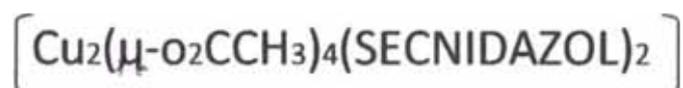


UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE QUÍMICA



**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA
ACTIVIDAD BACTERICIDA DEL COMPLEJO DIMÉRICO**



T E S I S

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
LICENCIADA EN QUÍMICA**

ANA CECILIA VALDERRAMA NEGRÓN

LIMA – PERÚ

2007

RESUMEN

La química inorgánica medicinal comprende la introducción de un ion metálico dentro de un sistema biológico con propósitos terapéuticos (metalogrogas) o de diagnóstico.

Es dentro de este contexto que el presente trabajo muestra la síntesis, caracterización y determinación de la actividad biológica del complejo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{secnidazol})_2]$.

El complejo fue sintetizado a partir de la reacción de acetato de cobre, $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]$ y secnidazol ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$), un 5-nitroimidazol que posee actividad bactericida, en una relación molar de 1:3 respectivamente. La síntesis se realizó a través de la mezcla de soluciones etanólicas calientes de ambos reactivos siendo obtenido el complejo por precipitación debido a la evaporación del solvente.

La estequiometría del complejo fue comprobada mediante análisis elemental (experimental %C: 36,30, %N: 11,54 y %H: 4,39; calculado %C: 36,02, %N: 11,46 y %H: 4,67).

Para la caracterización se utilizaron técnicas de UV-VIS donde el espectro muestra la banda correspondiente a la transición $d_{xz,yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$ en aproximadamente 700 nm, característica para este tipo de compuestos dinucleares de cobre.

El valor del momento magnético (μ_{eff}), 1,45 MB medido a temperatura ambiente, es también característico. Los espectros de EPR obtenidos en la banda X, muestran las tres líneas hiperfinas observadas en los carboxilatos de Cu (367, 4636 y 6032 G), a través de las cuales se han determinado los valores correspondientes a la constante

giromagnética ($g_{//}$: 2,160; g_{\perp} :2,010) y el parámetro de desdoblamiento de campo, D : $0,295 \text{ cm}^{-1}$, valores que comprueban que la entrada del nitroimidazol en las posiciones axiales, no produce la quiebra del dímero.

Las medidas de la susceptibilidad magnética en función de la temperatura son coherentes con las presentadas en la literatura para varios carboxilatos dinucleares de Cu. El ajuste de la curva a partir de estos valores muestra que existen interacciones intermoleculares interdímeros similar a lo observado para el complejo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{metronidazol})_2]$ anteriormente sintetizado. Ayudados con fórmulas que relacionan los parámetros de desdoblamiento y la constante de acoplamiento, se obtuvo una distancia Cu-Cu aproximada de $2,63 \text{ \AA}$, valor similar a la distancia Cu-Cu en el complejo con metronidazol ($2,648 \text{ \AA}$) obtenida por difracción de rayos X.

Los espectros FTIR muestran los picos característicos para carboxilatos enlazados en forma de puente así como los picos correspondientes al nitroimidazol, corroborando que el enlace al Cu se da a través del nitrógeno N3 del fármaco.

Por último, los termogramas muestran que la descomposición térmica se inicia con la pérdida de unos de los ligandos axiales (secnidazol) seguida de la salida del segundo secnidazol acompañado por la descomposición simultánea de la estructura de jaula.

Los ensayos biológicos muestran que el complejo presenta actividad bactericida a una concentración de $8,0 \mu\text{g cm}^{-3}$ siendo más eficaz que el propio secnidazol cuando se trata de miroaerófilos, no sucediendo lo mismo para el caso de bacterias anaeróbicas.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	iii
RESUMEN	v
ABSTRACT	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
CAPÍTULO I	1
1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- OBJETIVOS	3
CAPITULO II	4
SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO DIMÉRICO [Cu₂(μ-O₂CCH₃)₄(SECNIDAZOL)₂]	5
1.- PARTE TEÓRICA: ASPECTOS GENERALES	5
1.1 QUIMICA DESCRIPTIVA DEL COBRE	5
1.2 COMPUESTOS DE COBRE EN ESTADO DE OXIDACIÓN (II)	8
1.3.- CARBOXILATOS DIMETÁLICOS DE Cu (II)	11
1.4.- NITROIMIDAZOLES	14
<i>1.4.a Estructura Química</i>	14
<i>1.4.b Mecanismo de acción antimicrobiana de los 5-nitroimidazoles</i>	14
2.- PARTE TEÓRICA: TÉCNICAS MÁS COMUNES DE SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CARBOXILATOS DIMETÁLICOS DE COBRE (II)	17
2.1 SÍNTESIS DE CARBOXILATOS DIMETÁLICOS DE Cu (II)	17
2.2 ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA	18
<i>2.2.a Estructura Electrónica y Espectros de Absorción de los Tetracarboxilatos de Cu (II)</i>	18
2.3 MEDIDAS DE SUSCEPTIBILIDAD MAGNÉTICA	23

2.4 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNETICA ELECTRONICA, EPR	24
2.5 MEDIDAS DE SUSCEPTIBILIDAD MAGNETICA EN FUNCION DE LA TEMPERATURA	29
2.6.- ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL EN LA REGION DEL INFRARROJO (4000 – 400 cm⁻¹)	33
2.7 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICOS	34
3.- PARTE EXPERIMENTAL: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CARBOXILATOS DIMETÁLICOS DE COBRE (II)	37
3.1 REACTIVOS Y SOLVENTES	37
<i>A.- Reactivos</i>	37
<i>B.- Solventes</i>	37
3. 2 SÍNTESIS DEL BIS-SECNIDAZOL TETRAKIS (ACETATO) DE Cu (II): [Cu₂(μ-O₂CCH₃)₄(C₇H₁₁N₃O₃)₂]: CuSECNI	37
3.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO CuSECNI	38
<i>3.3.a.- Análisis elemental</i>	38
<i>3.3.b.- Ensayo de la solubilidad del complejo</i>	38
<i>3.3.c.- Espectroscopía electrónica en solución</i>	38
<i>3.3.d.- Medidas de susceptibilidad magnética</i>	39
<i>3.3.e Espectroscopía de Resonancia Paramagnética Electrónica, EPR</i>	42
<i>3.3.f Medidas de Susceptibilidad Magnética en Función de la Temperatura</i>	42
<i>3.3.g Espectroscopía Vibracional en la Región del Infrarrojo (4000 – 400 cm⁻¹)</i>	43
<i>3.3.h Análisis Termogravimétrica</i>	44
4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	44
4.1 SÍNTESIS DEL BIS-SECNIDAZOL TETRAKIS(ACETATO) DE Cu (II): [Cu₂(μ-O₂CCH₃)₄(C₇H₁₁N₃O₃)₂]: CuSECNI	44
4.2 ENSAYOS DE SOLUBILIDAD DEL COMPLEJO Y DEL LIGANDO AISLADO	45
4.3 ESPECTROSCOPIA ELECTRONICA	47
4.4 MEDIDAS DE SUSCEPTIBILIDAD MAGNETICA	50

4.5 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNETICA ELECTRONICA, EPR	51
4.6 MEDIDAS DE SUSCEPTIBILIDAD MAGNETICA EN FUNCION DE LA TEMPERATURA	55
4.7 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL EN LA REGION DEL INFRARROJO (4000 – 400 cm⁻¹)	58
4.8 ANALISIS TERMOGRAVIMETRICAS	61
CAPITULO III	65
EVALUACION DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA DEL COMPLEJO DINUCLEAR [Cu₂(μ-O₂CCH₃)₄(SECNIDAZOL)₂]	65
1.- PARTE TEORICA: ASPECTOS GENERALES	66
1.1 COMPLEJOS METALICOS EN MEDICINA	66
1.2 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL COBRE	67
1.3 COMPLEJOS DE COBRE (II) CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA	70
<i>1.3.a Actividad antiinflamatoria</i>	70
<i>1.3.b Actividad Fungicida</i>	71
<i>1.3.c Actividad Antimalárica</i>	71
<i>1.3.d Actividad Antitumoral</i>	71
<i>1.3.e Actividad Radiosensibilizadora de Tumores</i>	72
<i>1.3.f Miméticos de Proteínas</i>	73
1.4 BACTERIAS	74
<i>a) Campylobacter coli</i>	74
<i>b) Bacteroides fragilis</i>	74
2.- PARTE EXPERIMENTAL: DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA DEL COMPLEJO CuSECNI	77
2.1 MATERIALES Y REACTIVOS	77
A. MATERIALES	77
A.1 Materiales	77

A.2 Equipo	77
A.3 Material Estéril	77
A.4 Material Descartable	78
B. Reactivos	78
2.2 PREPARACIÓN DE LAS PLACAS	78
<i>2.2.a Caso de bacterias anaeróbicas (Bacteroides Fragilis)</i>	79
<i>2.2.b Caso de bacterias microaerófilas (Campylobacter)</i>	79
2.3 PREPARACIÓN DE INÓCULOS	79
<i>2.3.a Bacterias anaeróbicas (Bacteroides Fragilis)</i>	79
<i>2.3.b Microaerófilos (Campylobacter)</i>	80
2.4 ENSAYO DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA	80
2.5 RESULTADOS Y DISCUSION	81
<i>2.5.a Determinación de la Actividad Bactericida del Complejo de Cu (II): CuSECNI</i>	81
CAPITULO IV	85
CONCLUSIONES	85
CAPÍTULO V	86
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPITULO II

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO DIMÉRICO [Cu₂(μ-O₂CCH₃)₄(SECNIDAZOL)₂]

Figura 1.2.1.- Octaedro tetraédricamente distorsionado, con cuatro enlaces cortos en un arreglo cuadrado plano y dos enlaces más largos en trans

Figura 1.2.2.- Apertura de las energías de los orbitales d como resultado del efecto Jahn-Teller.

Figura 1.3.1.- Estructura en "jaula" de los tetracarboxilatos de M₂, donde L = ligando axial.

Figura 1.3.2.- Solapamiento de los orbitales d_{x²-y²} de dos átomos de Cu(II)

Figura 1.4.a.1.- Estructura genérica de los 5- nitroimidazoles

Figura 1.4.b.1.- Proceso de reducción de los 5-nitroimidazoles

Figura 1.4.b.2.- Mecanismo de acción de los nitroimidazoles

Figura 2.4.1.- Representación esquemática de los niveles de energía de un complejo dinuclear de Cu(II).

Figura 2.4.2.- Espectro EPR del complejo [Cu₂(μ-O₂CCH₃)₄(DMSO)₂] a 180 K, mostrando los campos donde aparecen las hiperfinas y las impurezas debido a la presencia del monómero.

Figura 2.5.1.- Susceptibilidad magnética vs. temperatura para CuMETRO

FIGURA 4.3.1.- Espectro electrónico del ligando secnidazol en medio acuoso: $0,5 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$.

FIGURA 4.3.2.- Espectros electrónicos del complejo CuACET en metanol : (a) $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, (b) $0,5 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$.

FIGURA 4.3.3.- Espectros electrónicos del complejo CuSECNI en metanol: (a) $1,0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, (b) $0,5 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$.

FIGURA 4.5.2.- Espectro EPR del complejo CuSECNI

FIGURA 4.6.1.- Susceptibilidad Magnética y Momento Magnético, μ (\blacktriangle , experimental) vs Temperatura, para o complejo CuSECNI.

FIGURA 4.6.2.- Estructura DRX del complejo $[\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4(\text{metronidazol})_2]$ (parte superior). Modelo molecular de las cadenas paralelas en zig zag resultante de los enlaces de hidrógeno

FIGURA 4.7.1.- Espectros del ligando secnidazol en la región del infrarrojo ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$).

FIGURA 4.7.2.- Espectros del acetato de Cu (II): CuACET en la región del infrarrojo ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$).

FIGURA 4.7.3.- Espectro del CuSECNI en la región del infrarrojo ($4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$)

FIGURA 4.8.1.- Curva TGA del ligando secnidazol hasta $900 \text{ }^\circ\text{C}$ ($10^\circ\text{C}/\text{min}$) en atmósfera de aire ($50 \text{ mL}/\text{min}$).

FIGURA 4.8.2.- Curva TGA del complejo CuACET hasta 900 °C (10°C/min) en atmósfera de aire (50 mL/min).

FIGURA 4.8.3.- Curva TGA del complejo CuSECNI hasta 900 °C (10°C/min) en atmósfera de aire (50 mL/min).

CAPÍTULO III

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA DEL COMPLEJO DINUCLEAR [Cu₂(μ-O₂CCH₃)₄(SECNIDAZOL)₂]

FIGURA 2.4.1.- Método de dilución en agar

CAPITULO I

1.-INTRODUCCIÓN

Muchos elementos metálicos juegan un rol importante en los sistemas vivos. Una característica de los metales es que ellos pierden electrones fácilmente para formar iones cargados positivamente, los cuales tienden a solubilizarse en los fluidos biológicos.

Es en esta forma catiónica que los metales juegan su rol en biología. Mientras los iones metálicos son deficientes en electrones, la mayoría de las moléculas biológicas, tales como las proteínas y ADN, son ricas en electrones. La atracción de estas cargas opuestas proporciona una tendencia general de los iones metálicos a enlazarse y a interactuar con las moléculas biológicas. Este mismo principio es aplicado para explicar la afinidad de los iones metálicos por pequeñas moléculas necesarias para la vida, como el oxígeno por ejemplo.

Desde que ocurre una amplia gama de interacciones de los metales con los componentes biológicos, no es sorprendente que la evolución natural los haya incorporado en funciones biológicas esenciales. Así tenemos al Fe en la hemoglobina como transportador de oxígeno, el Zn que puede regular la función de los genes en el núcleo de las células o como componente de la insulina, una sustancia que regula el azúcar en el metabolismo. Similarmente, el Ca forma parte de los huesos que le dan el soporte estructural al cuerpo humano. Metales como Cu, Zn, Fe y Mn han sido incorporados en proteínas catalíticas o metaloenzimas, las cuales facilitan una gran cantidad de reacciones químicas necesarias para la vida.

Ya que la naturaleza ha hecho uso de iones metálicos en sistemas biológicos, surgen las siguientes preguntas: *¿pueden los iones metálicos*

ser incorporados dentro de drogas?, ¿Son los compuestos de coordinación agentes medicinales en potencia?, ¿Pueden los compuestos de coordinación ser usados con fines medicinales?.

La química inorgánica medicinal existe como disciplina desde aproximadamente hace 40 años, a partir del descubrimiento del cisplatino, *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. Desde que este campo existe como disciplina, los compuestos químicos que presentan una actividad específica son estudiados tanto para elucidar su mecanismo de acción como para optimizar dicha actividad.

Es así que la quimioterapia combinada basada en Pt es aun el principal camino para el tratamiento de tumores sólidos (testículos, ovarios y pequeños cánceres al pulmón) y nuevos complejos análogos de Pt han sido desarrollados con la finalidad de expandir sus aplicaciones en relación a la droga original.

La química inorgánica medicinal ha sido practicada durante 5000 años e inclusive a los 3000 A.C., los egipcios usaban al cobre para esterilizar el agua.

Los estudios de cobre con aplicaciones farmacológicas se han abocado en su gran mayoría a los carboxilatos dinucleares de fórmula [Cu₂(μ-O₂CR)₄L₂], donde el grupo carboxilato (O₂CR) corresponde a un agente antiinflamatorio como aspirinato, ibuprofenato, naproxenato, etc. y L puede ser una molécula de agua o del solvente en el cual se realizó la síntesis.

Otros complejos con actividad biológica pueden obtenerse a partir de la sustitución del ligando L por fármacos, como por ejemplo los nitroimidazoles, fármacos selectivamente tóxicos contra microorganismos anaeróbicos (no requieren O₂ para proliferarse) o

microaerófilos (requieren baja concentración de O₂ para proliferarse) y contra células anaeróbicas o hipóxicas.

Este trabajo presenta la síntesis y la caracterización a través de técnicas instrumentales como UV-VIS, FTIR, EPR, Susceptibilidad Magnética y Termogravimetría del complejo dinuclear [Cu₂(μ-O₂CH₃)₄(secnidazol)₂], lo cual se encuentra englobado en el Capítulo II. El Capítulo III nos muestra algunos ensayos microbiológicos que determinan su actividad comparada a la del ligando nitroimidazólico (secnidazol) aislado. El Capítulo IV y el V proporcionan las conclusiones y las referencias bibliográficas respectivamente.

2.- OBJETIVOS

- 1.** Sintetizar el complejo dinuclear [Cu₂(μ-O₂CH₃)₄(secnidazol)₂]
- 2.** Caracterizar el complejo dinuclear [Cu₂(μ-O₂CH₃)₄(secnidazol)₂] utilizando diversas técnicas instrumentales que demuestren su estructura.
- 3.** Realizar ensayos microbiológicos para comprobar su actividad bactericida y compararla con la del secnidazol aislado.

CAPITULO II

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO DIMÉRICO [Cu₂(μ-O₂CCH₃)₄(SECNIDAZOL)₂]

1.- PARTE TEÓRICA: ASPECTOS GENERALES

1.1 QUÍMICA DESCRIPTIVA DEL COBRE

El cobre pertenece al grupo 11B de los metales de transición, presentando un electrón en el orbital s y un orbital d completo ($3d^{10}4s^1$). Presenta una estructura cúbica de empaquetamiento compacto, la misma que presentan la plata y el oro, elementos que comparten con él, el mismo grupo y dentro del mismo es el mejor conductor de electricidad y de calor¹.

El estado de oxidación más estable es el (II), siendo el Cu^{2+} el único ión simple encontrado en solución, además de los iones complejos.

El cobre es obtenido a gran escala siendo utilizado principalmente como metal puro o en aleaciones.

Es un metal biológicamente importante, siendo encontrado en diversas enzimas del grupo de las oxidasas, en los transportadores de oxígeno de ciertos invertebrados y en el sistema fotosintético.

Actualmente existe un gran interés en torno a diversos óxidos mixtos de cobre que poseen actividad superconductor¹.

Dentro del grupo 11, el cobre es moderadamente abundante, siendo el vigésimo quinto elemento más abundante en peso en la superficie terrestre. Ocurre en la proporción de 68 ppm en peso. La plata y el oro son bastante raros.

El mineral más común es la calcopirita, CuFeS_2 . También podemos citar a la calcocita, Cu_2S ; malaquita, carbonato básico de cobre

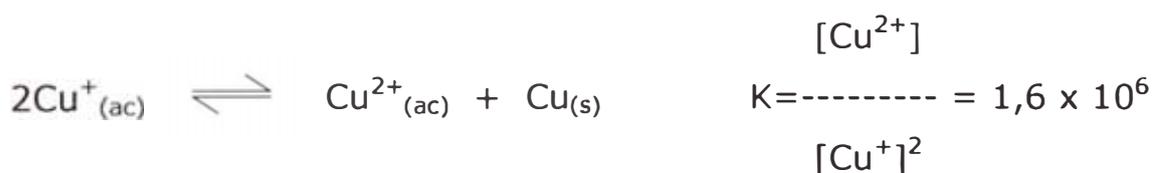
$\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$; cuprita, óxido cuproso, Cu_2O y la bornita, Cu_5FeS_4 . La turquesa, $\text{CuAl}_6(\text{PO}_4)_4(\text{OH})_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, es una piedra semipreciosa, apreciada por su coloración azul².

Los principales productores de cobre son: Chile 37%, EEUU 8,1% y Perú 7,1%.

El sulfato de cobre es producido en cantidades apreciables. Diversos compuestos de cobre son utilizados en la agricultura. Por ejemplo, la "mezcla de Bourdeaux" es el hidróxido de cobre obtenido a partir de CuSO_4 e $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Es un importante fungicida pulverizado en las plantaciones para protegerlas contra ciertos hongos. Carbonato básico de cobre, acetato de cobre y oxiclورو de cobre también han sido utilizados para este fin. El verde de París es un insecticida obtenido a partir del acetato básico de cobre, óxido arsenioso y ácido acético².

Existe un enorme interés por los óxidos mixtos de cobre de tipo $\text{La}_{(2-x)}\text{Ba}_x\text{CuO}_{(4-y)}$, pues ellos presentan propiedades superconductoras a temperaturas inferiores a 50 K. Otros materiales que se comportan como semiconductores a temperaturas más elevadas (hasta 125 K), son basados en el $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$.

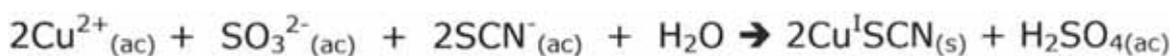
El cobre puede ser encontrado en los estados de oxidación (+I), (+II) y (+III), donde los únicos iones hidratados simples, estables en solución acuosa, son los Cu^{2+} . El ión monovalente Cu^+ se desproporciona en agua según:



y por ello, sólo pueden existir en la forma de compuestos insolubles o complejos. Como se puede observar, la constante de equilibrio de la

reacción de dismutación del Cu^+ en solución es elevada, mostrando que el equilibrio está bastante desplazado para la derecha, de esa manera, la concentración de Cu^+ en solución es muy baja.

Los únicos compuestos de Cu^+ estables en medio acuoso, son insolubles o están en la forma de complejos. CuCl , CuCN y CuSCN pueden citarse como ejemplos de compuestos insolubles de Cu (I). El ión SCN^- es utilizado en la determinación gravimétrica de cobre debido a la formación de CuSCN insoluble.



Los complejos con cianuro como $\text{K}[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CN})_2]$, son bien conocidos y empleados en la extracción de Ag (I) y Au (I) en la forma de complejos solubles.

