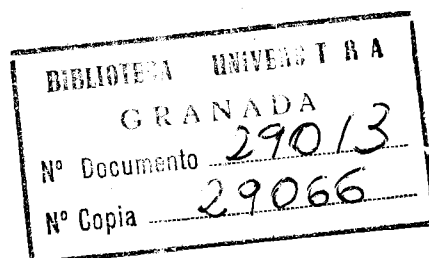


UNIVERSIDAD DE GRANADA

Departamento de Química Inorgánica



COMPLEJOS METÁLICOS DE
NUCLEOSIDOS DE PURINA

Miguel Quirós Olozabal

TESIS DOCTORAL

Granada, Marzo de 1.989

La presente Memoria fue presentada y juzgada en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada el día 16 de Marzo de 1.989, siendo los miembros del correspondiente Tribunal:

PRESIDENTE: Profesor Doctor D. Jaime Casabó Gispert, Catedrático de Química Inorgánica de la Universidad Autónoma de Barcelona.

VOCALES: Profesor Doctor D. Antonio García Rodríguez, Catedrático de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

Profesor Doctor D. Francisco Javier Solans Huguet, Catedrático de Cristalografía de la Universidad Central de Barcelona.

Profesor Doctor D. Manuel Bermejo Patiño, Catedrático de Química Inorgánica de la Universidad de Santiago de Compostela.

SECRETARIA: Profesora Doctora D^a. M^a. Angustias Romero Molina, Titular de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

CALIFICACION OBTENIDA:

APTO "CUM LAUDE".



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE CIENCIAS

DON JUAN DE DIOS PEREZ JIMENEZ, PROFESOR TITULAR Y SECRETARIO
DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA,

Núm. 3821 C E R T I F I C O: Que la presente Tesis Doctoral
corresponde a la presentada en esta Secre-
taría por D. Miguel Quirós Olozábal, que
fué calificada con APTO "CUM LAUDE" el -
día 16 de marzo de 1.989 por el Tribunal
correspondiente que fué aprobado en Comi-
sión de Doctorado celebrada el día 22 de
febrero de 1.989, con el título: "COMPLE--
JOS METALICOS DE NUCLEOSIDOS DE PURINA".

Y para que conste y surta efectos donde -
convenga, firmo el presente, con el Visto Bueno -
del Iltmo. Sr. Decano de esta Facultad, en Grana-
da, a veinte de marzo de milnovecientos ochenta y
nueve.

Vº. Bº.

EL DECANO,

Carb. Jimenez



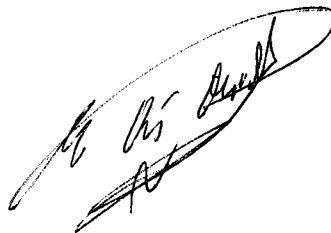
J. D. Pérez

COMPLEJOS METALICOS DE NUCLEOSIDOS
=====

DE PURINA
=====

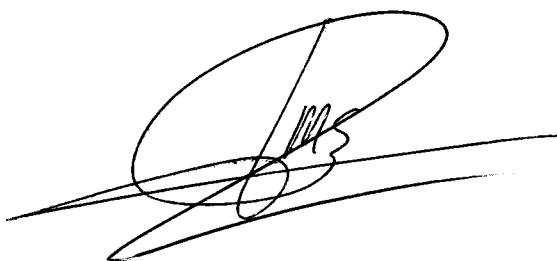
Memoria presentada por Miguel Quirós Olozábal para aspirar al grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Granada, 15 de Febrero de 1.989

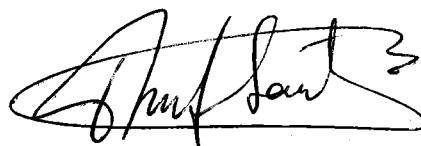


Fdo.: Miguel Quirós Olozábal.

Los directores de la Tesis,



Fdo.: Juan Manuel Salas Peregrín, Profesor Titular del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.



Fdo.: Mª Purificación Sánchez Sánchez, Profesora Titular del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Granada.

A la memoria de mi padre.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento:

A Juan Manuel y Puri, directores de esta Tesis, porque su estímulo, guía y ayuda han sido fundamentales en la realización del presente trabajo.

A M^a Angustias por la realización de los espectros infrarrojos y por su ayuda en la interpretación de muchos de los datos presentados en esta Memoria.

Al resto de compañeros del Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias.

Al Profesor J. Casabó y su equipo de la Universidad Autónoma de Barcelona, por la realización de las medidas magnéticas.

Al Profesor X. Solans de la Universidad Central de Barcelona, por la resolución de la estructura cristalina de los complejos de paladio.

Al Profesor A.L. Beauchamp de la Universidad de Montreal por la resolución de la estructura cristalina del tetrabromoaurato de inosinio.

Al Profesor R. Faure de la Universidad Claude Bernard de Lyon por la resolución de la estructura cristalina del compuesto $Hg(Gs)Br_2$.

A la Profesora M. Arriortúa de la Universidad del País Vasco por los intentos llevados a cabo para resolver la estructura cristalina de algunos de los compuestos descritos en la presente Memoria.

Al Profesor G. Alvarez de Cienfuegos del Colegio Universitario de Jaén por la realización de los ensayos biológicos sobre bacterias y hongos.

A las Profesoras P. León y R. Perona del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Madrid por la realización de los ensayos sobre células Hela.

Al Profesor F. Girela de la Estación Experimental del Zaidín por la realización de los diagramas de calorimetría diferencial de barrido.

A los miembros del Tribunal y a todas las personas que estén presentes en la exposición pública del presente trabajo.

Al Ministerio de Educación y Ciencia por la concesión de una beca predoctoral de Formación del Personal Investigador, gracias a la cual he podido realizar el trabajo expuesto en esta Memoria.

INDICE

1.- INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	1
1.1 INTRODUCCION	3
1.2 LOS NUCLEOSIDOS	6
1.2.1 Conformación y estructura cristalina de los nucleósidos de purina	9
1.2.2 Comportamiento ácido-base de los ligandos	22
1.2.3 Solubilidad e hidrólisis de los ligandos	27
1.2.4 Posiciones de coordinación posibles	30
1.3 ESTUDIOS EN DISOLUCION	32
1.3.1 Valoraciones potenciométricas	33
1.3.2 Espectroscopía visible-ultravioleta	35
1.3.3 Resonancia magnética nuclear	37
1.3.4 Cationes paramagnéticos: relajación de spín y resonancia de spín electrónico	43
1.3.5 Espectroscopía Raman	45
1.3.6 Estudios cinéticos	46
1.3.7 Cromatografía líquida de alta resolución	47

1.4 ESTUDIOS EN FASE SOLIDA	49
1.4.1 Complejos de platino	49
1.4.2 Complejos de paladio	53
1.4.3 Complejos de rodio, rutenio e iridio	56
1.4.4 Complejos de oro	59
1.4.5 Complejos de mercurio	59
1.4.6 Complejos de estaño	61
1.4.7 Complejos de otros metales de transición	62
1.4.8 Complejos y sales de alcalinos y alcalinotérreos	63
1.5 ESTRUCTURAS CRISTALINAS	64
2.- MATERIALES Y EQUIPOS	71
2.1 MATERIALES	73
2.2 EQUIPOS UTILIZADOS	75
2.3 PROCESO DE DATOS	78
3.- CARACTERIZACION DE LOS LIGANDOS	79
3.1 ANALISIS TERMICO	81
3.2 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA	85
3.3 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR	92
3.3.1 R.M.N. de protón	92
3.3.2 R.M.N. de carbono-13 en disolución	102
3.3.3 R.M.N. de carbono-13 en fase sólida	106
3.4 ESPECTROMETRIA DE MASAS	110

3.5 INOSINATOS SODICO Y POTASICO	115
3.5.1 Síntesis	116
3.5.2 Caracterización térmica	116
3.5.3 Caracterización espectroscópica	118
3.5.4 Datos cristalográficos	124
4.- COMPLEJOS DE METALES DIVALENTES DE LA PRIMERA SERIE DE TRANSICION	125
4.1 SALES BASICAS	127
4.2 COMPLEJOS $[M(NucH_4)_2(H_2O)_4] \cdot nH_2O$	129
4.2.1 Síntesis	129
4.2.2 Análisis térmico: procesos de deshidratación	131
4.2.3 Espectroscopía infrarroja	139
4.2.4 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	150
4.2.5 Medidas magnéticas	154
4.2.6 Discusión estructural	163
4.2.7 Difracción de rayos X	165
4.3 COMPLEJOS OBTENIDOS EN DISOLVENTES NO ACUOSOS	166
4.3.1 Síntesis	167
4.3.2 Análisis térmico	168
4.3.3 Espectros infrarrojos	179
4.3.4 Medidas magnéticas	180
5.- COMPLEJOS DE PLATA(I) Y COBRE(I)	183
5.1 SINTESIS	186
5.2 ESTUDIOS TERMICOS	188
5.3 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA	195

6.- COMPLEJOS DE CADMIO Y MERCURIO	209
6.1 SINTESIS	211
6.2 ESTUDIOS TERMICOS	214
6.3 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA	222
6.4 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR	236
6.5 DISCUSION ESTRUCTURAL	248
6.6 DIFRACCION DE RAYOS X	250
6.6.1 Experimental	251
6.6.2 Descripción estructural	252
7.- COMPLEJOS DE PALADIO	261
7.1 SINTESIS	264
7.2 ANALISIS TERMICO	266
7.3 ESPECTROS INFRARROJOS	274
7.4 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR	290
7.5 DETERMINACION ESTRUCTURAL POR DIFRACCION DE RAYOS X	302
7.5.1 Experimental	302
7.5.2 Discusión estructural	307
7.6 ENSAYOS BIOLOGICOS	313
7.6.1 Actividad biológica frente a células Hela	313
7.6.2 Ensayos antibacterianos y fungicidas	316
8.- COMPLEJOS DE PLATINO	319
8.1 SINTESIS	322
8.2 ANALISIS TERMICO	324
8.3 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA	331
8.4 RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR	343
8.5 DISCUSION ESTRUCTURAL	344
8.6 ENSAYOS BIOLOGICOS	345

9.- COMPLEJOS DE ORO	347
9.1 SINTESIS	350
9.2 ESTUDIOS TERMICOS	351
9.3 ESPECTROS INFRARROJOS	357
9.4 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR	363
9.5 DIFRACCION DE RAYOS X	366
9.5.1 Experimental	366
9.5.2 Discusi3n de resultados	368
10.- CONCLUSIONES	377
11.- BIBLIOGRAFIA	387
APENDICE 1.- PROGRAMA DE CALCULOS Y DIBUJOS SOBRE ESTRUCTURAS CRISTALINAS	407

**1 . - I N T R O D U C C I O N Y
A N T E C E D E N T E S**

1.1 INTRODUCCION

La interacción de los iones metálicos con los ácidos nucleicos y con sus constituyentes ha sido objeto de investigación de forma considerable durante los últimos años.

Los iones metálicos intervienen en varias funciones biológicas de los ácidos nucleicos y pueden estabilizar, bajo ciertas condiciones, sus estructuras secundarias y terciarias. Por el contrario pueden, bajo otras condiciones, provocar la descomposición incluso de la estructura primaria (1-3).

Los iones metálicos actúan conjuntamente con los nucleótidos como cofactores en diversas reacciones enzimáticas (4). Asimismo se ha podido detectar la presencia de trazas de una gran variedad de iones metálicos en ácidos nucleicos y virus (5-6).

La toxicidad de los iones pesados y, en particular, el daño que causan los compuestos organomercurícos al ADN (pueden llegar a provocar mutaciones) es muy probablemente debida a la coordinación de dichos iones a los componentes de la doble hélice (7). Estos metales pesados

han sido utilizados como trazadores para averiguar la secuencia de nucleótidos en los ácidos nucleicos por microscopía electrónica (8).

Pero el hecho que más ha provocado el desarrollo de la investigación sobre la interacción entre los iones metálicos y los componentes de los ácidos nucleicos ha sido el descubrimiento de la actividad antitumoral del cisdiclorodiamín platino(II) ($\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$), más conocido como cisplatino (9,10). Actualmente esta droga es el agente antitumoral más vendido en los Estados Unidos (11). Hay evidencias bastante claras de que esta actividad tiene como origen su fijación al ADN (12).

Por todo ello, existe actualmente un volumen extraordinariamente grande de investigación sobre la interacción de los iones metálicos con los ácidos nucleicos y sus derivados. Existen también varias revisiones en las que se sistematiza este trabajo, entre las que cabe destacar las de los profesores Hodgson (13), Marzilli (14), Pezzano y Podo (15), Aoki (16) y Lusty y col. (17).

El estudio de esta interacción puede tener lugar a los diversos niveles de organización de los ácidos nucleicos:

- 1.- Interacción con las bases heterocíclicas.
- 2.- Interacción con los nucleósidos.
- 3.- Interacción con los nucleótidos.
- 4.- Interacción con los polinucleótidos.
- 5.- Interacción con las cadenas de ácidos nucleicos.

El más estudiado de estos niveles es lógicamente el primero de ellos, ya que al ser el más sencillo es del que se puede extraer información fidedigna con más facilidad. En este nivel se incluye buena parte del trabajo realizado por el Grupo de Coordinación del Departamento de Química Inorgánica de esta Universidad.

Sin embargo, contra lo que cabría esperar, los estudios sobre nucleótidos son más abundantes que los existentes sobre nucleósidos. Esto se debe a que los primeros son bastante más solubles en medio acuoso, sus complejos son mucho más estables (el grupo fosfato es capaz de formar enlaces fuertes con muchos iones metálicos) y cristalizan con mayor facilidad que los correspondientes de los nucleósidos.

A pesar de ello, los nucleósidos están considerados como mejores modelos que los nucleótidos para estudiar la interacción de los iones metálicos con los ácidos nucleicos, debido a que la presencia del ion fosfato distorsiona el enlace del ion metálico con la base nitrogenada (en las cadenas de ácidos nucleicos los grupos fosfato se encuentran en una posición relativamente inaccesible para el metal).

Los nucleósidos también son mejores modelos que las bases nitrogenadas, ya que aquéllos tienen bloqueada la posición N(9) (N(1) en el caso de los nucleósidos de pirimidina) por el anillo de ribosa, al igual que ocurre en las cadenas de ácidos nucleicos. El nitrógeno N(9) es

una de las posiciones de coordinación más frecuentes en las bases púricas aisladas.

1.2 LOS NUCLEOSIDOS

La palabra nucleósido fue introducida en la bibliografía por Levene y Jacobs (18) para designar a aquellos compuestos que se obtienen de la hidrólisis alcalina de los ácidos nucleicos y que están formados por un azúcar (D-ribosa o 2'desoxi-D-ribosa) unido por enlace N-glicosídico a una base púrica o pirimidínica.

Durante mucho tiempo sólo fueron conocidos los ocho nucleósidos mayoritarios en los ácidos nucleicos: por una parte la 2'desoxiadenosina, 2'desoxiguanosina, 2'desoxicitidina y timidina, componentes del ADN y por otra la adenosina, guanosina, citidina y uridina, componentes del ARN. Sin embargo, en las últimas cuatro décadas y, empleando técnicas más sofisticadas para el análisis de hidrolizados de ácidos nucleicos, se han identificado otros nucleósidos, que se encuentran globalmente en una proporción no superior al 2%. En este grupo de nucleósidos minoritarios se encuentran, entre muchos otros, la inosina y la xantosina. Estos nucleósidos minoritarios, aunque no forman parte del código genético, constituyen piezas importantes en la función de los ácidos nucleicos.

Posteriormente la definición de nucleósido se amplió para incluir a todos aquellos compuestos naturales o sintéticos formados por un azúcar cualquiera unido por uno de sus átomos de carbono (normalmente, pero no

necesariamente, el anomérico) a un átomo de nitrógeno o de carbono de un compuesto heterocíclico; en este último caso se denominan C-nucleósidos.

El presente trabajo se ha dirigido al estudio, en fase sólida, de los complejos obtenidos por reacción de diversos iones metálicos con los nucleósidos adenosina, guanosina, inosina y xantosina, que son los 9- β -D-ribofuranosil derivados de las bases púricas adenina, guanina, hipoxantina y xantina. Sus fórmulas, así como la numeración seguida para identificar a los distintos átomos se encuentran recogidas en la figura 1.1.

Los dos nucleósidos citados en primer lugar son componentes mayoritarios del ácido ribonucleico, mientras que los dos restantes son componentes minoritarios del mismo, jugando un papel fundamental en su síntesis y descomposición. Los fosfatos de la adenosina (AMP, ADP, ATP) y, en menor medida, los de los otros nucleósidos (GMP, IMP, XMP, ...) son los principales acumuladores de energía que utilizan todos los organismos vivos. El número de procesos bioquímicos y metabólicos en el que intervienen estos compuestos y, consecuentemente, el número de estudios biológicos realizados sobre ellos es muy grande. Cualquier intento de recopilación al respecto, por resumido que fuese, sería una labor que excedería los objetivos del presente trabajo.

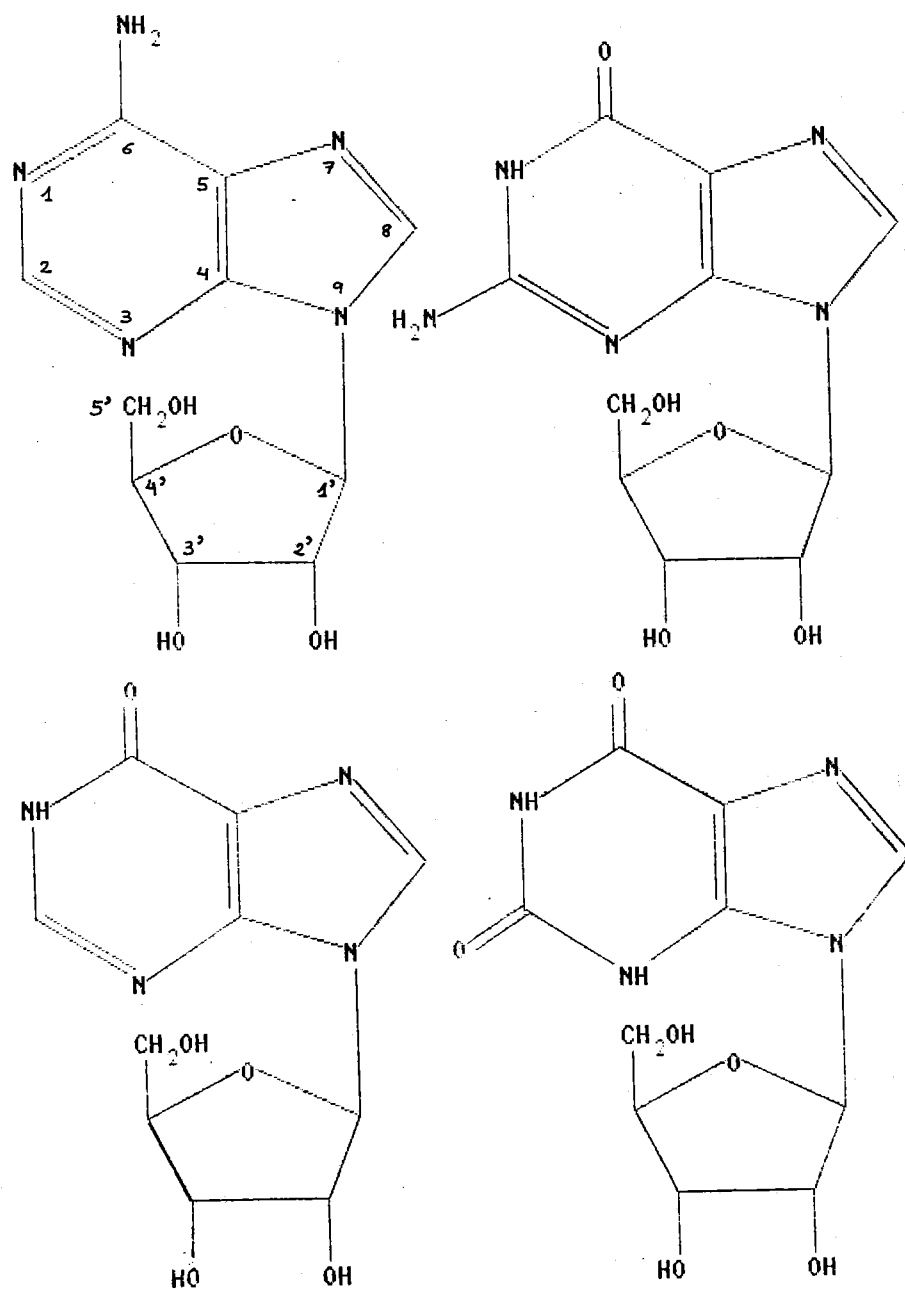


Figura 1.1: Fórmula desarrollada de la adenosina, guanosina, inosina y xantosina. En la primera de ellas se indica la numeración utilizada para identificar los distintos átomos.

1.2.1 *Conformación y estructura cristalina de los nucleósidos de purina*

Al contrario de lo que ocurre con las bases púricas y pirimidínicas, las cuales poseen moléculas completamente rígidas, los nucleósidos tienen una estructura molecular bastante versátil, existiendo libertad de giro alrededor de varios enlaces y pudiendo adoptar, por tanto, diversas conformaciones.

La conformación de un nucleósido se puede describir por tres parámetros principales (19-22): la disposición del azúcar, la conformación glicosídica (disposición espacial relativa de la base y del azúcar) y la conformación alrededor del enlace C(4')-C(5'). De todas formas, para especificar completamente la conformación del nucleósido, también habría que indicar los ángulos conformacionales en los que se ven involucrados los grupos hidroxilo O(2') y O(3').

Antes de definir estos parámetros conformacionales, es necesario establecer el concepto de ángulo de torsión. Consideremos cuatro átomos A-B-C-D enlazados según la secuencia indicada. Se define ángulo de torsión formado por los enlaces A-B y C-D a través del enlace B-C como el ángulo formado por las proyecciones de los dos primeros enlaces sobre un plano perpendicular al tercero.

El anillo furanósico de la ribosa, formado por los átomos C(1'), C(2'), C(3'), C(4') y O(1'), adopta una disposición que normalmente se aparta bastante de la

planaridad. Suele ocurrir que hay uno o dos átomos (habitualmente el C(2') o el C(3')) que se desvían apreciablemente del plano formado por los demás; para especificar dicha disposición se indica el átomo en cuestión seguido por la palabra «endo» o «exo» según si la desviación tiene lugar, respectivamente, por el mismo lado o por el lado contrario a aquél en el que se encuentra el átomo C(5'). Las disposiciones más frecuentes se encuentran ilustradas en la figura 1.2.

Existen otras dos formas de especificar la conformación del anillo de ribosa. Una de ellas consiste en utilizar la letra E (envelope) o T (twist) según haya un átomo o dos contiguos separados del plano de los demás. En esta notación se indican los átomos en «exo» como subíndices y los átomos en «endo» como superíndices, situándose a la izquierda o a la derecha de la letra según si la desviación es grande o pequeña; así 3T_2 significa C(2')-endo-C(3')-exo con el átomo C(3') más desviado del plano que el C(2').

La otra forma utilizada para notar esta conformación es el ángulo de pseudorrotación, definido por:

$$\operatorname{tg} P = \frac{(\nu_4 + \nu_1) - (\nu_3 + \nu_0)}{2\nu_2 (\operatorname{sen} 36^\circ + \operatorname{sen} 72^\circ)}$$

siendo ν_0, \dots, ν_n los ángulos de torsión involucrados en el anillo pentagonal ($\nu_0 = \text{C}(4')\text{-O}(1')\text{-C}(1')\text{-C}(2')$, $\nu_1 = \text{O}(1')\text{-C}(1')\text{-C}(2')\text{-C}(3')$, $\nu_2 = \text{C}(1')\text{-C}(2')\text{-C}(3')\text{-C}(4')$, $\nu_3 = \text{C}(2')\text{-C}(3')\text{-C}(4')\text{-O}(1')$, $\nu_4 = \text{C}(3')\text{-C}(4')\text{-O}(1')\text{-C}(1')$). $P=0$ correspondería a una conformación C(3')-endo-C(2')-exo simétrica y $P=180^\circ$ a una C(2')-endo-C(3')-exo.

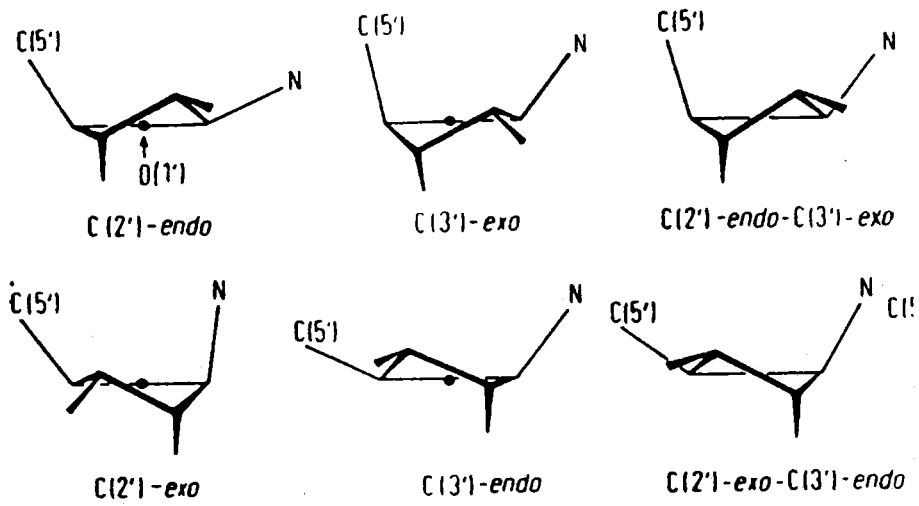


Figura 1.2: Conformaciones posibles del anillo de ribosa en los nucleósidos.

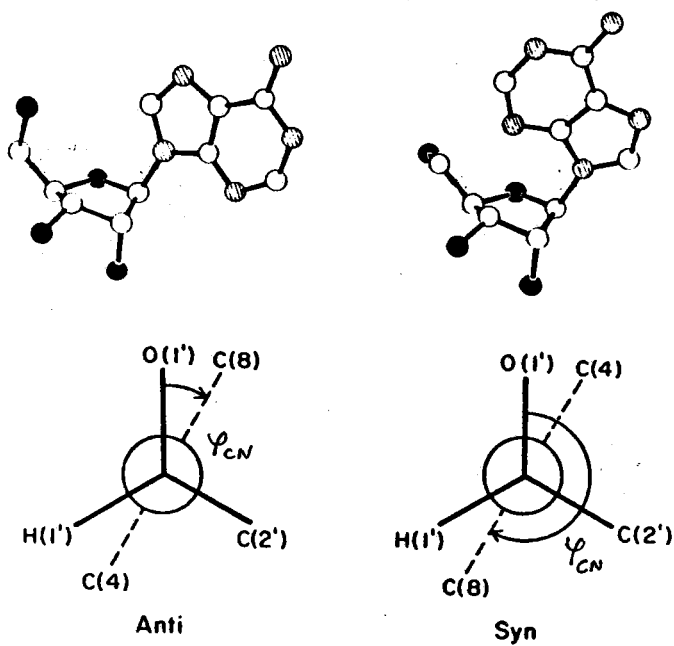


Figura 1.3: Disposiciones glicosídicas anti y syn.

La posición relativa de la base púrica y del anillo de ribosa se suele cuantificar mediante el ángulo de torsión $O(1')-C(1')-N(9)-C(8)$, que se suele representar por φ_{CN} . Si este ángulo es próximo a 180° , la base púrica se encuentra aproximadamente sobre la vertical del pentágono del azúcar, denominándose la conformación «syn»; en el caso de que sea próximo a cero, el heterociclo se encuentra más alejado del azúcar y la conformación se denota como «anti». La figura 1.3 ilustra ambas posibilidades. Algunos autores utilizan también la expresión «high anti» cuando φ_{CN} es próximo a -90° .

Por último, la conformación alrededor del enlace $C(4')-C(5')$, alrededor del cual existe una notable libertad de giro, se describe haciendo uso de los ángulos φ_{CO} (ángulo de torsión $C(3')-C(4')-C(5')-O(5')$) y φ_{OO} (ángulo de torsión $O(1')-C(4')-C(5')-O(5')$). Para denotar la conformación se menciona en primer lugar la posición relativa de $O(5')$ respecto a $O(1')$ y en segundo lugar la de $O(5')$ respecto a $C(3')$. De esta forma, conformación «gauche-trans» quiere decir que el átomo $O(5')$ está en posición gauche respecto a $O(1')$ y en posición trans respecto a $C(3')$, es decir $\varphi_{OO} \approx 60^\circ$ y $\varphi_{CO} \approx 180^\circ$ (en valor absoluto).

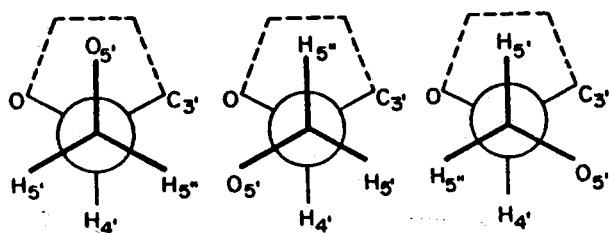


Figura 1.4: Conformaciones posibles alrededor de $C(4')-C(5')$. De izquierda a derecha: gauche-gauche, gauche-trans y trans-gauche.

Las otras conformaciones frecuentes en los nucleósidos son «gauche-gauche» ($|\varphi_{00}| \approx |\varphi_{c0}| \approx 60^\circ$) y «trans-gauche» ($|\varphi_{00}| \approx 180^\circ$ $|\varphi_{c0}| \approx 60^\circ$). Las tres posibilidades están representadas esquemáticamente en la figura 1.4.

La resonancia magnética nuclear de alta resolución, con el empleo de técnicas tales como las basadas en el efecto NOE, es el medio más potente para la determinación de configuraciones de moléculas orgánicas en disolución. Existen bastantes trabajos de este tipo referidos a nucleósidos (23,24).

Ahora bien, el método más ampliamente utilizado para la determinación de la conformación de un nucleósido es la difracción de rayos X aplicada a un monocristal del mismo. Existen varias revisiones sobre determinaciones configuracionales de nucleósidos llevadas a cabo por este método (19-22,25,26). A continuación se exponen los resultados obtenidos en los estudios cristalográficos realizados sobre los nucleósidos estudiados en la presente memoria: adenosina (27), guanosina e inosina dihidratadas (28), inosina anhidra monoclinica (29) y ortorrómbica (30), xantosina dihidratada (31) y xantosina anhidra (32). Los datos de simetría, parámetros de la celdilla unidad y factores de acuerdo alcanzados se encuentran recogidos en la tabla 1.1. Las distancias de enlace se recogen en la tabla 1.2

Tabla 1.1: Datos cristalográficos de los nucleósidos de purina.

	Adenosina anhidra	Guanosina dihidratada	Inosina dihidratada	Inosina an- hidra (monoc.)	Inosina an- hidra (ortor.)	Xantosina dihidratada	Xantosina anhidra
Sistema	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómico	Ortorrómico	Ortorrómico
Grupo espacial	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	4,825	17,518	17,573	4,818	13,261	11,805	17,406
b (Å)	10,282	11,502	11,278	10,450	21,285	12,506	12,378
c (Å)	11,823	6,658	6,654	10,970	8,097	8,801	5,350
β (°)	99,30	98,17	98,23	90,72	----	----	----
R alcanzado	0,025	0,036	0,032	0,046	0,058	0,051	0,039

En la adenosina (27) el anillo de ribosa presenta una disposición C(3')-endo, la conformación glicosídica es anti ($\varphi_{CN}=9,9^\circ$) y la configuración alrededor de C(4')-C(5') es gauche-trans ($\varphi_{Co}=177^\circ$). Dos son las fuerzas intermoleculares más importantes y que determinan el empaquetamiento. La primera está constituida por los numerosos enlaces de hidrógeno existentes, en los cuales intervienen todos los átomos que pueden hacerlo excepto el N(9) y el O(1'), es decir: N(1), N(3), N(7), N(2), O(2'), O(3') y O(5') (figura 1.5). La segunda fuerza

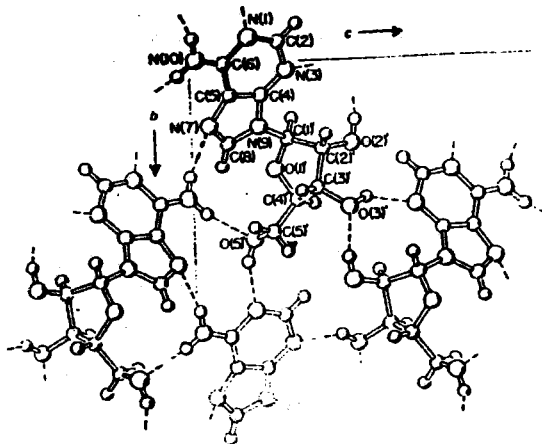


Figura 1.5: Enlaces de hidrógeno en la estructura cristalina de la adenosina.

Tabla 1.2: Distancias de enlace en los nucleósidos de purina.

	Adenosina anhidra	Guanosina dihidratada		Inosina dihidratada		Inosina an- hidra (monoc.)	Inosina an- hidra (ortor.)		Xantosina dihidratada	Xantosina anhidra
		Mol. A	Mol. B	Mol. A	Mol. B		Mol. A	Mol. B		
C(6)-N(1)	1,351	1,390	1,391	1,401	1,390	1,397	1,420	1,432	1,394	1,399
N(1)-C(2)	1,340	1,370	1,365	1,360	1,351	1,355	1,362	1,335	1,380	1,384
C(2)-N(3)	1,330	1,323	1,331	1,307	1,308	1,308	1,300	1,290	1,380	1,377
N(3)-C(4)	1,349	1,354	1,362	1,362	1,364	1,365	1,339	1,364	1,364	1,371
C(4)-C(5)	1,381	1,374	1,380	1,382	1,367	1,374	1,386	1,368	1,367	1,370
C(5)-C(6)	1,415	1,419	1,419	1,429	1,436	1,433	1,425	1,429	1,429	1,427
C(5)-N(7)	1,385	1,389	1,384	1,371	1,379	1,371	1,391	1,389	1,386	1,393
N(7)-C(8)	1,308	1,300	1,311	1,311	1,301	1,308	1,303	1,300	1,304	1,314
C(8)-N(9)	1,362	1,383	1,365	1,359	1,369	1,377	1,385	1,364	1,387	1,388
N(9)-C(4)	1,374	1,379	1,371	1,372	1,370	1,372	1,386	1,380	1,376	1,363
C(6)-N,O(6)	1,332	1,234	1,237	1,221	1,235	1,233	1,210	1,202	1,223	1,215
C(2)-N,O(2)	---	1,338	1,347	---	---	---	---	---	1,229	1,227
N(9)-C(1')	1,466	1,454	1,452	1,460	1,452	1,477	1,466	1,461	1,450	1,459
C(1')-C(2')	1,530	1,529	1,522	1,525	1,528	1,530	1,523	1,512	1,535	1,531
C(2')-C(3')	1,528	1,520	1,536	1,517	1,529	1,525	1,513	1,534	1,525	1,532
C(3')-C(4')	1,522	1,533	1,530	1,526	1,526	1,522	1,519	1,539	1,533	1,523
C(4')-O(1')	1,450	1,447	1,455	1,452	1,450	1,459	1,473	1,443	1,455	1,464
O(1')-C(1')	1,411	1,413	1,412	1,416	1,410	1,417	1,407	1,427	1,410	1,409
C(2')-O(2')	1,411	1,411	1,401	1,417	1,417	1,420	1,410	1,410	1,409	1,402
C(3')-O(3')	1,417	1,424	1,421	1,418	1,417	1,413	1,435	1,430	1,436	1,414
C(4')-C(5')	1,509	1,513	1,513	1,513	1,503	1,506	1,512	1,497	1,520	1,495
C(5')-O(5')	1,420	1,425	1,418	1,437	1,418	1,428	1,443	1,418	1,438	1,438

intermolecular a considerar es el stacking. Se le asigna este nombre a la interacción, energéticamente favorable, que tiene lugar entre dos heterociclos planos (en nuestro caso los dos restos de purina) que se disponen bastante próximos y paralelos entre sí. En el caso de la adenosina, el stacking provoca el apilamiento de moléculas de adenosina a lo largo del eje a , con una distancia de 3,6 Å entre dos planos consecutivos de purina.

Las formas dihidratadas de la guanosina y la inosina (28) tienen estructuras casi idénticas. En sus redes cristalinas existen dos tipos de moléculas no equivalentes, denominadas "A" y "B", siendo de destacar que ambas son muy diferentes conformacionalmente. Así la conformación glicosídica es *syn* para la molécula A ($\varphi_{CN} = -123,3^\circ$ para la guanosina, $\varphi_{CN} = -121,2^\circ$ para la inosina) y *anti* para la molécula B ($\varphi_{CN} = -43,9^\circ$ y $-47,8^\circ$). La molécula A tiene su anillo de ribosa en disposición C(2')-endo mientras que la molécula B lo tiene en una disposición bastante inusual, en la cual el átomo más apartado del plano resulta ser el anomérico, por lo que siguiendo la regla general se debe llamar C(1')-exo. La configuración alrededor de C(4')-C(5') es, en todos los casos, *gauche-gauche* ($\varphi_{C_4C_5} = 67,9^\circ$ (guanosina A), $46,4^\circ$ (guanosina B), $64,0^\circ$ (inosina A), $47,0^\circ$ (inosina B)).

Esta diferencia conformacional tan acusada entre dos moléculas del mismo compuesto ilustra el hecho de que las barreras energéticas existentes entre las diferentes conformaciones son muy pequeñas y que, al menos en estado sólido, la adopción de una u otra se rige más por

parámetros energéticos externos (empaquetamiento más favorable, enlaces de hidrógeno, etc.) que por las energías puramente conformacionales.

Al igual que en la adenosina, las fuerzas que determinan el empaquetamiento son los enlaces de hidrógeno y el stacking. El esquema de los enlaces de hidrógeno es muy complicado, interviniendo de forma muy activa las moléculas de agua; para la guanosina además interviene el grupo amino de la posición 2. El stacking tiene lugar a lo largo del eje *c*, alternándose moléculas A y moléculas B, con una distancia interplanar de 3,3 Å.

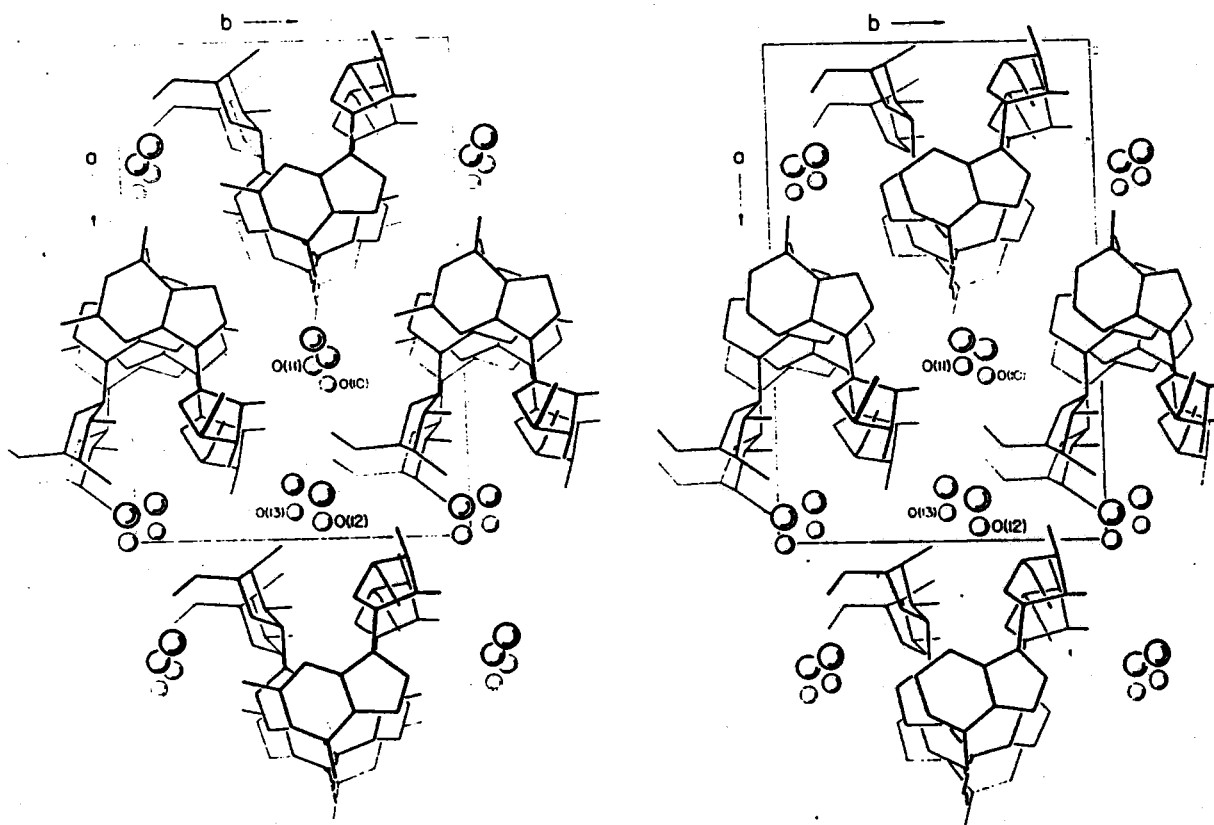


Figura 1.6: Estructuras de la guanosina (izda.) y de la inosina (dcha.) vistas según la dirección del eje *c*.

La inosina anhidra, tanto en su forma monoclinica como en la ortorrómbica, muestra unos datos conformacionales distintos a los de las moléculas A y B de la inosina hidratada, lo que viene a corroborar los comentarios anteriores. En la variedad monoclinica (29), la conformación glicosídica es anti ($\varphi_{CN} = -10,6^\circ$), la disposición de la ribosa es C(3')-endo y la conformación alrededor de C(4')-C(5') es gauche-trans ($\varphi_{CO} = 169,0^\circ$). La distancia de stacking es 3,5 Å. Por lo que se refiere a la variedad ortorrómbica (30), existen dos moléculas no equivalentes, presentando ambas una conformación syn ($\varphi_{CN} = -122,9^\circ$ y $-125,9^\circ$), C(2')-endo y gauche-gauche ($\varphi_{CO} = 55,7^\circ$ y $65,1^\circ$). No se observa en esta variedad interacción de stacking.

La xantosina, tanto en su forma hidratada (31), como en su forma anhidra (32) exhibe en su estructura un hecho que tiene una gran importancia, como veremos, a la hora de explicar su comportamiento ácido-base y su capacidad como ligando y es la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular muy fuerte en el que actúa como donador el átomo N(3) y como aceptor el O(5') (véase fig. 1.7). Este enlace fuerza una conformación glicosídica syn ($\varphi_{CN} = -125,7^\circ$, hidratada, $-132,7^\circ$, anhidra), una disposición furanósica C(2')-endo y una configuración gauche-gauche alrededor de C(4')-C(5') ($\varphi_{CO} = 52,7^\circ$ y $54,5^\circ$). Además la xantosina anhidra forma otro enlace de hidrógeno O(2') \rightarrow O(3') que distorsiona la estructura de esta zona de la molécula. En la variedad hidratada dichos átomos forman enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua. La distancia de stacking es de 3,4 Å en la forma anhidra mientras que la variedad hidratada es el único compuesto

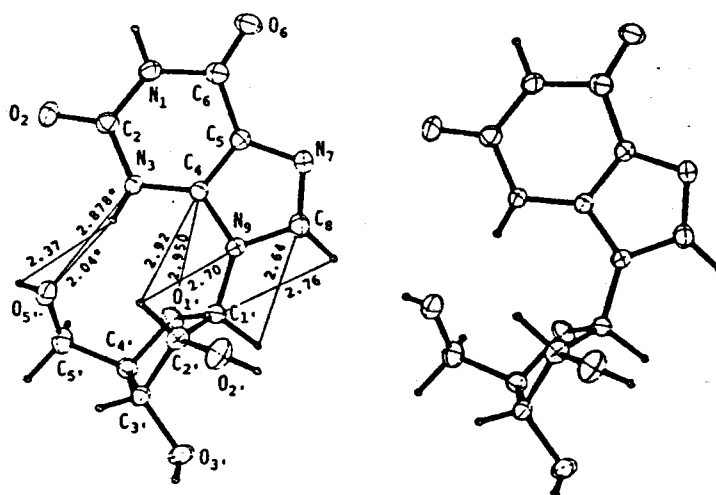


Figura 1.7: Visión estereoscópica de la estructura molecular de la xantosina dihidratada, indicando algunas distancias intramoleculares.

entre los aquí referidos que no exhibe este tipo de interacción.

En la bibliografía también aparecen descritas las estructuras cristalinas de las formas protonadas de dos de los nucleósidos aquí tratados: el clorhidrato de la adenosina (33) y el bromhidrato de la guanosina (34).

En el primero de ellos la protonación tiene lugar en N(1). Con respecto a la adenosina, aumenta la distancia entre los átomos C(2) y N(1) y la existente entre N(9) y C(8). Por otra parte, la molécula presenta una cierta deformación en el anillo pirimidínico y una distorsión en la posición de los hidroxilos del resto de azúcar, que interaccionan fuertemente con el ion cloruro. La

conformación es intermedia entre C(2')-endo y C(3')-exo con $\varphi_{CN} = -43^\circ$ (anti).

En el bromhidrato de la guanosina, la protonación tiene lugar en N(7), lo que hace que el anillo imidazólico se encuentre fuertemente distorsionado con respecto a la guanosina libre, aunque dicha distorsión es muy distinta para las dos moléculas no equivalentes existentes en la red. La disposición conformacional es anti, C(3')-endo y gauche-gauche.

Como complemento a esta revisión estructural, en la bibliografía de la presente memoria se recogen las estructuras cristalinas de otros nucleósidos de purina (35-62). Se incluyen diversos derivados de la adenosina modificados en el anillo de ribosa: 2'-desoxiadenosina (35), 2',3'-didesoxiadenosina (36), 3'-O-acetiladenosina (37), yoduro de 5'-metilamonio adenosina (38), clorhidrato de puomicina (39), 2'-O-metiladenosina (40), 2',3'-O-isopropilidén adenosina (41), 5'-metiltioadenosina (42), 3'-O-acetil-2'-desoxiadenosina (43) y α -D-2'-aminoadenosina (44); este último es el único α -nucleósido cuya estructura cristalina ha sido descrita.

Asímismo se han recogido reseñas bibliográficas referentes a nucleósidos modificados en el anillo de purina: 8-(α -hidroxiisopropil)-adenosina (45), 1-metiladenosina (46), N⁶metildesoxiadenosina (47), 8-bromoadenosina (48), 8-bromoguanosina (49), triacetil-8-bromoadenosina (50), triacetil-8-bromoguanosina (50), 8-yodoguanosina (51), 8-metilguanósina (52), 6-tioguanósina (53), 6-(4-

nitrobencil)-tioinosina (54) y 1,3-dimetil-8-(β -D-ribofuranosil)-xantina (55). Dentro de este grupo se incluyen algunos antibióticos importantes: la formicina (56) (análogo a la adenosina con un átomo de nitrógeno en posición 8 y uno de carbono en posición 9), la tubercidina (57,58) (7deaza-adenosina), la nebularina (59) (β -D-ribofuranosilpurina) y la 8-azaadenosina (60). Finalmente se incluyen asimismo la 9- β -D-arabinofuranosiladenina (61), análogo a la adenosina pero con un anillo de arabinosa en lugar de ribosa, y su clorhidrato (62).

Como consecuencia de esta revisión bibliográfica se ha podido comprobar que la conformación anti es más abundante que la syn en una relación 3:2, encontrándose en algunos casos situaciones intermedias. La disposición glicosídica más usual es la C(2')-endo, aunque en muchos casos es intermedia entre ésta y la C(3')-exo o la C(1')-exo; son más raras las disposiciones C(3')-endo o C(2')-exo. En lo que se refiere a la configuración alrededor de C(4')-C(5'), las situaciones gauche-gauche y gauche-trans se presentan con una frecuencia muy parecida, predominando ligeramente la primera.

Hay que reseñar que, al igual que ocurría con la guanosina e inosina dihidratas, cuando existen dos moléculas no equivalentes en la red cristalina, éstas suelen ser conformacionalmente distintas, lo que, junto con la disparidad conformacional reseñada en el párrafo anterior, nos confirma que la adopción de una u otra conformación se rige principalmente por las interacciones intermoleculares.

1.2.2 Comportamiento ácido-base de los ligandos.

Un aspecto fundamental de la química de los nucleósidos a tener en cuenta para estudiar su reactividad frente a los iones metálicos es su comportamiento ácido-base.

Estos compuestos pueden actuar como bases frente a ácidos fuertes, protonándose en un nitrógeno básico del resto de purina. Además disponen en sus moléculas de protones ionizables, por lo que pueden actuar como ácidos débiles. Los correspondientes valores de las constantes de acidez de estos nucleósidos se recogen en la tabla 1.3, indicándose entre paréntesis las referencias bibliográficas utilizadas en cada caso. En dicha tabla y de aquí en adelante, durante toda la presente memoria se utiliza la abreviatura "Nuc" para representar genéricamente a cualquiera de los cuatro nucleósidos en su forma molecular. Para designar específicamente a cada uno de ellos se utilizarán las abreviaturas "Ads" (adenosina), "Gs" (guanosina), "Is" (inosina) y "Xs" (xantosina). Las formas protonadas se indican añadiendo protones a las abreviaturas anteriores y las formas aniónicas, añadiendo la terminación H-1, H-2, ... según el número de protones disociados.

Son numerosos los datos existentes sobre valores de pK_a de estos compuestos, observándose que los mismos oscilan en $\pm 0,1$ unidades, lo cual puede ser debido a que las condiciones experimentales empleadas (en especial el electrolito fondo usado) no son completamente idénticas.

Tabla 1.3: Valores de pK para los procesos ácido-base de los nucleósidos de purina a 25°C.

<u>Proceso</u>	<u>Adenosina</u>	<u>Guanosina</u>	<u>Inosina</u>	<u>Xantosina</u>
NucH ⁺ → Nuc +H ⁺	3,86(64)	2,33(65)	1,39(62)	---
Nuc →(NucH- ₁) ⁻ +H ⁺	≈12(62)	9,25(62)	8,96(62)	5,61(63)
(NucH- ₁) ⁻ →(NucH- ₂) ²⁻ +H ⁺	---	≈12(62)	≈12(62)	9,46(63)
(NucH- ₂) ²⁻ →(NucH- ₃) ³⁻ +H ⁺	---	---	---	≈12(62)

Los valores recogidos en la tabla anterior son los que aparecen en la revisión de Christensen y col. (63) siempre que trabajos posteriores no los hayan rectificado de forma sustancial (64,65,66); entre estos trabajos se incluyen las constantes de acidez de la xantosina, determinadas previamente a este trabajo (64). Los diagramas de distribución de las distintas especies presentes para cada uno de los ligandos se encuentran en las figuras 1.8, 1.9, 1.10 y 1.11.

El comportamiento ácido-base de estos cuatro derivados es muy distinto. En medio ácido se comportan como bases débiles, disminuyendo la basicidad en el orden adenosina>guanosina>inosina>xantosina, no habiéndose encontrado referencias del pK de protonación de esta última; posiblemente, a los valores de pH a los que se produce esta protonación, la hidrólisis de este compuesto es bastante rápida.

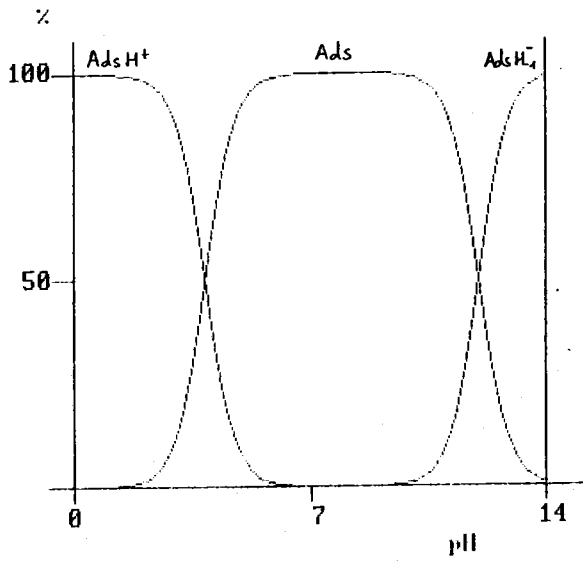


Figura 1.8: Diagrama de distribución de la adenosina.

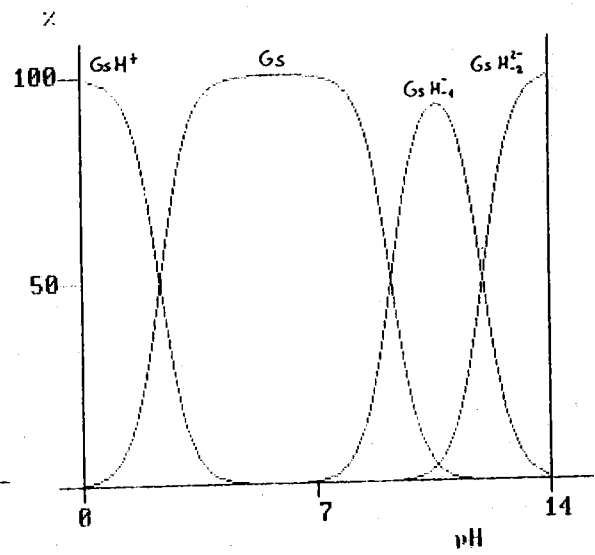


Figura 1.9: Diagrama de distribución de la guanosina.

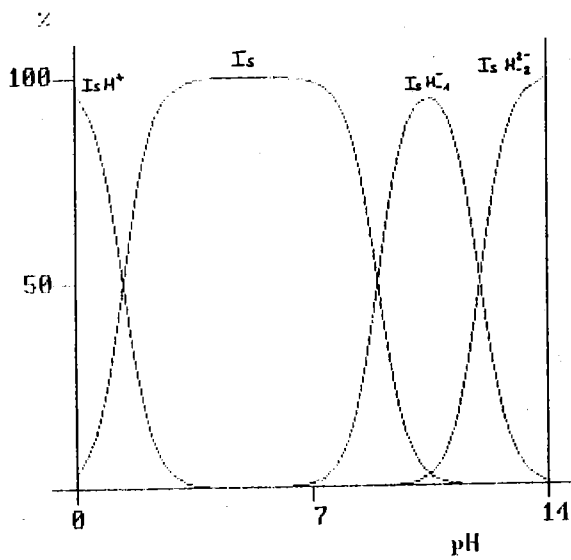


Figura 1.10: Diagrama de distribución de la inosina.

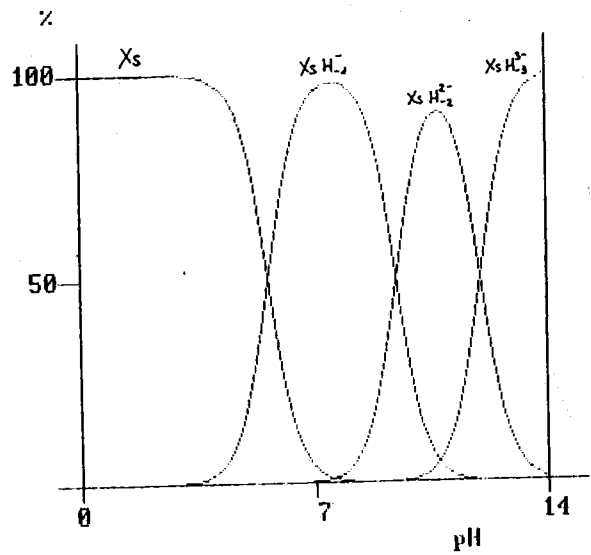


Figura 1.11: Diagrama de distribución de la xantosina.

Estas diferencias de basicidad se podrían justificar teniendo en cuenta que el número de átomos susceptibles de protonación disminuye en el orden citado. Así, la adenosina dispone de los siguientes: N(1), N(7), N(3) y el NH₂ exocíclico. En estado sólido la protonación tiene lugar en N(1) (33), aunque en disolución posiblemente también intervienen las demás posiciones, en especial N(7). No hay que desechar, aunque su acceso es más difícil, el N(3) y tampoco el grupo amino de la posición 2, aunque la basicidad de este sustituyente está muy aminorada, debido a que el par de electrones de dicho nitrógeno está parcialmente deslocalizado en el anillo pirimidínico.

La guanosina presenta, con respecto a la adenosina, una posición menos de posible protonación, precisamente la más básica, la N(1). El átomo más básico de esta molécula, al igual que ocurre para la inosina y la xantosina, es el N(7); en estado sólido, el protón se encuentra unido a este nitrógeno (34).

La inosina carece del grupo amino que posee la guanosina y por tanto tiene una posición menos de protonación. Por último, la xantosina sólo dispone del N(7), ya que el N(3) está bloqueado por un átomo de hidrógeno.

Las diferencias en el comportamiento de estas sustancias como ácidos son mucho más marcadas que las existentes en su comportamiento como bases. Su fuerza ácida disminuye en el orden xantosina>>inosina≈guanosina>>adenosina.

La xantosina presenta una acidez muy superior a lo que es habitual en este tipo de compuestos, siendo esta casi comparable a la de los ácidos carboxílicos. Así, por ejemplo, es capaz de disolver carbonatos con desprendimiento de CO_2 ; este hecho se ha aprovechado, como veremos más adelante, para la síntesis de complejos metálicos de xantosina.

Este inusual comportamiento se podría atribuir a la presencia de un protón ionizable en N(3). En estado sólido este protón forma un enlace de hidrógeno intramolecular muy fuerte con el O(5') (31,32). Este enlace, muy probablemente, se mantiene en disolución, facilitando la desprotonación de N(3). Además el anión resultante puede quedar estabilizado por un enlace de hidrógeno en sentido contrario $\text{O}(5')\text{-H} \rightarrow \text{N}(3)$.

La inosina y la guanosina son ácidos más débiles, siendo los valores de sus constantes de disociación típicos para un proceso de desprotonación en N(1), estabilizándose el anión resultante por la deslocalización de la carga negativa entre este nitrógeno y el oxígeno O(2). La segunda constante de acidez de la xantosina es del mismo orden de magnitud y se asigna, asimismo, a la pérdida del protón de N(1).

La adenosina prácticamente carece de propiedades ácidas, ya que carece de protones ionizables en su anillo de purina.

En medio fuertemente básico, los cuatro nucleósidos experimentan un nuevo proceso de desprotonación, cuyos valores de pK (aproximadamente 12) no han sido determinados con precisión. Estos valores son próximos a los observados en los procesos de desprotonación de glicoles, azúcares y, en concreto, el de la ribosa (63), por lo que se puede asignar a la desprotonación de alguno de los grupos hidroxílicos del resto de ribosa.

1.2.3 Solubilidad e hidrólisis de los ligandos.

Dos factores primordiales a tener en cuenta en el diseño de síntesis en las que intervengan cualquier tipo de compuestos son su solubilidad y estabilidad. La solubilidad en agua de los cuatro nucleósidos utilizados es muy diferente, disminuyendo en el orden adenosina>inosina≈xantosina>>guanosina.

La solubilidad en medios ácido y alcalino de estos compuestos está relacionada, como cabría esperar, con sus propiedades ácido-base. Así, los nucleósidos con propiedades ácidas (guanosina, inosina y xantosina) se disuelven fácil y rápidamente en medio básico, mientras que la adenosina lo hace con más dificultad que en agua pura. Por otra parte, la adenosina, guanosina e inosina se disuelven también con facilidad en ácidos minerales diluidos mientras que la xantosina, menos básica que las anteriores, no ve incrementada su solubilidad por la presencia de ácido.

Por lo que se refiere a disolventes no acuosos, la solubilidad de los cuatro nucleósidos varía directamente con la polaridad del disolvente. Así, son muy solubles en dimetilsulfóxido y dimetilformamida, poco solubles en metanol, menos en etanol y nada en acetona, cloroformo, acetato de etilo, éter, ...

Los nucleósidos, en medio acuoso, pueden sufrir hidrólisis, rompiéndose el enlace glicosídico N(9)-C(1') y obteniéndose como productos de la reacción el azúcar (en nuestro caso la ribosa) y la base púrica correspondiente.

En ausencia de catalizadores esta reacción es extremadamente lenta, aunque de hecho se produce, como hemos podido comprobar al observar la variación con el tiempo del espectro ultravioleta de una disolución acuosa de xantosina, sometida a continua ebullición (64). Dicho espectro, al cabo de diez horas de ebullición, es prácticamente idéntico al de la xantina, indicando que la hidrólisis es casi completa transcurrido este periodo de tiempo.

Experiencias similares con los otros tres nucleósidos muestran que la guanosina se descompone de forma análoga a la xantosina, aunque a una velocidad menor. Los espectros ultravioleta de la adenosina y de la inosina no sufren alteraciones apreciables tras diez horas de ebullición, lo que nos indica que su velocidad de hidrólisis en ausencia de catalizadores es despreciable incluso a la temperatura de ebullición del agua.

Tabla 1.4: Tiempos de semidescomposición (en horas) de varios nucleósidos de purina en ácido clorhídrico 1N en función de la temperatura.

	<u>T=25°C</u>	<u>T=35°C</u>	<u>T=45°C</u>	<u>T=55°C</u>
Nebularina	14,4	3,6	1,0	--
Adenosina	81,8	18,7	4,7	1,1
Guanosina	82,1	18,7	4,7	1,1
Inosina	223,5	49,9	12,2	--

En medio ácido la hidrólisis de los nucleósidos es mucho más rápida, habiéndose realizado numerosos estudios sobre la cinética de este proceso (67-69). En la tabla 1.4 se indican algunos de estos resultados.

Los tiempos de descomposición son, a temperatura ambiente, razonablemente grandes, lo que permite un cierto margen de maniobra para trabajar con estos derivados, pudiéndose incluso calentar a temperaturas moderadas con concentraciones bajas de ácido durante periodos cortos.

Es de reseñar el hecho de que la inosina posea una resistencia a la hidrólisis bastante mayor que la adenosina y la guanosina. Este hecho ha sido constatado durante la realización del presente trabajo y ha permitido la síntesis con éxito de algunos complejos de inosina en condiciones inadecuadas para el resto de los ligandos.

El medio básico también puede catalizar la reacción de hidrólisis, aunque en este caso la catálisis es mucho

menos eficiente que la del medio ácido; de hecho, los nucleósidos se pueden obtener por la hidrólisis básica de los ácidos nucleicos, señal de que el enlace N(9)-C(1') es resistente en este medio. Los estudios de esta hidrólisis alcalina son menos abundantes (70). La principal diferencia con respecto a la hidrólisis ácida es que, a pH muy alto, la descomposición va más allá de la hidrólisis y se llega a producir la rotura del anillo de purina.

Finalmente existe la posibilidad de que la presencia de cationes metálicos pueda favorecer, en determinados casos, la hidrólisis de los nucleósidos. Este hecho, observado en el transcurso de este trabajo experimental, será comentado con mayor detalle en su lugar apropiado.

1.2.4 Posiciones de coordinación posibles.

Los nucleósidos derivados de bases púricas poseen en su molécula varios tipos de átomos que pueden actuar como base de Lewis para formar un enlace de coordinación con un ion metálico (14), los cuales se enumeran a continuación.

Los nitrógenos del anillo de purina: son las posiciones de coordinación más favorables, ya que estos átomos presentan pares de electrones no compartidos situados en un orbital en el plano de la purina. Son cuatro: el N(1), el N(3), el N(7) y el N(9), aunque este último debe ser eliminado de principio, ya que está bloqueado por el enlace con el azúcar. La coordinación de un ion metálico

en esta posición normalmente provocaría la hidrólisis del nucleósido.

El N(3) está bastante impedido estéricamente pero puede ser una buena posición de coordinación si se forman quelatos con los hidroxilos de la ribosa. El anión de la xantosina (que se encuentra desprotonado en N(3)) sería capaz de coordinar en esta posición. Además, si la conformación glicosídica es anti, el citado impedimento estérico no es demasiado grande.

El N(7) es, con diferencia, el punto de coordinación más probable y de hecho es, como veremos posteriormente, el que ha sido encontrado con más frecuencia.

El N(1) de la adenosina ha sido también propuesto muy frecuentemente como posición de coordinación, normalmente en competencia con el N(7). En los otros tres nucleósidos este nitrógeno se encuentra protonado aunque el metal se puede coordinar a él a valores altos de pH, a los cuales se ioniza este protón. La coordinación a través de este átomo también podría tener lugar si el metal reaccionase con la forma enólica del nucleósido.

Los NH₂ exocíclicos no son normalmente una buena base de Lewis, ya que el par de electrones no compartido del nitrógeno se encuentra parcialmente deslocalizado en el sistema π del anillo. En algún caso se ha propuesto la formación de un quelato N(6)-N(7) para la adenosina y en algún otro caso se ha propuesto la coordinación a este grupo amino suponiendo su desprotonación.

Los carbonilos exocíclicos, que son el O(2) de la xantosina y el O(6) de la guanosina, inosina y xantosina. Este último tiene una importancia muy grande, por su posible participación en la formación de un anillo quelato de cinco miembros juntamente con el nitrógeno N(7). Dichos quelatos se forman más fácilmente si se ioniza el protón unido a N(1), quedando el nucleósido en su forma enolato.

Los hidroxilos del anillo de azúcar son posiciones de coordinación menos probables que las existentes en el anillo de purina. Sin embargo se ha propuesto su intervención en medio fuertemente alcalino, en el cual pueden desprotonarse dichos hidroxilos. Hay que reseñar que la disposición espacial de los oxígenos O(2') y O(3') es adecuada para la formación de quelatos.

Existen además, como veremos más adelante, referencias en las cuales se demuestra una unión directa del metal a un átomo de carbono (en concreto el C(8)), formándose así un compuesto organometálico.

1.3 ESTUDIOS EN DISOLUCION

El presente apartado constituye una revisión bibliográfica de los estudios llevados a cabo en disolución acerca del comportamiento como ligandos de los nucleósidos de purina, objeto del presente trabajo. Esta revisión se ha estructurado en función de las técnicas utilizadas en el estudio de dichos complejos.

1.3.1 Valoraciones potenciométricas

El principal trabajo en este campo fue el realizado por Izatt y col. (71), quienes hacen una recopilación exhaustiva de las constantes de estabilidad de un gran número de complejos metálicos de bases heterocíclicas, nucleósidos y nucleótidos, obtenidas anteriormente al año 1.971.

Lonnberg y col. (65,66) calcularon las constantes aparentes de protonación, en presencia de iones alcalinotérreos y de transición, de una serie de nucleósidos de purina. Estos autores indican que estas constantes varían en el orden guanósina>nebularina>inosina>adenosina, aunque los datos referentes a la guanósina son poco precisos debido a su baja solubilidad. Los valores de estas constantes siguen, para los metales de transición, el orden previsto por la serie de Irving-Williams. Finalmente, el estudio comparativo de la inosina con sus derivados metilados en N(1) y N(7) sugiere que la coordinación tiene lugar a través de N(7).

Los trabajos de Reddy y col. (72-78) están referidos en su totalidad a la xantosina. La elección de este ligando se debe, posiblemente, a que su mayor acidez permite determinaciones más precisas de constantes de estabilidad por medios potenciométricos. Estos autores determinan las constantes de estabilidad de los complejos binarios (72,73) y de complejos ternarios con N,N-tetrametil-etilendiamina, α,α' -bipiridilo, 1,10-fenantrolina, ácido 5-sulfosalicílico (74,75), glicina (76), histidina,

catecol y ácido oxálico (77), determinando en algunos casos los valores de los cambios de entalpía y entropía asociados a los procesos de complejación, que son exotérmicos y exoentrópicos. En los complejos binarios, el valor de la segunda constante de complejación es mayor que el de la primera, siendo además los complejos ternarios más estables que los binarios, hecho que los autores atribuyen a la presencia de una interacción de tipo stacking entre las dos moléculas coordinadas simultáneamente al metal. El último de estos trabajos (78) está referido a metales de transición interna y extiende las conclusiones anteriores a la inosina.

Ghose y Dey (79,80) han determinado, asimismo, las constantes de estabilidad de diferentes complejos ternarios formados por metales de la primera serie de transición, bases púricas y nucleósidos (ligandos principales) y bipyridilo y ácido nitrilotriacético (ligandos secundarios). Por su parte, Kim y Bruce (81) calculan también las constantes de estabilidad de los complejos formados por los cationes Ni^{2+} , Cu^{2+} y Zn^{2+} con diversos derivados de los ácidos nucleicos, entre ellos la adenosina, la guanosina y la inosina. Estos autores asignan las posiciones de coordinación por comparación con otros ligandos tipo imidazol y tipo piridina. El encasillamiento, en uno u otro grupo, de los valores hallados para los nucleósidos permite asignar, respectivamente, a N(7) o N(1) como posición de coordinación.

Finalmente, Ramalingam y col. (82) estudian la interacción de los iones UO_2^{2+} y Th^{4+} con varias bases y

nucleósidos. Para los complejos detectados los autores proponen un índice de coordinación ocho, siendo los complejos que contienen nucleósidos mucho menos estables que los que contienen las respectivas bases.

1.3.2 *Espectroscopía visible-ultravioleta*

La espectroscopía visible-ultravioleta ha sido también utilizada en el estudio de la complejación de los cationes metálicos con los nucleósidos. La primera referencia en este campo es el trabajo de Simpson (83), en el cual se describe la variación con el pH del espectro ultravioleta de disoluciones que contienen hidróxido de metilmercurio y los nucleósidos uridina, citidina, adenosina, inosina y guanosina.

El cisplatino y su isómero trans reaccionan de forma distinta con la adenosina, tal y como han puesto de manifiesto Mansy y col. (84) al observar la variación con el pH del espectro ultravioleta de disoluciones de estos derivados en presencia de adenosina, guanosina y otros nucleósidos. Las diferencias se justifican por la posibilidad que tiene el isómero cis de formar anillos quelatos N(7)-N(6). En los casos de la guanosina y de la inosina no hay diferencias apreciables entre el comportamiento de ambos isómeros.

La espectroscopía ultravioleta diferencial ha sido utilizada por Scovell y col. (85) para calcular las constantes de estabilidad de los complejos que forma el $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ con citidina, adenosina y guanosina.

La presencia de puntos isobésticos sugiere la presencia de un solo complejo en disolución, cuya estabilidad es análoga para los tres nucleósidos.

La misma técnica es empleada por Deshpande y col. (86) para determinar las constantes de estabilidad de los complejos formados por la citidina, adenosina, guanosina y uridina con glicilglicinato de cobre, disminuyendo la estabilidad en el orden citidina>adenosina≈guanosina>uridina.

La interacción de la guanosina con el catión Ag^+ es estudiada por Matsuoka y col. (87) mediante espectroscopía ultravioleta, espectroscopía infrarroja y dicroísmo lineal. La confrontación de los resultados con los obtenidos teóricamente por cálculos de orbitales moleculares permite proponer una estructura dimérica, en la cual cada ion Ag^+ está coordinado linealmente por el N(7) de una molécula de guanosina y el O(6) de otra (figura 1.12).

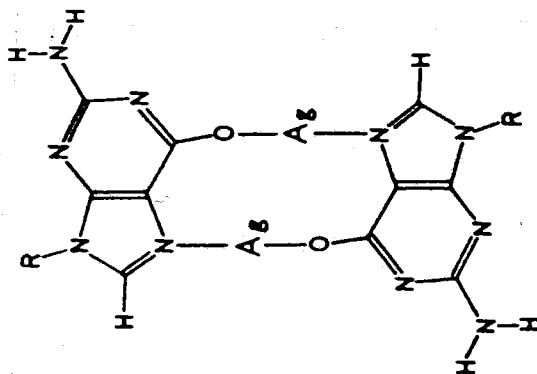


Figura 1.12: Estructura propuesta por Matsuoka y col. (87) para el complejo de la guanosina con el ion Ag^+ .

Finalmente, Onori y col. (88) han puesto de manifiesto la participación de los grupos hidroxilo de la ribosa en la coordinación al ion Cu(II), estudiando comparativamente la variación con el pH de los espectros ultravioleta-visible de disoluciones acuosas conteniendo Cu-ribosa, Cu-adenosina y Cu-desoxiadenosina.

1.3.3 Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear es el método más empleado para determinar en disolución las posiciones de coordinación de los nucleósidos y las constantes de estabilidad de los complejos formados.

Así, Li y col. determinan las constantes de estabilidad de los complejos formados por la adenosina, guanosina, citidina y uridina con Zn(II) (89) y Hg(II) (90), observando la variación del desplazamiento químico con la concentración de ion metálico y con la concentración del nucleósido. Para el Hg(II), la estabilidad disminuye en el orden Ctd>Ads>Gs>Urd, mientras que para el Zn(II), las constantes tienen valores muy parecidos para citidina, adenosina y guanosina.

Shimokawa y col. (91) hacen una comparación de la reactividad que presentan, frente a la adenosina y a la guanosina, los iones divalentes de los grupos IIa y IIb. La interacción con los primeros es bastante más débil que con los segundos, aunque los datos obtenidos no permiten establecer una asignación clara de las posiciones de coordinación.

En el espectro R.M.N. de protón de disoluciones de adenosina y $[\text{Pt}(\text{dien})\text{Cl}]\text{Cl}$ (dien=dietilentriamina) se observan dos señales satélites junto a las resonancias de H(2) y H(8), según indican Kong y col. (92). Estas señales se atribuyen al acoplamiento del protón con el núcleo de ^{195}Pt ($J \approx 26$ Hz.) y permiten proponer una coordinación simultánea a través de N(1) y de N(7).

Martin y col. (93-97) estudian la interacción de diversos nucleósidos y nucleótidos con varios complejos aminados de paladio y platino. Así observan que, en los espectros ^1H -RMN de disoluciones que contienen adenosina y alguno de los complejos $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, $[\text{Pt}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, $[\text{Pd}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ o $[\text{Pt}(\text{en})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ aparecen cuatro tipos distintos de moléculas de adenosina, asignadas a adenosina libre, coordinada por N(1), coordinada por N(7) o por ambos puntos simultáneamente. Los resultados parecen indicar que el paladio interacciona más fuertemente con N(1) mientras que el platino lo hace con una fortaleza comparable con ambas posiciones.

Estudiando la interacción de la adenosina e inosina con el complejo $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, estos autores calculan las constantes de estabilidad de los diferentes complejos que se forman, confirmando para la adenosina los resultados anteriores, mientras que en el caso de la inosina, las uniones a través de N(7) y N(1) están favorecidas en medio ácido y básico respectivamente. En este último medio el ataque simultáneo a ambas posiciones lleva a la formación de polímeros insolubles. Si se sustituye la dietilentriamina por pentametildietilentriamina se puede

detectar, utilizando la técnica N.O.E., la presencia de rotámeros (disposiciones espaciales distintas del nucleósido alrededor del ion metálico) cuya interconversión está bloqueada por el impedimento estérico que supone la presencia de los grupos metilo.

La lentitud del giro alrededor del enlace Pt-N(7), junto con la lentitud de interconversión entre las situaciones R y S de los átomos de nitrógeno de la N,N'-dimetiletildiamina, en el complejo $[Pt(dien)(Gs)]^{2+}$ hace que existan varios isómeros posibles de este catión, que han sido diferenciados por Cramer y col. (98) observando la variación de su espectro de RMN protónico con la temperatura.

La resonancia magnética nuclear de carbono-13 ha sido empleada últimamente con preferencia a la de protón en la asignación de las posiciones de coordinación, ya que los desplazamientos de las señales en este caso suelen ser más acusados.

Marzilli y col. estudian por este método la interacción de varios cationes con diversos nucleósidos de purina y pirimidina, entre ellos la adenosina (99), la guanosina, la inosina y algunos de sus derivados metilados (100). Ninguno de estos derivados interacciona apreciablemente con metales duros (alcalinotérreos y lantánidos) mientras que la presencia de cationes blandos produce el desplazamiento de las señales de C(6), C(5) y C(8) de la adenosina (interacción por N(1) y N(7)) y C(5) de la inosina y la guanosina (interacción por N(7)). La posible

participación del grupo carbonilo en la formación de un quelato N(7)-O(6) no queda clara.

El estudio de dos «blues» de platino con 1-metilnicotinamida (uno neutro conteniendo iones cloruro como ligandos auxiliares y otro catiónico con moléculas de agua de coordinación) y de su posterior interacción con adenosina, guanosina, uridina y citidina, por medio de RMN de ^1H y ^{13}C ha sido realizado por Laurent y col. (101). La guanosina forma un complejo 2:1 soluble (el exceso de cualquiera de ambos reactivos queda insoluble), coordinado por N(7), mientras que para la adenosina, aunque forma un compuesto mayoritario de parecidas características al anterior, se detecta también la presencia de otras especies.

La reacción de cloruro de dimetiloro ($[(\text{CH}_3)_2\text{AuCl}]_2$) con adenosina, guanosina y citidina en dimetilsulfóxido da lugar, según Mizuno y col. (102) a la formación de un solo producto en disolución, identificado mediante RMN de ^1H y ^{13}C como *cis*- $[(\text{CH}_3)_2(\text{Nuc})\text{ClAu}]$. Estos complejos se descomponen a 80-100°C (103) desprendiendo etano, disminuyendo su estabilidad en el orden citidina>guanosina>adenosina>timidina.

Otro núclido que se viene empleando con cierta frecuencia en el estudio de la química de coordinación de los nucleósidos es el ^{15}N , aunque su poca abundancia hace difíciles estos estudios. No obstante, y debido a que las posiciones de coordinación en los nucleósidos son normalmente átomos de nitrógeno, es esta técnica la que da mayor información.

Una solución a este problema es utilizar reactivos enriquecidos en ^{15}N , tal y como hacen Nee y col. (104), al estudiar por esta técnica disoluciones de los nucleósidos citidina, adenosina y guanosina con cisplatino enriquecido en ^{15}N . La constante de acoplamiento del ^{15}N con el núcleo de ^{195}Pt proporciona información sobre el ligando situado en trans con respecto al $^{15}\text{NH}_3$. La guanosina, cuando se usa en relación molar 2:1 da mayoritariamente el complejo 2:1, mientras que en relación 1:1 se observa una mezcla de diferentes especies. Uno de los productos obtenidos en la reacción de este nucleósido con *cis*- $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ (en lugar de cisplatino) parece tener un anillo quelato N(7)-O(6).

En la figura 1.13 se recogen algunos de los resultados obtenidos por Buchanan y col. (105,106) al estudiar como varían los desplazamientos químicos en ^{15}N de los nitrógenos de los nucleósidos en función de la concentración de ion metálico. Se observa que el N(1) de la adenosina y el N(7) de la guanosina sufren un desplazamiento de su señal mucho mayor que el resto de los nitrógenos, lo que permite asignar a estos átomos como posiciones de coordinación.

La resonancia magnética nuclear de ^{31}P es utilizada por Abbott y col. (107) como apoyo de las de protón y ^{13}C para estudiar la interacción de la guanosina, inosina, 6-mercaptoguanosina y 8-mercaptoguanosina con el electrófilo $[(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})\text{Rh}]^+$. La interacción parece tener lugar con el oxígeno de la posición 6.

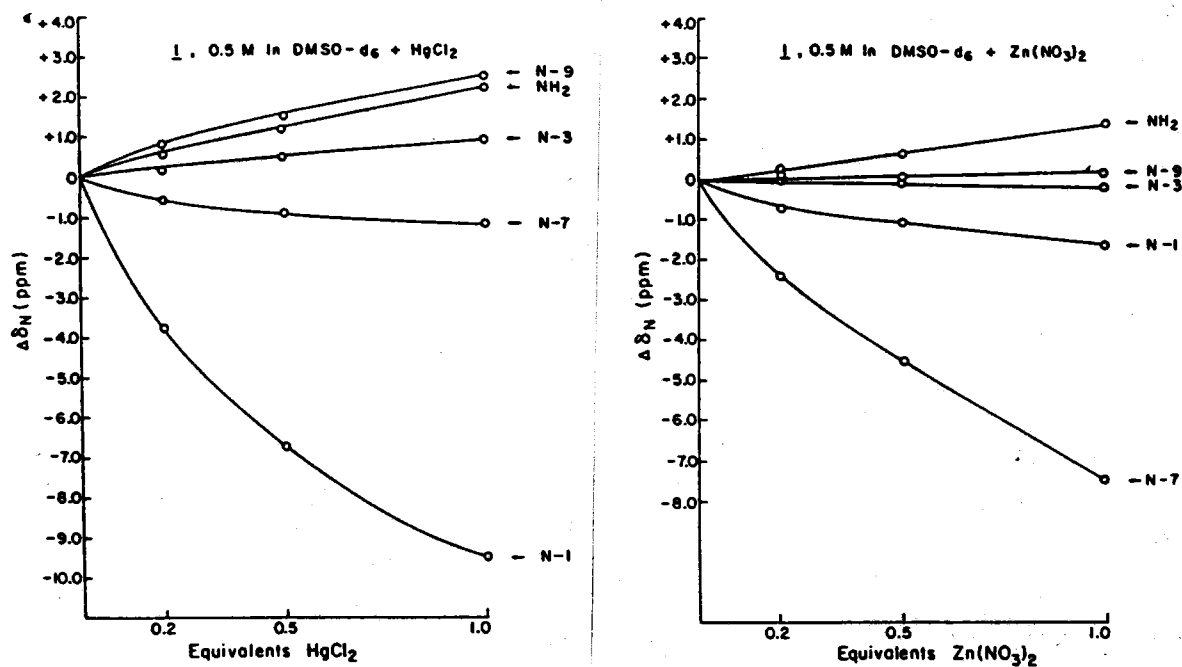


Figura 1.13: Variación de los desplazamientos químicos en ^{15}N de la adenosina con la concentración de Hg^{2+} y Zn^{2+} .

La resonancia del propio núcleo metálico, en concreto la del ^{195}Pt , es la utilizada por Miller y col. (108) en apoyo de las de protón y ^{13}C para caracterizar las tres especies detectadas en una disolución de guanosina y cisplatino, con exceso de este último. La relación ligando:metal para estas tres especies es 2:1, 1:1 y 1:2, proponiéndose para la última coordinación simultánea por N(7) y N(1).

1.3.4 *Cationes paramagnéticos: relajación de spín y resonancia de spín electrónico.*

La presencia de un electrón desapareado en las cercanías de un núcleo hace que el tiempo de relajación transversal para dicho núcleo disminuya en un factor muy elevado; esto provoca el ensanchamiento de su señal en el espectro de RMN. Por ello, los iones paramagnéticos producen un ensanchamiento de las bandas de RMN del ligando al que están coordinados. Se puede asumir, en primera aproximación, que las resonancias de los núcleos más cercanos al metal paramagnético están más ensanchadas que las correspondientes a núcleos más alejados, por lo que esta es una técnica útil para determinar posiciones de coordinación.

Berger y col. (109) han observado, al estudiar como varía el espectro de ^1H -RMN de una disolución de inosina a la que se van adicionando cantidades crecientes de Cu^{2+} , que en primer lugar se produce un ensanchamiento de la señal asignada a H(8), posteriormente la del H(2) y finalmente las debidas al resto de ribosa. Cuando los espectros se registran en medio básico, se ensancha en primer lugar la señal de H(2) y posteriormente la de H(8). Esto sugiere que las posiciones de coordinación de la inosina son N(7) (medio ácido) y N(1) (medio básico).

La variación de los espectros ^1H -RMN y RSE de una disolución de adenosina que contiene una pequeña cantidad de Cu^{2+} en función del pH es estudiada por Chao y col. (110). En el intervalo de pH 5-7 se observa un

ensanchamiento de las señales de H(2) y H(8), indicando coordinación por el anillo de purina. A pH 7,5 aparece un precipitado que se redisuelve a pH 9,5, presentando la disolución un espectro RMN bien resuelto y la desaparición de la señal de RSE, lo que sugiere la formación de una especie diamagnética, para la cual los autores proponen la estructura dimérica representada en la figura 1.14.

La relajación de espín en RMN y la espectroscopía RSE también son usadas por Fazakerley y col. (111) para estudiar la interacción de los cationes Cu^{2+} y Mn^{2+} con diversos derivados de los ácidos nucleicos, comparando los resultados experimentales con los calculados por métodos teóricos. Los datos obtenidos a valores altos de pH sugieren la participación de los hidroxilos del anillo de ribosa.

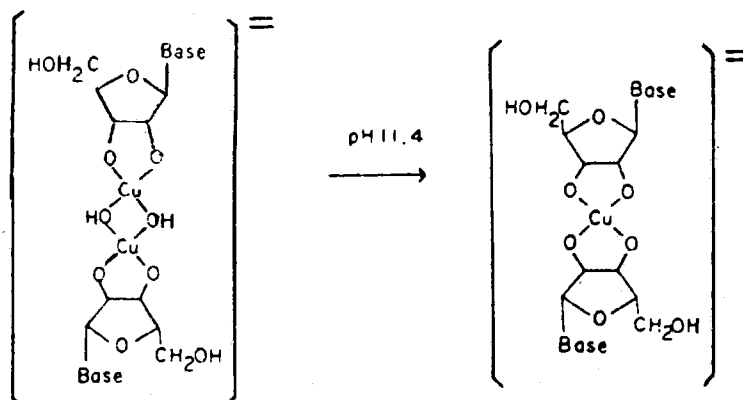


Figura 1.14: Estructuras propuestas por Chao y col. para los complejos de Cu^{2+} con adenosina en medio básico.

Los trabajos más extensos en este campo son los realizados por Maskos (112-117), en los que se estudia la relajación de spín que produce el catión Cu^{2+} sobre las señales RMN de protón y de carbono-13 de la guanosina (113), inosina (114,117), xantosina (115) y adenosina (116) y sus derivados 2'-desoxi, 1-metil y 7-metil. Los resultados a los que llega este autor son que la coordinación se establece a través de N(7) en medio ácido y a través de N(1) en medio alcalino, descartándose la formación de quelatos N(7)-O(6) y la interacción con la ribosa. En el último de estos trabajos (117) los resultados experimentales son comparados con los calculados teóricamente, utilizando para ello los datos de distancias y ángulos de enlace obtenidos en la resolución de la estructura cristalina del complejo de cobre con la 9-metilhipoxantina (118).

1.3.5 *Espectroscopía Raman*

La espectroscopía Raman ha sido utilizada por Tobias y col. para estudiar la interacción de la inosina y de la 1-metilinosina con el metilmercurio (119). En medio neutro o básico el catión metilmercurio sustituye al protón unido a N(1), pudiendo entrar un segundo catión metilmercurio en la posición N(7). En medio ácido sólo tiene lugar esta segunda reacción.

La reacción de la inosina con el $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$ en medio ácido también ha sido estudiada por esta técnica (120), poniendo de manifiesto la sustitución de moléculas de H_2O por moléculas de inosina coordinadas

a través de N(7). En medio básico se propone la existencia de la especie $[\text{Pt}(\text{Is})(\text{IsH}_{4}) (\text{NH}_3)_2]^+$, la cual ha podido detectarse por espectroscopía Raman y no por RMN, debido a que el intercambio del protón entre ambas moléculas de inosina es muy rápido.

1.3.6 *Estudios cinéticos*

Son pocos los trabajos en los cuales se estudie la cinética de la reacción de los nucleósidos de purina con los iones metálicos. En este campo cabe citar los trabajos de Boivin y col. (121,122), quienes calculan las constantes de velocidad de la reacción del Ni^{2+} y del Cu^{2+} con la adenina y con la adenosina, observando que el complejo de adenosina se forma y también se disocia más rápidamente que el de adenina.

Casper y col. (123) y Nagasawa y col. (124) estudian la cinética de interacción del Ni^{2+} con la adenina, hipoxantina, adenosina, inosina, AMP e IMP, comparando los resultados obtenidos. Se proponen procesos normales de sustitución para las bases y los nucleósidos y procesos más complejos, con varios pasos, para los nucleótidos.

Ménard y col. (125) estudian la reacción de la inosina con el complejo $[\text{Pd}(\text{dien})(\text{H}_2\text{O})_2]^{2+}$, proponiendo un mecanismo en dos etapas: la primera rápida, en la cual el catión se coordina en la posición N(7) y la segunda lenta, en la cual dicho catión emigra a N(1), desplazando al protón situado en esta posición.

Por último, Clarke y col. (126) han observado que la presencia del catión $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_5(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ estabiliza a la guanosina frente a su hidrólisis en medio ácido.

1.3.7 Cromatografía líquida de alta resolución

La reacción del cisplatino con una disolución en la que están presentes los cuatro desoxinucleósidos constituyentes del ADN (desoxiadenosina, desoxiguanosina, desoxicitidina y timidina) es seguida por Inagaki y col. (127) por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). En las condiciones experimentales empleadas los productos de reacción no salen de la columna, con lo cual la diferencia entre el cromatograma resultante y el obtenido en ausencia de cisplatino permite establecer la cantidad de cada nucleósido que ha reaccionado. El pico correspondiente a la desoxiguanosina disminuye drásticamente su intensidad, mientras que los de la desoxiadenosina y de la desoxicitidina lo hacen ligeramente no viéndose afectado el de la timidina.

Eastman (128) estudia la misma reacción por el mismo método, aunque forzando las condiciones experimentales de forma que los productos de la reacción salgan de la columna, identificándose los productos de reacción por medio de RMN. El cromatograma obtenido se indica en la figura 1.15.

La técnica HPLC también ha sido empleada por Murakami y col. (129) para seguir la reacción del cisplatino y del $[\text{Pt}(\text{en})\text{Cl}_2]$ con la adenosina, adenina y

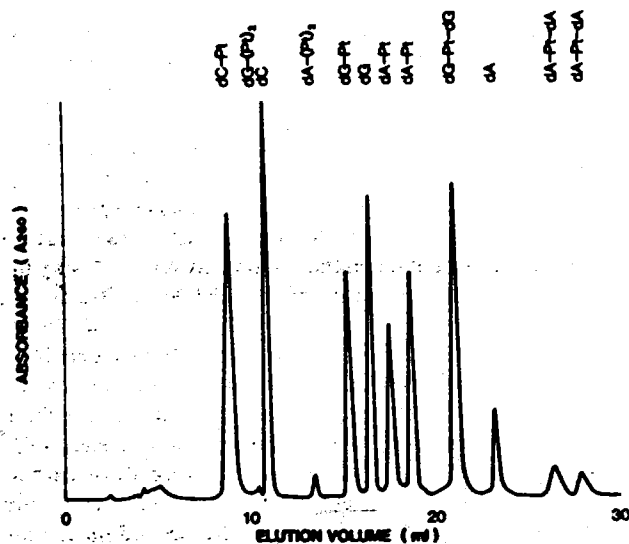


Figura 1.15: Cromatograma HPLC de una disolución de desoxiadenosina, desoxiguanosina y desoxicitina en presencia de cisplatino, junto con las asignaciones efectuadas por Eastman (128).

desoxiadenosina. El estudio de los cromatogramas en función del tiempo de reacción permite establecer que el ataque en N(7) está cinéticamente favorecido frente al ataque en N(1).

1.4 ESTUDIOS EN FASE SOLIDA

En el presente apartado se realiza una revisión de aquellos artículos en los cuales se aíslan los productos de reacción entre los nucleósidos y los diversos cationes metálicos. Para una mayor claridad se ha clasificado la información en función del metal utilizado.

1.4.1 Complejos de platino.

El ion metálico sobre el cual existe un mayor volumen de bibliografía en este campo es, con mucho, el Pt(II). Esto se debe, sin duda alguna, a la ya citada actividad antitumoral del cisplatino y otros compuestos similares.

Las referencias más antiguas halladas en este terreno son los trabajos de Hadjiliadis y col. (130-132). Los dos primeros trabajos se refieren a la síntesis y caracterización de compuestos del tipo $[Pt(Ads)_2X_2]$, donde $X=Cl, Br$ y Ads representa, en este caso, no sólo a la adenosina sino también a alguno de sus derivados acetilados en los hidroxilos del resto de ribosa. La posición de coordinación es asignada mediante la comparación de los espectros 1H -RMN de estos compuestos con los de sus derivados deuterados en posición 8, concluyéndose que se trata de N(7).

El tercero de estos trabajos se refiere a la interacción de los aniones $[PtCl_4]^{2-}$ y $[PtBr_4]^{2-}$ con la inosina, guanosina y citidina. A modo de ejemplo en la figura

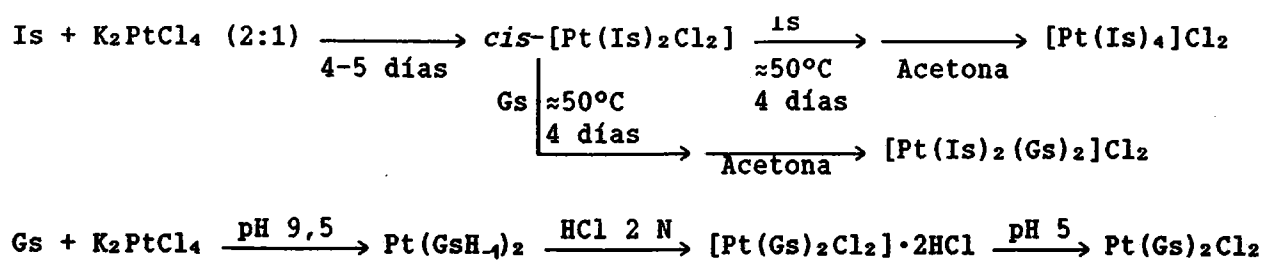


Figura 1.16: Reacciones del Pt(II) con la guanosina e inosina (132)

1.16 se recogen esquemáticamente algunas de las reacciones y productos obtenidos. La caracterización se realiza, fundamentalmente, en base a la espectroscopía infrarroja y de ^1H -RMN en agua pesada, aunque algunos de los compuestos se descomponen en dicho disolvente. Se asigna geometría cis basándose en consideraciones cinéticas, a pesar de la aparición de una sola banda debida a $\nu(\text{Pt-Cl})$ (328 cm^{-1}) en el espectro infrarrojo de los compuestos $[\text{Pt}(\text{Nuc})_2\text{Cl}_2]$.

La reacción de los nucleósidos con K_2PtCl_4 es estudiada por Beaumont y col. (133), obteniendo para la adenosina y la guanosina, respectivamente, los compuestos $[\text{Pt}(\text{Ads})_2\text{Cl}_2]$ y $[\text{Pt}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2]$. Por RMN asignan, en el primer caso, coordinación simultánea por N(1) y N(7).

Por otra parte, Kong y col. estudian los productos de reacción del K_2PtCl_4 con guanosina, inosina y xantósina en medios no acuosos, en concreto dimetilformamida (134) y dimetilsulfóxido (135). En el primero de ellos obtienen compuestos iónicos del tipo $\text{K}[\text{Pt}(\text{Nuc})\text{Cl}_3]$, mientras que, en el segundo, el disolvente entra en la esfera

de coordinación del metal, obteniéndose compuestos del tipo $[\text{Pt}(\text{DMSO})(\text{Nuc})\text{Cl}_2]$.

Tal y como cabría esperar, existen bastantes trabajos (136-141) en los cuales el producto de partida utilizado es el cisplatino o compuestos análogos en los que las dos moléculas de amoníaco han sido reemplazadas por diaminas. La reacción se suele llevar a cabo en medio acuoso, precipitándose el producto con algún disolvente de menor constante dieléctrica, tal como la acetona. Los complejos así obtenidos responden a la fórmula $[\text{Pt}(\text{NN})(\text{Nuc})_2]\text{X}_2$, excepto los obtenidos por Pasini (139) en medio básico, que son del tipo $[\text{Pt}(\text{en})(\text{GsH}_4)]\text{X}$, proponiéndose para este último una actuación bidentada N(7)-O(6) de la guanosina. La caracterización, por diversos métodos, del resto de los compuestos indica, en todos los casos, geometría cis y coordinación por N(7).

Dentro de este grupo de trabajos el más extenso y, quizá, el más interesante es el de Gullotti y col. (140), en el cual se sintetizan y caracterizan una gran cantidad de complejos de este tipo en los que intervienen como ligandos la guanosina y diversos derivados de la etilendiamina, comparando los resultados para los isómeros RR, RS y SS de la diamina. La conformación del complejo resultante, caracterizado por dicroísmo circular y ^1H -RMN, está condicionada por la interacción entre los grupos NH de la amina y el grupo carbonilo del nucleósido.

Además de las diaminas, otros ligandos auxiliares que han sido empleados conjuntamente con los nucleósidos

en la síntesis de complejos de platino son los aminoácidos (142-146). El interés biológico de estos estudios se debe a que los ácidos nucleicos se encuentran en los seres vivos enlazados con proteínas formando las llamadas nucleoproteínas.

Los complejos obtenidos responden a la fórmula $[Pt(AmH_4)(Nuc)_2]Cl$, donde el aminoácido actúa en forma aniónica bidentada. En medio ácido se pueden transformar a $[Pt(Am)(Nuc)_2Cl]Cl$. Su caracterización por resonancia magnética nuclear sugiere la presencia de una cierta interacción entre los nucleósidos y las cadenas laterales de los aminoácidos. La presencia del átomo de platino coordinado en posición N(7) favorece la conformación C(3')-endo, según se desprende de los valores de los ángulos de torsión calculados por Garoufis y col. (146) a partir de las constantes de acoplamiento existentes entre los protones del azúcar. Pasini y col. (144) observan que la presencia de estos compuestos altera las propiedades físicas y espectroscópicas del ADN, pero en un grado inferior al que lo hace el cisplatino.

Se han utilizado, asimismo, otros ligandos auxiliares en la síntesis de compuestos similares a los ya descritos, tales como derivados del imidazol (147,148) y cafeína (149). Entre estos cabe destacar la síntesis y caracterización de un «blue» de platino con 1-metilnicotinamida y guanosina, llevada a cabo por Laurent y col. (150), de composición $Pt(1-MeNc)(Gs)_2Cl_{2.2} \cdot 4H_2O$. Este compuesto es débilmente paramagnético y presenta un

espectro RSE que se interpreta asumiendo la presencia de Pt(III).

1.4.2 Complejos de paladio

Las interacciones entre el catión Pd(II) y los nucleósidos de purina son, después de las del Pt(II), las más estudiadas, debido al gran parecido entre ambos cationes, aunque la cinética de los procesos en los que interviene el Pd(II) es más rápida.

Pneumatikakis, Hadjiliadis y col. han descrito la síntesis y caracterización de más de treinta complejos de paladio con inosina, guanosina, xantosina y citidina (151-153) y algunos de sus derivados acetilados (154). De sus resultados se deduce que el paladio es más versátil que el platino en la obtención de complejos con estos ligandos, según podemos ver en el esquema reflejado en la figura 1.17, referido a la inosina.

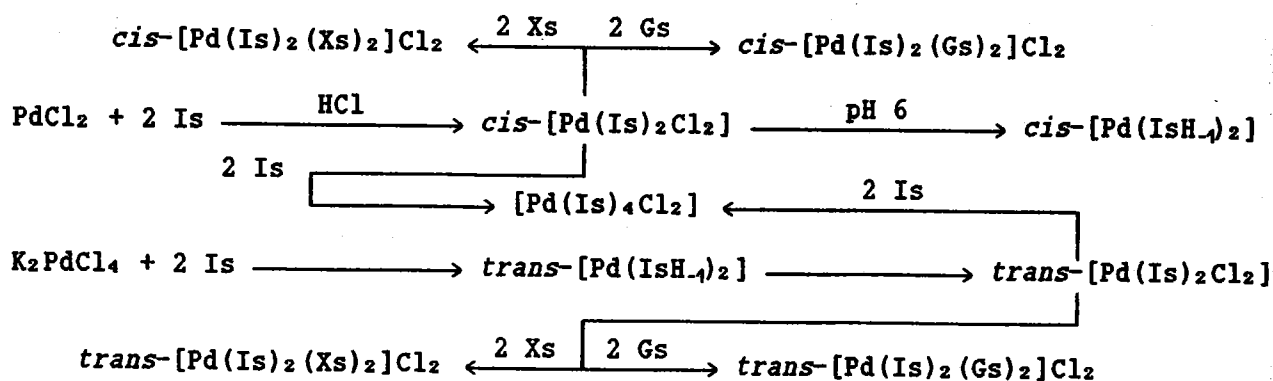


Figura 1.17: Reacciones del Pd(II) con la inosina y reacciones posteriores con la guanosina y la xantosina (152)

La asignación de geometría cis o trans para los compuestos $[\text{Pd}(\text{Nuc})_2\text{Cl}_2]$ se realiza por medio del test de Kurnakov (155,156). La reacción del isómero trans con un exceso de tiourea da lugar a la formación de *trans*- $[\text{Pd}(\text{Nuc})_2(\text{TU})_2]^{2+}$ mientras que el isómero cis da lugar a $[\text{Pd}(\text{TU})_4]^{2+}$, distinguiéndose ambos productos por RMN de protón en D_2O . Al resto de los productos se le asigna geometría cis o trans dependiendo del producto de partida utilizado en su síntesis. Los datos espectroscópicos permiten proponer a los autores coordinación monodentada por N(7) para los compuestos en los que los nucleósidos actúan en forma molecular y coordinación bidentada N(7)-O(6) para cuando actúan en forma aniónica.

