

Curso 2004/05
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/29
I.S.B.N.: 84-7756-672-0

AGOSTINHO FRANCISCO CACHAPA

**Captura del óxido nítrico
por ditiocarbamatos de cobre (II).
Regulación de su contenido
en los sistemas vivos**

Director
ALFREDO MEDEROS



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

*A mis hijos:
Agustín Javier Cachapa y
Ariel Solís Cachapa,
con mucho amor y cariño.*

“Lo posible se había hecho cada vez más probable y devino finalmente en real”

Alfredo Mederos¹

¹Dr. Alfredo Mederos Pérez, Catedrático y Profesor Emérito de la Universidad de La Laguna. Su discurso de ingreso en la Academia de Ciencias Canaria, titulado: “Los alcaruros y los electruros cristalinos en el contexto de la evolución química”. Extraído de: Rev. Acad. Canar. Cienc., III (Nº 3), 119-159 (1991).

AGRADECIMIENTOS

Aprovecho este espacio para agradecer a quienes me ayudaron en este Proyecto:

Dr. Alfredo Mederos, Director de esta Tesis Doctoral, gran maestro y científico, quién ha volcado su paciencia y sapiencia en la realización de este trabajo.

Dra. Rita Hernández Molina, mi tutora, por su apoyo y maravillosos consejos.

Dr. Pedro Gili, por su apoyo en los cálculos teóricos de modelización molecular.

Dr. Felipe Brito, de la Universidad Central de Venezuela, por ayuda en la utilización del programa LETAGROP.

Dr. Maxim Sokolov, por su colaboración en la preparación de los complejos.

Dr. Matías López, del Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González" y Dr. Javier González Platas, del Departamento de Física Fundamental de la Universidad de La Laguna, por su ayuda y colaboración en la resolución de las estructuras cristalinas por difracción de rayos X.

Dr. Joaquín Sánchis, por su ayuda y colaboración desde el principio del trabajo.

Dr. Sixto Domínguez, por su apoyo en la utilización del programa HYPERQUAD.

Dra. Rosa Llusar y Dra. Marta Feliz, del Departamento de Ciencias Experimentales de la Universidad Jaume I, Castellón, por sus apoyos en el uso de la técnica ESI-MS y la estancia en la Universidad Jaime I de Castellón.

A los Dres. Carlos Manuel de Galarreta, Carlos Tarbay y Germán Gallardo del Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y

Fisiología de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, por su colaboración en el trabajo con las células.

A todos los profesores y compañeros del Departamento de Química Inorgánica, incluyendo secretaria y personal no docente que con buena voluntad me han dado una gran ayuda.

Finalmente, quiero agradecer a la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI) por me haber concedido una beca desde Octubre de 2000 hasta Septiembre de 2003 y una ayuda económica durante el curso 2004/05, para finalizar los estudios de doctorado en el marco de la colaboración educativa que mantiene la AECI con la Universidad de La Laguna.

He querido expresar mi agradecimiento a cada una de las personas que han contribuido a la realización de este trabajo. Espero que sepan disculpar cualquier posible omisión, sin lugar a duda totalmente involuntaria.

¡A todos muchas gracias!

ABREVIATURAS

[Cu(Pdte)₂]₂	Bis(4-piperidonaditiocarbamato) de cobre(II)
[Cu(ppdte)₂]₂	Bis(piperidinaditiocarbamato) de cobre(II)
Σ	somatória
Å	Ángstrom
Calc.	calculados
Cu(Deadtc)₂	bis(dihidroxietilditiocarbamato) de cobre (II)
Cu(Heepdte)₂	bis{1-[2-(2-hidroetoxi)etil]piperazinaditiocarbamato} de cobre (II)
Cu(Hepdte)₂	bis[1-(2-hidroxietil)piperazinaditiocarbamato] de cobre (II)
Cu(Mordtc)₂	bis(morfolinaditiocarbamato) de cobre (II)
Cu(Ppidtc)₂	bis{(2-piperidinocarboxi)ditiocarbamato} de cobre(II)
Cu(Prodtc)₂	bis(L-prolinaditiocarbamato) de cobre (II)
Cu(Stdte)₂	bis(sarcosinaditiocarbamato) de cobre (II)
DMEM	Dulbeco's modified eagle medium
DMSO	dimetilsulfóxido
DTC	ditiocarbamato
eNOS	NOS endotelial
EPR	resonancia paramagnética electrónica
ESI	ionización por electrospray
FAB⁺	bombardeamiento atómico rápido
FBS	fecal bovine serum
IFN γ	interferón γ
iNOS	NOS inducible
LPS	lipoposacarido
M	molaridad
m/z	masa/carga
MLCT	transferencia de carga metal-ligando
MMFF94	Campo de Fuerza Molecular Merck
mmol	milimol
MS	espectrometría de masas
nm	nanometro
nNOS	NOS neuronal

NO⁻	anión nitroxil
NO⁺	cación nitrosónio
NOS	óxido nítrico sintasa
PBS	Buffer fosfato salino
PGE₂	Prostaglandina del tipo E ₂
PGE₂	Prostaglandina tipo E ₂
PM3	Método de Parametrización 3
R y R_w	índice de acuerdo
RHF	Restringido Hartree Fock
SNP	nitroprusiato de sodio
SOD	superóxido dismutasa
Ub	energía de deformación
UFF	campo de fuerza universal
UHF	No restringido Hartree Fock
Us	energía de tensión de enlace
Ut	energía de torsión
Uvdw	energía de Vander Waals
UV-vis	ultravioleta visible
ε	coeficiente de absortividad molar
μ(Mo-Kα)	coeficiente de absorción (Rayos X)
σ	desviación standard

Índice

AGRADECIMIENTOS.....	vii
ABREVIATURAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	xvi
LISTA DE TABLAS.....	xix
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
I.1. Introducción.....	2
I.2. Objetivos.....	11
I.2.1. Objetivo general.....	11
I.2.2. Objetivos específicos.....	11
I.3. Motivación y desarrollo del trabajo.....	13
I.4. Referencias.....	15
CAPITULO II: PARTE EXPERIMENTAL.....	23
II.1. Condiciones generales de las reacciones.....	24
II.2. Técnicas analíticas y estructurales empleadas.....	25
II.2.1. Análisis cuantitativo de carbono, hidrogeno, nitrógeno y azufre.....	25
II.2.2. Espectroscopia Ultravioleta.....	25

II.2.3. Espectroscopia Infrarroja.....	25
II.2.4. Espectrometría de masas.....	26
II.2.5. Difractometría de rayos X.....	26
II.3. Reactivos empleados.....	27
II.4. Descripción de las preparaciones.....	29
II.4.1. Preparación de ligandos.....	29
II.4.2. Preparación de complejos.....	32
II.5. Preparación de las soluciones.....	37
II.5.1. Ditiocarbamatos de cobre (II).....	37
II.5.2. Óxido nítrico.....	37
II.6. Estudio Espectrofotométrico.....	39
II.6.1. Bis(dihidroxietilditiocarbamato) de cobre (II) y el NO.....	39
II.6.2. Bis{N-(ditiocarboxi)sarcosina} de cobre(II) y el NO.....	39
II.6.3. Bis{(dicarboximetil)ditiocarbamato} de cobre(II) y el NO.....	40
II.7. Estudio in vitro.....	41
II.7.1. Modelos experimentales.....	41
II.7.2. Métodos analíticos para la determinación del óxido nítrico.....	42
II.7.3. Otros métodos.....	44
II.8. Caracterización de los ligandos.....	45
II.8.1. Análisis elemental.....	45

II.8.2. Espectroscopia Ultravioleta.....	46
II.8.3. Espectroscopia Infrarroja.....	46
II.9. Referencias.....	48

CAPITULO III: CARACTERIZACIÓN Y ESTRUCTURAS DE LOS COMPLEJOS.....51

III.1. Introducción.....	52
III.2. Caracterización de los complejos.....	56
III.2.1. Complejos monoméricos.....	56
III.2.1. Complejos diméricos.....	59
III.3. Resolución y refinamiento de las estructuras.....	62
III.3.1. Complejos monoméricos.....	62
III.3.2. Complejos diméricos.....	72
III.4. Referencias.....	81

CAPITULO IV: ESTUDIO EN SOLUCIÓN ACUOSA DE LA INTERACCIÓN ENTRE LOS DITIOCARBAMATOS DE COBRE (II) Y EL ÓXIDO NÍTRICO.....85

IV.1. Introducción.....	86
IV.2. Caracterización de los complejos.....	88
IV.3. Estudio de los equilibrios por espectroscopia electrónica.....	89
IV.3.1. Bis(dihidroxietilditiocarbamato) de Cobre (II) y el óxido nítrico.....	89

IV.3.2. Bis{N-(ditiocarboxi)sarcosina} de cobre (II) y el óxido nítrico.....	90
IV.3.3. Bis{(dicarboximetil)ditiocarbamato} de cobre (II) y el óxido nítrico.....	90
IV.4. Constantes de estabilidad de las especies formadas...	92
IV.4.1. Sistema Cu(Deadt ₂)-NO.....	92
IV.4.2. Sistema Cu(Sdtc) ₂ -NO.....	92
IV.4.3. Sistema Cu(Idadt ₂)-NO.....	93
IV.5. Referencias.....	99

CAPITULO V: MODELIZACIÓN MOLECULAR DE LOS COMPLEJOS.....103

V.1. Introducción.....	104
V.2. Modelización del complejo Cu(Heepdtc) ₂	106
V.3. Modelización de los complejos [Cu(Rdtc) ₂] ₂	110
V.4. Referencias.....	121

CAPITULO VI: ESTUDIO IN VITRO DE LA INTERACCIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO Y LOS DITIOCARBAMATOS DE COBRE (II)...123

VI.1. Introducción.....	124
VI.2. Efecto de los ditiocarbamatos de cobre(II) sobre la concentración del óxido nítrico generado por el NPS.....	126
VI.3. Efecto de los ditiocarbamatos de cobre(II) sobre el óxido nítrico generado por macrófagos estimulados por LPS e	

IFNy.....	128
VI.4. Referencias.....	132
CONCLUSIONES.....	133
APÉNDICES.....	138
APÉNDICE A: Datos cristalográficos de Cu(Hepdte) ₂	139
APÉNDICE B: Datos cristalográficos de Cu(Heepdte) ₂	153
APÉNDICE C: Datos cristalográficos de [Cu(Pdte) ₂] ₂	176
APÉNDICE D: Datos cristalográficos de [Cu(ppdte) ₂] ₂	193

Lista de Figuras

CAPITULO 1.

1. Síntesis del NO en los sistemas biológicos.....4

CAPITULO 2.

1. Esquema de la obtención del óxido nítrico.....38
2. Esquema general de la reacción espectrofotométrica para la determinación de nitritos.....43
3. Esquema de la linealidad de la reacción de Griess (A) y correlación entre la determinación de nitritos y especies totales de NO (B).....44

CAPITULO 3.

1. Formula estructural del complejo $\text{Cu}(\text{Hepdte})_2$54
2. Formula estructural del complejo $\text{Cu}(\text{Heepdte})_2$54
3. Formula estructural del complejo $\text{Cu}(\text{Ppidte})_2$54
4. Formula estructural de l complejo $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$55
5. Formula estructural del complejo $[\text{Cu}(\text{ppdtc})_2]_2$55
6. Estructura molecular del complejo $\text{Cu}(\text{Hepdte})_2$, con etiquetas para todos los átomos.....63
7. Estructura molecular del complejo $\text{Cu}(\text{Heepdte})_2$ con etiquetas para todos los

átomos.....	63
8. . Estructura molecular del complejo [Cu(Pdte) ₂] ₂ (1) con todos los átomos....	74
9. Estructura molecular del complejo [Cu(ppdte) ₂] ₂ (2) con todos los átomos....	75

CAPITULO 4.

1. Espectro UV-visible del sistema Cu(Deadt) ₂ /NO a pH 7.4 y 20 ⁰ C. Concentración del complejo Cu(Deadt) ₂ , 5x10 ⁻⁴ M y diferentes relaciones R = Cu(Deadt) ₂ /NO.....	95
2. Diagrama de distribución de especies del sistema Cu(Deadt) ₂ -NO a pH 7.4 y 20 ⁰ C.....	95
3. Espectro UV-visible del sistema Cu(Sdte) ₂ -NO. (1), Cu(Sdte) ₂ :NO 1:0; Cu(Sdte) ₂ :NO 1:1; Cu(Sdte) ₂ :NO 1:2.....	96
4. Diagrama de distribución de especies para el sistema Cu(Sdte)-NO a pH 7.4 a 20 ⁰ C.....	96
5. Espectro UV-Vis del sistema Cu(Idadt) ₂ -NO. (1), Cu(Idadt) ₂ :NO 1:0; (2), Cu(Idadt) ₂ :NO 1:1; (3), Cu(Idadt) ₂ :NO 1:2.....	97
6. Diagrama de distribución de especies para el sistema Cu(Idadt)-NO a pH 7.4 a 20 ⁰ C.....	97

CAPITULO 5.

1. Las conformaciones más estables en fase gaseosa para: (a) compuesto (1); (b) compuesto (1)NO; (c) compuesto (1)(NO)H ₂ O; (d) compuesto (1)(NO) ₂ y (e) (1)(NO) con enlace S-NO.....	109
2. Las conformaciones más estables en fase gaseosa para: (a) compuesto (1M); (b) compuesto (1M)(DMSO) ₂ ; (c) compuesto (1M)(NO)(DMSO); (d) compuesto	

(1M)(NO) ₂	114
3. Las conformaciones más estables en fase gaseosa para: (a) compuesto (2M); (b) compuesto (2M)(DMSO) ₂ ; (c) compuesto (2M)(NO)(DMSO); (d) compuesto (1)(NO) ₂	116
4. Las conformaciones más estables en fase gaseosa para: (a) compuesto (1D); (b) compuesto (1D)(NO) ₂	117
5. Las conformaciones más estables en fase gaseosa para: (a) compuesto (2D); (b) compuesto (2D)(NO) ₂	118

CAPITULO 6.

1. El efecto de diferentes concentraciones de los ditiocarbamatos de cobre (II) sobre la acumulación de NO generado por el NPS.....	127
2. Efecto del aumento de la concentración de los ditiocarbamatos de cobre (II), en la producción del NO inducida por LPS e IFN γ en macrófagos murinos J774.....	130

Lista de Tablas

CAPÍTULO 2.

1. Los reactivos y las fuentes comerciales.....27
2. Análisis elemental de los ligandos.....45
3. Longitudes de onda y coeficientes de extinción máximas de los ligandos.....46
4. Frecuencias de IR seleccionadas.....47

CAPÍTULO 3.

1. Análisis elementales de los complejos monoméricos.....56
2. Espectros de UV-visible de los complejos monoméricos.....57
3. Las bandas más importantes en el infrarrojo.....58
4. Datos cristalográficos del complejo $\text{Cu}(\text{Hepdte})_2$59
5. Datos cristalográficos y detalles del refinamiento de la estructura del complejo $\text{Cu}(\text{Heepdte})_2$60
6. Distancias (Å) y ángulos de enlace ($^\circ$) del complejo $\text{Cu}(\text{Hepdte})_2$61
7. Distancias (Å) y ángulos de enlace ($^\circ$) del complejo $\text{Cu}(\text{Heepdte})_2$64
8. Resultados de los análisis elementales diméricos.....66
9. Los picos máximos y los coeficientes de extinción molar de los complejos....68
10. Las bandas de IR más significantes.....69
11. Datos cristalográficos para los complejos $[\text{Cu}(\text{Rdte})_2]_2$76

12. Distancias (Å) e ángulos ($^{\circ}$) de enlace de los complejos $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$	77
13. Distancias (Å) y ángulos de enlace ($^{\circ}$) del complejo $[\text{Cu}(\text{ppdtc})_2]$	79

CAPÍTULO 4.

1. Resultados de la caracterización de los complejos.....	88
---	----

CAPÍTULO 5.

1. Valores de energía de los compuestos monoméricos.....	111
2. Valores de energía de los compuestos diméricos.....	112
3. Parámetros geométricos (longitudes en Å) de los complejos optimizados....	119

APÉNDICE A

A1. Datos cristalinos y detalles de la determinación de la estructura del complejo $\text{Cu}(\text{Hepdtc})_2$	140
A2. Coordenadas finales y desplazamiento equivalente isotrópico. Parámetros de los átomos distintos de hidrógenos.....	142
A3. Posiciones de los átomos de hidrogeno y parámetros de los desplazamientos isotrópicos.....	143
A4. Distancias de enlace (Å).....	144
A5. Ángulos de enlace ($^{\circ}$).....	145
A6. Ángulos de torsión ($^{\circ}$).....	147
A7. Distancias de contacto (Å).....	149
A8. Enlaces de hidrogeno (Å, $^{\circ}$).....	152

APÉNDICE B.

B1. Datos cristalográficos y determinación de la estructura del Complejo Cu(Heepdte) ₂	154
B2. Coordenadas finales y desplazamiento isotrópico equivalente. Parámetros de los átomos distintos de hidrógenos.....	156
B3. Posición de los átomos de hidrogeno y parámetros de desplazamiento isotrópico.....	158
B4. Parámetros de desplazamiento (an)isotrópicos.....	160
B5. Distancias de enlace (Å).....	162
B6. Ángulos de enlace (°).....	164
B7. Ángulos de torsión (°).....	167
B8. Distancias de contacto (Å).....	170
B9. Enlaces de hidrogeno (Å, °).....	174

APÉNDICE C

C1. Datos cristalinos y detalles de la determinación de la estructura del complejo [Cu(Pdte) ₂] ₂	177
C2. Coordenadas finales y desplazamiento isotrópico equivalentes. Parámetros de los átomos distintos de hidrógenos.....	179
C3. Posiciones y desplazamientos de los átomos de hidrogeno.....	180
C4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico para el complejo.....	181
C5. Distancias de enlace (Å).....	183
C6. Ángulos de enlace (°).....	184
C7. Ángulos de Torsión (°).....	186
C8. Distancias de contacto (Å).....	189

C9. Enlaces de Hidrógeno ($\text{Å}, ^\circ$).....	191
--	-----

APÉNDICE D

D1. Datos cristalinos y detalles de la determinación de la estructura del complejo [Cu(Pdte) ₂] ₂	194
D2. Coordenadas Finales y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes para los átomos distintos de hidrógenos.....	196
D3. Posiciones de los átomos de hidrogeno y parámetros de desplazamiento isotrópico.....	197
D4. Parámetros de desplazamiento (An)isotrópicos.....	198
D5. Distancias de enlace (Å).....	199
D6. Ángulos de enlace ($^\circ$).....	200
D7. Ángulos de torsión ($^\circ$).....	202
D8. Distancias de contacto (Å).....	205
D9. Enlaces de Hidrogeno ($\text{Å}, ^\circ$).....	206

CAPITULO I

Introducción

Introducción

1

I.1. INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico, descubierto hace 200 años por Joseph Priestley, es una de las diez moléculas estables más pequeñas en la naturaleza y ha sido una materia favorita de investigación por los químicos especialmente en los últimos 30 años [1]. El estudio de sus propiedades generales y características químicas [2-5], de sus propiedades fisiológicas [1,6,7] y de sus efectos medioambientales [8,9] ha sido objeto de amplias revisiones y libros. La química y la toxicología de los óxidos de nitrógeno son áreas muy importantes en el estudio de la contaminación de la atmósfera. Forman parte del “smog” y participan en la degradación de la capa de ozono [1,10]. Las reacciones de metales de transición con los óxidos de nitrógeno (NO_x) son de interés desde una perspectiva medioambiental no solo por su papel como contaminantes de la atmósfera [8,9], sino también por su participación en los procesos de nitrificación y denitrificación (liberación de N_2 y N_2O) enzimática realizado por microorganismos y plantas [3,5,11]. Por sus propiedades germicidas han sido usados durante décadas en el campo de la conservación de los alimentos, y más recientemente han despertado interés las potenciales aplicaciones de los nitrosilcomplejos para el ensamblaje de aparatos con

nuevas propiedades ópticas y magnéticas [12,13]. Los complejos nitrosilmetal presentan geometrías y propiedades electrónicas debidas a las diferentes configuraciones electrónicas de los centros metálicos y las interacciones covalentes M-NO [5,14-18]. Diferentes aspectos de la reactividad del NO han sido revisados recientemente [5,19].

Por sus propiedades únicas, el óxido nítrico, ha sido usado como una prueba para estudiar el entorno de ligandos en metaloproteínas, y en los años 80 una serie de investigadores demostraron que el óxido nítrico es sintetizado por células de mamíferos, para regular un sorprendente número de fenómenos fisiológicos y patofisiológicos de la mayor importancia [1,10,19-27]. Debido a este descubrimiento esta pequeña molécula biatómica, gaseosa, inodora e incolora, constituida por un átomo de nitrógeno y otro de oxígeno, fue designada por la importante revista *Science* en 1992, como molécula del año [4,28].

Está ahora bien establecido que el óxido nítrico es producido en los sistemas biológicos a partir de la oxidación del aminoácido L-arginina, por la acción catalítica de alguna de la tres isoformas de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) (Figura 1) [1,3,4,10,23,29], y que una vez producido ejerce acciones reguladoras sobre numerosas funciones fisiológicas que incluyen: la eliminación de los microorganismos invasores, su acción como mensajero primario responsable de la regulación de la presión sanguínea, neurotransmisor, y mediador de la respuesta inmune [1,10,30-41].

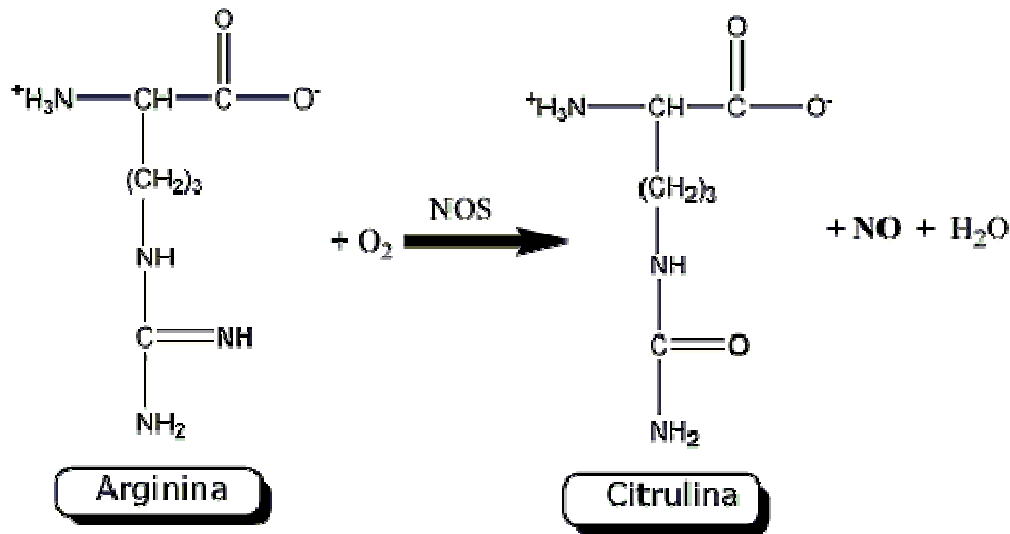


Figura 1. La síntesis del NO en los sistemas biológicos, formándose además del NO, la citrulina.

En este contexto alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico (disminución de su síntesis o su producción exacerbada) están implicados en varias enfermedades, tales como: hipertensión, diabetes, artritis, inflamación, epilepsia, choque séptico, arteriosclerosis, o disfunción en el sistema inmune [1,10,29-37,42]. Existen condiciones en las cuáles es más beneficioso el aumento del NO y otras en las que su inhibición es lo más adecuado [1,10], razón por la que algunos autores han denominado apropiadamente esta molécula biológica como “cuchillo de doble filo” [37].

La regulación de la producción de NO en los organismos es de suma importancia, debido a que el exceso o disminución su síntesis puede conducir al mal funcionamiento, e incluso a la muerte del organismo [1,10]. Para corregir o disminuir algunas de estas situaciones, se pueden utilizar sustancias que disminuyan su formación (inhibidores de la NOS) o que aumenten los niveles de óxido nítrico en el organismo, categoría esta que incluyen los nitrovasodilatadores coronarios, o el propio NO en forma de gas, que en

combinación con el oxígeno se administra a niños prematuros con deficiencia respiratoria [43].

Mientras existen numerosos agentes farmacológicos que actúan como donantes de NO, la disponibilidad de compuestos capaces de secuestrar este gas en condiciones de inflamación o choque séptico está restringido a una serie de complejos ditiocarbamatos de hierro y sus respectivos nitrosilcomplejos [44-50]. Los más interesantes son los ditiocarbamatos solubles en agua, por sus posibles aplicaciones clínicas, para lo cual se procura que los radicales del ditiocarbamato contengan grupos hidroxilo y/o carboxílicos. Estos complejos suelen tener una interesante química redox, pero los equilibrios en solución entre el ditiocarbamato de hierro y el óxido nítrico han sido poco estudiados. El estudio de la estabilidad termodinámica de los equilibrios es muy importante, pues así sabemos la capacidad de captura o liberación del óxido nítrico en solución por los ditiocarbamatos metálicos.

Los estudios de los complejos de cobre con el NO han sido muy limitados en número y se han hecho siempre en disolventes no acuosos. El primer trabajo sobre un complejo nitrosil de cobre corresponde a la formación $[\text{CuX}_2\text{NO}]_n$ por la interacción de los haluros de cobre (II) con el NO en soluciones no acuosas [51,52]. Más tarde fue publicada la formación de un débil aducto del NO con complejos bisquelatos de cobre (II) [53]. También fueron estudiados [54] diferentes aductos de NO con proteínas de cobre (citocromo C oxidasa, lacasa y otras).

Los ditiocarbamatos son obtenidos por una reacción entre el bisulfuro de carbono con aminas secundarias o primarias [49,50,55,56]. Ellos son fuertes quelantes de los metales pesados y han sido usados extensamente por muchos años (como agentes colorimétricos, extractores o agentes de enmascaramiento) en análisis cuantitativo y

cualitativo de metales pesados como Níquel, Cobre, Cinc y Mercurio [49,50]. Los ditiocarbamatos estabilizan altos grados de oxidación como Co(IV), Cu(III), Ni(IV), etc [50]. Además han encontrado aplicación en la industria de la goma como acelerador de vulcanización y como aditivos para aceites y grasas por sus propiedades antioxidantes [57-59]. Con base en esta propiedad, también son utilizados en los sistemas biológicos [49]. Han sido revisados varios aspectos de su actividad biológica [60]. Estos compuestos de coordinación son usados como fungicidas, herbicidas e insecticidas con una estimativa global reciente de consumo de 25000-35000 toneladas métricas por año [49,61].

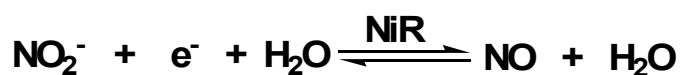
Los ditiocarbamatos son usados también en los tratamientos contra el alcoholismo crónico y muy recientemente han sido usados clínicamente, mostrando ser eficientes en el tratamiento de pacientes con HIV [49,56,62-67]. También se han utilizado en farmacología médica como sedantes hipnóticos y relajantes musculares ligeros [68,69]. Las actividades biológicas de los ditiocarbamatos son atribuidas a sus propiedades como quelantes de metales y/o transporte de tioles [49].

El cobre es uno de los elementos esenciales necesarios para el metabolismo normal del hombre. Se encuentra en los sistemas biológicos como cofactor de enzimas cuya función principal es la transferencia de electrones y la captura de energía [70-74]. El contenido normal de un hombre adulto es de 50-120 mg [71,74]. La concentración en el suero es de $1.1-2.0 \times 10^{-5} \text{ M}$ [73]. Entre los desórdenes patológicos relacionados con el cobre está la enfermedad de Wilson, que es un padecimiento genético asociado con la acumulación de cobre, debida a su incapacidad para excretarlo, en el hígado y el cerebro, conduciendo a demencia y en su caso a muerte; la enfermedad de Menkes, debida a una disfunción hereditaria para el transporte de cobre intracelular con

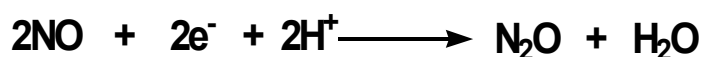
progresiva degeneración cerebral, y otras enfermedades debidas a agudas deficiencias en cobre, especialmente en niños recién nacidos. Debido al esencial papel del cobre en la respiración (citocromo C oxidasa), esta deficiencia causa insuficiente utilización de oxígeno en el cerebro con el correspondiente daño al mismo. [71,72,74].

En los procesos de denitrificación en la naturaleza, existen nitrito reductasas (NiR) que contienen Fe o Cu [75] y óxido nítrico reductasas, que también contienen Fe o Cu [76], en cuyo proceso se forman como intermediarios enlaces Fe-NO y Cu-NO.

En las nitrito reductasas el proceso de reducción es:



Y en las óxido nítrico reductasas, el proceso es:



Estos procesos muestran que en la naturaleza se forman enlaces Fe-NO y Cu-NO.

S. Fujii y colaboradores, [49,77] estudiaron la eficiencia para atrapar el óxido nítrico de los complejos ditiocarbamatos de hierro solubles en agua, por EPR. Los datos obtenidos muestran la dependencia de la estructura del sustituyente de la porción NRR' del ditiocarbamato y la naturaleza del disolvente en cual el complejo Fe-DTC está disuelto.

En el año 2000, este mismo autor y colaboradores, [45,46,49] estudiaron los aspectos químicos de un método de detección del óxido nítrico usando los complejos ditiocarbamatos de hierro, especialmente la reactividad del óxido nítrico frente a los ditiocarbamatos de hierro y su mecanismo de reacción. El mecanismo más convincente de la reacción del óxido nítrico con Fe(III)(DTC)₃ se explica por una nueva nitrosilación reductiva.

Los complejos ditiocarbamatos de hierro solubles en agua, lo son debido a la introducción de grupos hidrofílicos en la estructura del ditiocarbamato. La coordinación del óxido nítrico al Fe-DTC altera su solubilidad [49].

Los ditiocarbamatos insolubles en agua, difunden con facilidad a través de las membranas y permite detectar el óxido nítrico intracelular. Los ditiocarbamatos solubles en agua, pueden ser transportados vía sistema de circulación y con ellos se puede detectar el óxido nítrico in vivo bajo condiciones fisiológicas y patofisiológicas [49].

Sin embargo no se han efectuado estudios termodinámicos en solución acuosa que permitan calcular las constantes de equilibrio de las especies complejas ditiocarbamato de hierro-NO, que a su vez nos permitan determinar su capacidad de captura.

Karlin y colaboradores, en el estudio de modelización con nitrito-reductasas, han identificado intermediarios con enlaces Cu-NO producido a partir de NO_2^- . El complejo nitrosil fue caracterizado por difracción de rayos X [78,79]. Más tarde publicó que el mismo complejo de Cu(I), cuando reacciona con el NO^+ o NO_2^- , produce además del Cu-NO el N_2O a -80°C [79,80].

Tolman teniendo en cuenta los resultados de Karlin, reportó complejos monoméricos de cobre (I) nitrosil. Fueron encontrados enlaces de NO débiles, reversibles y dependiente de la temperatura, con sólo 38% de disponibilidad de cobre enlazado a NO en soluciones no acuosas a 23°C [81].

El primer trabajo realizado sobre la reacción de ditiocarbamatos de cobre (II) con óxido nítrico, es de 1975, en que R. Dash y colaboradores [82], han propuesto la formación del complejo $\text{Cu}(\text{dtc})\text{NO}(\text{H}_2\text{O})$ en el cual el NO es coordinado vía átomo de N al cobre (II).

Posteriormente, en 1985, Yordanov y Terziev [83], estudiaron la interacción del $\text{Cu}(\text{dte})_2$ con el óxido nítrico por EPR y espectroscopia electrónica. Encuentran la formación de débiles aductos reversibles entre el $\text{Cu}(\text{dte})_2$ y el NO. Las reacciones se realizan en solución de tolueno. La coordinación del óxido nítrico a los quelatos de cobre (II) podría ocurrir enlazándose al ión metálico o a átomos dadores del ligando, ya que el óxido nítrico presenta propiedades aceptoras y dadoras.

Por consiguiente, al ser el cobre, como el hierro, un elemento esencial, hemos decidido investigar los equilibrios en disolución acuosa de ditiocarbamatos de cobre (II), con el óxido nítrico, a efectos de conocer su capacidad para regular el contenido de óxido nítrico en los seres humanos. Estos estudios termodinámicos no se habían efectuado hasta el presente.

Los estudios sobre la interacción en solución acuosa de ditiocarbamatos de cobre (II) con óxido nítrico se iniciaron en nuestro laboratorio con la visita del Prof. Roberto Cao y la Dra. Alicia Díaz, ambos del Laboratorio de Bioinorgánica de la Universidad de La Habana en Cuba. Se estudiaron por primera vez las interacciones en solución acuosa del bis(L-Prolinaditiocarbamato) de cobre (II) $[\text{Cu}(\text{Prodte})_2]$ y bis(morfolinaditiocarbamato) de cobre (II) $[\text{Cu}(\text{Mordte})_2]$ con el óxido nítrico usando la técnica de espectrofotométrica [36], lo que permitió calcular las constantes de equilibrio de los complejos $\text{Cu}(\text{DTC})_2\text{NO}$ y $\text{Cu}(\text{DTC})_2(\text{NO})_2$ en solución acuosa, analizando los datos experimentales mediante el programa LETAGROP-SPEFO.

Probado que existen ditiocarbamatos de cobre (II) que interaccionan con el óxido nítrico, y que pueden servir de reguladores de su contenido en los tejidos de los organismos vivos, procedemos en esta Tesis Doctoral, después de preparados y caracterizados, a estudiar mediante la técnica espectrofotométrica, la interacción en

solución acuosa entre los nuevos ditiocarbamatos de cobre (II) con el óxido nítrico, a pH fisiológico, mediante interacción directa entre la solución del ditiocarbamato de cobre (II) y la solución acuosa de óxido nítrico, con el objetivo de determinar las constantes de equilibrio de las especies complejas formadas, y construir los diagramas de especiación química, que nos dan idea de sus posibles aplicaciones. Además se efectúan cálculos de modelización molecular para buscar las condiciones óptimas para la interacción entre los ditiocarbamatos de cobre (II) y el óxido nítrico. Estos estudios también contribuyen a deducir las posibles aplicaciones de estos ditiocarbamatos como atrapantes del óxido nítrico y así regular su contenido en los organismos vivos.

Finalmente, en la perspectiva de posibles aplicaciones, también efectuamos estudios “in vitro” sobre la posible captura por estos ditiocarbamatos de cobre (II) del óxido nítrico, tanto del producido en sistemas no celulares, como del producido en sistemas celulares.

Tanto los estudios teóricos como los experimentales nos indican la capacidad de los ditiocarbamatos de cobre (II) de atrapar el óxido nítrico y sus posibles aplicaciones como reguladores de la concentración del óxido nítrico en los tejidos de los mamíferos.

Esta Tesis Doctoral es, pues, un proyecto de investigación de vanguardia y, de acuerdo con los datos disponibles, el primero que se realiza en España sobre el uso de los ditiocarbamatos para regular el contenido de óxido nítrico en células de los mamíferos.

I.2. OBJETIVOS

I.2.1. Objetivo General

Estudiar, después de preparados y caracterizados, la interacción cuantitativa en solución acuosa entre los complejos ditiocarbamatos de cobre (II) y el óxido nítrico en condiciones acelulares y celulares. Como consecuencia, se estudian sus posibles aplicaciones como reguladores de la concentración del óxido nítrico en los tejidos de los mamíferos.

I.2.2. Objetivos Específicos

- ◆ Preparar nuevos complejos de ditiocarbamatos con cobre (II).
- ◆ Caracterizar los complejos antes citados por análisis elemental, espectroscopia ultravioleta-visible e infrarrojo, espectrometría de masas y por difracción de rayos X.
- ◆ Trabajar con aquellos ditiocarbamatos que sean solubles en agua para estudiar su interacción con el óxido nítrico en solución acuosa por espectroscopia ultravioleta-visible
- ◆ Determinar las especies en equilibrio mediante el tratamiento de los datos experimentales espectrofotométricos mediante la versión SPEFO [84] del programa LETAGROP [85], y el programa HYPERQUAD [86], y calcular las constantes de estabilidad de las especies complejas formadas.

- ◆ Construir los diagramas de distribución de especies [87], y a partir de estos, deducir las posibles aplicaciones de estos ditiocarbamatos a pH fisiológico, como reguladores de la concentración del óxido nítrico en los tejidos de los mamíferos.
- ◆ Efectuar estudios mecánico cuánticos de modelización molecular, para buscar las condiciones óptimas para la interacción complejo ditiocarbamato-óxido nítrico [88-91].
- ◆ Estudiar la capacidad de los complejos ditiocarbamatos de cobre (II) de atrapar el NO “in vitro”, tanto producido a partir de la L-arginina inducida por iNOS en células de macrófagos murinos J774, estimuladas por citoquinas: LPS e IFN γ [92], como también el producido por donantes químicos de NO (NPS) [92].

I.3. MOTIVACIÓN Y DESARROLLO DEL TRABAJO

Este trabajo se enmarca dentro de los Proyectos de Investigación: “Estudio de Metales de Importancia Medioambiental o Medicinal” y “Química de Coordinación de Metales de Interés Bioquímico y Farmacológico”.

Esta Tesis constituye, pues un proyecto de investigación de vanguardia y, de acuerdo con los datos disponibles, el primero que se realiza en España sobre el estudio de la interacción de ditiocarbamatos de cobre (II) con el NO en solución acuosa, y su posible aplicación para regular el contenido de óxido nítrico en las células de los mamíferos. Naturalmente los estudios en solución acuosa son preferibles, puesto que dan un mejor acercamiento a las condiciones “in vivo” que en los disolventes orgánicos.

El trabajo consta de seis capítulos, conclusiones y apéndices.

El primero capítulo es meramente de carácter introductorio, en que además se hace una referencia a los objetivos de este trabajo.

El capítulo dos, se detalla la preparación de los ligandos, complejos, así como todo lo relacionado con la instrumentación y los reactivos.

En el tercer capítulo, se caracterizan los complejos por una serie de técnicas: análisis elemental, espectroscopia ultravioleta-visible, infrarroja, y espectrometría de masas.

Se estudian las estructuras de los monocristales de los complejos, por difracción de rayos X. Los cálculos para el refinamiento de las estructuras se efectúan usando el programa SHELXL-97 [93], mientras que las geometrías y las gráficas moleculares se calculan usando la variante ORTEP del programa PLATON [94].

El capítulo cuatro, explica el estudio en solución acuosa de la interacción del óxido nítrico y los complejos ditiocarbamatos de cobre (II) a un pH 7.4 (solución buffer

fosfato) y la temperatura de 20⁰C, por espectroscopia ultravioleta-visible. Con base en estos datos se calculan las constantes de estabilidad de las especies complejas, utilizando la versión SPEFO [84] del programa LETAGROP [85] o el programa HYPERQUAD [86]. Con el uso de los programas MEDUSA [87], se construyen los diagramas de especiación química.

En el capítulo cinco, se hace el estudio de la modelización molecular de los complejos caracterizados del capítulo III. A partir de los datos cristalográficos experimentales, se realizan los estudios teóricos de modelización molecular, utilizando el método de Mecánica Molecular, el MMFF94 [88]. También se realizan cálculos semiempíricos con el método PM3 [89] y para la optimización de las estructuras se usó el programa SPARTAN'02 [90]. También se realizan cálculos de la interacción de uno los complejos con el óxido nítrico, mediante el programa GAUSSIAN 03 W [91]

El último capítulo, se describe el estudio “in vitro” de la interacción de los ditiocarbamatos de cobre (II) y el NO. En primer lugar estudiamos la capacidad de los complejos para secuestrar el NO generado por el donante NPS. En segundo lugar verificamos la capacidad de estos compuestos para capturar NO generado por la iNOS inducida en macrófagos murinos J774 estimulados con LPS e IFN γ [92] que cataliza la producción masiva del NO, a partir del L-arginina.

La medición del NO, se hace espectrofotométricamente desde el producto de su oxidación a nitrito (NO₂⁻), utilizando el método colorimétrico [95].

