



Universitat de les Illes Balears
Programa Oficial de Postgrau en
Ciències Experimentals i Tecnologies (Química)

**Complejos con ligandos derivados de purinas y
pirimidinas N-sustituidas e iones metálicos de
transición: Contribución a la Química Bioinorgánica
y a la Arquitectura Molecular**

Tesis Doctoral
Francisca M. Albertí Aguiló
Diciembre 2008

El Dr. Ángel García-Raso y el Dr. Joan Jesús Fiol Arbós, Profesores Titulares de Química Orgánica y Química Inorgánica respectivamente, de la Universitat de les Illes Balears,

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado “COMPLEJOS CON LIGANDOS DERIVADOS DE PURINAS Y PIRIMIDINAS N-SUSTITUIDAS E IONES METÁLICOS DE TRANSICIÓN: CONTRIBUCIÓN A LA QUÍMICA BIOINORGÁNICA Y A LA ARQUITECTURA MOLECULAR” ha sido realizado bajo su dirección conjunta por Francisca M. Albertí Aguiló en el Departamento de Química de la Universitat de les Illes Balears, y constituye la Memoria para optar al grado de Doctor en Ciencias Experimentales y Tecnologías (Química).

Palma de Mallorca, Diciembre de 2008

Dr. Ángel García-Raso

Dr. Joan Jesús Fiol Arbós

Después de tantos años, entrando cada mañana por la puerta del Mateu Orfila, llegar al laboratorio y encender el ordenador, se me hace extraño pensar en hacer otra cosa, en otro sitio, con otros compañeros. Aunque prefiero pensar que la lectura de esta Tesis no es un punto final, sino un punto y seguido hacia nuevas oportunidades y experiencias.

Llegar hasta aquí no hubiera sido posible sin mis directores, Ángel García-Raso y Joan Jesús Fiol, a los cuales agradezco enormemente su confianza en mí, su paciencia infinita y el tiempo que han dedicado a hacer que este trabajo sea un mérito de todos. También agradezco a Ángel Terrón su ayuda y amabilidad siempre que lo he necesitado.

También quería dar mil gracias a mi madre y a mi hermana Antonia, por haber sufrido y reído juntas desde siempre y por confiar en mí incluso cuando yo no lo hacía. También a mi padre, por apoyarme en todo momento, y a Deborah y mi otra hermana Laura, por todas las comidas y juegos de los domingos, los cuales me hacen mucha falta. A toda mi familia, espero que algún día pueda contestarles la eterna pregunta de a qué me dedico y para qué sirve todo esto que hago.

Gracias a las amigas de siempre, Elena y Xisca, por los planes de fin de semana llenos de buenos momentos y por darme la mano en los momentos en que lo necesitaba. A Marta por ser compañera de viaje, de ilusiones y proyectos, además de ayudarme en la estética de la Tesis. A Joan por aportar luz al laboratorio y enseñarme otro punto de vista más positivo de la vida. También a Adela por todas las risas y confidencias compartidas. A mis amigos de la carrera Edu, Maribel, Sandra y Ana por seguir ahí aunque los años pasen y los caminos se separen. También a mis compañeros y amigos de laboratorio Andrés, porque esta Tesis no sería la que es sin la suya y por enseñarme muchas cosas durante el tiempo que hemos coincidido. A Miquel, por compartir tantas comidas y ayudarme en la resolución de las estructuras cristalinas de los compuestos presentados. Por último gracias a Yolanda, por aportar esos conocimientos informáticos que tanto me han ayudado.

A Jordán, por acompañarme durante tanto tiempo, por todos los buenos momentos vividos y por todos los días que no le dediqué por el estudio. También a Panchi y a Pepín por haber sido mi familia en Asturias.

Al Prof. Elies Molins, cuya indispensable colaboración en la resolución estructural de los monocristales ha permitido la elaboración de esta Tesis.

A la Prof. Catalina Cabot, por facilitarme toda la información respecto a los bioensayos realizados y ayudarme en su interpretación, que para mí no ha sido fácil.

A la Prof. Amparo Caubet, por su amabilidad y ayuda prestada en las pruebas de magnetismo, sin la cual esta Tesis tendría, seguramente, un capítulo menos.

A la Prof. Virtudes Moreno por los ensayos realizados con los complejos de rutenio, que sin duda abren un nuevo camino por explorar.

Por último, pero no por ello menos importante, quiero agradecer a la Conselleria d'Economia Hisenda i Innovació, del Govern de les Illes Balears, por concederme una beca predoctoral y la oportunidad de poder trabajar cuatro años dentro de un laboratorio.

Índice general

Capítulo 1.	Introducción	1
Capítulo 2.	Antecedentes	15
Capítulo 3.	Objetivos	37
Capítulo 4.	Síntesis y caracterización de poli-(2-pirimidil)- poliazaalcanos	43
Capítulo 5.	Complejos de Ag(I)	71
Capítulo 6.	Preparación de adeninas N⁶-sustituidas	143
Capítulo 7.	Complejos de Ru(III)	163
Capítulo 8.	Complejos de Cu(II)	187
Capítulo 9.	Actividad biológica de los compuestos preparados	221
Capítulo 10.	Conclusiones	241
Capítulo 11.	Materiales y métodos experimentales	247

- Anexo I. Estudios cristalográficos**
- Anexo II. Espectros IR e UV-Vis**
- Anexo III. Espectros de RMN y termogramas**
- Anexo IV. Espectros de EPR y medidas de χ_M**

Capítulo 1

Introducción

- | | |
|---|----------|
| 1.1. Introducción a la Química Bioinorgánica | 1 |
| 1.2. Conceptos básicos en Arquitectura Molecular | 4 |

1.1. Introducción a la Química Bioinorgánica

La Química Bioinorgánica puede ser definida como la *disciplina que estudia las funciones e interacciones de los elementos y compuestos inorgánicos en los sistemas biológicos*, o lo que es lo mismo, la disciplina que trata de correlacionar la actividad biológica de un sistema inorgánico, inmerso en un entorno de moléculas orgánicas, con sus características estructurales, electrónicas y químicas. De hecho, se trata de un área multidisciplinar que se sitúa en la interfase entre la Química y la Biología, utilizando ideas y modelos de la Bioquímica, Biología Molecular, Química Inorgánica, Química Física, Química Orgánica, Medicina y Física.¹

S. Lippard^{1c} define las principales líneas de actuación de la Química Bioinorgánica como:

1. Estudio de la función de los biometales y de sus mecanismos de actuación.
2. Síntesis de modelos sencillos que reproduzcan el comportamiento de sistemas más complejos (por ejemplo, el estudio de centros activos de enzimas dependientes de iones metálicos).
3. Adición de iones metálicos o complejos de coordinación a sistemas biológicos como pruebas de estructura y función.

Aunque la Biología se asocia tradicionalmente a la Química Orgánica, debido a que en los seres vivos predominan básicamente los elementos C, H, N y O, al menos otros 20 elementos químicos tienen un papel fundamental en los procesos metabólicos y se consideran “*elementos esenciales*”. Su deficiencia provoca deterioros funcionales, impide a los organismos crecer y completar sus ciclos vitales y su efecto no puede ser logrado totalmente por ningún otro elemento. En la Figura 1 se muestra una tabla periódica, donde se resaltan los “*bioelementos o elementos esenciales*” constituyentes de los seres vivos, que pueden ser divididos en constituyentes mayoritarios, elementos traza y ultramicrotraza de acuerdo con su abundancia en los sistemas biológicos.

Por otra parte, también son de interés en Química Bioinorgánica, aquellos elementos cuya presencia en un ser vivo puede perturbar seriamente su metabolismo,

¹ Bibliografía general, véase por ejemplo: a) E.J. Barán, *Química Bioinorgánica*, McGraw Hill, Madrid, 1994; b) J.S. Casas, V. Moreno, A. Sánchez, J.L. Sánchez, J. Sordo, *Química Bioinorgánica*, Síntesis, Madrid, 2002; c) S.J. Lippard, J.M. Berg, *Principles of Bioinorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, 1994; d) H. Sigel, *Metal ions in Biological Systems*, vol. 1-39, Marcel Dekker Inc., New York, 1974-1990.

originando fenómenos de intoxicación aguda o crónica, denominados “*elementos tóxicos*”.² En este sentido, incluso para los elementos esenciales existe un rango óptimo de concentraciones, que si se supera, también generan procesos de intoxicación.

Finalmente, no debemos olvidar el estudio de “*elementos con interés farmacológico*”, cuyos compuestos se utilizan en el tratamiento de ciertas enfermedades o en el diagnóstico de las mismas (Figura 1).

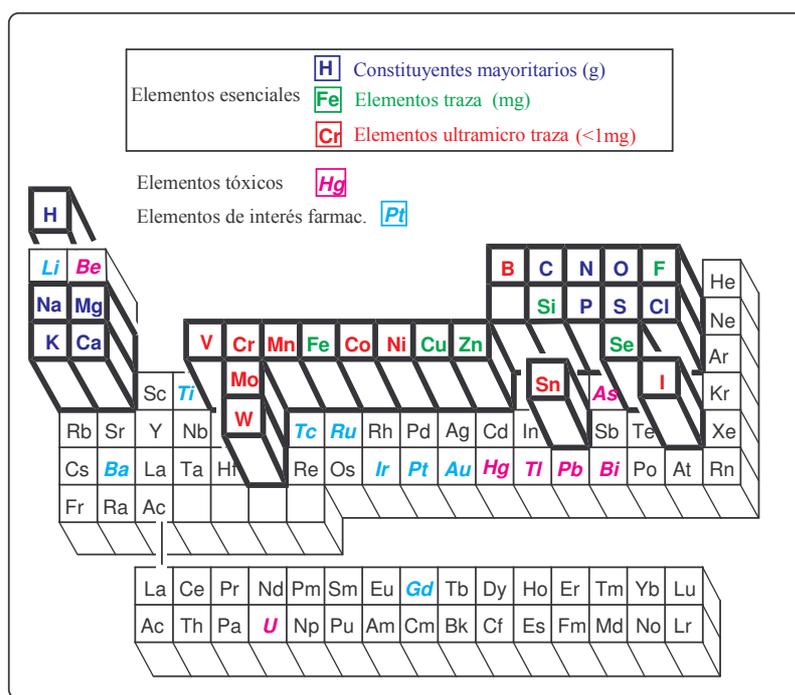


Figura 1. Tabla periódica donde se resaltan los elementos esenciales divididos en constituyentes mayoritarios (en cantidades mayores o iguales a 10 g), elementos traza (cantidades que rondan los mg) y ultramicro traza (cantidades menores de 1 mg) en azul, verde y rojo respectivamente. También se muestran algunos elementos tóxicos (*en rosa*) y de interés farmacológico (*en azul claro*).³

Las funciones biológicas en las que participan los iones metálicos son muy variadas: estructural, activación y transporte de O₂, transferencia de electrones o funciones catalíticas en procesos redox o ácido-base. Por ejemplo, desde el punto de vista bioquímico, el potasio, magnesio, hierro, cobalto (Figura 2), cobre, molibdeno y zinc, no sólo son importantes catalizadores de reacciones enzimáticas, sino que el control de su concentración, almacenamiento y transporte requieren sistemas

² H. Sigel ed., *Metal ions in Biological Systems*, vol. 20, *Concepts on metal ion toxicity*, Marcel Dekker Inc., New York, 1986.

³ En la Figura 1 se indican las cantidades aproximadas presentes en un humano adulto de 80 Kg de peso. En la actualidad, no existe una clasificación cerrada de “elementos esenciales”, por lo que dependiendo de la bibliografía consultada, se incluyen nuevos elementos cuya esencialidad es todavía dudosa, como por ejemplo Br, Sn, Cd, etc.

enzimáticos complejos. Por otra parte, los iones sodio, potasio, calcio y magnesio están fuertemente implicados en el control y activación de diversos procesos biológicos fundamentales (por ejemplo el control del balance osmótico mediante la bomba Na^+/K^+ , el papel del Ca^{2+} como segundo mensajero coordinando procesos como la contracción muscular, la transmisión sináptica o el Mg^{2+} presente en la clorofila fundamental en el proceso fotosintético) así como en el mantenimiento de la estructura y función de las membranas y paredes celulares.

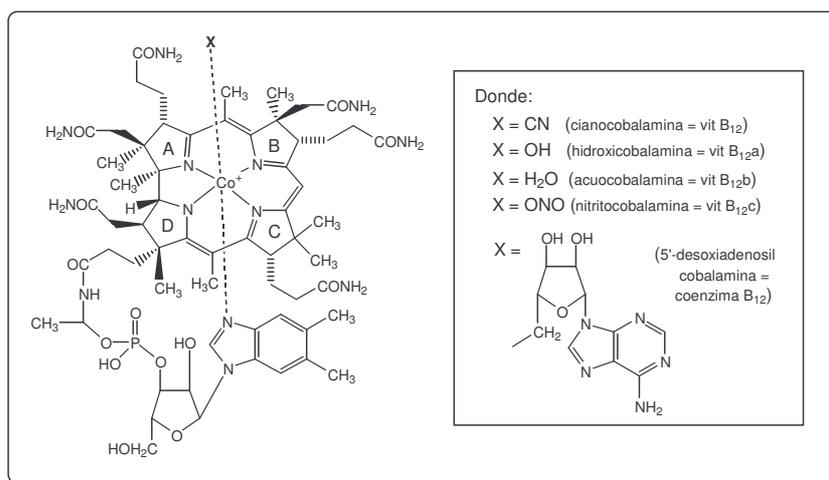


Figura 2. Ejemplo de sistema bioinorgánico fundamental presente en los seres vivos: la vitamina B₁₂.

Además de la contribución en la comprensión de muchos sistemas biológicos, la Química Bioinorgánica ha permitido enormes avances en la Medicina gracias a la síntesis de nuevos fármacos que presentan iones metálicos en su estructura cuyas utilidades terapéuticas son cada vez más extensas. Por ejemplo, son especialmente importantes los fármacos anticancerígenos de Pt(II), que tienen el ADN como diana biológica, así como los compuestos antimetastáticos de Ru(III) y Ru(II),⁴ los compuestos antiartríticos de Au(I) o los radiofármacos que contienen Tc(V), entre otros (Figura 3). En este sentido, la bibliografía existente pone de manifiesto que la incorporación de un metal a la estructura de un fármaco orgánico, puede modificar significativamente su actividad, es decir, su mecanismo de acción, características farmacocinéticas, selectividad, citotoxicidad, etc.⁵

⁴ H. Sigel ed. *Metal ions in Biological Systems*, vol. 11, *Metal complexes as anticancer agents*, Marcel Dekker Inc., New York, 1980.

⁵ a) P.J. Sadler, *Advances in Inorganic Chemistry*, vol. 36, *Inorganic Chemistry and Drug Design*, A.G. Sykes ed., Academic Press, California, 1997; b) H. Sigel ed., *Metal ions in Biological Systems*, vol. 14, *Inorganic drugs in deficiency and disease*, Marcel Dekker Inc., New York, 1982; c) C.J. Jones, J.R. Thornback, *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, 2007.

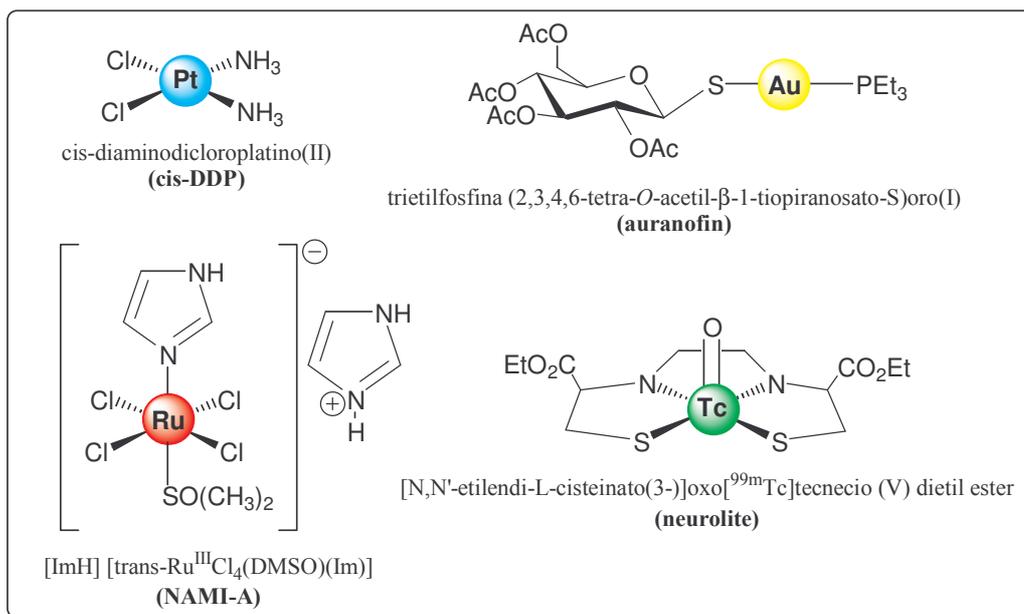


Figura 3. Ejemplos de complejos metálicos con interés farmacológico.

En definitiva, la Química Bioinorgánica es una disciplina actual y activa, de interés creciente, que ha sido capaz de resolver múltiples problemas relacionados con interacciones que se producen entre los iones metálicos y los sistemas biológicos y que, con toda seguridad, los nuevos avances contribuirán a la resolución de los enigmas que quedan todavía por resolver.

1.2. Conceptos básicos en Arquitectura Molecular

Antes de la introducción de conceptos tan utilizados actualmente como reconocimiento molecular o interacciones intermoleculares, la química sintética centraba su atención en el estudio de las interacciones entre átomos, con la idea de obtener nuevas moléculas, principalmente a través de un conjunto de enlaces covalentes. Sin embargo, ésta no podía generar ni grandes moléculas con una estructura terciaria definida como las macromoléculas biológicas, ni moléculas con capacidad para responder a estímulos físicos y/o químicos.

La capacidad de biomoléculas, como las proteínas y los ácidos nucleicos, para reconocer selectivamente y unirse a otras especies para formar complejos más grandes, es un elemento clave en la química de la naturaleza (Figura 4). Por ello, surgió un mayor interés en imitar procesos que implicaran el reconocimiento de una molécula por otra mediante la formación de uniones no covalentes entre ellas.

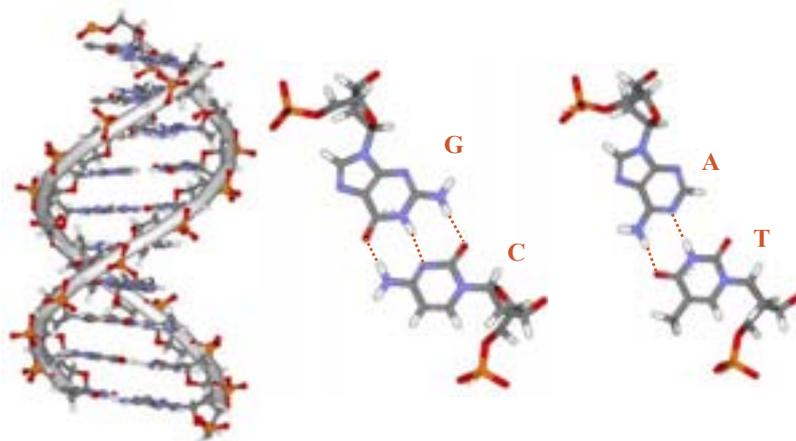


Figura 4. El ADN, macromolécula natural formada por dos grandes cadenas individuales de polinucleótidos que interaccionan entre sí mediante múltiples enlaces de hidrógeno a través de apareamientos selectivos de bases nitrogenadas G:C y A:T e interacciones por apilamiento o “stacking” entre bases vecinas de una misma cadena, que conducen a la conocida estructura de doble hélice.

Con el fin de dar respuesta a estos nuevos interrogantes, surgió una nueva disciplina denominada Química Supramolecular, iniciada a partir de los trabajos pioneros de Jean-Marie Lehn en 1969 sobre la idea del reconocimiento molecular y que le condujeron a obtener el Premio Nóbel de Química en el año 1987 junto con Cram y Pedersen.⁶

Lehn definió la Química supramolecular como “la química de los enlaces intermoleculares” o también “la química de las moléculas”, y abrió un nuevo campo en el que confluyen los intereses de muchas disciplinas de la Química, entre las que podemos incluir la Bioinorgánica, así como otras ramas de la ciencia (Bioquímica, Ciencia de Materiales, Nanotecnología, etc.) debido a las múltiples aplicaciones postuladas y encontradas para este tipo de compuestos.

Dentro de esta nueva disciplina se incluye la Arquitectura Molecular que se ocupa, específicamente, del diseño, construcción, estructura y estereoquímica de especies moleculares complejas con potenciales aplicaciones, como receptores macrocíclicos inorgánicos de iones y moléculas, materiales porosos, materiales ópticos, catalizadores selectivos de ciertos procesos, etc.⁶ Para ello, es necesario estudiar la unión entre moléculas mediante interacciones no-covalentes, como las uniones metal-ligando o enlaces de coordinación, enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas, por apilamiento, interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas, etc.

⁶ a) J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry, Concepts and Perspectives*, VCH, Weinheim, 1995; b) J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1988), 27, 89; c) D.J. Cram, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, (1988), 1009.

En este contexto, la introducción de enlaces de coordinación entre iones metálicos y determinados ligandos orgánicos se ha mostrado muy útil en la preparación de nuevas moléculas de determinadas formas regulares y de tamaños, tanto discretos como formando agregados supramoleculares más complejos.⁷

Así, mediante la elección apropiada de ciertas moléculas o “*bloques de construcción*” pueden, en muchos casos, formarse estructuras predecibles. Para poder obtener los resultados deseados debemos disponer de dos tipos de bloques:

Sustratos: iones metálicos o compuestos de coordinación con posiciones lábiles y geometrías bien definidas.

Receptores: ligandos diseñados con geometrías y número de posiciones de enlace adecuados, capaces de coordinarse al sustrato.

La unión de estos bloques, puede generar una gran variedad de arquitecturas finitas e infinitas de distinta dimensionalidad: mono, bi y tridimensionales dependiendo de la geometría e índice de coordinación del metal. Como ejemplo, en la Figura 5 se representan las posibles estructuras que pueden generarse al coordinar un ión metálico de índice de coordinación (ic) variable con un ligando rígido lineal bidentado. Evidentemente, el número de geometrías posibles aumenta cuanto mayor es el índice de coordinación del ión metálico y cuanto mayor flexibilidad y puntos de coordinación tenga el ligando o receptor utilizado.

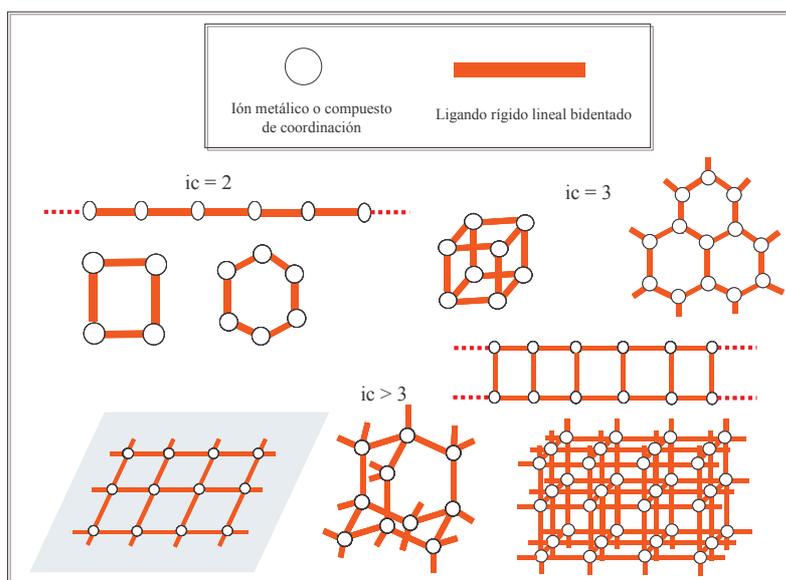


Figura 5. Ejemplo de las posibles estructuras que se pueden generar al coordinar un catión metálico con un ligando bifuncional lineal.

⁷ a) J.A.R. Navarro, B. Lipert, *Coord. Chem. Rev.*, 185-186, (1999), 653; b) G.F. Swiegers, J. Malefetse, *Chem. Rev.*, 100, (2000), 3483; c) S. Leininger, B. Olenyuk, P.J. Stang, *Chem. Rev.*, 100, (2000), 853; d) A.M. Beatty, *CrystEngComm.*, 51, (2001), 1.

La síntesis de estas supramoléculas se suele llevar a cabo mediante un proceso denominado autoensamblaje o *self-assembly* basado en la idea del reconocimiento molecular, es decir, en la selectividad que presenta una determinada molécula por otra, la cual está íntimamente relacionada con la geometría concreta de ambos bloques. Éste es el principio general de llave-cerradura propuesto por E. Fischer⁸ quien explicó la notable especificidad de la catálisis enzimática hace ya más de un siglo, fijando las bases de lo que hoy en día se conoce como reconocimiento molecular.

El proceso de autoensamblaje tiene lugar en dos etapas:

- i) la preparación de los “bloques de construcción” haciendo uso de los métodos tradicionales de síntesis.
- ii) el reconocimiento entre los componentes mediante la formación de enlaces no covalentes entre ellos dando lugar a la formación de la supramolécula (Figura 6).

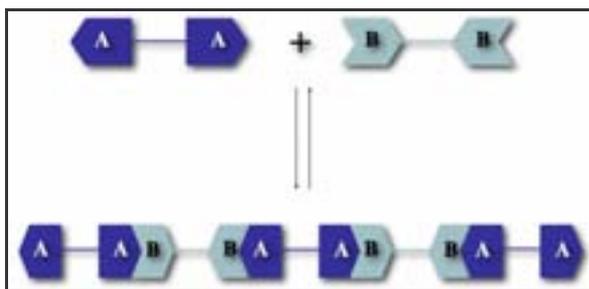


Figura 6. Esquema de la asociación reversible de bloques de moléculas complementarias dando lugar a la formación de una estructura polimérica.

Hay muchos sistemas derivados de la Química de Coordinación que suponen síntesis a través de procesos de autoensamblaje, pudiendo generarse desde compuestos de coordinación discretos (metalomacrociclos) a polímeros de coordinación (sistemas infinitos de distinta dimensionalidad). El número de geometrías posibles que se puedan generar depende de la geometría de coordinación del ión metálico, de las características del ligando o receptor utilizados (incrementando el tamaño y la flexibilidad del ligando las posibilidades estructurales aumentan), del contraión que acompaña al ión metálico y de las condiciones de reacción utilizadas. Asimismo, el empaquetamiento cristalino final del compuesto va a depender de otras interacciones no-covalentes (enlaces de hidrógeno, C-H/ π , $\pi \cdots \pi$,

⁸ E. Fischer, *Ber. Deutsch. Chem. Res.*, 27, (1894), 2985.

Metal $\cdots\pi$, etc.) que se establezcan entre distintas unidades.^{7d} A continuación se describen, de manera muy general, las posibilidades geométricas que se generan a partir de estos procesos de autoensamblaje.

Supramoléculas discretas

La construcción de prácticamente cualquier tipo de sistema macrocíclico, con geometrías predeterminadas, requiere la combinación adecuada entre dos subunidades o “bloques de construcción” que contengan ángulos y posiciones de enlace apropiados. Estas subunidades pueden clasificarse en dos tipos en función del valor del ángulo de enlace: subunidades angulares, esto es, moléculas o iones metálicos con posiciones de enlace situadas entre sí a ángulos que varían entre 60° y 120°, y subunidades lineales, es decir, moléculas o iones metálicos con posiciones de enlace situadas entre sí a 180° (Figura 7).

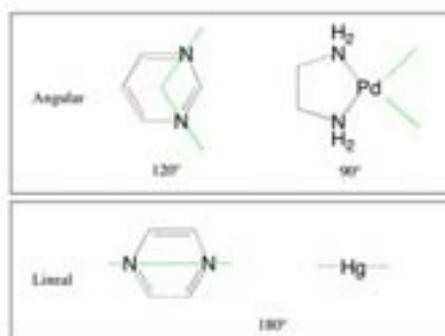


Figura 7. Dos ejemplos de subunidades angulares (pirimidina y complejo Pd(dien)²⁺) y lineales (pirazina y el catión metálico Hg²⁺).

En función de las subunidades ensambladas podemos encontrar dos tipos de formas geométricas: poligonales y poliédricas. La síntesis de supramoléculas cuya forma se ajusta a un polígono regular requiere ensamblar subunidades angulares de dos tipos, con posiciones de enlace a distintos ángulos, o bien una subunidad angular y otra lineal. La condición que requieren estas subunidades es que cada una de ellas presente al menos dos posiciones de enlace (es lo que se denomina subunidad ditópica). Sin embargo, para generar supramoléculas tridimensionales con formas poliédricas es necesario que al menos una subunidad de las que se ensambla sea angular y presente tres o más posiciones de enlace (subunidad tritópica).^{7b,c} En la Figura 8 se recogen algunas las posibilidades de combinación de los distintos

bloques, para la formación de estructuras metalomacrocíclicas, tanto poligonales como poliédricas, desde un punto de vista estrictamente geométrico.

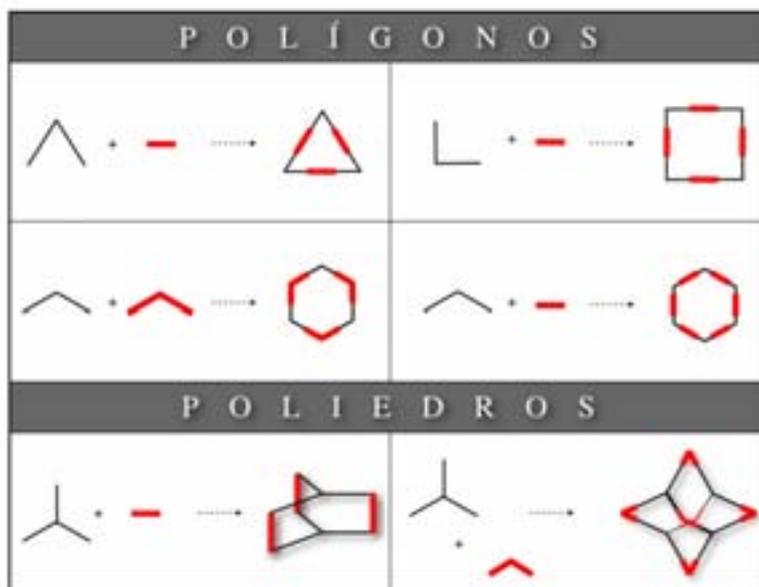


Figura 8. Posibilidades geométricas en la síntesis de metalociclos (polígonos y poliedros).

Así, pueden obtenerse desde estructuras dinucleares, trinucleares, pentagonales, etc., a estructuras más complejas, como las que se muestran a título de ejemplo en la Figura 9.

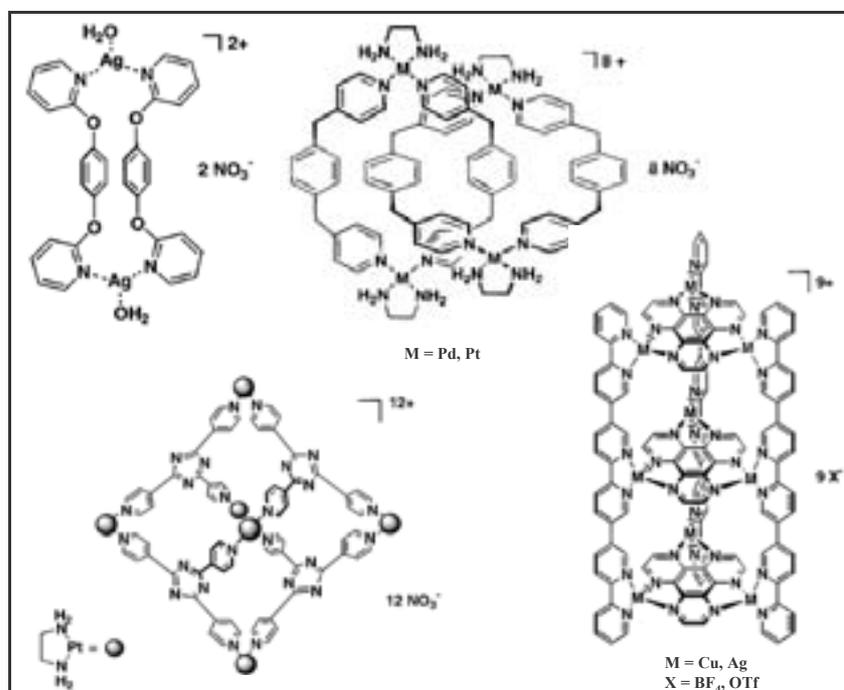


Figura 9. Algunos ejemplos de estructuras metalomacrocíclicas.^{7c}

Polímeros de coordinación

Se trata de agrupaciones polinucleares no discretas con distintas formas geométricas y de distinta dimensionalidad (mono-, bi- o tridimensionales) formadas mediante un proceso de autoensamblaje entre un ión metálico y un ligando orgánico (Figura 10).⁹

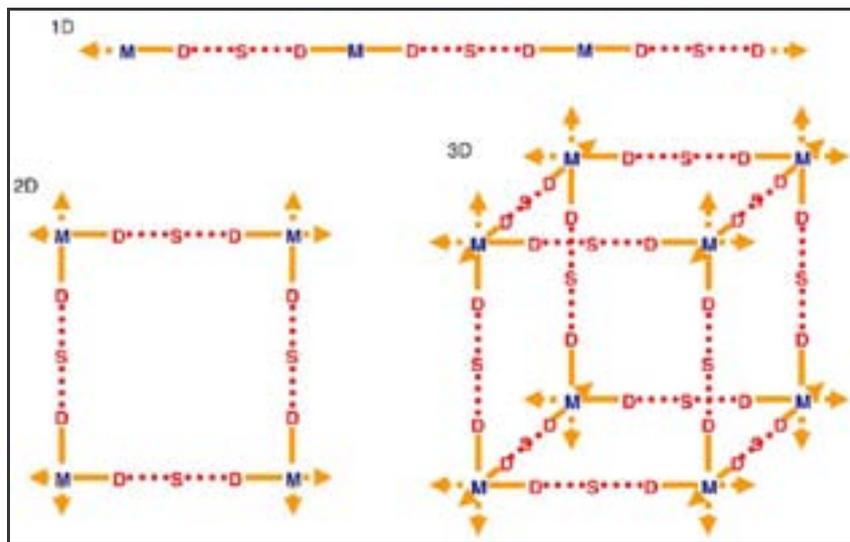


Figura 10. Dimensionalidad de los polímeros de coordinación (M: ión metálico; D: grupos dadores del ligando; S: espaciados dentro del ligando).⁹

En los polímeros 2D y 3D, es frecuente la formación de redes muy abiertas, originando la creación de grandes huecos que deben llenarse para que la molécula sea estable. Esto se logra de dos formas: por inclusión de disolvente o moléculas que actúen como huésped o por interpenetración de varias redes ocupando cada una los huecos de la otra. Algunos ejemplos se muestran en la Figura 11.

⁹ A.Y. Robin, K.M. Fromm, *Coord. Chem. Rev.*, 250, (2006), 2127.

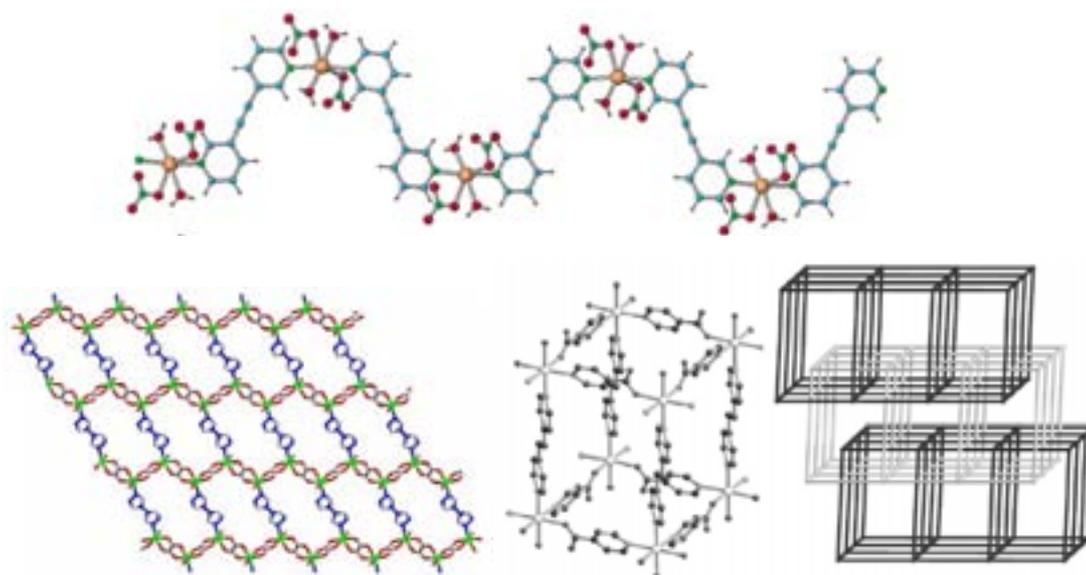


Figura 11. Ejemplos de polímeros de coordinación 1D, 2D y 3D.⁹

Capítulo 2

Antecedentes

- | | |
|--|-----------|
| 2.1. Complejos metálicos con N^x,N^{x'}-polimetilén-bisadeninas | 15 |
| 2.2. Complejos de Ru(III) con derivados de bases púricas | 24 |
| 2.3. Complejos de Ag(I) con N,N'-polimetilén-bis(2-amino)pirimidinas | 29 |

2.1. Complejos metálicos con N^x, N^x -polimetilén-bisadeninas

Desde hace varios años nuestro grupo ha centrado su investigación, dentro de la Bioinorgánica, en el estudio de la función que tienen ciertos metales en los sistemas biológicos. En este contexto, el uso de modelos capaces de reproducir el comportamiento químico de las metalobiomoléculas es una de las aproximaciones más utilizadas, que intenta, no sólo reproducir la actividad biológica, sino también explicar cómo se produce la interacción entre el metal y una molécula orgánica.¹⁰

Así, buena parte de la investigación del grupo se ha basado en el *empleo de sistemas modelo para el estudio de la interacción entre iones metálicos de transición d^{10} y bases nitrogenadas presentes en los ácidos nucleicos.*¹¹

En la Figura 12 se muestran las unidades estructurales de los ácidos nucleicos, estructuras unicatenarias (ARN) o bicatenarias (ADN) de polinucleótidos que interaccionan entre sí o con una cadena complementaria mediante enlaces de hidrógeno generados entre las diferentes bases nitrogenadas (A-T o A-U y G-C).

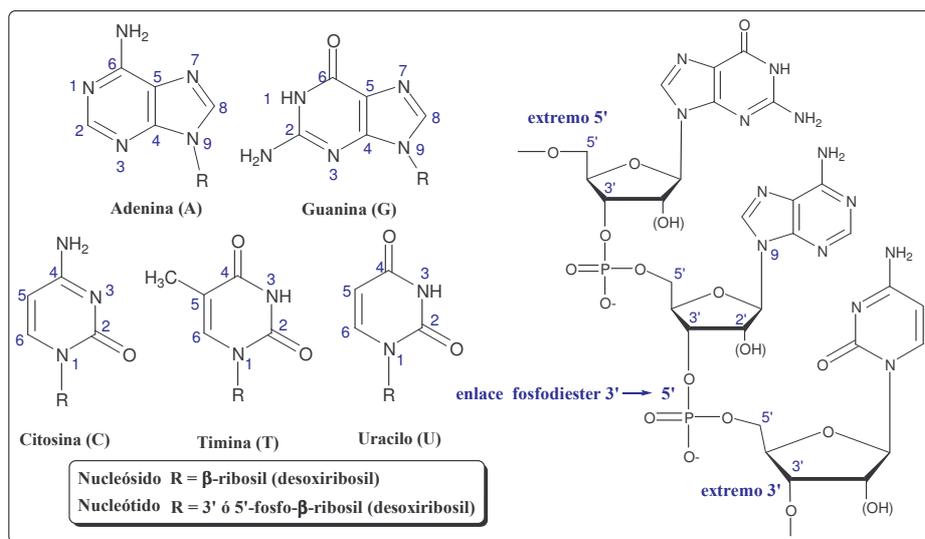


Figura 12. A la izquierda, bases nitrogenadas presentes en los ácidos nucleicos (R = H). A la derecha, estructura básica de un polinucleótido.

¹⁰ Véase por ejemplo: a) A. Houlton, *Advances in Inorganic Chemistry*, vol. 53, pág. 87-158, *New aspects of Metal-Nucleobase Chemistry*, A.G. Sykes ed., Elsevier Science, USA, 2002; b) R.B. Martin, Y.H. Mariam, *Metal ions in Biological Systems*, vol. 8, cap.2: *Nucleotides and derivatives: their ligating ambivalency*, pág. 57-83, H. Sigel ed, Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1979; c) S.J. Lippard, *Progress in inorganic chemistry*, vol. 37, Wiley Interscience, USA, 1989; d) B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.*, 200-202, (2000), 487; e) G.H. Clever, C. Kaul, T. Carell, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, (2007), 6226.

¹¹ a) A. García-Raso, J.J. Fiol, F. Bádenas, X. Solans, M. Font-Bardia. *Polyhedron*, 18, (1999), 765; b) A. García-Raso, J.J. Fiol, F. Bádenas, X. Solans, M. Font-Bardia. *Polyhedron* 18, (1999), 3077; c) A. García-Raso, J.J. Fiol, F. Bádenas, A. Tasada, X. Solans, M. Font-Bardia, M.G. Basallote, M.A. Mánñez, M.J. Fernández-Trujillo, D. Sánchez, *J. Inorg. Biochem.*, 93, (2003), 141.

Los iones metálicos pueden interactuar con los ácidos nucleicos de diversas maneras.^{10d,12} Una de ellas es la coordinación directa a través de los átomos de oxígeno del grupo fosfato, los grupos hidroxilo del anillo de ribosa (o desoxirribosa), las bases nitrogenadas (C, N, O) o combinaciones de ellas, estableciendo enlaces covalentes tanto intra- como intercatenarios. También pueden interactuar indirectamente, a través de enlaces de hidrógeno o mediante interacciones por apilamiento, es decir, por intercalación de grupos presentes en el complejo entre dos bases de la doble hélice. Otro posible resultado de la interacción de un metal con el ADN es la escisión de la cadena, que implica la rotura de la cadena polinucleótida. Un esquema que plantea todos los modos de interacción comentados, se muestra en la Figura 13.

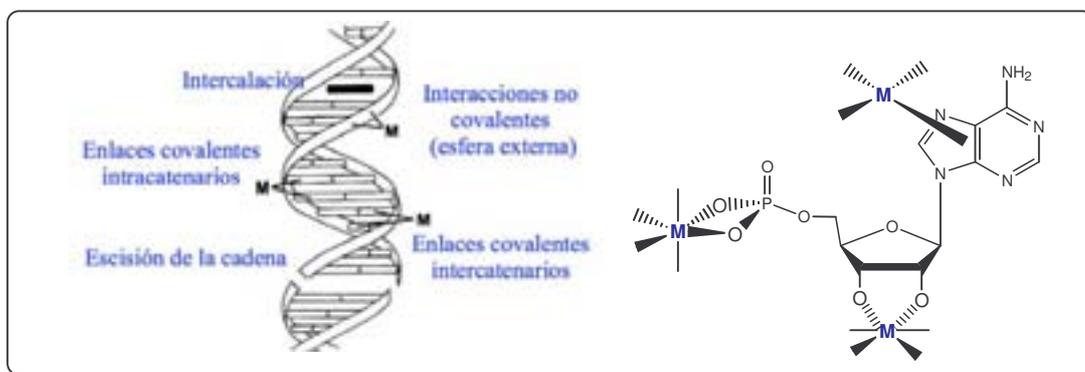


Figura 13. A la izquierda, modos de interacción complejo metálico-ADN. A la derecha, se muestra de manera específica los posibles puntos de coordinación entre un complejo metálico y un nucleótido.

La coordinación más habitual encontrada entre un ión metálico de transición y el ADN se produce a través del nitrógeno N(7) de una guanina.¹³ Esto se debe a una suma de factores tales como una buena accesibilidad en el surco mayor de la doble hélice de ADN, la posibilidad de establecer un enlace de hidrógeno entre O(6) y posibles ligandos auxiliares del metal y una mayor basicidad respecto al N(7) de la adenina. Sin embargo, en una cadena simple de ADN, en ARN y en las bases nitrogenadas aisladas (modelos de bases, nucleósidos o nucleótidos) se han podido determinar prácticamente cualquier tipo de interacción, incluso multidentadas.^{10d}

¹² N. Farrell, *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemotherapeutic Agents*, Kluwer Academic Publishers, London, 1989.

¹³ De todos los posibles modos de coordinación, el que se produce a través de los grupos fosfato es el más probable para los metales alcalinos y alcalinotérreos, los “contraiones naturales” de los ácidos nucleicos en las células.

En el caso concreto de la adenina (Figura 12), ésta posee tres posiciones libres para coordinarse al metal: N(1), N(3) y N(7).¹⁴ La basicidad de estos nitrógenos sigue el orden: N(1)>N(7)>N(3), siendo el pK_a en disolución acuosa aproximadamente 3.84. Es decir, a pH fisiológico la adenina se encuentra sin protonar.¹⁵

Una de las interacciones ión metálico-ADN más estudiadas son las establecidas con compuestos de platino. Por ejemplo, la Figura 14 muestra el complejo *cis*-[Pt(NH₃)₂{d(pGpG)}] que corresponde a la estructura de un aducto *cis*-bifuncional intracatenario entre el cisplatino y un desoxidecanucleótido, donde el metal se coordina a través del N(7) a dos guaninas contiguas. Esta estructura ha sido determinada mediante difracción de rayos X y estudios de resonancia magnética nuclear (RMN).¹⁶

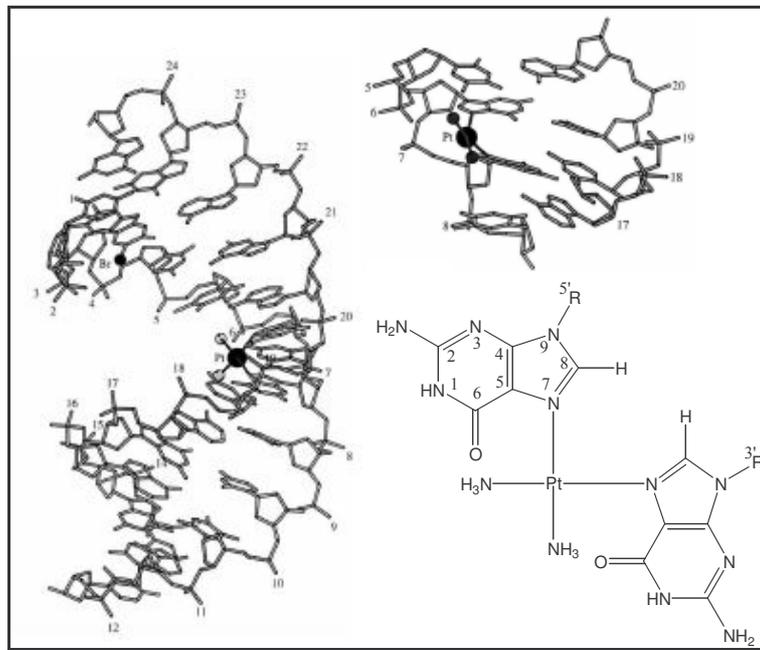


Figura 14. A la izquierda, imagen del aducto *cis*-[Pt(NH₃)₂{d(GpG)-N7(G₆),-N7(G₇)}]. A la derecha, imagen ampliada del entorno de coordinación. La formación del aducto provoca la torsión de la doble hélice.

¹⁴ También se ha descrito, la coordinación a través del NH₂ exocíclico, que requiere un desprotonación inicial de este grupo. Véase ref. 10d.

¹⁵ A pHs ácidos fuertes, donde N1 está completamente protonado, la coordinación habitual es N(7). En la adenina aislada, existe una dicotomía entre las posiciones N(1) y N(7), aunque dependiendo del medio (disolvente, pH,...) también se ha podido determinar cualquier tipo de interacción.

¹⁶ a) P.M. Takahara, A.C. Rosenzweig, C.A. Frederick, S.J. Lippard, *Nature*, 377, (1995), 649; b) A. Gelasco, S.J. Lippard, *Biochemistry*, 37, (1998), 9230; c) D. Yang, S.S.G.E. van Boom, J. Redjick, J.H. van Boom, A.H.-J. Wang, *Biochemistry*, 34, (1995), 12912.

Para el estudio de las interacciones entre las bases nitrogenadas e iones metálicos de transición, obviando las posibles interferencias debidas a la presencia de un grupo fosfato o los grupos hidroxilo del azúcar (ribosa o desoxiribosa), se han utilizado habitualmente en la bibliografía purinas N⁹-alquilsustituidas y pirimidinas N¹-alquilsustituidas, como las que se muestran en la figura. Con estos sustratos, se han descrito complejos con metales Zn(II), Cd(II), Hg(II), Cu(II), Pt(II), Ag(I), entre otros. Algunos de estos ejemplos se muestran en la Figura 15.^{10d,17}

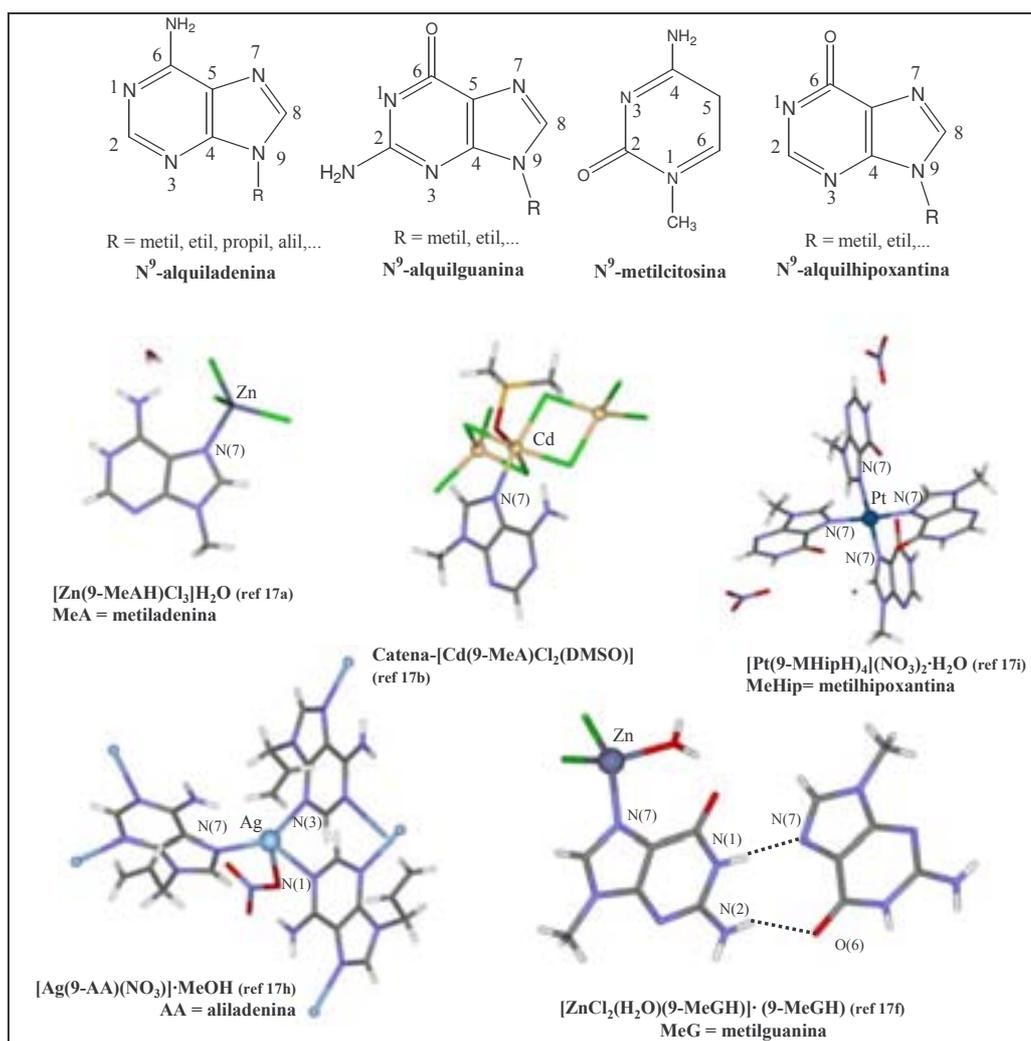


Figura 15. Arriba, algunos ejemplos de bases nitrogenadas N-sustituidas, utilizadas como modelos. Abajo, ejemplos de complejos M-Base nitrogenada, preparados como modelos de interacción entre un metal y un ácido nucleico.

¹⁷ Véase, por ejemplo: a) J. Maixner, *Acta Cryst. Section C*, 49, (1993), 927; b) E.A. Griffith, N.G. Charles, E.L. Amma, *Acta Cryst. Section B*, 38, (1982), 942; c) M.J. MacCall, M.R. Taylor, *Acta Cryst., Section B*, 32, (1976), 1687; d) F. Zamora, M. Sabat, *Inorg. Chem.*, 41, 2002, 4976; e) P. Amo-Ochoa, S.S. Alexandre, C. Pastor, F. Zamora, *J. Inorg. Biochem.*, 99, (2005), 2226; f) P. Amo-Ochoa, P.J. Sanz Miguel, O. Castillo, M. Sabat, B. Lippert, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 12, (2007), 543; g) C.S. Purohit, S. Verma, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, (2006), 400; h) C.S. Purohit, A.K. Mishra, S. Verma, *Inorg. Chem.*, 46, (2007), 8493; i) P.J.S. Miguel, B. Lippert, *Dalton Trans.*, (2005), 1679.

Como la coordinación entre iones metálicos de transición y ADN suele producirse vía intracatenaria, unos modelos adecuados para estudiar estas interacciones son también los análogos de dinucleótidos. Leonard *et. al.*¹⁸ prepararon toda una serie de “análogos de dinucleótidos” donde las bases están conectadas por una cadena polimetilénica en lugar del sistema azúcar-fosfato (Figura 16).

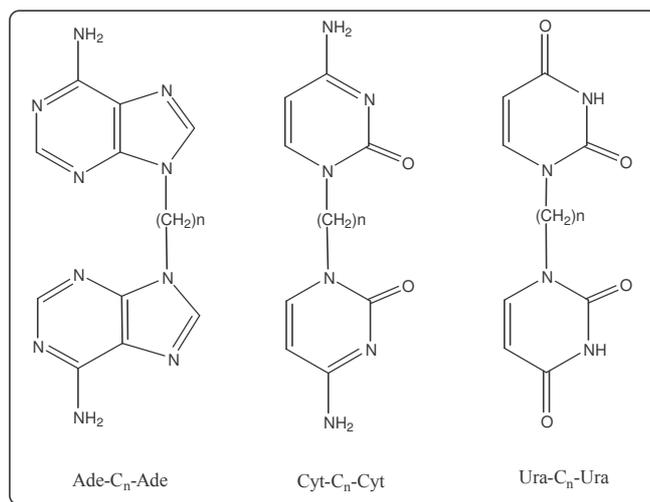


Figura 16. Análogos de dinucleótidos: bisadenina, biscitosina y bisuracilo.

Contrariamente a la gran cantidad de estructuras obtenidas con las alquilpurinas, la información estructural sobre complejos con estos sustratos es escasa. El complejo de Pt(II) con tetrametilén-bishipoxantina, $\{Pt(en)[Hip-(CH_2)_4-Hip]\}_2(PF_6)_4(H_2O)$, fue el primero descrito por difracción de rayos X.¹⁹

Por ello durante los últimos años, nuestro grupo ha estudiado la química de coordinación de $N^x, N^{x'}$ -polimetilén-bisadeninas y ha podido aislar y caracterizar mediante difracción de rayos X distintos complejos metálicos de las mismas con iones metálicos d^{10} (Zn(II), Cd(II) y Hg(II)). Fruto de esta investigación, se ha leído una Tesis Doctoral y otra se halla en proceso de preparación,²⁰ y publicado cinco artículos en revistas internacionales.^{11,21}

¹⁸ D.T. Browne, J. Eisinger, N.J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, (1968), 7302.

¹⁹ B.L. Heyl, K. Shinokuza, S.K. Miller, D.G. Vanderveer, L.G. Marzilli, *Inorg. Chem.*, 24, (1985), 661.

²⁰ F. Bádenas, *Complexos metàl·lics amb derivats de bases púriques: Bisadenines i Aciclovir*, Tesis Doctoral, UIB, 2000 y A. Tasada, Tesis Doctoral en preparación.

²¹ a) A. García-Raso, J.J. Fiol, A. Tasada, F.M. Albertí, F. Bádenas, X. Solans, M. Font-Bardia, *Polyhedron*, 26, (2007), 949; b) A. García-Raso, F.M. Albertí, J.J. Fiol, A. Tasada, M. Barceló-Oliver, E. Molins, D. Escudero, A. Frontera, D. Quiñero, P.M. Deyà, *Inorg. Chem.*, 46, (2007), 10724.

El primer “análogo de dinucleótido” preparado fue la $N^{9,9'}$ -trimetilén-bisadenina (Figura 17) cuya distancia entre bases debería ser muy similar a la existente en un dinucleótido de adenina. La resolución de su estructura por difracción de rayos X^{11a} permitió corroborar la hipótesis propuesta y constituía, a priori, un buen modelo, donde se obviaban todas las interacciones que no fueran debidas a las bases nitrogenadas (Figura 18).

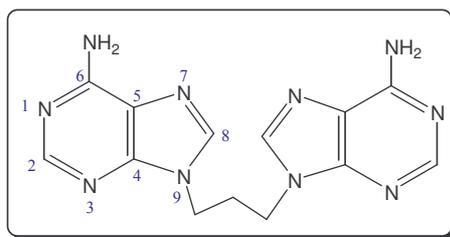


Figura 17. $N^{9,9'}$ -trimetilén bisadenina (Ade_2C_3)

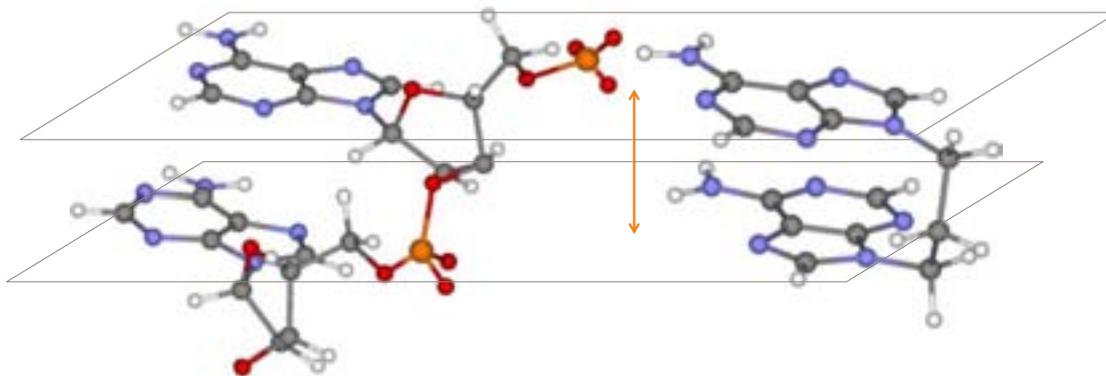


Figura 18. Comparación de la distancia entre bases en un dinucleótido (dAdA) y la $N^{9,9'}$ -trimetilén bisadenina ($N^{9,9'}$ - Ade_2C_3).

La comparación entre estos sistemas tipo $N^{9,9'}$ -polimetilén-bisadeninas y los más estudiados en la bibliografía, las N^9 -alquiladeninas, permitió obtener conclusiones acerca de la “calidad” del modelo elegido. Así, el estudio de la química de coordinación de $N^{9,9'}$ - Ade_2C_3 frente a iones metálicos d^{10} como Zn(II), Cd(II) y Hg(II) resulta ser completamente diferente a la química de una N^9 -alquiladenina. Por una parte, la solubilidad en agua de estos dos sistemas es totalmente diferente: mientras que las alquiladeninas son completamente solubles en agua, las bisadeninas son muy insolubles, debiendo utilizar siempre medio ácido (desde HCl 0.1M a 4M) para facilitar la disolución del ligando. Además, cabe destacar que en condiciones similares de síntesis, HCl 1M o superior y MCl_2 ($M = Zn(II), Cd(II), Hg(II)$), con $N^{9,9'}$ - Ade_2C_3 y los iones metálicos mencionados sólo se obtienen complejos de esfera

externa, mientras que para el caso de N⁹-alquiladeninas se obtienen siempre complejos de esfera interna.¹⁷

Con el fin de explicar este comportamiento “anómalo”, se prepararon otras polimetilén-bisadeninas, N^{9,9'}-Ade₂C_x (x = 2 a 4) y N^{6,6'}-Ade₂C_x (x= 2 a 4) y se estudió su química de coordinación con Zn(II), Cd(II) y Hg(II) (Figura 19).

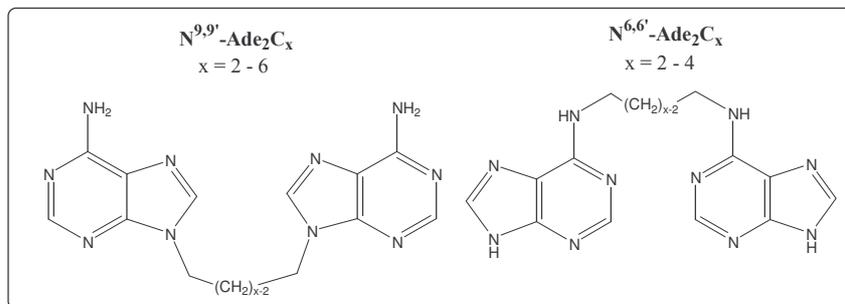


Figura 19. Esquema N^x,N^{x'}-polimetilén-bisadeninas sintetizadas.

En la tabla 1 se muestran, a modo de resumen, los complejos de Zn(II) y Cd(II) obtenidos con N^{9,9'}-trimetilén y tetrametilén-bisadenina.

Tabla 1. Resumen de los complejos obtenidos para N^{9,9'}-Ade₂C₃ y N^{9,9'}-Ade₂C₄.

Zn(II)		Cd(II)
HCl ≥ 1M	HCl 0,1M	HCl
<p>[(H-Ade)₂(CH₂)₃][ZnCl₄]·H₂O</p>	<p>[H-(Ade)₂(CH₂)₃(ZnCl₃)]</p>	<p>[(H-Ade)₂(CH₂)₃]₂[Cd₂Cl₈(H₂O)₂]·6H₂O</p>
<p>[(H-Ade)₂(CH₂)₄ZnCl₃]·3H₂O</p>	<p>[H-(Ade)₂(CH₂)₄(ZnCl₃)]·1,5 H₂O</p>	<p>{[(H-Ade)₂(CH₂)₄][Cd₂Cl₆(H₂O)₂]·2H₂O}_n</p>

Para la formación de un complejo de esfera interna con N^{9,9'}-Ade₂C₃ y Zn(II) es necesario disminuir la acidez del sistema (HCl 0.1M), obteniendo así el complejo [H-(Ade)₂(CH₂)₃(ZnCl₃)], donde sólo uno de los anillos de adenina se coordina a un anión triclorozincato via N(7), mientras que el otro se protona en N(1).^{21a} Por otra parte, al aumentar la distancia entre los dos anillos de adenina en el ligando, como ocurre en N^{9,9'}-Ade₂C₄, se obtiene en condiciones normales (HCl ≥ 1M) un complejo donde las dos adeninas se coordinan a un anión triclorozincato en N(7) y se protonan en N(1), [(H-Ade)₂(CH₂)₄ZnCl₃]₃H₂O, actuando cada anillo de manera independiente del otro. Las características estructurales de los complejos obtenidos con N^{9,9'}-Ade₂C₄ y Zn(II), se proponen a partir de datos espectroscópicos y análisis elemental.^{21a} Asimismo, los intentos de obtener complejos con Cd(II) y Hg(II) rinden sistemáticamente e independientemente de las condiciones de reacción complejos de esfera externa (Tabla 1).^{11a,21a}

Por último, por lo que se refiere a las N^{6,6'}-polimetilén-bisadeninas, ha sido posible aislar un complejo de esfera interna, {[H-(AdeNH)₂(CH₂)₃](ZnCl₃)₂}·2H₂O, equivalente al complejo con N^{9,9'}-Ade₂C₄ [(H-Ade)₂(CH₂)₄ZnCl₃]₃H₂O (Figura 20).

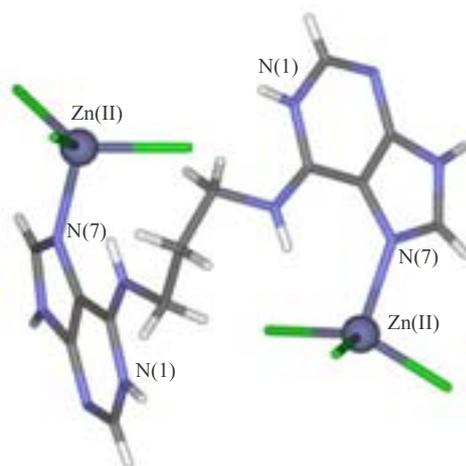


Figura 20. Estructura cristalina del complejo {[H-(AdeNH)₂(CH₂)₃](ZnCl₃)₂}·2H₂O

Esta línea de investigación se continúa desarrollando mediante la síntesis de nuevos bis-ligandos, correspondientes a bases púricas y pirimidínicas que se describen de forma general como base-(CH₂)_x-base (Figura 21).²²

²² Otros autores, han iniciado también recientemente el estudio de la química de coordinación con Ag(I) de una bisadenina, la N⁶,N^{6'}-trimetilénbis-(9-propiladenina): A.K. Mishra, C.S. Purohit, S. Verma, *CrystEngComm.*, 10, (2008), 1296.

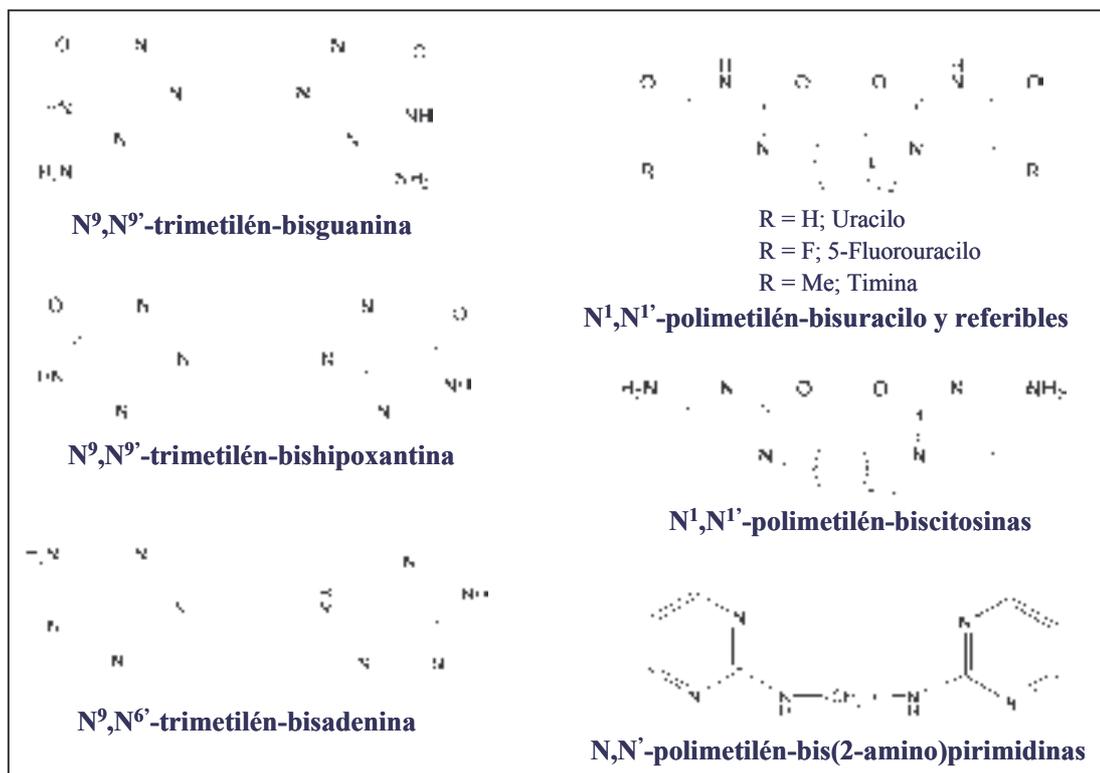


Figura 21. Esquema de nuevos bis-ligandos preparados recientemente por el grupo de investigación.

2.2. Complejos de Ru(III) con derivados de bases púricas

Nuestro grupo, también aborda la síntesis y el estudio estructural de complejos metálicos de rutenio con ligandos biológicamente relevantes como, por ejemplo, análogos de purinas y ligandos naturales que presentan anillos heterocíclicos nitrogenados. Este tipo de complejos ha despertado mucho interés durante los últimos años, por su posible uso como fármacos inorgánicos.¹² En este contexto, cabe mencionar que uno de los grupos de fármacos anticancerígenos más eficientes son los complejos de platino, entre los que se encuentra el *cis*-platino, descubierto fortuitamente en 1969²³ y otros complejos análogos ensayados posteriormente como el carboplatino y oxaliplatino²⁴ (Figura 22).

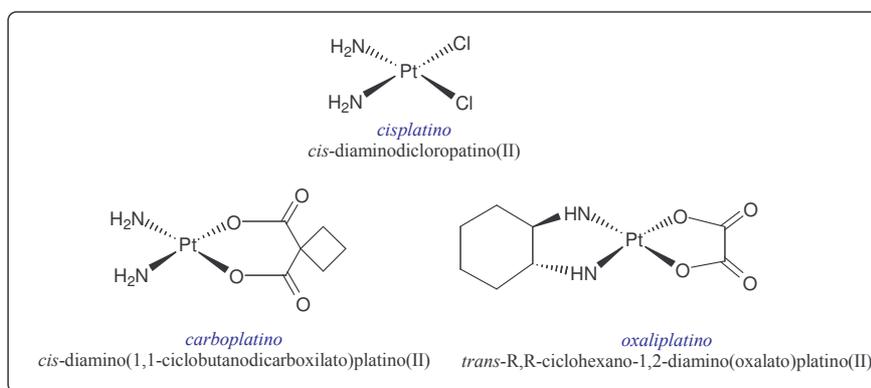


Figura 22. Algunos complejos de Pt(II), actualmente en uso clínico

No obstante, actualmente los esfuerzos no sólo se centran en el desarrollo de nuevos fármacos antitumorales de Pt(II), sino en la búsqueda de otros metales, entre los que destacan el Ru(III)/Ru(II) y Ga(III), además de otros como Ir(III), Rh(II), Ti(IV), etc., con el objetivo de obtener una mayor efectividad clínica evitando la aparición de mecanismos de resistencia, y consiguiendo una reducción de los efectos secundarios y un amplio espectro de actividad.²⁵

Centrándonos en el Ru(III), ciertos complejos han resultado muy prometedores como agentes antitumorales, que presentan actividad sobre tumores donde el cisplatino es inactivo, especialmente en tumores secundarios metastáticos, o donde se ha creado una resistencia frente a éste.^{24,26} Buenos ejemplos de ello son el complejo NAMI-A o $[\text{ImH}][\text{trans-Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})(\text{Im})]$ (Im = imidazol) que ya ha

²³ B. Rosenberg, L. Vancamp, J.E. Trosko, V.H. Mansour, *Nature*, 222, (1969), 385.

²⁴ M. Galanski, V.B. Arion, M.A. Jakupec, B.K. Keppler, *Curr. Pharm. Des.*, 9, (2003), 2078.

²⁵ M.J. Clarke, F. Zhu, D.R. Frasca, *Chem. Rev.*, 99, (1999), 2511 y referencias incluidas.

²⁶ M.J. Clarke, *Coord. Chem. Rev.*, 236, (2003), 209.

superado la Fase Clínica I, iniciada en 1999 por Alessio *et. al.*²⁷ con interesantes propiedades antimetastáticas, baja citotoxicidad y pocos efectos secundarios.²⁸ Otro complejo que entró en Fase Clínica I en 2003 es el denominado KP 1019 o $[\text{IndH}][\text{trans-Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{Ind})_2]$ (Ind = indazol) mostrando actividad frente a tumores colorectales²⁹ (Figura 23). También se han descrito complejos organometálicos de Ru(II), como los denominados RAPTA, que al igual que NAMI-A presentan propiedades antimetastáticas y una baja toxicidad. Un ejemplo es el RAPTA-C, $[(\eta^6\text{-p-cumeno})\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}_2(\text{pta})]$ (pta= 1,3,5-triaza-7-fosfa-adamantano).³⁰

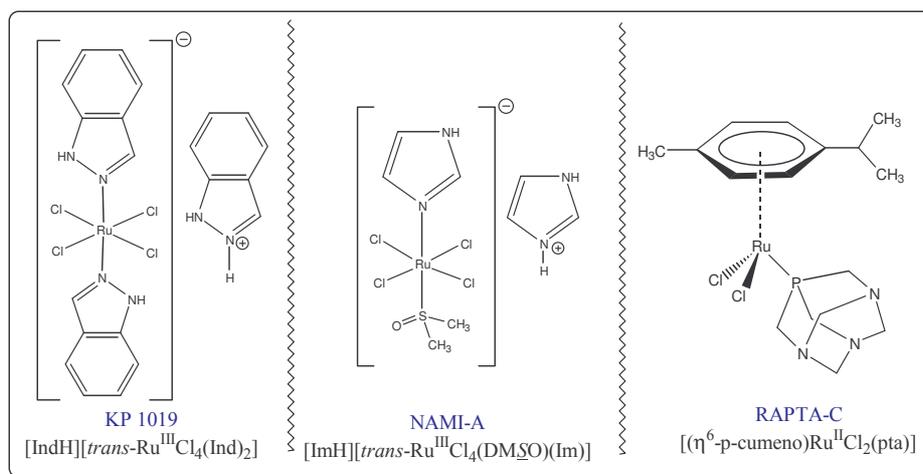


Figura 23. Complejos de Ru(III), KP1019 y NAMI-A con propiedades antimetastáticas y ejemplo de un complejo de Ru(II) con propiedades citotóxicas.

Finalmente, cabe mencionar que la actividad biológica de los complejos de Ru(III)/Ru(II) no se circunscribe únicamente a sus propiedades anticancerígenas. Así, se conocen complejos que actúan como inmunosupresores,³¹ antimaláricos,³²

²⁷ a) G. Sava, R. Gagliardi, A. Bergamo, E. Alessio, G. Mestroni *Anticancer Res.*, 19, (1999), 969; b) J.M. Redemaker-Lakhai, D. van der Bongard, D. Pluim, J.H. Beijnen, J.H.M. Schellens, *Clin. Cancer Res.*, 10, (2004), 3717.

²⁸ a) G. Sava, E. Alessio, A. Bergamo, G. Mestroni, *Topics in Biological Inorganic Chemistry*, vol. 1, pág. 143-170, M.J. Clarke, P.J. Sadler (Eds), Springer, Berlin, 1999; b) E. Alessio, G. Mestroni, A. Bergamo, G. Sava, *Metal Ions in Biological Systems*, vol. 42, pág. 323-351, H. Sigel ed., Marcel Dekker Inc., New York, 2004.

²⁹ a) B.K. Keppler, M. Henn, U.M. Juhl, M.R. Berger, R. Niebl, F.E. Wagner, *Prog. Clin. Biochem. Med.*, 10, (1989), 41; b) E. Reisner, V.B. Arion, M.F.C. Guedes da Silva, R. Lichteneker, A. Eichinger, B.K. Keppler, V.Y. Kukushkin, A.J. Pombeiro, *Inorg. Chem.*, 43, (2004), 7083.

³⁰ a) R.E. Moris, R.E. Aird, P. d S. Murdoch, H. Chen, J. Cumings, N. D. Huges, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D.I. Jodrell, P. Sadler, *J. Med. Chem.*, 44, (2001), 3616; b) P.J. Dyson, G. Sava, *Dalton Trans.*, (2006), 1929.

³¹ M. Clarke, V.M. Baliley, P. Doan, C. Hiller, K.J. LaChance-Galang, H. Daghljan, S. Mandal, C. Bastos, D. Lang, *Inorg. Chem.*, 35, (1996), 4896.

³² R.A. Sánchez-Delgado, M. Navarro, H. Pérez, J.A. Urbina, *J. Med. Chem.*, 39, (1996), 1095.

secuestradores de NO,³³ inhibidores de la captación de Ca²⁺ mitocondrial,³⁴ etc. Algunos ejemplos se muestran en la Figura 24.

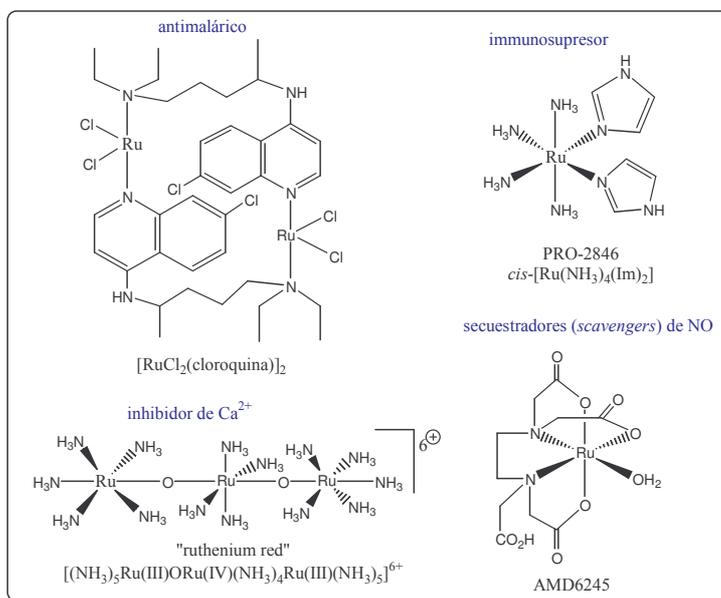


Figura 24. Complejos de rutenio con otras propiedades farmacológicas: inmunosupresores, antimaláricos, secuestradores (*scavengers*) de NO, inhibidores de Ca²⁺.

De todos los complejos de rutenio que presentan actividad biológica, es el NAMI-A el más estudiado. No obstante, existe una extensa bibliografía de complejos de Ru(III) y Ru(II) con un gran número de moléculas biológicamente relevantes, incluyendo bases nitrogenadas, nucleótidos y nucleósidos, oligonucleótidos, ADN y proteínas del plasma.^{25, 35} Estos compuestos tienen tendencia a enlazarse selectivamente a las proteínas a través de N imidazólicos de histidinas y al N(7) en nucleótidos de purina. Así, se ha descrito que, la transferrina y probablemente la albúmina presentes en la plasma sanguíneo, son las que interactúan con estos complejos facilitando su entrada a las células (para más información véase Capítulo 7 de la presente Tesis Doctoral).

En este contexto, nuestro grupo de investigación, ha podido sintetizar y caracterizar mediante difracción de rayos X complejos de Ru(III) y Ru(II) con ligandos derivados de bases púricas, como N⁶-butiladenina, hipoxantina y

³³ B.R. Cameron, M.C. Darkes, H. Yee, M. Olsen, S.P. Fricker, R.T. Skerlj, G.J. Bridger, N.A. Davies, M.T. Wilson, D.J. Rose, J. Zubietta, *Inorg. Chem.*, 42, (2003), 1868.

³⁴ a) C.O. Malecot, V. Bito, J.A. Argibal, *Brit. J. Pharm.*, 124, (1998), 465; b) G. Hajnoczky, G. Csordas, S. Das, C. García-Pérez, M. Saotome, S.S. Roy, M. Yi, *Cell Calcium*, 40, (2006), 553.

³⁵ E. Alessio, *Chem. Rev.*, 104, (2004), 4203.

teobromina, así como con otro ligando N-heterocíclico, la creatinina (Figura 25). Las estructuras de los complejos obtenidos se muestran en la Figura 26.

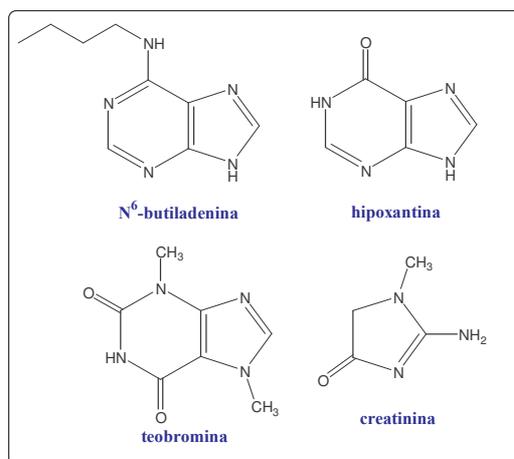


Figura 25. Ligandos utilizados en la síntesis de complejos de Ru(III) i Ru(II).

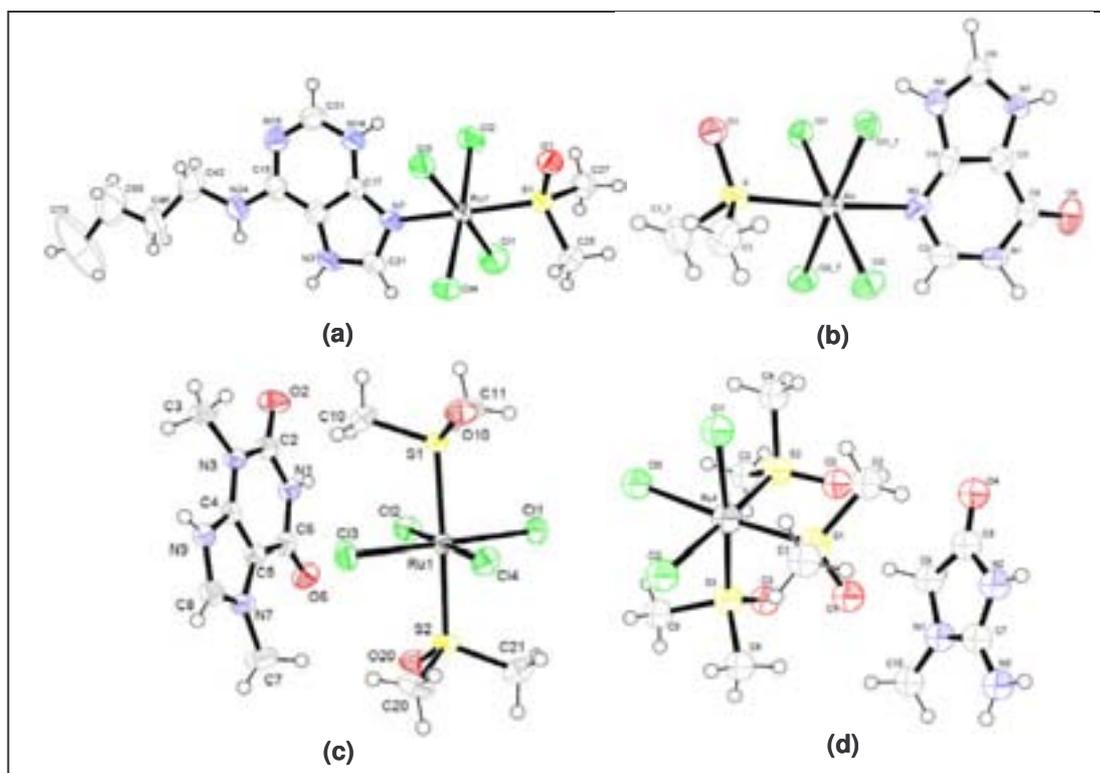


Figura 26. Representaciones ORTEP de $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DMSO})[\text{H}-(\text{N}^6\text{-butiladenina})]]$ (a), $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DMSO})(\text{H-hipoxantina})]$ (b), $[\text{H-teobromina}][\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DMSO})_2]$ (c) y $[(\text{H-creat})][\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}_3(\text{DMSO})]$ (d) respectivamente.

En el caso de hipoxantina y N⁶-butiladenina se generan sistemas del tipo [Ru^{III}Cl₄(DM₂SO)L]: [Ru^{III}Cl₄(DM₂SO)(H-hipoxantina)] y [Ru^{III}Cl₄(DM₂SO)[H-(N⁶-butiladenina)]] (figura 26), que presentan similitud estructural con el NAMI-A.³⁶

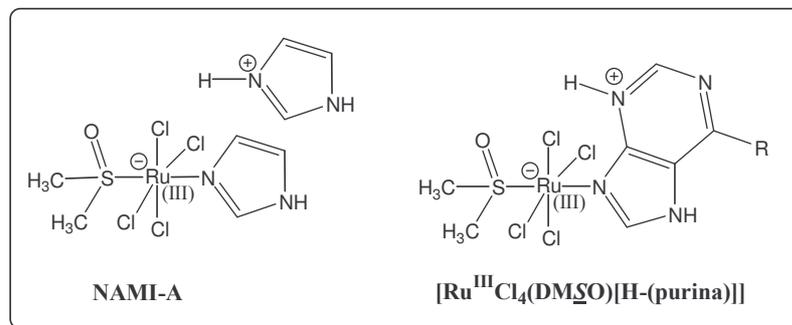


Figura 27. Similitud estructural entre NAMI-A y complejos con hipoxantina y N⁶-butiladenina, [Ru^{III}Cl₄(DM₂SO)(H-hipoxantina)] y [Ru^{III}Cl₄(DM₂SO)[H-(N⁶-butiladenina)]].

Por otra parte, los complejos formados con teobromina y creatinina son estructuras de esfera externa, [H-teobromina][Ru^{III}Cl₄(DM₂SO)₂] y [H-(creatinina)][Ru^{II}Cl₃(DM₂SO)].³⁷

Los estudios preliminares de interacción de [Ru^{III}Cl₄(DM₂SO)(H-hipoxantina)] y [Ru^{III}Cl₄(DM₂SO)[H-(N⁶-butiladenina)]] con ADN plasmídico (pBR322) mediante técnicas electroforéticas y microscopía de fuerzas atómicas (ver capítulo 11) indicaron que aunque estos complejos no presentan actividad nucleasa, es decir, no destruyen la estructura del ADN plasmídico, sí inducen la formación de formas más enrolladas y asociadas,³⁶ lo que ha motivado la ampliación de la síntesis de nuevos complejos con otros ligandos tipo adeninas N⁶-sustituidas y el posterior estudio de su posible actividad biológica.

Tanto la síntesis de los nuevos ligandos, adeninas N⁶-sustituidas, como la formación de los correspondientes complejos de Ru(III) y el posterior estudio de su posible actividad biológica constituyen uno de los objetivos de la presente Tesis.

³⁶ A. García-Raso, J.J. Fiol, A. Tasada, M.J. Prieto, V. Moreno, I. Mata, E. Molins, T. Bunic, A. Golobic, I. Turel, *Inorg. Chem. Commun.*, 8, (2005), 800.

³⁷ J.J. Fiol, A. García-Raso, F.M. Albertí, A. Tasada, M. Barceló-Oliver, A. Terrón, M.J. Prieto, V. Moreno, E. Molins, *Polyhedron*, 27, (2008), 2851

2.3. Complejos de Ag(I) con N,N'-polimetilén-bis(2-amino)pirimidinas

Entre todos los sistemas del tipo base nitrogenada-(CH₂)_x-base nitrogenada preparados, ya comentados en la Figura 21, parte del trabajo que se presenta en esta Tesis Doctoral se refiere a las N,N'-polimetilén-bis(2-amino)pirimidinas o N,N'-bis(2-pirimidil)-diazalcanos (pyr₂C_x), sustratos formados por dos anillos de pirimidina unidos a través de un número variable de átomos de carbono (Figura 28).

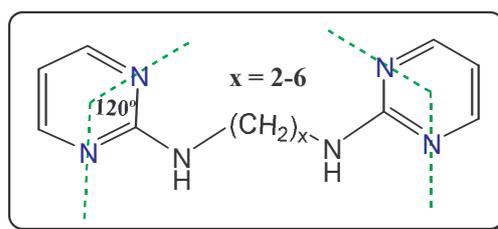


Figura 28. N,N'-bis(2-pirimidil)-diazalcanos (pyr₂C_x).

La síntesis de estos ligandos se lleva a cabo a partir de la modificación de un método previamente descrito^{11c} que ha permitido aislar en forma cristalina y caracterizar mediante difracción de rayos X algunos de estos sistemas, tanto en su forma neutra como protonada (Figura 29 y 30).³⁸

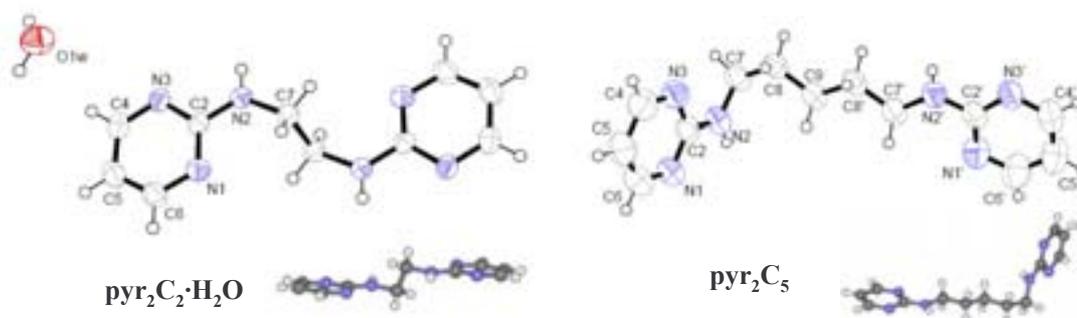


Figura 29. Representaciones ORTEP³⁹ de dos ligandos pyr₂C_x cuya estructura se ha resuelto por difracción de rayos X: pyr₂C₂·H₂O y pyr₂C₅. En la parte inferior se muestra de forma más clara la disposición relativa de los dos anillos de pirimidina.

³⁸ A. García-Raso, J.J. Fiol, A. Tasada, F.M. Albertí, E. Molins, M.G. Basallote, M.A. Máñez, M.J. Fernández-Trujillo, D. Sánchez, *Dalton Trans.*, (2005), 3763.

³⁹ Los elipsoides han sido representados al 50 % de probabilidad y los átomos de hidrógeno como esferas de radio arbitrario.

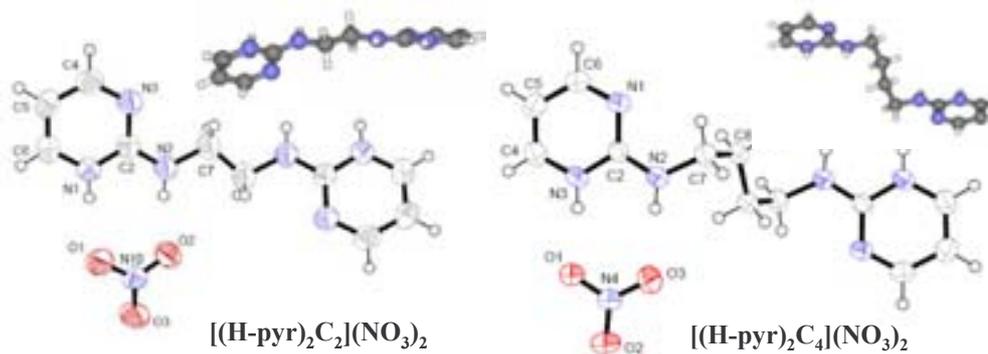


Figura 30. Representaciones ORTEP de las estructuras cristalinas de dos ligandos pyr₂C_x protonados: [(H-pyr)₂C₂](NO₃)₂ y [(H-pyr)₂C₄](NO₃)₂. El segundo anión nitrato se omite en ambos casos para hacer más clara la representación. En la parte superior se muestra de forma más clara la disposición relativa de los dos anillos de pirimidina.

En estas estructuras, la conformación relativa entre los dos anillos de pirimidina de un mismo ligando depende del tamaño de la cadena alquílica, no observándose en ningún caso interacciones por apilamiento o *stacking* entre ellos a lo largo de toda la estructura cristalina. Asimismo, las estructuras de los ligandos protonados muestran interacciones por enlaces de hidrógeno entre aniones nitrato y anillo de pirimidina.³⁸

Contrariamente a lo esperado, estos ligandos, han presentado una baja capacidad de coordinación frente Cu(II) y Ni(II), así como iones metálicos d¹⁰ [Zn(II), Cd(II), Hg(II)], recuperándose en la mayoría de los casos el ligando inicial o sólidos no cristalinos asignables a complejos de esfera externa. No obstante, la existencia de una amplia bibliografía sobre la utilidad de ligandos pirimidínicos en la formación de estructuras supramoleculares con el ión Ag(I),⁴⁰ nos ha animado a estudiar la química de coordinación de los sistemas antes mencionados con Ag(I).

Así, los primeros resultados obtenidos con AgNO₃,³⁸ permiten concluir que, en determinadas condiciones de reacción,⁴¹ la complejación con pyr₂C_x, conduce a la formación de estructuras metalomacrocíclicas. En concreto se han aislado los complejos [Ag(pyr₂C₂)(NO₃)₂]₂, [Ag₃(pyr₂C₃)(NO₃)₃]₂ y [Ag(H-pyr₂C₄)(NO₃)₂]₂ (Figura 31).

⁴⁰ Véase, por ejemplo: a) J.A.R. Navarro, B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.*, 185-186, (1999), 653; b) C.V.K. Sharma, R.D. Rogers, *Crystal Engineering*, 11, (1998), 19.

⁴¹ Las condiciones más favorables para la obtención de cristales es el empleo de un exceso de AgNO₃ y HNO₃ 0.05M. Para más detalles, véase Capítulo 5.

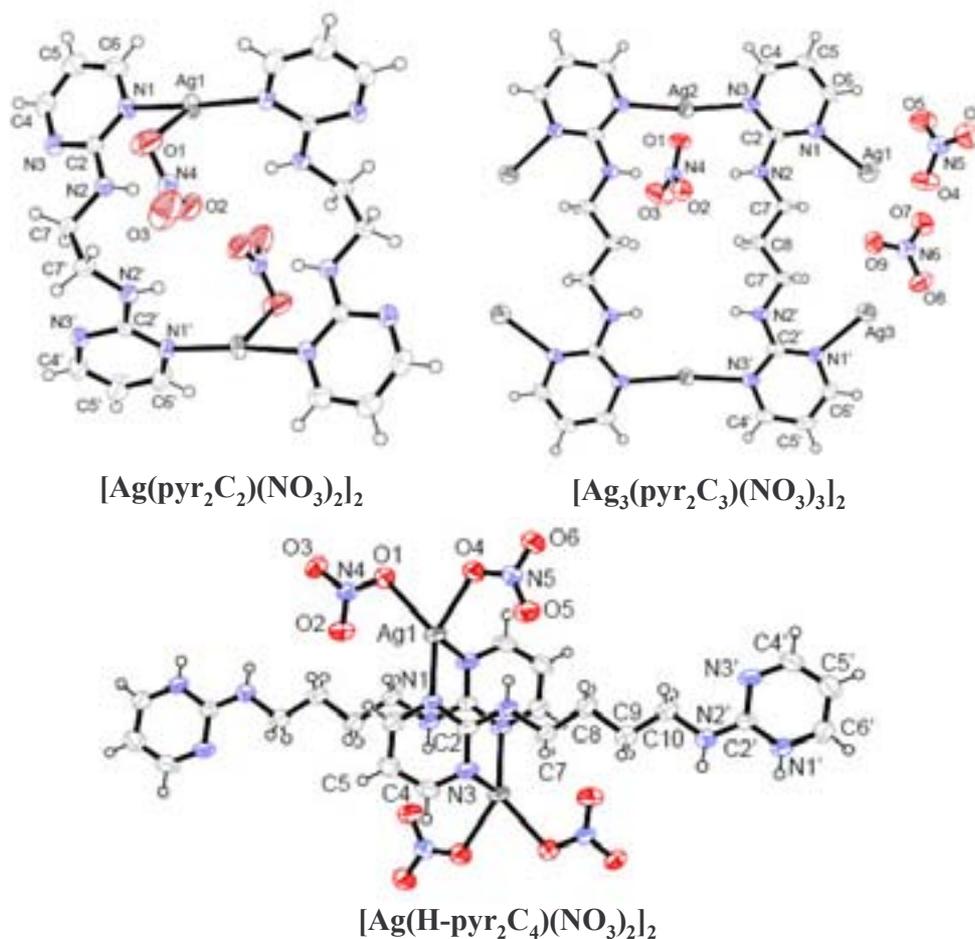


Figura 31. Representaciones ORTEP de las estructuras cristalinas de los complejos obtenidos con AgNO_3 y pyr_2C_2 , pyr_2C_3 y pyr_2C_4 respectivamente.

En los complejos $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)(\text{NO}_3)_2]_2$ y $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{NO}_3)_3]_2$ se forman metalociclos tipo L_2Ag_2 (ciclos de 18 y 20 respectivamente), donde el ión $\text{Ag}(\text{I})$ presenta una coordinación lineal con los N pirimidínicos, ligeramente distorsionada por la interacción monodentada con aniones nitrato que se sitúan por encima y por debajo de cada unidad cíclica (Figura 32). Entre estos dos complejos, la principal diferencia es que en $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{NO}_3)_3]_2$ todos los N de pirimidina se coordinan a un ión $\text{Ag}(\text{I})$, donde los iones $\text{Ag}(\text{I})$ orientados hacia fuera del ciclo permiten la formación de cadenas (véase Figura 34 posterior).

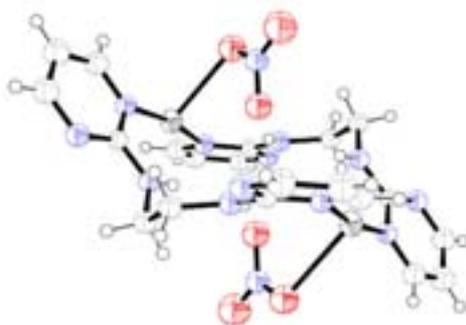


Figura 32. Disposición de los aniones nitrato presentes en el metalociclo formado en $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)(\text{NO}_3)_2]$

Por otra parte, con pyr_2C_4 , el complejo obtenido $[\text{Ag}(\text{H-pyr}_2\text{C}_4)(\text{NO}_3)_2]_2$ es diferente ya que, aunque se forma también un metalociclo L_2Ag_2 , éste se halla muy forzado (ciclo de 8 miembros) y además donde uno de los anillos de pirimidina de cada ligando se encuentra protonado.³⁸

Asimismo, el tamaño de la cadena alquílica que separa los anillos de pirimidina en el ligando afecta a la disposición del mismo en el complejo, como puede observarse en la Figura 33.

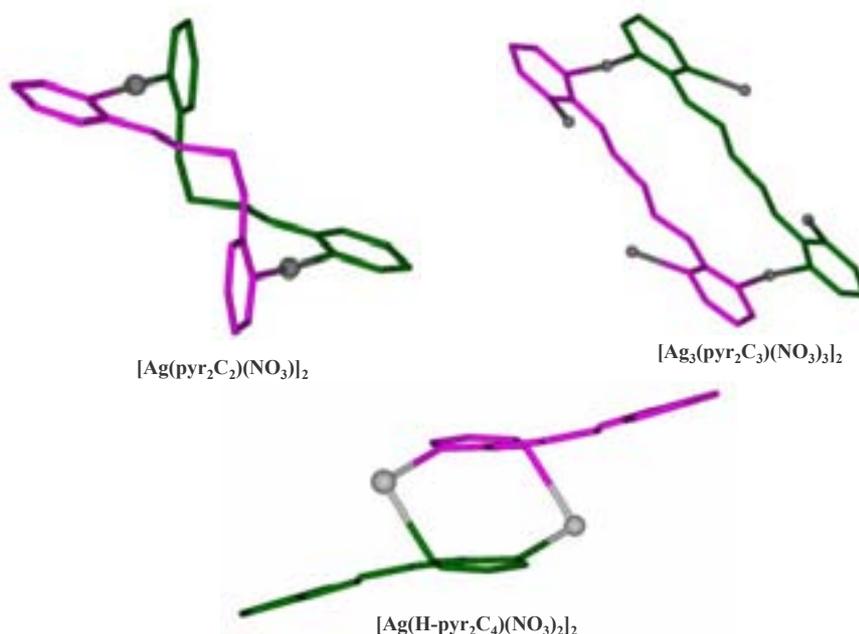


Figura 33. Disposición de los ligandos en los complejos de Ag(I) mencionados.

Las principales interacciones intermoleculares detectadas en estas estructuras son las establecidas a través de aniones NO_3^- puente que interaccionan con dos iones Ag(I) simultáneamente uniendo ciclos adyacentes (Figura 34).

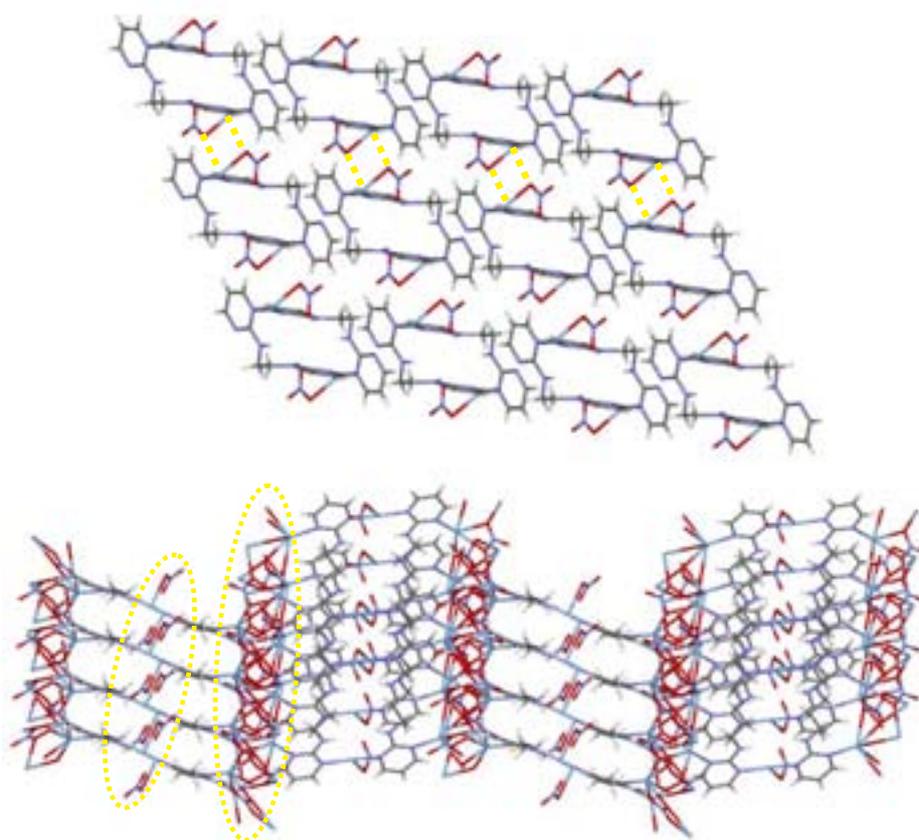


Figura 34. Visión del empaquetamiento cristalino en $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)(\text{NO}_3)]$ y $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{NO}_3)_3]_2$ respectivamente. En amarillo se indican las interacciones a través de los NO_3^- puente en ambas estructuras.

Un estudio más extenso que incluya otras sales de $\text{Ag}(\text{I})$ y ligandos polipirimidínicos más complejos, permitiría conocer, y a ser posible prever, las preferencias estructurales en función de distintos parámetros, como la sal de plata utilizada o el número de anillos de pirimidina presentes en la estructura, hipótesis sobre la cual se basa otro de los objetivos de la presente Tesis Doctoral.

Capítulo 3

Objetivos

3.1. Objetivos

37

3. Objetivos

A partir de la idea básica de preparar nuevos ligandos derivados de purinas y pirimidinas N-sustituidas y el posterior estudio de su química de coordinación con iones metálicos de transición, se plantean los siguientes objetivos:

1. Síntesis y caracterización de poli(2-pirimidil)poliazaalcanos (pyr_yC_x) que se caracterizan por presentar:

- un número variable de anillos aromáticos nitrogenados en su estructura, en nuestro caso anillos de pirimidina.
- varios tamaños de espaciador, es decir, en cada ligando se varía el tamaño de la cadena alquílica que separa a los anillos de pirimidina dentro de la estructura.

Esto nos permite disponer de ligandos polidentados N-dadores y flexibles con una geometría angular que permite, *a priori*, la formación de interesantes estructuras supramoleculares.

2. Estudio de la capacidad de estos ligandos pyr_yC_x para actuar como receptores en Arquitectura Molecular y evaluar el tipo de estructuras obtenidas con el ión Ag(I) .

Se ha escogido Ag(I) como ión metálico al ser éste un metal apropiado, debido a su capacidad para adoptar distintas geometrías de coordinación, que permite generar un amplio abanico de estructuras supramoleculares.

Una vez fijadas las características del ligando orgánico y las preferencias estereoelectrónicas del ión metálico, nos interesa evaluar:

a) la naturaleza del contraión que acompaña al ión metálico en función de su capacidad coordinante o afinidad hacia el catión Ag^+ .

Para este estudio, se seleccionan como contraiones el nitrato (NO_3^-), tetrafluoroborato (BF_4^-), tosilato (p-toluensulfonato $^-$ OTs) y acetato (CH_3COO^-).

b) las condiciones de reacción utilizadas.

Se procede a trabajar en distintos medios, tanto acuosos (neutro o ácido) como utilizando disolventes orgánicos, tales como MeOH, DMF, CHCl_3 , CH_3CN , MeNO_2 o mezclas de los mismos). También se pretende evaluar la proporción metal:ligando óptima, para cada sal y/o ligando utilizado.

En el siguiente esquema, se enlazan estos dos primeros objetivos con la investigación previa ya comentada en los antecedentes (Capítulo 2).

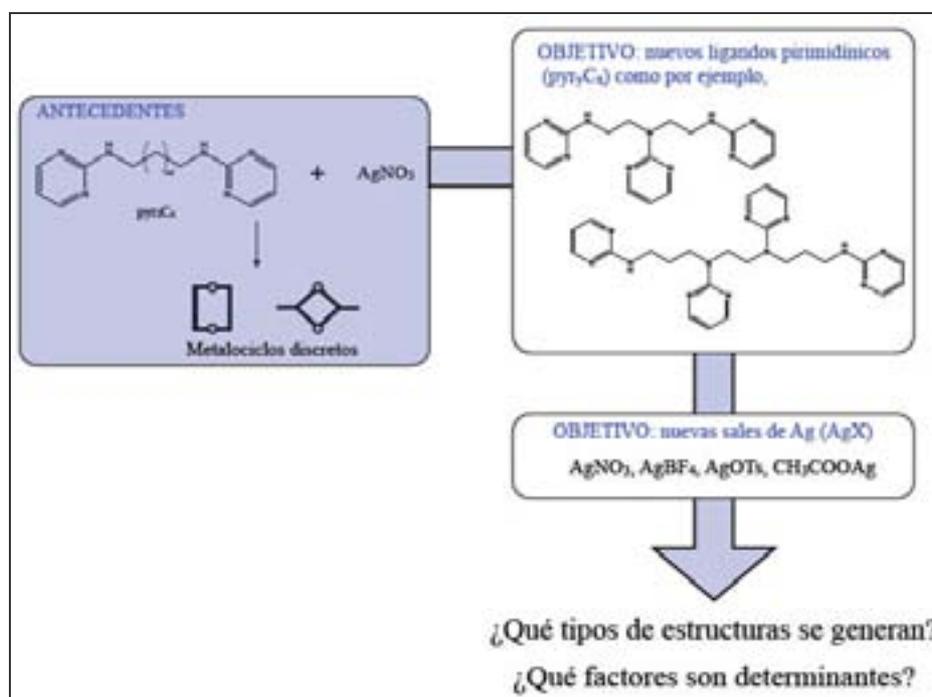


Figura 35. Esquema representativo de uno de los objetivos propuestos.

3. Síntesis y caracterización de compuestos de coordinación con adeninas N^6 -sustituidas e iones metálicos de transición para explorar la posibilidad de crear nuevas moléculas bioactivas:

- a) Para ello, es necesario un primer paso de preparación de una serie de adeninas N^6 -sustituidas, las cuales no sólo son interesantes como ligandos de partida para la preparación de complejos metálicos, sino que constituyen análogos de citoquininas, importantes hormonas que juegan dos papeles importantes en la regulación del ciclo celular: por una parte, es conocida su capacidad para promover la división celular en plantas, y por otra poseen una fuerte función inhibitoria, actuando sobre varias proteínas kinasas, capaces de detener una célula en distintos puntos del ciclo celular.

- b)** Como iones metálicos de transición se escogen:
 - i) Ru(III), con el objetivo de obtener complejos con similitud estructural con el NAMI-A, conocido compuesto anticancerígeno.
 - ii) Cu(II), debido a la estabilidad en general de los complejos de Cu(II) según la serie de Irving-Williams y a su facilidad en concreto para formar complejos con ligandos N-heterocíclicos. Así, se pretende obtener toda una serie de complejos con distinta estequiometría y estudiar sus propiedades estructurales.

4. Estudio, en colaboración con otros grupos de investigación, de la posible actividad biológica de los compuestos preparados.

- a)** Actividad *in vitro* e *in vivo* de diferentes series de adeninas N⁶-sustituidas como análogos de citoquininas, en *Amaranthus caudatus* L.⁴²
- b)** Interacción entre ADN plasmídico pBR322 y los complejos de Ru(III) preparados, a partir de su capacidad para modificar la movilidad electroforética del plásmido y mediante la toma de imágenes de microscopía de fuerzas atómicas (AFM).⁴³

⁴² Estudios realizados en colaboración con la Dra. C. Cabot y el Dr. J. Sibole, Dept. Biología (Universitat de les Illes Balears), Àrea de Fisiología Vegetal.

⁴³ Estudios realizados por la Dr. V. Moreno y la Dra. M.J. Prieto, Dept. Química Inorgánica (Universitat de Barcelona), Grupo de Química Bioinorgánica.

Capítulo 4

Síntesis y caracterización de poli(2-pirimidil)poliazaalcanos

4.1. Introducción	43
4.2. Síntesis y caracterización	44
4.2.1. Preparación de N,N'-bis(2-pirimidil)-diazalcanos	44
4.2.2. Preparación de tetrafluoroborato de 1,4-bis[(1H)-(2-pirimidil)]-1,4-diazabutano	45
4.2.3. Síntesis y caracterización de poli(2-pirimidil)poliazaalcanos	46
4.3. Difracción de rayos X. Descripción de las estructuras cristalinas:	49
4.3.1. Tetrafluoroborato de 1,4-bis[(1H)-(2-pirimidil)]-1,4-diazabutano, [(H-pyr)₂C₄](BF₄)₂	49
4.3.2. 1,5,8,12-tetrakis(2-pirimidil)-1,5,8,12-tetraazadodecano, pyr₄C_{3.2.3}.	52
4.3.3. Nitrato de 1,5,8,12-tetrakis(2-pirimidil)-1,5,8,12-tetraazadodecano, [(H-pyr)₄C_{3.2.3}](NO₃)₄	55
4.4. Espectroscopía Infrarroja (FT-IR)	58
4.5. Resonancia magnética nuclear (RMN)	62
4.6. Resumen	65

4.1. Introducción

Uno de los objetivos propuestos en el desarrollo de esta Tesis, es la síntesis y caracterización de poliazaalcanos N-sustituidos por grupos 2-pirimidilo, **poli(2-pirimidil)-poliazaalcanos** (pyr_yC_x),⁴⁴ a fin de completar los resultados previos obtenidos acerca de la química de coordinación de los ligandos **N,N'-bis(2-pirimidil)-diazalcanos o pyr_2C_x** con AgNO_3 .⁴⁵

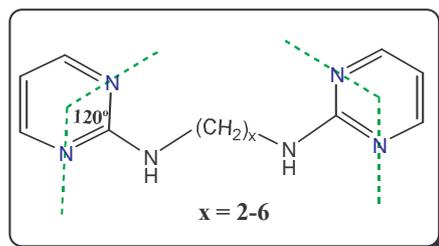


Figura 36. N,N'-bis(2-pirimidil)-diazalcanos (pyr_2C_x ; $x = 2$ a 6), sintetizados por el grupo de investigación.

Los nuevos poli(2-pirimidil)-poliazaalcanos (pyr_yC_x) preparados se muestran en la Figura 37 y se caracterizan por disponer de:

- un número variable de anillos de pirimidina en su estructura.
- varios tamaños de espaciador, es decir, distintas longitudes de la cadena polimetilénica que separa los anillos de pirimidina.

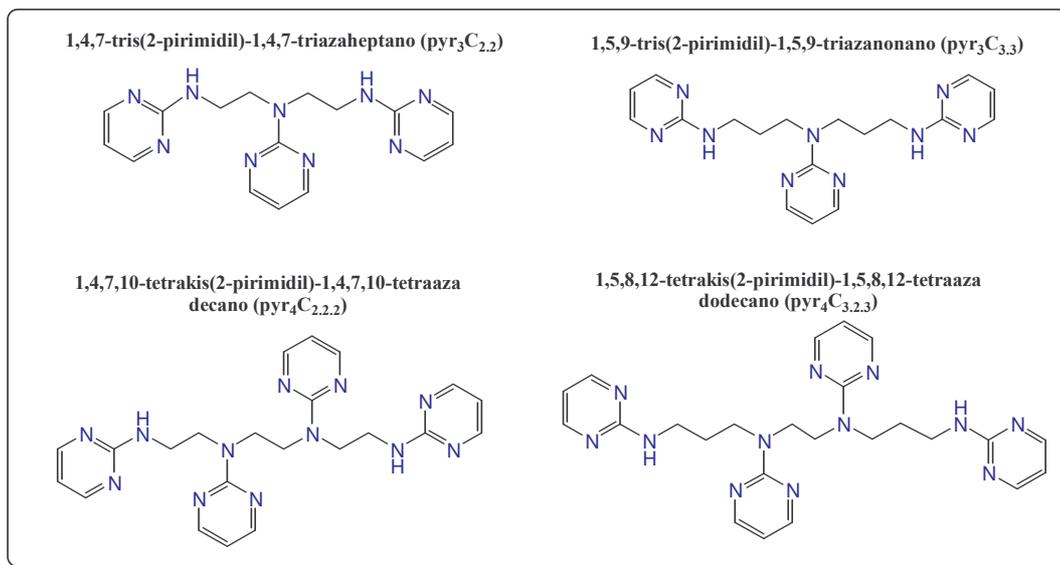


Figura 37. Ligandos poli(2-pirimidil)-poliazaalcanos objeto de este estudio.

⁴⁴ Los subíndices x e y corresponden al número de átomos de C entre dos N adyacentes y al número de anillos de pirimidina que posee cada ligando, respectivamente.

⁴⁵ A. García-Raso, J.J. Fiol, A. Tasada, F.M. Albertí, E. Molins, M.G. Basallote, M.A. Máñez, M.J. Fernández-Trujillo, D. Sánchez, *Dalton Trans.*, (2005), 3763.

La presencia en el ligando de anillos de pirimidina, deficientes electrónicamente, permite la formación de interacciones no-covalentes (enlaces de hidrógeno, interacciones por apilamiento o π - π ,⁴⁶ anión- π ,⁴⁷ etc.) que posibilitan la estabilización de la estructura 3D del ligando, así como las estructuras de sus respectivos compuestos de coordinación formados. Estas interacciones son de especial interés en el estudio de los fenómenos de reconocimiento molecular, tanto en Química Supramolecular como en numerosos procesos biológicos, donde las interacciones en las que participan anillos aromáticos juegan un papel muy importante.⁴⁸ Por otra parte, la variación del tamaño de la cadena alquílica que separa los anillos de pirimidina aporta distintos grados de flexibilidad al ligando, pudiendo adoptar la conformación más estable en cada caso.

La caracterización estructural de los ligandos resulta simple utilizando técnicas espectroscópicas habituales (FT-IR, ¹H- y ¹³C-RMN) y análisis elemental (AE). En los casos que ha sido posible, se ha determinado la estructura cristalina mediante difracción de rayos X, lo que nos ha permitido evaluar las distintas interacciones no-covalentes que generan el empaquetamiento final de las estructuras.

4.2. Síntesis y caracterización

4.2.1. Preparación de N,N'-bis(2-pirimidil)-diazalcanos

[pyr₂C_x] (x = 2 a 6).

La preparación de estos ligandos se ha llevado a cabo a partir de una modificación de un método previamente descrito⁴⁵: una suspensión de 9.6 mmoles (1.1 g) de 2-cloropirimidina y 4.8 mmoles del correspondiente α,ω -diazalcano (α,ω -polimetiléndiamina) se refluxa con 20 ml de n-butanol y 3 ml de trietilamina durante 4 h. El sólido resultante se filtra y lava con agua y acetona frías. En ocasiones el crudo de reacción aparece impurificado con clorhidrato de trietilamonio, siendo necesaria una purificación posterior mediante tratamiento del sólido en agua hirviendo.

⁴⁶ C.A. Hunter, J.K.M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, (1990), 5525.

⁴⁷ a) C. Garau, A. Frontera, D. Quiñonero, P. Ballester, A. Costa, P.M. Deyà, *Recent Res. Devel. Chem. Physics*, 5, (2004), 227; b) A. Frontera, D. Quiñonero, A. Costa, P. Ballester, P.M. Deyà, *New J. Chem.*, 31, (2007), 556; c) P. Gamez, T. J. Mooibroek, S.J. Teat, J. Reedijk, *Acc. Chem. Res.*, 40, (2007), 435.

⁴⁸ E.A. Meyer, R.K. Castellano, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, (2003), 1210.

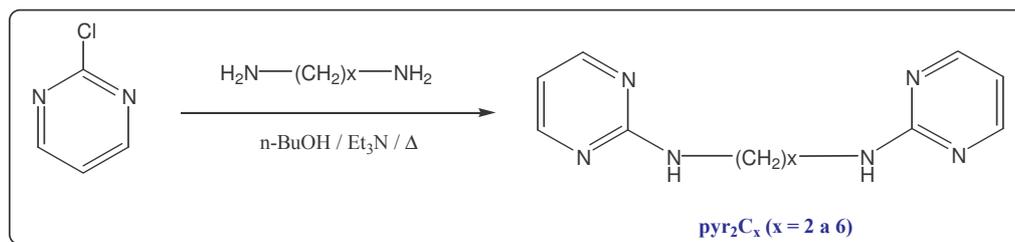


Figura 38. Esquema sintético de los ligandos pyr_2C_x .

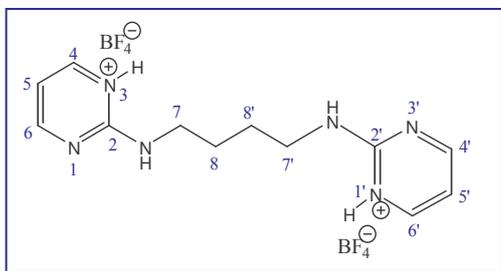
Asimismo, los respectivos ligandos protonados, $\text{N,N}'$ -bis[(1H)-(2-pirimidil)]-diazalcano, en forma de nitratos se obtienen por evaporación lenta del ligando disuelto en HNO_3 0.1M.⁴⁹

Las principales características espectroscópicas (IR y ^1H -RMN) de los ligandos pyr_2C_x previamente descritos, se recogen en los anexos II y III. Estos datos resultan útiles en la caracterización de los correspondientes complejos de Ag(I) (Capítulo 5) y de los nuevos ligando sintetizados.

4.2.2. Preparación de tetrafluoroborato de 1,4-bis[2-(1-H)-pirimidil]-1,4-diazabutano, $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$

El tetrafluoroborato de 1,4-bis[2-(1-H)-pirimidil]-1,4-diazabutano, $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$, se obtiene por disolución de 1,4-bis(2-pirimidil)-1,4-diazabutano (pyr_2C_4 , 100 mg, 0.4 mmol) en 20 ml de HBF_4 1M. La disolución se mantiene a reflujo durante 15 minutos, se filtra y se deja evaporar lentamente a temperatura ambiente (rdto. 43 %).