La reacción en dimetilformamida (157) permite, al igual que en el caso de los complejos de platino, la obtención de compuestos iónicos del tipo $\text{K}[\text{Pd}(\text{Nuc})\text{Cl}_3]$, a partir de los cuales pueden obtenerse complejos del tipo $[\text{Pd}(\text{Nuc})(\text{Nuc}')_3]\text{Cl}_2$, $[\text{Pd}(\text{Nuc})(\text{Nuc}')\text{Cl}_2]$ y $[\text{Pd}(\text{NucH}_4)(\text{Nuc}'\text{H}_4)]$.

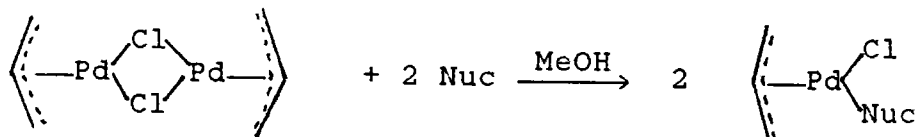
Ettore y col. (158), partiendo del K_2PdX_4 ($\text{X}=\text{Cl},\text{Br}$) y utilizando como medios disolventes agua y dimetilsulfóxido, obtienen, respectivamente los complejos $[\text{Pd}(\text{Ads})\text{X}_2]$ y $[\text{Pd}(\text{Ads})_2\text{X}_2]$. Estos compuestos (en especial los primeros) se descomponen al ser disueltos en dimetilsulfóxido; aun así los autores asignan, en el segundo caso, coordinación monodentada por N(1), a diferencia del caso del platino, donde la coordinación tenía lugar por N(7). Compuestos similares, utilizando como ligando el ion

tiocianato, de fórmula $[\text{Pd}(\text{Nuc})_2(\text{SCN})_2]$ han sido sintetizados por Camboli y col. (159).

Pneumatikakis (160), a partir del cispaladio (*cis*- $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$), obtiene con la inosina, guanosina y citidina compuestos del tipo $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2(\text{Nuc})_2]\text{Cl}_2$, $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2(\text{Nuc})(\text{DMSO})]\text{Cl}_2$, $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2(\text{Nuc})\text{Cl}]\text{Cl}$ y $[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2(\text{NucH}_4)\text{Cl}]$. En el caso de la adenosina, obtiene un compuesto de fórmula $\{[\text{Pd}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}]_2(\text{Ads})\}\text{Cl}_2$ en el cual, según el autor, la adenosina se coordina simultáneamente a través de N(1) y de N(7) con dos átomos de paladio dando lugar a un complejo binuclear. Los datos experimentales referidos al resto de los compuestos permiten proponer las mismas estructuras que las de sus análogos de platino.

Este mismo autor ha sintetizado complejos mixtos de paladio con los aminoácidos metoxicisteína (161) y prolina (162) y con la base púrica teofilina (163). Los productos obtenidos son en todo análogos a los similares de platino, citados en el apartado anterior.

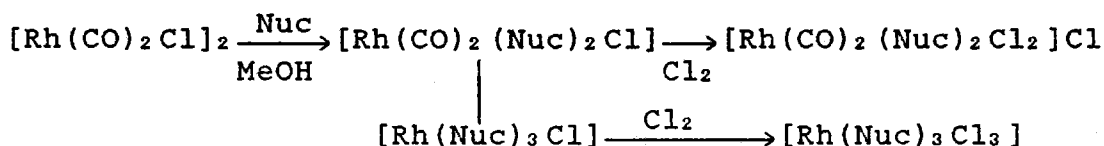
Por último hay que mencionar los compuestos obtenidos por Rosopulos y col. (164) por reacción en metanol del cloruro de alilpaladio ($(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)_2\text{Pd}_2\text{Cl}_2$) con adenosina, inosina y guanosina, tal y como se indica en el siguiente esquema:



1.4.3 Complejos de rodio, rutenio e iridio

El acetato de rodio (II) (dímero $(\text{AcO})_4\text{Rh}_2$) es, al igual que el cisplatino, un potente agente antitumoral (165). Debido a ello, Pneumatikakis y col. (166) y Farrel (167) han estudiado los productos que se obtienen en su reacción con la adenosina y alguno de sus derivados. Los sólidos obtenidos presentan una relación adenosina:metal 1:2, aunque ambos autores proponen una estructura distinta para el producto obtenido. Ambas estructuras, una polimérica y la otra dimérica, se encuentran recogidas en la figura 1.18.

Singh y col. (168) y Pneumatikakis y col. (169) utilizan el clorodicarbonil rodio (I) $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ para la obtención de complejos de Rh(I) y Rh(III) con nucleósidos. La reacción se lleva a cabo en metanol, obteniendo una serie de complejos del tipo que se indica en el siguiente esquema:



Relacionados con estos compuestos están los complejos de Rh(I) e Ir(I) sintetizados por Beck y col. (170), en los cuales intervienen como ligandos el monóxido de carbono y la trifenilfosfina y diversas bases heterocíclicas y nucleósidos. Para la guanosina e inosina los compuestos presentan la fórmula $[\text{M}(\text{CO})(\text{P}\phi_3)(\text{Nuc})]$. Los mismos ligandos intervienen en los complejos sintetizados

por Abbott y col. (171), aunque en este caso responden a la fórmula $[\text{Rh}(\text{P}\phi_3)_2(\text{CO})(\text{Nuc})]\text{PF}_6$. Hay que destacar que este último trabajo es el único, de todos los incluidos en esta revisión, en el cual se propone, en base a los datos de espectroscopía infrarroja y de RMN de ^1H y ^{13}C , coordinación monodentada a través del oxígeno del grupo carbonilo de la posición 6.

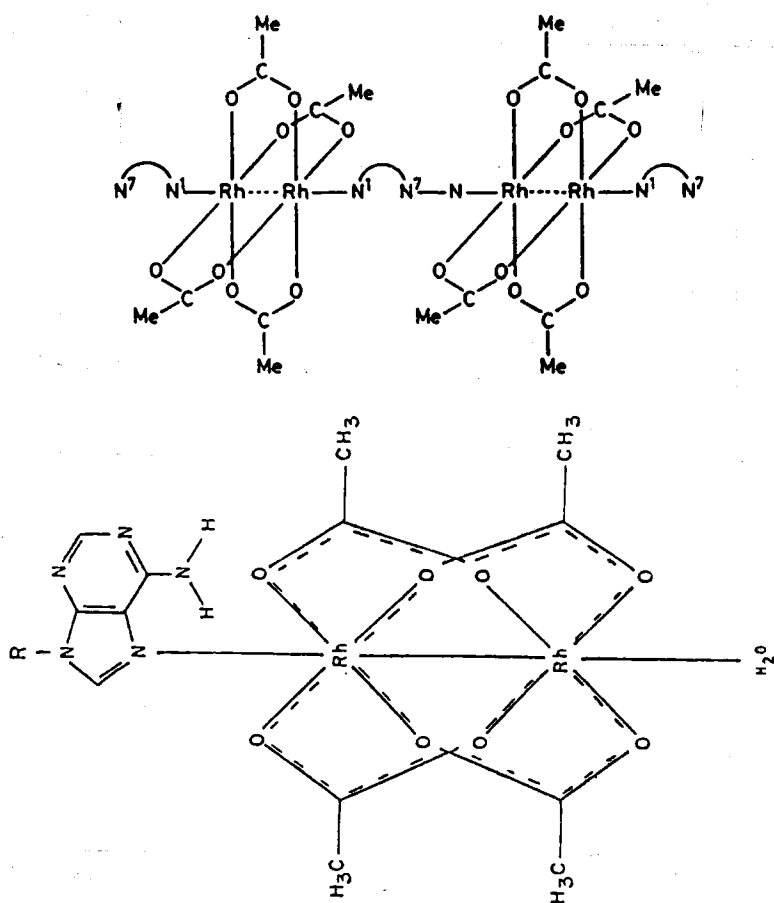


Figura 1.18: Estructuras propuestas por Pneumatikakis y col. (166, arriba) y Farrell (167, abajo) para el complejo de la adenosina con el acetato de rodio(II).

La interacción de los nucleósidos adenosina, guanosina, inosina y citidina con los clorocarbonilos de Ru(II) bis-[Ru(CO)₃Cl(μ-Cl)] y poli-[Ru(CO)₂(μ-Cl)₂] en metanol ha sido asimismo estudiada por Pneumatikakis y col. (172), obteniéndose, a partir del dímero, compuestos de los tipos [Ru(CO)₃(Nuc)Cl₂] y [Ru(CO)₃(Nuc)₂Cl]Cl y, a partir del polímero, del tipo [Ru(CO)₂(Nuc)₂Cl₂]. Los complejos de guanosina e inosina pueden ser desprotonados en medio básico, dando lugar a la formación de [Ru(CO)₃(NucH₄)Cl] o [Ru(CO)₂(NucH₄)₂].

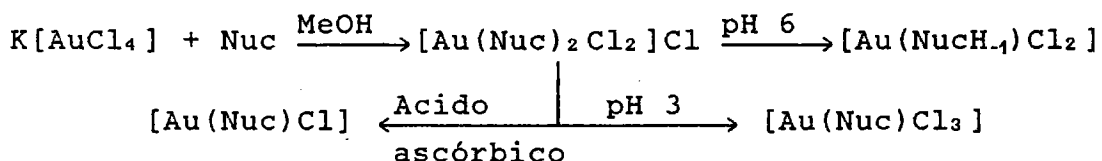
El estado trivalente es el más común para los metales incluidos en este apartado, a pesar de lo cual su interacción con los nucleósidos ha sido menos estudiada que la de los correspondientes estados mono y divalente. Los trabajos más importantes en este campo son los de Khan y col. (173-175). En el primero de ellos se estudian las reacciones de los trihaluros de los tres cationes con adenosina y xantosina en mezclas agua-metanol. La estructura de los complejos que obtienen es, en todos los casos, octaédrica, distribuyéndose los iones haluro y las moléculas de disolvente presentes en los compuestos de forma muy diversa entre la primera y la segunda esfera de coordinación, según se deduce de las medidas de conductividad.

En los restantes trabajos, a partir del [Ru(NH₃)₅-(H₂O)]Cl₃ y del Ru(ClO₄)₃, obtienen complejos del tipo [Ru(Nuc)_n(H₂O)_{6-n}](ClO₄)₃ (n=4,5), respectivamente. Compuestos del mismo tipo han sido obtenidos por Clarke y col. (176).

1.4.4 Complejos de oro

La interacción del cloruro de oro con la adenosina, guanosina, citidina e inosina en medio básico ha sido estudiada por Chatterji y col. (177). Se obtienen sales básicas y compuestos en los que los nucleósidos actúan en forma aniónica.

Por otra parte, Hadjiliadis y col. (178) sintetizan varios complejos de Au(III) y Au(I) con guanosina, inosina y algunos de sus derivados acetilados, siguiendo el siguiente esquema:



La caracterización de estos complejos por espectroscopía Mössbauer de ^{197}Au a 4,2 K (179) permite establecer que en los complejos $[\text{Au(NucH}_{-1}\text{)Cl}_2]$ la coordinación del nucleósido se establece a través de N(7) y O(6), con dos átomos distintos de oro.

1.4.5 Complejos de mercurio

El poder mutagénico de los compuestos organomercúricos es bien conocido. Por ello la interacción de estos compuestos, así como la del catión Hg^{2+} , con los derivados de los ácidos nucleicos ha merecido una especial atención por parte de los diversos autores. La mayoría de estos trabajos se refiere a estudios en disolución y fueron ya tratados en el apartado correspondiente.

En fase sólida, la referencia más antigua es la de Canty y col. (180), en la que se sintetizan complejos de metilmercurio y fenilmercurio con guanosina y timidina, aunque los trabajos de mayor interés son los de Buncel y col. (181-184), en los que se muestra la gran versatilidad del catión metilmercurio en su interacción con los nucleósidos. A modo de ejemplo, se muestran en la figura 1.19 los diversos productos obtenidos en la reacción con la xantosina.

Los compuestos $(\text{MeHg})_3(\text{ISH-2})(\text{NO}_3)$ y $(\text{MeHg})_4(\text{XsH-3})(\text{NO}_3)$ presentan a los respectivos nucleósidos en un grado inusual de desprotonación. Su caracterización por RMN de ^1H y ^{13}C ha puesto de manifiesto la formación de un compuesto organometálico en el cual el nucleósido se une al catión MeHg^+ a través de C(8).

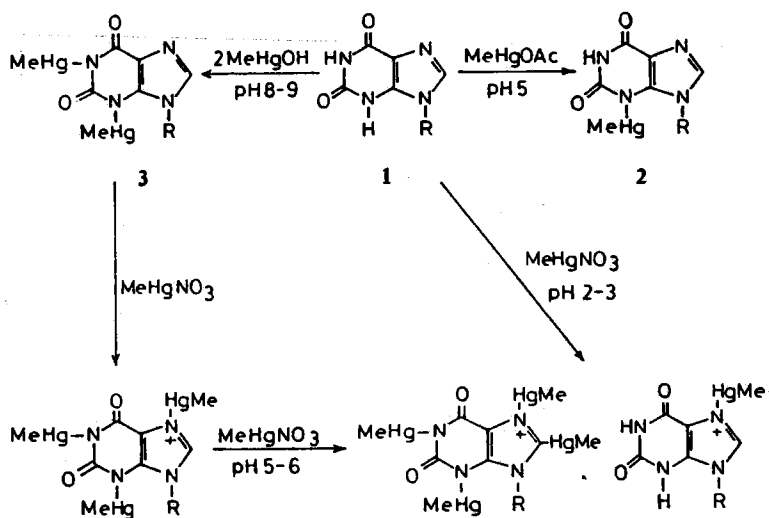


Figura 1.19: Reacciones del catión metilmercurio con la xantosina.

Allaire y col. (185) han sintetizado con la xantina complejos similares a los anteriores, aunque en el caso del compuesto $(\text{MeHg})(\text{XSH}_4)$ han podido identificar, con ayuda de la espectroscopía de ^{13}C -RMN, dos isómeros, sustituyendo el catión metilmercurio en uno de los casos al protón de N(1) y en el otro al protón de N(3).

1.4.6 *Complejos de estaño*

La reacción, en metanol, de los nucleósidos con óxido de butilestaño da lugar, según Wagner y col. (186), a la formación de un compuesto en el cual el resto metálico se une a los oxígenos O(2') y O(3') del anillo de ribosa. Este compuesto se usa para la acilación selectiva del azúcar.

La coordinación a través de los oxígenos del resto de ribosa se plantea también por parte de Pellerito y col. (187,188) al estudiar compuestos similares a los anteriores por medio de espectroscopía Mössbauer, la cual sugiere una geometría de bipirámide trigonal para este tipo de complejos.

Por su parte Cardin y Roy (189,190) utilizan como productos de partida los cloruros de dimetilestaño y difenilestaño. Su reacción en medio metanólico con la adenosina da lugar a la formación de $\text{SnMe}_2\text{Cl}_2(\text{Ads})_2$ y $\text{SnPh}_2\text{Cl}_3(\text{Ads})_3$, mientras que en medio acuoso se forma $[\text{Me}_2\text{Sn}(\text{Ads})(\text{H}_2\text{O})]_n$. Los datos de espectroscopía infrarroja y espectroscopía Mössbauer parecen confirmar la

geometría de bipirámide trigonal alrededor del átomo de estaño y la coordinación a través del anillo de azúcar.

1.4.7 Complejos de otros metales de transición

La reacción, en medio básico, de una sal de cobre con un nucleósido de purina provoca la precipitación de una sal básica según han puesto de manifiesto Nelson y col. (191,192). La caracterización, por espectroscopía infrarroja y de resonancia de espín electrónico, de estos compuestos revela una estructura polimérica compleja, en la que parecen intervenir como posiciones de coordinación, además de los nitrógenos de la purina, los hidroxilos del azúcar.

La adenosina reacciona en medio etanólico con los cloruros y con los percloratos de los metales de la primera serie de transición dando lugar a complejos en los que el nucleósido actúa en forma molecular, según han puesto de manifiesto, respectivamente, Beringhelli y col. (193) y Mikulski y col. (194).

Ciertos compuestos del tipo metaloceno han demostrado poseer propiedades antitumorales (195) por lo cual Pneumatikakis y col. (196) han estudiado la reacción del cloruro de titanoceno ($\text{Ti}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Cl}_2$) con la adenosina, guanosina e inosina en metanol obteniéndose compuestos del tipo $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{Nuc})(\text{MeOH})]\text{Cl}_2$, que por tratamiento con KOH dan lugar a $[\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{NucH}_4)]\text{Cl}$. La caracterización por resonancia magnética nuclear permite asignar coordinación

monodentada por N(7) en el primer caso y bidentada N(7)-O(6) en el segundo.

Por su parte, Farrel y col. (197) han estudiado la interacción de la adenosina, inosina y otras bases y nucleósidos con el acetilacetato de vanadilo ($\text{VO}(\text{acac})_2$), obteniendo los complejos $[\text{VO}(\text{acac})(\text{AdSH})]\text{Cl}_2$ y $[\text{VO}(\text{acac})(\text{IsH}_4)]$, en los que la adenosina actúa en forma protonada y la inosina, en forma aniónica.

1.4.8 Complejos y sales de alcalinos y alcalinotérreos

La inosina forma, por disolución en los hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, las correspondientes sales de sodio, potasio, calcio y estroncio, según el trabajo llevado a cabo por Suzuki y col. (198,199). Además de las sales $\text{Na}(\text{IsH}_4)$, $\text{K}(\text{IsH}_4)$, $\text{Ca}(\text{IsH}_4)_2$ y $\text{Sr}(\text{IsH}_4)_2$, la difracción de rayos X en polvo pone de manifiesto la existencia de otras, en cuya red cristalina coexisten aniones inosinato junto con inosina en forma molecular.

La guanosina, en medio etanol-ortoformiato de trimetilo, reacciona lentamente con los cloruros de varios metales alcalinos y alcalinotérreos para dar compuestos del tipo $\text{M}(\text{Gs})_4\text{Cl}_2$ y $\text{M}(\text{Gs})\text{Cl}$. La síntesis y caracterización de estos compuestos ha sido llevada a cabo por Barriyanga y col. (200).

1.5 ESTRUCTURAS CRISTALINAS

Como es sabido, la difracción de rayos X en monocristal es el método más potente del que se dispone para la determinación de la estructura molecular y cristalina de un compuesto. Por ello se ha dedicado un epígrafe aparte para tratar los resultados obtenidos mediante dicha técnica. En la revisión bibliográfica realizada se han encontrado solamente diez trabajos referentes a la determinación de estructuras cristalinas de compuestos en los que intervienen conjuntamente nucleósidos de purina y cationes metálicos.

Entre ellos hay dos en el que los sólidos estudiados no pueden catalogarse estrictamente hablando como complejos metálicos. El primero de ellos (201) es el bispiridina osmato(VI) de la adenosina, éster formado por un derivado del ácido ósmico con los hidroxilos O(2') y O(3') del resto de ribosa.

El segundo es el dihidrodecavanadato(V) de adenosino (202), en el cual el nucleósido protonado actúa como catión y no está unido directamente al metal; el trabajo se centra fundamentalmente en la estructura del anión, un complicado cluster metálico.

Entre los restantes ocho trabajos hay uno referido a un complejo de Co(III), dos referidos a Hg(II), cuatro referidos a Pt(II) y uno referido a Pd(II). Las fórmulas de los compuestos estudiados y las referencias bibliográficas correspondientes son las siguientes:

[Co(acac) ₂ (NO ₂)(dAds)]	(203)
catena-[Hg(μCl)Cl(Gs)]	(204)
[(CH ₃ Hg) ₂ μ(N1,N7-IsH ₁)](ClO ₄)	(205)
[Pt(dien)(Is)](NO ₃) ₂	(206)
[Pt(dien)(Gs)](ClO ₄) ₂	(207)
[Pd(dien)(Gs)](ClO ₄) ₂	(208)
[Pt(en)(Gs) ₂]Cl _{1,5} I _{0,5} ·2 H ₂ O	(209)
cis-[Pt(NH ₃) ₂ (Gs) ₂]Cl _{1,5} (ClO ₄) _{0,5} ·7 H ₂ O	(210,211)

(acac=acetilacetato, dAds=2'desoxiadenosina, dien=diethylentriamina, en=etilendiamina)

Los datos cristalográficos de estos compuestos se encuentran recogidos en la tabla 1.5.

Tabla 1.5: Datos cristalográficos de los complejos metálicos de los nucleósidos de purina

	[Co(acac) ₂ (NO ₂)(dAds)]	[HgCl ₂ (Gs)]	[(CH ₃ Hg) ₂ (IsH ₁)](ClO ₄)	[Pt(dien)(Is)](NO ₃) ₂	[Pt(dien)(Gs)](ClO ₄) ₂	[Pd(dien)(Gs)](ClO ₄) ₂	[Pt(en)(Gs) ₂]Cl _{1,5} I _{0,5} ·2H ₂ O	[Pt(NH ₃) ₂ (Gs) ₂]Cl _{1,5} (ClO ₄) _{0,5} ·7H ₂ O
Sistema	Triclinico ^a	Ortorrónico	Ortorrónico	Monoclínico ^b	Ortorrónico	Ortorrónico	Tetragonal	Tetragonal
Grupo espacial	P1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	I4 ₁ 22	P4 ₁ 2 ₁ 2
a (Å)	11,827	11,152	8,806	6,949	12,486	13,422	17,557	17,850
b (Å)	17,265	20,565	10,67	10,698	13,444	14,587	----	----
c (Å)	7,864	6,561	21,49	15,402	14,678	12,432	23,883	24,411
R alcanzado	0,116	0,040	0,043	0,040	0,050	0,047	0,059	0,042

^a α=96,68°, β=98,26° γ=107,41°

^b β=96,12°

El ion Co(III) presenta, en el primero de estos compuestos, coordinación octaédrica, con los dos ligandos acetilacetato unidos de forma bidentada a través de ambos átomos de oxígeno. Las posiciones apicales están

ocupadas por el grupo nitro y por el N(7) de la molécula de desoxiadenosina, como se muestra en la figura 1.20. Los ángulos de enlace en el plano ecuatorial son $95,6^\circ$ y $84,3^\circ$, respectivamente, para los átomos de oxígeno de la misma o distinta molécula de acetilacetato. Los enlaces apicales son prácticamente perpendiculares a este plano, siendo las distancias de enlace con el catión 1,99, 1,90 y 1,88 Å respectivamente, para la adenosina, el grupo nitro y el acetilacetato.

La estructura del dicloro guanosina mercurio(II) consiste en cadenas ilimitadas en zigzag (ver figura 1.21) paralelas al eje c, en las cuales cada átomo de mercurio está rodeado, en disposición tetraédrica fuertemente distorsionada, por el nitrógeno N(7) de una molécula de guanosina, un átomo de cloro terminal y dos átomos de cloro que hacen de puente con átomos de mercurio vecinos. Las distancias al ion mercurio son 2,160 Å para la guanosina, 2,339 Å para el cloro terminal y 2,761 Å y 2,659 Å para los cloros puente.

El catión del otro compuesto de mercurio está constituido por un anión inosinato al cual se coordinan, a través de N(1) y N(7), dos cationes metilmercurio. La geometría alrededor del átomo metálico se aparta apreciablemente de la linealidad, existiendo también una cierta interacción secundaria de ambos átomos de mercurio con el oxígeno del grupo carbonilo (figura 1.22). Las distancias mercurio-nitrógeno son 2,05 Å para el N(1) y 2,11 Å para el N(7).

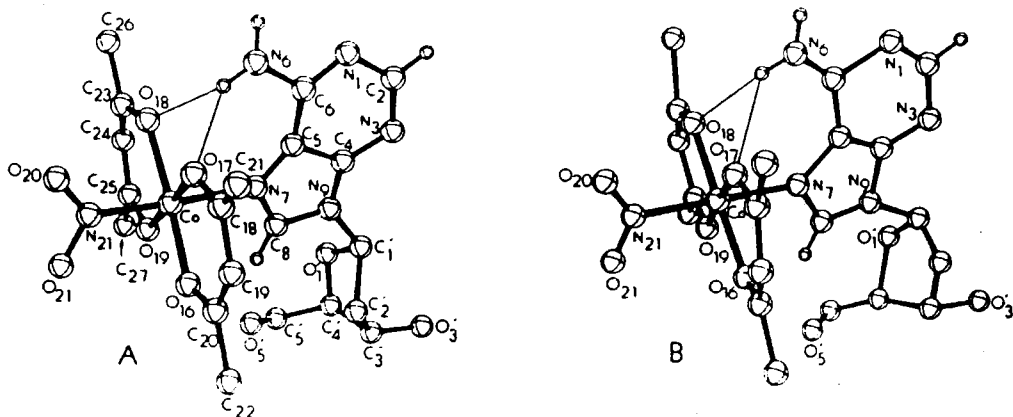


Figura 1.20: Estructura de las dos moléculas no equivalentes presentes en el complejo $[\text{Co}(\text{acac})_2(\text{NO}_2)(\text{dAds})]$.

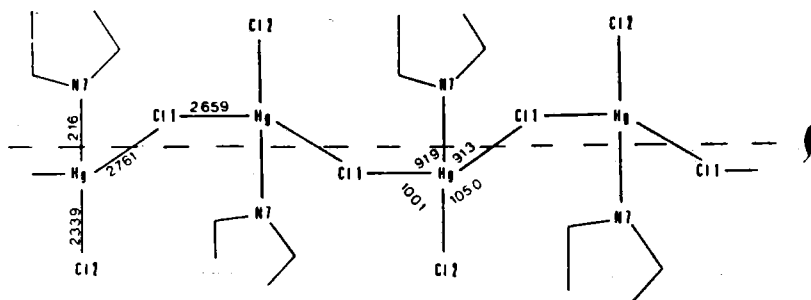


Figura 1.21: Cadena en zigzag del complejo $[\text{Hg}(\text{Gs})\text{Cl}_2]$.

El resto de los compuestos de platino y paladio presenta, en todos los casos, geometría planocuadrada y coordinación del nucleósido (guanosina o inosina) a través del nitrógeno N(7). Las posiciones de coordinación no ocupadas por éste son ocupadas por los nitrógenos básicos de los ligandos auxiliares (dietilentriamina, etilendiamina o amoníaco). El oxígeno del grupo carbonilo no interacciona en ningún caso con el ion metálico aunque sí lo hace, a través de enlaces de hidrógeno, con los ligandos auxiliares. Los ángulos de enlace en la esfera de

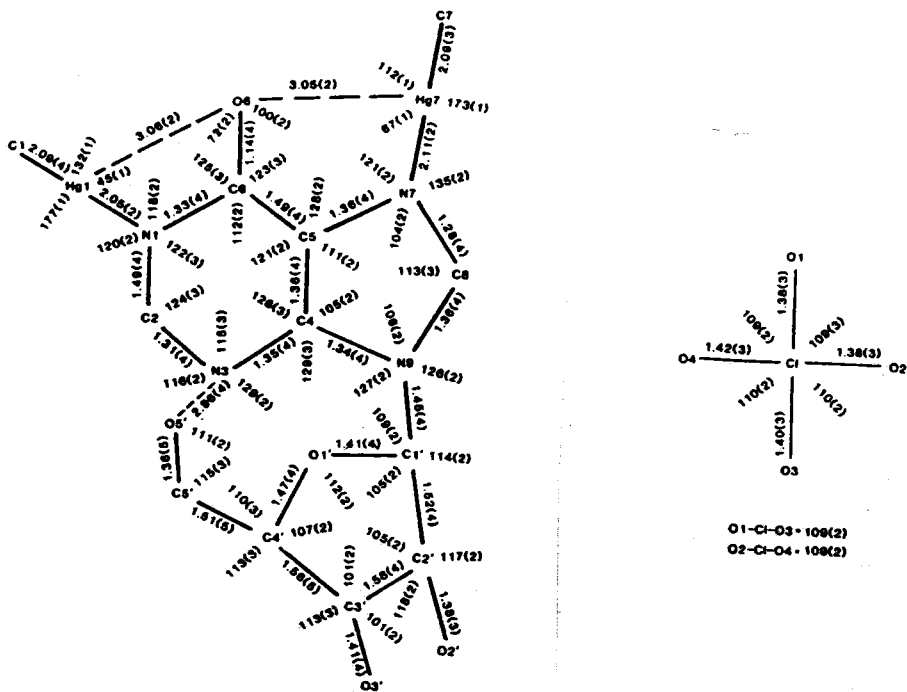


Figura 1.22: Distancias y ángulos involucrados en la estructura de $[(CH_3Hg)_2(ISH_4)](ClO_4)$.

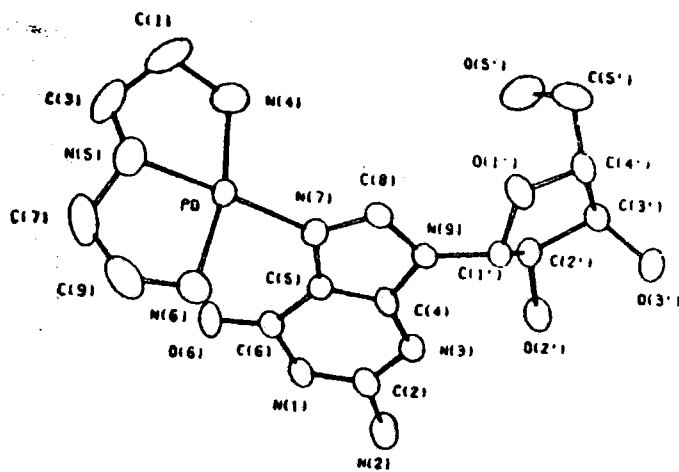


Figura 1.23: Estructura molecular del complejo $[Pd(dien)(Gs)](ClO_4)$.

coordinación se desvían apreciablemente de una geometría planocuadrada perfecta, siendo los ángulos N(7)-M-N(7) y los N(1a)-M-(1a) (1a=ligando auxiliar) algo menores que 90°, mientras que los N(7)-M-N(1a) son algo mayores que este valor. Las distancias M-N(7) varían entre 1,967 y 2,035 Å, mientras que las distancias a los ligandos auxiliares, aunque están en el mismo rango, son algo mayores para el amoníaco y la etilendiamina y algo menores para la dietilentriamina.

Tabla 1.6: Datos conformacionales de los complejos metálicos de los nucleósidos de purina

Compuesto		$\%_{CN}$	Conformación de la ribosa	$\%_{Co}$
[Co(acac) ₂ (NO ₂)]	Mol. A	63°(anti)	C(2')-endo	43°(gauche-gauche)
(dAds)]	Mol. B	45°(anti)	C(3')-exo	25°(gauche-gauche)
[HgCl ₂ (Gs)]		60°(anti)	C(2')-endo	166°(gauche-trans)
[(CH ₃ Hg) ₂ (IsH ₄)](ClO ₄)		129°(syn)	C(2')-endo	48°(gauche-gauche)
[Pt(dien)(Is)](NO ₃) ₂		8°(anti)	C(3')-endo	177°(gauche-trans)
[Pt(dien)(Gs)](ClO ₄) ₂		17°(anti)	C(2')-endo	51°(gauche-gauche)
[Pd(dien)(Gs)](ClO ₄) ₂		13°(anti)	C(2')-endo	52°(gauche-gauche)
[Pt(en)(Gs) ₂]Cl _{1,5}				
10,5·2H ₂ O		136,0°(syn)	C(3')-endo	44,2°(gauche-gauche)
[Pt(NH ₃) ₂ (Gs) ₂]Cl _{1,5}				
(ClO ₄) _{0,5} ·2H ₂ O	Mol. A	139,3°(syn)	C(3')-endo	51,6°(gauche-gauche)
	Mol. B	144,4°(syn)	C(3')-endo	55,1°(gauche-gauche)

Las distancias y ángulos de enlace entre los distintos átomos de los nucleósidos son, para los ocho compuestos aquí descritos, prácticamente idénticas a las que presentan los nucleósidos aislados, ya reseñadas en el apartado 1.2. En la tabla 1.6 se recogen la disposición glicosídica, conformación del azúcar y conformación alrededor de C(4')-C(5') que presentan los nucleósidos, junto con los ángulos de torsión φ_{CN} y φ_{CO} . Al igual que ocurre con los nucleósidos aislados, estos parámetros están influidos por la presencia de enlaces de hidrógeno, condicionantes estéricos y de empaquetamiento y otros parámetros intermoleculares.

2. - MATERIALES Y
EQUIPOS

2.1 MATERIALES

La adenosina, guanosina e inosina utilizadas en la realización del trabajo experimental de la presente Memoria fueron suministradas por la casa Sigma, mientras que la xantosina lo fue por Aldrich Chemie. Los cuatro nucleósidos fueron utilizados en la síntesis de los complejos sin mayor purificación. Dado que las casas suministradoras no ofrecían información sobre el grado de hidratación de los productos, éste fue determinado termogravimétricamente, resultando anhidras la adenosina y la inosina y dihidratada la xantosina. La guanosina, por su parte, contenía 1,3 moles de agua por mol de nucleósido siendo, por lo tanto, una mezcla de las formas anhidra y dihidratada.

Las formas dihidratadas de la guanosina y de la inosina se obtienen fácilmente disolviendo el nucleósido en caliente en una pequeña cantidad de agua y dejando cristalizar. Los datos de análisis térmico del capítulo 3 se refieren a estas formas dihidratadas.

Los reactivos, disolventes, etc. utilizados fueron suministrados por las casas que se indican en la siguiente tabla:

ZnCO ₃ básico	Probus (RA)
Zn(NO ₃) ₂ · 6 H ₂ O	PANREAC (RA)
CdCl ₂ · 2,5 H ₂ O	Carlo Erba (RA)
HgCl ₂	Carlo Erba (RA)
HgBr ₂	Carlo Erba (RA)
Hg(SCN) ₂	Merck (RA)
CuCl ₂ · 2 H ₂ O	PANREAC (RA)
CuBr ₂	PANREAC (RA)
Cu(NO ₃) ₂ · 3 H ₂ O	PANREAC (RA)
CuCO ₃ básico	Probus (RA)
AgNO ₃	Merck (RA)
AuCl ₃ · x H ₂ O	BDH (RA)
NiCl ₂ · 6 H ₂ O	PANREAC (RA)
NiBr ₂ · 3 H ₂ O	PANREAC (RA)
Ni(NO ₃) ₂ · 6 H ₂ O	PANREAC (RA)
NiCO ₃	Probus (RA)
PdCl ₂	Aldrich (RA)
K ₂ PtCl ₄	Janssen Chim. (RA)
Co(NO ₃) ₂ · 6 H ₂ O	Carlo Erba (RA)
CoCO ₃	Carlo Erba (RA)
KCl	Carlo Erba (RP)
KBr	Carlo Erba (RP)
KI	Probus (QP)
KSCN	Probus (QP)
CaCl ₂	Probus (QP)
CaSO ₄ · 2 H ₂ O	Probus (QP)
Na ₂ SO ₃	Probus (QP)
NaOH	PANREAC (PR)
KOH	PANREAC (PR)
NH ₃	Probus (QP)
HCl	Probus (RA)
HBr	PANREAC (RA)
HNO ₃	Probus (QP)
Etanol	Quimón (QP)
Eter etílico	Quimón (QP)
Dimetilformamida	PANREAC (PR)
Acetato de etilo	Quimón (QP)
KBr	Merck (RPE)
Polietileno	Merck (RPE)

2.2 EQUIPOS UTILIZADOS

Análisis elemental orgánico: El contenido en carbono, nitrógeno e hidrógeno de las fases sólidas aisladas se ha determinado en la unidad correspondiente de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada. El equipo utilizado ha sido un Perkin-Elmer 240-C.

Espectroscopía infrarroja: Los espectros de absorción de los diferentes sólidos se han registrado en un espectrofotómetro infrarrojo Perkin-Elmer 983-G. Las muestras han sido preparadas en forma de pastillas, utilizando como dispersantes KBr para la zona comprendida entre 4.000 y 250 cm^{-1} y polietileno para la zona comprendida entre 600 y 180 cm^{-1} .

Resonancia magnética nuclear: Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono-13 en disolución han sido registrados en la unidad correspondiente de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada. El equipo utilizado ha sido un Bruker AM-300 de 300 MHz., habiéndose utilizado como disolvente en todos los casos dimetilsulfóxido hexadeuterado.

Por lo que se refiere a los espectros de carbono-13 en fase sólida de los cuatro nucleósidos, éstos se mezclaron con 100 ppm. de cloruro cúprico como impureza paramagnética, no siendo necesaria esta adición en el caso de sus complejos metálicos. En los casos en los que la cantidad de muestra no fue suficiente, se adicionó asimismo sulfato cálcico de forma que el volumen de las cápsulas se ocupara por completo. Las mezclas resultantes

fueron molturadas, homogeneizadas y compactadas dentro de las cápsulas de porcelana utilizadas en la realización de las medidas.

Estas se realizaron en el equipo antes mencionado aplicando una velocidad de giro entre 3 y 3,2 kHz y usando las técnicas combinadas de desacoplamiento de protón de alta potencia, polarización cruzada y giro con ángulo mágico (CP-MAS). El tiempo de contacto de la polarización cruzada fue de 1,5 ms. y la duración de los ciclos de los pulsos de 1 s. (CP-MAS normal) o 15 s. (CP-MAS con flip-back), estando la multiplicación exponencial con LB (line-broadening) comprendida entre 20 y 60. El número de scans utilizado para cada muestra osciló entre 200 y 1.000, siempre en función del momento en el que se obtuvo mayor resolución. La referencia utilizada en el calibrado del bloque de trabajo en el aparato fue la señal correspondiente al carbono 5 de la adenosina.

Análisis térmico: El estudio del comportamiento térmico de los diferentes sólidos se ha llevado a cabo en un equipo Mettler TA-3000, provisto de un calorímetro diferencial Mettler DSC-20 y una termobalanza Mettler TG-50.

Los diagramas termogravimétricos se han registrado empleando una atmósfera dinámica de aire puro con un flujo de 100 ml./min. y una velocidad de calentamiento de 20°C/min., empleando cantidades de muestra comprendidas entre 2 y 15 mg.

Los diagramas de calorimetría diferencial de barrido se han realizado utilizando una velocidad de calentamiento de 10°C/min., empleando cantidades de muestra comprendidas entre 1 y 5 mg.

Espectrometría de masas: Los espectros de masas han sido registrados en un equipo Hewlett-Packard 5988-A, de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada, utilizando un energía de ionización de 70 eV.

Difracción de rayos X: Las determinaciones estructurales por difracción de rayos X se efectuaron en los equipos y centros reseñados a continuación. El proceso experimental seguido se expondrá más extensamente en el apartado correspondiente a cada compuesto en concreto.

(IsH)[AuBr₄]: Equipo Nonius CAD-4 del Département de Chimie, Université de Montréal.

Hg(Gs)Br₂: Equipo Nonius CAD-4 del Laboratoire de Chimie Analytique II, Université Claude Bernard, Lyon.

[Pd(Is)₂Cl₂].4 H₂O y [Pd(Is)₂Br₂].3 H₂O: Equipo Philips PW-1100 del Departamento de Cristalografía de la Universidad de Barcelona.

Na(IsH₄).2,5 H₂O y [Cu(XsH₄)₂(H₂O)₄].4 H₂O: Equipo Philips PW-1100 del Departamento de Cristalografía y Mineralogía de la Universidad del País Vasco.

Ensayos biológicos: Los ensayos biológicos realizados frente a células tumorales Hela y frente a ciertas bacterias y hongos fueron realizados, respectivamente, en el Instituto de Investigaciones Biomédicas del C.S.I.C. (Madrid) y en el Departamento de Microbiología del Colegio Universitario de Jaén. El proceso experimental seguido se reseñará en el apartado correspondiente.

Medidas magnéticas: Las medidas de susceptibilidad magnética se han realizado entre 80 y 300 K con una balanza de tipo Faraday en el Departamento de Química de la Universidad Autónoma de Barcelona.

2.3 PROCESO DE DATOS

Para realizar los cálculos y los dibujos de las estructuras cristalinas presentadas en esta Memoria, se ha desarrollado un programa escrito en lenguaje HBASIC, cuyo listado se encuentra recogido en el apéndice 1. El equipo informático utilizado es un ordenador personal Inves PC-640 X, dotado de una tarjeta gráfica tipo Hércules y una impresora NEC-P6 de 24 puntas.

La labor mecanográfica ha sido realizada con la ayuda de este mismo equipo, usando para ello el procesador de textos "Display Write 3" de IBM.

3.- CARACTERIZACION DE
LOS LIGANDOS

Los ligandos empleados en la presente Memoria son, dada su importancia biológica, sustancias ampliamente descritas en la bibliografía. No obstante, hemos creído conveniente recoger en este capítulo los resultados obtenidos en los estudios espectroscópicos y térmicos de estos compuestos, puesto que nos serán de gran utilidad a la hora de hacer un estudio comparativo entre ellos y sus complejos metálicos.

3.1 ANALISIS TERMICO

Son escasas las referencias bibliográficas sobre estudios termogravimétricos y de calorimetría diferencial de barrido de los nucleósidos de purina (212,213), por lo que hemos creído conveniente abordar su estudio de una forma más completa. Así, en las figuras 3.1 a 3.4 se han recogido las curvas TG y DSC de los cuatro nucleósidos utilizados como ligandos en la presente Memoria.

De éstos, solamente uno (la adenosina) presenta carácter anhidro mientras que los tres restantes cristalizan con dos moléculas de agua, tal y como ha podido comprobarse a partir de sus correspondientes diagramas. Los porcentajes de pérdida de peso y las entalpías asociadas con los respectivos procesos de deshidratación se han recogido en la tabla 3.1, observándose que, para el caso de la inosina, dicho proceso transcurre en dos etapas.

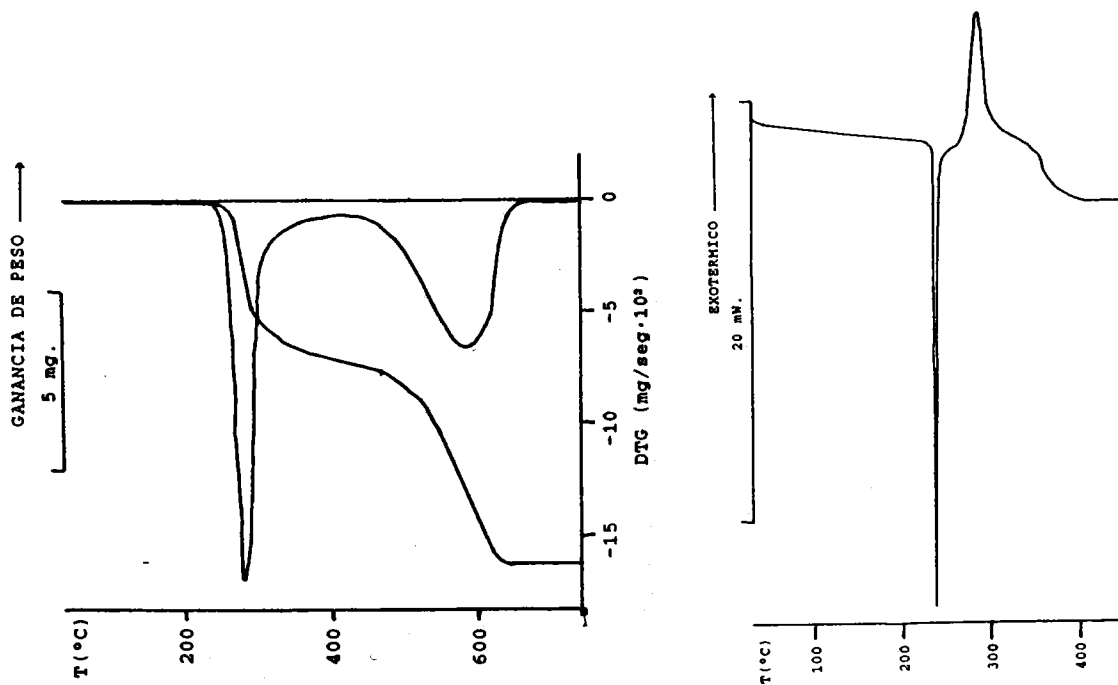


Figura 3.1: Diagramas TG y DSC de la adenosina.

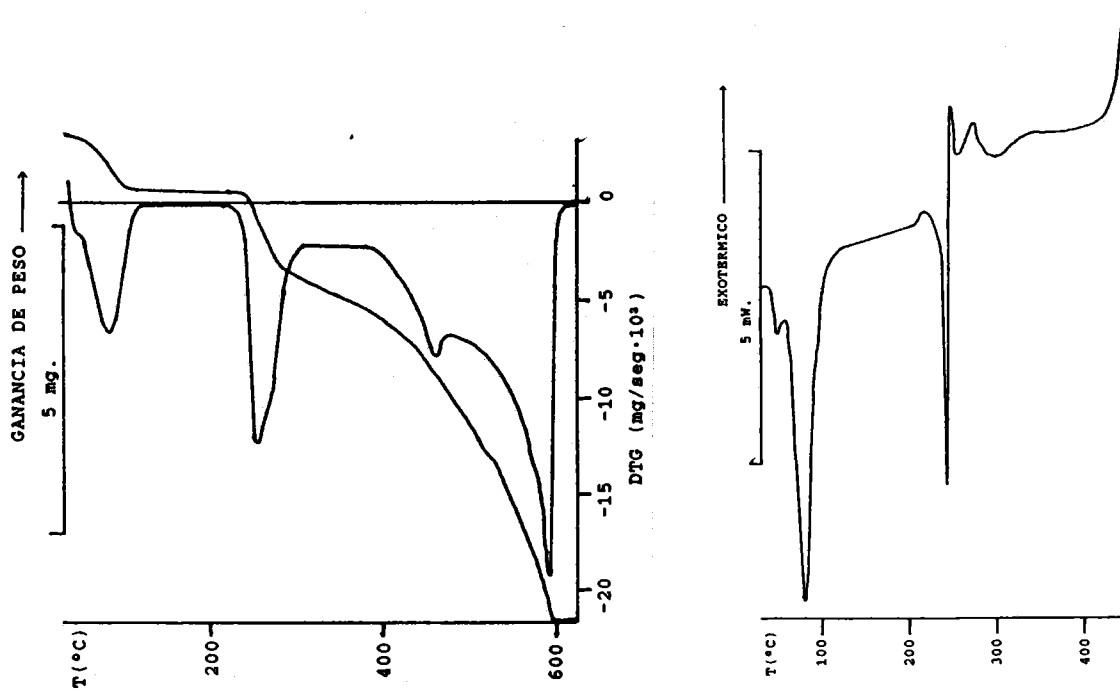


Figura 3.2: Diagramas TG y DSC de la guanosina dihidrato.

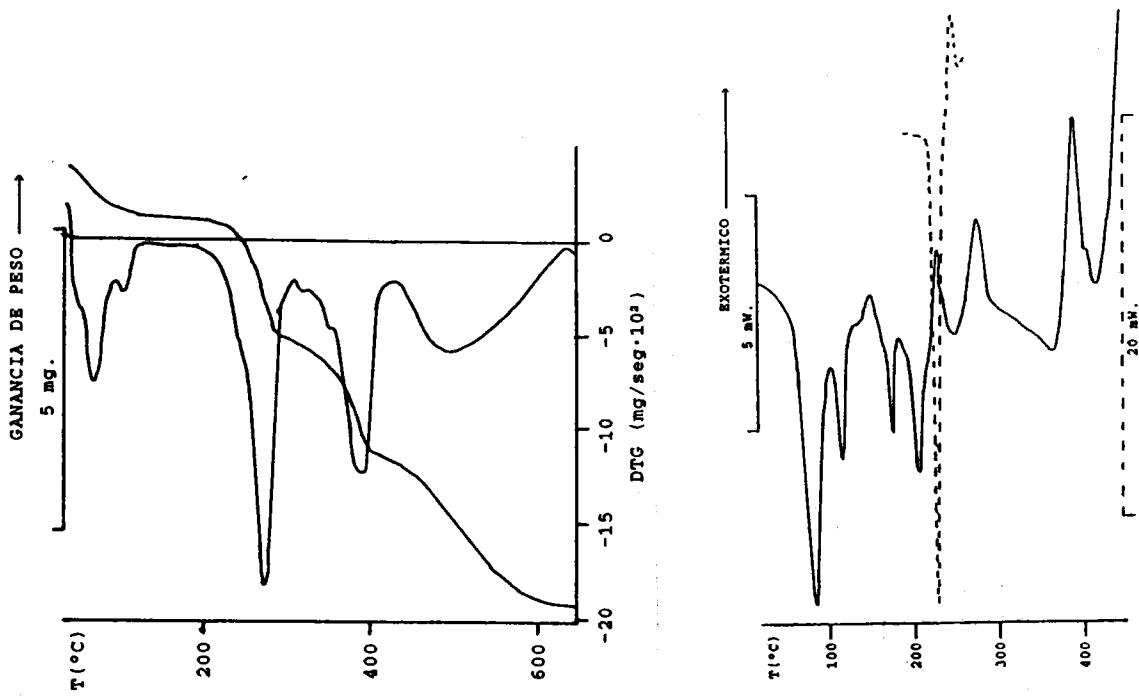


Figura 3.3: Diagramas TG y DSC de la inosina dihidrato (----- inosina anhidra)

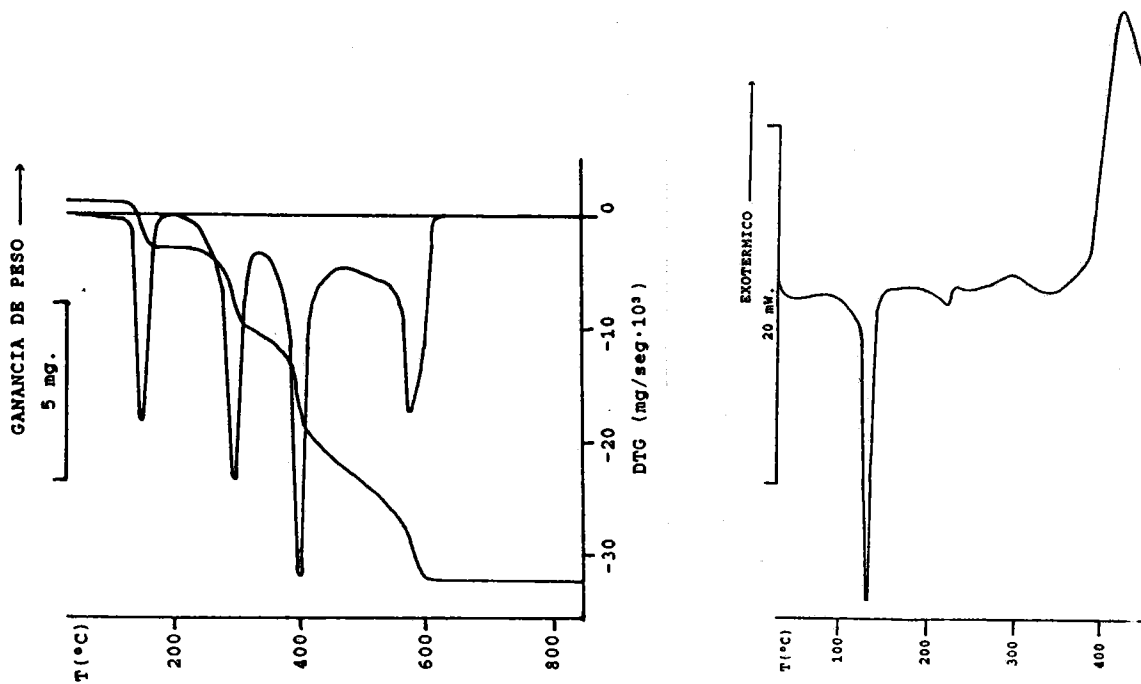


Figura 3.4: Diagramas TG y DSC de la xantosina dihidrato.

Tabla 3.1: Procesos de deshidratación de los ligandos

<u>Proceso</u>	<u>Pérdida de peso</u>		<u>T de pico</u>	<u>ΔH (KJ/</u>
	<u>Teór.</u>	<u>Exp.</u>	<u>DSC (°C)</u>	<u>/mol H₂O)</u>
Gs·2H ₂ O → Gs	11,2 %	12,1 %	97	40,9
Is·2H ₂ O → Is	11,8 %	11,6 %	83,118	51,4
Xs·2H ₂ O → Xs	11,3 %	11,1 %	130	59,4

La guanosina, una vez deshidratada, presenta, al igual que la adenosina, un efecto endotérmico agudo en su diagrama DSC, centrado a 242 y 236°C respectivamente, que se asigna a la fusión de ambos compuestos. Los valores de las correspondientes entalpías de fusión no se han calculado debido al solapamiento que se produce entre la fusión y el inicio de la descomposición pirolítica de los nucleósidos. La inosina, cuando se parte del compuesto anhidro, presenta este mismo comportamiento (línea de trazos en la figura 3.3, punto de fusión 224°C), mientras que, si se parte del compuesto dihidratado, se observa la aparición de dos efectos endotérmicos anchos, centrados a 176 y 206°C, no asociados a pérdidas de peso en el diagrama TG. El primero de estos efectos, el cual lleva aparejado una absorción de calor muy pequeña (5,6 KJ/mol), podría ser asignado a un cambio en la estructura cristalina de la inosina. Su presencia provocaría el adelantamiento y ensanchamiento del segundo efecto, correspondiente a la fusión.

La descomposición pirolítica tiene lugar en dos (adenosina y guanosina) o tres (inosina y xantosina) etapas. La primera de ellas tiene lugar en el intervalo de temperaturas comprendido entre 225 y 330°C y va asociada a efectos exotérmicos poco intensos en sus correspondientes diagramas DSC. Esta primera etapa se ha asignado a la combustión incompleta del resto de ribosa, hecho que ha sido comprobado por espectroscopía infrarroja sobre muestras de nucleósidos calentadas a 300°C, viéndose que los espectros resultantes se corresponden con los de la adenina, guanina, hipoxantina y xantina, respectivamente. No obstante, hay que resaltar que la pirólisis de la ribosa no es completa, quedando restos de carbón en el crisol portamuestras junto con la base púrica. A esto se debe que el tanto por ciento de pérdida de peso experimental sea inferior a la teórica esperada para la eliminación completa del azúcar.

Las restantes etapas de pérdida de peso se asignan a la combustión completa del resto de la materia orgánica, eliminándose toda la muestra inicialmente presente en el crisol.

3.2 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Los espectros infrarrojos de los cuatro nucleósidos en sus formas hidratada y anhidra aparecen recogidos en las figuras 3.5 a 3.8. La región baja, registrada en polietileno, se recoge en la figura 3.9.

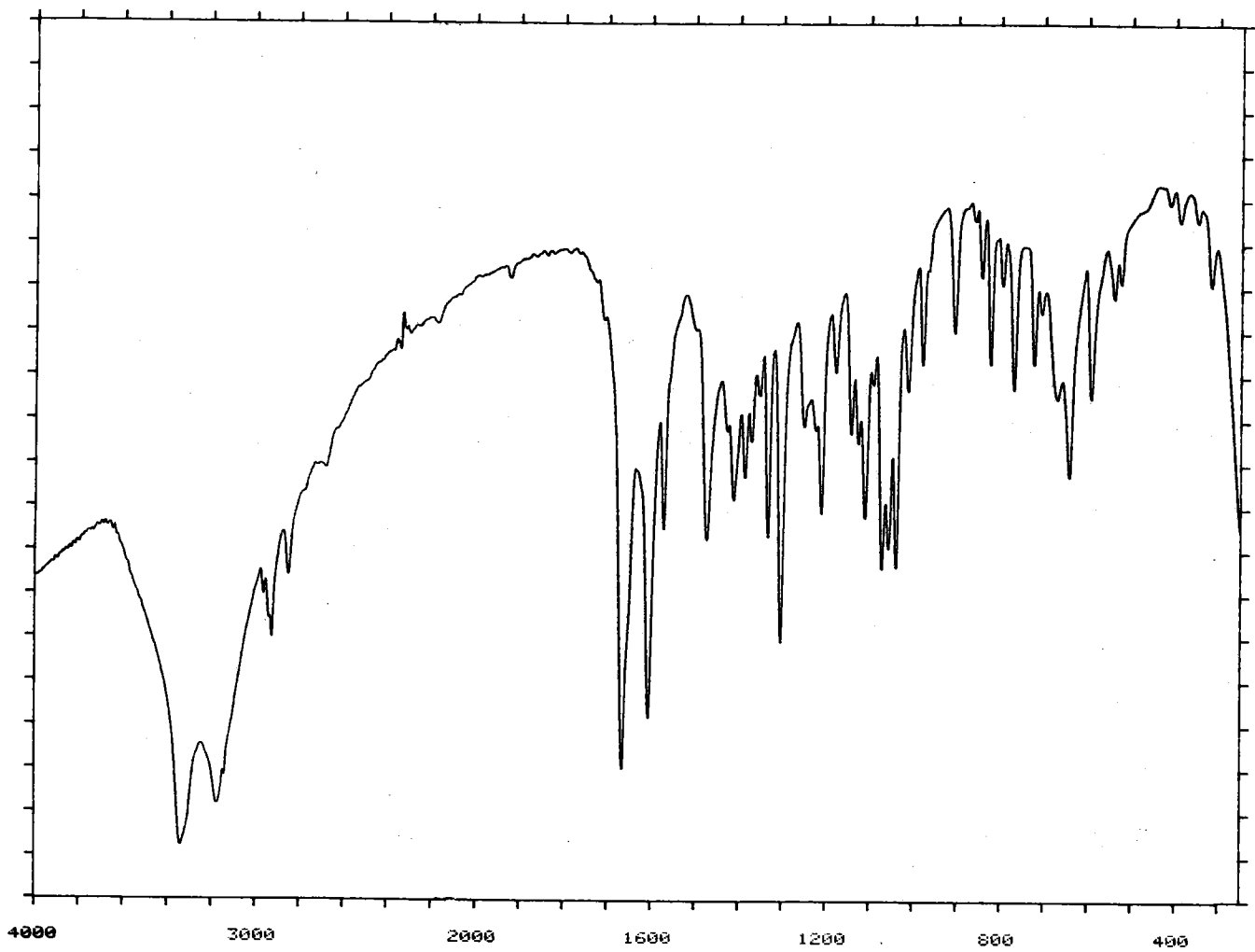


Figura 3.5: Espectro infrarrojo de la adenosina.

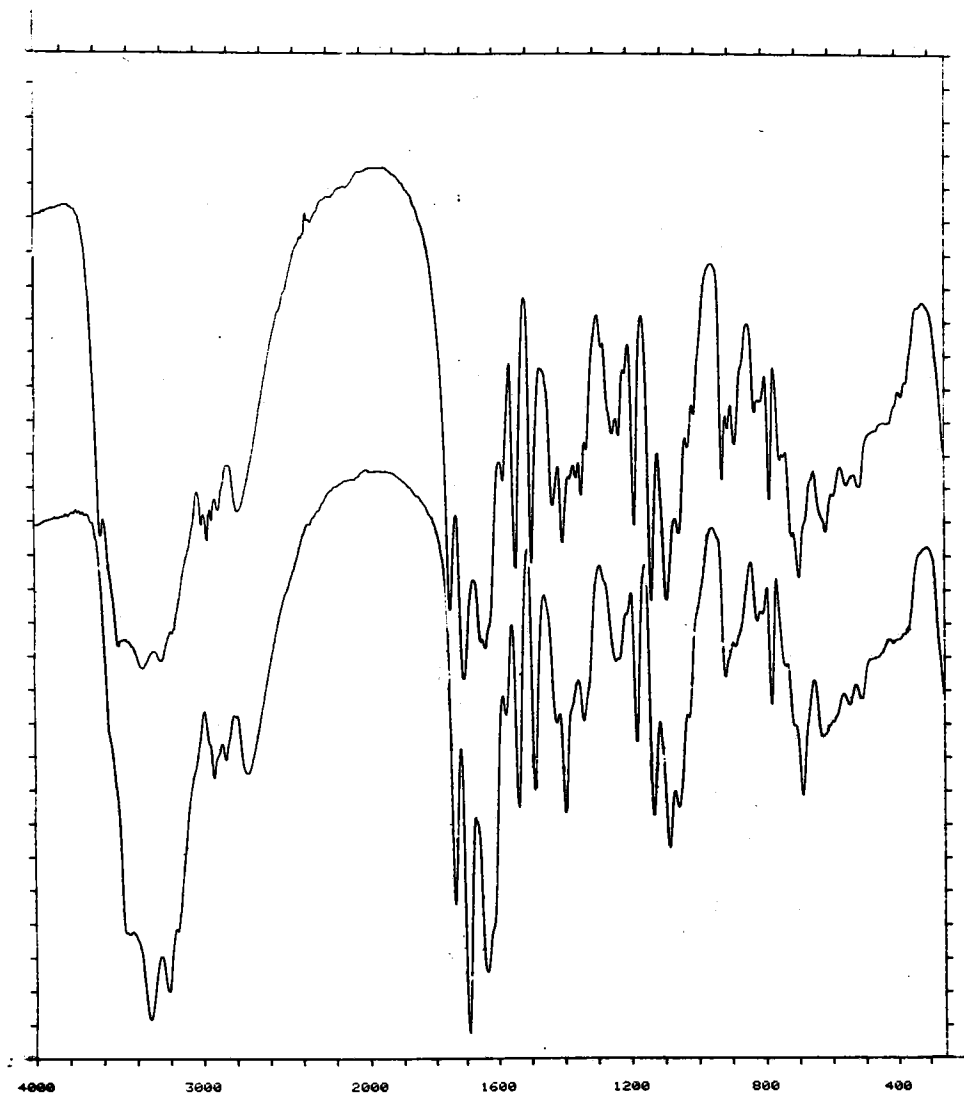


Figura 3.6: Espectros infrarrojos de la guanosina hidratada (arriba) y anhídrica (abajo).

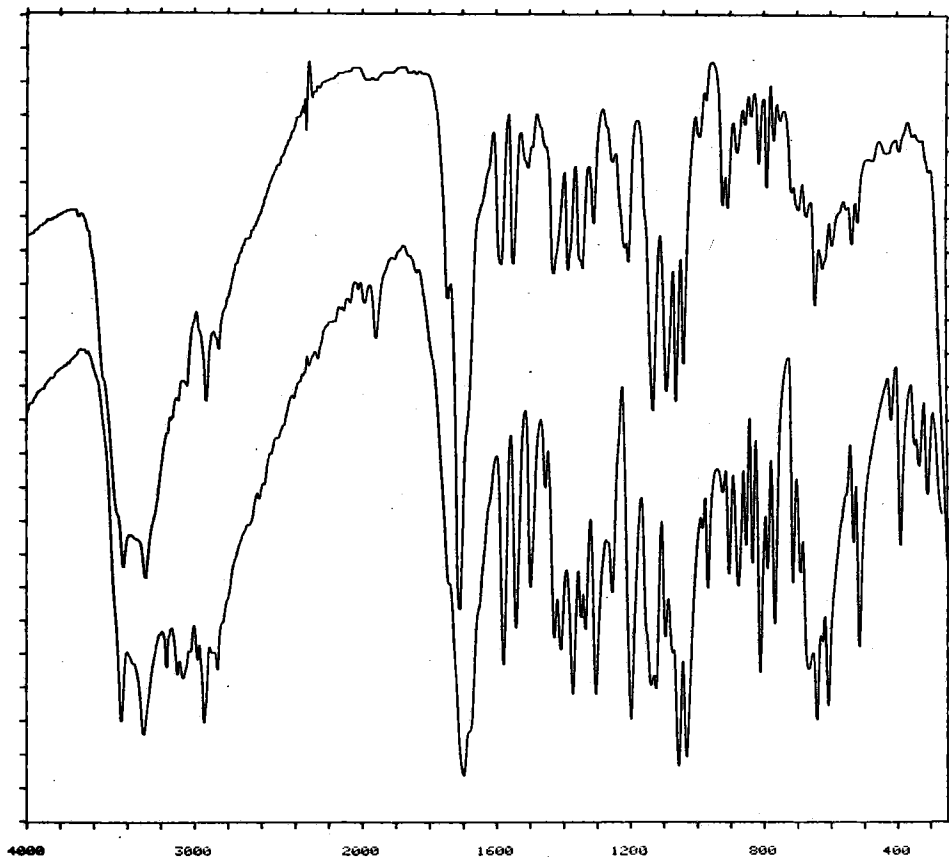


Figura 3.7: Espectros infrarrojos de la inosina hidratada (arriba) y anhidra (abajo).

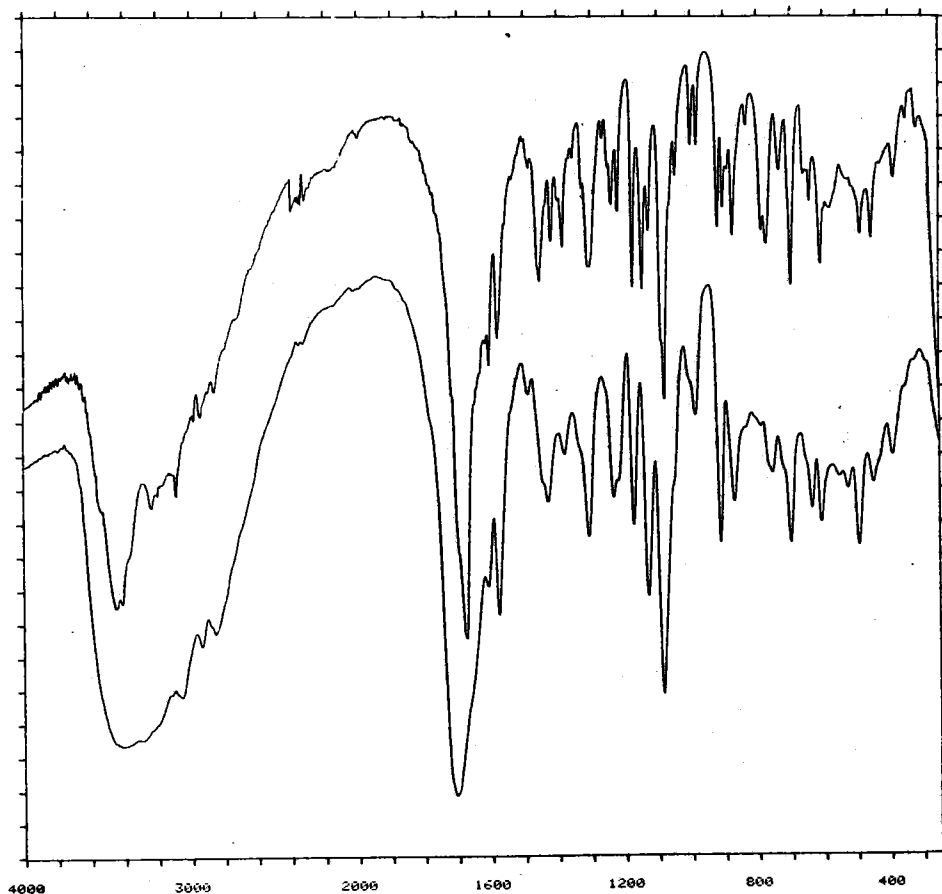


Figura 3.8: Espectros infrarrojos de la xantosina hidratada (arriba) y anhidra (abajo).

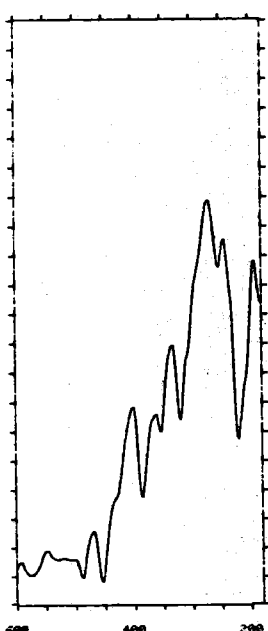
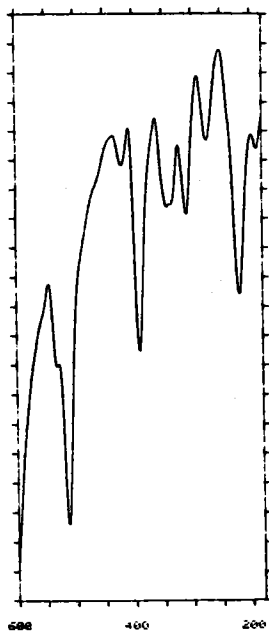
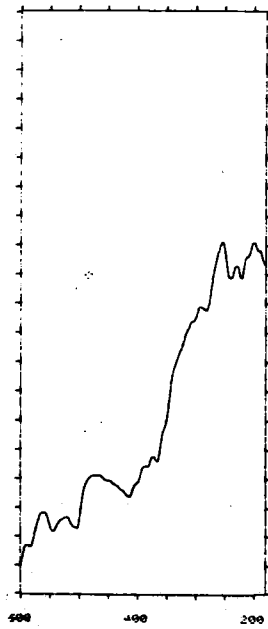
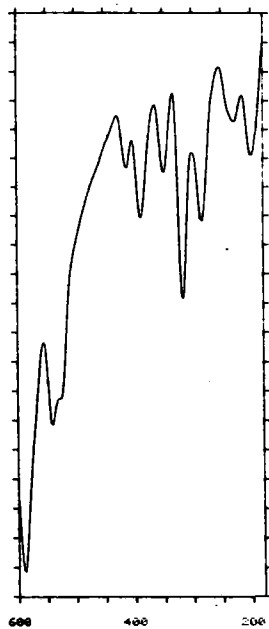


Figura 3.9: Zona baja del espectro infrarrojo de la adenosina, guanosina, inosina y xantosina dispersadas en polietileno.

Tabla 3.2: Asignaciones de bandas efectuadas sobre los espectros infrarrojos de los nucleósidos estudiados

	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$
Adenosina	3334	3169	2919, 2846	----	1664	1604, 1570, 1472	1109, 1070, 1056, 1038
Guanosina·2H ₂ O	3568, 3430, 3318	3200	2925, 2742	1731, 1691	1623	1610(h), 1533, 1485	1130, 1085, 1048
Guanosina	3420, 3327	3207	2926, 2727	1732, 1688	1632	1610(h), 1533, 1484	1129, 1083, 1050
Inosina·2H ₂ O	3429, 3297	3120, 3060	2931, 2860	1741(h), 1700	----	1582, 1544, 1502	1123, 1083, 1055, 1033
Inosina	3432, 3297	3158, 3061	2933, 2853	1697, 1670(h)	----	1578, 1540, 1497	1122, 1094, 1055, 1032
Xantosina·2H ₂ O	3454	3092	2947	1632	----	1607, 1581, 1454	1127, 1081, 1045
Xantosina	3700-2600 (*)			1706	----	1600, 1575, 1428	1128, 1084

(*) Señal ancha que engloba a $\nu(\text{O-H})$, $\nu(\text{N-H})$ y $\nu(\text{C-H})$ (h) hombro

No se ha pretendido realizar un estudio exhaustivo sobre todas las bandas de los espectros infrarrojos de los cuatro nucleósidos, sino que nos hemos centrado en la asignación de aquéllas que se han considerado más interesantes, utilizando para ello la información existente en la bibliografía para este tipo de compuestos (194,200, 214-216). Estas asignaciones se encuentran recogidas en la tabla 3.2.

En estas asignaciones llama la atención la aparición de dos bandas para la vibración de tensión C=O en los espectros infrarrojos de la guanosina y de la inosina; este hecho también ha sido observado, para la guanosina, por Barriyanga y col. (200) y lo justifican debido a la existencia de dos moléculas de guanosina cristalográficamente distintas (28). Esta justificación podría hacerse extensiva al caso de la inosina.

3.3 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

3.3.1 R.M.N. de protón

En las figuras 3.10 a 3.13 aparecen recogidos los espectros ¹H-RMN de los cuatro nucleósidos estudiados. Las asignaciones efectuadas aparecen indicadas en la tabla 3.3.

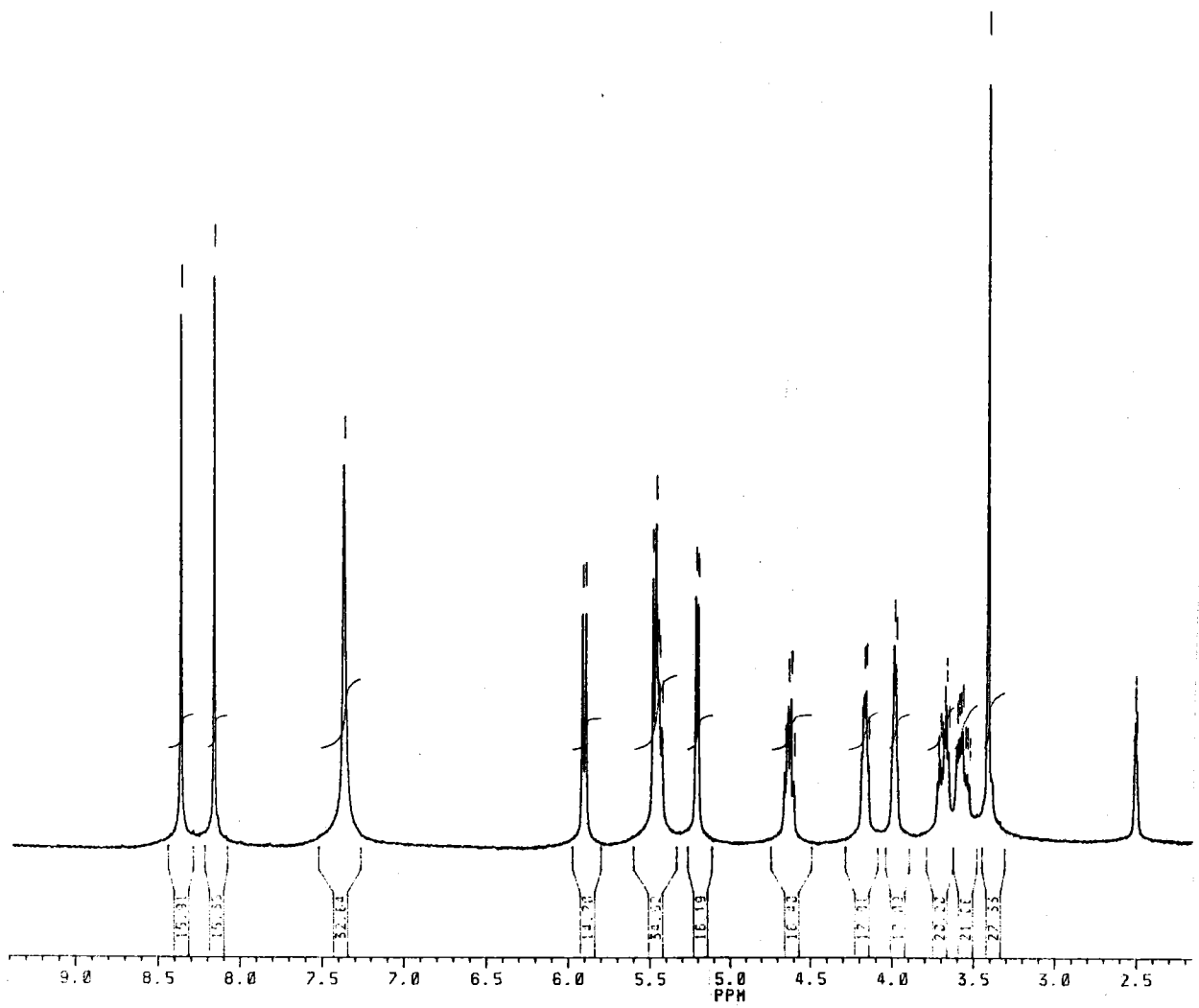


Figura 3.10: Espectro R.M.N. de protón de la adenosina.

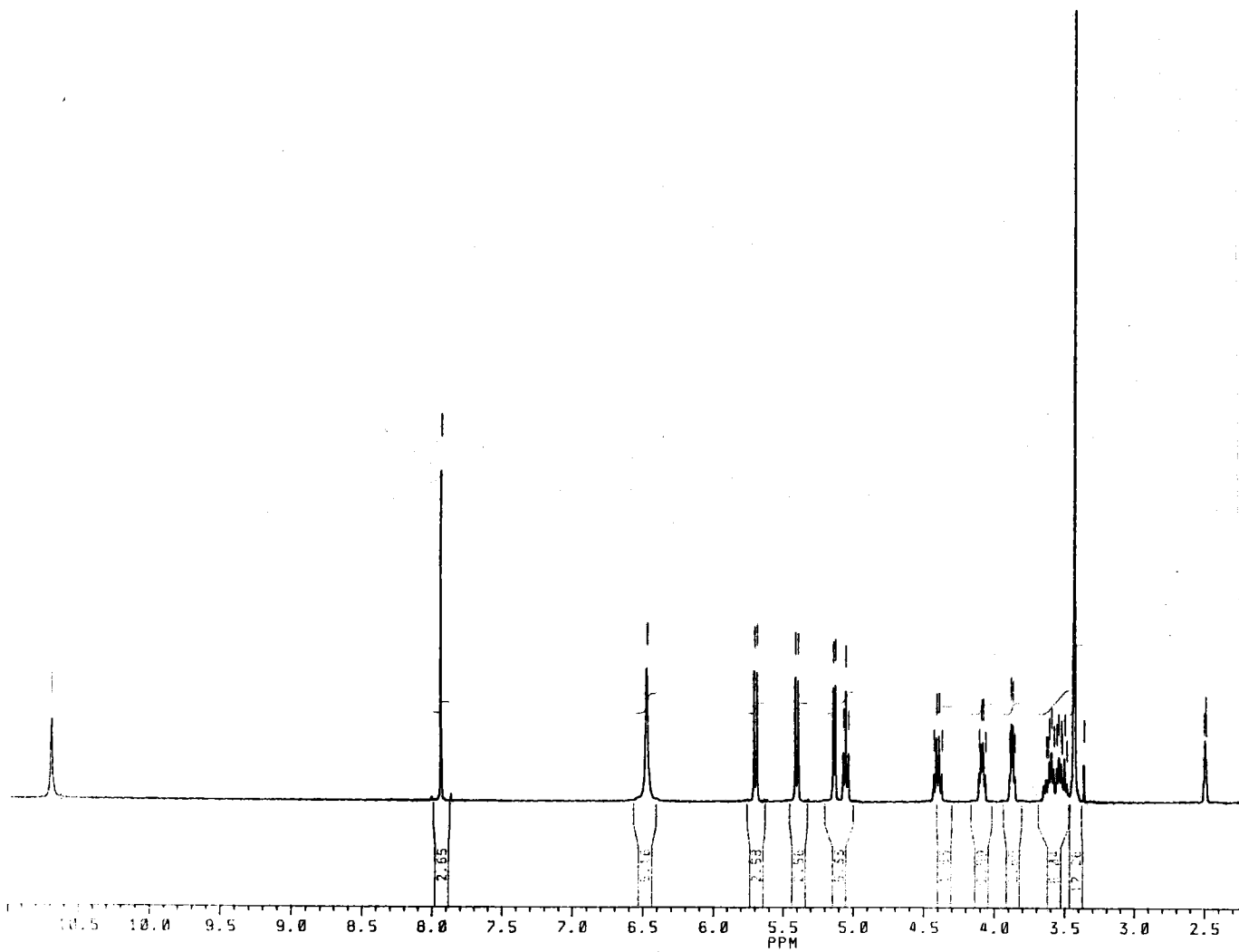


Figura 3.11: Espectro R.M.N. de protón de la guanosina.

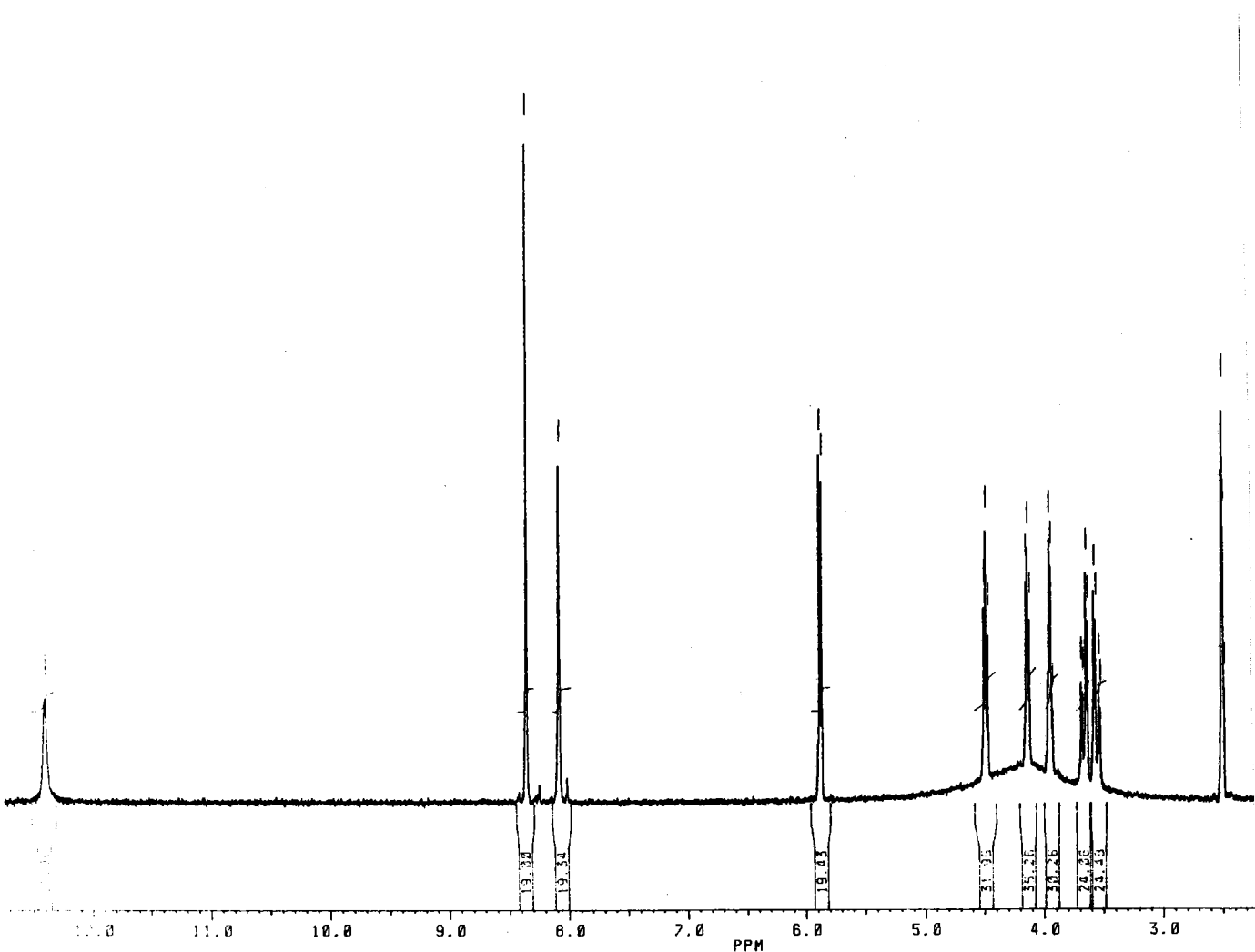


Figura 3.12: Espectro R.M.N. de protón de la inosina.

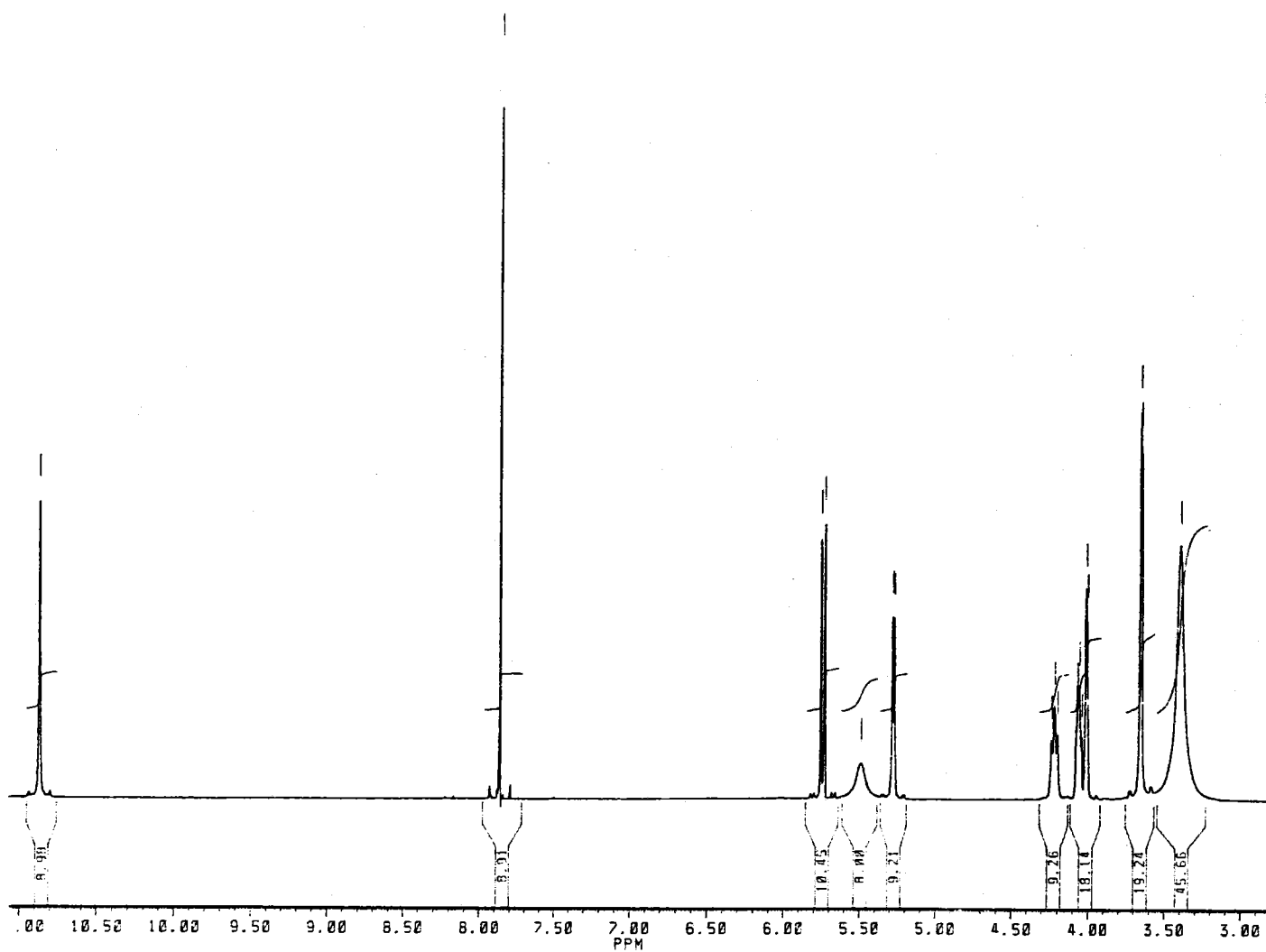


Figura 3.13: Espectro R.M.N. de protón de la xantosina.

Tabla 3.3: Desplazamientos químicos en los espectros de ^1H -RMN de los ligandos

	<u>Adenosina</u>	<u>Guanosina</u>	<u>Inosina</u>	<u>Xantosina</u>
N(1)-H	---	10,69 (s)	12,39 (s)	10,87 (s)
N(3)-H	---	---	---	*
C(2)-H	8,15 (s)	---	8,07 (s)	---
C(8)-H	8,36 (s)	7,93 (s)	8,34 (s)	7,87 (s)
NH ₂	7,35 (s)	6,47 (s)	---	---
C(1')-H	5,89 (d)	5,69 (d)	5,86 (d)	5,74 (d)
C(2')-H	4,62 (c)	4,40 (c)	4,48 (t)	4,21 (t)
C(3')-H	4,16 (c)	4,08 (c)	4,12 (t)	4,06 (c)
C(4')-H	3,97 (c)	3,87 (c)	3,93 (c)	4,01 (c)
C(5')-H S	3,68 (m)	3,61 (m)	3,65 (dd)	3,65 (d)
C(5')-H R	3,56 (m)	3,52 (m)	3,54 (dd)	
O(2')-H	5,42 (d)	5,40 (d)		5,49 (a)
O(3')-H	5,20 (d)	5,13 (d)	3,5-4,7 (a)	5,27 (d)
O(5')-H	5,44 (t)	5,05 (t)		*

s - singete, d - doblete, t - falso triplete, c - falso cuadruplete, dd - doble doblete, a - ancha, * - englobada en la señal del H₂O

Tabla 3.4: Constantes de acoplamiento protón-protón (Hz.) en los espectros ^1H -RMN de los nucleósidos

	<u>Adenosina</u>	<u>Guanosina</u>	<u>Inosina</u>	<u>Xantosina</u>
1'- 2'	5,98	6,01	5,72	6,90
2'- OH	6,20	6,04	----	----
2'- 3'	5,1	5,0	5,0	4,94
3'- OH	4,59	4,63	----	3,89
3'- 4'	2,5	3,3	3,6	2,0
4'- 5' (S)	2,8	3,7	4,0	2,33
4'- 5' (R)	3,4	4,3	3,9	
5' (R)- 5' (S)	11,9	≈ 16	12,0	----
5'- OH	4,4	5,5	----	----

La diferenciación entre los protones de las posiciones 2 y 8 de la adenosina y de la inosina fue realizada por Bullock y col. (217) mediante la deuteración selectiva de la posición 8, desapareciendo en ambos casos la señal situada a campo más bajo, asignando ésta, por tanto, al C(8)-H.

En el espectro de la xantosina sólo aparece una señal (que integra por un solo protón) en la zona esperada para los hidrógenos unidos a los nitrógenos del anillo pirimidínico (10-13 ppm.) a pesar de que esta molécula posee dos protones de este tipo (N(1)-H y N(3)-H). Este hecho se puede justificar por la existencia del fuerte enlace de hidrógeno intramolecular N(3)-H \rightarrow O(5'), ya mencionado al justificar la fuerza ácida de este nucleó-

sido. Este protón, labilizado por este enlace, se intercambiaría rápidamente con la pequeña cantidad de agua presente en el disolvente. Esta justificación viene apoyada por la desaparición, asimismo, del protón del hidroxilo de O(5').

La zona del espectro correspondiente al resto de ribosa presenta, tal y como era de esperar, una mayor complejidad. Además su forma varía apreciablemente con la presencia de pequeñas cantidades de agua en el DMSO- d_6 utilizado. Así, si el disolvente está muy seco, los grupos hidroxilo del resto de ribosa aparecen como señales agudas, siendo perfectamente observables los acoplamientos con sus protones vecinos, mientras que la presencia de pequeñas cantidades de agua en el disolvente provoca el englobamiento de las señales de los OH en la señal del agua y la consiguiente simplificación de las señales de los protones vecinos. El efecto es similar al que produce el intercambio con agua pesada, con el cual también se consigue la desaparición de las señales debidas a los protones del grupo amino y al N(1)-H. Los espectros de la adenosina y de la guanosina que se recogen en nuestra Memoria han sido registrados utilizando dimetilsulfóxido muy seco, mientras que en los espectros de la inosina y de la xantosina se observa la presencia de cantidades variables de agua acompañando al disolvente.

Los acoplamientos observados no son tan complicados como en principio cabría esperar, debido a que las constantes de acoplamiento que intervienen en la señal de un protón dado son (excepto en el caso de los protones de

C(5')) del mismo orden de magnitud, degenerando los dobles dobletes en falsos tripletes y los dobles dobles dobletes en falsos cuádrupletes. Las constantes de acoplamiento que aparecen en la tabla 3.4 están calculadas considerando que la constante aparente medida sobre el falso triplete o el falso cuádruplete sea la media aritmética de las constantes involucradas.

El protón anomérico (C(1')-H) aparece en todos los espectros como un doblete en el intervalo de 5,7 a 5,9 ppm., siendo su constante de acoplamiento con C(2')-H (5,7-7 Hz.) característica de β -glicósidos.

La asignación de C(4')-H se ha efectuado considerando que no cambia su multiplicidad al realizar el intercambio con D₂O (diferencia con C(2')-H y C(3')-H) mientras que las asignaciones de estos últimos se han efectuado suponiendo un mayor desapantallamiento para el protón más cercano al enlace glicosídico (C(2')-H), tal como ha sido indicado por diversos autores (218,219). La constante de acoplamiento entre C(3')-H y C(4')-H es bastante menor que la existente entre C(2')-H y C(3')-H, tal y como es de esperar dado que C(2')-H y C(3')-H forman entre sí un ángulo de torsión pequeño (se encuentran del mismo lado del anillo) mientras que el que forman C(3')-H y C(4')-H es más próximo a los 90°.

Los dos protones unidos a C(5') son diasterotópicos y como tales aparecen diferenciados en los espectros de la adenosina, guanosina e inosina, mientras que en el caso de la xantosina aparecen como equivalentes, simpli-

ficándose el espectro de forma notable. La deuteración estereoespecífica de la posición pro-R del carbono C(5') de la adenosina ha sido realizada por Parry (220) y por Dupre y col. (221), demostrando que la señal más apantallada corresponde al C(5')-H pro-R. Esto ha sido también comprobado para la guanosina (222) y nosotros lo hemos hecho extensivo al caso de la inosina. La constante de acoplamiento entre ambos protones es muy grande, como corresponde a un acoplamiento geminal. Además la resolución del espectro permite medir, al menos de forma aproximada, el acoplamiento de cada uno de ellos con C(4')-H. Estas constantes permiten estimar la configuración alrededor del enlace C(4')-C(5'); si ésta es gauche-gauche, los ángulos de torsión H(5'R)-C(5')-C(4')-H(4') y H(5'S)-C(5')-C(4')-H(4') son ambos próximos a 60° y las constantes de acoplamiento correspondientes serán pequeñas y parecidas entre sí (223), hecho que ha sido observado por nosotros en los casos de la adenosina, guanosina e inosina. Si la conformación fuese gauche-trans, los ángulos de torsión anteriores serían próximos, respectivamente, a 60 y 180°, debiendo observarse en tal caso una constante H(4')-H(5'S) muy grande (≈ 10 Hz.) según la ecuación de Karplus (224).

La asignación del protón del hidroxilo OH(5') se ha realizado teniendo en cuenta que aparece como un falso triplete, mientras que las señales de O(2')-H y O(3')-H son dobletes. La asignación de estos dos últimos se ha realizado, tal como se había hecho para los CH correspondientes, suponiendo un mayor desapantallamiento para el hidroxilo más cercano al carbono anomérico (o sea el

O(2')-H). Apoya estas asignaciones el hecho de que, en la xantosina, el protón C(3')-H muestra un acoplamiento más complejo que el C(2')-H a la vez que la señal asignada a O(3')-H aparece como un doblete agudo y la asignada a O(2')-H lo hace como una señal ancha.

3.3.2 R.M.N. de carbono-13 en disolución

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 de los cuatro nucleósidos se recogen en las figuras 3.14 a 3.17. Las asignaciones efectuadas aparecen en la tabla 3.5.

Las señales de los carbonos del resto de azúcar han sido asignadas por Nair y col. (225) utilizando técnicas bidimensionales carbono-hidrógeno y carbono-carbono. Estos autores indican la existencia de una correlación entre la disposición glicosídica de los nucleósidos y la diferencia de desplazamiento químico entre los carbonos C(2') y C(3'), que aparecen con una separación de ≈ 3 ppm. si la disposición es anti y próxima a cero si es syn. En nuestro caso, los cuatro nucleósidos adoptarían conformación anti.

Las señales del resto de purina han sido asignadas por diversos autores (100,146,149,181,182,226) encontrándose una cierta discrepancia en las asignaciones efectuadas para los carbonos C(2) y C(4) de la inosina. La aplicación de la técnica DEPT nos ha permitido resolver esta ambigüedad y realizar las asignaciones que se indican en la tabla 3.5. El resto de las asignaciones están de acuerdo con los datos aportados por dicha técnica.

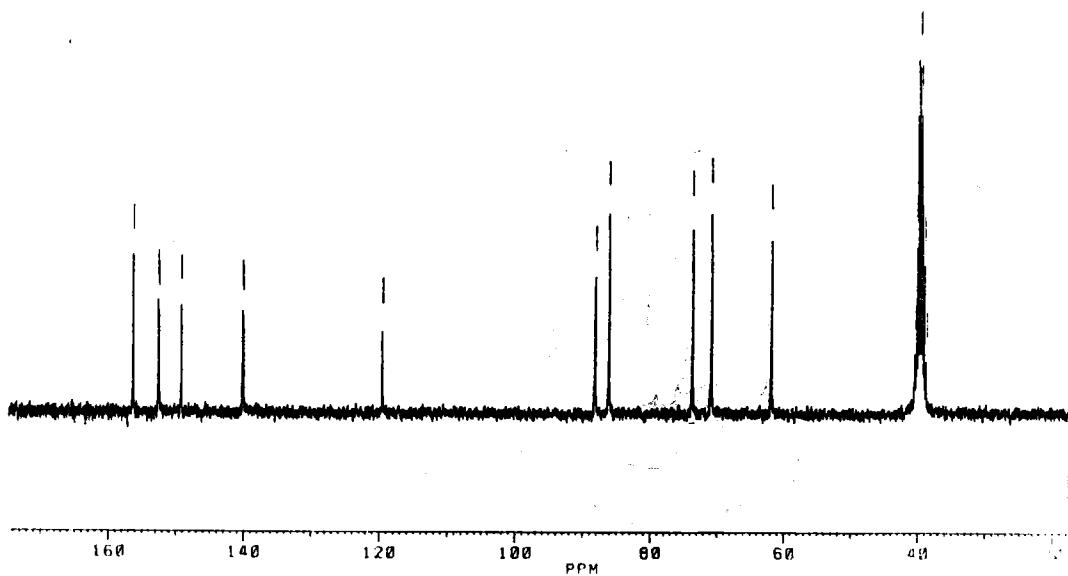


Figura 3.14: Espectro R.M.N. de carbono-13 de la adenosina en disolución de DMSO-d⁶.

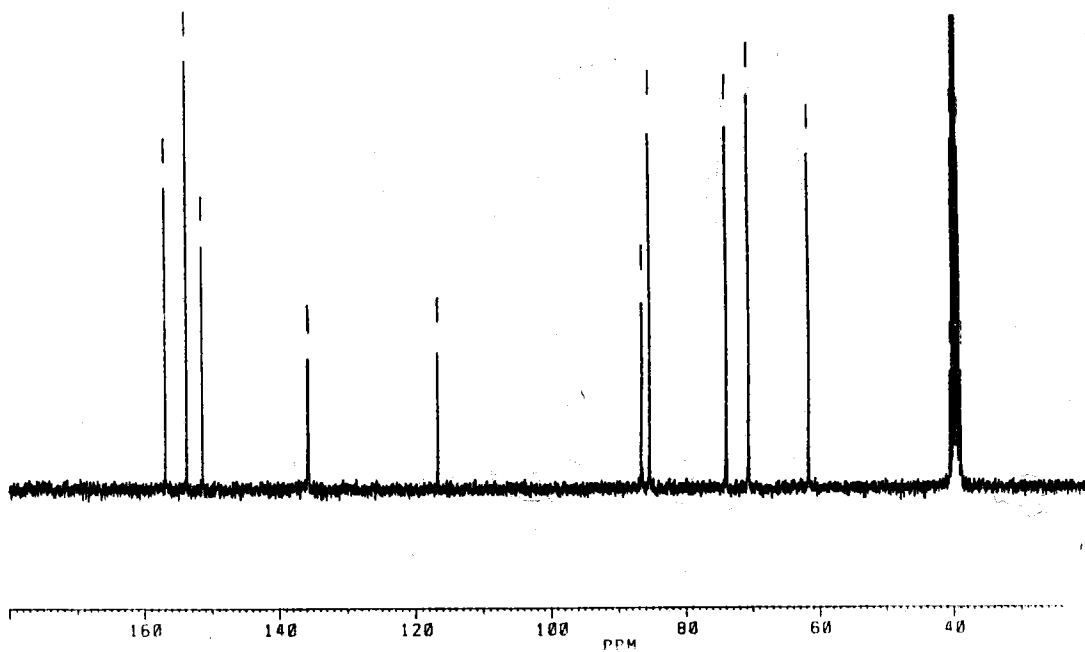


Figura 3.15: Espectro R.M.N. de carbono-13 de la guanosina en disolución de DMSO-d⁶.

