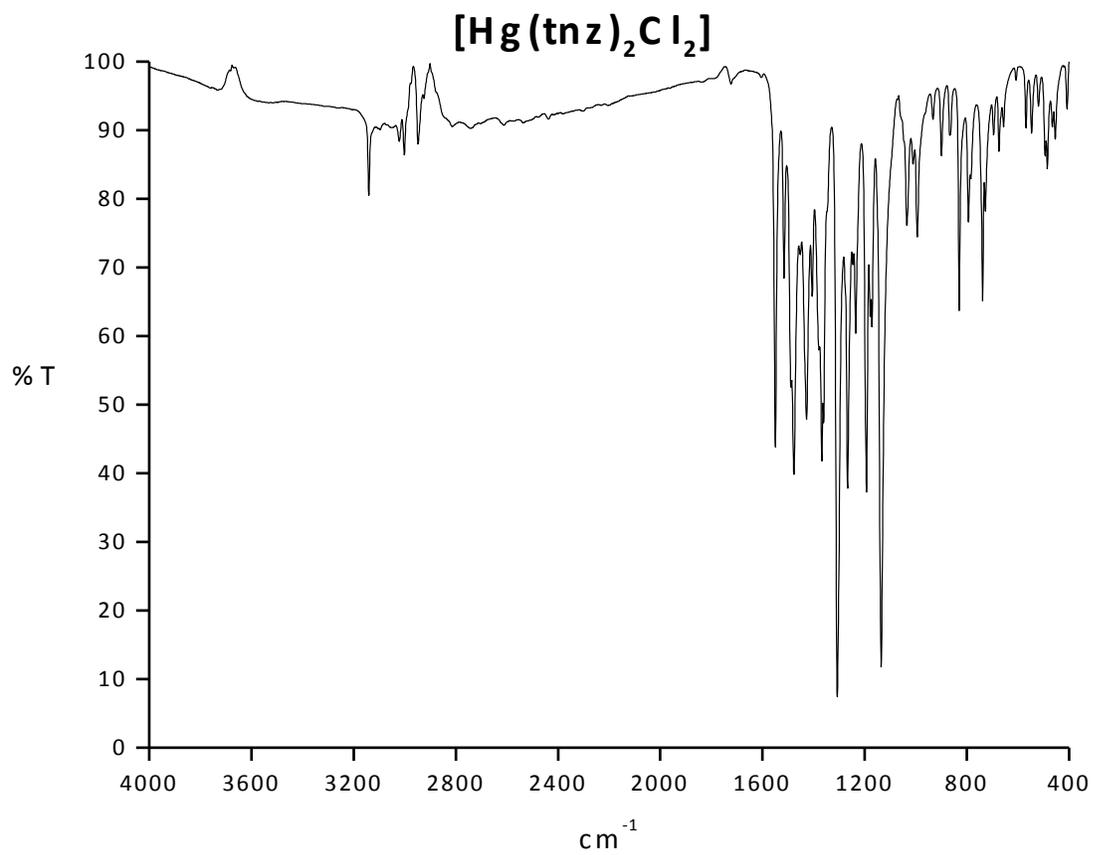




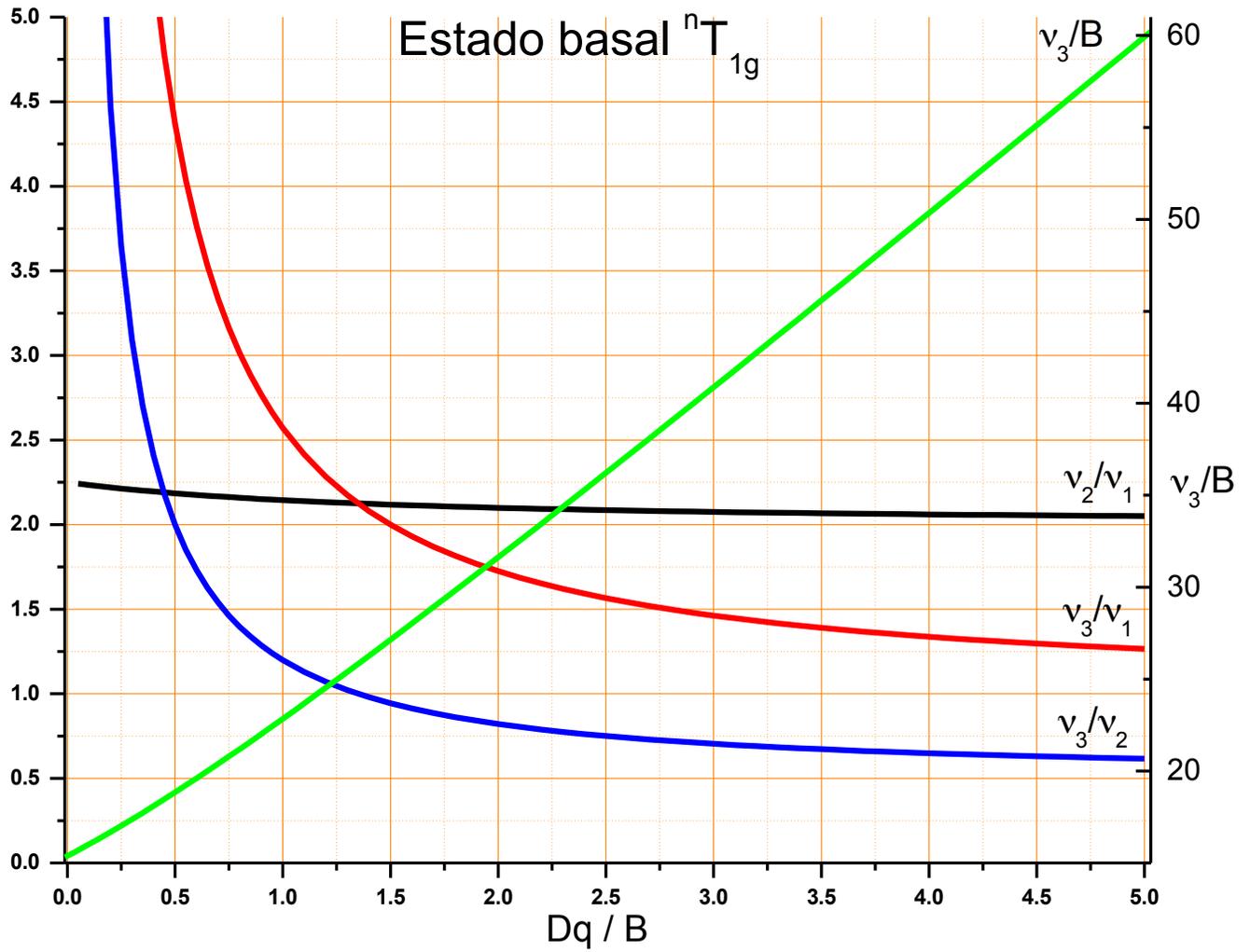


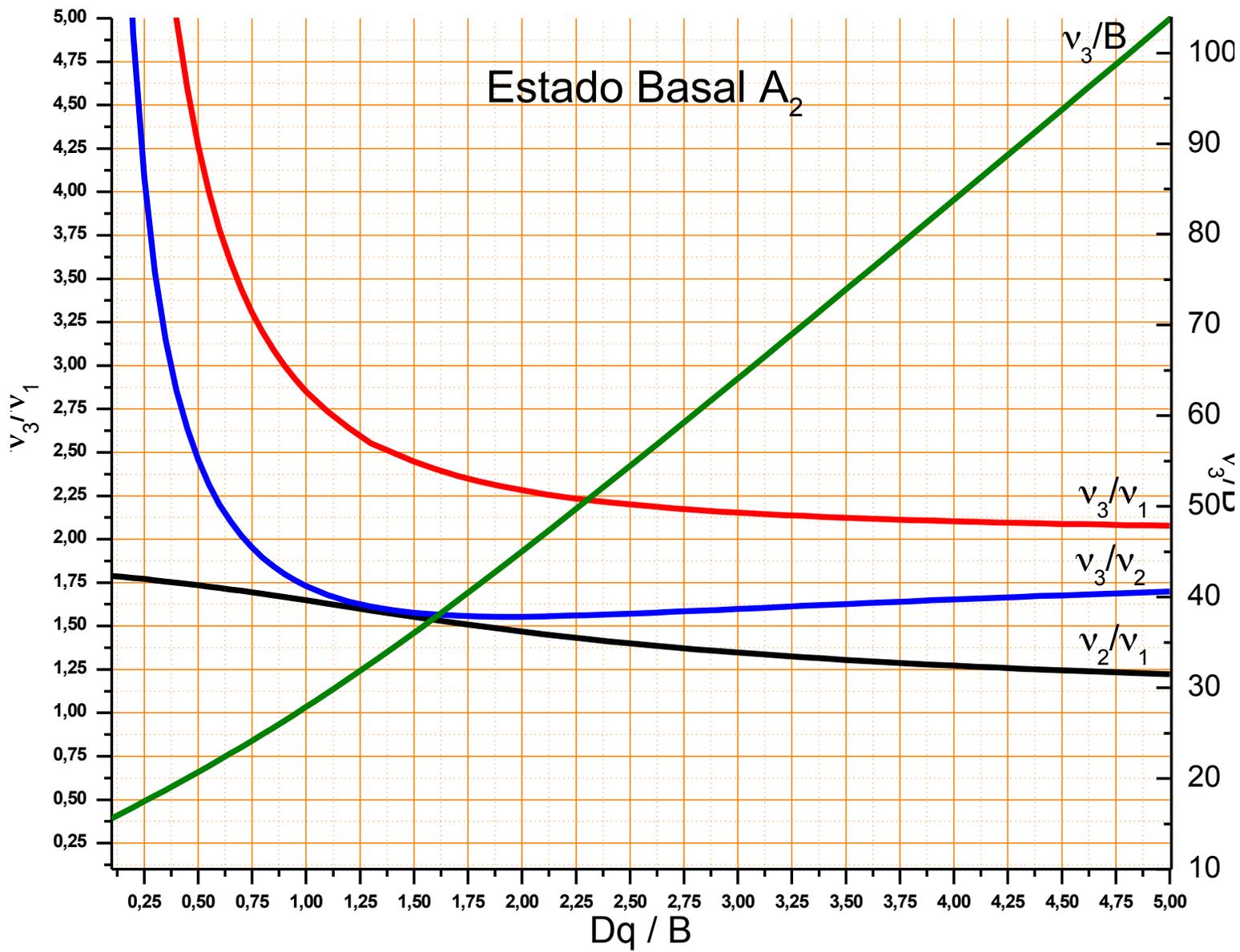






Anexo II: Cálculo de transiciones electrónicas, constante de repulsión electrónica (B) y $10Dq$





Compuesto [Co(tnz)₂Br₂]:

$$\nu_2 = 7322 \text{ cm}^{-1}, \nu_3 = 15580 \text{ cm}^{-1}$$

$$\frac{\nu_3}{\nu_2} = \frac{15580 \text{ cm}^{-1}}{7322 \text{ cm}^{-1}} = 2.128$$

De la gráfica para el estado A₂ tenemos que

$$\frac{Dq}{B} = 0.636 \text{ y } \frac{\nu_3}{B} = 23.257$$

de ahí que

$$B = \frac{\nu_3}{23.257} = \frac{15580 \text{ cm}^{-1}}{23.257} = 669.91 \text{ cm}^{-1}$$

y

$$Dq = 0.636 * B = 0.636 * 669.91 \text{ cm}^{-1} = 426.06 \text{ cm}^{-1}$$

así mismo

$$\nu_1 = 10 Dq = 4261 \text{ cm}^{-1}$$

Compuesto [Co(tnz)₂Cl₂]:

$$\nu_2 = 7756 \text{ cm}^{-1}, \nu_3 = 16291 \text{ cm}^{-1}$$

$$\frac{\nu_3}{\nu_2} = \frac{16291 \text{ cm}^{-1}}{7756 \text{ cm}^{-1}} = 2.100$$

De la gráfica para el estado A₂ tenemos que

$$\frac{Dq}{B} = 0.654 \text{ y } \frac{\nu_3}{B} = 23.606$$