El Cu (I) forma diversos complejos poliméricos constituídos por clusters conteniendo cuatro átomos de Cu en los vértices de un tetraedro pero sin envolver enlaces metal-metal. Los complejos con fosfina y arsina, $\text{Cu}_4\text{I}_4(\text{PR}_3)_4$ y $\text{Cu}_4\text{I}_4(\text{AsR}_3)_4$ son ejemplos de tales clusters.

El cobre es raramente encontrado en el estado de oxidación (III). En solución alcalina, el Cu^{2+} puede ser oxidado a $\text{KCu}^{\text{III}}\text{O}_2$ y $\text{K}_3[\text{Cu}^{\text{III}}\text{F}_6]$. Este último puede ser obtenido por la fluoración de una mezcla fundida de KCl/CuCl_2 . El $\text{K}_7[\text{Cu}^{\text{III}}(\text{IO}_6)_2] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ es obtenido por la reacción con ácido peryódico (H_5IO_6), que es un oxidante fuerte.

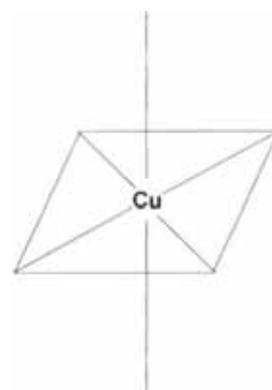
El Cu^{3+} es un oxidante tan fuerte que logra oxidar al agua, de esta manera sólo existen cuando están estabilizados en la forma de complejos o como compuestos insolubles.

1.2.- COMPUESTOS DE COBRE EN EL ESTADO DE OXIDACIÓN (II)

Este es el estado más estable é importante del cobre. El ión cúprico, Cu^{2+} , tiene configuración electrónica d^9 y por tanto un electrón desapareado. Sus compuestos son generalmente coloreados debido a las transiciones d-d y paramagnéticos. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y muchas de las sales hidratadas de Cu (II) son azules².

Mediante un calentamiento intenso, las oxisales como $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ se descomponen a CuO que es negro. Cu_2O es formado cuando esa oxisal es calentada a una temperatura muy elevada (encima de 800 °C). La adición de NaOH a una solución que contiene Cu^{2+} , lleva a la formación de un precipitado del hidróxido de Cu (II), azul. El ión hidratado, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ es formado cuando el hidróxido o el carbonato es disuelto en un ácido o cuando el $\text{Cu}(\text{SO}_4)$ o $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ es disuelto en agua. Ese ión presenta el color azul característico de las sales de cobre, tiene una estructura octaédrica distorsionada: los dos enlaces en *trans* son más largos y los cuatro enlaces ecuatoriales son más cortos² (figura 1.2.1)

Figura 1.2.1.- Octaedro tetraédricamente distorsionado, con cuatro enlaces cortos en un arreglo cuadrado plano y dos enlaces más largos en trans



Esta distorsión tetragonal es consecuencia de la configuración d^9 . El ambiente octaédrico en torno del ión provoca el desdoblamiento de los orbitales d del Cu en niveles de menor de energía, t_{2g} y mayor energía, e_g , debido al efecto de campo de ligando. Los nueve electrones d se distribuyen de la siguiente manera: $(t_{2g})^6(e_g)^3$. Los tres electrones

e_g ocupan los orbitales dx^2-y^2 y dz^2 : dos en un orbital y el tercero en otro.

Como el llenado del nivel e_g no es simétrico, ocurre la distorsión de Jahn Teller. Esta distorsión quiebra la degeneración de los orbitales e_g y t_{2g} (esto es, los dos orbitales e_g pasan a tener diferentes energías; lo mismo ocurre con los tres orbitales t_{2g}). Así, el complejo será distorsionado. El orbital dx^2-y^2 está bajo la influencia de los cuatro ligandos que se aproximan a lo largo de las direcciones $+x$, $-x$, $+y$, y $-y$. El orbital dz^2 está bajo la influencia de sólo dos ligandos, los cuales se aproximan según las direcciones $+z$ y $-z$. De esta manera, la energía del orbital dx^2-y^2 aumenta más que la del orbital dz^2 . Por ello, los tres electrones del nivel t_{2g} se distribuyen de la siguiente manera: $(dz^2)^2(dx^2-y^2)^1$.

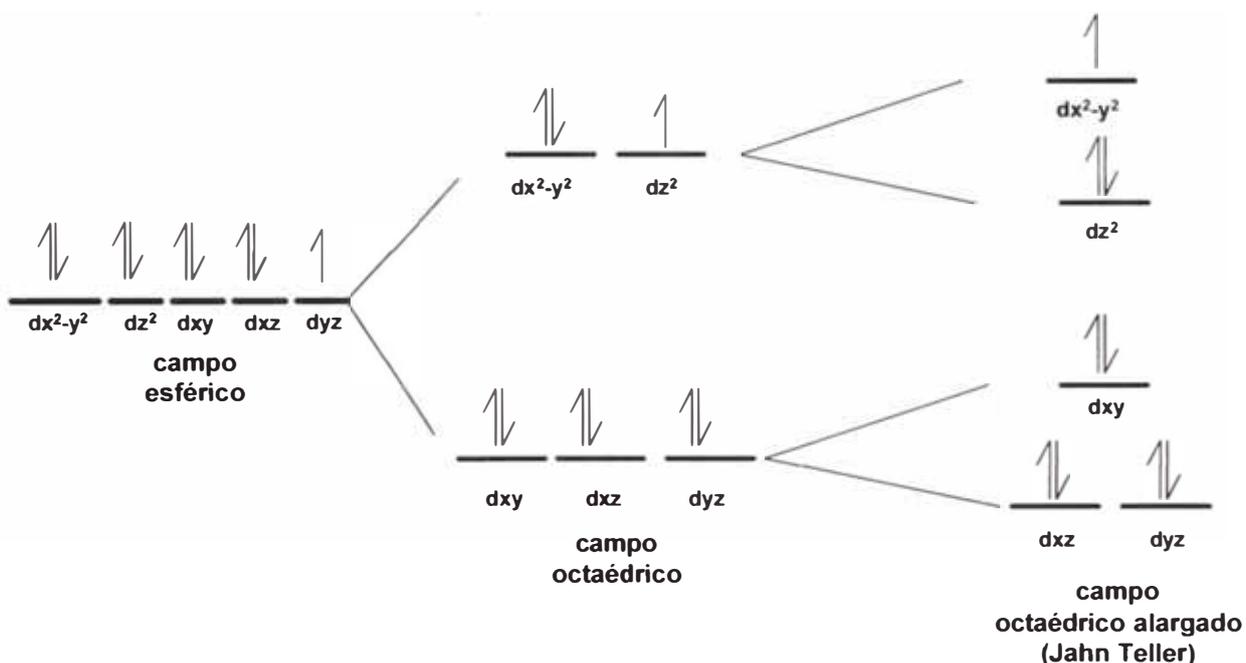


Figura 1.2.2.- Apertura de las energías de los orbitales d como resultado del efecto Jahn-Teller.

Como el orbital dz^2 contiene dos electrones, los ligandos que se aproximan según las direcciones $+z$ y $-z$ están impedidos de

aproximarse al cobre con la misma intensidad que los otros ligandos se aproximan a lo largo de las direcciones $+x$, $-x$, $+y$, $-y$.

Este arreglo geométrico distorsionado es común en los compuestos de cobre. Por ejemplo, los haluros CuX_2 tienen la estructura de rutilo (TiO_2) distorsionado, donde el metal tiene un número de coordinación igual a 6.

Las longitudes de los enlaces en los haluros $\text{Cu}^{\text{II}}\text{X}_2$ son:

CuF_2 : 4 enlaces de 1,93 Å y 2 enlaces de 2,27 Å

CuCl_2 : 4 enlaces de 2,30 Å y 2 enlaces de 2,95 Å

CuBr_2 : 4 enlaces de 2,40 Å y 2 enlaces de 3,18 Å

Soluciones acuosas de Cu (II) forman muchos complejos con amoníaco y aminas, como por ejemplo $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_5\text{NH}_3]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_4(\text{NH}_3)_2]^{2+}$, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{NH}_3)_3]^{2+}$ y $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_4]^{2+}$. Debido al efecto Jahn Teller, es difícil adicionar el quinto y sexto ligando NH_3 desde que el octaedro distorsionado torna a la quinta y sexta posición más largas y débiles, sin embargo el complejo $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_6]$ puede formarse si se trabaja con NH_3 líquido como solvente.

Los complejos con haluros pueden ser encontradas en dos formas estereoquímicamente diferentes. En el complejo $(\text{NH}_4)_2[\text{CuCl}_4]$, el ion $[\text{CuCl}_4]^{2-}$ es cuadrado plano, pero en el complejo $\text{Cs}_2[\text{CuCl}_4]$ y $\text{Cs}_2[\text{CuBr}_4]$, los iones $[\text{CuX}_4]^{2-}$ tienen una estructura tetraédrica ligeramente distorsionada.

La mayoría de los complejos y compuestos de Cu (II) presentan una estructura octaédrica distorsionada y son azules o verdes. El ión metálico tiene una configuración electrónica d^9 , quedando apenas 1 orbital a donde el electrón podría ser excitado. De acuerdo a esto, los

espectros deberían ser similares a los del tipo d^1 (por ejemplo, Ti^{3+}), con una única banda ancha de absorción, sin embargo, como los complejos de Cu (II) son apreciablemente distorsionados, dan lugar a la aparición de más de una banda de absorción. Estas bandas se superponen, dando lugar a una banda asimétrica.

El Cu (II) forma también una serie de compuestos tetracarboxilatos dimetálicos de tipo $[Cu_2(CH_3COO)_4]$ cuyas aplicaciones parten desde catalizadores hasta los modernos cristales líquidos y miméticos de proteínas.

1.3.- CARBOXILATOS DIMETÁLICOS DE Cu (II)

Metales como Cr, Mo, W, Tc, Re, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni y Cu pueden formar tetracarboxilatos dimetálicos de tipo $[M_2(O_2CR)_4]^n$ con n en el rango -2 a +4, siendo los valores más comunes de 0 a +2. El grupo R, en la mayoría de los casos, es un grupo alquílico, un grupo alquílico sustituido, un alcóxido o un derivado arílico³.

La figura 1.3.1 muestra la estructura típica de los carboxilatos dimetálicos, denominada estructura en "jaula". Estas estructuras consisten de dos iones metálicos unidos por cuatro ligandos carboxilatos en puente ecuatorial. Entre los metales puede existir desde algún tipo de interacción como es el caso del Cu, hasta un enlace efectivo cuyo orden puede variar de un enlace simple (Rh) hasta un enlace cuádruple (Mo). Las posiciones axiales pueden ser ocupadas por ligandos diversos. En general, estos complejos presentan simetría D_{4h} ².

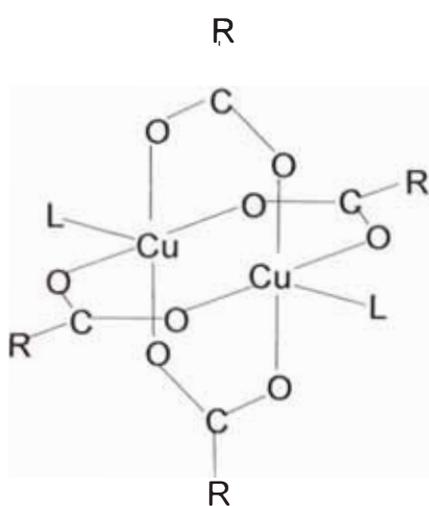


Figura 1.3.1.- Estructura en "jaula" de los tetracarboxilatos de M_2 , donde L = ligando axial.

El acetato de cobre (II) es un dímero hidratado, $Cu_2(CH_3COO)_4 \cdot 2H_2O$. En su estructura de jaula (figura 1.3.1), los dos átomos de cobre están en ambientes casi octaédricos. Los cuatro grupos acetato actúan como ligandos puente entre los dos átomos de cobre y sus átomos de oxígeno ocupan cuatro posiciones (en un arreglo cuadrado plano) alrededor de cada átomo de cobre. La quinta posición es ocupada por el O de la molécula de agua. La sexta posición del octaedro está ocupada por el otro átomo de Cu^{2+} .

La distancia Cu - Cu es de 2,64 Å, un valor mayor a 2,55 Å que es la distancia encontrada en el cobre metálico, por lo tanto en este tipo de molécula, el cobre no forma un enlace M - M²⁺.

Los iones Cu (II) tienen una configuración d^9 y un electrón desapareado. Si los dos iones Cu formasen un enlace metal - metal, esos electrones estarían apareados y el complejo sería diamagnético. Si no formasen un enlace, el complejo será paramagnético. Sin embargo, a 25 °C, el momento magnético medido es de 1,4 MB por átomo de Cu, menor que el momento magnético de "spin only" (único espín) de 1,73 MB. Eso sugiere la existencia de una interacción o de un acoplamiento débil entre los electrones desapareados de cada uno de los dos átomos de cobre en ese complejo. Se supone que esa interacción se deba al traslape o superposición lateral de los orbitales $3dx^2-y^2$ del cobre, formando un enlace δ^2 .

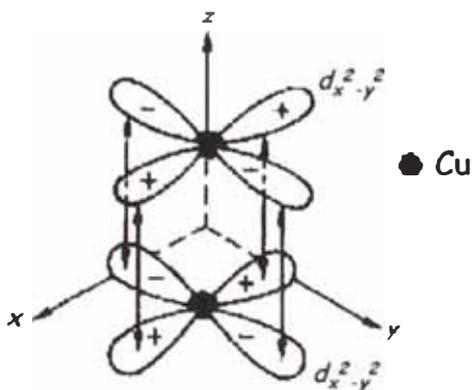


Figura 1.3.2.- Solapamiento de los orbitales $d_{x^2-y^2}$ de dos átomos de Cu(II)^4

Esta clase de compuestos han recibido mucha atención en la literatura³ debido a la importancia teórica y potencialidad de aplicación como catalizadores, cristales líquidos, materiales microporosos (absorbedores de gases) y en química bio-inorgánica, como miméticos de proteínas como es el caso de los tetracarboxilatos de cobre, o como agentes antitumorales como en el caso de los tetracarboxilatos de rutenio y de rodio.

En estos complejos, la mayor parte de los ligandos axiales lo constituyen los ligandos N- donadores, sin embargo ligandos O- donadores como DMSO^{5,6}, han sido ya reportados. Dentro de los ligandos N-donadores podemos citar a la anilina y piridina⁷, nicotinamida⁸, cafeína⁹, metronidazol^{10,11}, N,N-dimetilformamida (DMF); N,N-dimetilacetamida (DMA) y N-metilpirrolidona (NMP)¹².

En este trabajo trataremos particularmente los complejos derivados del tetracarboxilato de Cu(II) : $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4\text{L}_2]$ que se presenta como una especie neutra y donde el ligando axial lo constituye un compuesto con actividad biológica, secnidazol $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, fármaco que pertenece a la familia de los 5-nitroimidazoles, los cuales describiremos a continuación.

1.4.- NITROIMIDAZOLES

La penicilina, una droga que fue utilizada originalmente en el tratamiento de infecciones anaeróbicas (infecciones producidas por bacterias que no requieren de oxígeno para proliferarse), ha sido abandonada por la mayoría de especialistas en enfermedades infecciosas desde que los microorganismos pueden producir β -lactamasas, especies que inactivan a los antibióticos. Estos mismos especialistas han comprobado que mejores resultados pueden obtenerse con los 5-nitroimidazoles¹³.

1.4.a Estructura Química

Los 5-nitroimidazoles, dentro de los cuales se incluye al secnidazol, ligando de interés en este trabajo, presentan estructura heterocíclica que consiste de un núcleo imidazólico con un grupo nitro en la posición 5 del anillo. El N(1) y el C(2) pueden presentar variados grupos sustituyentes R_1 y R_2 , respectivamente (figura 1.4.a.1), dando origen a diferentes moléculas nitroimidazólicas¹³.

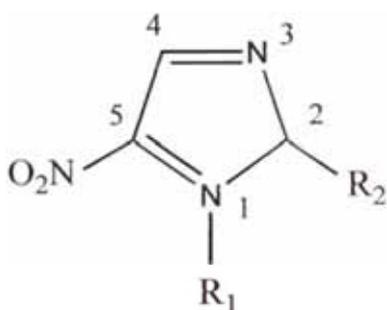


Figura 1.4.a.1.- Estructura genérica de los 5- nitroimidazoles

1.4.b Mecanismo de acción antimicrobiana de los 5-nitroimidazoles¹³

Los nitroimidazoles son fármacos selectivamente tóxicos contra microorganismos anaeróbicos (no requieren O_2 para proliferarse) o microaerófilos (requieren baja concentración de O_2 para proliferarse) y

contra células anaeróbicas o hipóxicas (requieren baja concentración de O_2 para proliferarse).

Una vez que la droga entra en la célula, el grupo nitro del imidazol heterocíclico puede aceptar electrones de las proteínas transportadoras de electrones tales como las flavoproteínas, incluyendo la xantina oxidasa, NADPH cyt P_{450} reductasa y NADPH cyt C reductasa en células mamíferas, y ferredoxin o su equivalente piruvato dehidrogenasa ferredoxin oxidoreductasa en protozoarios o bacterias.

La velocidad del proceso de reducción es importante porque determina la velocidad de absorción de la droga por la célula. Ese proceso es catalizado por la nitroreductasa en células mamíferas y por complejos de Fe-S en otros casos. El proceso de reducción simplificado de los nitroimidazoles es mostrado en la figura 1.4.b.1¹⁴ :

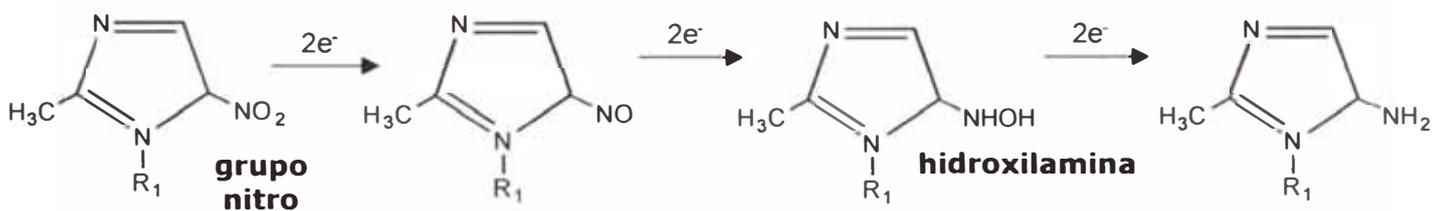


Figura 1.4.b.1.- Proceso de reducción de los 5-nitroimidazoles¹⁴

Los intermediarios químicamente reactivos, formados durante la reducción del grupo nitro hasta la correspondiente hidroxilamina pueden ser los responsables por la actividad antimicrobiana de los nitroimidazoles. El mecanismo a través del cual los intermediarios destruyen a las células aun no ha sido determinado pero se ha sugerido que estos reaccionan con macromoléculas celulares tales como el DNA, proteínas y membranas. Las especies que son citotóxicas y causan daños al DNA son el anión nitro radical protonado ($R-NO_2H$) y el anión superóxido, así como todos los productos de reducción del grupo nitro

como el R-NO y la misma hidroxilamina (R-NHOH). En resumen, un producto de reducción que presenta un tiempo de vida corta, y que muy probablemente sea el anión nitro radical protonado, oxida el DNA, originando la quiebra de las hebras y consecuentemente la muerte celular¹³ La figura 1.4.b.2 muestra el mecanismo de acción de los nitroimidazoles

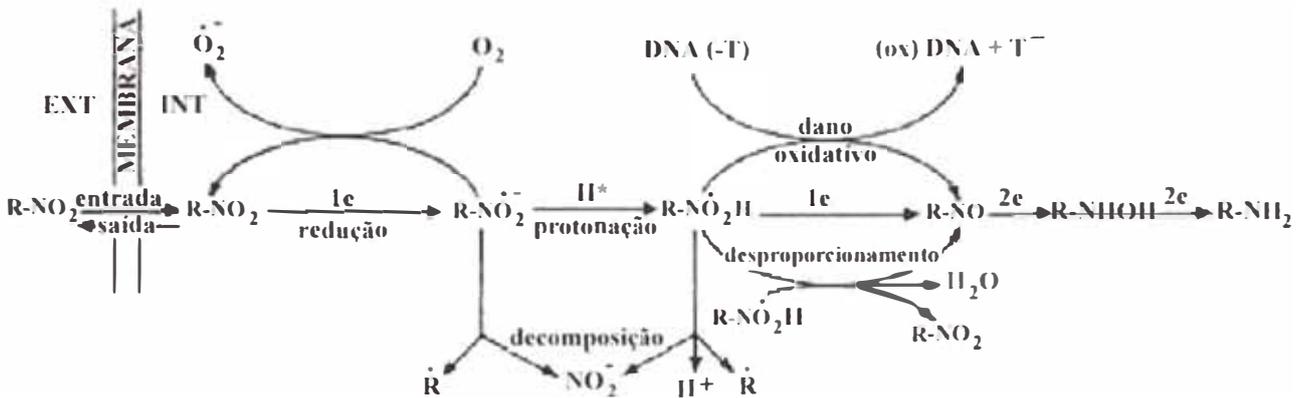


Figura 1.4.b.2.- Mecanismo de acción de los nitroimidazoles¹⁵

2.- PARTE TEÓRICA: TÉCNICAS MÁS COMUNES DE SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CARBOXILATOS DIMETÁLICOS DE COBRE (II)

2.1 SÍNTESIS DE CARBOXILATOS DIMETÁLICOS DE Cu (II)

La metodología utilizada para las síntesis del derivado nitroimidazólico de Cu (II) fue similar a aquella utilizada por Latif Abuhijleh en la síntesis del derivado de ibuprofenato y valproato de Cu (II) con metronidazol y otros ligandos N-donadores^{16, 17}.