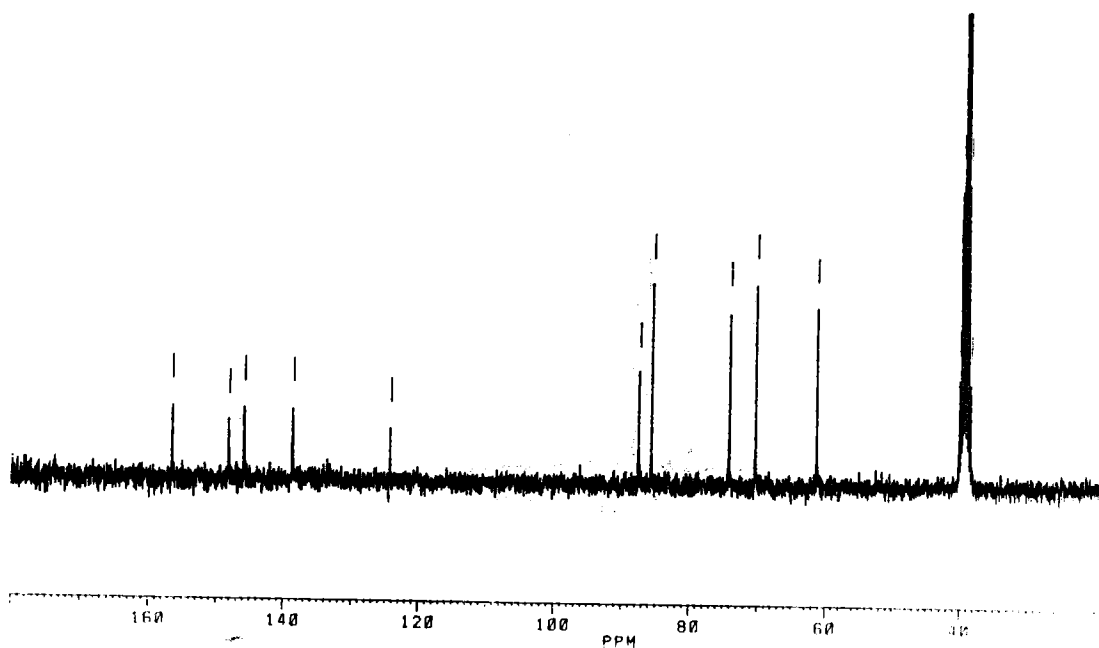


Figura 3.16: Espectro R.M.N. de carbono-13 de la inosina en disolución de DMSO- d^6 .

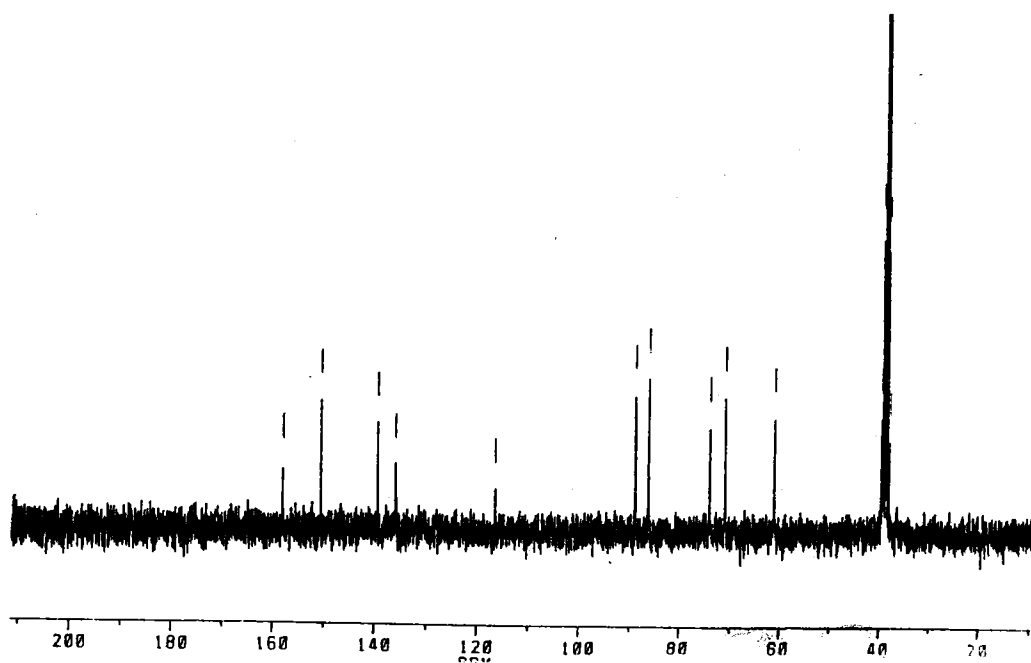


Figura 3.17: Espectro R.M.N. de carbono-13 de la xantosina en disolución de DMSO- d^6 .

Tabla 3.5: Desplazamientos químicos en los espectros de ^{13}C -RMN en DMSO-d^6 de los ligandos

	<u>Adenosina</u>	<u>Guanosina</u>	<u>Inosina</u>	<u>Xantosina</u>
C(2)	152,34(+)	153,61	145,80(+)	150,48
C(4)	149,02	151,28	148,10	139,37
C(5)	119,31	116,61	124,25	116,28
C(6)	156,10	156,78	156,41	157,91
C(8)	139,91(+)	135,62(+)	138,57(+)	135,86(+)
C(1')	87,92(+)	86,36(+)	87,34(+)	88,72(+)
C(2')	73,42(+)	73,66(+)	73,99(+)	73,92(+)
C(3')	70,02(+)	70,35(+)	70,17(+)	70,88(+)
C(4')	85,86(+)	85,18(+)	85,50(+)	86,11(+)
C(5')	61,63(-)	61,18(-)	61,16(-)	61,25(-)

(+) Señales positivas en el espectro DEPT.

(-) Señales negativas en el espectro DEPT.

3.3.3 R.M.N. de carbono-13 en fase sólida

En nuestros estudios de resonancia magnética nuclear hemos observado que son bastantes los complejos aislados que son insolubles en dimetilsulfóxido o bien que se descomponen al ser disueltos en él. Por ello, en algunos de estos casos, se ha procedido a registrar sus espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 en fase sólida. Asimismo, se ha creído necesario registrar los de los correspondientes nucleósidos con fines comparativos.

El uso de esta técnica no se ha generalizado debido, principalmente, a los problemas experimentales que plantea y a la baja resolución de los espectros resultantes si los comparamos con los que se obtienen en disolución. Pese a ello es una técnica que, a nuestro juicio, goza de enormes posibilidades si los futuros avances tecnológicos posibilitan su mejora, ya que sería un poderoso medio de investigar la estructura de las sustancias en fase sólida, en especial cuando no es posible llevar a cabo estudios por difracción de rayos X.

En el caso de los nucleósidos además existe el problema de que el tiempo de relajación espín-red es excepcionalmente grande, lo que hace que la relación señal-ruido sea muy pobre. Este problema ha sido solucionado por Chang y col. (227) mediante el dopado de la muestra con una impureza paramagnética (≈ 100 ppm. de cloruro cúprico) mejorándose notablemente la sensibilidad aunque a costa de disminuir la resolución. Utilizando este método se han obtenido los espectros recogidos en las figuras 3.18 a 3.21.

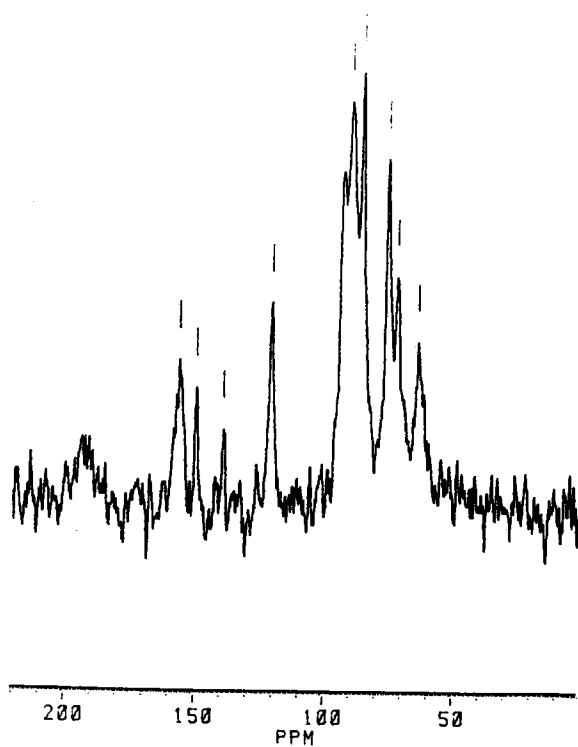


Figura 3.18: Espectro R.M.N. de carbono-13 de la adenosina en fase s3lida.

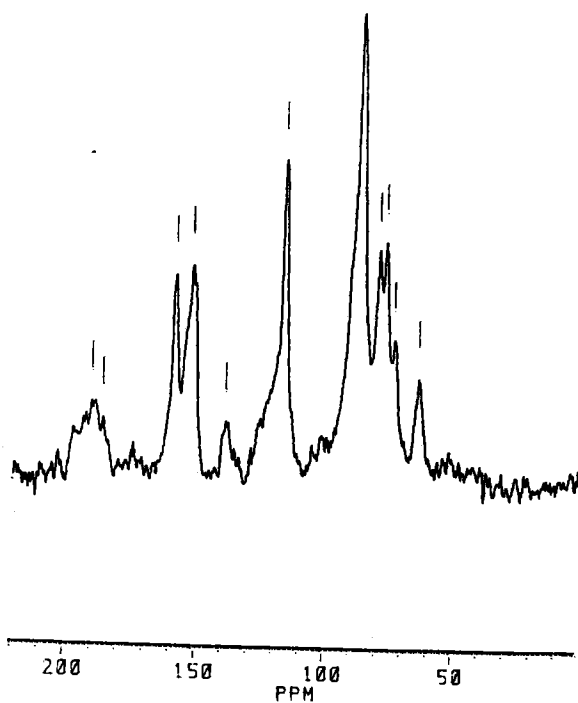


Figura 3.19: Espectro R.M.N. de carbono-13 de la guanosina en fase s3lida.

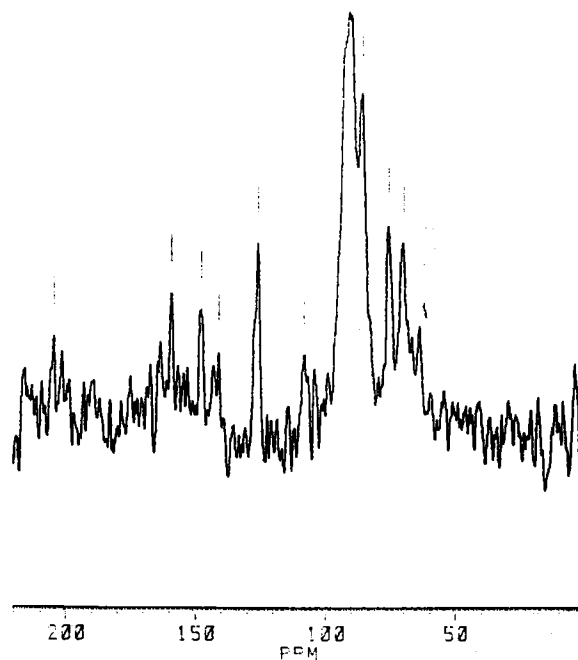


Figura 3.20: Espectro R.M.N. de carbono-13 de la inosina en fase s3lida.

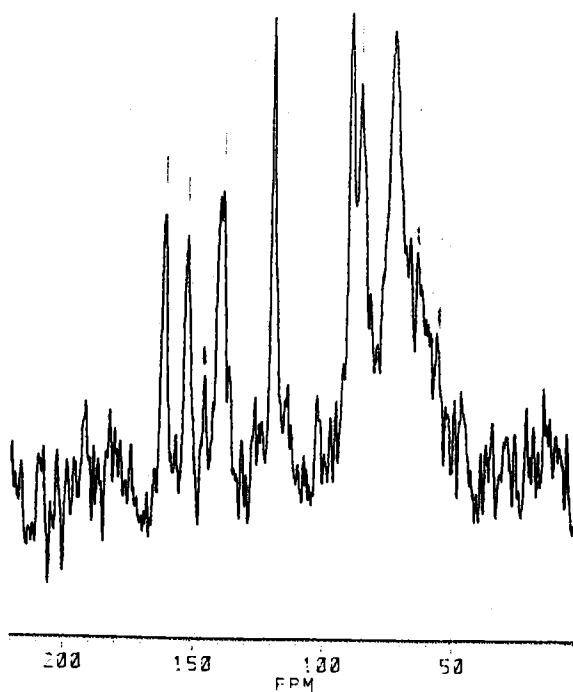


Figura 3.21: Espectro R.M.N. de carbono-13 de la xantosina en fase s3lida.

Tabla 3.6: Desplazamientos químicos en los espectros de ^{13}C -RMN en fase sólida de los ligandos

	<u>Adenosina</u>	<u>Guanosina</u>	<u>Inosina</u>	<u>Xantosina</u>
C(2)	155,8	151,6	143,0	152,0
C(4)	149,3	151,0	147,3	139,6
C(5)	120,3	116,0	125,3	119,0
C(6)	155,8	158,1	158,7	160,8
C(8)	138,8	138,4	140,5	138,1
C(1')	89,9-93,5	86,6	90,2	89,3
C(2')	75,6	76,4-79,1	75,4	72,9
C(3')	71,8	72,9	69,7	71,0
C(4')	85,6	86,6	85,2	85,5
C(5')	63,4	63,1	63,3	64,0

Las asignaciones de las diferentes señales (recogidas en la tabla 3.6) se han realizado comparando dichos espectros con los obtenidos en disolución, al igual que los autores antes citados realizaron en los casos de la adenosina y de la guanosina. Las diferencias de desplazamiento químico entre ambos espectros (disolución y fase sólida) no exceden en ningún caso las 3 ppm. para los átomos de carbono del resto de purina. La señal más intensa en esta zona del espectro es, en los cuatro casos, la correspondiente a C(5) siendo bastante débiles las asignadas a C(2) de adenosina e inosina y a C(8) en todos los casos.

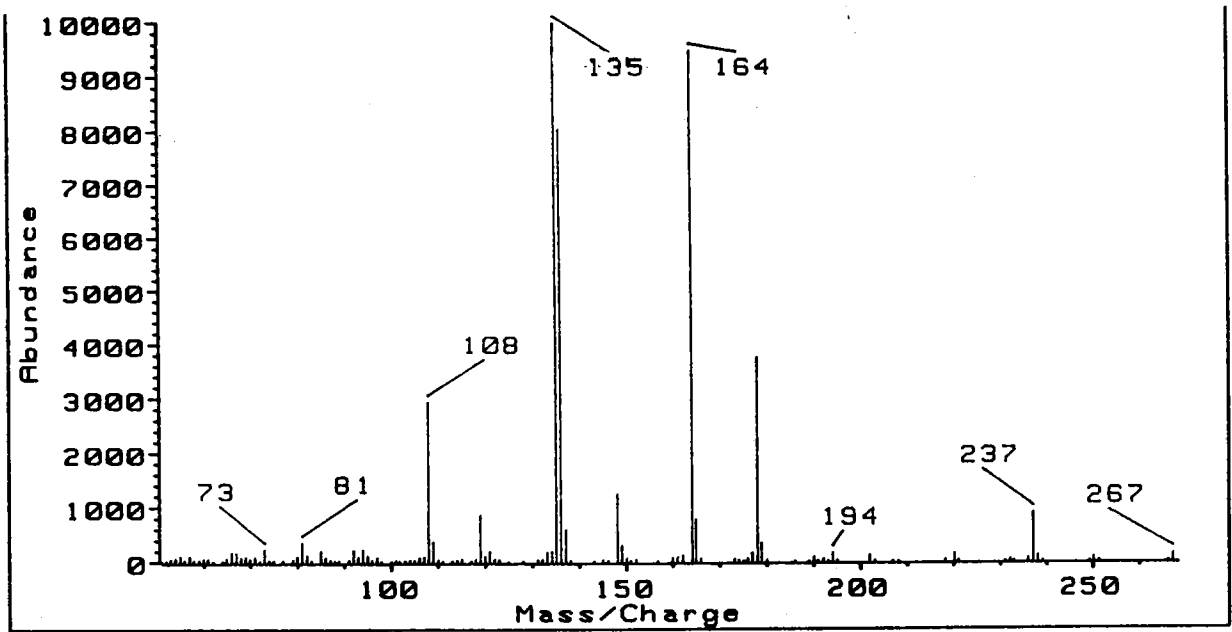
Por lo que se refiere al resto de azúcar, el hecho más destacable observado en los espectros es la duplicidad que presentan diversas señales y la aparición de hombros en otras, lo que se ha atribuido a la presencia en la red cristalina de moléculas de ribosa conformacionalmente diferentes (227). No obstante, pensamos que esta justificación no debe ser totalmente satisfactoria, ya que en las estructuras cristalinas de la adenosina y de la xantosina (27,31) sólo existe un tipo de molécula de nucleósido.

3.4 ESPECTROMETRIA DE MASAS

En las figuras 3.22 a 3.25 se han recogido los espectros de masas de los cuatro ligandos, junto con el listado de las señales obtenido del equipo utilizado.

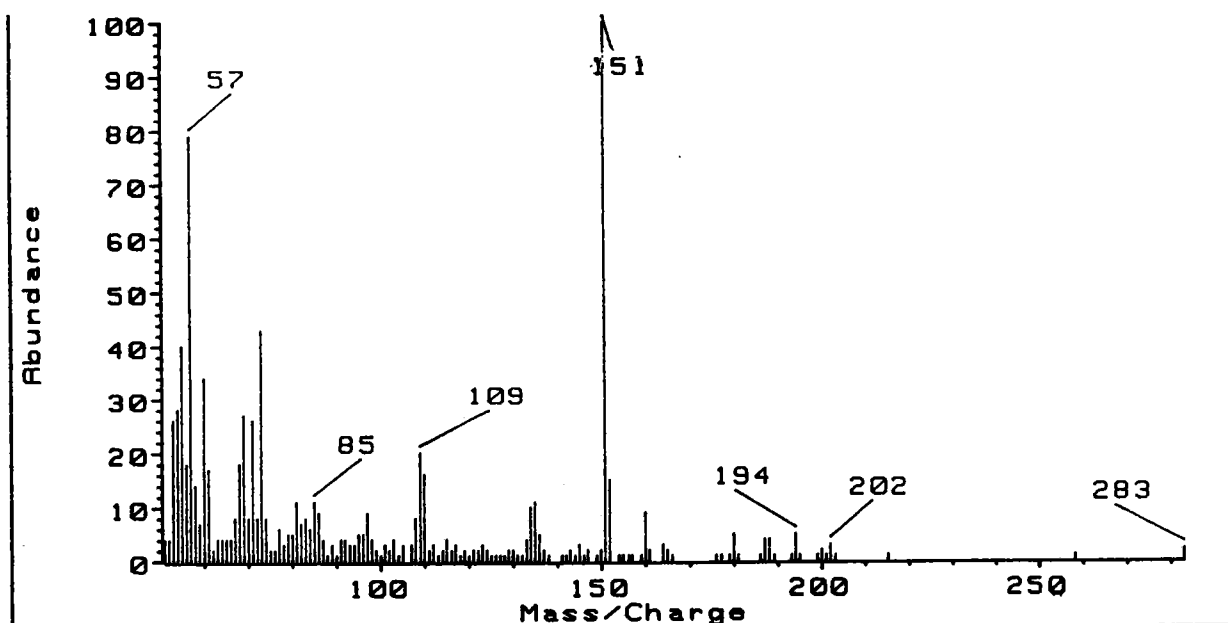
El pico molecular (M) es detectable en todos los casos, aunque su intensidad es muy pequeña, lo que nos indica una gran fragilidad de estas moléculas en las condiciones experimentales utilizadas.

A la vista de la estructura molecular de los nucleósidos, la rotura más probable es la glicosídica y por ello el pico base (P) aparece a una relación m/z que corresponde al peso molecular de la base púrica correspondiente (adenina, guanina, hipoxantina o xantina). Es intenso, en especial en el caso de la adenosina, el pico P+1, asignado a la base púrica protonada.



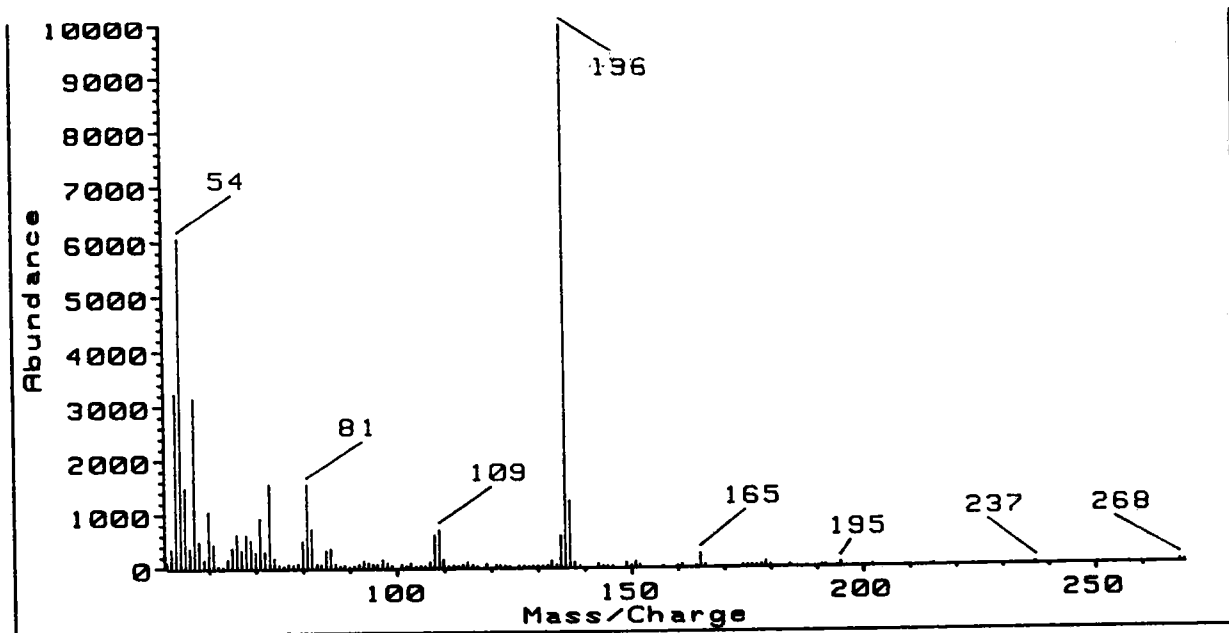
m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
51.05	13	87.05	35	123.05	36	170.15	3753
51.95	18	89.05	19	124.95	8	179.00	346
52.95	40	88.95	22	120.05	10	180.15	30
53.95	60	91.05	33	131.15	39	186.15	12
55.05	95	92.05	215	132.15	41	189.00	6
55.95	34	93.05	85	133.15	171	190.15	84
57.05	95	94.05	227	134.15	194	191.00	24
57.95	25	95.05	109	135.15	10000	192.15	45
59.05	30	95.95	34	136.15	8048	193.15	14
60.05	53	97.05	60	137.15	588	194.15	156
60.95	54	97.95	13	138.15	24	196.15	20
62.05	9	100.05	7	143.15	9	202.00	114
64.05	13	101.05	26	145.00	35	203.15	17
64.95	57	101.95	10	146.15	20	207.00	11
66.05	165	103.05	23	148.15	1240	208.15	8
67.05	163	104.05	31	149.15	295	210.20	33
68.05	75	105.05	28	150.15	61	220.20	142
69.05	89	106.05	73	151.00	19	221.05	24
69.95	47	107.05	88	152.15	35	231.05	10
71.05	86	108.05	2930	156.75	8	232.20	37
72.05	17	109.05	367	160.00	86	233.05	8
73.05	227	110.05	29	161.00	81	236.05	50
74.05	25	111.05	10	162.15	107	237.20	886
74.95	21	113.05	11	164.15	9491	238.20	108
76.95	31	114.05	30	165.00	780	239.20	12
79.05	41	115.05	53	166.00	52	248.30	12
80.05	91	117.05	9	173.15	39	250.20	77
81.05	351	118.05	44	174.15	28	251.30	14
82.05	125	119.05	960	175.15	11	266.20	11
83.05	24	120.05	134	176.00	50	267.20	136
85.05	195	121.05	200	177.00	156	268.20	19
86.05	73	122.05	45				

Figura 3.22: Espectro de masas de la adenosina (arriba) junto con el listado de las señales (abajo).



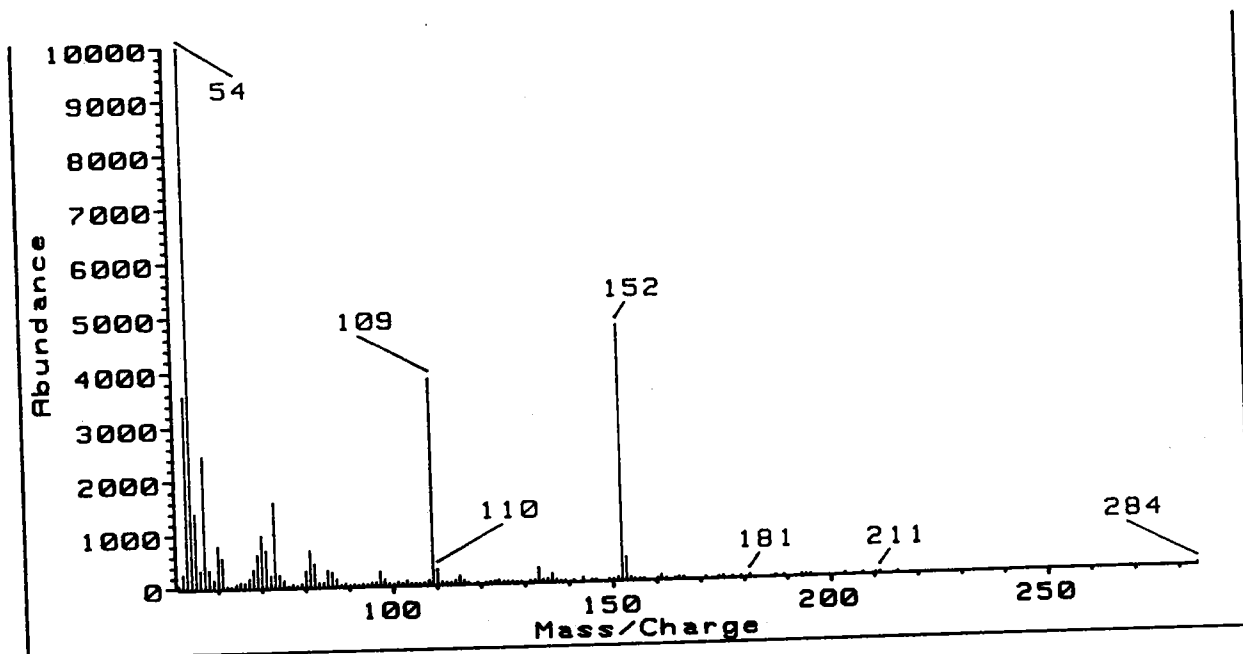
m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
51.00	4	83.05	8	116.05	2	150.95	100
52.00	4	84.05	6	116.95	3	151.95	15
53.00	26	85.05	11	118.05	1	154.05	1
54.00	28	86.05	9	118.95	2	154.95	1
55.00	40	87.05	4	119.95	1	156.20	1
56.00	18	87.95	1	120.95	2	156.95	1
57.00	79	89.05	3	122.05	2	159.05	1
58.00	14	90.05	1	123.05	3	160.05	9
59.00	7	91.05	4	124.05	2	160.95	2
60.05	34	91.95	4	125.05	1	163.95	3
61.05	17	93.05	3	126.05	1	164.95	2
62.05	2	94.05	3	127.05	1	166.05	1
63.05	4	95.05	5	128.05	1	175.95	1
64.05	4	96.05	5	128.95	2	177.15	1
65.05	4	97.05	9	129.95	2	179.00	1
66.05	4	98.05	4	130.95	1	180.00	5
67.05	8	99.05	2	132.05	1	181.00	1
68.05	18	100.05	1	133.05	4	186.00	1
69.05	27	100.95	3	133.95	10	187.00	4
70.05	8	101.95	2	134.95	11	188.00	4
71.05	26	102.95	4	135.95	5	189.15	1
72.05	8	104.05	1	136.95	2	193.00	1
73.05	43	105.05	3	138.05	1	194.00	5
74.05	8	107.05	3	141.05	1	195.00	1
75.05	2	107.95	8	142.05	1	199.00	1
76.05	2	109.05	20	142.95	2	200.00	2
77.05	6	109.95	16	144.05	1	201.00	1
78.05	3	111.05	2	145.05	3	202.00	3
79.05	5	111.95	3	146.05	1	203.15	1
80.05	5	113.05	1	146.95	2	215.15	1
81.05	11	114.05	2	148.95	1	258.15	1
82.05	7	114.95	4	149.95	2	283.00	2

Figura 3.23: Espectro de masas de la guanosina (arriba) junto con el listado de las señales (abajo).



m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
51.00	96	80.05	495	109.95	134	144.95	12
52.00	348	81.05	1542	110.95	17	146.05	4
53.00	3228	82.05	722	112.05	21	148.95	70
54.00	6050	83.05	65	113.05	15	150.05	25
55.00	1464	83.95	58	113.95	37	151.05	85
56.00	365	95.05	310	114.95	78	151.95	28
57.00	3144	86.05	352	116.05	33	156.95	6
58.00	494	87.05	64	117.05	11	159.95	10
59.00	144	88.05	25	119.05	47	160.95	33
60.05	1041	89.05	37	121.05	30	164.05	10
61.05	431	90.05	6	121.95	26	164.95	234
62.05	26	91.05	28	123.05	17	165.95	24
63.05	17	92.05	52	124.05	9	174.05	10
64.05	155	93.05	114	125.95	13	175.05	5
65.05	369	94.05	75	127.05	12	175.95	12
66.05	620	95.05	48	128.05	9	177.00	14
67.05	320	95.95	44	128.95	9	178.00	24
68.05	509	97.05	138	129.95	14	179.00	75
69.05	517	98.05	73	131.05	18	180.00	15
70.05	287	99.05	25	132.05	23	184.15	6
71.05	915	101.05	48	132.95	106	191.00	10
72.05	299	102.05	18	134.05	28	191.90	5
73.05	1554	102.95	71	134.95	578	195.15	43
74.05	175	104.05	13	135.95	10000	202.00	8
75.05	40	105.05	20	136.95	1224	215.15	6
76.05	20	105.95	15	137.95	75	236.90	6
77.05	56	107.05	89	139.05	12	237.15	6
78.05	49	108.05	682	142.95	45	258.00	27
79.05	67	109.05	651	144.05	13	259.00	3

Figura 3.24: Espectro de masas de la inosina (arriba) junto con el listado de las señales (abajo).



m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.	m/z	abund.
51.00	48	82.05	431	113.05	18	151.05	48
52.00	271	83.05	62	114.05	54	152.05	4715
53.00	3580	84.05	65	115.05	139	153.05	430
54.00	10000	85.05	297	116.05	47	154.05	38
55.00	1406	86.05	264	117.05	15	154.95	4
56.00	341	87.05	128	119.05	11	156.05	4
57.00	2457	88.05	21	121.05	9	157.05	14
58.00	349	89.05	40	122.05	16	160.05	7
59.00	157	90.05	8	123.05	38	160.95	53
60.05	798	91.05	21	123.95	43	162.05	12
61.05	577	92.05	18	125.05	18	164.05	6
62.05	27	93.05	25	126.05	16	164.95	23
63.05	14	94.05	17	127.05	13	166.05	21
64.05	60	95.05	44	128.05	8	171.05	6
65.05	94	96.05	47	129.05	10	174.05	18
66.05	87	97.05	261	131.05	22	175.05	21
67.05	175	98.05	102	132.05	28	177.15	7
68.05	342	99.05	27	133.05	277	179.15	9
69.05	628	100.05	14	134.05	32	181.15	27
70.05	976	101.05	53	135.05	41	187.15	6
71.05	705	102.05	23	136.05	150	189.15	4
72.05	216	103.05	70	137.05	29	193.15	12
73.05	1590	104.05	20	138.05	8	194.15	8
74.05	228	105.05	21	139.05	9	195.15	8
75.05	116	106.05	15	140.95	9	203.15	8
76.05	9	107.05	25	143.05	54	207.15	4
77.05	37	108.05	72	145.05	14	210.15	18
78.05	26	109.05	3821	146.05	8	211.15	15
79.05	53	110.05	291	149.05	12	215.15	7
80.05	296	111.05	36	150.05	9	284.00	8
81.05	685	112.05	23				

Figura 3.25: Espectro de masas de la xantosina (arriba) junto con el listado de las señales (abajo).

En la adenosina aparecen, por encima de este valor, una serie de picos que se han asignado a diversas roturas del anillo de azúcar, permaneciendo la base íntegra. Estos picos son P+13 (B-CH₂⁺), P+29 (B-CHOH⁺ muy intenso), P+43 (B-CHOH-CH₂⁺), P+59 (B-CHOH-CHOH⁺) y M-30 (eliminación de formaldehído, proveniente del C(5')). Estos picos son mucho menos intensos en los casos de los otros tres nucleósidos, siendo el P+29 el que presenta una altura más apreciable.

A valores de m/z inferiores al pico base, la señal más destacable es la que aparece a m/z=109 (108 para la adenosina), que se asigna al fragmento resultante de la eliminación del carbono 2 de la base púrica junto con el sustituyente en dicha posición y uno de sus nitrógenos adyacentes (1 ó 3). Esta eliminación tendría lugar en forma de cianuro de hidrógeno (adenosina e inosina), cianamida (guanosina) o cianato de hidrógeno (xantosina). La señal correspondiente a la protonación de este fragmento es observable en todos los casos.

3.5 INOSINATOS SODICO Y POTASICO

En el presente apartado se describe la síntesis y caracterización de los inosinatos de sodio y potasio, los cuales han sido utilizados como productos de partida en la síntesis de algunos complejos metálicos.

3.5.1 Síntesis

Inosinato sódico: Se disuelven en caliente 3 gr. de inosina en 25 ml. de NaOH 0,5 M. Dejando evaporar al aire se obtienen cristales prismáticos incoloros del producto. Anál.: C=36,37%, H=4,88%, N=16,82%. Calculado para $\text{Na}(\text{IsH}_4) \cdot 2,5 \text{ H}_2\text{O}$: C=35,80%, H=4,77%, N=16,71%.

Inosinato potásico: Se disuelven 0,5 gr. de inosina en 15 ml. de KOH al 25%. Se deja evaporar, cristalizando el producto cuando el volumen de la disolución se reduce hasta casi sequedad. Anál.: C=36,34%, H=3,99%, N=16,85%. Calculado para $\text{K}(\text{IsH}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$: C=37,00%, H=4,01%, N=17,26%.

3.5.2 Caracterización térmica

Las figuras 3.26 y 3.27 recogen los diagramas TG y DSC de las dos sales tratadas en este apartado. Su deshidratación tiene lugar en los intervalos de temperatura 120-180°C ($\text{Na}(\text{IsH}_4) \cdot 2,5 \text{ H}_2\text{O}$) y 210-240°C ($\text{K}(\text{IsH}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$). Las pérdidas de peso experimentales asociadas con este proceso son 13,6% y 5,4% respectivamente (valores teóricos: 13,4% y 5,5%). Las curvas DSC ponen de manifiesto, en ambos casos, la presencia de dos tipos no equivalentes de moléculas de agua. Así, en el caso de la sal sódica, el efecto endotérmico principal, centrado a 155°C, presenta un hombro a 140°C, mientras que para la sal potásica se observan dos efectos endotérmicos diferenciados centrados a 214 y 244°C respectivamente. La entalpía de deshidratación promediada es de 65,5 KJ/mol H_2O para la sal sódica; en la sal potásica el comienzo de la piróli-

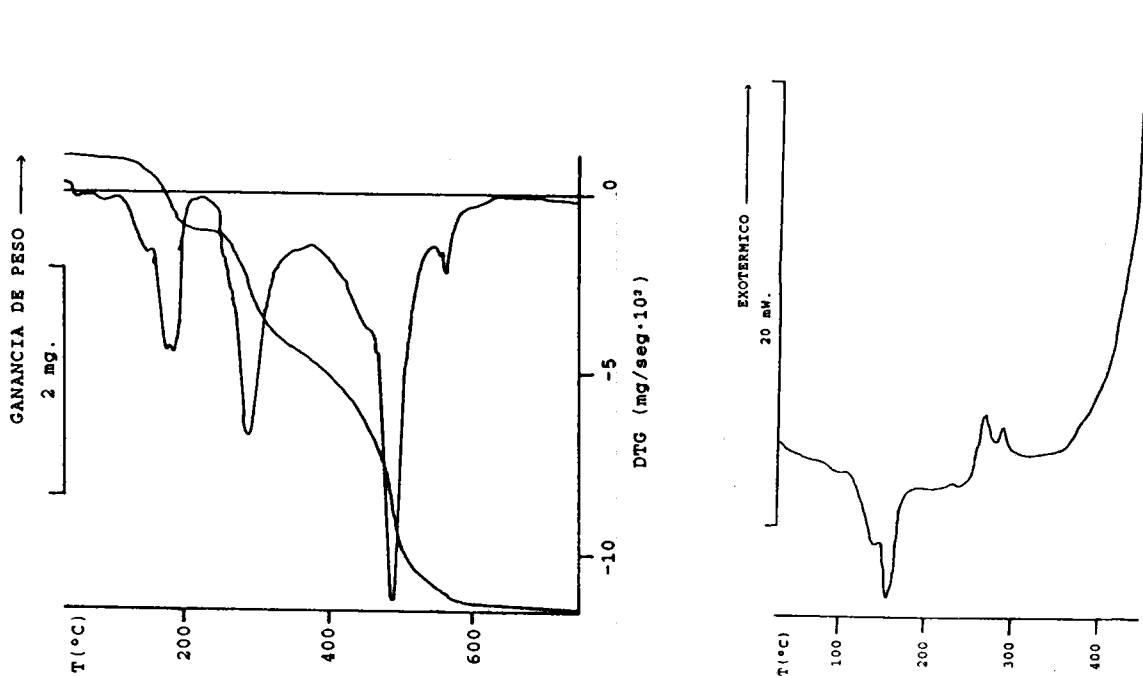


Figura 3.26: Diagramas TG y DSC del inosinato sódico.

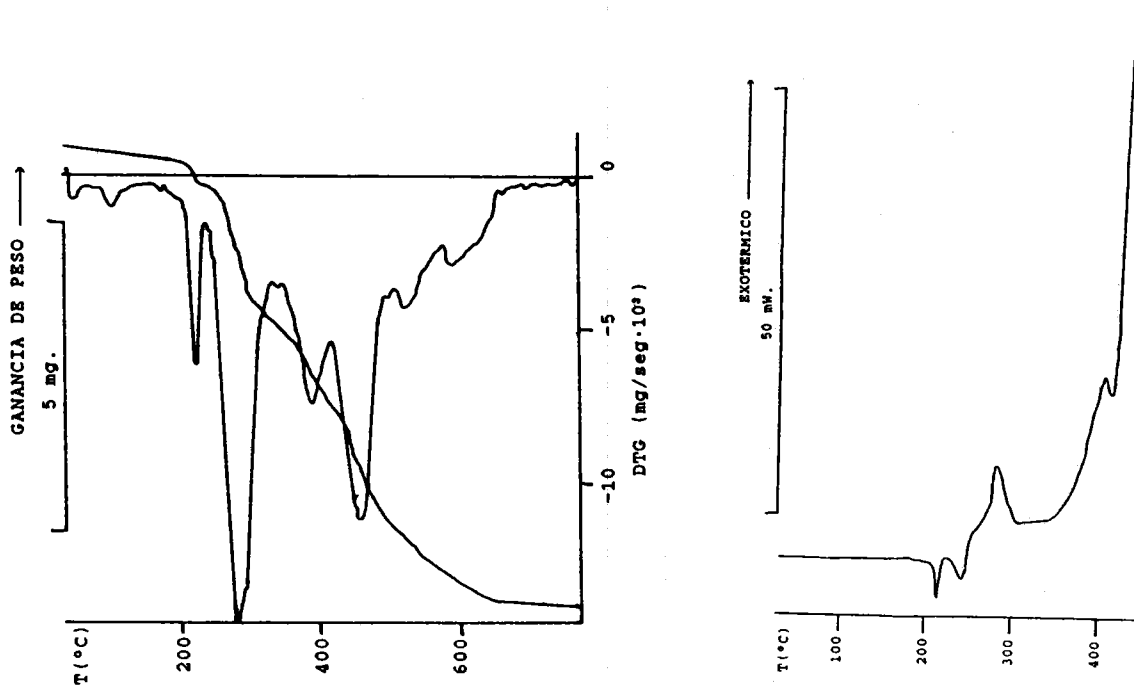


Figura 3.27: Diagramas TG y DSC del inosinato potásico.

sis impide una integración satisfactoria de los picos. Los altos valores de temperatura a los que tienen lugar ambos procesos de deshidratación, junto con el elevado valor de ΔH , nos indican que el agua se encuentra fuertemente retenida en las redes cristalinas de ambos compuestos.

El proceso de pirólisis de ambas sales es muy parecido al de la inosina, diferenciándose una primera etapa (240-330°C) acompañada de efectos exotérmicos poco intensos y asignada asimismo a la combustión incompleta del azúcar y una segunda etapa que continúa hasta los 620 ó 660°C en la cual se produce la combustión de toda la materia orgánica. Los residuos resultantes son del 12,5 y 15,3% respectivamente para la sal sódica y para la potásica, valores satisfactorios para los correspondientes peróxidos ($\text{Na}_2\text{O}_2=11,6\%$, $\text{K}_2\text{O}_2=14,8\%$) aunque en estas condiciones experimentales cabría esperar, en el caso de la sal potásica, la formación del superóxido KO_2 .

3.5.3 Caracterización espectroscópica

Los espectros infrarrojos de ambos derivados (fig. 3.28 y 3.29) presentan, como diferencia más notable respecto al espectro de la inosina, el desplazamiento de la banda debida a $\nu(\text{C}=\text{O})$ a valores menores del número de ondas (1.629 y 1.603 cm^{-1} respectivamente), lo que sugiere que la desprotonación del nucleósido tiene lugar en N(1), deslocalizándose la correspondiente carga negativa hacia el O(6).

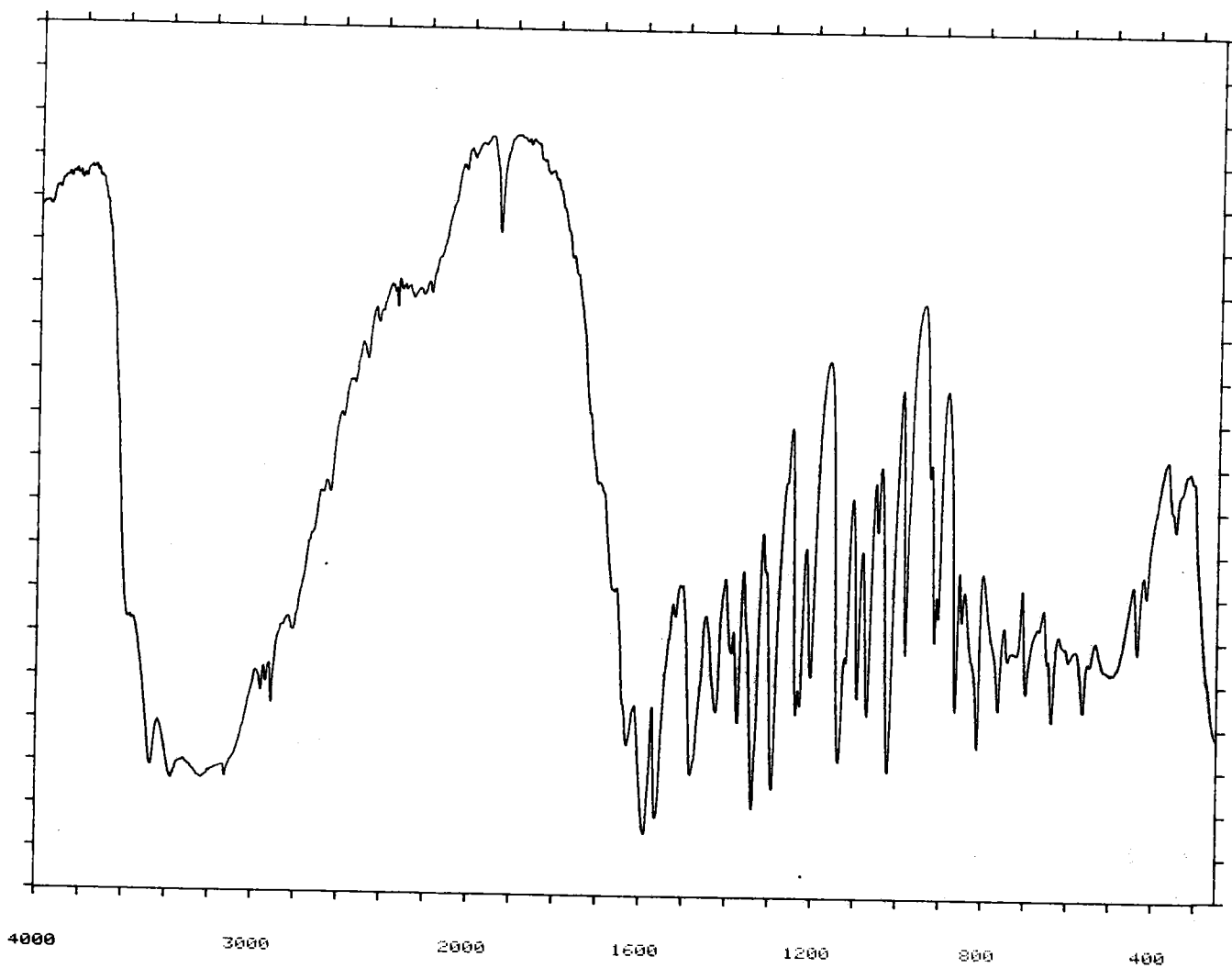


Figura 3.28: Espectro infrarrojo del inosinato sódico.

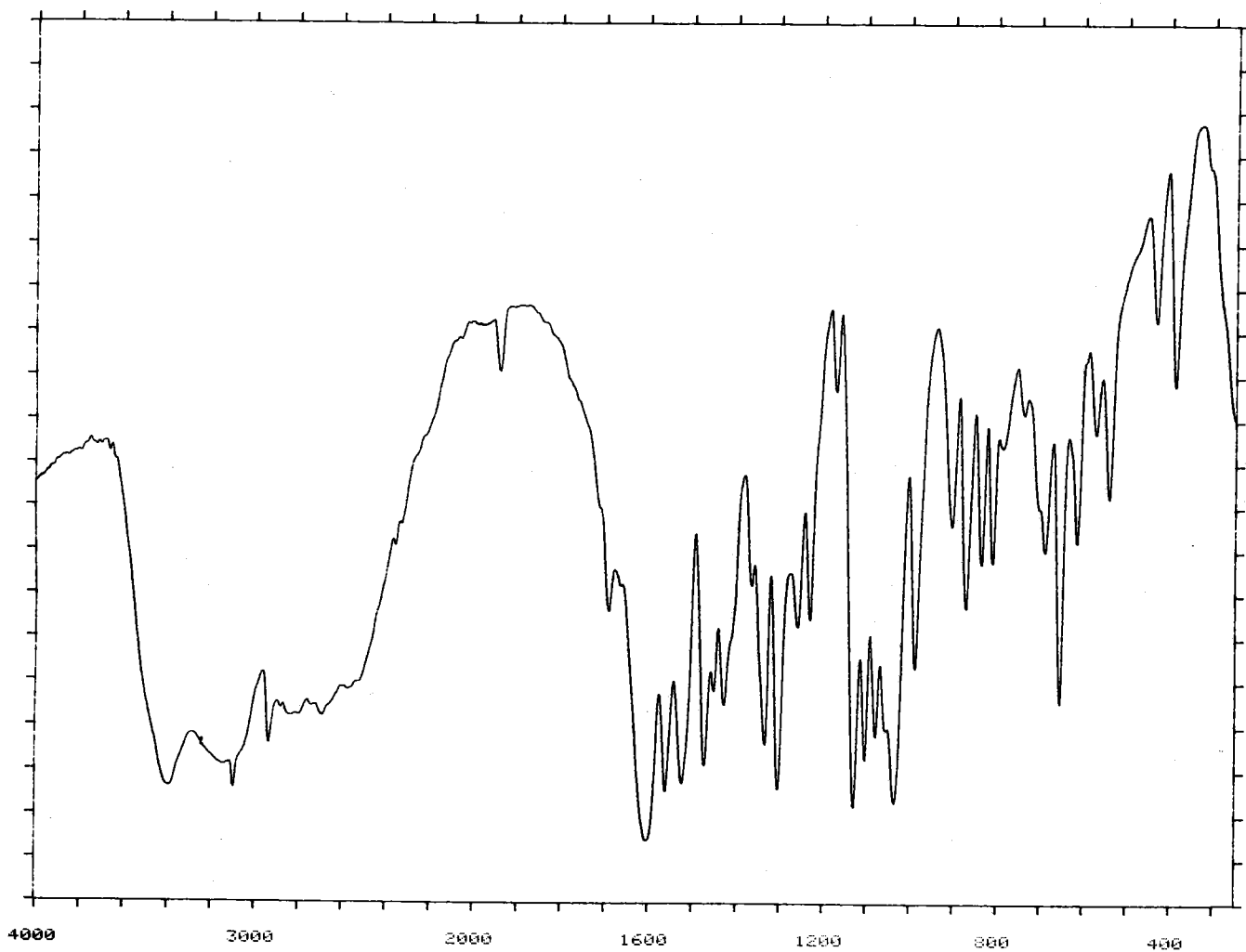


Figura 3.29: Espectro infrarrojo del inosinato potásico.

La zona en donde aparecen las bandas debidas a $\nu(\text{O-H})$, $\nu(\text{N-H})$ y $\nu(\text{C-H})$ se extiende, en una serie de bandas poco intensas, hasta los 2.100 cm^{-1} . Estas bandas son indicativas de la presencia de numerosos enlaces de hidrógeno en la estructura cristalina de estos compuestos. Por su parte, las bandas asignadas a $\nu(\text{C-O})$ del azúcar no experimentan cambios significativos respecto a la inosina.

En las figuras 3.30 y 3.31 se recogen los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono-13 de la sal sódica, indicándose en la tabla 3.7 las asignaciones efectuadas y los valores de las constantes de acoplamiento.

En el espectro de ^{13}C , la diferencia más significativa respecto a la inosina es el fuerte desapantallamiento sufrido por las señales de C(2) y C(6) (de 6,28 y 11,13 ppm. respectivamente), que apuntan claramente a N(1) como posición de desprotonación. El resto de las señales del espectro apenas sufren modificaciones apreciables.

Por lo que respecta al espectro de R.M.N. de protón, se observa el apantallamiento sufrido por las señales de C(2)-H y C(8)-H (0,24 y 0,39 ppm. respectivamente). En esta información se puede comprobar que los átomos de carbono se encuentran afectados principalmente por los electrones asociados a los enlaces σ , y por ello el la desprotonación origina un desapantallamiento localizado en los átomos próximos al punto donde esta desprotonación

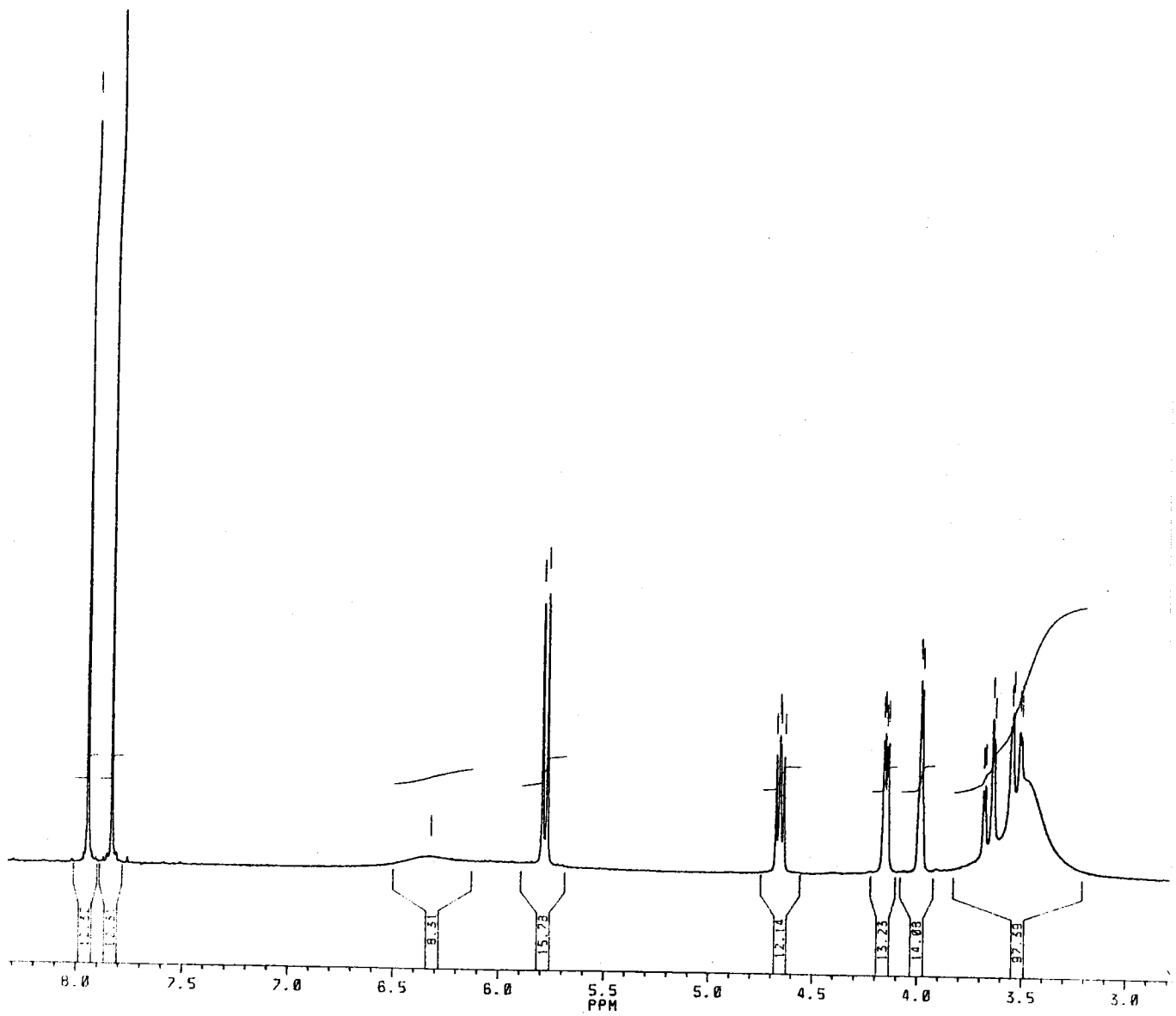


Figura 3.30: Espectro R.M.N. de protón de $\text{Na}(\text{ISH}_4) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$

ha tenido lugar; por el contrario, los átomos de hidrógeno se encuentran más afectados por los electrones π , observándose un apantallamiento deslocalizado por todo el anillo de purina.

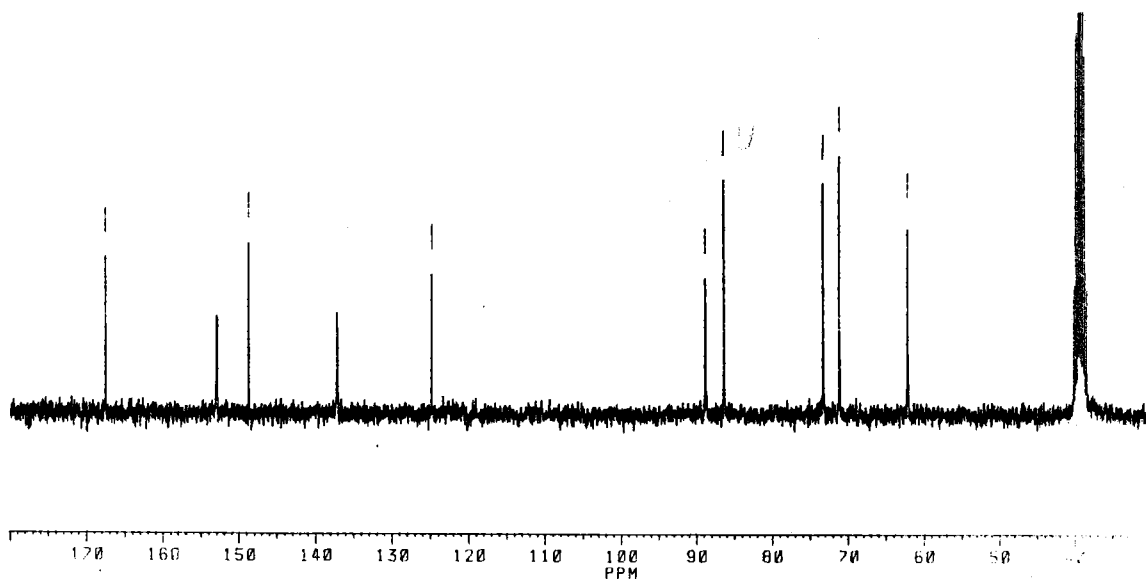


Figura 3.31: Espectro ^{13}C -RMN del inosinato sódico

Tabla 3.7: Datos de R.M.N. del inosinato sódico

^1H -RMN (ppm.):	C(2)-H=7,83(s)	C(8)-H=7,95(s)		
C(1')-H=5,90(d)	C(2')-H=4,66(dd)	C(3')-H=4,15(dd)		
C(4')-H=3,99(c)	C(5')-H(S)=3,66(dd)	C(5')-H(R)=3,53(dd)		
J (Hz.):	1'-2'=6,66	2'-3'=5,10	3'-4'=2,15	
	4'-5'(S)=2,7	4'-5'(R)=2,6	5'(R)-5'(S)=12,29	
^{13}C -RMN (ppm.):	C(2)=152,08	C(4)=148,73	C(5)=124,83	
	C(6)=167,54	C(8)=138,48	C(1')=89,77	C(2')=73,23
	C(3')=71,05	C(4')=86,32	C(5')=62,10	

3.5.4 *Datos cristalográficos*

Se ha podido comprobar que los cristales de inosinato sódico no son adecuados para su estudio por difracción de rayos X, al tratarse de maclas según se observa en las fotografías de difracción. No obstante ha sido posible la determinación de los parámetros de la celdilla unidad, perteneciendo el compuesto al sistema monoclinico con $a=7,33\text{A}$, $b=20,62\text{A}$, $c=9,13\text{A}$, $\beta=91,0^\circ$.

4.- COMPLEJOS DE METALES
DIVALENTES DE LA
PRIMERA SERIE DE
TRANSICION

En el presente capítulo se describen los resultados obtenidos en la caracterización estructural de los sólidos obtenidos por interacción de los iones Co(II), Ni(II), Cu(II) y Zn(II) con los nucleósidos estudiados en la presente Memoria.

4.1 SALES BASICAS

La interacción, en medio alcalino, de los diferentes nucleósidos aquí estudiados con los cationes Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} y Zn^{2+} ha permitido obtener dos tipos de fases sólidas completamente distintas: complejos de fórmula genérica $[\text{M}(\text{NucH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot n \text{H}_2\text{O}$ y sales básicas de composición mal definida. A los primeros se les dedica la mayor parte del presente capítulo mientras que los segundos se tratan de forma breve en este apartado. El compuesto $[\text{Zn}(\text{Gs})(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, que es un caso especial, se incluye también en el apartado 4.2.

Las sales básicas de cobre se obtienen por reacción, en medio amoniacal o de hidróxido alcalino, del nitrato de cobre con cualquiera de los cuatro nucleósidos. Estos compuestos aparecen en la disolución en forma de coloides difíciles de filtrar reteniendo grandes cantidades de

agua; una vez secos presentan aspecto pulverulento y color verde. Sus fórmulas, según los datos de análisis elemental y análisis térmico, deben ser del tipo $\text{Cu}(\text{NucH}_m)_x (\text{OH})_y \cdot n \text{H}_2\text{O}$.

En la bibliografía consultada aparecen algunas referencias de compuestos similares; así, Nelson y col. (192) describen la síntesis de algunas sales básicas de cobre con adenosina, guanósina y xantosina, proponiendo para las mismas estructuras poliméricas en las que los iones hidroxilo actúan de puente entre átomos de cobre vecinos, descartando la coordinación a través del anillo de ribosa aunque el hecho de que la adenosina, la cual no posee protones ionizables en el resto de purina, también origine este tipo de compuestos vaya en contra de esta afirmación.

El resto de los cationes incluidos en este grupo también forma compuestos de este tipo. Así el inosinato y xantosinato básicos de cinc se obtienen por interacción de los respectivos nucleósidos con nitrato de cinc en medio amoniacal. La reacción de la guanósina, previamente disuelta en NaOH, con una sal de cobalto(II) conduce a la precipitación de la correspondiente sal básica de cobalto, de color violeta intenso. Las sales básicas de níquel aparecen siempre en las primeras fracciones obtenidas en la síntesis de los compuestos $[\text{Ni}(\text{NucH}_1)_2 (\text{H}_2\text{O})_4] \cdot n \text{H}_2\text{O}$ (Nuc=Is, Xs).

4.2 COMPLEJOS $[M(\text{NucH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot n \text{H}_2\text{O}$

4.2.1 Síntesis

$[\text{Co}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$: Se disuelven por separado 0,3 gr. de inosinato sódico y 0,13 gr. de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ en la menor cantidad posible de agua, hirviendo las disoluciones (con objeto de eliminar el oxígeno disuelto). Al mezclar ambas disoluciones y dejar enfriar se obtiene un precipitado de color rosa claro, que se recristaliza en agua y se seca sobre CaCl_2 . Análisis (los valores teóricos se indican entre paréntesis): C=32,68% (33,36), H=4,86% (5,00), N=15,25% (15,57).

$[\text{Co}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$: Se tratan 0,06 gr. de CoCO_3 con una disolución acuosa de 0,3 gr. de xantosina a $\approx 70^\circ\text{C}$ durante cinco horas. Al cabo de dicho tiempo se filtra en caliente el carbonato de cobalto que queda sin disolver, obteniéndose el producto en forma de cristales laminares rosa pálido al enfriar la disolución resultante. Anál.: C=31,85% (31,94), H=5,04% (4,79), N=15,14% (14,91).

$[\text{Ni}(\text{GsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: Se disuelven 0,3 gr. de guanosina y 0,145 gr. de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ en 30 ml. de NH_3 1M conteniendo 0,2 gr. de KOH. La disolución se deja reposar y, al cabo de varios días, por evaporación del exceso de amoníaco, aparece un sólido pulverulento de color celeste. Anál.: C=31,64% (32,83), H=4,92% (4,92), N=18,35% (19,15).

$[\text{Ni}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$: Se disuelven 0,3 gr. de inosina y 0,16 gr. de $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ en 30 ml. de NH_3 1M. Dejando reposar la disolución a temperatura ambiente aparece, al cabo de unos días, una primera fracción de color verde claro, que una vez filtrada y analizada resulta ser una sal básica. De las aguas madres resultantes se obtiene posteriormente el complejo en forma de sólido pulverulento de color celeste. Anál.: C=33,30% (33,37), H=5,00% (5,01), N=15,55% (15,57).

$[\text{Ni}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$: El procedimiento utilizado es idéntico al seguido para el compuesto análogo de inosina, partiendo de 0,3 gr. de xantosina y 0,15 gr. de nitrato de níquel. Un método alternativo para la síntesis de este complejo consiste en hacer reaccionar la xantosina con carbonato de níquel, de forma similar a la descrita para el complejo de cobalto, aunque siguiendo este procedimiento cocrystaliza xantosina junto con el producto. Anál.: C=29,85% (29,81), H=4,87% (5,22), N=13,82% (13,91).

$[\text{Cu}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$: Se tratan 0,1 gr. de carbonato básico de cobre con una disolución de 0,3 gr. de xantosina en 50 ml. de agua durante 3 horas a $\approx 70^\circ\text{C}$. Se filtra en caliente el exceso de carbonato junto con la sal básica que se origina en el proceso. La disolución resultante, de color verde, se deja enfriar y evaporar al aire apareciendo, varios días después, una mezcla de cristales de xantosina junto con cristales aciculares verdes del producto buscado. El tamaño de los cristales de xantosina

permite su separación con ayuda de una lupa. Anál.: C=30,48% (31,01), H=4,18% (4,91), N=13,72% (14,48).

$[\text{Zn}(\text{Gs})_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: Se disuelven 0,3 gr. de guanosina y 0,15 gr. de nitrato de cinc en 30 ml. de NH_3 1M que contienen 0,2 gr. de KOH. La disolución resultante se deja reposar y, al cabo de 48 horas, aparece un sólido pulverulento de color blanco. Anál.: C=32,31% (32,53), H=4,14% (4,88), N=18,40% (18,97).

$[\text{Zn}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: Se tratan 0,2 gr. de carbonato básico de cinc con una disolución de 0,3 gr. de xantosina en 50 ml. de agua durante 3 horas a $\approx 70^\circ\text{C}$. El exceso de carbonato se filtra en caliente, dejando reposar la disolución resultante. Al cabo de 48 horas aparecen cristales prismáticos de xantosina que se retiran; cuando el volumen de la disolución se reduce por evaporación al aire hasta unos pocos mililitros, aparecen cristales laminares del producto buscado. Anál.: C=32,18% (32,44), H=4,65% (4,59), N=15,42% (15,14).

4.2.2 Análisis térmico: procesos de deshidratación

El análisis térmico de los compuestos cuya síntesis se describe en el apartado anterior y, en particular, el estudio de sus procesos de deshidratación nos ha suministrado una información muy importante acerca de su estructura. Los correspondientes diagramas TG y DSC se recogen en las figuras 4.1 a 4.8.

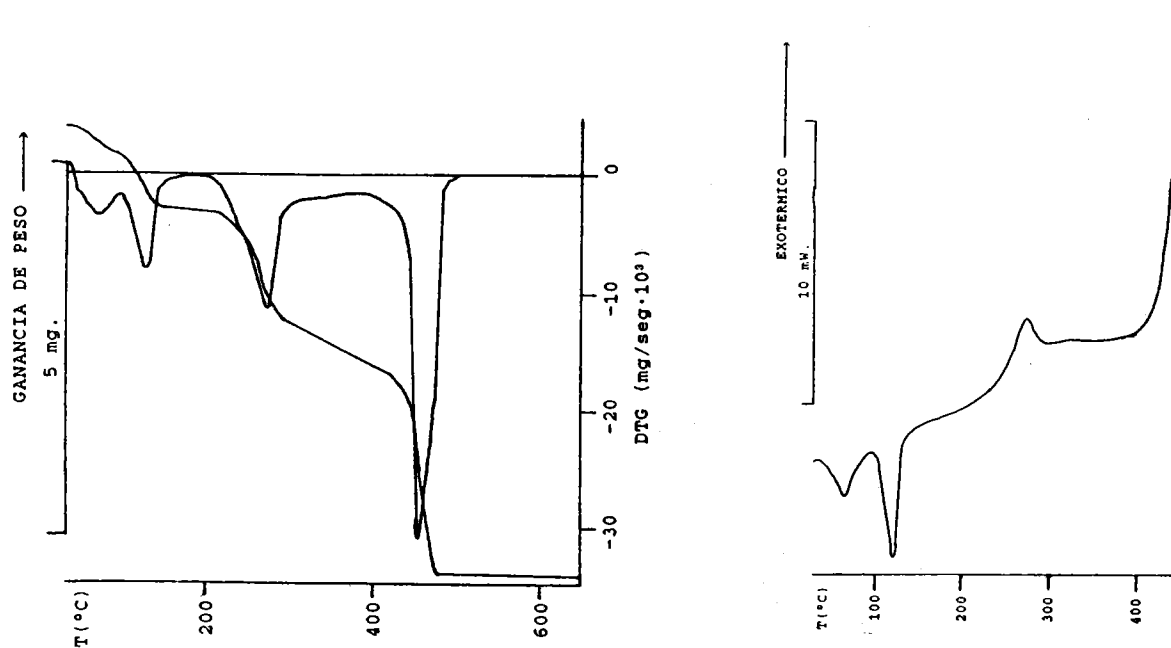


Figura 4.1: Diagramas TG y DSC de $[\text{Co}(\text{ISH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

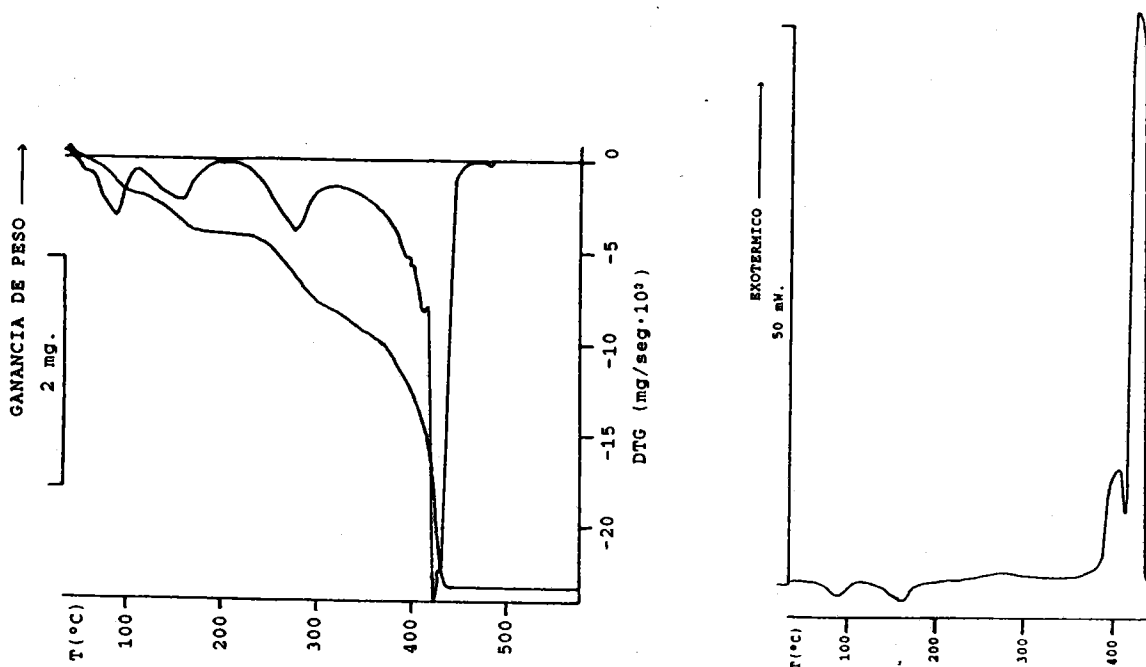


Figura 4.2: Diagramas TG y DSC de $[\text{Co}(\text{XSH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

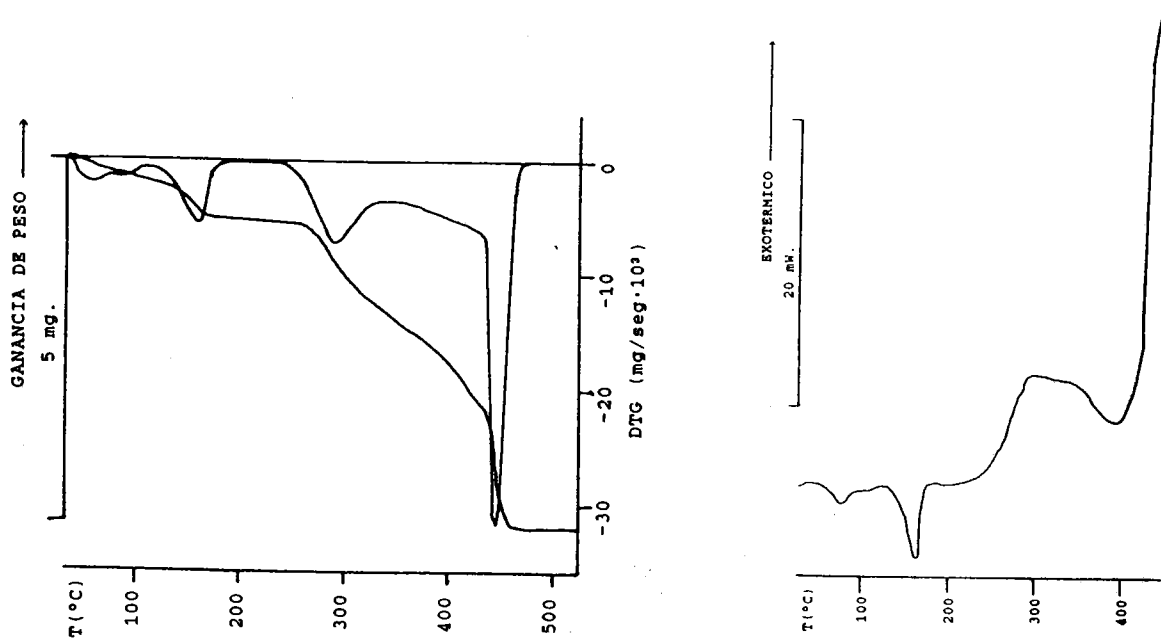


Figura 4.3: Diagramas TG y DSC de $[\text{Ni}(\text{GsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

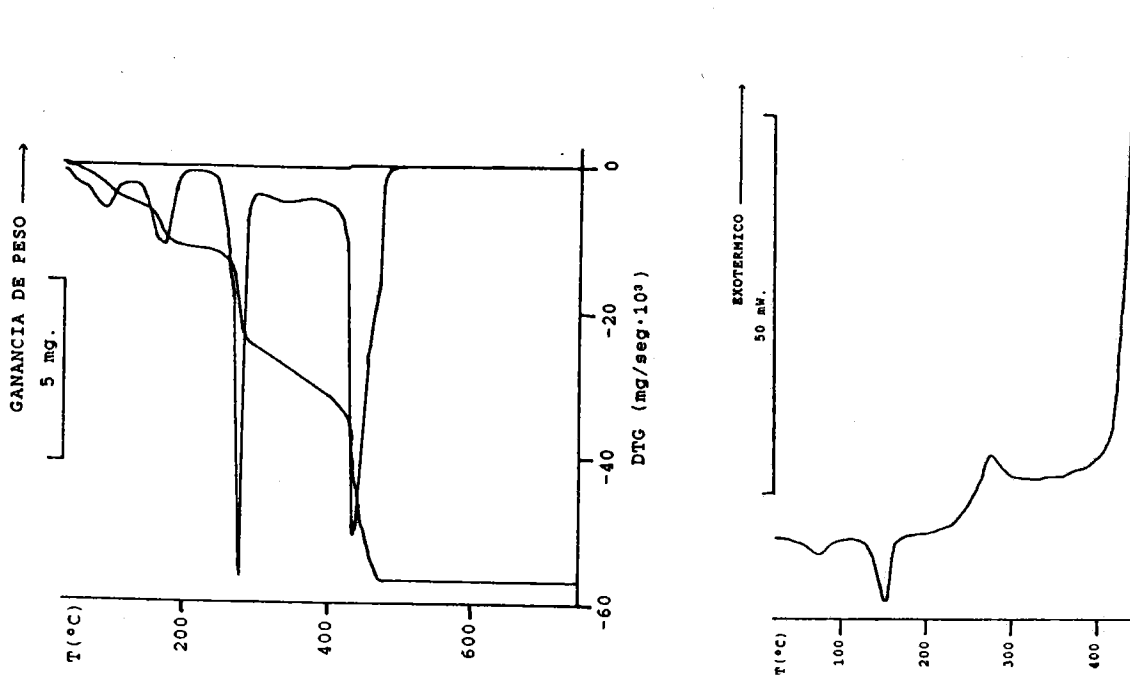


Figura 4.4: Diagramas TG y DSC de $[\text{Ni}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

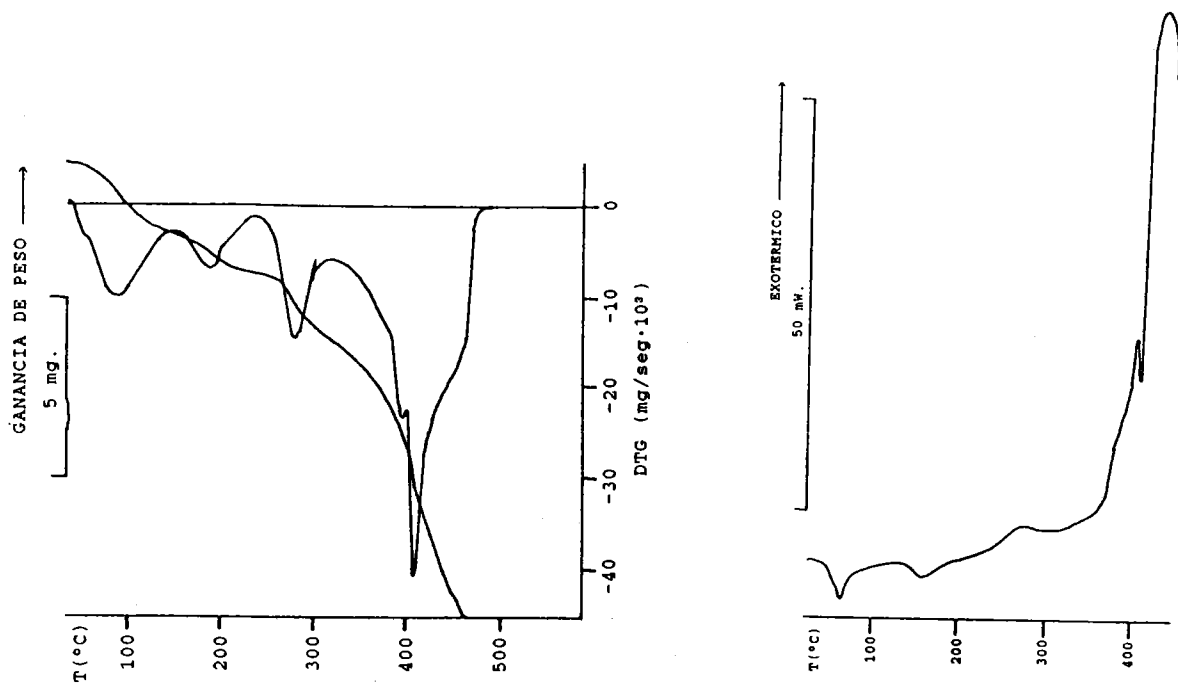


Figura 4.5: Diagramas TG y DSC de $[\text{Ni}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

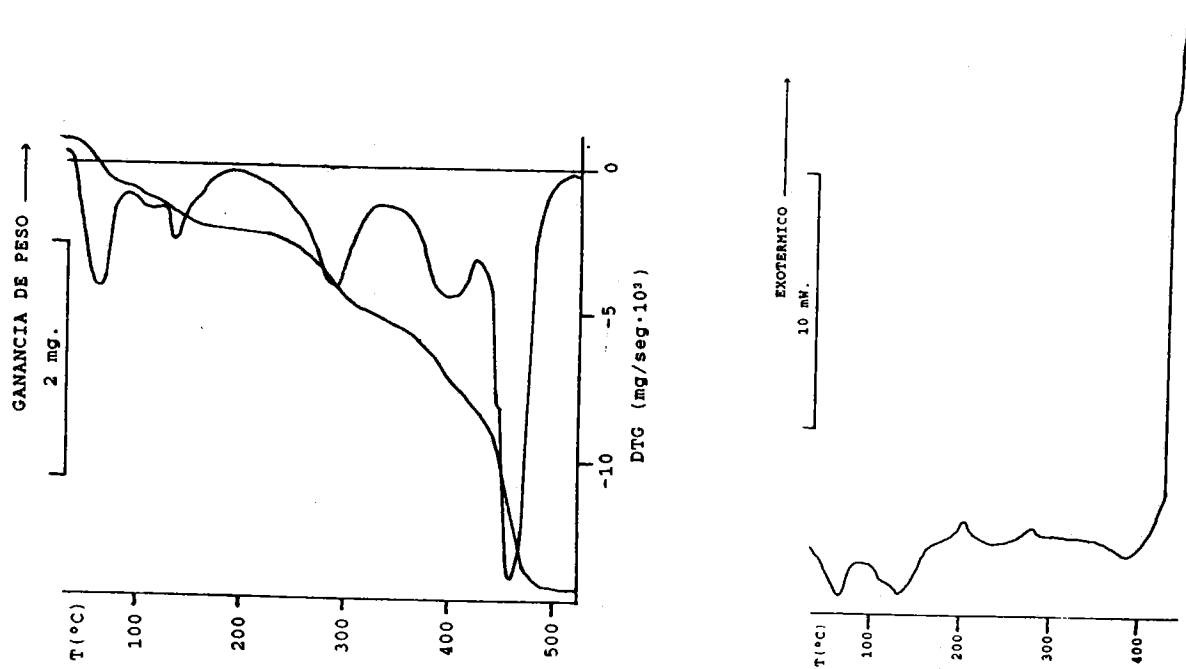


Figura 4.6: Diagramas TG y DSC de $[\text{Cu}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

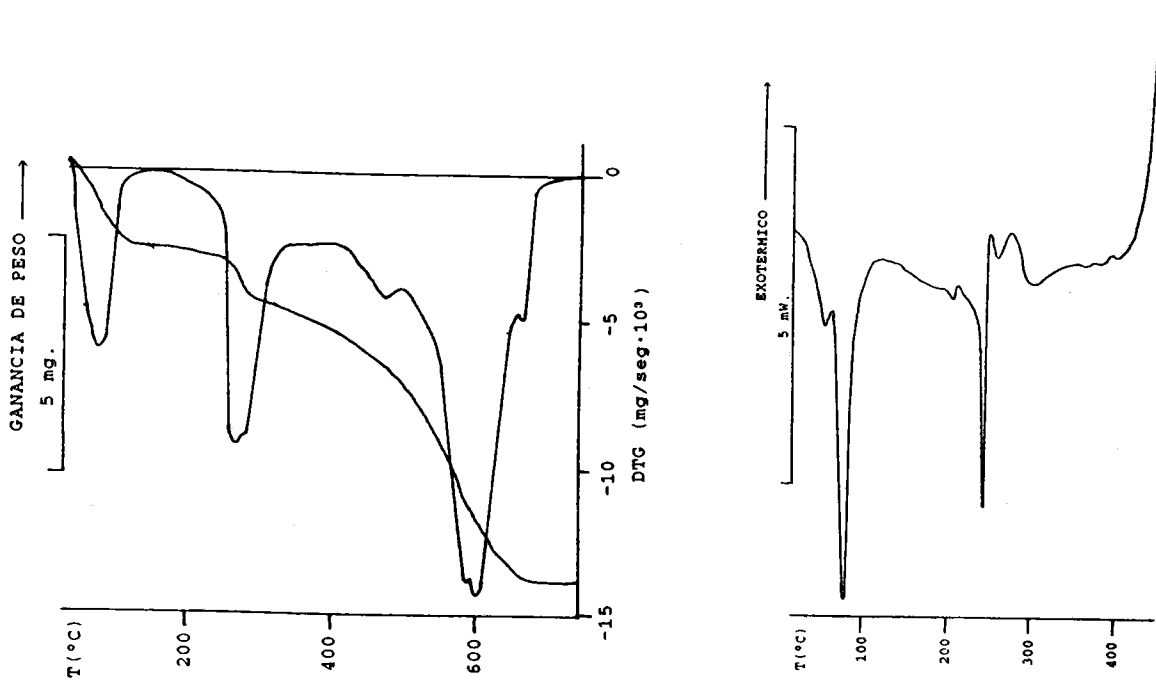


Figura 4.7: Diagramas TG y DSC de $[Zn(Gs)_2(OH)_2] \cdot 4H_2O$.

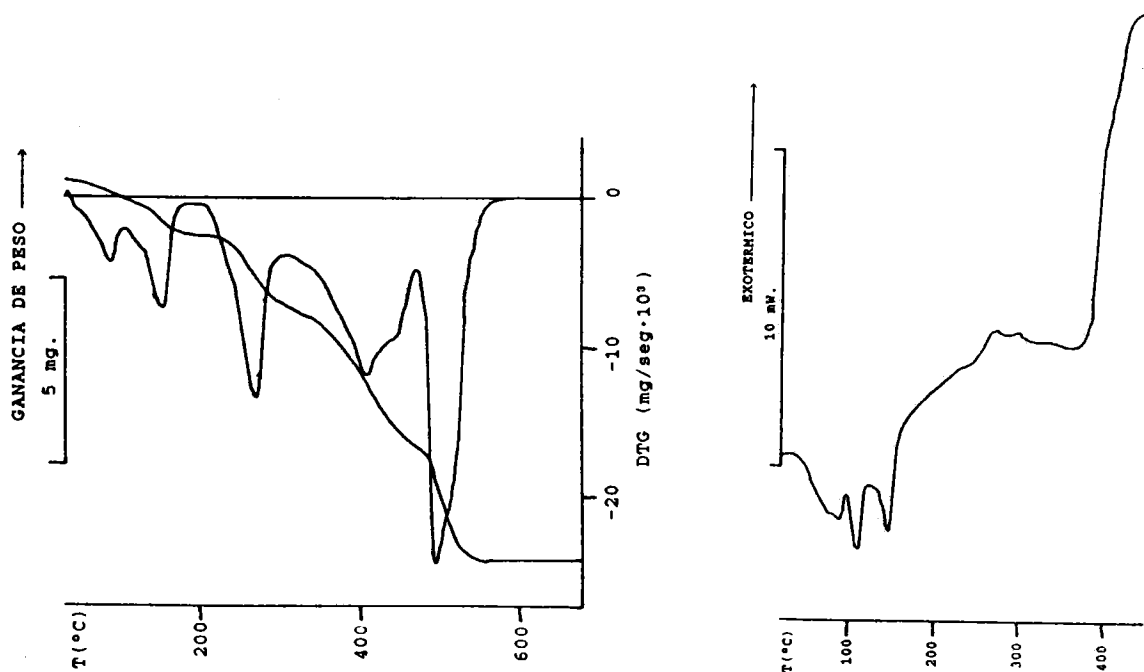


Figura 4.8: Diagramas TG y DSC de $[Zn(XsH_4)_2(H_2O)_4] \cdot 2H_2O$.

Tabla 4.1: Procesos de deshidratación de los complejos $[M(\text{NucH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot n \text{H}_2\text{O}$

	<u>Primera deshidratación</u>				<u>Segunda deshidratación</u>			
	Pico DSC	Pérdida de peso		ΔH (KJ/mol)	Pico DSC	Pérdida acum. de peso		ΔH (KJ/mol)
		%teór.	%exp.			%teór.	%exp.	
$[\text{Co}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	66	7,5	6,0	30,5	121	17,5	16,4	44,4
$[\text{Co}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	89	7,2	7,1	50,0	162	16,8	15,3	51,1
$[\text{Ni}(\text{GsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	73	4,9	5,3	29,7	161	14,7	15,3	54,6
$[\text{Ni}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	79	7,5	7,5	25,0	152	17,5	17,4	55,6
$[\text{Ni}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	64	13,4	14,1	20,9	166	22,3	22,0	23,8
$[\text{Cu}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	63	9,3	9,5	26,6	132	18,6	18,2	51,4
$[\text{Zn}(\text{Gs})_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	79	10,2	9,4	29,1	—	—	—	—
$[\text{Zn}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	63,89	4,9	4,7	21,0	111	14,6	13,1	36,2

Como puede observarse, en todos los casos (excepto en el de $[\text{Zn}(\text{Gs})_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), el proceso de deshidratación tiene lugar en dos etapas claramente diferenciadas. En la primera de ellas se eliminan las moléculas de agua de cristalización, mientras que en la segunda se eliminan las cuatro moléculas de agua directamente coordinadas al ion metálico. En la tabla 4.1 se han recogido los datos de pérdidas de peso, obtenidos de los correspondientes diagramas TG, junto con las temperaturas del pico de cada uno de los efectos endotérmicos asociados en los diagramas DSC.

En todos los casos, el primer endotérmico aparece centrado entre 60 y 90 °C, mientras que el segundo efecto aparece entre 110 y 170 °C. A partir de las áreas de dichos efectos, se determinaron los valores de ΔH , que oscilan, para el primer proceso de deshidratación, entre 20 y 30 $\text{KJ} \cdot (\text{mol H}_2\text{O})^{-1}$ y entre 35 y 55 $\text{KJ} \cdot (\text{mol H}_2\text{O})^{-1}$ para el segundo. Estos valores están en buen acuerdo con los que cabría esperar para ambos tipos de procesos, siendo los encontrados para la eliminación del agua directamente coordinada al metal similares a los obtenidos por Salas y col. (228) en los estudios térmicos de diferentes complejos metálicos de xantina, de fórmula general $[\text{M}(\text{XanH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4]$. Por otra parte y, al igual que en el trabajo citado, aparece una clara diferencia en el diagrama DSC del complejo $[\text{Cu}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ si se compara con sus homólogos de cobalto y níquel y es la presencia de un hombro en el efecto endotérmico centrado a 132°C, el cual puede justificarse suponiendo una fuerte distorsión en la geometría octaédrica alrededor del ion Cu^{2+} , de acuerdo con lo previsto por Jahn-Teller.

Otros hechos interesantes a destacar en el estudio de la deshidratación de estos complejos son los cambios de aspecto asociados a estos procesos. Así, la eliminación del agua de cristalización origina la pérdida de cristalinidad de los compuestos cristalinos de xantosina, sin que los colores cambien significativamente excepto para los complejos de níquel, que pasan de celeste a verde pálido. El segundo proceso de deshidratación, que debe ir acompañado de alteraciones drásticas en la esfera de coordinación del metal, sí da lugar a cambios importantes

en las coloraciones de los complejos; así, los compuestos de cobalto cambian su color rosa pálido a violeta intenso, los de níquel cambian de verde claro a amarillo intenso y el de cobre cambia de verde a marrón.

Una vez totalmente deshidratados, los complejos metálicos presentan un estrecho intervalo de estabilidad térmica (200-220°C), no presentando en ningún caso punto de fusión definido. A partir de 220°C, todos los complejos sufren un proceso de descomposición pirolítica que tiene lugar en dos o tres etapas, análogas a las que presentan los correspondientes diagramas de TG y DSC de los nucleósidos asignándose, asimismo, la primera etapa a la carbonización del resto de ribosa. La pirólisis conduce, en último extremo, en todos los casos a la obtención del correspondiente óxido metálico. En la tabla 4.2 aparecen recogidos los tantos por ciento de residuo experimentales y calculados teóricamente.

Tabla 4.2: Residuos obtenidos en la pirólisis de los complejos $[M(\text{NucH}_1)_2 (\text{H}_2\text{O})_4] \cdot n \text{H}_2\text{O}$

Complejo	Residuo	% exp.	% teór.
$[\text{Co}(\text{IsH}_1)_2 (\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	Co_3O_4	10,4	11,1
$[\text{Co}(\text{XsH}_1)_2 (\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	Co_3O_4	10,7	11,0
$[\text{Ni}(\text{GsH}_1)_2 (\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	NiO	9,1	10,2
$[\text{Ni}(\text{IsH}_1)_2 (\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	NiO	11,1	10,4
$[\text{Ni}(\text{XsH}_1)_2 (\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	NiO	8,9	9,3
$[\text{Cu}(\text{XsH}_1)_2 (\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$	CuO	9,6	10,2
$[\text{Zn}(\text{Gs})_2 (\text{OH})_2] \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$	ZnO	12,1	11,6
$[\text{Zn}(\text{XsH}_1)_2 (\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	ZnO	10,5	11,0

A la vista de cuanto se acaba de exponer se puede indicar que los complejos de fórmula general $[M(\text{NucH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot n \text{H}_2\text{O}$ presentarán una estructura octaédrica más o menos distorsionada, estando la esfera de coordinación formada por dos moléculas de nucleósido en su forma aniónica y cuatro moléculas de agua, completándose la estructura cristalina con un número variable de moléculas de agua de cristalización.

4.2.3 Espectroscopía infrarroja

Con objeto de poner de manifiesto qué átomo o átomos de los nucleósidos están involucrados en la coordinación a los distintos cationes metálicos, se procedió a registrar los correspondientes espectros infrarrojos, los cuales aparecen recogidos en las figuras 4.9 a 4.16. A partir de ellos se han realizado las asignaciones que se indican en la tabla 4.3.

La banda ancha debida a $\nu(\text{OH})$, tanto del azúcar como del agua oscurece toda la región por encima de los 2.900 cm^{-1} , lo cual nos impide detectar la desprotonación del nucleósido por eliminación de la correspondiente banda debida a $\nu(\text{N-H})$. Sin embargo, sí se aprecian cambios considerables en la zona comprendida entre 1.800 y 1.500 cm^{-1} , en especial en las bandas asignadas a la vibración de tensión de los grupos carbonilo. En los complejos de inosina, al igual que ocurre en el ligando libre, los dos modos de vibración asociados con dicha tensión aparecen solapados, aunque la posición de la citada banda está fuertemente desplazada hacia valores menores del número

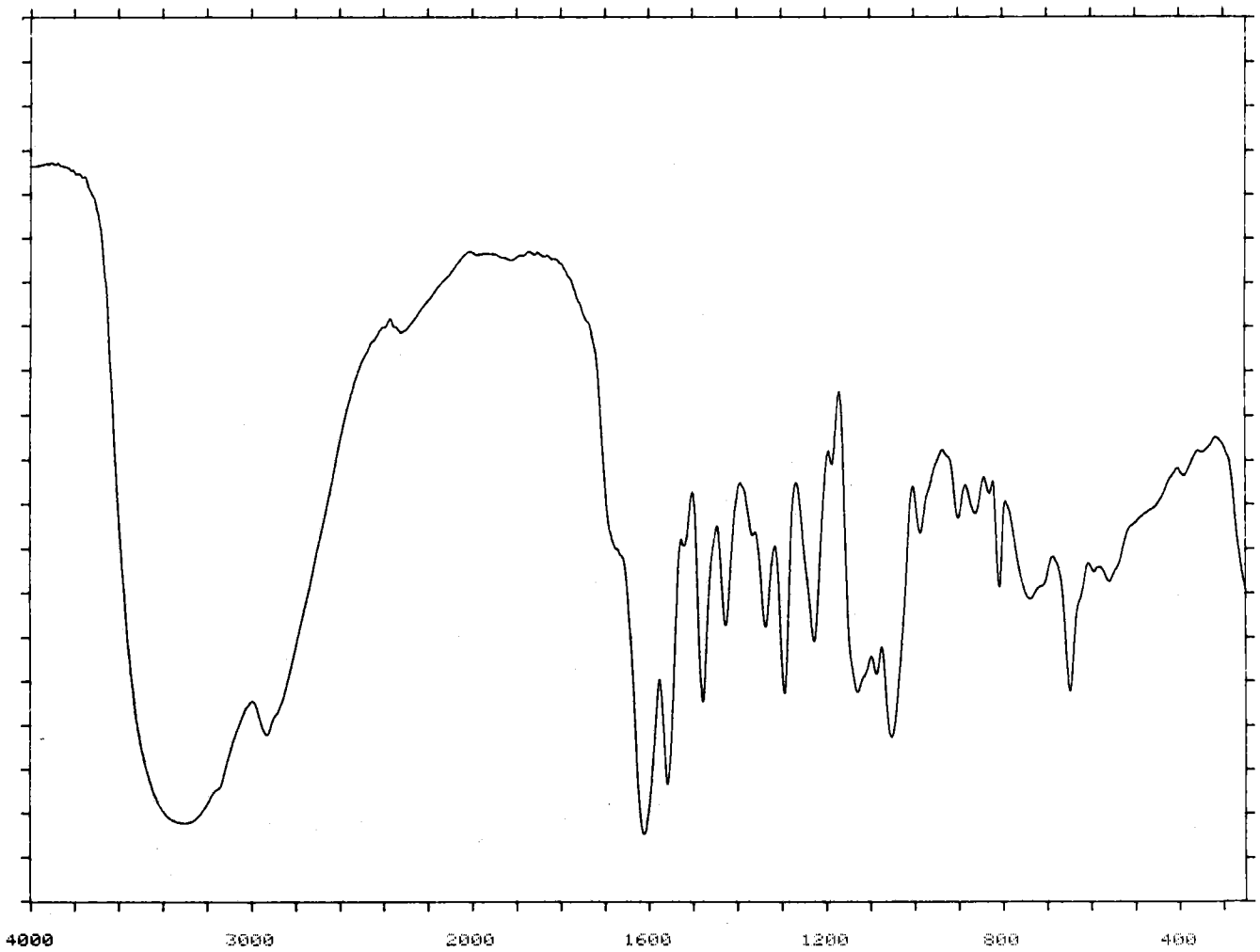
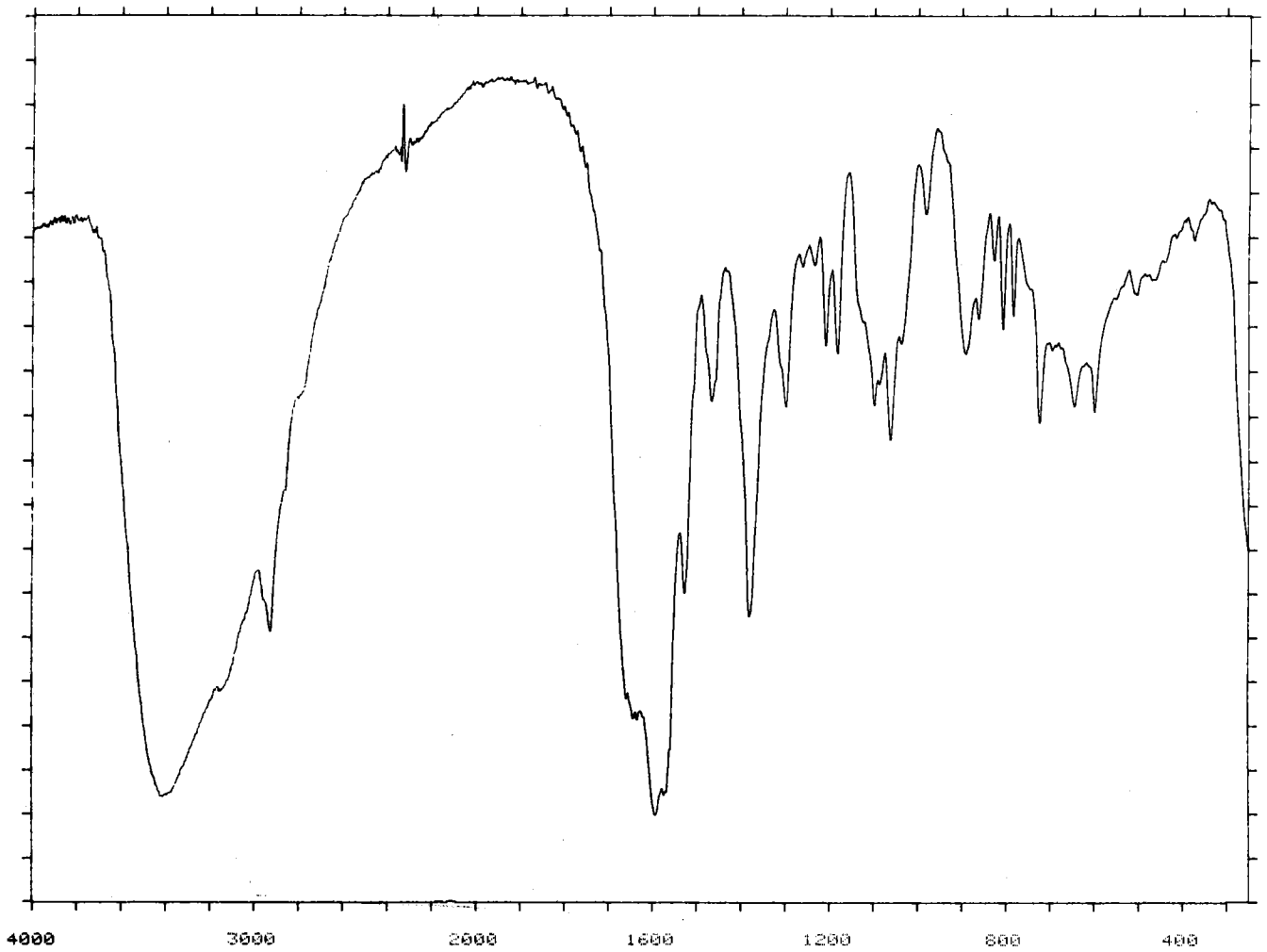


Figura 4.9: Espectro infrarrojo de $[\text{Co}(\text{ISH-1})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Figura 4.10: Espectro infrarrojo de $[\text{Co}(\text{XSH-1})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.