de ahí que

$$B = \frac{\nu_3}{23.606} = \frac{16291 \text{ cm}^{-1}}{23.606} = 690.12 \text{ cm}^{-1}$$

y

$$Dq = 0.654 * B = 0.654 * 690.12 \text{ cm}^{-1} = 451.34 \text{ cm}^{-1}$$

así mismo

$$\nu_1 = 10 Dq = 4513 \text{ cm}^{-1}$$

Compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$:

$$\nu_1 = 8398 \text{ cm}^{-1}, \nu_3 = 19493 \text{ cm}^{-1}$$

$$\frac{\nu_3}{\nu_1} = \frac{19493 \text{ cm}^{-1}}{8398 \text{ cm}^{-1}} = 2.321$$

De la gráfica para el estado T_1 tenemos que

$$\frac{Dq}{B} = 1.176, \quad \frac{\nu_3}{B} = 29.240 \text{ y } \frac{\nu_3}{\nu_2} = 1.083$$

de ahí que

$$B = \frac{\nu_3}{29.240} = \frac{19493 \text{ cm}^{-1}}{29.240} = 666.66 \text{ cm}^{-1}$$

y

$$Dq = 1.176 * B = 1.176 * 666.66 \text{ cm}^{-1} = 783.99 \text{ cm}^{-1}$$

así mismo

$$10 Dq = 7840 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_2 = \frac{\nu_3}{1.083} = \frac{19493 \text{ cm}^{-1}}{1.083} = 17999 \text{ cm}^{-1}$$

Anexo III: Datos cristalográficos del ligante tinidazol y los compuestos de coordinación