El autor menciona que la síntesis del derivado de ibuprofenato de Cu (II) con metronidazol debe ser realizada aproximadamente cerca de los 50 °C.

En la literatura¹⁶⁻²⁴ ya se reportaron las síntesis de compuestos mononucleares de Cu (II) con derivados imidazólicos y nitroimidazólicos, a partir de carboxilatos de Cu (II) con una consecuente ruptura de la jaula. Según los datos reportados, los carboxilatos de cobre que mantenían la estructura dinuclear eran solamente aquellos que presentaban ligandos ecuatoriales de mayor tamaño, es decir, con un grupo carboxílico R voluminoso (μ -O₂CR) como el ibuprofenato o el valproato.

Han sido realizados varios estudios sobre cuales serían los factores que influyen en la adopción de una estructura mononuclear en lugar de una dinuclear en los carboxilatos de Cu (II). Los resultados indican que estos factores dependen tanto de las propiedades electrónicas y estéricas de los ligandos axiales. Generalmente un aumento en la acidez de los grupos carboxilato y/o de la basicidad de

los ligandos axiales, favorecen a la formación de complejos mononucleares¹⁹.

Otro factor importante en las síntesis es la razón molar entre el $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]$ y el ligando axial. En todos los artículos que relatan la síntesis de complejos mononucleares^{16,17,19-24}, el ligando se encuentra en un gran exceso, mientras que en las síntesis de los dinucleares, la razón molar precursor : ligando es de 1:1⁸, 1:2¹¹ o máximo 1:4^{16,17}.

Galván-Tejada y *col.*¹¹ han reportado la síntesis de un complejo de Cu (II) con metronidazol por medio del reflujo de ambos reactivos durante 6 horas. A pesar de que se pueda suponer de que un exceso de ligando podría ser la causa de la quiebra de la estructura dinuclear en los carboxilatos de Cu (II), la moderada basicidad del metronidazol puede estar favoreciendo a la estabilidad de la estructura dinuclear del complejo.

2.2 ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA

2.2.a. Estructura Electrónica y Espectros de Absorción de los Tetracarboxilatos de Cu (II).

El complejo, bisaquotetraquisacetatocobre (II), $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]$, es sin duda uno de los complejos dinucleares con ligandos carboxilatos puente más conocido.

Como mencionamos anteriormente, en este tipo de compuestos existe un débil acoplamiento de los electrones desapareados (1.2.2), donde uno de cada ión de Cu (II), origina un estado fundamental de singulete. Este acoplamiento puede dar origen también a un estado excitado de triplete con energía un poco más alta.

Este estado se encuentra poblado con electrones a temperatura ambiente y, en ese caso, la susceptibilidad magnética y el momento magnético efectivo son dependientes de la temperatura³.

Como el solapamiento de los orbitales $3d_{x^2-y^2}$ es muy débil, la interacción M-M no podría ser la responsable por mantener la estructura dimérica de la molécula⁴.

Otros intentos para explicar este comportamiento consideran la posibilidad de existir una interacción entre los orbitales π de los ligandos carboxilato puente RCO_2^- y los orbitales de los átomos metálicos³.

La historia sobre la elucidación del espectro electrónico del acetato de cobre (II) es bastante instructiva en lo referente a los progresos alcanzados en la utilización de la técnica.

El relato más antiguo del espectro polarizado del monocristal del complejo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ fue presentado por Tsuchida y Yamada en 1955²⁵. Esos autores observaron dos bandas bastante definidas: la banda I cercana a los 700 nm, la cual era esperada para Cu (II), y la banda II en 370 nm, polarizada a lo largo del eje Cu-Cu en la dirección z, que no era observada en los espectros de complejos mononucleares de Cu (II). En trabajos posteriores, la banda II fue utilizada como un diagnóstico de la estructura dinuclear, hasta ser observado que algunas especies mononucleares también exhibían esa banda²⁶. En ese mismo trabajo, los autores relatan que la posición y la intensidad de la banda I eran sensibles a la naturaleza del ligando axial mientras que la banda II no sufría desplazamiento. Esta última es una banda muy difícil de localizar ya que puede presentarse como un hombro sobrepuesto a una intensa banda de transferencia de carga en la región del UV²⁶.

La siguiente etapa de la investigación fue la resolución del espectro en un sistema de tres componentes Gaussianas que corresponden a las bandas Ia (910 nm), Ib (710 nm) y II (370 nm). Se observó que la banda Ia es sensible a los cambios del ligando axial, desplazándose para menores energías conforme aumenta la fuerza donadora de ese ligando. Una tercera banda (banda III) bastante intensa, fue observada en 250 nm, mostrándose sensible al tipo de ligando ecuatorial y ya fue atribuída también a una banda de transferencia de carga²⁶. Con base en una teoría muy simple de orbital molecular, se concluyó que la banda II correspondía a una transición entre orbitales asociados a un enlace σ formado entre los átomos de Cu (II).

Reimann y *col*²⁷. atribuyeron la banda Ib a la transición $d_{xz,yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$, mientras que la banda Ia, polarizada en z, fue atribuída a la transición $d_{xy} \rightarrow d_{x^2-y^2}$. El origen de la banda II no fue establecida, pero ellos sugirieron que si fuese una banda d-d podría ser atribuída a la transición $d_z^2 \rightarrow d_{x^2-y^2}$. Hansen y Ballhausen²⁸ sugirieron que esa banda era debida a un estado doblemente excitado de tipo $(d_z^2 \rightarrow d_{x^2-y^2})^2$.

Estudios de Dubicki y Martin²⁹ mostraron que con el cambio de ligando axial, la banda Ib era desplazada para menores longitudes de onda. Cuanto más electroatrayente el ligando, la banda II se desplazaba para mayores longitudes de onda, siendo este comportamiento más típico para una banda de transferencia de carga que para una banda d-d.

El espectro del $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2]$ fue examinado posteriormente en alta resolución en un rango de temperatura de 4,2 – 290 K, observándose que la banda II tenía dos componentes: la banda IIa en aprox. 360 nm y IIb en aprox. 325 nm. La intensidad de la banda IIa duplicaba a la IIb en el rango de 287 – 77 K, sin embargo pequeños

cambios ocurrían en el rango de 77 – 4,2 K, indicando que la banda se originaba del estado fundamental singulete del dímero ya que la población electrónica de este estado aumentaba en casi 57% hasta 99% a 77K y cambiaba poco entre 77 y 4,2 K. A pesar de no ser tan concluyente, la banda IIb fue considerada como una banda de transferencia de carga semejante a la banda IIa²⁶.

Todas estas observaciones que fueron hechas en las décadas del 60 y 70 aún se mantienen en vigencia y las publicaciones más recientes, en relación a la espectroscopía electrónica de carboxilatos dinucleares de Cu (II), siempre citan los artículos a los cuales también hacemos referencia en este trabajo.

Con la finalidad de observar cual es la influencia del ligando axial en las propiedades magnéticas y espectrales de los carboxilatos dinucleares de Cu (II), Kato y col.³⁰ estudiaron una serie de carboxilatos de Cu (II) con 3,5-dicloropiridina, que es una base mucho más débil que la piridina, y compararon las propiedades del ligando con las de los derivados de Cu (II).

Los perfiles de los espectros de reflectancia de los derivados con 3,5-dicloropiridina fueron bastante similares al del complejo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{py})_2]$, presentando dos bandas: una en aprox. 385 nm (banda II), atribuída a una banda de transferencia de carga de los átomos de oxígeno del carboxilato para el metal y la otra en aprox. 715 nm (banda I) referente a la transición $d_{xz,yz} \rightarrow d_{x^2-y^2}$. La banda I en los derivados con 3,5-dicloropiridina aparecieron en menores longitudes de onda en relación a los derivados con piridina, indicando que, ligandos axiales con menor fuerza donadora desplazan la banda I para menores longitudes de onda. Este hecho puede ser explicado en términos del principio de electroneutralidad, así en derivados de carboxilatos de Cu (II), cuando la donación $L_{\text{axial}} \rightarrow \text{Cu}$ es débil, los enlaces covalentes Cu-O en el plano

CuO₄ se tornan más fuertes para mantener la electroneutralidad de la molécula, o sea, un débil enlace L_{axial} → Cu podría originar un fuerte campo de ligando proveniente de los 4 átomos de oxígeno de los carboxilatos al rededor del átomo del ión metálico produciendo un mayor desdoblamiento en los orbitales d-d, y resultando en un desplazamiento de la banda I para menores longitudes de onda³⁰.

Dendrinou y col³¹. estudiando complejos de tipo [Cu₂(L)₄(DMSO)₂] (L = anti-inflamatorios: tolmetin, ibuprofeno y naproxeno) observaron 3 bandas en los espectros electrónicos en solución de DMSO y DMF. La banda I en aproximadamente 720 nm, una segunda banda que se presentó como un hombro (banda II) en aproximadamente 370 nm y una fuerte banda (banda III) en aproximadamente 310 nm. Estos autores atribuyeron la banda I a la transición $d_{xz,yz}^2 \rightarrow d_{x^2-y^2}^2$, la banda II a una transición $d_z^2 \rightarrow d_{x^2-y^2}^2$, de acuerdo con Reimann y col.²⁷, o a una transición de estado doblemente excitado $(d_z^2 \rightarrow d_{x^2-y^2}^2)^2$, de acuerdo con Hansen y Ballhausen²⁸. En soluciones de diclorometano, la banda II no fue observada para los complejos de tolmetin e ibuprofeno, pero los autores afirman que una estructura dinuclear no puede ser descartada solamente basándose en la ausencia de esta banda.

Varios autores han estudiado los espectros electrónicos de carboxilatos de Cu (II) con ligandos axiales N-donadores. Abuhijleh mostró que los espectros electrónicos de los complejos [Cu₂(ibuprofenato)₄(L)₂], L = metronidazol o cafeína¹⁶ en MeOH y [Cu₂(ibuprofenato)₄(L)₂], L = metronidazol en CH₂Cl₂, presentaban la banda I (en aproximadamente 700 nm), pero no la banda II, que probablemente estaba encubierta por la intensa banda del metronidazol o de la cafeína en la región de 300 – 330 nm.

Espectros similares han sido observados para los complejos con nicotinamida [Cu₂(μ-O₂CCH₃)₄(nicotinamida)₂]³² e indometacina

$[\text{Cu}_2(\text{indometacina})_4(\text{L})_2]$, L = DMF, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida³³ en solución.

2.3 MEDIDAS DE SUSCEPTIBILIDAD MAGNÉTICA

En el año de 1915, Lifschitz y Rosenbohn midieron el momento magnético efectivo del acetato de Cu (II) a temperatura ambiente, encontrando el valor de 1,4 MB, menor que lo esperado para *espín-only* (1,73 MB) y menor también que los valores de los momentos magnéticos efectivos de complejos mononucleares de Cu (II), que están en el rango de 1,8 – 2,2 M.B.²⁶.

Abuhijleh¹⁶ mostró que los complejos de tipo $[\text{Cu}_2(\text{ibuprofeno})_4\text{L}_2]$, L = metronidazol y cafeína, presentaban μ_{eff} de 1,45 y 1,42 MB respectivamente, a 25 °C, sugiriendo que existe un acoplamiento entre los átomos de Cu en estos casos. Lo mismo fue observado para los complejos $[\text{Cu}_2(\text{valproato})_4\text{L}_2]$, L = metronidazol y 2-metil-5-nitrobenzimidazol, que presentaron respectivamente valores de 1,18 y 1,26 MB a temperatura ambiente, respectivamente¹⁷.

Otros carboxilatos de Cu (II) con ligandos axiales N-donadores de fórmula: $[\text{Cu}_2(\text{indometacina})_4\text{L}_2]$, L = DMF, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona, exhiben valores de μ_{eff} en un rango de 1,42 – 1,53 MB a temperatura ambiente, presentando también acoplamiento antiferromagnético entre los centros de Cu³³.

2.4 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNETICA ELECTRONICA, EPR.

La formación de dímeros, en el caso de los carboxilatos de Cu (II) y de sus derivados, puede ser identificada también por medidas de EPR.

Esta técnica permite estudiar moléculas o iones con electrones no apareados a través de la resonancia producida por campos magnéticos en la presencia de radiación electromagnética monocromática.

Los campos magnéticos usados se encuentran en el orden de $0,3 \times 10^4$ G (0,3 T) y corresponden a resonancias con campos electromagnéticos de frecuencia de 10 GHz (10^{10} Hz) y longitud de onda de 3 cm. Como la radiación de 3 cm está en la banda X de la región de las microondas, el EPR es considerado una técnica de microondas, donde los espectros son obtenidos por el registro de la absorción de las microondas en función del campo.

La técnica es adecuada para estudiar radicales libres, complejos de metales de transición y moléculas en estado triplete, pero es insensible para moléculas con espines apareados³⁴.

Los carboxilatos de Cu (II) representan un típico caso de estado triplete aleatoriamente orientado ($S=1$) con simetría axial y sus espectros pueden ser satisfactoriamente analizados usando la ecuación del Hamiltoniano de espín a seguir:

$$\mathbf{H} = \beta g \mathbf{H} \mathbf{S} + D[\mathbf{S}_z^2 - 1/3 S(S+1)] + E(\mathbf{S}_x^2 + \mathbf{S}_y^2) \dots (2.4.1)$$

El primer término ($\beta g \mathbf{H} \mathbf{S}$) es el efecto Zeeman que describe la interacción entre el campo magnético y el momento magnético de espín

y el segundo ($D[\mathbf{S}_z^2 - 1/3 S(S+1)]$) y el tercer término ($E(\mathbf{S}_x^2 + \mathbf{S}_y^2)$) son conocidos como desdoblamientos de campo cero³⁵⁻³⁷.

D y E representan los parámetros de desdoblamiento de campo cero, axial y rómbico respectivamente (desdoblamiento de campo cero y el desdoblamiento equivalente al estado triplete en sistemas dinucleares de Cu en ausencia de campo externo);

x, y, z son las coordenadas fijadas con respecto al enlace Cu-Cu;

H, campo magnético externo;

β , magnetón de Bohr; $9,27 \times 10^{28} \text{ J Gauss}^{-1}$;

g, tensor de desdoblamiento anisotrópico o constante giromagnética;

\mathbf{S} , vector de espín total;

\mathbf{S}_x , \mathbf{S}_y , \mathbf{S}_z , vector de espín total en la coordenada x, y y z respectivamente;

S, espín total = 1.

La figura 2.4.1 muestra los niveles de energía para un sistema dinuclear de Cu (II) en un estado de triplete, donde J corresponde al acoplamiento magnético Cu-Cu.

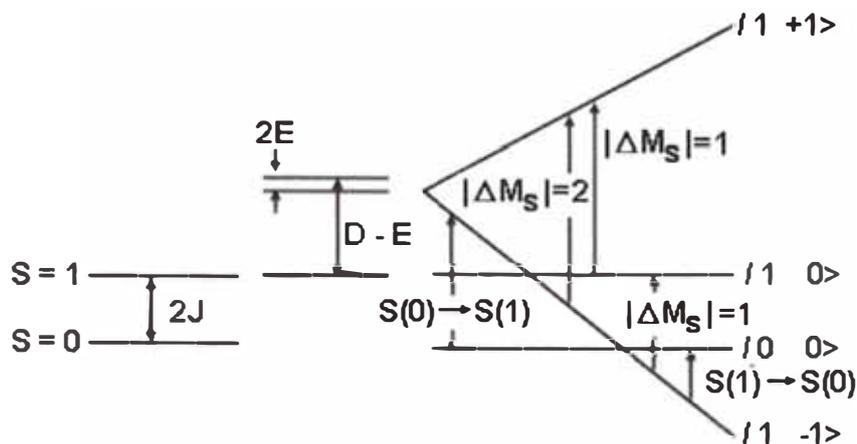


Figura 2.4.1.- Representación esquemática de los niveles de energía de un complejo dinuclear de Cu(II)³⁴.

Otros autores considerando que para una especie dinuclear de Cu, $S = 1$, indican que la ecuación 2.4.1 puede expresarse también como^{7,38}:

$$H = \beta g B_0 \mathbf{S} + D \mathbf{S}_z^2 + E (\mathbf{S}_x^2 + \mathbf{S}_y^2) - \frac{2}{3} D \quad \dots (2.4.2)$$

Utilizando este Hamiltoniano y las funciones de espín para el estado de triplete, la matriz Hamiltoniana puede ser derivada y fácilmente solucionada para los tres casos donde el campo externo coincide con uno de los ejes principales (x, y y z). Así, cuando el campo magnético está alineado con uno de los ejes, son permitidas dos transiciones para cada eje según la regla de selección $\Delta m_s = + 1$ y, por tanto pueden ser determinados seis campos resonantes⁴:

$$H_{x1}^2 = (g_e/g_x)^2 [(H_0 - D' + E')(H_0 + 2E')] \quad \dots (2.4.3)$$

$$H_{x2}^2 = (g_e/g_x)^2 [(H_0 + D' - E')(H_0 - 2E')] \quad \dots (2.4.4)$$

$$H_{y1}^2 = (g_e/g_y)^2 [(H_0 - D' - E')(H_0 - 2E')] \quad \dots (2.4.5)$$

$$H_{y2}^2 = (g_e/g_y)^2 [(H_0 + D' + E')(H_0 + 2E')] \quad \dots (2.4.6)$$

$$H_{z1}^2 = (g_e/g_z)^2 [(H_0 - D')^2 - E'] \quad \dots (2.4.7)$$

$$H_{z2}^2 = (g_e/g_z)^2 [(H_0 - D')^2 - E'] \quad \dots (2.4.8)$$

donde:

$$H_0: h\nu/g_e\beta ;$$

$$D' = D/g_e\beta ;$$

$$E' = E/g_e\beta ;$$

H_{z1} e H_{z2} son, por ejemplo, las dos transiciones permitidas por $|\Delta M_s| = 1$ cuando el campo magnético está en la dirección del eje z;

h : constante de Planck = $6,626 \times 10^{-34}$ J s ;

ν : Frecuencia de la radiación electromagnética, en nuestro caso - $9,3612 \times 10^9$ Hz;

g_e : valor de g para un electrón libre = 2,0023.

Para materiales policristalinos es imposible alinear el campo magnético a lo largo de un eje dado y, por tanto, el espectro observado refleja una suma de todas las orientaciones posibles.

Para el caso específico de los complejos dinucleares de Cu (II), el parámetro D es siempre mayor que la energía del campo inducido, o sea $D > h\nu$, y algunas de las transiciones no pueden ser observadas, como es el caso de H_{x1} y H_{y1} . Así, el espectro EPR debe presentar 4 líneas (hiperfinas). Si consideramos aún el hecho de que $E = 0$ cuando

la molécula presenta simetría axial, entonces el espectro debe presentar apenas tres hiperfinas, o sea, tres campos resonantes³¹:

$$H_{\perp}^2 = (g_{\perp}/g_{\parallel})^2 [H_0(H_0 + D')] \quad \dots (2.4.9)$$

$$H_{z1} = (g_{\perp}/g_{\parallel}) (H_0 - D') \quad \dots (2.4.10)$$

$$H_{z2} = (g_{\perp}/g_{\parallel}) (H_0 + D') \quad \dots (2.4.11)$$

Los componentes del tensor g en relación a los ejes cartesianos, g_{\perp} y g_{\parallel} que junto al D, son llamados de parámetros de EPR ayudan a elucidar si el sistema estudiado corresponde a una estructura dinuclear de Cu (II).

Un ejemplo de espectro EPR para una especie dinuclear de Cu (II) puede ser observado en la figura 2.4.2.

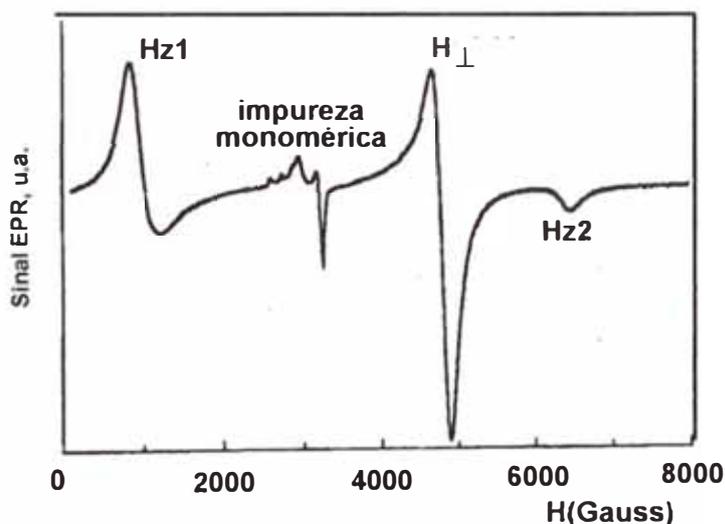


Figura 2.4.2.- Espectro EPR del complejo $[Cu_2(\mu-O_2CCH_3)_4(DMSO)_2]$ a 180 K, mostrando los campos donde aparecen las hiperfinas y las impurezas debido a la presencia del monómero³¹.

Cuando las moléculas pierden la simetría axial, se observa que la hiperfina correspondiente a H_{\perp}^2 , se desdobra en dos señales, esto significa que E tiene un valor bastante bajo pero no es cero.

