



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Estudio estructural y espectroscópico de compuestos de coordinación de cobre(II) y derivados de 5-nitroimidazoles

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. WALTER GERARDO FUGAROLAS GÓMEZ

DRA. NORÁH YOLANDA BARBA BEHRENS

FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

MIEMBROS DEL JURADO

Presidente: Dr. Ronan Marie Le Lagadec

Vocal: Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez

Vocal: Dr. José Guadalupe López Cortés

Vocal: Dra. Laura María Gasque Silva

Secretario: Dra. María Elena Bravo Gómez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio 211, Departamento de Química Inorgánica

Estudios de Posgrado

Facultad de Química, UNAM

Dra. Noráh Y. Barba Behrens
Asesor

Q. Walter G. Fugarolas Gómez
Sustentante

***Para mi mamá Erika,
quien ha sido mi guía y mi apoyo
en todo momento desde el día que nací***

Agradecimientos

A la Doctora Noráh Barba, que sin su guía, sus consejos y su apoyo no se habría concluido este proyecto. Además le agradezco por la infinita paciencia que me ha tenido a pesar de mis equivocaciones. Por último, le agradezco por siempre impulsarme a seguir adelante y por su apoyo incondicional.

A la Bióloga Patricia Fierro, quien siempre tiene la disposición de ayudarnos en cualquier asunto y a resolver los problemas que surgen en el laboratorio.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y en particular a la Facultad de Química por darme la oportunidad de desarrollarme de manera profesional y personal.

Se agradece al CONACyT por la beca otorgada para la realización de los estudios de maestría, No. de CVU: 912170.

Al proyecto DGAPA IN223219 y PAIP 5000-9035 por el apoyo para el desarrollo y conclusión de este proyecto.

Se agradece al Programa de Apoyo a los Estudiantes de Posgrado (PAEP) por el apoyo brindado para participar en el 9º Encuentro de Química Inorgánica (EQI) el cual se llevó a cabo del 25 al 28 de junio de 2019.

A los miembros del jurado Dr. Ronan M. Le Lagadec, Dr. José Guadalupe Alvarado Rodríguez, Dr José Guadalupe López Cortés, Dra. Laura María Gasque Silva y Dra. María Elena Bravo Gómez por el tiempo invertido en la revisión de este trabajo y sus aportaciones para mejorarlo.

A mi familia que siempre han sido un apoyo en mi vida. Mis abuelos Lourdes y Carlos quienes nos apoyan siempre se ha necesitado. Mi hermana y mi sobrina, que siempre nos sabemos reír hasta en los peores momentos. Y a mi mamá que sin falta siempre ha estado para apoyarme.

A mis mejores amigos Erick y Migue quienes, a pesar de la distancia, siempre están ahí para escucharme, brindarme un consejo o simplemente charlar.

A mis amigos con quienes convivo a diario Rubí, León, Irvin y Rodrigo, por todas las aventuras y buenos momentos que hemos pasado juntos.

A mis queridos amigos Rito, Naranjo y Poncho por su gran amistad a través de los años.

A mis amigos Rodrigo, Chucho, Richo, Edgar, Moni, Rafa, Gio y Alex, que aunque no nos vemos muy seguido están ahí para divertirnos y apoyarnos.

A Naytzé Ortiz Pastrana por su ayuda en la obtención y resolución de las estructuras de rayos X .

A la Unidad de Investigación Preclínica (UNIPREC) y a la M. en C. Isabel Gracia Mora por el apoyo en el desarrollo de las pruebas antiproliferativas.

A la Q. Marisela Gutiérrez, a la M. en C. Nayeli Balbiaux, al Q. Victor Lemus y al Dr. Marcos Flores por su apoyo en los análisis realizados en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria (USAII).

Contenido

Miembros del jurado.....	i
Agradecimientos	iii
Contenido	v
1. Introducción	1
1.1. Nitroimidazoles	2
1.1.1. Actividad biológica de los nitroimidazoles	3
1.1.2. Usos y mecanismo de acción de los nitroimidazoles	5
1.2. Compuestos de coordinación como fármacos	7
1.3. Interacciones no covalentes	8
2. Antecedentes	11
2.1. Compuestos de coordinación con 5-nitroimidazoles.....	12
2.1.1. Compuestos de coordinación con tinidazol	12
2.1.2. Compuestos de coordinación con metronidazol.....	17
2.1.3. Compuestos de coordinación con secnidazol	18
3. Hipótesis y Objetivos	20
3.1. Hipótesis	21
3.2. Objetivo general	21
3.3. Objetivos particulares.....	21
4. Desarrollo experimental	22
4.1. Reactivos	23
4.2. Instrumentación	23
4.3. Metodología	24
4.3.1. Extracción del Secnidazol.....	24
4.3.2. Síntesis de los compuestos de coordinación	24
4.3.3. Síntesis Solvotermal	26
4.3.4. Actividad antiproliferativa	27
5. Resultados y Discusión.....	28
5.1. Espectroscopía de infrarrojo	29
Infrarrojo medio.....	29
Infrarrojo lejano	31

5.2. Espectroscopía electrónica	34
Espectroscopía electrónica en estado solido	34
Espectroscopía electrónica en disolución	36
5.3. Resonancia paramagnética electrónica.....	38
5.4. Difracción de rayos X	39
5.4.1. Estructuras de difracción de rayos X de los compuestos [Cu(dmz) ₂ Cl ₂](1) y [Cu(dmz) ₂ Br ₂](2)	40
5.4.2. Estructura de difracción de rayos X de [Cu(mnz) ₂ Br ₂](5)	45
5.4.3. Estructura de difracción de rayos X de [Cu(snz) ₂ Cl ₂](8).....	48
5.4.4. Análisis comparativo de las estructuras de difracción de rayos X	51
5.5. Actividad antiproliferativa	54
6. Conclusiones	55
7. Referencias.....	57
8. Anexos.....	63
8.1. Datos cristalográficos	63

1. Introducción

1.1. Nitroimidazoles

Los imidazoles son anillos heterocíclicos aromáticos conformados por tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno, su aromaticidad se debe a que los orbitales p de los cinco átomos se encuentran perpendiculares y contienen, en total, seis electrones para formar una nube de electrones π . Cada nitrógeno presenta una naturaleza diferente ya que el par libre del N1 forma parte del sistema aromático dándole un carácter de amina aromática, mientras que el par libre del N3 se encuentra fuera de la nube, dándole un carácter de imina, como se aprecia en la figura 1.1. Estos nitrógenos pueden intercambiar su naturaleza debido al equilibrio tautomérico prototrópico que poseen.

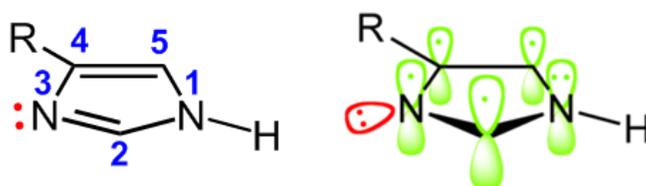


Figura 1.1: Representación de los electrones π (verde) y un par libre (rojo) en el imidazol

El N3 presenta un carácter nucleofílico debido a su par electrónico disponible, mientras que el N1 puede ser sustituido por una gran variedad de grupos funcionales. Adicionalmente, al ser un anillo aromático puede llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática, como la nitración, en las posiciones 2, 4 o 5 del imidazol^[1], figura 1.2.

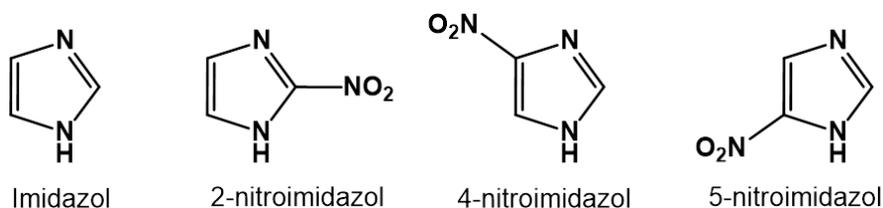
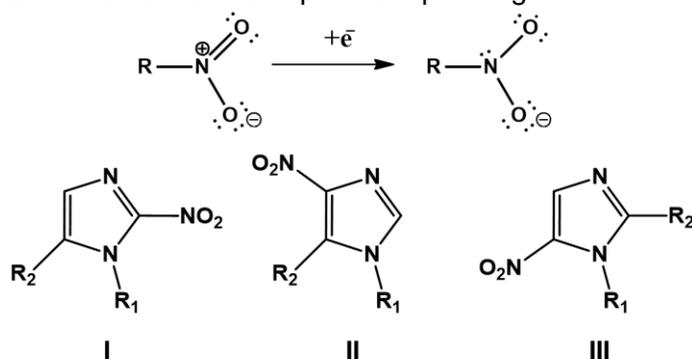


Figura 1.2: Estructura del imidazol y sus derivados nitroimidazoles

La presencia del grupo nitro en el imidazol le confiere propiedades terapéuticas, debido a que estos compuestos son capaces de reducirse y formar nitroradicales con propiedades antiprotozoarias y antibacterianas, tanto en humanos como en animales^[2]. El potencial redox para la reducción de los nitroimidazoles a un nitroradical depende de la posición en la que se encuentra el grupo nitro, así como de los sustituyentes que se encuentran en el N3. Como se observa en la tabla 1.1, los 2-nitroimidazoles presentan los potenciales más positivos seguidos de los 5-nitroimidazoles y finalmente los 4-nitroimidazoles.

Tabla 1.1: Potenciales redox reportados para algunos nitroimidazoles^[3]



Tipo	Nombre	R ₁	R ₂	E (mV)
I	Benznidazol	-CH ₂ CONHCH ₂ Ph	-H	-380
I	Misonidazol	-CH ₂ CHOHCH ₂ OCH ₃	-H	-389
I	Azomicina	-H	-H	-418
III	Nimorazol	-CH ₂ CH ₂ N(C ₄ H ₈ O)	-H	-457
III	Tinidazol	-CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃	-CH ₃	-464
III	Ornidazol	-CH ₂ CH ₂ OHCH ₂ Cl	-CH ₃	-467
III	Dimetridazol	-CH ₃	-CH ₃	-475
III	Metronidazol	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₃	-486
II	-	-CH ₃	-Cl	-517

1.1.1. Actividad biológica de los nitroimidazoles

En 1953 se reportó por primera vez la actividad biológica de un nitroimidazol, el 2-nitroimidazol, la azomicina; este compuesto demostró ser activo ante una gran variedad de bacterias^[4]. Posteriormente, en 1955 investigadores de los laboratorios Rhône-Poulenc, ahora Sanofi, buscaban un tratamiento para la infección de transmisión sexual tricomoniasis, y al probar la azomicina descubrieron una gran actividad antiprotozoaria, por lo que intentaron desarrollar un proceso sintético para obtener el compuesto pero, a pesar de ser una molécula sencilla, su síntesis fue un desafío^[5]. En consecuencia se desarrollaron regioisómeros del 2-nitroimidazol descubriendo así el 1-(β-hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol nombrándolo como metronidazol^[6].

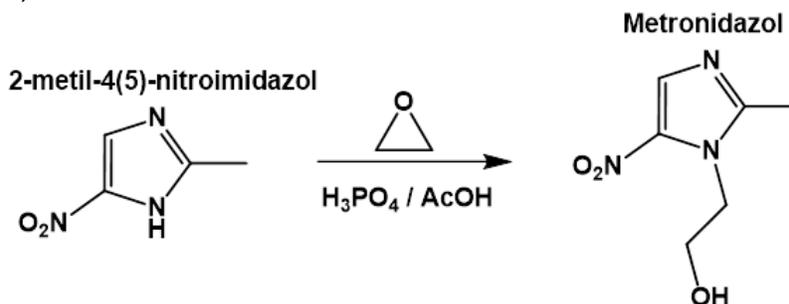


Figura 1.3: Síntesis del metronidazol desarrollada por Rhône-Poulenc

Desde 1959 el metronidazol, vendido bajo el nombre de Flagyl[®], se convirtió en el tratamiento sistémico por excelencia para infecciones causadas por tricomonas, tanto en uso clínico como veterinario, tres años después se descubrió su actividad en bacterias cuando un paciente consumió metronidazol como tratamiento para tricomoniasis y juntamente fue curado de gingivitis, enfermedad causada por diversas bacterias.

Para 1970 el espectro antibiótico del metronidazol se había ampliado al tratamiento de protozoarios como *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, así como para bacterias anaerobias como *Bacteroides fragilis* y *Clostridium difficile*; al final de la década de los 90 se expandió aún más su espectro al ser incluido en un tratamiento combinado contra *Helicobacter pylori*, al igual que demostró ser activo contra *Mycobacterium tuberculosis* durante una fase durmiente del microorganismo^[7,8].

En la actualidad el metronidazol es el único 5-nitroimidazol que se encuentra dentro de la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud^[9]. En México es uno de los medicamentos más utilizados en centros de salud pública^[10].

Debido al gran impacto que presentó el metronidazol en las décadas posteriores a su descubrimiento se desarrolló una segunda generación de 5-nitroimidazoles, como el tinidazol, dimetridazol, secnidazol, ornidazol, nimorazol entre otros, todos los derivados presentaron un espectro similar en actividad antibiótica, por lo que ninguno ha sustituido al metronidazol^[11]; al mismo tiempo se consiguió desarrollar un proceso sintético para el 2-nitroimidazol, dando pie a la síntesis de sus derivados como el benznidazol, el cual es uno de los medicamentos principales en el tratamiento contra el mal de Chagas desde la década de los sesentas.

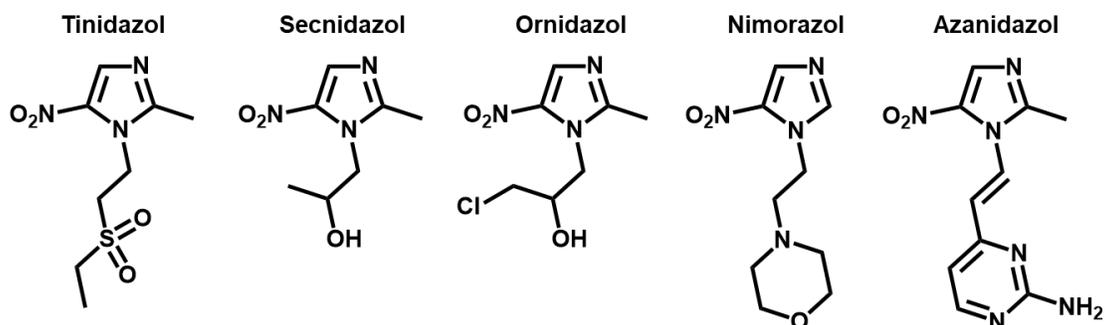


Fig 1.4: Derivados de 5-nitroimidazoles desarrollados posteriormente al metronidazol

1.1.2. Usos y mecanismo de acción de los nitroimidazoles

La importancia del metronidazol y de los nitroimidazoles se debe a que son antibióticos de amplio espectro, siendo utilizados en seres humanos y animales contra bacterias gram negativas, gram positivas, micobacterias, hongos y una gran variedad de protozoarios de distintos filos. Actualmente, los 5-nitroimidazoles se utilizan contra los siguientes agentes patógenos:

Bacterias gram positivas: *Clostridium spp.*^[12,13], *C. perfringens*^[12,13], *C. difficile*^[12,13], *Eubacterium*^[13], *Peptococcus*^[12,13] y *Peptostreptococcus*^[12,13]

Bacterias gram negativas: *Bacteroides fragilis*^[12,13], *B. distasonis*^[12,13], *B. ovatus*^[12], *B. thetaiotaomicron*^[10,13], *B. vulgatus*^[10,13], *P. oralis*^[13], *P. disiens*^[13], *P. intermedia*^[14], *Fusobacterium*^[12], *P. melaninogenica*^[13], *Porphyromonas*^[14], *Veillonella*^[12-14] y *Helicobacter pylori*^[15]

Protozoarios: *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Leishmania spp.*, *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma brucei*^[6-8,11]

Microesporidio: *Nosema apis*, *Nosema bombycis*^[16]

El amplio espectro de acción de los nitroimidazoles es atribuido a su mecanismo de acción; los nitroimidazoles son un profármaco, por lo que requieren una activación del grupo nitro dentro del microorganismo, y los principales pasos del mecanismo de acción son los siguientes^[2,8,11]:

- i) La molécula entra a la célula por medio de difusión pasiva
- ii) El grupo nitro es reducido a un anión radical
- iii) El radical interactúa con proteínas o ADN

El paso clave de la activación es la reducción del grupo nitro en un radical anión, se ha propuesto que esta reacción se lleva a cabo por medio de la enzima piruvato ferredoxin oxidoreductasa (PFOR)^[17], sin embargo, se ha demostrado que es posible que otras enzimas de tipo tiorredoxinas^[18] y nitroreductasas^[19] también puedan activar al nitroimidazol.

La bioactivación se debe de llevar a cabo en condiciones anaerobias, debido a que el nitro radical formado reacciona rápidamente con el O₂ regresando a la forma inactiva del fármaco^[2,11].

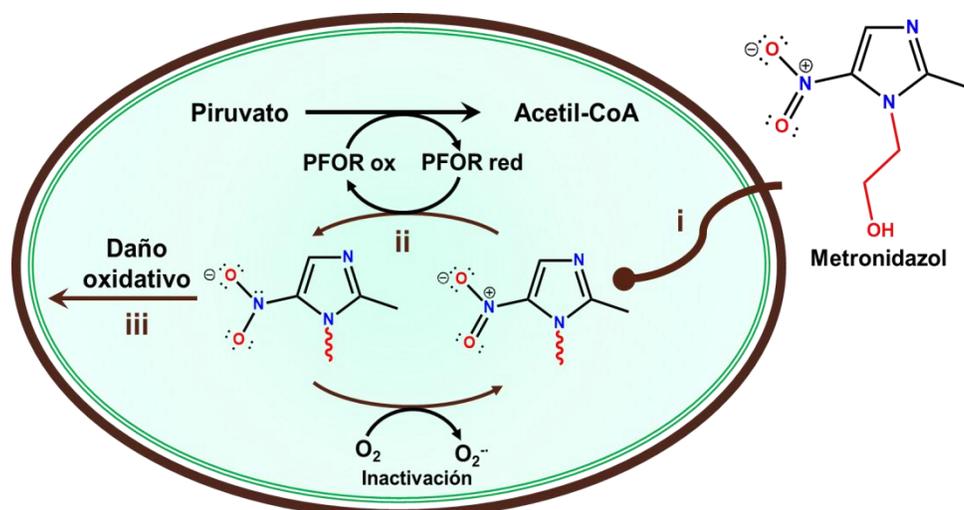


Figura 1.5: Mecanismo de acción propuesto para los nitroimidazoles con 3 pasos principales para generar un efecto biológico: **i)** Introducción del nitroimidazol por medio de difusión pasiva **ii)** Bioactivación del nitroimidazol por medio de nitroreductasas (piruvato ferredoxinoxidoreductasa) **iii)** Daño oxidativo a diferentes dianas.

Se ha discutido la relevancia del grupo nitro y de su activación para generar su actividad biológica; sin embargo, cabe recalcar que los sustituyentes en la posición 1 del imidazol también desempeñan un papel importante ya que modifican el espectro de actividad del compuesto, así como su farmacocinética^[20]. Algunas propiedades farmacocinéticas en las que se observa la influencia del sustituyente en la posición 1 son: el tiempo de vida media dentro del cuerpo y el volumen de distribución aparente, que es el volumen teórico en el que la concentración de un medicamento en el plasma sanguíneo es igual a la concentración del medicamento en todos los tejidos. Los datos se muestran en la tabla 1.2. Se puede observar que al aumentar la cadena aumenta casi del doble el tiempo de vida media, mientras que el volumen de distribución aparente disminuye.

Tabla 1.2: Datos farmacocinéticos de algunos 5-nitroimidazoles de uso clínico^[20]

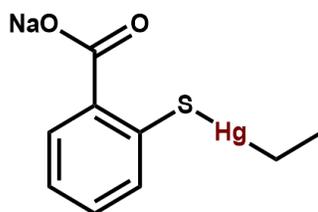
Compuesto	Sustituyente en N1	Volumen de distribución (%)	Vida media (h)
Metronidazol	-CH ₂ CH ₂ OH	83	8
Secnidazol	-CH ₂ CHOHCH ₃	^a	17
Ornidazol	-CH ₂ CHOHCH ₂ Cl	87	14
Tinidazol	-CH ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₂ CH ₃	65	12

^a: el valor no se encuentra reportado en la literatura

1.2. Compuestos de coordinación como fármacos

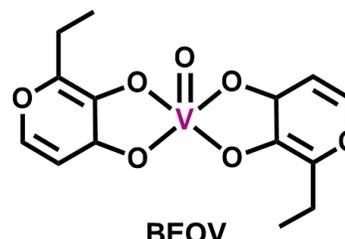
Desde principios del siglo XX se han utilizado compuestos que contienen elementos metálicos o metaloides como medicamentos, siendo las arsfenaminas, compuestos de arsénico descubiertos por Ehrlich y Hata en 1909, los primeros antibióticos usados como un tratamiento sistémico contra una bacteria, *Treponema pallidum* causante de la sífilis^[21]. En años siguientes se descubrieron agentes terapéuticos con centros metálicos como: el argyrol con plata o el tiomerasal con mercurio; sin embargo, el desarrollo de compuestos inorgánicos como agentes terapéuticos inició en 1970 con compuestos de coordinación de platino para el tratamiento sistémico de cáncer. A partir de ese momento los compuestos inorgánicos dentro de la medicina se han ampliado para tratar enfermedades infecciosas causadas por bacterias^[22,23], virus^[23,27,28] o parásitos^[23,24], así como para el tratamiento de enfermedades crónicas como es la diabetes^[24,25], el cáncer^[26] o artritis^[21]. En la figura 1.6 se presentan algunos ejemplos de fármacos que contienen un centro metálico en su estructura.

Agentes antimicrobianos



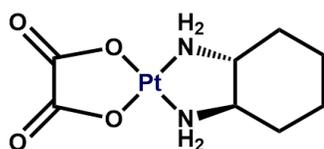
Tiomerasal

Agentes antidiabéticos



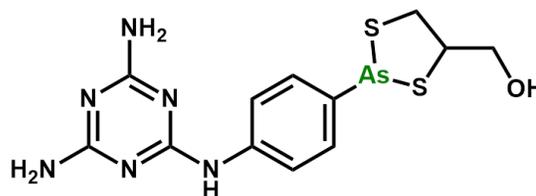
BEOV

Agentes anticancerígenos



Oxaliplatino

Agentes antiparasitarios



Melarsoprol

Figura: 1.6: Ejemplos de compuestos inorgánicos con actividad terapéutica^[22-26]

En la actualidad se ha considerado al cobre como un posible sustituto del platino como un agente con actividad biológica, debido a que los compuestos de coordinación de cobre son capaces de inducir la muerte celular a través de una gran variedad de mecanismos de acción, así como por el hecho de que el cobre presenta una menor toxicidad que el platino debido a las rutas biológicas para regular los niveles de este metal dentro del cuerpo humano^[29].

A la fecha, se han publicado una gran variedad de compuestos de coordinación de cobre(II) capaces de interactuar con el DNA para generar una actividad biológica, la afinidad y selectividad de los compuestos varía de acuerdo a los ligantes coordinados al centro metálico; generalmente se utilizan ligantes quelatos que actúan como intercalantes o moléculas que interactúan con los surcos del DNA por sí mismos, como son las fenantrolinas, terpiridinas, bases de Schiff o ligantes trípodas. Los cambios sutiles en los ligantes y en la geometría del cobre pueden generar cambios radicales, en particular cuando seguido a la unión al DNA se corta la hebra por daño oxidante, donde la orientación del oxidante es crucial. Dada la flexibilidad del Cu^{2+} en su número de coordinación y geometría, en la actualidad no se ha podido desarrollar un modelo que facilite el diseño de nuevos metalofármacos basados en cobre(II), por lo que aún continúa la búsqueda de nuevos compuestos de cobre con actividad biológica.^[30]

1.3. Interacciones no covalentes

Desde su descubrimiento, las interacciones no covalentes o débiles han sido estudiadas debido a las propiedades que les confieren a los compuestos químicos.

Las interacciones más estudiadas son los puentes de hidrógeno, los cuales se llevan a cabo entre un átomo electronegativo, conocido como aceptor (A) y un hidrógeno unido covalentemente a un átomo denominado donador (D). Esta interacción está definida por dos parámetros: las distancias protón aceptor ($\text{H}\cdots\text{A}$) y donador aceptor ($\text{D}\cdots\text{A}$) y el ángulo que se forma entre donador, protón y aceptor ($\text{D}-\text{H}\cdots\text{A}$). Con base en estos parámetros se ha clasificado la fuerza que puede presentar esta interacción^[31].

Tabla 1.3: Clasificación de la interacción puente de hidrógeno^[32]

Parámetros	Fuerza del puente de hidrógeno		
	Fuerte	Moderado	Débil
Distancia $\text{H}\cdots\text{A}$ [Å]	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
Distancia $\text{D}\cdots\text{A}$ [Å]	2.2-2.5	2.5-3.2	3.2-4.0
Ángulo $\text{DH}\cdots\text{A}$ [°]	175-180	130-180	90-150
Energía de enlace (kJ mol^{-1})	60-1200	16-60	<12

También se han estudiado ampliamente las interacciones entre sistemas aromáticos, las cuales pueden llegar a presentar energías de enlace hasta de 50 kJmol^{-1} ; estas interacciones llamadas como apilamientos π se pueden presentar de dos formas: cara...cara y borde...cara. Los apilamientos cara...cara se llevan a cabo entre la deslocalización de ambos sistemas aromáticos, mientras que el apilamiento borde...cara se lleva a cabo entre un protón parcialmente cargado positivamente y la deslocalización del anillo aromático^[32].