I.4. REFERENCIAS

- [1] *Nitric Oxide: Principles and Actions*, Ed. by Jack Lancaster, Jr. Academic Press. New York, 1996.
- [2] N. K. Jones, *Comprehensive Inorganic Chemistry*, Pergamon, Oxford, 1973, Vol. 4.
- [3] M. Feelish, J. S. Stamler, Eds., *Methods in Nitric Oxide Research*, Wiley, Chichester, 1996.
- [4] G. B. Richter-Addo, P. Legzdins, J. Burstyn, *Chem. Rev.* 102 (2002) 857.
- [5] J. A. Olave, L. D. Step, "Reactivity and Structure of Complexes of Small Molecules: Nitric and Nitrous Oxide". In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A. Mc Cleverty and T. J. Mayer, Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004, Vol. 1, Chap. 1.31, pp. 603.
- [6] J. L. Ignarro, Ed., *Nitric Oxide. Principles and Actions*, Academic Press, San Diego, CA, 1996.
- [7] M. J. Clarke, J. B. Gaul, *Struct. Bond.*, 81 (1993) 147.
- [8] J. N. Armor, Ed., *ACS Symp. Ser.* (1993) 552.
- [9] K. K. Pandey, *Coord. Chem. Rev.*, 51 (1983) 69.
- [10] V. L. Ruan, R. A. Peter, *Elementos: ciencia y cultura*, Marzo-Mayo 2004, Vol. 11, nº 053, pp. 11-17.
- [11] B. A. Averill, *Chem. Rev.*, 96 (1996) 2951.
- [12] Z. Z. Gu, O. Sato, T. Iyoda, K. Hashimoto, A. Fujishama, *Chem. Mat.*, 9 (1997) 1092.
- [13] M. Clemente-León, E. Coronado, J. R. Galán-Mascarós, C. J. Gómez-García, T. Woike, J. M. Clemente-Juan, *Inorg. Chem.*, 40 (2001) 87.

- [14] J. H. Enemark, R. D. Feltham, *Coord. Chem. Rev.*, 13 (1974) 339.
- [15] J. H. Enemark, R. D. Feltham, *Top Stereochem.*, 12 (1981) 155.
- [16] B. L. Wescott, J. M. Enemark, "Transition Metal Nitrosyls". In *Inorganic Electronic Structure and Spectroscopy*, Wiley, New York, 1999, Vol. II, pp. 403-450.
- [17] B. F. G. Johnson, B. L. Haymore, J. R. Dilworth, "Miscellaneous Nitrogen-containing Ligands". In *Comprehensive Coordination Chemistry*. G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. M. McCleverty, Eds., Pergamon, Oxford, 1987, Vol. 2, Chap. 13.3, pp. 99-160.
- [18] G. B. Richter-Addo, P. Legzdins, *Metal Nitrosyls*, Oxford University Press, New York, 1992.
- [19] P. C. Ford, I. Lorkovic, *Chem. Rev.* 102 (2002) 993
- [20] H. Yasui, S. Fujii, T. Yoshimura, H. Sakurai, *Free Radicals Res.* 38 (2004) 1061.
- [21] A. R. Butler, I. L. Megson, *Chem. Rev.* 102 (2002) 1155.
- [22] L. Andrews, A. Citra, *Chem. Rev.* 102 (2002) 885.
- [23] G. M. Rosen, P. Tsai, S. Pou, *Chem. Rev.* 102 (2002) 1191.
- [24] Y. He, R. H. Tang, Y. Hao, R. D. Stevens, C. W. Cook, S. M. Ahn, L. Jing, Z. Yang, L. Chen, F. Guo, F. Fiorani, R. B. Jackson, N. M. Crawford, Z. M. Pei, *Science* 305 (2004)1968.
- [25] W. R. Scheidt, M. K. Ellison, *Acc. Chem. Res.*, 32 (1999) 350.
- [26] G. R. A. Wyllie, W. R. Scheidt, *Chem. Rev.*, 102 (2002) 1067.
- [27] M. Hoshino, L. Laverman, P. C. Ford, *Coord. Chem. Rev.*, 187 (1999) 75.
- [28] D. E. Koshland, Jr. *Science* 258 (1992) 1861.

- [29] K. M. Miranda, R. W. Nims, D. D. Thomas, M. G. Espey, D. Citrin, M. D. Bartberger, N. Paolocci, J. M. Fukuto, M. Fellisch, A. Wink, *J. Inorg. Biochem.* 93 (2003) 52
- [30] D. M. Kurtz, Jr. "NO Sensing: Guanylate Cyclase and Nitrophorin". In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A. McCleverty and T. J. Meyer Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004. Vol. 8. Chap. 8.10.3.2. pp. 225.
- [31] K. R. Rodgers, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3 (1999) 158.
- [32] J. W. Denninger, M. A. Marletta, *Biochem. Biophys. Acta* 1411 (1999) 334.
- [33] W. R. Montford, A. Weichsel, J. F. Anderson, *Biochim. Biophys. Acta* 1482 (2000) 110.
- [34] B. A. Averill, "Arginase". In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A. McCleverty and T. J. Meyer Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004, Vol. 8, Chap. 8.24.2.3.1, pp. 656.
- [35] N. N. Kim, J. D. Cox, R. F. Baggio, F. A. Emig, S. K. Mistry, S. L. Harper, D. W. Speicher, S. M. Morris, D. E. Ash, A. Traish, D. W. Christianson, *Biochemistry*, 40 (2001) 2678.
- [36] A. Díaz, M. Ortiz, I. Sánchez, R. Cao, A. Mederos, J. Sanchiz, F. Brito, *J. Inorg. Biochem.* 95 (2003) 283.
- [37] (a) F. R. Filho, B. Zilberstein, *Rev. Ass. Med. Brasil* 46(3) (2000) 265; (b) F. A. Villamena, J. L. Zweier, *Antioxid. & Redox Signal.* 6 (2004) 619.
- [38] S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs, *Pharmacol. Rev.* 43 (1991) 109.
- [39] F. Murrad, *Angew. Chem. Int. Ed.* 38 (1999) 1856.
- [40] L. Ignarro, *Angew. Chem. Int. Ed.* 38 (1999) 1882.

- [41] R. F. Furgott, *Angew. Chem. Int. Ed* 38, (1999) 1870.
- [42] Z. Guo, J. P. Sadler, *Angew. Chem. Int. Ed.* 38 (1999).1512.
- [43] J. Assreury, *Ciência Hoje*, nº 153 (1999) 5.
- [44] D. M. R. Domínguez, L. G. Bacallao, S. C. Hernández, M. S. A. Corredera, *Rev. Cubana Invest. Biomed.* 22(2) (2003) 130.
- [45] S. Fujii, K. Kobayashi, S. Tagawa, T. Yoshimura, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2000) 3310.
- [46] S. Fujii, T. Yoshimura. *Coord. Chem. Rev.* 89 (2000) 89.
- [47] A. F. Vanin, X. Lin, A. Samouilov, R. A. Stulcan, J. L. Zweier. *Biochimica et Biophysica Acta* 1474 (2000) 365.
- [48] S. Porasuphatana, J. Weaver, T. A. Budzichowski, P. Tsai, G. M. Rosen, *Anal. Biochem.* 298 (2001) 50.
- [49] (a) T. Nagano, T. Yoshimura, *Chem. Rev.* 102 (2002) 1235; (b) T. Yoshimura, Y. Kotake, *Antioxid. & Redox Signal.* 6 (2004) 639; (c) L. J. Berliner, H. Fujii, *Antioxid. & Redox Signal.* 6 (2004) 649.
- [50] I. Haiduc, “Dithiocarbamates”. In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A: McCleverty and T. J. Meyer, Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004. Vol. 1, Chap. 1.15, pp. 367.
- [51] M. Mercer, R. T. M. Fraser, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 25 (1963) 525.
- [52] M. P. Doyle, N. Siegfried, J. J. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 1627.
- [53] N. D. Yordanov, V. Terziev, B. G. Zhelyakowa, *Inorg. Chim. Acta* 58 (1982) 213.
- [54] J. Torres, M. T. Wilson, *Biochim. Biophys. Acta* 1411 (1999) 310

- [55] J. A. Crass and J. Willemse, "Dithiocarbamates and Related Ligands". In *Comprehensive Coordination Chemistry*, G. Wilkinson, Editor-in-Chief, Pergamon Press, Oxford, 1978. Vol. 2, Chap. 16.4, pp. 579.
- [56] D. G. Thorn and R. Ludwig, *The Dithiocarbamates and Related Compounds*, Elsevier, Amsterdam, 1981.
- [57] G. Renoux, *J. Pharmacol.* 13 (1982) 95.
- [58] Vadenecum Internacional. *Especialidades Farmacéuticas y Biológicas*. Ed. 38. España. Madicam, S.A. (1997) 1131.
- [59] R. A. M. González, *Rev. Cubana de Oncol.* 16(1) (2000) 54.
- [60] S. Orrenius, C. S. I. Nobel, D. J. vanden Dobbelseen, M. J. Burkitt, A. F. G. Slater, *Biochem. Soc. Trans.*, 24 (1996) 1032.
- [61] J. A. E. Alvarado, L. B. Jerez, I. Kharishov, *Ciencia UANL*, 5 (2002) 52.
- [62] E. J. Butterfield, D. C. Torgeson, "Fungicides". In: H. F. Mark, D. F. Othmer, C. G. Overberger, G. T. Seaborg, K. Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Wiley, New York, 1991
- [63] L. I. Victoriano, *Polyhedron*, 19 (2000) 2269.
- [64] P. K. Gessner, T. Gessner, *Disulfiram and its Metabolite, Diethyldithiocarbamates*, Chapman and Hall, London, 1992.
- [65] E. M. Hersch, C. Funk, E. A. Petersen, D. E. Moser, *Dev. Biol. Stand* 72 (1990) 355.
- [66] G. J. Tobin, W. H. Emins, D. J. Clauton, M. A. Gonda, *Antiviral Res.* 33 (1996) 21.
- [67] A. Goth, *Farmacol. Médica*. Ed 7. Editorial Médica Panamericana (1975) 121.
- [68] R. K. Oldham, *J. Biol. Res. Mod. Raven Press* 1 (1) (1982) 81.
- [69] R. A. G. Marquetti, J. L. B. Garciga, *Rev. Cubana Oncol.* 15 (3) (1999) 193.

- [70] J. J. R. Frausto da Silva and R. J. P. Williams, *The Biological Chemistry of the Elements: The Inorganic Chemistry of Life*, Clarendon Press, Oxford, 1991, Cap.15.
- [71] G. Seiler, A. Sigel and H. Sigel, Eds., *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry*, Marcel Dekker, New York, 1994. Cap. 27.
- [72] W. Kaim, B. Schnederski, *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life*, Wiley, New York, 1994. Cap. 10.
- [73] H. E. Howard-Lock, C. J. Lock, In *Comprehensive Coordination Chemistry*. Pergamon Press, Oxford, 1987. Vol. 6. Chap. 6.2.2
- [74] G. Seiler, A. Sigel and H. Sigel, Eds., *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*, Marcel Dekker, 1988. Cap. 21.
- [75] R. R. Eady and S. S. Hansain, “Nitrite Reductase”. In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A: McCleverty and T. J. Meyer, Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004. Vol. 8. Chap. 8.28.3. pp. 762.
- [76] R. R. Eady and S. S. Hansain, “Bacterial Nitric Oxide Reductase”, *ibid.* Chap. 8.28.4. pp.773.
- [77] S. Fujii, T. Yoshimura, H. Kamada, *Chem. Lett.* (1996) 785.
- [78] P. P. Paul, Z. Tyeklar, A. Farouq, K. D. Karlin, S. Liu, J. Zubieta, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 2430.
- [79] R. Mukherjee, “Coordination Compounds of Copper (II)”. In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A: McCleverty and T. J. Meyer, Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004. Vol. 6 Chap. 6.6.3, pp.752.
- [80] P. P. Paul, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 6331.
- [81] C. E. Ruggiero, S. M. Carrier, W. E. Antholine, J. M. Whittaker, C. J. K Cramer, B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 11285

- [82] R. Dash, D. V. R. Rao, *Ind. J. Chem.* 52 (1975) 1009.
- [83] N. D. Yordanov, V. Terziev, *Inorg. Chimica Acta* 58 (1982) 213.
- [84] (a) L. G. Sillén, B. Warnqvist, *Ark. Kemi.* 31 (1969) 377; (b), J. Sánchis, S. Dominguez, A. Mederos, F. Brito, J. M. Arrieta, *Inorg. Chem.* 36 (1997) 4108.
- [85] L. G. Sillén, R. Whiteker, *Ark. Kemi.* 30 (1969) 365.
- [86] P. Gans, A. Sabatini, A. Vacca, *Talanta* 43 (1996) 1739.
- [87] D. V. Leggett, S. L. Kelly, L. R. Shive, Y. T. Wu, D. Chang, K. M. Kadish. *Talanta* 30 (1983) 579.
- [88] M. Clark, R. D. Cramer III, N. Van Opedensch, *J. Comp. Chem.* 10 (1989) 982.
- [89] W. J. Hehre, J. Yu, P. E. Kluzinger, L. Luo, *Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, Wavefunction, Irvine, CA, 1998. pp. 22.
- [90] SPARTAN'02, Program for Windows. Wavefunction 1840 Von Karman Avenue, Suite 370. Irvine, CA 92612, USA, 2002.
- [91] *Gaussian 03*, Revision B.04, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, C. G. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr. T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B.

Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.

[92] C. Tarbay, *Tesis Doctoral*, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, 1997.

[93] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures, University of Göttingen, 1997.

[94] A. L. Spek, PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrech University, The Netherlands, 2002.

[95] K. M. Miranda, M. G. Espey, D. A. Wink, *Nitric Oxide* 5 (2001) 62.

CAPITULO II

Parte experimental

Parte experimental

2

II.1. CONDICIONES GENERALES DE LAS REACCIONES

Todas las reacciones desarrolladas en la preparación de los ligandos y los complejos fueron hechas a la temperatura ambiente. Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos de casas comerciales y utilizados sin necesidad de una purificación adicional.

II.2. TÉCNICAS ANALÍTICAS Y ESTRUCTURALES

EMPLEADAS

II.2.1. Análisis cuantitativo de carbono, hidrógeno, nitrógeno y azufre

El porcentaje de C, H, N y S de todos los compuestos sintetizados se determinó en un microanalizador Fisons EA 1180 CHNS-O.

Los datos obtenidos en los análisis se dan en la descripción de la preparación de compuestos en una tabla, indicando además los valores teóricos.

II.2.2. Espectroscopia Ultravioleta visible

Los espectros fueron hechos en un espectrofotómetro Shimadzu 2101-PC a temperatura ambiente.

Los espectros del último capítulo fueron hechos en un espectrofotómetro para multipocillos Ceres UV 900 C, del Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología, de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

II.2.3. Espectroscopia Infrarroja

Los espectros IR fueron realizados en los espectrofotómetros Therm Nicolet AVATAR 360 FT-IR ESP y Bruker IFF S55, que cubren el rango de 4000-400 cm^{-1} .

Las muestras se prepararon en plastillas de KBr.

II.2.4. Espectrometría de masas

Los espectros de la técnica FAB⁺ se realizaron en un espectrofotómetro Micromass VG AutoSpec.

Usando el electrospray se realizaron en un espectrofotómetro Micromass QUATTRO LC, del Departamento de Ciencias Experimentales de la Universita Jaume I, Castellón.

II.2.5. Difractometria de Rayos X

La determinación de las estructuras cristalinas se llevó a cabo mediante estudio por difracción de rayos X de monocristales montados en capilares bajo determinadas temperaturas.

Los difractómetros utilizados fueron los siguientes:

- ◆ Un modelo automático Bruker-Nonius CCD del SIDIX de la Universidad de La Laguna.
- ◆ Un modelo automático Bruker Smart CCD del Departamento de Ciencias Experimentales de la Universidad Jaime I. Castellón.

Las estructuras fueron resueltas mediante los programas SHELXL 97 [1] y SHELXTL NT 5.10 [2].

II.3. REACTIVOS EMPLEADOS

Tabla 1. Los reactivos y las fuentes comerciales

Reactivos	Casa Comercial
♦ 1-(2-hidroxietil)piperazina 98 %	Aldrich
♦ 1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazina 95 %	Aldrich
♦ Ácido iminodiacético 98 %	Aldrich
♦ Cobre 99 %	Aldrich
♦ Hidróxido de potasio 85 %	Panreac
♦ Hidróxido de sodio en lentejas	Merck
♦ N-Metil glucamina 98 %	Aldrich
♦ N, N-Dietanolamina 99 %	Aldrich
♦ Sarcosina 98 %	Aldrich
♦ Acetato de cobre (II) monohidratado 99%	Fluka
♦ Cloruro de cobre (II) dihidratado 99 %	Merck
♦ Amoníaco 25%	Merck
♦ Ácido Nítrico 69 %	Panreac
♦ Ácido 2-piperidinocarboxílico	Aldrich
♦ LPS bacteriano	Boehringer
♦ IFN γ	Sigma
♦ Antibióticos (penicilina y estreptomicina)	Sigma
♦ L-glutamina	Sigma
♦ FBS	Gibco
♦ Azul de tripán	Gibco

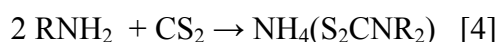
◆ DMSO	Sigma
◆ NPS	Sigma
◆ Nitrito sódico	Sigma
◆ Sulfanilamida	Sigma
◆ N-(1-Naftil)etilendiamina	Sigma
◆ DMEM	Gibco

II.4. DESCRIPCIÓN DE LAS PREPARACIONES

II.4.1. Preparación de los ligandos

Los ditiocarbamatos son normalmente preparados como sales de metales alcalinos por acción de aminas primarias o secundarias sobre el bisulfuro de carbono en presencia del hidróxido correspondiente [3].

Los ditiocarbamatos de amonio pueden ser preparados a través de la siguiente reacción:



Los grupos más investigados de ditiocarbamatos son los derivados de aminas secundarias, por su inercia, estabilidad e interesantes propiedades redox [5-10]

Los ligandos ditiocarbamatos no son muy estables y se descomponen en CS_2 más la amina secundaria en solución acuosa. Incluso en estado sólido, el tiempo de vida de los ditiocarbamatos probablemente no es tan largo debido a la dimerización o una reacción de oxidación, y así los reactivos deben guardarse en un ambiente seco y frío. La media de vida de descomposición de un ligando ditiocarbamato en solución acuosa en condiciones ambientales es 45 minutos a pH 7, y la descomposición ocurre más rápidamente a valores de pH debajo de 7 [11,12].

II.4.1.1. Dihidroxietilditiocarbamato de potasio (DeadtC).

Disolver 5 g (0.047 mol) de N,N-dietanolamina y 3 g de hidróxido de potasio en 10 ml

de etanol y se refluja durante aproximadamente una hora. Luego se añade 3 ml de disulfuro de carbono y se sigue reflujo durante una hora y media. Después se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se adiciona algunas gotas de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se guarda durante la noche y al día siguiente se filtra. Se recrystaliza en etanol, se filtra y se seca con éter. La relación molar entre los reactivos es de 1:1:1.

El rendimiento fue de 30 %.

II.4.1.2. 1-(2-hidroxietil)piperazinaditiocarbamato de potasio (Hepdte)

En una relación de 1:1, se prepara 20 ml de una solución acuosa de la amina y el hidróxido de potasio. Luego se adiciona 1,2 ml de disulfuro de carbono, inmediatamente se forma un precipitado blanco amarillento, se filtra, se lava con agua y se seca con éter.

El rendimiento fue de 30 %.

II.4.1.3. 1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazinaditiocarbamato de potasio (Heepdte).

Se disuelve hidróxido de potasio y la amina en una solución acuosa de 20 ml y se le añade 0.3 ml de disulfuro de carbono. Se deja agitar hasta que el disulfuro de carbono se disuelva completamente. La solución se guarda a temperatura ambiente durante dos semanas y se forma un sólido de color amarillo.

El rendimiento es de 85.6 %.

II.4.1.4. Sarcosinaditiocarbamato de diamónio (Sdte)

Se disuelve 0.1 mol de sarcosina en 35 ml de amoniaco frío en erlenmeyer de 250 ml en baño de hielo. Se disuelve 10 ml de disulfuro de carbono en 30 ml de etanol y se añade gota a gota a la solución anterior bajo agitación y se debe mantener la temperatura en 4⁰ C. La mezcla que se forma se debe dejar en agitación durante 3 horas. Después de este tiempo se forma una gran cantidad de precipitado de color blanco. Luego se adiciona 50 ml de etanol y se deja agitar más durante 20 minutos. El producto es filtrado al vacío, lavado con etanol frío y se deja secar al vacío [13,14].

Rendimiento: 85 %.

II.4.1.5. Dicarboximetilditiocarbamato de triamónio (Idadtc)

Se disuelve 0.1 mol de ácido iminodiacético en 35 ml de amoniaco frío en erlenmeyer de 250 ml en baño de hielo. Se disuelve 10 ml de disulfuro de carbono en 30 ml de etanol y se añade gota a gota a la solución anterior bajo agitación y se debe mantener la temperatura en 4⁰ C. La mezcla que se forma se debe dejar en agitación durante 3 horas. Después de este tiempo se forma una gran cantidad de precipitado de color blanco. Luego se adiciona 50 ml de etanol y se deja agitar más durante 20 minutos. El producto es filtrado al vacío, lavado con etanol frío y se deja secar al vacío [13,14].

Rendimiento: 86 %

II.4.2. Preparación de los complejos

II.4.2.1 Complejos monoméricos

II.4.2.1.1. Bis [1-(2-hidroxi)etil]piperazinaditiocarbamato] de cobre(II)



A una solución acuosa de 20 ml del ligando, se adiciona 20ml de una solución de 0.2 g de cloruro de cobre (II) dihidratado, se forma un precipitado de color marrón. Se filtra, se lava con agua y etanol, luego se seca con éter. La relación molar es de 2:1. El rendimiento es de 52 %. Preparado por primera vez.

La cristalización del complejo bis [1-(2-hidroxi)etil]piperazinaditiocarbamato] de cobre(II) se llevó a cabo mediante una evaporación lenta de una solución de etanol y cloroformo, en iguales cantidades.

No es soluble en agua.

II.4.2.1.2. Bis {1-[2-(2-hidroxi)etil]piperazina}ditiocarbamato de



Se añadió a una solución acuosa del ligando, gota a gota una solución acuosa de acetato de cobre (II), formándose un precipitado de color castaña. Se filtra, se lava con agua y etanol. Luego se seca con éter. La relación molar es de 2:1.

El rendimiento es de 86 %. Preparado por primera vez.

La cristalización del complejo bis {1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazina}ditiocarbamato de cobre (II) se realizó mediante una difusión gas líquido, con una solución de etanol agua y como gas acetona.

No es soluble en agua.

II.4.2.1.3. Bis(dihidroxietilditiocarbamato) de cobre(II) Cu(Deadt_c)₂

Se prepara una solución de 0.3 g del ligando en 10 ml de agua. A esta solución se adiciona una solución acuosa de 0.12 g de acetato de cobre (II) monohidratado gota a gota. Se forma un precipitado de color castaña que se filtra y se lava con agua, etanol y se seca con éter. La reacción se lleva a cabo en una relación de 2:1. Preparado previamente [15,16]. El rendimiento es de 57 %.

Es soluble en agua.

II.4.2.1.4. Bis{N-(ditiocarboxi)sarcosina} de cobre(II) Cu(Sd_{tc})₂

A una solución acuosa de N-(ditiocarboxi)sarcosina de diamónio se adiciona gota a gota una solución acuosa de acetato de cobre (II) monohidratado (2:1) y un precipitado marrón se forma. Se filtra y se seca con éter [17]. El rendimiento es de 60 %. No fue caracterizado previamente [17], pero si en este trabajo.

Soluble en agua.

II.4.2.1.5. Bis{(dicarboximetil)ditiocarbamato} de cobre(II) Cu(Idadtc)₂

A una solución acuosa de dicarboximetilditiocarbamato de triamónio se adiciona gota a gota una solución acuosa de acetato de cobre (II) monohidratado (2:1), luego se adiciona unas gotas de una solución de HCl 0.1 M y un precipitado marrón se forma. Se filtra y se seca con éter. El rendimiento es de 56 %. No fue caracterizado previamente [18].

Soluble en agua.

II.4.2.1.6. Bis{(2-piperidinocarboxi)ditiocarbamato} de cobre(II)

En una solución acuosa del ácido 2-piperidinocarboxílico y hidróxido de potasio (1:2), se añade gota a gota 0.4 ml de CS₂, se deja agitar durante unas horas hasta que se disuelva completamente el CS₂. Después de disuelto se forma una solución de color amarillo. A esta se le añade una solución acuosa de cloruro de cobre (II) dihidratado (2:1) gota a gota y se forma un precipitado color marrón oscuro, que se filtra al vacío y se lava con agua varias veces y se seca en una desecadora. El rendimiento es de 60 %. Preparado primera vez. Soluble en agua.

II.4.2.2 Complejos diméricos

II.4.2.2.1. Bis(4-piperidonaditiocarbamato) de cobre(II) [Cu(Pdte)₂]₂.

Se preparó una solución fría de 21 ml de 0.03 mol de amoníaco al 25 %, de la amina clorhidrato de 4,4-piperidinadiol en baño de hielo. Se adiciona gota a gota 3 ml de bisulfuro de carbono disuelto en 9 ml de etanol a la mezcla con agitación. Cuando se forma una solución homogénea se le adiciona una solución acuosa de acetato de cobre (II) dihidratado (1:2) y luego se forma un precipitado. Se filtra, se lava con agua y se seca con éter.

Rendimiento: 60 %. Preparado por primera vez.

El complejo fue cristalizado por una evaporación lenta de una solución de acetonitrilo a temperatura ambiente. Se obtuvo cristales de color marrón oscuro y forma laminar.

No es soluble en agua.

II.4.2.2.2. Bis(piperidinaditiocarbamato) de cobre(II) [Cu(ppdte)₂]₂.

A una solución acuosa de la amina secundaria correspondiente se adiciona 0.8 g de hidróxido de potasio y bisulfuro de carbono (0.4 ml) y se forma una solución de color amarilla. A esta solución se le adiciona otra solución de acetato de cobre (II) dihidratado (1:2). Luego se forma un precipitado de color marrón. Se filtra, se lava con agua y se seca con éter.

Rendimiento: 54 %. Preparado por primera vez.

Los cristales fueron obtenidos por evaporación lenta de una mezcla de solución de

etanol y éter (50:50) a temperatura ambiente.

No es soluble en agua.

II.5. PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES

II.5.1. Ditiocarbamatos de cobre (II)

Una solución de concentración 5×10^{-4} M del complejo de $\text{Cu}(\text{Deadt})_2$ fue preparada en solución de pH 7.4 de buffer fosfato (0.06 M), a temperatura de 20° C. En las mismas condiciones fueron preparadas las siguientes soluciones: Una de concentración $76 \mu\text{M}$ del complejo de $\text{Cu}(\text{Sdt})_2$ y otra de concentración $52.1 \mu\text{M}$ del complejo $\text{Cu}(\text{Idadt})_2$.

Cada una de estas soluciones se añaden en una celda (para UV-vis), que es cerrada, luego se le pasa el Ar, durante aproximadamente 15 minutos, con el objetivo de desoxigenar la solución.

II.5.2. El óxido nítrico.

La solución acuosa saturada del óxido nítrico se preparó partir de la generación del gas de la reacción entre el cobre metálico y el ácido nítrico de concentración 5 M usando la técnica Schlenk. El gas obtenido era purificado en 5 trampas con soluciones de NaOH al 50 %. ¡El gas debe estar libre de impurezas oxidantes! [19]. El gas después de purificado era recogido en un matraz con 20 ml de agua fría, en un baño de hielo, a través de la cual era burbujeado, aproximadamente durante 15 minutos.

El sistema completo, estaba aislado del aire. Era previamente desoxigenado, pasándole nitrógeno, durante un periodo no inferior a una hora.

Una vez, que se obtiene la solución acuosa de óxido nítrico incoloro, se pasa nitrógeno durante un tiempo de 20 minutos para arrastrar el exceso de NO.

El esquema de la obtención del óxido nítrico ven a continuación. (Figura 1).

Pequeñas alícuotas de la solución saturada de NO termostataada a 20⁰C se añade a una celda (con una solución del complejo de cobre), utilizando la microbureta (model microBU2031)

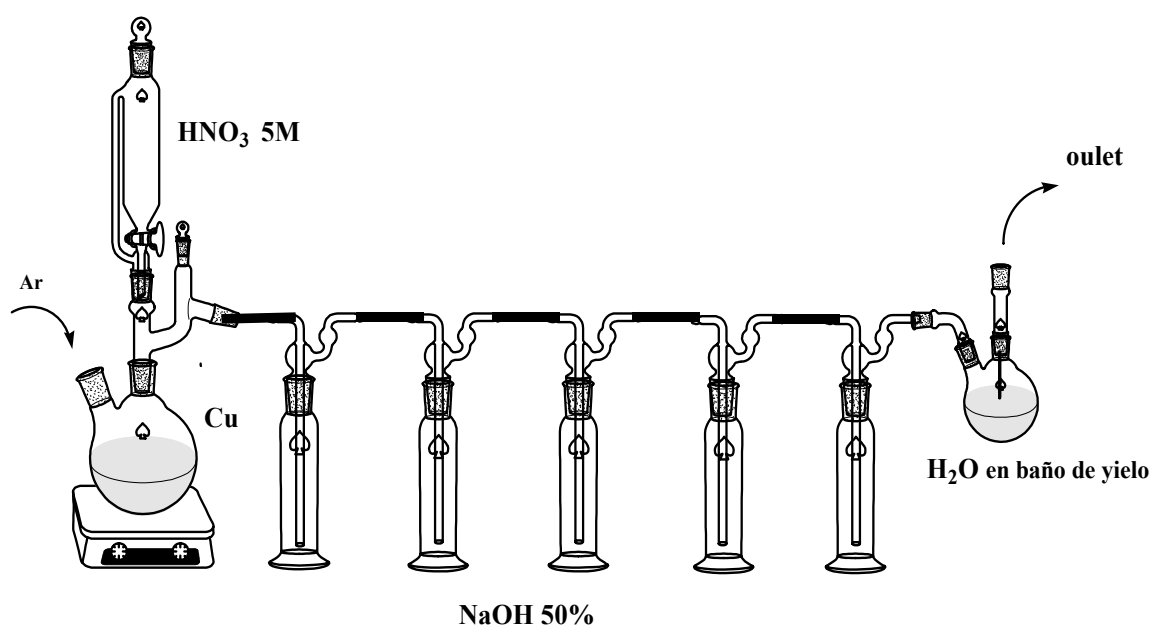


Figura 1. Esquema de la obtención del óxido nítrico

II.6. ESTUDIO ESPECTROFOTOMÉTRICO

II.6.1. Bis(dihidroxi-etilditiocarbamato) de cobre (II) y el NO.

Los espectros electrónicos fueron obtenidos utilizando un espectrofotómetro Shimadzu UV-2101PC. La solución de 5×10^{-4} M del complejo de cobre (II) en buffer fosfato con pH 7.4 a una temperatura de 20°C, se colocaba en la celda, siendo enseguida cerrada y se le pasó nitrógeno durante aproximadamente 15 minutos. La solución de NO era añadida utilizando la micro bureta automática Orion (modelBU2031). La temperatura de la celda era de 20°C. Los catorce valores de absorbancia por cada adición de la solución de NO, antecedida de una agitación de 30 segundos, dentro del intervalo de 300-500 nm de longitud de onda, fueron procesados por la versión SPEFO [20,21] del programa LETAGROP [22]. El diagrama de distribución de especies fue obtenido utilizando el programa MEDUSA [23]. La concentración de NO usada para los cálculos fue hecha teniendo en cuenta la concentración reportada para la solución acuosa saturada del NO, 2.057 mM a 20°C [24].

II.6.2. Bis{N-(ditiocarboxi)sarcosina} de cobre(II) y el NO.

Los dieciséis valores de absorbancia por cada adición de la solución de NO, dentro del intervalo de 348- 436 nm de longitud de onda a 20°C fueron procesados por la versión SPEFO [20,21] del programa LETAGROP [22].

II.6.3. Bis{(dicarboximetil)ditiocarbamato} de cobre(II) y el NO

Los treinta y tres valores de absorbancia por cada adición de la solución de NO, dentro del intervalo de 348-436 nm de longitud de onda a 20⁰C fueron procesados por el programa HYPERQUAD [25].

II.7. ESTUDIO IN VITRO

II.7.1. Modelos Experimentales

II.7.1.1. Experimentos libres de células

El donante NPS se preparó inmediatamente antes de usar disolviendo la cantidad apropiada de producto en DMEM para dar una concentración final 30 mM.

Alícuotas de esta solución (microlitros) se dispensaron en placas de 96 pocillos para concentraciones de NPS variables (10, 30, 100 y 300 μ M) y se mantuvieron durante 24 horas solas o en presencia de diferentes concentraciones (10, 30, 100 y 300 μ M) de ditiocarbamatos de cobre (II). Los ditiocarbamatos se añadieron a partir de una solución stock (30 mM en PBS a pH 7.4) esterilizada por filtración usando filtros de 0.2 μ m para dar concentraciones finales de 10, 30, 100 y 300 μ M.

II.7.1.2. Cultivo de macrófagos murinos J774 de ratón

La línea celular J774, derivada de un macrófago murino, fue donada por el Dr. M. Fresno (CBM, Universidad Autónoma de Madrid). Estas células se caracterizan por mantener la capacidad de generar PGE₂ y óxido nítrico en respuesta a la estimulación con liposacárido bacteriano (LPS) e IFN γ [26,27]. Las células se crecieron en placas de Falcon de 100 mm usando DMEM/10%/FBS tamponado y suplementado con L-glutamina (2 mM) y antibióticos (100 U/ml penicilina y 100 μ g/ml estreptomicina).

Cuando las células alcanzaron el 65-75% de confluencia se resuspendieron en el mismo medio repletado de suero (concentración final de 2% de FBS) y se sembraron en placas

de 96 pocillos a una densidad de 25×10^4 células/200 μ l. Para inducir la iNOS, las células se trataron con 2 μ l de LPS (concentración final 1 μ g/ml) y 0.2 μ l de IFN γ (concentración final 100 U/ml) y se cultivaron en presencia y ausencia de los diferentes ditiocarbamatos de cobre (II). Los cultivos se mantuvieron durante 24 horas bajo atmósfera húmeda a 37⁰C y una pCO₂ de 5% en un incubador Haerus.

II.7.2. Métodos analíticos para la determinación del óxido nítrico

II.7.2.1. Determinación de nitritos

Los nitritos acumulados en el medio de cultivo que reflejan la producción química (caso del NPS) o celular (caso de los macrófagos murinos J774) se detectan espectrofotométricamente por un método basado en la reacción de Griess [28]

Los nitritos producidos reaccionan con sulfanilamida (Fig. 2) en solución ácida de naftil-etilendiamina para formar un derivado azo que puede ser monitorizado a 540 nm [29]. Como puede observarse en la Fig. 3A una curva de calibrado típica muestra linealidad respecto a la concentración de NO₂⁻ en un amplio rango de concentraciones (1.56-100 μ M). Los experimentos control al incubar durante 24 horas cantidades crecientes de NPS (0.03-30 mM) como donante de NO en medio DMEM libre de suero, se obtienen resultados que correlacionan la concentración de donante y NO₂⁻ (Fig. 3B).

En todos los casos, la determinación de los nitritos, se efectuó por la adición de 50 μ l del reactivo de Greiss a 50 μ l de las incubaciones de NPS o medio de cultivo en el día anterior. Las curvas standard se construyeron utilizando nitrito sódico en DMEM sin suero, en un rango de concentraciones desde 1.56 hasta 100 μ M, y las absorbancias se determinaron en un espectrofotómetro Ceres UV 900 C, a temperatura ambiente.

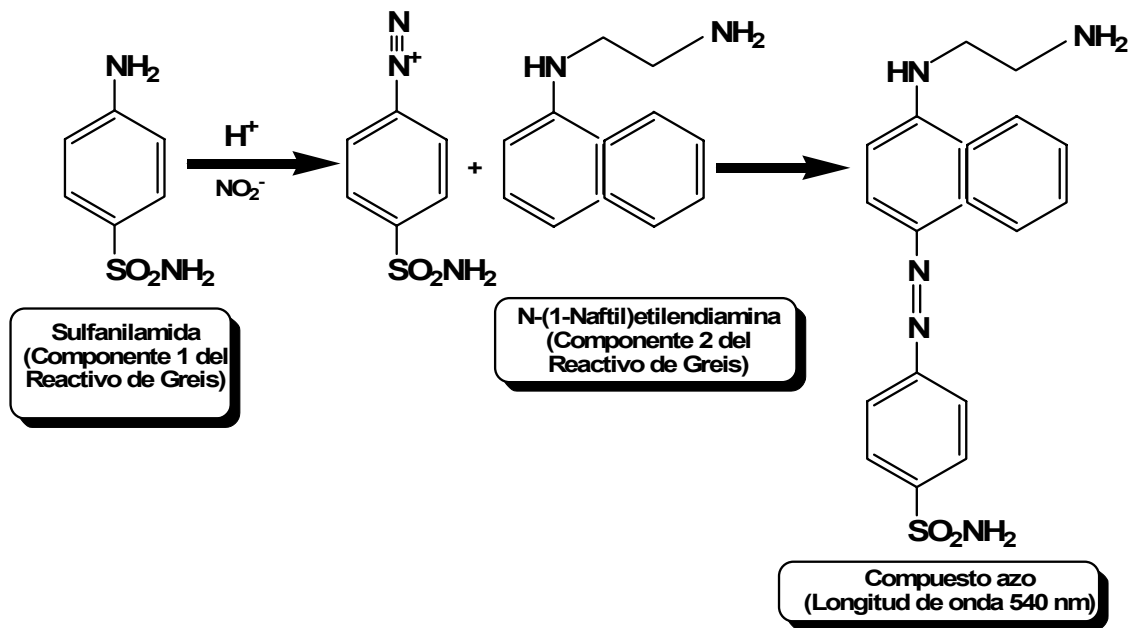
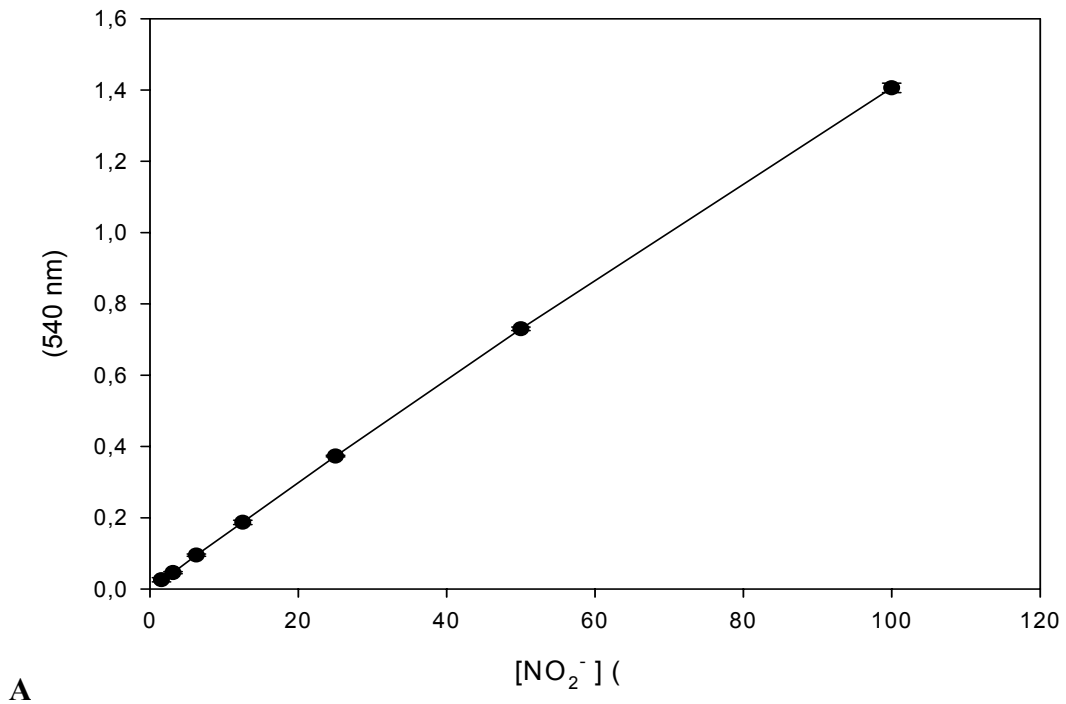


Figura 2. Esquema general de la reacción espectrofotométrica para la determinación de nitritos.