Se aíslan cristales útiles para difracción de rayos X al intentar obtener el correspondiente complejo de pyr_2C_4 con AgBF_4 en medio HBF_4 1M (rdto. 13 %).



Análisis elemental: Encontrado: C, 34.11; H, 4.36; N, 19.68 %. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_6$: C, 34.32; H, 4.32; N, 20.01 %. **IR**(cm^{-1}): 3253m br, 2718s, 1654vs, 1616vs, 1572m, 1546w, 1467m, 1376w, 1331s, 1211m, 1062s br, 984m, 873w, 844w, 808m, 764s, 638m, 599w, 521m. **^1H RMN, $\delta(\text{DMSO}-d_6)$:** 8.46 d [4H, H(4)/H(6)/H(4')/H(6'), J = 5.1 Hz], 6.80 t [2H, H(5)/H(5'), J = 5.1 Hz], 3.35 br t [4H,

⁴⁹ Tanto los ligandos neutros como las especies protonadas, se obtienen también como subproductos de las reacciones con sales de plata llegando, en ocasiones, a aislarse cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X. Así, los cristales correspondientes a $\text{pyr}_2\text{C}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y pyr_2C_6 fueron aislados a partir de crudos de reacción correspondientes a intentos de formación de complejos entre los ligandos pyr_2C_x (x = 2 a 6) y AgBF_4 en H_2O (datos no publicados).

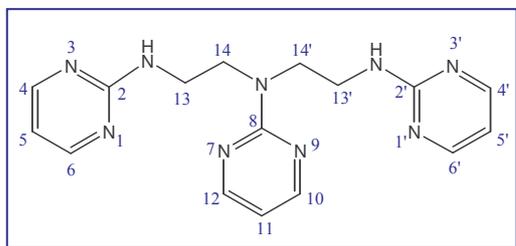
H(7)/H(7')), 1.60 br t [4H, H(8)/H(8')]. ^{13}C RMN, $\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 157.3 [C(2)/C(2')], 155.8 [C(4)/C(6)/C(4')/C(6')], 109.6 [C(5)/C(5')], 40.7 [C(7)/C(7')], 25.6 [C(8)/C(8')].

4.2.3. Síntesis y caracterización de poli(2-pirimidil)-poliazaalcanos [pyr_yC_x ; $y = 2 - 4$, $x = 2 - 3$]

La metodología sintética utilizada en la preparación de los ligandos poli(2-pirimidil)-poliazaalcanos es análoga a la correspondiente a los N,N'-bis(2-pirimidil)-diaazaalcanos. En general, se amplía el tiempo de reacción a 24 horas y se utiliza un exceso de 2-cloropirimidina para favorecer la sustitución de todos los N de la poliamina utilizada.

Preparación de 1,4,7-tris(2-pirimidil)-1,4,7-triazaheptano ($\text{pyr}_3\text{C}_{2.2}$)

Una suspensión de 1.40 g (12 mmoles) de 2-cloropirimidina y 0.30 g (3 mmoles) de 1,4,7-triazaheptano (dietilentriamina) en 20 ml de n-butanol y 3 ml de trietilamina se somete a reflujo y durante 24 h. El precipitado obtenido al enfriar se trata con un exceso de hidróxido amónico y se elimina el disolvente a presión reducida hasta sequedad. El sólido resultante se macera en agua y se filtra obteniendo el producto trisustituido 1,4,7-tris(2-pirimidil)-1,4,7-triazaheptano (rdto. 58 %).⁵⁰

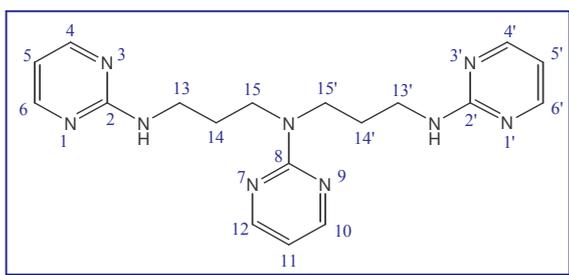


Análisis elemental: Encontrado: C 56.60; H 5.73; N 37.13 %. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_9$: C 56.96; H 5.68; N 37.36 %. **IR**(cm^{-1}): 3258s, 3111s, 3046s, 2940s, 1615vs, 1583vs, 1545vs, 1500vs, 1463vs, 1440s, 1423vs, 1380s, 1367s, 1315m, 1283m, 1244m, 1216m, 1178m, 1154m, 1125w, 1089w, 1070m, 1035w, 996m, 850w, 801s, 766m, 642m, 612w, 523w, 502m. ^1H RMN, $\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 8.29 d [2H, H(10)/H(12), $J = 4.8$ Hz], 8.17 d [4H, H(4)/H(6)/H(4')/H(6'), $J = 4.8$ Hz], 7.14 br t [2H, N-H], 6.56 t [1H, H(11), $J = 4.8$ Hz], 6.49 t [2H, H(5)/H(5'), $J = 4.8$ Hz], 3.70 t [4H, H(14)/H(14'), $J = 6.3$ Hz], 3.45 br m [4H, H(13)/H(13')]. ^{13}C RMN, $\delta(\text{DMSO}-d_6)$: 162.7 [C(2)/C(2')], 161.7 [C(8)], 158.3 [C(4)/C(6)/C(4')/C(6')], 158.2 [C(10)/C(12)], 110.4 [C(5)/C(5')], 110.1 [C(11)], 47.6 [C(14)/C(14')]. La realización del espectro en CDCl_3 permite asignar la señal correspondiente al C(13)/C(13'). ^{13}C RMN, $\delta(\text{CDCl}_3)$: 162.5 [C(2)/C(2')], 162.4 [C(8)], 158.0 [C(4)/C(6)/C(4')/C(6')], 157.8 [C(10)/C(12)], 110.5 [C(5)/C(5')], 110.1 [C(11)], 47.3 [C(14)/C(14')], 40.6 [C(13)/C(13')].

⁵⁰ Si se lleva a cabo la síntesis anterior, pero con la mitad de 2-cloropirimidina, es posible aislar, además del producto trisustituido $\text{pyr}_3\text{C}_{2.2}$, el **clorhidrato del producto α,ω -disustituido 1,7-bis(2-pirimidil)-1,4,7-triazaheptano** como un material cristalino, resoluble por difracción de rayos X. El producto trisustituido precipita al enfriar la disolución, mientras el disustituido permanece disuelto en n-butanol. Éste se aísla de la disolución mediante evaporación a presión reducida hasta sequedad y tratamiento del sólido resultante con cloroformo (rdto. 40%).

Preparación de 1,5,9-tris(2-pirimidil)-1,5,9-triazanonano (pyr₃C_{3.3})

Una suspensión de 0.75 g (6.5 mmoles) de 2-cloropirimidina en 20 ml de n-butanol y 3 ml de trietilamina se refluje con 0.22 g (1.6 mmoles) de 1,5,9-triazanonano (bis-(3-aminopropil)-amina) durante 24 h. Se filtra para eliminar el precipitado de clorhidrato de trietilamonio y se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que, macerando primero en agua y después en acetona conduce a un sólido blanco, el 1,5,9-tris(2-pirimidil)-1,5,9-triazanonano (rdto. 23 %).

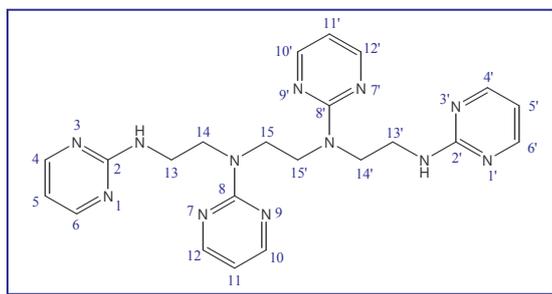


Análisis elemental: Encontrado: C 59.05; H 6.39; N 34.21 %. Calculado para C₁₈H₂₃N₉: C 59.16; H 6.34; N 34.50 %. **IR (cm⁻¹):** 3262s, 3140m, 2974m, 2943m, 1617vs, 1586vs, 1539vs, 1520vs, 1480sh, 1456s, 1422s, 1372s, 1328, 1270m, 1220m, 1173m, 1147w, 1116w, 1077m, 1029w, 190m, 869w, 799s, 778m, 641m, 612m, 524m, 443m. **¹H RMN,**

δ(DMSO-d₆): 8.27 d [2H, H(10)/H(12), J = 4.8 Hz], 8.20 d [4H, H(4)/H(6)/H(4')/H(6'), J = 4.8 Hz], 7.09 br t [2H, N-H], 6.50 m [3H, H(11)/H(5)/H(5')], 3.56 t [4H, H(15)/H(15'), J = 6.9 Hz], 3.22 br q [4H, H(13)/H(13'), J_{est} = 6.9 Hz], 1.78 br quint [4H, H(14)/H(14'), J_{est} = 6.9 Hz]. **¹³C RMN δ(DMSO-d₆):** 162.8 [C(2)/C(2')], 161.6 [C(8)/C(8')], 158.4 [C(4)/C(6)/C(4')/C(6') o C(10)/C(12)/C(10')/C(12')], 158.2 [C(4)/C(6)/C(4')/C(6') o C(10)/C(12)/C(10')/C(12')], 110.3 [C(5)/C(5')], 109.7 [C(11)], 45.4 [C(15)/C(15')], 39.0 [C(13)/C(13')], 27.8 [C(14)/C(14')].

Preparación de 1,4,7,10-tetrakis(2-pirimidil)-1,4,7,10-tetraazadecano (pyr₄C_{2.2.2})

Una suspensión de 1.10 g (9.60 mmoles) de 2-cloropirimidina y 0.30 g (2.05 mmoles) de 1,4,7,19-tetraazadecano (trietilentetramina) se refluían en 20 ml de n-butanol y 3 ml de trietilamina durante 24h. El sólido resultante se filtra y lava sucesivamente con agua y acetona frías (rdto. 34 %).

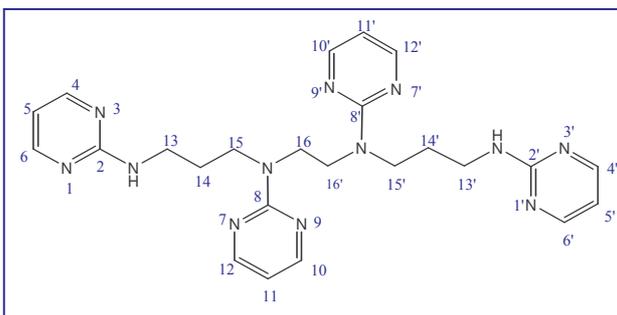


Análisis elemental: Encontrado: C 57.59; H 5.73; N 36.79 %. Calculado para C₂₂H₂₆N₁₂: C 57.63; H 5.72; N 36.66 %. **IR (cm⁻¹):** 3256m, 3106m, 3046m, 3024m, 2944m, 1612vs, 1582vs, 1542vs, 1505vs, 1465s, 1439vs, 1421s, 1391s, 1378s, 1365s, 1322s, 1310m, 1280s, 1253m, 1239m, 1215w, 1176m, 1129m, 1074m, 1007m, 974m, 798s, 759s, 6141m, 620w, 523w, 510m.

¹H RMN, δ(DMSO-d₆): 8.23 br d [4H, H(10)/H(12)/H(10')/H(12')], 8.14 br d [4H, H(4)/H(6)/H(4')/H(6')], 7.14 br t [2H, N-H], 6.54 br t [2H, H(11)/H(11')], 6.50 br t [2H, H(5)/H(5')], 3.71 s [4H, H(15)/H(15')], 3.62 br t [4H, H(14)/H(14')]. La adición de unas gotas de D₂O permite asignar la señal correspondiente a H(13)/H(13'): 3.36 br t [4H, H(13)/H(13')]. El producto es muy poco soluble en los disolventes deuterados usuales por lo que no ha sido posible la obtención de los datos correspondientes de ¹³C-RMN.

Preparación de 1,5,8,12-tetrakis(2-pirimidil)-1,5,8,12-tetraazadodecano (pyr₄C_{3.2.3})

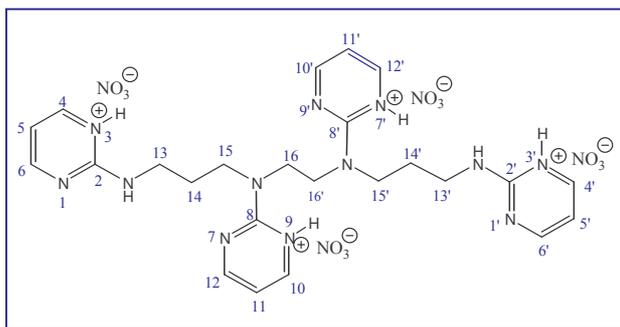
Una suspensión de 1.10 g (9.60 mmoles) de 2-cloropirimidina en 20 ml de n-butanol y 3 ml de trietilamina se refluje con 0.33 g (1.89 mmoles) de 1,5,8,12-tetraazadodecano (N,N'-bis-(3-aminopropil)-etilendiamina) durante 24 h. Al enfriarse la disolución precipita el producto, que se filtra y lava con agua y acetona frías (rdto. 22 %). Por recristalización en etanol, se obtienen cristales aptos para su estudio por difracción de rayos X (rdto. 30 %)



Análisis elemental: Encontrado: C 59.20; H 6.19; N 34.50 %. Calculado para C₂₄H₃₀N₁₂: C 59.24; H 6.21; N 34.54 %.
IR (cm⁻¹): 3269m, 3142 m, 3113m, 3026 m, 2940 m, 1604vs, 1584vs, 1545vs, 1513vs, 1459s, 1436s, 1420s, 1370vs, 1299m, 1272m, 1253m, 1222m, 1182m, 1121m, 1086m, 1053w, 1025m, 1007w, 985w, 798m, 740w, 639w, 617w, 544w, 525w. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆):** 8.24 d [4H,

H(10)/H(10')/H(12)/H(12'), J = 4.8 Hz], 8.20 d [4H, H(4)/H(6)/H(4')/H(6'), J = 4.8 Hz], 7.06 br t [2H, N-H], 6.51 t [2H, H(11)/H(11'), J = 4.8 Hz], 6.48 t [2H, H(5)/H(5'), J = 4.8 Hz], 3.68 s [4H, H(16)/H(16')], 3.53 br t [4H, H(15)/H(15'), J_{est} = 7.2 Hz], 3.26 br q [4H, H(13)/H(13'), J_{est} = 7.2 Hz], 1.77 br quint [4H, H(14)/H(14'), J_{est} = 7.2 Hz]. **¹³C RMN δ(DMSO-d₆):** 162.7 [C(2)/C(2')], 161.5 [C(8)/C(8')], 158.3 [C(4)/C(6)/C(4')/C(6') o C(10)/C(12)/C(10')/C(12')], 158.2 [C(4)/C(6)/C(4')/C(6') o C(10)/C(12)/C(10')/C(12')], 110.2 [C(5)/C(5')], 109.8 [C(11)/C(11')], 45.8 [C(15)/C(15')], 45.3 [C(16)/C(16')], 38.8 [C(13)/C(13')], 27.8 [C(14)/C(14')].

El correspondiente ligando tetraprotonado, nitrato de 1,5,8,12-tetrakis-[(2-(1-H)-pirimidil)]-1,5,8,12-tetraazadodecano, [(H-pyr)₄C_{3.2.3}](NO₃)₄, se prepara por disolución de 100 mg de pyr₄C_{3.2.3} en 5 ml de HNO₃ 1M. Al cabo de dos semanas se obtiene un precipitado blanco junto con cristales transparentes útiles para su estudio por difracción de rayos X. Se separan ambas fracciones y se lavan con acetona dejando secar al aire (rdto. 80 %). Ambas fracciones, precipitado y cristales, presentan la misma composición química e idénticas características espectroscópicas.



Análisis elemental: Encontrado: C 39.19; H 4.61; N 30.49 %. Calculado para C₂₄H₃₄N₁₆O₁₂: C 39.03; H 4.64; N 30.34 %.
IR (cm⁻¹): 3252m, 3083 m, 2644s br, 1657vs, 1612vs, 1543s, 1501m, 1382vs br, 1208s, 1122w, 1094w, 1052s, 990m, 972m, 878m, 825m, 772s, 634w, 513w.
¹H RMN, δ(DMSO-d₆): 8.52 d [4H,

H(4)/H(6)/H(4')/H(6'), $J = 5.1$ Hz], 8.32 d [4H, H(10)/H(10')/H(12)/H(12'), $J = 5.1$ Hz], 6.87 t [2H, H(5)/H(5'), $J = 5.1$ Hz], 6.63 t [2H, H(11)/H(11'), $J = 5.1$ Hz], 3.74 s [4H, H(16)/H(16)], 3.60 br t [2H, H(15)/H(15'), $J_{\text{est}} = 6.6$ Hz], 3.34 br t [4H, H(13)/H(13'), $J_{\text{est}} = 6.6$ Hz], 1.84 br quint [4H, H(14)/H(14'), $J_{\text{est}} = 6.6$ Hz]. ^{13}C RMN δ (DMSO- d_6): 160.2 [C(8)/C(8')], 158.2 [C(4)/C(4')/C(6)/C(6')/C(10)/C(10')/C(12)/C(12')], 156.4 [C(2)/C(2')], 110.1 [C(5)/C(5')/C(11)/C(11')], 45.7 [C(15)/C(15')], 45.3 [C(16)/C(16')], 27.0 [C(14)/C(14')].

4.3. Difracción de rayos X. Descripción de las estructuras cristalinas.

Las estructuras cristalinas obtenidas de los ligandos pyr_yC_x tanto en su forma neutra ($\text{pyr}_2\text{C}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{pyr}_2\text{C}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, pyr_2C_5 y pyr_2C_6) como protonada ($[(\text{H-pyr})_2\text{C}_2](\text{NO}_3)_2$, $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{NO}_3)_2$) ya han sido descritas por el grupo.⁴⁵ En esta Memoria se presentan los datos correspondientes a la estructuras $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$ ya publicado⁵¹, al ligando $\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}$ y su nitrato correspondiente $[(\text{H-pyr})_4\text{C}_{3.2.3}](\text{NO}_3)_4$.

En general, los átomos de H correspondientes a lugares de protonación y a las moléculas de H_2O se localizan en el mapa de Fourier (para mayor información véase Anexo I y los correspondientes archivos cristalográficos (.cif) que se encuentran en el CD adjunto). En el caso de $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$, todos los hidrógenos han sido localizados en el mapa de Fourier.

4.3.1. Tetrafluoroborato de 1,4-bis[2-(1H)-pirimidil]-1,4-diazabutano, $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$.

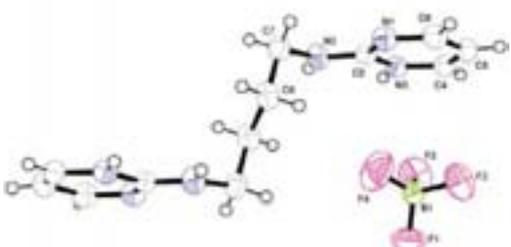
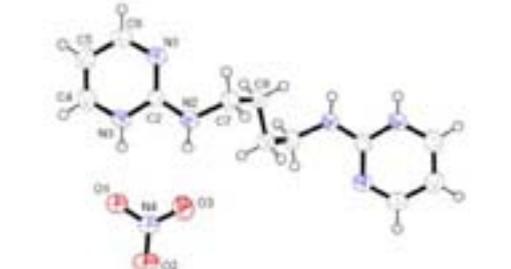
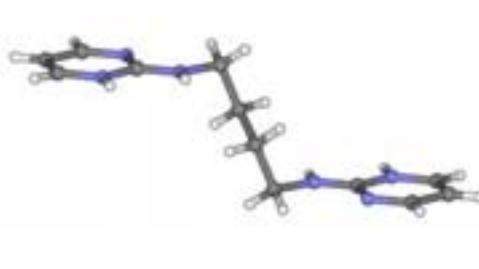
En la Tabla 2 se muestra la representación ORTEP de $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$ junto con la de $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{NO}_3)_2$ a modo comparativo, además de la conformación del ligando presente en ambas estructuras.⁵²

En ambos casos, la disposición de los anillos de pirimidina dentro de un mismo ligando es muy similar: los anillos se disponen en planos prácticamente paralelos con una disposición antiparalela respecto a la disposición relativa de los NH exocíclicos.

⁵¹ A. García-Raso, F.M. Albertí, J.J. Fiol, A. Tasada, M. Barceló-Oliver, E. Molins, D. Escudero, A. Frontera, D. Quiñonero, P.M. Deyà, *Eur. J. Org. Chem.*, (2007), 5821.

⁵² En $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$ el anión tetrafluoroborato presenta desorden rotacional, por lo que se asumen dos posiciones con ocupaciones complementarias, del 80 % y 20 % respectivamente.

Tabla 2. Principales características conformacionales de $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$ y $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{NO}_3)_2$.

Ligando (ORTEP)	Conformación
<p>$[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$</p> 	
<p>$[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{NO}_3)_2$</p> 	

En la Tabla 3 se muestran las distancias y ángulos de enlace encontrados para $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$, valores comparables a los encontrados en $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{NO}_3)_2$.⁴⁵

Tabla 3. Distancias [Å] y ángulos de enlace [°] para

$[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4] \cdot (\text{BF}_4)_2$					
N(1)-C(6)	1.321(3)	C(6)-N(1)-C(2)	116.84(16)	B(1)-F(4)	1.334(5)
N(1)-C(2)	1.344(2)	N(2)-C(2)-N(1)	120.25(16)	B(1)-F(1)	1.348(6)
C(2)-N(2)	1.330(2)	N(2)-C(2)-N(3)	118.80(15)	B(1)-F(2)	1.370(6)
C(2)-N(3)	1.354(2)	N(1)-C(2)-N(3)	120.94(16)	B(1)-F(3)	1.374(6)
N(3)-C(4)	1.342(2)	C(4)-N(3)-C(2)	121.56(15)	F(4)-B(1)-F(1)	113.4(3)
C(4)-C(5)	1.355(3)	N(3)-C(4)-C(5)	119.42(17)	F(4)-B(1)-F(2)	110.1(3)
C(5)-C(6)	1.389(3)	C(4)-C(5)-C(6)	116.59(19)	F(1)-B(1)-F(2)	109.4(4)
N(2)-C(7)	1.462(3)	N(1)-C(6)-C(5)	124.61(17)	F(4)-B(1)-F(3)	111.4(4)
C(7)-C(8)	1.515(3)	C(2)-N(2)-C(7)	123.50(16)	F(1)-B(1)-F(3)	105.7(4)
C(8)-C(8)#1	1.510(4)	N(2)-C(7)-C(8)	112.20(17)	F(2)-B(1)-F(3)	106.5(4)
		C(8)#1-C(8)-C(7)	113.9(2)		

Operaciones de simetría realizadas para generar átomos equivalentes: #1 -x+1,-y+1,-z+2

El efecto del anión en el empaquetamiento final de la estructura se muestra en la Figura 39, donde aparecen dos representaciones de estas estructuras indicando las

principales interacciones en las que participa el anión (nitrato o tetrafluoroborato) en cada caso.

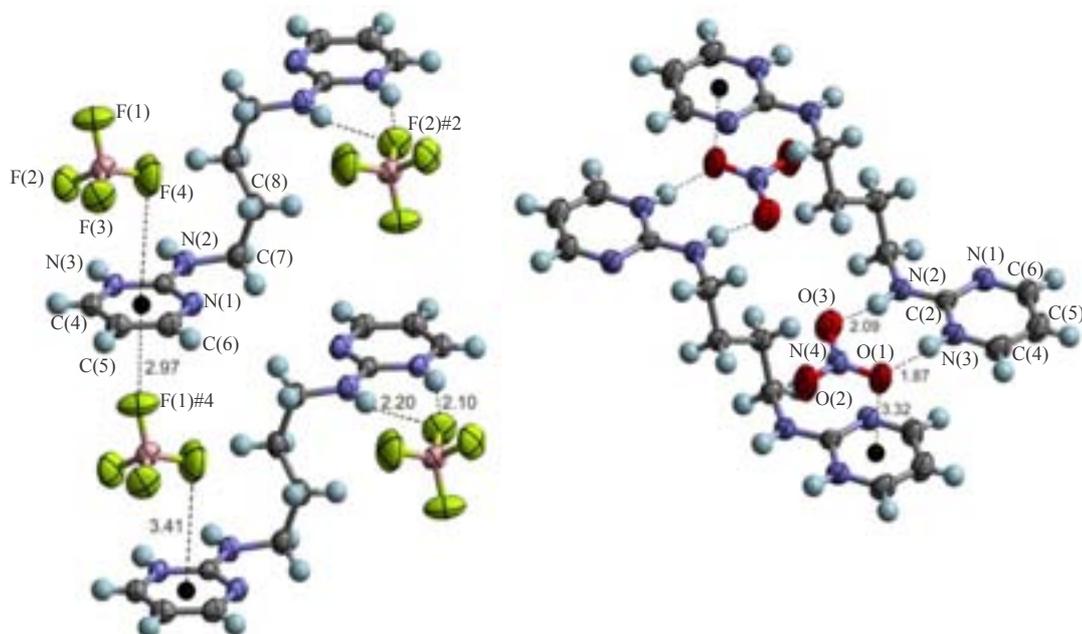


Figura 39. Representaciones de las estructuras $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$ y $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{NO}_3)_2$ donde se observan las interacciones por enlace de hidrógeno y anión- π en las que participan el anión BF_4^- y NO_3^- respectivamente. Los centroides de los anillos se representan con una esfera negra. En cada estructura se enumera la unidad asimétrica.

Así, en $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$, el anión BF_4^- forma un “sandwich” con dos anillos de pirimidina mediante interacciones anión- π a través de los átomos de flúor, siendo una de ellas de carácter más fuerte (distancia $\text{F}(1)\cdots\text{centroide}\#4^{53} = 2.97$ y $\text{F}(4)\cdots\text{centroide} = 3.41 \text{ \AA}$).⁵⁴ A su vez también se observa una interacción por enlace de hidrógeno entre el N pirimidínico protonado y el NH exocíclico y un F del anión BF_4^- . Todas las distancias y ángulos de enlace están dentro de los valores considerados para este tipo de estructuras (Tabla 3).⁵¹

Por el contrario, en la estructura $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{NO}_3)_2$ el empaquetamiento final se consigue a través de un tándem de enlaces de hidrógeno que implica los átomos de oxígeno del NO_3^- , con el anillo de pirimidina a una distancia más corta que en $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$ (Figura 39). El mismo anión establece a la vez una interacción anión- π con otro anillo de pirimidina cercano (distancia $\text{O}\cdots\text{centroide}$

⁵³ Operación de simetría utilizada para general la segunda molécula de ligando #4: $x+1, y-1, z$.

⁵⁴ Las distancias observadas si consideramos las posiciones de los átomos de F con menor ocupación (20%) son $\text{F}(1')\cdots\text{centroide} = 3.050$ y $\text{F}(4')\cdots\text{centroide} = 3.076 \text{ \AA}$, siendo ésta última bastante más corta que la que establece el átomo con mayor ocupación (80%). La existencia de esta interacción más favorable, podría ser la causante, o al menos en parte, del desdoblamiento en dos posiciones de los aniones tetrafluoroborato en la estructura.

3.23 Å) pero no se aprecia la formación de un complejo tipo “sandwich” como el que presenta la estructura con el anión tetrafluoroborato.

Tabla 4. Distancias (Å) y ángulos de enlace (°) de las interacciones por enlace de hidrógeno en $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(3)-H(3)...F(2)#2	2.10(3)	2.866(6)	151(2)
N(3)-H(3)...F(2')#2	2.14(3)	2.87(2)	147(2)
N(3)-H(3)...F(3)#3	2.41(3)	2.926(6)	120(2)
N(2)-H(2)...F(2)#2	2.20(3)	2.922(6)	149(2)
N(2)-H(2)...F(2')#2	2.22(3)	2.920(17)	145(2)

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

#1 -x+1,-y+1,-z+2 #2 x+1,y,z #3 -x+1,-y+1,-z+1

En el caso concreto de las interacciones anión- π , un estudio teórico adicional ha permitido corroborar la importancia de estas interacciones en el empaquetamiento final de las estructuras.⁵¹ Aunque en ambos compuestos se aprecian los mismos tipos de interacciones, podemos concluir que el anión BF_4^- es más adecuado para el establecimiento de interacciones anión- π , mientras que el anión NO_3^- favorece interacciones por enlace de hidrógeno con el grupo aminopirimidínico.

Debería mencionarse, además, que el sandwich formado en $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{BF}_4)_2$ con BF_4^- y dos pirimidinas está de acuerdo con la bibliografía donde se demuestra que la interacción anión- π es aditiva y que la geometría más favorable en complejos 1:2 es la de tipo sándwich.⁵⁵

4.3.2. 1,5,8,12-tetrakis(2-pirimidil)-1,5,8,12-tetraazadodecano $\text{pyr}_4\text{C}_{3,2,3}$

La representación ORTEP de la celda unidad del ligando $\text{pyr}_4\text{C}_{3,2,3}$ se muestra en la Figura 40.⁵⁶ Dentro de un mismo ligando, los anillos de pirimidina centrales y laterales se encuentran dispuestos en planos paralelos, aunque la disposición entre

⁵⁵ C. Garau, D. Quiñero, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P.M. Deyà, *J. Phys. Chem., A*, 109, (2005), 9341.

⁵⁶ El ligando 1,5,8,12-tetrakis(2-pirimidil)-1,5,8,12-tetraazadodecano cristaliza en el sistema triclinico (grupo espacial P-1). En la Figura 39, la representación ORTEP muestra la celda unidad del cristal, formada por dos unidades de ligando ($Z = 2$), mientras que la unidad asimétrica está constituida por sólo la mitad de cada ligando (posiciones numeradas en la figura). Las otras dos mitades de cada ligando se generan al aplicar una operación de simetría sobre el centro de inversión existente (más información en Anexo I).

una pirimidina central y otra lateral es prácticamente ortogonal (ángulo entre planos 118°).

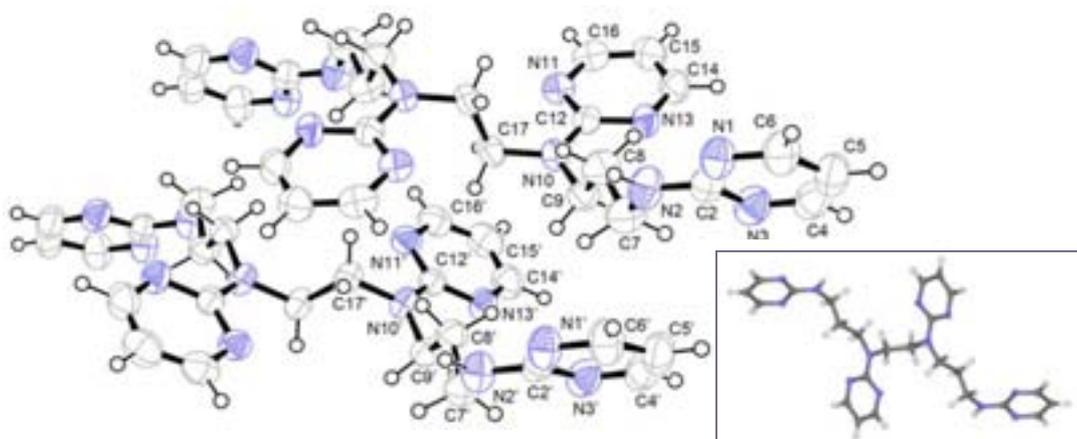


Figura 40. Representación ORTEP de la estructura del ligando $\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}$.

Como ocurre en las estructuras cristalinas de ligandos pyr_2C_x previamente resueltas,⁴⁵ en el empaquetamiento correspondiente a $\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}$ se observa el reconocimiento molecular entre anillos de pirimidina de ligandos adyacentes mediante enlaces de hidrógeno (Tabla 5 y Figura 41).

Tabla 5. Distancias de enlace de hidrógeno en $\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}$

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(2)...N(1')#3	2.09(3)	3.056(3)	172(2)
N(2')-H(2')#3...N(1)	2.07(3)	3.032(3)	173(2)

operación de simetría utilizada para generar átomos equivalentes:
#3 -x,-y+1,-z+1

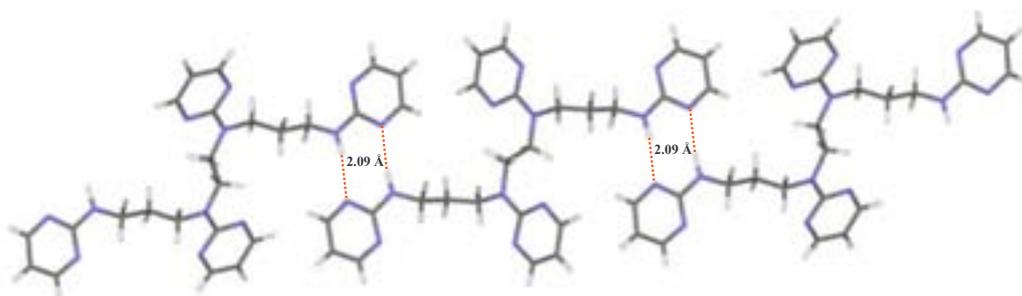


Figura 41. Interacciones por enlace de hidrógeno entre los anillos de pirimidina

Por otra parte, se establecen interacciones C-H/ π entre dos unidades adyacentes, permitiendo la asociación formando agregados diméricos (Figura 42). Las distancias, comprendidas entre 2.88 y 3.16 Å, medidas del átomo de H al

centroide del anillo de pirimidina, se encuentran dentro de los valores esperados para este tipo de interacciones.⁵⁷

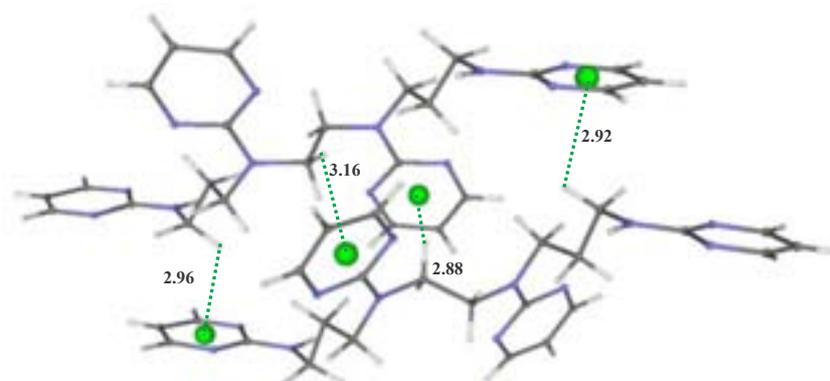


Figura 42. Interacciones C-H/π que permiten la asociación formando “dímeros” en pyr₄C_{3.2.3}. Las esferas en verde representan el centroide del anillo.

Se genera así una estructura tridimensional formada por filas generadas a través de estos enlaces de hidrógeno (Figura 43). Dentro de una misma fila, los ligandos establecen las interacciones C-H/π antes mencionadas. A su vez, la unión entre las distintas filas también se produce a través de interacciones hidrofóbicas, no apareciendo en ningún momento interacciones por apilamiento.⁵⁸

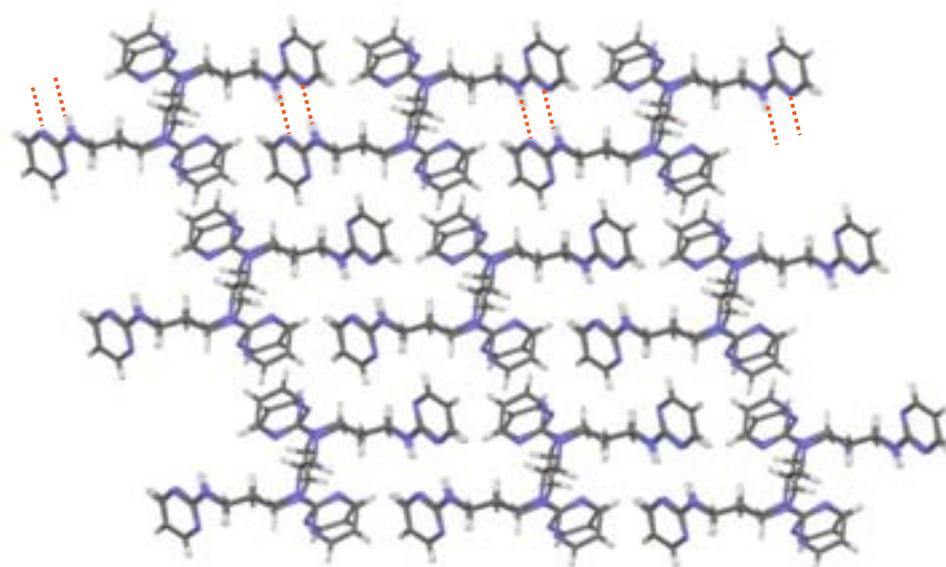


Figura 43. Vista del empaquetamiento a través del eje b.

⁵⁷ Las distancias interatómicas normales para estas interacciones oscilan entre 2.9 y 3.1 Å. Véase referencias a) H. Suezawa, T. Yoshida, Y. Umezawa, S. Tsuboyama, M. Nishio, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2002), 3148; b) M. Nishio, *CrystEngCom.*, 6, (2004), 130 y referencias incluidas.

⁵⁸ A. García-Raso, F.M. Albertí, J.J. Fiol, A. Tasada, M. Barceló-Oliver, E. Molins, C. Estarellas, A. Frontera, D. Quiñero, P.M. Deyà, *Cryst. Growth & Des.*, (artículo enviado).

4.3.3. Nitrato de 1,5,8,12-tetrakis-[(2-(1H)-pirimidil)-1,5,8,12-tetraazadodecano, [(H-pyr)₄C_{3.2.3}](NO₃)₄.

En la estructura cristalina de [(H-pyr)₄C_{3.2.3}](NO₃)₄, los anillos de pirimidina protonados se disponen de forma diferente que en la estructura del ligando neutro. Así, se sitúan en planos prácticamente paralelos, contrariamente a lo que ocurre en el ligando neutro, donde los anillos de pirimidina son paralelos dos a dos, con una disposición de 118° entre una pirimidina central y otra lateral (Figura 44).

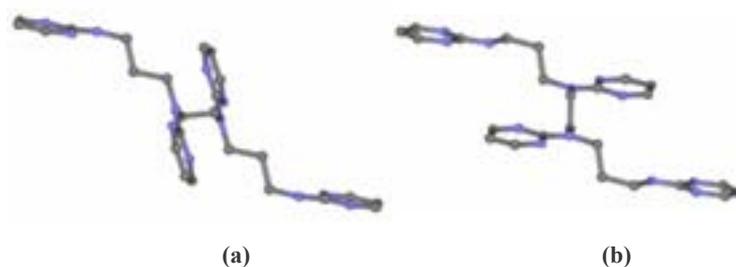


Figura 44. Comparación en la disposición de las pirimidinas centrales y laterales entre el ligando neutro pyr₄C_{3.2.3} (a) y protonado [(H-pyr)₄C_{3.2.3}] (b).

Una representación ORTEP de la celda unidad se muestra en la Figura 45.⁵⁹



Figura 45. Representación ORTEP del ligando tetraprotonado [(H-pyr)₄C_{3.2.3}](NO₃)₄

Como es habitual en este tipo de estructuras, se establecen enlaces de hidrógeno con los aniones nitrato adyacentes, que actúan de manera bidentada con los anillos de pirimidina laterales y de forma monodentada con las pirimidinas centrales. Los dos aniones nitrato que interactúan con las pirimidinas laterales lo

⁵⁹ La estructura cristaliza en el sistema triclinico con el grupo espacial P-1. En la representación ORTEP de la celda unidad del sistema (Z = 1) sólo se enumera la unidad asimétrica formada por media molécula, generándose el resto aplicando el centro de inversión existente.

hacen de manera muy similar a la observada en la estructura $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{NO}_3)_2$ (Tabla 6).^{45,51}

Tabla 6. Distancias[Å] y ángulos [°] de enlace para los enlaces de hidrógeno presentes.

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)...O(21)	1.87	2.722(5)	169.1
N(2)-H(2)...O(22)	2.05	2.879(5)	161.2
N(11)-H(11)...O(31)	1.89	2.633(5)	143.2

operación de simetría utilizada para generar átomos equivalentes: #1 -x,-y,-z+1

Esta interacción bidentada no es totalmente plana, sino que el anión nitrato se encuentra levemente inclinado respecto al plano del anillo de pirimidina para favorecer dos interacciones anión- π adicionales que, generan una estabilización extra en el sistema. Esta interacción anión- π la establece el anión nitrato con el anillo de pirimidina central del mismo ligando (Figura 46), donde la distancia centroide...O(23) es de 3.30 Å.

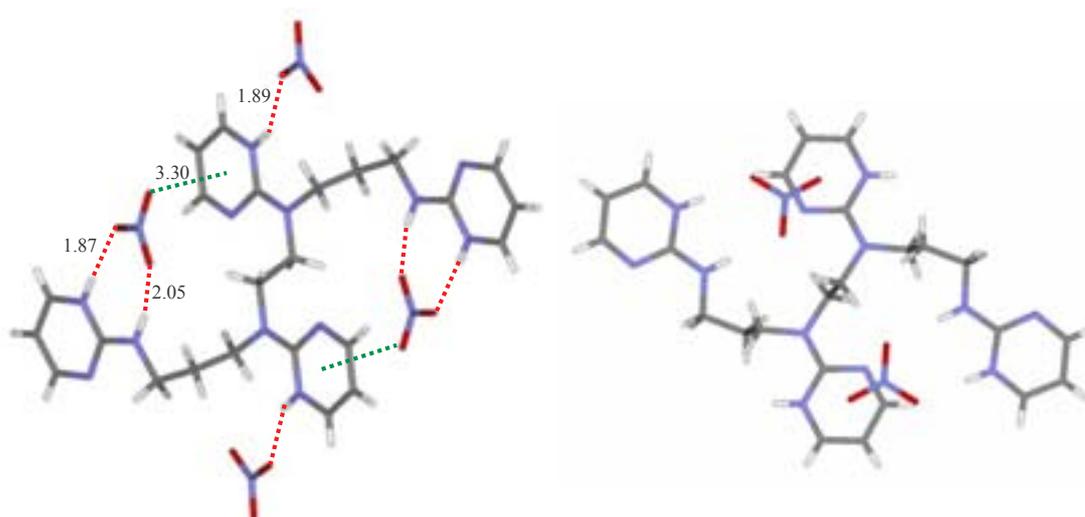


Figura 46. Vista lateral y superior de las interacciones de los aniones nitrato con el ligando protonado: dos NO_3^- interactúan con las pirimidinas laterales vía enlaces de hidrógeno y con las pirimidina centrales vía anión- π .

La segunda interacción anión- π que establece es con un anillo central de otra unidad de ligando adyacente. Esta interacción está desplazada hacia una zona del anillo, pudiendo calcular la distancia $\text{O}(22)\cdots(\text{centroide } \eta^4) = 3.21 \text{ Å}$ (Figura 47).⁶⁰

⁶⁰ Se ha descrito que la interacción anión- π puede ocurrir a través de todo el sistema aromático (η^6) o tan sólo con una posición o una parte del anillo (η^x). Véase ref: M. Albrecht, C. Wessel, M. de Groot, K. Rissanen, A. Lüchow, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, (2008), 4600. En nuestro caso, consideramos la interacción con la mitad del anillo (η^4).

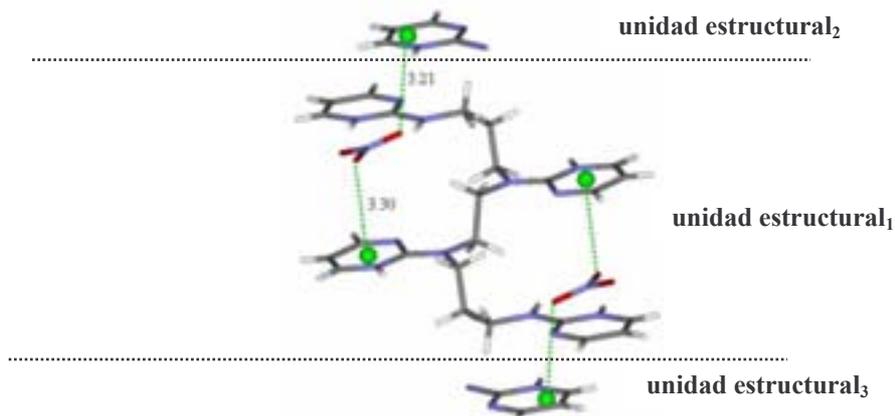


Figura 47. Segunda interacción anión- π . Se representa parte del ligando adyacente que se obtiene aplicando la operación de simetría # : $x+1, y, z$. El centroide del anillo aparece como una esfera verde.

En el empaquetamiento final de la estructura, los ligandos se van organizando por capas, situándose los aniones nitrato entre ellas. En la Figura 48 se pueden ver los dos tipos de aniones nitrato que se van alternando a lo largo de la estructura estableciendo los enlaces de hidrógeno e interacciones anión- π ya comentadas (líneas punteadas color verde). Además, se observan interacciones C-H \cdots O que participan en el mantenimiento de la estructura tridimensional (distancias comprendidas entre 2.40 y 2.42 Å).⁵⁸

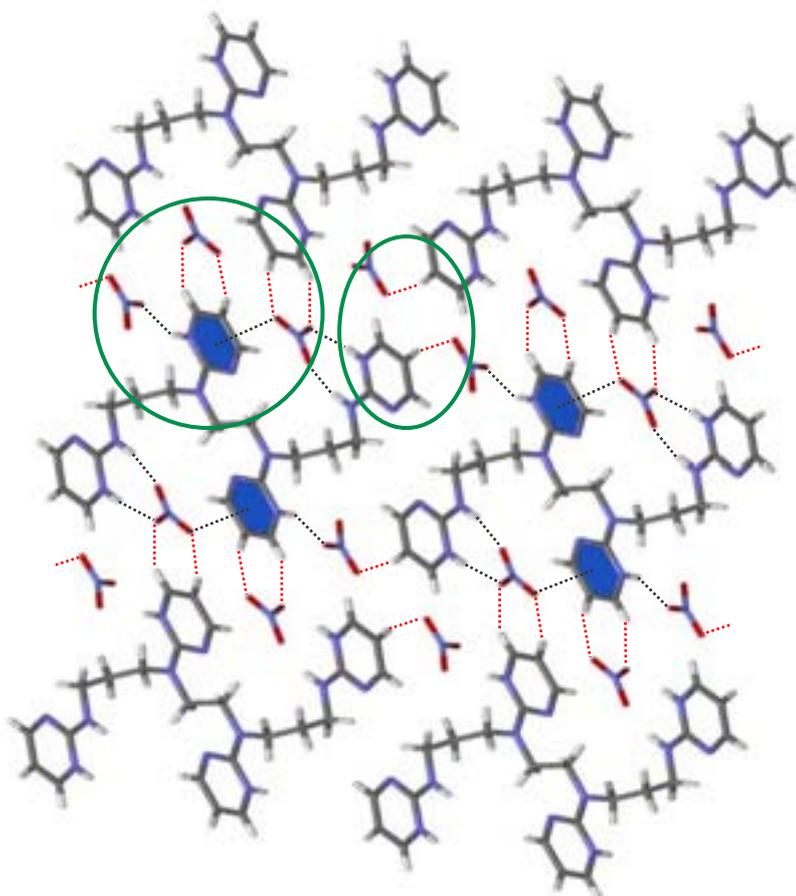


Figura 48. Crecimiento de la estructura a lo largo del eje c (visión a través del eje a).

4.4. Espectroscopía Infrarroja (FT-IR)⁶¹

Los datos y una asignación tentativa de las bandas más características de los espectros infrarrojo de los poli(2-pirimidil)-poliazaalcanos se detallan en la Tabla 7, mientras que los espectros de todos los ligandos se recogen en el anexo II. Nótese que la asignación y los espectros infrarrojo de los ligandos pyr_2C_x ya descritos se muestran sólo en el anexo II.

Tabla 7. Bandas IR(cm^{-1}) más significativas de los ligandos estudiados.

Asignación	$\text{pyr}_3\text{C}_{2,2}$	$\text{pyr}_3\text{C}_{3,3}$	$\text{pyr}_4\text{C}_{2,2,2}$	$\text{pyr}_4\text{C}_{3,2,3}$
$\nu(\text{NH})$	3257s	3262s	3256s	3269s
$\nu(\text{ring}) + \delta(\text{NH})$	1615vs	1617vs	1612vs	1604vs
	1583vs	1586vs	1582vs	1584vs
$\nu(\text{ring})$ [$\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}=\text{N})$]	1545vs	1539vs	1542vs	1545vs
$\nu(\text{ring}) + \delta(\text{ring})_{\text{dentro plano}}$	1500vs -	1520vs-	1506vs -	1513vs -
	1125m	1116w	1129m	1121m
ring breathing	1089m	1077m	1074m	1086m
$\delta(\text{ring})_{\text{fuera plano}}$	996m	990m	1007s	985m
$\gamma(\text{CH})$	766s	777s	797s	798s

Las principales características de los espectros son:^{62,63}

1. En la región comprendida entre 3300 y 3200 cm^{-1} aparece una banda intensa asignable a las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del NH exocíclico $\nu(\text{NH})$ ⁶⁴ junto con vibraciones de tensión $\nu(\text{C}=\text{H})$ del anillo de pirimidina, mientras que las bandas por debajo de 3000 cm^{-1} son asignables a

⁶¹ Abreviaturas utilizadas en IR: w, débil; m, media; s, fuerte; vs, muy fuerte; br b, banda ancha; sh, hombro.

⁶² a) R. T. Conley, *Espectroscopía Infrarroja*, Ed. Alambra, Madrid, 1979; b) P. O. P. Ts' O, *Basic principles in Nucleic Acid Chemistry*, vol. 1, pág. 406-416, Academic Press, New York, 1974; c) I.A. Brownlie, *J. Chem. Soc.*, (1950), 3062; d) E. Spinner, *J. Chem. Soc.*, (1962), 3119; e) K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic Compounds*, Academic Press, New York, 1971; f) S. Akyuz, *J. Supramol. Chem.*, 2, (2002), 401.

⁶³ El análisis de los espectros infrarrojo de los ligandos y la asignación de las bandas características resulta muy útil para la caracterización posterior de los complejos de Ag(I) sintetizados, donde otras técnicas, como la resonancia magnética nuclear (RMN), no aportan mucha información.

⁶⁴ Aunque en compuestos aromáticos heterocíclicos la vibración de tensión $\nu(\text{NH})$ acostumbra a aparecer alrededor de 3490 cm^{-1} , la presencia de enlaces de hidrógeno desplaza esta vibración a frecuencias más bajas.

las vibraciones de tensión $\nu(\text{C-H})$ de la cadena alquílica (Tabla 7 y ejemplo Figura 49).

2. Dos bandas muy próximas e intensas que aparecen en la región comprendida entre 1620 y 1580 cm^{-1} son asignables a vibraciones de tensión del anillo de pirimidina [$\nu(\text{C=C}) + \nu(\text{C=N})$], $\nu(\text{ring})$ junto con una vibración de deformación de tijera del NH exocíclico, $\delta(\text{NH})$. La bibliografía también asigna como una de las vibraciones de tensión del anillo la banda alrededor de 1540 cm^{-1} , apareciendo el resto de vibraciones de tensión y flexión del anillo dentro del plano, en la región comprendida entre 1470 y 1100 cm^{-1} (bandas de intensidad fuerte o mediana), posiblemente junto con vibraciones de deformación características de grupos metileno que conforman la cadena alquílica que también aparecen en esta zona.
3. Una banda de intensidad media cercana a 1100 cm^{-1} es atribuible a la vibración denominada “ring breathing” del anillo de pirimidina, mientras que una banda de intensidad media en la región de 990 cm^{-1} se asigna a la vibración de deformación fuera del plano del anillo. Por último, se observa una banda intensa alrededor de 800 cm^{-1} correspondiente a vibración $\gamma(\text{CH})$ de flexión.

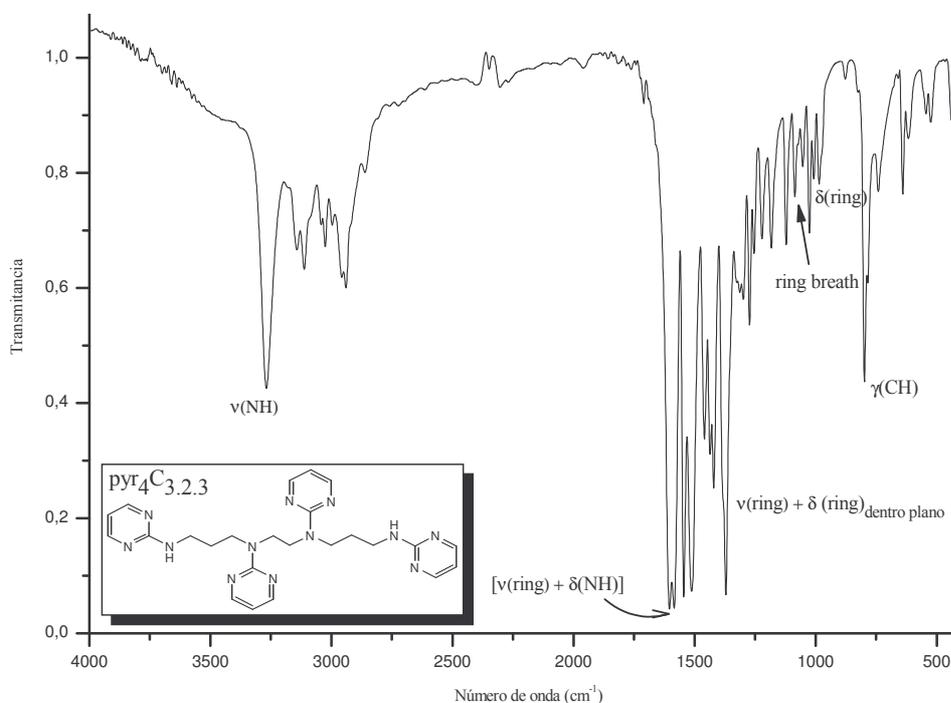


Figura 49. Espectro infrarrojo del ligando $\text{py}_4\text{C}_{3.2.3}$, donde se asignan las bandas más representativas.

La protonación de estos ligandos, provoca un desplazamiento a mayores frecuencias de las dos bandas asignadas a $[v(\text{ring}) + \delta(\text{NH})]$: desde 1620 y 1580 cm^{-1} a 1650 y 1615 cm^{-1} respectivamente. El resto de bandas asignables a $v(\text{ring})$ y $\delta(\text{ring})$ sufren cambios en intensidad, además de quedar enmascaradas por las vibraciones características de los contraiones (nitrato o tetrafluoroborato) que aparecen en esta zona, por lo que se hace difícil su asignación (Figura 50). Comparando con el espectro de los ligandos neutros, las bandas comprendidas entre 3300 y 2750 cm^{-1} aparecen más anchas, lo cual se atribuye a interacciones por enlace de hidrógeno que implican el grupo nitrato o tetrafluoroborato.

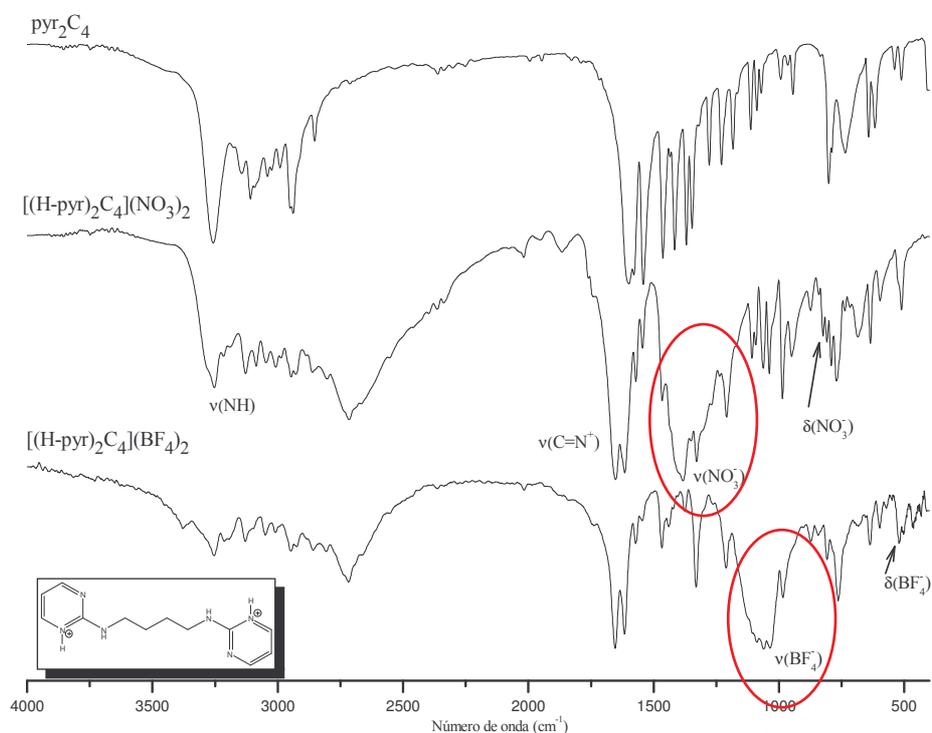


Figura 50. Espectros IR del ligando pyr_2C_4 y de sus respectivas formas protonadas.

Las vibraciones características de los grupos nitrato o tetrafluoroborato son.^{62e}

1. La presencia del anión nitrato (NO_3^-) en la estructura da lugar a la aparición de una absorción muy intensa en la región de 1380 cm^{-1} debido a la vibración de tensión asimétrica del anión nitrato $v_{\text{asim}}(\text{NO}_3^-)$.
2. La presencia del anión tetrafluoroborato (BF_4^-) se confirma también por la aparición de una banda intensa y ancha correspondiente a la vibración de tensión asimétrica sobre $1095\text{-}1027 \text{ cm}^{-1}$.

Además de las vibraciones de tensión asimétrica que descritas, también podrían asignarse las vibraciones de deformación (δ) de cada anión, que suelen a parecer entre 840-815 y 540 y 510 cm^{-1} respectivamente. Sin embargo, al tratarse de bandas de intensidad débil, son de difícil asignación, y por lo tanto no se discuten en el texto.

Tabla 8. Asignación de las bandas IR(cm^{-1}) más significativas de los ligandos H-(pyr)_yC_x que se estudian en la Memoria.

Asignación	[(H-pyr) ₂ C ₄](NO ₃) ₂	[(H-pyr) ₂ C ₄](BF ₄) ₂	[(H-pyr) ₄ C _{3,2,3}](NO ₃) ₄
v(NH)	3253m, br	3253m, br	3252m, br
v(ring)+ δ(NH)	1652vs 1615vs	1654vs 1616vs	1657vs 1612vs
v(ring) [v(C=C) + v(C=N)]	1571m	1572s	1543s
v(ring) + δ(ring) dentro plano	a	1566s – 1211s	a
v_{asim}(NO₃)	1383vs, br	-	1384vs, br
v_{asim}(BF₄)	-	1062vs, br	-
ring breathing		b	
δ(ring) fuera plano	986m	984s	990s
γ(CH)	771m	764s	771s

^{a,b} estas bandas quedan ocultas debido a la ancha banda que presenta el anión NO₃⁻ (a) y BF₄⁻ (b).

4.5. Resonancia magnética nuclear (RMN)

La técnica de resonancia magnética nuclear (^1H - y ^{13}C -RMN) nos permite la caracterización inequívoca de los ligandos. En las siguientes figuras se muestran algunos ejemplos de espectros obtenidos con su asignación correspondiente, presentándose el resto en el anexo III.

Así, el espectro de ^1H -RMN del anillo de pirimidina se caracteriza por un doblete situado a 8.2-8.3 ppm ($J \cong 4.8$ Hz) correspondiente a H(4)/H(6), acoplado con un triplete correspondiente a H(5) a aprox. 6.5 ppm ($J \cong 4.8$ Hz). El NH exocíclico da lugar a un triplete ancho debido a su acoplamiento con los protones del C(7)-H₂ vecino sobre 7 ppm. Por otra parte, la protonación del anillo de pirimidina conduce, como cabría esperar, a un desapantallamiento de las señales y a un ensanchamiento (generalmente desaparición de la señal) correspondiente al NH exocíclico. Evidentemente, a campo alto, entre 3.5 y 1 ppm, se sitúan las señales correspondientes a la cadena alquílica que posee cada ligando y que lógicamente, no se ven afectadas por la protonación del compuesto (Figura 51).

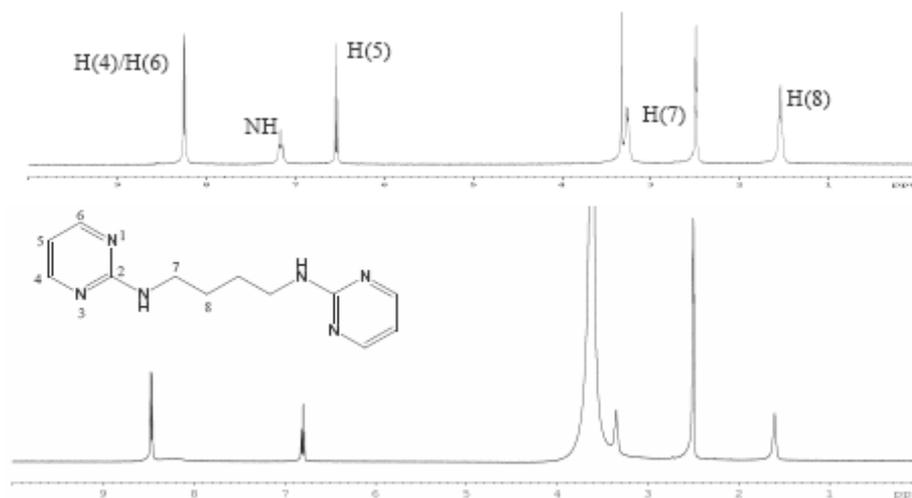


Figura 51. Ejemplo ^1H -RMN pyr_2C_4 y $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4]$. Espectros realizados en DMSO-d_6

Al aumentar el número de anillos de pirimidina en el ligando (pyr_yC_x), la asignación inequívoca de todas las señales se consigue por comparación entre todos los espectros y por la realización de espectros bidimensionales COSY (*CORrelation SpetroscoPY*) y HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*). En general las señales de los H correspondientes a las pirimidinas centrales aparecen más desapantalladas (H(10), H(11), H(12)) respecto a las pirimidinas de los extremos

(H(4), H(6), H(5)). La señal correspondiente al CH₂, que se encuentra en α al NH exocíclico, muy próxima a la señal de DMSO suele presentar acoplamiento con NH, por lo que se distingue de las demás señales alifáticas, que se asignan inequívocamente a través de la interpretación de los espectros bidimensionales. Como ejemplo se incluyen, a continuación, los espectros de ¹H-RMN para el ligando pyr₄C_{3,2,3} neutro y protonado.

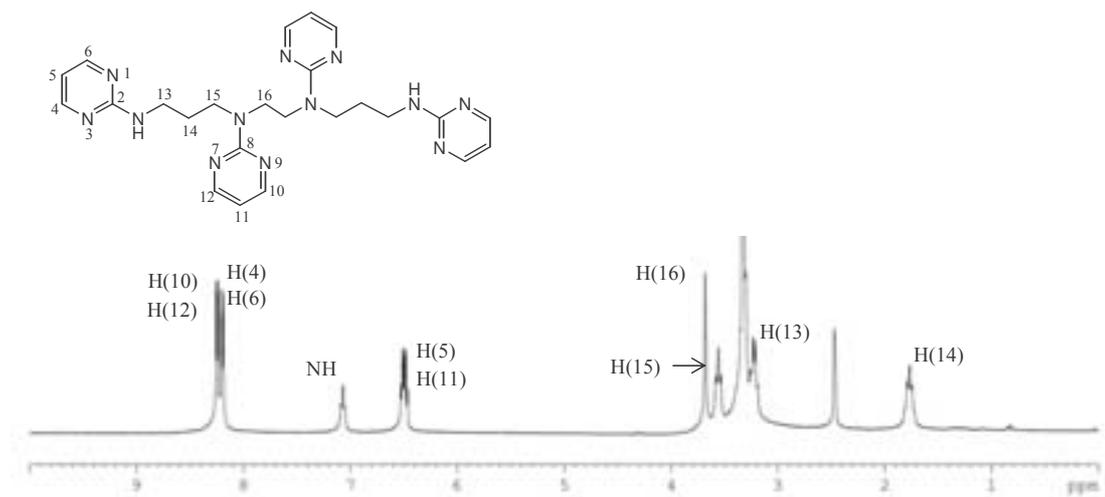


Figura 52. Espectro ¹H-RMN de pyr₄C_{3,2,3}. Espectro realizado en DMSO-d₆

La protonación de este ligando provoca un cambio en desplazamiento químico de las señales de pirimidina, apareciendo ahora más desapantallados los H correspondientes a los anillos de pirimidina laterales.

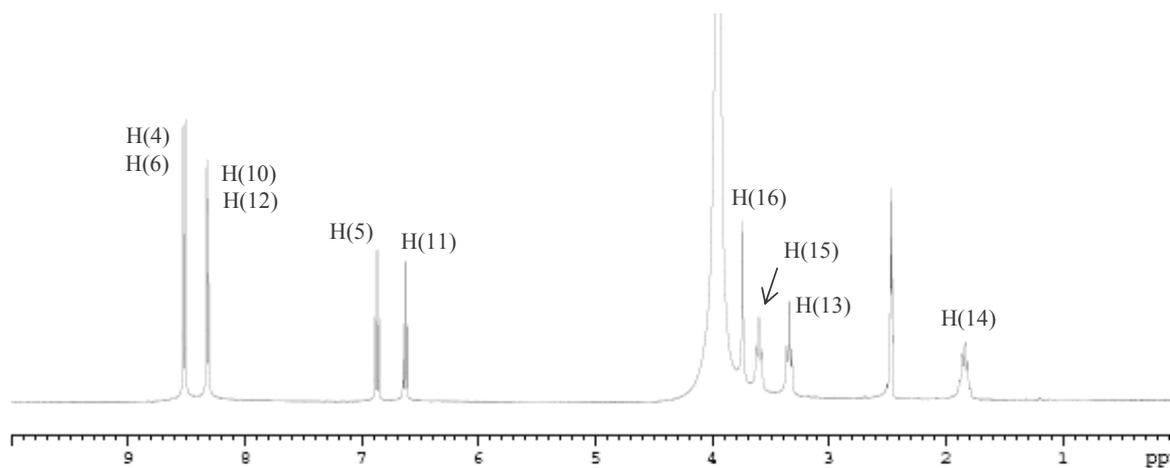


Figura 53. Espectro ¹H-RMN para [(H-pyr)₄C_{3,2,3}](NO₃)₄.

En ^{13}C -RMN también se observa un cambio importante en el desplazamiento de las señales.

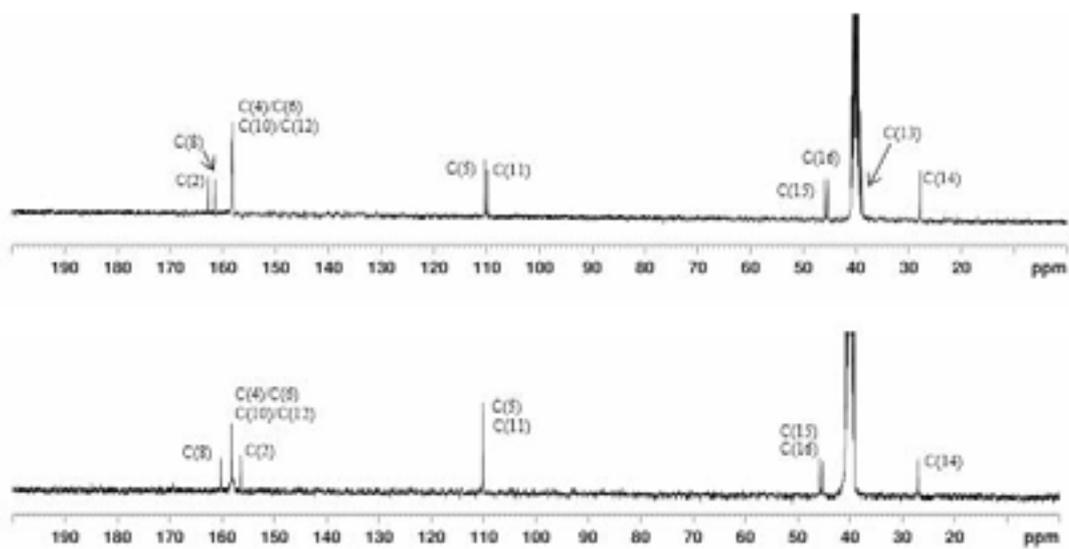


Figura 54. Espectros ^{13}C -RMN de $\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}$ y $[(\text{H-pyr})_4\text{C}_{3.2.3}]$ respectivamente.

En las Figuras 55 y 56 se muestra la asignación de los espectros bidimensionales.

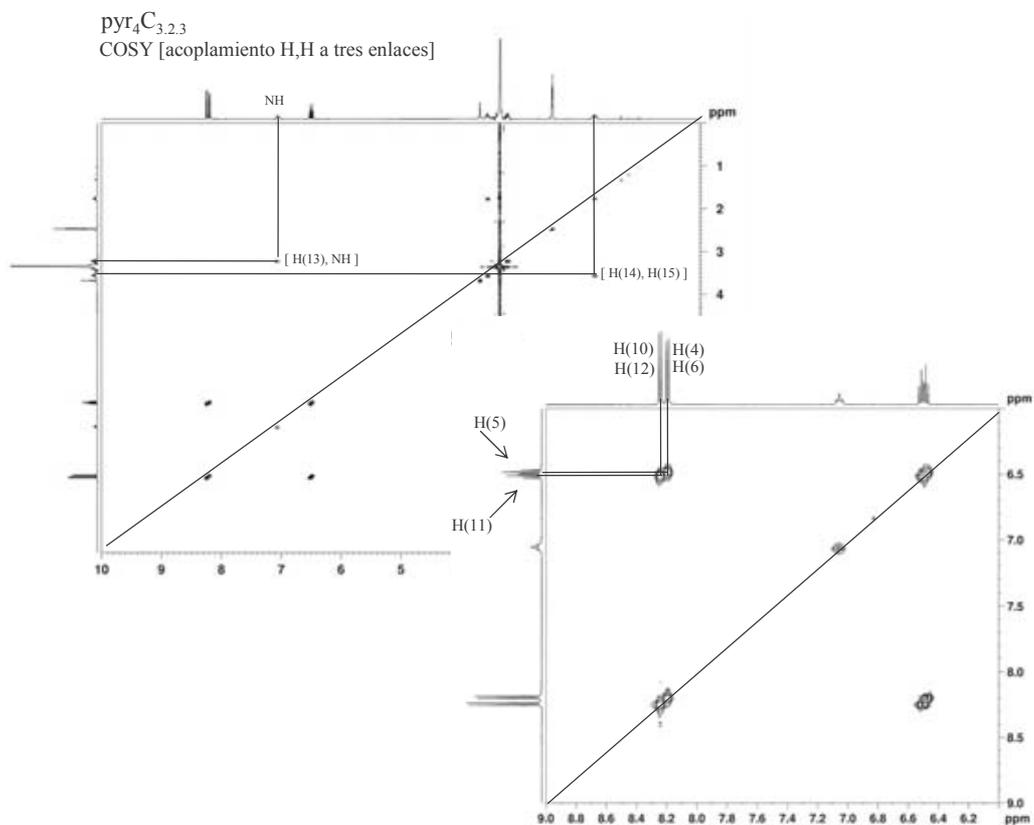


Figura 55. Espectro ^1H , ^1H -COSY para $\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}$.

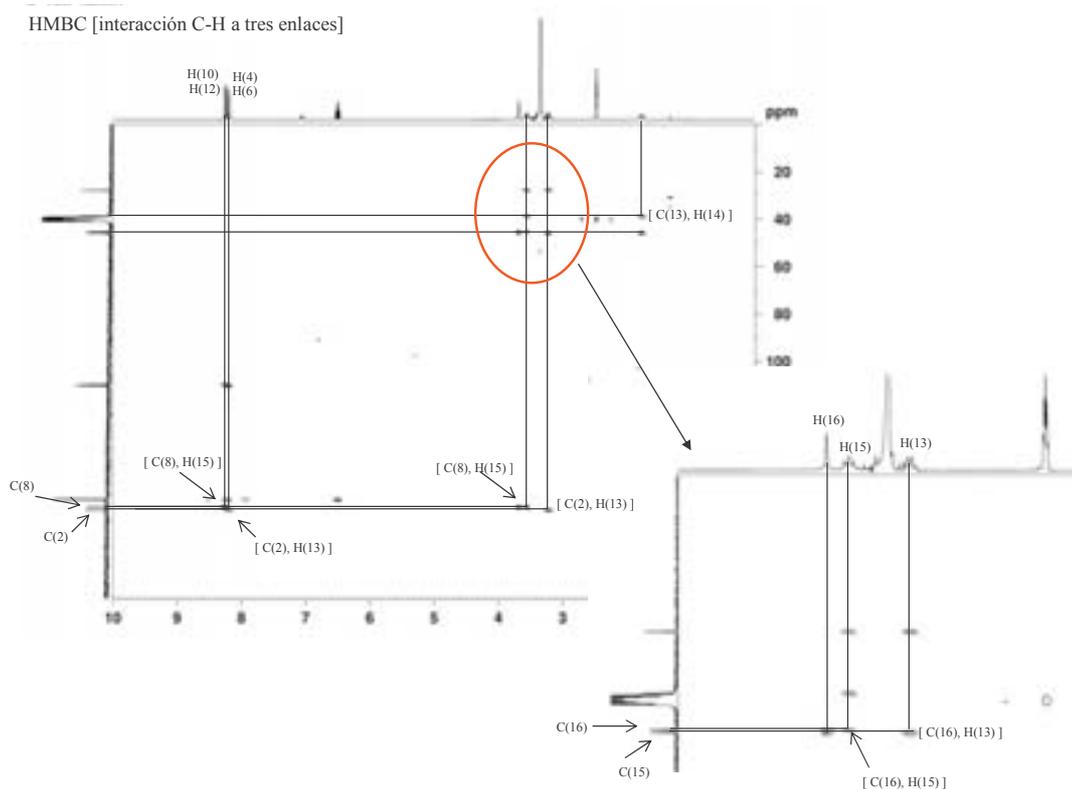


Figura 56. Espectro HMBC para $\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}$

4.6. Resumen

En este capítulo se describe la síntesis y caracterización de poli(2-pirimidil)-poliazaalcanos, ligandos polidentados N-dadores y flexibles para utilizarlos como receptores en Arquitectura Molecular junto con el ión metálico $\text{Ag}(\text{I})$.

El estudio de las estructuras cristalinas obtenidas, nos ha permitido observar y comparar las interacciones no-covalentes presentes. En las estructuras neutras, se observa el reconocimiento molecular entre los anillos de pirimidina a través de enlaces de hidrógeno, mientras que en los ligandos protonados, los enlaces de hidrógeno se establecen con los respectivos aniones nitrato o tetrafluoroborato. También están presentes otras interacciones, como anión- π , $\text{C}-\text{H}/\pi$, $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$. Éstas, aunque débiles individualmente, actuando de manera cooperativa, son las responsables de la estructura supramolecular final. Cabe mencionar, que en ninguna de las estructuras cristalinas resueltas se observan interacciones por apilamiento entre los anillos de pirimidina.

Capítulo 5

Complejos de Ag(I) con poli(2-pirimidil)-poliazaalcanos

5.1. Introducción	71
5.2. Síntesis y caracterización de los complejos de Ag(I)	85
5.2.1. Preparación de complejos Ag(L)(NO₃)	85
5.2.2. Preparación de complejos Ag(L)(BF₄)	88
5.2.3. Preparación de complejos Ag(L)(OTs)	92
5.2.4. Preparación del complejo [Ag(pyr₂C₃)(CH₃COO)]₂	93
5.3. Difracción de rayos X. Descripción de las estructuras cristalinas:	94
5.3.1. [Ag₃(pyr₃C_{2.2})(NO₃)₃]₂	94
5.3.2. [Ag₂(pyr₄C_{3.2.3})(NO₃)₂]·3H₂O	98
5.3.3. {[Ag(pyr₂C₂)](BF₄)·2H₂O}_n	101
5.3.4. {[Ag(pyr₂C₃)](BF₄)_n	104
5.3.5. {[Ag(pyr₂C₅)](BF₄)·H₂O}_n	107
5.3.6. [Ag(pyr₃C_{2.2})(BF₄)₂]·3H₂O	110
5.3.7. {[Ag(H-pyr₄C_{3.2.3})](BF₄)₂]·2H₂O}_n	113
5.3.8. [Ag(pyr₂C₃)(OTs)]₂	116
5.3.9. [Ag(pyr₂C₃)(CH₃COO)]₂	120
5.4. Espectroscopía Infrarroja (FT-IR) y análisis termogravimétrico (TGA) de los complejos con AgX (X = NO₃⁻, BF₄⁻, TsO⁻, CH₃COO⁻)	124

5.4.1. Espectroscopía infrarroja (FT-IR)	124
5.4.2. Análisis termogravimétrico (TGA)	136
5.5. Resumen y conclusiones	137

5.1. Introducción

En el Capítulo 1 de esta Memoria (pág. 3), se ha hablado de toda una serie de elementos con interés farmacológico, cuyos compuestos se utilizan en el tratamiento de ciertas enfermedades o en el diagnóstico de las mismas. Dentro de este grupo de elementos interesantes por sus aplicaciones médicas, se encuentra la plata (Ag), conocida por su potente actividad antimicrobiana, lo que, unido a un comportamiento relativamente inocuo para la vida animal (debido a la insolubilidad de la mayoría de sus sales, éstas pueden mantenerse en contacto con un líquido estéril sin provocar una concentración demasiado elevada (letal) para los organismos), ha sido ampliamente utilizada en medicina.⁶⁵ Como ejemplos, podemos citar al nitrato de plata AgNO_3 , que por sus propiedades antisépticas ya se utilizaba en 1884 para el tratamiento de cegueras infantiles, así también como agente cauterizador y cicatrizante. Es también muy conocida actualmente la sulfadiazina de plata (Silvadene[®], Silvederma[®] o Flamacine[®]), utilizada como antibiótico tópico bactericida de amplio espectro para la prevención y tratamiento de la sepsis de lesiones en pacientes con quemaduras de segundo y tercer grado (Figura 57).⁶⁶ Asimismo, además de la utilización clásica de los haluros de plata en procesos fotográficos, ciertos compuestos de plata presentan propiedades conductoras^{67a}, luminiscentes^{67b}, magnéticas^{67c}, materiales porosos^{67d}, etc.

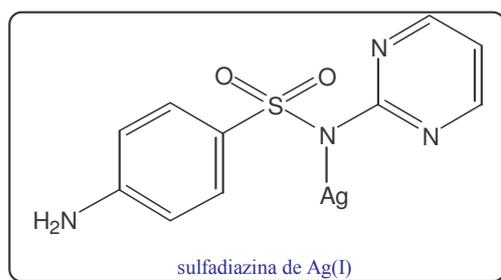


Figura 57. Ejemplo de un compuesto de plata con propiedades antibióticas: la sulfadiazina de Ag(I).

⁶⁵ a) J.C. Bailar, H.J. Emeléus, S.R. Nyholm, A.F. Trotman-Dickenson, *Comprehensive Inorganic Chemistry*, vol. 3, cap. 28, Pergamon Press, Oxford, 1973; b) R.J. Lancashire, *Comprehensive Coordination Chemistry*, Vol. 5, pág. 775, S.G. Wilkinson, R.D. Gillard, J.A. McCleverty eds., Pergamon Press, Oxford, 1987; c) R.B. King, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, vol. 7, John Wiley & Sons, 1994.

⁶⁶ D. S. Cook, M.F. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin II*, (1975), 1021.

⁶⁷ Véase, por ejemplo: a) R. Fu, S. Xia, S. Xiang, S. Hu, X. Wu, *J. Solid State Chem.*, 117, (2004), 4626; b) Y.-B. Dong, P. Wang, R.-Q. Huang, *Inorg. Chem.*, 43, (2004), 4727; c) S. Yamada, T. Ishida, T. Nogami, *Dalton Trans.*, (2004), 898; d) A.P. Coté, G.K.H. Shimizu, *Coord. Chem. Rev.*, 245, (2003), 49.

La plata, de número atómico 47 y peso atómico 107.89, forma parte del grupo 11 de la tabla periódica, junto con el cobre (Cu) y el oro (Au), con una configuración electrónica $d^{10} s^1$. El único estado de oxidación estable es Ag(I), que se reduce fácilmente a Ag(0) en condiciones normales de luz, así como en disolución acuosa a los pocos días. El ión Ag(I) actúa como un ácido de Lewis blando o de clase B con un elevado poder polarizante, por lo que presenta una fuerte tendencia a la formación de complejos con ligandos con átomos dadores como C, N, P, As, O, S. Posee una esfera de coordinación flexible, pudiendo adoptar índices de coordinación entre 2 y 6, dando lugar a una gran variedad de geometrías diferentes: lineal, plano cuadrada, trigonal, tetraedro distorsionado, octaédrica, etc., siendo la coordinación lineal la más habitual.^{65,68}

Debido a estas características geométricas, el ión Ag(I) resulta especialmente interesante y efectivo en procesos de autoensamblaje en Química de Coordinación Supramolecular, dando lugar a una gran variedad de estructuras cuya geometría final no va a depender únicamente de la capacidad coordinativa del ión metálico, sino de las características del ligando y las condiciones de reacción utilizadas (Figura 58). Buena prueba de ello son el número de artículos⁶⁹ y revisiones⁷⁰ publicadas dedicadas a este tema en los últimos años.

Con respecto al diseño de ligandos (receptores) con geometrías y número de posiciones de enlace adecuados, capaces de coordinarse al ión metálico (sustrato), los más utilizados son los que presentan en su estructura anillos aromáticos N-heterocíclicos, como por ejemplo purina, piridina, pirimidina, pirazina, triazina, pirazol o imidazol (Figura 59).

⁶⁸ Esta diversidad en los índices de coordinación responde a la proximidad energética de los orbitales 5s y 5p a los orbitales 4d llenos.

⁶⁹ Un estudio en *ISI Web of Science* del número de artículos publicados en los últimos años, con las palabras clave *silver AND coordination polymers*, muestra claramente un aumento significativo de las publicaciones dedicadas a este tema en los últimos años.

⁷⁰ Véase, por ejemplo: a) M. Munakata, L.P. Wu, T. Kuroda-Sowa, *Advances in Inorganic Chemistry*, vol. 46, pág. 173, Academic Press, 1999; b) A.J. Blake, N.R. Champness, P. Hubberstey, W.-S.Li, M.A. Withersby, M. Schröder, *Coord. Chem. Rev.*, 183, (1999), 117; c) A.N. Khlobystov, A.J. Blake, N.R. Champness, D.A. Lemenovskii, A.G. Majouga, N.V.Zyk.M. Schröder, *Coord. Chem. Rev.*, 222, (2001), 155; d) S.-L. Zheng, M.-L. Tong, X.-M. Chen, *Coord. Chem. Rev.* 246, (2003), 185; e) P.J. Steel, C.M. Fitchett, *Coord. Chem. Rev.*, 252, (2008), 990.

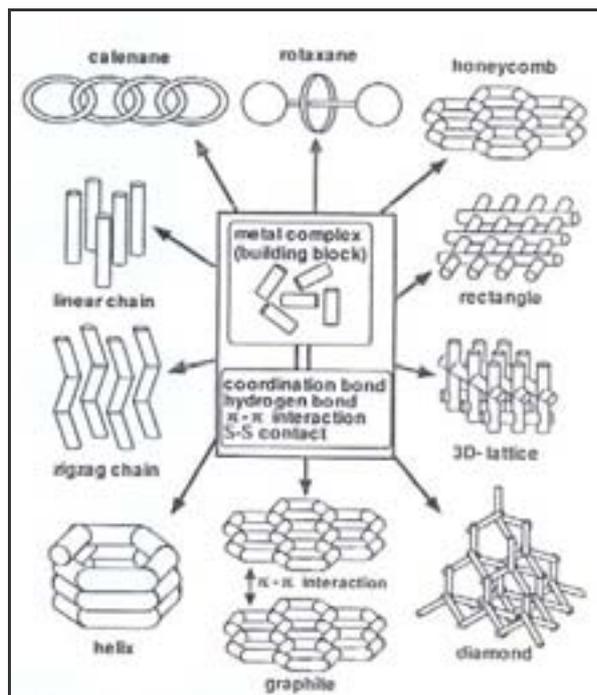


Figura 58. Esquema representativo de la variedad estructural que permite la combinación de un ligando orgánico con un ión metálico para dar lugar a distintas estructuras supramoleculares. Imagen reproducida de ref. 70a.

La naturaleza de la interacción entre el ión Ag(I) y ligandos N-dadores se considera comparable a un enlace de hidrógeno fuerte. Estas interacciones son lábiles en disolución, conduciendo a procesos totalmente reversibles, lo que se traduce en que la cristalización de alguna estructura concreta va a depender del delicado equilibrio entre las contribuciones termodinámicas y cinéticas implicadas en la formación del complejo correspondiente.^{70b}

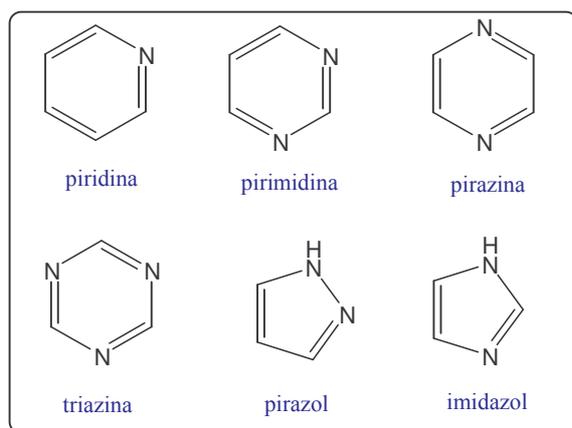


Figura 59. Algunos sistemas N-heterocíclicos utilizados en estudios de interacción con Ag(I).

Una vez fijada la geometría de coordinación preferente escogiendo la Ag(I) como ión metálico, la estructura final de la supramolécula va a depender de muchos

factores, tales como las características del ligando, los contraiones presentes, el tipo de disolvente utilizado, las condiciones de reacción, etc. Todos estos factores, van a determinar el tipo de interacciones que generarán el empaquetamiento final del complejo. Normalmente, se obtienen estructuras con una baja dimensionalidad, debido a la tendencia del ión Ag(I) a la coordinación lineal. Redes de mayor dimensión (2D o 3D) se consiguen mediante interacciones intermoleculares no-covalentes (enlaces de hidrógeno, interacciones de *stacking*, Ag...Ag, metal... π , anión... π , anión-anión, Ag...anión, CH/ π , etc.).⁷¹

Se pueden encontrar numerosos ejemplos en la bibliografía de estructuras supramoleculares con Ag(I) y ligandos heterocíclicos N-dadores, tanto discretas como poliméricas.^{70,72} Tan sólo a título de ejemplo, se describen a continuación algunas estructuras descritas en la bibliografía consultada.

Así, en la Figura 60, se describe un metalomacro ciclo discreto formado con pirimidina y AgNO₃, de fórmula [Ag(pirimidina)][NO₃], que presenta una estructura tetracatiónica constituida por cuatro pirimidinas y cuatro cationes Ag(I). En el empaquetamiento cristalino, estos ciclos cuadrados se disponen en láminas paralelas mediante interacciones π - π de *stacking* y donde los aniones nitrato se encuentran dentro de los canales formados estableciendo interacciones débiles Ag...O.⁷³

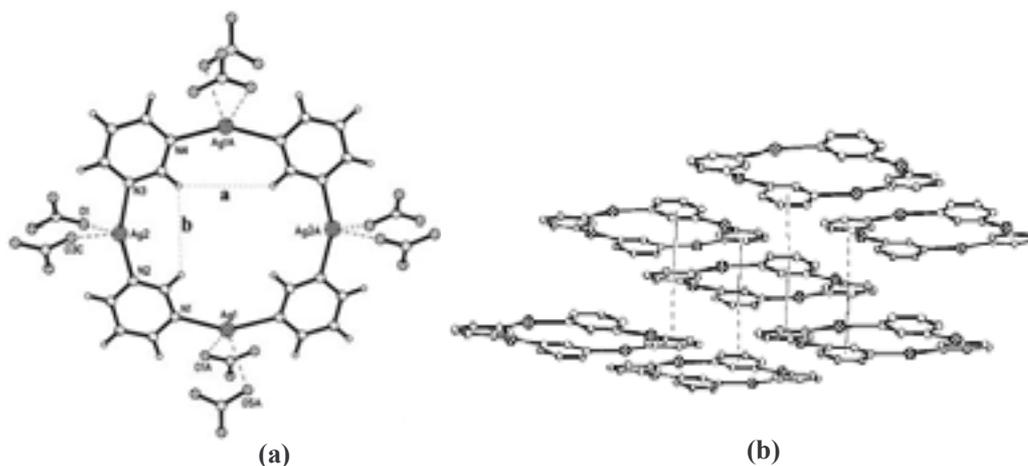


Figura 60. (a) Metalociclo formado por interacción Ag-pirimidina; (b) Interacciones entre ciclos mediante *stacking*.⁷³

⁷¹ Véase, por ejemplo K. Biradha, *CrystEngComm.*, 5, (2003), 374.

⁷² Cita repetida en ref.7: a) J.A.R. Navarro, B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.*, 185-186, (1999), 653; b) G.F. Swiegers, T.J. Malefetse, *Chem. Rev.*, 100, (2000), 3483; c) S. Leininger, B. Olenyuk, P.J. Stang, *Chem. Rev.*, 100, (2000), 853.

⁷³ C.V.K. Sharma, R.D. Rogers, *Crystal Engineering*, 1, (1998), 19.

Otro ejemplo de metalociclo es el complejo $[\text{Ag}_2(\text{bptz})_3][\text{SbF}_6]_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$ (bptz: 3,6-bis(2'-piridil)-1,2,4,5-tetrazina), formado por unidades dinucleares $[\text{Ag}_2(\text{bptz})_3]^{2+}$ donde los macrociclos interactúan entre sí mediante *stacking* entre los anillos de piridínicos y anión- π , donde cada anión SbF_6^- interactúa con el sistema tetrazínico a través de átomos de flúor orientados hacia el anillo. También en este caso, el empaquetamiento final de esta estructura permite la formación de canales que son ocupados por moléculas de disolvente⁷⁴ (Figura 61).

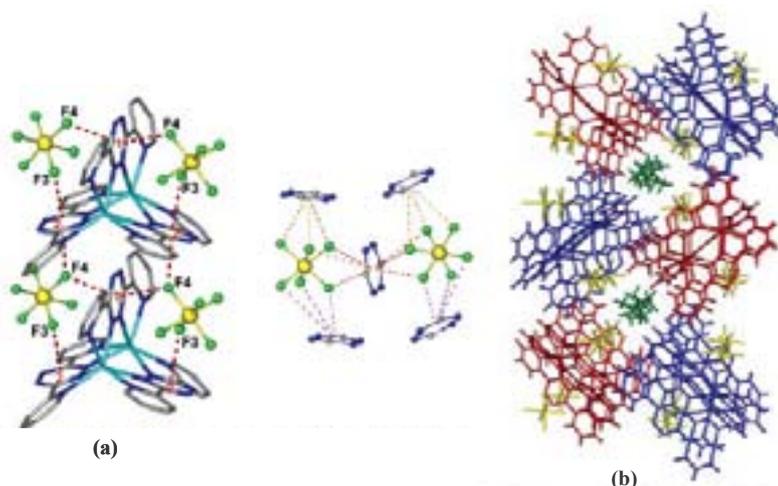


Figura 61. (a) Ejemplo de formación de un complejo dinuclear; (b) Interacciones de *stacking* y anión- π estabilizan la estructura.⁷⁴

Por otra parte, los polímeros de coordinación monodimensionales (1D) con Ag(I) son los más frecuentes debido a la preferencia por la coordinación lineal de Ag(I) ya comentada, aunque también existen ejemplos de redes 2D y 3D donde presenta un índice de coordinación superior.^{70,75}

Por lo que respecta a los polímeros 1D, las cadenas pueden adoptar varias formas (lineal, zig-zag, helicoidal, escalera, etc.). A modo de ejemplo, en la Figura 62, se muestra un ejemplo de una cadena en zig-zag en el complejo $\{[\text{Ag}(3\text{-pia})](\text{PF}_6)\}_n$ (3-pia = N-piridin-3-il-isoniconinamida). En el empaquetamiento, las cadenas se disponen paralelas dos a dos, interactuando entre ellas a través de enlaces de hidrógeno.⁷⁶

⁷⁴ B.L. Schottel, H.T. Chifotides, M. Shatruck, A. Chouai, L.M. Pérez, J. Bacsá, K.R. Dunbar, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, (2006), 5895.

⁷⁵ a) A.Y. Robin, K.M. Fromm, *Coord. Chem. Rev.*, 250, (2006), 2127 (cita repetida en ref. 9); b) C.-L. Chen, B.-S. Kang, C.-Y. Su, *Aust. J. Chem.*, 59, (2006), 3.

⁷⁶ K. Uemura, *Inorg. Chem. Comm.*, 11, (2008), 741.

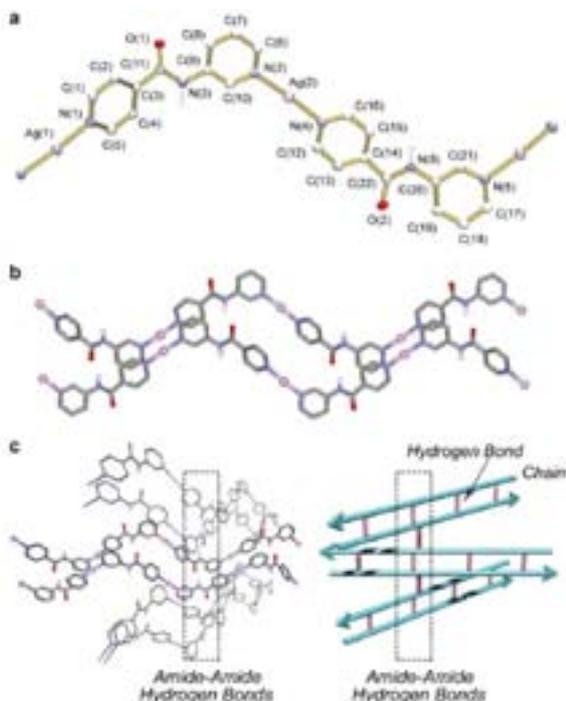


Figura 62. Estructura cristalina del complejo $\{[Ag(3-pia)](PF_6)\}_n$: (a) representación ORTEP; (b) y (c) asociación de las cadenas mediante enlaces de hidrógeno.⁷⁶

En la Figura 63 se muestran ejemplos de polímeros de coordinación 2D y 3D, donde el ión Ag(I) presenta un índice de coordinación de 4 y 6 respectivamente. El complejo 2D, $\{[Ag(3-pia)_2](PF_6)\}_n$, se forma con el mismo ligando que el ejemplo de la Figura 62, aunque en distintas condiciones de reacción, mientras que el complejo $[RuCl_2(pyZ)_4Ag]NO_3$ forma una red octaédrica donde se alternan en la red iones Ru(II) y Ag(I).⁷⁷

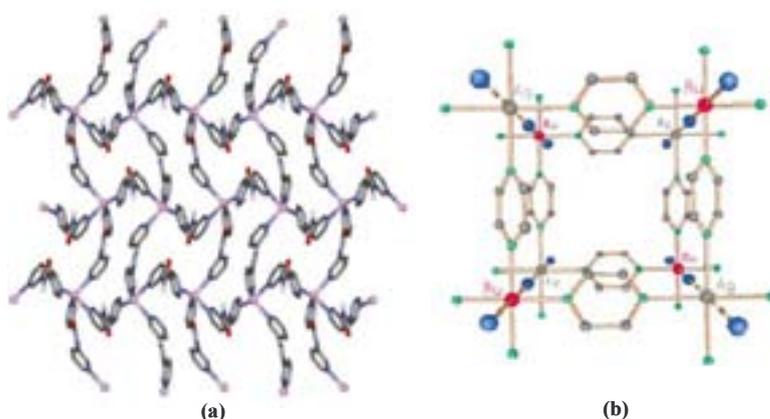


Figura 63. (a) estructura del complejo $\{[Ag(3-pia)_2](PF_6)\}_n$ como ejemplo de polímero de coordinación bidimensional (2D); (b) estructura del complejo $[RuCl_2(pyZ)_4Ag]NO_3$ como ejemplo de polímero de coordinación tridimensional (3D).^{76,77}

⁷⁷ L. Carlucci, G. Ciani, F. Porta, D.M. Proserpio, L. Santagostini, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, (2002), 1907.

De entre los factores que influyen en la estructura final del complejo, se encuentran las características de los ligandos utilizados, como su flexibilidad, el número y posición de átomos dadores y la presencia de otros grupos que permitan establecer interacciones débiles que estabilicen la estructura. También hay que tener en cuenta la naturaleza del contraión que acompaña al ión metálico, es decir, capacidad coordinante hacia dicho metal y la metodología y condiciones de síntesis utilizadas como el disolvente empleado, la concentración de especies reactantes, el pH del medio, etc.

Por lo que respecta a las características de los ligandos orgánicos utilizados, el empleo de moléculas rígidas reduce considerablemente el número de estructuras posibles, aunque se han utilizado ampliamente en la bibliografía,^{72,75} debido a que permite una fácil previsión de las características finales del sistema a obtener. Los ligandos semirígidos, con uno o dos puntos flexibles, como $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, o $-\text{S}-$, proporcionan conformaciones preferentes a la hora del proceso de autoensamblaje lo que ayuda al conocimiento previo de la estructura macromolecular final obtenida.⁷⁸ Por otra parte, la utilización de ligandos flexibles, proporciona una gran libertad conformacional, que hace que sean fácilmente adaptables a las demandas del ión metálico y al empaquetamiento final de la estructura. Sin embargo, presenta el inconveniente de que las geometrías obtenidas son menos predecibles (Figura 64).

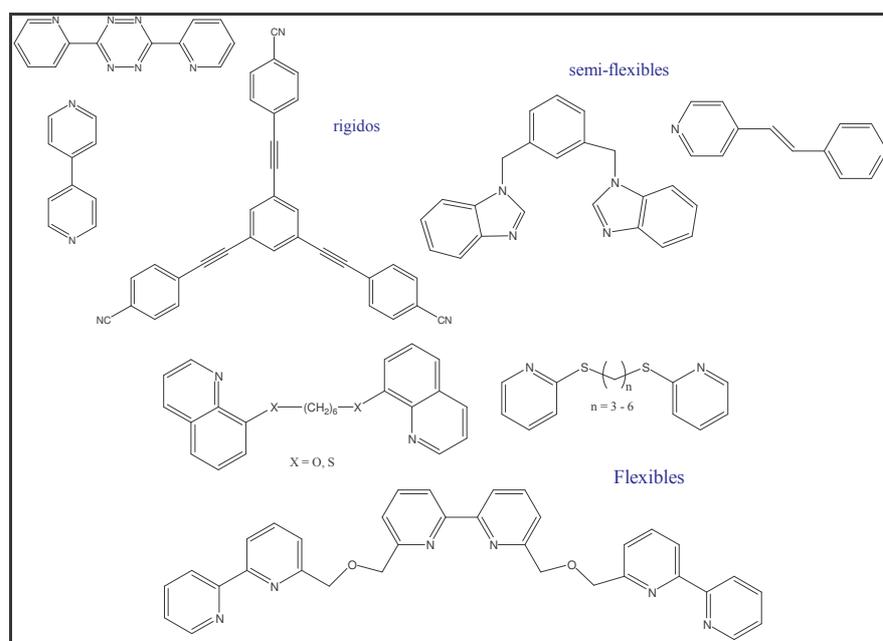
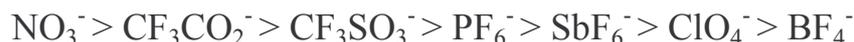


Figura 64. Ejemplos de ligandos, con distinto grado de flexibilidad, utilizados en la formación de complejos con Ag(I).

⁷⁸ B.F. Hoskins, R. Robson, D.A. Slizs, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, (1997), 2952.

Por otra parte, los contraiones que acompañan al ión metálico, pueden jugar un papel muy importante en la dimensión final de la estructura y en sus propiedades físicas, no sólo por las interacciones débiles que puedan generar, sino también porque puede ocupar los espacios vacíos que se generan en el empaquetamiento final del complejo. Se ha establecido una clasificación de algunos de los aniones más utilizados según su capacidad coordinante hacia el catión Ag(I):⁷⁹



Así, el anión nitrato se considera el anión coordinante por excelencia, mientras que el anión tetrafluoroborato es el menos coordinante. El tamaño, la capacidad de coordinación y la formación de interacciones no covalentes débiles de estos aniones ejercen una influencia diferente en la estructura final de estos polímeros de coordinación. En general, las distancias Ag...X son más cortas en el caso de los aniones coordinantes, distorsionando más la coordinación lineal de la Ag(I) con los ligandos, mientras que las interacciones con los aniones no coordinantes son siempre más débiles, llegando en algunos casos a estar el anión muy alejado del catión metálico en la estructura.

A título de ejemplo, podemos mencionar las distintas estructuras que se obtienen al utilizar el ligando 2,4'-Py₂S [2,4'-tiobis(piridina)] y diferentes sales de plata AgX (X= NO₃⁻, BF₄⁻, ClO₄⁻, PF₆⁻, CF₃CO₂⁻ y CF₃SO₃⁻), donde el proceso de autoensamblaje esta fuertemente influenciado por la naturaleza de dichos aniones (Figura 65). Así, con el empleo de aniones coordinantes (X = NO₃⁻ o CF₃CO₂⁻), se obtienen aductos 1:1 de estructura [Ag(2,4'-Py₂S)X], mientras que con aniones no coordinantes (X = BF₄⁻, ClO₄⁻ y PF₆⁻) se obtienen aductos 3:4 [Ag₃(2,4'-Py₂S)₄]X₃. El empleo del anión moderadamente coordinante CF₃SO₃⁻ da lugar a un complejo con características intermedias.^{79c}

⁷⁹ Véase, por ejemplo: a) J.A.R. Navarro, J.M. Salas, M.A. Romero, R. Faure, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1998), 901; b) S.-P. Yang, X.-M. Chen, L.-N. Ji, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2000) 2337; c) O.-S. Jung, Y.J. Kim, Y.-A. Lee, K.-M. Park, S.S. Lee, *Inorg. Chem.*, 42, (2003), 844; d) L. Raehm, L. Mimassi, C. Guyard-Duhayon, H. Anouri, *Inorg. Chem.*, 42, (2003), 5654; e) A. Bellusci, A. Crispini, D. Pucci, E.I. Szerb, M. Ghedini, *Cryst. Growth & Des.*, 8, (2008), 3114; f) G.-G. Luo, R.-B. Huang, J.-H. Chen, L.-R. Lin, L.-S. Zheng, *Polyhedron*, 27, (2008), 2791; g) B.R. Manzano, F.A. Jalón, M.L. Soriano, M.C. Carrión, M.P. Carranza, K. Mereiter, A.M. Rodríguez, A. de la Hoz, A. Sánchez-Migallón, *Inorg. Chem.*, 47, (2008), 8957.

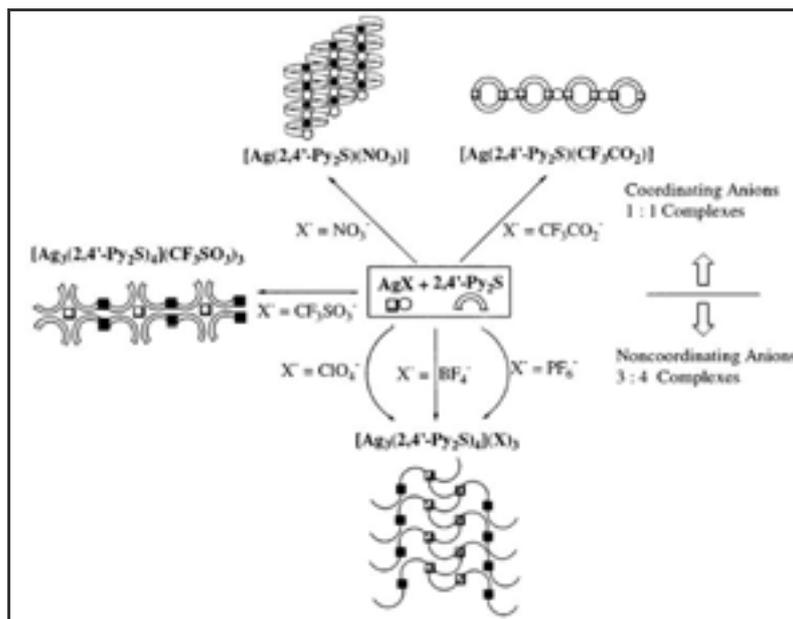


Figura 65. Representación esquemática de las estructuras obtenidas en función de la sal de plata utilizada.^{79c}

Por último, la modificación del método de síntesis (microondas, ultrasonidos, difusión, saturación, etc.), del disolvente o de la proporción metal:ligando en el medio puede provocar diferencias significativas en la estructura final de los complejos obtenidos. Además, hay que tener en cuenta que las moléculas de disolvente pueden cocrystalizar con el complejo, incrementando el número de interacciones débiles que sustentan la estructura final y ocupando los huecos que se generan. En la bibliografía se han utilizado gran variedad de procedimientos, por lo que en cada caso en concreto es preciso determinar las condiciones de reacción óptimas para la obtención de la geometría deseada.^{75,76,80}

Para terminar esta breve descripción del tipo de estructuras obtenidas con el ión Ag(I), se ha creído necesario comentar brevemente las interacciones no-covalentes que más se aprecian más frecuentemente en este tipo de estructuras:

Enlaces de hidrógeno: no sólo se observan los enlaces de hidrógeno convencionales N/O-H \cdots X, donde X = N, O (distancias H \cdots X normales en el rango de 1.5 y 2.2 Å y ángulos entre 140-180°), sino que también aparecen enlaces del tipo C-H \cdots X (X = O, N, F, π , etc) de carácter más débil^{81,57} (distancias comprendidas

⁸⁰ C.-L. Chen, C.-Y. Su, Y.-P. Cai, H.-X. Hang, A.-W. Xu, B.-S. Kang, H.-C. Zur Loye, *Inorg. Chem.*, 42, (2003), 3738.

⁸¹ a) T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, (2002), 48; b) E.S. Alekseyeva, A.S. Batsanov, L.A. Boyd, M.A. Fox, T.G. Hibbert, J.A.K. Howard, J.A.H. MacBride, A. Mackinnon, K. Wade, *Dalton Trans.*, (2003), 475; c) E. Espinosa, I. Alkorta, E. Molins, *J. Chem. Phys.*, 117, (2002), 5529.

entre 2.0-3.0 Å y ángulos en el rango 120-180°).

Interacciones $\pi\cdots\pi$ de stacking. Este tipo de interacciones juegan un papel muy importante estabilizando la estructura de doble hélice de ADN, en la intercalación de otras moléculas en el ADN, y en el empaquetamiento de compuestos aromáticos en general.^{48,82} Se pueden distinguir varias disposiciones entre los anillos aromáticos, donde la conformación totalmente paralela (*face-to-face*) no suele ser la más habitual, sino que los sistemas aromáticos suelen encontrarse desplazados, donde la distancia entre centroides se encuentra entre los valores de 3.3 y 3.8 Å y con un ángulo entre los dos planos de los anillos entre 16 y 40°. La conformación en T (*T-shaped*) es una interacción C-H/ π .^{70c,82b}

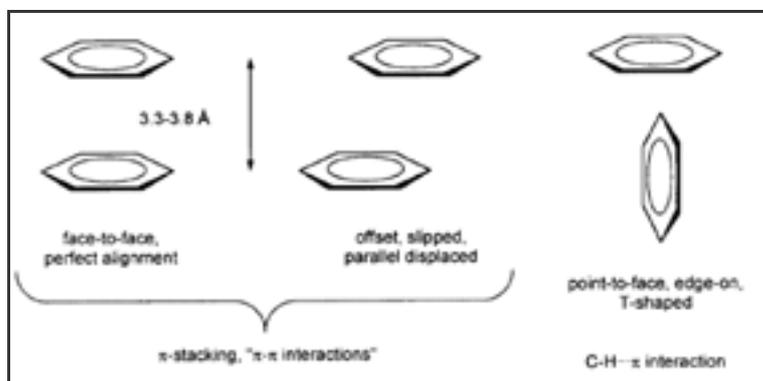


Figura 66. Principales orientaciones de la interacciones entre anillos aromáticos.^{82b}

En la siguiente figura, se esquematizan las distintas fuerzas intermoleculares que contribuyen a la estabilización de la interacción π - π . La interacción entre dos anillos electrón- π deficientes (anillos con sustituyentes electrón-atrayentes o heteroátomos) es más fuerte, debido a la disminución de las fuerzas de repulsión al disminuir la densidad de electrones π . Así, anillos N-heterocíclicos, como piridina, bipyridina, etc. (Figura 59), son sistemas aromáticos pobres en electrones. La coordinación de un metal al N heterocíclico aumenta el carácter electrón-atrayente del N, favoreciendo la interacción de stacking (Figura 67).^{82b}

⁸² Véase, por ejemplo: a) O. Yamauchi, A. Odani, M. Takami, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2002), 3411; b) C. Janiak, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2000), 3885 y referencias incluidas.

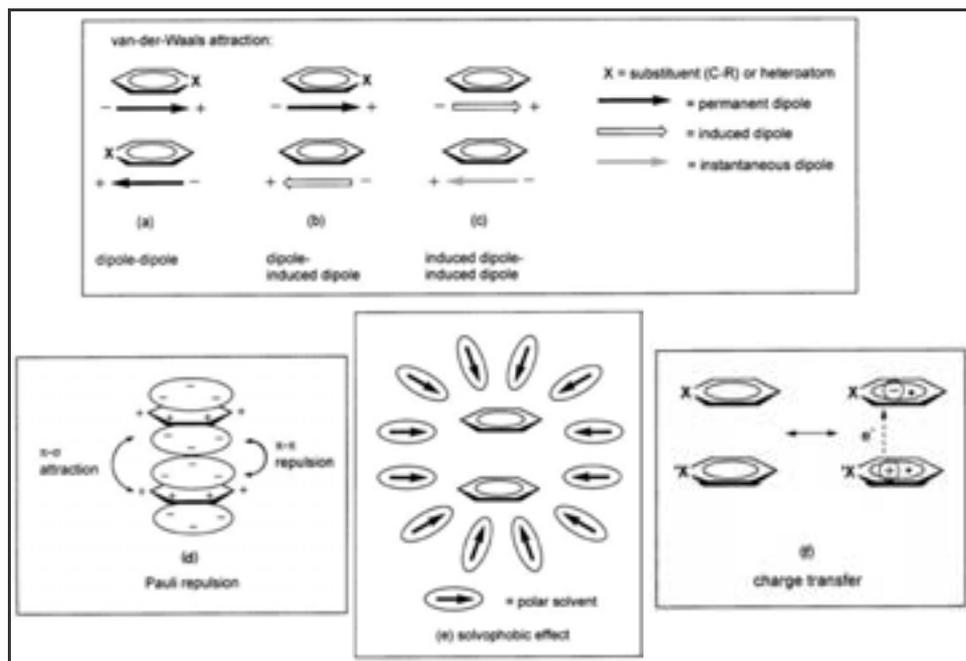


Figura 67. Principales interacciones electrostáticas entre dos ligandos areno.^{82b}

Interacciones $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$. La tendencia a formar enlaces metal-metal es una característica de algunos cationes metálicos d^{10} , como por ejemplo Au(I), Cu(I) y Ag(I). Se considera indicativo de la existencia de una interacción débil $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ si la distancia es igual o ligeramente más corta que la suma de los radios de van der Waals de dos átomos de Ag, 3.44 Å.⁸³

Interacciones Metal- π . Muchos cationes metálicos de transición son capaces de aceptar electrones π de un sistema aromático. Asimismo, estudios teóricos sugieren que consiste en una interacción en parte electrostática (a pesar de que el benceno no posee momento dipolar, tiene un momento cuadrupolar sustancialmente grande, por lo que un catión puede ser atraído por las regiones adecuadas de un cuadrupolo, véase Figura 68) y también de polarización inducida por el catión, en iguales proporciones.^{82c} Se han establecido el rango de distancias Ag-centroide que oscila entre 2.89 y 3.37 Å.^{70c,84}

Interacciones Anión- π . El carácter dador de electrones de los aniones, y las esperadas interacciones de repulsión con los sistemas π -aromáticos, han provocado un menor estudio de las mismas respecto a las catión- π . Sin embargo, estudios

⁸³ a) A.J. Bondi, *J. Phys. Chem.*, 68, (1964), 441; b) Y-B. Xie, J.-R. Li, X.-H. Bu, *Polyhedron*, 24, (2005), 413; c) C.M. Hartshorn, P.J. Steel, *Inorg. Chem. Comm.*, 3, (2000), 476; d) S.-L. Zheng, J.-P. Zhang, W.-T. Wong, X.-M. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, (2003), 6882.

⁸⁴ M. Mascal, J.L. Kerdelhue, A.J. Blake, P.A. Cooke, R.J. Mortimer, S.J. Teat, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2000), 485.

teóricos indican que esta interacción es favorable en presencia de anillos aromáticos electrón π -deficientes. Para explicar su naturaleza, al igual que en la interacción se deben tener en cuenta dos contribuciones a la energía de complejación: electrostática (estos sistemas presentan momentos cuadrupolares comparables en magnitud pero de signo opuesto al benceno, por lo que pueden interactuar favorablemente con aniones) y una componente de polarización de la nube π inducida por el anión (Figura 68). Las distancias normales para este tipo de interacciones se encuentran en el rango de 3.2 y 3.5 Å.^{47,85,86}

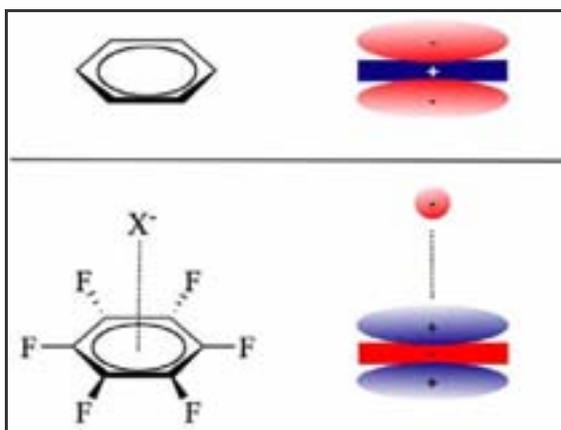


Figura 68. Arriba, representación esquemática del momento cuadrupolar del benceno (BNZ). Abajo, interacción electrostática entre el momento cuadrupolar del hexafluorobenceno (HFB), el primer compuesto que se pensó sería capaz de interactuar favorablemente con aniones debido a su momento cuadrupolar positivo y de magnitud similar al benceno, y un anión monoatómico.⁸⁶

En este Capítulo, se pretende desarrollar uno de los objetivos propuestos en esta Tesis, la síntesis y caracterización de complejos de Ag(I) con poliazaalcanos N-sustituídos por grupos 2-pirimidilo, continuando con los estudios preliminares iniciados por nuestro grupo con N,N'-bis(2-pirimidil)-diazalcanos (pyr_2C_x) y AgNO_3 .⁴⁵

Las principales características de los ligandos preparados, poli(2-pirimidil)poliazaalcanos, para actuar como receptores en arquitectura molecular ya se han comentado en el Capítulo 4, y se resumen en la Figura 69.

⁸⁵ Véase, por ejemplo: a) L.A. Barrios, G. Aromí, A. Frontera, D. Quiñonero, P.M. Deyà, P. Gamez, O. Roubeau, E.J. Shotton, S.J. Teat, *Inorg. Chem.*, 47, (2008), 5873; b) T.J. Mooibroek, C.A. Black, P. Gamez, J. Reedijk, *Cryst. Growth & Des.*, (2008), 8, 1082.

⁸⁶ D. Quiñonero, C. Garau, C. Rotger, A. Frontera, P. Ballester, A. Costa, P.M. Deyà, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, (2002), 3389.

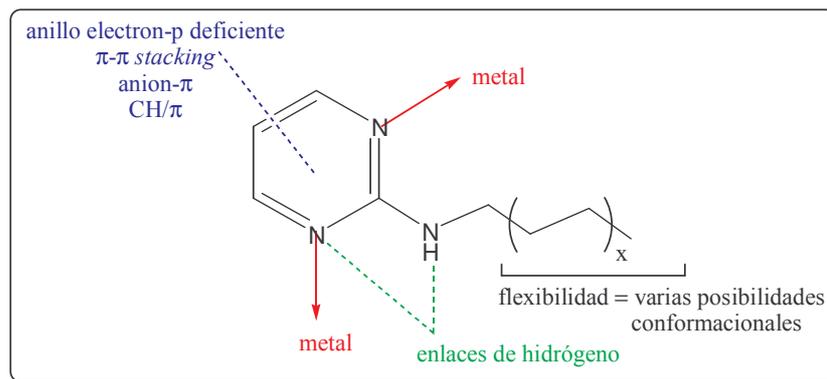


Figura 69. Interacciones no-covalentes que permiten establecer los ligandos preparados.

Para evaluar el efecto en la estructura final del complejo de la variación de la capacidad coordinante del contraión que acompaña al ión Ag(I) se han utilizado distintas sales de plata (nitrato, tetrafluoroborato, tosilato y acetato). Por otra parte, también se ha intentado trabajar con distintos disolventes y diferentes proporciones Metal:Ligando, para determinar las condiciones de reacción óptimas para cada ligando o sal de plata utilizada.

Posteriormente, a partir de los resultados obtenidos se intentan contestar la siguientes preguntas, que nos permitirían, a priori, controlar o predecir las posibles estructuras que se generan con este tipo de sistemas:

- i) ¿Qué factores determinan las características geométricas del ión metálico?
- ii) ¿Cuál es la influencia de los contraiones o moléculas de disolvente en la esfera de coordinación del metal?
- iii) ¿Cómo afecta la funcionalidad y geometría del ligando, juntamente con la relación M:L utilizada, en la formación de los complejos de coordinación?
- iv) ¿Cómo influye la naturaleza de las interacciones intermoleculares en el empaquetamiento final de la estructura?

Como característica general de los complejos de Ag(I) sintetizados en esta Memoria, podemos decir que el aislamiento de los mismos no ha sido fácil debido a la coprecipitación de especies (ligandos y diversas especies complejas) en el medio de reacción, fenómeno que se observa en casi todas las síntesis realizadas. Sin embargo, la posibilidad de obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X (véase Tabla 9), nos ha permitido analizar y comparar las diferentes estructuras obtenidas y así poder contestar a las cuestiones anteriormente planteadas.

Tabla 9. Complejos de Ag(I) preparados cuya estructura cristalina ha sido resuelta por difracción de rayos X junto con los ligandos utilizados en cada caso.