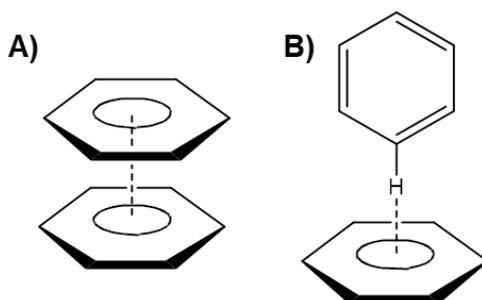


Figura 1.7: Apilamientos π de tipo **A)** Cara-Cara **B)** Borde-Cara

A finales del siglo pasado Egli y colaboradores reportaron la presencia de una nueva interacción débil, al estudiar la estabilidad del ADN-Z el cual presenta un esqueleto en forma de zigzag y giro a la izquierda. Dentro de ésta conformación del ADN el oxígeno de una desoxiribosa se encuentra dirigido hacia una guanina vecina, estabilizando una interacción par libre... π .^[33]

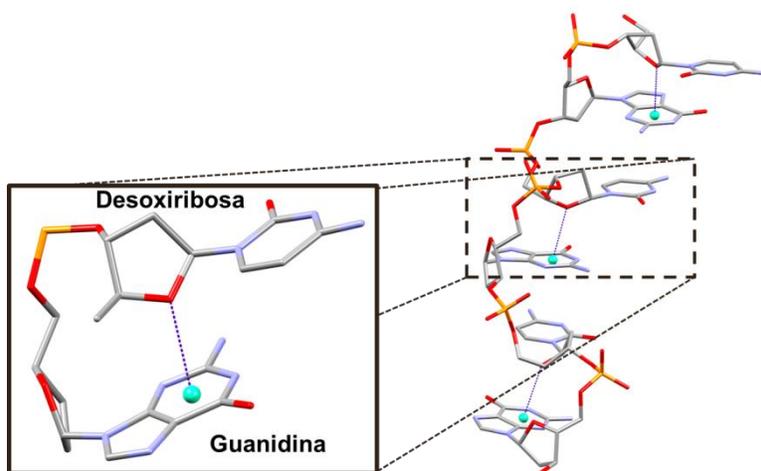


Figura 1.8: Interacción par libre $\text{O}:\cdots\pi$ en la forma Z del DNA^[34]

Este hallazgo sería de relevancia debido a que en los años siguientes se descubrió la importancia que tiene esta interacción en la estabilización de estructuras proteicas y de ácidos nucleicos. Después de una revisión de la base de datos CSD se observó que la interacción par libre $\cdots\pi$ era común tanto en compuestos orgánicos como en compuestos inorgánicos, por lo que se determinaron las características que deben presentar las moléculas en esta interacción. La interacción par libre $\cdots\pi$ se lleva a cabo entre un anillo aromático y un átomo rico en electrones, presentando una distancia máxima de 3.8 Å, mientras que el ángulo que se forma entre el átomo donador, el centroide del anillo aromático y un miembro del anillo debe ser idealmente 90°.^[33]

Dentro del grupo de trabajo se han encontrado una gran variedad de complejos en los que se aprecia esta interacción. Un ejemplo es la serie de compuestos de coordinación de cobalto(II), cobre(II) y zinc(II) con un ligante de bencimidazol sulfonado (2-mfsbz) donde se observó, en todos los compuestos, la presencia de una interacción intermolecular tipo par libre $\text{SO}:\cdots\pi$ entre un oxígeno del grupo sulfona y el anillo de bencimidazol de una molécula vecina, esta interacción generó arreglos supramoleculares en forma de rombos a pesar de tener diferentes centros metálicos, diferentes geometrías y diferentes contraiones coordinados^[35].

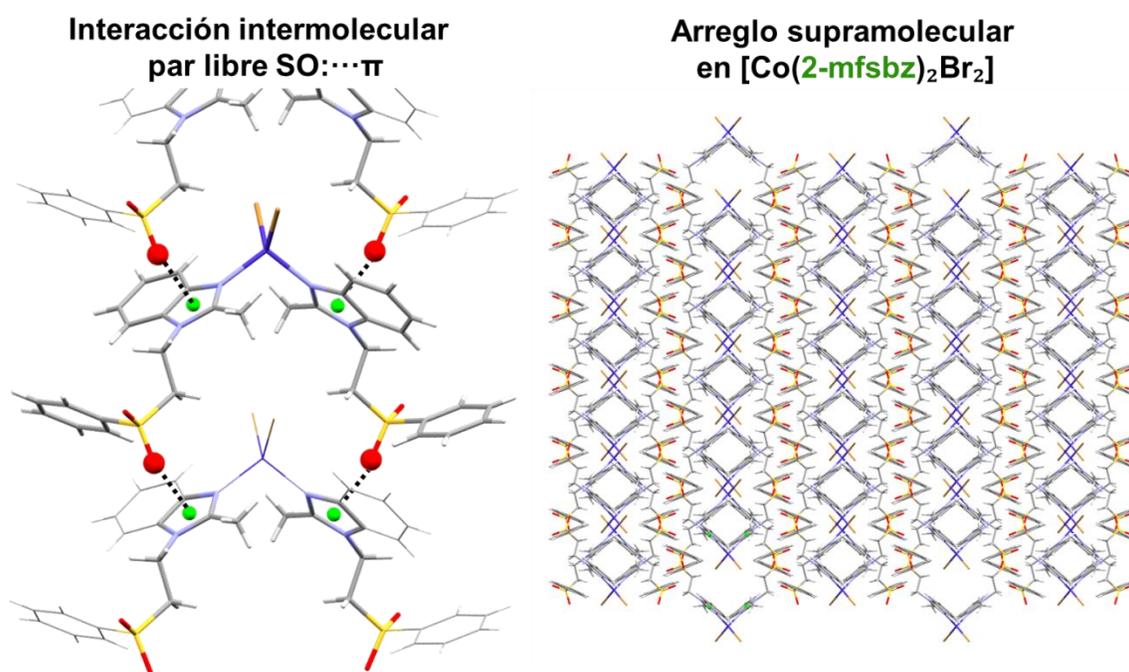


Figura 1.9: Arreglo supramolecular en forma de rombos estabilizado por una interacción intermolecular tipo par libre $\text{SO}:\cdots\pi$ en $[\text{Co}(\text{2-mfsbz})_2\text{Br}_2]$

2. Antecedentes

2.1. Compuestos de coordinación con 5-nitroimidazoles

Debido a la importancia farmacológica de los 5-nitroimidazoles se ha estudiado su comportamiento como ligantes con diferentes centros metálicos como: hierro, magnesio, cobalto, níquel, cobre, zinc, entre otros^[36-52]. En el grupo de trabajo se han sintetizado y caracterizado los compuestos de coordinación de cobalto(II), níquel(II), cobre(II) y zinc(II) con tinidazol^[36-38], metronidazol^[43,45] y secnidazol^[51]. Dentro de estos compuestos destacan los compuestos de cobre(II) con tinidazol debido a la actividad antiparasitaria contra helmintos de la familia *dactylogiridae* y a la actividad antiproliferativa en las líneas celulares MCF-7 y SW620 que presentaron, así como los compuestos de cobre(II) con metronidazol que en la literatura se encuentra reportada la actividad antiparasitaria contra *E. histolytica*.

A continuación se describen los compuestos de cobre(II) con metronidazol, tinidazol y secnidazol obtenidos en el grupo de investigación, así como su actividad biológica.

2.1.1. Compuestos de coordinación con tinidazol

Dentro de los complejos de cobre con tinidazol sintetizados en el grupo de investigación, destacan los productos de la reacción entre el cloruro de cobre y el tinidazol: $[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ y dos isómeros de $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$, figura 2.1. El compuesto $[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ posee dos centros de cobre puenteados por dos cloros, y a cada centro metálico se coordinan dos moléculas de tinidazol y un cloro terminal. Por otra parte, se obtuvo el compuesto tetraédrico $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ que estabiliza dos isómeros, uno cinético de color verde y otro termodinámico de color amarillo^[36].

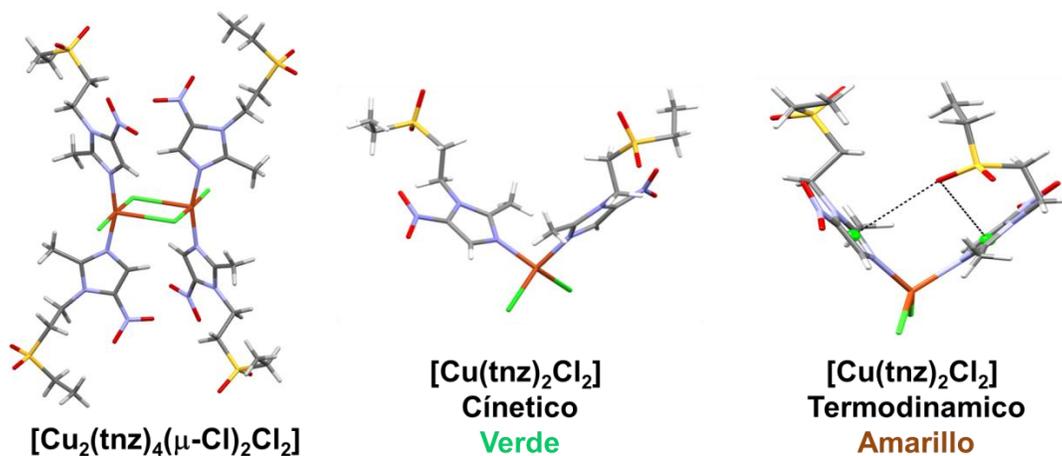


Figura: 2.1: Compuestos de coordinación de tinidazol con cloruro de cobre(II)

Los isómeros difieren en la conformación de las moléculas de tinidazol. En el isómero termodinámico uno de los ligantes presenta una interacción intramolecular bifurcada tipo par libre $SO:\cdots\pi$ entre un oxígeno del grupo sulfona y los dos anillos de imidazol, generando una conformación cerrada; mientras que en el isómero cinético no se presenta esta interacción y ambos ligantes poseen una conformación extendida. Por medio de estudios computacionales (MP2/6-311++G(d,p)) se determinó que el isómero termodinámico es más estable por 13.6 kJ/mol^[37]. Los compuestos de coordinación de cobalto(II) y zinc(II) son isoestructurales al isómero termodinámico, mientras que el compuesto $[Cu(tnz)_2Br_2]$ es isoestructural al isómero cinético.

Pruebas antihelmínticas

El tinidazol y sus compuestos de coordinación tetraédricos de cobalto(II), cobre(II) y zinc(II) con halógenos se probaron “*in vitro*” como agentes antihelmínticos en huachinangos *Pargo flamenco* infectados con helmintos de la familia *dactylogiridae*, donde se evaluaron distintas concentraciones de los compuestos a distintas horas de tratamiento para determinar el porcentaje de mortalidad de los helmintos.

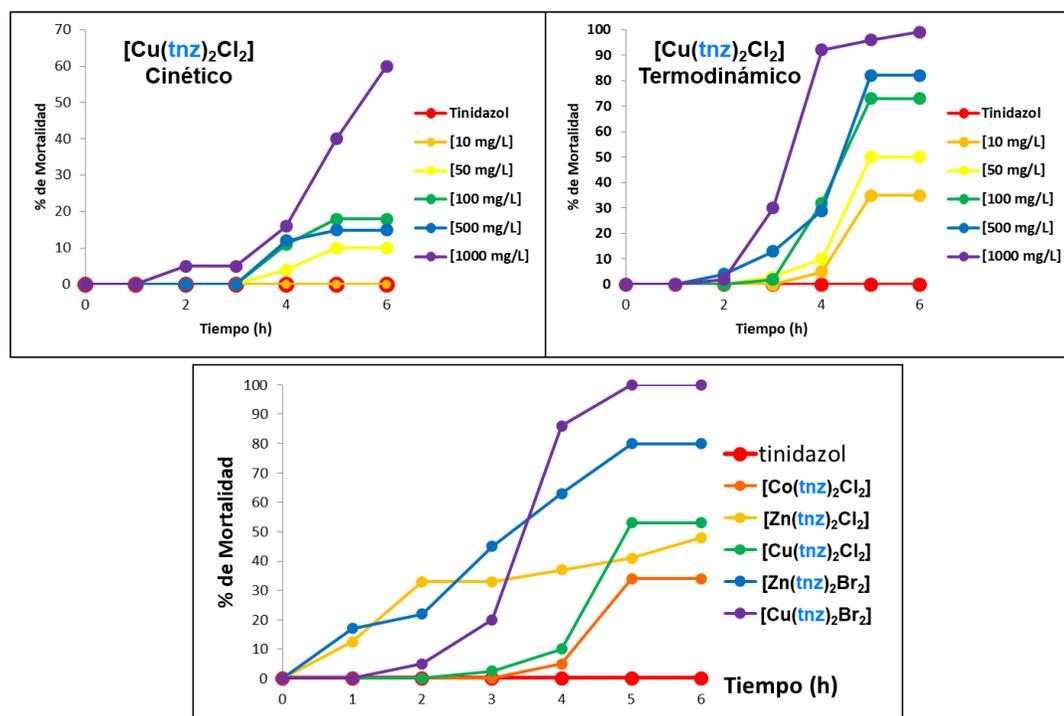


Figura 2.2: Porcentaje de mortalidad de los parásitos a diferentes tiempos, en agua de mar a 31.6 °C. **Superior:** Se muestran los resultados obtenidos para los isómeros del compuesto $[Cu(tnz)_2Cl_2]$ a diferentes concentraciones. **Inferior:** Se muestran los resultados de todos los compuestos estudiados a una concentración de 500 mg/L^[37].

El tinidazol no presentó ningún efecto sobre los helmintos, mientras que todos los compuestos de coordinación fueron activos desde una concentración de 50 mg/L. Se encontró una diferencia marcada entre los isómeros del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$, el compuesto termodinámico alcanzó una mayor inhibición a una menor concentración que el isómero cinético. Los compuestos más activos fueron $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$ (termodinámico) y $[\text{Zn}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$. Con base en el estudio “*in vitro*” se eligió el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ para realizar las pruebas “*in vivo*”.

Se realizaron dos metodologías para estudiar la actividad “*In vivo*” del compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, la técnica de intubación y la técnica de baños^[37]. En la técnica de intubación el compuesto se administró vía oral por medio de una cánula a los peces y no se observó una actividad significativa contra los helmintos; además se determinaron las concentraciones de cobre en hígado, riñones, branquias y plasma sanguíneo por medio de absorción atómica, donde se descubrió que aproximadamente el cincuenta por ciento del cobre ingerido se encontraba bioacumulado en el hígado, mientras que en las branquias se encontró menos de un uno por ciento. Por otra parte, en la metodología de baños se disolvió directamente el compuesto en el tanque de cultivo de los peces y después de una exposición de ocho horas se alcanzó una mortalidad del 95% de los parásitos, sin presentar ninguna toxicidad en los peces^[37].

Actividad citotóxica

Dentro del grupo de trabajo se estudiaron los compuestos de coordinación no quelatos de clotrimazol con cobre(II), figura 2.1.4, los cuales presentaron una mejor actividad antiproliferativa que el cisplatino y el ligante libre^[64].

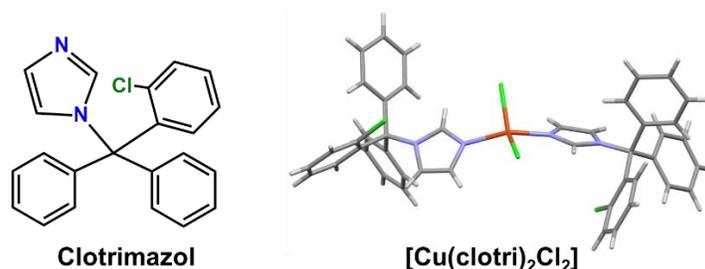
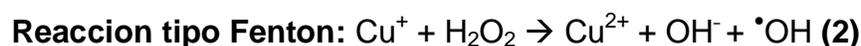
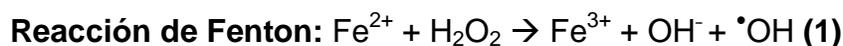


Figura 2.3: El ligante clotrimazol y la difracción de rayos X del compuesto $[\text{Cu}(\text{clotri})_2\text{Cl}_2]$

Además, los compuestos de clotrimazol mostraron causar daño al ADN por medio de procesos redox conocidos como reacciones de tipo Fenton^[65].



Con base en esto, se decidió investigar si los compuestos de coordinación de cobre(II) con tinidazol también presentaban una actividad similar. Por lo que se determinó el porcentaje de viabilidad celular de las líneas celulares A549 (cáncer de pulmón), SKOV-3 (cáncer de ovario), A375 (cáncer de piel), MCF-7 (cáncer de mama) y SW620 (cáncer de colon) después de 24 horas de incubación en presencia de los compuestos de coordinación de tinidazol con cobre(II): $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{tnz})_2(\text{NO}_3)_2]$, $[\text{Cu}_2(\text{tnz})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_4]$ y $[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ ^[38], figura 2.4.

Se observó que todos los compuestos son activos a una concentración de 50 μM frente a todas las líneas celulares, a diferencia del tinidazol que no presenta ninguna actividad en las concentraciones medidas. El compuesto más activo fue $[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ el cual presenta porcentajes de viabilidad celular menores al 10% en todas las líneas celulares evaluadas a una concentración de 50 μM .

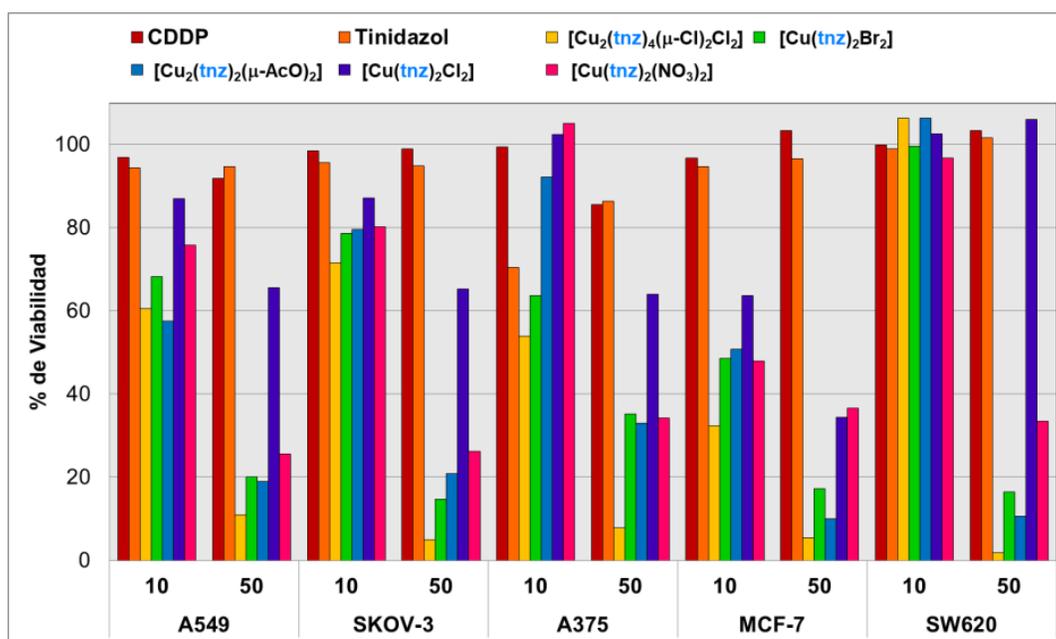


Figura 2.4: Porcentaje de viabilidad celular de líneas celulares cancerígenas después de 24 horas de incubación en presencia de los compuestos de coordinación de tinidazol con cobre(II), tinidazol o CDDP en concentraciones de (10 y 50) μM

Con base en los resultados obtenidos se eligieron las líneas celulares MCF-7 y SW620 para determinar el valor de IC_{50} , la cual es la concentración en la que un compuesto inhibe el cincuenta por ciento del crecimiento celular, de todos los compuestos, tabla 2.1. El compuesto $[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ demostró ser el más activo al presentar el menor valor de IC_{50} en ambas líneas celulares. Estos estudios indican la potencial actividad citotóxica de los compuestos de coordinación de tinidazol con cobre(II).

Tabla 2.1: Valores de IC₅₀ (μM) para los compuestos de coordinación de tinidazol

Compuesto	MCF-7	SW620
Tinidazol (tnz)	>100	>100
Cisplatin (CDDP)	28.30	17.20
[Cu(tnz) ₂ Br ₂]	28.87	37.43
[Cu ₂ (tnz) ₄ (μ-Cl ₂)Cl ₂]	9.20	17.60
[Cu(tnz) ₂ Cl ₂]	31.79	>100
[Cu(tnz) ₂ (NO ₃) ₂]	30.51	22.64
[Cu ₂ (tnz) ₂ (μ-CH ₃ COO) ₂]	25.76	19.71

Con base en la actividad citotóxica de los compuestos de coordinación de cobre(II) con tinidazol se determinó la capacidad de generar daño al ADN por medio de reacciones tipo Fenton de los compuestos: [Cu(tnz)₂Br₂], [Cu(tnz)₂(NO₃)₂] y [Cu₂(tnz)₂(μ-CH₃COO)₄] como un posible mecanismo de acción^[38].

La figura 2.5 muestra el resultado de la electroforesis en gel de agarosa para el compuesto [Cu₂(tnz)₂(μ-CH₃COO)₄], este estudio se emplea para determinar el daño oxidante causado por la especie Cu⁺/H₂O₂. El segundo carril (control negativo) muestra que el H₂O₂ no provoca daño al ADN, mientras que en el carril 3 (control positivo) al adicionar ascorbato y CuSO₄ para formar Cu⁺, en presencia del H₂O₂ se aprecia daño al ADN. En los siguientes carriles se emplearon diferentes concentraciones del compuesto de cobre(II) con tinidazol. Se puede observar que a una concentración de 4 μM se obtiene un daño cercano al 90 %. Los tres compuestos estudiados probaron ser activos a una menor concentración que la del control positivo CuSO₄.

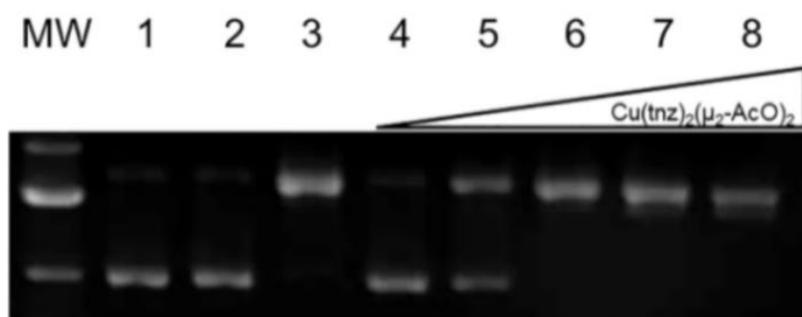


Figura 2.5: Electroforesis en gel, para el compuesto [Cu₂(tnz)₂(μ-CH₃COO)₄] en buffer MOPS (10 mM, pH=7). **Carril MW:** Marcador molecular. **Carril 1:** plásmido Pbsk (p). **Carril 2:** p + H₂O₂ **Carril 3:** p + ascorbato (AA, 7.5 μM) + CuSO₄ (6 μM)+ H₂O₂ (50 μM) **Carriles 4-8:** p + AA + H₂O₂+ del compuesto **Carril 4:** 0.1 μM **Carril 5:** 1 μM **Carril 6:** 4 μM **Carril 7:** 6 μM **Carril 8:** 9 μM

2.1.2. Compuestos de coordinación con metronidazol

Dentro del grupo de investigación se obtuvieron, a partir de la reacción entre cloruro de cobre(II) y metronidazol^[43,45], los compuestos $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ y $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$, figura 2.6. El compuesto $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ presenta dos centros de cobre puenteados por dos cloros, y a cada cobre se coordinan dos moléculas de metronidazol y un cloro terminal; mientras que en el compuesto $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ el cloro terminal es intercambiado por una molécula de agua.

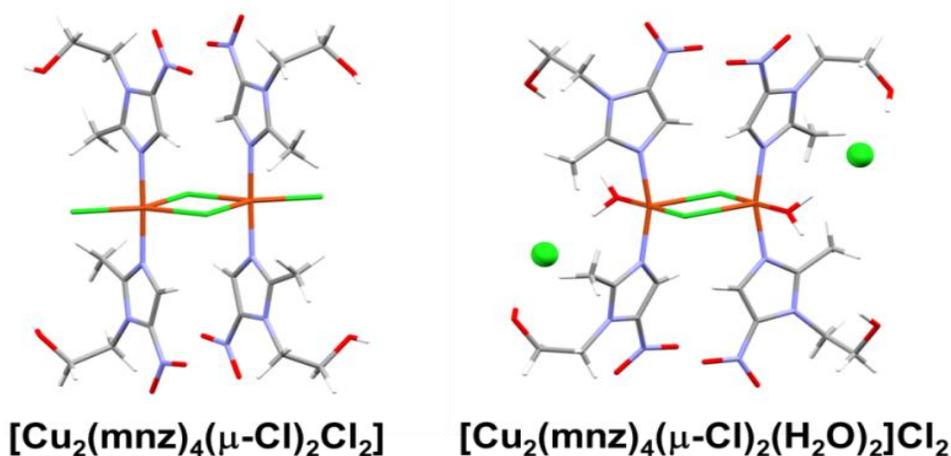


Figura 2.6: Estructuras de difracción de rayos X de los compuestos de cobre con metronidazol

Debido al cambio en la esfera de coordinación del cobre los compuestos presentan diferentes geometrías, lo que se ve reflejado en los ángulos de enlace entre el cobre y los ligantes, tabla 2.2, donde el compuesto $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ tiende a bipirámide trigonal y el compuesto $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ tiende a una pirámide de base cuadrada, este compuesto estabiliza una geometría similar a la del compuesto $[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ de tinidazol.

