



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN CON METALES DE
TRANSICIÓN Y DERIVADOS IMIDAZÓLICOS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. RUBÍ NAVARRO PEÑALOZA

DRA. NORÁH Y. BARBA BEHRENS
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. LAURA MARÍA GASQUE SILVA
VOCAL: DR. HERBERT HÖPFL BACHNER
VOCAL: DR. VOJTECH JANCIK
SECRETARIO: DR. JOSÉ IVAN CASTILLO PÉREZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

LABORATORIO 211, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA
ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ESTE TRABAJO SE PRESENTÓ EN FORMA DE PÓSTER EN:

EL 8º ENCUENTRO DE QUÍMICA INORGÁNICA (EQI-2017) QUE SE LLEVÓ A CABO DEL 5 AL 8 DE SEPTIEMBRE DE 2017 EN HERMOSILLO, SONORA

EL 14TH EUROPEAN BIOLOGICAL INORGANIC CHEMISTRY CONFERENCE (EUROBIC14) QUE SE REALIZÓ DEL 26 AL 30 DE AGOSTO DE 2018 EN BIRMINGHAM, UK.

ASESORA

DRA. NORÁH Y. BARBA BEHRENS

SUSTENTANTE

Q. RUBÍ NAVARRO PEÑALOZA

AGRADECIMIENTOS

Cuando inicié este camino muchas personas me dijeron que el tiempo pasaría demasiado rápido, pero nadie me dijo que ese instante estaría lleno de tantas emociones, sentimientos, aventuras y conocimiento, que sería una etapa en la que me iba a reencontrar conmigo y descubriría todo lo importante y valioso para mí. En este camino no he estado sola y he logrado finalizarlo gracias a quienes me han apoyado en lo personal y lo académico. Es por ello que cada uno merece un agradecimiento especial.

En primer lugar quiero agradecer a **Dios** por todo lo que me ha dado, porque hoy por fin entiendo que todo lo que pasa tiene una razón de ser, que siempre es para mejorar y encontrar sabiduría.

A mi mamá **Soledad Peñaloza** por quien he logrado llegar hasta aquí. Te agradezco por todo el apoyo y la confianza que me seguiste dando, en esta etapa que estuvo llena de grandes cambios para las dos. Te quiero.

De manera muy especial a la **Dra. Noráh Barba Behrens** por ayudarme a crecer académica y personalmente. Gracias por sus enseñanzas, su confianza y por contagiarme su gran pasión al trabajo.

A la **Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México**, es un gran honor y privilegio seguir siendo parte de su comunidad, seguir desarrollándome personal y profesionalmente en ella.

Al **Posgrado en Ciencias Químicas** por permitir el desarrollo de este proyecto de investigación.

Al jurado asignado por la Coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas; el **Dr. Anatoly Yatsimirsky**, la **Dra. Laura Gasque Silva**, el **Dr. Herbert Höpfl Bachner**, el **Dr. Vojtech Jancik** y el **Dr. Ivan Castillo Pérez**, por sus observaciones y contribuciones para mejorar este trabajo.

A **CONACyT** por la beca otorgada para la realización de los estudios de maestría (No. de becario 606163) y al proyecto **CB 2012-178851**.

A **DGAPA** por el apoyo económico al proyecto **IN224516**.

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

A la **Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y la Industria** por el apoyo técnico; a la Q. **Maricela Gutiérrez Franco** por la medición de los espectros de infrarrojo; al **M. en I. Víctor Lemus Neri** por la determinación de los análisis elementales; al **Dr. Marcos Flores Álamo** por el apoyo en la difracción de rayos X de monocristal, a la **M. en C. Rosa Isela Del Villar Morales** y a la **M. en C. Nayeli López Balbiaux** por la obtención de los espectros de RMN.

A la **M. en C. Naytze Ortiz Pastrana** por la elucidación de estructuras de rayos X.

Al **Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN** por la realización de la espectrometría de masas.

A la **M. en C. Isabel Gracia Mora** y al **M. en C. Francisco Sánchez Bartéz** de la **Unidad de Investigación Preclínica** por facilitar la realización de las pruebas de actividad biológica.

A la **Biol. Patricia Fierro** porque siempre estás ahí para resolver cualquier problema. Gracias por todo tu cariño, por siempre estar dispuesta a escucharme y ayudarme.

A mis compañeros del laboratorio 211, los que ya no están y los que continúan, quienes se convirtieron en grandes amigos. Gracias no sólo por el apoyo profesional, también por toda la diversión, por soportarme y alegrarme siempre. Son los mejores: **Alma García, Horacio López, Irvin Rodríguez, Juliana Rincón, Rodrigo Castro, Mónica Aguilar, Silvia Flores, Karen Robles, León Lozano, Víctor Barrera, Hugo Rico**. A **Walter Fugarolas** y **Guillermo Durán**, quienes además me tuvieron que soportar tanto tiempo fuera del laboratorio.

A **mis hermanas**, que me han seguido apoyando en este camino, por escucharme y tratar de entender todo lo que les platico. Porque gracias a ustedes he llegado más allá de dónde una vez me propuse.

A mi sobrino **Michelle Cruz** porque sigues haciendo mi vida más feliz.

A **Mercedes Barba Behrens** por toda la confianza y el apoyo que me brindó. Porque gracias a usted encontré las herramientas que me cambiaron de planeta y hoy puedo culminar este trabajo siendo feliz.

Al **Dr. Óscar Humberto Pérez** por la amistad que me has brindado en estos años. Siempre serás mi químico orgánico favorito.

A mis amigos de la licenciatura. Los quiero:

Maru Morales por seguir conmigo en todos los buenos y malos momentos.

Víctor Becerril porque me has enseñado que la amistad va más allá de la distancia.

Porque seguimos juntos a pesar de ir tomando caminos separados: **Kevin Alí** y **Elenita Giadans**. A **Kristo Hess** y **Mirzam Carreón**, que me siguieron acompañando en este camino de la maestría; al igual que **Eli Alpizar** y **Erika Cedillo**, quienes además me han apoyado para superar momentos tan difíciles para mí, gracias por siempre escucharme.

A mis amigos del laboratorio 212, porque siempre podía contar con ustedes, sobre todo en esos instantes en que sentía que ya no podía más. Los quiero:

Alfonso Rito, por estos años de amistad y los que faltan, por tantos ratos de diversión y esos consejos para cristalizar mis compuestos. Seguirás siendo mi pareja oficial de baile.

Daniel Páez, porque fuiste lo mejor en estos años de maestría. Gracias por esta gran amistad llena de risas y largas pláticas, por compartirme los mejores “rolones”.

Pedro David Sarmiento porque a pesar de todo estás conmigo. Gracias por toda la comprensión y la paciencia que me has tenido, por todas esas veces en que me has escuchado, pero sobre todo gracias por tu cariño, por la confianza y por todos esos momentos que has compartido conmigo. Te quiero.

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	I
RESUMEN	II
LISTA DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN OBTENIDOS	III
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES	8
2.1 El anillo de imidazol.....	8
Importancia biológica de los derivados de imidazol.....	10
2.2 Sulfonas.....	14
Interacciones por libre··· π	16
2.3 Derivado de imidazol 5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco).....	19
Compuestos de coordinación con el emizco.....	20
Justificación	23
Hipótesis	23
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo general.....	24
3.2 Objetivos particulares.....	24
CAPÍTULO 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL	25
4.1 Reactivos y disolventes.....	25
4.2 Instrumentación.....	25
4.3 Síntesis del ligante etil 5-metil-1-(2-(fenilsulfonil)etil)-4-imidazolcarboxilato (semizco).....	27
4.4 Síntesis de los compuestos de coordinación.....	28
4.5 Pruebas de estabilidad en disolución.....	32
4.6 Evaluación de la actividad citotóxica.....	33
CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
5.1 Caracterización del ligante semizco.....	34
5.2 Compuestos con un ligante coordinado.....	42
5.2.1 Compuestos tetraédricos.....	42
5.2.1 Compuesto de coordinación pentacoordinado [Cu(semizco)Br ₂] \cdot 0.5H ₂ O..	49

5.3	Compuestos con dos ligantes coordinados.....	52
5.3.1	Compuestos tetraédricos.....	52
5.3.2	Compuestos octaédricos.....	68
5.4	Compuestos con tres ligantes coordinados.....	75
5.4.1	Compuestos tetraédricos.....	75
5.4.2	Compuestos pentacoordinados y octaédricos.....	81
CAPÍTULO 6. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA.....		86
	<i>Actividad citotóxica en la línea celular de carcinoma humano HeLa.....</i>	<i>86</i>
	<i>Actividad citotóxica en la línea celular de carcinoma humano HCT-15.....</i>	<i>87</i>
	<i>Actividad citotóxica en la línea celular de carcinoma humano MCF-7.....</i>	<i>87</i>
CONCLUSIONES		89
REFERENCIAS.....		91
ANEXOS.....		94

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

°C	grado Celsius	Hz	Hertz
%T	porcentaje de transmitancia	IR	infrarrojo
μS	microsiemens	J	constante de acoplamiento
abz	albendazol	L	ligante
AcOEt	acetato de etilo	M	metal
ADN	ácido desoxirubonucleíco	max	máxima
acac	acetilacetato	mebz	mebendazol
as	asimétrica	mfsiz	2-Metil-1-(fenilsulfonil)etil-1H-imidazol
bzpr	2-bencimidazol propionato	mfsbz	2-Metil-1-(fenilsulfonil)etil-1H-benzimidazol
bztb	4-(bencimidazol-2-il)-3-butanato	MeOH	metanol
c	cuadruplete	mni	2-metil-5-nitroimidazol
clotri	clotrimazol	MHz	megahertz
d	doblete	nm	nanómetro
cal.	Calculado	ppm	partes por millón
cm	centímetro	RMN	resonancia magnética nuclear
dmsbz	5,6-dimetil-1-[2-(fenilsulfonil)etil]benzimidazol	ron	ronidazol
DMSO	dimetilsulfóxido	s	singulete
EtOH	etanol	t	triplete
exp.	experimental	tcnz	tioconazol
g	gramo	tnz	tinidazol
h	hora	UV-Vis	ultravioleta visible
HMBC	Conectividad heteronuclear a enlaces múltiples (Heteronuclear multiple bond connectivity)		
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple (Heteronuclear single quantum coherence)		

RESUMEN

En este trabajo de investigación se presenta la síntesis del nuevo ligante etil 5-metil-1-(2-(fenilsulfonil)etil)-4-imidazolcarboxilato (semizco), derivado del imidazol etil 5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) y fenil vinil sulfona, el cual se caracterizó mediante diversas técnicas analíticas y espectroscópicas.

Con dicho ligante se sintetizaron compuestos de coordinación utilizando los iones metálicos de Co^{2+} , Cu^{2+} y Zn^{2+} , y los contraiones Cl^- , Br^- y NO_3^- , con las estequiometrías 1:1, 1:2 y 1:4 M:L. Las sales metálicas usadas y las condiciones de reacción dieron lugar a una gran diversidad de compuestos, con diferentes números de coordinación, número de ligantes, geometrías, isomerías, y conformaciones.

De manera general, el metal utilizado dirige la geometría de la esfera de coordinación, de la estequiometría depende el número de ligantes presentes y el modo de coordinación. La presencia del halógeno es importante para la obtención de isómeros *cis* o en el caso de los compuestos con nitratos isómeros *trans*.

Se realizaron estudios de estabilidad en disolución por medio de la técnica de espectroscopía electrónica para los compuestos de cobre(II) y por resonancia magnética nuclear para los compuestos de zinc(II), en los cuales se observó que dichos compuestos son estables en disolución durante 24 h.

Por medio de la técnica de difracción de rayos X de monocristal fue posible obtener las estructuras del ligante y algunos compuestos de coordinación, donde se pudieron observar las diferentes conformaciones que adquiere el ligante libre y coordinado al centro metálico, debidas a interacciones de tipo par libre... π entre el oxígeno de la sulfona y la nube π del imidazol ($\text{S}=\text{O}\cdots\pi$). Se estudian las interacciones inter e intramoleculares presentes.

Se realizó una comparación estructural y espectroscópica de los compuestos de coordinación del emizco y del nuevo derivado sulfonado semizco, con la finalidad de seleccionar los compuestos aptos para evaluar la actividad biológica en las líneas celulares de carcinoma humano HeLa (cérvix y útero), HCT-15 (colon), y MCF-7 (mama) y observar el efecto de la sulfona en la actividad citotóxica.

LISTA DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN OBTENIDOS

- [Cu(semizco)Cl₂] \cdot 1.5H₂O **(1)**
- [Zn(semizco)Cl₂] \cdot 2H₂O **(2)**
- [Zn(semizco)Br₂] **(3)**
- [Cu(semizco)Br₂] \cdot 0.5H₂O **(4)**
- [Co(semizco)₂Cl₂] \cdot 2CH₃CN **(5)**
- [Co(semizco)₂Br₂] \cdot 2H₂O **(6)**
- [Zn(semizco)₂Cl₂] \cdot H₂O **(7)**
- [Zn(semizco)₂Br₂] **(8)**
- [Co(semizco)₂(H₂O)₂](NO₃)₂ \cdot H₂O **(9)**
- [Cu(semizco)₂Cl₂] **(10)**
- [Cu(semizco)₂Br₂] **(11)**
- [Cu(semizco)₂(H₂O)₂](NO₃)₂ **(12)**
- [Co(semizco)₃]Cl₂ **(13)**
- [Co(semizco)₃]Br₂ **(14)**
- [Zn(semizco)₃]Cl₂ **(15)**
- [Zn(semizco)₃]Br₂ **(16)**
- [Co(semizco)₃](NO₃)₂ **(17)**
- [Cu(semizco)₃]Cl₂ \cdot H₂O **(18)**
- [Cu(semizco)₃]Br₂ **(19)**
- [Cu(semizco)₃](NO₃)₂ **(20)**

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

La química inorgánica medicinal comenzó a finales de los años 60 con el descubrimiento de la actividad biológica del *cis*-platino.^[1] A partir de entonces, a pesar de que las moléculas orgánicas dominan el mercado farmacéutico, se han desarrollado una gran cantidad de compuestos de coordinación para su uso como metalofármacos con fines terapéuticos para enfermedades como el cáncer, la diabetes, enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, debido a que poseen propiedades únicas en comparación con los medicamentos orgánicos comunes.^[2,3]

Uno de los principales campos de estudio de la química medicinal ha sido el desarrollo de compuestos con actividad anticancerígena, ya que el cáncer ha despertado una gran atención en el mundo debido a que es uno de los más grandes problemas para la salud humana. Se caracteriza por un crecimiento incontrolado de las células del cuerpo, dando lugar a la formación de tumores que se han dividido en:^[4]

- *Tumores benignos*, es decir, el crecimiento celular es potencialmente rápido, pero no es mortal.
- *Tumores malignos*, que tienen la capacidad de invadir los tejidos que se encuentran alrededor, desplazándolos y destruyéndolos. Además, tienen la capacidad de reproducir o extender la enfermedad a otras partes del cuerpo, conduciendo a la muerte.

Actualmente, la terapia con derivados del *cis*-platino es un tratamiento estándar contra muchos tipos de cáncer como cervical, testicular, mama, próstata, estómago, entre otros. A su vez, el *cis*-platino ha dado lugar a la generación de diversos fármacos basados en platino(II) con la misma finalidad farmacéutica, tal es el caso del carboplatino y el oxaliplatino (figura 1), los cuales a pesar de poseer una excelente actividad anticancerígena, presentan algunos inconvenientes como baja selectividad y resistencia temprana al fármaco, incluso después de los primeros ciclos terapéuticos.^[1, 3] Además, causan algunos efectos secundarios como nefrotoxicidad (daño severo al riñón), lo cual está relacionado con la presencia del platino que tiende a unirse a las enzimas renales a través de los átomos de azufre, dejándolas inactivas.^[5-7]

La química inorgánica medicinal ha buscado reemplazar los medicamentos basados en platino(II) por anticancerígenos más eficaces, haciéndolos más específicos al objetivo deseado y reduciendo la toxicidad, modificando los ligantes y el centro metálico.^[1,5,6]

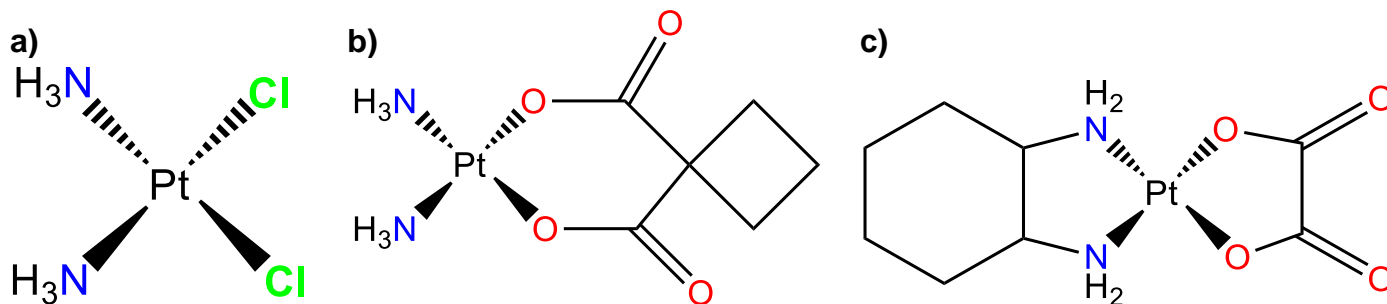


Figura 1. Estructuras del a) *cis*-platino, b) carboplatino y c) oxaliplatino.

El uso de metales esenciales en el desarrollo de compuestos anticancerígenos presenta una serie de ventajas como:^[2,6,8,9]

- **Diversidad de estructura:** A diferencia de las moléculas orgánicas, los compuestos de coordinación pueden adquirir una gran diversidad de geometrías e intercambiar fácilmente de una geometría a otra y pueden adquirir diversos números de coordinación.
- **Interacciones metal-ligante:** Las propiedades termodinámicas y cinéticas permiten el intercambio de ligantes, lo que permite la interacción con moléculas biológicas.
- **Capa d parcialmente llena:** Esto le permite al metal una gran diversidad de propiedades electrónicas y magnéticas.
- **Actividad redox:** Da lugar a nuevos mecanismos de acción en los procesos biológicos.
- **Naturaleza bioesencial:** La selección de algunos metales de transición por la naturaleza para llevar a cabo procesos biológicos en diversas proteínas y metaloenzimas reduce su toxicidad.

Por lo anterior, varios compuestos a base de metales han presentado propiedades anticancerígenas prometedoras, algunos ya se encuentran en fase clínica para su tratamiento y otros en ensayos clínicos.

En años recientes, los compuestos de coordinación de cobre(II) han sido una alternativa al *cis*-platino como agentes antitumorales debido a sus propiedades redox, unidos a una gran variedad de ligantes donadores por nitrógeno, oxígeno o azufre, basándose en el supuesto de que el cobre es menos tóxico para las células normales que para las cancerosas debido a su naturaleza bioesencial, siendo capaces de dar una respuesta diferencial entre las células normales y tumorales.^[5, 6]

Una geometría cuadrada plana en los compuestos de cobre(II) permite la presencia de sitios vacantes de coordinación para su unión con los átomos de nitrógeno u oxígeno de los pares de bases del ADN, esto lo logra con ayuda de ligantes planos que puedan intercalarse entre los pares de bases, estabilizando la unión por interacciones no covalentes.^[10]

Diversas investigaciones han demostrado que el mecanismo de acción de algunos compuestos anticancerígenos es a través de su intercalación con el ADN, conduciendo a una modificación de conformación, deteniendo el ciclo celular y dando lugar a la muerte celular.^[1,5] De esto deriva la importancia de los ligantes utilizados, ya que si contienen grupos que permitan interacciones por puentes de hidrógeno, electrostáticas, apilamientos $\pi \cdots \pi$, pueden conferir selectividad, conformaciones y reconocimiento de secuencias específicas del ADN intercalando los grupos heterocíclicos aromáticos con los pares de bases.^[10, 11] Además, los ligantes también tienen gran influencia en la termodinámica y la cinética de los compuestos de coordinación, por lo que la modificación o sustitución de los ligantes da lugar a nuevas actividades biológicas.^[2]

Para determinar el tipo de interacción de los compuestos metálicos con el ADN se utilizan diversas técnicas espectroscópicas como UV-Vis, fluorescencia, así como dicroísmo lineal y circular. En estudios de UV-Vis, se ha observado que cuando el compuesto se intercala con el ADN hay un desplazamiento en el espectro electrónico hacia el rojo y un hipocromismo de la banda, es decir absorben menos luz ultravioleta que las bases que no se intercalan. En tanto que las interacciones no intercaladas producen un efecto hipercrómico, aumento en la intensidad de la banda, por lo que mediante la titulación por UV-Vis se puede determinar el modo de unión al ADN de estos compuestos.^[10]

En el grupo de investigación se ha estudiado el modo de unión al ADN de compuestos de coordinación de cobre(II) con los ligantes bencimidazólicos 2-bencimidazol propionato (bzpr) y 4-(bencimidazol-2-il)-3-butanato (bztb). Se encontró que los compuestos mononucleares $[\text{Cu}(\text{bzpr})_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{bztb})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se unen al ADN por medio de interacciones intercalativas.^[12] En la figura 2 se muestran ambas estructuras.

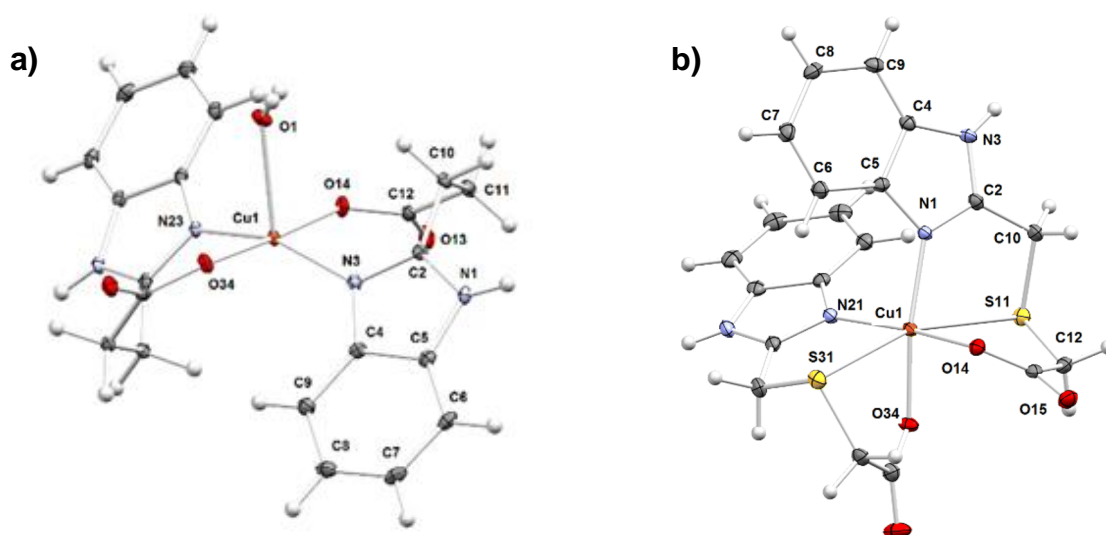


Figura 2. Estructuras moleculares de los compuestos a) $[\text{Cu}(\text{bzpr})_2(\text{H}_2\text{O})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y b) $[\text{Cu}(\text{bztb})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.^[12]

Los llamados compuestos aromáticos clip-fenantrolina contienen dos moléculas de fenantrolina unidos entre ellos por cadenas de éteres a través de las posiciones C2 o C3; de forma libre han presentado actividad antiproliferativa. Sin embargo, cuando se forman los compuestos de coordinación con cobre(II) la actividad aumenta dramáticamente. El compuesto de cobre(II) con el ligante 2-propil-clip-fen (figura 3) tiene un valor de IC_{50} de $2 \mu\text{M}$ en células de leucemia L1210, que es por lo menos 50 veces más bajo que el ligante libre ($\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$). Se ha demostrado que esto se logra a través de la intercalación con el ADN.^[13]

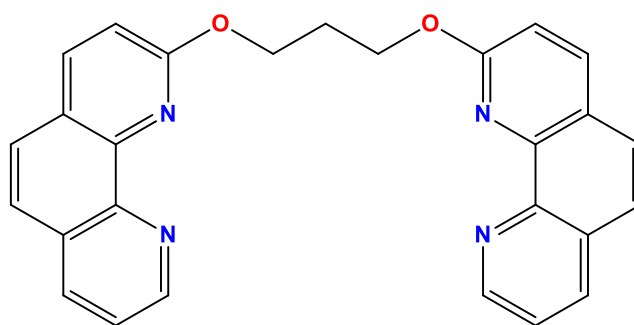


Figura 3. Estructura del ligante 2-propil-clip-fen.

Por otro lado, las casiopeínas también han sido una alternativa en el tratamiento de cáncer. Son una familia de compuestos de coordinación de cobre(II) de fórmula $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{O-N})](\text{NO}_3)_2$ y $[\text{Cu}(\text{N-N})(\text{O-O})](\text{NO}_3)_2$, donde los ligantes N-N son derivados de fenantrolina sustituidos (1,10-fenantrolina o 2,2'-bipiridina), los grupos O-O son acetilacetato o salicilaldehído, los grupos O-N son alaninato o glicinato.^[14, 15] En la figura 4 se muestra un ejemplo de casiopeínas.

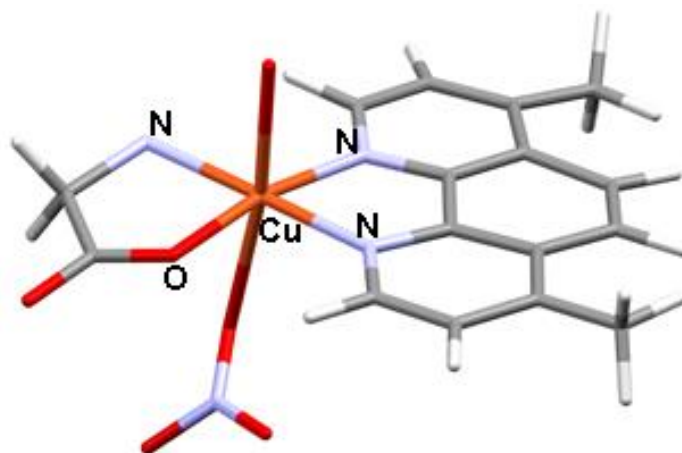
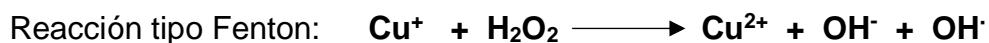


Figura 4. Estructura de la casiopeína acua(4,7-dimetil-1,10-fenantrolina)(glicinato)(nitrato)cobre(II).^[15]

Las casiopeínas han presentado actividad citotóxica *in vitro* e *in vivo*, debido a la generación de especies reactivas de oxígeno que al unirse al ADN lo dañan.^[16] Esto se debe a un proceso redox conocido como reacciones Fenton, cuando el ion metálico involucrado es hierro y reacciones tipo Fenton, cuando se involucra otro metal. En la reacción de Fenton, el Fe^{2+} reacciona con peróxido de hidrógeno (producido por las enzimas oxidasas) para oxidarse a Fe^{3+} y generar las especies reactivas de oxígeno (radical hidroxilo) que provocan el daño al ADN y muerte celular.^[17]



Estas reacciones ocurren simultáneamente con el proceso conocido como Haber-Weiss donde un anión radical superóxido reacciona con el Fe^{3+} para reducirlo a Fe^{2+} y generar oxígeno.



Se han diseñado ligantes bis-(bencimidazol)amina, con dos bencimidazoles unidos a través de una amina cuyo tercer sustituyente se ha variado con un átomo de hidrógeno (L^1), un metil fenilo (L^2), un tiofeno (L^3), o un tioéter aromático (L^4), como se muestra en la figura 5.^[18]

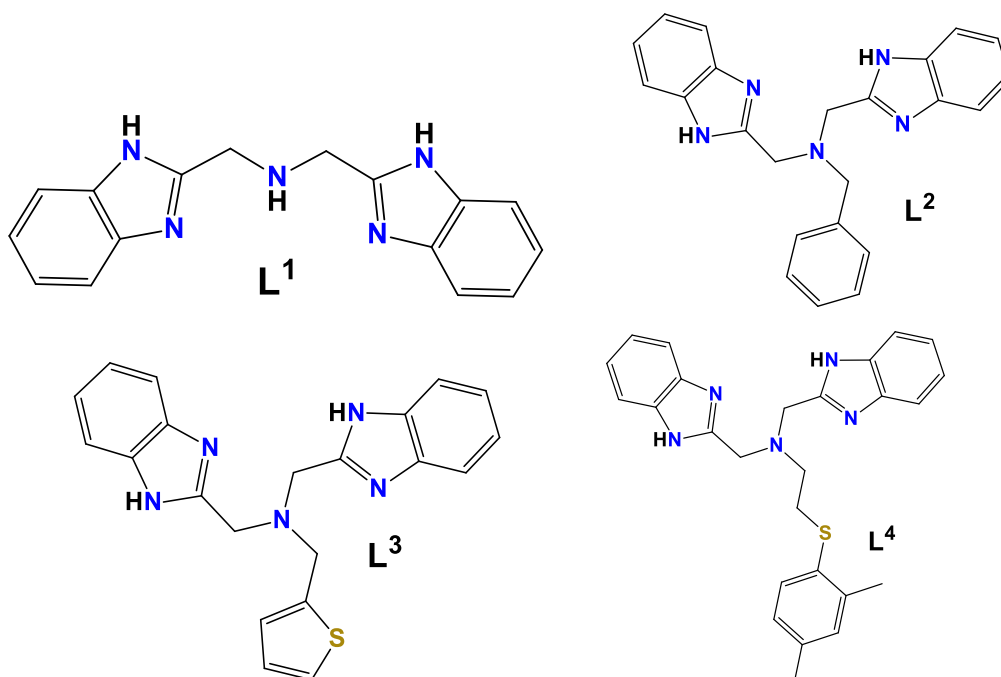


Figura 5. Estructura de los ligantes bis-(benzimidazol)amina.

Los compuestos de coordinación de cobre(II) con los ligantes anteriores fueron probados en las líneas celulares de leucemia murina P388, WeHI-3 y Raw 264.7, así como en células de leucemia humana K562 y en células sanas de médula ósea murina. En dichos estudios se encontró que el compuesto $[\text{CuL}^3\text{ClO}_4(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (figura 6) era el más activo en las células humanas de K562 presentando un valor de $\text{IC}_{50} = 29.33 \mu\text{M}$, el cual a pesar de no ser un valor menor al del *cis*-platino ($14.9 \mu\text{M}$) se considera que es prometedor ya que presenta un efecto inhibitorio razonable comparado con la baja toxicidad que tiene en las células sanas de médula ósea. En esta investigación se concluyó que la disposición planar entre los ligantes y el ion cobre(II) no es requisito indispensable para presentar actividad biológica.^[18]

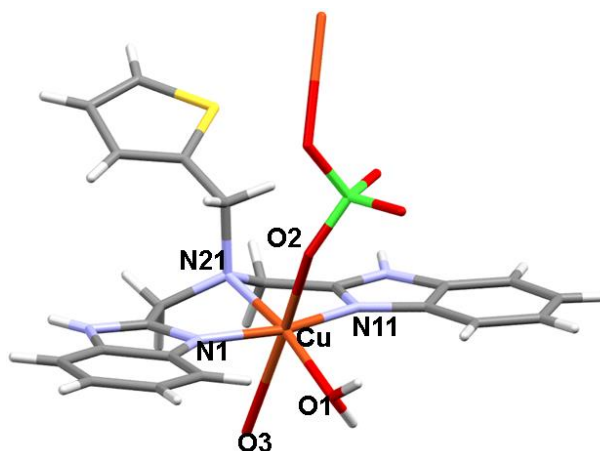


Figura 6. Estructura del compuesto $[\text{CuL}^3\text{ClO}_4(\text{H}_2\text{O})]\text{ClO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ con actividad en células de leucemia humana.^[18]

Otro enfoque ha sido utilizar medicamentos de uso comercial como ligantes en la síntesis de compuestos de coordinación de cobre(II), para su evaluación como agentes anticancerígenos. En el grupo de investigación se ha estudiado el albendazol (abz) que se utiliza en el tratamiento contra helmintos, este ligante es un derivado de bencimidazol que actúa de forma bidentada a través del nitrógeno bencimidazólico y un átomo de oxígeno de carbamato, además posee una cadena de tioéter. Su compuesto de coordinación con cobre(II) $[\text{Cu}(\text{abz})\text{Br}_2]$ presentó actividad antineoplásica en la línea celular HeLa (cervix, útero) con un valor de $\text{IC}_{50}=0.27 \mu\text{g/mL}$, mejor que el *cis*-platino ($1.24 \mu\text{g/mL}$). Por otro lado, el compuesto $[\text{Cu}(\text{mebz})(\text{H}_2\text{O})\text{Br}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ derivado del antihelmíntico mebendazol (mebz) también presentó un mejor efecto inhibitorio con valor de $\text{IC}_{50}=0.42 \mu\text{g/mL}$, este ligante difiere en estructura con el albendazol por la presencia de una cetona aromática en lugar del tioéter.^[19] En la figura 7 se presentan las estructuras de los antihelmínticos y sus compuestos de coordinación.

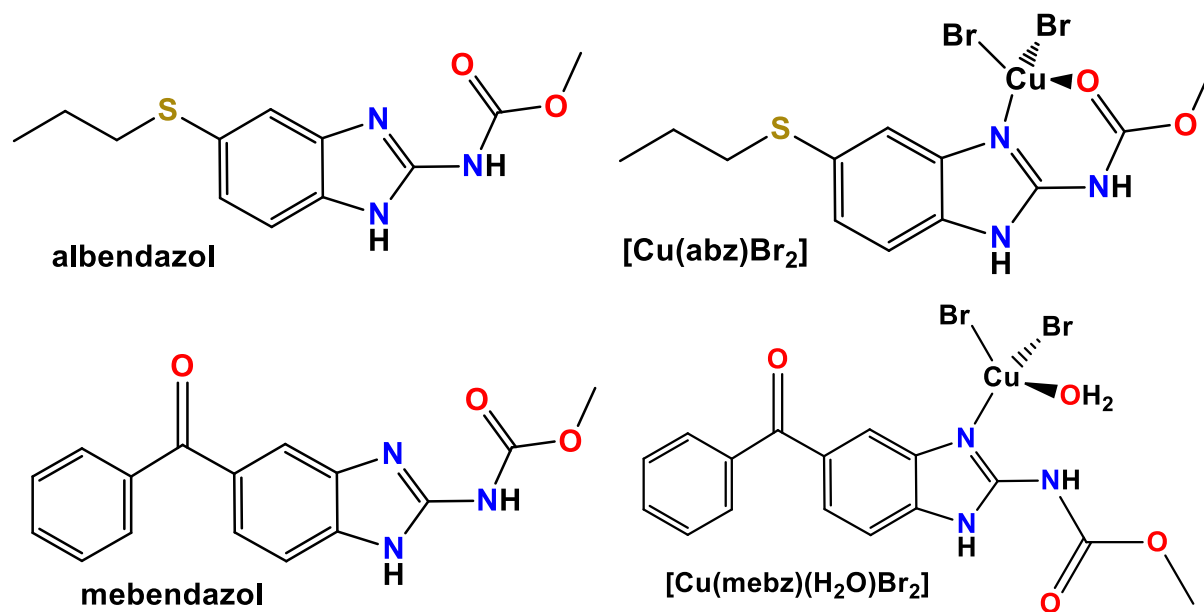


Figura 7. Estructura de los antihelmínticos albendazol y mebendazol y compuestos de coordinación con Cu^{2+} con actividad citotóxica.

Como una nueva contribución en el campo de estudio del efecto de los ligantes aromáticos donadores por nitrógeno en el diseño de compuestos con actividad citotóxica, en este trabajo se sintetizaron compuestos de coordinación a partir de un derivado del imidazol sustituido con una fenil sulfona. Además, se evaluó la actividad citotóxica en compuestos de cobre(II) y zinc(II) con la finalidad de observar el efecto de los sustituyentes a través de un incremento o disminución de la actividad.

CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES

Desde el descubrimiento del imidazol en la década de 1840 se han desarrollado y estudiado numerosos derivados debido a sus diversas aplicaciones como; medicamentos, agroquímicos, receptores artificiales, ligantes, catalizadores biomiméticos, entre otros.^[9]

Es en el área de química medicinal donde se ha avanzado más en la investigación de estos compuestos, por lo que actualmente existe una gran variedad de fármacos de uso comercial basados en imidazol.

En este capítulo se describe al anillo de imidazol y la importancia biológica de sus derivados. De manera particular, se presentan los compuestos de coordinación sintetizados a partir del derivado etil 5-metil-4-imidazolcarboxilato, así como la importancia biológica de las sulfonas. Ambas moléculas son precursoras del ligante utilizado en este proyecto.

2.1 El anillo de imidazol

El imidazol es un anillo heterocíclico de cinco miembros; posee tres átomos de carbono y dos de nitrógeno. Esta molécula puede presentar tautomería protónica, es decir, el intercambio de protón entre los nitrógenos de las posiciones 1 y 3 separados por un metileno (figura 8a).

Es considerado como un sistema aromático debido a que posee seis electrones π deslocalizados, dos de ellos provienen del nitrógeno protonado y uno de cada átomo restante en el anillo, como se representa en la figura 8b.

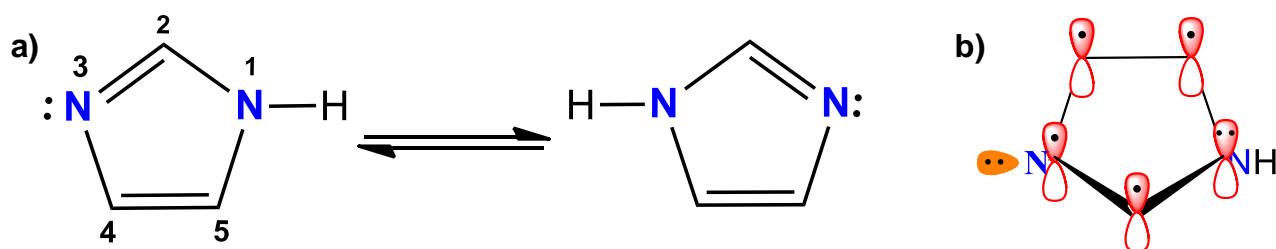


Figura 8. a) Tautomería presente en el anillo de imidazol y b) representación del sistema π de electrones.

Este compuesto es considerado como anfótero, ya que posee propiedades de ácido ($pK_a=7.00$) y base ($pK_b=12.58$), ambos de carácter débil, es una molécula altamente polar, con un momento dipolar de 3.61 D y bastante soluble en agua y en diversos disolventes polares.^[20,21]

Debido al par electrónico libre en el nitrógeno 3 este anillo puede actuar como ligante monodentado, coordinándose a diversos iones metálicos.^[9,22] Sin embargo, diversas sustituciones en las posiciones 2 o 4 pueden dar lugar a la generación de ligantes bidentados.

En el grupo de trabajo se han investigado varios derivados imidazólicos como el ligante ronidazol (ron), mostrado en la figura 9a; es un ligante bidentado debido a la presencia de un metil carbamato en la posición 2, también está sustituido en la posición 1 por un grupo metilo y en la posición 5 por un grupo nitro. Su capacidad de coordinarse a través del nitrógeno imidazólico y del grupo carbamato, ya sea por el oxígeno carbonílico O10 o el oxígeno vecino O7, da lugar a la formación de anillos de 7 miembros como en el compuesto $[\text{Cu}(\text{ron})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ o de 5 miembros como en el caso de $[\text{Hg}(\text{ron})_2\text{Cl}_2]$ (figura 9a y 9b) donde se obtuvieron ambos modos de coordinación, mono y bidentado, del ligante.⁽²³⁾

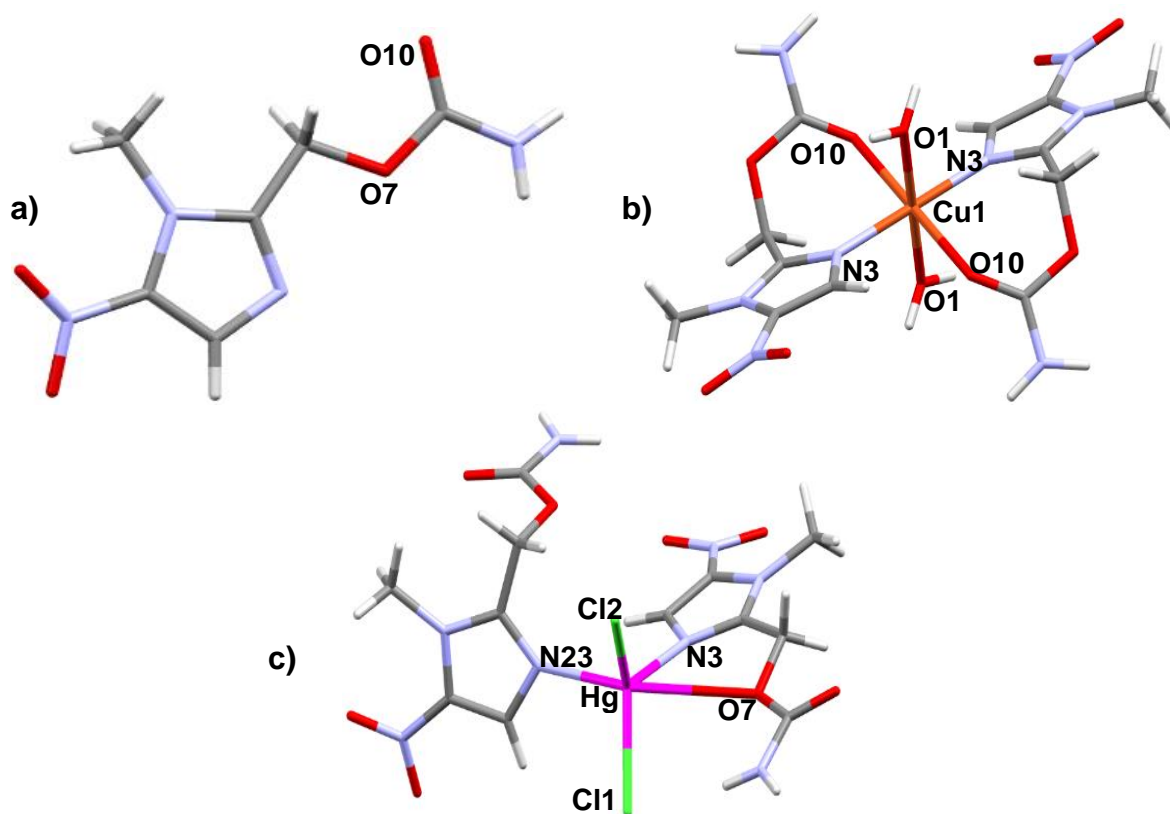


Figura 9. Estructuras del ligante a) ronidazol y sus compuestos de coordinación b) $[\text{Co}(\text{ron})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ y c) $[\text{Hg}(\text{ron})_2\text{Cl}_2]$.^[23]

Otro ejemplo de ligante bidentado es el 2-metil-5-nitroimidazol (mni) que se coordina no sólo por el nitrógeno de la posición 3, sino también por un oxígeno del grupo nitro de la posición 4, dando lugar a un anillo quelato de 5 miembros, como en el caso del compuesto $[\text{Cu}(\text{mni})_2\text{Cl}_2]$ donde se coordinan dos ligantes de forma bidentada y dos átomos de cloro en la posición *trans* en una geometría octaédrica (figura 10).^[24,25]

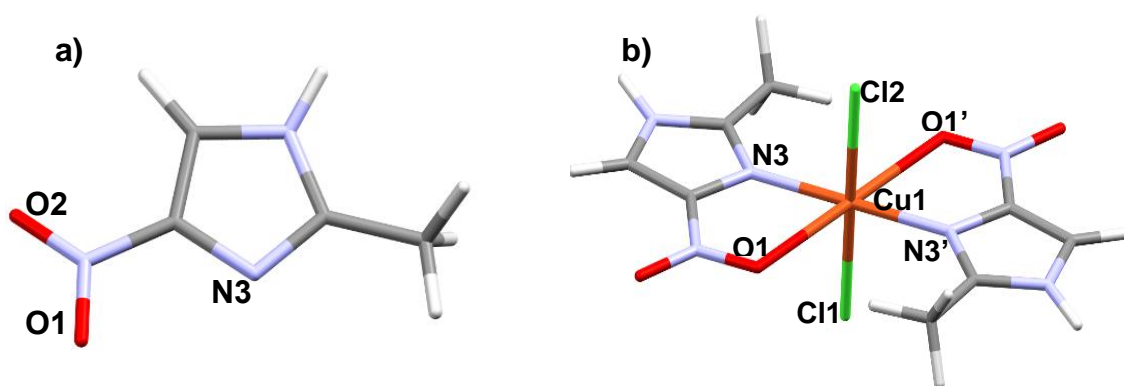


Figura 10. Estructuras del ligante a) 2-metil-5-nitroimidazol y el compuesto de coordinación b) $[\text{Cu}(\text{mni})_2\text{Cl}_2]$.^[25]

Importancia biológica de los derivados de imidazol

El imidazol ha sido objeto de estudio debido a que juega un papel relevante dentro de la bioquímica al ser componente de diversas biomoléculas, como son las bases púricas, la histamina y el aminoácido histidina.

La histamina (figura 11a) es un imidazol natural presente en el cuerpo, dentro de sus funciones se encuentran; la modulación del dolor, la ingesta de alimentos y agua, la regulación del ritmo cardiaco y del sueño, así como los procesos cognitivos. El receptor encargado de modular la liberación neuronal de la histamina es llamado H_3 . Los antagonistas de este receptor (figura 11b) pueden ser usados para el tratamiento de Alzheimer, trastorno hiperactivo de déficit de atención, esquizofrenia, depresión y epilepsia. Algunos de estos antagonistas involucran al grupo imidazol y a las sulfamidas, los cuales son bastante afines al receptor, además no se han encontrado problemas toxicológicos.^[26]

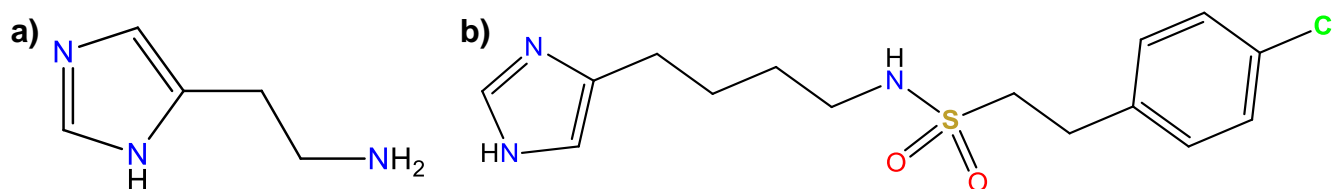


Figura 11. a) Estructura del aminoácido histamina, b) ejemplo de derivado sulfonado antagonista del receptor H_3 .