L	Ag(L)X*
pyr ₂ C ₂	<i>[Ag(pyr₂C₂)(NO₃)]₂</i>
	{[Ag(pyr ₂ C ₂)] [BF ₄] · 2H ₂ O} _n
pyr ₂ C ₃	<i>[Ag₃(pyr₂C₃)(NO₃)₃]₂</i>
	{[Ag(pyr ₂ C ₃)] [BF ₄]} _n
	[Ag(pyr ₂ C ₃)(OTs)] ₂
	[Ag(pyr ₂ C ₃)(OOCH ₃)] ₂
pyr ₂ C ₄	<i>[Ag((H-pyr)₂C₄)(NO₃)₂]₂</i>
pyr ₂ C ₅	{[Ag(pyr ₂ C ₅)] [BF ₄] · H ₂ O} _n
pyr ₃ C _{2,2}	<i>[Ag₃(pyr₃C_{2,2})(NO₃)₃]₂</i>
	[Ag(pyr ₃ C _{2,2})(BF ₄)] ₂ · 3H ₂ O
pyr ₄ C _{3,2,3}	<i>[Ag₂(pyr₄C_{3,2,3})(NO₃)₂ · 3H₂O]</i>
	{[Ag(H-pyr ₄ C _{3,2,3})] [BF ₄] ₂ · 2H ₂ O} _n

* Los complejos en *cursiva* no forman parte de la presente Tesis Doctoral

La caracterización rápida de estos compuestos de coordinación, se lleva a cabo combinando espectroscopía infrarroja (IR) y análisis termogravimétrico (TGA), corroborados mediante análisis elemental (AE) y, siempre que ha sido posible, mediante difracción de rayos X. Debe mencionarse que la técnica de resonancia magnética nuclear (RMN) no resulta útil para su caracterización, al no observarse variación en ¹H-RMN de la posición de las señales en el complejo con relación al ligando.⁸⁷

⁸⁷ Lo más probable es que en disolución (espectros realizados en dmsó-d₆) se produzca la destrucción de los complejos. En el caso de los complejos obtenidos con tosilato o acetato de plata, sí que puede utilizarse, junto con el análisis termogravimétrico (TGA) para determinar la proporción metal:ligando (M:L) al comparar el tamaño relativo de las señales características del ligando y el contraíón orgánico.

5.2. Síntesis y caracterización de los complejos de Ag(I).

Las condiciones experimentales generales utilizadas en la síntesis de los complejos de Ag(I) han sido las siguientes: i) se ha utilizado material ámbar para prevenir la reducción masiva del ión Ag(I) a Ag elemental; ii) las reacciones se mantienen a reflujo suave durante 60-90 minutos, seguido de filtración en caliente; iii) las disoluciones resultantes se dejan evaporar a temperatura ambiente y en oscuridad para la obtención de cristales.

Utilizando el mismo procedimiento experimental, se han probado distintos disolventes: H₂O -tanto a pH ácidos como neutros-, DMSO / MeOH, CHCl₃, MeNO₂, y DMF, obteniendo los mejores resultados en medio acuoso. También se ha trabajado en exceso, condiciones equimoleculares y defecto de Ag(I), cuyos resultados dependen de la sal de plata utilizada (AgNO₃, AgBF₄, AgOTs o CH₃COOAg). El procedimiento experimental concreto con cada sal de plata utilizada se detalla en la parte experimental correspondiente. Téngase en cuenta que en las figuras donde se muestran de manera esquemática la síntesis de estos complejos, se ha optado eliminar por “claridad estructural”, los aniones presentes en la estructura. No obstante, no debe olvidarse que se encuentran presentes en cada una de las estructuras que se muestran.

5.2.1. Preparación de complejos Ag(L)(NO₃).

Las condiciones óptimas para la obtención de muestras puras y generalmente cristalinas con AgNO₃ han sido el empleo de HNO₃ 0.05 M y un exceso de Ag(I) (1 equivalente de Ag(I) por anillo de pirimidina que posea el ligando). En general, en estas reacciones se pueden aislar varios productos: inicialmente precipita o cristaliza el complejo neutro y en posteriores precipitaciones o cristalizaciones aparecen el resto de productos, incluyendo diversas especies protonadas tanto del ligando como de los correspondientes complejos, hasta llegar a la propia cristalización del exceso de AgNO₃ introducido en el medio de reacción.

Estas condiciones experimentales son equivalentes a las utilizadas en la preparación de los complejos ya descritos (Tabla 9 y Figura 70)⁸⁸.

⁸⁸ Se ha comprobado que la utilización de un exceso de AgNO₃ favorece la formación de complejos (aumento de rendimiento) y ayuda a obtener cristales aptos para realizar estudios de difracción de rayos X. Pruebas realizadas en H₂O y con la misma proporción de AgNO₃ conducen, a excepción de pyr₂C₅, a precipitados no cristalinos de composición Ag(pyr₂C_x)NO₃. Asimismo, ensayos utilizando

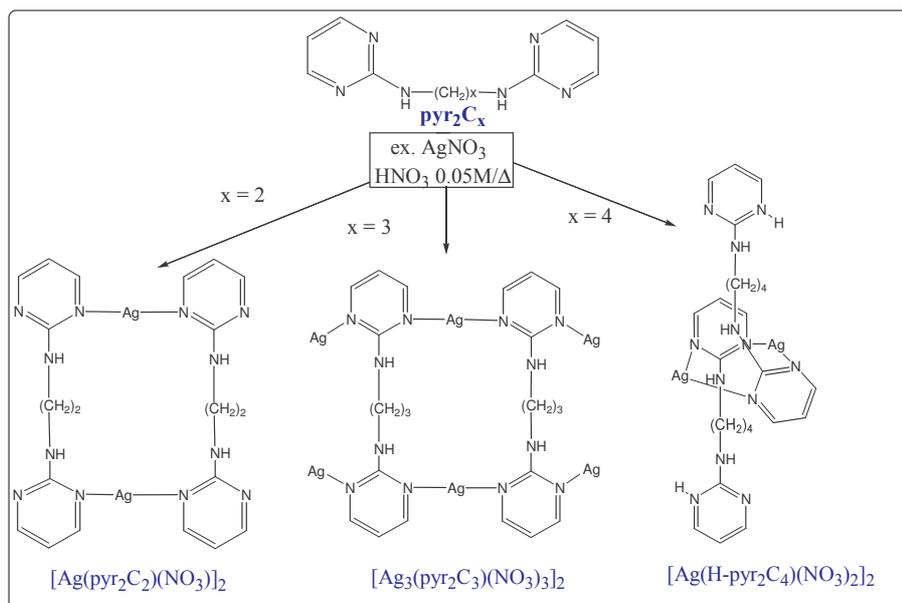


Figura 70. Representación esquemática de los complejos $[Ag(pyr_2C_2)(NO_3)_2]_2$, $[Ag_3(pyr_2C_3)(NO_3)_3]_2$ y $[Ag(H-pyr_2C_4)(NO_3)_2]_2$ ya preparados.

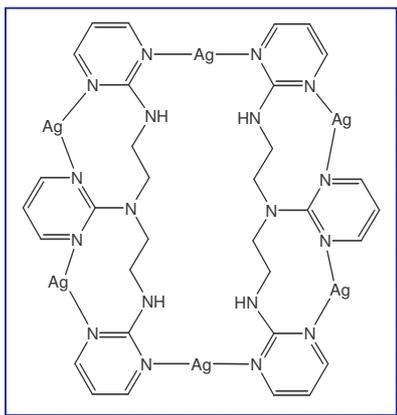
Los procedimientos para preparar los correspondientes complejos de $AgNO_3$ con los nuevos poli(2-pirimidil)-poliazalcanos (pyr_yC_x) preparados en la presente Memoria se describen a continuación.

Preparación de $[Ag_3(pyr_3C_{2.2})(NO_3)_3]_2$

Se disuelven 0.10 g (0.3 mmoles) de 1,4,7-tris(2-pirimidil)-1,4,7-triazaheptano ($pyr_3C_{2.2}$) en 20 ml HNO_3 0.05 M y se añaden 0.30 g (1.76 mmoles) de $AgNO_3$ (relación molar aproximada M:L 6:1 o M:anillo de pirimidina 3:1). La disolución resultante se refluxa durante 1 h, se filtra y se deja evaporar lentamente en la oscuridad. Al cabo de unos días aparecen cristales color ámbar (rdto. 40 %) cuya estructura se pudo resolver mediante difracción de rayos X, obteniéndose el complejo de fórmula $[Ag_3(pyr_3C_{2.2})(NO_3)_3]_2$.⁸⁹

un defecto de $AgNO_3$ (M:L 1.2), tanto a pH ácido (H^+ 0.05 y 0.1 M), como a pH de mezcla (pH ~ 6.5), o con distintos disolventes orgánicos (DMSO, CH_3CN , DMF), rinden sistemáticamente muestras heterogéneas impurificadas por la deposición de Ag elemental. Únicamente se han podido aislar cristales de la prueba realizada en DMSO para pyr_2C_2 . La resolución de estos cristales mediante difracción de rayos X indica que se trata del mismo complejo $[Ag(pyr_2C_2)(NO_3)_2]_2$ ya resuelto previamente (véase Tabla 9).

⁸⁹ Si se lleva a cabo la reacción en proporción M:L 2:3 y medio ácido HNO_3 0.05 M, se obtiene un precipitado no cristalino que por IR y TGA parece corresponder a un complejo con la misma fórmula empírica que el arriba descrito. Por otra parte, si se emplea la misma proporción M:L 2:3 pero en medio acuoso neutro, el análisis elemental del producto obtenido es concordante con un complejo de fórmula $Ag(pyr_3C_{2.2})(NO_3) \cdot H_2O$. **Análisis elemental:** Encontrado: C 36.74; H 4.01; N 26.71 %. Calculado para $C_{16}H_{21}AgN_{10}O_4$: C 40.88; H 4.37; N 28.17 %.



Análisis elemental: Encontrado : C 23.49; H 2.29; N 19.84 %. Calculado para $C_{16}H_{19}Ag_3N_{12}O_9$: C, 22.69; H, 2.26; N, 19.84%. **Análisis termogravimétrico (TGA):** indica una estequiometría M:L 3:1 (residuo Ag^0 encontrado: 37.5; calculado: 38.2 %). **IR (cm^{-1}):** 3257m, 3074m, 1602vs, 1547vs, 1511s, 1455s, 1382vs br, 1318s, 1301s, 1282s, 1244s, 1170s, 1105m, 1034m, 997m, 995s, 864m, 816m, 786s, 655m, 505m.

Preparación de $Ag(pyr_4C_{2.2.2})(NO_3) \cdot H_2O$

Se disuelven 0.10 g (0.22 mmoles) de 1,4,7,10-tetrakis(2-pirimidil)-1,4,7,10-tetraazadecano ($pyr_4C_{2.2.2}$) en 20 ml de HNO_3 0.05 M junto con 0.3 g (1.77 mmoles) de $AgNO_3$ (M:L 8:1 o M:anillo de pirimidina 4:1). La disolución resultante se refluxa durante 1h, se filtra y se deja evaporar a temperatura ambiente en la oscuridad. Al enfriar se obtiene un precipitado microcristalino (rdto. 35 %).⁹⁰

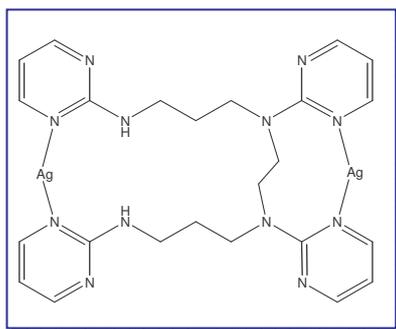
Análisis elemental: Encontrado: C 40.32; H 4.46; N 27.78 %. Calculado para $C_{22}H_{26}AgN_{13}O_4$: C 40.88; H 4.37; N 28.17 %. **Análisis termogravimétrico (TGA)⁹¹:** indica una estequiometría M:L 1:1 (residuo Ag^0 encontrado: 16.6; calculado: 16.2 %). **IR (cm^{-1}):** 3254m, 3105w, 3047m, 3023m, 2944m, 1764w, 1614vs, 1583vs, 1543vs, 1506s, 1465s, 1442vs, 1420vs, 1382vs, 1322s, 1279s, 1251s, 1215m, 1190m, 1176m, 1127m, 1078m, 1007m, 974w, 798s, 758m, 640m, 509m.

Preparación de $[Ag_2(pyr_4C_{3.2.3})(NO_3)_2] \cdot 3H_2O$

Se refluxa durante 1h. una disolución de 0.10 g (0.20 mmoles) de 1,5,8,12-tetrakis(2-pirimidil)-1,5,8,12-tetraazadodecano ($pyr_4C_{3.2.3}$) y 0.30 g (1.76 mmoles) de $AgNO_3$ en 20 ml de HNO_3 0.05 M (M:L 8:1 o M:anillo de pirimidina 4:1). Posteriormente se filtra y se deja evaporar en la oscuridad. Al cabo de 5-7 días se obtienen cristales útiles para estudios cristalográficos, que presentan la composición $[Ag_2(pyr_4C_{3.2.3})(NO_3)_2] \cdot 3H_2O$ (rdto. 52 %).

⁹⁰ Pruebas en menor proporción de Ag(I) (M:L 3:1) conducen a un sólido no cristalino de composición $Ag(pyr_4C_{2.2.2})(NO_3) \cdot 2H_2O$ con un rendimiento similar. **Análisis elemental:** Encontrado: C, 40.02; H, 4.31; N, 27.97 %. Calculado para $C_{22}H_{28}AgN_{13}O_4$: C, 39.77; H, 4.55; N, 27.41 %.

⁹¹ En el análisis termogravimétrico de este complejo, se observa una pérdida de masa entre 80 y 120 °C correspondiente a la pérdida de dos moléculas de agua (encontrado: 5.7; calculado: 5.4 %). Sin embargo, el análisis elemental, es compatible con tan sólo una molécula de agua. Se supone que esta diferencia se debe al carácter higroscópico de estos complejos.



Análisis elemental: Encontrado: C 32.69; H 3.87; N 22.04%. Calculado para $C_{24}H_{36}Ag_2N_{13}O_9$: C 32.74; H 4.12; N 22.27%. **Análisis termogravimétrico (TGA):** indica una estequiometría M:L 2:1 (residuo Ag^0 encontrado: 24.5; calculado: 24.5 %). **IR (cm^{-1}):** 3420m, 3267s, 3111m, 302m, 2939s, 1763w, 1606vs, 1586vs, 1546vs, 1517vs, 1460s, 1384vs br, 1273s, 1251s, 1220s, 1182s, 1121s, 1085m, 1053m, 1026m, 1009m, 986m, 881w, 825m, 798s, 739m, 639m.

5.2.2. Preparación de complejos $Ag(L)(BF_4)$.

Contrariamente a lo que ocurre en los complejos de $AgNO_3$, la formación de cristales de complejos de $AgBF_4$ se favorece utilizando un defecto de $Ag(I)$ en H_2O .⁹²

Procedimiento general para la síntesis de los complejos $Ag(pyr_2C_x)(BF_4)$: 0.5 mmoles del correspondiente N,N'-bis(2-pirimidil)-diazalcano (pyr_2C_x) se disuelven en 20 ml H_2O y se añaden 0.25 mmoles de $AgBF_4$ (M:L 1:2 o M:anillo de pirimidina 1:4). La disolución resultante se somete a reflujo durante 1 h, se filtra y se deja evaporar en la oscuridad y a temperatura ambiente. En general, se producen cocrystalizaciones de diversas especies (ligando neutro, distintos tipos de complejos metálicos, etc. a veces impurificados por la deposición de Ag elemental). La presencia de mezclas complejas se traduce en una mayor dificultad de aislamiento y purificación, lo que conduce a rendimientos bajos y a una mayor dificultad en la obtención de buenos análisis elementales.⁹³ En ciertos casos se ha tenido que proceder a la separación manual, cristal a cristal, del producto de reacción deseado.

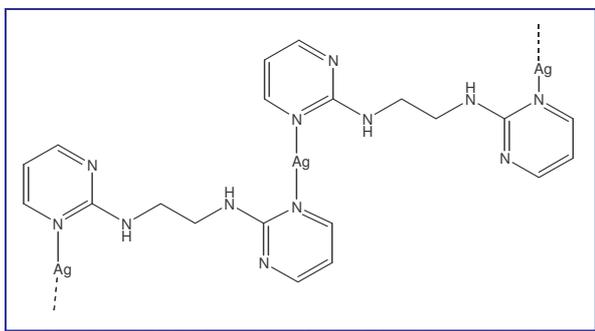
Preparación de $\{[Ag(pyr_2C_2)][BF_4] \cdot 2H_2O\}_n$

Se obtiene una mezcla de cristales que presentan diferentes hábitos cristalinos, lo que permite la separación física de los mismos mediante lupa binocular. Esta mezcla cristalina está formada por prismas incoloros del ligando neutro $pyr_2C_2 \cdot H_2O$ (rdto. 20 %) y cristales cuadrados de color ámbar que corresponden a un complejo de

⁹² Se obtiene un pH de mezcla ligeramente ácido aproximadamente 5-6.

⁹³ Se han realizado pruebas en exceso de $AgBF_4$ y/o utilizando HBF_4 (1M y 0.05M), pero los resultados obtenidos no son reproducibles ya que se produce un aumento considerable de la deposición de Ag elemental dificultando, aún más si cabe, la obtención del producto deseado. En nuestras manos, el uso de disolventes no acuosos, como $MeNO_2$, DMF o DMSO, han conducido sistemáticamente a muestras heterogéneas.

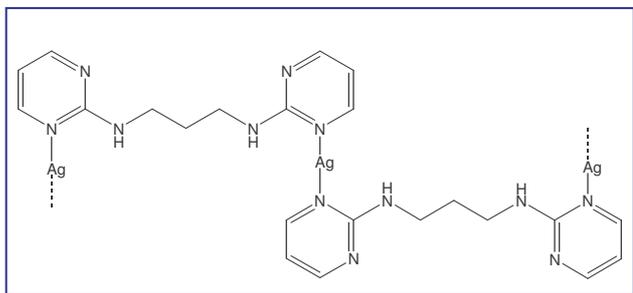
composición $\{[Ag(pyr_2C_2)][BF_4] \cdot 2H_2O\}_n$ (rdto. 60 %). Tanto el ligando neutro como el complejo se han podido caracterizar por difracción de rayos X.



Análisis elemental:⁹⁴ Encontrado: C 28.52; H 3.68 N 19.76 %. Calculado para $C_{10}H_{14}AgBF_4N_6O$: C 28.00; H 3.29; N 19.59 %. **Análisis termogravimétrico (TGA):** indica una estequiometría M:L 1:1 (residuo Ag^0 encontrado: 23.9; calculado: 24.1 %). **IR (cm^{-1}):** 3262s, 1683m, 1604vs, 1541vs, 1449vs, 1420vs, 1360s, 1302m, 1285m, 1255m, 1229m, 1124-1037s br, 988w, 799s, 736m, 641m.

Preparación de $\{[Ag(pyr_2C_3)][BF_4]\}_n$

Se obtiene inicialmente una primera fracción cristalina que corresponde al ligando neutro $pyr_2C_3 \cdot H_2O$ ya descrito previamente.⁴⁵ Posteriormente, aparece un precipitado microcristalino color ámbar, de composición $Ag(pyr_2C_3)_2(BF_4) \cdot 3H_2O$ ⁹⁵ y por último unos pocos prismas ambarinos que por difracción de rayos X presentan la fórmula $\{[Ag(pyr_2C_3)][BF_4]\}_n$



Análisis elemental: Encontrado: C 31.59; H 3.86; N 20.27 %. Calculado para $C_{11}H_{14}AgBF_4N_6$: C 31.09; H 3.32, N 19.78 %. **Análisis termogravimétrico (TG):**⁹⁶ relación M:L 1:1 (residuo Ag^0 encontrado: 25.9; calculado: 24.9 %). **IR (cm^{-1}):** 3382m, 3261s, 2879m, 1600vs, 1574vs, 1539vs, 1452s, 1419s, 1360s, 1333m, 1288w, 1264m, 1227w, 1178w, 1142m, 1078-1035m br, 991s, 798m, 772m, 662m, 644m.

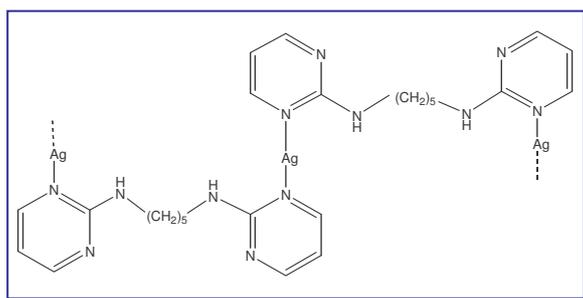
⁹⁴ A pesar de los muchos intentos por obtener muestras más puras y que las muestras enviadas análisis elemental (AE) fueran siempre cristalinas, no se pudieron mejorar los resultados obtenidos. Nótese que en el análisis elemental solamente se considera una molécula de agua, contrariamente a la fórmula empírica obtenida por difracción de rayos X. Un posible explicación podría atribuirse al hecho de que en la estructura (ver discusión) las moléculas de H_2O están desordenadas presentando dos posiciones de semioocupación. El tratamiento de pulverización y desecado previo al análisis elemental, podría provocar la pérdida parcial o total de estas moléculas de agua débilmente fijadas en la estructura.

⁹⁵ **Análisis elemental:** Encontrado: C 37.34; H 4.62; N 23.54 % . Calculado para $C_{22}H_{34}AgBF_4N_{12}O_3$: C 37.26; H 4.83, N 23.70 %. **Análisis termogravimétrico (TGA):** indica una relación M:L 1:2 (residuo Ag^0 encontrado: 16.5; calculado: 15.6 %). **IR (cm^{-1}):** 3261s, 1600vs, 1574vs, 1539vs, 1452s, 1419s, 1360s, 1333m, 1287w, 1265m, 1227w, 1178m, 1078-1030s br, 994w, 797vs.

⁹⁶ En el análisis termogravimétrico se detectan 0.5 moléculas de agua (encontrado: 2.5; calculado 2.1 %), atribuible al carácter higroscópico de estos complejos.

Preparación de $\{[Ag(pyr_2C_5)][BF_4] \cdot H_2O\}_n$

A las 24 horas, se obtiene una primera fracción correspondiente a ligando neutro pyr_2C_5 ya descrito (rdto. 40 %).⁴⁵ En una segunda fracción, a los 20 días aproximadamente, se obtienen unos pocos cristales del complejo de composición $\{[Ag(pyr_2C_5)][BF_4] \cdot H_2O\}_n$ cuya estructura ha podido ser resuelta mediante difracción de rayos X.



Análisis elemental: Encontrado C 33.21; H 4.25; N 17.83 %. Calculado para $C_{13}H_{20}AgBF_4N_6O$: C 33.15; H 4.28; N 17.84 %. **Análisis termogravimétrico (TGA):** indica una relación M:L 1:1 (residuo Ag^0 encontrado⁹⁷: 26.8; calculado: 22.9 %). **IR (cm^{-1}):** 3568m, 3383s, 3266s, 2936m, 1596vs, 1575vs, 1538s, 1457s, 1419s, 1367s, 1294w, 1249w, 1083s br, 977m, 798m.

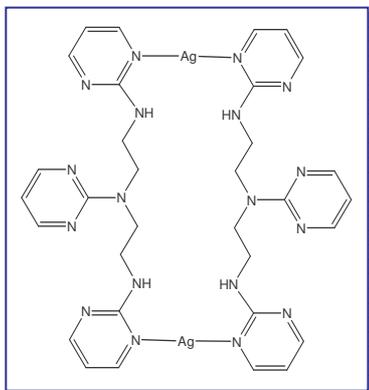
Preparación de los complejos $Ag(pyr_yC_x)(BF_4)$

Las condiciones óptimas para obtener cristales adecuados para su estudio de difracción de rayos X parecen cambiar respecto a los complejos $Ag(pyr_2C_x)BF_4$. Con estos ligandos, es necesario optimizar la proporción de Ag(I) en el medio de reacción en cada caso. Así, en el caso de $pyr_3C_{2,2}$ se emplea una proporción M:L 2:3 y para el caso de $pyr_4C_{3,2,3}$ una proporción 8:1, que corresponden a una proporción M:anillo de pirimidina 1:4.5 y 4:1 respectivamente.

⁹⁷ No nos ha sido posible obtener un TGA cuyo residuo encontrado se ajuste más al valor calculado.

Preparación de $[\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{BF}_4)]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Cocrystalizan el ligando neutro ($\text{pyr}_3\text{C}_{2.2}$) y el complejo $[\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{BF}_4)]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (rdto. 27 %), caracterizado por difracción de rayos X.⁹⁸

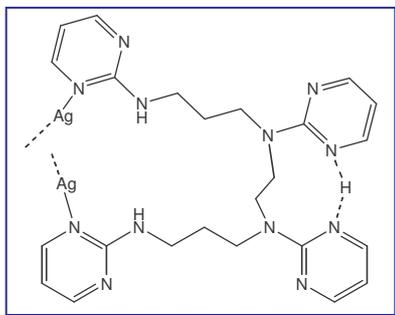


Análisis Elemental: Encontrado C 34.70; H 4.16; N 22,38 %. Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{Ag}_2\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_{18}\text{O}_2$ C 34.94; H 3.85, N 22,92%. **Análisis termogravimétrico (TGA):**⁹⁹ indica una estequiometría M:L 1:1 (residuo Ag(I) encontrado: 18.9; calculado: 19.3 %). **IR (cm^{-1}):** 3260s, 3096m, 1607vs, 1584vs, 1546vs, 1503s, 1469s, 1425s, 1381s, 1319m, 1281m, 1245m, 1178m, 1084s br, 995s, 796s.

Preparación de $\{[\text{Ag}(\text{H-pyr}_4\text{C}_{3.2.3})][\text{BF}_4]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$

Tras diversos intentos, se aislaron dos cristales de color ámbar oscuro cuya estructura cristalina se pudo resolver mediante difracción de rayos X, dando lugar a un complejo de fórmula $\{[\text{Ag}(\text{H-pyr}_4\text{C}_{3.2.3})][\text{BF}_4]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$.

La adición de 0.5 ml de HBF_4 1M al medio de reacción permite obtener suficiente muestra ya que al cabo de una semana aparecen prismas incoloros, de composición igual a la anterior $\{[\text{Ag}(\text{H-pyr}_4\text{C}_{3.2.3})][\text{BF}_4]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ (rdto. 12%).¹⁰⁰



Análisis Elemental: Encontrado C 35.66; H 4.06; N 20.97 %. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{AgB}_2\text{F}_8\text{N}_{12}\text{O}_2$: C 35.80; H 4.38, N 20.88 %. **IR (cm^{-1}):** 3540m, 3310s, 1649vs, 1638vs, 1589vs, 1545vs, 1516s br, 1438s, 1373s, 1279m, 1254m, 1222m, 1180sh, 1059vs br, 877w, 796s, 775s, 643m, 520m.

⁹⁸ Llevando a cabo la reacción con un exceso de AgBF_4 , se obtiene un precipitado microcristalino (rdto. 20%) que puede formularse como $\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{BF}_4) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, mientras que el empleo de un defecto de Ag (M:L 1:2) conduce a mezclas heterogéneas irresolubles.

⁹⁹ En el análisis termogravimétrico de este complejo, se observa una pérdida de masa entre 39 y 53°C correspondiente a la pérdida de 1.5 moléculas de agua por fórmula unidad (encontrado: 4.9; calculado: 4.8 %). Sin embargo, en el análisis elemental, la fórmula empírica calculada presenta dos moléculas de agua por fórmula unidad.

¹⁰⁰ Aunque el rendimiento obtenido es mayor, se produce una coprecipitación de diversas especies (ligando u otro complejo) junto con los cristales que se corresponden al complejo $\{[\text{Ag}(\text{H-pyr}_4\text{C}_{3.2.3})][\text{BF}_4]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ que se separan manualmente con lupa binocular. El análisis termogravimétrico no es reproducible.

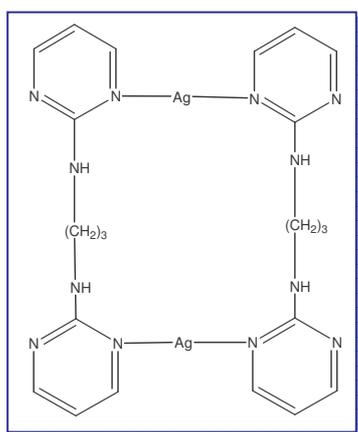
5.2.3. Preparación de complejos Ag(L)(OTs)

Las condiciones de reacción para la síntesis de los complejos con AgOTs son equivalentes a las ya indicadas para la preparación de los complejos con AgBF₄, es decir: 0.5 mmoles del correspondiente ligando pyr₂C_x se disuelven en 20 ml de H₂O y se añaden 0.25 mmoles de AgOTs (M:L 1:2). La disolución resultante se refluje durante 1 h., se filtra y se deja evaporar, en la oscuridad, a temperatura ambiente.¹⁰¹

Tan sólo se preparan complejos con los ligandos pyr₂C_x, ya que el intento de formación de complejos con pyr₃C_{2.2} y pyr₄C_{3.2.3} conduce, repetidamente, a mezclas heterogéneas.

Preparación de [Ag(pyr₂C₃)(OTs)]₂

Se obtienen cristales amarillentos útiles para estudios cristalográficos de fórmula [Ag(pyr₂C₃)(OTs)]₂ después de una semana (rdto. 42 %).¹⁰²



Análisis elemental: Encontrado: C 42.69; H 4.11; N 16.67 %.

Calculado para C₁₈H₂₁AgN₆O₃S: C 42.45; H 4.16; N 16.50 %.

Análisis termogravimétrico (TGA): indica una relación M:L 1:1 (residuo Ag⁰ encontrado: 20.5; calculado: 21.2 %). La misma relación se obtiene a partir de los valores de ¹H-RMN (comparación de las integrales relativas de los picos correspondientes a los H del anillo de pirimidina y del anillo aromático del grupo tosilato). **IR (cm⁻¹):** 3315m, 2919m, 1597vs, 1573vs, 1537s, 1465m, 1418s, 1365s, 1353s, 1270m, 1247, 1202vs, 1189vs, 1120s, 1088m, 1045m, 1032m, 1009s, 824m, 815m, 795s, 777m, 750w, 680s, 566s.

Preparación de Ag(pyr₂C₄)(OTs)

Aparece un precipitado microcristalino a los 5 días. (rdto. 5 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 43.20; H, 4.43; N, 15.79 %. Calculado para C₁₉H₂₃AgN₆O₃S: C 43.60; H 4.43; N 16.06 %. **Análisis termogravimétrico (TGA):**¹⁰³ indica la presencia de un catión Ag⁺ por molécula de ligando (residuo Ag⁰ encontrado: 20.1; calculado: 19.9 %). **IR (cm⁻¹):** 3260s, 3143w, 3109m, 3024w, 2854m, 1602vs, 1579vs, 1541vs, 1463s, 1417s, 1370s, 1348s, 1277m, 1203s br, 1127s, 1089w, 1043m, 1010s, 945w, 818m, 800m, 747w, 686s, 657w, 643m, 617w, 566s, 514w.

¹⁰¹ Generalmente, en estas reacciones suele aparecer en suspensión un precipitado negro de Ag⁰ elemental.

¹⁰² Pruebas con exceso de AgOTs (M:L 4:1), conducen únicamente al aislamiento de cristales de tosilato de plata (AgOTs), ya descritos en la bibliografía (G. Smith, B.A. Cloutt, D.E. Lynch, K.A. Bryel, C.H.L. Kennard, *Inorg. Chem.*, 37, (1998), 3236).

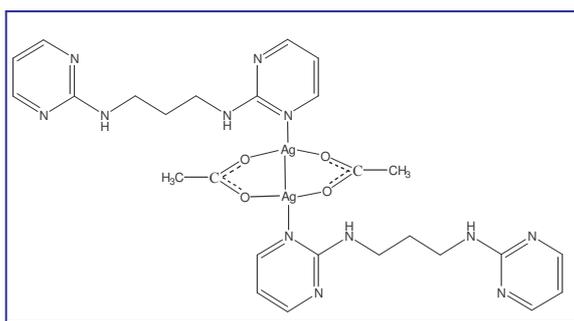
¹⁰³ En el análisis termogravimétrico se aprecia una molécula de H₂O (encontrado: 2.9; calculado: 3.3).

Preparación de Ag(pyr₂C₃)(OTs)

A los 20 días, aparece un sólido no cristalino (rdto. 15 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 44.65; H, 4.60; N, 15.59 %. Calculado para C₂₀H₂₅AgN₆O₃S: C 44.70; H 4.69; N 15.64 %. **Análisis termogravimétrico (TGA):** indica una relación M:L 1:1 (residuo Ag⁰ encontrado: 18.5; calculado: 20.1 %). **IR (cm⁻¹):** 3268m, 3139w, 3105w, 2934m, 2860m, 1594vs, 1576s, 1538s, 1458s, 1417m, 1365m, 1260m, 1234m, 1206s, 1183m, 1131m, 1043m, 1165m, 1032m, 1007m, 818m, 802m, 792m, 696m, 679m, 642w, 567m, 526w.

5.2.4. Preparación del complejo [Ag(pyr₂C₃)(CH₃COO)]₂

Se disuelven 0.35 mmoles del ligando pyr₂C₃ en 20 ml de H₂O y se añaden 0.18 mmoles de Ag(CH₃OO) (M:L 1:2). La disolución resultante se refluxe durante 1 h., se filtra y se deja evaporar, en la oscuridad, a temperatura ambiente. Al día siguiente aparecen agujas muy finas color amarillo pálido útiles para su estudio por difracción de rayos x de composición [Ag(pyr₂C₃)(CH₃COO)]₂ (rdto. 10%).¹⁰⁴



Análisis elemental: Encontrado: C, 39.19; H, 4.21; N, 21.59 %. Calculado para C₁₃H₁₇AgN₆O₂: C 39.31; H 4.31; N 21.16 %. **Análisis termogravimétrico (TGA):** indica una relación M:L 1:1 (residuo Ag⁰ encontrado: 25.40; calculado: 27.2 %). **IR (cm⁻¹):** 3356sbr, 3260s, 2939m, 2878m, 1598vs, 1574vs, 1538vs, 1476m, 1452vs, 1419m, 1385w, 1360s, 1333s, 1264m, 1228w, 1182m, 1142m, 1079w, 1032w, 1012w, 994w, 799s, 666m, 645s, 520w, 475m.

No se ha procedido a una estudio sistemático con otros ligandos preparados y acetato de plata, debido a que el resultado de la reacción anterior condujo a un bajo rendimiento y a una estructura cristalina típica de otros complejos con grupos carboxilato ya descritos en la bibliografía (véase a continuación). Se supone que, en este caso, es el carácter coordinante del anión el factor dominante, que provoca que siempre se obtenga el mismo sistema bis(carboxilato)diplata(I).

¹⁰⁴ También se observa la reducción masiva de Ag(I), oscureciéndose la reacción y no pudiéndose aislar más producto, lo que redunda en un rendimiento bajo.

5.3. Difracción de rayos X. Descripción de las estructuras

5.3.1. $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{NO}_3)_3]_2$

La estructura cristalina del complejo $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{NO}_3)_3]_2$ está formada por metalociclos de 24 miembros con una distancia $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ de 9.53 Å. En la estructura se distinguen dos tipos de cationes Ag(I) : la numerada como Ag(3) , conecta diferentes ligandos siendo la responsable de la formación del macrociclo, mientras que Ag(1) y Ag(2) conectan en forma de puente los anillos de pirimidina de un mismo ligando generando dos nuevos ciclos de 9 miembros entre la pirimidina intermedia y las dos laterales (Figura 71).

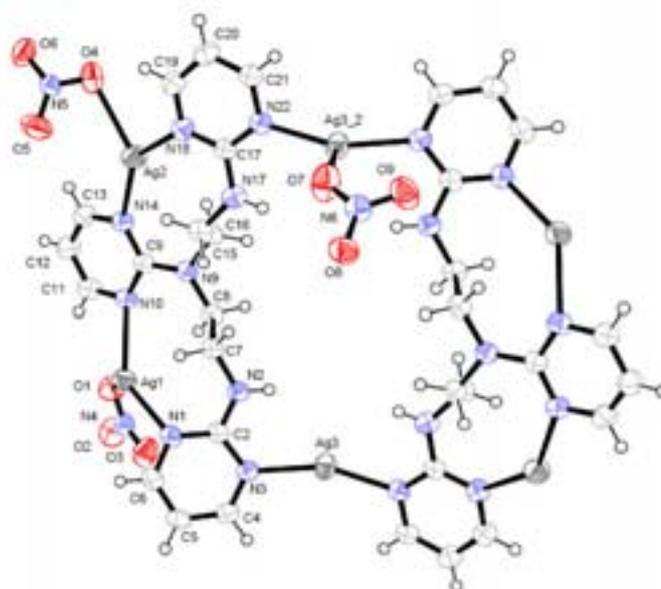


Figura 71. Representación ORTEP de la estructura básica del complejo $[\text{Ag}_3\text{pyr}_3\text{C}_{2.2}(\text{NO}_3)_3]_2$.

Los iones Ag(I) presentan una coordinación prácticamente lineal con los N pirimidínicos, interaccionando a mayor distancia con aniones nitrato presentes. En la Tabla 10 se recogen los valores de las distancias y ángulos de enlace encontrados, todos ellos comparables a valores presentes en la bibliografía. La pérdida de linealidad del enlace Ag-N-Ag se atribuye a la interacción con el anión nitrato, siendo la distorsión más acusada cuando más corta es la distancia Ag-N .^{73,105}

¹⁰⁵ Véase, por ejemplo: a) L. Han, B. Wu, Y. Xu, M. Wu, Y. Gong, B. Lou, B. Chen, M. Hong, *Inorg. Chim. Acta*, 358, (2005), 2005; b) H.-Y. Liu, H. Wu, J.-F. Ma, S.-Y. Song, J. Yang, Y.-Y. Liu, Z.-M. Su, *Inorg. Chem.*, 46, (2007), 7299.

El entorno de coordinación próximo de cada ión metálico se muestra en la Figura 72. Nótese que aparecen aniones nitrato de ciclos adyacentes (el símbolo # indica que se aplica una operación de simetría), lo que permite las interacciones entre ellos y el crecimiento de la estructura tridimensional.¹⁰⁶

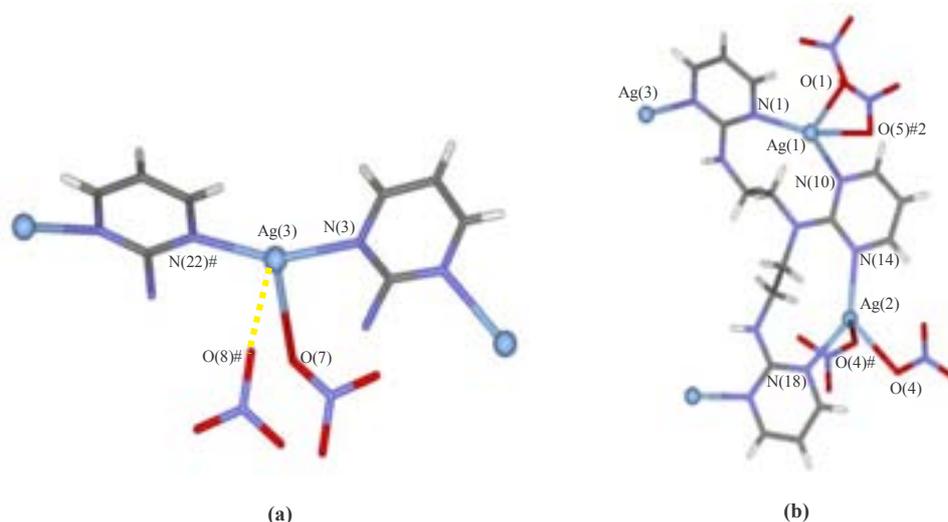


Figura 72. Entornos de coordinación de Ag(3) (a), Ag(1) y Ag(2) (b) en el complejo.

Tabla 10. Selección de distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) para $[\text{Ag}_3\text{pyr}_3\text{C}_{2,2}(\text{NO}_3)_3]_2$

Ag(1)-N(1)	2.274(5)	Ag(1)-O(1)	2.462(6)
Ag(1)-N(10)	2.390(5)	Ag(1)-O(5)#2	2.597(7)
Ag(2)-N(14)	2.268(5)	Ag(2)-O(4)	2.506(6)
Ag(2)-N(18)	2.317(6)	Ag(2)-O(4)#2	2.637(6)
Ag(3)-N(3)	2.184(6)	Ag(3)-O(7)	2.664(6)
Ag(3)-N(22)#1	2.192(5)	Ag(3)-O(8)#3	2.79
N(1)-Ag(1)-N(10)	139.31(19)	N(1)-Ag(1)-O(1)	115.98(19)
		N(10)-Ag(1)-O(1)	83.70(19)
N(14)-Ag(2)-N(18)	140.66(19)	N(14)-Ag(2)-O(4)	129.40(18)
		N(18)-Ag(2)-O(4)	89.92(18)
N(3)-Ag(3)-N(22)#1	156.93(18)	N(3)-Ag(3)-O(7)	94.8
		N(22')-Ag(3)-O(7)	102.4

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

#1 $-x, -y, -z+1$; #2 $-x+1, -y+1, -z+2$; #3 $-x+1, y, z$

¹⁰⁶ En la bibliografía, es habitual referirse a la coordinación con los N del ligando y posteriormente comentar las interacciones débiles adicionales que pueden completar el entorno de coordinación del ión metálico, como son $\text{Ag}\cdots\text{anión}$, $\text{Ag}\cdots\pi$, $\text{Ag}\cdots\text{C}$, etc.

En la figura 73, se han coloreado las dos moléculas de ligando $\text{pyr}_3\text{C}_{2.2}$ constituyentes del metalociclo para observar con más claridad su conformación en el complejo. También se aprecia la distorsión de la linealidad del enlace N-Ag-N, generada por las interacciones adicionales con los aniones nitrato, responsable de que el ciclo central no sea totalmente plano. Fuera del ciclo, posicionados por encima y por debajo, se encuentran los anillos de pirimidina centrales de cada ligando.

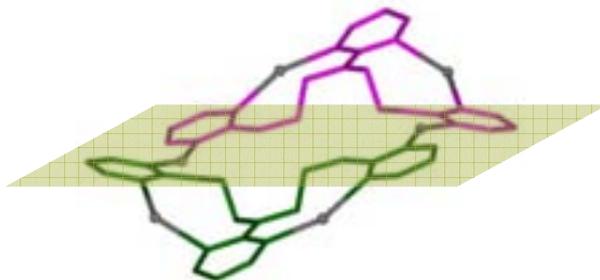


Figura 73. Conformación del ligando en el macrociclo.

Los diferentes ciclos se ensamblan entre sí a lo largo de la estructura cristalina gracias a las interacciones $\text{Ag}\cdots\text{NO}_3^-$ que interconectan los iones $\text{Ag}(1)$ y $\text{Ag}(2)$ de dos ciclos adyacentes actuando de puente, formando así cadenas infinitas (Figura 74).

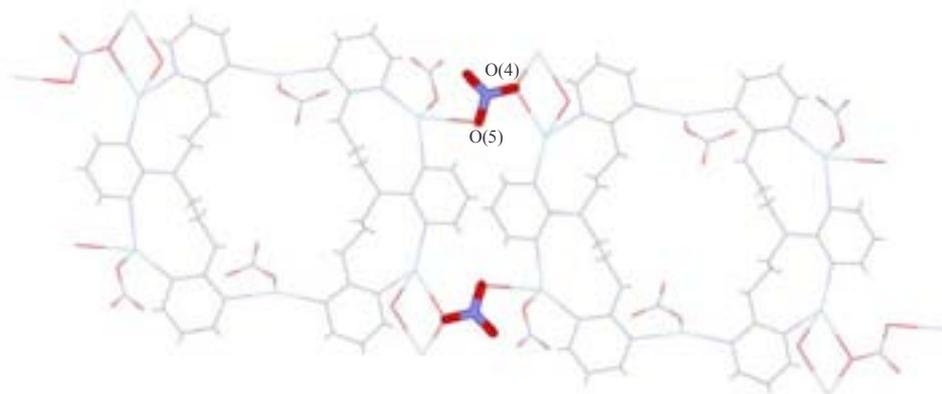


Figura 74. Asociación de ciclos mediante aniones NO_3^- puente.

Estas cadenas generan una estructura en capas gracias a la disposición de los aniones nitrato que interaccionan con $\text{Ag}(3)$ y que se disponen por encima y por debajo de cada ciclo, permitiendo mediante una interacción débil $\text{Ag}(3)\cdots\text{O}(8)\#3$ (ver entorno de coordinación $\text{Ag}(3)$) la unión de las mismas. El anión nitrato queda también fijado gracias los enlaces de hidrógeno que establece con los NH exocíclicos del ciclo que queda justo por encima y por debajo de éste (distancias $\text{N}(17)\text{-H}\cdots\text{O}(8)$ 2.03 Å; $\text{N}(2)\text{-H}\cdots\text{O}(8)$ 2.15 Å y ángulos de enlace $\text{N}(17)\text{-H-O}(8)$ 168.9°; $\text{N}(2)\text{-H-O}(8)$ 152.6°] (Figura 75).

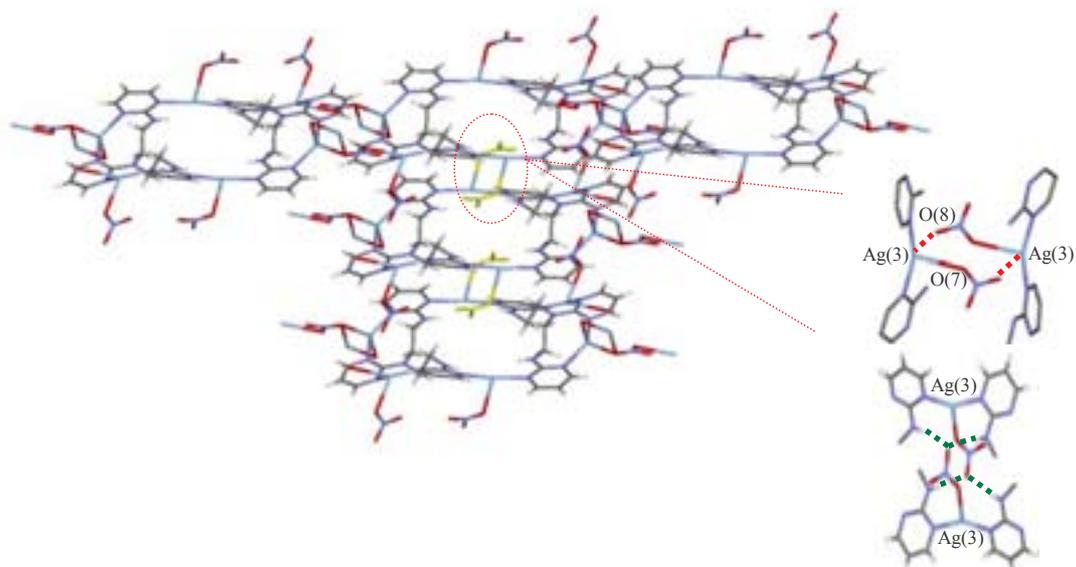


Figura 75. Formación de capas mediante aniones NO_3^- puente y unión de las mismas a través de interacciones $\text{Ag}\cdots\text{NO}_3^-$ (en rojo) y enlaces de hidrógeno (en verde).

Finalmente, una vista del empaquetamiento final de la estructura, se muestra en la Figura 76.

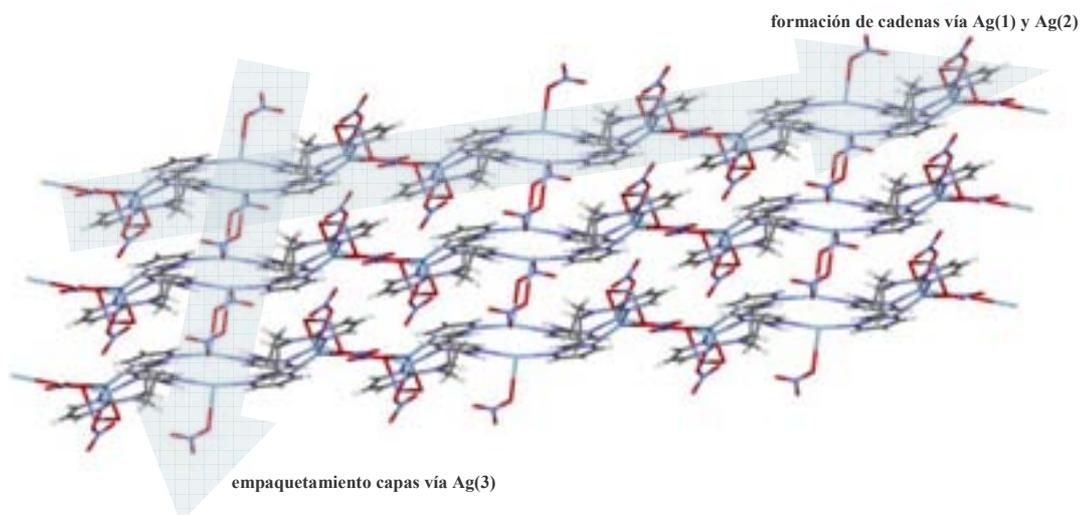


Figura 76. Estructura en el empaquetamiento final del complejo $[\text{Ag}_3\text{pyr}_3\text{C}_{2,2}(\text{NO}_3)_3]_2$.

5.3.2. $[\text{Ag}_2\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}(\text{NO}_3)_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Como en todos los complejos sintetizados con AgNO_3 , la unidad básica estructural está formada por metalociclos, aunque en este caso se forma con un único ligando que se pliega sobre sí mismo, actuando los iones $\text{Ag}(\text{I})$ de “grapas o pinzas”, formando estructuras tipo LAg_2^{2+} . Como se puede ver en la Figura 77, se forman dos ciclos: uno de mayor tamaño con 17 miembros y otro más pequeño de 9 miembros. Los dos anillos de pirimidina de los extremos en el ligando, unidos a través de $\text{Ag}(\text{I})$, se disponen en un ángulo de unos 56° , mientras que los centrales, unidos a través de $\text{Ag}(\text{II})$, se encuentran a 22° . En este caso sólo uno de los átomos de nitrógeno del anillo de pirimidina participa en la coordinación al ión metálico, quedando el otro N pirimidínico disponible para la formación de enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua presentes en la estructura.

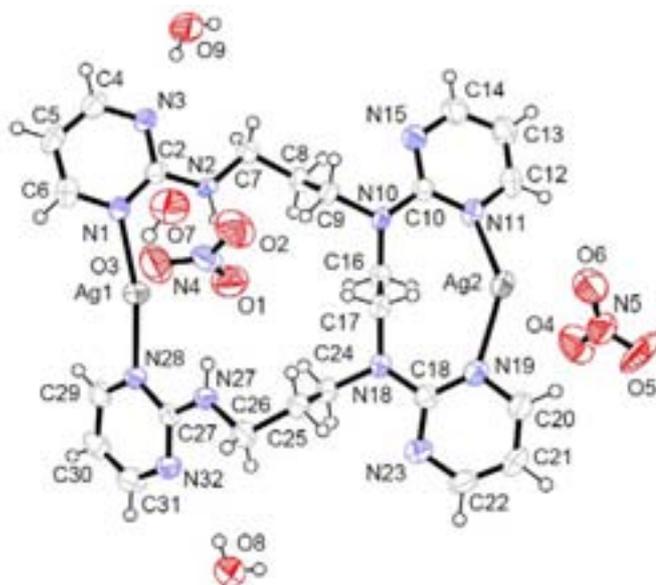


Figura 77. Representación ORTEP del complejo $[\text{Ag}_2\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}(\text{NO}_3)_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Tabla 11. Selección de distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace ($^\circ$) para $[\text{Ag}_2\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}(\text{NO}_3)_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Ag(1)-N(1)	2.158(4)	Ag(2)-N(11)	2.272(4)
Ag(1)-N(28)	2.150(4)	Ag(2)-N(19)	2.287(4)
Ag(1)-O(3)*	2.97	Ag(2)-O(6)	2.477(5)
Ag(1)⋯O(4)#1*	3.07	Ag(2)-O(5)	2.60
N(28)-Ag(1)-N(1)	162.61(14)	N(11)-Ag(2)-N(19)	140.2(16)
N(28)-Ag(1)-O(3)	115.3	N(1)-Ag(1)-O(3)	79.3
N(11)-Ag(2)-O(6)	94.1(2)	N(19)-Ag(2)-O(6)	109.42(16)

Operación de simetría realizada para generar átomos equivalentes:

#1 -x+1, -y+1, -z+1

Existen también, en este caso, dos tipos de cationes Ag(I). El entorno coordinación Ag(1) es lineal ligeramente distorsionado con un ángulo de enlace menor $[N(28)-Ag(1)-N(1) = 162.61(14)^\circ]$ debido a la interacción muy débil con dos aniones nitrato (estas distancias $Ag(1)-O(3) = 2.97 \text{ \AA}$ y $Ag(1)-O(4)\# = 3.07 \text{ \AA}$, aunque algo más largas de los habitual, se consideran interacciones débiles al estar por debajo de la suma de los radios de van der Waals de los dos átomos).^{83a} Por otra parte, Ag(2) presenta una disposición angular más significativa $[N(11)-Ag(2)-N(19) = 140.22(14)^\circ]$, lo que se traduce en distancias de enlace Ag-N ligeramente más largas a la vez que distancias Ag-O más cortas (Tabla 11). La interacción entre ciclos se produce de forma similar al complejo anterior: a través de los aniones nitrato puente generando “dímeros”.

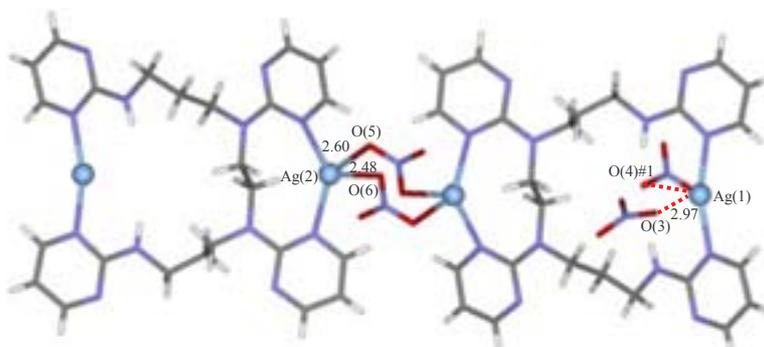


Figura 78. Entorno de coordinación de Ag(1) y Ag(2) en el complejo.

Este “par de ciclos” se asocian entre sí a través de apilamiento o *stacking* entre los anillos de pirimidina (distancia $C(27)\cdots C(29) 3.38 \text{ \AA}$).

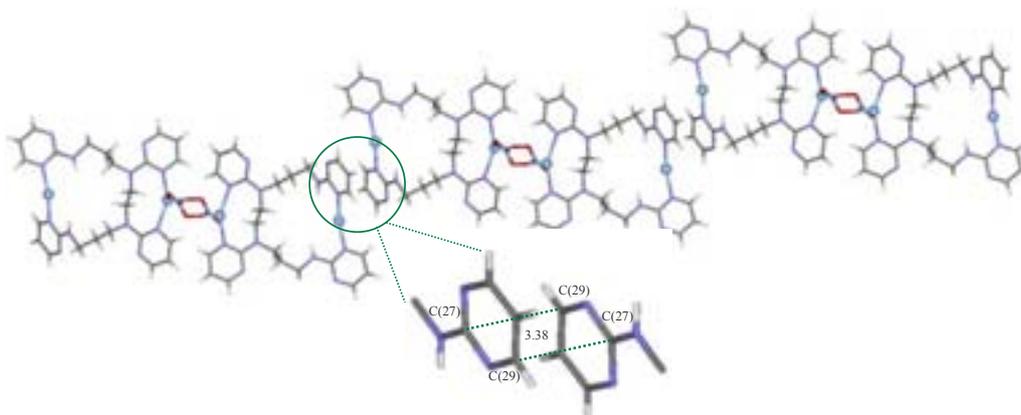


Figura 79. Asociación de ciclos mediante NO_3^- puente formando dímeros, que a su vez interaccionan a través de los anillos de pirimidina.

Las moléculas de agua presentes en la estructura se encuentran formando enlaces de hidrógeno con el N pirimidínico que no se coordina al ión Ag(I), así como

con aniones nitrato y con otras moléculas de agua, participando en el empaquetamiento final de la estructura (Tabla 12).

Tabla 12. Distancias y ángulos de enlace para los enlaces de hidrógeno presentes.

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H...O(1)	2.609	3.288	136.70
N(2)-H...O(4)#1	2.489	3.243	146.79
N(27)-H...O(1)	2.160	3.003	166.42
OW(8)-H(81)...N(32)	2.286	3.052	158.90
OW(8)-H(82)...OW(7)#3	2.104	2.903	173.57
OW(9)-H(91)...N(3)	2.084	2.882	173.57
OW(9)-H(92)...O(2)#1	2.235	2.983	156.56
OW(7)-H(72)...O(2)	2.151	2.934	163.27
OW(7)-H(71)...N(23)#4	2.378	3.173	171.97

Operaciones de simetría realizadas para generar átomos equivalentes:
 #1 -x+1, -y+1, -z+1; #3 -x+1, -y+2, -z; #4 -x+1, -y+1, -z

En la siguiente figura se muestra cómo se asocian los ciclos de dos en dos, interaccionando a la vez entre ellos formando cadenas (Figura 80 a). Las capas se van formando gracias a las interacciones adicionales ya comentadas que generan las moléculas de agua y los aniones nitrato presentes en la estructura (Figura 80b).

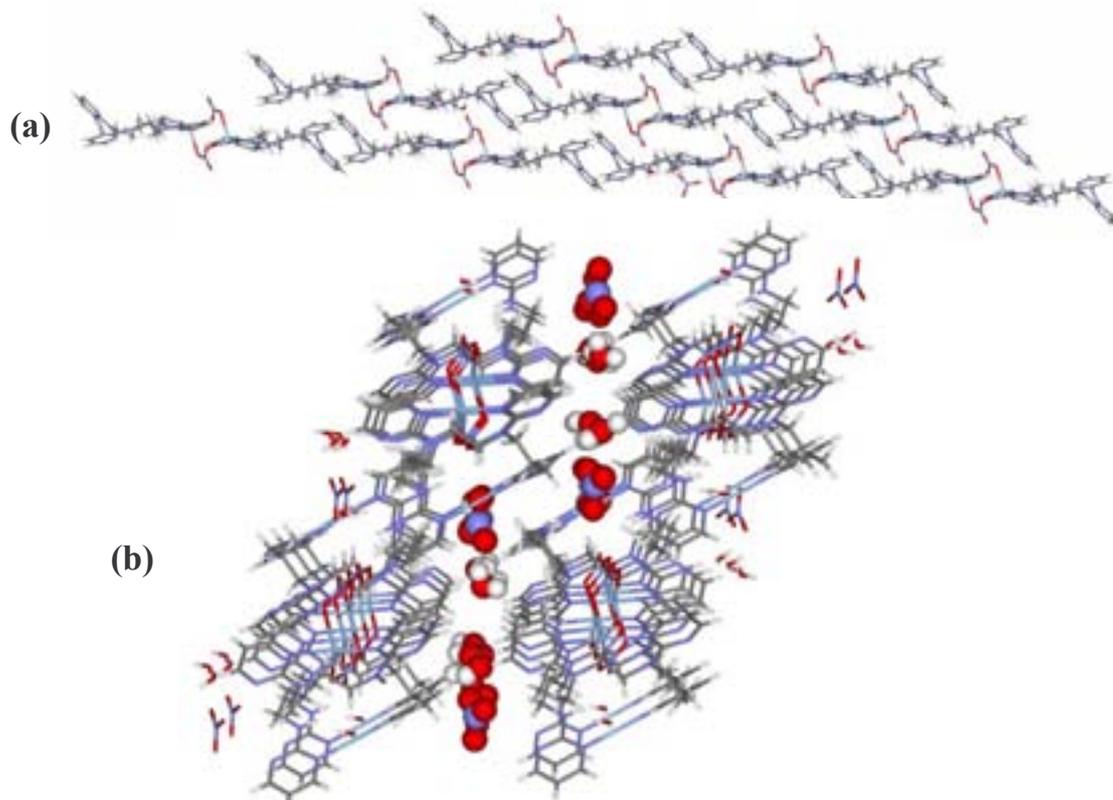


Figura 80. (a) Formación de capas superpuestas mediante las interacciones entre ciclos anteriormente mencionadas (se omiten los aniones nitrato y moléculas de agua); (b) Visión de las moléculas de agua y aniones nitrato que se sitúan entre las distintas capas, permitiendo la formación de enlaces de hidrógeno.

5.3.3. $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)][\text{BF}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$

En el caso de los complejos formados con AgBF_4 se obtienen, en general, estructuras poliméricas formadas por cadenas monodimensionales del tipo $(\text{LAg}^+)_n$, como es el caso de este complejo aislado con el ligando pyr_2C_2 (Figura 81).

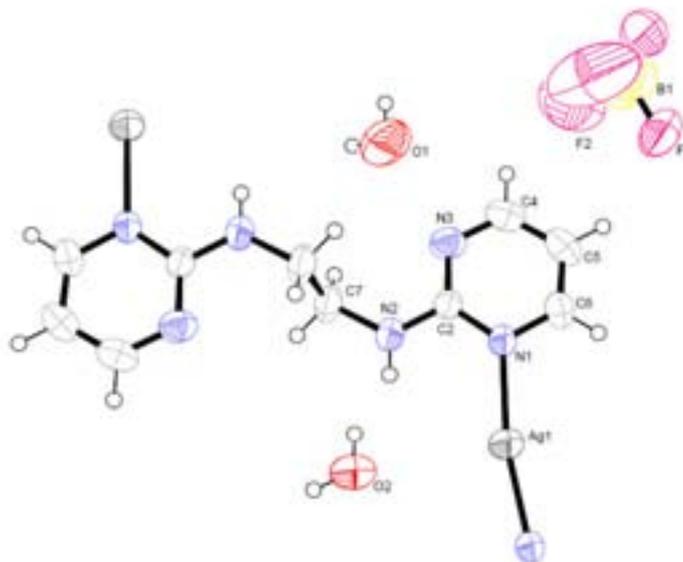


Figura 81. Representación ORTEP del complejo $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)][\text{BF}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$.

En la estructura, la cadena polimérica formada se dispone en *zig-zag* donde los iones $\text{Ag}(\text{I})$ se encuentran alternados entre sí en dos planos diferentes (Figura 82). Los átomos de hidrógeno unidos a los nitrógenos exocíclicos se sitúan de forma antiparalela, es decir, hacia lados contrarios de la estructura del ligando, mientras que los aniones tetrafluoroborato se colocan por encima y debajo de las hendiduras que se van generando. Como puede verse en la Figura 82, la cadena polimérica se distribuye prácticamente, en un único plano.

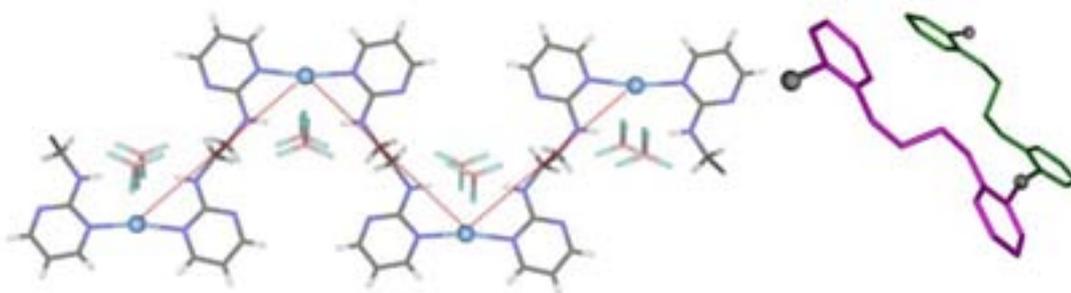


Figura 82. Diferentes vistas de la cadena polimérica 1D formada en el complejo $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)][\text{BF}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$. Se omiten las moléculas de agua para mayor claridad.

De manera análoga a los complejos formados con AgNO_3 , la coordinación con el N pirimidínico es prácticamente lineal, situándose a mayor distancia aniones tetrafluoroborato y moléculas de agua¹⁰⁷ (índice de coordinación 2 + 4). Nuevamente, las distancias Ag-N, Ag-F y los ángulos de enlace N-Ag-N son los esperados para este tipo de complejos (véase Figura 83 y Tabla 13).^{83b,108,109}

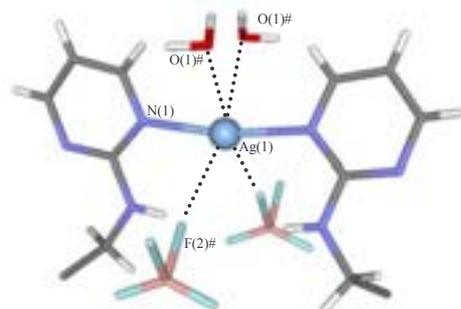


Figura 83. Entorno de coordinación del ión Ag(I), considerando las moléculas de agua con una mayor probabilidad de ocupación.

Tabla 13. Selección de distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) para $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)][\text{BF}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$

Ag(1)-N(1)	2.141(3)
Ag(1)-F(2)#2	3.05
Ag(1)-F(2)#3	3.05
Ag(1)-O(1)#2	3.17
Ag(1)-O(1)#3	3.17
N(1)-Ag(1)-N(1)#1	169.21(12)
C(6)-N(1)-Ag(1)	117.2(2)
C(2)-N(1)-Ag(1)	126.29(18)

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:
 #1 $-x, y, -z+1/2$; #2 $x-1/2, -y+1/2, z-1/2$; #3 $-x+1/2, -y+1/2, -z+1$

Las moléculas de H_2O de menor ocupación (O(2)),¹⁰⁷ se encuentran entre los NH exocíclicos estableciendo enlaces de hidrógeno, fijando la estructura en zig-zag de la cadena polimérica. Además existen interacciones O-H \cdots F entre las moléculas de agua y aniones tetrafluoroborato (Tabla 14).

¹⁰⁷ En la estructura, por cada molécula de ligando pyr_2C_2 corresponden 2 moléculas de agua, que presentan cierto desorden, pudiendo ocupar dos posiciones: $\text{H}_2\text{O}(1)$ con un 60% y $\text{H}_2\text{O}(2)$ con un 40% de ocupación respectivamente. Para el estudio del entorno de coordinación del ión metálico se consideran las aguas de mayor ocupación O(1). O(2) se encuentra a una distancia algo superior, 3.191 Å).

¹⁰⁸ Véase, por ejemplo: a) F. Haftbaradaran, N.D. Draper, D.B. Leznoff, V.E. Williams, *Dalton Trans.*, (2003), 2105; b) En la estructura cristalina de AgBF_4 , las distancias Ag-F están comprendidas entre 2.58 y 2.95 Å. Véase ref: E. Goreschnik, Z. Mazej, *Solid State Sciences*, 7, (2005), 1225; c) La suma de los radios de van der Waals para Ag y F es de 3.2 Å (ref. 83a)

¹⁰⁹ Nótese, que la interacción Ag \cdots F es algo más débil con respecto a la interacción Ag \cdots ONO $_2^-$, lo que está de acuerdo con la mayor capacidad coordinante del anión nitrato.

Tabla 14. Distancias y ángulos de enlace para los enlaces de hidrógeno presentes.

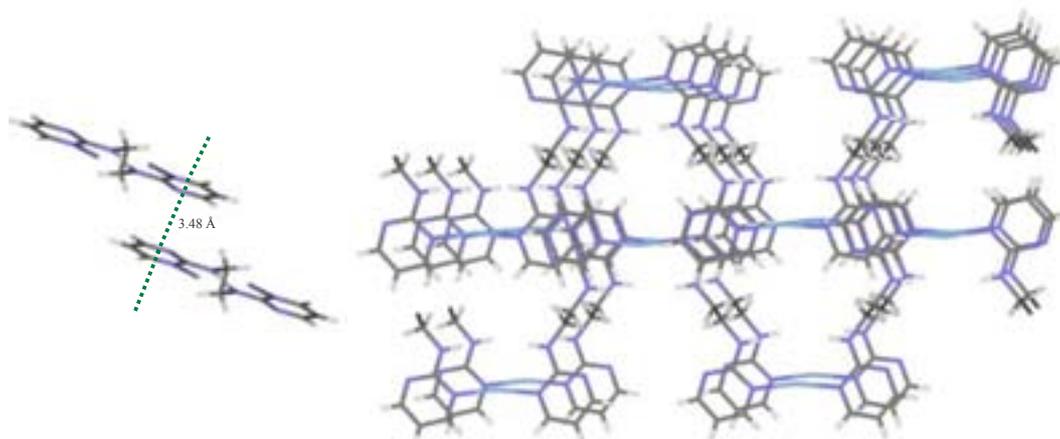
D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H...O(2)	2.14	2.935(11)	153.2
N(2)-H...O(2)#1	2.15	2.906(14)	146.79
O(2)-H(21)...F(1)#7	2.37(8)	2.86(2)	115(6)
O(1)-H(11)...F(1)#4	2.36(3)	3.141(10)	144(5)
O(1)-H(11)...F(1)#5	2.51(3)	3.377(10)	160(5)
O(2)-H(21)...O(1)#6	1.62(4)	2.475(17)	158(10)

Operaciones de simetría realizadas para generar átomos equivalentes:

#1 $-x, y, -z+1/2$; #4 $x+1/2, y+1/2, z$; #5 $-x+1/2, y+1/2, -z+3/2$;

#6 $x, -y+1, z-1/2$; #7 $-x+1/2, -y+1/2, -z+1$

Asimismo, existe una interacción por apilamiento o *stacking* entre los anillos de pirimidina, a lo largo de toda la estructura [distancia entre centroides 3.48 Å], como puede verse en la Figura 84.


Figura 84. Vista de la interacción de *stacking* entre los anillos de pirimidina.

En el empaquetamiento, las cadenas poliméricas se disponen formando láminas paralelas. En la Figura 85(a) se han eliminado láminas, para observar mejor las interacciones $\text{Ag}\cdots\text{BF}_4^-$ (Ag-F 3.05 Å) que se reproducen a lo largo de toda la estructura. Estas capas eliminadas, permiten la interacción por apilamiento entre anillos de pirimidina (Figura 84 anterior). La Figura 85(b) muestra como la superposición de las láminas paralelas dejan huecos entre los cuales se sitúan los aniones tetrafluoroborato y las moléculas de agua.

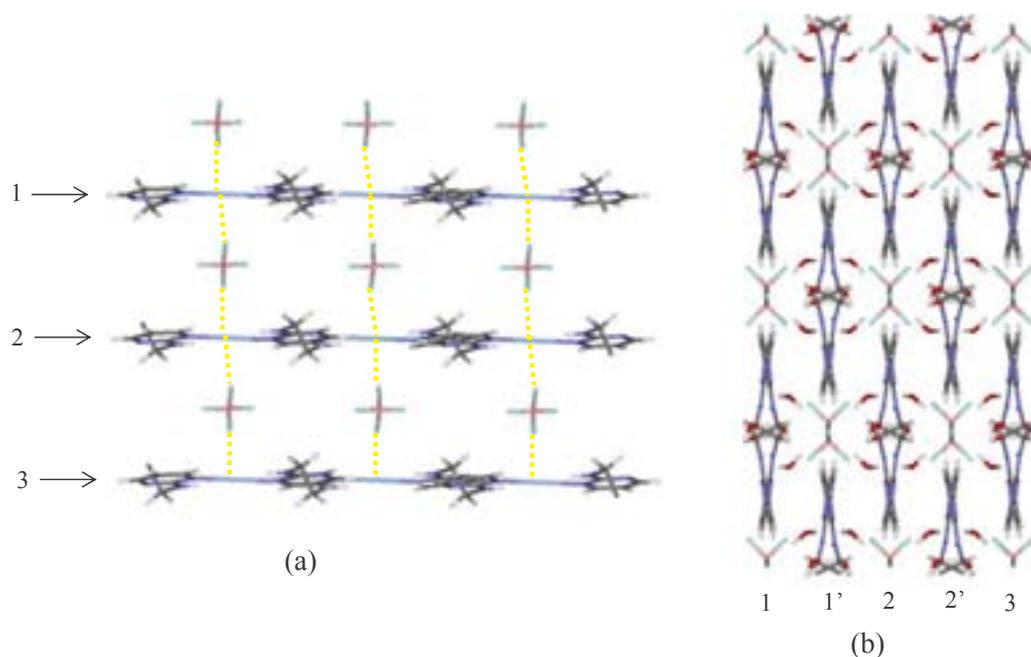


Figura 85. (a) Interacción entre láminas en la estructura y empaquetamiento formando capas; (b) visión del empaquetamiento de la estructura según el eje c.

5.3.4. $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)][\text{BF}_4]\}_n$

La estructura del complejo $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)][\text{BF}_4]\}_n$, al igual que en el caso anterior, está formada por cadenas poliméricas monodimensionales $(\text{LAg}^+)_n$ dispuestas en zig-zag, quedando todos los iones $\text{Ag}(\text{I})$ en el centro de las cadenas (Figura 86).

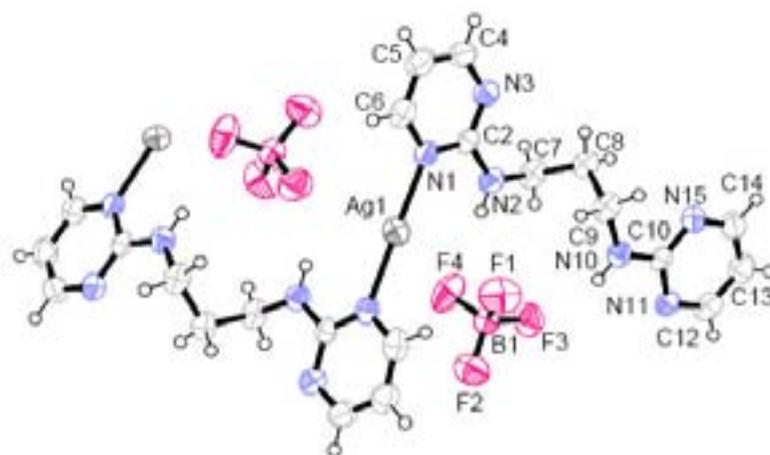


Figura 86. Representación ORTEP del complejo $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)][\text{BF}_4]\}_n$.

Con respecto a la conformación de los anillos de pirimidina en el complejo, los unidos a través del ión metálico presentan una disposición prácticamente ortogonal (105° aprox.) entre ellos, mientras que los que pertenecen a un mismo

ligando se disponen a 55° aproximadamente (Figura 87). En este caso, los átomos de hidrógeno unidos a los nitrógenos exocíclicos presentan una disposición paralela dentro de un mismo ligando. También, a diferencia del complejo anterior, donde la cadena se dispone prácticamente en un único plano, en $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)][\text{BF}_4]\}_n$ se forman planos prácticamente perpendiculares entre ellos.

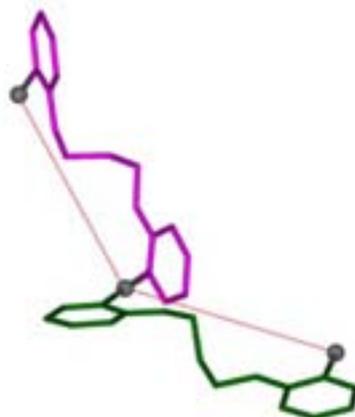


Figura 87. Imagen de la disposición de la cadena 1D en la estructura del complejo $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)][\text{BF}_4]\}_n$.

Tabla 15. Selección de distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace ($^\circ$) para $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)][\text{BF}_4]\}_n$

Ag(1)-N(1)	2.126(4)	N(1)-Ag(1)-N(11)#1	178.91(13)
Ag(1)-N(11)#1	2.136(4)	C(6)-N(1)-Ag(1)	119.5(3)
Ag(1)-F(3)#3	2.84	C(2)-N(1)-Ag(1)	123.8(3)
Ag(1)-F(1)	3.18	C(12)-N(11)-Ag(1)#2	116.9(3)
Ag(1)-F(4)	3.22		
Ag(1)-F(4)#4	2.86		

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:
 #1 $-x, y+1/2, -z+1/2$; #2 $-x, y-1/2, -z+1/2$; #3 $x-2, y+1/2, -z+1/2$; #4 $x+1, y, z$

El ión Ag(I) presenta la típica coordinación lineal con dos pirimidinas de ligandos diferentes (Tabla 15), coordinándose únicamente a un N de cada anillo de pirimidina. En el entorno próximo, se sitúan tres aniones tetrafluoroborato, que se disponen entre las distintas cadenas, favoreciendo así la interacción entre ellas (Figura 88).

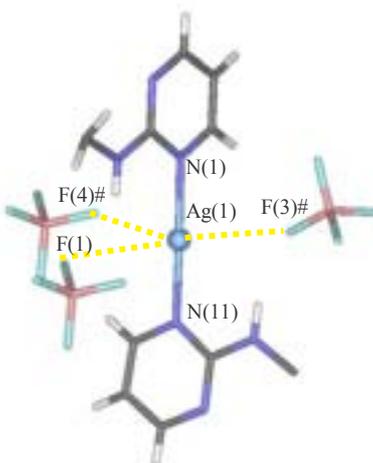


Figura 88. Entorno de coordinación del ión metálico. Distancias y ángulos de enlace en Tabla 14.¹¹⁰

Como puede verse en la Figura 89, los aniones BF_4^- quedan insertados entre dos iones Ag(I) , estableciendo también enlaces de hidrógeno con los N-H exocíclicos [$\text{F(4)} \cdots \text{H-N(2)} = 2.50 \text{ \AA}$; $\text{F(1)} \cdots \text{H-N(2)} = 2.36 \text{ \AA}$ y $\text{F(3)} \cdots \text{H-N(10)} = 2.28 \text{ \AA}$; ángulos de enlace aprox. 150°]

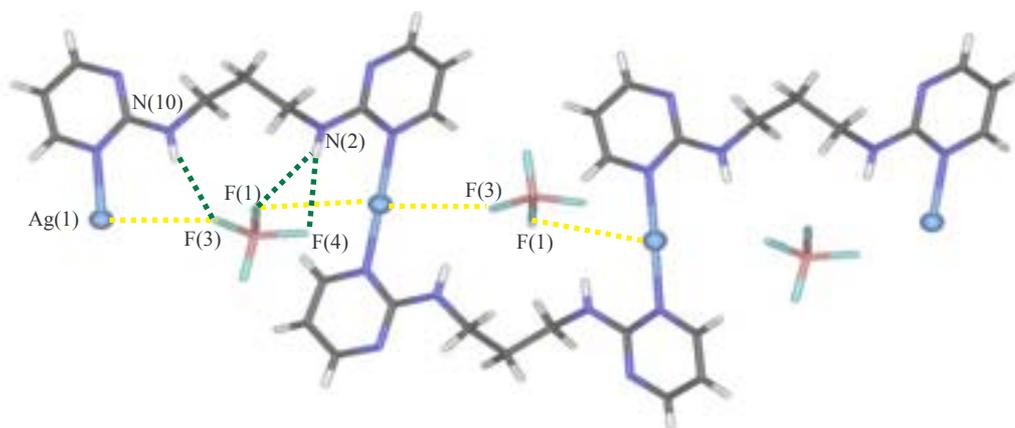


Figura 89. Detalle de las interacciones que establece el anión tetrafluoroborato: $\text{Ag} \cdots \text{F}$ y $\text{N-H} \cdots \text{F}$.

En la superposición de las cadenas en la estructura cristalina se observa una interacción entre los aniones tetrafluoroborato de las distintas capas a lo largo de toda la estructura [$\text{F(1)} \cdots \text{B(1)\#4} = 3.45 \text{ \AA}$] (Figura 90 (a)). Una visión del empaquetamiento final a través de eje b (Figura 90 (b)) muestra cómo los aniones BF_4^- quedan entre los huecos generados por cada cadena (se trata de la Figura (a) girada 90°).

¹¹⁰ Conviene mencionar que en el anión tetrafluoroborato donde se describe una interacción $\text{F(1)} \cdots \text{Ag(1)}$, se aprecia también una distancia $\text{F(4)} \cdots \text{Ag(1)}$ de 3.22 \AA que al estar en el límite de la suma de los radios de van der Waals (3.19 \AA)^{83a} se ha optado por no considerar como interacción.

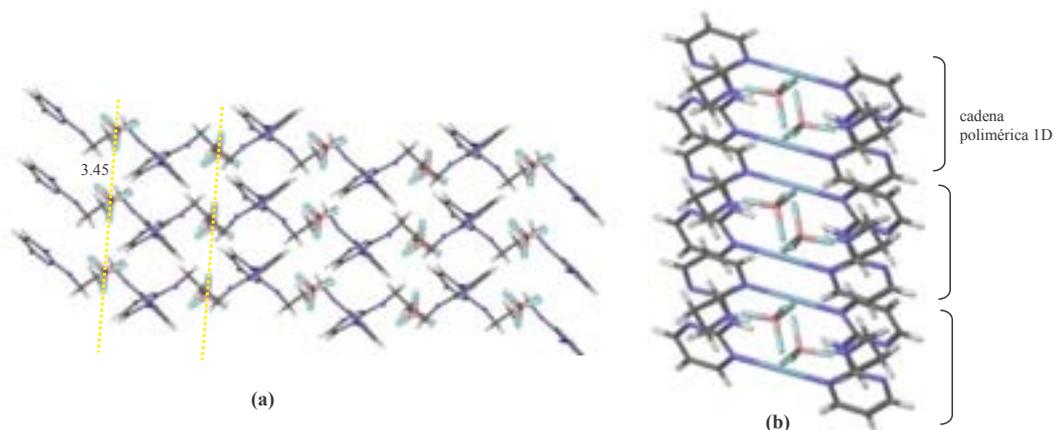


Figura 90. (a) Superposición de las cadenas 1D e interacciones entre los aniones tetrafluoroborato. (b) Empaquetamiento cristalino del complejo $\{[Ag(pyr_2C_3)][BF_4]\}_n$ a través del eje c.

5.3.5. $\{[Ag(pyr_2C_5)][BF_4] \cdot H_2O\}_n$

Al igual que en los complejos anteriores con $AgBF_4$, la estructura cristalina del complejo está formada por cadenas poliméricas $(LAg^+)_n$, adoptando también una forma en zig-zag. Tanto los anillos de pirimidina de un mismo ligando como los unidos a través del ión metálico, presentan una disposición prácticamente ortogonal entre ellos (100° y 102° respectivamente). No obstante, el mayor tamaño del espaciador permite la coplanaridad de los iones $Ag(I)$, cosa que no era posible en los dos complejos antes mencionados $\{[Ag(pyr_2C_2)][BF_4] \cdot 2H_2O\}_n$ y $\{[Ag(pyr_2C_3)][BF_4]\}_n$ (Figura 91).

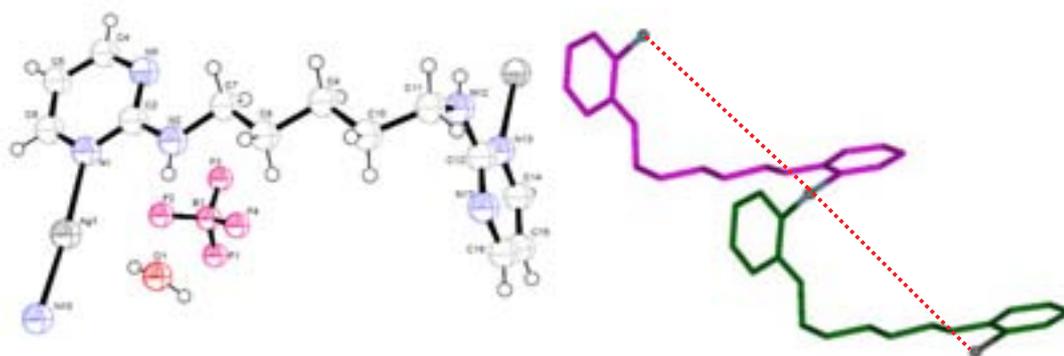


Figura 91. Representación ORTEP del complejo $\{[Ag(pyr_2C_5)][BF_4] \cdot H_2O\}_n$ y conformación de los ligandos en la cadena polimérica.

Asimismo, se mantiene la coordinación lineal de los dos anillos de pirimidina a la $Ag(I)$ (ángulo de enlace N-Ag-N 175°) juntamente con otras interacciones más débiles con una molécula de agua e iones tetrafluoroborato (Tabla 16). Además, existe también una interacción adicional débil con una pirimidina de otra cadena

adyacente [Ag(1)-N(17)#5 = 3.10 Å],¹¹¹ que también establece un enlace de hidrógeno débil con el NH exocíclico [N(2)-H···N(17) = 2.57 Å; N(2)-H-N(17) = 143.5°].

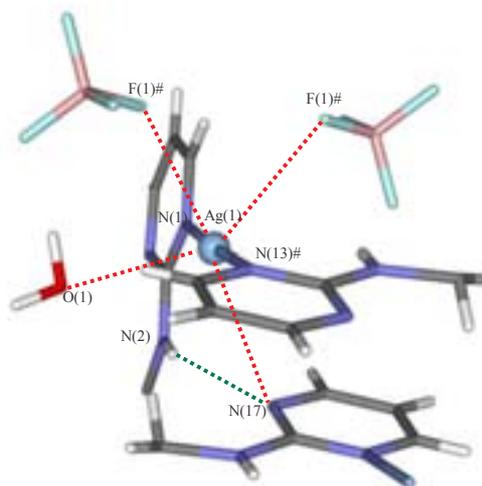


Figura 92. Entorno de coordinación del ión metálico Ag(I).

Tabla 16. Selección de distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) para

{[Ag(pyr₂C₅)] [BF₄]·H₂O}_n			
Ag(1)-N(1)	2.166(2)	N(1)-Ag(1)-N(13)#1	175.70(2)
Ag(1)-N(13)#1	2.167(19)	C(6)-N(1)-Ag(1)	117.07(17)
Ag(1)-F(1)#3	3.14	C(2)-N(1)-Ag(1)	126.29(17)
Ag(1)-F(1)#4	2.94	C(14)-N(13)-Ag(1)#2	117.33(16)
Ag(1)-N(17)#5	3.10	C(12)-N(13)-Ag(1)#2	125.27(15)
Ag(1)-O(1)	2.87		

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

#1 x-1,y-1,z-1 #2 x+1,y+1,z+1; #3 x,y,z-1; #4 -x,-y,1-z; #5 1-x,2-y,1-z

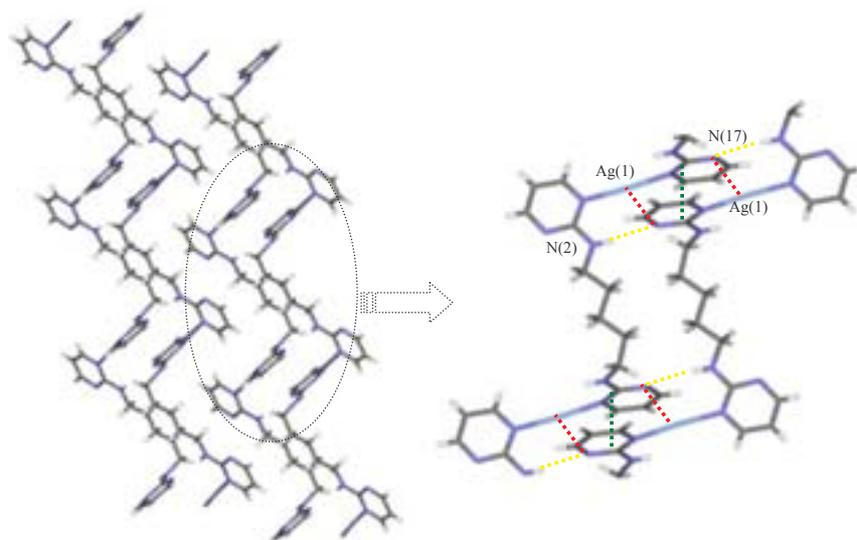
Las cadenas poliméricas 1D se asocian de dos en dos gracias a la interacciones Ag(1)···N(17) y N(2)-H···N(17) antes comentadas. En la Figura 93(a) también se observa una interacción parcial por apilamiento entre dos anillos de pirimidina [distancia C(12)···C(12) = 3.22 Å]. Una visión del empaquetamiento final de la estructura (se dibuja una celda de dimensión a= b= c= 2) a través del eje b se muestra en la Figura 93(b). Las moléculas de agua y aniones tetrafluoroborato quedan entre las agrupaciones de cadenas de dos en dos, formando enlaces de hidrógeno (Tabla 17).

¹¹¹ Esta interacción también aparece en el complejo [Ag(pyr₂C₂)(NO₃)]₂, ya descrito por el grupo (véase ref. 86).

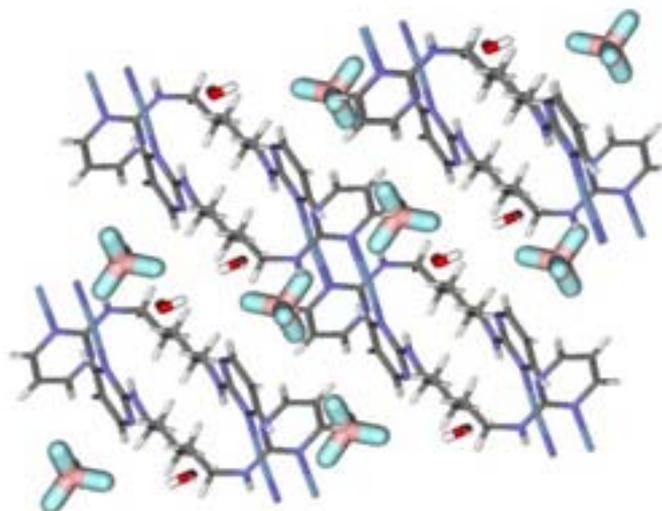
Tabla 17. Distancias y ángulos de enlace para los enlaces de hidrógeno presentes.

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(2)···N(17)#3	2.57	3.298	143.5
N(12)-H(12)···F(4)#4	2.25	3.007(4)	147.0
O(1)-H(20)···F(2)#5	2.07(3)	2.869(5)	146(4)

Operaciones de simetría realizadas para generar átomos equivalentes:
 #3 -x+1,-y+2,-z+1; #4 x+1,y+1,z; #5 -x,-y,-z+1



(a)



(b)

Figura 93. (a) Ampliación de dos cadenas contiguas para visualizar mejor las interacciones presentes: C(12)···C(12)# en verde, Ag(1)···N(17) en rojo y NH···N(17) en amarillo; (b) Visión global del empaquetamiento final del complejo.

5.3.6. $[\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{BF}_4)]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Éste es el único complejo con tetrafluoroborato de plata que conduce a metalociclos $(\text{L}_2\text{Ag}_2)^{2+}$ de 24 miembros en lugar de cadenas poliméricas monodimensionales. Sin embargo, el metalociclo formado no es equivalente al del complejo análogo con AgNO_3 , $[\text{Ag}_3\text{pyr}_3\text{C}_{2.2}(\text{NO}_3)_3]_2$, ya que varía la proporción M:L presente así como el tipo de interacciones presentes en la estructura debido a la existencia de moléculas de agua y a las diferentes características diferenciales del contraión presente (Figura 94).

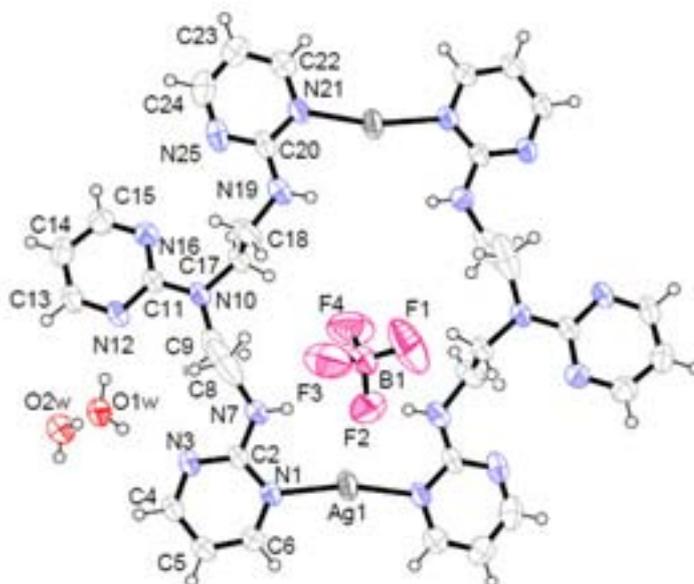


Figura 94. Representación ORTEP para el complejo $[\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{BF}_4)]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Tabla 18. Selección de distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) para $[\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{BF}_4)]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Ag(1)-N(1)	2.144(2)	N(21)#1-Ag(1)-N(1)	166.03(9)
Ag(1)-N(21)#1	2.137(2)	C(6)-N(1)-Ag(1)	117.7(2)
Ag(1)-F(2)	3.05	C(2)-N(1)-Ag(1)	126.01(19)
Ag(1)-O(2W)#3	3.11	C(22)-N(21)-Ag(1)#1	116.7(2)
		C(20)-N(21)-Ag(1)#1	127.0(2)

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

#1 $-x+1, -y, -z+1$; #2 $x, y+1, z$; #3 $-x+1, -y+1, -z+1$

Las distancias de enlace Ag-N son algo más cortas que en el complejo $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{NO}_3)_3]_2$, $[\text{Ag}(1)-\text{N}(1) = 2.144(2) \text{ \AA}$ frente a $2.274(5) \text{ \AA}$], así como un ángulo de enlace más próximo a la linealidad $[\text{N}(21)\#1-\text{Ag}(1)-\text{N}(1) = 166.03(9)^\circ$ respecto a $139.31(19)^\circ$], lo que estaría de acuerdo con el menor poder coordinante de este anión.¹⁰⁵

Los anillos de pirimidina unidos a través del ión metálico se encuentran prácticamente en el mismo plano (aprox. 8°), conformación muy similar al complejo análogo con AgNO_3 $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{NO}_3)_3]_2$ aunque en este caso los aniones BF_4^- interaccionan de forma más débil con la Ag(I) . Los aniones tetrafluoroborato se posicionan encima y debajo de cada unidad cíclica $[\text{Ag(1)-F(2)} = 3.05 \text{ \AA}]$ (Figura 95).

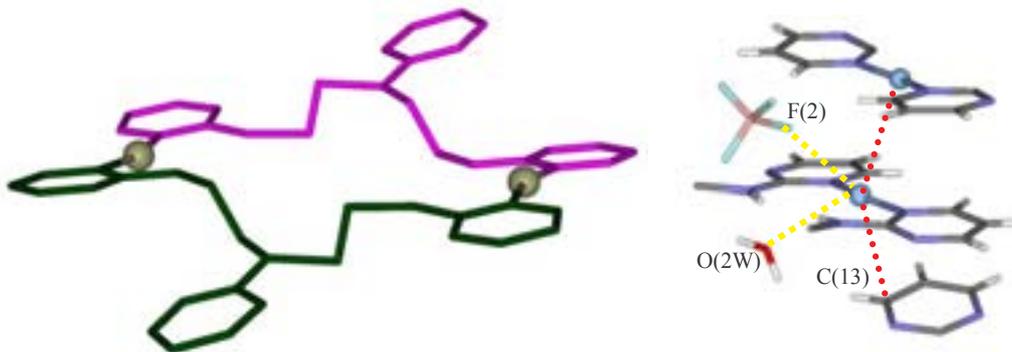


Figura 95. A la izquierda, conformación de los ligandos en el ciclo (se omiten los átomos de hidrógeno para mayor claridad). A la derecha, entorno próximo al ión Ag(I) en el complejo (se observan interacciones $\text{Ag}\cdots\text{BF}_4^-$, $\text{Ag}\cdots\text{OH}_2$, $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ y $\text{Ag}\cdots\text{C}$).

El entorno de coordinación de los iones Ag(1) es lineal a través de dos nitrógenos pirimidínicos de dos ligandos distintos. Al igual que en casos anteriores también interacciona, a mayor distancia, con un anión tetrafluoroborato $[\text{Ag(1)-F(2)} = 3.05 \text{ \AA}]$ y una molécula de agua de un ciclo adyacente $[\text{Ag(1)-O(2W)\#3} = 3.11 \text{ \AA}]$. En esta estructura, la distancia $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ encontrada entre unidades complejas adyacentes es de 3.39 \AA , lo que sugiere algún tipo de interacción, ya que se considera indicativo de la existencia de una interacción débil $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ si la distancia es igual o ligeramente más corta que la suma de los radios de van der Waals de dos átomos de Ag , 3.44 \AA .⁸³ Además puede apreciarse una interacción $\text{Ag(1)-C(13)\#3} = 3.19 \text{ \AA}$ de un ciclo adyacente, que también está por debajo de la suma de los radios de van der Waals (3.49 \AA), aunque es algo superior a los valores observados para las interacciones $\text{Ag-C}(\pi)$ entre $2.47\text{-}2.80 \text{ \AA}$ (Figura 96).¹¹²

¹¹² Y.-B. Dong, Y. Geng, J.-P. Ma, R.-Q. Huang, *Inorg. Chem.*, 44, (2005), 1693.

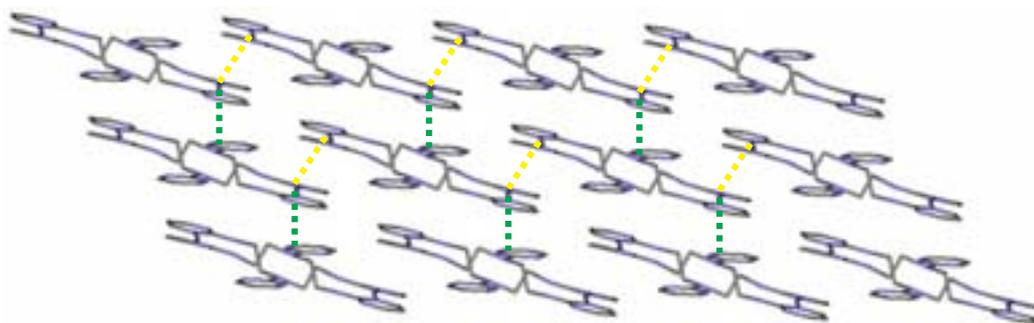


Figura 96. Formación de capas que interaccionan entre sí mediante interacciones $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ (líneas punteadas amarillas) y $\text{Ag}\cdots\text{C}$ (líneas punteadas verdes).

Las moléculas de agua presentes en la estructura se encuentran formando enlaces de hidrógeno (Tabla 19) participando en la cohesión de la estructura tridimensional final.

Tabla 19. Enlaces de hidrógeno presentes en el complejo $[\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2,2})(\text{BF}_4)]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

D-H \cdots A	d(H \cdots A)	d(D \cdots A)	$\angle(\text{DHA})$
O(1W)-H(10) \cdots N(3)	2.05(4)	2.863	149(6)
O(1W)-H(11) \cdots N(12)	1.88(2)	2.794(4)	172(2)
O(2W)-H(21) \cdots O(1W)	1.91(2)	2.775(6)	167(4)
N(19)-H(19) \cdots O(2W)#4	2.13	2.931(5)	154.7
N(7)-H(17) \cdots O(2W)#2	2.22	2.980(6)	147.8
O(2W)-H(20) \cdots F(4)#5	2.23(3)	2.970(5)	143(4)

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:
 #2 $x, y+1, z$; #4 $-x+2, -y-1, -z+1$; #5 $x, y-1, z$

La interacción entre ciclos adyacentes se produce a través una interacción de *stacking* entre los anillos de pirimidina centrales de dos ciclos formando capas paralelas entre sí [distancia entre centroides: 3.44 Å], donde los aniones tetrafluoroborato se sitúan entre las capas generando interacciones débiles C-H \cdots F y O-H \cdots F (distancias comprendidas entre 2.23 - 2.58 y 2.23 - 2.5 Å respectivamente).¹¹³

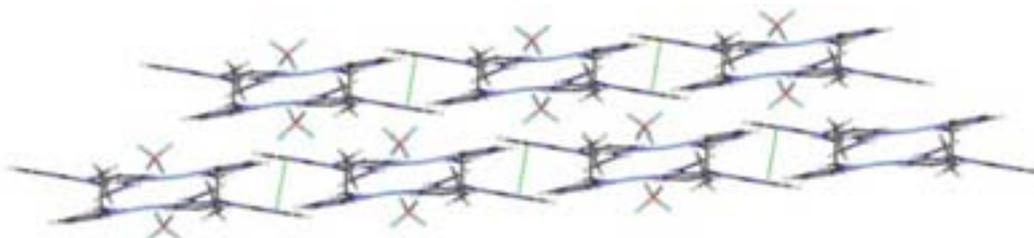


Figura 97. Formación de estructura en capas, donde se observan interacciones π - π entre los anillos de pirimidina. Los aniones BF_4^- quedan entre las capas (se omiten las moléculas de agua para mayor claridad).

¹¹³ D.L. Reger, R.F. Semeniuc, V. Rassolov, M. D. Smith, *Inorg. Chem.*, 43, (2004), 537.

5.3.7. {[Ag(H-pyr₄C_{3.2.3})] [BF₄]₂·2H₂O}_n

Esta estructura presenta, como en la mayoría de los complejos con BF₄⁻, una estructura polimérica constituida por cadenas monodimensionales (LAg)_n en zig-zag. No obstante, posee una característica propia, ya que se observa la existencia de un nitrógeno protonado compartido entre las pirimidinas centrales que establece un enlace de hidrógeno simétrico con el nitrógeno de la otra pirimidina central del ligando [N(13)-H(13)⋯N(13)#1 = 1.376 Å; N(13)-H(13)-N(13)#1 = 168.14°].

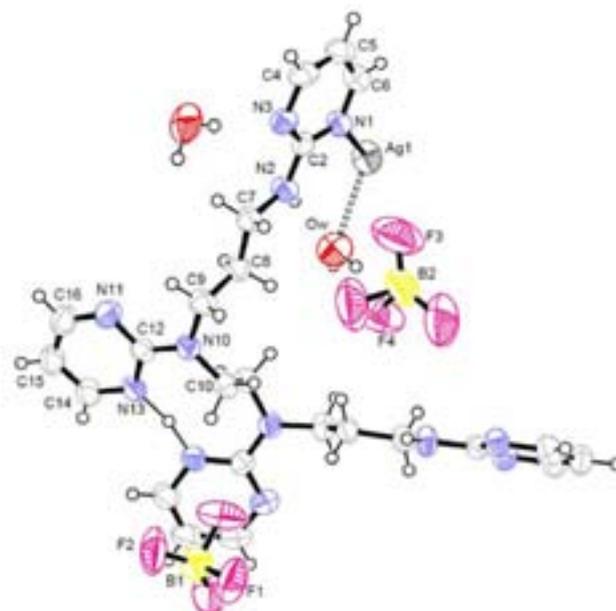
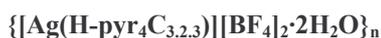


Figura 98. Representación ORTEP del complejo {[Ag(H-pyr₄C_{3.2.3})] [BF₄]₂·2H₂O}_n.¹¹⁴

Tabla 20. Selección de distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) para



Ag(1)-N(1)	2.173(3)	N(1)-Ag(1)-N(1)#2	162.87(14)
Ag(1)-O1	2.68(4)	N(1)-Ag(1)-O1	101.38(10)
		N(1)#2-Ag(1)-O1	90.37(10)

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

#1 -x+1,y,-z+1/2 #2 -x,y,-z+1/2

El ión Ag(I) se une linealmente con un ángulo de 163° a dos anillos de pirimidina, situándose a una distancia más larga dos moléculas de agua presentes en la estructura (ver distancias y ángulos de enlace en la Tabla 20). En este caso, no se aprecia ninguna interacción con el anión tetrafluoroborato, confirmando su baja capacidad coordinante respecto al ión Ag(I).

¹¹⁴ Los aniones tetrafluoroborato muestran un cierto desorden con dos posibles posiciones complementarias (ocupación parcial del 60 y 40 %). Para mayor claridad, se representan únicamente los aniones de mayor ocupación (60%). Más información en Anexo I.

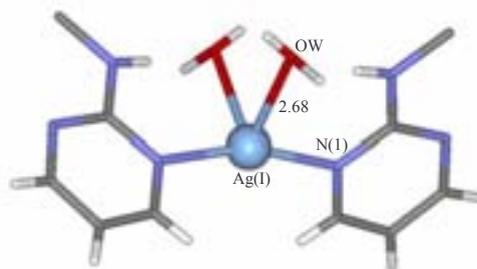


Figura 99. Entorno de coordinación del ión Ag(I).

Las moléculas de agua presentes en la estructura, establecen enlaces de hidrógeno con los N pirimidínicos y los aniones tetrafluoroborato (Tabla 21).

Tabla 21. Enlaces de hidrógeno presentes en $\{[Ag(H\text{-pyr}_4C_{3.2.3})][BF_4]_2 \cdot 2H_2O\}_n$

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(2)-H(2)...OW	2.16	2.956(4)	154.3
OW-HW1...N(3)#3	2.05(7)	2.834(4)	172(7)
OW-HW2...F(4)	1.69(6)	2.679(10)	159(5)
OW-HW2...F(3)	2.42(6)	3.206(11)	132(4)
OW-HW2...F(4)#1	2.62(6)	3.492(10)	142(4)
OW-HW2...F(4')	2.11(6)	3.210(6)	166(4)
OW-HW2...F(3)	2.31(6)	3.155(12)	138(4)

Operaciones de simetría utilizadas para transformar átomos equivalentes:
 #1 $-x+1, y, -z+1/2$; #3 $x, -y+1, z+1/2$

Los aniones tetrafluoroborato asignados como B(1)F₄ se sitúan entre las cavidades generadas por el apilamiento de las cadenas, mediante interacciones C-H...F. [valores comprendidos entre 2.37 y 2.63 Å].¹¹⁵ Estos aniones tetrafluoroborato participan en el empaquetamiento final de la estructura mediante interacciones anión- π . De manera contigua a estas interacciones anión- π , se observa también una interacción π - π de *stacking* entre dos anillos de pirimidina de dos cadenas adyacentes [distancia entre centroides = 3.49 Å] (Figura 100).

¹¹⁵ Al estar el anión tetrafluoroborato desordenado, ocupando dos posiciones complementarias, se pueden observar dos distancias distintas, siendo la más corta la que se establece con las posiciones de menor ocupación [distancia F(1')...centroide anillo = 3.19 Å; F(1)...centroide anillo = 3.51 Å]. La existencia de una interacción más favorable, puede contribuir, al menor en parte, a este desdoblamiento del anión.

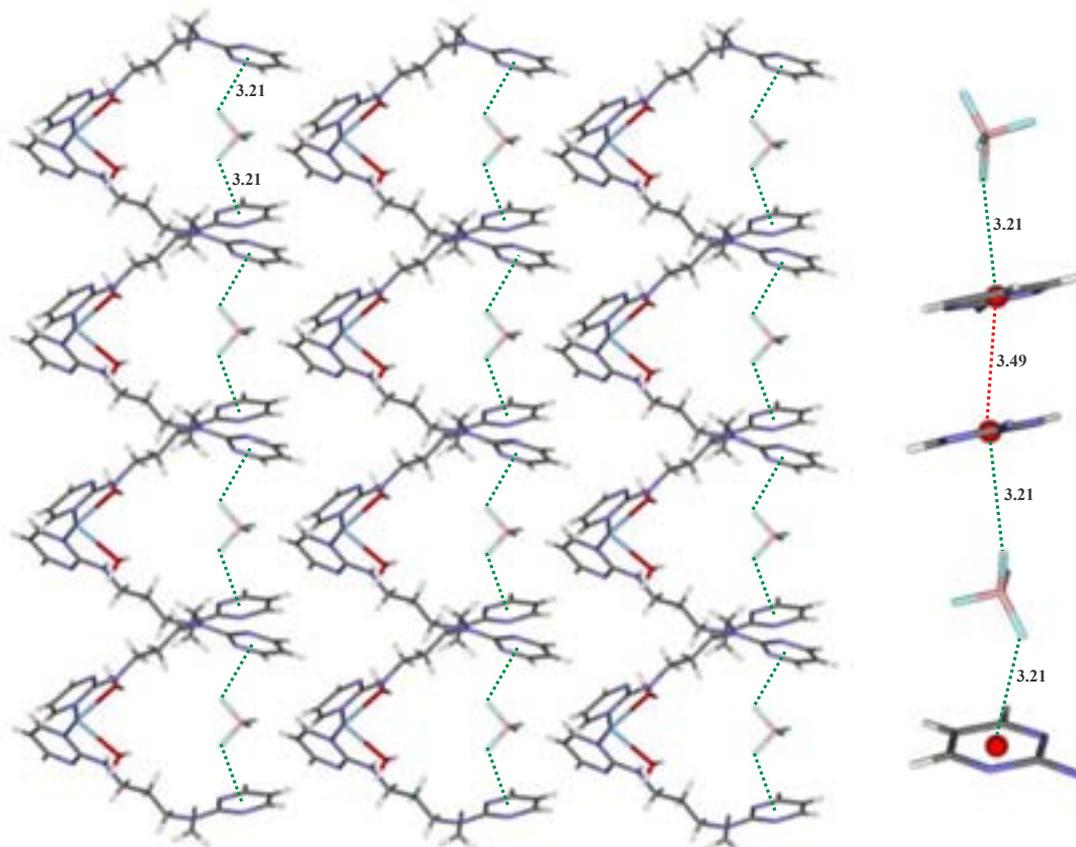


Figura 100. A la izquierda, interacciones anión- π tipo “sandwich” (en verde) entre anillos de pirimidina de una misma cadena. A la derecha, se aprecia la interacción de stacking (en rojo) que se produce entre dos pirimidinas de cadenas diferentes.

Existen otros aniones BF_4 asignados como $\text{B}(2)\text{F}_4$, participan en la unión de las cadenas en zig-zag estableciendo interacciones entre las H_2O [distancias entre 1.69-2.65 Å] de una cadena y interacciones $\text{C-H}\cdots\text{F}$ con otra cadena adyacente [distancias comprendidas entre 2.39-2.61 Å]. En la siguiente figura se muestra una representación de la estructura tridimensional del complejo. Una vista a través el eje c , muestra la formación de cavidades por superposición de las cadenas, donde se sitúan los aniones tetrafluoroborato.

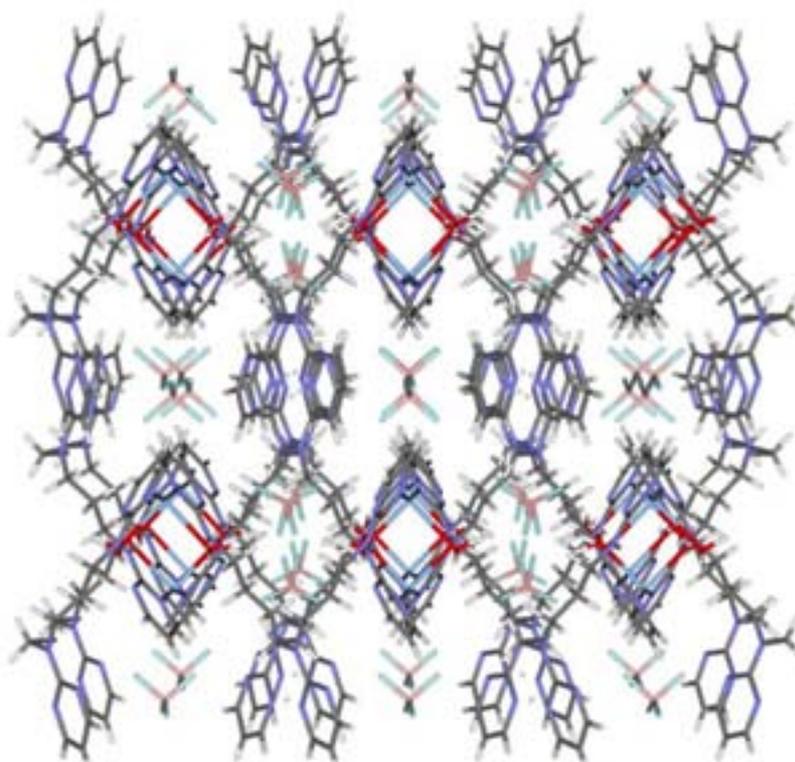


Figura 101. Representación del empaquetamiento de la estructura visto a través del eje c.

5.3.8. $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{OTs})]_2$

Contrariamente a lo esperado, ya que el anión sulfonato (RSO_3^-) se considera un anión no-coordinante o poco coordinante,¹¹⁶ la estructura $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{OTs})]_2$ está formada por metalociclos, al igual que con AgNO_3 donde el anión es típicamente coordinante, existiendo similitudes con el complejo ya publicado $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)(\text{NO}_3)]_2$ y con $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{NO}_3)_3]_2$.⁸⁶ Así, se forman unidades $(\text{L}_2\text{Ag}_2)^{2+}$ de 20 miembros con una distancia $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$ de 6.97 Å y los aniones tosilato se sitúan por encima y por debajo de cada unidad cíclica [$\text{O}(2)\cdots\text{O}(2)\#1 = 3.66$ Å]. Los cuatro grupos NH exocíclicos se dirigen hacia el centro del sistema estableciendo un conjunto de enlaces de hidrógeno con el anión [$\text{N}(2)\text{-H}\cdots\text{O}(2)\#1 = 2.22$ Å, $\text{N}(2)\text{-H-O}(2) = 146.0^\circ$; $\text{N}(2')\text{-H}\cdots\text{O}(2) = 2.34$ Å, $\text{N}(2')\text{-H-O}(2) = 139.3^\circ$] (Figura 102).

¹¹⁶ A.P. Coté, G.K.H. Shimizu, *Coord. Chem. Rev.*, 245, (2003), 49.

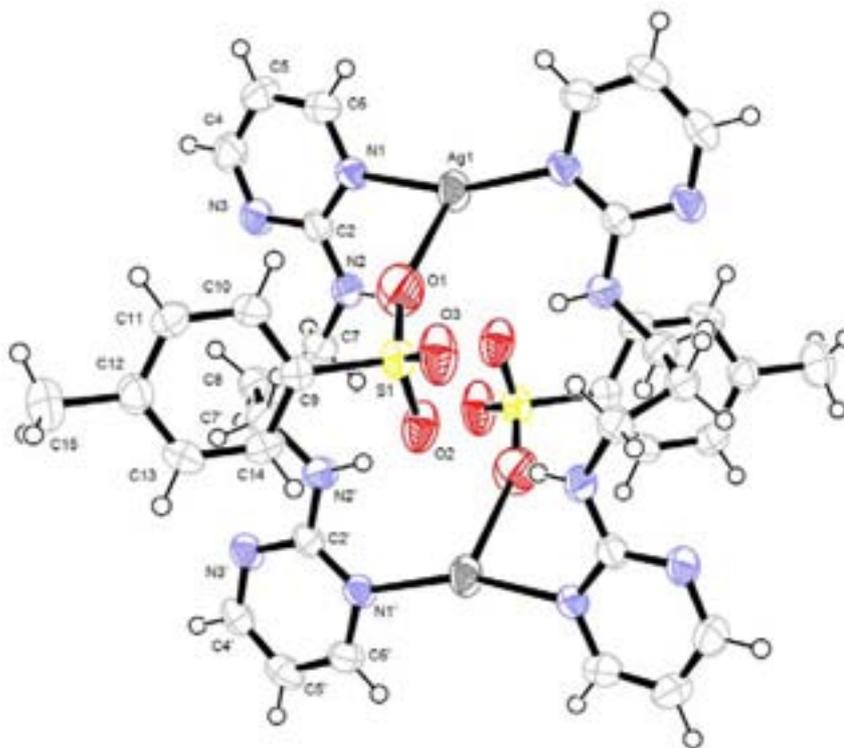


Figura 102. Representación ORTEP del complejo $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{OTs})_2]$.

Tabla 22. Selección de distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace ($^\circ$) para

$[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)(\text{OTs})_2]$

Ag(1)-N(1)	2.163(2)	N(1')#1-Ag(1)-N(1)	159.94(8)
Ag(1)-N(1')#1	2.156(2)	N(1)-Ag(1)-O(1)	95.40(9)
Ag(1)-O(1)	2.586(2)	N(1')#1-Ag(1)-O(1)	101.49(19)

Operación de simetría utilizada para generar átomos equivalentes: #1 -x,-y,-z

No obstante, la conformación de los ligandos en el metalociclo hace que éste no sea plano, sino que forma “un escalón” ya que los dos sistemas $\text{Ag}(\text{pirimidina})_2$ del metalociclo se disponen en planos paralelos. Esta disposición es específica para este complejo, tal y como puede deducirse al compararla con la existente en otros metalociclos ya publicados,⁴⁵ $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)(\text{NO}_3)]_2$ y $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{NO}_3)_3]_2$ (Figura 103).

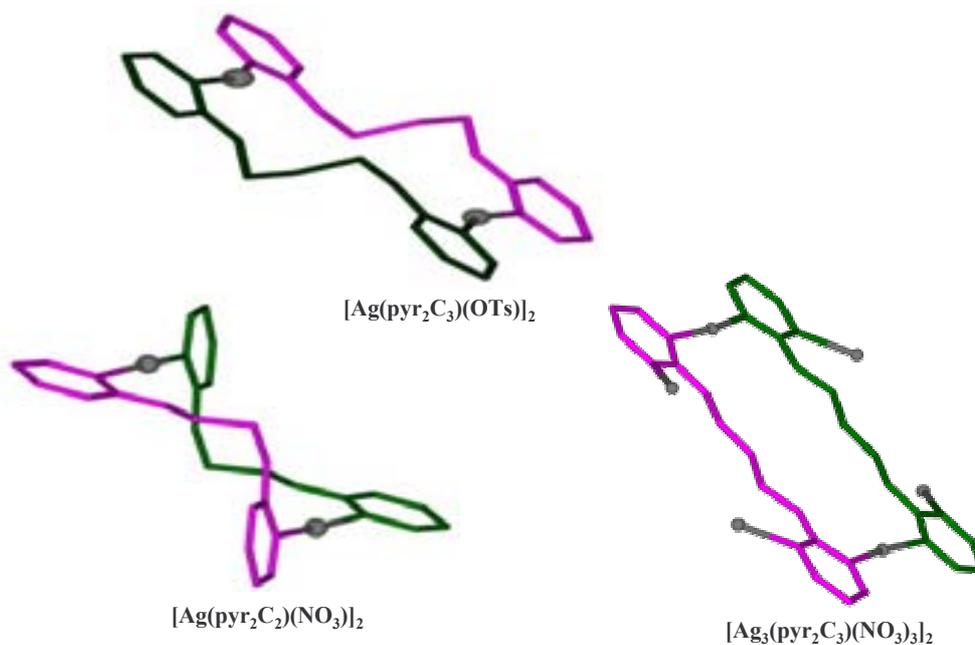


Figura 103. Conformación del ligando en el metalociclo $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{OTs})]_2$ comparado con las correspondientes a los complejos $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)(\text{NO}_3)]_2$ y $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{NO}_3)_3]_2$.

Los iones $\text{Ag}(\text{I})$ presentes en el metalociclo muestran una coordinación lineal ligeramente distorsionada con dos átomos de nitrógeno de dos anillos de pirimidina [$\text{Ag}(\text{I})-\text{N}(1) = 2.163(2) \text{ \AA}$; $\text{Ag}(\text{I})-\text{N}(1')\#1 = 2.156(2) \text{ \AA}$]. Completando la esfera de coordinación se dispone el anión tosilato [$\text{Ag}(\text{I})-\text{O}(1) = 2.586(2) \text{ \AA}$]. Estas distancias $\text{Ag}-\text{N}$ y $\text{Ag}-\text{O}$ se encuentran en el rango de valores encontrados en complejos análogos con grupos sulfonato presentes,^{105b,117} siendo las correspondientes $\text{Ag}-\text{O}$ mayores que en la estructura cristalina de AgOTs .¹¹⁸ A mayor distancia se sitúan el anión correspondiente al otro ión $\text{Ag}(\text{I})$ que forma el metalociclo [$\text{Ag}(\text{I})-\text{O}(2)\#1 = 3.23 \text{ \AA}$] y otro anión del ciclo adyacente [$\text{Ag}(\text{I})-\text{O}(3)\#2 = 3.23 \text{ \AA}$]. Estas distancias, aunque próximas que la suma de los radios de van der Waals (3.24 \AA)^{83a} deben tenerse muy en cuenta ya que, aunque débiles individualmente, son las que permiten el crecimiento tridimensional de la estructura (Figura 104).¹¹⁹

¹¹⁷ F.-F. Li, J.-F. Ma, S.-Y. Song, J. Yang, Y.-Y. Liu, Z.-M. Su, *Inorg. Chem.*, 44, (2005), 9374.

¹¹⁸ Distancias en $\text{Ag}-\text{O}$ en AgOTs entre 2.45 y 2.55 \AA : G. Smith, B.A. Cloutt, D.E. Lynch, K.A. Byriel, C.H.L. Kennard, *Inorg. Chem.*, 37, (1998), 3236.

