

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL IMIDAZOL EN  
COMPUESTOS MODELO DE SUPERÓXIDO DISMUTASA  
COBRE-ZINC

POSGRADO EN QUÍMICA

Tesis que para adquirir el grado de:

DOCTORA EN CIENCIAS (QUÍMICA)

PRESENTA:

Q. ARLETTE VIOLETA RICHAUD TORRES

Asesores:

Dra. Noráh Barba Behrens

Dr. Francisco Méndez Ruiz

---

DICIEMBRE 2010

## AGRADECIMIENTOS

A mis asesores, por su invaluable participación y orientación en todo momento.

A Conacyt por la beca nacional para estudios de posgrado (**188221**) asignada y el apoyo económico derivado de la convocatoria de “becas-Mixtas en el extranjero para becarios CONACYT- Nacionales 2009” para mi estancia de investigación en la Universitat de Barcelona.

A Conacyt y el Dr. Méndez por los recursos brindados a través del proyecto 61626 (CB-2006-01).

A la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa por la preparación brindada durante estos años.

A los coordinadores y personal de los laboratorios de docencia de la UAM-I, por el apoyo brindado.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, por los apoyos brindados al grupo de investigación de la Dra. Barba durante la realización de este proyecto.

A los M. en C. Atilano Gutierrez Carrillo y Marco A. Vera Ramírez por su apoyo en la obtención de espectros de resonancia magnética nuclear (no reportados en este documento) y orientación desde mis inicios en el posgrado.

Al personal de la USAI: Q. Maricela Gutiérrez, Dr. Alejandro Solano Peralta, Franco, Dra. Araceli Tovar Tovar, Q.F.B. Nayeli López por los estudios espectroscópicos y analíticos realizados.

Al grupo de Magnetismo Molecular de la Facultat de Química y Física de la Universitat de Barcelona y compañeros de otras áreas, por el tiempo, amistad y enseñanzas brindadas durante mi estancia.

A Nuria y Mercè de la Universitat de Barcelona, por la caracterización espectroscópica y de difracción de rayos-X de algunos compuestos obtenidos durante mi estancia.

A mis padres y hermanas, por su apoyo brindado.

A mis amigas (os), profesores (as) y a todos aquellos con quienes tuve el privilegio de compartir esta etapa.

Gracias.

La presente investigación se realizó con la asesoría de la Dra. Noráh Barba Behrens, en el laboratorio 211 del Departamento de Química Inorgánica y Nuclear de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM y del Dr. Francisco Méndez Ruiz del Área de Fisicoquímica Teórica, UAM-Iztapalapa.

Algunos avances fueron presentados en los siguientes foros:



Summer School 2008. “METAL IONS IN BIOLOGY-KEY ELEMENTS OF LIFE (*Advanced training course in Bioinorganic chemistry for students of Chemistry and Life Sciences*)”, Mayo 18-31, 2008, Cuernavaca, Morelos, México.



42nd IUPAC Congress CHEMISTRY SOLUTIONS, Agosto 2-7, 2009, Glasgow, Reino Unido.

Se realizó una estancia de investigación en el grupo de Magnetismo Molecular del Departament de Química Inorgànica de la Universitat de Barcelona, España con el Dr. Ramón Vicente Castillo. Mayo-Julio, 2009.

Resultados de la investigación se presentan en los siguientes artículos:

J. S. Reboucas, I. Spasojevic, D. H. Tjahjono, A. Richaud, F. Méndez, L. Benove, I. Batinic-Haberle; ” Redox modulation of oxidative stress by Mn porphyrin-based therapeutics: The effect of charge distribution”, *Dalton Trans.*, **(2008)**, 1233–1242.

A. Richaud, N. Barba-Behrens, F. Méndez, “Chemical Reactivity of the Imidazole: a semblance of Pyridine and Pyrrole?”, *Org. Lett.*, (enviado).



## INDICE

Resumen.....	1
Capítulo 1: Introducción .....	1
Capítulo 2: Objetivos.	
2. 1. Objetivos generales.....	3
2. 2. Objetivos particulares.....	3
Capítulo 3:Naturaleza piridínico-pirrólica de los átomos de nitrógeno del imidazol.	
3. 1 Imidazol, estructura y reactividad.....	6
3.1.1 Nitrógeno tipo piridínico .....	7
3.1.2. Nitrógeno tipo pirrólico .....	9
3.1.3 Nitrógenos del anillo de imidazol.....	11
3.1.4 Reactividad del imidazol.....	13
3. 2. Parámetros termoquímicos de reacciones isodésmicas .....	15
3. 3. Principio HSAB, DFT y parámetros de reactividad.....	18
3.3.1 Principio HSAB.....	19
3.3.2 Principio HSAB y DFT.....	20
3.3.3 Principio local HSAB.....	23
3.4 Parámetros de reactividad de imidazol, pirrol y piridina.....	24

3.4.1 Electronegatividad y dureza.....	25
3.4.2 Funciones de Fukui locales $f(r)$ .....	26
3.4.3 Funciones de Fukui condensadas $f(k_A)$ .....	30
3. 5. Energías de interacción con cationes alcalinos.....	35

#### Capítulo 4: Imidazol y superóxido dismutasas

4. 1 Compuestos biomiméticos de SOD .....	46
4. 2.Síntesis de compuestos mimético estructurales de SOD.....	51
4. 3. Compuestos de Zinc (II) con 4-metil imidazol	
4. 3. 1 Estructura cristalina de $[Zn(5-Miz)_4](NO_3)_2$ .....	53
4. 3. 1. 1 Parámetros de reactividad de $[Zn(5-Miz)_4](NO_3)_2$ ..	61
4. 4 Compuestos de Cobre (II) con 4-metil imidazol	
4. 4. 1 Estructura cristalina de $[Cu(5-Miz)_4](NO_3)_2$ .....	64
4. 4. 1. 1 Parámetros de reactividad de $[Cu(5-Miz)_4](NO_3)_2$ ...	72
4. 4. 2 Estructura cristalina de $[Cu(5-Miz)_4Cl_2]$ .....	78
4. 4. 2. 1 Parámetros de reactividad de $[Cu(5-Miz)_4Cl_2]$ .....	83

#### Capítulo 5: Superóxido dismutasa CuZn.

5.1. Parámetros de reactividad del imidazol en el sitio activo de la CuZn-SOD de eritrocitos humanos .....	94
5.1.1 Parámetros de reactividad del sitio CuZn-SOD_Im .....	95

5.1.2 Parámetros de reactividad del sitio CuZn-SOD.....	104
Capítulo 6: Efecto del sustituyente en la reactividad del anillo se imidazol.	
6.1. Efecto del sustituyente en el átomo de carbono C-2 del imidazol	
6.1.1 Reactividad del 2miz .....	114
6.2. Efecto del sustituyente en C-2 y C-5	
6.2.1 Parámetros de reactividad del 2m5niz .....	123
6.3. Efecto del sustituyente en C-4 y C-5	
6.3.1. Reactividad del ligante emizco .....	136
Capítulo 7: Efecto del sustituyente <i>meso</i> en porfirinas de Mn	
7.1 Reactividad de azoles en la modulación redox .....	150
Capítulo 8: Conclusiones.....	
	158
Capítulo 9: Perspectivas.....	
	163
Bibliografía.....	
	164
Anexos.....	
Anexo 1. Reacciones isodesmicas propuestas .....	A1
Anexo 2. Síntesis y caracterización de $[Zn(5miz)_4](NO_3)_2$ .....	A2
Anexo 3. Síntesis y caracterización de $[Cu(5miz)_4](NO_3)_2$ .....	A7
Anexo 4. Síntesis y caracterización de $[Cu(5miz)_4Cl_2]$ .....	A11
Anexo 5. Datos cristalográficos de $[Zn(5miz)_4](NO_3)_2$ .....	A14
Anexo 6 Datos cristalográficos de $[Cu(5miz)_4](NO_3)_2$ .....	A19
Anexo 7 Datos cristalográficos de $[Cu(5miz)_4Cl_2]$ .....	A24
Anexo 8 Coordenadas cristalográficas de CuZn-SOD .....	A28
Anexo 9 Coordenadas cristalográficas de 2miz .....	A30

Anexo 10 Coordinadas cristalográficas de  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  ..... A31  
Anexo 11 Coordinadas cristalográficas de  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]\text{Cl}$ . ... A32  
Anexo 12 Coordinadas cristalográficas de  $4\text{miz}$ ..... A33  
Anexo 13 Coordinadas cristalográficas de  $[\text{Cu}(\text{2me5niz})_2\text{Cl}_2]$  A34  
Anexo 14 Coordinadas cristalográficas de  $[\text{Cu}(\text{2me5niz})_2\text{Br}_2]$  A35  
Anexo 15 Coordinadas cristalográficas de  $\text{emizco}$ ..... A34  
Anexo 16 Coordinadas cristalográficas de  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$ A37  
Anexo 17 Coordinadas cristalográficas de  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$ .A39  
Anexo 18 Coordinadas cristalográficas de  
 $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  ..... A41

.....  
.....

## Abreviaturas y acrónimos

**ROS:** (Reactive Oxygen Species) especies reactivas de oxígeno

**SOD:** Superóxido dismutasa

**DFT** Teoría de funcionales de la densidad

**HSAB** Principio de ácidos y bases duros y blandos.

**iz:** Imidazol

**py:** Piridina

**pi:** Pirrol

**2miz:** 2 metil imidazol

**4miz:** 4-metil imidazol

**2m4niz:** 2-metil-4-nitro imidazol

**emizco:** etil-5-metil-4-imidazolcarboxilato

**IR:** espectroscopía infrarroja

**UV-vis:** Ultravioleta visible

**THF:** Tetrahidrofurano

**DMA:** Dimetil amina

**ORTEP:** Oak Ride Thermal Ellipsoide Program

**RMN:** Resonancia magnética nuclear



## RESUMEN

Los parámetros de reactividad de imidazol, piridina y pirrol en fase gas, obtenidos a partir de la teoría de funcionales de la densidad (DFT) y del principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) permiten comparar la reactividad del imidazol con la reactividad de piridina y pirrol, los cuales son frecuentemente empleados como referencia para el estudio de las propiedades del imidazol.

El cálculo de la termoquímica en fase gas de reacciones isodésmicas sugiere que es favorable la formación del anillo de imidazol a partir de la sustitución del átomo de carbono (C-3) del pirrol por el átomo de nitrógeno de la piridina. Se realiza el análisis de la reactividad global y local del imidazol, piridina y pirrol. Los parámetros de reactividad del anillo de imidazol aislado se comparan con los parámetros de reactividad de los anillos de imidazol presentes en los compuestos de cobre(II) y zinc(II) sintetizados en este trabajo con el ligante 4-metilimidazol, así como del sitio activo de la CuZn-Superóxido dismutasa humana recientemente publicada. Los parámetros de reactividad fueron obtenidos a partir de cálculos de estructura electrónica empleando las coordenadas cristalográficas de los compuestos sintetizados y del sitio activo de la CuZn-SOD.

Se identificaron los cambios en la reactividad del anillo de imidazol debido al efecto del sustituyente a partir del cálculo de parámetros de reactividad de los ligantes 2-metilimidazol, 2-metil-5-nitroimidazol y etil-5-metil-4-imidazolcarboxilato y sus correspondientes compuestos de coordinación de cobre (II) informados en trabajos previos.

Se estudia la influencia de diferentes heterociclos nitrogenados en las posiciones *meso* de una metaloporfirina de manganeso con actividad SOD. A partir del análisis de la relación blandura condensada - potencial redox del ión manganeso se obtiene

una buena correlación estadística que permite explicar la actividad catalítica del modelo de MnSOD.

Los cálculos de estructura electrónica base del presente trabajo se realizaron al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p) implementado en el software Gaussian03.

Revisión B.04

# *Introducción*

En investigaciones recientes acerca del efecto de las especies reactivas de oxígeno (ROS) a nivel celular, se ha publicado que la insuficiencia o el mal funcionamiento de los mecanismos reguladores de las ROS conduce al estrés oxidativo que tiene como consecuencia la pérdida de las funciones vitales de la célula y favorece el desarrollo de padecimientos como: Alzheimer, Parkinson, la enfermedad de Lou Gehring,<sup>1</sup> ataxias, depresión del sistema inmune, SIDA, cáncer,<sup>2</sup> entre otras.

Por tal motivo, se ha incrementado el interés en el diseño y síntesis de nuevos compuestos mimético funcionales de proteínas y metaloproteínas reguladoras de ROS. Entre las metaloproteínas de mayor interés por modelar se encuentran las superóxido dismutasas (SOD), consideradas como la primer barrera natural protectora de las ROS por su capacidad de dismutar (oxidar/reducir) el radical aniónico superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) (una de las primeras ROS producidas en el organismo), modulando así la producción de otras ROS como los radicales nitroxilos, peroxilos, hidroxilos, etc.

Sin embargo, el creciente interés acerca de la estructura y función de SOD no es sólo científico sino también del ámbito farmacéutico y cosmetológico. Lo anterior ha favorecido el uso conjunto de los recursos de la química teórica y las novedosas técnicas experimentales en el diseño y síntesis de nuevos compuestos prometedores para el tratamiento y prevención de padecimientos como los

mencionados anteriormente. No obstante el aporte de los estudios teóricos en el diseño y síntesis de compuestos con actividad contra las ROS a la fecha, el estudio de la reactividad de los compuestos obtenidos continúa realizándose experimentalmente.

Por lo anterior, en la presente investigación se muestra que los criterios de reactividad derivados de la teoría de funcionales de la densidad (DFT) y del principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) son útiles en la descripción y comprensión de la reactividad química, lo que permite mejorar el diseño y síntesis de nuevos compuestos.

Para tal propósito se analiza la reactividad del imidazol, uno de los heterociclos nitrogenados de mayor presencia en biomoléculas y cuya interacción con iones metálicos como son: cobre(II), zinc(II), níquel(II), cobalto(II) entre otros, es de importancia en la estructura y función de los sitios activos de metaloproteínas como las SOD.

Debido a que estudios previos han sugerido que el anillo de imidazol puede tener un gran efecto en la actividad catalítica de las SOD, en esta investigación se señala que los parámetros de reactividad derivados de DFT y del principio HSAB, en conjunto con la información obtenida de técnicas espectroscópicas y analíticas permiten entender la capacidad moduladora provista por el anillo de imidazol en compuestos mimético funcionales de SOD.

## Capítulo 2

# Objetivos

### 2. 1. *Objetivo general*

Comprender e identificar los cambios en la reactividad del imidazol y sus derivados en compuestos sintetizados que sirvan de modelo del sitio activo de superóxido dismutasas para entender el papel de los azoles en los sitios activos de estas metaloproteínas.

### 2. 2. *Objetivos particulares*

- ✦ Analizar la termoquímica de la reacción isodesmica que sugiera la formación del imidazol a partir de la sustitución de un átomo de carbono de pirrol por el átomo de nitrógeno de la piridina.
- ✦ Obtener y comparar los parámetros de reactividad derivados de DFT y del principio HSAB de piridina, imidazol y pirrol dada la similitud en sus átomos de nitrógeno amino (-NH) y aza (-N=).
- ✦ Identificar a través de las funciones de Fukui las diferencias en reactividad atómica y local de cada heterociclo.

- Obtener y comparar los valores de blandura de los átomos de nitrógeno presentes en piridina, imidazol y pirrol.
- Comprobar la naturaleza dura/blanda de los nitrógenos presentes en piridina, imidazol y pirrol a través de las diferencias de  $\Delta G^\circ$  de reacciones de complejación de dichos heterociclos con cationes de metales alcalinos de diferente blandura ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ).
- Obtener los valores de dureza para los cationes  $\text{Mn}^{\text{II}}$ ,  $\text{Co}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$  y  $\text{Zn}^{\text{II}}$  y predecir las interacciones más favorables con el anillo de imidazol de acuerdo con el principio HSAB.
- Sintetizar y caracterizar compuestos de coordinación a través de reacciones de competencia catiónica en solución y ausencia de disolvente empleando el ligante 4-metil imidazol (4miz) con diferentes sales metálicas de  $\text{Mn}^{\text{II}}$ ,  $\text{Co}^{\text{II}}$ ,  $\text{Ni}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$  y  $\text{Zn}^{\text{II}}$ .
- Obtener monocristales de los productos de competencia catiónica y determinar su estructura mediante difracción de rayos- X.
- Obtener los parámetros de reactividad global y funciones de Fukui de los compuestos de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  y  $\text{Zn}^{\text{II}}$  a partir de cálculos de estructura electrónica empleando sus coordenadas cristalográficas.
- Describir los cambios en la reactividad del imidazol al interactuar con los iones de transición  $\text{Cu}^{\text{II}}$  y  $\text{Zn}^{\text{II}}$  como modelos de la reactividad en el sitio activo de la superóxido dismutasa Cu-Zn (SOD-Cu-Zn).

- Obtener los parámetros de reactividad del sitio activo de SOD-Cu-Zn empleando las coordenadas cristalográficas de la metaloproteína cristalizada e informada por Antoniuk y colaboradores.<sup>3</sup>
- Identificar el cambio en la reactividad del sitio activo de SOD-Cu-Zn al considerar una esfera de coordinación formada por anillos de histidina (modelada como 4miz) y aspartato (modelado como grupo acetato) coordinado al ión  $Zn^{II}$ .
- Estudiar la influencia de diferentes heterociclos nitrogenados empleados como sustituyentes en la posición *meso* de una porfirina de manganeso con actividad SOD, en su potencial redox.
- Observar los cambios en la reactividad del imidazol en los ligantes 2-metil imidazol (2miz), 2-metil-4-nitroimidazol (2m4niz) y etil-5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) por la posición y naturaleza de sus sustituyentes.
- Analizar los cambios en la reactividad de los ligantes 2-metil imidazol, 2-metil-5-nitroimidazol y etil-5-metil-4-imidazolcarboxilato en compuestos de coordinación de cobre(II) con diferentes geometrías.

# *Naturaleza piridínico-pirrólica de los átomos de nitrógeno del imidazol*

## *3.1 Imidazol, estructura y reactividad*

El imidazol es un heterociclo nitrogenado de cinco miembros (figura 3.1), en cuya estructura se observan tres átomos de carbono (C-2, C-4 y C-5) y dos átomos de nitrógeno, uno tipo aza (N-3) y otro tipo amino (N-1).<sup>4</sup>

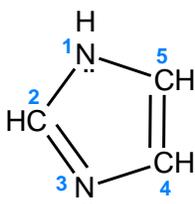


Figura 3.1 Estructura del imidazol.

Desde el punto de vista estructural, se ha considerado al imidazol como un análogo de los anillos de piridina y pirrol (figura 3.2). Por tal motivo, la reactividad (nucleofílica o electrofílica) del imidazol se ha estudiado con referencia a dichos heterociclos. Los estudios teóricos de la carga  $\pi$  en los

heterociclos piridina, pirrol e imidazol a través de cálculos tipo Hückel (figura 3.2) indican que los átomos de nitrógeno aza ( $=N-$ ) de piridina e imidazol concentran la mayor carga negativa en toda la molécula a diferencia de los nitrógenos tipo amino ( $-NH$ ) de pirrol e imidazol que son los átomos más positivos de cada anillo (figura 3.2). Por lo anterior, los átomos de nitrógeno aza y amino del anillo de imidazol se denominan átomos de nitrógeno tipo piridínico y pirrólico respectivamente.<sup>5</sup>

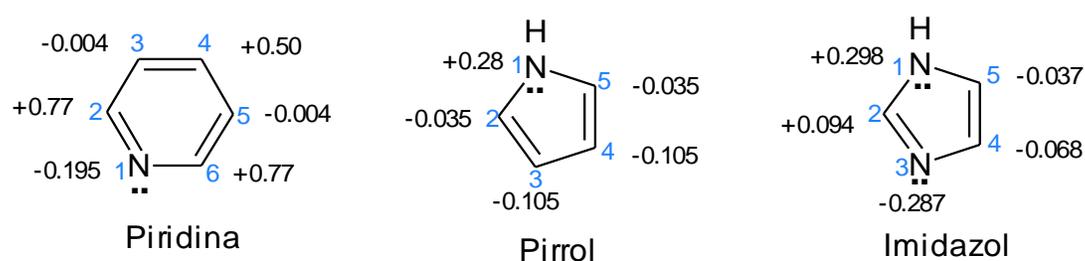


Figura 3.2. Cargas  $\pi$ -electrónicas en la piridina, pirrol e imidazol obtenidas de un cálculo Hückel.

A continuación se describen las características de cada tipo de nitrógeno presente en el anillo de imidazol.

### 3.1.1 Nitrógeno tipo piridínico

La naturaleza atractora de electrones del átomo de nitrógeno aza ( $=N-$ ) presente en la piridina (N-1) confiere carácter nucleofílico al anillo. Lo anterior se observa en las estructuras de resonancia del anillo (figura 3.3)

donde se muestra que los átomos de carbono C-2, C-4 y C-6, adquieren carga  $\pi$  positiva lo que sugiere deficiencia electrónica  $\pi$  en el esqueleto carbonado (característica importante de los heterociclos con heteroátomos tipo piridina), adquiriendo carácter electrofílico.

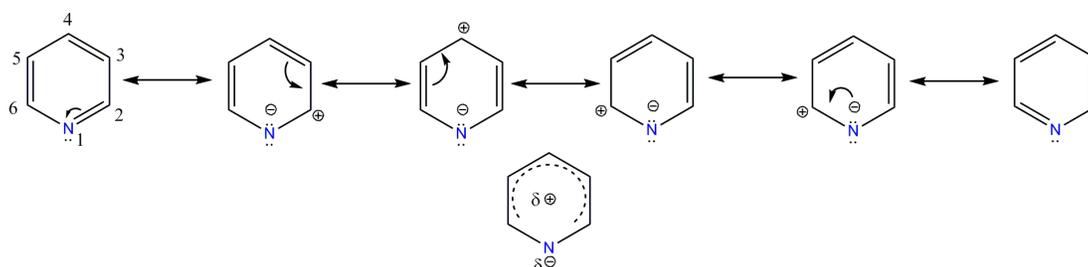


Figura 3.3. Estructuras e híbrido de resonancia de la piridina a partir del carácter atractor del nitrógeno aza.

Como consecuencia la piridina se considera un heterociclo deficiente  $\pi$ ; el cual interactúa fácilmente con reactivos nucleofílicos ( $\text{Nu}^-$ ) y se reduce con facilidad. La reacción de la piridina con especies electrofílicas ( $\text{E}^+$ ) ocurre rápidamente en el átomo de nitrógeno debido a su comportamiento de base de Lewis (nucleófilo). El carácter básico de la piridina se debe principalmente al par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno (figura 3.4).

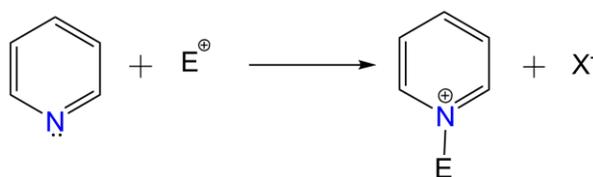


Figura 3.4. Reacción de la piridina con un grupo electrofílico  $\text{E}^+$ .

### 3.1.2. Nitrógeno tipo pirrólico

Los átomos de nitrógeno amino o tipo pirrólico se observan generalmente en anillos de cinco miembros. Son átomos que introducen electrones al sistema formando una nube  $\pi$  con seis electrones, cumpliendo la regla de aromaticidad de Hückel ( $4n+2$ ,  $n$ = número de electrones  $\pi$ ). Por lo anterior, los heterociclos que contienen átomos de nitrógeno tipo pirrólico en general se consideran heterociclos excesivos  $\pi$ .

De acuerdo con las estructuras de resonancia del pirrol, los nitrógenos tipo pirrólico se comportan como electrófilos mientras que los átomos de carbono (C-2, C-5) al adquirir carga parcial  $\pi$  negativa se comportan como nucleófilos (figura 3.5). En las estructuras de resonancia el nitrógeno adquiere carga  $\pi$  positiva por lo que en el caso del pirrol y los heterociclos NH relacionados, la reactividad del enlace N-H aumenta ante reactivos nucleofílicos.

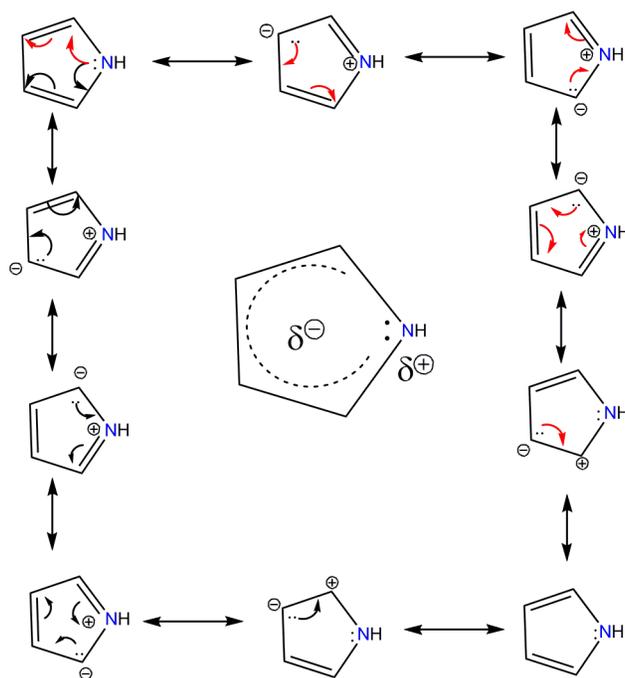


Figura 3.5. Estructuras e híbrido de resonancia del pirrol mostrando la capacidad donadora de electrones al interior del anillo del átomo de nitrógeno tipo pirrólico. Para enfatizar la resonancia de las cargas en todo el anillo se indica la donación del par electrónico del nitrógeno hacia la derecha (flechas rojas) y la donación hacia la izquierda (flechas negras).

Como se observa, el tipo de nitrógeno determina el comportamiento preferentemente electrofílico o nucleofílico de un anillo. De acuerdo con la información anterior, la reactividad del anillo de imidazol, anillo de cinco miembros con ambos tipos de nitrógeno, será consecuencia de la contribución o competencia de cada tipo de nitrógeno.

### 3.1.3 Nitrógenos del anillo de imidazol

De acuerdo con lo anterior, los compuestos que contengan átomos de nitrógeno pirrólicos y piridínicos, se espera que puedan presentar propiedades deficientes  $\pi$  y excesivas  $\pi$ , predominando alguna de ellas.

Analizando el arreglo interno de electrones en el imidazol, los 6 electrones deslocalizados en el anillo generan una capa  $\pi$  estable, confiriendo carácter aromático al anillo. El átomo de nitrógeno N-3 (tipo piridínico), debido a un par de electrones adicional orientado ortogonalmente a la nube molecular  $\pi$ , adquiere carácter nucleofílico. Como consecuencia la aromaticidad se puede describir adecuadamente a partir de diversas estructuras de resonancia, que contribuyen al híbrido de resonancia (figura 3.6). El análisis de cargas  $\pi$  a partir de un cálculo Hückel (figura 3.2), muestra que la distribución de carga en los átomos de carbono del anillo debido a la presencia de un nitrógeno tipo piridínico (N-3) y un nitrógeno pirrólico (N-1) será: dos átomos de carbono con carga  $\pi$  negativa (C-4 y C-5) y un tercero (C-2) con carga  $\pi$ -positiva.

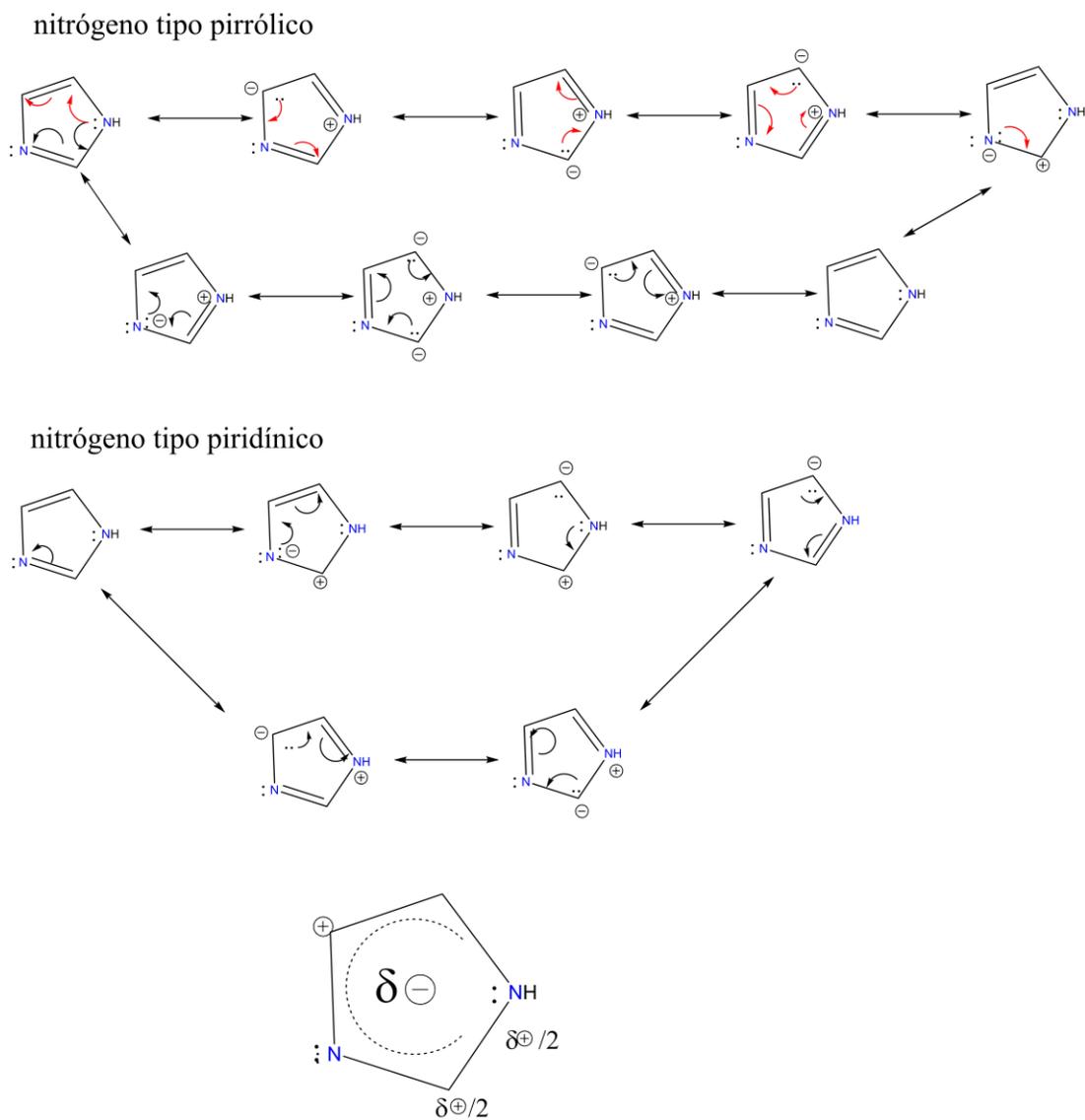


Figura 3.6. Estructuras e híbrido de resonancia del imidazol. Se enfatiza la resonancia de la carga en todo el anillo por la donación del par de electrones del nitrógeno pirrólico hacia la derecha (flechas rojas) y hacia la izquierda (flechas negras)

### 3.1.4 Reactividad del imidazol

De acuerdo con lo anterior, el imidazol puede comportarse como base (nucleófilo) o ácido (electrófilo), lo que se ilustra con los equilibrios ácido-base de la figura 3.7.

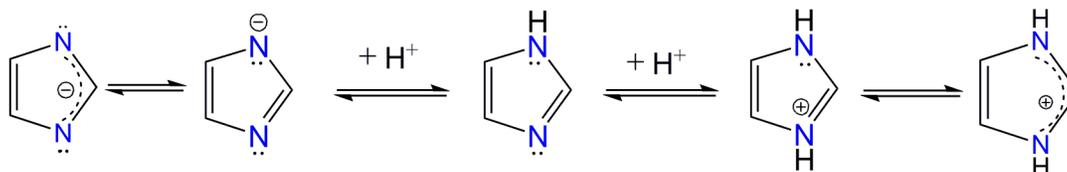


Figura 3.7. Equilibrio ácido – base para el imidazol.

Cuando el átomo de nitrógeno N-3 del imidazol neutro se une a un protón, se obtiene un ácido fuerte (catión imidazolio), incrementándose la electrofilia del anillo (figura 3.7). Si se desprotona el átomo de nitrógeno (N-1) del imidazol neutro se obtiene el anión imidazolato, una base fuerte y mejor nucleófilo que el imidazol neutro (figura 3.7).

En comparación con los cationes y aniones de otros azoles, el catión y el anión del imidazol son altamente estables, lo que puede atribuirse al elevado grado de simetría que presenta (figura 3.7).

Por sus características ácido – base, el imidazol en solución forma puentes de hidrógeno, lo que incrementa su punto de ebullición y permiten arreglos de agregados de 20 o más moléculas (figura 3.8).

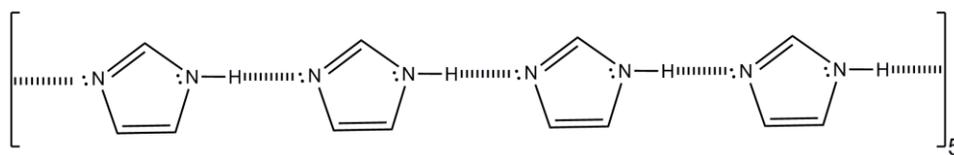


Figura 3.8. Ejemplo de agregados por puente de hidrógeno del imidazol en solución.

Como se mencionó anteriormente, el par de electrones del átomo 3-N hace de éste un sitio nucleofílico que se comporta como base de Lewis capaz de coordinarse con iones metálicos alcalinos formando compuestos tipo sales de amonio (figura 3.9).

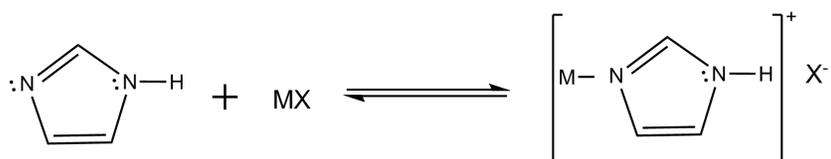


Figura 3.9. Equilibrios de coordinación metal-imidazol.

Si el heterociclo se hace reaccionar en medio fuertemente básico forma una especie que se arila, alquila y acila rápidamente, el N-anión, especie que tiene gran importancia en la obtención de varios N-derivados (figura 3.10).

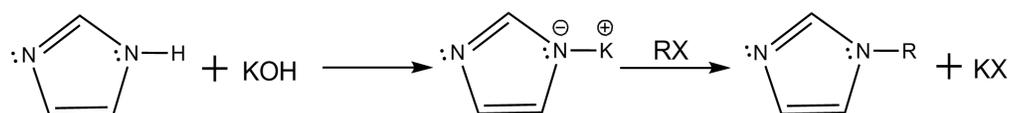


Figura 3.10. Reacción de alquilación del imidazol.

Como se mencionó anteriormente, estudios previamente reportados han sugerido que el imidazol presenta, ante electrófilos y nucleófilos, reactividad análoga a la piridina y ante electrófilos reactividad análoga al pirrol debido a la similitud estructural entre sus átomos de nitrógeno considerados los sitios más reactivos de los tres heterociclos.

Por lo anterior, la primera parte del estudio de la reactividad del imidazol comprende el análisis termoquímico de diferentes reacciones isodésmicas.

### *3.2 Parámetros termoquímicos de reacciones isodésmicas*

Considerando la posibilidad de que los átomos de nitrógeno del imidazol sean de naturaleza  $N_{\text{aza}}$  piridinico y  $NH_{\text{amino}}$  pirrólico, se calcularon y analizaron los valores de  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$  y  $\Delta H^\circ$  de cuatro reacciones isodésmicas (Anexo 1).

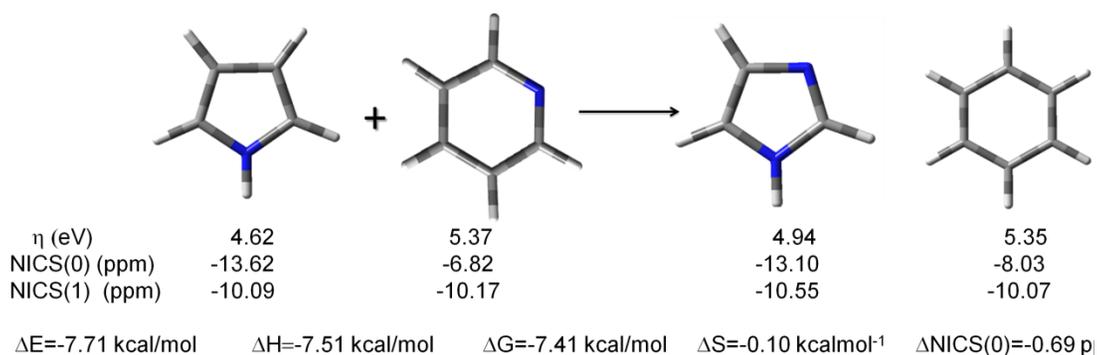
Las reacciones isodésmicas planteadas proponen la obtención del imidazol a partir de sustituciones de átomos de carbono por los átomos de nitrógeno presentes en los heterociclos pirrol y piridina.

Se calcularon los valores de los parámetros termoquímicos en fase gas al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p). Una vez que la geometría de cada molécula fue optimizada y corroborado que las frecuencias de vibración obtenidas fueran positivas se calcularon los valores de  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta S^\circ$  y  $\Delta H^\circ$  para cada reacción.

El uso de dicho método y función de base para los heterociclos en estudio, se debe a que trabajos previos<sup>6</sup> indican que el funcional B3LYP y las funciones de base 6-311+G(2d,2p) y 6-311+G(d,p), representan adecuadamente la energética y termoquímica de heterociclos nitrogenados. Esta información también fué corroborada por la comparación de los resultados obtenidos en este estudio con información experimental.

El análisis de los valores de  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta H^\circ$  y  $\Delta S^\circ$  obtenidos para cada una de las reacciones isodésmicas propuestas permitió obtener la reacción isodésmica termoquímicamente más favorable (esquema 3.1), la cual comprende el intercambio de un átomo de carbono  $sp^2$  de un anillo de pirrol por el nitrógeno aza de la piridina. Señalándose la posibilidad de que los átomos de nitrógeno N-3 y N-1 presentes en el anillo de imidazol tengan características piridínicas y pirrónicas respectivamente.

Los parámetros termoquímicos de la reacción del esquema 3.1 indican que se trata de una reacción exotérmica debido al valor de la entalpía de reacción de  $\Delta H^\circ = -7.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ; la reacción también resulta espontánea pero desfavorecida entrópicamente de acuerdo con los valores del cambio de energía libre de Gibbs y de entropía ( $\Delta G^\circ = -7.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  y  $T\Delta S^\circ = -0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$  respectivamente,  $T = 298.15 \text{ K}$ ).



Esquema 3.1. Reacción isodesmica termodinámicamente más favorable para la formación de imidazol por transferencia del nitrógeno piridínico a un anillo de pirrol. <sup>a</sup>Referencia 3.

La reacción isodesmica propuesta también es favorecida debido a la formación de especies más aromáticas de acuerdo con las diferencias de los valores de desplazamientos químicos independientes de los núcleos conocidos como NICS (Nucleus-Independent Chemical Shift), el cual indica la mayor aromaticidad del sistema cuanto más negativo es su valor.<sup>7</sup> Se observa que el valor de NICS(0) para los anillos de seis miembros es el que tiene mayor influencia en el  $\Delta \text{NICS}(0)$  mientras que los valores de NICS(1) para los heterociclos de 5 miembros tienen la mayor contribución en el  $\Delta \text{NICS}(1)$ .

No obstante el análisis mostrado, a la fecha no se ha reportado la obtención de imidazol a partir de la reacción planteada, por lo que se considera una reacción hipotética que sugiere la posibilidad de que los átomos de nitrógeno del imidazol presenten similitudes con los nitrógenos de piridina y pirrol. Para observar si “la naturaleza piridinica y/o pirrólica” de los átomos de nitrógeno presentes en el anillo de imidazol influyen en su reactividad, se obtuvieron los

valores de electronegatividad, dureza y las funciones de Fukui de imidazol, piridina y pirrol.

A continuación se presentan brevemente los fundamentos de los parámetros de reactividad empleados durante esta investigación, seguidos de los resultados obtenidos al aplicarlos en imidazol, pirrol y piridina.

### *3.3. Principio HSAB, DFT y parámetros de reactividad*

Los diferentes parámetros de reactividad definidos a continuación han revelado aspectos de gran importancia en el análisis de equilibrios tautoméricos, elucidación de mecanismos de reacción, así como en la predicción de la regioselectividad en la adición nucleofílica de carbono a enonas.<sup>8,9,10,11,12,13</sup> También han sido de gran utilidad en estudios de reactividad de moléculas como la maleimida, el catión imidazolío, algunos halobencenos, entre otras. De su aplicación al estudio de la reactividad de sistemas biológicos resaltan trabajos como los realizado por Popa,<sup>11</sup> y recientemente por Mineva y Russo<sup>12</sup> quienes empleando los índices de reactividad locales en las bases de ADN y ARN: adenina, citosina, timina, guanina y uracilo lograron simular y entender su reactividad ante diferentes especies presentes en las células. Otro estudio de interés en el área biológica es el realizado por Aliste<sup>13</sup> acerca de las interacciones droga-receptor de

dopamina donde el autor señala que los parámetros de reactividad derivados del principio HSAB y la DFT proveen información significativa de las propiedades químicas de los sistemas, por lo que sugiere se extienda su aplicación a otras biomoléculas.

### *3.3.1 Principio HSAB*

La clasificación de ácidos y bases como tipo *a* o tipo *b*, en función de las características de carga, tamaño, electronegatividad, polarizabilidad, etc., para ácidos y bases de Lewis, realizada por Arland, Chatt y Davies fue una base importante en la búsqueda de un principio de reactividad ya que investigadores como Jørgensen, Pauli, Wegner, Arland, Chatt, Davis y Pearson entre otros, estudiaron las relaciones existentes entre reactivos respecto a sus características como ácido o base tipo *a* o tipo *b* a partir de las energías de enlace, entalpías, energías de reacción y constantes de equilibrio que condujeran a los productos mayoritarios obtenidos de diferentes reacciones, en síntesis inorgánicas principalmente.

En 1963, después de analizar las diferentes relaciones extratermodinámicas donde se relacionaban diferentes características de las especies que participan en la formación de un enlace con la fuerza del mismo, Pearson propuso el principio HSAB<sup>14</sup> donde señalaba que adicionalmente a la energía de estabilidad de un enlace, existe una característica entre reactivos, la cual llamó dureza ( $\eta$ ), que favorece la interacción entre reactivos conduciendo a un producto mayoritario.

La dureza de una especie se define a partir de la carga, la polarizabilidad, el tamaño, el estado de oxidación y la electronegatividad características de cada reactivo. De acuerdo con el principio HSAB, las especies interactuantes clasificadas como ácidos y bases de Lewis respectivamente se prefieren por pares duro – duro y blando – blando.

Sin embargo, debido a la naturaleza empírica del principio HSAB, Pearson señala la necesidad de una serie de reglas que permitan obtener la dureza y la blandura de una especie a partir de una ecuación paramétrica. Lo que posteriormente le llevaría a trabajar con Parr y sustentar la dureza y la blandura en el marco de la teoría de funcionales de la densidad (DFT).

### 3.3.2 Principio HSAB y DFT

A partir del estudio de Pearson y Parr,<sup>15</sup> se dieron bases teóricas sólidas al principio HSAB al obtener fórmulas que permiten cuantificar los conceptos de dureza ( $\eta$ ), blandura (S), y electronegatividad ( $\chi$ ), de las especies químicas:<sup>16</sup>

$$\mu = \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\chi \quad , \quad \eta = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} \quad , \quad S = \frac{1}{\eta} \quad (1), (2), (3)$$

donde:

E= Energía electrónica,

N= Número total de electrones

$v(r)$ = Potencial externo generado por la presencia de los núcleos.

A partir de la información anterior y empleando el esquema de diferencias finitas sobre las ecuaciones ( 1 ) y ( 2 ), se observó que los parámetros  $\mu$  ,  $\eta$  y  $S$ , se relacionan con el potencial de ionización ( I ) y la afinidad electrónica (A) obtenidos experimental o teóricamente a través de las siguientes ecuaciones:

$$\mu \approx -\frac{(I + A)}{2} \quad , \quad \eta \approx \frac{(I - A)}{2} \quad , \quad S \approx \frac{2}{(I - A)} \quad (4), (5), (6)$$

El creciente interés en el desarrollo de DFT y su relación con los parámetros de reactividad del principio HSAB condujeron a Parr y Yang a definir un parámetro que permitiera comparar la reactividad de los sitios de toda la molécula respecto a su capacidad de aceptar y recibir electrones, a ese parámetro lo denominaron función de Fukui.<sup>17</sup>

La función de Fukui se relaciona con el cambio en la densidad electrónica cuando la especie de referencia acepta o dona electrón. Los valores grandes indican gran reactividad en aquellos sitios de la molécula para un ataque específico (nucleofílico, electrofílico o por radical), esto es, permite observar la reactividad de los diferentes sitios dentro del sistema ante la variación en el número de electrones:

$$f(r) = \left( \frac{\delta\mu}{\delta v(r)} \right)_N = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v \quad (7)$$

Los parámetros definidos por las ecuaciones ( 1 ) a ( 7 ), son conocidos como índices de reactividad de la teoría de funcionales de la densidad.

Se define la blandura local  $s(r)$  como el cambio de la densidad electrónica  $\rho(r)$  con respecto al cambio en el potencial químico ( $\mu$ ), a potencial externo constante:

$$s(r) = \left( \frac{\partial \rho(r)}{\partial \mu} \right)_v = Sf(r) \quad (8)$$

La blandura local permite identificar aquellos sitios de la molécula que tendrán mayor preferencia por ciertas especies blandas.

Tomando en cuenta la capacidad aceptora o donadora o ambas de cada sitio, se han descrito tres tipos de función de Fukui correspondientes a cada tipo de interacción:

$$f^+ \approx \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r) \quad \text{para ataque nucleofílico} \quad (9)$$

$$f^- \approx \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \quad \text{para ataque electrofílico} \quad (10)$$

$$f^\circ \approx \frac{1}{2}(\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)) \quad \text{para ataque por radicales} \quad (11)$$

donde:

$\rho_{N+1}(r)$  = densidad electrónica del sistema con N+1 electrones.

$\rho_N(r)$  = densidad electrónica del sistema con N electrones.

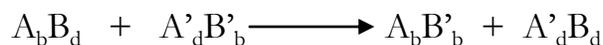
$\rho_{N-1}(r)$  = densidad electrónica del sistema con N-1 electrones

(evaluadas en la geometría del estado basal del sistema con N electrones.)

En la concepción general de una reacción química, las interacciones entre reactivos ocurren en sitios específicos o átomos de las moléculas, por lo que es necesario identificar cuáles son los átomos más reactivos que conducen al producto esperado. Es a partir de lo anterior, que Méndez y Gázquez desarrollan en 1994 la versión local del principio HSAB.<sup>18</sup>

### 3.3.3 Principio local HSAB

Retomando el principio HSAB, las interacciones preferidas entre dos especies ocurren conforme el siguiente esquema:



Esquema de reacción de acuerdo con el principio HSAB., donde A y A' son ácidos, B y B' son bases y los subíndices b y d indican duro y blando respectivamente.

Así, aplicando el método de diferencias finitas a las ecuaciones (9) a (11), se pueden obtener las funciones de Fukui condensadas, las cuales relacionan la reactividad de un sitio de la molécula ante el ataque por electrófilos, nucleófilos o radicales, a través de la carga de los átomos que la conforman.<sup>19</sup>

$$f_{Ak}^+ \approx q_{Ak}(N_A + 1) - q_{Ak}(N_A) \quad \text{para ataque nucleofílico} \quad (12)$$

$$f_{Ak}^- \approx q_{Ak}(N_A) - q_{Ak}(N_A - 1) \quad \text{para ataque electrofílico} \quad (13)$$

$$f_{Ak}^\circ \approx \frac{1}{2}(q_{Ak}(N_A + 1) - q_{Ak}(N_A - 1)) \quad \text{para ataque por radicales} \quad (14)$$

donde  $q_{Ak}$  es la carga del k-ésimo átomo en la molécula A.

Multiplicando la blandura global por la correspondiente  $f_{Ak}$  se identifica el valor de blandura condensada ( $s_{Ak}$  y  $s_{Bk}$ ) y aquellos sitios en las moléculas A y B con igual valor son las que realizarán la interacción preferida. A partir de las ecuaciones anteriores y empleando la blandura condensada, se puede definir la blandura de cada átomo como se muestra en las siguientes ecuaciones:

$$s_{Ak}^+ \approx S_A f_{Ak}^+ \quad \text{para ataque nucleofílico} \quad (15)$$

$$s_{Ak}^- \approx S_A f_{Ak}^- \quad \text{para ataque electrofílico} \quad (16)$$

$$s_{Ak}^\circ \approx S_A f_{Ak}^\circ \quad \text{para ataque por radicales} \quad (17)$$

donde  $s_{Ak}$  indica la blandura del k-ésimo átomo en la molécula A y el superíndice hace referencia al tipo de ataque.

Continuando con el análisis de la reactividad del imidazol, en el siguiente apartado se muestran los resultados de los parámetros de reactividad descritos empleados en este estudio para observar analogías en la reactividad a nivel global de los heterociclos nitrogenados imidazol, piridina y pirrol, debido a su similitud estructural (figura 3.11).<sup>20</sup>

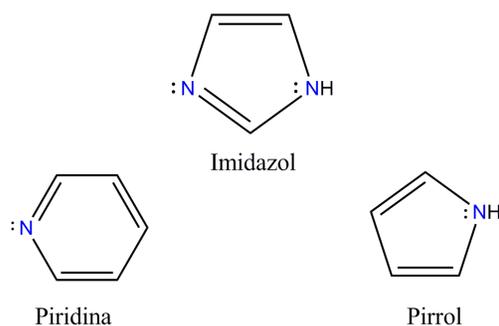


Figura 3.11. Estructura de los heterociclos nitrogenados piridina, pirrol e imidazol.

### *3.4 Parámetros de reactividad de imidazol, pirrol y piridina*

A partir de cálculos de estructura electrónica a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p) de imidazol, piridina y pirrol se obtuvieron los valores de electronegatividad, dureza, potencial químico así como las funciones de Fukui condensadas y locales correspondientes a ataques electrofílico y nucleofílico para los tres heterociclos. Analizando los valores de la blandura condensada de cada

heterociclo, se identificó la tendencia reactiva de cada átomo presente en los tres heterociclos.

Las funciones de Fukui locales se obtuvieron de acuerdo a las ecuaciones (9), (10) y (11) empleando la aplicación cubman de Gaussian 03 sobre los cubos de densidad calculados para cada molécula en las especies con N, (N+1) y (N-1) electrones. Los diagramas de superficie de las funciones de Fukui se obtuvieron con el software Gaussview03 realizando cortes de densidad hasta de 0.012 unidades atómicas. Las funciones de Fukui condensadas fueron graficadas con Excel 2007.

#### 3.4.1 Electronegatividad y dureza

De acuerdo con los valores reportados en la tabla 3.1, el imidazol tiene valores intermedios de electronegatividad y dureza con respecto al pirrol y la piridina siendo ésta última, la molécula con valores de electronegatividad y dureza más altos.

Tabla 3.1. Valores de electronegatividad ( $\chi$ ) y dureza ( $\eta$ ) calculado a nivel B3LYP/6-311G(2d,2p) para pirrol, imidazol y piridina.

Heterociclo	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)
Pirrol	3.66	4.62
Imidazol	4.05	4.94
Piridina	4.34 (4.4) <sup>a</sup>	5.37 (5.0) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> R. G. Pearson, Inorg. Chem. (1988), 27, 734-740.

De acuerdo con los valores de dureza global obtenidos y el principio HSAB, el imidazol prefiere reaccionar a nivel local con especies de dureza intermedia mientras que pirrol prefiere especies blandas y piridina especies duras.

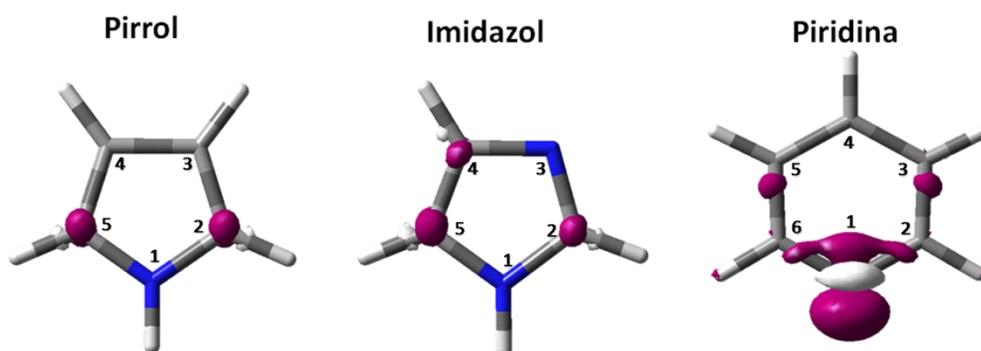
Como es sabido, las diferentes interacciones posibles entre moléculas de acuerdo al principio HSAB local, se llevan a cabo en sitios o átomos específicos por tanto, una vez observada la preferencia de pirrol, imidazol y piridina por especies de diferente dureza, a través del análisis de las funciones de Fukui de cada heterociclo observamos los sitios (funciones de Fukui locales) y átomos (funciones de Fukui condensadas) preferidos en cada molécula ante el ataque de especies electrofílicas y nucleofílicas.

#### *3.4.2 Funciones de Fukui locales $f(r)$*

De acuerdo con los esquemas de las funciones de Fukui para ataque electrofílico  $f^-(r)$  y nucleofílico  $f^+(r)$  de piridina, imidazol y pirrol mostrados en la figura 3.12, se observa que en el imidazol, los átomos de carbono cercanos al nitrógeno 1 (C-2 y C-5), son los sitios más reactivos ante ataques electrofílicos y el nitrógeno N-1 (tipo amino), es el sitio más reactivo ante ataques nucleofílicos. Para el anillo de pirrol, los carbonos vecinos al nitrógeno (C-2 y C-5), son preferidos ante ataques electrofílicos mientras que el átomo de nitrógeno es el sitio preferido para ataques nucleofílicos. Para el anillo de piridina el átomo de nitrógeno será el sitio más reactivo en la

molécula para ataques electrofílicos y para ataque nucleofílicos la mayor reactividad es en el átomo de nitrógeno como en el átomo de carbono (C-4), seguidos por una ligera reactividad de los átomos de carbono vecinos al átomo de nitrógeno.<sup>21</sup>

**$f^-(r)$  ataque electrofílico**



**$f^+(r)$  ataque nucleofílico**

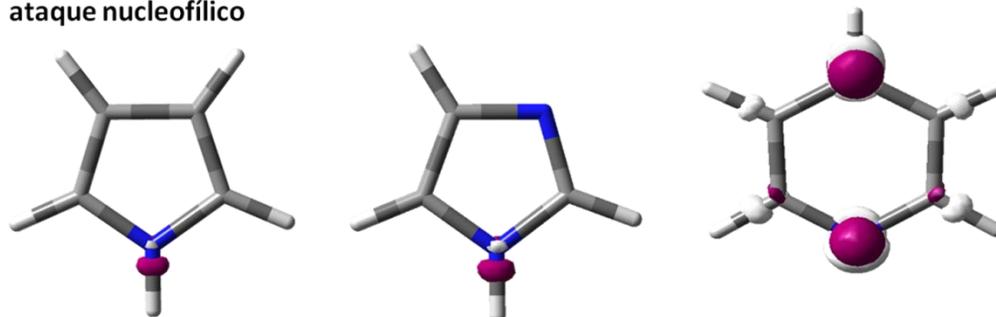


Figura 3.12. Esquemas de las funciones de Fukui para ataque electrofílico  $f^-(r)$  y nucleofílico  $f^+(r)$  de piridina, imidazol y pirrol a un corte de 0.01 u.a.

Los resultados sugieren que la reactividad del imidazol ante ataques electrofílicos se parece más a la del anillo de pirrol que al de piridina, analogía estudiada en varios trabajos de síntesis orgánica.<sup>22</sup> Se observa que los sitios más blandos para ataque electrofílico (valores más altos de la función de Fukui) se localizan en los átomos de carbono C-2 y C-5 del imidazol,

sugiriendo que cuando dichos átomos de carbono se desprotonen tendrán un sitio disponible para reaccionar ante electrófilos blandos.

Analizando los posibles sitios para formar enlaces sigma (covalente o de coordinación) en el imidazol con electrófilos, se observa que el átomo de nitrógeno N-3 no tiene contribución en las funciones de Fukui, comportándose como un sitio duro. A través de la desprotonación del átomo de carbono C-2 se obtiene la especie carbeno del imidazol y por lo tanto el C-2 estará disponible para la formación de enlaces sigma con especies blandas. Por lo anterior, de acuerdo con los resultados obtenidos y el principio HSAB, la formación de enlaces sigma en C-2 y N-3 ocurrirá mediante la interacción con especies blandas en el C-2 y con especies duras en N-3.