La diversidad en la actividad biológica en los derivados del imidazol se debe a que, al poseer el sistema π , es capaz de formar diversas interacciones débiles, lo cual le permite unirse fácilmente a una gran variedad de enzimas y receptores en sistemas biológicos por medio de puentes de hidrógeno, apilamientos $\pi \cdots \pi$, ion \cdots dipolo, catión $\cdots \pi$, efectos hidrofóbicos, fuerzas de van der Waals, etc.^[9]

En diversos derivados sintéticos del imidazol se han encontrado propiedades farmacológicas como:^[26-30]

- Antiviral
- Citotóxica
- Antibiótica
- Antifúngica
- Antibacteriana
- Antimicrobiana
- Antiinflamatoria

Además, algunos medicamentos actualmente administrados son; la cimetidina y el etomidato. El primero de ellos es usado en el tratamiento de úlceras, destaca por la presencia de un grupo metilo en la posición 5, así como la presencia de una cadena azufrada en la posición 4. Mientras que el etomidato, utilizado como anestésico, contiene un grupo éster en la posición 5 (figura 12).^[28]

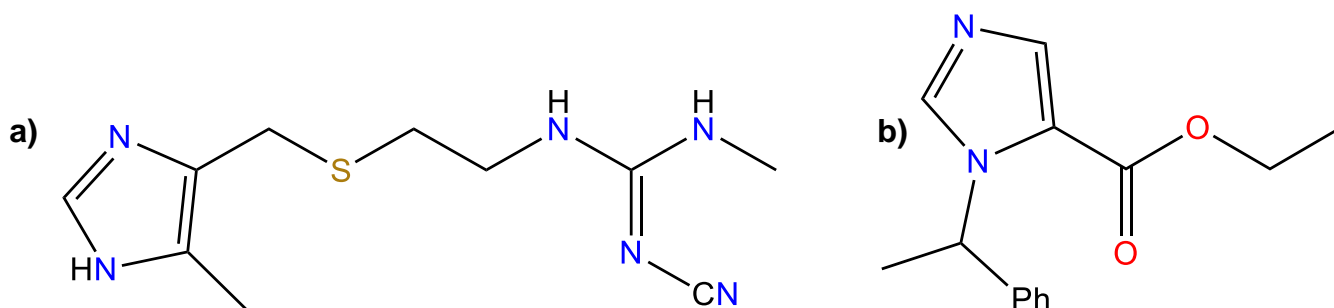


Figura 12. Estructuras de los medicamentos imidazólicos a) cimetidina y b) etomidato.

Otros medicamentos que se pueden encontrar de manera comercial son: clotrimazol, tioconazol y miconazol que actúan como antifúngicos,^[31,32] o tinidazol y mebendazol utilizados como antihelmínticos.^[23,33-36]

Debido al uso farmacológico de los derivados de imidazol y la importancia biológica que poseen algunos metales de transición, los químicos medicinales se han interesado en la síntesis de compuestos de coordinación con ligantes imidazólicos, los cuales han presentado diversas actividades biológicas prometedoras.

Por ejemplo, el antifúngico clotrimazol (clotri), un derivado de imidazol sustituido en la posición 1 con un carbono que contiene tres anillos de fenilo, ha sido utilizado como ligante en la síntesis de compuestos de coordinación con diversos iones metálicos (figura 13). Sin embargo, los derivados de cobre(II) con geometría tetraédrica $[\text{Cu}(\text{clotri})_2\text{Cl}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{clotri})_2\text{Br}_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Cu}(\text{clotri})_2\text{NO}_3]\text{NO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ han sido más activos que el *cis*-platino en las líneas celulares de cáncer humanas HeLa (cervicouterino), PC3 (próstata) y HCT-15 (colon), los valores de IC_{50} que se presentan

en la tabla 1. La actividad del ligante libre también fue probada en estas líneas celulares y se observó que sólo en la línea PC3 presenta una mejor actividad que el *cis*-platino. Se ha comprobado que el éxito en la actividad biológica de estos compuestos de coordinación de cobre(II) se debe a la generación de especies reactivas de oxígeno,^[31] como se explicó en el capítulo anterior con las casiopeínas.

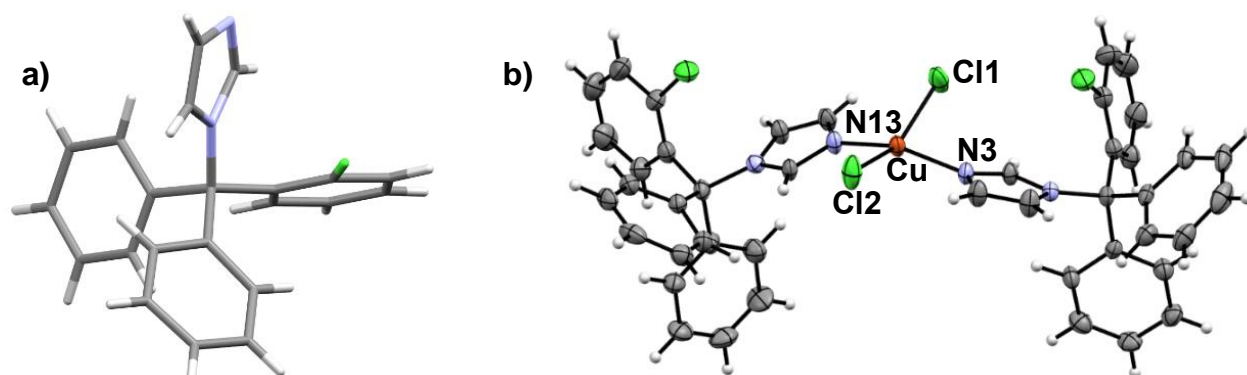


Figura 13. Estructura del a) clotrimazol y b) el compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\text{clotri})_2\text{Cl}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ con actividad en las células de PC3.^[31]

Tabla 1. Valor de IC_{50} para los compuestos de coordinación con clotrimazol.

Compuesto	Línea celular/ IC_{50} (μM)		
	HeLa	PC3	HCT-15
Clotrimazol (clotri)	12.4	12.3	52.3
$[\text{Cu}(\text{clotri})_2\text{Cl}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	6.8	6.3	15.4
$[\text{Cu}(\text{clotri})_2\text{Br}_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$	3.9	4.9	6.5
$[\text{Cu}(\text{clotri})_3\text{NO}_3]\text{NO}_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3.5	8.2	4.8
<i>cis</i> -platino	5.2	19.0	4.6

El antifúngico tioconazol (tcnz) es un imidazol sustituido en la posición 1 que además contiene un anillo de fenilo y uno de tiofeno; también se ha utilizado en la síntesis de compuestos de coordinación que han tenido buena actividad citotóxica, como el derivado octaédrico $[\text{Cu}(\text{tcnz})_4\text{Cl}_2]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ que presentó un valor de IC_{50} de $3.10 \mu\text{g}/\text{mL}$ contra las células HeLa.^[32] En la figura 14 se presentan ambas estructuras.

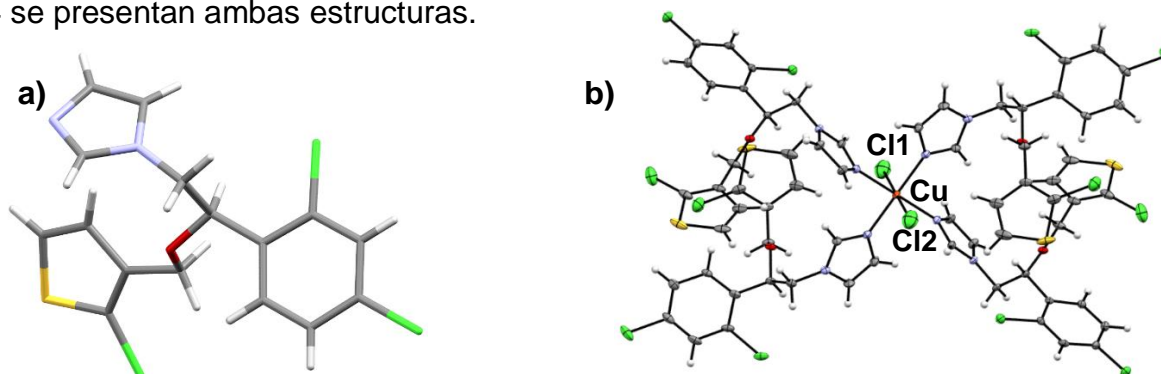


Figura 14. Estructuras a) del ligante tioconazol y b) el compuesto $[\text{Cu}(\text{tcnz})_4\text{Cl}_2]\cdot 8\text{H}_2\text{O}$ activo en células de HeLa.^[32]

El antihelmíntico tinidazol (tnz), que además de un anillo de imidazol, contiene como sustituyente un grupo sulfona, ha sido utilizado en la síntesis de compuestos de cobre(II) con halogenuros a partir de los cuales se han obtenido compuestos de fórmula mínima $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{X}_2]$ ($\text{X}=\text{Cl}^-$, Br^-), cuya geometría es tetraédrica. El compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ presentó un conformero cinético (verde) y uno termodinámico (amarillo). En la estructura de rayos X del compuesto cinético se encontró que se estabiliza por medio de interacciones intermoleculares $\text{Cl}\cdots\pi$, entre los átomos de cloro y los anillos de imidazol de una molécula vecina, como puede observarse en la figura 15. Los cristales del conformero termodinámico presentaron en su estructura nuevas interacciones intermoleculares, principalmente una interacción intramolecular par libre $\cdots\pi$ bifurcada entre el grupo sulfona y los dos anillos de imidazol coordinados ($\text{S}=\text{O}\cdots\pi$). Por medio de cálculos computacionales se encontró que el compuesto termodinámico es más estable que el compuesto cinético por 12.96 kcal/mol.^[33,37]

En el ligante libre la interacción par libre $\cdots\pi$ no se presenta, ya que mantiene una conformación abierta como en el compuesto cinético. Sin embargo, estudios computacionales permitieron observar que al protonar la posición 1 del anillo de imidazol, con la finalidad de simular la coordinación a un centro metálico, el átomo de oxígeno de la sulfona se dirigía hacia la formación de dicha interacción, compensando la deficiencia electrónica del anillo.^[37]

Los compuestos de coordinación fueron evaluados *in vitro* contra los helmintos *dactylogyride* en huachinango, en estos estudios se encontró que el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ fue el más activo, por lo que se le realizaron las pruebas *in vivo*. Estas pruebas se realizaron suministrando el compuesto directamente en el agua del tanque permitiendo la exposición directa del compuesto con las branquias de los peces, que es donde se localizan los helmintos. Tras 8 h del estudio se observó una mortalidad del 95% de los helmintos.^[37]

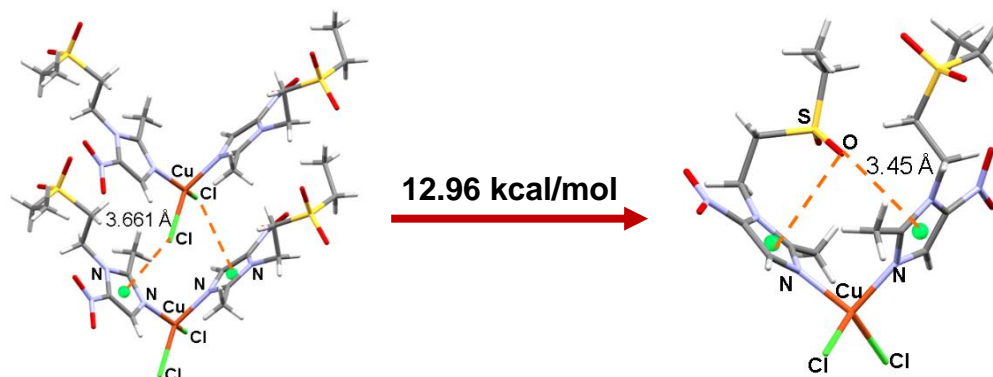


Figura 15. Compuestos cinético (izquierda) y termodinámico (derecha) del compuesto de coordinación $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$.^[33]

Recientemente, se investigó la interacción de los compuestos de cobre(II) de tinidazol con el ADN. Se encontró que los compuestos se unen al zurco mayor del ADN y mediante una reacción tipo Fenton se generan especies reactivas de oxígeno provocando la ruptura del ADN.^[33]

En la literatura se ha reportado un compuesto de coordinación dinuclear de cobre (figura 16) que además de tener como ligante al imidazol tiene una base de Schiff combinada con taurina (compuesto azufrado). Ambos átomos de cobre presentan una geometría de bipirámide trigonal y se encuentran puenteados por los átomos de oxígeno de la taurina. La actividad anticancerígena de este compuesto fue estudiada en las líneas celulares de carcinoma humano MGC-803 (cáncer gástrico) y BEL-7404 (cáncer de hígado), presentando los valores de IC₅₀ 13.2 μM y 34.1 μM, respectivamente, los cuales resultaron ser mejores que el *cis*-platino (26.4 μM para MGC-803 y 96.0 μM BEL-7404). Además, por medio de un estudio de espectroscopía UV-Vis se demostró que este compuesto interactúa con el ADN por medio de interacciones $\pi \cdots \pi$, ya que presentó hipocromismo.^[5]

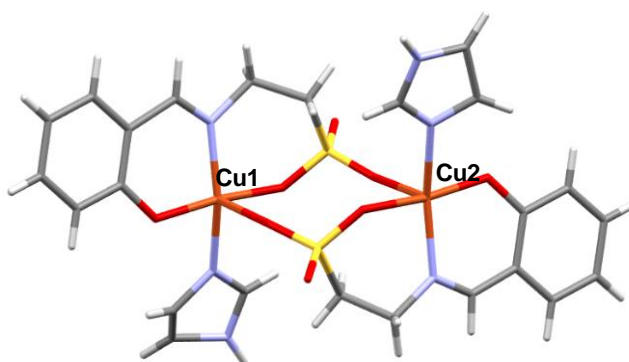


Figura 16. Compuesto de coordinación derivado de la taurina e imidazol.^[5]

En algunos casos se ha encontrado que el imidazol o sus derivados pueden tener una mejor actividad biológica si se combinan con los grupos sulfona, ya que estos últimos son famosos por su actividad de amplio espectro.^[27] Por lo que a continuación se discutirán algunos aspectos relevantes de las sulfonas.

2.2 Sulfonas

Las sulfonas son compuestos orgánicos de azufre S-dióxidos de éter representadas por la fórmula general R-S(O)₂-R', donde R y R' son grupos orgánicos (figura 17). El grupo sulfona ha sido estudiado debido a que son intermediarios sintéticos en la formación de moléculas biológicamente activas. Diversos fármacos que poseen al grupo sulfona se utilizan en el tratamiento de lepra, dermatitis y tuberculosis. Adicionalmente, poseen algunas actividades terapéuticas como antibacterianos,

antifúngicos, anti-VIH, antiinflamatorios, inhibidores de la cisteína proteasa, anticancerígenos, entre otros.^[38]



Figura 17. Estructuras de la sulfona y la vinil sulfona.

En particular, las vinil sulfonas han sido ampliamente utilizadas en el desarrollo de principios activos, debido a su capacidad para actuar como inhibidores de muchos tipos de cisteínas proteasas. Las vinil sulfonas llevan a cabo una gran variedad de reacciones en particular las llamadas tipo Michael, ya que la capacidad de la sulfona de atraer electrones genera una deficiencia electrónica en el doble enlace convirtiéndolo en un buen electrófilo. Para estas reacciones el nitrógeno de las aminas ha sido ampliamente utilizado como nucleófilo, requiriendo de un catalizador básico para su desprotonación.^[39]

Existe una familia de genes denominados RAS que se encargan de regular el crecimiento celular y la apoptosis. Formas mutadas de este gen (KRAS, HRAS y NRAS) se han encontrado en el 30% de los cánceres humanos, dicha mutaciones hacen que las células cancerígenas se multipliquen y diseminen por el cuerpo.^[40] Estos genes son altamente prevalentes en el 90% de cáncer de páncreas, 40% de cáncer de pulmón y 50% de cáncer de colon. Las proteínas farnesil transferasas son las encargadas de anclar a los genes RAS a la membrana celular, un paso esencial para que lleven a cabo su función, por lo tanto, los inhibidores de las farnesil transferasas se han convertido en una nueva estrategia para el tratamiento contra el cáncer.^[41,42]

Se han realizado estudios computacionales sobre el mecanismo de acción de diversos derivados de sulfona como inhibidores de la metaloenzima de zinc farnesil transferasas, sustituidos con diversos grupos orgánicos, principalmente con anillos de imidazol. Se encontró que estas moléculas pueden inhibir la actividad de la metaloenzima a través de un enlace de coordinación al zinc entre los átomos de nitrógeno provenientes de aminas o imidazoles; la presencia de la molécula se estabiliza por medio de puentes de hidrógeno con los residuos de aminoácido como se muestra en la figura 18. Todos los compuestos fueron probados en la línea celular humana de mama MCF-7, presentando valores de IC₅₀ cercanos y por debajo de la referencia doxorubicina, por lo que son buenos candidatos como agentes anticancerígenos.^[43]

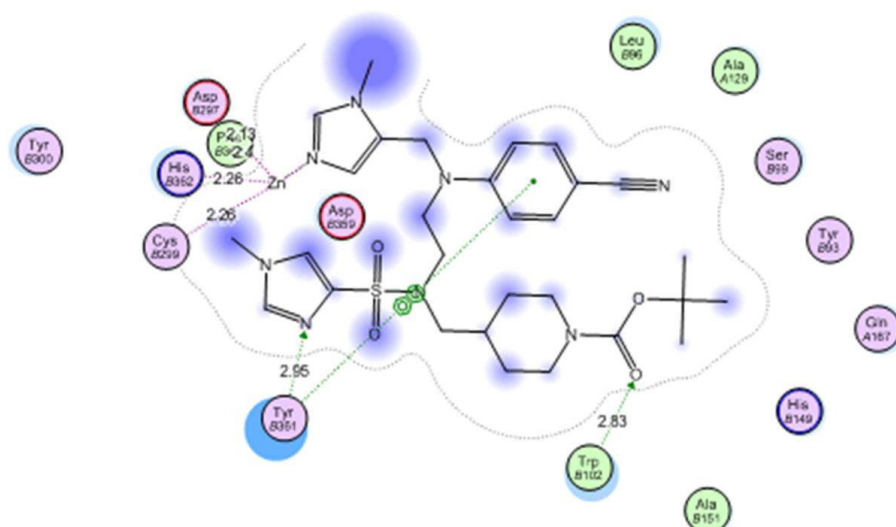


Figura 18. Mecanismo de acción de derivados de la sulfona como inhibidores de la farnesil tranferasa.^[43]

Premakumari y colaboradores sintetizaron una variedad de compuestos con el grupo sulfona, encontrando que el compuesto más activo en las líneas celulares humanas NCI-H1299 (cáncer de pulmón) y PC3 (cáncer de próstata) con 21.40% y 32.09% de viabilidad fue la bis(N-(4-p-clorofenil-1H-imidazol-2-il)aminocarbonilmetilsulfonil)amina (figura 19).^[44]

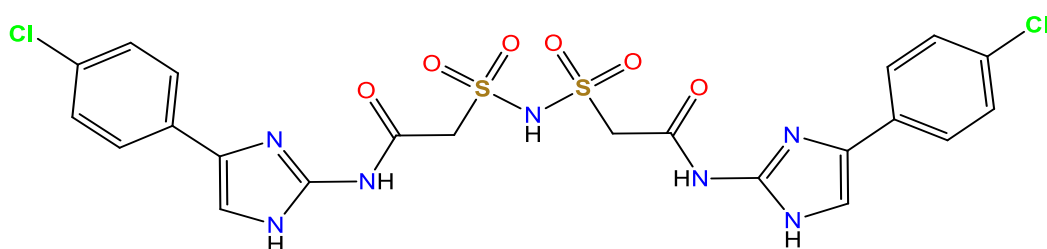


Figura 19. Compuesto con actividad en las líneas celulares de cáncer NCI-H1299 y PC3.

Interacciones par libre... π

Las interacciones de par libre... π son de gran importancia en la estabilización de macromoléculas biológicas y en la unión de inhibidores a los receptores bioquímicos. Se ha examinado el banco de datos de proteínas encontrando que más de 250 estructuras presentan átomos de oxígeno carbonílicos a 3.5 Å dentro del centroide de anillos aromáticos. Varios estudios computacionales han demostrado que esta interacción es energéticamente favorable.^[45]

La interacción par libre... π se considera significativa si la distancia que separa al átomo rico en electrones de un átomo del anillo aromático está en el intervalo de la suma de sus radios de van der Waals. La interacción se considera fuerte si la distancia está por debajo de este intervalo y si el ángulo entre el átomo donador del par libre, el centroide del anillo y el ángulo del plano está entre 75 y 90° como se muestra en la figura 20.^[45]

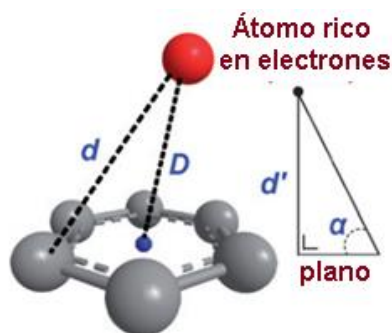


Figura 20. Representación de los parámetros estructurales utilizados para caracterizar una interacción par libre... π .^[45]

En el grupo de investigación se ha trabajado con el ligante imidazólico 2-metil-imidazol, así como con los ligantes bencimidazólicos 2-metil-bencimidazol y 5,6-dimetil-bencimidazol que se sustituyeron en el nitrógeno de la posición 1 por el grupo fenil vinil sulfona, dando lugar a los nuevos ligantes mfsiz, mfsbz y dmsbz (figura 21).^[46-48]

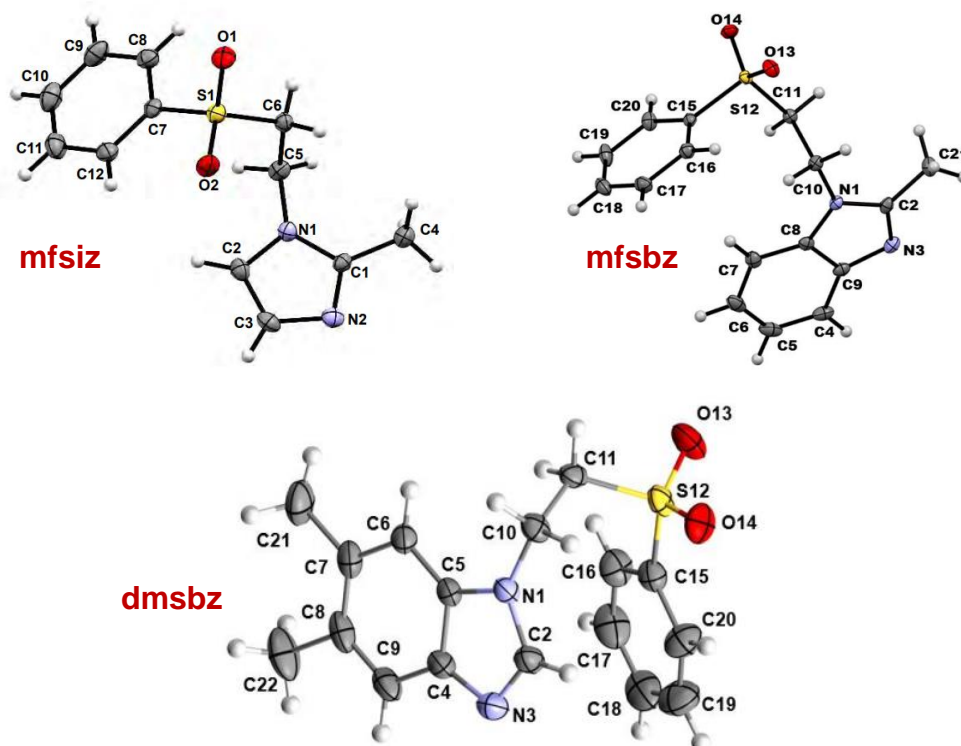


Figura 21. Estructuras de los ligantes derivados de imidazol y bencimidazol sulfonados.^[46-48]

Por medio de la difracción de rayos X de los cristales se pudo obtener la estructura de estos ligantes y se pudo observar que en todos los casos se adquiere una conformación abierta, es decir, no existe ninguna interacción entre el grupo sulfona y los grupos imidazol o bencimidazol. Sin embargo, en los compuestos de coordinación tetraédricos $[M(2\text{-mfsi})_2\text{Cl}_2]$ ($M = \text{Ni}^{2+}, \text{Zn}^{2+}$) uno de los ligantes 2-mfsi presenta una conformación cerrada debida a la interacción par libre... π , donde el oxígeno de la sulfona se dirige hacia el anillo de imidazol, permitiendo la interacción de los electrones libres del

oxígeno con la nube π del imidazol. Mientras que el otro ligante coordinado se mantiene en conformación abierta. Esto se corroboró mediante estudios computacionales donde se calculó el mapa de gradiente reducido de la densidad electrónica para investigar la distribución precisa a lo largo de la molécula, mostrando las regiones donde se concentra o disminuye la densidad electrónica (figura 22).^[49]

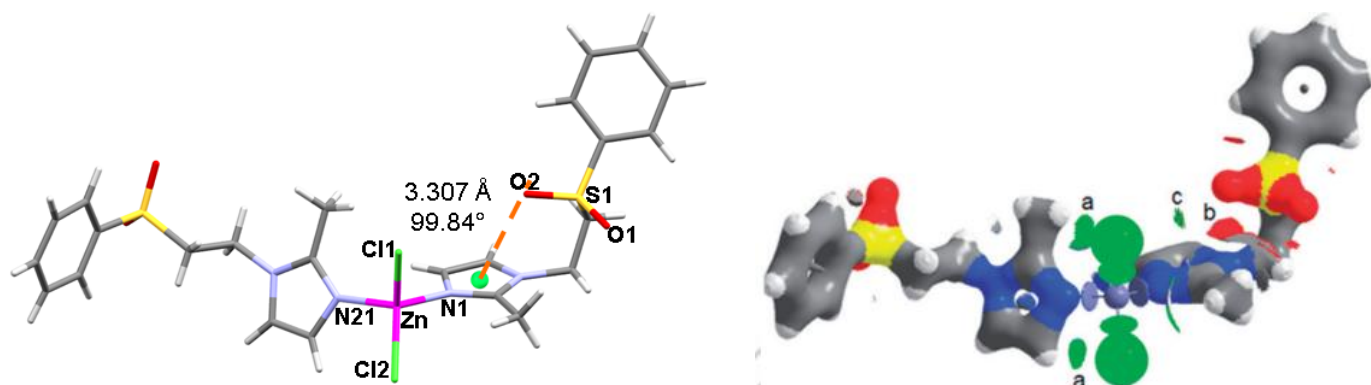


Figura 22. a) Interacción por libre... π del compuesto $[\text{Zn}(2\text{-mfsi})_2\text{Cl}_2]$ y b) mapa de gradiente reducido de la densidad electrónica.^[49]

Dentro de los derivados imidazólicos en el grupo de investigación se ha estudiado el 5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) y sus diferentes modos de coordinación con metales de transición. Dada la relevancia de este derivado para el presente trabajo, a continuación se describe en detalle su interacción del emizco con iones metálicos.

2.3 Derivado de imidazol etil 5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco)

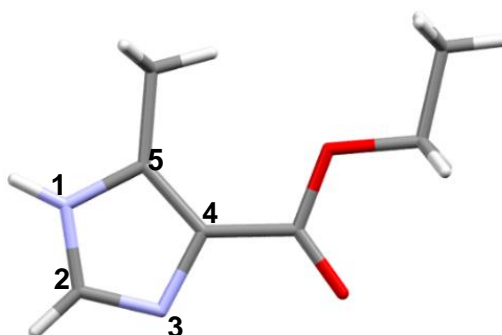


Figura 23. Estructura del emizco.

La difracción de rayos X del emizco (figura 24) muestra que la molécula es plana; ya que el anillo imidazólico, el grupo éster y el metilo se encuentran en el mismo plano con una ligera desviación de 0.004 Å del C2. La estructura se estabiliza a través de puentes de hidrógeno fuertes entre el grupo donador N1-H1 y el átomo aceptor N3 (2.013(1) Å, 170.7(1)°), así como puentes de hidrógeno débiles entre C2-H2 y O20 (2.565(1) Å, 120.0(1)°), entre moléculas que se acomodan alternadamente. Dichas interacciones se extienden en una sola dirección (eje b) formando cadenas en forma de zig-zag, las cuales se apilan una sobre otra sin interactuar entre ellas, por lo que el arreglo supramolecular es en 1D.^[50]

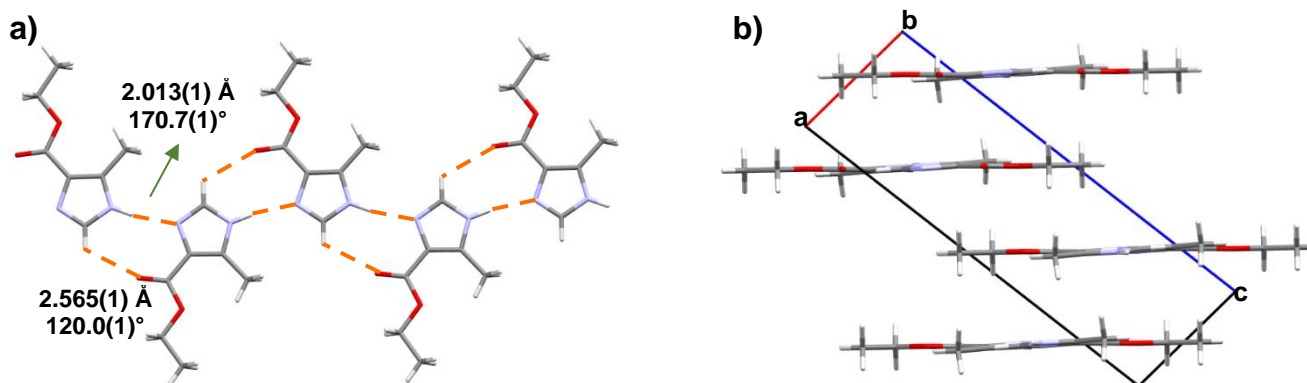
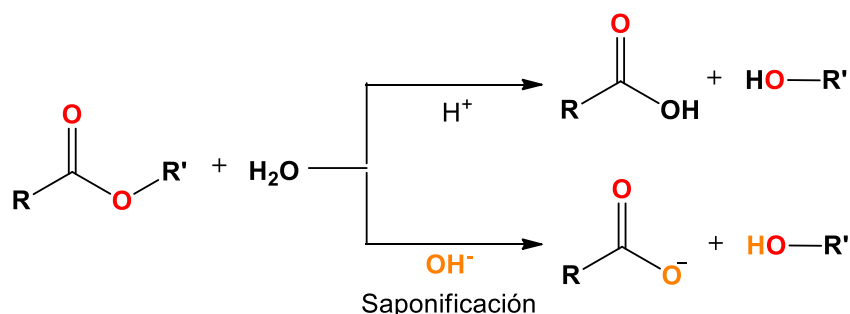


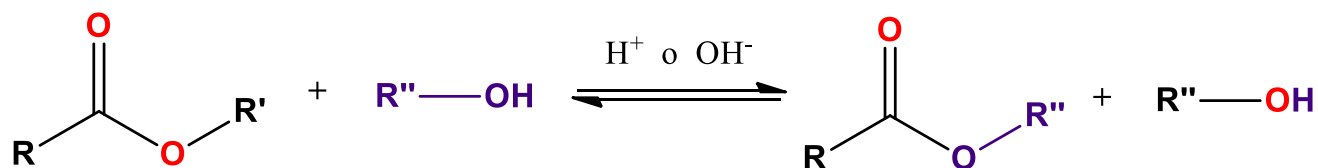
Figura 24. a) Interacciones por puentes de hidrógeno en el emizco y b) arreglo supramolecular en 1D.^[50]

Al poseer el grupo éster, este derivado de imidazol puede llevar a cabo las siguientes reacciones típicas de este grupo:^[51]

a) *Hidrólisis*, en medio ácido se forma el ácido carboxílico correspondiente y un alcohol, mientras que en la hidrólisis en medio básico, llamada saponificación, ocurre la formación del ion carboxilato y el alcohol.



b) *Transesterificación*, en presencia de un alcohol, en medio ácido o básico, sucede el intercambio de un grupo alcoxi por otro.



El emizco ha sido utilizado en la síntesis de compuestos de coordinación como ligante monodentado, a través del nitrógeno imidazólico, o como ligante bidentado debido al átomo de oxígeno carbonílico del grupo éster formando anillos quelatos de 5 miembros.

Para este ligante, en caso de llevarse a cabo la hidrólisis, se da lugar a la formación de un nuevo ligante iónico denominado mizco (figura 25), con el cual ha sido posible obtener compuestos de coordinación neutros como se verá más adelante.

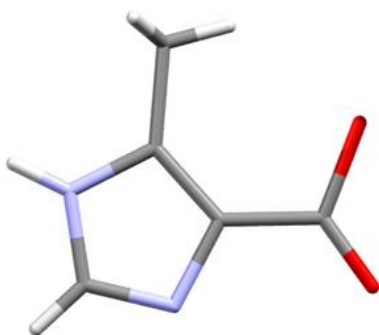


Figura 25. Estructura del ligante mizco.

Compuestos de coordinación con el ligante emizco

En el grupo de investigación se sintetizaron compuestos de coordinación con diversos metales de transición y el ligante emizco.

Al utilizar una relación estequiométrica 1:1 se observó que sólo un ligante se coordina de forma bidentada al átomo de cobre(II). Sin embargo, se presentaron dos tipos de geometrías de coordinación.

Con cloruro de cobre se obtuvo un compuesto de coordinación polimérico con fórmula mínima $[\text{Cu}(\text{emizco})\text{Cl}_2]$. El centro metálico adquirió una geometría de pirámide de base cuadrada, donde una molécula de emizco es bidentada y tres cloros completan la esfera de coordinación. En la figura 26 se muestra la estructura de este compuesto resuelta a partir de la difracción de rayos X de monocristal.^[35]

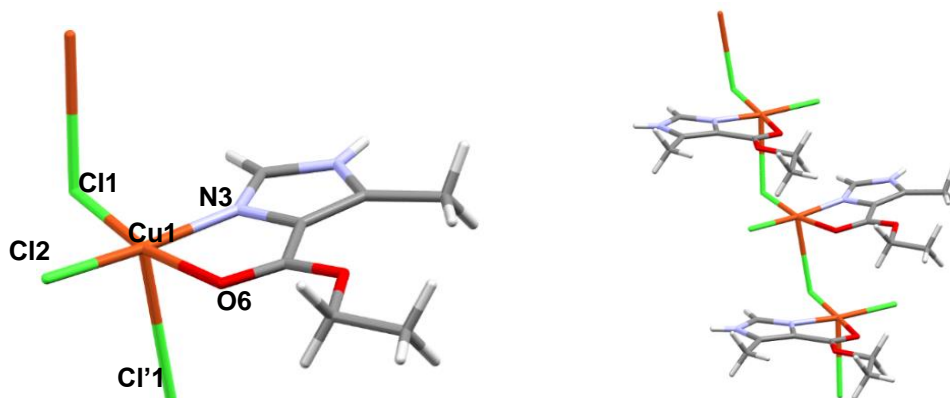


Figura 26. Estructura del polímero de coordinación $[\text{Cu}(\text{emizco})\text{Cl}_2]$.^[35]

Al utilizar las sales metálicas halogenadas de Zn^{2+} y Hg^{2+} , se obtienen compuestos tetraédricos $[\text{M}(\text{emizco})\text{X}_2]$ donde además de tener al emizco bidentado, dos átomos de halógeno forman la esfera de coordinación. La relación estequiométrica 1:2 M:L también dio lugar a compuestos tetraédricos de forma $[\text{M}(\text{emizco})_2\text{X}_2]$ con las sales metálicas de Co^{2+} y Zn^{2+} con halógenos. En este caso el emizco se comporta de forma monodentada a través del nitrógeno imidazólico.^[52,53]

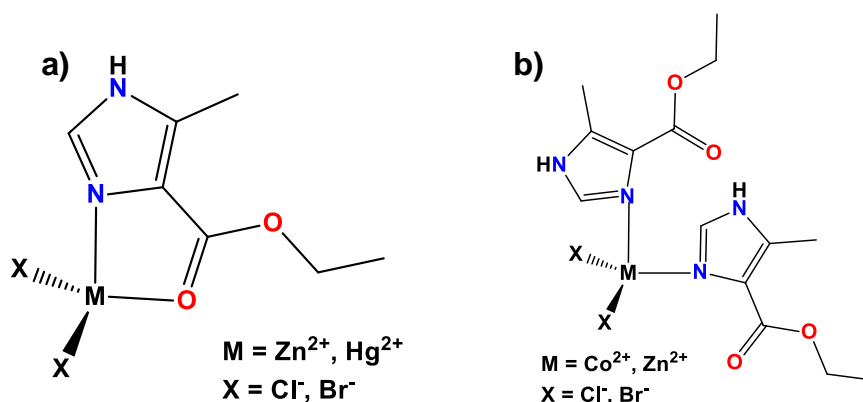


Figura 27. Estructura de los compuestos tetraédricos del emizco.

Con las sales metálicas halogenadas de Cu^{2+} y Cd^{2+} en una estequiometría 1:2 M:L se obtuvieron compuestos de coordinación *cis*-octaédricos (figura 28a) de fórmula mínima $[\text{M}(\text{emizco})_2\text{X}_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}^-$, Br^-). En dichos compuestos se coordinan de forma bidentada dos moléculas de ligante y dos halógenos. Por otro lado, utilizando esa misma relación estequiométrica con el contraion nitrato se obtuvieron los compuestos $[\text{M}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ con geometría *trans*-octaédrica para los iones

metálicos Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} y Cd^{2+} , donde se observó nuevamente la coordinación de dos ligantes bidentados y dos moléculas de agua en posiciones *trans* (figura 28b).^[35,50,52,54]

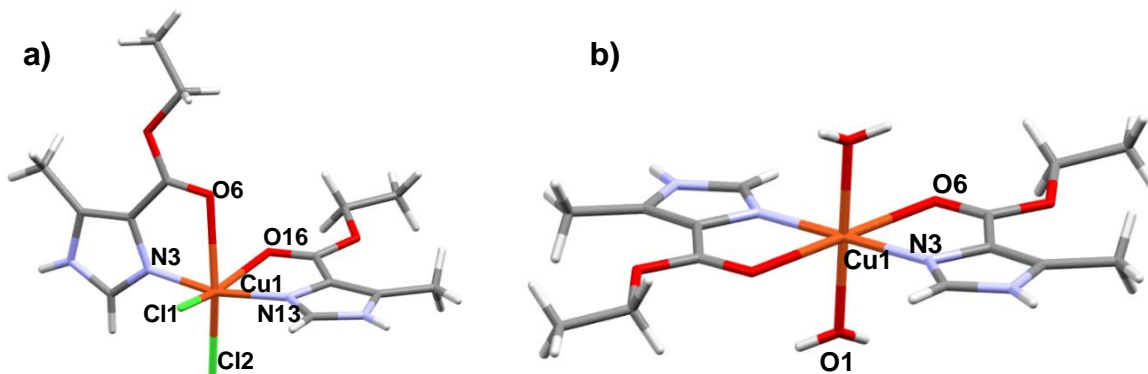


Figura 28. Estructuras de los compuestos a) *cis*-octaédricos $[\text{M}(\text{emizco})_2\text{X}_2]$ y b) *trans*-octaédricos $[\text{M}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$.^[50]

Mediante la técnica de espectroscopía electrónica Uv-Vis-NIR, se realizaron los estudios de estabilidad en disolución para los compuestos de cobre $[\text{Cu}(\text{emizco})\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{X}_2]$ ($\text{X}=\text{Cl}^-$ y Br^-) y $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$. Para el compuesto polimérico $[\text{Cu}(\text{emizco})\text{Cl}_2]$ se observó que pasó de una geometría de pirámide de base cuadrada en estado sólido a octaédrica en disolución. El compuesto $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ no cambió en disolución. Mientras que para los compuestos con geometría *cis*-octaédrica se observó un cambio de geometría a *trans*-octaédrica, donde los cloruros fueron sustituidos por moléculas de agua, dando lugar a compuestos similares al derivado con nitrato $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$.^[50]

Con una estequiometría 1:4 tanto con exceso de ligante como exceso de nitrato de cobre, se obtuvieron compuestos tetacoordinados (figura 29). En el caso de estequiometría 1:4 M:L se observó la presencia de cuatro moléculas de emizco coordinadas de forma monodentada a través del nitrógeno imidazólico dando lugar al compuesto $[\text{Cu}(\text{emizco})_4](\text{NO}_3)_2$. Para la relación 1:4 L:M se llevó a cabo la hidrólisis del grupo éster en el emizco, dando lugar al compuesto neutro $[\text{Cu}(\text{mizco})_2]\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$.^[35,50]

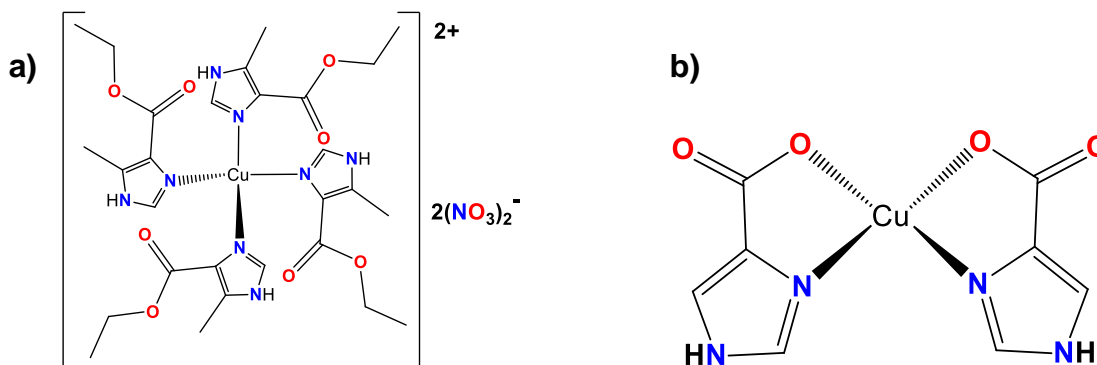


Figura 29. Estructuras de los compuestos tetacoordinados a) $[\text{Cu}(\text{emizco})_4](\text{NO}_3)_2$ y b) $[\text{Cu}(\text{mizco})_2]\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$

Los compuestos de coordinación de cobalto (1:2 M:L) tetraédricos $[\text{Co}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$ y $[\text{Co}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ y el compuesto octaédrico $[\text{Co}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, así como el ligante emizco y las sales metálicas de partida, fueron evaluados en la fotosíntesis de cloroplastos de espinaca. También fue probada la germinación de semillas de las especies monocotiledóneas *Lolium multiflorum* y *Triticum aestivum*, al igual que las especies dicotiledóneas *Trifolium alexandrinum* y *Physalis ixocarpa*. Los compuestos de coordinación mostraron resultados prometedores como herbicidas, ya que fueron más eficientes que las sales metálicas y el ligante por sí mismo en la inhibición del flujo de electrones y la síntesis del ATP en la fotosíntesis. Además, en este trabajo, los estudios en disolución acuosa de los compuestos tetraédricos mostraron un cambio hacia la geometría octaédrica debido a la coordinación de moléculas de agua.^[53]

Justificación

Los derivados de imidazol pueden interactuar con las bases púricas del ADN confiriéndole propiedades citotóxicas. Por otro lado, las sulfonas han sido utilizadas en el desarrollo de diversas moléculas con actividad biológica. Debido a esto se sintetizará un nuevo ligante (semizco) derivado del etil 5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) y fenil vinil sulfona, así como sus compuestos de coordinación con cobalto(II), cobre(II) y zinc(II), con la finalidad de evaluar su actividad biológica y compararla con el precursor (emizco).

Hipótesis

Los compuestos de coordinación con el nuevo ligante semizco presentarán una mejor actividad contra células de carcinoma humano, debido a un efecto sinérgico por la presencia del centro metálico, el imidazol y el grupo sulfona que además puede aumentar la solubilidad en agua, lo cual es deseable para su uso en sistemas biológicos.

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Sintetizar un nuevo ligante derivado del imidazol etil 5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) y la fenil vinil sulfona, así como sus compuestos de coordinación con diversas sales de metales de transición. Se caracterizarán los compuestos mediante diferentes técnicas analíticas y espectroscópicas, se evaluará su actividad citotóxica.

3.2 Objetivos particulares

- Encontrar las condiciones de reacción adecuadas para la síntesis del ligante etil 5-metil-1-(2-(fenilsulfonil)etil)4-imidazolcarboxilato (semizco).
- Caracterizar el ligante semizco mediante las técnicas de: análisis elemental, espectroscopía de infrarrojo, espectroscopía electrónica, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear y difracción de rayos X de monocristal.
- Sintetizar los compuestos de coordinación con el ligante semizco y los iones metálicos Co^{2+} , Cu^{2+} y Zn^{2+} ; utilizando los aniones Cl^- y Br^- así como NO_3^- .
- Caracterizar los compuestos de coordinación obtenidos mediante las técnicas de análisis elemental, espectroscopía de infrarrojo, espectroscopía electrónica, momento magnético efectivo y de ser posible difracción de rayos X de monocristal. En el caso de los compuestos de zinc mediante resonancia magnética nuclear
- Estudiar la diferencia estructural entre los compuestos de coordinación del etil 5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) y el nuevo ligante sustituido semizco.
- Evaluar y comparar la actividad citotóxica de los ligantes emizco y semizco así como de sus compuestos de coordinación.

CAPÍTULO 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

En este capítulo se describen las características de los reactivos y disolventes empleados, así como la información de los equipos utilizados para las distintas técnicas de caracterización de los compuestos sintetizados. Se detalla la síntesis del ligante y de los compuestos de coordinación obtenidos.

4.1 Reactivos y disolventes

Para la síntesis del ligante semizco se utilizó el etil 5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) y la fenil vinil sulfona al 98% y 99% de pureza, respectivamente, distribuidos por Sigma Aldrich; así como el fosfato tribásico de potasio (K_3PO_4) distribuido por Mallinckrodt AR®.

Las sales NaCl y KCl utilizadas en la extracción del ligante y el Na_2SO_4 son de grado analítico distribuidos por J. T. Baker, al igual que los disolventes; CH_3CN , AcOEt, Hexano, MeOH, DMSO y las sales metálicas utilizadas en la síntesis de los compuestos de coordinación; $CoCl_2 \cdot 6H_2O$, $CoBr_2$, $Co(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $CuCl_2 \cdot 2H_2O$, $CuBr_2$, $Cu(NO_3)_2 \cdot 2.5H_2O$, $ZnCl_2$ y $ZnBr_2$.

4.2 Instrumentación

Los estudios de análisis elemental, espectroscopía de IR, RMN y difracción de rayos X (de los compuestos de coordinación), se llevaron a cabo en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y la Industria (USAI).

Los espectros electrónicos, las mediciones de susceptibilidad magnética y la conductividad se realizaron en el laboratorio 211 del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Química en la UNAM.