¹¹⁹ H. Zhang, J. Cai, X.-L. Feng, J.-Z. Liu, X.-Y. Li, L.-N. Ji, *Inorg. Chem. Commun.*, 4, (2001), 241.

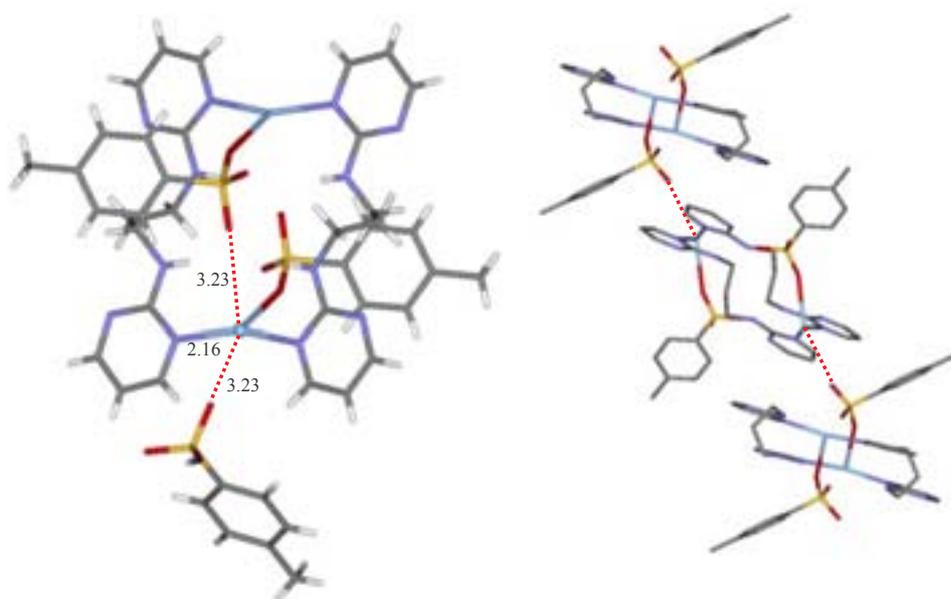


Figura 104. Entorno de coordinación del ión Ag(I) e interacción entre ciclos en la estructura.

La interacción $\text{Ag}\cdots\text{OTs}$ que se produce entre ciclos es la que permite el crecimiento tridimensional de la estructura (Figuras 105 y 106).

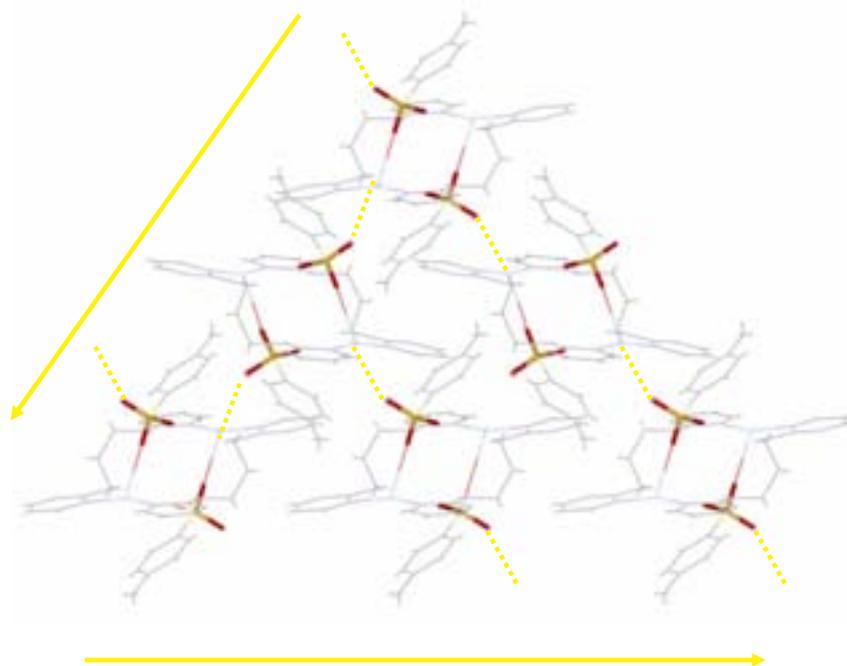


Figura 105. Crecimiento de la estructura a través de interacciones $\text{Ag}\cdots\text{O}$.

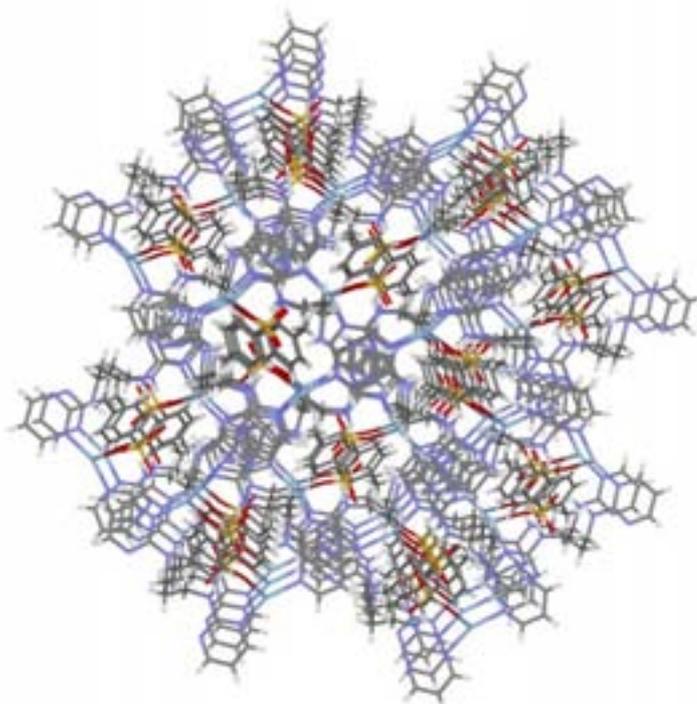


Figura 106. Estructura tridimensional final del complejo [Ag(pyr₂C₃)(OTs)₂]. Visión del empaquetamiento (a= 2, b= 2, c = 2) desde el eje c.

5.3.9. [Ag(pyr₂C₃)(CH₃COO)]₂

La estructura cristalina del complejo [Ag(pyr₂C₃)(CH₃COO)]₂, es la típica presente en carboxilatos de plata.¹²⁰ La representación ORTEP de la unidad básica del complejo se muestra en la Figura 107.

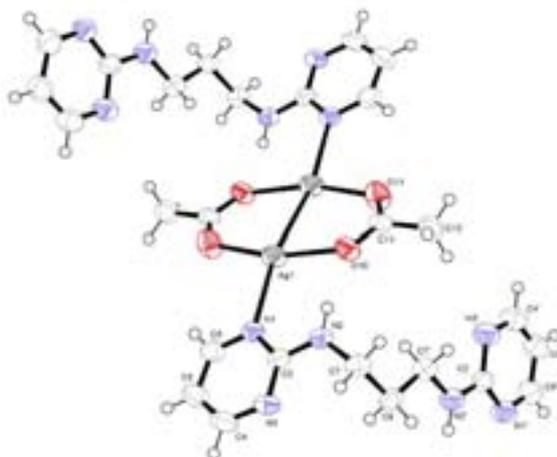


Figura 107. Representación ORTEP de la unidad asimétrica del complejo [Ag(pyr₂C₃)(CH₃COO)]₂.

¹²⁰ Véase, por ejemplo: a) G. Smith, A.N. Reddy, K.A. Byriel, C.H.L. Kennard, *Polyhedron*, 13, (1994), 2425 y referencias incluidas; b) K. Nomiya, S. Takahashi, R. Noguchi, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2000), 1343 y referencias incluidas; c) S. Bekiroglu, O. Kristianson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2002), 1330; d) M. Barceló-Oliver, A. Tasada, J.J. Fiol, A. García-Raso, A. Terrón, E. Molins., *Polyhedron*, 25, (2006), 71.

La unidad básica está constituida por el dímero bis(carboxilato)diplata(I) (AgOCO')₂, donde los grupos acetato actúan de puente entre los iones Ag(I), y por dos ligandos pyr_2C_3 con una distancia $\text{Ag}(1)\cdots\text{Ag}(1)\#1$ de 2.82 Å. Como ya se ha mencionado, esta unidad básica se repite en la mayoría de estructuras de Ag(I) descritas que presentan un grupo carboxilato.

En nuestro caso, cada ión Ag(I) se coordina a un N de una pirimidina [distancia $\text{Ag}(1)\text{-N}(1) = 2.398(3)$ Å], a dos grupos acetato [distancias $\text{Ag}(1)\text{-O}(11)\#1 = 2.225(3)$ Å y $\text{Ag}(1)\text{-O}(10) = 2.248(3)$ Å], y a otro grupo acetato a una distancia significativamente mayor [$\text{Ag}(1)\cdots\text{O}(10)\#2 = 2.772(3)$ Å] (Figura 108).¹²¹ También se observa una interacción débil con el NH exocíclico de una pirimidina adyacente ($\text{Ag}(1)\cdots\text{N}(2)\#3 = 3.18$ Å). Los ángulos de enlace O-Ag-O, O-Ag-N y N-Ag-Ag sugieren una geometría de pirámide de base cuadrada distorsionada para el ión Ag(I) (ver distancias en Tabla 23). Todas las distancias y ángulos de enlace se encuentran dentro de los valores encontrados en complejos análogos.¹²⁰

Tabla 23. Selección de distancias [Å] y ángulos de enlace [°] para

$[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{CH}_3\text{COO})]_2$			
Ag(1)-O(11)#1	2.225(3)	O(11)#1-Ag(1)-O(10)	163.78(10)
Ag(1)-O(10)	2.248(3)	O(11)#1-Ag(1)-N(1)	99.24(10)
Ag(1)-N(1)	2.398(3)	O(10)-Ag(1)-N(1)	96.98(10)
Ag(1)-O(10)#2	2.772(3)	O(11)#1-Ag(1)-O(10)#2	96.62(10)
Ag(1)-Ag(1)#1	2.8227(7)	O(10)-Ag(1)-O(10)#2	84.26(10)
O(10)-C(11)	1.270(4)	N(1)-Ag(1)-O(10)#2	86.64(9)
C(11)-O(11)	1.237(4)	O(11)#1-Ag(1)-Ag(1)#1	84.91(7)
C(11)-C(12)	1.503(6)	O(10)-Ag(1)-Ag(1)#1	79.40(7)
		N(1)-Ag(1)-Ag(1)#1	165.02(7)
		O(10)#2-Ag(1)-Ag(1)#1	107.28(6)

Operaciones de simetría para generar átomos equivalentes:
 #1 -x+1,-y,-z+1; #2 -x,-y,-z+1; #3 x+1, y, z

¹²¹ Estos dímeros tienen tendencia a interaccionar con unidades diméricas adyacentes con distancias Ag-O más largas (ref. 120b).

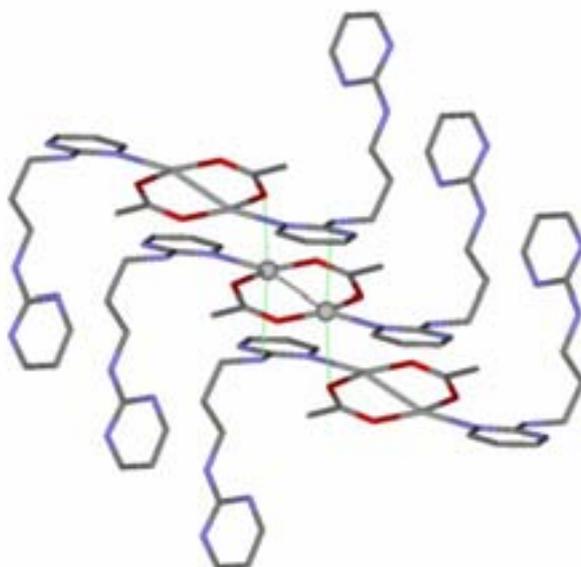


Figura 108. Visión del entorno de coordinación del ión Ag(I) en el complejo $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{CH}_3\text{COO})]_2$.

Se establecen enlaces de hidrógeno intramoleculares entre un NH exocíclico y un oxígeno [O(10)] de un carboxilato de la misma unidad (Figura 109). Por otra parte, el anillo de pirimidina que no participa en la coordinación con el ión metálico reconoce a otro anillo equivalente mediante enlaces de hidrógeno, similares a los descritos para los ligandos neutros (ver Tabla 24 y Cap. 4) formando cadenas monodimensionales infinitas en *zig-zag*.

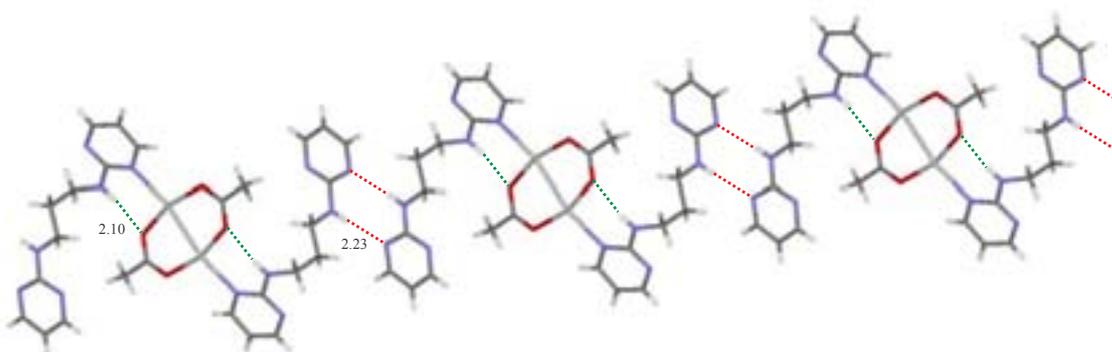


Figura 109. Formación de una cadena en *zig-zag* a través de enlaces de hidrógeno entre los anillos de pirimidina que no se coordinan a un ión Ag(I).

Tabla 24. Enlaces de hidrógeno presentes [\AA y $^\circ$] en $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{CH}_3\text{COO})]_2$.

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
N(2)-H(2)...O(10)	2.10	2.920(4)	158.6
N(2')-H(2')...N(1')#3	2.23	3.079(5)	170.3

Operaciones de simetría para generar átomos equivalentes: #3 -x,-y-1,-z

Las interacciones a mayor distancia ($\text{Ag}(1)\cdots\text{O}(10)\#2 = 2.77 \text{ \AA}$ y $\text{Ag}(1)\cdots\text{N}(2)\#3 = 3.18 \text{ \AA}$ antes comentadas, son las que permiten la interacción entre las distintas cadenas (Figura 110). Cabe destacar, que como en todos los complejos descritos con el ligando pyr_2C_3 no se observan interacciones por apilamiento entre los anillos de pirimidina.

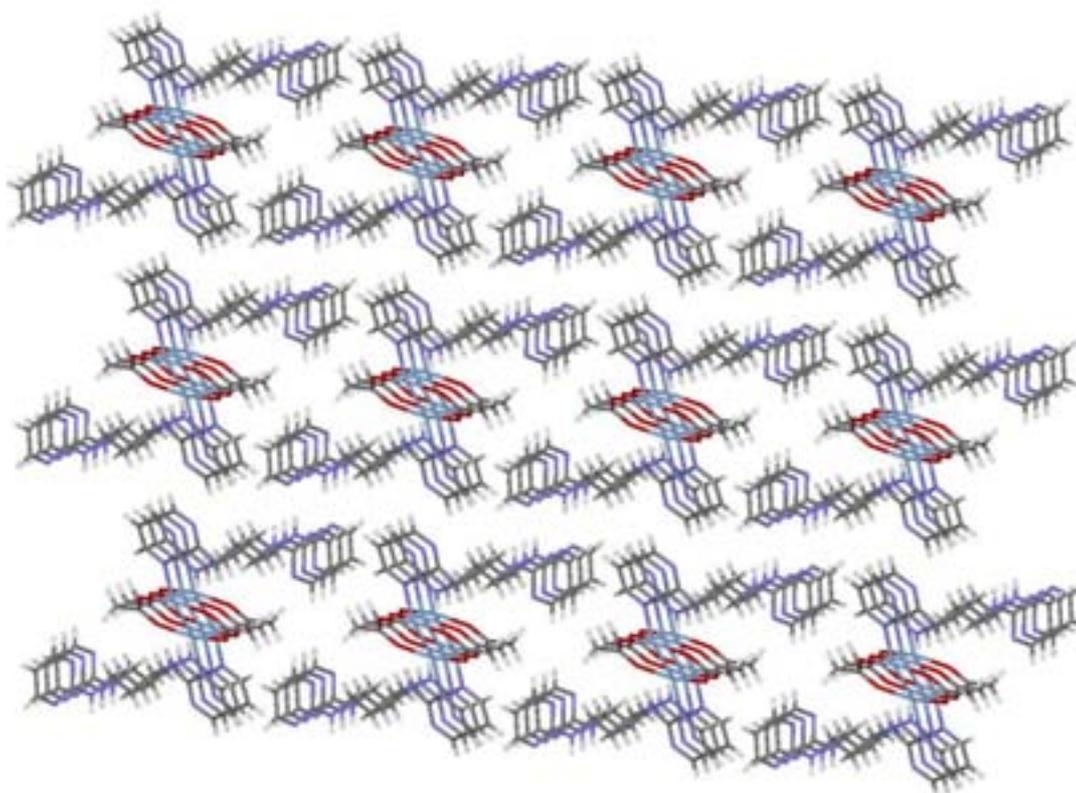


Figura 110. Vista (a través del eje a) del empaquetamiento tridimensional de la estructura (se representa una celda $a = 3$; $b = 3$; $c = 3$).

5.4. Espectroscopía infrarroja (FT-IR) y análisis termogravimétrico (TGA)

5.4.1. Espectroscopía infrarroja (FT-IR).

La coordinación de un ligando a un metal puede causar desplazamientos de las bandas en el espectro infrarrojo del ligando a mayores o menores frecuencias y con distintas intensidades. La dirección de este desplazamiento depende de la estructura del complejo, la naturaleza de la vibración y del efecto que produce la coordinación en ella.¹²² En general, el espectro infrarrojo de un complejo metálico puede dividirse en dos zonas o regiones: la región de alta frecuencia, comprendida entre 4000 y 650 cm^{-1} donde aparecen la mayoría de las vibraciones de los ligandos, y la región de baja frecuencia comprendida entre 650 y 50 cm^{-1} donde aparecen las vibraciones debido a los enlaces metal-ligando.¹²³

El análisis de los espectros infrarrojos de los complejos caracterizados, se ha centrado principalmente en la **detección de las bandas características del contraión que acompaña el ión metálico**,^{62e} que acostumbran a ser anchas e intensas, ya que en general, las bandas características del ligando, si éste se encuentra en forma neutra, no sufren cambios significativos en el espectro infrarrojo del complejo. La asignación de las bandas características de los contraiones presentes, ya comentada en el Capítulo 4, se muestra en la Tabla 25.

¹²² R.A. Nyquist, R.O. Kayel, *Infrared Spectra of Inorganic Compounds*, Academic Press, New York, 1971.

¹²³ El estudio de las bandas que aparecen en la zona de baja frecuencia queda fuera del objetivo de esta Memoria ya que el bromuro potásico (KBr), utilizado en la elaboración de las pastillas de infrarrojo, absorbe en esta zona.

Tabla 25. Bandas características en IR (cm^{-1}) de los contraiones utilizados en AgX.

Contraión X	Asignación	$\nu(\text{cm}^{-1})$
NO_3^-	$\nu_{\text{asim}}(\text{N-O})$	1380 vs, br
BF_4^-	$\nu_{\text{asim}}(\text{B-F})$	1095-1027 vs, br
^-OTs	$\nu_3(\text{S-O})$ $\delta(\text{anillo p-disustituido})_{\text{fuera plano}}$	1180-1000 vs, br 820-815 m
$^{124}\text{CH}_3\text{COO}^-$	$\nu_{\text{asim}}(\text{COO})$ $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$	1600-1500 sh 1400-1350 sh

A continuación se muestra la asignación tentativa de las bandas más características de los espectros infrarrojos de los complejos sintetizados, comparando siempre con los espectros de los respectivos ligandos. Asimismo, en el texto tan sólo se muestran algunos de los espectros obtenidos, quedando todos ellos recogidos en el anexo II.

Vibraciones características de $\text{Ag(L)(NO}_3)$

En el caso de los complejos con AgNO_3 , la observación de una banda ancha e intensa correspondiente a la tensión asimétrica $\nu(\text{N-O})$ alrededor de 1380 cm^{-1} , indica la presencia de nitratos en la estructura. En la Figura 111, se muestra, como ejemplo, el espectro infrarrojo del complejo $[\text{Ag}_2(\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3})(\text{NO}_3)_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, comparándose con los correspondientes al ligando neutro y protonado. Puede observarse que tanto en el espectro del ligando protonado como en el complejo aparece la banda ancha característica del anión nitrato, sobre 1380 cm^{-1} . No obstante, la inexistencia en el espectro del complejo de un desplazamiento de la banda situada sobre 1640 cm^{-1} (asignada a $[\nu(\text{ring}) + \delta(\text{NH})]$), implica que el ligando se encuentra en forma neutra, ya que si éste estuviera protonado debería desplazarse hacia mayores frecuencias, tal y como se aprecia en el espectro correspondiente al ligando protonado (Figura 111).

¹²⁴ La principales bandas que suelen asignarse para el grupo acetato, son las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del grupo COO^- . El valor resultante de la diferencia entre las frecuencias de estas bandas se suele utilizar para la identificación de la existencia de un grupo acetato monodentado, bidentado, o puente. Los valores que se muestran en la tabla son los esperados para un grupo acetato puente (ref. 62e).

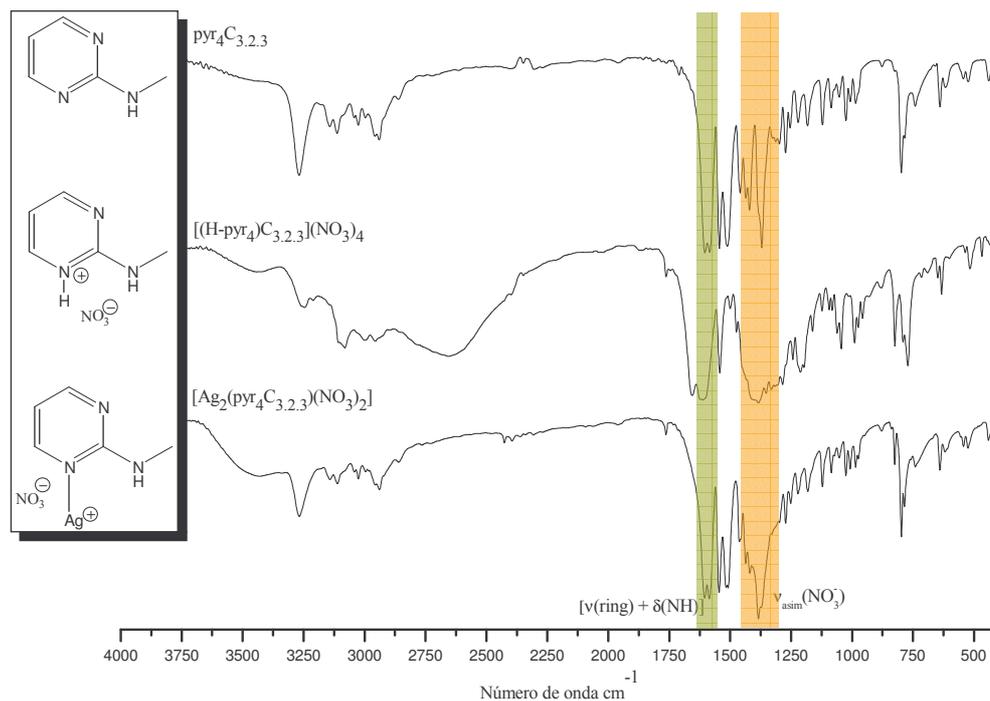


Figura 111. Comparación entre los espectros infrarrojos del ligando $\text{py}_4\text{C}_{3.2.3}$ tanto neutro como protonado (en forma de nitrato) y el correspondiente complejo con AgNO_3 .

La asignación tentativa de las bandas más características de los espectros infrarrojos de los complejos $\text{Ag}(\text{L})(\text{NO}_3)$ preparados se muestra en la Tabla 26. Para mayor claridad se adjunta también la correspondiente a los ligandos, que ya se ha discutido en el Capítulo 4.

Tabla 26. Asignación tentativa de la bandas más representativas de los espectros infrarrojos de los complejos $\text{Ag}(\text{L})(\text{NO}_3)$.

Asignación	$\text{pyr}_3\text{C}_{2.2}$	$[\text{Ag}_3(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{NO}_3)_3]_2$	$\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}$	$[\text{Ag}_2(\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3})(\text{NO}_3)_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
$\nu(\text{NH})$	3257s	3257m	3267s	3267s
$[\nu(\text{ring}) + \delta(\text{NH})]$	1615vs 1583vs	1602vs 1584sh	1603vs 1584vs	1606vs 1586vs
$\nu(\text{ring})^*$	-	1560vs	-	-
$[\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}=\text{N})]$	1545vs 1500vs	1547vs 1511vs	1544vs 1513vs	1546vs 1517vs
$\nu_{\text{asim}}(\text{NO}_3)$	-	1382vs, br	1459s	1460s 1384vs, br
ring breathing	1089w	1079w	1085m	1085m
$\delta(\text{ring})$	996	995s	1007m	1009m
$\gamma(\text{CH})$	765s	786s	798s	798s

Tabla 26 cont. Asignación tentativa de la bandas más representativas de los espectros infrarrojos de los complejos Ag(L)(NO₃)

Asignación	pyr ₄ C _{2.2.2}	Ag(pyr ₄ C _{2.2.2})(NO ₃)·2H ₂ O
v(NH)	3254s	3254m
[v(ring) + δ(NH)]	1612vs 1582vs	1614vs 1583vs
v(ring)*	1542vs	1543vs
[v(C=C) + v(C=N)]	1506vs	1505vs
	1465s	1465m
v _{asim} (NO ₃)	-	1383vs
ring breathing	1074m	1078m
δ(ring)	1007s	1007m
γ(CH)	797s	797s

*no se muestran todas las bandas, únicamente las más significativas o aquellas en donde se aprecia algún desplazamiento. Cierta número de bandas quedan enmascaradas por las correspondientes al anión nitrato.

Vibraciones características de Ag(L)(BF₄)

El espectro infrarrojo de los complejos con AgBF₄ presenta una banda ancha e intensa correspondiente a la tensión asimétrica v_{asim}(B-F)¹²⁵ a 1095-1026 cm⁻¹. Al comparar los espectros infrarrojos de los complejos con sus respectivos ligandos (ver ejemplos en Figuras 112 y 113), se observa una tendencia a un leve desplazamiento a mayor frecuencia de la primera banda asignada a [v(ring) + δ(NH)] sobre 1600 cm⁻¹ (ver Tabla 27), apareciendo de una manera más clara aquella situada sobre 1570 cm⁻¹, mientras que el resto de las mismas entre 1540 y 1200 cm⁻¹, no sufren cambios significativos. Asimismo, también se observan modificaciones en la zona alta del espectro, atribuibles a las nuevas interacciones por enlace de hidrógeno que se generan en los complejos. Además, en los casos donde hay moléculas de agua en la estructura, también se observa una banda a aprox. 3500 cm⁻¹ asignable a v(O-H). En las figuras 112 y 113 se muestran, a título de ejemplo, los complejos {[Ag(pyr₂C₅)](BF₄)H₂O}_n y [Ag(pyr₃C_{2.2})(BF₄)₂·3H₂O] comparados con los respectivos ligandos.

¹²⁵ Las vibraciones del ligando asignadas como “ring breath” y δ(ring) quedan enmascaradas debajo de esta banda ancha, por lo que no se asignan.

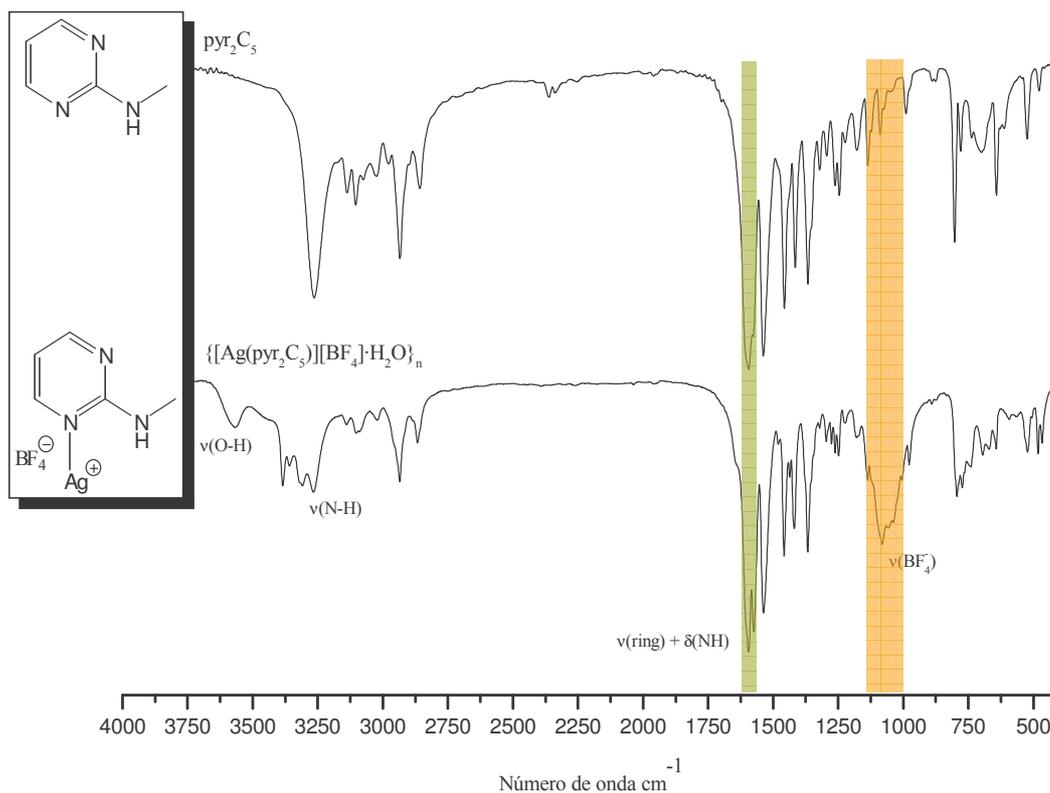


Figura 112. Comparación entre los espectros infrarrojos del ligando pyr_2C_5 y el correspondiente complejo con AgBF_4 $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_5)][\text{BF}_4]\cdot\text{H}_2\text{O}\}_n$. En este caso, no se compara con el ligando protonado al no haberse aislado en forma de tetrafluoroborato.

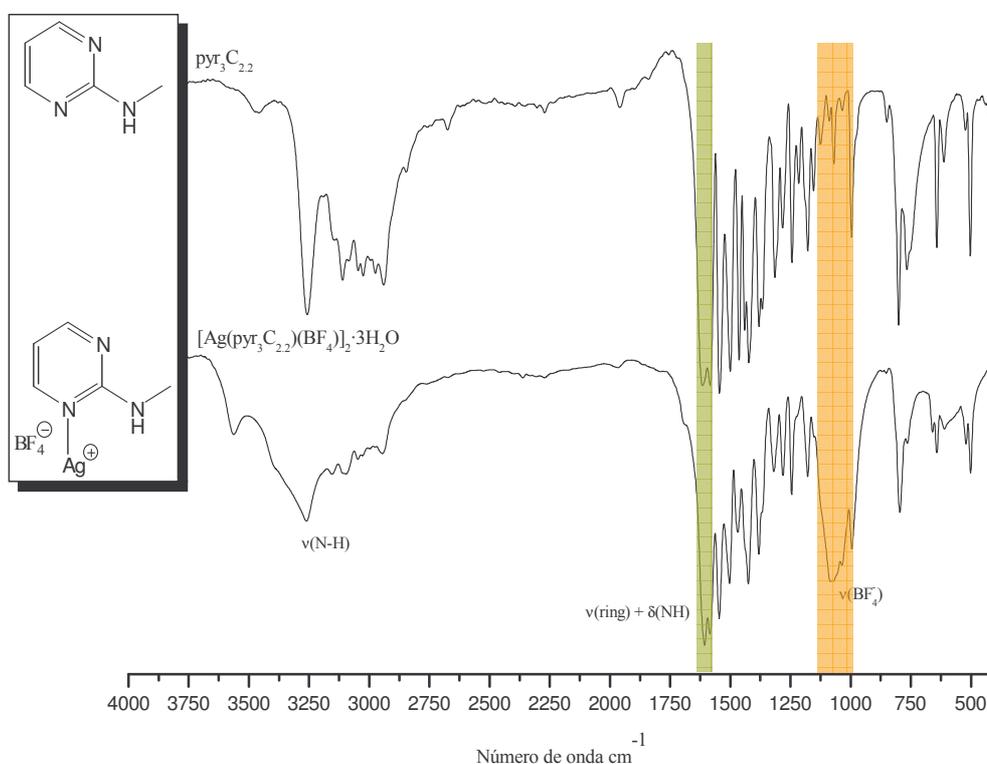


Figura 113. Comparación entre los espectros infrarrojos del ligando $\text{pyr}_3\text{C}_{2.2}$ y el correspondiente complejo con AgBF_4 $[\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{BF}_4)]_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$. En este caso, no se compara con el ligando protonado al no haberse aislado en forma de tetrafluoroborato.

El espectro infrarrojo del complejo $\{[Ag(H-Pyr_4C_{3.2.3})][BF_4]_2 \cdot 2H_2O\}_n$ (Figuras 114 y 115) es algo distinto al resto, ya que se produce un desdoblamiento y desplazamiento de la banda situada a 1603 cm^{-1} en el ligando neutro, que pasa a 1649 y 1631 cm^{-1} , lo que se puede interpretar debido a la protonación de uno de los anillos centrales del ligando y como consecuencia aparecen las bandas debidas a anillos de pirimidina tanto neutros como protonados (recordar Capítulo 4, sección 4.4).

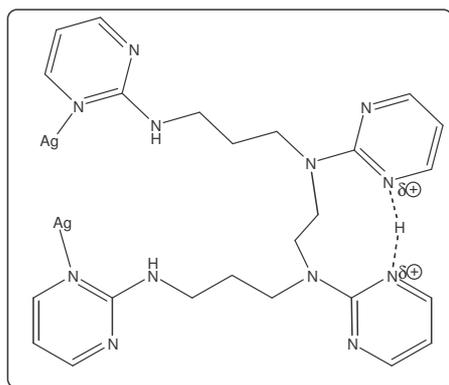


Figura 114. Representación de la estructura básica del complejo $\{[Ag(H-Pyr_4C_{3.2.3})][BF_4]_2 \cdot 2H_2O\}_n$.

Este espectro es comparable con el obtenido para el complejo $[Ag(H-pyr)_2C_4](NO_3)_2$ ya descrito⁸⁶ donde uno de los anillos de pirimidina se encuentra protonado y el otro en forma neutra (Figura 115).

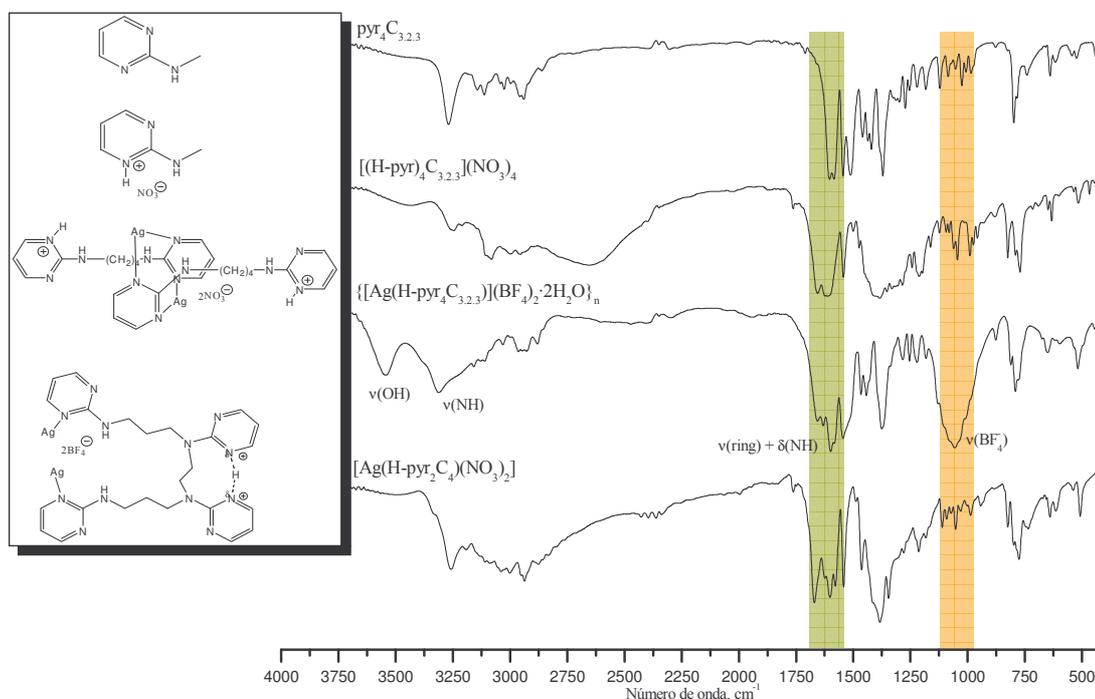


Figura 115. Comparación entre los espectros infrarrojos del ligando $pyr_3C_{3.2.3}$ tanto neutro como protonado, el correspondiente complejo con $AgBF_4$ $\{[Ag(H-Pyr_4C_{3.2.3})][BF_4]_2 \cdot 2H_2O\}_n$ y el complejo $[Ag(H-pyr_2C_4)(NO_3)_2]$.

Tabla 27. Asignación tentativa de la bandas más representativas de los espectros infrarrojos de los complejos $\text{Ag}(\text{L})(\text{BF}_4)$

Asignación	pyr_2C_2	$\{\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)\}[\text{BF}_4]_n \cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$	pyr_2C_3	$\{\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)\}[\text{BF}_4]_n$	pyr_2C_5	$\{\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_5)\}[\text{BF}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$
$\nu(\text{NH})$	3267s	3262s	3261s	3261s	3263s	3266s
$[\nu(\text{ring}) + \delta(\text{NH})]$	1593vs -	1603vs 1596sh	1597vs 1573vs	1600vs 1574vs	1593vs 1575sh	1596vs 1575vs
$\nu(\text{ring})$	1538vs	1541vs	1536vs	1539vs	1537vs	1538vs
$[\nu(\text{C}=\text{C}) + \nu(\text{C}=\text{N})]$	1454vs	1449vs	1454vs	1452s	1456s	1457s
$\nu_{\text{asim}}(\text{BF}_4)$	-	1072-1037s, br	-	1078-1030s, br	-	1083s, br
ring breath	1074w	a	1078w	b	1088w	c
$\delta(\text{ring})$	988w	988w	993w	994m	989w	977m
$\gamma(\text{CH})$	799s	798s	799vs	798m	802s	798m

Tabla 27 cont. Asignación tentativa de la bandas más representativas de los espectros infrarrojos de los complejos **Ag(L)(BF₄)**

Asignación	pyr ₃ C _{2,2}	[Ag(pyr ₃ C _{2,2})(BF ₄) ₂ ·3H ₂ O]	pyr ₄ C _{3,2,3}	[(H-pyr) ₄ C _{3,2,3}](NO ₃) ₄	{[Ag(H-pyr ₄ C _{3,2,3})](BF ₄) ₂ ·2H ₂ O} _n
v(NH)	3257s	3260s	3269s	3252m	35423, 3311m
[v(ring) + δ(NH)]	1615vs 1583vs	1609vs 1583vs	1604vs 1584vs	1657vs 1612vs	1656s 1631s, 1599vs
v(ring)*	1545vs	1545vs	1545s	1543s	1545vs
[v(C=C) + v(C=N)]	1500vs 1463vs	1503s 1469s		d	1466s - 1182m
$\nu_{\text{asim}}(\text{BF}_4)$		1084 s, br		-	1056vs, br
δ(ring)	996m	995m	985m	990s	g
γ(CH)	801s	796m	798s	771s	791s

^{a-g} Bandas que quedan ocultas debido a la ancha banda que presenta el anión nitrato o tetrafluoroborato.

Vibraciones características de Ag(L)(OTs)

La presencia de un grupo sulfonato (RSO_3^-) coordinando a través del átomo de oxígeno al catión Ag^+ suele confirmarse a través de la aparición de una banda ancha e intensa, generalmente desdoblada, sobre $1200\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración de tensión $\nu_3(\text{S-O})$, típica de una coordinación a través de un átomo de oxígeno del grupo sulfonato.¹²⁶ No aparece en la bibliografía una información clara acerca de la asignación inequívoca del resto de modos normales de vibración activos para este grupo, aunque la aparición en todos los espectros infrarrojos de nuestros complejos de dos bandas de intensidad media en la zona comprendida entre 680 y 560 cm^{-1} se pueden atribuir al resto de vibraciones del grupo RSO_3^- .^{62e} Asimismo, una banda de intensidad media entre 800 y 850 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones de deformación fuera del plano típica de un anillo p-disustituído, también es muy utilizada para la identificación de los mismos, aunque debido a su intensidad no suele conducir a resultados inequívocos.

En todos los compuestos estudiados se aprecian las bandas anteriormente comentadas (Tabla 28). No obstante, en el espectro infrarrojo del complejo $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{OTs})]_2$ (Figura 116) las bandas asignables a $\nu(\text{ring})$ muestran desplazamientos y cambios en intensidad en especial entre 1500 y 1000 cm^{-1} . En cambio, en los espectros de los complejos $\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_4)(\text{OTs})$ y $\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_5)(\text{OTs})$ (Figura 117) no se observan cambios de frecuencia ni de intensidad significativos en esta zona. Estos resultados parecerían indicar que, aunque todos ellos presentan una relación M:L:OTs equivalente, la estructura del complejo $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{OTs})]_2$ que, a partir de difracción de rayos X, se sabe que está formada por metalociclos, es diferente a los correspondientes $\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_4)(\text{OTs})$ y $\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_5)(\text{OTs})$.

¹²⁶ G.Smith, B.A.Clouett, D.E.Lynch, K.A.Bryel, C.H.L.Kennard, *Inorg. Chem.*, 37, (1998), 3236.

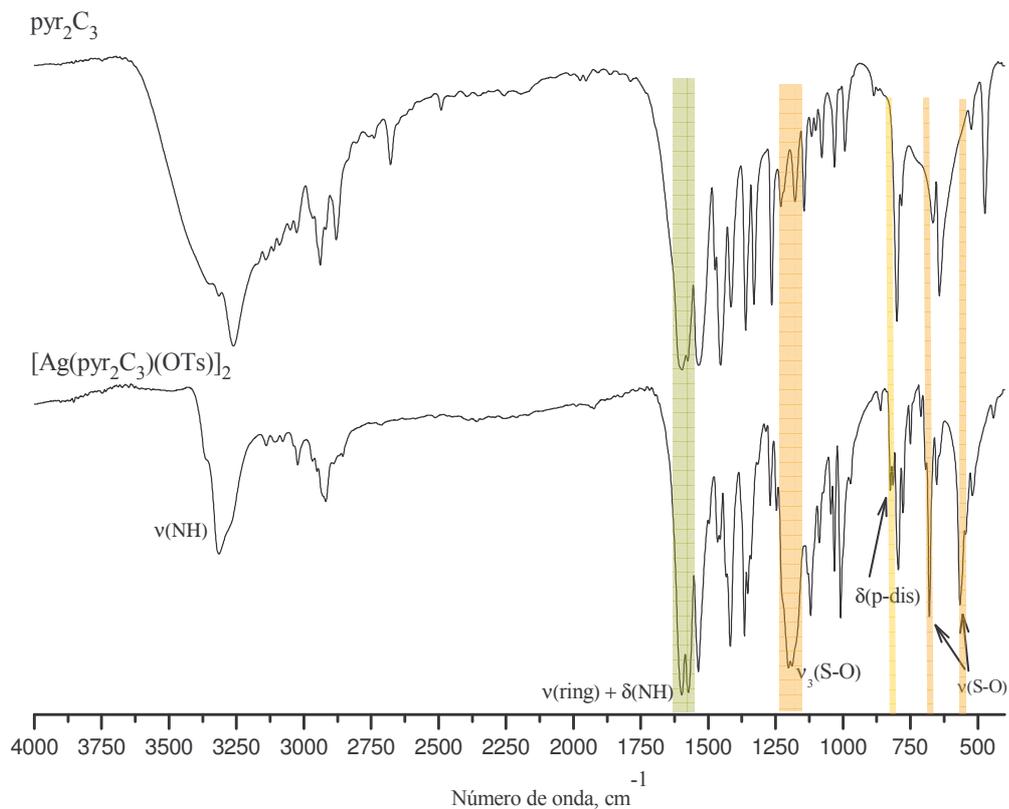


Figura 116. Espectro infrarrojo del complejo $[Ag(pyr_2C_3)(OTs)]_2$, comparado con el espectro del ligando pyr_2C_3 .

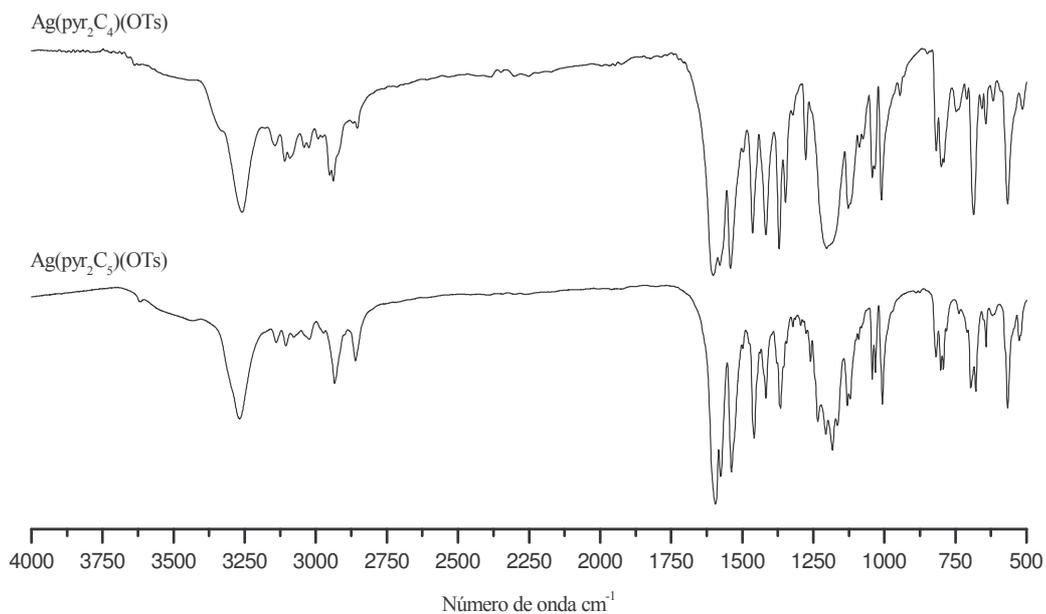


Figura 117. Espectros infrarrojos del resto de complejos sintetizados con AgOTs: $[Ag(pyr_2C_4)(OTs)]$ y $[Ag(pyr_2C_5)(OTs)]$

Tabla 28. Asignación tentativa de la bandas más representativas de los espectros infrarrojos de los complejos Ag(L)₂(OTs).

Asignación	pyr ₂ C ₃	[Ag(pyr ₂ C ₃)(OTs)] ₂	pyr ₂ C ₄	[Ag(pyr ₂ C ₄)(OTs)]	pyr ₂ C ₅	[Ag(pyr ₂ C ₅)(OTs)]
v(NH)	3261s	3315m	3257s	3260s	3264s	3268m,
[v(ring) + δ(NH)]	1597vs 1575sh	1598vs 1573vs	1599vs 1579sh	1602vs, 1579sh	1594vs 1575sh	1594vs 1576s
v(ring)*	1535vs	1437vs	1542vs	1541vs	1538vs	1538s
[v(C=C) + v(C=N)]	1475m 1454vs 1330s	1465m 1418vs 1353s	1463s 1278m	1463s 1277m	1458s 1367s	1457s 1365s
v ₃ (S-O)	-	1202vs, br	-	1203vs, br	-	1234-1183vs, br
ring breath	1078w	1088w	1088w	1089w	1088w	1130m
δ(ring)	993w	1008s	964w	945w	989w	1007s
δ(anillo p-dis.) _{fuera plano}	-	814m	-	818m	-	818m
γ(CH)	799s	795s	802m	800m	803s	802m

*Sólo se muestran las bandas que cambian de manera significativa

Vibraciones características del complejo $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{CH}_3\text{COO})]_2$

Al contrario que en los demás complejos, donde la identificación de la banda correspondiente al anión que acompaña al ión metálico es inmediata, las debidas a un grupo carboxilato suelen estar acopladas a las vibraciones del anillo de pirimidina que aparecen entre $1670\text{-}1300\text{ cm}^{-1}$. Las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica de un grupo acetato puente suelen a parecer a alrededor de 1600 y 1380 cm^{-1} respectivamente.^{122a, 127} Estas bandas suelen ser de intensidad débil y frecuentemente aparecen como un hombro, por lo que son de difícil asignación.

En el complejo $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{CH}_3\text{COO})]_2$, la aparición de una nueva banda de intensidad débil a 1385 cm^{-1} podría asignarse a la vibración de tensión simétrica $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, no pudiendo asignar la correspondiente ν_{asim} (Figura 118). Con respecto a las bandas relativas al ligando, no se aprecian cambios significativos, por lo que la caracterización de este complejo por espectroscopía infrarroja resulta pobre, confirmándose su estequiometría y composición por análisis termogravimétrico (TGA) y análisis elemental (AE).

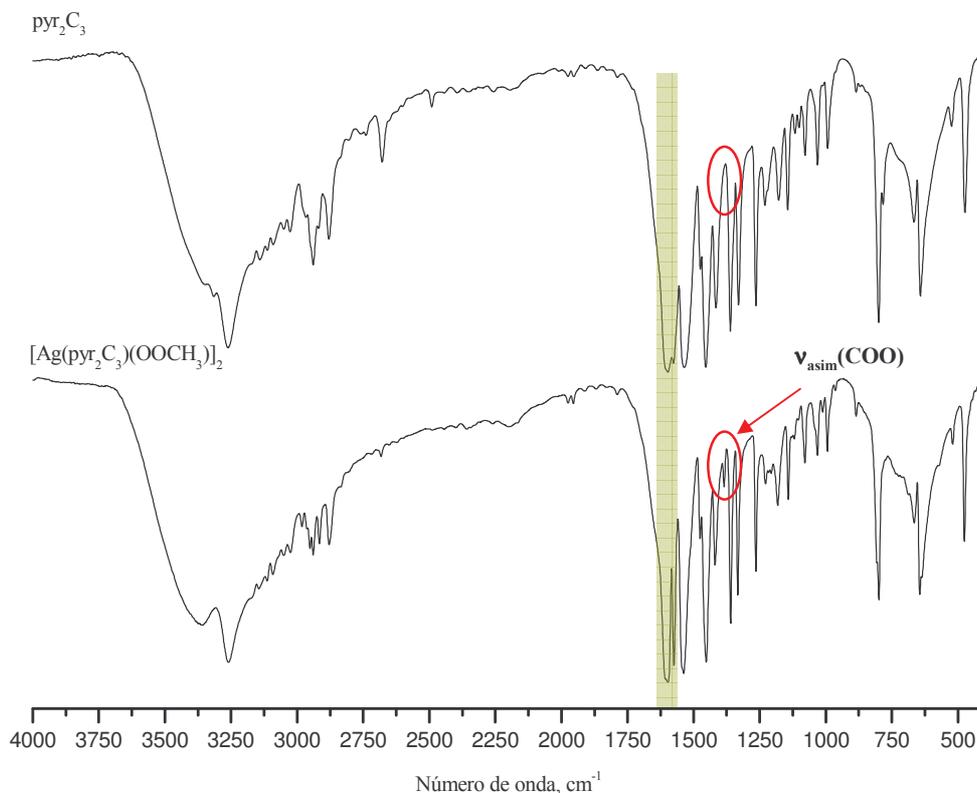


Figura 118. Comparación entre los espectros infrarrojos del ligando pyr_2C_3 y el correspondiente complejo con CH_3COOAg $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{CH}_3\text{COO})]_2$.

¹²⁷ M. Pascu, F. Tuna, E. Kolodziejczyk, G.I. Pascu, G. Clarkson, M.J. Hannon, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2002), 1330.

5.4.2. Análisis termogravimétrico (TGA).¹²⁸

El principal interés de esta técnica para la caracterización de los complejos de Ag(I), es la rapidez (entre 3 y 4 horas aprox.) con la que nos permite determinar la relación Ag(I):ligando presente en el complejo estudiado a partir del peso del residuo obtenido por descomposición de la muestra.¹²⁹ También se puede valorar la estabilidad térmica del complejo, evaluando la temperatura en la que se produce la pérdida de las moléculas de agua, ligandos y aniones presentes.¹³⁰

La asignación tentativa de las pérdidas de masa y del residuo final, permite sugerir una fórmula empírica para el complejo estudiado, que se confirmará más tarde, de manera inequívoca mediante análisis elemental. Es oportuno comentar que, en ocasiones, las moléculas de agua determinadas por análisis termogravimétrico no coinciden con las obtenidas a partir de los datos difracción de rayos X de la estructura cristalina o incluso de los resultados de análisis elemental. Esto puede atribuirse a las características higroscópicas de muchos de los complejos preparados. Asimismo, en muchas ocasiones, la pérdida de masa correspondiente al ligando solapa con la de los respectivos contraiones, haciendo que el proceso de descomposición no sea simple.¹³¹ Por todas estas razones, como ya se ha comentado, esta técnica sólo se ha sido utilizada para conocer de forma rápida la relación M:L presente en los complejos ya que, por ejemplo, resulta fácil distinguir, a partir del peso del residuo obtenido, entre una proporción M:L 1:1 ó 2:1.

En la siguiente figura se muestra, a modo de ejemplo, el análisis termogravimétrico obtenido correspondiente al complejo $\{[Ag(pyr_2C_2)][BF_4] \cdot H_2O\}_n$, que constituye uno de los ejemplos donde el termograma muestra saltos bien definidos. En este caso el residuo encontrado (24.1 %) está de acuerdo con una estequiometría M:L 1:1 (valor teórico 23.9 %). El resto de termogramas se

¹²⁸ El Análisis Termogravimétrico (TGA) mide la cantidad y la razón de cambio del peso de un material como una función de temperatura o tiempo en una atmósfera controlada. Las mediciones se utilizan, principalmente, para determinar la composición de materiales y predecir su estabilidad térmica a temperaturas de hasta 1000°C. La técnica puede caracterizar materiales que experimentan pérdida o ganancia de peso debido a su descomposición, oxidación, o deshidratación.

¹²⁹ El residuo final, de color negro o metálico, es Ag metálica. El óxido Ag₂O descompone a aproximadamente 150°C.

¹³⁰ Véase, por ejemplo: a) E.D. Genuis, J.A. Kelly, M. Patel, R. McDonald, M.J. Ferguson, G. Greidanus-Strom, *Inorg. Chem.*, 47, (2008), 6184; b) H.-A. Tsai, M.-S. Hu, M.-Y. Teng, M.-C. Suen, J.-C. Wang, *Polyhedron*, 27, (2008), 2035.

¹³¹ En general, la pérdida de los ligandos pyr₂C_x y pyr_yC_x se produce entre 200-300°C, mientras que los aniones que acompañan al ión metálico se eliminan, de manera aproximada, a 400 °C (ión nitrato), 600 °C (ión tetrafluorborato) y 500 °C (ión tosilato) respectivamente.

encuentran en el anexo II.

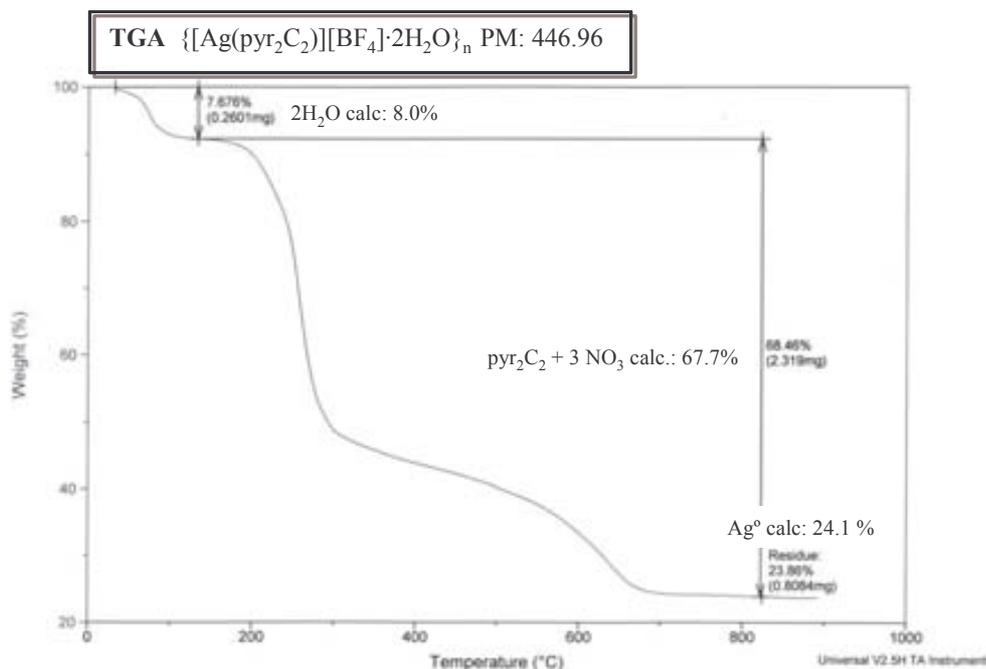


Figura 119. Termograma obtenido para el complejo $\{[Ag(pyr_2C_2)][BF_4] \cdot H_2O\}_n$

5.5. Resumen y conclusiones

Este capítulo nos ha permitido conocer las distintas estructuras que pueden obtenerse mediante un proceso de autoensamblaje aplicando una estrategia sintética que incluye:

- i) la selección de la geometría del ión metálico (en nuestro caso se utilizan distintas sales de Ag(I) para tener en cuenta la influencia del contraión presente: AgNO₃, AgBF₄, AgOTs y CH₃COOAg),
- ii) la estructura química de los ligandos orgánicos utilizados (poly(2-pirimidil)poliazaalcanos),
- iii) la selección de las condiciones de reacción favorables para la obtención de cristales.

Las principales conclusiones que se han podido deducir son:

- Las características propias del contraión ejercen una importante influencia en la estructura final del complejo, tanto por su capacidad coordinante hacia el ión metálico, como por la naturaleza de las interacciones intermoleculares que permite estabilizar la estructura tridimensional del complejo. Así, la utilización de NO₃⁻, anión típicamente coordinante, conduce a la formación de estructuras metalomacrocíclicas de distinto

tamaño, mientras que el uso de un anión considerado no-coordinante (BF_4^-) conlleva, generalmente, a la formación de cadenas poliméricas monodimensionales.¹³² Por otra parte, el empleo de otros aniones con capacidad coordinante intermedia, como el anión tosilato TsO^- , también conduce a la formación de un metalomacrocielo, aunque no disponemos de suficiente información ya que, en nuestro caso, sólo se ha podido aislar una estructura cristalina. Por último, los resultados obtenidos con el anión carboxilato parecen indicar que las características del ligando no influyen en la naturaleza del complejo ya que conduce a la estructura típica en presencia de grupos carboxilato, aniones fuertemente coordinantes.

- En todos los complejos, el ión Ag(I) se coordina linealmente a los N pirimidínicos del ligando orgánico utilizado. Como era de esperar, la distancia Ag-N y la mayor o menor linealidad del enlace N-Ag-N depende de la capacidad coordinante del contraión presente.¹³³
- La obtención de los distintos complejos es sensible al cambio de las condiciones de reacción. Así, aunque en algunos disolventes orgánicos ensayados se obtienen estructuras equivalentes, el empleo de H_2O como disolvente es necesario para conseguir material cristalino. Además, para cada sal de plata, varía y la proporción M:L óptima.¹³⁴ En los casos en que el complejo presenta moléculas de agua en sus estructura, éstas establecen enlaces de hidrógeno tanto con los ligandos, como con los aniones presentes, participando en la cohesión de la estructura tridimensional final del complejo.
- Las interacciones intermoleculares presentes, que determinan de forma la estructura final del complejo con AgNO_3 , las que determinan

¹³² El complejo $[\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2.2})(\text{BF}_4)]_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ es una excepción a esta regla, al formarse un metalociclo. Sin embargo, ni las interacciones intermoleculares que estabilizan la estructura ni la proporción M:L presente en el complejo coinciden con el complejo formado con AgNO_3 .

¹³³ Cuanto más capacidad coordinante posee el anión, menor es la distancia Ag-X y mayor es la interacción Ag-N. Se cumple por tanto la siguiente clasificación según la capacidad coordinante o la distancias Ag-N encontradas $\text{CH}_3\text{COO}^- > \text{NO}_3^- > \text{OTs}^- > \text{BF}_4^-$

¹³⁴ En el caso de los complejos formados con AgNO_3 parece que la condición necesaria para la formación de cristales es el empleo de exceso de Ag(I) , mientras que para los complejos con AgBF_4 y AgOTs , las estructuras cristalinas se obtienen trabajando en un defecto de Ag(I) . Es necesario comentar el bajo rendimiento y las dificultades de aislamiento en el caso de los complejos con AgBF_4 , lo cual nos obliga a plantear diseños sintéticos alternativos para obtener rendimientos razonables.

principalmente la estructura son las establecidas a través de aniones NO_3^- puente que interaccionan simultáneamente con dos iones Ag(I) uniendo ciclos adyacentes (lo mismo ocurre en el complejo aislado con AgOTs). También se observan, en la mayoría de los casos¹³⁵, interacciones de apilamiento o *stacking* que ayudan a estabilizar la estructura. Por lo que se refiere a los complejos con AgBF_4 , las interacciones que se establecen entre las cadenas a través de estos aniones son más débiles, adquiriendo una mayor importancia otras interacciones no-covalentes, como las interacciones de *stacking*, $\text{Ag}\cdots\text{Ag}$, $\text{C-H}\cdots\text{F}$, $\text{Ag}\cdots\text{OH}_2$, $\text{F}\cdots\pi$, que participan en el empaquetamiento final.

- Al comparar las estructuras obtenidas con la misma sal de plata pero distinto ligando, se observa que el distinto tamaño de espaciador, $(\text{CH}_2)_x$, afecta a la disposición relativa de los anillos de pirimidina en el complejo, así como a la correspondiente a los iones Ag(I) dentro de un mismo plano o en planos paralelos, permitiendo o no la existencia de distintos tipos de interacciones intermoleculares adicionales que estabilicen la estructura. Un aumento de la complejidad del ligando (mayor número de anillos de pirimidina en su estructura y mayor flexibilidad) no implica la obtención de estructuras con mayor dimensionalidad.

¹³⁵ En ninguno de los complejos formados con el ligando pyr_2C_3 se establecen interacciones de *stacking*, así como en el caso del complejo $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{NO}_3)_3]_2$.

Capítulo 6

Preparación de adeninas N⁶-sustituidas

6.1. Introducción	143
6.2. Síntesis y caracterización	147
6.3. Estructura cristalina de [(H-Ade)C₃]Cl·H₂O	156
6.4. Espectroscopía infrarroja	158

6.1. Introducción

El anillo de purina es uno de los heterociclos nitrogenados más ampliamente distribuidos en la naturaleza. Muchos derivados, especialmente los de adenina, están implicados en numerosos procesos metabólicos, como por ejemplo el ATP (adenosín 5'-trifosfato) como “almacén” de energía en los seres vivos o el sistema NAD⁺/NADH (dinucleótido de nicotinamida y adenina) como agente de oxidación/reducción biológica. Es muy frecuente también encontrar derivados mono- o polimetilados, como la 1-metilxantina presente en la orina humana o la cafeína (1,3,7-trimetilxantina), presente en el café y el té. También son ejemplos naturales la N-metiladenina y la N,N-dimetiladenina constituyentes del tRNA (Figura 120).¹³⁶

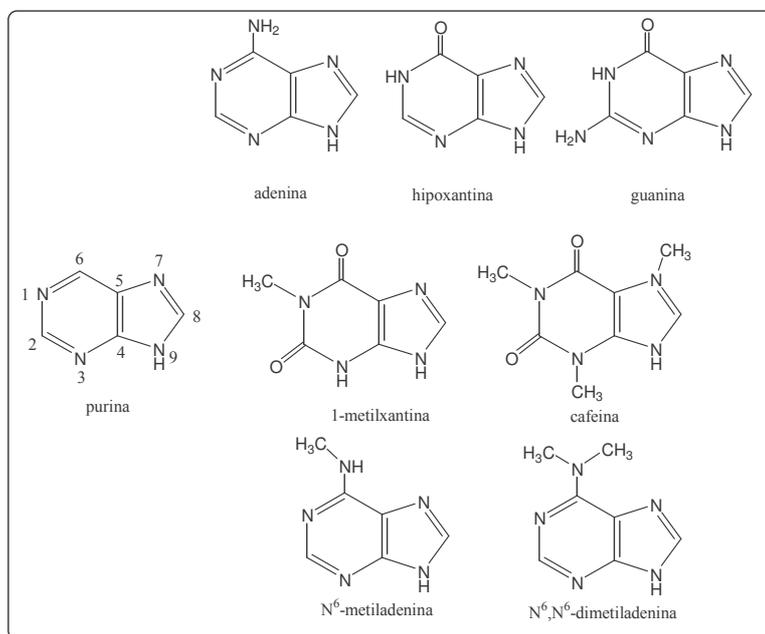


Figura 120. Ejemplos de derivados de purinas presentes en sistemas biológicos.

Otro grupo de sistemas de purinas N-sustituidas, son las **citoquininas (CK)**, conocidas hormonas vegetales que promueven el crecimiento y diferenciación celular en cultivos *in vitro*.¹³⁷ Las citoquininas naturales son, en su mayor parte, derivados de adeninas con distintos sustituyentes sobre el nitrógeno exocíclico N(6). Dos ejemplos de citoquininas; la *trans*-(N⁶-(4-hidroxi-3-metil-2-E-butenilamino)purina) (*trans*-zeatina) y la N⁶-bencilaminopurina (BAP) se muestran en la Figura 121. Estos metabolitos, además de encontrarse en forma de bases libres, pueden presentarse

¹³⁶ H. Rosemeyer, *Chemistry & Biodiversity*, 1, (2004), 361.

¹³⁷ Véase, por ejemplo: a) D.W. Mok, M.C. Mok, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.*, 52, (2001), 89; b) H. Sakakibara, M. Suzuki, K. Takei, A. Deji, M. Taniguchi, T. Sugiyama, *Plant J.* 14, (1998), 337.

como nucleósidos o nucleótidos monofosfato, donde los procesos de interconversión de todas estas formas se llevan a cabo mediante enzimas comunes del metabolismo de las purinas.¹³⁸

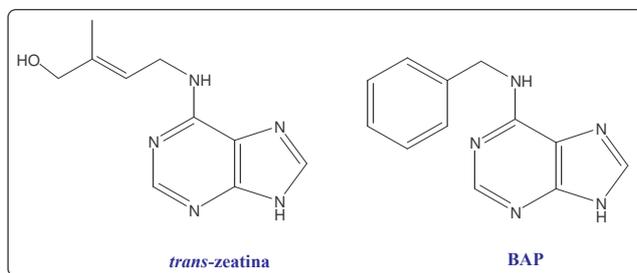


Figura 121. Ejemplos adeninas N⁶-sustituidas con actividad citoquinina: *trans*-zeatina y BAP.

Las citoquininas juegan dos papeles importantes en la regulación del ciclo celular: por una parte es conocida su capacidad para promover la división celular en plantas,¹³⁹ mientras que por otra poseen una fuerte función inhibitoria sobre varias proteínas kinasas (CDK), capaces de detener una célula en distintos puntos del ciclo celular (en las fases G2/M y G1/S; ver Figura 122).^{139,140} Las proteínas CDKs o kinasas ciclín dependientes, pertenecen a una grupo de kinasas de serina (Ser) o treonina (Thr) y se han identificado tanto en el reino animal como vegetal. Su activación depende de la unión a una subunidad catalítica que se denomina ciclina, y participan regulando el ciclo celular fosforilando proteínas en los residuos de aminoácidos de Ser y Thr, además de estar implicadas en la regulación de la transcripción, la diferenciación y la muerte celular.¹³⁷ Del bloqueo que producen los inhibidores de CDKs sobre el ciclo celular, se deriva un efecto citostático o citocida (pueden inducir también apoptosis) que se da preferentemente en las células proliferantes, lo cual aumenta su potencial como recurso terapéutico antitumoral. De hecho, muchos procesos tumorales están asociados a una regulación errónea de la actividad de las CDKs en la célula tumoral.¹⁴¹

¹³⁸ D. Francis, D.A. Sorrell, *Plant Growth Regulation*, 33, (2001), 1.

¹³⁹ F. Skoog, C.O. Miller, *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 11, (1957), 118.

¹⁴⁰ M. Strnad, *Physiol. Plant.*, 101, (1997), 674.

¹⁴¹ M. Malumbres, A. Carnero, *Prog. Cell. Cycle Res.*, 5, (2003), 5.

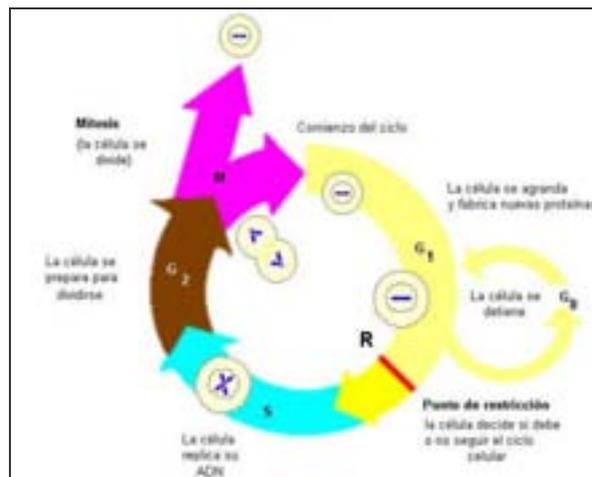


Figura 122. Esquema representativo de las distintas fases que conforman el ciclo celular.

En la Figura 123, se muestran la Olomoucina [2-(2-hidroxietilamino)-6-bencil-amino-9-metilpurina] y Roscovitina [2-(R)-(1-etil-2-hidroxietilamino)-6-bencilamino-9-isopropilpurina], dos derivados sintéticos de BAP, inhibidores antagonistas de kinasas dependientes de ciclinas (CDK) que actúan compitiendo por el sitio de unión del ATP de la kinasa. Presentan una elevada especificidad *in vitro* por distintas CDKs (CDK1, 2, 5 y 7),¹⁴² confiriéndoles unas amplias perspectivas en la terapia antitumoral. De hecho, la R-Roscovitina (CYC202, Seliciclib®) se encuentra en fase de ensayo clínico II en pacientes afectados por cáncer de pulmón.¹⁴³

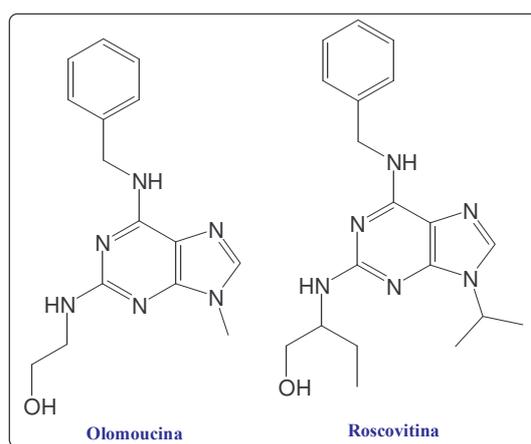


Figura 123. Representación de la estructura de la Olomoucina y Roscovitina.

¹⁴² a) J. Vesely, L. Havlicek, M. Strnad, J.J Blow, A. Donella-Deana, L. Pinna, D.S. Letham, J. Kato, L. Detivaud, S. Leclerc, L. Meijer, *Eur. J. Biochem.*, 224, (1994), 771; b) W.F. De Azevedo, S. Leclerc, L. Meijer, L. Havlicek, M. Strnad, S.-H. Kim, *Eur. J. Biochem.*, 243, (1997), 518; c) L. Meijer, E. Raimond, *Acc. Chem. Res.*, (2003), 417; d) F. Alessi, S. Quarta, M. Savio, F. Riva, L. Rossi, L.A. Stivala, A.I. Scovassi, L. Meijer, E. Prosperi, *Exp. Cell. Res.*, 245, (1998), 8.

¹⁴³ A.M. Senderowicz, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 16, (2004), 670.

A partir del descubrimiento de la Olomoucina se ha seguido investigando la capacidad de otros derivados de purina como inhibidores de CDK o, simplemente, su posible actividad citotóxica como agentes anticancerígenos frente a distintas líneas celulares.¹⁴⁴ En este contexto, también se está estudiando la capacidad sinérgica de distintos complejos de estas moléculas con iones metálicos de transición, como Zn(II), Cu(II), Pt(II), Fe(III), Co(II), etc., habiéndose comprobado que en algunos de estos casos, la actividad citotóxica *in vitro* de los mismos supera a la del ligando libre.¹⁴⁵

En este Capítulo, se pretende preparar y caracterizar toda una serie adeninas N⁶-sustituidas, con el fin de evaluar posteriormente:

- i) su capacidad de coordinación frente a Ru(III) y Cu(II), iones metálicos interesantes desde el punto de vista biológico o farmacológico (véanse Capítulos 7 y 8).
- ii) su posible actividad como análogos sintéticos de citoquininas (véase Capítulo 9).

¹⁴⁴ Véase, por ejemplo: a) K. Dolezal, I. Popa, V. Krystof, L. Spichal, M. Fojtikova, J. Holub, R. Lenobel, T. Schmulling, M. Strnad, *Bioorg. & Med. Chem.*, 14, (2006), 875; b) K. Vemeulen, M. Strnad, L. Havlicek, H. Van Onckelen, M. Lenjou, G. Nijs, D.R. Van Bockstaele, Z.N. Berneman, *Exp. Hemat.*, 30, (2002), 1107; c) K. Vemeulen, M. Strnad, V. Krystov, L. Havlicek, A. Van der Aa, M. Lenjou, G. Nijs, I. Rodrigus, B. Stockman, H. Van Onckelen, D.R. Van Bockstaele, Z.N. Berneman, *Leukemia*, 16, (2002), 299.

¹⁴⁵ a) Z. Travnicek, I. Popa, M. Cajan, R. Herchel, J. Marek, *Polyhedron*, 26, (2007), 5271; b) Z. Travnicek, V. Krystof, M. Sipl, *J. Inorg. Biochem.*, 100, (2006), 214; c) Z. Travnicek, A. Klanicova, I. Popa, J. Rolcik, *J. Inorg. Biochem.*, 99, (2005), 776; d) Z. Travnicek, M. Malon, M. Zatloukal, K. Dolezal, M. Strnad, J. Marek, *J. Inorg. Biochem.*, 94, (2003), 307; e) M. Malon, Z. Travnicek, M. Marysko, R. Zboril, M. Maslan, J. Marek, K. Dolezal, J. Rolcik, V. Krystof, M. Strnad, *Inorg. Chim. Acta*, 323, (2001), 119; f) Z. Travnicek, M. Malon, Z. Sindelar, K. Dolezal, J. Rolcik, V. Krystof, M. Strnad, J. Marek, *J. Inorg. Biochem.*, 84, (2001), 23.

6.2. Síntesis y caracterización de adeninas N⁶-sustituidas

Se han preparado toda una serie de adeninas N⁶-sustituidas (Figura 124), que se pueden clasificar en varios grupos:

1. N⁶-alquiladeninas y N⁶-cicloalquiladeninas
2. N⁶-arilmetiladeninas y N⁶-(2-ariletil)adeninas
3. N⁶,N⁶-bencilalquiladeninas
4. N⁶,N⁶-dialquiladeninas

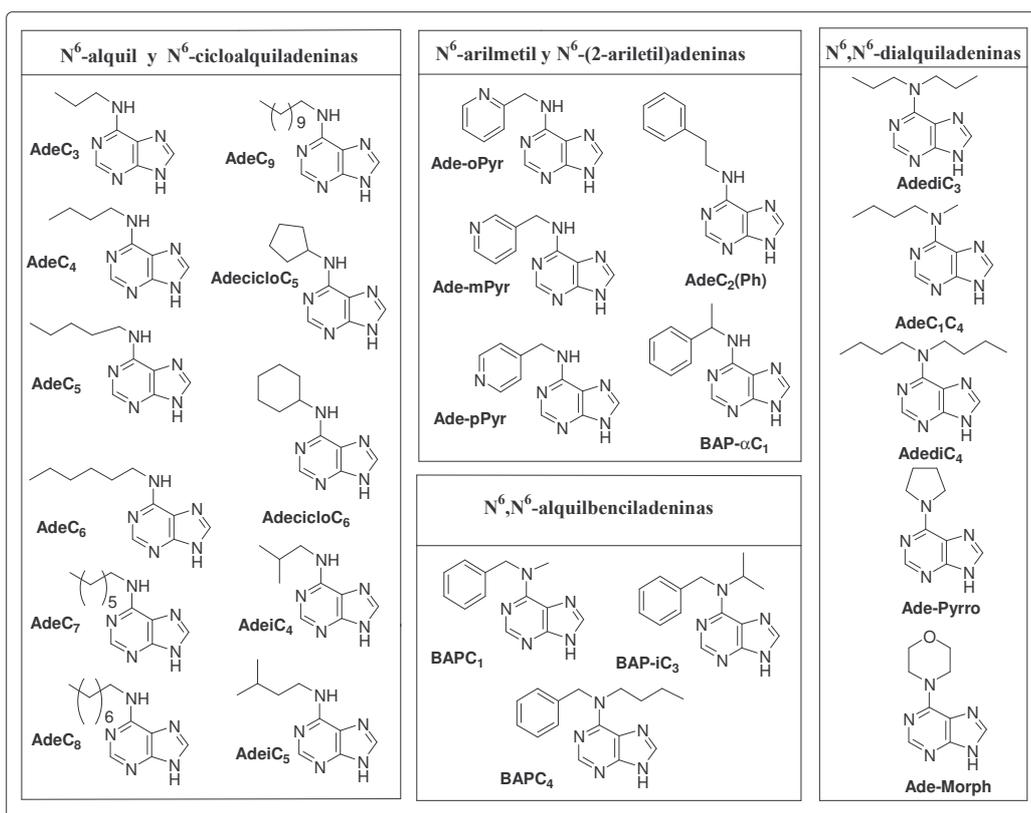


Figura 124. Esquema de las adeninas N⁶-sustituidas preparadas y caracterizadas.

Todas ellas, se han sintetizado mediante el siguiente **procedimiento general**^{11c}: una suspensión de 0.5 g (3.2 mmoles) de 6-cloropurina en 10 ml de n-butanol, se refluje durante 24 horas junto con 1.5 ml de trietilamina y 3.2 mmoles de la correspondiente amina. Una vez terminada y enfriada la reacción, dependiendo de la solubilidad del producto obtenido, éste queda disuelto o precipita junto con el clorhidrato de trietilamonio que se genera en la reacción. En el primer caso, la disolución resultante se trata con hidróxido amónico concentrado y se evapora al vacío. El sólido resultante se lava posteriormente con agua y acetona frías. En el segundo caso, se filtra el sólido y se limpia con agua y acetona frías. Es posible la

recristalización en agua o etanol (Figura 125). Asimismo, también se han obtenido de determinados compuestos los correspondientes clorhidratos por disolución de la adenina N⁶-sustituida en HCl 2M o en EtOH/HCl (0.2 ml HCl concentrado en 10 ml EtOH) y posterior cristalización por evaporación lenta.¹⁴⁶

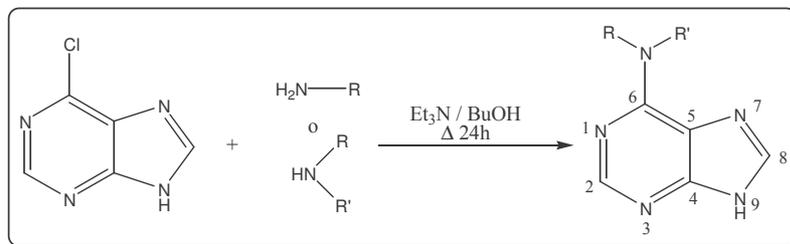
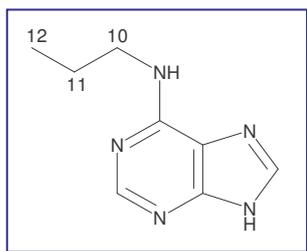


Figura 125. Esquema sintético para las adeninas N⁶-sustituidas preparadas.

Todos los compuestos preparados han sido caracterizados por análisis elemental (AE), espectroscopía infrarroja (FT-IR) y resonancia magnética nuclear (¹-H y ¹³C-RMN).

N⁶-propiladenina (AdeC₃)^{147,148,149}



(rdto. 70 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C 54.26; H 6.25; N 39.76 %. Calculado para C₈H₁₁N₅: C 54.22; H 6.26; N 39.59 %. **IR (cm⁻¹):** 3232m, 3021m, 2962m, 2572m br, 1780w, 1630vs, 1564vs, 1499m, 1453s, 1340s, 1336s, 1302m, 1256s, 1187m, 1147s, 1113m, 928s, 914s, 795m, 764m, 725w, 665m, 619s. **¹H RMN, δ (DMSO-d₆):** 12.84 s [1H, N(9)-H], 8.13 s [1H, C(2)-H], 8.04 s [1H, C(8)-H], 7.60 br s [1H, N(6)-H], 3.40 br s [2H, C(10)-H], 1.57 hex [2H, C(11)-H, J = 7.2 Hz], 0.86 t [3H, C(12)-H, J = 7.2 Hz]. **¹³C RMN, δ (DMSO-d₆):** 154.8 [C(6)], 152.8 [C(2)], 150.1 [C(4)], 139.1 [C(8)], 119.0 [C(5)], 42.1

[C(10)], 22.9 [C(11)], 11.8 [C(12)].

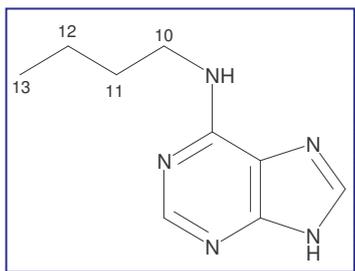
De la reacción llevada a cabo en HCl/EtOH se aíslan cristales color ámbar del correspondiente clorhidrato [(H-Ade)C₃]Cl, cuya estructura cristalina ha podido resolverse mediante difracción de rayos X. (rdto. 50 %). **IR (cm⁻¹):** 3376m br, 3156s, 3029s, 2962s, 2878s, 2670s br, 1668s, 1615s, 1582m, 1519w, 1492w, 1470m, 1438m, 1385m, 1298w, 1274m, 1202s, 1157w, 1097w, 1004m, 947m, 894m, 795m, 776m, 725w, 665m, 615s. **¹H RMN, δ (DMSO-d₆):** 9.95 br t [1H, N(6)-H], 8.58 s [1H, C(2)-H], 8.54 s [1H, C(8)-H], 3.54 br m [2H, C(10)-H], 1.57 hex [2H, C(11)-H, J = 7.2 Hz], 0.93 t [3H, C(12)-H, J = 7.2 Hz].

¹⁴⁶ El principal propósito de la preparación de estos compuestos en su forma protonada, es la posterior comparación con los complejos metálicos obtenidos con estos sustratos, donde el ligando también se encuentra en forma protonada.

¹⁴⁷ C.G. Skinner, W. Shive, R.G. Ham, D.C. Fitzgerald Jr., R.E. Eakin, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, (1956), 5097.

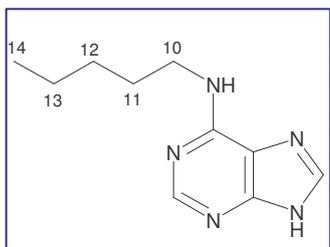
¹⁴⁸ G.W. Koszalka, D.R. Averett, J.A. Fyfe, G.B. Roberts, T. Spector, K. Biron, T.A. Krenitsky, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, (1991), 1437.

¹⁴⁹ S. Okumura, N. Enishi, H. Itoh, M. Masumura, S. Kuraishi, *Bull Chem. Soc. Japan*, 32, (1959), 886.

N⁶-butiladenina (AdeC₄)¹⁵⁰


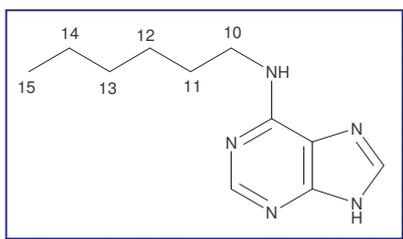
(rdto. 75 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C 56.06; H 6.69; N 36.58 %. Calculado para C₉H₁₃N₅: C 56.53; H 6.85; N 36.62 %. **IR (cm⁻¹):** 3231m, 2960m, 2569m, 1630vs, 1563s, 1452m, 1334s, 1253m, 1147m, 926s, 619m. **¹H RMN, δ (DMSO-d₆):** 12.75 br s [1H, N(9)-H], 8.14 s [1H, C(2)-H], 8.05 s [1H, C(8)-H], 7.57 br s [1H, N(6)-H], 3.44 br s [2H, C(10)-H], 1.53 quint [2H, C(11)-H, J = 7.2 Hz], 1.30 hex [2H, C(12)-H, J = 7.2 Hz], 0.85 t [3H, C(13)-H, J = 7.2 Hz]. **¹³C RMN, δ (DMSO-d₆):** 154.6 [C(6)], 152.8 [C(2)], 150.8 [C(4)], 139.3 [C(8)], 118.3 [C(5)], 31.8 [C(11)], 20.1 [C(12)], 14.2 [C(13)].

En este caso también se aísla el correspondiente clorhidrato [(H-Ade)₄]Cl en HCl 2M (rdto. 60 %). **IR (cm⁻¹):** 2959s br, 1666vs, 1614m, 1579m, 1519m, 1461s, 1396s, 1373s, 1346s, 1287m, 1215s, 1161w, 1127w, 948m, 887m, 829m, 794m, 773m, 660w, 621s, 530m. **¹H RMN, δ (DMSO-d₆):** 9.77 br s [1H, N(6)-H], 8.56 s [1H, C(2)-H], 8.51 s [1H, C(8)-H], 3.57 br m [2H, C(10)-H], 1.60 quint [2H, C(11)-H, J = 7.2 Hz], 1.26 hex [4H, C(12)-H, J = 7.2 Hz], 0.88 t [3H, C(13)-H, J = 7.2 Hz].

N⁶-pentiladenina (AdeC₅)¹⁴⁷


(rdto. 62 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C 57.68; H 7.35; N 33.35 %. Calculado para C₁₀H₁₅N₅·1/4H₂O: C 57.26; H 7.45; N 33.39 %. **IR (cm⁻¹):** 3230m, 3030m, 2929s, 2855m, 2770m, 2577m, 1629vs, 1564s, 1453s, 1393m, 1350s, 1330s, 1303m, 1277w, 1251s, 1183w, 1167w, 1142s, 1039w, 1006w, 928s, 907s, 856m, 794m, 731m, 667m, 612s. **¹H RMN, δ (CDCl₃):** 8.44 s [1H, C(2)-H], 7.99 s [1H, C(8)-H], 6.16 br s [1H, N(6)-H], 3.68 br s [2H, C(10)-H], 1.72 br quint [2H, C(11)-H], 1.42 br m [4H, C(12)-H / C(13)-H], 0.89 br t [3H, C(14)-H]. **¹³C RMN, δ (CDCl₃):** 155.0 [C(6)], 152.1 [C(2)], 149.3 [C(4)], 138.2 [C(8)], 118.9 [C(5)], 50.0 [C(10)], 29.4 [C(11)], 29.1 [C(12)], 22.4 [C(13)], 14.0 [C(14)].

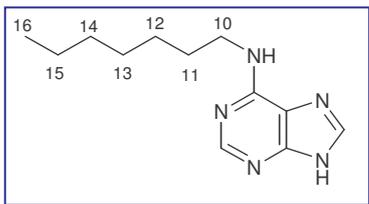
El clorhidrato [(H-Ade)₅]Cl se obtiene en HCl 2M (rdto. 70 %). **IR (cm⁻¹):** 2959s br, 1668s, 1615s, 1578s, 1519m, 1463s, 1396s, 1372s, 1345s, 1288m, 1245w, 1215s, 1160w, 1125w, 948m, 887m, 827m, 774s, 621s. **¹H RMN, δ (DMSO-d₆):** 9.62 br s [1H, N(6)-H], 8.54 s [1H, C(2)-H], 8.48 s [1H, C(8)-H], 1.61 quint [2H, C(11)-H, J = 6.9 Hz], 1.26 br m [4H, C(12)-H / C(13)-H], 0.84 t [3H, C(14)-H, J = 6.9 Hz].

N⁶-hexiladenina (AdeC₆)^{151,149}


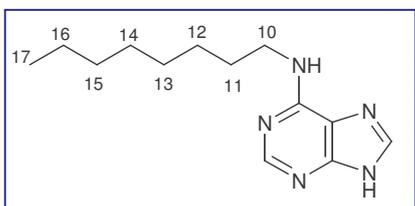
(rdto. 25 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C 60.28; H 7.76; N 32.21 %. Calculado para C₁₁H₁₇N₅: C 60.25; H 7.81; N 31.94 %. **IR (cm⁻¹):** 3227m, 3164m, 3024m, 2930s, 2851m, 2769m, 2582m, 1629vs, 1564s, 1454s, 1427w, 1392m, 1370m, 1346s, 1330s, 1304w, 1250m, 1220w, 1180w, 1162w, 1142s, 928s, 856m, 794w, 725m, 688m, 612m. **¹H RMN, δ (CDCl₃):** 8.44 s [1H, C(2)-H], 8.00 s [1H, C(8)-H], 6.56 br s [1H, N(6)-H], 3.68 br s [2H, C(10)-H], 1.72 quint [2H, C(11)-H, J = 7.2 Hz], 1.41 br m [2H, C(12)-H], 1.33 br m [4H, C(13)-H / C(14)-H], 0.88 t [3H, C(15)-H, J = 7.2 Hz]. **¹³C RMN, δ (CDCl₃):** 155.0 [C(6)], 151.9 [C(2)], 149.1 [C(4)], 138.2 [C(8)], 108.9 [C(5)], 41.01 [C(10)], 31.5 [C(11) o C(12)], 29.7 [C(11) o C(12)], 26.6 [C(13)], 22.6 [C(14)], 14.0 [C(15)].

¹⁵⁰ J.D.F. Villar, M.A. Motta, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 19, (2000), 1005.

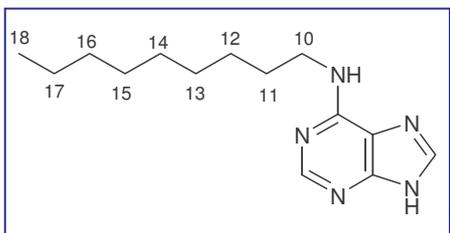
¹⁵¹ M. Sutherland, B.E. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, (1957), 2251.

N⁶-heptiladenina (AdeC₇)^{151,149}

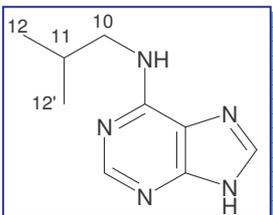
(rdto. 80 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 61.33; H, 8.21; N, 29.80 %. Calculado para C₁₂H₁₉N₅: C, 61.77; H, 8.21; N, 30.02 %. **IR (cm⁻¹):** 3230m, 3171m br, 30232m, 2919s, 2852m, 2765m, 1629vs, 1564s, 1508w, 1454m, 1426w, 1394m, 1371m, 1351m, 1301s, 1285w, 1252s, 1198w, 1184w, 1170w, 1142s, 1121m, 1003w, 904s, 858s, 793m, 776m, 741m, 723m, 668m, 612s. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆):** 12.83 br s [1H, N(9)-H], 8.13 s [1H, C(2)-H], 8.03 s [1H, C(8)-H], 7.55 br s [1H, N(6)-H], 1.54 br s [2H, C(11)-H], 1.24-1.20 br m [8H, C(12)-H a C(15)-H], 0.80 br s [3H, C(16)-H]. **¹³C RMN, δ(DMSO-d₆):** 155.1 [C(6)], 152.9 [C(2)], 149.9 [C(4)], 139.0 [C(8)], 119.1 [C(5)], 31.8 [C(12)], 29.7 [C(11)], 29.0 [C(13)], 26.9 [C(14)], 22.5 [C(15)], 14.4 [C(16)].

N⁶-octiladenina (AdeC₈)^{151,149}

(rdto. 80 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 63.14; H, 8.74; N, 28.27 %. Calculado para C₁₃H₂₁N₅: C, 63.13; H, 8.56; N, 28.31 %. **IR (cm⁻¹):** 3230m, 3029m, 2918s, 2851m, 1629vs, 1565s, 1454m, 1426w, 1393m, 1372m, 1352s, 1300s, 1271w, 1253s, 1198w, 1182w, 1169w, 1143s, 1122s, 927m, 908m, 860m, 794m, 723m, 688m, 670m, 613s. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆):** 12.82 br s [1H, N(9)-H], 8.13 s [1H, C(2)-H], 8.04 s [1H, C(8)-H], 7.53 br s [1H, N(6)-H], 1.55 br quint [2H, C(11)-H], 1.21 br s [10H, C(12)-H a C(16)-H], 0.81 br s [3H, C(17)-H]. **¹³C RMN, δ(DMSO-d₆):** 154.7 [C(6)], 152.8 [C(2)], 150.6 [C(4)], 139.3 [C(8)], 118.6 [C(5)], 31.7 [C(12)], 29.7 [C(11)], 29.3 [C(13) o C(14)], 29.2 [C(13 o C(14))], 26.9 [C(15)], 22.5 [C(16)], 14.4 [C(17)].

N⁶-noniladenina (AdeC₉)^{152,149}

(rdto. 80 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 64.50; H, 8.92; N, 26.77 %. Calculado para C₁₄H₂₃N₅: C, 64.33; H, 8.87; N, 26.80 %. **IR (cm⁻¹):** 3194m br, 3067m br, 2921s, 2852m, 1617vs, 1560sh, 1524m, 1465m, 1400m, 1348m, 1328s, 1300s, 1241s, 1159m, 1118s, 1070w, 948m, 925m, 908m, 884m, 863m, 794m, 725m, 645s. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆):** 12.82 br s [1H, N(9)-H], 8.12 s [1H, C(2)-H], 8.02 s [1H, C(8)-H], 7.12 br s [1H, N(6)-H], 3.42 br s [2H, C(10)-H], 1.55 br quint [2H, C(11)-H], 1.20 br s [12H, C(12)-H a C(17)-H], 0.80 br t [3H, C(18)-H]. **¹³C RMN, δ(DMSO-d₆):** 155.0 [C(6)], 152.9 [C(2)], 149.9 [C(4)], 139.0 [C(8)], 119.2 [C(5)], 31.8, 29.7, 29.5, 29.3, 29.1, 26.9 [C(11) a C(16)], 22.6 [C(17)], 14.4 [C(18)].

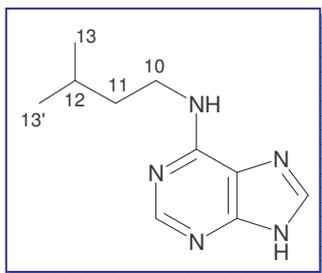
N⁶-isobutiladenina (Ade-iC₄)¹⁵⁰

(rdto. 50 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C 56.45; H 6.79; N 36.44 %. Calculado para C₉H₁₃N₅: C 56.53; H 6.85; N 36.62 %. **IR (cm⁻¹):** 3271s, 3217m, 3066m, 2950s, 2926s, 2869s, 2790m, 2725m, 1625 vs, 1605vs, 1538m, 1457s, 1430w, 1404m, 1387m, 1334s, 1303s, 1267s, 1250s, 1180w, 1163m, 1137m, 1108m, 1022w, 933s, 916m, 882s, 844m, 817w, 794m, 709m, 667m, 643s, 537w, 485w. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆):** 12.85 br s [1H, N(9)-H], 8.12 s [1H, C(2)-H], 8.03 s [1H, C(8)-H], 7.64 br s [1H, N(6)-H], 1.92 br m [2H, C(11)-H], 0.86 d [6H, C(12)-H/C(12')-H, J = 6.6 Hz]. La adición de unas gotas de D₂O permite la asignación de la señal correspondiente a C(10)-H: 3.28 br s [2H, C(10)-H]. **¹³C RMN, δ(DMSO-d₆):** 155.3 [C(6)], 153.2 [C(2)], 150.0 [C(4)], 139.5 [C(8)], 119.2 [C(5)], 48.0 [C(10)], 28.71 [C(11)], 20.9 [C(12)/C(12')].

¹⁵² A. Capretta, R.A. Bell, *Can. J. Chem.*, 73, (1995), 2224.

El clorhidrato [(H-Ade)C₄]Cl se obtiene en HCl 2M. (rdto. 25 %). **IR** (cm⁻¹): 2956s br, 1691vs, 1657vs, 1607vs, 1503m, 1465s, 1443s, 1400s, 1374s, 1346m, 1290m, 1262m, 1216s, 1163m, 1129m, 1015m, 951m, 891m, 869s, 775s, 646m, 614m. ¹H RMN, δ(DMSO-d₆): 9.74 br s [1H, N(6)-H], 8.55 s [1H, C(2)-H], 8.51 s [1H, C(8)-H], 3.41 br t[1H, C(10)-H], 1.92 hep [1H, C(11)-H, J = 6.6 Hz], 0.92 s [6H, C(12)-H/C(12')-H, J = 6.6 Hz].

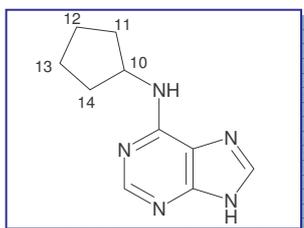
N⁶-isopentiladenina (Ade-iC₅)¹⁵³



[C(12)], 22.5 [C(13)/C(13')].

(rdto. 70 %). **Análisis elemental**: Encontrado: C 50.11; H 7.87; N 29.21 %. Calculado para C₁₀H₁₉N₅·2H₂O: C 49.78; H 7.94; N 29.02 %. **IR** (cm⁻¹): 3300s br, 2957s br, 1633 vs, 1600vs, 1500s, 1473s, 1413s, 1371s, 1351s, 1330s, 1314s, 1258s, 1174m, 1159m, 1132m, 946s, 906m, 876m, 842m, 798m, 714m br, 667m, 644m. ¹H RMN, δ(CDCl₃): 8.42 s [1H, C(2)-H], 7.97 s [1H, C(8)-H], 6.30 br s [1H, N(6)-H], 3.69 br s [2H, C(10)-H], 1.74 hex [2H, C(12)-H, J = 6.6 Hz], 1.60 q [3H, C(11)-H, J = 6.6 Hz], 0.96 d [6H, C(13)-H/C(13')-H, J = 6.6 Hz]. ¹³C RMN, δ(CDCl₃): 155.1 [C(6)], 152.4 [C(2)], 149.2 [C(4)], 137.9 [C(8)], 119.3 [C(5)], 39.2.0 [C(10)], 38.6 [C(11)], 28.9

N⁶-ciclopentiladenina (AdecicloC₅)¹⁵⁴



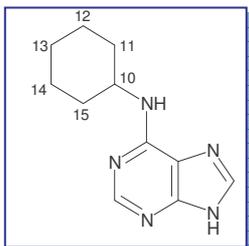
138.0 [C(8)], 119.3 [C(5)], 52.5 [C(10)], 33.4 [C(11)/C(14)], 23.7 [C(12)/C(13)].

(rdto. 40 %). **Análisis elemental**: Encontrado: C 58.41; H 6.25; N 34.02 %. Calculado para C₁₀H₁₃N₅·1/8 H₂O: C 58.45; H 6.50; N 34.08 %. **IR** (cm⁻¹): 3236m, 2962m, 2860m, 2759w, 1628vs, 1573s, 1452m, 1389m, 1355m, 1331s, 1246m, 1176m, 1151m, 1107m, 911s, 854m, 795m, 649m, 613m. ¹H RMN, δ(CDCl₃): 8.43 s [1H, C(2)-H], 7.98 s [1H, C(8)-H], 6.18 br d [1H, N(6)-H], 2.14 br d [1H, C(10)-H], 2.14 br m [2H, C(11)-H/(14)-H] 1.67 br m [6H, C(11)-H/C(14)-H/C(13)-H/C(14)-H]. ¹³C RMN, δ(CDCl₃): 154.7 [C(6)], 152.2 [C(2)], 149.4 [C(4)],

El correspondiente clorhidrato [(H-Ade)cicloC₅]Cl se prepara en HCl/EtOH. (rdto. 45 %). **IR** (cm⁻¹): 3092s, 2956s, 2867s, 2785s, 1648vs, 1615s, 1572s, 1515s, 1482s, 1448vs, 1390vs, 1341s, 1316m, 1284m, 1213vs, 1158m, 1100m, 1080m, 993w, 948m, 900m, 824m, 776s, 717m, 620s, 533m. ¹H RMN, δ(DMSO-d₆): 9.87 br s [1H, N(6)-H], 8.59 s [1H, C(2)-H], 8.53 s [1H, C(8)-H], 4.51 br s [1H, C(10)-H], 2.00 br m [2H, C(11)-H/C(14)-H], 1.75 br m [2H, C(11)-H/C(14)-H], 1.76-1.55 br m [4H, C(12)-H / C(13)-H].

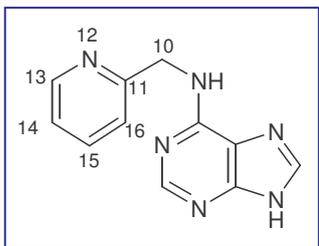
¹⁵³ M.C. Mok, D.W.S. Mok, S.C. Dixon, D.J. Armstrong, G. Shaw, *Plant Physiol.*, 70, (1982), 173.

¹⁵⁴ R.A.F. de Ligt, P.A.M. van der Klein, J.K. von Frijtag Drabbe Kunzel, A. Lorenzen, F.A. El Maate, S. Fujikawa, R. van Westhoven, T. van den Hoven, J. Brussee, Ad.P. IJzerman, *Bioorg. & Med. Chem.*, 12, (2004), 139.

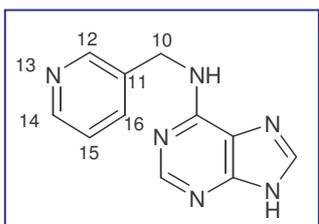
N⁶-ciclohexiladenina (AdecicloC₆)^{148,151,155}

(rdto. 55 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C 56.22; H 7.12; N 30.20 %. Calculado para C₁₁H₁₇N₅O: C 56.15; H 7.28; N 29.77 %. **IR (cm⁻¹):** 3361m, 3108m, 2930s, 2853m, 1620vs, 1567sh, 1528w, 1489m, 1451m, 1407m, 1366m, 1332m, 1315m, 1299m, 1250m, 1135m, 1059w, 942m, 906m, 860w, 795m, 760m, 646m. **¹H RMN, δ (CDCl₃):** 8.40 s [1H, C(2)-H], 7.95 s [1H, C(8)-H], 6.17 br s [1H, N(6)-H], 4.22 br s [1H, C(10)-H], 2.09 br d [2 H, C(11)-H/C(15)-H], 1.77 br d [2H, C(11)-H / C(15)-H], 1.65 br d [1H, C(13)-H], 1.34 br m [6H, C(12)-H/C(14)-H/C(13)-H]. **¹³C RMN, δ (CDCl₃):** 154.3 [C(6)], 152.4 [C(2)], 149.4 [C(4)], 137.9 [C(8)], 119.2 [C(5)], 49.4 [C(10)], 33.3 [C(11)/C(15)], 25.6 [C(13)], 24.9 [C(12)/C(14)].

El correspondiente clorhidrato [(H-Ade)cicloC₆]Cl se obtiene en HCl/EtOH. (rdto. 60%). **IR (cm⁻¹):** 3091s, 3025s, 2935s, 2852s, 2781s, 1666vs, 1617m, 1576m, 1514m, 1484s, 1465vs, 1394vs, 1343s, 1285m, 1267m, 1214vs, 1156m, 1123m, 1048m, 967w, 946m, 890m, 824m, 775s, 621s, 534m. **¹H RMN, δ (DMSO-d₆):** 9.65 br s [1H, N(6)-H], 8.57 s [1H, C(2)-H], 8.52 s [1H, C(8)-H], 4.10 br s [1H, C(10)-H], 1.92 br d [2H, C(11)-H/C(15)-H], 1.76 br d [2H, C(11)-H/C(15)-H], 1.59 br d [1H, C(13)-H], 1.41 br m [4H, C(12)-H/C(14)-H], 1.20 br m [1H, C(13)-H].

N⁶-(2-picolil)adenina (Ade-oPyr)^{156,157}

(rdto. 75 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 57.70; H, 4.46; N, 36.21 %. Calculado para C₁₁H₁₀N₆·1/5H₂O: C, 57.48; H, 4.56; N, 36.56 %. **IR (cm⁻¹):** 3207m, 3065m, 2082m, 1627vs, 1601vs, 1544m, 1435m, 1336s, 1301s, 1256s, 1156m, 936m, 898s, 641m. **¹H RMN, δ (DMSO-d₆):** 12.85 br s [1H, N(9)-H], 8.48 br d [2H, C(13)-H], 8.12 s [1H, C(2)-H], 8.09 s [1H, C(8)-H], 7.68 t [1H, C(15)-H, J=7.8Hz], 7.5-7.0 br s [1H, N(6)-H], 7.25 d [1H, C(16)-H, J=7.8Hz], 7.20 br m [1H, C(14)-H], 4.77 br s [2H, C(10)-H]. **¹³C RMN, δ (DMSO):** 159.5 [C(11)], 154.4 [C(6)], 152.8 [C(13)], 150.8 [C(4)], 149.2 [C(2)], 139.8 [C(8)], 137.1 [C(14)], 122.4 [C(16)], 121.3 [C(15)], 118.6 [C(5)], 45.5 [C(10)].

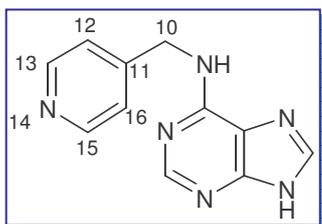
N⁶-(3-picolil)adenina (Ade-mPyr)^{156,157}

(rdto. 65%). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 54.28; H, 4.47; N, 34.52%. Calculado para C₁₁H₁₂N₆O: C, 54.09; H, 4.45; N, 34.41%. **IR (cm⁻¹):** 3135m, 2995m, 2813m, 1621vs, 1596vs, 1527m, 1430m, 1324s, 1304s, 1245m, 1149m, 941s, 893m, 642m. **¹H RMN, δ (DMSO-d₆):** 12.94 br s [1H, N(9)-H], 8.54 br s [1H, C(12)-H], 8.39 br d [1H, C(14)-H, J_{est}=3.6Hz], 8.27 br s [1H, N(6)-H], 8.15 s [1H, C(2)-H], 8.09 s [1H, C(8)-H], 7.71 d [1H, C(16)-H, J=7.2Hz], 7.29 br t [1H, C(15)-H], 4.69 br s [2H, C(10)-H]. **¹³C RMN, δ (DMSO):** 154.6 [C(6)], 152.8 [C(2)], 150.3 [C(4)], 149.3 [C(12) o C(16)], 148.4 [C(12) o C(16)], 139.5 [C(8)], 136.1 [C(11)], 135.5 [C(15)], 123.9 [C(16)], 119.2 [C(5)], 41.3 [C(10)].

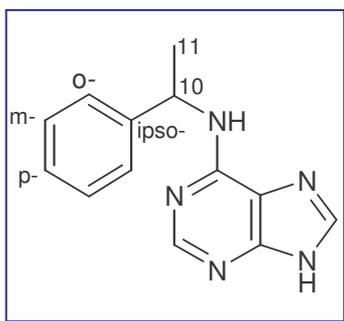
¹⁵⁵ C. L. Leese, G. M. Timmis, *J. Chem. Soc.*, (1958), 4107.

¹⁵⁶ C.G. Skinner, W. Shive, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, (1955), 6692.

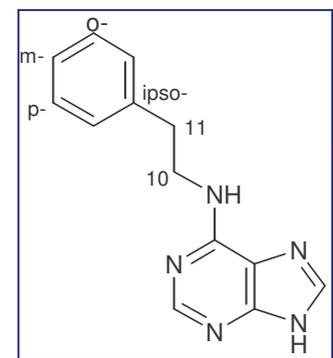
¹⁵⁷ M.W. Bullock, J.J. Hand, E.L.R. Stokstad, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, (1956), 3693.

N⁶-(4-picolil)adenina (Ade-pPyr)^{156,157}


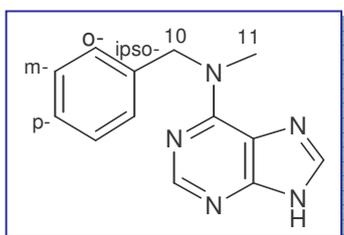
(rdto. 30%). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 57.91; H, 4.30; N, 37.07%. Calculado para C₁₁H₁₀N₆·1/10H₂O: C, 57.94; H, 4.51; N, 36.85%. **IR (cm⁻¹):** 3162m, 3023m, 2566m, 1630vs, 1601s, 1563s, 1454m, 1414m, 1330m, 1146m, 925m, 620m. **¹H NMR, δDMSO-d₆:** 8.43 d [2H, C(15)-H/C(13)-H, J = 5.7Hz], 8.28 br s [1H, N(6)-H], 8.12 s [1H, C(2)-H o C(8)-H], 8.10 s [1H, C(2)-H o C(8)-H], 7.28 d [1H, C(16)-H / C(12)-H, J = 5.4 Hz], 4.70 br s [2H, C(10)-H]. **¹³C RMN, δDMSO-d₆:** 154.5 [C(6)], 152.8 [C(2)], 151.0 br b [C(4)/C(11)], 149.8 [C(13)/C(15)], 139.8 [C(8)], 122.6 [C(12)/C(16)], 118.7 [C(5)], 42.7 [C(10)].

N⁶-(α-bencilmetil)adenina (BAP-αC1)¹⁵⁷


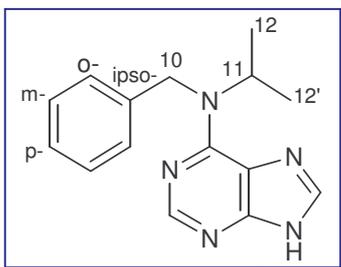
(rdto. 90%). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 63.06; H, 5.43; N, 28.79%. Calc. for C₁₃H₁₃N₅·1/3H₂O: C, 63.66; H, 5.62; N, 28.55%. **IR (cm⁻¹):** 3227m, 3055m, 2813m, 1621vs, 1566vs, 1486s, 1448s, 1392s, 1333s, 1300s, 1252m, 1140s, 1083m, 919s, 699s. **¹H RMN, δCDCl₃:** 8.40 s [1H, C(2)-H], 7.94 s [1H, C(8)-H], 7.45 d [2H, C₆H₅ Ho-, J = 7.8 Hz], 7.34 t [2H, C₆H₅ Hm-, J = 7.2 Hz], 7.26 t [1H, C₆H₅ Hp-, J = 7.2 Hz], 6.27 br s [1H, N(6)-H], 5.64 br s [1H, C(10)-H], 1.68 d [3H, C(11)-H, J = 6.6 Hz]. **¹³C RMN, δCDCl₃:** 154.5 [C(6)], 152.8 [C(2)], 149.9 [C(4)], 144.1 [C(8)], 138.52 [C(ipso)], 129.0 [o-C₆H₅], 127.7 [m-C₆H₅], 126.5 [p-C₆H₅], 119.6 [C(5)], 50.3 [C(10)], 23.1 [C(11)].

N⁶-fenetiladenina (AdeC₂(Ph))^{147,155}


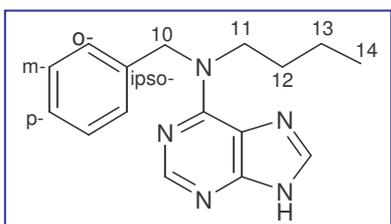
(rdto. 90%). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 64.80; H, 5.44; N, 28.89%. Calculado para C₁₃H₁₃N₅·1/6H₂O: C, 64.45; H, 5.55; N, 28.91%. **IR (cm⁻¹):** 3277m, 2996m, 2792s, 1624vs, 1600vs, 1540m, 1457m, 1340s, 1293s, 1254s, 1029m, 934m, 902m, 700m, 664m. **¹H RMN, δDMSO-d₆:** 12.85 br s [1H, N(9)-H], 8.17 s [1H, C(2)-H], 8.05 s [1H, C(8)-H], 7.61 br s [1H, N(6)-H], 7.24 s [5H, C₆H₅], 3.69 br s [2H, C(10)-H], 2.89 t [2H, C(11)-H, J = 7.5Hz]. **¹³C RMN δDMSO:** 154.8 [C(6)], 152.9 [C(2)], 149.9 [C(4)], 140.1 [C(8)], 139.2 [C(ipso)], 129.1 [o-C₆H₅], 128.8 [m-C₆H₅], 126.5 [p-C₆H₅], 119.2 [C(5)], 41.8 [C(10)], 35.7 [C(11)].

N⁶,N⁶-bencilmetiladenina (BAPC₁)¹⁴⁸


(rdto. 75 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 65.25; H, 5.42; N, 29.37%. Calculado para C₁₃H₁₃N₅: C, 65.25; H, 5.48; N, 29.27%. **IR (cm⁻¹):** 3061m, 2943m, 2801m, 1577vs, 1523s, 1450s, 1338s, 1306s, 1257s, 940m, 875m, 647m. **¹H RMN, δCDCl₃:** 8.43 s [1H, C(2)-H], 8.08 s [1H, C(8)-H], 7.32 s [5H, C₆H₅], 5.39 br s [2H, C(10)-H], 1.59br s [3H, C(11)-H]. **¹³C RMN, δCDCl₃:** 155.1 [C(6)], 151.6 [C(2)], 151.3 [C(4)], 137.8[C(ipso)], 137.0 [C(8)], 128.7 [o-C₆H₅], 127.7 [m-C₆H₅], 127.4 [p-C₆H₅], 119.8 [C(5)], 53.8 [C(10)], 36.3 [C(11)].

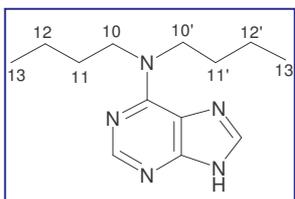
N⁶,N⁶-bencilisopropiladenina (BAP-iC₃)¹⁵⁸

(rdto. 50 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 64.47; H, 6.14; N, 27.60%. Calculado para C₁₅H₁₇N₅: C, 63.79; H, 5.85; N, 27.47%. **IR (cm⁻¹):** 3063m, 2966s, 2806m, 1596vs, 1572vs, 1502s, 1452s, 1412m, 1339s, 1216m, 1215m, 1173m, 1052w, 935m, 890m, 646m. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆):** 8.15 s [1H, C(2)-H], 8.06 s [1H, C(8)-H], 7.17 m [5H, C₆H₅], 5.11 br s [3H, C(10)-H/C(11)-H], 1.17 d [6H, C(12)-H / C(12')-H, J = 6.6 Hz]. **¹³C RMN, δ DMSO-d₆):** 154.5 [C(6)], 152.3 [C(2)], 151.9 [C(4)], 141.2 [Cipso], 138.6[C(8)], 128.5 [o-C₆H₅], 127.0 [m-C₆H₅], 126.6 [p-C₆H₅], 119.2 [C(5)], 48.3 [C(10)], 45.9 [C(11)], 21.0 [C(12)/C(12')].

N⁶,N⁶-bencilbutiladenina (BAPC₄)¹⁵⁹

(rdto. 40 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 67.23; H, 6.94; N, 24.69 %. Calculado para C₆₄H₇₈N₂₀O: C, 67.23; H, 6.88; N, 24.50 %. **IR (cm⁻¹):** 3066m, 2931s, 2807m, 1575vs, 1515s, 1452s, 1338s, 1263s, 1105w, 934s, 698m. **¹H RMN, δ(CDCl₃):** 8.39 s [1H, C(2)-H], 7.9 s [1H, C(8)-H], 7.31 s [5H, C₆H₅], 5.35 br m [2H, C(10)-H], 3.92 br m [2H, C(11)-H], 1.67 quint [2H, C(12)-H, J = 7.5 Hz], 1.38 hex [2H, C(13)-H, J = 7.5 Hz], 0.96 t [3H, C(14)-H, J = 7.2 Hz]. **¹³C RMN, δ(CDCl₃):** 154.9

[C(6)], 151.6 [C(2)], 151.3 [C(4)], 138.3[Cipso], 136.9 [C(8)], 128.5 [o-C₆H₅], 127.6 [m-C₆H₅], 127.2 [p-C₆H₅], 119.5 [C(5)], 50.9 [C(10)], 47.6 [C(11)], 29.8 [C(12)], 20.1 [C(13)], 14.0 [C(14)].

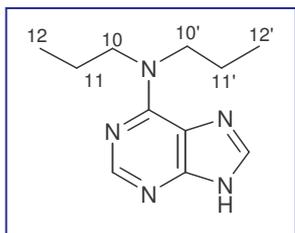
N⁶,N⁶-dibutiladenina (AdediC₄)^{147,149}

(rdto. 30 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C 62.79; H 8.56; N 28.16 %. Calculado para C₁₃H₂₁N₅: C 63.17; H 8.56; N 28.31 %. **IR (cm⁻¹):** 3084m, 2954s, 2930m, 2868s, 2693m, 1596vs, 1580vs, 1516s, 1465s, 1426m, 1377m, 1342s, 1316s, 1293s, 1265s, 1200w, 1141w, 1099m, 934s, 903m, 878m, 793m, 730w, 698m, 648m. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆):** 12.87 br s [1H, N(9)-H], 8.12 s [1H, C(2)-H], 8.03 s [1H, C(8)-H], 3.91 br s [4H, C(10)-H/C(10')-H], 1.57 br quint [4H, C(11)-H/C(11')-H], 1.29 hex [4H, C(12)-H / C(12')-H, J = 7.5 Hz], 0.87 t [6H, C(13)-H/C(13')-H, J = 7.5 Hz]. **¹³C RMN, δ(DMSO):** 154.0 [C(6)], 152.3 [C(2)], 151.5 [C(4)], 138.2 [C(8)], 119.0 [C(5)], 48.0 [C(10)/C(10')], 30.5 [C(11)/C(11')], 20.0 [C(12)/C(12')], 14.3 [C(13)/C(13')].

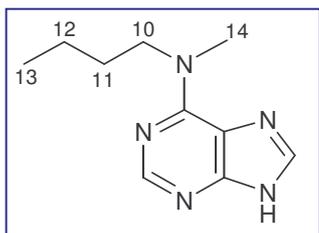
El correspondiente clorhidrato [(H-AdediC₄)·Cl] se obtiene en HCl/EtOH (rdto. 45 %). **IR (cm⁻¹):** 3111m, 2958s, 2933m, 1637s, 1580s, 1520m, 1484m, 1467sh, 1456m, 1410m, 1376m, 1350m, 1316m, 1242m, 1209s, 1196s, 1114m, 1085m, 959s, 899m, 878m, 778w, 732w, 690w, 645s. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆):** 8.40 s [1H, C(2)-H], 8.35 s [1H, C(8)-H], 3.84 br s [4H, C(10)-H/C(10')-H], 1.62 br quint [4H, C(11)-H/C(11')-H], 1.33 hex [4H, C(12)-H / C(12')-H, J = 7.5 Hz], 0.89 t [6H, C(13)-H/C(13')-H, J = 7.5 Hz].