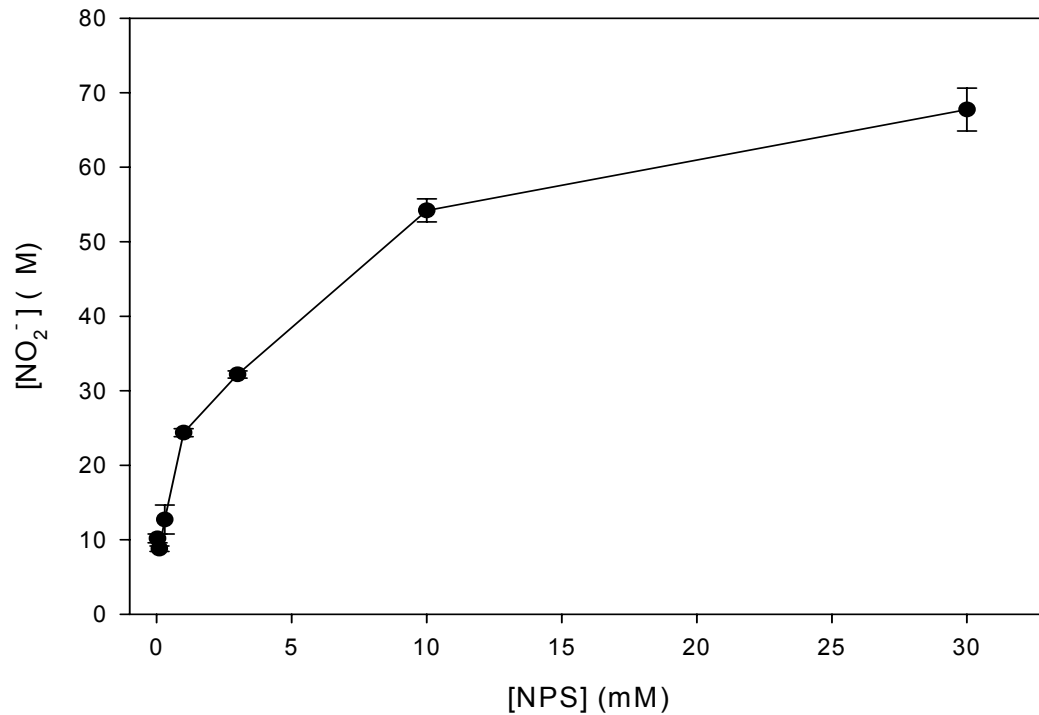
**B**

Figura 3. Esquema de la linealidad de la reacción de Griess (A) y correlación entre la determinación de nitritos y especies totales de NO (B).

II.7.3. Otros métodos

II.7.3.1. Métodos estadísticos

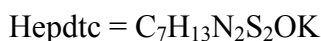
Las muestras fueron siempre en triplicado y los experimentos se repitieron al menos dos veces. En todos los experimentos se tuvieron en cuenta la desviación standard y el error.

II.8. CARACTERIZACIÓN DE LOS LIGANDOS

II.8.1. Análisis elementales de los ligandos.

Tabla 2. Análisis elemental de los ligandos.

Ligando	% C	% H	% N	%S
Deadtc	27.43	4.53	29.94	6.27
Calc.	(27.39)	(4.56)	(29.27)	(6.42)
Hepdte	34.73	5.87	11.43	25.97
Calc.	(34.42)	(5.32)	(11.47)	(26.23)
Heepdte	37.96	6.12	9.68	21.97
Calc.	(37.50)	(5.90)	(9.72)	(22.22)
Sdte	24.16	6.55	20.80	31.25
Calc.	(24.12)	(6.53)	(21.10)	(32.16)
Idadtc	23.10	6.82	21.57	25.10
Calc.	(23.07)	(6.15)	(21.55)	(24.62)



Las composiciones observadas no tienen una desviación mayor que 0.4 % que los

valores calculados.

II.8.2. Espectroscopia ultravioleta-visible.

Las bandas electrónicas máximas, sus respectivos coeficientes de extinción molar y los disolventes, aparecen en la tabla a continuación.

Tabla 3. Longitudes de onda y coeficientes de extinción máximas de los ligandos

Ligando	λ_{\max_1} ($\log \epsilon_1 / \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	λ_{\max_2} ($\log \epsilon_2 / \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	Disolvente
DeadtC	220 nm (4.08)	350 nm (3.70)	agua
HepdtC	227 nm (4.09)	363 nm (3.87)	agua
HeepdtC	207 nm (4.09)	357 nm (3.69)	agua
SdtC	210 nm (4.09)	355 nm (3.80)	agua
IdadtC	215 nm (4.09)	356 nm (3.98)	agua

Las bandas 1 son debida a una transición intraligando $\pi^* \leftarrow \pi$ localizada no grupo NCS y una banda 2 más débil debida a la transición $\pi^* \leftarrow \pi$ localizada en el grupo SCS [30,32]

II.8.3. Espectroscopia infrarroja

Debido a la complejidad de los espectros IR de los compuestos sintetizados, su estudio no pretende la asignación completa de todas las vibraciones de tensión sino sólo de aquellas que, apareciendo en zonas previamente conocidas, dan lugar a una mayor información estructural. La selección se realiza en base a los ligandos estudiados, lo que permite asignar un número importante de bandas con relativa facilidad y extraer una

información que muchas veces se limita a confirmar la presencia del ligando.

El estudio de la espectroscopia IR (Tabla 4) nos permite individualizar los picos característicos de los ligandos. Se puede ver a los 1600-1390 cm^{-1} el pico del grupo carboxilato [32]. Las vibraciones de tensión O-C-C a 1086 cm^{-1} [31]. El pico en 1490 cm^{-1} es debido a la vibración de tensión del grupo C-N del entorno NCS_2^- ; esta posición corresponde al carácter parcial doble enlace [32].

La región de 1000-800 cm^{-1} puede ser identificado como la vibración de tensión C-S [33].

El pico en 830-847 cm^{-1} se asigna a la vibración de tensión del grupo SCS [31].

Tabla 4. Frecuencias de IR seleccionadas (cm^{-1})^a

Ligando	$\nu(\text{O-C-C})$	$\nu(\text{COO})$	$\nu(\text{C-N})$	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C-S})$	$\nu(\text{SCS})$
DeadtC			1486 f		960 m	840 m
HepdtC			1460 f	3250 f	955 m	845 m
HeepdtC			1458 f	3403.62 f	950 m	847 m
SdtC	1086 m	1545 f	1480 f		967.26 m	835 m
IdadtC		1399 f	1490 f		995 m	830 d

^a f = fuerte; m = medio; d = débil.

II.9. REFERENCIAS

- [1] G. M. Sheldrick, SHELXL-97, *Program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, 1997.
- [2] SHELXTL NT version 5.10; *Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data*; Bruker-axs; Madison, WI, 1997.
- [3] F. A. Cotton, G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry* 5th Edition, Wiley, New York, 1988. pp. 252.
- [4] J. Locke, A. McCleverty, *Inorg. Chem.* 5 (1966) 1157.
- [5] D. Coucouvanis, *Prog. Inorg. Chem.* 11 (1970) 233.
- [6] D. Coucouvanis, *Prog. Inorg. Chem.* 26 (1979) 301.
- [7] R. Eisenberg, *Prog. Inorg. Chem.* 12 (1970) 295.
- [8] J. Willemse, J. A. Cras, J. J. Sterggerda, C. P. Keyzers, *Struct. Bonding.*, 28 (1976) 83.
- [9] J. J. Sterggerda, J. A. Cras, J. Willemse, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 100 (1981) 41.
- [10] J. P. Fackler, Jr., *Prog. Inorg. Chem.* 21 (1976) 55.
- [11] A. M. Bond, A. R. Martin, *Coord. Chem. Rev.* 54 (1984) 23.
- [12] T. Yoshimura, Y. Kotake, *Antioxd. & Redox Signal.* 6 (2004) 639.
- [13] L. A. Shinobu, S. G. Jones, M. M. Jones, *Acta Pharmacol. Toxicol.* 54 (1984) 189.
- [14] S. Pou, P. Tsai, S. Porasuphatana, H. J. Halpern, G. V. R. Chandramouli, E. D. Barth, G. M. Rosen, *Biochim. Biophys. Acta* 1427 (1999) 216.
- [15] A. Radha, M. Sesha, K. Radha, *Acta Crystallog.*, C41 (1985) 1166.
- [16] S. T. Breviglieri, E. T. Gomes Carvalho, G. O. Chierice, *Termochim. Acta*, 356 (2000) 79.

- [17] Sakay, Y. *Talanta*, 27 (1980) 1073.
- [18] A. Hulanicki, M. Minczewska, *Talanta*, 14 (1967) 677.
- [19] J. A. Olave, L. D. Step, "Reactivity and Structure of Complexes of Small Molecules: Nitric and Nitrous Oxide". In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A. McCleverty and T. J. Meyer, Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004. Vol. 1, Chap. 1.31. pp. 621.
- [20] J. Sánchis, S. Dominguez, A. Mederos, F. Brito, J. M. Arrieta, *Inorg. Chem.* 36 (1997) 4108.
- [21] L. G. Sillén, R. Whiteker, *Arkiv Kemi*, 31 (1969) 365.
- [22] L. G. Sillén, B. Warnqvist, *Arkiv. Kemi*, 31 (1969) 377.
- [23] D. V. Leggett, S. L. Kelly, L.R. Shire, Y. T. Wu, D. Chang, K. M. Kadish, *Talanta* 30 (1983) 579.
- [24] *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th ed.; J. A. Dean, Ed.; McGraw Hill: New York, 1999; pp 3-40.
- [25] P. Gans, A. Sabatinni, A. Vacca, *Talanta* 43 (1996) 1739.
- [26] F. D'Acquisto, L. Sautebin, T. Iuvon, M. Di rosa, R. Carnuccio, *FEBS Lett.* 444 (1998) 76.
- [27] P. Marotta, L. Sautebin, M. Di rosa, *Brit. J. Pharmacol.* 107 (1992) 640.
- [28] Z. H. Taha, *Talanta* 61 (2003) 3.
- [29] K. M. Miranda, M. G. Espey, D. A. Wink, *Nitric Oxide* 5 (2001) 62.
- [30] Yu. Tian, C. Duan, Z. Lu, X. You, *Polyhedron* 15 (1996) 145.
- [31] D. Fregona, L. Giovanni, L. Ronconi, C. Marzano, A. Trevisan, S. Sitran, B. Biondi, F. Bordin, *J. Inorg. Biochem.* 93 (2003) 181.

- [32] B. Macias, M. V. Villa E. Chicote, S. Martin-Velasco, A. Castiñeiras, J. Borrás,
Polyhedron 00 (2002) 1.
- [33] K. Nakamoto (Ed.), *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination
Compounds*, 4th Edition, John Wiley and Sons, New York, 1986.

CAPITULO III

Caracterización y estructura de los complejos

Caracterización y estructuras de los complejos

3

III.1. INTRODUCCIÓN

Los ditiocarbamatos fueron sintetizados por primera vez a mediados de los 1800. Desde entonces se han encontrado numerosas aplicaciones en la química, agricultura e industria farmacéutica. Su gran utilidad puede ser atribuida al enlace a metales y a sus propiedades antioxidantes [1-3].

Los aniones ditiocarbamatos han mostrado que son agentes quelantes altamente versátiles para la separación de metales usando cromatografía de gas [4]. Sus buenos rendimientos en la extracción líquido-líquido y otros procedimientos analíticos [2] los hacen más atractivos en la determinación de metales usando la cromatografía de gas [5]. Algunos de las sales de los ditiocarbamatos sustituidos han mostrado también interesantes efectos biológicos incluyendo anti alquilación [6,7] o propiedades anti-HIV [8,9]. Ellos se usan como efectivo antídoto para la intoxicación por cadmio [10,11]. La habilidad de los ditiocarbamatos para enlazarse es conocida hace tiempo. Ellos forman quelatos virtualmente con todos los elementos metálicos [12]. El anión bidentado es también conocido como puente entre centros de metales de transición [13]. Complejos ditiocarbamatos solubles en agua son conocidos por su uso en varias aplicaciones

medicinales [14]. Los ditiocarbamatos de sodio son también buenos agentes de extracción de muchos metales [15], y son buenos agentes de flotación de determinados minerales [16].

Los ditiocarbamatos se forman por la reacción del bisulfuro de carbono con varios nucleófilos, en medio básico. Los iones metálicos reaccionan rápidamente con los ligandos ditiocarbamato para formar complejos en los cuales dos átomos de azufre se enlazan al mismo metal, formando un anillo quelato de cuatro miembros.

La química de los ditiocarbamatos de cobre ha sido intensamente estudiada [2,3,17]. Varias determinaciones estructurales por difracción de rayos X, fueron reportadas en años anteriores, tales como las estructuras de $\text{Cu}(\text{R}_1\text{R}_2\text{dte})_2$ con $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$ [18], $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_4\text{H}_9$ [19], $\text{R}_1 \text{R}_2 = (\text{CH}_2)_4$ $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ 1972) [20], $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ [21].

El ligando ditiocarbamato en muchos de sus complejos con metales de transición tiene la carga electrónica deslocalizada [22].

En el presente capítulo se describe la caracterización y determinación de las estructuras, mediante difracción de rayos X, de los complejos formados por los ligandos 1-(2-hidroxietil)piperazinaditiocarbamato y 1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazinaditiocarbamato con el catión cobre(II): bis[1-(2-hidroxietil)piperazinaditiocarbamato] de cobre(II) $\text{Cu}(\text{Hepdte})_2$ (Figura 1) y bis{1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazinaditiocarbamato} de cobre(II) $\text{Cu}(\text{Heepdte})_2$ (Figura 2). Además se caracteriza el complejo Bis{(2-piperidinocarboxi)ditiocarbamato} de cobre(II) $\text{Cu}(\text{Ppidte})_2$ (Figura 3). Fueron preparados previamente por el autor de esta memoria, como se indica en el capítulo II.

En este capítulo presentamos, también los estudios sobre dos nuevos ditiocarbamatos diméricos de cobre (II): Bis(4-piperidonaditiocarbamato) de cobre(II)

[Cu(Pdte)₂]₂ (Figura 4) y Bis(piperidinaditiocarbamato) de cobre(II) [Cu(ppdte)₂]₂ (Figura 5). Incluyendo su caracterización y la determinación de las estructuras por difracción de rayos X. Las estructuras de los complejos confirman los análisis hechos previamente. Estos complejos han sido preparados por primera vez.

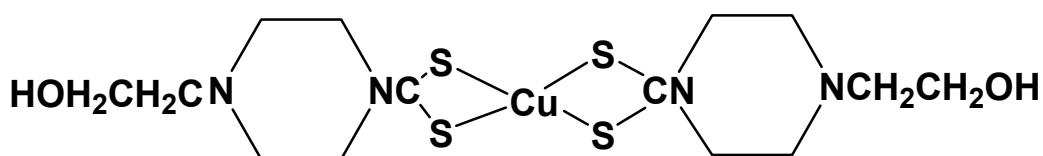


Figura 1. Formula estructural del complejo Cu(Hepdte)₂.

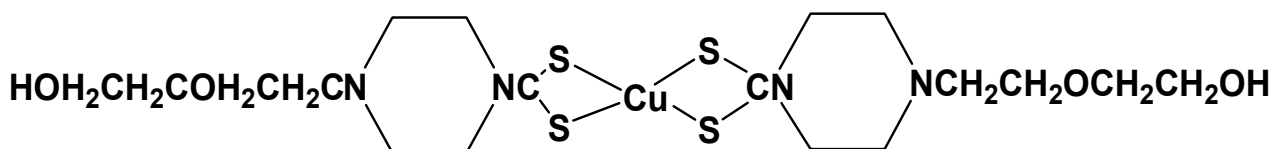


Figura 2. Formula estructural del complejo Cu(heepdte)₂.

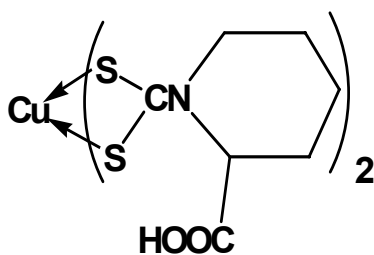


Figura 3. Formula estructural del complejo Cu(Ppidte)₂.

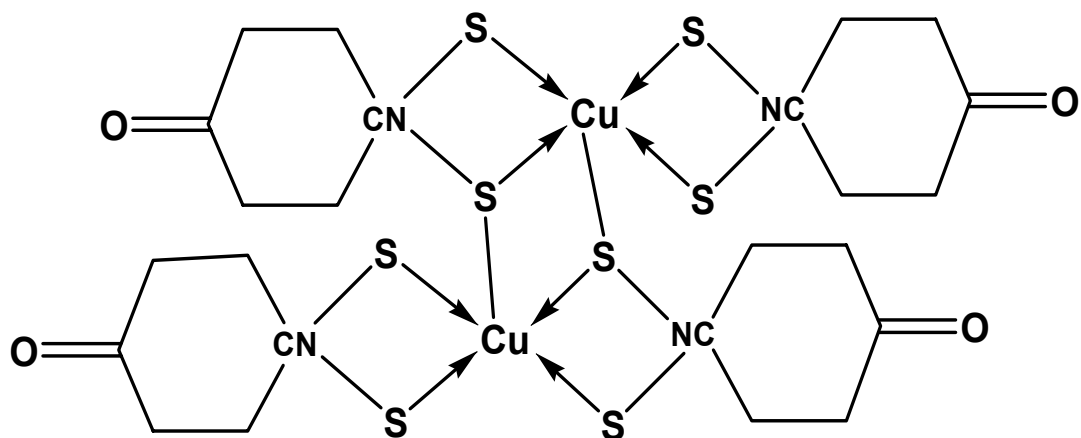


Figura 4. Formula estructural del complejo $[Cu(Pdte)_2]_2$.

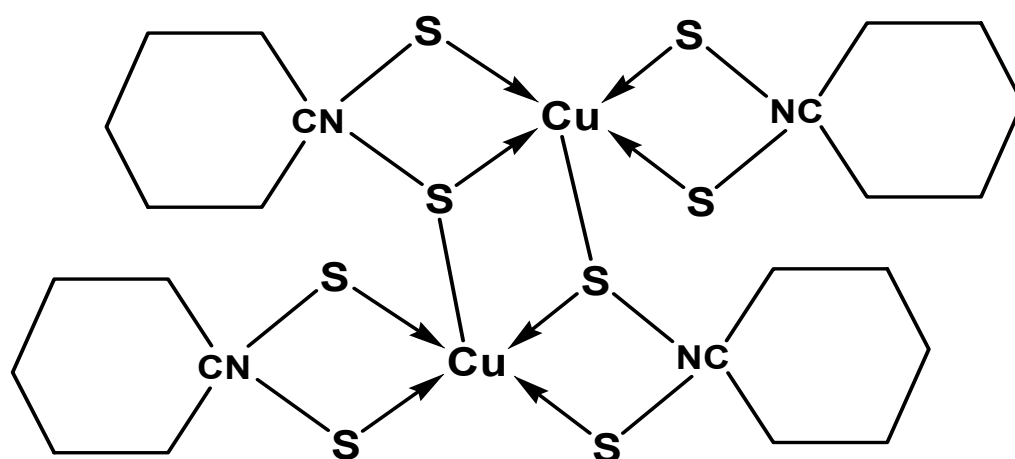


Figura 5. Formula estructural del complejo $[Cu(ppdte)_2]_2$

III.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS.

III. 2.1. Complejos Monoméricos

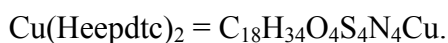
III.2.1.1. Análisis elementales.

Los contenidos de C, H, N y S, calculados y observados aparecen en la Tabla 1, que viene a continuación.

La preparación de todos los complejos que aparecen en este capítulo, se detalla en la parte experimental en el capítulo II.

Tabla 1. Análisis elementales de los complejos.

Complejo	%C	%H	%N	%S
Cu(Hepdte) ₂	35.66	5.29	11.59	27.05
Calc.	(35.48)	(5.49)	(11.83)	(27.03)
Cu(Heepdte) ₂	38.36	5.85	10.03	21.71
Calc.	(38.43)	(6.04)	(9.96)	(22.77)
Cu(Ppidte) ₂	40.24	4.24	5.94	27.15
Calc.	(40.88)	(4.90)	(5.75)	(27.37)



III.2.1.2. Espectroscopia ultravioleta y visible

En la Tabla 2 aparecen los valores de los picos máximos de las longitudes de onda y sus respectivos coeficientes de extinción molar, así como los disolventes en que se hicieron los espectros.

Tabla 2. Espectros más característicos de UV-visible de los complejos.

Complejo	$\lambda_{\text{máx.}} (\log \epsilon / \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1})$	Disolvente
Cu(Hepdte) ₂	439.6 nm (4.04)	dimetilsulfóxido
Cu(Heepdte) ₂	435 nm (3.86)	cloroformo
Cu(Ppidte) ₂	440 nm (4.03)	agua

Los bisditiocarbamatos de cobre (II), presentan un pico máximo de absorbancia en la región visible de 430-450 nm la cual es debida a una de transferencia de carga. Este dato está de acuerdo con resultados publicados anteriormente [23-25].

III.2.1.3. Espectroscopia infrarroja

La Tabla 3 muestra las bandas más significativas en el infrarrojo de los complejos preparados. La banda que se encuentra en intervalo 1480-1500 cm^{-1} se atribuye a la vibración de tensión C-N [26,27], que según las distancias de enlace, presentan un cierto carácter de enlace doble, lo que se confirma por la difracción de rayos X. La banda en el rango 950-1110 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de tensión S-C [26-28],

se considera como indicativo de que el ditiocarbamato está actuando como un ligando bidentado [26].

La característica vibración de tensión $\nu(\text{C-N})$ observada es menos intensa que las observadas para derivados de alquilditiocarbamatos, debido al bajo carácter de doble enlace causado por el rígido sistema cíclico [24,29-31].

La vibración de tensión que aparece en la región de $3500\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$ pertenece al grupo OH [32].

El pico a los $1600\text{-}1390\text{ cm}^{-1}$ pertenece al grupo carboxilato [33]

Tabla 3. Las bandas más importantes en el infrarrojo (cm^{-1}).

Complejo	Cu(Hepdte)₂	Cu(Heepdte)₂	Cu(Ppidte)₂
$\nu(\text{C-N})$	1490.7(f)	1496(f)	1474(f)
$\nu(\text{S-C})$	980(m)	968(m)	970(m)
	1009.8(m)	1030(m)	1164(m)
$\nu(\text{O-H})$	3319.6(f)	3506(f)	3414(f)
$\nu(\text{COO})$			1588(f)

f: fuerte; m: medio; d: débil.

III.2.1.4. Espectrometría de masas.

Los espectros de masas de los complejos bis [1-(2-hidroxietil)piperazinaditiocarbamato] de cobre(II) Cu(Hepdte)₂ y bis{1-[2-(2-hidroetoxi)etil]piperazina}ditiocarbamato de cobre(II) Cu(Heepdte)₂, fueron realizados utilizando la técnica FAB⁺. Se han encontrado los picos correspondientes a los iones moleculares de los complejos antes citados, siendo 474 y 562, respectivamente.

También se utilizó la técnica electrospray ESI(+): ambos complejos fueron disueltos en DMSO y se identificaron los picos correspondientes M^+ de cada compuesto.

III.2.2. Complejos Diméricos

III.2.2.1. Análisis elementales.

Los contenidos de C, H, N, S calculados y experimentales aparecen en la Tabla 4 que viene a continuación.

Tabla 4. Resultados de los análisis elementales.

Complejo	%C	%H	%N	%S
[Cu(Pdte) ₂] ₂	34.99	3.89	6.80	31.11
Calc.	(34.99)	(3.89)	(7.24)	(30.11)
[Cu(ppdte) ₂] ₂	37.62	5.33	7.75	33.83
Calc.	(37.55)	(5.22)	(7.30)	(33.37)

[Cu(Pdte)₂]₂ = C₂₄H₃₂O₄N₄S₈Cu₂
 [Cu(ppdte)₂]₂ = C₂₄H₄₀N₄S₈Cu₂.

III.2.2.2. Espectroscopia Ultravioleta-visible

En la Tabla 5 que está a continuación aparecen los valores de los picos máximos y sus respectivos coeficientes de extinción molar, así como los disolventes en que se realizaron los espectros.

Tabla 5. Los picos máximos y los coeficientes de extinción molar de los complejos.

Complejo	$\lambda_{\text{máx}}$ ($\log \epsilon / \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	disolvente
$[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$	435 nm (4.04)	DMSO
$[\text{Cu}(\text{ppdtc})_2]_2$	438 nm (3.86)	DMSO

Los bisditiocarbamatos de cobre (II), presentan un pico máximo de absorbancia característica en la región visible de 430-450 nm es debida a una transferencia de carga [22-25].

III.2.2.3. Espectrometría de masas

Por la técnica electrospray del complejo $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$ fue disuelto en DMSO:CH₃CN (50:50) una solución de 0.606 mM.

El espectro del complejo $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$ obtenido a $\Delta V = 20$ V. El pico que se observa a m/z 411.5 corresponde a $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]^+$. Obsérvese que en este disolvente los dimeros se disocian en monómeros.

III. 2.2.4. Espectroscopia Infrarroja

Las bandas más significantes en el infrarrojo para los complejos se encuentran en la Tabla 6 que está a continuación.

La banda que se encuentra en el rango de 1480-1510 cm^{-1} es atribuida a la vibración de tensión C-N [25-34], esta posición corresponde al carácter parcial de doble enlace y está

en el rango previamente reportado para los compuestos similares [33,35,36]. La banda que se encuentra en el rango 940-1050 cm^{-1} pertenece a la vibración de tensión S-C y es considerado indicativo de que el ligando ditiocarbamato está actuando como bidentado [37]. La banda que se encuentra en 1716.2 cm^{-1} es debida a la vibración de tensión del grupo C=O [38]. El grupo C=O se puede comprobar en los resultados de la difracción de rayos X, en que se ve que la distancia C-O corresponde al doble enlace del grupo carbonilo (1.2 Å).

Tabla 6. Las bandas de IR más significantes (cm^{-1}).

Complejo	[Cu(Pdte)₂]₂	[Cu(ppdte)₂]₂
v (C-N)	1508.84 f	1508.65 f
v (C-S)	1005.16 f	1000.9 f
v (C=O)	1716.12 f	

f: fuerte

III.3. RESOLUCIÓN Y REFINAMIENTO DE LAS ESTRUCTURAS

III.3.1. Complejos Monoméricos

III.3.1.1. Descripción de las estructuras

Se seleccionaron los cristales más adecuados, analizando las muestras a través del microscopio. Cada una de las muestras cristalinas seleccionadas se montó en un difractor KAPPA CCD (Bruker-Nonius) a temperatura ambiente.

En las Tablas 7 y 8 se encuentran recogidos los datos cristalográficos, los detalles de adquisición de datos, así como los datos relativos al refinamiento de las estructuras y los demás datos se encuentran recogidos en el apéndice A y B. En las figuras 6 y 7 aparecen las estructuras de los dos complejos, ambas con etiquetado para cada uno de los átomos incluyendo el hidrogeno. En las Tablas 9 y 10 se recogen las distancias y ángulos de enlace seleccionados de los atrás citados complejos.

La adquisición de los datos y el refinamiento de la celda se realizaron con FULL LSQ-SHELXL [39]. La reducción de los datos se ha hecho de acuerdo con X-Ray System [40]. Los cálculos de los parámetros especiales y los diagramas se han hecho de acuerdo con la versión ORTEP del programa PLATÓN [41]. Las estructuras fueron resueltas usando SIR-97 [42].

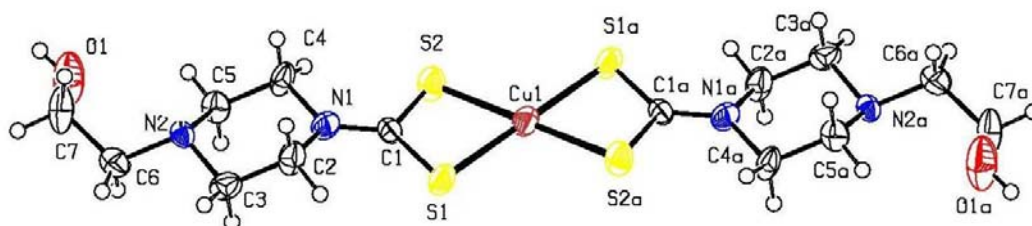


Figura 6. Estructura molecular del complejo $\text{Cu}(\text{Hepdte})_2$, con etiquetas para todos los átomos.

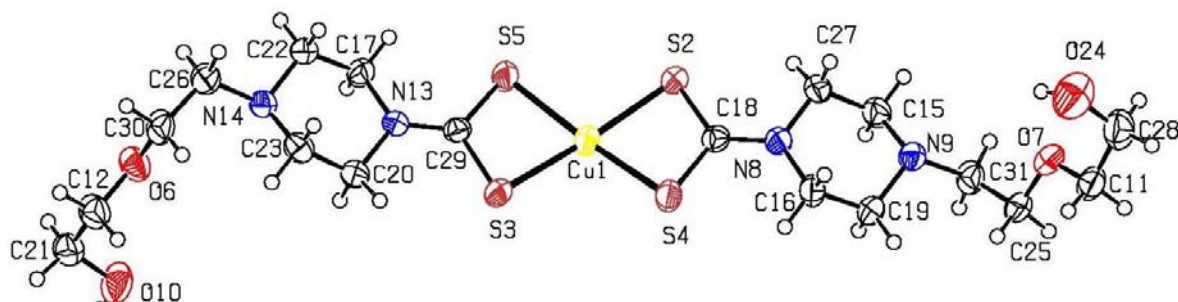


Figura 7. Estructura molecular del complejo $\text{Cu}(\text{Hepdte})_2$, con etiquetas para todos los átomos.

Tabla 7. Datos cristalográficos más importantes del complejo Cu(Hepdte)₂.

Complejo	Cu(Hepdte)₂
Formula molecular	C ₁₄ H ₂₆ N ₄ O ₂ S ₄ Cu
Masa molecular	473.9
Tamaño del cristal (mm)	0.16x0.11x0.07
Color	marrón oscuro
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Parámetros de celda	
<i>a</i> (Å)	12.8530(10)
<i>b</i> (Å)	6.6630(10)
<i>c</i> (Å)	25.8020(3)
α (°)	90
β (°)	96.230(10)
γ (°)	90
Z	4
D _{calc} (g cm ⁻³)	1.439
Adquisición de los datos y refinamiento	
Temperatura (K)	293
Abs. Coeff. (mm ⁻¹)	1.636
<i>F</i> (000)	1132
θ min-max	3.2-25.9

Inter. de los índices

$$0 \leq h \leq 15, -8 \leq k \leq 0,$$

$$-31 \leq l \leq 31$$

Refl. Totales

2222

Refl. Independientes

2124

$$(R_{\text{int}} = 0.148)$$

Tabla 8. Datos cristalográficos y detalles del refinamiento de la estructura del complejo Cu(Heepdte)₂.

Complejo	Cu(Heepdte)₂
Formula	C ₁₈ H ₃₄ CuN ₄ O ₄ S ₄
Masa molecular	562.32
Tamaño del cristal (mm)	0.15 x 0.10 x 0.08
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Parámetros de celda	
<i>a</i> (Å)	8.5120(3)
<i>b</i> (Å)	9.3570(3)
<i>c</i> (Å)	16.0320(7)
α (°)	100.6840(14)
β (°)	92.5510(14)
γ (°)	100.3860(17)
Z	2
D _{calc} (g cm ⁻³)	1.518
Adquisición de datos y refinamiento	
Temperatura	293
Abs. Coef. (mm ⁻¹)	1.259
<i>F</i> (000)	590

θ min-max ($^{\circ}$)	3.4-25.4
Inter. de los índices	$-10 < h < 10; -1 < k < 11;$ $-9 < l < 19$
Reflexiones totales	11133
Reflexiones independientes	4500
	($R_{\text{int}} = 0.064$)

Tabla 9. Distancias (Å) y ángulos de enlace seleccionados (⁰) del complejo Cu(Hepdte)₂

<i>Distancias de enlace</i>			
Cu(1)-S(1)	2.293(3)	Cu(1)-S(2)	2.305(3)
S(1)-C(1)	1.723(10)	S(2)-C(1)	1.725(10)
O(1)-C(7)	1.413(15)	N(1)-C(1)	1.313(12)
N(1)-C(2)	1.473(13)	N(1)-C(4)	1.459(13)
N(2)-C(3)	1.474(12)	N(2)-C(5)	1.488(12)
N(2)-C(6)	1.490(13)	C(2)-C(3)	1.490(14)
C(4)-C(5)	1.480(14)	C(6)-C(7)	1.513(15)
<i>Ángulos de enlace</i>			
S(1)-Cu(1)-S(2)	77.71(9)	S(1)-Cu(1)-S(1)A	180.00(3)
S(1)-Cu(1)-S(2)A	102.29(9)	S(2)-Cu(1)-S(1)A	102.29(9)
S(2)-Cu(1)-S(2)A	180.00(3)	S(1)A-Cu(1)-S(2)A	77.71(9)
Cu(1)-S(1)-C(1)	84.1(3)	Cu(1)-S(2)-C(1)	83.7(3)
C(1)-N(1)-C(2)	122.0(8)	C(1)-N(1)-C(4)	123.8(8)
C(2)-N(1)-C(4)	113.4(8)	C(3)-N(2)-C(5)	108.0(7)
C(3)-N(2)-C(6)	110.3(8)	C(5) - N(2) - C(6)	113.2(7)
S(1)-C(1)-S(2)	113.5(5)	S(1)-C(1)-N(1)	123.7(7)
S(2)-C(1)-N(1)	122.6(7)	N(1)-C(2)-C(3)	111.9(8)
N(2)-C(3)-C(2)	111.4(8)	N(1)-C(4)-C(5)	113.2(8)
N(2)-C(5)-C(4)	112.1(8)	N(2)-C(6)-C(7)	114.1(9)
O(1)-C(7)-C(6)	109.9(9)		

Tabla 10. Distancias (Å).y ángulos de enlace ($^{\circ}$) del complejo Cu(Heepdtc)₂.

<i>Distancias de enlace</i>			
Cu(1)-S(2)	2.3180(13)	Cu(1)-S(3)	2.3068(13)
Cu(1)-S(4)	2.3086(13)	Cu(1)-S(5)	2.3030(13)
S(2)-C(18)	1.716(4)	S(3)-C(29)	1.715(4)
S(4)-C(18)	1.719(4)	S(5)-C(29)	1.728(4)
O(6)-C(12)	1.404(6)	O(6)-C(30)	1.409(6)
O(7)-C(11)	1.417(6)	O(7)-C(25)	1.408(6)
O(10)-C(21)	1.392(6)	O(24)-C(28)	1.418(7)
N(8)-C(16)	1.455(6)	N(8)-C(18)	1.328(6)
N(8)-C(27)	1.468(6)	N(9) - C(15)	1.477(6)
N(9)-C(19)	1.464(6)	N(9)-C(31)	1.472(6)
N(13)-C(17)	1.463(6)	N(13)-C(20)	1.468(6)
N(13)-C(29)	1.316(6)	N(14)-C(22)	1.457(6)
N(14)-C(23)	1.459(6)	N(14)-C(26)	1.470(6)
C(11)-C(28)	1.483(7)	C(12)-C(21)	1.470(7)
C(15)-C(27)	1.508(7)	C(16)-C(19)	1.513(6)
C(17)-C(22)	1.507(6)	C(20)-C(23)	1.511(6)
C(25)-C(31)	1.500(6)	C(26)-C(30)	1.489(7)
<i>Ángulos de enlace</i>			
S(2)-Cu(1)-S(3)	172.76(5)	S(2)-Cu(1)-S(4)	77.05(5)
S(2)-Cu(1)-S(5)	101.81(5)	S(3)-Cu(1)-S(4)	102.93(5)
S(3)-Cu(1)-S(5)	77.13(5)	S(4)-Cu(1)-S(5)	171.58(5)
Cu(1)-S(2)-C(18)	84.27(16)	Cu(1)-S(3)-C(29)	84.86(15)

Cu(1)-S(4)-C(18)	84.51(15)	Cu(1)-S(5)-C(29)	84.68(15)
C(12)-O(6)-C(30)	112.0(3)	C(11)-O(7)-C(25)	113.6(3)
C(16)-N(8)-C(18)	122.4(4)	C(16)-N(8)-C(27)	115.2(3)
C(18)-N(8)-C(27)	121.7(4)	C(15)-N(9)-C(19)	107.2(3)
C(15)-N(9)-C(31)	109.7(4)	C(19)-N(9)-C(31)	110.6(3)
C(17)-N(13)-C(20)	114.0(3)	C(17)-N(13)-C(29)	123.0(4)
C(20)-N(13)-C(29)	121.8(4)	C(22)-N(14)-C(23)	108.1(3)
C(22)-N(14)-C(26)	108.9(3)	C(23)-N(14)-C(26)	113.8(4)
O(7)-C(11)-C(28)	109.1(4)	O(6)-C(12)-C(21)	110.9(4)
N(9)-C(15)-C(27)	111.0(4)	N(8)-C(16)-C(19)	110.7(4)
N(13)-C(17)-C(22)	111.9(4)	S(2)-C(18)-S(4)	114.0(3)
S(2)-C(18)-N(8)	123.5(3)	S(4)-C(18)-N(8)	122.4(3)
N(9)-C(19)-C(16)	111.4(4)	N(13)-C(20)-C(23)	112.2(4)
O(10)-C(21)-C(12)	109.9(4)	N(14)-C(22)-C(17)	111.6(4)
N(14)-C(23)-C(20)	110.6(4)	O(7)-C(25)-C(31)	109.4(4)
N(14)-C(26)-C(30)	115.9(4)	N(8)-C(27)-C(15)	112.0(4)
O(24)-C(28)-C(11)	112.3(4)	S(3)-C(29)-S(5)	113.2(3)
S(3)-C(29)-N(13)	123.9(3)	S(5)-C(29)-N(13)	122.9(3)
O(6)-C(30)-C(26)	111.4(4)	N(9)-C(31)-C(25)	113.8(4)

Las estructuras de los complejos presentan el número de coordinación 4.

El primero complejo cristaliza en el sistema cristalino monoclinico y pertenece al grupo espacial $C2/c$ con cuatro unidades cristalograficas por celda unitaria. El segundo

crystaliza en el sistema triclínico y se encuentra en grupo espacial P-1, con dos unidades cristalográficas en una celda unitaria.

En las estructuras de los complejos, el átomo del metal se encuentra enlazado con cuatro átomos de azufre de los ligandos, siendo el primero el bis[1-(2-hidroxi)etil]piperazinaditiocarbamato] de cobre(II) y el segundo el bis{1-[2-(2-hidroxi)etil]piperazina}ditiocarbamato de cobre(II). La planaridad está limitada al entorno MS_4 , no incluyendo los enlaces C-N.

Los ligandos en las dos moléculas actúan como bidentados con distancias Cu-S prácticamente iguales, siendo para la primera molécula, una distancia en el orden de Cu-S: 2.29-2.30 Å, mientras que para la segunda molécula, la distancia es de Cu-S: 2.30-2.32 Å.

Las moléculas de los dos complejos son monoméricas.

Las distancias de enlace S-C, para el primero compuesto es de 1.7244 (2) Å y 1.7195 (4) Å para el segundo, siendo estas más cortas que las distancias de enlace simple que es de 1.81 Å y un poco más largo que la distancia del enlace doble 1.69 Å. Esto indica un parcial carácter de doble enlace en el enlace S-C.