La difracción de rayos X de monocristal del ligante fue realizada en el laboratorio de rayos X del Instituto de Química de la UNAM.

Los estudios de espectrometría de masas se realizaron en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados Unidad Zacatenco.

Las pruebas de actividad citotóxica se realizaron en la Unidad de Investigación Preclínica (UNIPREC) de la Facultad de Química en la UNAM.

A continuación se describen las características de cada equipo utilizado:

Analizador elemental: El análisis elemental se llevó a cabo utilizando un Analizador Elemental Perkin Elmer 2400 para CHNS, usando cistina como compuesto de calibración.

Espectrofotómetro de FTIR/FIR: La espectroscopia de infrarrojo se realizó en un Espectrofotómetro de FTIR/FIR Spectrum 400 de Perkin Elmer en un intervalo de ν 4000-400 cm^{-1} para infrarrojo cercano y de ν 600-50 cm^{-1} para infrarrojo lejano, por la técnica de reflectancia totalmente atenuada ATR.

Resonancia magnética nuclear: Espectrómetro de RMN de 9.4 T y 400 MHz, marca Varian Modelo VNMRS con Sonda Broad Band Switchable de dos canales de radiofrecuencia ($^1\text{H}/^{19}\text{F}$) ($^{31}\text{P}/^{15}\text{N}$).

Espectrofotómetro de reflectancia difusa: Los espectros electrónicos se obtuvieron en un intervalo de ν 40000-4000 cm^{-1} en el espectrofotómetro CARY 5000 UV-Vis-NIR de Varian, por la técnica de reflectancia difusa y de ν 1600-250 nm en disolución.

Balanza de susceptibilidad magnética: El momento magnético efectivo se calculó a partir del método de Gouy a temperatura ambiente, en una balanza de susceptibilidad magnética marca Sherwood Scientific MK 1, Magnetic Susceptibility Balance.

Medidor de conductividad: La conductividad molar eléctrica se determinó con un conductímetro marca HANNA, modelo HI 8633. Se calibró con una disolución estándar de conductividad HANNA instruments 12880 $\mu\text{S}/\text{cm}$ 70030. La conductividad de todos los compuestos de coordinación se midió tanto en CH_3CN como en DMSO a partir de disoluciones 1×10^{-3} M

Difractómetro de rayos X (USAII): Se utilizaron los difractómetros de rayos x de monocristal Oxford Gemini $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073$ con detector de área de 135 mm Atlas, equipado con un sistema criogénico Cryojet y el difractómetro Bruker Smart APEX I con fuente de radiación $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073$.

Espectrómetro de masas: Se utilizó un sistema acoplado a cromatografía de gases/espectrometría de masas con trampa iónica Varian Saturno2000, que realiza barridos de masa usando ionización interna por impacto electrónico (EI) y/o ionización química positiva líquida (IQ). En el intervalo de 10 a 1500 m/z .

4.3 Síntesis del ligante etil 5-metil-1-(2-(fenilsulfonil)etil)-4-imidazolcarboxilato (semizco)

Para la síntesis del ligante semizco (figura 30), se utilizaron como precursores el etil 5-metil-4-imidazolcarboxilato y la fenil vinil sulfona, con una estequiometría 1:1, siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Se suspendieron 0.9165 g (5.95 mmol) de emizco en 30 mL de CH₃CN caliente. Para desprotonar la posición 1 del imidazol se añadieron 1.2619 g (5.95 mmol) de K₃PO₄ disueltos en 5 mL de agua destilada caliente, la reacción se mantuvo en agitación y calentamiento durante 20 minutos. El imidazol es poco soluble en CH₃CN, sin embargo, conforme se desprotona se favorece la solubilidad. Posteriormente, se adicionó 1.0000 g (5.94 mmol) de fenil vinil sulfona disuelta en 5 mL de CH₃CN caliente y se mantuvo la disolución en condiciones de reflujo.

La reacción se monitoreó por medio de cromatografía en capa fina, utilizando como eluyente una mezcla 7:3 de AcOEt:Hexano. Mediante esta técnica se encontró que el tiempo óptimo de reacción era de 6 h.

Pasado el tiempo de reacción se evaporó el disolvente hasta conservar aproximadamente 20 mL de mezcla y se añadieron 20 mL de AcOEt. La disolución se trasvasó a un embudo de separación y se agregaron 25 mL de una disolución saturada de NaCl/KCl en agua. Se separaron las fases y a la fase acuosa se le realizaron tres extracciones con 10 mL de AcOEt cada una. Todas las fases orgánicas fueron colectadas y secadas con Na₂SO₄. Posteriormente se evaporó casi completamente el disolvente obteniendo un producto viscoso color amarillo-anaranjado, se agregaron 20 mL de hexano manteniendo la agitación para favorecer la precipitación del ligante.

Finalmente se filtró el producto y se realizaron tres lavados para purificar el compuesto, añadiendo una mínima cantidad de acetato de etilo (suficiente para disolver el producto) y aproximadamente 10 mL de hexano. El producto se secó al vacío. Se obtuvieron 1.7940 g de producto color blanco, equivalente al 93% de rendimiento.

Para la obtención de cristales óptimos para la difracción de rayos X de monocristal, se disolvieron 50 mg de ligante en aproximadamente 10 mL de AcOEt y se mantuvo en evaporación lenta a temperatura ambiente. Después de una semana se obtuvieron los monocristales.

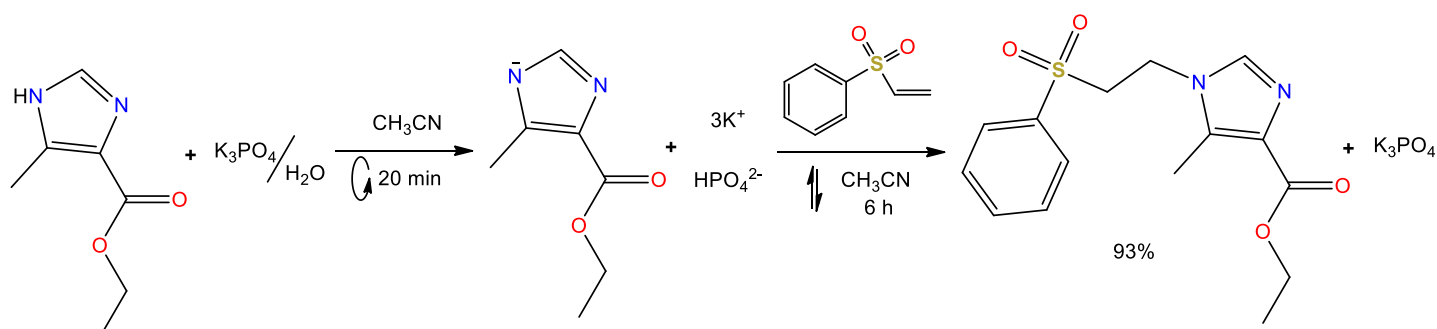


Figura 30. Esquema general de síntesis del ligante semizco.

4.4 Síntesis de los compuestos de coordinación

De forma general, los compuestos de coordinación se sintetizaron de acuerdo a la reacción presentada en la figura 31. Se utilizaron tres estequiometrías diferentes; 1:1, 1:2 y 1:4 M:L. El ligante y la sal metálica se disolvieron por separado en 10 mL de MeOH caliente cada uno, posteriormente se mezclaron y se mantuvieron en condiciones de reflujo por cinco horas. En todos los casos, después del tiempo de reacción, se evaporó por completo el disolvente obteniendo un compuesto viscoso que se debía lavar con hexano para favorecer la precipitación del producto.

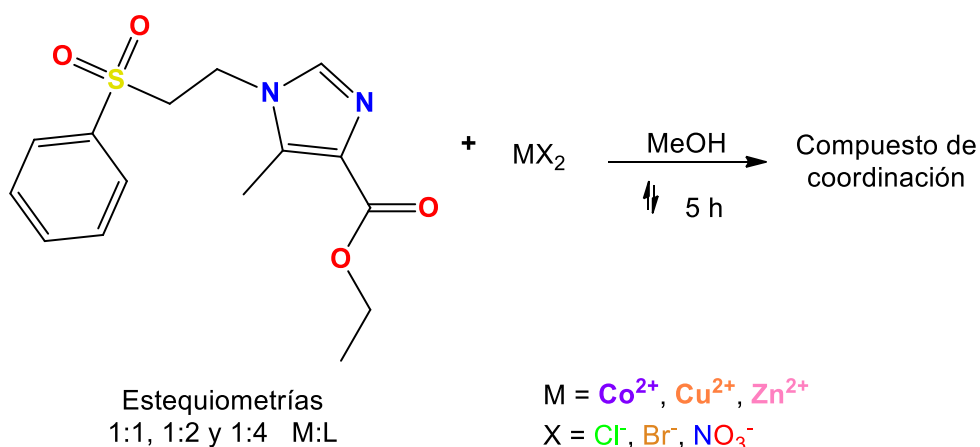


Figura 31. Síntesis de los compuestos de coordinación con el ligante semizco.

Compuestos de coordinación con estequiometría 1:1 M:L

- **[Cu(semizco)Cl₂]-1.5H₂O (1):** Se disolvieron 200 mg de ligante (0.62 mmol) en 10 mL de MeOH caliente y se le añadió una disolución que contenía 105.9 mg de CuCl₂·2H₂O (0.62 mmol) previamente disueltos en 10 mL de MeOH. La mezcla de reacción se mantuvo en condiciones de reflujo durante 5 h, después de este tiempo se evaporó por completo el disolvente, se obtuvo un aceite viscoso que se precipitó con hexano dando lugar a un compuesto verde pera. R = 89% (267.7 mg), MM = 483.85 g/mol.

- **[Zn(semizco)Cl₂]-2H₂O (2):** En 10 mL de MeOH caliente se disolvieron 200 mg de ligante (0.62 mmol) y se añadió una disolución de 10 mL de MeOH caliente que contenía 84.7 mg de ZnCl₂ (0.62 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo por 5 h en condiciones de reflujo. Pasado el tiempo de reacción se evaporó en su totalidad el disolvente dando lugar a un producto viscoso blanco que se precipitó con hexano. R = 69% (214.0 mg), MM = 494.71 g/mol.

- **[Zn(semizco)Br₂] (3):** Se disolvieron 139.9 mg de ZnBr₂ (0.62 mmol) en 10 mL de MeOH caliente y se agregaron a 10 mL de MeOH caliente que contenían 200 mg de ligante (0.62 mmol). La disolución se mantuvo durante 5 h en condiciones de reflujo, posteriormente se evaporó el disolvente obteniendo un aceite viscoso blanco que se precipitó con hexano. R = 74% (254.5 mg), MM = 547.58 g/mol.

- **[Cu(semizco)Br₂]-0.5H₂O (4):** 200 mg de ligante (0.62 mmol) se disolvieron en 10 mL de MeOH caliente, a esta disolución se le añadieron 10 mL de MeOH caliente que contenían 138.7 mg de CuBr₂ (0.62 mmol). Ambas disoluciones se mezclaron y se mantuvo en condiciones de reflujo durante 5 h. Después de este tiempo se evaporó el disolvente y se añadió hexano para precipitar un producto color verde olivo oscuro. R = 87% (302.4 mg), MM = 554.74 g/mol.

Compuestos de coordinación con estequiometría 1:2 M:L

- **[Co(semizco)₂Cl₂]-2CH₃CN (5):** Se pesaron 73.8 mg de CoCl₂·6H₂O (0.31 mmol) y se disolvieron en 10 mL de MeOH caliente, esta disolución se agregó a 10 mL de MeOH caliente que contenían 200 mg de ligante (0.62 mmol). Posteriormente se mantuvo en condiciones de reflujo por 5 h, dando lugar a un compuesto viscoso que se lavó con hexano para precipitar un producto color azul marino. El compuesto obtenido se disolvió en aproximadamente 2 mL de CH₃CH y se colocó en un tubo de ensayo de 4 mL. Dicho tubo se metió en un vial de 15 mL que tenía 5 mL de éter etílico, el vial se tapó y se mantuvo a temperatura ambiente, hasta que por difusión se obtuvieron unos cristales azules óptimos para difracción de rayos X. R = 77% (75.8 mg), MM = 856.70 g/mol.

- **[Co(semizco)₂Br₂]-MeOH (6):** Se disolvieron 200 mg de ligante (0.62 mmol) en 10 mL de MeOH caliente al cual se le añadieron 67.8 mg de CoBr₂ (0.31 mmol) previamente disueltos en 10 mL de MeOH caliente. La mezcla de reacción se mantuvo en condiciones de reflujo durante 5 h, posteriormente se evaporó completamente el disolvente dejando un producto viscoso azul marino que se precipitó con hexano. El compuesto obtenido se disolvió en aproximadamente 2 mL de CH₃CN y se colocó en un tubo de ensayo con capacidad de 4 mL, este tubo se metió dentro de un vial de 15 mL, que contenía 5 mL de éter etílico, el tubo se tapó y por difusión a temperatura ambiente se obtuvieron unos cristales azules óptimos para difracción de rayos X. R = 89% (92.0 mg), MM = 899.53 g/mol.

- **[Zn(semizco)₂Cl₂]-H₂O (7):** A 200 mg de ligante (0.62 mmol) disueltos en 10 mL de MeOH se le añadió una disolución que contenía 42.2 mg de ZnCl₂ (0.31 mmol) en 10 mL de MeOH caliente. La reacción se mantuvo en condiciones de reflujo por 5 h, posteriormente se evaporó todo el disolvente y se lavó con hexano un aceite viscoso, que precipitó como un compuesto blanco. R = 94% (86.3 mg), MM = 799.07 g/mol.

- **[Zn(semizco)₂Br₂] (8):** En 10 mL de MeOH caliente se disolvieron 69.8 mg de ZnBr₂ (0.31 mmol) y se agregaron a 200 mg de ligante (0.62 mmol) disueltos en 10 mL de MeOH caliente. Esta mezcla de reacción se dejó en condiciones de reflujo por 5 h, pasado el tiempo de reacción se evaporó completamente el MeOH. Se obtuvo un producto viscoso que se precipitó con hexano, dando lugar a un precipitado beige. R = 89% (89.0 mg), MM = 869.96 g/mol.

- **[Co(semizco)₂(H₂O)₂](NO₃)₂-H₂O (9):** En 10 mL de MeOH caliente se disolvieron 90.2 mg de Co(NO₃)₂·6H₂O (0.31 mmol), que se añadieron a una disolución de 200 mg de ligante (0.62 mmol) en 10 mL de MeOH caliente. Esta disolución se dejó en condiciones de reflujo por 5 h, después de este tiempo se evaporó el MeOH quedando un producto viscoso que se lavó con hexano, precipitando un compuesto color rosa. R = 78% (79.0 mg), MM = 881.75 g/mol.

- **[Cu(semizco)₂Cl₂] (10):** Se pesaron 26.4 mg de CuCl₂·2H₂O (0.15 mmol) y se disolvieron en 10 mL de MeOH caliente, esta disolución se agregó a 10 mL de MeOH caliente que contenían 100 mg de ligante (0.31 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en condiciones de reflujo durante 5 h, después de este tiempo se evaporó el disolvente y al producto viscoso obtenido se le añadió hexano para precipitar un compuesto verde lima. R = 77% (68.9 mg), MM = 779.21 g/mol.

- **[Cu(semizco)₂Br₂] (11):** En 10 mL de MeOH caliente se disolvieron 100 mg de ligante (0.31 mmol) al cual se le añadieron 34.6 mg de CuBr₂ (0.15 mmol) previamente disueltos en 10 mL de MeOH caliente. Esta disolución se mantuvo por 5 h en condiciones de reflujo, posteriormente se evaporó el disolvente y con hexano se lavó un producto viscoso que precipitó como un compuesto color verde olivo. R = 72% (71.8 mg), MM = 868.12 g/mol.

- **[Cu(semizco)₂(H₂O)₂](NO₃)₂ (12):** Se disolvieron 100 mg de ligante (0.31 mmol) en 10 mL de MeOH caliente y se le agregaron 36.0 mg de Cu(NO₃)₂·2.5H₂O (0.15 mmol) disueltos en 10 mL de MeOH caliente. La mezcla de reacción se mantuvo en condiciones de reflujo durante 5 h, después de este tiempo se evaporó el MeOH y se obtuvo un producto viscoso que se lavó con hexano, precipitando un compuesto color azul cielo. R = 77% (76.8 mg), MM = 868.35 g/mol.

Compuestos de coordinación con estequiometría 1:4 M:L

- **[Co(semizco)₃]Cl₂ (13):** Se pesaron 150 mg de ligante (0.46 mmol) y se disolvieron en 10 mL de MeOH caliente, por separado se disolvieron en 10 mL de MeOH caliente 27.7 mg de CoCl₂·6H₂O (0.11 mmol). Una vez disueltos se mezclaron ambas disoluciones y se mantuvo en condiciones de reflujo durante 5 h. Después del tiempo de reacción se evaporó completamente el disolvente, obteniendo un producto viscoso que se lavó con hexano, dando lugar a un precipitado color azul marino. R = 92% (116.0 mg), MM = 1096.98 g/mol.

- **[Co(semizco)₃]Br₂ (14):** En 10 mL de MeOH caliente se disolvieron 150 mg de ligante (0.46 mmol), posteriormente se le agregó una disolución de 25.5 de CoBr₂ (0.11 mmol) previamente disueltos en 10 mL de MeOH caliente. La disolución se mantuvo en condiciones de reflujo por 5 h, después de este tiempo el disolvente se evaporó en su totalidad, el producto viscoso se lavó con hexano para la obtención de un precipitado azul marino. R = 92% (125.4 mg), MM = 1185.88 g/mol.

- **[Zn(semizco)₃]Cl₂ (15):** Se pesaron 21.2 mg de ZnCl₂ (0.155 mmol) y se disolvieron en 10 mL de MeOH caliente, que fueron añadidos a 200 mg de ligante (0.62 mmol) disueltos en 10 mL de MeOH caliente. La mezcla de reacción se mantuvo 5h en condiciones de reflujo, posteriormente se evaporó el disolvente y al producto viscoso obtenido se le añadió hexano para obtener un precipitado beige por medio de agitación. R = 89% (112.9 mg), MM = 1103.44 g/mol.

- **[Zn(semizco)₃]Br₂ (16):** A 200 mg de ligante (0.62 mmol) disueltos en 10 mL de MeOH caliente se le añadió una disolución de 34.9 mg de ZnBr₂ (0.155 mmol) previamente disueltos en 10 mL de MeOH caliente. La mezcla de reacción permaneció durante 5 h en condiciones de reflujo, posteriormente se evaporó el MeOH dejando un producto viscoso que por agitación en hexano dio lugar a un precipitado beige. R = 94% (128.8 mg), MM = 1192.34 g/mol.

- **[Co(semizco)₃](NO₃)₂ (17):** Se disolvieron 150 mg de ligante (0.46 mmol) en 10 mL de MeOH caliente y se le añadió una disolución de 33.9 mg de Co(NO₃)₂·6H₂O (0.11 mmol) en 10 mL de MeOH. La mezcla se mantuvo en condiciones de reflujo 5 h, después del tiempo de reacción se evaporó el disolvente, dando lugar a un producto viscoso al cual se le añadió hexano para favorecer la precipitación de un producto rosa. R = 93% (123.0 mg), MM = 1150.08 g/mol.

- **[Cu(semizco)₃]Cl₂·H₂O (18):** 19.8 mg de sal metálica CuCl₂·2H₂O (0.11 mmol) se disolvieron en 10 mL de MeOH caliente y se añadió a una disolución que contenía 150 mg de ligante (0.46 mmol) en 10 mL de MeOH caliente. Esta nueva disolución se mantuvo en condiciones de reflujo durante 5 h, posteriormente se evaporó completamente el disolvente y se agregó hexano para favorecer la formación de un precipitado color verde pálido. R = 96% (123.6 mg), MM = 1119.61 g/mol.

- **[Cu(semizco)₃]Br₂ (19)**: Se disolvieron en 10 mL de MeOH caliente 26 mg de CuBr₂ (0.11 mmol) y se añadieron a 150 mg de ligante (0.46 mmol) disueltos en 10 mL de MeOH caliente. Dicha mezcla se mantuvo en condiciones de reflujo por 5 h, pasado este tiempo de reacción se evaporó completamente el MeOH dando lugar a un producto viscoso que se lavó con hexano, formando un precipitado verde esmeralda. R = 95% (130.0 mg), MM = 1190.49 g/mol.

- **[Cu(semizco)₃](NO₃)₂ (20)**: En 10 mL de MeOH caliente fueron disueltos 27.1 mg de Cu(NO₃)₂·2.5H₂O (0.11 mmol), posteriormente se añadieron a una disolución de 10 mL de MeOH caliente que contenía 150 mg de ligante (0.46 mmol). Esta disolución permaneció en condiciones de reflujo durante 5 h, después se evaporó todo el disolvente y se añadió hexano para precipitar un producto color azul cielo. R = 94% (124.8 mg), MM = 1154.70 g/mol.

Los compuestos de coordinación reportados previamente obtenidos con el precursor emizco, fueron sintetizados en condiciones de reflujo durante 5 h, utilizando MeOH como disolvente. Con la finalidad de hacer un estudio estructural comparativo entre dichos compuestos y los derivados del semizco, se siguieron las mismas condiciones de reacción para la síntesis de los compuestos aquí presentados.^[35,50,53,54]

4.5 Pruebas de estabilidad en disolución

A todos los compuestos de cobre(II) se les realizó una prueba de estabilidad en disolución. Para los compuestos; [Cu(semizco)Cl₂]·1.5H₂O **1**, [Cu(semizco)Br₂]·0.5H₂O **4**, [Cu(semizco)₂Cl₂] **10** y [Cu(semizco)₂Br₂] **11**, se prepararon 10 mL de una disolución 10⁻² M y con una concentración de 5x10⁻² M para los compuestos; [Cu(semizco)₃Cl₂]·H₂O **18** y [Cu(semizco)₃Br₂] **19**, usando DMSO como disolvente. Una vez preparada la disolución se midió un espectro electrónico, que fue considerado a tiempo cero, posteriormente se midieron espectros electrónicos cada 5 min durante 1 h, pasado este tiempo se determinaron cada 10 min por una hora más. La siguiente hora fueron tomados cada 20 min y la cuarta hora cada 30 min. Después de este tiempo se midió un espectro por hora hasta completar las 24 h.

La estabilidad de los compuestos de zinc(II) fue determinada a través de estudios de RMN de ¹H y ¹³C. Los compuestos [Zn(semizco)Cl₂]·2H₂O **2**, [Zn(semizco)Br₂] **3**, [Zn(semizco)₂Cl₂]·H₂O **7**, [Zn(semizco)₂Br₂] **8**, [Zn(semizco)₃]Cl₂ **15** y [Zn(semizco)₃]Br₂ **16** se disolvieron en DMSO-d₆ e inmediatamente se midió para cada uno de ellos un espectro de ¹H y ¹³C. Después de 24 h, a esas mismas disoluciones se les volvieron a tomar espectros de RMN de ambos núcleos.

La estabilidad en disolución de los compuestos de coordinación de cobre(II) con el ligante emizco fueron reportados previamente utilizando disoluciones 10^{-3} M.^[50]

4.6 Evaluación de la actividad citotóxica

Se evaluó la actividad citotóxica del ligante semizco libre y de sus compuestos de coordinación con cobre(II) $[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Cl}_2] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ **1**, $[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Br}_2] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ **4**, $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ **10**, $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ **1**; así como de los compuestos con zinc(II) $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **2**, $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ **7** y $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ **8**, sintetizados en este trabajo. Se utilizó *cis*-platino como control positivo y comparativo.

Se colocaron 2×10^4 células de carcinoma humano HeLa (cérvix y útero), HCT-15 (colon) y HCF-7 (mama), en microplacas de 96 pocillos (Costar®) con capacidad de 300 μL y se incubaron durante 48 h a 310 K. Dos filas libres de solución de fármaco actuaron como el control de supervivencia celular del 100%.

Se prepararon disoluciones madre 1 mM en DMSO al 5% y una disolución de NaCl al 0.9% de los ligantes y los compuestos de coordinación. Se llevaron a cabo diluciones en serie para dar concentraciones finales de 400, 200 y 20 μM de cada compuesto (concentración final de DMSO 0.5% (v/v)). Se agregaron alícuotas de 50 μL de estas soluciones (por triplicado) a los pocillos que ya contenían 150 μL del medio, de tal modo que las concentraciones finales fueron 100, 50 y 5 μM (concentración final de DMSO 0.125% (v/v)).

Las células se expusieron a cada compuesto durante 24 h, después se retiraron y las células se lavaron con 200 μL del medio RPMI. Luego se incubaron por 72 h de tiempo de recuperación. La biomasa restante se estimó mediante el ensayo de sulforodamina B.^[55]

Los compuestos seleccionados se probaron para determinar el valor de la concentración inhibitoria máxima media (IC_{50}). El ensayo descrito se realizó por triplicado usando concentraciones de 1000, 500, 100, 10, 1, 0.1, 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$. El valor de IC_{50} se obtuvo a partir de gráficos del porcentaje de supervivencia celular frente al logaritmo de la concentración de compuesto.

También se determinó la actividad citotóxica del ligante emizco libre y se sus compuestos de coordinación $[\text{Zn}(\text{emizco})\text{Cl}_2]$ **21**, $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$ **22**, $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$ **23**, $[\text{Zn}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$ **24**, y $[\text{Zn}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$ **25**, sintetizados previamente,^[50,52] siguiendo el procedimiento ya descrito.

CAPÍTULO 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se presenta la caracterización del ligante semizco, por medio de diversas técnicas analíticas y espectroscópicas. Posteriormente, se describen los resultados obtenidos de la síntesis de los compuestos de coordinación del ligante semizco con los iones metálicos Co^{2+} , Cu^{2+} y Zn^{2+} . Estos resultados se dividieron de acuerdo a los compuestos obtenidos con las diferentes estequiometrías utilizadas.

5.1 Caracterización del ligante semizco

En esta sección se describirá la caracterización del ligante semizco, sintetizado en condiciones de reflujo partir del etil 5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) y la fenil vinyl sulfona, utilizando CH_3CN como disolvente.

El etil 5-metil-1-(2-(fenilsulfonil)etil)-4-imidazolcarboxilato, abreviado como semizco, es un sólido blanco con fórmula mínima $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, con peso molecular de 322.38 g/mol y punto de fusión de 108-110°C. Es muy soluble en acetona, CH_3CN , MeOH y DMSO, es poco soluble en AcOEt y EtOH.

Análisis elemental

El análisis elemental presentado en la tabla 2 coincide con el valor teórico esperado para la fórmula mínima de $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Se puede observar que el producto se encuentra puro y no presenta moléculas de disolvente.

Tabla 2. Análisis elemental del ligante semizco.

Fórmula mínima	%C _{exp} / %C _{cal}	%H _{exp} / %H _{cal}	%N _{exp} / %N _{cal}	%S _{exp} / %S _{cal}
$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	55.52 / 55.88	5.76 / 5.63	8.71 / 8.69	9.70 / 9.95

Espectroscopía de infrarrojo

En el espectro de IR mostrado en la figura 32 se pueden observar las bandas correspondientes a los grupos metilo $\nu(\text{CH}_3)$ y metileno $\nu(\text{CH}_2)$ en $\nu 2986$ y 2912 cm^{-1} , respectivamente. Además, se puede observar la banda de estiramiento del grupo carbonilo correspondiente a un éster $\nu(\text{C}=\text{O})$ en $\nu 1698 \text{ cm}^{-1}$ y la señal de la imina del imidazol $\nu(\text{C}=\text{N})$ en $\nu 1510 \text{ cm}^{-1}$, estas dos bandas son importantes ya que son indicativas de los modos de coordinación (mono o bidentado) del ligante. La banda de vibración $\nu(\text{C}-\text{N})$ del imidazol se observa en $\nu 1450$ y en 1404 cm^{-1} la vibración $\nu(\text{C}-\text{O})$. Las vibraciones asimétrica $\nu(\text{OSO})_{\text{as}}$ y simétrica $\nu(\text{OSO})_{\text{s}}$ del grupo sulfona se presentan en $\nu 1307$ y 1140 cm^{-1} ,

respectivamente. La banda de tensión asimétrica $\nu(\text{C-C-O})_{\text{as}}$ se observa en $\nu 1280 \text{ cm}^{-1}$ y la banda simétrica $\nu(\text{C-O-C})_{\text{s}}$ se encuentra en $\nu 1169 \text{ cm}^{-1}$.

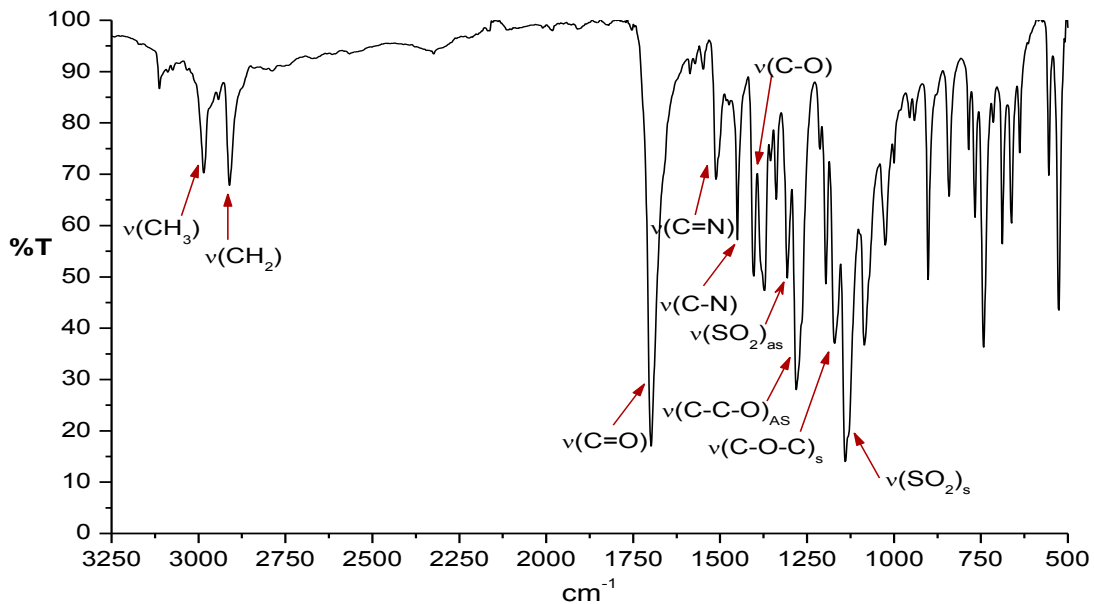


Figura 32. Espectro infrarrojo del ligante semizco.

Espectroscopía electrónica

El espectro electrónico en estado sólido (figura 33) presenta en $\nu 25400 \text{ cm}^{-1}$ un máximo de absorción que corresponde a la transición $\pi^* \leftarrow \pi$.

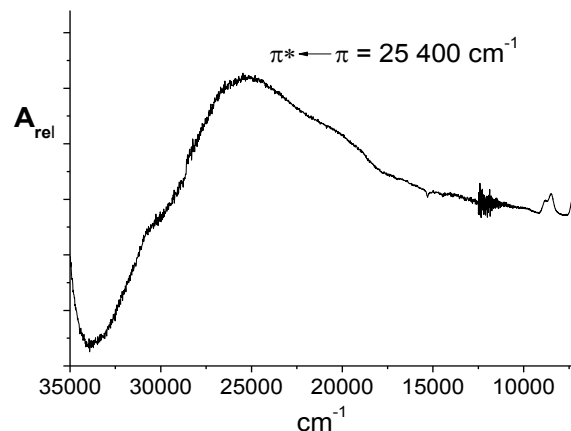


Figura 33. Espectro electrónico del ligante semizco.

Espectrometría de masas

La espectrometría de masas se realizó mediante la técnica de TOF^+ , utilizando MeOH como disolvente. En este estudio se encontró que el pico base coincide con el ion molecular, lo cual indica que es el ion más estable; dicho valor se encuentra en 323.11 m/z y corresponde al peso molecular del ligante (322.09 g/mol) más un protón. En el espectro se observan cuatro fragmentos de la molécula del ligante.

En el anexo I se muestra el espectro obtenido y en la tabla 3 se resumen los fragmentos y las pérdidas obtenidas por espectrometría de masas.

Tabla 3. Fragmentos y pérdidas encontrados en la espectrometría de masas del semizco.

Señal (m/z)	Fragmento	Pérdida	Señal (m/z)	Fragmento	Pérdida
109.03			261.13		
155.08			277.06		

Resonancia magnética nuclear de ^1H

En el espectro de RMN- ^1H del ligante se aprecian 9 señales, correspondientes a los diferentes tipos de protón en la molécula. En $\delta 1.22$ ppm se tiene una señal de triplete con una constante de acoplamiento $J = 7.16$ Hz que integra para tres protones, en $\delta 4.15$ ppm se localiza un cuadruplete ($J = 7.16$) que integra para dos protones; dichas señales son características de un grupo etilo unido a un oxígeno, por lo que corresponden a los átomos H10 y H9, respectivamente.

En $\delta 3.88$ ppm y $\delta 4.26$ ppm se observan dos tripletes que integran para dos protones cada uno, los cuales corresponden a los protones H12 y H11, respectivamente, en ambos la constante de acoplamiento es $J = 6.73$ Hz. Dichas señales son indicativas de la ruptura del doble enlace de la sulfona al sustituir la posición 1 del imidazol.

Los hidrógenos del metilo del imidazol H6 aparecen como un singulete que integra para tres protones en $\delta 2.33$ ppm. El protón de la posición dos H2 se puede observar como singulete con integración de uno en $\delta 7.56$ ppm.

En cuanto a los protones del fenilo, se tiene que el H15 y H19 son equivalentes y se presentan como un doblete en $\delta 7.87$ ppm con integración de dos; los protones H16 y H18 (también equivalentes) se encuentran en $\delta 7.61$ ppm como un triplete que integra para dos protones. Finalmente el protón H17 es un triplete en $\delta 7.72$ ppm, para las tres señales el valor de J es igual a $\delta 7.47$ Hz.

En la figura 34 se puede observar el espectro de RMN- ^1H completo y dos ampliaciones para una mejor visualización de la multiplicidad, uno de ellos de la zona aromática de $\delta 7.55$ a 7.90 ppm, el segundo en la zona de $\delta 3.85$ a 4.30 ppm.

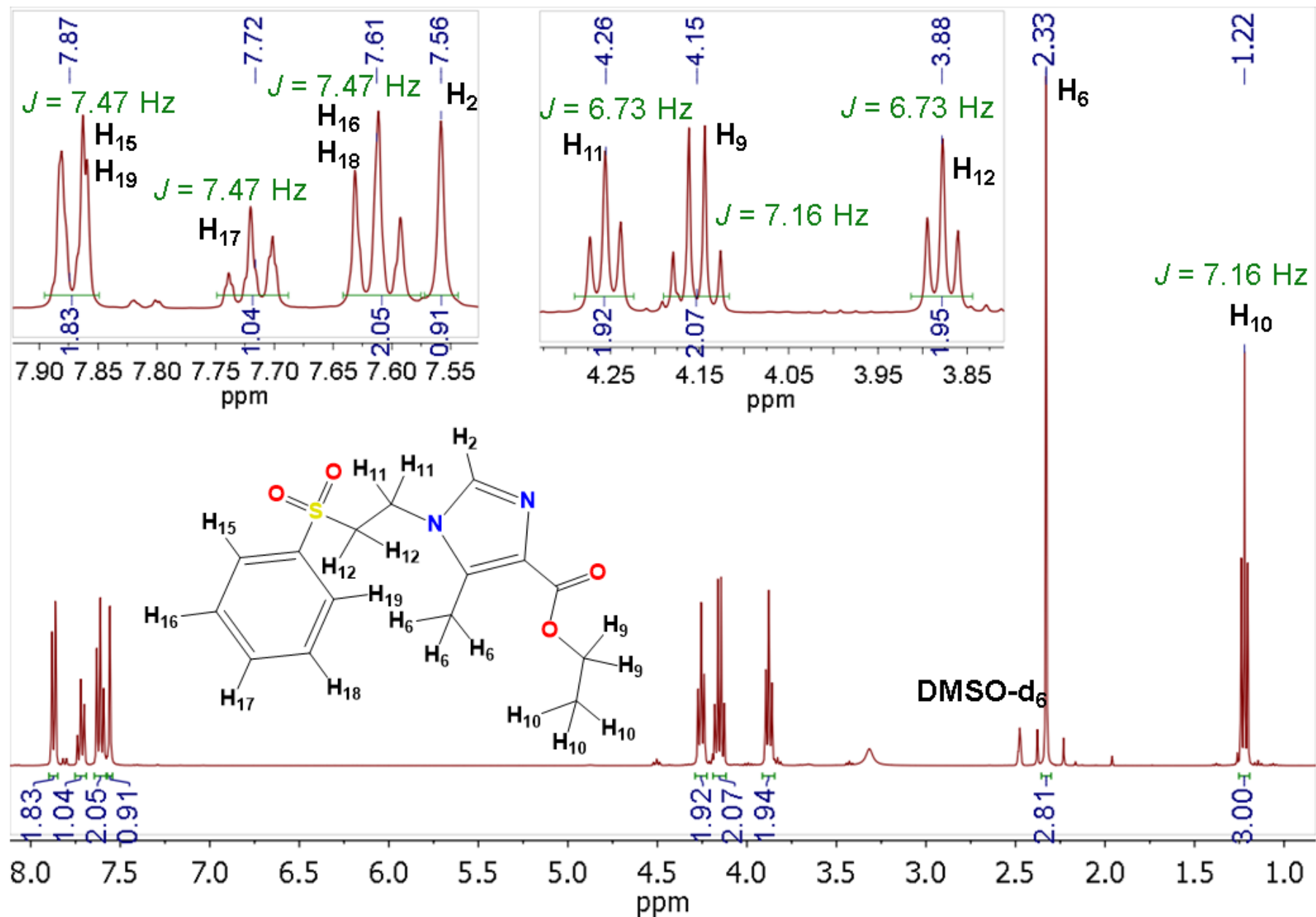


Figura 34. Espectro de RMN- ^1H del semizco en DMSO-d_6 a 400 MHz

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C

En la RMN- ^{13}C (figura 35), se aprecian 13 señales que corresponden a los diferentes tipos de carbono presentes en el semizco, este espectro se resolvió con ayuda de la técnica HSQC y HMBC.

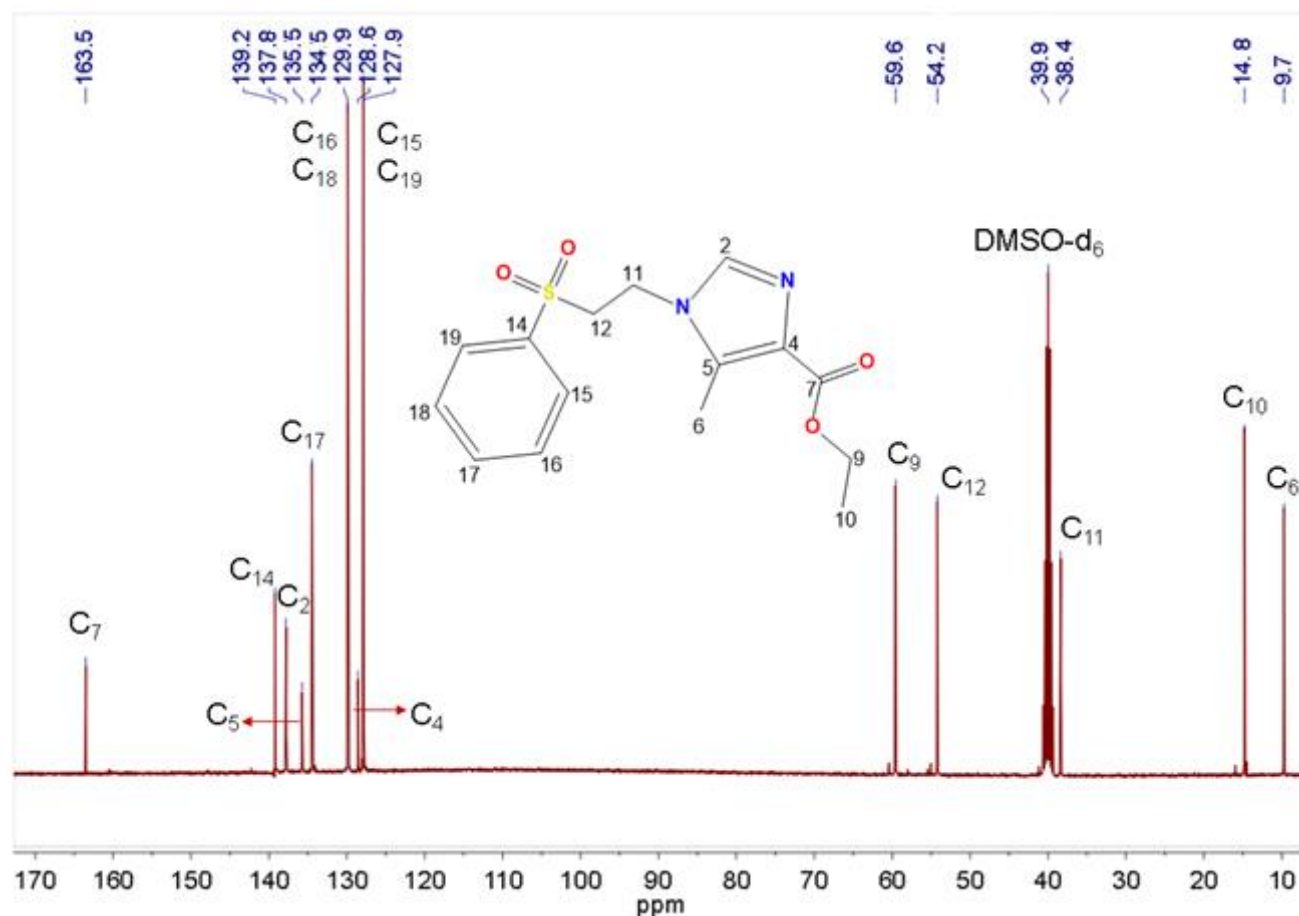


Figura 35. Espectro de RMN- ^{13}C del semizco en DMSO- d_6 a 400 MHz

Con el espectro de HSQC mostrado en la figura 36 se identificaron debido a la correlación a un enlace de distancia con el protón: el metilo del imidazol C6 que es el de menor frecuencia en δ 9.7 ppm. Las señales del grupo etilo de base oxígeno se presentan en δ 14.8 ppm para C10 y en δ 59.6 ppm para C9.

Del anillo de fenilo se identificaron los carbonos C15 y C19 que son equivalentes, al igual que C16 y C18, los cuales se presentan en δ 127.9 y 129.9 ppm, respectivamente. El carbono en posición *para* a la sulfona C17 se observa en δ 134.5 ppm.

El carbono C2 se presenta en δ 137.8 ppm y en δ 163.5 ppm se observa la señal del carbonilo C7, los desplazamientos de ambas señales en los compuestos de coordinación de zinc(II) nos darán información acerca de los modos de coordinación del ligante.

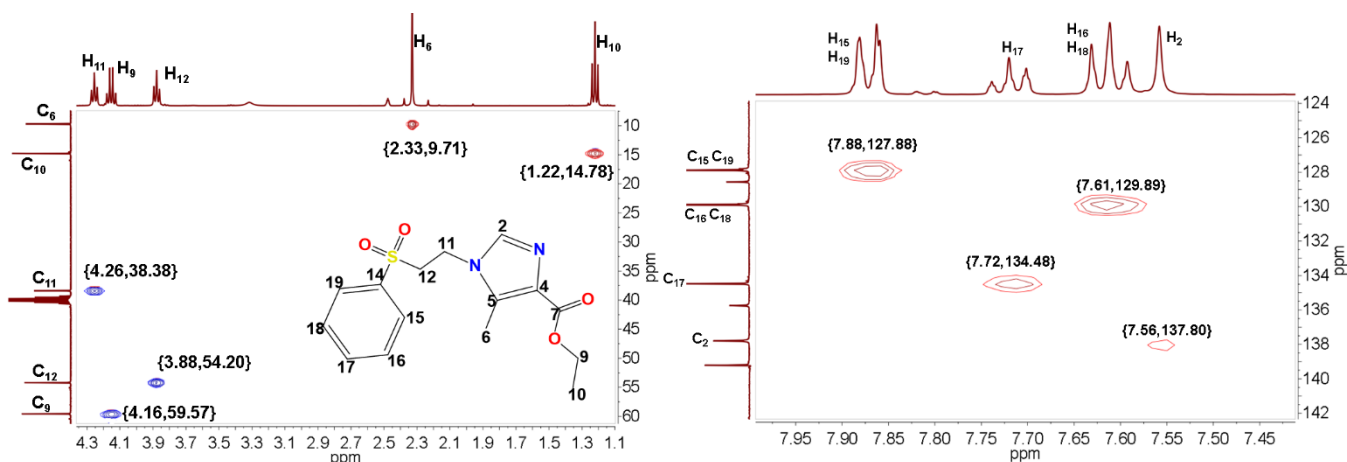


Figura 36. Espectro de RMN en 2D HSQC del ligante semizco en DMSO- d_6 a 400 MHz.

Con ayuda del espectro en dos dimensiones HMBC se pudo identificar el carbono C4 en δ 128.6 ppm, el cual se acopla a tres enlaces con los protones H2 y H6, en la figura 37 se muestran en color verde. El carbono C5 del imidazol se acopla a dos enlaces con el protón H6 y a tres enlaces con H11 en δ 135.8 ppm (color azul). Además, el carbono C14 del benceno se encontró en δ 139.2 ppm acoplado con H16 a tres enlaces de distancia.