¹⁵⁸ W.G. Friebe, O.H. Wilhelms, Patente Alemana. (1987) 11p, CODEN: GWXXBX DE 3529497 A1 19870226.

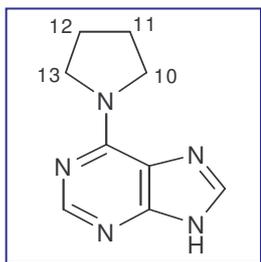
¹⁵⁹ B.R. Baker, J.P. Joseph, J.H. Williams, *J. Org. Chem.*, 19, (1954), 1793.

N⁶,N⁶-dipropiladenina (AdediC₃)^{147,160}


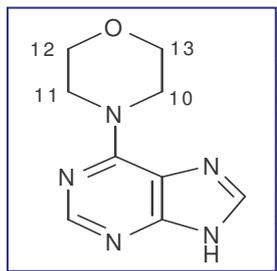
(rdto. 60 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 60.03; H, 7.84; N, 31.72 %. Calculado para C₁₁H₇N₅: C, 60.25; H, 7.81; N, 31.94 %. **IR**(cm⁻¹): 3078m, 2960s, 2870m, 2588m, 1579vs, 1518s, 1462s, 1337s, 1287s, 1261s, 1098s, 960m, 894m, 856m, 694m, 644m. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆)**: 12.88 br s [1H, N(9)-H], 8.13 s [1H, C(2)-H], 8.04 s [1H, C(8)-H], 3.84 br s [4H, C(10)-H / C(10')-H], 1.61 hex. [4H, C(11)-H / C(11')-H, J = 7.2 Hz], 0.85 t [6H, C(12)-H/C(12')-H, J = 7.2 Hz]. **¹³C RMN, δ(DMSO)**: 154.0 [C(6)], 152.3 [C(2)], 151.6 [C(4)], 138.3 [C(8)], 119.0 [C(5)], 50.0 [C(10)/C(10')], 21.5 [C(11)/C(11')], 11.5 [C(12)/C(12')].

N⁶,N⁶-butilmetiladenina (AdeC₁C₄)¹⁶⁰


(rdto. 85 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 58.28; H, 7.40; N, 34.29 %. Calculado para C₁₀H₁₅N₅: C, 58.51; H, 7.37; N, 34.12 %. **IR**(cm⁻¹): 3089m, 2956s, 2819m, 2700m, 1588vs, 1525m, 1453s, 1402s, 1341s, 1300s, 1273s, 1137m, 1107m, 1067m, 935s, 870s, 90m, 645s. **¹H RMN, δ(CDCl₃)**: 8.37 s [1H, C(2)-H], 7.93 s [1H, C(8)-H], 4.11 br s [2H, C(10)-H], 3.50 br m [3H, C(14)-H], 1.70 quint [2H, C(11)-H, J = 7.2 Hz], 1.41 hex [2H, C(12)-H, J = 7.5 Hz], 0.96 t [3H, C(13)-H, J = 7.2 Hz]. **¹³C RMN, δ(CDCl₃)**: 154.8 [C(6)], 151.3 [C(2)], 151.0 [C(4)], 136.7 [C(8)], 119.8 [C(5)], 50.4 [C(10)], 36.7 [C(11)], 29.9 [C(12)], 20.0 [C(13)], 14.0 [C(14)].

6-(N-pirrolidil)purina (Ade-Pyrro)¹⁶¹


(rdto. 80 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 55.66; H, 5.75; N, 36.32 %. Calculado para C₃₆H₄₆N₂₀O: C, 55.80; H, 5.98; N, 36.15 %. **IR**(cm⁻¹): 3064m, 2954m, 2869m, 2689m, 1600vs, 1516m, 1458s, 1334s, 1298s, 1261s, 1129m, 958s, 791m, 644m. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆)**: 12.87 br s [1H, N(9)-H], 8.13 s [1H, C(2)-H], 8.02 s [1H, C(8)-H], 4.02 br s [2H, C(11)-H or C(10)-H], 3.6 br s [2H, C(11)-H or C(10)-H], 1.92 br s [4H, C(13)-H / C(12)-H]. **¹³C RMN, δ(DMSO)**: 152.9 [C(6)], 152.6 [C(2)], 151.1 [C(4)], 138.6 [C(8)], 119.5 [C(5)], 48.6 [C(10) o C(13)], 47.6 [C(10) o C(13)], 26.02 [C(11) o C(12)], 24.4 [C(11) o C(12)].

6-(N-morfolil)purina (Ade-Morph)¹⁶¹


(rdto. 80 %). **Análisis elemental:** Encontrado: C, 52.59; H, 5.52; N, 33.58%. Calculado para C₉H₁₁N₅O: C, 52.67; H, 5.40; N, 34.13%. **IR**(cm⁻¹): 3076m, 2962m, 2864m, 1602vs, 1582vs, 1479m, 1453m, 1342s, 1299s, 1257s, 1113s, 1030m, 936s, 832s, 645s. **¹H RMN, δ(DMSO-d₆)**: 13.05 br s [1H, N(9)-H], 8.19 s [1H, C(2)-H], 8.10 s [1H, C(8)-H], 4.18 br s [4H, C(10)-H / C(11)-H], 3.68 br s [4H, C(12)-H / C(13)-H]. **¹³C RMN, δ(DMSO)**: 153.8 [C(6)], 152.3 [C(2)], 152.0 [C(4)], 138.8 [C(8)], 119.4 [C(5)], 66.7 [C(11)/C(12)], 45.7 [C(10)/C(13)].

¹⁶⁰ D.S. Letham, J.S. Shannon, I.R. McDonald, *Tetrahedron*, 23, (1967), 479.

¹⁶¹ G.B. Elion, E. Burgi, G.H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, (1952), 411.

6.3. Estructura cristalina de [(H-Ade)₃]Cl·H₂O

La preparación de los clorhidratos de las adeninas N⁶-sustituidas nos ha permitido obtener cristales del clorhidrato de N⁶-propiladeninio, [(H-Ade)₃]Cl·H₂O, cuya estructura cristalina se ha podido resolver por difracción de rayos X (Figura 126).

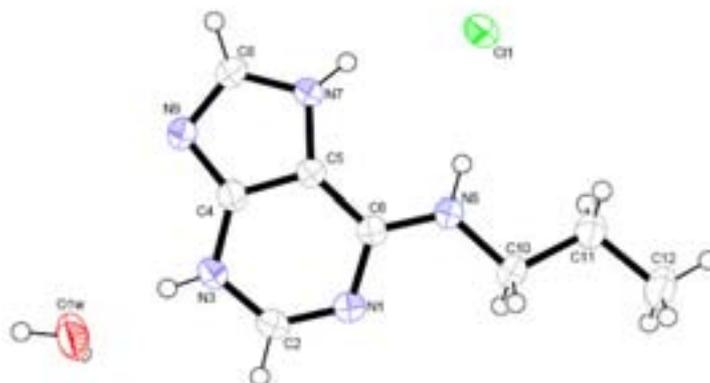


Figura 126. Representación ORTEP de la estructura cristalina de [(H-Ade)₃]Cl·H₂O.

El compuesto presenta una disposición prácticamente planar en donde el anillo de adenina se corresponde al tautómero N(7) y se encuentra protonado en N(3), estableciéndose un enlace de hidrógeno con una molécula de agua presente. El anión cloruro interacciona también vía enlaces de hidrógeno con N(7)-H y N(6)-H (ver distancias y ángulos de enlace en Tabla 31).¹⁶²

Tabla 31. Enlaces de hidrógeno para [(H-Ade)₃]Cl·H₂O

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(3)-H(3)···O(1W)	1.86	2.658	169
N(7)-H(7)···Cl(1)	2.34	3.1116	154.7
N(6)-H(6)···Cl(1)	2.34	3.191	171.7
O(1W)-H(1W1)···Cl(1)#1	2.39	3.145	165
O(1W)-H(1W2)···N(9)#2	2.01	2.882	174

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

#1 -x, -y+1, -z+1, #2 -x, -y+1, -z, #3 -x-1, -y, -z+1

¹⁶² En adeninas N⁹-sustituidas, el lugar de protonación habitual es N(1), mientras que en adeninas N⁶-sustituidas el lugar preferente de protonación es N(3), véase por ejemplo a) T.P. Balasubramanian, P.T. Muthiah, Ananthasravanam, S.K. Mazumdar, *J. Inorg. Biochem.*, 63, (1996), 175; b) R. Tauler, M.J.A. Mainer, B.M. Rode, *Inorg. Chim. Acta.*, 123, (1986), 75.

Cada una de estas unidades interacciona con la adyacente vía enlaces de hidrógeno a través de Cl(1) formando capas. La unión entre éstas se produce también a través de enlaces de hidrógeno que implican las moléculas de agua presentes y por interacciones de apilamiento entre los anillos de adenina, con una distancia C(6)⋯C(4) de 3.35 Å (Figura 127).

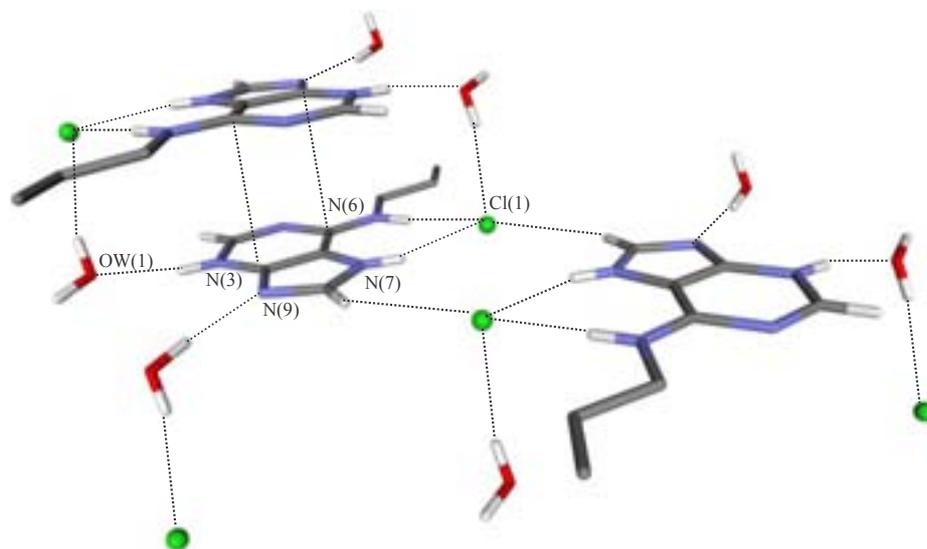


Figura 127. Principales interacciones existentes en la estructura cristalina de [(H-Ade)₃]Cl.

Las distancias y ángulos de enlace encontrados se representan en la Figura 128, estando todos ellos dentro de los valores observados en otros compuestos similares.¹⁶²

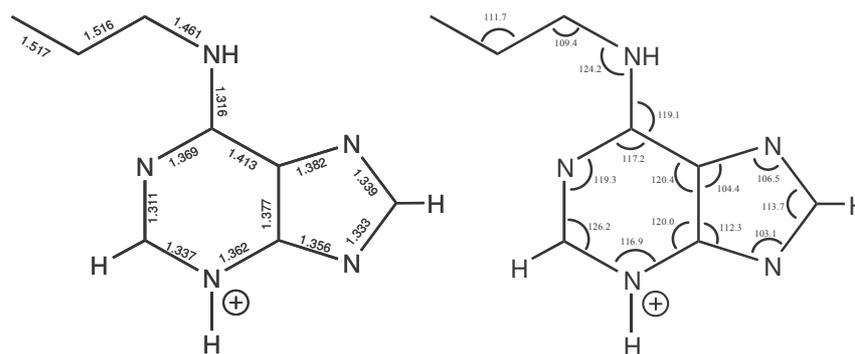


Figura 128. Distancias y ángulos de enlace en [(H-Ade)₃]Cl.

6.4. Espectroscopía infrarroja (FT-IR)

El anillo de adenina, así como sus análogos, han sido ampliamente estudiados por espectroscopía infrarroja.^{62,163} En nuestro caso, el análisis de los espectros de las adeninas N⁶-sustituidas, tanto en su forma neutra como protonada, nos resulta útil para su posterior comparación con los correspondientes de los complejos de Ru(III) (Capítulo 7) y Cu(II) (Capítulo 8) preparados en esta Memoria. Como es previsible, todos los espectros de las adeninas N⁶-sustituidas son similares entre ellos. Algunos de ellos se muestran en la Figura 129 (el resto se encuentran en el Anexo II).

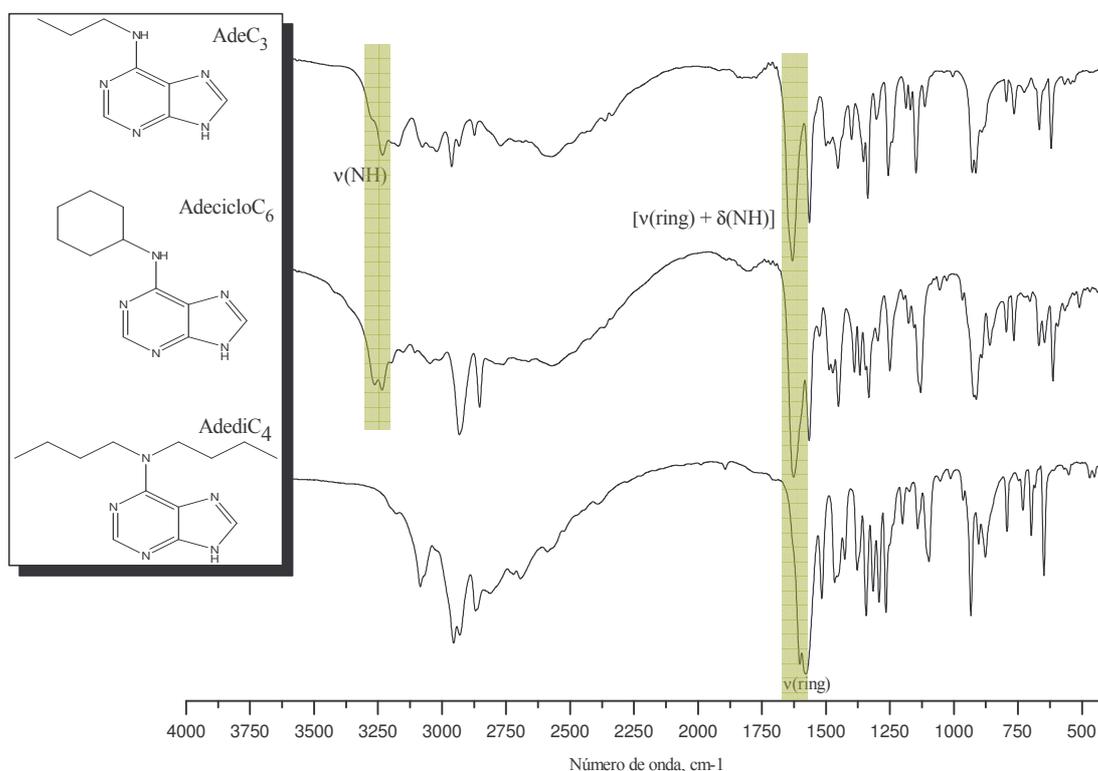


Figura 129. Espectros IR(cm^{-1}) de tres de las adeninas N⁶-sustituidas preparadas.

Las vibraciones más características que suelen asignarse en presencia de un anillo de adenina, son:

- i) las vibraciones de tensión del NH exocíclico $\nu(\text{N}(6)\text{H})$, que suelen aparecer en la región comprendida entre 3300 y 3100 cm^{-1} aproximadamente (Figura 129).¹⁶⁴

¹⁶³ M. Tsuboi, S. Takahashi, I. Harada, *Physicochemical Properties of Nucleic Acids*, vol. 2, pág. 91-145, J. Duchesne (ed.), Academic Press, London, 1973.

¹⁶⁴ En el caso de las adeninas disustituidas (como AdediC₄), resulta coherente no observar una banda clara en esta zona.

Asimismo, por encima de 3000 cm⁻¹, se sitúan bandas asignables a las vibraciones de tensión $\nu(\text{=C-H})$ del anillo de adenina. También pueden aparecer en algunos casos bandas debido a la presencia de moléculas de disolvente ($\nu(\text{O-H})$ 3650-3200 cm⁻¹) que suelen ser más anchas.

Una característica general en estos sistemas es que la protonación del anillo de adenina provoca un desplazamiento a mayores frecuencias de las bandas existentes entre 3500 y 2500 cm⁻¹, tal y como puede apreciarse a título de ejemplo en la Figura 130. También es frecuente observar un ensanchamiento de las bandas presentes, por lo que en muchos de los espectros obtenidos para estas especies protonadas, no puede asignarse con facilidad la banda correspondiente a la vibración de tensión del NH exocíclico.

- ii) una banda intensa que aparece en la región comprendida entre 1630-1620 cm⁻¹, asignable a vibraciones de tensión del anillo de adenina [$\nu(\text{C=C})$ y $\nu(\text{C=N})$] acoplada con una vibración de deformación de tijera, $\delta(\text{NH})$, del N exocíclico. La protonación del anillo de adenina desplaza esta banda a frecuencias mayores (sobre 1665 cm⁻¹), lo que puede deberse a una mayor localización de los electrones- π a causa de la misma.¹⁶⁵ Asimismo, en los ligandos protonados, se aprecia una banda situada a 1615 cm⁻¹ debida, probablemente, a vibraciones que implican el NH exocíclico, ya que en el caso de las adeninas disustituidas, como N⁶,N⁶-dibutiladenina (AdediC₄), es inexistente. Por último, la región comprendida entre 1570 y 1100 cm⁻¹ está constituida por el resto de vibraciones de tensión y flexión del anillo dentro del plano, que suelen estar fuertemente acopladas entre ellas, por lo que resulta difícil la asignación de una banda a una vibración determinada. La protonación también conduce, en general, a frecuencias mayores y, en algunos casos, a cambios en la intensidad de las señales.

¹⁶⁵ En el caso de la doble sustitución del N por radicales alquilo esta banda se sitúa a 1602 cm⁻¹. No obstante, como en los demás casos, la protonación aumenta la frecuencia en unos 35 cm⁻¹.

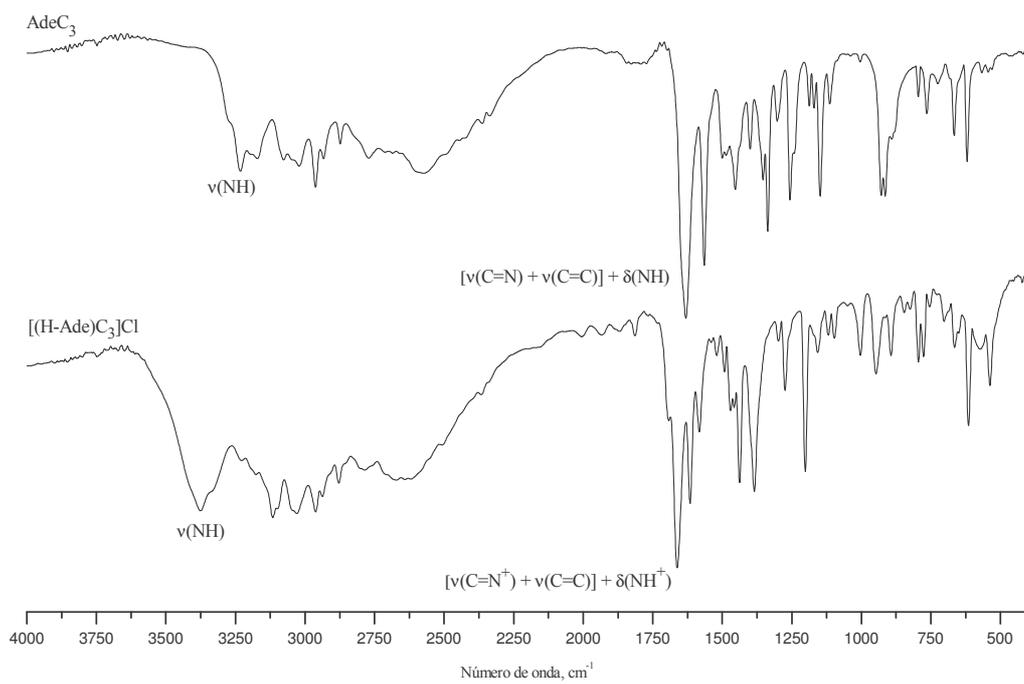


Figura 130. Comparación del espectro infrarrojo de AdeC_3 en su forma neutra y protonada respectivamente.

Capítulo 7

Complejos de Ru(III)

7.1. Introducción	163
7.2. Síntesis y caracterización	168
7.2.1. Complejo precursor $[\text{NH}_4][\text{trans-RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})_2]$	168
7.2.2. Complejos $[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})(\text{H-Ade})\text{C}_x]$	169
7.3. Difracción de rayos X. Descripción de las estructuras cristalinas	171
7.4. Espectroscopia infrarroja	177
7.5. Espectroscopia UV-Visible	181
7.6. Resumen	184

7.1. Introducción

El rutenio, aunque no es un elemento esencial en los sistemas biológicos, resulta de interés en Química Bioinorgánica, ya que, como se ha comentado en el Capítulo 2, determinados complejos de este ión metálico presentan prometedoras propiedades anticancerígenas.²⁴⁻²⁶

Este metal de transición presenta dos estados de oxidación estables, Ru(II) y Ru(III), con una configuración electrónica de bajo espín t_{2g}^6 y t_{2g}^5 respectivamente formando generalmente complejos octaédricos con ligandos π ácidos (CO, PR_3 , arenos...), con aminas, compuestos heterocíclicos nitrogenados, cloruros, dimetilsulfóxido, etc.¹⁶⁶

En Química de Coordinación, los complejos de rutenio con ligandos dimetilsulfóxido (DMSO)¹⁶⁷ son ampliamente utilizados como precursores en síntesis inorgánica para generar nuevos compuestos por sustitución de ligandos. Ejemplos de algunos de los precursores más utilizados se muestran en la Figura 131, preparados todos ellos a partir de $RuCl_3$ en distintas condiciones de reacción.¹⁶⁸

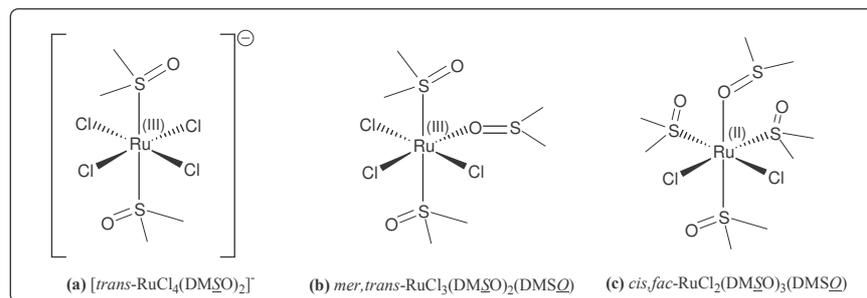


Figura 131. Ejemplos de complejos precursores de Ru(III) y Ru(II) con ligandos DMSO sustituibles fácilmente por otros ligandos.¹⁶⁹

El efecto *trans* del $DMSO$ y la relativa baja estabilidad del fragmento $trans-Ru^{III}(DMSO)_2$ debido a la competición de los dos ligandos π -aceptores en posición *trans* presente en los complejos precursores (a) y (b), provoca que uno de los ligandos DMSO sea fácilmente sustituible por ligandos N-dadores a temperatura ambiente.

¹⁶⁶ M. Schröder, T.A. Stephenson, *Comprehensive Coordination Chemistry*, vol. 4: *The synthesis reactions, properties & applications of coordination compounds*, cap. 45, S.G. Wilkinson, R.D. Gillard, J.A. McCleverty (eds.), Pergamon Press, Oxford, 1987.

¹⁶⁷ Para diferenciar la coordinación del dimetilsulfóxido al Ru(III) a través del átomo de oxígeno o de azufre, en cada caso se muestra dicho átomo en cursiva y subrayado: $DMS\bar{O}$ y $DMS\underline{O}$.

¹⁶⁸ E. Alessio, *Chem. Rev.*, 104, (2004), 4203 y referencias incluidas.

¹⁶⁹ El prefijo *mer-* indica la existencia de tres grupos equivalentes ocupando vértices de un octaedro, donde uno de ellos se encuentra en *cis-* respecto a los otros dos que se encuentran en *trans-*. Por otra parte, el prefijo *fac-* indica tres grupos ocupando los vértices de una misma cara del octaedro.

En la Figura 132 se muestra un esquema para la preparación de distintos complejos de Ru(III) donde L es un ligando N-heterocíclico o NH₃ a partir de los complejos precursores anteriormente citados. Respecto al complejo precursor (c) *cis, fac*-RuCl₂(DMSO)₃(DMSO), éste resulta muy versátil al poder sustituir los ligandos DMSO, los cloruros, o ambos dependiendo del tipo de ligando y de las condiciones de reacción, siendo el ligando más lábil el DMSO. Esta sustitución puede venir acompañada de un cambio de una reorganización del fragmento RuCl₂ *cis*- a *trans*-.¹⁶⁸

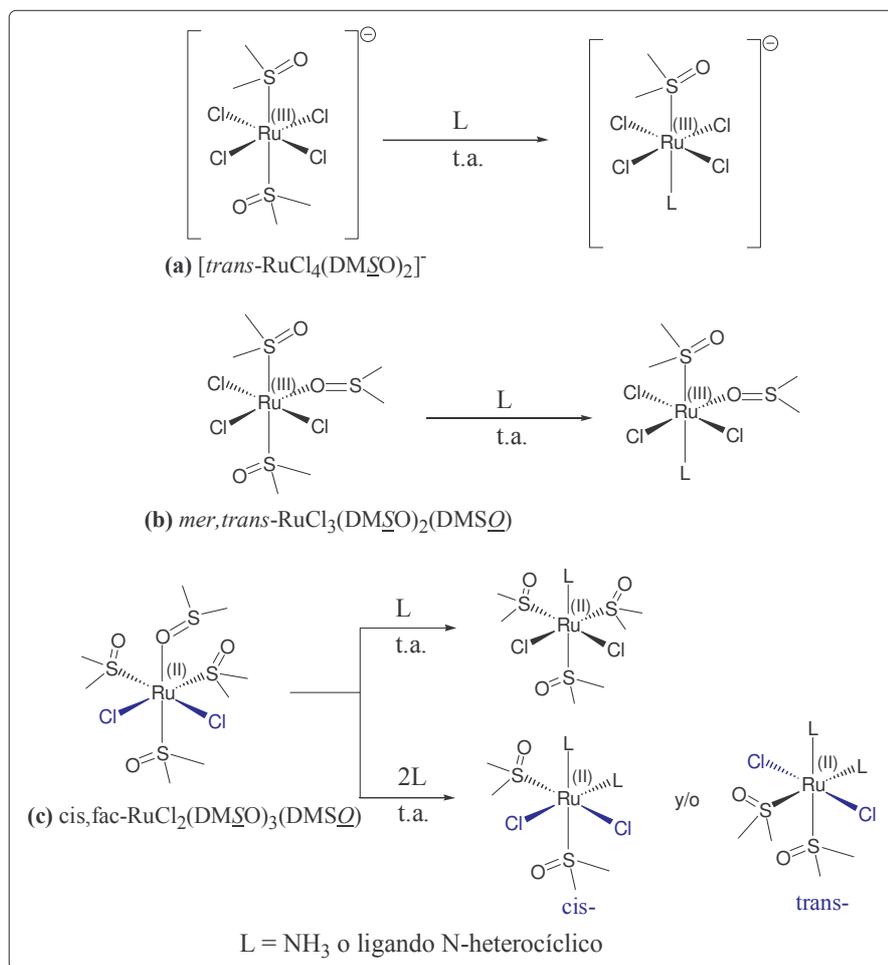


Figura 132. Reacciones de algunos de los complejos precursores de Ru(III) y Ru(II) con ligandos σ o π -dadores.

Muchos de estos complejos presentan interesantes propiedades antimetastáticas,^{25,26} siendo el denominado NAMI-A, [ImH][*trans*-RuCl₄(DMSO)(Im)] (Im = imidazol) el primero en ser administrado con éxito en humanos, en Fase Clínica I, y que actualmente se encuentra en Fase Clínica II (véase Capítulo 2, Sección 2.2).²⁷

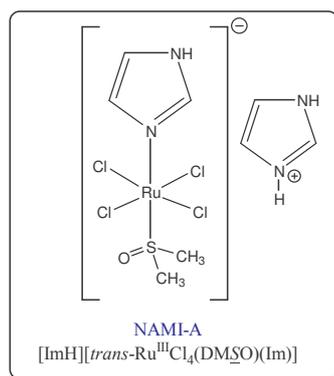


Figura 133. Estructura del complejo de Ru(III), NAMI-A, actualmente en Fase Clínica II.

A pesar de los estudios *in vivo* e *in vitro*, los mecanismos moleculares responsables de la actividad biológica y farmacológica del NAMI-A no están todavía del todo claros.^{30b} Aunque algunos estudios apuntan que ciertos complejos de rutenio forman aductos con el ADN provocando cambios en su conformación,¹⁷⁰ en el caso del NAMI-A, el más estudiado, no se une directamente al ADN, sino que su mecanismo de acción se basa en la interacción con las proteínas que circundan el ADN (histonas).¹⁷¹ De todas maneras, sí que parece bastante claro que los complejos de rutenio interaccionan de manera diferente con el ADN que el cisplatino y que esta característica diferencial puede ser la responsable de su diferente citotoxicidad en las células tumorales.²⁶

De hecho, es conocida la habilidad del rutenio para mimetizar al hierro enlazándose a biomoléculas como la transferrina o albúmina presentes en el sérum sanguíneo. Esta última característica, hace posible el uso del ciclo de la transferrina como una “ruta natural” para la distribución selectiva de estos complejos a través del torrente sanguíneo hacia las células tumorales.²⁶ Así, se han estudiado estas interacciones con proteínas modelo de menor peso molecular, como lisozima o citocromo c y, aunque se ha demostrado la interacción de las mismas con el NAMI-A y que éstas afectan a sistemas de activación/reducción en condiciones fisiológicas, la complejidad de todos los procesos implicados en el medio celular no permite, hasta el momento, resultados concluyentes acerca del mecanismo de actuación del fármaco.¹⁷²

¹⁷⁰ J. Malina, O. Novakova, B.K. Keppler, E. Alessio, V. Brabec, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 6, (2001), 435.

¹⁷¹ A. Casini, G. Mastrobuoni, M. Terenghi, C. Gabbiani, E. Monzani, G. Moneti, L. Casella, L. Messori, *J. Biol. Inorg. Chem.*, 12, (2007), 1107.

¹⁷² Las células en constante división, presentan un mayor número de receptores de transferrina en su superficie, captando más aductos Ru-transferrina del torrente sanguíneo que las células normales.

En la Figura 134 se intenta esquematizar cómo actúan los complejos de rutenio (Ru(III) o Ru(II)) de manera específica sobre una célula cancerosa: en condiciones fisiológicas son compatibles los estados de oxidación +2, +3, donde las condiciones reductoras dentro de la célula maligna favorecen la formación de Ru(II), la especie realmente activa.¹⁷³

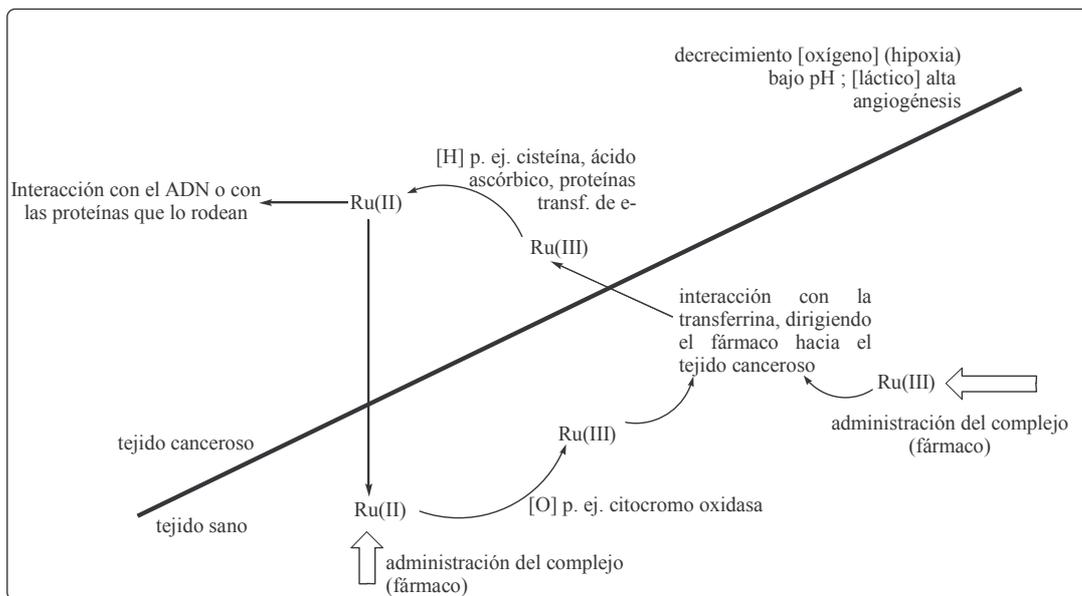


Figura 134. Esquema hipotético del mecanismo de entrada y actuación de los complejos de rutenio frente a células tumorales.

Los numerosos estudios realizados con el NAMI-A indican que en condiciones fisiológicas, además de procesos de reducción de los complejos de Ru(III), se han observado reacciones de hidrólisis de ligandos, inicialmente de un ligando cloruro, aunque con el tiempo también se observa la sustitución de los demás (el otro cloruro, DMSO y el ligando N-heterocíclico).^{171,174} Por lo tanto, se considera a los complejos de Ru(III) tipo NAMI-A, como profármacos que evolucionan *in vivo* hacia las especies de Ru(II) realmente activas.

Esto explica la baja citotoxicidad observada para estos complejos (según indican estudios *in vivo*, la relación del aducto Ru-transferrina presente en una célula normal y una cancerígena es de 2 a 12). Véase C.S. Allardyce, P.J. Dyson, *Platinum Metals Rev.*, 45, (2001), 62.

¹⁷³ La reducción de los complejos de Ru(III) a Ru(II) en condiciones fisiológicas se ve favorecida por la presencia *in vivo* de reductores biológicos como cisteína o ácido ascórbico. El bajo contenido en O₂ (hipoxia) y el bajo pH debido a una acumulación de ácido láctico, generan condiciones fuertemente reductoras, típico de las células tumorales que favorecería la presencia de Ru(II), más activo que las especies de Ru(III), produciendo así una toxicidad selectiva.

¹⁷⁴ a) M. Bouma, B. Nuijen, M.T. Jansen, G. Sava, A. Flaibani, A. Bult, J.H. Beijnen, *Int. J. Pharm.*, 248, (2002), 239; b) E. Alessio, G. Balducci, A. Lutman, G. Mestroni, M. Calligaris, W.M. Attia *Inorg. Chim. Acta*, 203, (1993), 205; c) E. Alessio, G. Balducci, M. Calligaris, G. Costa, W.M. Attia, *Inorg. Chem.*, 30, (1991), 609.

Debido al interés que despiertan estas estructuras, se han descrito numerosos complejos de Ru(III) y Ru(II) con ligandos biológicamente relevantes, como nucleobases, nucleósidos y nucleótidos,¹⁷⁵ proteínas del plasma,¹⁷¹ etc., así como otros ligandos heterocíclicos nitrogenados.^{29,176} Una serie de ejemplos se muestran en la Figura 135.

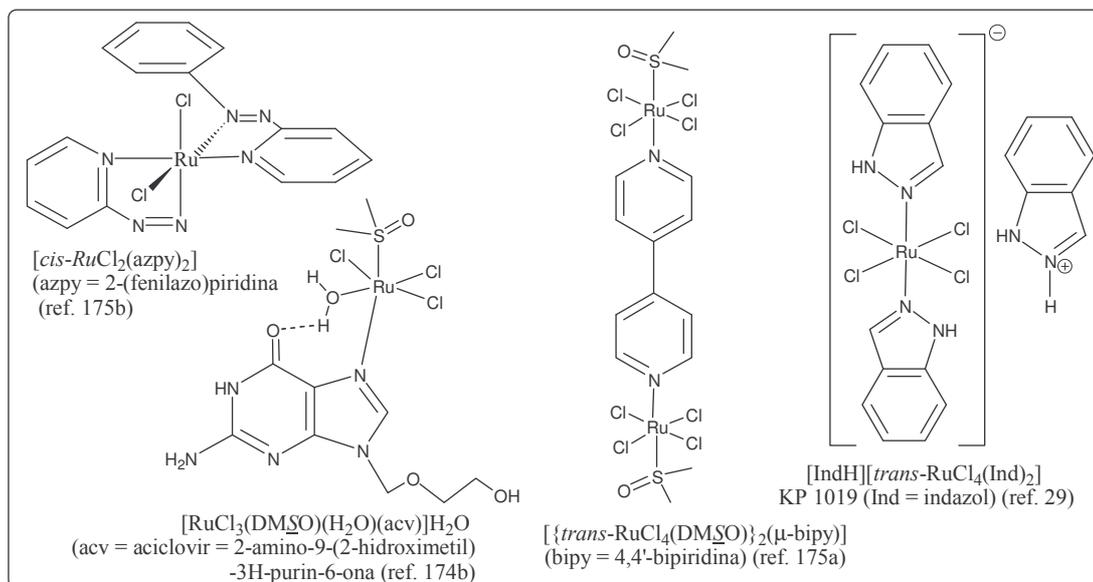


Figura 135. Algunos ejemplos de complejos de Ru(III) descritos en la bibliografía.

En este contexto (véase Capítulo 2, pág. 27), nuestro grupo de investigación ha sintetizado y caracterizado mediante difracción de rayos X complejos de Ru(III) con ligandos derivados de bases púricas, tales como N⁶-butiladenina, hipoxantina y teobromina (Figuras 25 y 26).³⁶

Así, el objetivo de este capítulo, es ampliar la síntesis de nuevos complejos con adeninas N⁶-sustituidas,¹⁷⁷ de fórmula general [RuCl₄(DM₂SO)][(H-Ade)C_x] y evaluar el posible efecto del tamaño de la cadena alquílica en el tipo de complejo obtenido o en las propiedades del mismo (Figura 136).

¹⁷⁵ Véase, por ejemplo: a) I. Turel, M. Pecanac, A. Golobic, E. Alessio, B. Serli, A. Bergamo, G. Sava, *J. Inorg. Biochem.*, 98, (2004), 393; b) I. Turel, M. Pecanac, A. Golobic, E. Alessio, B. Serli, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2002), 1928; c) S. Cauci, P. Viglino, G. Esposito, F. Quadrioglio, *J. Inorg. Biochem.*, 43, (1991), 739; d) S. Korn, W.S. Sheldrick, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1997), 2191; e) A.H. Velders, A. Bergamo, E. Alessio, E. Zangrando, J.G. Haasnoot, C. Casarsa, M. Cocchietto, S. Zorzet, G. Sava, *J. Med. Chem.*, 47, (2004), 1110.

¹⁷⁶ a) E. Ingo, G. Mestroni, S. Geremia, M. Calligaris, E. Alessio, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1999), 3361; b) A.C.G. Hotze, A.H. Velders, F. Ugozzoli, M. Biagini-Cingi, A.M. Manotti-Lanfredi, J.G. Haasnoot, J. Reedijk, *Inorg. Chem.*, 39, (2000), 3838; c) A.H. Velders, H. Kooijman, A.L. Spek, J.G. Haasnoot, D. de Vos, J. Reedijk, *Inorg. Chem.*, 39, (2000), 2966.

¹⁷⁷ En concreto, se utilizan las adeninas N⁶-sustituidas de cadena lineal (de AdeC₃ a AdeC₆) y cíclica (AdecicloC₅ y AdecicloC₆) preparadas en el Capítulo 6. Asimismo, también se ha utilizado como ligando la N⁶-bencilaminopurina (BAP), disponible comercialmente (Aldrich).

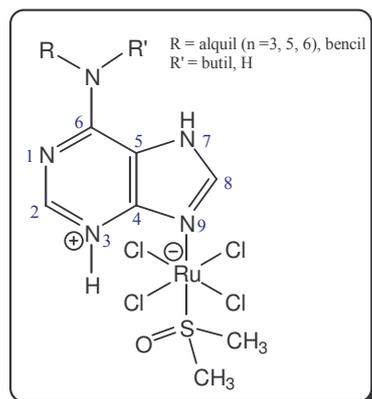


Figura 136. Fórmula general de los complejos de Ru(III) preparados en la presente Tesis.

Por otra parte, se han realizado estudios preliminares de su interacción con ADN plasmídico a partir de su movilidad electroforética e imágenes de microscopía de fuerzas atómicas (AFM), que se presentan en el Capítulo 9. Todos estos resultados ya han sido publicados recientemente.³⁷

7.2. Síntesis y caracterización

7.2.1. Complejo precursor $[\text{NH}_4][\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$

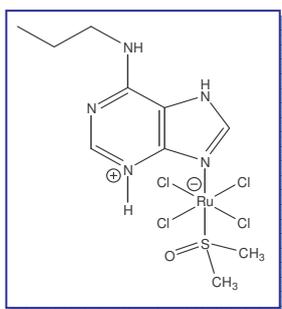
El complejo precursor $[\text{NH}_4][\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$ se prepara mediante un procedimiento ya descrito^{174c,178}: se disuelven 1.5 g de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ en 7 ml de DMSO y 1 ml HCl concentrado, se agita vigorosamente y se calienta la mezcla a 80 °C durante 20 minutos obteniendo una disolución viscosa de color rojo oscuro. Se sube la temperatura a 100 °C y se mantiene así hasta que ésta se hace más fluida, transparente y de un color naranja brillante. Se deja enfriar y se añaden 100 ml de acetona. Al día siguiente aparecen cristales de color rojo-anaranjado correspondientes a $[(\text{DMSO})_2\text{H}][\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$, que se filtran al vacío y se lavan con acetona y dietil éter (rdto. 80 %). Para la obtención de $[\text{NH}_4][\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$, se disuelven 1.12 g (2 mmoles) de $[(\text{DMSO})_2\text{H}][\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$ en una mezcla de 25 ml de etanol y 0.35 ml de H_2O . Cuando la disolución es clara, se añaden 0.160 g de NH_4Cl (3 mmoles) disueltos en la mínima cantidad de H_2O . Rápidamente se forma un precipitado de un color naranja oscuro que se filtra al vacío y se lava con etanol frío (rdto. 75 %).

¹⁷⁸ Inicialmente, se procedió a preparar los complejos a partir de $[(\text{DMSO})_2\text{H}][\text{trans-Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{DMSO})_2]$, pero se observó que al modificar el contraión a NH_4^+ , la especie formada permanecía un mayor tiempo en disolución, por lo que aumentaban las posibilidades de obtener un material cristalino. En principio, el empleo de cualquiera de los dos productos de partida genera, en nuestras condiciones, el mismo tipo de complejo.

7.2.2. Complejos $[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})(\text{H-Ade})\text{C}_x]$

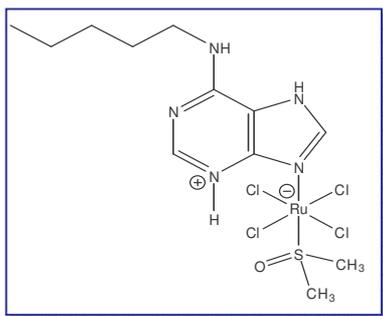
Se disuelven 0.05 mmoles de $[\text{NH}_4][\text{trans-RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})_2]$ en 5 ml de EtOH/HCl 0.1 M. La disolución resultante se agita durante 10 min. a temperatura ambiente y posteriormente se añaden 0.1 mmoles de la correspondiente adenina N⁶-sustituida (AdeC_x) disuelta previamente en 2 ml de EtOH/HCl 0.1M. Se obtiene una disolución color naranja intenso que se mantiene en agitación suave, a temperatura ambiente, durante 15 min. El complejo precipita a las pocas horas o al cabo de varios días (se detalla a continuación), en forma de un precipitado amorfo o como material cristalino en donde se pueden separar monocristales útiles para difracción de rayos X. El producto se filtra y se seca al vacío, obteniendo en todas las síntesis un rendimiento aproximado del 40 %.

$[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})(\text{H-Ade})\text{C}_3] \cdot 0.5\text{EtOH}$



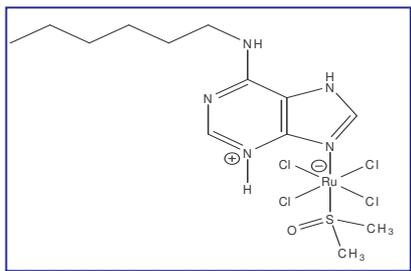
Después de varias horas, aparece un sólido no cristalino. **Análisis elemental:** Encontrado: C 25.22; H 3.87; N 13.54 %. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_{1.5}\text{SCl}_4\text{Ru}$: C 25.30; H 4.05; N 13.41 %. **IR (cm^{-1}):** 3480w br, 3293s, 3127s, 2996s, 2822s br, 2696s, 1659vs, 1618s, 1576m, 1487s, 1457s, 1426m, 1399m, 1378m, 1340s, 1271m, 1250m, 1219m, 1177m, 1154m, 1067vs, 1017s, 980m, 940m, 903m, 840m, 775m, 701m, 657m, 614s, 552m, 534m, 427m. **UV-VIS (MeOH):** λ 275 (ϵ $1.08 \cdot 10^4$), 400 ($1.82 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). **AM ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, DMSO) = 8.**

$[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})(\text{H-Ade})\text{C}_5]$



Después de 24 h aparecen cristales que se han podido resolver por difracción de rayos X. **Análisis elemental:** Encontrado: C 27.86; H 4.27; N 13.03 %. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{OSCl}_4\text{Ru}$: C 27.33; H 4.21; N 13.28 %. **IR (cm^{-1}):** 3485w br, 3289m br, 3166m br, 2854m, 1664vs, 1620m, 1579m, 1444m, 1405m, 1378m, 1340w, 1132w, 1293w, 1271w, 1202w, 1160w, 1112m, 1066s, 1020m, 967w, 935w, 906w, 789m br, 613m, 428w. **UV-VIS (MeOH):** λ 280 (ϵ $1.1 \cdot 10^4$), 400 ($1.94 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). **AM ($\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, DMSO) = 8.**

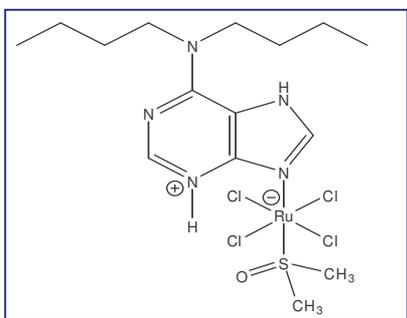
$[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})(\text{H-Ade})\text{C}_6]$



Al cabo de varios días aparecen cristales útiles para estudios de difracción de rayos X. **Análisis elemental:** Encontrado: C 29.00; H 4.40; N 12.85 %. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{OSCl}_4\text{Ru}$: C 28.84; H 4.47; N 12.94 %. **IR (cm^{-1}):** 3485w br, 3260m, 3144m br, 2920m, 2852m, 1663vs, 1620m, 1579m, 1442s, 1403m, 1377m, 1340w, 1310w, 1273w, 1200w, 1158w, 1111s, 1066s, 1019m, 969w, 936w, 906w, 776m br, 729w, 613s, 427w. **UV-VIS (MeOH):** λ 277 (ϵ $1.57 \cdot 10^4$), 400

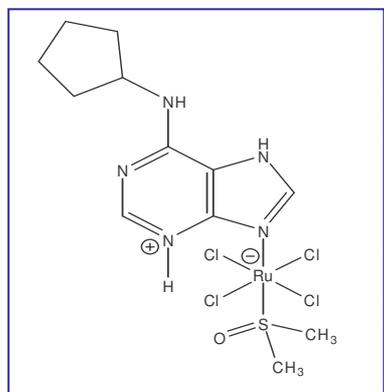
$(1.58 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1})$. $A_M (\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}, \text{DMSO}) = 7$.

[RuCl₄(DM $\underline{\text{S}}$ O)][(H-Ade)diC₄]



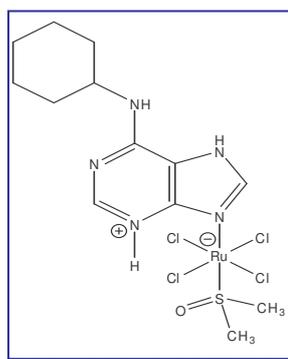
Después de 24 h se obtienen cristales cuya estructura se ha podido resolver por difracción de rayos X. **Análisis elemental:** Encontrado: C 31.59; H 4.76; N 12.09 %. Calculado para C₁₅H₂₇N₅O_{1.5}SCl₄Ru: C 31.70; H 4.79; N 12.32 %. **IR (cm⁻¹):** 3503w br, 3134m, 2958m, 1635vs, 1607vs, 1562m, 1461s, 1402s, 1370m, 1340m, 1312w, 1271w, 1186w, 1108 sh, 1080s, 1023s, 972w, 911w, 691w, 611w, 427w. **UV-VIS (MeOH):** λ 288 (ε 2.08·10⁴), 399 (3.39·10³ M⁻¹cm⁻¹). $A_M (\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}, \text{DMSO}) = 14$.

[RuCl₄(DM $\underline{\text{S}}$ O)][(H-Ade)cicloC₅]-0.5EtOH



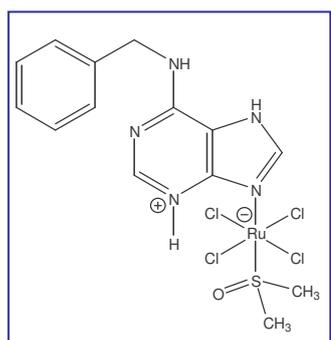
Al cabo de varias horas ya se observa la formación de cristales, cuya estructura ha podido resolverse mediante difracción de rayos X. **Análisis elemental:** Encontrado: C 28.88; H 4.21; N 12.65 %. Calculado para C₁₃H₂₂N₅O_{1.5}SCl₄Ru: C 28.53; H 4.05; N 12.80 %. **IR (cm⁻¹):** 3540w, 3261m, 3170m, 2864m, 1658vs, 1614m, 1570m, 1508w, 1466m, 1445m, 1403m, 1335w, 1271w, 1114m, 1067s, 1018m, 971w, 776m, 757m, 610m, 430m. **UV-VIS (MeOH):** λ 279 (ε 1.86·10⁴), 402 (3.07·10³ M⁻¹cm⁻¹). $A_M (\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}, \text{DMSO}) = 5$.

[RuCl₄(DM $\underline{\text{S}}$ O)][(H-Ade)cicloC₆]-0.5EtOH



Aparecen cristales al cabo de varias horas, adecuados para difracción de rayos X. **Análisis elemental.** Encontrado: C 30.09; H 4.45; N 12.40 %. Calculado para C₁₄H₂₄N₅O_{1.5}SCl₄Ru: C 29.96; H 4.31; N 12.48 %. **IR (cm⁻¹):** 3520m br, 3266s, 3173m, 2929s, 2851m, 1657vs, 1617m sh, 1572m, 1509w, 1468m, 1447s, 1405m, 1368m, 1336m, 1273m, 1207w, 1165w, 1115m, 1071s, 1019m, 982w, 776m, 613m. **UV-VIS (MeOH):** λ 280 (ε 1.50·10⁴), 403 (2.36·10³ M⁻¹cm⁻¹). $A_M (\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}, \text{DMSO}) = 5$.

[RuCl₄(DM $\underline{\text{S}}$ O)(H-BAP)]·0.5H₂O



Precipita un sólido amorfo a los pocos minutos de mezclar los reactivos. **Análisis elemental:** Encontrado: C 30.35; H 3.46; N 12.29 %. Calculado para C₁₄H₁₉N₅O_{1.5}SCl₄Ru: C 30.23; H 3.44; N 12.59 %. **IR (cm⁻¹):** 3445m br, 3325s, 3265s, 3011m, 1656vs, 1618m sh, 1573m, 1470 sh, 1449m, 1409m, 1375m, 1342w, 1309w, 1292w, 1117m, 1065s, 1023m, 759m, 728m, 661m, 618m, 556m, 432w. **UV-VIS (DMSO):** λ 282 (ε 6.3 10³), 405 (1.35·10³ M⁻¹cm⁻¹). $A_M (\Omega^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}, \text{DMSO}) = 9$.

7.3. Difracción de rayos X. Descripción de las estructuras cristalinas.

Se han podido caracterizar por difracción de rayos X cinco de los siete complejos que se presentan en este capítulo. Las representaciones ORTEP de cada una de las estructuras se muestran en las Figuras 137 y 138, donde puede observarse que todos los complejos poseen forma zwitteriónica donde el ión Ru(III) presenta una coordinación octaédrica ligeramente distorsionada con cuatro ligandos cloruro en el plano basal.¹⁷⁹ Las posiciones axiales están ocupadas por una molécula de dimetilsulfóxido coordinada a través del átomo de azufre (DM₂S₂O) y por la correspondiente adenina N⁶-sustituida, coordinada a través del nitrógeno N(9) y que se encuentra protonada en N(3). Esta estructura es equivalente a la encontrada para el complejo [RuCl₄(DM₂S₂O)[(H-Ade)C₄]]·0.5H₂O previamente descrita.³⁶ La información referente a la determinación cristalográfica, así como las tablas resumen de los parámetros cristalográficos obtenidos se encuentra en el Anexo I.

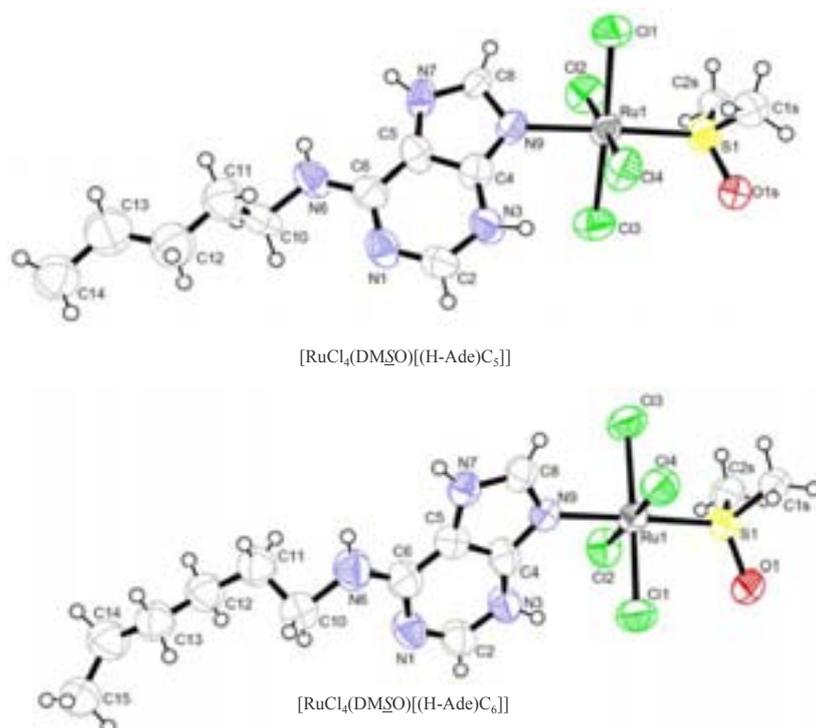


Figura 137. Representaciones ORTEP de los complejos [RuCl₄(DM₂S₂O)[(H-Ade)C₅]] y [RuCl₄(DM₂S₂O)[(H-Ade)C₆]].

¹⁷⁹ En todos los complejos, excepto en [RuCl₄(DM₂S₂O)[(H-Ade)cicloC₅]], la molécula de DMSO presenta desorden rotacional, además del desorden observado en la cadena alifática en los complejos [RuCl₄(DM₂S₂O)[(H-Ade)C₅]] y [RuCl₄(DM₂S₂O)[(H-Ade)C₆]], por lo que se asumen dos o más posiciones con ocupaciones complementarias. Tanto en las representaciones ORTEP como en la tabla de ángulos y distancias de enlace, tan sólo se consideran los átomos con mayor ocupación. Para más información, véase Anexo I.

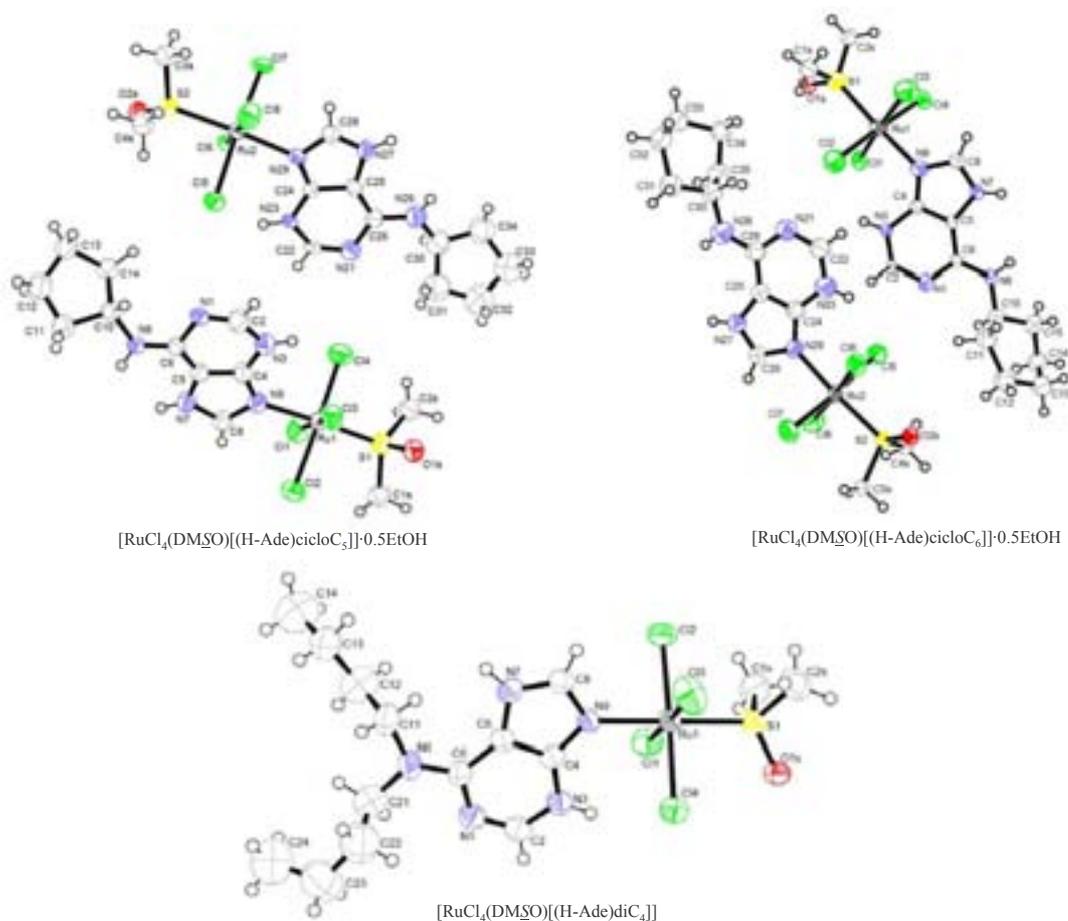


Figura 138. Representaciones ORTEP de los complejos $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})[(\text{H-Ade})\text{cicloC}_5]] \cdot 0.5\text{EtOH}$, $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})[(\text{H-Ade})\text{cicloC}_6]] \cdot 0.5\text{EtOH}$ y $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})[(\text{H-Ade})\text{diC}_4]]$. En los dos primeros, se omite la molécula de EtOH para mayor claridad.

Todas las estructuras presentan distancias (Ru-N, Ru-S y Ru-Cl) y ángulos de enlace *cis*(S-Ru-Cl) y *trans*(N-Ru-Cl) comparables a otros complejos semejantes descritos en la bibliografía^{36,175} (Tabla 32). La sustitución en *trans* de uno de los ligandos DMSO , provoca un reforzamiento del enlace Ru-S del ligando que permanece en el complejo. Como puede verse en la tabla, todas las distancias Ru-S encontradas son significativamente más cortas que la distancia de 2.34 Å, existente en el precursor $[\text{trans-RuCl}_4(\text{DMSO})_2]$.^{174c}

Tabla 32. Selección de distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para los complejos de Ru(III) preparados.

[RuCl₄(DM<u>S</u>O)](H-Ade)C₅]	
Ru(1)-S(1) 2.272(5)	Ru(1)-Cl(1) 2.325(4)
Ru(1)-N(9) 2.139(12)	Ru(1)-Cl(2) 2.342(4)
S(1)-O(1S) 1.48(2)	Ru(1)-Cl(3) 2.328(5)
	Ru(1)-Cl(4) 2.359(4)
N(9)-Ru(1)-S(1) 178.5(4)	Cl(1)-Ru(1)-Cl(3) 176.44(19)
S(1)-Ru(1)-Cl(1) 92.77(17)	Cl(2)-Ru(1)-Cl(4) 177.24(17)
S(1)-Ru(1)-Cl(2) 94.14(17)	N(9)-Ru(1)-Cl(1) 88.5(4)
S(1)-Ru(1)-Cl(3) 90.09(17)	N(9)-Ru(1)-Cl(2) 86.7(3)
S(1)-Ru(1)-Cl(4) 88.55(16)	N(9)-Ru(1)-Cl(3) 88.6(4)
	N(9)-Ru(1)-Cl(4) 90.6(3)
[RuCl₄(DM<u>S</u>O)](H-Ade)C₆]	
Ru(1)-S(1) 2.264(5)	Ru(1)-Cl(1) 2.329(4)
Ru(1)-N(9) 2.113(12)	Ru(1)-Cl(2) 2.350(4)
S(1)-O(1S) 1.561(19)	Ru(1)-Cl(3) 2.337(4)
	Ru(1)-Cl(4) 2.346(4)
N(9)-Ru(1)-S(1) 177.6(4)	Cl(1)-Ru(1)-Cl(3) 177.80(18)
S(1)-Ru(1)-Cl(1) 90.43(16)	Cl(2)-Ru(1)-Cl(4) 177.25(17)
S(1)-Ru(1)-Cl(2) 88.10(16)	N(9)-Ru(1)-Cl(1) 88.4(3)
S(1)-Ru(1)-Cl(3) 91.62(16)	N(9)-Ru(1)-Cl(2) 89.8(3)
S(1)-Ru(1)-Cl(4) 94.49(18)	N(9)-Ru(1)-Cl(3) 89.3(3)
	N(9)-Ru(1)-Cl(4) 89.6(3)
[RuCl₄(DM<u>S</u>O)](H-Ade)diC₄]	
Ru(1)-S(1) 2.2629(16)	Ru(1)-Cl(1) 2.3439(18)
Ru(1)-N(9) 2.141(4)	Ru(1)-Cl(2) 2.3607(17)
S(1)-O(1S) 1.515(10)	Ru(1)-Cl(3) 2.3465(18)
	Ru(1)-Cl(4) 2.3511(17)
N(9)-Ru(1)-S(1) 176.34(15)	Cl(1)-Ru(1)-Cl(3) 177.10(7)
S(1)-Ru(1)-Cl(1) 89.02(7)	Cl(2)-Ru(1)-Cl(4) 177.56(6)
S(1)-Ru(1)-Cl(2) 91.40(6)	N(9)-Ru(1)-Cl(1) 87.42(14)
S(1)-Ru(1)-Cl(3) 93.39(7)	N(9)-Ru(1)-Cl(2) 87.73(14)
S(1)-Ru(1)-Cl(4) 90.84(6)	N(9)-Ru(1)-Cl(3) 90.14(14)
	N(9)-Ru(1)-Cl(4) 90.10(14)

Tabla 32 cont. Selección de distancias (Å) y ángulos de enlace (°) para los complejos de Ru(III) descritos.¹⁸⁰

[RuCl₄(DM₂SO)((H-Ade)cicloC₅)]·0.5EtOH			
Ru(1)-S(1)	2.232(13)	Ru(2)-S(2)	2.295(11)
Ru(1)-N(9)	2.12(3)	Ru(2)-N(29)	2.09(3)
S(1)-O(1S)	1.56(3)	S(2)-O(2S)	1.44(3)
Ru(1)-Cl(1)	2.347(12)	Ru(2)-Cl(6)	2.354(11)
Ru(1)-Cl(2)	2.435(12)	Ru(2)-Cl(5)	2.363(12)
Ru(1)-Cl(3)	2.332(13)	Ru(2)-Cl(8)	2.339(11)
Ru(1)-Cl(4)	2.846(14)	Ru(2)-Cl(7)	2.307(11)
N(9)-Ru(1)-S(1)	176.8(9)	N(29)-Ru(2)-S(2)	175.9(8)
S(1)-Ru(1)-Cl(1)	89.3(5)	S(2)-Ru(2)-Cl(6)	91.8(4)
S(1)-Ru(1)-Cl(2)	92.5(5)	S(2)-Ru(2)-Cl(5)	91.0(4)
S(1)-Ru(1)-Cl(3)	94.7(5)	S(2)-Ru(2)-Cl(8)	88.6(4)
S(1)-Ru(1)-Cl(4)	90.2(5)	S(2)-Ru(2)-Cl(7)	92.4(4)
Cl(3)-Ru(1)-Cl(1)	173.6(5)	Cl(8)-Ru(2)-Cl(6)	173.6(5)
Cl(4)-Ru(1)-Cl(2)	176.1(5)	Cl(7)-Ru(2)-Cl(5)	176.1(5)
N(9)-Ru(1)-Cl(1)	88.3(8)	N(29)-Ru(2)-Cl(6)	84.9(7)
N(9)-Ru(1)-Cl(2)	85.3(7)	N(29)-Ru(2)-Cl(5)	86.6(7)
N(9)-Ru(1)-Cl(3)	87.5(8)	N(29)-Ru(2)-Cl(8)	94.8(7)
N(9)-Ru(1)-Cl(4)	92.2(8)	N(29)-Ru(2)-Cl(7)	89.9(6)
[RuCl₄(DM₂SO)((H-Ade)cicloC₆)]·0.5EtOH			
Ru(1)-S(1)	2.275(4)	Ru(2)-S(2)	2.270(4)
Ru(1)-N(9)	2.081(10)	Ru(2)-N(29)	2.093(10)
S(1)-O(1S)	1.61(3)	S(2)-O(2S)	1.512(17)
Ru(1)-Cl(1)	2.353(5)	Ru(2)-Cl(8)	2.317(6)
Ru(1)-Cl(3)	2.363(6)	Ru(2)-Cl(6)	2.326(5)
Ru(1)-Cl(2)	2.380(6)	Ru(2)-Cl(7)	2.333(6)
Ru(1)-Cl(4)	2.385(5)	Ru(2)-Cl(5)	2.328(6)
N(9)-Ru(1)-S(1)	175.9(3)	N(29)-Ru(2)-S(2)	175.8(3)
S(1)-Ru(1)-Cl(1)	97.99(16)	S(2)-Ru(2)-Cl(8)	90.69(18)
S(1)-Ru(1)-Cl(2)	88.64(19)	S(2)-Ru(2)-Cl(7)	94.19(17)
S(1)-Ru(1)-Cl(3)	84.71(19)	S(2)-Ru(2)-Cl(6)	90.89(17)
S(1)-Ru(1)-Cl(4)	94.16(17)	S(2)-Ru(2)-Cl(5)	90.25(17)
Cl(1)-Ru(1)-Cl(3)	72.45(19)	Cl(8)-Ru(2)-Cl(6)	177.9(2)
Cl(2)-Ru(1)-Cl(4)	176.4(2)	Cl(7)-Ru(2)-Cl(5)	175.4(2)
N(9)-Ru(1)-Cl(3)	91.2(3)	N(29)-Ru(2)-Cl(6)	87.1(3)
N(9)-Ru(1)-Cl(1)	86.0(3)	N(29)-Ru(2)-Cl(8)	91.4(3)
N(9)-Ru(1)-Cl(2)	92.3(3)	N(29)-Ru(2)-Cl(7)	89.5(3)
N(9)-Ru(1)-Cl(4)	85.1(3)	N(29)-Ru(2)-Cl(5)	86.0(3)

¹⁸⁰ Las estructuras [RuCl₄(DM₂SO)((H-Ade)cicloC₅)]·0.5EtOH y [RuCl₄(DM₂SO)((H-Ade)cicloC₆)]·0.5EtOH presentan 2 moléculas de complejo por unidad asimétrica, donde distancias y ángulos de enlace no son las mismas entre las dos unidades complejas, por lo que se indican en la Tabla 32.

Normalmente, complejos de adenina coordinados vía N(9) suelen protonarse en N(1), así como también en el caso de adeninas N(9)-sustituidas y coordinadas vía N(7).^{11a,21a,162,181} En nuestro caso, y parece que es una pauta general para otros complejos con adeninas N⁶-sustituidas,¹⁸² la protonación observada es a través del N(3), habiéndose localizado dicho H en el mapa de Fourier en todos los complejos excepto en [RuCl₄(DM \underline{S} O)[(H-Ade)cicloC₅]]·0.5EtOH y [RuCl₄(DM \underline{S} O)[(H-Ade)cicloC₆]]·0.5EtOH (ver Anexo I). En la bibliografía, la comparación de los ángulos de enlace C(2)-N(1)-C(6) y C(2)-N(3)-C(4) respecto a los presentes en la adenina neutra libre se utiliza como indicativo de la protonación en N(1) o N(3).^{181a,183} En todos nuestros compuestos, se aprecia un mayor ángulo C(2)-N(3)-C(4) que en la adenina libre, excepto en [RuCl₄(DM \underline{S} O)[(H-Ade)cicloC₅]]·0.5EtOH donde se observan ángulos significativamente menores que los esperados. No obstante, la presencia de dos enlaces de hidrógeno entre dos ligandos cloruro y N(3)-H, confirman la protonación en N(3) (Tabla 33).

Tabla 33. Comparación de los ángulos de enlace C(2)-N(3)-C(4) y C(6)-N(1)-C(2) presentes en la adenina libre y los existentes en adeninas N⁶-sustituidas y coordinadas vía N(9) en los complejos de Ru(III) preparados.

Compuesto	C(2)-N(3)-C(4)	C(6)-N(1)-C(2)
Ade neutra ¹⁸⁴	110.8°	118.8°
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)C ₅]]	118.4°	119.2°
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)C ₆]]	118.9°	117.8°
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)diC ₄]]	117.4°	121.0°
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)cicloC ₅]]·0.5EtOH	112.3° / 114.3°	114.0° / 115.3°
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)cicloC ₆]]·0.5EtOH	118.6° / 120.1°	118.9° / 117.9°

¹⁸¹ Véase por ejemplo: a) M.A. Salam, K. Aoki, *Inorg. Chim. Acta*, 311, (2000), 15; b) D.B. Brown, J.W. Hall, H.M. Helis, E.G. Walton, D.J. Hodgson, W.E. Hatfield, *Inorg. Chem.* 16, (1977), 2675

¹⁸² T.P. Balasubramanian, P.T. Muthiah, Ananthasaravanan, S.K. Mazumdar, *J. Inorg. Biochem.*, 63, (1996), 175.

¹⁸³ A. Terzis, A.L. Beauchamp, R. Rivest, *Inorg. Chem.*, 12, (1973), 1166.

¹⁸⁴ R. Taylor, O. Kennard, *J. Molec. Struct.*, 78, (1982), 1.

Estos enlaces de hidrógeno intramoleculares entre N(3)-H y dos aniones cloruro (ver Tabla 34 y Figura 139) también están presentes en todas las estructuras obtenidas (véase Tabla 34 y Figura 139).

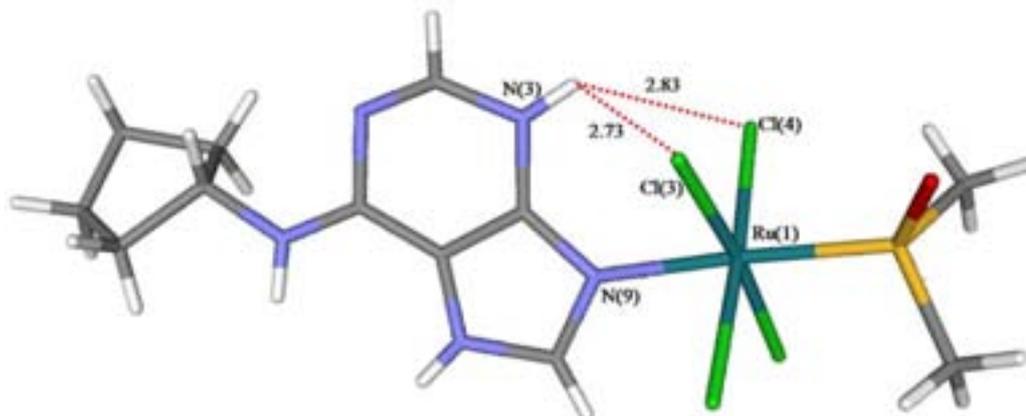


Figura 139. Representación del complejo $[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})][(\text{H-Ade})\text{cicloC}_5] \cdot 0.5\text{EtOH}$, donde se observan los enlaces de hidrógeno presentes en todos los complejos de Ru(III) (se omite la molécula de EtOH para mayor claridad)

Tabla 34. Distancias (Å) y ángulos ($^\circ$) en los enlaces de hidrógeno presentes en los complejos de Ru(III) descritos.

$[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})][(\text{H-Ade})\text{C}_x]$	D-H \cdots A	d(H \cdots A)	d(D \cdots A)	$\angle(\text{DHA})$
$[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})][(\text{H-Ade})\text{C}_5]$	N(3)-H \cdots Cl(4)	2.68	3.313	131.4
	N(3)-H \cdots Cl(3)	2.73	3.134	110.39
$[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})][(\text{H-Ade})\text{C}_6]$	N(3)-H(3) \cdots Cl(2)	2.60	3.230	131.1
	N(3)-H(3) \cdots Cl(2)	2.79	3.207	111.6
$[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})][(\text{H-Ade})\text{diC}_4]$	N(3)-H(3) \cdots Cl(4)	2.54	3.153	129.5
	N(3)-H(3) \cdots Cl(1)	2.88	3.329	114.3
$[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})][(\text{H-Ade})\text{cicloC}_5] \cdot 0.5\text{EtOH}$	N(3)-H(3) \cdots Cl(4)	2.83	3.40	125.5
	N(3)-H(3) \cdots Cl(3)	2.73	3.32	110.3
	N(23)-H(23) \cdots Cl(5)	2.54	3.15	129.6
	N(23)-H(3) \cdots Cl(7)#1	2.89	3.45	124.6
$[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})][(\text{H-Ade})\text{cicloC}_6] \cdot 0.5\text{EtOH}$	N(3)-H(3) \cdots Cl(2)	2.69	3.324	131.9
	N(3)-H(3) \cdots Cl(4)#2	2.89	3.472	126.5
	N(23)-H(3) \cdots Cl(6)	2.64	3.160	120.5
	N(23)-H(3) \cdots Cl(5)	2.91	3.407	118.8

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes en $[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})][(\text{H-Ade})\text{cicloC}_5] \cdot 0.5\text{EtOH}$: #1 $x+1/2, -y, -z$; en $[\text{RuCl}_4(\text{DM}\underline{\text{S}}\text{O})][(\text{H-Ade})\text{cicloC}_6] \cdot 0.5\text{EtOH}$: #2 $x-1/2, -y-1, -z+1$

7.4. Espectroscopía infrarroja (FT-IR)

La caracterización espectroscópica de los complejos de Ru(III) se lleva a cabo mediante el análisis de los espectros infrarrojo y UV-Visible de cada uno de ellos, comparándolos con los de los ligandos correspondientes y con estructuras similares descritas en la bibliografía.

En concreto, en el espectro infrarrojo de todos los complejos caracterizados, se observa de una manera clara e inequívoca las bandas asignables a vibraciones del ligando dimetilsulfóxido (DMSO)¹⁸⁵ y la protonación del anillo de adenina.⁶² También aparecen bandas asignables a vibraciones donde está implicado el ión metálico, aunque éstas son de carácter débil y aparecen a frecuencias muy bajas (Figura 140 y Tabla 35).

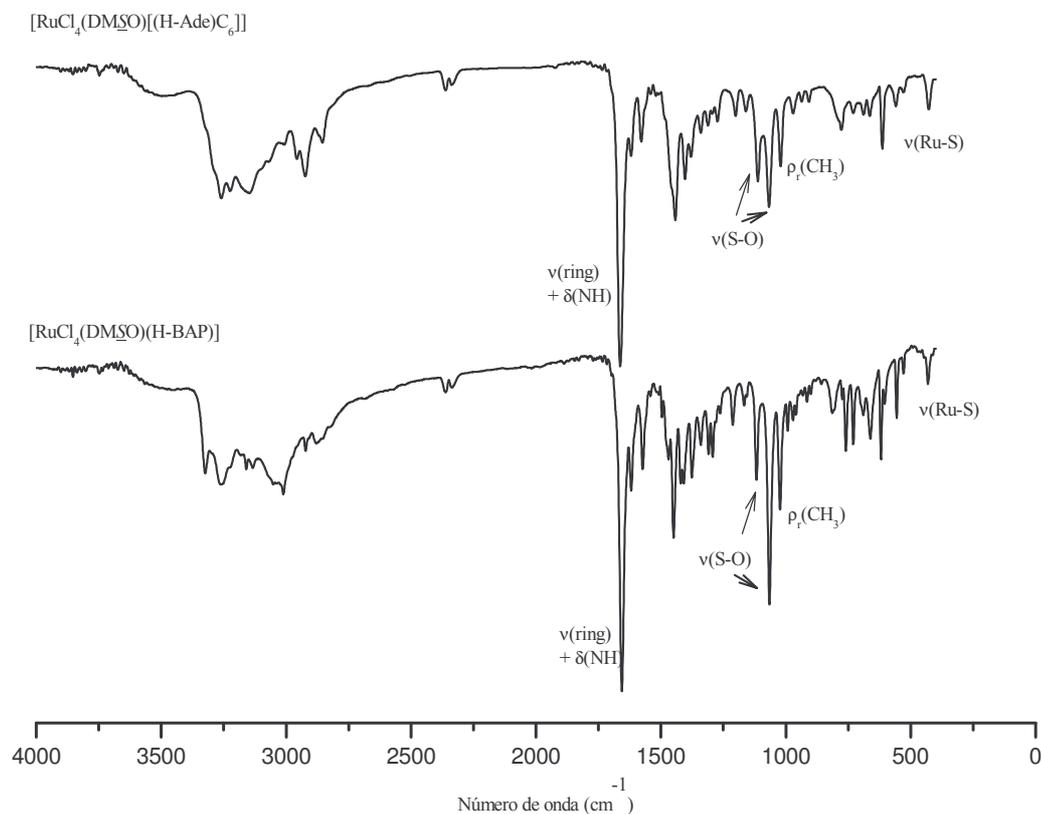


Figura 140. Espectros infrarrojos de dos complejos de Ru(III) $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-Ade})\text{C}_6]$ y $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-BAP})] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ respectivamente. El resto de espectros se encuentran en el Anexo II.

¹⁸⁵ a) R.S. McMillan, A. Mercer, B.R. James, J. Trotter, *J. Chem. Soc.*, (1975), 1006; b) I.P. Evans, A. Spencer, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1973), 204.

Las características más relevantes de los espectros infrarrojos de todos ellos son:

- a) El conjunto de bandas anchas que aparecen en la zona alta del espectro ($3500-3000\text{ cm}^{-1}$) son asignables a las vibraciones de tensión del NH exocíclico $\nu(\text{CN}(6)\text{H})$ y del anillo de adenina $\nu(=\text{C}-\text{H})$. Asimismo, en esta zona se incluyen las vibraciones $\nu(\text{O}-\text{H})$ debidas a la presencia de agua o etanol que existen como moléculas de cristalización en la mayoría de los complejos. En conjunto, estas bandas aparecen a mayores frecuencias en los espectros de los complejos que en los respectivos ligandos protonados.
- b) Tanto en los ligandos protonados como en los correspondientes complejos, la presencia de dos bandas de intensidad fuerte a media en la región comprendida entre 1660 y 1615 cm^{-1} es indicativo de la protonación del anillo de adenina (entre ligando protonado y complejo tan sólo se observa un desplazamiento de 5 cm^{-1} como máximo). Estas bandas se asignan a vibraciones de tensión del anillo de adenina, [$\nu(\text{C}=\text{C})$ y $\nu(\text{C}=\text{N})$], acoplada con una vibración de deformación de tijera, $\delta(\text{NHR})$, del N exocíclico (Tabla 35).¹⁸⁶
- c) Aparición de las bandas debidas a las vibraciones del dimetilsulfóxido ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}$) coordinado al Ru(III):
 - i) dos bandas de intensidad fuerte a aprox. 1100 cm^{-1} y 1060 cm^{-1} , asignables a $\nu(\text{S}=\text{O})$, típicas de una molécula de DMSO coordinada a través del átomo de azufre.¹⁸⁷
 - ii) una banda de intensidad fuerte a mediana a aprox. 1020 cm^{-1} que corresponde a una vibración de deformación de los grupos metilo [$\rho_r(\text{CH}_3)$].¹⁸⁸

¹⁸⁶ Las bandas que aparecen la región entre 1570 y 1100 cm^{-1} , se asignan, como ya se ha comentado en el caso de los ligandos, al resto de vibraciones de tensión y flexión del anillo dentro del plano, junto con vibraciones de deformación típicas de grupos metileno que conforman la cadena alquímica. Una de las principales características de esta zona es la desaparición en todos los complejos de la banda que en los ligandos protonados aparece a $1513-1520\text{ cm}^{-1}$ (Figura 141), asignable a $\nu[\text{C}(4)-\text{N}(9)] + \delta[\text{C}(8)-\text{H}] + \delta[\text{CH}_2]$ (véase ref. G. Cervantes, J.J. Fiol, A. Terrón, V. Moreno, J.A. Alabart, M. Aguiló, M. Gómez, X. Solans, *Inorg. Chem.*, 29, (1990), 5168). El resto de bandas son de difícil asignación, por lo que no se discuten en esta Tesis Doctoral.

¹⁸⁷ La presencia de dos bandas intensas en la zona $1120-1050\text{ cm}^{-1}$ es indicativo de DMSO coordinado a través del átomo del azufre. La aparición de éstas bandas, a mayor frecuencia que la observada en el DMSO libre (1020 cm^{-1}) indica un mayor orden de enlace $\text{S}=\text{O}$, resultado de la coordinación a través del átomo de azufre. La coordinación a través del átomo de oxígeno, reduce la frecuencia a aprox. $915-890\text{ cm}^{-1}$. Véase ref. 183a.

iii) una banda de intensidad débil sobre 430 cm^{-1} característica de la vibración de tensión $\nu(\text{Ru-S})$.¹⁸⁹

Todas estas características están de acuerdo con una coordinación a través de N(9) al anillo de adenina.

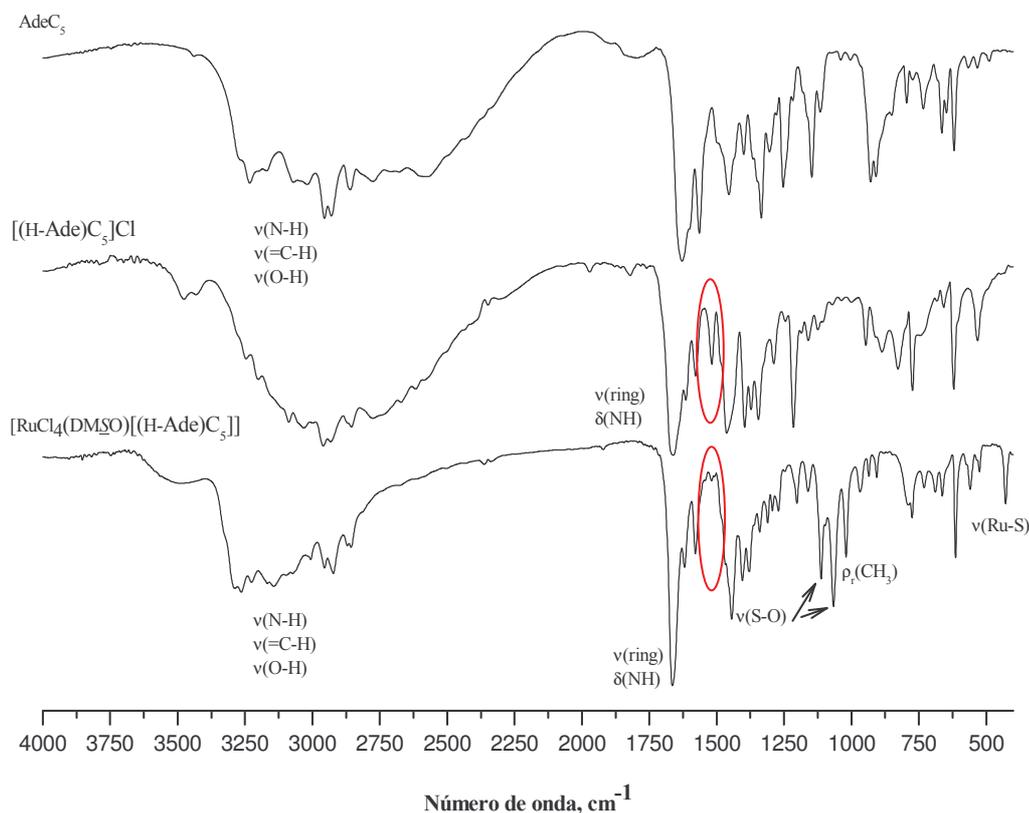


Figura 141. Espectros infrarrojos del ligando protonado $(\text{H-Ade})\text{C}_5$ (arriba) y del correspondiente complejo $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})][(\text{H-Ade})\text{C}_5]$ (abajo). Se señala en rojo la banda asignable a $\nu[\text{C}(4)\text{-N}(9)] + \delta[\text{C}(8)\text{-H}] + \delta[\text{CH}_2]$, que desaparece en todos los complejos de rutenio caracterizados (véase comentario en ref. 186)

¹⁸⁸ ρ_r vibración de deformación dentro del plano asimétrica “rocking” o “balanceo”.

¹⁸⁹ En el caso de coordinación a través del oxígeno $\nu(\text{Ru-O})$ 490 cm^{-1} . La vibración de tensión $\nu(\text{Ru-N})$ suele aparecer a aprox. 450 cm^{-1} . En nuestro caso no se asigna al solapar con otras bandas del ligando.

Tabla 35. Asignación tentativa de las vibraciones más características de los complejos de Ru(III) y comparación con los respectivos ligandos protonados

Asignación IR $\nu(\text{cm}^{-1})^*$	(H-Ade) C_3	[RuCl $_4$ (DM $\underline{\text{S}}$ O) [(H-Ade) C_3]]	(H-Ade) C_5	[RuCl $_4$ (DM $\underline{\text{S}}$ O) [(H-Ade) C_5]]
$\nu(\text{N-H})$; $\nu(\text{C-H})$; $\nu(\text{O-H})$	3375 - 2671s br	3293 -2697s br	3246 - 2776s br	3289 - 2922m br
$[\nu(\text{C=N})+\nu(\text{C=C})]$ + $\delta(\text{NHR})$	1662vs 1616m	1659s 1618m	1662vs 1615m	1665vs 1620m
$\nu(\text{S=O})$ (DM $\underline{\text{S}}$ O)	-	sh 1066s	-	1112m 1067s
$\rho_r(\text{CH}_3)$	-	1017s	-	1019s
$\nu(\text{Ru-S})$	-	427m	-	428w
Asignación IR $\nu(\text{cm}^{-1})$	(H-Ade) C_6	[RuCl $_4$ (DM $\underline{\text{S}}$ O) [(H-Ade) C_6]]	(H-Ade)ciclo C_5	[RuCl $_4$ (DM $\underline{\text{S}}$ O) [(H-Ade)ciclo C_5]]
$\nu(\text{N-H})$; $\nu(\text{C-H})$; $\nu(\text{O-H})$	3037- 2795s br	3260 - 2852m	3092 - 2785s br	3261 - 2864m br
$[\nu(\text{C=N})+\nu(\text{C=C})]$ + $\delta(\text{NHR})$	1665vs 1614m	1663vs 1620m	1648vs 1615s	1658vs 1614m
$\nu(\text{S=O})$ (DM $\underline{\text{S}}$ O)	-	1111m 1066s		1114m 1067m
$\rho_r(\text{CH}_3)$	-	1019s		971m
$\nu(\text{Ru-S})$	-	427w		430w
Asignación IR $\nu(\text{cm}^{-1})$	(H-Ade)di C_4	[RuCl $_4$ (DM $\underline{\text{S}}$ O) [(H-Ade)di C_4]]	H-BAP ¹⁹⁰	[RuCl $_4$ (DM $\underline{\text{S}}$ O) [(H-BAP)]]
$\nu(\text{N-H})$; $\nu(\text{C-H})$; $\nu(\text{O-H})$	3111 - 2772m br	3134 - 2958m br	3083 - 2774m br	3445 - 3265m br
$[\nu(\text{C=N})+\nu(\text{C=C})]$ + $\delta(\text{NHR})$	1637s br	1635s 1607s	1662s 1611m	1656vs 1618sh
$\nu(\text{S=O})$ (DM $\underline{\text{S}}$ O)		1108sh 1080s	-	1117m 1065s
$\rho_r(\text{CH}_3)$		1023m	-	1023m
$\nu(\text{Ru-S})$		427w	-	432w

* ν = stretching, δ = bending, s = strong, m = medium, w = weak, br = broad, sh = shoulder

¹⁹⁰ Con el objetivo de poder comparar el espectro infrarrojo del complejo [RuCl $_4$ (DM $\underline{\text{S}}$ O) [(H-BAP)]] con su respectivo ligando protonado, se ha preparado el clorhidrato de N⁶-bencilaminopurina ([H-(BAP)]Cl), en HCl 2M: rdo. 70 %; IR (cm^{-1}): 3083s br, 3027 s br, 2775s br, 1662s, 1611m, 1574m, 1513m, 1450m, 1394m, 1344s, 1285m, 1214s, 1160w, 1131w, 1078w, 1021w, 944w, 883m, 827m, 773m, 742m, 729m, 697m, 620m, 585w; ¹H RMN, δ (DMSO- d_6): 10.36 br t [1H, N(6)-H], 8.65 s [1H, C(2)-H], 8.61 s [1H, C(8)-H], 7.38 br d [2H, o-C $_6$ H $_5$, J_{est}= 6.6 Hz], 7.32 br t [2H, m-C $_6$ H $_5$, J_{est}= 6.6 Hz], 7.28 br t [1H, p- C $_6$ H $_5$, J_{est}= 6.6Hz], 4,85 br d [2H, C(10)-H].

7.5. Espectroscopía UV-Visible

Para la obtención de los espectros UV-Visible de los complejos de Ru(III) se prepararon disoluciones 10^{-4} M en MeOH, excepto en el caso de $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-BAP})] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ que, debido a su baja solubilidad en MeOH, se realizó en DMSO. En todas las medidas se utiliza una disolución recién preparada a fin de evitar los procesos de solvólisis que experimentan estos complejos en disolución.^{174c}

Análogamente a otros compuestos de Ru(III) similares descritos en la bibliografía,^{36,174,175a,191} éstos presentan una banda centrada a 400 nm (ϵ 1.5 a $3 \cdot 10^3$ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) con carácter de transferencia de carga Ru-Cl, además de una banda centrada a 280 nm (ϵ 1 a $2 \cdot 10^4$ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) correspondiente a transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del anillo de adenina protonado. Asimismo, una banda centrada sobre 400-500 nm (ϵ 400 a 500 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) correspondiente a una transición $d \rightarrow d$ suele asignarse en ciertos complejos como un hombro de la banda mucho más intensa centrada a 400 nm anteriormente comentada, aunque en nuestro caso no se detecta (Tabla 36 y Figura 142).

Tabla 36. Bandas características en el espectro UV-Visible en los complejos $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-Ade})\text{C}_x]$.

Complejos de Ru(III)	Disolvente	λ nm (ϵ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
$[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-Ade})\text{C}_3] \cdot 0.5\text{EtOH}$	MeOH	400 ($1.82 \cdot 10^3$) 275 ($1.08 \cdot 10^4$)
$[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-Ade})\text{C}_5]$	MeOH	400 ($1.94 \cdot 10^3$) 280 ($1.1 \cdot 10^4$)
$[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-Ade})\text{C}_6]$	MeOH	400 ($1.58 \cdot 10^3$) 277 ($1.57 \cdot 10^4$)
$[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-Ade})\text{cicloC}_5] \cdot 0.5\text{EtOH}$	MeOH	402 ($3.07 \cdot 10^3$) 279 ($1.86 \cdot 10^4$)
$[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-Ade})\text{cicloC}_6] \cdot 0.5\text{EtOH}$	MeOH	403 ($2.36 \cdot 10^3$) 280 ($1.50 \cdot 10^4$)
$[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-Ade})\text{diC}_4]$	MeOH	399 ($3.39 \cdot 10^3$) 288 ($2.08 \cdot 10^4$)
$[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-BAP})] \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$	DMSO	405 ($1.35 \cdot 10^3$) 282 ($6.3 \cdot 10^3$)

¹⁹¹ A. B. P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy*, Elsevier, Nueva York, 1986.

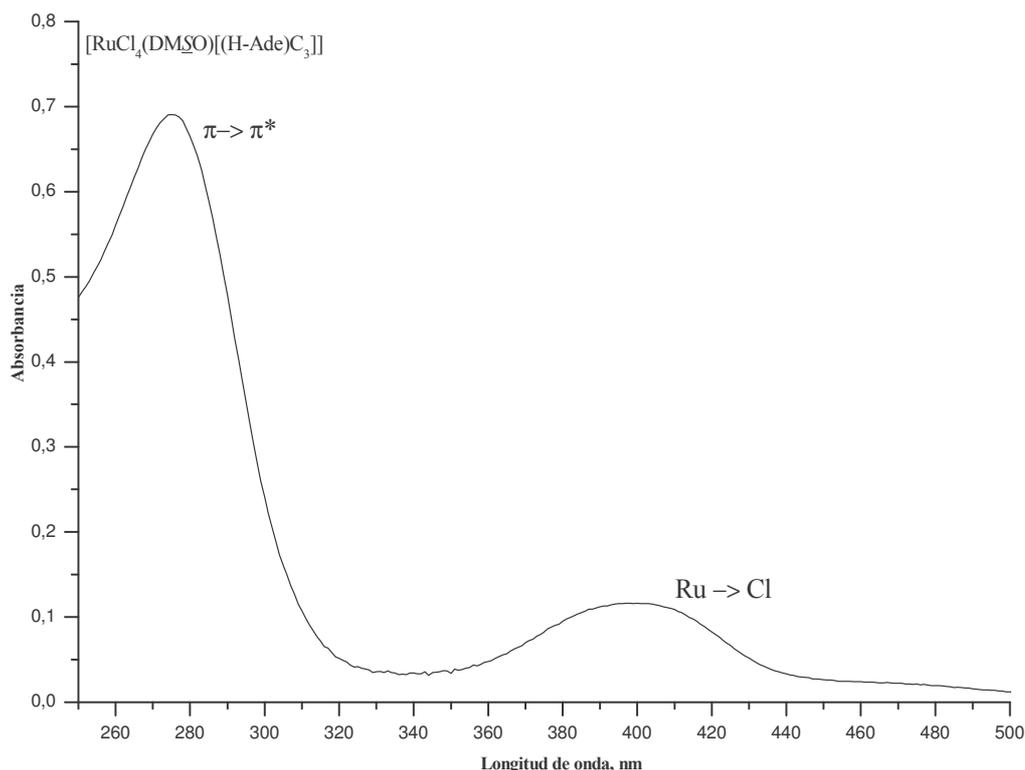


Figura 142. Ejemplo del espectro UV-visible en MeOH para $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-Ade})\text{C}_3]$ 0.5EtOH. El resto de espectros se encuentran en el Anexo II

Aunque nuestro propósito no es un estudio exhaustivo del mecanismo de degradación que sufren los complejos en disolución, se ha llevado a cabo un seguimiento en el tiempo del espectro UV-Visible de todos ellos, registrando a 1, 3, 6 y 21 horas después de la preparación de la muestra. Durante este tiempo se observan cambios tanto en la banda de conjugación como en la banda de transferencia de carga. En la banda de conjugación, se observa un ligero efecto batocrómico (desplazamiento a menores longitudes de onda) a partir de la primera hora junto con cambios en la intensidad de dicha banda. Por otra parte, con respecto a los cambios observados en la banda de transferencia de carga, después de 1 hora también se observa la aparición de dos posibles puntos isosbéticos a aproximadamente 400 y 430 nm (Figura 143).

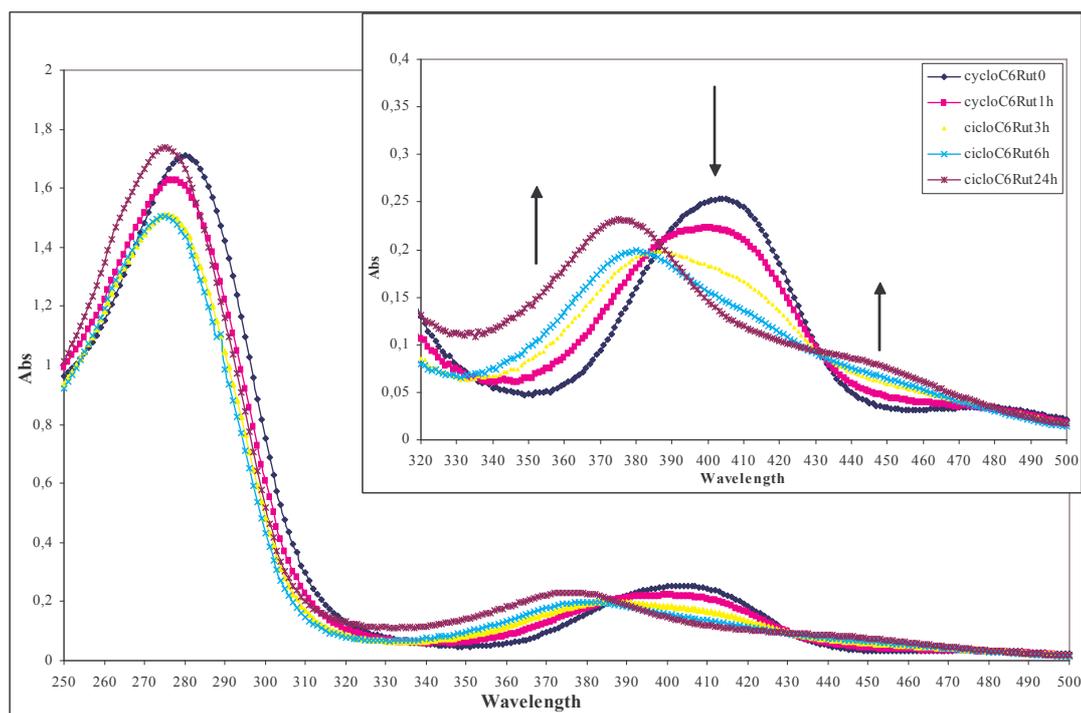


Figura 143. Cambios en el espectro UV-Visible del complejo $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})](\text{H-Ade})\text{cicloC}_6$ en 24 horas. El resto de espectros se encuentran en el Anexo II.

Este comportamiento en disolución de los complejos de Ru(III) es previsible, y ha sido descrito por otros autores de una forma más exhaustiva.^{174a,175c} Como ya se ha comentado, el NAMI-A y otros complejos similares de Ru(III) dan lugar, en disolución (H_2O o MeOH , DMSO), a toda una serie de sustituciones de ligandos por moléculas de disolvente a través de varias vías de degradación posibles. La elección del mecanismo de degradación depende en gran medida de las condiciones experimentales (pH, presencia de agentes reductores, presencia y naturaleza del tampón, etc.). El primer paso de la misma suele asociarse a la pérdida de un ligando cloruro, que es sustituido por una molécula de agua, aunque con el tiempo, no sólo se describe la sustitución de un segundo ligando cloruro, sino también la sustitución de DMSO y del ligando N-heterocíclico (imidazol en el caso del NAMI-A), además de la formación de especies poliméricas y la propia reducción a Ru(II).¹⁷¹

En nuestro caso, la presencia de dos posibles puntos isobésticos indica la existencia de tres especies en disolución, posiblemente generadas por la sustitución de ligandos (Cl o DMSO) por moléculas de disolvente. El hecho de que los puntos isobésticos estén distorsionados, proporciona evidencias de una degradación del complejo (cambio de cromóforo), debida a más sustituciones de ligandos o a la

reducción a Ru(II),¹⁹² lo que está de acuerdo con el efecto hipercrómico (aumento de la intensidad de la absorción) que experimenta la banda de conjugación. Como ejemplo, en la Figura 143 aparecen los espectros registrados para el complejo [RuCl₄(DMSO)[(H-Ade)C₅]]·0.5EtOH, donde se observan cambios en la intensidad y desplazamiento de las bandas presentes, apareciendo dos puntos isobásticos a aprox. 380 y 430 nm. Los espectros registrados para los demás complejos se muestran en el Anexo II.

Finalmente, mencionar que los valores obtenidos de conductancia molar Λ_M (S cm² mol⁻¹) en DMSO a 25°C son bajos, lo que era de esperar debido a la naturaleza zwitteriónica de todos ellos, lo que confirma su característica de no electrolitos¹⁹³ (véase Capítulo 11).

7.6. Resumen

En este capítulo se han preparado y caracterizado complejos tipo [RuCl₄(DMSO)[(H-Ade)C_x]] con el objetivo de preparar compuestos con similitud estructural al NAMI-A, [ImH][*trans*-RuCl₄(DMSO)(Im)]. La caracterización estructural por espectroscopía infrarroja y UV-Visible, está de acuerdo con las estructuras obtenidas por difracción de rayos-X y con otros complejos similares descritos en la bibliografía. Todos ellos, preparados en iguales condiciones y a partir del mismo complejo precursor, presentan una estructura similar que, a su vez, es equivalente a la del complejo ya descrito con N⁶-butiladenina.³⁶

Por lo que respecta a la capacidad de estos complejos para interactuar con el ADN, aunque el tamaño de la cadena alquílica no afecte a la estructura final del complejo, sí puede influir en su citotoxicidad dependiendo de su carácter lipofílico y su capacidad para interactuar con proteínas presentes en el plasma sanguíneo. Los estudios iniciales de interacción con ADN plasmídico se presentan en el Capítulo 9.

¹⁹² M. Bouma, B. Nuijen, M.T. Jansen, G. Sava, A. Flaibani, A. Bult, J.H. Beijnen, *Int. J. Pharm.*, 248, (2002), 239.

¹⁹³ Valores límite estimados (según bibliografía) en DMSO a 25°C: electrolito 1:1 Λ_M = 35 (23-42); electrolito 2:1 Λ_M = 50-80; electrolito 3:1 Λ_M = 109.

Capítulo 8

Complejos de Cu(II)

8.1. Introducción	187
8.2. Síntesis y caracterización	191
8.2.1. Preparación de complejos $[\text{CuCl}_2(\text{H-AdeC}_x)]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	191
8.2.2. Preparación de complejos $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_x)]_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	193
8.3. Difracción de rayos X. Descripción de las estructuras cristalinas	195
8.4. Espectroscopía infrarroja	203
8.5. Propiedades magnéticas	206
8.6. Resumen	218

8.1. Introducción

El cobre es un metal esencial extensamente distribuido tanto en tejidos animales como vegetales. Es el tercer metal de transición más abundante en el cuerpo humano, después del hierro y del zinc, y se han identificado un número relativamente alto de metaloproteínas que lo contienen. Está asociado a sistemas y procesos que implican la utilización del oxígeno por parte de sistemas biológicos, así como en sistemas transportadores de electrones.^{1, 193} Un esquema representativo de las principales proteínas de cobre y su función metabólica se muestra en la Figura 143.

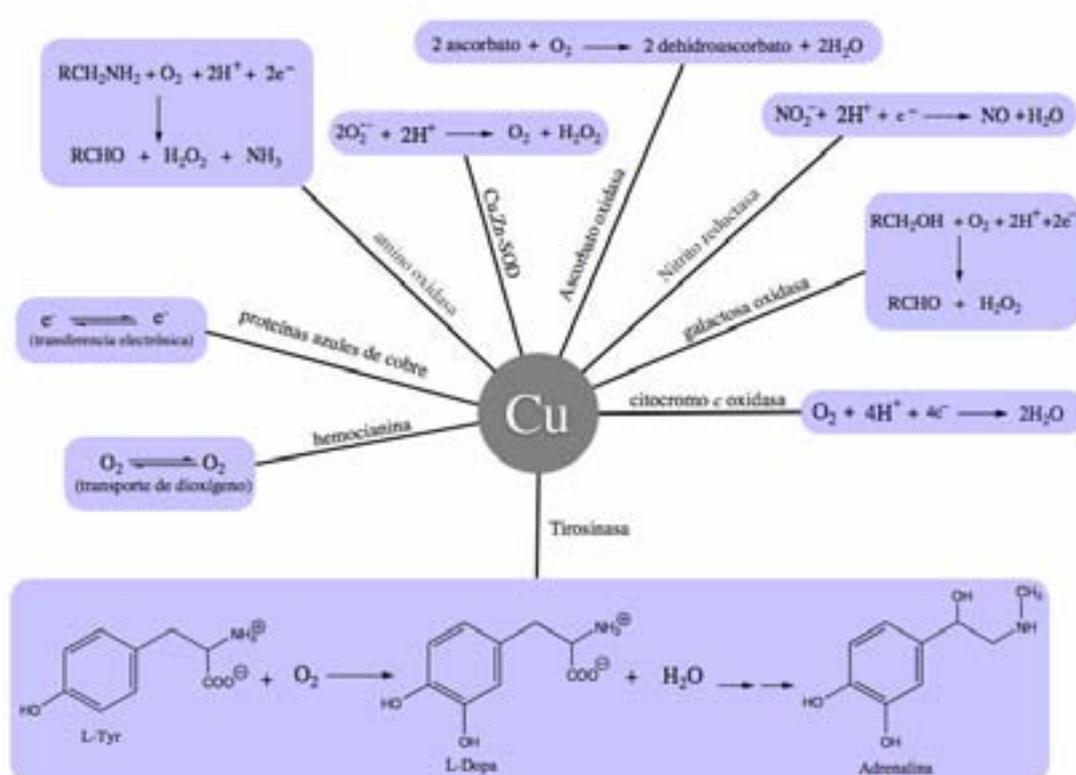


Figura 143. Esquema de algunas de las proteínas más representativas de Cu y la reacción básica en la que participan.

Los estados de oxidación más relevantes en medios biológicos son el Cu(I) (d^{10}) y el Cu(II) (d^9). En concreto, el Cu(II) es un ácido de Lewis intermedio que forma numerosos complejos con una estereoquímica fuertemente influenciada por la distorsión Jahn-Teller. Los números de coordinación más comunes son 4, 5 y 6, aunque las geometrías adoptadas suelen ser poco regulares o distorsionadas, por lo

¹⁹³ H. Rigel, *Metal Ions in Biological Systems*, vol. 12 y 13, Marcel Dekker Inc., New York, 1981.

que la distinción, por ejemplo, entre complejos octaédricos con distorsión tetragonal y complejos plano-cuadrados es, muchas veces, difícil.¹⁹⁴

Buena parte de los complejos de Cu(II) presentan coloración azul o verde debido a la existencia de una banda de transferencia de carga ancha y asimétrica de difícil asignación, que se sitúa en la región comprendida entre 600 y 900 nm. Además también aparecen, las transiciones d-d y las transiciones internas del propio ligando. En la bibliografía consultada, pocas veces se realiza el espectro UV-Visible en disolución ya que, aunque proporcionan valores precisos para los coeficientes de extinción molar, existe siempre una incertidumbre con respecto a las especies presentes y la posibilidad de más de una especie en equilibrio. En cambio, es más frecuente utilizar la técnica de reflectancia difusa, que proporciona información sobre la estructura en estado sólido, aunque los valores de coeficientes de extinción molar no son buenos.¹⁹⁴

Si no hay un acoplamiento Cu-Cu, los complejos son paramagnéticos como corresponde a la presencia de un electrón desapareado, con momentos magnéticos que varían entre 1,9 y 2,2 MB. Dependiendo de la geometría del complejo, dan lugar a un espectro de resonancia paramagnética electrónica (EPR) característico, muy útil a la hora de estudiar el papel biológico del cobre (véase Capítulo 11).

El Cu(II) presenta una marcada afinidad por bases nitrogenadas heterocíclicas.^{10c} En concreto, es conocida la capacidad de la adenina para formar complejos con Cu(II), con el que se han descrito gran cantidad de complejos con distintas estequiometrías: desde monómeros, dímeros, trímeros, tetrámeros, hexámeros, dodecámeros y especies poliméricas.^{181-183, 195} El estudio de las propiedades magnéticas de todos ellos resulta muy útil para proponer distintas geometrías o corroborar las obtenidas por difracción de rayos X y conocer las interacciones entre los distintos iones metálicos. En la Tabla 37 se resumen los principales puntos de coordinación de complejos metálicos con adeninas neutras, aniónicas o catiónicas.

¹⁹⁴ B.J. Hathaway, *Comprehensive Coordination Chemistry*, vol.5, cap. 53, S.G. Wilkinson, R.D. Gillard, J.A. McClverty (Eds), Pergamon Press, Oxford, 1987.

¹⁹⁵ Véase, por ejemplo: a) D. Choquesillo-Lazarte, M.P. Brandi-Blanco, I. García-Santos, J.M. González-Pérez, A. Castiñeiras, J. Niclós-Gutiérrez, *Coord. Chem. Rev.*, 252, (2008), 1241; b) J.P. García-Terán, O. Castillo, A. Luque, U. García-Couceiro, P. Román, L. Lezama, *Inorg. Chem.* 43, (2004), 4549; c) Y. Song, P. Gamez, A.F. Stassen, M. Lutz, A.L. Spek, J. Reedijk, *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2003), 4073; d) P. de Meester, A.C. Skapski, *J. Chem. Soc. A*, (1971), 2167.

Tabla 37. Principales puntos de coordinación y protonación de una selección de complejos metálicos de Cu con adenina libre.¹⁹⁶

Complejo	Geometría	Protonación	Coordinación
[Cu(Ade)(glygly)(H ₂ O)]	pbq	N(7)	N(9)
[Cu ₂ (Ade) ₄ Cl ₂ ·6H ₂ O]	pbq	N(7)	N(3), N(9)
[Cu ₂ (Ade) ₄ (H ₂ O) ₂](ClO ₄) ₄ ·2H ₂ O	pbq	N(7)	N(3), N(9)
[Cu ₃ (AdeH) ₂ (μ-Cl) ₄ Cl ₄ ·4H ₂ O]	Oh, pbq	N(1), N(7)	N(3), N(9)
[Cu(AdeH) ₂ Cl ₂ ·Cl ₂]	Td	N(1), N(7)	N(9)
[Cu(AdeH) ₂ Br ₂ ·Br ₂]	Td	N(1), N(7)	N(9)
[Cu ₂ (Ade ⁻) ₄ (H ₂ O) ₂ ·6H ₂ O]	pbq	-	N(3), N(9)
[Cu(Ade ⁻) ₂ (dien)]H ₂ O	pbq	-	N(9)
[Cu(Ade ⁻)(tren)]Cl·2H ₂ O	bpt	-	N(9)

dien: dietilentriammina; tren: tris(2-aminoetil)amina
 pbq: pirámide de base cuadrada; Oh: octaédrica, Td: tetraédrica,

En la mayoría de las estructuras cristalinas, el ión metálico se coordina a través de N(9) o a través de N(9) y N(3) en el caso de especies dinucleares. Normalmente, en complejos donde la adenina se coordina por N(9), suele protonarse preferentemente en N(1) (condiciones de reacción ácidas: HCl ≥ 1M), aunque también se ha visto que en el caso de adeninas N⁶-sustituidas, el lugar de protonación preferente es N(3) (véase Capítulo 7, pág. 175).¹⁸¹

Travnicek et. al.¹⁴⁵ ha trabajado intensamente con complejos de iones metálicos (Cu(II), Pd(II), Pt(II), Co(II), Ni(III), Fe(III), etc.) y derivados de adeninas N⁶-sustituidas (análogos de citoquininas), como N⁶-bencilaminopurina (BAP) o N⁶-bencilamino-N⁹-metilpurina (Olomoucina OC), entre otros. Para determinar su capacidad para actuar como inhibidores de CDK (véase Capítulo 6), se ha evaluado su citotoxicidad *in vitro* en distintas líneas celulares tumorales así como la inhibición de la kinasa p34^{cd2}, ya que, como se ha indicado anteriormente, las citoquininas, juegan un papel muy importante en la regulación del ciclo celular.¹⁴⁴

El objetivo de este Capítulo es iniciar un estudio de la química de coordinación de distintas adeninas N⁶-sustituidas con el ión Cu(II), para evaluar sus características geométricas a partir del estudio de las estructuras cristalinas obtenidas por difracción de rayos X de monocristal, o bien mediante el estudio de sus propiedades magnéticas, a partir de los espectros de resonancia paramagnética electrónica (EPR) y de las medidas de la variación de la susceptibilidad magnética en

¹⁹⁶ Md. A. Salam, K. Aoki, *Inorg. Chim. Acta*, 311, (2000), 15 y referencias internas.

función de la temperatura. En concreto, los resultados que aquí se presentan corresponden a complejos con adeninas N⁶-sustituidas de cadena lineal, AdeC₃-AdeC₅, y ramificada, AdeiC₄ y AdeiC₅ (véase Figura 124 en Capítulo 6).

Por lo que se refiere a su posible actividad biológica, actualmente se están ultimando los ensayos sobre la actividad citoquinina *in vitro* e *in vivo* de los ligandos (véase Capítulo 9) y se ha iniciado la evaluación de su actividad antitumoral en distintos modelos celulares derivados de tumores sólidos. A corto plazo, nos hemos propuesto evaluar tanto la actividad citoquinina como antitumoral de los respectivos complejos de Cu(II), estudiando el efecto modulador que podría producirse al introducir un ión metálico a una molécula previamente activa.

8.2. Síntesis y caracterización

Dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas, que se detallan a continuación, se han podido aislar dos tipos de complejos: $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_x)]_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, ambos dinucleares, que se diferencian entre ellos en la protonación o no del anillo de adenina presente.¹⁹⁷

La determinación estructural de estos complejos se ha llevado a cabo mediante análisis elemental (AE), espectroscopía infrarroja (FT-IR) y datos de magnetismo (espectroscopía paramagnética electrónica (EPR) y medidas de susceptibilidad magnética (χ_M)) y en los casos en que ha sido posible, por difracción de rayos X.¹⁹⁸

8.2.1. Preparación de complejos $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

La preparación de estos complejos (Figura 145) se lleva a cabo a partir del siguiente procedimiento general:^{199,182} se añade una disolución de 170 mg (1 mmol) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 3 ml de HCl 2M a 0.5 mmoles del correspondiente ligando ($\text{N}^6\text{-AdeC}_x$) previamente disuelto en 2 ml HCl 2M. La disolución resultante se mantiene a reflujo suave durante 3-4 h, se filtra en caliente y se deja enfriar lentamente con el fin de favorecer la obtención de cristales (el tiempo de cristalización suele variar según el sustrato concreto, pero no es menor de varias semanas y para algunos requiere varios meses).

Los complejos obtenidos, pueden representarse con la fórmula general que se muestra en la Figura 145.

¹⁹⁷ Como ya se ha comentado, se han empleado adeninas N^6 -sustituidas (AdeC_x) con cadena lineal ($\text{AdeC}_3\text{-AdeC}_5$) o ramificada (AdeC_4 y AdeC_5). Cabe mencionar, que se han realizado pruebas con otros sustratos, como por ejemplo AdeC_6 , $\text{AdeC}_2(\text{Ph})$, BAP- iC_3 , Ade-oPyr, Ade-mPyr y Ade-pPyr (condiciones de reacción: CuCl_2 , M:L 2:1, HCl 2M), aunque no se han podido obtener resultados concluyentes al no obtener muestras cristalinas y en muchos de los casos muestras heterogéneas.

¹⁹⁸ Como ya se ha mencionado en la introducción, el espectro UV-Visible en disolución proporciona poca información acerca de las distintas geometrías de los complejos. En general, se prepara inicialmente una disolución de aproximadamente 10^{-3}M , para localizar las transiciones d-d (ϵ 20-50 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) que aparecen entre 435 y 805 nm, diluyendo posteriormente hasta aproximadamente 10^{-5}M para observar la transición $\pi\text{-}\pi$ (ϵ 20-50 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) sobre 280 nm típicas del anillo de adenina.

¹⁹⁹ J. Ribas, M. Monfort, R. Costa, *Inorganica Chimica Acta*, 157, (1989), 57.

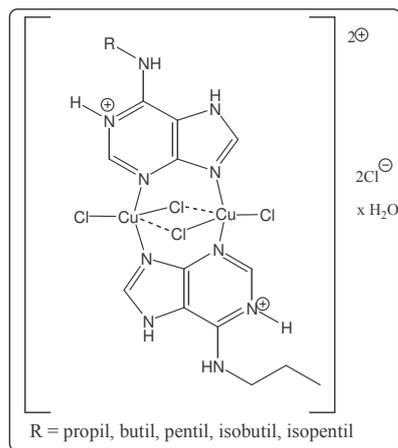


Figura 145. Fórmula general de los complejos tipo $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

$[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_3]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Del crudo de reacción, se obtienen después de 2 meses cristales de color verde oscuro adecuados para difracción de rayos X (rdto. 40 %).

Análisis elemental²⁰⁰: Encontrado: C 26.18; H 3.74; N 18.91 %. Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{CuN}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 26.24; H 3.85; N 19.13 %. **IR** (cm^{-1}): 3440m, 3315m, 3159m, 3093m, 3013s, 2923s br, 1697vs, 1652sh, 1621s, 1579m, 1537m, 1493w, 1467s, 1396s, 1338m, 1300m, 1226s, 1164w, 1129m, 991w, 960w, 802m, 771m, 671m, 659m, 610m, 574m, 557m. **EPR**: $g_{\text{iso}} = 2.18$.

$[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Después de dos semanas, se obtienen cristales de color verde oscuro resolubles por difracción de rayos X (rdto. 35 %).

Análisis elemental: Encontrado: C 27.83; H 4.35; N 17.85 %. Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{CuN}_5 \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: C 27.78; H 4.40; N 18.00 %. **IR** (cm^{-1}): 3436m, 3313m, 3156m, 2929s br, 2869s, 1697vs, 1657sh, 1625s, 1577m, 1538m, 1467s, 1398s, 1357w, 1297w, 1227s, 1165w, 1126w, 925w, 818m, 773m, 660m, 610m, 574m, 552m. **EPR**: $g_{\text{iso}} = 2.13$.

$[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_5]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Se obtiene a los 15 días un precipitado amorfo de color verde oscuro (rdto. 20 %).

Análisis elemental: Encontrado: C 29.92; H 4.62; N 17.33 %. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{CuN}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 30.47; H 4.60; N 17.77 %. **IR** (cm^{-1}): 3409m, 3325m, 3152m, 3027m, 2930m, 2869s, 1695vs, 1632s, 1580m, 1537m, 1463s, 1398s, 1358m, 1311w

²⁰⁰ En el análisis elemental, se especifica la fórmula empírica que se ajusta a los porcentajes obtenidos. En el caso de los complejos diméricos, la fórmula molecular real es el doble de la indicada.

1224m, 1164w, 1125w, 924w, 821w, 775m, 660m, 607m, 574m, 551m. **EPR:** $g_{\text{iso}} = 2.15$.

[CuCl₂[(H-Ade)ic₄]]₂Cl₂·2H₂O

Al cabo de dos semanas días aparecen prismas de color verde oscuro, cuya estructura ha sido resuelta por difracción de rayos X (rdto. 55 %).