Tabla 2.2: Ángulos de enlace entre el cobre y los ligantes, donde X representa un Cl o H_2O y Cl_p representa al cloro puente^[43,45]

Compuesto	N-Cu-N'	N-Cu-X	N-Cu- Cl_p'	N-Cu- Cl_p	N'-Cu-X
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$	175.42°	89.03°	89.46°	92.37	90.2
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$	163.33°	89.07°	95.13°	90.45	86.07
Compuesto	N'-Cu- Cl_p'	N'-Cu- Cl_p	X-Cu- Cl_p'	X-Cu- Cl_p	Cl_p' -Cu- Cl_p
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$	87.92°	91.39°	135.36°	134.48°	90.16°
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$	100.80°	93.78°	90.11°	177.77°	92.10°

En el grupo de trabajo no se ha investigado la actividad biológica de los complejos de metronidazol, sin embargo en la literatura se ha reportado la actividad antiparasitaria “*in vitro*” contra *Entamoeba histolytica* de algunos compuestos de coordinación de metronidazol^[48,49], tabla 2.3, donde se pudo observar que en todos los compuestos probados presentan un efecto sinérgico en la actividad antiparasitaria del metronidazol, siendo el compuesto $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ uno de los más activos, además se probaron las sales metálicas donde se observó que sí presentan una actividad antiparasitaria pero en ningún caso mejor que la del metronidazol.

Tabla 2.3: IC_{50} de compuestos de coordinación de metronidazol contra *E. histolytica*^[48,49]

Compuesto	IC_{50} [μM]	IC_{50} [μM] Sal metálica
Metronidazol (mnz)	1.5 ± 0.2	-
$[\text{Pd}(\text{mnz})_2\text{Cl}_2]$	0.10 ± 0.03	8.00 ± 1.20
$[\text{Pt}(\text{mnz})_2\text{Cl}_2]$	0.20 ± 0.05	9.30 ± 1.70
$[\text{Au}(\text{mnz})(\text{PPh}_3)]\text{PF}_6$	0.32 ± 0.04	3.19 ± 0.05
$[\text{Ru}(\text{mnz})_2\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	0.51 ± 0.06	4.18 ± 0.15
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_2(\mu\text{-AcO})_4]$	0.11 ± 0.04	7.70 ± 1.40
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$	0.10 ± 0.02	5.60 ± 0.08

2.1.3. Compuestos de coordinación con secnidazol

Dentro del grupo de investigación se han reportado compuestos de coordinación de cobre(II) con secnidazol, un ligante con un centro quiral, $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Cu}_2(\text{snz})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_4]$ ^[51], este último siendo el único compuesto de coordinación de secnidazol del que se conoce su estructura de difracción de rayos X, figura 2.1.8. Este compuesto presenta dos centros de cobre puenteados por cuatro acetatos y a cada centro metálico se coordinan una molécula de secnidazol, además es un compuesto meso, ya que presenta dos centros quirales en la su estructura pero la molécula no presenta quiralidad, esto se debe a la presencia de un centro de inversión entre los centros de cobre. Este compuesto es similar a sus análogos con tinidazol^[37] y metronidazol^[45].

Se evaluó la actividad antiproliferativa de los compuestos $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2]$, $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Br}_2]$ y $[\text{Cu}_2(\text{snz})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_4]$ en las líneas celulares HeLa (cáncer cérvico-uterino), PC-3 (adenocarcinoma de próstata, grado IV) y HCT-15 (adenocarcinoma colorectal tipo Duke), donde ninguno de los compuestos presentó una actividad significativa en ninguna de las líneas celulares probadas^[51].

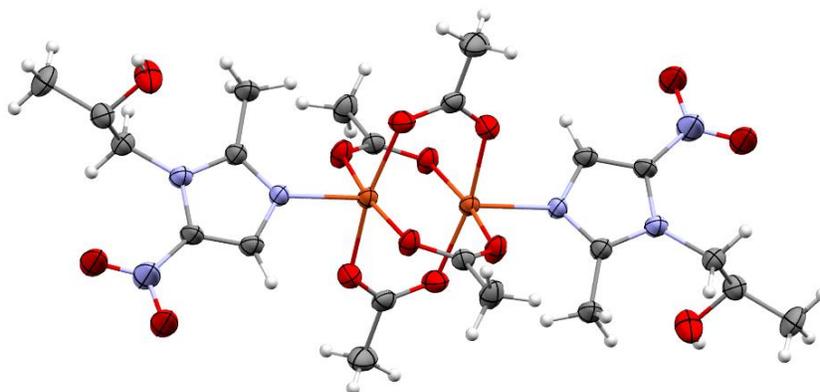


Figura 2.7: Diagrama ORTEP al 50% del compuesto $[\text{Cu}_2(\text{snz})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_4]$

Como se ha descrito, los compuestos de coordinación de cobre(II) con 5-nitroimidazoles son capaces de presentar una nueva actividad que el ligante solo no presenta, como es el caso de los compuestos de coordinación de tinidazol, así como mejorar la actividad biológica del ligante, como es el caso del compuesto $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$. Por lo que se planteó realizar un estudio sistemático sobre la serie de compuestos de coordinación de cobre(II) con derivados de 5-nitroimidazoles con la finalidad de estudiar la influencia de los sustituyentes en la posición 1 del imidazol sobre la estabilización de compuestos dinucleares o mononucleares y en su posible actividad antiproliferativa, figura 2.8.

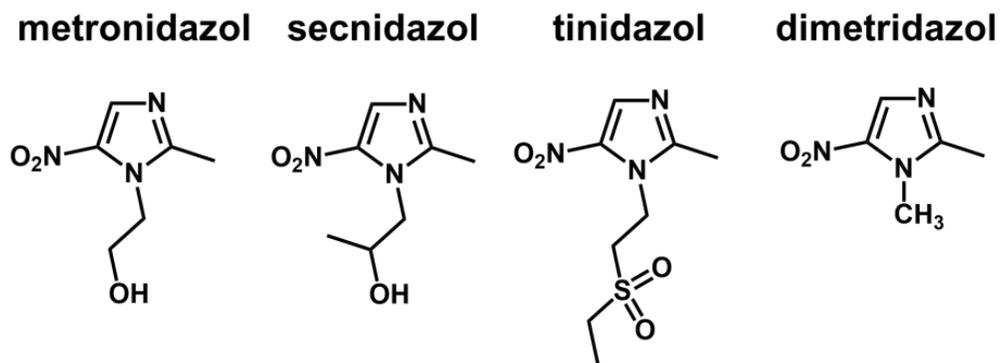


Figura 2.8: 5-nitroimidazoles utilizados como ligantes metronidazol (mnz), secnidazol (snz), tinidazol (tnz) y dimetridazol (dmz)

3. Hipótesis y Objetivos

3.1. Hipótesis

Los compuestos de coordinación de cobre(II) con los derivados de 2-metil-5-nitroimidazol: metronidazol, secnidazol, tinidazol y dimetridazol, presentarán similitudes estructurales y espectroscópicas, lo que permitirá estudiar la influencia de los sustituyentes sobre la actividad antiproliferativa de los compuestos de coordinación.

3.2. Objetivo general

Realizar un estudio sistemático sobre los compuestos de coordinación de cobre(II) con derivados del 2-metil-5-nitroimidazol, por medio de un análisis espectroscópico y estructural, con el propósito de determinar la influencia de los sustituyentes en la posición 1 de los ligantes sobre las propiedades de los compuestos de coordinación, así como en su potencial actividad antiproliferativa sobre diferentes líneas celulares de adenocarcinoma humano.

3.3. Objetivos particulares

Sintetizar los compuestos de coordinación de CuCl_2 y CuBr_2 con metronidazol (**mnz**), secnidazol (**snz**), tinidazol (**tnz**) y dimetridazol (**dmz**) por medio de una nueva metodología.

Caracterizar los compuestos de coordinación por medio de las técnicas: análisis elemental, espectroscopía FTIR, espectroscopía FIR, espectroscopía electrónica en estado sólido y en disolución, resonancia paramagnética electrónica y difracción de rayos X de monocristal.

Estudiar las diferencias y similitudes espectroscópicas y estructurales entre los compuestos de coordinación con la finalidad de observar la influencia de los sustituyentes en la posición 1 de los diferentes ligantes sobre las propiedades de los compuestos de cobre(II).

Estudiar la actividad citotóxica de los ligantes, así como de sus compuestos de coordinación de cobre(II).

4. Desarrollo experimental

4.1. Reactivos

Los reactivos metronidazol, tinidazol, dimetridazol, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y CuBr_2 , así como los disolventes fueron comprados de grado analítico de J. T. Baker.

El secnidazol fue comprado en su presentación farmacéutica Minovag® y posteriormente purificado.

Reactivo	Proveedor	Número de catálogo	Lote
Metronidazol	Sigma Aldrich	M3761-5G	MKBZ3056V
Dimetridazol	Sigma Aldrich	D4025-100G	030M1778V
Tinidazol	Aarti Drugs Ltd.	KV-164	11030184
Minovag® (Secnidazol)	Novag	-	420058 420019
$\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	J. T. Baker	1792-01	F37341
CuBr_2	J. T. Baker	1780-01	D39714

4.2. Instrumentación

La caracterización de todos los compuestos obtenidos se realizó en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y la Industria (USAII) de la Facultad de Química, para las técnicas de espectroscopía de infrarrojo, resonancia magnética nuclear, análisis elemental y difracción de rayos X de monocristal.

Espectroscopía de infrarrojo: Se realizaron los análisis en la región de $(400-4000) \text{ cm}^{-1}$ y de $(600-50) \text{ cm}^{-1}$ en un espectrofotómetro de FTIR/FIR Spectrum 400 Perkin Elmer, por Reflectancia Totalmente Atenuada.

Espectroscopía electrónica de UV-Vis-NIR: Los espectros se determinaron en un intervalo de $(40000-5000) \text{ cm}^{-1}$, utilizando un espectrofotómetro Cary-5E VARIAN: por el método de reflectancia difusa en estado sólido, a temperatura de 298K.

Resonancia Magnética Nuclear: Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se determinaron en un espectrómetro de 400 MHz marca VARIAN modelo VNMR5, con sonda Broad Band Switchable de dos canales de radiofrecuencia ($^1\text{H}/^{19}\text{F}$) ($^{31}\text{P}/^{15}\text{N}$).

Resonancia Paramagnética Electrónica: Los espectros de EPR se determinaron en banda X en estado sólido a temperatura ambiente en un espectrómetro Elexsys VARIAN modelo E500.

Análisis Elemental: Los análisis se realizaron en un analizador elemental Perkin Elmer Precisely Serie II CN/O 2400, empleando un estándar de cistina.

Difracción de rayos X de monocristal: Los datos de difracción de monocristal fueron colectados en un difractómetro Oxford Diffraction Gemini con un detector de área CDD, con una fuente de radiación de Mo-K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) a 298 K o 130 K. Para la determinación de la estructura del cristal se utilizaron los programas WinGX y SHELX-97.

4.3. Metodología

4.3.1. Extracción del Secnidazol

Para extraer el secnidazol a partir del medicamento Minovag® se pulverizan las tabletas en un mortero, se disuelven en etanol caliente y se filtra para retirar el excipiente. Posteriormente la disolución se deja en evaporación hasta obtener un polvo blanco. Se obtiene un porcentaje de recuperación del 98%. Análisis elemental para C₇H₁₁N₃O₃. Calculado: C: 45.40%; H: 5.99%; N: 22.69%. Experimental: C: 44.84%; H: 6.44%; N: 22.63%. RMN-¹H (400 MHz, DMSO): δ 1.11 ppm (d, 3H), δ 2.42 ppm (s, 3H), δ 3.85 ppm (m, 1H), δ 4.00-4.06 ppm (dd, 1H), δ 4.29-4.33 ppm (dd, 1H), δ 5.00 ppm (d, 1H), δ 7.98 ppm (s, 1H), RMN-¹³C (400 MHz, DMSO): δ 14.83 ppm, δ 21.27 ppm, δ 52.99 ppm, δ 65.97 ppm, δ 133.32 ppm, δ 138.87 ppm, δ 152.35 ppm.

4.3.2. Síntesis de los compuestos de coordinación

Se estableció una nueva metodología para la síntesis de todos los compuestos: se empleó una estequiometría 1:2 (metal:ligante), usando como disolvente etanol y manteniendo en condiciones de reflujo por dos horas la reacción, figura 4.1. Después del tiempo de reacción todos los compuestos presentaron un precipitado, el cual se filtró a vacío. El compuesto [Cu(snz)₂Cl₂](8) se sintetizó por medio de la técnica solvotermal, sección 4.3.3.

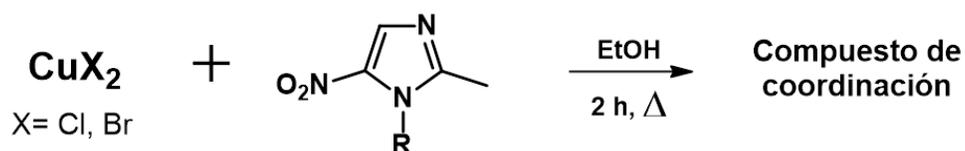


Figura 4.1: Esquema general para la síntesis de los compuestos de coordinación

[Cu(dmz)₂Cl₂](1): Se disolvió CuCl₂·2H₂O (196.1 mg, 1.2 mmol) en 10 mL de etanol y se adicionaron a una disolución de dimetridazol (324.6 mg, 2.3 mmol) de 10 mL de etanol. Se obtuvo un precipitado de color verde. Rendimiento: 89.2% (446.4mg, 1.1mmol). Análisis elemental para C₁₀H₁₄Cl₂CuN₆O₄. Calculado: C: 28.82%;H: 3.39%; N: 20.17%. Experimental: C: 28.90%; H: 3.18%; N: 19.98%.

[Cu(dmz)₂Br₂](2): Se disolvió CuBr₂ (221.7 mg, 1 mmol) en 10 mL de etanol y se adicionaron a una disolución de dimetridazol (281.2 mg, 2 mmol) de 10 mL de etanol. Se obtuvo un precipitado de color café. Rendimiento: 72.86% (364.3 mg, 0.7 mmol). Análisis elemental para C₁₀H₁₄Br₂CuN₆O₄. Calculado: C: 23.75%; H: 2.79%; N: 16.62%. Experimental: C: 23.99%; H: 2.54%; N: 16.50%.

[Cu₂(mnz)₄(μ-Cl₂)Cl₂](3): Se disolvió CuCl₂·2H₂O (416.2 mg, 2.4 mmol) en 10 mL de etanol y se adicionaron a una disolución de metronidazol (835.8 mg, 4.9 mmol) de 10 mL de etanol. Se obtuvo un precipitado de color verde. Rendimiento: 82.4% (824.5 mg, 0.8 mmol). Análisis elemental para C₂₄H₃₆Cl₄Cu₂N₁₂O₁₂. Calculado: C: 30.23%; H: 3.81%; N: 17.63%. Experimental: C: 30.30%; H: 3.73%; N: 17.70%.

[Cu₂(mnz)₄(μ-Cl₂)(H₂O)₂]Cl₂·EtOH(4): Se disolvió CuCl₂·2H₂O (400.2 mg, 2.3 mmol) en 10 mL de etanol y se adicionaron a una disolución de metronidazol (802.1 mg, 4.7 mmol) de 10 mL de etanol. Se obtuvo un precipitado de color azul. Rendimiento: 91.1% (911.0 mg, 0.9 mmol). Análisis elemental para C₂₆H₄₆Cl₄Cu₂N₁₂O₁₅. Calculado: C: 30.15%; H: 4.48%; N: 16.23%. Experimental: C: 30.20%; H: 4.12%; N: 16.50%.

[Cu(mnz)₂Br₂](5): Se disolvió CuBr₂ (202.7 mg, 0.9 mmol) en 10 mL de etanol y se adicionaron a una disolución de metronidazol (302.7 mg, 1.8 mmol) de 10 mL de etanol. Se obtuvo un precipitado de color verde oscuro. Rendimiento: 81.7% (408.7 mg, 0.7 mmol). Análisis elemental para C₁₂H₁₈Br₂CuN₆O₆. Calculado: C: 25.48%; H: 3.21%; N: 14.86%. Experimental: C: 25.47%; H: 3.18%; N: 14.50%.

[Cu₂(tnz)₄(μ-Cl₂)Cl₂](6): Se disolvió CuCl₂·2H₂O (308.0 mg, 1.8 mmol) en 10 mL de etanol y se adicionaron a una disolución de tinidazol (880.3 mg, 3.6 mmol) de 10mL de etanol. Se obtuvo un precipitado color azul. Rendimiento: 84.6% (957.5 mg, 0.8 mmol). Análisis elemental para C₃₂H₅₂Cl₄Cu₂N₁₂O₁₆S₄ Calculado: C: 30.55%; H: 4.17%; N: 13.36%; S: 10.20%. Experimental: C: 30.71%; H: 4.15%; N: 13.30%; S: 10.08%

[Cu(tnz)₂Br₂](7): Se disolvió CuBr₂ (158.5 mg, 0.7 mmol) en 10mL de etanol y se adicionaron a una disolución de tinidazol (350.2 mg, 3.6 mmol) de 10mL de etanol. Se obtuvo un precipitado color café. Rendimiento: 84.6% (462.3 mg, 0.6 mmol). Análisis elemental para C₁₆H₂₆Br₂CuN₆O₈S₂ Calculado: C: 26.77%; H: 3.65%; N: 11.71%; S: 8.93%. Experimental: C: 26.90%; H: 3.58%; N: 11.67%; S: 8.82%

[Cu(snz)₂Cl₂](8): Se disolvió CuCl₂·2H₂O (37.0 mg, 0.2 mmol) en 5 mL de metanol y se adicionaron a una disolución de secnidazol (17.1 mg, 0.1 mmol) de 5 mL de metanol en un reactor para una síntesis solvotermal. Se obtuvieron microcristales de color morado. Rendimiento: 96% (0.0485 mg, 0.1 mmol). Análisis elemental para C₁₄H₂₂Cl₂CuN₆O₆. Calculado: C: 33.31%; H: 4.39%; N: 16.65%. Experimental: C: 33.68%; H: 4.32%; N: 16.76%.

[Cu(snz)₂Br₂](9): Se disolvió CuBr₂ (200.0 mg, 0.9 mmol) en 10 mL de etanol y se adicionaron a una disolución de secnidazol (312.0 mg, 1.7 mmol) de 10 mL de etanol. Se obtuvo un precipitado de color verde oscuro. Rendimiento: 81.9% (409.5 mg, 0.7 mmol). Análisis elemental para C₁₄H₂₂Br₂CuN₆O₆. Calculado: C: 28.32%; H: 3.73%; N: 14.15%. Experimental: C: 28.60%; H: 3.60%; N: 14.47%.

4.3.3. Síntesis Solvotermal

Para obtener monocristales aptos para difracción de rayos X del compuesto [Cu(snz)₂Cl₂](8) se realizó una síntesis solvotermal. Se colocaron 37 mg de CuCl₂·2H₂O, 17.1 mg de secnidazol y 10 mL de metanol dentro del reactor para la reacción, figura 4.2. La reacción se mantuvo 84 horas en la estufa, donde se realizaron dos rampas de calentamiento hasta alcanzar 85 °C.

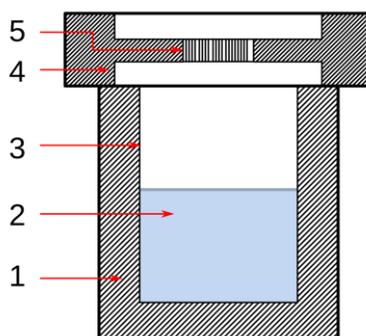


Figura 4.2: Reactor para la síntesis solvotermal: 1) Capa de acero inoxidable, 2) Solvente, 3) Taza de teflón(25mL), 4) Tapa de acero inoxidable y 5) Disco de ruptura

4.3.4. Actividad antiproliferativa

Las pruebas de actividad antiproliferativa se realizaron en la Unidad de Experimentación Animal (UNEXA) en el conjunto E de la Facultad de Química de la UNAM. La actividad antiproliferativa de los compuestos de coordinación se determinó por medio del ensayo con sulforrodamina B en las líneas celulares HeLa (cáncer cérvico-uterino), HCT-15 (Adenocarcinoma colorectal, tipo Duke), MCF-7 (Adenocarcinoma de mama) o PC-3 (adenocarcinoma de próstata, grado IV) obtenidas del ATCC. El ensayo consiste en los siguientes pasos:

- En microplacas Costar® de 96 pocillos se colocó una densidad de 10^5 células de carcinoma humano por mililitro. Se incubaron durante 48 horas a 310 K y 5% de CO_2 .
- Se realizaron disoluciones madre 1mM en agua con 5% DMSO y 5%NaCl de los ligantes y los compuestos de coordinación. Se llevaron a cabo diluciones de la disolución madre para obtener concentraciones de (400, 200 y 20) μM de cada compuesto.
- Se añadieron alícuotas de 50 μL de las diluciones anteriores a la microplaca con las células de carcinoma humano, obteniendo concentraciones finales de (0.01, 0.1, 1, 10, 100, 500) μM .
- Las células de carcinoma humano se expusieron por 24 horas a los compuestos
- Después de la exposición se aspira el medio y se añade 10 μL de ácido tricloroacético y se incuban por 1 hora.
- Se lava el ácido trifluoroacético con agua destilada 3 veces y se incuban por 24 horas.
- Se añaden 10 μL de sulforrodamida B (SRB) al 4% a cada pozo y se deja incubar por una hora.
- Se retira el colorante y se lava las microplacas con ácido acético al 1% 3 veces y se incuba por una hora.
- Se añaden 100 μL de Tris Base 10 mM para disolver el colorante restante y se determina la absorción a 564 nm en un espectrofotómetro.

5. Resultados y Discusión

En este capítulo se presenta la caracterización por medio de técnicas espectroscópicas de los nuevo compuestos obtenidos en este trabajo [Cu(dmz)₂Cl₂] (1) y [Cu(dmz)₂Br₂] (2); así como la caracterización de los compuestos de coordinación de los ligantes metronidazol, tinidazol y secnidazol [Cu₂(mnz)₄(μ-Cl)₂Cl₂] (3), [Cu₂(mnz)₄(μ-Cl)₂(H₂O)₂]Cl₂ (4), [Cu(mnz)₂Br₂] (5), [Cu₂(tnz)₄(μ-Cl)₂Cl₂] (6), [Cu(tnz)₂Br₂] (7), [Cu(snz)₂Cl₂] (8) y [Cu(snz)₂Br₂] (9). Posteriormente, se analizan las estructuras de difracción de rayos X, obtenidas en este trabajo, de los compuestos [Cu(dmz)₂Cl₂] (1), [Cu(dmz)₂Br₂] (2), [Cu(mnz)₂Br₂] (5) y Cu(snz)₂Cl₂] (8), y se realiza un análisis comparativo con las estructuras de difracción de rayos X previamente reportadas. Finalmente, se presentan las pruebas antiproliferativas de todos los compuestos.

5.1. Espectroscopía de infrarrojo

Infrarrojo medio

La técnica se llevó acabo en estado sólido y a temperatura ambiente. Los ligantes presentan las bandas vibración características del 2-metil-5-nitroimidazoles en sus espectros de infrarrojo: $\nu(\text{C-H})_{\text{aromático}}$, $\nu(\text{C=N})$, $\nu(\text{N-C-N})$, $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$. En los compuestos de coordinación también se observan estas vibraciones. En la tabla 5.1 se presentan los valores de las bandas de vibración de los ligantes y de los compuestos de coordinación. A pesar de los diferentes sustituyentes en los ligantes se observa las bandas de vibración del nitroimidazol en los compuestos de coordinación presentan un comportamiento similar.

Tabla 5.1: Bandas de vibración del 2-metil-5-nitroimidazol en los ligantes y en los compuestos de coordinación en cm⁻¹

	$\nu(\text{C-H})_{\text{arom}}$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{N-C-N})$	$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$	$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$
dmz	3122	1523	1417	1459	1364
[Cu(dmz) ₂ Cl ₂] (1)	3138	1553	1429	1479	1363
[Cu(dmz) ₂ Br ₂] (2)	3132	1553	1424	1474	1364
mnz	3100	1535	1426	1471	1367
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (3)	3125	1551	1423	1469	1367
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ (4)	3126	1556	1424	1478	1368
[Cu(mnz) ₂ Br ₂] (5)	3140	1555	1422	1481	1361
tnz	3132	1521	1427	1451	1365
[Cu ₂ (tnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (6)	3142	1559	1427	1483	1367
[Cu(tnz) ₂ Br ₂] (7)	3145	1559	1448	1483	1367
snz	3138	1526	1428	1462	1354
[Cu(snz) ₂ Cl ₂] (8)	3137	1551	1426	1476	1368
[Cu(snz) ₂ Br ₂] (9)	3131	1554	1423	1474	1365

En todos los compuestos de coordinación la banda correspondiente a $\nu(\text{C}=\text{N})$ se desplaza a mayor energía, entre $(1551-1559) \text{ cm}^{-1}$, así como una disminución en el porcentaje de transmitancia, esto se debe a que los ligantes se coordinan a través del nitrógeno 3 del imidazol; además, la banda $\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$ se desplaza a mayor energía, entre $(1469-1483) \text{ cm}^{-1}$, debido a que los grupos nitro presentan interacciones intermoleculares una vez que los ligantes se coordinan, como se observó en las estructuras de difracción de rayos X. Por último, las bandas $\nu(\text{N}-\text{C}-\text{N})$ y $\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$ no presentan un desplazamiento significativo.