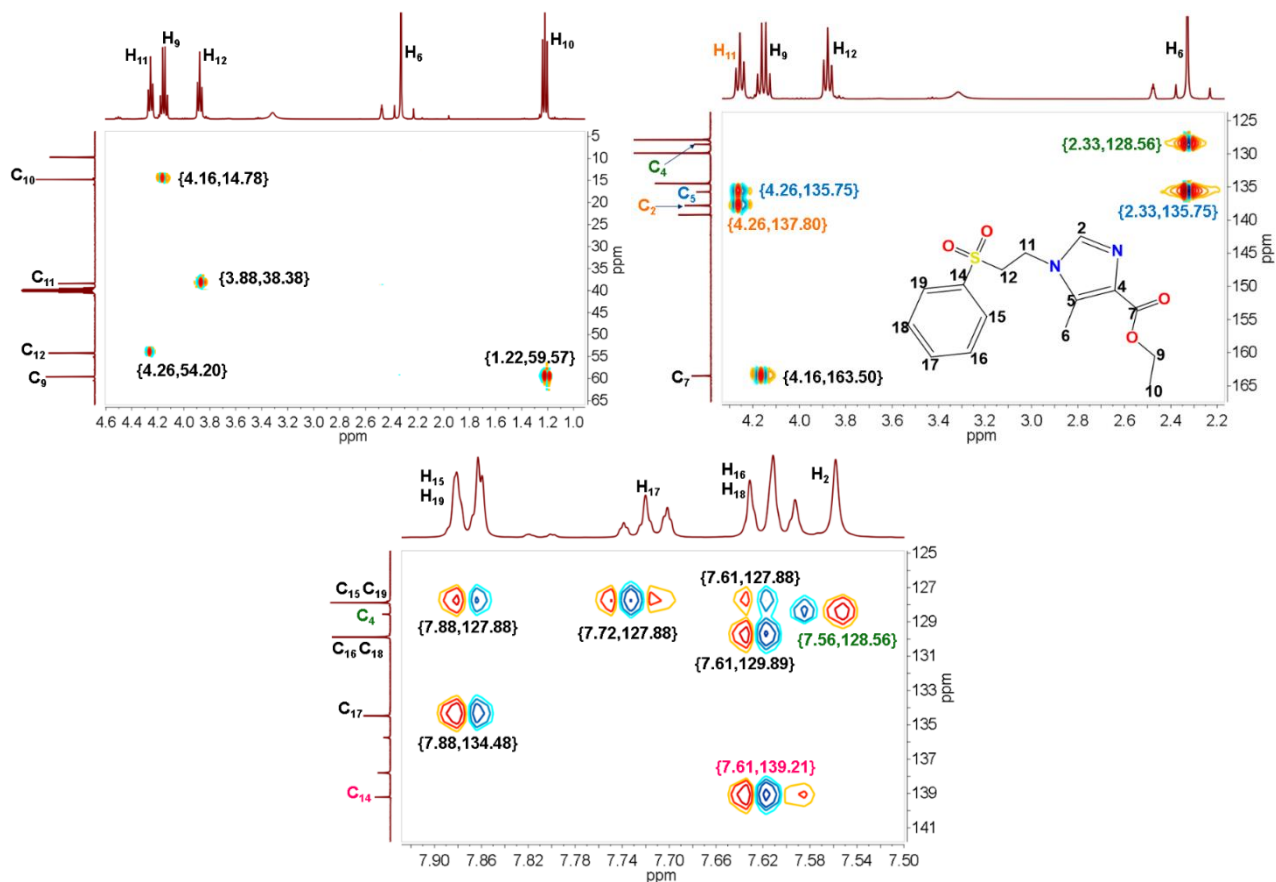


Figura 37. Espectro de RMN en 2D HMBC del ligante semizco en DMSO- d_6 a 400 MHz.

Mediante este espectro fue posible distinguir entre los carbonos C11 y C12 que se presentan en δ 38.4 y 54.2 ppm, respectivamente. Esto debido a que se encontró un acoplamiento entre el protón H11 y el carbono C2 a tres enlaces de distancia (color naranja).

En δ 39.9 ppm se puede observar el septuplete que corresponde a los carbonos del DMSO- d_6 utilizado como disolvente.

Difracción de rayos X de monocristal

Mediante el estudio de difracción de rayos X de monocristal fue posible elucidar la estructura del ligante. Dicha estructura (figura 38a) pertenece a un sistema cristalino triclinico y grupo espacial $P\bar{1}$, lo cual indica que la red de Bravais es primitiva y que sólo cuenta con las operaciones de simetría identidad y centro de inversión, la unidad asimétrica contiene toda la molécula del compuesto.

La celda unitaria tiene un valor de $Z = 2$, como se muestra en la figura 38b una de las moléculas (amarilla) se genera a partir de la otra (blanca) por la operación de simetría inversión que se representa como puntos naranja. Los datos cristalográficos se presentan en el Anexo III.

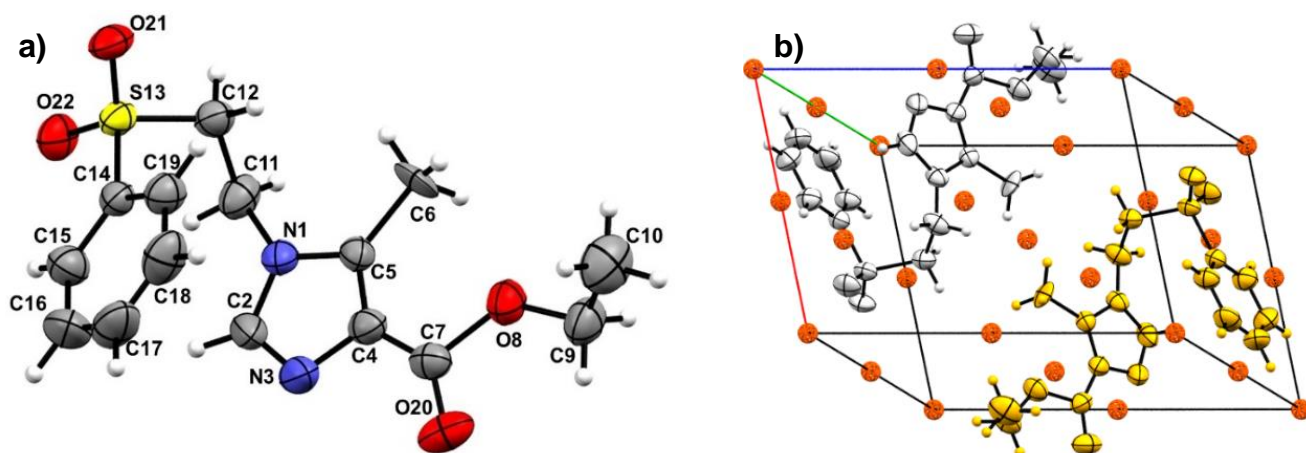


Figura 38. a) Estructura ORTEP del ligante semizco al 30% de probabilidad y b) Celda unidad.

Este ligante puede actuar de forma monodentada a través de los pares electrónicos libres del nitrógeno imidazólico N3 o bidentada coordinándose por el átomo de oxígeno carbonílico O20 formando anillos quelato de 5 miembros.

La estructura se estabiliza únicamente a través de puentes de hidrógeno débiles. En el capítulo 2 se presentaron las interacciones no covalentes del precursor emizco, en el cual se observaba una interacción intramolecular entre el átomo de oxígeno carbonílico y el hidrógeno del C2 la cual se pierde cuando se sustituye con la sulfona. Dicha sustitución da lugar a puentes de hidrógeno con los oxígenos de la sulfona y dos moléculas vecinas; el O21 interactúa a 2.646(2) Å con el etilo del éster, mientras

que el oxígeno O22 presenta una interacción de 2.550(2) Å con el hidrógeno H12B del etilo de la sulfona como se observa en la figura 39. Esta interacción forma un arreglo supramolecular en forma de listón que crece sobre el eje c.

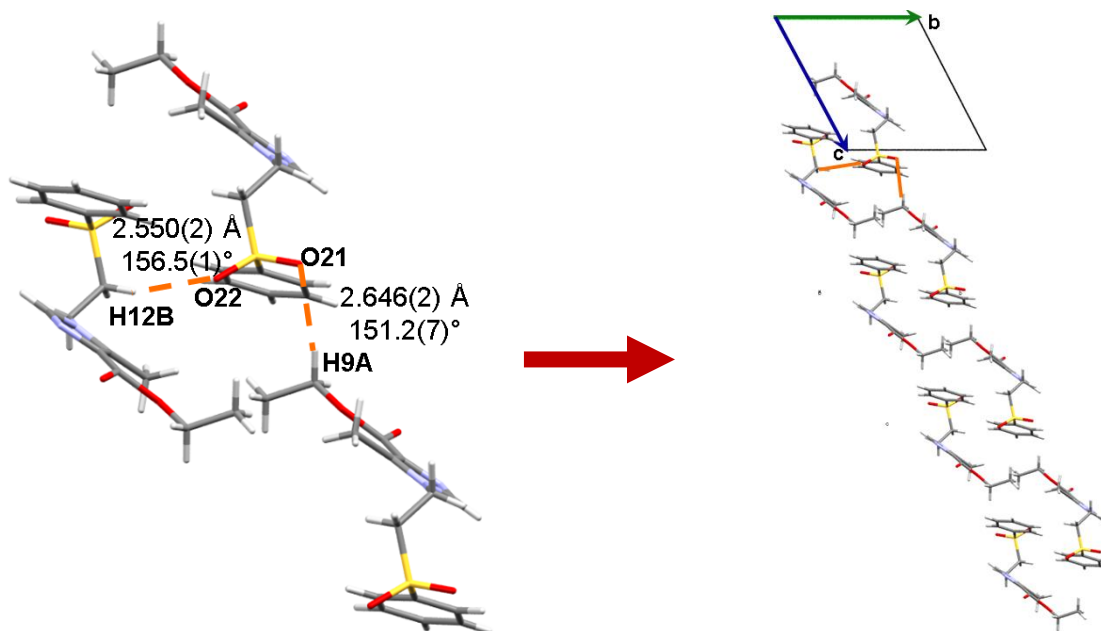


Figura 39. Puentes de hidrógeno del grupo sulfona y arreglo supramolecular (eje a) del semizco.

El oxígeno carbonílico O20 forma dos puentes de hidrógeno con los protones H11B y H12A que corresponden al grupo etilo de la sulfona, a 2.621(3) Å y 2.531(3) Å, respectivamente. La interacción del grupo éster genera un listón sobre el eje b (figura 40).

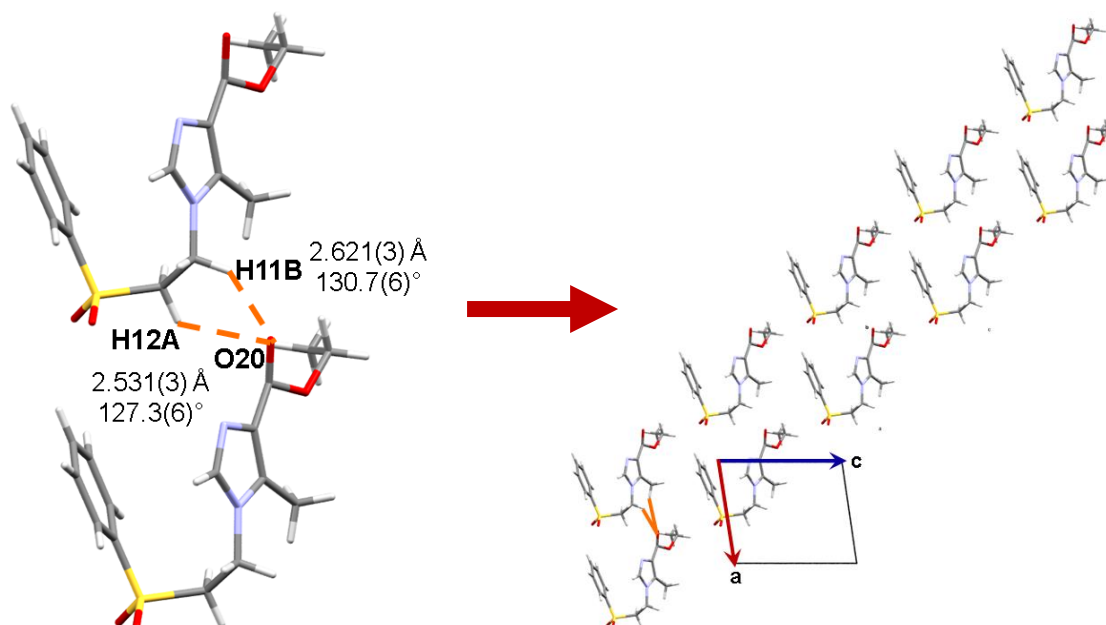


Figura 40. Interacciones por puentes de hidrógeno estabilizados por el grupo éster (eje b) y arreglo supramolecular del semizco.

5.2 Compuestos con un ligante coordinado

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de los compuestos de coordinación sintetizados a partir de las sales halogenadas de cobre(II) y zinc(II) con una relación estequiométrica 1:1 metal:ligante. Para estos compuestos se obtuvieron las geometrías: tetraédrica y pirámide de base cuadrada.

5.2.1 Compuestos tetraédricos

Análisis Elemental

En la tabla 4 se observa que los datos experimentales coinciden con la fórmula propuesta $[M(\text{semizco})X_2] \cdot nH_2O$ ($M=Cu^{2+}$, Zn^{2+} ; $X=Cl^-$, Br^-), en la cual se tiene únicamente una molécula de ligante por cada centro metálico. Sólo en el caso del compuesto **3**, el análisis elemental no presenta moléculas de agua, por lo que es menos higroscópico que el resto.

Tabla 4. Análisis elemental de los compuestos de coordinación tetraédricos con un ligante.

Fórmula mínima	%C _{exp} / %C _{cal}	%H _{exp} / %H _{cal}	%N _{exp} / %N _{cal}	%S _{exp} / %S _{cal}
[Cu(semizco)Cl ₂] \cdot 1.5H ₂ O 1	36.96/37.23	4.19/4.37	6.13/5.79	6.18/6.63
[Zn(semizco)Cl ₂] \cdot 2H ₂ O 2	36.11/36.42	4.30/4.48	6.05/5.66	6.19/6.48
[Zn(semizco)Br ₂] 3	33.19/32.90	3.40/3.31	5.40/5.12	5.13/5.86

Espectroscopía de infrarrojo

En los espectros de IR de los compuestos de coordinación se puede observar el desplazamiento de la banda $\nu(C=N)$ a mayor energía entre $\nu 1518-1527\text{ cm}^{-1}$ comparada el ligante ($\nu 1510\text{ cm}^{-1}$) y una disminución en el %T, esto nos indica que el imidazol se está coordinando en todos los casos al centro metálico por medio del nitrógeno. La vibración del grupo carbonilo $\nu(C=O)$ en todos los casos se desplaza a mayor energía entre $\nu 1703-1719\text{ cm}^{-1}$, además se desdobra y se observa más ancha que en el ligante. Por lo anterior se propone la coordinación del oxígeno carbonílico al centro metálico, lo cual se confirma con el desplazamiento de las bandas $\nu(C-C-O)_{as}$ y $\nu(C-O-C)_s$ entre $\nu 1284-1291\text{ cm}^{-1}$ y $\nu 1170-1180\text{ cm}^{-1}$, respectivamente. En la tabla 5 se presentan las bandas de vibración de los compuestos de coordinación, que son indicativas del modo de coordinación bidentado del semizco.

Tabla 5. Vibraciones en IR de los compuestos tetraédricos con un ligante (cm^{-1}).

Compuesto	$\nu(C=O)$	$\nu(C=N)$	$\nu(C-C-O)_{as}$	$\nu(C-O-C)_s$
Ligante	1698	1510	1280	1169
[Cu(semizco)Cl ₂] \cdot 1.5H ₂ O 1	1719	1518	1289	1170
[Zn(semizco)Cl ₂] \cdot 2H ₂ O 2	1703	1527	1291	1180
[Zn(semizco)Br ₂] 3	1706	1522	1284	1178

En la figura 41 se compara como ejemplo el espectro del ligante con el del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **2**.

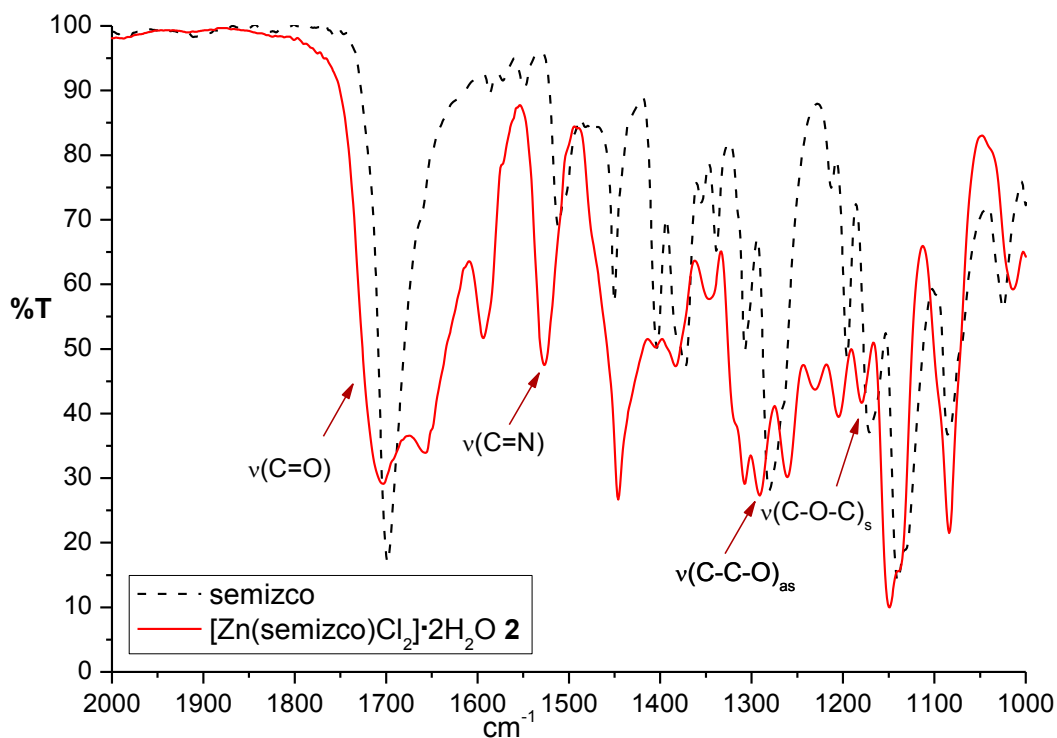


Figura 41. Espectro de IR del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **2**.

Briggs y colaboradores obtuvieron el IR lejano de una serie de compuestos con ligantes nitrogenados aromáticos del tipo $[\text{M}(\text{L})_2\text{X}_2]$ ($\text{X}=\text{Cl}^-$, Br^-) de geometría tetraédrica, a partir de los cuales se encontró que en el caso de cobre(II) se obtienen las dos bandas esperadas correspondientes a los dos modos normales de vibración permitidos de $\nu(\text{Cu}-\text{Cl})$ en $\nu 292$ y 250 cm^{-1} . Para los compuestos de zinc(II) se reportan las bandas $\nu(\text{Zn}-\text{Cl})$ en $\nu 327$ y 299 cm^{-1} , y para $\nu(\text{Zn}-\text{Br})$ en $\nu 247$ y 228 cm^{-1} .^[56,57]

Con base en lo anterior, se pudieron asignar las bandas de vibración $\nu(\text{M}-\text{X})$ para halógenos terminales en el espectro de infrarrojo lejano de los compuestos con estequiometría 1:1 M:L. Estos compuestos no cumplen con un grupo puntual T_d ya que al tener tres átomos coordinados diferentes $[\text{M}(\text{L})(\text{L}')\text{X}_2]$ el grupo puntual al que pertenecen es C_s . Sin embargo, las bandas aparecen en zonas muy similares a un tetraedro regular. En la figura 42 se comparan por separado los espectros de cobre(II) y zinc(II) y se muestran las bandas metal-halógeno asignadas.

Para el compuesto **1** las bandas $\nu(\text{Cu}-\text{Cl})$ se observan en $\nu 302$ y 248 cm^{-1} , en tanto que para los compuestos de zinc(II), las bandas $\nu(\text{Zn}-\text{Cl})$ se presentan en $\nu 310$ y 294 cm^{-1} para el compuesto **2** y las vibraciones $\nu(\text{Zn}-\text{Br})$ del compuesto **3** se observan en $\nu 247$ y 209 cm^{-1} .

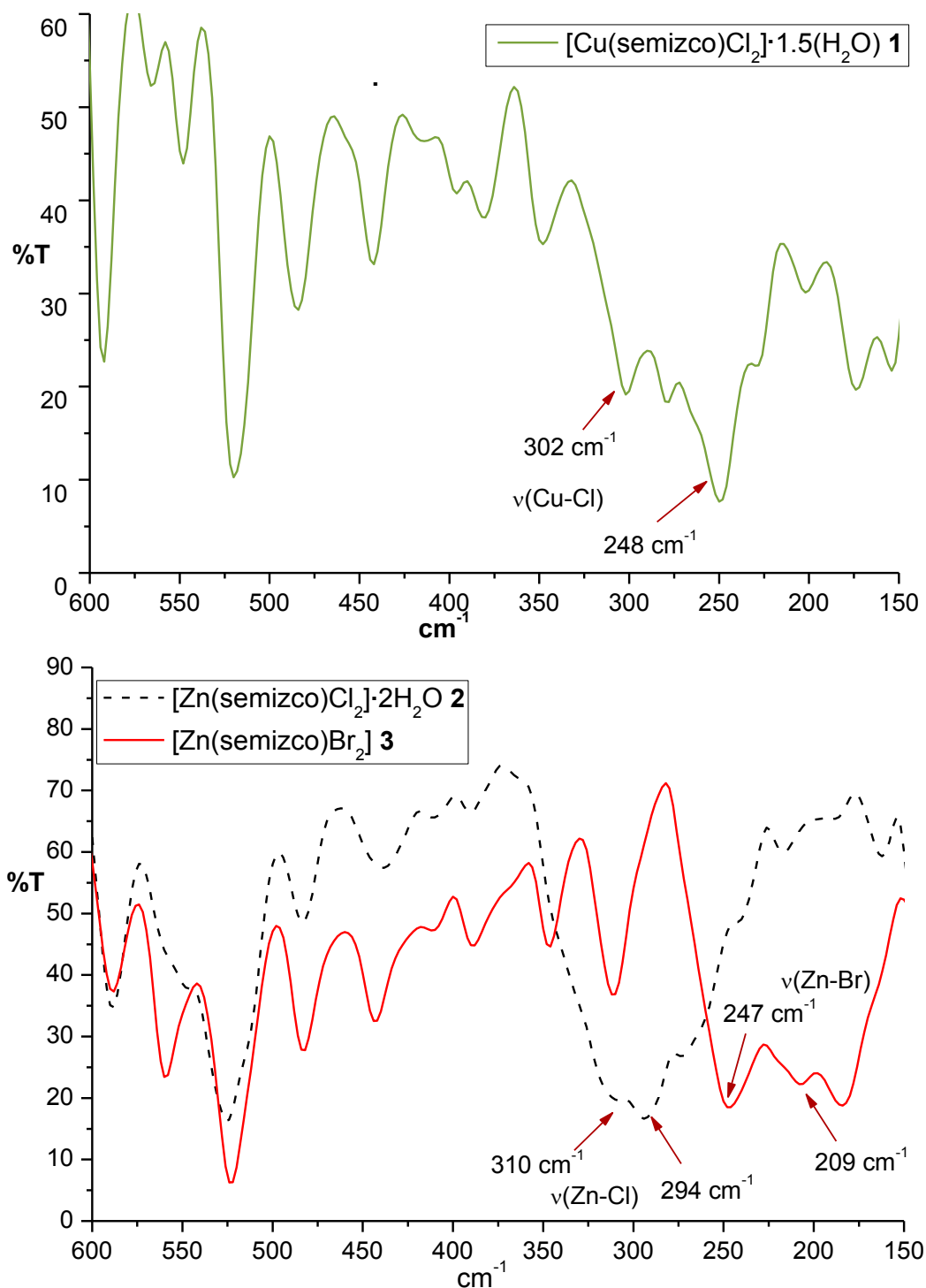


Figura 42. Espectros de IR lejano de los compuestos $[\text{M}(\text{semizco})\text{X}_2]$.

Espectroscopía electrónica y momento magnético efectivo

El espectro electrónico en estado sólido (figura 43a) del compuesto **1** presentó una transición electrónica $\nu_1 = {}^2E \leftarrow {}^2T_2$, en $\nu 10420 \text{ cm}^{-1}$ que corresponde a una geometría tetraédrica, con un grupo puntual C_s , debido a que no es un tetraedro regular por tener tres átomos donadores diferentes $[\text{Cu}(\text{L})(\text{L}')\text{X}_2]$ ^[58]. También presenta en $\nu 26280 \text{ cm}^{-1}$ una banda de transferencia de carga.

El momento magnético efectivo del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Cl}_2] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ **1** de 1.86 MB se encuentra dentro del intervalo esperado (1.8-2.2 MB) para compuestos de Cu^{2+} , con un electrón desapareado.

En el estudio de estabilidad en disolución del compuesto anterior (figura 43b) se encontró que durante 48 h no hay ningún cambio en la esfera de coordinación de la molécula. Se observa un máximo en $\nu 937 \text{ nm}$ que equivale a $\nu 10672 \text{ cm}^{-1}$, dicho valor es cercano al obtenido en el espectro en estado sólido ($\nu 10420 \text{ cm}^{-1}$), con esto se confirma que la geometría tetraédrica se conserva.

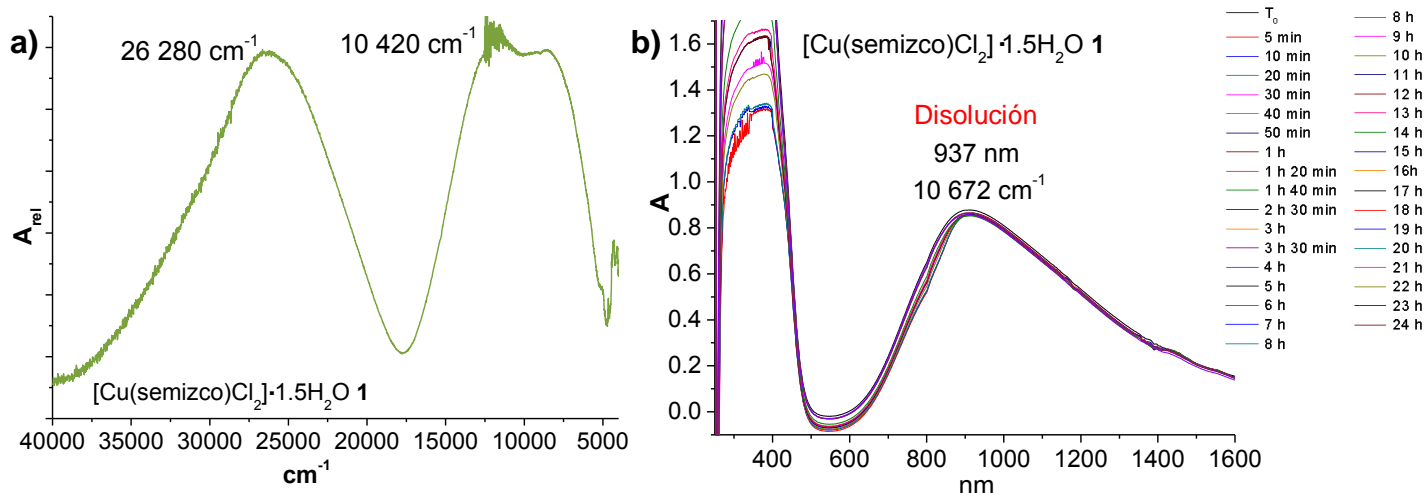


Figura 43. Espectros electrónicos a) en estado sólido y b) en disolución de DMSO durante 24 h del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Cl}_2] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ **1**.

Resonancia magnética nuclear

En el espectro de RMN^{-1}H de los compuestos de coordinación de zinc(II); $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **2** y $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Br}_2]$ **3** se observa que el mayor desplazamiento químico corresponde al protón H2, el cual se encuentra en $\delta 7.79 \text{ ppm}$ para ambos compuestos, mientras que en el ligante libre se observaba en $\delta 7.56 \text{ ppm}$.

La señal del protón H2 ya no se presenta como un singulete fino, sino como una banda ancha de poca intensidad, lo cual indica que su tiempo de relajación es mayor debido a la presencia del metal. Este desplazamiento corrobora que el semizco se coordina a los centros metálicos a través del nitrógeno imidazólico. En la figura 44 se presenta el espectro del compuesto **2**, en el anexo II se puede consultar el espectro del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Br}_2]$ **3**.

En la tabla 6 se muestran las constantes de acoplamiento y los desplazamientos químicos de los compuestos **2** y **3** comparados con el ligante.

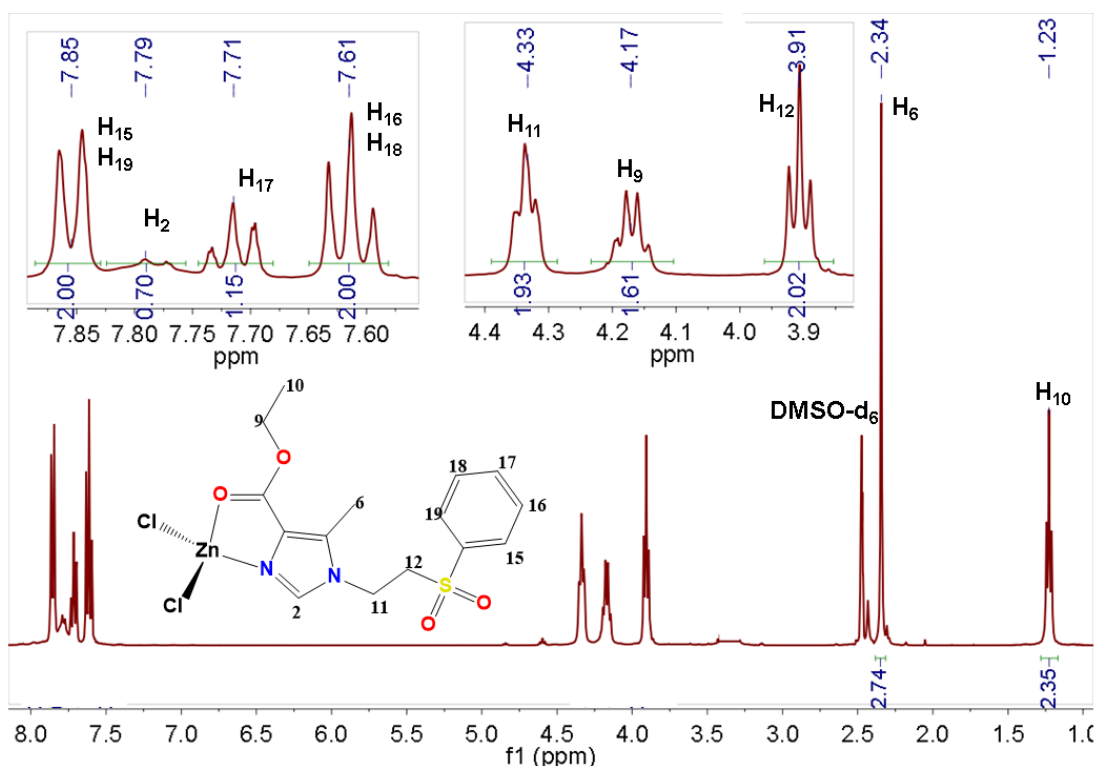


Figura 44. Espectro de RMN-¹H del compuesto [Zn(semizco)Cl₂] \cdot 2H₂O **2** en DMSO-d₆ a 400 MHz.

Tabla 6. Comparación de los desplazamientos químicos en RMN-¹H de los compuestos **2** y **3** con el ligante y valores de la constante de acoplamiento *J*.

Señal	Multiplicidad	Ligante (ppm)	[Zn(semizco)Cl ₂] \cdot 2H ₂ O 2 (ppm)	<i>J</i> (Hz)	[Zn(semizco)Br ₂] 3 (ppm)	<i>J</i> (Hz)
H2	s	7.56	7.79	----	7.79	----
H6	s	2.33	2.34	----	2.34	----
H9	c	4.15	4.17	6.93	4.17	7.08
H10	t	1.22	1.23	6.90	1.23	7.08
H11	t	4.26	4.33	6.50	4.33	6.75
H12	t	3.88	3.91	6.58	3.91	6.75
H15,19	d	7.87	7.85	7.82	7.86	7.84
H16,18	t	7.61	7.61	7.82	7.61	7.86
H17	t	7.72	7.71	7.82	7.72	7.85

En cuanto a la RMN-¹³C los carbonos C2, C4 y C5, que corresponden al anillo de imidazol y que resultan ser los más cercanos al sitio de coordinación al metal no se observan en el espectro del compuesto **2** (figura 45). Esto se debe a que la presencia del zinc(II) está aumentando los tiempos de relajación del espín nuclear, lo que confirma la coordinación del nitrógeno al metal. En el caso del compuesto **4** (anexo II) estas señales se alcanzan a distinguir, aunque siguen siendo de poca intensidad, se observa que se desplazan a mayor frecuencia, excepto el C4 que se encuentra en δ 127.4 ppm, un desplazamiento menor que en el ligante (δ 128.6 ppm). En el átomo C7, que corresponde al carbono carbonílico, se observa un desplazamiento químico a menor frecuencia en

δ 162.7 ppm para ambos compuestos, lo cual indica que el ligante está actuando de forma bidentada, coordinándose no sólo por el nitrógeno sino también por el oxígeno carbonílico.

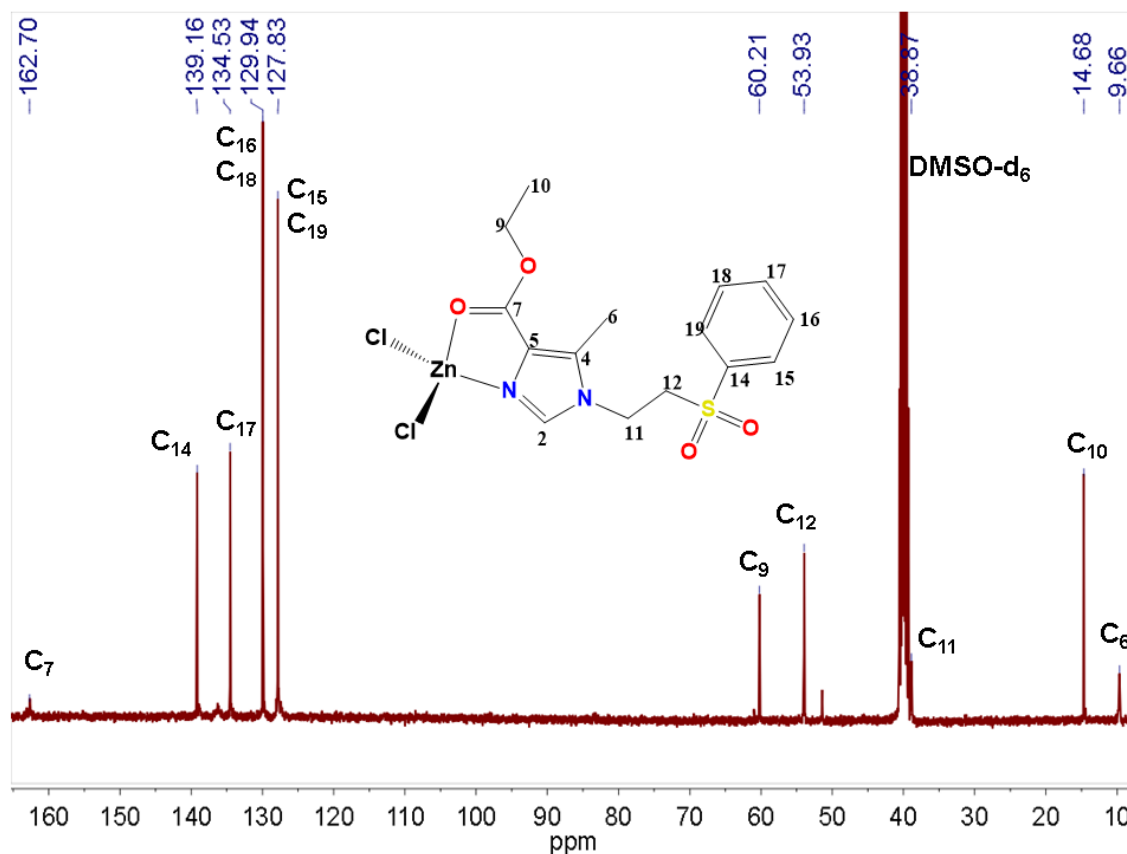


Figura 45. Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **2** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

En la tabla 7 se presentan de forma comparativa los desplazamientos químicos obtenidos para el ligante y los compuestos de coordinación **2** y **3**, destacando los que corroboran el modo de coordinación bidentado del ligante.

Tabla 7. Valores de desplazamiento químico en RMN de ^{13}C para los compuestos $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **2** y $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Br}_2]$ **3**.

Señal	Ligante (ppm)	2 (ppm)	3 (ppm)	Señal	Ligante (ppm)	2 (ppm)	3 (ppm)
C2	137.8	----	138.8	C11	38.4	38.9	38.7
C4	128.6	----	127.4	C12	54.2	53.9	53.9
C5	135.8	----	136.2	C14	139.2	139.2	139.2
C6	9.7	9.7	9.7	C15	127.9	127.8	127.8
C7	163.5	162.7	162.7	C16	129.9	129.9	129.9
C9	59.6	60.2	60.2	C17	134.5	134.5	134.5
C10	14.8	14.7	14.7				

El experimento de RMN tanto de ^1H como de ^{13}C se repitió en la misma disolución después de 24 h. Para ambos compuestos **2** y **3** se encontraron las señales en las mismas posiciones, lo que confirma que son estables en disolución de DMSO.

Conductividad

La conductividad en CH_3CN está reportada en los intervalos $120\text{-}160\ \mu\text{S/cm}$ y $220\text{-}300\ \mu\text{S/cm}$ para electrolitos del tipo 1:1 y 1:2, respectivamente. Mientras que en el disolvente DMSO se tiene un valor de $50\text{-}90\ \mu\text{S/cm}$ para electrolitos 1:1 y $110\text{-}195\ \mu\text{S/cm}$ para 1:2.^[59,60]

Tabla 8. Valores de conductividad para los compuestos $[\text{M}(\text{semizco})\text{X}_2]$.

Compuesto	CH_3CN ($\mu\text{S/cm}$)	DMSO ($\mu\text{S/cm}$)
$[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Cl}_2]\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ 1	30.4	27.9
$[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2	24.4	32.7
$[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Br}_2]$ 3	10.9	35.6

Los valores de la tabla 8 muestran que los tres compuestos sintetizados con estequiometría 1:1 M:L, tanto en CH_3CN como en DMSO son no electrolitos, por lo que los dos átomos de halógeno se localizan dentro de la esfera de coordinación y se confirma que las moléculas de agua presentes son de hidratación.

Estructuras propuestas

De acuerdo a la caracterización realizada, se observa que para todos los compuestos con estequiometría 1:1 M:L se tiene una molécula de ligante actuando de forma bidentada, a través de los átomos de nitrógeno y oxígeno carbonílico, así como dos halógenos dentro de la esfera de coordinación en una geometría tetraédrica, como se observa en la figura 46.

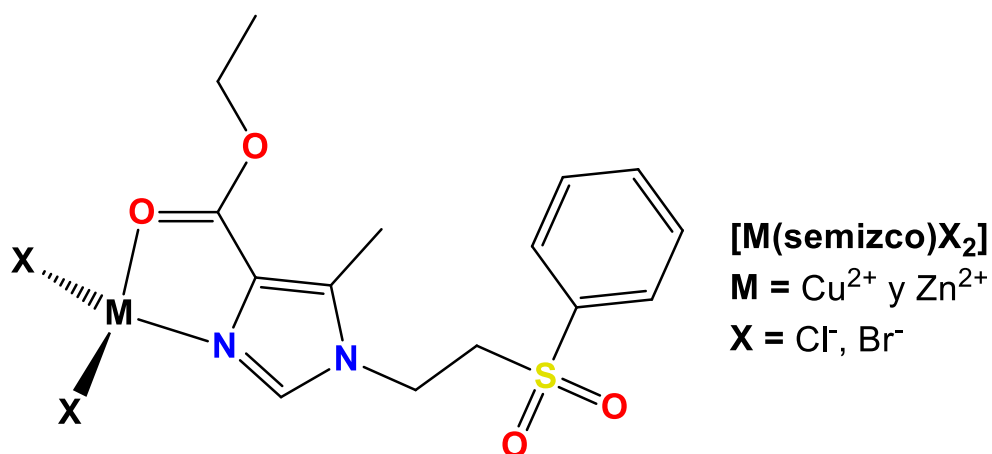


Figura 46. Estructura propuesta para los compuestos tetraédricos de cobre(II) y zinc(II) con un ligante coordinado.

5.2.2 Compuesto de coordinación pentacoordinado [Cu(semizco)Br₂] \cdot 0.5H₂O **4**.

Análisis elemental

Para el compuesto **4** se encontró que el análisis elemental ajusta para una sola molécula de ligante semizco y 0.5 moléculas de agua, dando lugar a la fórmula mínima [Cu(semizco)Br₂] \cdot 0.5H₂O.

Tabla 9. Análisis elemental del compuesto [Cu(semizco)Br₂] \cdot 0.5(H₂O) **4**

Fórmula mínima	%C _{exp} / %C _{cal}	%H _{exp} / %H _{cal}	%N _{exp} / %N _{cal}	%S _{exp} / %S _{cal}
[Cu(semizco)Br ₂] \cdot 0.5H ₂ O 4	32.12/32.48	3.35/3.45	5.32/5.05	5.44/5.78

Espectroscopía de infrarrojo

El espectro de IR del compuesto [Cu(semizco)Br₂] \cdot 0.5H₂O **4** (figura 47) presentó un desplazamiento de la banda ν (C=N) a ν 1528 cm⁻¹ un mayor número de onda que el ligante (ν 1510 cm⁻¹), con lo que se confirma la coordinación del átomo de nitrógeno al centro metálico.

La banda del grupo carbonilo ν (C=O) se desplaza a ν 1680 cm⁻¹, un valor menor que el del ligante (ν 1698 cm⁻¹), a diferencia de los compuestos tetraédricos que se desplazaron a mayor número de onda. Además se observó un ensanchamiento de la banda y un aumento en su porcentaje de transmitancia. Con lo anterior se propone la coordinación del oxígeno al cobre(II). Las señales de las vibraciones ν (C-C-O)_{as} y ν (C-O-C)_s se presentan en ν 1292 y 1176 cm⁻¹, respectivamente. Mientras que en el ligante se observaban en ν 1280 y 1169 cm⁻¹.

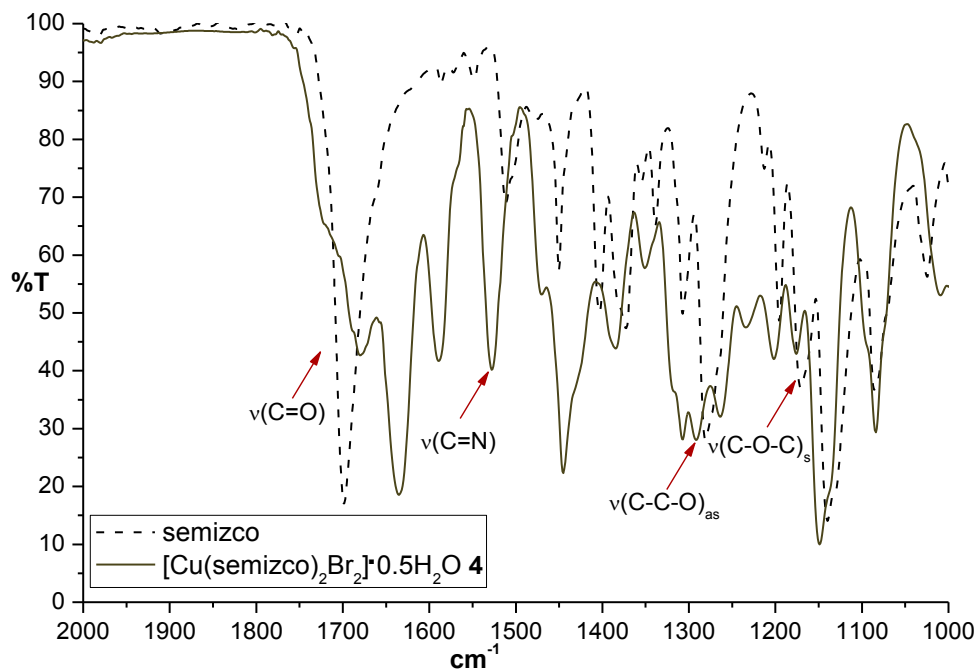


Figura 47. Espectro de IR del compuesto [Cu(semizco)Br₂] \cdot 0.5H₂O **4**.

Espectroscopía electrónica

No es posible interpretar adecuadamente la geometría a partir del espectro electrónico del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Br}_2]\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ **4** (figura 48a), ya que presenta una banda muy ancha centrada en $\nu 18200\text{ cm}^{-1}$. Esto sucede porque la transferencia de carga y la transición electrónica se están traslapando.

Se propone que el compuesto adquiere una geometría de pirámide de base cuadrada (figura 47b), en donde los átomos de bromo se coordinan en la base de la pirámide y un tercer átomo (del cobre vecino) se coordina en la posición axial, generando un polímero de coordinación. El ligante semizco se coordina de forma bidentada, pero dada la estructura, el átomo de oxígeno o de nitrógeno pueden estar en dirección al átomo de cobre vecino. Esta interacción puede dar lugar a un ensanchamiento de la banda correspondiente a la transferencia de carga, pues la degeneración de los orbitales se pierde, dando lugar al traslape observado.

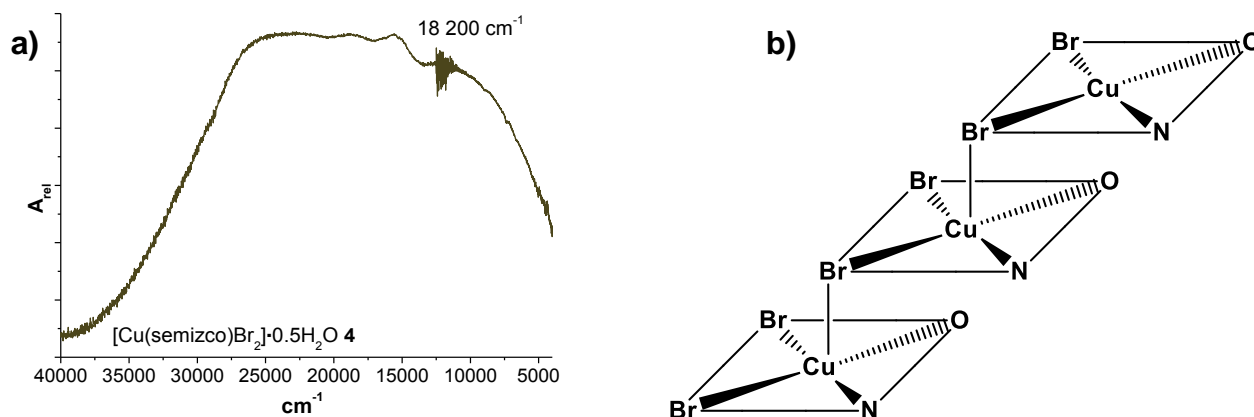


Figura 48. a) Espectro electrónico del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Br}_2]\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ **4** y b) estructura propuesta.

Un comportamiento similar se observó en el polímero de coordinación derivado del emizco $[\text{Cu}(\text{emizco})\text{Cl}_2]$ (figura 49), en el cual a partir de la difracción de rayos X se pudo observar que tiene una geometría de pirámide de base cuadrada y el oxígeno del grupo carbonilo se encuentra en dirección al cobre.

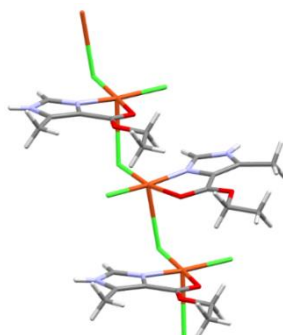


Figura 49. Polímero de coordinación $[\text{Cu}(\text{emizco})\text{Cl}_2]$.^[35,50]

El momento magnético efectivo de 1.85 MB para el compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Br}_2]\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ **4**; está dentro del intervalo esperado para compuestos de cobre(II)

El espectro electrónico en disolución de DMSO (figura 50) mostró un máximo en $\nu 928$ nm ($\nu 10776$ cm^{-1}) esta banda está mejor definida que en el espectro en estado sólido, el cual es característico de un compuesto tetracoordinado. Lo anterior indica que el polímero de coordinación no es estable en disolución ya que se rompe el enlace Cu-Br axial, generando una geometría tetraédrica.