Las distancias C-N del primero y segundo compuestos son 1.313(12) Å y 1.322(12) Å, respectivamente. Tienen un alto carácter de doble enlace, confirmando la deslocalización electrónica y carácter parcial de doble enlace S-C. El carácter parcial de doble enlace de los enlace S-C y C-N con la deslocalización electrónica es también suportada por la planaridad del entorno de S_2CN .

Las distancias de enlace Cu-S de los complejos están de acuerdo con las de otros ditiocarbamatos de cobre, como $Cu(Me_2dtc)_2$, $Cu_2(Et_2dtc)_4$, $Cu_2(n-iPr_2dtc)_4$ [26], $Cu(NMFdtc)_2$ [20], $Cu(pipdtc)_2$ [43], pero son más largas que en el caso del $Cu(i-$

Pr₂dtc)₂ [27 (a)].

III.3.2. Complejos Diméricos.

III.3.2.1. Determinación de las estructuras

Los datos cristalográficos aparecen en la Tabla 11. Las distancias y los ángulos de enlace seleccionados aparecen en las Tablas 12 y 13. Los demás datos están en los apéndices C y D.

Ambos cristales son laminares de color marrón oscuro.

Los cristales de [Cu(Pdtc)₂]₂ y [Cu(ppdtc)₂]₂ fueron montados en difractor Bruker Smart CCD y Bruker Nonius KAPPA CCD, respectivamente. Los datos de reflexión fueron medidos usando grafito monocromado MoK α ($\lambda=0.71073$ Å).

Para el compuesto [Cu(Pdtc)₂]₂, los datos fueron procesados con SAINT [44] y corregidos por la absorción usando SADABS [45]. La estructura fue resuelta por el método directo y refinado por la técnica full matriz least-square con F², usando SHEXTL NT 5.10 [46].

La reducción de los datos y los parámetros de refinamiento de la celda para el compuesto [Cu(ppdtc)₂]₂ se realizaron utilizando los programas COLLECT [47] y DENZO [47]. La estructura fue resuelta por SIR-97 [42] y el refinado usando SHEXL-97 [39] con por la técnica full matriz least-square con parámetros termales anisotrópicos para los átomos no-H. Los átomos de hidrógeno fueron colocados en las posiciones idealizadas. El Programa PLATON [41] fue usado para la corrección de absorción

(MultiScan option) y la generación de los gráficos moleculares.

III.3.2.2. Descripción de las estructuras

Las estructuras de los complejos $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$ y $[\text{Cu}(\text{ppdtc})_2]_2$ son entidades diméricas y centrosimétricas.

Las figuras 8 y 9 muestran las estructuras de los cristales de los complejos $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$ y $[\text{Cu}(\text{ppdtc})_2]_2$, respectivamente.

Para el compuesto $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$, las distancias de enlace Cu-S y Cu-S' son 2.373 Å y 2.704 Å, respectivamente, estando de acuerdo con los valores de los ditiocarbamatos diméricos ya estudiados: $[\text{Cu}(\text{S}_2\text{CN}(\text{Et})_2)_2]_2$, [25] Cu-S y Cu-S': 2.327 Å y 2.844 Å, respectivamente. Para los compuestos $[\text{Cu}(\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2\text{Et})_2)_2]_2$, [25] las distancias Cu-S y Cu-S' son 2.322 Å y 2.740 Å, respectivamente.

La esfera de coordinación del ión cobre (II) está descrita como una pirámide cuadrada distorsionada. Las posiciones de coordinación basales están ocupadas por cuatro átomos de azufre, que pertenecen a los dos ligandos ditiocarbamatos.

Cada átomo de azufre puente ocupa simultáneamente un sitio de coordinación ecuatorial en un ión cobre (II) y un sitio apical del otro cobre (II).

La distancia de enlace axial Cu-S es 2.7036(11) Å para el $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$ y 2.819(4) Å para el $[\text{Cu}(\text{ppdtc})_2]_2$. Son más largas que las distancias de enlace Cu-S ecuatoriales. Las distancias de enlace ecuatoriales del Cu-S(2), 2.373(10) Å para el $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$ y 2.359(4) Å para el $[\text{Cu}(\text{ppdtc})_2]_2$, son más largas en la posición ecuatorial, porque el átomo S(2) es el átomo puente. Los ángulos de enlace de S(1)-Cu-S(2) y S(3)-Cu-S(4) tienen casi el mismo valor, siendo $76.66(15)^\circ$ y $77.27(16)^\circ$ en $[\text{Cu}(\text{ppdtc})_2]_2$, para el

[Cu(Pdte)₂]₂ los ángulos de enlace S(2)-Cu1-S(4), S(3)-Cu1-S(5), son 76.26(2)⁰ y 76.52(2)⁰, respectivamente.

El puente que une S(2)-Cu1-S(2)a en el [Cu(Pdte)₂]₂ y S(2)-Cu-S(2)a para el [Cu(ppdte)₂]₂ es estrictamente plano debido al centro de inversión.

Estos resultados están en general de acuerdo con las otras determinaciones [25, 49, 50].

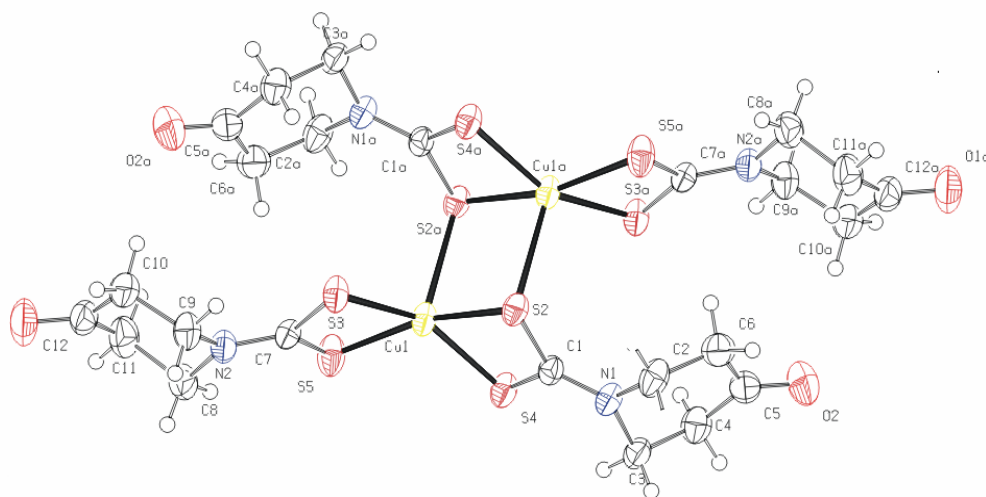


Figura 8. Estructura molecular del complejo [Cu(Pdte)₂]₂ con todos los átomos.

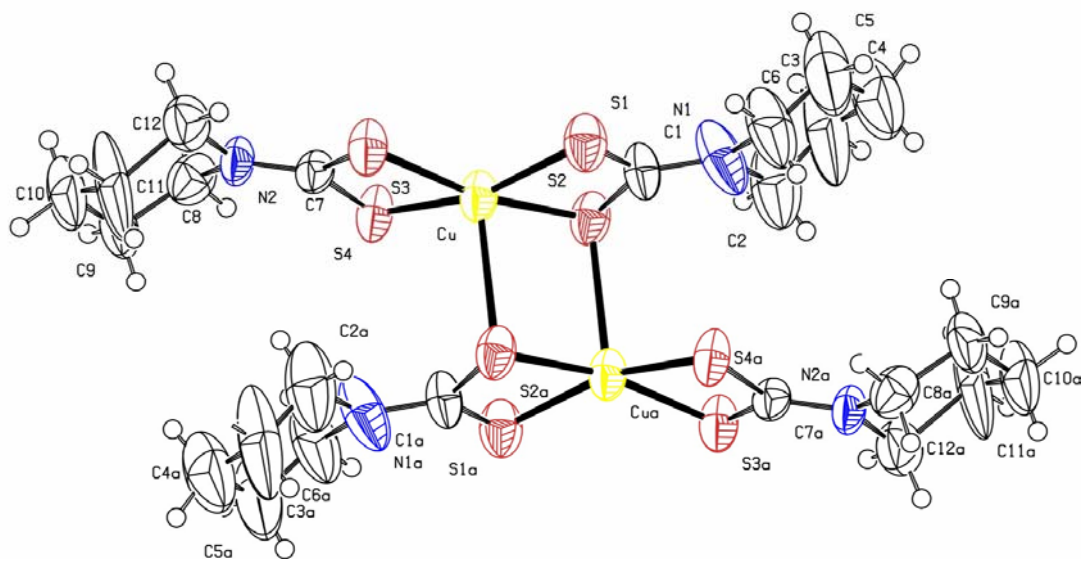


Figura 9. Estructura molecular del complejo $[Cu(ppdtc)_2]_2$ con todos los átomos.

Tabla 11. Datos cristalográficos para los complejos [Cu(Rdte)₂]₂

Complejo	[Cu(Pdte) ₂] ₂	[Cu(ppdte) ₂] ₂
Formula	C ₂₄ H ₃₂ Cu ₂ N ₄ O ₄ S ₈	C ₂₄ H ₄₀ Cu ₂ N ₄ S ₈
Masa molecular	824.04	768.26
Tamaño del cristal (mm)	0.264x0.266x0.363	0.20x0.15x0.10
Longitud de onde (Å)	0.71073	0.71069
Sistema cristalino	triclínico	triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1
Párametros de celda		
<i>a</i> (Å)	8.658(3)	9.036(5)
<i>b</i> (Å)	10.319(3)	9.973(5)
<i>c</i> (Å)	11.064(4)	13.465(5)
α (°)	62.811(1)	91.630(5)
β (°)	77.880(7)	109.210(5)
γ (°)	65.953(7)	114.340(9)
<i>V</i> (Å ³)	8802.6(5)	1024.8(9)
<i>Z</i>	1	1
<i>D</i> _{calc} (g cm ⁻³)	1.705	1.244
Colección de datos y refinamiento		
Temperatura (K)	297(2)	293(2)
Radiación	Mo-K α (λ =0.71073 Å)	Mo-K α (λ =0.71069 Å)
Abs. coeff. (mm ⁻¹)	1.884	1.461
<i>F</i> (000)	422	398
Θ min-max (°)	2.07-30.51	5.00-26.12
Inter. de los índices	-7 $\leq h \leq 12$, -14 $\leq k \leq 14$, -15 $\leq l \leq 15$	-9 $\leq h \leq 11$, -12 $\leq k \leq 12$, -16 $\leq l \leq 15$
Refl. Totales	6532	8106
Refl. Independientes	4604	3913
	(<i>R</i> _{int} =0.0209)	(<i>R</i> _{int} =0.109)

Tabla 12. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace de los complejos [Cu(Pdte)₂]₂*Distancias de enlace*

Cu(1)-S(4)	2.3067(9)
Cu(1)-S(3)	2.3080(8)
Cu(1)-S(5)	2.3352(8)
Cu(1)-S(2)	2.3732(9)
Cu(1)-S(2)#1	2.7036(10)
S(2)-C(1)	1.7347(17)
S(2)-Cu(1)#1	2.7036(10)
S(3)-C(7)	1.7177(18)
S(4)-C(1)	1.7108(18)
S(5)-C(7)	1.7168(18)
N(2)-C(7)	1.328(2)
N(2)-C(8)	1.463(2)
N(2)-C(9)	1.465(2)
N(1)-C(1)	1.327(2)
N(1)-C(2)	1.459(2)
N(1)-C(3)	1.464(2)

Ángulos de enlace

S(4)-Cu(1)-S(3)	153.82(3)
S(4)-Cu(1)-S(5)	99.51(2)
S(3)-Cu(1)-S(5)	76.52(2)
S(4)-Cu(1)-S(2)	76.260(19)
S(3)-Cu(1)-S(2)	100.963(18)
S(5)-Cu(1)-S(2)	165.37(2)
S(4)-Cu(1)-S(2)#1	99.42(2)
S(3)-Cu(1)-S(2)#1	106.72(3)
S(5)-Cu(1)-S(2)#1	102.36(3)
S(2)-Cu(1)-S(2)#1	92.20(2)
C(1)-S(2)-Cu(1)	83.43(6)
C(1)-S(2)-Cu(1)#1	102.04(6)

Cu(1)-S(2)-Cu(1)#1	87.80(2)
C(7)-S(3)-Cu(1)	85.01(6)
C(1)-S(4)-Cu(1)	86.02(6)
C(7)-S(5)-Cu(1)	84.18(6)
C(7)-N(2)-C(8)	122.67(16)
C(7)-N(2)-C(9)	123.62(15)
C(8)-N(2)-C(9)	113.55(15)
N(2)-C(7)-S(5)	123.48(13)
N(2)-C(7)-S(3)	122.84(13)
S(5)-C(7)-S(3)	113.68(10)
N(2)-C(9)-C(10)	111.71(18)
N(2)-C(8)-C(11)	109.45(18)
C(1)-N(1)-C(2)	124.71(15)
C(1)-N(1)-C(3)	122.53(15)
C(2)-N(1)-C(3)	112.57(14)
N(1)-C(1)-S(4)	123.27(13)
N(1)-C(1)-S(2)	122.70(13)
S(4)-C(1)-S(2)	114.02(9)
N(1)-C(3)-C(4)	108.96(16)
N(1)-C(2)-C(6)	109.94(16)

Tabla 13. Distancias (Å) de enlace y ángulos de enlace ($^{\circ}$) del complejo $[\text{Cu}(\text{ppdtc})_2]_2$ *Distancias de enlace*

Cu-S1	2.311(4)
Cu-S2	2.359(3)
Cu-S3	2.333(3)
Cu-S4	2.298(4)
Cu-S2_a	2.824(3)
S1-C1	1.715(12)
S2-C1	1.710(15)
S3-C7	1.713(13)
S4-C7	1.745(10)
N1-C1	1.345(19)
N1-C2	1.48(2)
N1-C6	1.52(2)
N2-C7	1.307(14)
N2-C8	1.523(18)
N2-C12	1.474(16)

Ángulos de enlace

S1-Cu-S2	76.66(15)
S1-Cu-S3	102.03(17)
S1-Cu-S4	163.08(15)
S1-Cu-S2_a	94.54(14)
S2-Cu-S3	167.67(14)
S2-Cu-S4	100.36(15)
S2-Cu-S2_a	90.49(13)
S3-Cu-S4	77.27(15)
S2_a-Cu-S3	101.84(13)
S2_a-Cu-S4	102.17(14)
Cu-S1-C1	84.6(5)
Cu-S2-C1	83.2(4)
Cu-S2-Cu_a	89.51(13)

Cu_a-S2-C1	95.0(4)
Cu-S3-C7	84.4(4)
Cu-S4-C7	84.8(4)
C1-N1-C2	125.9(14)
C1-N1-C6	122.4(12)
C2-N1-C6	110.5(14)
C7-N2-C8	124.6(9)
C7-N2-C12	122.0(11)
C8-N2-C12	113.3(10)
S1-C1-S2	115.5(8)
S1-C1-N1	122.6(12)
S2-C1-N1	121.9(10)
N1-C2-C3	113.7(19)
N2-C12-C11	108.1(13)
N1-C6-C5	112.8(17)
S3-C7-S4	113.5(6)
S3-C7-N2	125.1(8)
S4-C7-N2	121.5(9)
N2-C8-C9	110.6(11)

III.4. REFERENCIAS

- [1] P. K. Somers, R. M. Medford, U. Saxena, *Free Rad. Biol. & Med.* 28 (2000) 1532.
- [2] G. D. Thorn, R. A. Ludwig, *The Dithiocarbamates and Related compounds*. Amsterdam, Elsevier, 1981.
- [3] I. Haiduc, "Dithiocarbamates". In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A. McCleverty and T. J. Meyer, Editors-in Chief, Elsevier, Oxford, 2004. Vol. 1, Chap. 1.15, pp.367.
- [4] M. L. Riekkola, O. Makitie, M. Sundberg, *Kern. Kemi.* 6 (1979) 525.
- [5] M. L. Riekkola, T. Pakken, L. Niinisto, *Acta Chim. Scand.*, A 37 (1983) 807.
- [6] A. Gringeri, P. C. Keng, R. F. Borch, *Cancer Res.*, 48 (1988) 5708.
- [7] I. M. Pannaciulli, R. A. Lerza, G. U. Bogliolo, M. P. Mencoboni, *J. Cancer* 29 (1989) 371.
- [8] J. M. Lang, J. L. Touraine, C. Trepo, P. Choute, M. Kirstetter, A. Falkenrodt, L. Herviou, J. M. Lirozet, G. Retornaz, F. Tpuraine, G. Renoux, M. Renoux, M. Musset, J. Carauk and the AID-Imuthiol French Study Group, *Lancet* (1988) 702.
- [9] E. M. Hersh, G. Brewton, D. Abrams, J. Bartlett, P. Gill, R. Gorter, M. Gotlieb, J. J. Jonikas, S. Landesman, A. Levine, A. Marcel, E. A. Petersen, M. Whiteside, J. Zahradnik, C. Negron, F. Boutitie, J. Caraux, J. M. Dupuy, R. Saimi, *J. Am. Med. Assoc.*, 265 (1991) 1538.
- [10] G. R. Gale, L. M. Atkins, E. M. Walker Jr. A. B. Smith, M. M. Jones, *Ann. Clin. Sci.*, 14 (1984) 137.
- [11] L. A. Shinobu, S. G. Jones, M. M. Jones, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 54 (1984) 137.

- [12] F. H. Allen, O. Kennard, *Chem. Des. Autom. News* 8 (1993) 31.
- [13] M. Bardaji, N. G. Connelly, M. C. Gimeno, J. Jimenez, P. G. Jones, A. Laguna, M. Laguna, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, (1994) 1163.
- [14] J. Xie, T. Funakoshi, H. Shimada, S. Kojima, *Res. Comun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 86 (1994) 245.
- [15] J. Stara, in: *The Solvent Extraction of Metal Chelate*, Pergamon, 1964, pp. 180.
- [16] B. X. Jian, in: *The Floating Agent*, Metallurgy Industries Press, Beijing, 1981, pp. 215.
- [17] D. Coucouvanis, *Prog. Inorg. Chem.*, 26 (1979) 301.
- [18] F. W. B. Einstein, J. S. Field, *Acta Crystallogr.*, B30 (1974) 2928.
- [19] P. D. W. Boyd, S. Mitra, C. L. Rastron, A.H. White. *J. C. S. Dalton* (1981) 13.
- [20] J. M. Martin, P. W. G. Newman, B. W. Robinson, A. H. White. *J. C. S. Dalton*, (1972) 2233.
- [21] A. Radha, M. Sesha, K. Radha. *Acta Crystallogr.* C41 (1981) 1166.
- [22] I. Isildak, A. Asan, M. Andaç, *Talanta* 48 (1999), 219.
- [23] G. Marcotriagiano, G. C. Pellacani, C. Pret. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 36 (1974) 3709.
- [24] M. J. Weeks, J. P. Fackler, *Inorg. Chem.* 7 (1968) 2652.
- [25] F. Jian, Z. Wang, Z. Bai, X. You, H. K. Fun, K. Chinnakali, I. A. Razak, *Polyedron*, 18 (1999) 3401.
- [26] D. Oktavec, E. Beinrohr, B. Siles, J. Stefanec, J. Garaj. *Collec. Czechoslov. Chem. Comun.*, 45 (1980) 1495.
- [27] (a) C. Sharma, N. Kumar, M. C. Khanopal, S. Chandra, Y. G. Bhide. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 43 (1981) 923; (b) J. S. Casas, A. Sánchez, J. Bravo, G. F. Soledad, E. Castellano, M. M. Jones, *Inorg. Chim. Acta* 158 (1989) 923.

- [28] G. Avaramudan, D. H. Brown, D. Venkappayya. *J. Chem. Soc.(A)*. (1971) 2744.
- [29] A. L. Spek. *Acta Cryst.* A46 (1990), C-34
- [30] A. A. Patricia, S. T. Breviglieri, G. O. Chierice, T. G. Cavalheiro. *J. Braz. Chem. Soc.*, 12 (2001) 473.
- [31] C. Preti, G. Tosi, P. Zanini, *J. Mol. Struct.*, 53 (1979) 35.
- [32] G. Marino, O. G. Chierice, G.; Pinheiro, D. C.; Souza, A. G. *Thermochim. Acta* 328 (1999) 209.
- [33] B. Macias, M. V. Villa, E. Chicote, S. Martin-Velasco, A. Castineiras, J. Borrás, *Polyhedron* 21 (2002) 1899.
- [34] A. Mederos, A. Cachapa, R. Hernández-Molina, M. T. Armas, P. Gili, M. Sokolov, J. González-Platas, F. Brito, *Inorg. Chem. Commun.*, 6 (2003) 498.
- [35] H. S. Sangari, G. S. Sodhi, J. Kaur, *Chem. Papers* 51 (1997) 282.
- [36] M. Laila-Kantouri, M. Uddin, C. C. Hadjikostas, H. Papanokas, G. Palios, S. Anagnostis, V. Anesti, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 623 (1997) 1983.
- [37] S. T. Breviglieri, E.T. G. Cavalheiro, G. O. Chierice, *Thermochim. Acta* 356 (2000) 79.
- [38] D. Fregona, L. Giovagnini, L. Ronconi, C. Marzano, A. Trevisan, S. Sitran, B. Biondi, F. Bordin, *J. Inorg. Biochem.*, 93 (2003) 181.
- [39] G. M. Sheldrick, SHELXL-97. *Program for the Solution of Crystals Structures and for Refinement of Crystals Structure*. University of Göttingen. Germany, 1997.
- [40] J. M. Stewart, G. C. Krugger, H. L. Amon, C. Dickson, R. Hall, *The X-Ray System Computer Science Center*. University of Maryland, 1974.
- [41] A. L. Spek. PALTON. *A multipurpose Crystallographic Tool*, Utrech University: Utrech, Netherlands, 1992.

- [42] A. Altomare, M. C. Burla, M. Camali, G. Cascarazo, C. Giocovazzo, A. R. Guagliardi, *J. Appl. Crystallogr.*, 32 (1999) 115.
- [43] A. Radha, M. Seshasayee, G. Aravamudan, *Acta Cryst.* C44 (1988) 1378.
- [44] S. Smart, *Area Detector Control and Integration Software*, Bruker Analytical X-ray Instruments Inc, Madison, WI; USA, 1997.
- [45] G. M. Sheldrick, *SADABS. Program for Empirical Absorption Correction of Area Detector Data*, University of Göttingen, Germany, 1997.
- [46] SHELXTL NT version 5.10; *Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data*; Bruker-axs; Madison, WI, 1997.
- [47] *Nonius Kappa CCD Server Software*; Nonius, R.V.:Delft, The Netherlands, 1998.
- [48] Z. Otwinowsky, W. Minor, *In Methods in Enzymology, Macromolecular Crystallography Part A*; C. E. Carter, R. M. Sweet, Eds.; Academic Press; University of Texas, Southwestern Medical Centre at Dallas, 276 (1997) 307.
- [49] M. Bonamico, G. Dessy, A. Mugnoli, A. Vaciago, L. Zambonelli, *Acta Crystallogr.* 19 (1965) 886.
- [50] G. Peyronel, A. Pignedoli, L. Antolini, *Acta Crystallogr. Sect. B* 28 (1972) 3596.

CAPITULO IV

Estudio en solución de la interacción entre el NO y ditiocarbamatos de Cu(II)

Estudio en solución acuosa de la interacción entre el NO y ditiocarbamatos de Cobre (II)

4

IV.I. INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico tiene importantes papeles en la química ambiental y biológica [1-8]. Este gas es uno de los contaminantes emitidos por las fábricas, que favorecen la degradación de la capa de ozono en la atmósfera [1,6,9]. Los recientes descubrimientos de una variedad de funciones importantes en los sistemas vivos, han hecho que el óxido nítrico sea objeto de una intensa investigación experimental [10-13].

Como ya indicamos en la introducción, el óxido nítrico es una molécula sintetizada enzimáticamente por NOS a partir del aminoácido L-arginina y oxígeno, y participa en una serie de importantes funciones fisiológicas, incluyendo control de la presión sanguínea, neurotransmisión y regulación de la respuesta inmunológica. La producción del óxido nítrico, individualmente, ha sido vinculada a una serie de patologías, pero sólo muy recientemente pasó a considerarse que el producto de sus reacciones, puede ser fundamental en la etiología de varias enfermedades, incluyendo arteriosclerosis, procesos neurodegenerativos y cáncer [1,2,6,14-34].

Debido a la necesidad del control del contenido del óxido nítrico en los organismos vivos, surge la conveniencia de disponer de especies complejas capaces de capturar el

óxido nítrico y regular su contenido en los tejidos de los mamíferos. En este contexto, se han desarrollado una serie de complejos de hierro con ditiocarbamatos y sus correspondientes nitrosil complejos [35-38], los de mayor interés son ditiocarbamatos solubles en agua. Sin embargo no se han efectuado estudios termodinámicos para determinar las constantes de estabilidad de las especies complejas formadas. Nosotros iniciaremos este estudio, utilizando ditiocarbamatos de cobre (II), para determinar estas constantes de estabilidad, por la mayor estabilidad de este estado de oxidación.

Conocer la estabilidad termodinámica de los equilibrios es muy importante, ya que de ello se puede determinar la capacidad de captura o liberación del óxido nítrico en medio acuoso por parte del ditiocarbamato metálico. Obviamente, solo podemos utilizar ditiocarbamatos de cobre (II) que sean solubles en agua. Por lo tanto, en este capítulo, se hace un estudio, utilizando la espectroscopia UV-Visible, de los equilibrios en solución acuosa de bis(dihidroxietilditiocarbamato) de cobre (II) $[\text{Cu}(\text{Deadt})_2]$, bis{N-(ditiocarboxi)sarcosina} de cobre (II) $[\text{Cu}(\text{Sdtc})_2]$, y bis{(dicarboximetil)ditiocarbamato} de cobre (II) $[\text{Cu}(\text{Idadt})_2]$, respectivamente, con el óxido nítrico a pH fisiológico (7.4) y a una temperatura de 20⁰C. A continuación de los datos experimentales espectrofotométricos, se determinan sus constantes de estabilidad por la versión SPEFO [39] del programa LETAGROP [40], y por el programa HYPERQUAD [41]. Con base a los valores de las constantes de estabilidad de las especies complejas formadas, se construyen los diagramas de distribución de especies para cada sistema.

IV.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS

La caracterización aparece en la Tabla 1 que viene a continuación.

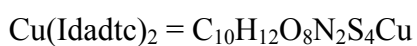
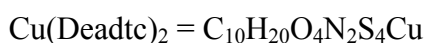
Tabla 1. Resultados de la caracterización de los complejos

Complejo	color	M	análisis elemental
Cu(Deadtc) ₂	marrón	423.5 ^c	^a C:28.37 H:4.64 N:6.59 S:30.71 ^b C:28.33 H:4.72 N:6.61 S:30.22
Cu(Sdte) ₂	marrón	392 ^c	^a C:24.53 H:3.06 N:7.15 S:32.69 ^b C:24.81 H:3.25 N:7.33 S:32.07
Cu(Idadtc) ₂	marrón	479.5	^a C:25.00 H:2.50 N:5.84 S:26.70 ^b C:25.02 H:2.53 N:5.61 S:26.79

^a resultados observados

^b resultados calculados

^c resultados encontrados por las técnicas FAB⁺ y electrospray de la espectrometría de masas.



La preparación de estos complejos se describen de forma detallada en la parte experimental de esta memoria en el capítulo II.

IV.3. ESTUDIO DE LOS EQUILIBRIOS POR ESPECTROSCOPIA ELECTRÓNICA

IV.3.1. *Bis(dihidroxietilditiocarbamato) de cobre (II) y el NO*

El complejo $\text{Cu}(\text{Deadt})_2$ presenta un máximo de absorbancia en el UV-visible a una longitud de onda igual a 432 nm ($\log \varepsilon = 4.30$), el cual va desapareciendo al añadir la disolución de NO con aparición de una nueva banda menos intensa a una longitud de onda de 364 nm, que va aumentando de intensidad a medida que se van adicionando nuevas alícuotas de la solución de NO (Figura 1). La banda a 432 nm corresponde a una transferencia de carga Cu-Deadt [42-44], mientras que la que aparece después corresponde a una transferencia de carga que implica al NO coordinado. Esta transferencia de carga corresponde a $\text{Cu} \rightarrow \text{NO}$, en que se puede decir que el ángulo de enlace es de 120° [45], lo que se confirma con base en cálculos teóricos realizados en el capítulo posterior (Cap. V) [46]. Un punto isobéptico es observado en 378 nm (Figura 1), indicando que un proceso reversible está teniendo lugar.

Los valores determinados para $\log K_1$, complejo 1:1, y $\log K_2$, complejo 1:2, indican que el complejo 1:1 es mucho más fuerte, y que la formación de complejos es sucesiva, es decir, que el complejo 1:2 se forma cuando el complejo 1:1 está prácticamente formado en su totalidad. Esto se pone de manifiesto en el diagrama de distribución de especies (Figura 2, Esquema 1), es decir, el diagrama indica que para la relación molar $\text{Cu}(\text{Deadt})_2:\text{NO}$ 1:1 hay una formación prácticamente completa de $\text{Cu}(\text{Deadt})_2\text{NO}$. De ahí en adelante va aumentando gradualmente la especie $\text{Cu}(\text{Deadt})_2(\text{NO})_2$ mientras que la especie $\text{Cu}(\text{Deadt})_2\text{NO}$ va disminuyendo gradualmente (Figura 2).

IV.3.2. Bis{N-(ditiocarboxi)sarcosina} de cobre(II) y el NO.

La solución de $\text{Cu}(\text{Sdtc})_2$ presenta un máximo a 432 nm ($\log \varepsilon = 3.92$). Con adiciones de la solución saturada de NO el máximo disminuye en intensidad. Al mismo tiempo una nueva banda aparece en 356 nm. Esta banda corresponde a una transferencia de carga que implica el ditiocarbamato de cobre (II) y el NO coordinado al cobre (II) (MLCT) [47]. Un punto isobéptico se observa en 388 nm (Figura 3), indicando que un proceso reversible está teniendo lugar.

Los valores determinados para $\log K_1$, complejo 1:1, y $\log K_2$, complejo 1:2 indican que ambos valores están próximos. Esto indica que el complejo 1:2, se comienza a formar casi simultáneamente con el complejo 1:1. Esta situación se observa en el diagrama de distribución de especies (Figura 4, Esquema 2), donde se muestra que el complejo 1:1 no se forma completamente y con exceso de NO se forma fácilmente el complejo 1:2, hasta alcanzar el 100% [48].

IV.3.3. Bis{(dicarboximetil)ditiocarbamato} de cobre(II) y el NO.

La solución del complejo $\text{Cu}(\text{Idadtc})_2$ presenta un máximo a 432 ($\log \varepsilon = 4.09$). Con adiciones de la solución saturada de NO el máximo disminuye en intensidad. Al mismo tiempo una nueva banda aparece en 352 nm. Esta banda corresponde a una transferencia de carga que implica el ditiocarbamato de cobre (II) y el NO coordinado al cobre (II) (MLCT) [47]. Un punto isobéptico se observa en 383 nm (Figura 5), indicando que un proceso reversible está teniendo lugar.

Los valores determinados para $\log K_1$, complejo 1:1, y $\log K_2$, complejo 1:2 indican que de manera análoga al primero complejo estudiado, el $\text{Cu}(\text{Deadt})_2$, el complejo 1:1 es mucho más fuerte que el complejo 1:2, y que de forma similar, la formación de complejos es sucesiva, es decir, que el complejo 1:2 se comienza a formar cuando ya está prácticamente formado el complejo 1:1, como pone de manifiesto el diagrama de distribución de especies (Figura 6, Esquema 3).

Conclusiones:

De los tres ditiocarbamatos de cobre (II) estudiados en solución acuosa, pH fisiológico (7.4) y 20°C , $\text{Cu}(\text{Deadt})_2$ y $\text{Cu}(\text{Idadt})_2$ forman complejos 1:1 fuertes con el NO, mostrando una gran capacidad de captura por el NO, similar a la mostrada por el $\text{Cu}(\text{Mordt})_2$, estudiado previamente en nuestro laboratorio [47]. En cambio el complejo $\text{Cu}(\text{Sdt})_2$, presenta un complejo 1:1 más débil y necesita exceso de NO que va formando también el complejo 1:2. Así pues el $\text{Cu}(\text{Sdt})_2$, es un agente más versátil para la captura del NO, pues su menor capacidad de captura indica que es capaz de ceder más fácilmente el NO previamente capturado, pudiendo operar más fácilmente como intermediario en el proceso captura-cesión del NO. Este diferente comportamiento habría que atribuirlo a la presencia del radical metilo (CH_3), como sustituyente sobre el átomo de nitrógeno del ditiocarbamato.

IV.4. CONSTANTES DE ESTABILIDADES DE LAS ESPECIES COMPLEJAS FORMADAS

IV.4.1. Sistema $Cu(Deadt)_2-NO$

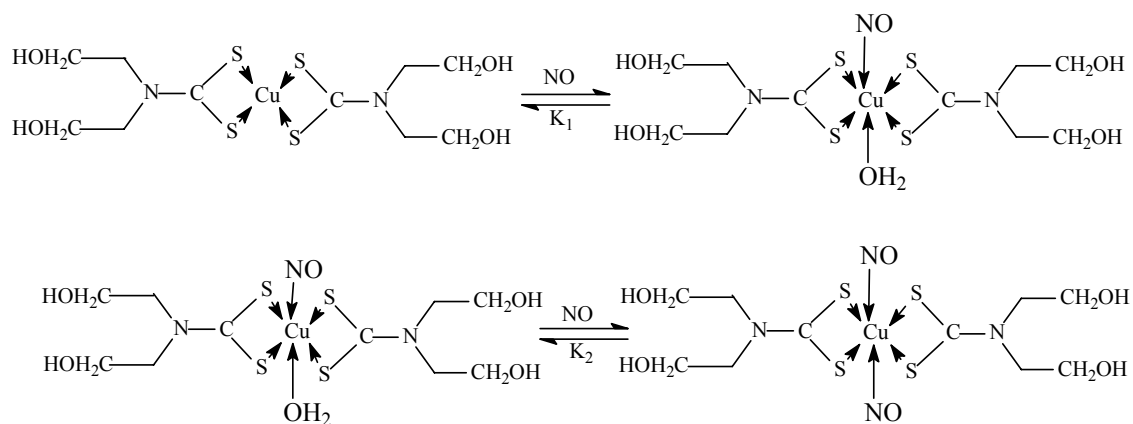
El análisis de los datos experimentales espectrofotométricos conduce a los siguientes valores de las constantes de estabilidad K_1 y K_2 , respectivamente, de las especies complejas formadas 1:1 y 1:2:

$$\text{Log } K_1 = 10.3(1)$$

$$\text{Log } K_2 = 2.2(1).$$

Entre paréntesis se da la desviación standard calculada.

Los equilibrios correspondientes aparecen a continuación (Esquema 1):



Esquema 1

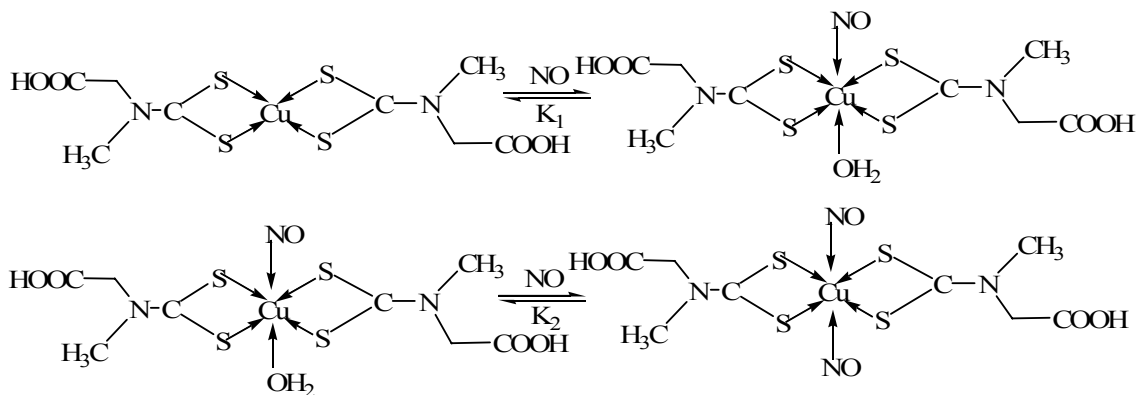
IV.4.2. Sistema $Cu(Sdtc)_2-NO$

Análogamente para este sistema se obtienen los siguientes valores de K_1 y K_2 :

$$\text{Log } K_1 = 4.7(5)$$

$\text{Log } K_2 = 3.9(6)$

Los equilibrios correspondientes aparecen a continuación (Esquema 2):



Esquema 2

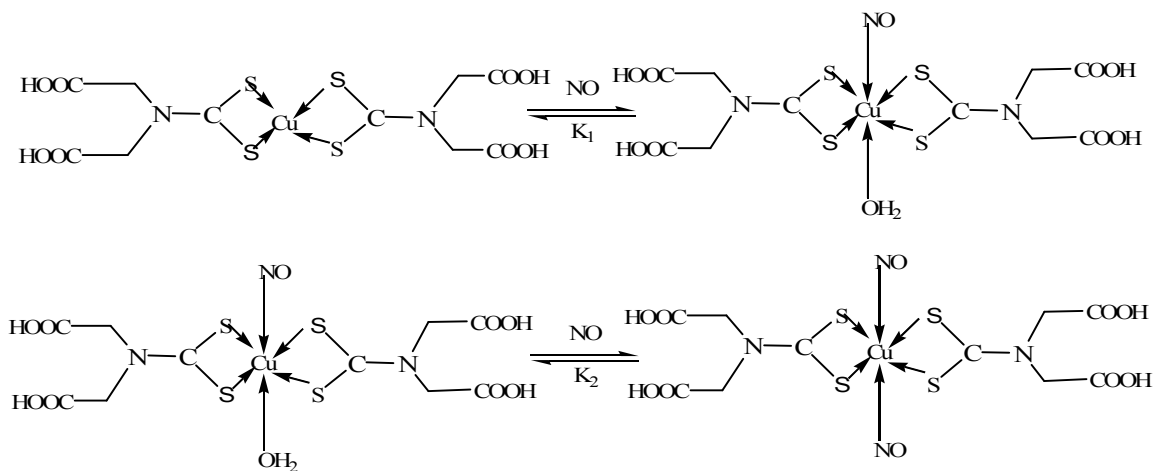
IV.4.3. Sistema Cu(Idadtc)₂-NO

Así mismo, para este sistema, encontramos:

$\text{Log } K_1 = 8.5 (1)$

$\text{Log } K_2 = 2.4 (1)$

Los equilibrios correspondientes aparecen a continuación (Esquema 3):



Esquema 3.

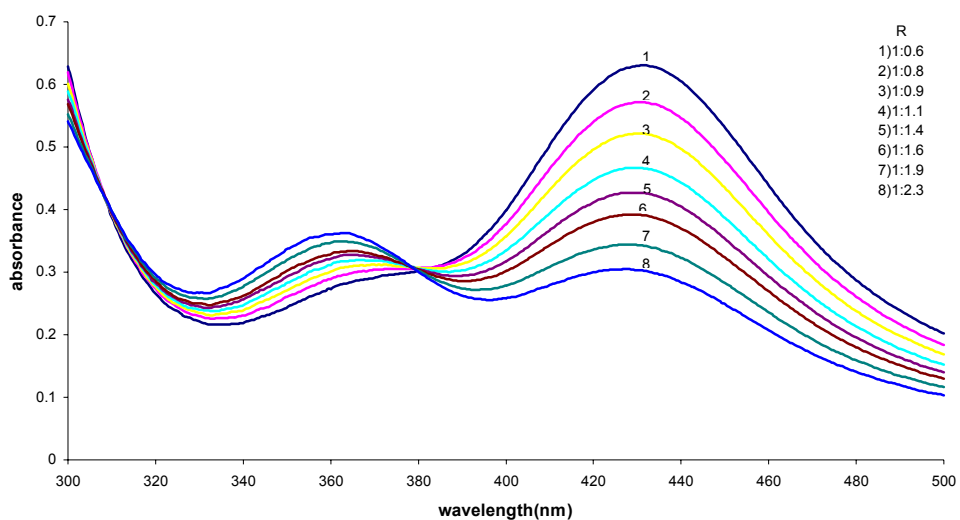


Figura 1. Espectro UV-visible del sistema $\text{Cu}(\text{Deadtc})_2/\text{NO}$ a pH 7.4 y 20°C . Concentración del complejo $\text{Cu}(\text{Deadtc})_2$, 5×10^{-4} M y diferentes relaciones $R = \text{Cu}(\text{Deadtc})_2/\text{NO}$.