También se pueden apreciar las bandas correspondientes a los grupos funcionales de los sustituyentes en la posición 1; en el caso del metronidazol y el secnidazol se aprecia la banda de vibración $\nu(\text{O}-\text{H})$ en 3211 cm^{-1} y 3223 cm^{-1} , respectivamente, en los espectros de los compuestos **3**, **4**, **5**, **8** y **9** se puede observar esta banda se desplaza a mayor energía, aproximadamente, 200 cm^{-1} debido a las interacciones de puente de hidrógeno que presentan los ligantes después de coordinarse, figura 5.1. El tinidazol presenta las bandas de vibración del grupo sulfona, $\nu_{\text{as}}(\text{SO}_2)$ y $\nu_{\text{s}}(\text{SO}_2)$, en 1300 cm^{-1} y 1120 cm^{-1} , respectivamente^[53], estas bandas no se desplazan en los compuestos de coordinación.

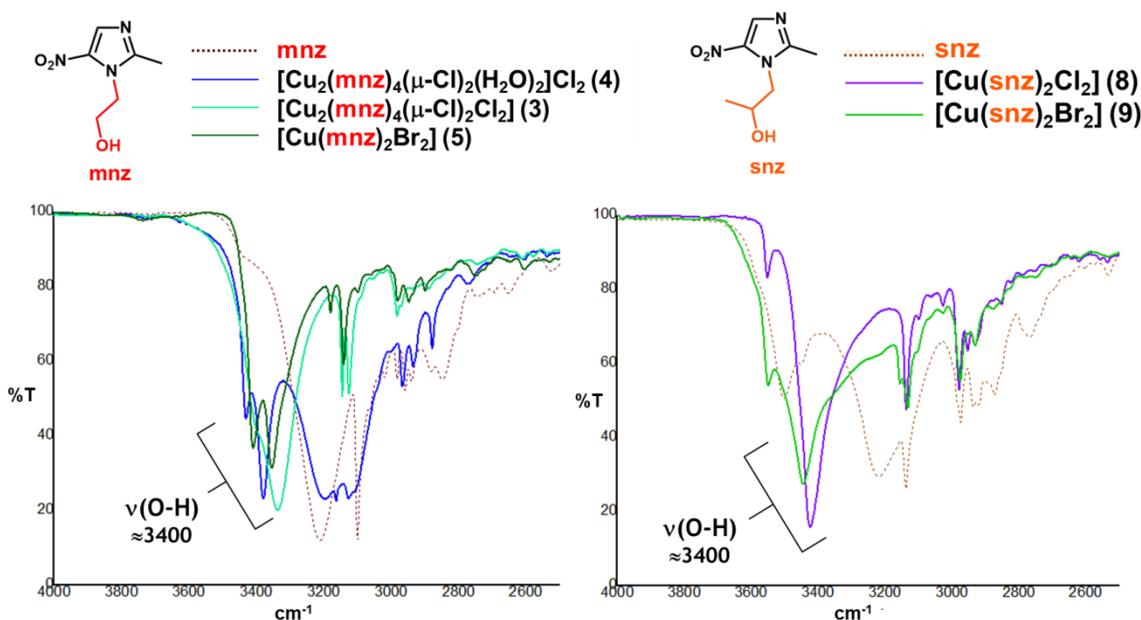


Figura 5.1: Desplazamiento de la banda de vibración $\nu(\text{O}-\text{H})$ en los espectros de infrarrojo de los compuestos **3**, **4**, **5** (izquierda) y los compuestos **8** y **9** (derecha).

Particularmente, en el espectro del compuesto **4** se observa una nueva banda de vibración $\nu(\text{H}-\text{O}-\text{H})$ en 3196 cm^{-1} , la cual corresponde al agua coordinada al cobre como se observó en la difracción de rayos X; mientras que en el espectro del

compuesto **5** aparecen dos bandas de vibración $\nu(\text{O-H})$, una banda corresponde al grupo alcohol libre del metronidazol y la segunda a un grupo alcohol del metronidazol coordinado al cobre, esto fue confirmado en la difracción de rayos X, figura 5.2.

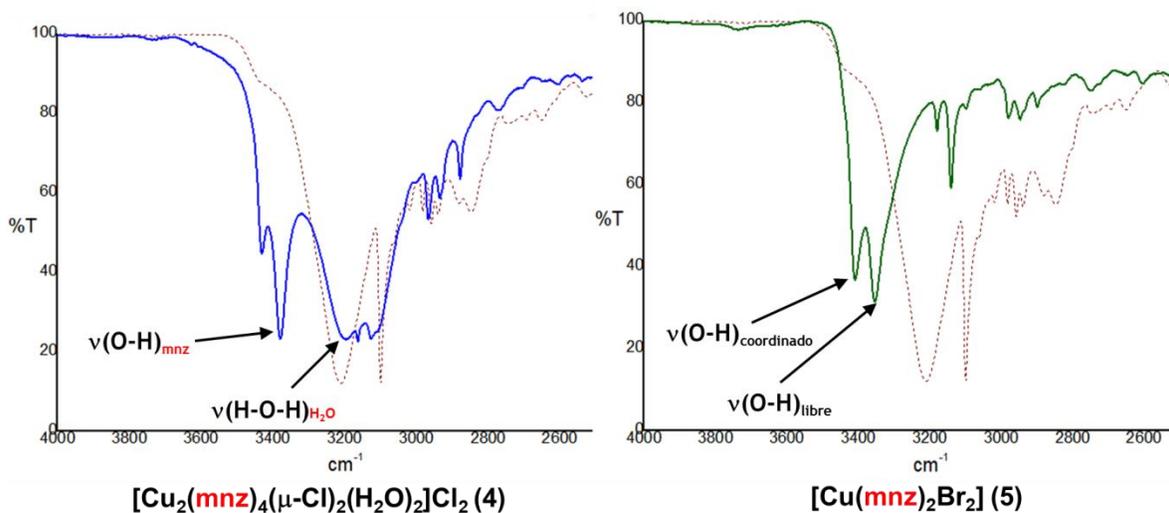


Figura 5.2: Izquierda: Espectro del compuesto **4** donde se observa una nueva banda de vibración correspondiente al agua coordinada. Derecha: Espectro del compuesto **5** que presenta dos bandas de vibración $\nu(\text{O-H})$.

Infrarrojo lejano

Por medio de la técnica FIR es posible identificar las vibraciones que se presentan entre el centro metálico y sus ligantes^[54,55]. Para compuestos con ligantes nitrogenados aromáticos(L) del tipo $[\text{Cu}(\text{L})_2\text{X}_2]$ (X: Cl^- , Br^-) el número de banda de vibraciones $\nu(\text{Cu-X})$ activas en el infrarrojo depende de la geometría del centro metálico, para una geometría tetraédrica o plano cuadrada cis se esperan dos bandas, mientras que para una geometría plano cuadrada trans sólo se espera una. De modo similar, para $\nu(\text{Cu-N})$ se esperan dos vibraciones activas en el infrarrojo, en una geometría tetraédrica o plano cuadrada cis pero son bandas menor energía y menor intensidad, por lo que no siempre se aprecian ambas bandas. En todos los compuestos estudiados se observan las bandas $\nu(\text{Cu-X})$ y $\nu(\text{Cu-N})$, tabla 5.2. La técnica se realizó en estado sólido y a temperatura ambiente. Los valores observados para las bandas de vibración $\nu(\text{Cu-X})$ y $\nu(\text{Cu-N})$ corresponden a los reportados en la literatura^[54,55].

Tabla 5.2: Bandas de vibración de los compuestos de coordinación en cm^{-1}

Compuestos	$\nu(\text{Cu-X})$	$\nu(\text{Cu-N})$
$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2]$ (1)	308-237	272
$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2]$ (2)	245-216	270
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ (3)	318	259
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (4)	^a	265
$[\text{Cu}(\text{mnz})_2\text{Br}_2]$ (5)	221	266
$[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ (6)	318	259
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ (7)	^b	^b
$[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2]$ (8)	316	258
$[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Br}_2]$ (9)	242-213	258

^a: El compuesto no posee halógenos terminales coordinados

^b: No se obtuvo el espectro del compuesto

De acuerdo con las estructuras de difracción de rayos X en los compuestos **1** y **2** el centro de cobre estabiliza una geometría distorsionada con un grupo de simetría puntual C_2 ; esto se ve reflejado en sus espectros al observar dos bandas de vibración $\nu(\text{Cu-X})$ para el compuesto **1** se encuentran en 308 cm^{-1} y 237 cm^{-1} , mientras que para el compuesto **2** se encuentran en 245 cm^{-1} y 216 cm^{-1} , esta última banda se encuentra como un hombro. En ambos compuestos solo se alcanza a apreciar una banda $\nu(\text{Cu-N})$, aproximadamente en 270 cm^{-1} . En el compuesto **8** el centro metálico estabiliza una geometría de plano cuadrado trans con un grupo de simetría puntual D_{2h} por lo que se observa una banda de vibración $\nu(\text{Cu-Cl})$ en 316 cm^{-1} y una banda $\nu(\text{Cu-N})$ en 258 cm^{-1} , figura 5.3.

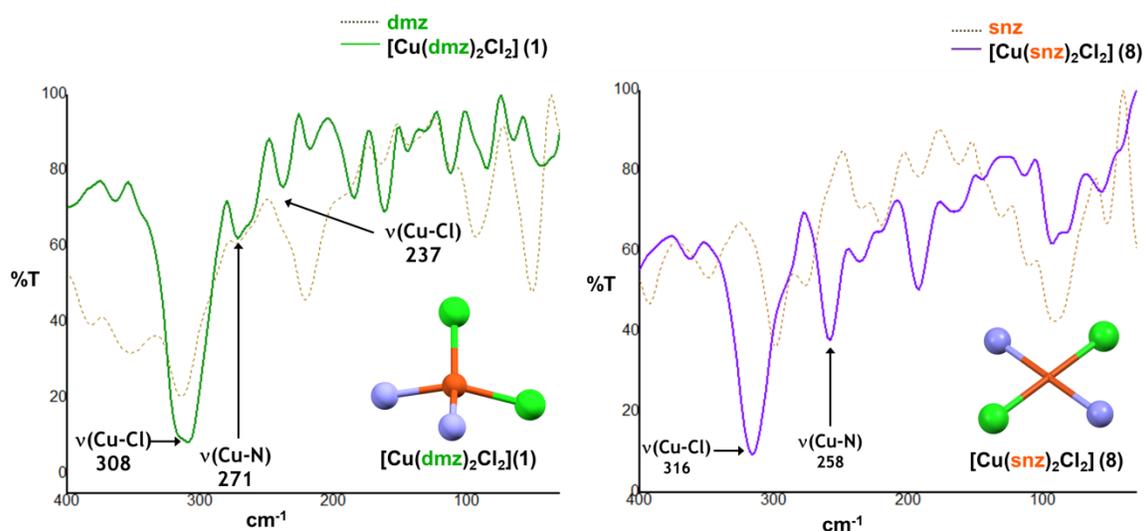


Figura 5.3: Espectros de los compuestos **1** y **8**; donde se señalan las bandas de vibración $\nu(\text{Cu-N})$ y $\nu(\text{Cu-Cl})$

Además, se pudieron apreciar diversas bandas de vibración en los espectros de infrarrojo lejano como: $\nu(\text{Cu-O})$, $\nu(\text{Cu-Cl})_{\text{terminal}}$ y $\nu(\text{Cu-Cl})_{\text{puente}}$, figura 5.4.

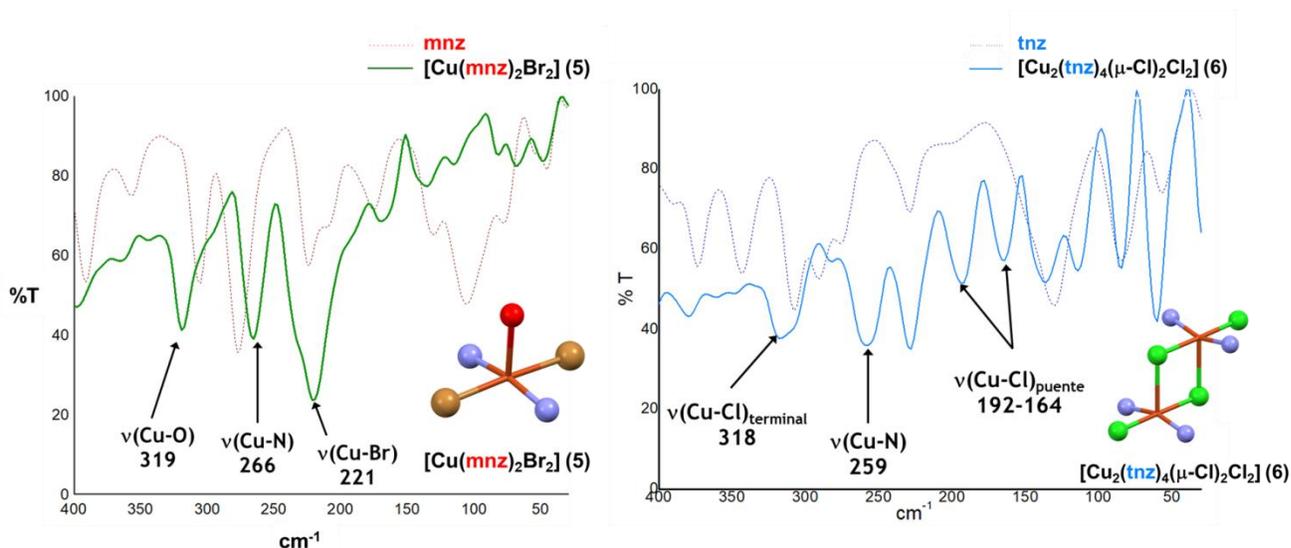


Figura 5.4: Espectros de los compuestos **5** y **6**; donde se señalan las bandas de vibración $\nu(\text{Cu-O})$, $\nu(\text{Cu-Cl})_{\text{terminal}}$, $\nu(\text{Cu-N})$ y $\nu(\text{Cu-Cl})_{\text{puente}}$

Goldstein y Unsworth^[56] describen dos bandas de vibración correspondientes a los puentes cloro, $\nu(\text{Cu-Cl})_{\text{puente}}$; en los compuestos **3**, **4** y **6** se observan éstas bandas. En (180 y 163) cm^{-1} para el compuesto **3**, (213 y 177) cm^{-1} para el compuesto **4** y (192 y 164) cm^{-1} para el compuesto **6**, figura 5.1.4. Además, en los compuestos **3** y **6** se observa la banda de vibración correspondiente a la banda $\nu(\text{Cu-Cl})_{\text{terminal}}$, la cual se encuentra en 317 cm^{-1} en ambos compuestos.

Por último, en los compuestos **4** y **5** es posible observar la banda de vibración $\nu(\text{Cu-O})$ ^[57], las cuales se encuentran en (323 y 319) cm^{-1} , respectivamente. Esto corrobora que en ambos compuestos un átomo de oxígeno se encuentra coordinado al centro de cobre, como se observa en las estructuras de difracción de rayos X, que se discutirán más adelante.

5.2. Espectroscopía electrónica

Espectroscopía electrónica en estado sólido

La técnica se realizó en estado sólido a temperatura ambiente. Todos los compuestos de coordinación tienen como centro metálico un cobre(II), el cual posee nueve electrones en sus orbitales *d*, lo que da lugar a una transición electrónica en sus espectros electrónicos; en la tabla 5.3 se observan los valores de las transiciones electrónicas para cada compuesto.

Tabla 5.3: Transiciones electrónicas en cm^{-1} para todos los compuestos^[58]

Compuestos	Geometría	G.S. P.	ν_1	Transición	ν_2
[Cu(dmz) ₂ Cl ₂] (1)	Tetraedro	C ₂	13009	² A ← ² B	-
[Cu(dmz) ₂ Br ₂] (2)	Tetraedro	C ₂	10239	² A ← ² B	17828
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (3)	BPT	C _{2v}	13121	<i>z</i> ² ← <i>x</i> ² - <i>y</i> ²	-
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ (4)	PBC	C _s	15031	<i>x</i> ² - <i>y</i> ² ← <i>z</i> ²	-
[Cu(mnz) ₂ Br ₂] (5)	PBC	C _{2v}	15177	<i>x</i> ² - <i>y</i> ² ← <i>z</i> ²	-
[Cu ₂ (tnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (6)	PBC	C _s	15267	<i>x</i> ² - <i>y</i> ² ← <i>z</i> ²	-
[Cu(tnz) ₂ Br ₂] (7)	Tetraedro	C ₂	10143	² A ← ² B	17892
[Cu(snz) ₂ Cl ₂] (8)	Cuadrado	D _{2h}	16255	² B _{1g} ← ² A _{1g}	-
[Cu(snz) ₂ Br ₂] (9)	Cuadrado	^a	13982	² B _{1g} ← ² A _{1g}	-

^a: No se determinó el grupo de simetría puntual.

Todos los compuestos presentan una transición entre (10000-16000) cm^{-1} , la variación en los valores de cada transición se debe a la geometría de cada centro metálico, así como a los átomos enlazados al cobre(II)^[58], figura 5.5.

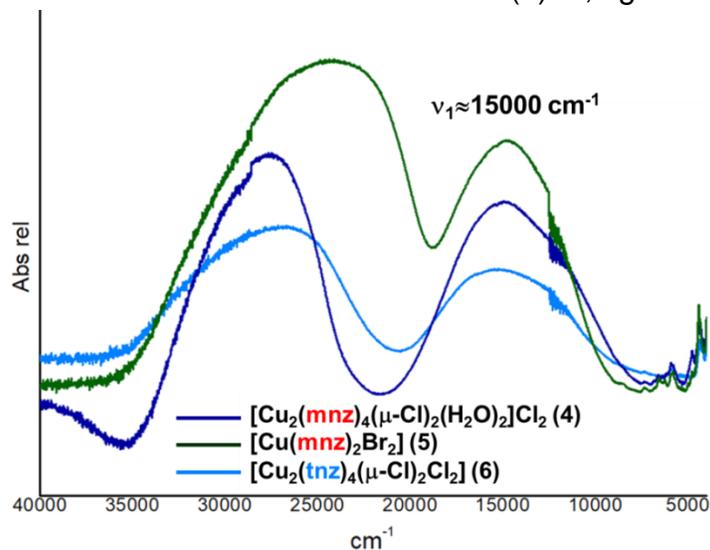


Figura 5.5: Espectro electrónico de los compuestos 4, 5 y 6 que presentan una transición en 15000 cm^{-1} , debido a que estabilizan una geometría de PBC.

En los compuestos **2** y **7** es posible ver una segunda transición electrónica aproximadamente en 17800 cm^{-1} , figura 5.6, esto se debe a que en ambos compuestos el cobre estabiliza una geometría tetraédrica distorsionada, que ocasiona una pérdida en la degeneración de los orbitales *d* del cobre, permitiendo estas dos transiciones.

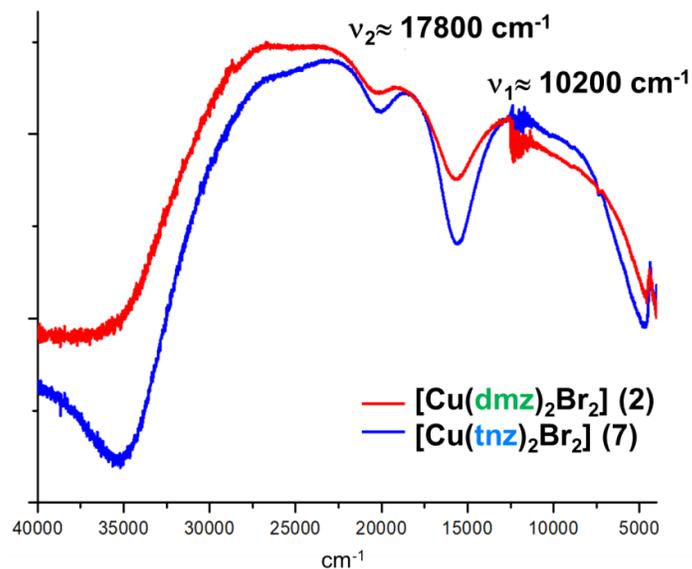


Figura 5.6: Espectros electrónicos en estado sólido de los compuestos [Cu(dmz)₂Br₂] (**2**) y [Cu(tnz)₂Br₂] (**7**), donde se pueden observar dos transiciones electrónicas.

Las transiciones observadas en todos los espectros concuerdan con las geometrías de los centros metálicos observadas en las estructuras de difracción de rayos X.

Espectroscopía electrónica en disolución

Con la finalidad de estudiar un posible cambio en la geometría de los compuestos de coordinación en disolución se obtuvieron los espectros en disolución, agua o dimetilsulfoxido, a una concentración 10^{-3} M y a temperatura ambiente. Los espectros se tomaron al momento de preparar las disoluciones (t_0) y veinticuatro horas después (t_{24}). En la figura 5.2.3 se presentan los espectros electrónicos de los compuestos 1 a 7 en agua al t_0 .

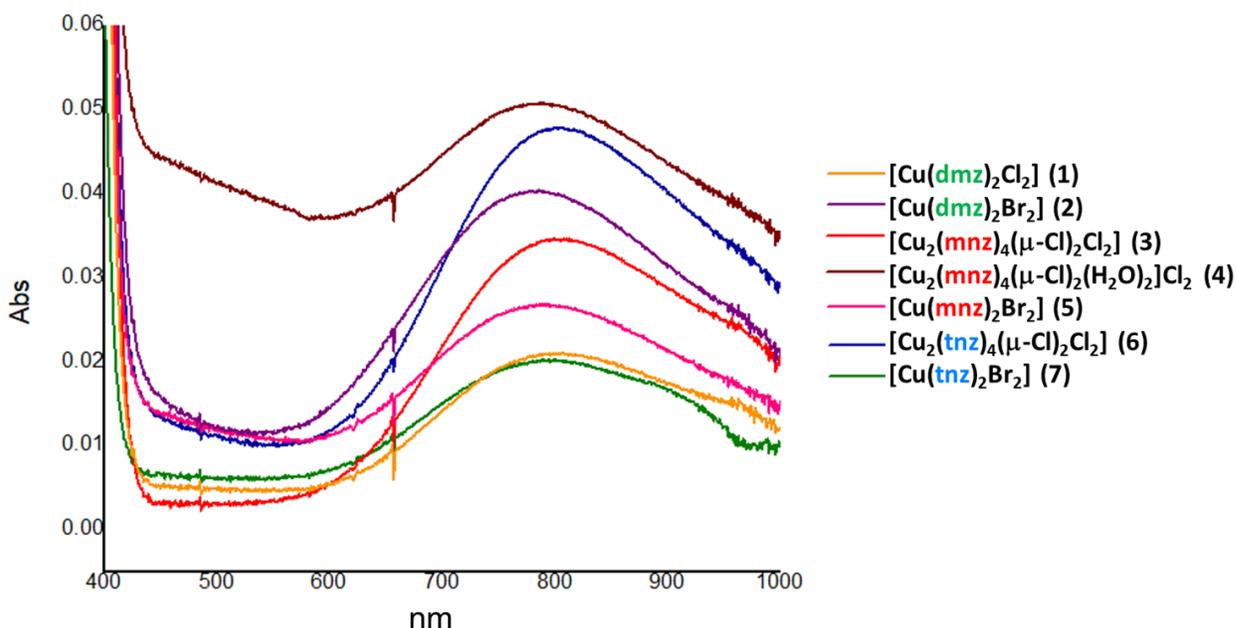


Figura 5.7: Espectros UV-Vis-NIR en agua para algunos compuestos de cobre(II) al t_0

En agua todos los compuestos presentan una única transición, lo que indica que no existe ningún cambio en el estado de oxidación del cobre(II) en una disolución 10^{-3} M. Además, se aprecia que la transición electrónica presenta un desplazamiento a una región entre $(12300-12600)$ cm^{-1} , esto se puede deber a un cambio en la geometría del centro metálico y/o a un fenómeno de solvatochromía^[59,60] en el que el disolvente se coordina al centro metálico.

Los compuestos **4**, **5** y **6**, en estado sólido, presentan una geometría de pirámide de base cuadrada como se observó en las estructuras de difracción de rayos X y una transición electrónica aproximadamente en 15000 cm^{-1} ; al disolver estos compuestos en agua su transición se desplaza a 12500 cm^{-1} , lo que indica que los centros metálicos estabilizan una geometría tetraédrica en disolución; esto es debido a que los compuestos dinucleares, así como el compuesto polimérico, se disocian en disolución. De manera similar, el compuesto **3** en disolución cambia su geometría de bipirámide trigonal a tetraédrica al disociarse en la disolución.

También se obtuvieron los espectros electrónicos en DMSO, los cuales se muestran en la figura 5.8. De modo similar, se aprecia en todos los compuestos un desplazamiento de la transición a 10900 cm^{-1} , indicando nuevamente un cambio en la geometría del cobre(II) en los compuestos de coordinación.