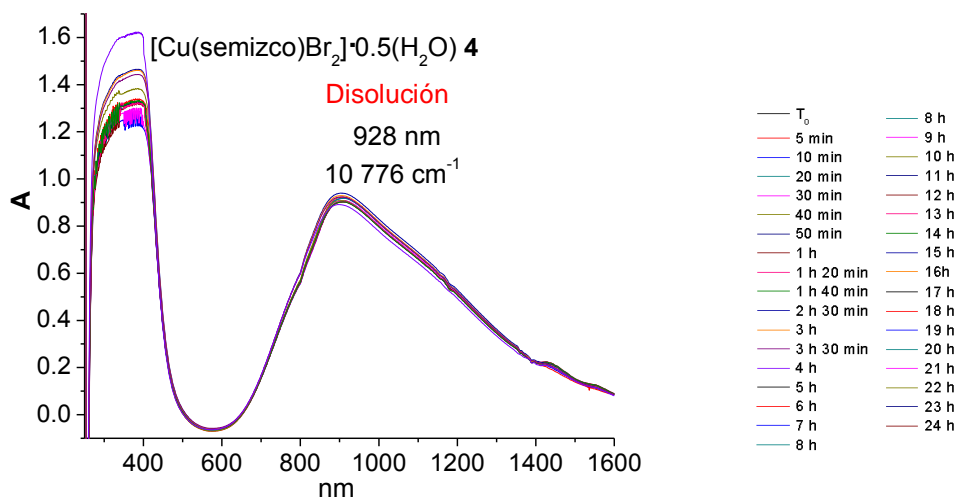


Figura 50. Espectro en disolución de DMSO durante 24 h del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Br}_2]\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ **4**.

Conductividad

Los valores de conductividad en los disolventes CH_3CN (23.6 $\mu\text{S}/\text{cm}$) y DMSO (25.4 $\mu\text{S}/\text{cm}$) confirman que se trata de un compuesto no electrolito, por lo que ambos átomos de halógeno están dentro de la esfera de coordinación como se propuso anteriormente.

5.3 Compuestos con dos ligantes coordinados

Al utilizar la estequiometría 1:2 M:L se dio lugar a las geometrías tetraédrica para los compuestos derivados de las sales halogenadas de cobalto(II) y zinc(II), *cis*-octaédrica para los compuestos de cobre(II) halogenados y *trans*-octaédrica para compuestos de cobalto(II) y cobre(II) donde se utilizaron las sales de nitrato.

5.3.1 Compuestos tetraédricos

Análisis elemental

En el análisis elemental (tabla 10) se puede observar que los compuestos de cobalto (II) y zinc(II) tienen dos moléculas de ligante por cada centro metálico, con lo cual se obtiene la fórmula mínima general $[M(\text{semizco})_2X_2]$ ($M=\text{Co}^{2+}$, Zn^{2+} ; $X=\text{Cl}^-$, Br^-).

Tabla 10. Análisis elemental de los compuestos tetraédricos $[M(\text{semizco})_2X_2]$.

Fórmula mínima	%C _{exp} /%C _{cal}	%H _{exp} /%H _{cal}	%N _{exp} /%N _{cal}	%S _{exp} /%S _{cal}
$[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{MeOH}$ 5	47.91/46.15	5.25/4.99	6.54/6.94	7.07/7.95
$[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]\cdot\text{MeOH}$ 6	39.88/40.57	3.39/4.50	6.59/6.26	7.27/7.16
$[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ 7	45.00/45.09	4.81/4.79	7.85/7.01	7.74/8.02
$[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ 8	41.22/41.42	4.02/4.17	7.77/6.44	6.83/7.37

El análisis elemental del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{MeOH}$ **5** corresponde al precipitado obtenido de la reacción de síntesis, se puede observar que el carbono calculado no ajusta adecuadamente con el valor experimental, ya que existe una mezcla de productos. Uno de ellos es el esperado a partir del ligante semizco que contiene un etil éster y el otro (subproducto) corresponde al producto de transesterificación donde ahora se tiene un metil éster, con el nuevo ligante smmizco.

En el caso del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]\cdot\text{MeOH}$ **6**, el análisis elemental también corresponde al precipitado de la reacción de síntesis. Por la técnica de difracción de rayos X, se obtuvo la estructura del producto de transesterificación (minoritario).

Espectroscopía de infrarrojo

En el espectro de IR se observa que la banda que corresponde a la vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$ se desplaza a más de $\nu 8\text{ cm}^{-1}$ con relación al ligante, lo cual indica la coordinación del nitrógeno al centro metálico. Por otro lado, la vibración del grupo carbonilo $\nu(\text{C}=\text{O})$, que en el ligante se encontró en $\nu 1698\text{ cm}^{-1}$, se desplaza a mayor frecuencia entre $\nu 1707\text{-}1715\text{ cm}^{-1}$. Este desplazamiento es bastante significativo; sin embargo, no se debe a la coordinación del oxígeno carbonílico sino a la formación de puentes de hidrógeno $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}$, que se verán más adelante. Además, la intensidad de la banda no

varía significativamente con respecto al ligante y no se observa un desdoblamiento como en el caso de los compuestos 1:1 M:L donde el grupo carbonilo sí está coordinado. En la tabla 11 se comparan los valores de las bandas de vibración obtenidas en IR para el ligante libre y los compuestos de coordinación de cobalto(II) y zinc(II).

Tabla 11. Vibraciones en IR para los compuestos tetraédricos $[M(\text{semizco})_2X_2]$ (cm^{-1}).

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{C}-\text{O})_{\text{as}}$	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})_{\text{s}}$
Ligante	1698	1510	1280	1169
$[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{MeOH}$ 5	1707	1518	1292	1174
$[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 6	1709	1519	1292	1174
$[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ 7	1712	1523	1292	1175
$[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ 8	1715	1523	1292	1178

En la figura 51 se comparan los espectros de IR del ligante y el compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ **7** que es muy similar al resto de los compuestos.

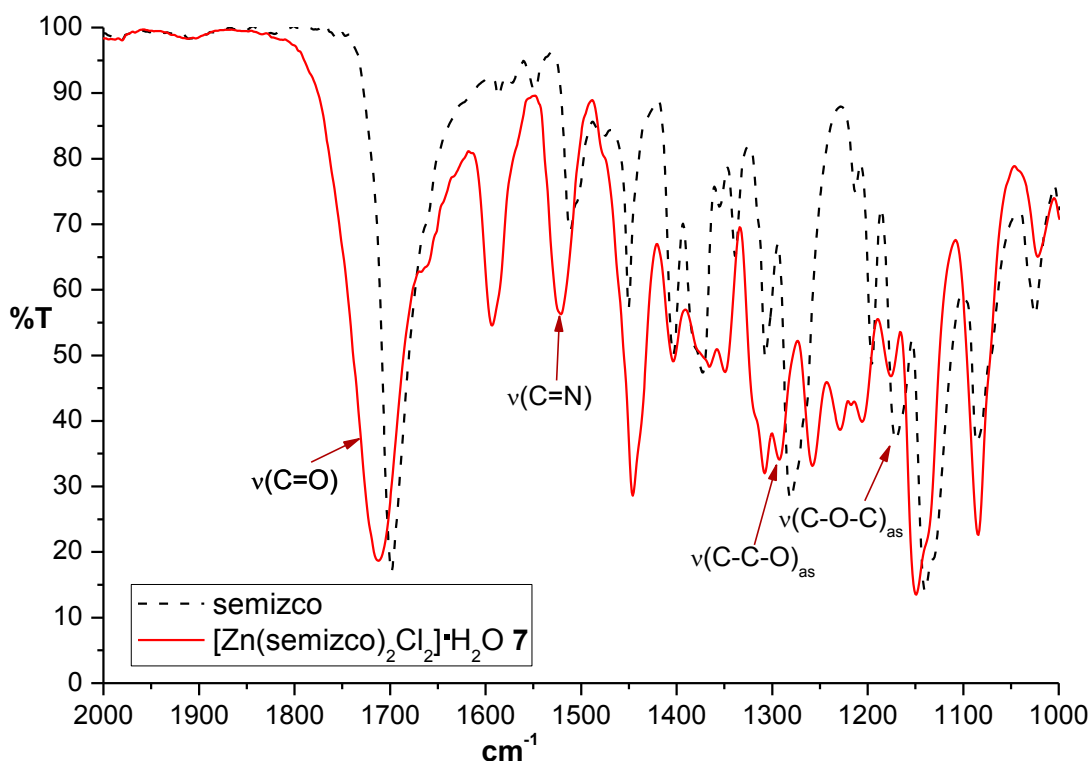


Figura 51. Espectro IR del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ **7**.

En el espectro de IR lejano de los compuestos de cobalto(II) y zinc(II) (figura 52), se pueden apreciar los modos normales de vibración a_1 y b_1 permitidos para la vibración $\nu(\text{Co}-\text{X})$ de una geometría tetraédrica con grupo puntual C_{2v} $[\text{M}(\text{L})_2\text{X}_2]$.^[57]

En el caso de los compuestos de cobalto(II), las bandas de vibración $\nu(\text{Co}-\text{Cl})$ se encuentran en $\nu 309$ y 295 cm^{-1} , para el compuesto **5**, mientras que para el compuesto **6** las bandas $\nu(\text{Co}-\text{Br})$ están

en ν_{234} y ν_{218} cm^{-1} . En los compuestos de zinc(II) las señales de la vibración $\nu(\text{Zn-Cl})$ se observan en ν_{284} y ν_{275} cm^{-1} para el compuesto **7**, las señales $\nu(\text{Zn-Br})$ del compuesto **8** se observan en ν_{234} y ν_{211} cm^{-1} .

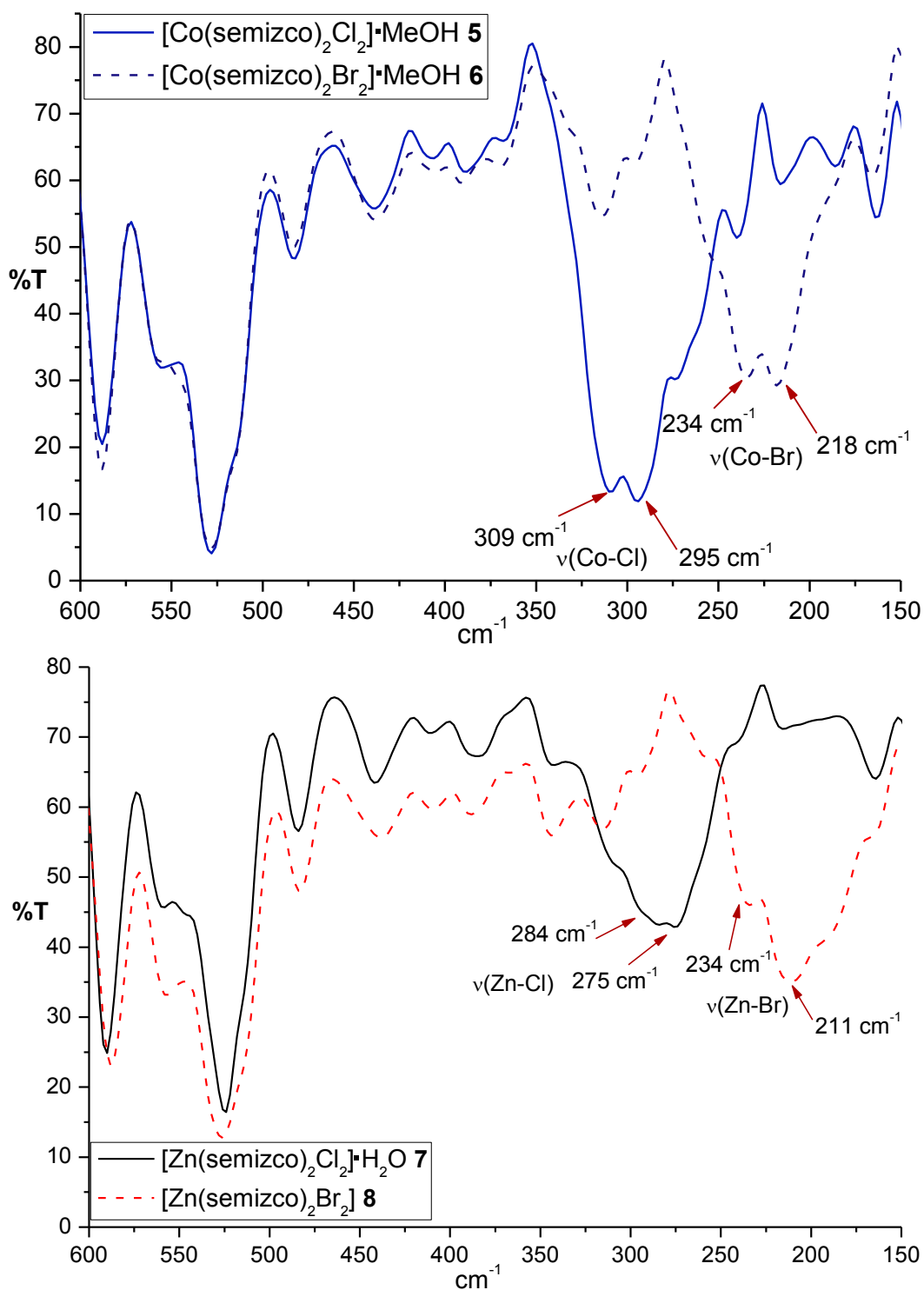


Figura 52. Espectros de IR lejano de los compuestos tetraédricos $[\text{M}(\text{semizco})_2\text{X}_2]$.

Una forma de corroborar la correcta asignación de las bandas en compuestos tetraédricos de cobalto(II) isoestructurales, es de acuerdo a la relación:^[56]

$$\nu(\text{Co-Br}) / \nu(\text{Co-Cl}) = 0.75-0.78.$$

Para los compuestos **5** y **6** este valor corresponde a 0.76, por lo que se confirma que son isoestructurales y las asignaciones son correctas.

Espectroscopía electrónica

En el espectro electrónico del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{MeOH}$ **5** se observan las transiciones características de un compuesto tetraédrico de la forma $[\text{Co}(\text{L})_2\text{X}_2]$ con un grupo puntual de C_{2v} ; $\nu_2 = {}^4T_1 \leftarrow {}^4A_2$ en $\nu 7136 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu_3 = {}^4T_1(P) \leftarrow {}^4A_2$ en $\nu 15580 \text{ cm}^{-1}$, para el compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]\cdot\text{MeOH}$ **6** esas mismas transiciones se observan en $\nu 6290$ y 15700 cm^{-1} . En compuestos de cobalto con esta geometría se tienen tres transiciones electrónicas permitidas; sin embargo, la transición $\nu_1 = {}^4T_2 \leftarrow {}^4A_2$, no se observa ya que cae en la zona del infrarrojo. Es posible calcular la posición de esta banda por medio del método gráfico de Lever^[61], tomando en cuenta que este valor es igual al desdoblamiento de campo cristalino $10Dq$. Los valores obtenidos fueron $\nu 4120$ y 3682 cm^{-1} para los compuestos **5** y **6**, respectivamente. Los cálculos correspondientes se presentan en el anexo IV. Ambos espectros se presentan en la figura 53.

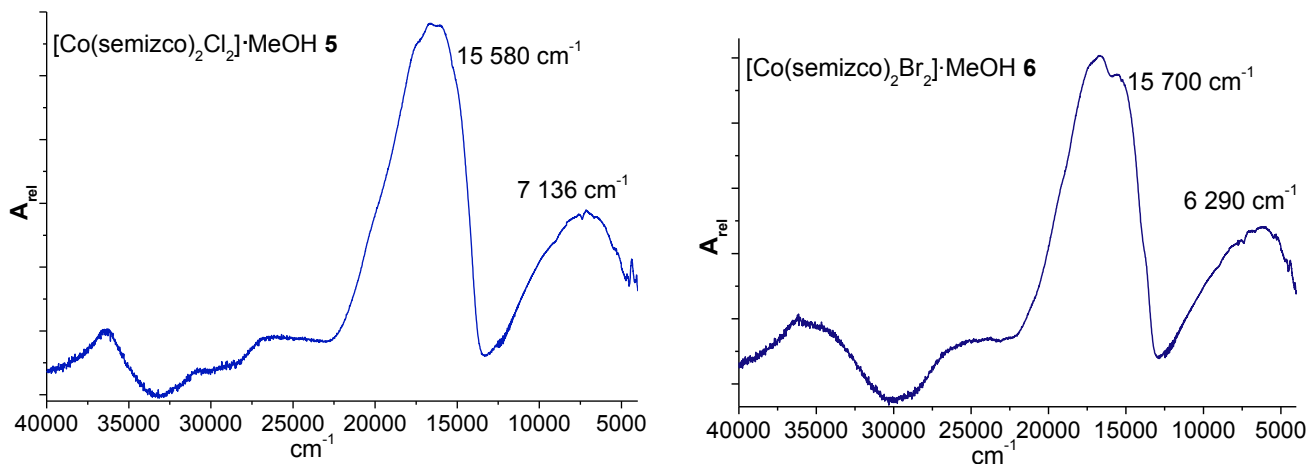


Figura 53. Espectros electrónicos de los compuestos $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ **5** y $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]\cdot 2\text{MeOH}$ **6**.

El momento magnético efectivo calculado para los compuestos **5** y **6** de 4.70 MB y 4.72 MB, respectivamente, coincide con lo esperado para compuestos de Co^{2+} tetraédricos, donde existen tres electrones desapareados.

Resonancia magnética nuclear

En la RMN ^1H del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ **8** (figura 54) se observa el desplazamiento del protón H2 a $\delta 7.67$ ppm como un singulete pequeño y ancho, en el ligante dicha señal se encontraba en $\delta 7.56$ ppm, con esto se verifica la coordinación del nitrógeno imidazólico al zinc(II), pues al ser el protón más cercano sufre mayor cambio.

En el compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ **7** (anexo II) la señal del protón H17 se sigue comportando como un triplete tal como se observa en el espectro del ligante. Sin embargo, la integración obtenida es para dos protones en lugar de uno, por lo que se confirma que hay un traslape con la señal del protón H2 que también se está desplazando en este compuesto debido a la coordinación del nitrógeno. En la tabla 12 se comparan los desplazamientos químicos de ambos compuestos y se dan los valores de las constantes de acoplamiento J .

Tabla 12. Señales en RMN- ^1H para los compuestos **7** y **8** y constante de acoplamiento.

Señal	Multiplicidad	Ligante (ppm)	$[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ 7 (ppm)	J (Hz)	$[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ 8 (ppm)	J (Hz)
H2	s	7.56	7.72	----	7.67	----
H6	s	2.33	2.34	----	2.33	----
H9	c	4.15	4.16	7.05	4.16	7.01
H10	t	1.22	1.22	7.02	1.22	7.06
H11	t	4.26	4.31	6.80	4.29	6.67
H12	t	3.88	3.90	6.88	3.89	6.67
H15,19	d	7.87	7.86	7.68	7.86	7.47
H16,18	t	7.61	7.61	7.68	7.61	7.49
H17	t	7.72	7.72	7.65	7.72	7.49

En la RMN- ^{13}C el mayor desplazamiento químico lo tiene el carbono C2, que es el más cercano al nitrógeno coordinado, en $\delta 138.5$ ppm para el compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ **7** (anexo II) y en $\delta 138.3$ ppm para $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ **8** (figura 54). El carbono C4 no se observa en ninguno de los dos compuestos, probablemente por la presencia del metal que aumenta el tiempo de relajación como en los compuestos **2** y **3**.

En cuanto al carbono C7 que corresponde al carbono base de oxígeno, se observa que también tiene desplazamientos en $\delta 162.9$ ppm para el compuesto **7** y $\delta 163.1$ ppm para el compuesto **8**. Sin embargo, se propone que los desplazamientos se deben a interacciones intermoleculares por puente de hidrógeno $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}$ entre el oxígeno carbonílico y los protones de metilenos como se verá en el estudio de difracción de rayos X de los compuestos de cobalto(II), ya que con el resto de la evidencia experimental se concluye que estos compuestos son similares. En la tabla 13 se pueden observar los desplazamientos químicos de ambos compuestos.

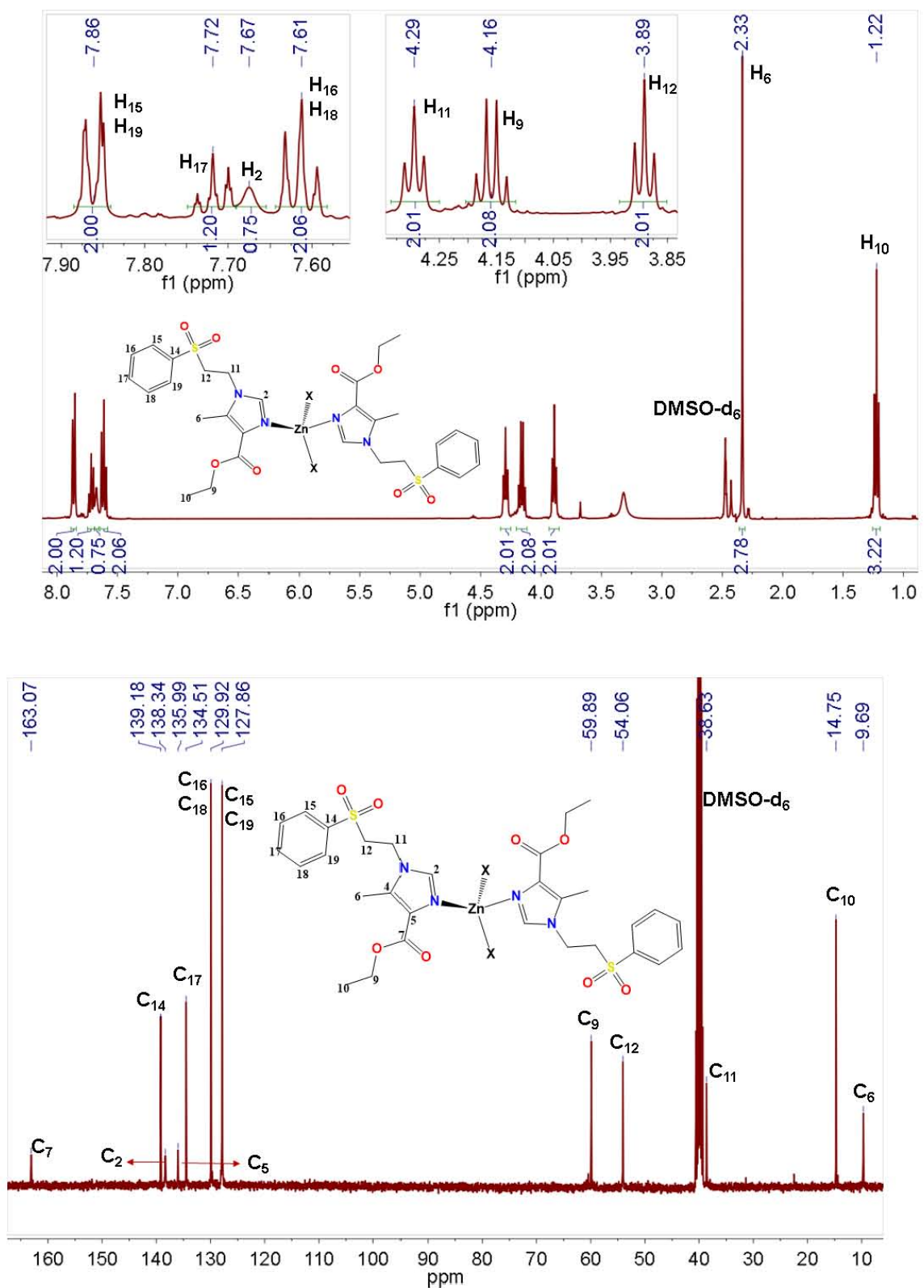


Figura 54. Espectro de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ **8** en DMSO-d_6 a 400 MHz.

Tabla 13. Señales de RMN-¹³C de los compuestos con zinc(II) **7** y **8**.

Señal	Ligante (ppm)	7 (ppm)	8 (ppm)	Señal	Ligante (ppm)	7 (ppm)	8 (ppm)
C2	137.8	138.5	138.3	C11	38.9	38.7	38.6
C4	128.6	----	----	C12	54.2	54.0	54.1
C5	135.6	136.2	135.9	C14	139.2	139.2	139.2
C6	9.7	9.7	9.7	C15	127.8	127.6	127.9
C7	163.5	162.9	163.1	C16	129.9	129.9	129.9
C9	59.6	59.9	59.9	C17	134.5	134.5	134.5
C10	14.8	14.7	14.6				

Conductividad

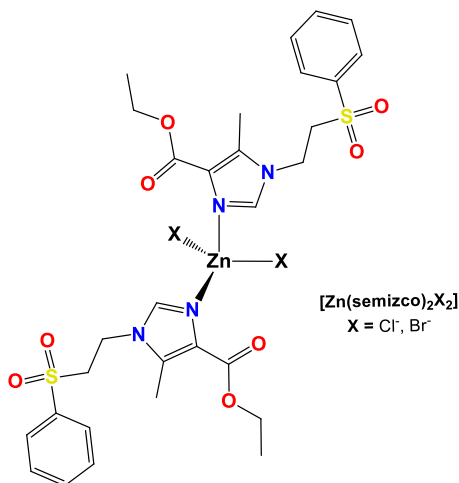
Los estudios de conductividad tanto en CH₃CN como en DMSO de los compuestos tetraédricos mostraron que se trata de no electrolitos,^[59,60] por lo que los cloros y bromos se encuentran dentro de la esfera de coordinación.

Tabla 14. Valores de conductividad de los compuestos tetraédricos [M(semizco)₂X₂].

Compuesto	CH ₃ CN (μS/cm)	DMSO (μS/cm)
[Co(semizco) ₂ Cl ₂].MeOH 5	50.2	28.3
[Co(semizco) ₂ Br ₂].2H ₂ O 6	23.6	20.6
[Zn(semizco) ₂ Cl ₂].H ₂ O 7	26.1	15.3
[Zn(semizco) ₂ Br ₂] 8	10.8	7.2

Estructura propuesta para los compuestos de zinc(II)

Dada la caracterización analítica y espectroscópica se propone que los compuestos de zinc(II) [Zn(semizco)₂Cl₂].H₂O **7** y [Zn(semizco)₂Br₂] **8**, sintetizados con estequiometría 1:2 M:L, tienen una geometría tetraédrica, como se observa en la figura 55, donde dos ligantes semizco se coordinan de forma monodentada al centro metálico y los dos halógenos completan la esfera de coordinación.

**Figura 55.** Estructura propuesta para los compuestos [Zn(semizco)₂Cl₂].H₂O **7** y [Zn(semizco)₂Br₂] **8**.

Difracción de rayos X de monocristal

Por medio de la técnica de cristalización por difusión de éter en CH_3CN , se lograron obtener cristales óptimos para realizar un estudio por difracción de rayos X de monocristal de los compuestos $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5** y $[\text{Co}(\text{smmizco})_2\text{Br}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **6**, que se discutirán a continuación.

Compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5**

El compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5** cristalizó con dos moléculas de acetonitrilo en un sistema triclinico con grupo espacial $P\bar{1}$. Se observó que la unidad asimétrica contiene a toda la molécula del compuesto. En la figura 56, se puede observar la celda cristalina que contienen dos moléculas; la molécula de color amarillo es generada a partir de la blanca (identidad) por la operación de simetría inversión que se representa con los puntos naranja. Ambos compuestos cristalizaron con dos moléculas de acetonitrilo.

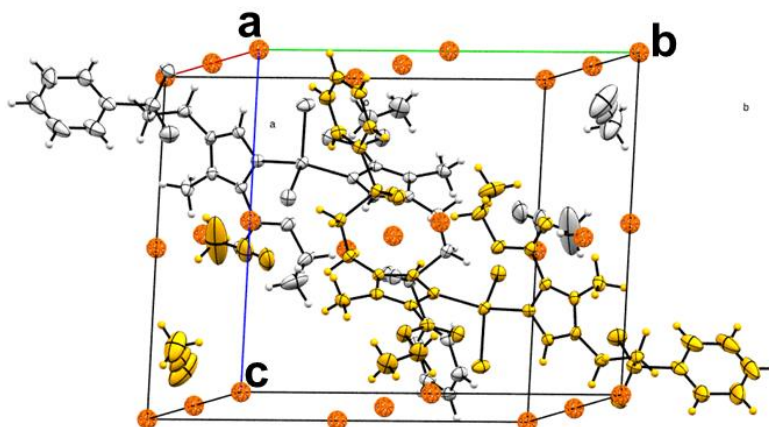


Figura 56. Celda unidad del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5**.

En la figura 57 se presenta la estructura del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5**, la cual corresponde a un compuesto tetracoordinado donde dos ligantes semizco están coordinados al Co^{2+} a través del átomo de nitrógeno imidazólico, dos átomos de cloro completan la esfera de coordinación, tal como se esperaba debido a las técnicas de caracterización explicadas anteriormente. Las moléculas del disolvente de cristalización fueron omitidas para mejor claridad.

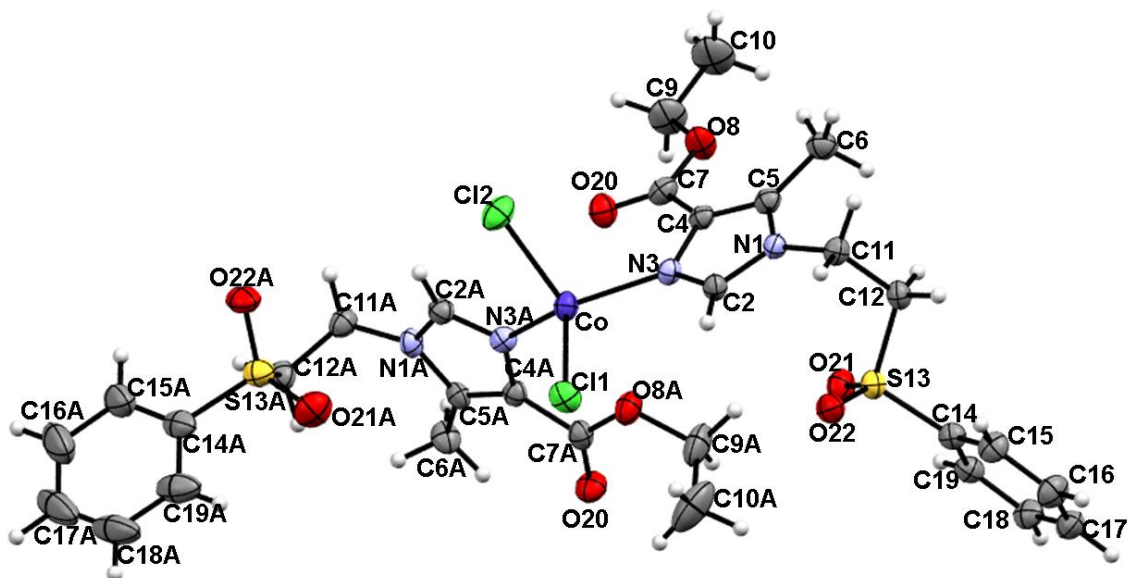


Figura 57. Estructura ORTEP del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5**, al 30% de probabilidad.

Se observó que los átomos de nitrógeno imidazólicos N3 y N3A se encuentran a distancias de 2.034(3) Å y 2.026(3) Å, respectivamente, las cuales son más cercanas que los halógenos Cl1 a 2.314(1) Å y Cl2 2.298(8) Å, como es de esperarse debido a que el átomo de cloro tiene un mayor tamaño que el nitrógeno.

En un tetraedro regular se esperan ángulos de enlace al centro metálico de 109.5° , en la tabla 15 se pueden observar que los ángulos del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5**, los cuales son menores al valor esperado, con excepción del ángulo de $134.10(1)^\circ$ que corresponde al enlace N3-Co-N3A.

Tabla 15. Ángulos de enlace en el compuesto **5**.

Ángulo	$[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ 5 ($^\circ$)
Cl1-Co-Cl2	107.75(4)
Cl1-Co-N3	100.85(8)
Cl1-Co-N3A	106.97(8)
Cl2-Co-N3	104.79(8)
Cl2-Co-N3A	100.59(8)
N3-Co-N3A	134.10(1)

Debido a la distorsión en la geometría observada por los ángulos, se realizó el cálculo del parámetro τ_4 cuyo valor ayuda a determinar la geometría en torno al centro metálico para compuestos tetracoordinados, ya sea tetraédrica ($\tau_4=1$), pirámide trigonal ($\tau_4=0.85$), balancín ($0.18 < \tau_4 < 0.64$) o cuadrado plano ($\tau_4=0$). El cálculo se realiza mediante la siguiente ecuación:^[62]

$$\tau_4 = \frac{360 - (\alpha + \beta)}{141}$$

Donde α y β son los ángulos más grandes entre los átomos coordinados al centro metálico. En el caso del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5** el parámetro τ_4 fue de 0.84 por lo que la geometría tiende a pirámide trigonal.

El parámetro THC_{DA} (carácter tetraédrico, por sus siglas en inglés) ayuda a discernir entre la geometría tetraédrica y geometría trigonal. Este parámetro es más preciso, ya que toma en cuenta todos los ángulos (θ) alrededor del centro metálico, de acuerdo a la siguiente ecuación:^[63]

$$\text{THC}_{DA} = \left[1 - \frac{\sum_{n=1-6} |109.5 - \theta_n|^\circ}{90^\circ} \right] \times 100\%$$

En este caso, un valor cercano al 0% es indicativo de una geometría trigonal, mientras que un valor alrededor de 100% indica una geometría tetraédrica. Para el compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5** se obtuvo el valor de 97.8%, lo cual indica que la geometría corresponde a una geometría tetraédrica distorsionada.

En la figura 58 se puede observar que la estructura del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5** estabiliza interacciones intramoleculares del tipo par libre $\cdots\pi$ con ambos ligantes. Uno de los oxígenos del grupo sulfona se dirige hacia el centroide del anillo de imidazol, dando lugar a una conformación cerrada en ambos ligantes, de tal forma que se generan las dos interacciones $\text{S}=\text{O}\cdots\pi$ de fuerza moderada con los oxígenos O21 y O21A a una distancia de 3.452 Å y 3.493 Å, respectivamente, del átomo de oxígeno al centroide del anillo de imidazol.

Este comportamiento no se observaba en el ligante que presenta una conformación abierta. Como se explicó en el capítulo 2, estudios teóricos con el ligante sulfonado tinidazol han permitido proponer que este efecto se debe a que al coordinarse al centro metálico, el anillo de imidazol queda deficiente de electrones, dicha deficiencia es compensada con el par de electrones del átomo de oxígeno.

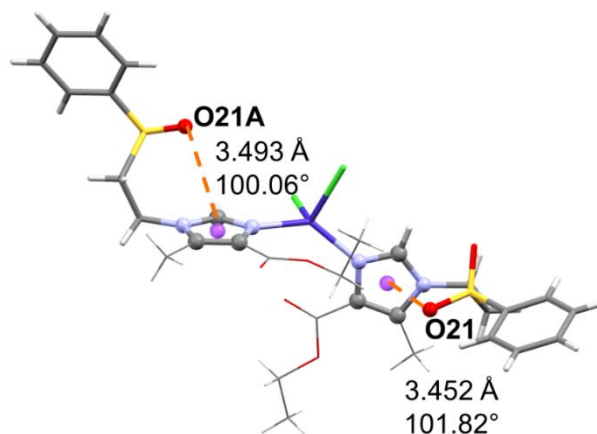


Figura 58. Interacción intramolecular S=O $\cdots\pi$ en el compuesto **5** en ambos anillos de imidazol.

Además, el compuesto **5** se estabiliza por puentes de hidrógeno intermoleculares débiles, entre el oxígeno O22 de la sulfona que no participa en la interacción S=O $\cdots\pi$. y el protón H18A proveniente del anillo del fenilo, a una distancia de 2.335(2) Å. Esta interacción, mostrada en la figura 59a, da lugar a un arreglo supramolecular sobre el eje a con canales, dentro de los cuales se encuentra el disolvente CH₃CN, que interactúa por medio de puentes de hidrógeno entre el metilo del disolvente (H01E) y el cloro coordinado al metal (2.882(7) Å y 153.5(3)°). También interactúa con el grupo sulfona a una distancia de 2.565(3) Å y un ángulo de 148.5(3)°.

También se presenta una interacción por puente de hidrógeno intermolecular entre el oxígeno carbonílico O20A con el protón H6 del grupo metilo y con el protón H12D del etilo de la sulfona (figura 59b), generando un arreglo supramolecular sobre el eje b. Esta interacción produce el desplazamiento en la banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ del espectro de infrarrojo.

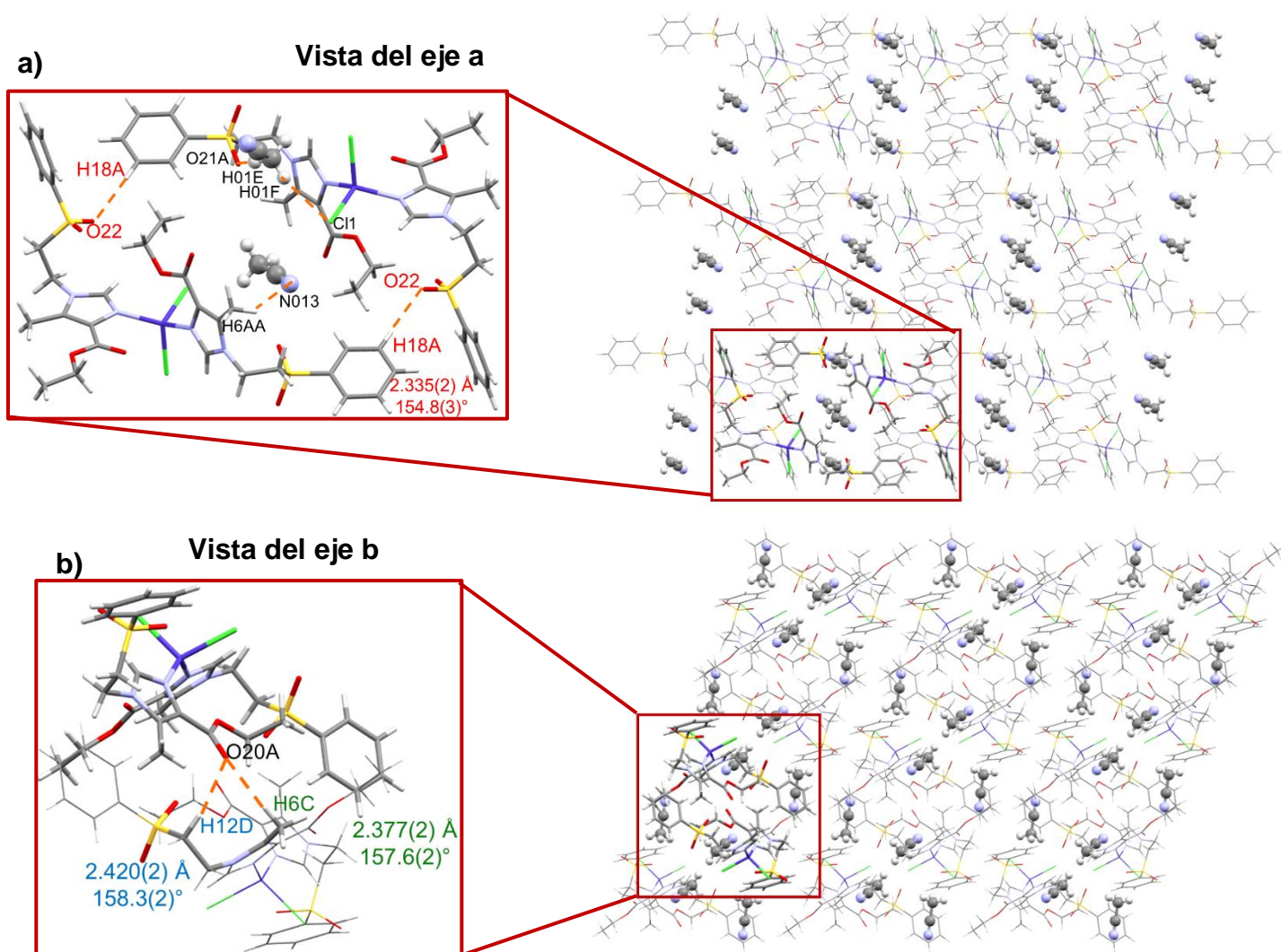


Figura 59. Interacciones por puentes de hidrógeno y arreglo supramolecular del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5**.

Compuesto $[\text{Co}(\text{smmizco})_2\text{Br}_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **6**

El compuesto $[\text{Co}(\text{smmizco})_2\text{Br}_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **6** también cristalizó con dos moléculas de acetonitrilo en un sistema triclinico con grupo espacial $P\bar{1}$. La unidad asimétrica contiene una molécula del compuesto y la celda unidad contiene dos moléculas, la de color amarillo es generada a partir de la blanca (identidad) por la operación de simetría inversión que se representa con los puntos naranja en la figura 60.

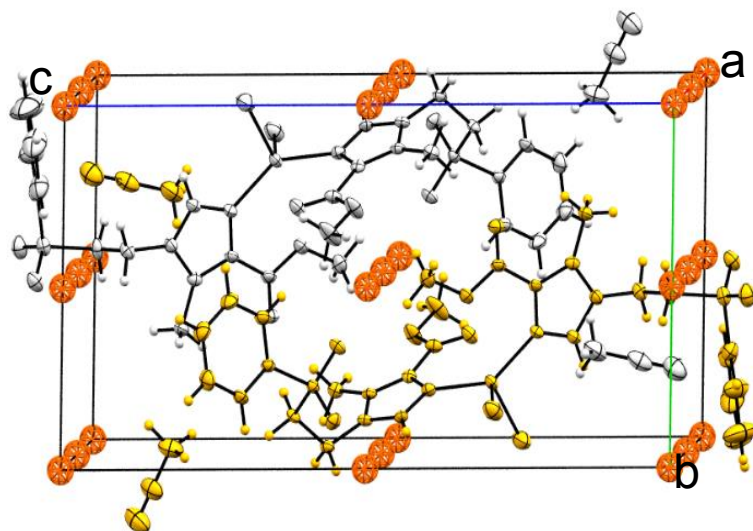


Figura 60. Celda unitaria del compuesto $[\text{Co}(\text{smmizco})_2\text{Br}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **6**.

En la figura 61 se puede observar la estructura del compuesto $[\text{Co}(\text{smmizco})_2\text{Br}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **6**, al igual que el compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **5** es tetracoordinado con dos ligantes semizco unidos de forma monodentada por el átomo de nitrógeno, dos bromos completan la esfera de coordinación.

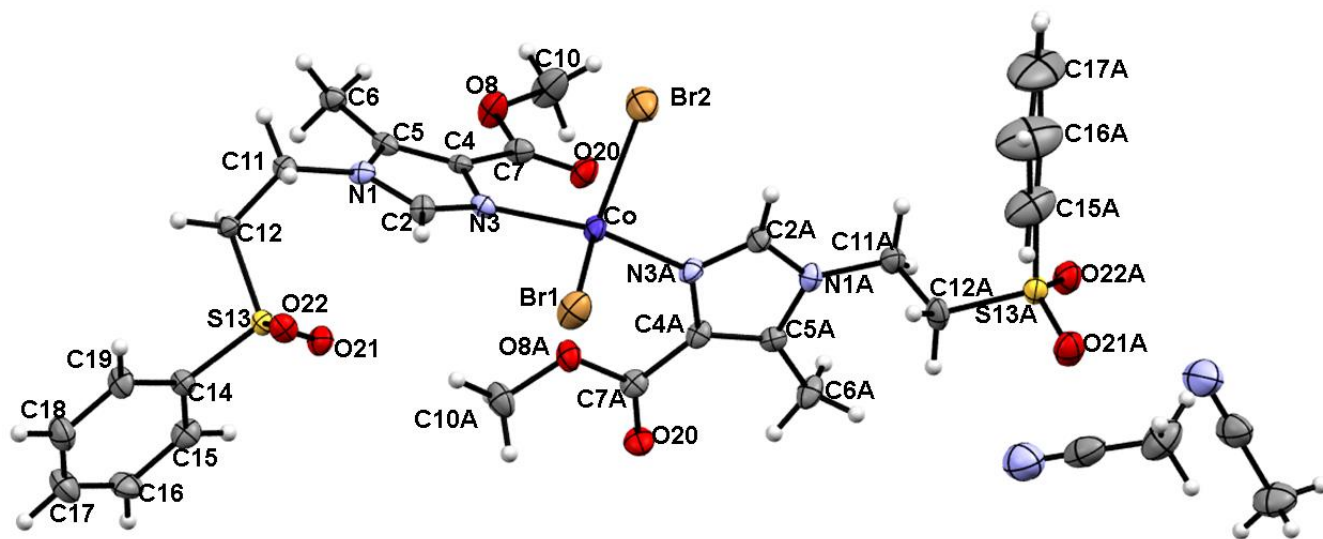
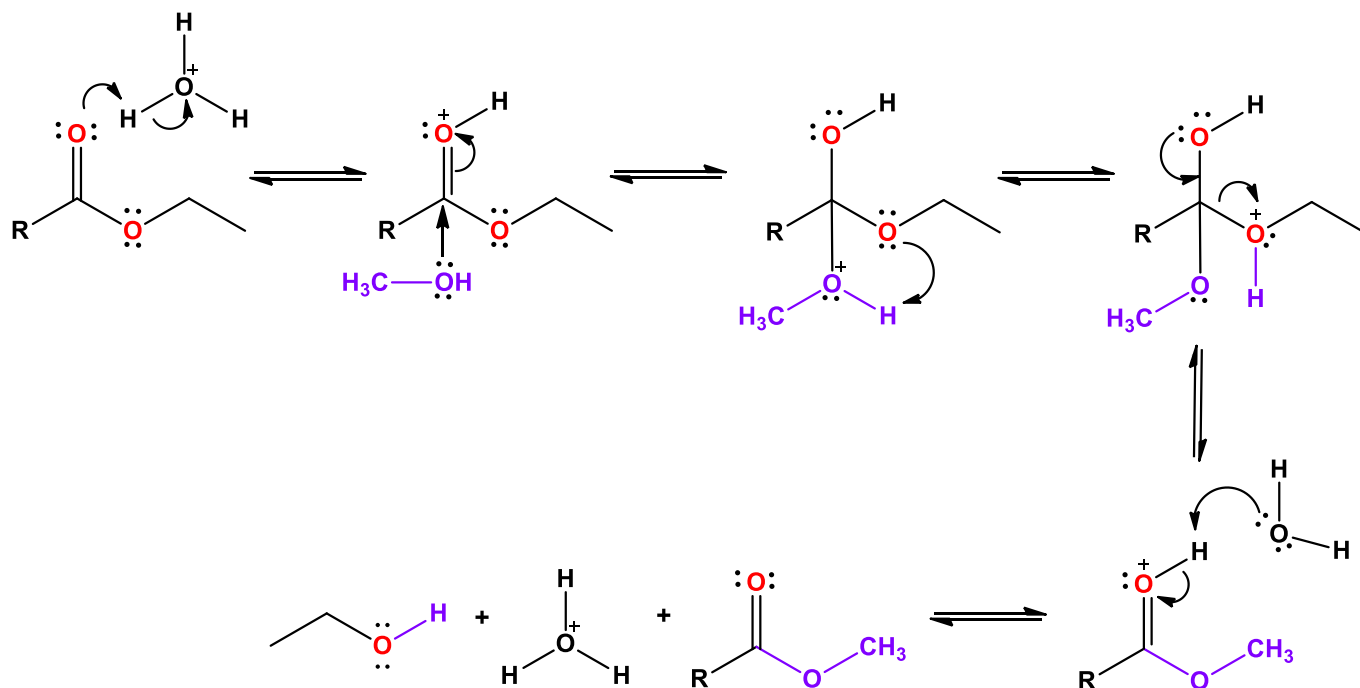


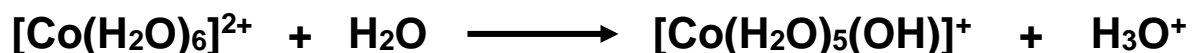
Figura 61. Estructura ORTEP del compuesto $[\text{Co}(\text{smmizco})_2\text{Br}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **6** al 30% de probabilidad

Por medio de la difracción de rayos X se encontró que el ligante llevó a cabo una transesterificación del etil éster a un metil éster. Este proceso ocurrió durante la síntesis del compuesto, ya que se utilizó metanol como disolvente. Como se explicó en el capítulo 2, este proceso es catalizado por un medio ácido bajo el mecanismo que se muestra en el siguiente esquema.^[51]

Mecanismo de transesterificación.