Cuando utilizamos la banda Q de los microondas, el espectro de EPR presenta cinco hiperfinas, esto se da porque en la banda Q, $D < h\nu$ y por tanto, en la región de mayor energía del campo externo, un número mayor de transiciones pueden ser observadas⁷.

2.5 MEDIDAS DE SUSCEPTIBILIDAD MAGNÉTICA EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA

Como mencionamos anteriormente, el acetato de Cu (II) presenta un valor de μ_{eff} menor que el esperado para *espín only* y para especies mononucleares de Cu (II)²⁶.

Los primeros estudios sobre la dependencia de la susceptibilidad magnética de un monocristal de este complejo con la temperatura, mostraron la existencia de un valor máximo de susceptibilidad en aproximadamente 270 K, en contraste a lo esperado por la Ley de Curie. Medidas para una muestra en polvo en el rango de 87 – 288 K, indicaron también la existencia de ese máximo pero con un valor diferente al anterior. Esta diferencia fue atribuída a la presencia de impurezas de especies mononucleares de Cu, una fuente de error común en este tipo de medidas²⁶.

Figgis e Martins efectuaron medidas hasta los 400 K, encontrando un valor máximo de susceptibilidad a 255 K para el complejo hidratado y a 270 K para el complejo anhidro, donde el momento magnético disminuía conforme disminuía la temperatura^{26,39}.

Por otro lado, Bleaney e Bowers⁴⁰, que habían analizado el espectro EPR del acetato de Cu (II) monohidratado, sugirieron que el valor de la susceptibilidad magnética era consecuencia del acoplamiento de los dos iones de Cu a través de fuerzas de intercambio. Los espines

electrónicos interactúan formando dos niveles de energía: un estado singlete en el cual los espines están apareados y un estado triplete, ligeramente mayor en energía, en el cual los espines están desapareados. La forma característica de la curva de susceptibilidad en función de la temperatura refleja la distribución térmica de las moléculas en esos estados de energía. A temperaturas menores, debido a la baja energía cinética de las moléculas, predomina el estado singlete mientras que con el aumento de la temperatura, lo que indica el aumento de la energía cinética de las moléculas, predomina entonces el estado triplete, originando un aumento en la susceptibilidad hasta alcanzar un valor máximo, después la curva sigue la Ley de Curie y la susceptibilidad disminuye con el aumento de la temperatura²⁶.

La figura 2.5.1 muestra la curva clásica de susceptibilidad magnética molar (χ) vs. temperatura, observada para los carboxilatos dinucleares de Cu (II)

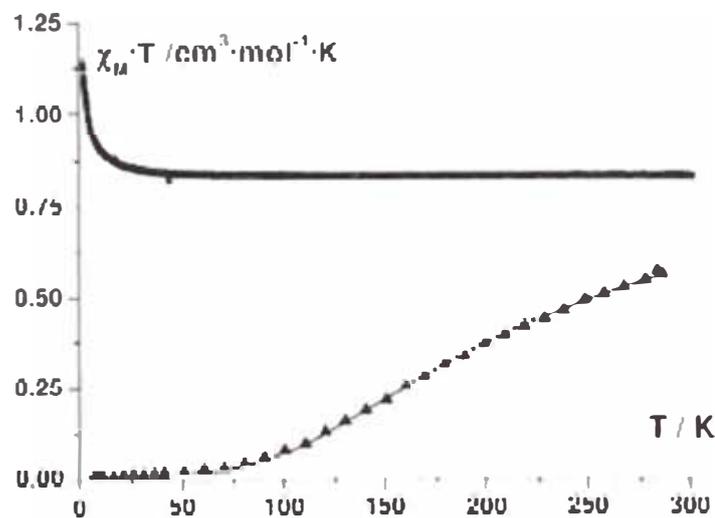


Figura 2.5.1.- Susceptibilidad magnética vs. temperatura para CuMETRO¹¹ (puntos en triángulos)

Estos autores fueron los primeros en reconocer que las propiedades magnéticas de los carboxilatos dinucleares podían ser

explicadas incluyendo un término adicional de acoplamiento de espín: $H = -2 J S_1 S_2$, en el que J es la integral de intercambio (acoplamiento magnético) y S_1, S_2 los espines de los iones metálicos separados en el Hamiltoniano utilizado para describir este tipo de sistema⁴¹.

Para el caso de los carboxilatos dinucleares de Cu (II), que son sistemas que poseen un par de iones con espín = $\frac{1}{2}$ y que están interactuando, los datos de susceptibilidad se ajustan bastante bien a la ecuación modificada de Bleaney and Bowers⁴⁰:

$$\chi = 2N\beta^2 g^2 / kT [3 + \exp(-2J/kT)]^{-1} (1-p) + [N\beta^2 g^2 / 2kT] p + N\alpha \dots(2.5.1)$$

donde:

χ , es la susceptibilidad magnética;

N , constante de avogadro, $N^\circ = 6,022045 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$;

β , o magnetón de Bohr, $9,27 \times 10^{28} \text{ J Gauss}^{-1}$;

$g = g_{\text{iso}}$, obtenido de los espectros de EPR;

k , constante de Boltzman = $1,3805 \times 10^{-23} \text{ J K}^{-1}$;

T , temperatura en Kelvin;

$-2J$, separación entre el estado fundamental de singulete y el estado excitado de triplete. Un valor positivo significa un acoplamiento antiferromagnético, o sea, estado fundamental de singulete, mientras que un valor negativo se refiere a un acoplamiento ferromagnético;

p , fracción molar de las impurezas monoméricas de Cu (II);

$N\alpha$, contribución del paramagnetismo independiente de la temperatura, incluyendo la contribución paramagnética de Van Vleck y la contribución diamagnética de ligandos y aniones.

Varios intentos se han realizado con la finalidad de correlacionar la magnitud de J con los parámetros estructurales o con las propiedades donadoras de los ligandos ecuatoriales y axiales, sin embargo, hasta el momento, ninguno de ellos ha dado resultados satisfactorios.

Kato y Muto³⁰ no están de acuerdo con el hecho de que el valor de J aumente conforme aumenta la fuerza donadora del ligando axial y suponen que una débil donación $L_{axiai} \rightarrow Cu$ debe estar contribuyendo para fortalecer los enlaces Cu-O en el plano basal CuO_4 , manteniendo así la neutralidad de la molécula como un todo. Cuando la donación es débil ocurre un fuerte efecto de campo ligando de los cuatro oxígenos de los carboxilatos al rededor del ión metálico. Esto permite un gran desdoblamiento en los niveles de energía d-d, o sea, el valor de J debería de aumentar.

Comparando los valores de J de los derivados de valproato de Cu (II) con piridina y anilina (Tabla 2.5.1), vemos que el derivado con piridina presenta un valor de J mayor. Lo cual según los autores, se debe a la mayor basicidad de la piridina en relación a la anilina⁴².

TABLA 2.5.1.- Datos magnéticos a temperatura variable para algunos carboxilatos dinucleares de Cu (II) y derivados.

COMPLEJOS	J/k, cm⁻¹	Referencia:
[Cu ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄]	-151,0	61
[Cu ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄].H ₂ O	-143,0	61
[Cu ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (py) ₂]	-163,0	61
[Cu ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (DMSO) ₂]	-217,0	7
[Cu ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (METRO) ₂]	-145,5	62
[Cu ₂ (valproato) ₄]	-160,0	63
[Cu ₂ (valproato) ₄ (py) ₂]	-172,0	63
[Cu ₂ (valproato) ₄ (anilina) ₂]	-150,0	63
[Cu ₂ (indometacina) ₄ (H ₂ O) ₂]	-144,0	48
[Cu ₂ (indometacina) ₄ (DMF) ₂]	-152,5	48
[Cu ₂ (indometacina) ₄ (DMA) ₂]	-142,3	48
[Cu ₂ (indometacina) ₄ (NMP) ₂]	-142,3	48

2.6.- ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL EN LA REGIÓN DEL INFRARROJO (4000 – 400 cm⁻¹)

En los complejos dinucleares de Cu (II) con ligandos carboxilato puente, las diferencias en los valores de las frecuencias de estiramiento asimétrico y simétrico del grupo carboxilato $\Delta\nu [v_{\text{ass}}(\text{CO}_2^-) - v_{\text{s}}(\text{CO}_2^-)]$ se encuentran en el rango de 170 – 220 cm⁻¹. Muchos ejemplos podrían ser citados, dentro de los cuales algunos son mostrados en la Tabla 2.6.1 donde encontramos valores de $\Delta\nu (\text{CO}_2)$ para algunos complejos de Cu (II).

TABLA 2.6.1.- Bandas correspondientes a las frecuencias $\nu_{as}(\text{CO}_2^-)$ y $\nu_s(\text{CO}_2^-)$ en carboxilatos de Cu (II).

COMPLEJO	$\nu_{as}(\text{CO}_2^-)$	$\nu_s(\text{CO}_2^-)$	Δ	REF.
[Cu ₂ (valproato) ₄]	1590	1428	162	63
[Cu ₂ (valproato) ₄ (py) ₂]	1621	1423	198	63
[Cu ₂ (valproato) ₄ (anilina) ₂]	1613	1425	188	63
[Cu ₂ (valproato) ₄ (METRO) ₂]	1610	1415	195	20
[Cu ₂ (ibuprofenato) ₄]	1588	1409	179	19
[Cu ₂ (ibuprofenato) ₄ (METRO) ₂]	1620	1408	212	19
[Cu ₂ (ibuprofenato) ₄ (cafeína) ₂]	1618	1410	208	19
[Cu ₂ (μ -O ₂ CCH ₃) ₄ (nicotinamida) ₂]	1610	1422	188	64
[Cu ₂ (μ -O ₂ CCH ₃) ₄ (METRO) ₂]	1620	1429	191	62

Además de estas frecuencias, algunas de las vibraciones de los principales grupos orgánicos presentes en el ligando nitroimidazólico, también son importantes en la caracterización de este tipo de complejos.

2.7 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICOS

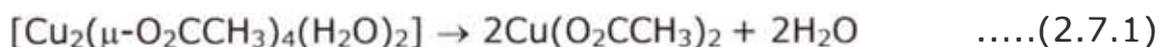
El proceso de descomposición térmica del complejo [Cu₂(μ -O₂CCH₃)₄(H₂O)₂], CuACET fue estudiado por Mansour²⁹, quien realizó un calentamiento a varias velocidades hasta 600 °C en atmósfera de aire y de N₂. Ese proceso fue estudiado por medio de las técnicas de termogravimetría (TGA), análisis térmico diferencial (DTA) y calorimetría diferencial (DSC), siendo los productos analizados por

espectroscopía en la región del infrarrojo, difracción de rayos-X y microscopía electrónica de barrido.

Las curvas termogravimétricas las obtuvo calentando el CuACET en atmósfera de aire (30 mL min^{-1}) a velocidades de 5, 10, 20 y $50 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$.

El CuACET se descompone a través de un proceso de dos etapas de pérdida de masa en el rango de $100 - 320 \text{ }^\circ\text{C}$. Pasada esa temperatura ocurre lentamente una ganancia de masa hasta los $600 \text{ }^\circ\text{C}$.

Durante la etapa I se observa un proceso endotérmico de pérdida de masa en el rango de $125 - 175 \text{ }^\circ\text{C}$, la cual depende de la velocidad de calentamiento. El porcentaje de pérdida de masa experimental ($9,1\%$) fue similar al calculado para un proceso de deshidratación ($9,0\%$), sugiriéndose entonces que el evento térmico I envuelve el siguiente proceso:



La etapa II, exotérmica, ocurre en el rango de $220 - 320 \text{ }^\circ\text{C}$, con una pérdida de masa del 66% , que es un valor mayor al esperado para la formación de CuO (60%) y menor al esperado para la formación de cobre metálico ($68,1$). En este caso las curvas DTA mostraron que se trataba de un proceso más complicado.

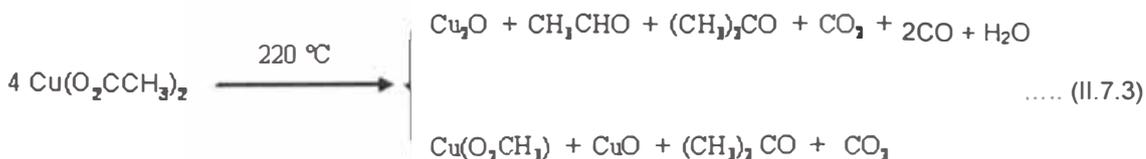
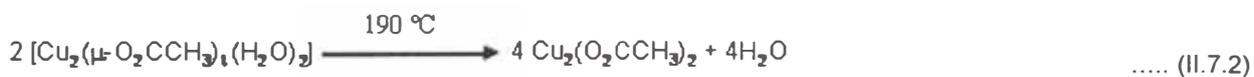
Los espectros en el infrarrojo y los estudios de rayos-X mostraron que el producto sólido obtenido en $240 \text{ }^\circ\text{C}$ es una mezcla de Cu₂O y en menor proporción, CuO y Cu₃O₄.

En función de estos resultados fue concluido que la descomposición del acetato anhidro intermediario (ecuación 2.7.1)

comienza lentamente en un rango de 220 – 260 °C. El porcentaje de pérdida de masa que se observa en este proceso estaría entonces dando valores más altos debido a la formación de Cu₂O y Cu₃O₄, además del CuO.

Esa mezcla de óxidos, producto de la descomposición, comienza a presentar un proceso lento de ganancia de masa conforme aumenta la temperatura, resultando en un porcentaje de pérdida total de masa de 60%, equivalente al esperado para la formación del CuO. Los estudios de infrarrojo y rayos-X comprobaron la existencia de este único óxido y, probablemente, un proceso de oxidación de los otros óxidos, Cu₂O e Cu₃O₄, explicaría la ganancia de masa observada a temperaturas y velocidades de calentamiento altas.

La siguiente secuencia de reacciones pueden describir la descomposición del CuACET en atmósfera de aire:



donde la acetona es el principal producto de la descomposición del CuACET.

3.- PARTE EXPERIMENTAL: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE CARBOXILATOS DIMETÁLICOS DE COBRE (II)

3.1 REACTIVOS Y SOLVENTES

A.- Reactivos

Acetato de cobre (II), $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Mallinckrodt
Secnidazol, $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, Rhodia

B.- Solventes

Acetona, Merck
Agua desionizada (Desionizador Maxima Analytical MK3, Analítica)
Acetonitrilo, Merck
Cloroformo, Merck
Diclorometano, Merck
Dimetilformamida, Merck
Dimetilsulfóxido, Merck
1,4-Dioxano, Merck
Etanol, Merck
Metanol, Merck
Tetrahidrofurano, Merck
Tolueno, Merck

3. 2 SÍNTESIS DEL BIS-SECNIDAZOL TETRAKIS(ACETATO) DE Cu (II): $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3)_2]$: CuSECNI^{43} .

Fueron disueltos 0,2491 g de $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, *CuACET*, en 30 cm³ de EtOH calentado hasta ebullición. Una vez disuelto totalmente el precursor, fueron adicionados 0,3469 g de secnidazol disuelto

también en 20 cm³ de EtOH caliente (relación molar 1:3). Esta solución fue mantenida bajo agitación magnética y concentrada por evaporación lenta hasta aproximadamente 10 cm³. El sólido verde obtenido fue filtrado al vacío, lavado con EtOH a temperatura ambiente y secado en un desecador al vacío durante aproximadamente 10h. El rendimiento de la síntesis fue del 57%.

3.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN DEL COMPLEJO CuSECNI

3.3.a.- Análisis elemental

El complejo sintetizado fue analizado determinándose su contenido de carbono, hidrógeno y nitrógeno, utilizándose un equipo Perkin Elmer, modelo 2400 CHN.

Este análisis fue llevado a cabo en la Central Analítica del Instituto de Química de la Universidad de Sao Paulo – Brasil.

3.3.b.- Ensayo de la solubilidad del complejo

La solubilidad del complejo y del ligando fue determinada cualitativamente utilizándose los siguientes solventes: agua, metanol, etanol, acetona, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, dimetilformamida, n-hexano, tolueno, diclorometano, cloroformo y 1,4 dioxano.

3.3.c.- Espectroscopía electrónica en solución

El espectro electrónico del complejo en solución fue obtenido en la región del UV-VIS (190 – 700 nm) en un espectrofotómetro Shimadzu,

modelo UV-1650PC, con lámparas de tungsteno (VIS) e Deuterio (UV), utilizándose cubetas de cuarzo de camino óptico igual a 1,0 cm.

3.3.d.- Medidas de susceptibilidad magnética⁴⁴

Las medidas de susceptibilidad magnética fueron realizadas utilizando el Método de Faraday, en una balanza CAHN modelo DTL 7500 con campo magnético de 1 Tesla. El patrón usado fue el complejo $\text{Hg}[\text{Co}(\text{SCN})_4]$ de $\kappa = 16,44 \times 10^{-6}$ unid. CGS Gauss⁻¹ a 20 °C y $\theta = +10^\circ$. Las lecturas de masa del porta muestras vacío, del patrón y de la muestra, en ausencia y presencia de campo magnético, fueron hechas por triplicado y sus promedios aritméticos utilizados para los cálculos.

Los valores de las masas del complejo CuSECNI obtenidas en la balanza de CAHN en ausencia y presencia del campo magnético son presentados en la Tabla 3.3.d.1.

TABLA 3.3.d.1.- Masas del complejo CuSECNI en ausencia y presencia de campo magnético.

COMPLEJO	MASAS DEL COMPLEJO			
	AUSENCIA DE CAMPO		PRESENCIA DE CAMPO	
	$m_{\text{patrón}}$ (mg)	m_{complejo} (mg)	$m_{\text{patrón}}$ (mg)	m_{complejo} (mg)
CuACET	49,6	48,4	52,9	50,1
CuSECNI	49,6	50,4	52,9	51,8

Los cálculos de los valores de susceptibilidad magnética fueron efectuados por el método de Faraday^{19,44} utilizándose la expresión:

$$\kappa_{muestra} = \kappa_{patrón} \frac{(\Delta_{muestra} - \delta) m_{patrón}}{(\Delta_{patrón} - \delta) m_{muestra}} \quad \dots(3.3.d.1)$$

donde:

$\kappa_{muestra}$: susceptibilidad magnética por unidad de masa;

$\kappa_{patrón}$: 16, 44 x 10⁻⁶ unidades CGS Gauss⁻¹, a 20°C e $\theta = +10^\circ$, correspondiente al complejo utilizado como patrón: Hg[Co(CSN)₄];

$m_{patrón}$: masa del porta muestras conteniendo el compuesto patrón en ausencia del campo, substrayendo la masa del porta muestras en ausencia del campo;

$m_{muestra}$: masa del porta muestra conteniendo el complejo CuSECNI (muestra) en ausencia del campo, substrayendo la masa del porta muestras en ausencia del campo;

$\Delta_{patrón}$: masa del porta muestras conteniendo el compuesto patrón en presencia del campo, substrayendo la masa del porta muestras conteniendo el compuesto patrón en ausencia del campo;

$\Delta_{muestra}$: masa del porta muestras conteniendo el complejo CuSECNI (muestra) en presencia del campo, substrayendo la masa del porta muestras conteniendo el complejo CuSECNI (muestra) en ausencia del campo;

δ : masa del porta muestras en presencia del campo substrayendo la masa del porta muestras en ausencia del campo.

Una vez determinado el valor de susceptibilidad magnética por unidad de masa (κ_M), se calculó la susceptibilidad magnética molar de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\kappa_M = \kappa_{muestra} \times MM \quad \text{.....(3.3.d.2)}$$

donde MM es la masa molecular de la muestra.

En seguida se determinó el valor de susceptibilidad magnética corregida, tomando en cuenta la contribución diamagnética de iones y ligandos presentes en la muestra. Esas correcciones fueron determinadas utilizando las constantes de Pascal⁴⁵ y en la Tabla 3.3.4.2 se muestran los valores atribuidos para los iones y ligandos en unidades CGS.

$$\kappa'_M = \kappa_M + \text{Correcciones diamagnéticas} \quad \text{.....(3.3.d.3)}$$

TABLA 3.3.d.2.- Contribución diamagnética de iones y secnidazol

IONES Y LIGANDOS	CONTRIBUCIÓN DIAMAGNÉTICA (x 10⁻⁶ unidades CGS)
Cu ²⁺	-11
CH ₃ COO ⁻	-30
Secnidazol	-69,9

El momento magnético efectivo μ_{eff} , en Magnetones de Bohr fue calculado por la expresión:

$$\mu_{\text{eff}} = 2,84 \sqrt{\kappa'_M \times T} \quad \text{.....(3.3.d.4)}$$

donde T es la temperatura en Kelvin.

A partir del momento magnético efectivo se calculó el número de electrones desapareados

$$\mu_{\text{eff}} = \sqrt{n(n+2)} \quad \text{.....(3.3.d.5)}$$

3.3.e Espectroscopia de Resonancia Paramagnética Electrónica, EPR.

Los espectros de EPR fueron registrados en un espectrofotómetro EPR BRUKER, modelo ENX, operando en la banda X ($\nu = 9,33$ GHz) con potencia de 20 mW. Las medidas fueron hechas con muestras en el estado sólido y a temperatura ambiente. Como porta muestras se utilizó un tubo de polietileno de 2 mm de ancho y aproximadamente 4 cm de longitud, sellado en ambos lados y colocado en un soporte de vidrio. El reactivo DPPH (α, α' -difenil- β -picrilhidrazil) fue usado como calibrador de frecuencia ($g = 2.0036$).