Lo anterior fué confirmado con el estudio experimental de Ruiz y Perandones<sup>23</sup> quienes a través de reacciones de desprotonación en el carbono C-2 del imidazol de los compuestos *fac*-[Mn(L)(CO)<sub>3</sub>-(bipy)]<sup>+</sup> donde L= 1-fenilimidazol, 1-metilimidazol ó 4,5-dicloro-1-metilimidazol, y en presencia del compuesto [AuCl(PPh<sub>3</sub>)] se observaron reacciones de transmetalación promovidas por el tratamiento ácido base (figura 3.13).

Con éste resultado experimental se confirma que el átomo C-2 es uno de los sitios más blandos y en consecuencia más reactivos del anillo imidazol, sin embargo el imidazol al no tener sitios disponibles para coordinarse con el ión metálico el único sitio a reaccionar (por no estar impedido) es el átomo de

nitrógeno N-3, tal como ocurre en el anillo de imidazol de residuos de histidina presentes en biomoléculas.

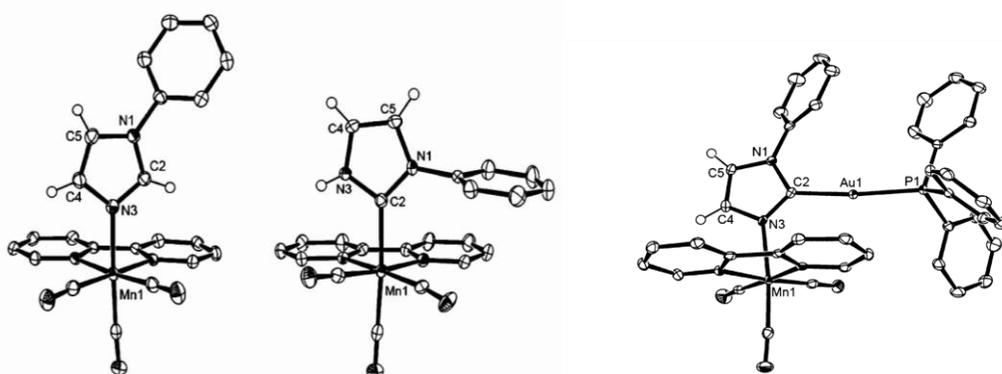
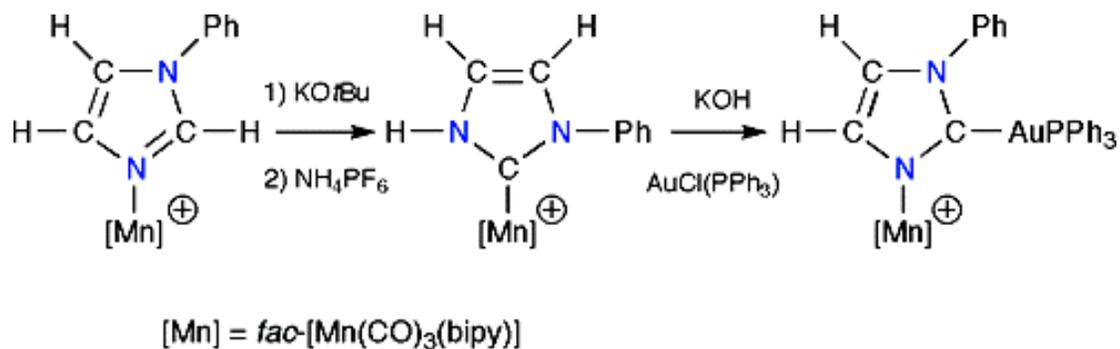


Figura 3.13. a) Reacciones ácido-base que conducen a la transmetalación observada por Ruiz y Perandones.<sup>17</sup> b) Estructuras obtenidas por difracción de rayos-X de los compuestos obtenidos por Ruiz y Perandones. El proceso de obtención de estos compuestos confirma que los carbonos del imidazol son los átomos más blandos en el anillo.

En resumen, los resultados sugieren que ante ataques electrofílicos como nucleofílicos, el imidazol se comportará de manera similar al pirrol, no obstante la presencia de un nitrógeno aza como en la piridina.

### 3.4.3 Funciones de Fukui condensadas $f(k_A)$

Para identificar la diferencia en reactividad de los átomos de nitrógeno del imidazol, pirrol y piridina se obtuvieron los descriptores atómicos de cada heterociclo. Las funciones condensadas de Fukui ( $f_{kA}$ ) se obtuvieron a partir del análisis de población de Mülliken al nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p).

A continuación, se muestran los gráficos de las funciones de Fukui condensadas ( $f_{kA}^+$ : ataque nucleofílico,  $f_{kA}^-$ : ataque electrofílico y  $f_{kA}^\circ$ : ataque por radical) para las moléculas de imidazol, piridina y pirrol.

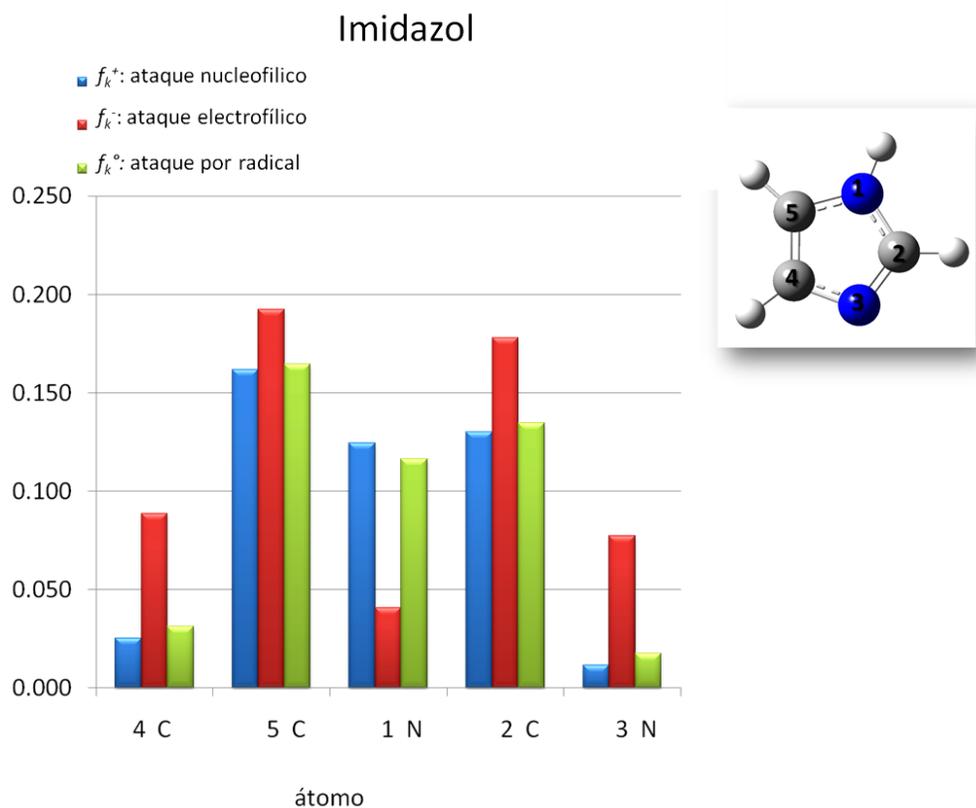


Gráfico 3.1. Funciones de Fukui condensadas para el imidazol.

Como se observa en el gráfico 3.1, el átomo C-5 es el más susceptible en la molécula tanto para ataque electrofílico como nucleofílico, seguido del carbono C-2 cuya mayor reactividad es ante ataques electrofílicos. Respecto a los átomos de nitrógeno, el nitrógeno amino (N-1), presenta mayor reactividad ante ataque nucleofílico y por radicales a diferencia del nitrógeno aza (N-3) cuya mayor reactividad es para ataque electrofílico.

En el anillo de pirrol la mayor reactividad se localiza en los átomos de carbono C-2 y C-5 (Gráfico 3.2) y son los átomos de carbono más reactivos en el anillo ante ataque electrofílico y nucleofílico. El átomo de nitrógeno N-1, presenta su mayor reactividad ante ataque nucleofílico.

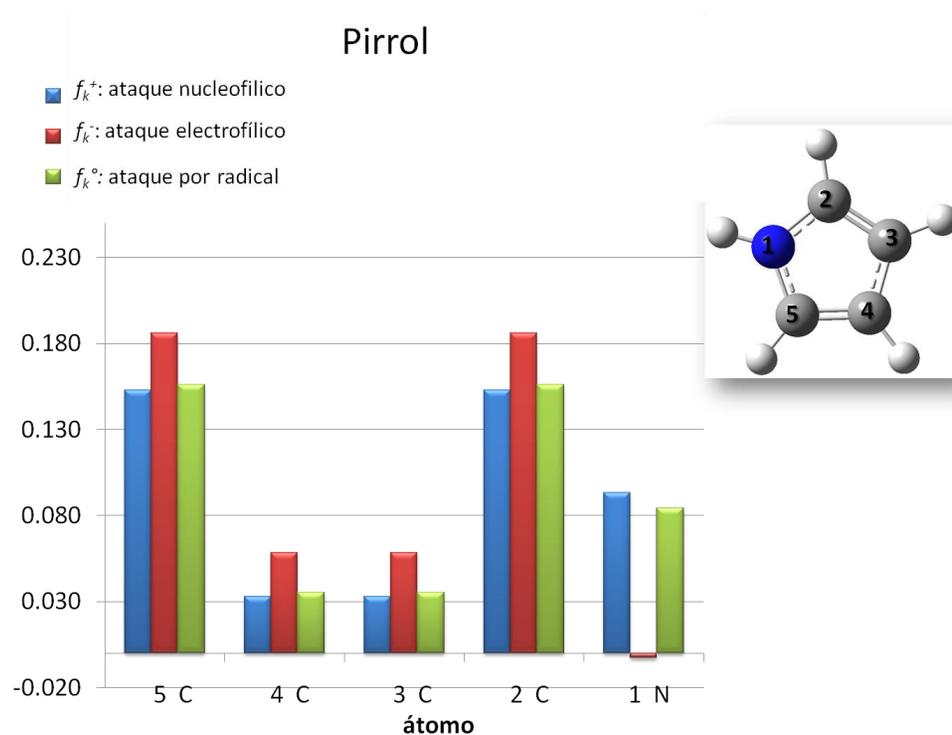


Gráfico 3.2. Funciones de Fukui condensadas para el pirrol.

Las funciones de Fukui condensadas para piridina en el gráfico 3.3, muestran que el carbono (C-4) y (N-1) serán los átomos más reactivos en la molécula para ataques nucleofílicos como por radicales, mientras que para ataques electrofílicos el nitrógeno aza (N-1) es el más reactivo ante ataques electrofílicos seguido de los átomos de carbono (C-3), (C-5) y (C-4).

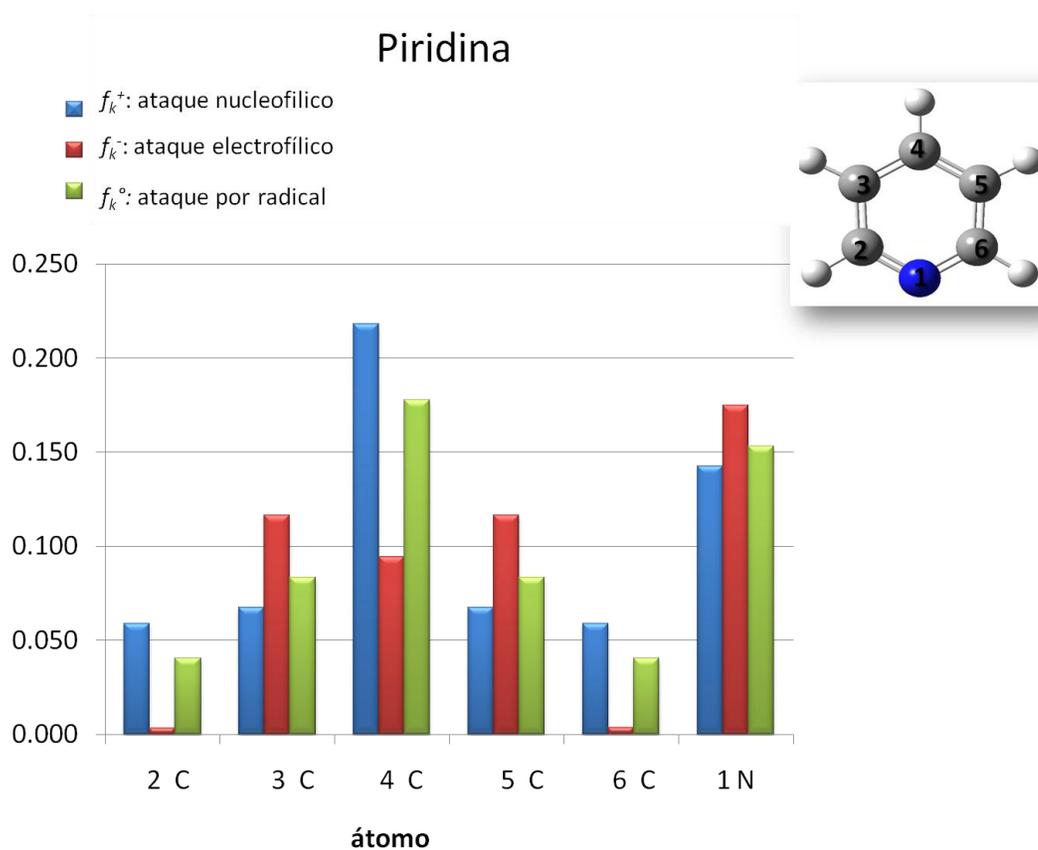


Gráfico 3.3. Funciones de Fukui condensadas para piridina.

Los resultados mostrados ponen en evidencia la diferencia en la reactividad del imidazol respecto a la piridina, heterociclo modelo en estudios de la reactividad del imidazol.<sup>21</sup> Los átomos de carbono C-2 y C-5, son los sitios

con mayor blandura en el anillo, de acuerdo con el principio HSAB local son sitios más reactivos que el átomo de nitrógeno N-3.

Ya que el principio HSAB local permite analizar la reactividad de cada átomo de nitrógeno en términos de su blandura, se calcularon los valores de blandura atómica para ataque electrofílico ( $s_k^-$  en  $eV^{-1}$ ) de los átomos de cada anillo observando especialmente la blandura correspondiente a los átomos de nitrógeno del anillo de imidazol, pirrol y piridina (Gráficos 3.4, 3.5 y 3.6).

## Piridina

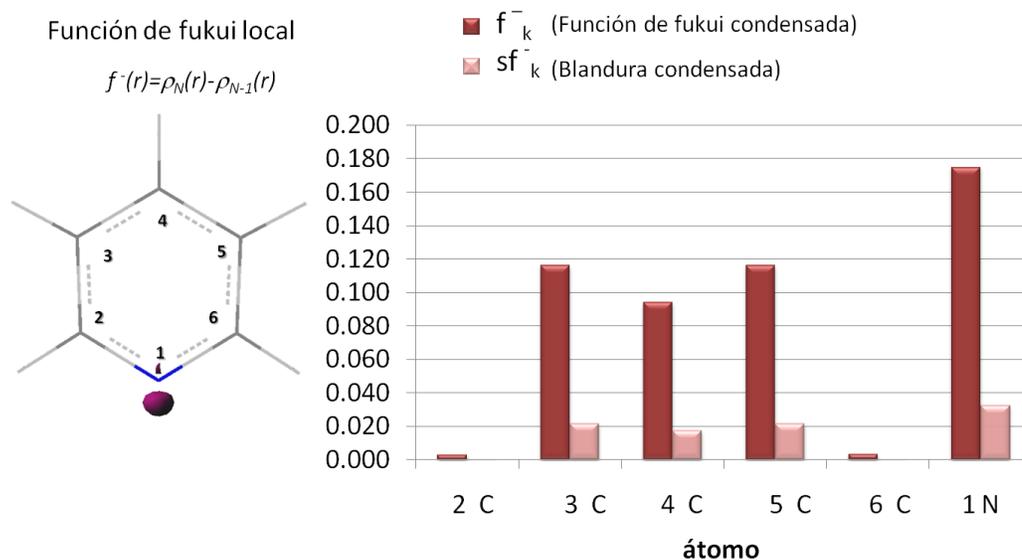


Gráfico 3.4. Función de Fukui local y condensada y blandura condensada para la molécula de piridina.

## Imidazol

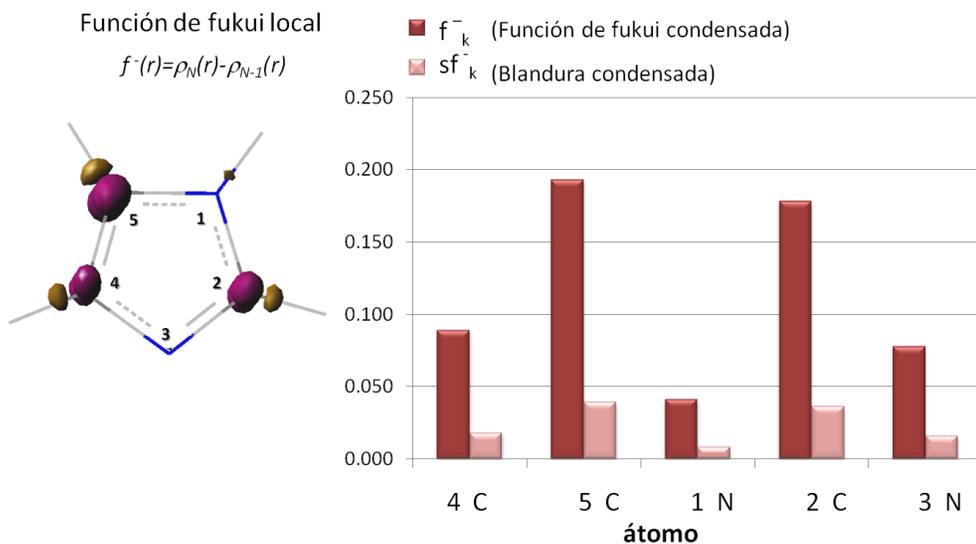


Gráfico 3.5. Función de Fukui local y condensada y blandura condensada para la molécula de Imidazol.

## Pirrol

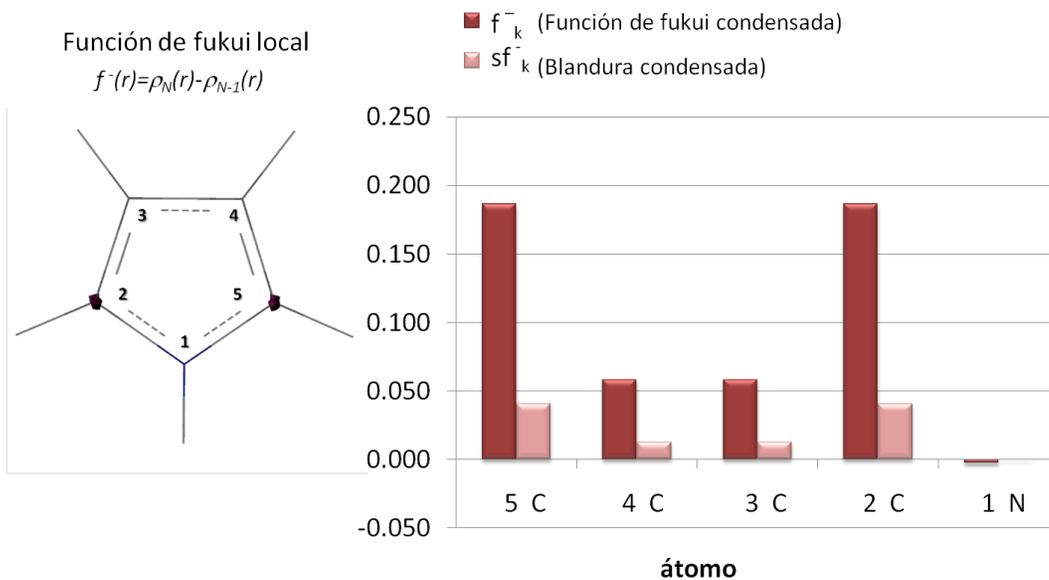


Gráfico 3.6. Función de Fukui local y condensada y blandura condensada para la molécula de pirrol.

Los valores obtenidos enfatizan la diferente reactividad de los átomos de nitrógeno como se observa a continuación:

$$s_{(\text{NPy})}^- = 0.033\text{eV}^{-1} > s_{(\text{N-3Im})}^- = 0.016\text{eV}^{-1}$$
$$s_{(\text{NHPI})}^- = 0.000\text{eV}^{-1} < s_{(\text{NH-1Im})}^- = 0.008\text{eV}^{-1}$$

La blandura condensada del átomo de nitrógeno (N-1) de la piridina es el doble de la del nitrógeno (N-3) del imidazol, de acuerdo con el principio HSAB, el átomo de nitrógeno N-3<sub>Im</sub> de imidazol interactuará preferentemente con electrófilos menos blandos con respecto al átomo N<sub>Py</sub>. Mientras que el átomo de nitrógeno NH-1<sub>Im</sub> del imidazol interactuará preferentemente con electrófilos más blandos con respecto al átomo N<sub>PI</sub>.

Como se muestra a continuación, los resultados anteriores se confirmaron a través de los valores de  $\Delta G^\circ$  de reacciones de coordinación de cada átomo de nitrógeno de imidazol, piridina y pirrol con los iones de metales alcalinos: Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> con especial énfasis en la formación de los pares duros-duros y blandos-blandos de acuerdo con el principio HSAB.

### *3.5 Energías de interacción con cationes alcalinos*

Las energías de interacción de reacciones de formación de complejos de los átomos de nitrógeno tipo aza presentes en imidazol y piridina, y amino presentes en imidazol y pirrol se realizaron de acuerdo con el esquema 3.2

empleando los cationes de metales alcalinos  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , cuyos valores de electronegatividad y dureza se calcularon al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p) con el software Gaussian03.<sup>24</sup>

Tabla 3.2. Valores de electronegatividad ( $\chi$ ) y dureza ( $\eta$ ) (eV) para los cationes  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$

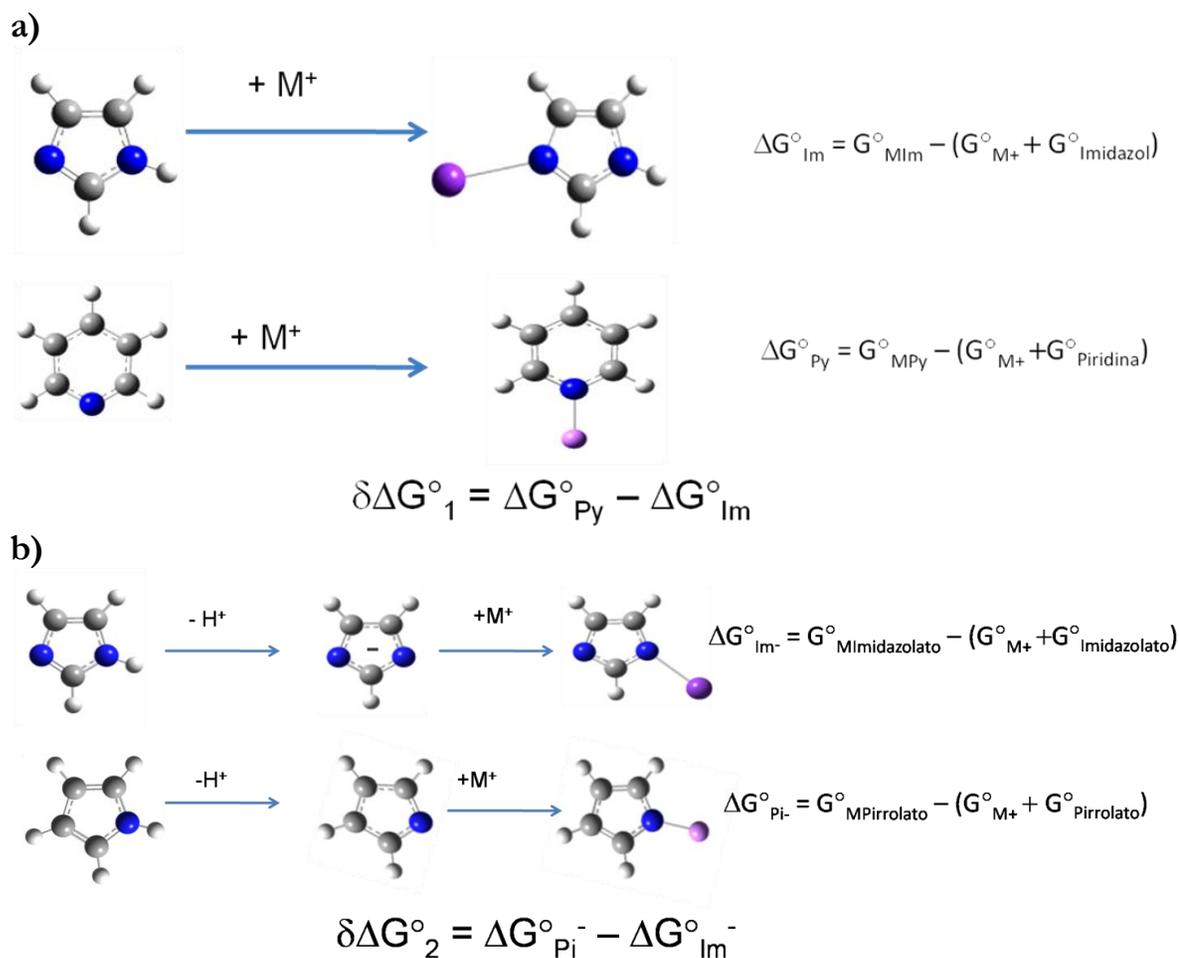
Catión	$\chi$	$\eta$
$\text{Li}^+$	40.83 (40.52) <sup>a</sup>	35.21 (35.12) <sup>a</sup>
$\text{Na}^+$	26.52 (26.21) <sup>a</sup>	21.10 (21.08) <sup>a</sup>
$\text{K}^+$	18.10 (17.99) <sup>a</sup>	13.60 (13.64) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> R. G. Parr; R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc.; 105,(1983),7512-7516.,  
R. G. Pearson, Inorg. Chem. (1988), 27, 734-740.

Las energías de interacción se calcularon mediante la ecuación generalizada:

$$\Delta G_x^\circ = G_{Prod}^\circ - \sum_{i=1}^n G_{iReact}^\circ \quad (18)$$

sustituyendo los valores de  $G^\circ$  correspondientes, obtenidos de la información termoquímica reportada por los cálculos realizados al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p) con el software Gaussian03.<sup>22</sup>



Esquema 3.2. Reacciones y estructuras consideradas para el estudio de los compuestos de coordinación con iones alcalinos y los átomos de nitrógeno análogos en a) piridina-imidazol y b) pirrol- imidazol.

\* El análisis de las energías de interacción de los nitrógenos amino N-1 del imidazol y su análogo en pirrol, se realizó a partir de la interacción de los nitrógenos NH desprotonados con los cationes alcalinos ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ) esto es, no se consideró alguna contribución energética debido a la reacción de desprotonación.

La preferencia de cada nitrógeno presente en los heterociclos por cada uno de los cationes alcalinos, se analizó a través del signo de la diferencia  $\delta\Delta G^{\circ}$  obtenido al emplear el valor correspondiente de  $\Delta G^{\circ}$  en las expresiones:

$$\delta\Delta G_1^\circ = \Delta G_{Py}^\circ - \Delta G_{Im}^\circ \quad \text{para interacción de } N_{Py} \text{ vs } 3-N_{Im} \quad (19)$$

$$\delta\Delta G_2^\circ = \Delta G_{Pi}^\circ - \Delta G_{Im}^\circ \quad \text{para interacción de } N_{Pi}^- \text{ vs } 1-N_{Im}^- \quad (20)$$

La interacción preferente de los nitrógenos del imidazol se identificó de acuerdo con el valor más positivo de  $\delta\Delta G_1^\circ$  y  $\delta\Delta G_2^\circ$  (tabla 3.3), mientras que los valores más negativos indican interacción preferente con el nitrógeno de piridina o pirrolato respectivamente (tablas 3.3 y 3.4).

Los valores de  $\delta\Delta G_1^\circ = \Delta G_{Py}^\circ - \Delta G_{Im}^\circ$  (tabla 3.3) para las reacciones de coordinación del nitrógeno aza de imidazol (N-3) y piridina (N), muestran la siguiente tendencia de interacción con cationes alcalinos:

$$\delta\Delta G_{1(K^+)}^\circ < \delta\Delta G_{1(Na^+)}^\circ < \delta\Delta G_{1(Li^+)}^\circ \quad (21)$$

Para las reacciones planteadas se realizó la corrección de Counterpoise, observando al igual que otros autores, que dicha corrección no es significativa.

Los valores de  $\delta\Delta G^\circ$  corroboran que el átomo de nitrógeno N-3 del imidazol es más duro que el átomo de nitrógeno de la piridina, al preferir interactuar con el litio y sodio, los cationes más duros, en comparación con el átomo de nitrógeno de la piridina que prefiere interactuar con el catión potasio, el catión más blando.

Tabla 3.3. Valores de  $\delta\Delta G_1$  (Kcal mol<sup>-1</sup>) calculados al nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p) para la interacción del nitrógeno N-3<sup>•</sup> del imidazol en comparación con el átomo de nitrógeno análogo en piridina N.

M <sup>+</sup>	$\delta\Delta G_1^\circ$	$\Delta G^\circ_{Py}$	$\Delta G^\circ_{Im}$
Li <sup>+</sup>	5.37	-38.70	-44.13 (-44.26 ± 2.4) <sup>a</sup> (-42.33) <sup>b</sup>
Na <sup>+</sup>	5.08	-24.82	-29.90 (-27.08 ± 1.6) <sup>a</sup> (-28.23) <sup>b</sup>
K <sup>+</sup>	-1.70	-21.43	-19.73 (-19.96 ± 1.7) <sup>a</sup> (-19.86) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Valores experimentales. Huang, H.; Rodgers, M.T J.Phys. Chem. A,2002,106,4277-4289.

<sup>b</sup> Valores calculados MP2(full)/6-311+G(2d,2p)//MP2(full)/6-31G\*. J.Phys. Chem. A , 2002, 106, 4277-4289.

Como se observa en la tabla 3.3, los valores obtenidos para los  $\Delta G^\circ$  de interacción de imidazol con Li<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, se encuentran dentro del intervalo reportado para el  $\Delta G^\circ$  experimental como para los valores calculados mediante MP2(full)/6-311+G(2d,2p)//MP2(full)/6-31G\*. Lo que soporta el uso del método y base B3LYP/6-311+G(2d,2p), como se comentó anteriormente.

Los resultados obtenidos para  $\delta\Delta G_2^\circ$  de interacción (tabla 3.4) de acuerdo con la ecuación  $\delta\Delta G_2^\circ = \Delta G^\circ_{Pi} - \Delta G^\circ_{Im}$ , sugieren que el átomo de nitrógeno N-1 del anión pirrolato es más duro que el átomo de nitrógeno del anión imidazolato ( $\delta\Delta G_2^\circ_{2(K^+)} > \delta\Delta G_2^\circ_{2(Na^+)} > \delta\Delta G_2^\circ_{2(Li^+)}$ ), ya que sus valores son más negativos a medida que incrementa la dureza del catión alcalino (Li<sup>+</sup> > Na<sup>+</sup> > K<sup>+</sup>).

Tabla 3.4. Valores de  $\delta\Delta G$  para la reacción de imidazolato y pirrolato con ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ ).  
Valores en Kcal/mol (Tomado de tabla 3).

$\text{M}^+$	$\delta\Delta G_2^\circ$	$\Delta G_{\text{Pi}}^\circ (-)$	$\Delta G_{\text{Im}}^\circ (-)$
$\text{Li}^+$	-5.73	-144.06	-138.34
$\text{Na}^+$	-4.98	-121.42	-116.44
$\text{K}^+$	-3.30	-102.19	-98.88

De la comparación de  $\delta\Delta G_1^\circ$  y  $\delta\Delta G_2^\circ$  se concluye que el átomo de nitrógeno N-3 del imidazol es más duro que su análogo en piridina y el átomo de nitrógeno N-1 del anión pirrolato es ligeramente más duro que el análogo en imidazolato.

Con estos resultados, se muestra que los nitrógenos del imidazol difieren en dureza y en consecuencia en reactividad de los átomos de nitrógeno presentes en pirrol y piridina, no obstante sus similitudes estructurales. Mientras que, globalmente la piridina es más dura que el imidazol y más dura que el pirrol:  $\text{Py} (5.37) > \text{Im} (4.94) > \text{Pi} (4.62)$ .

Las conclusiones del análisis termodinámico mostrado reflejan las diferencias reactivas de los átomos de nitrógeno de cada heterociclo y concuerdan con los valores de blandura atómica ( $s_k^-$  en  $\text{eV}^{-1}$ ) (presentados en la sección anterior) para los átomos de nitrógeno del anillo de imidazol, pirrol y piridina:

$$s_{(\text{NPy})}^- = 0.033\text{eV}^{-1} > s_{(\text{N-3Im})}^- = 0.016\text{eV}^{-1}$$

$$s_{(\text{NHPi})}^- = 0.000\text{eV}^{-1} < s_{(\text{NH-1Im})}^- = 0.008\text{eV}^{-1}$$

Una vez observado el carácter duro/blando de los átomos de nitrógeno del imidazol, se realizaron reacciones experimentales de competencia catiónica

observando la preferencia del átomo de nitrógeno N-3 del imidazol, por alguno de los cationes de metales de transición presentes en la mezcla de acuerdo con el principio HSAB para lo cual se calcularon la dureza y electronegatividad de los cationes  $Mn^{II}$ ,  $Co^{II}$ ,  $Ni^{II}$ ,  $Cu^{II}$  y  $Zn^{II}$  empleados en la obtención de compuestos mimético estructurales y funcionales de las superóxido dismutasas.

Antes de continuar con el estudio de reactividad a través de reacciones de competencia, en el siguiente apartado se describen algunos estudios relevantes en la comprensión de la función y estructura de las superóxido dismutasas que sirven de modelo experimental para este estudio.

## *Imidazol y superóxido dismutasas*

La presencia del anillo de imidazol en la estructura del aminoácido histidina (figura 4.1) hace que la reactividad del anillo de imidazol sea relevante para la comprensión del funcionamiento de metaloenzimas y en el diseño de compuestos miméticos (estructurales y funcionales) de metaloenzimas.<sup>25</sup> La histidina, uno de los aminoácidos esenciales de mayor presencia en la estructura de las proteínas y sobre todo en el sitio activo de metaloproteínas como las superóxido dismutasas (SOD), ha sido modelada en la síntesis de modelos biomiméticos empleando el ligante 4-metil imidazol (4miz) debido a su similitud estructural (figura 4.1)

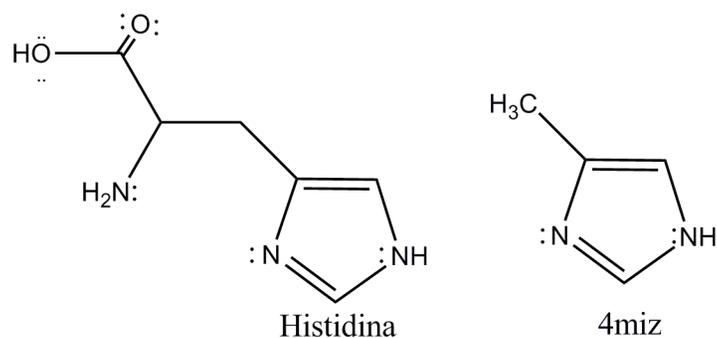
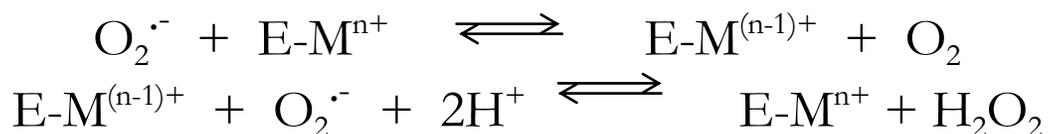


Figura 4.1. Estructura del aminoácido histidina y de 4miz, ligante usado en la síntesis de compuestos de coordinación como modelo de histidina.

En capítulos posteriores serán detalladas la importancia, función y características por las cuales las SOD sirven de modelo para el estudio de reactividad que se desarrolla en la presente investigación.

En 1968 Irwin Fridovich y Joseph McCord reportaron el aislamiento de una metaloenzima de cobre presente en eritrocitos bovinos.<sup>26</sup> Los estudios de actividad catalítica de ésta metaloproteína permitieron identificarla como una nueva clase de metaloproteína de cobre y debido a su actividad de dismutar del radical superóxido, se le nombró superóxido dismutasa (SOD).<sup>27</sup>

Las numerosas investigaciones posteriores al descubrimiento de la SOD permitieron identificar tres familias de superóxido dismutasa que dismutan al radical superóxido de acuerdo con el esquema 4.1:<sup>28,29</sup>



Esquema 4.1. Reacciones de dismutación del radical superóxido en el sitio activo de la enzima SOD (Cu-Zn). E= proteína enzimática, M= metal redox activo (Cu<sup>II</sup>, Ni<sup>II</sup>, Mn<sup>II</sup> o Fe<sup>II</sup>).

Aunque los sitios activos de las tres diferentes familias de SOD difieren en su estructura (metal redox activo y entorno de coordinación), tienen en común la presencia de al menos un residuo de histidinas coordinado al ión redox activo a través del anillo de imidazol (figura 4.2).

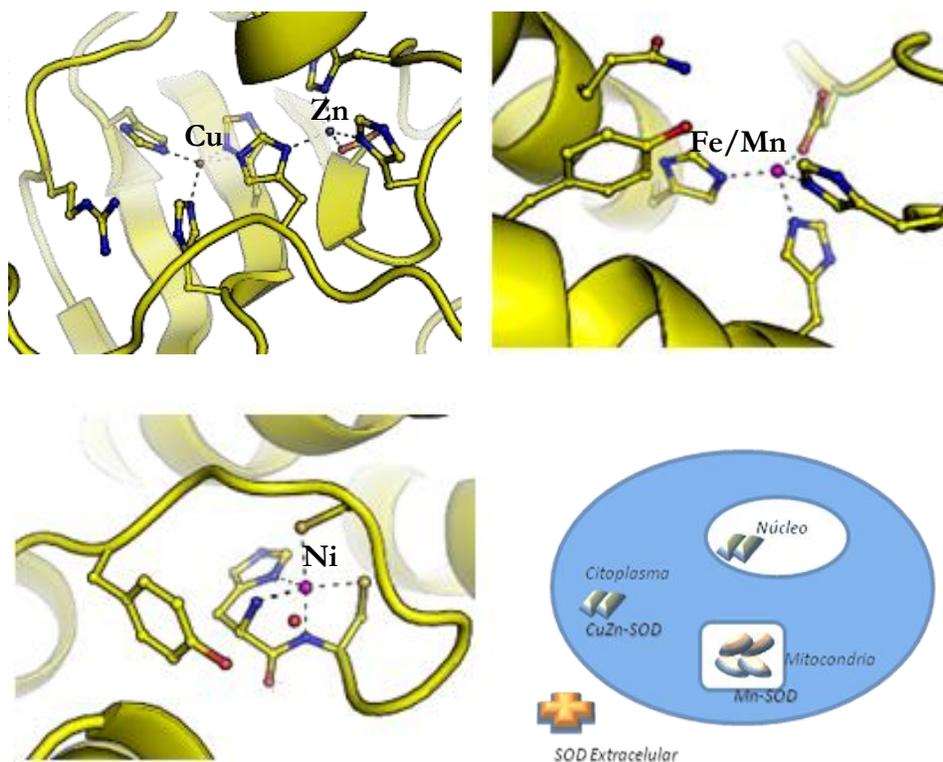


Figura 4.2. Esquema del sitio activo de la superóxido dismutasa a) CuZnSOD, b) Fe/Mn SOD y c) NiSOD. 30 d) Localización de los diferentes tipos de SOD en la célula.<sup>31</sup>

A continuación se describen brevemente las tres familias conocidas de SOD:

- SOD Cobre-Zinc (CuZn-SOD): Se encuentra principalmente en el citosol de células eucariotas. Es un homodímero de peso molecular 32,500 kDa, con dos subunidades unidas principalmente por interacciones hidrofóbicas y electrostáticas. En su sitio activo presenta un ión  $\text{Cu}^{\text{II}}$  coordinado a tres anillos de imidazol de tres residuos de histidina y un puente imidazolato adquiriendo geometría tetraédrica. El puente imidazolato se coordina también a un ión  $\text{Zn}^{\text{II}}$  cuya coordinación tetraédrica se completa con dos anillos de imidazol de residuos de histidinas y un grupo acetato de un residuo de aspartato. También se presenta como un tetrámero extra celular (EC-SOD).
- Manganeso (Mn-SOD) o Hierro (Fe-SOD): En células procariontas y protistas puede observarse una de ellas o incluso ambas SOD. La Fe-

SOD es común en plantas, en las mitocondrias de células humanas y de hígado de pollo se encuentra la Mn-SOD y ambas SOD pueden observarse en *E. coli*. Ambas metaloenzimas son un tetrámero cuyo ión metálico presenta geometría tetraédrica debido a su coordinación a tres residuos de histidinas y un carboxilato de un residuo de aspartato; dependiendo del estado de oxidación del metal (II o III) puede coordinar adicionalmente una molécula de agua o un ión hidroxilo.

- Níquel (Ni-SOD): Presente en células procarióticas. Es una estructura hexamérica con cuatro hélices de mano derecha con un monómero de níquel que está coordinado a un residuo de Prolina, uno de Histidina, uno de Cisteína y una molécula de agua.

Con relación a su actividad, la CuZn-SOD tiene el 85-90% de la actividad total tipo SOD en tejidos de mamíferos mientras que el restante 15-10% corresponde a la actividad de la Mn-SOD<sup>32</sup> que es la SOD más arcaica y la única que ha mostrado ser esencial en la supervivencia de organismos aeróbicos.<sup>3,33</sup>

Los estudios estructurales de las superóxido dismutasas han adquirido gran interés debido a que recientes investigaciones han informado que la baja o nula actividad catalítica de las SOD, conduce a la condición patológica conocida como estrés oxidativo, un factor importante en el desarrollo de padecimientos como son: Alzheimer, Parkinson y la enfermedad de Lou Gehring, caracterizada por la degeneración de neuronas motoras en tracto corticoespinal y tallo cerebral,<sup>4c,34</sup> así como de diferentes tipos de ataxias, ataque al sistema inmune, SIDA, entre otras. También se ha descubierto que la baja actividad de la SOD induce hiperglicemia mitocondrial complicando la

diabetes,<sup>35</sup> y al intervenir en el proceso de apoptosis de la célula puede causar cáncer.<sup>36</sup>

En consecuencia, el estudio de la estructura y función de las superóxido dismutasas se ha favorecido con el uso conjunto de los recursos de la química teórica y experimental, disminuyendo significativamente el número de compuestos y tiempos de prueba de nuevos fármacos prometedores en el tratamiento y prevención de padecimientos relacionados con el estrés oxidativo.

A continuación se resumen algunos de los resultados obtenidos de estudios teóricos y experimentales acerca de los compuestos modelos de SOD los cuales son de importancia en la presente investigación.

#### *4.1 Compuestos biomiméticos de SOD.*

En la síntesis de compuestos biomiméticos de SOD se han empleado diversos ligantes nitrogenados obteniéndose compuestos con diferente grado de actividad catalítica tipo SOD. Entre los ligantes utilizados sobresale el uso de imidazol. Debido a la capacidad que tiene para modular los potenciales redox de los metales a que se coordina, lo que puede ser una razón de la

presencia del anillo de imidazol en sitios activos de metaloproteínas como las SOD.<sup>37</sup>

Una de las investigaciones que resume las características estructurales observadas en compuestos modelos de SOD en vista de mejorar la actividad catalítica es la realizada por Palivan<sup>38</sup> y colaboradores, quienes a partir de la creación de una base de datos de diversos compuestos mimético estructurales y funcionales de CuZn-SOD realizaron un análisis de la información geométrica, electroquímica y actividad tipo SOD. Su análisis se basa en la hipótesis *“el ligante dicta la actividad catalítica, favoreciendo ó evitando una distorsión geométrica particular...”*. Entre sus conclusiones están:

- El tamaño del canal que conduce al sustrato hacia el sitio activo está influenciado por la posición de las histidinas en la proteína lo que provoca la distorsión geométrica del ión cobre.
- En compuestos biomiméticos, el uso de imidazoles, sulfonamidas y péptidos como ligantes produce complejos menos activos respecto a los modelos obtenidos con iminas, aminas y derivados de piridina.
- Una geometría cuadrada con cierto grado de distorsión favorece la actividad catalítica.
- La geometría tetraédrica distorsionada favorece la actividad catalítica comparable con la SOD nativa.
- Para el caso de compuestos pentacoordinados principalmente con geometría pirámide de base cuadrada y ligera distorsión en el plano base, concluyen que son los de menor actividad SOD.
- No se observaron compuestos hexacoordinados con actividad tipo SOD.

- La mayoría de los compuestos SOD activos son mononucleares, lo que implica que la binuclearidad NO es necesaria para la actividad catalítica SOD.

Respecto al comportamiento de sitios dinucleares modelos del sitio activo de la CuZn-SOD, en estudios como el realizado por Niu y colaboradores,<sup>39</sup> se informa que el anillo de imidazol puente entre dos iones metálicos en compuestos de coordinación homo y heterodinucleares modelos del sitio activo de la superóxido dismutasa Cu-Zn (CuZn SOD) (figura 4.3), permite la interacción de los dos iones a través de su nube  $\pi$  favoreciendo propiedades magnéticas de interés. Respecto a la actividad, algunos investigadores reportan que en los compuestos homodinucleares de cobre(II), debido a la “simetría” de los sitios de cobre, se produce una competencia entre los iones metálicos por ser el sitio catalítico.<sup>40, 41, 18</sup>

Como se mencionó anteriormente, la capacidad del imidazol en la modulación de los potenciales redox de los metales a los que se coordina puede ser una razón de la presencia del anillo de imidazol en sitios activos de metaloproteínas como las SOD.

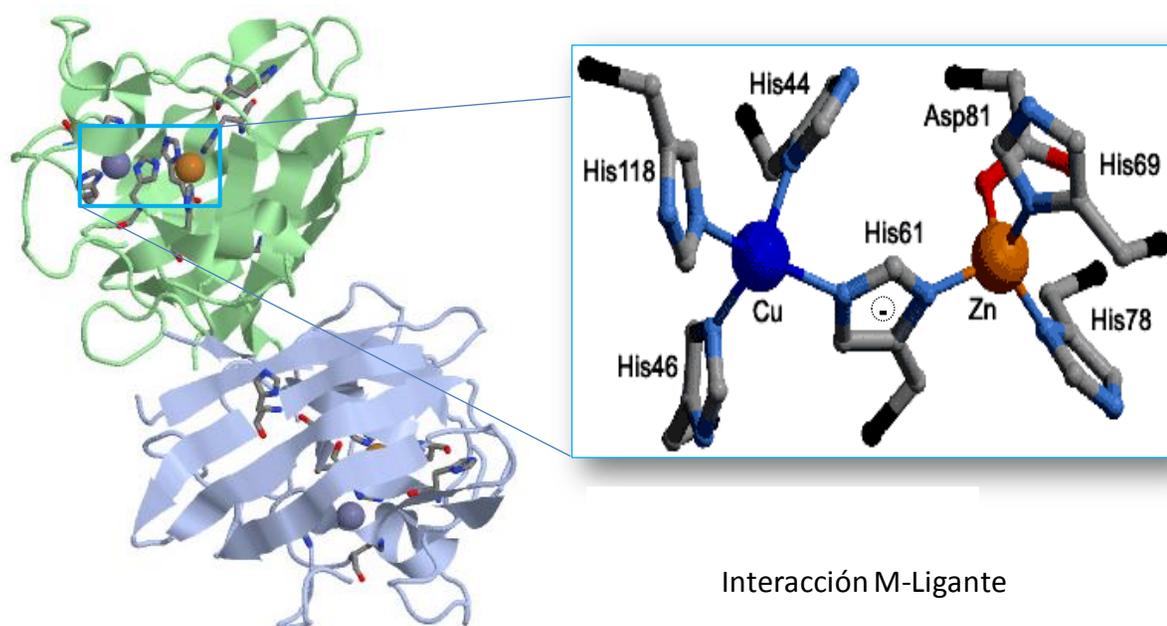


Figura 4.3. Estructura del sitio activo de la Cu-Zn-SOD. La esfera azul representa al ión  $\text{Cu}^{\text{II}}$  y la esfera amarilla al ión  $\text{Zn}^{\text{II}}$ .

De acuerdo con numerosas investigaciones, el uso de ligantes como imidazol y compuestos con átomos donadores (N,O, S) que simulen el entorno del sitio activo, supone superar problemas de incompatibilidad inmunológica para uso terapéutico de los nuevos complejos abriendo la posibilidad a la combinación de aproximaciones teóricas y experimentales que conduzcan a la posibilidad de sintetizar compuestos biomimético funcionales de SOD más certeros, donde los estudios *in silico*, contribuyen a reducir el tiempo y número de pruebas sintéticas comúnmente requerido para obtener un producto con la actividad esperada.

Las investigaciones realizadas por Palivan,<sup>14</sup> Balasubramanian,<sup>42</sup> Goodman,<sup>43</sup> Patel,<sup>44</sup> Niu<sup>15</sup>, respecto a la estructura de metaloenzimas, han sido útiles para

estudios teóricos como los realizados por Branco<sup>45</sup> y Pelmenchikov<sup>46</sup> acerca de los aspectos estructurales que regulan la actividad enzimática, contribuyen con información que da soporte al uso de imidazol, o sus derivados, en el modelaje de sitios de algunas metaloproteínas.

Sin embargo, no obstante el aporte de los estudios teóricos en el diseño y la síntesis de compuestos con actividad contra las ROS, a la fecha la modulación de la reactividad de los compuestos obtenidos continúa siendo parte de estudios experimentales.

Por lo anterior, en la presente investigación ampliamos el estudio de reactividad del imidazol, sintetizando y empleando compuestos de coordinación que modelen la interacción N-M presente en el sitio activo de la CuZn-SOD.

Una vez identificada de manera teórica la diferencia de reactividad que existe entre los átomos de nitrógeno, similares estructuralmente, de los anillos de imidazol, piridina y pirrol, a través de parámetros de reactividad y del análisis de energías de interacción de reacciones de los diferentes nitrógenos con iones de metales alcalinos, se realizaron síntesis de compuestos de coordinación por competencia catiónica observando, de acuerdo con el principio HSAB, la preferencia del átomo de nitrógeno del imidazol (N-3), por los cationes de metales de transición duros.

A través de las energías obtenidas de cálculos de estructura electrónica al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p) para los cationes Mn<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup>, Ni<sup>II</sup>,

Cu<sup>II</sup> y Zn<sup>II</sup>, se obtuvieron los valores de dureza y electronegatividad de cada catión a emplear en las reacciones de competencia catiónica.

De acuerdo con los valores de dureza obtenidos (tabla 4.1), el ión Zn<sup>II</sup> es el catión más duro de la serie Mn<sup>II</sup>, Co<sup>II</sup>, Ni<sup>II</sup>, Cu<sup>II</sup> y Zn<sup>II</sup> por lo que se espera observar como producto mayoritario de las reacciones de competencia catiónica, el compuesto con el átomo de nitrógeno N-3 del ligante coordinado al catión más duro presente en la mezcla de reacción.

Tabla 4.1. Valores de electronegatividad ( $\chi$ ) y dureza ( $\eta$ ) de los cationes a emplear en reacciones de competencia catiónica. Obtenidos al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p).

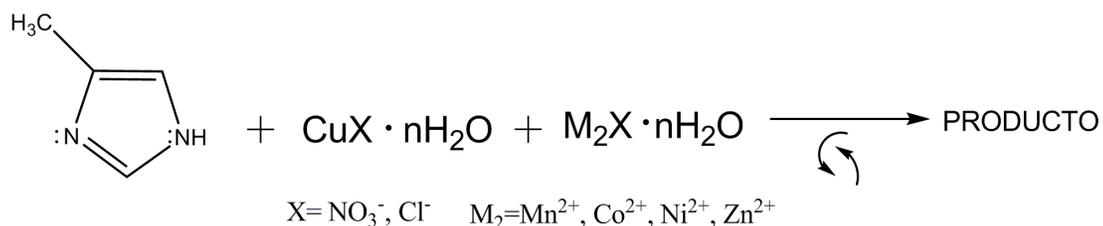
Catión	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)
Zn <sup>II</sup>	29.36 (28.8) <sup>a</sup>	10.97 (10.8) <sup>a</sup>
Cu <sup>II</sup>	30.93 (28.6) <sup>a</sup>	10.11 (8.3) <sup>a</sup>
Ni <sup>II</sup>	28.86 (26.7) <sup>a</sup>	7.05 (8.5) <sup>a</sup>
Co <sup>II</sup>	27.05	9.28
Mn <sup>II</sup>	25.49	8.69

<sup>a</sup> R.G. Parr; R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc.; 105,(1983),7512-7516.

## 4.2. Síntesis de compuestos biomimético estructurales de SOD.

De acuerdo con los valores de dureza mostrados en la tabla 4.1, se espera que el nitrógeno (N-3) del imidazol prefiera interactuar con el catión más duro de

una mezcla de ellos. Para estudiar dicha preferencia, se sintetizaron compuestos de coordinación con el ligante 4-metilimidazol (4miz) y mezclas de nitrato de cobre(II) y de otros metales como Ni<sup>II</sup>, Zn<sup>II</sup> o Mn<sup>II</sup> en diferentes relaciones estequiométricas de acuerdo con el esquema 4.1:



Esquema 4.1. Esquema general de síntesis empleado en reacciones de competencia catiónica.

La selección del 4miz como ligante en estas reacciones obedece a la intención de emular el entorno de coordinación de ión metálico, siendo éste ligante el modelo más pequeño de las histidinas presentes en los sitios activos de SOD.

Los reactivos empleados (ligantes y sales metálicas) en todas las reacciones presentaban pureza grado reactivo y fueron adquiridos con Aldrich USA y Aldrich España. Como disolventes se emplearon alcoholes (CH<sub>3</sub>OH y CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) anhidros, así como CH<sub>3</sub>CN, THF, DMF o DMA.

Mediante el esquema anterior, se obtuvieron 2 nuevos compuestos de coordinación que fueron caracterizados por métodos analíticos y espectroscópicos. Las estructuras de los compuestos obtenidos fueron determinadas por difracción de rayos-X de monocristal y sus coordenadas cristalográficas se emplearon en cálculos de estructura electrónica (con la

metodología antes mencionada y empleada), para observar la reactividad del imidazol en el sistema real a través de sus parámetros de reactividad.

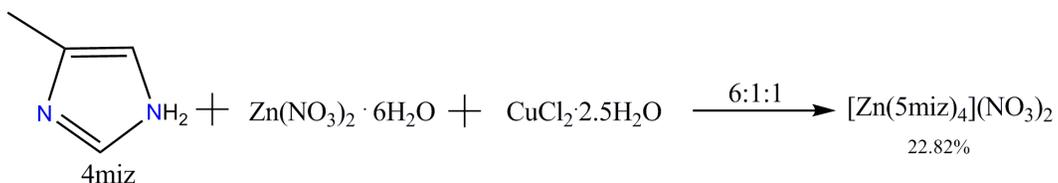
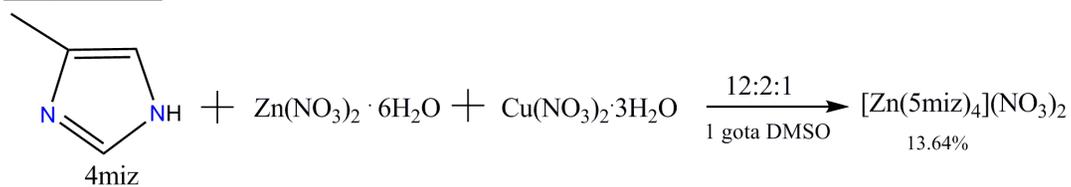
A continuación se presenta brevemente la caracterización de los compuestos obtenidos así como el estudio de los parámetros de reactividad para cada complejo obtenido.

### *4.3 Compuesto de zinc(II) con 4-metil imidazol*

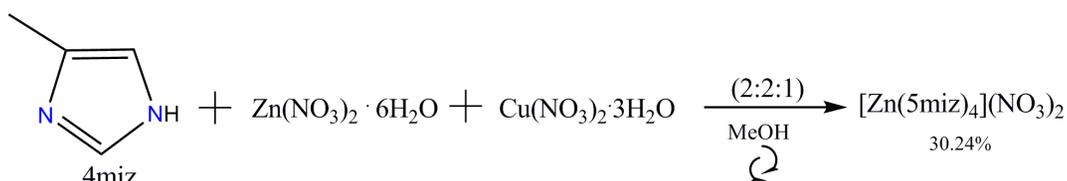
#### *4.3.1 Estructura cristalina de $[Zn(5miz)_4](NO_3)_2$*

A partir de reacciones tanto en solución como por la técnica de mezcla sólida entre el ligante 4miz, nitrato de cobre(II) y nitrato de zinc(II) (esquema 4.2), se obtuvieron monocristales del compuesto  $[Zn(5miz)_4](NO_3)_2$  los cuales fueron caracterizados por análisis elemental, espectroscopia infrarroja y difracción de rayos-X de monocristal (anexo 2). Los rendimientos de las reacciones son de 13.64% para relación estequiométrica (12:2:1) (L:CuX<sub>2</sub>:M<sub>2</sub>X<sub>2</sub>), 22.82% (6:1:1) para las mezclas sólidas y de 30.24% (2:1:1) en solución. El subproducto de reacción no cristalizado presenta la misma apariencia de la mezcla de reacción de compuestos de cobre con 4miz y previamente observados durante esta investigación.