Fórmula empírica	C ₈ H ₁₃ N ₃ O ₄ S (tinidazol)
Color	Incoloro
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 _{1/n}
Dimensiones de celda	a 11.991 Å b 5.520 Å c 16.840 Å
Volumen	1105.06 Å ³
Z	4
Masa molecular	247.273 g/mol
Densidad (calc)	2.198 g/cm ³
Coefficiente de absorción	1.279 mm ⁻¹
F(000)	740
R _{int}	3.87 %
Índice final todos los datos	R = 0.046, wR2 = 0.113

Distancia de los enlaces presentes en el ligante tinidazol

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
O5-N1	1.226(3)	N99-C50	1.464(2)
N1-O99	1.228(3)	N99-C98	1.383(3)
N1-C98	1.405(3)	C50-C99	1.522(2)
C98-C3	1.362(3)	C99-S1	1.774(2)
C3-N97	1.348(3)	S1-O1	1.440(2)
N97-C97	1.331(3)	S1-O2	1.435(1)
C97-C6	1.486(3)	S1-C48	1.771(2)
C97-N99	1.353(2)	C48-C47	1.513(3)

Ángulos de enlace presentes en el ligante tinidazol

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
C97-N99-C98	105.1(2)	C98-C3-N97	110.0(2)
C97-N99-C98	126.2(2)	C99-S1-O1	107.72(9)
C98-N99-C50	128.6(2)	C99-S1-O2	107.30(9)
O5-N1-C98	117.1(2)	C99-S1-C48	106.5(1)
O5-N1-O99	123.1(2)	O1-S1-O2	118.02(9)
C98-N1-O99	119.9(2)	O1-S1-C48	107.8(1)
N99-C97-C6	123.8(2)	O2-S1-C48	108.8(1)
N99-C98-N97	112.2(2)	C97-N97-C3	105.6(2)
C6-C97-N97	124.0(2)	C50-C99-S1	113.2(1)
N99-C98-N1	125.6(2)	S1-C48-C47	114.2(2)
N99-C98-C3	107.1(2)	N1-C98-C3	127.4(2)

Datos cristalográficos para el compuesto [Co(tnz)₂Cl₂]

Fórmula empírica	CoCl ₂ C ₁₆ H ₂₆ N ₆ O ₈ S ₂
Color	Azul
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C 2/c
Dimensiones de celda	a 22.550 Å b 11.807 Å c 21.312 Å
Volumen	5337.47 Å ³
Z	8
Masa molecular	623.00 g/mol
Densidad (calc)	1.749 g/cm ³
Coefficiente de absorción	1.182 mm ⁻¹
F(000)	2889
R _{int}	8.57%
Indice final todos los datos	R = 0.150, wR2 = 0.241

Distancias de enlace presentes en el compuesto [Co(tnz)₂Cl₂]

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Co1-Cl1'	2.229(2)	C3'-C2'	1.331(8)
Co1-Cl	2.228(2)	N3'-C2'	1.427(9)
Co1-N1'	2.035(4)	N3'-O1'	1.23(1)
Co1-N1	2.034(4)	O1-N3	1.21(1)
S1'-O4'	1.428(8)	N2-C1	1.36(1)
S1'-C6'	1.769(7)	N2-C2	1.37(1)
S1'-O3'	1.429(6)	N2-C5	1.68(1)
S1'-C7'	1.794(9)	C3-C2	1.351(8)
S1-O3	1.482(8)	N3-C2	1.42(1)
S1-C7	1.75(1)	N3-O2	1.227(8)
S1-O4	1.359(9)	C1-C4	1.47(1)
S1-C6	1.94(1)	C7-C8	1.43(1)
N1'-C1'	1.330(8)	C7'-C8'	1.24(2)
N1'-C3'	1.364(9)	C6-C5	1.38(1)
N1-C3	1.367(9)	C3'-C2'	1.331(8)
N1-C1	1.325(7)	N3'-C2'	1.427(9)
N2'C1'	1.350(7)	N3'-O1'	1.23(1)
N2'C5'	1.486(7)	O1-N3	1.21(1)
N2'-C2'	1.380(9)	N2-C1	1.36(1)
O2'N3'	1.226(9)	N2-C2	1.37(1)
C1'-C4'	1.48(1)	N2-C5	1.68(1)
C5'-C6'	1.520(8)	C3-C2	1.351(8)

Ángulos presentes en el compuesto [Co(tnz)₂Cl₂]

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
Cl1'-Co1-Cl	116.48(8)	C1'-N2'-C5'	125.1(5)	N2-C2-C3	107.4(6)
Cl1'-Co1-N1'	103.6(1)	C1'-N2'-C2'	105.9(5)	N2-C2-N3	126.1(6)
Cl1'-Co1-N1	115.7(1)	C5'-N2'-C2'	128.9(5)	C3-C2-N3	126.4(6)
Cl-Co1-N1'	115.2(1)	N1'-C1'-N2'	110.3(5)	S1'-C6'-C5'	114.2(4)
Cl-Co1-N1	105.8(1)	N1'-C1'-C4'	124.3(6)	S1-C7-C8	113.2(8)
N1'-Co1-N1	99.0(2)	N2'-C1'-C4'	125.4(6)	S1'-C7'-C8'	118(1)
O4'-S1'-C6'	108.6(3)	N2'-C5'-C6'	112.6(5)	S1-C6-C5	98.7(8)
O4'-S1'-O3'	117.2(4)	N1'-C3'-C2'	108.7(6)	N2-C5-C6	97.1(8)
O4'-S1'-C7'	111.1(4)	O2'-N3'-C2'	119.6(6)	N2'-C2'-C3'	108.2(5)
C6'-S1'-O3'	108.1(3)	O2'-N3'-O1'	124.2(7)	N2'-C2'-N3'	124.8(6)
C6'-S1'-C7'	102.9(4)	C2'-N3'-O1'	116.2(7)	C3'-C2'-N3'	127.0(6)
O3'-S1'-C7'	108.0(4)	C1-N2-C2	107.0(6)	N1-C3-C2	108.4(5)
O3-S1-C7	107.0(4)	C1-N2-C5	121.1(6)	O1-N3-C2	117.0(7)
O3-S1-O4	118.8(5)	C2-N2-C5	128.4(6)	O1-N3-O2	124.5(7)
O3-S1-C6	104.4(5)	O4-S1-C6	112.0(5)	C2-N3-O2	118.5(7)
C7-S1-O4	109.2(5)	Co1-N1'-C1'	128.5(4)	N1-C1-N2	109.7(6)
C7-S1-C6	104.3(5)	Co1-N1'-C3'	122.8(4)	N1-C1-C4	126.0(7)
Co1-N1-C3	122.9(4)	C1'-N1'-C3'	107.0(5)	N2-C1-C4	124.3(7)
Co1-N1-C1	127.6(4)	C3-N1-C1	107.6(5)		

Datos cristalográficos para el compuesto [Co(tnz)₂Br₂]