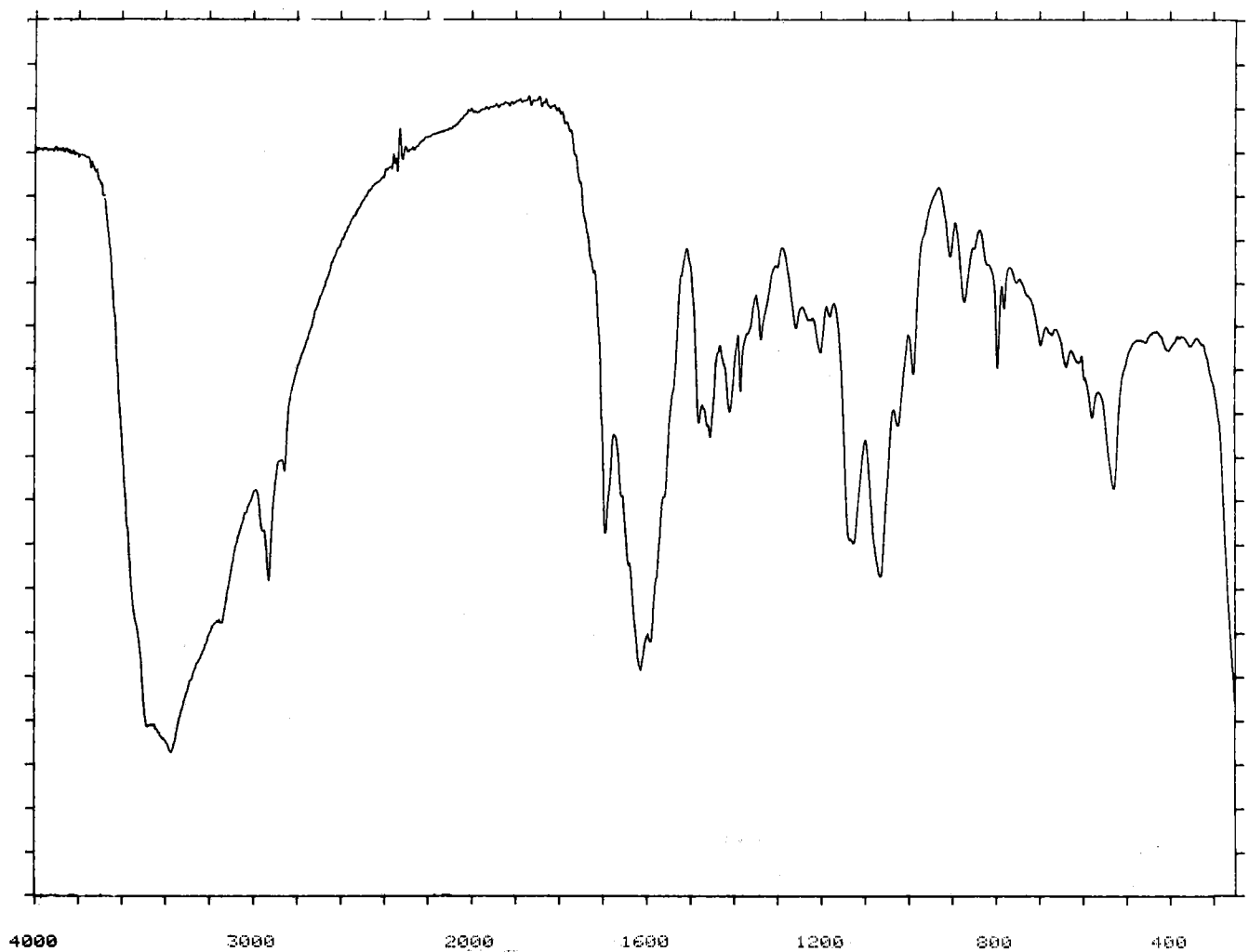
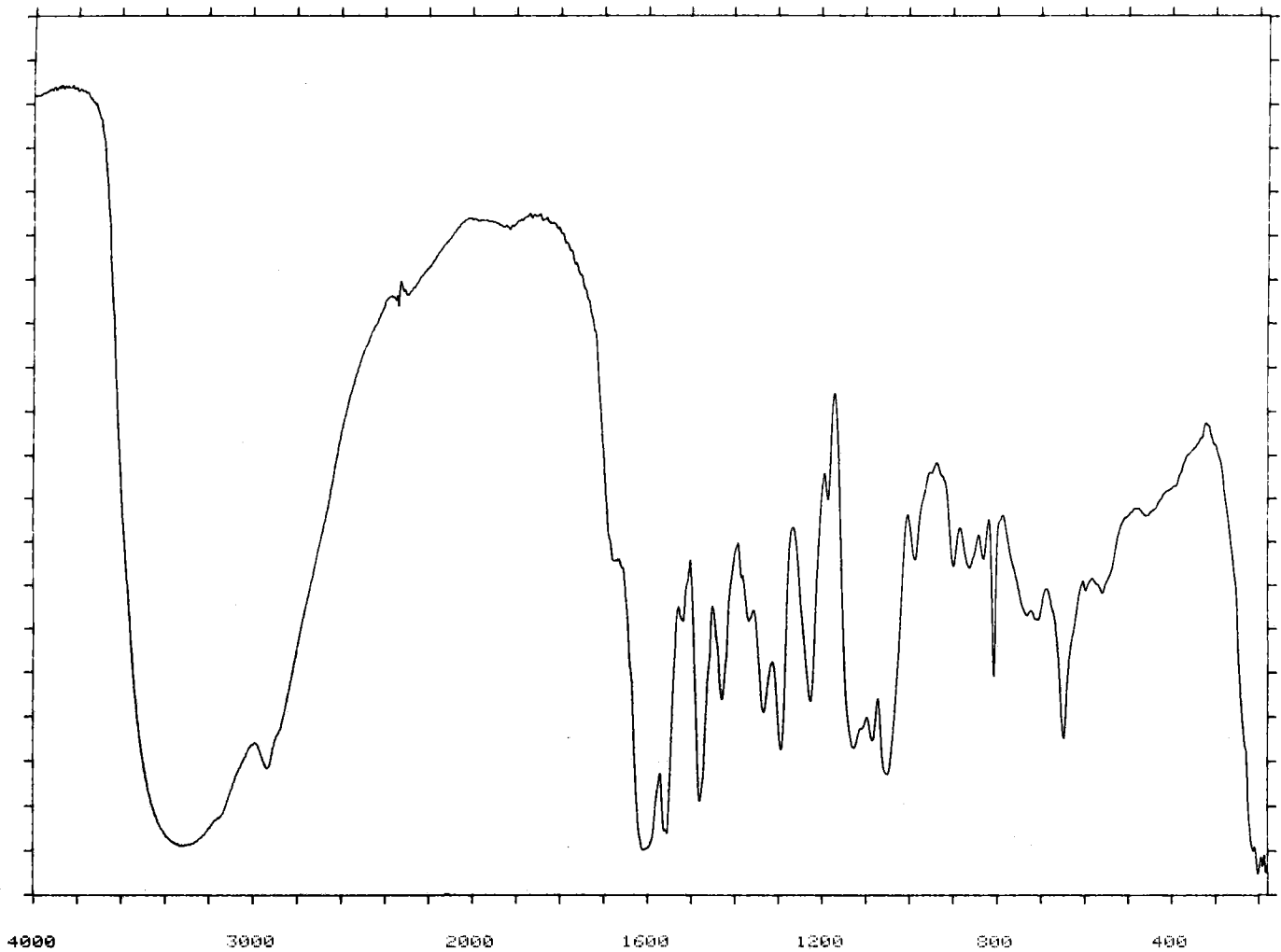


Figura 4.11: Espectro infrarrojo de $[Ni(GSH-1)_2(H_2O)_4] \cdot 2H_2O$.

Figura 4.12: Espectro infrarrojo de $[\text{Ni}(\text{ISH-1})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.



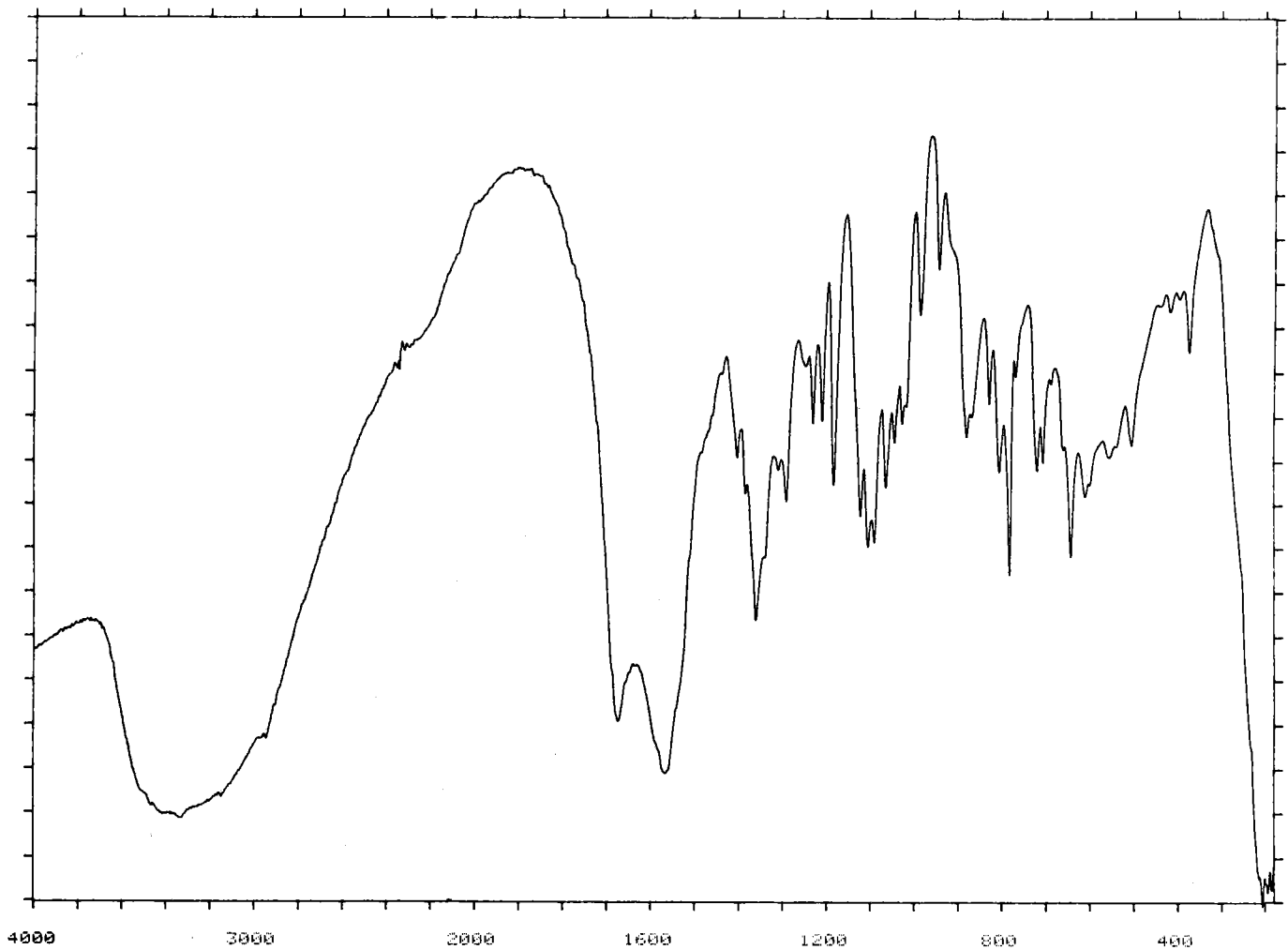
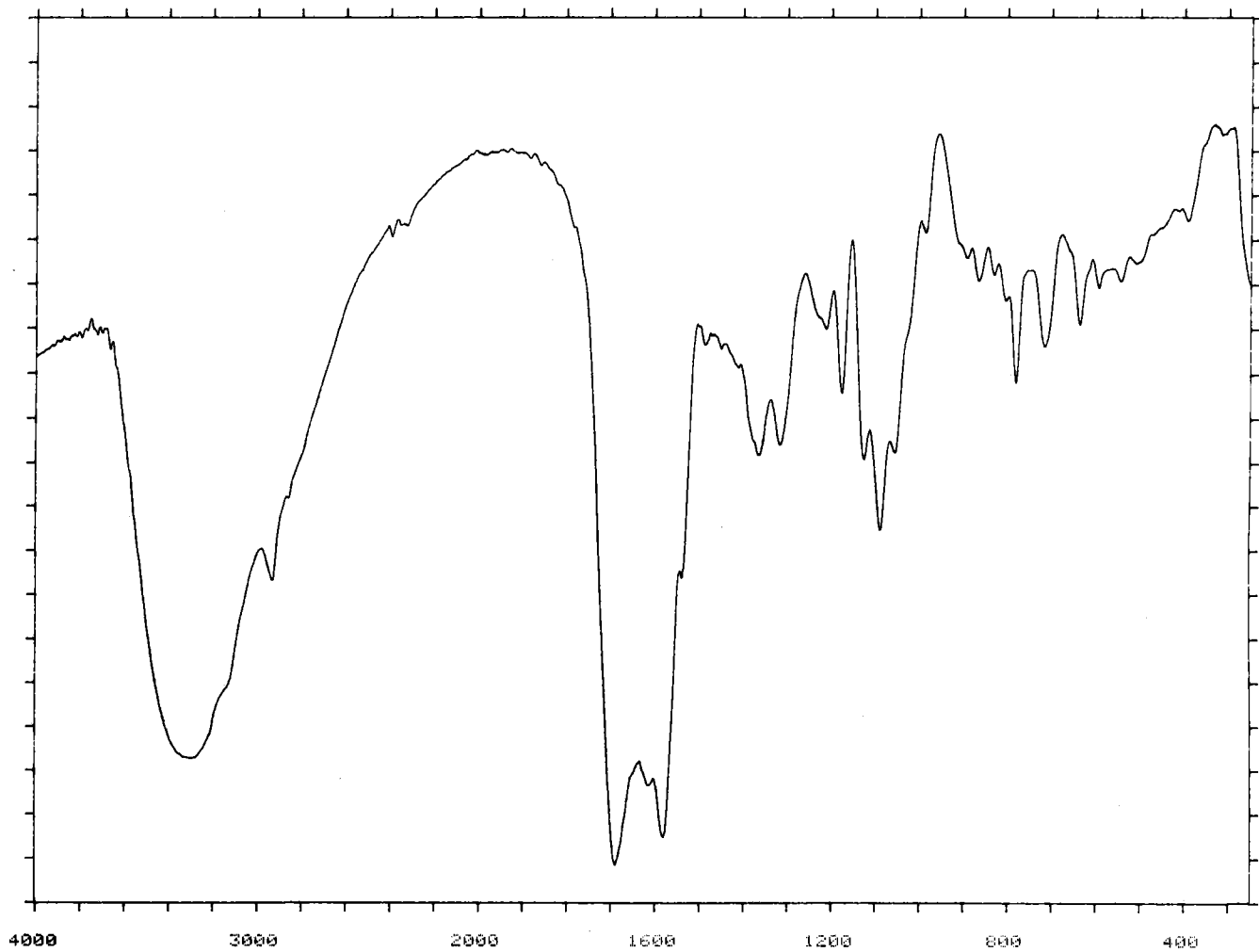


Figura 4.13: Espectro infrarrojo de $[\text{Ni}(\text{XSH-1})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Figura 4.14: Espectro infrarrojo de $[\text{Cu}(\text{XsH}-1)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.



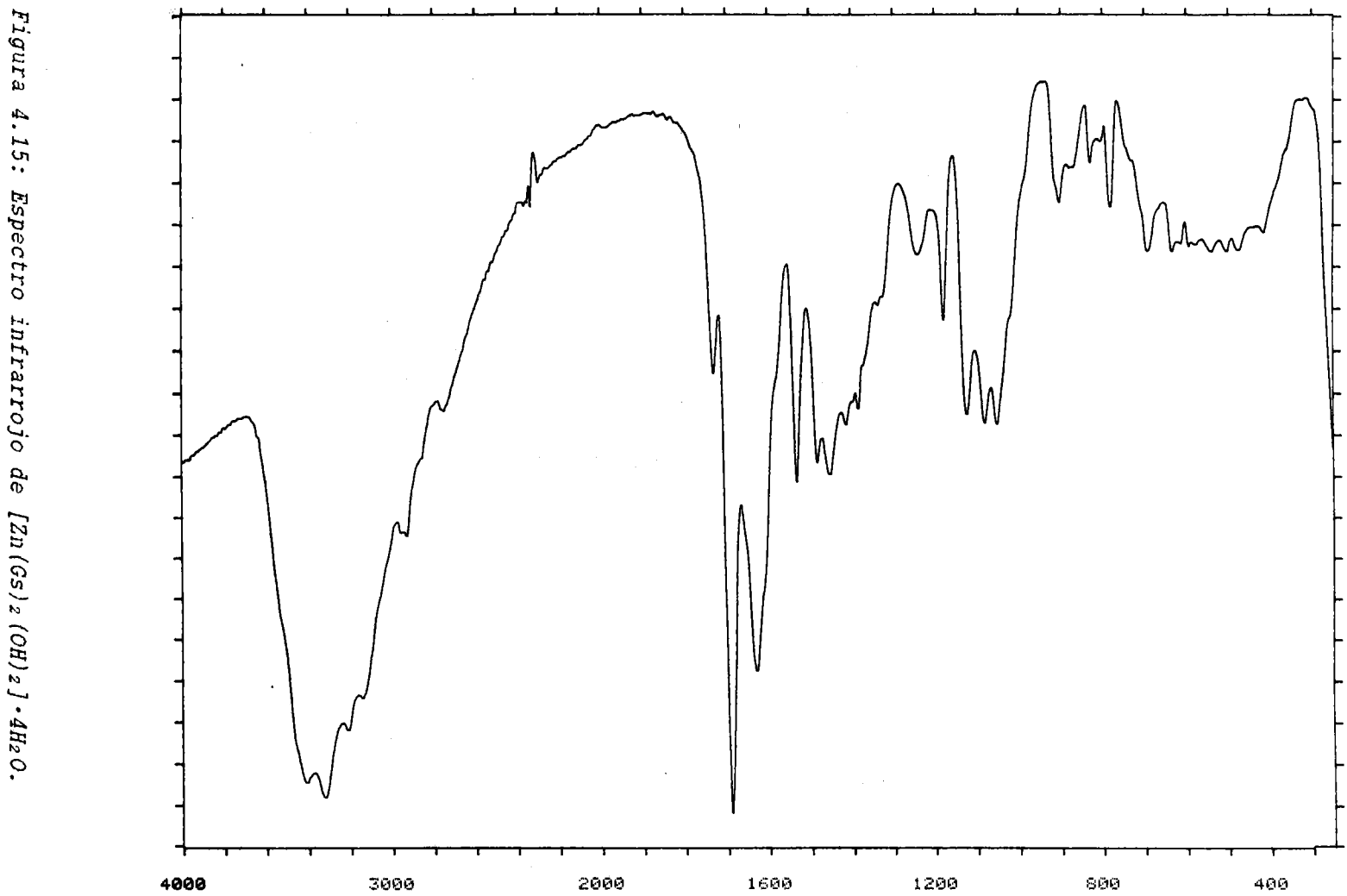


Figura 4.15: Espectro infrarrojo de $[Zn(Gs)_2(OH)_2] \cdot 4H_2O$.

Figura 4.16: Espectro infrarrojo de $[Zn(XSH-1)_2(H_2O)_4] \cdot 2H_2O$.

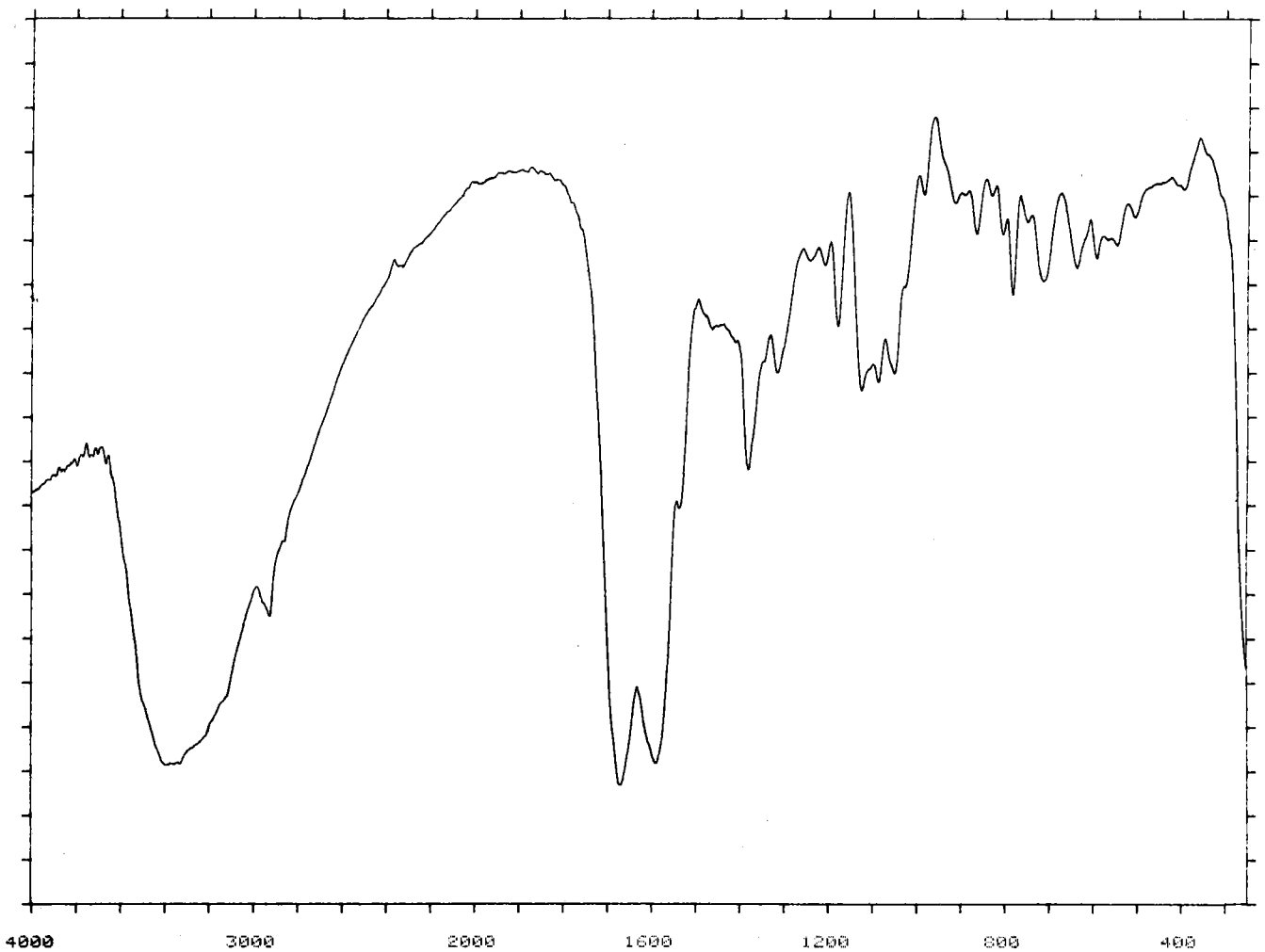


Tabla 4.3: Asignaciones de bandas efectuadas sobre los espectros infrarrojos de los complejos de Co(II), Ni(II), Cu(II) y Zn(II) obtenidos en medio acuoso.

<u>Compuesto</u>	<u>$\nu(\text{O-H}) + \nu(\text{N-H})$</u>	<u>$\nu(\text{C-H})$</u>	<u>$\nu(\text{C=O}) + \delta(\text{H}_2\text{O})$</u>	<u>$\delta(\text{NH}_2)$</u>	<u>$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C=N})$</u>	<u>$\nu(\text{C-O})$</u>
$[\text{Co}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3600-3000	2927	1610	----	1556, 1476	1126, 1090, 1051
$[\text{Co}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3600-3000	2927	1650(h)	----	1592, 1526, 1465	1096, 1059
$[\text{Ni}(\text{GsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3700-3000	2925	1692	1630(h)	1613, 1585, 1453	1123, 1062
$[\text{Ni}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	3600-3000	2933	1606	----	1555, 1479	1126, 1083, 1051
$[\text{Ni}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	3700-3000	2930	1671	----	1590, 1564	1120, 1102, 1090, 1062
$[\text{Cu}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3700-3000	2940	1687	----	1610(h), 1579	1120, 1086, 1055
$[\text{Zn}(\text{Gs})_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	3700-3000	2958	1733, 1693	1636	1536, 1486	1129, 1082, 1051
$[\text{Zn}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	3700-3000	2940	1669	----	1588	1123, 1098, 1062

(h) hombro

de ondas ($\approx 80 \text{ cm.}^{-1}$), al igual que ocurre en los espectros infrarrojos de los inosinatos sódico y potásico (fig. 3.24 y 3.25); este hecho confirmaría la actuación en los complejos de la inosina como anión inosinato, previa desprotonación en N(1). La presencia de agua en estos complejos y sales podría contribuir al gran desplazamiento de la señal debida a $\nu(\text{C=O})$, por interacción tipo enlace de hidrógeno entre dichos grupos y las moléculas de agua.

En el complejo $[\text{Ni}(\text{GsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se mantienen los dos modos de vibración asociados al grupo carbonilo, desplazándose cada uno ellos hacia menores valores del número de ondas (40 y 75 cm.^{-1} respectivamente), lo que podría justificarse de igual forma que se ha hecho para el caso de los complejos de inosina. De las dos señales, la que aparece a menores valores del número de ondas probablemente engloba a la señal $\delta(\text{NH}_2)$ del grupo amino de la guanosina. Por el contrario, el espectro del complejo $[\text{Zn}(\text{Gs})_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ es casi idéntico al de la guanosina libre, lo que nos indica la actuación del ligando en forma molecular y la existencia de una interacción débil entre el catión y el nucleósido.

En los complejos de xantosina se observa una señal (sobre $1.690\text{--}1.650 \text{ cm.}^{-1}$) claramente asignable a $\nu(\text{C=O})$, no presentándose variaciones tan grandes en esta señal respecto a la xantosina libre como en el caso de los otros dos nucleósidos. Esto podría interpretarse en el sentido de que la desprotonación de la xantosina afecta fuertemente sólo a uno de los dos grupos carbonilo pre-

senten en la molécula. De esta forma, la señal observada correspondería al grupo carbonilo menos afectado por la desprotonación mientras que la señal debida al otro grupo carbonilo podría estar englobada en el grupo de bandas debidas a $\nu(\text{C}=\text{C})$, $\nu(\text{C}=\text{N})$ y $\delta(\text{H}_2\text{O})$ (intervalo 1620-1450 cm^{-1}). Por otra parte, el hecho de que un grupo carbonilo se encuentre más afectado que otro sugiere que el proceso de desprotonación de la xantosina tiene lugar en N(3), tal y como aparece indicado en la bibliografía (182), ya que si dicho proceso tuviera lugar en N(1) ambos grupos carbonilo deberían afectarse de forma parecida.

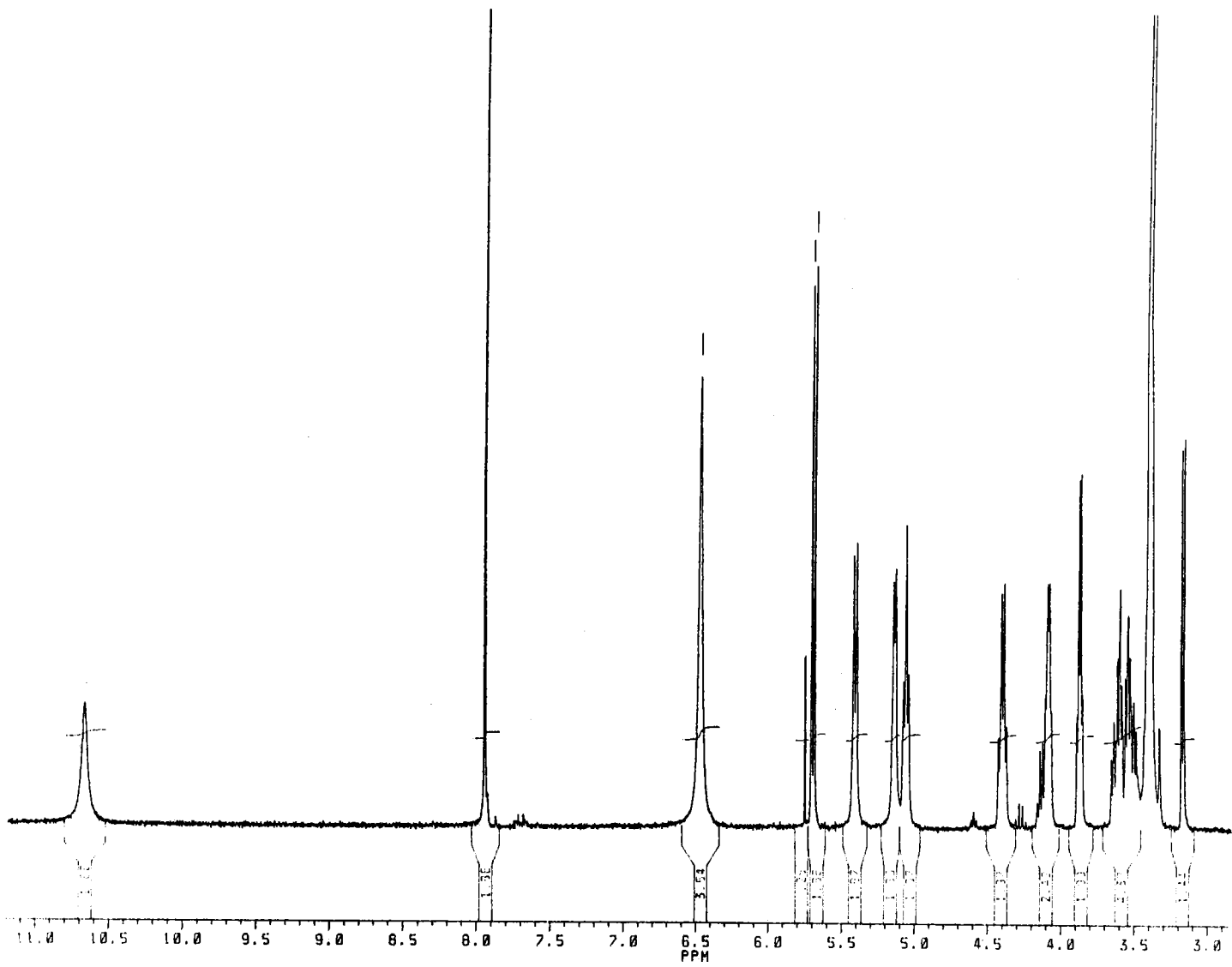
En lo que respecta a la zona donde aparecen las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{N})$, $\nu(\text{C}=\text{C})$ y $\delta(\text{H}_2\text{O})$ se observan, en todos los casos, modificaciones apreciables en las posiciones de estas bandas, desplazándose hacia mayores o menores valores del número de ondas, no sobrepasando estos desplazamientos, en ningún caso, el valor de 30 cm^{-1} .

Finalmente, en los complejos, las señales debidas a $\nu(\text{C}=\text{O})$ del resto de ribosa no experimentan desplazamientos significativos con respecto a los nucleósidos libres, lo que indicaría la no participación de dichos grupos en la coordinación.

4.2.4 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

De los complejos aislados, sólo han podido realizarse los espectros de R.M.N. de protón y ^{13}C de los dos diamagnéticos: $[\text{Zn}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}(\text{GsH}_4)_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, los cuales aparecen recogidos en las figuras 4.17 a 4.20.

Figura 4.17: Espectro $^1\text{H-RMN}$ de $[\text{Zn}(\text{GS})_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.



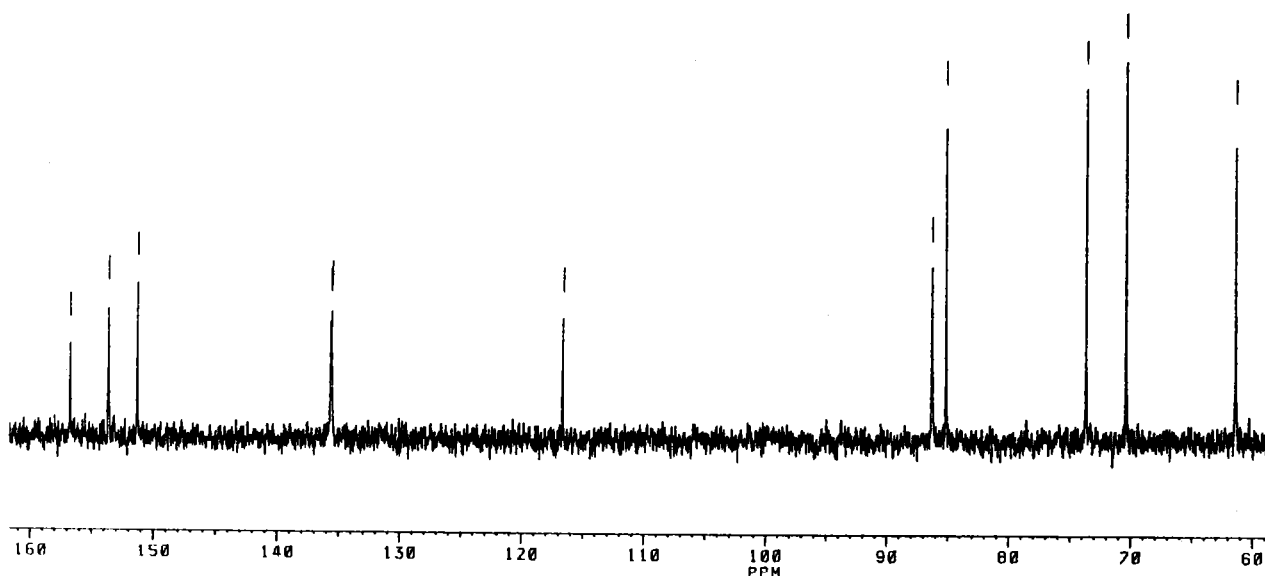


Figura 4.18: Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Zn}(\text{Gs})_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

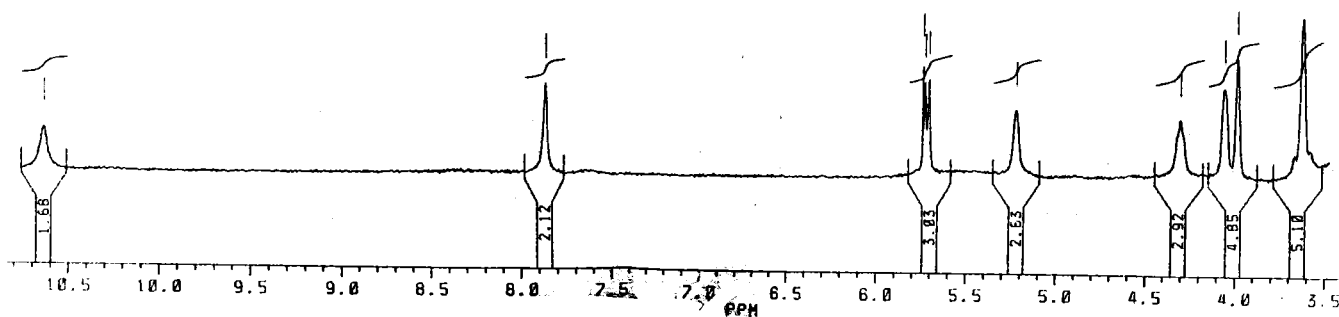


Figura 4.19: Espectro ^1H -RMN de $[\text{Zn}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

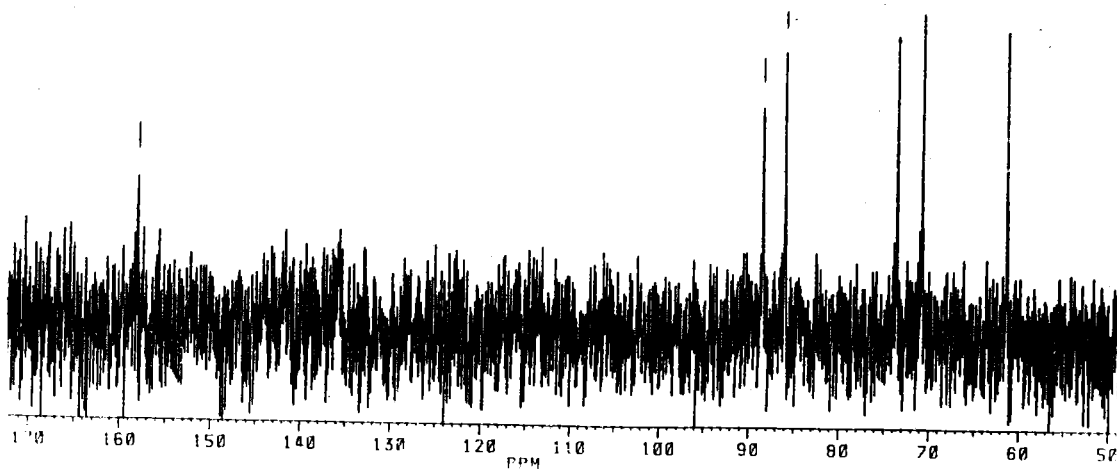


Figura 4.20: Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Zn}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

El espectro de ^1H -RMN del complejo $[\text{Zn}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ disuelto en DMSO-d_6 presenta como diferencias más significativas con respecto al espectro de ^1H -RMN de la xantosina libre (fig. 3.13), el desplazamiento de 0,2 ppm. hacia campo más alto de la señal correspondiente a N(1)-H y ligeras variaciones en las señales de la ribosa debidas a la mayor presencia de agua. La existencia, aunque ligeramente desplazada, de la señal debida a N(1)-H, corrobora que la desprotonación no tiene lugar en esta posición, sino en N(3).

El espectro de ^{13}C -RMN no presenta buena resolución, debido a la limitada solubilidad del complejo en el disolvente utilizado; no obstante, en él se aprecian las señales correspondientes a la ribosa (88,53, 73,61, 70,78, 86,07 y 61,31 ppm.), las cuales no varían su posición con respecto a la xantosina libre. Las señales de los carbonos de la purina son demasiado débiles y están ocultas por el ruido de fondo, lo que hace que esta técnica no nos sea demasiado útil en la caracterización del complejo.

La debilidad del enlace Zn-Gs en el compuesto $[\text{Zn}(\text{Gs})_2(\text{OH})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ se pone de manifiesto al registrar sus espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN, los cuales son prácticamente superponibles con los de la guanosina libre, indicándonos la posible disociación del complejo en guanosina e hidróxido de cinc al ser disuelto en dimetilsulfóxido. La única particularidad reseñable del espectro de protón es la aparición de dos nuevas señales a 3,17 y 3,15 ppm.,

posiblemente debidas a los protones del hidróxido de cinc generado.

4.2.5 Medidas magnéticas

Con objeto de aportar nuevos datos a la elucidación estructural de los complejos aislados, se procedió a estudiar su comportamiento magnético en función de la temperatura. El procedimiento seguido ha sido en todos los casos el mismo, determinándose en primer lugar la variación que experimenta el peso aparente de la muestra cuando se la somete a un campo magnético no uniforme producido por una corriente de 10 A, a la vez que se varía la temperatura de la muestra entre 300 y 80 K.

A partir de los valores obtenidos se calculan los correspondientes de la susceptibilidad magnética, que aparecen recogidos en las tablas 4.4 a 4.7 y representados en las figuras 4.21 a 4.24. Las correcciones diamagnéticas calculadas a partir de la fórmula de estos compuestos son en todos los casos del orden de 10^{-4} cm.³ mol⁻¹ (mismo orden de magnitud que los errores experimentales) y por lo tanto no han sido tenidas en cuenta.

Por otra parte, el ajuste por mínimos cuadrados de los valores de $1/\chi_M$ frente a T permite obtener los valores de C y θ de la ley de Curie-Weiss (228,229), siendo los coeficientes de correlación superiores, en todos los casos, a 0,99. Los valores de g se calculan a partir del valor de la constante de Curie utilizando la expresión:

$$C = \frac{N\beta^2 g^2 S(S+1)}{3k}$$

mesura	temper.	forca	sus./gr	sus./mol	s/mol/c	inv.sus	mom.mag
1	80,4	1,752	,0000503	,0361418	,0361418	27,66876	4,841194
2	90,7	1,585	,0000455	,0326968	,0326968	30,58401	4,890742
3	100,6	1,472	,0000422	,0303658	,0303658	32,93183	4,963744
4	110,4	1,367	,0000392	,0281997	,0281997	35,46135	5,011010
5	120,4	1,282	,0000368	,0264463	,0264463	37,81253	5,067733
6	130,4	1,21	,0000347	,0249610	,0249610	40,06253	5,123750
7	140,4	1,146	,0000329	,0236407	,0236407	42,29988	5,174070
8	150,4	1,08	,0000310	,0222792	,0222792	44,88487	5,198670
9	160,5	1,011	,0000290	,0208558	,0208558	47,94823	5,196005
10	170,4	,984	,0000282	,0202988	,0202988	49,26388	5,281883
11	180,3	,94	,0000270	,0193912	,0193912	51,56985	5,310290
12	190,4	,891	,0000256	,0183804	,0183804	54,40590	5,312865
13	200,4	,852	,0000244	,0175758	,0175758	56,89632	5,329974
14	210,4	,828	,0000238	,0170807	,0170807	58,54548	5,383869
15	220,4	,798	,0000229	,0164619	,0164619	60,74644	5,409582
16	230,4	,778	,0000223	,0160493	,0160493	62,30805	5,461193
17	240,4	,748	,0000215	,0154304	,0154304	64,80703	5,469838
18	250,3	,717	,0000206	,0147909	,0147909	67,60901	5,464450
19	260,4	,689	,0000198	,0142133	,0142133	70,35655	5,463697
20	270,4	,672	,0000193	,0138626	,0138626	72,13640	5,498503
21	280,4	,64	,0000184	,0132025	,0132025	75,74322	5,464312
22	290,6	,616	,0000177	,0127074	,0127074	78,69425	5,457511
23	300,6	,606	,0000174	,0125011	,0125011	79,99284	5,505380

Tabla 4.4: Medidas magnéticas de $[\text{Co}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

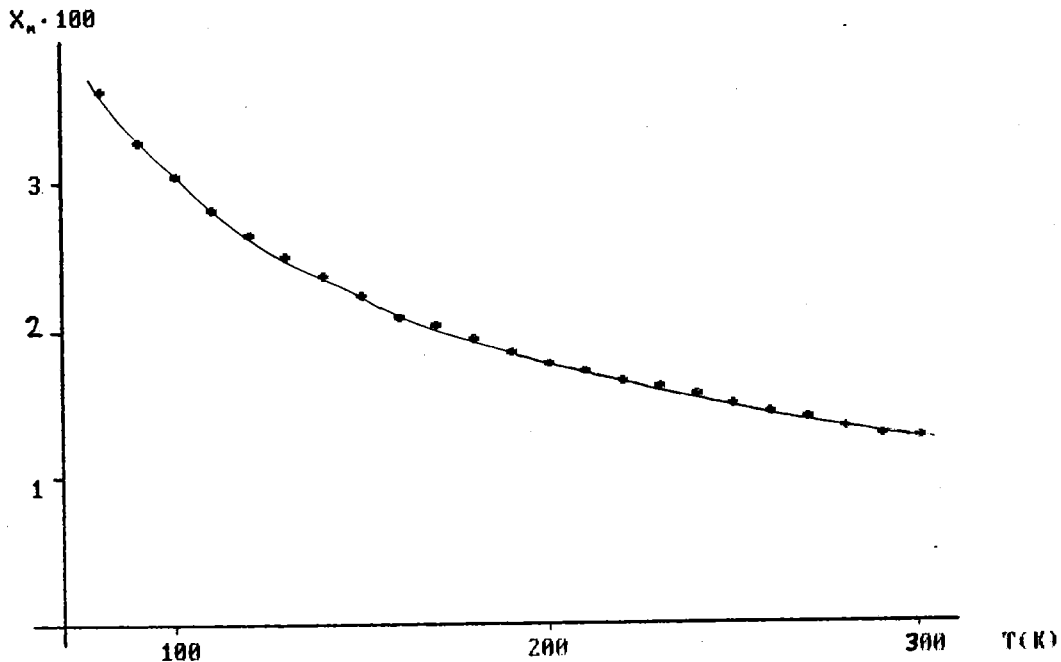


Figura 4.21: Variación con la temperatura de la susceptibilidad magnética de $[\text{Co}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

medura	temper.	forca	sus./gr.	sus./mol	s/mol/c	inv.sus.	mom.mag
1	79,6	1,335	,0000235	,0171518	,0171518	58,30277	3,318412
2	89,9	1,189	,0000209	,0152761	,0152761	65,46190	3,328158
3	100	1,085	,0000191	,0139399	,0139399	71,73659	3,353111
4	110	,994	,0000175	,0127707	,0127707	78,30402	3,366066
5	120	,928	,0000163	,0119228	,0119228	83,87306	3,397017
6	130,1	,868	,0000153	,0111519	,0111519	89,67074	3,420831
7	140	,822	,0000144	,0105609	,0105609	94,68881	3,453290
8	150,1	,769	,0000135	,0098800	,0098800	101,2148	3,458491
9	160,1	,716	,0000126	,0091990	,0091990	108,7070	3,446556
10	170,2	,698	,0000123	,0089678	,0089678	111,5103	3,508654
11	180,1	,661	,0000116	,0084924	,0084924	117,7522	3,512293
12	190,2	,623	,0000109	,0080042	,0080042	124,9345	3,504148
13	200,2	,595	,0000105	,0076445	,0076445	130,8138	3,513368
14	210,5	,578	,0000102	,0074260	,0074260	134,6612	3,550774
15	220,3	,554	,0000097	,0071177	,0071177	140,4949	3,556274
16	230,3	,542	,0000095	,0069635	,0069635	143,6055	3,596497
17	240,3	,52	,0000091	,0066809	,0066809	149,6812	3,598418
18	250,3	,499	,0000088	,0064111	,0064111	155,9804	3,597608
19	260,2	,477	,0000084	,0061284	,0061284	163,1744	3,586294
20	270,2	,463	,0000081	,0059485	,0059485	168,1084	3,600529
21	280,3	,442	,0000078	,0056787	,0056787	176,0955	3,583074
22	290,2	,428	,0000075	,0054989	,0054989	181,8556	3,587597
23	300,2	,42	,0000074	,0053961	,0053961	185,3195	3,614624

Tabla 4.5: Medidas magnéticas de $[\text{Ni}(\text{GSH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

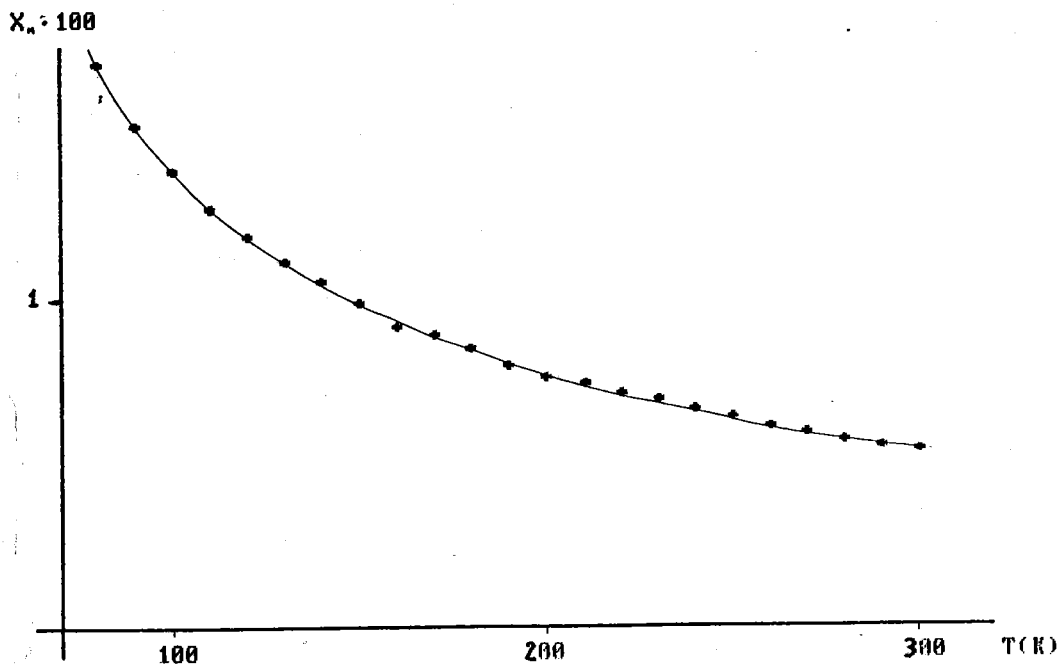


Figura 4.22: Variación con la temperatura de la susceptibilidad magnética de $[\text{Ni}(\text{GsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

medida	temper.	forca	sus./gr.	sus./mol	s/mol/c	inv.sus.	nom.mag
1	80,2	2,78	,0000310	,0222888	,0222888	44,86567	3,797069
2	90,5	2,52	,0000281	,0202042	,0202042	49,49467	3,840285
3	100,4	2,34	,0000261	,0187610	,0187610	53,30195	3,897747
4	110,4	2,19	,0000244	,0175584	,0175584	56,95277	3,954080
5	120,5	2,06	,0000230	,0165161	,0165161	60,54688	4,006508
6	130,4	1,95	,0000217	,0156342	,0156342	63,96234	4,055038
7	140,5	1,87	,0000209	,0149928	,0149928	66,69870	4,121904
8	150,4	1,77	,0000197	,0141910	,0141910	70,46699	4,149057
9	160,3	1,69	,0000188	,0135496	,0135496	73,80270	4,185516
10	170,5	1,63	,0000182	,0130686	,0130686	76,51936	4,239307
11	180,1	1,58	,0000176	,0126677	,0126677	78,94086	4,289674
12	190,3	1,52	,0000169	,0121867	,0121867	82,05695	4,324940
13	200,6	1,46	,0000163	,0117056	,0117056	85,42915	4,351918
14	210,5	1,43	,0000159	,0114651	,0114651	87,22137	4,411974
15	220,4	1,4	,0000156	,0112246	,0112246	89,09040	4,466925
16	230,2	1,36	,0000152	,0109039	,0109039	91,71071	4,499466
17	240,4	1,33	,0000148	,0106633	,0106633	93,77937	4,547073
18	250,3	1,29	,0000144	,0103426	,0103426	96,68726	4,569452
19	260,2	1,26	,0000141	,0101021	,0101021	98,98934	4,604450
20	270,3	1,23	,0000137	,0098616	,0098616	101,4037	4,636758
21	280,2	1,2	,0000134	,0096210	,0096210	103,9388	4,662980
22	290,2	1,19	,0000133	,0095409	,0095409	104,8122	4,725644
23	300,3	1,15	,0000128	,0092202	,0092202	108,4579	4,725692

Tabla 4.6: Medidas magnéticas de $[\text{Ni}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

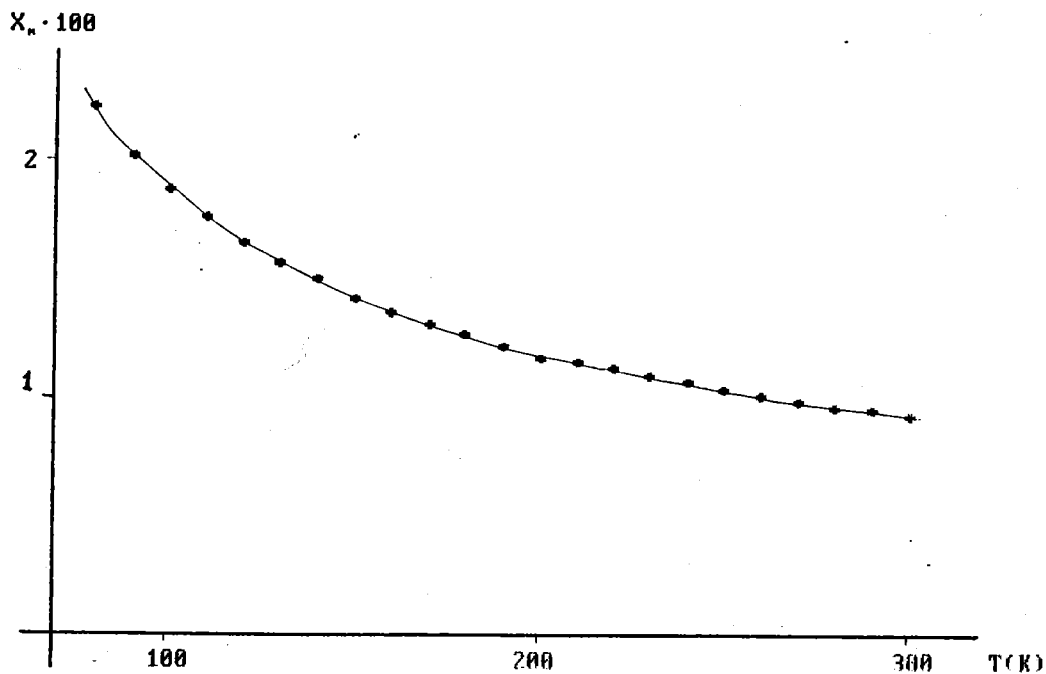


Figura 4.23: Variación con la temperatura de la susceptibilidad magnética de $[\text{Ni}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

medura	temper.	forca	sus./gr.	sus./mol	s/mol/c	inv.sus.	mom.mag
1	80,2	1,91	,0000211	,0169669	,0169669	58,93818	3,312891
2	90,9	1,67	,0000184	,0148350	,0148350	67,40834	3,297945
3	100,4	1,52	,0000168	,0135025	,0135025	74,06048	3,306678
4	110,4	1,38	,0000152	,0122588	,0122588	81,57386	3,303904
5	119,9	1,26	,0000139	,0111928	,0111928	89,34280	3,290017
6	130	1,17	,0000129	,0103934	,0103934	96,21532	3,301170
7	140,1	1,09	,0000120	,0096827	,0096827	103,2770	3,307772
8	150,3	1,01	,0000111	,0089720	,0089720	111,4574	3,297945
9	160,3	,93	,0000103	,0082614	,0082614	121,0451	3,268222
10	170,3	,88	,0000097	,0078172	,0078172	127,9226	3,276815
11	180,2	,82	,0000090	,0072842	,0072842	137,2828	3,253776
12	190,2	,77	,0000085	,0068401	,0068401	146,1973	3,239320
13	200,2	,72	,0000079	,0063959	,0063959	156,3499	3,213672
14	210,3	,69	,0000076	,0061294	,0061294	163,1477	3,224389
15	220,4	,66	,0000073	,0058629	,0058629	170,5635	3,228353
16	230,3	,63	,0000070	,0055964	,0055964	178,6856	3,224189
17	240,3	,61	,0000067	,0054188	,0054188	184,5441	3,240747
18	250,3	,57	,0000063	,0050634	,0050634	197,4946	3,197210
19	260,3	,54	,0000060	,0047969	,0047969	208,4665	3,173491
20	270,2	,51	,0000056	,0045304	,0045304	220,7293	3,142180
21	280,2	,49	,0000054	,0043528	,0043528	229,7386	3,136429
22	290,2	,48	,0000053	,0042639	,0042639	234,5248	3,159167
23	300,3	,46	,0000051	,0040863	,0040863	244,7216	3,146008

Tabla 4.7: Medidas magnéticas de $[\text{Ni}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

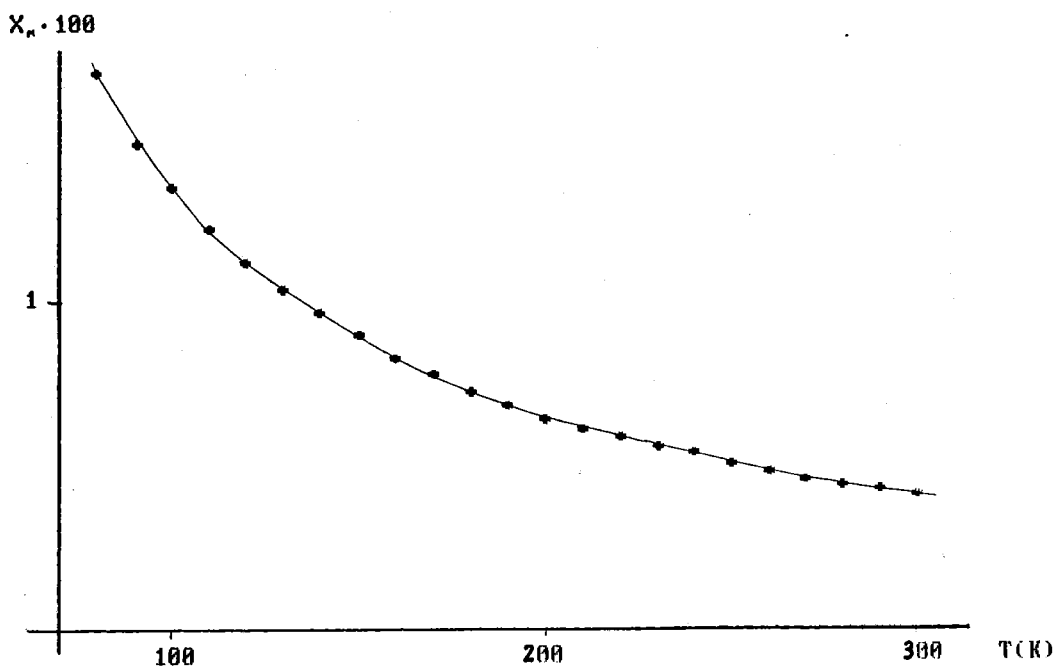


Figura 4.24: Variación con la temperatura de la susceptibilidad magnética de $[\text{Ni}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

Tabla 4.8: Datos magnéticos de los complejos
 $[M(\text{NucH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot n \text{H}_2\text{O}$

	μ_{ef} (mB.)	C ($\frac{\text{cm}^3 \cdot \text{K}}{\text{mol}}$)	θ (K)	g
$[\text{Co}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	$5,27 \pm 0,02$	$4,26 \pm 0,03$	40 ± 2	$3,02 \pm 0,01$
$[\text{Ni}(\text{GsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	$3,50 \pm 0,02$	$1,76 \pm 0,01$	26 ± 2	$2,65 \pm 0,01$
$[\text{Ni}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$	$4,31 \pm 0,02$	$3,58 \pm 0,07$	96 ± 4	$3,78 \pm 0,04$
idem. corrigiendo PIT	$3,39 \pm 0,02$	$1,43 \pm 0,01$	-2 ± 2	$2,39 \pm 0,01$
$[\text{Ni}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	$3,24 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,01$	-16 ± 2	$2,17 \pm 0,01$

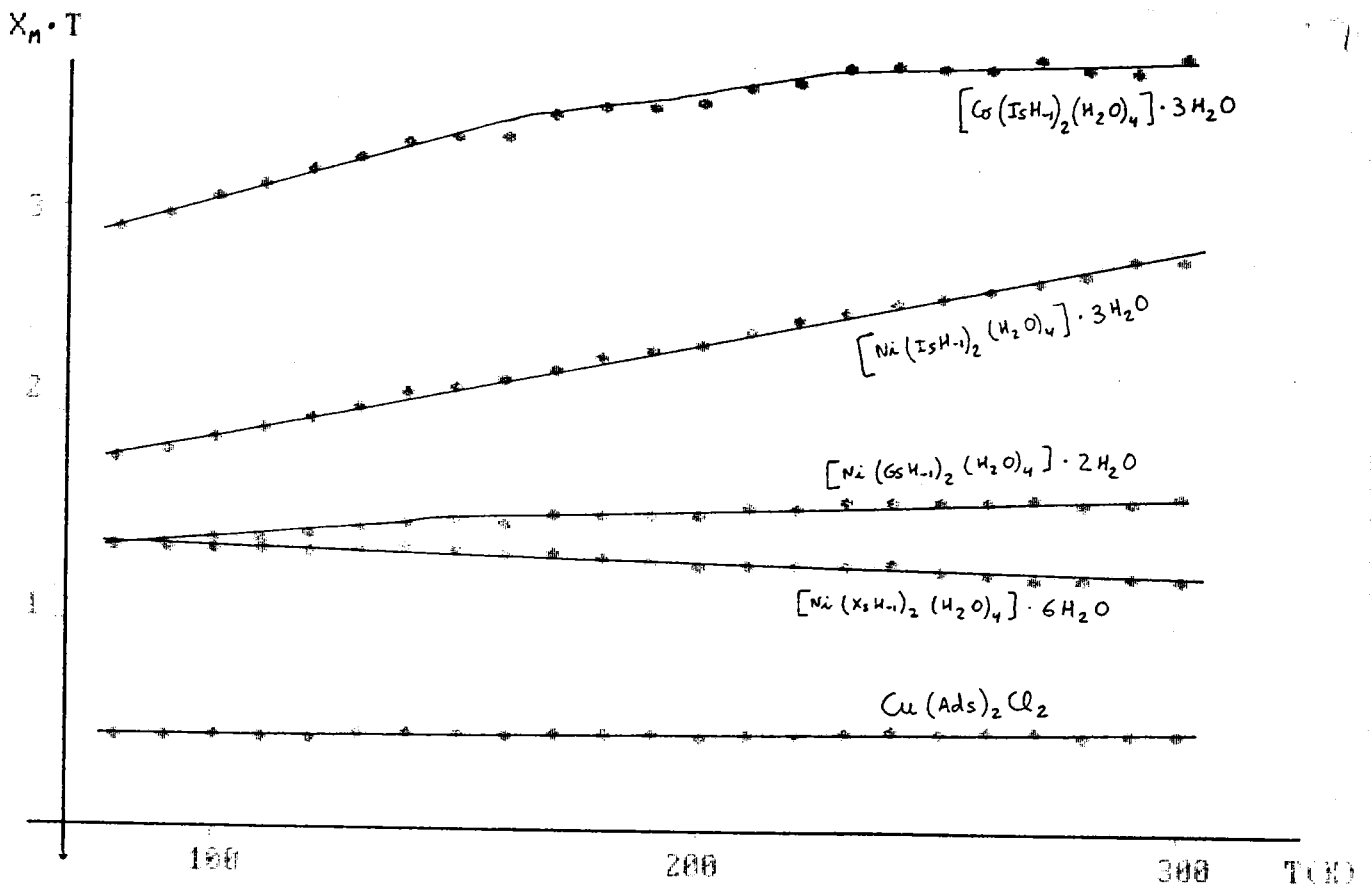


Figura 4.25: Representación de $\chi_M \cdot T$ vs. T para los complejos estudiados en el presente capítulo.

En la tabla 4.8 se recogen, a modo de resumen, los valores del momento magnético efectivo medio, constante de Curie y parámetros θ y g para los diferentes complejos estudiados, valores que pasamos a comentar a continuación.

[Co(ISH₄)₂(H₂O)₄]·3 H₂O: Como se puede observar en la figura 4.21, este complejo presenta un buen comportamiento Curie-Weiss hasta la temperatura del nitrógeno líquido. El momento magnético efectivo medio (5,27 m.B.) se encuentra en el límite de los atribuidos a complejos octaédricos de Co²⁺ de alto espín (4,30 < μ_{ef} < 5,20) (230), cuyo estado fundamental (⁴F) posee una gran contribución orbital. El alto valor de g (3,016) y la desviación que experimenta de la horizontalidad la representación de $\chi_M \cdot T$ vs. T (fig. 4.25) apoyan esto último.

[Ni(XSH₄)₂(H₂O)₄]·6 H₂O: Los datos de la tabla 4.8 indican que este complejo cumple la ley de Curie-Weiss en el intervalo de temperaturas 80-300 K, siendo sus valores de μ_{ef} (3,241 m.B.) y g (2,171) típicos de complejos octaédricos de Ni²⁺ (estado fundamental ³F, sin contribución orbital). A partir del valor experimental del momento magnético y aplicando la ecuación:

$$\mu_{ef} = \mu_0 \left(1 - \alpha \frac{\lambda}{\Delta_0} \right)$$

donde λ es la constante de acoplamiento espín-órbita (para el Ni²⁺ vale -315) y α otra constante que para esta catión vale 4, se ha calculado la energía de desdoblamiento que experimentan los niveles t_{2g} y e_g como consecuencia de la interacción de los ligandos xantosinato y acuo con los orbitales d del ion metálico. El valor obte-

nido, asignado a la transición ${}^3T_{2g} \leftarrow {}^3A_{2g}$, resultó ser $\Delta_0 = 8.676 \text{ cm.}^{-1}$. Este valor es muy parecido al que aparece recogido en la bibliografía para el complejo $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ ($8.500\text{--}8.700 \text{ cm.}^{-1}$) (230,231) e indicaría que la interacción del ion xantosinato con el ion Ni^{2+} sería análoga a la que tiene lugar entre las moléculas de agua y dicho catión.

$[\text{Ni}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$: En la tabla 4.6 y figura 4.23 se encuentran recogidos los resultados experimentales obtenidos en las medidas magnéticas realizadas sobre este complejo en el intervalo de temperaturas 80–300 K. Los resultados en este caso se apartan apreciablemente del comportamiento esperado para los complejos de Ni^{2+} con geometría octaédrica, ya que los valores encontrados para el momento magnético efectivo y la constante de Landé (4,307 m.B. y 3,785) se desvían de los valores aceptados para este tipo de complejos (2,9–3,4 m.B. y 2,25, respectivamente). El valor de Θ es, asimismo, excesivamente elevado (96 K).

Por otra parte, la representación de $\chi_M \cdot T$ vs. T (fig. 4.25) también presenta un comportamiento anómalo, ya que se nos muestra como una recta de pendiente no nula, no siendo éste el comportamiento esperado ni para las sustancias paramagnéticas puras ni para las afectadas por interacciones débiles ferromagnéticas ni antiferromagnéticas, ya que en todos estos casos la gráfica debería tender a una constante para temperaturas altas.

Sin embargo, lo que nos indica la linealidad de esta gráfica es que la susceptibilidad magnética de este compuesto se puede considerar como suma de dos componentes, $\chi_M = \chi_{PIT} + \chi_T$, donde χ_{PIT} y χ_T representan, respectivamente, una contribución paramagnética independiente de la temperatura y una contribución paramagnética normal, que siguiera la ley de Curie. Si ajustamos la recta de la figura 4.25 por mínimos cuadrados se obtiene que el valor de la pendiente, que corresponde a χ_{PIT} , resulta ser de $4,57 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ y que el de la constante de Curie (ordenada en el origen) es $1,43 \text{ cm}^3 \text{ K mol}^{-1}$.

Una vez conocido el valor de χ_{PIT} y deducido de χ_M , se obtienen los valores de χ_T , los cuales, aplicando los calculos habituales, permiten recalcular el momento magnético efectivo, la constante de Curie, el parámetro Θ y la constante de Landé, cuyos valores aparecen recogidos en la tabla 4.8. Estos valores corregidos están en buen acuerdo con los esperados para complejos octaédricos de Ni^{2+} , siendo de destacar que el valor de Θ corregido es prácticamente cero, lo que significa que el complejo cumpliría la ley de Curie en su componente dependiente de la temperatura. Por otra parte, debemos indicar que no hemos encontrado justificación alguna que explique el alto valor que presenta la susceptibilidad magnética independiente de la temperatura (la cual no excede normalmente el valor de $2 \cdot 10^{-4} \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$).

[Ni(GsH₄)₂(H₂O)₄] · 2 H₂O: Los resultados obtenidos para este complejo se recogen en la tabla 4.8. En ella puede verse que el valor del momento magnético efectivo está en

el límite superior de los valores encontrados para complejos de Ni(II) en entornos octaédricos ($2,9 < \mu < 3,4$ mB.). Por otra parte, el valor de Θ (26,5 K) cae asimismo dentro del intervalo normal de valores para dicha constante, mientras que el valor de g es ligeramente superior al esperado.

La representación de los valores de $\chi_M \cdot T$ vs. T muestra un comportamiento paramagnético normal, sin presentar las anomalías del compuesto $[\text{Ni}(\text{ISH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$.

4.2.6 *Discusión estructural*

A la vista de cuanto acabamos de exponer, podría proponerse para los complejos caracterizados una geometría octaédrica más o menos distorsionada, en la cual los dos aniones nucleosidato ocuparían dos posiciones de coordinación, estando las cuatro restantes ocupadas por moléculas de agua. Este modo de coordinación de los nucleósidos en forma aniónica sólo aparece descrito en bibliografía para diferentes complejos del catión metilmercurio (181-185,205), mientras que en otros trabajos en los que se describen complejos con nucleósidos en forma aniónica (139,152,162,178) se propone una actuación quelante N(7)-O(6). Este modo de coordinación queda excluido en nuestro caso por la presencia de las cuatro moléculas de agua coordinadas.

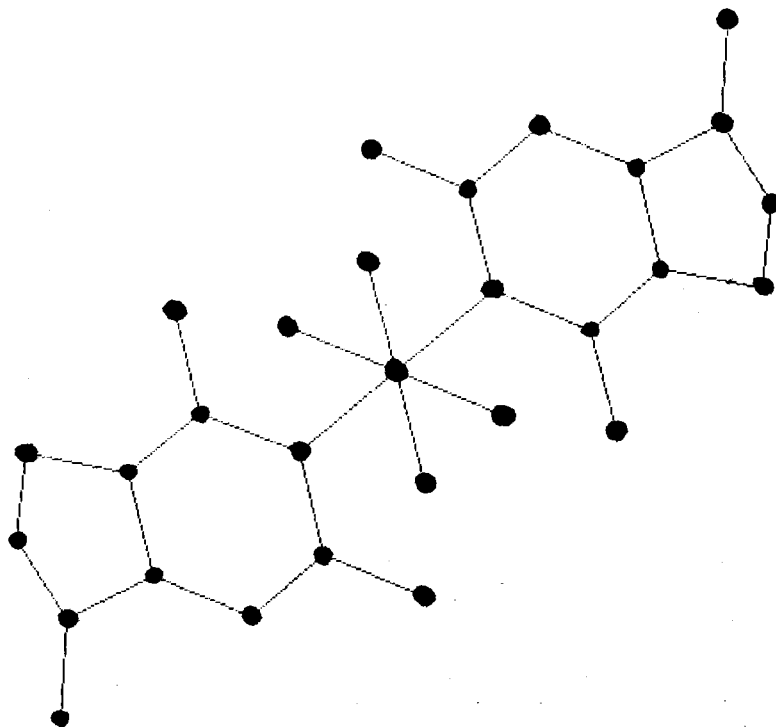


Figura 4.26: Estructura propuesta para los complejos $[M(NucH_4)_2(H_2O)_4] \cdot nH_2O$ ($Nuc=Gs, Is$);

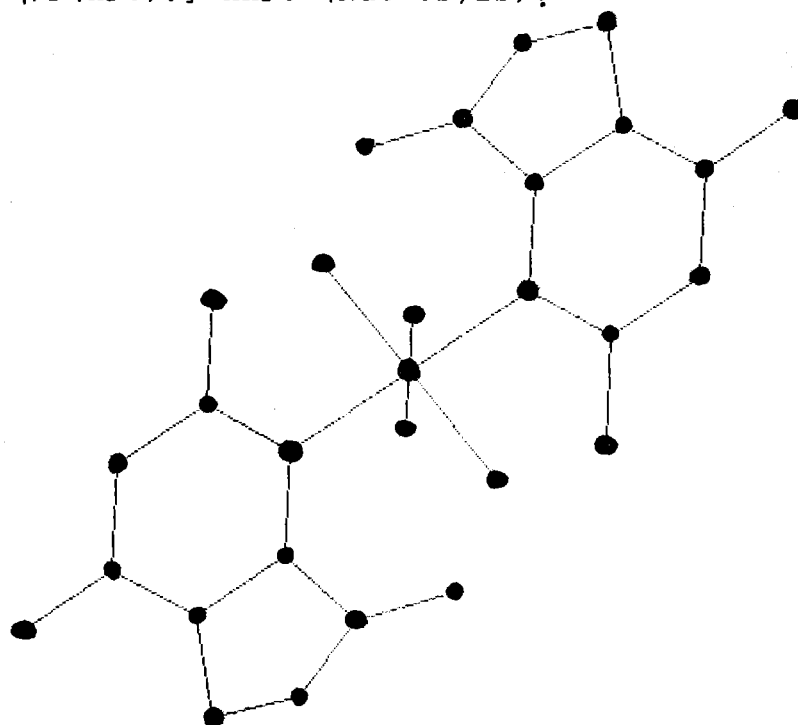


Figura 4.27: Estructura propuesta para los complejos $[M(XSH_4)_2(H_2O)_4] \cdot nH_2O$.

Los aniones nucleosidato estarían coordinados al metal a través de N(1) (inosina y guanosina) o N(3) (xantosina). Debido a consideraciones de tipo estérico, cabe suponer que dichos aniones ocuparán posiciones trans, tal y como se indica en las figuras 4.26 y 4.27.

Por lo que se refiere al complejo $[Zn(Gs)_2(OH)_2] \cdot 4H_2O$, el cual es estequiométrica y estructuralmente distinto del resto de los estudiados en el presente apartado, debe tratarse de un simple aducto de guanosina sobre hidróxido de cinc en el cual la coordinación del nucleósido al metal es muy débil, pudiendo incluso no existir.

4.2.7 Difracción de rayos X.

Con objeto de corroborar las afirmaciones estructurales realizadas en el apartado anterior, se ha intentado obtener monocristales de estos complejos, en especial de aquéllos que se obtienen por reacción de la xantosina con los correspondientes carbonatos metálicos. Los resultados no han sido satisfactorios para Ni(II) y Co(II) ya que, en el caso del níquel, los cristales que se obtienen son muy irregulares, conteniendo xantosina ocluida, mientras que los cristales del complejo $[Co(XsH_4)_2(H_2O)_4] \cdot 3 H_2O$ se presentan invariablemente como agrupaciones de láminas inadecuadas para su estudio por difracción de rayos X.

Los cristales del complejo de cobre son los que presentan el mejor aspecto, sin embargo, al estudiarlos por rayos X, se ha comprobado que los aparentes monocristales son en realidad maclas; no obstante, ha sido posible

determinar el sistema cristalino al que pertenece el complejo (monoclínico) y los parámetros de la celdilla unidad: $a=15,42(8)$ Å, $b=6,94(3)$ Å, $c=23,6$ Å, $\beta=91,8^\circ$

Finalmente, hemos de indicar que el complejo $[\text{Zn}(\text{XSH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ha podido ser aislado en forma de monocristal y su estructura se está intentando resolver en el Laboratoire de Chimie Analytique II de la Universidad Claude Bernard de Lyon.

4.3 COMPLEJOS OBTENIDOS EN DISOLVENTES NO ACUOSOS

Se han realizado diversos intentos de obtención de complejos de metales divalentes de la primera serie de transición con los nucleósidos en su forma molecular. En medio acuoso estos intentos han sido infructuosos debido a que, aunque en el medio tiene lugar la reacción de complejación (puesta de manifiesto por los cambios de color observados), los productos de ésta deben ser muy lábiles lo que dificulta su aislamiento en fase sólida.

Mikulski y col. (194) y Beringhelli y col. (193) han sintetizado y caracterizado diferentes complejos metálicos de cationes divalentes y trivalentes en los que los nucleósidos actúan como ligandos moleculares, utilizando disolventes no acuosos (acetato de etilo-ortoformiato de trietilo y etanol). En esta línea hemos intentado la síntesis de complejos de Co(II), Ni(II), Cu(II) y Zn(II) con los cuatro nucleósidos estudiados utilizando como disolventes acetato de etilo y etanol.

Los intentos con Co(II) y Zn(II) han resultado negativos en todos los casos, cristalizando por separado la sal metálica y el nucleósido, mientras que para Ni(II) y Cu(II) se obtienen en la mayoría de los casos fases sólidas, muchas de las cuales son mezclas de complejos de diferente estequiometría, habiéndose logrado aislar con un grado razonable de pureza los cinco complejos cuya síntesis pasamos a describir.

4.3.1 Síntesis

Cu(Ads)₂Cl₂: Se tratan en etanol y a reflujo 0,3 gr. de adenosina y 0,1 gr. de CuCl₂·2H₂O. Los reactivos se disuelven al cabo de varios minutos, dando lugar a una disolución verde intenso. Se mantiene el reflujo durante siete horas, apareciendo al cabo de este tiempo un precipitado verde, el cual se filtra, lava con etanol y seca con éter. Anál.: C=35,70% (35,88), H=3,86% (3,89), N=21,11% (20,93).

Cu(Ads)Br₂·H₂O: El proceso seguido es análogo al utilizado para el compuesto anterior, utilizando 0,12 gr. de CuBr₂ en lugar de CuCl₂·2H₂O. Tras las siete horas de reflujo, se deja reposar la disolución resultante a temperatura ambiente, apareciendo a las 24 h. un precipitado marrón, que se lava con etanol y se seca con éter. Anál.: C=23,98% (23,60), H=2,98% (2,95), N=13,89% (13,52).

Cu(Gs)₂Cl₂·3H₂O: Se tratan en etanol a reflujo durante siete horas 0,3 gr. de guanosina y 0,085 gr. de CuCl₂.

2H₂O. Los reactivos se van disolviendo gradualmente hasta dar lugar a una disolución verde oliva la cual, concluido el tratamiento anterior, se deja reposar a temperatura ambiente originándose al cabo de 24 h. un precipitado verde, el cual se lava con etanol y se seca con éter. Anál.: C=31,80% (31,87), H=4,24% (4,17), N=18,55% (19,31).

Ni(Ads)Br₂·H₂O: Se mantiene a reflujo durante dos horas una suspensión de 0,3 gr. de adenosina y 0,31 gr. de NiBr₂·3H₂O en acetato de etilo. Durante este tiempo va apareciendo un sólido amarillo, el cual se filtra, se lava con acetato de etilo caliente y se seca con éter. Anál.: C=23,35% (23,82), H=3,37% (2,98), N=13,92% (13,90).

Ni(Is)₂Br₂·2H₂O: Se tratan en etanol a reflujo durante diez horas 0,3 gr. de inosina y 0,31 gr. de NiBr₂·3H₂O. Tras este tiempo, se filtra el precipitado celeste que se ha formado, lavándose con etanol y secándose con éter. Anál.: C=30,06% (30,03), H=3,54% (3,68), N=14,16% (14,62).

4.3.2 *Análisis térmico*

Los diagramas TG y DSC de los cinco complejos aparecen recogidos en las figuras 4.28 a 4.32. Al comparar ambos diagramas, se puede establecer que los dos complejos de níquel presentan agua de coordinación mientras que los de cobre bien son anhidros (Cu(Ads)₂Cl₂) o bien contienen agua no coordinada al metal (Cu(Ads)Br₂·H₂O y Cu(Gs)₂Cl₂·3H₂O).

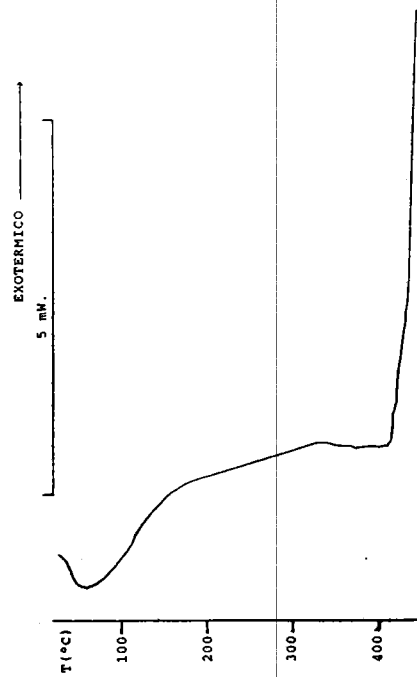
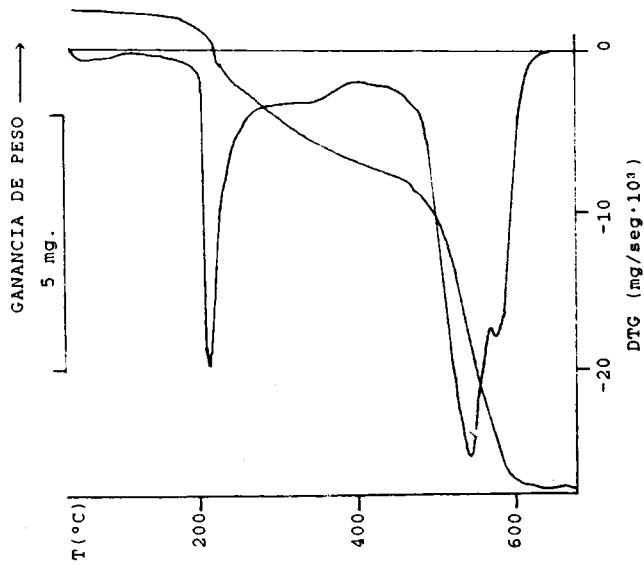


Figura 4.28: Diagramas TG y DSC de $\text{Cu}(\text{Ads})_2\text{Cl}_2$.

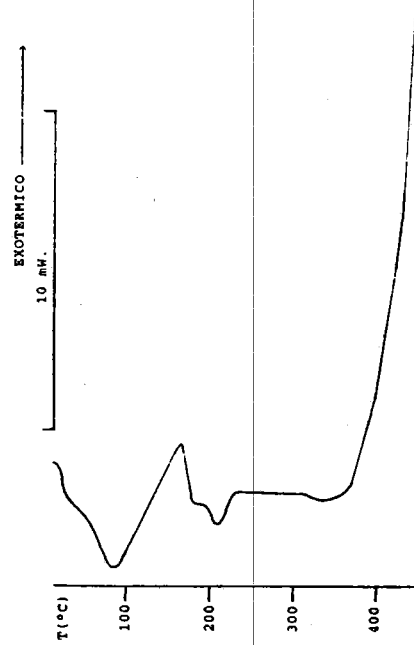
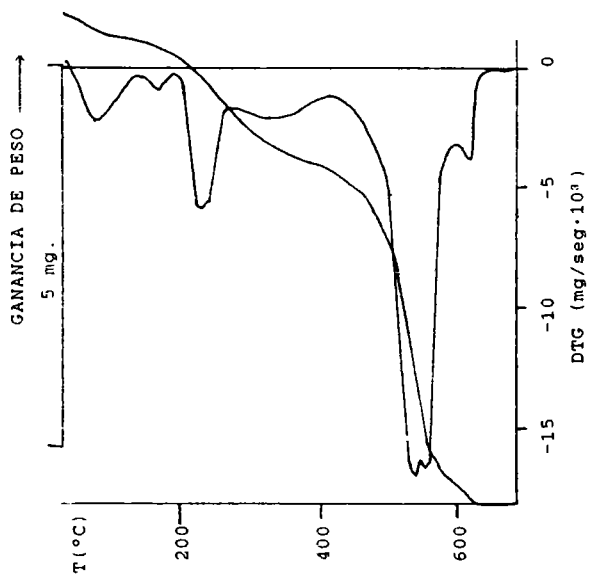


Figura 4.29: Diagramas TG y DSC de $\text{Cu}(\text{Ads})\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

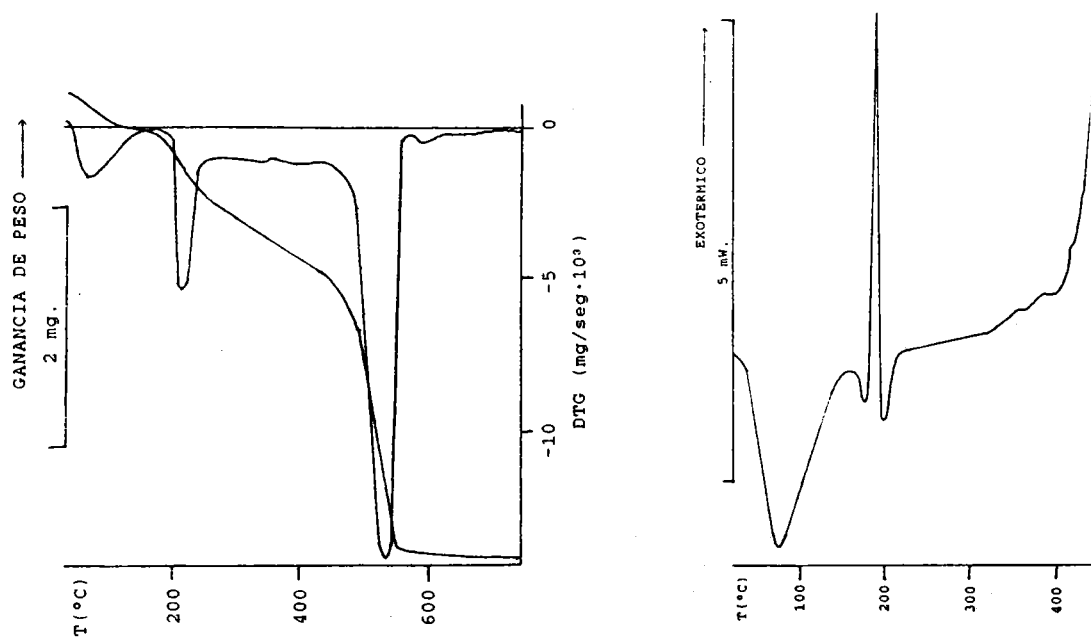


Figura 4.30: Diagramas TG y DSC de $\text{Cu}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

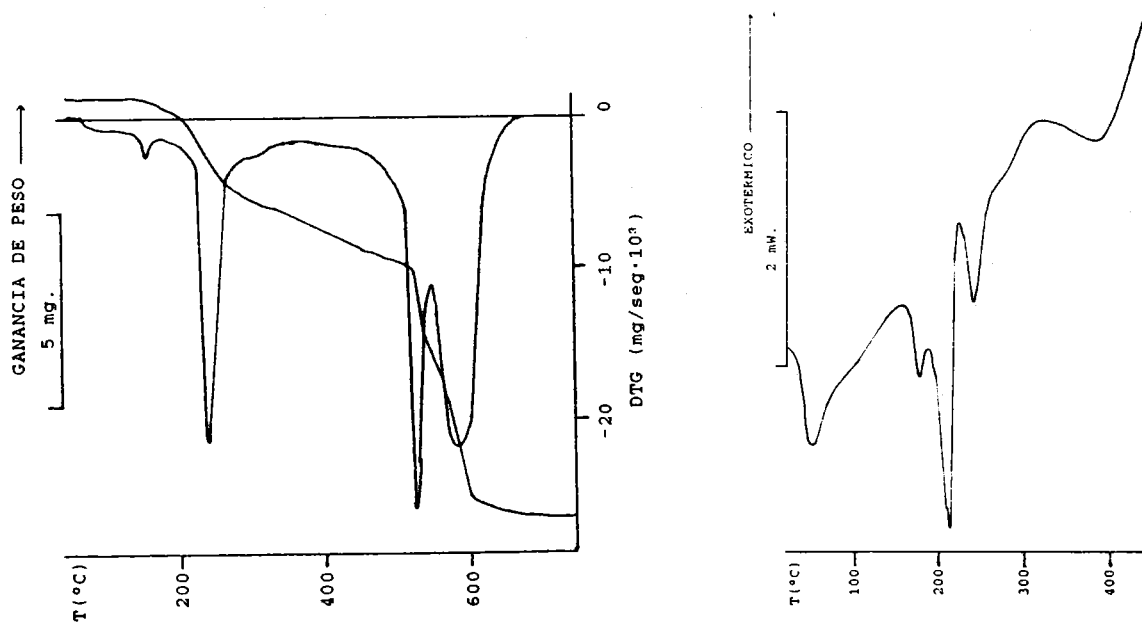


Figura 4.31: Diagramas TG y DSC de $\text{Ni}(\text{Ads})\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

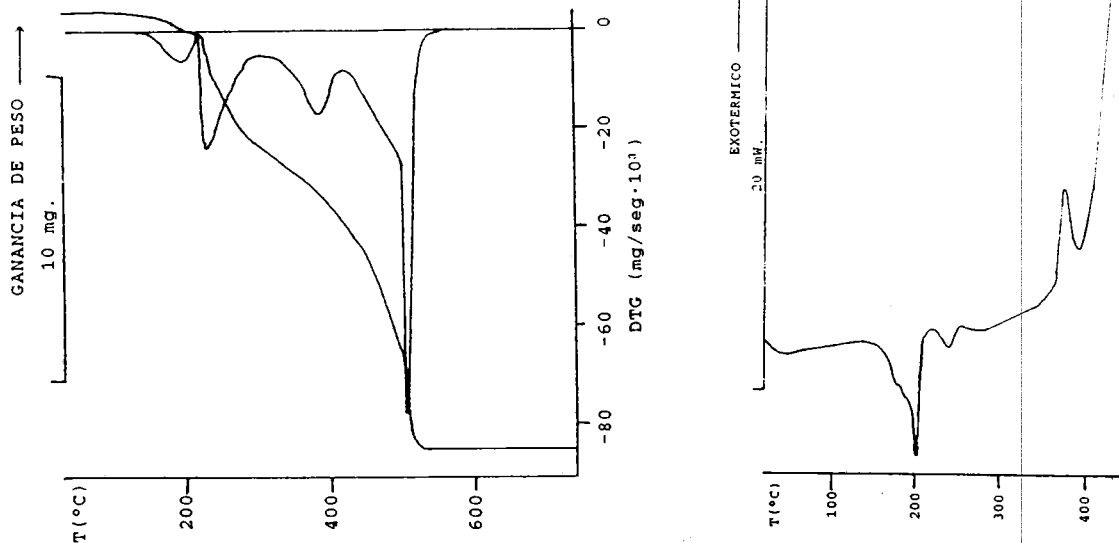


Figura 4.32: Diagramas TG y DSC de $\text{Ni}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Tabla 4.9 Comportamiento térmico de los complejos aislados en etanol y acetato de etilo

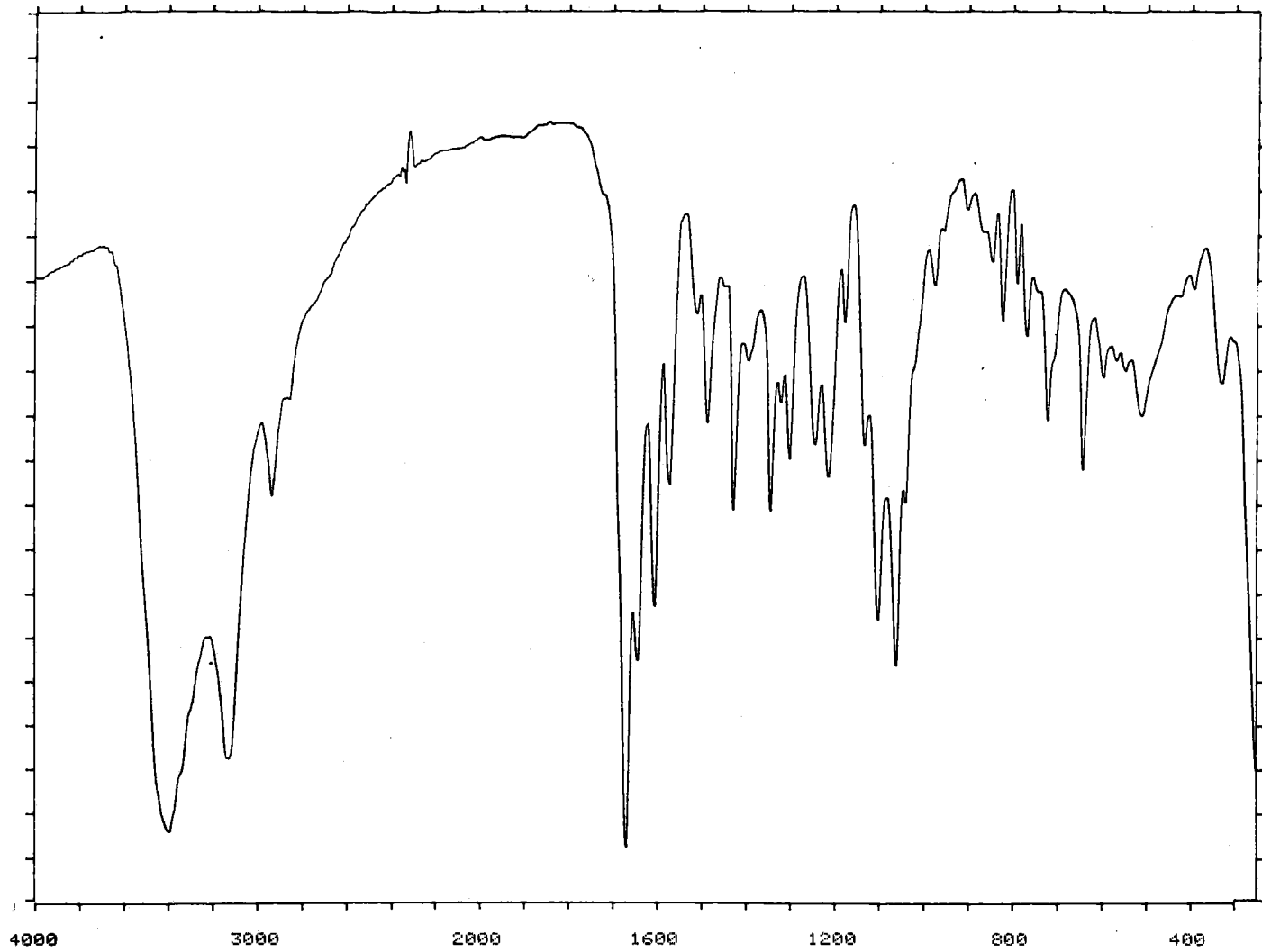
<u>Proceso</u>	<u>Intervalo de T (°C)</u>	<u>Tpico (°C)</u>	<u>Pérdida</u>	
			<u>%exp.</u>	<u>peso %teór.</u>
$\text{Cu}(\text{Ads})_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{Cu}$	200-630	---	91,2	90,5
$\text{Cu}(\text{Ads})\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Cu}(\text{Ads})\text{Br}_2$	60-140	79	4,6	3,5
$\text{Cu}(\text{Ads})\text{Br}_2 \rightarrow \text{CuO}$	180-660	---	84,2	84,4
$\text{Cu}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Cu}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2$	40-170	75	7,6	7,1
$\text{Cu}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CuO}$	190-610	---	90,3	89,5
$\text{Ni}(\text{Ads})\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ni}(\text{Ads})\text{Br}_2$	130-180	151	3,3	3,6
$\text{Ni}(\text{Ads})\text{Br}_2 \rightarrow \text{NiO}, \text{NiBr}_2$	180-670	---	72,2	----
$\text{Ni}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ni}(\text{Is})_2\text{Br}_2$	160-210	180	4,1	4,6
$\text{Ni}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \rightarrow \text{NiO}, \text{NiBr}_2$	220-530	---	78,8	----

Los cambios de entalpía asociados a los procesos de deshidratación no han podido ser calculados en ningún caso; en los complejos de níquel, el endotérmico correspondiente aparece como hombro de otro mayor, centrado a 213 y 202°C respectivamente, asignado a un proceso parcial de deshalogenación; en los complejos de cobre la integración de los picos no ha sido posible debido a su excesiva anchura.

La descomposición térmica de los compuestos anhidros es muy semejante a la de los complejos tratados en el apartado 4.2, con la excepción del complejo $\text{Cu}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, el cual presenta en su diagrama DSC un exotérmico agudo y poco intenso centrado a 190°C para el cual no se ha encontrado justificación.

Los residuos obtenidos tras la pirólisis de los complejos de níquel han sido anormalmente altos (ver tabla 4.9), debido a la presencia en los mismos de NiO y NiBr₂. La existencia del primero puede ser observada por espectroscopía infrarroja (banda ancha a 450 cm.⁻¹) mientras que la presencia de bromuro de níquel se pone de manifiesto tratando dichos residuos con agua, precipitando de la disolución resultante AgBr cuando es tratada con AgNO₃. El porcentaje de NiBr₂ en ambos residuos sería del 46% y del 59%, respectivamente.

Figura 4.33: Espectro infrarrojo de $\text{Cu}(\text{Ads})_2\text{Cl}_2$.



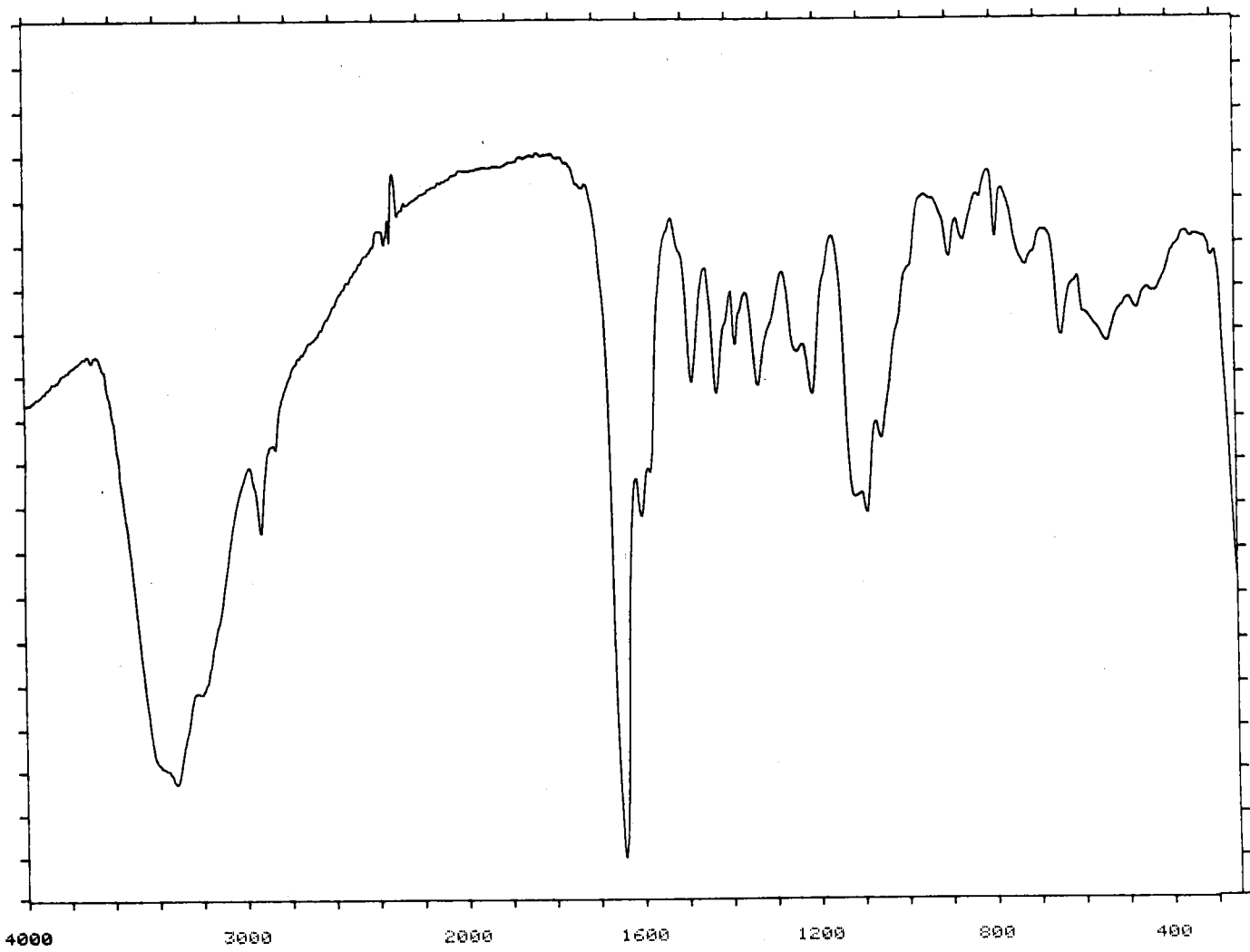
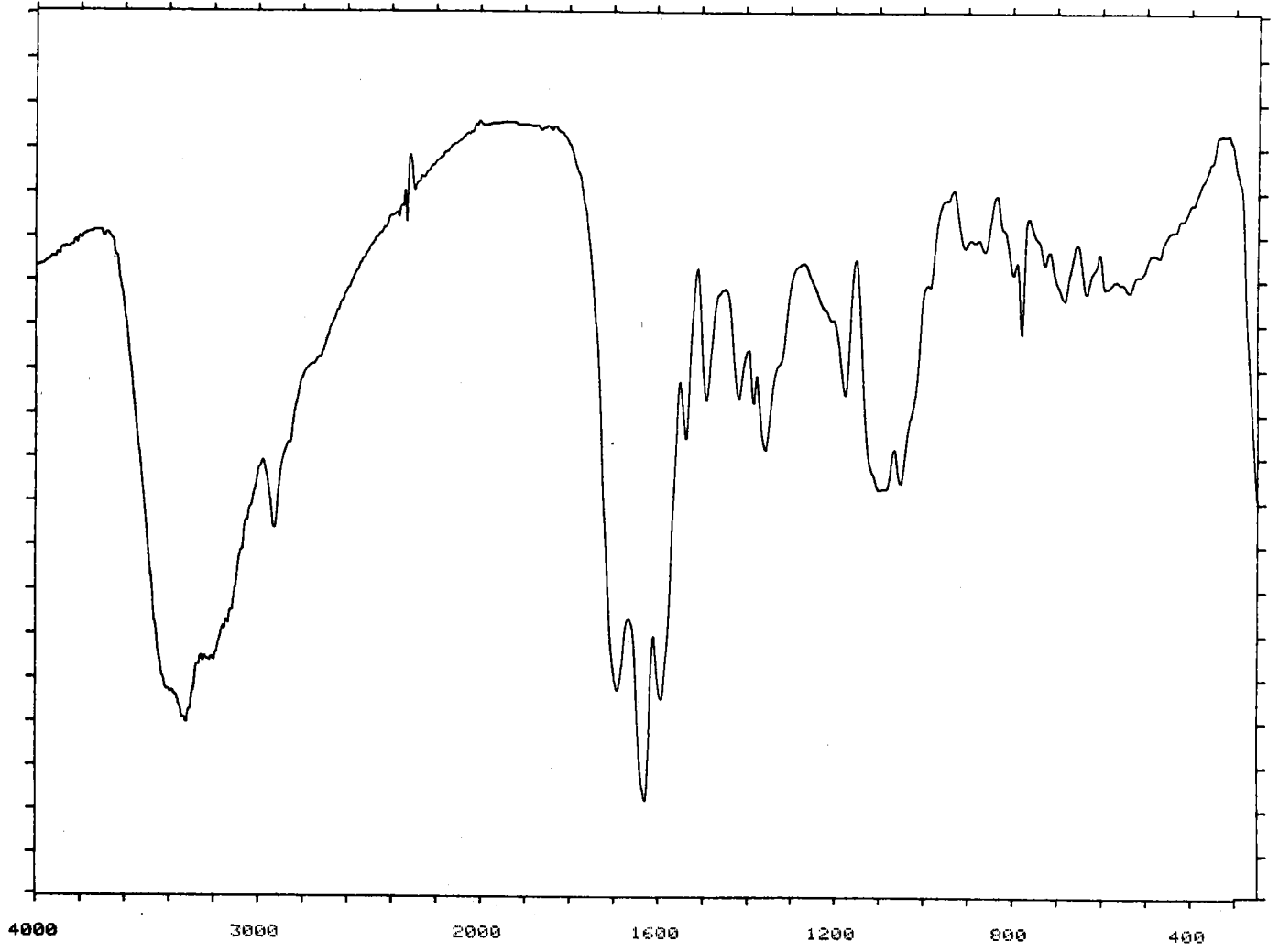


Figura 4.34: Espectro infrarrojo de $\text{Cu(Ads)Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Figura 4.35: Espectro infrarrojo de $\text{Cu}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.