Mezcla sólida:



En solución:



Esquema 4.2. Reacciones de síntesis del compuesto  $[\text{Zn(5miz)}_4](\text{NO}_3)_2$  por competencia catiónica.

De acuerdo con los resultados de difracción de rayos-X los cristales del compuesto de coordinación  $[\text{Zn(5miz)}_4](\text{NO}_3)_2$  el ión zinc(II) presenta geometría tetraédrica debida a la coordinación de cuatro moléculas de ligante a través de su átomo de nitrógeno N3 (figura 4.4), confirmando su naturaleza dura dada la formación del par duro-duro de acuerdo con el principio HSAB y con los resultados previamente mostrados de la reactividad del nitrógeno aza del imidazol.

De acuerdo con estudios del equilibrio tautomérico del ligante 4-metilimidazol (4miz) el tamaño del catión y aspectos estéricos<sup>47</sup> del ligante favorecen la formación del tautómero 5-metilimidazol (5miz) en compuestos

de coordinación, efecto observado en todos los compuestos cristalinos presentados.

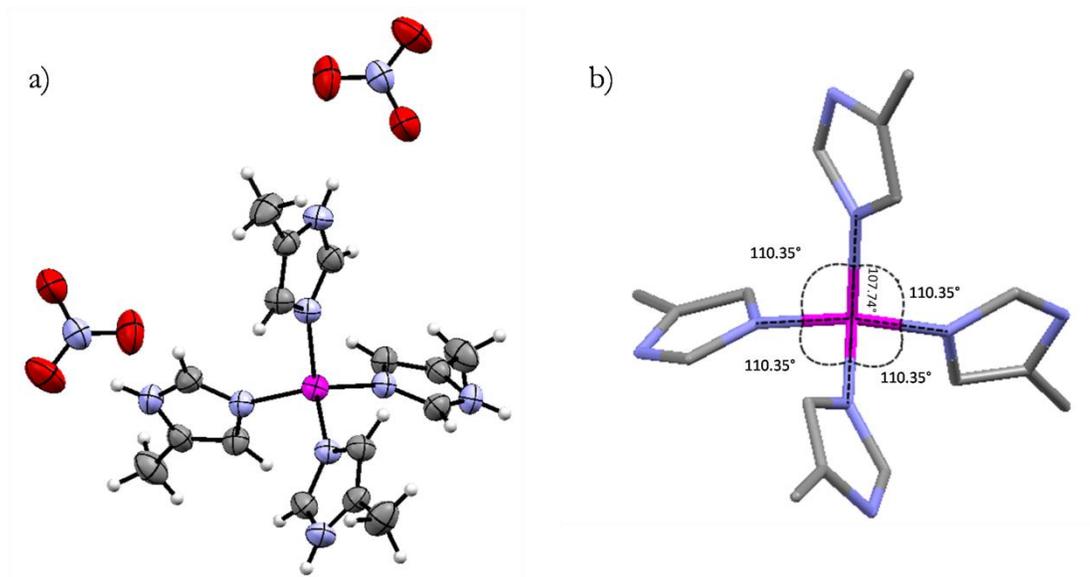


Figura 4.4. a) Estructura ORTEP del compuesto  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4](\text{NO}_3)_2$  resuelta por difracción de rayos-X de monocristal. Elipsoides al 30%. b) Ángulos de enlace en el compuesto  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4](\text{NO}_3)_2$ . Se omiten hidrógenos para claridad.

Las distancias de enlace en el compuesto  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4](\text{NO}_3)_2$  son: N3-Zn: 1.984(2) Å simétricas para todos los ligantes y presenta tres ángulos de enlace N3-Zn-N3 de  $110.35(8)^\circ$  y uno de ellos de  $107.74(8)^\circ$ . Los cristales del compuesto  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4](\text{NO}_3)_2$  pertenecen al grupo espacial I 41/a c d y su celda unitaria está formada por 8 moléculas del complejo de zinc(II) (figura 4.5).

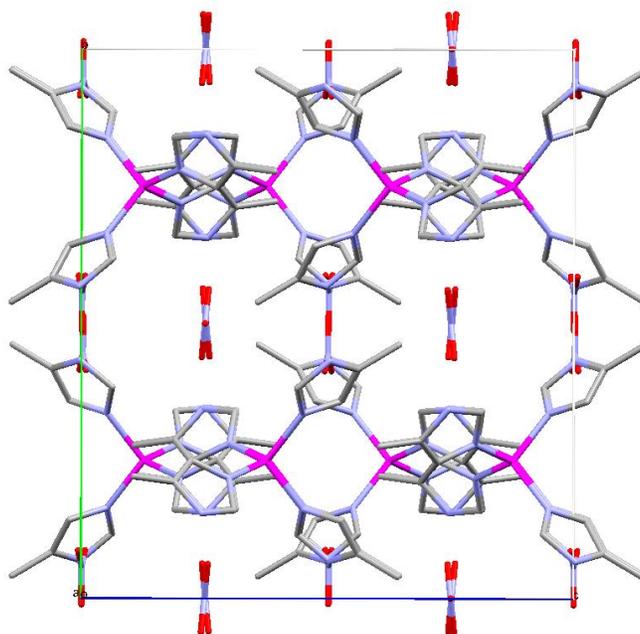


Figura 4.5. Celda unitaria del compuesto  $[Zn(5miz)_4](NO_3)_2$ . Los átomos de hidrógeno se omiten para mejorar la vista de la estructura.

Los iones nitrato no forman parte de la esfera de coordinación del metal y contribuyen a la estabilización del arreglo cristalino formando puentes de hidrógeno intermoleculares de fuerza débil de acuerdo con la clasificación dada por Jeffrey<sup>48</sup> (tabla 4.2).

Tabla 4.2. Clasificación de Jeffrey<sup>26</sup> de interacciones de acuerdo con las distancias y ángulos entre los átomos participantes.

	Fuerte	Moderado	Débil
Tipo de interacción	Fuertemente covalente	Principalmente electrostática	Electrostática/dispersión
Longitud de enlace $H \cdots A$ [Å]	1.2 – 1.5	1.5 – 2.2	>2.2
Alargamiento de $X-H$ [Å]	0.08 – 0.25	0.02 – 0.08	<0.002
$X-H$ vs $H \cdots A$	$X-H \approx H \cdots A$	$X-H < H \cdots A$	$X-H \ll H \cdots A$
$X \cdots A$ [Å]	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	> 3.2
Direccionalidad	Fuerte	Moderado	Débil
Ángulo de enlace [°]	170 - 180	> 130	> 90
Energía de enlace [Kcal/mol]	15 - 40	4 - 15	< 4

Como se observa en la figura 4.6, uno de los oxígenos de los iones nitrato interactúa por puentes de hidrógeno bifurcados débiles con los protones de los átomos N1 y C2 de dos anillos de imidazol de moléculas del compuesto de zinc vecinas. El puente de hidrógeno formado por el protón del nitrógeno N1 y el oxígeno O9 del ión nitrato tiene distancia (N-H $\cdots$ O) de 2.879 Å y ángulo (N-H-O) de 153.02°. El átomo de oxígeno O8 forma puente de hidrógeno débil (tabla 4.2) con el protón del C2 del anillo de imidazol que se localiza frente a él a una distancia (C-H $\cdots$ O) de 3.279 Å y con ángulo (C-H-O) de 149.13°.

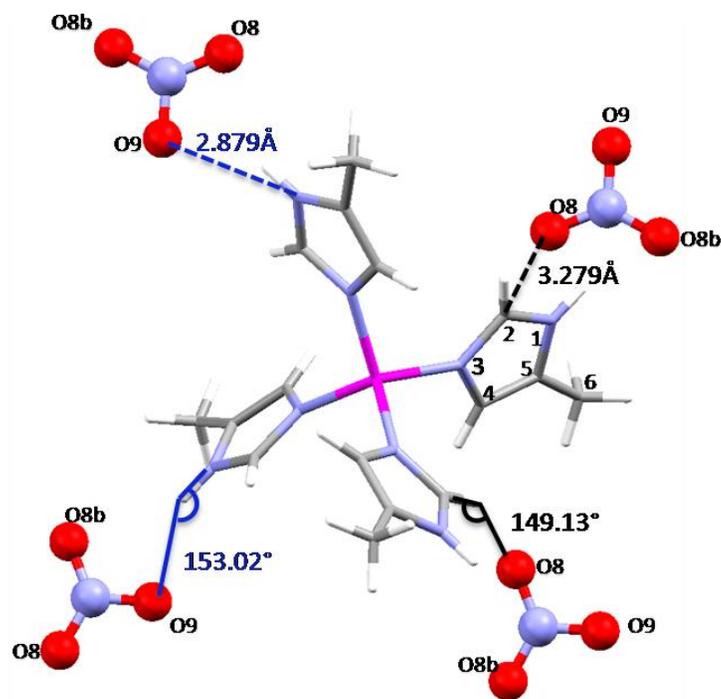


Figura 4.6. Interacciones de puente de hidrógeno entre el compuesto y los aniones vecinos.

En la estructura cristalina se observa una interacción intermolecular de tipo CH $\cdots$  $\pi$  localizada entre la nube pi de un anillo de imidazol de una

molécula de compuesto con el protón de un metilo del ligante (5miz) de otra molécula de complejo con distancia C-centroide de imidazol de 3.700 Å y ángulo C-H-centroide de 133.60°(figura 4.7).

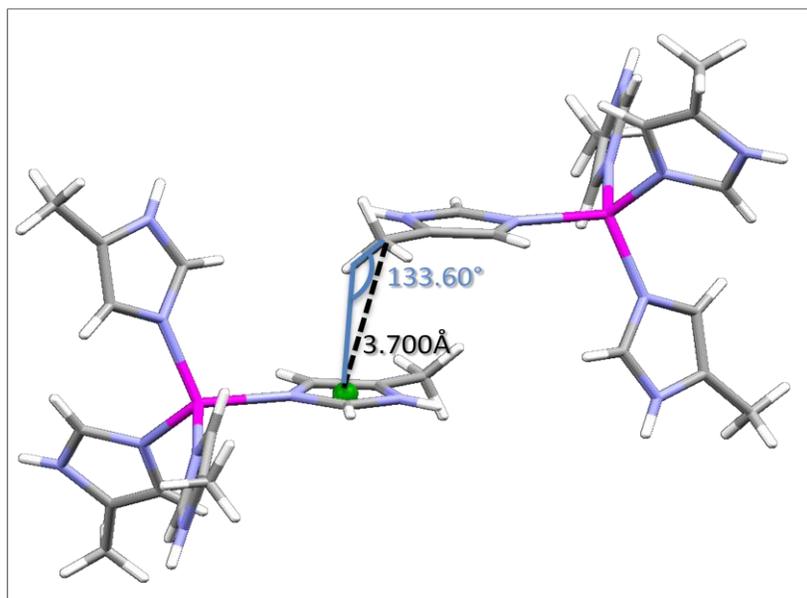


Figura 4.7. Interacción intermolecular tipo CH $\cdots$  $\pi$  en la estructura cristalina.

El arreglo de las moléculas en el plano *ab* (figura 4.8) muestra que éstas forman láminas, donde el compuesto de zinc<sup>II</sup> se orienta en dirección opuesta lámina a lámina.

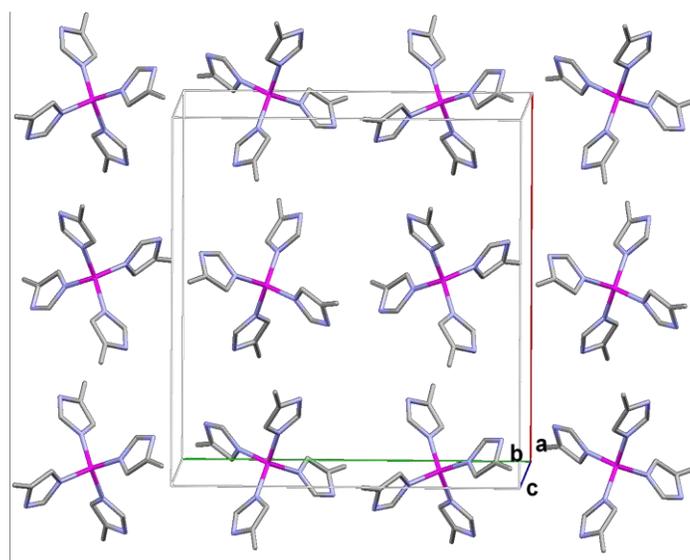


Figura 4.8. Arreglo en láminas con moléculas del complejo  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4]^{2+}$ . A lo largo del eje *a*, las moléculas de compuesto se orientan en dirección opuesta. Los átomos de hidrógeno se omiten para mejorar la vista de la estructura laminar del compuesto

Los iones nitrato forman canales iónicos en zigzag entre las láminas del compuesto de zinc. (figura 4.9).

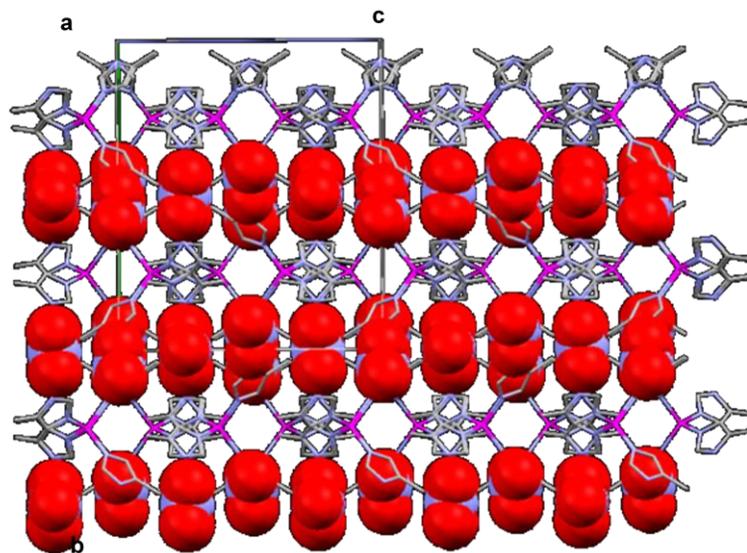


Figura 4.9. Arreglo en láminas de los iones nitrato en el cristal del compuesto  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4](\text{NO}_3)_2$ .

El crecimiento de la celda en el plano  $ac$  permite observar ocho moléculas del compuesto donde los hidrógenos del N1 de cada molécula de ligante interactúa con un oxígeno de una molécula de nitrato a una distancia de 2.879 Å (figura 4.10).

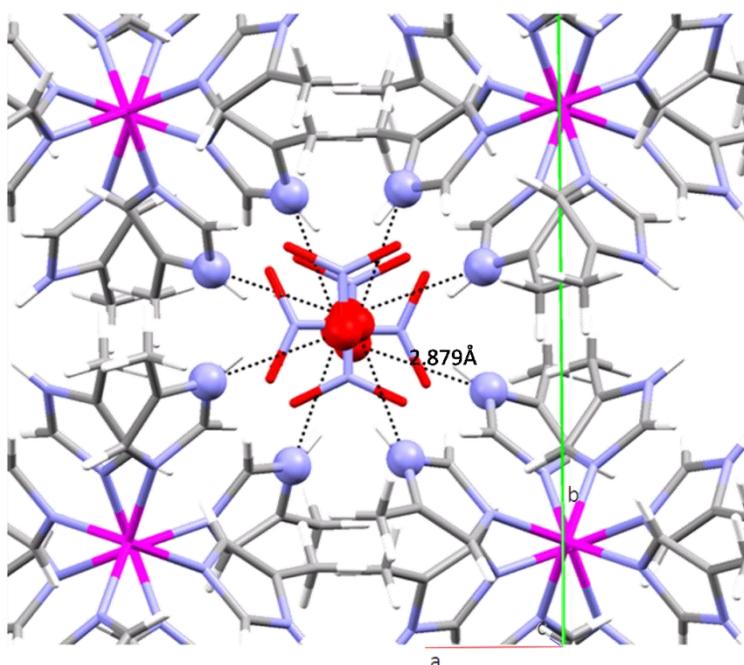


Figura 4.10. Arreglo en plano  $ab$  en donde se observan los puentes de hidrógeno entre los protones del átomo de nitrógeno N-1 del ligante y los oxígenos de nitratos que forman canales iónicos y la orientación de los ligantes produce canales hidrofóbicos.

A continuación se presentan los resultados del cálculo de parámetros de reactividad del catión  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4]^{2+}$  con referencia a las interacciones observadas en la estructura cristalina.

#### 4. 3. 1. 1 Parámetros de reactividad de $[\text{Zn}(\text{5miz})_4]^{2+}$

A partir de las energías obtenidas de cálculos de estructura electrónica del catión  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4]^{2+}$  con N, N+1 y N-1 electrones al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p), se obtuvieron los valores de dureza ( $\eta$ ) y electronegatividad ( $\chi$ ) 25.28 eV y 9.24 eV respectivamente.

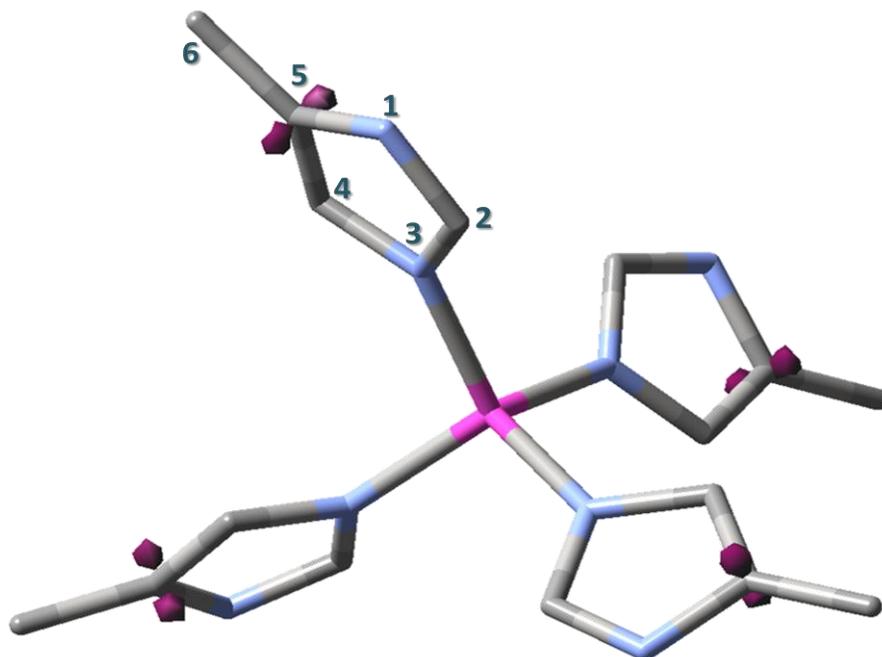


Figura 4.11. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui electrofílica  $f^-(r)$  del catión  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4]^{2+}$ . Se omiten los hidrógenos para claridad.

El gráfico de isosuperficie de la función de Fukui electrofílica  $f^-(r)$  del catión  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4]^{2+}$  a un corte de 0.0081 u.a. (figura 4.11), muestra que los átomos de carbono C-5 de cada molécula del ligante 5miz son los sitios que presentan mayor preferencia a ataques electrofílicos.

La reactividad observada refleja alta densidad electrónica en el átomo de carbono C-5 lo que pone en evidencia el carácter electrodonador del

sustituyente metilo que al donar densidad al anillo a través del C-5, aumenta la acidez de sus hidrógenos y que por su orientación en el cristal favorece la interacción tipo  $\text{CH}\cdots\pi$  descrita anteriormente (figura 4.12).

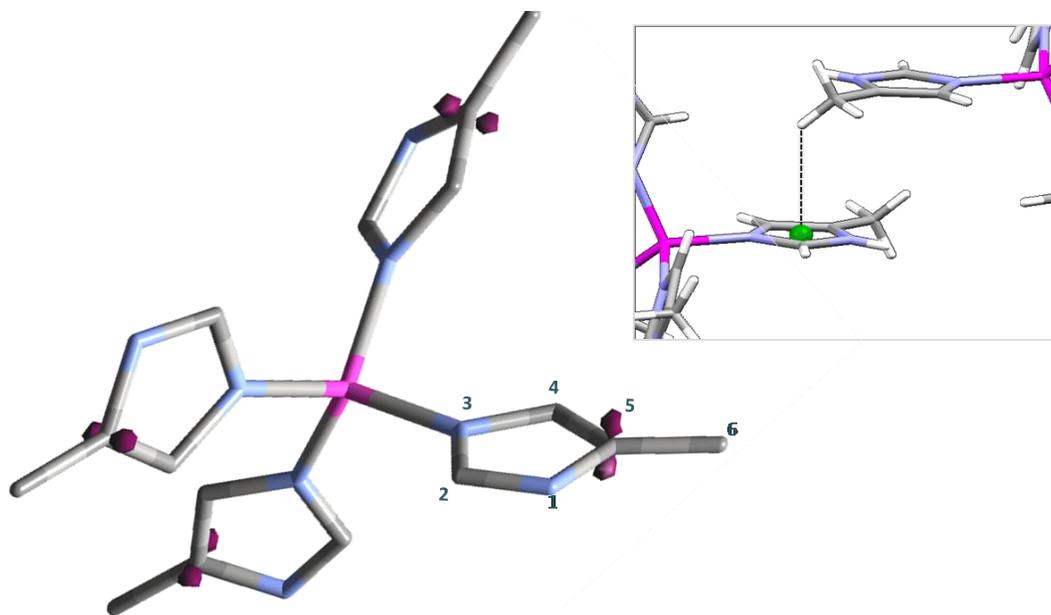


Figura 4.12. Relación de la función de Fukui electrofílica con la interacción tipo  $\text{CH}\cdots\pi$  observada en el arreglo cristalino. Los hidrógenos se omiten para claridad de la figura.

Graficando los valores más altos de la función de Fukui nucleofílica  $f^+(\text{r})$  del catión  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4]^{2+}$ , se observa que los átomos de nitrógeno del anillo de imidazol N-3 y N-1 así como el átomo de carbono C-2 son los sitios más reactivos ante un ataque nucleofílico (figura 4.13) lo que confirma, en el caso del átomo N-3 la formación del enlace de coordinación de tipo dativo, lo que conlleva a la disminución en la densidad electrónica de ese átomo.

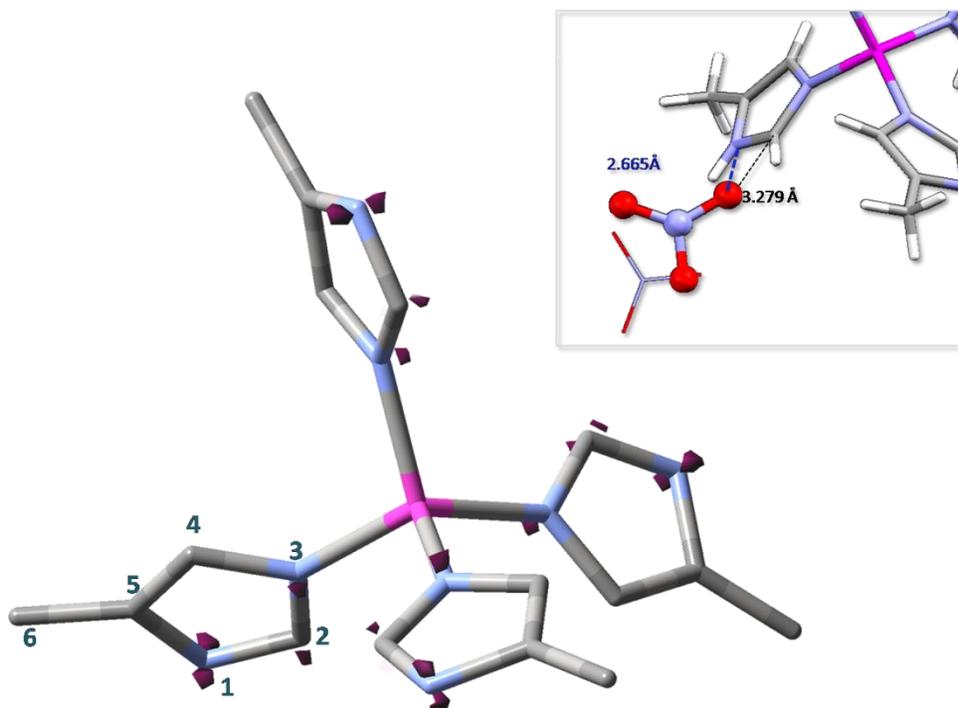


Figura 4.13. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque nucleofílico del catión  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4]^{2+}$ .

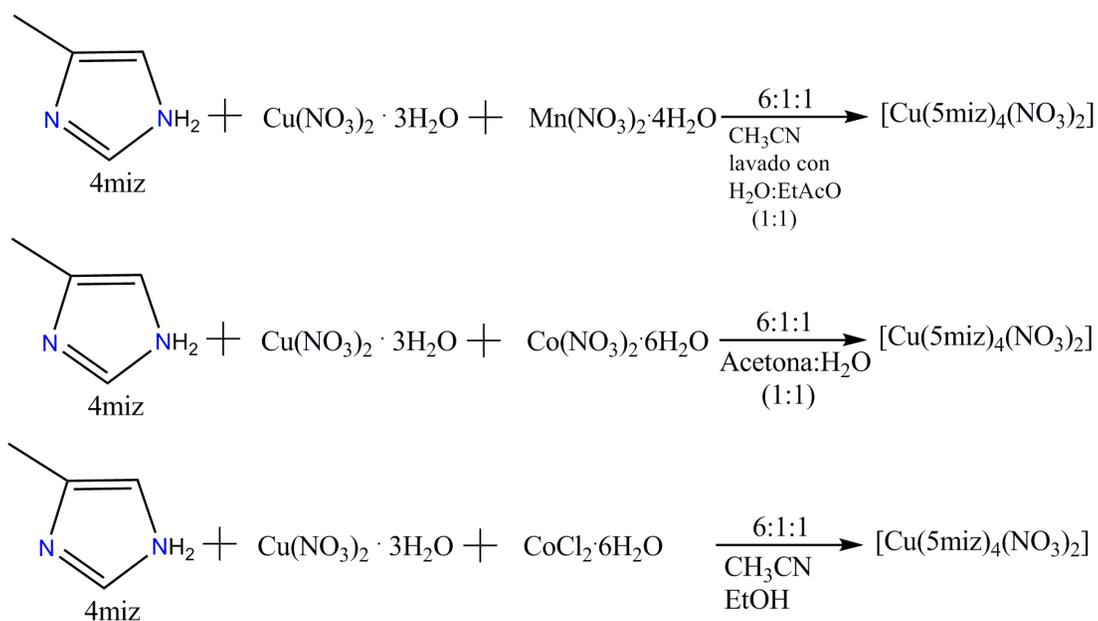
La naturaleza de electrofilo del átomo de nitrógeno N-1 de los ligantes se debe al carácter donador de éste nitrógeno para enriquecer la densidad en la nube  $\pi$  en el imidazol. Como consecuencia disminuye la densidad electrónica en el átomo de nitrógeno N-1 que a su vez atrae densidad electrónica al átomo de hidrógeno unido a él, dejándolo parcialmente positivo, lo que se evidencia en la estructura cristalina debido a la formación de un puente de hidrógeno débil del NH con el oxígeno de un nitrato, que a su vez forma otro puente de hidrógeno débil con el protón del C-2 (recuadro de figura 4.13) el cual como se ha reportado anteriormente presenta carácter ambifílico.<sup>49</sup>

Los resultados de la reactividad del complejo de zinc<sup>II</sup> con 5miz soportan el papel estructural del zinc en metaloproteínas de zinc como los dedos de zinc o la anhidrasa carbónica entre otras; siendo en ésta última un sitio coordinante de una molécula de agua necesaria para la reacción ácido – base que conduce a la formación de  $\text{HCO}_3^-$ . Se corrobora con ésta metodología que el ión zinc (II) tiene principalmente papel estructural en los sitios activos de metaloproteínas de zinc.

#### *4.4 Compuestos de cobre(II) con 4-metil imidazol*

##### *4.4.1 Estructura cristalina de $[\text{Cu}(5\text{miz})_4(\text{NO}_3)_2]$*

A partir de las reacciones de competencia catiónica mostradas en el esquema 4.3 se obtuvo el compuesto  $[\text{Cu}(5\text{miz})_4(\text{NO}_3)_2]$  con rendimientos de 35 a 60%.



Esquema 4.3. Reacciones de competencia catiónica que condujeron al producto  $[\text{Cu(5miz)}_4(\text{NO}_3)_2]$ .

El producto en todos los casos se obtuvo como cristales azules que fueron caracterizados por análisis elemental, por espectroscopia infrarroja, UV-Vis-NIR y difracción de rayos-X de monocristal y en caso necesario por absorción atómica (anexo 2).

La obtención mayoritaria del producto  $[\text{Cu(5miz)}_4(\text{NO}_3)_2]$  en todas las reacciones de competencia catiónica del esquema 4.3, corrobora la interacción duro-duro del átomo de nitrógeno N-3 del anillo de imidazol con el catión cobre(II) que es el más duro en las mezclas catiónicas.

A continuación se describe la estructura cristalina del compuesto  $[\text{Cu(5miz)}_4(\text{NO}_3)_2]$ .

Los datos obtenidos por difracción de rayos-X de monocristal indican que los cristales obtenidos del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4(\text{NO}_3)_2]$  pertenecen al grupo puntual P 21/c. La celda unitaria tiene  $Z=2$  (moléculas de complejo por celda unitaria) y en cada molécula de complejo el ión cobre(II) presenta geometría octaédrica distorsionada debido a su coordinación con cuatro moléculas del ligante 5miz en el plano (xy) y de dos iones nitrato monodentados (en eje z), resultando un compuesto electroneutro (figura 4.14).

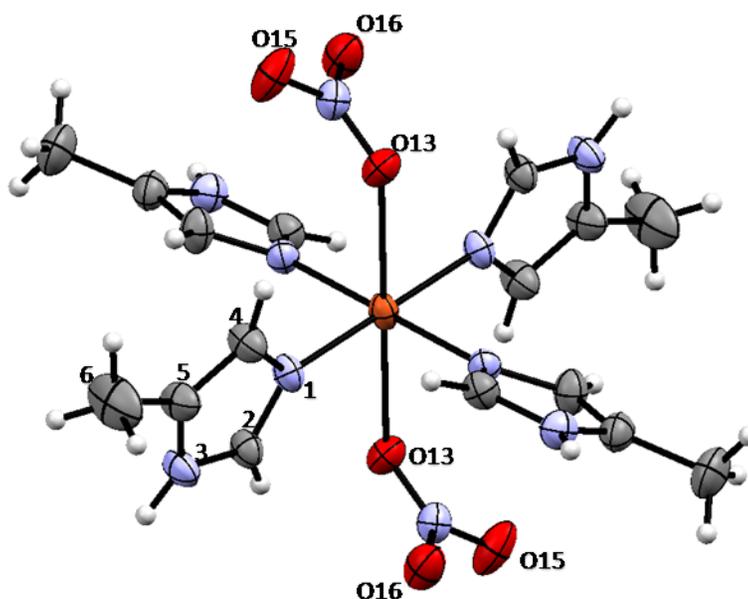


Figura 4.14. Estructura ORTEP del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4(\text{NO}_3)_2]$  obtenida por difracción de rayos-X de monocristal. Con elipsoides al 30%.

Los iones nitrato se coordinan en posiciones *trans* y su distancia de enlace O13-Cu es de  $2.467(2)\text{Å}$  para ambos nitratos. Las moléculas de ligante se describen un plano donde las distancias N3-Cu son de  $1.999(2)\text{Å}$  y  $2.015(2)\text{Å}$  y los ángulos N3-Cu-N3 son de  $88.64(1)^\circ$  y  $91.36(1)^\circ$ .

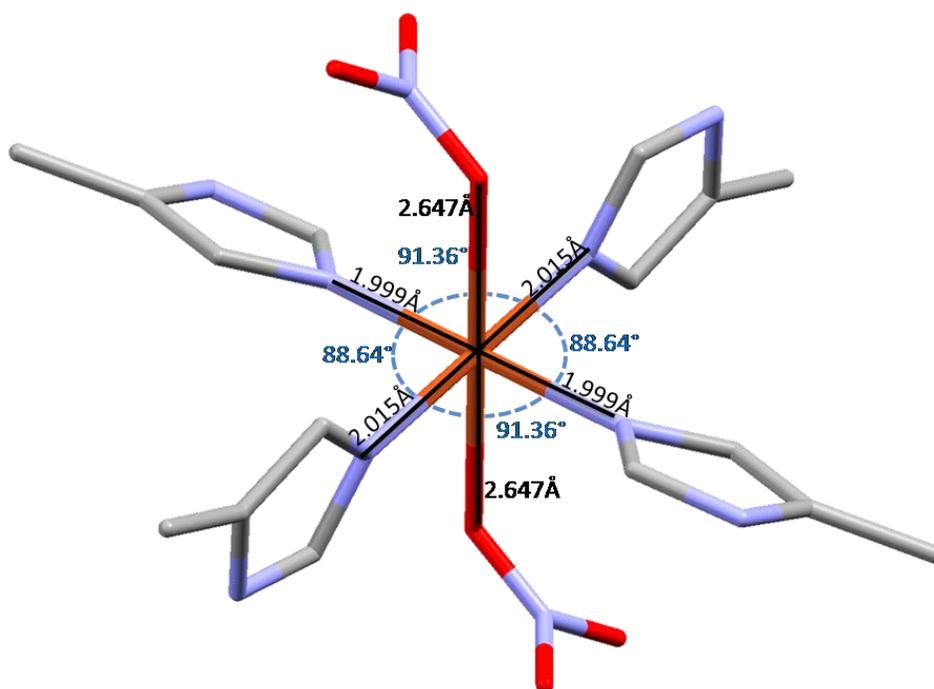


Figura 4.15. Ángulos y distancias de enlace en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4(\text{NO}_3)_2]$ . Se omiten los hidrógenos para claridad de la figura.

Los cuatro ligantes 5miz están en posición *trans*, los cuatro ligantes están en el plano ( $xy$ ). El anillo “A” con ángulo diedro O13-Cu-N3-C2 de  $171.40^\circ$  y el anillo “B” con ángulo diedro O13-Cu-N3-C2 de  $171.40^\circ$  (figura 4.16a). Las otras dos moléculas de ligante muestran un ángulo diedro O13-Cu-N3-C2 de  $117.42^\circ$  para el anillo “C” y  $62.57^\circ$  para el anillo “D” con distancia N3-Cu de  $1.999 \text{ \AA}$  (figura 4.16b). Este arreglo cristalino es estabilizado por interacciones tipo puente de hidrógeno intermoleculares de fuerza media como se describen a continuación.

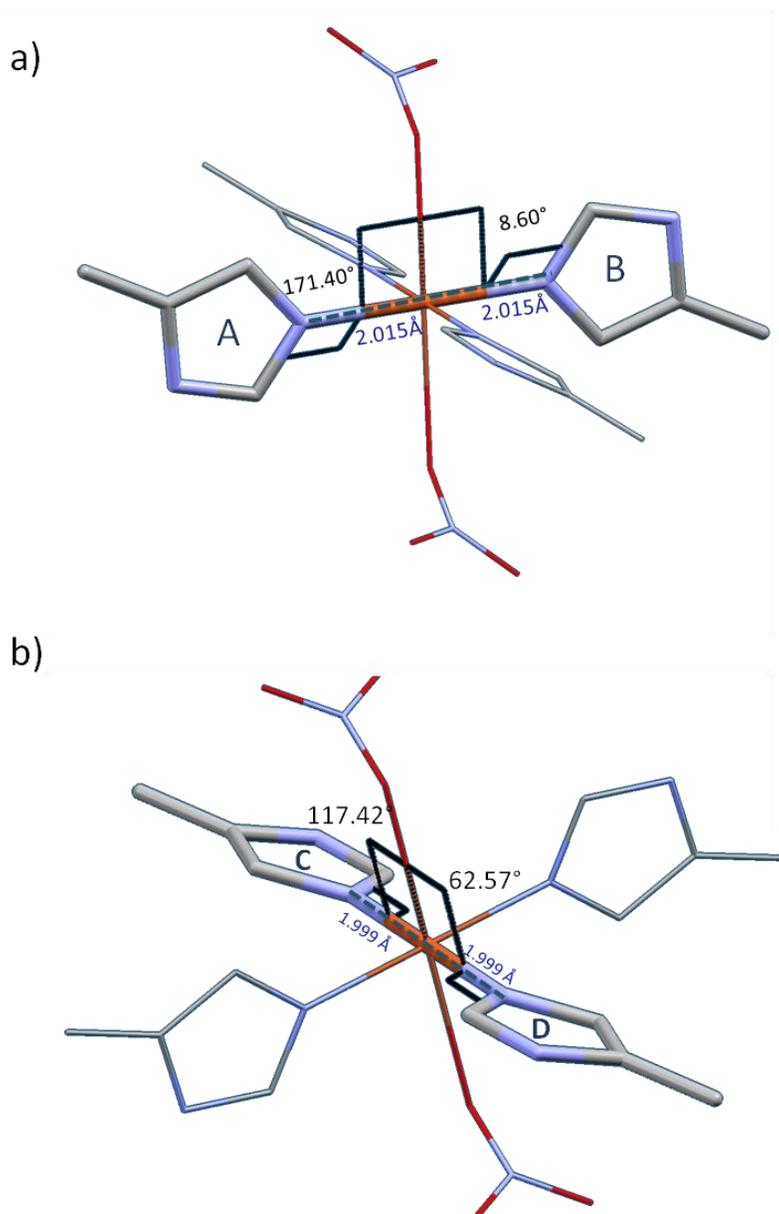


Figura 4.16. a) Ángulos dihedros de los ligantes 5miz con orientación *cuasi* paralela al plano  $xy$  en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4(\text{NO}_3)_2]$ . b) Ángulos dihedros de los ligantes 5miz perpendiculares al plano  $xy$  en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4(\text{NO}_3)_2]$ .

El crecimiento de la celda en el eje cristalográfico  $a$ , permite observar dos puentes de hidrógeno intermoleculares de fuerza media-fuerte, debida principalmente a su direccionalidad, entre los átomos de oxígeno no

coordinados del ión nitrato con el protón del N1 de una molécula de 5miz (figura 4.17), con distancia de 2.824 Å y ángulo N-H...O de 171.17°. Se observa otro puente de hidrógeno intermolecular de fuerza media-débil entre el protón del átomo de carbono C2 con el átomo de nitrógeno N1 de la molécula que está enfrente (distancia C-H...N = 3.639 Å, ángulo C-H-N de 166.88°). Entre el átomo de oxígeno del ión nitrato coordinado y el protón del NH de una molécula de ligante cercano a él se forma otro puente intermolecular con distancia 3.215 Å y ángulo N-H...O de 129.27° por lo que de acuerdo con la clasificación de Jeffrey<sup>26</sup> es una interacción de fuerza débil.

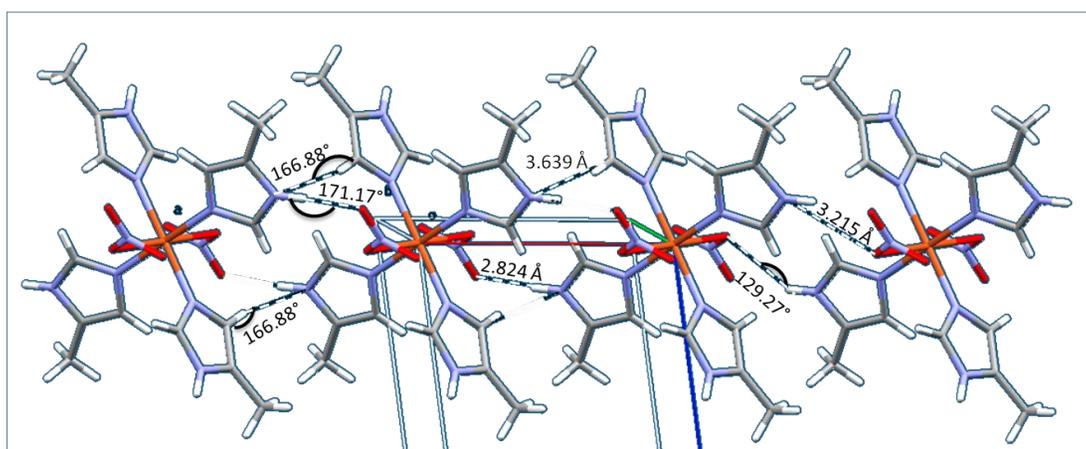


Figura 4.17. Interacciones de los nitratos en la estructura cristalina del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5Miz})_4(\text{NO}_3)_2]$ .

Analizando las posibles interacciones con la nube  $\pi$  se observa una interacción intramolecular de tipo CH- $\pi$  entre el protón del átomo de carbono C2 del anillo “D” al centroide del anillo “A” con distancia de 3.204 Å y un ángulo C-H - centroide de imidazol de 119.64° (figura 4.18).

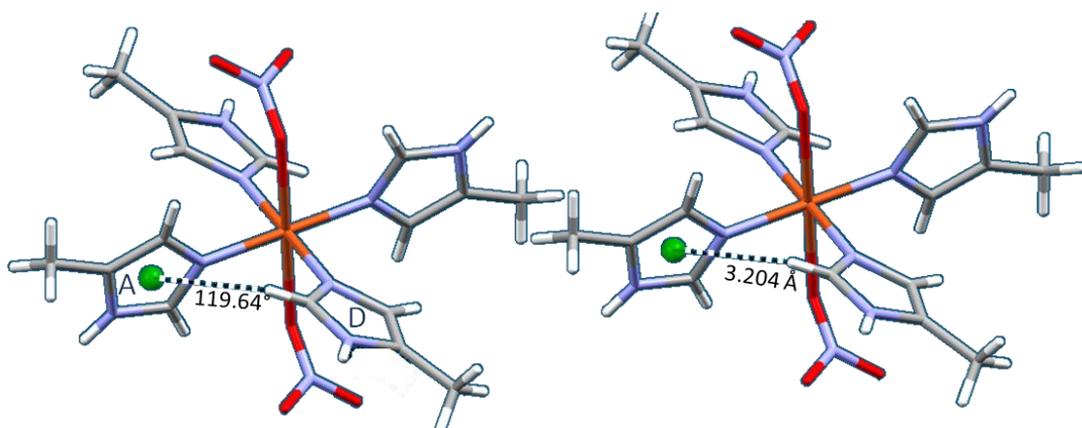


Figura 4.18. Interacción intramolecular tipo CH- $\pi$  en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4(\text{NO}_3)_2]$ .

En el plano *ab* la estructura cristalina crece en forma de láminas apiladas donde los dos oxígenos no coordinados de los iones nitrato tienen enfrente los dos oxígenos no coordinados de otro ión nitrato de la molécula en la capa superior. La distancia entre los iones cobre de moléculas de la misma lámina es de 7.52 Å y con el cobre de la lámina superior es de 9.13 Å (figura 4.19).

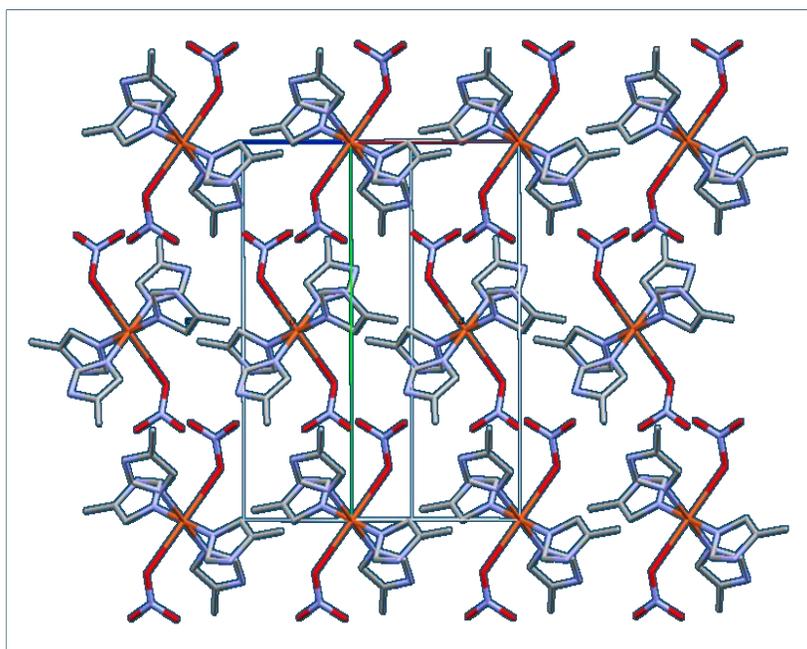


Figura 4.19. Arreglo en láminas a lo largo del eje *a*.

Al observar este arreglo a lo largo del eje *b* se forman cadenas en zigzag tanto de las moléculas de ligante como de los nitratos y iones cobre (figura 4.20). Este arreglo se estabiliza por las interacciones de puentes de hidrógeno antes mencionadas.

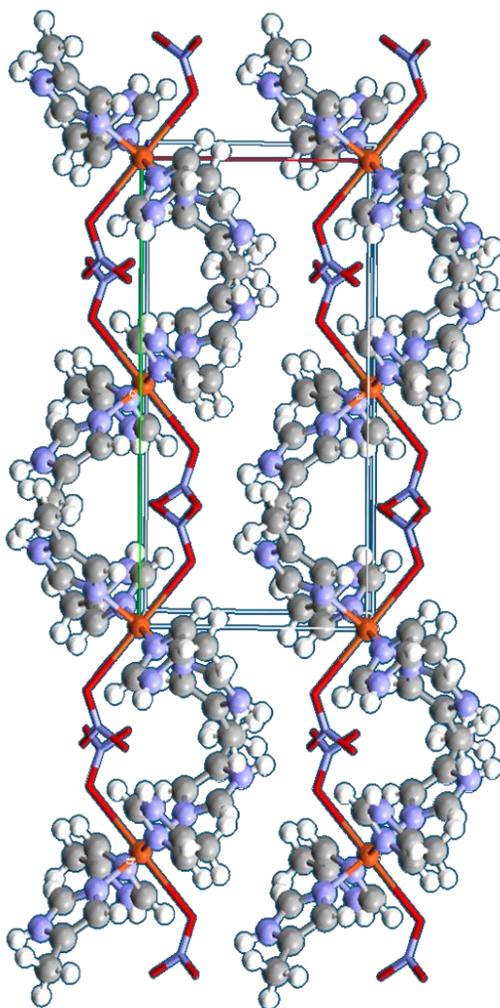


Figura 4.20. Arreglo cristalino de tipo zigzag laminar 2D en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4(\text{NO}_3)_2]$

#### 4. 4. 1 .1 Parámetros de reactividad de $[Cu(5miz)_4(NO_3)_2]$

A partir de los cálculos de energía electrónica de las especies neutra (N), aniónica (N+1) y catiónica (N-1) del complejo  $[Cu(5miz)_4(NO_3)_2]$  con la geometría observada en el arreglo cristalino de la especie neutra, se obtuvieron los descriptores de reactividad dureza ( $\eta$ ) y electronegatividad ( $\chi$ ) cuyos valores son: 3.4 eV y 4.2 eV respectivamente.

Los sitios del compuesto  $[Cu(5Miz)_4(NO_3)_2]$  que son susceptibles a ataque electrofílico se identificaron a partir del gráfico de isosuperficie de los valores obtenidos para la función de Fukui para ataque electrofílico  $f(r)$ . Los sitios más reactivos en el gráfico se observan donde se localiza la superficie color morada (figura 4.21).

El gráfico de isosuperficie de la función de Fukui electrofílica a un corte de 0.008 u.a. muestra que los cuatro anillos de imidazol son equivalentes en reactividad siendo el átomo de nitrógeno N-3 de cada anillo de 5miz el único sitio del anillo que presenta el valor más alto de la Fukui electrofílica, indicando que los cuatro átomos de nitrógeno N-3 de los imidazoles en la molécula son los de mayor blandura en el anillo y por tanto más reactivos que los otros átomos presentes en el heterociclo.

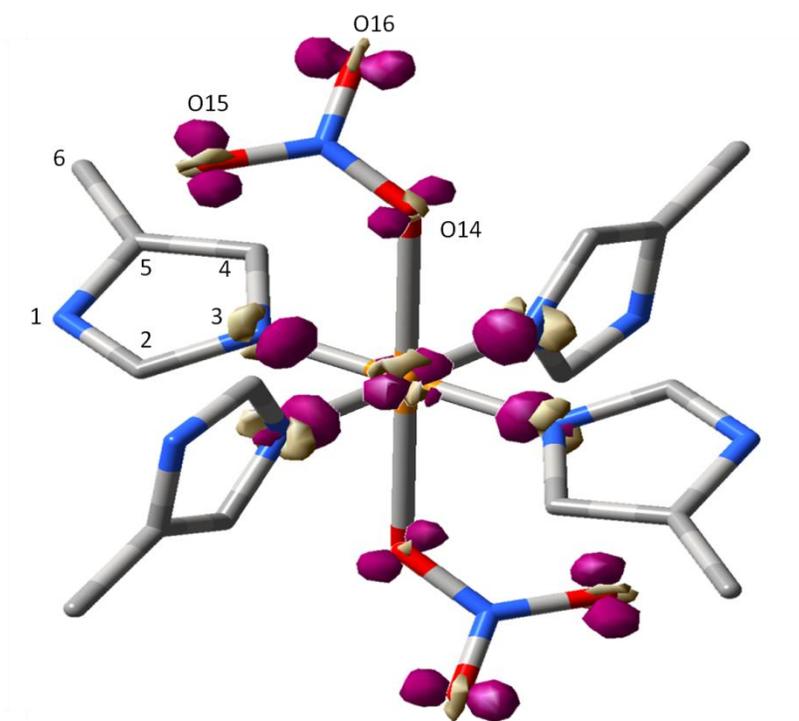


Figura 4.21. Grafico de isosuperficie de la función de Fukui electrofílica  $f^-(r)$  del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5Miz})_4(\text{NO}_3)_2]$  a un corte de 0.008 u.a.

En el caso de los átomos de oxígeno de los nitratos, como es de esperarse debido a su alta electronegatividad, se observan como sitios con alta densidad electrónica y por tanto también son sitios blandos susceptibles para ataque electrofílico.

Como consecuencia de la alta densidad electrónica en los átomos de oxígeno de los nitratos éstos oxígenos presentan carga parcial negativa mayor a la de aquellos átomos con valores de la función de Fukui electrofílica menores por lo que la formación de los puentes de hidrógeno descritos para la estructura cristalina del compuesto son interacciones esperadas debido al entorno que los rodea. No obstante lo anterior, el sitio más reactivo de todo el complejo

ante un ataque electrofílico es el ión  $\text{Cu}^{2+}$  como se aprecia en la figura 4.22, al hacer cortes a la  $f^-(\mathbf{r})$  de densidad a valores más altos, 0.04 u.a. por ejemplo, el ión cobre(II) es el sitio más blando para reaccionar con un electrófilo blando a consecuencia de albergar la mayor densidad electrónica.

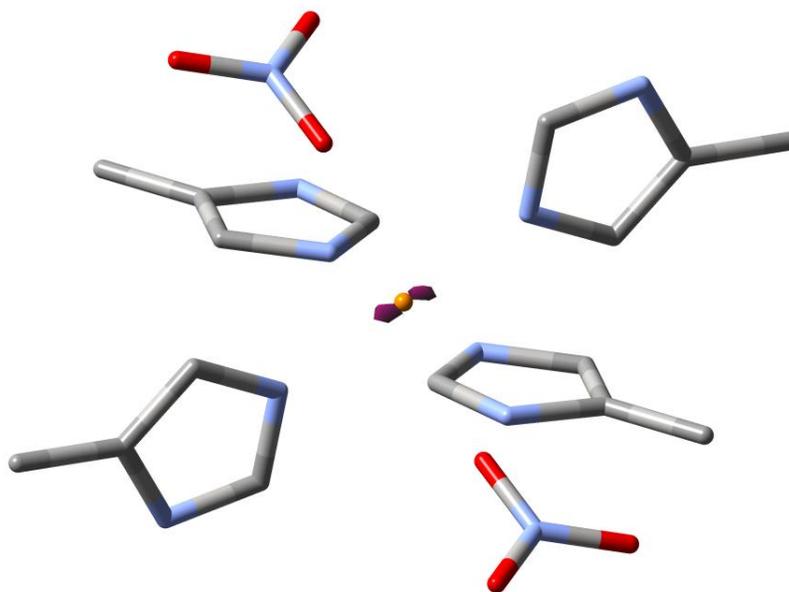


Figura 4.22. Grafico de isosuperficie de la función de Fukui electrofílica  $f^-(\mathbf{r})$  del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5Miz})_4(\text{NO}_3)_2]$  a un corte de 0.04 u.a. Se omiten los enlaces para claridad de la figura.

Este resultado coincide con la reactividad observada en los sitios activos de metaloenzimas de cobre con uno o más anillos de imidazol de residuos de histidina coordinados como son los ejemplos de la figura 4.23, en los cuales varios de los procesos responsables la actividad catalítica ocurren por la presencia del ión cobre(II).

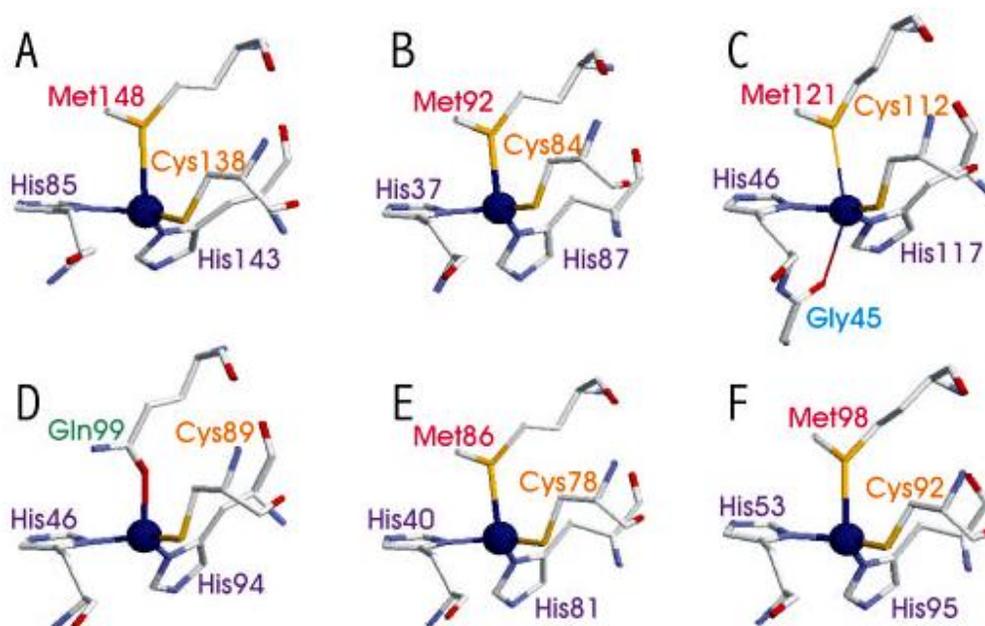


Figura 4.23. Sitios activos de algunas metaloproteínas de  $\text{Cu}^{2+}$  conteniendo imidazol. A) Cu(II) Rusticianina, B) Cu(II) Plastocianina, C) Cu(II) Azurina, D) Cu(II) Estelocianina, E) Cu(II) Ps Azurina, F) Cu(II) Amicianina.

Al hacer un corte de la isosuperficie del gráfico definido por los valores obtenidos para la función de Fukui nucleofílica  $f^+(\mathbf{r})$  del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5Miz})_4(\text{NO}_3)_2]$ , (figura 4.24) se identifica a los átomos de nitrógeno y al ión cobre(II) como los sitios más favorables a ser atacados por una especie nucleofílica lo que pone en evidencia la disminución de densidad en los átomos de nitrógeno N-3 de los anillos de imidazol debido a la formación del enlace  $\sigma$  de tipo dativo.