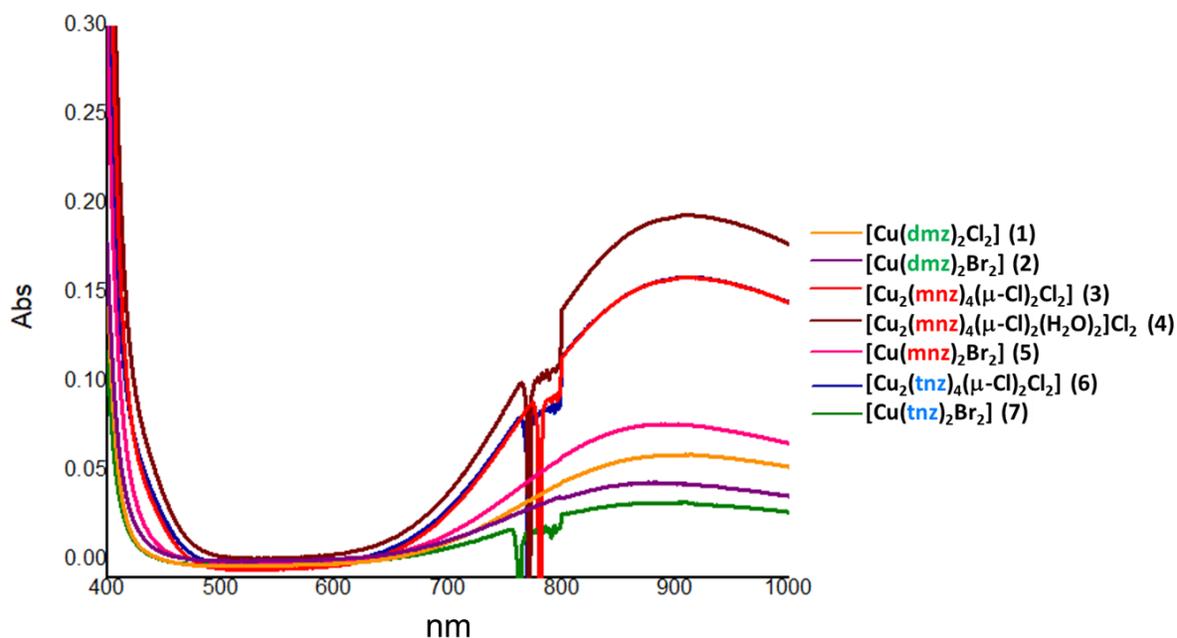


Figura 5.8: Espectros UV-Vis-NIR en DMSO para algunos compuestos de cobre(II) al t_0

Los espectros, en ambos disolventes, se obtuvieron una segunda vez veinticuatro horas después de tomar el primer espectro y en ningún caso se observó un cambio significativo, ni presencia de precipitado. Los valores de las transiciones se presentan en la tabla 5.4.

Tabla 5.4: Transiciones electrónicas de los compuestos de coordinación

Compuestos	ν_1 en estado sólido (cm^{-1})	ν_1 en H_2O (cm^{-1})		ν_1 en DMSO (cm^{-1})	
		t_0	t_{24}	t_0	t_{24}
[Cu(dmz) ₂ Cl ₂] (1)	13009	12376	12376	10989	10941
[Cu(dmz) ₂ Br ₂] (2)	10239	12722	12771	11415	11350
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (3)	13121	12400	12400	10989	10989
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ (4)	15031	12690	12674	10989	10905
[Cu(mnz) ₂ Br ₂] (5)	15177	12626	12706	11074	11223
[Cu ₂ (tnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (6)	15267	12407	12392	10989	10940
[Cu(tnz) ₂ Br ₂] (7)	10143	12690	12690	11001	11312

5.3. Resonancia paramagnética electrónica

Se obtuvieron los espectros de resonancia paramagnética electrónica en estado sólido, a temperatura ambiente y en banda X de los compuestos $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2]$ (1), $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ (3), $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (4), $[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ (6) $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ (7) y $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2]$ (8). En todos los casos se obtuvieron espectros anisotrópicos axiales característicos de cobre(II); ningún espectro presenta un acoplamiento hiperfino con el centro metálico, por lo que únicamente se observa una señal asociada a la constante g_{\parallel} y una segunda señal asociada a la constante g_{\perp} .

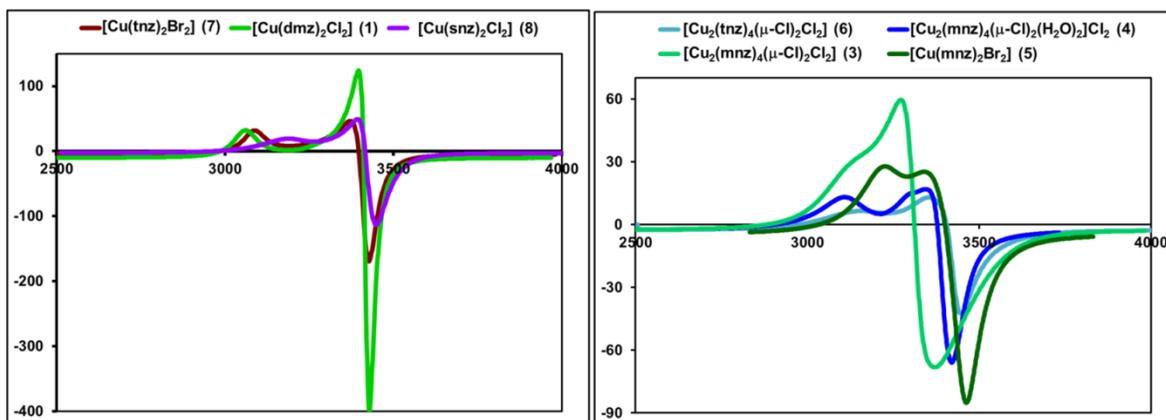


Figura 5.9: Espectros de EPR de los compuestos de coordinación en banda X **Izquierda:** Espectros de los compuestos tetracoordinados **Derecha:** Espectros de los compuestos pentacoordinados

Se observa una variación en los valores de g_{\parallel} y g_{\perp} entre los compuestos de coordinación, esto se debe a las geometrías que estabiliza el cobre: tetraedro, plano cuadrado, pirámide de base cuadrada y bipirámide trigonal, figura 5.9, así como la esfera de coordinación, lo que ocasiona entornos magnéticos diferentes en el centro de cobre de cada compuesto.

Tabla 5.5: Constantes giromagnéticas de los compuestos de coordinación

Compuesto	Geometría	g_{\parallel}	g_{\perp}
$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2]$ (1)	Tetraedro	2.2962	2.0615
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ (3)	BPT	2.2638	2.1492
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (4)	PBC	2.2602	2.0778
$[\text{Cu}(\text{mnz})_2\text{Br}_2]$ (5)	PBC	2.1799	2.0674
$[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ (6)	PBC	2.2328	2.0684
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ (7)	Tetraedro	2.2781	2.0674
$[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2]$ (8)	Cuadrado	2.2049	2.0556

5.4. Difracción de rayos X

Se obtuvieron las estructuras de difracción de rayos X de los compuestos obtenidos en este trabajo: $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2]$ (1), $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2]$ (2), $[\text{Cu}(\text{mnz})_2\text{Br}_2]$ (5) y $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2]$ (8), figura 5.4. Las cuales se compararon con las estructuras de difracción de rayos X de los compuestos $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl}_2)\text{Cl}_2]$ (3)^[40], $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (4)^[42], $[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl}_2)\text{Cl}_2]$ (6)^[50] y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ (7)^[48] previamente reportadas.

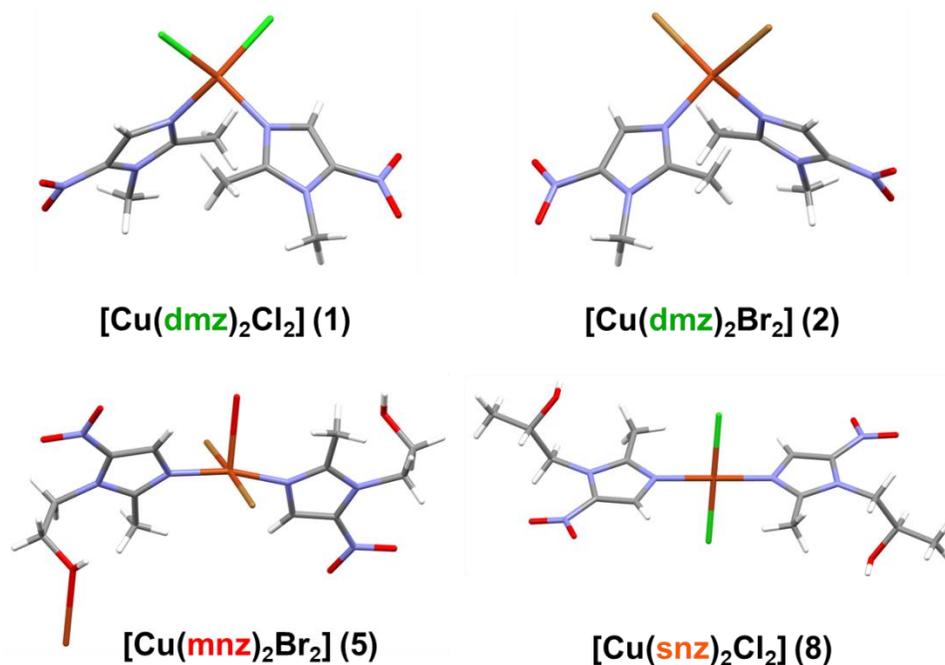


Figura 5.10: Estructuras de difracción de rayos X obtenidas en este trabajo.

5.4.1. Estructuras de difracción de rayos X de los compuestos $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$ y $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](2)$

Por medio de evaporación lenta de las aguas madre de los compuestos $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$ y $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](2)$ (24 horas), se obtuvieron cristales aptos para difracción de rayos X. Los compuestos son isoestructurales y pertenecen a un sistema cristalino ortorrómbico y a un grupo espacial $\text{Aba}2$.

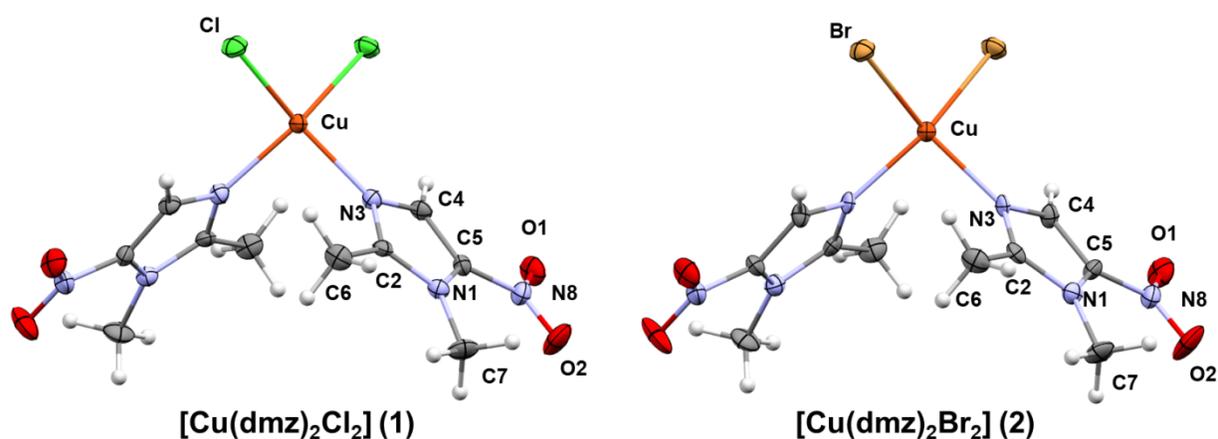


Figura 5.11: Representación ORTEP (50%) de los compuestos $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$ y $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](2)$

En ambos compuestos se observa una unidad asimétrica que corresponde a la mitad de las moléculas, es decir que la mitad de la molécula es generada por una operación de simetría, en este caso una rotación, figura 5.12, por lo que los imidazoles presentan los mismos ángulos y distancias de enlace.

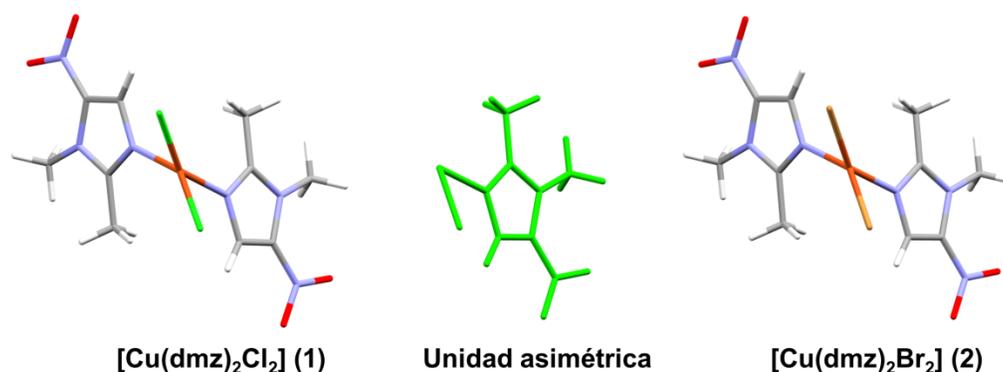


Figura 5.12: Unidad asimétrica y estructuras de difracción de rayos X de los compuestos 1 y 2

Dentro de la celda unidad (Aba2) se presentan tres elementos de simetría que se repiten para construir el arreglo tridimensional; en la figura 5.13 se muestra la celda unidad del compuesto $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$ con sus elementos de simetría: planos de deslizamiento (rosas) y ejes de tornillo (verdes).

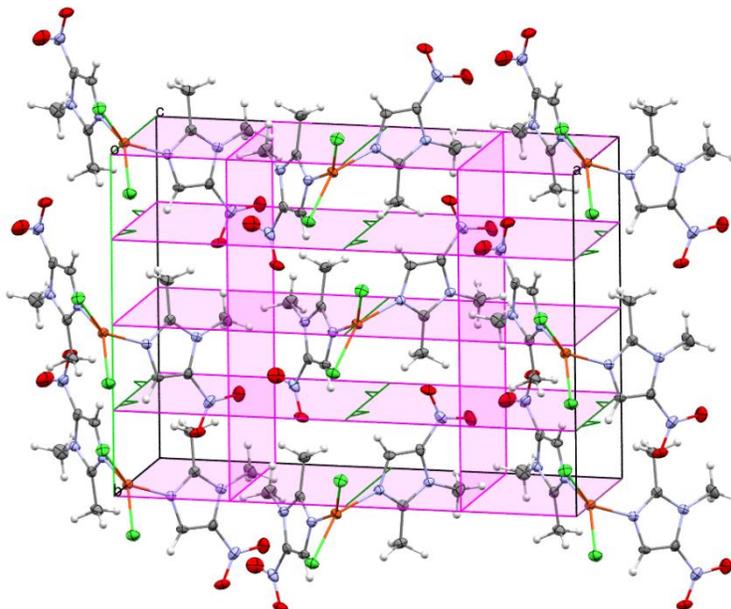


Figura 5.13: Elementos de simetría de la celda unidad del compuesto $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$

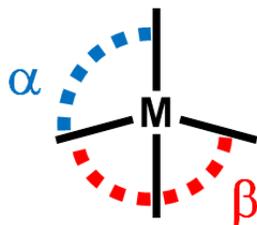
En las estructuras de difracción de rayos X se observó que los átomos de nitrógeno imidazólico N3 se encuentran a una distancia del cobre de 2.008 Å para **1** y de 2.013 Å para **2**, las cuales son más cercanas que las distancias entre los halógenos y el centro metálico, siendo Cl-Cu de 2.226 Å en **1** y Br-Cu de 2.356 Å en **2**. En la tabla 5.6 se presentan los ángulos de enlace entre el cobre y los átomos donadores, se observó que los ángulos de ambas moléculas no se acercan a los valores esperados para un tetraedro o a un plano cuadrado, debido a que se estabiliza una geometría distorsionada.

Tabla 5.6: Ángulos de enlace de los compuestos $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$ y $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](2)$

Ángulo	$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$ Grados (°)	$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](2)$ Grados (°)
N3-Cu-N3'	92.4	93.6
N3-Cu-X	148.20	147.32
N3'-Cu-X	93.11	93.79
N3-Cu-X'	93.11	93.79
N3'-Cu-X'	148.20	147.31
X-Cu-X'	98.44	96.96

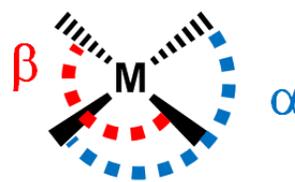
Para determinar la geometría en compuestos de coordinación con un número de coordinación igual a cuatro se utiliza el parámetro τ_4 , cuyo valor ayuda a discernir entre las geometrías de tetraedro ($\tau_4=1$) y plano cuadrado ($\tau_4=0$). El cálculo se realiza por medio de la siguiente ecuación^[61]:

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



Tetraedro

$$\tau_4=1$$



Plano cuadrado

$$\tau_4=0$$

Ecuación 5.1: Expresión algebraica para determinar el parámetro τ_4 donde α y β son los dos ángulos de mayor valor

El compuesto **1** presenta un valor de $\tau_4 = 0.45$ y el compuesto **2** presenta un valor de $\tau_4 = 0.46$, por lo que en ambos casos se presentan una geometría completamente distorsionada entre un tetraedro y un plano cuadrado.

Los compuestos $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{1})$ y $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](\mathbf{2})$ no presentan ninguna interacción intramolecular y se estabilizan por medio de dos tipos de interacciones intermoleculares: puentes de hidrógeno e interacciones tipo par libre π .

Se estabilizan tres puentes de hidrógeno intermoleculares diferentes, figura 5.14. El primero es a través del O1 del grupo nitro con el H7B, mientras que el segundo se lleva a cabo entre el H4 del imidazol y el halógeno coordinado, estas dos interacciones crecen el arreglo supramolecular en una dimensión sobre el eje b; el tercer puente de hidrógeno se presenta entre el halógeno coordinado y el H6B, por medio de esta interacción el arreglo supramolecular crece en una dimensión sobre el eje c. Debido a las distancias y ángulos de estas interacciones, tabla 5.7, se puede estimar que son puentes de hidrógeno débiles.

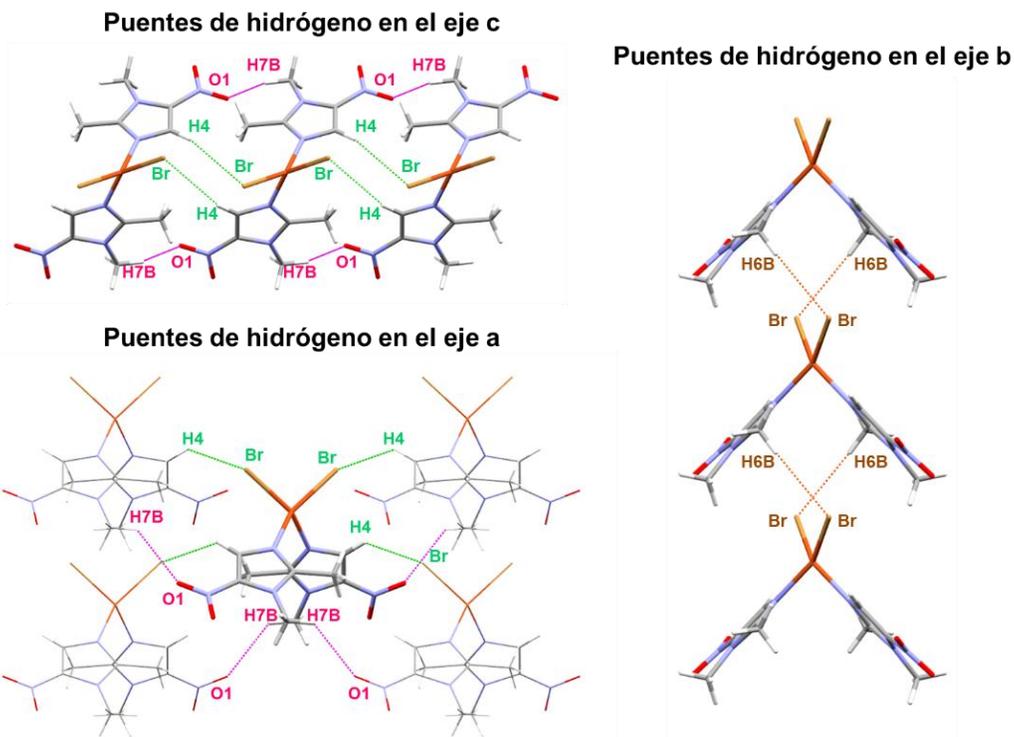


Figura 5.14: Puentes de hidrógeno en el compuesto $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](2)$

Tabla 5.7: Ángulos y distancias de los puentes de hidrógeno en los compuestos 1 y 2

Interacción	$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$		$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](2)$	
	Distancia (Å) D...A	Ángulo (°) D-H...A	Distancia (Å) D...A	Ángulo (°) D-H...A
C-H7B...O1	3.239	133.29	3.363	132.35
C-H4...X	3.680	130.92	3.717	133.54
C-H6B...X	3.753	164.50	3.698	164.12

Por otra parte, se observan dos interacciones tipo par libre $\cdots\pi$, figura 5.15. La primera interacción se lleva a cabo entre el O2 del grupo nitro con el anillo de imidazol, lo que ocasiona que la celda crezca sobre el eje a y el eje c; mientras que la segunda interacción par libre $\cdots\pi$ se presenta entre un halógeno coordinado (X) y el anillo de imidazol, esta interacción crecen el arreglo supramolecular sobre el eje b. Una interacción par libre $\cdots\pi$ óptima debe presentar una distancia máxima de 3.8 Å y un ángulo de 90°, por lo que ambas interacciones, O2 $\cdots\pi$ y X $\cdots\pi$, se consideran fuertes y direccionadas, ya que sus distancias son cortas y sus ángulos cercanos a 90°^[33].

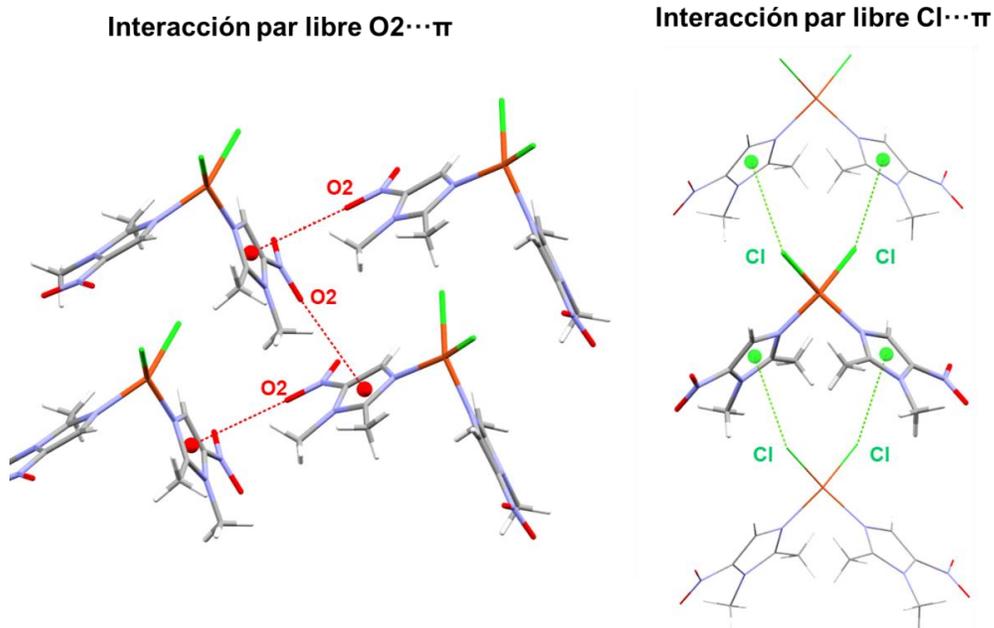


Figura 5.15: Interacciones par libre O:···π en el compuesto $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$

Tabla 5.8: Ángulos y distancias de los puentes de hidrógeno en los compuestos 1 y 2

Compuesto	Distancia (Å)	Ángulo (°)	Distancia (Å)	Ángulo (°)
	O2···π	O2···π	X···π	X···π
$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$	3.644	109.97	3.539	112.61
$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](2)$	3.592	108.60	3.631	112.40

Estas interacciones favorecen un arreglo tipo zigzag como se aprecia en la figura 5.16.

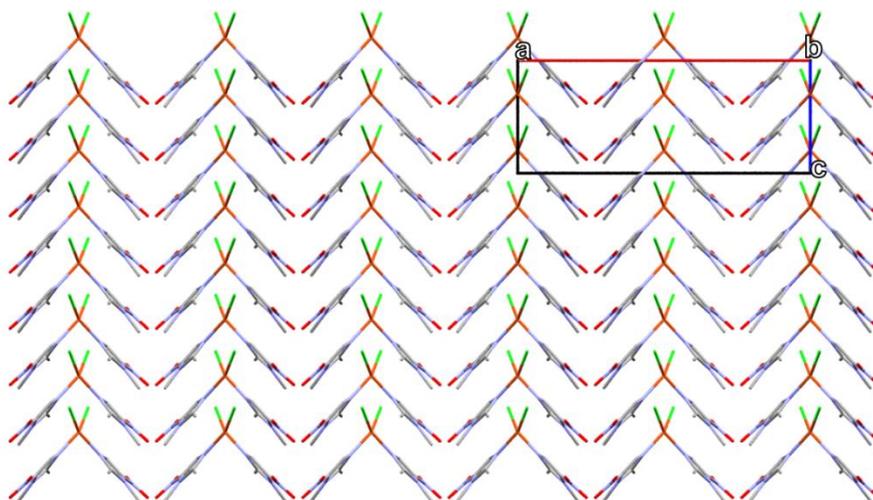


Figura 5.16: Arreglo supramolecular del compuesto $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](1)$ sobre el eje b

5.4.2. Estructura de difracción de rayos X de $[\text{Cu}(\text{mnz})_2\text{Br}_2](5)$

Por medio de evaporación lenta de las aguas madres del compuesto $[\text{Cu}(\text{mnz})_2\text{Br}_2](5)$, después de 2 meses, se obtuvieron cristales aptos para difracción de rayos X. El compuesto cristaliza en un sistema cristalino triclinico y en un grupo espacial P-1 y presenta un arreglo polimérico en el cuál un ligante actúa como puente, a través del N3 del imidazol y del O3 grupo alcohol; por lo que el cobre presenta un número de coordinación igual a cinco.