3.3.f Medidas de Susceptibilidad Magnética en Función de la Temperatura

Las medidas de susceptibilidad magnética a temperatura variable del complejo en estado sólido (policristalinas) fueron hechas con un magnetómetro SQUID, trabajando en un rango de 30 - 300 K y un campo de 500 Oe. Las correcciones diamagnéticas fueron determinadas utilizando las constantes de Pascal.

3.3.g Espectroscopía Vibracional en la Región del Infrarrojo (4000 – 400 cm^{-1})

Los espectros de las muestras en esta región del infrarrojo fueron obtenidos a partir de pastillas de KBr en un espectrofotómetro BOMEN MB-100.

3.3.h Análisis Termogravimétrica

Las curvas termogravimétricas (TGA) fueron registradas en un equipo Shimadzu TGA-50. Las muestras fueron calcinadas en un pequeño porta muestras de platino a razón de $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$ en un rango de $T_{\text{amb}} - 900^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera dinámica de aire (50 mL min^{-1}).

4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 SÍNTESIS DEL BIS-SECNIDAZOL TETRAKIS(ACETATO) DE Cu (II): $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3)_2]$: CuSECNI.

La metodología utilizada para las síntesis de los derivados nitroimidazólicos de tetracarboxilatos de Cu (II) fue similar a aquella utilizada por Latif Abuhijleh en la síntesis del derivado de ibuprofenato y valproato de Cu (II) con metronidazol y otros ligandos donadores de nitrógeno^{16,17}. Como señalamos anteriormente, el autor menciona que la síntesis del derivado de ibuprofenato de Cu (II) con metronidazol debe ser realizada aproximadamente cerca de los 50 °C. En este caso la síntesis se realizó a partir de la mezcla del acetato de Cu (II) y secnidazol a tres temperaturas diferentes: (a) con EtOH en ebullición, (b) en baño-maría y (c) a temperatura ambiente, observándose que, en los tres casos, el producto formado era el mismo: $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3)_2]$.

En el CuSECNI la estructura de jaula fue mantenida a pesar del acetato ser un ligando ecuatorial poco voluminoso. Inicialmente se creyó que las condiciones de síntesis, como baja temperatura, evaporación lenta del solvente y principalmente poco exceso del ligando nitroimidazólico serían las que estarían determinando la preferencia por mantener la jaula en relación a su quiebra.

Con la experiencia de síntesis obtenida de otros autores, los cuales sugieren que un exceso de ligando axial podría ser la causa de la quiebra de la estructura dimérica en los carboxilatos de Cu (II), se decidió realizar la síntesis de nuestro complejo usando una relación molar intermedia, o sea $1[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{H}_2\text{O})_2] : 3$ secnidazol.

Los análisis elementales son coherentes con la formación de la especie dimérica (Tabla 4.1.1).

TABLA 4.1.1.- Análisis Elemental del CuSECNI

COMPLEJO DE Cu (II)	CALCULADO			EXPERIMENTAL		
	C(%)	H(%)	N(%)	C(%)	H(%)	N(%)
[Cu ₂ (μ-O ₂ CCH ₃) ₄ (SECNI) ₂]	36,02	4,67	11,46	36,30	4,39	11,54

4.2 ENSAYOS DE SOLUBILIDAD DEL COMPLEJO Y DEL LIGANDO AISLADO

Las solubilidades del acetato de Cu (II), del complejo CuSECNI y del ligando SECNI, fueron determinadas en diferentes solventes.

Los resultados son mostrados en la Tabla 4.2.1.

TABLA 4.2.1.- Solubilidad de los complejos de Cu (II)

SOLVENTES	CuACET	SECNI	CuSECNI
Agua	s	s	s
MeOH	s	s	s
EtOH	p.s.	p.s.	s
Acetona	p.s.	s	s
THF	p.s.	s	s
DMSO	p.s.	s	s
Acetonitrilo	i	s	s
DMF	p.s.	s	s
Hexano	i	i	i
Tolueno	i	p.s.	p.s.
Diclorometano	i	s	p.s.
Cloroformo	i	s	s
1,4 dioxano	i	s	s

s = soluble, p.s. = poco soluble, i = insoluble

El derivado nitroimidazólico presenta mayor solubilidad en la mayoría de solventes, en comparación al precursor CuACET, siendo esta solubilidad bastante similar a la del nitroimidazol libre, esto probablemente debido a que el ligando se encuentra expuesto al solvente en la estructura.

4.3 ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA

Los espectros electrónicos en la región del UV-VIS del secnidazol, acetato de Cu (II) y del complejo CuSECNI son presentados en las figuras 4.3.1 – 4.3.3.

La tabla 4.3.1 muestra las longitudes de onda máximos y las absortividades molares determinadas a partir de estos espectros.

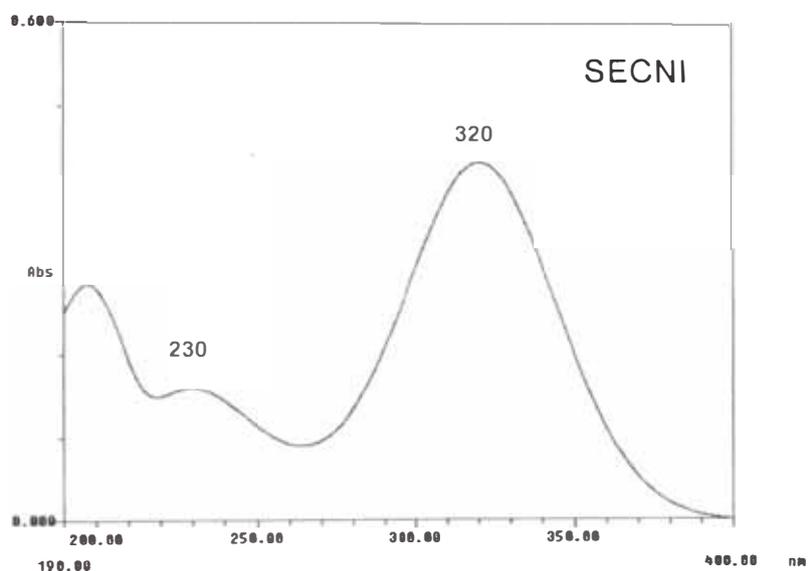


FIGURA 4.3.1.- Espectro electrónico del ligando secnidazol en medio acuoso: $0,5 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$.

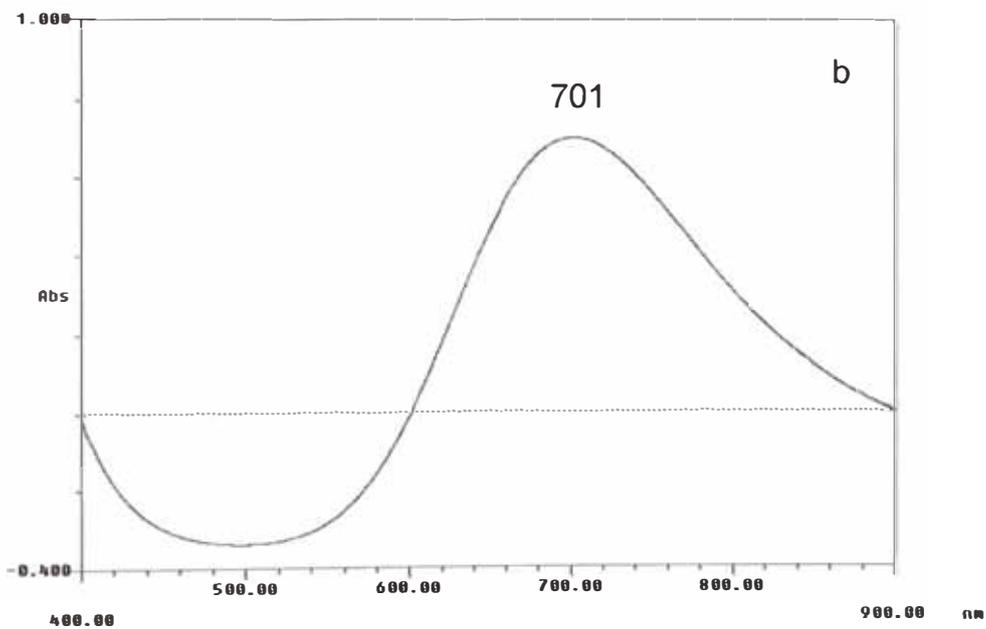
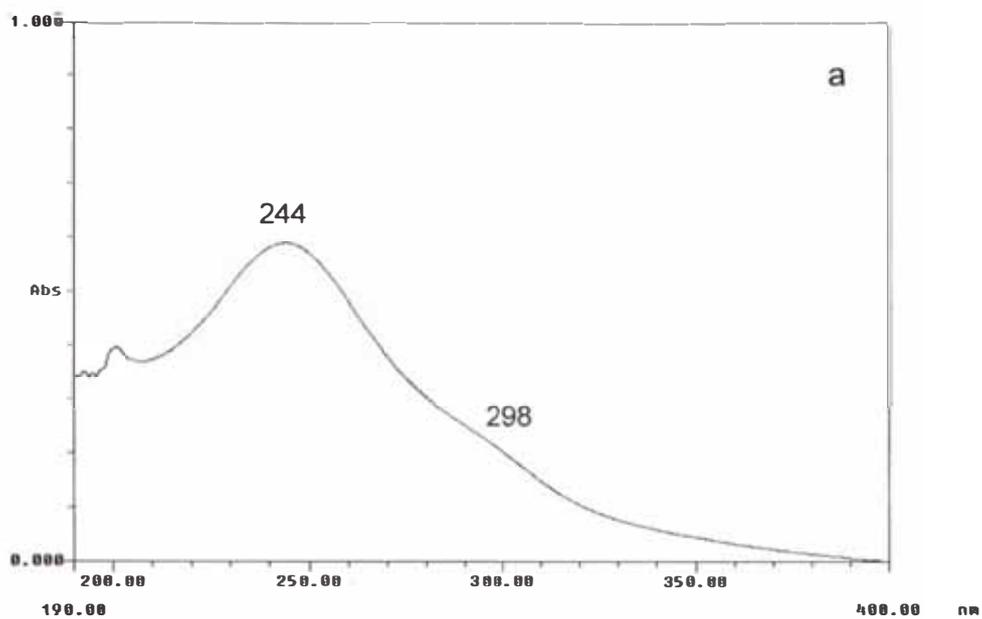


FIGURA 4.3.2.- Espectros electrónicos del complejo CuACET en metanol : (a) $1,0 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$, (b) $0,5 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$.

TABLA 4.3.1.- Longitudes de onda en la región del UV-VIS de los complejos de Cu (II) en MeOH

Complejos	Conc. x10 ⁻⁴ mol dm ⁻³	Ultravioleta	Conc. x10 ⁻³ mol.dm ⁻³	Visible
		λ /nm ($\epsilon \times 10^4 / \text{cm}^{-1} \text{mol}^{-1} \text{dm}^3$)		λ /nm ($\epsilon / \text{cm}^{-1} \text{mol}^{-1} \text{dm}^3$)
CuACET	0,5	244 (1,2), 298 ^{sh}	0,5	701 (140)
CuSECNI	0,1	235 ^{sh} , 309 (3,6)	0,5	700 (180)
SECNI	0,5	230 ^{sh} , 320 (8,62)	--	--

En base a los espectros electrónicos del complejo CuSECNI en solución metanólica y a los resultados presentados en la Tabla 4.3.1, observamos que se encuentra presente la banda I en aprox. 700 nm, la cual puede ser atribuida a la transición $d_{xz,yz} \rightarrow d_x^2 - y^2$. La banda II, que indicaría según los autores, una estructura dinuclear²⁶ y que debería aparecer en aprox. 375 nm no es observada en este espectro. Probablemente esta banda debe estar encubierta por la intensa banda $\pi \rightarrow \pi^*$ correspondiente al ligando nitroimidazólico que aparece cercana a los 300 nm. La banda que aparece en aprox. 230 nm puede provenir de este ligando axial.

4.4 MEDIDAS DE SUSCEPTIBILIDAD MAGNETICA

La tabla 4.4.1 presenta los valores de las susceptibilidades magnéticas molares corregidas y de los momentos magnéticos efectivos del acetato de Cu (II) y de su derivado nitroimidazólico.

Todos los valores de μ_{eff} de los derivados nitroimidazólicos de Cu (II), se encuentran en el rango de 1,40 – 1,55 MB, que está de acuerdo con los resultados mostrados en la literatura^{16,17,33} para carboxilatos dinucleares de cobre, de fórmula $[\text{Cu}_2(\text{carboxilato})_4\text{L}_2]$.

TABLA 4.4.1.- Susceptibilidades Magnéticas Molares (χ_M) y Momentos Magnéticos Efectivos (μ_{eff}) de los complejos de Cu (II).

COMPLEJOS	T / °C	$\chi_M \times 10^{-4}$ (unidades CGS mol ⁻¹)	μ_{eff} (MB)
CuACET	25,0	8,7	1,45
CuSECNI	25,0	10,0	1,55

Esto confirma la estructura dinuclear con carboxilatos puente y la existencia de un acoplamiento antiferromagnético entre los átomos metálicos. Particularmente, el valor del μ_{eff} de nuestro compuesto (1,55 M.B.) es similar al presentado por Galván-Tejada (1,55 M.B.)¹¹ para el complejo $[\text{Cu}_2(\text{CH}_3\text{COO})_4(\text{metronidazol})_2]$.

4.5 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA PARAMAGNÉTICA ELECTRÓNICA, EPR.

Los espectros EPR del acetato de Cu (II) y de su derivado nitroimidazólico CuSECNI son mostrados en las figuras 4.5.1 – 4.5.2.

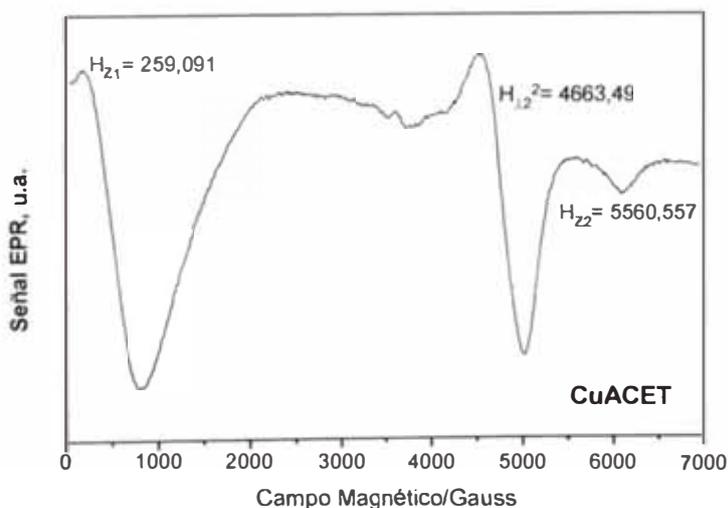


FIGURA 4.5.1.- Espectro EPR del acetato CuACET

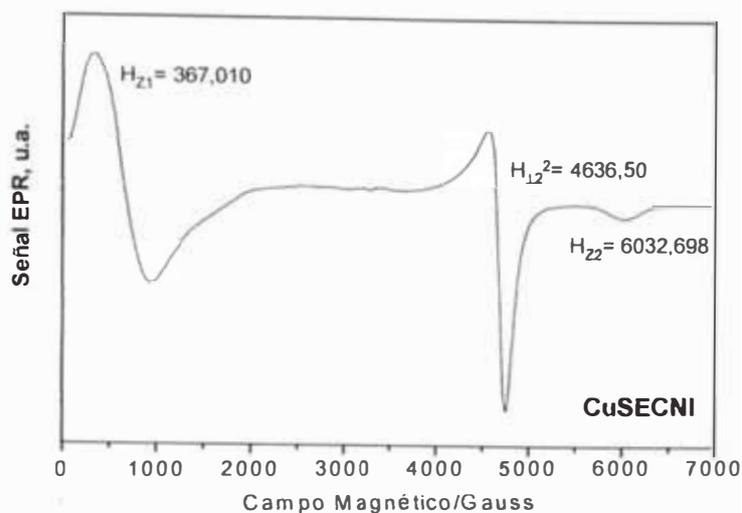


FIGURA 4.5.2.- Espectro EPR del complejo CuSECNI

Los valores de H_{z1} , H_{z2} e H_{\perp}^2 obtenidos a partir de los espectros de EPR son mostrados en la Tabla 4.5.1

TABLA 4.5.1.- Valores de los campos magnéticos: H_{z1} , H_{z2} y H_{\perp}^2 del acetato de Cu (II) y del CuSECNI.

COMPLEJOS	H_{z1} (G)	H_{\perp}^2 (G)	H_{z2} (G)
CuACET	259,091	4663,490	5560,557
CuSECNI	367,010	4636,500	6032,698

Los valores de campo magnético fueron utilizados para resolver el sistema de ecuaciones 2.4.9 – 2.4.11. Desde que el valor de g_e es conocido, el valor de D' puede ser obtenido y aplicado a las mismas ecuaciones para determinarse los valores de g_{\parallel} y g_{\perp} , y también de D , que, para el caso de los complejos en estudio, son mostrados en la Tabla 4.5.2.

Esta tabla muestra también algunos parámetros obtenidos de los espectros EPR de carboxilatos dinucleares de Cu (II) con ligandos axiales N-donadores, reportados en la literatura.

Los espectros EPR de los derivados nitroimidazólicos de Cu (II) (figuras 4.5.1 y 4.5.2), muestran tres líneas de absorción que son típicas de carboxilatos dinucleares que presentan estado triplete con simetría axial.

Los valores de los parámetros de EPR calculados para el CuACET y CuSECNI (Tabla 4.5.2), son un poco menores que aquellos relatados en la literatura para derivados análogos de Cu (II) conteniendo ligandos axiales N-donadores ($g_{//} = 2,211 - 2,424$; $g_{\perp} = 2,020 - 2,114$ e $D = 0,340 - 0,370 \text{ cm}^{-1}$).

Esta pequeña diferencia puede ser justificada tomándose en cuenta que estos parámetros dependen de la determinación de las posiciones de los campos H_{z1} , H_{z2} e $H_{\perp z}^2$ en los espectros, los cuales dependen de las condiciones instrumentales.

TABLA 4.5.2.- Valores de g_{\parallel} , g_{\perp} y D para el acetato de Cu (II), CuACET y sus derivado nitroimidazólico, CuSECNI y algunos complejos descritos en la literatura.

COMPLEJOS	g_{\parallel}	g_{\perp}	g_{iso}	D (cm^{-1})
CuACET	2,131	2,011	2,05	0,294
CuSECNI	2,160	2,010	2,06	0,295
[Cu ₂ (ibuprofenato) ₄ (METRO) ₂] ¹	2,424	2,114	2,217	0,368
[Cu ₂ (ibuprofenato) ₄ (cafeína) ₂] ¹	2,211	2,109	2,211	0,370
[Cu ₂ (indometacina) ₄ (DMF) ₂] ²¹	2,360	2,060	2,160	0,344
[Cu ₂ (indometacina) ₄ (NMP) ₂] ²¹	2,360	2,060	2,160	0,344
[Cu ₂ (valproato) ₄ (py) ₂] ²⁵	2,390	2,060	2,180	0,361
[Cu ₂ (valproato) ₄ (anilina) ₂] ²⁵	2,360	2,020	2,140	0,349
[Cu ₂ (valproato) ₄ (METRO) ₂] ²	2,400	2,120	2,213	0,340
	2,350	2,090	2,177	0,351
[Cu ₂ (CH ₃ COO) ₄ (nicotinamida) ₂] ²¹				

$$g_{iso} = 1/3(g_{\parallel} + 2g_{\perp})$$

En los espectros tanto del precursor como del complejo nitroimidazólico (figuras 4.5.1 y 4.5.2), además de las bandas típicas del complejo dinuclear, se pueden observar señales en la región de aproximadamente 3000 G que corresponden a impurezas de especies mononucleares que son comúnmente encontradas en los carboxilatos dinucleares de Cu (II)¹⁷.

4.6 MEDIDAS DE SUSCEPTIBILIDAD MAGNÉTICA EN FUNCIÓN DE LA TEMPERATURA

Para el derivado CuSECNI, la curva no puede ser ajustada satisfactoriamente por la ecuación 2.5.1. Para ello existe otra ecuación donde son incluidas las interacciones de intercambio inter-dímeros (o sea la interacción intermolecular entre dos dímeros de Cu (II))³⁸, efecto que puede tener influencia en la susceptibilidad magnética cercana a la T_{max} . En este caso, la susceptibilidad magnética corregida está dada por la siguiente ecuación:

$$\chi' = 2Ng^2\mu_B^2(1-p) / \{3kT[1 + 0.333\exp(-2J/kT)] - 2J'z\} + [N\beta^2g^2/2kT]p + N\alpha \quad \dots(4.6.1)$$

La figura 4.6.1 muestra la curva del CuSECNI que a pesar de haber sido ajustada considerando las interacciones entre moléculas de tetracarboxilatos, su perfil resultó muy similar a los de las curvas *susceptibilidad-temperatura* observadas para los carboxilatos de Cu (II) estudiados en la literatura.