Fórmula empírica	CoBr ₂ C ₁₆ H ₂₆ N ₆ O ₈ S ₂
Color	Azul
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C 2/c
Dimensiones de celda	a 22.531 Å b 11.952 Å c 21.637 Å
Volumen	5483.55 Å ³
Z	8
Masa molecular	710.90 g/mol
Densidad (calc)	1.945 g/cm ³
Coefficiente de absorción	4.222 mm ⁻¹
F(000)	3213
R _{int}	5.81%
Indice final todos los datos	R = 0.130, wR2 = 0.168

Distancias de enlace presentes en el compuesto [Co(tnz)₂Br₂]

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Br1-Co1	2.363(1)	N2-C1	1.333(8)
Br1'-Co1	2.3671(9)	N2-C2	1.367(8)
Co1-N1'	2.031(4)	N2-C5	1.529(7)
Co1-N1	2.035(5)	C1-C4	1.50(1)
S1-O4'	1.431(6)	O2'-N3'	1.212(7)
S1-C6'	1.766(7)	C3-C2	1.358(8)
S1-C7'	1.775(7)	C2-N3	1.42(1)
S1-O3'	1.439(4)	C1'-C4'	1.47(1)
S2-O4	1.443(5)	C6'-C5'	1.523(8)
S2-O3	1.380(6)	O2-N3	1.209(9)
S2-C6	1.787(6)	N3'-O1'	1.22(1)
S2-C7	1.762(8)	N3-O1	1.222(8)
N1'-C3'	1.367(9)	C6-C5	1.51(1)
N1'-C1'	1.326(8)	C7-C8	1.47(1)
N1-C1	1.342(7)	C7'-C8'	1.41(2)
N1-C3	1.362(9)	N2-C1	1.333(8)
N2'-C2'	1.384(9)	N2-C2	1.367(8)
N2'-C1'	1.353(6)	N2-C5	1.529(7)
N2'-C5'	1.459(7)	C1-C4	1.50(1)
C3'-C2'	1.349(8)	O2'-N3'	1.212(7)
C2'-N3'	1.430(9)	C3-C2	1.358(8)
Br1-Co1	2.363(1)	C2-N3	1.42(1)

Ángulos presentes en el compuesto [Co(tnz)₂Br₂]

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
Br1-Co1-Br1'	115.24(4)	Co1-N1'-C1'	128.1(4)	N2-C1-C4	124.5(6)
Br1-Co1-N1'	104.9(1)	C3'-N1'-C1'	107.3(5)	N1-C3-C2	107.6(5)
Br1-Co1-N1	115.1(1)	Co1-N1-C1	127.1(4)	N2-C2-C3	108.4(5)
Br1'-Co1-N1'	114.1(1)	Co1-N1-C3	123.4(4)	N2-C2-N3	125.8(6)
Br1'-Co1-N1	107.2(1)	C1-N1-C3	106.7(5)	C3-C2-N3	125.7(6)
N1'-Co1-N1	99.4(2)	C2'-N2'-C1'	105.9(4)	N1'-C1'-N2'	110.6(5)
O4'-S1-C6'	108.9(3)	C2'-N2'-C5'	128.4(5)	N1'-C1'-C4'	124.4(5)
O4'-S1-C7'	110.9(4)	C1'-N2'-C5'	125.6(5)	N2'-C1'-C4'	125.0(5)
O4'-S1-O3'	116.4(3)	N1'-C3'-H3'	125.8(6)	S1-C6'-C5'	113.6(5)
C6'-S1-C7'	102.7(3)	N1'-C3'-C2'	108.2(5)	N2'-C5'-C6'	113.8(5)
C6'-S1-O3'	108.2(3)	H3'-C3'-C2'	125.9(6)	C2'-N3'-O2'	119.0(6)
C7'-S1-O3'	108.8(3)	N2'-C2'-C3'	107.9(5)	C2'-N3'-O1'	116.1(6)
O4-S2-O3	120.3(4)	N2'-C2'-N3'	125.3(5)	O2'-N3'-O1'	124.9(6)
O4-S2-C6	105.9(3)	C3'-C2'-N3'	126.7(6)	C2-N3-O2	117.3(6)
O4-S2-C7	108.3(3)	C1-N2-C2	106.3(5)	C2-N3-O1	118.6(6)
O3-S2-C6	108.8(3)	C1-N2-C5	123.0(5)	O2-N3-O1	124.0(6)
O3-S2-C7	108.6(3)	C2-N2-C5	129.6(5)	S2-C6-C5	108.7(5)
C6-S2-C7	103.8(3)	N1-C1-N2	110.9(5)	S2-C7-C8	112.1(6)
Co1-N1'-C3'	122.9(4)	N1-C1-C4	124.6(6)	N2-C5-C6	109.9(6)

Datos cristalográficos del compuesto [Co(tnz)₂(NO₃)₂]

Fórmula empírica	CoC ₁₆ H ₂₆ N ₈ O ₁₄ S ₂
Color	Púrpura
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 2 ₁ /n
Dimensiones de celda	a 20.903 Å b 6.522 Å c 21.396 Å
Volumen	2675.99 Å ³
Z	4
Masa molecular	677.03 g/mol
Densidad (calc)	1.682 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.880 mm ⁻¹
F(000)	1396
R _{int}	4.93%
Índice final todos los datos	R = 0.074, wR2 = 0.145

Distancias de enlaces presentes en el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Co1-N1	2.068(3)	N1'-C1'	1.342(3)
Co1-N1'	2.066(3)	N1'-C3'	1.361(4)
Co1-O5	2.220(3)	O4'-N3'	1.226(4)
Co1-O6	2.080(2)	O4-N3	1.220(4)
Co1-O6'	2.101(2)	C1'-C8'	1.472(3)
Co1-O5'	2.255(3)	C4-C5	1.524(4)
S1-O1	1.436(2)	C1-C8	1.473(3)
S1-C5	1.783(3)	N3-C2	1.421(4)
S1-O2	1.437(2)	N3-O3	1.224(3)
S1-C6	1.763(4)	C4'-C5'	1.524(4)
S1'-O1'	1.430(2)	O5-O4	1.251(4)
S1'-C5'	1.779(3)	O6-N4	1.288(4)
S1'-O2'	1.431(2)	O6'-N4'	1.281(4)
S1'-C6'	1.776(4)	O5'-O4'	1.249(4)
N2'-C1'	1.343(4)	N4-O7	1.211(4)
N2'-C4'	1.467(4)	N3'-C2'	1.413(4)
N2'-C2'	1.383(3)	N3'-O3'	1.224(3)
N2'-C4	1.475(4)	C2'-C3'	1.339(5)
N2'-C1	1.350(4)	C3-C2	1.345(5)
N2'-C2	1.377(3)	N4'-O7'	1.212(3)
N1-C1	1.333(3)	C6-C7	1.499(4)
N1-C3	1.365(4)	C6'-C7'	1.508(8)