Análisis elemental: Encontrado: C 28.44; H 4.21; N 18.16 %. Calculado para C₉H₁₄Cl₃CuN₅·H₂O: C 28.43; H 4.24; N 18.42 %. **IR (cm⁻¹):** 3502m, 3299m, 3157m, 2910s br, 1698vs, 1656sh, 1616s, 1532m, 1467m, 1445m, 1396s, 1334m, 1304m, 1269m, 1226s, 1173m, 1138m, 1112m, 1022w, 971w, 928w, 815s, 773s, 656m, 609s, 498w. **EPR:** $g_{\text{iso}} = 2.16$.

[CuCl₂[(H-Ade)ic₅]]₂Cl₂·3H₂O

Se obtiene, después de 3 semanas, un precipitado amorfo de color verde oscuro (rdto. 20 %).

Análisis elemental: Encontrado: C 29.60; H 4.76; N 17.04 %. Calculado para C₁₀H₁₆Cl₃CuN₅·1.5H₂O: C 29.79; H 4.75; N 17.37 %. **IR (cm⁻¹):** 3432m br, 3306m br, 3158m, 3027s br, 2956s br, 1695vs, 1657s, 1622s, 1577m, 1536m, 1464s, 1397s, 1368sh, 1334m, 1298w, 1268w, 1225s, 1166w, 1133w, 1105w, 922w, 817w, 773m, 661m, 610m, 574m. **EPR:** $g_{\text{iso}} = 2.16$.

8.2.2. Preparación de complejos [CuCl₂(AdeC_x)]₂·xH₂O

La obtención de especies diméricas donde el anillo de adenina no está protonado, se consigue modificando la proporción M:L o la concentración de HCl, respecto a las condiciones de obtención de los complejos tipo [CuCl₂[(H-Ade)C_x]]₂Cl₂·xH₂O. Así, se han podido aislar y caracterizar, con los ligandos AdeiC₄ y AdeiC₅, dos complejos cuya estructura propuesta es la que se muestra en la Figura 146.²⁰¹

²⁰¹ Se han intentado aislar complejos equivalentes con otras adeninas N⁶-sustituidas, como AdeC₃, AdeC₄ y AdeC₅, aunque se han obtenido muestras heterogéneas no cristalinas, seguramente debido a la existencia de más de una especie en disolución.

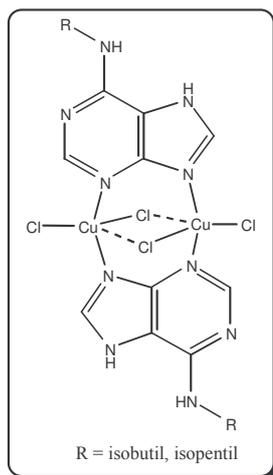


Figura 146. Fórmula general propuesta para los complejos tipo $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_x)]_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

$[\text{CuCl}_2(\text{AdeiC}_4)]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Se añade una disolución de 170 mg (1 mmol) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 3 ml de HCl 0.1M a 90 mg (0.5 mmoles) de AdeiC₄ previamente disuelto en 2 ml HCl 0.1M. La disolución resultante se mantiene a reflujo suave durante 3-4 h, se filtra en caliente y se deja enfriar lentamente. Se obtiene después de 1 semana un precipitado amorfo de color verde oscuro (rdto. 20 %).

Análisis elemental: Encontrado: C 31.60; H 4.08; N 20.60 %. Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{CuN}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 31.45; H 4.40; N 20.38 %. **IR (cm^{-1}):** 3500m, 3337s br, 2959m, 2872m, 1641vs, 1580sh, 1542m, 1469m, 1439m, 1406m, 1361m, 1341m, 1313s, 1236w, 1190w, 1130m, 972w, 928w, 784m, 670w, 633w, 580m. **EPR:** $g_{\text{iso}} = 2.14$.

$[\text{CuCl}_2(\text{AdeiC}_5)]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Se añade una disolución de 170 mg (1 mmol) de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 3 ml de HCl 2M a 205 mg (1 mmol) de AdeiC₅ previamente disuelto en 2 ml HCl 2M. La disolución resultante se mantiene a reflujo suave durante 3-4 h, se filtra en caliente y se deja enfriar lentamente. Después de 3 semanas se aísla un precipitado verde oscuro (rdto. 20 %).

Análisis elemental: Encontrado: C 34.73; H 4.72; N 20.42 %. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{CuN}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C 34.89; H 4.54; N 20.35 %. **IR (cm^{-1}):** 3328m, 3263m, 3141m, 2955m, 1635vs, 1583sh, 1541w, 1467m, 1432m, 1404m, 1364m, 1346m, 1312m, 1233w, 1185w, 1129m, 927w, 783w, 696m, 661m, 598m. **EPR:** $g_{\text{iso}} = 2.12$.

8.3. Difracción de rayos X. Descripción de las estructuras cristalinas

Se han podido resolver por difracción de rayos X los siguientes complejos:



Todos ellos (Figuras 147 y 148) presentan una estructura dimérica donde los dos átomos de Cu(II) están conectados a través de dos cloro puente, formando un núcleo²⁰² $\text{Cu}(\mu\text{-Cl})_2\text{Cu}$ no simétrico donde para cada ión Cu(II) aparece una distancia $\text{Cu}\cdots\text{Cl}$ significativamente más larga que la otra (el enlace se representa con líneas discontinuas) y a través de dos anillos de adenina, coordinados vía N(3) y N(9) y protonados en N(1). La distancia $\text{Cu}(1)\cdots\text{Cu}(2)$ está comprendida entre 2.95 y 2.97 Å en todos los complejos, que se encuentra dentro de los valores normales encontrados en la bibliografía (entre 3.0 y 4.6 Å) en complejos diméricos con ligandos puente monoatómicos.¹⁹⁴

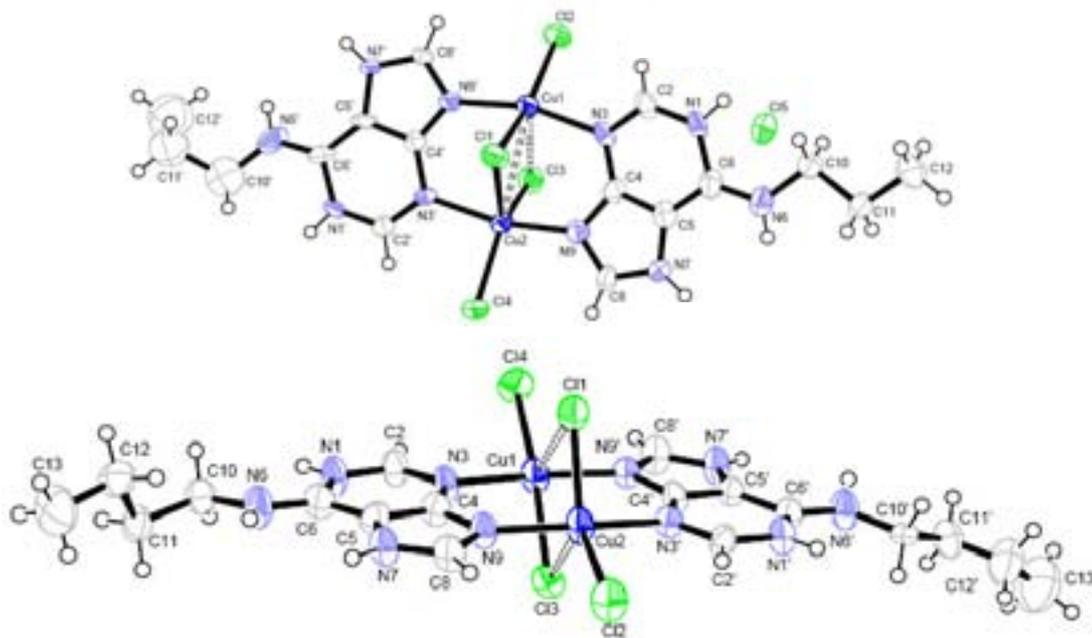


Figura 147. Representaciones ORTEP de los complejos diméricos $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_3]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ²⁰³. Se omiten las moléculas de H_2O y los aniones cloruros para hacer más clara la representación.

²⁰² Núcleo de la unidad compleja: “core” en inglés.

²⁰³ El complejo $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ presenta desorden rotacional en una de la moléculas de agua presentes y en las cadenas alifáticas. Una información más detallada aparece en el Anexo I.

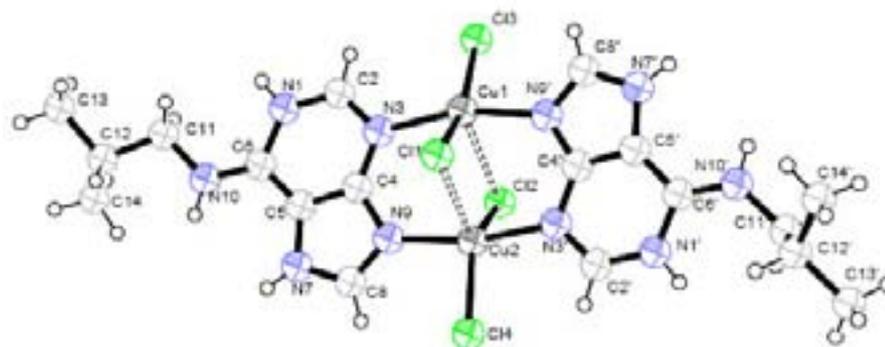


Figura 148. Representación ORTEP del complejo dimérico $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{iC}_4]]_2\text{Cl}_2$.

Una selección de distancias y ángulos de enlace de cada una de las estructuras obtenidas se muestra en la Tabla 38. Estos valores son coherentes con los encontrados para complejos similares.¹⁹⁵

Tabla 38. Selección de distancias [Å] y ángulos de enlace [°] para $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_3]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

[CuCl ₂ [(H-Ade)C ₃]] ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O			
Cu(1)-N(9')	1.993(10)	Cu(2)-N(9)	1.942(11)
Cu(1)-N(3)	2.020(10)	Cu(2)-N(3')	2.017(10)
Cu(1)-Cl(2)	2.238(4)	Cu(2)-Cl(4)	2.247(4)
Cu(1)-Cl(1)	2.280(4)	Cu(2)-Cl(3)	2.276(4)
Cu(1)-Cl(3)	2.633(3)	Cu(2)-Cl(1)	2.701(4)
Cu(1)-Cu(2)		2.962(2)	
N(9')-Cu(1)-N(3)	163.4(4)	N(9)-Cu(2)-N(3')	164.6(4)
Cl(2)-Cu(1)-Cl(1)	159.17(15)	Cl(4)-Cu(2)-Cl(3)	137.28(16)
Cl(2)-Cu(1)-Cl(3)	94.8*	Cl(4)-Cu(2)-Cl(1)	109.67(14)
Cl(1)-Cu(1)-Cl(3)	106.0*	Cl(3)-Cu(2)-Cl(1)	113.05(14)

*distancia calculada a partir del programa Mercury (véase Anexo I)

Tabla 38 cont. Selección de distancias [Å] y ángulos de enlace [°] para [CuCl₂[(H-Ade)C₄]]₂Cl₂·3H₂O y [CuCl₂[(H-Ade)iC₄]]₂Cl₂·2H₂O.

[CuCl₂[(H-Ade)C₄]]₂Cl₂·3H₂O			
Cu(1)-N(9')	1.963(7)	Cu(2)-N(9)	1.984(7)
Cu(1)-N(3)	2.039(7)	Cu(2)-N(3')	2.006(6)
Cu(1)-Cl(4)	2.242(2)	Cu(2)-Cl(2)	2.237(2)
Cu(1)-Cl(3)	2.291(3)	Cu(2)-Cl(1)	2.312(3)
Cu(1)-Cl(1)	2.96*	Cu(2)-Cl(3)	2.633(3)
	Cu(1)-Cu(2)		2.9671(16)
N(9')-Cu(1)-N(3)	162.3(2)	N(9)-Cu(2)-N(3')	165.7(3)
Cl(4)-Cu(1)-Cl(3)		Cl(2)-Cu(2)-Cl(1)	133.35(10)
	161.61(10)	Cl(1)-Cu(2)-Cl(3)	114.71(8)
Cl(3)-Cu(1)-Cl(1)	104.3*	Cl(2)-Cu(2)-Cl(3)	111.93(10)
Cl(4)-Cu(1)-Cl(1)	94.0*		
[CuCl₂[(H-Ade)iC₄]]₂Cl₂·2H₂O			
Cu(1)-N(9')	1.982(4)	Cu(2)-N(9)	1.980(4)
Cu(1)-N(3)	2.042(4)	Cu(2)-N(3')	2.009(4)
Cu(1)-Cl(3)	2.2368(16)	Cu(2)-Cl(4)	2.2432(15)
Cu(1)-Cl(1)	2.2886(15)	Cu(2)-Cl(2)	2.2985(16)
Cu(1)-Cl(2)	2.864(2)	Cu(2)-Cl(1)	2.6660(18)
	Cu(1)-Cu(2)		2.9530(14)
N(9')-Cu(1)-N(3)	163.43(16)	N(9)-Cu(2)-N(3')	166.85(17)
Cl(3)-Cu(1)-Cl(1)	157.94(6)	Cl(4)-Cu(2)-Cl(2)	135.72(6)
Cl(3)-Cu(1)-Cl(2)	95.96(6)	Cl(4)-Cu(2)-Cl(1)	111.86(6)
Cl(1)-Cu(1)-Cl(2)	106.06(5)	Cl(2)-Cu(2)-Cl(1)	112.41(5)

*distancias calculadas a partir del programa Mercury (véase Anexo I)

Si nos centramos en el entorno de coordinación del ión metálico, cabe destacar que la distancia Cu-N(3) es más larga que Cu-N(9), hecho que se interpreta como una evidencia del mayor carácter *s* en el orbital utilizado en la coordinación por el N(9).^{195a} Asimismo, mencionar que la distancia Cu-Cl es mayor para los ligandos cloruro que forman el “core” Cu(μ-Cl)₂Cu, que los Cl externos, a la vez que existe una distancia Cu-(μCl) más larga que la otra, por lo que se puede definir el entorno del Cu(I) como 4+1 (Tabla 38).

Para sistemas pentacoordinados, es posible definir un parámetro geométrico, τ , como un índice de trigonalidad en las estructuras que se encuentran entre la geometría de pirámide de base cuadrada o bipirámide trigonal.²⁰⁴ Este parámetro se define como $\tau = (\beta - \alpha)/60$, donde β y α son los dos ángulos mayores que determinan el entorno de coordinación. En todos los complejos se escoge un ligando **A**, con el criterio de que no puede ser ninguno de los cuatro átomos responsables de los dos ángulos mayores α y β (Figura 149). Así, para una pirámide de base cuadrada perfecta ($\alpha = \beta = 180^\circ$) τ es igual a cero, mientras que para una bipirámide trigonal es igual a la unidad.²⁰⁵

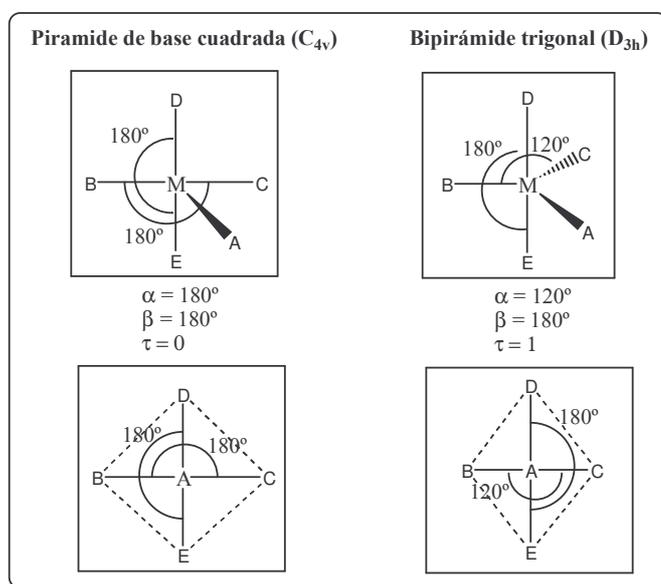


Figura 149. Esquema representativo de los ángulos α y β y los ligandos A-E en el caso de una geometría de pirámide de base cuadrada o bipirámide tetragonal.

Siguiendo este criterio, se ha calculado el parámetro τ para los complejos de los cuales disponemos de la estructura cristalina. (Figura 150). En todos nuestros complejos, β corresponde al ángulo de enlace entre el Cu(II) y las dos adeninas N(9)-Cu-N(3), y α al ángulo Cl-Cu- μ Cl, donde μ Cl es el Cl puente más cercano a cada Cu.

²⁰⁴ A.W. Addison, T.N. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G.C. Verschoor, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1984), 1340.

²⁰⁵ Hasta donde hemos podido conocer, no existe en la bibliografía un criterio claro que especifique en qué momento una estructura se define como bipirámide trigonal distorsionada o como pirámide de base cuadrada distorsionada. A título de ejemplo, se han calculado los parámetros τ para el complejo $[CuCl_3(H-BAP)_2]Cl \cdot 2H_2O$ (BAP= 6-bencilaminopurina), obteniendo un valor de $\tau = 0.40$ ($\alpha = 149.4^\circ$; $\beta = 173.4^\circ$). A partir de su espectro de EPR, se define su estructura como bipirámide trigonal. Véase ref. 199.

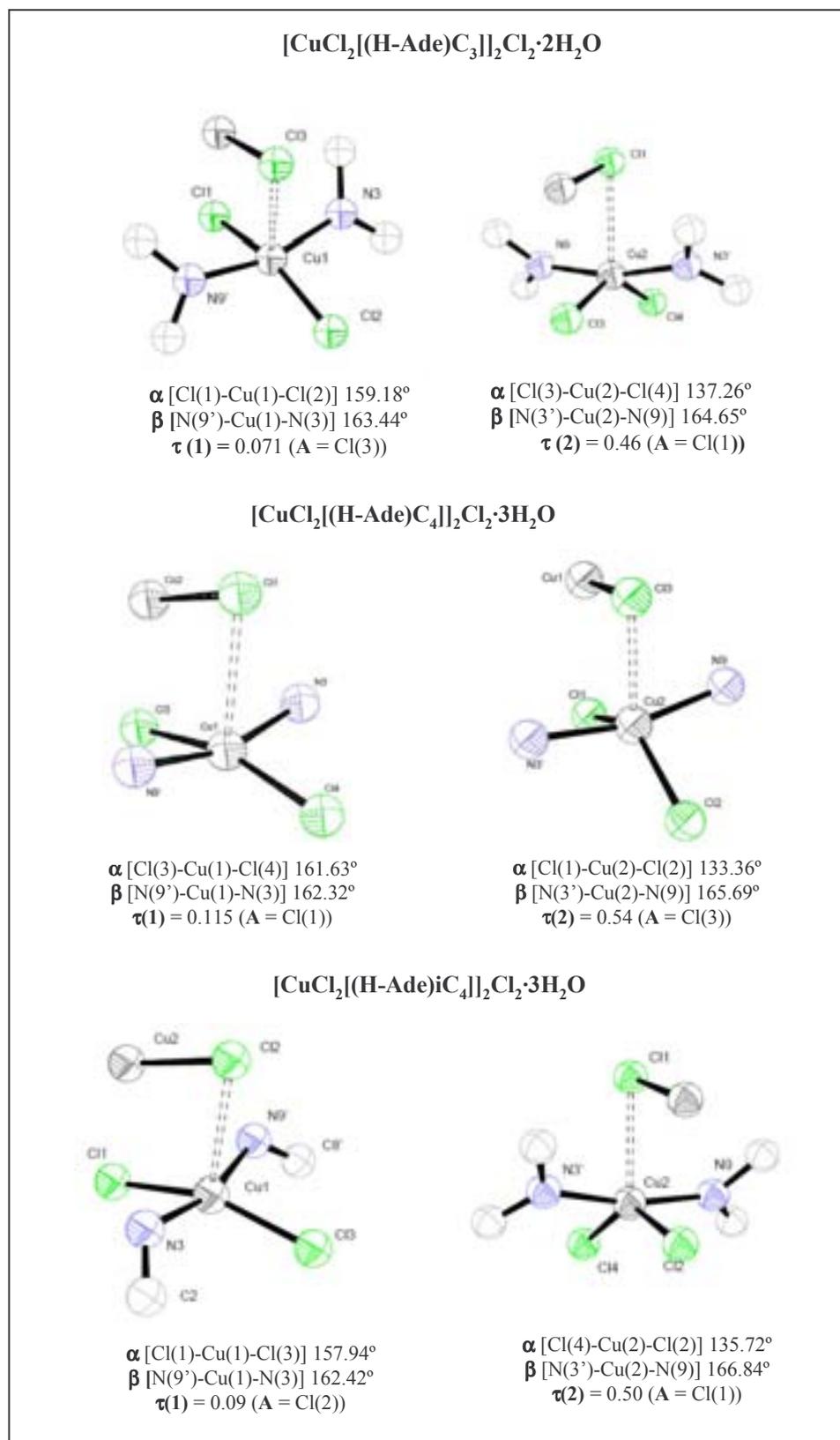


Figura 150. Representación del entorno próximo de cada ión Cu(II) en los complejos y cálculo del parámetro τ , como medida de la distorsión de la estructura.

En todos los complejos, se aprecia un entorno de coordinación ligeramente diferente para cada Cu. Así, para uno de ellos, la geometría es más cercana a una pirámide de base cuadrada distorsionada (τ próximos a 0.1), mientras que para el otro Cu(II), la geometría se desplaza más hacia una bipirámide trigonal distorsionada (τ próximos a 0.5). Esto se debe a la variación de uno de los ángulos Cl-Cu-Cl, que pasa de un valor próximo a 160° (pirámide de base cuadrada) a 135° (bipirámide trigonal).

Por lo que respecta al crecimiento tridimensional de estas estructuras, las unidades diméricas básicas obtenidas interaccionan entre sí a través de una red de enlaces de hidrógeno del tipo N-H \cdots O, N-H \cdots Cl y O-H \cdots Cl generando, en todos los casos, estructuras en capas (ver Figura 151 y Tabla 39). Posteriormente, en todos los complejos las capas interaccionan entre sí principalmente a través de enlaces de hidrógeno adicionales entre aniones cloruro y moléculas de agua presentes (Tabla 39). Véase, como ejemplo, el empaquetamiento final del complejo $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{iC}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en la Figura 152.

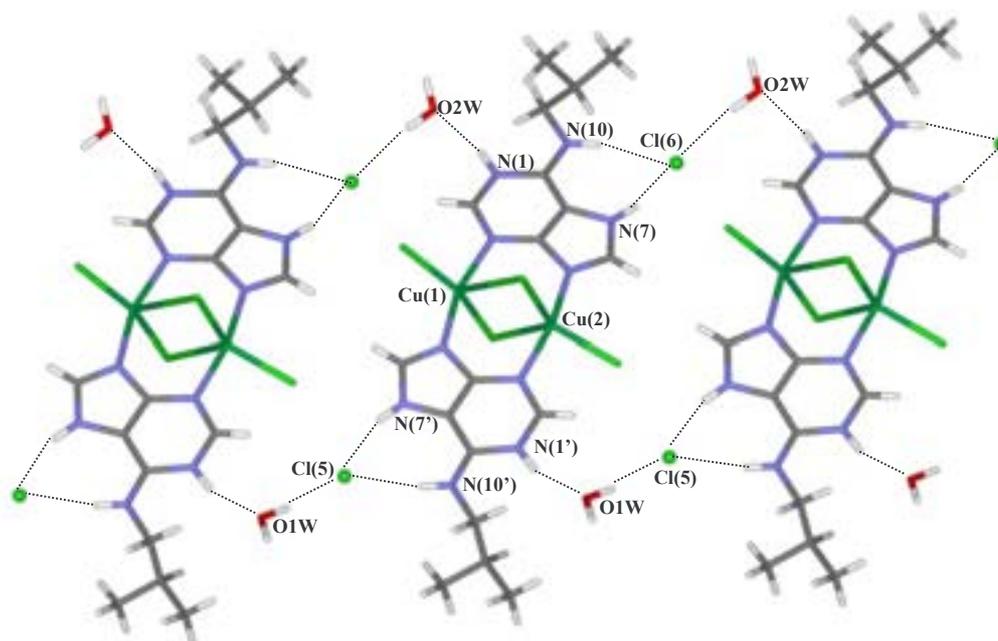


Figura 151. Interacciones presentes por enlace de hidrógeno en $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{iC}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, estableciéndose en los otros dos complejos, interacciones intermoleculares equivalentes.

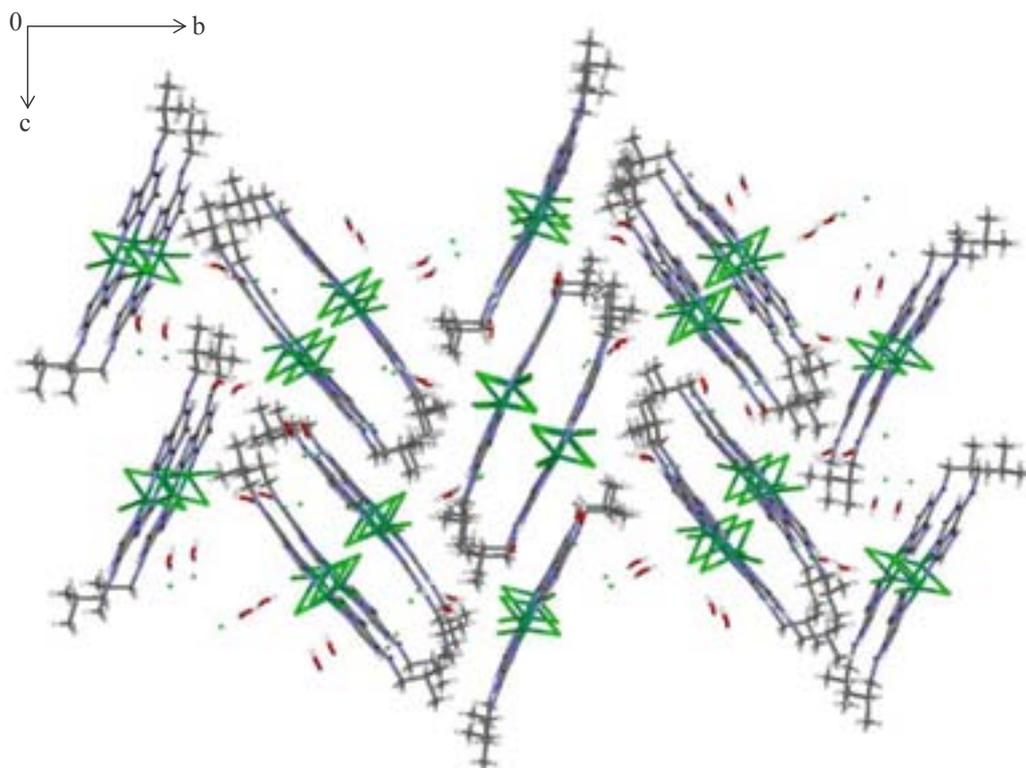


Figura 152. Visión del empaquetamiento en la estructura cristalina de $[\text{CuCl}_2(\text{H-Ade})_4]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ a través del eje a.

Tabla 39. Enlaces de hidrógeno presentes en $[\text{CuCl}_2(\text{H-Ade})_3]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)...O(1W)#1	1.83	2.671(15)	165.2
N(1')-H(1')...O(2W)#3	1.88	2.707(13)	160.3
N(7)-H(7)...Cl(5)#2	2.31	3.132(11)	159.0
N(7')-H(7')...Cl(6)#4	2.24	3.045(11)	156.7
N(6)-H(6)...Cl(5)#2	2.34	3.196(12)	172.0
N(6')-H(6')...Cl(6)#4	2.36	3.210(12)	168.0
O(1W)-H(1W2)...Cl(5)	2.32(15)	3.078(13)	141(20)
O(2W)-H(2W2)...N(3')#5	2.84(12)	3.258(14)	110(9)
O(2W)-H(2W1)...N(1')#5	2.99(17)	3.476(16)	116(14)
O(1W)-H(1W1)...Cl(2)	2.34(4)	3.208(12)	161(9)
O(2W)-H(2W2)...Cl(3)#5	2.35(3)	3.238(11)	173(12)

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:

#1 $-x+1, -y+1, -z+1$; #2 $-x+2, -y+1, -z+1$; #3 $x+1, y-1, z$; #4 $x, y-1, z$; #5 $-x+1, -y+1, -z$

Tabla 40. Enlaces de hidrógeno presentes en $[\text{CuCl}_2(\text{H-Ade})\text{C}_4]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)···OW3#1	1.84	2.63(2)	150.6
N(1')-H(1')···OW2#3	1.85	2.683(9)	164.0
N(7)-H(7)···Cl(6)#2	2.26	3.080(7)	159.3
N(7')-H(7')···Cl(5)#4	2.24	3.048(7)	157.3
N(6)-H(6)···Cl(6)#2	2.44	3.262(8)	160.7
N(6')-H(6')···Cl(5)#4	2.33	3.180(7)	169.8
OW2-HW22···Cl(5)	2.21(4)	3.032(7)	152(7)
OW3-HW31···OW1	1.90(9)	2.69(2)	146(14)
OW3-HW32···Cl(6)	2.22(7)	3.08(2)	160(17)
OW1-HW1···Cl(4)#3	2.35(8)	3.180(8)	154(15)
OW1-HW12···Cl(1)#3	2.54(8)	3.376(9)	154(15)
OW2-HW21···Cl(1)	2.34(5)	3.199(7)	161(12)

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:
 #1 $x-1, y, z+1$; #2 $x, y, z+1$; #3 $-x+1, -y, -z+1$; #4 $-x, -y, -z+1$

Tabla 41. Enlaces de hidrógeno presentes en $[\text{CuCl}_2(\text{H-Ade})\text{iC}_4]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

D-H...A	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1)···O(2W)	1.88	2.695(6)	157.1
N(1')-H(1')···O(1W)	1.92	2.742(6)	159.9
N(7)-H(7)···Cl(6)	2.28	3.101(5)	159.2
N(7')-H(7')···Cl(5)	2.24	3.042(4)	155.6
N(10)-H(10)···Cl(6)	2.39	3.236(6)	168.3
N(10')-H(10')···Cl(5)	2.28	3.135(5)	170.1
O(1W)-H(1W)···Cl(2)#1	2.45(3)	3.312(4)	162(5)
O(1W)-H(2W)···Cl(5)#2	2.16(2)	3.029(4)	172(6)
O(2W)-H(3W)···Cl(3)#3	2.62(3)	3.461(5)	157(6)
O(2W)-H(4W)···Cl(6)#4	2.33(2)	3.210(5)	165(6)

Operaciones de simetría utilizadas para generar átomos equivalentes:
 #1 $-x+2, -y, -z+1$; #2 $x+1, y, z$; #3 $x, -y+1/2, z-1/2$; #4 $x-1, y, z$

8.4. Espectroscopía infrarroja

La principal diferencia en el espectro infrarrojo de estos complejos de Cu(II) (Figura 153), radica en la existencia de un anillo de adenina neutro o protonado que provoca, en este último caso, un desplazamiento a mayores frecuencias de la banda asignable a las vibraciones de tensión $[\nu(\text{C}=\text{C})$ y $\nu(\text{C}=\text{N})]$ acoplada con una vibración de deformación de tijera, $\delta(\text{NH})$, del N exocíclico (véase pág. 158-159).¹⁶³

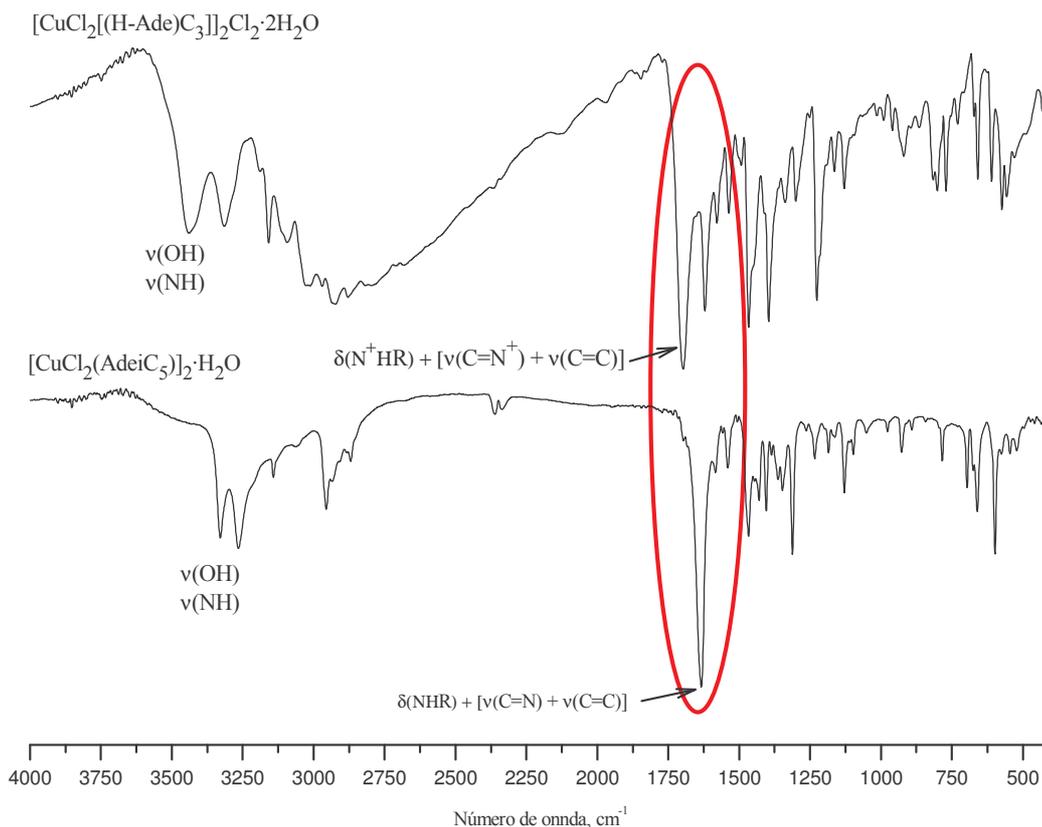


Figura 153. Comparación entre los espectros de dos complejos de Cu(II): $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_3]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{CuCl}_2(\text{AdeiC}_5)]_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Asimismo, en los espectros de todos los complejos, destacan dos bandas anchas, situadas a aproximadamente 3400 y 3300 cm^{-1} respectivamente, siendo la primera asignable a $\nu(\text{OH})$ debido a la presencia de moléculas de agua en todos los complejos⁶² y la segunda a las vibraciones de tensión del NH exocíclico $\nu(\text{NH})$ de la adenina N^6 -sustituida (AdeC_x) correspondiente en cada compuesto.¹⁶³ El resto de bandas situadas entre 3000 y 2000 cm^{-1} , son anchas y de difícil asignación, tanto en los espectros de los complejos como en los de los respectivos ligandos con que se comparan y, por esta razón, no se discuten en esta Memoria (Figuras 153 y 154).

Por otra parte, las vibraciones asociadas al ión metálico $\nu(\text{Cu-N})$ y $\nu(\text{Cu-Cl})$ aparecen entre $500\text{-}400$ y $350\text{-}250\text{ cm}^{-1}$ respectivamente,⁶² aunque no se asignan al aparecer a frecuencias que están fuera del rango de adquisición del espectrofotómetro de infrarrojo utilizado.

En la Tabla 43, se indica el desplazamiento observado en la banda asignable a $[\nu(\text{C=N}) + \nu(\text{C=C})] + \delta(\text{NHR})$, antes comentada, en los complejos diméricos tipo $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. En los espectros, se observa un desplazamiento a mayores frecuencias de la banda correspondiente a la adenina protonada (1660 cm^{-1}) al pasar a formar parte del complejo metálico (1690 cm^{-1}). Este desplazamiento, de unos 30 cm^{-1} aproximadamente, es indicativo de la coordinación al ión metálico. Asimismo, en esta zona, se intuye un hombro sobre 1650 cm^{-1} y por último una banda en la zona de 1620 cm^{-1} , que suele sufrir ligeros desplazamientos a mayores frecuencias, al compararla con la correspondiente al ligando protonado (Figura 154).

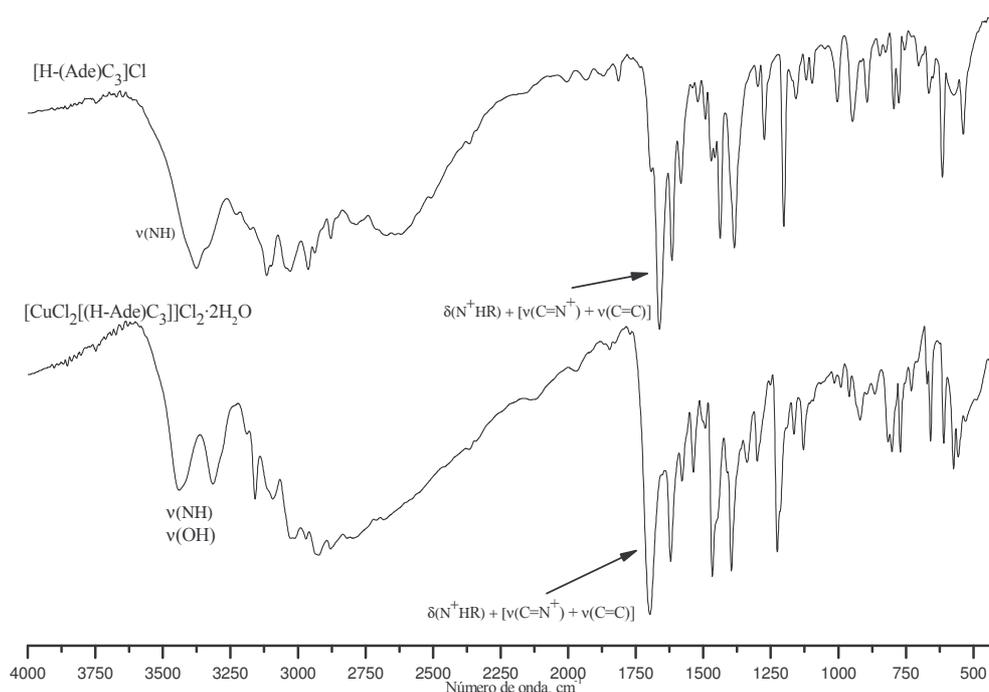
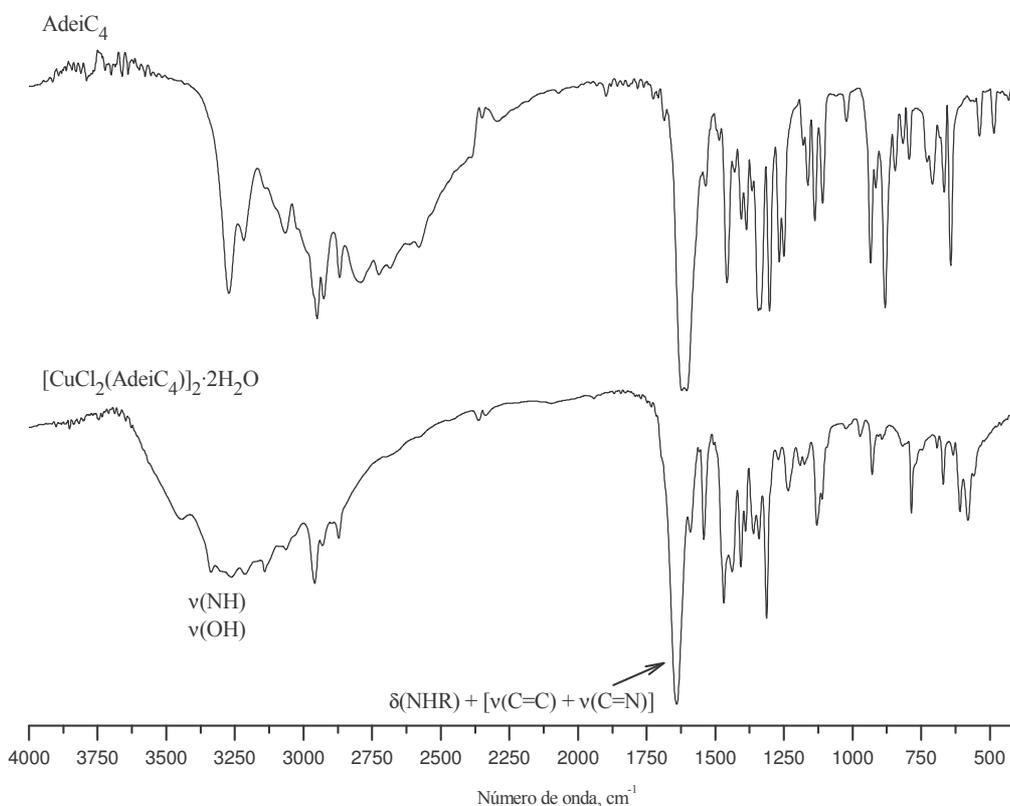


Figura 154. Comparación entre el espectro infrarrojo del ligando protonado N⁶-propiladeninio y del correspondiente complejo. El resto de espectros se encuentran en el Anexo II.

Por lo que respecta a los complejos diméricos tipo $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_x)]_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ aparece una única banda intensa a $1640\text{-}1635\text{ cm}^{-1}$ con un desplazamiento menor que en los complejos anteriores respecto al ligando (AdeCx) neutro, y un hombro a aprox. 1580 cm^{-1} asignables ambas a $[\nu(\text{C=N}) + \nu(\text{C=C})] + \delta(\text{NHR})$ (Figura 155 y Tabla 43), valores típicos en el caso de un anillo de adenina neutro (Capítulo 6).¹⁶³

Tabla 43. Asignación tentativa de las bandas más características de los complejos de Cu(II).

	(H-Ade)C ₃	[CuCl ₂ [(H-Ade)C ₃]] ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	(H-Ade)C ₄	[CuCl ₂ [(H-Ade)C ₄]] ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O
[ν(C=N) + ν(C=C)] + δ(NHR)	1662vs 1616s	1697vs 1652sh 1621s	1666vs 1614s	1696vs 1657m sh 1625s
	(H-Ade)C ₅	[CuCl ₂ [(H-Ade)C ₅]] ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O	(H-Ade)iC ₄	[CuCl ₂ [(H-Ade)iC ₄]] ₂ Cl ₂ ·2H ₂ O
[ν(C=N) + ν(C=C)] + δ(NHR)	1668vs 1615m	1695vs 1657s 1623s	1657vs 1607vs	1698vs 1656sh 1616s
	(H-Ade)iC ₅	[CuCl ₂ [(H-Ade)iC ₅]] ₂ Cl ₂ ·3H ₂ O		
[ν(C=N) + ν(C=C)] + δ(NHR)		1695vs 1657m 1622m		
	AdeiC ₄	[CuCl ₂ (AdeiC ₄)] ₂ ·2H ₂ O	AdeiC ₅	[CuCl ₂ (AdeiC ₅)] ₂ H ₂ O
[ν(C=N) + ν(C=C)] + δ(NHR)	1625vs 1605vs	1640vs 1580sh	1633vs 1600vs	1635vs 1583sh


Figura 155. Comparación entre el espectro infrarrojo del ligando N⁶-isobutiladenina (AdeiC₄) y del correspondiente complejo [CuCl₂(AdeiC₄)]₂·2H₂O. El espectro del complejo análogo [CuCl₂(AdeiC₅)]₂·H₂O se encuentra en el Anexo II.

8.5. Propiedades magnéticas²⁰⁶

Resonancia paramagnética electrónica (EPR)

Con el objetivo de estudiar las propiedades magnéticas de los complejos de Cu(II) obtenidos, se han obtenido sus correspondientes espectros de EPR de muestras policristalinas. Esta técnica nos proporciona el valor de g (factor de proporcionalidad o de desplazamiento de Landé, igual a 2.002 para el electrón libre) para cada complejo y nos da información sobre la estructura electrónica de compuestos con electrones desapareados.^{207,208}

Para el cálculo de g en EPR, se aplica la fórmula fundamental de la EPR, basada en el efecto Zeeman electrónico (Figura 155). Trabajando a una frecuencia ν determinada, para obtener el valor de g basta con determinar el valor de H en el que se produce la condición de resonancia (para más información véase Capítulo 11).

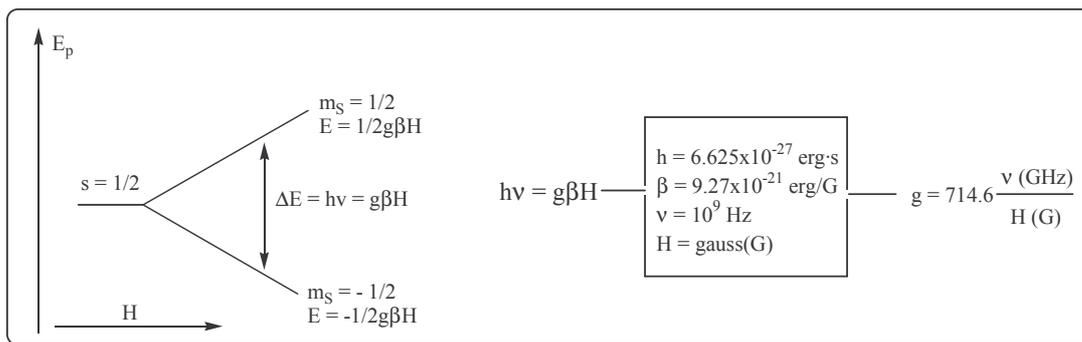


Figura 155. Desdoblamiento de los términos o niveles energéticos de un electrón aislado debido al efecto Zeeman electrónico al aplicar un campo magnético H . Fórmula fundamental de la resonancia paramagnética electrónica (EPR).

Todos los espectros de los complejos de fórmula $[\text{CuCl}_2(\text{H-Ade})\text{C}_x]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, registrados a temperatura ambiente (295 K), muestran una única señal intensa y simétrica con una única g isotrópica entre 2.13 y 2.18 (Tabla

²⁰⁶ Estudios realizados en colaboración con la Prof. A. Caubet Marín, Departamento de Química Inorgánica, de la Universidad de Barcelona (UB).

²⁰⁷ La contribución orbital al magnetismo provoca cambios en el valor de g , de forma que las diferencias halladas respecto al del electrón libre pueden relacionarse con el grado de ocupación de los orbitales y conocer el entorno en que se encuentra el electrón (o electrones) desapareados y posibles distorsiones sobre la geometría regular prevista (para más información, véase Capítulo 11).

²⁰⁸ a) J. Ribas, *Química de Coordinación*, cap. 12, Omega, Barcelona, 2000; b) E.A.V. Esbworth, D.W.H. Rankin, S. Craddock, *Structural Methods in Inorganic Chemistry*, Blackwell, Oxford, 1987.

44). Un ejemplo del espectro obtenido se muestra en la Figura 156, mientras que el resto de los mismos se encuentra en el Anexo IV.

Tabla 44. Valores obtenidos para g en EPR de los complejos $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

Complejo	g	$\nu(\text{GHz})$
$[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_3]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$g_{\text{iso}} = 2.18$	9.794
$[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$g_{\text{iso}} = 2.13$	9.786
$[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_5]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$g_{\text{iso}} = 2.15$	9.792
$[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{iC}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$g_{\text{iso}} = 2.16$	9.454
$[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{iC}_5]]_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$g_{\text{iso}} = 2.16$	9.794

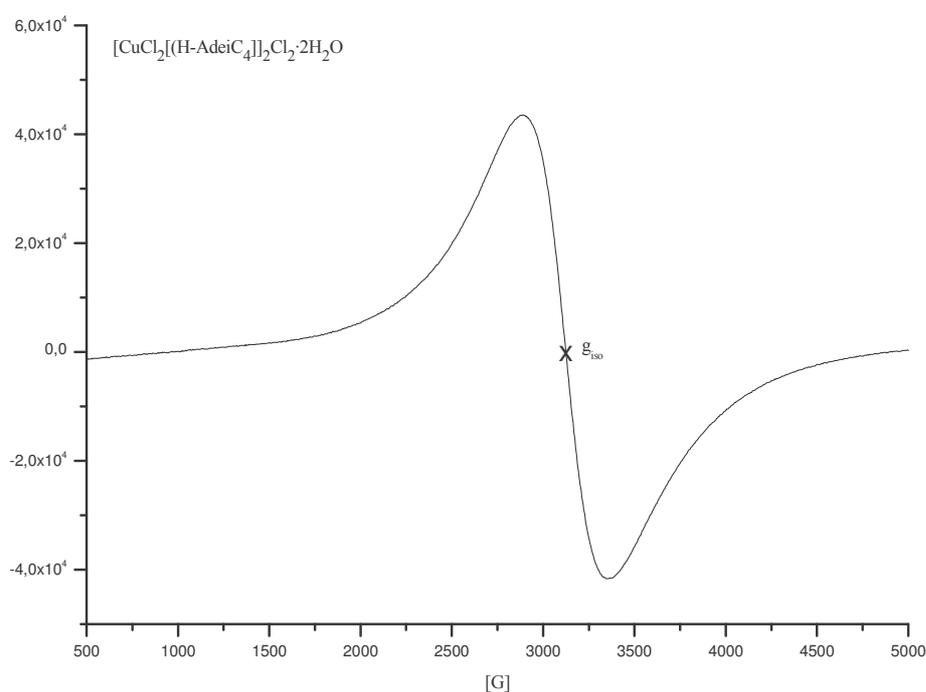


Figura 156. Espectro de EPR a temperatura ambiente (295 K) para el complejo $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{iC}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Asimismo, también se han registrado los espectros de EPR a diferentes temperaturas para los complejos $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_3]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, de los que se conoce su estructura cristalina por difracción de rayos X (ver sección 8.3).²⁰⁹ Ambos muestran a bajas temperaturas una señal más estrecha, aunque no llega a observarse una mejor resolución, que permita apreciar

²⁰⁹ Para el complejo $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_3]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, se han registrado a 17, 24, 30, 45, 70 y 295 K, mientras que para $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se registran a 4, 30, 45, 77, 130 y 295 K respectivamente. No se han registrado los espectros de EPR a diferentes temperaturas para todos los complejos al no considerarse necesario, ya que todos ellos presentan la misma estructura y a que el entorno de los dos Cu(II) no se ve afectado por el diferente sustituyente en N^6 - de la adenina utilizada como ligando.

los dos valores de g ($g_{||}$ y g_{\perp}), característicos de una distorsión axial (véase Capítulo 11, sección 11.4.1).

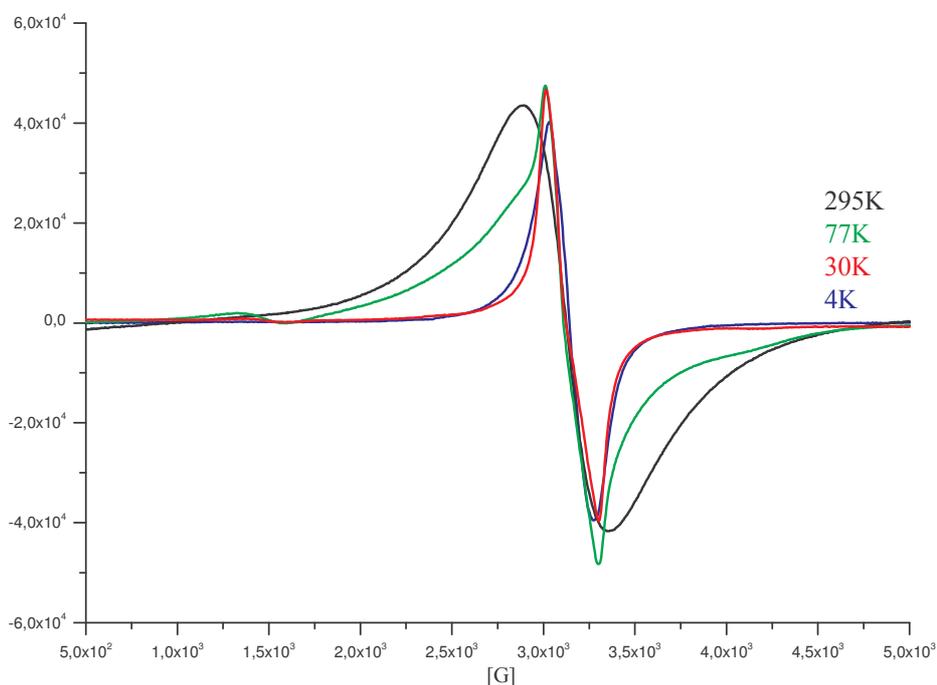


Figura 157. Espectros de EPR a diferentes temperaturas (4, 30 77 y 295 K) para el complejo $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Para mayor claridad, no se representan los espectros registrados a 45 y 130 K, que se muestran en el Anexo IV. La variación del espectro con la temperatura, se debe a la interacción dipolar entre los dos Cu(II) y las impurezas paramagnéticas.

De forma similar, los espectros correspondientes a los complejos diméricos neutros $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_x)]_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, conducen también a una única señal intensa y simétrica, con g isotrópicas equivalentes entre 2.12 y 2.14 (Tabla 45 y Figura 158).

Tabla 45. Valores obtenidos para g en EPR de los complejos $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_x)]_2\text{Cl}_2$

Complejo	g	$\nu(\text{GHz})$
$[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_4)]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$g_{\text{iso}} = 2.14$	9.794
$[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_5)]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$g_{\text{iso}} = 2.12$	9.792

El espectro obtenido para el complejo $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_4)]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, se muestra en la Figura 158. El espectro correspondiente al complejo $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_5)]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ se encuentra en el Anexo IV.²¹⁰

²¹⁰ Para estos complejos, no se ha registrado la variación del espectro de EPR en función de la temperatura.

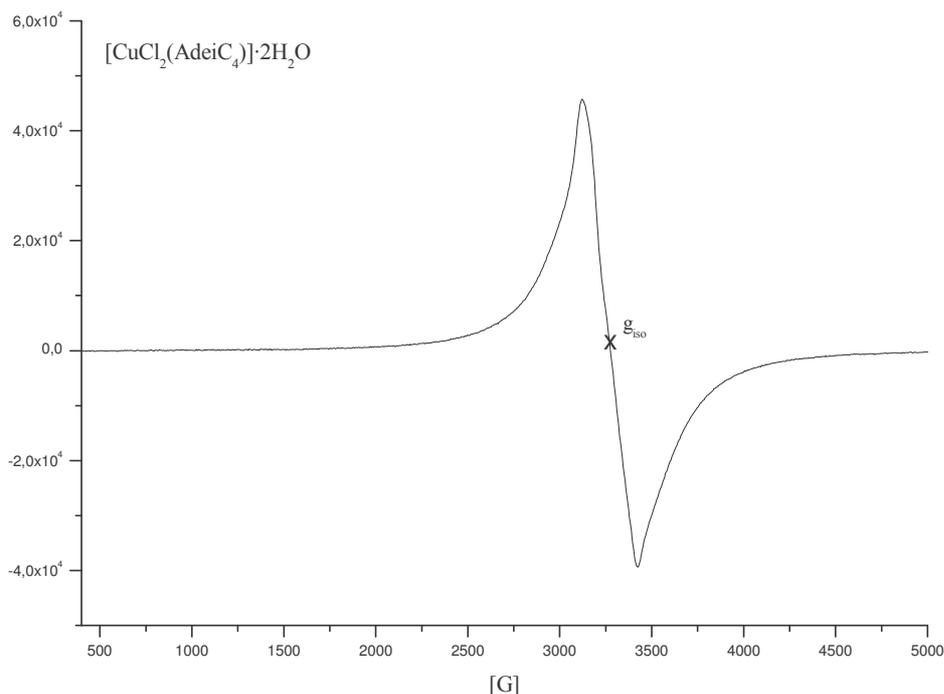


Figura 158. Espectro EPR del complejo $[\text{CuCl}_2(\text{AdeiC}_4)]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Todos los espectros de EPR realizados para los complejos de Cu(II) muestran una g isotrópica. Este comportamiento es debido a que la señal observada es la envolvente de las tres señales dirigidas según g_x , g_y y g_z respectivamente, por lo que la información estructural que se obtiene de estos espectros es escasa.²¹¹ Sin embargo, el valor de g obtenido nos sirve de parámetro experimental para ajustar los datos de magnetismo, que se comentan a continuación.

²¹¹ Como solución a este hecho, se podrían simular los espectros con el programa WinEPR para obtener tres valores de g (aunque generalmente se obtienen tres valores de g que se ajustan igualmente bien al espectro, por lo que no se ha llevado a cabo).

Estudio del comportamiento magnético. Medidas de susceptibilidad magnética de los complejos tipo $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$.

La dependencia de la susceptibilidad magnética (χ_M) con la temperatura se ha registrado entre 29 y 300K para los complejos $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_3]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.²¹²

Los resultados obtenidos para la χ_M a 300K se muestran en la Tabla 46. Los valores para la constante de acoplamiento J, la fracción de impurezas paramagnéticas ρ y g (factor de desplazamiento de Landé), se obtienen ajustando los datos experimentales a la ecuación de Bleaney-Bowers para un complejo dinuclear:

$$\chi_M = \frac{Ng^2\beta^2}{kT} \cdot \frac{2e^x}{1+3e^x} (1-\rho) + \frac{Ng^2\beta^2}{2kT} \rho + N\alpha$$

$$x = J/kT$$

J = cte de acoplamiento ; k = cte de Boltzman
g = factor de Landé
 ρ = fracción de impurezas paramagnéticas
 $N\alpha$ = paramagnetismo independiente de la temperatura

Figura 159. Ecuación de Bleaney-Bowers, para compuestos dinucleares de Cu(II) con un comportamiento antiferromagnético

Por otra parte, el momento magnético efectivo a 300 K se obtiene aplicando la expresión $\chi_M T = \mu_{\text{eff}}^2/8$. Los valores de J obtenidos nos indican un estado fundamental $S = 0$ y un nivel excitado $S = 1$, 156.1(7) y 151(2) cm^{-1} por encima respectivamente.²¹³

²¹² Nuevamente, tan sólo se mide la susceptibilidad magnética en dos de los complejos de fórmula $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$.

²¹³ Al enfriar, el momento magnético disminuye. Estas observaciones pueden explicarse en términos de los dos electrones desapareados que dan un estado fundamental singlete ($S = 0$) y un estado excitado triplete ($S = 1$) que está poblado térmicamente a 298 K y cuya población se hace más pequeña al bajar la temperatura.

Tabla 46. Valores de susceptibilidad molar (χ_M), constante de acoplamiento (J) y momento magnético (μ) de los complejos, obtenidos por ajuste de la ecuación de Bleaney-Blowers.

Complejo	χ_M ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$) (300 K)	J (cm^{-1})	g	ρ	μ (MB)
$[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_3]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$2.43 \cdot 10^{-3}$	-156.1(7)	2.18	0.0195(5)	$\frac{\mu_{\text{eff}}}{\mu_B}$ 1.40 (300.24 K) 0.22 (30 K)
$[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{iC}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$2.56 \cdot 10^{-3}$	-151(2)	2.16	0.0442(6)	$\frac{\mu_{\text{eff}}}{\mu_B}$ 1.43 (300.01 K) 0.34 (29 K)

En ambos casos se obtienen buenos ajustes entre los datos experimentales y los calculados excepto a bajas temperaturas debido a las impurezas paramagnéticas. (Figuras 160 y Anexo IV). Las formas de las curvas de χ_M vs T y $\chi_M T$ vs T para estos complejos son típicas de un comportamiento antiferromagnético, es decir, un aumento continuo de la χ_M al ir disminuyendo la temperatura hasta un valor aproximado de 150 K (temperatura de Neel), seguido de un importante decrecimiento hasta un valor mínimo a alrededor de 30 K en ambos complejos, y después un aumento brusco a temperaturas inferiores.

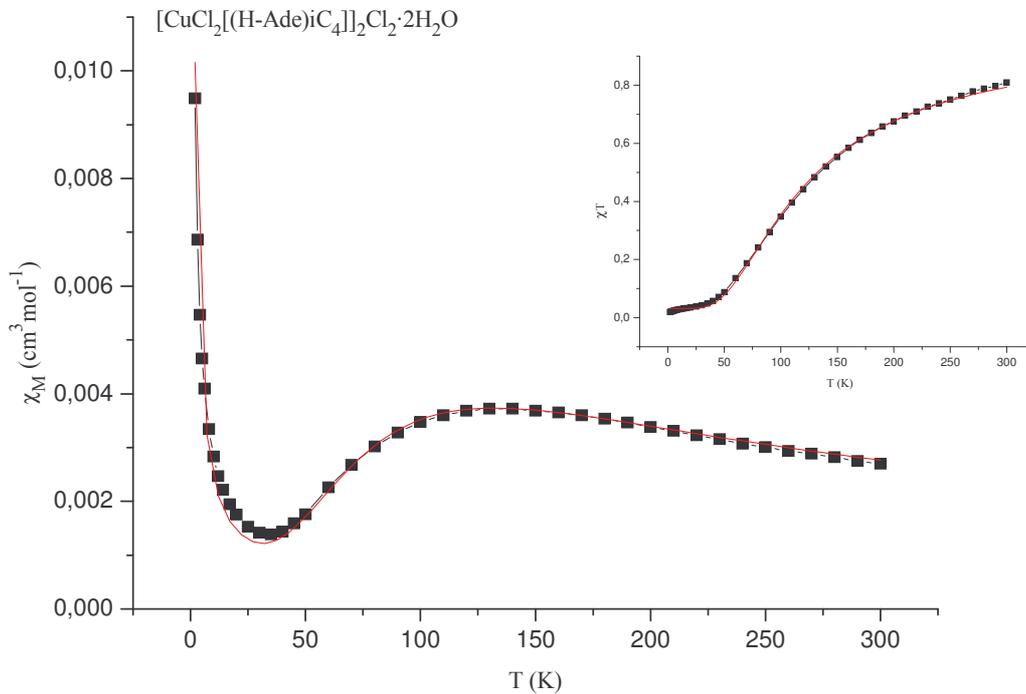


Figura 160. Dependencia de χ_M y $\chi_M T$ frente a la temperatura para el complejo $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{iC}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. En rojo se muestra el ajuste teórico de los datos experimentales.

El momento magnético efectivo cuando sólo interviene la interacción de espín para un ión d^9 es de 1.73 MB (sin considerar la contribución orbital). Los complejos de Cu(II) magnéticamente diluidos presentan valores de μ_{eff} comprendidos entre 1.70-2.20 MB. Un momento magnético inferior a 1.70 MB, así como una constante de acoplamiento negativa ($J < 0$) indica un fuerte acoplamiento antiferromagnético entre los iones Cu(II).²⁰⁸

Estudios teórico-experimentales²¹⁴ de toda una serie de estructuras diméricas con el “core” $\text{Cu}(\mu\text{-Cl})_2\text{Cu}$, indican que en general, la geometría local del Cu en estos complejos suele ser pirámide de base cuadrada, con diferentes grados de distorsión hacia bipirámide trigonal.²¹⁵ se considera el Cl apical aquel que presenta una distancia Cu-Cl más larga, y los demás átomos (se sustituyen los átomos de N de los ligandos por grupos amino) forman la base de la pirámide. Utilizando estas simplificaciones, se proponen para los compuestos dinucleares tres tipos de geometrías ideales: bases coplanares (COP), perpendiculares (PER) o paralelas (PAR). Así, dependiendo de la geometría existente, los orbitales moleculares implicados cambian, cambiando así las propiedades magnéticas de los complejos (Figura 161).

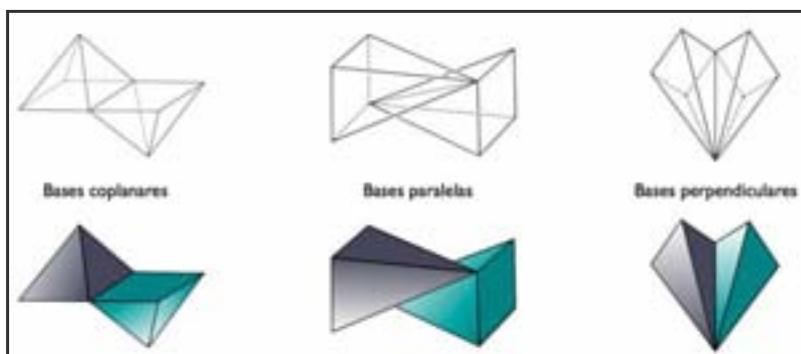


Figura 161. Geometrías ideales propuestas para los complejos dinucleares con el núcleo o core $\text{Cu}(\mu\text{-Cl})_2\text{Cu}$.

A partir del análisis de la estructura cristalina de los complejos diméricos preparados de fórmula general $[\text{CuCl}_2(\text{H-Ade})\text{C}_x]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, es posible asignar una geometría de bases paralelas, de acuerdo con la propuesta anterior, donde uno de los Cl de una de las bases es el Cl apical de la otra pirámide de base cuadrada (Figura 162).

²¹⁴ M. Rodríguez, A. Llobet, M. Corbella, *Polyhedron*, 19, (2000), 2483.

²¹⁵ Recuérdese que en los complejos de Cu(II) preparados, los iones Cu(II) presentan entornos ligeramente distintos: uno de ellos se ajusta más a la geometría de bipirámide trigonal distorsionada, mientras que el otro se ajusta a una pirámide de base cuadrada distorsionada.

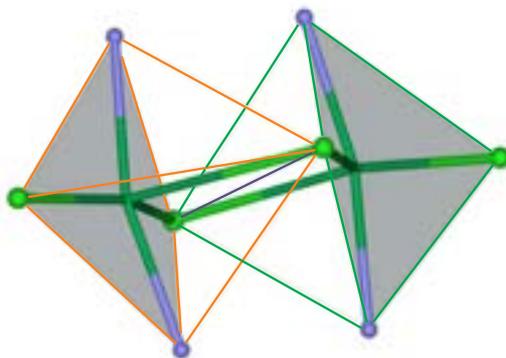


Figura 162. Representación del complejo dimérico, $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{iC}_4]]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que se ajusta a la geometría ideal PAR, donde las bases de cada *pirámide* (en gris), son paralelas y donde el Cl apical de una de ellas es uno de los vértices de la base de la otra.

Para esta geometría determinada, si la interacción entre los dos centros metálicos se produce a través de los Cl puente, ésta debería ser muy débil, dando lugar a constantes de acoplamiento próximas a cero ($J \sim 0$), tal y como ocurre en algunos complejos descritos en la bibliografía.^{145e,f,195d,214} Esto es debido a que no es posible un buen solapamiento entre los dos orbitales dx^2-y^2 de los Cu disponibles y los orbitales p_{Cl} de los Cl puente. Es decir, cada Cu(II) sólo puede solapar con uno de los Cl (Figura 163).

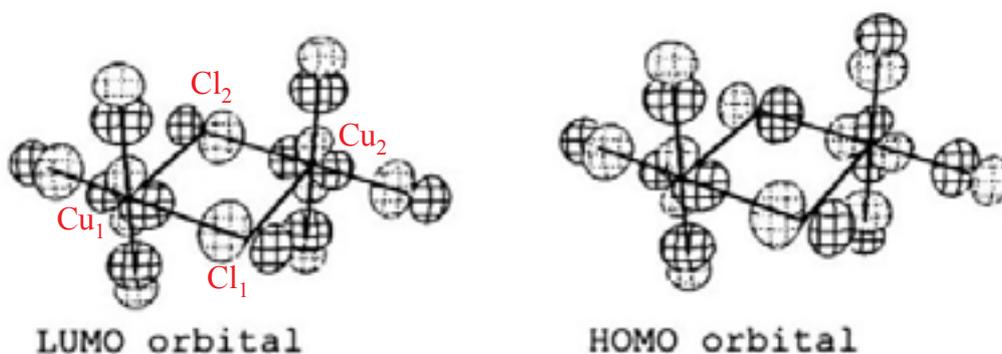


Figura 163. Orbitales LUMO y HOMO calculados para un modelo ideal de bases paralelas para un dímico $\text{N}_3\text{Cu}(\mu\text{-Cl})_2\text{CuN}_3$. El Cu_1 sólo puede solapar con el Cl_1 de forma efectiva y, análogamente pasa con el Cu_2 y el Cl_2 .²¹⁴

En nuestro caso, los valores de J obtenidos son muy altos (véase Tabla 47 a continuación) y no permiten para considerar un acoplamiento únicamente a través de los Cl puente. Esto nos hace pensar que el acoplamiento se produce a través del sistema aromático del anillo de adenina $\text{Cu}(1)\text{-N}(3)\text{-C}(4)\text{-N}(9)\text{-Cu}(2)$ (Figura 164). Por otra parte, los valores de J obtenidos ($J \sim 160$), están de acuerdo con valores

bibliográficos correspondientes a sistemas donde el acoplamiento se produce a través del anillo de adenina.^{195b,216}

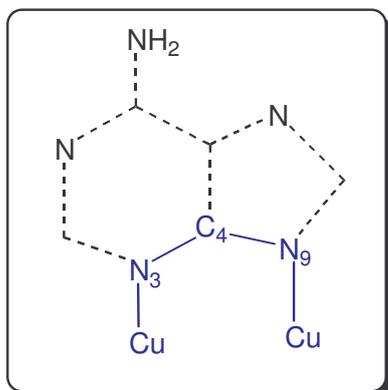


Figura 164. Representación esquemática del acoplamiento entre los dos átomos de Cu(II), que se produce a través del anillo de adenina.

Medidas de susceptibilidad magnética de los complejos tipo $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_x)]_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

Al no disponer datos cristalográficos para este tipo de complejos diméricos, donde la adenina se encuentra en forma neutra, sólo es posible realizar una propuesta tentativa de la estructura de los mismos a partir de sus propiedades magnéticas. Así, los datos de magnetismo obtenidos, comparados con valores en la bibliografía para complejos similares, nos permiten sugerir una estructura dimérica donde las adeninas actúan de puente entre los dos iones metálicos, lo que permitiría el acoplamiento entre los mismos (Figura 146).

En la Figura 165 puede verse la variación de la susceptibilidad magnética (χ_M) con la temperatura para el complejo $[\text{CuCl}_2(\text{AdeiC}_5)]_2$.²¹⁷

²¹⁶ J.M. González-Pérez, C. Alarcón-Payer, A. Castiñeiras, T. Pivetta, L. Lezama, D. Choquesillo-Lazarte, G. Crisponi, J. Niclós-Gutiérrez, *Inorg. Chem.*, 45, (2006), 877.

²¹⁷ Tan sólo se ha registrado la variación de la susceptibilidad magnética de uno de los complejos, $[\text{CuCl}_2(\text{AdeiC}_5)]_2$, ya que por técnicas espectroscópicas y análisis elemental se comprueba que todos los complejos presentan las mismas propiedades espectroscópicas y la misma fórmula empírica.

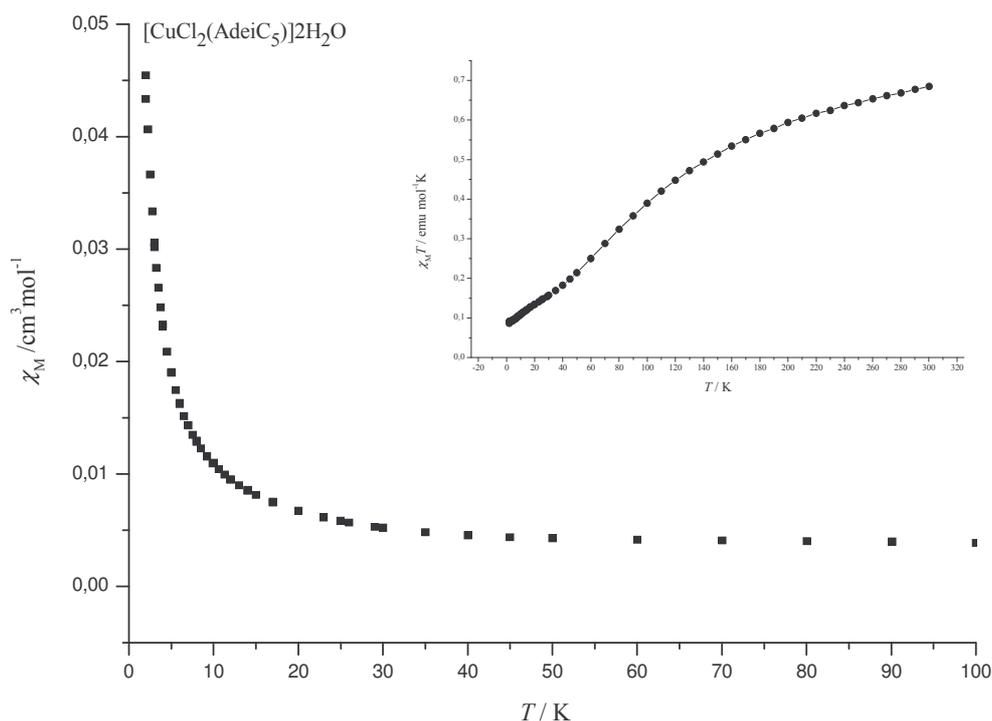


Figura 165. Dependencia de la χ_M y $\chi_M T$ frente la temperatura para el complejo $[\text{CuCl}_2(\text{AdeiC}_5)]_2\text{H}_2\text{O}$.

En este caso, las curvas obtenidas difieren de manera significativa a las correspondientes para complejos diméricos $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ antes comentados, y que presentan un fuerte antiferromagnetismo (Figura 160). Así, para $[\text{CuCl}_2(\text{AdeiC}_5)]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, la susceptibilidad magnética aumenta mucho a baja temperatura, en lugar de tender a cero²¹⁸ lo que puede ser debido a impurezas paramagnéticas. No obstante, el comportamiento de $\chi_M T$ frente a la temperatura muestra un acusado decrecimiento a bajas temperaturas. Debe mencionarse que en el caso de tener 2 electrones desapareados (dos Cu(II) magnéticamente diluidos, $n = 2$ y $g = 2$) se esperan valores próximos a $\mu_{\text{eff}} = 2.82$ ²¹⁹ y $\chi_M T = 1$, mientras que los valores obtenidos para este complejo son $\mu_{\text{eff}} = 2.34$ y $\chi_M T = 0.68$ (Tabla 47). Estos valores obtenidos, inferiores a los correspondientes a dos electrones desapareados, sugieren la existencia también de un acoplamiento antiferromagnético.

²¹⁸ En complejos dinucleares de Cu(II) típicos, el estado fundamental es $S = 0$. A baja temperatura éste es el nivel poblado, por lo que la susceptibilidad magnética tiende a cero. En el caso de la presencia de impurezas paramagnéticas o de Cu(II) no acoplados, a baja temperatura, la χ_M aumenta.

²¹⁹ Calculado a partir de la expresión $\mu_{\text{eff}} = (n(n+2))^{1/2} = g(S(S+1))^{1/2}$

Además, la representación de $1/\chi_M$ vs T (valores considerados de temperatura entre 150 y 300 K), no da lugar a una línea recta que pasa por el origen de coordenadas (complejos que siguen la ley de Curie), sino que cortan el eje de ordenadas en un valor positivo, siguiendo un comportamiento según la ley empírica Curie-Weiss $1/\chi_M = (T - \theta)/C$, donde θ es la temperatura de Curie (Figura 166).²²⁰ Ajustando los valores entre 150 y 300K a la Ley de Curie-Weiss, se obtiene un valor de la temperatura de Curie θ de -139.4 y una constante de Curie de 1.0. Valores de θ distintos de cero y negativos, son típicos de un comportamiento antiferromagnético. De hecho, este comportamiento ya se ha observado en la bibliografía, donde se describen complejos dinucleares o polinucleares con curvas similares a las obtenidas en nuestro caso, sugiriendo un comportamiento antiferromagnético para todos ellos.^{195b-c,221,222}

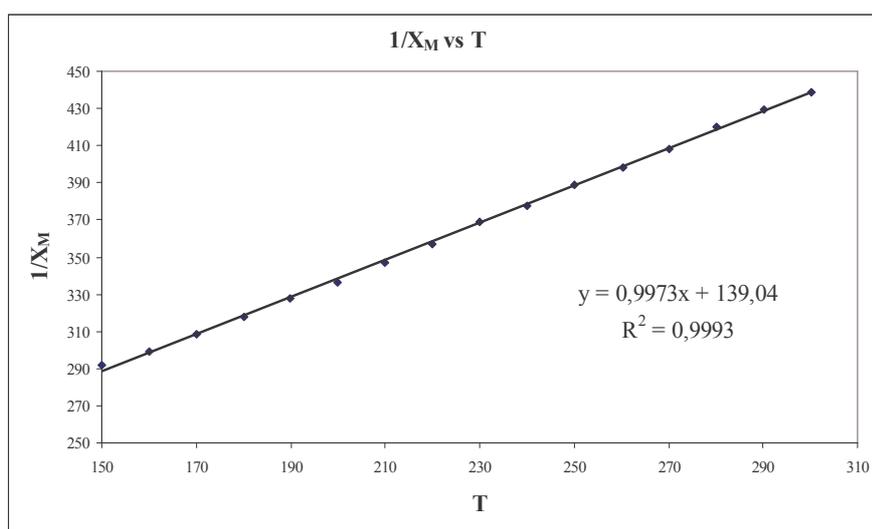


Figura 166. Representación de $1/\chi_M$ vs T para el complejo $[\text{CuCl}_2(\text{AdeiC}_5)]_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en el rango de temperaturas entre 150 y 300K.

²²⁰ Para los complejos que siguen un comportamiento de Curie-Weiss, el signo de θ es indicativo de su comportamiento ferro o antiferromagnético. De forma general, se puede afirmar que cuando θ es positiva, existe acoplamiento ferromagnético, y cuando es negativa el acoplamiento es antiferromagnético. Sin embargo, hay que tener en cuenta que es una ley experimental que se cumple en determinados casos bastante heterogéneos y nunca en todo el rango de temperaturas estudiado (a bajas temperaturas esta ley no se cumple). Los valores de θ se hallan extrapolando la parte lineal de las altas temperaturas.²⁰⁸

²²¹ a) N. Matsumoto, S. Yamashita, A. Ohyoshi, S. Kokata, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1988), 1943; c) G.J. Anthony, A. Koolhaas, W.L. Driesen, P.J. van Koningsbruggen, J. Redijk, A.L. Spek, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1993), 3803.

²²² En la bibliografía consultada existe una ligera controversia respecto al signo de la temperatura de Curie θ . Así, en el libro de J. Ribas (ref 208a), así como en artículos de investigación actuales (ref.195d-e), utilizan la expresión $1/\chi_M = (T-\theta)/C$, obteniendo valores de $\theta < 0$ en el caso de acoplamientos antiferromagnéticos. Sin embargo, en otras referencias (220a) se emplea la expresión $1/\chi_M = C(T+\theta)$, por lo que se obtiene un valor de $\theta > 0$ en compuestos antiferromagnéticos.

Así, al tratarse de complejos dinucleares con un comportamiento antiferromagnético, se pueden ajustar los datos experimentales a la ecuación de Bleaney-Bowers para un complejo dinuclear. Eliminando los valores por debajo de 25 K se consigue un buen ajuste (Figura 167). Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla 47.

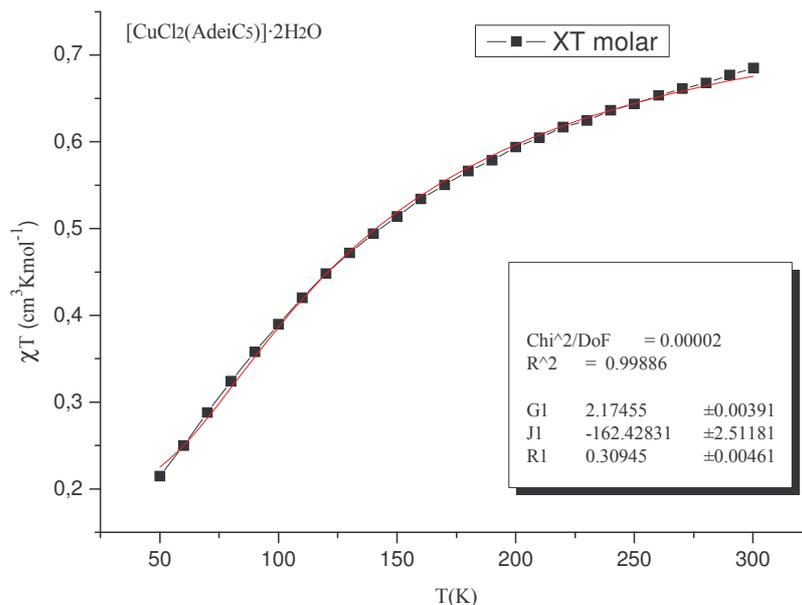


Figura 167. Ajuste teórico a la ecuación de Bleaney-Bowers de la curva $\chi_M T$ vs T para el complejo dinuclear [CuCl₂(AdeiC₅)]₂H₂O.

Tabla 47. Valores de susceptibilidad molar (χ_M), constante de acoplamiento (J) y momentos magnéticos (μ) de los complejos a temperatura ambiente.

complejo	χ_M (cm ³ mol ⁻¹)	J (cm ⁻¹)	g	ρ	μ (MB)
[CuCl ₂ (AdeiC ₅)] ₂ H ₂ O	2.28·10 ⁻³ (300.23 K)	-162(3)	2.174(4)	0.309(5)	μ_{eff}/μ_B 2.34 (300.24 K) 0.22 (30 K)

Como ya se ha comentado, datos bibliográficos²¹⁴ de magnetismo para complejos diméricos de Cu con derivados de adenina, donde tanto los Cl como las adeninas actúan de puente entre dos centros metálicos presentan valores de constante de acoplamiento que van desde $J = -20$ a -50 Hz, cuando el acoplamiento se produce a través de los iones cloruro, mientras que J más negativos, como el obtenido en nuestro caso ($J = -162$ Hz), sugieren que el acoplamiento se produce a través del anillo de adenina, tal y como se ha comprobado en los complejos que incluyen adeninas protonadas tipo $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$.²¹⁶ La razón por la cual la variación de la susceptibilidad magnética en función de la temperatura en este complejo $\{[\text{CuCl}_2(\text{Ade}i\text{C}_5)]_2\text{H}_2\text{O}$ no tienda a cero, sino a infinito (Figura 165) puede ser debida a un mayor número de impurezas paramagnéticas (véase Capítulo 11, sección 11.4.2), lo que provocaría un importante aumento de la susceptibilidad magnética a bajas temperaturas.

8.6. Resumen

Se han preparado y caracterizado dos tipos de complejos dinucleares; $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_x)]_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, pudiendo resolver en el primer caso las estructuras cristalinas de tres de los complejos aislados.

Todos los complejos $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ son estructuras diméricas donde los iones Cu(II) quedan conectados a través de dos Cl y dos anillos de adenina. Las curvas obtenidas para la variación de la susceptibilidad magnética en función de la temperatura, así como los valores obtenidos para los momentos magnéticos (μ_{eff}) y las constantes de acoplamiento (J) permiten concluir que se produce un acoplamiento antiferromagnético entre los dos iones metálicos y que éste se produce a través de los dos anillos de adenina.

Por otra parte, con relación a $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_x)]_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, aunque no se dispone de ninguna estructura cristalina que nos permita una confirmación inequívoca, se puede sugerir, a partir de sus propiedades magnéticas y la comparación con otros complejos existentes en la bibliografía, que se trata también de estructuras diméricas donde se produce un fuerte acoplamiento antiferromagnético a través de los dos anillos de adenina.

Capítulo 9

Actividad biológica de los compuestos sintetizados

9.1. Introducción	221
9.2. Estudios de interacción de los complejos de Ru(III) con ADN plasmídico	222
9.2.1. Electroforesis en gel de agarosa	222
9.2.2. Microscopía de Fuerzas Atómicas (AFM)	223
9.3. Adeninas N⁶-sustituidas como análogos de citoquininas	225

9.1. Introducción

Uno de los objetivos siempre presentes en la Química Bioinorgánica, es el de evaluar la posible actividad biológica de los compuestos modelo preparados, estableciendo, a ser posible, relaciones estructura-actividad a partir de los resultados obtenidos. En nuestro caso, para la realización de estos estudios se ha requerido la colaboración con otros grupos de investigación tanto de la UIB como de otras Universidades, expertos en cada una de las pruebas y ensayos realizados, que han asesorado en la discusión de los resultados en la presente Memoria.

Al utilizarse varias técnicas que estaban fuera de los conocimientos químicos generales utilizados en la presente Tesis, se ha optado por crear una sección en el Capítulo 11 en donde se informa brevemente de las características específicas de cada una de ellas.

No debe olvidarse que los resultados que aquí se presentan son preliminares y aunque, en ocasiones, no son concluyentes, constituyen la base de posibles estudios posteriores.

A continuación, se presentan:

- Estudios de la interacción de los complejos de Ru(III) (Capítulo 7) con ADN plasmídico. Para ello se ha evaluado la variación en la movilidad electroforética del plásmido pBR322 incubado en presencia de estos productos y se han obtenido imágenes de las distintas formas que adopta el plásmido en presencia o ausencia de los mismos mediante espectroscopía de fuerzas atómicas (AFM). Estos resultados ya han sido publicados recientemente.³⁷
- Estudio de la actividad citoquinina de adeninas N⁶-sustituidas en *Amaranthus caudatus* L.

9.2. Estudios de interacción de los complejos de Rutenio con ADN plasmídico²²³

9.2.1. Electroforesis en gel de agarosa

La influencia de los compuestos de Ru(III) en la estructura terciaria del ADN se determina mediante su capacidad para modificar la movilidad electroforética de las formas covalente circular cerrada o superenrollada (CCC) y circular abierta o relajada (OC) del plásmido pBR322. La Figura 168 muestra, de izquierda a derecha, la electroforesis del plásmido nativo y del incubado en presencia de los correspondientes complejos de rutenio.²²⁴

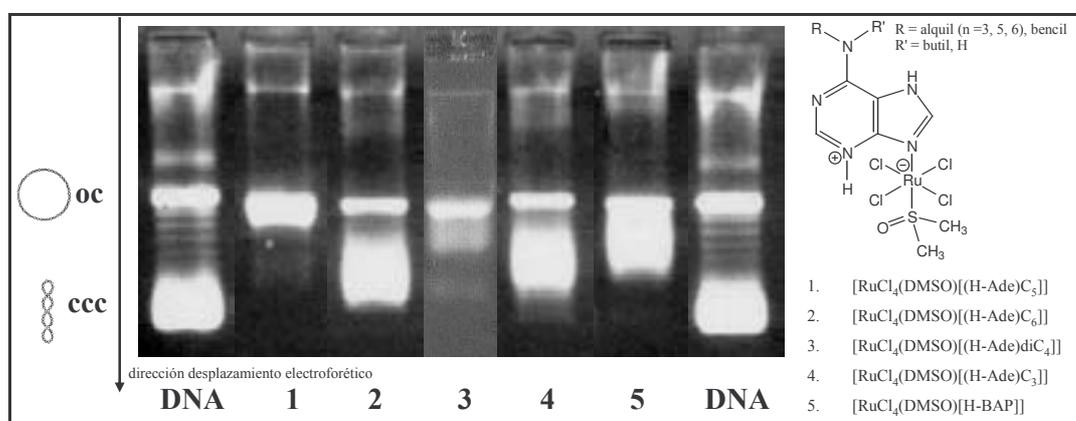


Figura 168. Electroforesis en gel de agarosa de los complejos de Ru(III) que se indican.

La movilidad del plásmido pBR322 da lugar, principalmente, a dos bandas mayoritarias, que se corresponden con las formas CCC y OC tal y como se indica en la Figura 164. Los cambios más importantes se observan tras la incubación con los complejos correspondientes a AdeC₅ (**1**) y a AdediC₄ (**3**) donde se aprecia la desaparición de la banda CCC. El hecho que la banda OC aparezca más ancha, podría deberse al desplazamiento o retardo en la movilidad de la banda CCC debido a desenrollamiento parcial, hasta unirse prácticamente con OC (fenómeno de coalescencia). Es decir, tras la incubación con los complejos **1** y **3** predominan las formas circulares abiertas OC, aunque con la aparición de algunas formas enrolladas o compactadas, lo que se traduce en una mayor anchura de la banda OC. En el caso de la incubación con los complejos de AdeC₆ (**2**) y AdeC₃ (**4**), se observa un retraso

²²³ Estudios realizados por la Prof. V. Moreno y la Prof. M.J. Prieto, Departamento de Química Inorgánica, Universidad de Barcelona.

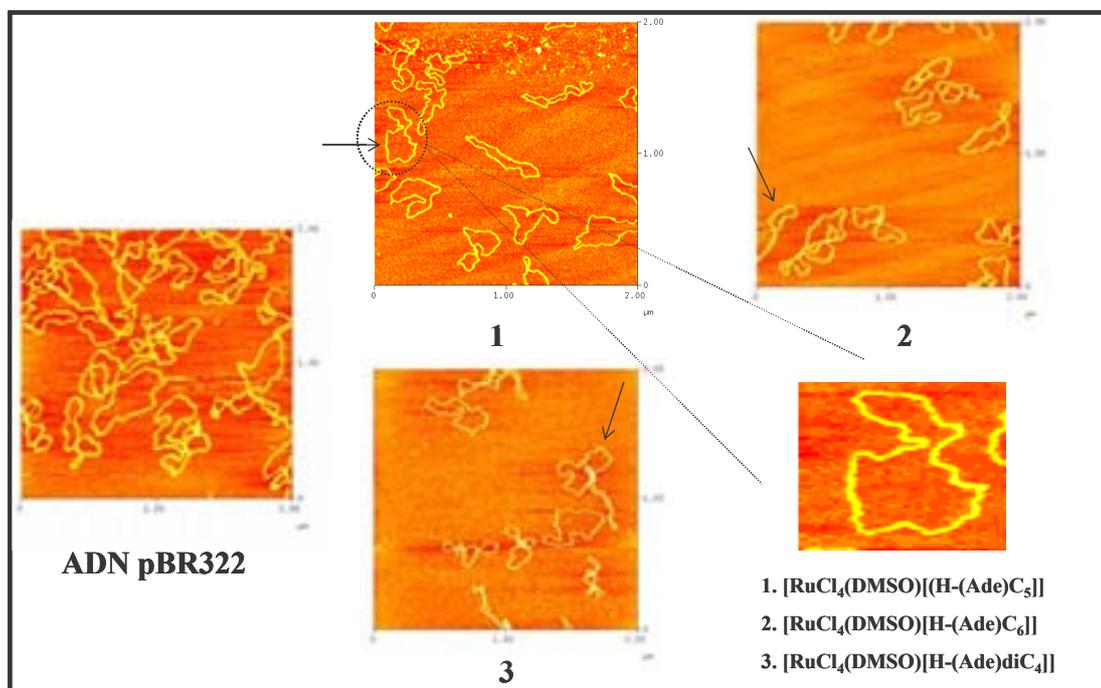
²²⁴ Para mayor información sobre la preparación de la electroforesis en gel de agarosa, véase Capítulo 11, sección 11.2.

en la movilidad de la banda CCC, aunque todavía se aprecian suficientes diferencias con la banda OC, mientras que en el complejo con BAP (**5**) ambas llegan a solapar. Es decir, la incubación con estos tres complejos (**2**, **4** y **5**) conduce a la presencia tanto de formas circulares relajadas (OC) como a un mayor número de formas enrolladas que en el caso anterior (complejos **1** y **3**).

Los resultados preliminares parecen indicar que los complejos de rutenio provocan diferentes cambios en la estructura terciaria del ADN plasmídico, aunque en ningún caso se observa actividad nucleasa. Probablemente, la inserción del ligando de purina en la doble hélice origina la apertura de las formas superenrolladas más compactas.³⁷

9.2.2. Microscopía de Fuerzas Atómicas (AFM)

Las imágenes obtenidas de AFM para los complejos ensayados, se muestran en la Figura 169 y se comparan con la imagen correspondiente al ADN nativo pBR322, donde aparecen una mezcla de las formas abiertas (OC) y superenrolladas (CCC).²²⁵²²⁶



²²⁵ C. Bustamante, J. Vesenska, C.L. Tang, W. Rees, M. Guthod, R. Keller, *Biochemistry*, 31, (1992), 22.

²²⁶ En todos los casos la relación Ru:pdb (pares de bases) es de 1:20 (cada plásmido circular está formado por 4361 pares de bases, pdb).

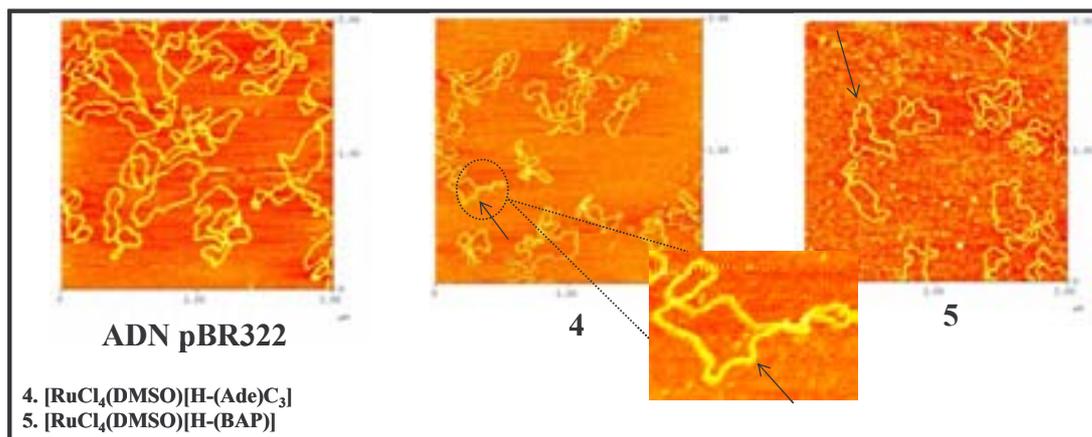


Figura 169. Imágenes de AFM correspondientes al plásmido nativo pBR322 y al incubado con los correspondientes complejos. A modo de ejemplo se indican con flechas algunas zonas donde se observa la formación de *kinks* o microplegamientos.

Como característica general, se observa que las imágenes de AFM para los distintos complejos, no presentan grandes diferencias entre ellas, por lo que es probable un mismo tipo de interacción Ru-ADN, donde la variación del sustituyente en N⁶- en el anillo de adenina no parece afectar al proceso.²²⁷ Aunque no se aprecia actividad nucleasa, en todas las imágenes sí que pueden observarse los denominados “kinks” o microplegamientos, formas más quebradas, respecto a la imagen del ADN nativo donde las distintas formas del plásmido presentan bordes, en general más suaves o redondeados (Figura 169).²²⁸ Estos microplegamientos están de acuerdo con los resultados obtenidos en la electroforesis en gel de agarosa y pueden deberse a distintos tipos de interacción entre los complejos de rutenio y el ADN, como por ejemplo interacción covalente con las bases nitrogenadas, intercalación del anillo de adenina e interacciones electrostáticas entre los nitrógenos protonados y los grupos fosfato.^{36,37}

²²⁷ Otro indicio que nos permite sugerir la interacción de los complejos de Ru(III) con el ADN es el hecho experimental de que el número de formas que se pegan a la mica en el momento de preparación de la muestra es menor en presencia de los complejos de rutenio, mientras que en el ADN nativo libre suele haber compactación de las mismas, pegándose un mayor número de ellas.

²²⁸ No siempre resulta fácil observar estos microplegamientos a simple vista. En la Figura 169 se han señalado con una flecha algunos de ellos, ampliando la imagen.

9.3. Adeninas N⁶-sustituidas como análogos de citoquininas

Como ya se ha comentado (Capítulo 6), las citoquininas (CK) son importantes hormonas vegetales implicadas, junto con otras hormonas, en casi todos los aspectos de crecimiento y desarrollo de las plantas. Entre estos distintos efectos, resultado de múltiples interacciones con otras señales internas y ambientales,²²⁹ son destacables su capacidad para inducir la división celular, la formación de órganos en cultivo de tejidos (morfogénesis), la activación del crecimiento de las yemas laterales y el retardo de la senescencia en las hojas, estimular la movilización de nutrientes y la pérdida de agua por transpiración, etc.¹³⁷

La clase más común de citoquininas es la de derivados de adeninas con cadenas laterales isoprenoides sobre el nitrógeno exocíclico N(6), como por ejemplo la *trans*-zeatina (N⁶-(4-hidroxi-3-metil-2-E-butenilamino)purina), aunque también existen con cadenas laterales de tipo bencílico, como la N⁶-bencilaminopurina o BAP (Figura 170). Esta última es una de las citoquininas más activas y de bajo coste, por lo que se utiliza ampliamente en cultivos *in vitro* en sustitución de las citoquininas isoprenoides.¹⁴⁰

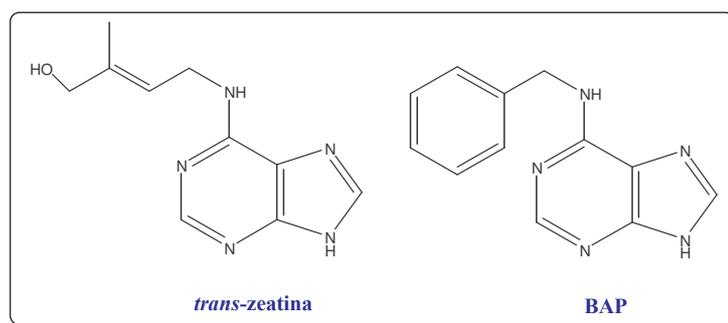


Figura 170. Ejemplos de citoquininas: *trans*-zeatina y BAP.

Aunque todas las citoquininas naturales poseen un átomo de H en N⁶, no se han podido obtener resultados concluyentes que permitan generalizar acerca de la naturaleza y características de la cadena lateral que permita conducir a moléculas más activas.

²²⁹ Estudios utilizando mutantes que sobreexpresan CK o la aplicación de CK externas, deducen que las CK y la luz desencadenan en la planta respuestas similares. Véase ref. A.M. Rashotte, H.S. Chae, B.B. Maxwell, J.J. Kieber, *Physiol. Plant*, 123, (2005), 184.

Además, los resultados experimentales que se recogen en la bibliografía resultan, muchas veces, contradictorios ya que dependen en gran medida del tipo de experimento realizado - es decir, ¿qué se cuantifica? – y del material vegetal empleado – es decir, ¿qué especie vegetal y qué tejido se utiliza? – lo que, por una parte, obliga y, por otra, justifica nuevos trabajos experimentales.

Se ha constatado que las diferencias en la estructura y naturaleza de los sustituyentes afectan de forma significativa a la función de las citoquininas y esto ha potenciado la preparación de estructuras análogas a las naturales a fin de conocer sus potenciales propiedades como citoquininas, intentar obtener estructuras químicas más activas y/o establecer relaciones estructura-actividad a fin de definir los requerimientos atómico-geométricos que permitan definir cadenas laterales óptimas. En general, los análogos de citoquininas monosustituidos suelen presentar mayor actividad que los análogos disustituidos, aunque la actividad de los mismos varia, como ya se ha indicado, dependiendo del bioensayo realizado.^{137,230}

En este nuestro caso, se han preparado toda una serie de adeninas N⁶-sustituidas (Capítulo 6) como posibles análogos sintéticos de citoquininas. En este Capítulo, se pretende llevar a cabo el estudio de la actividad de estos análogos mediante dos bioensayos:²³¹

1. A partir de su capacidad para inducir la síntesis de un metabolito secundario, la betacianina, en cotiledones de *Amaranthus caudatus L.* Estos resultado ya han sido presentados en distintos congresos y se ha enviado un artículo a una revista internacional.²³²

2. Actividad fitotóxica frente a hongos patógenos.²³³

²³⁰ a) S. Matsubara, *Critical Rev. Plant Sci.* 9, (1990), 17; b) F. Skoog, H.Q. Hamzi, A.M. Szweykoska, N.J. Leonard, K.L. Carraway, T. Fujii, J.P. Helgeson, R.N. Loeppky, *Phytochem.*, 6, (1967), 1169.

²³¹ Estudios realizados en colaboración con la Dra. C. Cabot y el Dr. J. Sibole, Dept. Biología (Universitat de les Illes Balears), Area de Fisiología Vegetal.

²³² a) A. García-Raso, J.J. Fiol, A. Tasada, C. Cabot, J.M. Luna, J. Sibole, *Preparación y actividad hormonal de análogos de citoquininas*, XV Reunión de la Sociedad Española de Fisiología Vegetal & VIII Congreso Hispano-Luso, Póster, Resumen S12-P6, Palma de Mallorca, (2003); b) J. V. Sibole, A. García-Raso, J.J. Fiol, A. Tasada, F.M. Albertí, Catalina Cabot, *Effect of N⁶-disubstituted aminopurines on gas exchange parameters in *Amaranthus caudatus L.**, XV FESPB Congress Federation of European Societies of Plant Biology, Póster, Resumen H0R01- 015, Lyon (Francia), 2004; c) A. García-Raso, C. Cabot, J.J. Fiol, A. Tasada, J.M. Luna, F.M. Albertí, J.V. Sibole, *J. Plant Phys.*, (artículo enviado).

²³³ A. García-Raso, J.J. Fiol, F.M. Albertí, A. Tasada, J.V. Sibole, C. Cabot, D. Olmo, A. Reus, A. Nieto, *Efecto fungicida de análogos de citoquininas en hongos patógenos foliares*, XIV Congreso de la Sociedad Española de Fitopatología, Póster P-192, 2008.

Asimismo, como ya se ha comentado en el Capítulo 6, las citoquininas poseen una fuerte capacidad para actuar como inhibidores de varias proteínas kinasas capaces de detener una célula en distintos puntos de su ciclo celular, por lo que resultan especialmente interesantes como compuestos antitumorales.^{140,141} Dentro de este campo, se ha iniciado el estudio de la actividad antitumoral de adeninas N⁶-sustituidas de cadena lineal (AdeC_x; x = 3 a 9) en diferentes modelos celulares derivados de tumores sólidos o hematológicos.²³⁴

Inducción de la síntesis de betacianina en cotiledones de *Amaranthus caudatus* L.

La evaluación de la actividad citoquinina *in vitro* de los análogos sintetizados (Figura 168), se ha llevado a cabo examinando su capacidad para inducir la síntesis de betacianina en cotiledones de *Amaranthus caudatus* L.^{235,236} Las betacianinas son pigmentos rojo-violeta de origen vegetal, de la familia de las betalainas, que tienen como origen biosintético la ruta del shikímato (Figura 171).²³⁷

²³⁴ Artículo en fase de redacción. Estudios realizados en colaboración con el Dr. J.M. Serra, Dr. A. Gutiérrez, el Dr. J. Besalduch, Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Son Dureta.

²³⁵ *Cotiledón*: hoja seminal embrionaria, producida por el embrión de una planta con semilla. Sirven para reservar y absorber nutrientes ubicados en la semilla hasta que la plántula puede producir sus hojas verdaderas y realizar la fotosíntesis. Su número sirve para la identificación de los grandes grupos de plantas con flor, son dos en las dicotiledóneas y uno en las monocotiledóneas.

²³⁶ N.L. Biddington, T.H. Thomas, *Planta*, 111, (1973), 183.

²³⁷ J.A. Marco, *Química de los productos naturales*, Síntesis, Madrid, 2006.

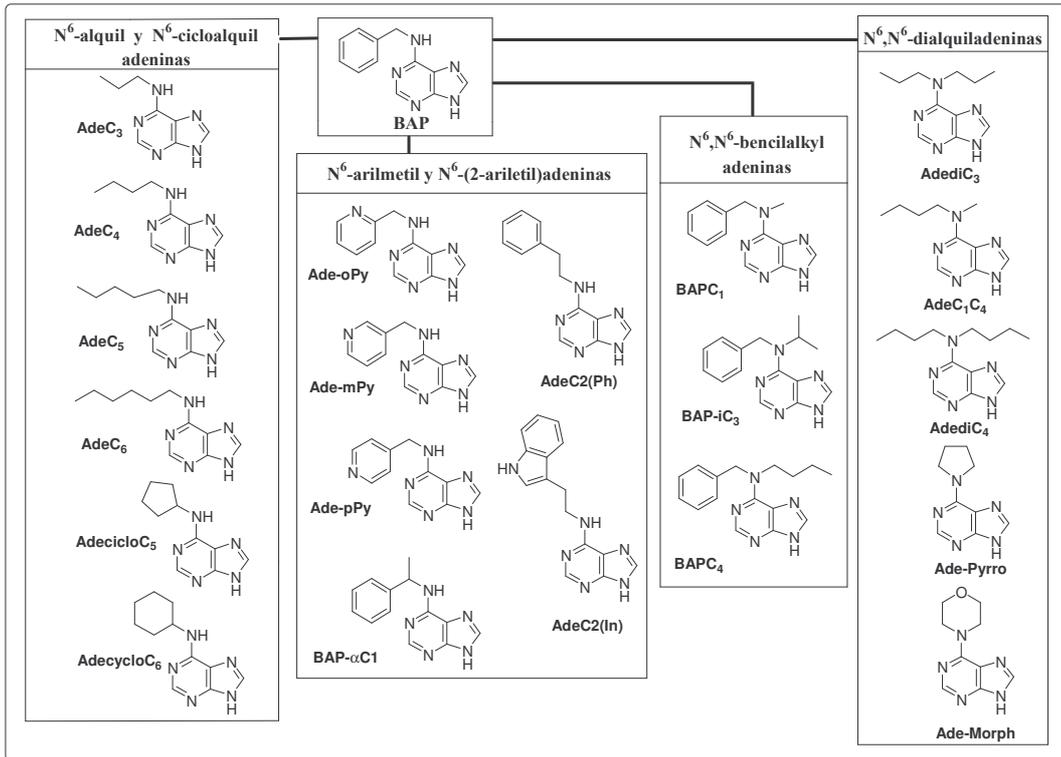


Figura 172. Esquema de las adeninas N^6 -sustituidas utilizadas en el ensayo de la inducción de la síntesis de betacianina en cotiledones de *Amaranthus caudatus L.*

La Figura 173 muestra la correlación visual existente entre la cantidad de betacianina extraída y la concentración de CK añadida.



Figura 173. Arriba, imagen de una planta de *Amaranthus caudatus L.* El color rojizo es debido a la presencia de betacianinas. Abajo, correlación entre las distintas concentraciones de CK y la cantidad de betacianina extraída.

Las curvas dosis-respuesta (concentraciones de 0 a 100 μM) para todos estos compuestos y BAP como elemento control se muestran en la Figura 174. De la observación de las mismas, se extrae que:

- BAP presenta su máxima actividad a 5 μM , con un ligero descenso del 6% a 1 μM .
- Las N^6 -alquiladeninas (AdeC_3 a AdeC_6), muestran un incremento de la actividad al aumentar el tamaño de la cadena alquílica hasta AdeC_5 , disminuyendo para AdeC_6 . En concreto, AdeC_5 presenta el valor de máxima actividad a 1 μM , mientras que para AdeC_4 y AdeC_6 es a 10 μM , disminuyendo un 30% a 1 μM . Los análogos AdecicloC_5 y AdecicloC_6 sólo son activos a concentraciones superiores.
- Las adeninas N^6, N^6 -disustituidas, AdediC_3 , AdeC_1C_4 y AdediC_4 , poseen menor actividad que sus correspondientes monosustituidas. En este caso, la actividad depende de la mayor longitud de una de las cadenas alquílicas, siguiendo el orden $\text{AdediC}_3 < \text{AdeC}_1\text{C}_4 = \text{AdediC}_4$. Estos resultados son coherentes con los obtenidos a partir de otros bioensayos descritos en la bibliografía.²³⁰
- Los análogos de CK que presentan grupos bencílicos o referibles a BAP, tales como Ade-oPyr , Ade-mPyr , Ade-pPyr , $\text{BAP-}\alpha\text{C}_1$ y $\text{AdeC}_2(\text{Ph})$ sólo son activos a altas concentraciones. No obstante, en el caso de N^6, N^6 -bencilalquiladeninas, BAPC_1 , BAPiC_3 y BAPC_4 , se observan aumentos de actividad y disminución de las dosis requeridas, resultando compuestos activos a partir de 5 μM . Los valores más elevados los presenta BAP-C1 a 10 μM con una reducción del 37% a 1 μM . Esta actividad es marcadamente más alta que la obtenida en otros bioensayos descritos en la bibliografía, donde BAPC1 resulta 100 veces menos activo que BAP.²³⁰

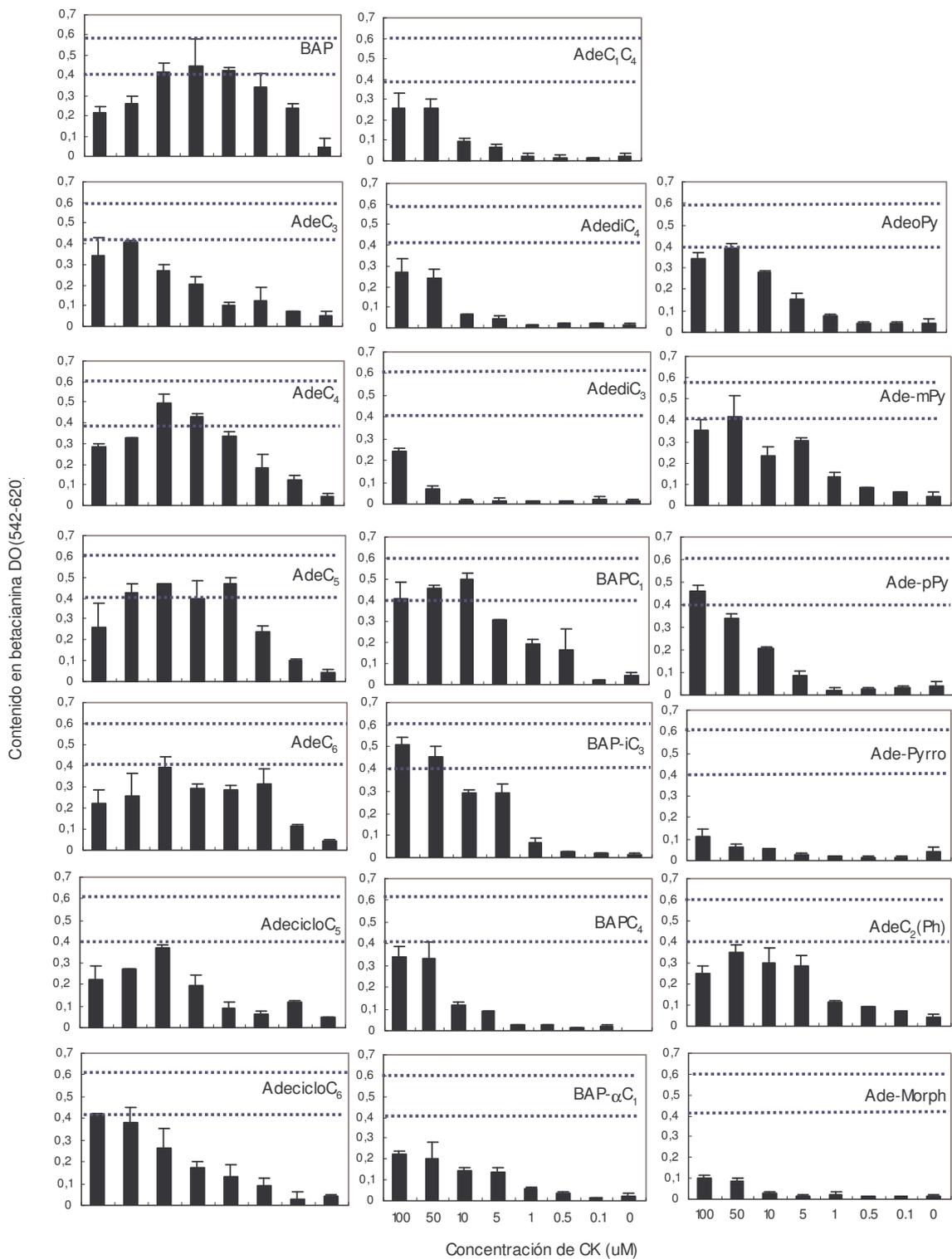


Figura 174. Curvas dosis-respuesta de los análogos de citoquinina utilizados. Las líneas punteadas marcan la zona de máxima actividad de BAP, citoquinina utilizada como control. (Nótese que la menores concentraciones de CK añadidas van a la parte derecha de las gráficas).²³⁹

²³⁹ Los resultados obtenidos se presentan como media \pm desviación estándar de 4-6 experimentos diferentes, cada uno de ellos por triplicado.

Como conclusión, podemos decir que son los análogos AdeC₅ y BAPC₁, aquellos que han presentado una mayor actividad a concentración más baja. De ambos, el valor más interesante corresponde al BAPC₁ ya que nuestros resultados contrastan significativamente con los datos bibliográficos. Por esta razón, se elige este producto para llevar a cabo el estudio de su actividad en planta completa.

Actividad citoquinina *in vivo* de N⁶,N⁶-bencilmetiladenina (BAPC₁) en *Amaranthus caudatus* L. (planta completa).

A fin de analizar a nivel fisiológico la actividad de BAPC₁, y comparar su efecto respecto a BAP en plantas de *Amaranthus caudatus* L., se han medido distintos parámetros fotosintéticos (asimilación de CO₂ (A), conductancia estomática (gs) y velocidad de transpiración (E)), ya que las citoquininas modulan de forma positiva la actividad fotosintética de las plantas favoreciendo la obertura estomática y la síntesis de proteínas y pigmentos fotosintéticos.²⁴⁰ Los resultados obtenidos se presentan en la siguiente Tabla.

Tabla 48. Asimilación de CO₂ (A), conductancia estomática (gs); velocidad de transpiración (E) y eficiencia en el uso del agua (A/E) en plantas de *Amaranthus caudatus* a las que se les ha suministrado 0 (control), 1 μM de BAP o 1 μM del análogo BAPC₁. Valores de una misma columna con el mismo color, indican que no son significativamente diferentes ($p > 0.01$).

	A μmoles CO ₂ m ⁻² s ⁻¹	gs moles H ₂ O m ⁻² s ⁻¹	E mmoles H ₂ O m ⁻² s ⁻¹	A/E
Control	3,77±0,76	0,14±0,00	4,3 ± 0,20	0,87 ± 0,15
BAP	6,74±1,15	0,62±0,16	12,6 ± 2,7	0,57 ± 0,22
BAPC₁	11,37±0,95	0,54±0,08	13,1 ± 1,3	0,89 ± 0,16

La interpretación de la Tabla, nos permite deducir que la respuesta de los parámetros fotosintéticos a BAP y a BAPC₁ es muy similar. Ambos compuestos favorecen de forma muy significativa la obertura estomática (gs 0.60 frente a 0.14) que se correlaciona directamente con el aumento en la tasa de transpiración de las plantas tratadas con citoquininas con respecto a las plantas control (E ≈ 13 frente a 4.5). Asimismo, BAP y BAPC₁ también aumentan la fijación de CO₂, pero en este caso el efecto de BAP-C1 es significativamente superior al del BAP (A ≈ 12 frente a 7), por lo que la mayor asimilación de CO₂ en las plantas tratadas con BAPC₁ no

²⁴⁰ T. Werner, V. Motyka, M. Strnad, T. Schmölling, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 98, (2001), 10487.

puede atribuirse únicamente a una mayor obertura estomática, ya que ésta es similar en plantas tratadas con ambas CKs. Como consecuencia del diferente efecto de las citoquininas sobre la fijación del CO₂, las plantas tratadas con BAP presentan valores más bajos de eficiencia en el uso del agua (A/E) que las tratadas con BAPC₁, las cuales presentan valores similares a las plantas control.

Estos resultados obtenidos en planta completa son coherentes con los obtenidos *in vitro* en el bioensayo de la betacianina y confirman el importante efecto citoquinina del BAPC₁ en plantas de *Amaranthus*,²³² así como anima a futuros estudios en planta completa con otras CKs que muestran actividad en el bioensayo de la betacianina.

Efecto fungicida de análogos de citoquininas en hongos patógenos foliares.

Finalmente, se han realizado ensayos preliminares a fin de determinar la capacidad fungicida de estos productos para un posible uso como tratamiento preventivo frente a enfermedades foliares causadas por hongos. Recordemos que las citoquininas tienen un papel significativo en los procesos de antisenescencia, lo que se puede traducir en respuestas más eficaces de la planta frente a la infección. Para dicho estudio se han utilizado dos organismos modelo: *Alternaria sp*²⁴¹ y *Phytophthora infestans*, ejemplos de hongos patógenos necrótrofos y biótrofos respectivamente.²⁴²

Las enfermedades provocadas por hongos foliares como *A. Solani* y *P. infestans* afectan a los cultivos hortícolas más importantes de las Islas Baleares, como son patata, tomate, lechuga y berenjena.²⁴³ Entre los sistemas de control de la enfermedad, el más común es el químico²⁴⁴ acompañado de otras medidas, como son

²⁴¹ Se han utilizado distintas cepas de la misma especie: *A. solani* y *A. brassicola*.

²⁴² Los hongos son organismos eucariotas y heterótrofos (no realizan la fotosíntesis). Para obtener la materia orgánica de otros organismos segregan al medio enzimas que rompen las grandes moléculas orgánicas que posteriormente absorben a través de las hifas, filamentos que forman el micelio de la mayoría de los hongos. Una hifa típica consiste en un filamento cilíndrico, constituido por una fila de células alargadas envueltas en una pared celular. Los hongos denominados **biótrofos** obtienen nutrientes lentamente a partir de hospedantes vivos, a menudo sin matarlos. En cambio, los **necrótrofos** matan al hospedante segregando toxinas que rompen las membranas plasmáticas del hospedante provocándole la muerte.

²⁴³ Estos hongos atacan a los cultivos de forma más severa en zonas cálidas que en frías y pueden llegar a generar pérdidas de producción entre el 10 y el 50%.

²⁴⁴ Uno de los fungicidas más utilizados es el denominado Caldo Bordelés, una combinación de sulfato cúprico y cal hidratada (la composición de la mezcla obtenida se puede representar por

el sistema de riego, el cultivo de variedades tolerantes y el uso de modelos empíricos de prevención de riesgos. Aunque la aplicación de fungicidas químicos sea el más frecuente para el control de la enfermedad, su uso presenta varios problemas:

- los hongos desarrollan sistemas de resistencia frente a estos productos, que obligan a la síntesis continua de nuevos compuestos
- los fungicidas químicos presentan problemas de toxicidad para el hombre y para el medio ambiente

Por ambas razones, es necesario crear sistemas de prevención o de disminución de la incidencia de la infección, que intenten reducir los tratamientos químicos, abaratando también los costes.

Uno de los aspectos más importantes para disminuir la incidencia de la enfermedad en un cultivo son, como ya se ha comentado, los mecanismos de respuesta que la planta puede desarrollar frente al ataque del hongo y, dentro de estos procesos, resultan de especial interés las citoquininas, reguladores conocidos por su efecto anti-senescencia. Las citoquininas se sintetizan en las puntas de las raíces y se transportan mediante la vía del xilema, lo cual hace que su concentración sea más alta en las hojas, donde la tasa de transpiración es elevada, favoreciendo hacia éstas la llegada de nitrógeno y por lo tanto su crecimiento y metabolismo.²⁴⁵ La concentración de citoquininas en la planta es el resultado de un sutil equilibrio entre los procesos de síntesis y/o degradación de las mismas, la disponibilidad de nitrógeno en el medio de cultivo y los factores bióticos (enfermedades o plagas) o abióticos (sequía, salinidad, bajas temperaturas) que afecten al transporte raíz-parte aérea de la planta.²⁴⁶

La primera etapa para valorar la posibilidad del uso de un compuesto en el control de plagas y/o enfermedades en plantas es establecer su rango de concentración tóxica. Así, se ha evaluado la actividad fungicida de una serie de

$\text{CuSO}_4 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2 \cdot 3\text{CaSO}_4$), que se aplica en una disolución aproximada de 1% en cobre. Otros ejemplos son Maneb y Zineb, ambos polímeros de etilen(ditiocarbamato) de Mn(II) o Zn(II) $[\text{C}_4\text{H}_6\text{MN}_2\text{S}_4]_x$ respectivamente. También se utilizan mezclas de varios compuestos, como Beltasur-extra-B que contiene un 30% de oxiclورو de cobre, 10% Zineb y 10% Maneb, o simplemente sales inorgánicas de Cu(II), como hidróxido de cobre, óxido de cobre, etc. Véase ref: G.N. Agrios, *Plant Pathology*, Academic Press, 4ª Ed., San Diego, 1997.

²⁴⁵ T.L. Pons, W. Jordi, D. Kuiper, *J. Exp. Bot.*, 52, (2001), 1563.