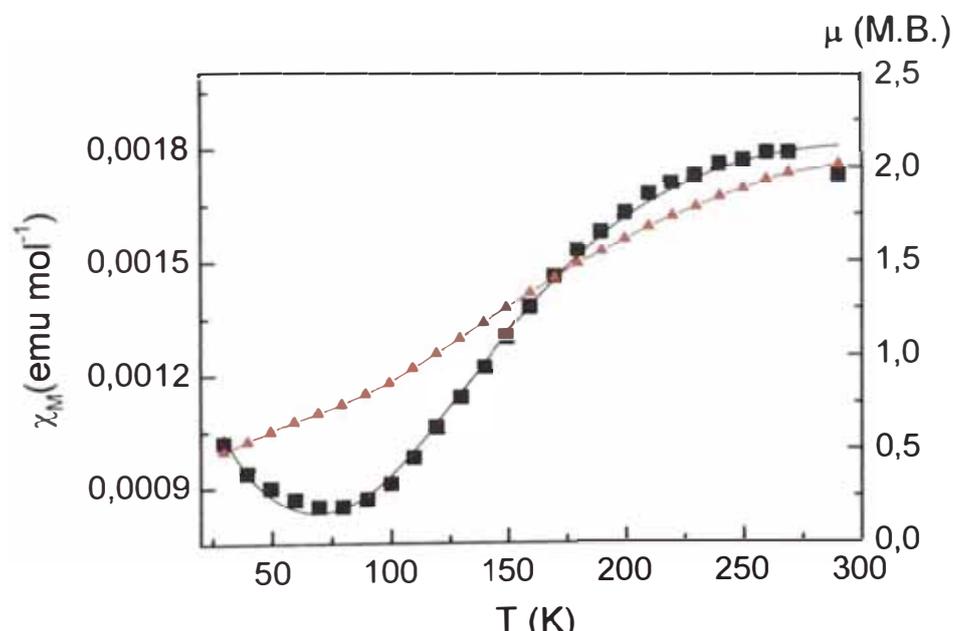


FIGURA 4.6.1.- Susceptibilidad Magnética, χ_M (■, experimental; —▲—, calculada) y Momento Magnético, μ (▲, experimental) vs Temperatura, para el complejo CuSECNI.

A partir del ajuste de la curva para el complejo CuSECNI obtuvimos los valores de $-J'z/k$, p y $N\alpha$, que son presentados en la Tabla 4.6.1 donde $J'z/k$ representa la constante de acoplamiento inter-dímeros. El valor del momento magnético fue obtenido a partir de la expresión $\mu_{\text{eff}} = 2,84\sqrt{\chi_M} \times T$.

Los valores de $-J/k$ obtenidos para este complejo son coherentes con los presentados en la literatura para varios carboxilatos dinucleares de Cu (II) (Tabla 4.6.1), incluyendo el CuMETRO ($-145,5 \text{ cm}^{-1}$)

TABLA 4.6.1.- Datos magnéticos a temperatura variable para el derivado nitroimidazólico de Cu (II).

COMPLEJO	$J/k, \text{ cm}^{-1}$	$J'z/k, \text{ cm}^{-1}$	g	p	$N\alpha$
CuSECNI	$-(181,1 \pm 2,3)$	$-(24,1 \pm 9,1)$	2,1	0,01	630×10^{-6}

La susceptibilidad magnética alcanza un valor máximo en aprox. 260 K. Con la disminución de la temperatura ocurre una disminución de la susceptibilidad magnética hasta aprox. 70 K. Por debajo de esta temperatura se observa un aumento considerable de la susceptibilidad, contrario a lo observado con el momento magnético que disminuye paralelamente a la disminución de la temperatura. Ese comportamiento del aumento de la susceptibilidad magnética a bajas temperaturas es una consecuencia que produce la presencia de pequeñas cantidades del ión Cu (II) monomérico^{33,42} lo que ha sido demostrado por los valores de p (fracción molar de impurezas monoméricas de Cu (II)) en la Tabla 4.6.1.

El parámetro de desdoblamiento de campo cero (D_{total}) obtenido experimentalmente presenta contribuciones de las interacciones de intercambio y de dipolo-dipolo, esto es³⁸:

$$D_{total} = D_{ex} + D_{dip} \quad \dots(4.6.2)$$

Considerando que este complejo presenta simetría axial, los términos D_{ex} y D_{dip} pueden ser relacionados con la constante de acoplamiento (J/k) y la separación internuclear (r) Cu-Cu de la siguiente forma:

$$D_{ex} = -1/8J[1/4(g_{//} - 2)^2 - (g_{\perp} - 2)^2] \quad \dots(4.6.3)$$

$$D_{dip} = -[(g_{//}^2 - 1/2 g_{\perp}^2)^2] \beta^2/r^3 \quad \dots (4.6.4)$$

El valor de la distancia Cu-Cu determinada a través de las ecuaciones 4.6.3 y 4.6.4 substituyéndose los valores de D_{total} y g (de los resultados de EPR) y de J/k , es mostrado en la Tabla 4.6.3.

TABLA 4.6.3.- Distancia Cu-Cu en el CuSECNI obtenida a través de la ecuación 4.6.4

COMPLEJO	Cu - Cu (Å)
CuSECNI	2,63

Se observa que el valor de la distancia Cu-Cu obtenida a través de esta técnica es similar al valor obtenido para el complejo CuMETRO por difracción de rayos-X (2,648 Å)¹¹, lo cual no resulta extraño debido a las semejanzas estructurales entre el metronidazol y nuestro ligando secnidazol.

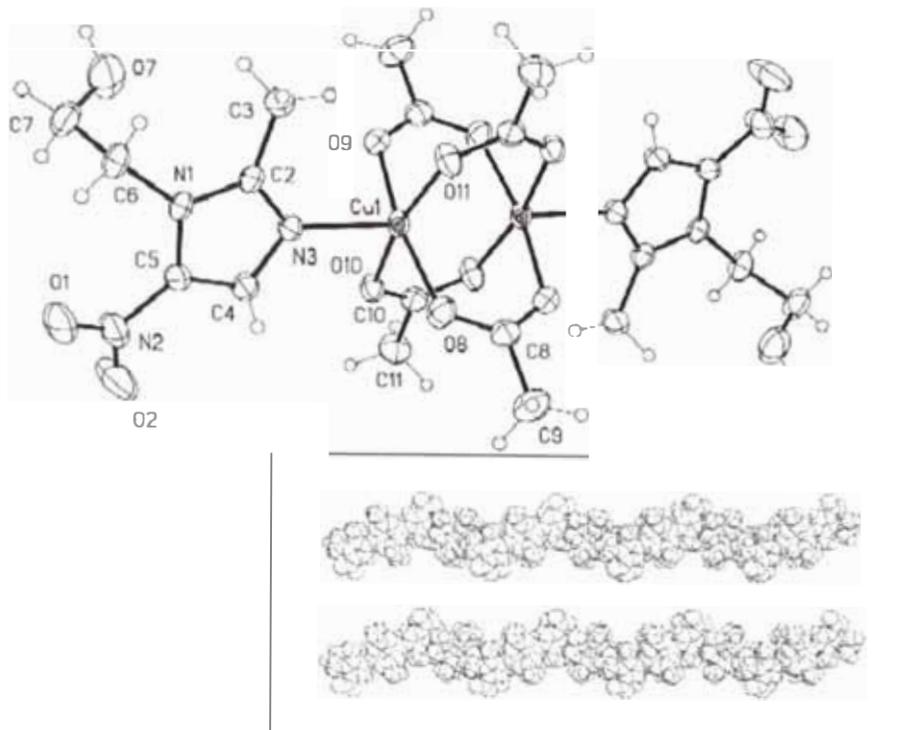


FIGURA 4.6.2.- Estructura DRX del complejo [Cu₂(CH₃COO)₄(metronidazol)₂] (parte superior). Modelo molecular de las cadenas paralelas en zig zag resultante de los enlaces de hidrógeno (parte inferior)

4.7 ESPECTROSCOPIA VIBRACIONAL EN LA REGION DEL INFRARROJO (4000 – 400 cm⁻¹)

Los espectros del ligando metronidazol, del acetato de Cu (II) y del CuSECNI en la región del infrarrojo son mostrados en las figuras 4.7.1 – 4.7.3.

La Tabla 4.7.1 presenta las atribuciones tentativas de las principales frecuencias vibracionales observadas en esta región.

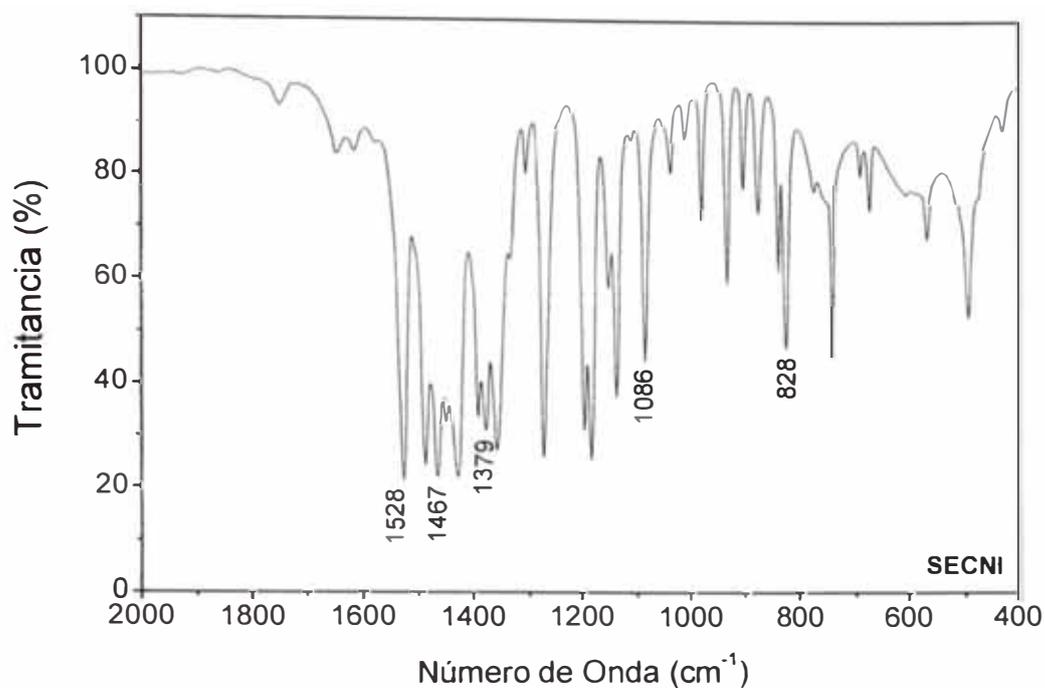


FIGURA 4.7.1.- Espectros del ligando secnidazol en la región del infrarrojo (4000 - 400 cm^{-1}).

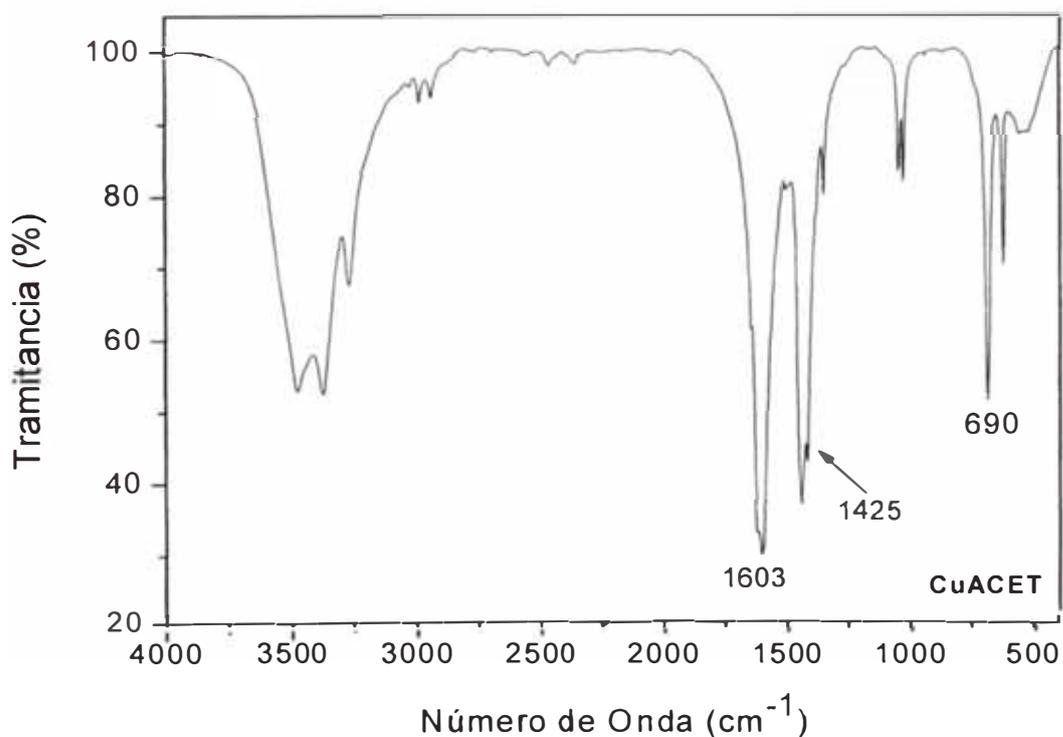


FIGURA 4.7.2.- Espectros del acetato de Cu (II): CuACET en la región del infrarrojo (4000 - 400 cm^{-1}).

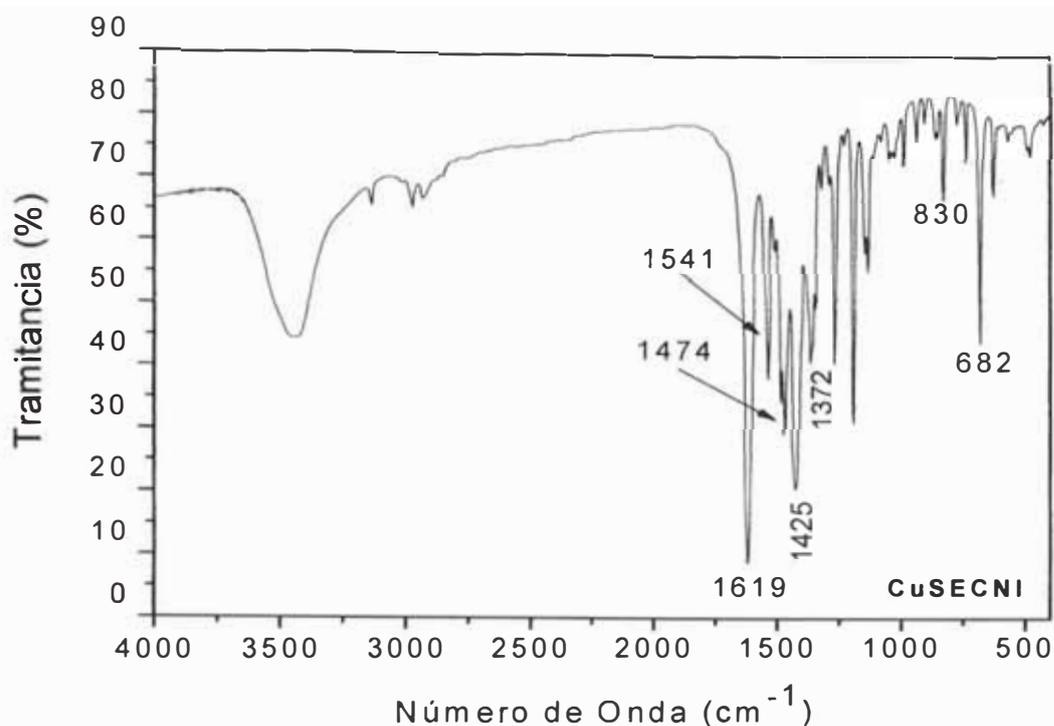


FIGURA 4.7.3.- Espectro del CuSECNI en la región del infrarrojo (4000 – 400 cm^{-1})

TABLA 4.7.1.- Atribución tentativa de las principales bandas vibracionales en el infrarrojo (4000 – 400 cm^{-1}) de los complejos de Cu (II)

COMPLEJOS	ACETATO ν (cm^{-1})			NITROIMIDAZOL ν (cm^{-1})				
	ν_{aCOO}	ν_{sCOO}	δ_{OCO}	ν_{aNO_2}	ν_{sNO_2}	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$	ν_{CO}	ν_{CN} (NO ₂)
CuACET	1603	1445	690	--	--	--	--	--
CuSECNI	1619	1425	682	1474	1372	1541	1082	830
Secnidazol	--	--	--	1467	1379	1528	1086	828

De acuerdo con los datos presentados en la Tabla 4.7.1, las frecuencias de estiramiento $\nu_{\text{s}}(\text{CO}_2)$ y $\nu_{\text{a}}(\text{CO}_2)$ aparecen en regiones

similares a las descritas en la literatura^{16,17,32} y los valores de $\Delta\nu$ [$\nu_{as}(\text{CO}_2^-) - \nu_s(\text{CO}_2^-)$], indican la coordinación de los carboxilatos en puente a los iones metálicos de Cu (II).

El complejo CuSECNI presentó las frecuencias $\nu_a(\text{CO}_2)$ en aproximadamente 1619 cm^{-1} , desplazada para mayores números de onda en relación al CuACET (1603 cm^{-1}). Por otro lado la frecuencia $\nu_s(\text{CO}_2)$ en aproximadamente 1425 cm^{-1} no sufre desplazamiento en relación al precursor (CuACET, 1425 cm^{-1}).

En ambos espectros, la banda correspondiente a la frecuencia $\delta(\text{CO}_2)$ es observada en aprox. 680 cm^{-1} .

La frecuencia $\nu(\text{C}=\text{N})$ aparece desplazada hacia mayores números de onda (1541 cm^{-1}) en relación al nitroimidazol aislado, indicando la coordinación del nitrógeno imidazólico N3 a los iones metálicos. Además se observa que los valores de Δ [$\nu_a(\text{NO}_2^-) - \nu_s(\text{NO}_2^-)$] para el CuSECNI caen en el rango de $102 - 106 \text{ cm}^{-1}$, lo que indica que el grupo nitro no participa del enlace al ión metálico.

Comportamiento similar fue observado por Galván-Tejada¹¹ para el complejo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{METRO})_2]$. Estos mismos autores señalan que un $\Delta\nu$ [$\nu_a(\text{NO}_2^-) - \nu_s(\text{NO}_2^-)$] = aprox. 105 cm^{-1} indicaría que el grupo NO_2 no participa de la coordinación, descartando así la posibilidad de un enlace a través del grupo NO_2 .

El posible enlace del secnidazol a través de otros átomos coordinantes también puede ser descartado.

4.8 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICAS

Las curvas termogravimétricas del ligando secnidazol, del acetato de Cu (II) y del complejo CuSECNI en atmósfera de aire son presentadas en las figuras 4.8.1 – 4.8.3.

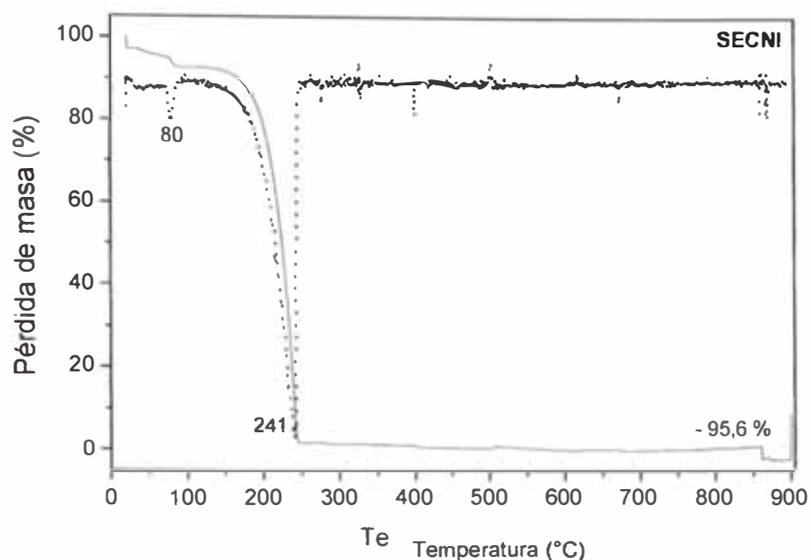


FIGURA 4.8.1.- Curva TGA del ligando secnidazol hasta 900 °C (10°C/min) en atmósfera de aire (50 mL/min).

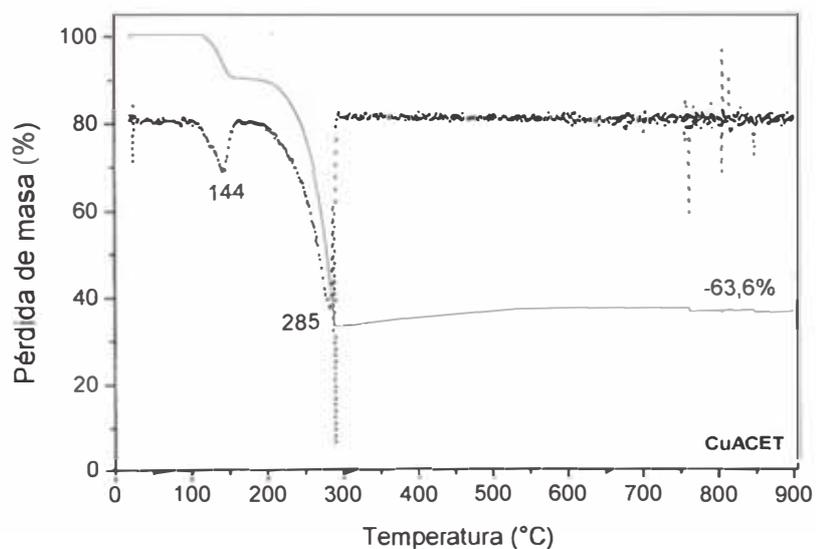


FIGURA 4.8.2.- Curva TGA del complejo CuACET hasta 900 °C (10°C/min) en atmósfera de aire (50 mL/min).