La generación de protones en el medio ocurre debido a la hidrólisis del catión cobalto:



En cuanto a las distancias de enlace de este compuesto al centro metálico, se tiene a los átomos de nitrógeno a distancias de 2.046(4) Å y 2.034(4) Å para N3 y N3A, respectivamente. Los átomos de bromo están a 2.444(1) Å para Br1 y 2.422(1) Å para Br2. Ambas distancias son más grandes que las encontradas para Co-Cl, lo cual es de esperarse debido al mayor tamaño del átomo de bromo.

Los ángulos de este compuesto son menores al tetraedro regular (tabla 16), incluso menores que los ángulos del compuesto **5**. Sin embargo, el ángulo N3-Co-N3A es mucho mayor (139.23(2)°). El cálculo del parámetro τ_4 para este compuesto dio un valor de 0.79, por lo que también tiende a una geometría de pirámide trigonal.^[62]

Tabla 16. Ángulos de enlace del compuesto **6**.

Ángulo	[Co(smmizco) ₂ Br ₂]-2CH ₃ CN 6 (°)
Br1-Co-Br2	109.96(4)
Br1-Co-N3	106.00(1)
Br1-Co-N3A	98.20(1)
Br2-Co-N3	99.80(1)
Br2-Co-N3A	102.20(1)
N3-Co-N3A	139.23(2)

Para este compuesto también se calculó el parámetro THC_{DA} el cual fue de 98.2, que indica la presencia de una geometría tetraédrica distorsionada.

Este compuesto sólo estabiliza una interacción intramolecular par libre $\cdots\pi$ ($\text{S}=\text{O}\cdots\pi$) moderada, con uno de los ligantes a una distancia de 3.343 Å entre el oxígeno O21A y el centroide del imidazol, el otro ligante coordinado se mantiene en una conformación abierta como se observa en la figura 62.

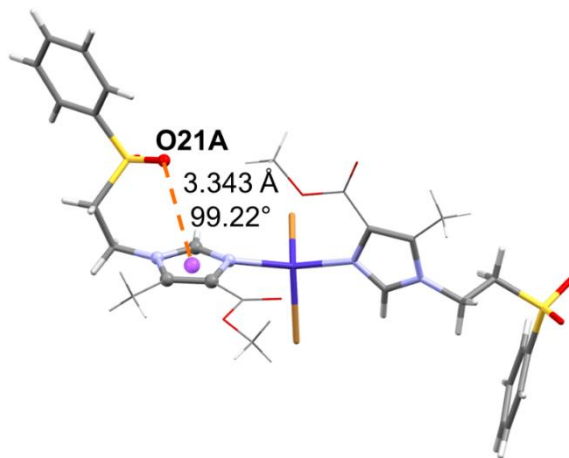


Figura 62. Interacción intramolecular $\text{S}=\text{O}\cdots\pi$. del compuesto $[\text{Co}(\text{smmizco})_2\text{Br}_2]\cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ **6**.

En la figura 63 se observa que el empaquetamiento de este compuesto genera puentes de hidrógeno intermoleculares con el oxígeno carbonílico. El oxígeno O20A de un ligante interacciona con el protón H15 del fenilo a una distancia de 2.602(4) Å. Mientras que el oxígeno del otro ligante coordinado O20 interacciona con el protón H6A del metilo imidazólico a una distancia de 2.487(5) Å y con un ángulo de 162.8 (5), al igual que con el protón H12A de la sulfona a una distancia de 2.383(4) Å 155.2(3)°.

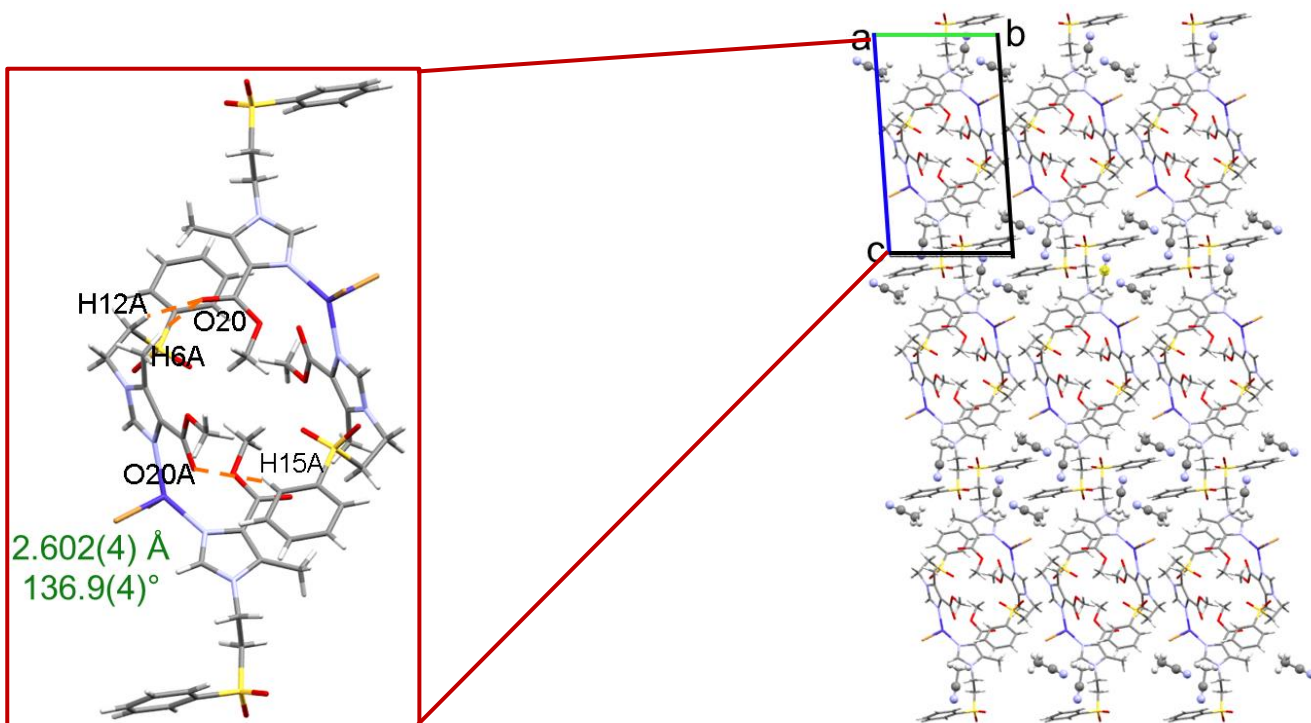


Figura 63. Interacciones y arreglo supramolecular del compuesto $[\text{Co}(\text{smmizco})_2\text{Br}_2] \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ 6.

5.3.2 Compuestos octaédricos

Análisis elemental

El análisis elemental (tabla 17) de los compuestos octaédricos ajustó con dos moléculas de ligante. En este caso los compuestos con nitrato ajustaron con moléculas de agua. Más adelante se verá que dos de ellas están dentro de la esfera de coordinación, por lo que se propone la fórmula $[M(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($M = \text{Co}^{2+}, \text{Cu}^{2+}$), para los compuestos con halógenos se tiene la fórmula $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{X}_2]$ ($\text{X} = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$)

Tabla 17. Análisis elemental de los compuestos octaédricos.

Fórmula mínima	%C _{exp} / _{cal}	%H _{exp} / _{cal}	%N _{exp} / _{cal}	%S _{exp} / _{cal}
$[\text{Co}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 9	40.49/40.86	3.99/4.80	9.73/9.53	7.13/7.27
$[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ 10	46.41/46.24	4.32/4.66	7.08/7.19	7.91/8.23
$[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ 11	42.46/41.51	4.26/4.18	6.12/6.45	7.25/7.39
$[\text{Cu}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ 12	41.87/41.50	4.68/4.64	9.82/9.68	7.63/7.39

Espectroscopía de infrarrojo

En el espectro de IR se observó un desplazamiento significativo de la banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ a mayor número de onda entre $\nu 1518$ y 1528 cm^{-1} , lo que indica la coordinación del nitrógeno del imidazol al centro metálico. En la figura 64 se compara el espectro del ligante con el compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ **10** que es muy similar al compuesto **11**.

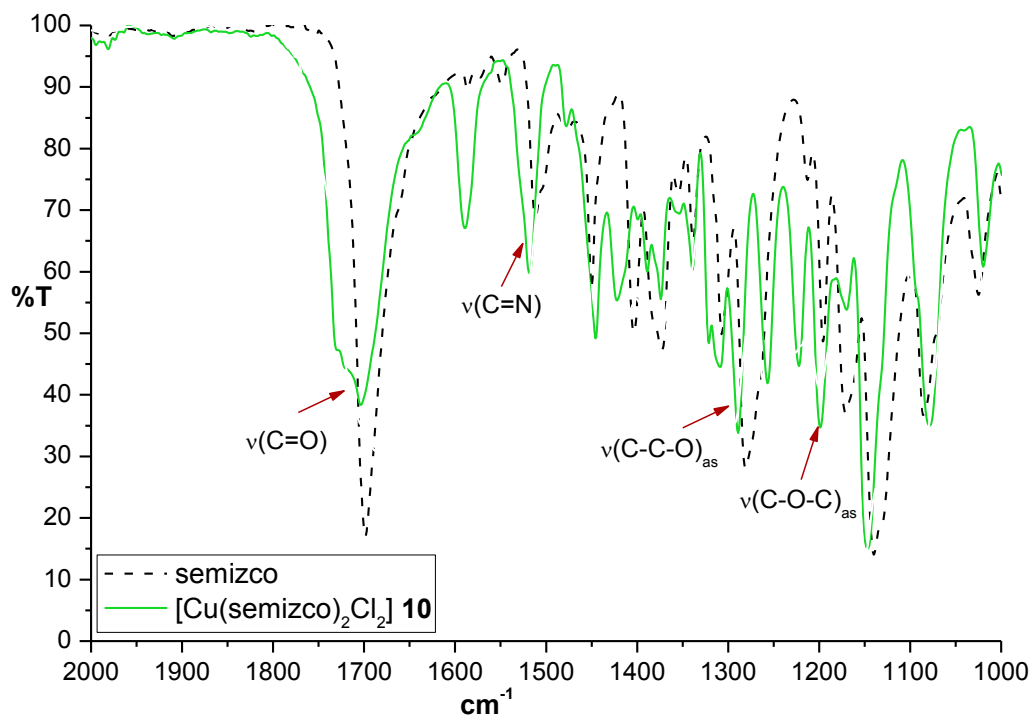


Figura 64. Espectro de IR del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ **10**.

La banda que corresponde al grupo carbonilo $\nu(\text{C}=\text{O})$ se desplaza a $\nu 1704 \text{ cm}^{-1}$ para el compuesto **10** y a $\nu 1687 \text{ cm}^{-1}$ para el compuesto **11**, a pesar de tener diferentes desplazamientos ambos presentan la misma forma e intensidad, indicando la coordinación del oxígeno al metal. En la tabla 18 se comparan todas las bandas de los compuestos octaédricos con el ligante.

Tabla 18. Vibraciones en IR para los compuestos octaédricos (cm^{-1}).

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{C}-\text{O})_{\text{as}}$	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})_{\text{s}}$	$\nu(\text{NO}_3^-)$
Ligante	1698	1510	1280	1169	-----
$[\text{Co}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} 9$	1707	1525	1290	1176	1646, 1385
$[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ 10	1704	1518	1290	1170	-----
$[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ 11	1687	1525	1292	1174	-----
$[\text{Cu}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ 12	1677	1528	1286	1180	1632, 1380

En el espectro IR los compuestos $[\text{Co}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} **9** y $[\text{Cu}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ **12** el oxígeno carbonílico también está coordinado al centro metálico, lo que permite el ensanchamiento y desdoblamiento en la banda $\nu(\text{C}=\text{O})$. Adicionalmente, en estos compuestos se observa la vibración del nitrato iónico $\nu(\text{NO}_3^-)$ en $\nu 1385$ y 1380 cm^{-1} para los compuestos $[\text{Co}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O} **9** y $[\text{Cu}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ **12**, respectivamente. De acuerdo a lo reportado por Nakamoto,^[64] en caso de tener al nitrato fuera de la esfera de coordinación se presenta una banda que resulta de la combinación de las vibraciones $\nu_1 + \nu_4$,^[65] esta se observa en $\nu 1646 \text{ cm}^{-1}$ para el compuesto **9** y en $\nu 1632 \text{ cm}^{-1}$ para el **12**.$$

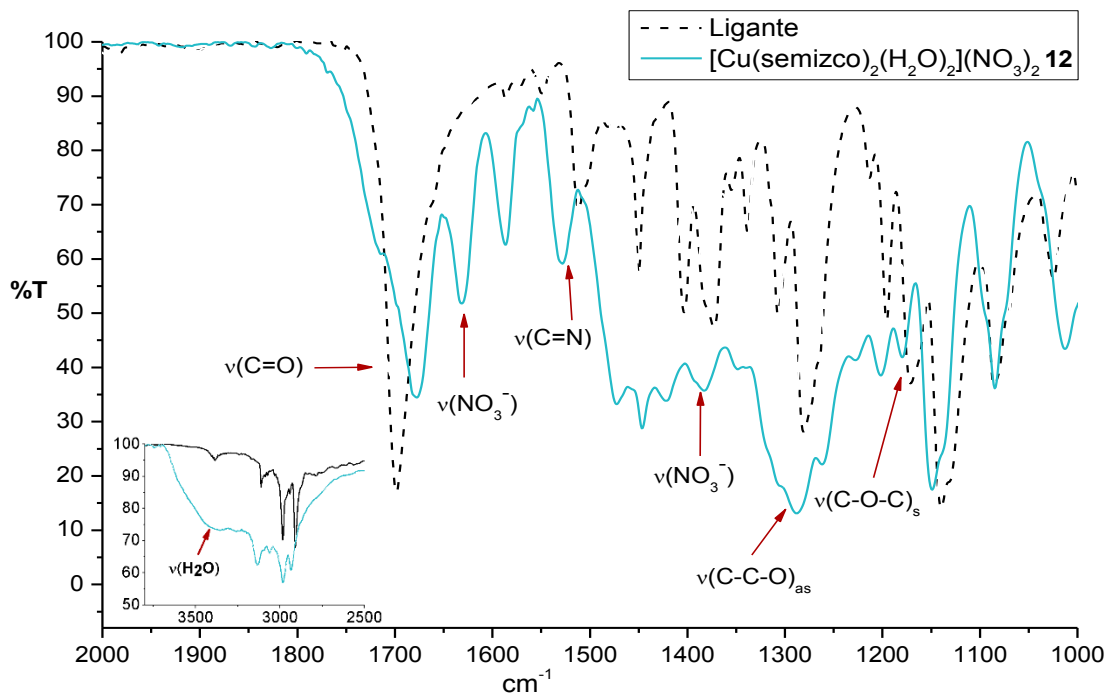


Figura 65. Espectro de IR del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ **12**.

Además, en $\nu 3365$ y 3404 cm^{-1} se puede observar la banda de estiramiento correspondiente a las moléculas de agua coordinadas, para los compuestos **9** y **12**, respectivamente. En la figura 65 se muestra el espectro del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ **12** con una amplificación donde se observa la vibración de la molécula de agua coordinada.

Se obtuvo el espectro de IR lejano de los compuestos de cobre(II), los cuales corresponden a un grupo puntual C_{2v} , pero de una geometría *cis*-octaédrica, con dos modos normales de vibración permitidos. La vibración $\nu(\text{Cu-Cl})$ de $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ **10** aparece en $\nu 279$ y 250 cm^{-1} , mientras que la vibración $\nu(\text{Cu-Br})$ del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ **11** está en $\nu 248$ y 203 cm^{-1} . Debido a la geometría, las bandas aparecen a menor energía que los compuestos tetraédricos.^[56,57] Dichas bandas se pueden observar en el espectro de la figura 66.

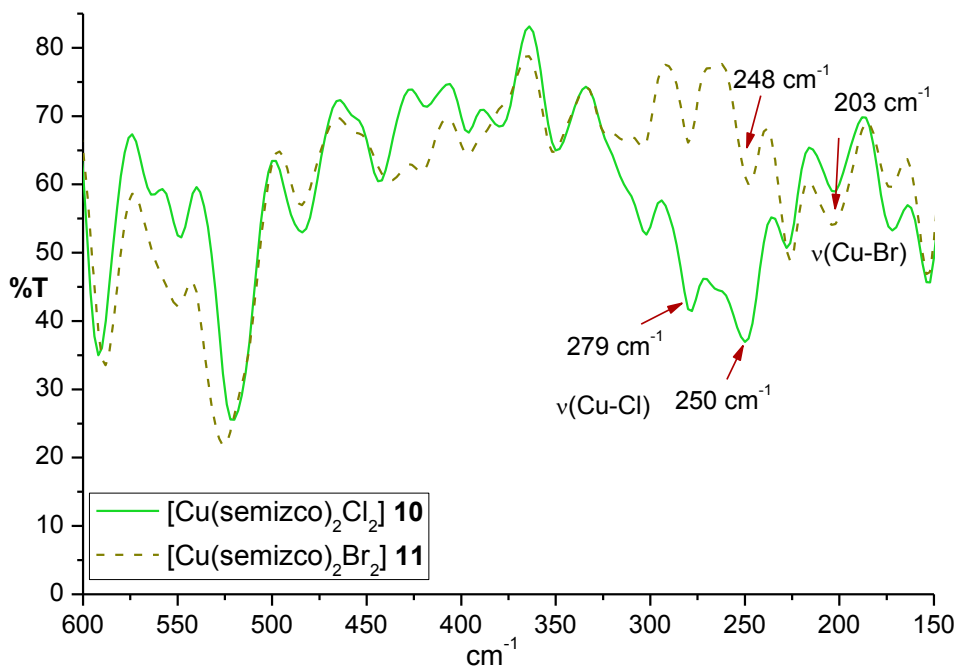


Figura 66. Espectro de IR lejano de los compuestos $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{X}_2]$.

Espectroscopía electrónica

Los espectros electrónicos de los compuestos $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ **10** y $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ **11** presentaron una banda con dos máximos de absorción, en el compuesto **10** estos máximos están en $\nu 8480$ y 11940 cm^{-1} , mientras que en el compuesto **11** se presentan en $\nu 8690$ y 12140 cm^{-1} . Dichos valores corresponden a compuestos con una geometría *cis*-octaédrica con distorsión tetragonal, por lo que se esperan las transiciones electrónicas $\nu_1 = z^2 \leftarrow x^2 - y^2$ y $\nu_2 = xz, yz, xy \leftarrow x^2 - y^2$.^[58]

Por medio de la difracción de rayos X se encontró que los compuestos sintetizados previamente $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{X}_2]$ ($\text{X}=\text{Cl}^-, \text{Br}^-$) a partir del precursor emizco (sin sustituyente sulfona), presentaron una

geometría *cis*-octaédrica (figura 68a).^[50] Los espectros electrónicos de estos compuestos se comparan en la figura 67 con los derivados del semizco (con sustituyente sulfona) sintetizados en este trabajo en las mismas condiciones. Se puede observar que los espectros son muy similares entre ellos, lo cual indica que la presencia del sustituyente sulfona no está cambiando el entorno electrónico del centro metálico. Debido a esto se propone que poseen la misma geometría *cis*-octaédrica (figura 68b).

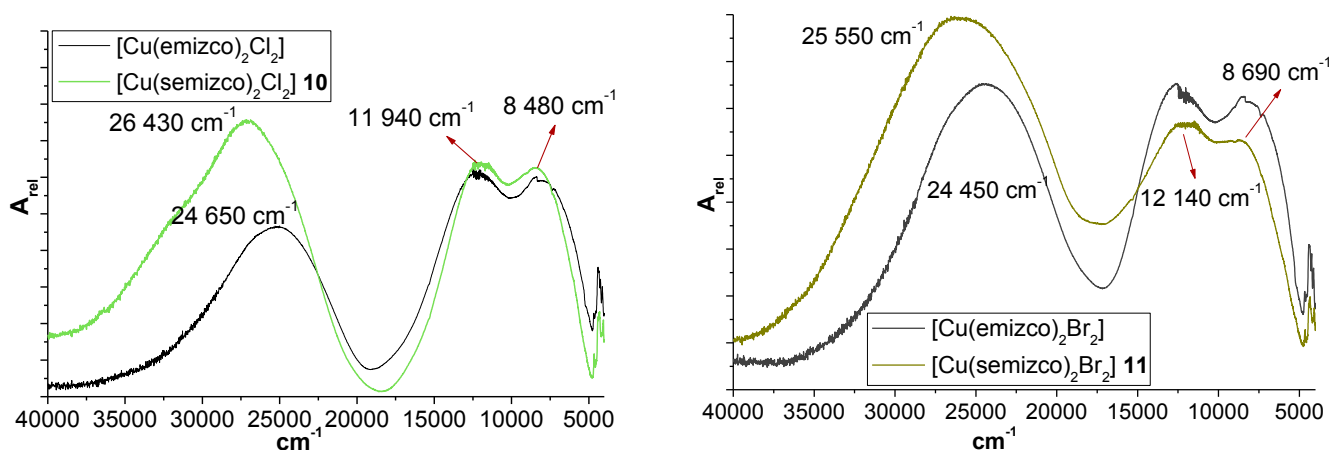


Figura 67. Espectros electrónicos de los compuestos de Cu^{2+} *cis*-octaédricos.

En la tabla 18 se hace una comparación de las bandas obtenidas con los compuestos de emizco y semizco, en la cual se observa que los máximos son muy similares.

Tabla 19. Bandas observadas en los compuestos *cis*-octaédricos con emizco y semizco.

Compuesto	$\nu_1 = z^2 \leftarrow x^2 - y^2$	$\nu_2 = xz, yz, xy \leftarrow x^2 - y^2$
	(cm^{-1})	(cm^{-1})
[Cu(semizco) ₂ Cl ₂] 10	8 480	11 940
[Cu(emizco) ₂ Cl ₂]	8 140	12 280
[Cu(semizco) ₂ Br ₂] 11	8 690	12 140
[Cu(emizco) ₂ Br ₂]	8 172	12 370

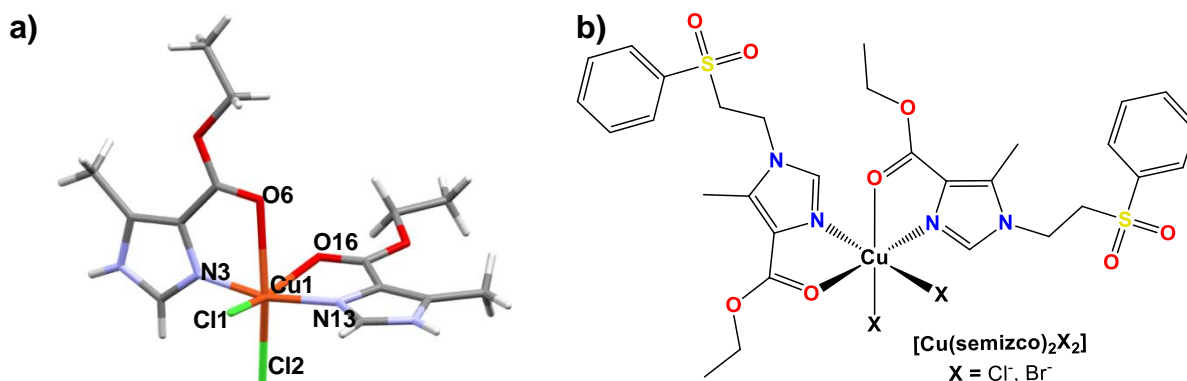


Figura 68. a) Estructura del compuesto [Cu(emizco)₂Cl₂] obtenida previamente a partir de difracción de rayos x y b) Estructura propuesta para los compuestos [M(semizco)₂X₂].^[50]

Adicionalmente, en estos espectros se presenta una banda de transferencia de carga en $\nu 26430$ y 25550 cm^{-1} para los compuestos **10** y **11**, respectivamente.

El momento magnético efectivo de los compuestos $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ **10** y $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ **11** fue de 1.93 y 1.81 MB, respectivamente, los cuales están dentro del intervalo esperado para un compuesto de coordinación de Cu^{2+} .

Los espectros en disolución de los compuestos **10** y **11** en DMSO (figura 69) mostraron que no hay un cambio en la esfera de coordinación durante 24 h. Para el caso del compuesto **10** el máximo se presenta en $\nu 860 \text{ nm}$ ($\nu 11627 \text{ cm}^{-1}$), este valor es cercano al obtenido en estado sólido de $\nu 11940 \text{ cm}^{-1}$, para el compuesto **11** el máximo se observa en $\nu 854 \text{ nm}$ que equivalen a $\nu 11709 \text{ cm}^{-1}$, en estado sólido la banda se encuentra en $\nu 12140 \text{ cm}^{-1}$. Por lo que la esfera de coordinación se conserva aún en disolución de DMSO.

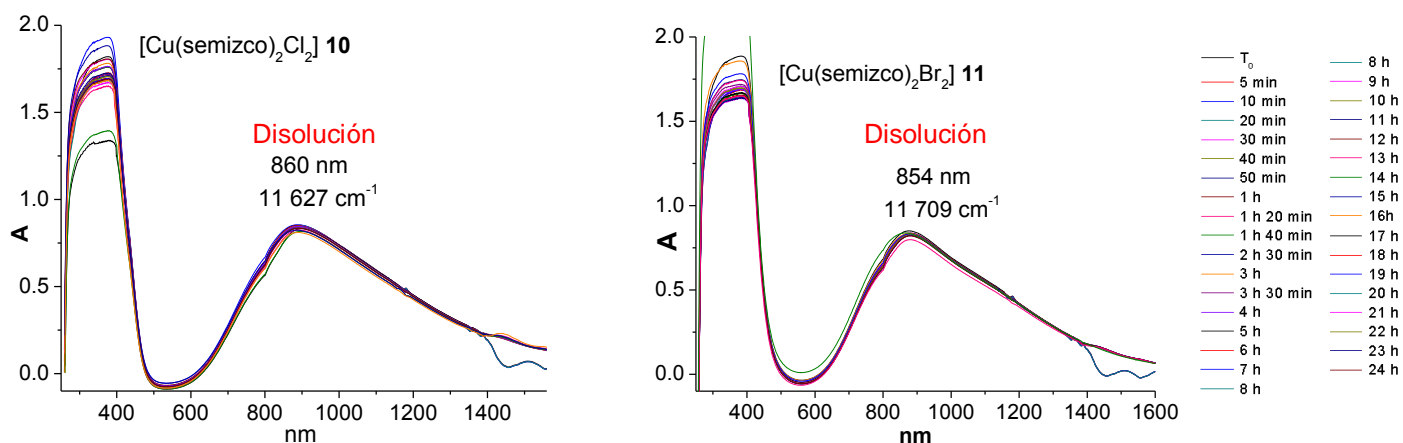


Figura 69. Espectros en disolución de DMSO de los compuestos *cis*-octaédricos durante 24 h.

De manera similar, para el compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ **12** se compara el espectro electrónico con el de su análogo del precursor emizco que presentó una geometría *trans*-octaédrica (figura 71) de acuerdo a la difracción de rayos X. Se encontró que ambos espectros son muy similares, ya que la presencia de la sulfona no cambia el entorno electrónico alrededor del centro metálico.

El compuesto **12** presenta una transición electrónica en $\nu 14050 \text{ cm}^{-1}$, característica de una geometría *trans*-octaédrica con un grupo puntual D_{2h} , adicionalmente, se observa una banda de transferencia de carga en $\nu 28580 \text{ cm}^{-1}$.

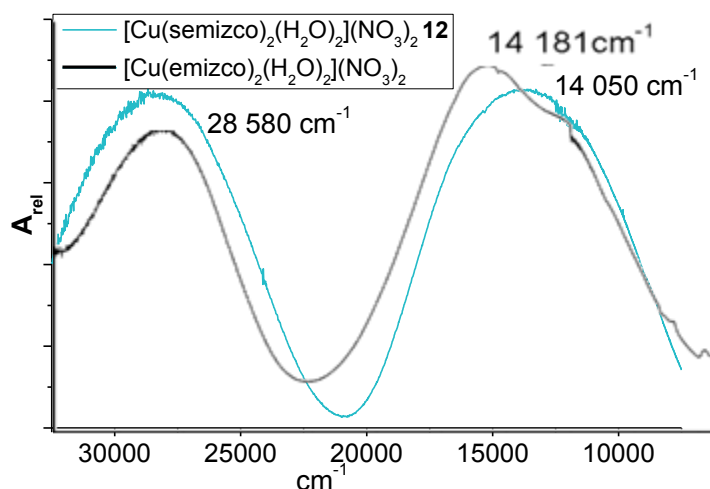


Figura 70. Espectros electrónicos de los compuestos $[\text{CuL}_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$.

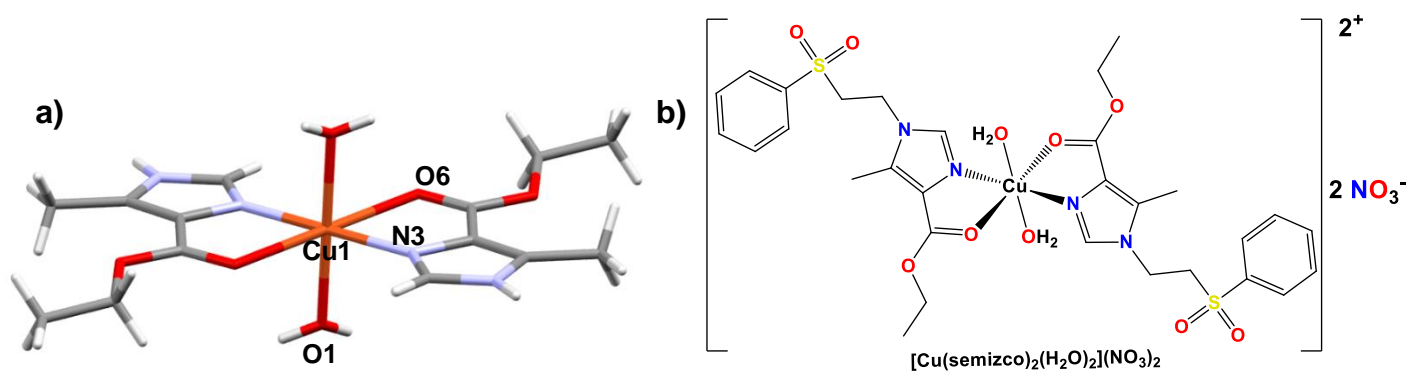


Figura 71. Estructura de los compuestos a) $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ y b) $[\text{Cu}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$.^[50]

El momento magnético efectivo del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ **12** de 1.89 muestra que en efecto, hay un solo electrón desapareado, lo cual es esperado para un metal de configuración electrónica d^9 .

El espectro electrónico del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ **9** (figura 72) presenta dos bandas de transición electrónica, por la zona en que aparecen corresponden a las transiciones de una geometría octaédrica,^[58] $\nu_1 = {}^4T_{2g} \leftarrow {}^4T_{1g}$ en $\nu 8200 \text{ cm}^{-1}$ y $\nu_3 = {}^4T_{1g}(P) \leftarrow {}^4T_{1g}$ en $\nu 18700 \text{ cm}^{-1}$, la transición $\nu_2 = {}^4A_{2g}(P) \leftarrow {}^4T_{1g}$ no se observa debido a que está traslapada con ν_3 , esto fue posible saberlo debido a que se calculó su posición por medio del método descrito por Lever^[61], el cual fue de $\nu 17460 \text{ cm}^{-1}$, el cálculo se detalla en el anexo IV. Este compuesto presenta una banda de transferencia de carga en $\nu 34030 \text{ cm}^{-1}$.

De acuerdo a la evidencia analítica y espectroscópica se propone que el compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ **9** posee la misma geometría *trans*-octaédrica que el compuesto **12**.

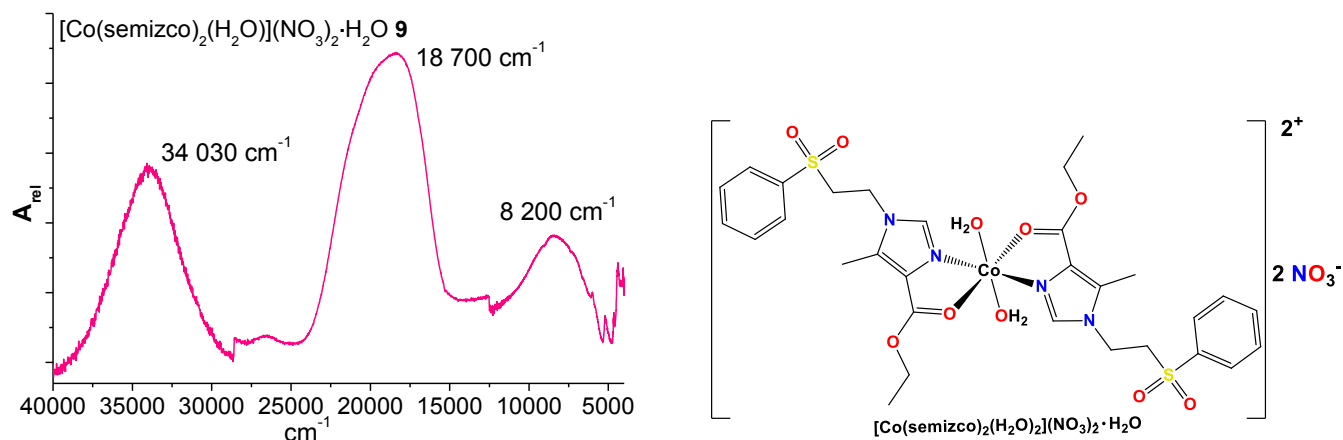


Figura 72. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ **9**.

Conductividad

La conductividad en CH_3CN para electrolitos 1:2 está reportada en el intervalo de 220-300 $\mu\text{S}/\text{cm}$ y en DMSO en 110-195 $\mu\text{S}/\text{cm}$, por lo que se confirma que en los compuestos **9** y **12** los nitratos están fuera de la esfera de coordinación. Los compuestos con halógenos son no electrolitos.^[59,60]

Tabla 20. Valores de conductividad para los compuestos octaédricos.

Compuesto	CH_3CN ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	DMSO ($\mu\text{S}/\text{cm}$)
$[\text{Co}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 9	230.9	160.3
$[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ 10	45.2	29.3
$[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ 11	10.3	40.0
$[\text{Cu}(\text{semizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ 12	253.0	177.9

5.4 Compuestos con tres ligantes coordinados

Los compuestos presentados en esta sección fueron sintetizados a partir de una relación estequiométrica 1:4 M:L. Sin embargo, los productos aislados contienen tres ligantes dentro de la esfera de coordinación, por lo que se presentan como compuestos de coordinación con estequiometría 1:3 M:L.

5.4.1 Compuestos tetraédricos

Análisis elemental

En la tabla 21 se observa que el análisis elemental coincide con la fórmula propuesta para cada compuesto. En este caso en la esfera de coordinación hay tres ligantes semizco por cada centro metálico, la fórmula mínima para estos compuestos es $[M(\text{semizco})_3X]X$ ($M = \text{Co}^{2+}, \text{Zn}^{2+}$; $X = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$).

Tabla 21. Análisis elemental de los compuestos 1:3 M:L.

Fórmula mínima	%C _{exp} / _{cal}	%H _{exp} / _{cal}	%N _{exp} / _{cal}	%S _{exp} / _{cal}
[Co(semizco) ₃ Cl]Cl 13	48.84/49.30	4.72/4.97	8.33/7.67	8.54/8.76
[Co(semizco) ₃ Br]Br 14	45.83/45.64	4.50/4.60	7.79/7.10	8.26/8.20
[Zn(semizco) ₃ Cl]Cl 15	49.33/48.98	4.84/4.93	8.03/7.62	8.26/8.72
[Zn(semizco) ₃ Br]Br 16	46.83/45.33	4.74/4.87	7.54/7.31	8.30/8.07

Espectroscopía de infrarrojo

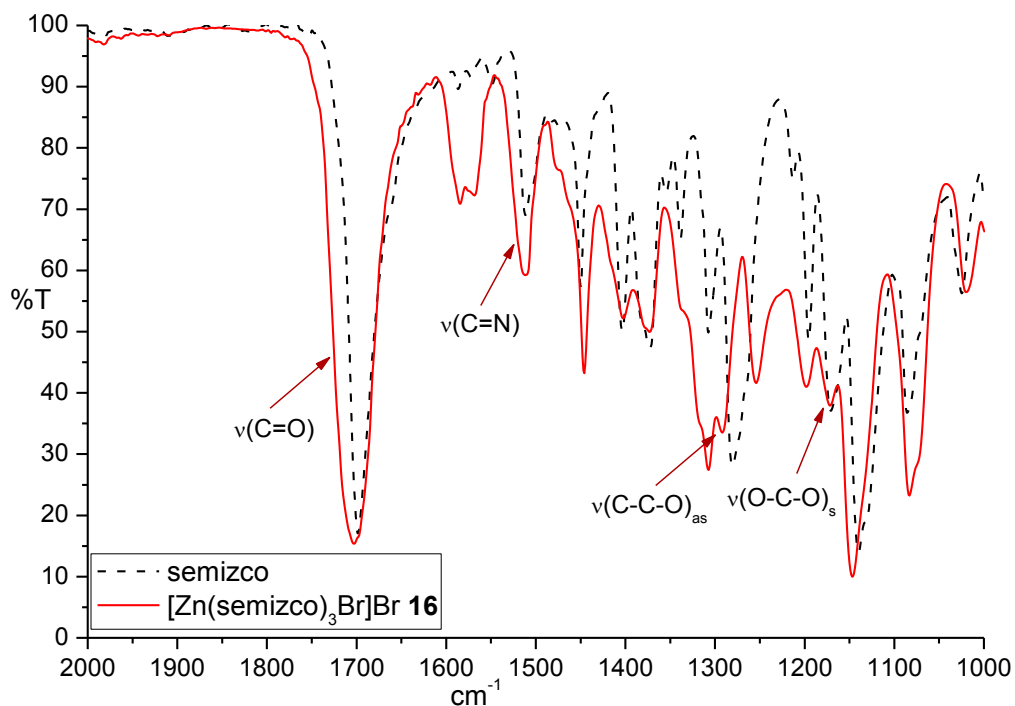


Figura 73. Espectros de IR del compuesto [Zn(semizco)₃Br]Br **16**.

En estos compuestos de coordinación, la banda que corresponde a la vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$ no tiene desplazamientos muy significativos. Sin embargo, hay un ensanchamiento de la banda y un incremento en la intensidad, por lo que se propone la coordinación del nitrógeno imidazólico al centro metálico. La banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ en todos los casos se presenta en $\nu 1702 \text{ cm}^{-1}$, lo cual no es un desplazamiento muy significativo, esta banda no presenta cambios en la intensidad con respecto al ligante ni desdoblamiento, por lo que se propone que el oxígeno carbonílico no se coordina al centro metálico. En la figura 73 se compara el espectro del ligante con el del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{Br}]\text{Br}$ **16**. En la tabla 22 se comparan las vibraciones de los compuestos de coordinación y el ligante.

Tabla 22. Señales en IR de los compuestos $[\text{M}(\text{semizco})_3\text{X}]\text{X}$ (cm^{-1}).

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{C}-\text{O})_{\text{as}}$	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})_{\text{s}}$
Ligante	1698	1510	1280	1169
$[\text{Co}(\text{semizco})_3\text{Cl}]\text{Cl}$ 13	1702	1512	1291	-----
$[\text{Co}(\text{semizco})_3\text{Br}]\text{Br}$ 14	1702	1514	1292	-----
$[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{Cl}]\text{Cl}$ 15	1702	1512	1292	1172
$[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{Br}]\text{Br}$ 16	1702	1512	1292	1172

El espectro de IR lejano muestra que en efecto hay presencia de halógenos en la esfera de coordinación, para los compuestos de cobalto(II) y zinc(II) las bandas encontradas $\nu(\text{M}-\text{X})$ corresponden a los modos normales de vibración a_1 y e de una geometría tetraédrica con grupo puntual C_{3v} .^[57] Las bandas $\nu(\text{M}-\text{X})$ se pueden observar en las figuras 74 y 75.

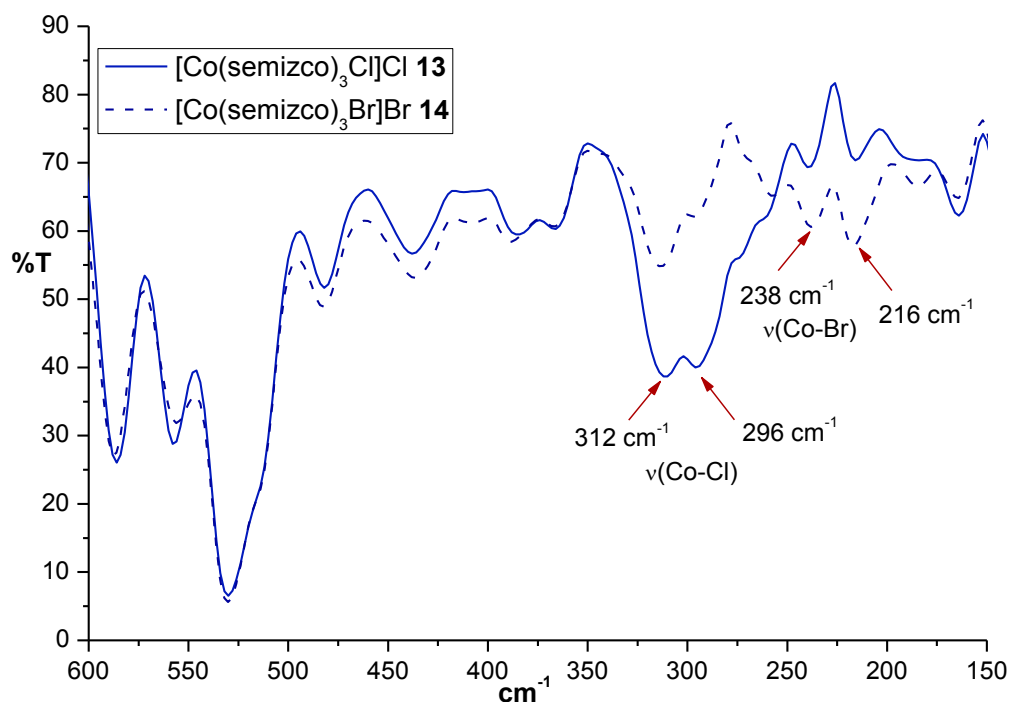


Figura 74. Espectros de IR lejano de los compuestos $[\text{Co}(\text{semizco})_3\text{X}]\text{X}$.

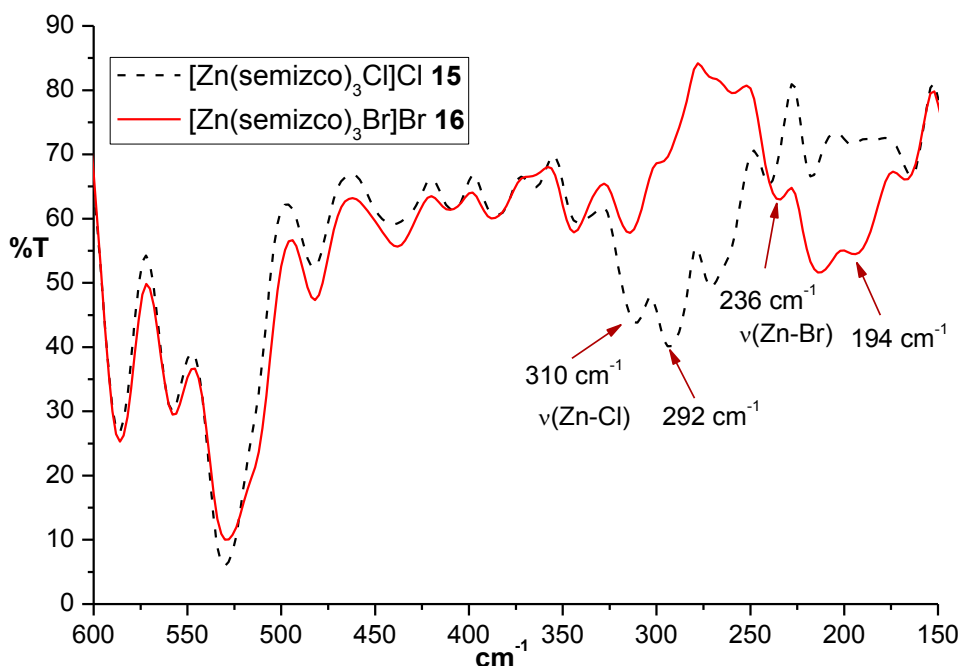


Figura 75. Espectros de IR de los compuestos $[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{X}]\text{X}$.

Espectroscopía electrónica

Los espectros electrónicos de los compuestos de cobalto(II) $[\text{Co}(\text{semizco})_3\text{Cl}]\text{Cl}$ **13** y $[\text{Co}(\text{semizco})_3\text{Br}]\text{Br}$ **14** presentaron las bandas características de una geometría tetraédrica,^[58] en este caso, al tener tres ligantes semizco y un solo halógeno en la esfera de coordinación el grupo puntual al que corresponde es C_{3v} . Las transiciones electrónicas $\nu_2 = {}^4T_1 \leftarrow {}^4A_2$ y $\nu_3 = {}^4T_1(P) \leftarrow {}^4A_2$ para el compuesto **13** aparecen en 7120 y 16950 cm^{-1} , respectivamente, mientras que para el compuesto **14** se presentan en 7040 y 16050 cm^{-1} . La transición electrónica $\nu_1 = {}^4T_2 \leftarrow {}^4A_2$ se calculó mediante el método gráfico de Lever^[61], obteniendo los valores de 4237 y 4244 cm^{-1} para los compuestos **13** y **14**, respectivamente, dicho cálculo se presenta en el anexo IV.