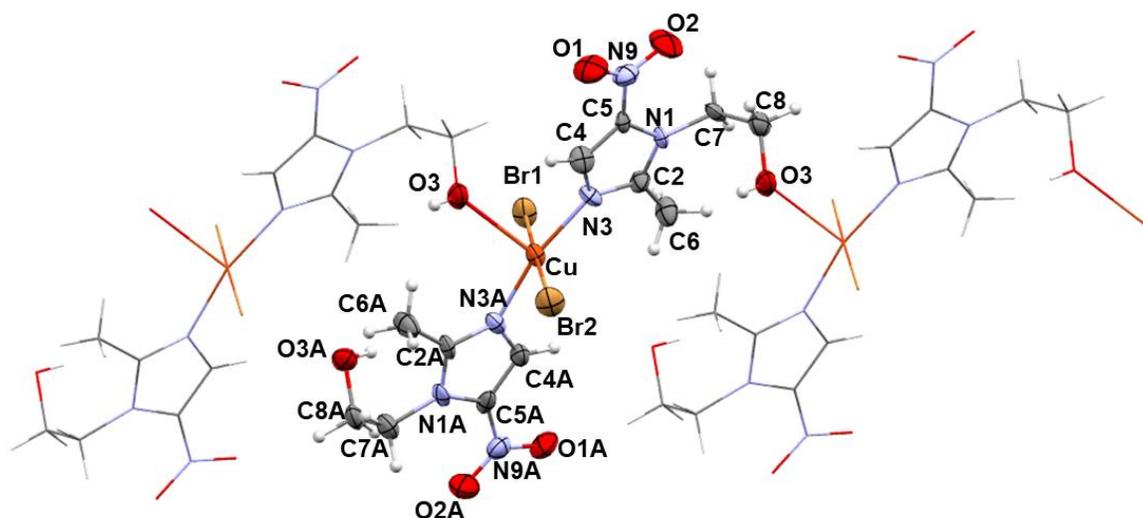


Figura 5.17: Representación ORTEP (50%) del compuesto $[\text{Cu}(\text{mnz})_2\text{Br}_2](5)$

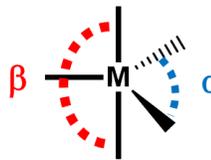
Tabla 5.9: Ángulos de enlace del compuesto $[\text{Cu}(\text{mnz})_2\text{Cl}_2](5)$

Ángulo	Grados (°)
N3-Cu-N3A	167.03
Br1-Cu-Br2	175.89
N3-Cu-Br1	89.24
N3-Cu-Br2	91.13
N3A-Cu-Br1	89.43
N3A-Cu-Br2	89.29
O3-Cu-N3	90.66
O3-Cu-N3A	102.31
O3-Cu-Br1	94.81
O3-Cu-Br2	89.30

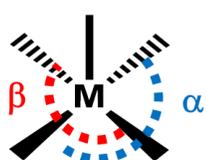
Para determinar la geometría de un centro metálico pentacoordinado se utiliza el parámetro τ , cuyo valor ayuda a discernir entre las geometrías bipirámide trigonal ($\tau=1$) y pirámide de base cuadrada ($\tau=0$). El cálculo se realiza por medio de la siguiente ecuación^[63]:

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

BPT
 $\tau=1$



PBC
 $\tau=0$



Ecuación 5.2: Expresión algebraica para determinar el parámetro τ donde α y β son los dos ángulos de mayor valor

El compuesto **5** presenta un valor de $\tau = 0.14$ por lo que se establece que el compuesto presenta una estructura de pirámide de base cuadrada. En la tabla 5.9 se presentan los ángulos al centro metálico.

En la celda unidad (P-1) únicamente se observa un elemento de simetría, centro de inversión, el cual se repite para construir el arreglo tridimensional.

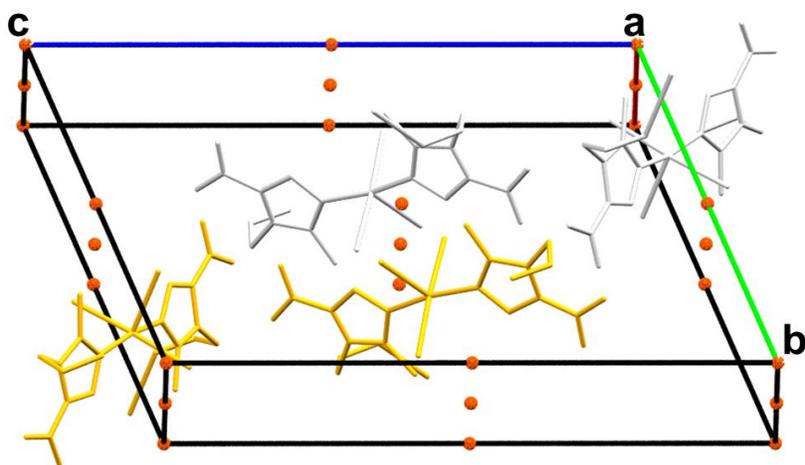


Figura 5.18: Celda unidad y centros de inversión del compuesto $[\text{Cu}(\text{mnz})_2\text{Br}_2](5)$

El arreglo supramolecular consta de cadenas que se extienden a lo largo del eje a, estas cadenas pueden adoptar dos orientaciones. La orientación de las cadenas poliméricas y el centro de inversión de la celda unidad generan un arreglo tipo zigzag sobre el eje b. En la siguiente figura se aprecian las dos orientaciones que puede presentar una cadena y el arreglo supramolecular.

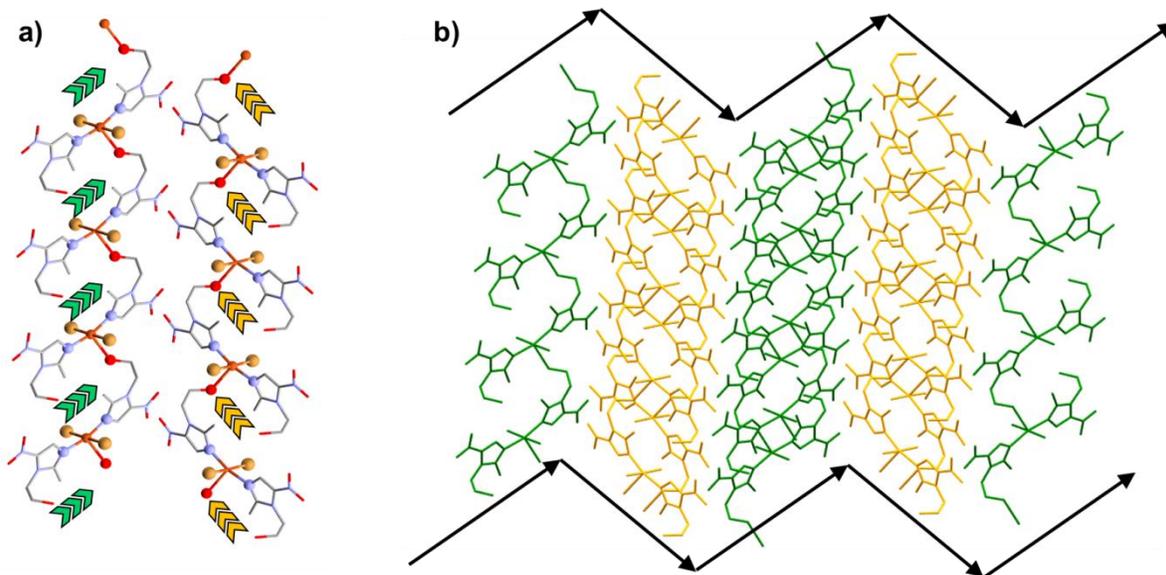


Figura 5.19: a) Direcciones que estabilizan las cadenas poliméricas
 b) Arreglo supramolecular tipo zigzag sobre el eje b, donde se presenta en verde y amarillo las cadenas con diferentes direcciones

El arreglo supramolecular se ve estabilizado principalmente por puentes de hidrógeno del grupo nitro y del grupo alcohol.

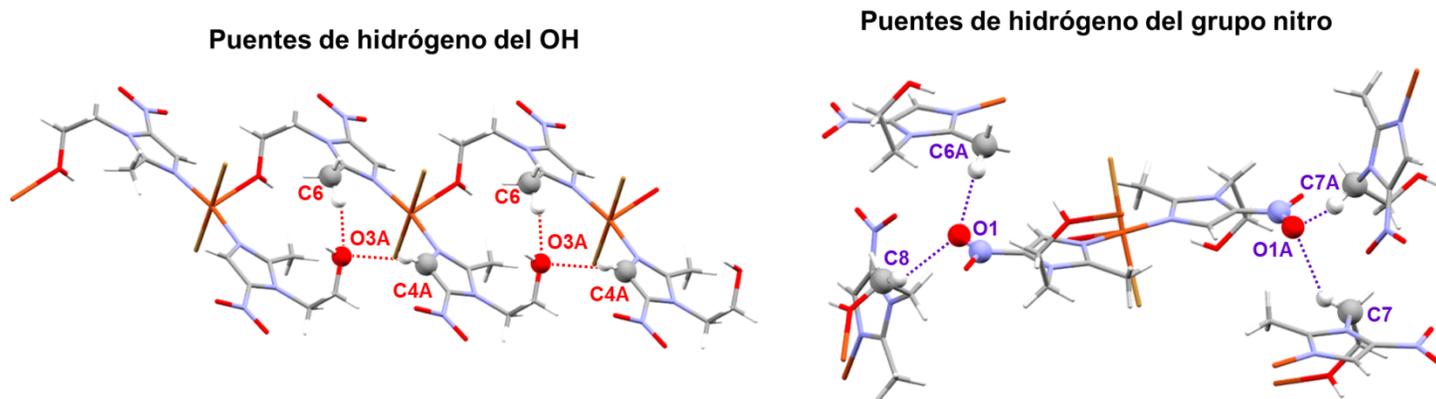


Figura 5.20: Interacciones que estabilizan el arreglo supramolecular

5.4.3. Estructura de difracción de rayos X de $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{8})$

Se obtuvieron cristales morados aptos para difracción de rayos X del compuesto $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{8})$ por medio de la técnica solvotermal. El compuesto $\mathbf{8}$ cristaliza en un sistema cristalino triclinico y en un grupo espacial P-1. Se puede observar una unidad asimétrica que corresponde a la mitad de la molécula, es decir que la mitad de la molécula es generada por una operación de simetría, en este caso inversión, figura 5.21, por lo que los imidazoles presentan los mismos ángulos y distancias de enlace. Además, la presencia del centro de inversión ocasiona que el complejo sea un compuesto meso, de modo similar que el compuesto, previamente reportado, $[\text{Cu}_2(\text{snz})_2(\mu\text{-CH}_3\text{COO})_4]^{[51]}$.

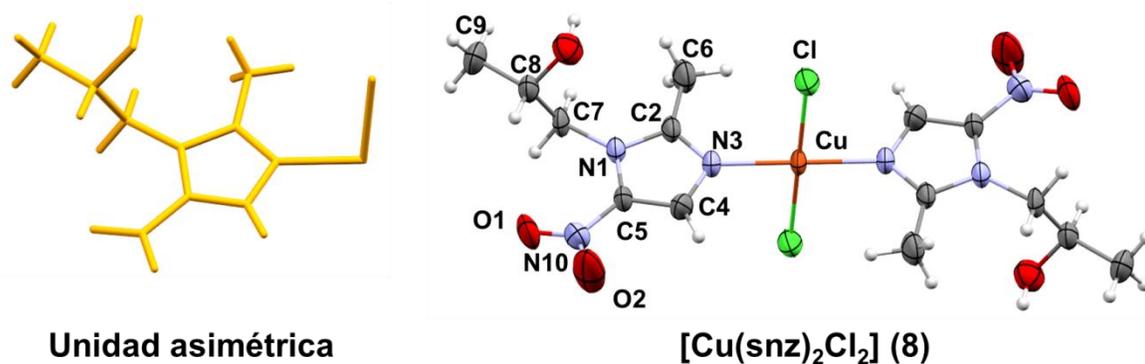


Figura 5.21: Unidad asimétrica y Representación ORTEP (50%) del compuesto $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{8})$

En la figura 5.22 se presenta la celda unitaria (P-1) del compuesto $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{8})$, la cual presenta un elemento de simetría, centro de inversión, que se repite para construir el arreglo tridimensional.

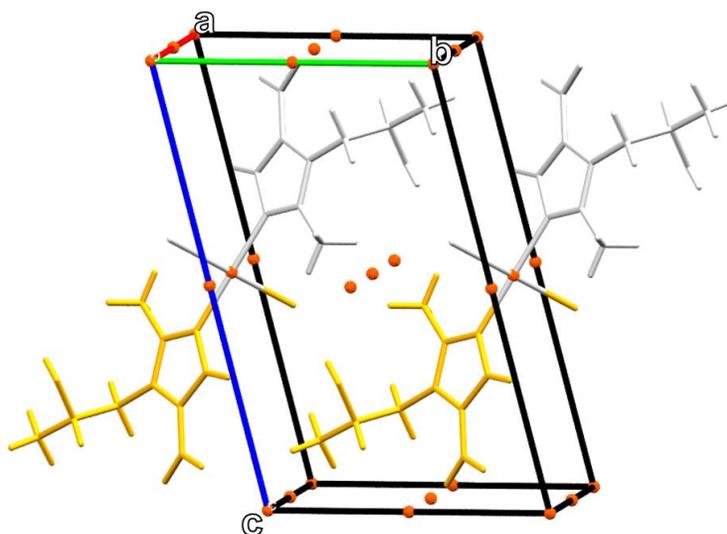


Figura 5.4.22: Celda unitaria del compuesto $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{8})$

En la estructura de difracción de rayos X se observó que los átomos de nitrógeno imidazólico N3 se encuentran a una distancia del cobre de 1.983Å la cual es más cercana que la distancia entre el cloro y el centro metálico siendo de 2.254Å; como es de esperarse ya que el cloro es de mayor tamaño que el nitrógeno. En la tabla 5.10 se presentan los ángulos de enlace entre el cobre y el cloro.

Tabla 5.10: Ángulos de enlace del compuesto [Cu(snz)₂Cl₂](**8**)

Ángulo	Grados (°)
N3-Cu-N3'	180.0
Cl-Cu-Cl'	180.0
N3-Cu-Cl	88.62
N3'-Cu-Cl'	88.62
N3-Cu-Cl'	91.38
N3'-Cu-Cl	91.38

Se puede observar que el compuesto presenta ángulos cercanos a los esperados para una geometría plano cuadrada regular; esto se confirma por medio del parámetro τ_4 , donde el compuesto **8** presenta un valor igual a $\tau_4 = 0$, lo que corrobora una geometría plano cuadrada.

El compuesto [Cu(snz)₂Cl₂](**8**) estabiliza tres tipos de puentes de hidrógeno intermoleculares a través del grupo nitro, el hidroxilo y el cloro, figura 5.23. El grupo nitro presenta un puente de hidrógeno entre el O2 y eH7B de la cadena alifática, esta interacción se lleva a cabo con dos moléculas vecinas. El grupo hidroxilo estabiliza dos puentes de hidrógeno en uno el oxígeno actúa como donador del hidrógeno con un cloro coordinado, OH...Cl y en el segundo el oxígeno actúa como aceptor de un protón de la cadena alifática, CH7A...O. Por último, el cloro coordinado estabiliza tres puentes de hidrógeno CH6B...Cl, CH6A...Cl y CH4...Cl. Las distancias y ángulos de estas interacciones, tabla 5.11, muestran que los puentes de hidrogeno del grupo nitro y del hidroxilo son las más cercanas y más dirigidas, por lo que son las de mayor fuerza.

Tabla 5.11: Ángulos y distancias de los puentes de hidrógeno en el compuesto **8**

Interacción	Distancia (Å)	Ángulo (°)
	D...A	D-H...A
C-H7B...O2	3.420	158.60
C-H7A...O	3.312	159.63
O-H...Cl	3.242	171.45
C-H4...Cl	3.527	135.38
C-H6A...Cl	3.787	156.08
C-H6B...Cl	3.539	130.80

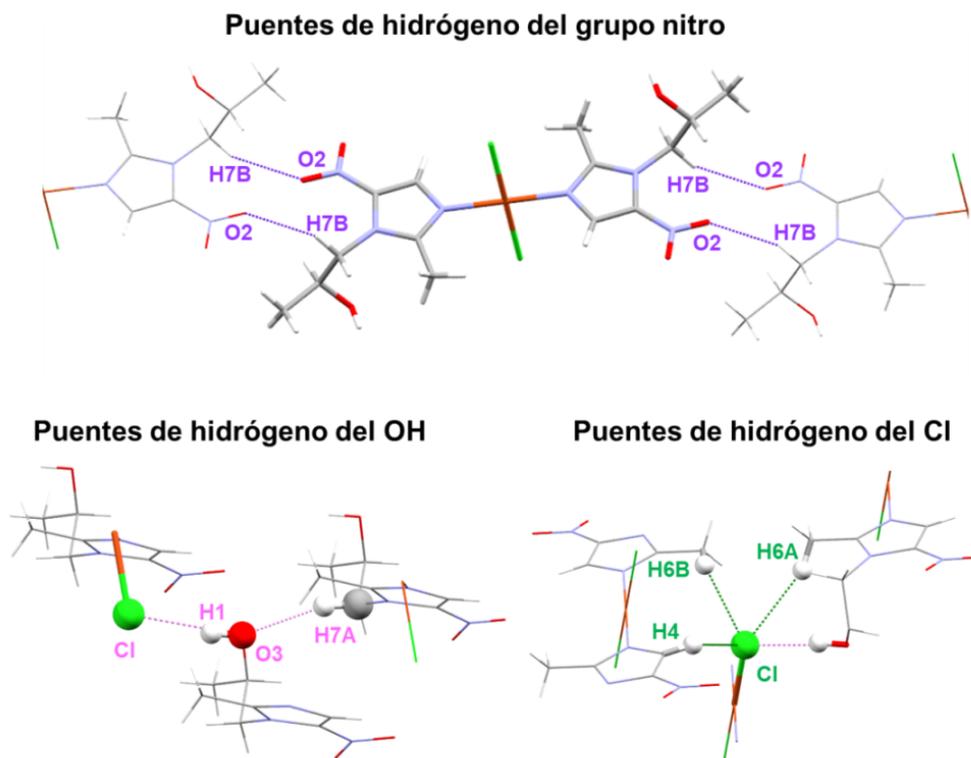


Figura 5.23: Puentes de hidrógeno intermoleculares en el compuesto $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{8})$

El compuesto $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{8})$, por medio de sus puentes de hidrógeno, estabiliza un arreglo supramolecular de láminas. Al orientarse sobre el eje a se observa como crece una lámina entre los ejes b y c, mientras que al orientarse en los ejes b y c se observan las láminas una sobre la otra.

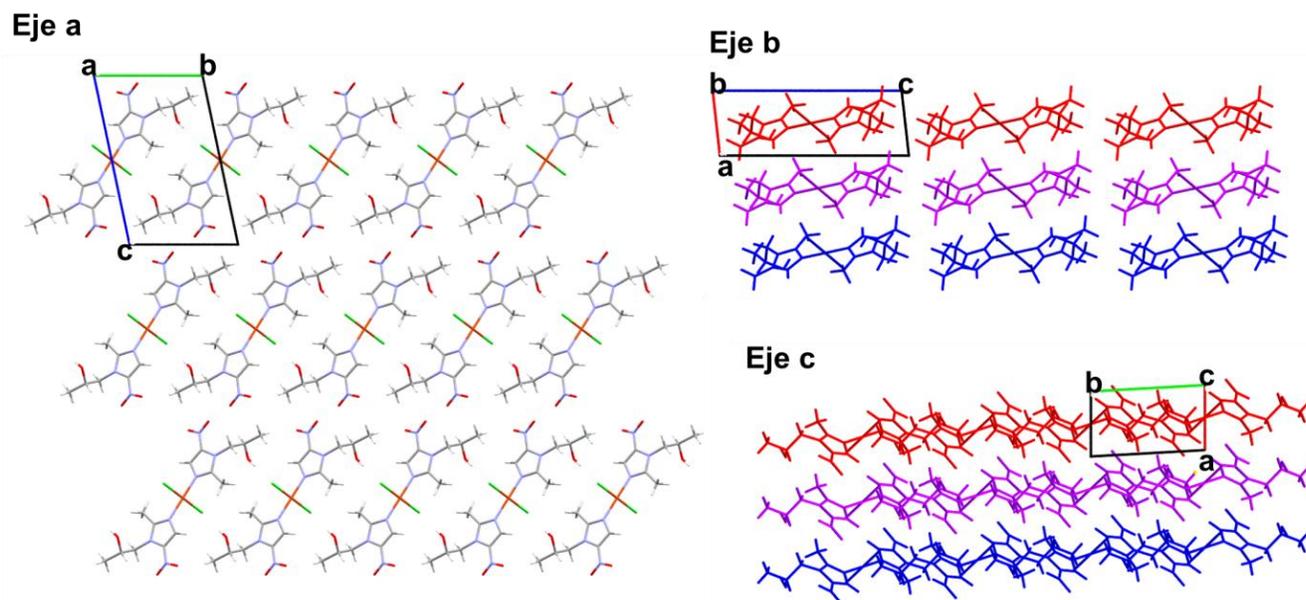


Figura 5.24: Arreglo supramolecular en láminas del compuesto $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{8})$

5.4.4. Análisis comparativo de las estructuras de difracción de rayos X

Debido a que se obtuvieron las estructuras de difracción de rayos X de ocho de los nueve compuestos estudiados fue posible realizar una comparación estructural con el fin de conocer la influencia de los ligantes en la estabilización de los compuestos de coordinación de cobre(II). Los ocho compuestos se pueden dividir en dos grupos: los que presentan un número de coordinación igual a cuatro y los que presentan un número de coordinación igual a cinco.

Los compuestos con un número de coordinación igual a cuatro son [Cu(dmz)₂Cl₂](1), [Cu(dmz)₂Br₂](2), [Cu(tnz)₂Br₂](7) y [Cu(snz)₂Cl₂](8). La esfera de coordinación de estos compuestos está conformada por dos halógenos y dos nitroimidazoles, en todas las estructuras de difracción de rayos X se presenta una unidad asimétrica de la cual se genera toda la molécula, por lo que ambas distancias cobre halógeno, así como las dos distancias cobre nitrógeno son equivalentes. Con base en las distancias de enlace se puede observar que el secnidazol (snz) en el compuesto [Cu(snz)₂Cl₂] (8) forma el enlace Cu-N más fuerte que el tinidazol (tnz) y el dimetridazol (dmz).

Tabla 5.12: Distancias de enlace entre el cobre y los ligantes en Å

Compuesto	Cu-X	Cu-N
[Cu(dmz) ₂ Cl ₂] (1)	2.2258(14)	2.008(4)
[Cu(dmz) ₂ Br ₂] (2)	2.3560(11)	2.012(6)
[Cu(tnz) ₂ Br ₂] (7)	2.3655(3)	1.995(1)
[Cu(snz) ₂ Cl ₂] (8)	2.2534(11)	1.984(3)

Por otra parte, al observar los ángulos de enlace entre el centro metálico y los ligantes se calcula el parámetro τ_4 para determinar la geometría de los compuestos. Como se observa en la tabla 13 el compuesto 8 estabiliza una geometría de plano cuadrado, mientras que los compuestos 1, 2 y 7 presentan una geometría distorsionada intermedia entre tetraedro y plano cuadrado.