Ángulos presentes en el compuesto $[\text{Co}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
N1-Co1-N1'	104.31(9)	C5'-S1'-C6'	105.7(2)	C2-N3-O3	116.7(3)
N1-Co1-O5	87.01(9)	O2'-S1'-C6'	108.7(2)	N2'-C4'-C5'	111.5(2)
N1-Co1-O6	97.01(9)	C1'-N2'-C4'	126.0(2)	Co1-O5-N4	89.9(2)
N1-Co1-O6'	105.55(9)	C1'-N2'-C2'	105.9(2)	Co1-O6-N4	95.4(2)
N1-Co1-O5'	159.84(9)	C4'-N2'-C2'	128.1(2)	Co1-O6'-N4'	96.1(2)
N1'-Co1-O5	163.57(9)	C4-N2-C1	125.1(2)	Co1-O5'-N4'	89.8(2)
N1'-Co1-O6	106.49(9)	C4-N2-C2	128.5(2)	O5-N4-O6	115.0(3)
N1'-Co1-O6'	95.86(9)	C1-N2-C2	106.1(2)	O5-N4-O7	124.2(3)
N1'-Co1-O5'	90.48(9)	Co1-N1-C1	128.3(2)	O6-N4-O7	120.8(3)
O5-Co1-O6	59.61(9)	Co1-N1-C3	124.1(2)	O4'-N3'-C2'	120.0(3)
O5-Co1-O6'	92.41(9)	C1-N1-C3	106.7(2)	O4'-N3'-O3'	123.4(3)
O5-Co1-O5'	81.76(9)	Co1-N1'-C1'	131.1(2)	C2'-N3'-O3'	116.6(3)
O6-Co1-O6'	143.13(9)	Co1-N1'-C3'	122.2(2)	N2'-C2'-N3'	125.1(2)
O6-Co1-O5'	91.70(9)	C1'-N1'-C3'	106.0(2)	N2'-C2'-C3'	107.8(2)
O6'-Co1-O5'	58.57(9)	N2'-C1'-N1'	111.0(2)	N3'-C2'-C3'	127.0(3)
O1-S1-C5	108.1(1)	N2'-C1'-C8'	124.8(3)	S1'-C5'-C4'	110.8(2)
O1-S1-O2	118.0(1)	N1'-C1'-C8'	124.3(3)	N1-C3-C2	108.8(3)
O1-S1-C6	107.5(1)	N2-C4-C5	112.4(2)	N2-C2-N3	125.5(3)
C5-S1-O2	107.7(1)	N2-C1-N1	110.6(2)	N2-C2-C3	107.8(3)
C5-S1-C6	106.1(1)	N2-C1-C8	124.9(2)	N3-C2-C3	126.6(3)
O2-S1-C6	108.7(2)	N1-C1-C8	124.5(3)	N1'-C3'-C2'	109.3(3)
O1'-S1'-C5'	108.7(1)	S1-C5-C4	109.6(2)	O6'-N4'-O5'	115.1(3)
O1'-S1'-O2'	117.0(1)	O4-N3-C2	119.5(3)	O6'-N4'-O7'	121.1(3)
C5'-S1'-C6'	108.6(2)	O4-N3-O3	123.8(3)	O5'-N4'-O7'	123.8(3)

Datos cristalográficos para el compuesto [Cu(tnz)₂(NO₃)₂]

Fórmula empírica	CuC ₁₆ H ₂₆ N ₈ O ₁₄ S ₂
Color	Azul
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Dimensiones de celda	a 7.226 Å b 10.823 Å c 16.430 Å
Volumen	1284.83 Å ³
Z	4
Masa molecular	681.03 g/mol
Densidad (calc)	1.763 g/cm ³
Coefficiente de absorción	1.098 mm ⁻¹
F(000)	702
R _{int}	4.69%
Índice final todos los datos	R = 0.0469, wR2 = 0.1112

Distancias de enlaces presentes en el compuesto [Cu(tnz)₂(NO₃)₂]

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Cu1-N3	1.983	S8-O10	1.445(2)
Cu1-O18	2.002	S8-C11	1.771(3)
Cu1-O19	2.537	C11-H11A	0.97
Cu1-N3	1.983	C11-H11B	0.97
Cu1-O18	2.002	C11-C12	1.517(5)
Cu1-O18	2.537	C12-H12A	0.96
N1-C2	1.354(4)	C12-H12B	0.96
N1-C5	1.386(4)	C12-H12C	0.96
N1-C6	1.471(4)	N13-O14	1.222(4)
C2-N3	1.339(4)	N13-O15	1.232(4)
C2-C16	1.482(5)	C16-H16A	0.96
N3-C4	1.372(4)	C16-H16B	0.96
C4-H4	0.93	C16-H16C	0.96
C4-C5	1.356(4)	N17-O18	1.297(4)
C5-N13	1.424(4)	N17-O19	1.241(4)
C6-H6A	0.97	N17-O20	1.226(4)
C6-H6B	0.971	N1-C2	1.354(4)
C6-C7	1.523(4)	N1-C5	1.386(4)
C7-H7A	0.97	N1-C6	1.471(4)
C7-H7B	0.971	C2-N3	1.339(4)
C7-S8	1.775(3)	C2-C16	1.482(5)
S8-O9	1.443(2)	N3-C4	1.372(4)

Ángulos presentes en el compuesto [Cu(tnz)₂(NO₃)₂]

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
N3-Cu1-O18	92.08	C7-S8-C11	105.3(2)	C4C5N13	126.2(3)
N3-Cu1-O19	95.99	O9-S8-O10	117.6(1)	N1-C6-H6A	109
N3-Cu1-N3	180	O9-S8-C11	108.7(1)	N1-C6-H6B	109
N3-Cu1O-18	87.92	O10-S8-C11	108.6(2)	N1-C6-C7	113.1(2)
N3-Cu1-O19	84.01	S8-C11-H11A	109.7	H6A-C6-H6B	107.7
O18-Cu1-O19	55.86	S8-C11-H11B	109.7	H6A-C6-C7	109
O18-Cu1-O18	180	S8-C11-C12	109.6(2)	H6B-C6-C7	108.9
O18-Cu1-O19	124.14	C5-N13-O14	120.4(3)	C6-C7-H7A	108
O19-Cu1-O19	180	C5-N13-O15	115.5(3)	C6-C7-H7B	108
N3-Cu1-O18	92.08	O14-N13-O15	124.1(3)	C6-C7-S8	117.2(2)
C2-N1-C5	106.4(2)	H7A-C7-S8	108	C7-S8-O9	109.6(1)
C2-N1-C6	124.1(2)	H7B-C7-S8	108	C7-S8-O10	106.4(1)
C5-N1-C6	129.4(2)	C7-S8-O9	109.6(1)	C7-S8-C11	105.3(2)
N1-C2-N3	110.6(3)	C7-S8-O10	106.4(1)	O9-S8-O10	117.6(1)
N1-C2-C16	123.8(3)	C7-S8-C11	105.3(2)	O9-S8-C11	108.7(1)
N3-C2-C16	125.6(3)	O19-N17-O20	123.2(3)	O10-S8-C11	108.6(2)
Cu1-N3-C2	129.8	Cu1-O18-N17	104.8	S8-C11-H11A	109.7
Cu1-N3-C4	123.1	O18-N17-O20	118.6(3)	S8-C11-H11B	109.7
C2-N3-C4	106.7(2)	O19-N17-O20	123.2(3)	S8-C11-C12	109.6(2)
N3-C4-H4	125.7	Cu1-O18-N17	104.8	N3-C2-C16	125.6(3)
N3-C4-C5	108.8(3)	Cu1-O19-N17	81.2	Cu-1N3-C2	129.8
H4-C4-C5	125.6	N1-C6-H6B	109	Cu1-N3-C4	123.1
N1-C5-C4	107.5(3)	N1-C6-C7	113.1(2)	C2-N3-C4	106.7(2)
N1-C5-N13	125.8(3)	H6A-C6-H6B	107.7	N3-C4-H4	125.7
C4-C5-N13	126.2(3)	H6A-C6-C7	109	N3-C4-C5	108.8(3)
Cu1-O19-N17	81.2	H6B-C6-C7	108.9	H4-C4-C5	125.6
C5-N13-O15	115.5(3)	C6-C7-H7A	108	N1-C5-C4	107.5(3)
O14-N13-O15	124.1(3)	C6-C7-H7B	108	N1-C5-N13	125.8(3)
O18-N17-O19	118.2(3)	C6-C7-S8	117.2(2)	O18-N17-O20	118.6(3)