²⁴⁶ A. Van der Werf, O.W. Nagel, *Plant and Soil*, 185, (1996), 21.

análogos de CK y BAP como CK patrón (Figura 175).²⁴⁷ También se ha determinado la posible actividad de uno de los complejos preparados de Cu(II), $[\text{CuCl}_2(\text{H-Ade}i\text{C}_4)]_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Capítulo 8) y el complejo de Cu(II) con BAP, ya descrito en la bibliografía,²⁰¹ a fin de evaluar si existen diferencias de actividad en la naturaleza química del Cu(II) utilizado, es decir, coordinado al ligando orgánico o como sal inorgánica (se ha utilizado CuCl_2 para minimizar el posible efecto del anión ya que en todos los complejos de Cu(II) utilizados presentan iones Cl^- como contraiones).

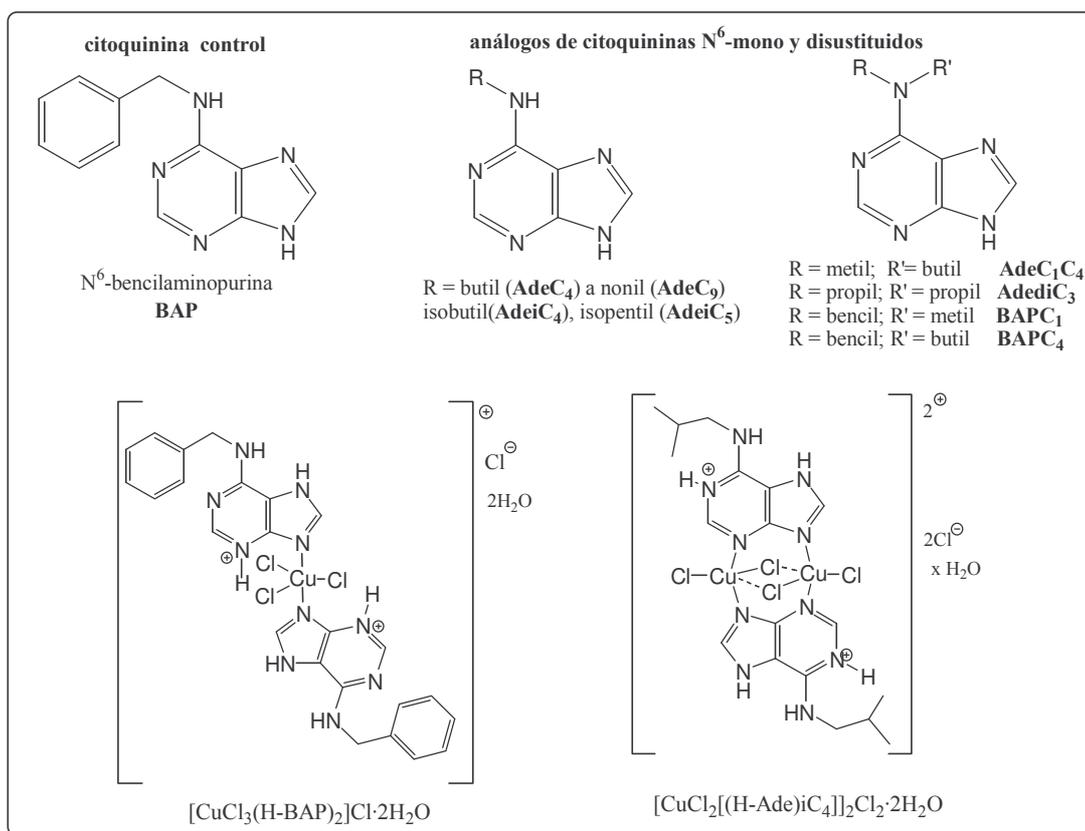


Figura 175. Análogos de CK y complejos CK-Cu utilizados en este estudio para su valoración como agentes fungicidas.

²⁴⁷ Las adeninas N^6 -sustituidas de cadena lineal (de AdeC₃ a AdeC₉, a excepción de AdeC₅) se han ensayado para los dos hongos, mientras que el resto de compuestos indicados en la Figura 173 se ensayan únicamente con *A. solani*.

El procedimiento general utilizado para conocer la actividad fungicida de estos productos requiere el aislamiento, identificación y cultivo *in vitro* de los hongos patógenos correspondientes (*Alternaria sp.* y *P. Infestans*) y, a partir de ellos, la recogida de sus esporas para inocular los cultivos (véase la metodología experimental en el Capítulo 11).

A partir de una concentración inicial de 2 µM, se preparan series de 8 diluciones 1:1 en microplacas estériles de fondo plano. El crecimiento de las hifas²⁴⁸ se evalúa en el momento inicial y después de 36 horas a partir de medidas de absorbancia a 600 nm con un lector de microplacas.²⁴⁹

Los resultados sobre la actividad fungicida se muestran en la siguiente Tabla:

Tabla 49. Dosis letal 50% y 100% de los análogos de citoquininas sobre *P. infestans* y *A. solani*.

<i>P. infestans</i>			<i>A. solani</i>		
Compuesto	DL ₅₀ mM	DL ₁₀₀ mM	Compuesto	DL ₅₀ mM	DL ₁₀₀ mM
			BAP	>2	>2
AdeC ₄	0,250	1	AdeC ₄	0,125	2
AdeC ₅	-	-	AdeC ₅	0.125	>2
AdeC ₆	0,125	0,5	AdeC ₆	0,125	1
AdeC ₇	0,125	0,5	AdeC ₇	0,016	1
AdeC ₈	0,063	0,5	AdeC ₈	0,031	0,5
AdeC ₉	0,031	0,125	AdeC ₉	0,016	0,125
			AdecicloC ₆	0,063	2
			AdeiC ₄	0,5	1
			AdeiC ₅	0,5	1
			Ade-diC3	0,5	1
			Ade-C1C4	0,031	0,5
			BAP-C1	>2	>2
			BAP-C4	0,125	0,5

Por otra parte, la Figura 176 muestra el fuerte efecto fungicida de las N⁶-alquiladeninas (AdeC₄ a AdeC₉) frente a *A. solani*, que se manifiesta a concentraciones superiores a 0.125 mM.

²⁴⁸ Las hifas son los filamentos que, reunidos, forman el micelio de la mayoría de los hongos. Una hifa típica consiste en un filamento cilíndrico, constituido por una fila de células alargadas envueltas en una pared celular.

²⁴⁹ Se relacionan los valores de absorbancia con el crecimiento o no de las hifas en cada uno de los pocillos respecto al control (solamente inóculo más solución nutritiva).

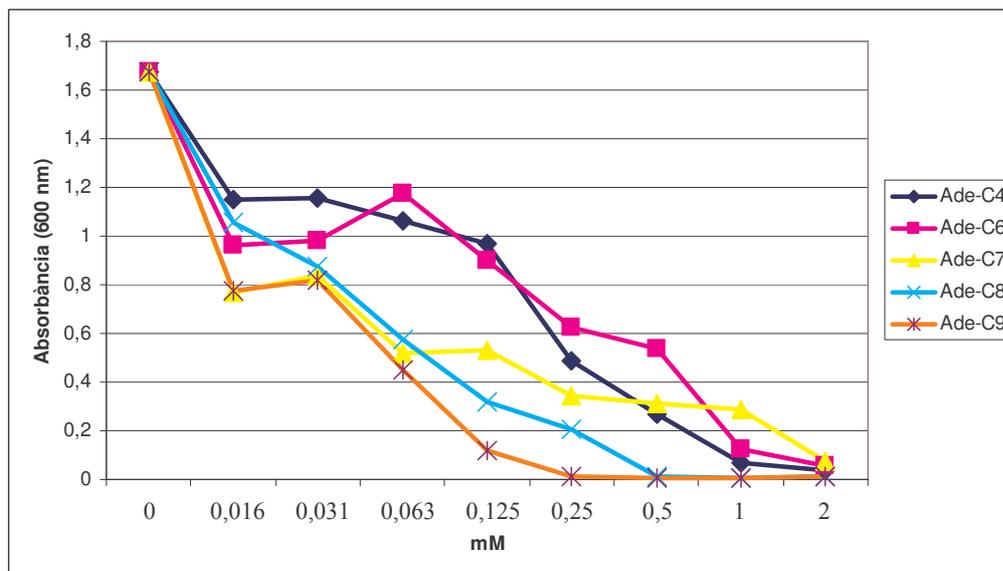


Figura 176. Efecto de concentraciones crecientes de analogos de citoquininas [N^6 -alquiladeninas desde 4 (Ade-C4) hasta 9 (Ade-C₉) carbonos] en el crecimiento de las hifas en *A. solani*.

Asimismo, cabe mencionar que todos estos análogos de CK inhiben el crecimiento de las hifas de forma más marcada y a concentraciones más bajas que la citoquinina patrón BAP, que apenas muestra actividad en el rango de concentraciones utilizadas (Figura 177). Además, puede deducirse fácilmente que son las adeninas N^6 -sustituidas con cadenas alquílicas más largas las más activas frente a ambos hongos, siendo AdeC₉ el que provoca un efecto fungicida a una concentración más baja (Tabla 49 y Figura 176).

Por otra parte, en *A. solani* se han ensayado, otros sustratos con el fin de evaluar la influencia del sustituyente alquílico en la actividad antifúngica. Los resultados (Tabla 49) muestran que otros sustratos N^6 -monosustituidos -AdeC₄, AdeC₅ y AdeC₆- mantienen actividades antifúngicas similares aunque inferiores a las adeninas de cadena lineal, y, lo mismo pasa con las N^6, N^6 -disustituidas -AdeC₃, AdeC₁C₄ y BAPC₄-. Sin embargo, en este caso, el análogo disustituido BAPC₁ carece, como BAP, de actividad.

Con relación al efecto fungicida de los complejos CK-Cu frente a las correspondientes CKs, sólo podemos comentar que resultados preliminares muestran aumento de la actividad antifúngica de los mismos. El estudio se ha realizado con dos CKs que poseen un espectro de actividad muy diferente. El BAP, que no presenta una notoria actividad antifúngica ($LD_{50} > 2$) y el AdeC₄ que muestra una

actividad antifúngica superior ($LD_{50} = 0.5$).²⁵⁰ La actividad de estos complejos de Cu se ha comparado también con la obtenida a partir de mezclas CK + $CuCl_2$ (se añade la cantidad de Cu(II) necesaria para igualar la proporción presente en cada complejo).

Nuestros resultados muestran (Figura 177):

- un aumento de la actividad fungicida en los complejos de Cu(II)
- una inespecificidad por la forma en que se suministra el Cu(II), coordinado o libre, ya que en ambos casos se aprecian valores similares de actividad, lo cual podría deberse a la destrucción del complejo en el transcurso de la experiencia.

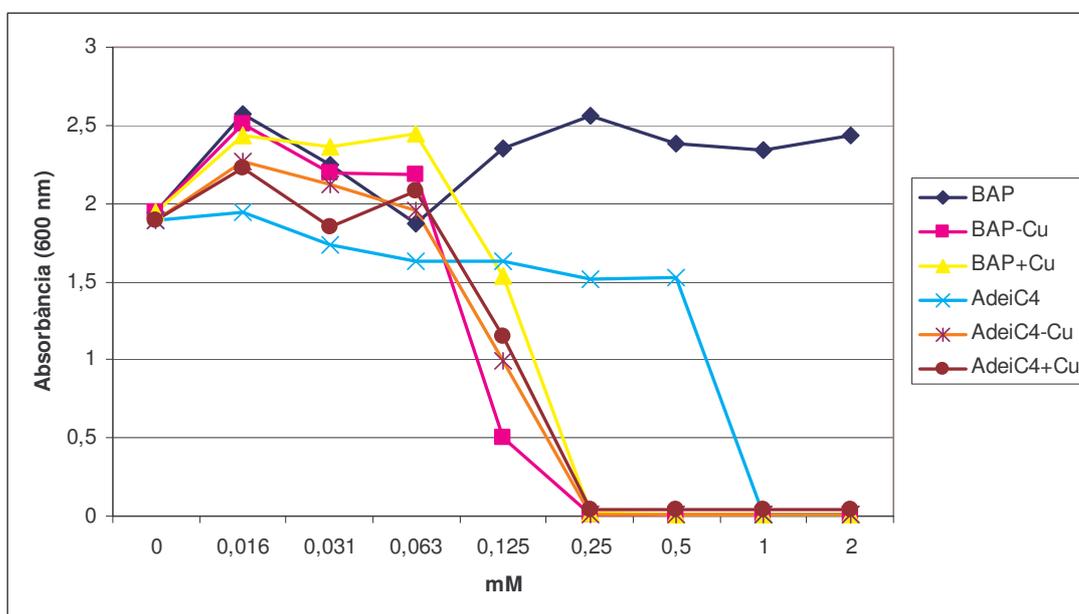


Figura 177. Efecto en el crecimiento de las hifas de *Alternaria solani* con concentraciones crecientes de BAP o AdeiC₄, de sus complejos con Cu(II) (BAP-Cu o AdeiC₄-Cu) y de las mezclas BAP o AdeiC₄ + $CuCl_2$. La concentración de Cu(II) suministrado es igual a la presente en cada uno de sus correspondientes complejos.

²⁵⁰ La utilización de AdeiC₄ y no de otras citoquininas más activas se ha debido a que, en nuestras manos, sólo hemos sido capaces de obtener complejos CK-Cu perfectamente caracterizados con ligandos lineales de tamaño de cadena corto.

Capítulo 10

Conclusiones

10.1. Conclusiones

241

10.1. Conclusiones

1. Se han sintetizado y caracterizado poli(2-pirimidil)-poliazaalcanos (pyr_yC_x), ligandos polidentados N-dadores flexibles, con un número variable de anillos de pirimidina. A partir del estudio de sus estructuras cristalinas se puede deducir que el empaquetamiento final de las mismas se debe, en los ligandos neutros, a enlaces de hidrógeno entre los anillos de pirimidina e interacciones C-H/ π , mientras que en las estructuras protonadas se debe a enlaces de hidrógeno entre los anillo de pirimidina protonado y el anión correspondiente, así como a interacciones C-H \cdots anión y anión- π .
2. Se han sintetizado y caracterizado complejos de los ligandos pyr_yC_x antes mencionados con distintas sales de Ag(I) (AgNO_3 , AgBF_4 , AgOTs y CH_3COOAg) a fin de evaluar la influencia del contraión presente, las características del ligando y las condiciones de reacción más adecuadas. La información estructural obtenida permite concluir que el tipo de contraión presente ejerce una influencia significativa en la estructura final del complejo, tanto por su diferente capacidad coordinante como por la naturaleza de las interacciones intermoleculares que se generan, responsables de la estabilización de la estructura tridimensional del mismo. En todos ellos, el ión Ag(I) se coordina linealmente a dos N pirimidínicos, aunque la distorsión de la linealidad del enlace N-Ag-N, así como de la distancia de enlace Ag-N depende del contraión presente, siguiendo el orden $\text{CH}_3\text{COO}^- > \text{NO}_3^- > \text{TsO}^- > \text{BF}_4^-$. Así, las estructuras con el anión NO_3^- típicamente coordinante, son metalomacrociclos de distinto tamaño, mientras que el uso de BF_4^- , anión no-coordinante conlleva, generalmente, a la formación de cadenas poliméricas monodimensionales. Los distintos tamaños de espaciador, $(\text{CH}_2)_x$, afectan a la disposición relativa de los ligandos en el complejo y a las interacciones intermoleculares en las que participan. Asimismo, un mayor número de anillos de pirimidina por ligando, no implica la obtención de estructuras macrocíclicas o poliméricas con una mayor dimensionalidad.

3. Se han sintetizado y caracterizado complejos de Ru(III) con adeninas N⁶-sustituidas previamente preparadas que incluyen grupos alquilo (C₃ a C₅), cicloalquilo (cicloC₅ y cicloC₆), y bencilo entre otros. Todos ellos presentan una fórmula zwitteriónica general [RuCl₄(DMSO)](H-Ade)C_x] donde el Ru(III) presenta una coordinación octaédrica ligeramente distorsionada con los cuatro ligandos Cl en el plano basal y las posiciones axiales ocupadas por el DMSO coordinado a través del átomo de azufre y la adenina coordinada a través de N(9) y protonada en N(3).

4. Se han sintetizado y caracterizado complejos de Cu(II) con N⁶-alquil adeninas de cadena lineal (C₃ a C₅) y ramificada (iC₄ y iC₅). Todos los complejos aislados presentan una estructura dimérica tipo AdeCu(μ-Cl₂)CuAde y se diferencian entre ellos en la existencia de los anillos de adenina en forma neutra o protonada. En los complejos tipo [CuCl₂[(H-Ade)C_x]]₂Cl₂·xH₂O, los iones Cu(II) están conectados vía dos ligandos Cl puente y dos anillos de adenina, coordinados por N(3) y N(9) a cada Cu(II) respectivamente y protonados en N(1). La geometría de los dos iones Cu(II) no es idéntica. Así, el entorno de uno de ellos se describe mejor como bipirámide trigonal distorsionada mientras que el otro como pirámide de base cuadrada, también distorsionada. Estos complejos presentan un fuerte acoplamiento antiferromagnético, que se produce a través de los anillos de adenina que interconectan los dos centros metálicos. Por lo que respecta a los complejos tipo [CuCl₂(AdeC_x)]₂·xH₂O, cuya estructura cristalina no se ha podido resolver, también presentan un fuerte acoplamiento antiferromagnético.

5. Se ha comprobado que las adeninas N⁶-sustituidas y sus correspondientes complejos presentan interesantes propiedades biológicas. Así:
 - 5.1. Se ha evaluado la actividad citoquinina de 20 adeninas N⁶-sustituidas obtenidas a partir de su capacidad para inducir *in vitro* la síntesis de betacianina en cotiledones de *Amaranthus caudatus* L.. La N⁶,N⁶-bencilmetiladenina (BAPC₁) es la que ha presentado una

respuesta más interesante a bajas concentraciones, por lo que se ha utilizado en ensayos en planta completa, donde muestra una mayor asimilación de CO₂ y a un uso más eficiente del agua. Por otra parte, también se ha comprobado el efecto fungicida de algunos de estos sustratos sobre dos hongos patógenos foliares: *Phytophthora infestans* y *Alternaria solani*. Los resultados iniciales obtenidos ponen de manifiesto que son las adeninas N⁶-sustituidas con cadenas alquílicas largas las más activas, siendo AdeC₉ la que presenta un efecto fungicida a una concentración más baja.

5.2. Se ha evaluado la interacción de los complejos de Ru(III) con ADN plasmídico pBR322 mediante electroforesis en gel de agarosa y microscopía de fuerzas atómicas (AFM). Aunque no se observa una actividad nucleasa, sí que se aprecian cambios morfológicos en el ADN plasmídico que confirman dicha interacción.

Capítulo 11

Materiales y métodos experimentales

11.1. Técnicas instrumentales empleadas en la caracterización de los compuestos	247
11.2. Estudios de interacción con ADN plasmídico	249
11.2.1. Electroforesis en gel de agarosa	249
11.2.2. Microscopía de Fuerzas Atómicas (AFM). Preparación de muestras y recogida de imágenes	249
11.3. Evaluación de la actividad citoquinina de adeninas N⁶-sustituidas	250
11.3.1. Bioensayo de la betacianina	250
11.3.2. Actividad citoquinina de BAPC ₁ en <i>Amaranthus caudatus</i> L. (planta completa)	251
11.3.3. Actividad fungicida frente a <i>Alternaria sp.</i> y <i>Phytophthora infestans</i> .	251
11.4. Breve descripción de algunas de las técnicas utilizadas	252
11.4.1. Resonancia paramagnética electrónica (EPR)	252
11.4.2. Magnetismo	257
11.4.3. Electroforesis en gel de agarosa	261
11.4.4. Microscopía de fuerzas atómicas (AFM)	263

11.1. Técnicas instrumentales empleadas en la caracterización de los compuestos.

Todos los reactivos orgánicos e inorgánicos (Sigma y Aldrich) se han utilizado sin purificación previa.

Análisis elemental. Se lleva a cabo en micro-analizadores Carlo-Erba modelos 1106 y 1108 y Thermo Finnigan Flash 1112 por el Centre d'Investigació i Desenvolupament, Servei de Microanàlisi del CSIC (Barcelona).

Espectroscopía infrarroja. Los espectros de infrarrojo (pastillas de KBr) se han realizado en un Bruker IFS 66. Todos los espectros se han registrado entre 4000 y 400 cm^{-1} .

Espectroscopía UV-Visible. Los espectros UV-Visible se han registrado entre 600 y 200 nm en un espectrofotómetro Varian Cary 300 Bio.

Resonancia magnética nuclear. Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H - y ^{13}C -RMN) y los bidimensionales $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (*CORrelation Spectroscopy*) y $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) se han obtenido en un espectrómetro Bruker AMX 300. Los disolventes utilizados han sido dimetilsulfóxido (DMSO- d_6) o cloroformo (CDCl_3). Los desplazamientos químicos correspondientes se referencian al propio disolvente DMSO- d_6 [^1H RMN, $\delta(\text{DMSO}) = 2.47$; ^{13}C RMN, $\delta(\text{DMSO}) = 40.0$ ppm] o CDCl_3 [^1H RMN, $\delta(\text{CDCl}_3) = 7.26$; ^{13}C RMN, $\delta(\text{CDCl}_3) = 70.0$ ppm].

Análisis termogravimétrico. Los termogramas (TG) se han medido en un rango de temperaturas de 30 a 900°C (5 ó 10°C·min $^{-1}$) en atmósfera de aire en un TA Instruments SDT 2960 con una termo balanza DSC-TGA.

Conductividad molar. Las conductividades han sido medidas en un conductímetro CRISON 525. La constante de célula ($K = 1.04 \text{ cm}^{-1}$) ha sido determinada usando una disolución acuosa 10^{-2} M de KCl. Para la determinación del tipo de electrolito existente en los complejos sintetizados se ha utilizado un método descrito en la bibliografía,²⁵¹ que consiste en realizar medidas a una concentración determinada, generalmente 10^{-3} M, usando el peso molecular supuestamente conocido y calculando la conductividad molar Λ_M que se compara con los valores tabulados de los diferentes tipos de electrolitos conocidos. Para ello se utiliza la

²⁵¹ W.J. Geary, *Coord. Chem. Rev.*, 7, (1971), 81.

ecuación $\Lambda_M = \chi \cdot 1000 / C_m$ donde χ es la conductividad específica en $\Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$ y C_m es la concentración molar (mol/cm^3). Como χ viene dado en $\mu\text{S}/\text{cm}$, valor obtenido directamente de la medida, entonces debemos multiplicar por un factor de 10^{-6} para obtener las unidades $\Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$. Así, operando a una concentración molar de 10^{-3} M , el valor medido de la conductividad específica (χ) coincide con el de la conductividad molar (Λ_M) deseada. Las medidas puntuales de Λ_M (disoluciones 10^{-3} M) se realizaron a 25°C .

$$\Lambda_M = \frac{\chi \cdot 10^{-6} \Omega^{-1} \text{cm}^{-1} \cdot 1000}{10^{-3} \text{ moles}/\text{cm}^3} = \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$$

Resonancia paramagnética electrónica (EPR). Los espectros de resonancia paramagnética electrónica se han realizado, en un Bruker ESP-300E, operando en la frecuencia de la banda X ($\sim 9 \text{ GHz}$) por los Servicios Científicotécnicos de la Universidad de Barcelona (UB).

Magnetismo (susceptibilidad magnética). Las medidas de susceptibilidad magnética han sido realizadas en un magnetómetro SQUID Quantum Design MPMS XL, por los Servicios Científicotécnicos de la Universidad de Barcelona (UB).

Difracción de rayos X. Los estudios de difracción de rayos X en monocristal se han realizado según el procedimiento descrito en el Anexo II.

11.2. Estudios de interacción con ADN plasmídico.

11.2.1. Electroforesis en gel de agarosa

Se prepara una disolución *stock* para cada complejo de 1 mg/ml en una mezcla de TE/DMSO (98:2), justo antes de ser utilizada [tampón TE : 10 mM Tris.HCl²⁵², 1 mM EDTA, pH = 7.5]. Se preparan alícuotas del ADN plasmídico pBR322 (0.25 µg/mL) en tampón TE. La obtención de los aductos complejo:ADN se realiza mediante la adición de alícuotas de la disolución *stock* a un volumen conocido de la disolución de ADN para obtener una relación molar (razón molar teórica de compuesto por nucleótido, r_i) = 0.5 (concentración final de 35 µg/ml; volumen final de la disolución 20 µl).²⁵³ Las muestras se incuban a 37 °C durante 24 horas. Se añaden 4 µl de marcador de carga (azul de bromofenol 0.25 %, xilencianol FF 0.25 % y glicerol 25 %) sobre 20 µl del aducto ADN:complejo y la mezcla se somete a electroforesis en gel de agarosa (1 % en tampón TBE, Tris-Borate-EDTA) a 1.5 V/cm durante unas 5 h. Posteriormente se tiñe el ADN con una disolución de bromuro de etidio (0.75 µg/mL en TBE) durante 6 h. Una muestra de ADN pBR322 libre se utiliza como control.

11.2.2. Microscopía de fuerzas atómicas (AFM). Preparación de muestras y recogida de imágenes

La preparación de los aductos ADN-complejo metálico se realiza incubando 15 ng de ADN de plásmido pBR322 en un volumen apropiado con cada uno de los complejos ensayados durante 4h a 37°C, trabajando en una relación molar de $r_i = 0.5$. Los complejos de rutenio se disuelven en tampón HEPES (ácido 4-(hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfónico): 4mM HEPES, 10 mM KCl y 2 mM MgCl₂, pH 7.4). Las diferentes disoluciones obtenidas se pasan a través de filtros FPO30/3de 0.2 nm (Scheicher & Schuell, Alemania).

²⁵² Tris: 2-amino-2(hidroximetil)-1,3-propanol.

²⁵³ La razón molar teórica del compuesto por nucleótido se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$r_i = \frac{m \cdot M_{nucl} \cdot A_m}{C \cdot M_r \cdot V}$$

donde m = masa del compuesto (µg), M_{nucl} = peso molecular medio por

nucleótido (330 g/mol), A_m = número de átomos metálicos en el compuesto, C = concentración de la solución de DNA ((µg/ml), M_r = peso molecular del compuesto (g/mol) y V = volumen final de la muestra (ml).

Las muestras se preparan colocando una gota (3 μ l) de disolución de ADN o de ADN-complejo metálico sobre una placa recién pelada de mica (Ted Pella, Inc., CA, US). Después de 5 minutos de absorción a temperatura ambiente, las muestras se lavan con agua MilliQ y se secan con argón. Las imágenes se obtienen utilizando un Nanoscope IIIa controller (Veeco/Digital Instruments, Santa Bárbara, CA, USA) operando en aire a temperatura ambiente ($t = 23 \pm 2$ °C) y con una humedad relativa (RH) menor del 45%.

11.3. Evaluación de la actividad citoquinina de las adeninas N⁶-sustituidas

11.3.1. Bioensayo de la betacianina²³⁶

Se germinan semillas de *Amaranthus caudatus* L. en oscuridad a 28°C durante 3 días. Transcurrido este tiempo, se cortan hipocotilo + cotiledones²⁵⁴ bajo luz verde y se incuban en placas Petri con 5 ml de solución (10 muestras por placa) durante 18 h a 28 °C, en oscuridad. Una vez acabado el periodo de incubación, se recogen en 1 ml de agua destilada en un tubo Eppendorf. La extracción de la betacianina se realiza mediante congelación de las muestras en N₂ líquido seguida de descongelación durante 2 h a temperatura ambiente, sonicación durante 10 min, recongelación en N₂ líquido y nueva descongelación durante 2h. Las muestras se centrifugan (10 min, 2.000 x g) y la betacianina se mide como la diferencia en absorbancia a 542 y 620 nm. Los resultados obtenidos se comparan con los tratamientos Control: KCl 40 mM+ 0.4 g tirosina l⁻¹ y BAP: KCl 40 mM+ 0.4 g tirosina l⁻¹+ 50 μ M BAP. Todos los análogos ensayados se prepararon de acuerdo con las características indicadas para el BAP.

²⁵⁴ El hipocotilo se define como la porción del tallo situado entre los cotiledones y la radícula (parte que origina la raíz).

11.3.2. Actividad citoquinina de BAPC₁ en *Amaranthus caudatus* L. (planta completa)

Las plantas se cultivan en solución nutritiva en una cámara de crecimiento controlando los siguientes parámetros: irradiancia = 700 $\mu\text{moles fotones m}^{-2}\text{s}^{-1}$, humedad relativa = 50 ± 5 %, temperatura = 30 ± 2 °C; y concentración de CO₂ en el ambiente = 400 $\mu\text{mol}^{-1}\text{aire}$. Transcurridos 30 días desde su germinación las plantas se transfieren a una solución nutritiva modificada con 1 μM de N⁶-bencilaminopurina (BAP) o N⁶,N⁶-bencilmetilaminopurina (BAPC₁). Después de tres días se miden los siguientes parámetros fotosintéticos (asimilación de CO₂, conductancia estomática y velocidad de transpiración) utilizando un analizador de gases por infrarrojo (LI-COR 6200).

11.3.3. Actividad fungicida frente a *Alternaria* sp. y *Phytophthora infestans*

Para la evaluación de la actividad fungicida de los análogos de citoquinina preparados, se lleva a cabo el siguientes protocolo:

- **Aislamiento, identificación y cultivo *in vitro* de *Alternaria* sp. y *P. Infestans*. Obtención de esporas y zoosporas para inocular los cultivos.** Se han utilizado hongos pertenecientes a la colección de cultivos de la micoteca de la Universidad Católica de Lovaina (Bélgica).
- **Cultivo de los hongos y recogida de las esporas.** Los hongos se cultivan dentro de tubos inclinados en agar-dextrosa de patata (PDA) y se mantienen en una cámara de cultivo a 21 °C y un fotoperíodo de 12 h. Las esporas se recogen en agua estéril con un asa de cultivo bañada con TWEEN20 hasta obtener una disolución madre correspondiente a 0.5 estándar McFarland (74 % transmitancia) equivalente a 10^6 ufc/ml. La solución madre se diluye con agua estéril hasta obtener la concentración de esporas deseada.
- **Valoración de la actividad fungicida de las citoquininas *in vitro*.** Se prepara una disolución *Stock* inicial 4 mM para cada compuesto (BAP o análogo sintético y complejos CK-Cu) con caldo de patata (PDB) al 50%, y se añade el inóculo de esporas obteniendo una concentración final de 2

mM. A partir de esta concentración, se realizan series de 8 diluciones 1:1, utilizando microplacas estériles de fondo plano (Figura 175). El crecimiento de las hifas se evalúa en el momento inicial y después de 36 horas a partir de medidas de absorbancia a 600 nm con un lector de microplacas.²⁵⁵ Para evaluar las posibles anomalías causadas en el desarrollo de las hifas se observan las microplacas con un microscopio de inversión.

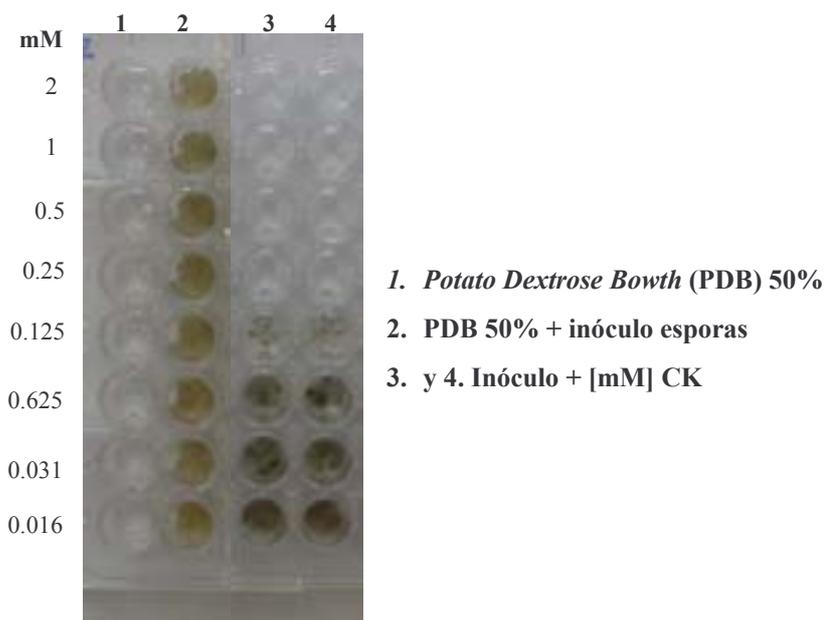


Figura 175. Fotografía parcial de las microplacas estériles utilizadas en las medidas.

²⁵⁵ Se relacionan los valores de absorbancia con el crecimiento o no de las hifas en cada uno de los pocillos respecto al control (solamente inóculo más solución nutritiva). Un crecimiento mayor de hifas se traduce en un color más oscuro y por lo tanto en una mayor absorbancia.

11.4. Breve descripción de algunas de las técnicas utilizadas

11.4.1. Resonancia paramagnética electrónica (EPR)

El fundamento de la espectroscopía de resonancia de espín electrónico (ESR), también conocida a veces como espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica (EPR) se basa en el efecto Zeeman electrónico: al aplicar un campo magnético externo a un electrón aislado, las dos componentes m_s del espín $s = 1/2$ se desdoblan según sus energías $\pm 1/2g\beta H$, donde g es el factor de proporcionalidad o de desplazamiento de Landé (igual a 2.002 para el electrón libre), β es el magnetón de Bohr electrónico y H es el campo magnético aplicado (Figura 178).²⁵⁶

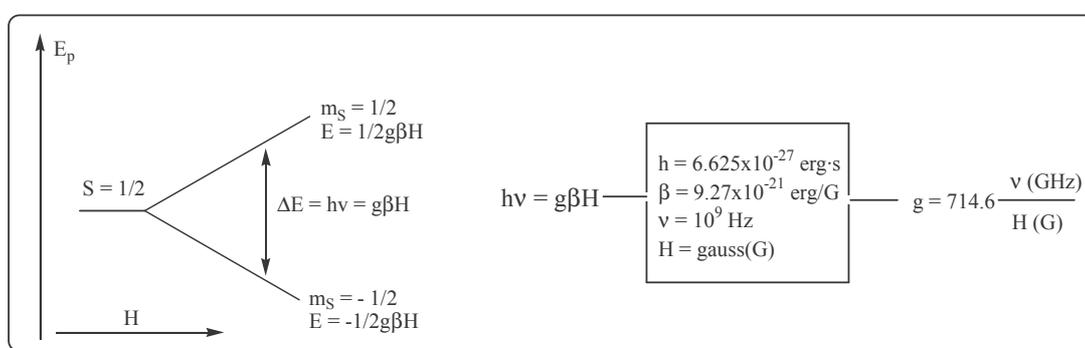


Figura 178. Representación del efecto Zeeman electrónico, fundamento de la EPR.

Para cualquier campo magnético habrá una radiación electromagnética de energía $E = hv$ que provocará resonancia entre los dos estados $\pm 1/2g\beta H$. Para un electrón libre, la resonancia a un campo de 3000 G (valor de campo magnético estándar) ocurre aproximadamente a una frecuencia de 9 GHz, que cae en la zona de microondas. En los espectrómetros actuales se trabaja a campo magnético variable y frecuencia constante (normalmente se trabaja con la banda X, que se corresponde con una frecuencia ν de aproximadamente 9.5 GHz o 0.3 cm^{-1}).

En general, puede ser objeto de estudio por EPR cualquier sistema que tenga electrones desapareados en su estado fundamental, como es el caso de algunos metales de transición, como el Cu(II) con una configuración d^9 . En la Figura 179 aparece la forma de la curva de absorción en un espectro de EPR, aunque en la práctica, los espectros de EPR se representan como la primera derivada de dichas curvas.

²⁵⁶ J. Ribas, *Química de Coordinación*, cap. 14, Omega, Barcelona, 2000.

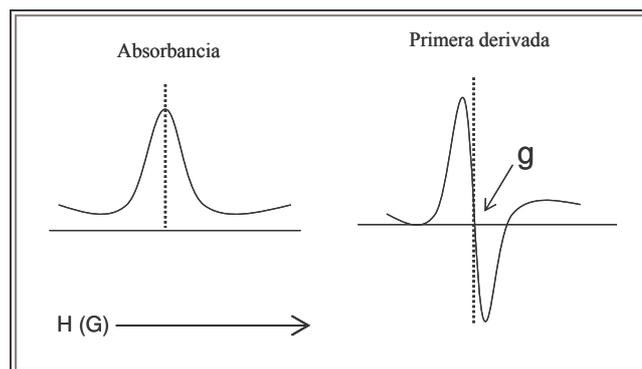


Figura 179. Forma de las curvas de absorción y primera derivada en un espectro de EPR sencillo.

Según en qué tipo de orbital esté colocado el electrón, éste resonará a una frecuencia u otra, lo que comporta un valor diferente de g respecto al electrón libre (2.002). Como g se considera un tensor, éste puede diagonalizarse en tres componentes g_x , g_y y g_z .

Así, a partir del valor de g podemos conocer el entorno en que se encuentra el electrón desapareado y las distorsiones respecto a la geometría regular prevista. Esto se debe, en buena medida, a que este entorno determina la configuración electrónica del estado fundamental. En la siguiente tabla se indica el orbital semiocupado en el estado fundamental para las estereoquímicas más representativas de los complejos de Cu(II).

Tabla 50. Orbital semiocupado del estado fundamental para las estereoquímicas conocidas del ión Cu(II).

Estereoquímica	Orbital semiocupado
Octaédrica elongada tetragonalmente	} $(d_{x^2-y^2})^1$
Octaédrica elongada rómbicamente	
Planocuadrada	
Piramidal cuadrada	
Octaédrica comprimida tetragonalmente	} $(d_{z^2})^1$
Lineal	
Bipiramidal trigonal	
Octaédrica cis distorsionada	
Tetraédrica comprimida	$(d_{xy})^1$
Octaédrica	$(d_{x^2-y^2})^1$ o $(d_{z^2})^1$
Tetraédrica elongada	$(d_{yz})^1$ o $(d_{xz})^1$
Tetraédrica	$(d_{xy})^1$ o $(d_{xz})^1$ $(d_{yz})^1$

Así, en un campo octaédrico, el factor g es isotrópico ($g = g_x = g_y = g_z$) y mayor que el valor de 2.002 correspondiente al electrón libre. La distorsión de la geometría del complejo respecto al campo octaédrico hace que los factores g sean anisotrópicos.²⁵⁷ Así, por ejemplo, en presencia de una distorsión axial, $g_z = g_{||}$ y $g_y = g_x = g_{\perp}$. La magnitud de estos valores depende de la distorsión existente:

Elongada. Estado fundamental $(d_{x^2-y^2})^1$ o $(d_{xy})^1$: $g_{||} \gg g_{\perp} > 2.0$

Comprimida. Estado fundamental $(d_{z^2})^1$: $g_{\perp} \gg g_{||} \approx 2.0$

En el caso de pentacoordinación, cuando la geometría es pirámide de base cuadrada, el electrón desapareado está sobre el orbital $d_{x^2-y^2}$, por lo que los dos valores de g seguirán el orden del primer caso anterior (elongación); si la geometría es bipirámide trigonal, el electrón se sitúa en el orbital d_{z^2} , por lo que la relación entre los valores de g será igual a la del segundo caso anterior (compresión).

²⁵⁷ En ocasiones, se obtiene una señal ancha, por lo que no se puede resolver g en sus tres componentes, obteniendo un único valor de g isotrópico. Realizando el espectro a menor temperatura o simulando el espectro con el programa WinEPR es posible obtener los distintos valores de g .

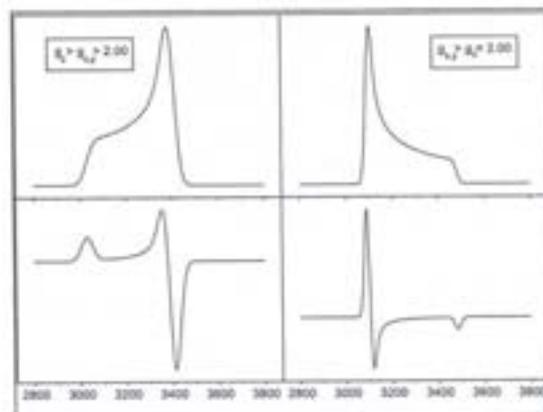


Figura 180. Absorción y primera derivada de los dos casos de simetría axial.

En el caso de que la simetría no sea axial sino que haya anisotropía total, el espectro de EPR será similar al representado en la Figura 181, dando lugar a tres valores de g .

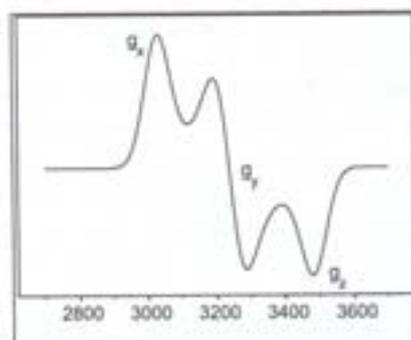


Figura 181. Espectro de EPR correspondiente a una anisotropía total.

También hay que tener en cuenta que el electrón desapareado puede acoplarse con su propio núcleo, además de con otros átomos de los ligandos que rodean al metal, siempre que éstos tengan un espín nuclear $I \neq 0$, debido a que el electrón se encuentra deslocalizado en un orbital molecular. La estructura hiperfina resultante es indicativa de la posición del electrón desapareado en la molécula y a partir de su estudio se puede conocer la “densidad electrónica” del electrón desapareado en los orbitales de los átomos que forman la molécula. Este desdoblamiento hiperfino provoca la aparición de más bandas en el espectro de EPR aumentando su complejidad. Por otra parte, la contribución orbital al magnetismo provoca cambios en el valor de g , de forma que las diferencias halladas pueden relacionarse con el grado de ocupación de los orbitales, y el grado de hibridación, entre otros factores que determinan la contribución del momento orbital.

11.4.2. Magnetismo

Introducción a las propiedades magnéticas²⁵⁸

Cuando una muestra de un compuesto que tiene electrones desapareados se introduce en un campo magnético (H), crea una magnetización en el interior de la misma (M). La suma del campo externo más la magnetización creada por él se denomina inducción magnética (B), la cual se puede calcular a través de la expresión:

$$B = H + 4\pi M$$

donde B, H y M suelen medirse en Gauss (siempre como unidades volumétricas).

En magnetoquímica se suele utilizar el concepto de susceptibilidad magnética, que se define como $\chi = M/H$ para campos no muy grandes y temperaturas no muy pequeñas. El concepto más utilizado es el de la susceptibilidad molar χ_M ($\text{cm}^3 \text{mol}^{-1}$), aunque también puede expresarse como susceptibilidad volumétrica χ_V (adimensional) o susceptibilidad másica χ_g ($\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$).

En un compuesto paramagnético la magnetización creada por el campo magnético externo es positiva. Esto implica que las líneas de fuerza del campo magnético se concentran en el interior de la muestra. Por el contrario, el diamagnetismo produce un efecto opuesto: desvía las líneas de fuerza del campo magnético externo hacia el exterior de la muestra. Por consiguiente, en una muestra paramagnética hay dos fenómenos contrarios: el paramagnetismo de los electrones desapareados y el diamagnetismo de los electrones apareados de las capas internas. Es importante tener en cuenta que lo que se mide con cualquier tipo de magnetómetro-susceptómetro es la susceptibilidad paramagnética, que habrá que calcular eliminando la contribución diamagnética, es decir:

$$\begin{aligned}\chi_M(\text{medida}) &= \chi_M(\text{param.}) - \chi_M(\text{diam.}) \\ \chi_M(\text{param.}) &= \chi_M(\text{medida}) + \chi_M(\text{diam.})\end{aligned}$$

²⁵⁸ J. Ribas, *Química de Coordinación*, cap. 12 y 13, Omega, Barcelona, 2000.

Un electrón lleva asociado un momento angular orbital y un momento angular de espín, que originan un momento magnético μ . Si consideramos únicamente la componente de espín, $\mu_s = g\beta[S(S+1)]^{1/2}$, donde β (μ_B) es el magnetón de Bohr o momento magnético de un electrón libre ($9.27 \cdot 10^{-21}$ erg/G) y el término g (factor de Landé) es una medida del desdoblamiento de los estados ms al aplicar un campo magnético (para un electrón libre $g = 2.002$).

En Química de Coordinación se utiliza históricamente el llamado momento magnético efectivo (μ_{eff}) que se define como μ/β , por lo que la expresión queda $\mu_{\text{eff}} = g[S(S+1)]^{1/2}$. Si $g = 2$, entonces $\mu_{\text{eff}} = [n(n+2)]^{1/2}$ donde n = número de electrones desapareados.

El momento magnético cuando sólo interviene la interacción de espín para un ión d^9 es de 1.73 MB (sin considerar la contribución orbital). De acuerdo con la bibliografía, los complejos de Cu(II) magnéticamente diluidos presentan valores de μ_{eff} comprendidos entre 1.70-2.20 MB.

Por otra parte, según la Ley de Curie:

$$\chi_M = \frac{M}{H} = \frac{Ng^2\beta^2}{4kT} \rightarrow \chi_M T = \frac{Ng^2\beta^2}{4k} = cte$$

donde N (número de Avogadro) = $6.023 \cdot 10^{23}$; β (magnetón de Bohr) = $9.27 \cdot 10^{-21}$ erg/G; k (constante de Boltzman) = $1.38 \cdot 10^{-16}$ ergK⁻¹.

A partir de la ley de Curie, también se extrae la expresión

$$\chi_M T = 0.125 \mu_{\text{eff}}^2 = \frac{\mu_{\text{eff}}^2}{8}$$

En los complejos que no se cumple la Ley de Curie, es decir, que para cada valor de S el producto $\chi_M T$ no es constante, sino que aumenta o disminuye a bajas temperaturas. Se dice pues que estos complejos siguen la ley empírica de Curie-Weiss:

$$\chi_M = \frac{C}{(T - \theta)}$$

donde θ es la temperatura de Curie y C la constante de Curie.

De forma general, se puede afirmar que cuando θ es positiva existe acoplamiento ferromagnético y cuando θ es negativa existe acoplamiento antiferromagnético, aunque hay que tener en cuenta que se trata de una ley empírica que sólo se cumple en determinados casos y no en todo el rango de temperaturas estudiado.

Si consideramos el acoplamiento magnético entre los electrones situados en dos centros metálicos que interactúan entre sí, éstos pueden colocarse de varias maneras: en un único orbital, generando un estado final singlete de espín ($S = 0$); o en dos orbitales determinando un estado final es un triplete de espín ($S = 1$). Si el estado fundamental es el singlete ($S = 0$) el fenómeno que se produce se llama antiferromagnetismo, mientras que si el estado fundamental es el triplete ($S = 1$) el fenómeno producido se llama ferromagnetismo. Se designa como $|J|$ (cm^{-1}) el valor absoluto del parámetro que mide la diferencia energética entre el singlete y el triplete.

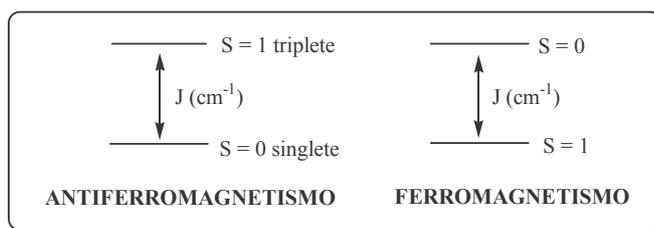


Figura 182. Representación de los términos energéticos presentes en el fenómeno de antiferromagnetismo y ferromagnetismo.

En complejos homodinucleares, para el cálculo de la susceptibilidad molar se aplica la ecuación de Bleaney-Blowers. Así, un complejo dinuclear de Cu(II) ($d^9 = d^1$), en que los valores de S son 0 y 1 y teniendo en cuenta las impurezas paramagnéticas y el magnetismo independiente de la temperatura, se obtiene la siguiente expresión:

$$\chi_M = \frac{Ng^2\beta^2}{kT} \cdot \frac{2e^x}{1+3e^x} (1-\rho) + \frac{Ng^2\beta^2}{2kT} \rho + N\alpha$$

$$x = J/kT$$

$J = \text{cte de acoplamiento}$; $k = \text{cte de Boltzman}$

$g = \text{factor de Landé}$

$\rho = \text{fracción de impurezas paramagnéticas}$

$N\alpha = \text{paramagnetismo independiente de la temperatura}$

Figura 183. Ecuación de Bleaney-Blowers para un compuesto dinuclear, considerando las impurezas paramagnéticas y el paramagnetismo independiente de la temperatura.

En la Figura 184, se representan las curvas de susceptibilidad molar para un complejo dinuclear de Cu(II), supuestos diversos valores de J (en cm^{-1}).

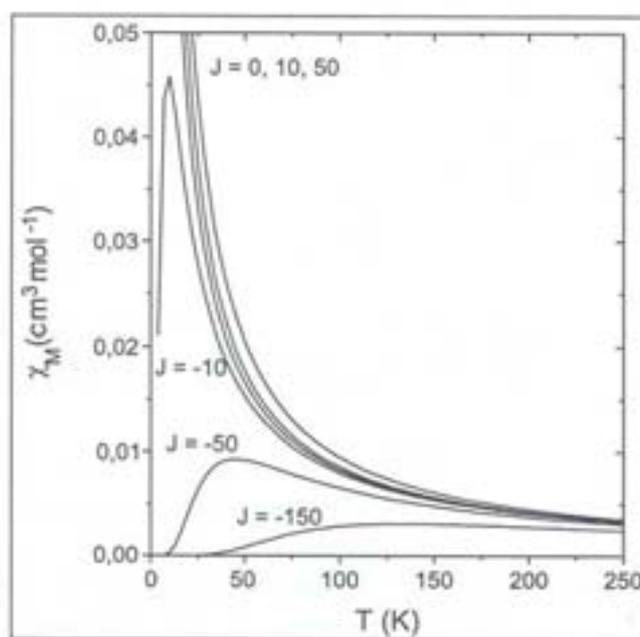


Figura 184. Gráficas de χ_M vs T para complejos dinucleares de Cu(II) variando el valor de J .

En el estudio de los complejos polinucleares es necesario hablar de diversos factores que modifican o alteran el comportamiento teórico. Uno de ellos es el efecto de las impurezas paramagnéticas (ρ en la ecuación de Bleaney-Blowers). Al sintetizar un complejo hay un porcentaje de impurezas que puede ser pequeño pero raramente nulo. Si el complejo homodinuclear presenta acoplamiento antiferromagnético, el valor de χ_M tiende a cero al disminuir la temperatura. La presencia de impurezas paramagnéticas que sigan la ley de Curie, modifica extraordinariamente la curva de χ_M a bajas temperaturas, ya que la susceptibilidad molar de las impurezas tiende a infinito a 0K.

11.4.3. Electroforesis en gel de agarosa

La electroforesis en gel de agarosa es uno de los métodos más utilizados para separar e identificar fragmentos de ADN. En esta técnica se somete el ADN a un campo eléctrico de dirección y fuerza constante y se estudia la migración de los diferentes fragmentos a través del gel. La migración diferencial de las moléculas de ADN depende principalmente de dos factores: el tamaño molecular o volumen efectivo y el grado de superenrollamiento.

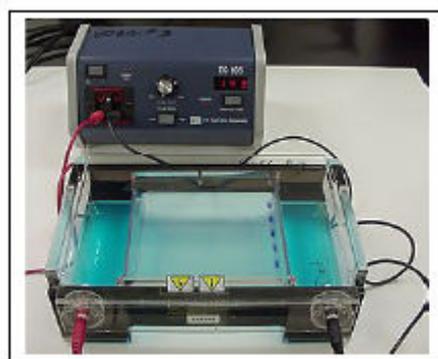


Figura 185. Fotografía de un aparato de electroforesis en gel de agarosa.

Para los estudios electroforéticos se utilizan geles de agarosa y ADN del plásmido pBR322. Los plásmidos se definen como un material genético extracromosómico de forma circular que se encuentra en bacterias, además de en algunos organismos eucariotas, como las levaduras. Las moléculas de ADN plasmídico adoptan una conformación de doble hélice al igual que el ADN cromosómico, aunque los primeros no tienen proteínas asociadas. El ADN circular no contiene información específica (se considera “genético dispensable”, aunque sí codifica factores de resistencia a los antimicrobianos, como β -lactamasas).



Figura 186. Dibujo esquemático de un plásmido en una bacteria: en rojo, el ADN cromosómico; en azul, los plásmidos.

Las grandes moléculas (cromosomas) del ADN nuclear en los organismos superiores, aún siendo lineales y no circulares, forman grandes bucles retenidos mediante proteínas, de modo que cada bucle es bastante análogo al ADN circular

cerrado. Por todo ello, el ADN de las células de todo tipo experimenta fenómenos de superenrollamiento. Este ADN plasmídico suele presentarse mediante una serie de formas topológicas diferentes, aunque todas con el mismo número de pares de bases, siendo las más significativas la forma covalente circular cerrada (CCC) o forma superenrollada, de mayor porcentaje, la circular abierta o relajada (OC) y la lineal abierta, mucho más minoritaria²⁵⁹ (Figura 187).

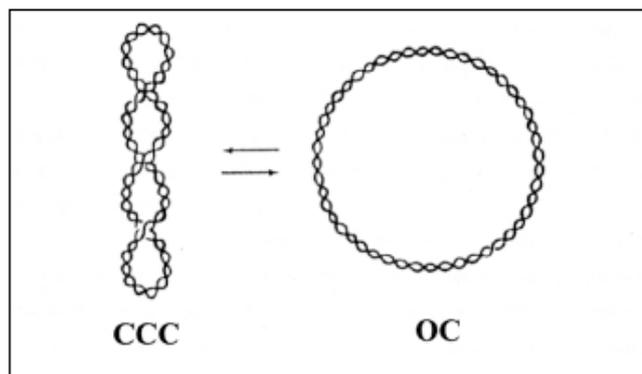


Figura 187. Representación esquemática de las formas CCC y OC del ADN circular

En unas condiciones experimentales fijas (diferencia de potencial aplicado, tampón utilizado, proporción de agarosa en el gel, tamaño del plásmido, etc.) la velocidad de migración de las especies depende exclusivamente del grado de superenrollamiento, es decir, de su conformación o volumen efectivo de cada una de ellas. Así la forma superenrollada CCC es más compacta, siendo su volumen menor, y por lo tanto, migra más rápidamente que la forma OC, con un volumen mayor (por regla general, la forma lineal es minoritaria y no siempre se observa). Por lo tanto, típicamente, se van a observar dos bandas correspondientes a las formas mayoritarias CCC y OC, aunque también pueden apreciarse bandas muy minoritarias, correspondientes a las formas lineales que dependiendo del plásmido en concreto y de las condiciones experimentales, puede avanzar igual o menos que la forma OC (Figura 188).²⁶⁰

²⁵⁹ S.J. Lippard, *Acc. Chem. Res.*, 11, (1978), 211.

²⁶⁰ a) P. Nielsen, W. Zhen, U. Henriksen, O. Buchardt, *Biochemistry*, 27, (1988), 67; b) M.V. Keck, S.J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, (1992), 3386.

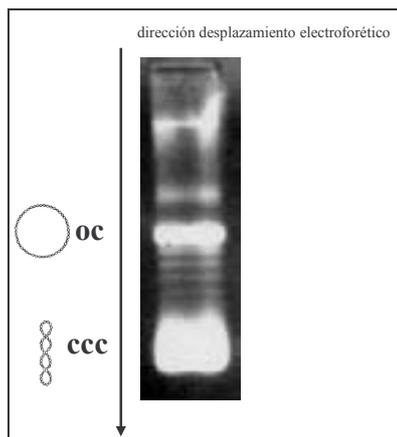


Figura 188. Electroforesis en gel de agarosa del plásmido pBR322 nativo.

La interacción del complejo metálico con el ADN plasmídico puede provocar tanto una disminución del superenrollamiento como la compactación de la forma OC. Como consecuencia de esto, se espera un cambio en la movilidad de las formas del ADN y, por lo tanto, es posible evaluar la existencia de modificaciones en su estructura terciaria provocadas por los complejos metálicos.²⁶¹

11.4.4. Microscopía de fuerzas atómicas (AFM)

La microscopía de fuerzas atómicas (Atomic Force Microscopy, AFM) es una técnica que utiliza un microscopio de alta resolución, denominado genéricamente microscopio de campo próximo. La “imagen topográfica” se obtiene a partir de la interacción de una punta (sonda) y la muestra, que se deposita normalmente sobre una lámina de mica. Se miden los desplazamientos que se ve obligada a realizar la sonda para mantener una fuerza constante. La poca separación que hay entre la muestra y la sonda permite medir una área de muestra muy pequeña.

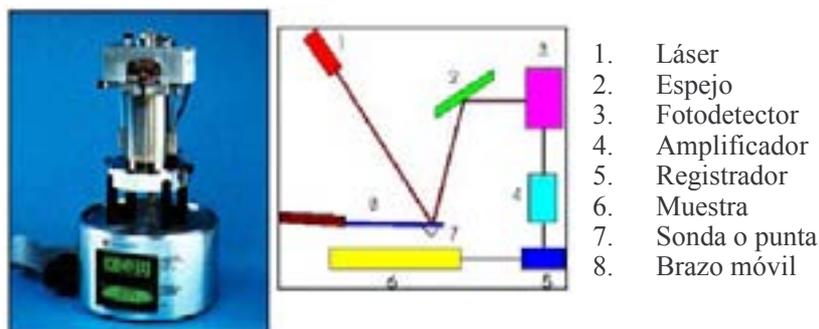


Figura 189. Fotografía de un microscopio de fuerzas atómicas (derecha) y esquema de los principales componentes (izquierda).

²⁶¹ a) B.E. Bowler, L.S. Holis, S.J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* 106, (1984), 6102; b) R.T. Espezo, J. Lebowitz, *Anal. Biochem.*, 72, (1976), 95; c) G.L. Cohen, W.R. Bauer, J.K. Barton, S.J. Lippard, *Science*, 203, (1979), 1014.

La microscopía de fuerzas atómicas ha sido esencial en el desarrollo de la nanotecnología, para la caracterización y desarrollo de muestras a dimensiones nanométricas. Se utiliza en el estudio tanto de diferentes materiales (metales, semiconductores, cerámicas, vidrio, membranas sintéticas i biológicas, polímeros, etc.) como de diferentes fenómenos (abrasión, corrosión, lubricación, etc.)

La técnica de AFM presenta diversos modos de operación, dependiendo de la muestra a analizar. El denominado “tapping mode” o contacto intermitente (TMAFM) mide la topografía de la muestra tocando intermitentemente su superficie evitando que las muestras sean arrastradas, lo que proporciona una expansión de la técnica hacia los sistemas biológicos ya que supera los problemas asociados a la fricción, la adhesión y las fuerzas electrostáticas de otros modos de AFM. Además, la TMAFM es muy potente para la investigación de estructuras biológicas ya que no deteriora la muestra, permite el estudio en una interfase líquido-sólido, revela el relieve topográfico real y la muestra puede visualizarse directamente. Los sistemas biológicos que se pueden analizar son, entre otros, cristales de aminoácidos, proteínas, ADN o ARN, cromosomas o membranas celulares.

En 1992 se publicó la primera imagen creíble de un plásmido circular, obtenida mediante AFM en aire.²²⁵ Se consiguió con el uso de metales divalentes, como el Mg^{2+} , de manera que se absorbieran en la superficie de la mica y pudiesen actuar de puente entre el soporte y los grupos fosfato del ADN, cargados negativamente a pH neutro, lo que ha potenciado su utilidad en estudios de interacción entre compuestos de coordinación y macromoléculas biológicas.

Estudios cristalográficos

Anexo I

Estudios cristalográficos

Procedimiento general¹:

Los cristales seleccionados para la difracción de monocristales se han montado en el extremo de una fibra de vidrio, en un difractor de cuatro círculos Enraf-Nonius CAD4, a 294(2)K, utilizando radiación Mo-K α monocromática ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Los parámetros de la celda unidad se han determinado partir de 25 reflexiones buscadas al azar y refinadas por el método de mínimos cuadrados. Las intensidades han sido recogidas utilizando $\omega/2\theta$ -scans. Las correcciones de polarización de Lorentz se realizaron mediante el entorno WinGX.² En los casos en que ha sido necesario, se lleva a cabo la corrección de absorción del cristal mediante los métodos DIFABS³ o PSI-scans (método semiempírico).⁴ Todas las estructuras se han resuelto por métodos directos, mediante los programas SHELXS-86,⁵ SHELXS-97,⁶ SIR2002⁷ o SIR2004⁸ y refinadas por el método de mínimos cuadrados sobre la matriz completa usando el programa SHELXL-97,⁹ también del entorno WinGX. Los átomos distintos de hidrógeno han sido refinados anisotrópicamente, mientras que los átomos de H se han introducido en posiciones calculadas y su vibración térmica isotrópica fijada a 1.2-1.5 veces la Uiso del átomo al cual está enlazado, exceptuando, en algunos casos, los correspondientes a lugares de protonación y los átomos con posibilidad de giro (como es el caso de las moléculas de agua o de los grupos OH) que han sido localizados en el mapa de Fourier. Las especificaciones concretas (aplicación de una corrección de absorción, programa utilizado para la resolución y resolución de los átomos de hidrógeno) se especifican en cada caso en concreto, a continuación.

¹ Estudios realizados por Prof. Elies Molins, Institut de Ciència de Materials de Barcelona (CSIC), Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona y por Miquel Barceló-Oliver, Universitat de les Illes Balears (UIB), Departament de Química, 07122 Palma de Mallorca.

² L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 32, (1999), 837.

³ N. Walker, D. Stuart, *Acta Crystallogr.*, A-39, (1983), 158.

⁴ A.C.T. North, D.C. Philips, F.S. Mathews, *Acta Crystallogr., Sect. A*, 39, (1983), 158.

⁵ G.M. Sheldrick, SHELXS86, *Program for the solution of crystal structures*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1986.

⁶ G.M. Sheldrick, SHELXS97, *Program for the solution of crystal structures*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.

⁷ M.C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, 36, (2003), 1103.

⁸ M.C. Burla, R. Caliendo, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, L. De Caro, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, 38, (2005), 381.

⁹ G.M. Sheldrick, SHELXL97, *Program for crystal structure analysis* (Release 97-2), University of Göttingen, Göttingen (Germany), 1997.

El software utilizado para generar las figuras y calcular las distancias y ángulos es el Mercury 1.4.2,¹⁰ que puede descargarse gratuitamente de la página del Cambridge Crystallographic Data Center (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/>). También se han utilizado otros programas, como ORTEP32, DSVisualizer 2.7, POV-Ray 3.6 y GSView4.7. En las representaciones ORTEP,¹¹ los elipsoides han sido representados al 50 % de probabilidad y los átomos de H como esferas de radio arbitrario.

I.1. Poli(2-pirimidil)poliazaalcanos (pyr_yC_x)

En las estructuras pyr₄C_{3.2.3} y [(H-pyr)₄C_{3.2.3}](NO₃) se ha llevado a cabo una corrección de absorción mediante el método DIFABS.³ Todas ellas, [(H-pyr)₂C₄](BF₄)₂, pyr₄C_{3.2.3} y [(H-pyr)₄C_{3.2.3}](NO₃), se han resuelto utilizando el programa SIR2004⁸ y refinadas por el método de mínimos cuadrados sobre la matriz completa usando el programa SHELXL-97⁹, también del entorno WinGX. En [(H-pyr)₂C₄](BF₄)₂ y pyr₄C_{3.2.3} los átomos de hidrógeno se han localizado en el mapa de Fourier y refinados isotrópicamente, mientras que en [(H-pyr)₄C_{3.2.3}](NO₃) los átomos de H se introducen en posiciones calculadas y su vibración térmica isotrópica fijada a 1.2-1.5 veces la Uiso del átomo al cual esta enlazado. En [(H-pyr)₂C₄](BF₄)₂ el anión tetrafluoroborato presenta desorden rotacional, por lo que se divide en dos posiciones complementarias, del 80% y 20% de ocupación respectivamente. En la siguiente tabla, se muestra un resumen de los parámetros cristalográficos obtenidos:

¹⁰ C.F. Macrae, P.R. Edginton, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.*, 39, (2006), 453.

¹¹ L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 30, (1997) 565.

	[(H-pyr) ₂ C ₄](BF ₄) ₂	pyr ₂ C _{3.2.3}	[(H-pyr) ₄ C _{3.2.3}](NO ₃) ₄
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₁₈ B ₂ F ₈ N ₆	C ₂₄ H ₃₀ N ₁₂	C ₂₄ H ₃₄ N ₁₆ O ₁₂
Peso Molecular	419,94	486,60	738,67
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1	P-1
Parámetros de celda unidad	a = 5,4012(12) Å b = 7,4263(16) Å c = 11,6010(10) Å α = 82,876(11)° β = 83,619(12)° γ = 75,55(2)°	a = 10,101(5) Å b = 10,6020(14) Å c = 12,698(3) Å α = 93,639(19)° β = 110,5(3)° γ = 99,759(19)°	a = 5,222(4) Å b = 11,079(6) Å c = 13,943(5) Å α = 94,47(4)° β = 97,36(6)° γ = 91,11(8)°
Densidad (calculada) (Mg m ⁻³)	1,565	1,299	1,539
Z	1	2	1
μ (mm ⁻¹)	0,155	0,085	0,126
Tamaño cristal (mm ³)	0,35 x 0,29 x 0,23	0,46 x 0,34 x 0,31	0,42 x 0,21 x 0,12
rango θ (°)	1,78 a 29,97°	1,73 a 24,97°	2,46 a 24,66°
Rango de índices de Miller	-7 ≤ h ≤ 7 -10 ≤ k ≤ 10 0 ≤ l ≤ 16	-11 ≤ h ≤ 11 -12 ≤ k ≤ 12 0 ≤ l ≤ 15	-6 ≤ h ≤ 6 -12 ≤ k ≤ 12 0 ≤ l ≤ 16
Reflexiones adquiridas	2723	4348	2619
Reflexiones independientes (R _{int})	2601 [R(int) = 0,0177]	4348	2619
Datos/restricciones/parámetros	2601 / 0 / 200	4348 / 0 / 445	2619 / 0 / 235
Indice R final[>2σ(I)]	R1 = 0,0524	R1 = 0,0483	R1 = 0,0592
Indice R (todos los datos)	wR2 = 0,1649	wR2 = 0,1135	wR2 = 0,1372
	R1 = 0,0483	R1 = 0,1060	R1 = 0,2297
	wR2 = 0,1135	wR2 = 0,1286	wR2 = 0,1627
	1,126	0,995	0,92
GoF a F ²	0,289 y -0,294	0,136 y -0,133	0,26 y -0,242
Mayor pico y pozo de diferencia (eÅ ⁻³)			

I.2. Complejos de Ag(I) con poli(2-pirimidil)poliazaalcanos

En los complejos $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)][\text{BF}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$, $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_5)][\text{BF}_4]\cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$ y $[\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{BF}_4)]_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se ha llevado a cabo la corrección de la absorción del cristal mediante el método PSI-scans⁴, mientras que para el resto de compuestos de Ag(I) se emplea DIFABS.³ Todas las estructuras han sido resueltas por métodos directos, mediante los programas SHELXS-86⁵ (para $[\text{Ag}(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{BF}_4)]_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$), SHELXS-97⁶ (para $[\text{Ag}_2(\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3})(\text{NO}_3)_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_2)][\text{BF}_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$, $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)][\text{BF}_4]\}_n$ y $\{[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_5)][\text{BF}_4]\cdot \text{H}_2\text{O}\}_n$), SIR2002⁷ para $[\text{Ag}_3(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{NO}_3)_3]_2$ y SIR2004⁸ (para $\{[\text{Ag}(\text{H-pyr}_4\text{C}_{3.2.3})][\text{BF}_4]_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}\}_n$ y $[\text{Ag}(\text{pyr}_2\text{C}_3)(\text{OTs})]_2$).

	$[\text{Ag}_3(\text{pyr}_3\text{C}_{2.2})(\text{NO}_3)_3]_2$	$[\text{Ag}_2(\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3})(\text{NO}_3)_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}]_2$
Fórmula empírica	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Ag}_3\text{N}_{12}\text{O}_9$	$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{Ag}_2\text{N}_{14}\text{O}_9$
Peso Molecular	847.04	880.40
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1
Parámetros de celda unidad	a = 7.310(4) Å b = 10.068(7) Å c = 17.074(13) Å $\alpha = 101.53(6)^\circ$ $\beta = 96.20(5)^\circ$ $\gamma = 104.51(6)^\circ$	a = 10.387(2) Å b = 13.455(3) Å c = 13.4975(19) Å $\alpha = 60.296(18)^\circ$ $\beta = 84.859(15)^\circ$ $\gamma = 87.18(2)^\circ$
V (Å ³)	1175.3(14)	1631.9(5)
Densidad (calculada) (Mg m ⁻³)	2.394	1.792
Z	2	2
μ (mm ⁻¹)	2.553	1.273
Tamaño cristal (mm ³)	0.53 x 0.41 x 0.18	0.28 x 0.15 x 0.11
rango θ (°)	1.23 a 24.98°	1.74 a 24.97°
Rango de índices de Miller	-8 ≤ h ≤ 8 -11 ≤ k ≤ 11 0 ≤ l ≤ 20	-12 ≤ h ≤ 12 -13 ≤ k ≤ 15 0 ≤ l ≤ 16
Reflexiones adquiridas	4280	5990
Reflexiones independientes (R _{int})	4127 [R(int) = 0.0429]	5720 [R(int) = 0.0273]
Datos/restricciones/parametros	4127 / 0 / 361	5720 / 18 / 461
Indice R final[I > 2σ(I)]	R1 = 0.0490; wR2 = 0.1312	R1 = 0.0409; wR2 = 0.0894
Indice R (todos los datos)	R1 = 0.0524; wR2 = 0.1344	R1 = 0.0861; wR2 = 0.1029
GoF a F ²	1.086	1.019
Mayor pico y pozo de diferencia (eÅ ⁻³)	1.436 y -1.610	0.663 y -0.673

	{[Ag(py ₂ C ₃)][BF ₄ ·2H ₂ O]} _n	{[Ag(py ₂ C ₃)][BF ₄]} _n	{[Ag(py ₂ C ₃)][BF ₄ ·H ₂ O]} _n
Fórmula empírica	C ₁₀ H ₁₆ AgBF ₄ N ₆ O ₂	C ₁₁ H ₁₄ AgBF ₄ N ₆	C ₁₃ H ₂₀ AgBF ₄ N ₆ O
Peso Molecular	446.97	424.96	471.03
Sistema cristalino	Monoclinico	Monoclinico	Triclinico
Grupo espacial	C 1 2/c 1	P 21/c	P -1
Parámetros de celda unidad	a = 6.9372(18) Å b = 15.504(3) Å c = 14.805(4) Å α = 90° β = 92.88(3)° γ = 90°	a = 4.798(6) Å b = 13.756(2) Å c = 22.487(3) Å α = 90° β = 93.377(11)° γ = 90°	a = 9.3576(7) Å b = 9.8139(10) Å c = 11.6602(11) Å α = 109.174(10)° β = 103.591(7)° γ = 109.752(7)°
Densidad (calculada) (Mg m ⁻³)	1.590.3(7)	1.481.6(19)	876.84(18)
V (Å ³)	1.867	1.905	1.784
Z	4	4	2
Tamaño cristal (mm ³)	0.39 x 0.28 x 0.15	0.47 x 0.28 x 0.27	0.43 x 0.21 x 0.17
rango θ (°)	2.63 a 30.41°	1.74 a 24.97°	2.39 a 34.23°
Rango de índices de Miller	-9 ≤ h ≤ 9 -21 ≤ k ≤ 9 -21 ≤ l ≤ 21	-5 ≤ h ≤ 5 0 ≤ k ≤ 16 0 ≤ l ≤ 26	-14 ≤ h ≤ 13 0 ≤ k ≤ 15 -18 ≤ l ≤ 17
Reflexiones adquiridas	5002	2674	7623
Reflexiones independientes (R _{int})	2408 [R(int) = 0.0278]	2607 [R(int) = 0.0251]	7272 [R(int) = 0.0185]
Datos/restricciones/parámetros	2408 / 24 / 131	2607 / 0 / 208	7272 / 3 / 242
Índice R final[I > 2σ(I)]	R1 = 0.0449; wR2 = 0.1281	R1 = 0.0392; wR2 = 0.0983	R1 = 0.0414; wR2 = 0.1178
Índice R (all data)	R1 = 0.0664; wR2 = 0.1422	R1 = 0.0551; wR2 = 0.111	R1 = 0.0861; wR2 = 0.1348
GoF a F ²	1.066	1.093	1.046
Mayor pico y pozo de diferencia (eÅ ⁻³)	0.693 y -0.969	0.82 y -1.082	1.520 y -0.595

	[Ag(py ₃ C _{2.2})(BF ₄) ₂ ·2H ₂ O]	{[Ag(H-pyr ₄ C _{3.2..3})]BF ₄ ·2H ₂ O} _n
Fórmula empírica	C ₃₂ H ₄₆ Ag ₂ B ₂ F ₈ N ₁₈ O ₄	C ₂₄ H ₃₅ AgB ₂ F ₈ N ₁₂ O ₂
Peso Molecular	1136.23	805.13
Sistema cristalino	Triclinico	Monoclinico
Grupo espacial	P -1	P2/c
Parámetros de celda unidad	a = 10.874(5) Å b = 11.150(5) Å c = 11.580(5) Å α = 114.629(5)° β = 61.655(5)° γ = 108.686(5)°	a = 9.316(13) Å b = 12.542(5) Å c = 14.154(8) Å α = 90° β = 90.53(4)° γ = 90°
Densidad (calculada) (Mg m ⁻³)	1.700	1.617
Z	1	4
μ(mm ⁻¹)	0.975	0.699
Tamaño cristal (mm ³)	0.43 x 0.35 x 0.34	0.47 x 0.42 x 0.39
rango θ (°)	2.73 a 34.22°	1.62 a 24.95°
Rango de índices de Miller	-16 ≤ h ≤ 17 -17 ≤ k ≤ 0 -16 ≤ l ≤ 18	-10 ≤ h ≤ 11 0 ≤ k ≤ 14 0 ≤ l ≤ 16
Reflexiones adquiridas	9603	2897
Reflexiones independientes (R _{int})	9213 [R(int) = 0.0146]	2897
Datos/restricciones/parámetros	9213 / 6 / 314	2897 / 335 / 269
Índice R final [I ≥ 2σ(I)]	R1 = 0.0540; wR2 = 0.1568	R1 = 0.0423; wR2 = 0.1214
Índice R (todos los datos)	R1 = 0.0908; wR2 = 0.1775	R1 = 0.0509; wR2 = 0.1259
GoF a F ²	1.045	1.04
Mayor pico y pozo de diferencia (eÅ ⁻³)	1.561 y -1.508	0.558 y -0.394

	[Ag(pyrr ₂ C ₃ (OTs))] ₂	[Ag(pyrr ₂ C ₃ (OOCH ₃))] ₂
Fórmula empírica	C ₃₆ H ₄₂ Ag ₂ N ₁₂ O ₆ S ₂	C ₂₆ H ₃₄ Ag ₂ N ₁₂ O ₄
Peso Molecular	1018.68	794.39
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P 21/n	P -1
Parámetros de celda unidad	a = 12.611(2) Å b = 11.643(2) Å c = 14.3923(19) Å α = 90° β = 112.081(13)° γ = 90°	a = 12.611(2) Å b = 11.643(2) Å c = 14.3923(19) Å α = 90.013(14)° β = 112.081(13)° γ = 90.011(17)°
V (Å ³)	1958.2(6)	764.1(3)
Densidad (calculada) (Mg m ⁻³)	1.728	1.726
Z	2	1
Tamaño cristal (mm ³)	0.45 x 0.32 x 0.25	0.46 x 0.15 x 0.11
μ (mm ⁻¹)	1.17	1.336
Rango de índices	1.84 a 24.97° -14 ≤ h ≤ 13 0 ≤ k ≤ 13 0 ≤ l ≤ 17	1.64 a 25.97° -6 ≤ h ≤ 6 -15 ≤ k ≤ 15 0 ≤ l ≤ 15
Rango de Miller	0 ≤ l ≤ 17	0 ≤ l ≤ 15
Reflexiones adquiridas	3427	2988
Reflexiones independientes (R _{int})	3427	2988
Datos/restricciones/parámetros	3427 / 0 / 263	2988 / 0 / 200
Indice R final[>2σ(I)]	R1 = 0.0284; wR2 = 0.0752	R1 = 0.0368; wR2 = 0.0858
Indice R (all data)	R1 = 0.0352; wR2 = 0.0776	R1 = 0.0489; wR2 = 0.0898
Gof a F ²	1.058	1.033
Mayor pico y pozo de diferencia (eÅ ⁻³)	0.41 y -0.52	0.407 y -0.433

I.3. Adeninas N⁶-sustituidas:

Clorhidrato de N⁶-propiladeninio

La corrección de absorción del cristal se lleva a cabo mediante el método DIFABS,³ la estructura cristalina resuelta con el programa SIR2004⁸ y refinada por el método de mínimos cuadrados sobre la matriz completa usando el programa SHELXL-97,⁹ del entorno WinGX.

[(H-Ade)C₃]Cl H₂O	
Fórmula empírica	C ₈ H ₁₄ ClN ₅ O
Peso Molecular	231.69
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P -1
Parámetros de celda unidad	a = 7.464(3) Å b = 8.206(4) Å c = 9.349(4) Å α = 100.81(4)° β = 92.80(3)° γ = 101.21(5)°
V (Å ³)	549.6(4)
Densidad (calculada) (Mg m ⁻³)	1.4
Z	2
μ(mm ⁻¹)	0.331
Tamaño cristal (mm ³)	0.41 x 0.39 x 0.34
rango θ (°)	1.84 a 24.97°
Rango de índices de Miller	-9 ≤ h ≤ 9 -10 ≤ k ≤ 9 0 ≤ l ≤ 11
Reflexiones adquiridas	2147
Reflexiones independientes (R _{int})	2147
Datos/restricciones/parámetros	2147 / 0 / 153
Indice R final[I > 2σ(I)]	R1 = 0.033; wR2 = 0.0925
Indice R (all data)	R1 = 0.0382; wR2 = 0.0954
GoF a F ²	1.042
Mayor pico y pozo de diferencia (eÅ ⁻³)	0.239 y -0.227

I.4. Complejos de Ru(III) con adeninas N⁶-sustituidas

En todos los complejos se ha llevado a cabo una corrección de absorción mediante el método DIFABS,³ resueltos por el método directo SIR2004⁸ y refinados por el método de mínimos cuadrados sobre la matriz completa usando el programa SHELXL-97⁹ también del entorno WinGX. Los átomos distintos de H han sido refinados anisotrópicamente, mientras que los átomos de H han sido introducidos en posiciones calculadas y su vibración térmica isotrópica fijada a 1.2-1.5 veces la Uiso del átomo al cual está enlazado, exceptuando los átomos de H de protonación [H(3)], que se localizan en el mapa de Fourier y se refinan isotrópicamente en [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)C₅], [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)C₆] y [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)diC₄].¹² En todos los complejos excepto [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)cicloC₅]]·0.5EtOH, la molécula de DMSO presenta desorden rotacional, por lo que se a sumen dos posiciones con ocupaciones complementarias (60% y 40% respectivamente , a excepción de [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)C₅]] donde la ocupación es del 50 %). Asimismo, la cadena alifática se desdobra es dos posiciones en [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)C₅]] (ocupación del 60 y 40%), y en cuatro para [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)C₆]] (dos posiciones al 30% de ocupación y dos al 20%). A los complejos [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)cicloC₅]]·0.5EtOH y [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)cicloC₆]] 0.5EtOH, se les asignó inicialmente el grupo espacial P b c n, aunque finalmente se disminuye la simetría a P 2₁ c n al desaparecer el desorden y poder localizar la molécula de disolvente. Este cambio implica la presencia de dos moléculas por unidad asimétrica en la estructura cristalina. En las siguientes tablas, se muestra un resumen de los parámetros cristalográficos obtenidos:

¹² En los dos complejos restantes, [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)cicloC₅]]·0.5EtOH y [RuCl₄(DMSO)(H-Ade)cicloC₆]] 0.5EtOH, las posición de H(3), así como los átomos de hidrógeno correspondientes a las moléculas de EtOH presentes, han sido han sido introducidas en posiciones calculadas.

	[RuCl ₄ (DM \overline{S} O)](H-Ade)C ₅]	[RuCl ₄ (DM \overline{S} O)](H-Ade)C ₆]	[RuCl ₄ (DM \overline{S} O)](H-Ade)C ₅]·0.5EtOH
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₂₂ Cl ₄ N ₅ ORuS	C ₁₃ H ₂₄ Cl ₄ N ₅ ORuS	C ₂₆ H ₄₆ Cl ₈ N ₁₀ O ₃ Ru ₂ S ₂
Peso Molecular	527.28	541.30	1096.59
Sistema cristalino	Ortorombico	Ortorombico	Ortorombico
Grupo espacial	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 ₁ c n
Parámetros de celda unidad	a = 7.6917(15) Å b = 13.101(3) Å c = 20.008(5) Å $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	a = 7.826(3) Å b = 13.311(4) Å c = 20.350(7) Å $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$	a = 7.819(2) Å b = 13.723(2) Å c = 24.150(4) Å $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
V (Å ³)	2016.2(8)	2119.9(13)	4248.4(11)
Densidad (calculada) (Mg m ⁻³)	1.737	1.696	1.714
Z	4	4	4
coeficiente absorción μ (mm ⁻¹)	1.422	1.355	1.355
Tamaño cristal (mm ³)	0.37 x 0.28 x 0.12	0.45 x 0.06 x 0.03	0.24 x 0.21 x 0.03
rango θ (°)	1.86 a 24.99	1.83 a 24.98	1.69 a 25.07
Rango de índices de Miller	-9 ≤ h ≤ 9 0 ≤ k ≤ 15 0 ≤ l ≤ 23	-9 ≤ h ≤ 9 0 ≤ k ≤ 15 0 ≤ l ≤ 24	0 ≤ h ≤ 15 0 ≤ k ≤ 16 0 ≤ l ≤ 28
Reflexiones adquiridas	3522	3704	3838
Reflexiones independientes (R _{int})	3522	3704	3838
Datos/restricciones/parámetros	3522 / 393 / 290	3704 / 553 / 400	3838 / 519 / 485
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0729; wR2 = 0.1124	R1 = 0.0764; wR2 = 0.1108	R1 = 0.0705; wR2 = 0.1465
Índice R (all data)	R1 = 0.215; wR2 = 0.1415	R1 = 0.223; wR2 = 0.1398	R1 = 0.182; wR2 = 0.1754
GoF a F ²	0.828	0.896	0.935
Mayor pico y pozo de diferencia (eÅ ⁻³)	0.54 y -0.577	0.471 y -0.673	0.679 y -0.82

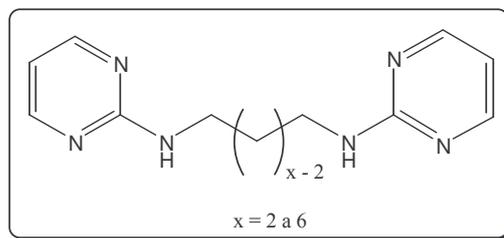
	[RuCl ₄ (DMSO)](H-Adel)Cl _{0.5} EtOH	[RuCl ₄ (DMSO)](H-Adel)Cl ₁
Formula empírica	C ₁₄ H ₂₅ Cl ₄ N ₅ O _{1.50} RuS	C ₁₅ H ₂₈ Cl ₄ N ₅ ORuS
Peso Molecular	562.32	569.36
Sistema cristalino	Ortorhombico	Monoclinico
Grupo espacial	P 2 ₁ c n	P 2 ₁ /c
Parámetros de celda unidad	a = 12.846(2) Å b = 13.741(4) Å c = 25.415(6) Å α = β = γ = 90°	a = 13.105(3) Å b = 12.979(3) Å c = 14.771(3) Å α = γ = 90° ≠ β = 13.97(7)°
V (Å ³)	4486(2)	2295.7(10)
Densidad (calculada) (Mg m ⁻³)	1.665	1.647
Z	8	4
coeficiente absorción μ(mm ⁻¹)	1.285	1.255
Tamaño cristal (mm ³)	0.21 x 0.15 x 0.08	0.27 x 0.15 x 0.15
rango θ (°)	1.6 a 24.97	1.27 a 26.96
Rango de índices de Miller	0 ≤ h ≤ 15 0 ≤ k ≤ 16 0 ≤ l ≤ 30	-16 ≤ h ≤ 15 0 ≤ k ≤ 16 0 ≤ l ≤ 18
Reflexiones adquiridas	4047	5008
Reflexiones independientes (R _{int})	4047	5008
Datos/restricciones/parametros	4047 / 699 / 629	5008 / 81 / 281
Indice R final[>2σ(I)]	R1 = 0.0724; wR2 = 0.1696	R1 = 0.0589; wR2 = 0.1387
Indice R (all data)	R1 = 0.1793; wR2 = 0.2135	R1 = 0.1054; wR2 = 0.1553
GoF a F ²	0.94	1.003
Mayor pico y pozo de diferencia (eÅ ⁻³)	1.022 y -0.987	0.772 y -0.576

	$[\text{CuCl}_2](\text{H-Ado})\text{Cu}_3\text{I}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{CuCl}_2](\text{H-Ado})\text{Cu}_3\text{I}_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$[\text{CuCl}_2](\text{H-Ado})\text{Cu}_3\text{I}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Fórmula empírica	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cu}_6\text{Cu}_2\text{N}_{10}\text{O}_2$	$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Cu}_6\text{Cu}_2\text{N}_{10}\text{O}_3$	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cu}_6\text{Cu}_2\text{N}_{10}\text{O}_2$
Peso Molecular	732.26	778.33	760.32
Sistema cristallino	Triclinico	Triclinico	Monoclinico
Grupo espacial	P -1	P -1	P 21/c
Parámetros de celda unidad	a = 9.529(2) (Å) b = 11.482(3) (Å) c = 14.226(4) (Å) $\alpha = 67.80(2)^\circ$ $\beta = 75.17(2)^\circ$ $\gamma = 88.03(2)^\circ$ 1389.7(6)	a = 9.508(3) (Å) b = 13.341(4) (Å) c = 14.067(3) (Å) $\alpha = 66.62(3)^\circ$ $\beta = 73.68(2)^\circ$ $\gamma = 81.53(2)^\circ$ 1570.5(8)	a = 9.521(3) (Å) b = 23.356(8) (Å) c = 13.621(9) (Å) $\alpha = \gamma = 90^\circ$ $\beta = 99.35(4)^\circ$ 2989(2)
Densidad (calculada) (Mg m^{-3})	Z 2 1.75	Z 2 1.646	Z 4 1.690
coeficiente absorción μ (mm^{-1})	2.143	1.904	1.996
Tamaño cristal (mm^3)	0.30 x 0.03 x 0.03	0.32 x 0.24 x 0.17	0.46 x 0.28 x 0.13
rango θ ($^\circ$)	1.6 a 24.97°	1.63 a 24.97°	2.17 a 28.45°
Rango de índices de Miller	-10 $\leq h \leq 11$ -12 $\leq k \leq 13$ 0 $\leq l \leq 16$	-10 $\leq h \leq 11$ -14 $\leq k \leq 15$ 0 $\leq l \leq 16$	-12 $\leq h \leq 12$ -31 $\leq k \leq 0$ 0 $\leq l \leq 18$
Reflexiones adquiridas	4872	5520	7507
Reflexiones independientes (R_{int})	4872	5520	7507
Datos/restricciones/parametros	4872 / 377 / 343	5520 / 612 / 506	7507 / 6 / 360
Indice R final [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0892; wR2 = 0.1475	R1 = 0.0722; wR2 = 0.1362	R1 = 0.0489; wR2 = 0.1099
Indice R (all data)	R1 = 0.2496; wR2 = 0.1844	R1 = 0.1714; wR2 = 0.1636	R1 = 0.2125; wR2 = 0.1319
GoF a F^2	0.897	0.943	0.892
Mayor pico y pozo de diferencia ($\text{e}\text{Å}^{-3}$)	1.031 y -0.721	0.428 y -0.534	0.91 y -0.7

Espectros IR e UV-Vis

Anexo **II**

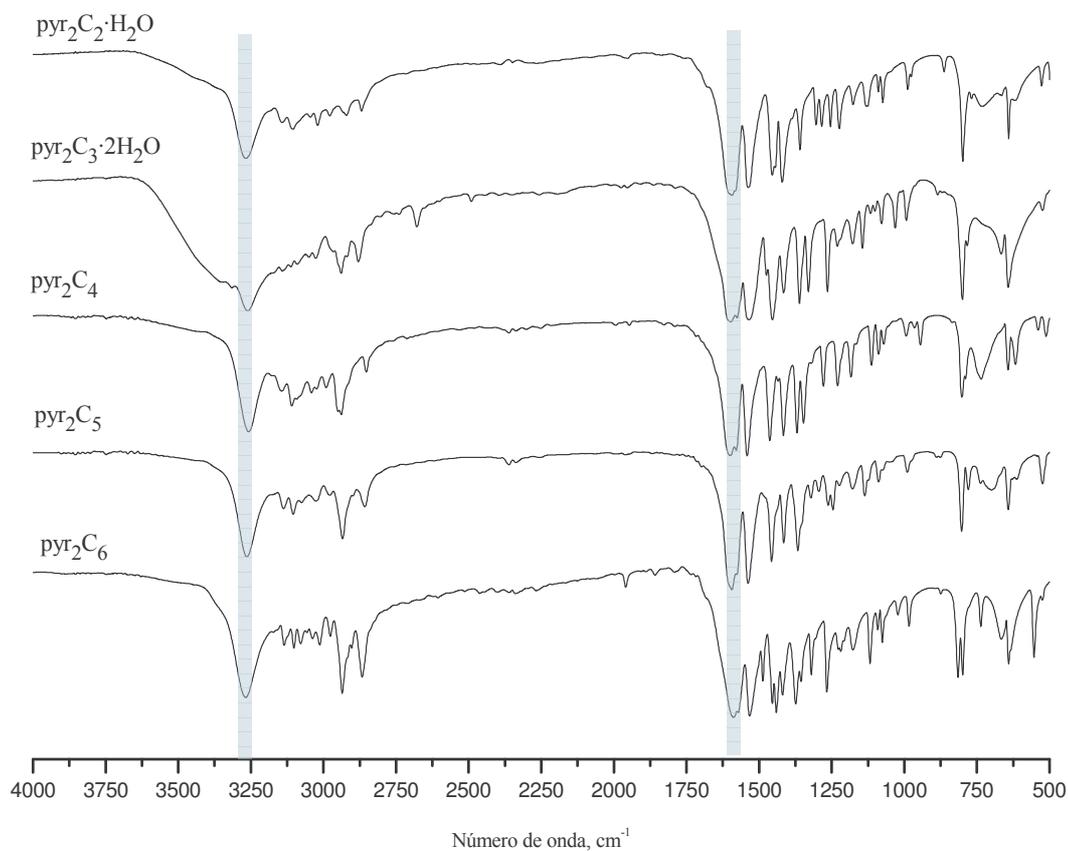
Espectros infrarrojos de N,N' -bis(2-pirimidil)-poliazaalcanos o pyr_2C_x)



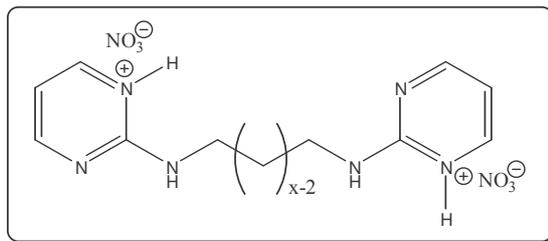
II.1. Fórmula general para los ligandos pyr_2C_x preparados.

II.2. Principales bandas asignables de los espectros infrarrojos de los ligandos pyr_2C_x .

pyr_2C_x	IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)
pyr_2C_2	3267s [v(NH)], 1593vs [v(ring) + δ (NH)]
pyr_2C_3	3261s [v(NH)], 1597vs, 1576sh [v(ring) + δ (NH)]
pyr_2C_4	3257s [v(NH)], 1599vs, 1579sh [v(ring) + δ (NH)]
pyr_2C_5	3264s [v(NH)], 1594vs, 1575sh [v(ring) + δ (NH)]
pyr_2C_6	3268s [v(NH)], 1588vs [v(ring) + δ (NH)]



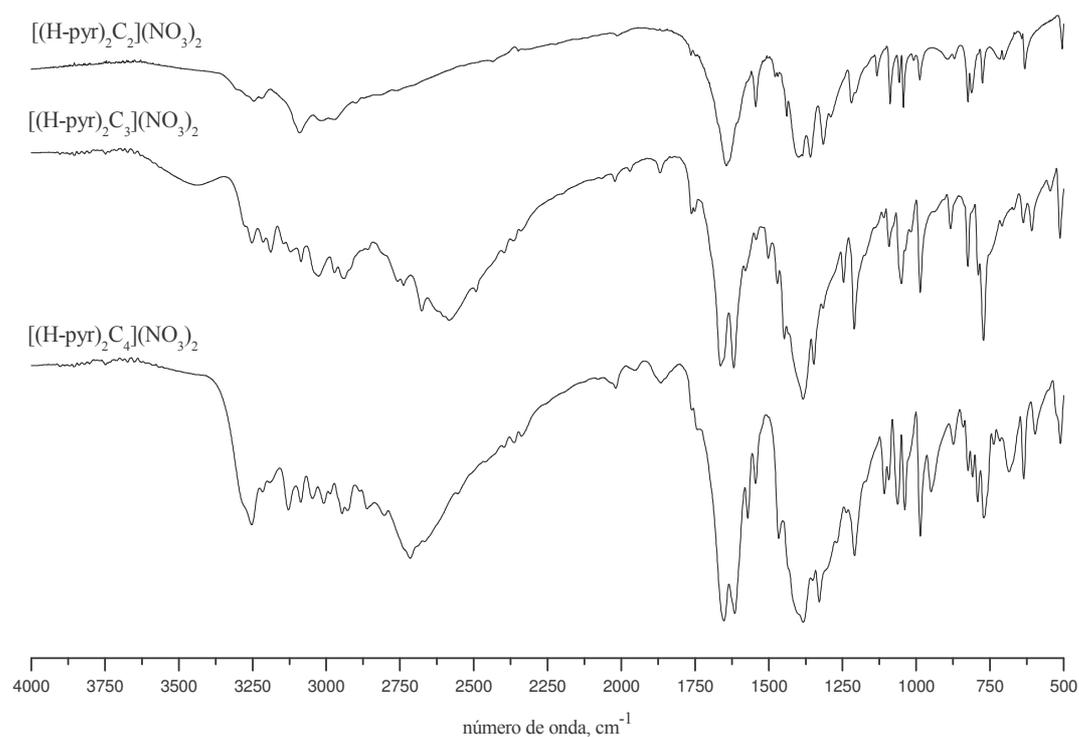
II.3. Superposición de los espectros IR de N,N' -bis(2-pirimidil)-poliazaalcanos



II.4. Fórmula general de los ligandos N,N'-bis(2-pirimidil)-poliazaalcanos protonados: $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_x](\text{NO}_3)_2$

II.5. Principales bandas asignables de los espectros infrarrojos de los ligandos $[(\text{H-pyr})_2\text{C}_x](\text{NO}_3)_2$.¹

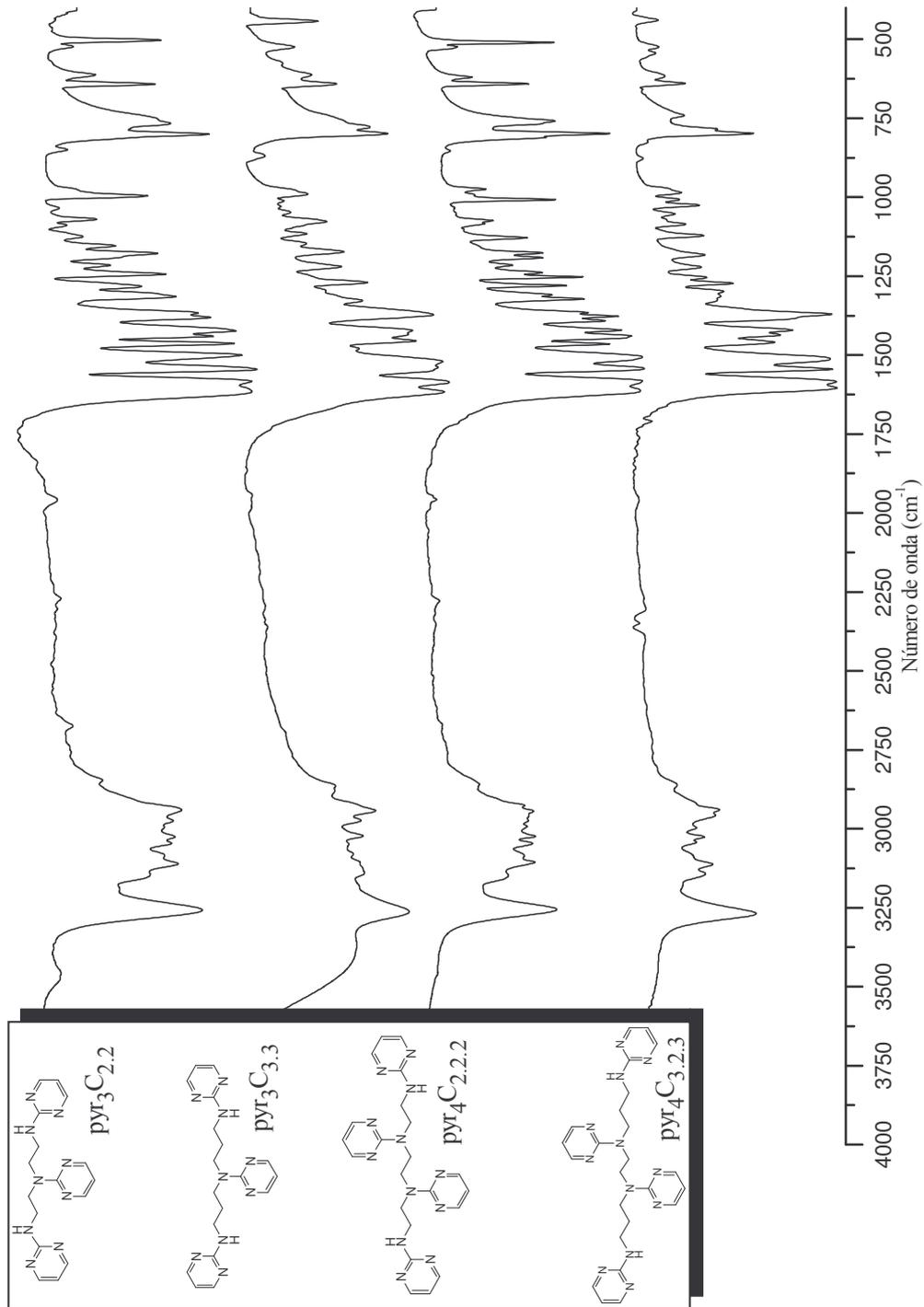
$[(\text{H-pyr})_2\text{C}_x](\text{NO}_3)_2$	IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$)
$[(\text{H-pyr})_2\text{C}_2](\text{NO}_3)_2$	3292m [v(NH)], 1638vs [v(ring) + δ (NH)]
$[(\text{H-pyr})_2\text{C}_3](\text{NO}_3)_2$	3252m [v(NH)], 1663vs, 1619s [v(ring) + δ (NH)]
$[(\text{H-pyr})_2\text{C}_4](\text{NO}_3)_2$	3253m [v(NH)], 1652vs, 1615vs [v(ring) + δ (NH)]



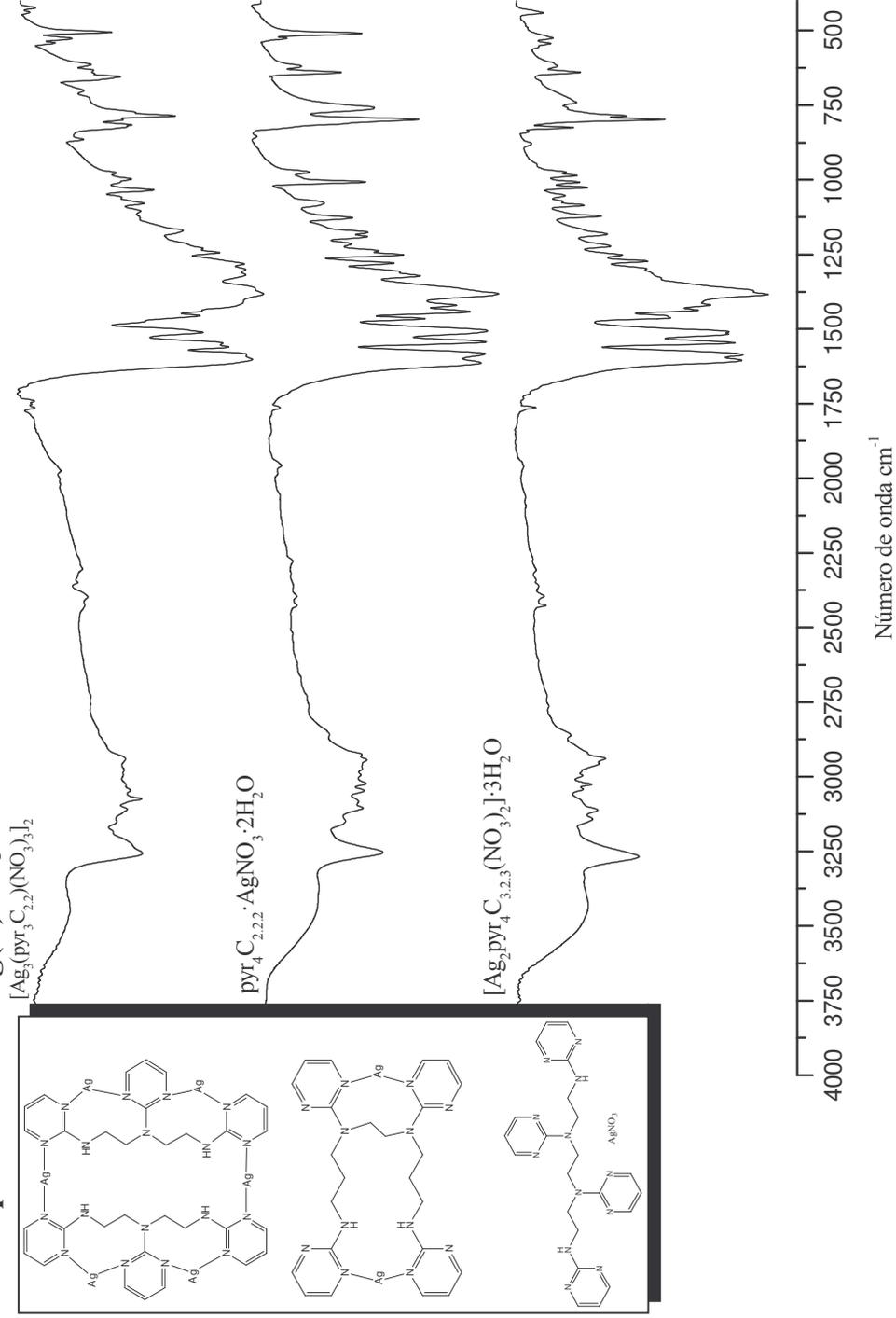
II.6. Superposición de los espectros IR de ligandos N,N'-bis(2-pirimidil)-poliazaalcanos protonados.

¹ No se han preparado nitratos correspondientes a pyr_2C_5 y pyr_2C_6 .