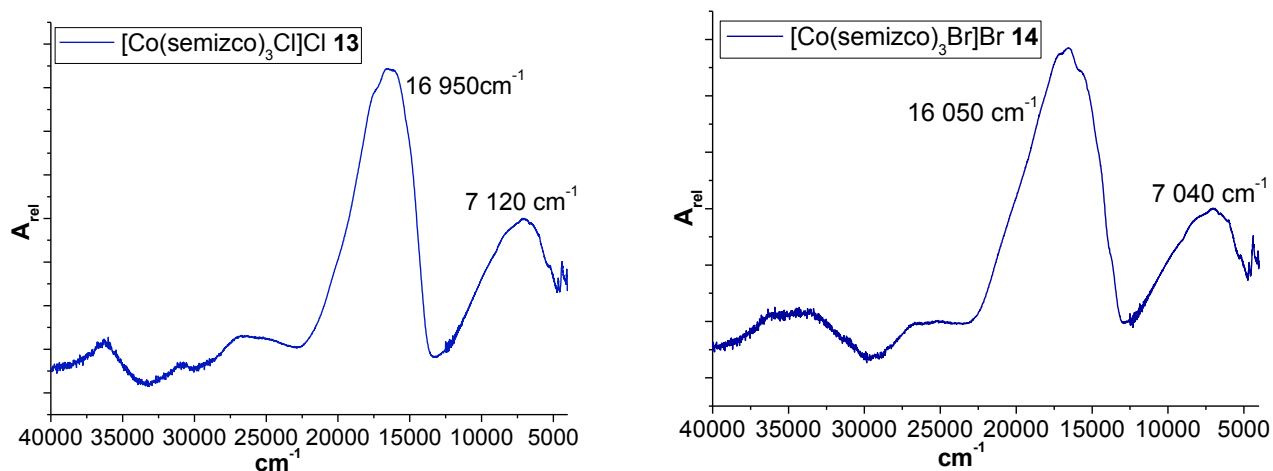


Figura 76. Espectros electrónicos de los compuestos $[\text{Co}(\text{semizco})_3\text{X}]\text{X}$.

El momento magnético efectivo de los compuestos $[\text{Co}(\text{semizco})_3\text{Cl}]\text{Cl}$ **13** y $[\text{Co}(\text{semizco})_3\text{Br}]\text{Br}$ **14** en 4.34 MB y 4.60 MB, respectivamente corresponde a compuestos de Co^{2+} tetraédricos con tres electrones desapareados.

Resonancia magnética nuclear

En el espectro de RMN- ^1H de los compuestos $[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{Cl}]\text{Cl}$ **15** y $[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{Br}]\text{Br}$ **16** la señal que corresponde al protón H2 no se observa, ya que en ambos casos se encuentra traslapada con la señal del protón H16 que se localiza en $\delta 7.61$ ppm en ambos compuestos. Este traslape se encontró ya que la integración corresponde a tres protones y no a dos como se esperaría debido a la equivalencia magnética de los protones H16 y H18, además, las intensidades del triplete no corresponden a lo esperado con el triángulo de Pascal. El desplazamiento en la señal se debe a la coordinación del nitrógeno imidazólico al centro metálico, ya que al ser el más cercano es el que se ve más afectado.

En la tabla 23 se comparan las señales obtenidas en los espectros de ambos compuestos con el ligante, así como los valores de las constantes de acoplamiento J . En la figura 77 se puede observar el espectro del compuesto **15**, el espectro del compuesto **16** se presenta en el anexo II.

Tabla 23. Desplazamientos químicos en RMN- ^1H de los compuestos 1:3 M:L de zinc(II) y valores de J .

Señal	Multiplicidad	Ligante (ppm)	$[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{Cl}]\text{Cl}$ 15 (ppm)	J (Hz)	$[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{Br}]\text{Br}$ 16 (ppm)	J (Hz)
H2	s	7.56	7.61	-----	7.61	----
H6	s	2.33	2.33	-----	2.33	----
H9	c	4.15	4.15	7.25	4.16	7.19
H10	t	1.22	1.21	7.20	1.22	7.16
H11	t	4.26	4.28	7.00	4.27	6.88
H12	t	3.88	3.88	7.05	3.88	6.84
H15,19	d	7.87	7.87	7.35	7.86	7.44
H16,18	t	7.61	7.61	7.32	7.61	7.43
H17	t	7.72	7.72	7.35	7.72	7.44

En la tabla 24 se observa que el mayor desplazamiento en la RMN- ^{13}C lo tiene el carbono C2, esto debido a la coordinación del nitrógeno al centro metálico. En el compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{Cl}]\text{Cl}$ **15** se desplaza a $\delta 138.1$ ppm, mientras que para $[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{Br}]\text{Br}$ **16** el desplazamiento químico es a $\delta 138.1$ ppm.

El carbono C7 del grupo carbonilo no presenta cambios muy significativos, lo cual confirma que el oxígeno no se está dentro de la esfera de coordinación.

Tabla 24. Desplazamientos en RMN-¹³C para los compuestos 15 y 16.

Señal	Ligante (ppm)	15 (ppm)	16 (ppm)	Señal	Ligante (ppm)	15 (ppm)	16 (ppm)
C2	137.8	138.1	138.1	C11	38.4	38.5	38.5
C4	128.6	128.2	128.3	C12	54.2	54.1	54.1
C5	135.8	135.9	135.9	C14	139.2	139.2	139.2
C6	9.7	9.7	9.7	C15	127.9	127.9	127.9
C7	163.5	163.4	163.4	C16	129.9	129.9	129.9
C9	59.6	59.8	59.7	C17	134.5	134.5	134.5
C10	14.8	14.8	14.8				

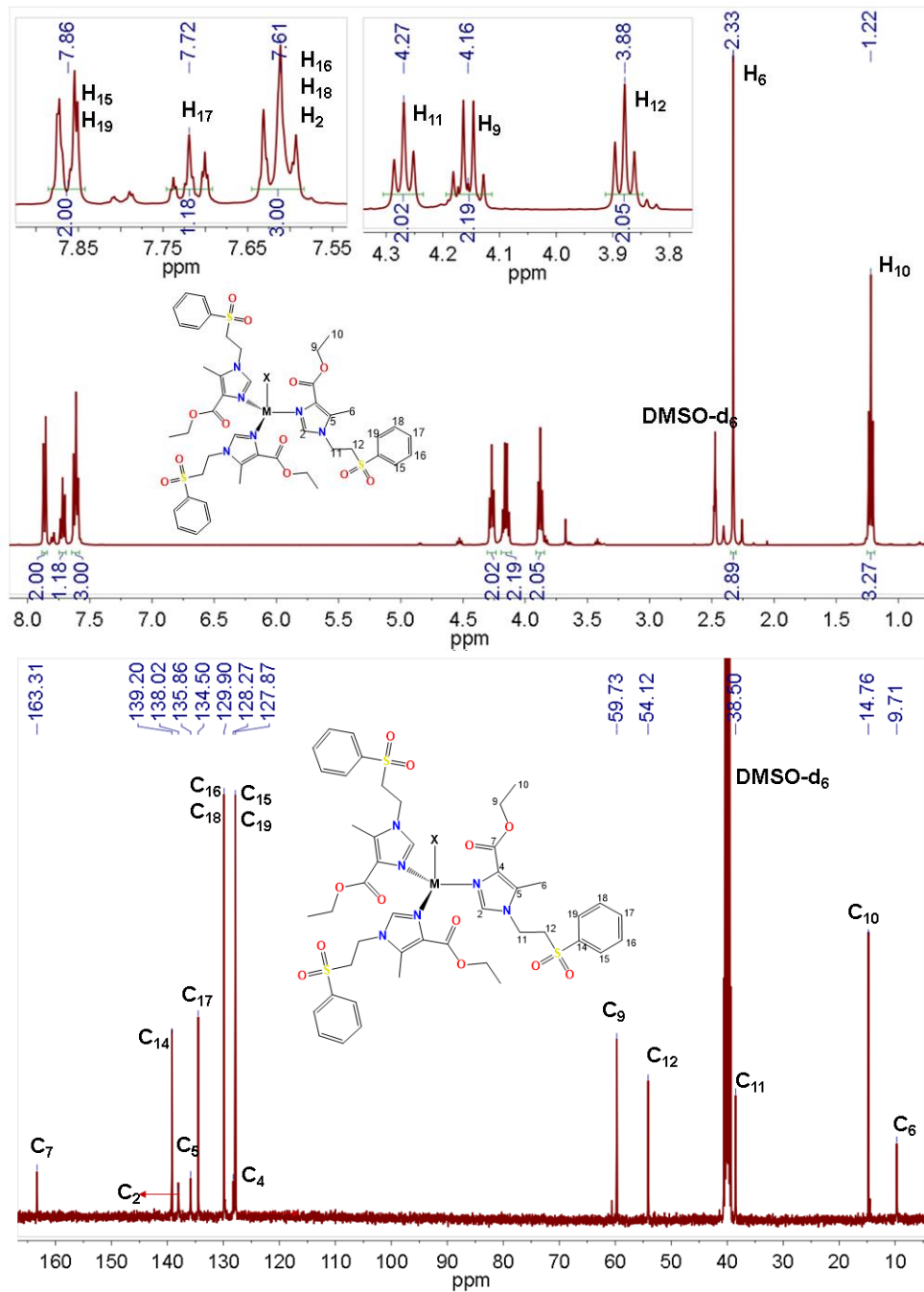


Figura 77. Espectro de RMN-¹³C del compuesto [Zn(semizco)₃Cl]Cl 15.

Conductividad

Los estudios de conductividad mostraron que los compuestos descritos son electrolitos 1:1, lo cual indica que un halógeno está coordinado y otro fuera de la esfera de coordinación. En la tabla 25 se presentan los valores de conductividad obtenidos en CH₃CN y DMSO para estos compuestos.

Tabla 25. Conductividad obtenida en los compuestos [M(semizco)₃X]X.

Compuesto	CH ₃ CN (μS/cm)	DMSO (μS/cm)
[Co(semizco) ₃ Cl]Cl 13	122.6	81.4
[Co(semizco) ₃ Br]Br 14	130.0	60.3
[Zn(semizco) ₃ Cl]Cl 15	120.6	50.5
[Zn(semizco) ₃ Br]Br 16	136.2	53.2

Estructuras propuestas

La caracterización de los compuestos obtenidos mostró que con los iones metálicos Co²⁺ y Zn²⁺ y halógenos presentan una geometría tetraédrica con tres ligantes semizco coordinados de forma monodentada y un solo halógeno en la esfera de coordinación, como se muestra en la figura 78.

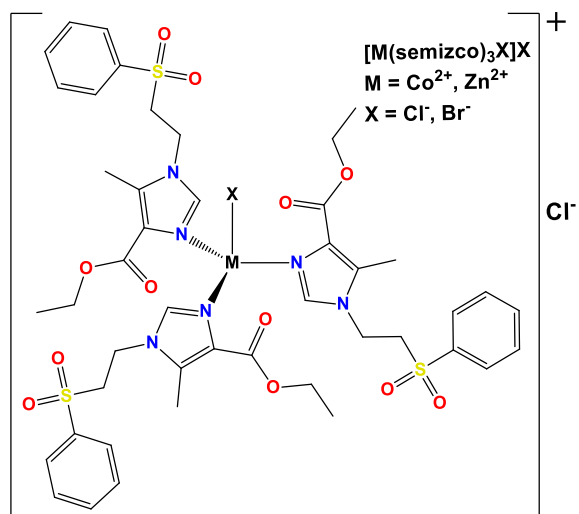


Figura 78. Estructuras propuestas para los compuestos de cobalto(II) y zinc(II).

5.4.2 Compuestos pentacoordinados y octaédricos

Análisis elemental

El análisis elemental permitió proponer tres moléculas de ligante semizco por cada centro metálico. Sólo los compuestos de cobre con halógenos presentan moléculas de agua de hidratación.

Tabla 26. Análisis elemental de los compuestos con tres ligantes coordinados.

Fórmula mínima	%C _{exp} / _{cal}	%H _{exp} / _{cal}	%N _{exp} / _{cal}	%S _{exp} / _{cal}
[Co(semizco) ₃](NO ₃) ₂ 17	46.43/46.99	4.31/4.74	9.75/9.75	8.38/8.35
[Cu(semizco) ₃ Cl ₂] · H ₂ O 18	48.33/48.27	4.91/5.04	7.90/7.51	8.35/8.59
[Cu(semizco) ₃ Br ₂] · H ₂ O 19	45.44/44.72	4.65/4.67	7.43/6.95	7.79/7.96
[Cu(semizco) ₃](NO ₃) ₂ 20	46.75/46.83	4.72/4.72	9.51/9.71	8.10/8.32

Espectroscopía de infrarrojo

En todos los espectros de IR se observó un desplazamiento de la banda $\nu(\text{C}=\text{N})$ a mayor número de onda con respecto al ligante, lo cual confirma que el nitrógeno imidazólico se está coordinando al centro metálico.

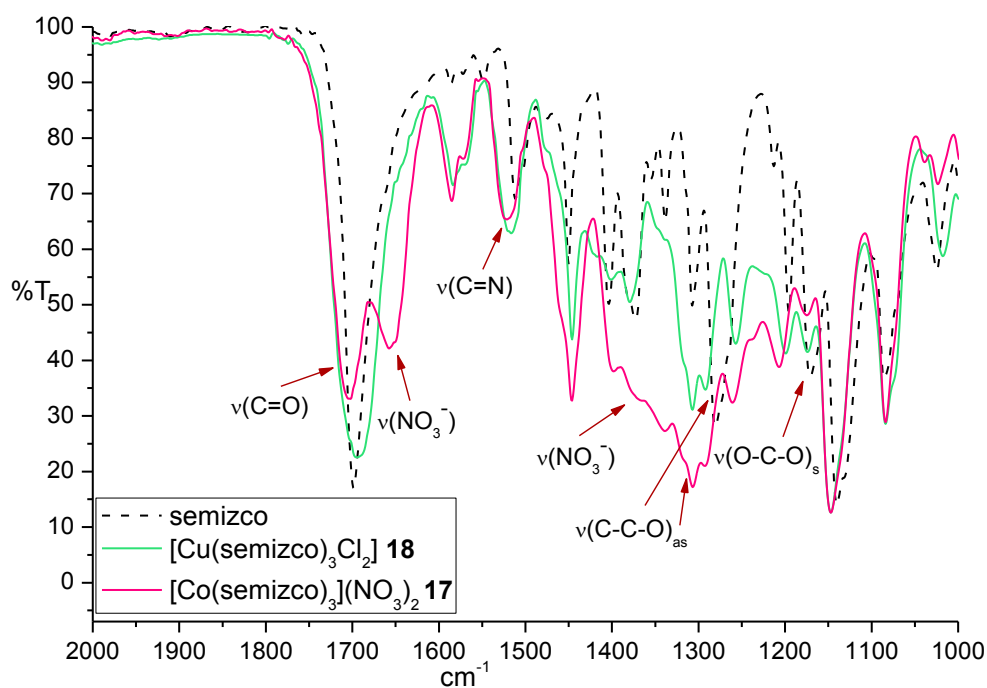


Figura 79. Espectros de IR de los compuestos con tres ligantes coordinados.

La vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ para los compuestos de cobre(II) con halógenos, se desplaza a menor número de onda en $\nu 1694 \text{ cm}^{-1}$ para los compuestos $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ **18** y $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ **19**. Sin embargo no presenta cambios en intensidad con respecto al ligante, por lo que se propone que no hay enlace entre el átomo de oxígeno y el metal. En el caso de los compuestos con nitrato **17** y **20** no hay cambios tan significativos en esta vibración; sin embargo, la

intensidad de las bandas disminuye y se observa un ensanchamiento considerable y un desdoblamiento, por lo que se propone que para $[\text{Co}(\text{semizco})_3](\text{NO}_3)_2$ **17** y $[\text{Cu}(\text{semizco})_3](\text{NO}_3)_2$ **20** el ligante actúa de forma bidentada. Los espectros se comparan en la figura 79 y en la tabla 27 se presentan las señales de todos los compuestos.

Tabla 27. Señales de IR en los compuestos con tres ligantes coordinados (cm^{-1}).

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{C}-\text{O})_{\text{as}}$	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})_{\text{s}}$	$\nu(\text{NO}_3^-)$
Ligante	1698	1510	1280	1169	-----
$[\text{Co}(\text{semizco})_3](\text{NO}_3)_2$ 17	1704	1521	-----	1174	1657, 1374
$[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ 18	1694	1516	1292	1174	-----
$[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Br}_2]$ 19	1694	1521	1292	1175	-----
$[\text{Cu}(\text{semizco})_3](\text{NO}_3)_2$ 20	1698	1522	1291	1176	1632, 1374

Adicionalmente, en los compuestos con nitrato se observa una señal en $\nu 1374 \text{ cm}^{-1}$ que corresponde a la vibración $\nu(\text{NO}_3^-)$ del nitrato libre, en $\nu 1657$ y 1632 cm^{-1} se presenta la combinación de la banda $\nu_1 + \nu_4$ para los compuestos **17** y **20**, respectivamente, lo que corrobora la presencia del nitrato iónico.

Para los compuestos de cobre(II) también se obtuvieron las bandas características de la vibración $\nu(\text{Cu}-\text{X})$ en el espectro de IR lejano, en este caso por el número de onda en que aparecen corresponde a un cobre(II) octaédrico.^[57] Para el compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ **18** las bandas $\nu(\text{Cu}-\text{Cl})$ aparecen en $\nu 280$ y 250 cm^{-1} , mientras que para el compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Br}_2]$ **19** las bandas $\nu(\text{Cu}-\text{Br})$ se observan en $\nu 250$ y 200 cm^{-1} , como se observa en la figura 80.

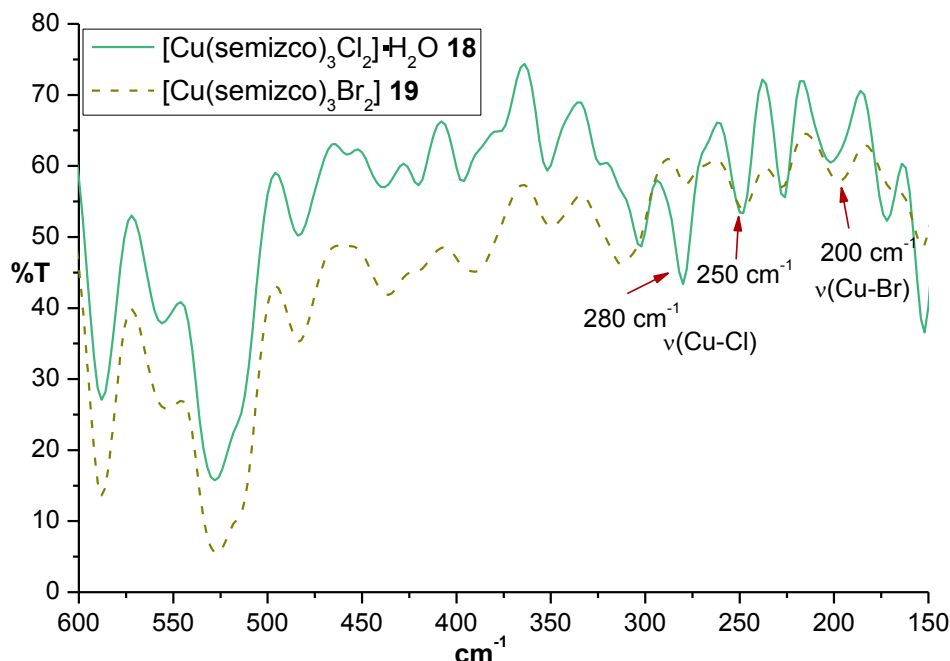


Figura 80. Espectro de IR lejano de los compuestos $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{X}_2]$.

Espectroscopía electrónica

El espectro electrónico del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_3](\text{NO}_3)_2$ **17** presenta dos bandas que corresponden a las transiciones electrónicas de un octaedro. La transición $\nu_1 = {}^4T_{2g} \leftarrow {}^4T_{1g}$ se presenta en 7930 cm^{-1} y la transición $\nu_3 = {}^4T_{1g}(P) \leftarrow {}^4T_{1g}$ en 18330 cm^{-1} . La transición electrónica $\nu_2 = {}^4A_{2g}(P) \leftarrow {}^4T_{1g}$ se calculó mediante el método gráfico de Lever^[58] obteniendo el valor de 17115 cm^{-1} , por lo que se encuentra traslapada con ν_3 . El espectro se muestra en la figura 81.

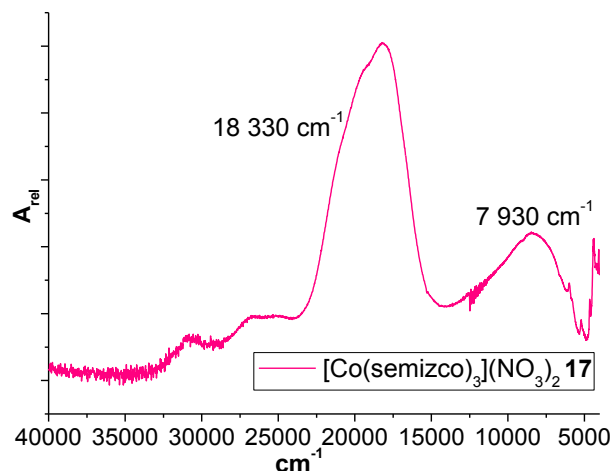


Figura 81. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Co}(\text{semizco})_3](\text{NO}_3)_2$ **17**.

Los espectros electrónicos de los compuestos de cobre(II) presentaron, en todos los casos una transición electrónica en la zona que corresponde a compuestos pentacoordinados.^[58] Para los compuestos $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ **18** y $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Br}_2]$ **19** la transición se observa en 11620 y 11990 cm^{-1} , respectivamente.

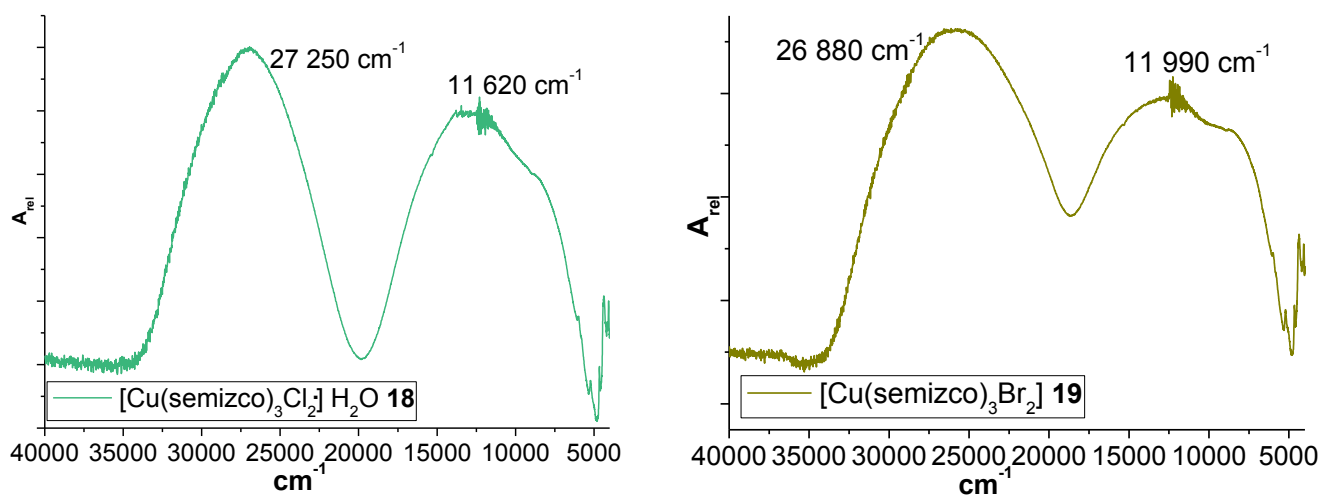


Figura 82. Espectros electrónicos $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{X}_2]$.

El momento magnético efectivo para estos compuestos es el adecuado para compuestos de Cu^{2+} que sólo tienen un electrón desapareado, con valores de 1.82 MB y 1.88 MB para los compuestos $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ **18** y $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Br}_2]$ **19**, respectivamente.

Para el compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_3](\text{NO}_3)_2$ **20** se presenta una banda correspondiente a la transición $\nu_1 = {}^2E \leftarrow {}^2T_2$ en $\nu 14030 \text{ cm}^{-1}$, que corresponde a un compuesto octaédrico. El momento magnético efectivo de 1.88 MB coincide con lo esperado para un compuesto de Co^{2+} .

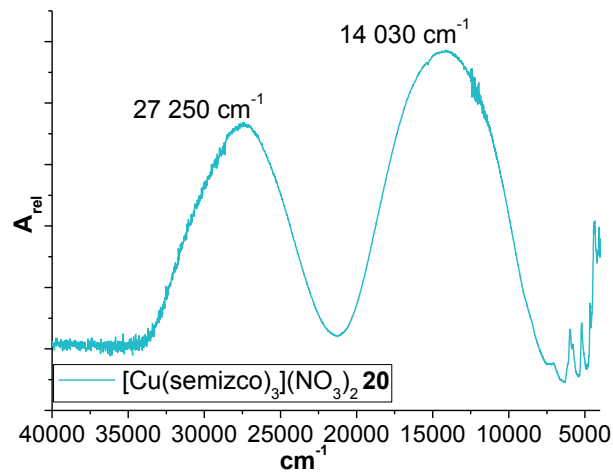


Figura 83. Espectro electrónico del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_3](\text{NO}_3)_2$ **20**.

Los compuestos de cobre(II) con halógenos en disolución de DMSO (figura 84) presentaron máximos de absorción en zonas muy cercanas a lo observado en estado sólido, lo cual indica que la geometría se está conservando, aún después de 48 h de estudio.

El compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Cl}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ **18** presentó un máximo en $\nu 842 \text{ nm}$ que equivale a $\nu 11876 \text{ cm}^{-1}$, mientras que el máximo del compuesto $[\text{Cu}(\text{semizco})_3\text{Br}_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$ **19** se observa a mayor energía en $\nu 814 \text{ nm}$ ($\nu 12285 \text{ cm}^{-1}$).

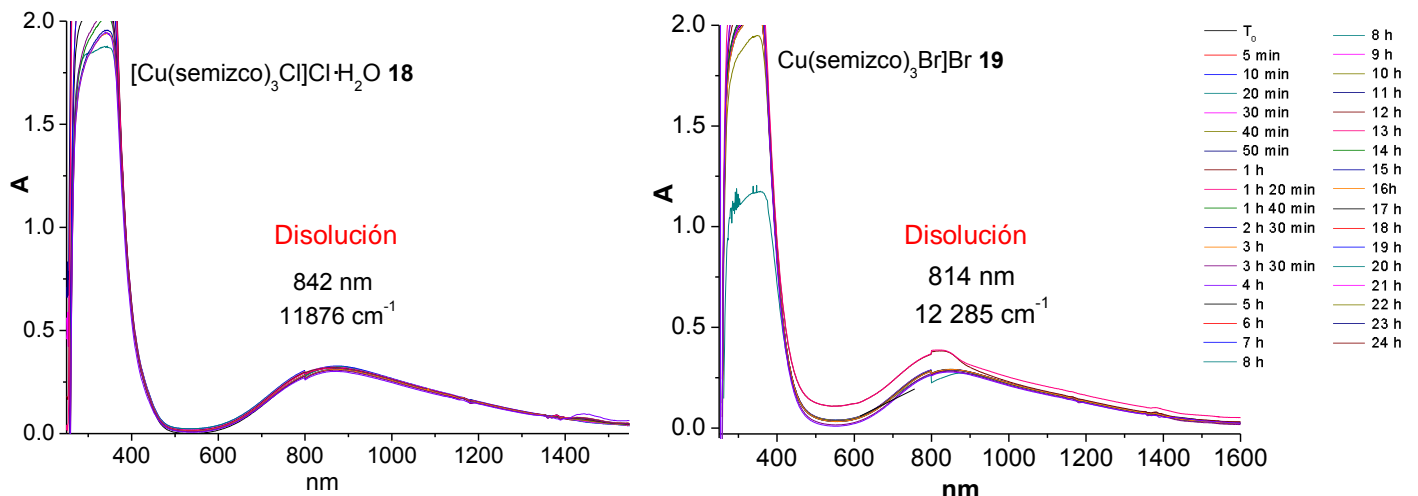


Figura 84. Espectros electrónicos en disolución de DMSO de los compuestos de cobre(II) por 24 h.

Conductividad

En los estudios de conductividad se encontró que los compuestos con nitratos **17** y **20** son electrolitos tipo 1:2, por lo que ambos nitratos están fuera de la esfera de coordinación. Finalmente, los compuestos de cobre(II) **18** y **19** son no electrolitos, esto indica que ambos halógenos están coordinados al centro metálico. En la tabla 28 se presentan los valores de conductividad obtenidos en CH₃CN y DMSO de estos compuestos.

Tabla 28. Valores de conductividad en DMSO y CH₃CN.

Compuesto	CH ₃ CN (μS/cm)	DMSO (μS/cm)
[Co(semizco) ₃](NO ₃) ₂ 17	219.8	135.6
[Cu(semizco) ₃ Cl ₂ ·H ₂ O] 18	100.2	40.2
[Cu(semizco) ₃ Br ₂] 19	95.3	36.0
[Cu(semizco) ₃](NO ₃) ₂ 20	250.6	160.3

Estructuras propuestas

Los compuestos de nitrato con cobalto(II) y cobre(II) presentan geometría octaédrica, con tres ligantes semizco coordinados de forma bidentada y los dos nitratos fuera de la esfera de coordinación.

Los compuestos de cobre (II) con halógenos son pentacoordinados tienen tres ligantes unidos al metal de forma monodentada, con los dos halógenos completando la esfera de coordinación. En ambos casos no hay evidencia suficiente para confirmar la direccionalidad de los átomos en la esfera de coordinación.

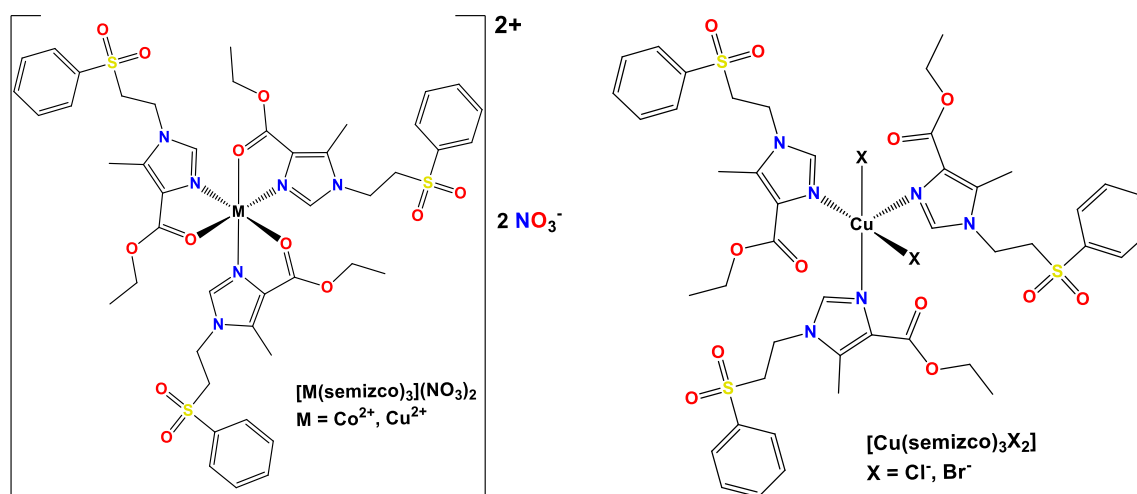


Figura 85. Estructuras propuestas para los compuestos octaédricos y pentacoordinados.

CAPÍTULO 6. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOTÓXICA

Los compuestos de coordinación que fueron seleccionados para realizar las pruebas de actividad biológica en células de carcinoma humano HeLa (cérvix, útero), HCT-15 (próstata) y HCF-7 (colon) fueron los compuestos tetraédricos de cobre(II) y zinc(II) $[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Cl}_2]\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ **1**, $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **2**, $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]\cdot \text{H}_2\text{O}$ **7** y $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ **8** ya que, en el grupo de investigación se ha observado que estos centros metálicos, así como la geometría y la presencia de halógenos favorecen la actividad biológica. El compuesto polimérico $[\text{Cu}(\text{semizco})\text{Br}_2]\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ **4** también fue evaluado. [31,33,66]

Se determinó la actividad de los compuestos pentacoordinados de cobre(II) $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2]$ **10** y $[\text{Cu}(\text{semizco})_2\text{Br}_2]$ **11** para observar si la geometría y los halógenos tienen alguna influencia en la actividad biológica.

Se determinó la actividad de los compuestos de coordinación análogos de emizco con zinc(II); $[\text{Zn}(\text{emizco})\text{Cl}_2]$ **21**, $[\text{Zn}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$ **24**, $[\text{Zn}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$ **25** y cobre(II) $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$ **22**, $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$ **23**. Así como de los ligantes emizco y semizco libres, con la finalidad de observar si la sustitución del grupo sulfona mejora la actividad citotóxica.

En los resultados presentados a continuación se observa el porcentaje de viabilidad a la concentración de 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$, que indica el porcentaje de células que continúan vivas después de 24 h de exposición al compuesto. Fue a esta concentración donde se obtuvieron los mejores resultados para los compuestos.

Además, se presenta el valor de la concentración inhibitoria máxima media (IC_{50}) que indica la concentración del compuesto necesaria para reducir el crecimiento celular en un 50%.

Actividad citotóxica en la línea celular de carcinoma humano HeLa

En la línea celular HeLa se observó que el compuesto de coordinación tetraédrico de zinc(II) $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **2** y su análogo con emizco $[\text{Zn}(\text{emizco})\text{Cl}_2]$ **21** fueron los que presentaron el menor valor de IC_{50} que a pesar de no ser mejores que el *cis*-platino podrían seguirse estudiando en otras líneas celulares. En este caso del emizco presenta una mejor actividad que el semizco.

En general, los compuestos con semizco no presentan resultados que pudieran indicar que estos compuestos funcionarían en líneas celulares de carcinoma humano.

Tabla 29. Porcentaje de viabilidad e IC₅₀ en la línea celular HeLa.

Compuesto semizco	Viabilidad (%)	IC ₅₀ (μg/mL)	Compuesto emizco	Viabilidad (%)	IC ₅₀ (μg/mL)
[Cu(semizco)Cl ₂]-1.5H ₂ O 1	14.2	103.6			
[Cu(semizco)Br ₂]-0.5H ₂ O 4	13.5	129.3			
[Zn(semizco)Cl ₂]-2H ₂ O 2	18.4	14.8	[Zn(emizco)Cl ₂] 21	51.2	14.1
[Cu(semizco) ₂ Cl ₂] 10	19.2	129.1	[Cu(emizco) ₂ Cl ₂] 22	23.8	99.0
[Cu(semizco) ₂ Br ₂] 11	16.4	136.3	[Cu(emizco) ₂ Br ₂] 23	21.9	30.9
[Zn(semizco) ₂ Cl ₂]-H ₂ O 7	15.3	120.1	[Zn(emizco) ₂ Cl ₂] 24	54.2	75.8
[Zn(semizco) ₂ Br ₂] 8	15.0	120.0	[Zn(emizco) ₂ Br ₂] 25	30.3	ND
semizco (S)	13.6	121.7	emizco (E)	20.5	26.1
Cis-platino	59.7	5.4			

Actividad citotóxica en la línea celular de carcinoma humano HCT-15

En la línea celular HCT-15 ninguno de los ligantes ni de los compuestos de coordinación probados presentaron una mejor actividad que el *cis*-platino. Sin embargo, fue el compuesto *cis*-octaédrico con emizco [Cu(emizco)₂Br₂] **23** el que presentó un valor de IC₅₀ de 11.2 μg/mL, que pudiera indicar que es candidato para continuar investigando en otras líneas celulares y en células sanas.

Tabla 30. Porcentaje de viabilidad e IC₅₀ en la línea celular HCT-15.

Compuesto semizco	Viabilidad (%)	IC ₅₀ (μg/mL)	Compuesto emizco	Viabilidad (%)	IC ₅₀ (μg/mL)
[Cu(semizco)Cl ₂]-1.5H ₂ O 1	23.5	113.2			
[Cu(semizco)Br ₂]-0.5H ₂ O 4	25.0	108.6			
[Zn(semizco)Cl ₂]-2H ₂ O 2	22.8	112.8	[Zn(emizco)Cl ₂] 21	16.1	78.8
[Cu(semizco) ₂ Cl ₂] 10	24.6	120.1	[Cu(emizco) ₂ Cl ₂] 22	10.7	113.1
[Cu(semizco) ₂ Br ₂] 11	24.5	80.6	[Cu(emizco) ₂ Br ₂] 23	10.0	11.2
[Zn(semizco) ₂ Cl ₂]-H ₂ O 7	19.6	117.7	[Zn(emizco) ₂ Cl ₂] 24	17.5	97.2
[Zn(semizco) ₂ Br ₂] 8	22.9	102.1	[Zn(emizco) ₂ Br ₂] 24	10.9	110.4
semizco (S)	26.8	123.8	emizco (E)	15.8	120.2
Cis-platino	44.8	9.4			

Actividad citotóxica en la línea celular de carcinoma humano MCF-7

En la línea celular MCF-7 ninguno de los ligantes fue activo. En cuanto a los compuestos de coordinación con semizco, nuevamente el compuesto [Zn(semizco)Cl₂]-2H₂O **2** fue el que presentó el menor valor de IC₅₀ al igual que su análogo [Zn(emizco)Cl₂] **21**. En esta línea celular también el compuesto [Zn(emizco)₂Br₂] **25** presento un valor bajo de IC₅₀ comparado con el resto de los compuestos, por lo que se podría seguir estudiando en otras líneas celulares y células sanas.

Tabla 31. Porcentaje de viabilidad e IC₅₀ en la línea celular MCF-7.

Compuesto semizco	Viabilidad (%)	IC ₅₀ (μg/mL)	Compuesto emizco	Viabilidad (%)	IC ₅₀ (μg/mL)
[Cu(semizco)Cl ₂]-1.5H ₂ O 1	1.2	110.0			
[Cu(semizco)Br ₂]-0.5H ₂ O 4	23.7	115.9			
[Zn(semizco)Cl ₂]-2H ₂ O 2	21.8	35.5	[Zn(emizco)Cl ₂] 21	39.9	16.6
[Cu(semizco) ₂ Cl ₂] 10	24.9	111.9	[Cu(emizco) ₂ Cl ₂] 22	22.3	122.6
[Cu(semizco) ₂ Br ₂] 11	22.3	116.6	[Cu(emizco) ₂ Br ₂] 23	11.6	124.5
[Zn(semizco) ₂ Cl ₂]-H ₂ O 7	17.5	108.8	[Zn(emizco) ₂ Cl ₂] 24	29.1	34.1
[Zn(semizco) ₂ Br ₂] 8	18.8	112.3	[Zn(emizco) ₂ Br ₂] 25	14.7	17.5
semizco (S)	38.5	115.5	emizco (E)	36.9	178.0
<i>Cis-platino</i>	69.5	7.0			

El porcentaje de viabilidad de los compuestos de coordinación y de los ligantes fue mejor incluso que el *cis-platino*, en la concentración de 500 μg/mL, sin embargo es una concentración bastante alta, por lo que no tienen buena actividad biológica. Esto se ve reflejado en los valores de IC₅₀, donde ninguno de ellos es mejor al *cis-platino*.

Los estudios de actividad citotóxica en las líneas celulares HeLa, HCT-15 y MCF-7 mostraron que la presencia del grupo sulfona no mejora la actividad biológica de los compuestos de coordinación ni del ligante, en comparación con los compuestos de coordinación del emizco.

Sin embargo, debido a que los compuestos [Zn(semizco)Cl₂]-2H₂O **2**, [Zn(emizco)Cl₂] **21**, [Cu(emizco)₂Br₂] **22** y [Zn(emizco)₂Br₂] **25** fueron los que presentaron valores más bajos de IC₅₀ en estas líneas, sería aconsejable realizar el estudio en células sanas para investigar su toxicidad y estudiarse en otras líneas celulares de carcinoma donde pudieran presentar una mejor actividad.

CONCLUSIONES

El número de ligantes presentes en la esfera de coordinación depende de la relación estequiométrica utilizada. Se coordinan 1, 2 y 3 ligantes para la relación de síntesis 1:1, 1:2 y 1:4 M:L, respectivamente.

El modo de coordinación depende del número de ligantes presentes, en todos los compuestos donde hay un solo ligante se coordina de forma bidentada a través del átomo de nitrógeno del imidazol y el oxígeno carbonílico del éster. Cuando se coordinan dos ligantes depende también del ion metálico, ya que con cobalto(II) y zinc(II) actúa de forma monodentada a través del nitrógeno del imidazol, pero para cobre(II) actúa como ligante bidentado. Cuando se unen tres ligantes el modo de coordinación depende del contraion, en presencia de halógenos es monodentado y con nitratos el ligante es bidentado.

La geometría del centro metálico depende de:

- El número de ligantes en la esfera de coordinación: cuando hay un ligante se favorece la geometría tetraédrica, con excepción del compuesto de cobre(II) con bromuro que estabilizó una geometría de pirámide de base cuadrada. Con dos ligantes se obtienen geometrías *cis* y *trans*-octaédricas. Al coordinarse tres ligantes se tienen compuestos pentacoordinados con halógenos de cobre; para cobalto(II) y zinc(II) se estabiliza una geometría tetraédrica; con nitrato de cobalto(II) y cobre(II) la geometría es octaédrica .

- El ion metálico utilizado, ya que en el caso donde se coordinan dos y tres ligantes monodentados, cobalto(II) y zinc(II) estabilizan geometrías tetraédricas, mientras que el cobre(II) adquiere una geometría octaédrica con dos ligantes coordinados en forma de quelatos.

- El contraion utilizado, se observó que los nitratos estabilizaron geometrías octaédricas para cobalto(II) y cobre(II).

El isómero obtenido en los compuestos octaédricos depende del contraion, ya que los cloruros estabilizaron el isómero *cis*, mientras que los nitratos quedan fuera de la esfera de coordinación permitiendo que las moléculas de agua se coordinen adoptando una isomería *trans*.

Los estudios en disolución tanto de los compuestos de cobre(II) como de zinc(II) demostraron que los compuestos de coordinación del semizco son más estables que los derivados de su precursor emizco.

El ligante libre no lleva a cabo interacciones del tipo par libre $\cdots\pi$, pero al coordinarse a un ion metálico se produce una deficiencia de electrones en el anillo de imidazol dando lugar a esta interacción.

La difracción de rayos X de monocristal de los compuestos de cobalto(II) con halógenos permitió observar que el ligante puede llevar a cabo interacciones del tipo par libre $\cdots\pi$ no sólo con un ligante como se ha observado en la literatura, si no con ambos ligantes coordinados.

La sustitución del grupo sulfona en el imidazol no mejora la actividad biológica en el ligante ni en los compuestos de coordinación en líneas celulares de carcinoma humano, con respecto al precursor. A pesar de que los compuestos $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Cl}_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **2**, $[\text{Zn}(\text{emizco})\text{Cl}_2]$ **21** y $[\text{Zn}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$ **25** no presentaron una actividad citotóxica mejor que el *cis*-platino sería conveniente hacer estudios en células sanas para estudiar su toxicidad y evaluar su posible actividad antiparasitaria, ya que se ha observado que compuestos de coordinación con derivados de sulfona presentan actividad antihelmíntica.