Datos cristalográficos para el compuesto [Cu(tnz)₂(μ-Cl)Cl]₂

Fórmula empírica	CuC ₁₆ H ₂₁ N ₆ O ₈ S ₂ Cl ₂
Color	Azul
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Dimensiones de celda	a 7.181 Å b 26.896 Å c 13.182 Å
Volumen	2523.37 Å ³
Z	4
Masa molecular	1253.99 g/mol
Densidad (calc)	1.643 g/cm ³
Coefficiente de absorción	1.296 mm ⁻¹
F(000)	1272
R _{int}	6.28%
Índice final todos los datos	R = 0.0678, wR2 = 0.1412

Distancias de enlaces presentes en el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Cu1-Cl1	2.304(1)	N2'-C1'	1.350(6)
Cu1-Cl1'	2.258(1)	N2'-C2'	1.389(6)
Cu1-N1'	2.027(4)	N2'-C5'	1.469(6)
Cu1-N1	1.998(4)	O2'-N3'	1.228(6)
Cu1-Cl1	2.783(1)	N1-C3	1.367(6)
Cl1-Cu1	2.783(1)	N1-C1	1.328(5)
S1-C6	1.776(5)	C1'-C4'	1.477(7)
S1-O4	1.437(4)	N3'-O1'	1.223(6)
S1-O3	1.422(5)	N3'-C2'	1.418(6)
S1-C7	1.754(5)	C2-C3	1.345(6)
S1'-O3'	1.433(4)	C3-H3	0.93
S1'-O4'	1.434(4)	C6-H6A	0.971
S1'-C6'	1.772(5)	C6-H6B	0.969
S1'-C7'	1.753(7)	C6-C5	1.529(6)
O2-N2	1.227(5)	C1-C4	1.476(7)
N2-O1	1.223(5)	C5-H5A	0.971
N2-C2	1.416(6)	C5-H5B	0.97
N1'-C1'	1.341(6)	C2'-C3'	1.350(6)
N1'-C3'	1.367(6)	C3'-H3'	0.93
N3-C2	1.375(6)	C4-H4A	0.96
N3-C1	1.358(6)	C4-H4B	0.961
N3C5	1.461(5)	C4-H4C	0.959

Ángulos presentes en el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\mu\text{-Cl})\text{Cl}]_2$

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
Cl1-Cu1-Cl1'	177.21(5)	N2'-C5'-C6'	110.9(4)	N2'-C1'-C4'	125.1(4)
Cl1-Cu1-N1'	95.0(1)	S1'-C6'-C5'	114.3(3)	O2'-N3'-O1'	123.5(4)
Cl1-Cu1-N1	90.5(1)	S1-C7-C8	113.4(4)	O2'-N3'-C2'	119.4(4)
Cl1-Cu1-Cl1	84.94(4)	N3-C1-N1	109.7(4)	O1'-N3'-C2'	117.1(4)
Cl1'-Cu1-N1'	87.8(1)	N3-C1-C4	124.3(4)	N2-C2-N3	124.3(4)
Cl1'-Cu1-N1	86.9(1)	N1-C1-C4	125.9(4)	N2-C2-C3	127.2(4)
Cl1'-Cu1-Cl1	94.33(5)	N3-C5-C6	111.4(4)	N3-C2-C3	108.4(4)
N1'-Cu1-N1	162.3(2)	S1'-C7'-C8'	114.5(5)	N1-C3-C2	107.8(4)
N1'-Cu1-Cl1	99.6(1)	C1-N3-C5	125.6(4)	O3-S1-C7	108.5(3)
N1-Cu1-Cl1	97.6(1)	O2-N2-O1	123.8(4)	S1-C6-C5	111.3(3)
Cu1-Cl1-Cu1	95.06(4)	O2-N2-C2	118.7(4)	N2'-C2'-N3'	125.0(4)
C6-S1-O4	108.1(2)	O1-N2-C2	117.4(4)	N2'-C2'-C3'	108.1(4)
C6-S1-O3	107.7(2)	Cu1-N1'-C1'	129.1(3)	N3'-C2'-C3'	126.9(4)
C6-S1-C7	105.6(2)	O3'-S1'-O4'	117.4(2)	N1'-C3'-C2'	108.5(4)
O4-S1-O3	118.2(3)	O3'-S1'-C6'	108.0(2)	Cu1-N1'-C3'	123.0(3)
O4-S1-C7	108.1(2)	O3'-S1'-C7'	108.2(3)	C1'-N1'-C3'	106.9(4)
O3-S1-C7	108.5(3)	O4'-S1'-C6'	107.1(2)	C2-N3-C1	106.2(4)
O3'-S1'-O4'	117.4(2)	O4'-S1'-C7'	108.4(3)	C2-N3-C5	127.6(4)
O3'-S1'-C6'	108.0(2)	C6'-S1'-C7'	107.2(3)	C1-N3-C5	125.6(4)
O3'-S1'-C7'	108.2(3)	O2-N2-O1	123.8(4)	C1'-N2'-C2'	105.8(4)
O4'-S1'-C6'	107.1(2)	O2-N2-C2	118.7(4)	C1'-N2'-C5'	125.4(4)
O4'-S1'-C7'	108.4(3)	O1-N2-C2	117.4(4)	C6-S1-C7	105.6(2)
C6'-S1'-C7'	107.2(3)	Cu1-N1'-C1'	129.1(3)	O4-S1-O3	118.2(3)
C2'-N2'-C5'	128.7(4)	Cu1-N1'-C3'	123.0(3)	O4-S1-C7	108.1(2)
Cu1-N1-C3	123.6(3)	C1'-N1'-C3'	106.9(4)	Cu1-N1-C3	123.6(3)
Cu1-N1-C1	128.2(3)	C2-N3-C1	106.2(4)	Cu1-N1-C1	128.2(3)
C3-N1-C1	107.9(4)	C2-N3-C5	127.6(4)	C3-N1-C1	107.9(4)