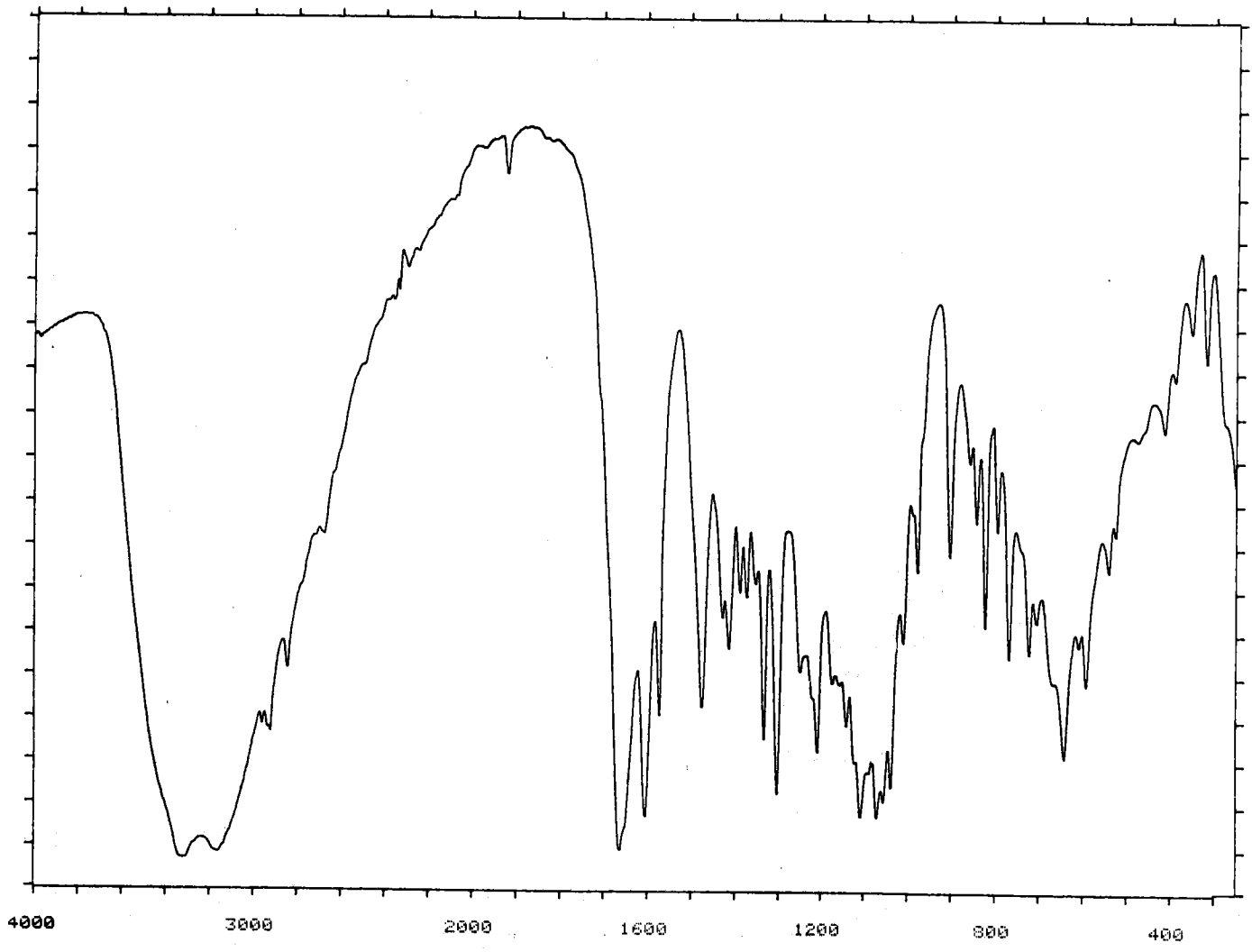


Figura 4.36: Espectro infrarrojo de Ni(Ads)Br₂ · H₂O.

Figura 4.37: Espectro infrarrojo de $\text{Ni}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

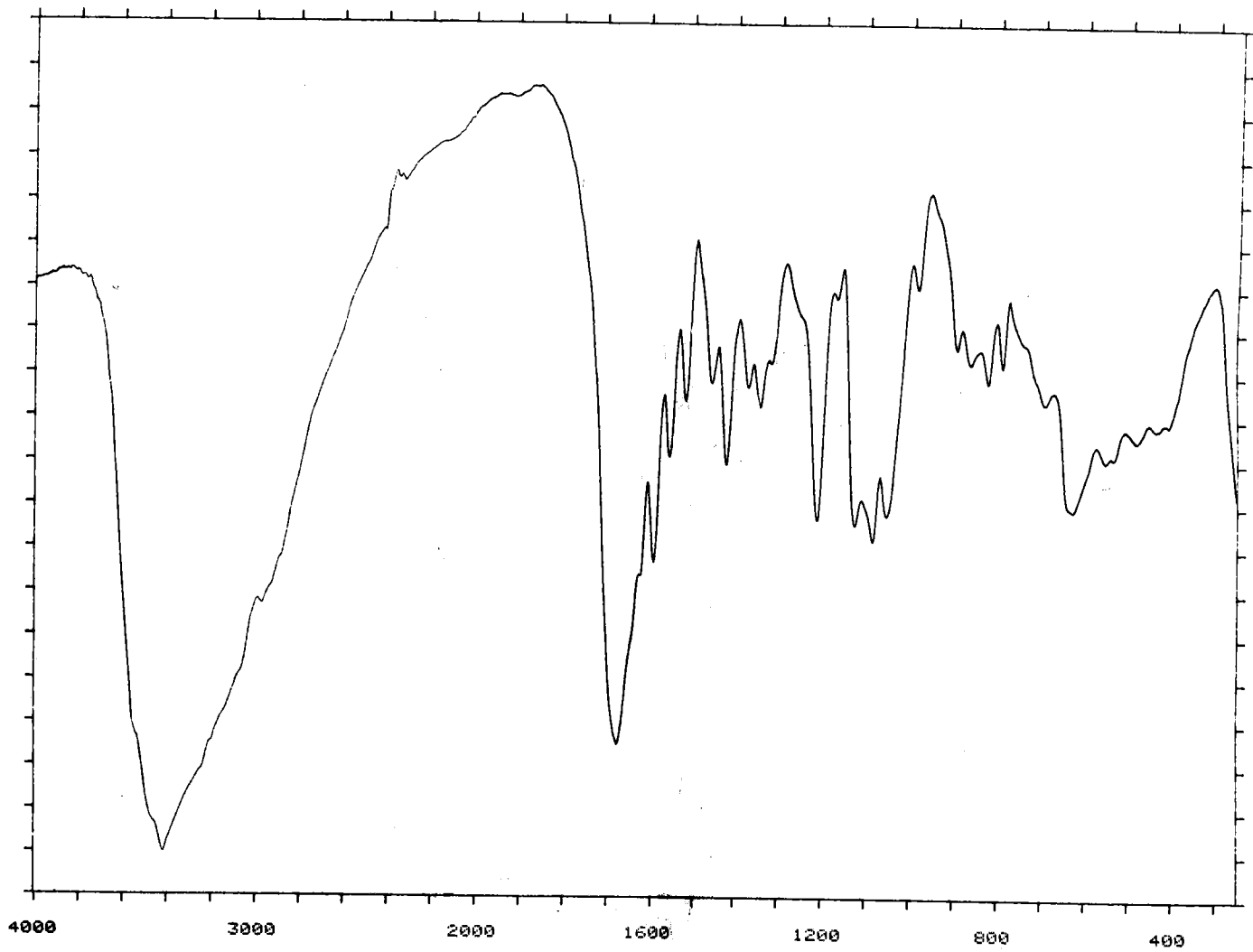


Tabla 4.10: Asignaciones de bandas efectuadas sobre los espectros infrarrojos de los complejos de Ni(II) y Cu(II) obtenidos en etanol y acetato de etilo.

<u>Compuesto</u>	<u>$\nu(\text{O-H}) + \nu(\text{N-H})$</u>	<u>$\nu(\text{C-H})$</u>	<u>$\nu(\text{C=O})$</u>	<u>$\delta(\text{NH}_2)$</u>	<u>$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C=N})$</u>	<u>$\nu(\text{C-O})$</u>
Cu(Ads) ₂ Cl ₂	3600-3000	2931	----	1668	1643(h), 1604, 1570, 1486	1101, 1060
Cu(Ads)Br ₂ ·H ₂ O	3600-3000	2924	----	1643	1597, 1482	1086
Cu(Gs) ₂ Cl ₂ ·3H ₂ O	3600-3000	2927	1692	1628	1591, 1533, 1488	1101, 1051
Ni(Ads)Br ₂ ·H ₂ O	3600-2900	2842	----	1662	1603, 1570, 1473	1108, 1070, 1038
Ni(Is) ₂ Br ₂ ·2H ₂ O	3600-3000	2930	1673	----	1589, 1554, 1517	1084, 1053

4.3.3 Espectros infrarrojos.

Los espectros infrarrojos de los cinco complejos aislados se recogen en las figuras 4.33 a 4.37, estableciéndose por comparación con los de los respectivos ligandos las asignaciones indicadas en la tabla 4.10.

A la vista de estos datos se puede comprobar que la adenosina actúa como ligando molecular en los complejos en los que interviene, interaccionando de forma débil con los cationes metálicos. En los complejos $\text{Ni(Ads)Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $\text{Cu(Ads)}_2\text{Cl}_2$ apenas existen desplazamientos de las bandas con respecto al ligando libre, mientras que en el $\text{Cu(Ads)Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ la banda asignada a $\delta(\text{NH}_2)$ se desplaza 20 cm.^{-1} hacia menores valores del número de ondas.

El espectro infrarrojo del complejo $\text{Cu(Gs)}_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ presenta como hecho más característico la desaparición de la banda centrada a 1.732 cm.^{-1} en el espectro de la guanósina libre y que fue asignada a uno de los modos de vibración asociados al grupo carbonilo. Este hecho se ha observado, como se verá más adelante, en otros complejos en los que la guanósina actúa en forma molecular. Otro hecho interesante es la diferenciación que se produce entre las bandas $\delta(\text{NH}_2)$ y $\nu(\text{C=N})$, que aparecían solapadas en el ligando a 1.632 cm.^{-1} , como consecuencia del desplazamiento de la segunda hacia frecuencias menores.

Finalmente, el espectro del complejo $\text{Ni(Is)}_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ presenta, como consecuencia de la existencia de agua, un ensanchamiento acusado de la banda debida a $\nu(\text{C=O})$, la

cual además se desplaza hacia frecuencias menores (del orden de 30 cm.^{-1}), posiblemente debido a la interacción de dicho grupo con las moléculas de agua. Los ligeros desplazamientos en la posición de las bandas $\nu(\text{C=C}) + \nu(\text{C=N})$ hacia número de ondas más alto se podrían justificar por la coordinación del metal a un átomo de nitrógeno del resto de purina, lo cual produciría una mayor localización de los dobles enlaces en los anillos aromáticos.

4.3.4 *Medidas magnéticas*

Se ha estudiado el comportamiento magnético del complejo $\text{Cu(Ads)}_2\text{Cl}_2$ en función de la temperatura siguiendo para ello el mismo procedimiento que se describió en el apartado 4.2.5. La tabla 4.11 y la figura 4.38 recogen los resultados obtenidos. La representación $\chi_M \cdot T$ vs. T (fig. 4.25) indica un comportamiento paramagnético normal. El valor del momento magnético efectivo promedio resultó ser de 1,93 m.B., siendo $g=2,30$, ambos dentro de los valores esperados para complejos de Cu(II) octaédricos o planocuadrados (los tetraédricos presentarían contribución orbital). El parámetro θ de la ley de Curie-Weiss vale 13 K.

A partir del valor experimental del momento magnético y por aplicación de la ecuación indicada en el apartado 4.2.5 y utilizando los valores $\alpha=2$ y $\lambda=-824$ de acuerdo con la bibliografía (230) se procedió al cálculo de la energía de desdoblamiento que resultó ser $\Delta_0=14.341 \text{ cm.}^{-1}$ (697 nm.), valor sensiblemente mayor que el calculado para el complejo $[\text{Cu(H}_2\text{O)}_6]^{2+}$ (11.500 cm.^{-1}) (231),

y que indicaría que la interacción de la adenosina con el ion Cu(II) sería más fuerte que la que tiene lugar entre dicho catión y las moléculas de agua.

medura	temper.	forca	sus./gr.	sus./mol	s/mol/c	inv.sus.	non.mag
1	80,1	,63	,0000081	,0054087	,0054087	184,8859	1,869316
2	90,3	,61	,0000071	,0047816	,0047816	209,1333	1,856168
3	100,2	,57	,0000067	,0044681	,0044681	223,8093	1,900260
4	110,1	,51	,0000060	,0039978	,0039978	250,1398	1,884172
5	120	,47	,0000055	,0036842	,0036842	271,4283	1,888345
6	130,1	,45	,0000053	,0035274	,0035274	283,4918	1,923919
7	140,3	,42	,0000049	,0032923	,0032923	303,7412	1,930169
8	150,8	,39	,0000046	,0030571	,0030571	327,1059	1,928301
9	160,6	,36	,0000042	,0028220	,0028220	354,3647	1,911903
10	170,8	,35	,0000041	,0027436	,0027436	364,4894	1,944105
11	180,6	,33	,0000039	,0025868	,0025868	386,5797	1,941144
12	190,6	,31	,0000036	,0024300	,0024300	411,5203	1,932788
13	200,4	,29	,0000034	,0022732	,0022732	439,9010	1,916857
14	210,4	,28	,0000033	,0021949	,0021949	455,6118	1,929940
15	220,4	,27	,0000032	,0021165	,0021165	472,4863	1,939677
16	230,5	,26	,0000030	,0020381	,0020381	490,6588	1,946543
17	240,3	,26	,0000030	,0020381	,0020381	490,6588	1,987492
18	250,4	,24	,0000028	,0018813	,0018813	531,5471	1,949237
19	260,4	,24	,0000028	,0018813	,0018813	531,5471	1,987778
20	270,5	,23	,0000027	,0018029	,0018029	554,6578	1,983305
21	280,6	,21	,0000025	,0016461	,0016461	607,4824	1,930169
22	290,1	,21	,0000025	,0016461	,0016461	607,4824	1,962571
23	300	,2	,0000023	,0015678	,0015678	637,8565	1,947679

Tabla 4.11: Medidas magnéticas de $\text{Cu}(\text{Ads})_2\text{Cl}_2$.

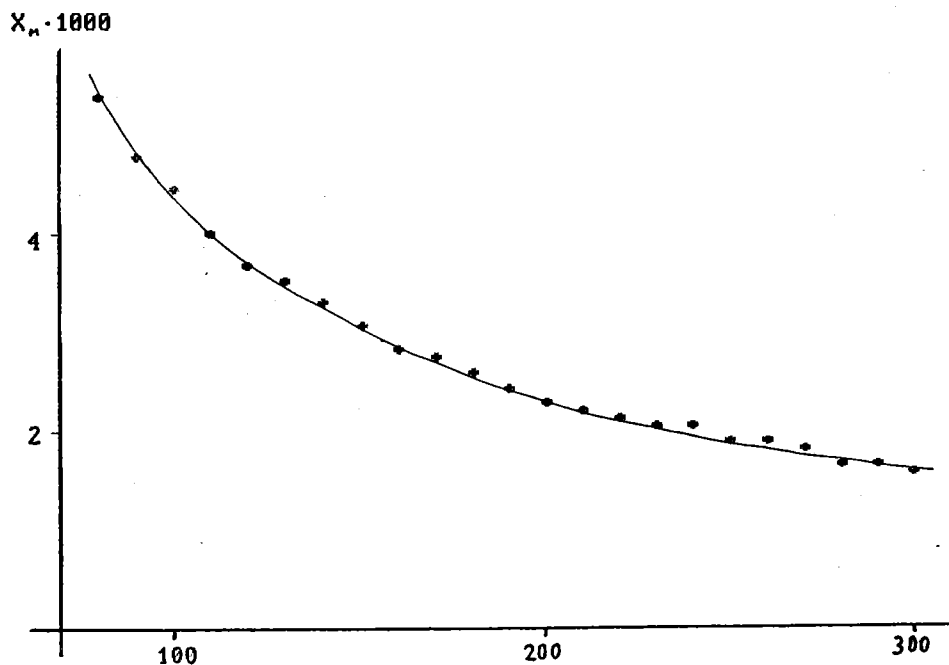


Figura 4.38: Variación con la temperatura de la susceptibilidad magnética de $\text{Cu}(\text{Ads})_2\text{Cl}_2$.

5.- COMPLEJOS DE PLATA(I)
Y COBRE(I)

El presente capítulo está dedicado a la exposición de los resultados obtenidos en la caracterización de los compuestos que forman los nucleósidos estudiados con los cationes monovalentes del grupo Ib de la tabla periódica.

Se incluyen diversos complejos de Ag(I) y Cu(I), aunque la estabilidad de estos últimos es bastante limitada, debido a su fácil oxidación a Cu(II) en contacto con el oxígeno atmosférico. También se ha intentado la síntesis de los correspondientes complejos de Au(I), pero en las condiciones de reacción ensayadas se observa la aparición de oro metálico coloidal; sólo con la inosina se ha logrado la precipitación de un sólido blanco que oscurece rápidamente al ser separado de sus aguas madres, posiblemente por dismutación del Au(I).

Asimismo se ha intentado la síntesis de complejos de los diferentes nucleósidos aquí estudiados con estos cationes utilizando como ligando auxiliar la trifenilfosfina. Estos complejos tendrían un gran interés, tanto estructural como por su potencial actividad biológica, como sucede con los análogos de las correspondientes bases púricas (232). De todas formas, los intentos de síntesis han resultado hasta el momento infructuosos para los tres cationes.

5.1 SINTESIS

Ag(Ads)₂NO₃ · 3 H₂O: Se mezclan en frío dos disoluciones acuosas de 20 ml. cada una, conteniendo respectivamente 0,3 gr. de adenosina y 0,19 gr. de AgNO₃, observándose de forma casi inmediata un aumento en la viscosidad de la disolución resultante. Esta se congela a -10°C, dejándola descongelar después a temperatura ambiente. Una vez hecho esto, se obtiene el producto en forma de precipitado blanco en escamas. Anál.: C=30,91% (31,65), H=3,88% (4,13), N=19,94% (20,55).

Ag(Gs)(NO₃): Se mezclan en caliente dos disoluciones acuosas de 20 ml. cada una, conteniendo respectivamente 0,3 gr. de guanosina y 0,17 gr. de AgNO₃, formándose de forma inmediata un coloide muy espeso. El coloide se puede romper congelando y descongelando la disolución de forma análoga a la descrita en el complejo anterior, obteniéndose un sólido blanco pulverulento. Anál.: C=26,78% (26,48), H=2,91% (2,87), N=18,00% (18,54).

Ag(GsH₄) · 2,5 H₂O: Se mezclan en frío y con agitación dos disoluciones de 30 ml., una conteniendo 0,3 gr. de guanosina y otra 0,17 gr. de AgNO₃ en amoníaco 1 M. De inmediato comienza a aparecer un precipitado blanco, que se incrementa gradualmente con el tiempo. Al cabo de 15 min. se filtra lavándose con NH₃ 1 M y agua y secándose sobre cloruro cálcico. Anál.: C=27,96% (27,58), H=3,91% (3,90), N=16,17% (16,08).

Ag(I_sH₄): Se mezclan en frío y con agitación dos disoluciones de 30 ml., una conteniendo 0,3 gr. de inosina y otra 0,19 gr. de AgNO₃ en amoníaco 1 M. Se deja reposar la disolución resultante apareciendo, 48 h. después, un abundante precipitado blanco que se lava y seca como en el caso anterior. Anál.: C=31,32% (31,99), H=3,13% (2,93), N=14,20% (14,93).

Ag(X_sH₄)·H₂O: Se añaden 0,17 gr. de AgNO₃ disueltos en la mínima cantidad de agua a una disolución templada (≈60°C) de 0,3 gr. de xantosina en 50 ml. de agua, dejando enfriar a la vez que se agita. Al cabo de unos pocos minutos aparece el producto en forma de un sólido blanco pulverulento, que se filtra, se lava con agua y etanol y se seca con éter dietílico. Anál.: C=29,28% (29,33), H=2,81% (3,18), N=13,03% (13,69).

Ag₂(X_sH₂): Se disuelven en frío 0,3 gr. de xantosina en 40 ml. de NH₃ 1:1, agregando seguidamente 0,38 gr. de AgNO₃ disueltos en la mínima cantidad de agua, dejando reposar la disolución resultante en la oscuridad. Al cabo de 24 h. se obtiene un precipitado blanco el cual se filtra y se lava con NH₃ 1:1 y etanol, evitando en la medida de lo posible que incida luz sobre el compuesto. Se seca sobre ácido sulfúrico concentrado. El sólido así obtenido es poco estable, ennegreciendo por acción de la luz, por lo que debe guardarse en ausencia de ésta. Anál.: C=23,88% (24,10), H=2,72% (2,01), N=12,40% (11,24).

Cu(G_sH₄): Se disuelven 0,3 gr. de guanosina y 0,24 gr. de Cu(NO₃)₂·3 H₂O en 50 ml. de agua caliente, añadiendo

seguidamente 1 gr. de sulfito sódico. Aparece de inmediato un sólido blanco pulverulento, el cual se filtra en la oscuridad y en corriente de CO₂, lavándose con agua hervida previamente y secándose sobre ácido sulfúrico. El compuesto debe ser conservado en la oscuridad para retrasar su oxidación, la cual tiene lugar paulatinamente, apareciendo un color verde que se va intensificando con el paso de los días. El análisis elemental, análisis térmico, espectro infrarrojo, etc. deben realizarse lo antes posible. Anál.: C=33,26% (34,71), H=2,59% (3,47), N=20,91% (20,25).

Cu(IsH₄): El procedimiento seguido es en todo análogo al anterior partiendo de 0,3 gr. de inosina y 0,27 gr. de nitrato de cobre. El producto es aún más inestable que en el caso anterior. Anál.: C=35,35% (36,29), H=3,70% (3,32), N=16,14% (16,93).

Cu(XsH₄): El procedimiento seguido es en todo análogo a los dos anteriores partiendo de 0,3 gr. de xantosina y 0,25 gr. de nitrato de cobre. El producto es algo más estable que los análogos de guanosina e inosina. Anál.: C=33,48% (34,61), H=2,30% (2,70), N=16,01% (16,15).

5.2 ESTUDIOS TERMICOS

Los diagramas TG y DSC de los nueve compuestos aislados aparecen recogidos en las figuras 5.1 a 5.9. Del estudio comparativo entre ambos diagramas para cada una de las muestras se ha podido establecer lo que sigue.

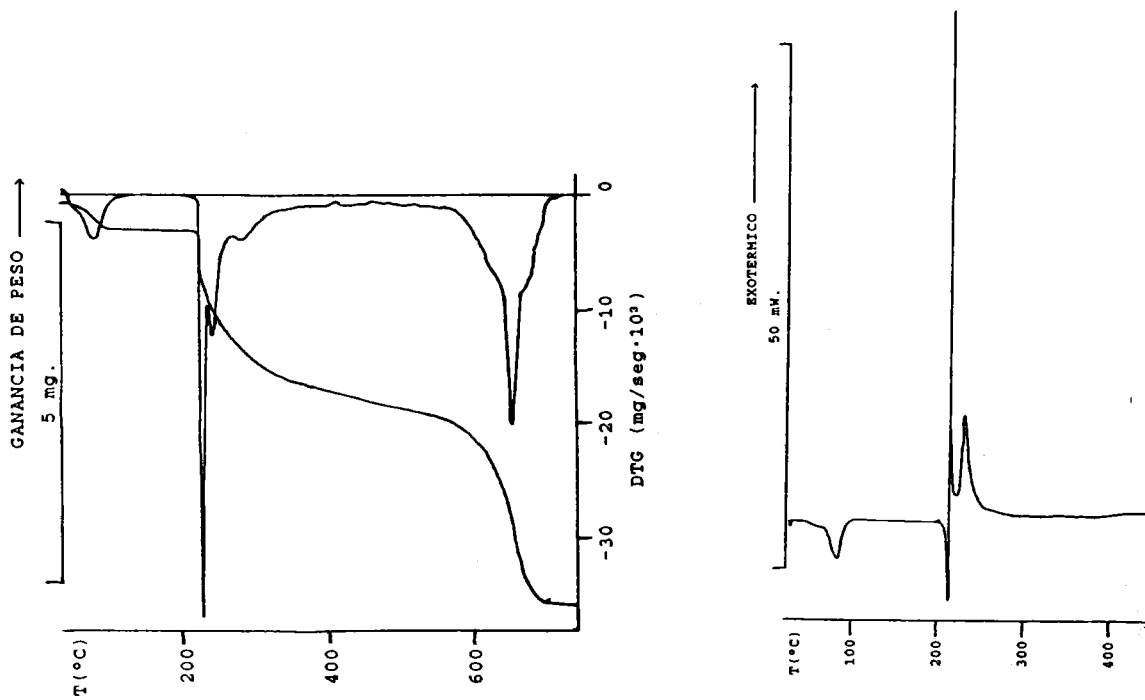


Figura 5.1: Diagramas TG y DSC de $\text{Ag}(\text{Ads})_2\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

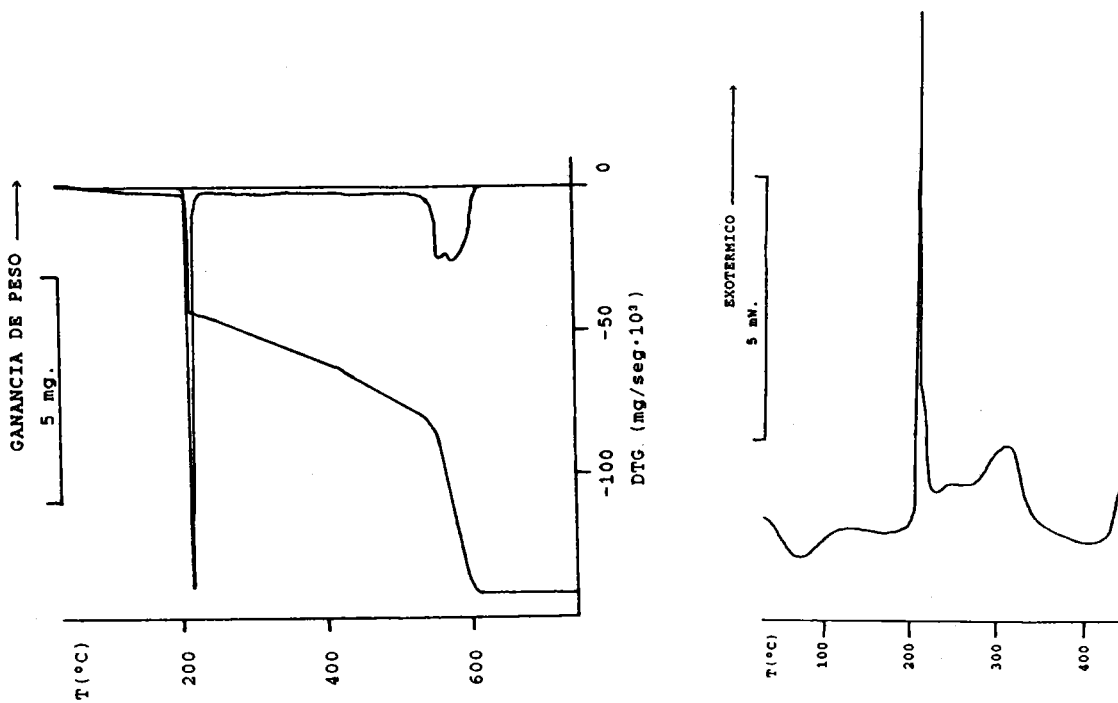


Figura 5.2: Diagramas TG y DSC de $\text{Ag}(\text{Gs})\text{NO}_3$.

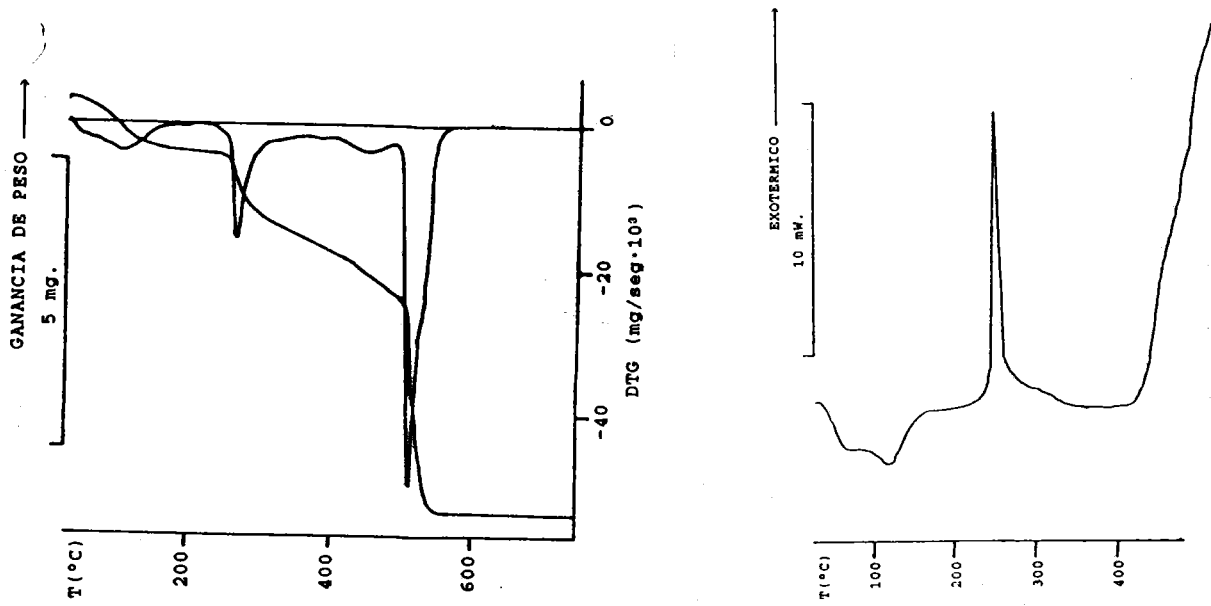


Figura 5.3: Diagramas TG y DSC de $\text{Ag}(\text{GsH}_4) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$.

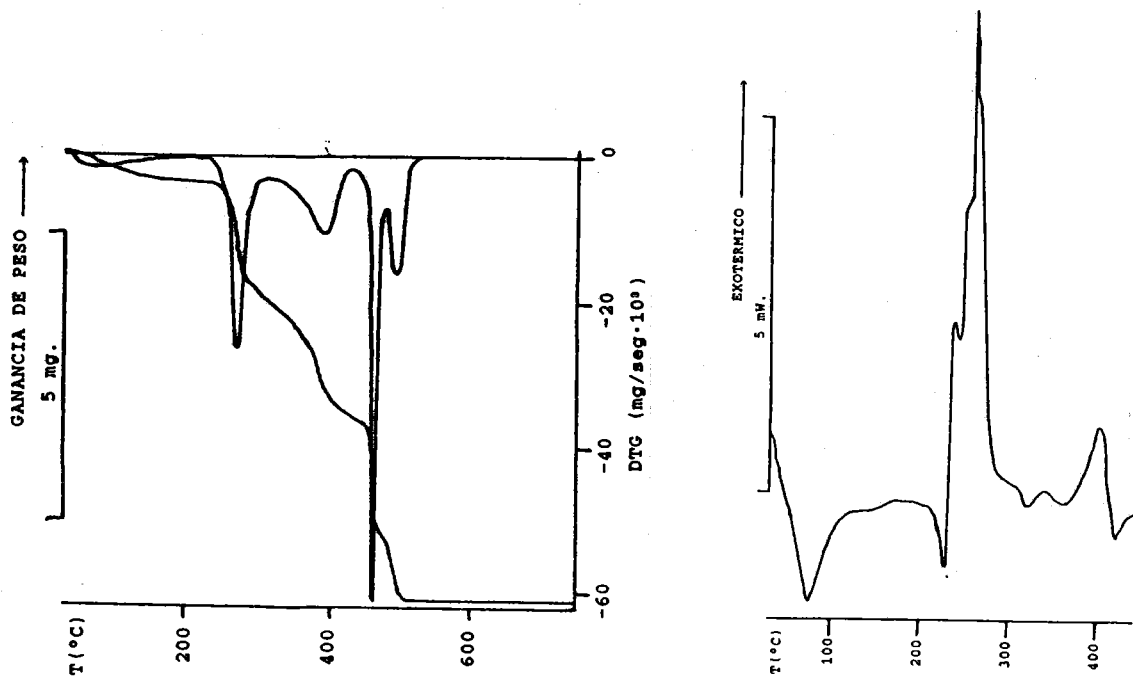


Figura 5.4: Diagramas TG y DSC de $\text{Ag}(\text{IsH}_4)$.

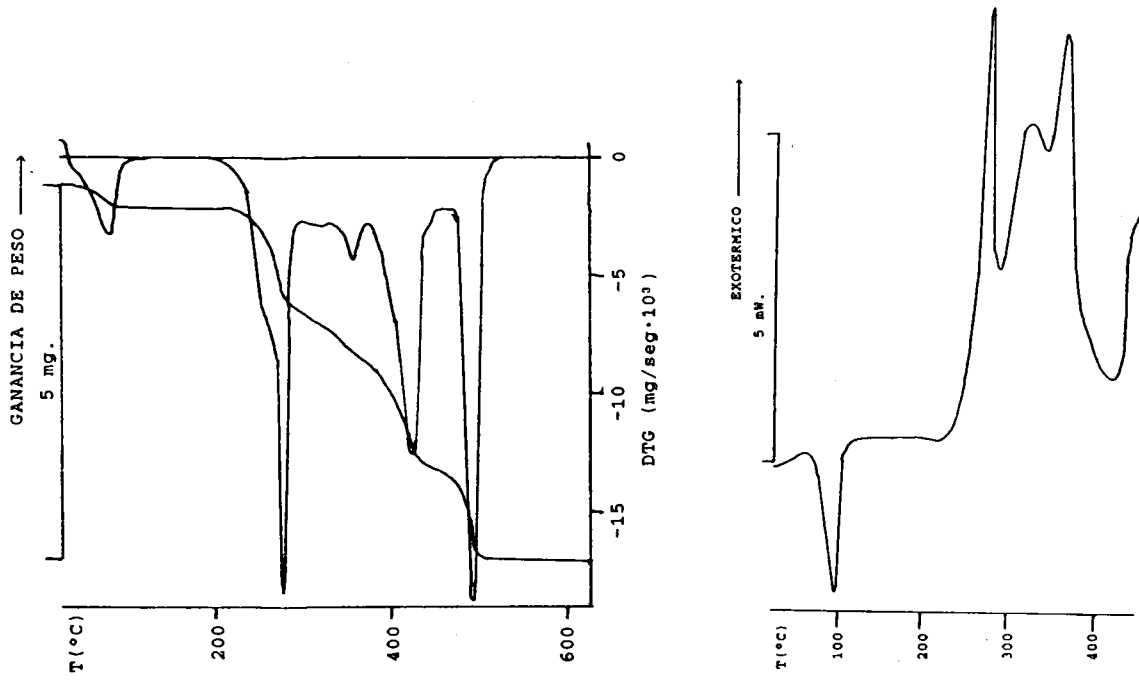


Figura 5.5: Diagramas TG y DSC de $\text{Ag}(\text{XsH}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$.

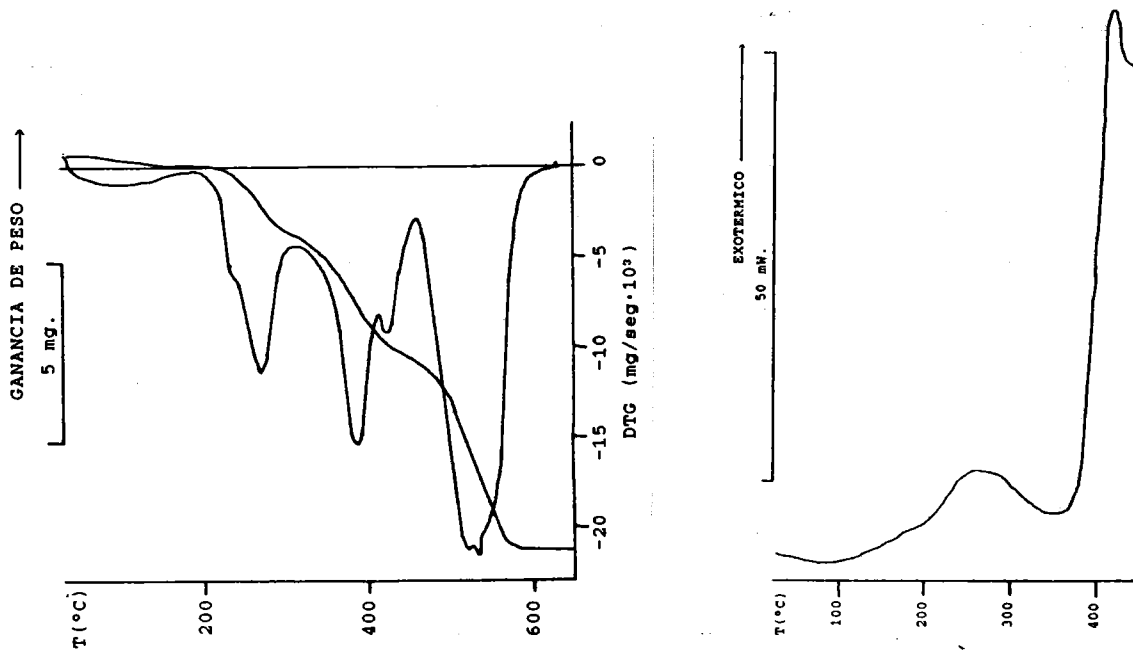


Figura 5.6: Diagramas TG y DSC de $\text{Ag}_2(\text{XsH}_2)$.

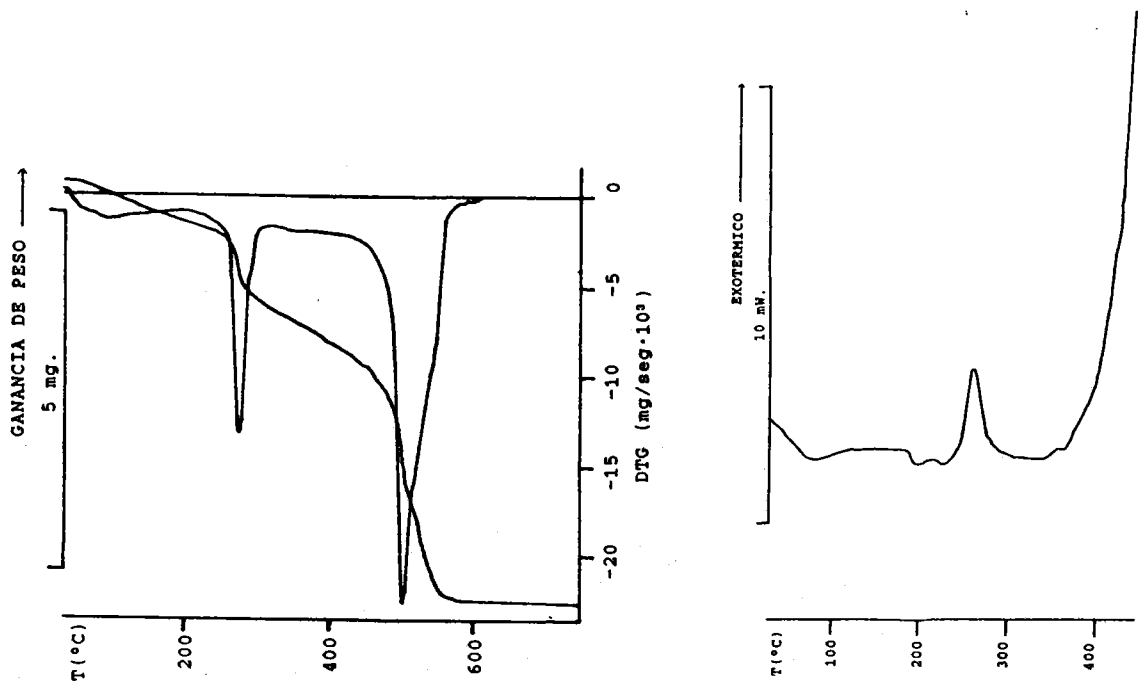


Figura 5.7: Diagramas TG y DSC de $\text{Cu}(\text{GsH}_4)$.

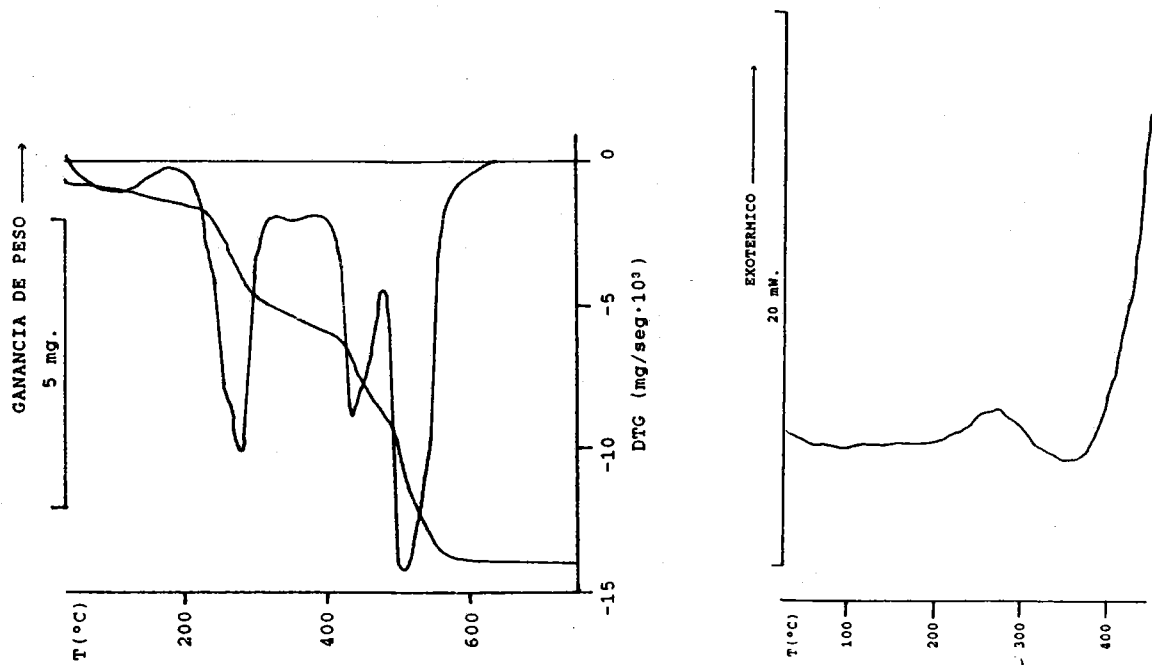


Figura 5.8: Diagramas TG y DSC de $\text{Cu}(\text{IsH}_4)$.

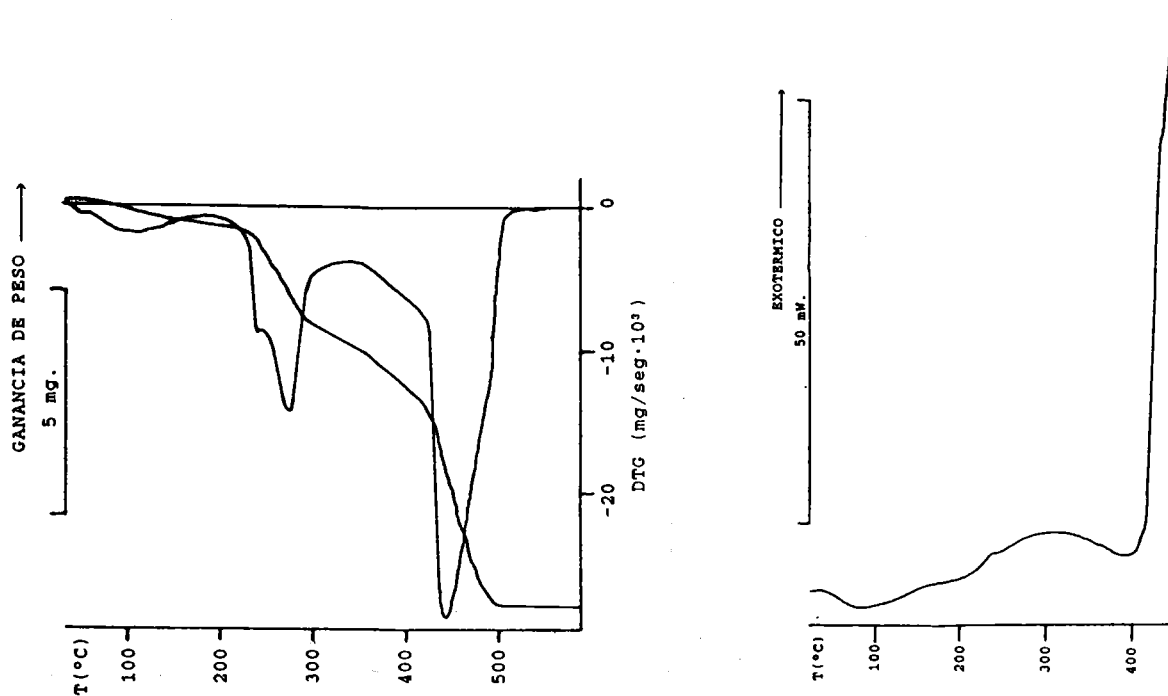


Figura 5.9: Diagramas TG y DSC de $\text{Cu}(\text{XsH}_4)$.

Solamente los compuestos $\text{Ag}(\text{Ads})_2(\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ag}(\text{GsH}_4) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Ag}(\text{XsH}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$ presentan agua en su constitución, transcurriendo su deshidratación en una sola etapa para los complejos de adenosina y xantosina y en dos para el de guanosina. Los porcentajes de pérdida de peso experimentales y teóricos correspondientes a dichos procesos aparecen recogidos en la tabla 5.1, junto con las correspondientes entalpías de deshidratación. Una vez deshidratados los tres compuestos presentan un amplio intervalo de estabilidad térmica, comenzando su descomposición a temperaturas próximas a 250°C.

Tabla 5.1: Procesos de deshidratación de los complejos de plata.

Compuesto	Pérdida de peso		Temp. pico (°C)	ΔH (KJ/mol H ₂ O)
	% exp.	% teór.		
Ag(Ads) ₂ (NO ₃)·3H ₂ O	5,9	7,1	85	28,6
Ag(GsH ₁)·2,5 H ₂ O	9,7	10,3	72,118	55,2
Ag(XsH ₁)·H ₂ O	4,4	4,4	96	54,7

En los diagramas TG y DSC de los complejos Ag(Ads)₂(NO₃) y Ag(Gs)(NO₃), el primer proceso de descomposición pirolítica lo constituye la eliminación de los iones nitrato. Este proceso origina un efecto exotérmico agudo centrado a 218 y 205°C en cada uno de los respectivos diagramas DSC, cuya energía no ha podido ser determinada por solapar dicho efecto con la descomposición pirolítica del resto de ribosa.

Una vez eliminados el agua y los iones nitrato de aquellos compuestos que los contienen, los complejos de Ag(I) experimentan, al igual que los de Cu(I) un proceso de descomposición pirolítica que comienza con la combustión parcial del anillo de ribosa y finaliza con el depósito de plata metálica u óxido cúprico respectivamente. En la tabla 5.2 se han recogido los intervalos de temperatura en los que tiene lugar dicha descomposición, así como los porcentajes experimentales y teóricos de los residuos hallados al final de la pirólisis.

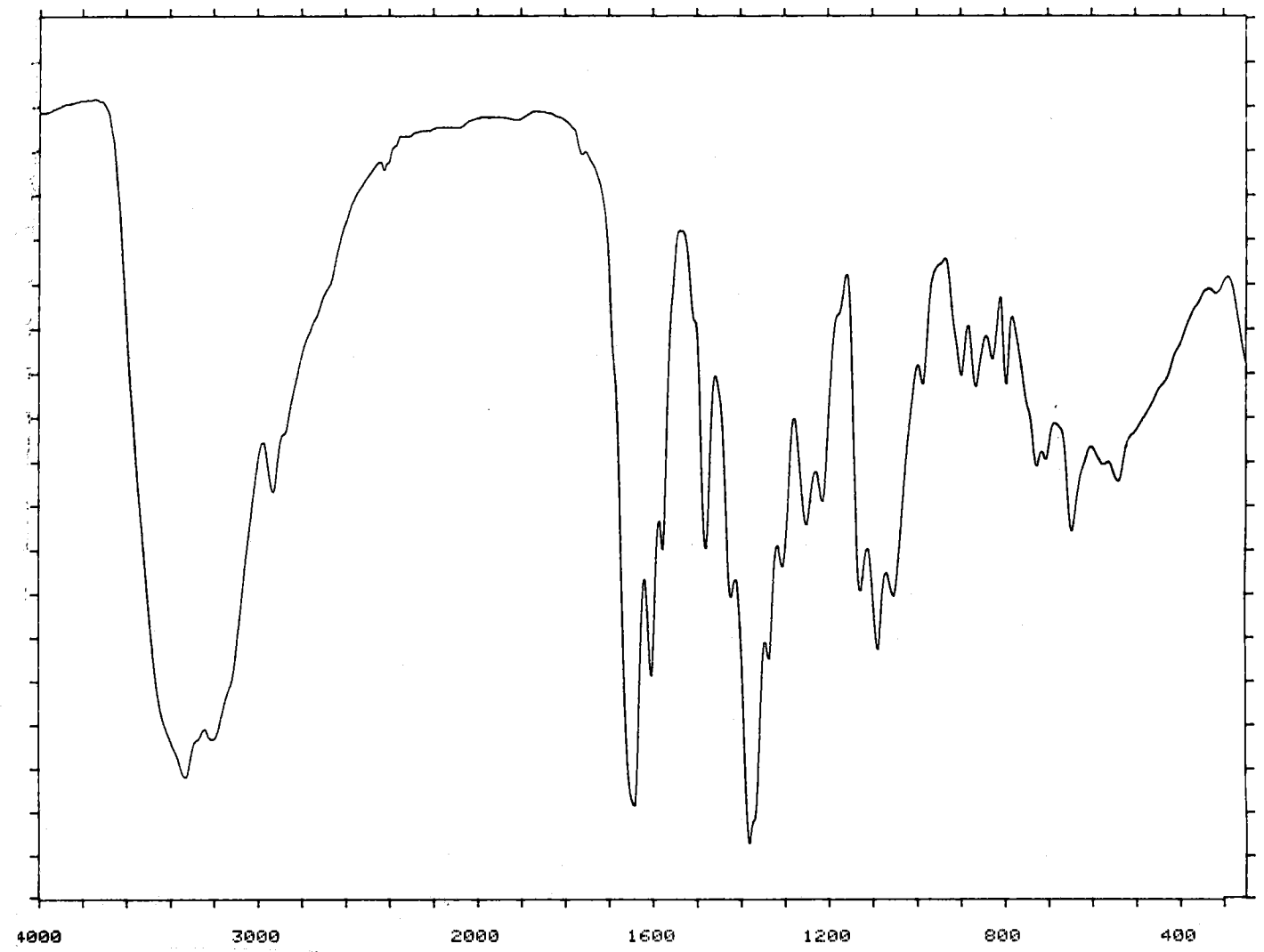
Tabla 5.2: Procesos pirolíticos de los complejos de Ag(I) y Cu(I).

Compuesto	Intervalo de T (°C)	Residuo (Ag ⁰ o CuO)	
		% exp.	% teór.
Ag(Ads) ₂ (NO ₃) · 3H ₂ O	230-710	15,1	14,2
Ag(Gs) (NO ₃)	210-620	23,4	23,8
Ag(GsH ₄) · 2,5 H ₂ O	250-560	9,7	10,2
Ag(IsH ₄)	240-510	28,9	28,7
Ag(XsH ₄) · H ₂ O	230-520	26,7	26,4
Ag ₂ (XsH ₂)	220-600	40,5	43,3
Cu(GsH ₄)	230-560	21,6	23,0
Cu(IsH ₄)	210-600	27,6	24,0
Cu(XsH ₄)	230-500	22,4	22,9

5.3 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

En las figuras 5.10 a 5.18 aparecen recogidos los espectros infrarrojos de los nuevos complejos, los cuales presentan baja resolución debido a las características amorfas de estos compuestos. No obstante, a partir de los citados espectros se han podido realizar las asignaciones de bandas que aparecen recogidas en la tabla 5.3.

Figura 5.10: Espectro infrarrojo de $\text{Ag}(\text{Ads})_2\text{NO}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.



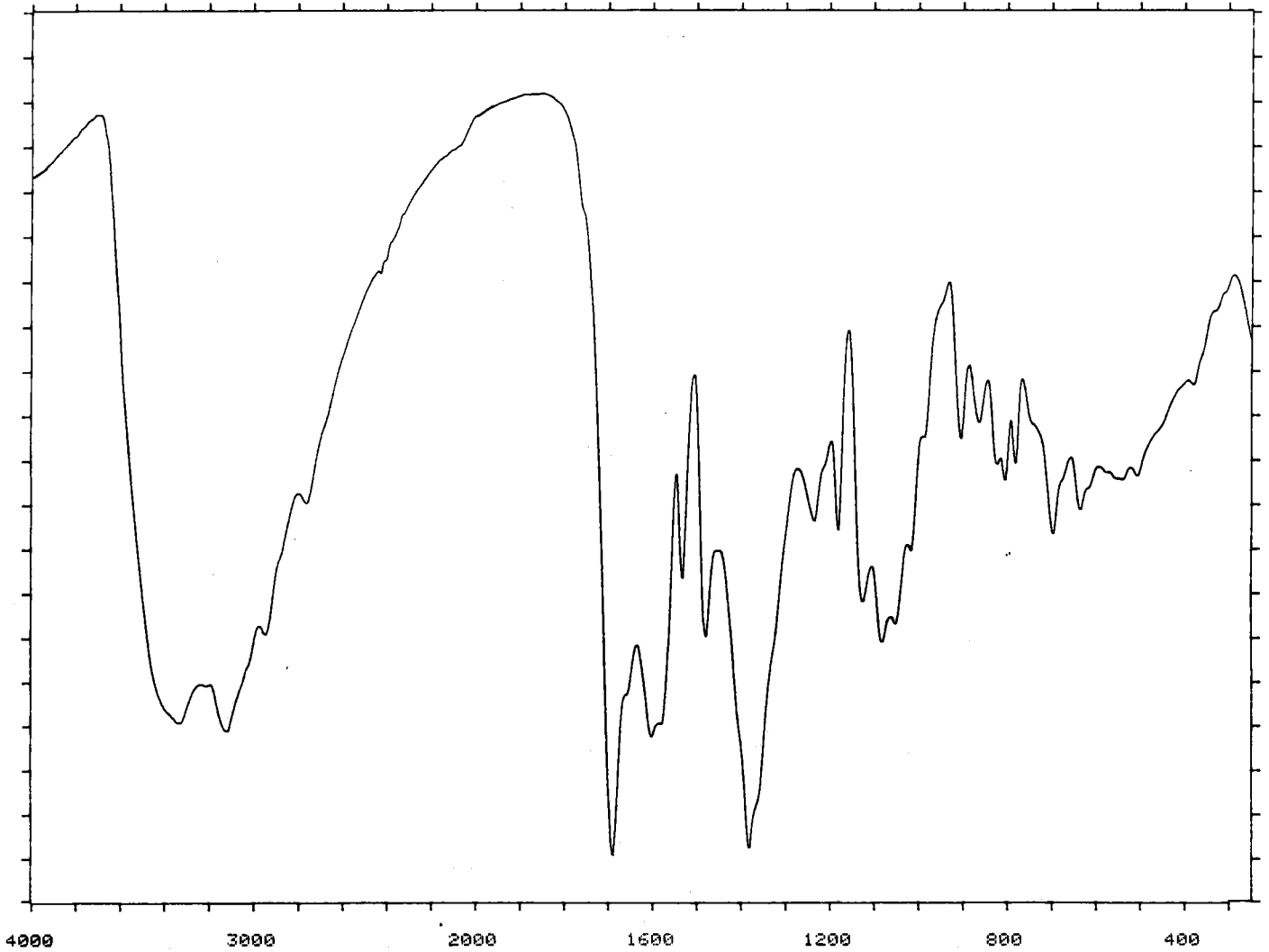


Figura 5.11: Espectro infrarrojo de Ag(Gs)NO₃.

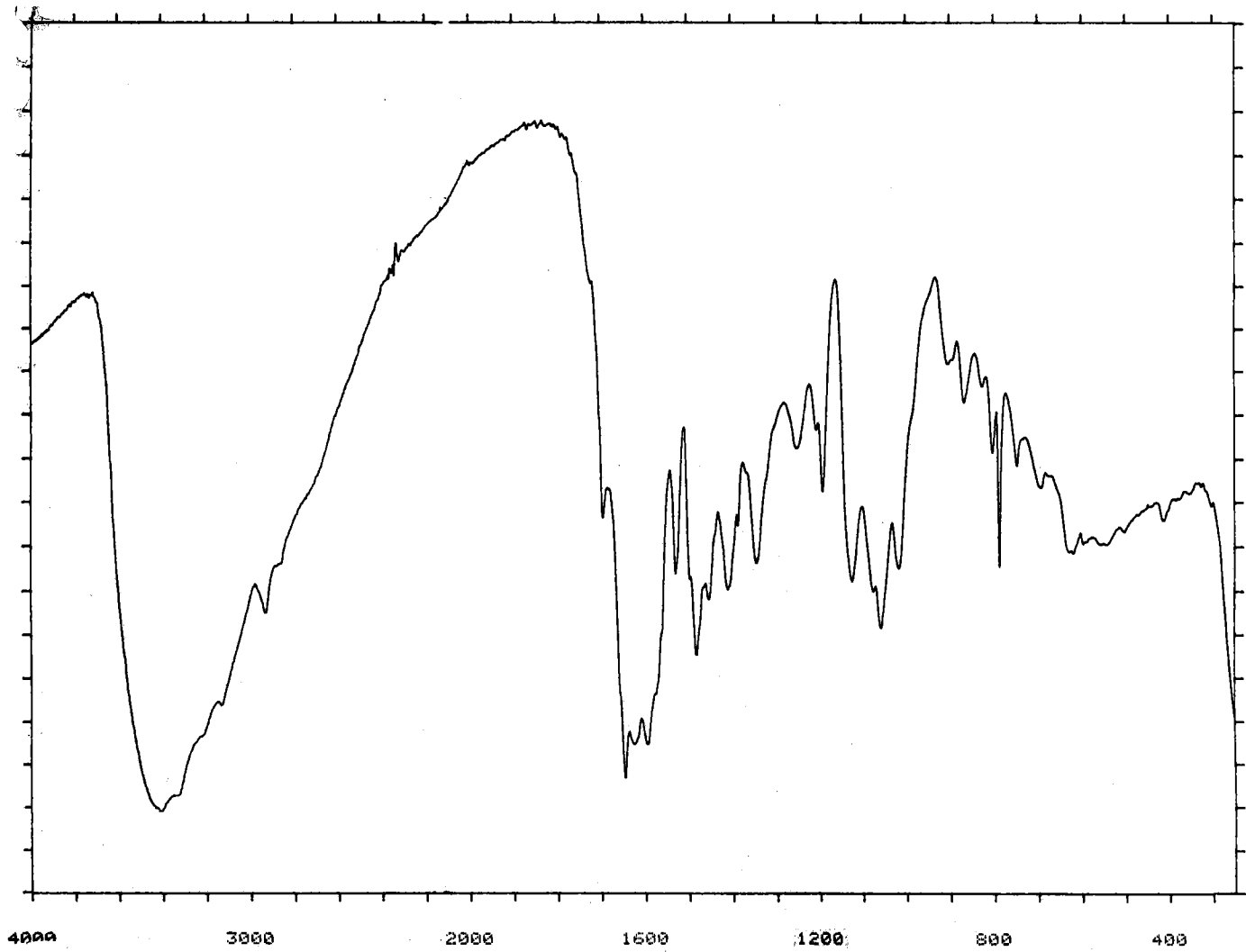
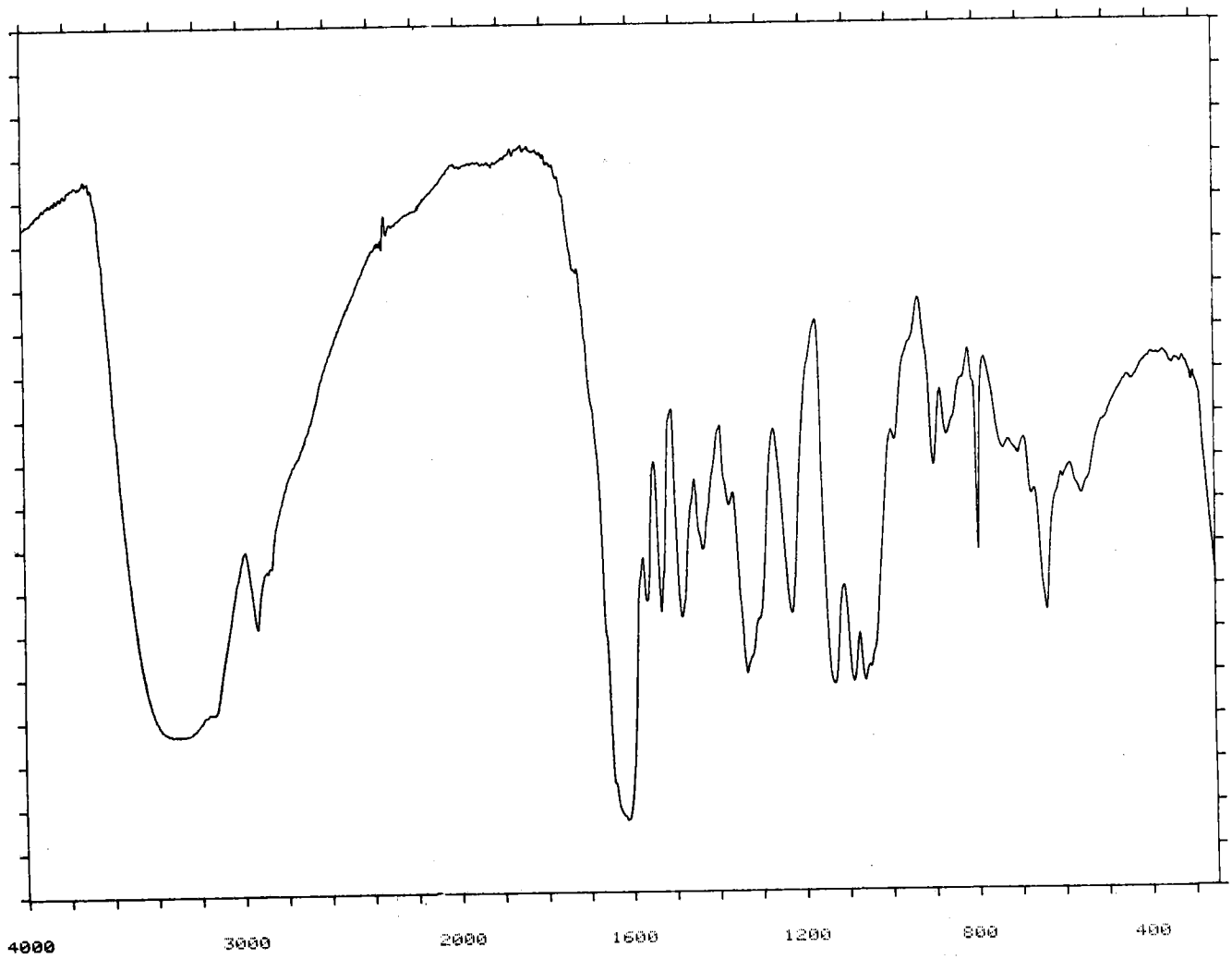


Figura 5.12: Espectro infrarrojo de $\text{Ag}(\text{GSH}_4) \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$.

Figura 5.13: Espectro infrarrojo de Ag(ISH₄).



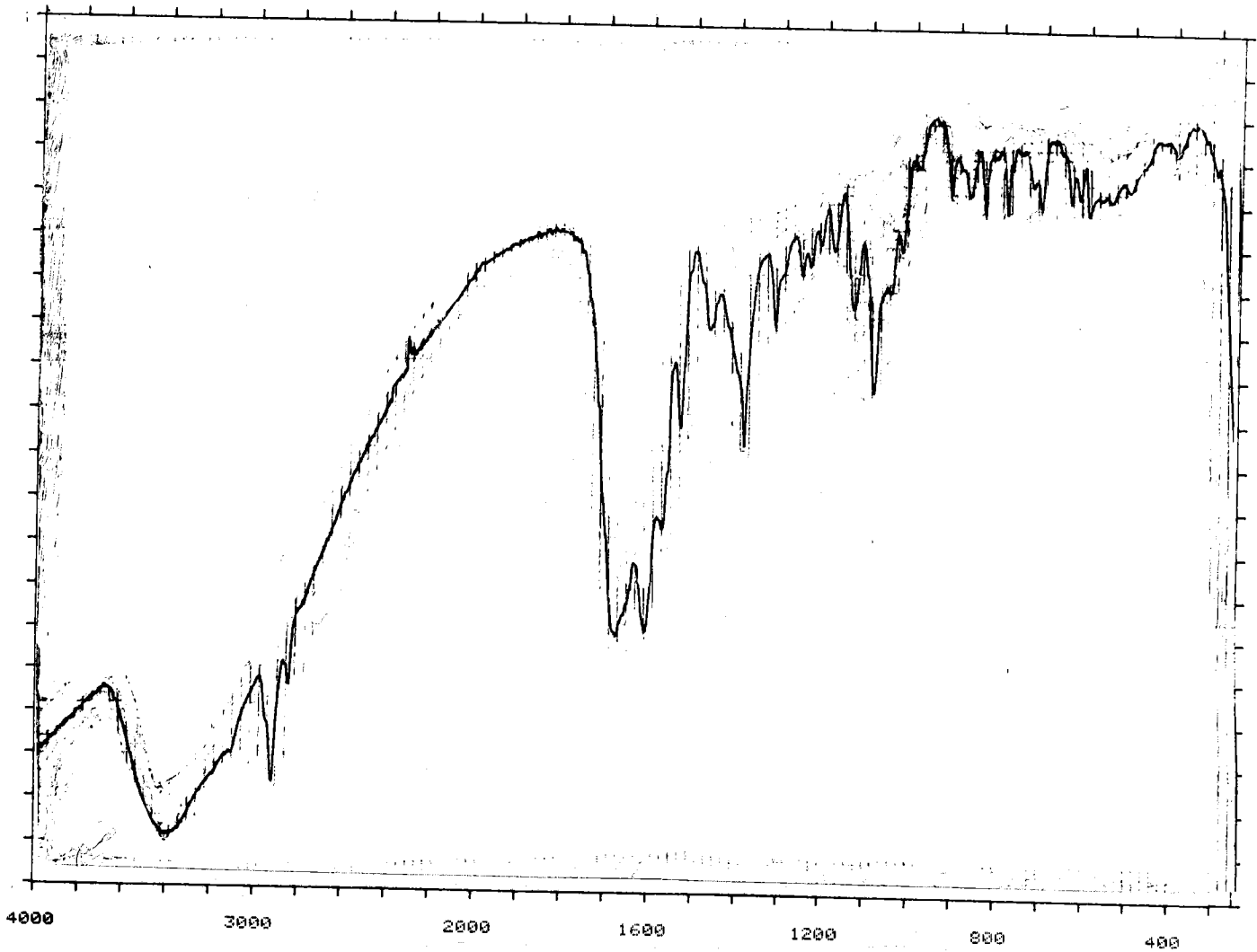


Figura 5.14: Espectro infrarrojo de $\text{Ag}(\text{XSH}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$.

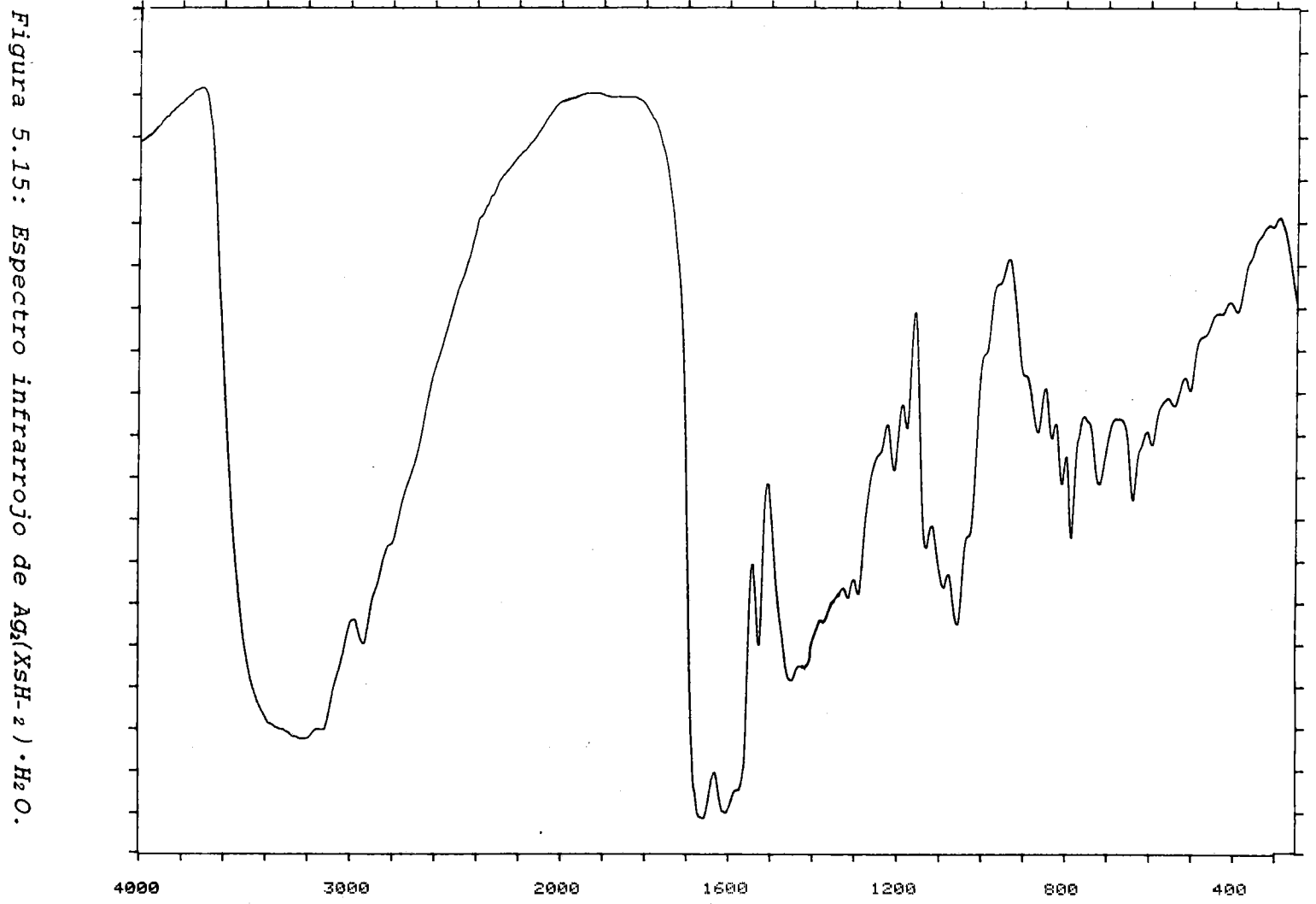


Figura 5.15: Espectro infrarrojo de $Ag_4(XSH-2) \cdot H_2O$.

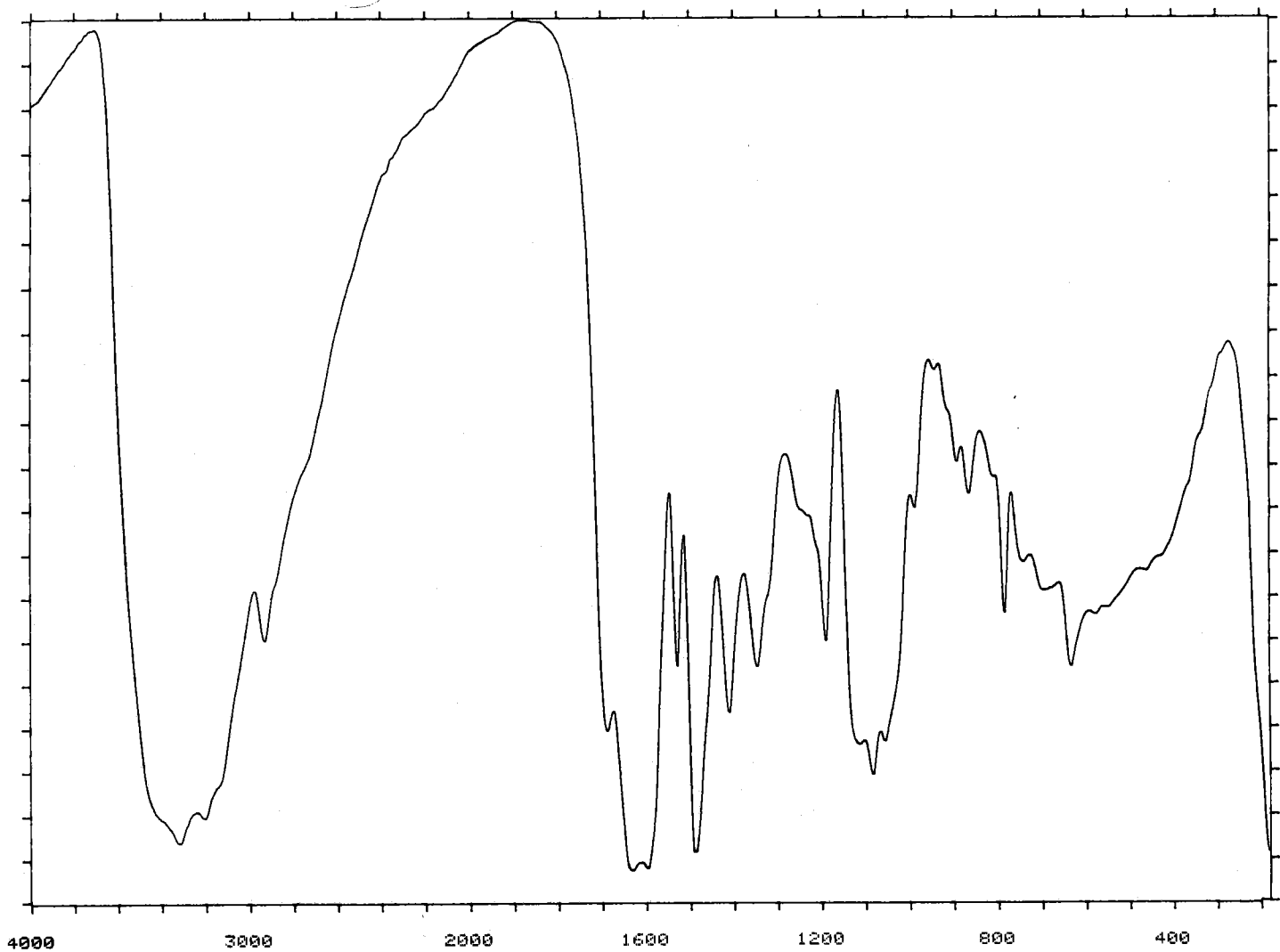
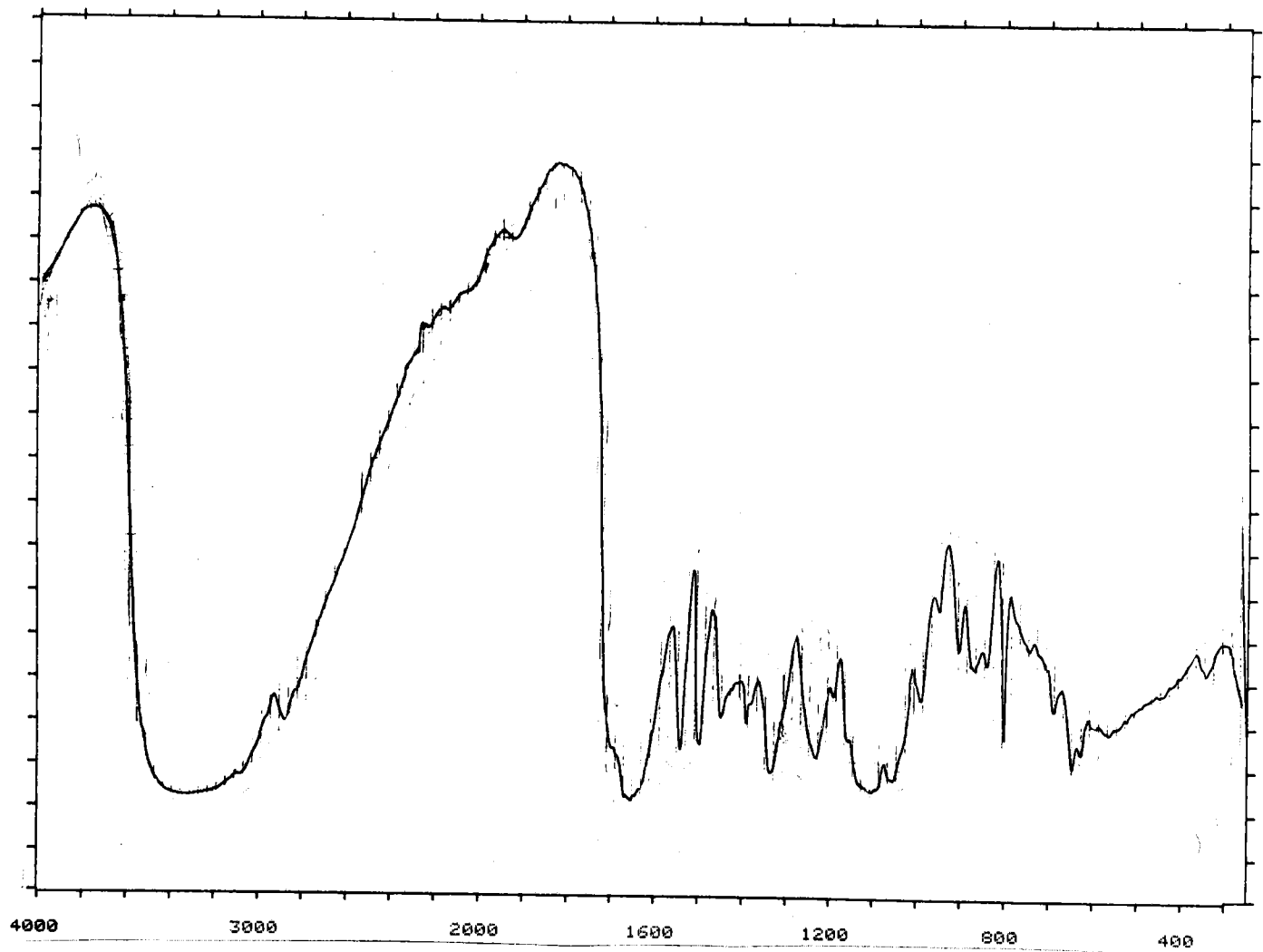


Figura 5.16: Espectro infrarrojo de Cu(GSH₄).

Figura 5.17: Espectro infrarrojo de $\text{Cu}(\text{ISH}_4)$.



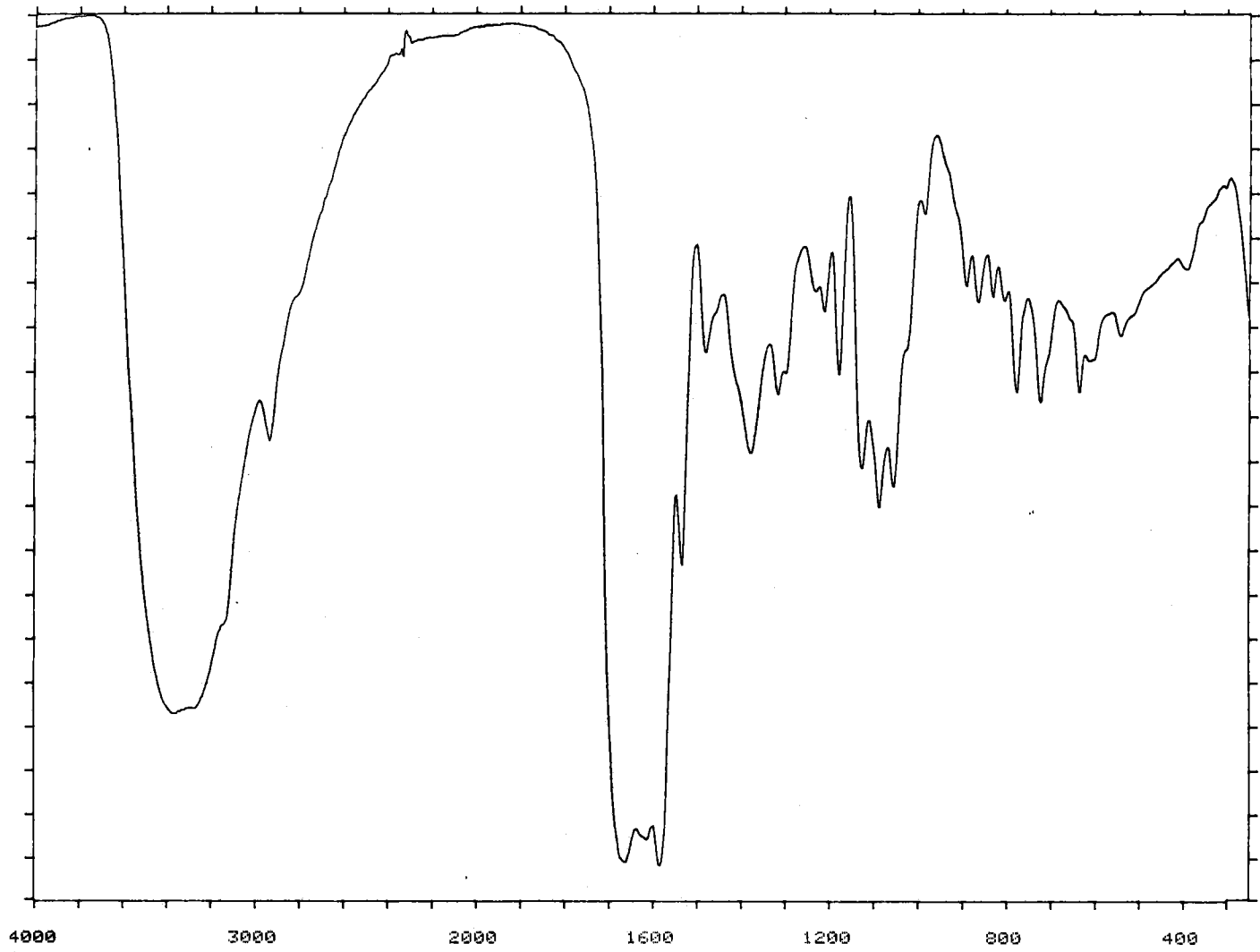


Figura 5.18: Espectro infrarrojo de Cu(XSH₄).

Tabla 5.3: Asignaciones de bandas efectuadas sobre los espectros infrarrojos de los complejos de Ag(I) y Cu(I).

<u>Compuesto</u>	<u>$\nu(\text{O-H}) + \nu(\text{N-H})$</u>	<u>$\nu(\text{C-H})$</u>	<u>$\nu(\text{C=O})$</u>	<u>$\delta(\text{NH}_2)$</u>	<u>$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C=N})$</u>	<u>$\nu(\text{NO}_3)$</u>	<u>$\nu(\text{C-O})$</u>
Ag(Ads) ₂ NO ₃ · 3H ₂ O	3600-3000	2925, 2853	----	1656	1605, 1575, 1485	1383	1128, 1087, 1050
Ag(Gs)NO ₃	3640-2980	2930	1691	1620(h)	1604, 1580, 1532, 1480	1383	1123, 1081, 1050
Ag(GsH ₄) · 2, 5H ₂ O	3630-2970	2928	1693, 1645	1620	1595, 1526, 1480	----	1122, 1080, 1056
Ag(IsH ₄)	3700-2990	2924	≈1640	----	1611, 1561, 1527, 1480	----	1129, 1084, 1057
Ag(XsH ₄) · H ₂ O	3670-3000	2925	1680, 1612	----	1580, 1529, 1462	----	1133, 1087, 1055
Ag ₂ (XsH ₂)	3700-3000	2930	1661, 1602	----	1580(h), 1528, 1452	----	1132, 1094, 1057
Cu(GsH ₄)	3700-3000	2927	1690(h)	1640	1597, 1528, 1485	----	1118, 1079, 1055, 1040
Cu(IsH ₄)	3700-2990	2927	≈1650	----	1532, 1487	----	1130, 1065
Cu(XsH ₄)	3660-3000	2935	1682, 1640	----	1584, 1533, 1480	----	1126, 1086, 1054

(h) hombro

Lo más llamativo de dicha tabla es la aparición de una banda muy intensa en los espectros de los compuestos $\text{Ag}(\text{Ads})_2(\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Ag}(\text{Gs})(\text{NO}_3)$, situada a 1.383 cm.^{-1} , fácilmente asignable a $\nu(\text{NO}_3)$. La posición de esta banda podría interpretarse considerando la existencia de una coordinación directa de dicho grupo al ion Ag^+ , tal y como ha sido observado recientemente en la resolución estructural por difracción de rayos X de los complejos $\text{Ag}(\text{TTH})(\text{NO}_3)$ (donde TTH=8-tiateofilina) (233) y $\text{Hg}_2(\text{cafeína})_2(\text{NO}_3)_2$ (234), en los cuales el grupo nitrato coordinado da lugar a bandas centradas a 1.385 cm.^{-1} y 1.380 cm.^{-1} respectivamente, aunque también podría justificarse considerando la interacción de dicho grupo con los átomos adecuados del anillo de purina o del resto de ribosa.

Por otra parte, las bandas debidas a $\delta(\text{NH}_2)$ en estos complejos experimentan un desplazamiento, aunque no demasiado acusado, hacia valores menores del número de ondas. La coordinación por este punto no debe ser totalmente descartada, aunque es poco probable debido a su escasa basicidad (13) y los desplazamientos pueden ser debidos a interacciones intermoleculares. Además, en el caso del compuesto de guanosina, la asignación realizada no es inequívoca. Algo similar se puede afirmar respecto al grupo carbonilo de la guanosina, el cual aparece como una única banda (1.691 cm.^{-1}) en lugar de las dos que aparecían en la guanosina libre (1.731 y 1.691 cm.^{-1}).

En ambos casos, la estructura de los compuestos debe ser polimérica, lo que vendría corroborado por la natura-

leza coloidal puesta de manifiesto en sus procesos de síntesis, pudiendo tener lugar la coordinación a través de los átomos de nitrógeno endocíclicos originándose así estructuras análogas a las propuestas por Mikulski y col. (194) para complejos de adenosina con metales de la primera serie de transición. Es bastante probable que los iones nitrato se coordinen directamente al metal sin que la intervención del carbonilo o del grupo amino exocíclicos quede descartada.

Por lo que respecta al resto de complejos de Ag(I) y Cu(I), en los cuales los respectivos nucleósidos actúan en forma aniónica, las bandas más afectadas resultan ser las debidas a las vibraciones de tensión de los grupos carbonilo, los cuales se desplazan hacia valores menores del número de ondas, como corresponde a la desprotonación y posterior coordinación al átomo metálico de los nitrógenos adyacentes a dichos grupos carbonilo.

Hay que reseñar que en los complejos de guanosina se mantienen los dos modos de vibración $\nu(\text{C=O})$ que aparecían en la guanosina libre (diferencia con el compuesto $\text{Ag}(\text{Gs})(\text{NO}_3)$), aunque desplazados, mientras que en la inosina el movimiento de esta banda, junto con la baja resolución que presentan los espectros, origina una absorción ancha en la región $1.680\text{-}1.560\text{ cm.}^{-1}$ donde estarían englobadas las señales debidas a $\nu(\text{C=O})$, $\nu(\text{C=C})$ y $\nu(\text{C=N})$.

Por su parte, los complejos $\text{Ag}(\text{XsH}_4)$ y $\text{Cu}(\text{XsH}_4)$ presentan un comportamiento en las dos bandas asignadas a $\nu(\text{C=O})$ similar al expuesto en los complejos descritos en

el apartado 4.2, por lo que siguiendo el razonamiento allí indicado cabría asignar a N(3) como primera posición de coordinación. Los desplazamientos sufridos por estas bandas en el complejo $\text{Ag}_2(\text{XsH}-2)$ son aún más acusados, siendo esto debido probablemente a la desprotonación simultánea en N(1) y N(3).

Es importante reseñar la gran similitud existente entre los complejos de Ag(I) y los correspondientes de Cu(I) lo cual sugiere que posiblemente se trate de compuestos isoestructurales. Todos estos compuestos son muy insolubles, lo que sugiere asimismo una probable estructura polimérica, aunque su tendencia a formar coloides no es tan acusada como en el caso de los compuestos $\text{Ag}(\text{Ads})_2(\text{NO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Ag}(\text{Gs})(\text{NO}_3)$.

6.- COMPLEJOS DE CADMIO
Y MERCURIO

La reacción en medio ácido de los cuatro nucleósidos con los haluros de mercurio ha conducido al aislamiento de complejos en fase sólida solamente en el caso de la guanosina, formándose coloides en los casos de la inosina y de la adenosina y no observándose reacción con la xantosina. Asimismo los ensayos realizados hasta ahora para obtener complejos de Cd(II) en estas condiciones han sido infructuosos.

En medio básico el comportamiento es diferente, habiéndose aislado un total de seis complejos en fase sólida. El estudio del conjunto de compuestos obtenidos en medio ácido y básico es el objetivo del presente capítulo.

6.1 SINTESIS

$\text{Cd}(\text{GsH}_4)\text{Cl}\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$: Se disuelven 0,3 gr. de guanosina suspendidos en 30 ml. de agua añadiendo, gota a gota, NaOH 0,05 M con agitación hasta disolución del nucleósido (se emplean aproximadamente 19 ml.). Seguidamente se añaden 0,23 gr. de $\text{CdCl}_2\cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$ disueltos en la mínima cantidad de agua y se agita a temperatura ambiente apareciendo, al cabo de varios minutos, un abundante precipitado blanco. Anál.: C=24,87% (25,74), H=2,84% (3,43), N=14,66% (15,02).

Cd(IsH₄)Cl·H₂O: Se añaden en frío 0,1 gr. de CdCl₂·2,5 H₂O, disueltos en la mínima cantidad de agua, a 0,3 gr. de inosinato sódico disueltos en 30 ml. de agua. Aparece de forma inmediata un precipitado blanco en forma de escamas que se filtra y lava con agua y seca sobre CaCl₂. Anál.: C=27,31% (27,71), H=2,99% (3,00), N=12,75% (12,93).

[Cd(XsH₄)₂(H₂O)₂]·5H₂O: Se disuelven 0,3 gr. de xantosina con NaOH 0,05M de forma análoga a como se hizo con la guanosina en la síntesis del compuesto Cd(GsH₄)Cl·2H₂O, añadiendo seguidamente 0,11 gr. de CdCl₂·2,5H₂O. Aparece una ligera turbidez blanca (debida a la formación de Cd(OH)₂) que se elimina por filtración. La disolución resultante se deja reposar, apareciendo al cabo de tres días un precipitado blanco en forma de copos, el cual se filtra y lava con agua y etanol y se seca con éter. Anál.: C=29,21% (29,82), H=3,43% (4,47), N=13,53% (13,92).

Hg(Gs)Cl₂: Se disuelven en caliente 0,3 gr. de guanosina y 0,27 gr. de HgCl₂ en 50 ml. de HCl 0,1 M. Dejando enfriar la disolución, cristaliza el compuesto buscado. Anál.: C=21,75% (21,63), H=2,44% (2,34), N=13,25% (12,62).

Hg(Gs)Br₂: Se sintetiza en forma totalmente análoga al anterior, empleando 0,36 gr. de HgBr₂ y HBr 0,1 M. Anál.: C=18,76% (18,64), H=2,12% (2,02), N=10,10% (10,88).

Hg(Gs)(SCN)₂ · 2 H₂O: Se disuelven en HNO₃ 0,1M, por separado y en caliente, 0,3 gr. de guanosina y 0,31 gr. de Hg(SCN)₂, mezclando ambas disoluciones y dejando enfriar. Al cabo de 24 h. se obtiene el producto en forma de un sólido pulverulento blanco, el cual se filtra, se lava con HNO₃ 0,1 M, agua y etanol y se seca con éter. Anál.: C=23,36% (22,65), H=2,70% (2,67), N=14,81% (15,41).

Hg(GsH₁)₂ · 3H₂O: Se disuelven 0,3 gr. de guanosina con NaOH 0,05 M de forma idéntica a la descrita en la síntesis del complejo Cd(GsH₁)Cl · 2H₂O. Se calienta la disolución a ≈80°C antes de añadir 0,13 gr. de HgCl₂ disueltos en la mínima cantidad de agua. Aparece un precipitado blanco coloidal que se enfría a 0°C con objeto de poderlo filtrar con facilidad, lavándose con agua fría y secándose sobre CaCl₂. Anál.: C=28,60% (29,30), H=3,56% (3,66), N=16,77% (17,09).

Hg(IsH₁)₂ · H₂O: Se disuelven en caliente 0,35 gr. de NaIs · 2,5H₂O y se le añaden 0,14 gr. de HgCl₂. Al enfriar se obtiene un abundante precipitado blanco, que se filtra, lava con agua y seca sobre CaCl₂. Anál.: C=31,94% (31,87), H=3,19% (3,19), N=14,50% (14,87).

Hg(XsH₂) · 2H₂O: Se disuelven 0,3 gr. de xantosina con NaOH 0,05 M de forma idéntica a la descrita en la síntesis del anterior complejo de este ligando. Se añaden seguidamente 0,14 gr. de HgCl₂, apareciendo de forma inmediata un precipitado blanco, el cual, una vez lavado con agua y etanol y secado con éter, presenta aspecto de escamas blancas. Anál.: C=23,70% (23,13), H=2,47% (2,70), N=11,29% (10,79).

6.2 ESTUDIOS TERMICOS

En las figuras 6.1 a 6.9 aparecen recogidos los diagramas termogravimétricos y de calorimetría diferencial de barrido de los nueve compuestos aislados. A partir de estos se han podido deducir los hechos que se exponen a continuación.

Con la excepción de los complejos $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Cl}_2$ y $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Br}_2$, el resto de los compuestos presentan agua en su constitución. Los consiguientes procesos de deshidratación aparecen claramente diferenciados tanto en los diagramas de TG como en los de DSC. En la tabla 6.1 aparecen recogidos los valores experimentales y teóricos de pérdida de peso, junto con las correspondientes energías de deshidratación, calculadas a partir de las áreas de cada uno de los respectivos efectos endotérmicos que aparecen en los diagramas DSC.

De los datos anteriores puede destacarse el hecho de que no parece existir interacción directa de las moléculas de agua con los cationes metálicos, a excepción de los compuestos $[\text{Cd}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Hg}(\text{IsH}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en donde la elevada temperatura a la que se elimina el agua sugiere la posible existencia de coordinación directa del agua al metal.

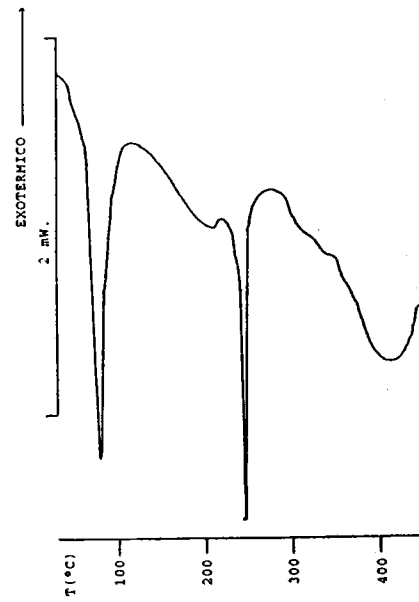
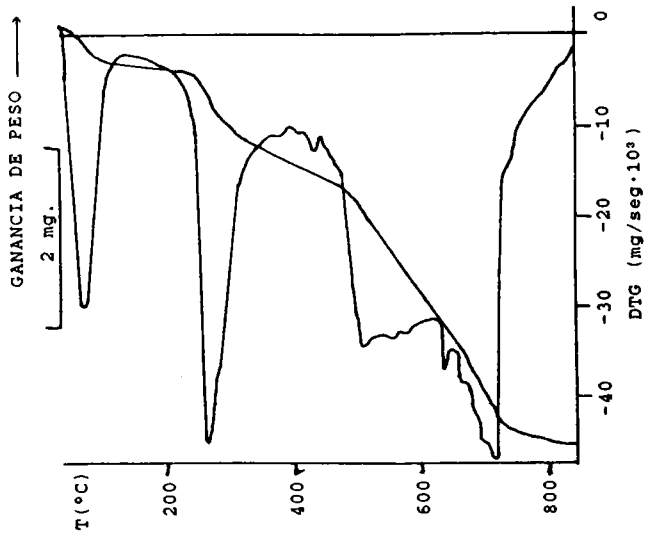


Figura 6.1: Diagramas TG y DSC de $\text{Cd}(\text{GsH}_4)\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

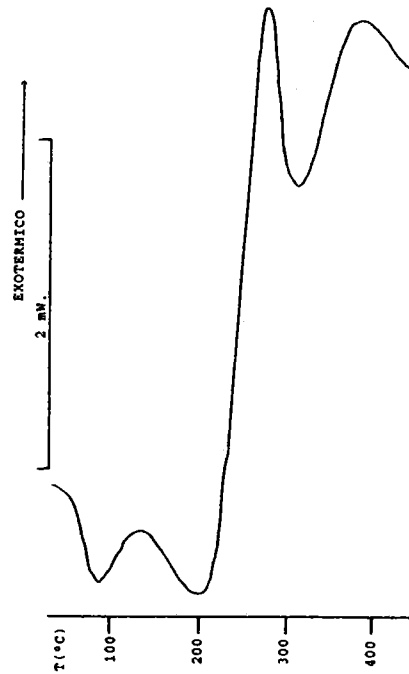
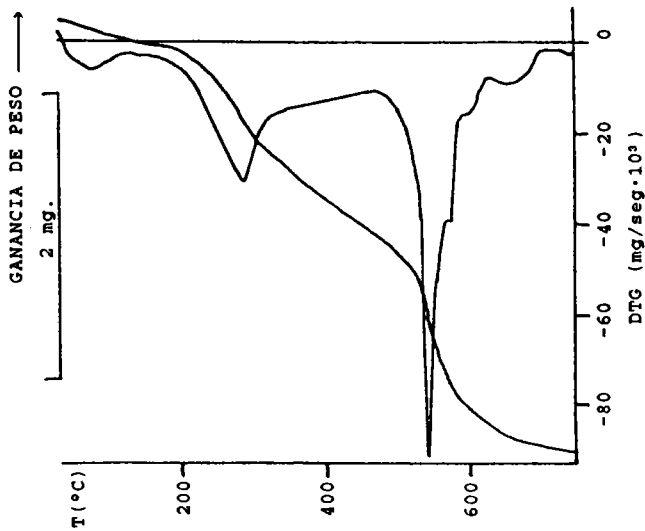


Figura 6.2: Diagramas TG y DSC de $\text{Cd}(\text{IsH}_4)\text{Cl}\cdot \text{H}_2\text{O}$.