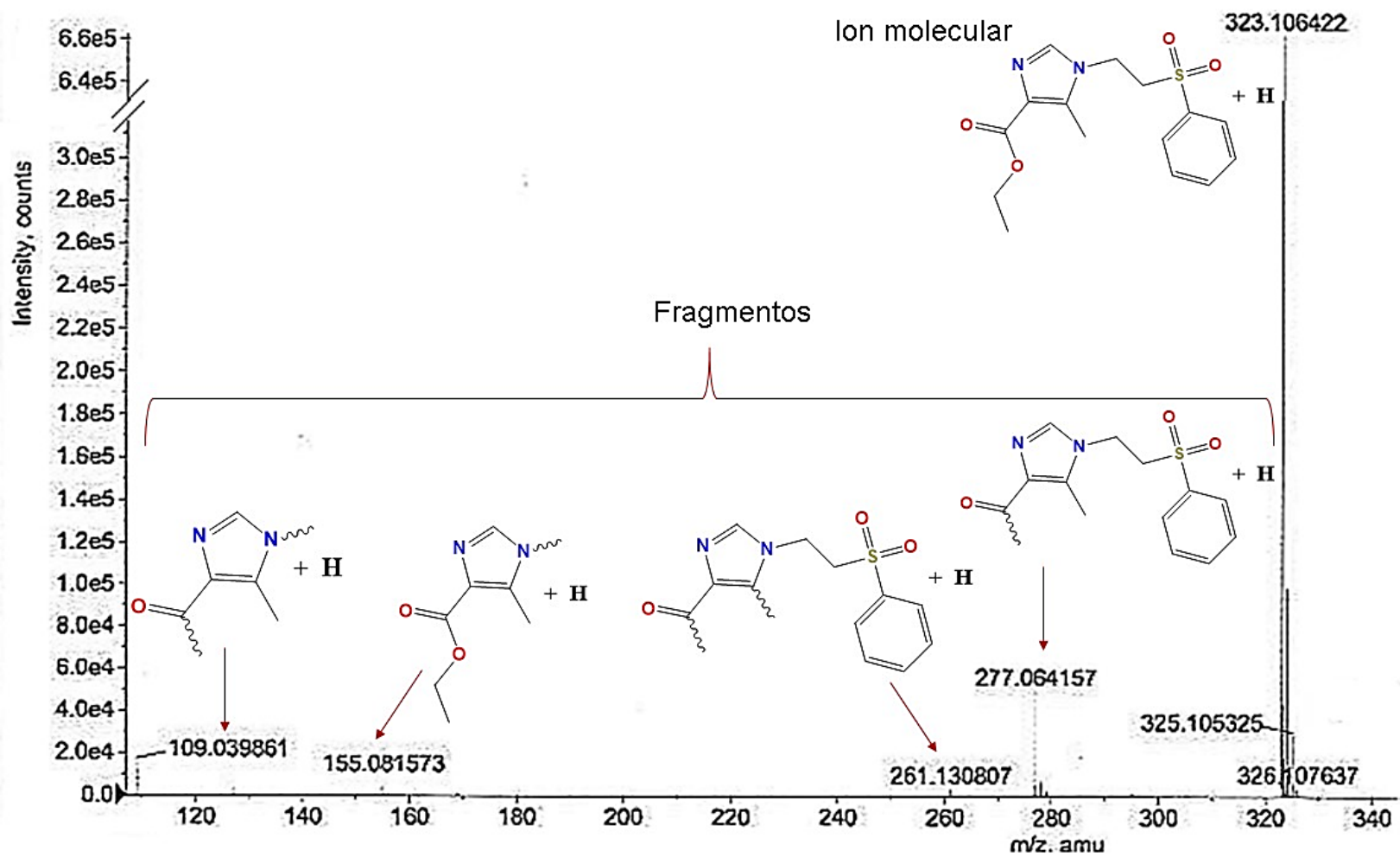
REFERENCIAS

- [1] Manikandamathavan V. M., Weyhermüller T., Parameswari R. P., Sathishkumar M., Subramaniana V., Nair B. U. Dalton Trans, 2014, **43**, 13018-13031.
- [2] Wang X., Wang X., Jin S., Muhammad N., Guo Z. Chem. Rev. 2014, DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00209.
- [3] Mjos K. D., Orvig C. Chem. Rev., 2014, **114**, 4540-4563.
- [4] Narasimhan B., Sharma D., Kumar P., Med. Chem. Res., 2011, **20**, 1119-1140.
- [5] Li M., Kong L. L., Gou Y., Yang F., Liang H. Spectrochim. Acta Part A: Molecul. and Biomol. Spectros., 2014, **128**, 686-693.
- [6] Gandin V., Porchia M., Tisato F., Zanella A., Severi E., Dolmella A., Marzano C. J. Med. Chem., 2013, **56**, 7416-7430.
- [7] Xueling H., Xiaobo L., Helimay H. Haji A. A. J. Coord. Chem., 2014, **67**, 461–469.
- [8] Ndagi U., Mhlongo N., Soliman M. E. Drug Design Develop. Ther., 2017, **11**, 599-616.
- [9] Ling Z., Xin-Mei P., Guri D., Rong-Xia G., Cheng-He Z. Med. Research Rev., 2014, **34**, 340-437.
- [10] Erxleben A. Coord. Chem. Rev. 2018, **360** 92–121.
- [11] Vijayalakshmi R., Kanthimathi M., Subramanian V., Nair B. U. Biochim. Biophys. Acta, 2000, **1475**, 157-162.
- [12] Barrera-Guzmán V. A., Rodríguez-Hernández E. O., Ortiz-Pastrana N., Domínguez-González R., Caballero A., Gamez P., Barba-Behrens N. J. Biol. Inorg. Chem., 2018, **23**, 1165–1183 .
- [13] Pitié M., Croisy C., Carrez D. Boldron C., Meunier B. Chem. Bio. Chem., 2005, **6**, 686-691.
- [14] Miranda-Calderón J.E., Macías-Rosales L., Gracia-Mora I., Ruiz-Azuara L., Faustino-Vega A., Gracia-Mora J., Bernad-Bernad M.J. J. Drug Deliv. Scien. Technol. 2018, **48**, 1-8.
- [15] Solan X., Ruíz-Ramírez L., Martínez A., Gasque L., Moreno-Esparza R. Acta Cryst., 1993, **C49**, 890-893.
- [16] Serment-Guerrero J. Cano-Sanchez P., Reyes-Perez E. Velazquez-Garci, F., Bravo-Gomez M. E., Ruiz-Azuara L. Toxicol. in Vitro, 2011, **25**, 1376-1384.
- [17] Prousek J. Pure Appl. Chem., 2007, **79**, 2325-2338.
- [18] Rodríguez Solano L. A., Aguiñiga I., López-Ortiz M., Tiburcio R., Luviano A., Regla I., Santiago-Osorio E., Ugalde-Saldívar V. M., Toscano R. A., Castillo I. Eur. J. Inorg. Chem., 2011, **2011**, 3454-3460.
- [19] Robles López K. Y., Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM, 2017.
- [20] Vasconcelos M. T., Machado A. Talanra, 1986, **33**, 919-922.
- [21] Verma A., Joshi S., Singh D. J Chem., 2013, **2013**, 1-12.
- [22] Anderson E. B., Long T. E. Polymer, 2010, **51**, 2447-2454.
- [23] García-Holley P., Ortiz-Pastrana N., Toscano R. A., Flores-Álamo M., Barba-Behrens N. Polyhedron, 2016, **104**, 127-137.
- [24] Galván Tejeda N. C., Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM 2001.

- [25] Barba-Behrens N., Mutio-Rico A. M., Joseph-Nathan P., Contreras R. *Polyhedron*, 1991, **10**, 1333-1341.
- [26] DeLuca L. *Curr. Med. Chem.*, 2006, **13**, 1-23.
- [27] Mumtaz A., Saeed A., Fatima N., Dawood M., Rafique H., Iqbal J. *Bangl. J. Pharma.*, 2016, **11**, 456-764.
- [28] Bellina F., Cauteruccio S., Rossi R. *Tetrahedron*, 2007, **63**, 4571-4624.
- [29] Shalini K., Sharma P. K., Kumar N. *Der Chemica Sinica*, 2010, **1**, 36-47.
- [30] Suvarna A. S., *Res. J. Chem. Sci.*, 2015, **5**, 67-72.
- [31] Betanzos-Lara S., Gómez-Ruiz C., Barrón-Sosa L. R., Gracia-Mora I., Flores-Álamo M., Barba-Behrens N. *J. Inorg. Biochem.*, 2012, **114**, 82-93.
- [32] Crisóstomo-Lucas C., García-Holley P., Hernández-Ortega S., Sánchez-Bartéz F., Gracia-Mora I., Barba-Behrens N. *Inorg. Chim. Acta*, 2015, **438**, 245-252.
- [33] Alfaro-Fuentes I., Castro-Ramírez R., Ortiz-Pastrana N., Medina-Guerrero R. M., Soler-Jiménez L. C., Martínez-Rodríguez I., Betancourt-Lozano M., Ibarra-Castro L., Barba-Behrens N., Fajer-Ávila E. *J. Inorg. Biochem.*, 2017, **176**, 159-167.
- [34] Robles López K. Y., Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2015.
- [35] Rodríguez Hernández E. O., Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2006.
- [36] Song H., Shin, H.S. *Acta Cryst.*, 1998, **C54**, 1675-1677.
- [37] Alfaro-Fuentes I., López-Sandoval H., Mijangos E., Duarte-Hernández A. M., Rodríguez-López G., Bernal-Uruchurtu M. I., Contreras R., Flores-Parra A., Barba-Behrens N. *Polyhedron*, 2014, **67**, 373-380.
- [38] Ahmad I., *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2015, **7**, 19-27.
- [39] Lopez-Jaramillo F. J., Hernandez-Mateo F., Santoyo-Gonzalez F. *Vinyl Sulfone: A Multi-Purpose Function in Proteomics*, España, 2012, pp. 301-326
- [40] Institute, National Cancer., NCI Dictionary of Cancer Terms, USA
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/ras-gene-family>.
- [41] Cox A. D., *Der C. J. Biochim. Biophys. Acta*, 1997, **1333**, F51-F71.
- [42] Liang P.H. Ko T. P., Wang A. *Eur. J. Biochem.*, 2002, **269**, 3339-3354.
- [43] Al-Said S., Ghorab M., Nissan Y. M. *Chem. Central J.*, 2012, **6**, 1-14.
- [44] Premakumari C., Muralikrishna A., Padmaja A., Padmavathi V., Park S. J., Kim T. J., Reddy G. D. *Arabian J. Chem.*, 2014, **7**, 385-395.
- [45] Mooibroek J., Gamez P., Reedijk J. *Cryst. Eng. Comm.*, 2008, **10**, 1501-1515.
- [46] Durán Solares G. Tesis de Maestría, Facultad de Química, UNAM, 2017.
- [47] Fugarolas Gómez W. G. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2018.
- [48] Aguilar Herrera M. P. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2018.
- [49] Durán-Solares G., Fugarolas-Gomez W., Ortiz-Pastrana N., Lopez-Sandoval H., Villaseñor-Granados T. O., Flores-Parra A., Altmann P. J., Barba-Behrens N. *J. Coord. Chem.* 2018, **71**, 1935-1958.

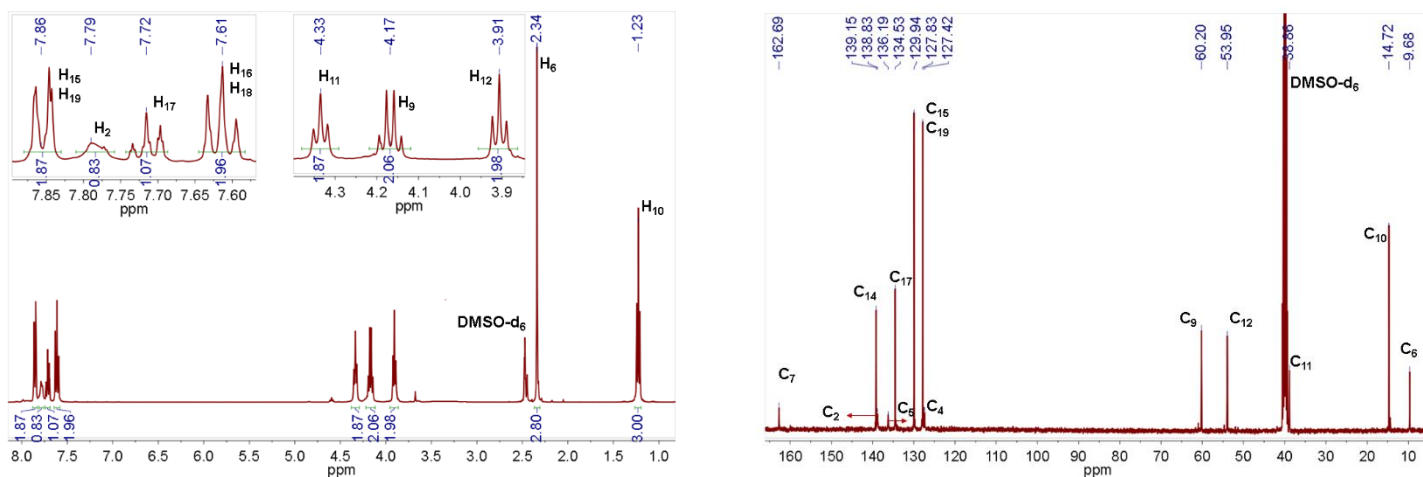
- [50] Montes-Ayala J., Escartín-Guzmán C., Castillo-Blum S. E., Rodríguez-Hernández E. O., Bernés S., Rosales-Hoz M. J., Barba-Behrens N. J. *Inorg. Biochem.*, 2005, **99**, 1676-1684.
- [51] Wade L. G. *Organic Chemistry*. 8va Ed. USA, Pearson Education, 2013. pp.1006-1010.
- [52] Barrera Guzmán V. A., Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 2010.
- [53] King-Diaz B., Montes-Ayala J., Escartin-Guzmán C., Castillo-Blum S. E., Iglesias-Prieto R., Lotina-Hennsen B., Barba-Behrens N. *Bioinor. Chem. Appl.*, 2005, **3**, 93-108.
- [54] Barrera-Guzmán V. A., Ramírez-Trejo R., Rodríguez-Hernández E. O., Barba-Behrens N. J. *Mex. Chem. Soc.* 2012, **1**, 51-57.
- [55] Skehan P., Storeng R., Scudiero D., Monks A., McMahon J., Vistica D., Warren J.T., Bokesch H., Kenney S., Boyd M.R. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990, **13**, 1107-1112.
- [56] Briggs E. M. *J. Chem. Soc.*, 1969, **0**, 1835-1839.
- [57] Clark R. J. H., Williams C. *Inorg. Chem.*, 1965, **2**, 350-357.
- [58] Lever A. B. P. *Inorganic electronic spectroscopy*. 2nd. Ed. USA, Elsevier, 1986.
- [59] Angelici A. J. *Synthesis and technique in inorganic chemistry*. 2nd Ed. USA, University Science Books, 1986.
- [60] Imran A., Waseem A. W., Kishwar S. *Synth. React. Inorg., Metal-Organic, and Nano-Metal Chem.*, 2013, **43**, 1162-1170.
- [61] Lever A. B. P. *J. Chem.* 1968, **4**, 711-712.
- [62] Yang L., Powell D. R., Houser R. P. *Dalton Trans.*, 2007, 955-964.
- [63] Höpfel H. J. *Organomet. Chem.*, 1999, 581, 129-149.
- [64] Nakamoto K. *Infrared and raman spectra of inorganic and coordination compounds*. 4th Ed. USA, Jhon Wiley & Sons, 1986. pp. 256.
- [65] Rosenthal M. R. *J. Chem. Educ.*, 1973, **5**, 331-335.
- [66] Sánchez-Guadarrama O., López-Sandoval H., Sánchez-Bartéz F., Gracia-Mora I., Höpfel H., Barba-Behrens N. J. *Inorg. Biochem.*, 2009, **103**, 1204-1213.

Espectro de masas del ligante semizco

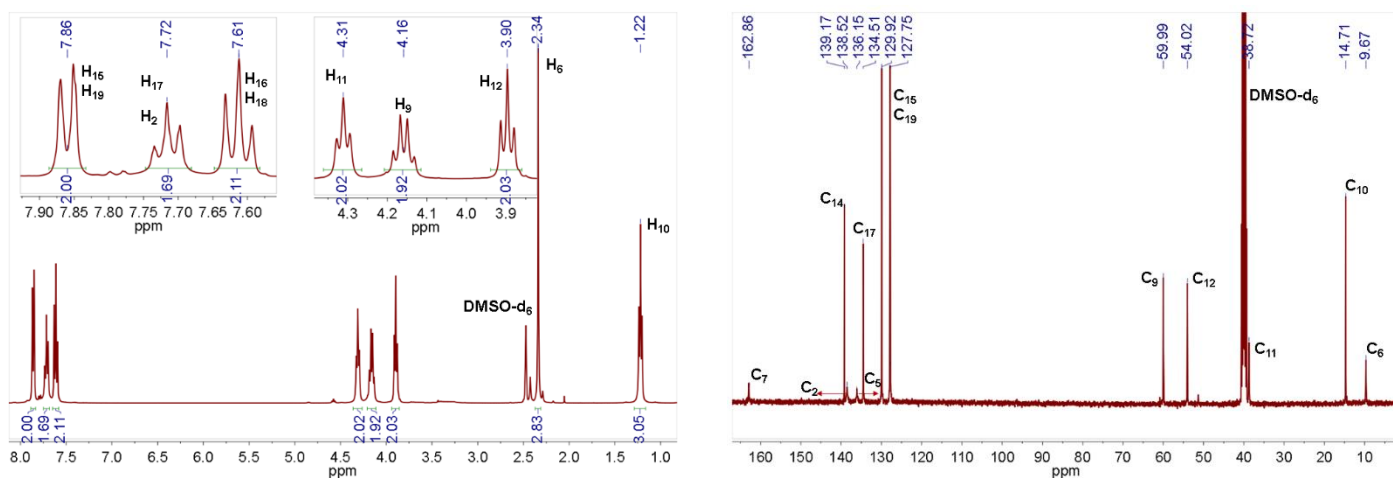


ANEXO II

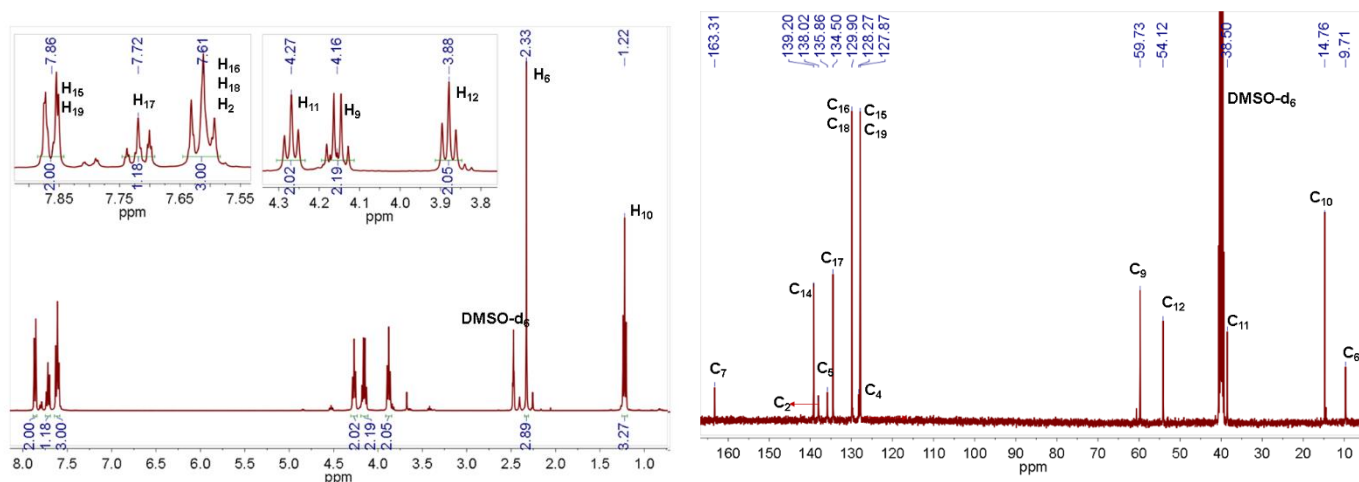
Espectro de resonancia magnética nuclear del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})\text{Br}_2]$ 3.



Espectro de resonancia magnética nuclear del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})_2\text{Cl}_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ 7



Espectro de resonancia magnética nuclear del compuesto $[\text{Zn}(\text{semizco})_3\text{Br}]\text{Br}$ 16



ANEXO III

Datos cristalográficos del ligante semizco

Fórmula empírica	$C_{15}H_{18}N_7O_4S$
Color/ Tamaño del cristal	Incoloros/ 0.420x0.258x0.090 mm
T/ Longitud de onda	298 K/ 0.71073 Å
Sistema cristalino/ Grupo espacial	Triclínico/ $P\bar{1}$
Dimensiones de la celda unidad	a=8.0602(5) Å α =62.218(2)° b=10.2557(7) Å β =80.157(2)° c=10.8564(8) Å γ =84.611(2)
Z/ Volumen	2/ 782.18(9) Å ³
Masa molecular	322.37 g/mol
Densidad (calc)	1.369 mg/cm ³
Coefficiente de absorción	0.226 mm ⁻¹
F(000)	340
Rango de θ para colección de datos	2.245-25.027°
Límite de índices	-9≤h≤9, -12≤k≤12, -12≤l≤12
Reflexiones colectadas/ únicas	18768/ 2760 [R_{int} =0.0685]
Método de refinamiento	Matriz completada en mínimos cuadrados F^2
Datos/ Restricciones/ Parámetros	2760 /146 / 258
Bondad de ajuste (GOOF) en F^2	1.054
Índice R final	R= 0.0733, wR2=0.0976
Dpmax/Dpmin	0.147/ -0.236 e.Å ⁻³

Distancias de enlace

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
N(1)-C(2)	1.360(3)	S(13)-C(14)	1.754(2)	C(9)-H(21A)	0.97
N(1)-C(5)	1.364(3)	C(14)-C(19)	1.380(3)	C(9)-H(21B)	0.97
N(1)-C(11)	1.462(3)	C(14)-C(15)	1.383(3)	C(10)-H(22A)	0.96
C(2)-N(3)	1.299(3)	C(15)-C(16)	1.375(3)	C(10)-H(22B)	0.96
C(2)-H(2)	0.93	C(15)-H(15)	0.93	C(10)-H(22C)	0.96
N(3)-C(4)	1.379(3)	C(16)-C(17)	1.370(4)	C(7A)-O(19A)	1.14(2)
C(4)-C(12)	1.36(2)	C(16)-H(16)	0.93	C(7A)-O(18A)	1.23(3)
C(4)-C(5)	1.368(3)	C(17)-C(18)	1.366(4)	O(8A)-C(21A)	1.435(11)
C(4)-C(7A)	1.551(18)	C(17)-H(17)	0.93	C(20A)-H(20D)	0.96
C(5)-C(6A)	1.408(19)	C(18)-C(19)	1.378(3)	C(20A)-H(20E)	0.96
C(5)-C(20)	1.57(2)	C(18)-H(19A)	0.93	C(20A)-H(20F)	0.96
C(11)-C(12)	1.522(3)	C(18)-H(19B)	0.93	C(21A)-C(22A)	1.46(2)
C(11)-H(11A)	0.97	C(19)-O(20)	1.22(4)	C(21A)-H(21C)	0.97
C(11)-H(11B)	0.97	C(19)-O(8)	1.58(3)	C(21A)-H(21D)	0.97
C(12)-S(13)	1.761(2)	O(8)-C(9)	1.461(13)	C(22A)-H(22D)	0.96
C(12)-H(12A)	0.97	C(6)-H(6A)	0.96	C(22A)-H(22E)	0.96
C(12)-H(12B)	0.97	C(6)-H(6B)	0.96	C(22A)-H(22F)	0.96
S(13)-O(21)	1.4371(15)	C(6)-H(6C)	0.96	C(9)-C(10)	1.51(2)

Ángulos de enlace

Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
C(2)-N(1)-C(5)	106.71(19)	C(6)-C(7)-H(7A)	108.1
C(2)-N(1)-C(6)	125.7(2)	S(8)-C(7)-H(7A)	108.1
C(5)-N(1)-C(6)	127.49(19)	C(6)-C(7)-H(7B)	108.1
N(3)-C(2)-N(1)	113.1(2)	S(8)-C(7)-H(7B)	108.1
N(3)-C(2)-H(2)	123.4	H(7A)-C(7)-H(7B)	107.3
N(1)-C(2)-H(2)	123.4	O(9)-S(8)-O(10)	118.32(10)
C(2)-N(3)-C(4)	103.9(2)	O(9)-S(8)-C(11)	108.64(10)
C(17)-C(4)-C(5)	134.1(10)	O(10)-S(8)-C(11)	107.59(10)
C(17)-C(4)-N(3)	114.6(10)	O(9)-S(8)-C(7)	106.35(10)
C(5)-C(4)-N(3)	111.2(2)	O(10)-S(8)-C(7)	108.51(11)
C(5)-C(4)-C(17A)	126.6(9)	C(11)-S(8)-C(7)	106.91(10)
N(3)-C(4)-C(17A)	122.2(9)	C(16)-C(11)-C(12)	120.7(2)
N(1)-C(5)-C(4)	105.0(2)	C(16)-C(11)-S(8)	119.20(17)

Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
N(1)-C(5)-C(20A)	121.5(5)	C(12)-C(11)-S(8)	120.14(18)
C(4)-C(5)-C(20A)	133.5(5)	C(13)-C(12)-C(11)	119.0(2)
N(1)-C(5)-C(20)	123.2(7)	C(13)-C(12)-H(12)	120.5
C(4)-C(5)-C(20)	131.7(7)	C(11)-C(12)-H(12)	120.5
N(1)-C(6)-C(7)	114.59(19)	C(14)-C(13)-C(12)	120.2(3)
N(1)-C(6)-H(6A)	108.6	C(14)-C(13)-H(13)	119.9
C(7)-C(6)-H(6A)	108.6	C(12)-C(13)-H(13)	119.9
N(1)-C(6)-H(6B)	108.6	C(15)-C(14)-C(13)	120.8(3)
C(7)-C(6)-H(6B)	108.6	C(15)-C(14)-H(14)	119.6
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.6	C(13)-C(14)-H(14)	119.6
C(6)-C(7)-S(8)	116.69(17)	C(14)-C(15)-C(16)	119.9(3)
C(14)-C(15)-H(15)	120.1	C(21)-C(22)-H(22C)	109.5
C(16)-C(15)-H(15)	120.1	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5
C(15)-C(16)-C(11)	119.4(2)	H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5
C(15)-C(16)-H(16)	120.3	O(19A)-C(17A)-O(18A)	124.1(19)
C(11)-C(16)-H(16)	120.3	O(19A)-C(17A)-C(4)	114.3(18)
O(18)-C(17)-C(4)	132(2)	O(18A)-C(17A)-C(4)	117.8(19)
O(18)-C(17)-O(19)	115(2)	C(17A)-O(19A)-C(21A)	111.8(13)
C(4)-C(17)-O(19)	109.5(18)	C(5)-C(20A)-H(20D)	109.5
C(21)-O(19)-C(17)	123.8(13)	C(5)-C(20A)-H(20E)	109.5
C(5)-C(20)-H(20A)	109.5	H(20D)-C(20A)-H(20E)	109.5
C(5)-C(20)-H(20B)	109.5	C(5)-C(20A)-H(20F)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5	H(20D)-C(20A)-H(20F)	109.5
C(5)-C(20)-H(20C)	109.5	H(20E)-C(20A)-H(20F)	109.5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5	O(19A)-C(21A)-C(22A)	104.1(10)
H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5	O(19A)-C(21A)-H(21C)	110.9
O(19)-C(21)-C(22)	113.2(11)	C(22A)-C(21A)-H(21C)	110.9
O(19)-C(21)-H(21A)	108.9	O(19A)-C(21A)-H(21D)	110.9
C(22)-C(21)-H(21A)	108.9	C(22A)-C(21A)-H(21D)	110.9
O(19)-C(21)-H(21B)	108.9	H(21C)-C(21A)-H(21D)	108.9
C(22)-C(21)-H(21B)	108.9	C(21A)-C(22A)-H(22D)	109.5
H(21A)-C(21)-H(21B)	107.8	C(21A)-C(22A)-H(22E)	109.5
C(21)-C(22)-H(22A)	109.5	H(22D)-C(22A)-H(22E)	109.5
C(21)-C(22)-H(22B)	109.5	C(21A)-C(22A)-H(22F)	109.5
H(22A)-C(22)-H(22B)	109.5	H(22D)-C(22A)-H(22F)	109.5

Datos cristalográficos del compuesto [Co(semizco)₂Cl₂]-2CH₃CN

Fórmula empírica	C ₃₄ H ₄₂ Cl ₂ CoN ₆ O ₈ S ₂
Color/ Tamaño del cristal	Azul/ 0.25x0.13x0.07mm
T/ Longitud de onda	130 K/0.71073Å
Sistema cristalino/ Grupo espacial	Triclinico/ P-1
Dimensiones de la celda unidad	a = 11.4341(9) Å α=91.178(6)° b = 14.2976(11) Å β=109.852(7)° c = 14.4656(10) Å γ=110.365(7)
Z/ Volumen	2/ 2059.3(3) Å ³
Masa molecular	917.55 g/mol
Densidad (calc)	1.382 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.702mm ⁻¹
F(000)	930
Rango de θ para colección de datos	6.938-59.036°
Límite de índices	-15≤h≤15, -17≤k≤18, -18≤l≤20
Reflexiones colectadas/ únicas	27570/ 9861[R _{int} =0.0637, R _{sigma} =0.1784]
Método de refinamiento	Matriz completada en mínimos cuadrados F ²
Datos/ Restricciones/ Parámetros	9861 / 0 / 484
Bondad de ajuste (GOOF) en F²	1.084
Índice R final	R= 0.1153, wR2=0.1198
Dpmax/Dpmin	0.69/ -0.48 e.Å ⁻³

Distancias de enlace

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Co1 N3A	2.026(3)	O8 C9	1.461(4)	C14 C15	1.387(4)
Co1 N3	2.034(3)	O8A C7A	1.336(4)	C14 C19	1.388(4)
Co1 Cl2	2.2982(9)	O8A C9A	1.459(4)	C4 C5	1.371(4)
Co1 Cl1	2.3144(10)	O20 C7	1.208(4)	C4 C7	1.449(4)
S13 O21	1.437(2)	N3 C2	1.311(4)	C5 C6	1.487(4)
S13 O22	1.446(2)	N3 C4	1.393(4)	C4A C5A	1.369(4)
S13 C14	1.764(3)	N3A C2A	1.308(4)	C4A C7A	1.455(4)
S13 C12	1.772(3)	N3A C4A	1.402(4)	C19 C18	1.385(4)
S13A O22A	1.436(2)	N1 C2	1.356(4)	C11 C12	1.519(4)
S13A O21A	1.442(3)	N1 C5	1.380(4)	C5A C6A	1.487(4)
S13A C14A	1.766(4)	N1 C11	1.473(4)	C15 C16	1.387(4)
S13A C12A	1.784(3)	N1A C2A	1.356(4)	C12A C11A	1.523(4)
O20A C7A	1.216(4)	N1A C5A	1.382(4)	C18 C17	1.372(5)
O8 C7	1.342(4)	N1A C11A	1.460(4)	C17 C16	1.400(4)
C14A C19A	1.378(5)	C9A C10A	1.497(6)	C18A C17A	1.365(8)
C14A C15A	1.388(6)	C15A C16A	1.391(6)	C01C N01F	1.119(5)
N013 C01A	1.091(6)	C19A C18A	1.393(6)	C01C C01G	1.448(6)
C9 C10	1.498(5)	C01A C01H	1.446(8)	C16A C17A	1.379(7)

Ángulos de enlace

Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
N3A Co1 N3	134.10(10)	N3 C2 N1	111.6(3)
N3A Co1 Cl2	100.58(8)	N3A C2A N1A	111.7(3)
N3 Co1 Cl2	104.78(7)	C4 C5 N1	105.0(3)
N3A Co1 Cl1	106.97(8)	C4 C5 C6	132.3(3)
N3 Co1 Cl1	100.85(8)	N1 C5 C6	122.5(3)
Cl2 Co1 Cl1	107.75(3)	C5A C4A N3A	110.1(3)
O21 S13 O22	118.19(15)	C5A C4A C7A	128.7(3)
O21 S13 C14	107.81(14)	N3A C4A C7A	121.2(3)
O22 S13 C14	108.38(14)	C18 C19 C14	119.2(3)
O21 S13 C12	108.51(15)	N1 C11 C12	114.1(2)
O22 S13 C12	106.51(14)	C4A C5A N1A	104.9(3)
C14 S13 C12	106.92(15)	C4A C5A C6A	132.3(3)
O22A S13A O21A	117.66(16)	N1A C5A C6A	122.6(3)
O22A S13A C14A	109.93(15)	C16 C15 C14	119.1(3)
O21A S13A C14A	108.36(18)	C11A C12A S13A	112.7(2)
O22A S13A C12A	107.59(15)	C11 C12 S13	111.7(2)
O21A S13A C12A	109.73(15)	O20A C7A O8A	124.9(3)
C14A S13A C12A	102.51(16)	O20A C7A C4A	124.4(3)
C7 O8 C9	117.1(3)	O8A C7A C4A	110.7(3)
C7A O8A C9A	116.9(3)	C17 C18 C19	120.3(3)
C2 N3 C4	105.4(3)	O20 C7 O8	124.0(3)
C2 N3 Co1	126.7(2)	O20 C7 C4	122.9(3)
C4 N3 Co1	127.0(2)	O8 C7 C4	113.1(3)
C2A N3A C4A	105.3(3)	N1A C11A C12A	113.2(3)
C2A N3A Co1	124.2(2)	C18 C17 C16	120.6(3)
C4A N3A Co1	130.5(2)	C15 C16 C17	119.5(3)
C2 N1 C5	107.9(3)	C19A C14A C15A	121.3(4)
C2 N1 C11	124.7(3)	C19A C14A S13A	119.5(4)
C5 N1 C11	127.4(3)	C15A C14A S13A	119.2(3)
C2A N1A C5A	108.1(3)	O8 C9 C10	107.2(3)
C2A N1A C11A	124.9(3)	O8A C9A C10A	110.6(3)
C5A N1A C11A	127.0(3)	C14A C15A C16A	119.1(4)
C15 C14 C19	121.3(3)	C14A C19A C18A	118.7(5)
C15 C14 S13	121.0(2)	N013 C01A C01H	175.7(7)
C19 C14 S13	117.6(2)	C17A C18A C19A	120.3(5)
C5 C4 N3	110.1(3)	N01F C01C C01G	178.5(7)
C5 C4 C7	132.7(3)	C17A C16A C15A	119.4(5)
N3 C4 C7	117.2(3)	C18A C17A C16A	121.1(5)

Datos cristalográficos del compuesto [Co(semizco)₂Br₂]-2CH₃CN

Fórmula empírica	C ₃₂ H ₃₈ Br ₂ CoN ₆ O ₈ S ₂
Color/ Tamaño del cristal	Azul/ 0.42x0.27x0.12mm
T/ Longitud de onda	130 K/0.71073Å
Sistema cristalino/ Grupo espacial	Triclínico/ P-1
Dimensiones de la celda unidad	a=9.0550(5) Å α=85.113(5)° b=11.5276(7) Å β=87.241(5)° c=19.6145(11) Å γ=70.703(5)
Z/ Volumen	2/ 1924.9(2) Å ³
Masa molecular	917.55 g/mol
Densidad (calc)	1.583 g/cm ³
Coefficiente de absorción	2.685mm ⁻¹
F(000)	930
Rango de θ para colección de datos	6.97-58.892°
Límite de índices	-12≤h≤12, -15≤k≤15, -25≤l≤26
Reflexiones colectadas/ únicas	25577/ 9351[R _{int} =0.0340, R _{sigma} =0.0340]
Método de refinamiento	Matriz completada en mínimos cuadrados F ²
Datos/ Restricciones/ Parámetros	9351 / 0 / 466
Bondad de ajuste (GOOF) en F²	1.077
Índice R final	R= 0.1010, wR2=0.2214
Dpmax/Dpmin	2.33/ -1.57 e.Å ⁻³

Distancias de enlace

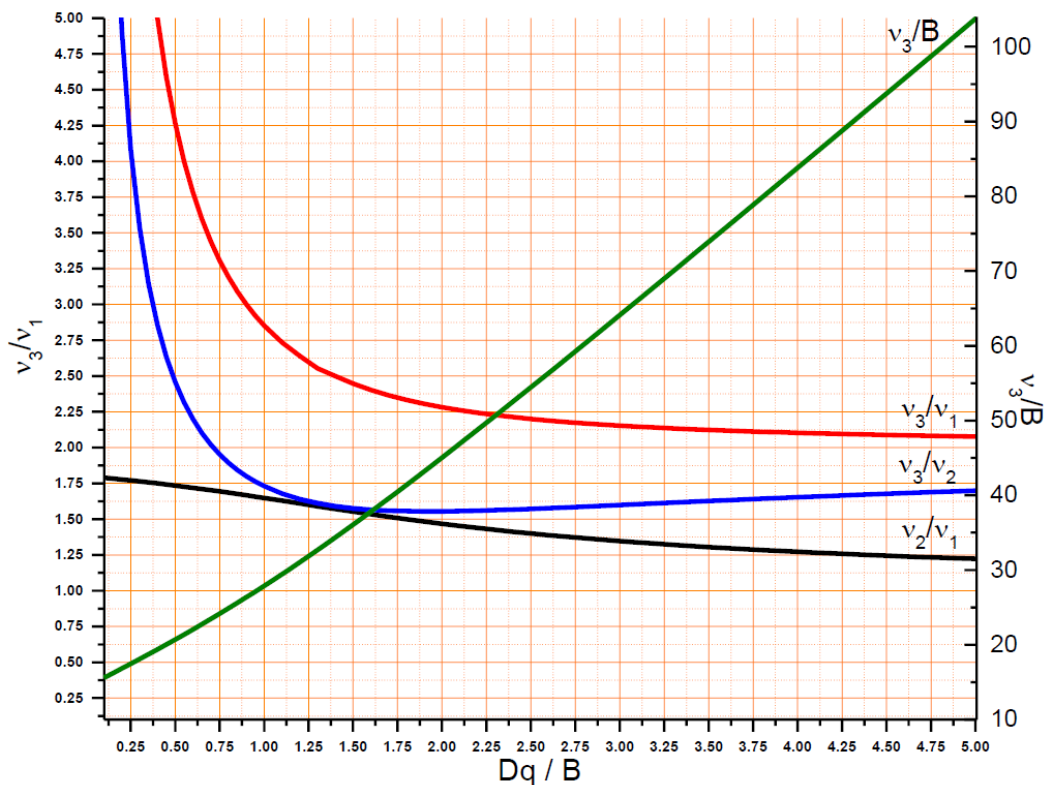
Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Br1-Co1	2.4442(11)	C14A-C15A	1.391(8)	N3-C4	1.388(7)
Br2-Co1	2.4220(11)	C14A-C19A	1.403(8)	N1A-C2A	1.388(7)
Co1-N3A	2.033(5)	C7-C4	1.460(8)	N1A-C5A	1.383(7)
Co1-N3	2.045(5)	C19A-C18A	1.379(9)	N1A-C11A	1.475(7)
S13A-O21A	1.444(4)	C11A-C12A	1.527(8)	N1-C2	1.350(7)
S13A-O22A	1.449(4)	C11-C12	1.522(8)	C5-C6	1.485(8)
S13A-C14A	1.764(6)	C4-C5	1.384(8)	C18A-C17A	1.403(10)
S13A-C12A	1.788(5)	C15A-C16A	1.389(9)	C14-C15	1.373(12)
S13-O21	1.437(5)	O8-C9	1.447(8)	C14-C19	1.401(11)
S13-O22	1.441(5)	C15A-C16A	1.389(9)	N012-C019	1.141(12)
S13-C14	1.751(7)	O8-C9	1.447(8)	C16A-C17A	1.377(10)
S13-C12	1.770(6)	O20A-C7A	1.200(7)	N014-C01A	1.123(11)
O8-C7	1.338(7)	O20-C7	1.207(7)	C017-C01A	1.465(11)
N1-C5	1.386(8)	N3A-C2A	1.318(7)	C19-C18	1.374(13)
N1-C11	1.465(7)	N3A-C4A	1.384(7)	C019-C01B	1.449(13)
C4A-C5A	1.360(8)	O8A-C7A	1.335(7)	C15-C16	1.392(14)
C4A-C7A	1.474(8)	O8A-C9A	1.449(7)	C18-C17	1.383(18)
C5A-C6A	1.493(8)	N3-C2	1.309(8)	C16-C17	1.379(19)

Ángulos de enlace

Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
N3ACo1 N3	139.20(19)	O20A C7A O8A	111.4(5)
N3A Co1 Br2	102.22(14)	O20A C7A C4A	122.6(5)
N3 Co1 Br2	102.22(14)	O8A C7A C4A	112.6(5)
N3A Co1 Br1	98.16(13)	C4A C5A N1A	104.4(5)
N3 Co1 Br1	105.99(15)	C4A C5A C6A	132.8(5)
Br2 Co1 Br1	109.96(4)	N1A C5A C6A	122.7(5)
O21A S13A O22A	117.9(3)	C15A C14A C19A	121.8(6)
O21A S13A C14A	107.8(3)	C15A C14A S13A	118.2(4)
O22A S13A C14A	108.7(3)	C19A C14A S13A	119.8(4)
O21A S13A C12A	109.2(3)	O20 C7 O8	124.3(6)
O22A S13A C12A	106.9(3)	O20 C7 C4	124.6(5)
C14A S13A C12A	105.8(3)	O8 C7 C4	111.1(5)
O21 S13 O22	118.3(3)	C18A C19A C14A	118.7(6)
O21 S13 C14	109.4(3)	N1A C11A C12A	113.1(4)
O22 S13 C14	108.5(3)	N1 C11 C12	109.7(5)
O21 S13 C12	108.6(3)	C11A C12A S13A	111.2(4)
O22 S13 C12	106.4(3)	C5 C4 N3	110.1(5)
C14 S13 C12	104.8(3)	C5 C4 C7	127.4(5)
C7 O8 C9	114.9(5)	N3 C4 C7	122.4(5)
C2A N3A C4A	104.9(5)	C16A C15A C14A	118.2(6)
C2A N3A Co1	129.6(4)	C4 C5 N1	104.3(5)
C4A N3A Co1	123.5(4)	C4 C5 C6	131.8(6)
C7A O8A C9A	115.5(5)	N1 C5 C6	123.7(5)
C2 N3 C4	105.6(5)	C11 C12 S13	114.4(4)
C2 N3 Co1	125.2(4)	C19A C18A C17A	120.0(6)
C4 N3 Co1	129.2(4)	C15 C14 C19	122.9(8)
C2A N1A C5A	108.1(5)	C15 C14 S13	117.8(6)
C2A N1A C11A	124.8(5)	C19 C14 S13	119.2(6)
C5A N1A C11A	127.1(5)	C17A C16A C15A	121.0(6)
C2 N1 C5	108.1(5)	C16A C17A C18A	120.2(6)
C2 N1 C11	125.8(5)	C18 C19 C14	117.8(9)
C5 N1 C11	125.9(5)	N012 C019 C01B	178.9(9)
C5A C4A N3A	111.2(5)	N014 C01A C017	179.5(10)
C5A C4A C7A	132.8(5)	C14 C15 C16	118.8(10)
N3A C4A C7A	115.9(5)	C19 C18 C17	119.4(10)
N3 C2 N1	111.9(5)	C17 C16 C15	118.3(11)
N3A C2A N1A	111.4(5)	C16 C17 C18	122.7(9)

ANEXO IV

Cálculo de transiciones electrónicas



Gráfica 1. Variación de las relaciones v_3/v_1 , v_2/v_1 , v_3/v_2 y v_3/B con Dq/B para iones metálicos con estado basal nA_{2g} .

➤ **[Co(semizco)₂Cl₂]-MeOH 5**

$$v_3 = 15580 \text{ cm}^{-1}$$

$$v_2 = 7136 \text{ cm}^{-1}$$

$$v_3/v_2 = 2.18$$

De la gráfica 1 se obtiene:

$$v_3/B = 22.69$$

$$Dq/B = 0.6$$

De los valores anteriores se obtiene:

$$B = v_3/22.69$$

$$B = 686.6$$

$$Dq = B \cdot 0.6$$

$$Dq = 412.0$$

Por lo tanto: $10Dq = v_1 = 4120 \text{ cm}^{-1}$

➤ **[Co(semizco)₂Br₂]-MeOH 6**

$$v_3 = 15700 \text{ cm}^{-1}$$

$$v_2 = 6290 \text{ cm}^{-1}$$

$$v_3/v_2 = 2.49$$

De la gráfica 1 se obtiene:

$$v_3/B = 21.32$$

$$Dq/B = 0.5$$

De los valores anteriores se obtiene:

$$B = v_3/21.32$$

$$B = 736.39$$

$$Dq = B \cdot 0.5$$

$$Dq = 368.19$$

Por lo tanto: $10Dq = v_1 = 3682 \text{ cm}^{-1}$

➤ [Co(semizco)₃Cl]Cl **13**

$$\nu_3 = 16950 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_2 = 7120 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_3/\nu_2 = 2.38$$

De la gráfica 1 se obtiene:

$$\nu_3/B = 22.00$$

$$Dq/B = 0.55$$

De los valores anteriores se obtiene: $B = \nu_3/22.00$

$$B = 770.45$$

$$Dq = B * 0.55$$

$$Dq = 423.75$$

Por lo tanto: $10Dq = \nu_1 = 4237 \text{ cm}^{-1}$

➤ [Co(semizco)₃Br]Br **14**

$$\nu_3 = 16050 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_2 = 7040 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_3/\nu_2 = 2.28$$

De la gráfica 1 se obtiene:

$$\nu_3/B = 21.69$$

$$Dq/B = 0.6$$

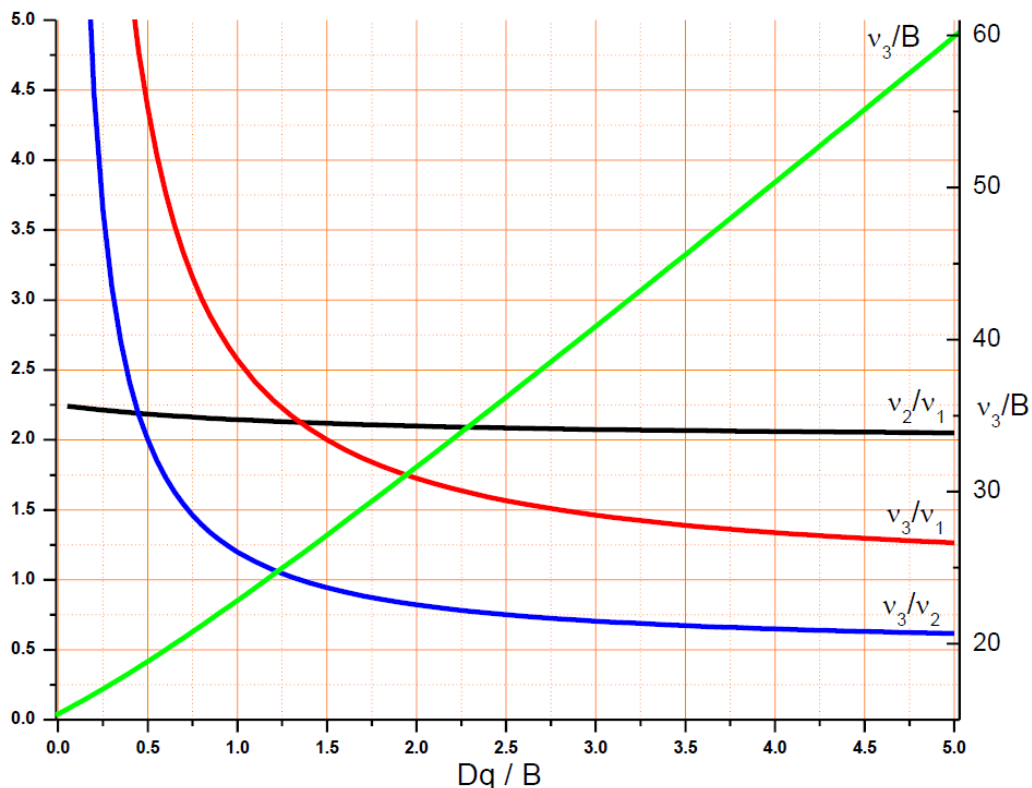
De los valores anteriores se obtiene: $B = \nu_3/21.69$

$$B = 707.36$$

$$Dq = B * 0.6$$

$$Dq = 424.41$$

Por lo tanto: $10Dq = \nu_1 = 4244 \text{ cm}^{-1}$



Gráfica 2. Variación de las relaciones ν_3/ν_1 , ν_2/ν_1 , ν_3/ν_2 y ν_3/B con Dq/B para iones metálicos con estado basal ${}^nT_{1g}$.

➤ [Co(semizco)₂(H₂O)₂](NO₃)₂·H₂O **12**

$$\nu_3 = 18700 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_1 = 8200 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_3/\nu_1 = 2.28$$

De la gráfica 2 se obtiene:

$$\nu_3/\nu_2 = 1.071$$

$$\nu_2 = \nu_3/1.071$$

Por lo tanto:

$$\nu_2 = 17460 \text{ cm}^{-1}$$

➤ [Co(semizco)₃](NO₃)₂ **17**

$$\nu_3 = 18330 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_1 = 7930 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu_3/\nu_1 = 2.31$$

De la gráfica 2 se obtiene:

$$\nu_3/\nu_2 = 1.081$$

$$\nu_2 = \nu_3/1.081$$

Por lo tanto:

$$\nu_2 = 17115 \text{ cm}^{-1}$$

Estos cálculos se realizaron de acuerdo a lo reportado por:

Lever A. B. P. J. Chem. 1968, **4**, 711-712.