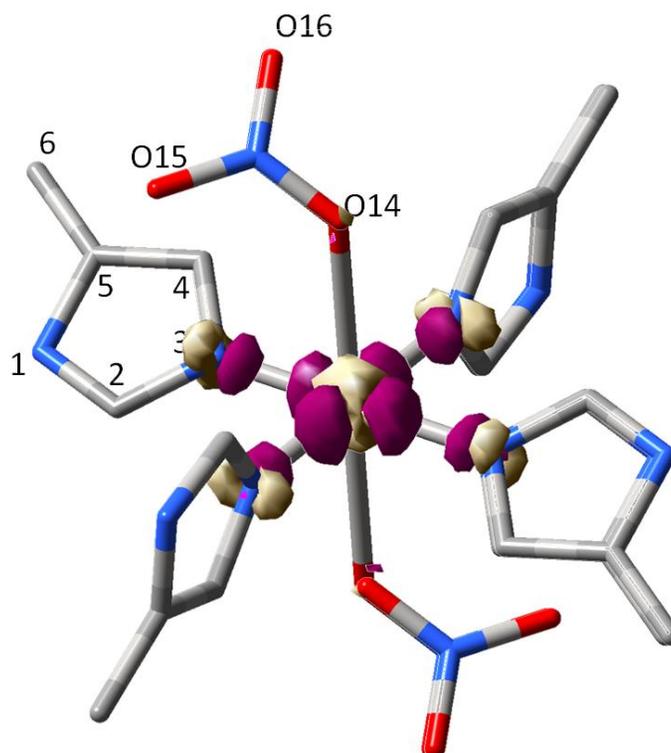


Figura 4.24. Grafico de isosuperficie de la función de Fukui nucleofílica  $f^+(r)$  del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5Miz})_4(\text{NO}_3)_2]$  a un corte de 0.008 u.a.

Sin embargo y al igual que en el caso para la función de Fukui electrofílica, al hacer un corte menos profundo (0.04 u.a.) en el gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque nucleofílico (figura 4.25), se observa que es el ión cobre(II) el sitio de mayor reactividad. La reactividad electrofílica del ión cobre(II) observada coincide con el hecho de ser un ácido de Lewis y que al ser un ión con configuración de capa de valencia  $d^9$ , requiere de un electrón para completar la configuración  $d^{10}$  llenando la capa  $d$ .

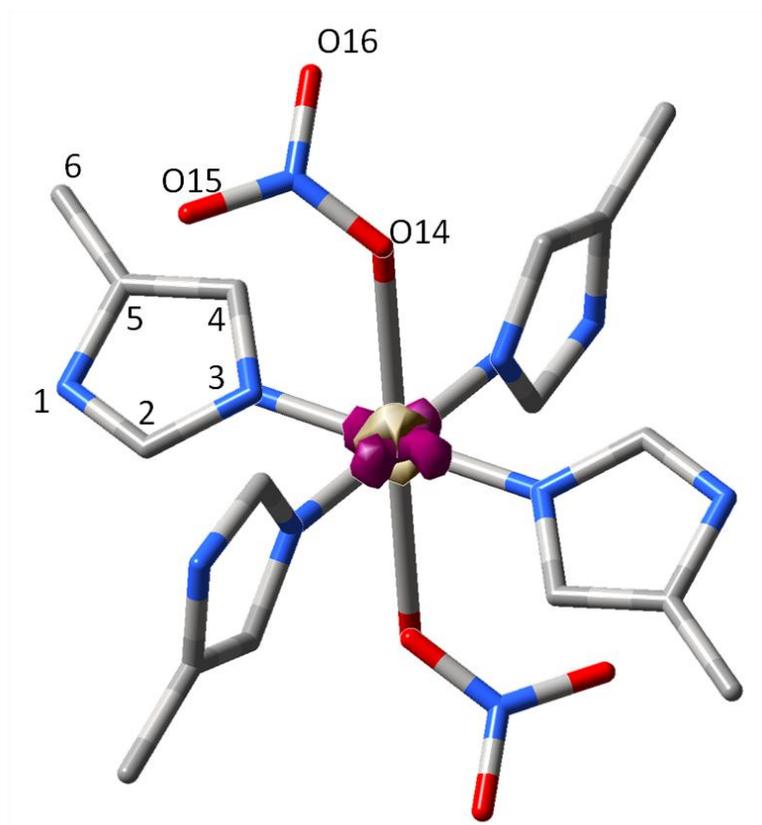


Figura 4.25. Grafico de isosuperficie de la función de Fukui nucleofílica  $f^+(\mathbf{r})$  del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5Miz})_4(\text{NO}_3)_2]$  a un corte de 0.04 u.a.

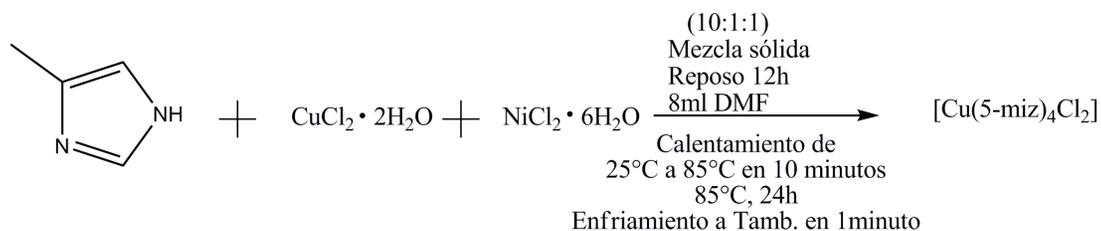
Este efecto se observa en sitios activos como el de la superóxido dismutasa CuZn donde el primer paso de la dismutación del radical aniónico superóxido, involucra la reducción del ión cobre(II) a cobre(I), el cual posteriormente será oxidado nuevamente a cobre(II) de acuerdo con el esquema que resume la actividad dismutante de las SOD (esquema 4.4).



Esquema 4.4. Esquema de reacción general para la actividad dismutasa de las diferentes SOD,  $\text{M}^{n+} = \text{Cu}^{2+}$ .

#### 4. 4.2. Estructura cristalina de $[Cu(5miz)_4Cl_2]$

El compuesto  $[Cu(5miz)_4Cl_2]$  se obtuvo a partir de la reacción de competencia catiónica (esquema 4.5):



Esquema 4.5. Reacción de síntesis para la obtención del compuesto  $[Cu(5miz)_4Cl_2]$ .

Los monocristales obtenidos a partir de las aguas madres que se dejaron para evaporación lenta una vez filtrada la reacción, fueron caracterizados por análisis elemental, por espectroscopia infrarrojo, UV-Vis-NIR y difracción de rayos-X de monocristal.

De acuerdo con los resultados de difracción de rayos-X, el compuesto  $[Cu(5miz)_4Cl_2]$  está formado por una especie catiónica con centro metálico de cobre(II) con geometría octaédrica debida a la coordinación de cuatro moléculas del ligante 5miz al ión cobre(II) con distancias N3A-Cu de 2.012 y 2.009 Å y ángulos N3A-Cu-N3B de 89.80° y N3B-Cu-N3A de 90.20°. La electroneutralidad del complejo se debe a la presencia de dos iones cloruro que se localizan a una distancia de 3.04 Å del ión metálico (figura 4.26), distancia menor a la suma de radios de Van der Waals  $(r_{Cl^-} + r_{Cu^{2+}}) = 1.80\text{Å} + 2.00\text{Å} = 3.80\text{Å}$ <sup>50</sup> por lo que los iones cloruro forman parte de la esfera de coordinación de metal.

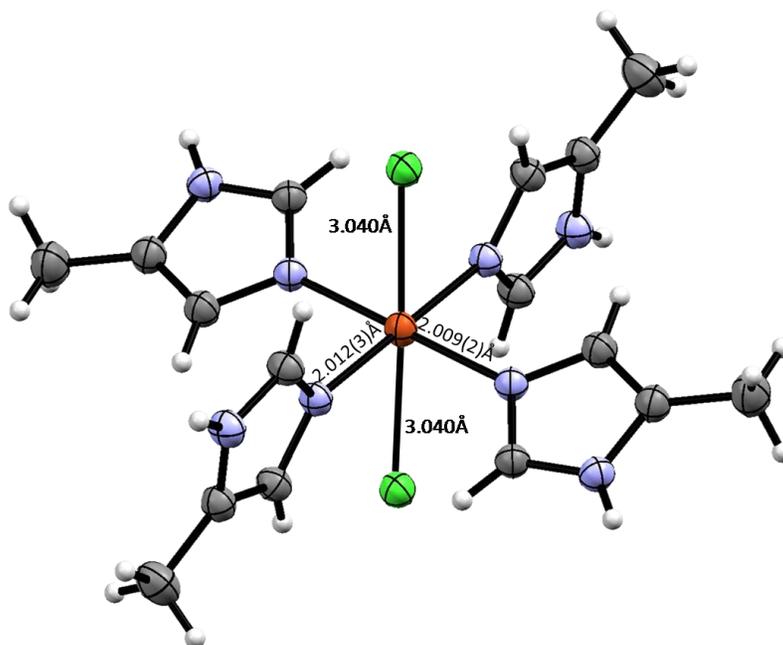


Figura 4.26. Estructura ORTEP del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  obtenida por difracción de rayos-X de monocristal. Elipsoides al 30%.

Su arreglo cristalino en el plano  $bc$  crece en forma de láminas en las cuales los complejos se orientan en direcciones opuestas (figura 4.27) de lámina a lámina.

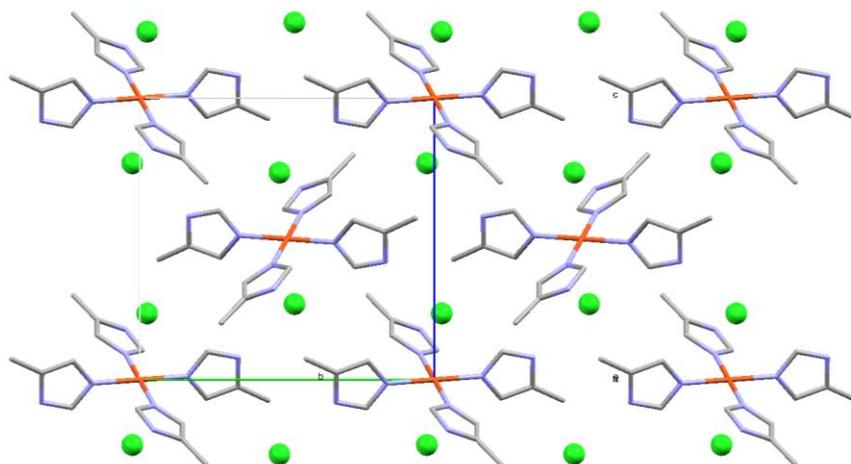


Figura 4.27. Arreglo cristalino en el plano  $bc$  del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$ . Se omiten los enlaces para claridad de la estructura.

Los iones cloruro estabilizan el arreglo cristalino a través de puentes de hidrógeno intramoleculares bifurcados (figura 4.28) con protones de los anillos de 5miz que se localizan en el mismo plano que definen los iones cloruro. Uno de los puentes formados por el ión cloruro con el protón del átomo de carbono C4 de una molécula de 5miz ( $d_{\text{CH}\dots\text{Cl}} = 3.572 \text{ \AA}$ ) considerado de acuerdo con la clasificación de Jeffrey como puente de fuerza débil – media debido a su direccionalidad dada por un ángulo C-H-Cl de  $127.36^\circ$ . El protón del átomo de carbono C2 interactúa con ese mismo ión cloruro a una distancia menor ( $d_{\text{CH}\dots\text{Cl}} = 3.368 \text{ \AA}$ ) considerado también de fuerza débil a media por tener un ángulo C-H-Cl de  $134.53^\circ$ .

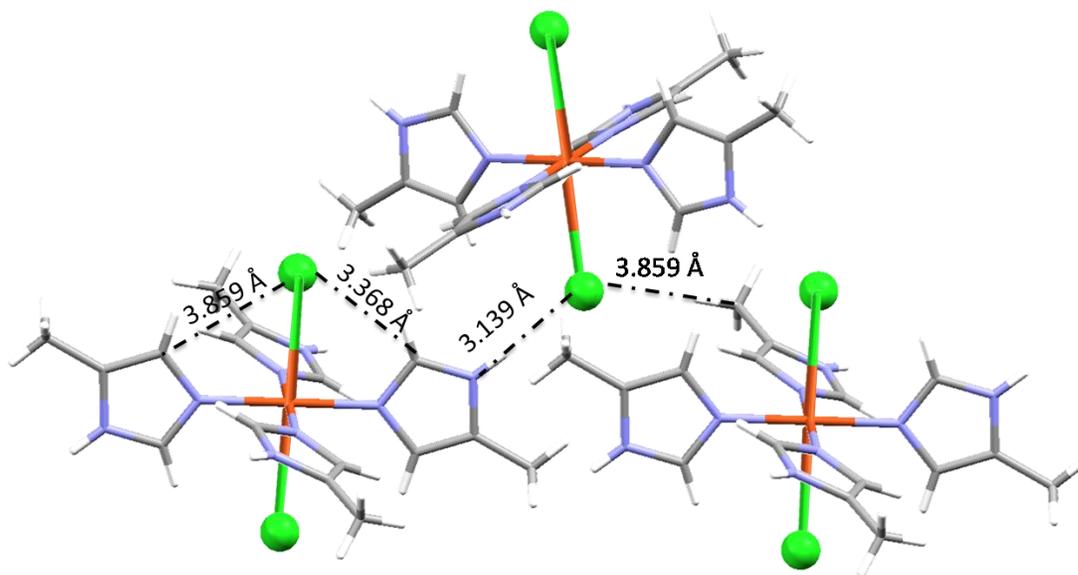


Figura 4.28. Puentes de hidrógeno inter e intramoleculares en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$

El mismo ión cloruro forma puentes de hidrógeno intermoleculares con tres moléculas del complejo de cobre(II). Los puentes se forman entre un ión

cloruro y los átomos de nitrógeno N-1 de dos moléculas de complejo de la lámina superior los cuales interactúan a una distancia NH-Cl de 3.171 Å y 3.139 Å son ya de fuerza débil debido a su direccionalidad dada por el ángulo N-H-Cl=173.38° y 157.30° respectivamente. Otro puente de hidrógeno que también se considera débil e importante en la estabilización de la estructura es el formado entre el mismo ión cloruro mencionado que también interactúa con uno de los protones del sustituyente metilo de otra molécula de ligante a una distancia  $d_{\text{CH-Cl}}=3.859\text{Å}$  y ángulo C-H-Cl= 166.32°.

Al crecer el arreglo en los tres ejes se pueden distinguir diferentes arreglos de los iones cloruro y de las moléculas de complejo. De frente al plano *ac*, se observa la formación de láminas diagonales de moléculas del complejo (figura 4.29).

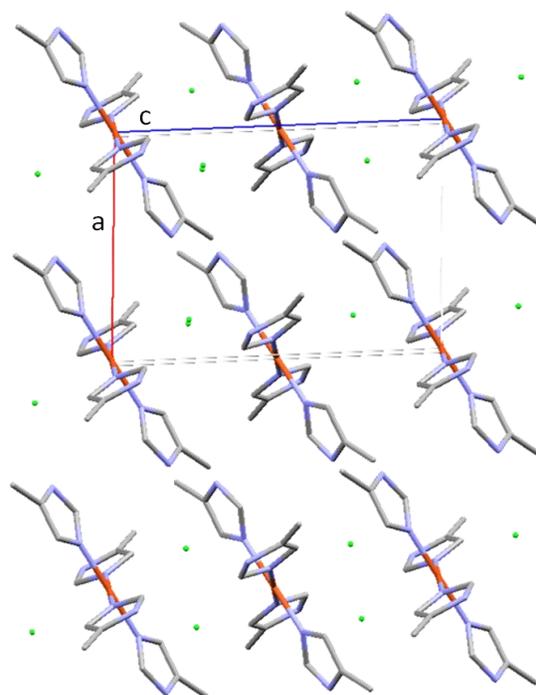


Figura 4.29. Arreglo en el plano *ac* del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$ . Se omiten los enlaces con el cloruro para claridad del arreglo.

El crecimiento de la celda en los tres ejes cristalográficos permite observar la formación de canales de cloruros en el plano  $bc$  (figura 4.30) y láminas de moléculas de complejo orientadas perpendicularmente entre lámina y lámina. Desde otra vista se puede apreciar la formación de canales hidrofóbicos, definidos por la posición de las moléculas de ligante 5miz en cada lámina generando huecos hidrofóbicos (figura 4.31).

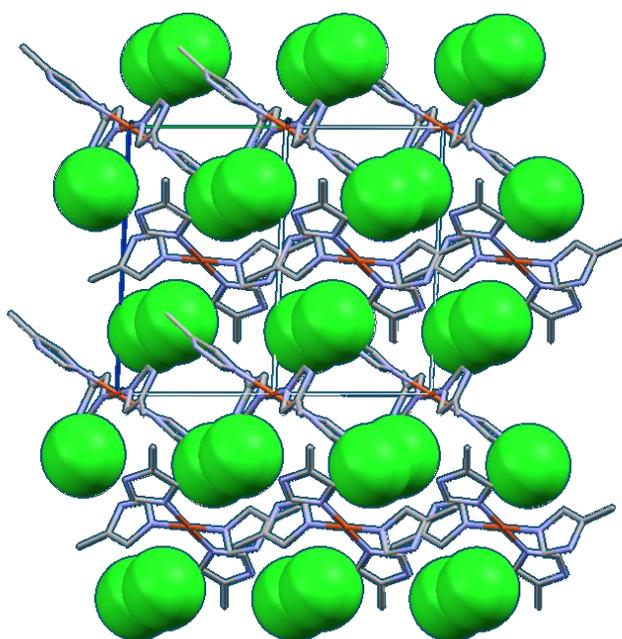


Figura 4.30. Canales iónicos y láminas del complejo vistos desde el plano  $bc$  del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$ .

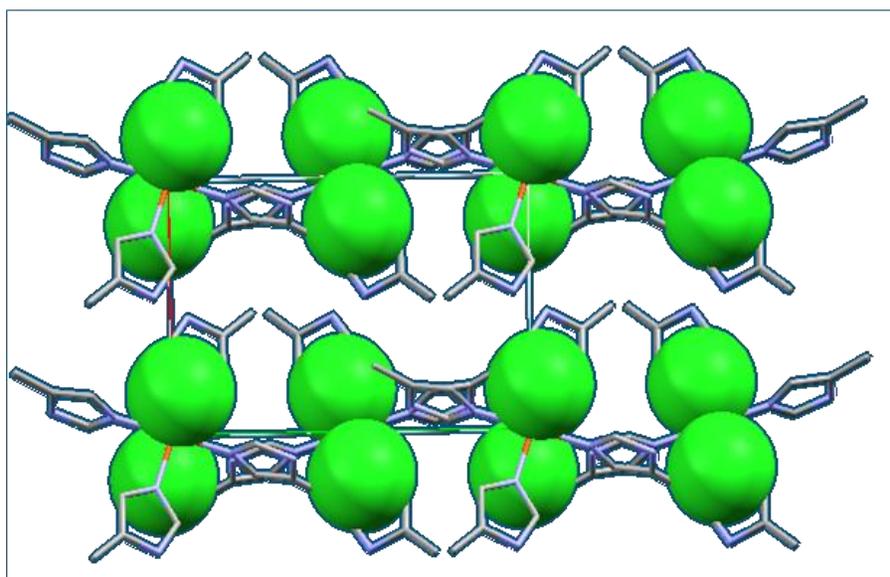


Figura 4.31. Canales hidrofóbicos vistos en el plano  $ab$  generados por las moléculas de ligante en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$ . Una vez observado el arreglo cristalino del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$ , sus coordenadas cristalográficas se emplearon en cálculos de estructura electrónica a nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p) considerando los sistemas con  $N$ ,  $(N+1)$  y  $(N-1)$  electrones para la obtención de los descriptores de reactividad del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$ .

#### 4. 4.2. 1 Parámetros de reactividad de $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$

Los valores de dureza ( $\eta$ ) y electronegatividad ( $\chi$ ) para la especie son: 3.86 eV y 3.42 eV respectivamente. Los valores de las funciones de Fukui electrofílica y nucleofílica se analizaron a través de cortes de diferente profundidad en gráficos de isosuperficie de densidad.

El corte a 0.008 u. a. en el gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque electrofílico  $f(r)$  del compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  (figura 4.32) indica que la reactividad de los anillos de imidazol no es igual para las cuatro moléculas de 5miz. La reactividad de los anillos se distingue por pares de moléculas en posición *trans*. Los anillos “B” y “D” presentan la mayor reactividad en los átomos de nitrógeno N-3 coordinados al ión metálico lo que nuevamente hace referencia a su capacidad donadora de pares de electrones en la formación del enlace de coordinación. Los anillos “A” y “C” además de presentar alta reactividad en el átomo de nitrógeno N-3 se observa que los átomos de carbono C-2 y C-5 presentan alta reactividad ante ataques electrofílicos así como los iones cloruro debido a su alta electronegatividad y gran densidad electrónica. De acuerdo con las estructuras de resonancia del imidazol mostradas en la figura 4.33, se observa que ambos átomos de nitrógeno adquieren la carga negativa por resonancia contribuyendo al carácter negativo del anillo distinguiendo como zonas parcialmente positivas a los átomos de nitrógeno N-1 y el C-2 que presenta carácter ambifílico de acuerdo con reportes previos.

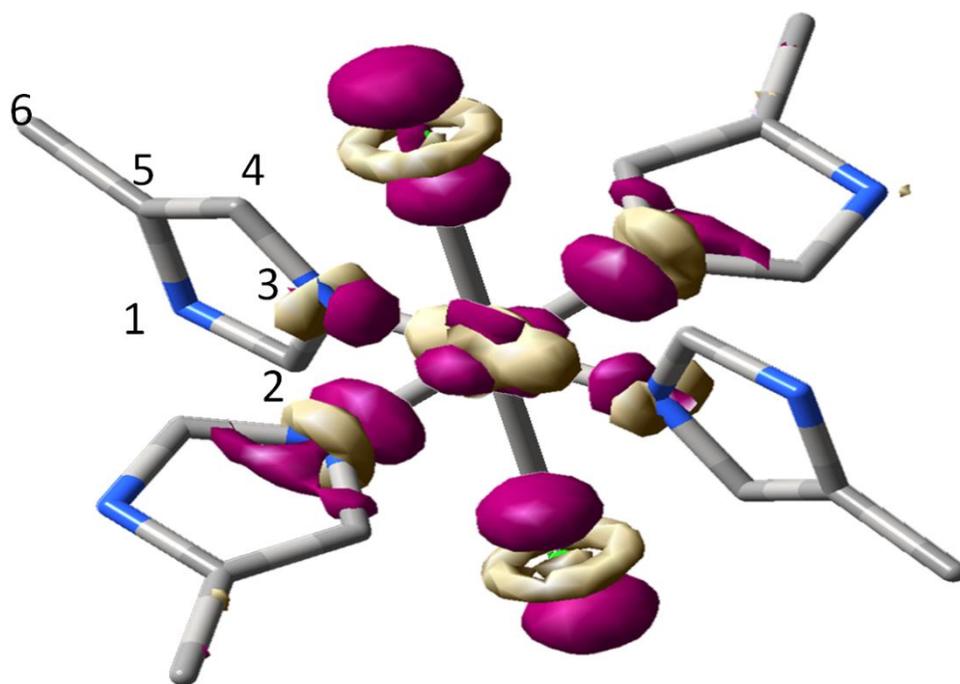


Figura 4.32. Gráfico de isuperficie para la función de Fukui electrofílica del complejo  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  a 0.0044 u.a.

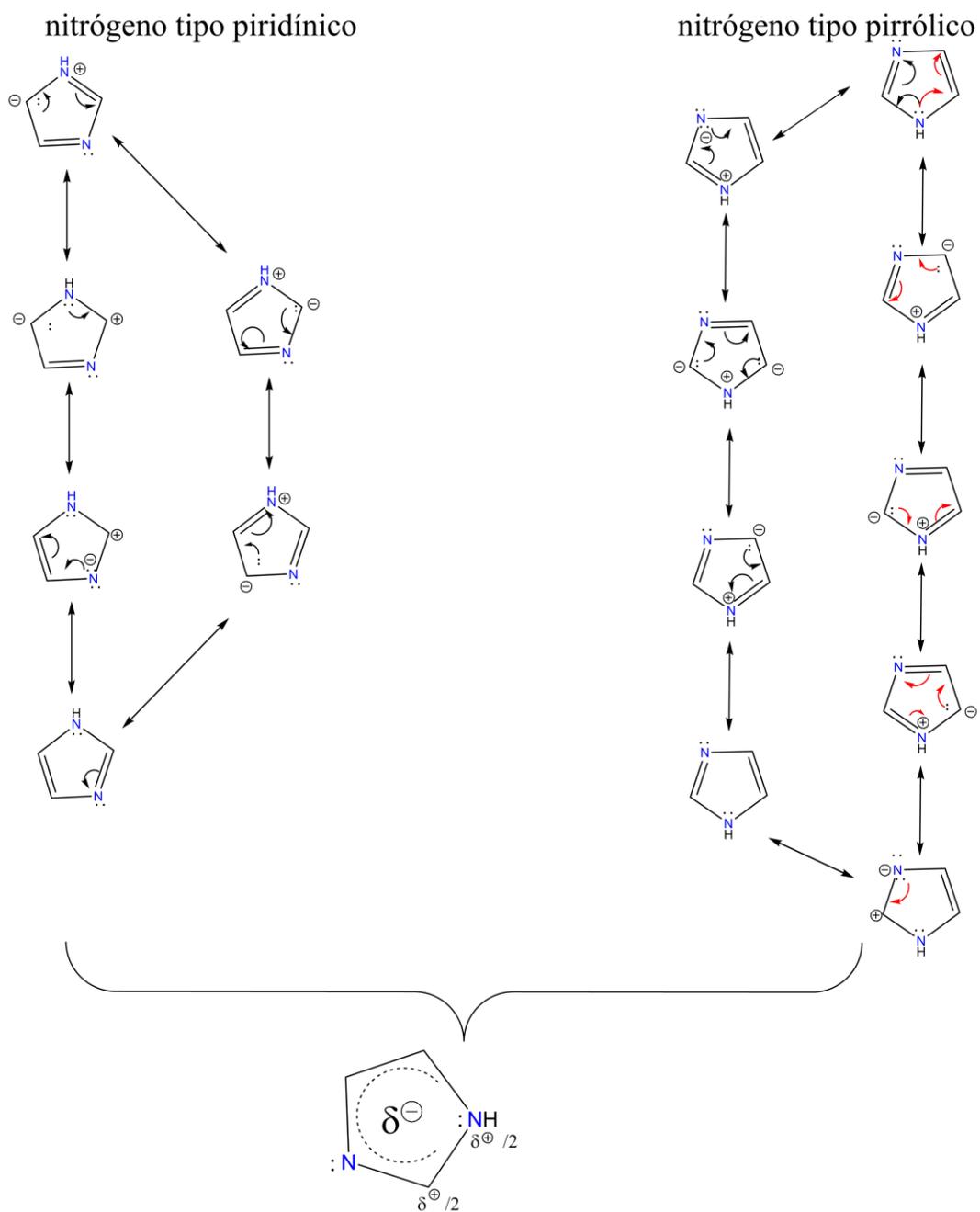


Figura 4.33. Estructuras e híbrido de resonancia del imidazol.

El corte a 0.025 u. a. en el gráfico de isosuperficie de la función de Fukui electrofílica (figura 4.35) muestra que los sitios preferidos para ataque por una

especie electrofílica son el ión cobre (II) y los átomos de nitrógeno (N-3) de los imidazoles B y D paralelos al plano  $x-y$ .

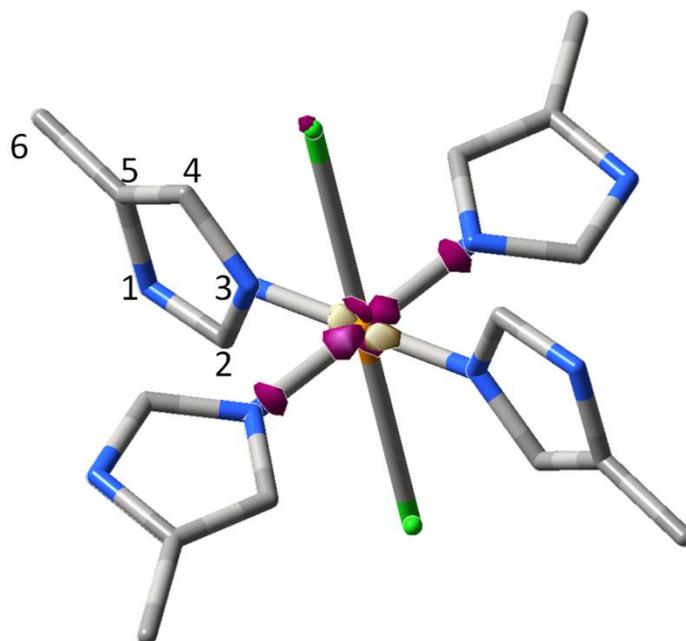


Figura 4.35. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui del cation  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  para ataque electrofílico a 0.025 u.a.

De acuerdo con el esquema de la función de Fukui del cation  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  para ataque nucleofílico  $f^+(\mathbf{r})$  a un corte de densidad de 0.008 u.a. (figura 4.36), la reactividad nucleofílica es la misma en los anillos de imidazol, observándose como el sitio más reactivo al átomo de nitrógeno N-3, su reactividad electrofílica se debe a la densidad electrónica que ha donado en la formación del complejo quedando deficiente de carga. El ión cobre presenta reactividad ante ataques nucleofílicos dado su comportamiento como ácido de Lewis.

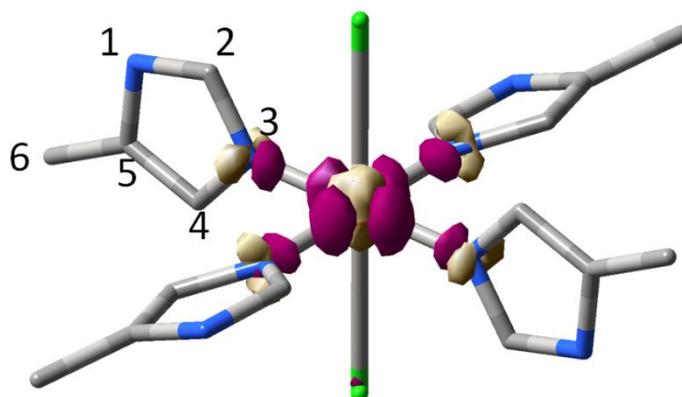


Figura 4.36. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui del catión  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  para ataque nucleofílico a 0.008 u.a.

Haciendo un corte menos profundo ( 0.05 u.a.) se observa que el ión cobre  $\text{II}$  es el sitio más reactivo ante ataque nucleofílico en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  (figura 4.37). Por lo anterior el ión cobre de  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  es el sitio más reactivo tanto para ataque por electrófilos como por nucleófilos.

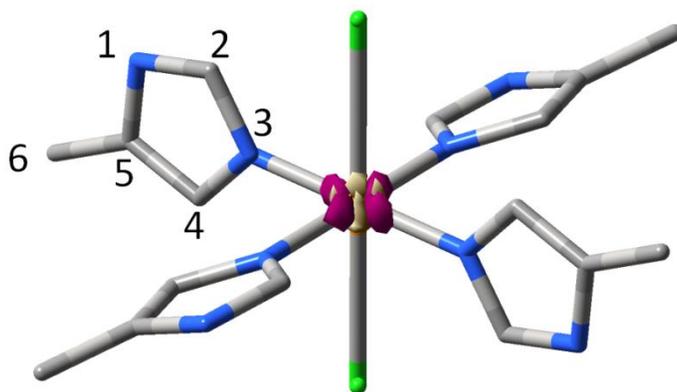


Figura 4.37. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui del catión  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  para ataque nucleofílico a 0.05 u.a..

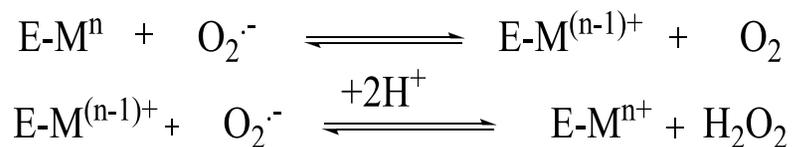
Los resultados mostrados soportan la información obtenida en estudios acerca del funcionamiento de los sitios activos de metaloproteínas de cobre

donde se indica que la función de la metaloproteína se lleva a cabo en el ión cobre (II) debido a su capacidad redox.

Debido a la similitud estructural de los compuestos de cobre(II) y zinc(II) obtenidos y analizados en los últimos apartados con la estructura del sitio activo de la metaloenzima CuZn-SOD, el estudio de la reactividad del imidazol bajo la metodología empleada se aplicó al sitio activo de la CuZn-SOD cuya estructura permite estudiar el cambio en la reactividad del imidazol cuando forma puente entre los iones metálicos cobre(II) y zinc(II).

## *Superoxido dismutasa CuZn*

Como se mencionó en el capítulo 4, las superóxido dismutasas son metaloenzimas que dismutan (oxidán/reducen) el radical superóxido (esquema 5.1) evitando el desarrollo de padecimientos relacionados con el estrés oxidativo. Por lo anterior el diseño y síntesis de compuestos miméticos de SOD han resaltado la presencia del imidazol en su sitio activo dadas sus propiedades ácido – base las cuales contribuyen a mantener la estructura del sitio activo de la CuZn-SOD (figura 5.1) así como por los efectos estéricos que presenta y otros aspectos electrónicos relevantes<sup>51</sup> como su capacidad donadora sigma y moduladora de potenciales redox.<sup>52</sup>



Esquema 5.1. Esquema de reacción general para la actividad dismutasa de las diferentes SOD,  $\text{M}^{n+}=\text{Cu}^{2+}$ .

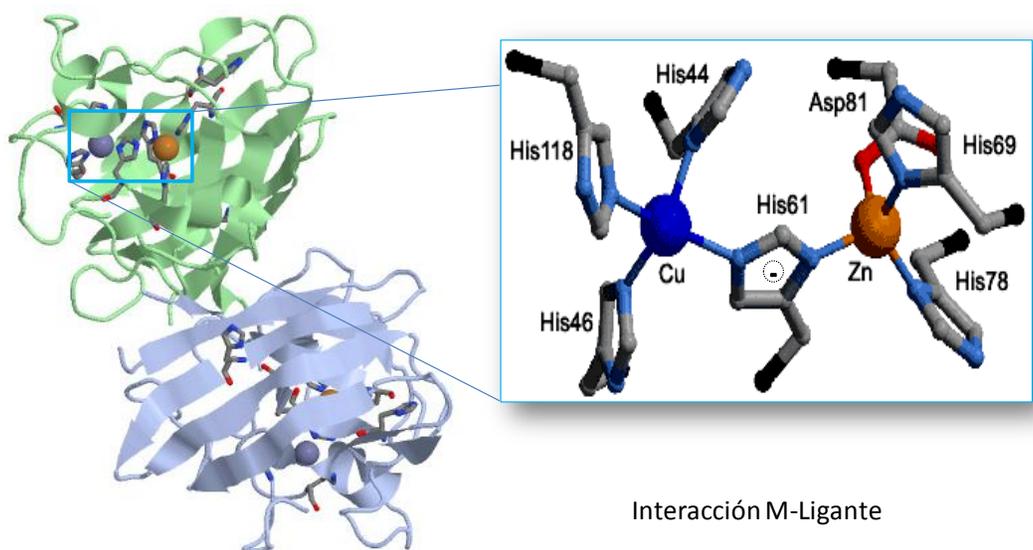


Figura 5.1. Estructura del sitio activo de la CuZn-SOD. La esfera azul representa al ión  $\text{Cu}^{\text{II}}$  y la esfera amarilla al ión  $\text{Zn}^{\text{II}}$ .

El papel del imidazolato puente de la CuZn-SOD se ha estudiado teórica<sup>53</sup> y experimentalmente<sup>54</sup> a través de la síntesis y caracterización de compuestos de coordinación empleando diferentes ligantes y mezcla de iones metálicos. Los estudios magnéticos de los imidazolatos sintetizados con sitio Cu-Im-X ( $\text{X}=\text{Zn}^{\text{II}}$ ,  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ,  $\text{Co}^{\text{II}}$  o  $\text{Ni}^{\text{II}}$ ) indican que se pueden obtener compuestos antiferromagnéticos o ferromagnéticos según la combinación de metales empleada.

En un estudio realizado por Szilágyi y colaboradores acerca de la estructura y actividad de compuestos miméticos de CuZn-SOD, se reportó que la rigidez del sitio de cobre es importante en la actividad de compuestos miméticos de CuZn-SOD.<sup>55</sup> Otros investigadores señalan que una reacción ácido – base sobre el imidazolato puente de la CuZn-SOD facilita el rearrreglo geométrico del ión cobre(II) al unirse el radical superóxido favoreciendo la ruptura de la

unión imidazolato-cobre. En cambio, otros investigadores han señalado que al acercarse el radical superóxido al sitio de cobre, el enlace imidazolato-cobre se alarga generando la distorsión geométrica que facilita el aumento en el número de coordinación del ión cobre.

Algunos investigadores han optado por la elongación más que la ruptura de la unión imidazolato-cobre y han analizado el efecto que la distorsión geométrica tendría en la eficiencia catalítica de ocurrir antes o después de la unión cobre - superóxido.

Entre los estudios realizados respecto a la distorsión geométrica, el trabajo reportado por Branco y colaboradores<sup>56</sup> indica que de efectuarse la distorsión geométrica del ión cobre de una geometría tetracoordinada a una pentacoordinada, se observaría una disminución en la velocidad catalítica en aproximadamente 13 órdenes de magnitud haciendo a la metaloenzima completamente ineficiente.

Observaciones como la mencionada en el párrafo anterior hacen que el estudio del anión imidazolato puente del sitio activo de la CuZn-SOD sea de gran importancia no solo en la comprensión del mecanismo enzimático sino en la contribución a la mejora en el diseño de compuestos mimético funcionales de SOD.

Por lo anterior y después de observar la reactividad del imidazol en los complejos mononucleares de cobre(II) y zinc(II) sintetizados, el sitio activo de la CuZn-SOD resulta un modelo interesante de estudiar debido a que su

sitio activo presenta un anillo de imidazol con sus dos átomos de nitrógeno unidos a diferentes iones metálicos.

Para el estudio de reactividad del imidazol en el sitio activo de la CuZn-SOD a través de la metodología empleada para los compuestos de coordinación sintetizados, se realizaron reacciones de desprotonación de los complejos sintetizados para obtener la especie dinuclear, sin embargo los productos de reacción no cristalizaron.

Por lo anterior se emplearon las coordenadas cristalográficas de la metaloenzima CuZn-SOD (SOD-3) de eritrocitos humanos cristalizada y reportada por el grupo de investigación de Antonyuk y colaboradores.<sup>57</sup> Con éste estudio se busca aportar información provista por los parámetros de reactividad derivados del principio HSAB y la DFT que soporte las propuestas mecanísticas acerca de la reactividad del anión imidazolato en el sitio activo de la CuZn-SOD.

## *5.1 Parámetros de reactividad del sitio activo de la CuZn-SOD*

Los parámetros de reactividad del sitio activo de la CuZn-SOD fueron obtenidos empleando las coordenadas de la metaloproteína cristalizada en cálculos de estructura electrónica al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p).

El análisis del cambio de reactividad del imidazol en el sitio activo se analizó considerando dos casos, el primero en el que se observa la reactividad del sitio conteniendo únicamente anillos de imidazol (sin incluir el grupo acetato coordinado al ión zinc(II) (CuZn-SOD\_Im) y el segundo donde se compara la reactividad del sitio por la presencia del acetato de un residuo de aspartato coordinado al ión zinc(II) (CuZn-SOD\_AcO).

Para el sitio activo CuZn-SOD\_Im constituido por los iones cobre<sup>II</sup> y zinc<sup>II</sup> con esfera de coordinación solamente de histidinas, representadas por moléculas de 5-metil imidazol (figura 5.2), los hidrógenos (no mostrados en el esquema) fueron colocados por el programa cristalino y se consideraron en los cálculos de estructura electrónica realizados. Para el sitio CuZn-SOD\_Im, los valores de dureza y electronegatividad calculados son 0.2162 eV y 16.06 eV respectivamente.

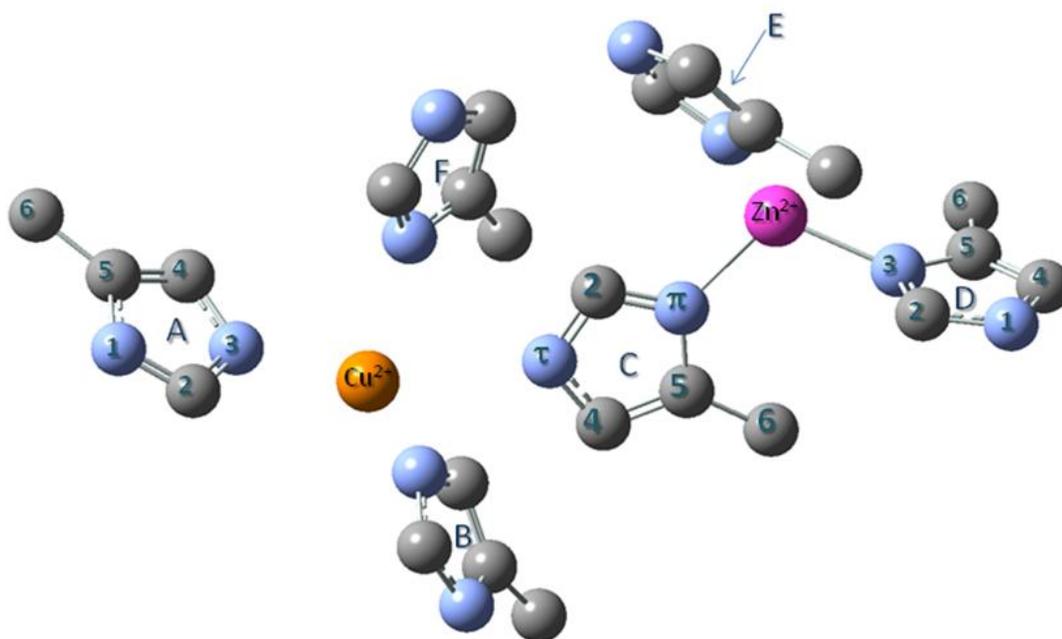


Figura 5.2. Esquema del sitio activo CuZn-SOD\_Im considerado en la primera parte del estudio de reactividad del imidazol en el sitio activo de CuZn-SOD. Se considera el sitio activo de la CuZn-SOD sin el acetato unido a zinc(II). (Se indica la numeración de los anillos de imidazol y del imidazolato puente).

### 5.1.1 Parámetros de reactividad del sitio CuZn-SOD\_Im

El gráfico de isosuperficie de la función de Fukui electrofílica  $f^-(r)$  para el sitio CuZn-SOD\_Im a un corte 0.008 u.a. (figura 5.3), muestra a los átomos (C-5)<sub>A</sub>, (C-2)<sub>C</sub>, (C-4)<sub>C</sub>, (C-5)<sub>C</sub> y obviamente al ión cobre(II) como los sitios más reactivos ante especies electrofílicas.

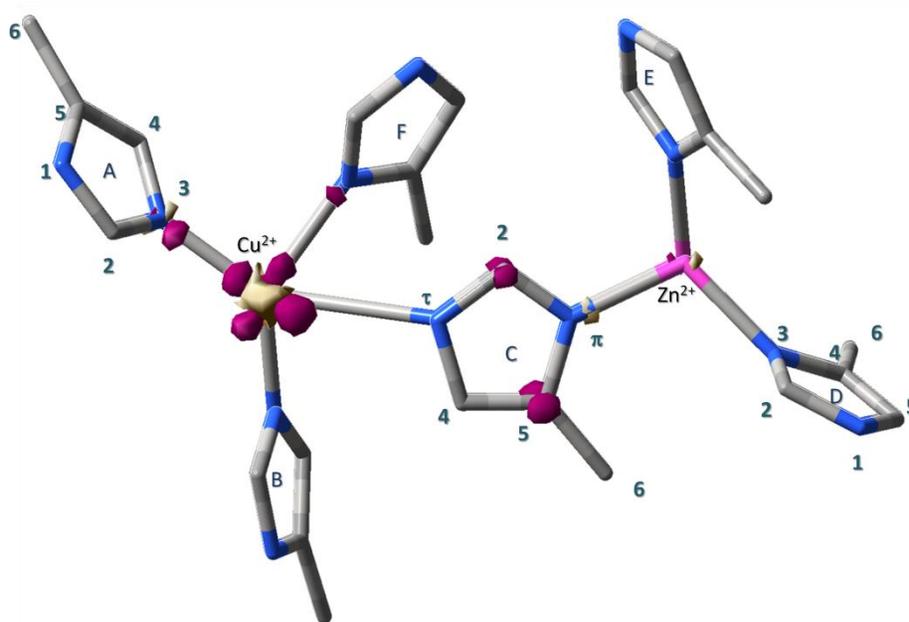


Figura 5.3. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque electrofílico del sitio CuZn-SOD\_Im a un corte de 0.008 u.a.

La reactividad observada se relaciona con lo siguiente:

- ✓ El átomo de carbono (C-5)<sub>A</sub> al estar sustituido con un grupo electrodonador, adquiere mayor densidad electrónica.
- ✓ El átomo de carbono (C-2)<sub>C</sub> adquiere en cierto grado carácter negativo al estar en medio de dos átomos de nitrógeno que parecieran tener carácter aza y que deslocalizan el par de electrones del doble enlace originalmente formado entre C-2 y N-3. Además se ha observado experimentalmente que el C-2 de un anillo de imidazol es un sitio que con relativa facilidad estabiliza la especie carbeno obtenido mediante su desprotonación.<sup>58</sup> Este efecto se ve también reflejado en las estructuras de resonancia mostradas en el apartado 3.1.3 *Nitrógenos del anillo de imidazol*.

- ✓ La reactividad de los átomos de carbono (C-4)<sub>C</sub> y (C-5)<sub>C</sub> se sigue por las razones expuestas en los dos puntos anteriores.
- ✓ La reactividad del ión cobre<sup>II</sup> resulta obvia ante un ataque electrofílico como consecuencia de la alta densidad electrónica que presenta el cobre<sup>II</sup> al ser un ión de metal de transición con 27 electrones.

Un corte a 0.025 u.a. en el gráfico de isosuperficie de la función de Fukui electrofílica muestra al ión cobre<sup>II</sup> como el sitio más reactivo ante electrófilos como se observa en la figura 5.4 y justificado en el párrafo anterior. En este caso no se alcanza un corte de 0.05 u.a. como en el análisis para los compuestos de coordinación obtenidos por lo que el sitio CuZn-SOD\_ Im es comparado con cortes en la isosuperficie de 0.008 y 0.025 u.a.

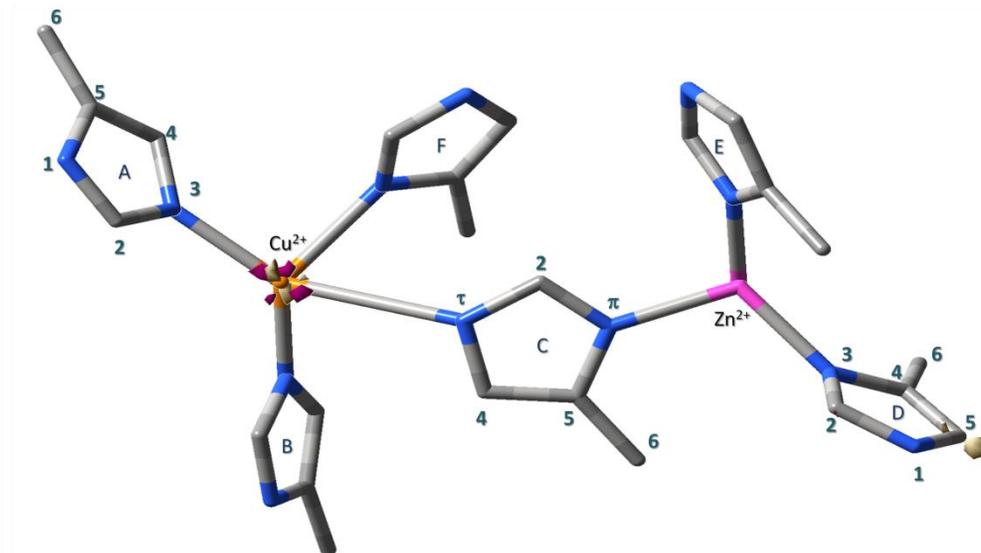


Figura 5.4. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque electrofílico del sitio CuZn-SOD\_ Im a un corte de 0.025 u.a.

Observando el gráfico de isosuperficie para la función de Fukui nucleofílica  $f^+(\mathbf{r})$  para el sitio CuZn-SOD\_ Im, a un corte de 0.008 u.a. (figura 5.5) se

observa que los sitios más reactivos ante un ataque nucleofílico son los átomos de nitrógeno (N-3)<sub>A</sub>, (N-3)<sub>B</sub> y (N-3)<sub>F</sub>, los átomos de carbono (C-2)<sub>C</sub> y (C-5)<sub>C</sub> y el ión cobre(II). El ión zinc(II) presenta una cantidad casi despreciable a ese corte por lo que no se considera uno de los sitios más reactivos reflejados por la función de Fukui nucleofílica.

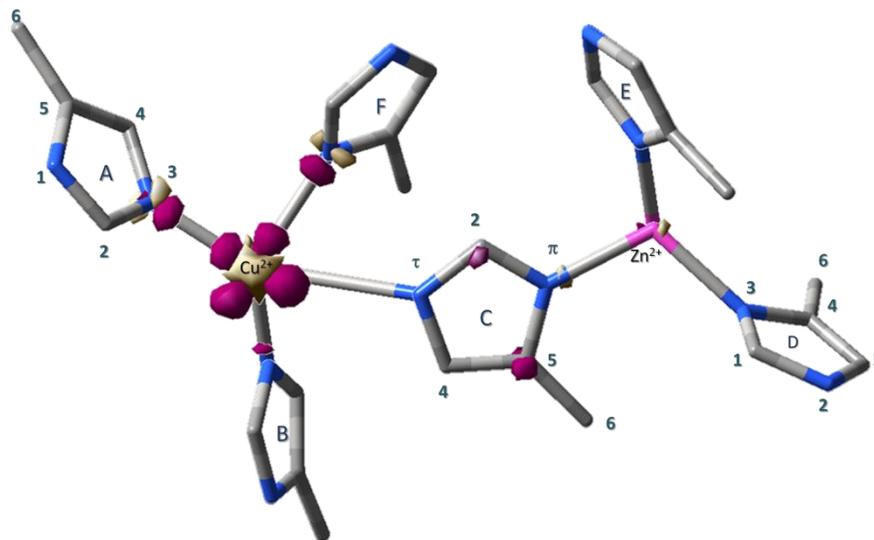


Figura 5.5. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque nucleofílico del sitio CuZn-SOD\_Im a un corte de 0.008 u.a.

La reactividad observada en los anillos del sitio CuZn-SOD\_Im refleja lo siguiente:

- ✓ En los átomos de nitrógeno (N-3)<sub>A</sub>, (N-3)<sub>B</sub> y (N-3)<sub>F</sub> la Fukui nucleofílica refleja la disminución de su carácter básico. Siendo los N-3 sitios donadores  $\sigma$  en la formación del enlace de coordinación con el ión cobre(II), su densidad electrónica disminuye al llevar a cabo el característico enlace covalente – coordinado adquiriendo un ligero carácter de electrófilo soportado por su mayor electronegatividad

respecto a los átomos de carbono y comparable a la que presentan los metales de transición los cuales forman cationes con relativa facilidad.

- ✓ El átomo de carbono (C-2)<sub>C</sub> al estar en medio de dos átomos de nitrógeno que parecieran adquirir carácter aza y que deslocalizan el par de electrones del doble enlace originalmente formado entre C-2 y N-3, adquiere cierto carácter negativo, reflejado por la función de Fukui electrofílica, además de que experimentalmente ha demostrado ser un sitio que con relativa facilidad estabiliza la especie carbeno obtenido mediante su desprotonación. Este efecto se ve también reflejado en las estructuras de resonancia mostradas en el apartado *3.1.3 Nitrógenos del anillo de imidazol*.

Haciendo un corte menos profundo (0.025 u.a.) en la isosuperficie descrita por la función de Fukui electrofílica para el sitio CuZn-SOD\_ Im (figura 5.6), se observa que el ión cobre(II) es el sitio más reactivo ante un ataque electrofílico.

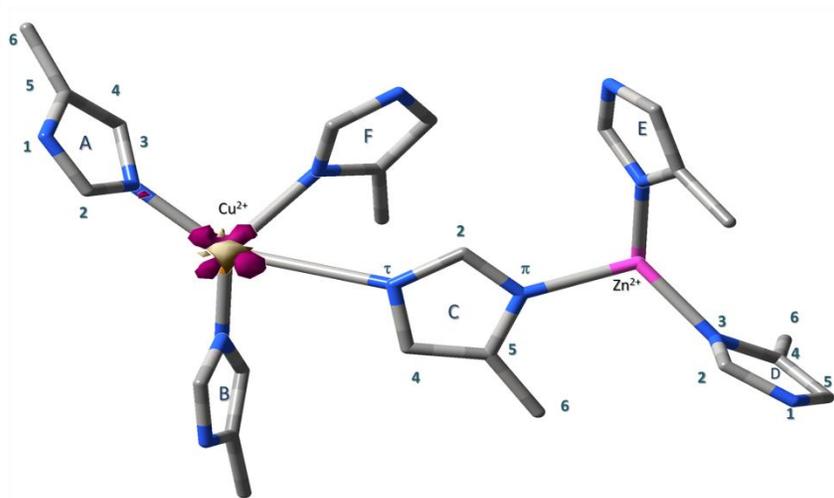


Figura 5.6. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque nucleofílico del sitio CuZn-SOD\_ Im a un corte de 0.025 u.a.

Como se ha mencionado en el capítulo 4, la actividad de la CuZn-SOD es sobre el radical aniónico superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) por lo que se obtuvieron y graficaron los valores de la función de Fukui para ataque por radicales ( $f^{\circ}(r)$ ) definido como:

$$f^{\circ} \approx \frac{1}{2}(\rho_{N+1}(r) - \rho_{N-1}(r)) \quad \text{Fukui para ataque por radicales} \quad (22)$$

donde:

$\rho_{N+1}(r)$  = densidad electrónica del sistema con N+1 electrones.

$\rho_N(r)$  = densidad electrónica del sistema con N electrones.

$\rho_{N-1}(r)$  = densidad electrónica del sistema con N-1 electrones

(calculadas con la geometría del estado basal del sistema con N electrones).

En el gráfico de isosuperficie del sitio sitio CuZn-SOD\_ Im a un corte de 0.008 u.a. (figura 5.7) se observa que los átomos de nitrógeno (N-3)<sub>A</sub> y (N-3)<sub>F</sub>, los átomos de carbono (C-2)<sub>C</sub> y (C-5)<sub>C</sub>, y principalmente en el ión cobre<sup>II</sup> son sitios con valores altos de la función de Fukui para ataque por radicales reflejando su alta reactividad ante radicales como el  $O_2^{\cdot-}$ .

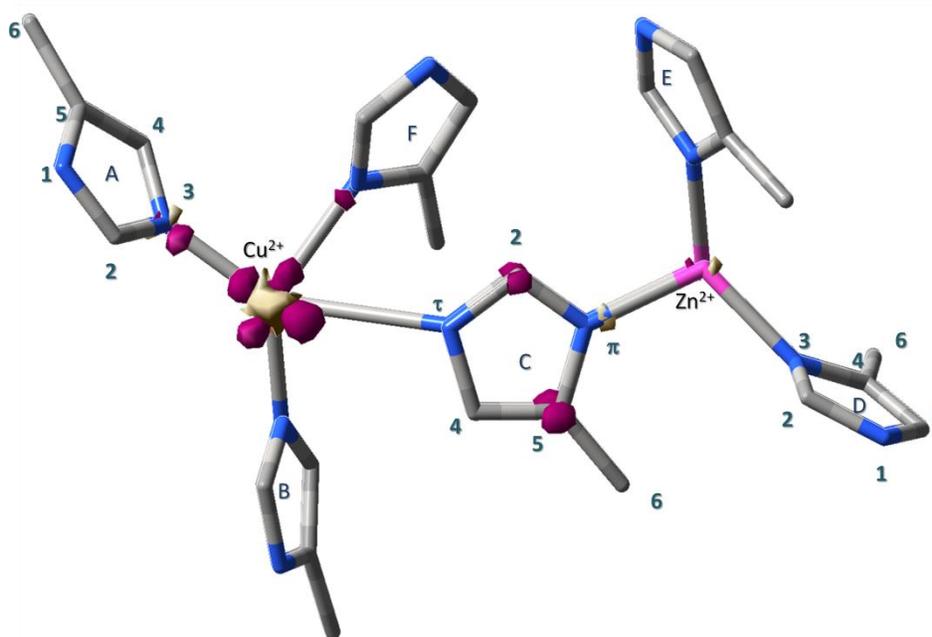


Figura 5.7. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque por radicales del sitio CuZn-SOD\_Im a un corte de 0.008 u.a.

La mayor reactividad del ión cobre(II) en el sitio CuZn-SOD\_Im respecto a los otros átomos presentes es la esperada considerando que es un catión con configuración  $d^9$  para el cual la reacción con un radical generaría la especie con configuración  $d^{10}$  (capa cerrada) confiriéndole mayor estabilidad al ión cobre el cual pasaría al estado de oxidación (I) lo que de acuerdo con los estudios recientes acerca de las geometrías preferidas por los iones cobre(II) y cobre(I),<sup>59</sup> provocaría una distorsión geométrica tal como se ha indicado en estudios mecanísticos para los primeros pasos de la actividad catalítica de la CuZn-SOD.<sup>7</sup>

La reactividad observada en los átomos de nitrógeno (N-3)<sub>A</sub> y (N-3)<sub>F</sub>, dada la naturaleza del enlace de coordinación que llevan a cabo con el ión cobre(II) se espera que al ser un enlace dativo y por efecto de su electronegatividad,

mantenga densidad electrónica en su cercanía, por lo que un radical podría identificar esa densidad como un sitio atractor.