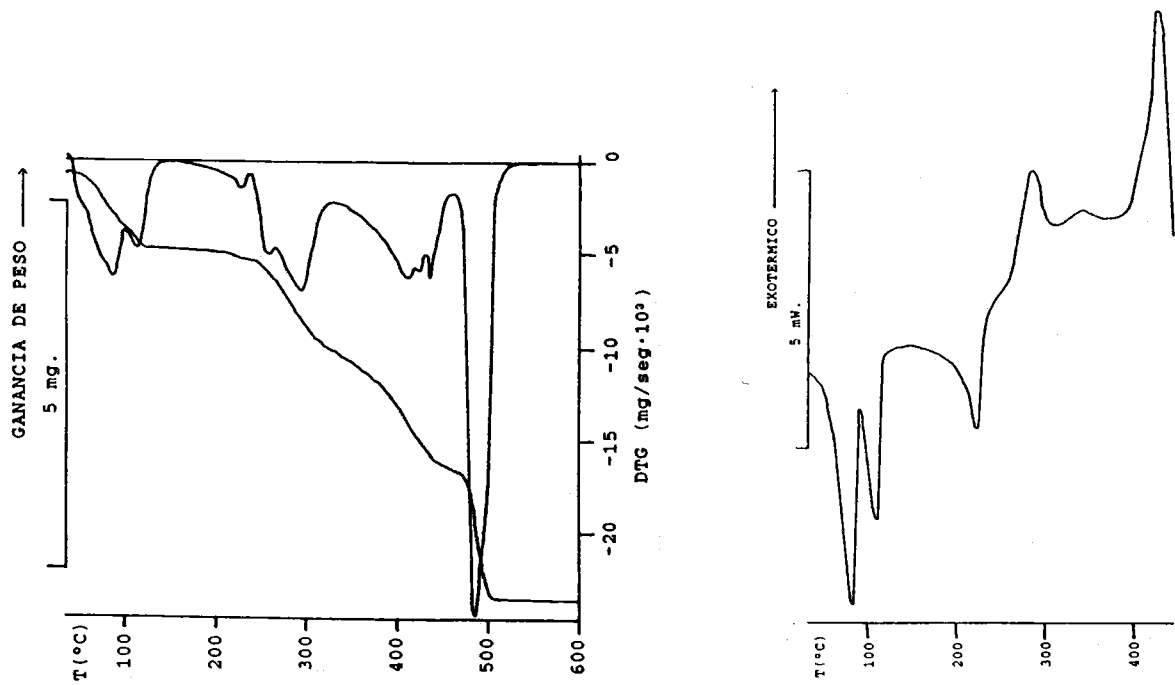


Figura 6.3: Diagramas TG y DSC de $[\text{Cd}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

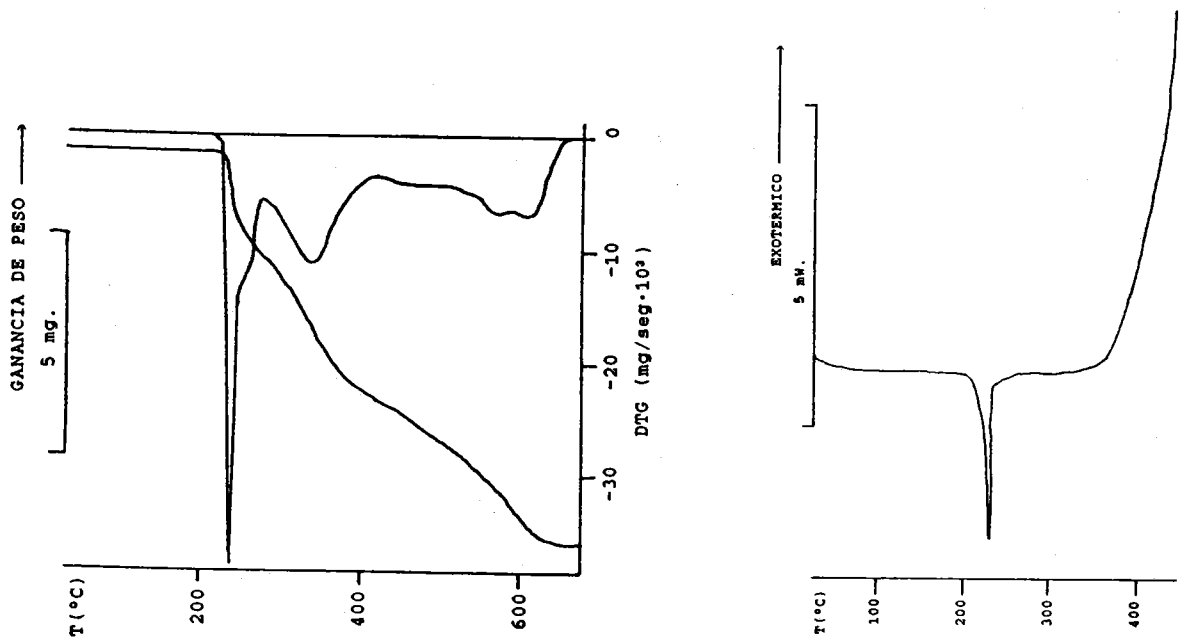


Figura 6.4: Diagramas TG y DSC de $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Cl}_2$.

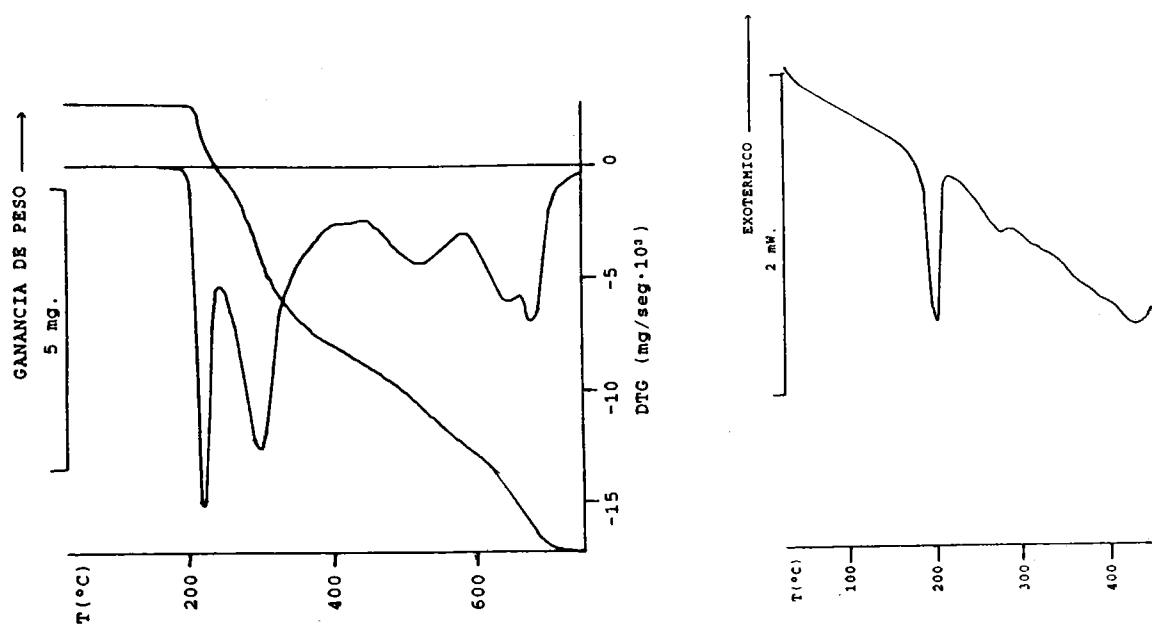


Figura 6.5: Diagramas TG y DSC de $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Br}_2$.

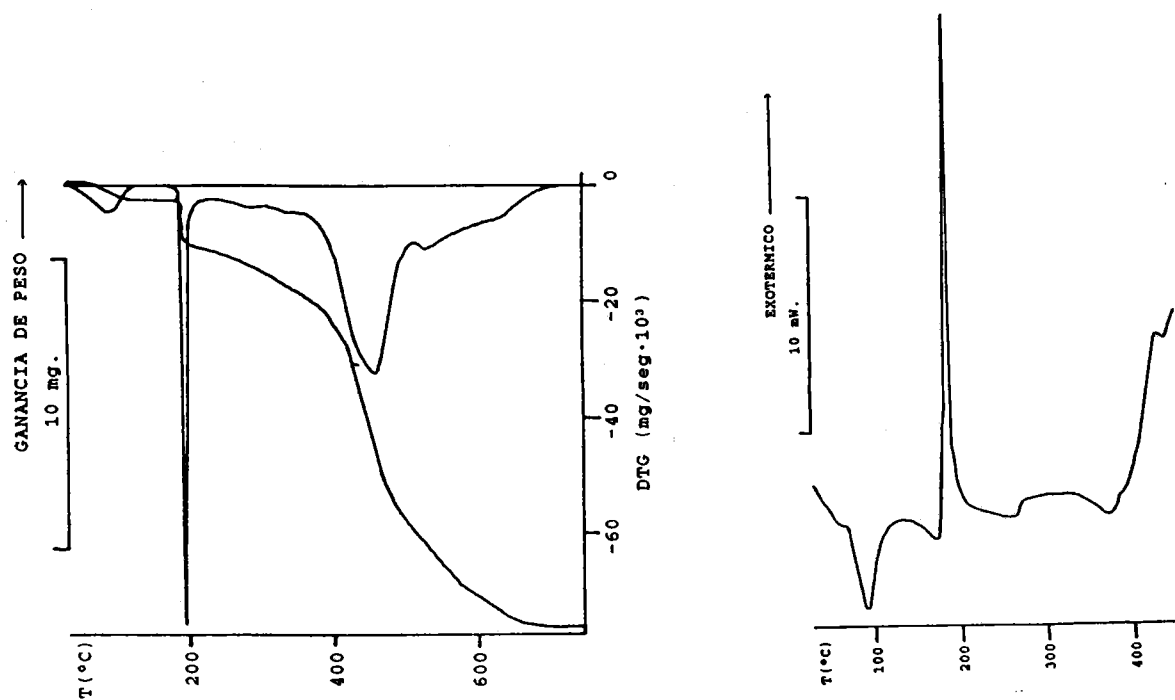


Figura 6.6: Diagramas TG y DSC de $\text{Hg}(\text{Gs})(\text{SCN})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

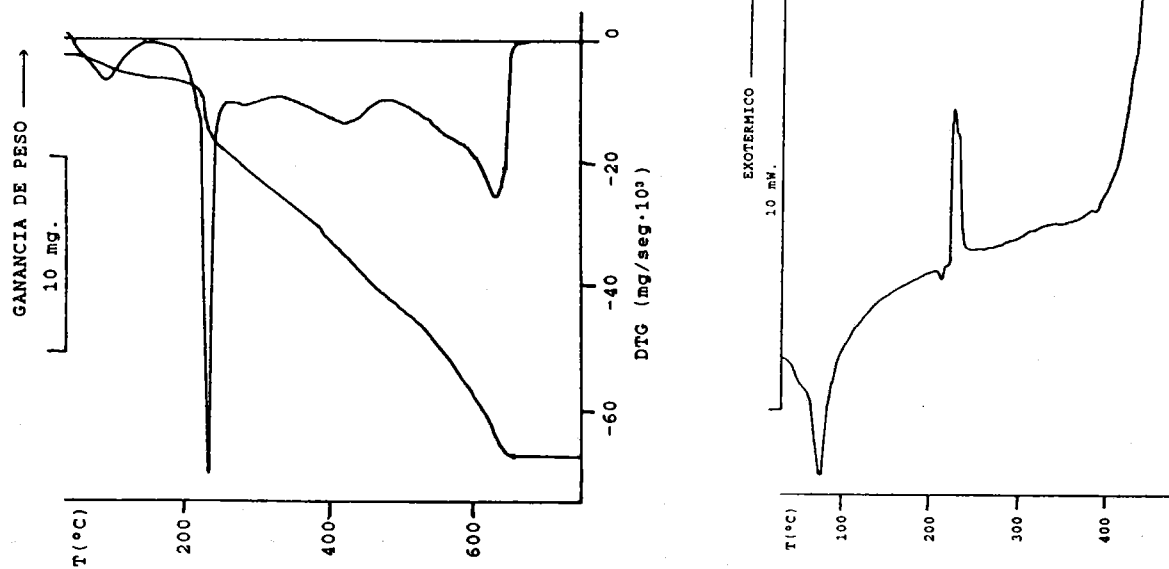


Figura 6.7: Diagramas TG y DSC de $\text{Hg}(\text{GsH}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

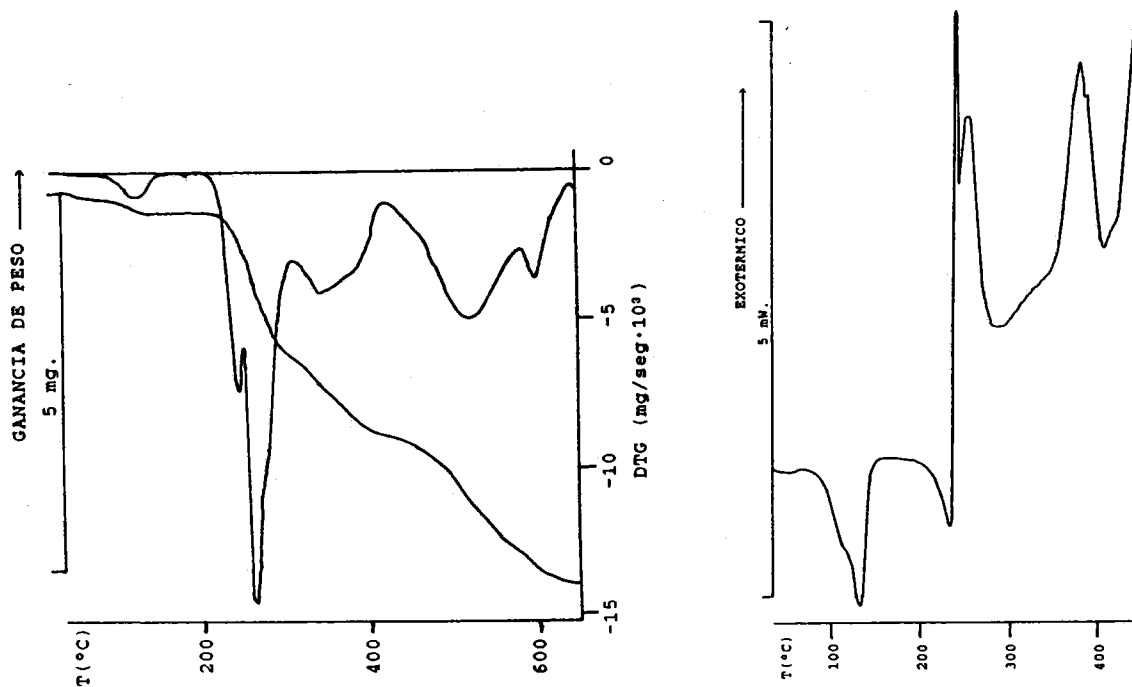


Figura 6.8: Diagramas TG y DSC de $\text{Hg}(\text{IsH}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

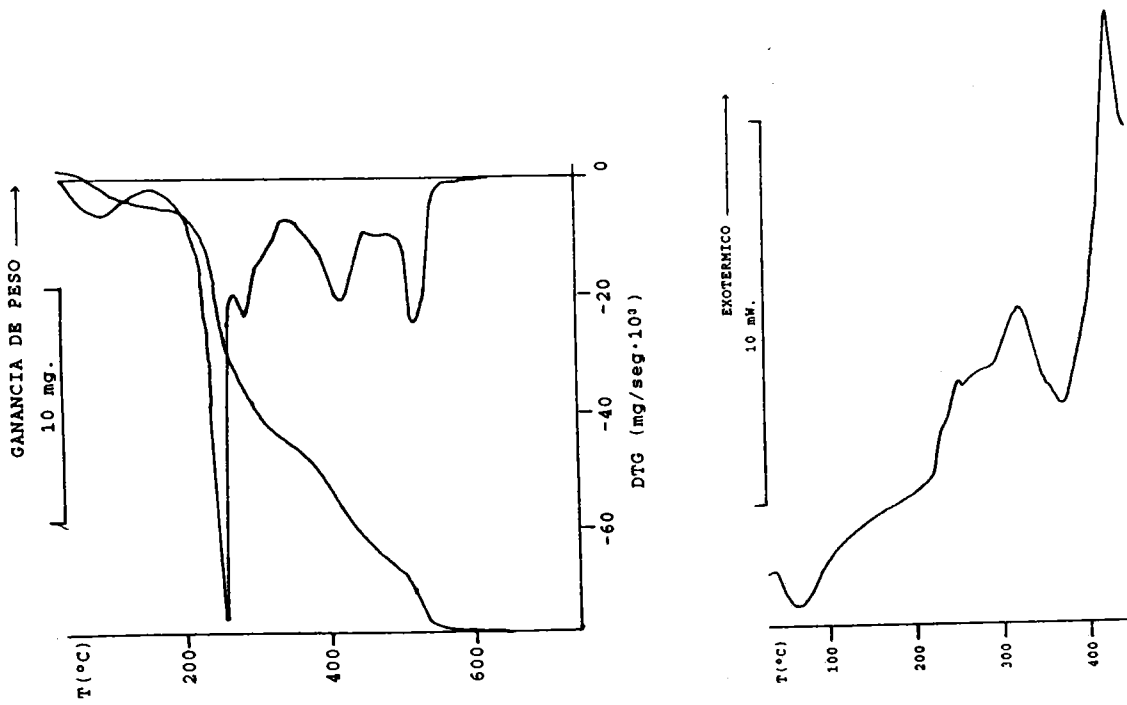


Figura 6.9: Diagramas TG y DSC de $\text{Hg}(\text{XSH-2}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

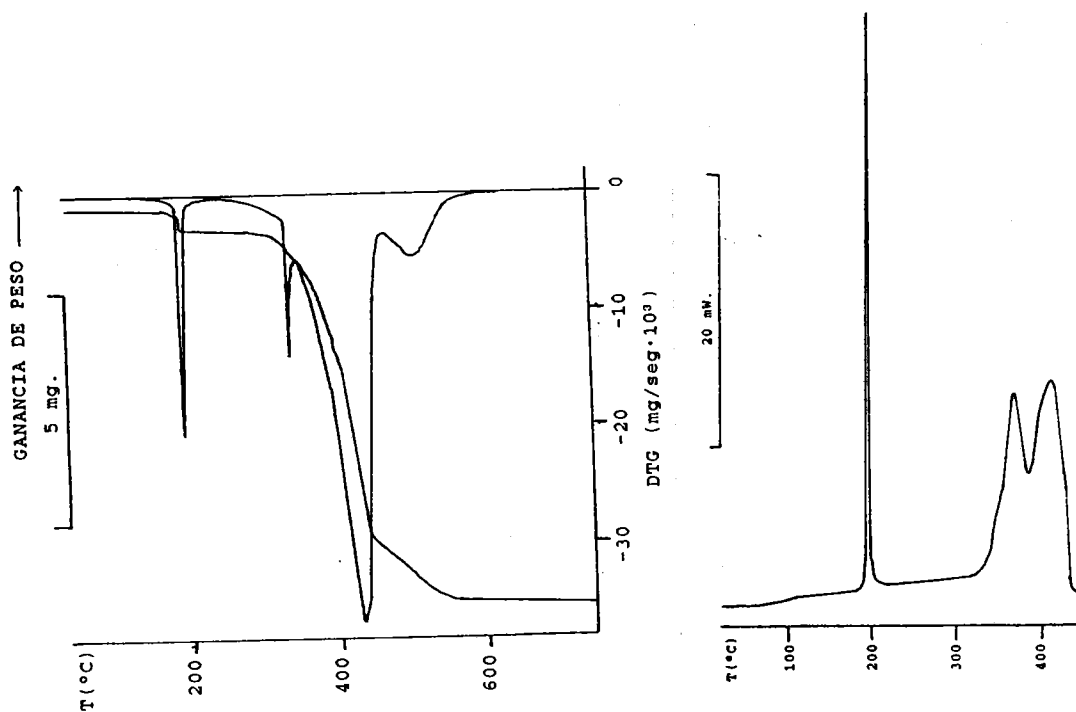


Figura 6.10: Diagramas TG y DSC de $\text{Hg}(\text{SCN})_2$.

Tabla 6.1: Procesos de deshidratación

<u>Compuesto</u>	Pérdida de peso		T pico (°C)	ΔH (KJ/mol)
	% exp.	% teór.		
$Cd(GsH_{-1})Cl \cdot 2H_2O$	6,2	7,7	79	32,9
$Cd(IsH_{-1})Cl \cdot H_2O$	3,7	4,1	90	----
$[Cd(XsH_{-1})_2(H_2O)_2] \cdot 5H_2O$	14,7	15,6	82	25,9
			109	29,5
$Hg(Gs)(SCN)_2 \cdot 2H_2O$	4,4	3,9	90	51,1
$Hg(GsH_{-1})_2 \cdot 3H_2O$	6,7	6,6	78	35,1
$Hg(IsH_{-1})_2 \cdot H_2O$	2,4	2,4	132	64,9
$Hg(XsH_{-2}) \cdot 2H_2O$	7,3	6,9	57	20,0

En el caso del compuesto $[Cd(XsH_{-1})_2(H_2O)_2] \cdot 5H_2O$, se ha propuesto esta formulación a la vista de sus diagramas TG y DSC; así en la figura 6.3 se observa la presencia de dos efectos endotérmicos claramente diferenciados, que ponen de manifiesto la presencia de dos tipos diferentes de moléculas de agua, unas no unidas directamente al metal (efecto endotérmico centrado a 82°C) y las otras probablemente unidas a éste (endotérmico a 109°C).

En el complejo $Hg(Gs)(SCN)_2 \cdot 2H_2O$, la energía calculada a partir del correspondiente diagrama DSC resultó ser de 51,1 KJ. por mol de agua, valor elevado que indicaría una fuerte interacción del agua bien con el ion $Hg(II)$ o bien, mediante enlaces de hidrógeno, con grupos adecuados de la guanosina. Este diagrama DSC muestra posteriormente un efecto exotérmico intenso centrado a

190°C, que se ha asignado a la pirólisis parcial del grupo tiocianato. Con objeto de comprobarlo, se registraron los diagramas TG y DSC de una muestra de $\text{Hg}(\text{SCN})_2$ (figura 6.10), pudiendo observarse la gran analogía existente entre dichos diagramas y los del compuesto anterior en el intervalo de temperaturas 150-220°C.

Una vez deshidratados los complejos $\text{Cd}(\text{GsH}_4)\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cd}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Hg}(\text{IsH}_4)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, éstos presentan en su diagrama DSC un efecto endotérmico centrado a 246, 220 y 234°C, respectivamente, que podría asignarse a un proceso de fusión. Sólo ha podido calcularse la correspondiente entalpía para el $\text{Cd}(\text{GsH}_4)\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ($\Delta H=17 \text{ KJ}\cdot \text{mol}^{-1}$), ya que la pirólisis de los otros dos comienza inmediatamente después del proceso de fusión.

Finalmente, en los diagramas DSC de los complejos aislados en forma cristalina, $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Cl}_2$ y $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Br}_2$, se observa la presencia de un nuevo efecto endotérmico, centrado a 218 y 202°C respectivamente, que podría ser asignado al inicio de la deshalogenación de dichos compuestos, proceso que solapa con el comienzo de la descomposición del resto de ribosa.

El proceso de descomposición pirolítica de los complejos tiene lugar en un amplio intervalo de temperaturas (tabla 6.2) y solamente en el caso de los complejos de cadmio conduce a la formación de un residuo constituido por CdO . Hay que indicar que para el complejo $\text{Cd}(\text{GsH}_4)\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ se ha encontrado una diferencia apreciable entre

los porcentajes de residuo experimental y teórico, debido probablemente a la volatilización parcial del cloruro de cadmio en las condiciones de trabajo (235,236).

Tabla 6.2: Pirólisis de los complejos de Cd(II) y Hg(II).

<u>Compuesto</u>	Rango de	Residuo	
	<u>T (°C)</u>	<u>% exp.</u>	<u>% teór.</u>
Cd(GsH ₄)Cl·2H ₂ O	240→800	19,6	27,5
Cd(IsH ₄)Cl·H ₂ O	200-700	30,5	29,7
[Cd(XsH ₄) ₂ (H ₂ O) ₂]·5H ₂ O	240-520	15,5	15,6
Hg(Gs)Cl ₂	230-660	≈0	----
Hg(Gs)Br ₂	210-760	≈0	----
Hg(Gs)(SCN) ₂ ·2H ₂ O	200-700	≈0	----
Hg(GsH ₄) ₂ ·3H ₂ O	210-660	≈0	----
Hg(IsH ₄) ₂ ·H ₂ O	220-670	≈0	----
Hg(XsH ₂)·2H ₂ O	220-560	2,0	----

6.3 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

En la tabla 6.3 se han recogido las bandas más significativas de los espectros infrarrojos de los complejos tratados en el presente capítulo, los cuales aparecen en las figuras 6.11 a 6.19.

Figura 6.11: Espectro infrarrojo de $\text{Cd}(\text{GSH})_2 \cdot \text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

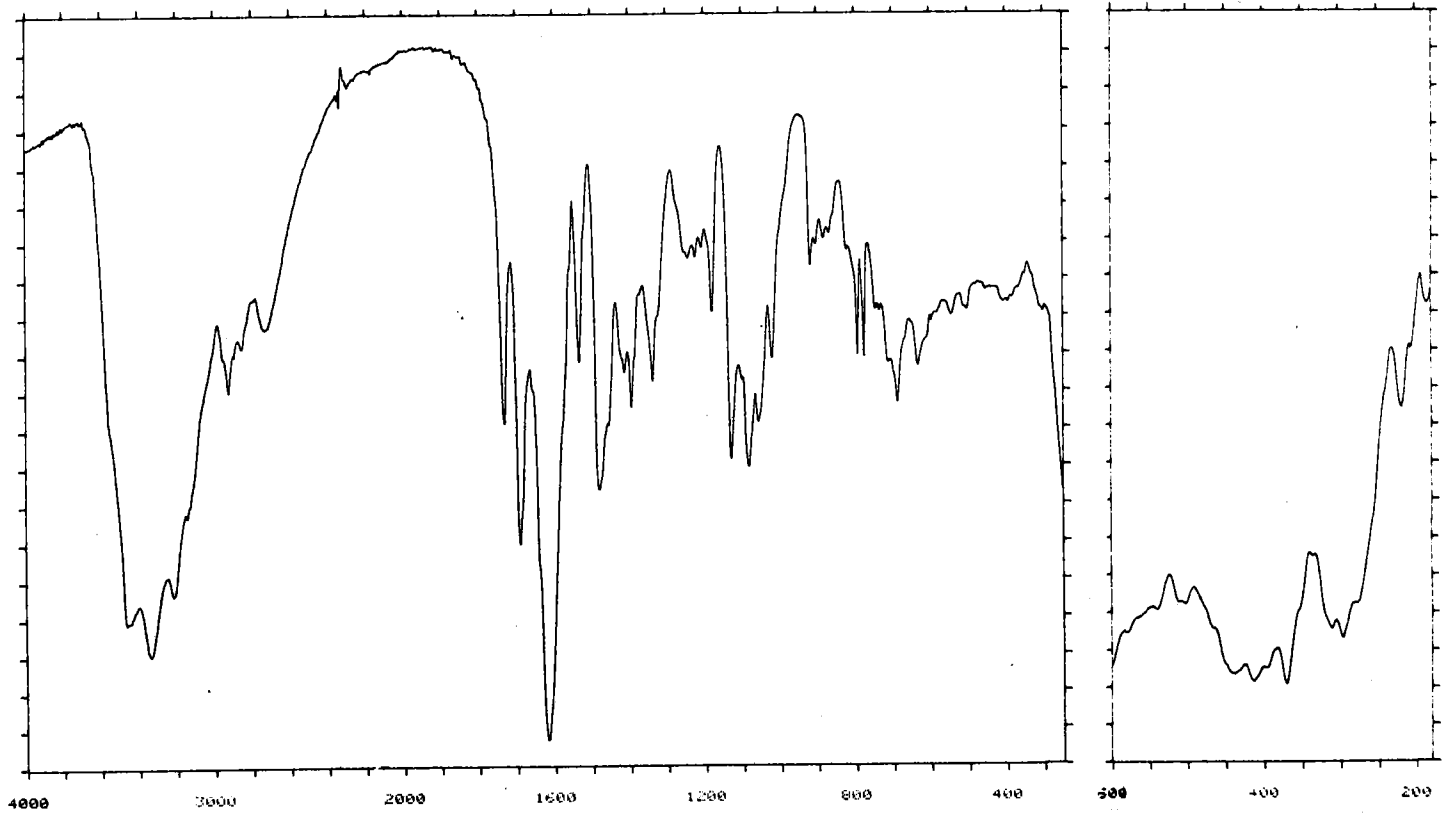
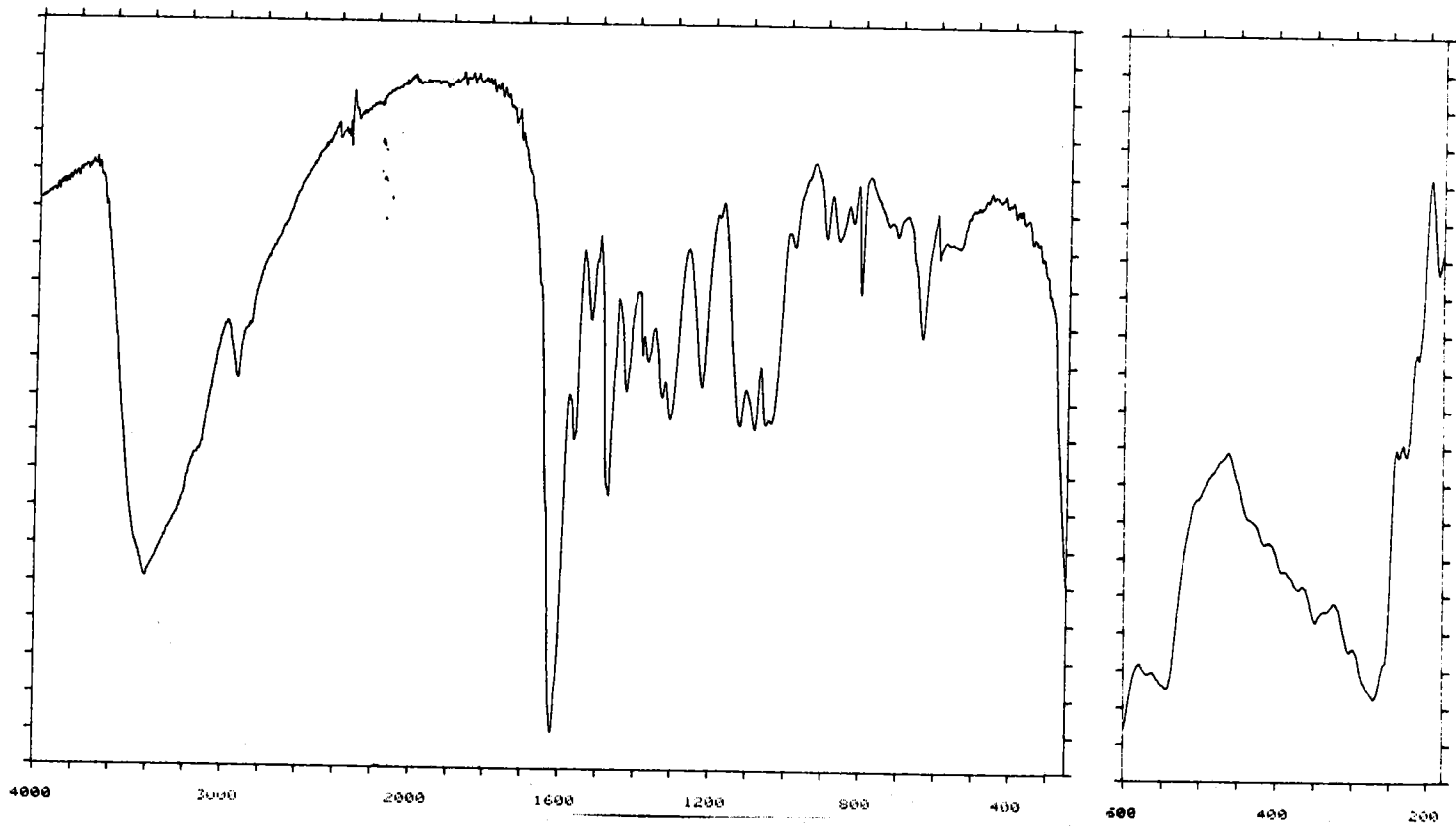


Figura 6.12: Espectro infrarrojo de $\text{Cd}(\text{ISH}_4)\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

224



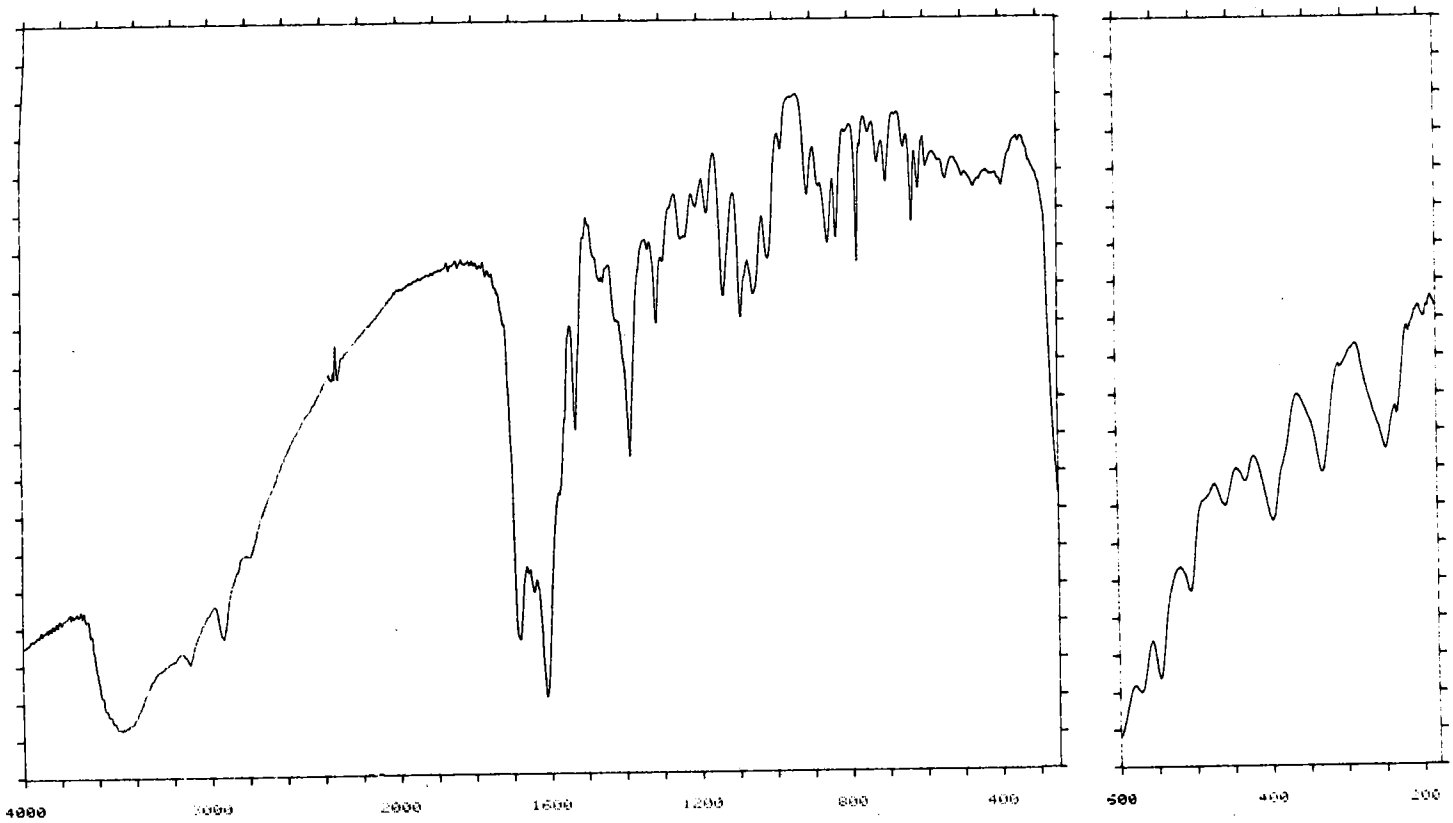


Figura 6.13: Espectro infrarrojo de $[Cd(XSH_4)_2(H_2O)_2]5H_2O$.

Figura 6.14: Espectro infrarrojo de Hg(Gs)Cl₂.

226

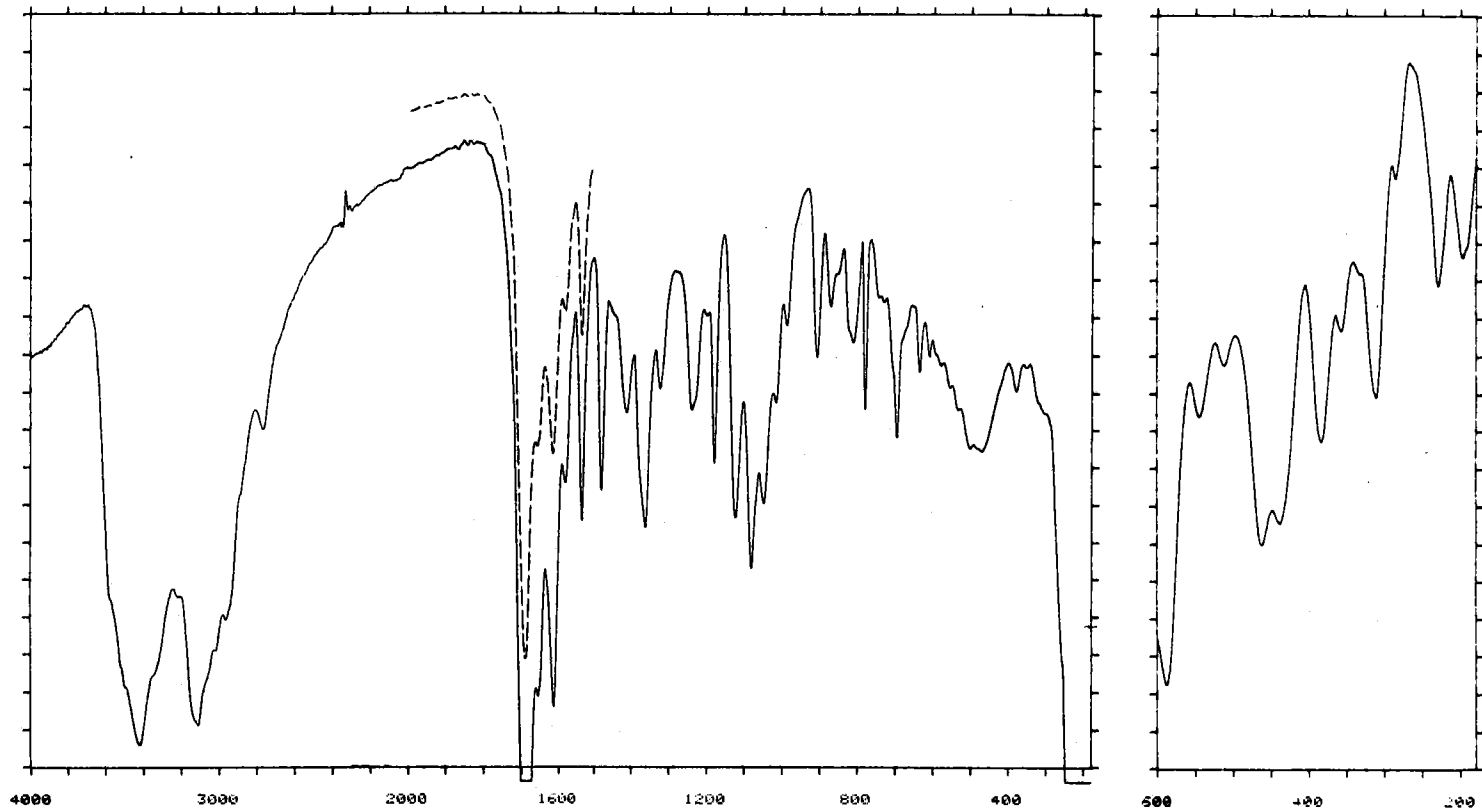
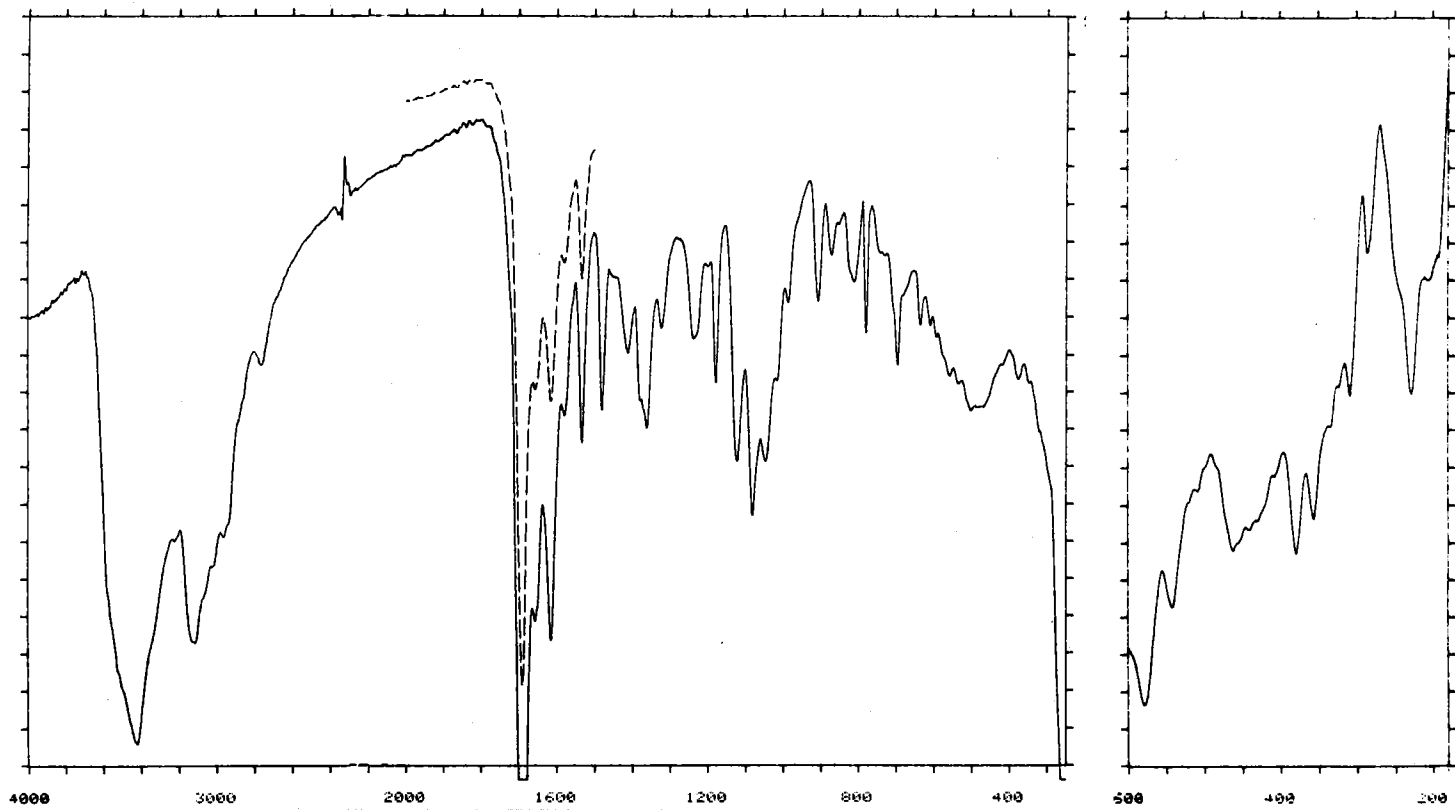


Figura 6.15: Espectro infrarrojo de Hg(Gs)Br₂.



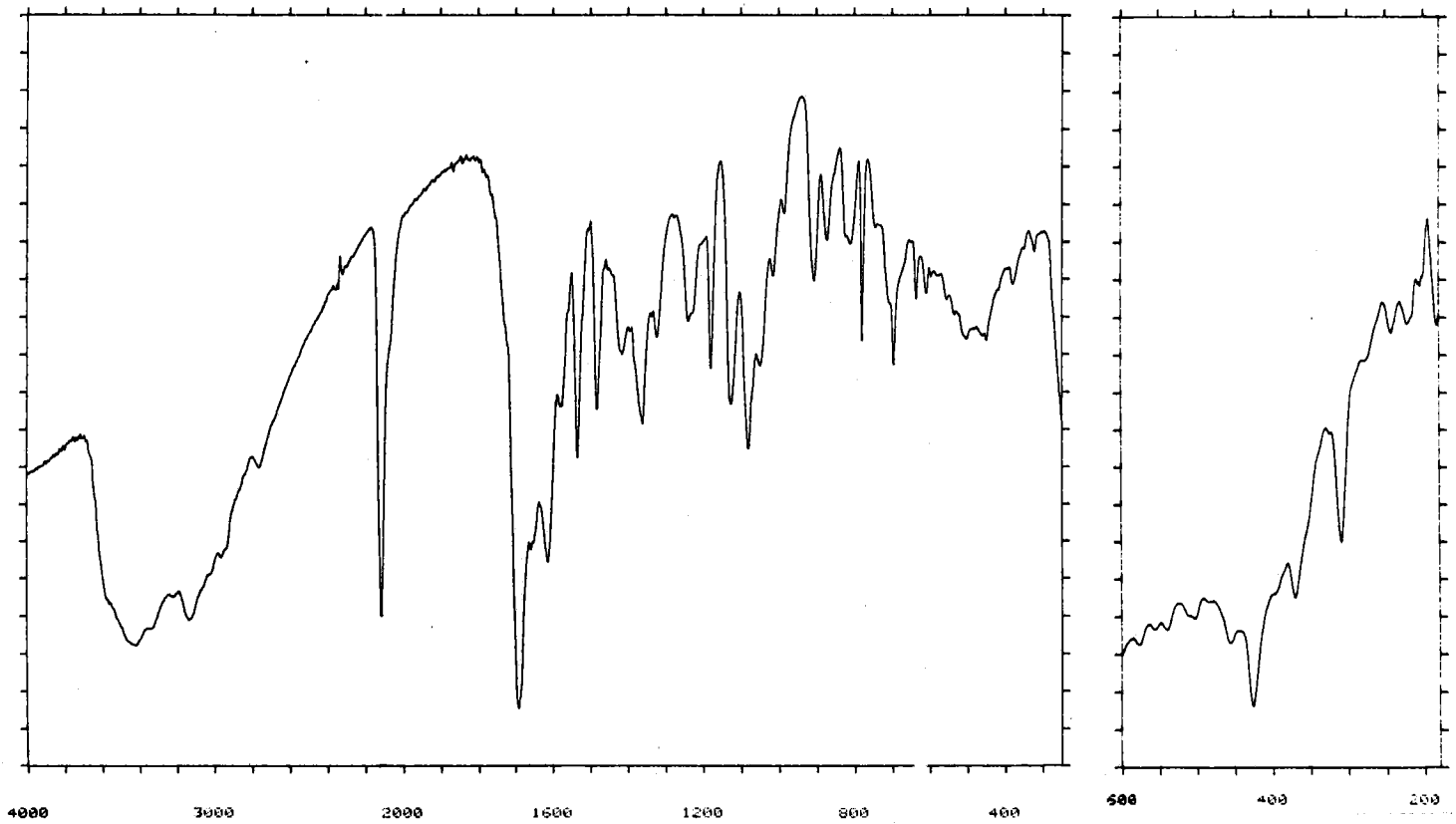


Figura 6.16: Espectro infrarrojo de $\text{Hg}(\text{SCN})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

Figura 6.17: Espectro infrarrojo de $\text{Hg}(\text{GSH})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

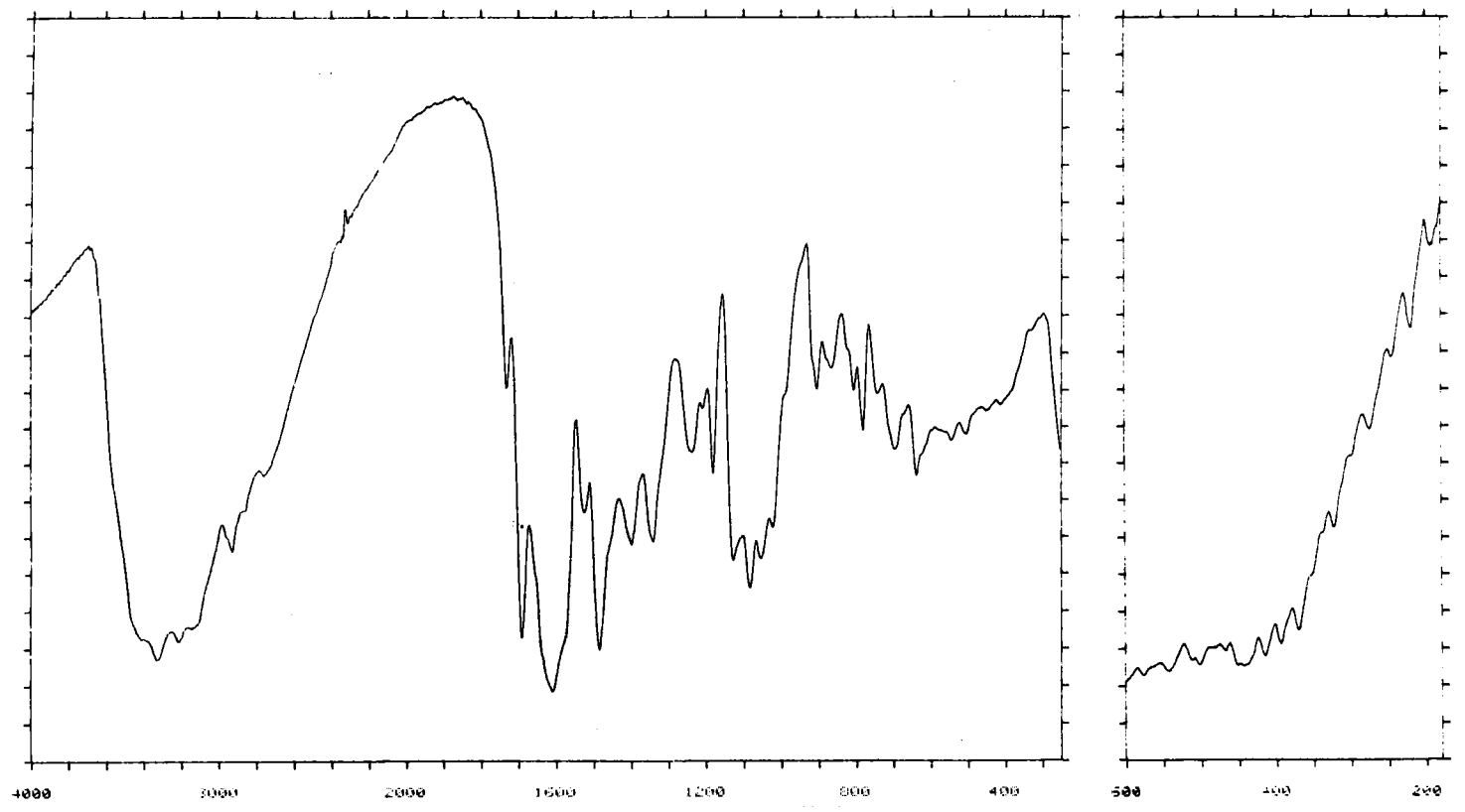


Figura 6.18: Espectro infrarrojo de $\text{Hg}(\text{ISH}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

230

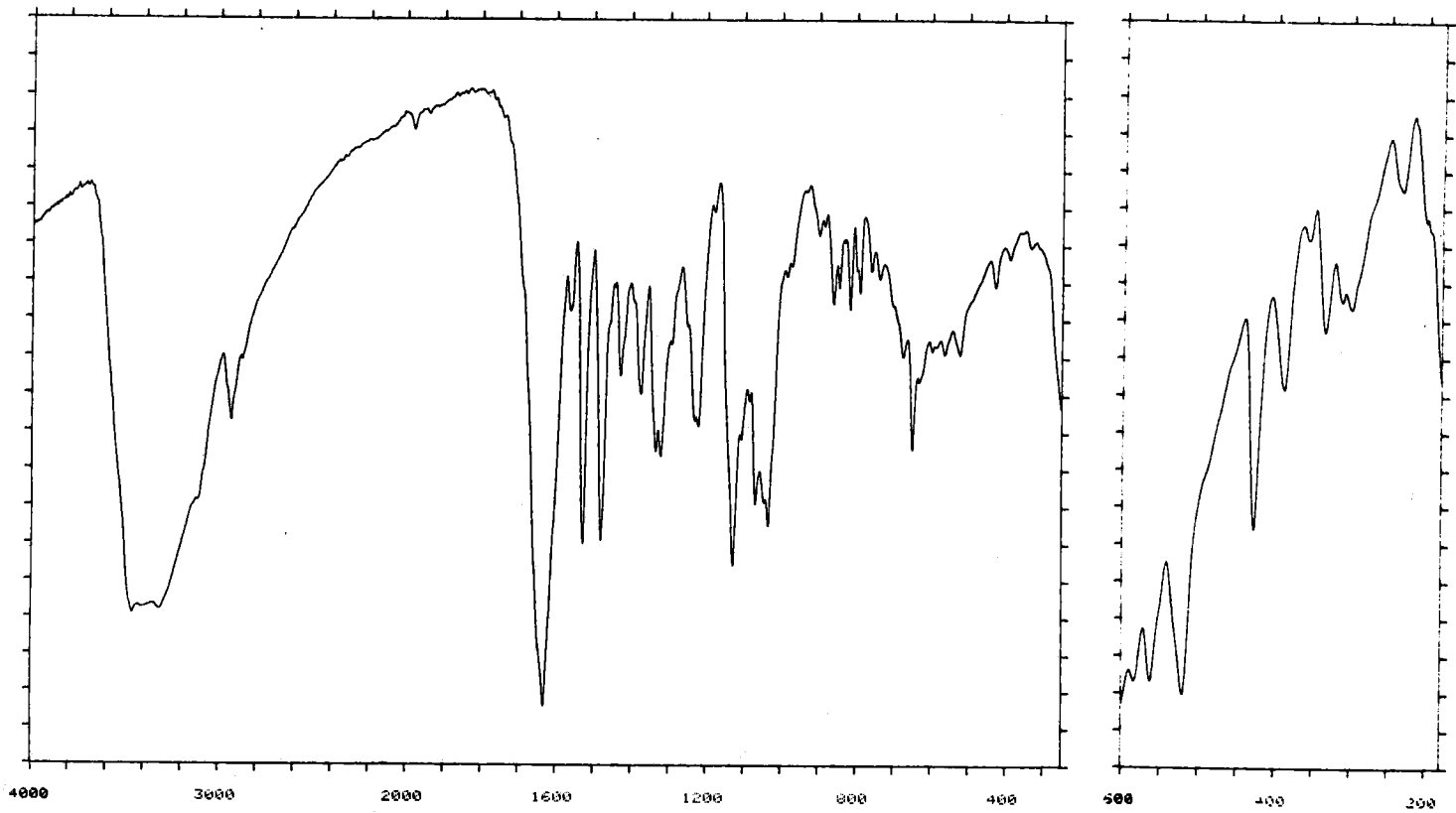


Figura 6.19: Espectro infrarrojo de $\text{Hg}(\text{XSH-2}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

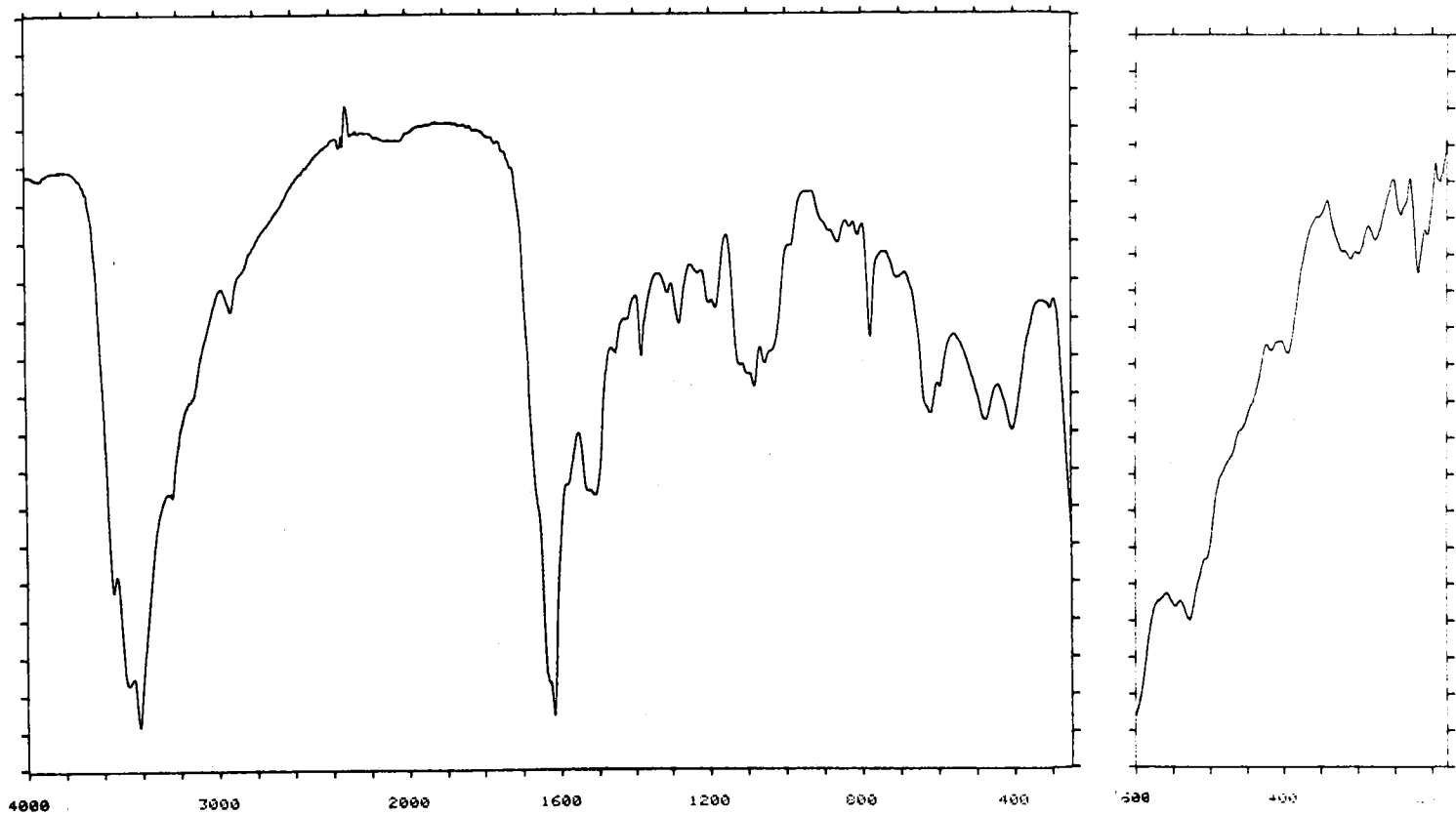


Tabla 6.3: Asignaciones de bandas efectuadas sobre los espectros infrarrojos de los complejos de Cd(II) y Hg(II).

Compuesto	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=O})$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{M-X})$
Cd(GsH ₄)Cl ₂ ·2H ₂ O	3336	----	2924, 2732	----	1730, 1690	1630(h)	1618, 1533, 1480	1129, 1082, 1058, 1020	296
Cd(IsH ₄)Cl ₂ ·H ₂ O	3414	----	2924	----	1618	----	1563, 1521	1084, 1055	271
[Cd(XsH ₄) ₂ (H ₂ O) ₂]·5H ₂ O	3473	≈3100	2933	----	1680, 1610	----	1550(h), 1529	1135, 1090, 1056	246
Hg(Gs)Cl ₂	3419	3117	2730	----	1689	1625(h)	1613, 1531, 1479	1122, 1080	383
Hg(Gs)Br ₂	3418	3111	2730	----	1689	1625(h)	1614, 1531, 1479	1121, 1080	228
Hg(Gs)(SCN) ₂ ·2H ₂ O	3419	≈3130	2728	2111	1690	1630(h)	1612, 1533, 1481	1126, 1080	---
Hg(GsH ₄) ₂ ·3H ₂ O	3329	----	2926	----	1730, 1690	1620(h)	1609, 1523, 1483	1127, 1082	---
Hg(IsH ₄) ₂ ·H ₂ O	3456	----	2931	----	1629	----	1561, 1526, 1478	1126, 1066, 1032	---
Hg(XsH ₂) ₂ ·2H ₂ O	3413	----	2930	----	1630, 1616	----	1550(h), 1520(h), 1507	1084	---

(h) hombro

Los tres complejos en los cuales la guanosina actúa en forma molecular, $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Cl}_2$, $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Br}_2$ y $\text{Hg}(\text{Gs})(\text{SCN})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, presentan espectros infrarrojos prácticamente superponibles, con la única diferencia de la presencia de una banda intensa a 2.111 cm.^{-1} en el espectro del tercero, fácilmente asignable a $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ de un grupo tiocianato terminal coordinado a través del átomo de azufre. Asimismo, en la zona alta del espectro y en la zona de los carbonilos este espectro presenta ligeros ensanchamientos de las bandas debido a $\nu(\text{O-H})$ y $\delta(\text{H}_2\text{O})$ de las moléculas de agua.

Con respecto al espectro infrarrojo de la guanosina libre, los de estos compuestos presentan como hechos más reseñables la desaparición de uno de los modos de vibración asociados al grupo carbonilo y la aparición de bandas en la zona baja del espectro asignables a las vibraciones $\nu(\text{Hg-X})$ tanto terminales como puente (237-238), lo que indicaría la existencia de coordinaciones directas Hg-Cl y Hg-Br .

Por lo que respecta a los espectros de los complejos en los que este ligando actúa en forma aniónica, $\text{Cd}(\text{GsH}_{-1})\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Hg}(\text{GsH}_{-1})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, se puede observar que la posición de las bandas correspondientes a los dos modos de vibración asociados al grupo carbonilo no experimenta modificación alguna respecto a la guanosina libre, aunque sí una disminución considerable de su intensidad; si suponemos que la desprotonación tiene lugar en N(1) (lo que posteriormente se confirmará mediante RMN), la posición de estas bandas debería afectarse apreciablemen-

te a menos que la carga negativa quede muy localizada sobre el átomo de nitrógeno, lo cual es muy poco frecuente. Por otro lado, en ambos espectros aparece centrada a 1.618 y 1.609 cm^{-1} una banda ancha que engloba a $\delta(\text{H}_2\text{O})$ y $\delta(\text{NH}_2)$; los cambios en la posición de este último modo de vibración se explican fácilmente considerando la presencia de agua en los complejos. Por su parte las bandas debidas a las vibraciones $\nu(\text{C}=\text{N})$ y $\nu(\text{C}=\text{C})$ no experimentan variaciones apreciables en relación con sus posiciones en el espectro del ligando.

En lo que concierne a los complejos $\text{Cd}(\text{IsH}_4)\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Hg}(\text{IsH}_4)_2\cdot\text{H}_2\text{O}$, sus espectros infrarrojos difieren bastante del de la inosina libre (figura 3.7), presentando un gran desplazamiento de la señal asignada a $\nu(\text{C}=\text{O})$ (70 y 80 cm^{-1} respectivamente). Este comportamiento es análogo al que presentan los compuestos de inosina aniónica descritos en capítulos anteriores y se atribuye igualmente al efecto combinado de la desprotonación en N(1) y la formación de enlaces de hidrógeno entre el carbonilo y las moléculas de agua. Las bandas de tensión $\text{C}=\text{C}$ y $\text{C}=\text{N}$ experimentan en ambos casos desplazamientos del orden de 15-20 cm^{-1} hacia valores menores del número de ondas, consecuencia de una mayor aromaticidad en el anillo pirimidínico.

Finalmente los espectros de los complejos $[\text{Cd}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Hg}(\text{XsH}_2)_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ difieren notablemente entre sí, debido a que en el primero de ellos la actuación del ligando tiene lugar en forma monoaniónica, mientras que en el segundo lo hace en forma dianiónica.

La presencia de agua en el complejo de cadmio de la xantosina da lugar a la aparición de una débil banda a 1.650 cm.^{-1} que se ha asignado a $\delta(\text{H}_2\text{O})$, aunque la característica más importante de este espectro es el desdoblamiento de la banda asignada a $\nu(\text{C}=\text{O})$ del espectro del ligando en dos bandas, una fuertemente desplazada (sobre 90 cm.^{-1}) hacia menores valores del número de ondas y la otra que permanece en la misma posición que en el espectro infrarrojo de la xantosina dihidratada. El gran desplazamiento de la primera de estas bandas podría justificarse de igual forma a como se hizo con los complejos descritos en el capítulo 4 e indicaría coordinación monodentada a través de N(3).

En lo que respecta al complejo $\text{Hg}(\text{XsH}_{-2}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, aparecen dos bandas solapadas correspondientes a $\nu(\text{C}=\text{O})$, ambas fuertemente desplazadas, del orden de 90 cm.^{-1} , hacia menores valores del número de ondas, lo que estaría de acuerdo con la actuación en forma dianiónica de la xantosina y su consiguiente coordinación a dos átomos de mercurio, a través de N(3) y N(1). Asimismo, en la zona alta del espectro se observa un estrechamiento de las bandas que aparecen por encima de los 2.800 cm.^{-1} , lo que puede explicarse por la desaparición completa de las bandas debidas a $\nu(\text{N}-\text{H})$. El resto del espectro presenta muy baja resolución por lo que no ha podido obtenerse una mayor información.

En la zona baja del espectro infrarrojo, los complejos de Cd(II) presentan nuevas bandas de absorción que pueden asignarse a $\nu(\text{Cd}-\text{Cl})$ y $\nu(\text{Cd}-\text{N})$ (239). Las posicio-

nes de estas bandas se han recogido asimismo en la tabla 6.3. En el caso de los complejos de guanósina e inosina, esta absorción es ancha e intensa y englobaría a ambos modos de vibración, mientras que en el complejo de xantósina la banda es más débil y aparece a valores menores del número de ondas, lo que se justificaría por la ausencia de cloro en este complejo.

6.4 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los complejos que resultaron ser solubles en DMSO- d_6 aparecen recogidos en las figuras 6.20 a 6.31. Las asignaciones de las señales de dichos espectros aparecen indicadas en las tablas 6.4 y 6.6. La buena resolución de la mayor parte de los espectros registrados ha permitido obtener los valores de constantes de acoplamiento protón-protón que se indican en la tabla 6.5.

En los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de los complejos moleculares de guanósina, todas las señales aparecen a valores de desplazamiento químico muy próximos a los que se dan en los espectros de la guanósina libre, apareciendo la señal del protón unido a N(1), lo que viene a confirmar la actuación del nucleósido en forma molecular. Las señales del anillo de purina N(1)-H, C(8)-H y NH_2 experimentan un ligero desapantallamiento, mientras que las señales del resto de ribosa no sufren desplazamiento alguno.

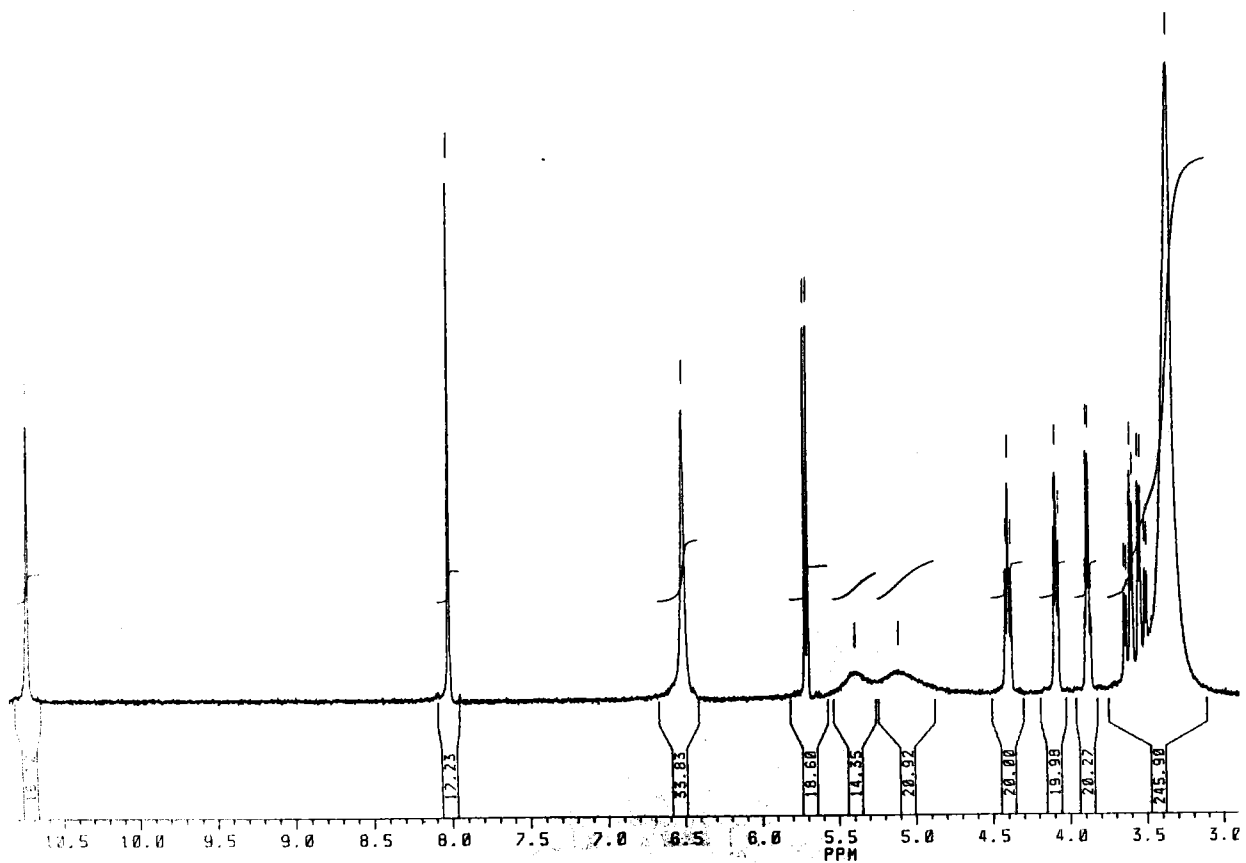


Figura 6.20: Espectro ¹H-RMN de Hg(Gs)Cl₂.

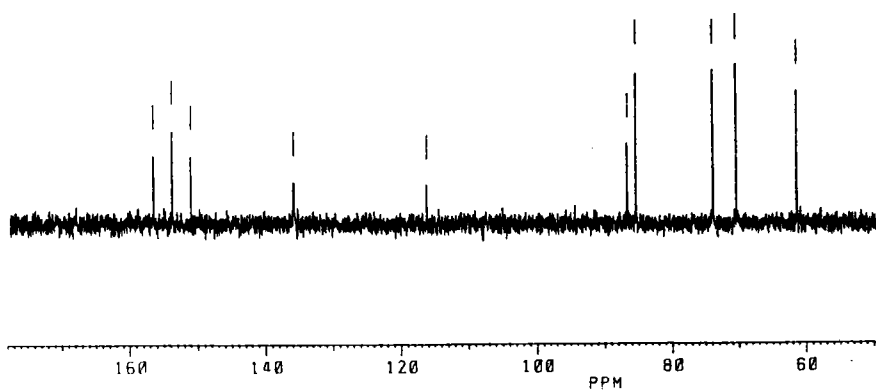


Figura 6.21: Espectro ¹³C-RMN de Hg(Gs)Cl₂.

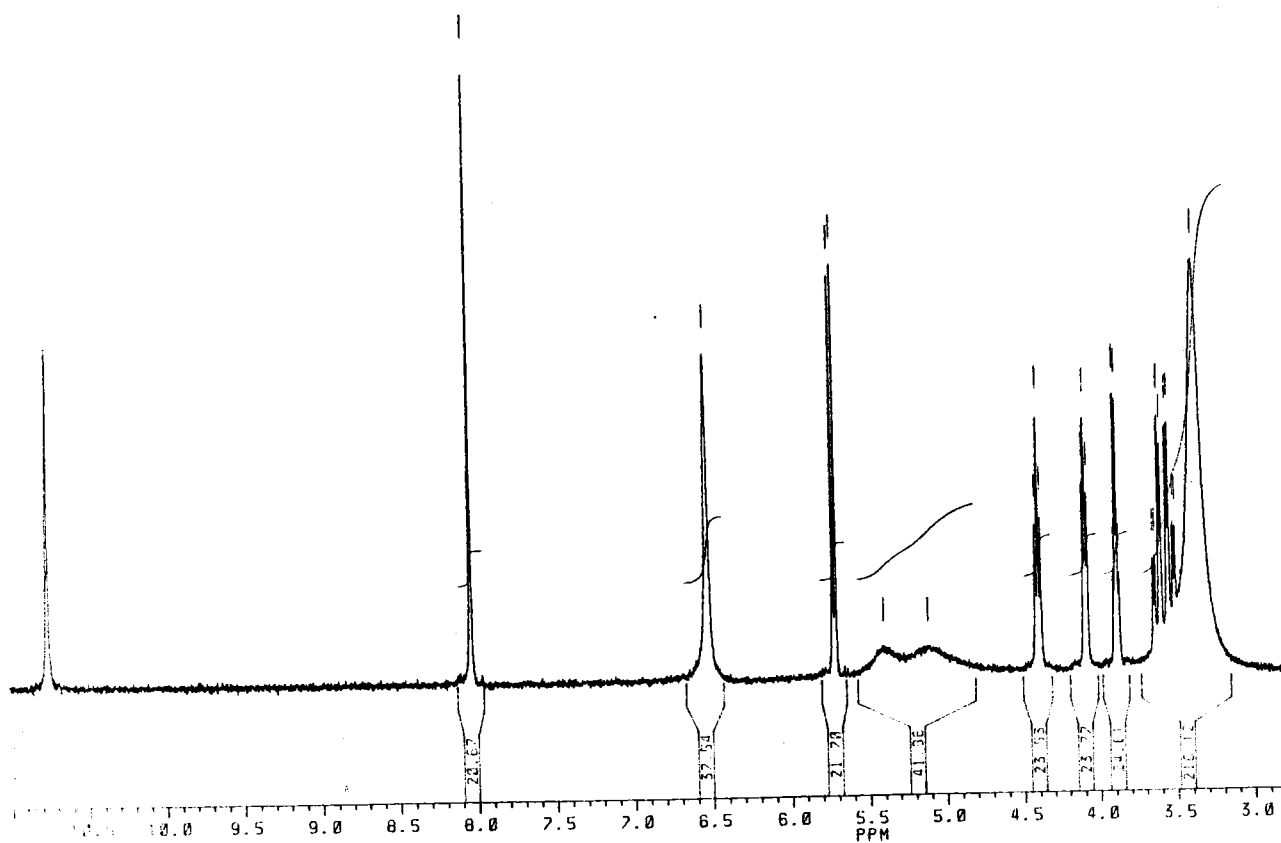


Figura 6.22: Espectro ^1H -RMN de $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Br}_2$.

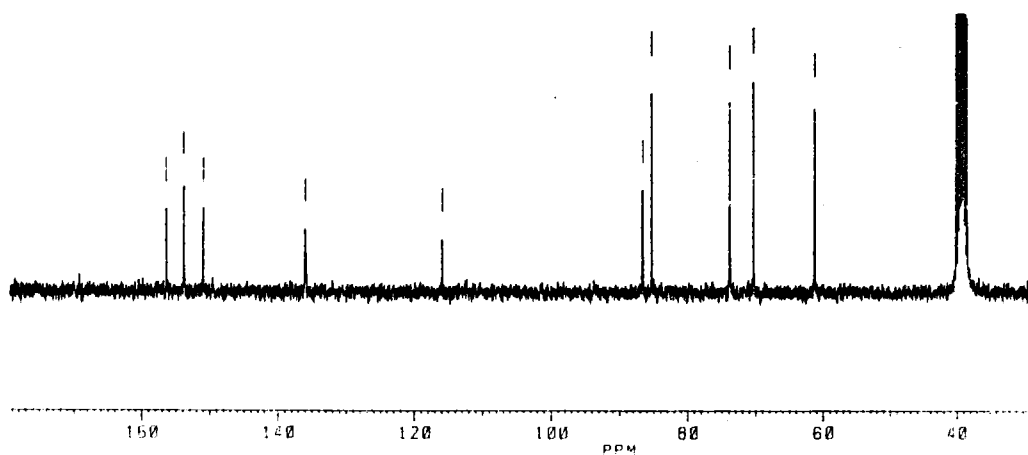


Figura 6.23: Espectro ^{13}C -RMN de $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Br}_2$.

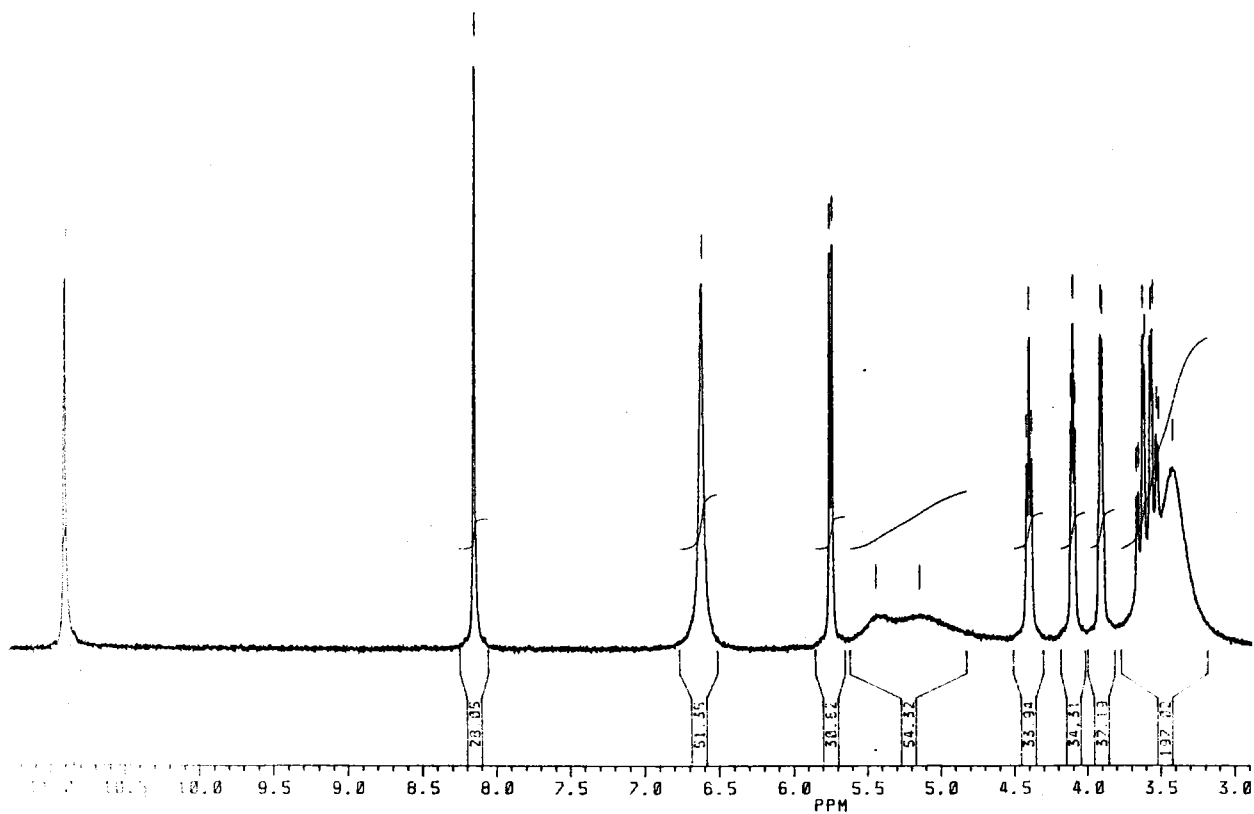


Figura 6.24: Espectro ^1H -RMN de $\text{Hg}(\text{Gs})(\text{SCN})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

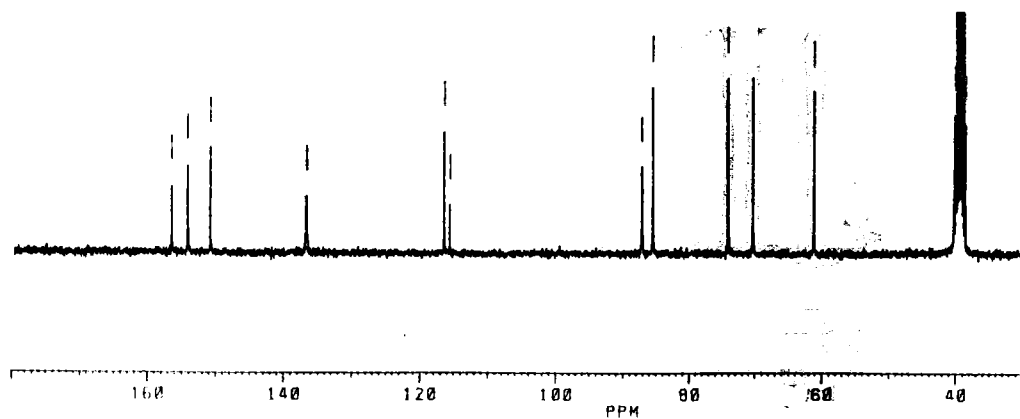


Figura 6.25: Espectro ^{13}C -RMN de $\text{Hg}(\text{Gs})(\text{SCN})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

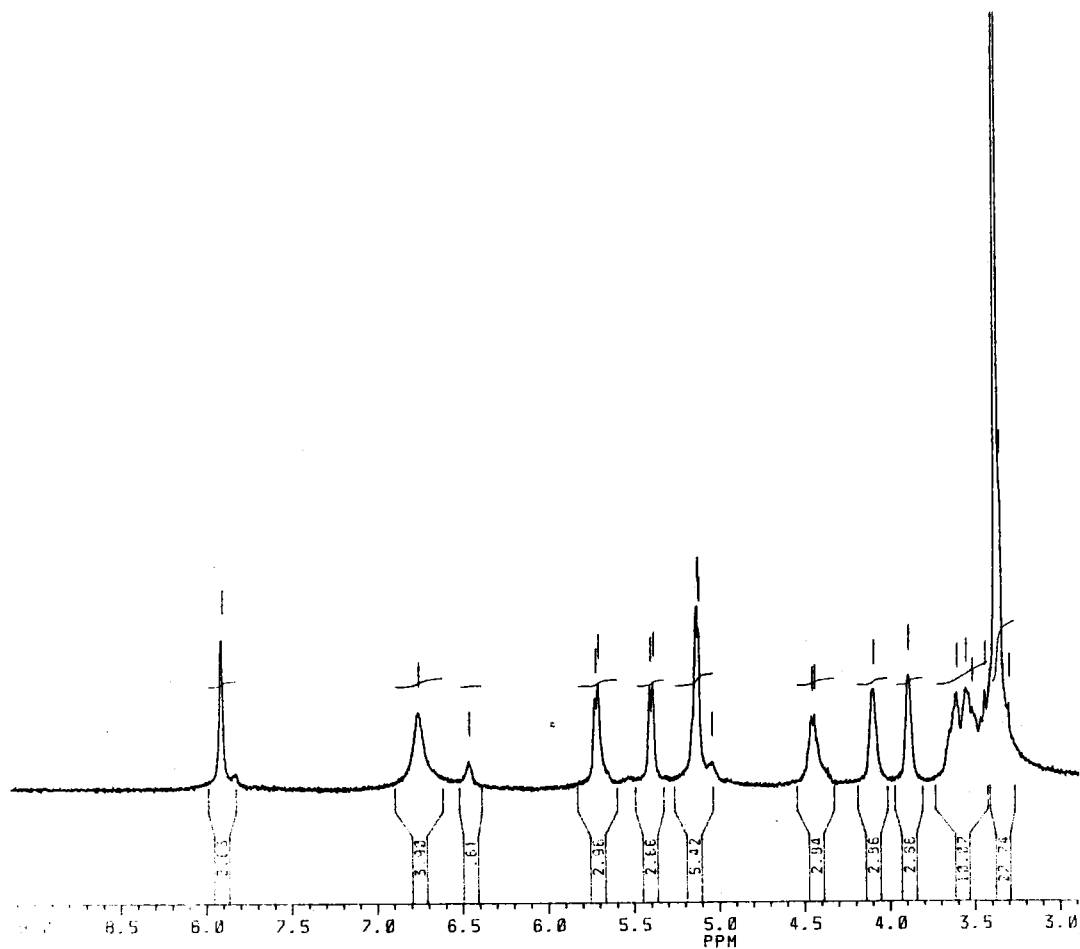


Figura 6.26: Espectro ¹H-RMN de $\text{Hg}(\text{GSH}_1)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

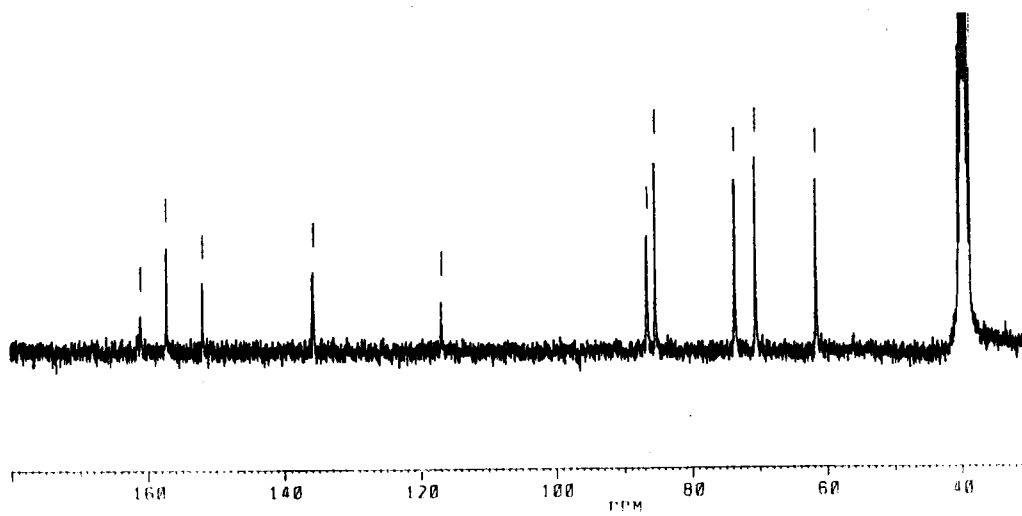


Figura 6.27: Espectro ¹³C-RMN de $\text{Hg}(\text{GSH}_1)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

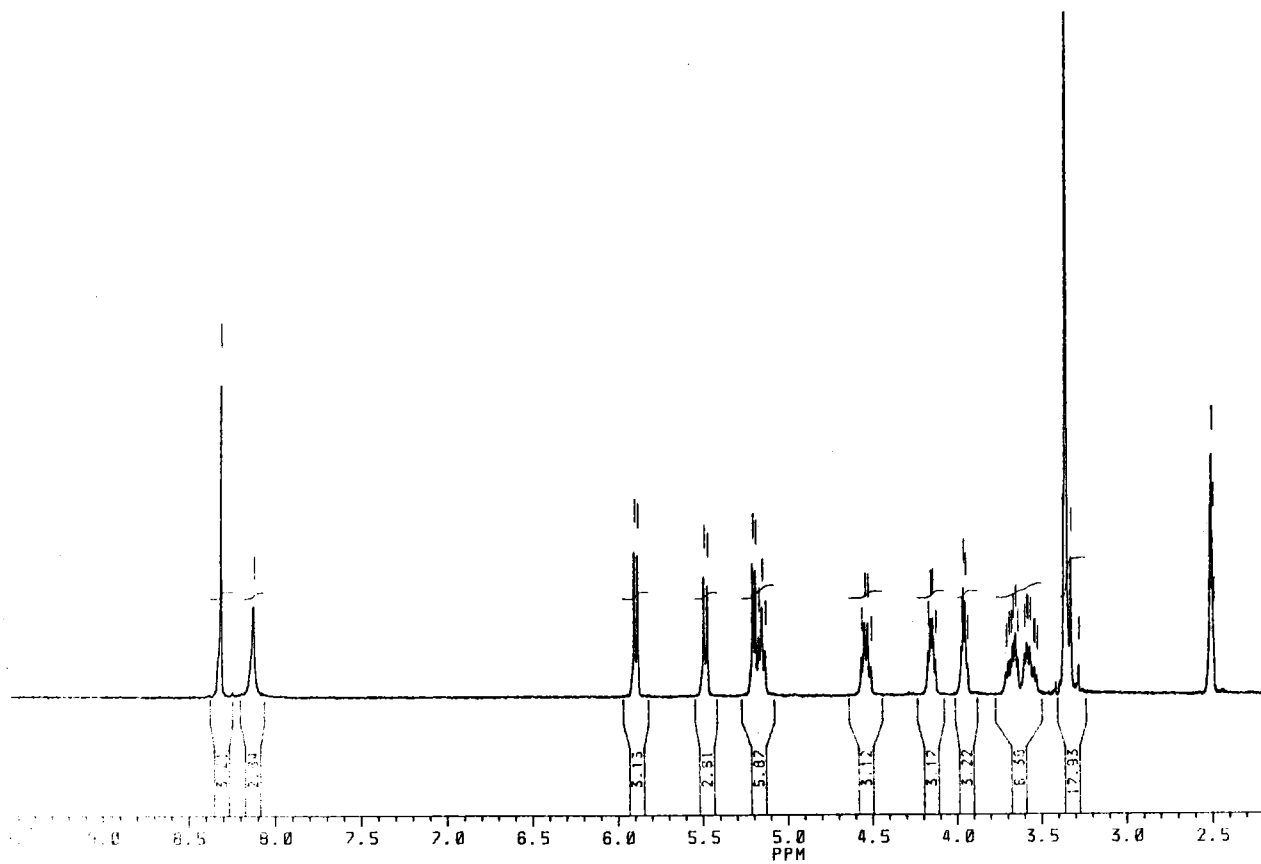


Figura 6.28: Espectro ^1H -RMN de $\text{Hg}(\text{IsH}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

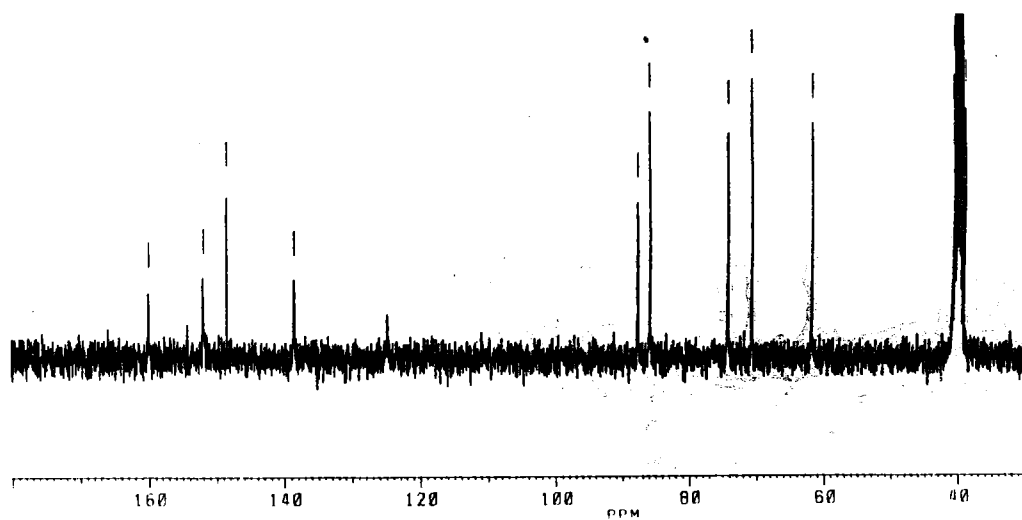


Figura 6.29: Espectro ^{13}C -RMN de $\text{Hg}(\text{IsH}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

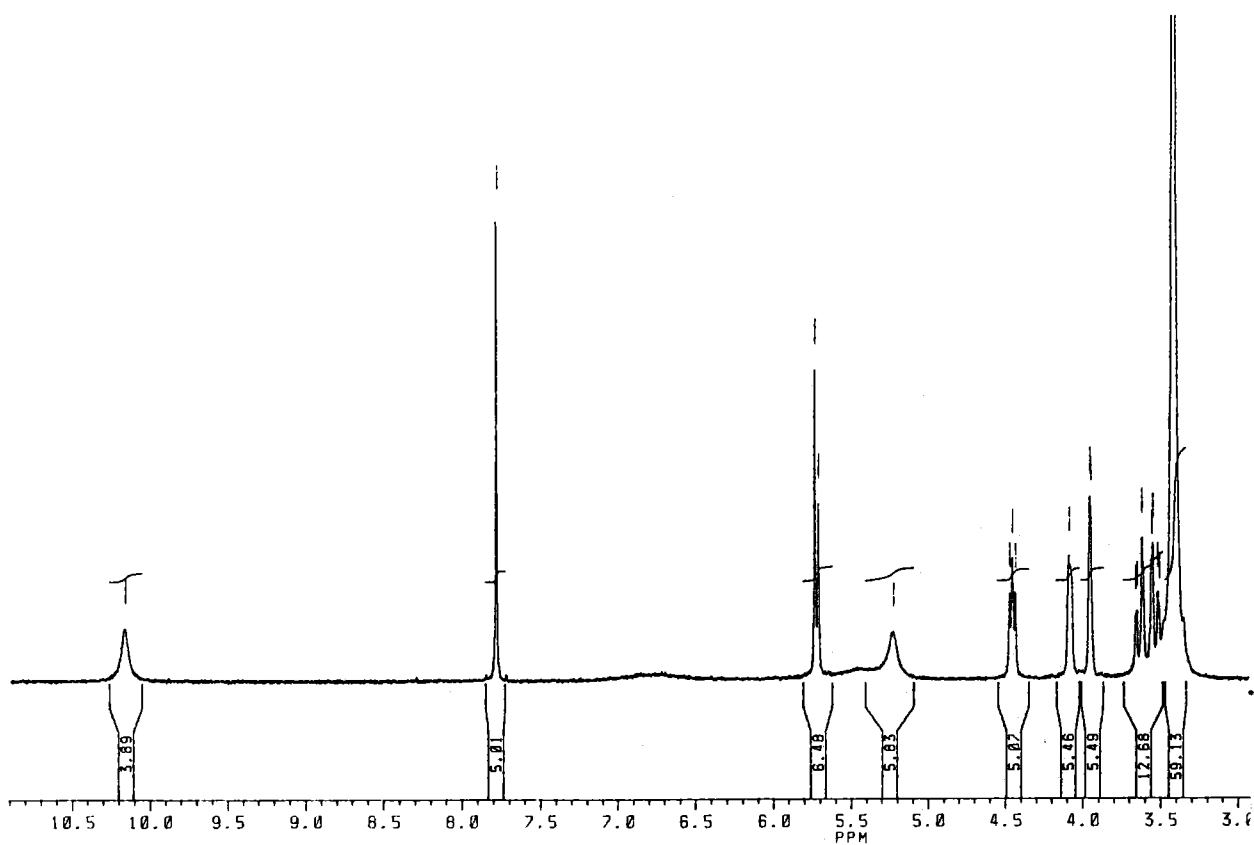


Figura 6.30: Espectro ^1H -RMN de $[\text{Cd}(\text{XsH}_{.1})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

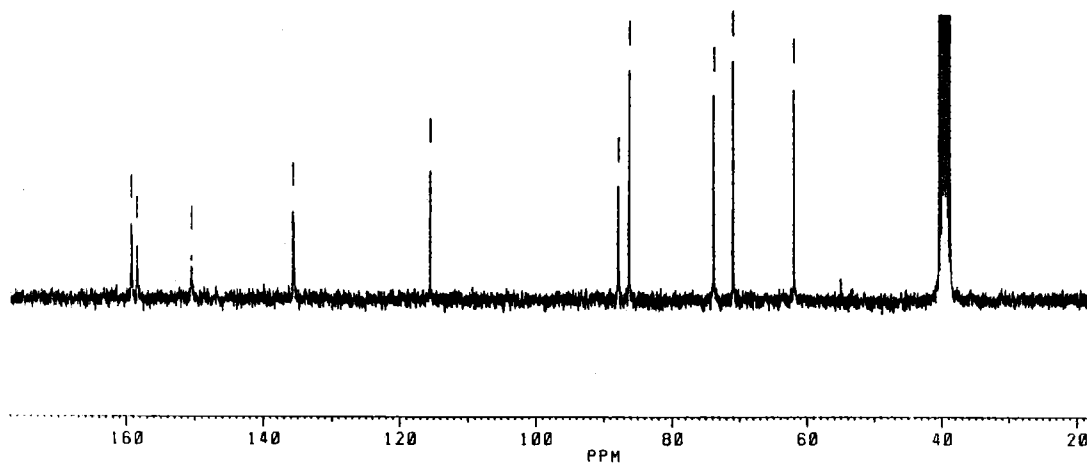


Figura 6.31: Espectro ^{13}C -RMN de $[\text{Cd}(\text{XsH}_{.1})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Tabla 6.4: Desplazamientos químicos en los espectros de ^1H -RMN de los complejos de Cd(II) y Hg(II)

	Hg(Gs)Cl ₂	Hg(Gs)Br ₂	Hg(Gs)(SCN) ₂ •2H ₂ O	Hg(GsH-1) ₂ •3H ₂ O	Hg(IsH-1) ₂ •H ₂ O	[Cd(XsH-1) ₂ (H ₂ O) ₂]•5H ₂ O
N(1)-H	10,90 (s)	10,75 (s)	10,90 (s)	—	—	10,16 (s)
C(2)-H	—	—	—	—	8,12 (s)	—
C(8)-H	8,01 (s)	8,04 (s)	8,14 (s)	7,91 (s)	8,30 (s)	7,78 (s)
NH ₂	6,50 (s)	6,53 (s)	6,61 (s)	6,75 (s)	—	—
C(1')-H	5,71 (d)	5,71 (d)	5,74 (d)	5,71 (d)	5,88 (d)	5,72 (d)
C(2')-H	4,39 (t)	4,39 (t)	4,39 (t)	4,55 (d)	4,53 (dd)	4,45 (t)
C(3')-H	4,24 (t)	4,08 (t)	4,06 (t)	4,09 (a)	4,14 (dd)	4,08 (d)
C(4')-H	3,87 (dd)	3,88 (dd)	3,90 (dd)	3,88 (a)	3,95 (dd)	3,95 (d)
C(5')-H S	3,61 (dd)	3,62 (dd)	3,63 (dd)	3,60 (a)	3,66 (m)	3,63 (dd)
C(5')-H R	3,52 (dd)	3,53 (dd)	3,54 (dd)	3,54 (a)	3,55 (m)	3,53 (dd)
O(2')-H				5,39 (d)	5,47 (d)	5,22 (a)
O(3')-H	4,8-5,5 (a)	4,8-5,6 (a)	4,8-5,6 (a)	5,12 (a)	5,19 (d)	*
O(5')-H				5,12 (a)	5,14 (t)	*

s - singlete, d - doblete, t - falso triplete, c - falso cuadruplete, dd - doble doblete, a - ancha, * - englobada en la señal del H₂O

Tabla 6.5: Constantes de acoplamiento protón-protón (Hz.) en los espectros ^1H -RMN de los complejos de cadmio y mercurio.