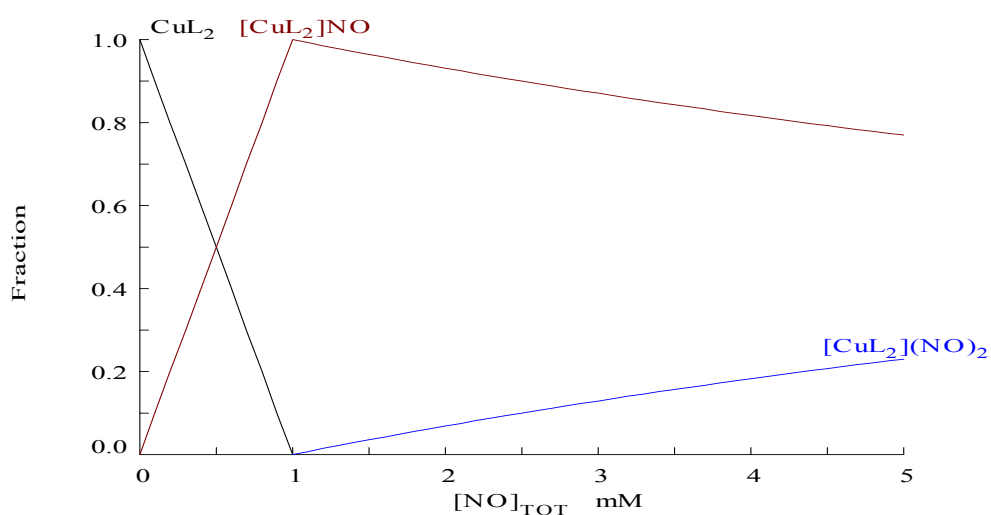


Figura 2. Diagrama de distribución de especies del sistema $\text{Cu}(\text{Deadtc})_2\text{-NO}$ a pH 7.4 y 20°C .

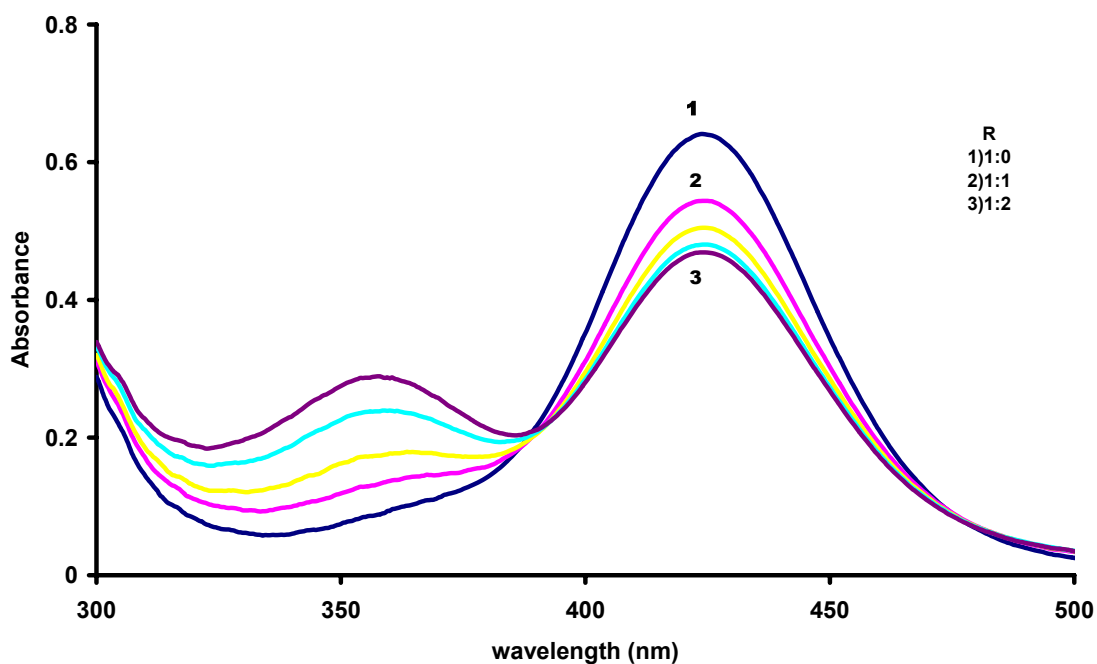


Figura 3. Espectro UV-Vis del sistema $\text{Cu}(\text{Sdte})_2\text{-NO}$. (1), $\text{Cu}(\text{Sdte})_2\text{:NO}$ 1:0; (2), $\text{Cu}(\text{Sdte})_2\text{:NO}$ 1:1; (3), $\text{Cu}(\text{Sdte})_2\text{:NO}$ 1:2

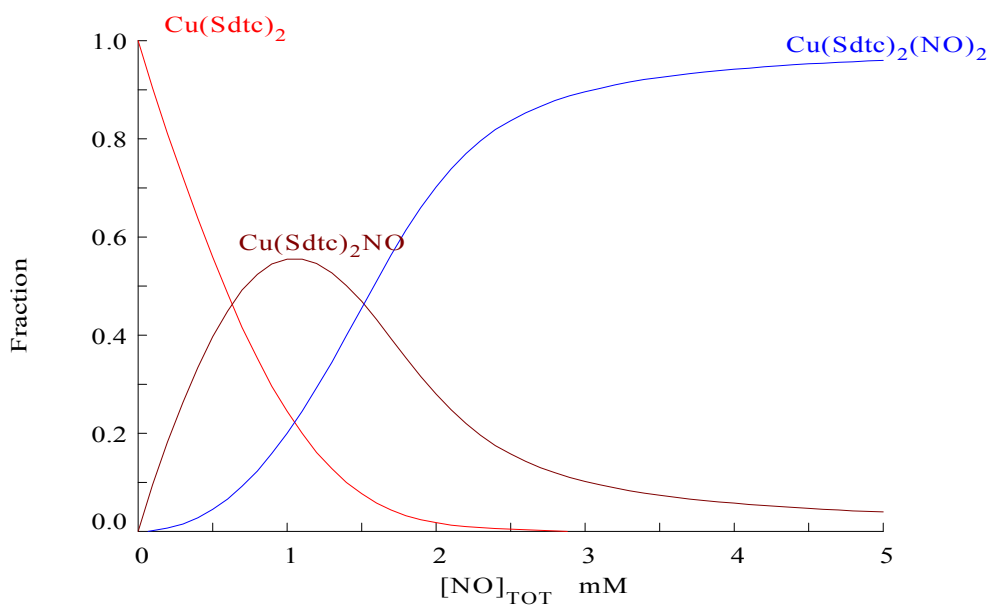


Figura 4. Diagrama de distribución de especies para el sistema Cu(Sdte)-NO a pH 7.4 a 20°C.

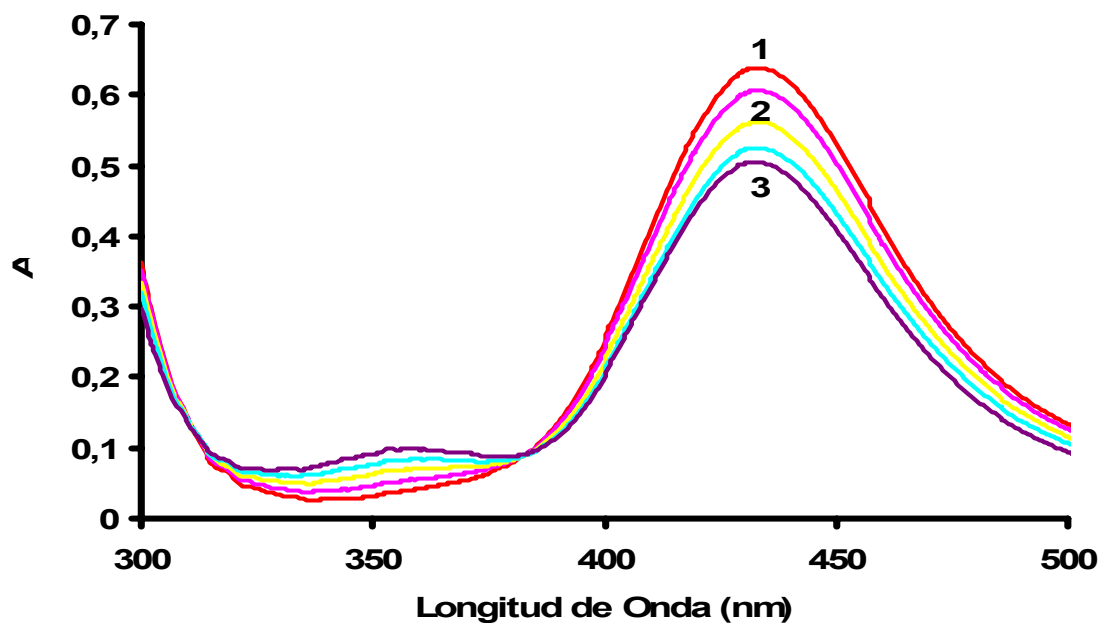


Figura 5. Espectro UV-Vis del sistema Cu(Idadtc)₂-NO. (1), Cu(Idadtc)₂:NO 1:0; (2), Cu(Idadtc)₂:NO 1:1; (3), Cu(Idadtc)₂:NO 1:2

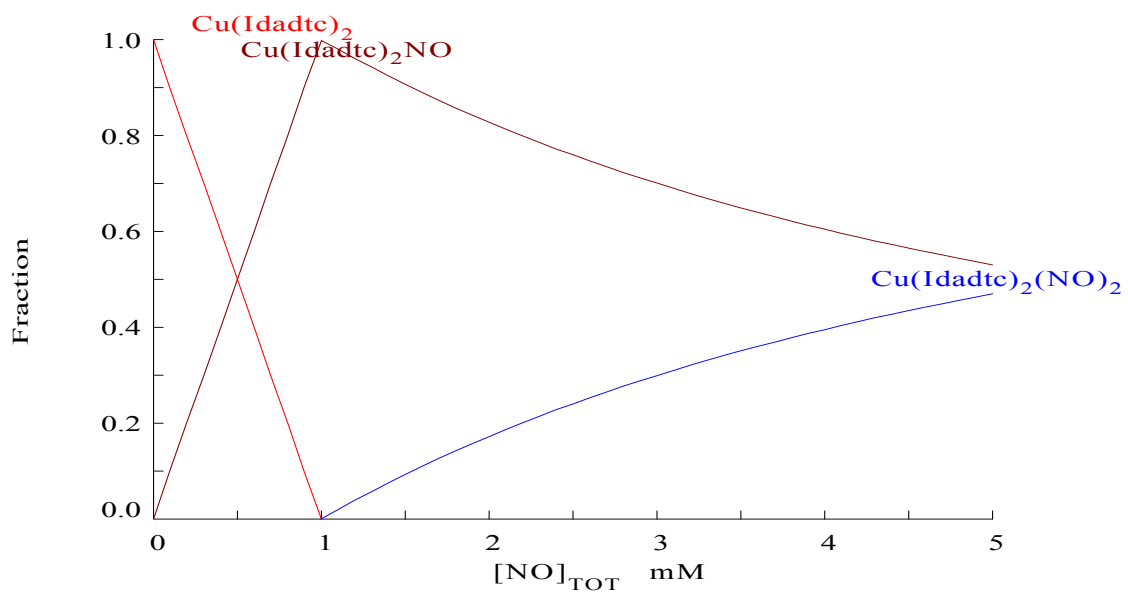


Figura 6. Diagrama de distribución de especies para el sistema Cu(Idadtc)-NO a pH 7.4 a 20°C.

IV.5. REFERENCIAS

- [1] *Nitric Oxide: Principles and Actions*, Ed. by Jack Lancaster, Jr. Academic Press. New York, 1996.
- [2] M. Feelish, J. S. Stamler, Eds., *Methods in Nitric Oxide Research*, Wiley, Chichester, 1996.
- [3] J. A. Olave, L. D. Step, "Reactivity and Structure of Complexes of Small Molecules: Nitric and Nitrous Oxide". In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A. Mc Cleverty and T. J. Mayer, Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004, Vol. 1, Chap. 1.31, pp. 603.
- [4] J. N. Armor, Ed., *ACS Symp. Ser.* (1993) 552.
- [5] K. K. Pandey, *Coord. Chem. Rev.*, 51 (1983) 69.
- [6] V. L. Ruan, R. A. Peter, *Elementos: ciencia y cultura*, Marzo-Mayo 2004, Vol. 11, n° 053, pp. 11-17.
- [7] B. A. Averill, *Chem. Rev.*, 96 (1996) 2951.
- [8] S. E. Schwartz, W. H. White, In *Trace Atmospheric Constituents: Properties, Transformation and Fates*; S. E. Schwartz, Ed. Wiley: New York, 1983, pp. 1-117.
- [9] J. H. Seinfeld, *Science*, 243 (1989) 745
- [10] D. Tran, P. C. Ford, *Inorg. Chem.*, 35 (1996) 2411.
- [11] K. W. Raines, G. L. Cao, S. Porsuphatana, P. Tsai, G. M. Rosen, P. Shapiro, *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 3933.
- [12] H. Yoneyama, H. Kosaka, T. Ohnishi, T. Kawazoe, K. Mizoguchi, Y. Ichikawa, *Eur. J. Biochem.* 266 (1999) 771.
- [13] M. Dambrova, O. Kirjanova, L. Baumane, E. Liepinsh, L. Zvejniece, R. Muceniece, I. Kalvinsh, J. E. Wikberg, *J. Physiol. Pharmacol.* 54 (2003) 339.

- [14] G. B. Richter-Addo, P. Legzdins, J. Burstyn, *Chem. Rev.* 102 (2002) 857.
- [15] G. M. Rosen, P. Tsai, S. Pou, *Chem. Rev.* 102 (2002) 1191.
- [16] K. M. Miranda, R. W. Nims, D. D. Thomas, M. G. Espey, D. Citrin, M. D. Bartberger, N. Paolocci, J. M. Fukuto, M. Fellisch, A. Wink, *J. Inorg. Biochem.* 93 (2003) 52
- [17] D. M. Kurtz, Jr. "NO Sensing: Guanylate Cyclase and Nitrophorin". In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A. McCleverty and T. J. Meyer Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004. Vol. 8. Chap. 8.10.3.2. pp. 225.
- [18] K. R. Rodgers, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3 (1999) 158.
- [19] J. W. Denninger, M. A. Marletta, *Biochem. Biophys. Acta* 1411 (1999) 334.
- [20] W. R. Montford, A. Weichsel, J. F. Anderson, *Biochim. Biophys. Acta* 1482 (2000) 110.
- [21] B. A. Averill, "Arginase". In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A. McCleverty and T. J. Meyer Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004, Vol. 8, Chap. 8.24.2.3.1, pp. 656.
- [22] N. N. Kim, J. D. Cox, R. F. Baggio, F. A. Emig, S. K. Mistry, S. L. Harper, D. W. Speicher, S. M. Morris, D. E. Ash, A. Traish, D. W. Christianson, *Biochemistry*, 40 (2001) 2678.
- [23] F. R. Filho, B. Zilberstein, *Rev. Ass. Med. Brasil* 46(3) (2000) 265
- [24] F. A. Villamena, J. L. Zweier, *Antioxid. & Redox Signal.* 6 (2004) 619.
- [25] S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs, *Pharmacol. Rev.* 43 (1991) 109.
- [26] F. Murrad, *Angew. Chem. Int. Ed.* 38 (1999) 1856.
- [27] L. Ignarro, *Angew. Chem. Int. Ed.* 38 (1999) 1882.

- [28] R. F. Furgott, *Angew. Chem. Int. Ed.* 38, (1999) 1870.
- [29] R. M. Gatti, B. Alvarez, J. Vasquez-Vivar, O. Augusto, *Arch. Biochem. Biophys.*, 349 (1998) 36.
- [30] S. Giorgio, E. Linares, H. Ischiropoulos, F. J. Von Zuben, A. Yamada, O. Augusto, *Infection and Immunity*, 66 (1998) 807.
- [31] O. Augusto, R. Radi, R. M. Gatti, J. Vasquez-Vivar, In *Methods in Enzymology*, 269 (1996) 346.
- [32] O. Augusto, R. Radi, "Peroxynitrite reactivity: Free radical generation, nitro-oxidation and biological implications". In *Health and Disease* L. Packer and E. Cadenas, Eds. Marcel Dekker Inc, New York, 1995, pp. 83.
- [33] R. M. Gatti, R. Radi, O. Augusto, *FEBS Letts*, 348 (1994) 287.
- [34] F. A. Villamena, J. L. Zweier, *Antioxid. & Redox Signal.* 6 (2004) 619.
- [35] S. Fujii, T. Yoshimura, *Coord. Chem. Rev.*, 189 (2000) 89.
- [36] S. Fujii, K. Kobayashi, S. Tagawa, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2000) 3310.
- [37] A. F. Vanin, X. Lin, A. Samouilov, R. A. Stulcan, J. L. Zweier, *Biochim. et Biophys. Acta*, 1474 (2000) 365
- [38] L.J. Berliner, H. Fujii, *Antioxid. & Redox Signal.* 6 (2004) 649.
- [39] L. G. Sillén, R. Whiteker, *Arkiv Kemi*, 31 (1969) 365; J. Sánchis, S. Dominguez, A. Mederos, F. Brito, J. M. Arrieta, *Inorg. Chem.* 36 (1997) 4108.
- [40] L. G. Sillén, B. Warnqvist, *Arkiv. Kemi*, 31 (1969) 377.
- [41] P. Gans, A. Sabatinni, A. Vacca, *Talanta* 43 (1996) 1739.
- [42] I. Isildak, A. Asan, M. Andaç, *Talanta*, 48 (1999) 219.
- [43] G. Marcotriagiano, G. C. Pellacani, C. Pret, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 36 (1974) 3709.
- [44] M. J. Weeks, J. P. Fackler, *Inorg. Chem.*, 7 (1968) 2652.

- [45] P. C. Ford, I. M. Lorkovic, *Chem. Rev.* 102 (2002) 993.
- [46] A. Mederos, A. Cachapa, R. H. Molina, M. T. Armas, P. Gili, M. Sokolov, J. G. Platas and F. Brito, *Inorg. Chem. Comm.* 6 (2003) 498.
- [47] A. Díaz, M. Ortiz, I. Sánchez, R. Cao, A. Mederos, J. Sanchiz, F. Brito, *J. Inorg. Biochem.* 95 (2003) 283.
- [48] A. Cachapa, A. Mederos, P. Gili, R. Molina, S. Dominguez, F. Brito, *Nitric Oxide* 11 (2004) 79. P0009.

CAPITULO V

Modelización molecular de los complejos

Modelización molecular de los complejos.

5

V. 1. INTRODUCCIÓN

La modelización molecular de los complejos, es un campo de rápida expansión debido a su aplicación en biocoordinación, en química inorgánica medicinal y también al desarrollo de nuevos métodos computacionales [1,2].

Los métodos de mecánica molecular, mecánica cuántica con los métodos semi-empíricos, funcional de la densidad y ab initio, pueden usarse para investigar una gran variedad de propiedades estructurales, electrónicas, espectroscópicas y termodinámicas con diferentes grados de exactitud, dependiendo del tamaño del sistema investigado, de la potencia del ordenador y de las capacidades del programa. Varias elecciones posibles del método y programas están disponibles para los químicos inorgánicos y la selección de la estrategia óptima computacional para cada sistema es importante [3].

En este estudio se ha realizado una modelización molecular usando las técnicas de mecánica molecular en los complejos bis{1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazinaditiocarbamato} de cobre (II), pero sin el grupo etoxi, para mayor simplicidad y los monómeros, y dimeros de bis(4-piperdonaditiocarbamato) y

bis(piperidinaditiocarbamato) de cobre (II) para analizar la interacción con el NO, así como las diferentes conformaciones a que dan lugar los complejos.

V.2. MODELIZACIÓN MOLECULAR DEL COMPLEJO**Cu(Heepdtc)₂**

Mecánica Molecular. Una molécula se describe como un conjunto de átomos que interactúan entre sí. Esta descripción se denomina campo de fuerzas incluye los términos de la siguiente ecuación:

$$U = \sum U_s + \sum U_b + \sum U_t + \sum U_v$$

La energía potencial de la molécula U es la suma de energía de tensión de enlace U_s , la energía de deformación U_b , la energía de torsión de enlace U_t y la energía de Van der Waals U_v [4].

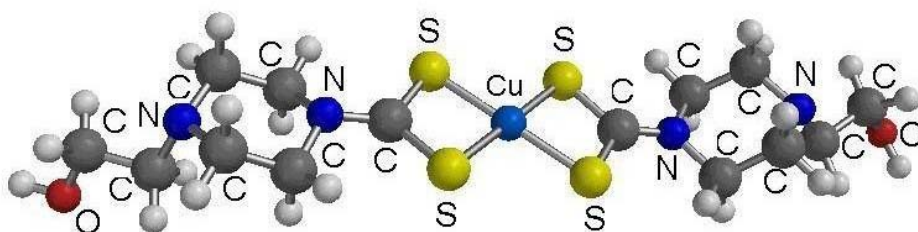
Métodos semi-empíricos son los métodos mecánicos cuánticos que buscan soluciones aproximadas a la Ecuación de Schrödinger para muchos electrones, lo que implica el uso de parámetros empíricos. Da información de los calores de formación, geometría de equilibrio, estados de transición y frecuencias vibracionales. [5].

Previamente se optimizó la estructura de la molécula bis[1-(2-hidroxi)etil]piperazinaditiocarbamato] de cobre (II) (**1**) (Fig. 1a), usando inicialmente el método MMFF94 [6] y después el método semi-empírico UHF/PM3 para los compuestos (**1**), (**1**)(NO)₂, y el método RHF/PM3 para los compuestos (**1**)NO y (**1**)(NO)(H₂O) [5]. Todos los cálculos fueron hechos usando el programa SPARTAN'02 [7].

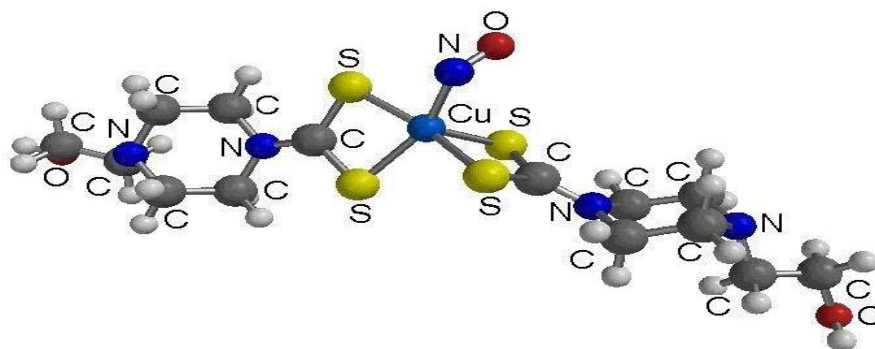
La conformación obtenida es similar a estructura de la molécula bis{1-[2-(2-hidroxi)etoxi)etil]piperazinaditiocarbamato} de cobre(II) (sin el grupo etoxi, para mayor simplicidad). Las figuras 1a-1d muestran las conformaciones más estables en estado

gaseoso de los compuestos **(1)**, **(1)(NO)**, **(1)(NO)H₂O**, y **(1)(NO)₂**, respectivamente, obtenidos por los cálculos. Los calores de formación obtenidos son: -200.17 kcal/mol para el **(1)**, -179.75 kcal/mol para el compuesto **(1)(NO)H₂O**, -196.66 kcal/mol para el compuesto **(1)(NO)₂** y -153.46 kcal/mol para el compuesto **(1)(NO)**. Las conformaciones más simétricas corresponden a **(1)** y **(1)(NO)₂** y la más distorsionada a **(1)(NO)**.

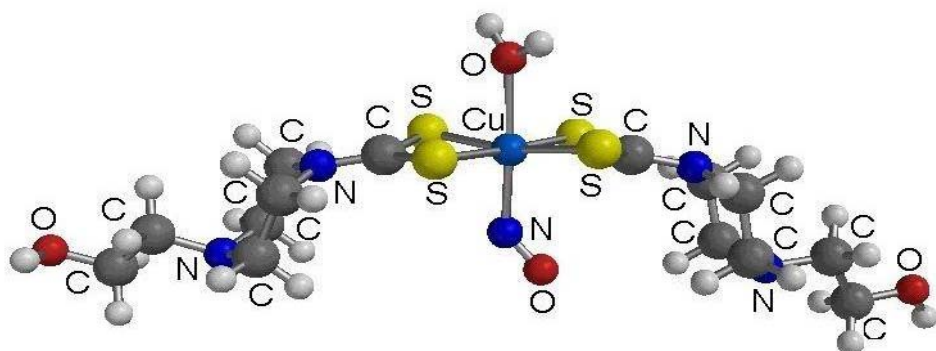
La posibilidad del ataque directo del NO en S del ditiocarbamato fue también tomada en cuenta. A pesar de todo, el isomero con S-NO tiene un calor de formación de 12.29 kcal/mol menos exotérmico que el enlace Cu-NO del isomero **(1)(NO)** (Fig. 1e).



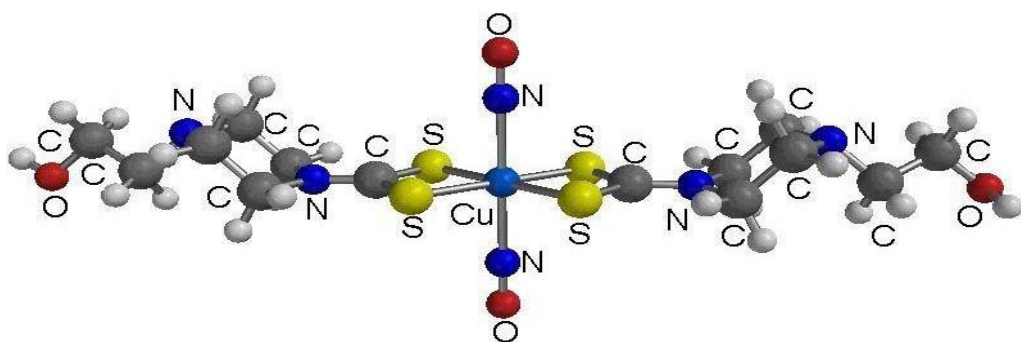
(a)



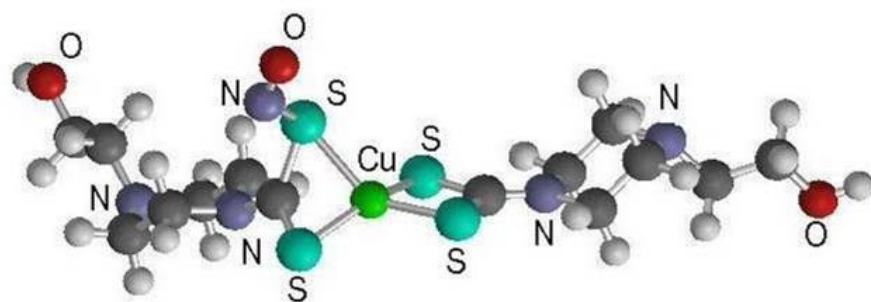
(b)



(c)



(d)



(e)

Figura 1. Las conformaciones más estables en fase gaseosa para: (a) compuesto **(1)**; (b) compuesto **(1)**NO; (c) compuesto **(1)**(NO)H₂O; (d) compuesto **(1)**(NO)₂ y (e) **(1)**(NO) con enlace S-NO.

V.3. MODELIZACIÓN MOLECULAR DE LOS COMPLEJOS**[Cu(Rdte)₂]₂**

Estos estudios se llevaron a cabo utilizando el método “molecular mechanics force field” MM⁺, el cual es una extensión del MM2 desarrollado por Allinger y Bruker [8]. También las geometrías fueron optimizadas usando el método UFF [9]. Ambos métodos MM⁺ y UFF, proporcionan datos cualitativos de la conformación de la geometría molecular y la energía de tensión. Los cálculos MM⁺ fueron realizados con el programa HyperChem 7.0 [10], así como las conformaciones de todos los compuestos fueron generados usando dinámica molecular para cada uno con las siguientes opciones: inicio 0 K, temperatura de simulación 300 K, tiempo de calentamiento 0.1 ps, tiempo total 1 ps. Estas conformaciones fueron optimizadas usando el protocolo Fletcher- Reeves (Gradiente Conjugado), con el criterio standard de convergencia ajustada (RMS gradient = 0.01 Kcal.Å⁻¹ en vacío).

Previamente se optimizaron las estructuras monoméricas y diméricas de [Cu(Pdte)₂]₂ (**1**) y [Cu(ppdte)₂]₂ (**2**): (**1M**), (**1D**) y (**2M**), (**2D**) (Figuras 2a, 3a, 4a, 5a). Las figuras 2a-d, 3a-d, 4a-b y 5a-b, muestran las conformaciones más estables en fase gaseosa para los compuestos (**1M**), (**1M**)(DMSO)₂, (**1M**)NO(DMSO), (**1M**)(NO)₂, (**2M**), (**2M**)(DMSO)₂, (**2M**)NO(DMSO), (**2M**)(NO)₂, (**1D**), (**1D**)(NO)₂, (**2D**), (**2D**)(NO)₂, respectivamente, obtenidos por los cálculos.

Las conformaciones más simétricas corresponden a (**1M**)(DMSO)₂, (**2M**)(DMSO)₂ y sus respectivos aductos con 2(NO) y las más distorsionadas son los (**1M**)NO(DMSO) y (**2M**)NO(DMSO). Se encontró que en los complejos ditiocarbamatos se torna más plano el entorno ecuatorial del metal cuando dos moléculas de NO están coordinados a ellos.

También se encontró que en todos los casos el ángulo de enlace Cu-N-O es 120° , lo cual indirectamente muestra que la transferencia de carga metal-ligando, está de acuerdo con resultados experimentales previos [12].

Todos los cálculos fueron hechos con los programas HyperChem7.0 [10] y Gaussian 03 W [11]. Los resultados obtenidos usando ambos métodos están en buen acuerdo.

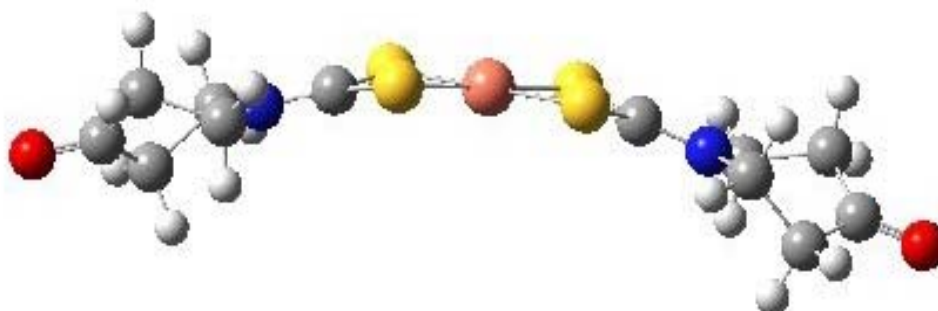
Las energías de los compuestos monoméricos y diméricos fueron calculadas usando el programa Gaussian 03 W, y se dan en las Tablas 1 y 2. Estudiamos las conformaciones monoméricas de los dimeros, puesto que estos en solución de DMSO:CH₃CN se disocian en los correspondientes monómeros, como se puede ver en el capítulo III.

Tabla 1. Valores de energía de los compuestos monoméricos.

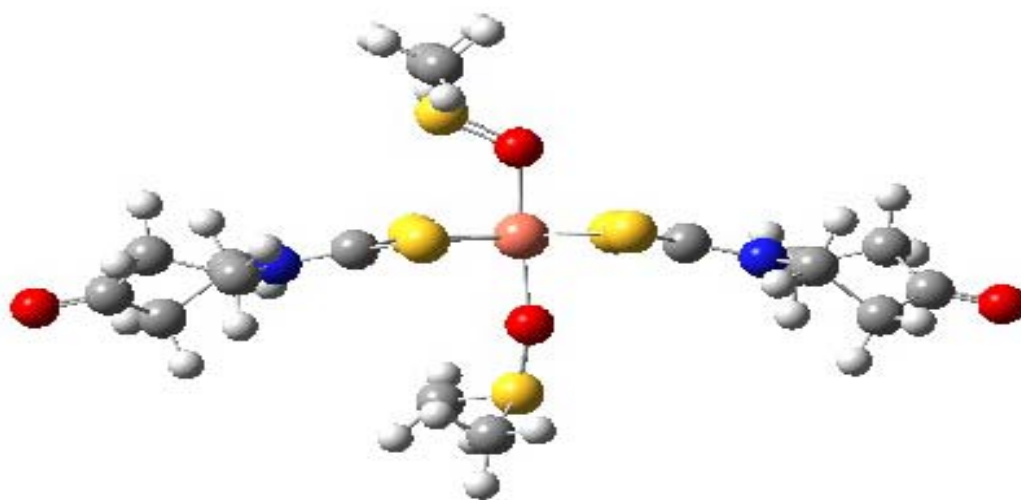
Compuestos	Energía (kcal/mol)
Cu(Pdte) ₂ (1M)	87.9661
Cu(ppdte) ₂ (2M)	85.1894
Cu(Pdte) ₂ (DMSO) ₂ (1M)(DMSO) ₂	265.3398
Cu(Pdte) ₂ (NO)(DMSO) (1M)NO(DMSO)	252.4709
Cu(Pdte) ₂ (NO) ₂ (1M)(NO) ₂	240.9619
Cu(ppdte) ₂ (DMSO) ₂ (2M)(DMSO) ₂	269.9762
Cu(ppdte) ₂ (NO)(DMSO) (2M)NO(DMSO)	258.4227
Cu(ppdte) ₂ (NO) ₂ (2M)(NO) ₂	244.2550

Tabla 2. Valores de energía de los compuestos diméricos

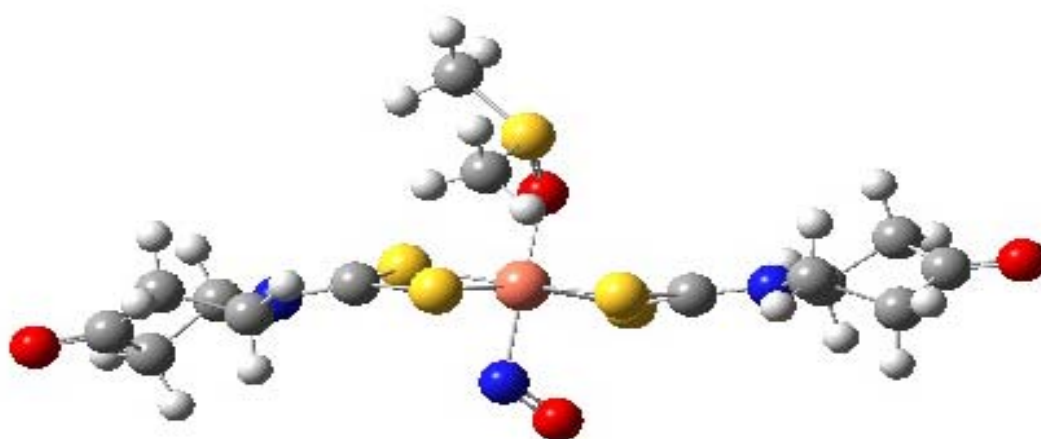
Compuestos	Energía (kcal/mol)
[Cu(ppdtc) ₂] ₂ (2D)	265.1545
[Cu(Pdtc) ₂] ₂ (1D)	260.2129
[Cu(ppdtc) ₂] ₂ (NO) ₂ (2D)(NO) ₂	480.9311
[CuPdtc) ₂] ₂ (NO) ₂ (1D)(NO) ₂	464.3155



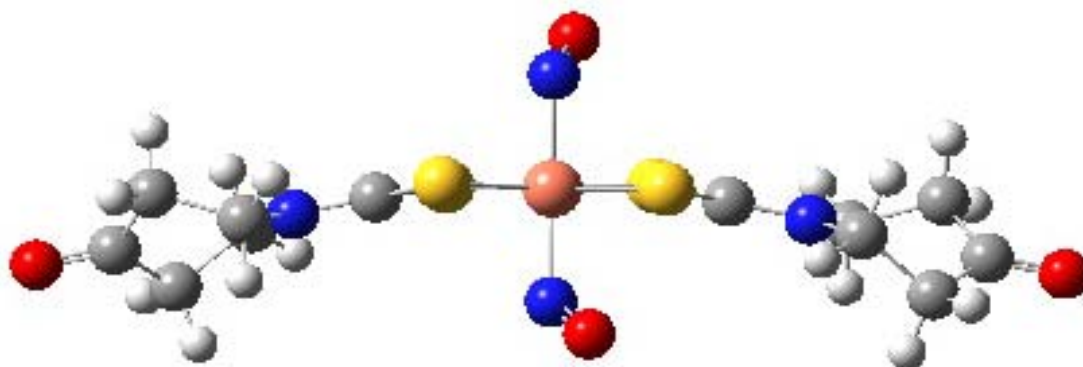
a



b

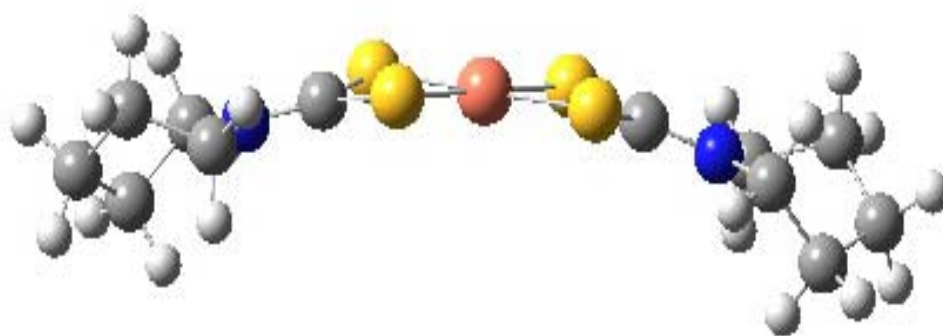


c

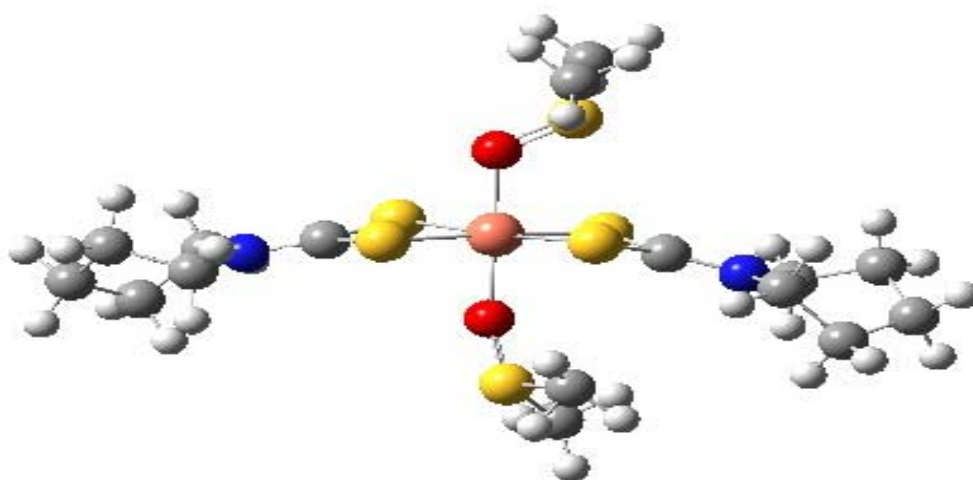


d

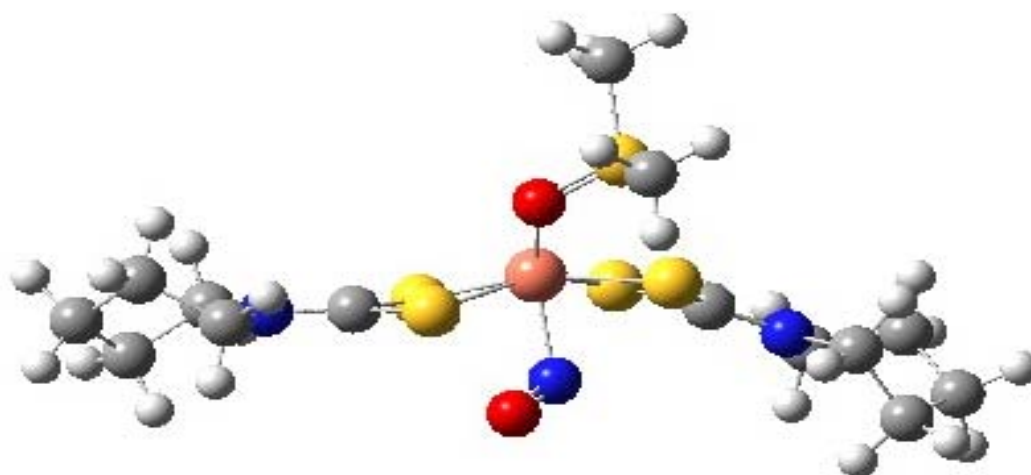
Figura 2. Las conformaciones más estables en fase gaseosa para: (a) compuesto **(1M)**; (b) compuesto **(1M)(DMSO)₂**; (c) compuesto **(1M)(NO)(DMSO)**; (d) compuesto **(1M)(NO)₂**.