La reactividad de los átomos de carbono (C-2)<sub>C</sub> y (C-5)<sub>C</sub>, resaltan el papel del imidazolato puente entre los iones cobre(II) y zinc(II). Para el átomo de carbono (C-2)<sub>C</sub> debido a su posición entre los dos átomos de nitrógenos, zona donde el doble enlace (N-3)-(C-2) se deslocaliza dada la formación del imidazolato, así como por su carácter ambifílico, su reactividad ante radicales como el radical aniónico superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) resulta natural. Sin embargo, en la figura 53 se aprecia que el átomo de carbono (C-5)<sub>C</sub> presenta un valor más alto de la función de Fukui para ataque por radicales que el átomo de carbono (C-2)<sub>C</sub>, lo que sugiere que el efecto del sustituyente metilo al ser un grupo electrodonador enriquece la densidad en esta parte del anillo.

La reactividad de los átomos de carbono (C-2)<sub>C</sub> y (C-5)<sub>C</sub> del imidazolato puente sugiere que la densidad  $\pi$  será incrementada en esos sitios ante la presencia de un radical favoreciendo su reacción con esa especie, lo que tendría como consecuencia que al acercarse el radical O<sub>2</sub><sup>•-</sup> estos podrían, dada la capacidad del anillo del imidazol para deslocalizar la densidad electrónica, actuar como sitios atractores de densidad del ión cobre, aumentando su reactividad como electrófilo siendo el primer sitio reactivo que encontrará el radical aniónico (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) tal como se observa al hacer un corte en el gráfico de isosuperficie de la función de Fukui al valor de 0.025 u.a. (figura 5.8) se

observa que el ión cobre resulta ser el sitio más reactivo ante ataque por radicales.

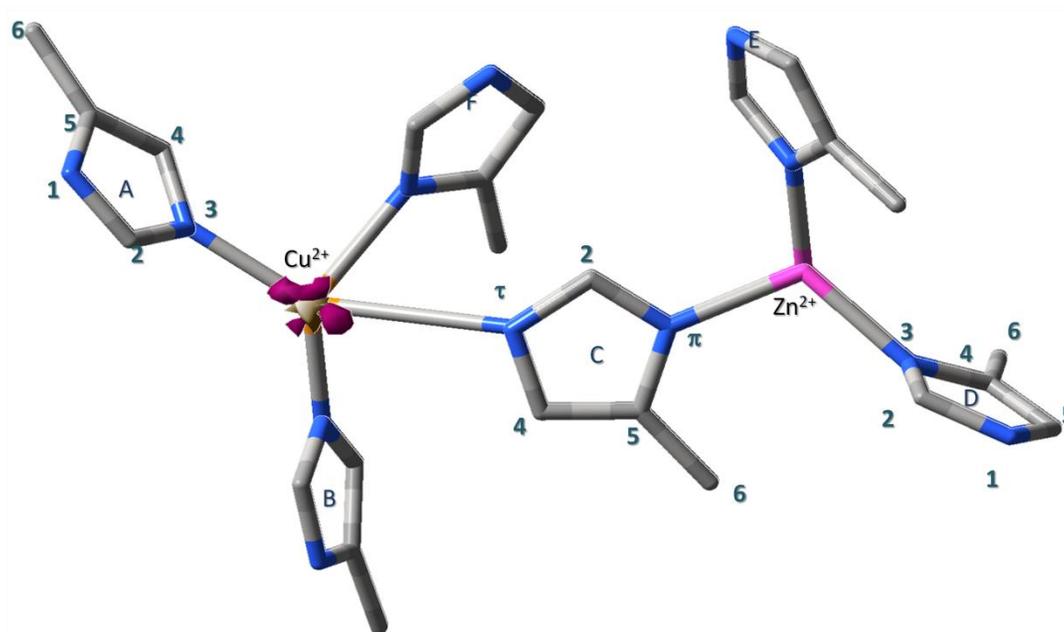


Figura 5.8. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque por radicales del sitio CuZn-SOD\_Im a un corte de 0.025 u.a.

Como se muestra en los gráficos presentados de las funciones de Fukui para ataque electrofílico, nucleofílico y por radicales libres, el ión zinc<sup>II</sup> no resulta ser un sitio reactivo ante ninguno de estos ataques, lo que confirma su papel estructural sin embargo, adicional al entorno formado por anillos de imidazol hasta aquí analizado, el sitio activo de la CuZn-SOD presenta un residuo de aspartato coordinado al ión zinc<sup>II</sup> cuyo efecto debería ser importante en el sitio activo como se analiza a continuación. Para el análisis de la reactividad del sitio CuZn-SOD “completo” el residuo de aspartato fue modelado por un ión acetato y se observaron los cambios en la reactividad de los anillos de imidazol dada la presencia del grupo acetato.

Debido a que los gráficos de isosuperficies de las funciones de Fukui para ataque electrofílico, nucleofílico y por radical para el sitio CuZn-SOD incluyendo el grupo acetato muestran que únicamente el ión cobre es el sitio más reactivo a cortes de la isosuperficie de densidad de 0.025 y 0.05 u.a. la siguiente discusión se hará en torno a los gráficos de las funciones de Fukui a un corte de la isosuperficie de densidad de 0.008 u.a.

#### *5.1.2 Parámetros de reactividad del sitio CuZn-SOD con el ión acetato*

Se observa en la función de Fukui electrofílica para el sitio CuZn-SOD que el átomo de oxígeno del ión acetato no coordinado al ión zinc(II) y los átomos (C-4)<sub>F</sub>, (C-5)<sub>F</sub> y (N-3)<sub>F</sub> (figura 5.9) son sitios reactivos ante ataques electrofílicos. La reactividad de estos sitios ante ataque por electrófilos refleja el efecto electrodonador del metilo en el (C-5)<sub>F</sub> y la presencia de los pares de electrones no compartidos del oxígeno no coordinado al ión zinc(II).

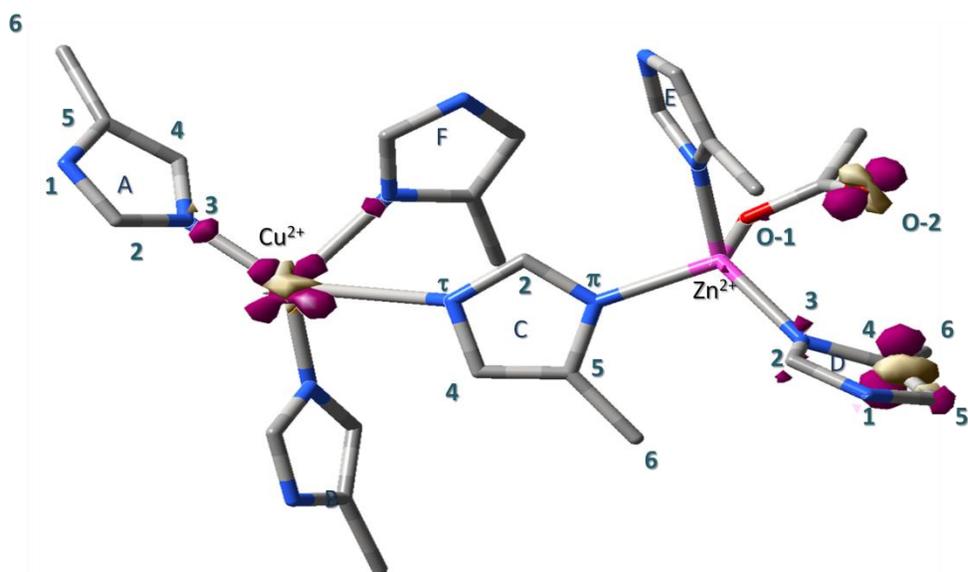


Figura 5.9. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque electrofílico del sitio CuZn-SOD a un corte de 0.008 u.a.

En el gráfico de isosuperficie del sitio CuZn-SOD de la función de Fukui nucleofílica (figura 5.10) se observa que la presencia del ión acetato incrementa la reactividad de los átomos de carbono  $(C-2)_F$ ,  $(C-4)_F$  y  $(C-5)_F$ .

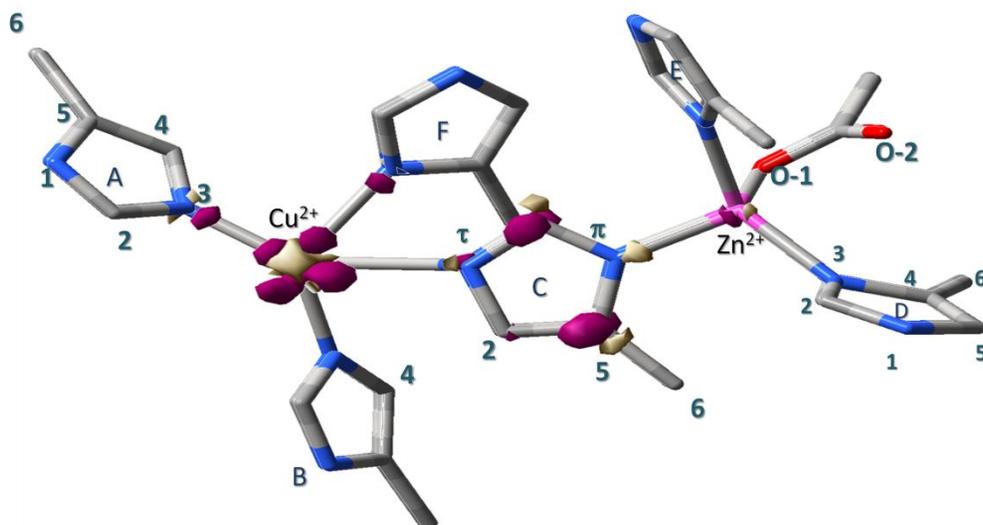


Figura 5.10. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque nucleofílico del sitio CuZn-SOD a un corte de 0.008 u.a.

En el gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque por radicales del sitio CuZn-SOD (figura 5.11) también se observa el efecto electrodonador del sustituyente metilo del átomo de (C-5)<sub>F</sub> así como del par de electrones no compartidos del átomo de oxígeno no coordinado al ión zinc(II) confiriendo reactividad a dichos átomos ante radicales, efecto debido a la presencia del ión acetato.

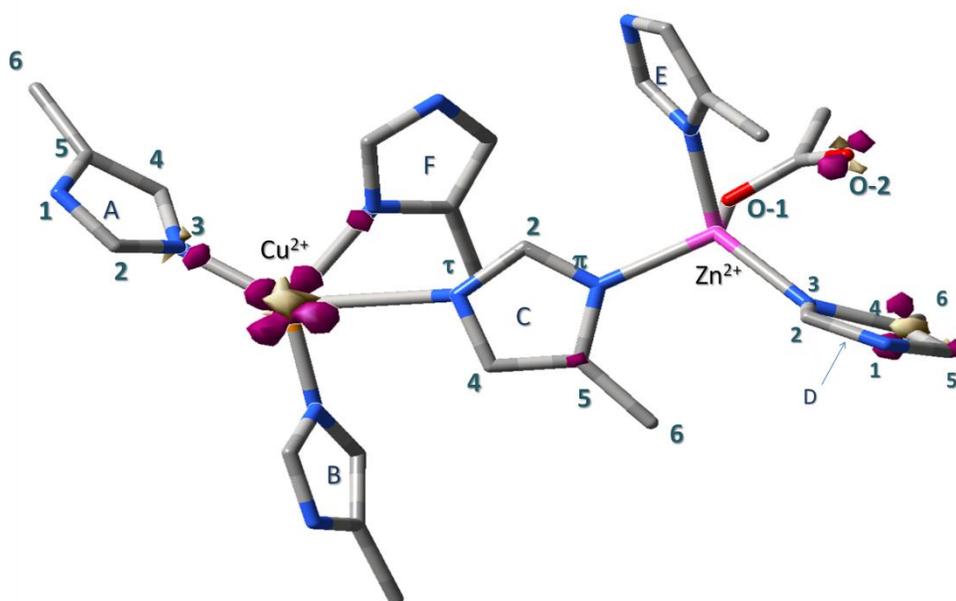


Figura 5.11. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque por radicales del sitio CuZn-SOD a un corte de 0.008 u.a.

Analizando los gráficos de isosuperficies de las funciones de Fukui para ataque por radicales del sitio CuZn-SOD\_Im como del sitio CuZn-SOD a un corte de 0.012 u.a. (figura 5.12) se observa que el residuo de aspartato coordinado al ión zinc(II) aumenta la reactividad de los átomos (C-5)<sub>D</sub> y (N-3)<sub>F</sub> y disminuye la reactividad del átomo de carbono (C-5)<sub>C</sub> del imidazolato puente sin modificar la no reactividad del ión zinc.

Los resultados presentados indican que la esfera de coordinación del ión zinc(II), específicamente el residuo de aspartato unido a él, modifica la reactividad del imidazolato puente sugiriendo, a diferencia de lo considerado por algunos autores<sup>60</sup> que la binuclearidad del sitio puede ser relevante para la actividad catalítica tipo SOD.

De acuerdo con los resultados mostrados, el imidazolato puente presenta reactividad en el átomo de carbono C-5, lo que podría funcionar como un átomo que contribuya a direccionar al radical superóxido al sitio de cobre.

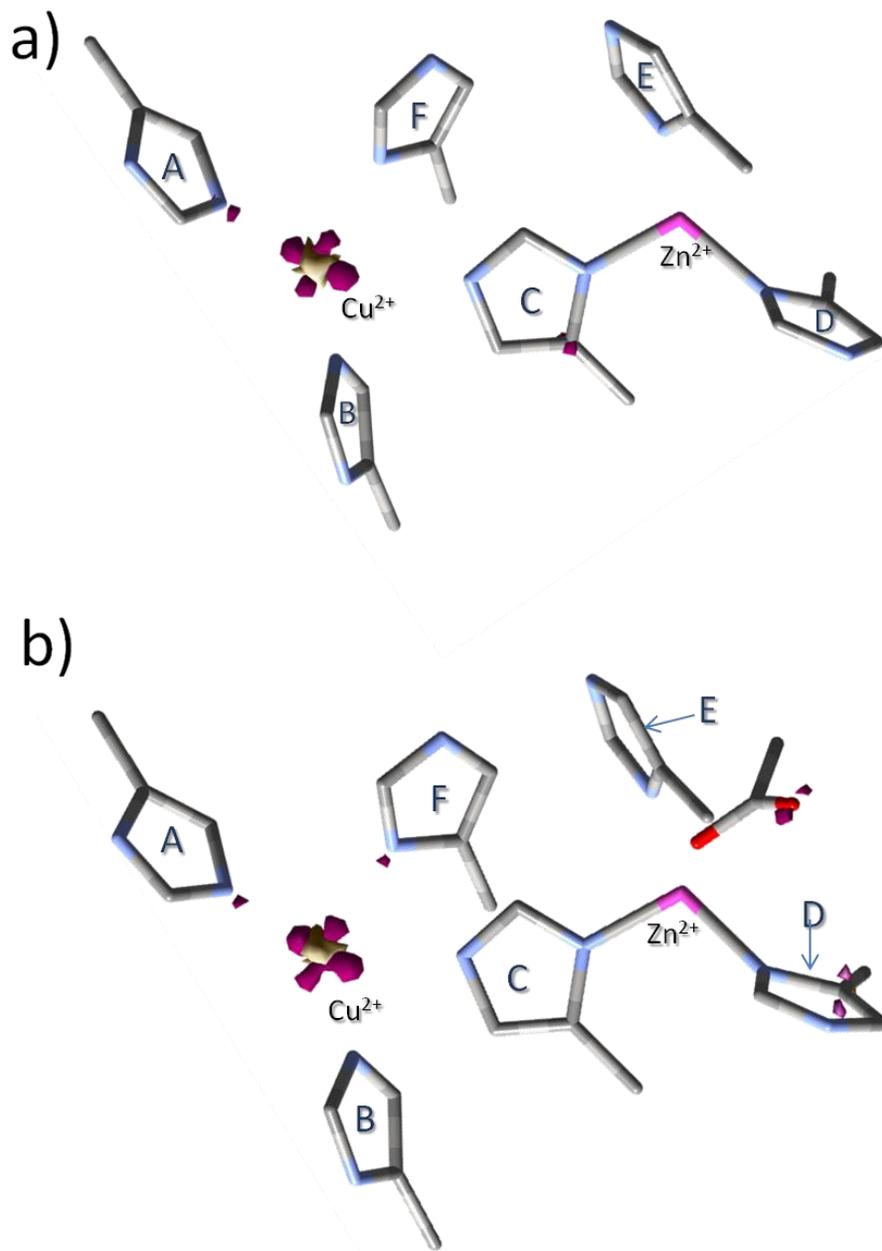


Figura 5.12. Gráficos de isosuperficie de la función de Fukui para ataque por radicales de los sitios en estudio CuZn-SOD a un corte de 0.012 u.a. Se omiten los enlaces para claridad.

Por otro lado, de acuerdo con la propuesta de Pelmenschikov y Siegbahn <sup>61</sup> el radical superóxido ( $O_2^{\cdot -}$ ) entra al sitio activo de la CuZn-SOD a través de un

canal de aguas donde es protonado ( $\text{O}=\text{OH}$ ). El protón es cedido al imidazolato puente del sitio activo permitiendo la unión del  $\text{O}_2^{\cdot-}$  al ión cobre(II) distorsionando su geometría al romperse la unión Cu-Im $\bar{}$ .

Durante la resolución de la estructura de la CuZn-SOD (SOD-3), Antonyuk y colaboradores <sup>7</sup> asumen la modificación de la posición de los iones cobre respecto al imidazolato (Im $\bar{}$ ) puente debida a la alta dispersión en la densidad electrónica observada en una subunidad donde encuentran la coordinación de un ión tioacianato (SCN) proveniente del medio de cristalización.

Con base en el mecanismo antes mencionado para el sitio CuZn-SOD, los autores concluyen que la proteína aislada sigue el mecanismo de dismutación propuesto por diferentes autores para las SOD, siendo el grupo tioacianato el que simula la presencia del radical superóxido por lo que reportan tanto el estado oxidado como el reducido del ión cobre en la estructura resuelta (Figura 5.13).

En la geometría del sitio en CuZn-SOD resalta el ángulo de  $125.45^\circ$  formado entre los anillos A y B, siendo ésta una cavidad amplia donde el radical superóxido puede entrar, lo que es corroborado por la posición del tioacianato el cual se localiza paralelo al plano definido por el imidazolato y una vez que el tioacianato se acerca al ión cobre(II) el ángulo de la cavidad se cierra a  $115^\circ$ .

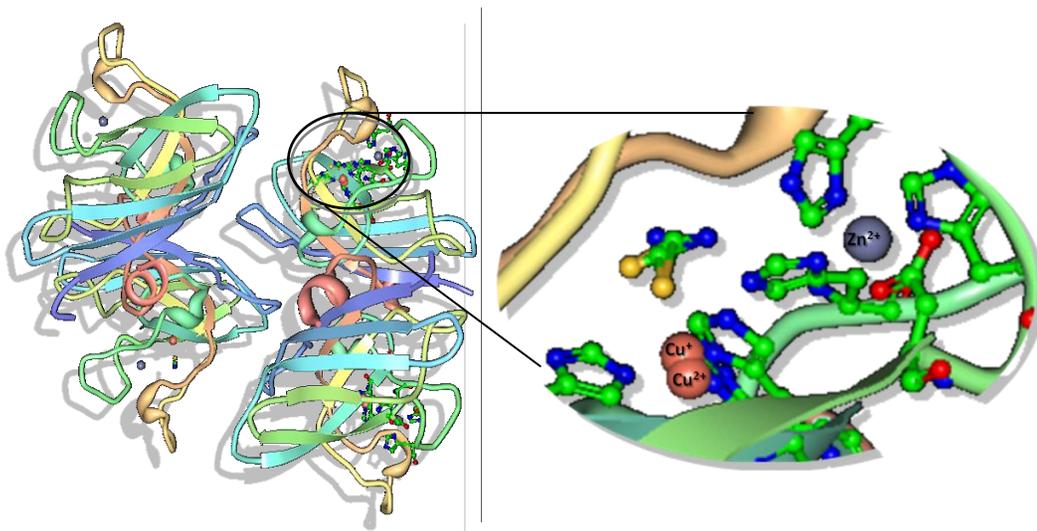


Figura 5.13. Sitio activo de CuZn-SOD (SOD3) humana reportada por Antonyuk y colaboradores. Se resalta la presencia de un ión SCN unido al ión Cu(I) que provoca la elongación del enlace  $\text{Im}^- \text{Cu}^I$ .

Por lo anterior, en la presente investigación a partir de cálculos de estructura electrónica a nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p) empleando las coordenadas cristalográficas del sitio CuZn-SOD con la presencia del radical  $\text{O}_2^-$  de acuerdo con la posición descrita por el  $^- \text{SCN}$  se obtuvo el potencial electrostático del sitio CuZn-SOD (figura 5.14). Y siguiendo la propuesta de Pelemnshikov<sup>11</sup> acerca de la entrada del radical  $\text{O}_2^-$  protonado, se observó que el imidazolato puente es el único anillo de la esfera de coordinación del ión cobre que es capaz de protonarse en su átomo de nitrógeno (N-3) lo que favorecerá la ruptura del enlace  $\text{Cu}-\text{Im}^-$  apoyando la propuesta mecanística de Pelemnshikov.

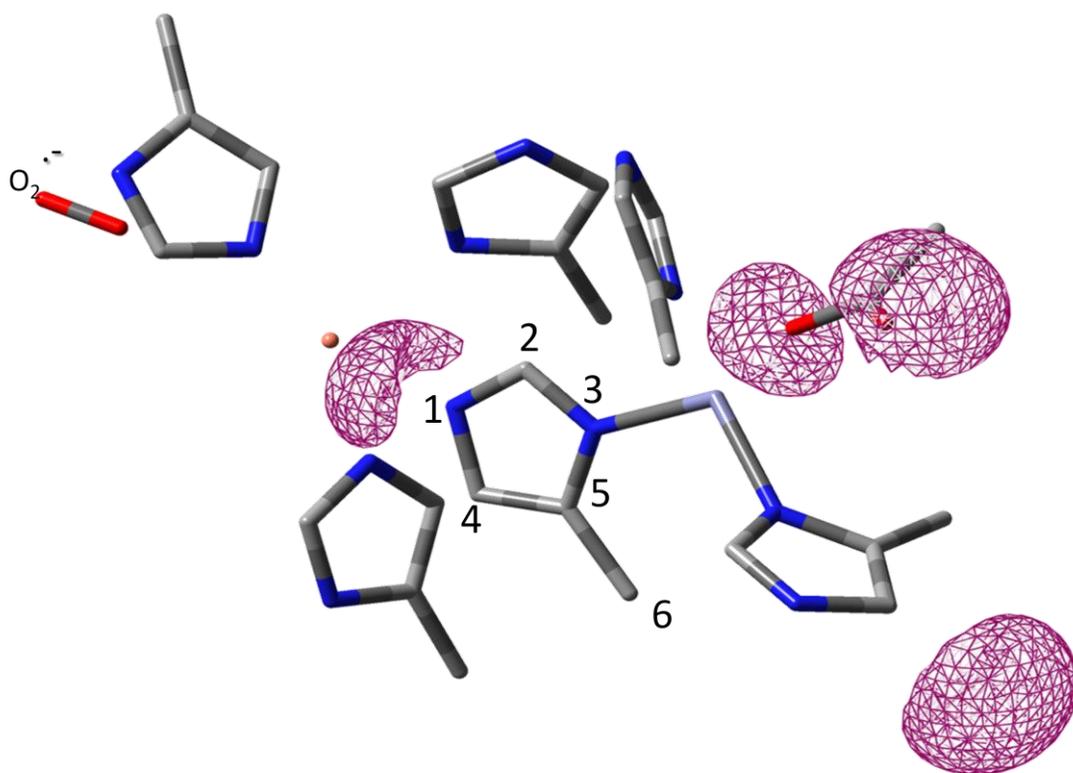


Figura 5.14. Gráfico del potencial electrostático del sitio activo de SOD3 humana considerando el cambio de posición del ión cobre(II) al pasar a cobre(I). Se omiten los enlaces para claridad.

*Capítulo 6*

*Efecto del sustituyente en la  
reactividad del anillo de imidazol.*

Para analizar el efecto de la posición del sustituyente en el anillo de imidazol se obtuvieron y compararon los parámetros de reactividad en fase gas de los ligantes: 2- metil imidazol (2miz), 4-metil imidazol (4miz), 5-metil imidazol (5miz), 2- metil-5-nitro imidazol (2m4niz) y 5metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) y de los anillos imidazólicos de estos ligantes en diferentes compuestos de coordinación con Cu<sup>II</sup>. Los parámetros de reactividad mostrados a continuación se obtuvieron empleando las coordenadas cristalográficas de compuestos de coordinación de cobre(II) en cálculos de estructura electrónica al nivel de teoría B3LYP-6/311+G(2d,2p) siguiendo la metodología empleada en capítulos anteriores.

La síntesis y caracterización espectroscópica de los compuestos analizados a continuación forman parte de tesis experimentales realizadas en el grupo de la Dra. Barba en la División de Estudios de Postgrado de la Facultad de Química de la UNAM.<sup>62,63,64,65</sup> La reactividad observada del anillo de imidazol presente en estos compuestos se comparó con los resultados mostrados en el capítulo 4 para los compuestos de cobre [Cu(5miz)<sub>4</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] y [Cu(5miz)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>].

En diferentes estudios de la relación estructura-actividad de compuestos miméticos de CuZn-SOD se señala que los ligantes imidazólicos sustituidos generalmente se ubican en posición ecuatorial teniendo efecto sobre la actividad del complejo además de disminuir los efectos estéricos y favorecer interacciones intra e intermoleculares que estabilizan la estructura del complejo.

En el capítulo 4 se mostró la redistribución de densidad electrónica que ocurre en el ligante 4miz al unirse a iones  $\text{Cu}^{\text{II}}$  y  $\text{Zn}^{\text{II}}$  indicando los sitios más reactivos del ligante como aquellos en los compuestos  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4(\text{NO}_3)_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  ante el ataque de especies electrofílicas, nucleofílicas y radicales a aquellos sitios del ligante que presentaran mayores valores de la función de Fukui correspondiente. En el análisis de los gráficos de las funciones de Fukui se observó el carácter electrodonador del metilo al incrementar la reactividad del átomo (C-5) respecto a la reactividad observada en el anillo de imidazol no sustituido diferenciando a los átomos de carbono (C-4) y (C-5) (capítulo 3).

El efecto del sustituyente respecto a su posición como de su naturaleza se analizará a continuación en ligantes derivados de imidazol así como en sus compuestos de coordinación con  $\text{Cu}^{\text{II}}$ .

## 6.1. Efecto del sustituyente en el átomo de carbono C-2 del imidazol.

### 6.1.1 Reactividad del 2- metil imidazol (2miz).

El análisis de la reactividad del ligante 2- metil imidazol (2miz) se siguió a partir de los parámetros de reactividad obtenidos a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p) empleando las coordenadas cristalográficas de la estructura cristalina reportada por Hachula y colaboradores (figura 6.1).<sup>66</sup>

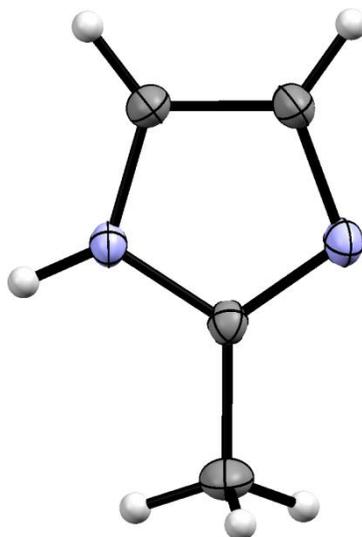


Figura 6.1. Estructura ORTEP del ligante 2miz obtenida por difracción de rayos-X.

El comportamiento ambifílico del átomo de carbono (C-2) del imidazol (capítulo 3) ha sido descrito previamente a través de la funciones de Fukui<sup>67</sup> y con base en el análisis mostrado con anterioridad se espera que la naturaleza electrodonadora del grupo metilo aumente su reactividad ante ataques electrofílicos.

Analizando los valores de los parámetros de reactividad dureza ( $\eta$ ) y electronegatividad ( $\chi$ ) del ligante 2-metilimidazol (tabla 6.1) se observa que el ligante 2miz es más blando y menos electronegativo respecto al imidazol (iz) .

Tabla 6.1. Valores de electronegatividad y dureza de los ligantes imidazol (iz) y 2-metilimidazol (2miz).

	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)
iz	4.05	4.94
2miz	3.83	4.75

Graficando las funciones de Fukui locales para ataque electrofílico  $f^-(r)$  del 2miz (figura 6.2) se observa que los átomos de carbono (C-2) y (C-5) son los sitios más reactivos ante electrófilos seguidos por el átomo de carbono (C-4).

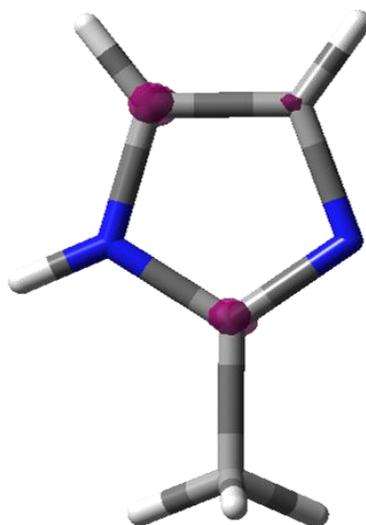


Figura 6.2. Gráfico de isosuperficie  $f^-(r)$  del ligante 2miz a un corte de 0.25 u.a.

Las estructuras de resonancia del ligante corroboran que dichos átomos de carbonos localizan la carga negativa (figura 6.3).

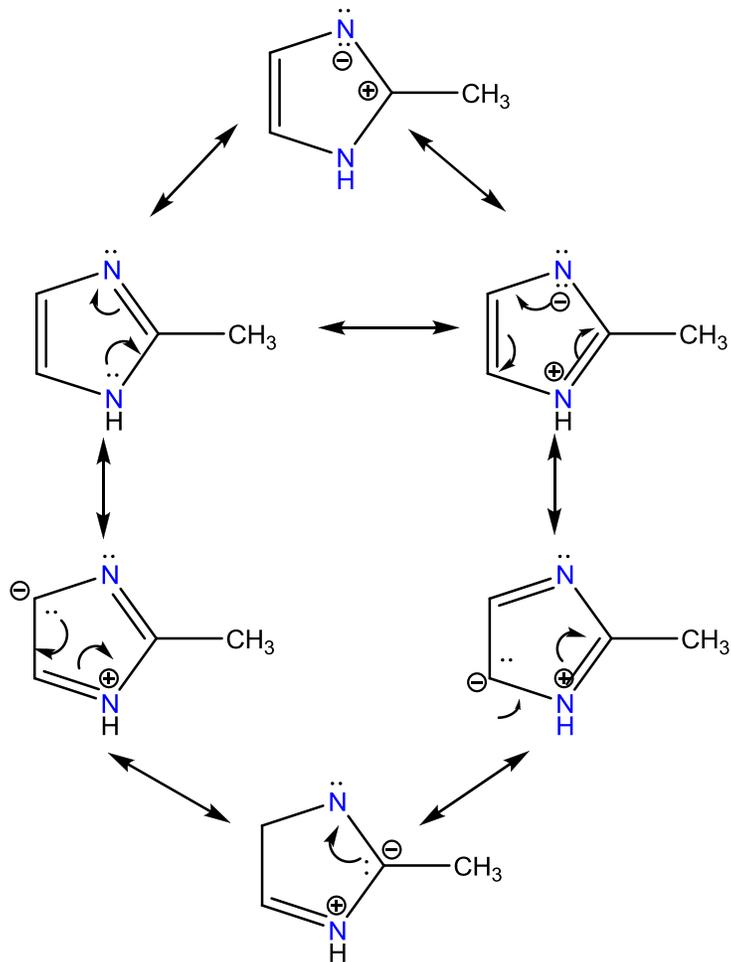


Figura 6.3. Estructuras de resonancia del 2miz.

Para la Fukui nucleofílica  $f^+(\tau)$  del 2miz (figura 6.4), no se pudieron obtener valores mayores a 0.01 u.a. observando que a este corte el sitio más reactivo ante nucleófilos es el átomo de nitrógeno (N-1), comportamiento corroborado por las estructuras de resonancia mostradas en la figura 6.3.

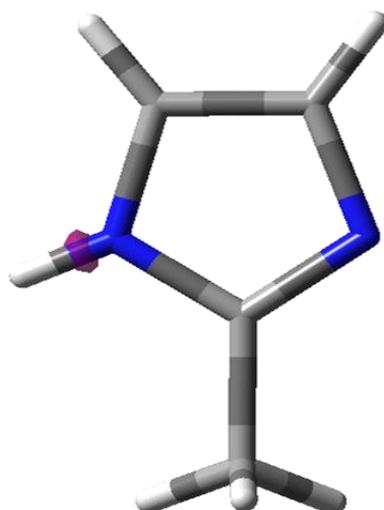


Figura 6.4. Función de Fukui nucleofílica  $f^+(\mathbf{r})$  a un corte de 0.01 u.a.

En el caso de la reactividad del 2miz ante radicales la función de Fukui indica que los átomos de carbono del anillo imidazólico son los sitios más reactivos y siguen la tendencia reactiva  $(C-2) \approx (C-5) > (C-4)$  de acuerdo con el gráfico de la figura 6.5.

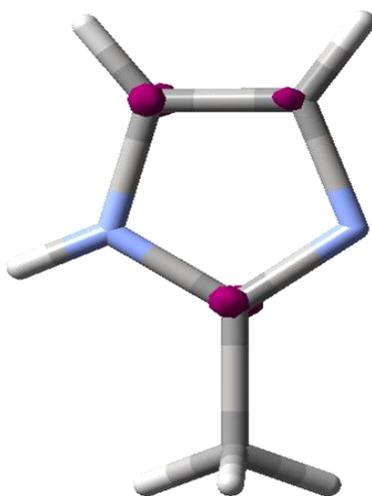


Figura 6.5. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque por radicales del ligante 2miz a un corte de 0.025 u.a.

Con el ligante 2miz y cloruro de cobre(II) en un trabajo previo se sintetizaron dos compuestos de coordinación:  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  con geometría de bipirámide trigonal (figura 6.6a) y  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]\text{Cl}$  con geometría de bipirámide de base cuadrada (figura 6.6b).<sup>3</sup> Para estos compuestos se obtuvieron los parámetros de reactividad bajo la metodología usada en este trabajo.

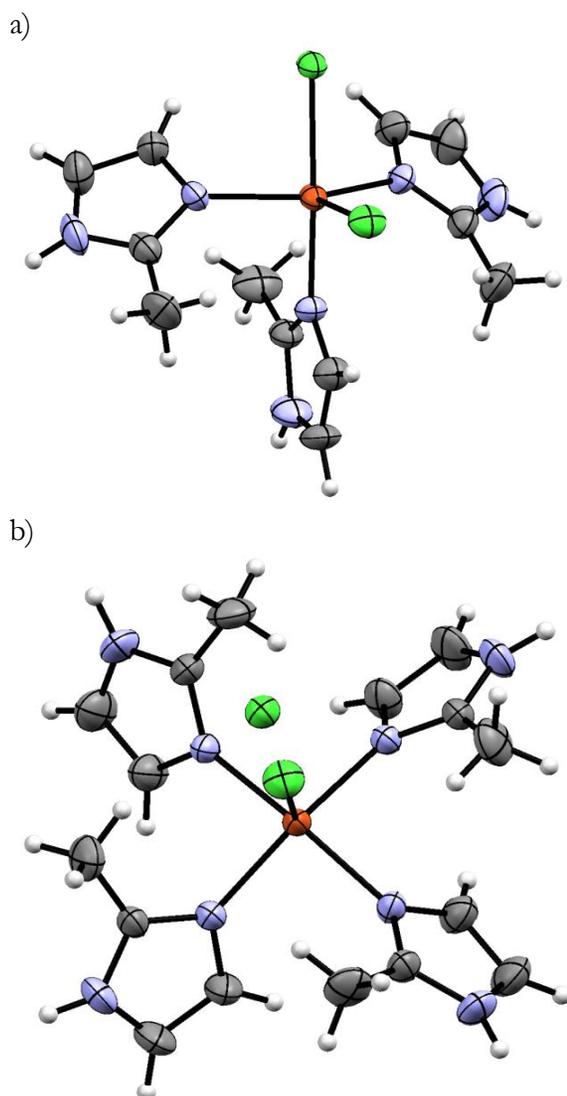


Figura 6.6. Estructuras ORTEP reportadas para los compuestos a)  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  de geometría bipirámide trigonal y b)  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]\text{Cl}$  de geometría pirámide de base cuadrada.

Los resultados para ambos compuestos se muestran en conjunto para resaltar los cambios de reactividad en el ligante debido al número de ligantes geometría del complejo.

Los valores obtenidos de electronegatividad y dureza para los complejos  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  con geometría de bipirámide trigonal y  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]^+$  se muestran en la tabla 6.2.

Tabla 6.2. Valores de electronegatividad ( $\chi$ ) y dureza ( $\eta$ ) de  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]^+$ .

	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)
$[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$	3.82	3.24
$[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]^+$	3.85	3.30

En el gráfico de isosuperficies de la función de Fukui para ataque electrofílico (figura 6.7), se observa que en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  los iones cobre(II), cloruro y los átomos de nitrógeno (N-3) de los tres ligantes son los sitios más reactivos ante un electrófilo reflejando su comportamiento como bases de Lewis.

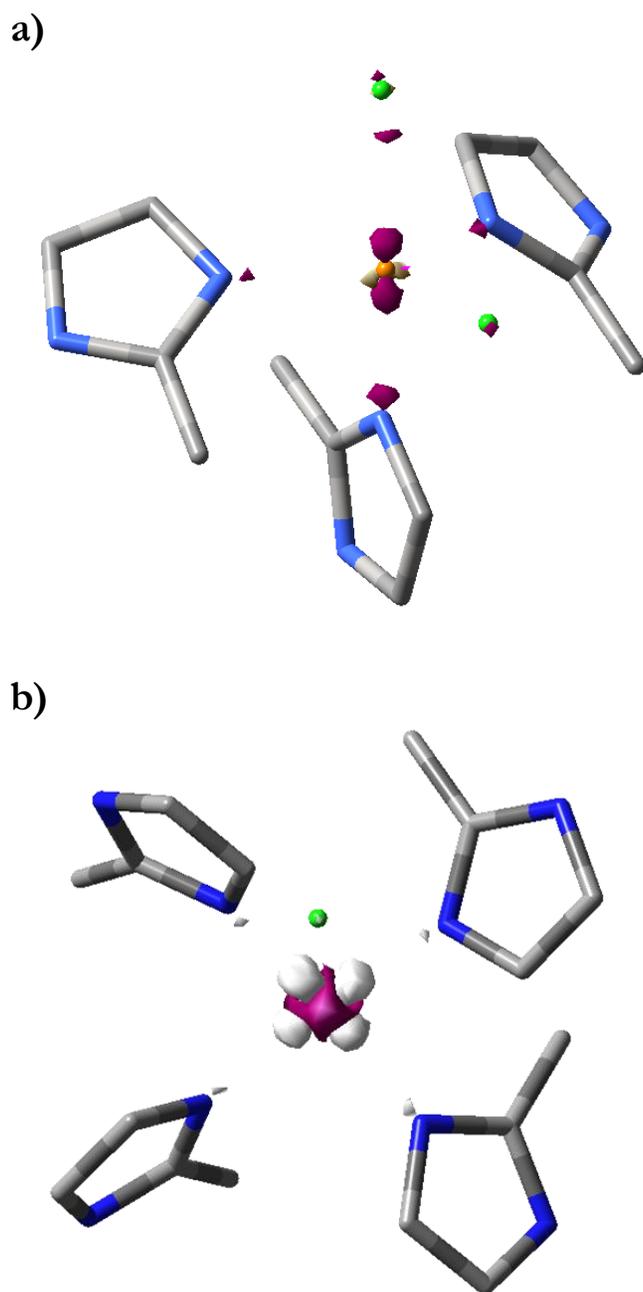


Figura 6.7. Gráficos de isosuperficie de la función de Fukui para ataque electrofílico de los complejos a)  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  y b)  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]^+$  a un corte de densidad de 0.012 u.a.

En la figura 6.7a) sobresale que los valores más altos de la función de Fukui para el ión cobre(II) se orientan hacia los ligantes cloruro y 2-metil imidazolio

en posición *trans* reflejando el efecto de retrodonación del 2-metilimidazolio y que a su vez se transmite al ión cloruro.

Para el ión complejo  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]^+$  considerando que los ligantes 2miz se coordinan a través del orbital  $d_{x^2-y^2}$  del metal, se observa que el ión cobre(II) presenta redistribución de la densidad electrónica en el sentido de lo que sería el orbital  $d_{x-y}$  del metal por lo tanto, si el compuesto presentara ataque por un electrófilo éste entraría dirigido a dicho orbital.

En el gráfico de las funciones de Fukui para ataque por nucleófilos (figura 6.8), se observa que para el compuesto  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  el sitio deficiente de carga es únicamente el catión cobre(II) en tanto que el complejo catiónico  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]^+$  presenta como sitios reactivos para nucleófilos a los átomos de nitrógeno (N-3) de los ligantes 2miz.

Los resultados muestran que la direccionalidad del enlace de coordinación además de favorecer la geometría con menores impedimentos estéricos contribuye a la activación de los átomos de nitrógeno (N-3) del ligante como ocurre en el complejo catiónico  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]^+$  donde también se observan, de manera cualitativa, sitios deficientes de densidad en la dirección del orbital  $d_{z^2}$  del metal lo que puede deberse al efecto de retrodonación entre el orbital  $\pi^*$  del ligante 2miz y un orbital  $p$  del ión cloruro con el orbital  $d_{z^2}$ .

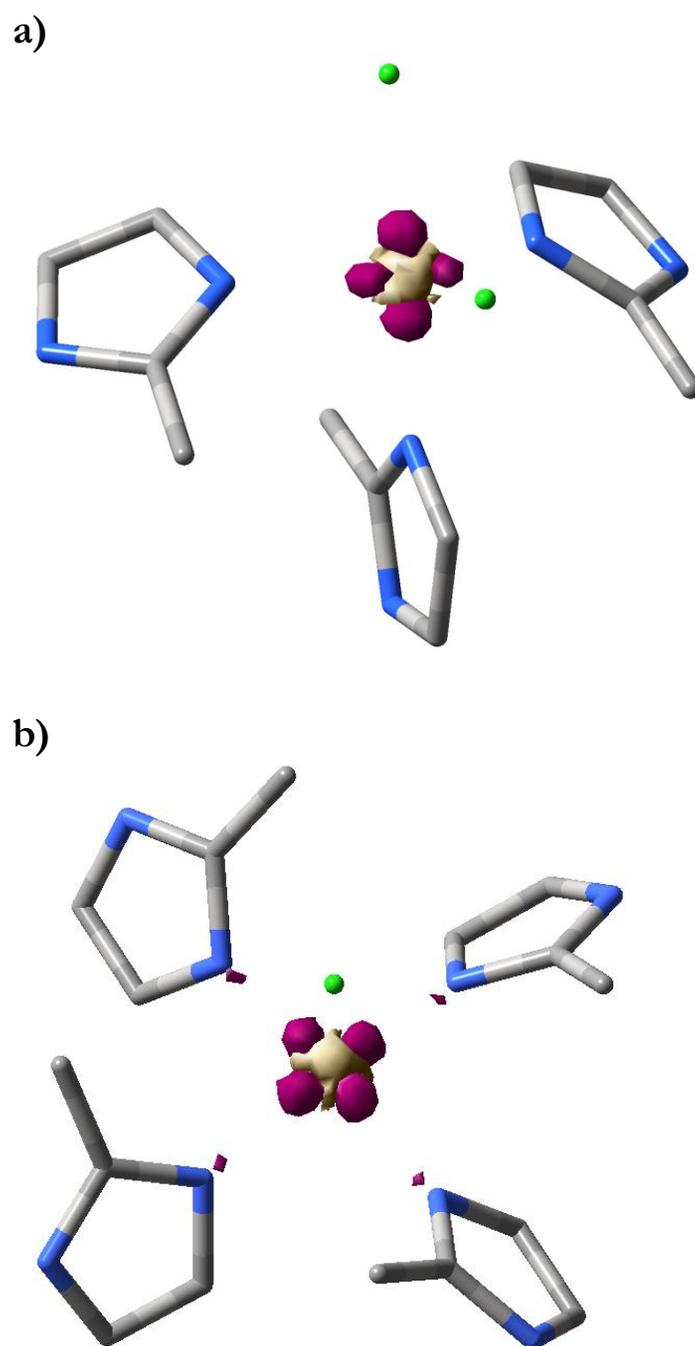


Figura 6.8. Gráficos de isosuperficies de las funciones de Fukui nucleofílicas para los compuestos a)  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  y b)  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]^+$  a un corte de 0.025 u.a. Se omiten los enlaces para claridad.

Para los compuestos  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]^+$  para ataque por radicales no se pudo obtener el gráfico de isosuperficie.

## 6.2. Efecto del sustituyente en C-2 y C-5.

### 6.2.1 Parámetros de reactividad del 2m4niz

Una vez analizado el cambio en reactividad del imidazol cuando se tiene un grupo electrodonador metilo en posición (C-2) se extendió el estudio de reactividad al ligante 2- metil-4-nitro imidazol (2m4niz ) (figura 6.9) y sus compuestos de coordinación con sales de cobre(II) cuya estructura cristalina fue previamente determinada.<sup>4</sup> Los parámetros de reactividad se obtuvieron a partir de la información de los cálculos de estructura electrónica al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p) con las coordenadas cristalográficas de cada compuesto. Se analiza el efecto del sustituyente electroattractor nitro (-NO<sub>2</sub>) en el átomo de carbono (C-4) con respecto a la reactividad del imidazol y del 2miz.

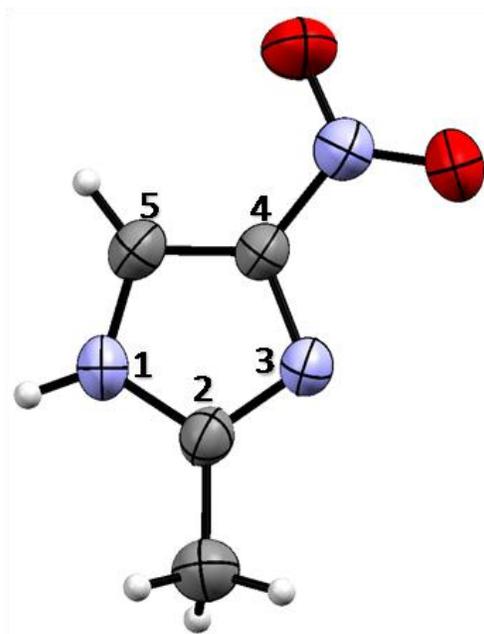


Figura 6.9. Estructura ORTEP del ligante 2- metil-4-nitro imidazol (2m4niz).

Los valores de electronegatividad y dureza del ligante 2m4niz (tabla 6.3) indican que el grupo nitro aumenta la electronegatividad de la molécula de 2miz en 1.05 eV, siendo 0.85 eV más electronegativo que el imidazol no sustituido (iz). Respecto a la dureza de estos azoles, el imidazol no sustituido (iz) es el ligante más duro siguiendo la tendencia:  $iz > 2miz > 2m4niz$ .

Tabla 6.3. Valores de electronegatividad ( $\chi$ ) y dureza ( $\eta$ ) de imidazol (iz), 2-metil imidazol (2miz) y 2-metil-4-nitroimidazol (2m4niz).

	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)
iz	4.05	4.94
2miz	3.83	4.75
2m4niz	4.90	4.67

Observando a través de las funciones de Fukui la redistribución de la densidad electrónica producida por el grupo nitro en el (C-4) del 2-metilimidazol se aprecia lo siguiente:

El efecto electroattractor del grupo nitro aumenta ligeramente la densidad electrónica y por tanto la reactividad ante electrófilos del carbono (C-4), al atraer los electrones del doble enlace (C-4)=(C-5) disminuyendo la densidad del átomo de carbono (C-5) (figura 6.10). La densidad electrónica está enriquecida en el átomo de carbono (C-2) debido a la presencia del grupo electrodonador metilo siendo un sitio reactivo ante electrófilos blandos.

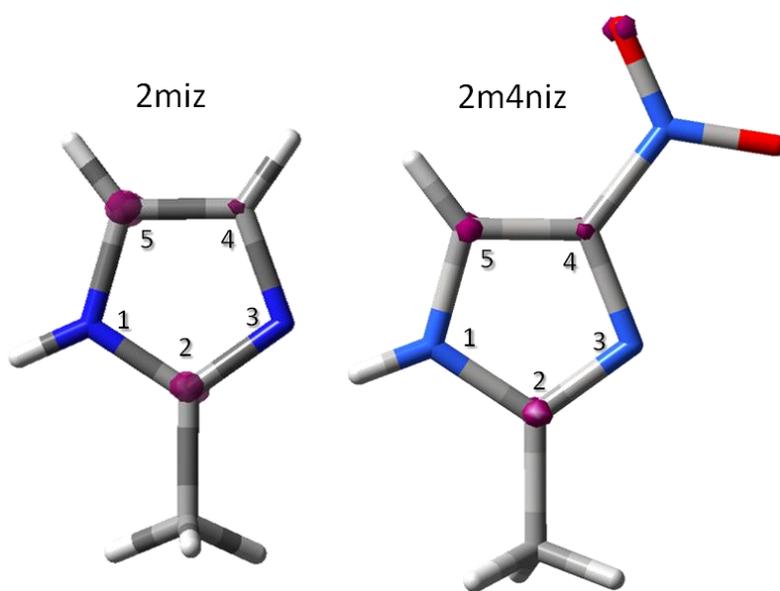


Figura 6.10. Gráficos de isosuperficie de la función de Fukui para ataque electrofílico de 2miz y 2m4niz a un corte de 0.025 u.a.

La reactividad nucleofílica del 2m4niz mostrada por el gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque nucleofílico (figura 6.11) señala como sitios deficientes de densidad principalmente al nitrógeno del grupo nitro donde la presencia de dos átomos de oxígeno provoca una disminución en la

densidad del nitrógeno el cual por efecto de resonancia disminuye la densidad electrónica del átomo de carbono (C-5). Debido a la mayor electronegatividad del nitrógeno amino respecto al carbono, el nitrógeno (N-1) del anillo de imidazol mantiene una mayor densidad electrónica aunque por su naturaleza amino, el átomo de nitrógeno (N-1) tiende a introducir su par de electrones desapareados al anillo disminuyendo su densidad como se señaló en el caso del 2miz. Sin embargo en el 2m4niz la resonancia al interior del anillo enriquece la densidad del sitio.

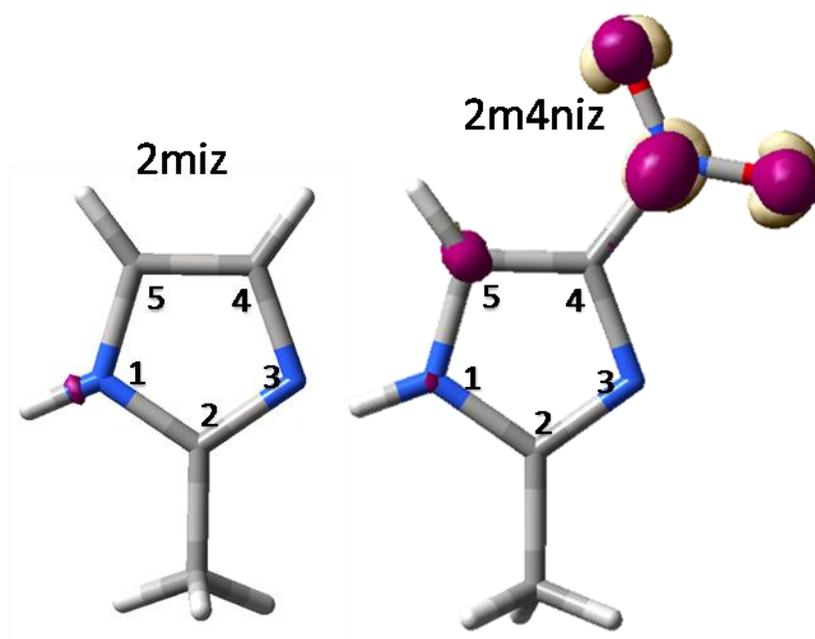


Figura 6.11. Gráficos de isosuperficie de la función de Fukui para ataque nucleofílico de los ligandos 2miz y 2m4niz a un corte de 0.01 u.a.

La reactividad del 2m4niz ante radicales se observa en el gráfico de la función de Fukui para ataque por radicales (figura 6.12).

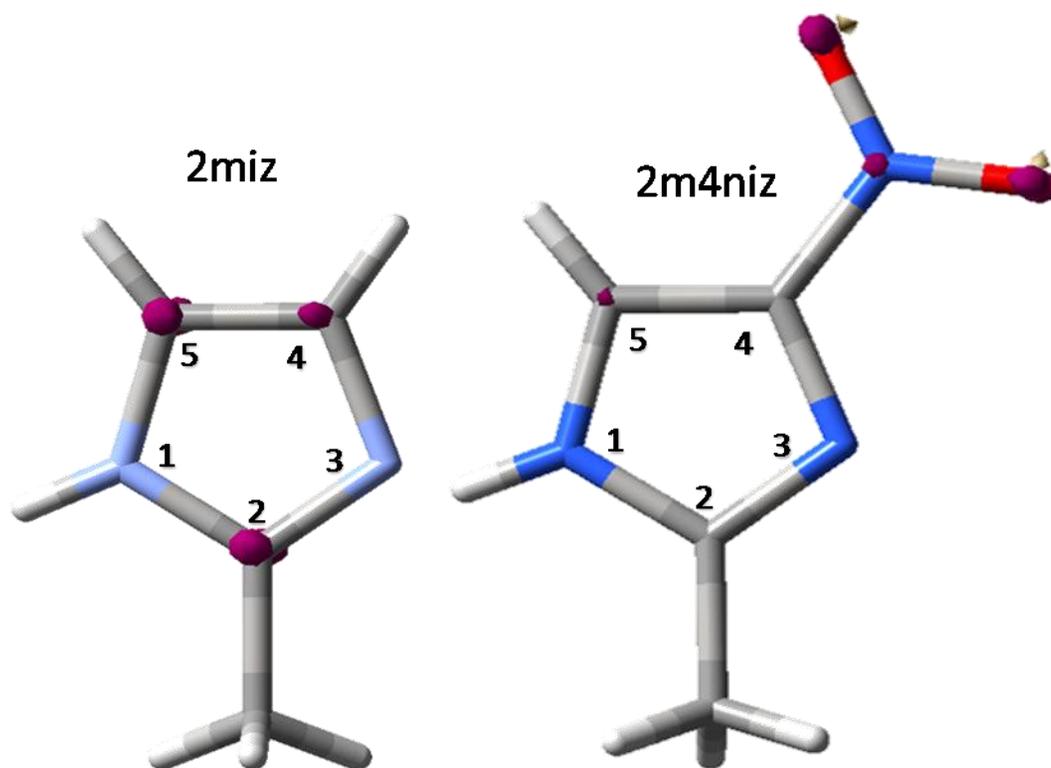


Figura 6.12. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque por radicales de los ligantes 2miz y 2m4niz.

La diferente reactividad ante radicales del 2m4niz respecto al 2miz resalta por la pérdida de reactividad de los átomos de carbono (C-4) y (C-2) y la menor reactividad en el átomo de carbono (C-5), como consecuencia del efecto electroattractor del grupo nitro en el (C-4). La mayor reactividad del sustituyente se debe a la alta densidad electrónica provista por los tres átomos que conforman el grupo nitro y su capacidad para deslocalizarla.

La obtención de dos isómeros estructurales con el ligante 2m4niz y sales de cloruros y bromuros de cobre(II) cristalizados y caracterizados en un trabajo

de licenciatura previo permitió analizar la reactividad del ligante 2m4niz coordinado al ión cobre(II).

En las estructuras obtenidas por difracción de rayos-x de monocristales de los compuestos obtenidos (Figura 6.13) se observan dos ligantes halogenuro en posiciones axiales y en el plano ( $x-y$ ) dos ligantes de 2m4niz coordinados de manera bidentada confiriendo al ión cobre(II) una geometría octaédrica.