Tabla 13: Ángulos de enlace entre el cobre y los ligantes en grados y parámetro τ_4

Compuesto	X-M-X	N-M-N	X'-M-N'	X-M-N	X-M-N'	X'-M-N	τ_4
[Cu(dmz) ₂ Cl ₂](1)	98.45(8)	92.38(2)	93.11(12)	93.11(12)	148.21(12)	148.21(12)	0.45
[Cu(dmz) ₂ Br ₂](2)	96.96(6)	93.61(3)	93.77(16)	93.77(16)	147.32(17)	147.32(17)	0.46
[Cu(tnz) ₂ Br ₂](7)	99.31(1)	95.04(7)	95.79(4)	95.79(4)	140.68(4)	140.68(4)	0.56
[Cu(snz) ₂ Cl ₂](8)	180.00(19)	180.00(19)	88.63(10)	88.63(10)	91.38(10)	91.38(10)	0.00

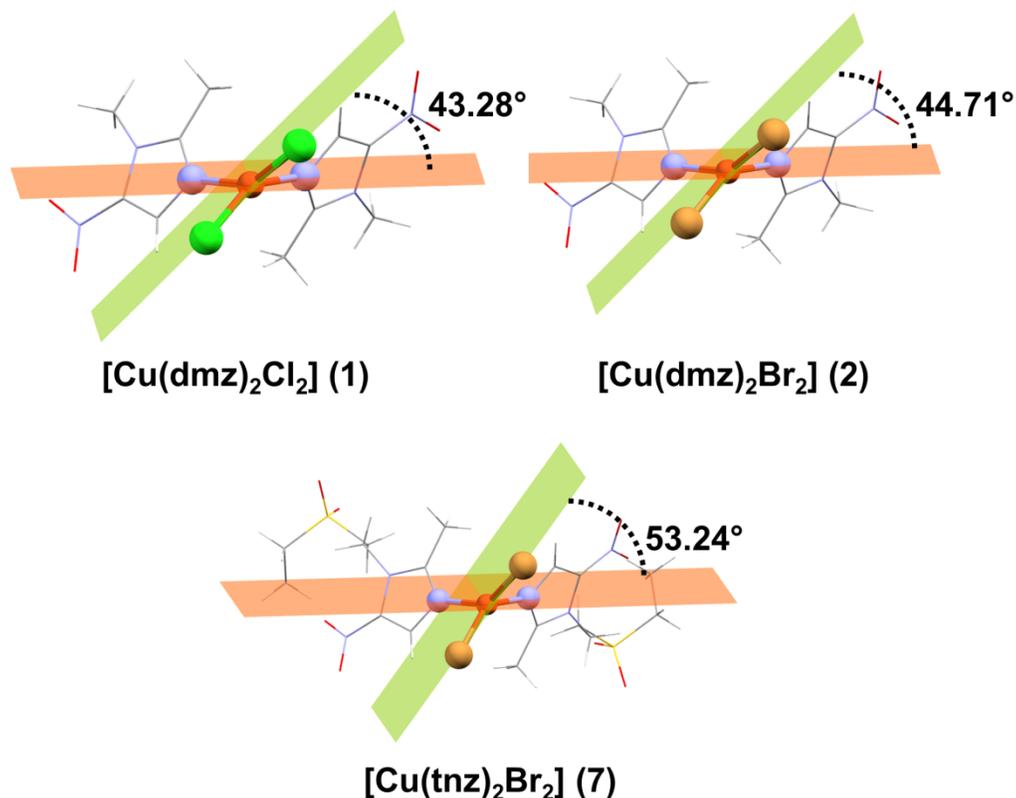


Figura 5.25: Ángulo diedro entre los planos formados por los átomos X-Cu-X y N-Cu-N en los compuestos [Cu(dmz)₂Cl₂](1), [Cu(dmz)₂Br₂](2) y [Cu(tnz)₂Br₂](7)

Como un segundo parámetro para determinar la geometría en los compuestos [Cu(dmz)₂Cl₂](1), [Cu(dmz)₂Br₂](2) y [Cu(tnz)₂Br₂](7) se determinó el ángulo diedro entre los planos formados por los átomos Cl-Cu-Cl y N-Cu-N; para un tetraedro regular se espera un ángulo diedro de 90°, mientras que para un plano cuadrado se espera un ángulo de 0°. El compuesto **1** presenta un ángulo diedro igual a 43.28°, el compuesto **2** presenta un ángulo diedro igual a 44.71° y el compuesto **7** presenta un ángulo diedro igual a 53.24°. Los ángulos diedro corroboran lo observado con el parámetro τ_4 , el centro de cobre estabiliza una geometría distorsionada entre tetraedro y plano cuadrado en los tres compuestos, siendo que el compuesto **1** y el compuesto **2** tienden a un plano cuadrado, y el compuesto **7** tiende a un tetraedro.

Ahora bien, los compuestos que presentan un número de coordinación igual a cinco son: [Cu₂(mnz)₄(μ-Cl)₂Cl₂] (**3**), [Cu₂(mnz)₄(μ-Cl)₂(H₂O)₂]Cl₂ (**4**), [Cu(mnz)₂Br₂](**5**) y [Cu₂(tnz)₄(μ-Cl)₂Cl₂] (**6**). Los compuestos **3**, **4** y **6** son compuestos dinucleares con dos centros de cobre puenteados por dos átomos de cloro, la esfera de coordinación de estos compuestos está conformada por dos cloros puente, dos nitroimidazoles en posición trans y un cloro o agua terminal.

Con base en las distancias de enlace, tabla 14, se puede observar que el metronidazol (mnz) tiende a formar enlaces cobre nitrógeno más fuertes que el tinidazol.

Tabla 14: Distancias de enlace entre el cobre y los ligantes en Å, donde X representa un Cl o H₂O

Compuesto	Cu-X	Cu-N	Cu-N'	Cu-Cl _p	Cu-Cl _p '
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (3)	2.296(3)	1.993(4)	2.001(4)	2.419(2)	2.620(2)
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ (4)	1.9934(18)	1.9912(17)	1.9966(17)	2.2815(6)	2.6309(6)
[Cu ₂ (tnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (6)	2.2586(9)	1.998(3)	2.028(3)	2.3036(9)	2.7835(9)

Por otra parte, al observar los ángulos de enlace entre el centro metálico y los ligantes se obtiene el parámetro τ para determinar la geometría de los compuestos. Como se observa en la tabla 5.15 el compuesto **3** posee un parámetro $\tau=0.67$, por lo que presenta una geometría de bipirámide trigonal, mientras que los compuestos **4** y **6** poseen un parámetro $\tau=0.24$ y $\tau=0.25$, respectivamente, por lo que presentan una geometría de pirámide de base cuadrada.

Tabla 5.15: Ángulos de enlace entre el cobre y los ligantes en grados, donde X representa un Cl o H₂O

Compuesto	N-Cu-N'	N-Cu-X	N-Cu-Cl _p '	N-Cu-Cl _p	N'-Cu-X
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (3)	175.4(2)	89.0(1)	89.5(1)	92.4(1)	90.2(1)
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ (4)	163.33(8)	89.07(8)	95.14(6)	90.46(6)	86.07(7)
[Cu ₂ (tnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (6)	162.38(11)	86.91(8)	97.54(1)	90.51(8)	87.78(8)
Compuesto	N'-Cu-Cl _p '	N'-Cu-Cl _p	X-Cu-Cl _p '	X-Cu-Cl _p	Cl _p '-Cu-Cl _p
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (3)	87.9(1)	91.4(1)	135.36(8)	134.48(8)	90.16(7)
[Cu ₂ (mnz) ₄ (μ-Cl) ₂ (H ₂ O) ₂]Cl ₂ (4)	100.80(5)	93.78(5)	90.11(7)	177.77(6)	92.10(2)
[Cu ₂ (tnz) ₄ (μ-Cl) ₂ Cl ₂] (6)	99.61(1)	94.99(8)	94.35(3)	177.22(4)	84.95(4)

Como se describió en la sección 5.4.2, el compuesto polimérico [Cu(mnz)₂Br₂](5) presenta $\tau=0.14$ por lo que estabiliza una geometría de pirámide de base cuadrada. Además presenta distancias Cu-N=1.977 Å y Cu-N'=1.978 Å, así como distancias Cu-Br=2.443 Å y Cu-Br'=2.448 Å y una distancia Cu-O=2.443 Å

5.5. Actividad antiproliferativa

Se llevaron a cabo pruebas preliminares antiproliferativas en las líneas celulares HeLa (cáncer cérvico-uterino), HCT-15 (adenocarcinoma colorectal tipo Duke), MCF-7 (adenocarcinoma de mama) y PC-3 (adenocarcinoma de próstata, grado IV). Los compuestos seleccionados fueron $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2]$ (1), $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2]$ (2), $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ (3), $[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (4), $[\text{Cu}(\text{mnz})_2\text{Br}_2]$ (5), $[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ (6) y $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ (7) debido a que todos ellos estabilizan geometrías tetraédricas en disolución, esto es importante ya que dentro del grupo de trabajo se ha observado que los compuestos de coordinación de cobre(II) que presentan esta geometría poseen una actividad biológica^[38, 63-65].

Para evaluar la actividad de los compuestos se determinó el porcentaje de viabilidad en diferentes líneas celulares, el cual indica el porcentaje de células vivas tras estar expuestas por veinticuatro horas a una concentración determinada de los complejos; por otra parte también se determinó la concentración inhibitoria media (IC_{50}), la cual mide la concentración en la que un compuesto inhibe el cincuenta por ciento del crecimiento celular, tabla 5.16.

Tabla 5.16: Porcentaje de viabilidad a una concentración de 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e IC_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

Compuestos	MCF-7		HCT-15		HeLa		PC-3	
	%	IC_{50}	%	IC_{50}	%	IC_{50}	%	IC_{50}
Cisplatino	-	10.77	-	52.19	-	11.13	-	48.80
Dimetridazol (dmz)	20.9	161.80	31.9	507.42	13.1	169.00	36.3	173.22
$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2]$ (1)	17.6	252.60	19.8	167.30	31.3	107.00	15.4	181.00
$[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2]$ (2)	16.7	312.46	18.9	620.50	19.4	229.38	15.3	131.00
Metronidazol (mnz)	24.8	155.11	28.3	141.33	16.0	323.78	43.7	414.03
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ (3)	19.1	850.00	30.0	551.73	18.4	145.57	15.7	500.00
$[\text{Cu}_2(\text{mnz})_4(\mu\text{-Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}_2$ (4)	18.3	237.00	24.5	274.81	21.5	302.22	16.1	164.00
$[\text{Cu}(\text{mnz})_2\text{Br}_2]$ (5)	16.9	301.00	16.9	500.00	21.2	188.76	16.2	149.00
Tinidazol (tnz)	25.5	312.80	31.1	319.54	14.5	297.06	44.6	686.83
$[\text{Cu}_2(\text{tnz})_4(\mu\text{-Cl})_2\text{Cl}_2]$ (6)	20.0	284.10	26.7	253.82	18.5	284.10	14.9	147.00
$[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ (7)	17.3	169.01	19.0	125.50	27.0	480.00	17.3	169.01

Los compuestos de coordinación mostraron una menor actividad en las líneas celulares que el cisplatino. Sin embargo, en estudio previos se observó que los compuestos de cobre con tinidazol presentaron una mejor actividad que el cisplatino, como se discutió en los antecedentes^[38]. Esta diferencia se debe a un cambio en la metodología, ya que los resultados previamente reportados se obtuvieron mediante la técnica de tretazolio (MTT), la cual mide la actividad citotóxica; mientras que en este trabajo se empleó la técnica de Sulforrodamina B (SRB) la cual mide la actividad antiproliferativa.

6. Conclusiones

Se sintetizaron y caracterizaron dos nuevos compuestos de coordinación de cobre(II) con dimetridazol $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{1})$ y $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](\mathbf{2})$. Además se desarrolló una nueva metodología para sintetizar compuestos de coordinación de cobre(II) con derivados de 2-metil-5-nitroimidazol.

Al estudiar los compuestos de coordinación de cobre(II) con ligantes derivados del 2-metil-5-nitroimidazol se pudo observar que, a pesar de presentar sustituyentes diferentes en la posición uno del imidazol, se presentaron similitudes espectroscópicas y estructurales como:

- Se observó que las bandas de vibración correspondientes al 2-metil-5-nitroimidazol en los compuestos de coordinación son muy similares, debido a que los ligantes se coordinan por el mismo átomo y sus sustituyentes no influyen en sus modos de vibración.
- Los compuestos de coordinación de dimetridazol y el compuesto $[\text{Cu}(\text{tnz})_2\text{Br}_2]$ (7) presentan interacciones no covalente diferentes, sin embargo estabilizan una geometría tetraédrica con un grado de distorsión similar y presentan propiedades espectroscópicas similares. Esto se debe a que el cobre favorece esta distorsión con esta familia de ligantes.
- En disolución se observó que todos compuestos de coordinación estabilizan una geometría tetraédrica, incluidos los compuestos dinucleares los cuales se disocian para estabilizar compuestos tetraédricos mononucleares; lo que indica que en disolución el cobre estabiliza geometrías tetraédricas con estos derivados de imidazol.

También fue posible observar diferencias entre los compuestos causadas por los sustituyentes en la posición 1 del imidazol:

- Por medio de la difracción de rayos X se observó que el metronidazol puede actuar como ligante puente, siendo la primera vez que se reporta este comportamiento del metronidazol en un compuesto de coordinación.
- Únicamente el tinidazol y el metronidazol estabilizan compuestos de coordinación dinucleares de cobre(II) puenteados por átomos de cloro, esto

se debe a que sus sustituyentes estabilizan interacciones intramoleculares de tipo par libre... π , apilamientos π y puentes de hidrógeno.

- El compuesto $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2]$ (**8**) estabiliza una geometría de plano cuadrado, lo que se puede deber a la presencia de un centro quiral en el ligante secnidazol. Además, se observó que es un compuesto meso debido a la presencia de un centro de inversión.
- El estudio de la actividad antineoplásica no mostró una tendencia entre los ligantes utilizados y la actividad de los compuestos evaluados.

Por último, como una perspectiva de este trabajo sería el llevar a cabo los estudios de actividad citotóxica de los compuestos mediante la técnica MTT.

7. Referencias

- [1] Breccia, A., Cavalleri, B., Adams, G. E. (1982) *Nitroimidazoles: Chemistry, pharmacology and clinical application*. New York: Plenum Press.
- [2] Anderson, R. J., Groundwater, P. W., Todd, A., Worsley, A. J. (2012). *Antibacterial Agents*. United Kingdom: John Wiley & Sons.
- [3] Wardman, P., Clarke, E. D. (1976) One-electron reduction potentials of substituted nitroimidazoles measured by pulse radiolysis. **J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1**, 72, 1377-1390.
- [4] Nakamura, S. (1955) *Structure of Azomycin*. **Pharm. Bull.**, 3(5), 379-383.
- [5] Lancini, L. G. (1965) *The synthesis of Azomycin (2-nitroimidazole)*. **Experientia** 21(2), 83.
- [6] Anónimo (1978) *The nitroimidazole family drug*. **Brit. J. Vener. Dis.**, 54(2), 69-71.
- [7] Samuelson, J. (1999) *Why metronidazoles is active against both bacterial and parasites*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, 43(7), 1533-154.
- [8] Mukherjee, T., Boshoff, H. (2011) *Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future*. **Future Med. Chem.**, 3(11), 1427-1454.
- [9] Executive Summary. The Selection and Use of Essential Medicines 2019. Report of the 22nd WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 1-5 April 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
- [10] Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA), Universidad Nacional Autónoma de México. Segundo Reporte de los Hospitales de la Red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y consumo de antimicrobianos. Ciudad de México, noviembre 2019. Disponible en: www.puis.unam.mx
- [11] Ang, C., Jarrad, A., Cooper, M., Blaskovich, M. (2017) *Nitroimidazoles: Molecular fireworks that combat a broad spectrum of infectious diseases* **J. Med. Chem.**, 60(18), 7636-7657.
- [12] Kesado, T., Watanabe, K., Asahi, Y., Isono, M., Ueno, K. (1982) *Susceptibilities of anaerobic bacteria to N-formimidoyl thienamycin (MK0787) and to other antibiotics*. **Antimicrob Agents Chemother.** 21(6), 1016-1022.
- [13] Rolfe, R. D., Finegold, S. M. (1981) *Comparative in vitro activity of new beta-lactam antibiotics against anaerobic bacteria*. **Antimicrob Agents Chemother.** 20(5), 600-609.
- [14] Wade, W. G., Addy, M. (1987) *Comparison of in vitro activity of niridazole, metronidazole and tetracycline against subgingival bacteria in chronic periodontitis*. **J Appl Bacteriol.** 63(5), 455-457.

- [15] Lorian, V. Ed. (1986) *Antibiotics in laboratory medicine*. (2^{da} ed.) Baltimore, MD: Williams & Wilkins.
- [16] Mitrowska, K., Posyniak, A., & Zmudzki, J. (2014) *Selective Determination of Fourteen Nitroimidazoles in Honey by High-Performance Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry*. **Anal. Let.**, 47(10), 1634-1649.
- [17] Upcroft, P., Upcroft, J. A. (2001) *Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa*. **Clin. Microbiol. Rev.**, 14(1), 150-164.
- [18] Leitsch, D., Müller, J., Müller, N. (2016) *Evaluation of Giardia lamblia thioredoxin reductase as drug activating enzyme and as drug target*. **Int. J. Parasitol.: Drugs Drug Resist.**, 6(3), 148-153.
- [19] Nillius, D., Müller, J., Müller, N. (2011) *Nitroreductase (GINR1) increases susceptibility of Giardia lamblia and Escherichia coli to nitro drugs* **J. Antimicrob. Chemother.**, 66(5), 1029-1035.
- [20] Goldman, P. (1982) *The development of 5-nitroimidazoles for the treatment and prophylaxis of anaerobic bacterial infections*. **J. Antimicrob. Chemother.**, 10(Suppl. A), 23–33.
- [21] Bosch, F., Roisch, L. (2008) *The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel prize*. **Pharm.** 82(3), 171-179.
- [22] Farrer, N. J., Sadler, P. J. (2011). *Medicinal Inorganic Chemistry: State of the Art, New Trends, and a Vision of the Future*. **Bioinorganic Medicinal Chemistry**, 1-47. Wiley-VCH, Weinheim, Alemania.
- [23] Dabrowiak, J. C. (2017) *Metal complexes for killing parasites, bacteria and viruses*. **Metals in medicine**, 285-327. John Wiley & Sons, Oxford, UK.
- [24] Barry, N. P. E., Sadler, P. J. (2014) *Exploration of the medical periodic table: towards new targets*. **Chem. Comm.**, 49(45), 5106-5131.
- [25] Treviño, S., Díaz, A., Sánchez-Lara, E., Sanchez-Gaytan, B. L., Perez-Aguilar, J. M., González-Vergara, E. (2019) *Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects and metabolic implications in diabetes mellitus*. **Biol. Trace Elem. Res.** 188(1), 18868-18898.
- [26] Reedijk, J. (2003) *New clues for platinum antitumor chemistry: kinetically controlled metal binding to DNA*. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 100(7), 3611-3616.
- [27] Yang, N., Tammer, J. A., Wang, Z., Huang, J., Zheng, B., Zhu, N., Sun, H. (2007) *Inhibition of SARS coronavirus helicase by bismuth complexes*. **Chem. Commun.** 42, 4413-4415.

- [28] Li, H., Sun, H. (2012) *Recent advances in bioinorganic chemistry of bismuth*. **Chem. Bio.** 16(1-2), 74-83.
- [29] Wehbe, M., Leung, A. W. Y., Adams, M. J., Orvig, C., Bally, M. B. (2017) *A Perspective – can copper complexes be developed as a novel class of therapeutics?* **Dalton Trans.** 46(33), 10758-10773.
- [30] Erxleben, A. (2018) *Interactions of copper complexes with nucleic acids*. **Coord. Chem. Rev.** 360, 92-121.
- [31] Steiner, T. (2002) *The hydrogen bond in solid state*. **Angew. Chem. Int. Ed.** 41(1), 48-76.
- [32] Steed, J. W. (2009) *Supramolecular chemistry*. (2nd ed.) United Kingdom: John Wiley & Sons.
- [33] Mooibroek, T. J., Gamez, P., Reedijk, J. (2008) *Lone pair- π interactions: a new supramolecular bond?* **Cryst. Eng. Comm.** 10(11), 1501-1515.
- [34] PDB: 131D, Bancroft, D., Williams, L. D., Rich, A., Egli, M. (1994) *The low-temperature crystal structure of the pure-spermine from Z-DNA reveals binding of a spermine molecule in the minor groove*. **Biochem.** 33(5), 1073-1086.
- [35] Durán-Solares, G., Fugarolas-Gómez, W., Ortíz-Pastrana, N., López-Sandoval, H., Villaseñor-Grandados, T. O., Flores-Parra, A., Barba-Behrens, N. (2018) *Lone pair- π interactions on the stabilization of intra and intermolecular arrangements of coordination compounds with 2-methyl imidazole and benzimidazole derivatives*. **J. Coord. Chem.** 71(11-13), 1935-1958.
- [36] 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. (2014) *Metal coordination compounds derived from tinidazole and transition metals. Halogen and oxygen lone pair- π interactions*. **Polyhedron**, 67, 373-380.
- [37] 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. (2017) *Novel antihelmintic activity of tinidazole coordination compounds. Relevance of the metal ion and structural properties*. **J. Inorg. Biochem.**, 176, 159-167.
- [38] Castro-Ramírez, R., Ortiz-Pastrana, N., Caballero, A. B., Zimmerman, M. T., Stadelman, S. B., Gaertner, A. A. E., Brumaghim, J. L., Korrodi-Gregório, L., Pérez-Tomás, R., Gamez, P., Barba-Behrens, N. *DNA interactions of non chelating tinidazole coordination compounds and their structural, redox and cytotoxic properties*. **Dalton Trans.** 47(22), 7551-7560.
- [39] Chien, Y. W., Lambert, H. J., Sanvordeker, D. R. (1975) *Interaction of Metronidazole with metallic ions of biological importance*. **J. Pharm. Sci.**, 64(6), 957-960.

- [40] Callaghan, V., Goodgame, D. M. L., Tooze, R. P. (1983) *Platinum and other metal complexes of 2-methyl-5-nitrobenzimidazole and metronidazole*. **Inorg. Chim. Acta**, 78, L1-L4.
- [41] Bales, J. R., Mazid, M. A., Sadler, P. J., Aggarwal, A., Kuroda, R., Naidle, S., Gilmour, D. W., Peart, B. J., Ramsden, C. A. (1985) *Platinum(II) complexes of nitroimidazoles: synthesis, 60 onamine 60 zation, and X-ray crystal structures of cis-dichlorobis[1-(2'-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole]platinum(II) and trans-dichlorobis[1-(2'-hydroxy-3'-methoxypropyl)-2-nitroimidazole]platinum(II)*. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, 4, 795-802.
- [42] Dyson, T.M., Morrison, E. C., Tocher, D. A. (1990) *Metal complexes of radiosensitization drugs: the characterization of the metronidazole adducts of dirhodium(II)tetracarboxylate compounds*. **Inorg. Chim. Acta**, 169(1), 127-131.
- [43] Barba-Behrens, N., Mutio-Rico, A. M., Joseph-Nathan, P., Contreras, R. (1991) *Preparation and characterization of new transition metal complexes of nitroimidazoles. X-ray crystal structures of two copper complexes: bis-[(μ .chloro)chloro-bis-(1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole)copper(II)] and dichloro-bis-(2-methyl-5-nitroimidazole)copper(II). First observation os nitrogroup coordination to the metal ion in these heterocycles*. **Polyhedron**, 10(12), 1333-1341.
- [44] Rochon, F. D., Kong, P., Melanson, R., Skov, K. A., Farrell, N. (1991) *Characterization and properties of 60 onamine nitroimidazole complex pf platinum [PtCl₂(NH₃)(NO₂Im)] crystal and molecular structure of cis-amminedichloro(1-(((2-hydroxyethyl)amino)corbonil)methyl}2-nitroimidazole) platinum(II)*. **Inorg. Chem.**, 30(24), 4531-4535.
- [45] Galván-Tejeda, N. C., Bernès, S., Castillo-Blum, S. E., Nöth, H., Vicente, R., Barba-Behrens, N. (2002) *Supramolecular structures of metronidazole and its copper(II), cobalt(II) and zinc(II) coordination compounds*. **J. Inorg. Biochem.** 91(1), 339-348.
- [46] Bharti, N., Shailendra, Coles, S., Hursthouse, M., Mayer, T., Gonzalez-Garza, M., Cruz-Vega, D. Mata-Cardenas, B., Naqvi, F., Maurya, M., Azam, A. (2002) *Synthesis, cristal structure and enhancement of the efficacy of metronidazole against Entamoeba histolytica by complexation with palladium(II), platinum(II) or copper(II)*. **Helv. Chem. Acta.**, 85(9), 2704-2712.
- [47] Athar, F.; Husain, K.; Abid, M.; Agarwal, S. M.; Hursthouse, M. B.; Mauray, M. R. Azam A. (2005) *Synthesis and anti-amoebic activity of gold(I), ruthenium(II) and copper(II) complexes of metronidazole*. **Chem. Biodivers.** 2(10), 1320-1331.
- [48] Kennedy, D. C., Wu, A., Patrick, B. O., James, B. R. (2006) *Ruthenium(III)maltolato-nitroimidazole complexes: synthesis and biological activity*. **J. Inorg. Biochem.**, 100(12), 1974-1982.