	Hg(Gs)Cl ₂	Hg(Gs)Br ₂	Hg(Gs)(SCN) ₂ ·2H ₂ O	Hg(GsH-1) ₂ ·3H ₂ O	Hg(IsH-1) ₂ ·H ₂ O	[Cd(XsH-1) ₂ (H ₂ O) ₂]·5H ₂ O
1'- 2'	5,88	5,84	5,52	5,39	5,91	6,95
2'- OH	—	—	—	5,67	4,82	—
2'- 3'	4,8	5,0	4,9	—	4,7	4,7
3'- OH	—	—	—	—	5,19	—
3'- 4'	3,7	4,1	3,6	—	3,6	≈3
4'- 5' (S)	3,9	3,9	3,6	—	3,5	2,8
4'- 5' (R)	4,0	3,9	3,7	—	3,5	2,6
5' (R)- 5' (S)	11,9	11,9	12,0	—	≈12	12,2
5'- OH	—	—	—	—	5,55	—

En lo que respecta a los espectros de ^{13}C -RMN de estos complejos se observa un ligero apantallamiento de los átomos de carbono C(4), C(5) y C(6) y un ligero desapantallamiento en C(2), C(8), C(1') y C(2'), no afectándose en absoluto C(4') y C(5'). Este conjunto de datos no aporta información acerca de la posición de coordinación empleada por la guanosina para coordinarse al átomo de mercurio. Por otra parte, en el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto $\text{Hg}(\text{Gs})(\text{SCN})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ aparece una nueva señal a 115,41 ppm. que se ha asignado al carbono del grupo tiocianato, el cual está apantallado unas 18 ppm. si se compara con los valores a los que aparece dicha señal en los espectros ^{13}C -RMN de diferentes tiocianatos iónicos; este

Tabla 6.6: Desplazamientos químicos en los espectros de ^{13}C -RMN en DMSO-d^6 de los complejos de cadmio y mercurio.

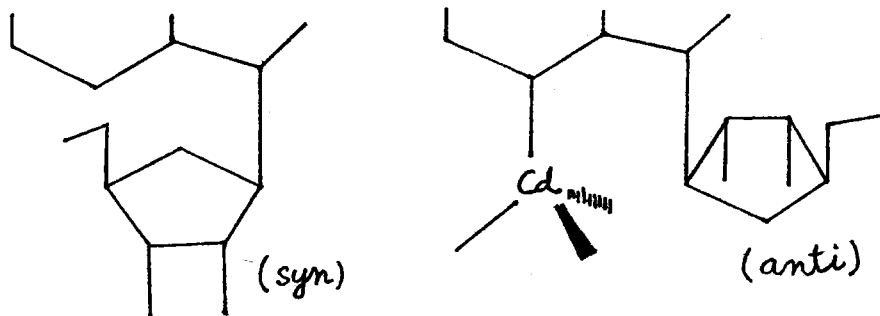
	Hg(Gs)Cl_2	Hg(Gs)Br_2	$\text{Hg(Gs)(SCN)}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{Hg(GsH-1)}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$\text{Hg(IsH-1)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	$[\text{Cd(XsH-1)}_2 (\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
C(2)	153,68	153,73	153,93	157,14	151,66	159,00
C(4)	150,95	150,70	150,62	151,86	148,34	150,24
C(5)	116,02	116,61	116,21	116,70	124,90	115,42
C(6)	156,40	156,34	156,26	160,97	159,89	158,19
C(8)	135,61	135,91	136,46	135,64	138,47	135,41
C(1')	86,48	86,55	86,94	86,40	87,45	87,65
C(2')	73,68	73,72	73,89	73,45	73,89	73,64
C(3')	70,21	70,21	70,14	70,42	70,36	70,81
C(4')	85,17	85,20	85,29	85,18	85,59	86,08
C(5')	61,19	61,17	61,07	61,46	61,37	61,81
SCN	—	—	115,41	—	—	—

desapantallamiento estaría de acuerdo con la coordinación del anión a través de su átomo de azufre (260).

En los complejos aniónicos de guanosina e inosina con Hg(II) (los de Cd(II) no son solubles en DMSO), la señal correspondiente a N(1)-H desaparece, lo que confirma la actuación aniónica de ambos ligandos. Por otra parte, el protón unido a C(8) no experimenta cambio en su posición mientras que el C(2)-H de la inosina y los protones del grupo amino de la guanosina sufren desapantallamiento, más acusado en este último. Mayor información

suministran los espectros de carbono-13, dado el considerable desapantallamiento que experimentan las señales de los átomos C(2) y C(6), cercanos a la posición de desprotonación N(1), que sería asimismo posición de coordinación para ambos ligandos.

En el espectro de RMN protónica del complejo $[\text{Cd}(\text{XsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ se observa la permanencia de la señal debida a N(1)-H, aunque bastante apantallada, lo que indicaría que la desprotonación tiene lugar en N(3). Por otra parte se observan cambios importantes en las señales del resto de ribosa, destacando el apantallamiento sufrido por los protones C(1')-H y C(2')-H y sobre todo la diferenciación entre los dos protones diasterotópicos de la posición 5', los cuales aparecen ahora como sendos y bien resueltos dobles dobles, a diferencia de lo que ocurría en el espectro de la xantosina libre (figura 3.13) en el cual ambos protones aparecían solapados en un solo doblete. Estos cambios podrían explicarse fácilmente considerando que, como consecuencia de la coordinación del átomo metálico a N(3), se produce un cambio en la conformación del enlace glicosídico, que debe pasar de *syn* a *anti*, para posibilitar el acceso del ion Cd(II) a dicha posición, tal y como se indica en el siguiente esquema:



En el espectro de carbono-13 de este complejo se observa un fuerte desapantallamiento de C(2) (8,52 ppm.) y C(4) (10,87 ppm.), lo que estaría de acuerdo con un proceso de desprotonación y posterior coordinación a través de N(3). El resto de las señales experimentan variaciones más ligeras que en ningún caso superan el valor de 1 ppm.

Finalmente, en el caso del complejo $\text{Cd}(\text{GsH}_4)\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ha sido posible registrar su espectro de ^{13}C -RMN en fase sólida, una vez diluida la muestra con sulfato cálcico. Dicho espectro aparece recogido en la figura 6.32. Debido a su baja resolución, la comparación de este espectro con el correspondiente de la guanosina (figura 3.20) no ha sido de mucha utilidad, aunque es posible observar que las señales debidas a C(5) y C(8) no experimentan desplazamientos significativos mientras que las debidas a C(2), C(4) y C(6) no pueden asignarse con claridad.

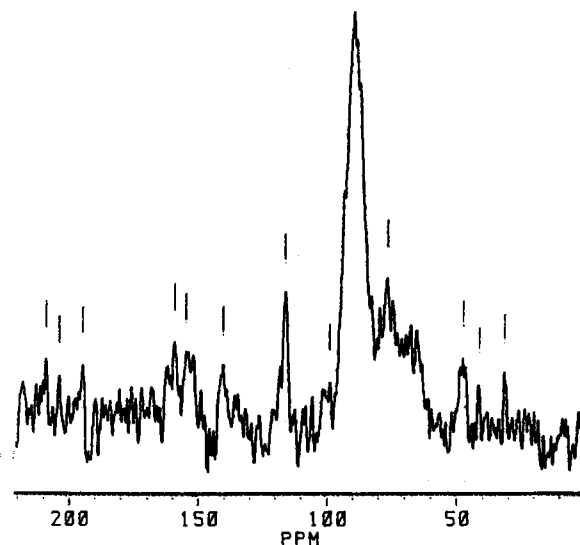


Figura 6.32: Espectro ^{13}C -RMN en fase sólida de $\text{Cd}(\text{GsH}_4)\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

6.5 DISCUSION ESTRUCTURAL

A la vista de los resultados que acaban de exponerse cabe la posibilidad de establecer algunas hipótesis estructurales acerca de estos compuestos.

En los complejos monoaniónicos podemos considerar dos situaciones diferentes, en una de las cuales tendríamos los complejos de guanosina e inosina, donde la coordinación del nucleósido a Cd(II) y Hg(II) tiene lugar a través de un mismo átomo (N(1)) y en la otra tendríamos al complejo $[\text{Cd}(\text{XsH}_{-1})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ en el cual la coordinación se establece a través de N(3), en ambos casos de forma monodentada. Por su parte, en el compuesto $\text{Hg}(\text{XsH}_{-2}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ la xantosina se uniría a dos átomos distintos de mercurio a través de N(3) y N(1).

Además la formulación de los compuestos $\text{Hg}(\text{XsH}_{-2}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cd}(\text{GsH}_{-1})\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Cd}(\text{IsH}_{-1})\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$, unida a su baja solubilidad en todos los disolventes ensayados, permite proponer para los mismos estructuras poliméricas, en las cuales los átomos de cloro actuarían como ligandos puente en los dos últimos, mientras que en el complejo $\text{Hg}(\text{XsH}_{-2})$ sería el propio nucleósido (a través de N(3) y N(1)) el que actuaría de puente entre átomos metálicos vecinos.

Para los otros tres complejos, $[\text{Cd}(\text{XsH}_{-1})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Hg}(\text{GsH}_{-1})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Hg}(\text{IsH}_{-1})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, se propone estructura monomérica y geometrías tetraédrica, lineal y trigonal respectivamente, de acuerdo con los datos de análisis térmico, los cuales indican la presencia de dos, ninguna

y una moléculas de agua de coordinación. En la figura 6.33 se han recogido estas tres estructuras.

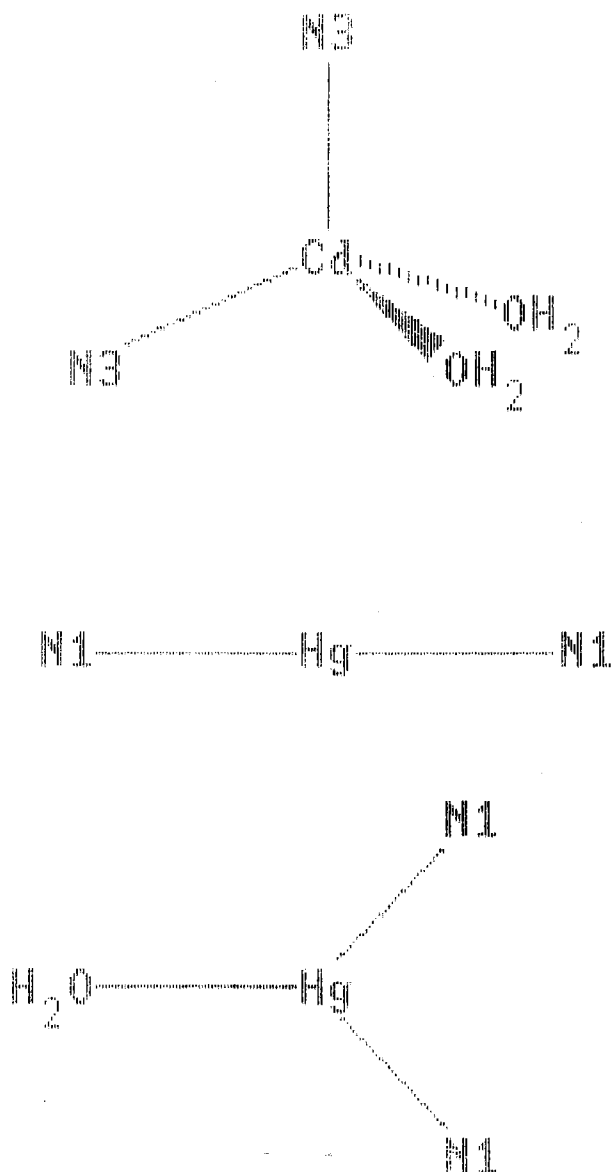


Figura 6.33: Estructuras propuestas para la esfera de coordinación de $[Cd(XSH_4)_2(H_2O)_2] \cdot 5H_2O$ (arriba), $Hg(GsH_4)_2 \cdot 3H_2O$ (central) y $Hg(IsH_4)_2 \cdot H_2O$ (abajo).

La estructura de dos de los complejos de guanósina en forma molecular ($\text{Hg}(\text{Gs})\text{Cl}_2$ y $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Br}_2$) será tratada de forma extensa en el próximo apartado, mientras que para el compuesto $\text{Hg}(\text{Gs})(\text{SCN})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, los datos de espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear y análisis térmico permiten proponer una estructura monomérica con ligandos tiocianato terminales, encontrándose las moléculas de agua fuera de la esfera de coordinación del catión metálico.

6.6 DIFRACCION DE RAYOS X

Los complejos $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Cl}_2$ y $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Br}_2$ han sido aislados en forma de monocristal, estando la estructura del primero resuelta por Authier-Martin y col. (204), quienes pusieron de manifiesto que dicho complejo presenta una estructura catenaria, en la cual el átomo de mercurio se encuentra rodeado, en disposición irregular, por el átomo de nitrógeno de la posición 7 de una molécula de guanósina, un átomo de cloro terminal y otros dos átomos de cloro que hacen de puente con átomos de mercurio vecinos.

Con objeto de comprobar si esta estructura se mantiene al cambiar los ligandos halógeno auxiliares, se procedió a la resolución estructural por difracción de rayos X del complejo $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Br}_2$, cuyos resultados se comentan en el presente apartado.

6.6.1 Experimental

Los datos de difracción de rayos X han sido obtenidos en el Laboratoire de Chimie Analytique II de la Universidad Claude Bernard (Lyon, Francia) utilizando un monocristal de dimensiones 0,50x0,25x0,02 mm. y radiación $K\alpha$ de molibdeno. En la tabla 6.7 se han recogido los principales datos cristalográficos del complejo. Los parámetros de la celdilla unidad se han obtenido a partir de 25 reflexiones seleccionadas ($19^\circ < 2\theta < 38^\circ$). Las medidas de las intensidades de cada reflexión se realizaron mediante un barrido del tipo $w-4\theta/3$, para reflexiones comprendidas en el intervalo $2^\circ < 2\theta < 60^\circ$. Entre las reflexiones independientes sólo se han considerado 1.595, de acuerdo con las condiciones $I > 1,43\sigma(I)$ e $I > 1.3 I(\text{ruido de fondo})$. Los datos de intensidad fueron corregidos teniendo en cuenta los factores de Lorentz y de polarización pero no los de absorción. La estructura ha sido resuelta por los métodos de Patterson y del átomo pesado y refinada por mínimos cuadrados de matriz completa. La posición de los átomos de hidrógeno no ha podido ser detectada a partir de un programa de síntesis de diferencias. El refinamiento global, incluyendo las coordenadas y los diferentes factores anisotrópicos de temperatura para cada uno de los átomos, condujo a un valor de $R=0,088$.

El tratamiento de los datos de difracción se ha llevado a cabo en un ordenador IBM 3040/200 en el Centre Inter Regional de Calcul Electronique (CIRCE), Orsay, Francia, utilizando programas cristalográficos clásicos. Las coordenadas atómicas refinadas se han recogido en la

tabla 6.8, junto con los parámetros isotrópicos de temperatura; las principales distancias y ángulos de enlace en las tablas 6.9 y 6.10, junto con las del compuesto análogo $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Cl}_2 \cdot (204)$.

6.6.2 Descripción estructural

La estructura cristalina del complejo $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Br}_2$ es en todo análoga a la del complejo $\text{Hg}(\text{Gs})\text{Cl}_2$ conteniendo igualmente cadenas en zigzag $-\text{Hg}-\text{Br}(\text{puente})-\text{Hg}-$ y completándose la esfera de coordinación con un átomo de bromo terminal y el átomo N(7) de una molécula de guanosina. Un esquema de la estructura se indica en la figura 6.34.

Tabla 6.7: Datos cristalográficos del compuesto $\text{catena-}[\text{Hg}(\mu\text{Br})\text{Br}(\text{Gs})]$.

Sistema: ortorrómbico.

Grupo espacial: $P2_1 2_1 2_1$.

a: 11,416(2) Å.

b: 21,060(2) Å.

c: 6,571(2) Å.

Z=4.

Volumen de la celdilla unidad: 1579,8(9) Å³.

Densidad cristalográfica: 2,71 gr·cm⁻³.

Tabla 6.8: Coordenadas atómicas y parámetros isotrópicos de temperatura en el compuesto $Hg(Gs)Br_2$.

	x/a	y/b	z/c	Beq
Hg	0,19118(8)	-0,54439(5)	-0,4356(2)	3,1
Br _{ter}	0,3159(2)	-0,6358(1)	-0,5221(5)	2,9
Br _{pue}	0,3409(2)	-0,4426(1)	-0,5049(5)	2,8
N(1)	-0,230(2)	-0,583(1)	-0,451(4)	2,5
C(2)	-0,310(2)	-0,532(2)	-0,458(4)	3,7
N(2)	-0,420(2)	-0,547(1)	-0,467(7)	4,8
N(3)	-0,276(2)	-0,472(1)	-0,444(4)	2,6
C(4)	-0,159(2)	-0,464(1)	-0,453(3)	1,8
C(5)	-0,074(2)	-0,512(1)	-0,449(7)	4,1
C(6)	-0,108(2)	-0,577(1)	-0,449(6)	3,8
O(6)	-0,043(2)	-0,623(1)	-0,418(4)	3,4
N(7)	0,035(1)	-0,486(1)	-0,442(3)	1,3
C(8)	0,020(2)	-0,425(4)	-0,451(5)	3,2
N(9)	-0,096(1)	-0,408(1)	-0,452(3)	2,0
C(1')	-0,147(2)	-0,347(1)	-0,467(2)	1,5
C(2')	-0,100(3)	-0,300(1)	-0,327(3)	3,4
O(2')	-0,142(2)	-0,311(1)	-0,123(3)	3,7
C(3')	-0,152(2)	-0,237(1)	-0,405(3)	2,7
O(3')	-0,272(2)	-0,230(1)	-0,360(4)	4,2
C(4')	-0,137(2)	-0,247(1)	-0,639(3)	2,7
O(1')	-0,125(2)	-0,317(1)	-0,655(3)	2,5
C(5')	-0,025(2)	-0,245(2)	-0,707(8)	4,6
O(5')	0,002(2)	-0,237(1)	-0,911(3)	3,6

Tabla 6.9: Distancias de enlace (Å) en los complejos catena-[Hg(μ Cl)Cl(Gs)] (204) y catena-[Hg(μ Br)Br(Gs)].

<u>Enlace</u>	<u>Hg(Gs)Cl₂</u>	<u>Hg(Gs)Br₂</u>
Hg-X _{ter}	2,339	2,461(2)
Hg-X _{pue1}	2,659	2,780(3)
Hg-X _{pue2}	2,761	2,867(3)
Hg-N(7)	2,16	2,15(2)
N(1)-C(2)	1,31	1,41(4)
C(2)-N(2)	1,28	1,30(3)
C(2)-N(3)	1,38	1,33(4)
N(3)-C(4)	1,34	1,35(3)
C(4)-C(5)	1,41	1,42(4)
C(5)-C(6)	1,34	1,42(3)
C(6)-O(6)	1,26	1,22(3)
C(6)-N(1)	1,36	1,40(3)
C(5)-N(7)	1,38	1,37(3)
N(7)-C(8)	1,34	1,30(3)
C(8)-N(9)	1,32	1,37(3)
N(9)-C(4)	1,37	1,38(3)
N(9)-C(1')	1,46	1,41(3)
C(1')-C(2')	1,56	1,46(3)
C(2')-O(2')	1,41	1,44(3)
C(2')-C(3')	1,53	1,53(4)
C(3')-O(3')	1,41	1,41(3)
C(3')-C(4')	1,56	1,56(3)
C(4')-O(1')	1,52	1,48(3)
O(1')-C(1')	1,42	1,42(2)
C(4')-C(5')	1,46	1,51(3)
C(5')-O(5')	1,44	1,44(5)

Tabla 6.10: Angulos de enlace ($^{\circ}$) en los complejos catena-[Hg(μ Cl)Cl(Gs)] (204) y catena-[Hg(μ Br)Br(Gs)].

<u>Angulo</u>	<u>Hg(Gs)Cl₂</u>	<u>Hg(Gs)Br₂</u>
N(7)-Hg-X _{ter}	155,5	156,4(4)
N(7)-Hg-X _{pue1}	91,9	93,7(3)
N(7)-Hg-X _{pue2}	91,3	88,2(4)
X _{ter} -Hg-X _{pue1}	100,1	102,09(8)
X _{ter} -Hg-X _{pue2}	105,0	103,1(1)
X _{pue1} -Hg-X _{pue2}	108,3	108,3(1)
Hg-X _{pue} -Hg	91,1	90,53(8)
C(6)-N(1)-C(2)	125	126(2)
N(1)-C(2)-N(3)	124	122(2)
N(1)-C(2)-N(2)	119	116(2)
N(2)-C(2)-N(3)	117	121(3)
C(2)-N(3)-C(4)	110	113(2)
N(3)-C(4)-C(5)	127	127(2)
N(3)-C(4)-N(9)	126	128(2)
N(9)-C(4)-C(5)	106	105(2)
C(4)-C(5)-C(6)	119	121(2)
C(4)-C(5)-N(7)	106	109(2)
N(7)-C(5)-C(6)	135	130(2)
C(5)-C(6)-N(1)	115	110(2)
C(5)-C(6)-O(6)	122	126(2)
N(1)-C(6)-O(6)	123	123(2)
C(5)-N(7)-C(8)	108	106(2)
C(5)-N(7)-Hg	118	121(2)
C(8)-N(7)-Hg	134	133(1)
N(7)-C(8)-N(9)	110	113(2)
C(8)-N(9)-C(4)	109	107(2)
C(8)-N(9)-C(1')	128	130(2)
C(4)-N(9)-C(1')	123	124(2)
N(9)-C(1')-C(2')	113	115(2)
N(9)-C(1')-O(1')	109	114(1)
O(1')-C(1')-C(2')	104	100(2)
C(1')-C(2')-C(3')	98	104(2)
C(1')-C(2')-O(2')	110	111(2)
C(3')-C(2')-O(2')	114	109(3)
C(2')-C(3')-C(4')	103	100(2)
C(2')-C(3')-O(3')	115	113(2)
C(4')-C(3')-O(3')	106	109(2)
C(3')-C(4')-O(1')	104	102(2)
C(4')-O(1')-C(1')	107	112(2)
C(3')-C(4')-C(5')	112	109(3)
O(1')-C(4')-C(5')	107	109(2)
C(4')-C(5')-O(5')	111	109(3)

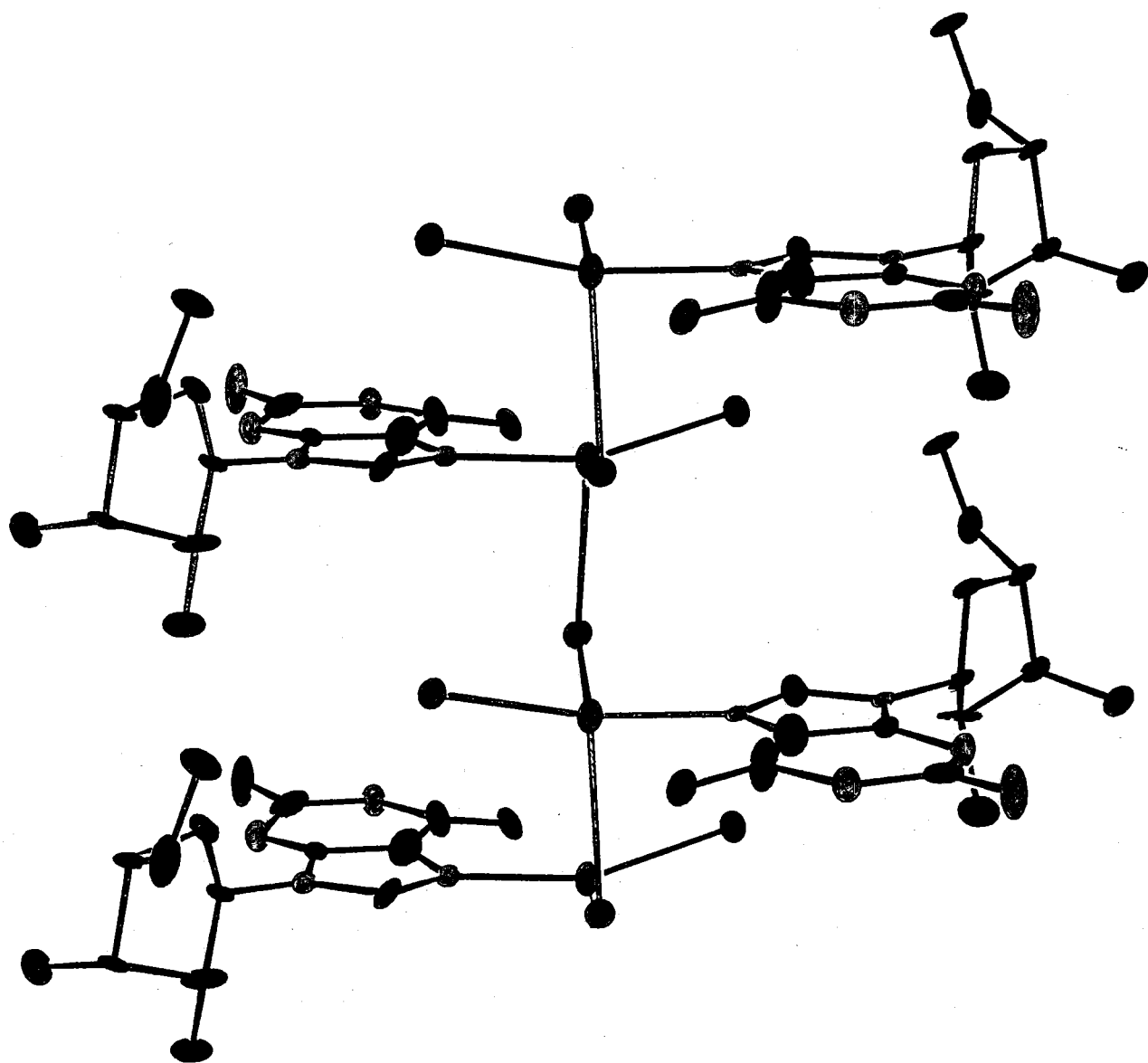


Figura 6.34: Esquema de una de las cadenas que constituyen la estructura del compuesto $Hg(Gs)Br_2$.

Las distancias y ángulos de enlace en el nucleósido son, en ambos casos, similares a los existentes en la guanosina dihidratada (28). El anillo de purina es prácticamente plano (ángulo diedro pirimidina-imidazol $1,5^\circ$), sin que los átomos endocíclicos se desvíen del plano promedio más de 0,1 Å, mientras que en el anillo de azúcar el átomo C(2') se desvía 0,68 Å del plano formado por C(1'), C(3'), C(4') y O(1') en la dirección hacia la que se dirige C(5'), siendo por tanto la conformación C(2')-endo.

El ángulo entre el plano promedio de la purina y el del azúcar es de $80,9^\circ$ y el ángulo de torsión alrededor del enlace glicosídico es $\varphi_{CN}=64,3^\circ$, lo que corresponde a una disposición glicosídica anti. Por lo que se refiere a la conformación alrededor de C(4')-C(5'), los ángulos conformacionales involucrados son $\varphi_{OO}=56,1^\circ$ y $\varphi_{CO}=166,8^\circ$, como corresponde a una conformación gauche-trans. Hay que reseñar que todos estos parámetros conformacionales son muy parecidos a los existentes en el clorocomplejo.

Por lo que se refiere a la esfera de coordinación, la diferencia más importante con el complejo catenado $[\text{Hg}(\mu\text{Cl})\text{Cl}(\text{Gs})]$ es lógicamente la mayor distancia metal-halógeno. El oxígeno del grupo carbonilo no se encuentra directamente coordinado al metal (distancia Hg-O 3,16 Å) aunque su presencia colabora a la distorsión de la geometría, la cual se podría considerar, en primera aproximación, como una bipirámide trigonal donde las posiciones apicales estarían ocupadas por los ligandos terminales (Br y N(7)), dos de las ecuatoriales por los átomos de

bromo puente y la restante por el carbonilo exocíclico que no interacciona directamente con el mercurio pero sí con los átomos de bromo por repulsión electrostática.

La estructura del complejo se encuentra estabilizada por enlaces de hidrógeno intracatenarios e intercatenarios. El único enlace de hidrógeno intracatenario tiene lugar entre el átomo donador O(2') y el hidroxilo aceptor O(5') perteneciente a la posición $x, y, z+1$. Entre los enlaces de hidrógeno intercatenarios se pueden distinguir tres tipos, los que enlazan con átomos de la cadena vecina situada en la posición $x-1, y$, los que lo hacen con átomos de la cadena situada en $-x-\frac{1}{2}, -y-1$ y por último aquéllos que interaccionan con la cadena situada en la posición $-x, y+\frac{1}{2}$. Dentro del primer tipo tendríamos las interacciones entre el grupo amino de la guanosina y los átomos de bromo terminal y puente, al segundo tipo pertenecerían los enlaces de hidrógeno formados entre el N(1)-H con oxígenos de un resto de ribosa y, finalmente, el tercer tipo englobaría las interacciones entre los hidroxilos O(5') y O(3') con el oxígeno carbonílico y un bromo terminal, respectivamente. En la tabla 6.11 se recogen los átomos involucrados en los enlaces de hidrógeno, junto con las distancias entre ellos, para los dos compuestos *catena*-[Hg(Gs)(μ X)X].

Finalmente hemos de indicar que en la estructura no se observan interacciones de stacking, puesto que la distancia existente entre restos de guanina paralelos y superpuestos es de 6,4 Å, muy superior a la distancia de stacking de la guanosina (3,3 Å).

Tabla 6.11: Distancias (A) entre los átomos involucrados en enlaces de hidrógeno en los complejos catena-[Hg(μ Cl)Cl(Gs)] (204) y catena-[Hg(μ Br)Br(Gs)].

<u>Donor</u>	<u>Aceptor</u>	<u>Hg(Gs)Cl₂</u>	<u>Hg(Gs)Br₂</u>
O(2')	O(5') $x, y, z+1$	2,65	2,67
N(1)	O(2') $-x-\frac{1}{2}, -y-1, z-\frac{1}{2}$	2,90	2,89
N(1)	O(1') $-x-\frac{1}{2}, -y-1, z+\frac{1}{2}$	3,17	3,31
N(2)	X _{pue} $x-1, y, z$	3,38	3,51
N(2)	X _{ter} $x-1, y, z$	3,42	3,56
O(3')	X _{ter} $-x, y+\frac{1}{2}, -z-\frac{1}{2}$	3,20	3,24
O(5')	O(6') $-x, y+\frac{1}{2}, -z-3/2$	2,66	2,67

7.- COMPLEJOS DE PALADIO

En el presente capítulo se describe la caracterización de doce complejos de Pd(II) que contienen a cada uno de los cuatro nucleósidos como ligando principal y a los aniones Cl⁻, Br⁻ y SCN⁻ como ligandos secundarios. Dos de los complejos, Pd(Is)₂Cl₂·4H₂O y Pd(Is)₂Br₂·3H₂O, han sido aislados en fase de monocristal y su estructura ha sido resuelta por difracción de rayos X.

Algunos de los complejos descritos en el presente apartado (Pd(Gs)₂Cl₂ y Pd(Is)₂Cl₂) han sido ya reseñados en la bibliografía (152,153) y recogidos en la introducción de la presente Memoria (véase apartado 1.4.2), reseñándose la obtención de los isómeros cis y trans; no obstante, nuestros intentos de obtener el isómero cis utilizando los métodos descritos por estos autores han sido infructuosos, observándose incluso la hidrólisis parcial de la guanosina.

Asimismo se ha estudiado la actividad biológica de estos complejos frente a células Hela, diferentes tipos de bacterias gram(+) y gram(-) y el hongo *Candida*.

7.1 SINTESIS DE LOS COMPLEJOS

Pd(Gs)₂Cl₂: Se disolvieron 0,34 gr. de guanosina en 50 ml. de agua caliente, añadiéndose seguidamente 0,1 gr. de PdCl₂ previamente disueltos en 10 ml. de KCl 1M. Después de varios minutos, la disolución cambió su color de anaranjado a amarillo, momento a partir del cual se la dejó reposar a temperatura ambiente. Tras enfriar, apareció un precipitado amarillo que se filtró, se lavó con agua, etanol y éter y se secó a 110°C durante 24 h.

Anál.: C=22.02% (21.85) H=2.58% (2.37) N=12.88% (12.74).

Pd(Gs)₂Br₂: La síntesis fue análoga a la anterior, con la diferencia de que se usó KBr 1M en lugar de KCl 1M para disolver el cloruro de paladio. Anál.: C=28.85% (28.83) H=3.12% (3.12) N=16.27% (16.81).

Pd(Xs)₂Cl₂: Se siguió el mismo procedimiento descrito para el complejo Pd(Gs)₂Cl₂ partiendo de 0,36 gr. de xantosina. Anál.: C=31.80% (32.18) H=3.06% (3.22) N=14.79% (15.01).

Pd(Xs)₂Br₂: Se siguió el mismo procedimiento descrito para el complejo Pd(Gs)₂Br₂ comenzando con 0,36 gr. de xantosina. Anál.: C=28.74% (28.75) H=2.17% (2.88) N=12.66% (13.42).

Pd(Is)₂Cl₂·4H₂O: Se disolvieron 0,30 gr. de inosina en 20 ml. de HCl 0,1N, calentando a unos 50°C; asimismo se disolvieron 0,10 gr. de PdCl₂ en 20 ml. de HCl 0,1N a la misma temperatura. Se mezclaron ambas disoluciones con

agitación y se mantuvo la temperatura, observándose un cambio de color de naranja a amarillo después de pocos minutos. Se dejó reposar la disolución resultante a temperatura ambiente, apareciendo cristales amarillos del producto 24 horas después. Estos cristales fueron filtrados, lavados con agua fría y se les dejó secar al aire. Anál.: C=29.94% (30.55) H=3.89% (4.07) N=14.10% (14.25).

Pd(Is)₂Br₂·3H₂O: Se siguió el mismo procedimiento que para el compuesto anterior, empleando ácido bromhídrico en lugar de ácido clorhídrico. Anál.: C=27.71% (28.02) H=3.13% (3.50) N=13.07% (13.07).

Pd(Ads)Cl₂: Se disolvieron 0,30 gr. de adenosina en 30 ml. de agua, añadiendo seguidamente otra disolución que contenía 0,20 gr. de PdCl₂ disueltos en 10 ml. de KCl 0,1M. Un precipitado amarillo apareció de forma inmediata, el cual fue filtrado, lavado con agua, etanol y éter y secado a 110°C durante 24 h. Anál.: C=27.62% (27.00) H=2.93% (2.92) N=16.27% (15.75).

Pd(Ads)Br₂: Se siguió el procedimiento utilizado en el caso anterior empleando KBr en lugar de KCl. Anál.: C=22.45% (22.50) H=2.39% (2.44) N=12.66% (13.12).

Pd(Gs)(SCN)₂: La síntesis de este compuesto comenzó como la del Pd(Gs)₂Cl₂. Cuando la disolución alcanzó el color amarillo y, antes de enfriar, se añadieron 0,11 gr. de KSCN, disueltos en el mínimo volumen de agua posible. Un precipitado anaranjado apareció de forma inmediata, el

cual fue filtrado, lavado con pequeñas cantidades de agua templada y etanol y secado a 110°C durante 24 h. Anál.: C=27.60% (28.46) H=2.01% (2.57) N=18.55% (19.37).

Pd(Xs)(SCN)₂: Se siguió el procedimiento descrito para el compuesto anterior empleando 0,36 gr. de xantosina. Anál.: C=29.03% (28.42) H=1.57% (2.37) N=16.67% (16.58).

Pd(Is)(SCN)₂: Se siguió el procedimiento descrito para los dos complejos anteriores partiendo de 0,30 gr. de inosina. Anál.: C=28.74% (29.35) H=2.42% (2.44) N=16.68% (17.12).

Pd(Ads)_x(SCN)₂: Se añadieron 0,2 gr. de PdCl₂ disueltos en 10 ml. de KCl 1M a una disolución acuosa que contenía 0,3 gr. de adenosina y 0,22 gr. de KSCN, apareciendo de forma inmediata un precipitado gelatinoso de color rojo. La suspensión se mantuvo con agitación durante diez minutos, filtrándose posteriormente el sólido rojo. Para lavar se le trató varias veces con agua templada y agitación durante varios minutos. Posteriormente fue desecado a 110°C durante 24 h. Anál.: C=23,70% (23,58), H=2,21% (1,82), N=17,43% (17,69).

7.2 ANALISIS TERMICO

En las figuras 7.1 a 7.12 aparecen recogidos los diagramas TG y DSC de los doce complejos aislados.

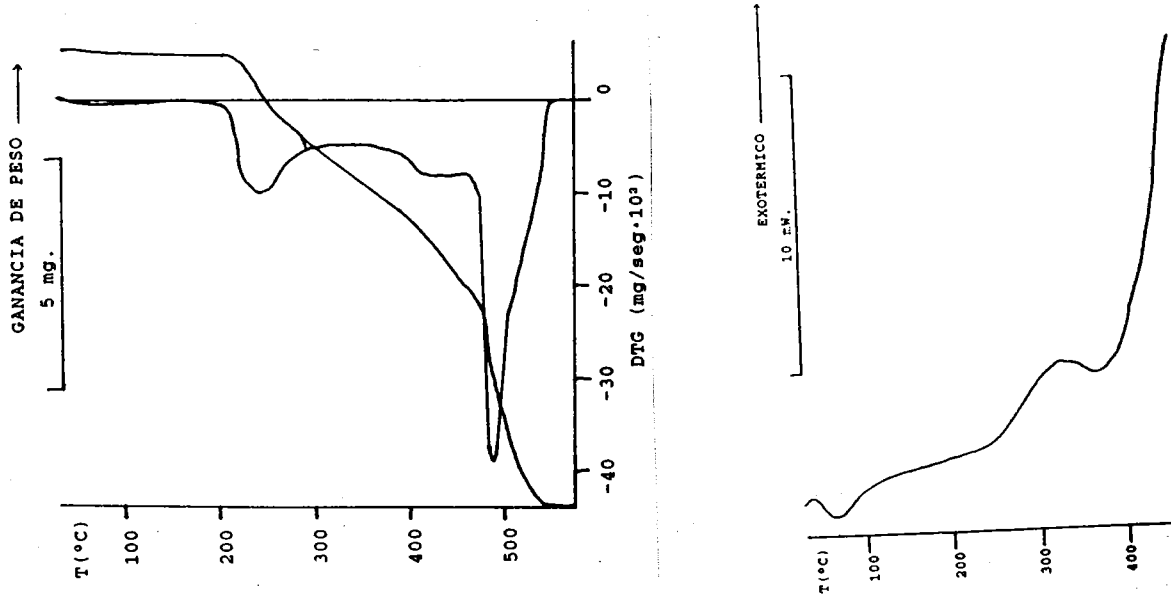


Figura 7.1: Diagramas TG y DSC de $\text{Pd}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2$.

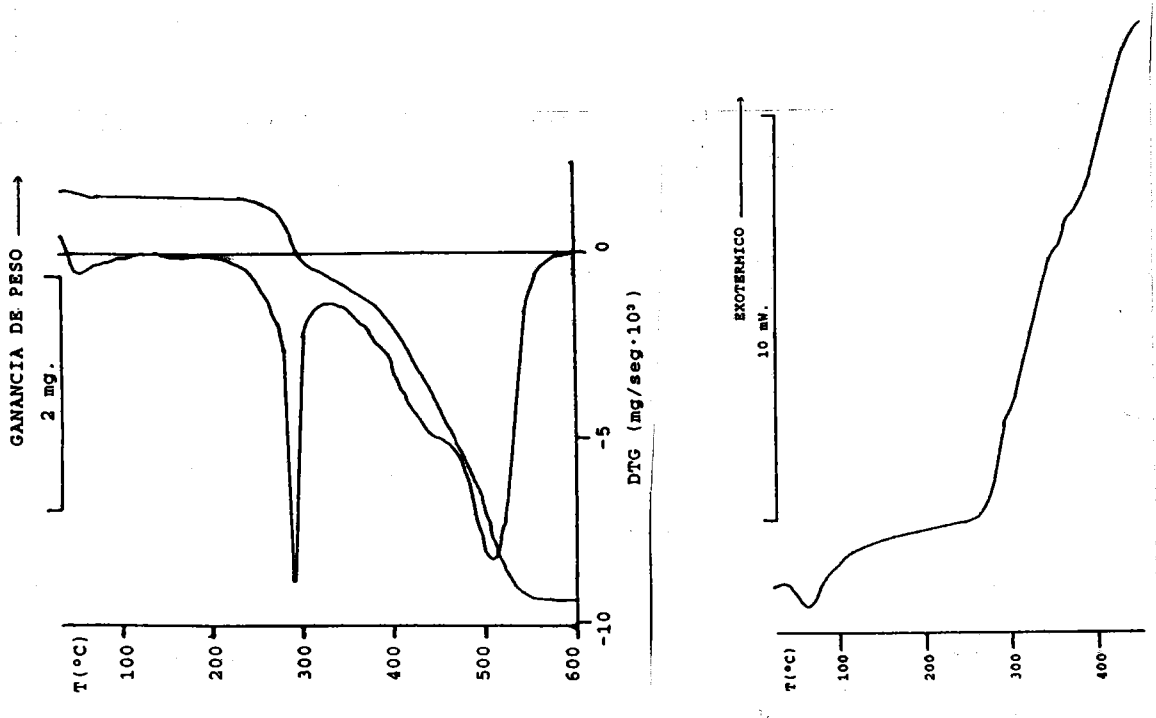


Figura 7.2: Diagramas TG y DSC de $\text{Pd}(\text{Gs})_2\text{Br}_2$.

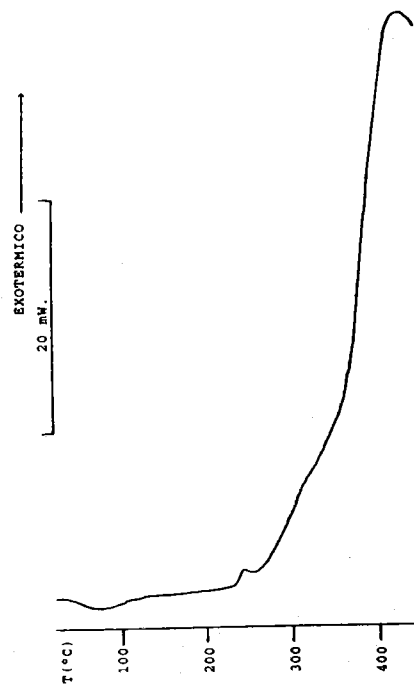
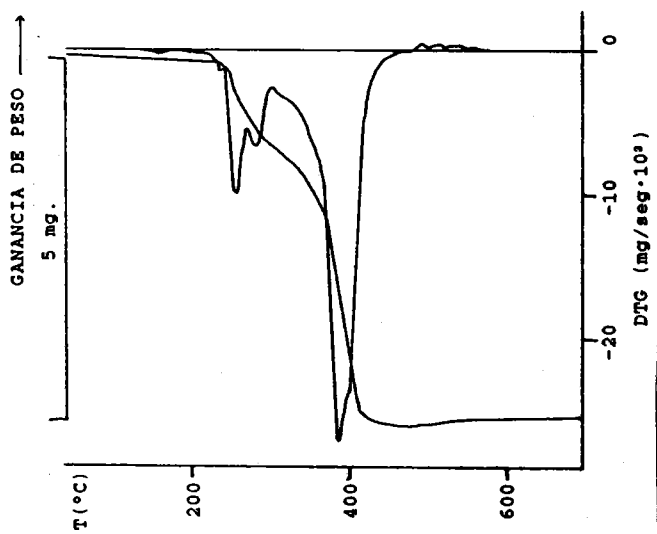


Figura 7.3: Diagramas TG y DSC de $\text{Pd}(\text{Xs})_2\text{Cl}_2$.

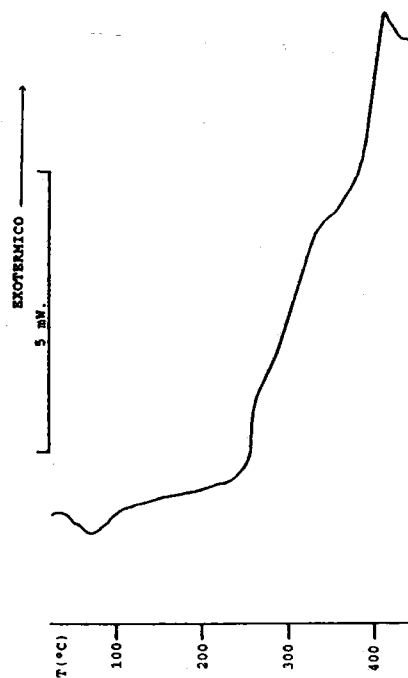
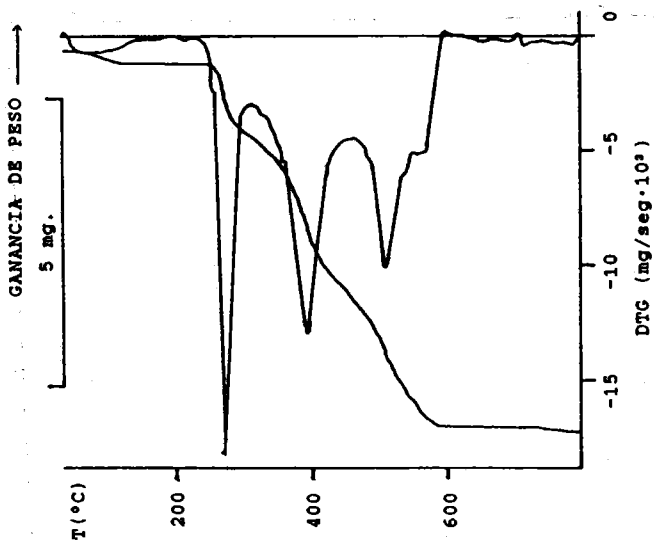


Figura 7.4: Diagramas TG y DSC de $\text{Pd}(\text{Xs})_2\text{Br}_2$.

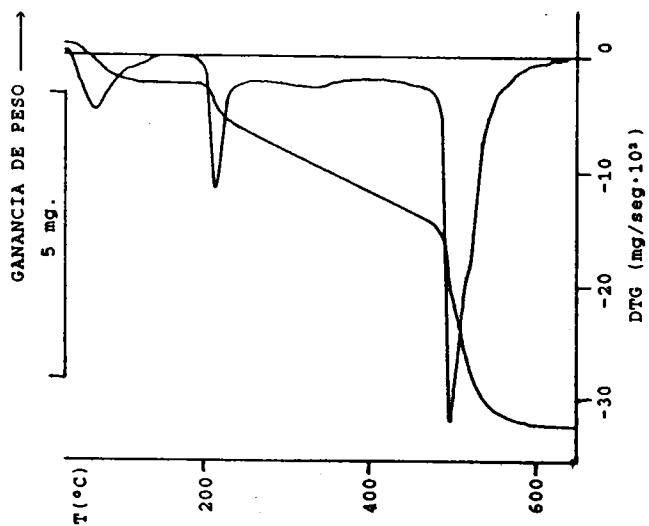


Figura 7.5: Diagramas TG y DSC de $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

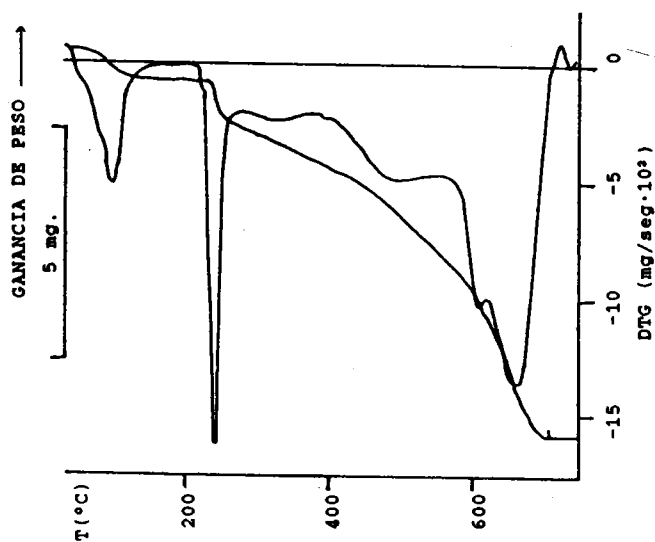


Figura 7.6: Diagramas TG y DSC de $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

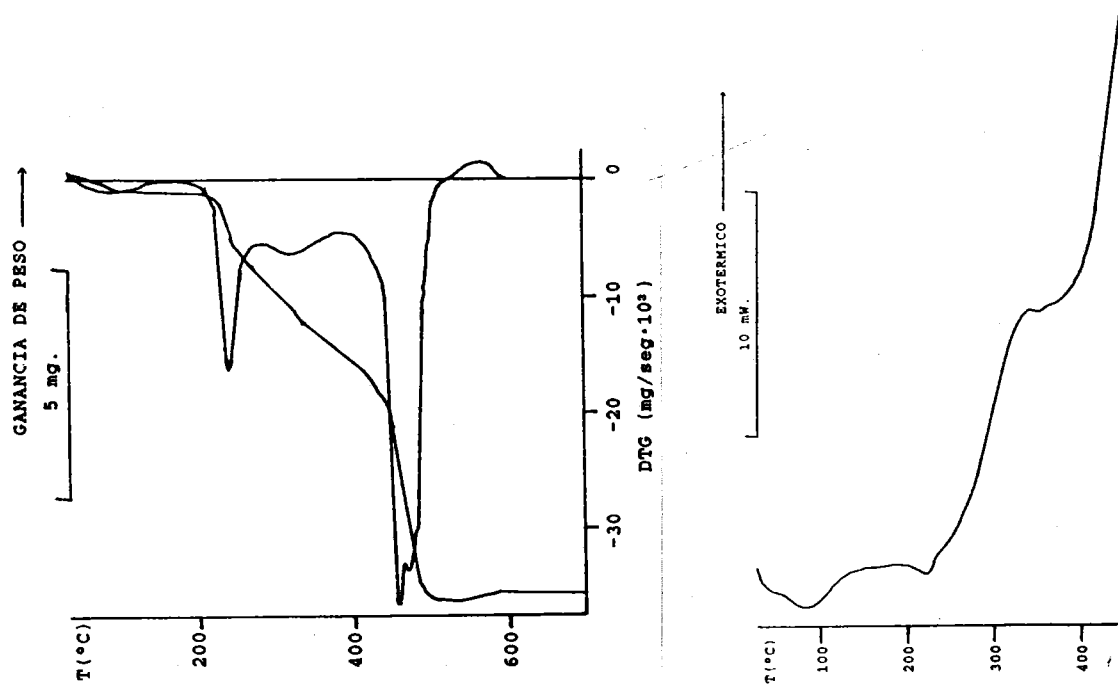


Figura 7.7: Diagramas TG y DSC de Pd(Ads)Cl₂.

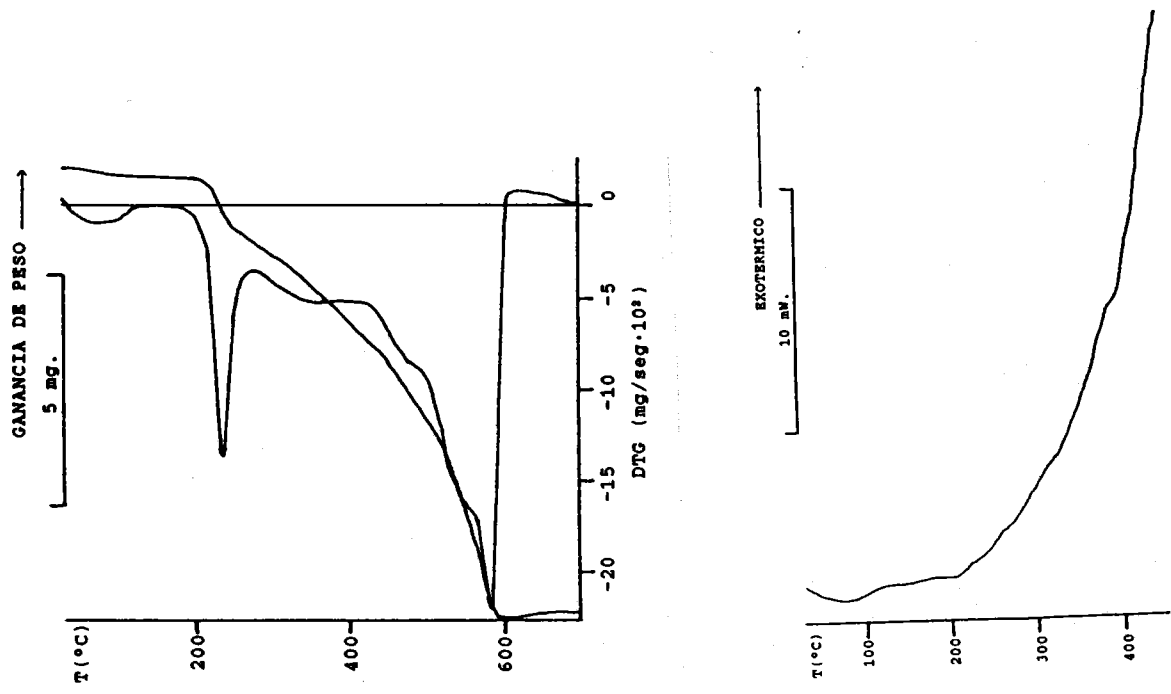


Figura 7.8: Diagramas TG y DSC de Pd(Ads)Br₂.

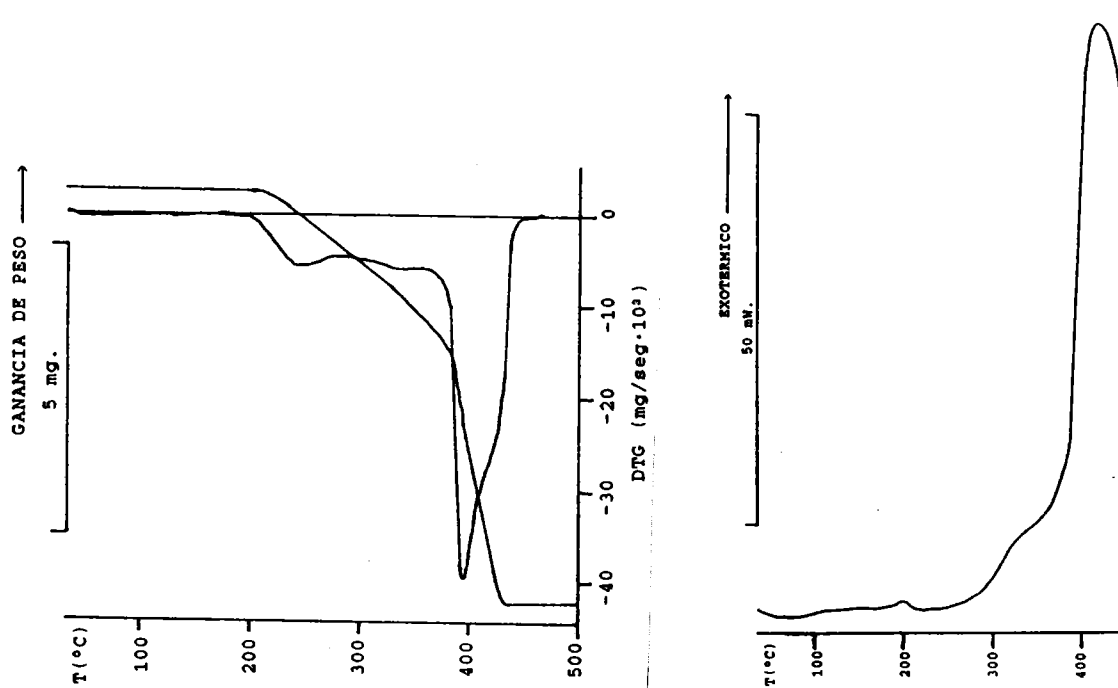


Figura 7.9: Diagramas TG y DSC de Pd(Gs)(SCN)_2 .

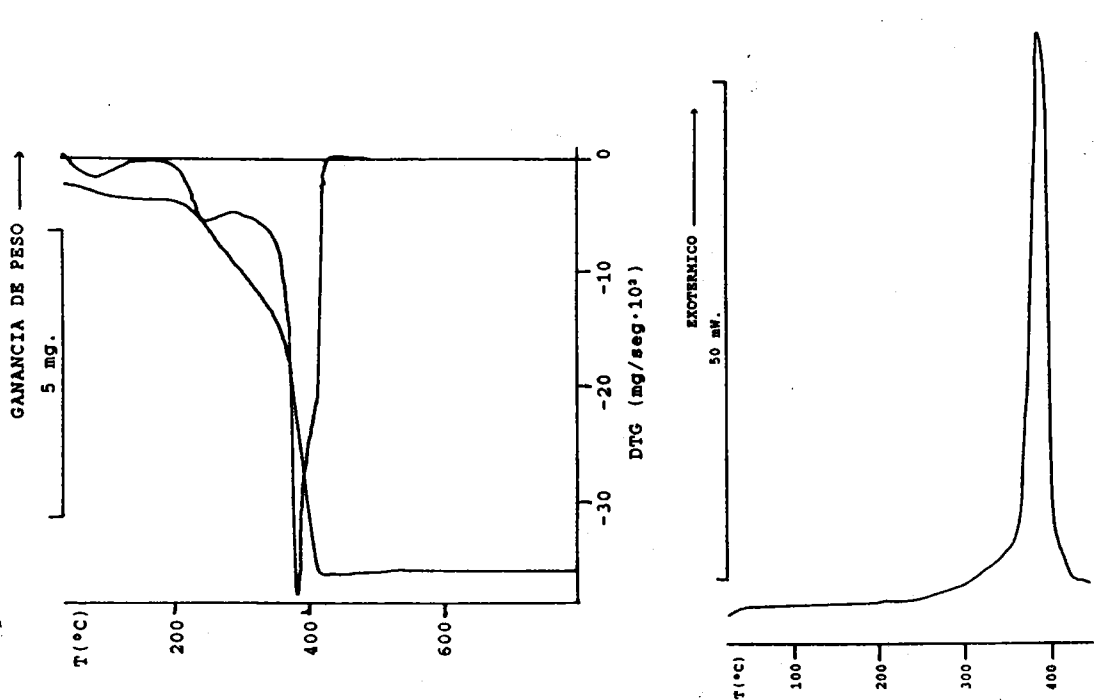


Figura 7.10: Diagramas TG y DSC de Pd(Xs)(SCN)_2 .

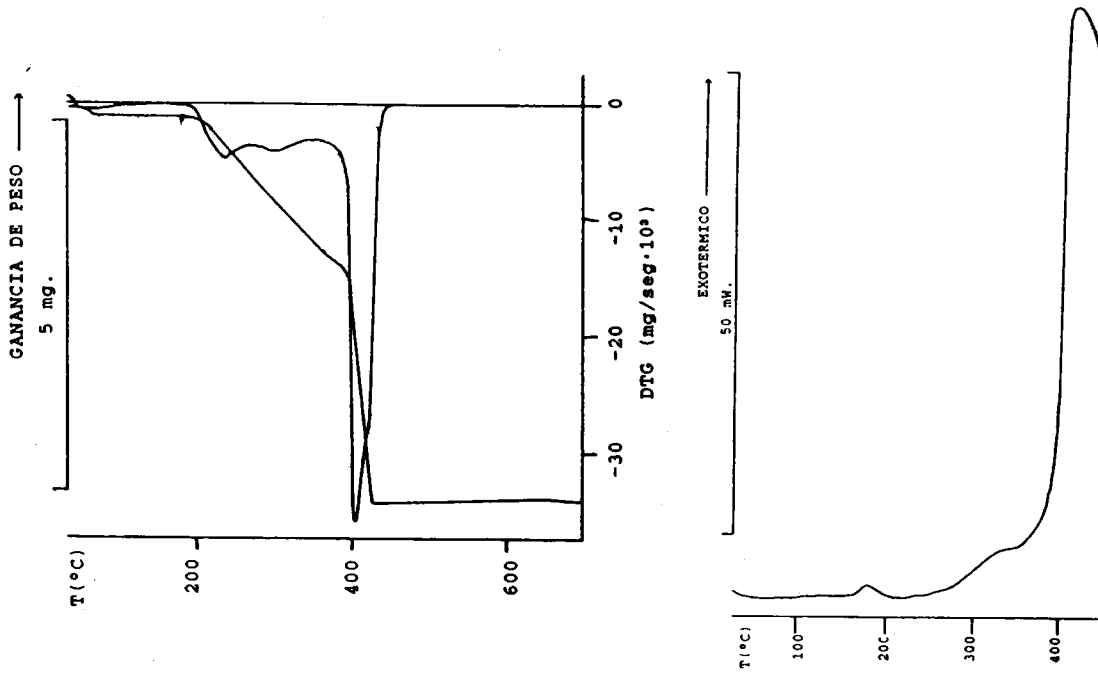


Figura 7.11: Diagramas TG y DSC de Pd(Is)(SCN)_2 .

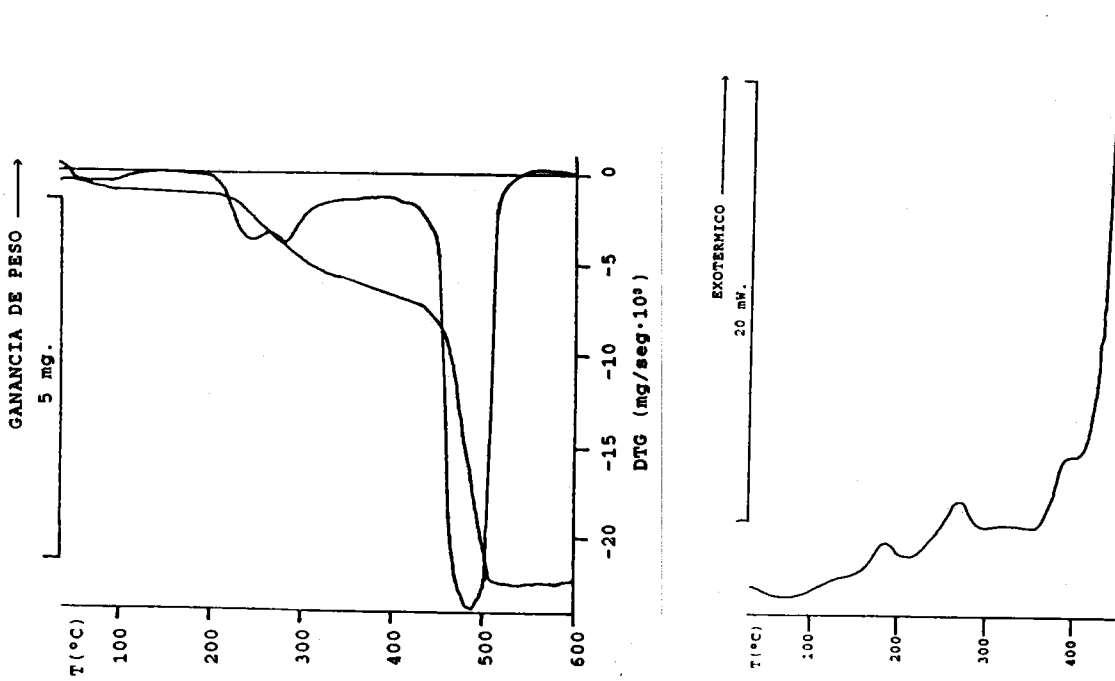


Figura 7.12: Diagramas TG y DSC de $\text{Pd(Ads)}_{1/2}(\text{SCN})_2$.

De ellos sólo dos, $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, presentan agua de cristalización, mostrando en su diagrama TG un primer efecto de pérdida de peso correspondiente a la deshidratación, en el que se elimina el 8,7% y 6,8%, respectivamente, del peso de muestra colocado inicialmente en el crisol. Los valores anteriores están de acuerdo con los teóricos para la eliminación de cuatro y tres moléculas de agua (9,1% y 5,6%). Este proceso de deshidratación viene reflejado en los diagramas DSC como sendos efectos endotérmicos, centrados a 79 y 87°C, siendo la entalpía de deshidratación de 35,8 y 44,7 kJ. por mol de agua, valores que sugieren una interacción moderadamente fuerte entre las moléculas de agua y las agrupaciones atómicas adecuadas de los ligandos.

El proceso de descomposición pirolítica de todos los complejos tiene lugar en dos etapas; la primera de ellas tiene lugar entre 200 y 250°C y se ha asignado a un proceso parcial de deshalogenación y a la carbonización de la ribosa, sin que puedan diferenciarse ambos procesos. A partir de 250°C, la combustión del resto orgánico continúa hasta alcanzarse una temperatura máxima de 675°C a la cual se estabiliza el peso del crisol, quedando en este como residuo óxido de paladio. En la tabla 7.1 se recogen los porcentajes de residuo experimentales y teóricos para cada uno de los complejos.

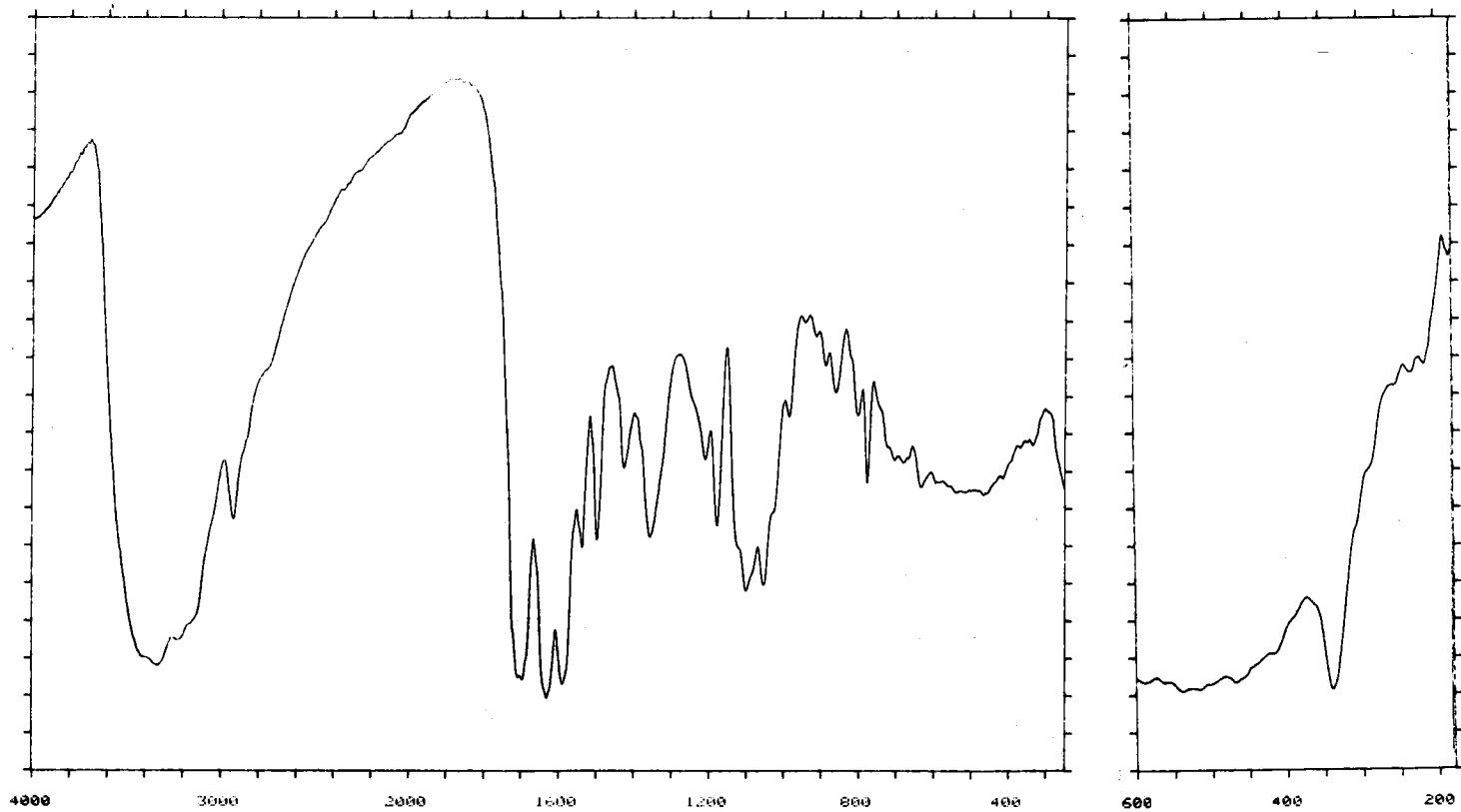
Tabla 7.1: Porcentaje de residuo en los estudios termogravimétricos de los complejos de Pd(II) (los valores teóricos se indican entre paréntesis).

Pd(Ads)Cl ₂ 26,3% (27,5)	Pd(Ads)Br ₂ 22,4% (22,9)	Pd(Ads) ₂ (SCN) ₂ 35,4% (34,4)
Pd(Gs) ₂ Cl ₂ 17,8% (16,4)	Pd(Gs) ₂ Br ₂ 14,1% (14,7)	Pd(Gs)(SCN) ₂ 23,2% (24,2)
Pd(Is) ₂ Cl ₂ ·4H ₂ O 14,7% (15,6)	Pd(Is) ₂ Br ₂ ·3H ₂ O 14,5% (14,3)	Pd(Is)(SCN) ₂ 25,5% (24,9)
Pd(Xs) ₂ Cl ₂ 17,1% (16,4)	Pd(Xs) ₂ Br ₂ 15,4% (14,6)	Pd(Xs)(SCN) ₂ 25,1% (24,2)

7.3 ESPECTROS INFRARROJOS

En las figuras 7.13 a 7.24 se recogen los espectros infrarrojos de los complejos, dispersados en KBr y polietileno. Al igual que en casos anteriores, de la comparación de dichos espectros con los correspondientes a los ligandos libres, se han establecido las asignaciones que se recogen en la tabla 7.2.

Figura 7.13: Espectro infrarrojo de $\text{Pd}(\text{GS})_2\text{Cl}_2$.



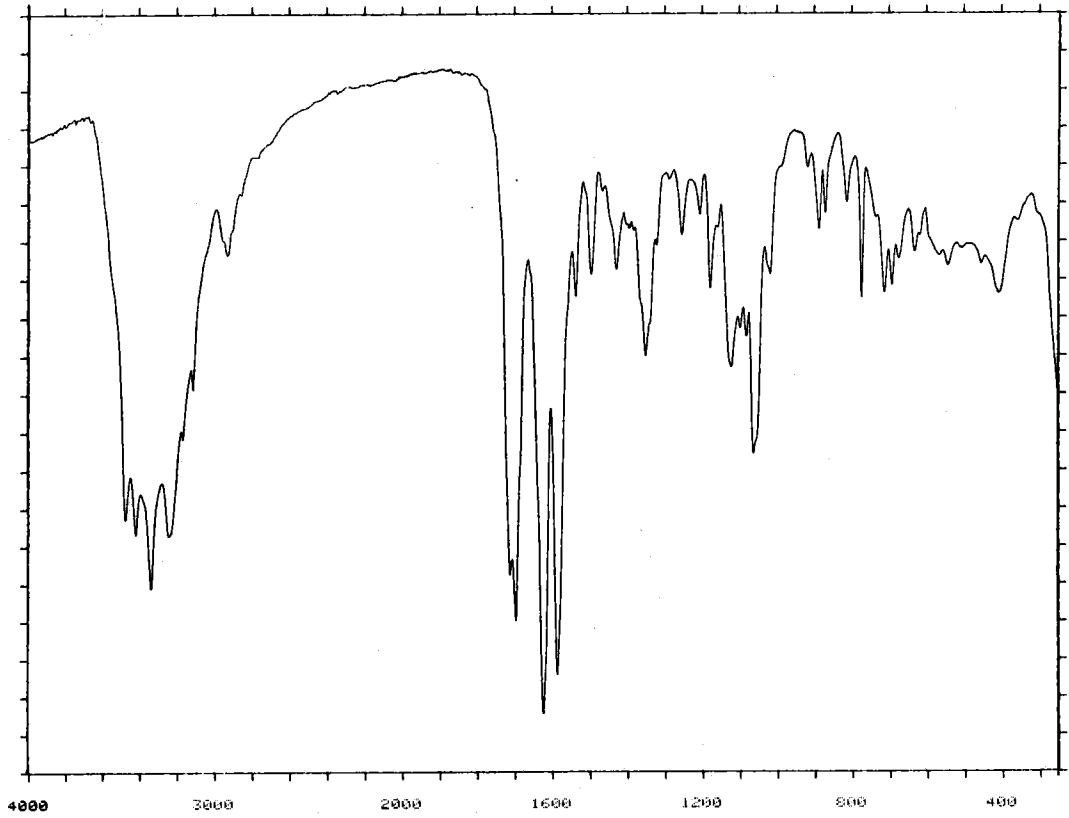
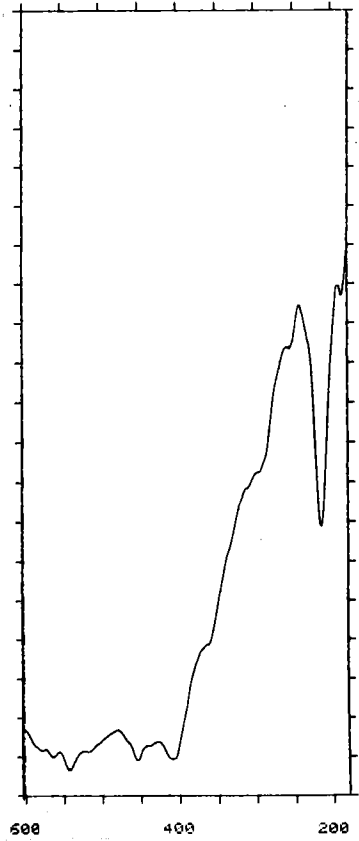


Figura 7.14: Espectro infrarrojo de $\text{Pd}(\text{GS})_2\text{Br}_2$.

Figura 7.15: Espectro infrarrojo de $\text{Pd}(\text{Xs})_2\text{Cl}_2$.

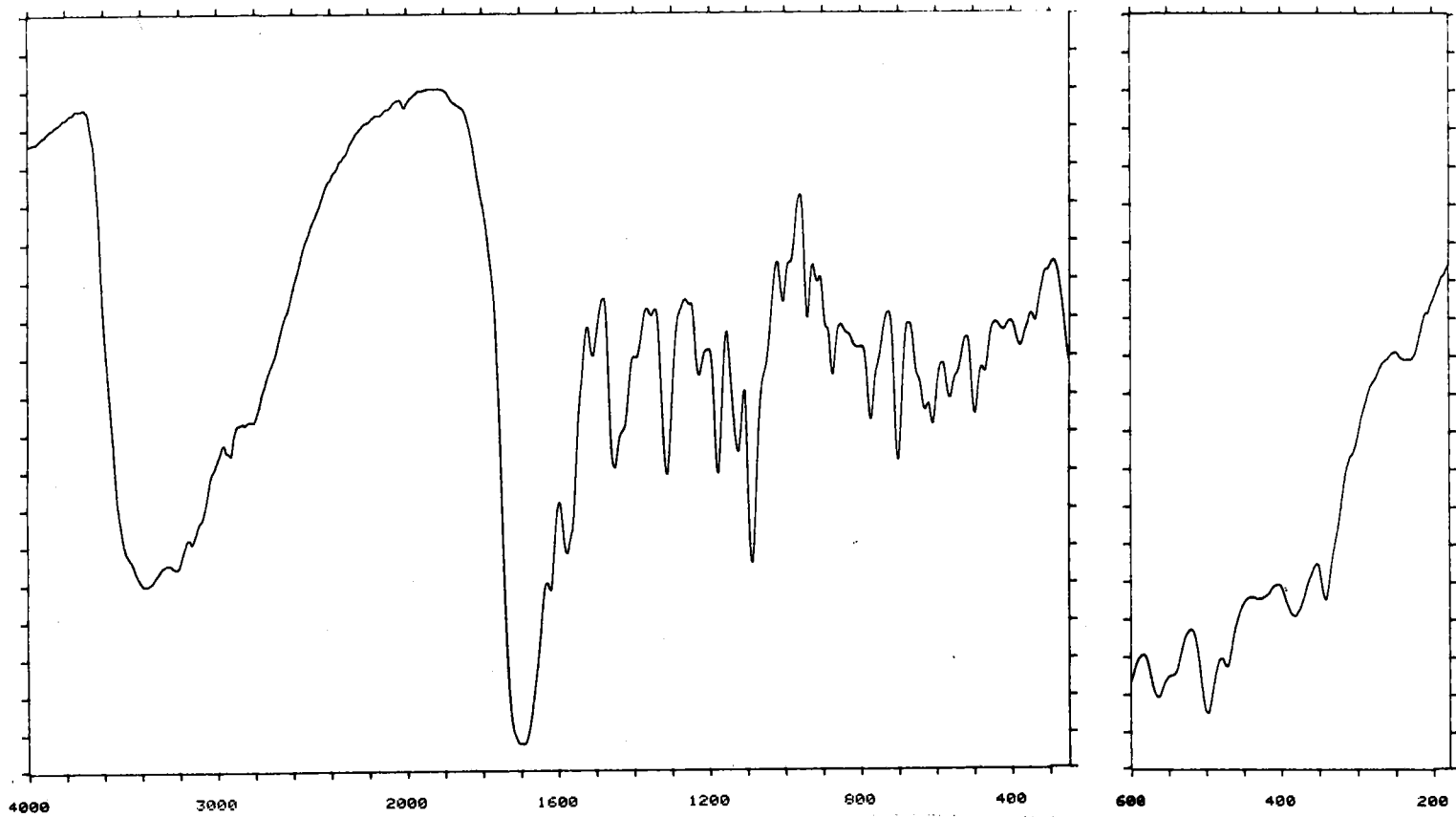


Figura 7.16: Espectro infrarrojo de Pd(Xs)₂Br₂.

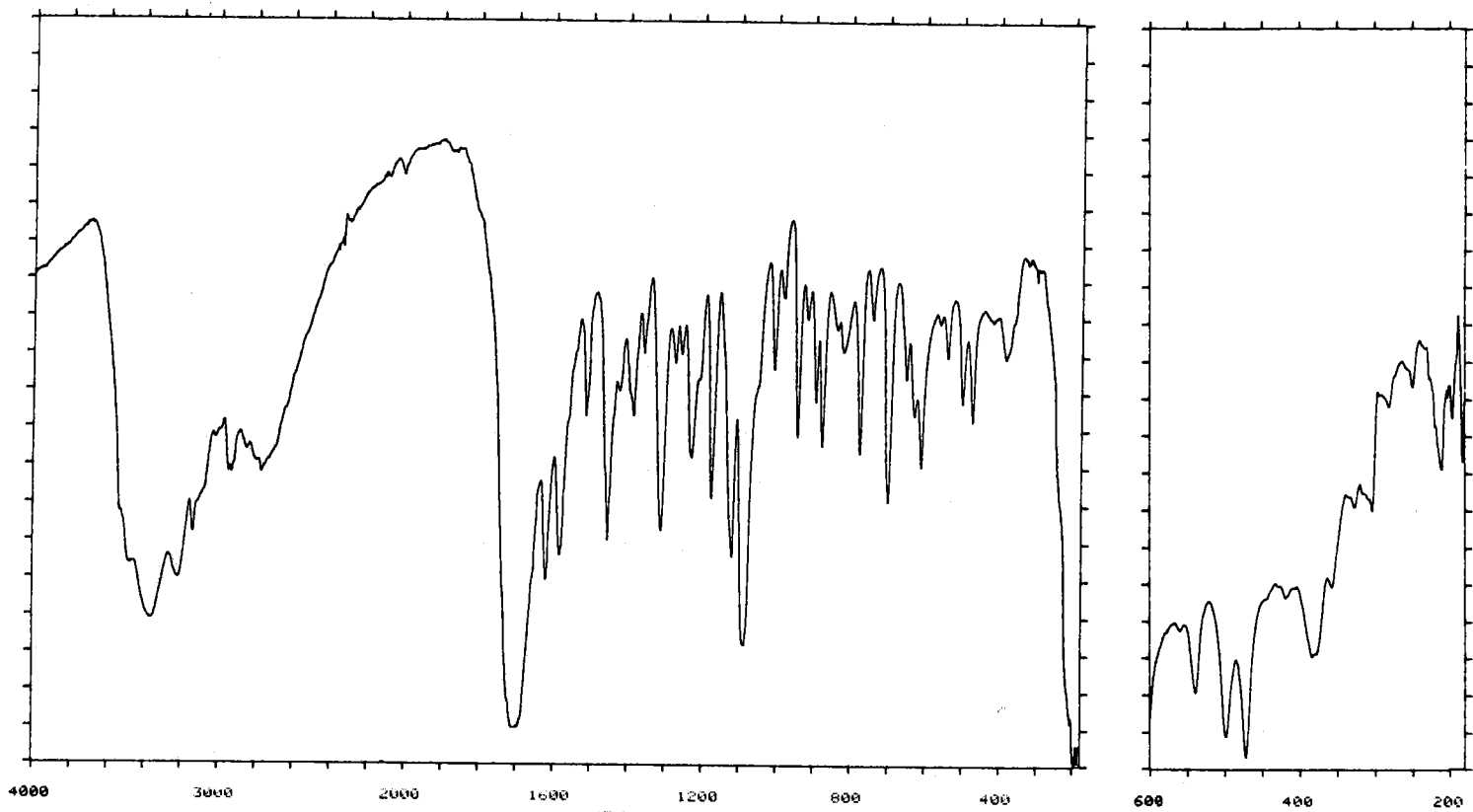
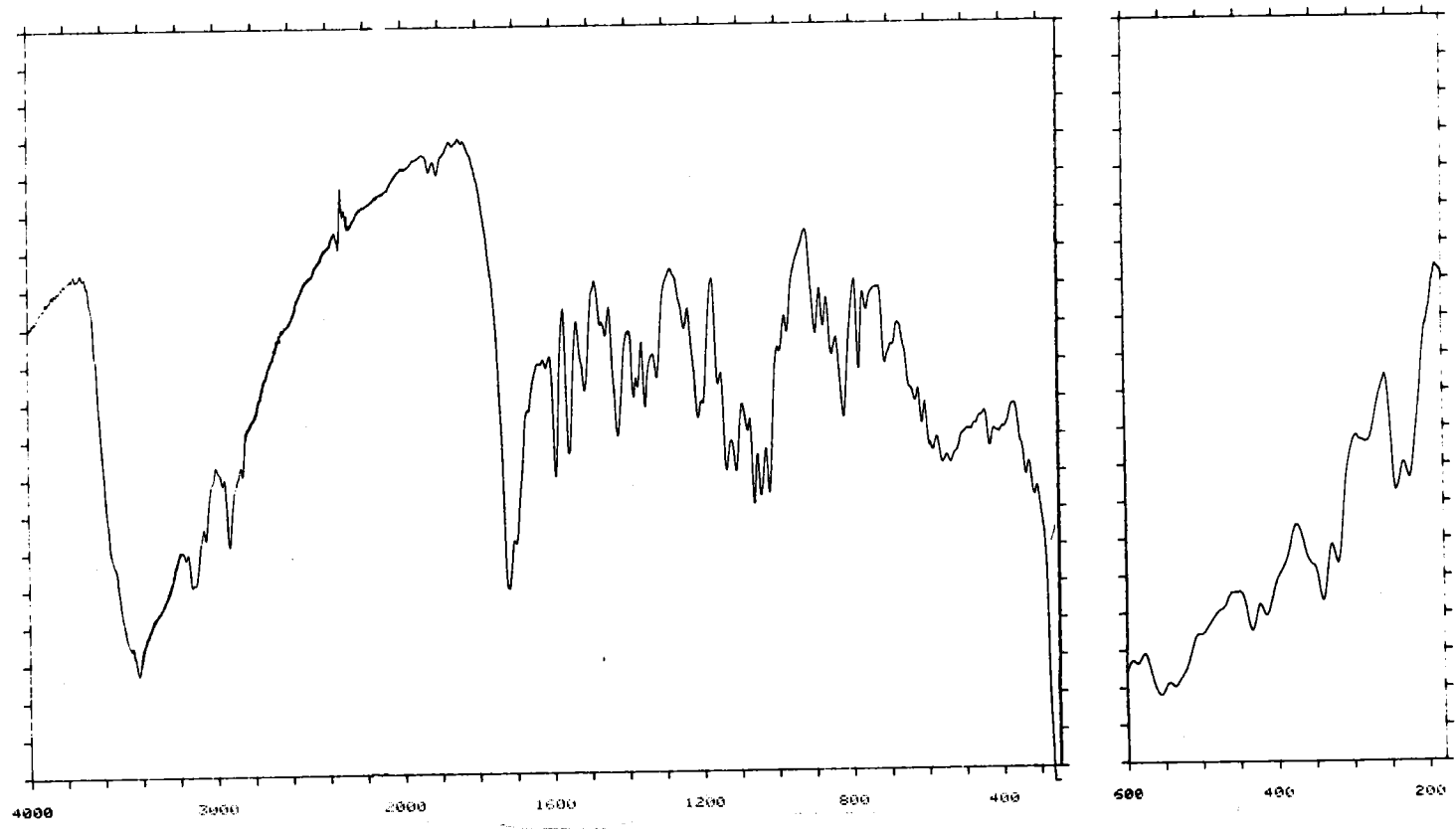


Figura 7.17: Espectro infrarrojo de $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.



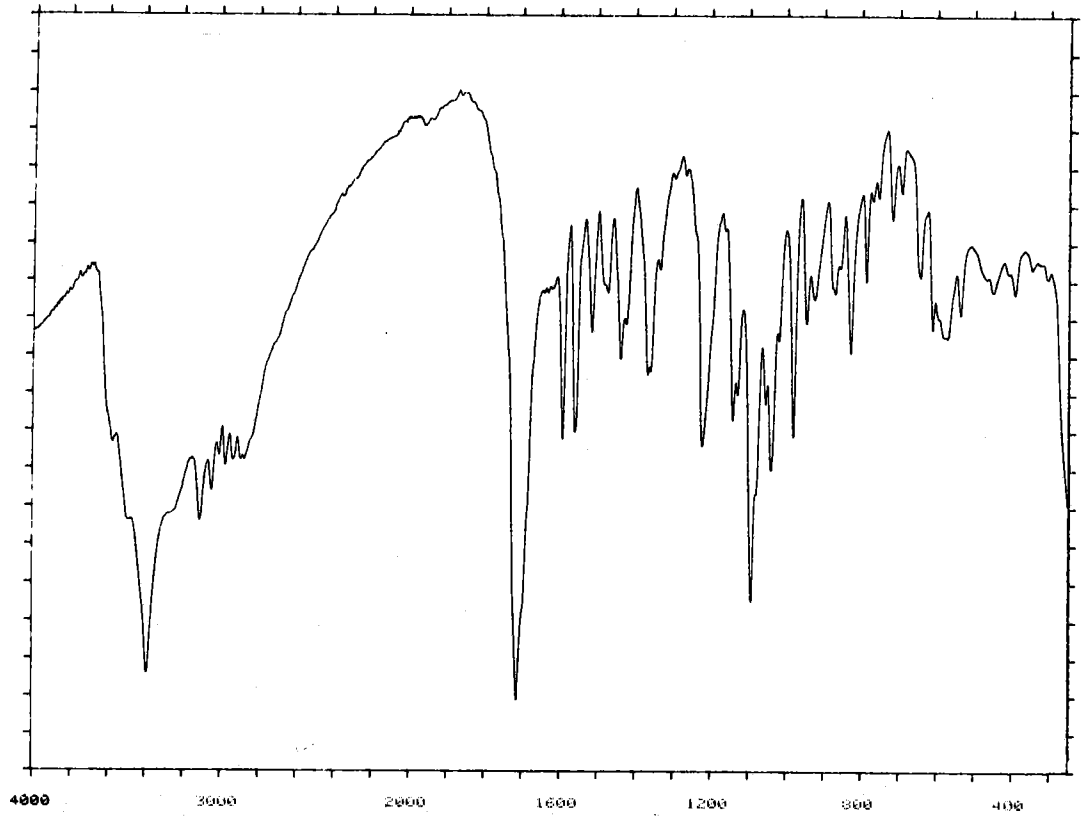
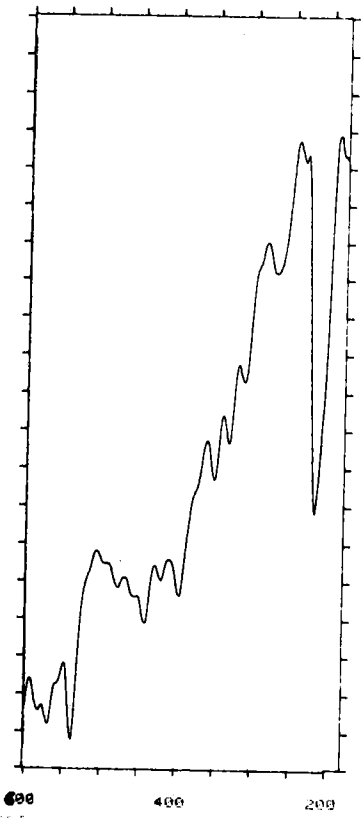


Figura 7.18: Espectro infrarrojo de $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Figura 7.19: Espectro infrarrojo de Pd(Ads) Cl₂.

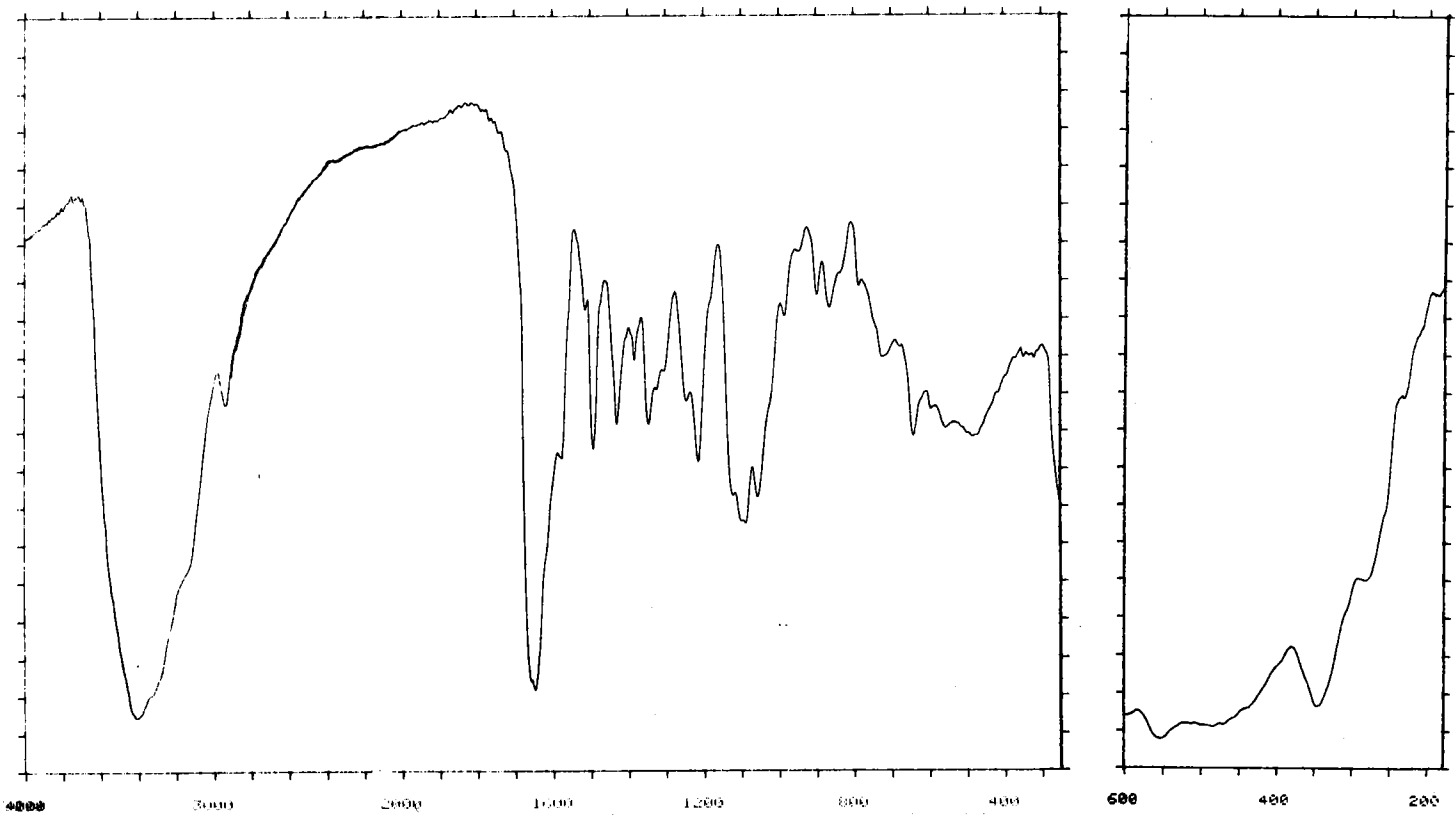


Figura 7.20: Espectro infrarrojo de Pd(Ads)Br₂.

282

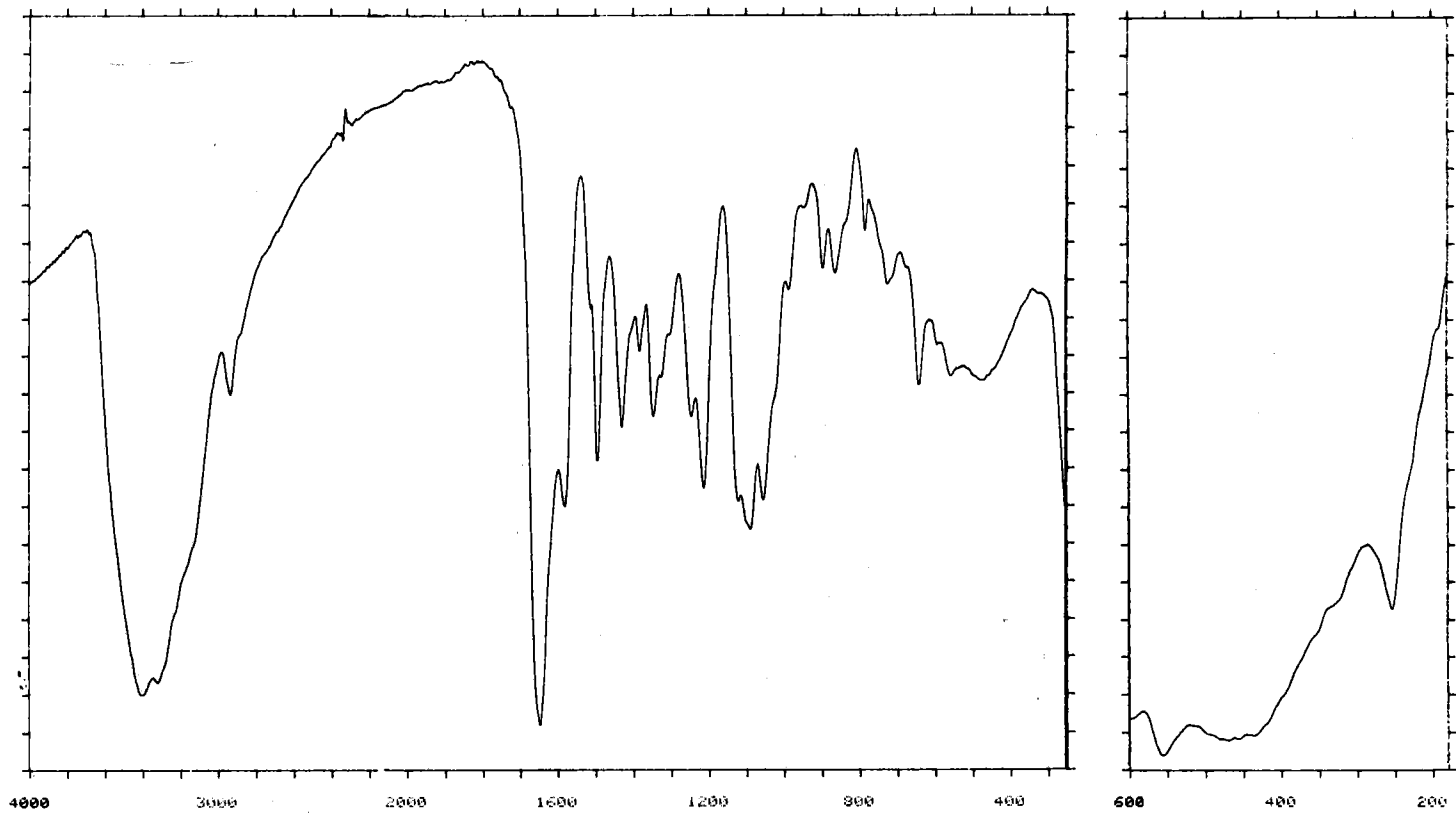
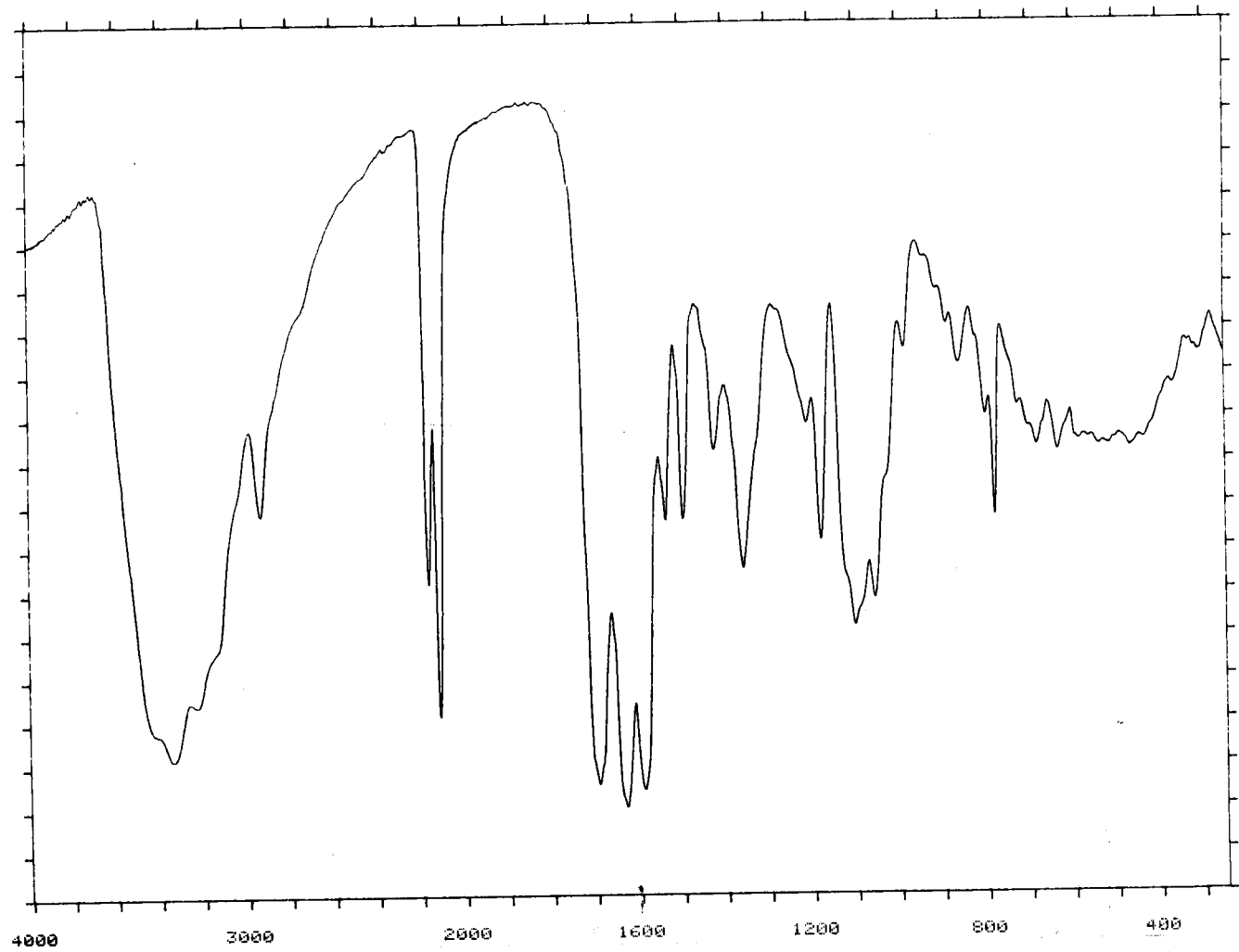


Figura 7.21: Espectro infrarrojo de Pd(Gs)(SCN)₂.