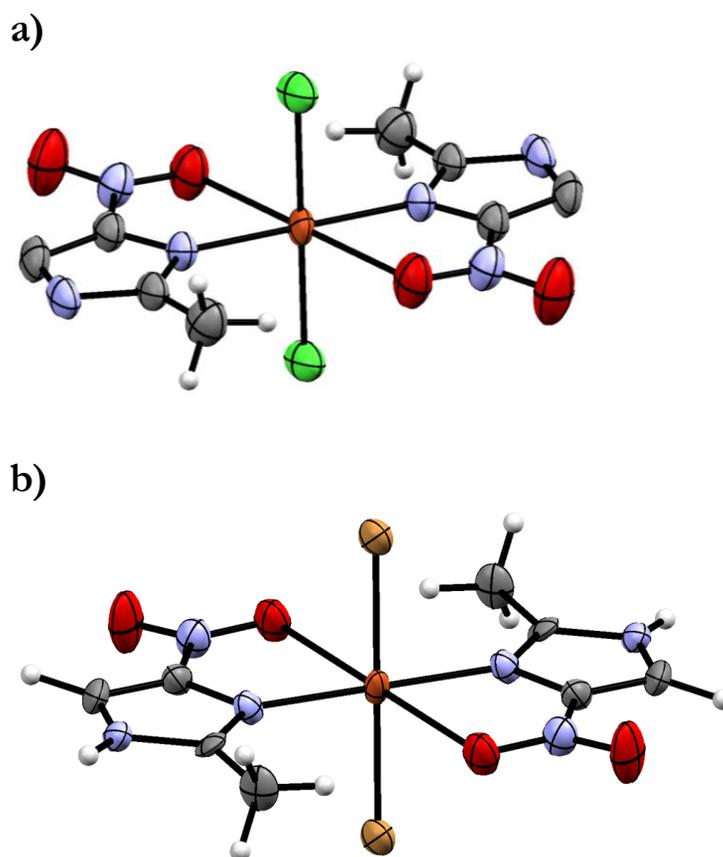


Figura 6.13. Estructuras ORTEP de los compuestos a)  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  y b)  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$ <sup>68</sup>.

Los valores de electronegatividad y dureza calculados para los compuestos  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$  presentados en la tabla 6.12 permiten observar que el compuesto  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  tiene un valor de electronegatividad mayor al que presenta el isómero con bromuros lo que puede relacionarse con la mayor electronegatividad de los iones cloruro y en consecuencia de su menor polarizabilidad por lo que se esperaría un valor mayor de dureza sin embargo, se obtiene el valor de dureza obtenido es menor para el compuesto  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$ , lo que se explica por la mayor estabilización del anión por parte del  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  respecto al  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$  de acuerdo con la diferencia de potencial de ionización (I) y de afinidad electrónica (A) entre ambos compuestos( 2.2 eV y 3.93 eV respectivamente).

Tabla 6.12. Valores de electronegatividad y dureza de los compuestos  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$

	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)	I(eV)	A(eV)
$[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$	7.58	2.15	9.69	5.40
$[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$	4.50	3.02	7.49	1.47

Los gráficos de isosuperficies de las funciones de Fukui para ataque electrofilico (figura 6.14) de los dos compuestos muestran diferencias notables en la redistribución de la densidad electrónica. Por un lado, el compuesto obtenido con cloruros presenta como sitios con alta densidad electrónica a los átomos de oxígeno no coordinados del ligante y los átomos de carbono (C-5) y (C-2).

Debido a la naturaleza opuesta del sustituyente de cada átomo de carbono (nitro=electroatractor y metilo=electrodonador respectivamente) la reactividad de los átomos que soportan cada sustituyente difiere. El átomo de carbono (C-5) del anillo de imidazol aumenta su densidad electrónica al participar en la resonancia de los electrones del oxígeno no coordinado y el doble enlace (C-5)=(C-4), motivada por la naturaleza electroattractora del (N-3). La alta densidad electrónica del átomo de carbono (C-2) refleja el efecto electrodonador del metilo incrementando su reactividad ante electrófilos blandos. Adicionalmente se observa que uno de los cloruros axiales parece aún ser sitio reactivo ante electrófilos sin embargo el efecto debe ser reflejo de interacciones en la red ya que se diferencia del otro cloruro axial.

En contraste con los resultados obtenidos para los compuestos de cobre analizados en capítulos anteriores, en los compuestos  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$  no se observa que el ión cobre(II) sea un sitio reactivo.

Las zonas en torno al ión cobre(II) donde se localiza la función de Fukui describen una densidad con similitud geométrica al orbital  $dx^2-y^2$  del ión metálico por lo que al ser sitios de alta densidad y los átomos de oxígeno presentar distancias de enlace O-Cu (2.59 Å) mayores a las de Cu-(N-3) y Cu-Br (1.96 Å y 2.44 Å respectivamente), puede tratarse de un efecto de retrodonación observado debido al fuerte traslape de los orbitales  $p$  del halogenuro así como de los característicos  $\pi^*$  del anillo imidazólico

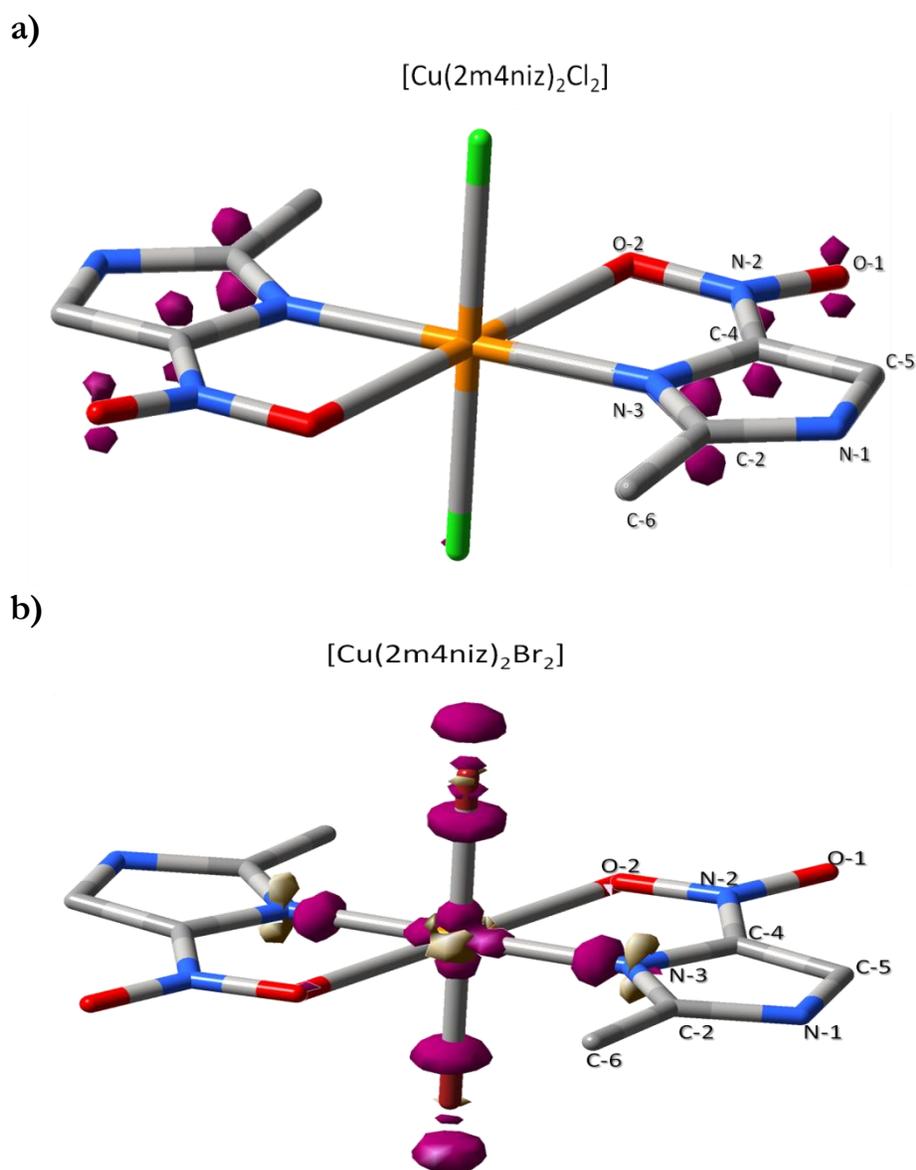


Figura 6.14. Gráficos de isosuperficies de la función de Fukui electrofílica  $f^-(r)$  de los complejos a)  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  y b)  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$  a un corte de 0.01 u.a.

En la figura 6.15 se observa la reactividad del complejo a un corte de 0.25 u.a. mostrando que los átomos de nitrógeno del ligante son sitios donadores de

densidad electrónica seguidos en reactividad por el ión cobre cuya densidad es incrementada por el efecto de retrodonación comentado.

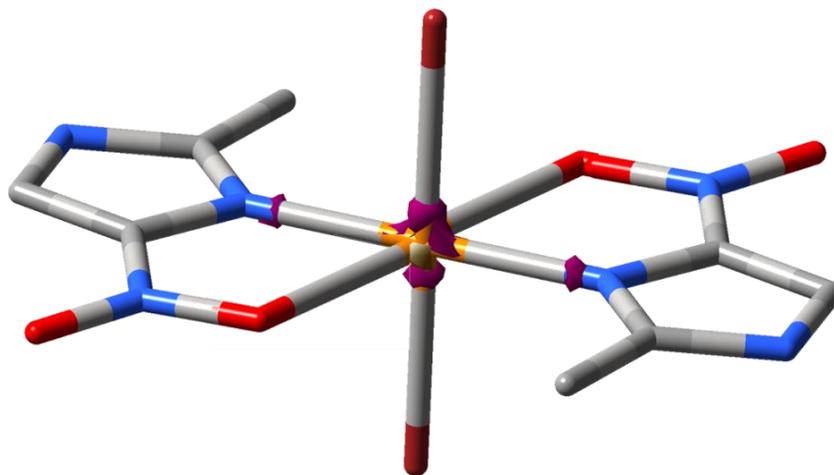


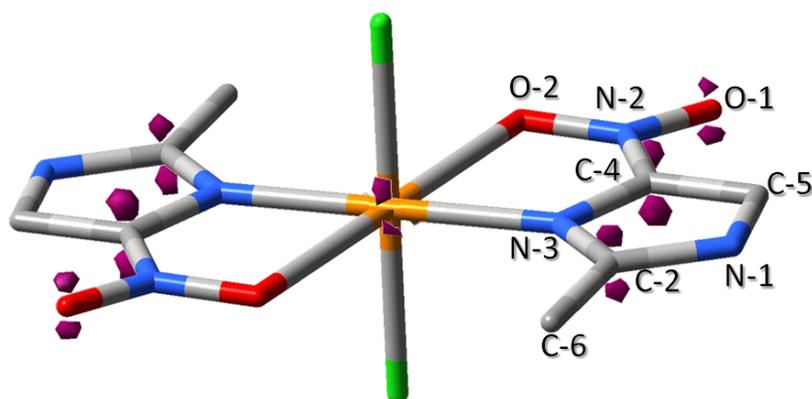
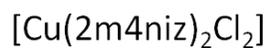
Figura 6.15. Gráfico de isosuperficie para la función de Fukui electrofílica  $f^-(r)$  del complejo  $[\text{Cu}(\text{2me-5niz})_2\text{Br}_2]$  a un corte de 0.25 u.a.

Las funciones de Fukui para ataque nucleofílico de los compuestos  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$  (figura 6.16) muestran en común a los átomos de oxígeno (O-1) del grupo nitro, como sitios deficientes en densidad sin embargo para el compuesto  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  el oxígeno (O-1) es más deficiente de densidad que en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$ .

Lo opuesto sucede con el ión cobre de ambos compuestos. Sobresale la diferencia en reactividad del átomo de carbono (C-5) en el complejo  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  donde la coordinación del oxígeno (O-2) hace al grupo nitro más deficiente en carga y por tanto el átomo de carbono resiente la deficiencia electrónica a través del átomo de nitrógeno del grupo (-NO<sub>2</sub>), lo que no sucede en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$  donde se observa que el

átomo de nitrógeno (N-3) al llevar a cabo el enlace de coordinación disminuye su densidad electrónica siendo un sitio reactivo ante nucleófilos de menor blandura a aquellos que atacarán al oxígeno o ión cobre(II).

a)



b)

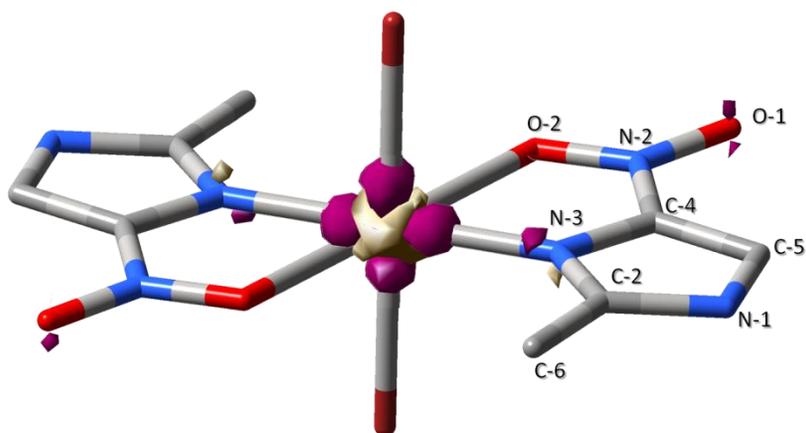
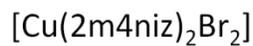


Figura 6.16. Gráficos de isosuperficie de las funciones de Fukui para ataque nucleofílico  $f^+(\text{r})$  de los complejos a)  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  y b)  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$  a un corte de 0.12 u.a.

En los gráficos de la función de Fukui para ataque por radical de los compuestos  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$  (figura 6.17) al calcularse como la función promedio de  $f^+(r)$  y  $f^-(r)$  se observa un comportamiento similar al analizado para la función de Fukui nucleofílica con la diferencia de permitir cortes de densidad a valores más altos.

La reactividad ante radicales (figura 6.17) sobre los anillos de imidazol en ambos casos obedece a la capacidad del anillo para deslocalizar el radical en su nube  $\pi$ . Específicamente en el compuesto  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  el oxígeno refleja su facilidad para formar radicales debido a su alta electronegatividad permitiendo la estabilización a través de su deslocalización en el anillo.

En el compuesto  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$ , la mayor blandura del bromuro respecto al cloruro genera en el compuesto (de acuerdo con la orientación de la redistribución de la densidad en las cuatro direcciones del orbital  $dx^2-y^2$ ), una zona donde puede localizar un radical a partir de un sitio que dona y acepta densidad electrónica como el ión cobre(II).

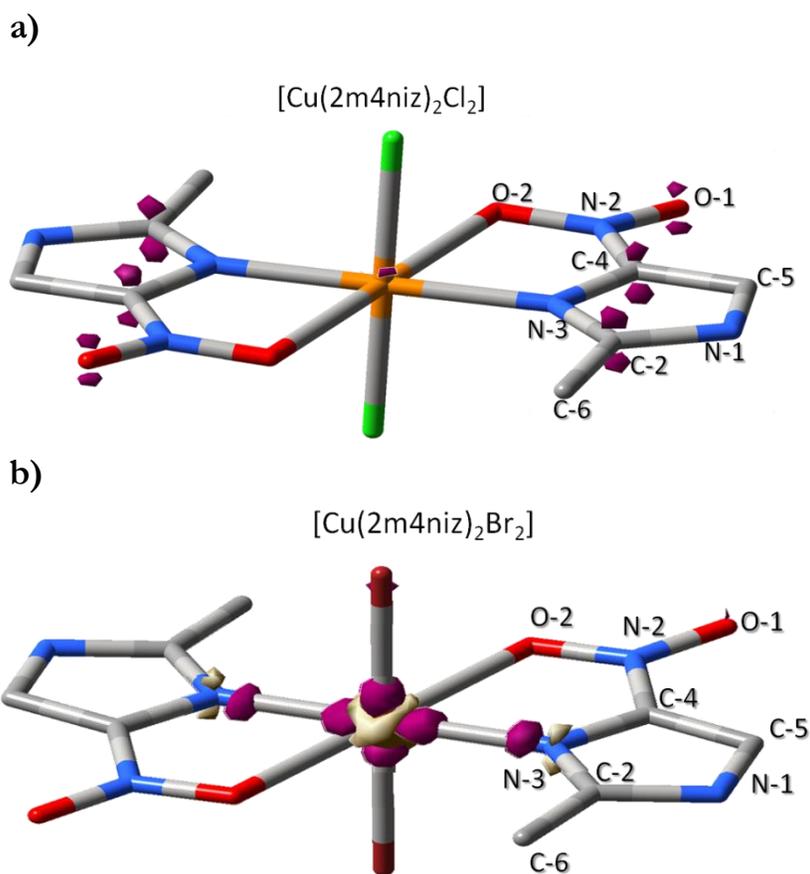


Figura 6.17. Grafico de isosuperficies de la función de Fukui para ataque por radicales los compuestos  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$  a un corte de 0.012 u.a.

Como se observó, el efecto electroatractor del grupo nitro en el átomo de carbono (C-5) del imidazol se ve exacerbado al coordinarse con el ión cobre(II) para los tres diferentes tipos de ataque (electrofílico, nucleofílico por radical).

El análisis de reactividad hasta aquí realizado a través de las funciones de Fukui para los ligantes imidazol (iz), 4metil imidazol (4miz), 2- metil imidazol (2miz) y 2- metil-5-nitro imidazol (2m3-5-niz-) y los compuestos de

coordinación de cobre(II) con los tres últimos ligantes, ha reflejado la capacidad del imidazol para redistribuir la densidad electrónica al interior del anillo favoreciendo la estabilización de radicales.

Las funciones de Fukui para el compuesto  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$  muestran la redistribución de densidad electrónica señalando la posible direccionalidad de las retrodonaciones debidas a los orbitales  $\pi^*$  del imidazol, los orbitales  $p$  de los ligantes halogenuros (cloruro o bromuro) con los orbitales  $d$  del centro metálico.

### *6.3. Efecto del sustituyente en C-4 y C-5*

#### *6.3.1. Parámetros de reactividad del ligante emizco*

Una vez observado el cambio en la reactividad del anillo imidazólico por efecto de un sustituyente electrodonador (metilo en la posición 2) y un sustituyente electroatractor ( $-\text{NO}_2$  en la posición 5), se analizó, bajo la misma metodología hasta aquí empleada, la diferencia de reactividad en el ligante 5metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) (figura 6.18) por la presencia del sustituyente metilo en el átomo de carbono (C-5) y de un etil carboxilato en el átomo de carbono (C-4) del imidazol, funcionando éste último como

electroatractor.<sup>1,2</sup> En una segunda parte se analizan los parámetros de reactividad de los compuestos de coordinación obtenidos con cloruros, bromuros y nitratos de cobre<sup>II</sup> con el ligante emizco.<sup>2</sup>

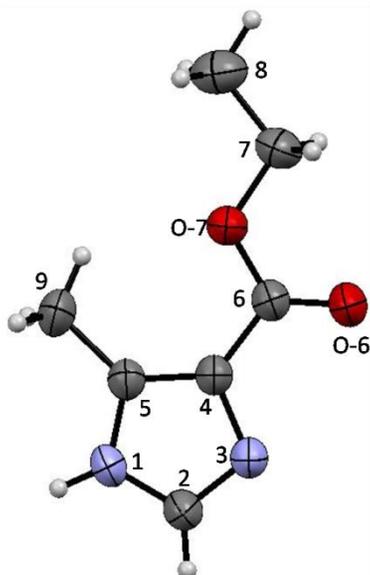


Figura 6.18. Estructura ORTEP del ligante 5metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) con elipsoides al 50% de probabilidad.

Los valores obtenidos para el ligante 5metil-4-imidazolcarboxilato (emizco) respecto al 2- metil-5-nitro imidazol son los siguientes (tabla 6.5):

Tabla 6.5. Valores de electronegatividad y dureza de los ligantes 2m4niz y emizco.

	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)
2m4niz	4.90	4.67
emizco	4.04	4.68

Como se observa en la tabla 6.5, el valor de la electronegatividad del ligante disminuye al encontrarse en los átomos de carbono vecinos (C-5) y (C-4) los

grupos electrodonador (metilo) y electroattractor (-COOEt) respectivamente en cambio el valor de dureza no varía significativamente.

En la figura 6.19 se presentan los gráficos de isosuperficie para las funciones de Fukui para ataques electrofílico, nucleofílico y por radicales del ligantes emizco.

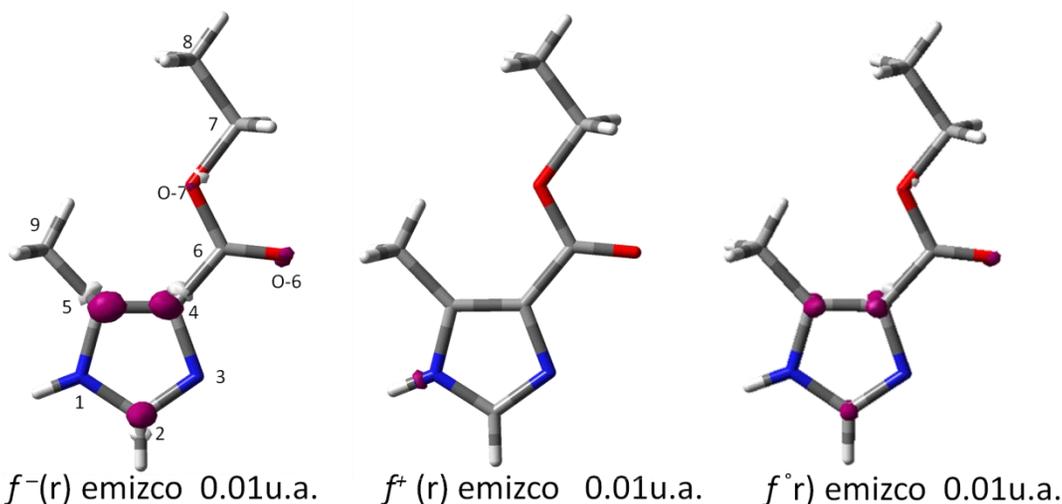


Figura 6.19. Gráficos de isosuperficie de las funciones de Fukui del ligantes emizco para ataque electrofílico  $f^-(r)$ , nucleofílico  $f^+(r)$  y por radicales  $f^\circ(r)$  a un corte de 0.01 u.a. (Numeración tomada del artículo)<sup>2</sup>

Como se observa en la figura 6.19 los átomos de carbono son sitios reactivos ante electrófilos debido a la redistribución de la densidad electrónica provocada por el efecto electrodonador del metilo para el caso del átomo de carbono (C-5). El efecto electroattractor del átomo de carbono (C-6) disminuye la nucleofilia del átomo de (C-4) debida a la resonancia al interior del anillo característica del imidazol no sustituido (capitulo 3). La reactividad del carbono (C-2) ante electrófilo se debe al efecto electrodonador del nitrógeno vecino (N-1) y a la resonancia al interior del anillo (capitulo 3). La

tendencia reactiva ante electrófilos de los átomos de carbono del ligante emizco es la siguiente:



La función de Fukui para ataque nucleofílico  $f^+(r)$ , muestra una redistribución de la densidad electrónica ante la presencia de un nucleófilo que favorece el carácter positivo (o disminución de densidad) en el átomo de nitrógeno (N-1) lo cual resulta, como se ha descrito en apartados anteriores, de su característica electrodonación al interior del anillo (capítulo 3).

El gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque por radicales indica que la mayor densidad electrónica se localiza en los átomos de carbonos del anillo imidazólico como sucede en el caso de la  $f^-(r)$  con la diferencia de invertirse el orden de la reactividad de los átomos de carbono:  $(C-5) > (C-4)$ . En este caso la capacidad de deslocalizar el radical en el sustituyente  $-\text{COOEt}$  favorece la activación del (C-5) el cual permitirá a su vez una mayor deslocalización en el anillo imidazólico, característica conocida del imidazol.

En el trabajo de síntesis y caracterización de compuestos de coordinación de cobre(II) con el ligante emizco se resalta la obtención de los compuestos  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  (figura 6.20). Los resultados de difracción de rayos-X de los monocristales obtenidos de estos compuestos permitieron identificar su estructura observando que los compuestos obtenidos con cloruros y bromuros son isómeros geométricos.

Recientemente se reportó la obtención del compuesto  $[\text{Zn}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  cuya estructura (figura 6.21) se propuso con base en el análisis estructural del ligante y del complejo con fórmula  $[\text{Cd}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  así como por la caracterización de otros compuestos *trans*-octaédricos previamente obtenidos con el ligante emizco.<sup>69</sup>

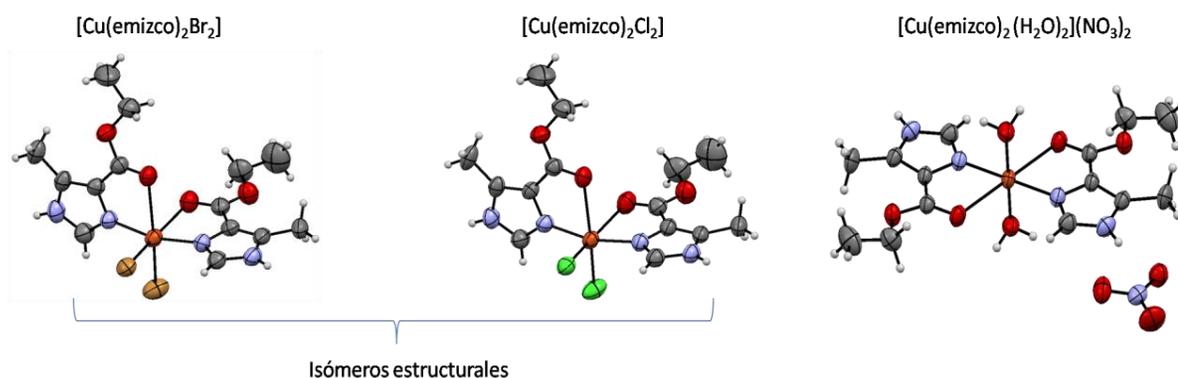


Figura 6.20. Estructuras ORTEP obtenidas por difracción de rayos-x de monocristal de tres compuestos obtenidos con bromuro, cloruro y nitrato de cobre(II).

En los estudios de  $\text{H}^1$ -RMN no se observa la señal correspondiente al protón del nitrógeno (N-1) del ligante para los compuestos de cadmio(II) y zinc(II), isómeros estructurales del compuesto  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  anteriormente reportado.

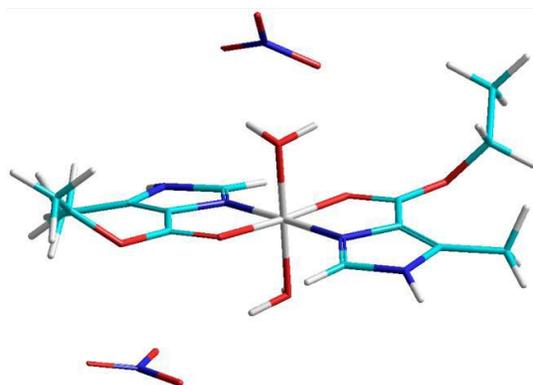


Figura 6.21. Estructura propuesta para el compuesto de coordinación  $[\text{Zn}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  con base en estudios espectroscópicos.

Debido a que la metodología empleada permite observar redistribuciones de densidad electrónica lo que se relaciona con el desplazamiento químico de las señales en RMN, a continuación se presenta el análisis de la redistribución de la densidad electrónica en los compuestos *trans*-octaédricos  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  realizada a partir de la obtención de parámetros de reactividad empleando las coordenadas cristalográficas de éstos compuestos en cálculos de estructura electrónica al nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p).

A partir de los resultados obtenidos se pretende explicar las observaciones de  $\text{H}^1$ -RMN que conducen a la propuesta estructural del compuesto *trans*-octaédrico  $[\text{Zn}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ .

Los valores de electronegatividad y dureza de los compuestos en comparación con el valor del ligante no coordinado (tabla 6.6) indican que el compuesto con bromuros es más electronegativo que su isómero obtenido con cloruros no obstante la opuesta tendencia de electronegatividad para los halogenuros ( $\chi_{\text{Cl}^-} = 4.7 \text{ eV}$  y  $\chi_{\text{Br}^-} = 4.2 \text{ eV}$ )<sup>70</sup> lo que puede indicar que la redistribución de densidad en el complejo es diferente para ambos compuestos. Los isómeros geométricos  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$  son más duros que el catión complejo  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  cuya electronegatividad es mayor.

Tabla 6.6. Valores de electronegatividad ( $\chi$ ) y dureza ( $\eta$ ) de los compuestos obtenidos con cloruro, bromuro y nitrato de cobre con el ligante emizco.

	$\chi$ (eV)	$\eta$ (eV)
[Cu(emizco) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	4.09	3.27
[Cu(emizco) <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ]	4.13	3.05
[Cu(emizco) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] <sup>2+</sup>	13.04	2.73
<b>emizco</b>	<b>4.04</b>	<b>4.68</b>

Analizando la redistribución de la densidad electrónica ante la presencia de una especie electrofílica en los isómeros geométricos de cobre a través de sus funciones de Fukui para ataque electrofílico (figura 6.22) se observa que los átomos de nitrógeno (N-3) de los anillos de imidazol acumulan densidad electrónica siendo sitios de ataque preferible por electrófilos así como los ligantes bromuro en el [Cu(emizco)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] debido al incremento en densidad electrónica al tener 18 electrones más que el cloruro, el cual al mismo corte de densidad se aprecia menos reactivo que los bromuros.

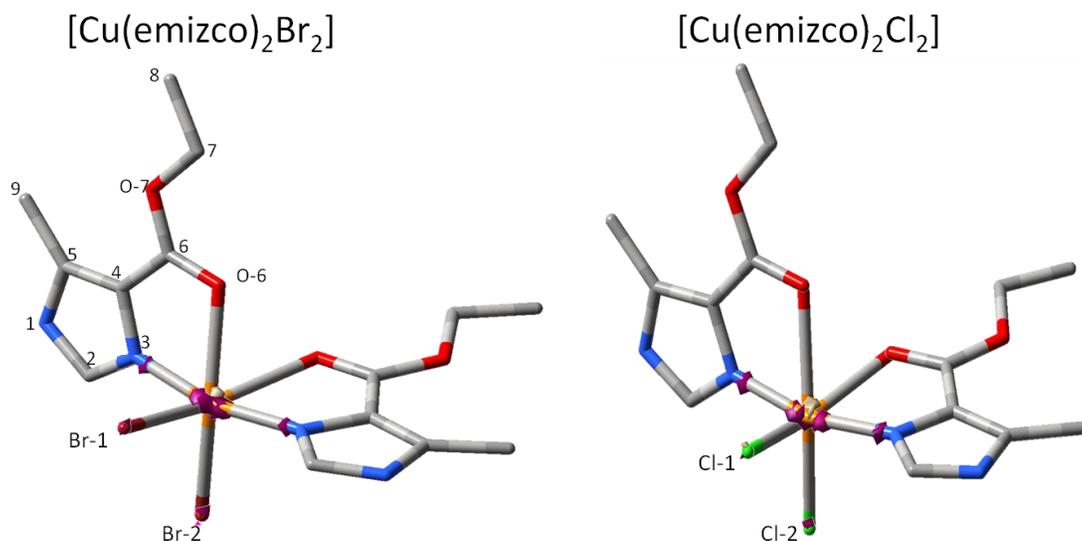


Figura 6.22. Grafico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque electrofílico  $f^-(r)$  de los compuestos [Cu(emizco)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] y [Cu(emizco)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>] a un corte de 0.025 u.a.

En la figura 6.23 se presenta el gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque nucleofílico de los compuestos  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{2m4niz})_2\text{Br}_2]$ . Se observa que los iones cobre(II) así como el correspondiente halogenuro-2 (Br-2 o Cl-2), son zonas deficientes de densidad electrónica. Para los ligantes (Br-2) y (Cl-2) se aprecia que la direccionalidad de la deficiencia electrónica indicada por la Fukui apunta hacia el ión metálico lo que refleja la direccionalidad del enlace de coordinación.

En los círculos del extremo superior derecho del gráfico de cada compuesto (figura 6.23) se observa que la función de Fukui tiene direccionalidad en lo que podría ser el orbital  $d_{x^2-y^2}$  del ión cobre(II) indicando que el compuesto reaccionará preferentemente con un nucleófilo blando en la dirección indicada por la línea punteada púrpura. De igual manera se observa que en el eje donde se colocan los átomos de nitrógeno del ligante la función de Fukui refleja la baja densidad electrónica en el sitio del cobre(II) que motiva el enlace de coordinación.

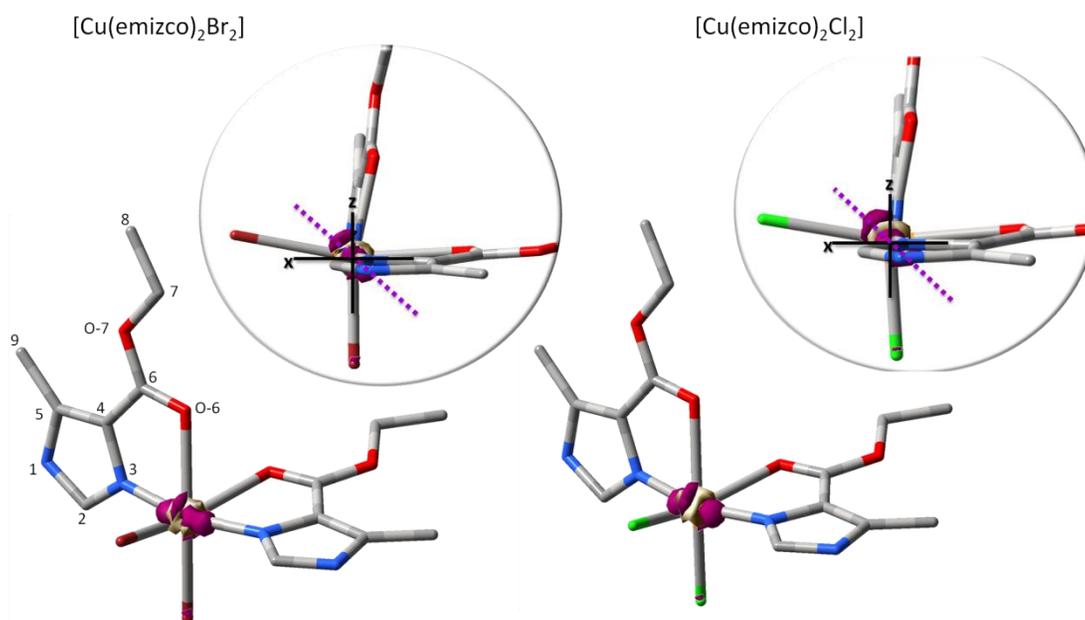


Figura 6.23. Grafico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque nucleofílico $f^+(r)$  de los compuestos  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$  a un corte de 0.025 u.a.

La reactividad de los compuestos de coordinación  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$  ante radicales se observa en la figura 6.24 mostrando a los iones cobre<sup>II</sup> de cada compuesto, como sitio preferido para el ataque por radicales. La direccionalidad de la redistribución de la densidad indicada por la función de Fukui (figura 6.24, círculo superior derecho) muestra que el radical puede realizar el ataque preferentemente en el espacio que hay entre el ión (Cl-1) y el plano definido por el ligante perpendicular al plano del (Cl-1).

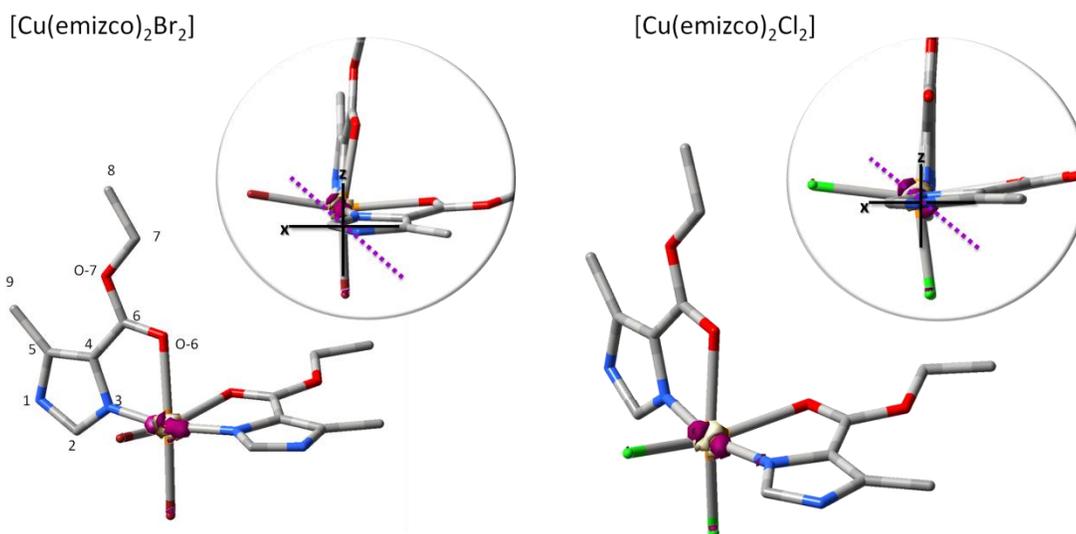


Figura 6.24. Grafico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque por radical  $f^{\circ}(r)$  de los compuestos  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$  a un corte de 0.025 u.a.

El gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque electrofilico, del complejo catiónico  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  propuesto como isómero estructural del compuesto  $[\text{Zn}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ , muestra como zonas con alta densidad electrónica a los átomos de carbono (C-5) que soportan al grupo metilo electrodonador seguidos por los átomos (N-3) > (C-2) > (O-7) > (C-4)  $\approx$  (O-6). Se observa que hay acumulación de densidad electrónica en la vecindad del ión cobre(II) y específicamente en la dirección donde ocurre la coordinación de los ligantes (orbitales  $dx^2-y^2$  y  $d_{z^2}$ ) sin embargo, como se observa en la figura 6.25 los átomos de nitrógeno (N-3) del anillo de imidazol albergan la mayor densidad electrónica en el complejo siendo sitios altamente reactivos para electrófilos blandos.

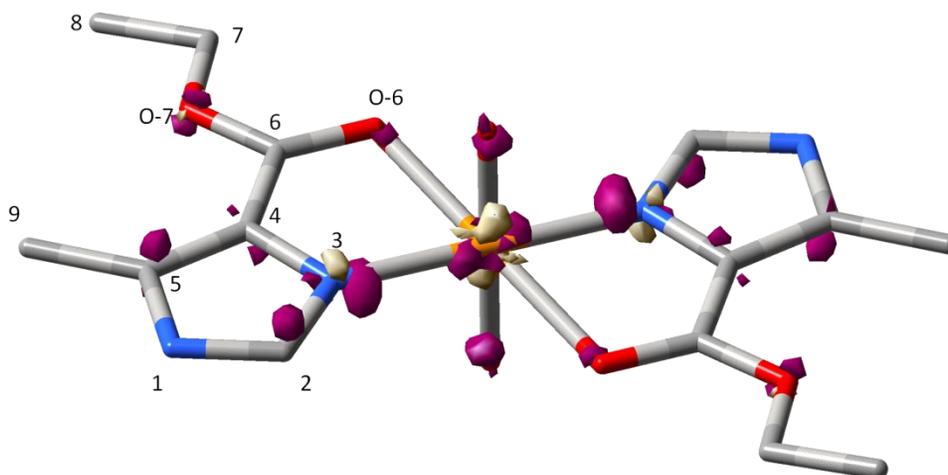


Figura 6.25. Gráfico de isosuperficie para la función de Fukui para ataques electrofílico  $f^-(r)$ , del complejo catiónico  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  un corte de 0.01 u.a.

La redistribución de la densidad electrónica ante la presencia de un nucleófilo se muestra en la figura 6.26 donde se aprecian como sitios deficientes en densidad a los átomos de carbono (C-6)  $\approx$  (C-5) > (O-6) > (O-7). Este resultado indica que los átomos de oxígeno (O-6) al realizar el enlace de coordinación con el ión metálico disminuyen su densidad electrónica y mientras que los átomos de oxígeno (O-7) del grupo éster donan densidad electrónica al átomo de carbono (C-6) deficiente en electrones.

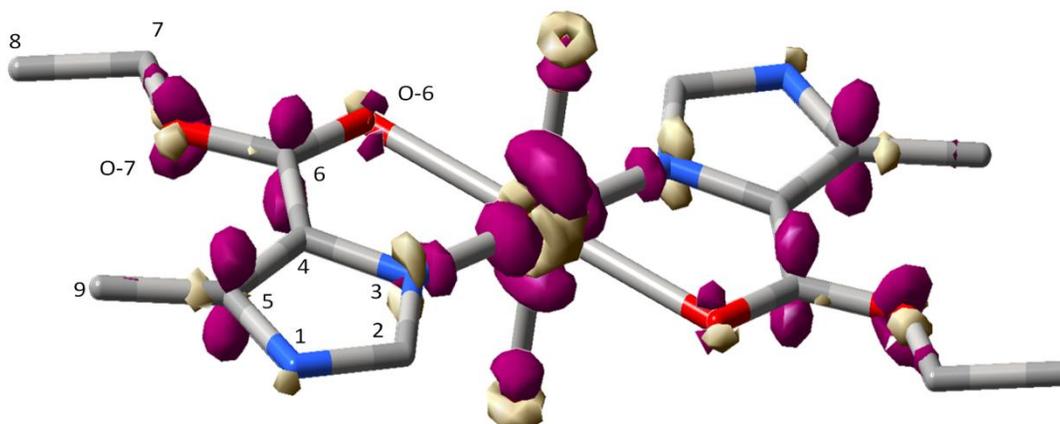


Figura 6.26 Gráfico de isosuperficies de la función de Fukui para ataque nucleofílico en el catión complejo  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{H}_2\text{O}]^{2+}$  a un corte de 0.01 u.a..

La deficiencia de densidad electrónica en el carbono (C-5) se debe a la cercanía con el sustituyente electroattractor (-COOEt). Como se observa en la figura 6.26, el ión cobre no tiene gran deficiencia de densidad posiblemente a consecuencia de los seis enlaces de coordinación y la consecuente donación de densidad por los ligantes.

El catión complejo  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ , presenta mayor reactividad ante el ataque de radicales (figura 6.27) principalmente en el ión cobre(II) en la dirección del orbital  $d_{x^2-y^2}$  donde también se aprecia reactividad en el átomo de nitrógeno (N-3). Los átomos de oxígeno de las moléculas de agua en posición axial presentan también reactividad ante radicales lo que coincide con su conocida capacidad de formación de radicales. En los sustituyentes electroattractores (-COOEt) del ligante, se observa al átomo de oxígeno (O-7) como un sitio reactivo ante radicales lo que favorecería la sustitución o eliminación del grupo etilo.

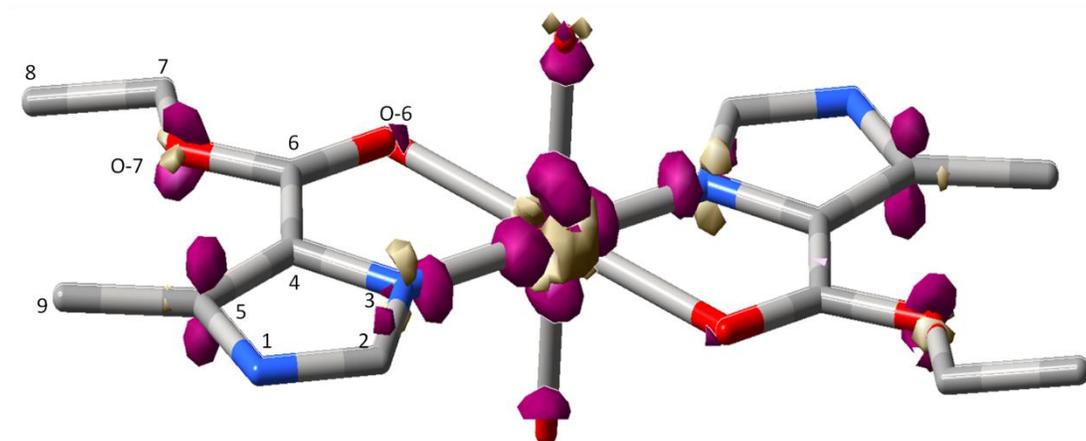


Figura 6.27. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque por radicales al catión complejo  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{H}_2\text{O}]^{2+}$  a un corte de 0.01 u.a

Analizando las funciones de Fukui a un corte de 0.004 u.a. en el cubo de redistribución de densidad electrónica, en el gráfico de la función de Fukui para ataque electrofílico (figura 6.28), se observa que el átomo de nitrógeno (N-1) de los anillos de imidazol, presentan valores negativos de acumulación de densidad lo que sugiere se trata de sitios duros.

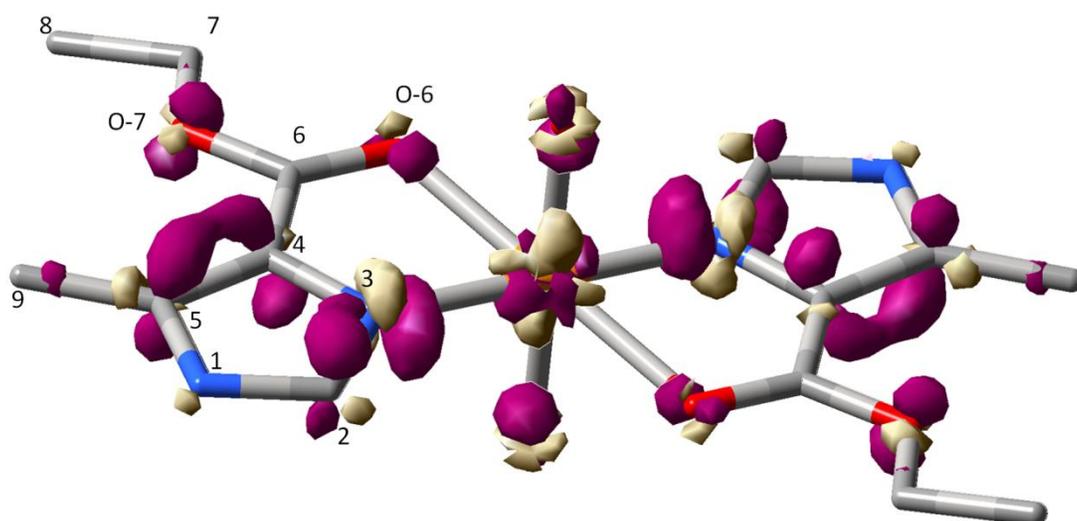


Figura 6.28. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque electrofílico al catión complejo  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{H}_2\text{O}]^{2+}$  a un corte de 0.004 u.a

Lo anterior se confirma por el gráfico de la función de Fukui para ataque nucleofílico a un corte de 0.004 u.a. (figura 6.29) donde se observan valores positivos en el gráfico de deficiencia de densidad ( $f^+(\mathbf{r})$ ).

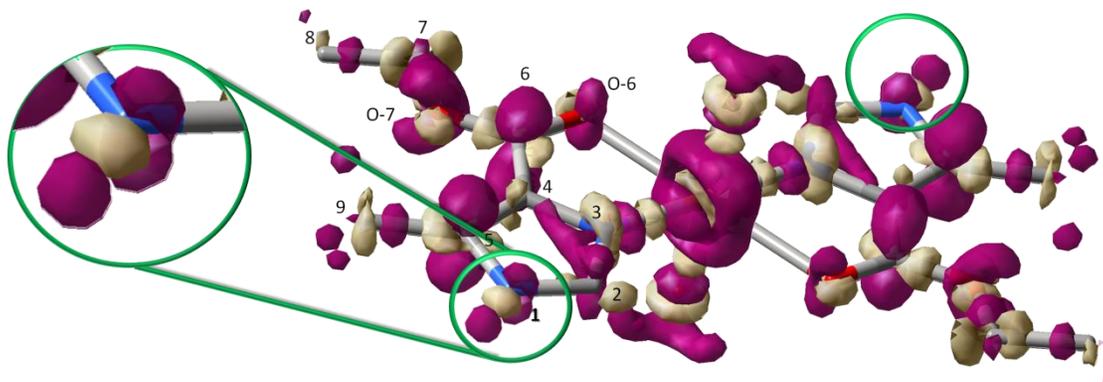


Figura 6.29. Gráfico de isosuperficie de la función de Fukui para ataque nucleofílico  $f^+(\mathbf{r})$  al catión complejo  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  a un corte de 0.004 u.a.

Debido a que el átomo de nitrógeno (N-1) y su respectivo hidrógeno en ambos anillos de imidazol tienen una gran deficiencia de densidad son sitios altamente desprotegidos para estudios de H-RMN se espera que su desplazamiento químico sea hacia valores de campo bajo, en comparación con el desplazamiento del H de (N-1) del ligante (tabla 6.7), se espera que se encuentre por arriba de 12.5 ppm.<sup>7</sup>

Tabla 6.7. Asignación de las señales más importantes de RMN H<sub>1</sub> (d<sub>6</sub>DMSO) en los compuestos  $[\text{M}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  donde M= Zn<sup>2+</sup> o Cd<sup>2+</sup>

Asignación	$[\text{M}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$ (ppm)	Ligante emizco (ppm)
<b>H1</b>	----	12.5
<b>H2</b>	7.97	7.62
<b>H7</b>	4.22	4.218
<b>H9</b>	2.43	2.413
<b>H8</b>	1.23	1.278

## *Efecto del sustituyente meso en porfirinas de Mn*

### *7.1 Reactividad de azoles en la modulación redox.*

La reactividad mostrada para el anillo de imidazol con diferentes sustituyentes a través de las funciones de Fukui pone en evidencia la naturaleza electroattractora de su nitrógeno aza (N-3) y electrodonadora del nitrógeno amino (N-1) y ya que ésta debe relacionarse con su conocida capacidad redox moduladora al coordinarse con metales de transición,<sup>71</sup> se estudió el cambio que inducen los cationes de diferentes heterociclos nitrogenados en la reactividad de una porfirina de manganeso con actividad SOD. La modificación de la actividad catalítica del compuesto de manganeso(II) se siguió a partir de la relación del potencial redox del complejo con los diferentes sustituyentes en posición *meso* y los valores de blandura de los sustituyentes y sus fragmentos ya que en trabajos previos se ha observado que existe relación entre la capacidad de dismutación del radical superóxido ( $O_2^-$ ) y los potenciales de media celda de metaloporfirinas.

En el estudio que se presenta a continuación, se calcularon las blanduras condensadas de cuatro heterociclos catiónicos con sustituyentes metilo en diferentes posiciones para encontrar su relación con la modificación de las

propiedades redox y actividad SOD de una porfirina de manganeso (modelo de SOD-Mn) (figura 7.1).

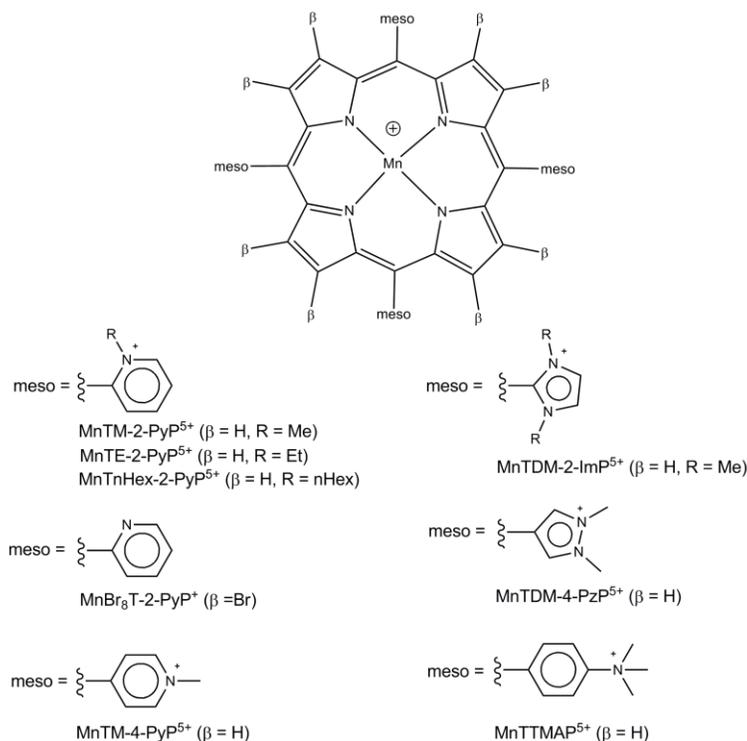
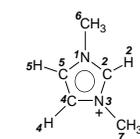
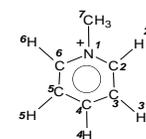
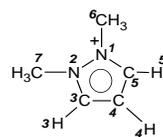


Figura 7.1. Porphirina de manganeso y sustituyentes meso.

Conociendo la relación potencial redox-actividad catalítica de las porfirinas de manganeso con los diferentes sustituyentes en posición *meso* (figura 7.2) se realizaron cálculos de estructura electrónica y energías de los cationes metilados imidazolio, pirazolio y piridinio, a un nivel de teoría B3LYP/6-311+G(2d,2p).<sup>72</sup> Se calcularon las energías y estructuras de las especies oxidadas y reducidas (dicación y neutro) para cada catión metilado. Las energías y el análisis de población de Mülliken fueron empleadas para calcular los descriptores de reactividad: funciones de Fukui condensadas y blanduras condensadas (tabla 7.1)

Tabla 7.1. Valores de blandura condensada de los cationes heterocíclicos empleados como sustituyente en posición *meso* de la  $MnP^{5+}$  en estudio.

Catión heterocíclico	Átomo	$s_k^+$	$s_k^-$	$s_k^\bullet$	
Pirazolio	1-N	0.037	0.001	0.031	
	2-N	0.037	0.001	0.031	
	3-C	0.030	-0.008	0.024	
	4-C	0.003	0.020	0.006	
	5-C	0.030	-0.008	0.024	
	3-H	0.004	0.018	0.006	
	4-H	0.004	0.015	0.005	
	5-H	0.004	0.018	0.006	
	6-C	0.002	0.004	0.003	
	6a-H	0.005	0.020	0.007	
	6b-H	0.005	0.020	0.007	
	6cH	0.003	0.015	0.004	
	7-C	0.002	0.004	0.003	
	7a-H	0.005	0.020	0.007	
	7b-H	0.005	0.020	0.007	
	7cH	0.003	0.015	0.004	
	Piridinio	1-N	0.035	-0.003	0.029
2-C		0.024	0.006	0.021	
3-C		0.011	0.002	0.009	
4-C		0.039	0.017	0.035	
5-C		0.011	0.002	0.009	
6-C		0.024	0.006	0.021	
2-H		0.005	0.027	0.009	
3-H		0.005	0.027	0.009	
4-H		0.007	0.022	0.009	
5-H		0.005	0.027	0.009	
6-H		0.005	0.027	0.009	
7-C		0.006	-0.013	0.003	
7a-H		0.004	0.012	0.006	
7b-H		0.007	0.024	0.010	
7c-H		0.004	0.012	0.006	
Imidazolio		1-N	0.033	0.008	0.029
		2-C	0.073	0.026	0.064
	3-N	0.033	0.008	0.029	
	4-C	0.006	0.016	0.008	
	5-C	0.006	0.016	0.008	
	2-H	0.003	0.014	0.005	
	4-H	0.003	0.016	0.005	
	5-H	0.003	0.016	0.005	
	6-C	0.003	-0.002	0.002	
	6a-H	0.001	0.009	0.003	
	6b-H	0.004	0.012	0.005	
	6c-H	0.004	0.012	0.005	
	7-C	0.002	-0.002	0.002	
	7a-H	0.001	0.009	0.003	
	7b-H	0.004	0.012	0.005	
	7c-H	0.004	0.012	0.005	



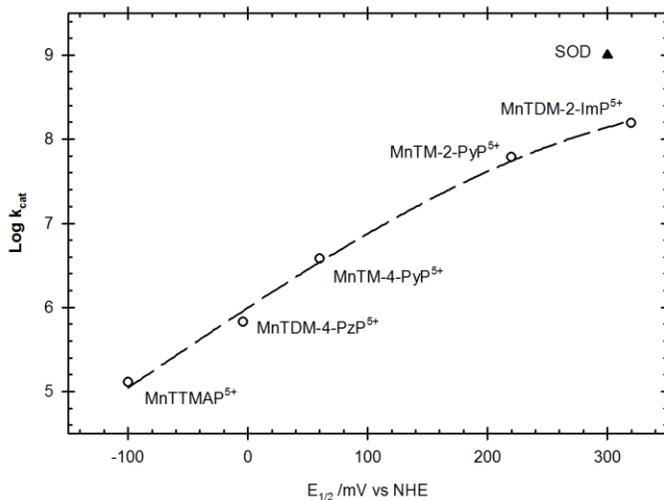
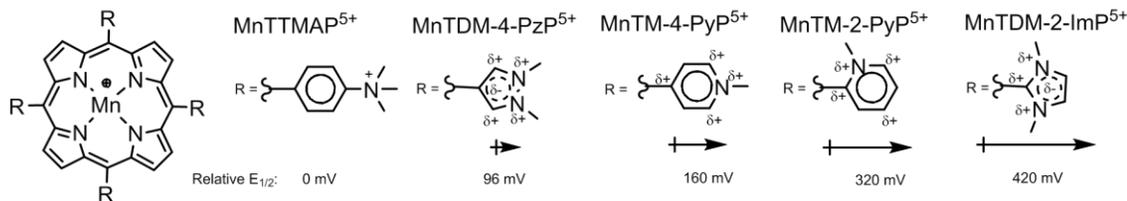


Figura 7.2. Esquema de los sustituyentes en posición *meso* de la porfirina de manganeso en estudio y gráfico de potencial de media celda relativo vs logaritmo de la actividad catalítica tipo SOD.