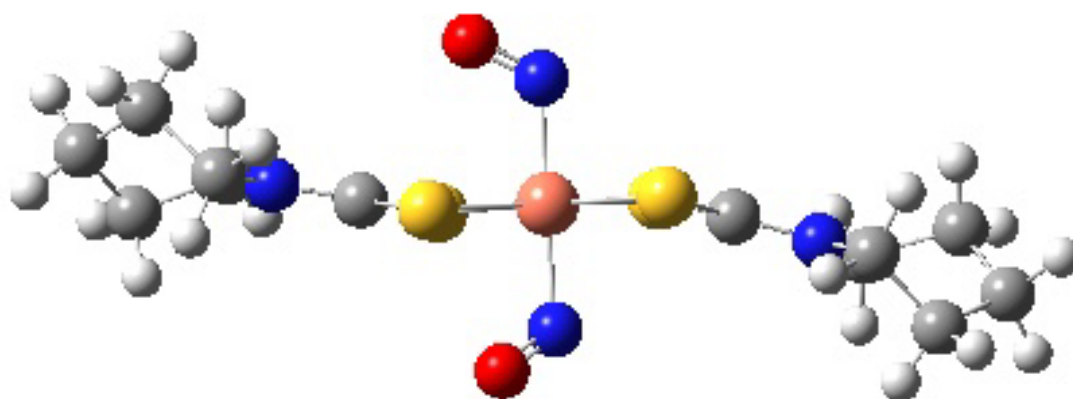
a



b

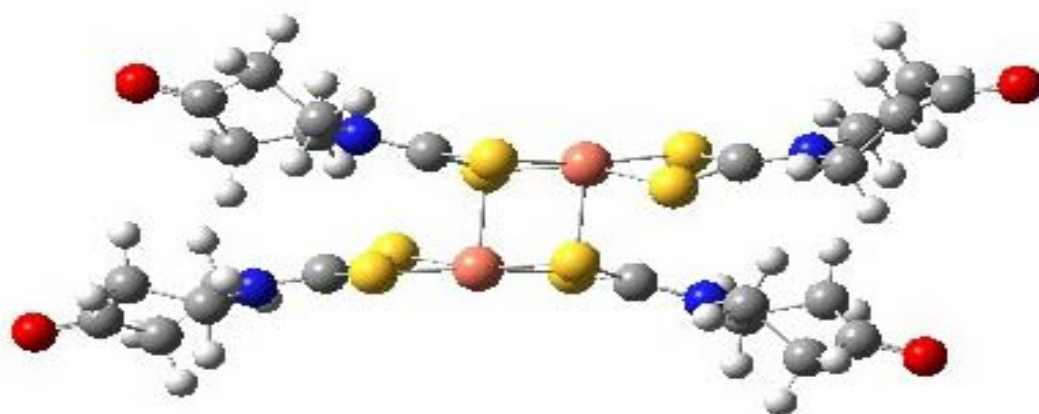


c

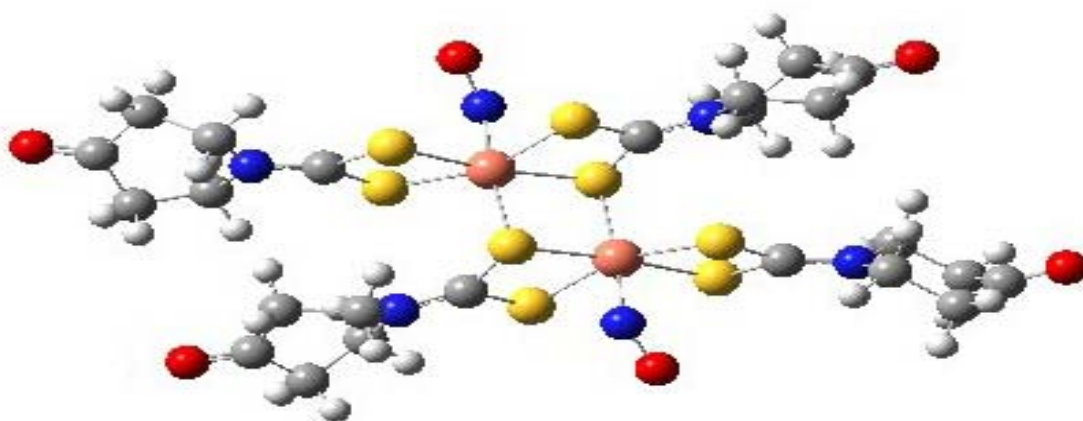


d

Figura 3. Las conformaciones más estables en fase gaseosa para: (a) compuesto **(2M)**; (b) compuesto **(2M)(DMSO)₂**; (c) compuesto **(2M)(NO)(DMSO)**; (d) compuesto **(1)(NO)₂**.

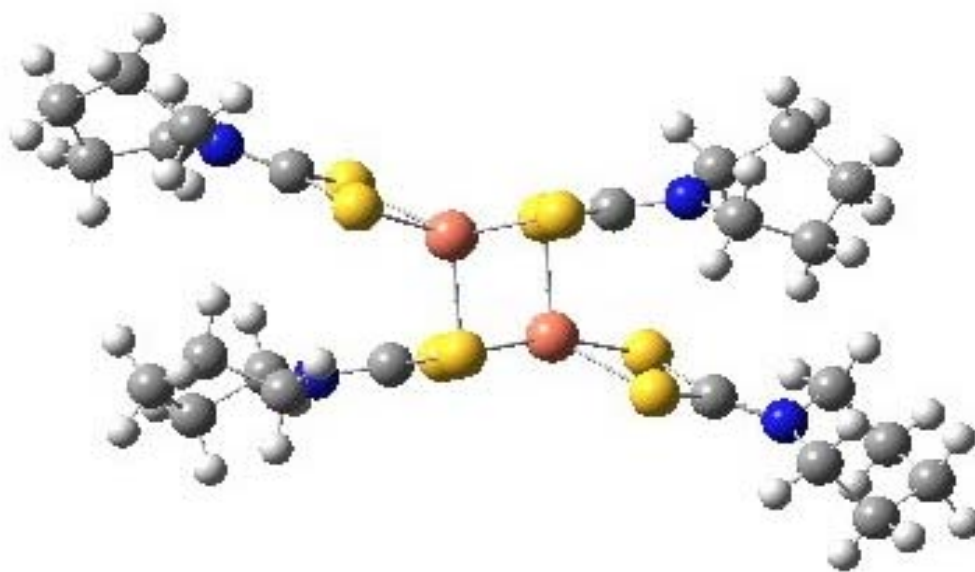


a

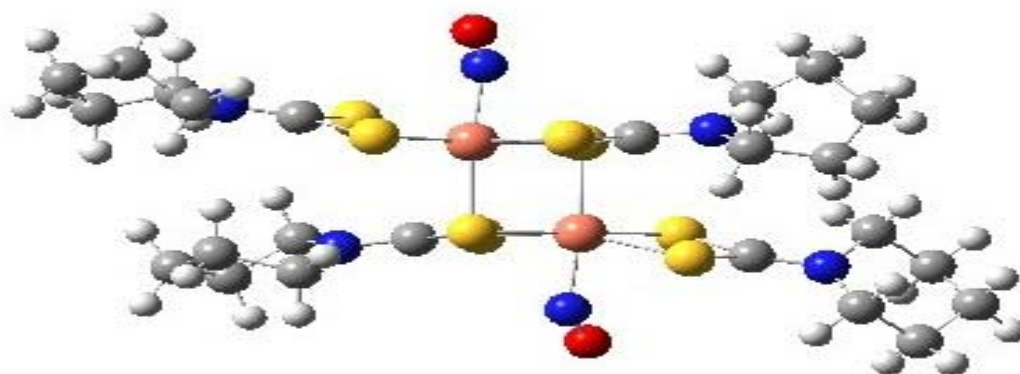


b

Figura 4. Las conformaciones más estables en fase gaseosa para: (a) compuesto **(1D)**; (b) compuesto **(1D)(NO)₂**.



a



b

Figura 5. Las conformaciones más estables en fase gaseosa para: (a) compuesto (2D);
(b) compuesto (2D)(NO)₂.

En la Tabla 3, se dan los valores de los parámetros estructurales de los complejos optimizados. Se puede observar en esta tabla que en el método semi-empírico UHF/PM3 da mejores valores para las distancias de enlace Cu-S que el método empírico UFF. Este método implementado por el programa GAUSSIAN'03 W [11] da valores ligeramente más altos para las distancias de enlace C-S, C-N y C-O que los obtenidos con el método semi-empírico PM3. En general, los valores calculados para las distancias C-N, C-S y C-O en los complejos Cu(Heepdte)₂, [Cu(Pdte)₂]₂ y [Cu(ppdte)₂]₂ en las distancias C-S, C-N y C-O, son próximas a los valores obtenidos experimentalmente por difracción de rayos X, lo que indica la bondad de los métodos de cálculo.

Tabla 3. Parámetros geométricos (longitudes en Å) de los complejos optimizados. También se incluyen los valores experimentales en paréntesis para los mismos.

	Cu(Heepdte)₂	[Cu(Pdte)₂]₂	[Cu(ppdte)₂]₂
Método	UHP/PM3	UFF	UFF
Cu-S	2.243(2.300)	2.201(2.330)	2.208(2.322) (a)
C-S	1.705(1.719)	1.754(1.719)	1.752(1.724) (b)
C-N	1.253(1.322)	1.388(1.333)	1.336(1.329) (c)
C-O		1.258(1.210)	

(a) Valores experimentales de las distancias de enlace Cu-S de otros ditiocarbamatos de cobre (II): 2.318 para [Cu₂(n-Pr₂dte)₄] [13]; 2.318 para [Cu₂(Et₂dte)₄] [13]; 2.308 para [Cu(en)(EtOH)(H₂O)₃][Cu(dtc-pro)₂] [14].

(b) Valores experimentales de las distancias de enlace C-S de otros ditiocarbamatos de cobre (II): 1.713 para $[\text{Cu}_2(\text{n-Pr}_2\text{dtc})_4]$ [13]; 1.714 para $[\text{Cu}_2(\text{Et}_2\text{dtc})_4]$ [13]; 1.724 para $[\text{Cu}(\text{en})(\text{EtOH})(\text{H}_2\text{O})_3][\text{Cu}(\text{dtc-pro})_2]$ [14].

(c) Valores experimentales de las distancias de enlace C-N de otros ditiocarbamatos de cobre (II): 1.470 para $[\text{Cu}_2(\text{n-Pr}_2\text{dtc})_4]$ [13]; 1.472 para $[\text{Cu}_2(\text{Et}_2\text{dtc})_4]$ [13]; 1.312 para $[\text{Cu}(\text{en})(\text{EtOH})(\text{H}_2\text{O})_3][\text{Cu}(\text{dtc-pro})_2]$ [14].

Los estudios teóricos para los complejos ditiocarbamatos de cobre (II) con el óxido nítrico, muestran que los primeros interactúan con el óxido nítrico y lo capturan.

V.4. REFERENCIAS

- [1] A. M. Sapse, Ed.. *Molecular Orbital Calculations for Biological Systems*, Oxford University Press, Oxford, 1998.
- [2] P. Comba, T. W. Hambley, *Molecular Modeling of Inorganic Compounds*, Wiley-VCH, New York, 2nd. Ed., 2001.
- [3] S. Defanzio, R. Cini, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (2000) 1888.
- [4] P. Gili, “Química Computacional”. In *Introducción a las Herramientas Informáticas Unix para el desarrollo de la investigación*. Tomo II. Manuales y Textos Universitarios. Serie Matemática/4. Servicio de Publicaciones. Universidad de La Laguna, 2003. Cap. 11., pp. 283.
- [5] W. J. Hehre, J. Yu, P. E. Kluzinger, L. Lou, *A Brief Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*, Wavefunction Inc. Irvine, CA , USA, 1998, pp. 22.
- [6] M. Clark, R. D. Cramer III, N. Van Opdenbosch, *J. Comp Chem.* 10 (1989) 982.
- [7] SPARTAN '02, Program for Windows. Wavefunction Inc. 18401 Von Karman Avenue, Suite 370. Irvine, CA 92612, USA, 2002.
- [8] N. L. Allinger, U. Burkner, *Molecular Mechanics*. Am. Chem. Soc.: Washington DC, 1982.
- [9] A. K. Rappe, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard III, and M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 114.
- [10] HyperChem, Release 7.0 for Windows, Molecular Modeling System, HYPERCUBE, Inc. 2002.

- [11] Gaussian 03, Revision B.04, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, C. G. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr. T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J.A: Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- [12] P. C. Ford, I. Lorkovic, *Chem. Rev.* 102 (2002) 993.
- [13] F. Jian, Z. Wang, Z. Bai, X. You, H-K. Fun, K. Chinnakali, I. A. Razak, *Polyhedron* 18 (1999) 3401.
- [14] B. Macías, M. V. Villa, E. Chicote, S. Mar´tin-Velasco, A. Casti˜neiras, J. Borrás, *Polyhedron* 21 (2002) 1899.

CAPITULO VI

Estudio in vitro de la interacción del NO con los ditiocarbamatos de Cu(II)

Estudio in vitro de la interacción del NO con los dititocarbamatos de Cu (II).

6

VI.I. INTRODUCCIÓN

Por sus propiedades químicas, el óxido nítrico es una de las más pequeñas y simples moléculas biológicamente activas en la naturaleza [1,2]. Se ha demostrado que esta molécula interviene en diversos procesos bioquímicos, fisiológicos y patofisiológicos en sistemas biológicos [3,4]. Su naturaleza radicalaria por disponer de un electrón no apareado tiene gran importancia en su alta reactividad química y corta vida media en soluciones acuosas, donde se oxida rápidamente a nitritos [5].

El NO es producido enzimáticamente a partir de la L-arginina por el enzima óxido nítrico sintasa (NOS), a través de un metabolismo oxidativo, produciendo además del NO, la citrulina. Las tres isoformas de esta enzima son: la neuronal NOS (nNOS o NOS I), una endotelial NOS (eNOS o NOS III) y la inducible NOS (iNOS o NOS II) [6-8].

El descubrimiento de la producción enzimática del NO abrió una nueva era en la comprensión del papel de los radicales libres en el control de las funciones fisiológicas [7].

De las tres isoformas del NOS, la inducible es la que nos interesa, por ser nuestro objeto de trabajo.

La iNOS es inducida por macrófagos al ser estimulados con LPS e IFN γ , produciendo una cantidad relativamente alta de NO, por periodos largos de tiempo, siendo más fácil medir su concentración en tiempo real. Esta excesiva producción de NO causa un síndrome de choque séptico en los humanos y animales [9,10]. Para investigar los efectos biológicos del NO en los animales, se necesita la detección del NO in vivo para conocer su concentración en las células [3]

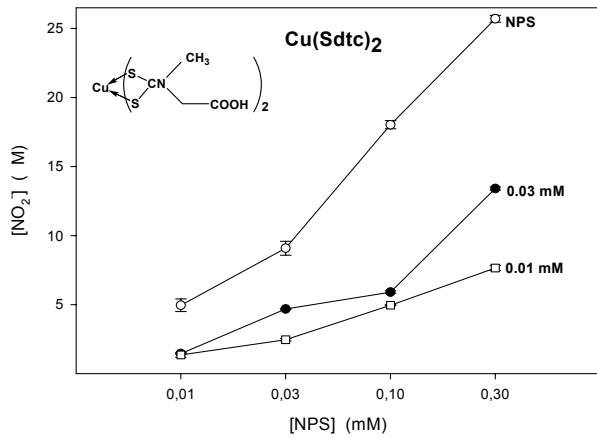
En este capítulo, se realiza el estudio de la capacidad de los complejos ditiocarbamatos de cobre (II) de atrapar el NO in vitro, mediante el análisis de su producción a partir de células de macrófagos J774, estimuladas por LPS e IFN γ como también el producido por donantes químicos de NO (NPS). La producción de NO se mide indirectamente a partir del producto de su oxidación, el NO $_2^-$, utilizando una técnica colorimétrica [11].

VI.2. EFECTO DE LOS DITIOCARBAMATOS DE COBRE(II) SOBRE LA CONCENTRACIÓN DEL ÓXIDO NÍTRICO GENERADO POR EL NPS.

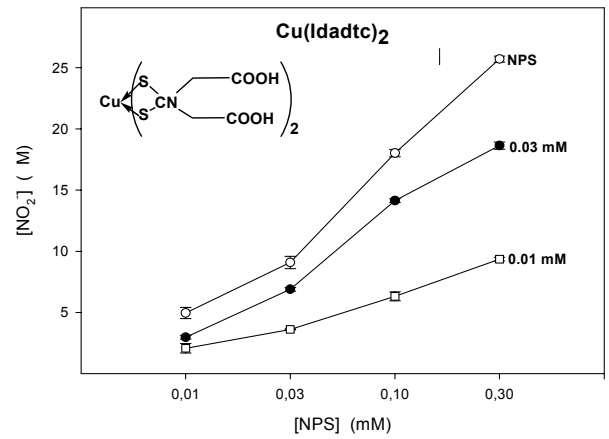
El objetivo del presente estudio es evaluar si los ditiocarbamatos de cobre (II), pueden ser utilizados para disminuir la cantidad de NO liberados por NPS ($\text{Na}[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$) en solución de DMEM sin suero. Las soluciones de los ditiocarbamatos y del NPS fueron preparadas a diferentes concentraciones: 10 μM , 30 μM , 100 μM y 300 μM .

Los experimentos se realizaron de tal manera que cada concentración de NPS se incubó con las diferentes soluciones de ditiocarbamato de cobre (II). Los resultados indicaron que cuando utilizamos el NPS a 300 μM , con la concentración mayor de ditiocarbamato (300 μM), la cantidad de NO_2^- aumenta en relación a la concentración liberada exclusivamente por el NPS, hecho que refleja una interferencia entre el reactivo de Griess, el complejo de cobre (II) y el NPS (Resultados no presentados).

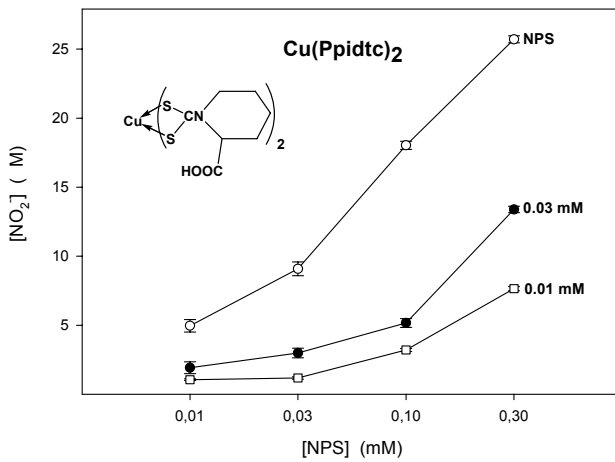
Como puede observarse, las concentraciones más bajas de todos los ditiocarbamatos de cobre (II) (0.01 mM) reducen la concentración de nitritos generados por el NPS de forma más efectiva que la de 0.03 mM, que estaría de acuerdo con la posibilidad ya expuesta de que a concentraciones elevadas estos compuestos interfieren de alguna manera con la reacción de Griess. (Figuras 1A, B, C y D).



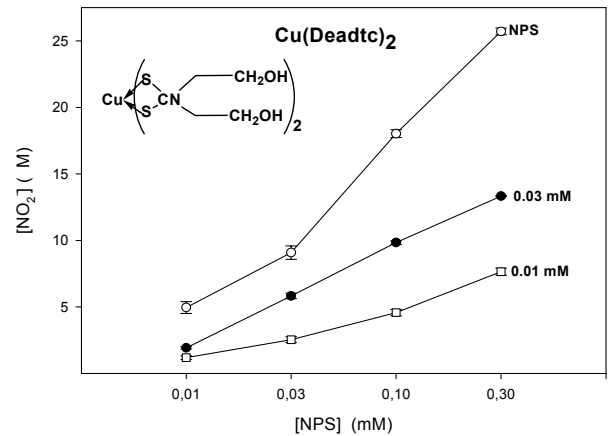
A



B



C



D

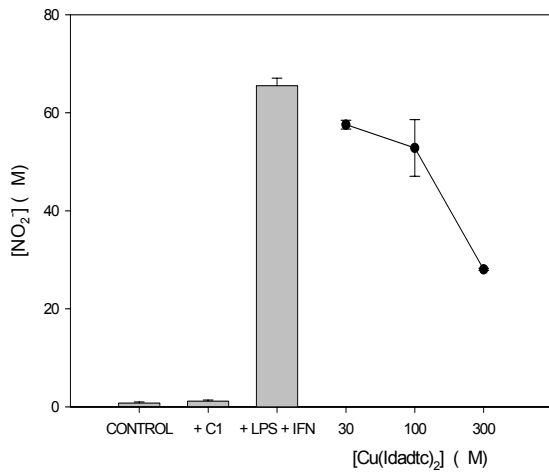
Figura 1. El efecto de diferentes concentraciones de los ditiocarbamatos de cobre (II) sobre la acumulación de NO generado por el NPS. Los resultados son presentados con una desviación estándar con base en experimentos hechos en triplicado. Las letras A, B, C y D representan las graficas de los diferentes ditiocarbamatos.

VI.3. EFECTO DE LOS DITIOCARBAMATOS DE COBRE(II) SOBRE EL ÓXIDO NÍTRICO GENERADO POR MACRÓFAGOS ESTIMULADOS POR LPS E IFN γ .

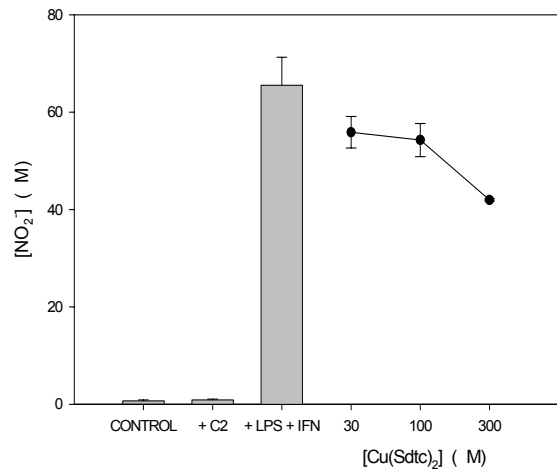
En este estudio analizamos el efecto de los ditiocarbamatos de cobre (II) sobre el óxido nítrico producido por macrófagos murinos J774 en cultivo, estimulados por LPS e IFN γ . Como cabía esperar la producción de NO fue prácticamente nula en las células que no fueron tratadas con LPS e IFN γ (ver control en las Figuras 2A, B, C y D) y en las células que fueron tratadas solamente con los ditiocarbamatos de cobre (II) a 300 μ M y durante 24 horas, (ver +C1, +C2, +C3 y +C4 en las Figuras. 2A, B, C y D).

El tratamiento combinado con LPS e IFN γ , aumentó los niveles de nitritos acumulados en el medio hasta valores próximos a 65 μ M, como se ve la columna representada por +LPS+IFN γ en las graficas. A continuación se observa en las graficas que los niveles de nitritos van disminuyendo hasta un 50% a medida en que va aumentando la concentración de los diferentes ditiocarbamatos de cobre (II) incubados, es decir, desde 30 μ M hasta 300 μ M (Figs. 2A, B, C y D). Se observa pues que la concentración del NO se reduce significativamente al aumentar dosis de los ditiocarbamatos de cobre (II). Considerados en su conjunto, los resultados anteriores sugieren que estos ditiocarbamatos de cobre (II) atrapan el NO generado por donantes químicos (NPS) o en respuesta a la expresión de iNOS en macrófagos estimulados con LPS e IFN γ , impidiendo la rápida conversión de óxido nítrico en sus productos estables (nitritos y nitratos) en solución acuosa.

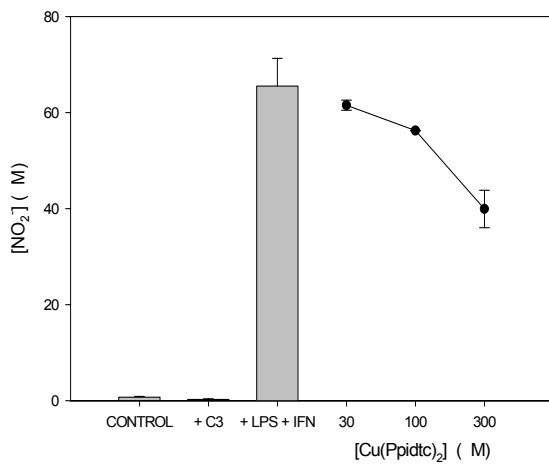
Conclusión: Estos resultados muestran la capacidad de captura del óxido nítrico por parte de estos ditiocarbamatos de cobre (II).



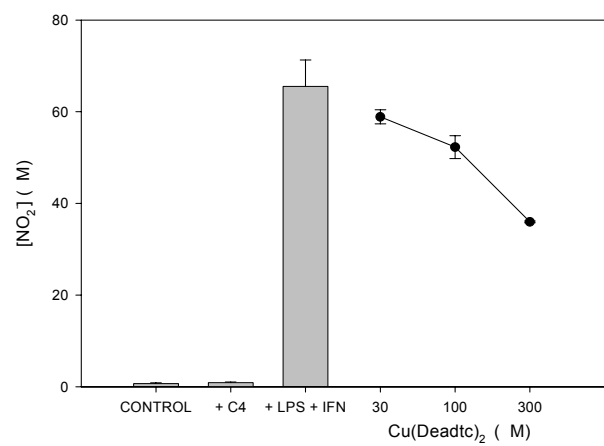
A



B



C



D

Figura 2. Efecto del aumento de la concentración de los ditiocarbamatos de cobre (II), en la producción del NO inducida por LPS e $\text{IFN}\gamma$ en macrófagos murinos J774.

Control son las células no estimuladas con LPS e $\text{IFN}\gamma$ durante las 24 horas de incubación.

+C1, +C2, +C3 y +C4 representan las células y ditiocarbamatos de cobre(II) a 300 μM no estimuladas incubadas durante 24 horas.

+LPS+IFN γ representa el contenido de nitritos en las células estimuladas con LPS e IFN γ , sin ditiocarbamatos de cobre(II) incubadas durante 24 horas.

Estas graficas se realizaron con base en una desviación estándar de experimentos hechos en triplicado.

En la parte final de la derecha de las graficas se indican las concentraciones crecientes de ditiocarbamatos de cobre(II) utilizadas en los experimentos.

VI.4. REFERENCIAS

- [1] Z. H. Taha, *Talanta* 61 (2003) 3.
- [2] *Nitric Oxide: Principles and Actions*, Ed. by Jack Lancaster, Jr. Academic Press. New York, 1996.
- [3] H. Yashi, S. Fujii, T. Yoshimura, H. Sakurai, *Free Radicals Res.* 38 (2004) 1061.
- [4] J. A. Olave, L. D. Step, "Reactivity and Structure of Complexes of Small Molecules: Nitric and Nitrous Oxide". In *Comprehensive Coordination Chemistry II. From Biology to Nanotechnology*, J. A. Mc Cleverty and T. J. Mayer, Editors-in-Chief, Elsevier, Oxford, 2004, Vol. 1, Chap. 1.31, pp. 603.
- [5] P. L. Feldman, O. W. Griffith, D. J. Stuehr, *Chem. Eng. News* 71 (1993) 16.
- [6] H. Yoneyama, H. Kosaka, T. Ohnishi, T. Kawazoe, K. Mizoguchi, Y. Ichikawa, *Eur. J. Biochem.* 266 (1999) 771.
- [7] P. M. Plonka, M. Wisniewska, S. Chlopicki, M. Elas, G. M. Rosen, *Acta Biochim. Polonica* 50 (2003) 799.
- [8] K. W. Raines, G. L. Cao, S. Porsuphatanal, P. Tsai, G. M. Rosen, P. Shapiro, *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 3933.
- [9] T. Nagano, T. Yoshimura, *Chem. Rev.* 102 (2002) 1235.
- [10] D. Li, S. Wang, Y. Ito, J. Zhang, C. Wu, *Acta Pharmacol. Sinica* 26 (2005) 359.
- [11] K. M. Miranda, M. G. Espey, D. A. Wink, *Nitric Oxide* 5 (2001) 62.



Conclusiones



Conclusiones

Como resultado de los estudios espectrofotométricos, cristalográficos y teóricos de los complejos atrás referidos, se puede concluir lo siguiente:

1. Los complejos estudiados presentan color marrón, presentando todos un máximo de absorbancia en intervalo de 430-450 nm, características de los bisditiocarbamatos de cobre (II) y sus datos analíticos están de acuerdo con las formulas propuestas confirmando que son anhidros.
2. Los cristales de los complejos de $\text{Cu}[\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}]_2$ $[\text{Cu}(\text{Hepdte})_2]$ y $\text{Cu}[\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}]_2$ $[\text{Cu}(\text{Heepdte})_2]$, fueron obtenidos por primera vez y en forma laminar y sus estructuras determinadas por difracción de rayo X. No se estudió su interacción en solución acuosa con el óxido nítrico, por presentar muy baja solubilidad en agua.
3. La resolución de las estructuras de los complejos $\text{Cu}[\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{OH}]_2$ $[\text{Cu}(\text{Hepdte})_2]$ y $\text{Cu}[\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}]_2$ $[\text{Cu}(\text{Heepdte})_2]$ en estado sólido, indican una tetracoordinación para el cobre(II), siendo los ligandos

bidentados y los complejos monoméricos.

4. Los cristales de los complejos diméricos son de color marrón, de forma laminar. Estudiada sus estructuras por difracción de rayos X, indica que son centrosimétricos. Presentan una coordinación descrita como pirámide cuadrada distorsionada, con los 4 átomos de azufre de los dos ligandos ditiocarbamatos ocupando las posiciones basales y el quinto átomo de azufre haciendo puente con el átomo de cobre de otro monómero.
5. Las estructuras de los complejos diméricos en estado sólido son estables pero en solución de DMSO:CH₃CN se disocian tornándose monoméricos, lo que se confirma por ESI-MS.
6. El estudio de la interacción en solución acuosa del óxido nítrico y los ditiocarbamatos de cobre(II) solubles en agua, se llevó a cabo en solución buffer fosfato, a pH 7.4, y 20⁰ C de temperatura, y el estudio espectrofotométrico se realizó en el intervalo 300-500 nm.
7. Durante el estudio en solución acuosa, un punto isobéptico es observado en 378-388 nm, indicando que un proceso reversible está teniendo lugar.
8. Las constantes de estabilidad y el diagrama de distribución especies del sistema Cu(Deadtc)₂-NO y Cu(Idadtc)₂ indican que se forman complejos 1:1 fuertes con el NO, mostrando una gran capacidad de capturar el NO, en condiciones

fisiológicas.

9. Las constantes de estabilidad y el diagrama de distribución de especies del sistema $\text{Cu}(\text{Sdte})_2\text{-NO}$ indican que el complejo 1:1 es más débil y necesita exceso de NO que va formando también el complejo 1:2. El diagrama de distribución de especies también indica que el complejo 1:2 se forma a partir del complejo 1:1, si bien ambos complejos se forman simultáneamente. Este ditiocarbamato de cobre (II) presenta mayor versatilidad para ganar y perder NO, en condiciones fisiológicas.
10. Los estudios teóricos en fase gaseosa para los complejos ditiocarbamatos de cobre (II) con el óxido nítrico y los estudios en solución acuosa muestran que los ditiocarbamatos de cobre (II) interactúan cuantitativamente con el óxido nítrico, de conformidad con los estudios espectrofotométricos en solución acuosa.
11. La nueva banda que se forma al adicionar el NO a la solución del ditiocarbamato de cobre (II), corresponde a la transferencia de carga ML. Indirectamente se puede decir que el ángulo de enlace Cu-NO es de 120° , lo que se confirma con los estudios teóricos de modelización molecular.
12. No se realizaron los estudios en solución de la interacción de los ditiocarbamatos diméricos con el óxido nítrico, porque no son solubles en agua.
13. La coordinación estable del óxido nítrico al ditiocarbamato de cobre (II),

establecida usando la técnica espectrofotométrica, nos puede ayudar a establecer las bases químicas para regular el contenido de óxido nítrico en los tejidos y controlar su papel biológico.

14. Los ditiocarbamatos de cobre (II) estudiados disminuyen la concentración de los nitritos generados por donantes de NO del tipo NPS.

15. Un efecto análogo de los ditiocarbamatos de cobre (II) se observó en macrófagos murinos J774, estimulados con LPS e IFN γ .



Apéndices



Apéndice

A

APÉNDICE A: ANÁLISIS DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y CRISTALINA DEL COMPLEJO Cu(Hepdte)₂.

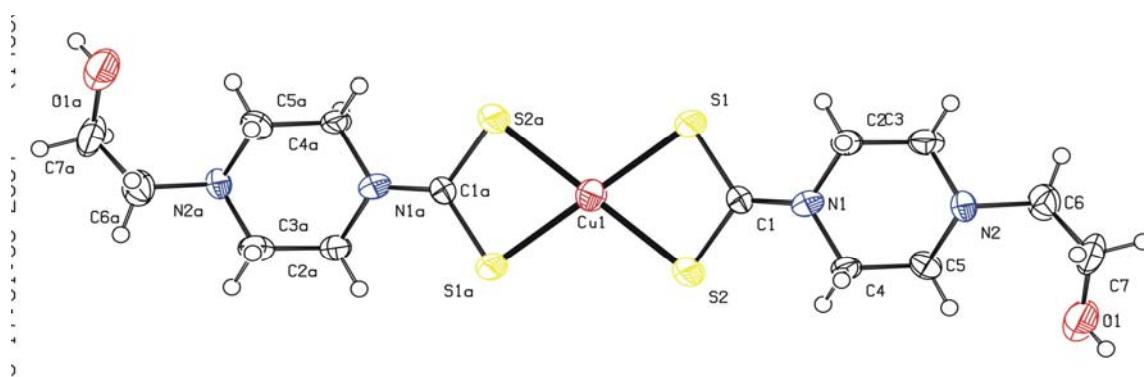
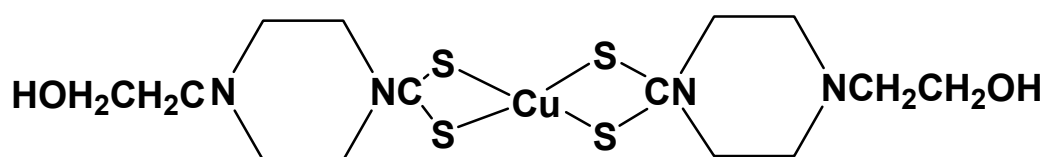


Tabla A1. Datos cristalinos y detalles de la determinación de la estructura

Datos cristalográficos	
Formula	C ₁₄ H ₂₆ CuN ₄ O ₂ S ₄
Peso molecular	473.9
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	C2/c (No. 15)
a, b, c [Å]	12.8530(10) 6.6630(10) 25.8020(3)
α, β, γ [°]	90 96.230(10) 90
V [Å ³]	2196.6(5)
Z	4
D(calc) [g/cm ³]	1.439
μ(MoKα) [mm ⁻¹]	1.636
F(000)	1132
Tamaño de cristal [mm]	0.16 x 0.11 x 0.07
Adquisición de datos y refinamiento	
Temperatura (K)	293
Radiación [Å]	MoKα (λ = 0.71073)
θ Min-Max [°]	3.2, 25.9
Intervalos de los índices	0 ≤ h ≤ 15; -8 ≤ k ≤ 0; -31 ≤ l ≤ 31
Reflexiones medidas	2222
Reflexiones independientes	2124
R _{int} = 0.148	

Reflexiones observadas	858
[I > 2.0 σ (I)]	
R, wR2, S	0.0647, 0.2205, 0.99
Mayor diferencia entre picos y pozos [e/Å ³]	-0.98, 0.74

Tabla A2. Coordenadas finales y desplazamiento equivalente isotrópico. Parámetros de los átomos distintos de hidrógenos.

Atomo	x	y	z	U(eq) [Å^2]
Cu1	3/4	3/4	0	0.0360
S1	0.70557	0.44859	0.03445	0.0426
S2	0.59432	0.82497	0.03237	0.0421
O1	0.19104	0.48239	0.18910	0.0777
N1	0.54712	0.51689	0.09186	0.0361
N2	0.39980	0.33859	0.15482	0.0265
C1	0.60562	0.58429	0.05703	0.0284
C2	0.56765	0.32240	0.11824	0.0418
C3	0.46876	0.21455	0.12582	0.0372
C4	0.46977	0.63866	0.11498	0.0395
C5	0.37461	0.52520	0.12428	0.0336
C6	0.30516	0.22234	0.16506	0.0443
C7	0.24681	0.30955	0.20766	0.0553

U(eq) está definida como una tercera parte del tensor de ortogonalidad U.

Tabla A3. Posiciones de los átomos de hidrogeno y parámetros de los desplazamientos isotrópicos

Átomo	x	y	z	U(iso) [Å ²]
H1	0.16014	0.52978	0.21246	0.1166
H2	0.43543	0.37299	0.18596	0.0318
H2A	0.60740	0.34462	0.15190	0.0501
H2B	0.60959	0.23948	0.09763	0.0501
H3A	0.43241	0.17988	0.09209	0.0446
H3B	0.48535	0.09094	0.14480	0.0446
H4A	0.44987	0.75074	0.09204	0.0474
H4B	0.50146	0.69289	0.14786	0.0474
H5A	0.33626	0.49038	0.09104	0.0403
H5B	0.32990	0.60979	0.14298	0.0403
H6A	0.32613	0.08625	0.17459	0.0531
H6B	0.25792	0.21560	0.13313	0.0531
H7A	0.19850	0.21056	0.21875	0.0664
H7B	0.29601	0.34443	0.23750	0.0664

El factor temperatura tiene la forma de $\text{Exp}(-T)$ donde $T = 8 * (\pi^2) * U * (\sin(\theta)/\lambda)^2$ para átomos isotrópicos.