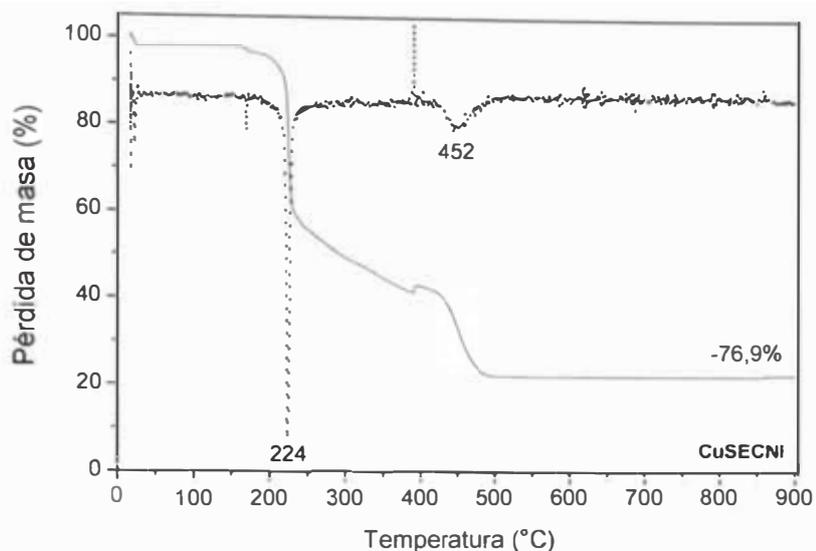


FIGURA 4.8.3.- Curva TGA del complejo CuSECNI hasta 900 °C (10°C/min) en atmósfera de aire (50 mL/min).

La Tabla 4.8.1 muestra las pérdidas de masa teórica y experimental del complejo en función de la formación de CuO cuando es calcinado hasta 900 °C, así como también sus temperaturas de descomposición.

TABLA 4.8.1.- Temperaturas de descomposición y porcentajes de pérdida de masa del acetato de Cu (II) y del complejo CuSECNI en atmósfera de N₂ al ser calcinados hasta 900 °C.

COMPLEJOS	TEMPERATURAS (° C) REFERENTES A LOS PICOS DE LA DTG	% PÉRDIDA DE MASA TOTAL EXPERIMENTAL	% PÉRDIDA DE MASA TOTAL CALCULADA (Para formación de CuO)
CuACET	144, 285	63,6	60,2
CuSECNI	224, 452	76,9	78,3

Los datos de los porcentajes de pérdida de masa experimental están bastante cercanos al esperado para la formación de CuO a 900 °C. El pico a 144 °C en la DTG del CuACET corresponde a la pérdida de las aguas de hidratación.

Los desvíos de los porcentajes totales de pérdida de masa fueron mayores cuando consideramos la producción de Cu⁰ como residuo. Sin embargo, la formación de cobre metálico en el proceso de descomposición térmica no puede ser descartada.

A partir de los picos DTG referentes a las primeras etapas del proceso de descomposición del complejo CuSECNI, observamos que este ocurre a una temperatura de aprox. 220 °C, temperatura de descomposición menor que la del ligando libre y probablemente este ligando sea desestabilizado al formar el complejo. Además la pérdida de 25,7% de masa a 224 °C (calculado: 26,4%) coincide con la pérdida del primer ligando axial. De acuerdo a este dato, la descomposición térmica del CuSECNI se iniciaría con la salida de uno de los ligandos axiales, probablemente seguida de la salida del segundo ligando axial que debe suceder simultáneamente con la descomposición de la estructura de jaula.

CAPÍTULO III

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA DEL COMPLEJO DINUCLEAR [Cu₂(μ-O₂CCH₃)₄(SECNIDAZOL)₂]

1.- PARTE TEÓRICA: ASPECTOS GENERALES

1.1 COMPLEJOS METÁLICOS EN MEDICINA

La bioinorgánica ocupa un lugar de destaque en el campo de la Química contemporánea. La investigación de las propiedades de los complejos metálicos con tendencia a aplicaciones biológicas es una de las áreas que más ha crecido, conduciendo a los investigadores a relacionar la química polivalente, rica y colorida de los metales de transición a los intrincados y fascinantes mecanismos bioquímicos de control y mantenimiento de la vida⁴⁶.

El gran número de metales y complejos metálicos utilizados en el área médica ilustra bien el impacto de estos estudios. Como ejemplos pueden ser mencionados: agentes terapéuticos (Li, Pt, Au e Bi); radiofármacos de diagnóstico (^{99m}Tc) e terapia (¹⁸⁶Re); inhibidores enzimáticos; agentes para terapia de quelación; suplementos minerales (Fe, Cu, Zn e Se), agentes para diagnóstico en RMN (Gd, Mn) e rayos-X (Ba e I), entre otros⁴⁶.

Posterior al éxito del cisplatín y de los agentes antitumorales relacionados al platino, el interés por el uso y aplicaciones de la química inorgánica en medicina se ha expandido bastante. Importantes conferencias internacionales tales como "*The International Conference on Bioinorganic Chemistry*" (ICBIC) y "*The European Conference on Bioinorganic Chemistry*" (EUROBIC), hoy tienen una fracción significativa de presentaciones dedicadas a los METALES EN MEDICINA. Volúmenes o secciones dedicados especialmente a este tema en las revistas: *Metal Ions in Biological Systems*, *Chemical Reviews* y *Coordination Chemical Reviews*, comprueban la creciente importancia de esta área⁴⁷.

El cisplatín es probablemente el mejor ejemplo de fármaco que tiene un metal en su composición. Su uso y eficiencia en la quimioterapia del cáncer está bastante documentado. Compuestos de segunda generación, basados en la estructura del *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂], también han sido sintetizados con la finalidad de mejorar la toxicidad y expandir el uso para diferentes tipos de tumores. Sin embargo, hasta el momento, solamente el carboplatín, y en menor grado el oxaliplatín, llegaron a tener uso clínico⁴⁷.

Debido a las limitaciones de análogos estructurales al cisplatín, que raramente presentan sus excepcionales propiedades, se pensó en la posibilidad de desarrollar compuestos estructuralmente diferentes a estos, con el objetivo de obtenerse nuevos agentes antitumorales con amplia actividad clínica y que mejoren las restricciones que el cisplatín presenta para varios tipos comunes de tumores. Esta nueva perspectiva fue fundamental para estimular las investigaciones sobre complejos de otros metales de transición, abriendo nuevas posibilidades también para la investigación de otros tipos de actividad biológica.

1.2 IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL COBRE

El cobre es un elemento esencial para la vida y una persona adulta tiene en el organismo cerca de 100 mg de Cu. Es el tercer elemento de transición en cantidad, siendo superado sólo por el Fe (4g) y por el Zn (2g). A pesar de que en pequeñas cantidades, el cobre es un elemento esencial, en cantidades mayores es tóxico. Cerca de 4 a 5 mg son necesarios en la dieta diaria. En animales, la deficiencia de ese metal produce incapacidad de aprovechar el Fe almacenado en el hígado, originando que el animal sufra de anemia⁴⁸.

El cobre está enlazado a las proteínas del organismo dando lugar a las metaloproteínas o a enzimas, dentro de las cuales podemos mencionar a varias oxidasas y proteínas azules como:

1. Amino oxidasas (responsables por la oxidación de aminos)
2. Ascorbato oxidasas (oxidación de ácido ascórbico)
3. Citocromo oxidasa (actúa juntamente con los grupos heme en la etapa final de la oxidación)
4. Galactosa oxidasa (oxidación de un grupo -OH a -CHO en el monosacárido galactosa)
5. Lisina oxidasa que controla la elasticidad de las paredes de la arteria aorta.
6. Dopamina hidroxilasa, que actúa sobre las funciones cerebrales
7. Tirosinasa, que influencia en la pigmentación de la piel
8. Ceruloplasmina, que actúa en el metabolismo del Fe

La enfermedad de Wilson es una deficiencia hereditaria de ceruloplasmina, que provoca la acumulación de Cu en el hígado, riñones y cerebro. Esta enfermedad se trata administrando al enfermo un agente quelante como el EDTA. El cobre es excretado en la forma de un complejo, sin embargo, muchos otros metales esenciales envueltos en otros sistemas enzimáticos, también forman complejos con el EDTA y son excretados. Por lo tanto, ese tratamiento interfiere también en muchos sistemas enzimáticos, por lo que todos esos elementos deben de ser suplementados en la dieta y el tratamiento debe ser cuidadosamente supervisado⁴⁸.

La hemocianina es una proteína que contiene cobre y que actúa como transportadora de oxígeno en muchos animales invertebrados. A pesar de su nombre, se trata de una proteína que no contiene los grupos heme. Su peso molecular es de aproximadamente 10^6 D y contiene dos iones de Cu (II). La molécula es diamagnética debido al

fuerte acoplamiento antiferromagnético entre los dos iones de Cu (II), de configuración d^9 .

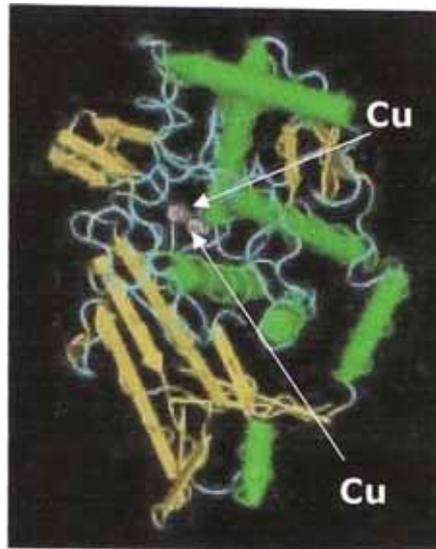


Figura 8.- Molécula de Hemocianina

La hemocianina es encontrada en la sangre de los caracoles, cangrejos, langostas, pulpos y escorpiones. La hemocianina en la forma oxigenada es azul y tiene una molécula de oxígeno enlazada a los dos átomos de Cu. La hemocianina desoxigenada contiene Cu (I) y también es azul⁴⁸.

Son conocidas diversas "proteínas azules" que contienen Cu. Ellas actúan como transportadoras de electrones con el cambio de su estado de oxidación de Cu^{+2} a Cu^{+1} y viceversa. Su color es mucho más azul de lo esperado, lógicamente si su color depende solamente de las transiciones d-d. Sin embargo, el color depende también de las transiciones de transferencia de carga entre Cu y S. Entre estos ejemplos están la plastocianina y la azurina. La plastocianina se presenta en los cloroplastos de las plantas verdes, tiene un peso molecular de aproximadamente 10500 D y contiene un átomo de Cu. Es un transportador de electrones muy importante en la fotosíntesis. La azurina es encontrada en bacterias. Contiene un átomo de Cu por molécula y es estructuralmente semejante a la plastocianina pero su peso molecular es del orden de 16000.

1.3 COMPLEJOS DE COBRE (II) CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

1.3.a Actividad antiinflamatoria

En los últimos 35 años, muchas publicaciones han aparecido comentando sobre los beneficios que presentan los compuestos de cobre en el tratamiento de la inflamación.

Diversos complejos han sido estudiados como agentes antiinflamatorios, partiendo desde sales simples de cobre hasta complejos monoméricos y diméricos de Cu(II). Generalmente, los fármacos escogidos como ligandos son los de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los cuales presentan un grupo carboxílico terminal en su estructura, originando complejos diméricos de Cu (II), similares a las estructuras del acetato de cobre (II) (figura Cap II: 1.2.1).

Los complejos de Cu y AINES en general son más potentes que el fármaco no complejado, donde al parecer, el papel del Cu sería el de prevenir el daño gastrointestinal provocado por el uso de los AINES³³.

Como ejemplos podemos mencionar a los tetracarboxilatos de tipo $[Cu_2(L)_4]$, donde L = *aspirina*¹⁹ (analgésico, antipirético y antiinflamatorio), *tolmetin*³¹ (antiinflamatorio), *ibuprofeno*¹⁶ (antiinflamatorio), *naproxeno*¹⁶ (antiinflamatorio), *suprofeno*⁴⁹ (analgésico, antipirético y antiinflamatorio), *indometacin*¹⁷ (antiinflamatorio), *cumarinas*²⁴ (antibiótico, anticoagulante, anticancerígeno y antiinflamatorio) y *valproato*⁴² (anticonvulsante).

1.3.b Actividad Fungicida

La actividad fungicida fue investigada para compuestos de tipo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{nicotinamida})]$ y $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{nicotinamida})_2]$, mostrando que estos son activos contra *Trametes versicolor*³². El monómero $[\text{Cu}_2(\text{METRO})_4\text{Cl}_2]$, METRO = metronidazol, se mostró menos activo que el metronidazol aislado contra *Bacillus subtilis* y no-activo contra *Escherichia coli*⁵⁰.

Recientemente se ha investigado la actividad fungicida contra las especies *Trametes versicolor* y *Antrodia vaillantii* de algunos carboxilatos de Cu (II) con 3-hidroxipiridina, $[\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(3\text{-pyOH})_2]$ ⁵¹.

1.3.c Actividad Antimalárica

Además de lo dicho anteriormente, enfermedades tropicales como malaria están también en la mira de los investigadores, quienes han sintetizado complejos de cobre derivados de cloroquina (CQ) y quinina (QN), dos fármacos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad⁵²: $[\text{Cu}(\text{CQ})_2\text{Cl}]$, $[\text{Cu}(\text{CQ})(\text{PPh}_3)(\text{NO}_3)]$, $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{CQ})_2]$, $[\text{Cu}(\text{QN})(\text{OH}_2)_2]\text{ClO}_4$.

1.3.d Actividad Antitumoral

Derivados de imidazol presentan una gran variedad de efectos farmacológicos, como por ejemplo: el complejo $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{acetato})_2(\text{imidazol})_2]$ que inhibe el crecimiento del melanoma B16 (tumor de ratón) y presenta una citotoxicidad (20 ng cm^{-3}) semejante a

la del cisplatín (8 ng cm^{-3}) pero superior a la de la mitomicina C (100 ng cm^{-3})⁵³.

Ejemplos de complejos de Cu que presentan acción antitumoral son^{54,55}: tiosemicarbazonas y bis-tiosemicarbazonas, en los que la actividad es atribuida a las propiedades redox de los complejos quelato formados por 1,10-fenantrolina y ligandos macrocíclicos que al enlazarse al DNA, produce quiebras en esta molécula.

1.3.e Actividad Radiosensibilizadora de Tumores

No hay duda de que en los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo para el desarrollo de nuevos metalofármacos. Además de los ejemplos citados anteriormente, se observa también un creciente interés por el estudio de complejos metálicos que puedan actuar en radioterapia.

Se denominan radiosensibilizadores a los agentes químicos capaces de aumentar la sensibilidad de las células hipóxicas a la radiación, previendo un aumento de la eficacia de la radioterapia en el tratamiento del cáncer.

Recientemente se ha observado un apreciable interés en preparar derivados nitroimidazólicos que presenten buena solubilidad, propiedades de transporte *in vivo* y baja neurotoxicidad. Como alternativa, muchos investigadores han intentado la posibilidad de aumentar la eficiencia de nitroimidazoles como radiosensibilizadores por medio de su coordinación a iones metálicos tales como Pt, Ru, Rh y otros^{56,57}, de tal manera que estos metales distribuyan mejor la droga en las biomoléculas blanco (generalmente el DNA) y/o intensificar el proceso de radiosensibilización^{56,58,59}.

Complejos de Cu del tipo $[\text{Cu}_2(\mu\text{-L})_4]$, L = 3-[1-4-nitroimidazolil]propionato, también pueden actuar como radiosensibilizadores con actividad similar a la del misonidazol, considerado como un potente radiosensibilizador (α -(metoximetil)-2-nitroimidazol-1H-imidazol-1-etanol) y significativamente mayor que la de los 4-nitroimidazoles no complejados⁵⁶.

1.3.f Miméticos de Proteínas

Complejos monoméricos de Cu con carboxilatos y ligandos N-donadores como los imidazoles, han recibido particular atención debido a su semejanza con los enlaces encontrados en las proteínas y en muchos compuestos que ocurren naturalmente.

Los complejos $[\text{Cu}_2(\text{fármaco})_2(\text{L})_2]$, fármaco = aspirinato²², valproato^{17,24}, ibuprofenato¹⁶ y L = imidazol, N-metilimidazol, 2-metilimidazol y 1,2-metilimidazol, metronidazol, 2-metilbenzimidazol, 2-metil-5-nitrobenzimidazol, presentan propiedades miméticas a la catecolasa, catalizando la reacción de oxidación del catecol a o-quinona.

Los monómeros de fórmula: $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{aspirinato})_2(\text{L})_2]$, L = piridina, nicotinamida, 3-picolina, 4-picolina, imidazol, dietilamina y DMSO, también son miméticos de la enzima superóxido dismutasa (SOD). El $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{aspirinato})_2(\text{py})_2]$ exhibe mayor actividad que los otros complejos, lo cual podría explicar también su actividad antitumoral⁵⁸.

Teniendo en cuenta las conocidas propiedades farmacológicas de los complejos de Cu, se torna interesante investigar el comportamiento químico y biológico de complejos de estos iones con ligandos que exhiban actividad propia, con la finalidad de intentar modificar la potencialidad de la acción.

1.4 BACTERIAS

Las bacterias fueron identificadas por primera vez en 1670 por Van Leeuwenhoek, pero solamente en el siglo XIX se comenzó a entender su vínculo con ciertas enfermedades. Después siguieron los elegantes experimentos del científico francés Louis Pasteur, quien demostró que ciertas bacterias eran esenciales para la fermentación y que estos y otros microorganismos eran más importantes de lo que se pensaba hasta ese momento, concluyéndose que los mismos podían ser responsables de varias enfermedades.

Durante la última mitad del siglo XIX, científicos como Koch fueron capaces de identificar microorganismos responsables por enfermedades como tuberculosis, cólera y tifo. Métodos como la vacunación comenzaron a ser estudiados para combatir infecciones y los investigadores comenzaron a encontrar agentes bactericidas o antibióticos efectivos. Paul Ehrlich ganó el título del "Padre de la quimioterapia" por el uso de compuestos químicos para combatir infecciones⁶¹.

En 1910, Erlich había desarrollado el primer ejemplo de una droga antimicrobiana puramente sintética, el Salvarsan, que es un compuesto que contiene arsénico en su composición. A pesar de que esta droga no fue efectiva contra la mayoría de las infecciones por bacterias, probó ser efectiva contra enfermedades causadas por protozoarios (trypanosomiasis) y sífilis. Esta droga fue utilizada hasta 1945 cuando fue sustituida por la penicilina.

Muchos agentes bactericidas están ahora disponibles y la gran mayoría de las enfermedades producidas por bacterias se mantienen bajo control, como por ejemplo, sífilis e gonorrea⁶¹.

El suceso de los agentes bactericidas se debe al hecho de que ellos actúan selectivamente contra células bacterianas y no contra células animales, que se diferencian tanto en su estructura como en los procesos biosintéticos que suceden dentro de ellas.

En este trabajo se estudió la actividad del ligando secnidazol y del complejo CuSECNI contra bacterias microaerófilas (*Campylobacter coli*) y anaeróbicas (*Bacteroides fragilis*). Las características más importantes de estas bacterias son presentadas a seguir:

a) *Campylobacter coli* : Estas bacterias son incapaces de proliferar en presencia de aire atmosférico pero tampoco crecen en anaerobiosis y necesitan sólo de 5 a 6% de O₂ para proliferar. Esta bacteria es un enteropatógeno que eventualmente invade la circulación, causando infección en diferentes órganos. La infección se localiza en los intestinos delgado e grueso, donde la bacteria se adhiere y prolifera. El mecanismo de la diarrea aun no ha sido aclarado completamente. En algunos pacientes no hay duda de que el *Campylobacter coli* invade la mucosa intestinal, produciendo ulceración y diarrea mucosanguinolenta. El *Campylobacter coli* reconoce a los puercos como su principal reservorio natural. En los países desarrollados, el *Campylobacter coli* es el responsable por mas o menos el 3% de los casos de diarrea producidos y en los países en vías de desarrollo esta frecuencia puede alcanzar hasta el 25%⁶¹.

b) *Bacteróides fragilis*: Los bacteroides son bacilos Gram-negativos que actualmente incluyen las especies del grupo *Bacteroides fragilis* y algunas nuevas especies sin interés clínico, además del *Bacteroides ureolyticus* y *Bacteroides fragilis*, causadores de infecciones en varias regiones como cabeza, cuello, pulmones, abdomen, huesos y aparato uro-genital. El grupo *Bacteroides fragilis* está constituido de las especies de mayor significado clínico (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides*

thetaimicron), tanto por la frecuencia de sus infecciones como por su resistencia natural o adquirida a los antimicrobianos. Normalmente es encontrado en el tracto intestinal donde constituye la porción dominante de la microbiota normal. También puede ser encontrado en menor número en el tracto genital femenino y muy raramente en la boca o tracto respiratorio superior⁶¹.

2.- PARTE EXPERIMENTAL: DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA DEL COMPLEJO CuSECNI.

Para la determinación de la actividad bactericida del complejo CuSECNI, se utilizó el *Método de Dilución en Agar*. En este método, diferentes concentraciones del compuesto fueron adicionadas a un medio de cultivo que contenía agar y fueron distribuidas en placas de Petri. Las suspensiones microbianas (inóculos) fueron sembradas en las superficies de estos medios en las placas para verificación de la actividad bactericida del mencionado compuesto.