El análisis estadístico de la blandura condensada del átomo de carbono  $C_{arilo}$  (4-C en MnTDM-4PzP<sup>5+</sup> y en MnTM-4PyP<sup>5+</sup> y 2-C para MnTM-2-PyP<sup>5+</sup> y MnTDM-2ImP<sup>5+</sup>) de las especies aril metiladas y del potencial de reducción del par Mn<sup>III</sup>/Mn<sup>II</sup> no presentó alguna correlación lineal por lo que se amplió el estudio a la blandura de sus fragmentos ( $s_f$ ). Para analizar la influencia del sustituyente meso-arilo en el anillo porfirínico (y posteriormente en el centro de Mn), se calcularon los valores de blandura de los fragmentos arilo ( $s_f$ ) (tabla 7.2) como sigue:

$$s_f = s_{k1} + s_{k2} + \dots + s_{kn} \quad (23)$$

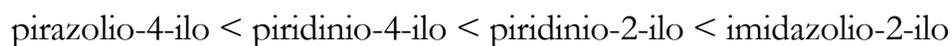
Tabla 7.2. Valores de blandura condensada de los fragmentos de cada catión heterocíclico en análisis.

Catión heterocíclico	Átomo	$s_f^+$	$s_f^-$	$s_f^\bullet$	Fragmento
Pirazolio	3-C	0.030	-0.008	0.024	
	4-C	0.003	0.020	0.006	
	5-C	0.030	-0.008	0.024	
	3-H	0.004	0.018	0.006	
	5-H	0.004	0.018	0.006	
Suma		0.070	0.040	0.066	
Piridinio <i>o</i> -sustituido	1-N	0.035	-0.003	0.029	
	5-C	0.011	0.002	0.009	
	6-C	0.024	0.006	0.021	
	5-H	0.005	0.027	0.009	
	7-C	0.006	-0.013	0.003	
	7a-H	0.004	0.012	0.006	
	7b-H	0.007	0.024	0.010	
7c-H	0.004	0.012	0.006		
Suma		0.096	0.067	0.093	
Piridinio <i>p</i> -sustituido	3-C	0.011	0.002	0.009	
	4-C	0.039	0.017	0.035	
	5-C	0.011	0.002	0.009	
	3-H	0.005	0.027	0.009	
	5-H	0.005	0.027	0.009	
Suma		0.071	0.075	0.071	
Imidazolio	1-N	0.033	0.008	0.029	
	2-C	0.073	0.026	0.064	
	3-N	0.033	0.008	0.029	
	6-C	0.002	-0.002	0.002	
	6a-H	0.001	0.009	0.003	
	6b-H	0.004	0.012	0.005	
	6c-H	0.004	0.012	0.005	
	7-C	0.002	-0.002	0.002	
	7a-H	0.001	0.009	0.003	
	7b-H	0.004	0.012	0.005	
7c-H	0.004	0.012	0.005		
Suma		0.161	0.104	0.152	

Se observa cómo la blandura condensada ( $s_f$ ) se redistribuye en un conjunto de átomos identificados como un fragmento. El estudio de las blanduras se extendió a los átomos vecinos de las especies aril metiladas observando que la influencia electrónica del sustituyente meso-arilo completo puede ser definido evaluando la influencia de un fragmento del sustituyente; como una simplificación, el modelo arilo consistió de cuatro átomos vecinos (C o H)

y/o grupos  $\text{CH}_3$  directamente unidos al  $\text{C}_{\text{arilo}}$  de las especies metiladas. Los valores de blandura de los fragmentos muestran que  $s_f^+$  y  $s_f^\circ$  aumentan conforme incrementa el potencial de reducción del par  $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{II}}$ . Con  $s_f^-$  no se observó relación alguna.

En la figura 7.3 se muestra como la  $s_f^+$  aumenta con el incremento del potencial de reducción del par  $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{II}}$  sugiriendo que la demanda electrónica del centro de Mn(III) es responsable de los cambios en la nucleofilia de los fragmentos metilados meso-arilo. Esta nucleofilia de los fragmentos sigue el orden:



Se observó también que la misma tendencia se sigue para  $s_f^\circ$ .

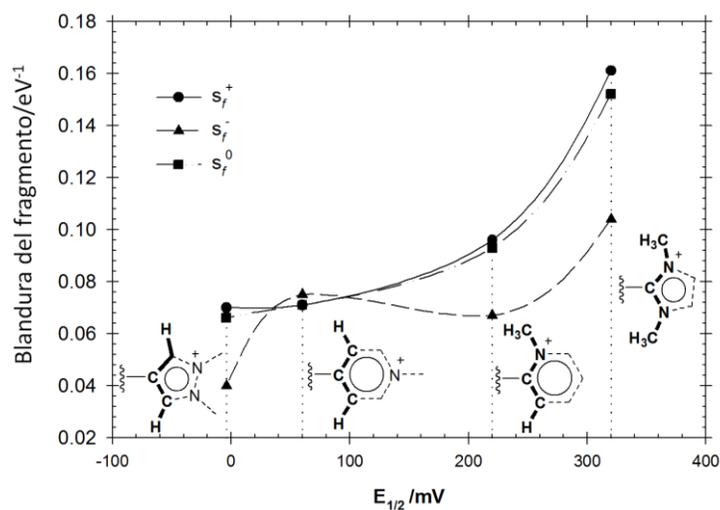


Figura 7.3. Gráfico de la relación  $E_{1/2}$  con la blandura del fragmento.

Los resultados obtenidos para este sistema fueron publicados en la revista Dalton Transactions, 2008 y de acuerdo con el reporte realizado por la editorial, se considera a este artículo uno de los más consultados el mismo año de su publicación<sup>73</sup> y cuyas 11 citas al presente año muestran que la metodología empleada a sistemas mimético funcionales de SOD es de gran utilidad en la comprensión de la reactividad de estos sistemas así como en el diseño de nuevos compuestos con actividad farmacológica.

**About Us**

- [About RSC Publishing](#)
- [RSC Publishing Staff](#)
- [Contact RSC Publishing](#)
- [Jobs in RSC Publishing](#)

**Main Links**

- [Journals](#)
- [Books](#)
- [Databases](#)
- [Search ChemSpider](#)
- [RSC Journals Archive](#)
- [Magazines](#)
- [Highlights in Chemical Biology](#)
- [Highlights in Chemical Science](#)
- [Highlights in Chemical Technology](#)

**Customer Information**

- [Librarians](#)

**Tools**

- [Email this to a friend](#)

**Top accessed papers of 2008**

2008 was a fantastic year for the *Royal Society of Chemistry!*

We saw *ISI* impact factors increase by up to 60 per cent on some journals and experienced a tremendous increase in submitted and published work. Increased staff numbers have enabled us to maintain our excellent levels of customer service for our readers, authors and referees.

**Advertisements****Dalton Transactions****Covalent radii revisited**

Beatriz Cordero, Verónica Gómez, Ana E. Platero-Prats, Marc Revés, Jorge Echeverría, Eduard Cremades, Flavia Barragán and Santiago Alvarez, *Dalton Trans.*, 2008, 2832

DOI: 10.1039/b801115j

**One-N, six-membered heterocyclic carbene complexes and the remote heteroatom concept**

Helgard G. Raubenheimer and Stephanie Cronje, *Dalton Trans.*, 2008, 1265

DOI: 10.1039/b715592a

**Redox modulation of oxidative stress by Mn porphyrin-based therapeutics: The effect of charge distribution**

Júlio S. Rebouças, Ivan Spasojević, Daryono H. Tjahjono, Arlette Richaud, Francisco Méndez, Ludmil Benov and Ines Batinić-Haberle, *Dalton Trans.*, 2008, 1233

DOI: 10.1039/b716517j

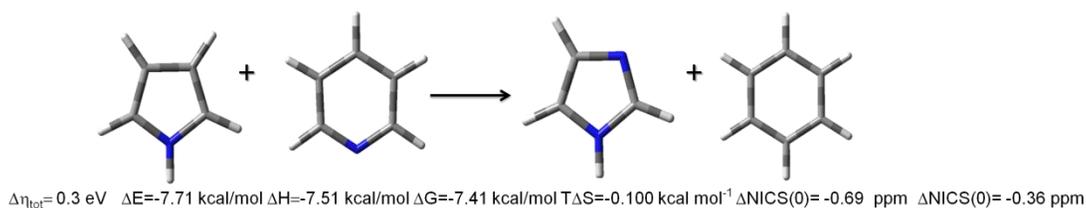
**Energy & Environmental Science****Biofuels: a technological perspective**

Rafael Luque, Lorenzo Herrero-Davila, Juan M. Campelo, James H. Clark, Jose M. Hidalgo, Diego Luna, Jose M. Marinas and Antonio A. Romero, *Energy Environ. Sci.*, 2008, 1, 542

DOI: 10.1039/b807094f

## Conclusiones

Las reacciones isodésmicas analizadas resumidas en la reacción:



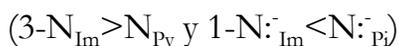
indican la posibilidad termoquímica de que los átomos de nitrógeno del imidazol (N-3) y (N-1) tengan las mismas características electrónicas (y en consecuencia de reactividad) de los átomos de nitrógeno análogos presentes en piridina y pirrol.

Las diferencias de los parámetros de aromaticidad conocidos como NICS ( $\Delta\text{NICS}(0)=-0.69$ ), permiten concluir que la reacción isodésmica propuesta conduce a sistemas de mayor aromaticidad que la presente en reactivos.

El estudio de reactividad del imidazol a partir de las funciones de Fukui, los valores de blandura condensada y  $\delta\Delta G^\circ$  de reacciones de complejación con metales alcalinos muestran que el átomo de nitrógeno 3-N del imidazol es más duro que su homólogo en la piridina.

El análisis de los valores de  $\delta\Delta G^\circ$  de reacciones de complejación con metales alcalinos a través de la coordinación de los átomos de nitrógeno desprotonados del imidazol 1-(N-H) y su analogo en pirrol, muestran que el 1-(N:<sup>-</sup>) en el imidazol es más blando que el nitrógeno del pirrolato.

Los átomos de nitrógeno estudiados siguen la tendencia de dureza siguiente:



Se demostró que los átomos de nitrógeno del imidazol no tienen la misma reactividad que sus análogos en las moléculas de pirrol y piridina.

Los modelos de la coordinación del imidazol con iones alcalinos permiten un análisis más sencillo, desde el punto de vista teórico respecto al uso de los metales de transición.

Se sintetizaron y caracterizaron los compuestos de coordinación:  $[Zn(5miz)_4](NO_3)_2$  de geometría tetraédrica distorsionada,  $[Cu(5miz)_4](NO_3)_2$  y  $[Cu(5miz)_4Cl_2]$  con geometría octaédrica distorsionada y donde se observa el efecto tautomérico del protón del átomo de nitrógeno (N-1) del imidazol en la obtención del tautómero 5miz a partir del ligante 4miz.

Los puentes de hidrógeno intermoleculares del ligante 5miz contribuyen a estabilizar las estructuras cristalinas de los compuestos obtenidos y no se observan interacciones supramoleculares de relevancia.

Las geometrías preferidas del ión cobre(II) con el ligante 5miz son octaédrica distorsionada y para el ión zinc(II) la geometría preferida es tetraédrica.

En el compuesto  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$  el ión cloruro forma dos puentes de hidrógeno intermoleculares y tres intramoleculares de fuerza fuerte a media y que estabilizan el arreglo cristalino del compuesto.

El rendimiento en la obtención de compuestos de cobre en las reacciones de competencia catiónica demuestran que el átomo 3-N del imidazol tiene preferencia por especies duras siendo cobre el catión más duro presente en el medio de reacción.

Los gráficos de isosuperficies de las funciones de Fukui de los compuestos de coordinación de cobre y zinc obtenidos permitieron observar la redistribución de densidad electrónica que favorece interacciones de puente de hidrógeno que estabilizan la red cristalina.

A través del cálculo de parámetros de reactividad derivados del principio HSAB y DFT empleando las coordenadas cristalográficas de los ligantes 2miz, 4miz y 2m5niz, se observó que el efecto electrodonador o electroattractor del sustituyente metilo modifica la redistribución de densidad electrónica en el anillo de imidazol diferenciando los átomos de carbono C-2, C-4 y C-5 respecto a su reactividad en el imidazol no sustituido.

Los gráficos de isosuperficies de las funciones de Fukui de compuestos de coordinación de cobre y zinc obtenidos con los ligantes 4miz, 2-me-5-niz y

emizco mostraron diferencias en la redistribución de la densidad electrónica en los anillos de imidazol del ligante, ocasionadas por la diferente posición, el número y la naturaleza del sustituyente.

En los compuestos de coordinación  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Br}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2\text{Cl}_2]$  las funciones de Fukui electrofílica, nucleofílica y por radical indican que el ataque al complejo se realizará en lo que posiblemente sea la orientación del orbital  $d_{xz}$  del ión cobre(II).

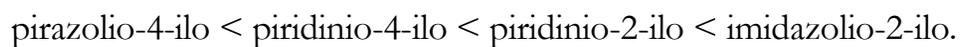
Con base en los resultados de las funciones de Fukui locales  $f(r)$  de los compuestos de coordinación  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4](\text{NO}_3)_2$ ,  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4](\text{NO}_3)_2$ ,  $[\text{Cu}(\text{5miz})_4\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Cu}(\text{2miz})_3\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{Cu}(\text{2miz})_4\text{Cl}]^+$ ,  $[\text{Cu}(\text{2miz-5-niz})_2\text{Cl}_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{2miz5niz})_2\text{Br}_2]$  se mostró que la geometría del sitio metálico y orientación de los ligantes se relacionan con la redistribución de la densidad electrónica en los orbitales del metal y reflejan la direccionalidad del ataque a realizar por electrófilos, nucleófilos o radicales sobre el compuesto de coordinación.

La función de Fukui para ataque nucleofílico del complejo catiónico  $[\text{Cu}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$  muestra que los átomos de nitrógeno (N-1) de los anillos de imidazol del ligante emizco y éste complejo propuesto como isómero estructural del compuesto  $[\text{Zn}(\text{emizco})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$  permite explicar que no se observe el protón del (N-1) en el estudio de H-RMN.

La comparación de los valores de blandura nucleofílicas condensadas ( $s_k^+$ ) y a nivel de fragmento ( $s_\beta^+$ ) de los sustituyentes metilados *meso*-arilo con relación al potencial de reducción del par  $\text{Mn}^{\text{III}}/\text{Mn}^{\text{II}}$ , mostraron que el incremento

del potencial de reducción del ión metálico se relaciona con el valor de la  $s_p^+$  sugiriendo que la demanda electrónica del centro de Mn(III) es responsable de los cambios en la nucleofilia de los fragmentos metilados meso-arilo.

La nucleofilia observada de los fragmentos de los sustituyentes metilados meso-arilo sigue el orden:



## Capítulo 9

# Perspectivas

Se pretende realizar los cálculos de parámetros de reactividad empleando el esquema de cargas de Hirshfield y con ello dar mayor soporte a los resultados presentados y entender mejor los cambios de reactividad a nivel atómico de los diferentes anillos de imidazol en los compuestos en estudio.

Extender el uso de la metodología presentada para los compuestos de coordinación reportados y cuya actividad tipo SOD no ha sido la esperada. Lo anterior, con la intención de proveer información que justifique la baja actividad y a partir de los resultados sugerir mejoras al diseño de los modelos miméticos para aumentar su actividad.

Realizar pruebas catalíticas para la actividad tipo SDO de los compuestos sintetizados  $[\text{Cu}(\text{4Miz})_4(\text{NO}_3)_2]$  y  $[\text{Cu}(\text{4Miz})_4\text{Cl}_2]$

Aplicar esta metodología a otros sistemas enzimáticos donde no se observan iones metálicos de transición como es el caso de los receptores H1, H2 y H3 de histamina y con ello observar los cambios en la reactividad del imidazol debido a las interacciones ácido-base de Brønsted necesarias para la función de los receptores de histamina.

## Bibliografía

---

<sup>1</sup> a) L. J. Smith, M. Shamsuddin, P. H. Sporn, M. A. Denenberg, J. Anderson; *Free Rad. Biol. Med.*, 22, **(1997)**, 1301-1307. b) A. Tiwari, Z. Xu, L. J. Hayward; *J. Biol. Chem.*, 280, 33, **(2005)**, 29771–29779.

<sup>2</sup> a) D. A. Butterfield, T. R. Shelley, F. Newman, R. Sultana; *Free Rad. Biol. Med.*, 43, **(2007)**, 658–677.

<sup>3</sup> S.V. Antonyuk, R. W. Strange, Stefan L. Marklund, S. S. Hasnain; *J. Mol. Biol.*, 388,(2009),310-326.

<sup>4</sup> L. A. Paquete, “*Fundamentos de química heterocíclica*”; Limusa; Primera edición, **(1987)**. A. F. Pozharskii; A. D. Garnovskii; A. M. Simonov; *Russ. Chem. Rev.*, 35, **(1966)**, 122-144.

<sup>5</sup> A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, “*Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry and Biochemistry and the Role of Heterocycles in Science*”, **(1997)**, John Wiley and Sons ‘Technology, Medicine and Agriculture’

<sup>6</sup> a) P. E. M. Siegbahn, M. R. A. Blomberg, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 50, **(1999)**, 221–249, b) M. Orío, D. A. Pantazis, F. Neese, *Photosynth. Res.* 102, **(2009)**, 443-453, c) M. G. B. Drew, D. Das, S. De, J.P. Naskar, D. Datta, *J. Chem Crystallogr.*, 38, **(2008)**, 507–512.

<sup>7</sup> Z. Chen, Ch. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. V. R. Schleyer *Chem. Rev.* 105, **(2005)**, 3842–3888.

<sup>8</sup> a) A. K. Chandra, M.T. Nguyen; *Int. J. Mol. Sci.*, 3, **(2002)**, 310-323. b) J. L. Moncada, G. Salgado-Morán; *Quim. Nova.*, 31, **(2008)**, 1255-1258.

<sup>9</sup> F. Méndez, M. Galván, A. Garritz, A. Vela, J. Gázquez; *J. Mol. Struct. (TheoChem)*, 211, **(1992)**, 81-86.

<sup>10</sup> P. López, F. Méndez; *Org. Lett.* 6, **(2004)**, 1781-1783.

- 
- <sup>11</sup> M. V. Popa; *Rev. Mex. Fis.*, 53, **(2007)**, 241–253.
- <sup>12</sup> T. Mineva, N. Russo; *J. Mol. Struct. (TheoChem)*, [943](#), **(2010)**, 71-76.
- <sup>13</sup> M. P Aliste; *J. Mol. Struct. (TheoChem)*, 507, **(2000)**, 1-10.
- <sup>14</sup> R.G. Pearson; *J. Am. Chem. Soc.*, 85, **(1963)**, 3533-3543.
- <sup>15</sup> R. G. Parr, R. G. Pearson; *J. Am. Chem. Soc.*, 105, **(1983)**, 7512-7516.
- <sup>16</sup> R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palke; *J. Chem. Phys.*, 68, **(1978)**, 3801-3807.
- <sup>17</sup> R.G. Parr, W. Yang; *J. Am. Chem Soc.* 106, **(1984)**, 4049-4050.
- <sup>18</sup> F. Méndez, J. L. Gázquez; *J. Phys. Chem.*, 98, **(1994)**, 4591-4593. F. Méndez, J. L. Gázquez; *Proc. Indian Acad. Sci (Chem. Sci)*, 106, **(1994)**, 1833-193. J. L. Gázquez, F. Méndez, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, **(1994)**, 9298-9301.
- <sup>19</sup> W. Yang and W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, **(1986)**, 5708-5711.
- <sup>20</sup> J. F. Fernández-Bertrán, M. P. Hernández, E. Reguera, H. Yee-Madeira, J. Rodríguez, A. Paneque, J. C. Llopiz; *J. Phys. Chem. Sol.*, 67, **(2006)**, 1612-1617.
- <sup>21</sup> G. K. B. Clentsmith, V. C. Gibson, P. B. Hitchcock, B. S. Kimberley, C. W. Rees; *Chem. Commun.* , **(2002)**, 1498–1499.
- <sup>22</sup> T: L. Gilchrist, *“Química Heterocíclica”*, 2ª Edición, **(1995)** Addison-Wesley Iberoamericana, S.A., Wilmington, Delaware, E.U.A.
- <sup>23</sup> J. Ruiz, B. F. Perandones; *J. Am. Chem. Soc.*, 129, (2007), 9298-9299.
- <sup>24</sup> Gaussian 03W, Version 6.0 Rev. B.04, 1995-03 Gaussian, Inc.

- 
- <sup>25</sup> a) C. M. Maupin, G. A. Voth; *Biochem*, 46, (2007), 2938-294; b) F. Lambert, C. Policar, S. Durot, M. Cesario, L. Yuwei, H. Korri-Youssoufi, B. Keita, L. Nadjo; *Inorg. Chem.*, 43, (2004), 4178-4188.
- <sup>26</sup> J. M. McCord, I. Fridovich, *J. Biol. Chem.*, 243, (1968), 5753-5760.
- <sup>27</sup> I. Fridovich, *Science*, 201, (1978), 875-880.
- <sup>28</sup> a) G. Bartoz, *Handbook of environmental chemistry*, Vol. 2, Part O, (2005), 109-149. b) S. V. Antonyuk, R. W. Strange, S. L. Marklund, S. S. Hanain; *Mol. Biol.* 388, (2009), 310-326. c) L. J. Smith, M. Shamsuddin, P. H. Sporn, M. Denenberg, J. Anderson; *Free Rad. Biol. Med.*, 22, (1997), 1301-1307.
- <sup>29</sup> A. Karachitos, H. Galganska, M. Wojtkowska, M. Budzinska, O. Stobienia, G. Bartosz, H. Kmita; *Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett.*, 583, (2009), 449-455.
- <sup>30</sup> <http://ifs.massey.ac.nz/people/staff.php?personID=125>
- <sup>31</sup> [http://spanish.synergyworldwide.com/SynergyCorp/Page/5694/Super%C3%B3xido Dismutasa.aspx](http://spanish.synergyworldwide.com/SynergyCorp/Page/5694/Super%C3%B3xido%20Dismutasa.aspx)
- <sup>32</sup> a) S. V. Antonyuk, R. W. Strange, S. L. Marklund, S. S. Hasnain; *J. Mol. Biol.*, 388, (2009), 310-326. b) G. Bartoz; *Handbook of environmental chemistry*, Vol 2, Part O, (2005), 109-149.
- <sup>33</sup> L. Miao, D.K. St. Clair; *Free Rad. Biol. Med.*, 47, (2009), 344–356.
- <sup>34</sup> A. Tiwari, Z. Xu, L. J. Hayward; *J. Biol. Chem.*, 280, (2005), 29771–29779.
- <sup>35</sup> T. Nishikawa, D. Kukidome, K. Sonoda, K. Fujisawa, T. Matsuhisa, H. Motoshima, T. Matsumura, E. Araki; *Diab. Res. Clin. Pract.*, 77S, (2007), 41–44.
- <sup>36</sup> D.A. Butterfield, T.R. Shelley, F. Newman, R. Sultana; *Free Rad. Biol. Med.*, 43, (2007), 658–677.

- 
- <sup>37</sup> L. Banci, I. Bertini, P. Turano, M. Tien, T. K. Kirko; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88 , (1991), 6956-6960.
- <sup>38</sup> C. G. Palivan, V. Balasubramanian, B. A. Goodman; *Eur. J. Inorg. Chem.* (2009), 4634–4639.
- <sup>39</sup> S.Y. Niu, J. Jin, Z. Z. Yang, G. D. Yang, L. Ye; *J. Mol. Struct.*, 643, (2002), 123–128.
- <sup>40</sup> R. Watanabe, N. Koyama, T. Nogami, T. Ishida, T. Kogane; *Chem. Lett.*, 38, (2009), 30-31.
- <sup>41</sup> a) S. Kumar, R.N. Patel, P.V. Khadikar, K.B. Pandeya; *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*, 113, (2001), 21-27. b) H. Ohtsu, S. Itoh, S. Nagamoto, T. Kitagawa, S. Ogo, Y. Watanabe, S. Fukuzumi, *Inorg. Chem.*, 40, (2001), 3200-33207.
- <sup>42</sup> V. Balasubramanian, M. Ezhevskaya, H. Moons, M. Neuburger, C. Cristescu, S. Van Doorslaer, C. Palivan; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 11, (2009), 6778-6787.
- <sup>43</sup> B. A. Goodman , C. G. Palivan , H. Palivan , and S. Tomas; *Appl. Magn. Reson.*, 25, (2003), 13-28.
- <sup>44</sup> R.N. Patel; *Indian J. Chem. Sec. A*, 48A, (2009), 1370-1377.
- <sup>45</sup> R.J.F. Branco, P.A. Fernández, M. J. Ramos; *Theo. Chem. Acc.* 115, (2006), 27–31.
- <sup>46</sup> V. Pelmeshnikov, P.E. Siegbahn; *Inorg. Chem.*, 44, (2005), 3311-3320.
- <sup>47</sup> M. G. B. Drew, D. Das, S. De, J. P. Naskar, D. Satta; *J. Chem. Crystallogr.*, 38, (2008), 507-512.
- <sup>48</sup> J.W. Steed, J.L. Atwood; *Supramolecular Chemistry, 2nd edition*, (2009) John Wiley & Sons, Ltd .T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, (2002), 48-76.

- 
- <sup>49</sup> P. López, F., Méndez; *Org. Lett.*, 6, **(2004)**,1781-1783.
- <sup>50</sup> S. S. Batsanov, *Inorg. Mat.*, 37, **(2001)**, 871–885.
- <sup>51</sup> a) G. Bartosz, The Handbook of Environmental Chemistry Vol. 2, Part O, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg **(2005)**,109–149. b)H. Kubinyi, G. Folkers, Y. C. M. Dordrecht : Kluwer-Escm, 3D QSAR in drug design: Vol. 2 : Ligand-protein interactions and molecular similarity. part II, **(1998)**, pp 169-179. c) Y.Y. Wang, L. J. Zhou, Q. Z. Shi, Y. C. Gao, X. Hou; *Trans. Met. Chem.*, 27, **(2002)**, 145-148.
- <sup>52</sup> V.V. Strelko, V.S. Kuts, P.A. Thrower; *Carbon* , 38 ,(2000), 1499–1524.
- <sup>53</sup> P. Carloni, F. Alber; *3D QSAR in drug design*, Vol 2, part II, (1998), 169-179.
- <sup>54</sup> a) N. Koyama, R. Watanabe, T. Ishida, T. Nogami, T. Kogane, *Polyhedron*, 28 (2009), 2001-2009. b) W.A. Alves, G. Cerchiaro, A. Paduan-Filho, D.M.Tomazela, M. Nogueira Eberlin, A. M. Da Costa Ferreira, *Inorg. Chim. Acta.*, 358 (2005) 3581–3591.
- <sup>55</sup> I. Szilágyi, I. Labádi, K. Hernadi, I. Pálinkó, N.V. Nagy, L. Korecz, A. Rockenbauer, Z. Kele, T. Kiss; *J. Inorg.Biochem.*,99, **(2005)**, 1619–1629.
- <sup>56</sup> R. J. F. Branco, P. A. Fernández, M. J. Ramos; *Theo. Chem. Acc.*, 115, **(2006)**, 27–31.
- <sup>57</sup> S.V. Antonyuk, R. W. Strange, Stefan L. Marklund, S. S. Hasnain; *J. Mol. Biol.*, 388,(2009),310-326.
- <sup>58</sup> J. Ruiz, B. F. Perandones; *J. Am. Chem. Soc.*, 129, **(2007)**, 9298-9299.
- <sup>59</sup> B. Colasson, N., Le Poul, Y., Le Mest, O. Reinaud; *J. Am. Chem. Soc.*, 132, **(2010)**, 4393–4398.
- <sup>60</sup> C. G. Palivan; V. Balasubramanian; B. A. Goodma; *Eur. J. Inorg . Chem.*, **(2009)**, 4634-4639.

- 
- <sup>61</sup> V. Pel'menschikov, P.E. Siegbahn; *Inorg. Chem.*; 44, **(2005)**, 3311-3320.
- <sup>62</sup> E. O. Rodríguez Hernández, “Síntesis y caracterización de nuevos compuestos de coordinación de  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  con el ácido 4,5-imidazoldicarboxílico y el etil- 4metil- 5-imidazolcarboxilato”, Facultad de Química UNAM, **(2006)**.;
- <sup>63</sup> J. Montes-Ayala, C. Escartín-Guzmán, S. E. Castillo-Blum , E. O. Rodríguez-Hernández, S. Bernès, Ma. J. Rosales-Hoz, N. Barba-Behrens; *J. Inorg. Biochem.*, 99, **(2005)**, 1676–1684.
- <sup>64</sup> M.Venier Ruiz, Síntesis y caracterización de compuestos de coordinación con cobre (II) y cobalto (II) con el ligante 2-metil imidazol”, Facultad de Química, UNAM, **(2000)**.
- <sup>65</sup> A. L. García Ortiz, “Síntesis y caracterización de nuevos compuestos de coordinación de  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$  con el 2-metil-5-nitroimidazol”, Facultad de Química, UNAM, **(2007)**.
- <sup>66</sup> [B. Hachula](#), [M. Nowak](#), [J. Kusz](#); *J. Chem. Cryst.*; **(2010)**, 40, 201-206.
- <sup>67</sup> P. López; F. Méndez; *Org. Lett.*, **(2004)**, 6, 11, 1781-1783.
- <sup>68</sup> N. Barba-Behrens, A. M. Mutio-Rico, P. Joseph-Nathan, R. Contreras, *Polyhedron*,10,12, **(1991)**, 1333-1341.
- <sup>69</sup> V. A. Barrera Guzmán “Síntesis y caracterización estructural y espectroscópica de nuevos compuestos de coordinación con el ligante etil-5metil-4-imidazolcarboxilato”. Tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM **(2010)**.
- <sup>70</sup> R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*; 105,**(1983)**, 7512-7516.
- <sup>71</sup> F. Lambert, C. Policar, S. Durot, M. Cesario, L. Yuwei, H. Korri-Youssoufi, B. Keita, L. Nadjo; *Inorg. Chem.*, 43, **(2004)**, 4178-4188.

---

<sup>72</sup> J. S. Reboucas, I. Spasojevic, D. H. Tjahjono, A. Richaud, F. Méndez, L. Benove, I. Batinic-Haberle; *Dalton Trans.*, **(2008)**, 1233–1242.

<sup>73</sup> <http://www.rsc.org/Publishing/fusion/2009/Issue1/topaccessed.asp>

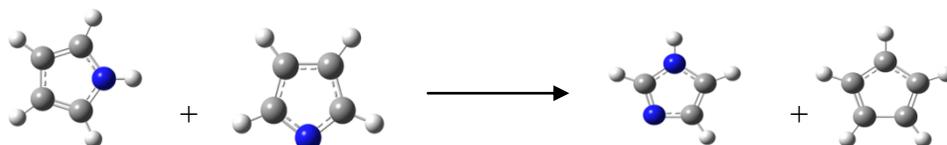
## Reacciones isodésmicas propuestas.

Reacción 1.



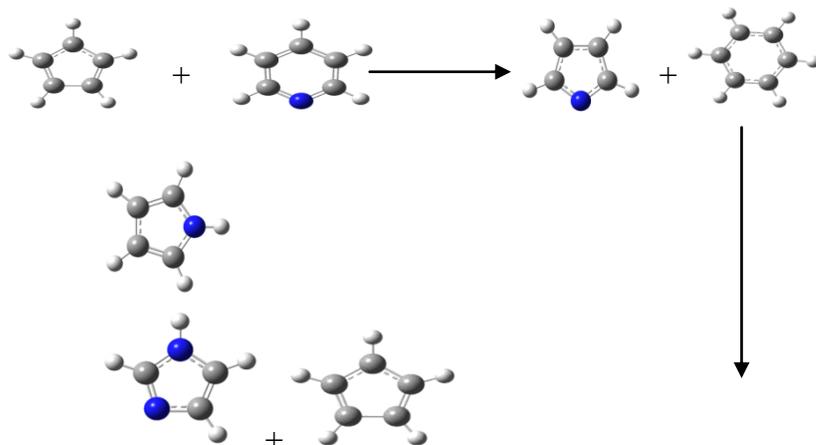
	kcal/mol
$\Delta E$	-7.70833284
$\Delta E_o$	-7.4548188
$\Delta E_{\text{thermal}}$	-7.51317723
$\Delta H$	-7.51317723
$\Delta G$	-7.41465816
$\Delta S$	-0.0989858

Reacción 2.



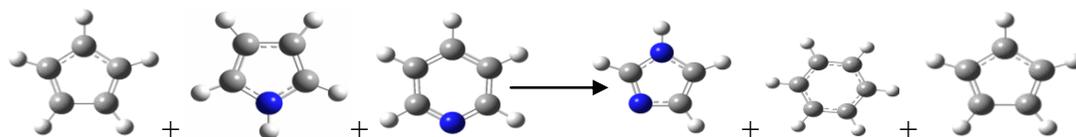
	kcal/mol
$\Delta E$	-7.70833284
$\Delta E_o$	-7.4548188
$\Delta E_{\text{thermal}}$	-7.51317723
$\Delta H$	-7.51317723
$\Delta G$	-7.41465816
$\Delta S$	-0.0989858

Reacción 3.



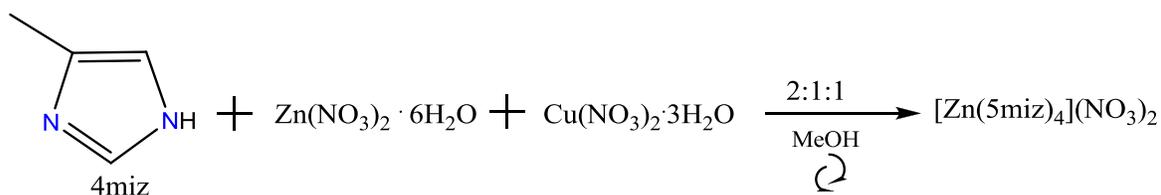
	kcal/mol
$\Delta E$	-373.0953
$\Delta E_o$	-363.9771
$\Delta E_{thermal}$	-363.9878
$\Delta H$	-363.9884
$\Delta G$	-364.0487
$\Delta S$	0.0599281

Reacción 4.



	kcal/mol
$\Delta E$	-7.70833284
$\Delta E_o$	-7.4548188
$\Delta E_{thermal}$	-7.51317723
$\Delta H$	-7.51317723
$\Delta G$	-7.41465816
$\Delta S$	-0.0989858

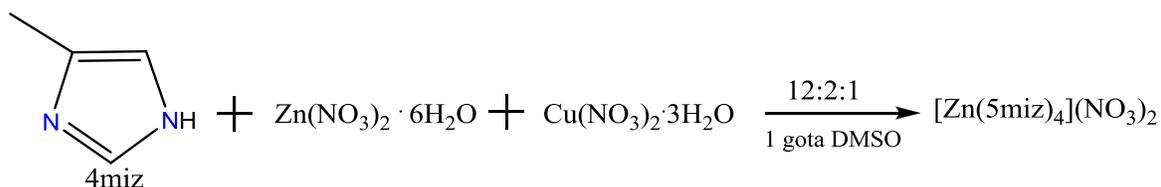
### Síntesis y caracterización de $[Zn(5miz)_4](NO_3)_2$



Se disolvieron 12 mmol de 4-miz en 10 ml de metanol calentando ligeramente hasta completa solubilidad, se adicionaron 2 mmol de  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  y se mantuvo en agitación mientras se adicionaban gota a gota 0.5 ml de KOH 0.1M. Posteriormente se adicionó gota a gota una solución metanólica de  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$  (2 mmol, 10ml). Continúe la adición de KOH monitoreando el pH de la mezcla de reacción obteniendo un pH final de 12 con 3.3ml de la base. Se dejó en agitación por 2h, y se filtró dejando las aguas madres para cristalizar. Después de 6 meses se observaron cristales en forma de medias esferas incoloras de los cuales se realizó el estudio de difracción de rayos-X de monocristal.

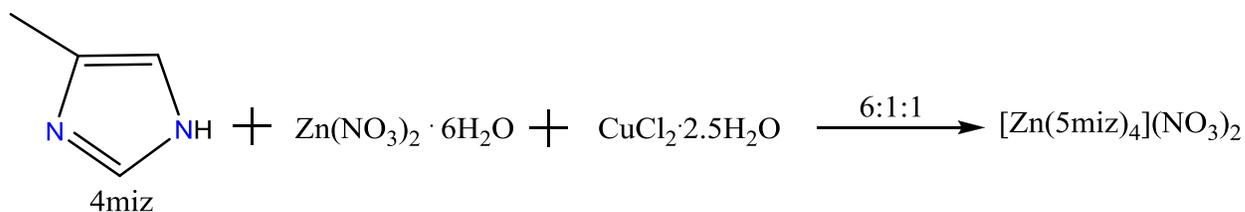
Mezclas sólidas:

4miz 4miz



Se pesaron en el mismo vaso de precipitados 0.2219g de 4-miz (2.7 mmol), 0.2251 g de  $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$  (0.76 mmol) y 0.0163g de  $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$  (0.07 mmol) y se mezclaron con ayuda de una varilla de vidrio. Se obtuvo una solución azul oscura al igual que en las reacciones anteriores del ligante con sal de cobre pero en este caso, después de 15 minutos se formó una cera azul cielo que se disolvió en 3 gotas de DMSO y se dejó evaporar. Cinco días después se obtuvieron diminutos monocristales incoloros que fueron caracterizados con base en los resultados obtenidos de difracción de rayos-X.

Se repitió la síntesis anterior en relación (6:1:1) sin adicionar la gota de DMSO, de acuerdo con el siguiente esquema:



De esta reacción se obtuvieron cristales incoloros del compuesto de zinc.

### CARACTERIZACIÓN

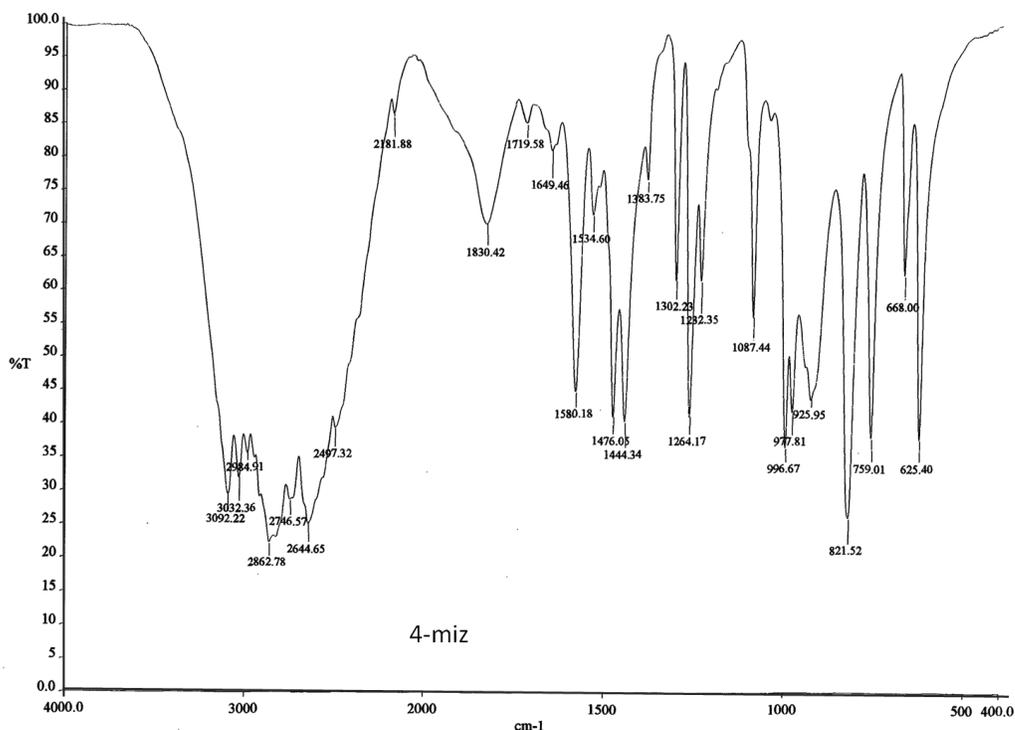
El compuesto  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4](\text{NO}_3)_2$  se caracterizó por análisis elemental y difracción de rayos-X de monocristal (anexo 5).

Tabla A.1. Resultados del análisis elemental para el compuesto con fórmula  $[\text{Zn}(\text{5miz})_4](\text{NO}_3)_2$

	%C	% N	%H
Calculado para la fórmula $\text{Zn}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4(\text{NO}_3)_2$	37.20	27.13	4.68
Experimental	37.28	27.19	4.66

La diferencia en porcentaje se debe a moléculas de etanol que se empleó para limpiar los cristales del subproducto de cobre obtenido.

El espectro de infrarrojo del ligante 4miz se presenta en la figura:

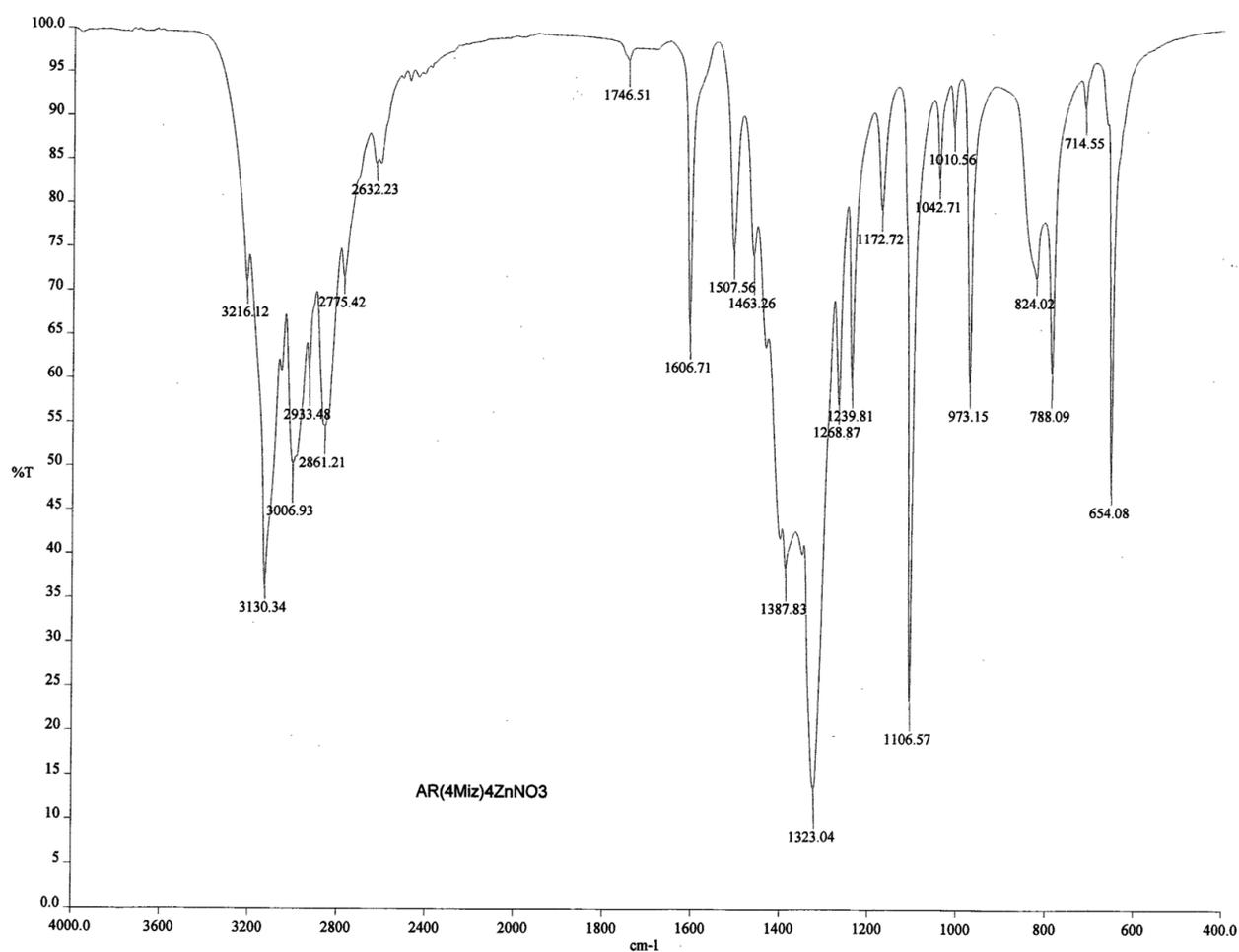


La asignación de las vibraciones características del ligante se muestra a continuación:

Tabla A.1.1. Asignación de las vibraciones características del ligante 4miz

Vibración	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
$\nu$ (N-H)	3092
$\nu_{as}$ (C-H), $\nu_s$ (C-H), $\delta_{as}$ (C-H), $\delta_s$ (C-H)	2984, 2862, 1476, 1383
$\nu_s$ (C=N) + $\delta$ (N-H)	1580

El espectro infrarrojo de los cristales del compuesto  $Zn(C_4H_6N_2)_4(NO_3)_2$  se presenta en la siguiente figura.

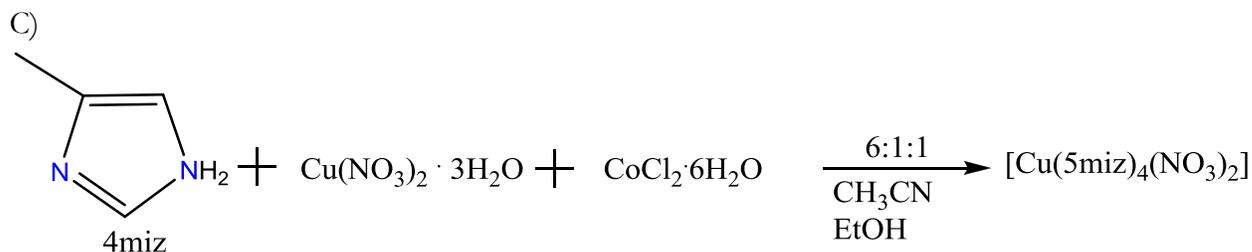


La asignación de vibraciones características para el ligante 4miz en comparación de las observadas en el espectro del compuesto se muestran en la siguiente tabla (tabla A2.2):

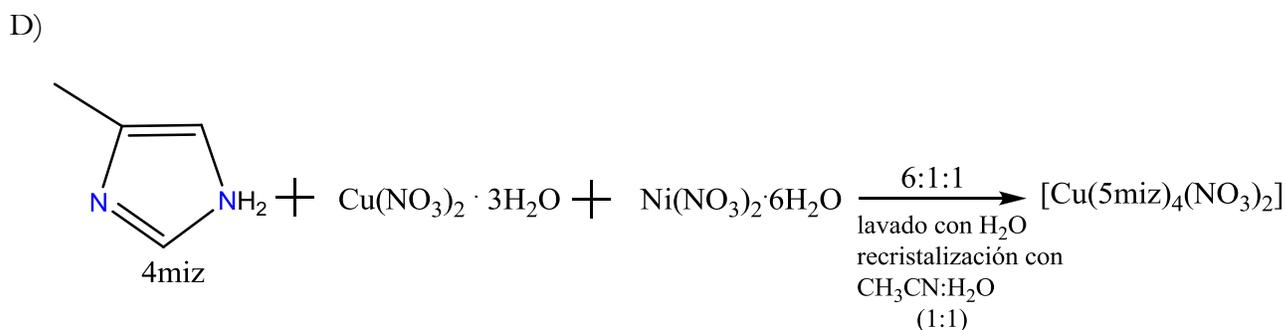
Tabla A2.2. Asignación de vibraciones observadas en los espectros infrarrojo del ligante 4-miz y el compuesto  $\text{Zn}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4(\text{NO}_3)_2$

Vibración	4miz Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\text{Zn}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4(\text{NO}_3)_2$ Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )
$\nu$ (N-H)	3092	3130
$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ , $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$ , $\delta_{\text{as}}(\text{C-H})$ , $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$	2984, 2862, 1476, 1383	2933, 2861, 1463, 1387
$\nu_{\text{s}}(\text{C=N}) + \delta(\text{N-H})$	1580	1507
$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$	---	1463
$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2) + \delta$ (N-H)	---	1323



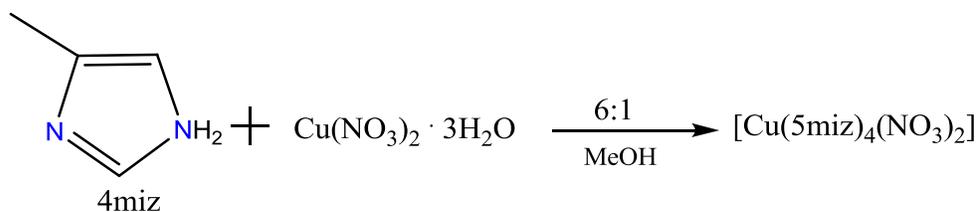


A una solución de 0.4972 g (0.006 mol) de ligante 4-miz en 3 ml de CH<sub>3</sub>CN se adicionaron 0.2405 g (0.001) de la sal de nitrato de Cu<sup>II</sup> y 0.2379 g (0.001 mol) de cloruro de Co<sup>II</sup>, la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos y se filtró. De las aguas madres por evaporación lenta se obtuvieron cristales azul-morados del compuesto [Cu(5miz)<sub>4</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].



A una disolución de 3ml de CH<sub>3</sub>CN con 0.5002 g (0.006) de 4miz se adicionaron 0.2387 g (0.001 mol) de la sal de Cu<sup>II</sup> y una solución de 0.2954 g (0.001 mol) de la sal de Ni<sup>II</sup> disuelta en 3ml de CH<sub>3</sub>CN. Se agitó durante 30 minutos, se filtró y lavo con agua. Se dejaron evaporar las aguas madres y el precipitado se redisolvió en una mezcla CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (1:1). Al evaporarse la solución se obtuvieron cristales azul-morado del compuesto [Cu(5-miz)<sub>4</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

Este compuesto también se obtuvo a partir de la mezcla de una solución metanólica como se indica a continuación.



Una solución de 4-metil imidazol (4miz) con Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> en relación molar (6:1), se agitó durante 2h, se filtró la mezcla de reacción y las aguas madres se dejaron en evaporación lenta, después de 1 mes se obtuvieron cristales azul-morados.

## CARACTERIZACIÓN

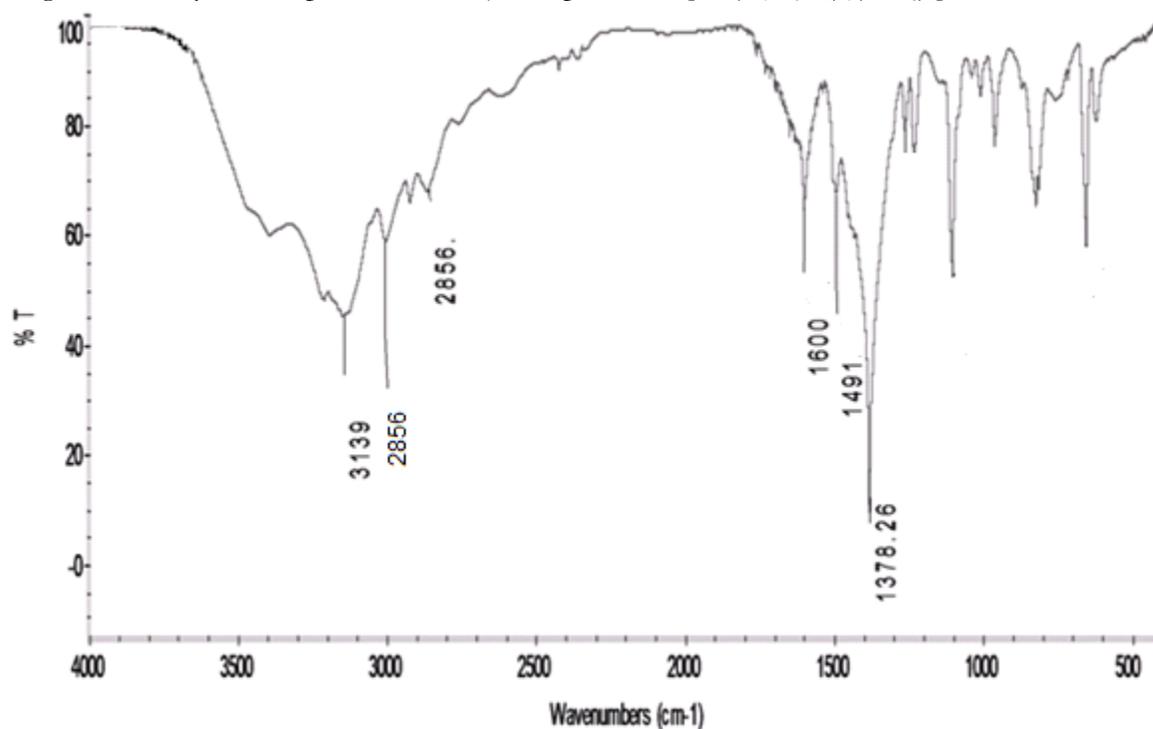
### ANÁLISIS ELEMENTAL

Tabla A.2. Resultados del análisis elemental del compuesto de coordinación de Cu<sup>II</sup> obtenido.

	%C	% N	%H
Calculado para la fórmula $\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4(\text{NO}_3)_2$	37.27	27.18	4.69
Experimental	37.28	27.19	4.66

### ESPECTROSCOPIA INFRARROJO

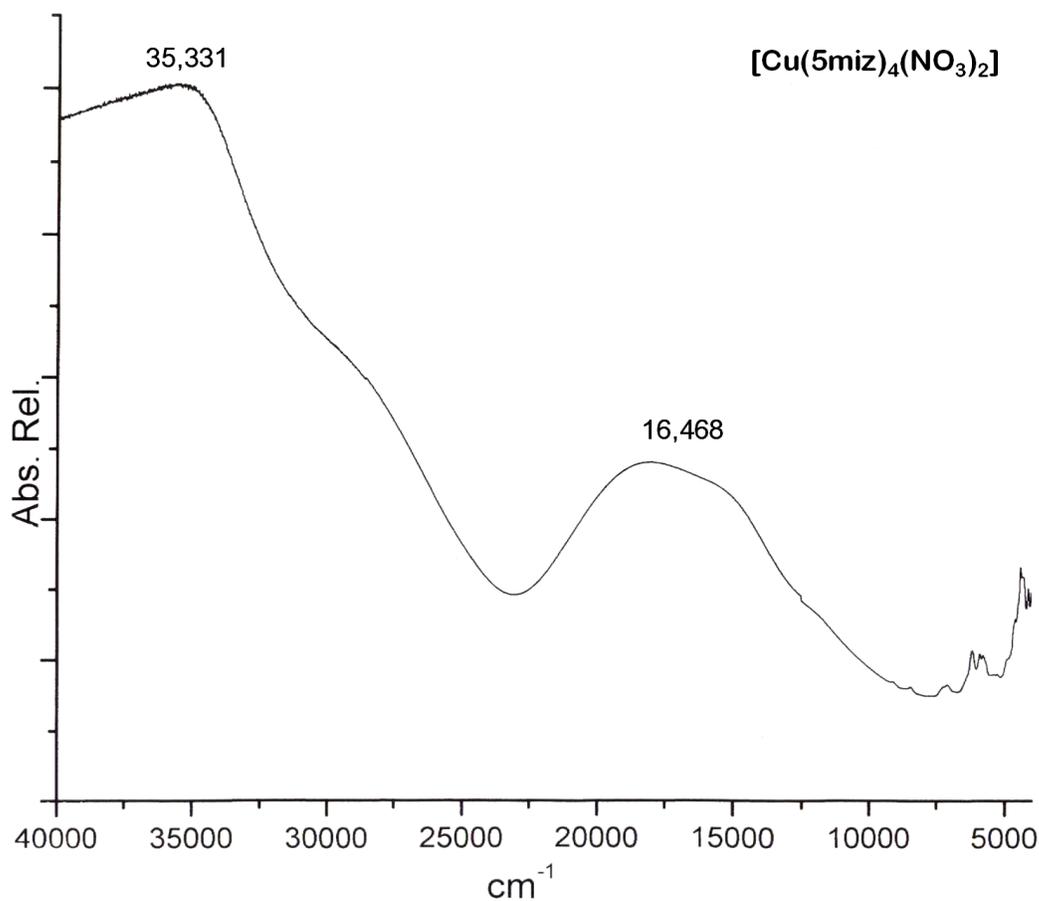
Se presenta el espectro y tabla comparativa (A3.1.) de la asignación de vibraciones representativas en el ligante 4-miz y en el espectro infrarrojo del producto  $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4(\text{NO}_3)_2]$ .