- [49] Kalinowska-Lis, U., Felczak, A., Checinska, L., Zawadzka, K., Patyna, E., Lisowska, K., Ochocki, J. (2015) *Synthesis, characterization and antimicrobial activity of water-soluble silver(I) complexes of metronidazole drug and selected counter-ions*. **Dalton Trans.** 44(17), 8178- 8189.
- [50] Valderrama-Negrón, A. C., Alves, W. A., Cruz, A. S., Rogero, S. O., Silva, D. (2011) *Synthesis, spectroscopic characterization and radiosensitizing properties of acetato bridged copper (II) complexes with 5-nitroimidazoles*. **Inorg. Chim. Acta** 367(1), 85-92.
- [51] Betanzos-Lara, S., Gracia-Mora, I., Granada-Macías, P., Flores-Álamo, M., Barba-Behrens, N. (2013) *Synthesis, characterization and biological activity of cobalt(II), nickel(II), copper(II) and zinc(II) complexes of secnidazole*. **Inorg. Chim. Acta.** 397, 94-100.
- [52] Rosu, T., Negoiu, M. Strenger, I., Müller, U. (1997) *Syntheses un Kristallstruktur von Bis(1,2-dimethyl-5-nitro-imidazol)dichlorocobalt(II)*. **Z. anorg. allg. Chem.** 623(8), 1201-1202.
- [53] Schreiber, K. C. (1949) *Infrared Spectra of Sulfones and Related Compounds*. **Anal. Chem.** 21(10),1168-1172.
- [54] Clark, R. J. H., Williams, C. S. (1965) *The far infrared spectra of metal-halide complexes of pyridine and related ligands*. **Inorg. Chem.** 4(3), 350-357.
- [55] Briggs, E. M., Hill, A. E. (1969) *Complexes of transition metals with oxygen donor ligands. Part I. Electronic and infrared spectra of some complexes of 2,6-dimethyl-4-pyrone*. **J. Chem. Soc. A**, 0, 1835-1839.
- [56] Goldstein, M., Unsworth, S.W. (1970) *The far-infrared spectra (400-80 cm⁻¹) of octahedral halogen-bridged transition metal(II) complexes*. **Inorg. Chim. Acta.** 4(3), 342-346.
- [57] Ferraro, J. R., Walker, A. (1964) *Comparison of the infrared spectra (4000-70 cm⁻¹) of several hydrated and anhydrous salts of transitions metals*. **J. Chem. Phys.** 42(4), 1278-1285.
- [58] Lever, A. B. P. (1984). *Inorganic Spectroscopy*. (2^a ed.).Amsterdam: Elsevier.
- [59] Golchoubain, H., Rezaee, E. (2013) *Synthesis, characterization and solvatochromism studies of two new mixed-chelate copper(II) complexes containing β-ketoamine and diamine ligands*. **Polyhedron**, 55, 162-168.
- [60] Golchoubain, H., Golasa M. (2015) *Experimental and DFT on solvatochromism behavior of a synthesized mixed chelate copper(II) complex*. **Polyhedron**, 100, 303-312.
- [61] Yang, L., Powell, D. R., Houser, R. P. (2007) *Structural variation in copper(I) complexes with pyridymethylamide ligands: structural analysis with a new four-coordinated geometry index, τ₄*. **Dalton Trans.** 9, 955-964.

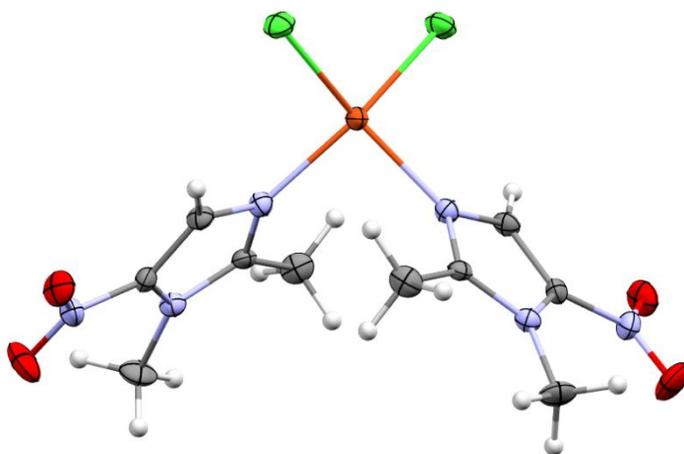
- [62] Addison, A. W., Rao, T. N., Reedijk, J., van Riij, J., Verschoor, G. C. (1984) *Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen-sulphur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua[1,7-bis(N-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate*. **J. Chem. Soc., Dalton Trans.**, 7, 1349-1356.
- [63] Sánchez-Guadarrama, O., López-Sandoval, H., Sánchez-Bartéz, F., Gracia-Mora, I., Höpfl, H., Barba-Behrens, N. (2009) *Cytotoxic activity, X-ray crystal structures and spectroscopic characterization of cobalt(II), copper(II) and zinc(II) coordination compounds with 2-substituted benzimidazoles*. **J. Inorg. Biochem.**, 103(9), 1204-1213.
- [64] Betanzos-Lara, S., Gómez-Ruiz, C., Barrón-Sosa, L. R., Gracia-Mora, I., Flores-Alamo, M., Barba-Behrens, N. (2012) *Cytotoxic copper(II), cobalt(II), zinc(II) and nickel(II) coordination compounds of clotrimazole*. **J. Inorg. Biochem.**, 114, 82-93.
- [65] Betanzos-Lara, S., Chmel, N. P., Zimmerman, M. T., Barrón-Sosa, L. R., Garino, C., Salassa, L., Rodger, A., Brumaghim J. L., Gracia-Mora, I., Höpfl, H., Barba-Behrens, N. (2015) *Redox-active and DNA-binding coordination complexes of clotrimazole*. **Dalton Trans.**, 44(8), 3673-3685.

8. Anexos

8.1. Datos cristalográficos

Datos cristalográficos del compuesto [Cu(dmz)₂Cl₂](1)

Fórmula	C ₁₀ H ₁₄ Cl ₂ CuN ₆ O ₄
Color	verde
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Aba2
Z	4
Temperatura (K)	130(2)K
Volumen de celda	1548.6(3)Å ³
Parámetros de celda	a: 17.622(2)Å b: 12.929(16)Å c: 6.7974(8)Å
Masa Molecular	414.97 g·mol ⁻¹
R	0.0408
wR ²	0.0767



Distancias de enlace en 1

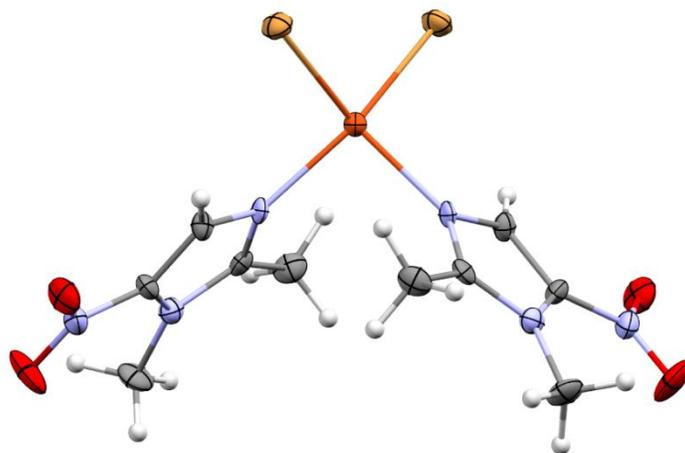
Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Cu(1)-N(3)	2.008(4)	N(8)-C(5)	1.426(7)
Cu(1)-N(3)#1	2.008(4)	C(2)-C(6)	1.480(7)
Cu(1)-Cl(11)#1	2.2258(14)	C(6)-H(6A)	0.9800
Cu(1)-Cl(11)	2.2259(14)	C(6)-H(6B)	0.9800
O(9)-N(8)	1.226(6)	C(6)-H(6C)	0.9800
N(3)-C(2)	1.342(7)	C(5)-C(4)	1.357(7)
N(3)-C(4)	1.357(6)	C(4)-H(4)	0.9500
O(10)-N(8)	1.237(6)	C(7)-H(7A)	0.9800
N(1)-C(2)	1.343(7)	C(7)-H(7B)	0.9800
N(1)-C(5)	1.383(7)	C(7)-H(7C)	0.9800
N(1)-C(7)	1.469(6)		

Ángulos de enlace en 1

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
N(3)-Cu(1)-N(3)#1	92.4(2)	O(9)-N(8)-O(10)	123.5(5)	C(4)-C(5)-N(1)	108.2(5)
N(3)-Cu(1)-Cl(11)#1	148.20(12)	O(9)-N(8)-C(5)	117.8(4)	C(4)-C(5)-N(8)	126.9(5)
N(3)#1-Cu(1)-Cl(11)#1	93.11(12)	O(10)-N(8)-C(5)	118.7(5)	N(1)-C(5)-N(8)	124.9(5)
N(3)-Cu(1)-Cl(11)	93.11(12)	N(3)-C(2)-N(1)	110.7(4)	C(5)-C(4)-N(3)	108.1(5)
N(3)#1-Cu(1)-Cl(11)	148.20(12)	N(3)-C(2)-C(6)	124.8(5)	C(5)-C(4)-H(4)	126
Cl(11)#1-Cu(1)-Cl(11)	98.44(8)	N(1)-C(2)-C(6)	124.4(5)	N(3)-C(4)-H(4)	126
C(2)-N(3)-C(4)	107.1(4)	C(2)-C(6)-H(6A)	109.5	N(1)-C(7)-H(7A)	109.5
C(2)-N(3)-Cu(1)	126.7(3)	C(2)-C(6)-H(6B)	109.5	N(1)-C(7)-H(7B)	109.5
C(4)-N(3)-Cu(1)	126.2(3)	H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(2)-N(1)-C(5)	105.8(4)	C(2)-C(6)-H(6C)	109.5	N(1)-C(7)-H(7C)	109.5
C(2)-N(1)-C(7)	125.3(4)	H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
C(5)-N(1)-C(7)	128.6(4)	H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5	H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5

Datos cristalográficos del compuesto $[\text{Cu}(\text{dmz})_2\text{Br}_2](2)$

Fórmula	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{CuN}_6\text{O}_4$
Color	café
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Aba2
Z	4
Temperatura (K)	130(2)K
Volumen de celda	1607.5(5)Å
Parámetros de celda	a: 17.584(4)Å b: 13.146(2)Å c: 6.9539(10)Å
Masa Molecular	505.63 g·mol ⁻¹
R	0.0441
wR ²	0.0950



Distancias de enlace en 2

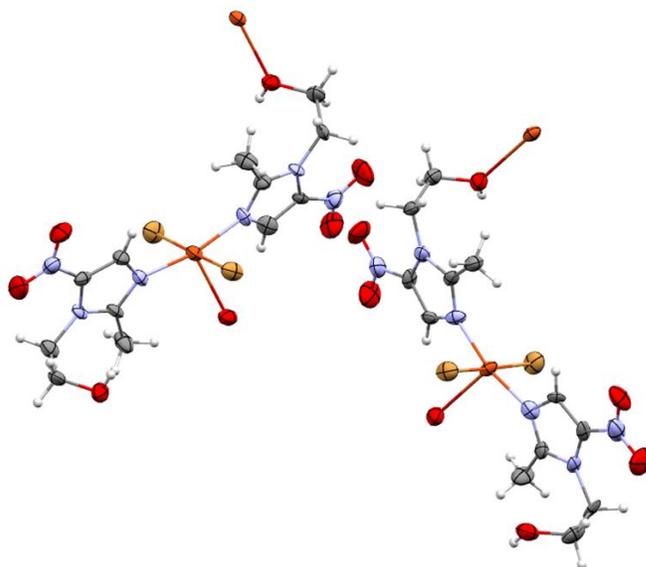
Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Br(01)-Cu(02)	2.3560(11)	O(10)-N(8)	1.249(10)
Cu(02)-N(3)#1	2.012(6)	N(8)-C(5)	1.430(9)
Cu(02)-N(3)	2.012(6)	C(4)-C(5)	1.356(10)
N(3)-C(2)	1.332(9)	C(4)-H(4)	0.9500
N(3)-C(4)	1.358(8)	C(6)-H(6A)	0.9800
O(9)-N(8)	1.215(8)	C(6)-H(6B)	0.9800
N(1)-C(2)	1.351(9)	C(6)-H(6C)	0.9800
N(1)-C(5)	1.385(9)	C(7)-H(7A)	0.9800
N(1)-C(7)	1.458(10)	C(7)-H(7B)	0.9800
C(2)-C(6)	1.485(9)	C(7)-H(7C)	0.9800

Ángulos de enlace en 2

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
N(3)#1-Cu(02)-N(3)	93.6(3)	N(3)-C(2)-N(1)	111.1(6)	C(2)-C(6)-H(6A)	109.5
N(3)#1-Cu(02)-Br(01)	147.32(17)	N(3)-C(2)-C(6)	124.8(7)	C(2)-C(6)-H(6B)	109.5
N(3)-Cu(02)-Br(01)	93.79(16)	N(1)-C(2)-C(6)	124.2(7)	H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5
N(3)#1-Cu(02)-Br(01)#1	93.79(16)	O(9)-N(8)-O(10)	124.4(6)	C(2)-C(6)-H(6C)	109.5
N(3)-Cu(02)-Br(01)#1	147.31(17)	O(9)-N(8)-C(5)	117.8(7)	H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5
Br(01)-Cu(02)-Br(01)#1	96.96(6)	O(10)-N(8)-C(5)	117.8(6)	H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5
C(2)-N(3)-C(4)	107.6(6)	C(5)-C(4)-N(3)	107.6(6)	N(1)-C(7)-H(7A)	109.5
C(2)-N(3)-Cu(02)	126.1(4)	C(5)-C(4)-H(4)	126.2	N(1)-C(7)-H(7B)	109.5
C(4)-N(3)-Cu(02)	126.3(5)	N(3)-C(4)-H(4)	126.2	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(2)-N(1)-C(5)	104.9(6)	C(4)-C(5)-N(1)	108.8(7)	N(1)-C(7)-H(7C)	109.5
C(2)-N(1)-C(7)	125.6(6)	C(4)-C(5)-N(8)	126.2(7)	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
C(5)-N(1)-C(7)	129.3(6)	N(1)-C(5)-N(8)	125.0(7)	H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5

Datos cristalográficos del compuesto [Cu(mnz)₂Cl₂](5)

Fórmula	C ₁₂ H ₂₂ Br ₂ CuN ₆ O ₆
Color	verde
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Z	1
Temperatura	298(2)K
Volumen de celda	1903.9(7)Å ³
Parámetros de celda	a: 7.4056(2)Å
	b: 12.907(3)Å
	c: 21.228(5)Å
	α: 107.123(6)° β: 99.050(6)° γ: 93.164(7)°
Masa Molecular	565.69 g·mol ⁻¹
R	0.0627
wR ²	0.1337



Distancias de enlace en 5

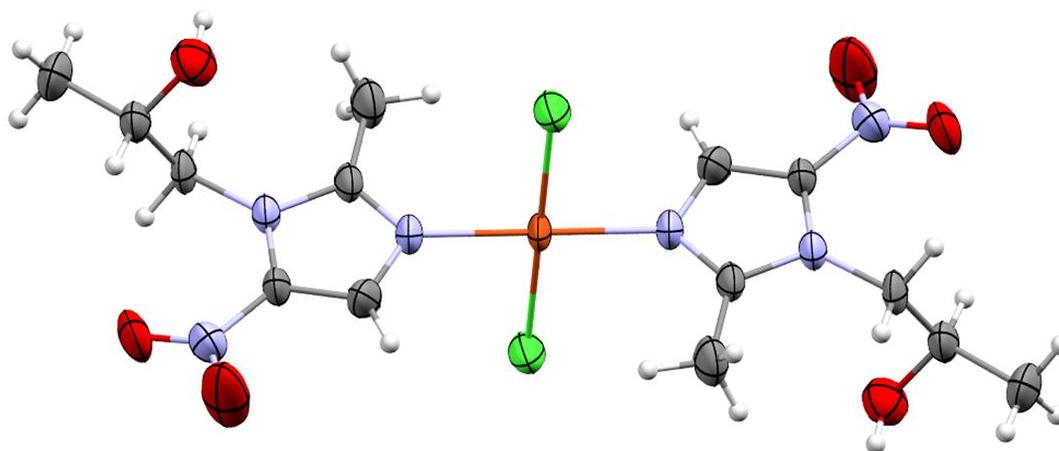
Enlace	Distancia (Å)						
Br(1)-Cu(1)	2.4479(14)	Cu(2)-N(33)	2.008(8)	N(21)-C(26)	1.483(13)	C(32)-N(33)	1.343(14)
Cu(1)-N(13)	1.977(9)	Cu(2)-Br(3)	2.4527(14)	O(21)-N(24)	1.240(12)	C(32)-C(38)	1.490(14)
Cu(1)-N(3)	1.977(9)	C(2)-N(3)	1.349(13)	C(22)-N(23)	1.329(13)	O(32)-N(34)	1.231(13)
Cu(1)-Br(2)	2.4435(14)	C(2)-C(8)	1.484(15)	C(22)-C(28)	1.504(15)	N(33)-C(34)	1.349(13)
O(1)-N(4)	1.240(14)	O(3)-C(7)	1.432(11)	O(22)-N(24)	1.235(12)	O(33)-C(37)	1.432(12)
N(1)-C(5)	1.284(15)	C(6)-C(7)	1.511(14)	N(23)-C(24)	1.330(13)	C(34)-C(35)	1.335(15)
N(1)-C(2)	1.392(14)	C(16)-N(11)	1.495(13)	O(23)-C(27)	1.410(11)	N(34)-C(35)	1.374(14)
N(1)-C(6)	1.496(14)	C(16)-C(17)	1.544(14)	C(24)-C(25)	1.396(16)	C(36)-C(37)	1.501(13)
C(4)-C(5)	1.354(15)	C(15)-N(11)	1.332(15)	N(24)-C(25)	1.380(15)	N(11)-C(12)	1.373(14)
C(4)-N(3)	1.355(13)	C(15)-C(14)	1.350(15)	C(26)-C(27)	1.497(14)	O(11)-N(14)	1.206(14)
N(4)-O(2)	1.225(13)	C(15)-N(14)	1.438(14)	N(31)-C(32)	1.300(14)	C(12)-N(13)	1.335(14)
N(4)-C(5)	1.468(14)	C(18)-C(12)	1.473(15)	N(31)-C(36)	1.458(12)	O(12)-N(14)	1.250(13)
Br(4)-Cu(2)	2.4479(13)	N(21)-C(22)	1.316(15)	N(31)-C(35)	1.458(13)	N(13)-C(14)	1.365(13)
Cu(2)-N(23)	2.003(9)	N(21)-C(25)	1.408(14)	O(31)-N(34)	1.190(13)	O(13)-C(17)	1.422(13)

Ángulos de enlace en 5

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
N(13)-Cu(1)-N(3)	167.0(4)	N(1)-C(6)-C(7)	111.4(9)	N(31)-C(32)-C(38)	124.1(10)
N(13)-Cu(1)-Br(2)	89.3(3)	O(3)-C(7)-C(6)	113.0(8)	N(33)-C(32)-C(38)	124.6(10)
N(3)-Cu(1)-Br(2)	91.1(2)	N(11)-C(16)-C(17)	108.9(9)	C(32)-N(33)-C(34)	106.4(9)
N(13)-Cu(1)-Br(1)	89.4(3)	N(11)-C(15)-C(14)	110.5(10)	C(32)-N(33)-Cu(2)	129.9(8)
N(3)-Cu(1)-Br(1)	89.2(2)	N(11)-C(15)-N(14)	126.0(11)	C(34)-N(33)-Cu(2)	123.7(8)
Br(2)-Cu(1)-Br(1)	175.87(7)	C(14)-C(15)-N(14)	123.5(12)	C(35)-C(34)-N(33)	111.5(11)
C(5)-N(1)-C(2)	105.7(10)	C(22)-N(21)-C(25)	108.3(9)	O(31)-N(34)-O(32)	123.8(10)
C(5)-N(1)-C(6)	133.2(10)	C(22)-N(21)-C(26)	124.0(10)	O(31)-N(34)-C(35)	118.2(10)
C(2)-N(1)-C(6)	121.1(10)	C(25)-N(21)-C(26)	125.5(10)	O(32)-N(34)-C(35)	117.9(10)
C(5)-C(4)-N(3)	107.1(10)	N(21)-C(22)-N(23)	110.9(10)	C(34)-C(35)-N(34)	128.5(10)
O(2)-N(4)-O(1)	123.7(11)	N(21)-C(22)-C(28)	123.4(9)	C(34)-C(35)-N(31)	103.8(9)
O(2)-N(4)-C(5)	119.1(11)	N(23)-C(22)-C(28)	125.6(10)	N(34)-C(35)-N(31)	127.3(9)
O(1)-N(4)-C(5)	117.0(10)	C(22)-N(23)-C(24)	107.3(10)	N(31)-C(36)-C(37)	115.4(9)
N(23)-Cu(2)-N(33)	167.4(4)	C(22)-N(23)-Cu(2)	132.5(8)	O(33)-C(37)-C(36)	111.6(8)
N(23)-Cu(2)-Br(4)	88.6(3)	C(24)-N(23)-Cu(2)	120.1(7)	C(15)-N(11)-C(12)	105.6(9)
N(33)-Cu(2)-Br(4)	91.4(3)	N(23)-C(24)-C(25)	110.2(10)	C(15)-N(11)-C(16)	130.3(9)
N(23)-Cu(2)-Br(3)	90.0(3)	O(22)-N(24)-O(21)	127.3(10)	C(12)-N(11)-C(16)	124.0(10)
N(33)-Cu(2)-Br(3)	89.3(2)	O(22)-N(24)-C(25)	117.4(10)	N(13)-C(12)-N(11)	109.5(10)
Br(4)-Cu(2)-Br(3)	176.70(7)	O(21)-N(24)-C(25)	115.2(9)	N(13)-C(12)-C(18)	125.8(10)
N(3)-C(2)-N(1)	108.9(10)	N(24)-C(25)-C(24)	128.0(10)	N(11)-C(12)-C(18)	124.7(10)
N(3)-C(2)-C(8)	125.3(9)	N(24)-C(25)-N(21)	128.2(11)	C(12)-N(13)-C(14)	107.5(9)
N(1)-C(2)-C(8)	125.8(10)	C(24)-C(25)-N(21)	103.1(10)	C(12)-N(13)-Cu(1)	132.6(8)
C(2)-N(3)-C(4)	106.4(9)	N(21)-C(26)-C(27)	113.7(9)	C(14)-N(13)-Cu(1)	119.7(8)
C(2)-N(3)-Cu(1)	130.4(8)	O(23)-C(27)-C(26)	111.0(9)	C(15)-C(14)-N(13)	106.7(10)
C(4)-N(3)-Cu(1)	122.9(7)	C(32)-N(31)-C(36)	127.3(9)	O(11)-N(14)-O(12)	121.6(11)
N(1)-C(5)-C(4)	111.8(10)	C(32)-N(31)-C(35)	106.9(8)	O(11)-N(14)-C(15)	119.0(10)
N(1)-C(5)-N(4)	124.7(11)	C(36)-N(31)-C(35)	125.4(9)	O(12)-N(14)-C(15)	119.3(12)
C(4)-C(5)-N(4)	123.5(11)	N(31)-C(32)-N(33)	111.4(10)	O(13)-C(17)-C(16)	111.9(8)

Datos cristalográficos del compuesto $[\text{Cu}(\text{snz})_2\text{Cl}_2](\mathbf{8})$

Fórmula	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{CuN}_6\text{O}_6$
Color	morado
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	P-1
Z	1
Temperatura (K)	298(2)K
Volumen de celda	505.4(2)Å ³
Parámetros de celda	a: 4.6279(9)Å
	b: 8.2511(15)Å
	c: 13.654(3)Å
	α : 78.077(5)°
	β : 82.857(5)°
	γ : 85.428(5)°
Masa Molecular	504.81 g·mol ⁻¹
R	0.0689
wR ²	0.1528



Distancias de enlace en **8**

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Cu(1)-N(3)#1	1.984(3)	C(6)-H(6A)	0.9700
Cu(1)-N(3)	1.984(3)	C(6)-H(6B)	0.9700
Cu(1)-Cl(1)	2.2534(11)	C(7)-O(1)	1.427(5)
Cu(1)-Cl(1)#1	2.2534(11)	C(7)-C(8)	1.509(6)
N(1)-C(2)	1.354(5)	C(7)-H(7)	0.9800
N(1)-C(5)	1.370(5)	C(8)-H(8A)	0.9600
N(1)-C(6)	1.472(5)	C(8)-H(8B)	0.9600
C(2)-N(3)	1.341(5)	C(8)-H(8C)	0.9600
C(2)-C(9)	1.472(6)	C(9)-H(9A)	0.9600
N(3)-C(4)	1.354(5)	C(9)-H(9B)	0.9600
C(4)-C(5)	1.349(5)	C(9)-H(9C)	0.9600
C(4)-H(4)	0.9300	O(1)-H(1)	0.86(6)
C(5)-N(2)	1.416(5)	N(2)-O(3)	1.202(5)
C(6)-C(7)	1.512(6)	N(2)-O(2)	1.215(5)

Ángulos de enlace en **8**

Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)	Ángulo	Grados (°)
Cl1 Cu1 N3	88.62	N1 C5 N2	125.5(4)	C7 C8 H8C	109.5
Cl1 Cu1 Cl1	180	C4 C5 N2	126.4(4)	H8A C8 H8B	109.5
Cl1 Cu1 N3	91.38	N1 C6 H6A	108.9	H8A C8 H8C	109.5
C2 N1 C5	106.1(3)	N1 C6 H6B	109	H8B C8 H8C	109.5
C2 N1 C6	124.6(3)	N1 C6 C7	113.2(3)	C2 C9 H9A	109.5
C5 N1 C6	129.1(3)	H6A C6 H6B	107.8	C2 C9 H9B	109.5
N1 C2 N3	110.2(3)	H6A C6 C7	108.9	C2 C9 H9C	109.5
N1 C2 C9	124.7(4)	H6B C6 C7	109	H9A C9 H9B	109.5
N3 C2 C9	125.1(4)	C6 C7 H7	107.7	H9A C9 H9C	109.4
Cu1 N3 C2	127.7	C6 C7 C8	110.1(4)	H9B C9 H9C	109.5
Cu1 N3 C4	124.8	C6 C7 O1	110.7(3)	C7 O1 H1	105(4)
C2 N3 C4	106.8(3)	H7 C7 C8	107.7	C5 N2 O2	119.2(4)
N3 C4 H4	125.6	H7 C7 O1	107.7	C5 N2 O3	117.4(4)
N3 C4 C5	108.8(4)	C8 C7 O1	112.9(4)	O2 N2 O3	123.3(4)
H4 C4 C5	125.6	C7 C8 H8A	109.5		
N1 C5 C4	108.0(4)	C7 C8 H8B	109.4		