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
N1'-C1'-N2'	110.7(4)	C1'-N2'-C2'	105.8(4)	N2'-C1'-C4'	125.1(4)
Cl1-Cu1-Cl1'	94.33(5)	N2-C2-N3	124.3(4)	O2'-N3'-C2'	119.4(4)
Cl1-Cu1-N1'	99.6(1)	46 N2 C2 C3	127.2(4)	O1'-N3'-C2'	117.1(4)
C2-C3-H3	126.2	47 N3 C2 C3	108.4(4)	C2'-N2'-C5'	128.7(4)
Cl1Cu1N1'	95.0(1)	48 N1 C3 C2	107.8(4)	Cl1'-Cu1-N1	86.9(1)
Cl1Cu1N1	90.5(1)	53 S1 C6 C5	111.3(3)	N1'-Cu1-N1	162.3(2)
Cl1'Cu1N1'	87.8(1)	S1'C7'C8'	114.5(5)	Cu1-Cl1-Cu1	95.06(4)
C6S1O3	107.7(2)	60 N3 C5 C6	111.4(4)	C6-S1-O4	108.1(2)
N1'-C1'-C4'	124.1(4)	N1'-C1'-N2'	110.7(4)	S1'-C6'-C5'	114.3(3)
N3-C1-N1	109.7(4)	N3'-C2'-C3'	126.9(4)	S1-C7-C8	113.4(4)
N3-C1-C4	124.3(4)	N2'-C2'-C3'	108.1(4)	N2'-C2'-N3'	125.0(4)
N1-C1-C4	125.9(4)	N1'-C3'-C2'	108.5(4)	O2'-N3'-O1'	123.5(4)
N1'-C1'-C4'	124.1(4)	1Cl1-Cu1 Cl1	84.94(4)		

Datos cristalográficos para el compuesto [Cu(tnz)(μ -AcO)₂]₂

Fórmula empírica	Cu ₂ C ₂₄ H ₃₈ N ₆ O ₁₆ S ₂
Color	Verde
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Dimensiones de celda	a 13.876 Å b 8.968 Å c 14.287 Å
Volumen	1756.38 Å ³
Z	2
Masa molecular	857.84 g/mol
Densidad (calc)	1.622 g/cm ³
Coefficiente de absorción	1.408 mm ⁻¹
F(000)	884
R _{int}	6.28%
Índice final todos los datos	R = 0.0684, wR2 = 0.161

Distancias de enlaces presentes en el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})(\mu\text{-AcO})_2]_2$

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
C1- C2	1.353(8)	Cu1- O8	1.972(4)
C1- N1	1.356(8)	Cu1- Cu1	2.6216(8)
C2- N2	1.391(7)	C1- C2	1.353(8)
C2- N3	1.428(8)	C1- N1	1.356(8)
C3- C4	1.484(7)	C2- N2	1.391(7)
C3- N1	1.332(6)	C2- N3	1.428(8)
C3- N2	1.353(6)	C3- C4	1.484(7)
C5- C6	1.518(6)	C3- N1	1.332(6)
C5- N2	1.466(6)	C3- N2	1.353(6)
C6- S2	1.780(4)	C5- C6	1.518(6)
C7- C8	1.521(9)	C5- N2	1.466(6)
C7- S2	1.767(5)	C6- S2	1.780(4)
C9- O5	1.250(6)	C7- C8	1.521(9)
C9- O6	1.257(6)	C7- S2	1.767(5)
C9- C10	1.499(7)	C9- O5	1.250(6)
N1- Cu1	2.161(4)	C9- O6	1.257(6)
N3- O1	1.228(6)	C9- C10	1.499(7)
N3- O2	1.227(6)	N1- Cu1	2.161(4)
O3- S2	1.440(4)	N3- O1	1.228(6)
O4- S2	1.444(4)	N3- O2	1.227(6)
O5- Cu1	1.973(4)	O3- S2	1.440(4)
O6- Cu1	1.967(4)	O4- S2	1.444(4)

Ángulos presentes en el compuesto [Cu(tnz)(μ -AcO)₂]₂

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
C2-C1-N1	109.2(5)	C6-S2-C7	104.6(3)	C8-C7-S2	113.0(4)
C1-C2-N2	107.7(5)	C6-S2-O3	108.6(2)	O5-C9-O6	125.1(4)
C1-C2-N3	126.8(5)	C6-S2-O4	108.2(2)	O5-C9-C10	116.8(4)
N2-C2-N3	125.6(5)	C7-S2-O3	109.0(2)	O6-C9-C10	118.1(4)
C4-C3-N1	124.1(4)	C7-S2-O4	108.6(3)	C1-N1-C3	106.4(4)
C4-C3-N2	124.2(4)	O3-S2-O4	117.1(2)	C1-N1-Cu1	118.1(3)
N1-C3-N2	111.7(4)	N1-Cu1-O5	89.6(2)	C3-N1-Cu1	135.3(3)
C6-C5-N2	112.3(4)	N1-Cu1-O7	93.5(2)	C2-N2-C3	105.0(4)
O5-Cu1-O6	168.5(2)	N1-Cu1-O6	101.9(2)	C2-N2-C5	128.8(4)
O5-Cu1-O8	89.7(2)	N1-Cu1-O8	97.8(2)	C3-N2-C5	125.8(4)
O5-Cu1-Cu1	82.5(1)	N1-Cu1-Cu1	171.9(1)	C2-N3-O1	115.9(4)
C5-C6-S2	107.9(3)	O5-Cu1-O7	88.6(2)	C2-N3-O2	118.8(4)
C11-O7-Cu1	123.6(4)	O7-Cu1-O6	90.3(2)	O1-N3-O2	125.3(5)
C11-O8-Cu1	123.1(4)	O7-Cu1-O8	168.6(2)	C9-O5-Cu1	125.2(3)
O7-C11-O8	124.8(6)	O7-Cu1-Cu1	84.5(1)	Cu1-O6-C9	121.3(3)
C8-C7-S2	113.0(4)	O6-Cu1-O8	89.1(2)	C11O7Cu1	123.6(4)
C6-S2-C7	104.6(3)	O6-Cu1-Cu1	85.9(1)	Cu1O8C11	123.1(4)
C6-S2-O3	108.6(2)	O8-Cu1-Cu1	84.1(1)	O7C11O8	124.8(6)
C6-S2-O4	108.2(2)	O5-C9-O6	125.1(4)	O7C11C12	119.3(6)
C7-S2-O3	109.0(2)	O5-C9-C10	116.8(4)	O8C11C12	115.9(6)
O6-Cu1-N1	101.9(2)	O6-C9-C10	118.1(4)	C7S2O4	108.6(3)
O6-Cu1-O5	168.5(2)	C1-N1-C3	106.4(4)	O3S2O4	117.1(2)
C2-N2-C5	128.8(4)	C1-N1-Cu1	118.1(3)	O6Cu1O8	89.1(2)
C3-N2-C5	125.8(4)	C3-N1-Cu1	135.3(3)	O6Cu1Cu1	85.9(1)
C2-N3-O1	115.9(4)	O6-Cu1-O7	90.3(2)	O8Cu1O5	89.7(2)
C2-N3-O2	118.8(4)	O8-Cu1-Cu1	84.1(1)	O8Cu1O7	168.6(2)
C2-N2-C3	105.0(4)	O8-Cu1-N1	97.8(2)	Cu1Cu1N1	171.9(1)
O1-N3-O2	125.3(5)	N1-Cu1-O5	89.6(2)	Cu1Cu1O5	82.5(1)
C9-O5-Cu1	125.2(3)	N1-Cu1-O7	93.5(2)	Cu1Cu1O7	84.5(1)
C9-O6-Cu1	121.3(3)	O5-Cu1-O7	88.6(2)	O7C11C12	119.3(6)