2.1 MATERIALES Y REACTIVOS

A. Materiales

A.1 Cepas de microorganismos utilizadas

* *Bacterias Anaeróbicas: (Bacteroides fragilis aisladas clínicamente)*

* *Microaerófilos (Campylobacter coli aisladas clínicamente)*

A.2 Equipo

Espectrofotómetro, Spectronic 20, BAUSCH & LOMB

A.3 Material Estéril

Tubos de vidrio de 20 x 150 mm

Placas de Petri de 90 mm de diámetro

Pipetas graduadas (10, 5, 1 mL)

A.4 Material Descartable

Sobre CampyGen *gas pack* (OXOID), generador de ambiente anaeróbico
Sobre CampyGen *gas pack* (OXOID), generador de ambiente microaerófilo

B. Reactivos

Agar sangre (Oxoid) con base Agar Brucella (Oxoid);

Agar Wilkins-Chalgren (Oxoid);

Agar Mueller-Hinton (Oxoid);

Caldo Brucella para ajustar la turbidez (Oxoid);

Caldo tioglicolato (THIO) (Oxoid);

Caldo Mueller-Hinton (Oxoid);

Suplemento vitamina K y Henina;

Vitamina K (1 mg cm⁻³);

Sangre estéril desfibrinada de carnero (Sorensen Laboratorios de Brasil Ltda.).

2.2 PREPARACIÓN DE LAS PLACAS

Dieciocho cm³ de los medios de cultivo preparados (agar) fueron distribuidos en tubos de ensayo de tamaño 20 x 150 mm y esterilizados en autoclave. Después de este procedimiento, los tubos (que se encontraban a una temperatura de 50 °C para evitar la solidificación del agar), fueron llevados para una campana de flujo laminar donde recibieron 2 cm³ de cada una de las soluciones que contenían las diferentes concentraciones del compuesto, resultando un total de 20 cm³. La mezcla conteniendo medio de cultivo y compuesto fue colocada en una placa de Petri y mantenida en el flujo laminar hasta alcanzar la solidificación del medio de cultivo. Como control positivo fueron

preparadas placas que contenían medio de cultivo sin adición del compuesto⁶²

2.2.a Caso de bacterias anaeróbicas (*Bacteroides Fragilis*):

Las placas fueron preparadas con agar Wilkins-Chalgren. Una vez alcanzada la solidificación del medio de cultivo, fueron incubadas a 37 °C por 48h en un ambiente anaeróbico generado por un sobre CampyGen⁶².

2.2.b Caso de bacterias microaerófilas (*Campylobacter*):

Las placas fueron preparadas adicionándose 17 cm³ de agar Mueller-Hinton, 1 cm³ de sangre y 2 cm³ de compuesto, resultando un volumen total de 20 cm³. Después de sembrar los inóculos, las placas fueron incubadas por 48h a 42 °C en ambiente microaerófilo generado por un sobre CampyGen (atmósfera con 5% de O₂)⁶².

2.3 PREPARACIÓN DE INÓCULOS

Partiendo de cepas de microorganismos congeladas y conservadas a – 80 °C en N₂ líquido, se realizó el aislamiento en el medio de cultivo apropiado⁶².

2.3.a Bacterias anaeróbicas (*Bacteroides Fragilis*):

La cepa fue inoculada en una mezcla que contenía agar sangre suplementado con vitamina K, Henina y caldo THIO. El cultivo microbiano fue utilizado después de tres repiques consecutivos de las colonias, utilizándose asa de nitrógeno (se denomina repique al proceso de tomar una muestra de un cultivo celular utilizando una asa de nitrógeno y

luego introducirlo en un tubo de ensayo que contiene el medio de cultivo adecuado para el crecimiento de las células).

Una alícuota de las colonias *B. Fragilis* fueron adicionadas al medio líquido, en este caso en caldo Brucella. La suspensión de los microorganismos fue ajustada para 0,5 en la escala de McFarland que corresponde a una lectura espectrofotométrica de 0,08 - 0,1 de absorbancia en $\lambda = 625\text{nm}$, suspensión que equivale a 10^8 células por cm^3 .

Este inóculo que contenía aproximadamente 10^8 células cm^{-3} fue diluido en caldo Brucella (1:10) (v / v), siendo esta suspensión bacteriana equivalente a 1×10^4 bacterias por cm^3 ⁶².

2.3.b Microaerófilos (*Campylobacter*):

El aislamiento primario fue realizado en agar Skirrow modificado (SKM) = agar Brucella con 5% de sangre, incubando por 48h a 42 °C en ambiente microaerófilo. Después de 3 repiques consecutivos el inóculo fue preparado en caldo Mueller-Hinton, siguiendo el mismo procedimiento para el caso de *bacteroides fragilis* ⁶².

2.4 ENSAYO DE LA ACTIVIDAD BACTERICIDA

Sobre cada placa que contenía una cierta concentración del compuesto, fueron sembrados $5 \mu\text{dm}^3$ del inóculo microbiano equivalente a 1×10^4 microorganismos por cm^3 .

La concentración letal mínima (CLM), o sea, la menor concentración del compuesto que inhibe el crecimiento microbiano, fue determinada visualmente por comparación con la placa de control positivo (figura 2.4.1) ⁶².

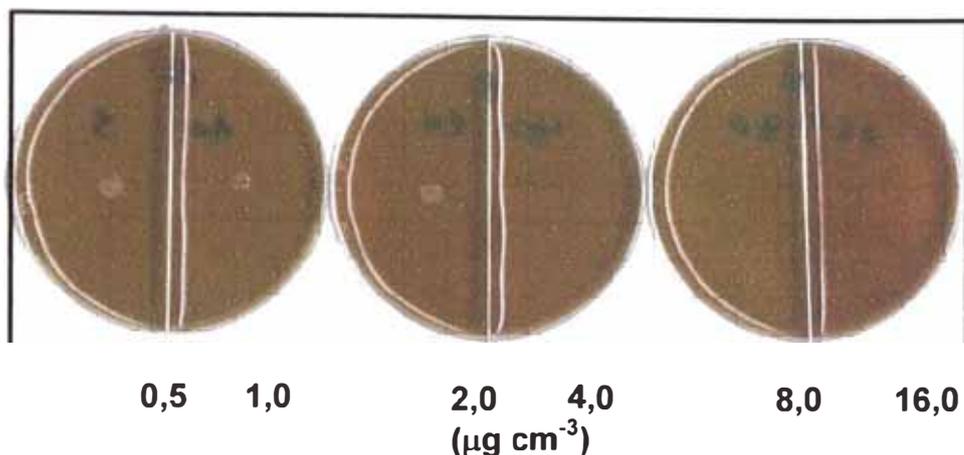


FIGURA 2.4.1.- Método de dilución en agar

2.5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.5.a Determinación de la Actividad Bactericida del Complejo de Cu (II): CuSECNI

La Tabla 2.5.a.1 presenta la Concentración Letal Mínima (CLM) contra bacterias del complejo de Cu (II) investigado.

Según esta tabla podemos observar que el complejo CuSECNI presentó actividad bactericida a bajas concentraciones ($8 \mu\text{g cm}^{-3}$) y el complejo de partida CuACET presentó actividad a una concentración un poco más alta ($32 \mu\text{g cm}^{-3}$). De esta manera podemos decir que es necesario aproximadamente $1 \mu\text{g cm}^{-3}$ de secnidazol para que el complejo CuSECNI presente actividad bactericida, o sea $1 \mu\text{g cm}^{-3}$ corresponde a $4 \mu\text{g cm}^{-3}$ del complejo. Sin embargo fue necesaria la concentración de $8 \mu\text{g cm}^{-3}$ del complejo para obtener la misma actividad bactericida, o sea el doble de la cantidad de ligando.

TABLA 2.5.a.1.- Actividad Bactericida *in vitro* de los complejos Cu (II) y del ligando nitroimidazólico

Compuesto	Concentración Letal Mínima (CLM) ($\mu\text{g cm}^{-3}$) contra bacterias	
	Microaerófilos <i>C. Coli</i> Aislado clínicamente	Bacterias Anaeróbicas <i>B. fragilis</i> Aislado clínicamente
CuACET	32,0 \pm 0,5	32,0 \pm 0,5
CuSECNI	8,0 \pm 0,1	8,0 \pm 0,1
SECNI	16,0 \pm 0,1	< 1,0 \pm 0,1

Si comparamos la actividad del ligando secnidazol aislado contra los microaerófilos y las bacteroides, podemos observar que este es más tóxico para las bacterias anaeróbicas, pues se observa que requiere estar 16 veces más concentrado para mostrar actividad. Sin embargo, en el caso de microaerófilos, el complejo CuSECNI muestra actividad a una concentración menor que la del ligando aislado, originándose posiblemente un efecto sinérgico: CuACET – secnidazol.

La Tabla 2.5.a.2 muestra la CML de algunos agentes antimicrobianos contra *B. Fragilis*.

A partir de esta tabla podemos observar que el CuSECNI ($8 \mu\text{g cm}^{-3}$) presenta una actividad antibacteriana similar al mostrado por la tetraciclina y mejor que la Piperacilina, Carbenicilina y Cloramfenicol. Sin embargo la metodología aplicada en la determinación de la actividad

bactericida (errores en la dilución) acepta que el CuSECNI y el secnidazol se encuentren mostrando actividades similares a la de todos los fármacos mostrados en la Tabla 2.5.a.2 con excepción de la carbenicilina ($128 \mu\text{gcm}^{-3}$)

En general, observando los valores de CLM del complejo CuSECNI, se deduciría que este presenta actividad similar a su ligando nitroimidazólico y que esta actividad se debe probablemente al sinergismo de la molécula del ligando con la del CuACET ya que este último también presenta actividad a bajas concentraciones ($32 \mu\text{gcm}^{-3}$).

***TABLA 2.5.a.2.- Agentes Bactericidas
utilizados en la actualidad***

Agente Antimicrobiano	<i>B. Fragilis</i> CLM ($\mu\text{g cm}^{-3}$)
Ampicilina	≤ 4
Piperacilina	≤ 64
Carbenicilina	≤ 128
Tetraciclina	≤ 8
Cloramfenicol	≤ 16
Clindamycin	≤ 4

*Compuestos sugeridos por la U.S. FDA- Approved antimicrobial agents.

La semejanza en la actividad de los complejos está asociada al tipo de compuesto utilizado. Por ejemplo, los fármacos conocidos como betalactámicos, penicilina, ampicilina y amoxicilina muestran CML's casi idénticas. La diferencia entre ellas está en la selectividad. La penicilina

actúa contra una buena cantidad de bacterias en la región de la garganta y meninges, por ello es utilizada para combatir amigdalitis. La ampicilina es utilizada a nivel gastrointestinal y de piel.

El complejo CuSECNI y el ligando SECNI pueden ser clasificados en un grupo especial que se caracteriza por ser efectivo contra seres anaeróbicos. Como los mecanismos de acción son similares, las concentraciones para obtener el mismo efecto también deben ser semejantes. El comportamiento *in vivo*, sin embargo, puede ser totalmente diferente ya que dependerá del tipo de enlaces a las proteínas plasmáticas, de como el complejo es metabolizado, de su hidrofiliidad, etc.

Algunos de los antibacterianos mostrados en la Tabla 2.5.a.2, no son utilizados en el tratamiento de anaerobios debido a los altos índices de resistencia asociado al fracaso terapéutico. Así, la terapia para anaerobios es hecha preferiblemente con metronidazol.

Sería importante observar si la actividad bactericida de los complejos puede atribuirse a la liberación controlada de los nitroimidazoles, lo que podría ser estudiado a través de las llamadas "Curvas de la Muerte", donde la actividad bactericida es observada en diferentes tiempos, siempre comparando con el nitroimidazol no asociado.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

Las propiedades químicas que presenta el complejo sintetizado y que han sido estudiadas haciendo uso de diferentes técnicas instrumentales como UV-Vis, FTIR, EPR, medida de la susceptibilidad magnética y el análisis termogravimétrico, demuestran que el complejo sintetizado corresponde a la fórmula $\text{Cu}_2(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_3)_4(\text{secnidazol})_2$, donde el cobre dinuclear se encuentra formando una estructura de jaula, con los acetatos ocupando las posiciones ecuatoriales y las moléculas del secnidazol las posiciones axiales.

La entrada de los ligandos en las posiciones axiales, origina un complejo con actividad bactericida, cuya eficacia está direccionada, específicamente, a los microaerófilos, *campylobacter coli* pero poco activo contra las bacterias anaeróbicas, *bacteroides frágilis*, a pesar de presentar una concentración letal bastante buena cuando relacionadas a fármacos comunmente utilizados.

Debido a las propiedades magnéticas que presenta el complejo, lo convierte en un posible agente semiconductor, lo cual requiere de un estudio direccionado a esta propiedad.

CAPÍTULO V

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rayner-Canham Geoff, *Química Inorgánica Descriptiva*, Editorial Pearson, 2^{da} Edición, México, 2000.
2. Lee, J.D., *Química Inorgánica nao tao Concisa*, Editora Edgard Blücher Ltda, 5ta ed., Brasil, 1999.
3. Cotton, F. A. e Wilkinson, G., *Química Inorgânica Avanzada*, 1990, Editora Limusa, 4^a Edição, México, D.F..
4. Carlin, R.L. y Vn Duy neveldt, A.J., *Magnetic Properties of Transition Metal Compounds*, 1977, Sprynger-Verlag Ed., New York.
5. Felthouse, T.R., Hendrickson, D.N., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 17, 444.
6. Dendrinou-Samara, C., Kessissoglou, D.P., Manoussakis, G.E., Mentzafos, D. y Terzis, A., *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, 1990, 959.
7. Sapiña, F., Burgos, M., Escrivá, E., Folgado, J.V., Beltrán, D. e Gómez-Romero, P., *Inorg. Chim. Acta*, 1994, 216, 185.
8. Valko, M.R.F., Bilton, H.M. y Melnik, M., *J. Coord. Chem.*, 1993 (29), 257.
9. Mathey, Y., Greig, D.R. e Shriver, D.F., *Inorg. Chem.*, 1982, 21, 3409.
10. Lever, A.B.P. e Ramaswamy, B.S., *Can. J. Chem.*, 1973, 51, 514.
11. Galván-Tejada, N., Bernés, S., Castillo-Blum, S.E., Noth, H., Vicente, R. y Barba-Behrens, N., *J. Inorg. Biochem.*, 2002, 91, 339.
12. More, C., Belle, V., Asso, M., Fournel, A., Roger, G., Guigliarelli, G., Bertrand, P., *Biospectroscopy*, 1999, 5, S3.
13. Kapoor, V.K., Chadha, R., Venissety, P.K. y Prasanth, S., *J. Sci. Ind. Res.*, 2003, 62, 659.
14. La-Scalea, M.A., Serrano, S.H.P. y Gutz, I.R., *J. Braz. Chem. Soc.*, 1999, 10(2), 127.

15. Edwards, D.I., *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1993, 31, 9.
16. Latif Abuhijleh, A., *J. Inorg. Bioch.*, 1994, 55, 255.
17. Latif Abuhijleh, A. y Woods, C., *J. Inorg. Bioch.*, 1996, 64, 55.
18. Latif Abuhijleh, A., *Polyhedron*, 1997, 16(14), 733.
19. Latif Abuhijleh, A., *J. Polyhedron*, 1989, 8(23), 2777.
20. Latif Abuhijleh, A., Woods, C., y Ahmed, I.Y., *Inorg. Chim. Acta*, 1991, 190, 11.
21. Latif Abuhijleh, A. y Woods, C., *Inorg. Chem. Comm.*, 2001, 4, 119.
22. Latif Abuhijleh, A., Woods, C., Bogas, E. y Le Guenniou, G., *Inorg. Chim. Acta*, 1992, 195, 67.
23. Latif Abuhijleh, A. y Woods, C., *Inorg. Chim. Acta*, 1992, 194, 9.
24. Latif Abuhijleh, A. y Woods, C., *Inorg. Chim. Acta*, 1993, 209, 187.
25. Tsuchida, R. y Yamada, S., *Nature*, 1955, 176, 1171.
26. Catterick, J. y Thornton, P., *Adv. Inorg. Chem.. Radiochem.*, 1977, 20, 291.
27. Reimann, G.W., Kokoszka, G.F. y Gordon, G., *Inorg. Chem.*, 1965, 4, 1082.
28. Hausen, A.E. y Bellhausen, C.J., *Trans. Faraday Soc.*, 1965, 61, 631.
29. Dubicki, L. y Martin, R.L., *Inorg. Chem*, 1966, 5, 2203.
30. Kato, M. y Muto, Y., *Coord. Chem. Reviews*, 1988, 92, 45.
31. Dendrinou-Samara, C., Jannakoudokis, P.D., Kessissoglou, D.P., Manoussakis, G.E., Mentzafos, D. y Terzis, A., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1992, 3259.
32. Kozlevcar, B., Leban, I., Tord, I., Segedin, P., Petric, M., Pohlevem, F., White, A.J.P., Williams, D.J.P., Sieler, J., *Polyhedron*, 1999, 18, 755.

33. Weder, J.E., Hambley, T.W., Kennedy, B.J., Lay, P.A., Maclachlan, D., Bramley, R., Delfs, C.D., Murria, K.S., Moubaraki, B., Warwick, B., Biffin, J.R. y Regtop. H.L., *Inorg. Chem.*, 1999, 38, 1736.
34. Alves, W.A., Atividade catalítica de compostos diimínicos de cobre (II) frente a oxidantes biológicos: Especies mono-, Di- y tetranucleares, Tesis de Maestría, Instituto de Química, Universidad de Sao Paulo, 2001.
35. More, C., Belle, V., Asso, M., Fournel, A., Roger, G., Guigliarelli, G., Bertrand, P., *Biospectroscopy*, 1999, 5, 53.
36. Machonsan, T.E., Mukherjee, P., Hurson, M.J., Stack, T.D.P., Solomon, E.I., *Inorg. Chim. Acta*, 2002, 341, 39.
37. Felthouse, T.R., Hendrickson, D.N., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 444.
38. Meier, J.L., Coughenour, C.E., Carlisle, J.A. y Carlisie, G.O., *Inorg. Chim. Acta*, 1985, 106, 159.
39. Figgis, B.N. y Martin, R.L., *J. Chem. Soc.*, 1956, 3837.
40. Bleaney, B. y Bowers, K.D., *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, 1952, 214, 451.
41. Jotham, R.W., Kettle, S.F.A. y Marks, J.A., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1972, 428.
42. Hadjikostas, C.C., Katsoulos, G.A., Sigalas, M.A., Tsipis, C.A. y Mrozinski, J., *Inorg. Chim. Acta*, 1990, 167, 165.
43. Norman Jr., J.G. y Kolari, H.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100(3), 791.
44. Guía de práctica de laboratorio del curso: "Química de Coordinación" 1998. Propiedades Magnéticas de Compuestos de Coordinación.
45. Figgis, B.N. y Lewis, J., *Technique of Inorganic Chemistry (Interscience)*, 1965, 4, 137.
46. Guo, Z. e Sadler, P.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, 38, 1512.
47. Farrell, N., *Coord. Chem. Rev.*, 2002, 232, 1.

48. Vallet, M., Faus, J., García-España, E., Moratal, J., *Introducción a la Química Bioinorgánica*, Editorial Síntesis, 1^{era} Edición, España, 2003.
49. Kögerler, P., Williams, P.A.M, Parajón-Costa, B.S., Baran, E.J., Lezama, L.T. Rojo e A. Müller, *Inorg. Chim. Acta*, 1998, 268, 239.
50. Kesharwani, R. e Singh, P., *Asian J. Chem.*, 2000, 12(1), 23.
51. Golobic, A., Ozbolt, L., Pohleven, F., Leban, I. y Segedin, P., *Acta Chim. Slov.*, 2006, 53, 238.
52. Navarro, M., Cisneros-Fajardo, Efren, Lehmann, T., Sánchez-Delgado, R., Atencio, R., Silva, P., Lira, R. y Urbina, J., *Inorg. Chim.*, 2001, 40, 6879.
53. Tamura, H., Imai, H., Juwahara, J. y Sugiera, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 6870.
54. Farrell, N., *Transition Metal Complexes as Drugs and Chemoterapeutic Agents*, 1989, 1^a Edição, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Holanda.
55. Farrell, N., *Uses of Inorganic Chemistry in Medicine*, 1999, 1^a Edição, Editado por Nicholas Farrell, Cambridge, UK.
56. Goodgame, D.M.L, Page, C.J., Williams, D.J. e Stratford, I.J., *Polyhedron*, 1992, 11(19), 2507.
57. Skov, K.A., *Radiation Research*, 1987, 112, 217.
58. Ratajczak-Sitarz, M., Katrusiak, A., Wojakowska, H., Januszczyk, M., Krzymiński, R. e Pietrzak, J., *Inorg. Chim. Acta*, 1998, 269(2), 326.
59. Roy, M.B., Mandal, P.C. e Bhattacharyya, S.N., *Int. J. Radiat. Biol.*, 1996, 69(4), 471.
60. Bhirud, R.G. e Srivastava, T.S., *Inorg. Chim. Acta*, 1990, 173, 121.
61. Trabulsi L.R., Alterthum F., Fischman O. e Neves Candeias J.A., *Microbiologia*, 2002, 3^{ra} edição, Editora Atheneu, São Paulo.
62. National Committee for Clinical Laboratory Standards. (2003). *Testing Methods and Tentative QC ranges, M31-A2 and M7-A6 with corresponding M100-S13 Supplemental Tables*; National

Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Wayne,
Pa