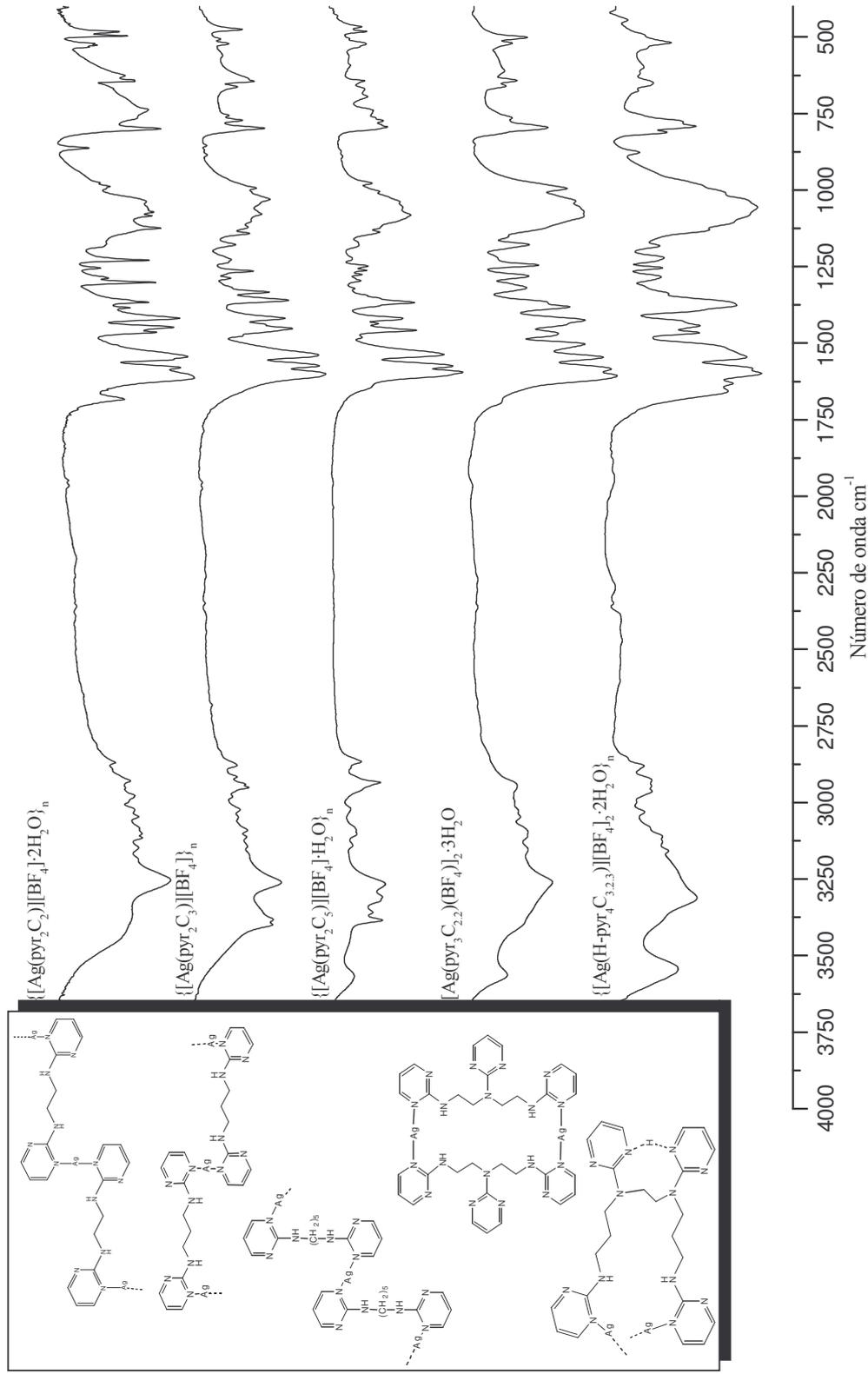
II.7. Espectros IR de poli(2-pirimidil)-poliazacaalcanos (pyr_yC_x)



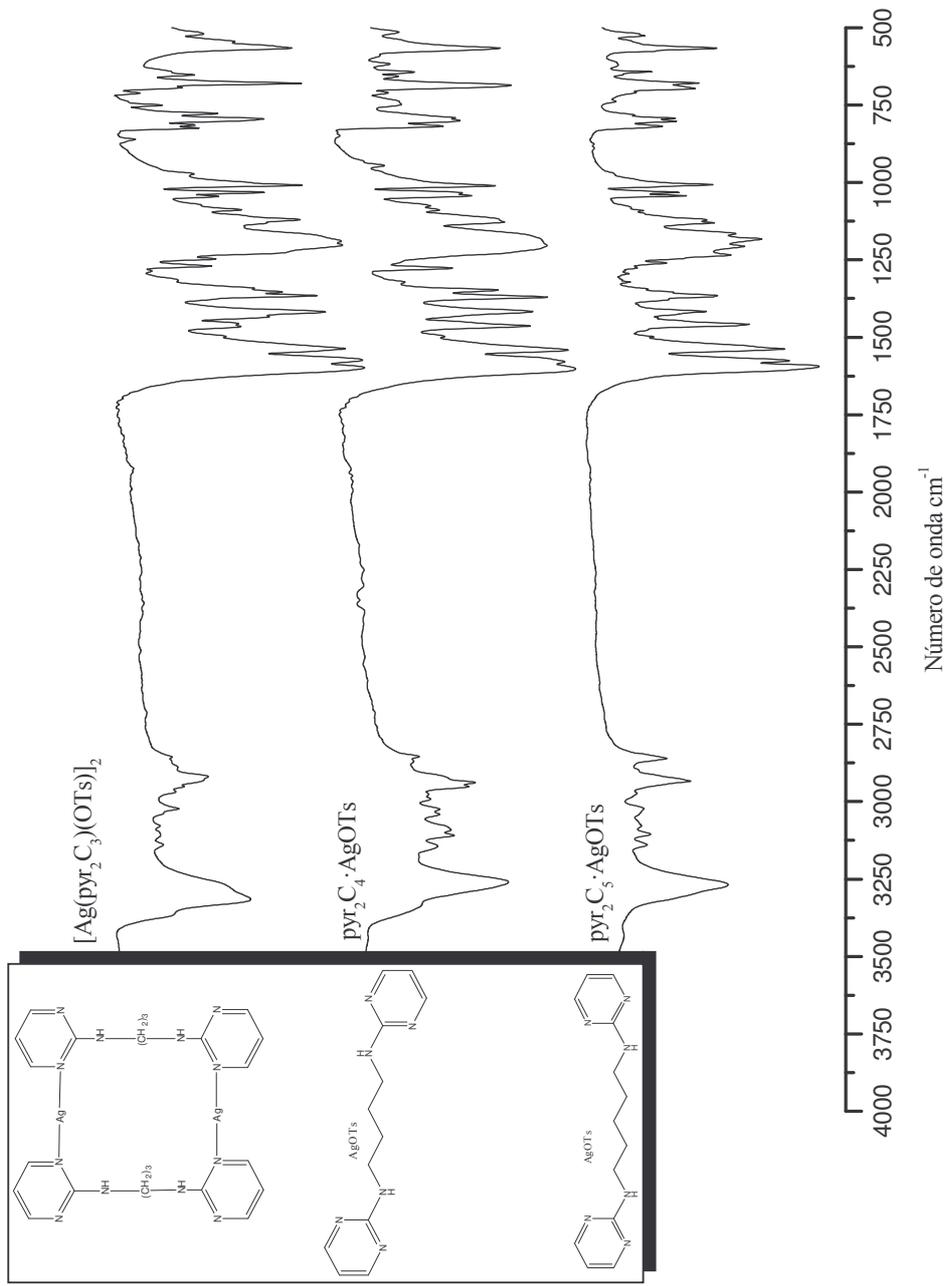
II.8. Espectros IR de Ag(L)NO₃



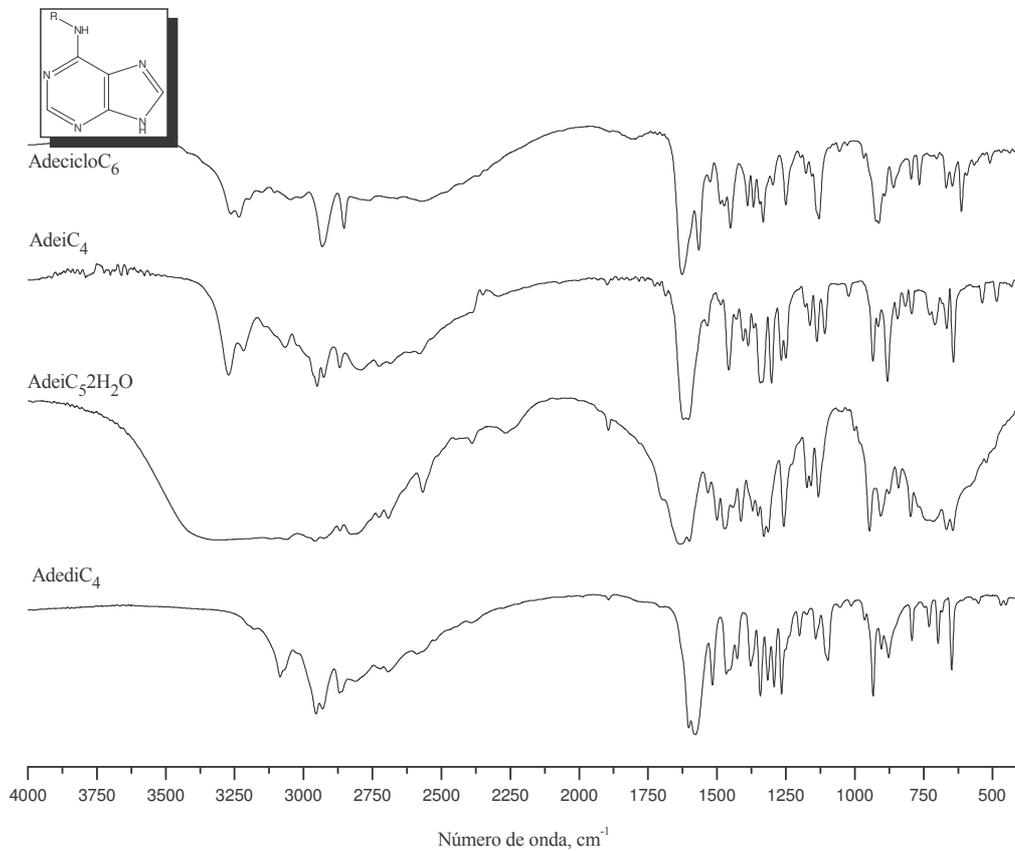
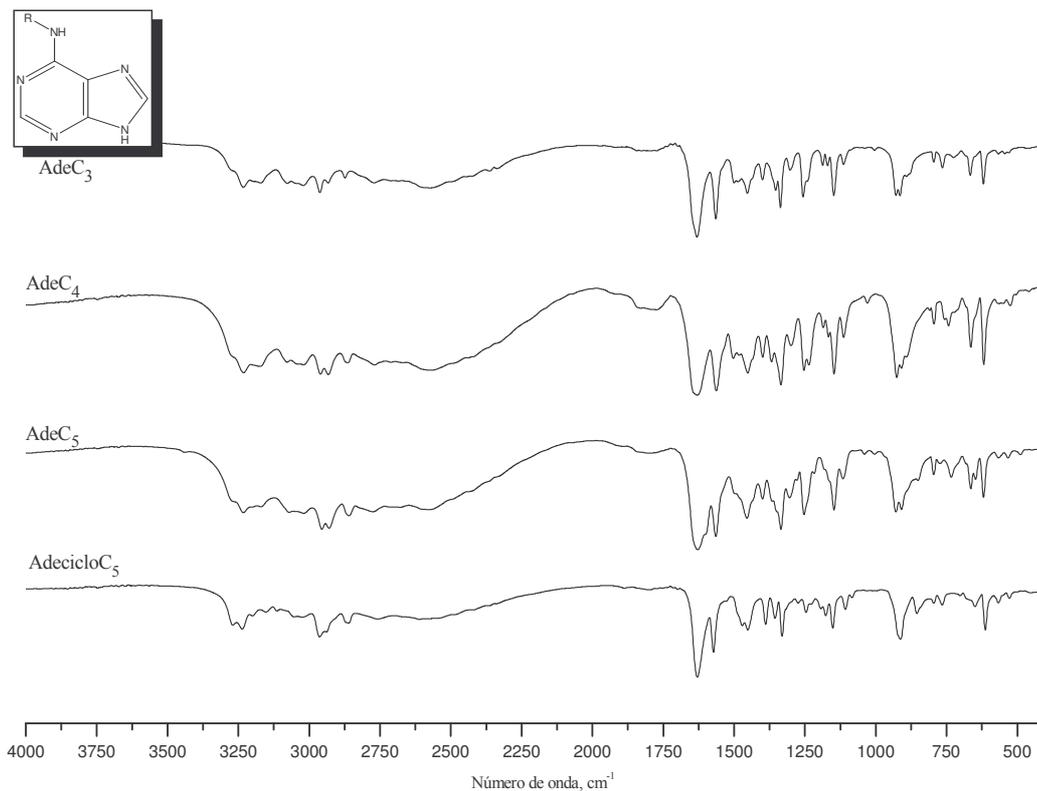
II.9. Espectros IR de Ag(L)BF₄



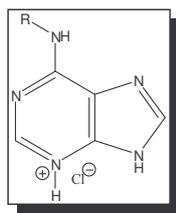
II.10. Espectros IR de Ag(L)(OTs)



II.11. Espectros IR de Adeninas N⁶-sustituidas



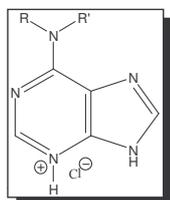
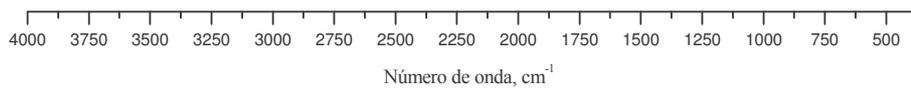
Anexo II: espectros IR e UV-Vis



[(H-Ade)₃]Cl

[(H-Ade)₄]Cl

[(H-Ade)₅]Cl

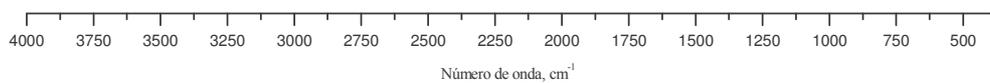


[(H-Ade)cicloC₅]Cl

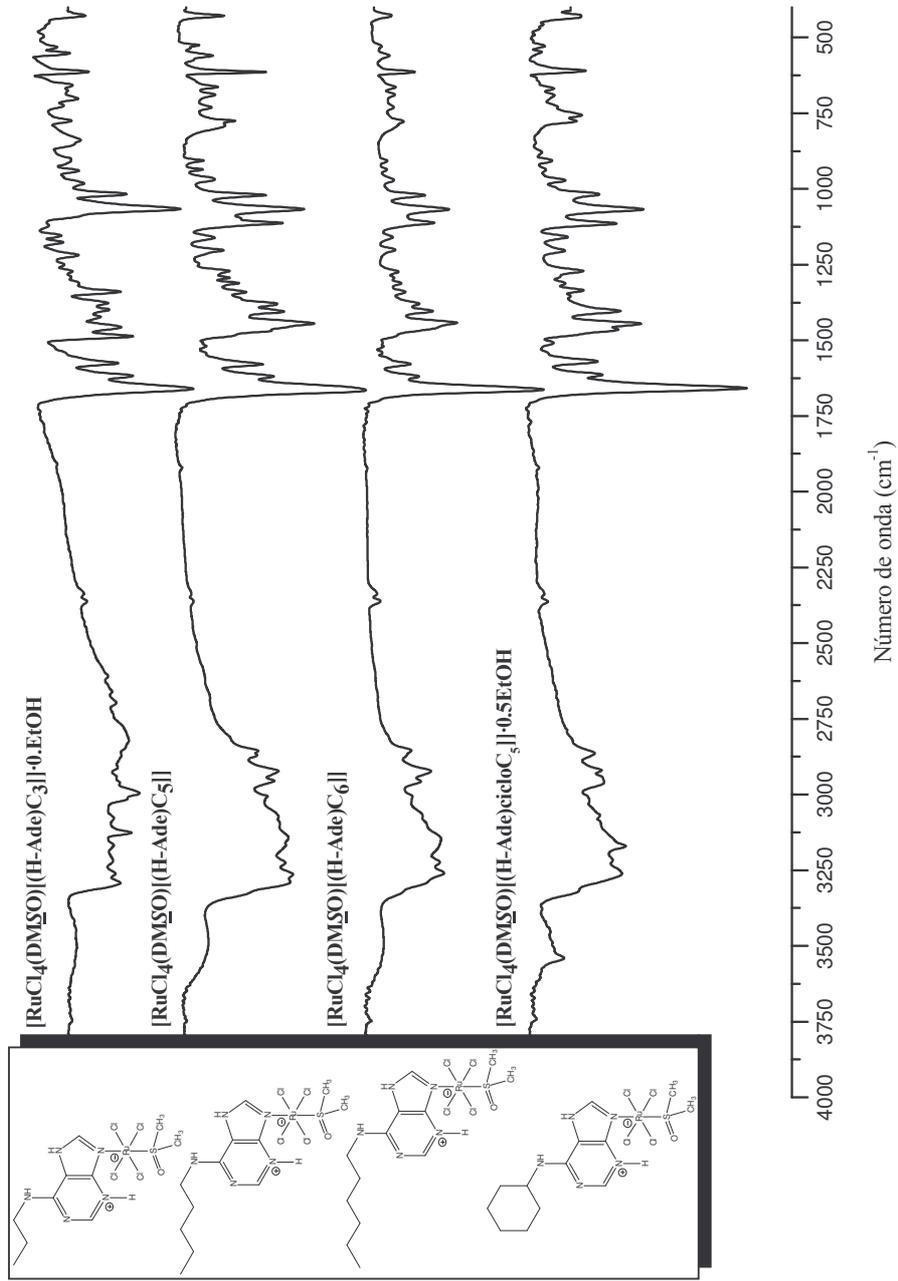
[(H-Ade)cicloC₆]Cl

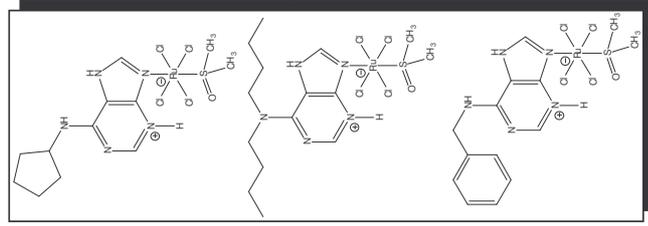
[(H-Ade)iC₄]Cl

[(H-Ade)diC₄]Cl

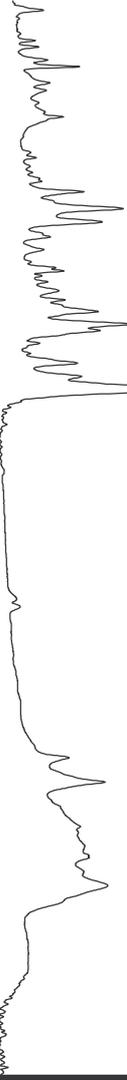


II.12. Espectros IR complejos $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})(\text{H-Ade})\text{C}_x]$





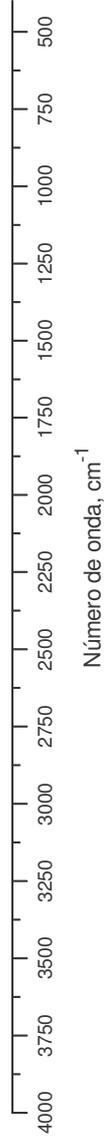
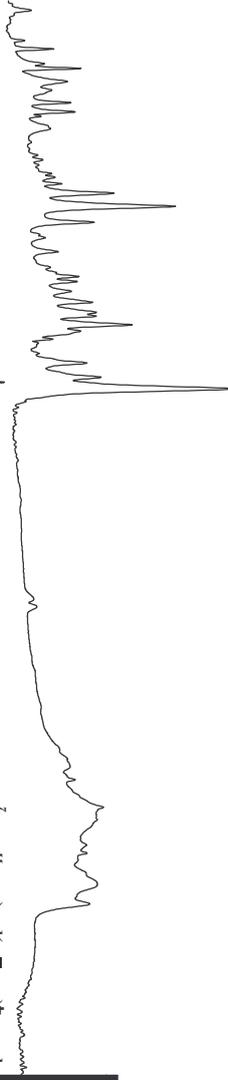
[RuCl₄(DMSO)](H-Ade)cicloC₆]0.5EtOH



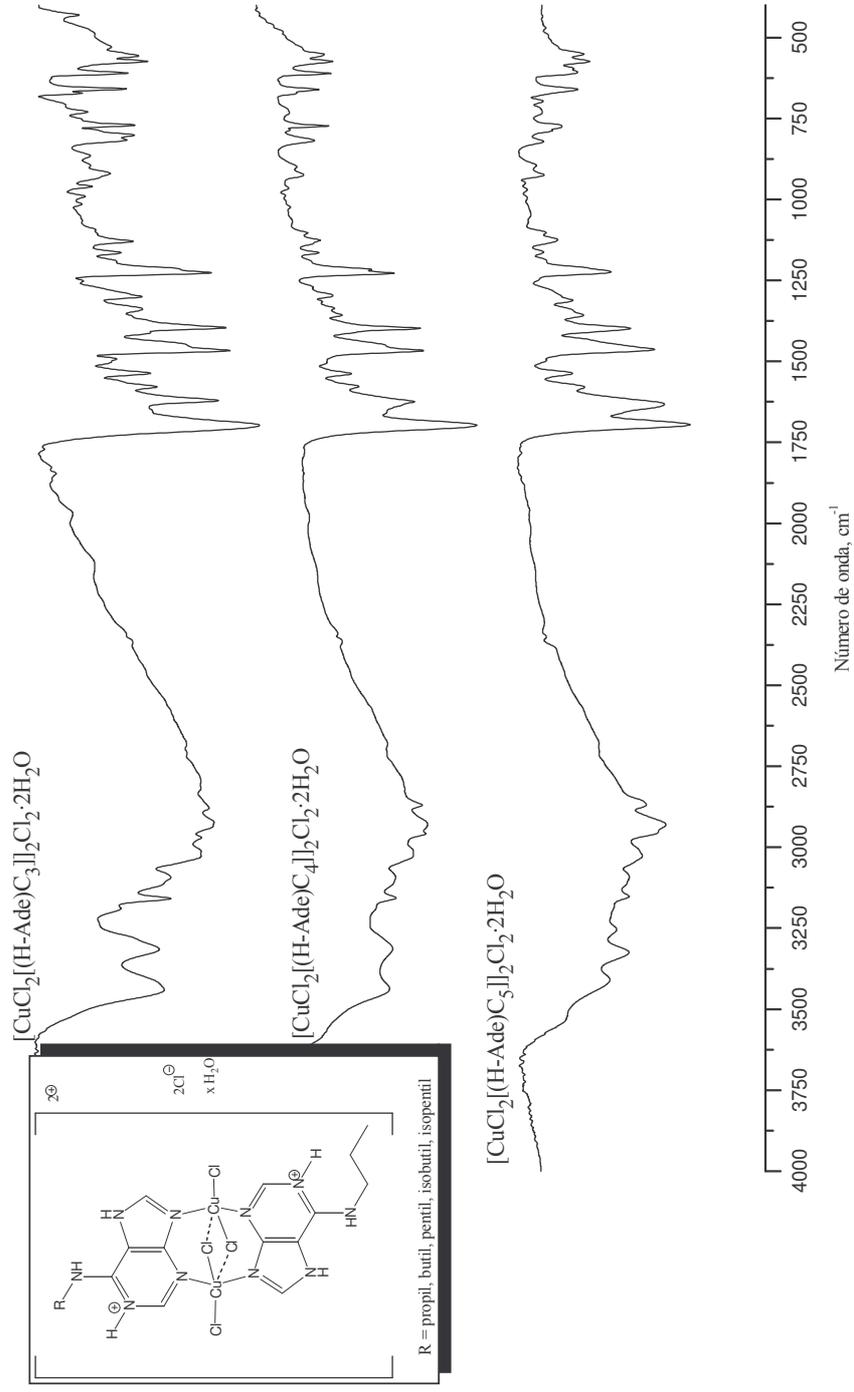
[RuCl₄(DMSO)](H-Ade)diC₄]1



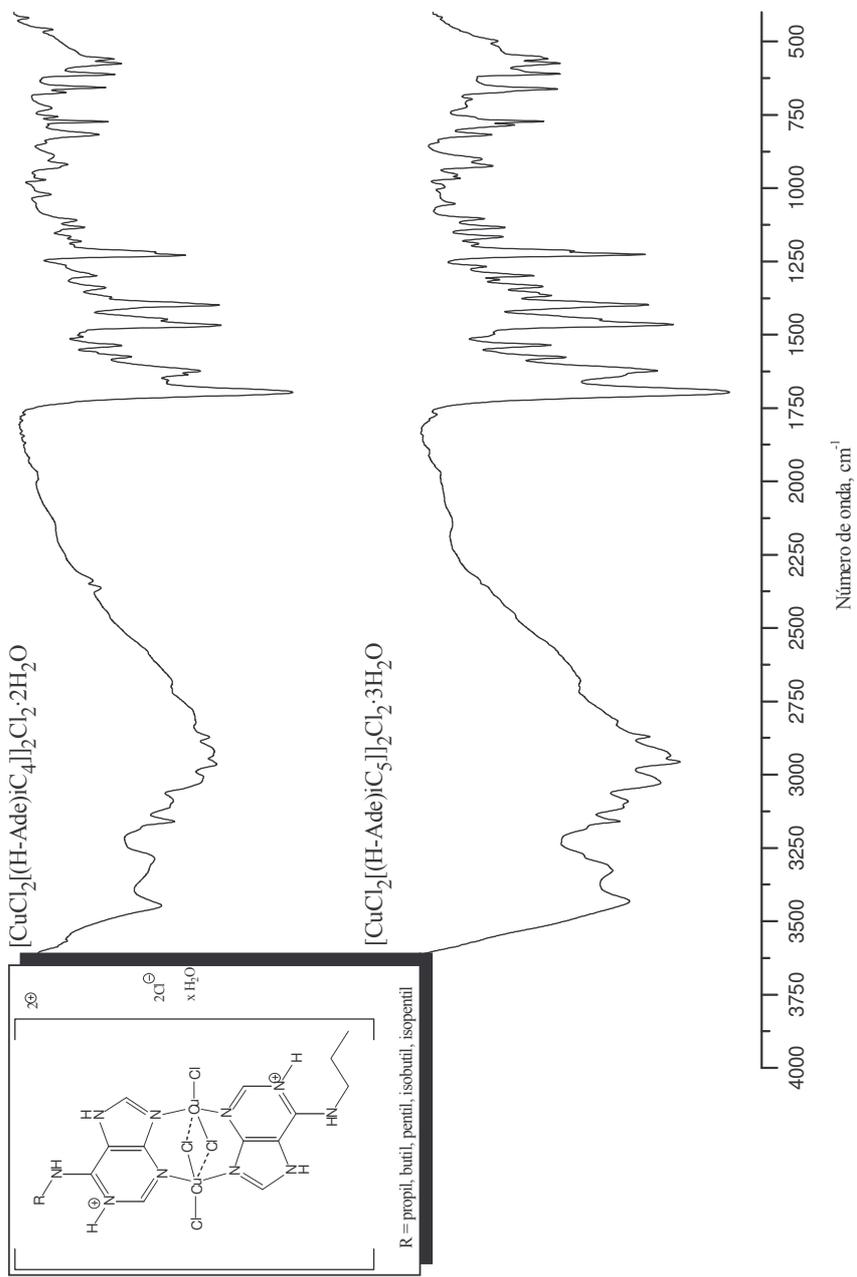
[RuCl₄(DMSO)](H-BAP)0.5H₂O



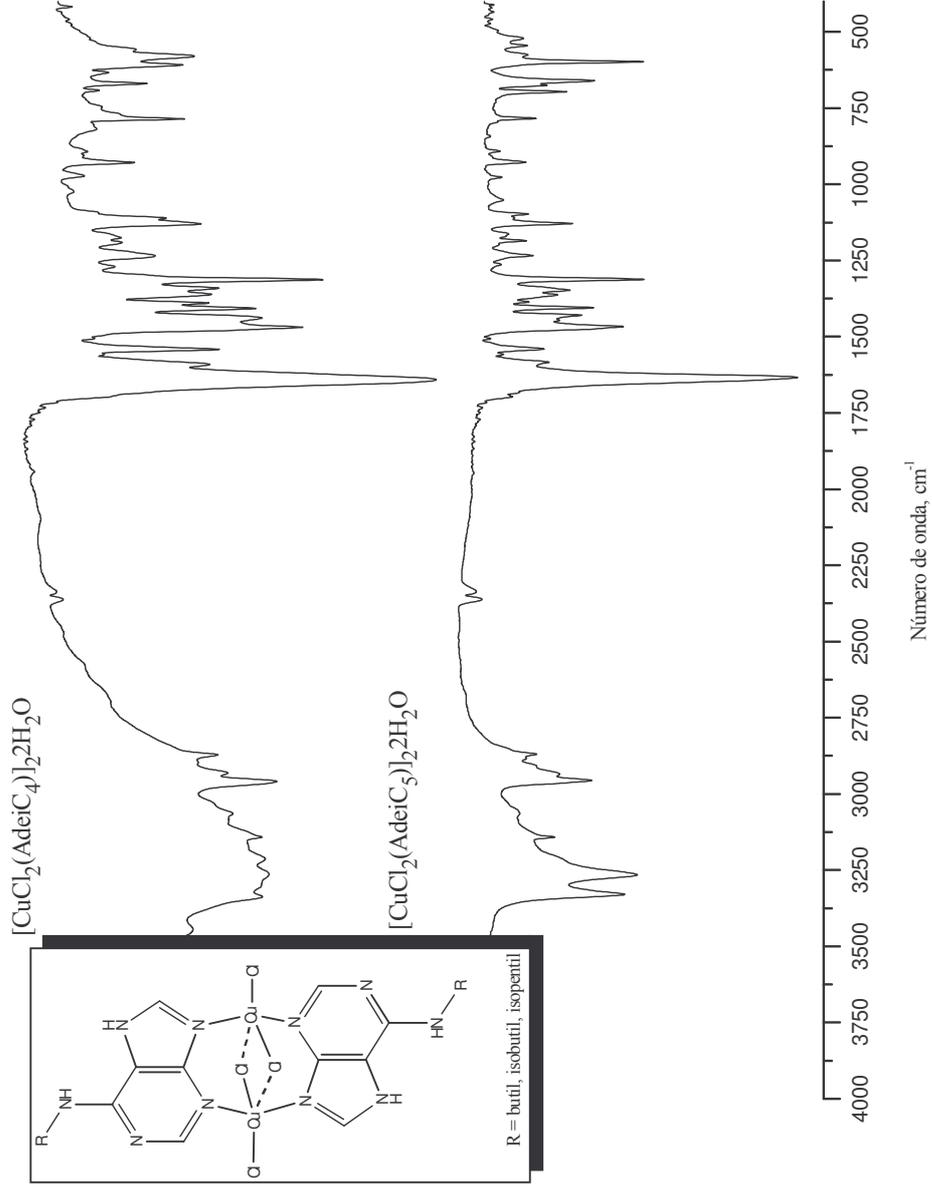
II.13. Espectros IR complejos $[\text{CuCl}_2(\text{H-Ade})\text{C}_x]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$



R = propil, butil, pentil, isobutil, isopentil



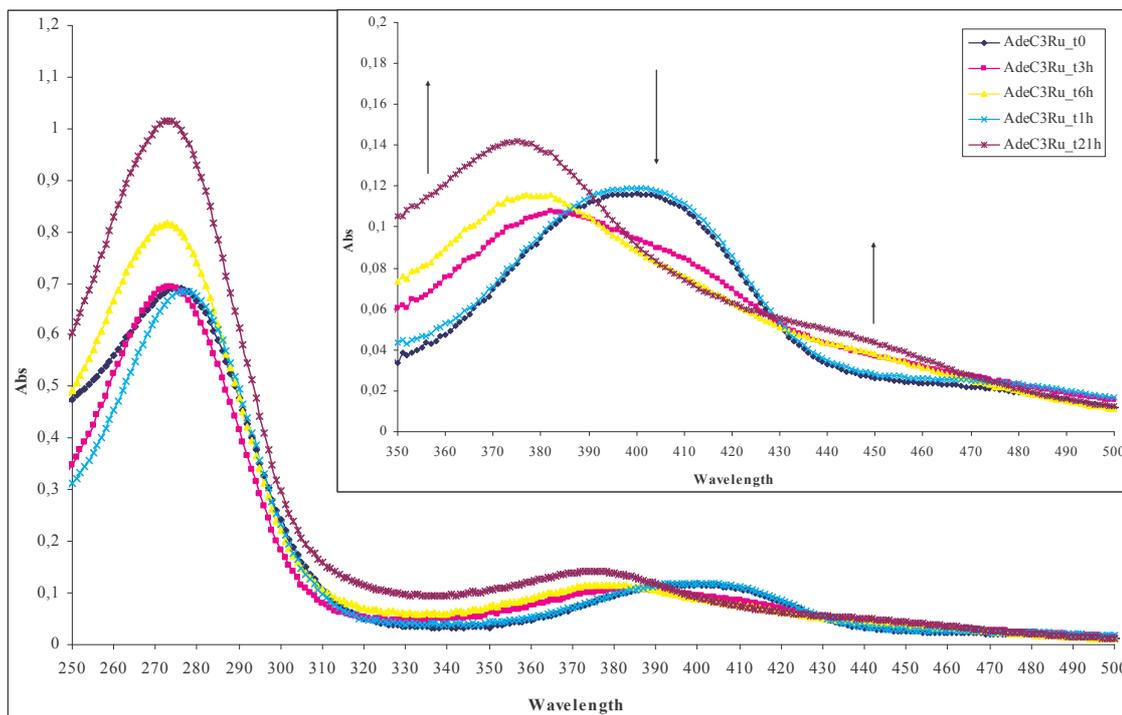
II.14. Espectros IR complejos $[\text{CuCl}_2(\text{Ade}(\text{C}_x))]_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$



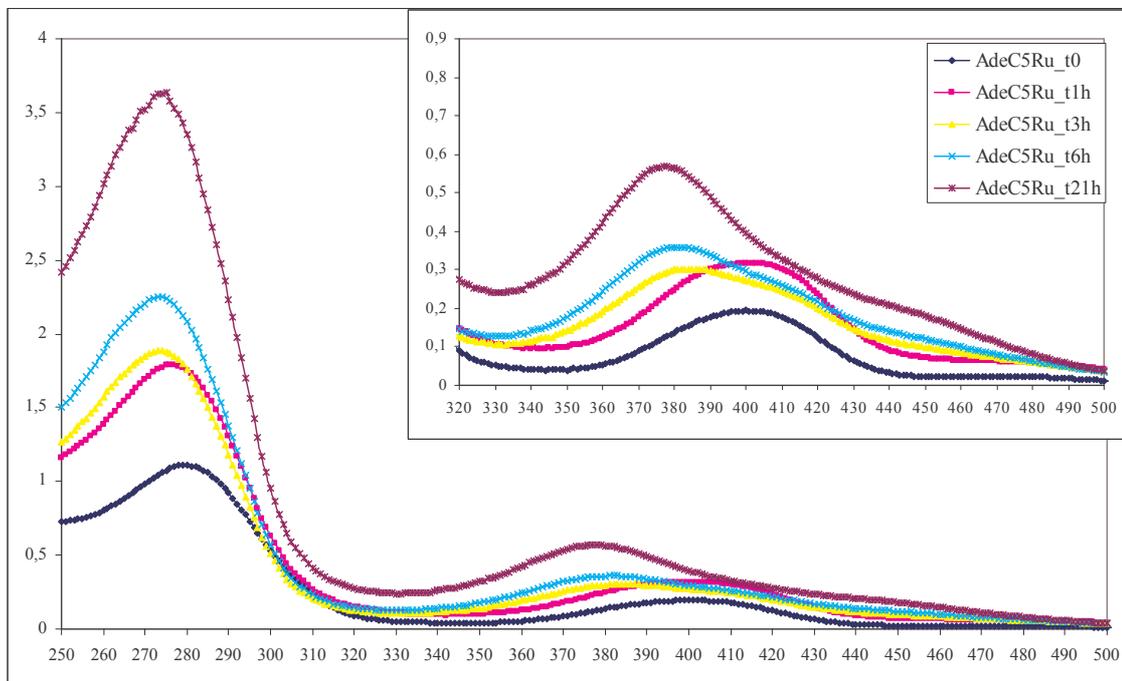
II.15. Variación del espectro UV-Visible de los complejos de Ru(III) preparados.

	t 0h		t 1h		t 3h		t 6h		t 24h	
	λ nm (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ nm (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ nm (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ nm (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ nm (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ nm (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ nm (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ nm (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ nm (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)	λ nm (ϵ M ⁻¹ cm ⁻¹)
MeOH										
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)C ₃]]·0.5EtOH	400 (1.82·10 ³)	398 (1.86·10 ³)	382 (1.69·10 ³)	382 (1.82·10 ³)	375 (1.08·10 ⁴)	273 (1.07·10 ⁴)	273 (1.08·10 ⁴)	382 (1.82·10 ³)	375 (2.22·10 ³)	273 (1.59·10 ⁴)
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)C ₅]]	400 (1.90·10 ³)	402 (1.66·10 ³)	384 (1.59·10 ³)	382 (1.89·10 ³)	280 (1.10·10 ⁴)	276 (9.4·10 ³)	273 (9.95·10 ³)	382 (1.89·10 ³)	377 (2.98·10 ³)	275 (1.91·10 ⁴)
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)C ₆]]	400 (1.58·10 ³)	402 (1.97·10 ³)	381 (1.73·10 ³)	378 (1.76·10 ³)	277 (1.57·10 ⁴)	277 (1.14·10 ⁴)	273 (1.07·10 ⁴)	378 (1.76·10 ³)	373 (1.65·10 ³)	273 (1.02·10 ⁴)
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)cicloC ₅]]·0.5EtOH	402 (3.07·10 ³)	393 (2.73·10 ³)	382 (3.2·10 ³)	377 (2.68·10 ³)	279 (1.86·10 ⁴)	277 (1.81·10 ⁴)	274 (1.94·10 ⁴)	377 (2.68·10 ³)	373 (2.44·10 ³)	274 (1.65·10 ⁴)
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)cicloC ₆]]·0.5EtOH	403 (2.36·10 ³)	400 (2.08·10 ³)	386 (1.85·10 ³)	380 (1.86·10 ³)	280 (1.60·10 ⁴)	277 (1.52·10 ⁴)	275 (1.41·10 ⁴)	380 (1.86·10 ³)	375 (2.17·10 ³)	275 (2.56·10 ⁴)
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)[(H-Ade)diC ₄]]	399 (3.39·10 ³)	385 (3.00·10 ³)	377 (3.06·10 ³)	376 (3.09·10 ³)	288 (2.08·10 ⁴)	284 (1.93·10 ⁴)	283 (1.81·10 ⁴)	376 (3.09·10 ³)	373 (2.69·10 ³)	283 (1.73·10 ⁴)
DMSO										
[RuCl ₄ (DM \underline{S} O)(H-BAP)]·0.5H ₂ O	436 (3.52·10 ³)	407 (3.14·10 ³)	410 (3.15·10 ³)	412 (3.28·10 ³)	278 (1.87·10 ⁴)	274 (1.95·10 ⁴)	273 (2.18·10 ⁴)	412 (3.28·10 ³)	419 (3.50·10 ³)	271 (2.51·10 ⁴)

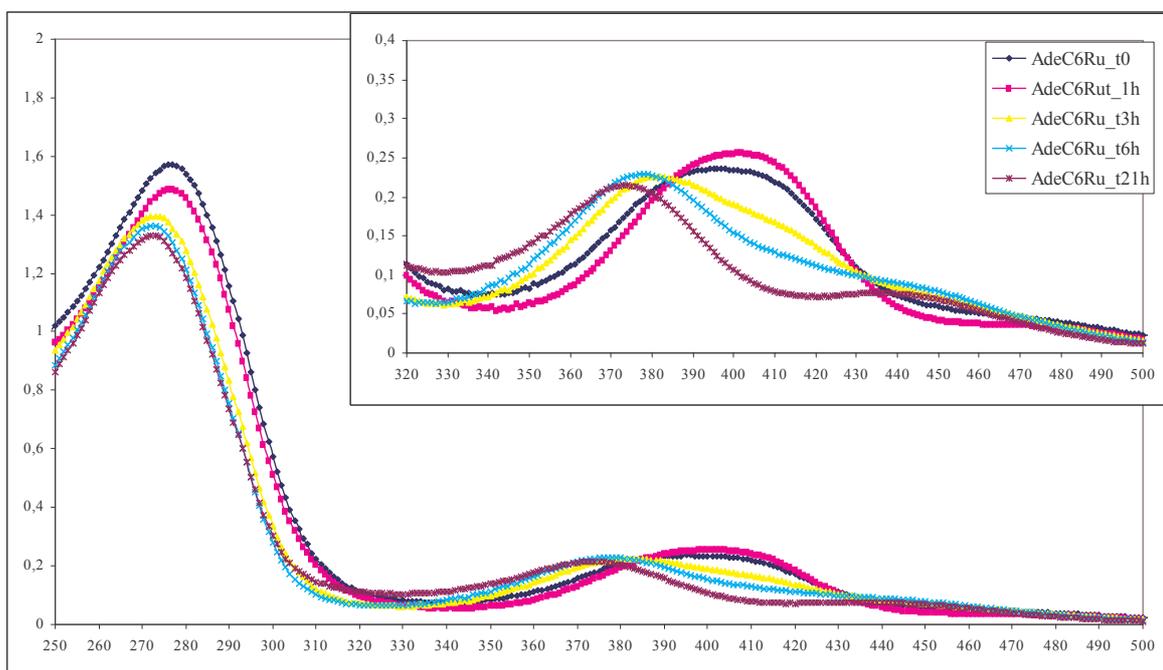
[RuCl₄(DMSO)(H-Ade)C₃]]·0.5EtOH



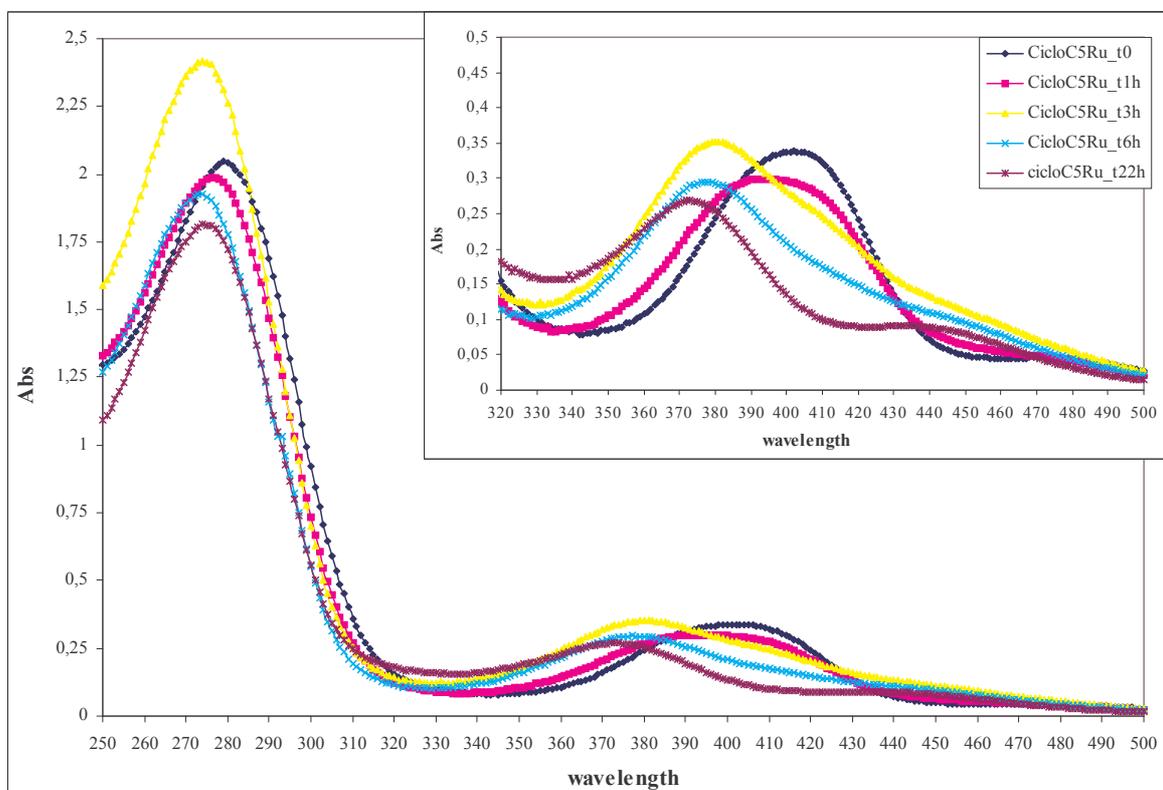
[RuCl₄(DMSO)(H-Ade)C₅]]



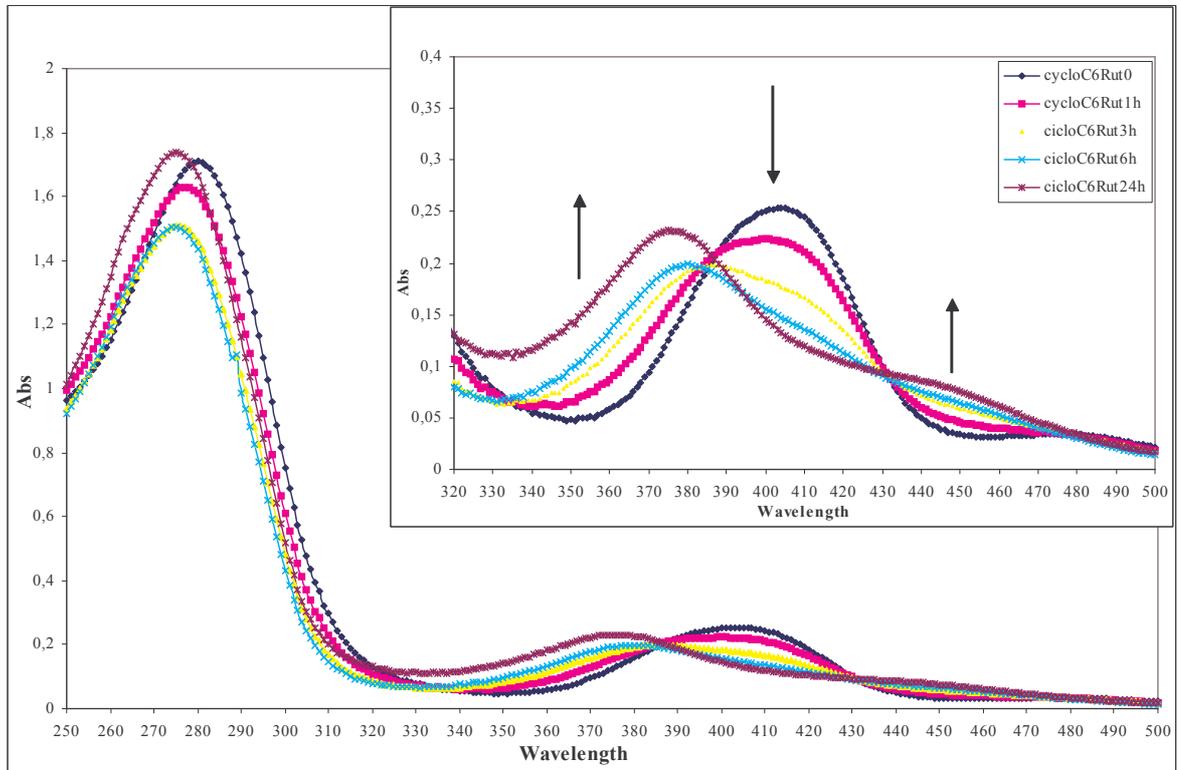
[RuCl₄(DM₂SO)[(H-Ade)C₆]]



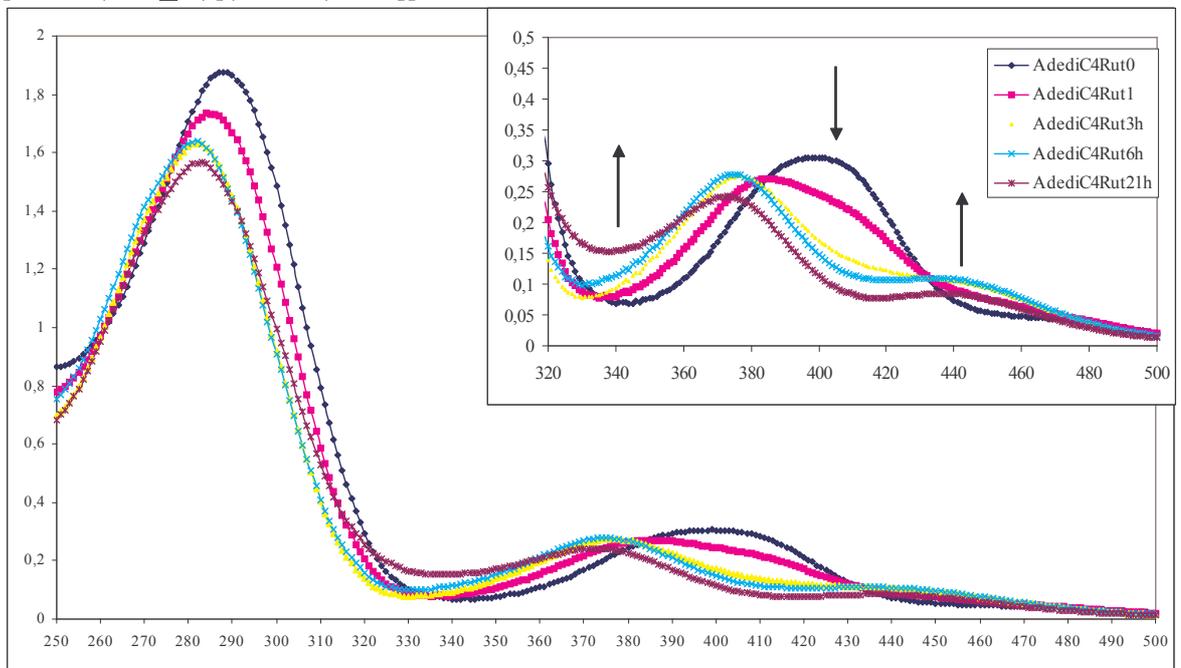
[RuCl₄(DM₂SO)[(H-Ade)cicloC₅]]·0.5EtOH



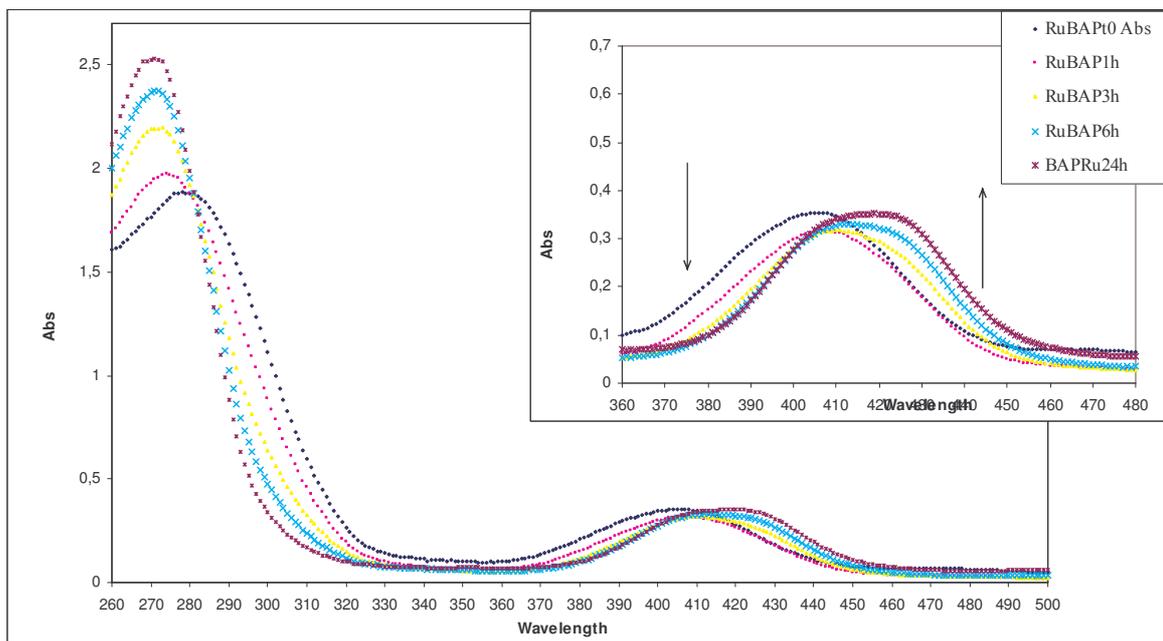
[RuCl₄(DM₂SO)(H-Ade)cicloC₆]]·0.5EtOH



[RuCl₄(DM₂SO)(H-Ade)diC₄]]



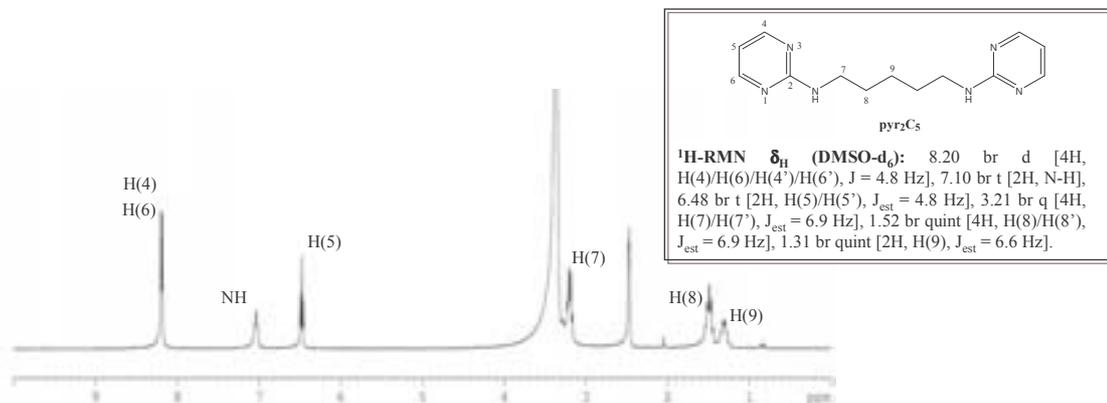
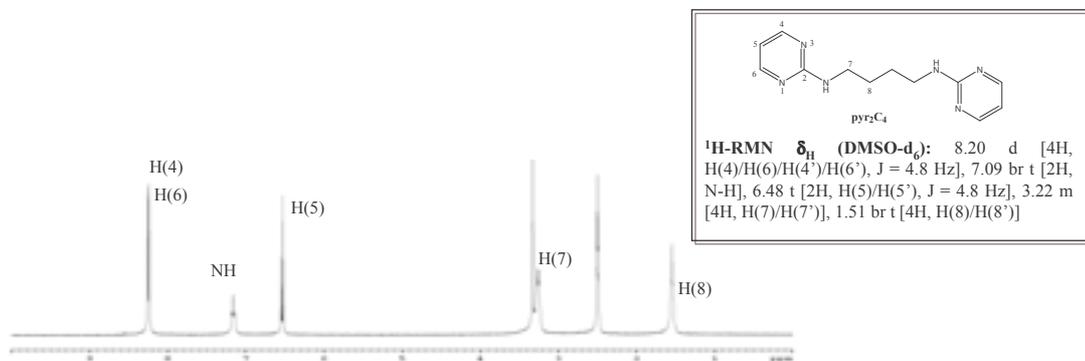
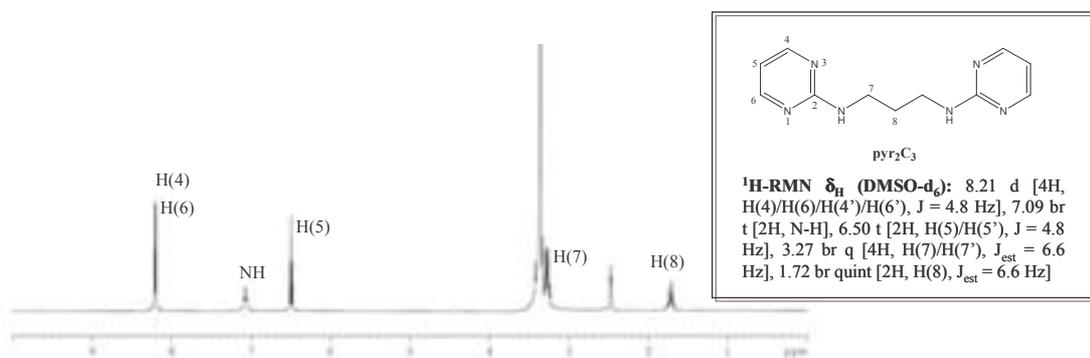
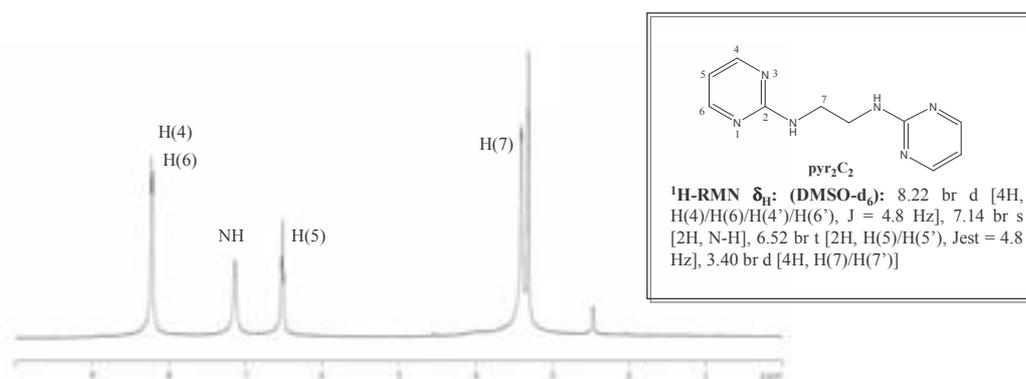
[RuCl₄(DM₂SO)(H-BAP)]·0.5H₂O

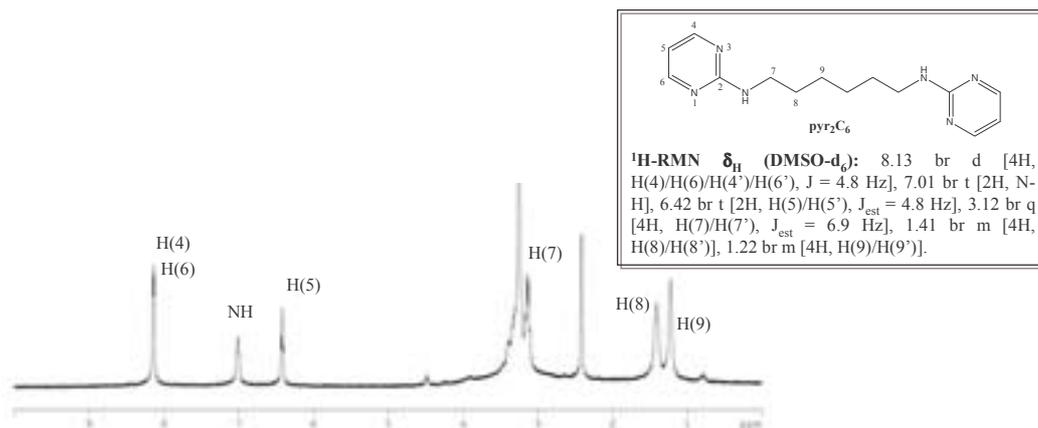


Espectros de RMN y termogramas

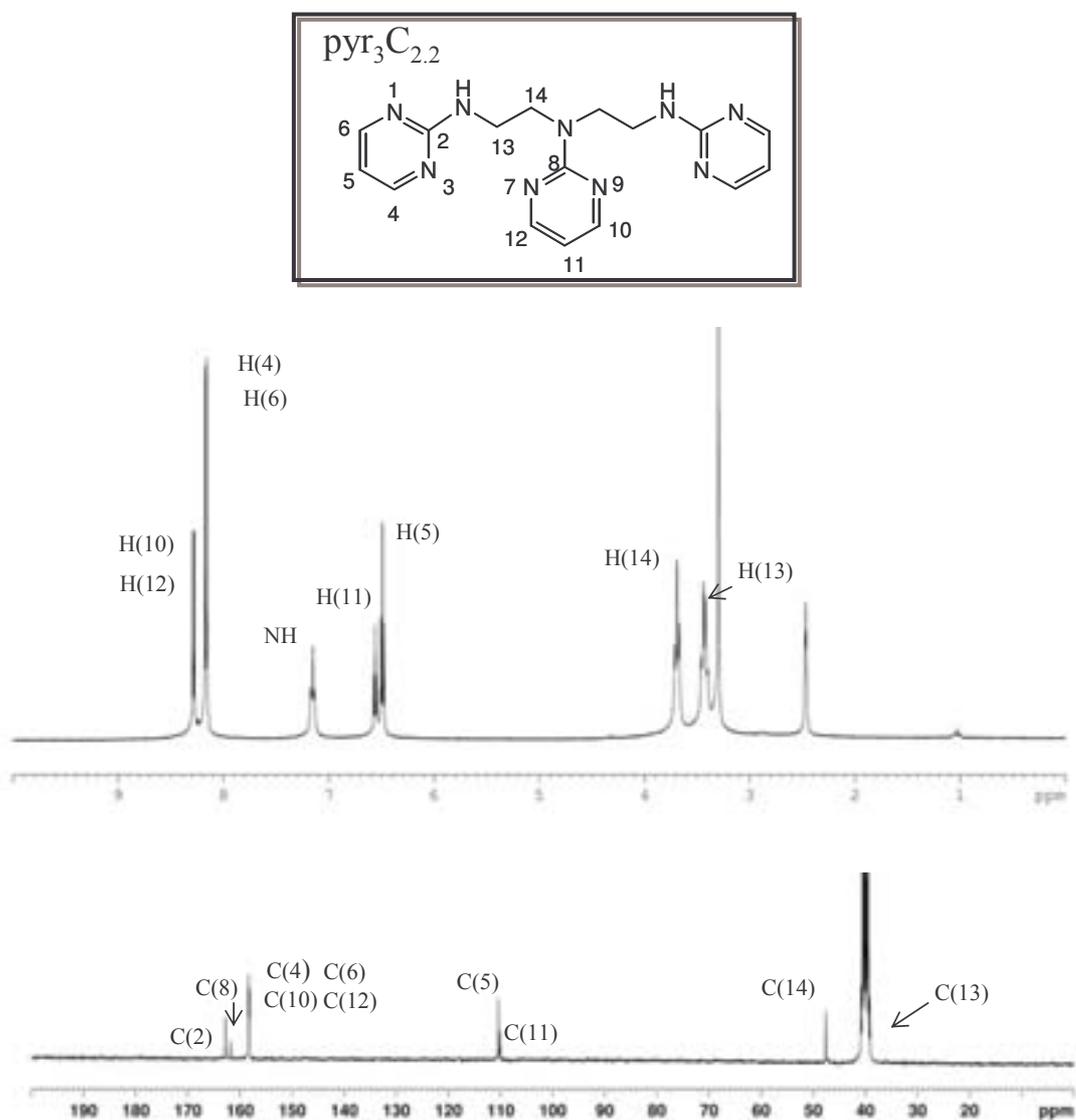
Anexo **III**

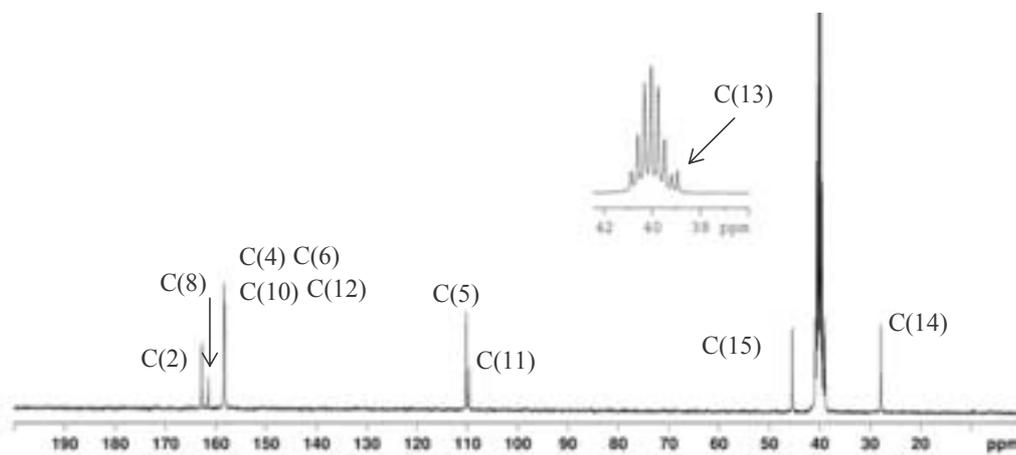
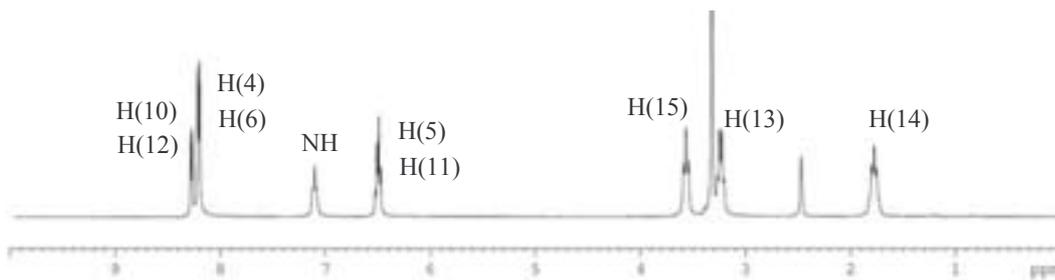
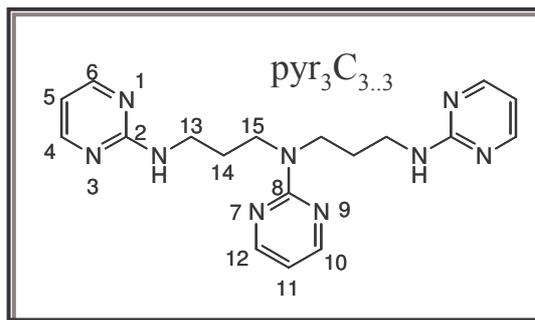
III.1. Espectros ^1H -RMN (DMSO- d_6) de N,N' -bis(2-pirimidil)- diazalcanos (pyr_2C_x)





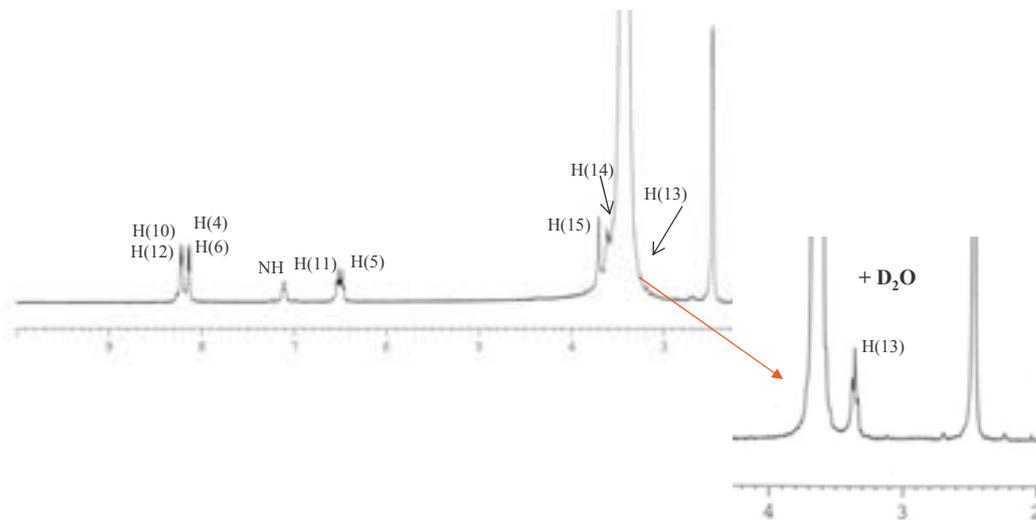
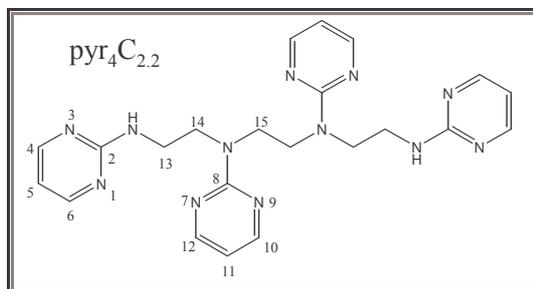
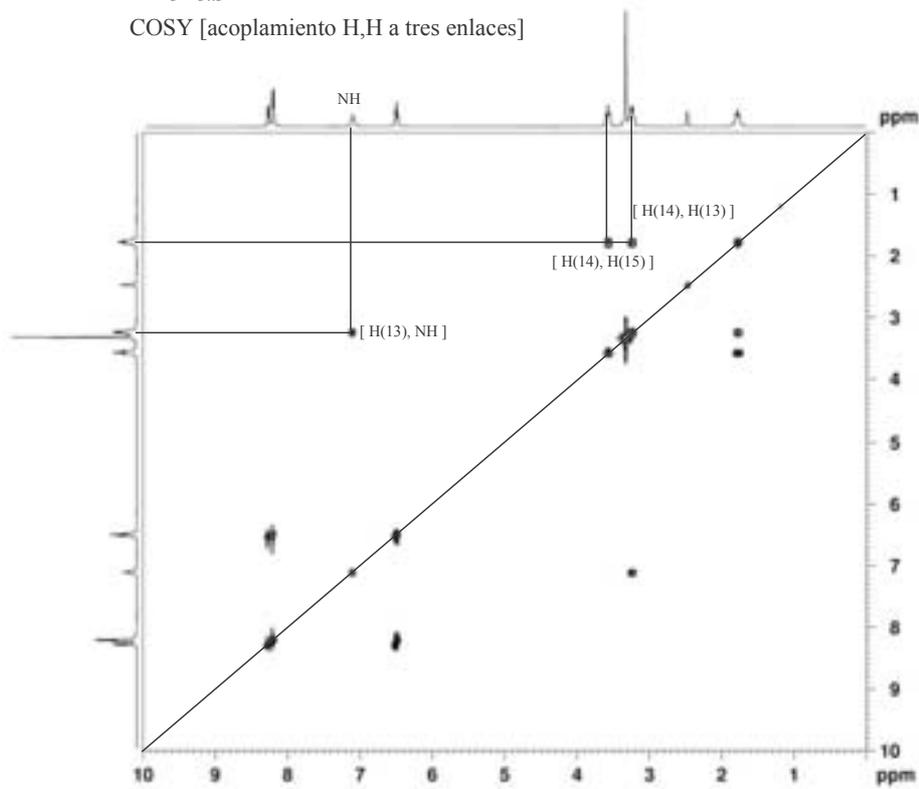
III.2. Espectros ¹H-, ¹³C, ¹H,¹H-COSY y ¹H,¹³C-HMBC de poli-(2-pirimidil)-polazaalcanos



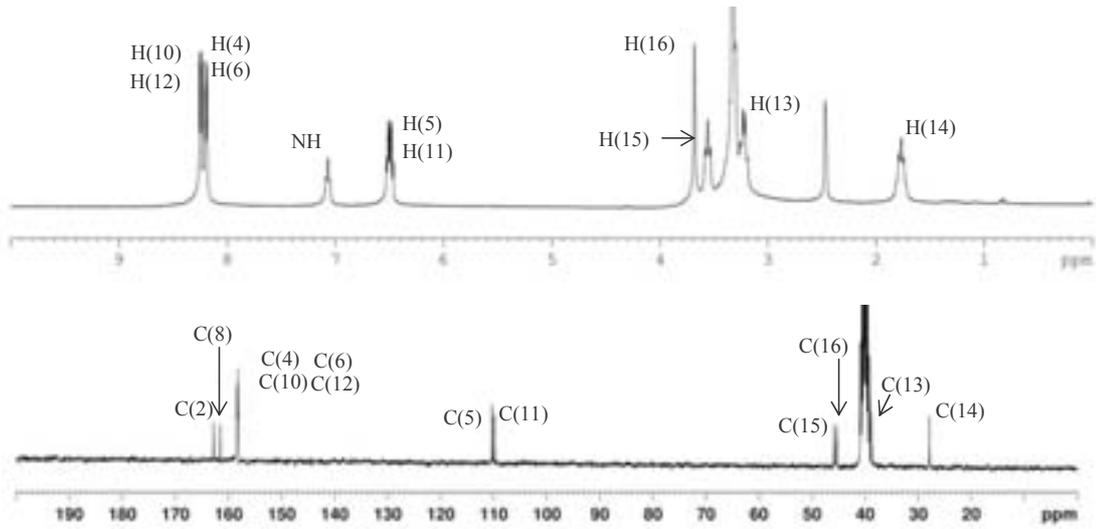
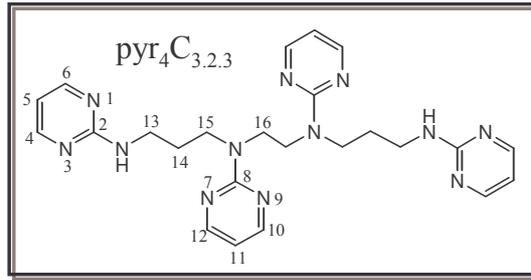


pyr₃C_{3.3}

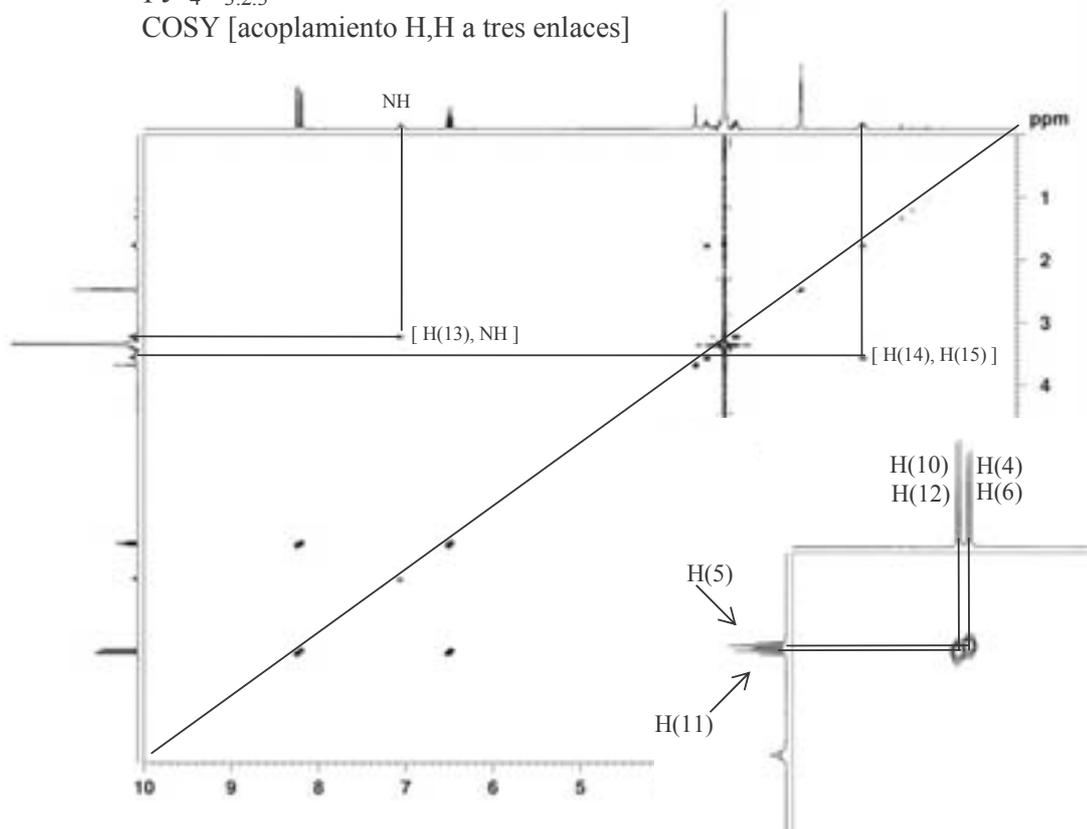
COSY [acoplamiento H,H a tres enlaces]



nota: debido a la baja solubilidad del compuesto en los disolventes deuterados convencionales, no se ha realizado el espectro de ¹³C-RMN.

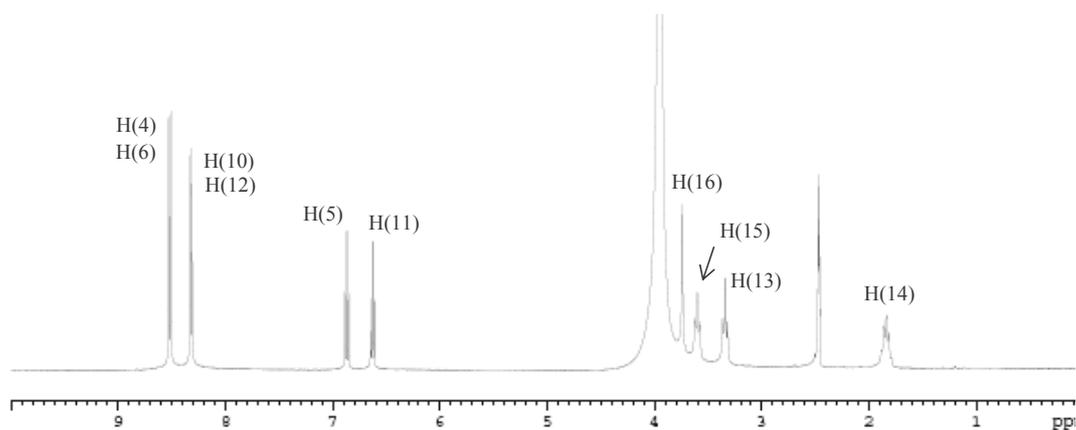
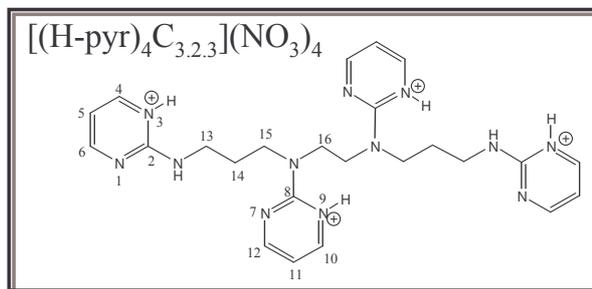
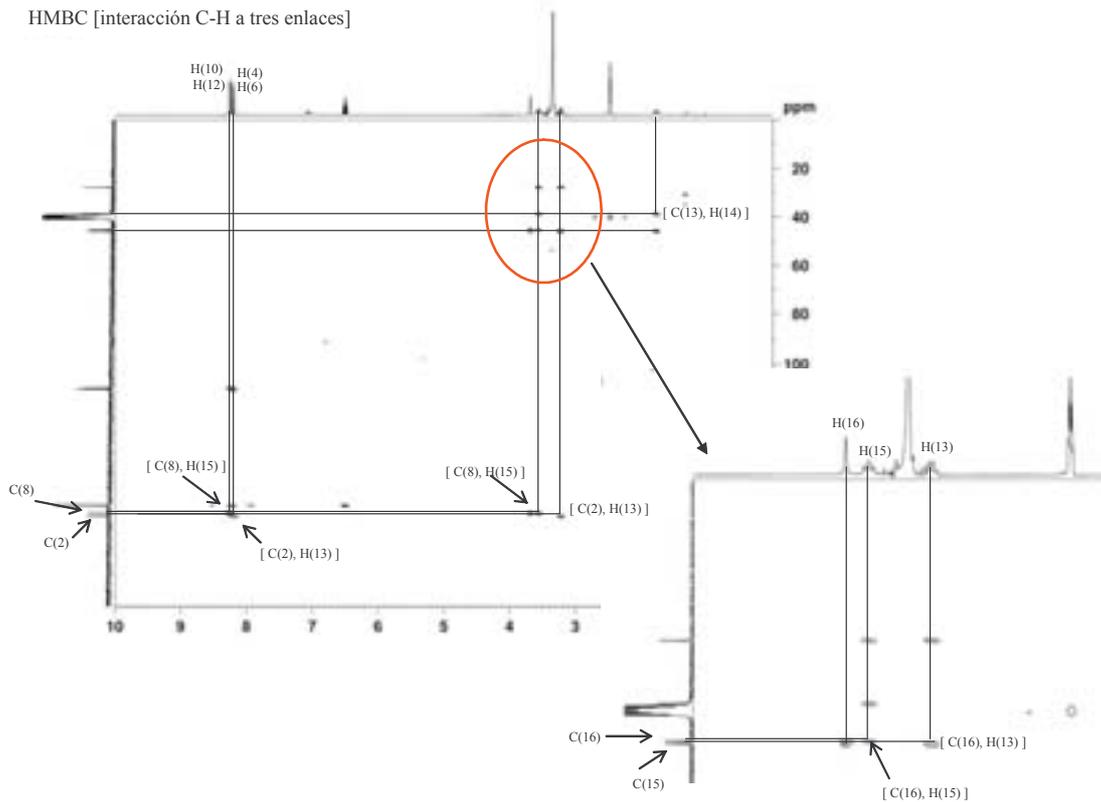


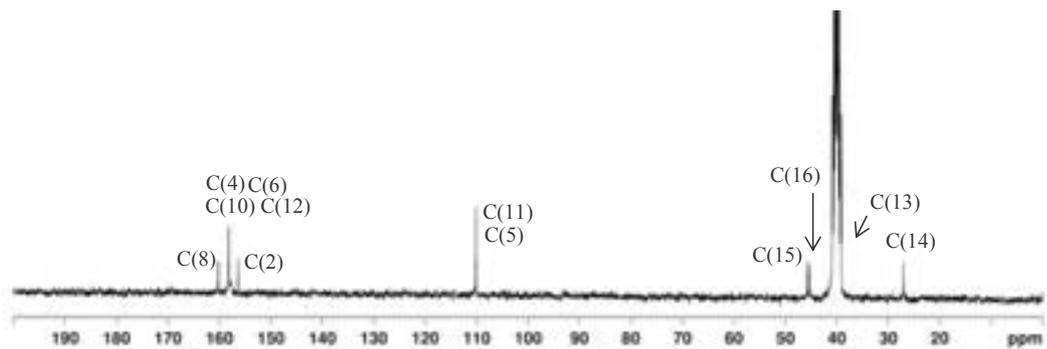
$\text{pyr}_4\text{C}_{3.2.3}$
 COSY [acoplamiento H,H a tres enlaces]



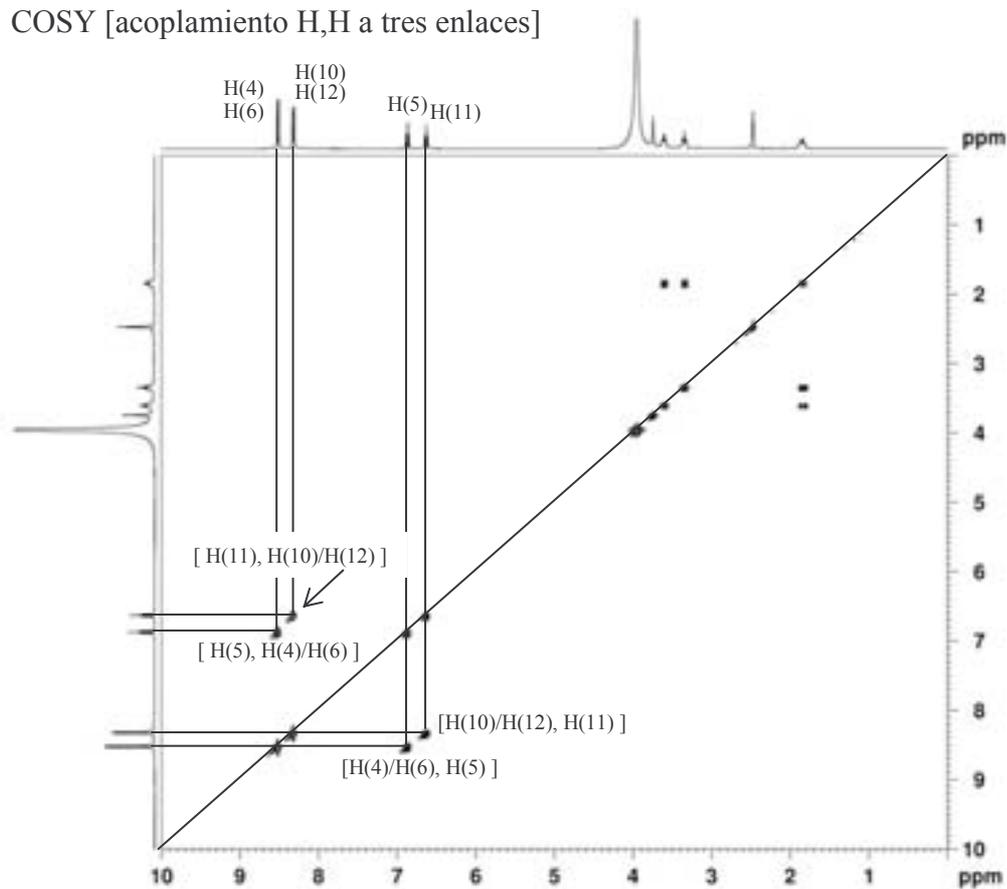
Anexo III: Espectros de RMN y TGA

HMBC [interacción C-H a tres enlaces]

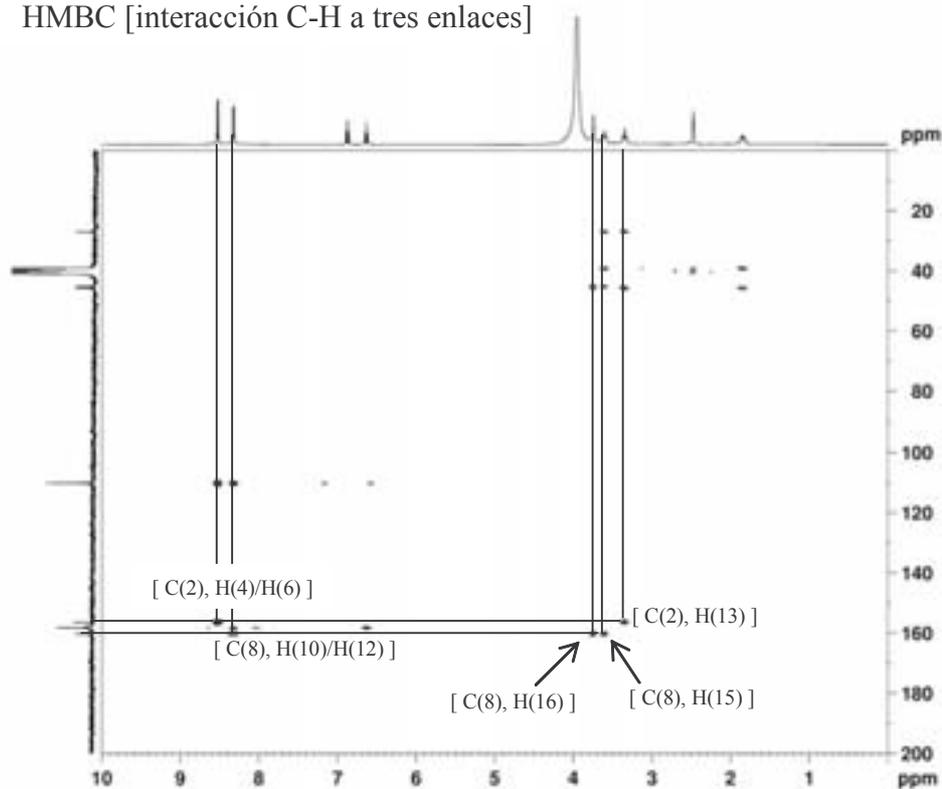




COSY [acoplamiento H,H a tres enlaces]

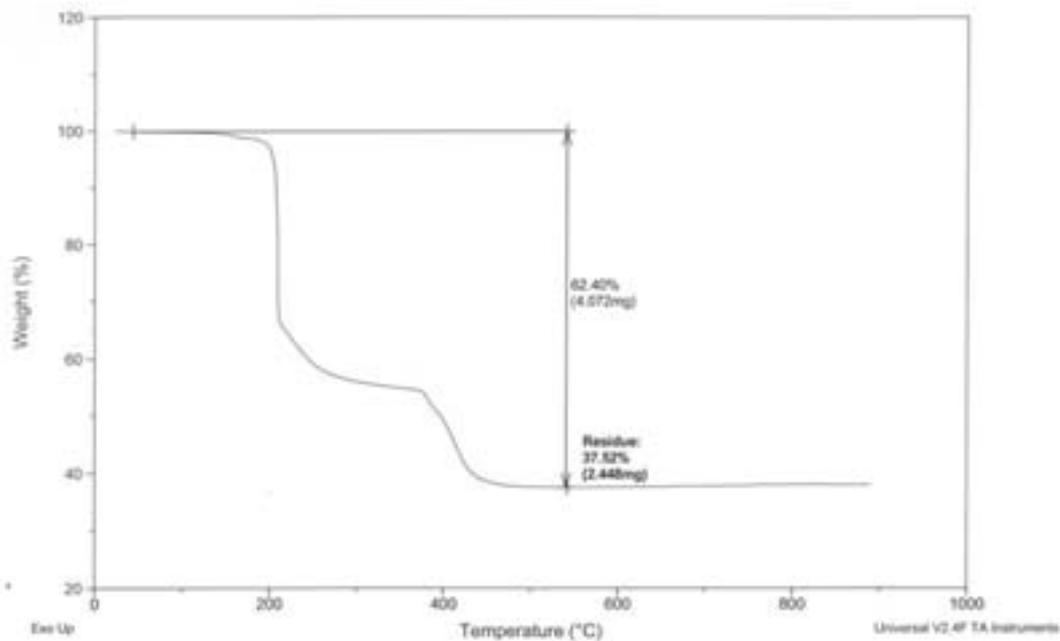


HMBC [interacción C-H a tres enlaces]

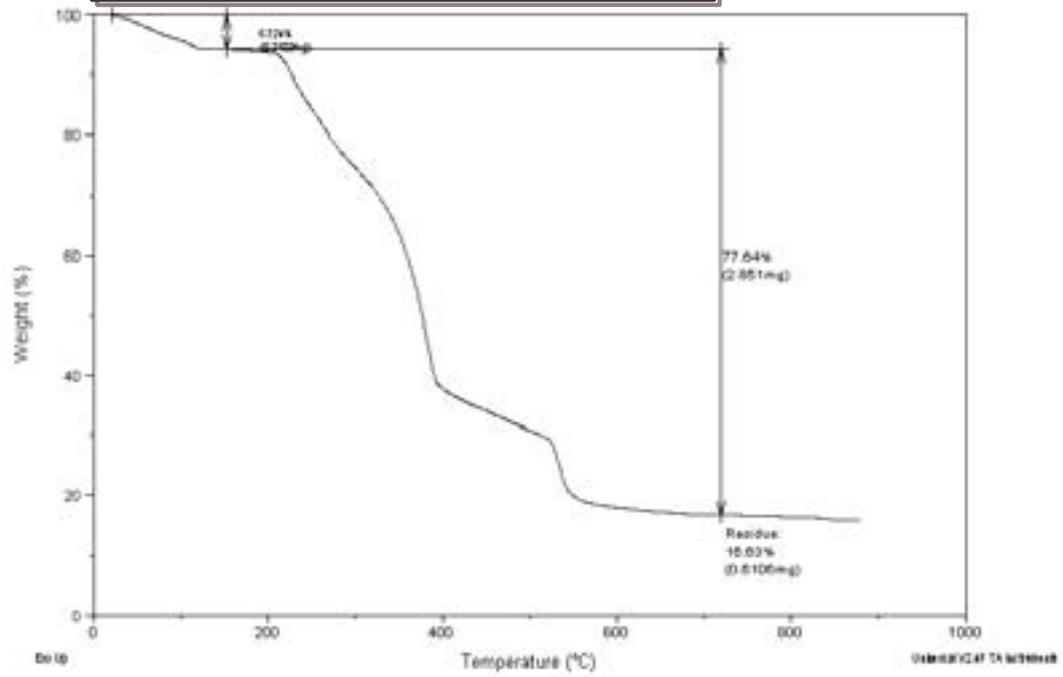


III.3. Termogramas complejos de Ag(I).

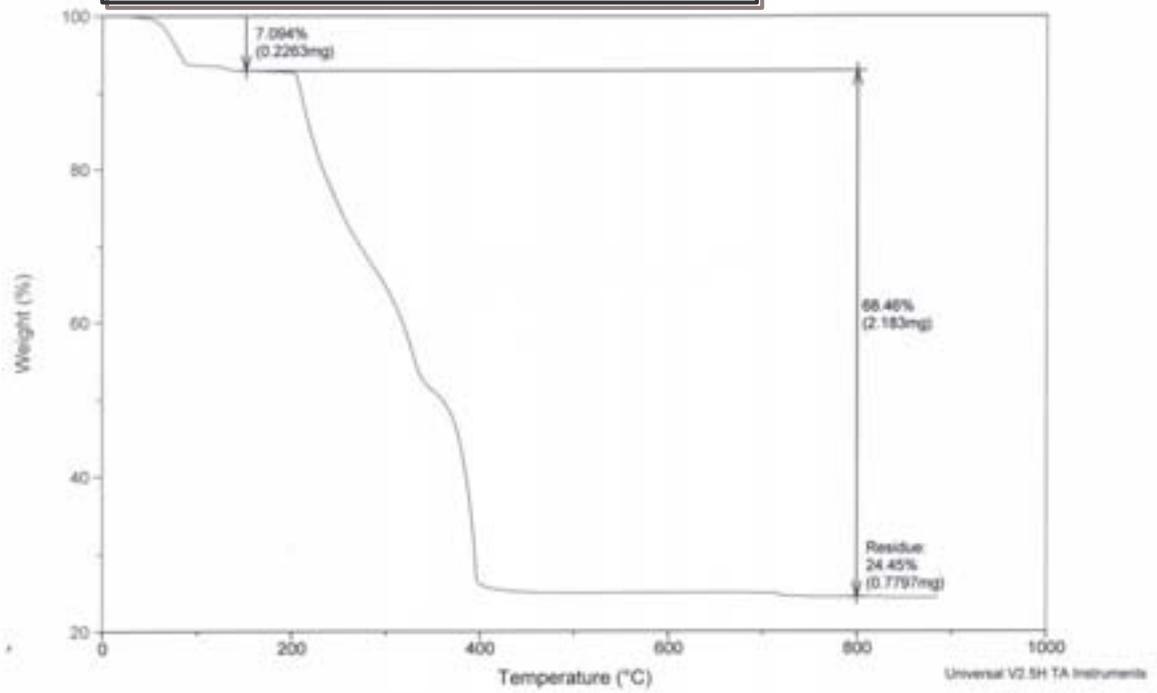
TGA $[Ag_3(pyr_3C_{2.2})(NO_3)_3]_2$ PM: 1694.08

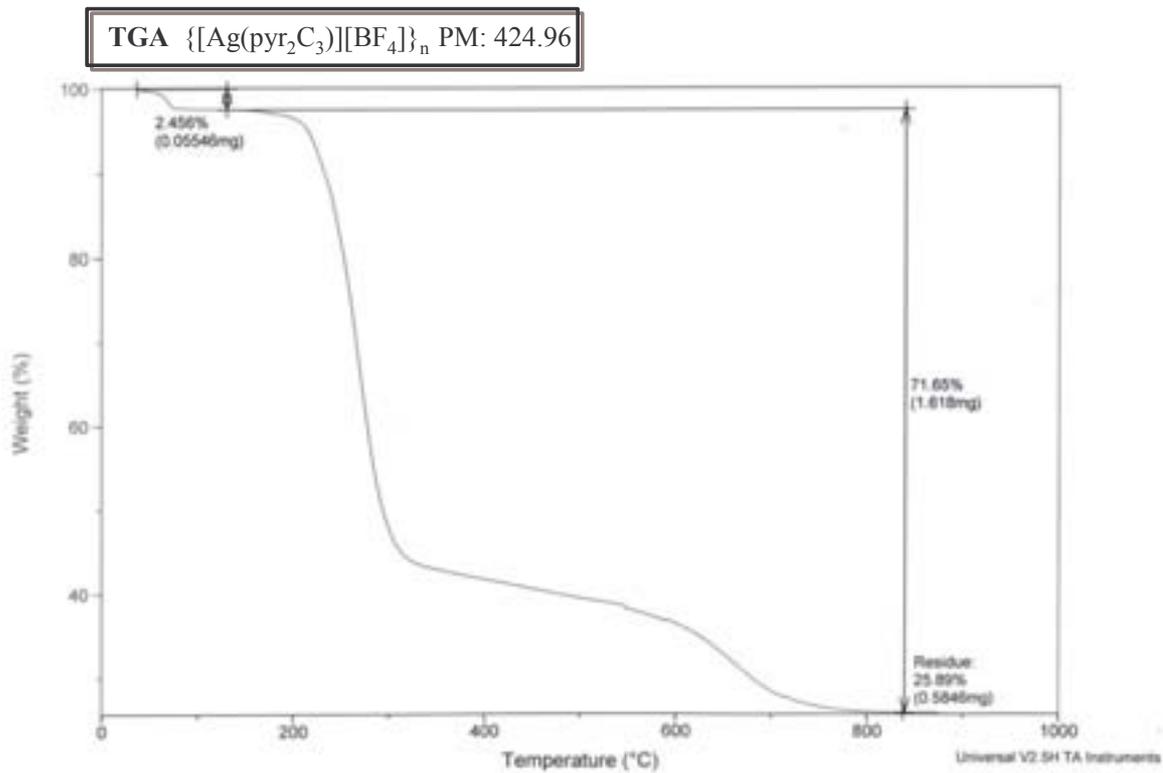
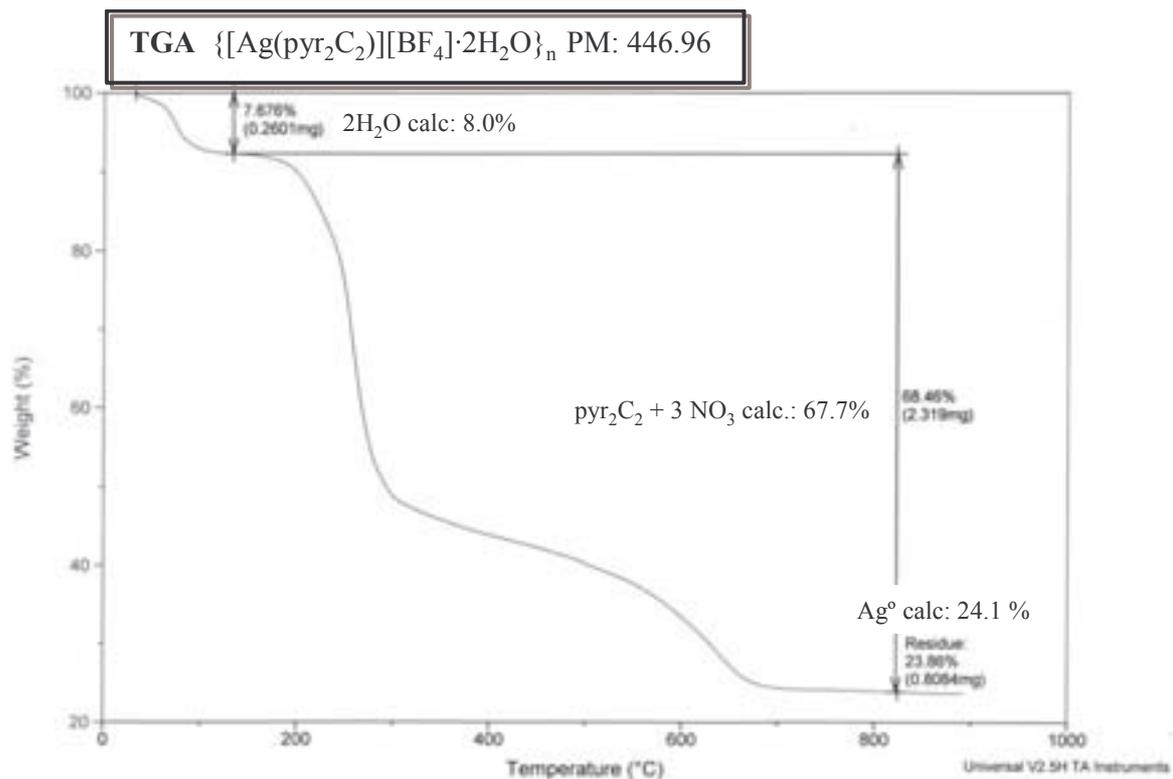


TGA $\text{Ag}(\text{pyr}_4\text{C}_{2,2,2})(\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$ PM: 1694.08

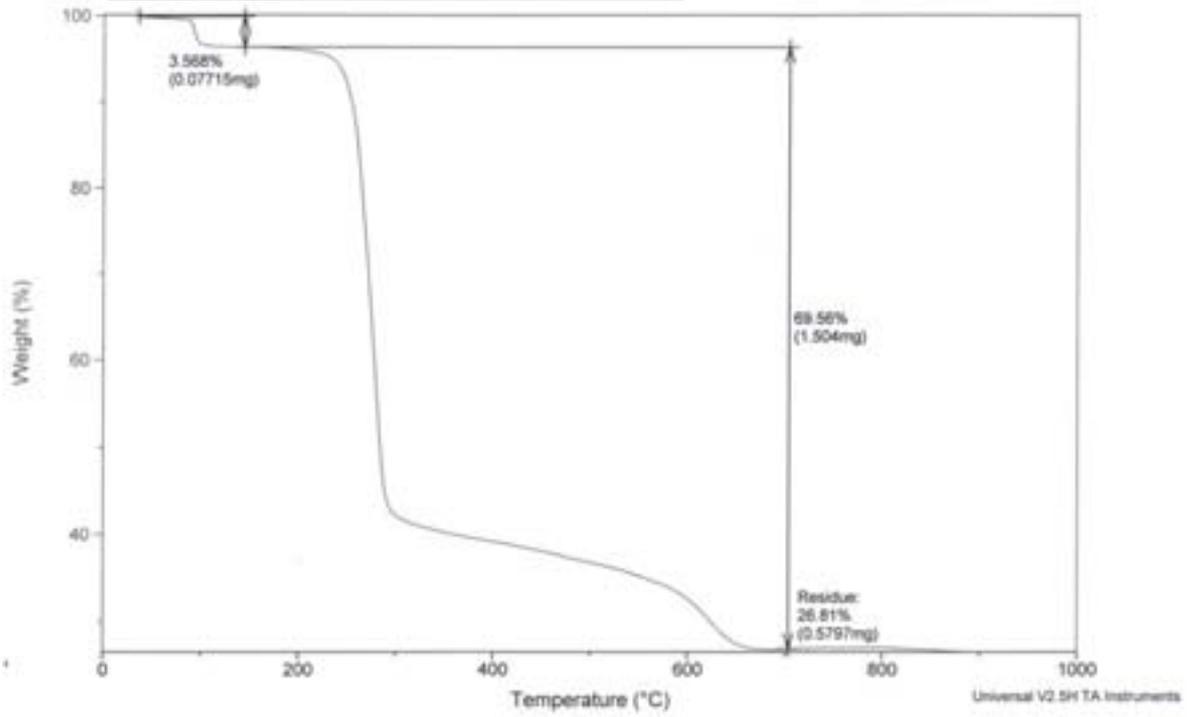


TGA $[\text{Ag}_2(\text{pyr}_4\text{C}_{3,2,3})(\text{NO}_3)_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}]$ PM: 882.40

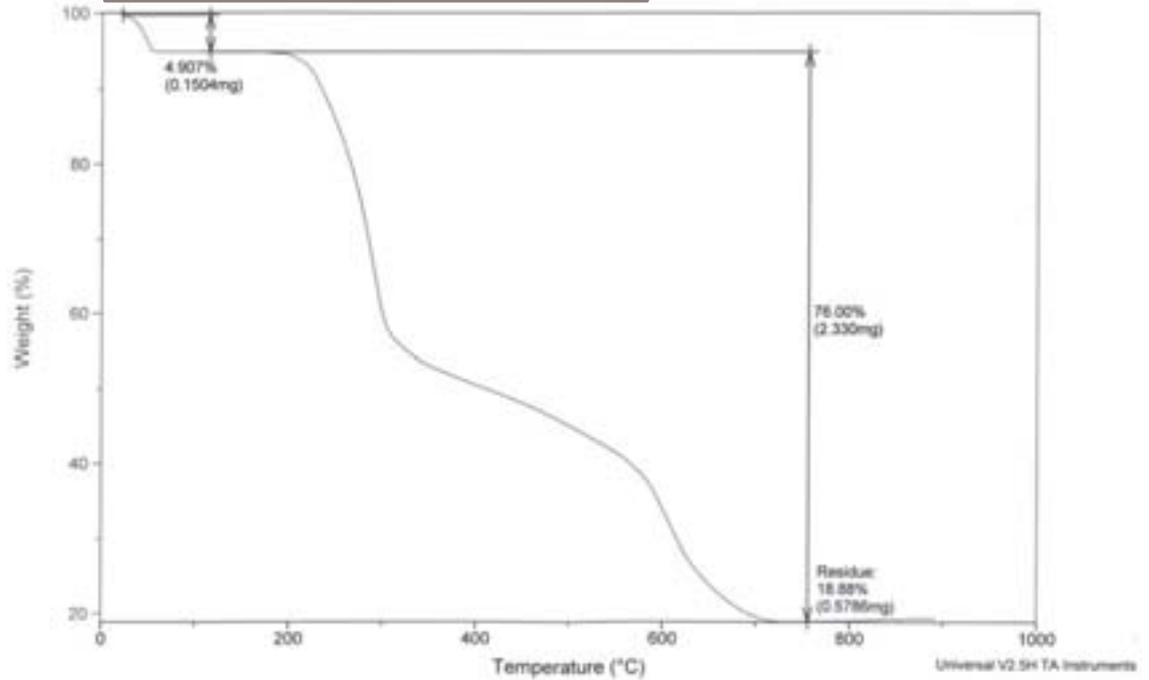


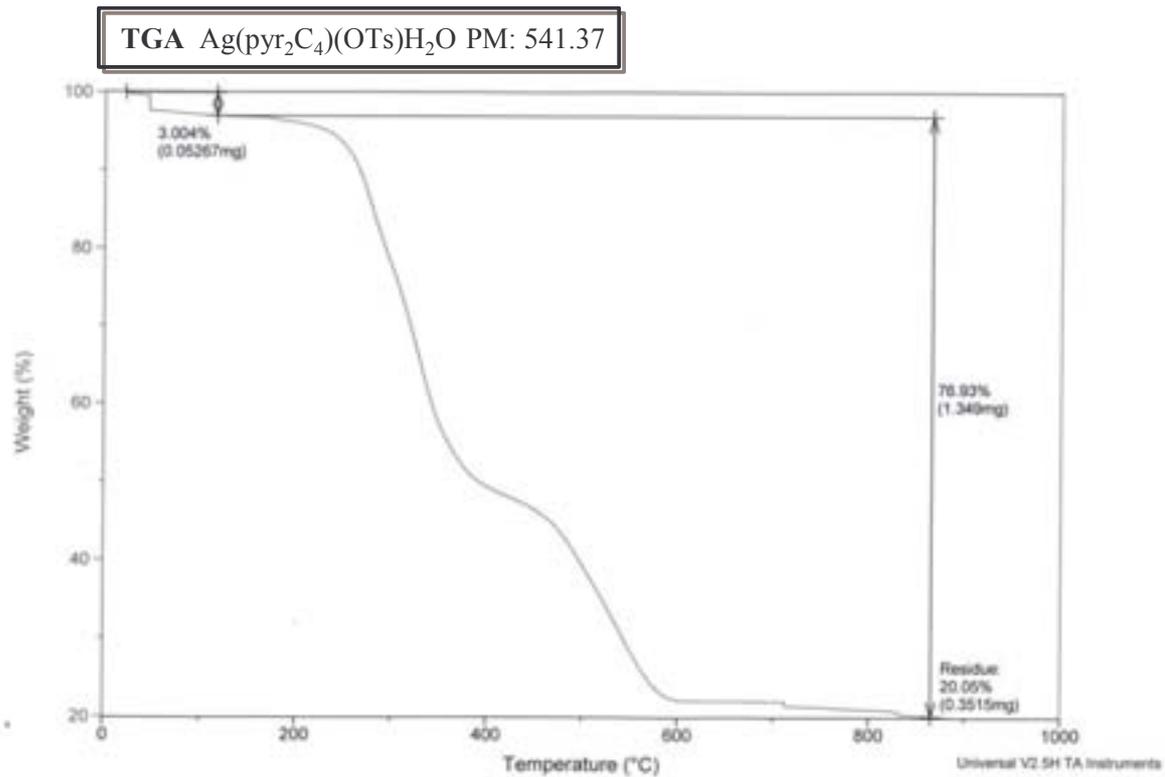
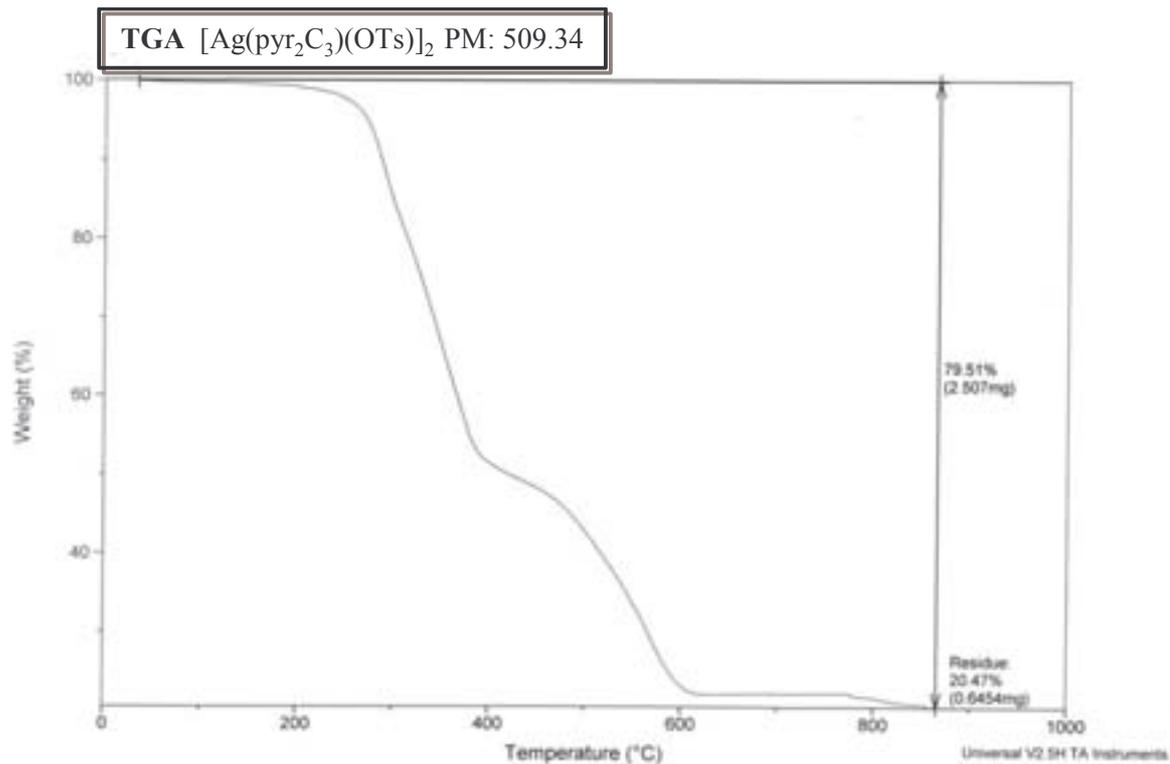


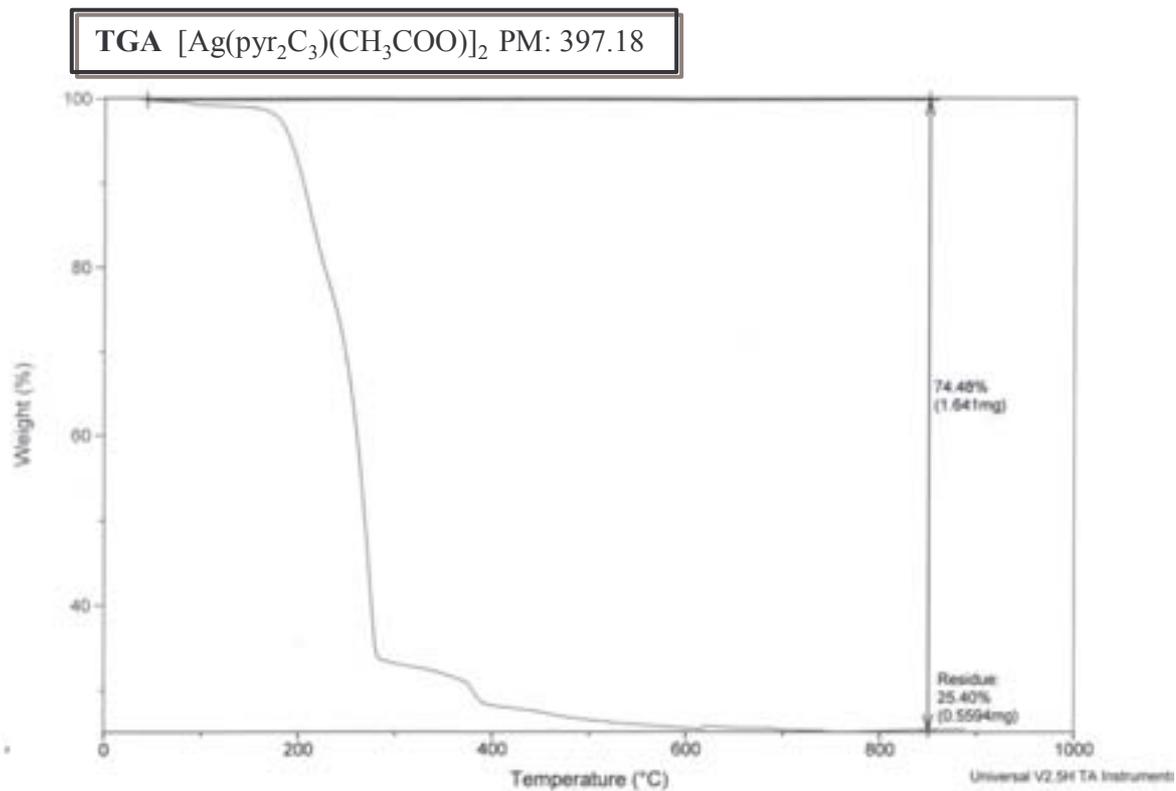
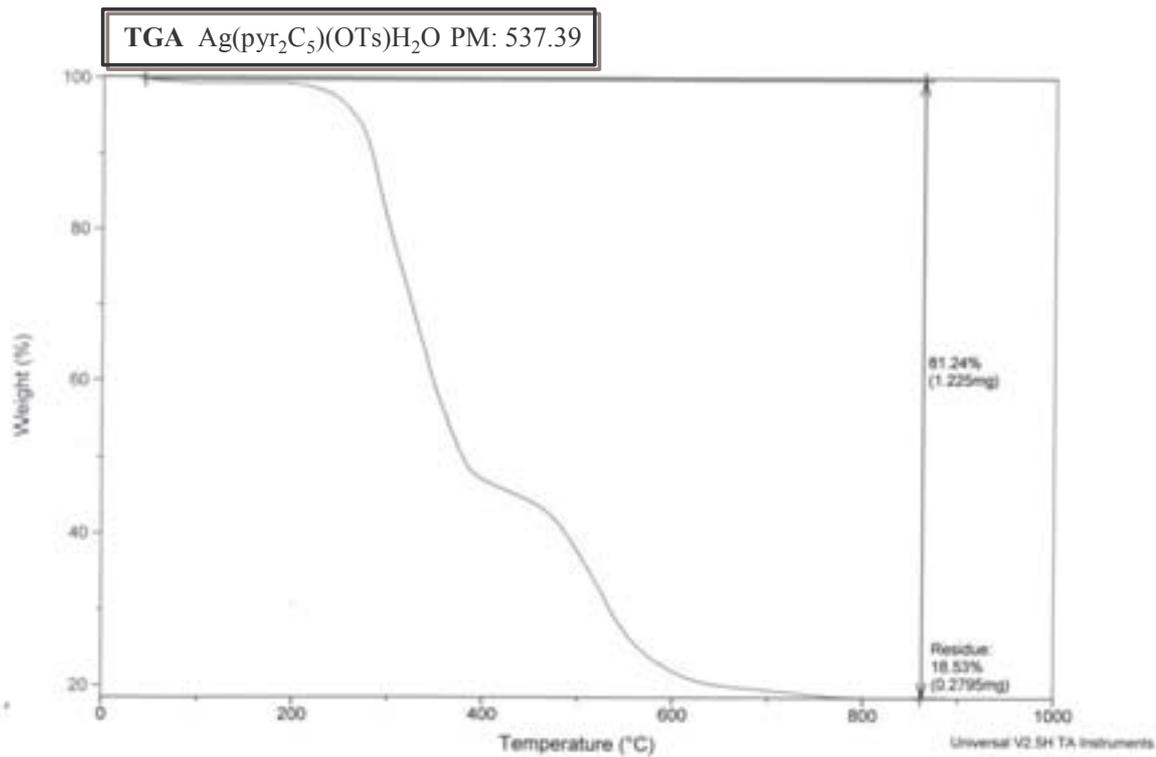
TGA $\{[Ag(pyr_2C_5)][BF_4] \cdot H_2O\}_n$ PM: 471.03



TGA $[Ag(pyr_3C_{2,2})(BF_4)]_2 \cdot 2H_2O$ PM: 568.11



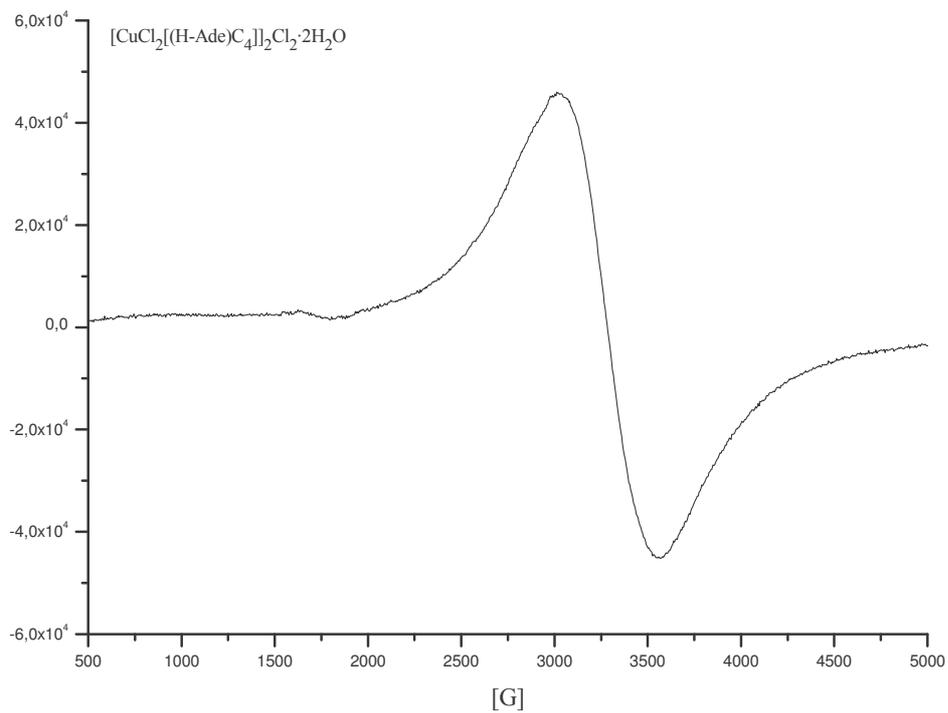
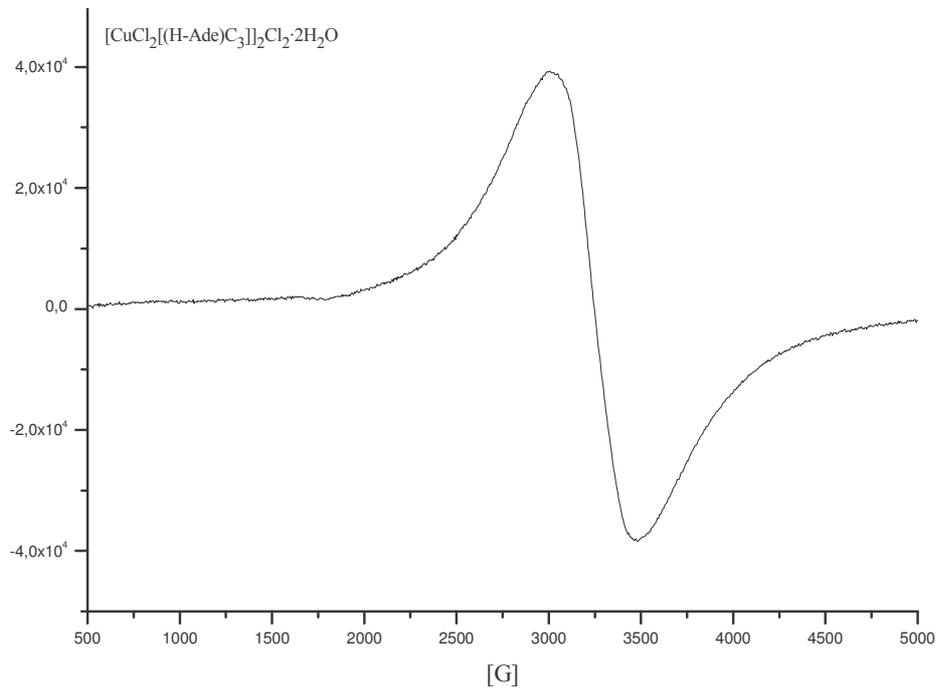




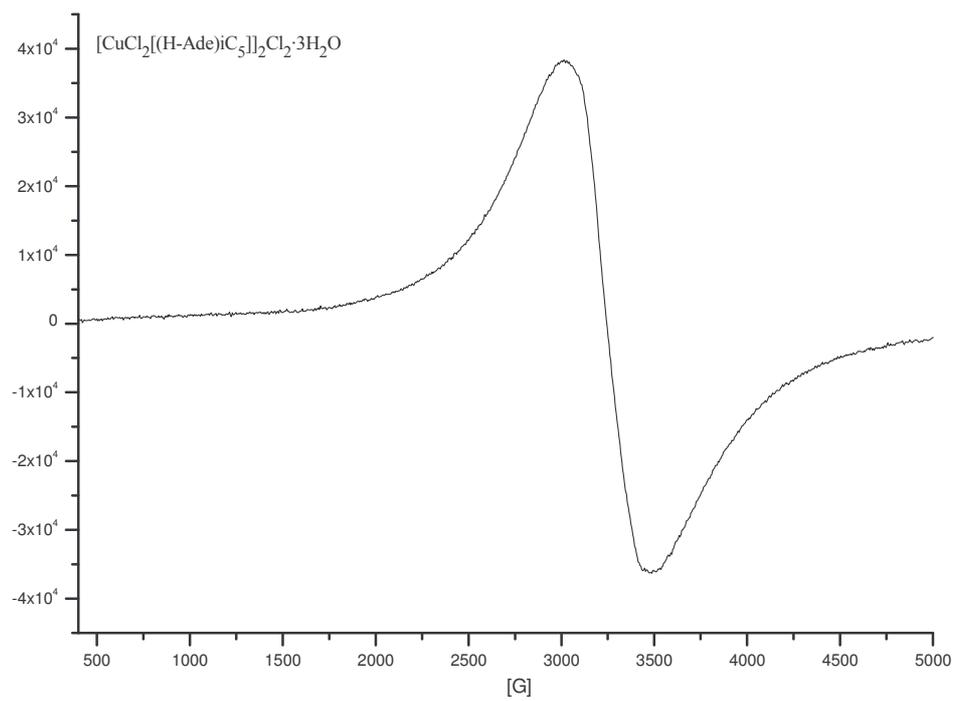
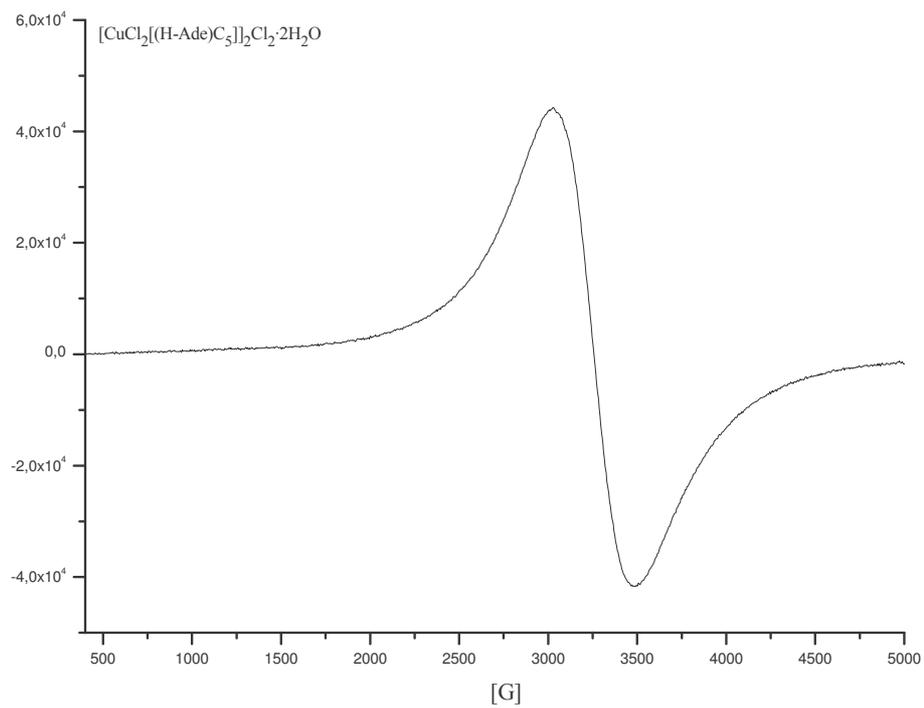
Espectros de EPR y medidas de χ_M

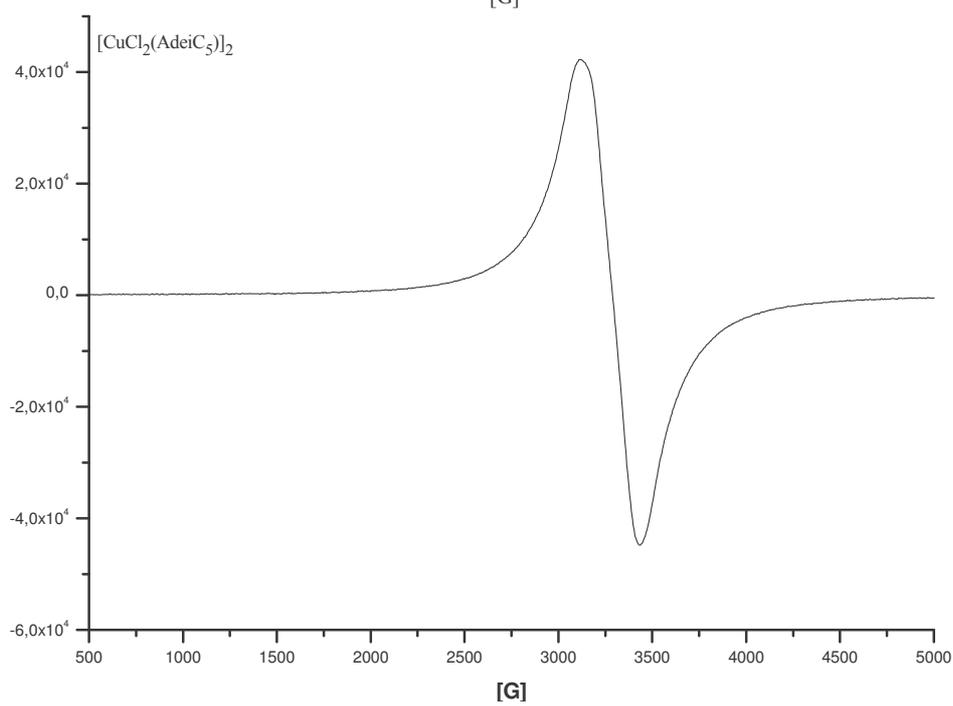
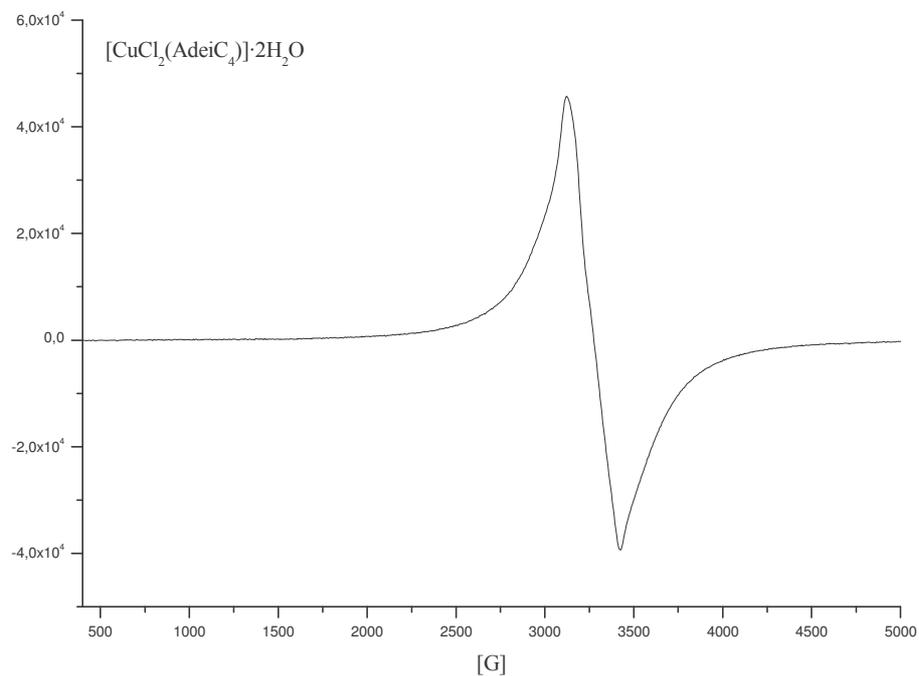
Anexo **IV**

IV.1. Espectros de EPR complejos $[\text{CuCl}_2[(\text{H-Ade})\text{C}_x]]_2\text{Cl}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

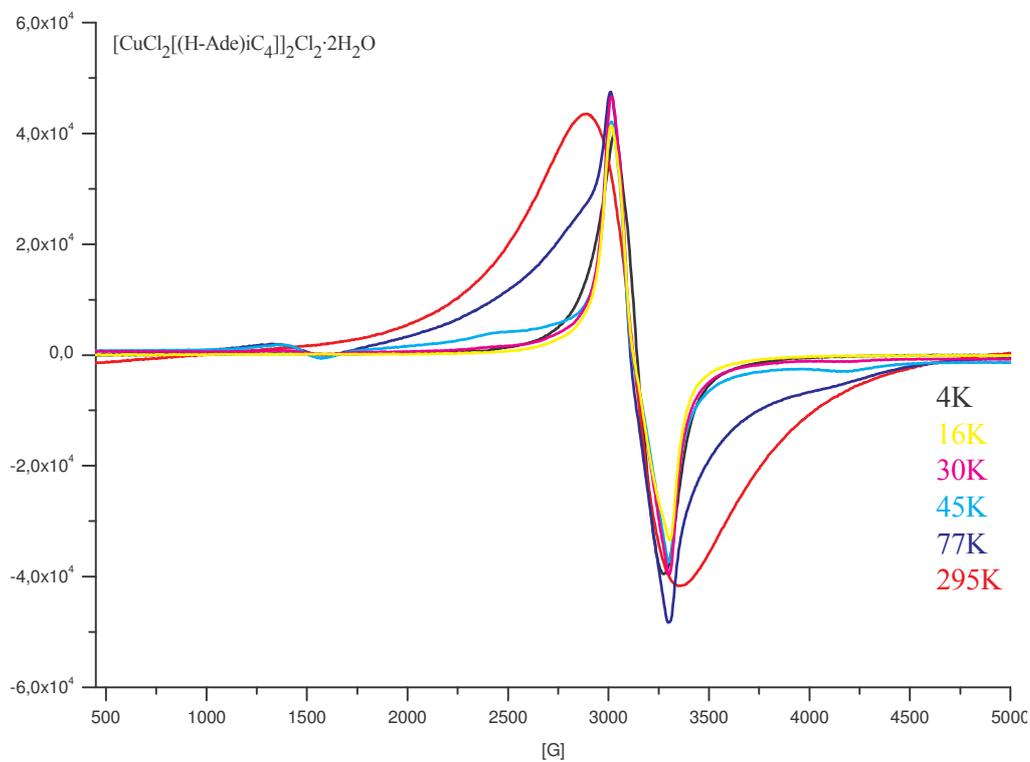
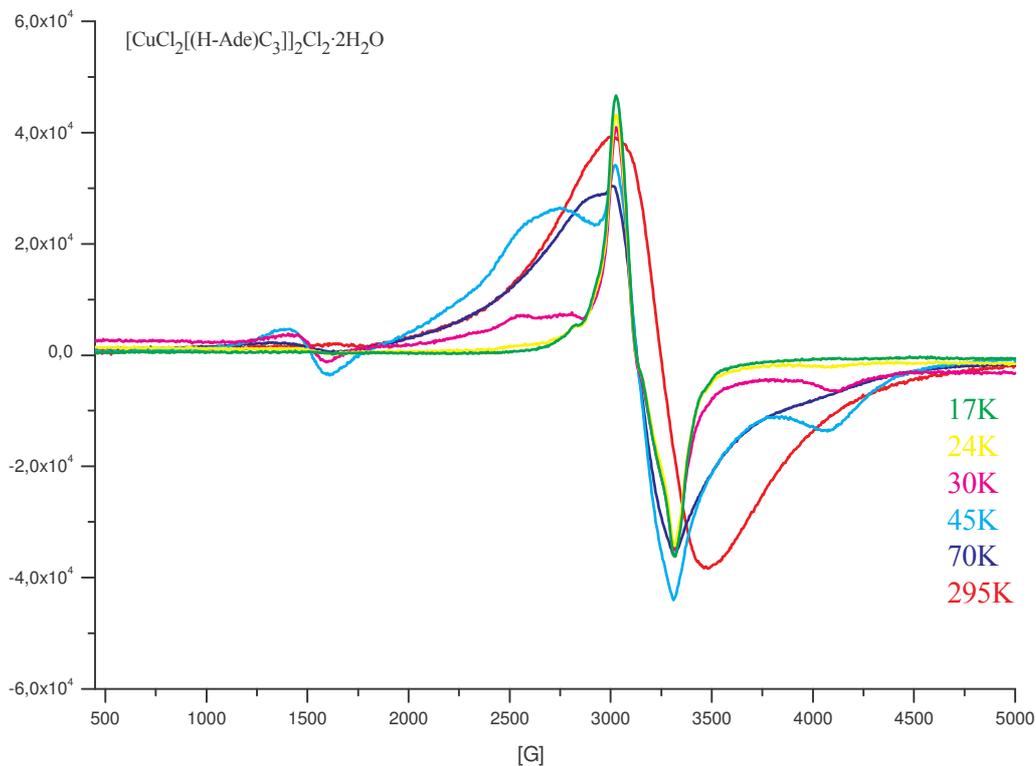


Anexo IV. Espectros de EPR y medidas de χ_M



IV.2. Espectros de EPR de los complejos $[\text{CuCl}_2(\text{AdeC}_x)]_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 

IV.3. Espectros de EPR a diferentes temperaturas



IV.4. Medidas de susceptibilidad magnética molar

En rojo, se muestra el ajuste teórico mediante la ecuación de Bleaney-Blowers.