Tabla A4. Distancias de enlace (Å)

Cu1-S1	2.2933	C4-C5	1.4794
Cu1-S2	2.3051	C6-C7	1.5123
S1-C1	1.7233	C2-H2A	0.9700
S2-C1	1.7255	C2-H2B	0.9700
O1-C7	1.4124	C3-H3A	0.9700
O1-H1	0.8200	C3-H3B	0.9700
N1-C1	1.3121	C4-H4A	0.9700
N1-C2	1.4743	C4-H4B	0.9700
N1-C4	1.4599	C5-H5A	0.9700
N2-C5	1.4886	C5-H5B	0.9700
N2-C6	1.4898	C6-H6A	0.9700
N2-C3	1.4738	C6-H6B	0.9700
N2-H2	0.9100	C7-H7A	0.9700
C2-C3	1.4914	C7-H7B	0.9700

Tabla A5. Ángulos de enlace ($^{\circ}$)

S1-Cu1-S2	77.70	N1-C2-H2B	109.25
S1 -Cu1-S1_a	180.00	C3-C2-H2A	109.25
S1-Cu1-S2_a	102.30	C3-C2-H2B	109.25
S1_a-Cu1-S2	102.30	H2A-C2-H2B	107.93
S2-Cu1-S2_a	180.00	N2-C3-H3A	109.35
S1_a-Cu1-S2_a	77.70	N2-C3-H3B	109.35
Cu1-S1-C1	84.13	C2-C3-H3A	109.36
Cu1-S2-C1	83.72	C2-C3-H3B	109.35
C7-O1-H1	109.47	H3A-C3-H3B	107.99
C1-N1-C4	123.78	N1-C4-H4A	108.94
C2-N1-C4	113.30	N1-C4-H4B	108.94
C1-N1-C2	122.01	C5-C4-H4A	108.94
C3-N2-C5	107.94	C5-C4-H4B	108.94
C3-N2-C6	110.25	H4A-C4-H4B	107.75
C5-N2-C6	113.16	N2 -C5-H5A	109.18
C3-N2-H2	108.46	N2-C5-H5B	109.18
C5-N2-H2	108.46	C4-C5-H5A	109.19
C6-N2-H2	108.46	C4-C5-H5B	109.18
S1-C1-S2	113.51	H5A-C5-H5B	107.89
S1-C1-N1	123.75	N2-C6-H6A	108.73
S2-C1-N1	122.62	N2-C6-H6B	108.73
N1-C2-C3	111.82	C7-C6-H6A	108.73
N2-C3-C2	111.37	C7-C6-H6B	108.73

N1-C4-C5	113.20	H6A-C6-H6B	107.64
N2-C5-C4	112.12	O1-C7 -H7A	109.69
N2-C6-C7	114.08	O1-C7-H7B	109.69
O1-C7-C6	109.90	C6-C7-H7A	109.69
N1-C2-H2A	109.25	C6-C7-H7B	109.68
H7A-C7-H7B	108.18		

Tabla A6. Ángulos de torsión (°)

S2-Cu1-S1-C1	-6.18
S2_a-Cu1-S1-C1	173.82
S1-Cu1-S2-C1	6.18
S1_a-Cu1-S2-C1	-173.82
Cu1-S1-C1-S2	8.81
Cu1-S1-C1-N1	-167.47
Cu1-S2-C1-S1	-8.78
Cu1-S2-C1-N1	167.56
C4-N1-C1-S2	-2.55
C1-N1-C2-C3	-141.68
C4-N1-C2-C3	48.88
C2-N1-C1-S2	-170.86
C2-N1-C1-S1	5.10
C4-N1-C1-S1	173.41
C2-N1-C4-C5	-47.51
C1-N1-C4-C5	143.27
C6-N2-C5-C4	179.56
C3-N2-C5-C4	-58.16
C3-N2-C6-C7	162.33
C5-N2-C6-C7	-76.69
C5-N2-C3-C2	59.88
C6-N2-C3-C2	-176.06
N1-C2-C3-N2	-56.16

N1-C4-C5-N2	52.80
N2-C6-C7-O1	74.54

Tabla A7. Distancias de contacto (Å)

Cu1-N1	4.0213
Cu1-C3_b	4.0645
Cu1-C5_b	3.8854
Cu1-C3_c	4.0645
Cu1-N1_a	4.0213
Cu1-C5_c	3.8854
Cu1-H6B_b	3.4331
Cu1-H3A_b	3.1862
Cu1-H3A_c	3.1862
Cu1-H5A_c	2.9575
Cu1-H6B_c	3.4331
Cu1-H5A_b	2.9575
S1-S1_d	3.4509
S2-S2_e	3.6373
S1-H6B_c	3.1191
S1-H2B	2.5608
S2-H4A	2.5849
S2-H3A_b	3.1925
O1-N2	3.0684
O1-C5	3.0499
O1-C2_g	3.2189
C1-H6B_c	2.7603
O1-H5B	2.4048

C7-H5B	2.8835
O1-H3B_g	2.8571
C7-H1_k	2.9357
O1-H2A_g	2.7710
N1-Cu1	4.0213
N1-N2	2.8815
H1-C7_l	2.9357
H1-H7B_l	2.4945
N2-O1	3.0684
H2-H2A	2.4728
N2-N1	2.8815
H2-H4B	2.5320
C2-O1_i	3.2189
H2-H7B	2.3522
C3-Cu1_b	4.0645
H2A-H2	2.4728
C3-Cu1_j	4.0645
H2A-O1_i	2.7710
H2B-S1	2.5608
H3A-Cu1_b	3.1862
C5-Cu1_j	3.8854
H3A-H5A	2.4085
C5-Cu1_b	3.8854
H3A-H6B	2.5928

H3A-Cu1_j	3.1862
C5-O1	3.0499
H3A-S2_b	3.1925
H5B-O1	2.4048
H3B-H6A	2.2630
H6A-H3B	2.2630
H3B-O1_i	2.8571
H4A-.S2	2.5849
H6B-H5A	2.4047
H6B-H3A	2.5928
H6B-S1_j	3.1191
H6B-C1_j	2.7603
H6B-C1_j	2.7603
H6B-Cu1_j	3.4331
H4B-.H2	2.5320
H6B-Cu1_b	3.4331
H6B-Cu1_j	3.4331
H5A-H3A	2.4085
H5A-Cu1_j	2.9575
H7B-H1_k	2.4945
H5A-H6B	2.4047
H7B-H2	2.3522
H5A-Cu1_b	2.9575
H5B-C7	2.8835

Tabla A8. Enlaces de hidrógeno (Å, °)

C2--H2B .. S1	0.9700	2.5608	3.0588	111.96	.
C4--H4A .. S2	0.9700	2.5849	3.0640	110.61	.
C5--H5B .. O1	0.9700	2.4048	3.0499	123.55	.

Código de translación de simetría a las posiciones equivalentes

a = [7665.00] = 3/2-x, 3/2-y, -z
 b = [3665.00] = 1-x, 1-y, -z
 c = [5555.00] = 1/2+x, 1/2+y, z
 d = [7655.00] = 3/2-x, 1/2-y, -z
 e = [3675.00] = 1-x, 2-y, -z
 f = [2555.00] = -x, y, 1/2-z
 g = [5455.00] = -1/2+x, 1/2+y, z
 h = [2655.00] = 1-x, y, 1/2-z
 i = [5545.00] = 1/2+x, -1/2+y, z
 j = [5445.00] = -1/2+x, -1/2+y, z
 k = [6545.00] = 1/2-x, -1/2+y, 1/2-z
 l = [6555.00] = 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z
 m = [5545.00] = 1/2+x, -1/2+y, z
 n = [6545.00] = 1/2-x, -1/2+y, 1/2-z
 o = [5555.00] = 1/2+x, 1/2+y, z
 p = [6555.00] = 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z
 r = [5445.00] = -1/2+x, -1/2+y, z
 s = [5455.00] = -1/2+x, 1/2+y, z
 t = [6545.00] = 1/2-x, -1/2+y, 1/2-z
 u = [6555.00] = 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z

Apéndice

B

APÉNDICE B: ANÁLISIS DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y CRISTALINA DEL COMPLEJO $\text{Cu}(\text{Heepdtc})_2$

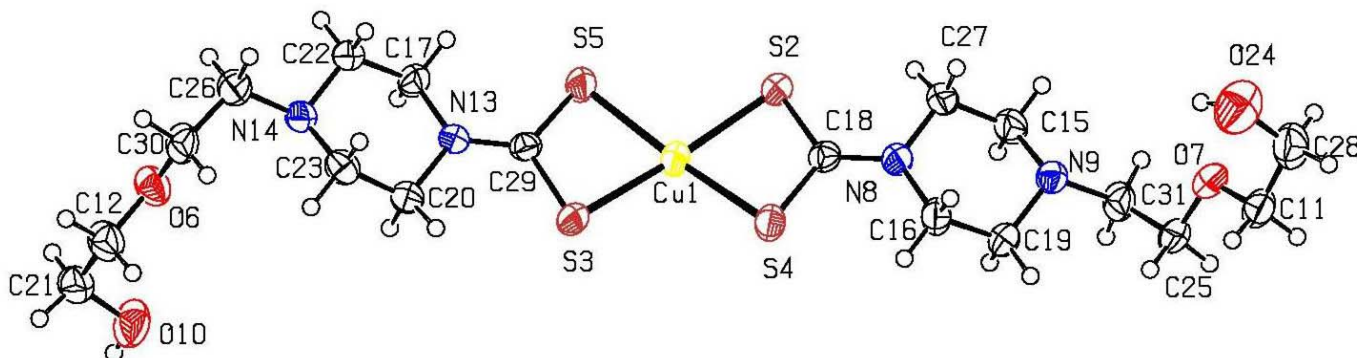
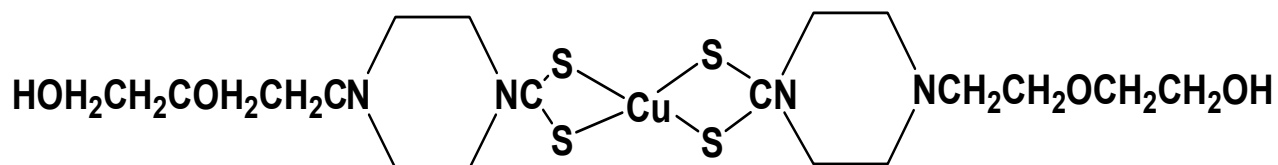


Tabla B1. Datos cristalográficos y determinación de la estructura del Complejo Cu(Heepdtc)₂

Datos Cristalográficos	
Formula	C ₁₈ H ₃₄ CuN ₄ O ₄ S ₄
Peso molecular	562.32
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	P-1 (No. 2)
a, b, c [Å]	8.5120(3) 9.3570(3) 16.0320(7)
α, β, γ [°]	100.6840(14) 92.5510(14) 100.3860(17)
V [Å ³]	1230.19(8)
Z	2
D(calc) [g/cm ³]	1.518
Coeficiente de absorción [mm ⁻¹]	1.259
F(000)	590
Tamaño del cristal [mm]	0.15 x 0.10 x 0.08
Adquisición de datos y refinamiento	
Temperatura (K)	293
Radiación [Å]	Mo-Kα (λ = 0.71073)
θ Min-Max [°]	3.4, - 25.4
Intervalo de los Índices	-10 < h < 10; -11 < k < 11; -19 < l < 19
Reflexiones medidas	11133
Reflexiones independientes	4500
R _{int} = 0.064	
Reflexiones observadas	3044
[I > 2.0 σ(I)]	

R, wR2, S	0.0563, 0.1548, 1.04
$w = 1/[\sqrt{s^2(Fo^2)+(0.0796P)^2+0.2572P}]$ where $P=(Fo^2+2Fc^2)/3$	
Diferencia mayor entre picos y pozos [e.Å ⁻³]	-0.44, 0.87

**Tabla B2. Coordenadas finales y desplazamiento isotrópico equivalente
Parámetros de los átomos distintos de hidrógenos**

Átomo	x	y	z	U(eq) [Å ²]
Cu1	0.01177(6)	-0.17069(6)	-0.08131(3)	0.0426(2)
S2	0.06626(14)	-0.06897(13)	-0.20060(7)	0.0447(4)
S3	-0.06407(13)	-0.29595(13)	0.02596(7)	0.0428(4)
S4	0.22777(14)	-0.27017(13)	-0.12991(8)	0.0458(4)
S5	-0.22633(14)	-0.09912(14)	-0.04741(8)	0.0481(4)
O6	-0.7353(4)	-0.3904(3)	0.32964(19)	0.0500(11)
O7	0.8117(3)	-0.1519(3)	-0.5054(2)	0.0503(11)
O10	-0.5223(4)	-0.2908(5)	0.4783(2)	0.0725(14)
O24	0.6797(5)	-0.3998(5)	-0.6396(3)	0.0841(17)
N8	0.3323(4)	-0.1514(4)	-0.2616(2)	0.0381(12)
N9	0.5955(4)	-0.0842(4)	-0.3622(2)	0.0366(12)
N13	-0.3502(4)	-0.2425(4)	0.0719(2)	0.0362(12)
N14	-0.6221(4)	-0.3249(4)	0.1642(2)	0.0385(12)
C11	0.9028(6)	-0.2543(5)	-0.5450(3)	0.0518(19)
C12	-0.7298(6)	-0.4672(5)	0.3968(3)	0.0538(17)
C15	0.4765(6)	0.0131(5)	-0.3485(3)	0.0447(17)
C16	0.4617(5)	-0.2345(5)	-0.2658(3)	0.0445(17)
C17	-0.4841(5)	-0.1636(5)	0.0750(3)	0.0395(17)
C18	0.2217(5)	-0.1636(4)	-0.2061(3)	0.0343(12)
C19	0.6158(5)	-0.1406(5)	-0.2839(3)	0.0409(17)
C20	-0.3412(5)	-0.3267(5)	0.1401(3)	0.0449(17)
C21	-0.6800(6)	-0.3637(5)	0.4784(3)	0.0531(17)

C22	-0.6386(5)	-0.2604(5)	0.0890(3)	0.0404(17)
C23	-0.5018(5)	-0.4181(5)	0.1507(3)	0.0441(17)
C25	0.8618(5)	-0.0936(5)	-0.4190(3)	0.0455(16)
C26	-0.7801(6)	-0.4047(5)	0.1795(3)	0.0494(17)
C27	0.3171(5)	-0.0720(5)	-0.3315(3)	0.0436(16)
C28	0.8360(7)	-0.3131(6)	-0.6343(3)	0.064(2)
C29	-0.2315(5)	-0.2183(4)	0.0233(3)	0.0330(12)
C30	-0.7827(6)	-0.4872(5)	0.2506(3)	0.0483(17)
C31	0.7483(5)	0.0010(5)	-0.3809(3)	0.0457(17)

Tabla B3. Posición de los átomos de hidrogeno y parámetros de desplazamiento isotrópico

Átomo	x	y	z	U(iso) [Å ²]
H10	-0.49020	-0.24430	0.52640	0.1090
H11A	0.89900	-0.33500	-0.51450	0.0620
H11B	1.01370	-0.20550	-0.54400	0.0620
H12A	-0.65500	-0.53410	0.38610	0.0650
H12B	-0.83490	-0.52600	0.39990	0.0650
H15A	0.46320	0.05570	-0.39850	0.0540
H15B	0.51510	0.09360	-0.30050	0.0540
H16A	0.43330	-0.32250	-0.31040	0.0530
H16B	0.47730	-0.26590	-0.21220	0.0530
H17A	-0.49700	-0.12960	0.02190	0.0480
H17B	-0.46010	-0.07710	0.12080	0.0480
H19A	0.64970	-0.05790	-0.23660	0.0490
H19B	0.69900	-0.19950	-0.28930	0.0490
H20A	-0.30230	-0.25840	0.19330	0.0540
H20B	-0.26500	-0.39180	0.12730	0.0540
H21A	-0.74980	-0.29190	0.48720	0.0640
H21B	-0.68890	-0.41770	0.52460	0.0640
H22A	-0.72200	-0.20190	0.09570	0.0480
H22B	-0.67080	-0.33920	0.03950	0.0480
H23A	-0.53510	-0.49470	0.10020	0.0530
H23B	-0.49250	-0.46590	0.19890	0.0530
H24	0.62720	-0.35920	-0.60410	0.1270

H25A	0.96920	-0.03470	-0.41410	0.0550
H25B	0.86400	-0.17380	-0.38870	0.0550
H26A	-0.82410	-0.47450	0.12760	0.0590
H26B	-0.85050	-0.33380	0.19090	0.0590
H27A	0.24460	-0.00380	-0.31730	0.0520
H27B	0.27120	-0.14260	-0.38270	0.0520
H28A	0.83260	-0.23090	-0.66300	0.0760
H28B	0.90610	-0.37310	-0.66360	0.0760
H30A	-0.89010	-0.54260	0.25210	0.0580
H30B	-0.71120	-0.55730	0.24070	0.0580
H31A	0.80010	0.06470	-0.32850	0.0550
H31B	0.72620	0.06410	-0.41980	0.0550

El factor temperatura tiene la forma $\exp(-T)$, donde $T = (\pi^2) * U * (\sin(\theta)/\lambda)^2$ para átomos isotrópicos.

Tabla B4. Parámetros de desplazamiento (an)isotropicos

Átomo	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Cu1	0.0350(4)	0.0549(4)	0.0438(4)	0.0171(3)	0.0124(3)	0.0140(3)
S2	0.0356(7)	0.0631(8)	0.0434(7)	0.0197(6)	0.0091(5)	0.0193(6)
S3	0.0331(7)	0.0537(7)	0.0496(7)	0.0209(5)	0.0086(5)	0.0168(5)
S4	0.0412(7)	0.0550(7)	0.0516(7)	0.0245(6)	0.0174(6)	0.0189(6)
S5	0.0403(7)	0.0641(8)	0.0539(8)	0.0332(6)	0.0168(6)	0.0217(6)
O6	0.054(2)	0.0503(18)	0.0413(19)	0.0129(15)	0.0031(16)-0.0054(15)	
O7	0.0316(18)	0.067(2)	0.054(2)	0.0120(16)	0.0047(15)	0.0138(16)
O10	0.044(2)	0.100(3)	0.057(2)	0.000(2)	0.0083(18)-0.0144(19)	
O24	0.070(3)	0.086(3)	0.082(3)	-0.016(2)	0.009(2)	0.010(2)
N8	0.037(2)	0.045(2)	0.038(2)	0.0137(16)	0.0081(17)	0.0157(17)
N9	0.033(2)	0.038(2)	0.040(2)	0.0114(16)	0.0042(16)	0.0055(16)
N13	0.033(2)	0.046(2)	0.034(2)	0.0156(16)	0.0035(16)	0.0109(16)
N14	0.033(2)	0.046(2)	0.037(2)	0.0150(16)	0.0009(16)	0.0022(16)
C11	0.036(3)	0.060(3)	0.067(4)	0.026(3)	0.016(3)	0.012(2)
C12	0.052(3)	0.058(3)	0.048(3)	0.017(2)	0.004(2)	-0.005(2)
C15	0.049(3)	0.051(3)	0.043(3)	0.019(2)	0.011(2)	0.021(2)
C16	0.045(3)	0.051(3)	0.047(3)	0.021(2)	0.018(2)	0.019(2)
C17	0.036(3)	0.044(3)	0.045(3)	0.016(2)	0.009(2)	0.016(2)
C18	0.030(2)	0.035(2)	0.035(2)	0.0041(18)-0.0003(19)		0.0025(18)
C19	0.036(3)	0.049(3)	0.042(3)	0.010(2)	0.009(2)	0.017(2)
C20	0.042(3)	0.057(3)	0.045(3)	0.025(2)	0.007(2)	0.018(2)
C21	0.048(3)	0.062(3)	0.050(3)	0.021(2)	0.003(2)	0.002(2)

C22	0.033(3)	0.052(3)	0.038(3)	0.016(2)	0.001(2)	0.006(2)
C23	0.048(3)	0.044(3)	0.045(3)	0.020(2)	0.005(2)	0.009(2)
C25	0.027(2)	0.058(3)	0.052(3)	0.019(2)	0.005(2)	0.001(2)
C26	0.037(3)	0.062(3)	0.043(3)	0.012(2)	0.000(2)	-0.008(2)
C27	0.043(3)	0.061(3)	0.034(2)	0.014(2)	0.008(2)	0.023(2)
C28	0.062(4)	0.072(4)	0.062(4)	0.015(3)	0.023(3)	0.021(3)
C29	0.028(2)	0.035(2)	0.036(2)	0.0095(18)	-0.0016(19)	0.0041(18)
C30	0.039(3)	0.051(3)	0.051(3)	0.014(2)	0.008(2)	-0.007(2)
C31	0.040(3)	0.045(3)	0.051(3)	0.015(2)	0.009(2)	-0.002(2)

El factor temperatura tiene la forma de $\exp(-T)$, donde $T=8*(\pi^2)*U*(\text{Sen}(\theta)/\lambda)^2$ para átomos isotrópicos. $T = 2*(\pi^2)*\text{Sum}_{ij}(h(i)*h(j)*U(i,j)*Astar(i)*Astar(j))$, para átomos anisotrópicos. $Astar(i)$ son las distancias axiales recíprocas y $h(i)$ son los índices de reflexión.

Tabla B5. Distancias de enlace (Å)

Cu1-S2	2.3180(13)	C11-C28	1.483(7)
Cu1-S3	2.3068(13)	C12-C21	1.470(7)
Cu1-S4	2.3086(13)	C15-C27	1.508(7)
Cu1-S5	2.3030(13)	C16-C19	1.513(6)
S2-C18	1.716(4)	C17-C22	1.507(6)
S3-C29	1.715(4)	C20-C23	1.511(6)
S4-C18	1.719(4)	C25-C31	1.500(6)
S5-C29	1.728(4)	C26-C30	1.489(7)
O6-C12	1.404(6)	C11-H11A	0.9695
O6-C30	1.409(6)	C11 -H11B	0.9697
O7-C11	1.417(6)	C12-H12A	0.9697
O7-C25	1.408(6)	C12 -H12B	0.9706
O10-C21	1.392(6)	C15-H15A	0.9700
O24-C28	1.418(7)	C15-H15B	0.9700
O10-H10	0.8201	C16-H16A	0.9707
O24-H24	0.8195	C16-H16B	0.9695
N8-C18	1.328(6)	C17-H17A	0.9709
N8-C16	1.455(6)	C17-H17B	0.9709
N8-C27	1.468(6)	C19-H19A	0.9693
N9-C19	1.464(6)	C19-H19B	0.9702
N9-C15	1.477(6)	C20-H20A	0.9705
N9-C31	1.472(6)	C20-H20B	0.9705
N13-C29	1.316(6)	C21-H21A	0.9698

N13-C20	1.468(6)	C21-H21B	0.9693
N13-C17	1.463(6)	C22-H22A	0.9697
N14-C22	1.457(6)	C22-H22B	0.9692
N14-C23	1.459(6)	C23-H23A	0.9699
N14-C26	1.470(6)	C23-H23B	0.9690
C25-H25A	0.9703	C28-H28A	0.9707
C25-H25B	0.9690	C28-H28B	0.9695
C26-H26A	0.9704	C30-H30A	0.9699
C26-H26B	0.9699	C30-H30B	0.9694
C27-H27A	0.9698	C31-H31A	0.9706
C27-H27B	0.9696	C31-H31B	0.9690

Tabla B6. Ángulos de enlace ($^{\circ}$)

S2-Cu1-S3	172.76(5)	N9-C15-C27	111.0(4)
S2-Cu1-S4	77.05(5)	N8-C16-C19	110.7(4)
S2-Cu1-S5	101.81(5)	N13-C17-C22	111.9(4)
S3-Cu1-S4	102.93(5)	S2-C18-N8	123.5(3)
S3-Cu1-S5	77.13(5)	S2-C18-S4	114.0(3)
S4-Cu1-S5	171.58(5)	S4-C18-N8	122.4(3)
Cu1-S2-C18	84.27(16)	N9-C19-C16	111.4(4)
Cu1-S3-C29	84.86(15)	N13-C20-C23	112.2(4)
Cu1-S4-C18	84.51(15)	O10-C21-C12	109.9(4)
Cu1-S5-C29	84.68(15)	N14-C22-C17	111.6(4)
C12-O6-C30	112.0(3)	N14-C23-C20	110.6(4)
C11-O7-C25	113.6(3)	O7-C25-C31	109.4(4)
C21-O10-H10	109.44	N14-C26-C30	115.9(4)
C28-O24-H24	109.47	N8-C27-C15	112.0(4)
C18-N8-C27	121.7(4)	O24-C28-C11	112.3(4)
C16 -N8-C18	122.4(4)	S3-C29-N13	123.9(3)
C16-N8-C27	115.2(3)	S3-C29-S5	113.2(3)
C19-N9-C31	110.6(3)	S5-C29-N13	122.9(3)
C15-N9-C31	109.7(4)	O6-C30-C26	111.4(4)
C15-N9-C19	107.2(3)	N9-C31-C25	113.8(4)
C17-N13-C29	123.0(4)	O7-C11-H11A	109.92
C20-N13-C29	121.8(4)	O7-C11-H11B	109.83
C17-N13-C20	114.0(3)	C28-C11-H11A	109.81

C23-N14-C26	113.8(4)	C28-C11-H11B	109.80
C22-N14-C23	108.1(3)	H11A-C11-H11B	108.35
C22-N14-C26	108.9(3)	O6-C12-H12A	109.50
O7-C11-C28	109.1(4)	O6-C12-H12B	109.50
O6-C12-C21	110.9(4)	C21-C12-H12A	109.47
C21-C12-H12B	109.36	O10-C21-H21B	109.66
H12A-C12-H12B	108.04	C12-C21-H21A	109.65
N9-C15-H15A	109.44	C12-C21-H21B	109.65
N9-C15-H15B	109.43	H21A-C21-H21B	108.22
C27-C15-H15A	109.43	N14-C22-H22A	109.20
C27-C15-H15B	109.43	N14-C22-H22B	109.26
H15A-C15-H15B	108.04	C17-C22-H22A	109.35
N8-C16-H16A	109.55	C17-C22-H22B	109.36
N8-C16-H16B	109.55	H22A-C22-H22B	107.98
C19-C16-H16A	109.46	N14-C23-H23A	109.50
C19-C16-H16B	109.48	N14-C23-H23B	109.48
H16A-C16-H16B	108.08	C20-C23-H23A	109.52
N13-C17-H17A	109.25	C20-C23-H23B	109.58
N13-C17-H17B	109.28	H23A-C23-H23B	108.10
C22-C17-H17A	109.24	O7 -C25-H25A	109.67
C22-C17-H17B	109.19	O7-C25-H25B	109.73
H17A-C17-H17B	107.91	C31-C25-H25A	109.84
N9-C19-H19A	109.29	C31-C25-H25B	109.85
N9-C19-H19B	109.32	H25A-C25 -H25B	108.29

C16-C19-H19A	109.40	N14-C26-H26A	108.27
C16-C19-H19B	109.36	N14-C26-H26B	108.32
H19A-C19-H19B	108.01	C30-C26-H26A	108.29
N13-C20-H20A	109.20	C30-C26-H26B	108.35
N13-C20-H20B	109.19	H26A-C26-H26B	107.39
C23-C20-H20A	109.16	N8-C27-H27A	109.20
C23-C20-H20B	109.17	N8-C27-H27B	109.20
H20A-C20-H20B	107.86	C15-C27-H27A	109.22
O10-C21-H21A	109.70	C15-C27-H27B	109.26
H27A-C27-H27B	107.93	C26-C30-H30A	109.32
O24-C28-H28A	109.11	C26-C30-H30B	109.37
O24-C28-H28B	109.15	H30A-C30-H30B	108.02
C11-C28-H28A	109.13	N9-C31-H31A	108.78
C11-C28-H28B	109.21	N9-C31-H31B	108.82
H28A-C28-H28B	107.82	C25-C31-H31A	108.71
O6-C30-H30A	109.31	C25-C31-H31B	108.87
O6-C30-H30B	109.32	H31A-C31-H31B	107.67

Tabla B7. Ángulos de torsión (°)

S4-Cu1-S2-C18	-2.17(15)
S5-Cu1-S2-C18	-173.63(15)
S4-Cu1-S3-C29	-168.92(15)
S5-Cu1-S3-C29	2.44(15)
S2-Cu1-S4-C18	2.17(15)
S3-Cu1-S4-C18	174.74(15)
S2-Cu1-S5-C29	170.24(15)
S3-Cu1-S5-C29	-2.43(15)
Cu1-S2-C18-S4	3.1(2)
Cu1-S2-C18-N8	-174.1(4)
Cu1-S3-C29-S5	-3.5(2)
Cu1-S3-C29-N13	178.6(4)
Cu1-S4-C18-S2	-3.1(2)
Cu1-S4-C18-N8	174.1(4)
Cu1-S5-C29-S3	3.5(2)
Cu1-S5-C29-N13	-178.6(4)
C30-O6-C12-C21	180.0(4)
C12-O6-C30-C26	-177.2(4)
C25-O7-C11-C28	177.7(4)
C11-O7-C25-C31	-174.3(4)
C27-N8-C18-S2	-9.2(6)
C18-N8-C16-C19	-142.1(4)
C27-N8-C16-C19	47.4(5)

C16-N8-C18-S2	-179.1(3)
C16-N8-C18-S4	4.0(6)
C16-N8-C27-C15	-46.7(5)
C18-N8-C27-C15	142.7(4)
C27-N8-C18-S4	173.9(3)
C15-N9-C19-C16	63.0(5)
C31-N9-C19-C16	-177.4(4)
C19-N9-C15-C27	-61.4(5)
C31-N9-C15-C27	178.5(4)
C19-N9-C31-C25	77.8(5)
C15-N9-C31-C25	-164.1(4)
C20-N13-C29-S3	6.8(6)
C17-N13-C29-S5	-4.2(6)
C20-N1-C17-C22	-46.2(5)
C29-N13-C17-C22	146.2(4)
C17-N13-C20-C23	47.0(5)
C29-N13-C20-C23	-145.3(4)
C17-N13-C29-S3	173.5(3)
C20-N13-C29-S5	-170.9(3)
C23-N14-C26-C30	54.9(5)
C23-N14-C22-C17	-61.8(5)
C26-N14-C22 -C17	174.1(4)
C22-N14-C23-C20	61.8(5)
C26-N14-C23-C20	-177.0(4)

C22-N14-C26-C30	175.6(4)
O7 -C11-C28-O24	-66.1(5)
O6-C12-C21-O10	-66.0(5)
N9-C15-C27-N8	53.4(5)
N8-C16-C19-N9	-56.2(5)
N13-C17-C22-N14	54.1(5)
N13-C20-C23-N14	-54.9(5)
O7-C25-C31-N9	76.6(5)
N14-C26-C30 -O6	64.0(5)

Tabla B8. Distancias de contacto (Å)

Cu1	.N8	4.068(3)	O10	.O6	2.832(5)
Cu1	.N13	4.064(3)	O10	.O7_g	2.884(5)
Cu1	.C26_c	4.090(5)	O10	.O24_g	2.789(6)
Cu1	.S3_b	4.2282(13)	O10	.N9_g	2.919(5)
Cu1	.S5_b	3.1683(14)	O24	.O10_e	2.789(6)
Cu1	.C29_b	3.708(4)	O24	.O7	2.875(6)
Cu1	.C30_c	3.933(5)	O7	.H10_e	2.6627
Cu1	.H22A_a	3.6397	O7	.H24	2.5050
Cu1	.H26A_c	3.3457	O7	.H25A_f	2.8404
Cu1	.H30A_c	3.4335	O10	.H15A_b	2.7260
S2	.C29_b	3.568(5)	O10	.H24_g	1.9758
S3	.C22_a	3.656(5)	O24	.H23B_e	2.8242
S3	.Cu1_b	4.2282(13)	O24	.H16A_h	2.5647
S4	.C22_a	3.620(5)	O24	.H21B_i	2.7430
S5	.Cu1_b	3.1683(14)	N8	.Cu1	4.068(3)
S2	.H27A	2.5532	N8	.N9	2.865(5)
S3	.H20B	2.5698	N9	.N8	2.865(5)
S3	.H26A_c	2.9452	N9	.O7	3.052(4)
S3	.H22A_a	2.9873	N9	.O10_e	2.919(5)
S4	.H22B_a	3.0302	N13	.N14	2.868(5)
S4	.H16B	2.5479	N13	.Cu1	4.064(3)
S5	.H17A	2.5947	N14	.O6	2.993(4)
S5	.H22A_d	3.1545	N14	.N13	2.868(5)

O6	.O10	2.832(5)	N8	.H17B_b	2.8290
O6	.N14	2.993(4)	N9	.H10_e	2.1128
O7	.O10_e	2.884(5)	N14	.H15B_b	2.7653
O7	.O24	2.875(6)	C22	.S4_k	3.620(5)
O7	.N9	3.052(4)	C22	.S3_k	3.656(5)
C26	.Cu1_c	4.090(5)	H11A	.H12B_i	2.4666
C29	.Cu1_b	3.708(4)	H11B	.H21A_j	2.3672
C29	.S2_b	3.568(5)	H11B	.H25A	2.4676
C30	.Cu1_c	3.933(5)	H11B	.C25_f	2.9849
C11	.H21A_j	3.0726	H11B	.C31_f	2.9814
C11	.H25A_f	2.9306	H11B	.H25A_f	2.4443
C12	.H24_g	3.0262	H11B	.H31B_f	2.5163
C15	.H10_e	2.8999	H12A	.H30B	2.3207
C18	.H17B_b	2.8326	H12B	.H30A	2.3659
C19	.H25B	2.7824	H12B	.H11A_i	2.4666
C19	.H10_e	3.0579	H15A	.H31B	2.2691
C21	.H24_g	2.9795	H15A	.O10_b	2.7260
C21	.H27B_g	2.8453	H15B	.H19A	2.3219
C23	.H30B	2.6541	H15B	.H31A	2.5393
C25	.H19B	2.7841	H15B	.N14_b	2.7653
C25	.H11B_f	2.9849	H16A	.O24_h	2.5647
C25	.H10_e	3.0850	H16B	.S4	2.5479
C30	.H23B	2.6257	H16B	.H23B_i	2.5832
C31	.H10_e	2.8957	H17A	.S5	2.5947

C31	.H11B_f	2.9814	H17B	.N8_b	2.8290
H10	.O7_g	2.6627	H17B	.C18_b	2.8326
H10	.N9_g	2.1128	H19A	.H15B	2.3219
H10	.C15_g	2.8999	H19A	.H31A	2.3218
H10	.C19_g	3.0579	H19B	.C25	2.7841
H10	.C25_g	3.0850	H19B	.H25B	2.1885
H10	.C31_g	2.8957	H19B	.H30B_i	2.5557
H10	.H24_g	2.5042	H20A	.H28A_g	2.4760
H11A	.H25B	2.3493	H20B	.S3	2.5698
H21A	.C11_l	3.0726	H25A	.H11B_f	2.4443
H21A	.H11B_l	2.3672	H25B	.C19	2.7824
H21A	.H27B_g	2.2650	H25B	.H11A	2.3493
H21A	.H31B_b	2.5437	H25B	.H19B	2.1885
H21B	.O24_i	2.7430	H26A	.H22B	2.3520
H22A	.Cu1_k	3.6397	H26A	.H23A	2.5521
H22A	.S3_k	2.9873	H26A	.Cu1_c	3.3457
H22A	.H26B	2.3258	H26A	.S3_c	2.9452
H22A	.S5_d	3.1545	H26B	.H22A	2.3258
H22B	.S4_k	3.0302	H27A	.S2	2.5532
H22B	.H23A	2.3301	H27A	.H28A_m	2.4725
H22B	.H26A	2.3520	H27B	.C21_e	2.8453
H23A	.H22B	2.3301	H27B	.H21A_e	2.2650
H23A	.H26A	2.5521	H28A	.H20A_e	2.4760
H23B	.O24_g	2.8242	H28A	.H27A_m	2.4725

H23B .C30	2.6257	H30A .H12B	2.3659
H23B .H30B	2.0965	H30A .Cu1_c	3.4335
H23B .H16B_i	2.5832	H30B .C23	2.6541
H24 .O7	2.5050	H30B .H12A	2.3207
H24 .O10_e	1.9758	H30B .H23B	2.0965
H24 .C12_e	3.0262	H30B .H19B_i	2.5557
H24 .C21_e	2.9795	H31A .H15B	2.5393
H24 .H10_e	2.5042	H31A .H19A	2.3218
H25A .H11B	2.4676	H31B .H15A	2.2691
H25A .O7_f	2.8404	H31B .H11B_f	2.5163
H25A .C11_f	2.9306	H31B .H21A_b	2.5437

Tabla B9. Enlaces de hidrogeno (Å, °)

O10 -- H10 .. N9	0.8201	2.1128	2.919(5)	167.60	1_456
O24 -- H24 .. O7	0.8195	2.5050	2.875(6)	108.75	.
O24 -- H24 .. O10	0.8195	1.9758	2.789(6)	171.23	1_654
C16 -- H16A .. O24	0.9707	2.5647	3.448(7)	151.28	2_644
C16 -- H16B .. S4	0.9695	2.5479	3.040(5)	111.45	.
C17 -- H17A .. S5	0.9709	2.5947	3.062(5)	109.71	.
C20 -- H20B .. S3	0.9705	2.5698	3.055(5)	110.97	.
C27 -- H27A .. S2	0.9698	2.5532	3.060(5)	112.60	.

Código de translación de simetría a las posiciones equivalentes

a=[1655.00] = 1+x,y,z
b=[2555.00] = -x,-y,-z
c=[2445.00] = -1-x,-1-y,-z
d=[2455.00] = -1-x,-y,-z
e=[1654.00] = 1+x,y,-1+z
f=[2754.00] = 2-x,-y,-1-z
g=[1456.00] = -1+x,y,1+z
h=[2644.00] = 1-x,-1-y,-1-z
i=[2545.00] = -x,-1-y,-z
j=[1754.00] = 2+x,y,-1+z
k=[1455.00] = -1+x,y,z
l=[1356.00] = -2+x,y,1+z
m=[2654.00] = 1-x,-y,-1-z

Apéndice C

APÉNDICE C: ANÁLISIS DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y CRISTALINA DEL COMPLEJO $[\text{Cu}(\text{Pdtc})_2]_2$

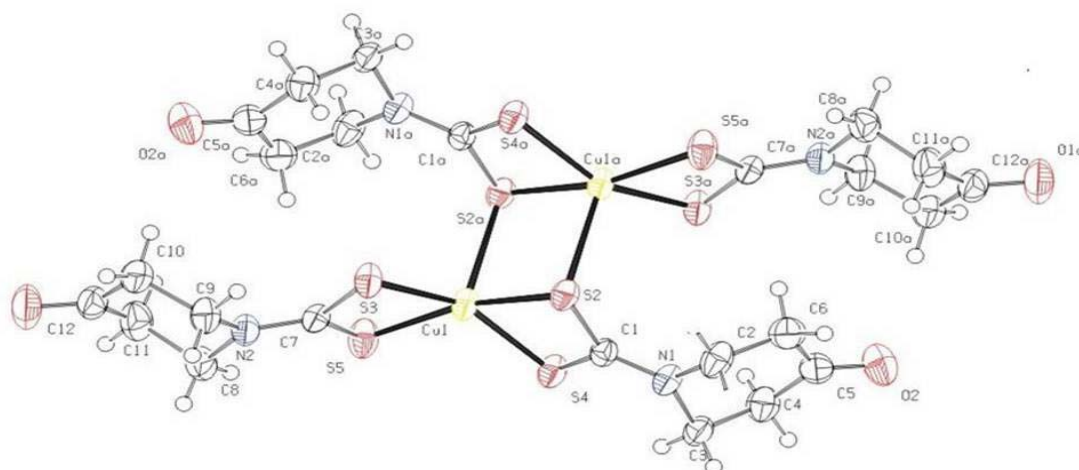
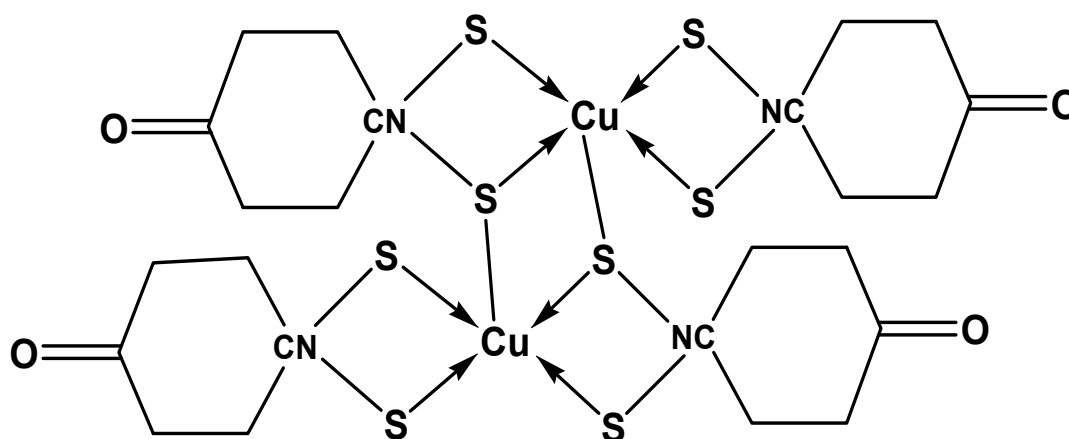


Tabla C1. Datos cristalinos y detalles de la determinación de la estructura

Datos cristalográficos			
Formula	C ₂₄ H ₃₂ Cu ₂ N ₄ O ₄ S ₈		
Peso molecular	824.20		
Sistema Cristalino	Triclinico		
Grupo espacial	P-1	(No. 2)	
Dimensiones de la celda unitaria			
a, b, c [Å]	8.658(3)	10.319(3)	11.064(4)
α, β, γ [°]	62.811(6)	77.880(7)	65.953(7)
Volume [Å ³]	802.6(5)		
Z	1		
Densidad (calc) [g/cm ³]	1.705		
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	1.884		
F(000)	422		
Tamaño del cristal [mm]	0.36 x 0.27 x 0.26		
Adquisición de datos y refinamiento			
Temperatura (K)	297		
Radiación [Å]	MoK α ($\lambda = 0.71073$)		
θ Min-Max [°]	2.1, 30.5		
Índices de escala	$-7 \leq h \leq 12$; $-14 \leq k \leq 14$; $-15 \leq l \leq 15$		
Reflexiones medidas	6532		
Reflexiones independientes	4604		
$R_{int} = 0.021$			

Reflexiones observadas	3891
[I > 2.0 σ (I)]	
R, wR2, S	0.0296, 0.0820, 1.02
Diferencia mayor entre picos y pozos [e/Å ³]	-0.35, 0.46

Tabla C2. Coordenadas finales y desplazamiento isotrópico equivalentes. Parámetros de los átomos distintos de hidrógenos .