Datos cristalográficos para el compuesto [Zn(tnz)₂(NO₃)₂]

Fórmula empírica	ZnC ₁₆ H ₂₆ N ₈ O ₁₄ S ₂
Color	Blanco
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensiones de celda	a 20.776 Å b 6.5108 Å c 21.3007 Å
Volumen	2630.8 Å ³
Z	4
Masa molecular	683.94 g/mol
Densidad (calc)	1.727 g/cm ³
Coefficiente de absorción	1.176 mm ⁻¹
F(000)	1408
R _{int}	4.11%
Índice final todos los datos	R = 0.0641, wR2 = 0.0836

Distancias de enlaces presentes en el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
N1-C2	1.341(4)	C16H16C	0.959
N1-C5	1.385(3)	N1AC2A	1.346(4)
N1-C6	1.467(3)	N1AC5A	1.386(3)
Zn1-N3	2.037(2)	N1AC6A	1.468(3)
Zn1-N3A	2.031(2)	C2A-N3A	1.339(3)
Zn1-O18	2.041(2)	C2A-C16A	1.486(3)
Zn1O19	2.378(2)	N3AC4A	1.362(3)
Zn1-O18A	2.037(2)	C4AH4A	0.93
Zn1O19A	2.485(2)	C4AC5A	1.354(4)
C2N3	1.342(3)	C5AN13A	1.420(3)
C2C16	1.487(3)	C6AH6A	0.97
N3C4	1.359(3)	C6AH6A	0.971
C4H4	0.93	C6AC7A	1.525(3)
C4C5	1.350(4)	C7AH7A	0.97
C5N13	1.417(3)	C7A-H7AB	0.969
C6-H6A	0.97	C7A-S8A	1.778(3)
N17AO18A	1.298(3)	S8AO9A	1.443(1)
C6-C7	1.530(4)	S8AO10A	1.442(2)
C7S8	1.772(3)	S8AC11A	1.770(3)
S8-O9	1.443(2)	C11AH11C	0.97
S8-O10	1.445(2)	C11AH11D	0.97
S8C11	1.771(3)	C11AC12A	1.518(3)
N13-O14	1.228(3)	N13A-O14A	1.229(3)
N13-O15	1.228(2)	N13AO15A	1.234(2)
C11-C12	1.520(5)	N17O18	1.292(3)
N17A-O20A	1.220(3)	N17O19	1.257(3)
N17AO19A	1.243(3)	N17O20	1.217(3)

Ángulos presentes en el compuesto $[\text{Zn}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
C2-N1-C5	106.0(2)	C7-S8-O10	108.2(1)	C7A-S8A-O9A	108.0(1)
C2-N1-C6	125.9(2)	C7-S8-C11	105.9(1)	C7A-S8A-O10A	108.2(1)
C5-N1-C6	128.1(2)	O9-S8-O10	117.3(1)	C7A-S8A-C11A	105.9(1)
N3-Zn1-N3A	108.84(8)	O9-S8-C11	108.2(1)	O9A-S8A-O10A	118.1(1)
N3-Zn1-O18	106.92(8)	O10-S8-C11	108.2(1)	O9A-S8A-C11A	107.4(1)
N3-Zn1-O19	160.60(8)	S8-C11-C12	109.5(2)	O10A-S8A-C11A	108.6(1)
N3-Zn1-O18A	97.28(8)	S8A-C11A-C12A	113.4(2)	O18-N17-O19	116.3(2)
N3-Zn1-O19A	91.36(8)	C5A-N13A-O14A	119.6(2)	O18-N17-O20	120.4(2)
N3A-Zn1-O18	98.74(8)	C5A-N13A-O15A	116.7(2)	O19-N17-O20	123.4(2)
N3A-Zn1-O19	86.87(8)	O14A-N13A-O15	123.7(2)	Zn1-O18-N17	100.1(1)
N3A-Zn1-O18	108.19(8)	H12A-C12-H12C	109.5	Zn1-O19-N17	85.5(1)
N3A-Zn1-O19A	156.64(8)	C5-N13-O14	120.0(2)	O18A-N17A-O19A	116.5(2)
O18-Zn1-O19	58.09(7)	C5-N13-O15	116.6(2)	O18A-N17A-O20A	119.3(2)
O18-Zn1-O18A	135.43(8)	O14-N13-O15	123.4(2)	O19A-N17A-O20A	124.2(2)
O18-Zn1-O19A	85.96(7)	C2A-N1A-C5A	106.1(2)	Zn1-O18A-N17A	103.3(1)
O19-Zn1-O18A	88.11(7)	C2A-N1A-C6A	124.9(2)	Zn1-O19A-N17A	83.8(1)
O19Zn1O19A	76.18(7)	C5A-N1A-C6A	128.9(2)	N3A-C4A-C5A	108.6(2)
O18AZn1O19A	56.07(7)	N1A-C2A-N3A	110.8(2)	H4A-C4A-C5A	125.7
N1-C2-N3	110.6(2)	N1A-C2A-C16A	125.2(2)	N1A-C5A-C4A	107.7(2)
N1-C2-C16	124.8(2)	N3A-C2A-C16A	124.0(2)	N1A-C5A-N13A	125.3(2)
N3-C2-C16	124.6(2)	Zn1-N3A-C2A	128.4(2)	C4A-C5A-N13A	127.0(2)
Zn1-N3-C2	131.3(2)	Zn1-N3A-C4A	124.0(2)	N1-C6-H6B	109.3
Zn1-N3-C4	121.5(2)	C2A-N3A-C4A	106.9(2)	N1-C6-C7	111.7(2)
C2-N3-C4	107.0(2)	N3A-C4A-H4A	125.7	N1A-C6A-C7A	113.0(2)
N3-C4-H4	125.8	N1-C5-C4	108.0(2)	C6-C7-S8	110.7(2)
N3-C4-C5	108.4(2)	N1-C5-N13	125.0(2)	C7-S8-O9	108.5(1)
H4-C4-C5	125.8	C4-C5-N13	126.9(2)	N1-C6-H6A	109.3