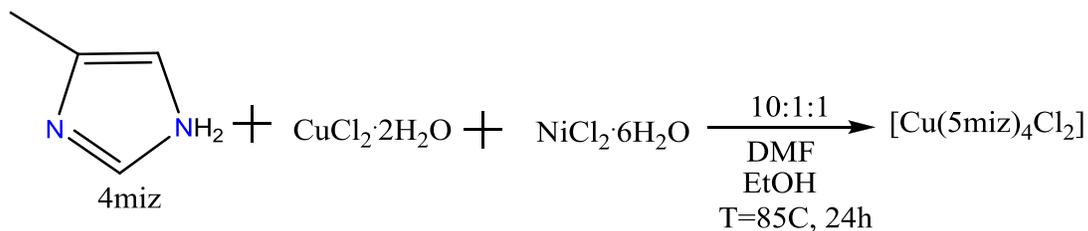
Vibración	4-miz Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	$[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4(\text{NO}_3)_2]$ Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
$\nu(\text{N-H})$	3092	3139
$\nu_{\text{as}}(\text{C-H}), \nu_{\text{s}}(\text{C-H}), \delta_{\text{as}}(\text{C-H}), \delta_{\text{s}}(\text{C-H})$	2984, 2862, 1476, 1383	2900, 2856, 1491,--
$\nu_{\text{s}}(\text{C=N}) + \delta(\text{N-H})$	1580	1600
$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$	---	---
$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2) + \delta(\text{N-H})$	---	1378

UV-Vis-NIR

Espectro electrónico por la técnica de reflectancia difusa en sólidos para el compuesto  $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4(\text{NO}_3)_2]$ .



Se aprecia una banda de transferencia de carga en  $35,331 \text{ cm}^{-1}$  y en  $16,468 \text{ cm}^{-1}$  la banda característica de la transición electrónica para un cobre  $d^9$  con geometría octaédrica. Se aprecia un ligero desdoblamiento de la banda debido a la distorsión de Jahn-Teller considerada como distorsión tetragonal y confirmada por los resultados de difracción de rayos x de monocristal (anexo 6).

*Síntesis y caracterización de  $[Cu(5miz)_4Cl_2]$* 

La mezcla sólida de  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  (1 mmol),  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  (1 mmol) y 4-miz (10 mmol) se disolvió en 5 ml de dimetilformamida (DMF), se colocó en un tubo pyrex y se adicionaron 3ml mas de DMF, se llevó a una estufa de calentamiento por rampas dejando a  $85^\circ C$  por 24 horas. Se filtró y lavó con 5 ml de etanol, las aguas madres se dejaron cristalizar y 1 mes después se obtuvieron cristales azules que se analizaron por análisis elemental, infrarrojo y difracción de rayos-X.

## CARACTERIZACIÓN

## ANÁLISIS ELEMENTAL

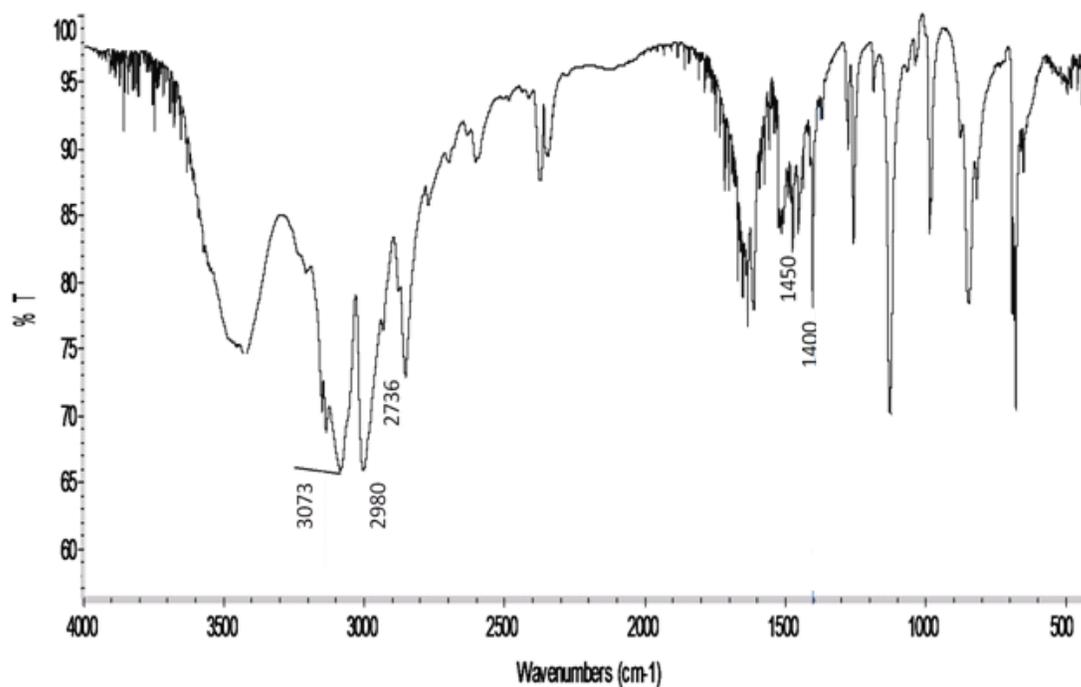
Tabla A4.1 El análisis elemental de los cristales obtenidos concuerda con la fórmula:  $Cu(C_4H_6N_2)_4Cl_2$  como se muestra en la tabla 8.

Tabla A4.1. Resultados del análisis elemental del producto con fórmula  $Cu(C_4H_6N_2)_4Cl_2$ .

	%C	% N	%H
Calculado para la fórmula $Cu(C_4H_6N_2)_4Cl_2$	41.65	24.30	5.20
Experimental	41.89	24.08	5.39

## ESPECTROSCOPIA INFRARROJO

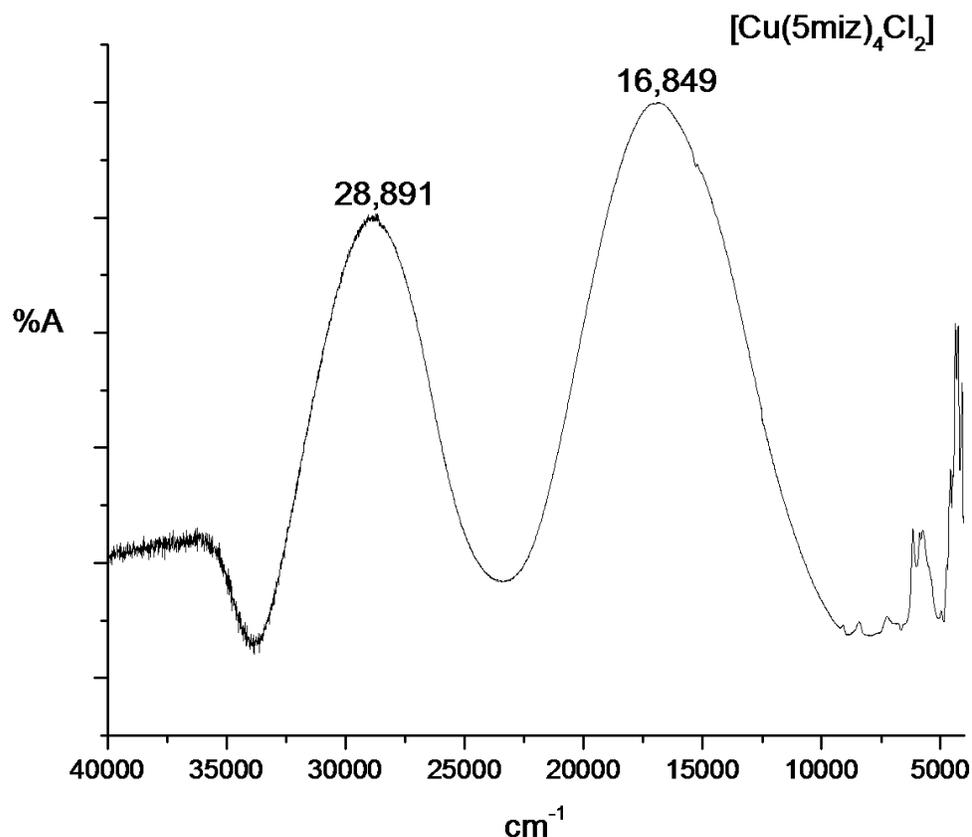
Se presenta el espectro y tabla comparativa (A4.1.) de la asignación de vibraciones representativas en el ligante 4miz y en el espectro infrarrojo del producto  $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4\text{Cl}_2]$ .



Vibración	4miz Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	$[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4\text{Cl}_2]$ Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
$\nu$ (N-H)	3092	3073
$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ , $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$ , $\delta_{\text{as}}(\text{C-H})$ , $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$	2984, 2862, 1476, 1383	2980, 2736, 1450,--
$\nu_{\text{s}}(\text{C=N}) + \delta(\text{N-H})$	1580	1560

UV-Vis-NIR

Espectro electrónico por la técnica de reflectancia difusa en sólidos para el compuesto  $[\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4\text{Cl}_2]$ .



Se aprecia una banda de transferencia de carga en 28,891 cm<sup>-1</sup> y en 16,849 cm<sup>-1</sup> una banda asignada a la transición electrónica para un cobre d<sup>9</sup> con geometría octaédrica. Se aprecia un “despreciable” desdoblamiento de la banda debido a la distorsión de Jahn-Teller.

Este compuesto, se clasifica como octaédrico con distorsión tetragonal de acuerdo con Lever<sup>1</sup> y confirmada por la suma de los radios de van der Waals<sup>2</sup>

$$(r_{\text{Cl}^-} + r_{\text{Cu}^{2+}}) = 1.80\text{\AA} + 2.00\text{\AA} = 3.80\text{\AA}$$

respecto a la distancia observada por difracción de rayos-X de monocristal para las distancias Cu-Cl de 3.04 Å (anexo 6).

<sup>1</sup> A. V. P. Lever, *Inorganic Electronic Spectroscopy* 2nd ed., Elsevier 1984.

<sup>2</sup> S. S. Batsanov, *Inorg. Mat.*, 37, (2001), 871–885.

## *Datos cristalográficos* $[Zn(5miz)_4](NO_3)_2$ .

Tabla 1. Datos cristalográficos y de la estructura cristalina del compuesto  $[Zn(C_4H_6N_2)_4](NO_3)_2$ .

Fórmula empírica	$C_{16} H_{24} N_{10} O_6 Zn_1$
Peso molecular	517.82
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Tetragonal, I 41/a c d
Dimensiones de celda unitaria	a = 17.4116 (3) Å $\alpha = 90^\circ$ . b = 17.4116(3) Å $\beta = 90^\circ$ . c = 15.6785(3) Å $\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	4753.15(15)Å <sup>3</sup>
Z, Densidad calculada	8, 1.447 mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	mm <sup>-1</sup>
F(000)	2144
Tamaño del cristal	0.3 x 0.25x 0.25 mm
Intervalo de Theta para colección de datos	2.91 a 27.485 °.
Reflecciones colectadas	10239
Finalización de theta = 27.46	98.5 %
Corrección de absorción	multi-scan
Transmisión max. y min.	0.68785 y 0.76000
Indices límite	-22<=h<=22, -22<=k<=22, -20<=l<=20
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	1351 / 0 / 81
Goodness-of-fit F <sup>2</sup>	1.042

Tabla 2. Coordenadas atómicas (  $\times 10^4$ ) y equivalente anisotrópico en el compuesto  $[\text{Zn}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4](\text{NO}_3)_2$ .

	x	y	z	U(eq)
C(2)	0.41074(15)	0.38331(15)	0.06096(17)	0.0693(7)
H(2)	0.3776	0.3825	0.1075	0.083
C(4)	0.46234(15)	0.41725(13)	-0.06088(16)	0.0631(6)
C(5)	0.50153(14)	0.35854(15)	-0.02605(15)	0.0637(6)
H(5)	0.5447	0.3358	-0.0502	0.076
C(6)	0.4723(3)	0.4606(2)	-0.1420(2)	0.0964(10)
H(6)A	0.5206	0.4473	-0.1673	0.145
H(6)B	0.4711	0.5147	-0.1304	0.145
H(6)C	0.4314	0.4477	-0.1805	0.145
N(1)	0.46892(11)	0.33663(10)	0.05038(12)	0.0569(5)
N(3)	0.40554(15)	0.43220(14)	-0.00425(17)	0.0758(7)
N(7)	0.2500	0.5572(3)	0.0000	0.0886(10)
O(8)	0.31195(15)	0.58648(19)	-0.0067(2)	0.1313(11)
O(9)	0.2500	0.4881(3)	0.0000	0.195(4)
Zn(1)	0.5000	0.2500	0.1250	0.0563(2)
H(3)	0.3690(2)	0.4620(2)	-0.0050(2)	0.1090(12)

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] en el compuesto  $[\text{Zn}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4](\text{NO}_3)_2$ .

C2-H2	0.930(3) 1	C4-N1	1.354(4) 1
C2-N3	1.309(3) un	C5-H5	0.930(2) 1
C2-N1	1.333(4) 1	C5-N3	1.380(3) un
C4-C5	1.345(3) un	C6-H6A	0.958(5) 1
C4-C6	1.489(4) 1	C6-H6B	0.960(3) 1
C4-N1	1.354(4) 1	C6-H6C	0.960(4) 1
C5-H5	0.930(2) 1	N1-H1	0.82(3) 1
C5-N3	1.380(3) un	N7-O8	1.198(4) 1
C6-H6A	0.958(5) 1	N7-O9	1.203(7) 1
C6-H6B	0.960(3) 1	N7O8	1.198(4) 1
C6-H6C	0.960(4) 1	H2-C2-N3	124.7(3)
N3-Zn1	1.984(2) un	H2-C2-N1	124.7(3)
N1-H1	0.82(3) 1	N3-C2-N1	110.6(2)
Zn1-N3	1.984(2) un	C5-C4-C6	132.3(3)
Zn1-N3	1.984(2) un	C5-C4-N1	104.5(2)
Zn1-N3	1.984(2) un	C6-C4-N1	123.2(3)
C2-H2	0.930(3) 1	C4-C5-H5	124.6(3)
C2-N3	1.309(3) un	C4-C5-N3	110.7(2)
C2-N1	1.333(4) 1	H5-C5-N3	124.6(2)
C4-C5	1.345(3) un	C4-C6-H6A	109.5(3)
C4-C6	1.489(4) 1	C4-C6-H6B	109.5(3)
C4-N1	1.354(4) 1	C4-C6-H6C	109.4(3)
C5-H5	0.930(2) 1	H6A-C6-H6B	109.6(4)
C5-N3	1.380(3) un	H6A-C6-H6C	109.5(4)
C6-H6A	0.958(5) 1	H6B-C6-H6C	109.4(4)
C6-H6B	0.960(3) 1	C2-N3-C5	104.9(2)
C6-H6C	0.960(4) 1	C2-N3-Zn1	127.5(2)
N1-H1	0.82(3) 1	C5-N3-Zn1	127.6(2)
C2-H2	0.930(3) 1	C2-N1-C4	109.3(2)
C2-N3	1.309(3)	C2-N1-H1	118(2)
C2-N1	1.333(4) 1	C4-N1-H1	133(2)
C4-C5	1.345(3) un	N3-Zn1-N3	107.74(8)
C4-C6	1.489(4) 1	N3-Zn1-N3	110.35(8)
C4-N1	1.354(4) 1	N3-Zn1-N3	110.35(8)
C5-H5	0.930(2) 1	N3-Zn1-N3	110.35(8)
C5-N3	1.380(3) un	N3-Zn1-N3	110.35(8)
C6-H6A	0.958(5) 1	N3-Zn1-N3	107.74(8)
C6-H6B	0.960(3) 1	H2-C2-N3	124.7(3)
C6-H6C	0.960(4) 1	H2-C2-N1	124.7(3)
N1-H1	0.82(3) 1	N3-C2-N1	110.6(2)
C2-H2	0.930(3) 1	C5-C4-C6	132.3(3)
C2-N3	1.309(3) un	C5-C4-N1	104.5(2)
C2-N1	1.333(4) 1	C6-C4-N1	123.2(3)
C4-C5	1.345(3) un	C4-C5-H5-	124.6(3)
C4-C6	1.489(4) 1	C4-C5-N1	110.7(2)

H5-C5-N1	124.6(2)
C4-C6-H6A	109.5(3)
C4-C6-H6B	109.5(3)
C4-C6-H6C	109.4(3)
H6A-C6-H6B	109.6(4)
H6A-C6-H6C	109.5(4)
H6B-C6-H6C	109.4(4)
Zn1-N1-C2	127.5(2)
Zn1-N1-C5	127.6(2)
C2-N1-C5	104.9(2)
C2-N3-C4	109.3(2)
C2-N3-H3	118(2)
C4-N3-H3	133(2)
H2-C2-N1	124.7(3)
H2-C2-N3	124.7(3)
N1-C2-N3	110.6(2)
C5-C4-C6	132.3(3)
C5-C4-N3	104.5(2)
C6-C4-N3	123.2(3)
C4-C5-H5	124.6(3)
C4-C5-N1	110.7(2)
H5-C5-N1	124.6(2)
C4-C6-H6A	109.5(3)
C4-C6-H6B	109.5(3)
C4-C6-H6C	109.4(3)
H6A-C6-H6B	109.6(4)
H6A-C6-H6C	109.5(4)
H6B-C6-H6C	109.4(4)
Zn1-N3-C2	127.5(2)
Zn1-N3-C5	127.6(2)
C2-N3-C5	104.9(2)
C2-N1-C4	109.3(2)
C2-N1-H1	118(2)
C4-N1-H1	133(2)
H2-C2-N3	124.7(3)
H2-C2-N1	124.7(3)
N3-C2-N1	110.6(2)
C5-C4-C6	132.3(3)
C5-C4-N1	104.5(2)
C6-C4-N1	123.2(3)
C4-C5-H5	124.6(3)
C4-C5-N3	110.7(2)
H5-C5-N3	124.6(2)
C4-C6-H6A	109.5(3)
C4-C6-H6	109.5(3)
C4-C6-H6C	109.4(3)

H6A-C6-H6B	109.6(4)
H6A-C6-H6C	109.5(4)
H6B-C6-H6C	109.4(4)
Zn1-N3-C2	127.5(2)
Zn1-N3-C5	127.6(2)
C2-N3-C5	104.9(2)
C2-N1-C4	109.3(2)
C2-N1-H1	118(2)
C4-N1-H1	133(2)
O8-N7-O9	115.2(5)
O8-N7-O8	129.6(5)
O9-N7-O8	115.2(5)

---

*Datos cristalográficos* [ $\text{Cu}(\text{5miz})_4(\text{NO}_3)_2$ ].Tabla 1. Datos cristalográficos y de la estructura cristalina del compuesto [ $\text{Cu}(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2)_4(\text{NO}_3)_2$ ].

Fórmula empírica	$\text{C}_{16} \text{H}_{24} \text{Cu}_1 \text{N}_{10} \text{O}_6$
Peso molecular	515.99
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, $P2_1/c$
Dimensiones de celda unitaria	$a = 7.5075(3) \text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$ . $b = 14.5054(6) \text{Å}$ $\beta = 98.004(2)^\circ$ . $c = 11.1594(4) \text{Å}$ $\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$1203.41(8) \text{Å}^3$
Z, Densidad calculada	2, 1.424 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	$0.959 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	478
Tamaño del cristal	0.2 x 0.2 x 0.1 mm
Intervalo de Theta para colección de datos	2.91 a 27.49 °.
Índices límite	$-6 \leq h \leq 9, -18 \leq k \leq 18, -14 \leq l \leq 14$
Reflecciones colectadas / única	2690 / 1999
Finalización de theta = 25.00	97.4 %
Corrección de absorción	multi-scan
Transmisión max. y min.	0.881 y 0.89
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	2690 / 1 / 153
Goodness-of-fit F <sup>2</sup>	1.107
Índice final R [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0711, wR2 = 0.1368
Índice R (all data)	R1 = 0.0443, wR2 = 0.1046
Diferencia mayor (peak and hole)	0.485 y $-0.666 \text{e.Å}^{-3}$

Tabla 2. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y equivalente isotrópico  
 Parámetros de desplazamiento ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )  
 U(eq) definido como un tercio de la traza del tensor de ortogonalización  $U_{ij}$

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	0	0	0	42(1)
Cl(1)	-1684(1)	-253(1)	2322(1)	50(1)
N(1)	2079(2)	490(1)	911(1)	41(1)
N(2)	4582(2)	463(1)	1758(1)	47(1)
N(3)	-735(2)	1616(1)	-121(1)	41(1)
N(4)	-1018(2)	3341(1)	-793(1)	49(1)
C(1)	3482(2)	-86(1)	1036(2)	45(1)
C(2)	3871(2)	1444(1)	2109(1)	51(1)
C(3)	2345(2)	1448(1)	1575(1)	50(1)
C(4)	4725(3)	2243(2)	2967(2)	73(1)
C(5)	-414(2)	2305(1)	-991(1)	48(1)
C(6)	-1770(2)	3328(1)	251(1)	47(1)
C(7)	-1591(2)	2261(1)	659(1)	45(1)
C(8)	-2554(3)	4351(2)	740(2)	74(1)

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°].

C2-H2	0.930(3)1	C8-N7	1.312(4)un
C2-N1	1.308(4)un	C8-N9	1.331(4)1
C2-N3	1.341(4)1	C10-C11	1.345(5)un
C4-C5	1.356(5)un	C10-C12	1.495(6)1
C4-C6	1.499(7)1	C10-N9	1.374(4)1
C4-N3	1.361(5)1	C11-H11	0.930(3)1
C5-H5	0.930(4)1	C11-N7	1.386(4)un
C5-N1	1.378(5)un	C12-H12A	0.960(5)1
C6-H6A	0.960(6)1	C12-H12B	0.961(6)1
C6-H6B	0.960(5)1	C12-H12C	0.959(4)1
C6-H6C	0.959(6)1	N3-H3	0.860(2)1
C8-H8	0.929(4)1	N9-H9	0.860(2)1
C8-N7	1.312(4)un	N14-O13	1.246(4)1
C8-N9	1.331(4)1	N14-O15	1.245(4)1
C10-C11	1.345(5)un	N14-O16	1.246(4)1
C10-C12	1.495(6)1		
C10-N9	1.374(4)1		
C11-H11	0.930(3)1	H2 C2 N1	124.7(3)
C11-N7	1.386(4)un	H2 C2 N3	124.8(3)
C12-H12A	0.960(5)1	N1 C2 N3	110.5(2)
C12-H12B	0.961(6)1	C5 C4 C6	132.1(4)
C12-H12C	0.959(4)1	C5 C4 N3	105.2(3)
Cu1-N1	2.015(2)un	C6 C4 N3	122.7(4)
Cu1-N7	1.999(2)un	C4 C5 H5	125.2(4)
Cu1-O13	2.647(2)1	C4 C5 N1	109.6(3)
Cu1-N1	2.015(2)un	H5 C5 N1	125.2(4)
Cu1-N7	1.999(2)un	C4 C6 H6A	109.4(5)
Cu1-O13	2.647(2)1	C4 C6 H6B	109.5(5)
N3-H3	0.860(2)1	C4 C6 H6C	109.5(5)
N9-H9	0.860(2)1	H6A C6 H6B	109.5(5)
N14-O13	1.246(4)1	H6A C6 H6C	109.5(5)
N14-O15	1.245(4)1	H6B C6 H6C	109.5(5)
N14-O16	1.246(4)1	H8 C8 N7	124.3(3)
C2-H2	0.930(3)1	H8 C8 N9	124.2(3)
C2-N1	1.308(4)un	N7 C8 N9	111.5(3)
C2-N3	1.341(4)1	C11 C10 C12	132.0(4)
C4-C5	1.356(5)un	C11 C10 N9	105.1(3)
C4-C6	1.499(7)1	C12 C10 N9	122.8(3)
C4-N3	1.361(5)1	C10 C11 H11	124.9(4)
C5-H5	0.930(4)1	C10 C11 N7	110.3(3)
C5-N1	1.378(5)un	H11 C11 N7	124.8(3)
C6-H6A	0.960(6)1	C10 C12 H12A	109.4(4)
C6-H6B	0.960(5)1	C10 C12 H12B	109.4(4)
C6-H6C	0.959(6)1	C10 C12 H12C	109.5(4)
C8-H8	0.929(4)1	H12A C12 H12B	109.5(5)

N1	Cu1	O13	89.79(9)	H12A C12 H12C	109.5(5)
N1	Cu1	N1	180.0(1)	H12B C12 H12C	109.5(5)
N1	Cu1	N7	88.6(1)	N1-Cu1-N7	91.4(1)
N1	Cu1	O13	90.21(9)	C11-C10-C12	132.0(4)
N7	Cu1	O13	90.12(8)	C11-C10-N9	105.1(3)
N7	Cu1	N1	88.6(1)	C12-C10-N9	122.8(3)
N7	Cu1	N7	180.00(9)	C10-C11-H11	124.9(4)
N7	Cu1	O13	89.88(8)	C10-C11-N7	110.3(3)
O13	Cu1	N1	90.21(9)	H11-C11-N7	124.8(3)
O13	Cu1	N7	89.88(8)	C10-C12-H12A	109.4(4)
O13	Cu1	O13	180.00(7)	C10-C12-H12B	109.4(4)
N1	Cu1	N7	91.4(1)	C10-C12-H12C	109.5(4)
N1	Cu1	O13	89.79(9)	H12A-C12-H12B	109.5(5)
N7	Cu1	O13	90.12(8)	H12A-C12-H12C	109.5(5)
C2	N1	C5	106.0(3)	H12B-C12-H12C	109.5(5)
C2	N1	Cu1	124.5(2)	Cu1-N1-C2	124.5(2)
C5	N1	Cu1	129.2(2)	Cu1-N1-C5	129.2(2)
C2	N3	C4	108.6(3)	C2-N1 C	106.0(3)
C2	N3	H3	125.7(3)	C2-N3 C4	108.6(3)
C4	N3	H3	125.6(3)	C2-N3 H3	125.7(3)
C8	N7	C11	104.9(3)	C4-N3 H3	125.6(3)
C8	N7	Cu1	127.2(2)	Cu1-N7-C8	127.2(2)
C11	N7	Cu1	127.8(2)	Cu1-N7-C11	127.8(2)
C8	N9	C10	108.1(3)	C8-N7 C11	104.9(3)
C8	N9	H9	125.9(3)	C8 N9 C10	108.1(3)
C10	N9	H9	126.0(3)	C8 N9 H9	125.9(3)
O13	N14	O15	119.8(3)	C10 N9 H9	126.0(3)
O13	N14	O16	121.9(3)	O13 N14 O15	119.8(3)
O15	N14	O16	118.3(3)	O13 N14 O16	121.9(3)
Cu1	O13	N14	120.7(2)	O15 N14 O16	118.3(3)
H2	C2	N1	124.7(3)	Cu1 O13 N14	120.7(2)
H2	C2	N3	124.8(3)		
N1	C2	N3	110.5(2)		
C5	C4	C6	132.1(4)		
C5	C4	N3	105.2(3)		
C6	C4	N3	122.7(4)		
C4	C5	H5	125.2(4)		
C4	C5	N1	109.6(3)		
H5	C5	N1	125.2(4)		
C4	C6	H6A	109.4(5)		
C4	C6	H6B	109.5(5)		
C4	C6	H6C	109.5(5)		
H6A	C6	H6B	109.5(5)		
H6A	C6	H6C	109.5(5)		
H6B	C6	H6C	109.5(5)		
H8	C8	N7	124.3(3)		
H8	C8	N9	124.2(3)		
N7	C8	N9	111.5(3)		

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotropico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).

El exponente del factor de desplazamiento anisotropico considerado a partir de:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
C2	0.0495(15)	0.058(2)	0.0371(13)	0.0016(13)	0.0121(11)	0.0061(14)
C4	0.067(2)	0.059(2)	0.0522(17)	0.0056(16)	0.0277(15)	0.0103(17)
C5	0.0529(17)	0.064(2)	0.0510(16)	0.0093(15)	0.0179(14)	0.0144(16)
C6	0.122(4)	0.133(5)	0.079(3)	0.021(3)	0.066(3)	0.041(4)
C8	0.0447(15)	0.059(2)	0.0483(15)	0.0038(14)	0.0086(12)	-0.0030(14)
C10	0.0549(17)	0.057(2)	0.0508(16)	-0.0074(15)	-0.0009(13)	0.0006(16)
C11	0.0507(16)	0.077(3)	0.0455(15)	-0.0079(15)	0.0102(13)	-0.0098(16)
C12	0.088(3)	0.086(4)	0.074(2)	-0.028(2)	-0.004(2)	-0.015(2)
Cu1	0.0407(3)	0.0524(4)	0.0305(2)	0.0028(2)	0.00619(17)	-0.0079(2)
N1	0.0426(12)	0.0564(17)	0.0340(11)	0.0041(11)	0.0084(9)	0.0000(11)
N3	0.0700(17)	0.061(2)	0.0380(12)	0.0125(12)	0.0168(11)	0.0133(15)
N7	0.0440(12)	0.0441(16)	0.0395(11)	0.0021(10)	0.0041(9)	-0.0078(11)
N9	0.0412(12)	0.0565(19)	0.0615(15)	-0.0004(13)	0.0006(11)	-0.0067(12)
N14	0.0480(13)	0.0596(18)	0.0449(12)	-0.0059(12)	0.0068(11)	-0.0027(13)
O13	0.0580(12)	0.0466(14)	0.0623(13)	-0.0113(11)	0.0112(10)	-0.0066(11)
O15	0.0689(15)	0.088(2)	0.0865(17)	-0.0456(16)	0.0360(14)	-0.0277(15)
O16	0.0873(17)	0.073(2)	0.0643(14)	-0.0119(13)	0.0338(13)	-0.0240(15)

*Datos cristalográficos* [Cu(5-miz)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>].Tabla 1. Datos cristalográficos y de la estructura cristalina del compuesto [Cu(C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>].

Fórmula empírica	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> Cu N <sub>8</sub>
Peso molecular	462.87
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2 <sub>1</sub> /c
Dimensiones de celda unitaria	a = 8.096(6) Å    α = 90 °. b = 11.854(6) Å    β = 93.09(3) °. c = 11.317(6) Å    γ = 90 °.
Volumen	1084.5(11) Å <sup>3</sup>
Z, Densidad calculada	2, 1.417 mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	1.271 mm <sup>-1</sup>
F(000)	478
Tamaño del cristal	0.2 x 0.1 x 0.1 mm
Intervalo de Theta para colección de datos	3.05 to 32.13 °.
Indices límite	-11<=h<=11, -16<=k<=16, -15<=l<=15
Reflecciones colectadas / única	10344 / 3047 [R(int) = 0.0498]
Finalización de theta = 25.00	99.4 %
Corrección de absorción	Empirical
Transmisión max. y min.	0.88 y 0.86
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	3047 / 2 / 126
Goodness-of-fit F <sup>2</sup>	1.128
Indice final R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0310, wR2 = 0.0840
Indice R (all data)	R1 = 0.0336, wR2 = 0.0860
Diferencia mayor (peak and hole)	0.331 and -0.534 e.Å <sup>-3</sup>

Tabla 2. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) y equivalente isotrópico  
 Parámetros de desplazamiento ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ )  
 U(eq) definido como un tercio de la traza del tensor de ortogonalización  $U_{ij}$

	x	y	z	U(eq)
Cu(1)	0	0	0	42(1)
Cl(1)	-1684(1)	-253(1)	2322(1)	50(1)
N(1)	2079(2)	490(1)	911(1)	41(1)
N(2)	4582(2)	463(1)	1758(1)	47(1)
N(3)	-735(2)	1616(1)	-121(1)	41(1)
N(4)	-1018(2)	3341(1)	-793(1)	49(1)
C(1)	3482(2)	-86(1)	1036(2)	45(1)
C(2)	3871(2)	1444(1)	2109(1)	51(1)
C(3)	2345(2)	1448(1)	1575(1)	50(1)
C(4)	4725(3)	2243(2)	2967(2)	73(1)
C(5)	-414(2)	2305(1)	-991(1)	48(1)
C(6)	-1770(2)	3328(1)	251(1)	47(1)
C(7)	-1591(2)	2261(1)	659(1)	45(1)
C(8)	-2554(3)	4351(2)	740(2)	74(1)

Tabla 3. Longitudes de enlace [Å] y ángulos [°] .

Cu(1)-N(3)	2.0087(15)	C(5)-N(3)-C(7)	105.17(13)
Cu(1)-N(3)#1	2.0087(15)	C(5)-N(3)-Cu(1)	124.94(10)
Cu(1)-N(1)	2.0117(16)	C(7)-N(3)-Cu(1)	129.84(10)
Cu(1)-N(1)#1	2.0117(16)	C(5)-N(4)-C(6)	108.59(13)
N(1)-C(1)	1.326(2)	C(5)-N(4)-H(4)	125.2
N(1)-C(3)	1.372(2)	C(6)-N(4)-H(4)	126.2
N(2)-C(1)	1.344(2)	N(1)-C(1)-N(2)	110.60(14)
N(2)-C(2)	1.366(2)	N(1)-C(1)-H(1)	124.7
N(2)-H(2)	0.8566	N(2)-C(1)-H(1)	124.7
N(3)-C(5)	1.3158(19)	C(3)-C(2)-N(2)	105.29(14)
N(3)-C(7)	1.3816(19)	C(3)-C(2)-C(4)	132.01(17)
N(4)-C(5)	1.346(2)	N(2)-C(2)-C(4)	122.61(16)
N(4)-C(6)	1.358(2)	C(2)-C(3)-N(1)	110.85(14)
N(4)-H(4)	0.8529	C(2)-C(3)-H(3)	124.6
C(1)-H(1)	0.9300	N(1)-C(3)-H(3)	124.6
C(2)-C(3)	1.346(2)	C(2)-C(4)-H(4A)	109.5
C(2)-C(4)	1.499(3)	C(2)-C(4)-H(4B)	109.5
C(3)-H(3)	0.9300	H(4A)-C(4)-H(4B)	109.5
C(4)-H(4A)	0.9600	C(2)-C(4)-H(4C)	109.5
C(4)-H(4B)	0.9600	H(4A)-C(4)-H(4C)	109.5
C(4)-H(4C)	0.9600	H(4B)-C(4)-H(4C)	109.5
C(5)-H(5)	0.9300	N(3)-C(5)-N(4)	110.67(13)
C(6)-C(7)	1.352(2)	N(3)-C(5)-H(5)	124.7
C(6)-C(8)	1.489(2)	N(4)-C(5)-H(5)	124.7
C(7)-H(7)	0.9300	C(7)-C(6)-N(4)	105.23(13)
C(8)-H(8A)	0.9600	C(7)-C(6)-C(8)	132.50(16)
C(8)-H(8B)	0.9600	N(4)-C(6)-C(8)	122.26(16)
C(8)-H(8C)	0.9600	C(6)-C(7)-N(3)	110.34(13)
		C(6)-C(7)-H(7)	124.8
N(3)-Cu(1)-N(3)#1	180.00(7)	N(3)-C(7)-H(7)	124.8
N(3)-Cu(1)-N(1)	89.80(6)	C(6)-C(8)-H(8A)	109.5
N(3)#1-Cu(1)-N(1)	90.20(6)	C(6)-C(8)-H(8B)	109.5
N(3)-Cu(1)-N(1)#1	90.20(6)	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
N(3)#1-Cu(1)-N(1)#1	89.80(6)	C(6)-C(8)-H(8C)	109.5
N(1)-Cu(1)-N(1)#1	180.00(10)	H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
C(1)-N(1)-C(3)	105.03(13)	H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
C(1)-N(1)-Cu(1)	126.49(11)		
C(3)-N(1)-Cu(1)	128.42(10)		
C(1)-N(2)-C(2)	108.21(14)		
C(1)-N(2)-H(2)	125.9		
C(2)-N(2)-H(2)	125.9		

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

#1 -x,-y,-z

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ).

El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico considerado a partir de:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
Cu(1)	41(1)	36(1)	48(1)	-1(1)	-5(1)	3(1)
Cl(1)	47(1)	47(1)	57(1)	-6(1)	0(1)	2(1)
N(1)	40(1)	39(1)	45(1)	-1(1)	-1(1)	2(1)
N(2)	41(1)	47(1)	54(1)	-1(1)	-1(1)	2(1)
N(3)	43(1)	36(1)	45(1)	1(1)	-1(1)	3(1)
N(4)	54(1)	40(1)	54(1)	4(1)	2(1)	4(1)
C(1)	41(1)	43(1)	50(1)	-2(1)	0(1)	2(1)
C(2)	47(1)	47(1)	58(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
C(3)	48(1)	45(1)	57(1)	-5(1)	-2(1)	4(1)
C(4)	64(1)	68(1)	86(1)	-18(1)	-11(1)	-2(1)
C(5)	51(1)	43(1)	49(1)	2(1)	4(1)	5(1)
C(6)	49(1)	43(1)	50(1)	-1(1)	-1(1)	3(1)
C(7)	46(1)	44(1)	46(1)	0(1)	2(1)	4(1)
C(8)	82(1)	59(1)	81(1)	-9(1)	7(1)	16(1)

*Coordenadas cristalográficas de CuZn-SOD.*Tabla 1. Coordenadas atómicas tomadas del archivo cif reportado para la SOD3 Humana <sup>3</sup>

	x	y	z
C	0.00000000	0.00000000	0.00000000
N	1.39183512	0.00000000	0.00000000
C	-0.38825360	1.30441916	0.00000000
C	1.81095301	1.24576331	-0.01389142
N	0.75932917	2.05837838	-0.03202022
C	1.41763157	-5.43052782	-1.76236556
N	2.63481525	-5.16750512	-2.33768630
C	1.15529949	-4.38188919	-0.93448278
C	3.07980043	-4.01050778	-1.88498999
N	2.20852338	-3.50618051	-1.03766107
C	0.18253259	-1.15879587	-4.57727557
N	-0.04176769	0.15705402	-4.23661525
C	1.28911337	-1.54006973	-3.90104321
C	0.88421484	0.54483562	-3.38249536
N	1.69748215	-0.46738827	-3.14979795
C	-0.12879524	4.29173197	-5.55867011
N	-0.62857857	3.34174119	-4.67969563
C	0.37113539	5.28616298	-4.79449059
C	-0.43145106	3.75550134	-3.44340106
N	0.16512320	4.93726565	-3.47849074
C	-3.53737751	0.55166305	-7.16471269
N	-2.21296215	0.74661330	-6.64915667
C	-1.48366212	0.92360301	-7.74499339
N	-2.26494934	0.82654717	-8.80604807
C	-3.58338452	2.30975623	-3.52362496
O	-2.71552814	1.43319020	-3.22737459
O	-3.61675126	2.84902088	-4.63765695
C	4.80526961	-0.15602925	2.85301666
N	5.78239254	-0.54154468	1.95406013
C	3.64242283	-0.65953624	2.35645623
C	5.22865382	-1.15549768	0.92897226
N	3.92654053	-1.24582560	1.14326378
Cu	2.84238581	-1.68869473	-0.52067321
Zn	-1.46969091	1.42013402	-4.86714468

<sup>3</sup> S. V. Antonyuk, R. W. Strange, S. L. Marklund, S. S. Hasnain; *J. Mol. Biol.*, 388, (2009), 310–326

C	5.10874306	0.60681415	4.15592641
H	6.15381674	0.53731713	4.37476690
H	4.83643357	1.63495098	4.03895552
H	4.54683368	0.17820165	4.95932493
C	-4.64841882	0.27438179	-6.13500288
H	-4.20971105	-0.06125634	-5.21860638
H	-5.20228997	1.17247481	-5.95736369
H	-5.30521242	-0.48072951	-6.51359117
C	-0.22506833	4.14982475	-7.08909287
H	0.13824600	3.18682418	-7.38155247
H	-1.24562847	4.25351005	-7.39340577
H	0.36528651	4.91054220	-7.55566561
C	-0.68801699	-1.95064933	-5.57060912
H	-1.72152560	-1.79865484	-5.33896794
H	-0.49193880	-1.61101352	-6.56614960
H	-0.45544868	-2.99246333	-5.49688281
C	-4.56668847	2.80268054	-2.44578500
H	-5.27944724	2.03311671	-2.23448796
H	-4.02688595	3.04352273	-1.55387229
H	-5.07693664	3.67388846	-2.80010629
C	-0.80559698	-1.31216413	-0.02896234
H	-0.65455549	-1.80276903	-0.96778783
H	-0.47621444	-1.95048728	0.76410178
H	-1.84575377	-1.09493411	0.09667586
C	0.61429881	-6.69796643	-2.10856759
H	0.13548938	-6.56886662	-3.05671039
H	1.27554624	-7.53793957	-2.15436025
H	-0.12629875	-6.86771567	-1.35517497
H	2.83497272	1.55604644	-0.01105812
H	0.79747915	3.05714405	-0.06382775
H	-1.39308266	1.67154545	0.02090087
H	2.68135824	-0.60898012	2.82410881
H	5.74595948	-1.52048598	0.06637247
H	6.76271165	-0.37860662	2.06553037
H	3.10774156	-5.75635284	-2.99312438
H	4.00604904	-3.55315164	-2.16389655
H	0.28915667	-4.26213894	-0.31775229
H	0.84093012	6.18069141	-5.14664367
H	0.42290425	5.48474089	-2.68236274
H	-0.70812791	3.22364846	-2.55712659
H	-1.87640435	0.91701293	-9.72302612
H	-0.43100776	1.11440875	-7.76529054
H	0.96323031	1.52000916	-2.94925973
H	1.75924319	-2.50030424	-3.94379416
C	-3.59381454	0.59902933	-8.52609857
C	-3.56392922	0.60696130	-8.52029572
H	-4.13563058	0.53988886	-9.43570357

---

*Coordenadas cristalográficas 2-metil imidazol  
(2miz).*Tabla 1. Coordenadas atómicas tomadas del archivo cif provisto por CCDC con clave CCDC-709669 para el ligante 2miz.<sup>4</sup>

---

	x	y	z
N1	0.319896	0.530806	-0.0280383
N3	0.292042	0.552136	0.198845
C2	0.207982	0.483364	0.0859704
C4	0.467334	0.648491	0.15318
H4	0.560735	0.71334	0.210493
C5	0.485848	0.636354	0.0130914
H5	0.591757	0.689925	-0.0442222
C21	0.01401	0.369603	0.0818471
H21A	0.0191804	0.29654	0.162045
H21B	0.0198475	0.304386	-0.0028863
H21C	-0.124756	0.433103	0.0838057
H1	0.281034	0.500036	-0.111122

---

---

<sup>4</sup> B. Hachula, M. Nowak, J. Kusz; *J. Chem. Crystallogr.*, 40, (2010), 201–206.

*Coordenadas cristalográficas de [Cu(2miz)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>]*Tabla 1. Coordenadas atómicas para el compuesto [Cu(C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>].

	x	y	z
Cu1	0.72450(5)	0.7500	0.20859(8)
Cl1	0.58314(10)	0.7500	0.3823(2)
Cl2	0.82062(10)	0.7500	0.4283(2)
N11	0.7794(3)	0.4580(3)	0.0557(5)
H11A	0.7642(3)	0.4011(3)	0.0156(5)
C12	0.7194(3)	0.5284(3)	0.1069(5)
N13	0.7669(2)	0.6058(2)	0.1638(4)
C14	0.8598(3)	0.5827(3)	0.1459(5)
H14A	0.9094(3)	0.6233(3)	0.1758(5)
C15	0.8673(4)	0.4915(3)	0.0778(6)
H15A	0.9221(4)	0.4583(3)	0.0514(6)
C16	0.6176(3)	0.5154(4)	0.1036(7)
H16A	0.6024(3)	0.4472(4)	0.1285(7)
H16B	0.5946(3)	0.5314(4)	0.0007(7)
H16C	0.5894(3)	0.5593(4)	0.1794(7)
N21	0.6258(4)	0.7500	-0.2455(6)
H21A	0.6351(4)	0.7500	-0.3453(6)
C22	0.6924(4)	0.7500	-0.1338(7)
N23	0.6526(3)	0.7500	0.0067(5)
C24	0.5579(4)	0.7500	-0.0184(7)
H24A	0.5126(4)	0.7500	0.0596(7)
C25	0.5415(5)	0.7500	-0.1736(7)
H25A	0.4835(5)	0.7500	-0.2223(7)
C26	0.7941(5)	0.7500	-0.1651(8)
H26A	0.8046(5)	0.7500	-0.2765(8)
H26B	0.8217(5)	0.6912	-0.1196(8)

*Coordenadas cristalográficas de  $[Cu(2miz)_4Cl]Cl$ .*Tabla 1. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) para el compuesto  $[Cu(C_4H_6N_2)_4Cl]Cl$ .

	x	y	z
Cu(1)	0	0	0
Cl(1)	0	0	2400(1)
N(11)	1142(3)	1689(3)	-303(3)
C(11)	857(4)	2646(4)	-1193(4)
C(12)	1792(5)	3642(5)	-1175(5)
N(12)	2668(3)	3319(3)	-257(4)
C(13)	2275(4)	2121(4)	255(4)
C(14)	3042(4)	1441(4)	1252(5)
N(21)	1689(3)	-1138(3)	-300(3)
C(21)	2639(4)	-855(4)	-1198(4)
C(22)	3642(5)	-1793(5)	-1171(5)
N(22)	3310(3)	-2666(3)	-253(4)
C(23)	2128(4)	-2275(4)	241(4)
C(24)	1440(5)	-3044(4)	1248(6)
Cl(2)	0	0	6202(2)

*Coordenadas cristalográficas de 2-metil-5-nitro imidazol  
(2me5niz).*

Tabla 1. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) para el compuesto  $C_4H_5N_3O_2$ .

	x	y	z
N1	1.0407(5)	0.22285(12)	0.67998(17)
N2	0.8143(5)	0.24190(12)	0.46602(18) . . .
H2A	0.7525	0.2676	0.3893
C1	0.9017(6)	0.14632(14)	0.6254(2) . . .
C3	0.9829(6)	0.28068(15)	0.5801(2)
C2	0.7611(6)	0.15624(16)	0.4942(2)
H2	0.6522	0.1137	0.4364
C4	1.0853(7)	0.37455(15)	0.5882(2)
H4A	0.8833	0.4094	0.6060
H4B	1.1677	0.3925	0.5029
H4C	1.2714	0.3827	0.6608
N3	0.9183(6)	0.06721(13)	0.7031(2)
O1	0.7821(5)	0.00101(12)	0.65039(19)

*Coordenadas cristalográficas de [Cu(2me5niz)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]*Tabla 1. Coordenadas atómicas (x 10<sup>4</sup>) para el compuesto [Cu(C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].

	x	y	z
Cu1	0.5000	0.5000	0.5000
Cl1	0.25471(17)	0.41858(10)	0.52936(15)
C1	0.1348(7)	0.5793(3)	-0.0717(6)
N1	0.3390(6)	0.5079(2)	0.2131(5)
N2	0.2021(7)	0.4933(3)	-0.1069(6)
O1	0.3024(6)	0.6624(3)	0.4199(5)
C001	0.2218(6)	0.5869(3)	0.1273(6)
C002	0.3246(6)	0.4511(3)	0.0676(6)
N3	0.1980(6)	0.6637(3)	0.2417(6)
O2	0.0773(7)	0.7272(3)	0.1576(6)
C003	0.4181(8)	0.3536(4)	0.0859(7)
H00A	0.5168	0.3449	0.2178
H00B	0.4748	0.3504	-0.0027
H00C	0.3233	0.3023	0.0543

*Datos cristalográficos [Cu(2me5niz)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>].*Tabla 1. Coordenadas atómicas (x 10<sup>4</sup>) para el compuesto [Cu(C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>].

	x	y	z
Cu	1.0000	0.0000	0.5000
Br1	0.73761(13)	0.08743(6)	0.52793(11)
O1	1.1918(10)	0.1619(4)	0.5660(9)
O2	1.4149(12)	0.2279(5)	0.8184(10)
N1	1.1574(10)	0.0112(4)	0.7771(9)
N2	1.2945(12)	0.1641(5)	0.7384(10)
N4	1.2941(11)	-0.0007(4)	1.0887(10)
H4	1.297(16)	-0.035(8)	1.197(16)
C2	1.2747(13)	0.0895(5)	0.8559(12)
C3	1.3602(14)	0.0843(6)	1.0474(12)
H3	1.427(13)	0.130(6)	1.157(12)
C5	1.1750(13)	-0.0449(5)	0.9220(10)
C6	1.0806(15)	-0.1407(6)	0.9113(13)
H6D	1.0023	-0.1571	0.7798
H6C	1.0017	-0.1367	0.9783
H6B	1.1766	-0.1901	0.9689

*Coordenadas cristalográficas de 5-metil-4-imidazolcarboxilato (emizco).*

Tabla 1. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) para el compuesto  $C_7H_{10}N_2O_2$ .

	x	y	z
C2	0.1967(4)	0.15753(15)	0.76533(11)
H2A	0.0727	0.1581	0.8035
C4	0.4629(3)	0.21958(14)	0.67946(10)
C5	0.4731(3)	0.08173(14)	0.68181(10)
C6	0.5970(3)	0.31595(15)	0.63037(10)
C7	0.8853(4)	0.34447(18)	0.52685(13)
H7A	1.0048	0.4014	0.5640
H7B	0.7624	0.4015	0.4910
C8	1.0395(4)	0.2590(2)	0.47325(14)
H8A	1.1375	0.3155	0.4395
H8B	0.9194	0.2036	0.4365
H8C	1.1604	0.2030	0.5093
C9	0.6212(4)	-0.02049(16)	0.63806(13)
H9A	0.7297	0.0240	0.6015
H9B	0.4975	-0.0788	0.6048
H9C	0.7319	-0.0725	0.6797
N1	0.3030(3)	0.04532(12)	0.73711(8)
H1A	0.2693	-0.0356	0.7515
N3	0.2886(3)	0.26636(12)	0.73273(9)
O6	0.5781(3)	0.43629(11)	0.63591(9)
O7	0.7417(2)	0.25601(11)	0.57669(7)

*Coordenadas cristalográficas de [Cu(emizco)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].*Tabla 1. Coordenadas atómicas (x 10<sup>4</sup>) para el compuesto [Cu(C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>].

	x	y	z
Cu1	0.86076(4)	0.369618(11)	0.93109(3)
Cl1	1.01875(11)	0.39040(3)	0.76318(8)
Cl2	1.06948(9)	0.36224(3)	1.16307(8)
N1	0.7864(3)	0.52131(8)	1.0405(3)
H1A	0.8099	0.5491	1.0933
C2	0.8686(4)	0.47567(10)	1.0687(3)
H2A	0.9609	0.4695	1.1483
N3	0.8014(3)	0.44078(8)	0.9686(2)
C4	0.6684(3)	0.46625(10)	0.8711(3)
C5	0.6591(3)	0.51693(10)	0.9149(3)
C6	0.5676(4)	0.43441(11)	0.7519(3)
O6	0.5983(3)	0.38879(8)	0.7377(2)
C7	0.3294(5)	0.43135(17)	0.5467(4)
H7A	0.3890	0.4200	0.4784
H7B	0.2867	0.4006	.5841
O7	0.4412(3)	0.46091(9)	0.6653(2)
C8	0.1926(6)	0.4661(2)	0.4761(5)
H8A	0.1155	0.4480	0.3974
H8B	0.2365	0.4963	0.4391
H8C	0.1350	0.4772	0.5449
C9	0.5466(4)	0.56176(11)	0.8524(4)
H9A	0.5779	0.5918	0.9144
H9B	0.4324	0.5524	0.8449
H9C	0.5571	0.5699	0.7577
N11	0.9003(3)	0.21554(9)	0.8273(2)
H11A	0.9436	0.1899	0.7920
C12	0.9409(4)	0.26612(11)	0.8216(3)
H12A	1.0202	0.2787	0.7781
N13	0.8539(3)	0.29542(8)	0.8857(2)
C14	0.7501(3)	0.26147(9)	0.9333(3)
C15	0.7791(3)	0.21091(10)	0.8980(3)
C16	0.6326(3)	0.28544(10)	1.0019(3)

O16	0.6342(2)	0.33238(7)	1.0260(2)
C17	0.3948(4)	0.27337(15)	1.0882(4)
H17A	0.3217	0.2965	1.0177
H17B	0.4439	0.2931	1.1765
O17	0.5255(2)	0.25174(8)	1.0307(2)
C18	0.2999(5)	0.2277(2)	1.1185(6)
H18A	0.2111	0.2396	1.1566
H18B	0.3740	0.2053	1.1882
H18C	0.2529	0.2085	1.0303
C19	0.7083(5)	0.15939(10)	0.9236(3)
H19A	0.7598	0.1319	0.8826
H19B	0.5893	0.1592	0.8785
H19C	0.7300	0.1537	1.0261

*Coordenadas cristalográficas de [Cu(emizco)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>].*Tabla 1. Coordenadas atómicas (x 10<sup>4</sup>) para el compuesto [Cu(C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>].

	x	y	z
Cu1	0.84676(8)	0.36988(2)	0.92508(7)
Br1	1.01515(8)	0.39144(3)	0.75133(7)
Br2	1.07122(7)	0.36130(2)	1.16467(6)
N1	0.7788(5)	0.52087(17)	1.0308(5)
H1A	0.8033	0.5486	1.0815
C2	0.8605(7)	0.4751(2)	1.0587(6)
H2A	0.9529	0.4690	1.1368
N3	0.7934(5)	0.44080(16)	0.9626(4)
C4	0.6592(6)	0.4656(2)	0.8664(6)
C5	0.6497(7)	0.5156(2)	0.9074(6)
C6	0.5599(7)	0.4343(2)	0.7483(6)
O6	0.5908(5)	0.38866(15)	0.7368(4)
C7	0.3281(8)	0.4315(3)	0.5421(7)
H7A	0.2799	0.4017	0.5761
H7B	0.3900	0.4195	0.4787
O7	0.4361(5)	0.46044(16)	0.6609(4)
C8	0.1961(10)	0.4687(4)	0.4681(9)
H8A	0.1181	0.4516	0.3895
H8B	0.2458	0.4975	0.4334
H8C	0.1390	0.4811	0.5335
C9	0.5368(7)	0.5601(2)	0.8448(7)
H9A	0.5673	0.5899	0.9057
H9B	0.4234	0.5506	0.8361
H9C	0.5473	0.5682	0.7523
N11	0.8800(6)	0.21692(18)	0.8259(5)
H11A	0.9222	0.1912	0.7921
C12	0.9210(7)	0.2667(2)	0.8194(6)
H12A	0.9989	0.2787	0.7761
N13	0.8376(5)	0.29627(16)	0.8818(4)
C14	0.7335(6)	0.26315(19)	0.9291(5)
C15	0.7588(7)	0.21304(19)	0.8953(6)
C16	0.6199(6)	0.2869(2)	0.9952(6)

O16	0.6202(5)	0.33339(14)	1.0200(4)
C17	0.3819(8)	0.2734(3)	1.0791(8)
H17A	0.3073	0.2960	1.0098
H17B	0.4299	0.2930	1.1659
O17	0.5123(5)	0.25300(14)	1.0233(4)
C18	0.2910(9)	0.2268(3)	1.1080(10)
H18A	0.2028	0.2377	1.1457
H18B	0.3670	0.2048	1.1759
H18C	0.2446	0.2080	1.0210
C19	0.6884(8)	0.1619(2)	0.9169(7)
H19A	0.7398	0.1350	0.8763
H19B	0.5702	0.1619	0.8714
H19C	0.7096	0.1556	1.0171

*Coordenadas cristalográficas de  $[Cu(emizco)_2(H_2O)_2](NO_3)_2$ .*Tabla 1. Coordenadas atómicas ( $\times 10^4$ ) para el compuesto  $[Cu(C_7H_{10}N_2)_2H_2O](NO_3)_2$ .

	x	y	z
Cu1	0.0000	0.5000	0.5000
O1	0.08507(16)	0.49452(12)	0.68390(14)
H11	0.0923	0.5656	0.7212
H12	0.1637	0.4624	0.6953
N1	0.37983(18)	0.51210(16)	0.36321(18)
H1B	0.4508	0.5484	0.3388
C2	0.2686(2)	0.5699(2)	0.3988(2)
H2A	0.2570	0.6559	0.4005
N3	0.17853(16)	0.48822(14)	0.43094(16)
C4	0.23570(18)	0.37234(17)	0.41393(17)
C5	0.36207(19)	0.38648(19)	0.37193(18)
C6	0.15978(18)	0.26257(17)	0.44956(17)
O6	0.04847(14)	0.26968(14)	0.49143(13)
C7	0.1701(3)	0.0437(2)	0.4791(2)
H7A	0.0893	0.0217	0.4245
H7B	0.1459	0.0539	0.5678
O7	0.22774(14)	0.15798(13)	0.43345(14)
C8	0.2740(4)	-0.0551(3)	0.4734(3)
H8A	0.2387	-0.1325	0.5031
H8B	0.3533	-0.0325	0.5280
H8C	0.2971	-0.0644	0.3853
C9	0.4690(2)	0.2965(2)	0.3388(2)
H9A	0.5459	0.3415	0.3126
H9B	0.4338	0.2436	0.2688
H9C	0.4959	0.2464	0.4136
N2	0.62811(17)	0.70696(17)	0.28117(16)
O2	0.52195(18)	0.75941(17)	0.30616(17)
O3	0.63654(15)	0.59070(14)	0.28809(16)
O4	0.7247(2)	0.76852(19)	0.2499(2)



Universidad Autónoma Metropolitana  
UNIDAD IZTAPALAPA

*Estudio de la reactividad del imidazol  
en compuestos modelo de superóxido  
dismutasa Cobre-Zinc*

Tesis que para adquirir el grado de:

**Doctora en Ciencias (Química)**

presenta:

**Q. Arlette Violeta Richaud Torres**

Asesores:

Dra. Noráh Barba Behrens

Dr. Francisco Méndez Ruiz

2010