Átomo	x	y	z	U(eq) [Å ²]
Cu1	0.06863(3)	0.84006(3)	0.45661(2)	0.0367(1)
S2	0.03909(5)	0.84522(5)	0.67268(4)	0.0353(1)
S3	-0.15618(6)	0.76980(6)	0.46560(5)	0.0397(1)
S4	0.34006(5)	0.78929(6)	0.50317(5)	0.0389(1)
S5	0.12788(6)	0.76646(7)	0.27639(5)	0.0480(2)
O1	-0.3273(3)	0.5752(2)	0.05163(19)	0.0724(7)
O2	0.5779(3)	0.9605(2)	0.8665(2)	0.0706(7)
N1	0.35108(18)	0.75873(19)	0.75537(15)	0.0363(4)
N2	-0.09785(19)	0.64279(19)	0.28879(16)	0.0379(5)
C1	0.2572(2)	0.79381(19)	0.65645(16)	0.0312(4)
C2	0.2840(3)	0.7794(3)	0.88048(19)	0.0456(6)
C3	0.5360(2)	0.7070(2)	0.74408(19)	0.0388(5)
C4	0.5899(3)	0.8359(3)	0.7296(2)	0.0462(6)
C5	0.5082(3)	0.9025(2)	0.8324(2)	0.0452(6)
C6	0.3322(3)	0.9040(3)	0.8845(2)	0.0506(7)
C7	-0.0480(2)	0.7155(2)	0.33721(17)	0.0328(5)
C8	-0.0037(3)	0.5942(3)	0.1811(2)	0.0480(7)
C9	-0.2437(3)	0.5932(3)	0.3442(2)	0.0449(6)
C10	-0.3645(3)	0.6500(3)	0.2333(2)	0.0515(7)
C11	-0.1200(3)	0.6662(3)	0.0626(2)	0.0550(7)
C12	-0.2754(3)	0.6231(2)	0.1103(2)	0.0516(7)

U(eq) está definida como una tercera parte del tensor de ortogonalidad U_{ij}

Tabla C3. Posiciones y desplazamientos de los átomos de hidrogeno

Átomo	x	y	z	U(iso) [Å ²]
H2A	0.32940	0.68140	0.95840	0.0460
H2B	0.16180	0.81030	0.88490	0.0460
H3A	0.57600	0.68270	0.66550	0.0390
H3B	0.58470	0.61360	0.82440	0.0390
H4A	0.71170	0.79540	0.73770	0.0460
H4B	0.56290	0.91930	0.63940	0.0460
H6A	0.25180	1.00550	0.83160	0.0510
H6B	0.32030	0.89210	0.97780	0.0510
H8A	0.03830	0.48140	0.21600	0.0480
H8B	0.09240	0.62810	0.15000	0.0480
H9A	-0.30380	0.63400	0.41120	0.0450
H9B	-0.20430	0.48020	0.38970	0.0450
H10A	-0.44460	0.59640	0.27010	0.0520
H10B	-0.42790	0.76070	0.20620	0.0520
H11A	-0.15310	0.77880	0.02250	0.0550
H11B	-0.05960	0.62930	-0.00660	0.0550

El factor exponencial de desplazamiento isotrópico toma la forma $\exp(-T)$ donde $T = 8\pi^2 \sin^2(\theta) \sum U_{ij} x_i x_j / \lambda^2$

Tabla C4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico para el complejo

Átomo	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Cu1	0.0338(1)	0.0501(2)	0.0362(1)	-0.0214(1)	-0.0017(1)	-0.0202(1)
S2	0.0299(2)	0.0466(2)	0.0347(2)	-0.0170(2)	-0.0004(2)	-0.0187(2)
S3	0.0362(2)	0.0601(3)	0.0386(2)	-0.0291(2)	0.0052(2)	-0.0252(2)
S4	0.0321(2)	0.0571(3)	0.0360(2)	-0.0234(2)	0.0011(2)	-0.0201(2)
S5	0.0409(2)	0.0785(4)	0.0468(3)	-0.0381(3)	0.0106(2)	-0.0338(2)
O1	0.1091(15)	0.0655(11)	0.0625(10)	-0.0206(9)	-0.0332(10)	-0.0420(10)
O2	0.0844(12)	0.0666(11)	0.0851(13)	-0.0408(10)	-0.0115(10)	-0.0347(10)
N1	0.0315(7)	0.0482(8)	0.0318(7)	-0.0160(6)	-0.0032(5)	-0.0164(6)
N2	0.0361(7)	0.0472(9)	0.0401(8)	-0.0240(7)	-0.0014(6)	-0.0171(6)
C1	0.0313(7)	0.0333(8)	0.0324(8)	-0.0118(6)	-0.0036(6)	-0.0155(6)
C2	0.0414(10)	0.0681(13)	0.0311(9)	-0.0210(9)	0.0002(7)	-0.0233(9)
C3	0.0310(8)	0.0467(10)	0.0418(9)	-0.0199(8)	-0.0067(7)	-0.0123(7)
C4	0.0428(10)	0.0552(12)	0.0484(11)	-0.0223(9)	0.0002(8)	-0.0246(9)
C5	0.0561(11)	0.0347(9)	0.0426(10)	-0.0111(8)	-0.0126(8)	-0.0145(8)
C6	0.0524(12)	0.0517(12)	0.0436(11)	-0.0238(9)	-0.0076(9)	-0.0074(9)
C7	0.0306(7)	0.0394(9)	0.0303(8)	-0.0145(7)	-0.0044(6)	-0.0127(6)
C8	0.0462(10)	0.0600(13)	0.0506(11)	-0.0358(10)	0.0006(9)	-0.0171(9)
C9	0.0466(10)	0.0549(11)	0.0471(10)	-0.0247(9)	0.0001(8)	-0.0278(9)
C10	0.0454(11)	0.0489(11)	0.0684(14)	-0.0258(10)	-0.0139(10)	-0.0170(9)
C11	0.0728(14)	0.0627(14)	0.0414(10)	-0.0252(10)	-0.0056(10)	-0.0293(12)
C12	0.0694(14)	0.0375(10)	0.0498(11)	-0.0107(8)	-0.0281(10)	-0.0167(9)

El factor exponencial de desplazamiento anisotrópico toma la forma de $\exp(-T)$ donde $T = 8\pi^2 \sum U_{ij} x_i x_j \sin^2(\theta) / \lambda^2$ para los átomos isotrópicos $T =$

$\chi(\pi^2) \sum_{ij} (h(i)h(j)U(i,j)\chi_{A^*}(i)\chi_{A^*}(j))$, para los átomos anisotrópicos. $\chi_{A^*}(i)$ son distancias axiales recíprocas y $h(i)$ son los índices de reflexión.

Tabla C5. Distancias de enlace (Å)

Cu1-S2	2.3731(10)	C8-C11	1.529(3)
Cu1-S3	2.3080(11)	C9-C10	1.525(4)
Cu1-S4	2.3067(10)	C10-C12	1.501(3)
Cu1-S5	2.3351(11)	C11-C12	1.504(4)
Cu1-S2_a	2.7036(11)	C2-H2A	0.9706
S2-C1	1.734(2)	C2-H2B	0.9701
S3-C7	1.718(2)	C3-H3A	0.9699
S4-C1	1.7109(18)	C3-H3B	0.9695
S5-C7	1.717(2)	C4-H4A	0.9701
O1-C12	1.210(3)	C4-H4B	0.9697
O2-C5	1.209(4)	C6-H6A	0.9700
N1-C1	1.327(2)	C6-H6B	0.9701
N1-C2	1.459(3)	C8-H8A	0.9693
N1-C3	1.464(3)	C8-H8B	0.9696
N2-C7	1.328(3)	C9-H9A	0.9707
N2-C8	1.463(3)	C9-H9B	0.9700
N2-C9	1.465(3)	C10-H10A	0.9700
C2-C6	1.525(4)	C10-H10B	0.9701
C3-C4	1.514(4)	C11-H11A	0.9695
C4-C5	1.499(3)	C11-H11B	0.9699
C5-C6	1.508(4)		

Tabla C6. Ángulos de enlace (°)

S2-Cu1-S3	100.96(2)	O2-C5-C4	120.8(3)
S2-Cu1-S4	76.26(2)	O2-C5-C6	121.3(2)
S2-Cu1-S5	165.36(2)	C4-C5-C6	117.7(2)
S2-Cu1-S2_a	92.19(2)	C2-C6-C5	116.1(2)
S3-Cu1-S4	3.82(3)	S3-C7-S5	113.70(11)
S3-Cu1-S5	76.52(2)	S3-C7-N2	122.83(15)
S2_a-Cu1-S3	106.72(2)	S5-C7-N2	123.47(15)
S4-Cu1-S5	99.51(2)	N2-C8-C11	109.4(2)
S2_a-Cu1-S4	99.42(2)	N2-C9-C10	111.72(17)
S2_a-Cu1-S5	102.36(2)	C9-C10-C12	113.0(2)
Cu1-S2-C1	83.43(6)	C8-C11-C12	110.67(18)
Cu1-S2-Cu1_a	87.81(2)	O1-C12-C10	122.7(3)
Cu1_a-S2-C1	102.04(7)	O1-C12-C11	122.6(2)
Cu1-S3-C7	85.00(7)	C10-C12-C11	114.6(2)
Cu1-S4-C1	86.01(7)	N1-C2-H2A	109.65
Cu1-S5-C7	84.18(7)	N1-C2-H2B	109.63
C1-N1-C2	124.69(19)	C6-C2-H2A	109.69
C1-N1-C3	122.54(16)	C6-C2-H2B	109.74
C2-N1-C3	12.57(17)	H2A-C2-H2B	108.17
C7-N2-C8	122.67(19)	N1-C3-H3A	109.88
C7-N2-C9	123.64(18)	N1-C3-H3B	109.93
C8-N2-C9	113.5(2)	C4-C3-H3A	109.88
S2-C1-S4	114.03(10)	C4-C3-H3B	109.86

S2-C1-N1	122.71(14)	H3A-C3-H3B	108.30
S4-C1-N1	123.24(15)	C3-C4-H4A	108.76
N1-C2-C6	109.93(19)	C3-C4-H4B	108.79
N1-C3-C4	108.96(19)	C5-C4-H4A	108.69
C3-C4-C5	114.1(2)	C5-C4-H4B	108.68
H4A-C4-H4B	107.67	C10-C9-H9A	109.27
C2-C6-H6A	108.24	C10-C9-H9B	109.32
C2-C6-H6B	108.26	H9A-C9-H9B	107.91
C5-C6-H6A	108.31	C9-C10-H10A	108.94
C5-C6-H6B	108.24	C9-C10-H10B	108.94
H6A-C6-H6B	107.41	C12-C10-H10A	109.02
N2-C8-H8A	109.76	C12-C10-H10B	109.05
N2-C8-H8B	109.79	H10A-C10-H10B	107.78
C11-C8-H8A	109.83	C8-C11-H11A	109.54
C11-C8-H8B	109.75	C8-C11-H11B	109.49
H8A-C8-H8B	108.26	C12-C11-H11A	109.49
N2-C9-H9A	109.25	C12-C11-H11B	109.48
N2-C9-H9B	109.29	H11A-C11-H11B	108.12

Tabla C7. Ángulos de Torsión ($^{\circ}$)

S3-Cu1-S2-C1	150.11(7)
S3 -Cu1-S2-Cu1_a	-107.50(2)
S4-Cu1-S2-C1	-3.23(7)
S4-Cu1-S2-Cu1_a	99.16(2)
S2_a-Cu1-S2-C1	-102.39(7)
S2_a-Cu1-S2-Cu1_a	0.03(10)
S2-Cu1-S3-C7	-160.35(7)
S4-Cu1-S3-C7	-79.23(8)
S5-Cu1-S3-C7	4.90(7)
S2_a-Cu1-S3-C7	103.98(7)
S2-Cu1-S4-C1	3.26(7)
S3-Cu1-S4-C1	-83.66(8)
S5-Cu1-S4-C1	-162.43(7)
S2_a-Cu1-S4-C1	93.22(7)
S3-Cu1-S5-C7	-4.91(7)
S4-Cu1-S5-C7	148.67(7)
S2_a-Cu1-S5-C7	-109.40(7)
S2-Cu1-S2_a-Cu1_a	0.00(6)
S2-Cu1-S2_a-C1_a	-82.81(6)
S3-Cu1-S2_a-Cu1_a	102.13(2)
S3-Cu1-S2_a-C1_a	19.32(6)
S4-Cu1-S2_a-Cu1_a	-76.43(2)
S4-Cu1-S2_a-C1_a	-159.24(6)

S5-Cu1-S2_a-Cu1_a	-178.43(2)
S5-Cu1-S2_a-C1_a	98.76(6)
Cu1-S2-C1-S4	4.63(9)
Cu1-S2-C1-N1	-174.32(17)
Cu1_a-S2-C1-S4	-81.70(10)
Cu1_a-S2-C1-N1	99.34(17)
Cu1-S3-C7-S5	-7.08(10)
Cu1-S3-C7-N2	173.78(17)
Cu1-S4-C1-S2	-4.74(10)
Cu1-S4-C1-N1	174.20(17)
Cu1-S5-C7-S3	7.01(9)
Cu1-S5-C7-N2	-173.86(17)
C2-N1-C1-S2	-9.0(3)
C2-N1-C1-S4	172.17(18)
C3-N1-C1-S2	176.51(15)
C3-N1-C1-S4	-2.3(3)
C1-N1-C2-C6	-113.9(2)
C3-N1-C2-C6	61.1(3)
C1-N1-C3-C4	108.7(2)
C2-N1-C3-C4	-66.4(2)
C8-N2-C7-S3	-178.86(16)
C8-N2-C7-S5	2.1(3)
C9-N2-C7-S3	-3.6(3)
C9-N2-C7-S5	177.31(17)

C7-N2-C8-C11	-123.6(2)
C9-N2-C8-C11	60.8(3)
C7-N2-C9-C10	128.6(2)
C8-N2-C9-C10	-55.8(3)
N1-C2-C6-C5	-39.6(3)
N1-C3-C4-C5	48.9(2)
C3-C4-C5-C6	-31.0(3)
C3-C4-C5-O2	152.9(2)
O2-C5-C6-C2	-157.5(2)
C4-C5-C6-C2	26.4(3)
N2-C8-C11-C12	-56.0(3)
N2-C9-C10-C12	46.2(3)
C9-C10-C12-O1	137.4(3)
C9-C10-C12-C11	-44.8(3)
C8-C11-C12-O1	-132.6(3)
C8-C11-C12-C10	49.6(3)

Tabla C8. Distancias de conatcto (Å)

Cu1	.S4_a	4.1487(16)	O2	.H11A_g	2.6628
Cu1	.C9_b	3.744(3)	O2	.H10B_a	2.4268
Cu1	.H9B_b	2.7807	N1	.O1_b	3.185(3)
S3	.C4_c	3.425(3)	C2	.O1_b	3.253(4)
S3	.C3_c	3.626(2)	C3	.S3_d	3.626(2)
S4	.Cu1_a	4.1487(16)	C3	.O1_g	3.313(3)
S2	.H2B	2.5950	C4	.S3_d	3.425(3)
S2	.H4A_c	2.9681	C4	.O1_g	3.345(3)
S3	.H4A_c	3.0783	C5	.O1_g	3.060(3)
S3	.H4B_c	3.1116	C5	.C12_g	3.345(3)
S3	.H9A	2.5520	C9	.Cu1_b	3.744(3)
S3	.H6A_a	3.0798	C10	.O2_a	3.397(4)
S3	.H3A_c	2.9672	C11	.O2_f	3.265(4)
S4	.H3A	2.5520	C12	.C5_f	3.345(3)
S4	.H9A_d	3.0425	C12	.O2_f	3.204(3)
S4	.H4B_e	3.0666	C5	.H10B_a	3.0893
S4	.H9B_b	3.0962	C7	.H6A_a	2.6871
S5	.H8B	2.5398	C11	.H11B_h	3.0915
O1	.C3_f	3.313(3)	H2A	.H3B	2.4259
O1	.C4_f	3.345(3)	H2A	.O1_b	2.7078
O1	.C5_f	3.060(3)	H2B	.S2	2.5950
O1	.N1_b	3.185(3)	H3A	.S3_d	2.9672
O1	.C2_b	3.253(4)	H3A	.S4	2.5520

O2	.C10_a	3.397(4)	H3B	.O1_g	2.5896
O2	.C11_g	3.265(4)	H3B	.H2A	2.4259
O2	.C12_g	3.204(3)	H4A	.S2_d	2.9681
O1	.H2A_b	2.7078	H4A	.S3_d	3.0783
O1	.H3B_f	2.5896	H4B	.S3_d	3.1116
H4B	.S4_e	3.0666	H9B	.Cu1_b	2.7807
H6A	.S3_a	3.0798	H9B	.S4_b	3.0962
H6A	.C7_a	2.6871	H10B	.O2_a	2.4268
H8A	.H9B	2.5317	H10B	.C5_a	3.0893
H8B	.S5	2.5398	H11A	.O2_f	2.6628
H9A	.S3	2.5520	H11B	.C11_h	3.0915
H9A	.S4_c	3.0425	H11B	.H11B_h	2.3812
H9B	.H8A	2.5317			

Tabla C9. Enlaces de Hidrógeno (Å, °)

C2 -- H2B .. S2	0.9701	2.5950	3.113(3)	113.59	.
C3 -- H3A .. S4	0.9699	2.5520	3.059(2)	112.65	.
C3 -- H3B .. O1	0.9695	2.5896	3.313(3)	131.60	1_656
C8 -- H8B .. S5	0.9696	2.5398	3.072(3)	114.54	.
C9 -- H9A .. S3	0.9707	2.5520	3.080(3)	114.23	.
C10 -- H10B .. O2	0.9701	2.4268	3.397(4)	177.97	2_576

Código de translación de simetría a las posiciones equivalentes

$$\begin{aligned} a &= [2576.00] = -x, 2-y, 1-z \\ b &= [2566.00] = -x, 1-y, 1-z \\ c &= [1455.00] = -1+x, y, z \\ d &= [1655.00] = 1+x, y, z \\ e &= [2676.00] = 1-x, 2-y, 1-z \\ f &= [1454.00] = -1+x, y, -1+z \\ g &= [1656.00] = 1+x, y, 1+z \\ h &= [2565.00] = -x, 1-y, -z \end{aligned}$$

Apéndice

D

APÉNDICE D: ANÁLISIS DE LA ESTRUCTURA MOLECULAR Y CRISTALINA DEL COMPLEJO $[\text{Cu}(\text{ppdtc})_2]_2$.

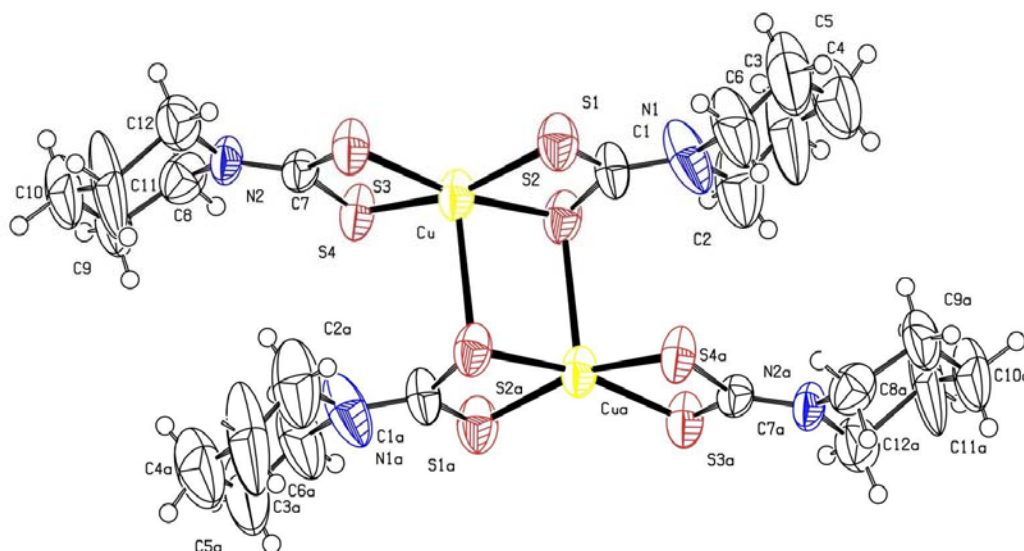
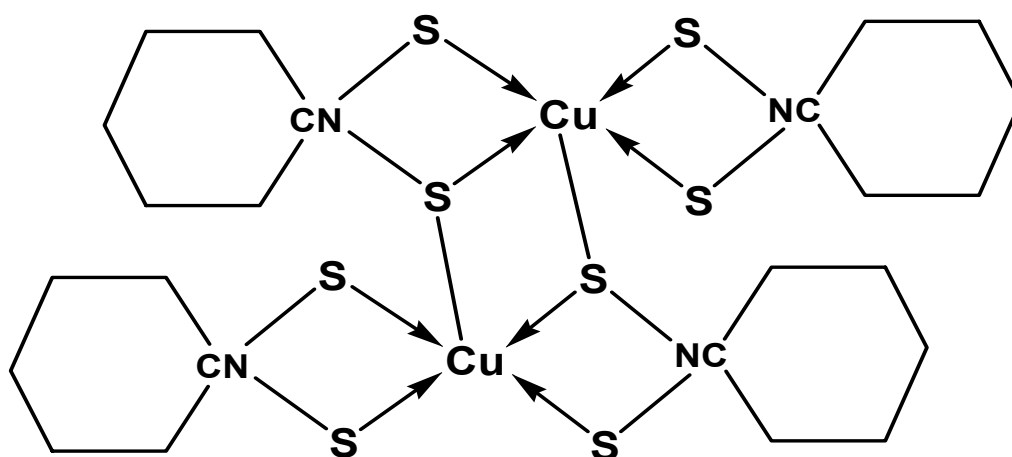


Tabla D1. Datos Cristalinos y detalles de la Determinación de la Estructura

Datos Cristalográficos			
Formula	C ₂₄ H ₄₀ Cu ₂ N ₄ S ₈		
Peso Molecular	768.26		
Sistema Cristalino	Triclinico		
Grupo Espacial	P-1	(No. 2)	
Dimensiones del cristal a, b, c [Å]	9.036(5)	9.973(5)	13.465(5)
α, β, γ [°]	91.630(5)	109.210(5)	114.340(5)
Volumen [Å ³]	1024.8(9)		
Z	1		
Densidad calculada [g/cm ³]	1.245		
μ (MoK α) [mm ⁻¹]	1.463		
F(000)	398		
Tamaño del Cristal [mm]	0.36 x 0.27 x 0.26		
Adquisición de Datos y Refinamiento			
Temperatura (K)	293		
Radiación [Å]	MoK α (0.71069)		
Rango θ para la colección de datos [°]	5.0 - 26.1		
Índice de escala	-9 $\leq h \leq$ 11; -12 $\leq k \leq$ 12; -16 $\leq l \leq$ 15		
Reflexiones colectadas	7977		
Reflexiones independientes	3863		
R(int)	0.109		

Reflexiones observadas [I > 2.0 sigma(I)]	1734
[I > 2.0 sigma(I)]	
Nref, Npar	3863, 115
R, wR2, S	0.1296, 0.3695, 1.01
$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.1561P)^2 + 7.5992P]$ where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$	
Max. and Av. Shift/Error	1.15, 0.01
Diferencia mayor entre picos y pozos [e/Å ³]	-0.59, 1.11

Tabla D2. Coordenadas Finales y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes para los átomos distintos de hidrógenos.

Átomo	x	y	z	U(eq)
Cu	0.5933(2)	0.20509(18)	0.02865(14)	0.0594(7)
S1	0.8339(5)	0.2001(4)	0.0069(3)	0.0691(12)
S2	0.4709(4)	0.0389(4)	-0.1363(3)	0.0611(12)
S3	0.7220(5)	0.4082(4)	0.1695(3)	0.0672(12)
S4	0.3655(5)	0.2597(4)	0.0177(3)	0.0646(12)
N1	0.7302(17)	0.0166(18)	-0.1807(11)	0.100(6)
N2	0.4761(14)	0.4934(11)	0.1709(9)	0.057(4)
C1	0.6832(19)	0.0787(15)	-0.1133(12)	0.064(4)
C2	0.608(4)	-0.093(3)	-0.277(2)	0.135(8)
C3	0.649(5)	-0.066(4)	-0.372(3)	0.196(13)
C4	0.836(3)	-0.044(3)	-0.3421(19)	0.125(7)
C5	0.964(4)	0.070(3)	-0.236(2)	0.151(9)
C6	0.915(3)	0.031(3)	-0.149(2)	0.122(7)
C7	0.5171(16)	0.4019(13)	0.1271(10)	0.049(3)
C8	0.297(2)	0.4885(17)	0.1276(13)	0.073(4)
C9	0.231(2)	0.4855(18)	0.2175(13)	0.079(4)
C10	0.361(2)	0.608(2)	0.3121(15)	0.096(5)
C11	0.538(3)	0.609(3)	0.3566(18)	0.115(7)
C12	0.608(2)	0.6159(18)	0.2608(13)	0.080(4)

U(eq) está definida como la tercera parte del tensor de ortogonalidad U

Tabla D3. Posiciones de los átomos de hidrogeno y parámetros de desplazamiento isotrópico

Átomo	x	y	z	U(iso)
H2A	0.59970	-0.19040	-0.26360	0.106(19)
H2B	0.49300	-0.09760	-0.29100	0.106(19)
H3A	0.63850	0.02210	-0.39450	0.050(9)
H3B	0.56930	-0.15150	-0.43050	0.050(9)
H4A	0.87560	-0.00930	-0.39960	0.050(9)
H4B	0.83820	-0.13970	-0.33500	0.050(9)
H5A	1.08000	0.07680	-0.22080	0.050(9)
H5B	0.97060	0.16790	-0.24590	0.050(9)
H6A	0.99400	0.10850	-0.08510	0.106(19)
H6B	0.91660	-0.06290	-0.13360	0.106(19)
H8A	0.21700	0.39980	0.07230	0.106(19)
H8B	0.30350	0.57590	0.09600	0.106(19)
H9A	0.12370	0.49570	0.19150	0.050(9)
H9B	0.20530	0.38940	0.23970	0.050(9)
H10A	0.31420	0.59720	0.36810	0.050(9)
H10B	0.37600	0.70330	0.29150	0.050(9)
H11A	0.52810	0.51910	0.38570	0.050(9)
H11B	0.61830	0.69540	0.41370	0.050(9)
H12A	0.63130	0.71140	0.23790	0.106(19)
H12B	0.71670	0.60670	0.28540	0.106(19)

El factor de temperature toma la forma de $\text{Exp}(-T)$ donde $T = 8x(\pi^2)U_x(\text{sen}(\theta)/\lambda)^2$ para átomos isotrópicos.

Tabla D4 Parámetros de desplazamiento (An)isotrópicos

Átomo	U(1,1) or U	U(2,2)	U(3,3)	U(2,3)	U(1,3)	U(1,2)
Cu	0.0537(11)	0.0631(11)	0.0646(12)	-0.0039(8)	0.0200(8)	0.0318(9)
S1	0.054(2)	0.079(2)	0.071(2)	-0.0084(19)	0.0176(19)	0.0325(19)
S2	0.049(2)	0.066(2)	0.064(2)	-0.0072(17)	0.0131(17)	0.0291(17)
S3	0.054(2)	0.071(2)	0.071(2)	-0.0128(18)	0.0156(18)	0.0305(18)
S4	0.057(2)	0.067(2)	0.067(2)	-0.0116(18)	0.0133(18)	0.0344(18)
N1	0.052(8)	0.150(13)	0.082(10)	-0.043(9)	0.029(7)	0.031(8)
N2	0.048(6)	0.050(6)	0.069(7)	-0.008(5)	0.019(6)	0.023(5)

El factor temperature toma la formade $\text{Exp}(-T)$ donde $T = 8 \times (\pi^2) \times U \times (\sin(\theta)/\lambda)^2$ para átomos isotrópicos. $T = 2 \times (\pi^2) \times \text{Sum}_{ij} (h(i) \times h(j) \times U(i,j) \times \text{Astar}(i) \times \text{Astar}(j))$, para átomos anisotrópicos. $\text{Astar}(i)$ son distancias axiales recíprocas y $h(i)$ son índices de reflexión.

Tabla D5. Distancias de enlace (Å)

Cu-S1	2.307(6)	C11-C12	1.60(3)
Cu-S2	2.359(4)	C2-H2A	0.9698
Cu-S3	2.333(4)	C2-H2B	0.9740
Cu-S4	2.299(5)	C3-H3A	0.9684
Cu-S2_a	2.819(4)	C3-H3B	0.9739
S1-C1	1.737(15)	C4-H4A	0.9709
S2-C1	1.705(19)	C4-H4B	0.9695
S3-C7	1.722(16)	C5-H5A	0.9719
S4-C7	1.735(13)	C5-H5B	0.9691
N1-C1	1.35(2)	C6-H6A	0.9749
N1-C2	1.44(3)	C6-H6B	0.9697
N1-C6	1.52(4)	C8-H8A	0.9699
N2-C7	1.308(19)	C8-H8B	0.9693
N2-C8	1.51(2)	C9-H9A	0.9659
N2-C12	1.46(2)	C9-H9B	0.9697
C2-C3	1.45(5)	C10-H10A	0.9674
C3-C4	1.52(6)	C10-H10B	0.9655
C4-C5	1.55(4)	C11-H11A	0.9707
C5-C6	1.39(4)	C11-H11B	0.9695
C8-C9	1.51(3)	C12-H12A	0.9699
C9-C10	1.50(2)	C12-H12B	0.9720
C10-C11	1.51(4)		

Tabla D6. Ángulos de enlace (°)

S1-Cu-S2	76.66(15)	C4-C5-C6	113(3)
S1-Cu-S3	102.28(17)	N1-C6-C5	106(2)
S1-Cu-S4	163.24(16)	S3-C7-S4	113.0(8)
S1-Cu-S2_a	94.47(14)	S3-C7-N2	124.8(10)
S2-Cu-S3	167.89(15)	S4-C7-N2	122.2(12)
S2-Cu-S4	100.48(15)	N2-C8-C9	109.5(13)
S2-Cu-S2_a	90.28(13)	C8-C9-C10	112.4(15)
S3-Cu-S4	76.99(16)	C9-C10-C11	114.1(18)
S2_a-Cu-S3	101.84(13)	C10-C11-C12	107.9(17)
S2_a-Cu-S4	102.10(14)	N2-C12-C11	109.4(16)
Cu-S1-C1	84.9(7)	N1-C2-H2A	108.26
Cu-S2-C1	84.0(5)	N1-C2-H2B	107.99
Cu-S2-Cu_a	89.72(13)	C3-C2-H2A	108.86
Cu_a-S2-C1	95.5(5)	C3-C2-H2B	108.55
Cu-S3-C7	84.6(4)	H2A-C2-H2B	107.04
Cu-S4-C7	85.4(6)	C2-C3-H3A	110.75
C1-N1-C2	124(2)	C2-C3-H3B	110.31
C1-N1-C6	121.8(16)	C4-C3-H3A	110.70
C2-N1-C6	113(2)	C4-C3-H3B	110.34
C7-N2-C8	122.9(12)	H3A-C3-H3B	108.47
C7-N2-C12	121.1(14)	C3-C4-H4A	108.97
C8-N2-C12	115.8(13)	C3-C4-H4B	109.03
S1-C1-S2	114.4(10)	C5-C4-H4A	109.14

S1-C1-N1	122.6(14)	C5-C4-H4B	109.00
S2-C1-N1	122.9(12)	H4A-C4-H4B	107.78
N1-C2-C3	116(3)	C4-C5-H5A	108.49
C2-C3-C4	106(3)	C4-C5-H5B	108.72
C3-C4-C5	113(3)	C6-C5-H5A	109.14
C6-C5-H5B	109.49	H9A-C9-H9B	108.17
H5A-C5-H5B	107.64	C9-C10-H10A	108.56
N1-C6-H6A	110.09	C9-C10-H10B	108.74
N1-C6-H6B	110.46	C11-C10-H10A	108.58
C5-C6-H6A	110.70	C11-C10-H10B	108.58
C5-C6-H6B	111.26	H10A-C10-H10B	108.13
H6A-C6-H6B	108.41	C10-C11-H11A	110.01
N2-C8-H8A	109.65	C10-C11-H11B	109.85
N2-C8-H8B	109.65	C12-C11-H11A	110.31
C9-C8-H8A	109.88	C12-C11-H11B	110.34
C9-C8-H8B	109.89	H11A-C11-H11B	108.41
H8A-C8-H8B	108.26	N2-C12-H12A	109.85
C8-C9-H9A	109.12	N2-C12-H12B	109.73
C8-C9-H9B	108.91	C11-C12-H12A	109.96
C10-C9-H9A	109.04	C11-C12-H12B	109.77
C10-C9-H9B	109.14	H12A-C12-H12B	108.13

Tabla D7. Ángulos de torsión (°)

S2-Cu-S1-C1	1.0(5)
S3-Cu-S1-C1	-166.6(5)
S2_a-Cu-S1-C1	90.2(5)
S1-Cu-S2-C1	-1.0(5)
S1-Cu-S2-Cu_a	94.53(14)
S4-Cu-S2-C1	162.1(5)
S4-Cu-S2-Cu_a	-102.36(14)
S2_a-Cu-S2-C1	-95.6(5)
S2_a-Cu-S2-Cu_a	0.02(14)
S1-Cu-S3-C7	162.6(4)
S4-Cu-S3-C7	-0.2(4)
S2_a-Cu-S3-C7	-100.1(4)
S2-Cu-S4-C7	-167.7(4)
S3-Cu-S4-C7	0.2(4)
S2_a-Cu-S4-C7	99.8(4)
S1-Cu-S2_a-Cu_a	-76.64(15)
S1-Cu-S2_a-C1_a	-160.6(5)
S2-Cu-S2_a-Cu_a	0.00(16)
S2-Cu-S2_a-C1_a	-83.9(5)
S3-Cu-S2_a-Cu_a	179.81(17)
S3-Cu-S2_a-C1_a	95.9(5)
S4-Cu-S2_a-Cu_a	100.79(16)
S4-Cu-S2_a-C1_a	16.9(5)

Cu-S1-C1-S2	-1.5(7)
Cu-S1-C1-N1	-179.0(13)
Cu-S2-C1-S1	1.5(7)
Cu-S2-C1-N1	179.0(13)
Cu_a-S2-C1-S1	-87.7(8)
Cu_a-S2-C1-N1	89.8(13)
Cu-S3-C7-S4	0.3(6)
Cu-S3-C7-N2	-179.5(12)
Cu-S4-C7-S3	-0.3(6)
Cu-S4-C7-N2	179.5(11)
C2-N1-C1-S1	175.2(16)
C2-N1-C1-S2	-2(3)
C6-N1-C1-S1	9(2)
C6-N1-C1-S2	-168.5(15)
C1-N1-C2-C3	133(3)
C6-N1-C2-C3	-60(4)
C1-N1-C6-C5	-134(2)
C2-N1-C6-C5	58(3)
C8-N2-C7-S3	176.9(10)
C8-N2-C7-S4	-2.9(18)
C12-N2-C7-S3	2.0(18)
C12-N2-C7-S4	-177.8(10)
C7-N2-C8-C9	129.8(14)
C12-N2-C8-C9	-55.1(16)

C7-N2-C12-C11	-128.2(17)
C8-N2-C12-C11	56.6(18)
N1-C2-C3-C4	53(4)
C2-C3-C4-C5	-49(3)
C3-C4-C5-C6	57(4)
C4-C5-C6-N1	-57(3)
N2-C8-C9-C10	51.5(18)
C8-C9-C10-C11	-56(2)
C9-C10-C11-C12	55(2)
C10-C11-C12-N2	-54(2)

Tabla D8. Distancias de contacto (Å)

Cu	.S1_a	4.156(5)	C9	.S1_e	3.667(18)
Cu	.N1_a	4.061(17)	C7	.H2A_a	2.9331
Cu	.C8_b	3.740(16)	H2A	.H4B	2.5134
Cu	.H8B_b	2.8314	H2A	.H6B	2.5405
S1	.C9_c	3.667(18)	H2A	.C7_a	2.9331
S1	.Cu_a	4.156(5)	H2B	.S2	2.5629
S4	.C6_e	3.59(3)	H4B	.H2A	2.5134
S1	.H6A	2.5819	H4B	.H6B	2.5716
S1	.H6B_d	3.1639	H6A	.S1	2.5819
S1	.H8B_b	3.1276	H6A	.S4_c	2.8477
S1	.H8A_c	2.9894	H6B	.H2A	2.5405
S2	.H12A_b	3.1912	H6B	.H4B	2.5716
S2	.H2B	2.5629	H6B	.S1_d	3.1639
S3	.H12B	2.5116	H8A	.S1_e	2.9894
S4	.H6A_e	2.8477	H8A	.S4	2.5356
S4	.H8A	2.5356	H8B	.Cu_b	2.8314
N1	.Cu_a	4.061(17)	H8B	.S1_b	3.1276
C6	.S4_c	3.59(3)	H12A	.S2_b	3.1912
C8	.Cu_b	3.740(16)	H12B	.S3	2.5116

Tabla D9. Enlaces de Hidrogeno (Å, °)

C2 -- H2B .. S2	0.9740	2.5629	3.10(3)	114.66	.
C6 -- H6A .. S1	0.9749	2.5819	3.10(3)	113.42	.
C6 -- H6A .. S4	0.9749	2.8477	3.59(3)	133.10	1_655
C8 -- H8A .. S4	0.9699	2.5356	3.059(19)	113.79	.
C12 -- H12B .. S3	0.9720	2.5116	3.051(19)	114.92	.

Código de translación de simetría a las posiciones equivalentes

$$a = [2655.00] = 1-x,-y,-z$$

$$b = [2665.00] = 1-x,1-y,-z$$

$$c = [1655.00] = 1+x,y,z$$

$$d = [2755.00] = 2-x,-y,-z$$

$$e = [1455.00] = -1+x,y,z$$