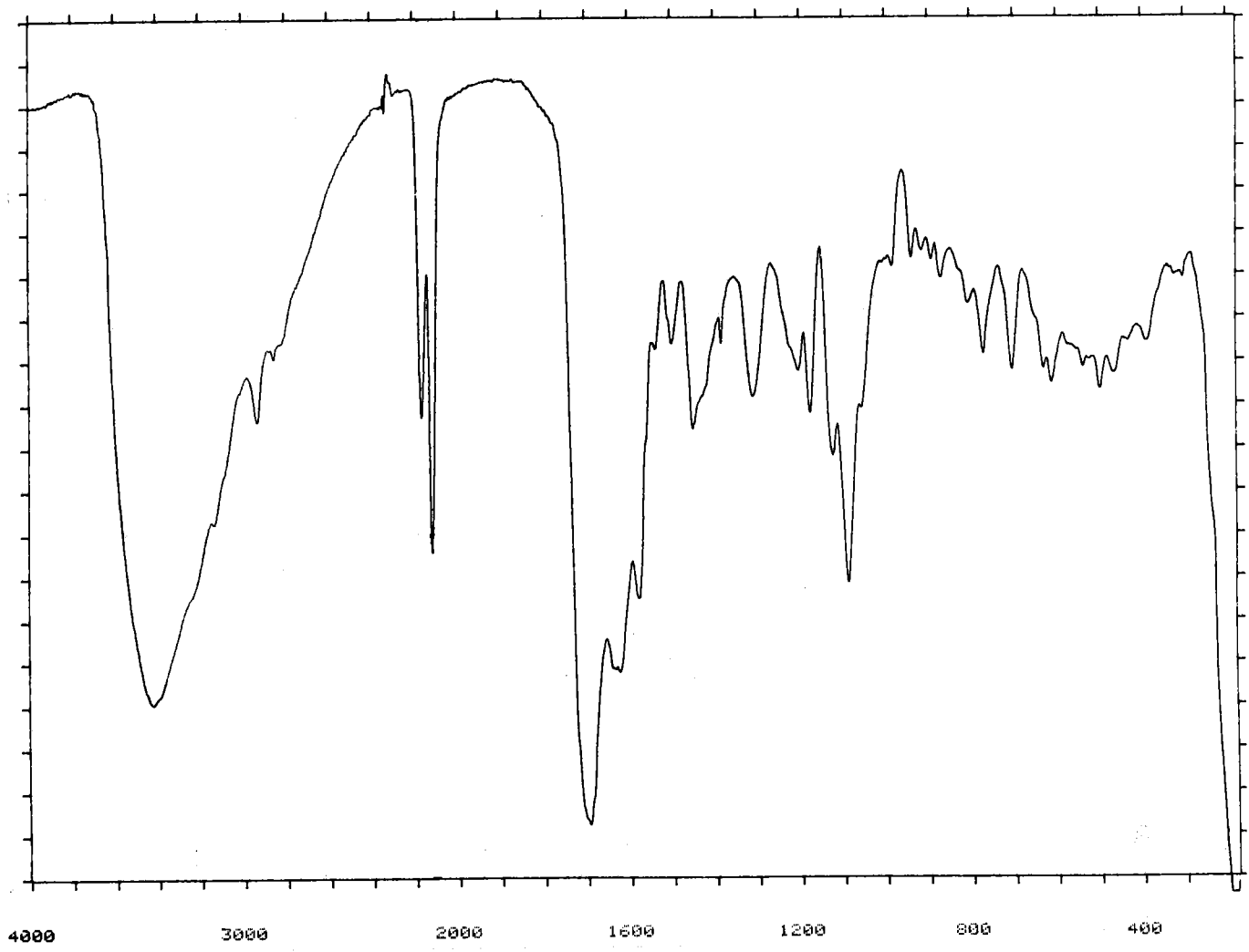


Figura 7.22: Espectro infrarrojo de Pd(Xs)(SCN)₂.

Figura 7.23: Espectro infrarrojo de Pd(Is)(SCN)₂.

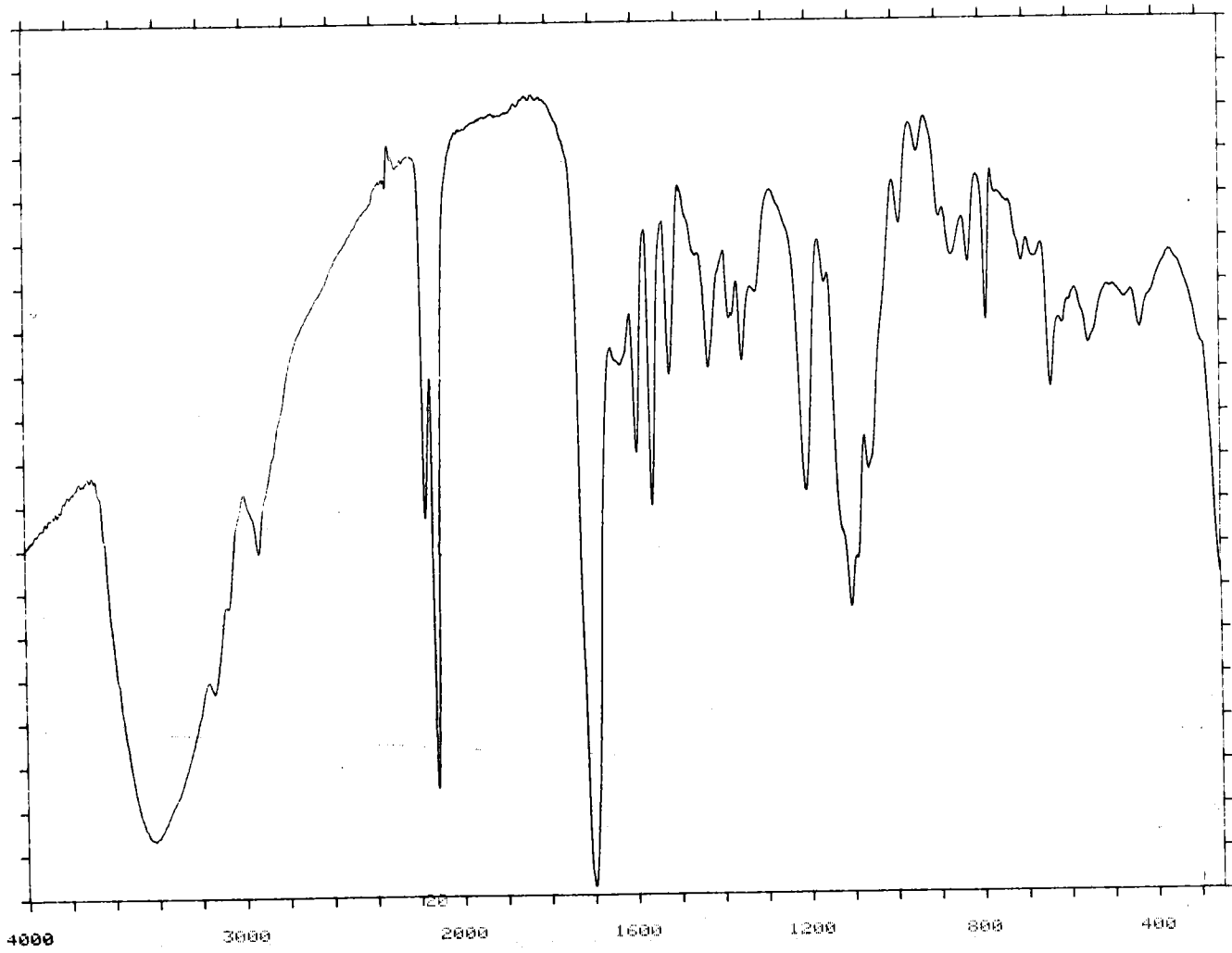


Figura 7.24: Espectro infrarrojo de Pd(Ads)½(SCN)₂.

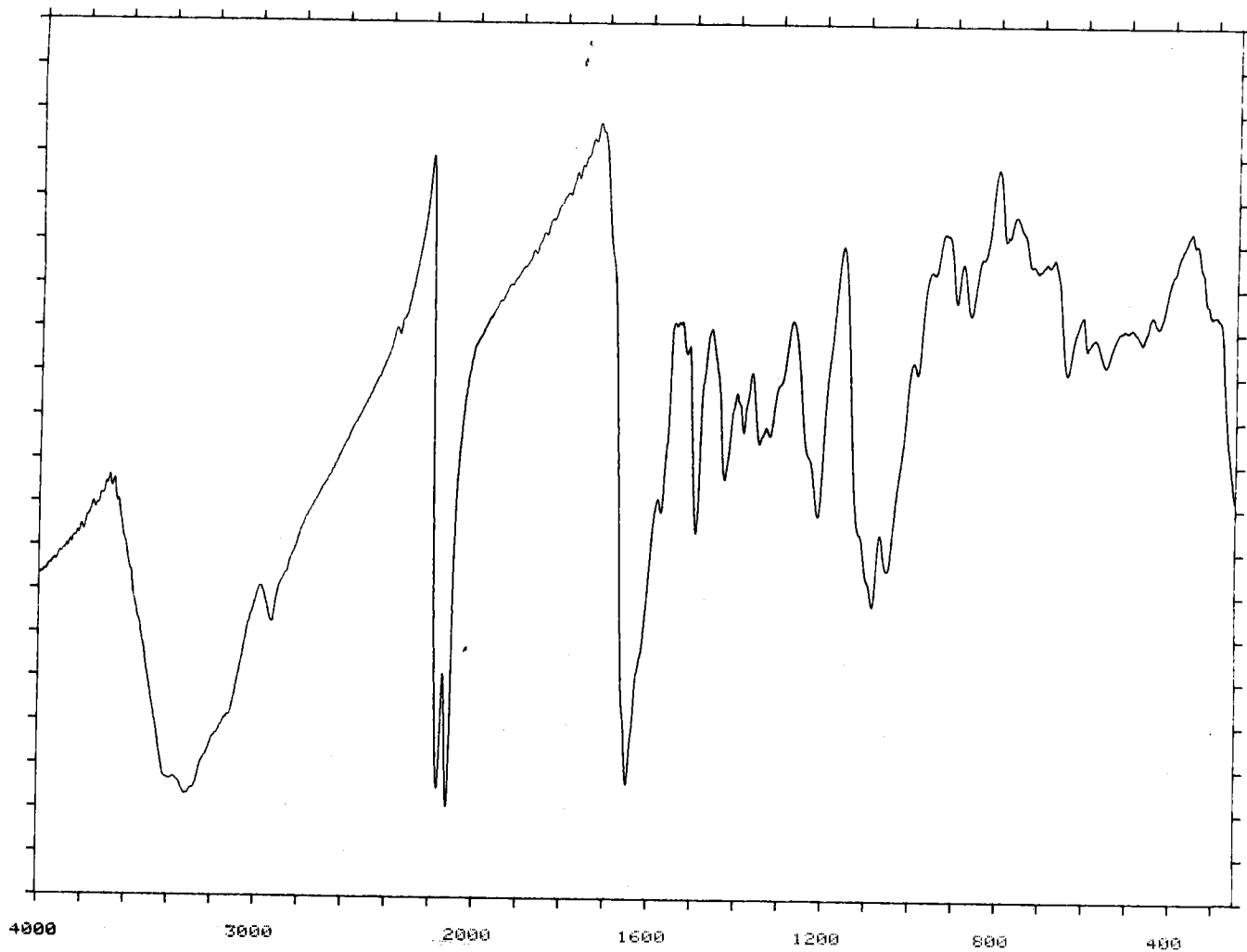


Tabla 7.2: Asignaciones de los espectros infrarrojos.

Compuesto	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{C}), \nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{O})$	$\nu(\text{Pd}-\text{X})$
$\text{Pd}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2$	---	1705,1694	1630	1588,1536,1496	1176,1099,1052	338
$\text{Pd}(\text{Gs})_2\text{Br}_2$	---	1705,1695	1623	1585,1536,1495	1177,1121,1062	214
$\text{Pd}(\text{Xs})_2\text{Cl}_2$	---	1703	---	1618,1582,1511,1453	1174,1117,1086	342
$\text{Pd}(\text{Xs})_2\text{Br}_2$	---	1702	---	1618,1581,1512,1452	1173,1118,1086	210
$\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	---	1718	---	1592,1555,1515,1492	1107,1059,1019	338
$\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	---	1711	---	1592,1559,1513,1492	1091,1039,1009	218
$\text{Pd}(\text{Ads})\text{Cl}_2$	---	---	1647	1580,1492	1087,1056	346
$\text{Pd}(\text{Ads})\text{Br}_2$	---	---	1646	1579,1494	1088,1054	253
$\text{Pd}(\text{Gs})(\text{SCN})_2$	2163,2113	1693	1630	1589,1536,1496	1177,1100,1055	---
$\text{Pd}(\text{Xs})(\text{SCN})_2$	2164,2114	1694	---	1623,1578	1176,1123,1087	---
$\text{Pd}(\text{Is})(\text{SCN})_2$	2163,2114	1698	---	1593,1558,1492	1101,1058	---
$\text{Pd}(\text{Ads})_2(\text{SCN})_2$	2158,2114	---	1645	1560,1491	1084,1052	---

El hecho más significativo que se observa al comparar los espectros de los complejos con los de los ligandos es que en todos ellos los enlaces C=C y C=N presentan un mayor carácter de doble enlace, es decir que como consecuencia de la complejación se produce una mayor localización de la nube π sobre este tipo de uniones. Esto es lo que se deduce del desplazamiento hacia mayores valores del número de ondas que sufren las bandas $\nu(\text{C}=\text{C})+\nu(\text{C}=\text{N})$. El acortamiento consiguiente que se debe producir en estos enlaces ha podido ser comprobado experimentalmente al resolver las estructuras cristalinas de los complejos $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Este fenómeno es típico de la coordinación de un nitrógeno endocíclico del anillo de purina a un átomo metálico.

En el caso de la guanosina, uno de los modos de vibración asociados al grupo carbonilo experimenta un desplazamiento de 26 cm.^{-1} hacia menor valor de la frecuencia, mientras que en el caso de la inosina el comportamiento es diferente, apareciendo la señal debida a $\nu(\text{C}=\text{O})$ desplazada 20 cm.^{-1} en sentido contrario. Ambas modificaciones deben achacarse a interacciones de tipo enlace de hidrógeno. En el caso de los complejos de xantosina, la banda que aquí nos ocupa no experimenta apenas modificación en su posición.

Ahora bien, las bandas más significativas en los espectros de estos complejos son las debidas a la presencia de los ligandos auxiliares, es decir las asignadas a $\nu(\text{C}=\text{N})$ y $\nu(\text{Pd}-\text{X})$. Los complejos que contienen al anión SCN^- como ligando auxiliar presentan dos nuevas bandas,

una sobre 2.160 cm.^{-1} y otra a 2.114 cm.^{-1} ; estas bandas se han asignado de acuerdo con la bibliografía (240,241) a la presencia de grupos tiocianato puente y terminal, respectivamente, permitiéndonos proponer para este tipo de complejos una estructura polimérica del tipo que se indica en la figura 7.25.

En los complejos que contienen como ligandos auxiliares a átomos de halógeno se observa la presencia de una nueva banda en los intervalos de frecuencia $342-338 \text{ cm.}^{-1}$ ($\nu(\text{Pd-Cl})$) y $218-210 \text{ cm.}^{-1}$ ($\nu(\text{Pd-Br})$). La presencia de una única banda en todos los casos nos permite proponer para los complejos del tipo $\text{Pd}(\text{Nuc})_2\text{X}_2$ una geometría trans-planocuadrada, estructura confirmada en los estudios cristalográficos realizados sobre los complejos $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{X}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

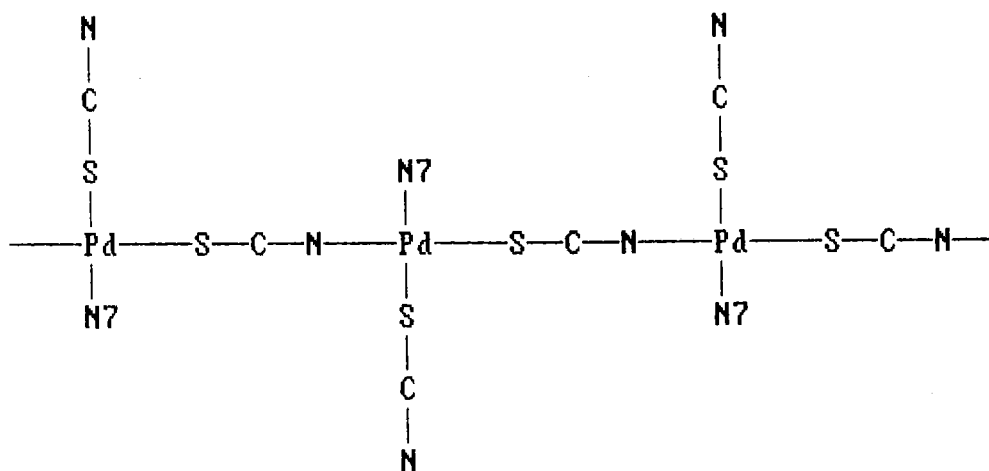


Figura 7.25: Estructura propuesta para los complejos $\text{Pd}(\text{Nuc})(\text{SCN})_2$.

Los complejos de adenosina tienen una estequiometría diferente a los anteriores, Pd(Ads)X_2 , y por tanto no pueden tener estructura monomérica, debiendo actuar como ligandos puente los átomos de halógeno o bien el nucleósido a través de N(1) y N(7). Los espectros infrarrojos de estos compuestos no permiten distinguir entre ambas posibilidades.

7.4 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Los espectros $^1\text{H-RMN}$ de los distintos complejos de paladio aislados disueltos en DMSO-d^6 muestran claramente que dichos compuestos se descomponen en este disolvente. Nuestros intentos para obtener los espectros utilizando óxido de deuterio también resultaron infructuosos, debido a la baja solubilidad de los complejos en este disolvente; no obstante, la pequeña porción disuelta indica que también se produce descomposición en este medio. Este hecho ha sido también observado por Hadjiliadis y col. (132) en sus estudios sobre complejos de Pt(II) con diversos nucleósidos.

En las figuras 7.26 a 7.29 se recogen los espectros de los complejos Pd(Ads)Br_2 , $\text{Pd(Gs)}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd(Is)}_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Pd(Xs)}_2\text{Br}_2$; los espectros de los restantes complejos, aunque no se recogen aquí, exhiben características análogas a éstos.

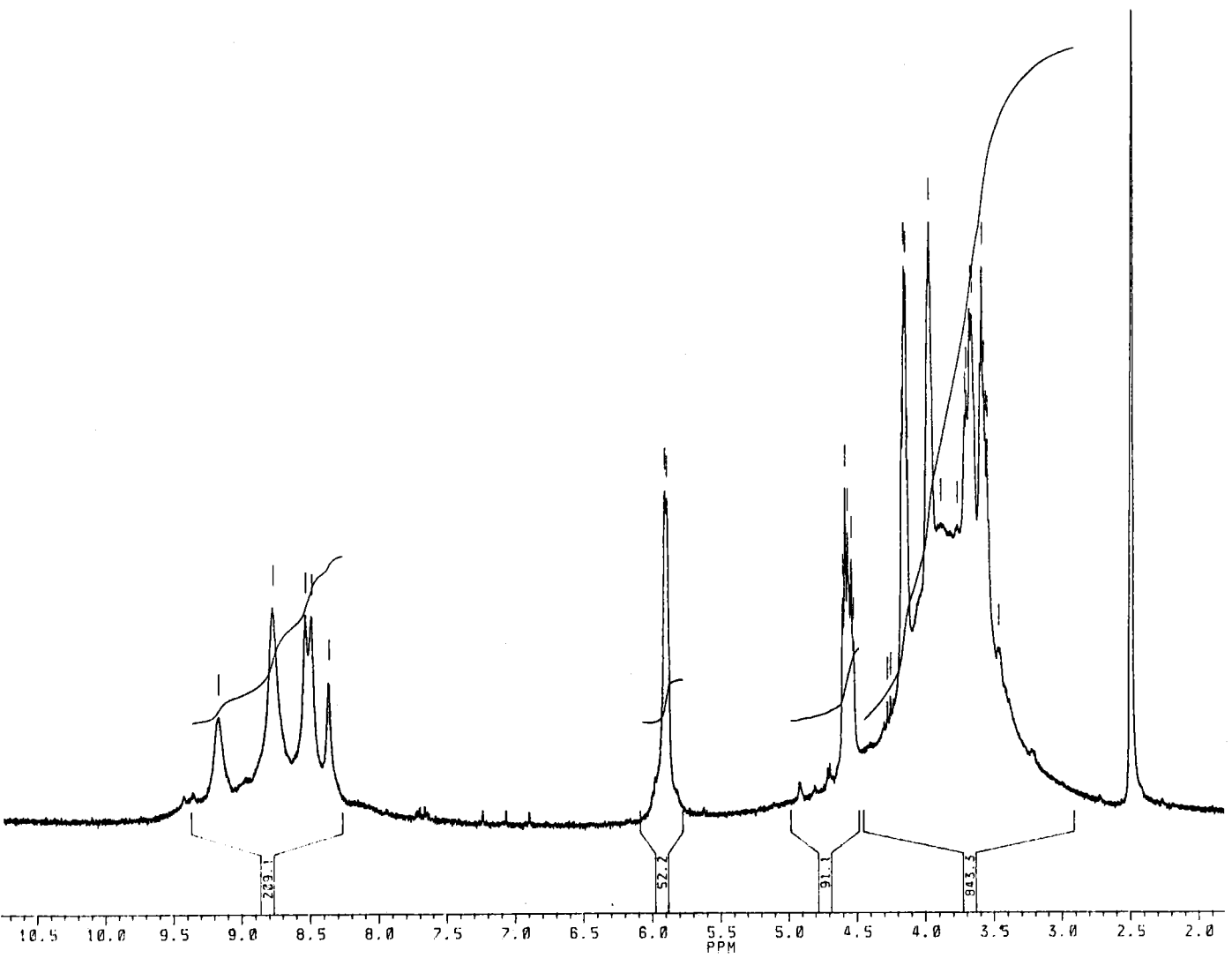


Figura 7.26: Espectro RMN de protón de Pd(Ads)Br₂ disuelto en DMSO-d₆.

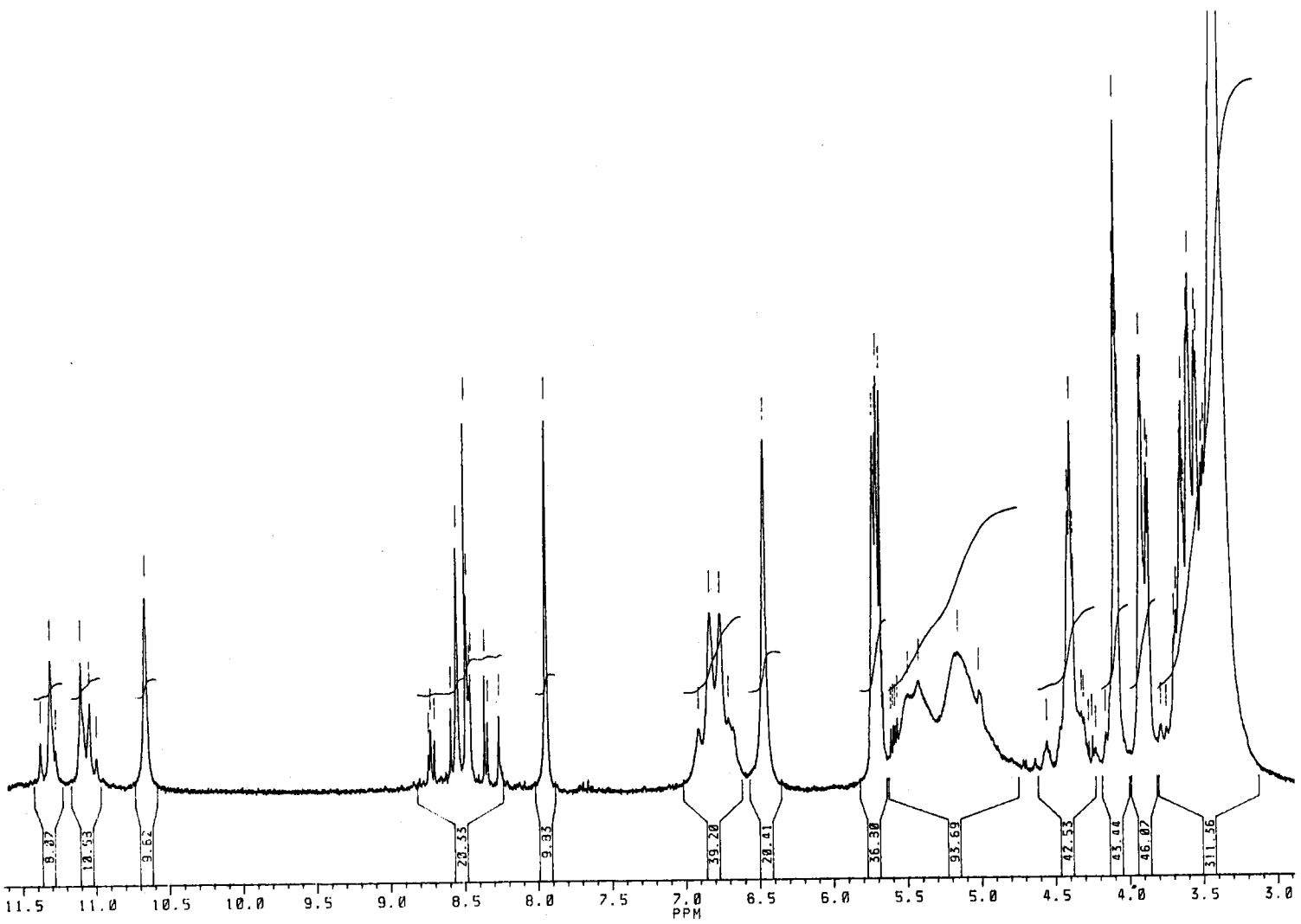


Figura 7.27: Espectro RMN de protón de Pd(Gs)₂Cl₂ disuelto en DMSO-d₆.

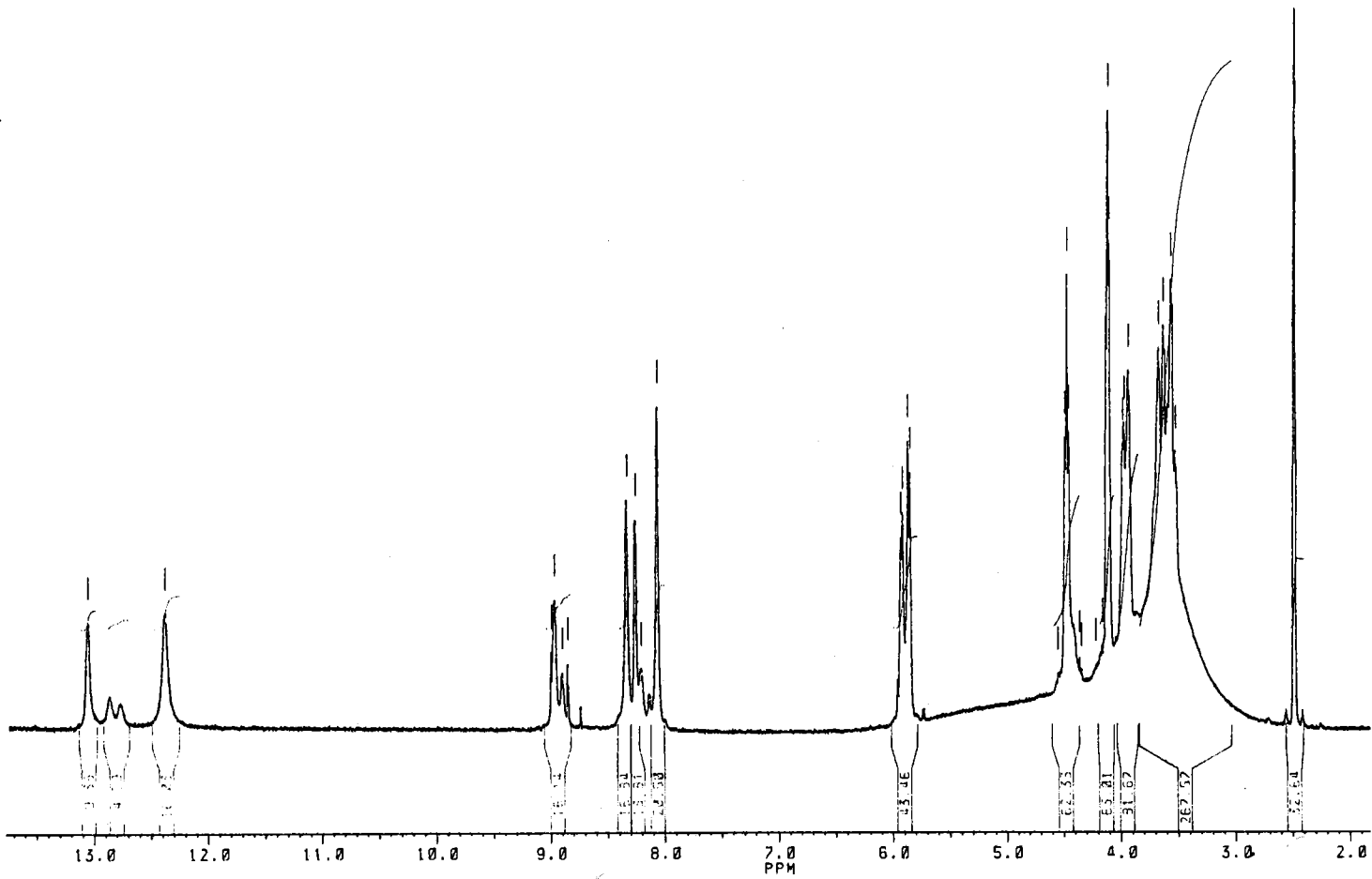


Figura 7.28: Espectro RMN de protón de Pd(1s)₂Cl₂·4H₂O disuelto en DMSO-d₆.

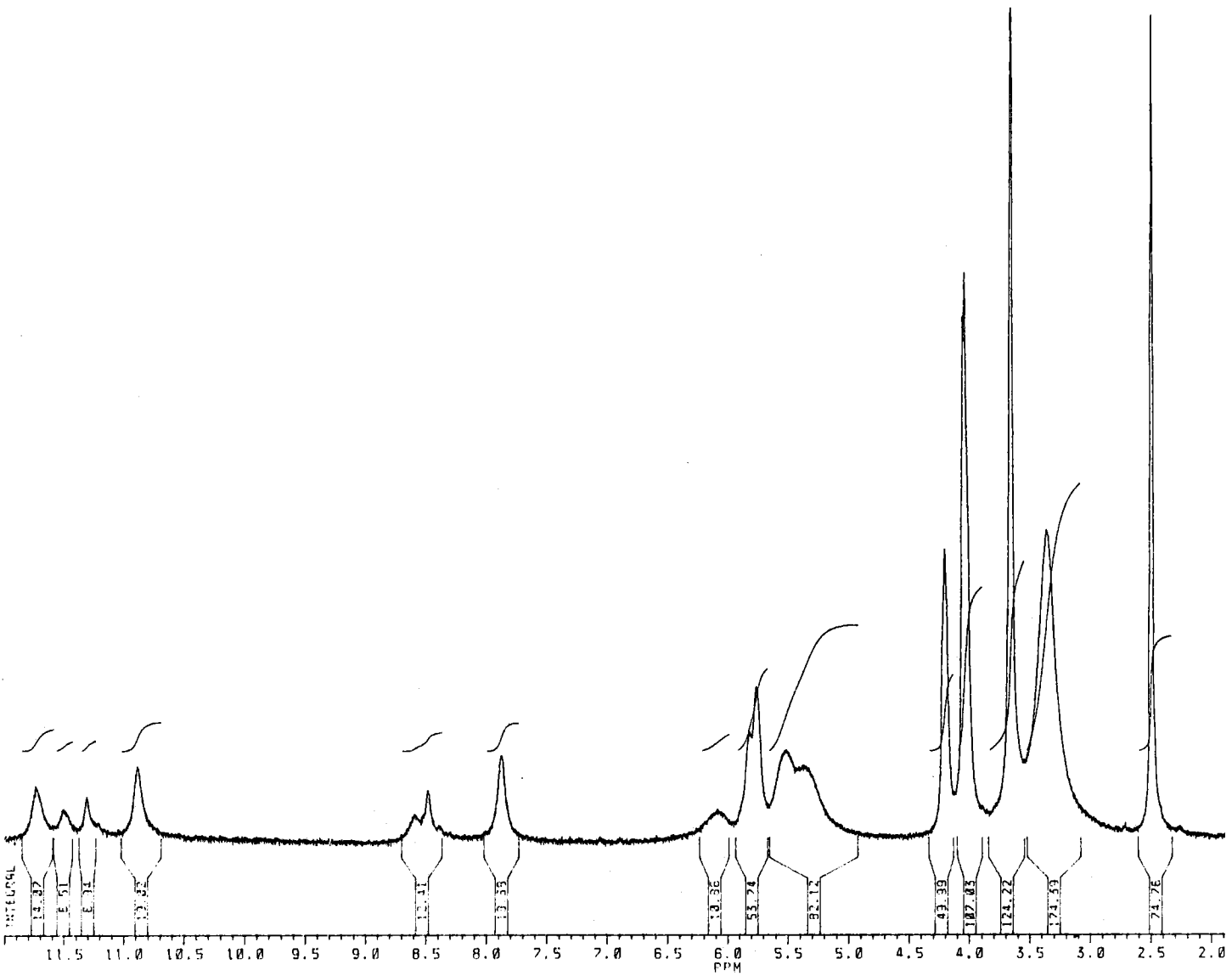


Figura 7.29: Espectro RMN de protón de Pd(Xs)₂Br₂ disuelto en DMSO-d₆.

En los cuatro casos se observa la presencia de, al menos, cuatro especies diferentes. Centrando nuestro estudio en el compuesto $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, vemos que una de estas especies es la inosina libre, mientras que las demás son diferentes especies complejas. Del área de los picos se puede deducir que la proporción de inosina libre es aproximadamente del 60%. Las resonancias de los protones N(1)-H, C(2)-H y C(8)-H de los diferentes complejos presentes aparecen desplazadas hacia campo bajo con respecto al ligando, siendo este desplazamiento mayor para C(8)-H (0,5-0,8 ppm.) que para C(2)-H (0,2-0,3 ppm.), lo que sugiere que la coordinación tiene lugar a través de N(7) en todas las especies complejas, las cuales posiblemente difieren entre sí en el número y posición relativa de los ligandos inosina, cloro y dimetilsulfóxido en la esfera de coordinación del catión metálico.

Los complejos de guanosina y xantosina exhiben un comportamiento similar con un número variable de señales desapantalladas entre 0,4 y 0,9 ppm. con respecto a las señales debidas a C(8)-H y N(1)-H de los nucleósidos aislados. El espectro de los complejos de adenosina presenta respecto a los demás una ligera diferencia, que consiste en que no aparecen las señales debidas al ligando libre. Las demás características del espectro son similares a las de los espectros de los complejos del resto de los nucleósidos.

A la vista de estos resultados, se creyó conveniente el registro de los espectros de resonancia de carbono-13 en fase sólida, utilizando para ello el método operativo indicado en el apartado 2.2. Las figuras 7.30 a 7.38 recogen los espectros de algunos de los complejos aislados, realizándose las asignaciones indicadas en la tabla 7.3 por comparación con los espectros de los correspondientes ligandos.

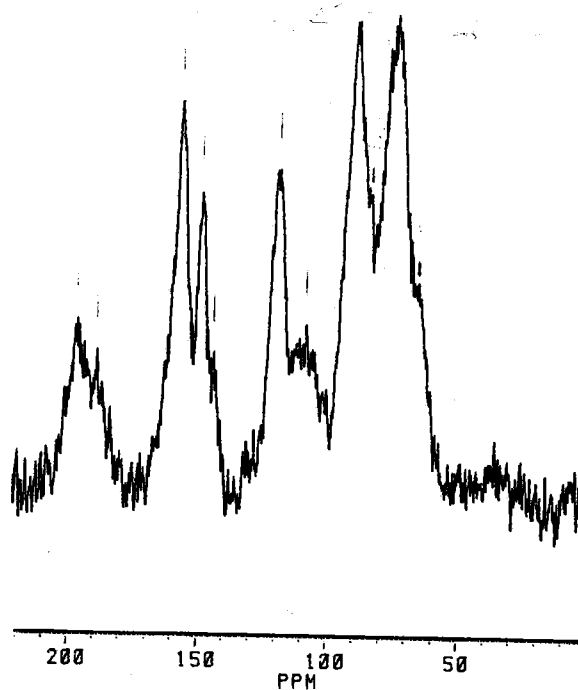


Figura 7.30: Espectro ^{13}C -RMN en fase sólida de $\text{Pd}(\text{Ads})\text{Cl}_2$.

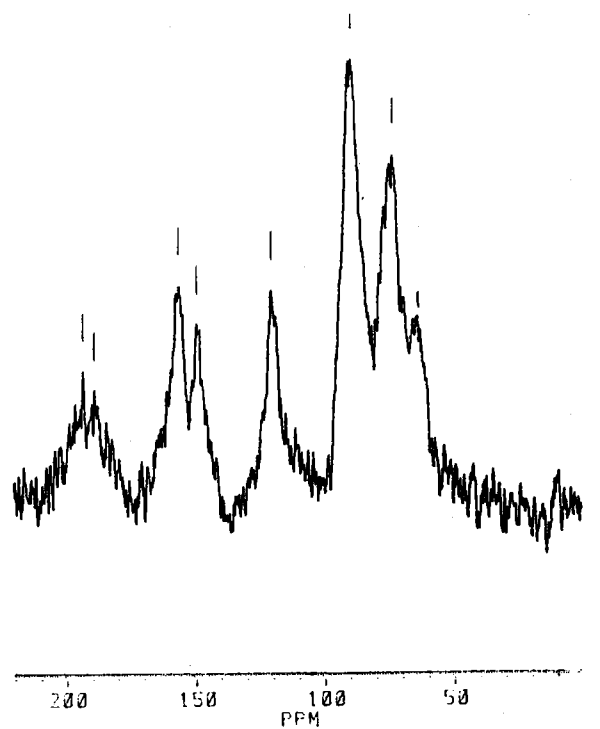


Figura 7.31: Espectro ^{13}C -RMN en fase s3lida de $\text{Pd}(\text{Ads})\text{Br}_2$.

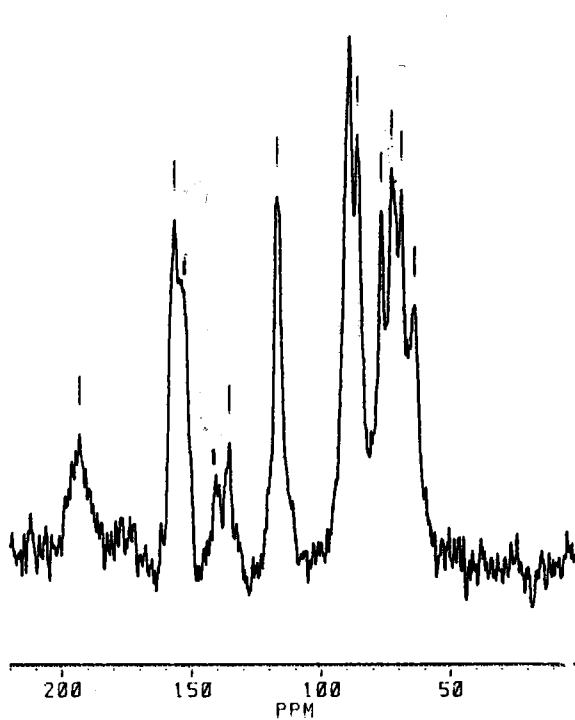


Figura 7.32: Espectro ^{13}C -RMN en fase s3lida de $\text{Pd}(\text{Gs})_2\text{Br}_2$.

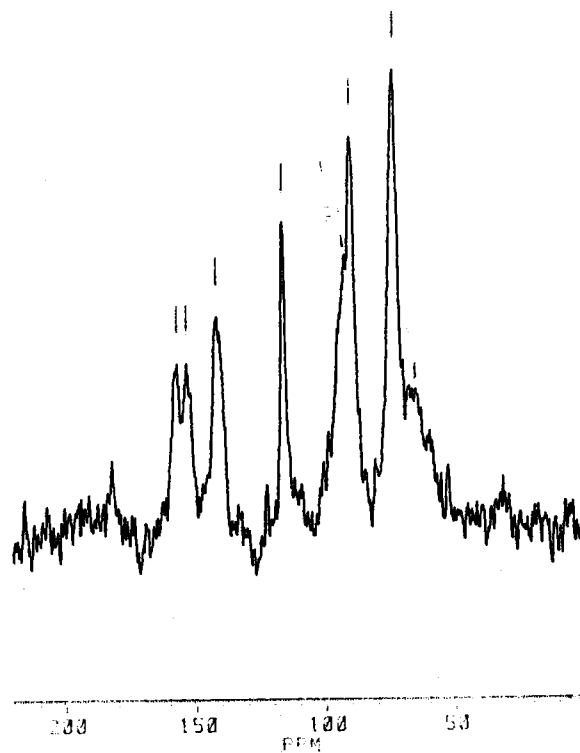


Figura 7.33: Espectro ^{13}C -RMN en fase s3lida de $\text{Pd}(\text{Gs})(\text{SCN})_2$.

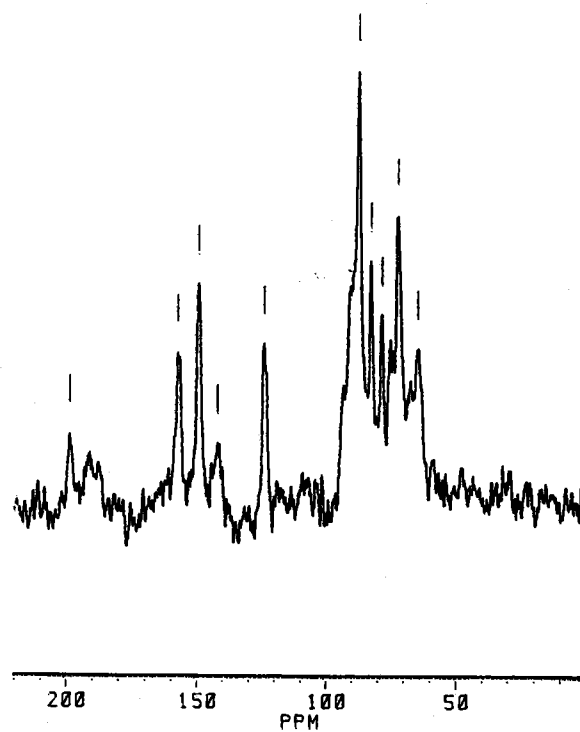


Figura 7.34: Espectro ^{13}C -RMN en fase s3lida de $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

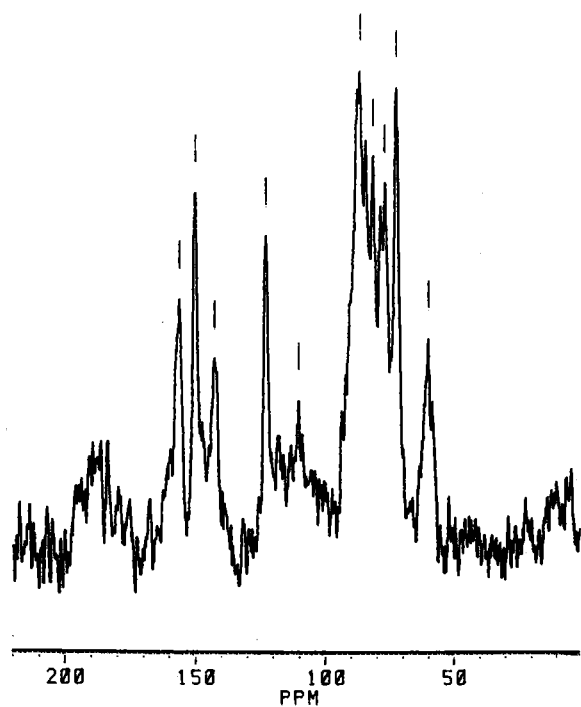


Figura 7.35: Espectro ^{13}C -RMN en fase s3lida de $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

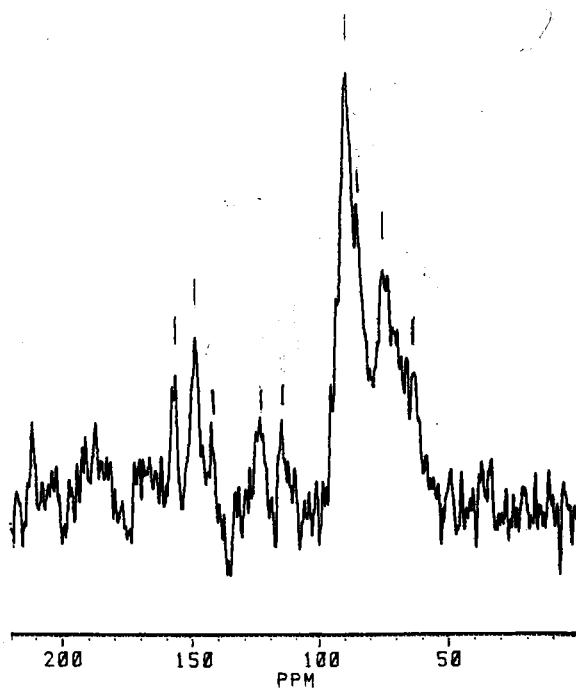


Figura 7.36: Espectro ^{13}C -RMN en fase s3lida de $\text{Pd}(\text{Is})(\text{SCN})_2$.

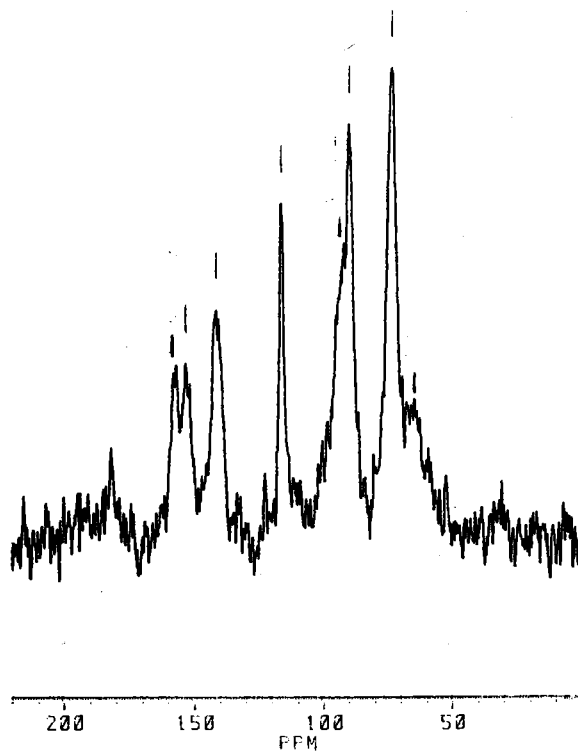


Figura 7.37: Espectro ^{13}C -RMN en fase s3lida de $\text{Pd}(\text{Xs})_2\text{Br}_2$.

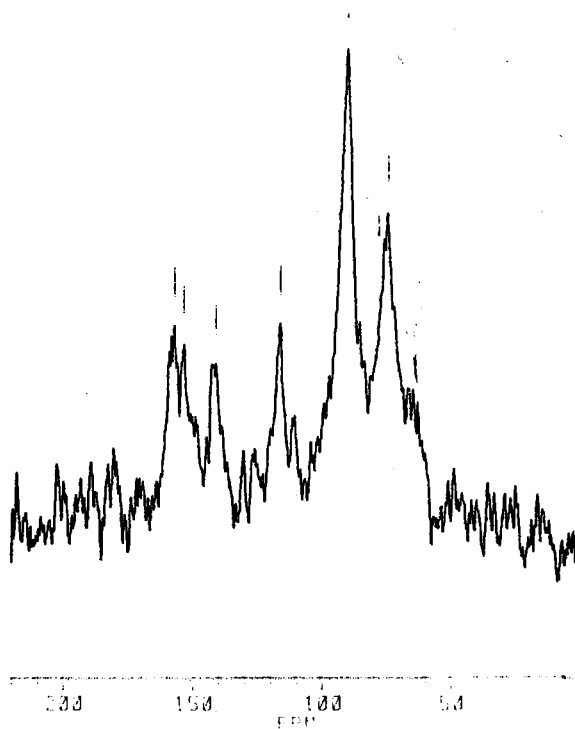


Figura 7.38: Espectro ^{13}C -RMN en fase s3lida de $\text{Pd}(\text{Xs})(\text{SCN})_2$.

Tabla 7.3: Desplazamientos químicos en ^{13}C -RMN en fase sólida para los complejos de paladio.

Complejo	C(2)	C(4)	C(5)	C(6)	C(8)	C(1')	C(2')	C(3')	C(4')	C(5')	SCN
Pd(Ads)Cl ₂	155.6	147.5	118.3	155.6	---	89.2	75.8	73.0	88.0	63.7	---
Pd(Ads)Br ₂	155.6	148.8	119.8	155.6	---	89.9	74.4	72.6	88.8	63.4	---
Pd(Gs) ₂ Br ₂	153.3	153.3	116.5	156.2	135.0, 140.1	88.4	76.2	68.5, 72.2	85.6	63.4	---
Pd(Gs)(SCN) ₂	156.4	152.8	115.8	156.4	141.3	91.6	72.7	72.7	89.7	65.4	115.8
Pd(Is) ₂ Cl ₂ ·4H ₂ O	141.4	148.7	123.4	156.7	141.4	86.5	77.8	73.6, 71.7	82.0	64.1	---
Pd(Is) ₂ Br ₂ ·3H ₂ O	142.0	149.2	122.2	155.3	142.0	85.8, 86.9	78.1, 76.3	71.9	80.9	59.5	---
Pd(Is)(SCN) ₂	142.0	147.5	123.0	155.7	142.0	89.0	74.9	73.0	85.1	63.0	114.7
Pd(Xs) ₂ Br ₂	152.8	141.2	115.9	156.9	141.2	91.8	72.9	72.9	89.7	64.6	---
Pd(Xs)(SCN) ₂	152.8	140.5	115.5	156.6	140.5	89.4	75.1	73.1	89.4	64.0	111.2

Los resultados obtenidos no pueden considerarse satisfactorios debido a la baja resolución de los diferentes espectros, aunque estos muestran la existencia de una única especie, a diferencia de lo que ocurre en disolución. Sin embargo, los desplazamientos que se producen son análogos para todas las señales del resto de purina, sin sobrepasar las ± 5 ppm., por lo que no es posible establecer con precisión en ningún caso las posiciones de coordinación utilizadas por los nucleósidos. A pesar de ello, en los complejos de adenosina hay que destacar la desaparición de la señal a C(8), lo que podría deberse a la proximidad del N(7) coordinado al catión metálico.

7.5 DETERMINACION ESTRUCTURAL POR DIFRACCION DE RAYOS X

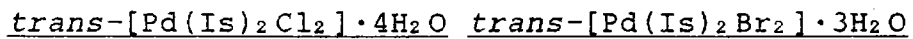
Dos de los complejos aislados ($\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) han podido obtenerse en forma de monocristal y se ha determinado su estructura por difracción de rayos X. Su obtención ha sido posible gracias a que, en las condiciones experimentales en las que se ha llevado a cabo su síntesis (HCl o HBr 0,1M), la inosina no experimenta procesos de hidrólisis, a diferencia de los tres nucleósidos restantes.

7.5.1 Experimental

La determinación estructural de ambos complejos se ha llevado a cabo por el Profesor Xavier Solans de la Universidad de Barcelona, utilizando un difractómetro Phillips PW-1100 de cuatro círculos, radiación $\text{MoK}\alpha$ y

grafito como monocromador. Las medidas de intensidad se registraron a 298 K y 288 K, utilizando dos cristales prismáticos de dimensiones 0,1x0,1x0,2 mm. (clorocomplejo) y 0,1x0,1x0,15 mm. (bromocomplejo). Los parámetros de la celdilla unidad se determinaron en ambos casos a partir del centrado automático de 25 reflexiones ($4 < \theta < 12^\circ$) refinadas por el método de mínimos cuadrados. En la tabla 7.4 se recogen los parámetros correspondientes a ambos complejos.

Tabla 7.4: Datos cristalográficos de los halocomplejos de Pd(II) con inosina.



Fórmula	C ₂₀ H ₃₂ N ₈ O ₁₄ Cl ₂ Pd	C ₂₀ H ₃₀ N ₈ O ₁₃ Br ₂ Pd
Peso molecular	785,7	856,6
Sistema	triclínico	triclínico
Grupo espacial	P $\bar{1}$?	P $\bar{1}$?
a (Å)	15,681(4)	10,556(4)
b (Å)	7,406(3)	10,297(4)
c (Å)	6,846(3)	7,016(2)
α (°)	92,99(2)	88,85(2)
β (°)	105,25(3)	106,96(2)
γ (°)	85,48(2)	95,28(2)
V(Å ³)	764,3(8)	726,3(5)
Z	1	1
Dens. calc. (gr.·cm ⁻³)	1,707	1,958

La medida de intensidades se realizó en ambos casos utilizando la técnica w-scan con anchura de barrido 1 y velocidad de barrido $0,03 \text{ s.}^{-1}$. En el caso del complejo *trans*-[Pd(Is)₂Cl₂] \cdot 4H₂O se midieron 3.234 reflexiones en el rango $2 \leq \theta \leq 25^\circ$, de las cuales 2.516 se consideraron como reflexiones observadas, al cumplir la condición $I > 2,5\sigma(I)$. Para el bromocomplejo, el número de reflexiones medidas fueron 2.324, de las que 1.726 se consideraron como observadas por la misma razón. En ambos casos los valores de intensidad fueron corregidos teniendo en cuenta los factores de polarización pero no los de absorción. Con objeto de obtener información acerca de posibles cambios en la estructura o en la orientación del cristal, se midieron tres reflexiones determinadas cada dos horas, no observándose cambios significativos en los valores de la intensidad.

La estructura de ambos complejos fue resuelta utilizando métodos directos, utilizando el sistema de programas de ordenador MULTAN (242). Ambas estructuras fueron refinadas por el método de mínimos cuadrados de matriz completa, utilizando el programa SHELX76 (243). Después de tres ciclos isotrópicos, una síntesis de diferencias indicó un elevado desorden en la localización del anillo de ribosa. La función que se minimizó en ambos casos fue $\Sigma W(|F_o| - |F_c|)^2$ donde $W = [\sigma(F_o) + 0,0073|F_o|^2]^{-1}$ para el complejo Pd(Is)₂Cl₂ \cdot 4H₂O y $W = [\sigma(F_o) + 0,0065|F_o|^2]^{-1}$ para el Pd(Is)₂Br₂ \cdot 3H₂O. En ninguno de los dos casos fueron localizados los átomos de hidrógeno. Los valores finales de los factores R y R_w fueron:

$$\begin{array}{lll} \textit{trans}\text{-}[\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Cl}_2]\cdot 4\text{H}_2\text{O} & R=0,064 & R_w=0,076 \\ \textit{trans}\text{-}[\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Br}_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O} & R=0,060 & R_w=0,064 \end{array}$$

Tabla 7.5: Coordenadas atómicas ($\cdot 10.000$), parámetros térmicos isotrópicos y anisotrópicos ($\cdot 10.000$) para $\text{Pd}(\text{Is})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Átomo	x/a	y/b	z/c	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}	B_{eq}
Pd	10000(0)	5000(0)	5000(0)	177(5)	161(5)	235(5)	-39(3)	21(3)	-24(3)	1,56(4)
Cl	9184(1)	4622(2)	7302(3)	463(10)	322(9)	379(10)	-55(7)	135(8)	-27(7)	3,04(8)
N(1)	9573(6)	-992(7)	1530(11)	994(57)	92(26)	583(39)	-128(25)	316(39)	-117(29)	4,23(32)
C(2)	8763(7)	-1152(12)	129(12)	791(62)	399(43)	466(45)	0(34)	128(43)	-361(45)	4,28(39)
N(3)	8164(5)	79(8)	-378(9)	822(49)	287(32)	348(30)	-199(25)	158(31)	-364(34)	3,74(29)
C(4)	8371(5)	1682(8)	713(10)	651(46)	152(28)	326(31)	-12(23)	127(31)	-197(28)	2,90(28)
C(5)	9117(5)	2032(8)	2114(10)	451(37)	143(26)	365(32)	-36(26)	128(29)	87(28)	2,80(27)
C(6)	9827(5)	660(9)	2600(10)	431(39)	288(32)	336(33)	-147(21)	38(21)	47(20)	2,39(21)
O(6)	10589(4)	684(8)	6798(10)	484(32)	323(26)	755(42)	143(25)	152(31)	164(24)	4,17(26)
N(7)	9070(4)	3773(8)	2795(8)	246(25)	304(27)	309(27)	-73(23)	11(29)	-66(24)	2,67(25)
C(8)	8275(4)	4461(9)	1911(9)	336(33)	379(34)	214(27)	16(25)	21(24)	15(26)	2,54(25)
N(9)	7816(4)	3249(8)	583(9)	268(27)	424(32)	385(30)	29(25)	87(24)	59(24)	2,86(23)
C(1')	6900(6)	3507(15)	-679(14)	368(41)	828(67)	470(47)	278(46)	55(36)	-51(42)	4,39(41)
OW	12192(6)	1788(9)	5938(9)	1073(58)	498(36)	399(31)	-129(27)	-97(34)	-82(35)	5,64(33)

C(2') A*	6245(11)	4485(24)	720(27)	258(75)	620(104)	439(82)	250(73)	77(68)	-119(66)	3,38(69)
C(2') B*	6877(11)	3296(16)	-3023(18)	713(92)	158(57)	167(53)	-246(44)	-149(58)	22(54)	3,22(53)
O(2') A*	5916(11)	3053(23)	1642(21)	901(101)	799(100)	493(76)	454(74)	72(71)	-229(83)	5,74(73)
O(2') B*	6095(6)	2698(14)	-4220(15)	254(43)	387(53)	453(53)	-166(42)	11(39)	25(37)	3,07(39)
C(3') A*	5461(9)	5296(18)	-847(19)	451(84)	464(79)	197(52)	-314(55)	87(54)	-209(66)	2,94(57)
C(3') B*	6916(11)	5302(17)	-3250(25)	480(88)	184(64)	300(71)	65(54)	-219(67)	-154(57)	2,94(59)
O(3') A*	4998(6)	3868(11)	-2178(11)	309(42)	326(42)	116(33)	-12(30)	-98(31)	-135(34)	2,16(31)
O(3') B*	6697(8)	5978(14)	-5213(17)	529(59)	310(50)	500(59)	-96(43)	95(49)	-236(44)	3,52(44)
C(4')	6102(7)	6154(10)	-2145(14)	1031(75)	234(35)	548(47)	-167(33)	373(49)	-258(39)	4,48(41)
C(5')	6193(9)	8071(13)	-1666(28)	1004(81)	314(45)	2063(152)	-634(70)	917(98)	-457(51)	8,14(73)
O(1') A*	6845(7)	5298(14)	-1976(26)	341(55)	367(60)	892(100)	336(62)	262(63)	306(44)	4,11(57)
O(1') B*	6509(7)	4921(15)	-166(16)	281(48)	474(58)	298(47)	-213(45)	51(43)	45(46)	2,90(40)
O(5') A	6457(8)	9002(17)	-3031(14)	1251(88)	1328(87)	563(46)	193(52)	-149(51)	-512(70)	8,61(58)
O(5') B	5635(7)	8703(14)	-274(21)	940(66)	779(61)	1684(113)	-570(66)	295(69)	-221(50)	9,13(63)

Los átomos reseñados bajo la línea de puntos representan al resto de ribosa
 (*): Se asigna factor de ocupación de 0,5.

Tabla 7.6: Coordenadas atómicas ($\cdot 10000$), parámetros térmicos anisotrópicos ($\cdot 10.000$) y parámetros térmicos isotrópicos para Pd(Is)-Br $\cdot 3H_2O$

Átomo	x/a	y/b	z/c	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂	B _{eq}
Pd	0(0)	5000(0)	0(0)	219(8)	135(8)	298(8)	-105(5)	29(5)	-19(5)	1,80(6)
Br	261(1)	6300(1)	-2800(2)	767(11)	403(9)	433(9)	-39(6)	192(7)	-53(7)	4,24(8)
N(1)	-791(7)	9468(6)	1604(11)	389(46)	161(37)	323(39)	-9(28)	35(34)	161(32)	2,34(32)
C(2)	237(11)	10148(9)	2842(19)	500(66)	126(45)	762(76)	-58(46)	-116(58)	-41(44)	4,19(49)
N(3)	1404(8)	9777(7)	3688(13)	467(48)	135(37)	615(50)	-360(34)	-43(40)	205(33)	3,41(36)
C(4)	1467(10)	8438(9)	3171(14)	489(57)	161(45)	300(45)	-73(35)	-33(42)	-164(42)	2,84(39)
C(5)	428(9)	7654(7)	1963(11)	538(50)	170(40)	131(37)	34(28)	234(37)	-27(36)	2,01(33)
C(6)	-818(9)	8122(9)	1152(13)	319(54)	363(53)	297(46)	-214(41)	9(42)	-62(43)	2,74(40)
O(6)	-1795(6)	7525(7)	12(10)	177(31)	600(43)	491(40)	-269(35)	-63(30)	-107(30)	3,65(30)
N(7)	913(7)	6495(6)	1895(12)	304(39)	31(32)	507(41)	57(27)	81(34)	-77(26)	2,33(29)
C(8)	2168(8)	6599(8)	2993(12)	261(43)	166(44)	298(41)	31(33)	-152(34)	29(32)	2,30(34)
N(9)	2515(7)	7726(6)	3875(11)	188(35)	67(33)	426(39)	-232(28)	-65(32)	-139(27)	2,10(28)
C(1')	3850(10)	8298(8)	5170(17)	494(60)	56(39)	540(73)	-334(42)	-288(53)	42(37)	3,56(45)
OW	6664(7)	10380(7)	-237(12)	494(44)	477(43)	572(48)	-330(38)	-88(39)	32(33)	4,44(36)

C(11)	3908(11)	8105(12)	7076(18)	554(64)	622(84)	493(77)	-54(53)	248(58)	170(55)	4,16(59)
X(12)	4478(32)	7232(17)	7593(37)	2576(326)	169(91)	1194(187)	554(121)	1713(223)	708(149)	8,17(159)
O(12) *	4879(14)	7956(13)	8826(16)	632(97)	355(71)	74(54)	-75(53)	-22(57)	334(71)	2,85(58)
C(13)	5208(8)	6614(7)	6315(13)	208(40)	81(38)	406(50)	20(33)	10(37)	-107(31)	2,03(34)
O(13)	6282(8)	5986(7)	7457(14)	542(48)	232(40)	857(66)	-138(40)	-386(49)	151(33)	5,21(41)
O(14) *	6147(14)	8505(24)	5317(25)	152(74)	823(162)	585(106)	-66(101)	-142(68)	166(87)	4,45(90)
X(14)	5566(35)	7694(14)	5176(28)	1863(318)	1(74)	580(110)	-64(65)	606(157)	-128(124)	6,11(132)
C(15)	4621(15)	8375(19)	4372(30)	449(75)	1017(142)	1174(142)	108(115)	715(92)	38(88)	6,17(94)
C(16) *	4064(23)	6387(17)	9197(23)	902(150)	219(99)	44(77)	68(72)	254(93)	147(102)	2,83(86)
O(16) *	3103(15)	5343(16)	7908(27)	727(89)	686(99)	793(108)	299(85)	501(87)	426(80)	5,18(78)
C(17) *	6560(30)	7530(34)	3688(41)	644(180)	1198(238)	617(169)	680(175)	-152(144)	-188(182)	7,25(154)
O(17) *	5734(11)	6729(10)	2243(15)	317(63)	305(60)	181(56)	43(46)	36(50)	-301(54)	2,34(47)

Los átomos reseñados bajo la línea de trazos representan a la ribosa.
 A los átomos denominados como "X" se le asigna el factor de difusión atómica del nitrógeno (intermedio entre carbono y oxígeno).
 (*) Se le asigna factor de ocupación 0,5.

7.5.2 *Discusión estructural*

En relación con ambas estructuras hemos de indicar la existencia de un hecho extraño, y es que los resultados que se obtienen considerando que ambos complejos pertenecen al grupo espacial $P\bar{1}$ son mejores que si se considera el grupo no centrosimétrico $P1$. Sin embargo, la estructura de estos compuestos no puede tener un centro de simetría debido a la quiralidad de la ribosa. Esta extraña característica podría justificarse si se considera que el gran desorden existente en el anillo de azúcar hace que el átomo de paladio actúe como un centro de simetría aparente, siendo los dos restos de hipoxantina coordinados a un átomo de paladio aproximadamente simétricos el uno del otro y apareciendo los dos anillos de ribosa como nubes electrónicas difusas que no permiten observar su asimetría.

En las tablas 7.5 y 7.6 se han recogido las coordenadas atómicas y factores isotrópicos y anisotrópicos, incluyéndose una serie de átomos que intentan representar los anillos de ribosa y que en el clorocomplejo se podrían interpretar como el resultado de la superposición de un anillo de D-ribosa y otro de L-ribosa, resultando esta última de la imagen del anillo de D-ribosa situado en el otro extremo de la molécula a través del centro de simetría aparente.

A partir de las coordenadas de la tabla anterior, se han calculado las distancias y ángulos de enlace correspondientes a ambos complejos, los cuales aparecen recogidos en las tablas 7.7 y 7.8.

Tabla 7.7: Distancias de enlace (Å) en los restos de purina de ambos complejos.

	Pd(Is) ₂ Cl ₂ · 4H ₂ O	Pd(Is) ₂ Br ₂ · 3H ₂ O
	-----	-----
Pd --- X	2.315(2)	2.423(1)
Pd --- N(7)	2.035(5)	2.032(7)
N(3) --- C(4)	1.383(8)	1.446(12)
C(5) --- C(4)	1.337(10)	1.376(12)
N(9) --- C(4)	1.387(9)	1.376(12)
C(2) --- N(3)	1.249(13)	1.290(13)
N(1) --- C(2)	1.386(12)	1.326(13)
C(6) --- N(1)	1.422(9)	1.423(12)
C(6) --- O(6)	1.259(9)	1.249(11)
C(5) --- C(6)	1.430(9)	1.398(14)
N(7) --- C(5)	1.351(8)	1.348(11)
N(7) --- C(8)	1.309(8)	1.320(10)
C(8) --- N(9)	1.350(9)	1.297(11)
N(9) --- C(1')	1.473(10)	1.510(10)

Tabla 7.8: Angulos de enlace ($^{\circ}$) en los restos de purina de ambos complejos.

	Pd(Is) ₂ Cl ₂ ·4H ₂ O	Pd(Is) ₂ Br ₂ ·3H ₂ O
N(7)-Pd-X	89.8(2)	90.3(2)
C(5)-C(4)-N(3)	128.1(7)	125.0(9)
N(9)-C(4)-N(3)	125.6(7)	126.1(8)
N(9)-C(4)-C(5)	106.4(6)	108.8(8)
C(2)-N(3)-C(4)	112.2(7)	110.6(8)
N(1)-C(2)-N(3)	126.4(7)	127.7(9)
C(6)-N(1)-C(2)	122.9(7)	124.0(8)
C(5)-C(6)-N(1)	110.5(6)	111.5(8)
O(6)-C(6)-N(1)	118.1(6)	122.0(8)
O(6)-C(6)-C(5)	131.3(6)	126.0(9)
N(7)-C(5)-C(4)	110.0(6)	105.4(7)
N(7)-C(5)-C(6)	130.2(6)	134.0(7)
C(5)-N(7)-Pd	126.5(4)	125.6(5)
C(8)-N(7)-Pd	126.5(5)	125.7(6)
C(8)-N(7)-C(5)	106.6(6)	107.6(7)
N(9)-C(8)-N(7)	111.0(6)	111.9(8)
C(8)-N(9)-C(4)	105.9(6)	106.0(7)
C(4)-N(9)-C(1')	126.9(7)	123.0(7)
C(8)-N(9)-C(1')	127.1(7)	130.3(7)

De los datos de dichas tablas se deduce que la geometría de ambos complejos es transplanocuadrada, siendo los ángulos de enlace alrededor del átomo de paladio próximos a los 90°. La inosina utiliza en ambos complejos su átomo de nitrógeno de la posición 7 como sitio de coordinación, siendo las distancias de enlace Pd-N(7) 2,035(5) y 2,032(7) Å respectivamente, similares a las del único complejo de Pd(II) con un nucleósido de purina cuya estructura cristalina está descrita (208). Asimismo las distancias de enlace Pd-Cl (2,315(2) Å) y Pd-Br (2,423(1) Å) son normales y muy similares a las halladas en los aniones tetracloropaladato(II) y tetrabromopaladato(II) (244,245).

El anillo de purina es planar en ambos complejos; las desviaciones máximas del plano promedio que contiene a los nueve átomos de dicho anillo para el clorocomplejo ($0,607x+0,365y-0,526z-7,974=0$) varían entre 0,044 Å (N(3)) y -0,043 Å (N(1)), mientras que para el bromocomplejo (plano $0,524x+0,306y-0,795z-1,698=0$) las desviaciones más acusadas son las de N(1) (0,040 Å) y N(9) (-0,046 Å). Los ángulos diédricos entre los planos de purina y los planos de coordinación son 77,0° y 72,8°.

Las distancias de enlace en el anillo de purina varían entre 1,249 y 1,430 Å (clorocomplejo) y entre 1,290 y 1,446 Å (bromocomplejo), siendo sus valores similares a los encontrados en la inosina (véase tabla 1.2) y en el complejo nitrato de dietilentriamina inosina platino(II) monohidrato (206), siendo lo más destacable el ligero acortamiento sufrido por los enlaces C=N como consecuen-

cia de una mayor localización de los electrones π en el sistema heterocíclico. Hemos de indicar que las distancias del enlace glicosídico N(9)-C(1') han podido ser calculadas, resultando ser de 1,47 y 1,51 Å, en acuerdo con los datos bibliográficos para este tipo de compuestos.

En lo que respecta al anillo de ribosa, las distancias y ángulos de enlace calculados a partir de los datos de las tablas 7.5 y 7.6 resultan ser absurdos por las razones antes aducidas. No obstante si, para el clorocomplejo, se hace el desdoblamiento de los átomos de dicha tabla que representan al azúcar en un anillo de ribosa y la imagen especular de otro anillo de ribosa en la forma indicada con anterioridad, se deduce la conformación de los mismos, que resulta ser C(2')-exo y C(3')-endo, ambos con disposición glicosídica anti y conformación gauche-trans alrededor de C(4')-C(5'), aunque estos datos deben tomarse solamente como mera aproximación, sin darle demasiado valor.

En la figura 7.39 se ha recogido, a título de ejemplo, la representación de la estructura del complejo *trans*-[Pd(Is)₂Cl₂] \cdot 4H₂O, no recogiendo la del compuesto bromado por ser muy similar a ésta y estar la ribosa peor resuelta.

No se han observado interacciones de stacking en ninguna de ambas estructuras, a diferencia de lo que ocurre en la inosina libre. Los enlaces de hidrógeno son, probablemente, los principales condicionantes del empa-

quetamiento en ambos casos, aunque la incertidumbre en la localización de los átomos que componen el resto de azúcar solo nos permite determinar dos interacciones de este tipo en el clorocomplejo: $OW \longrightarrow O(6)$ y $N(1) \longrightarrow Cl$ con distancias 2,720(8) y 3,200(6) Å respectivamente.

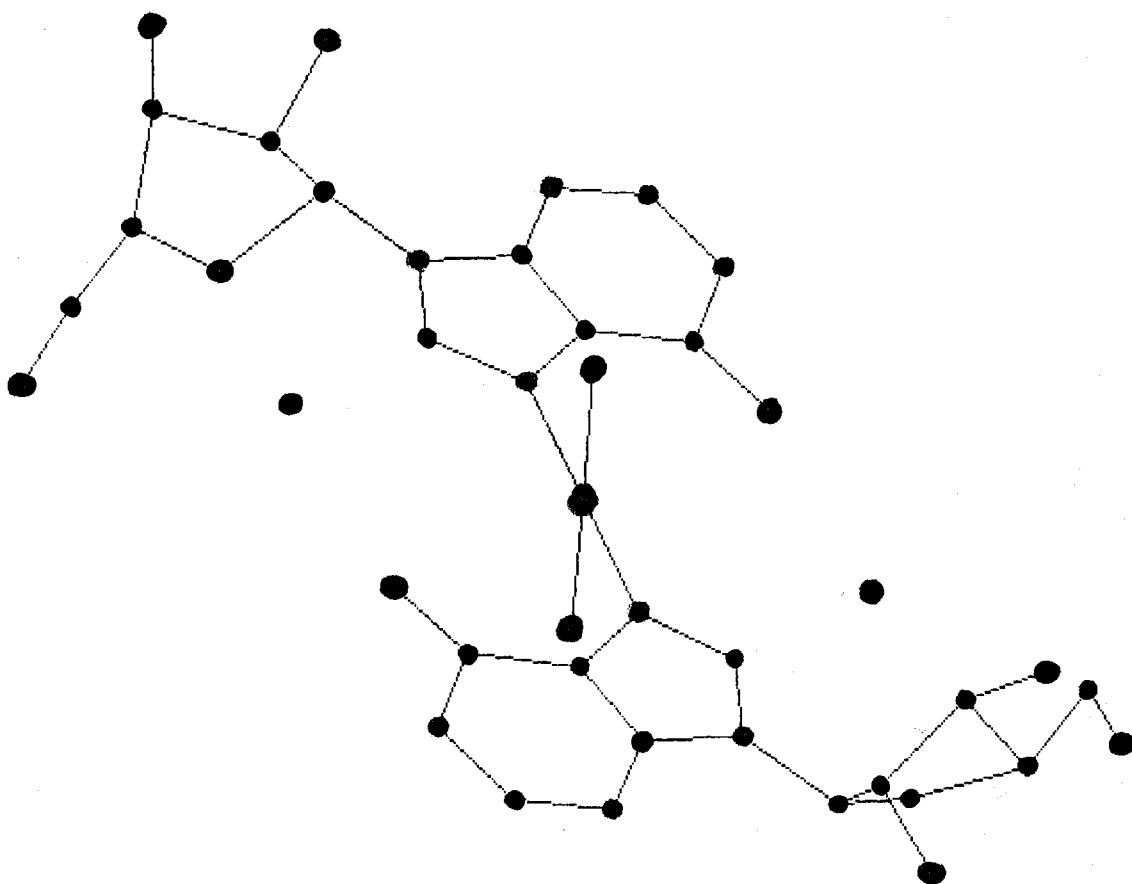


Figura 7.39: Estructura del complejo $trans-[Pd(Is)_2Cl_2] \cdot 4H_2O$.

7.6 ENSAYOS BIOLÓGICOS

En este capítulo también se ha estudiado la actividad de algunos de los complejos frente a células Hela, diferentes tipos de bacterias gram(+) y gram(-) y el hongo *Candida*.

Los ensayos frente a células Hela se han llevado a cabo en el Instituto de Investigaciones Biomédicas del C.S.I.C. en Madrid, por el equipo dirigido por las profesoras P. León y R. Perona, mientras que los ensayos frente a bacterias y hongos fueron realizados en el Departamento de Microbiología del Colegio Universitario de Jaén por el profesor G. Alvarez de Cienfuegos. El método operativo seguido en ambos casos así como los resultados obtenidos en los ensayos se indican a continuación.

7.6.1 Actividad biológica frente a células Hela

Dos fueron los aspectos que se han abordado en el estudio de la actividad de los complejos de paladio frente a las células Hela; en primer lugar se han realizado ensayos de viabilidad y posteriormente ensayos de inhibición del crecimiento.

Los ensayos de viabilidad se realizaron sembrando células Hela en placas de Petri, con una densidad de $1 \cdot 10^5$ células por placa, utilizando DMEM suplementado con un 10% de suero de ternera. A estos cultivos se les adicionaron, 24 horas más tarde, los correspondientes complejos de Pd(II). Al cabo de otras 24 horas, se elimina-

ron las células muertas, tripsinizándose y contándose las supervivientes, con objeto de determinar la toxicidad de los complejos y no emplear concentraciones tóxicas en los ensayos de inhibición de crecimiento. Cada compuesto fue ensayado al menos tres veces a una misma concentración. Se utilizaron controles conteniendo dimetilsulfóxido con la misma dilución que la utilizada para los complejos y también controles sin DMSO.

Los ensayos de inhibición del crecimiento se llevaron a cabo utilizando 50 células tratadas con los complejos, las cuales fueron sembradas dentro de placas Petri utilizando como medio de cultivo DMEM con un 10% de suero de ternera, manteniendo estos cultivos durante 12 días con objeto de formar clones aislados. Al cabo de este tiempo, las células se fijaron con violeta cristal y se procedió a la clasificación de los clones en grandes (mayores de 1 mm.), pequeños (menores de 1 mm.) y células aisladas, que corresponden a aquéllas que no fueron capaces de reproducirse para formar clones. Los resultados obtenidos se han recogido en la tabla 7.9 en donde la cantidad de cada tipo de clones se expresa como un porcentaje de la cantidad total en cada placa.

A la vista de los resultados obtenidos se puede indicar la existencia de una cierta actividad, aunque pequeña, manifestada por una disminución en el porcentaje de clones grandes y por un aumento del porcentaje de células aisladas respecto a los controles. Sin embargo hay que indicar que, a las concentraciones utilizadas, las cuales son relativamente altas, los complejos presentan una apreciable toxicidad.

Tabla 7.9: Actividad biológica de los complejos de paladio sobre células Hela

	concentración (μM)	viabilidad (células $\cdot 10^4$)	inhibición del creci- miento. Tamaño(%) (*)
Pd(Gs) ₂ Cl ₂	100	12.75 \pm 1.25	G 8.6 P 64.5 A 26.9
	200	17 \pm 2	G 29.7 P 20.3 A 50.0
Pd(Gs) ₂ Br ₂	100	8.9 \pm 0.8	G 61.3 P 22.5 A 16.5
	200	8.14 \pm 1.2	G 35 P 50 A 15
Pd(Xs) ₂ Br ₂	100	18 \pm 1.5	G 26 P 49 A 25
	200	12.25 \pm 0.75	G 10.5 P 34.5 A 56
Pd(Is) ₂ Cl ₂ \cdot 4H ₂ O	100	13.76 \pm 0.7	G 26.6 P 66.6 A 6.7
	200	10 \pm 0.5	G 35.6 P 23.3 A 41.1
Pd(Is) ₂ Br ₂ \cdot 3H ₂ O	100	13.8 \pm 0.8	G 11.5 P 65.5 A 23
	200	12 \pm 0.5	G 20.5 P 56 A 23.5
Pd(Ads)Cl ₂	100	16 \pm 0.5	G 35 P 54 A 11
	200	12 \pm 1	G 12 P 45 A 43
Pd(Ads)Br ₂	10	19 \pm 1	G 50 P 40 A 10
	50	20.7 \pm 0.5	G 20 P 55 A 25
control		18 \pm 1	G 70 P 26 A 4
control+DMSO		16.8 \pm 1.2	G 69 P 25 A 6

(*) G=Clones grandes(>1 mm). P=Clones pequeños. A=Células aisladas.

Tabla 7.10: Concentración de sustancia necesaria ($\mu\text{g/ml}$) para inhibir el crecimiento de los microorganismos.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Adenosina	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
Guanosina	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
Inosina	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
Xantosina	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
Pd(Ads)Cl ₂	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	>1000
Pd(Ads)Br ₂	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000
Pd(Gs) ₂ Cl ₂	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000
Pd(Is) ₂ Cl ₂	>2000	2000	>2000	>2000	>2000	2000	2000	2000
Pd(Xs) ₂ Br ₂	1000	1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

(1) Pseudomonas. (2) E.Coli. (3) Proteus. (4) Salmonella. (5) Micrococcus.
 (6) Staphylococcus. (7) Bacillus. (8) Candida.

7.6.2 Ensayos antibacterianos y fungicidas

Se ha estudiado el comportamiento de los cuatro nucleósidos y cinco de sus complejos de Pd(II) frente a diversas bacterias gram(+), gram(-) y el hongo *Candida Albicans*. En todos los casos se ha determinado la concentración mínima inhibitoria (CMI), utilizando una modificación de la técnica descrita por Jones y col. (246). Este método utiliza disoluciones acuosas de las sustancias a estudiar en concentraciones inferiores a 2000 $\mu\text{g./ml}$. que se adicionan a caldos de cultivo Mueller-Hinton (MH). En algunos de los ensayos ha sido necesaria la utilización de DMSO al 10% en MH para la total disolu-

ción del compuesto. Para cada microorganismo se prepararon tubos conteniendo 1.000, 500, 100, 50, 25 y 5 $\mu\text{g./ml.}$ de cada compuesto ensayado que posteriormente fueron diluidos con MH e inoculados a 10 ml. de MH conteniendo 10^4 colonias del microorganismo ensayado. La concentración de microorganismos se determinó utilizando un método turbidimétrico. Después de 20 h. de incubación a 37°C (20°C en el caso de *Pseudomonas*) los tubos fueron examinados para determinar la CMI, la cual se define como la menor concentración de compuesto que origina una completa inhibición del crecimiento visible del microorganismo.

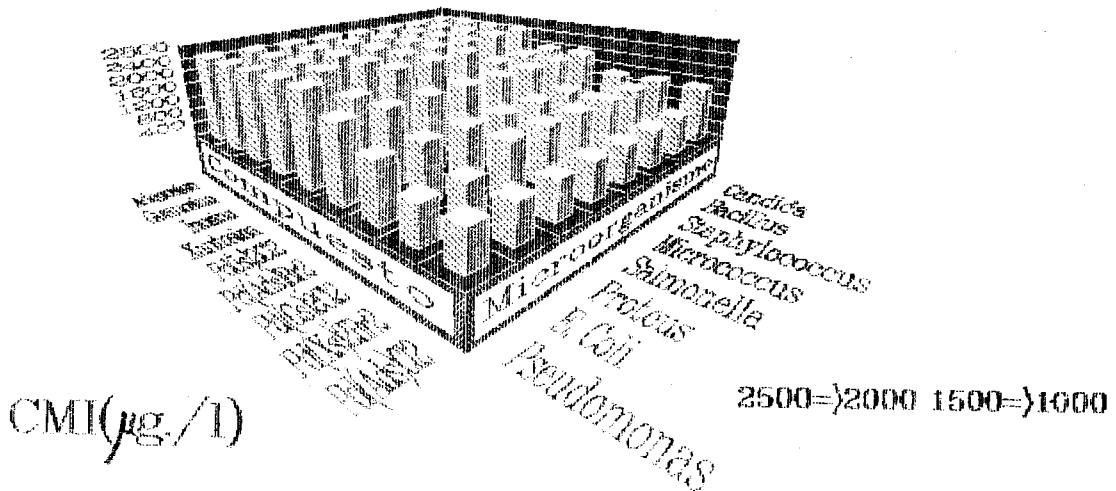


Figura 7.40: Actividad de los complejos de paladio frente a microorganismos.

En la tabla 7.10 se recogen los resultados obtenidos en los ensayos antibacterianos y fungicidas. Al observar estos datos se puede constatar que los complejos presentan un débil carácter antibacteriano, a diferencia de lo que ocurre con los nucleósidos libres, siendo el compuesto Pd(Ads)Cl_2 el que presenta una actividad más apreciable, ya que produce la inhibición del crecimiento bacteriano a concentraciones del orden de $1.000 \mu\text{g./ml}$. En la figura 7.40 se representan los datos de la tabla 7.10 en forma de diagrama de barras.

8. - COMPLEJOS DE PLATINO

Dentro del campo de estudio de las interacciones entre iones metálicos y componentes de los ácidos nucleicos (y en concreto nucleósidos), son los complejos de Pt(II) los más ampliamente estudiados, tal y como se indicó en el apartado 1.4.1 de la presente Memoria. No obstante, hemos incluido en el presente capítulo el estudio de nueve complejos de Pt(II) que contienen como ligandos principales a los nucleósidos adenosina, guanosina, inosina y xantosina y, como ligandos secundarios, cloruro, bromuro, yoduro y tiocianato, con objeto de poder comparar los resultados con los de los complejos de Pd(II).

A pesar de la abundancia de información que existe acerca de los complejos Pt(II)-nucleósido, el único complejo de los nueve sintetizados que aparece descrito con anterioridad es el Pt(Ads)I₂, cuya síntesis fue descrita por Beaumont y col. (133), no habiéndose encontrado referencia alguna sobre los ocho restantes, aunque sí sobre compuestos similares con diferentes estequiometrías (130-136).

A continuación pasamos a exponer los resultados obtenidos en la síntesis, caracterización y ensayos biológicos preliminares de estos complejos.

8.1 SINTESIS

Hemos de indicar previamente en este apartado que, a diferencia de lo ocurrido en el caso de los complejos de Pd(II), aquí han podido aislarse complejos conteniendo el ion yoduro como ligando auxiliar, debido a la diferencia de solubilidad entre PdI₂ y PtI₂ en exceso de I⁻. Asimismo, el hecho de que la cinética de formación de los complejos de Pt(II) sea más lenta que la de los análogos de Pd(II) requiere calentamientos más prolongados de las disoluciones, lo cual incrementa las posibilidades de hidrólisis de los ligandos; por esta razón no se han obtenido con un grado de pureza razonable algunos complejos cuyos análogos de paladio se obtenían con facilidad.

Pt(Ads)Cl₂: Se mezclan a ≈70°C dos disoluciones que contienen, respectivamente, 0,13 gr. de adenosina y 0,2 gr. de K₂[PtCl₄]. La disolución resultante va cambiando gradualmente de color desde anaranjado hasta amarillo, apareciendo al cabo de pocos minutos un precipitado amarillo, el cual se filtra, se lava con agua y se seca a 110°C. Anál.: C=21,71% (22,50), H=2,56% (2,44), N=13,11% (13,13).

Pt(Ads)Br₂·H₂O: Se repite el procedimiento seguido en el complejo anterior, tratando previamente la disolución que contiene al K₂[PtCl₄] con 0,23 gr. de KBr. Anál. (sobre muestra desecada): C=19,89% (19,29), H=2,18% (2,09), N=11,24% (11,25).

Pt(Ads)I₂: Se sigue el mismo procedimiento que en los dos complejos anteriores, tratando previamente la disolución que contiene la sal metálica con 0,32 gr. de KI en caliente durante varios minutos. El producto empieza a precipitar en caliente, en forma de un sólido pulverulento marrón verdoso. Se deja enfriar antes de filtrar, obteniéndose con posterioridad de las aguas madres una segunda fracción de mayor pureza que la primera, la cual se filtra, se lava con agua y etanol y se seca a 110°C. Anál.: C=16,34% (16,76), H=1,80% (1,81), N=9,38% (9,78).

Pt(Gs)I₂: El método de síntesis es el mismo que para el compuesto Pt(Ads)I₂, partiendo de 0,145 gr. de guanosina. Al igual que ocurría en este caso, la segunda fracción presenta un grado de pureza muy superior a la primera. Anál.: C=16,29% (16,39), H=1,79% (1,77), N=9,32% (9,56).

Pt(Is)(SCN)₂: Se mezclan en caliente dos disoluciones que contienen, respectivamente, 0,26 gr. de inosina y 0,2 gr. de K₂[PtCl₄]. Cuando el color de la disolución cambia de anaranjado a amarillo se añaden 0,1 gr. de KSCN disueltos en la mínima cantidad de agua. El color de la disolución se hace más intenso, precipitando al dejar enfriar un sólido amarillo pálido. Anál.: C=25,26% (24,85), H=2,19% (2,07), N=14,97% (14,50).

Pt(Is)I₂: Se tratan en caliente durante varios minutos 0,2 gr. de K₂[PtCl₄] disueltos en 10 ml. de agua con 0,32 gr. de KI. Esta disolución se añade sobre otra de 20 ml. que contiene 0,26 gr. de inosina. La disolución resultante se calienta suavemente (≈60°C) durante media hora;

posteriormente, dejando enfriar y reposar durante 24 h., se obtiene un precipitado marrón amarillento. Anál.: C=17,00% (16,73), H=1,81% (1,67), N=8,15% (7,81).

$\text{Pt}(\text{Xs})_2\text{Cl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$: Se calienta suavemente durante 15 minutos una disolución conteniendo 0,3 gr. de xantosina y 0,2 gr. de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ en 40 ml. de agua. Posteriormente se deja reposar, apareciendo lentamente un precipitado amarillo que se recoge al cabo de tres días, se lava con agua y etanol y se seca con éter. Anál.: C=26,81% (26,47), H=3,11% (3,53), N=12,92% (12,36).

$\text{Pt}(\text{Xs})_2\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: Se trata una disolución de 0,2 gr. de $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ en agua con 0,23 gr. de KBr durante varios minutos. A esta disolución se le añaden 0,3 gr. de xantosina, siguiéndose a partir de aquí el método preparativo descrito para el compuesto anterior. Anál. (sobre muestra desecada): C=25,89% (25,99), H=2,72% (2,60), N=12,88% (12,13).

$\text{Pt}(\text{Xs})\text{I}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: El procedimiento seguido es análogo al empleado en el compuesto anterior utilizando 0,32 gr. de KI en lugar de KBr. El producto, que aparece en forma de sólido marrón a los pocos minutos, se lava con agua y etanol y se seca a 110°C. Anál.: C=15,89% (16,00), H=1,61% (1,87), N=7,36% (7,47).

8.2 ANALISIS TERMICO

Los diagramas TG y DSC de los nueve complejos de Pt(II) aparecen recogidos en las figuras 8.1 a 8.9.

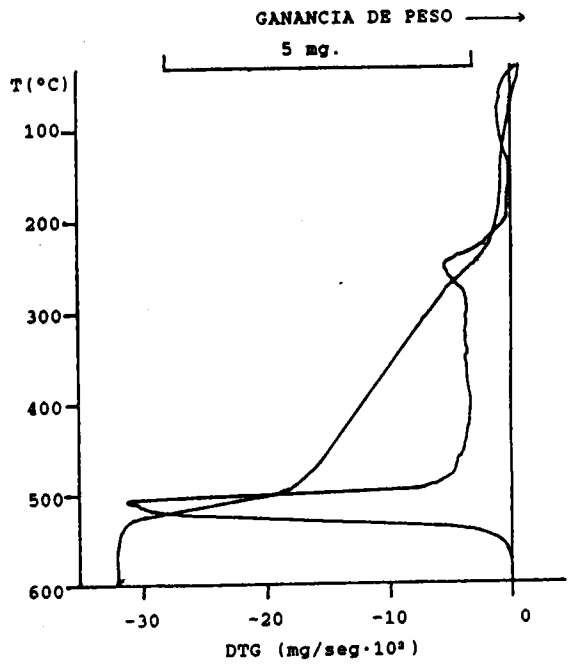


Figura 8.1: Diagramas TG y DSC de Pt(Ads)Cl₂.

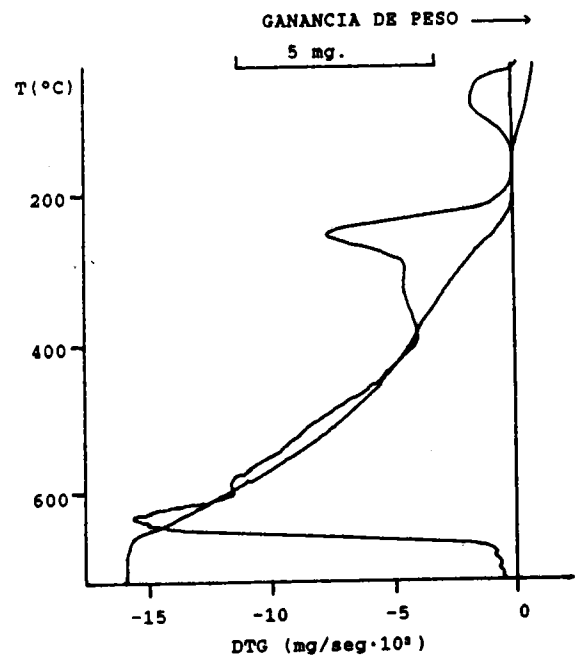
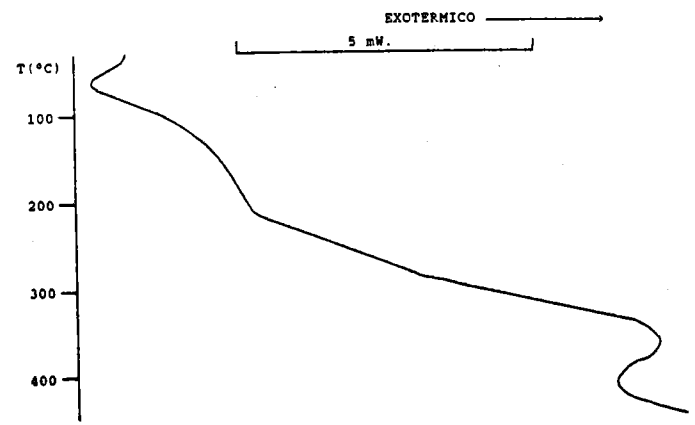


Figura 8.2: Diagramas TG y DSC de Pt(Ads)Br₂·H₂O.

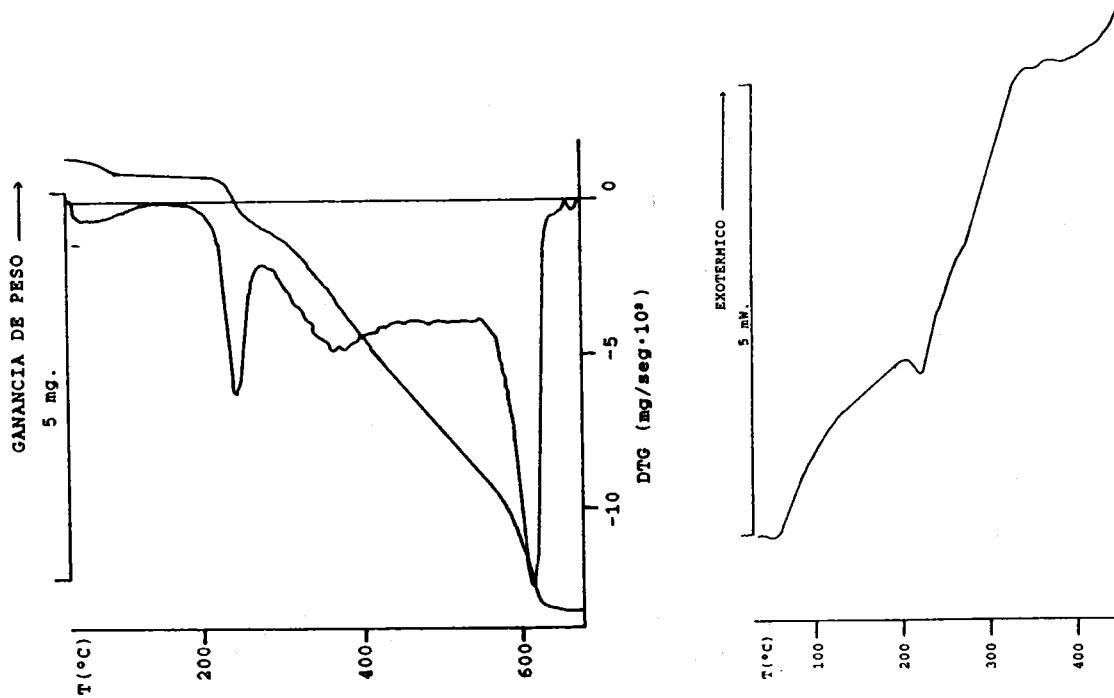


Figura 8.3: Diagramas TG y DSC de Pt(Ads)I₂.

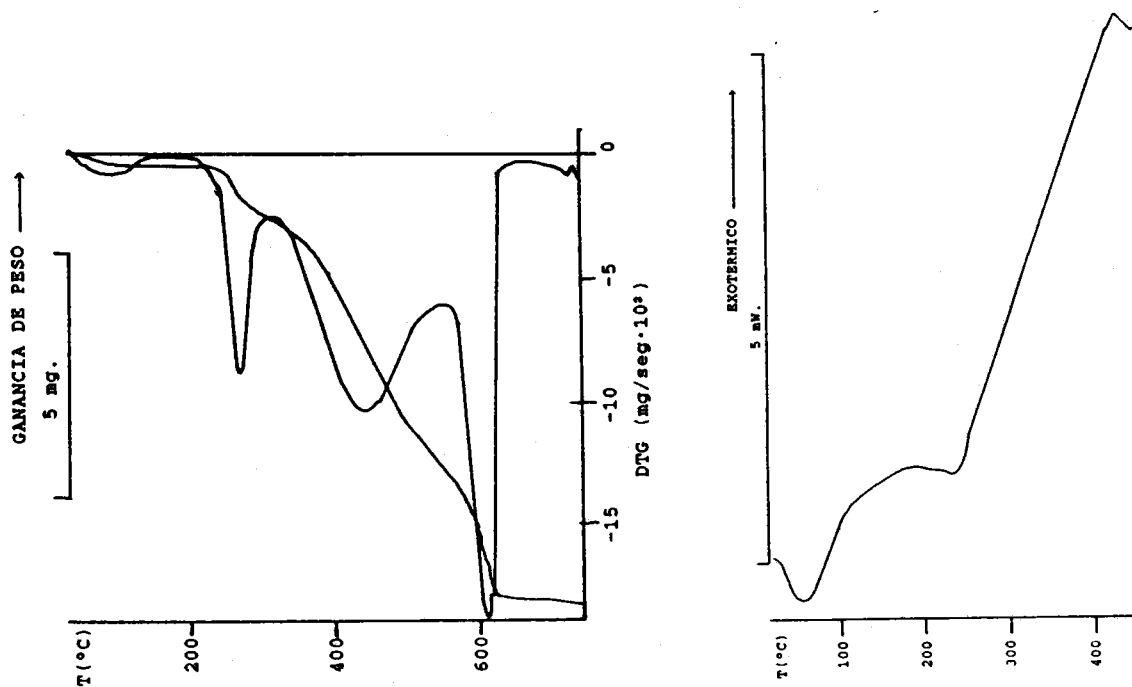


Figura 8.4: Diagramas TG y DSC de Pt(Gs)I₂.

Figura 8.6: Diagramas TG y DSC de Pt(I_s)I₂.

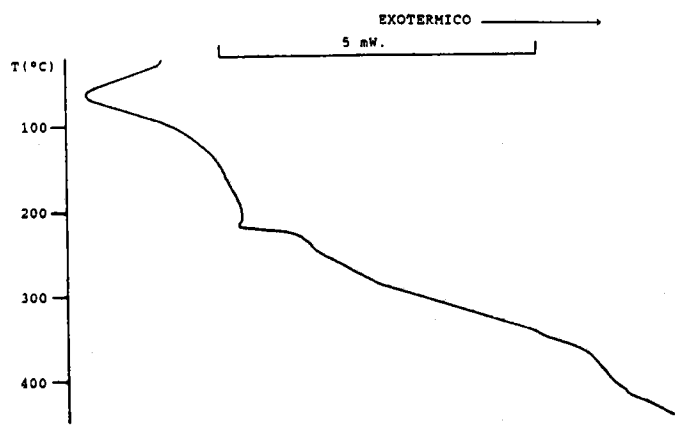
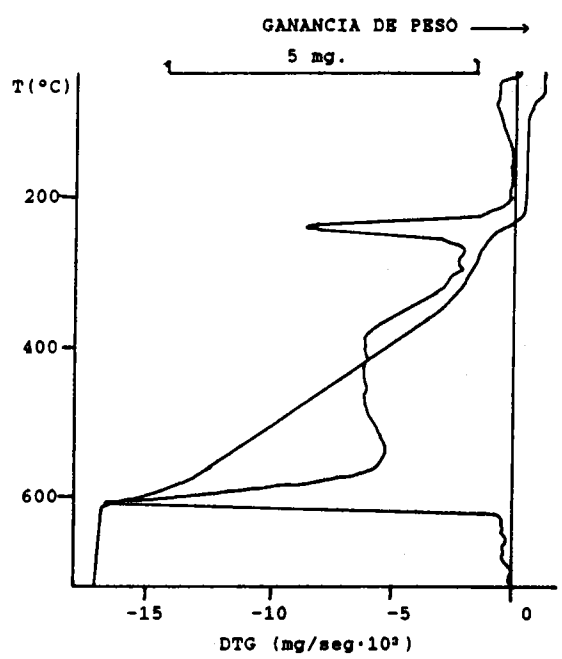


Figura 8.5: Diagramas TG y DSC de Pt(I_s)(SCN)₂.

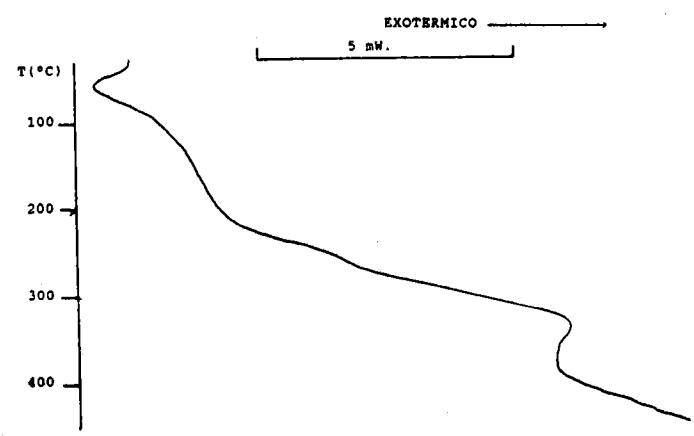
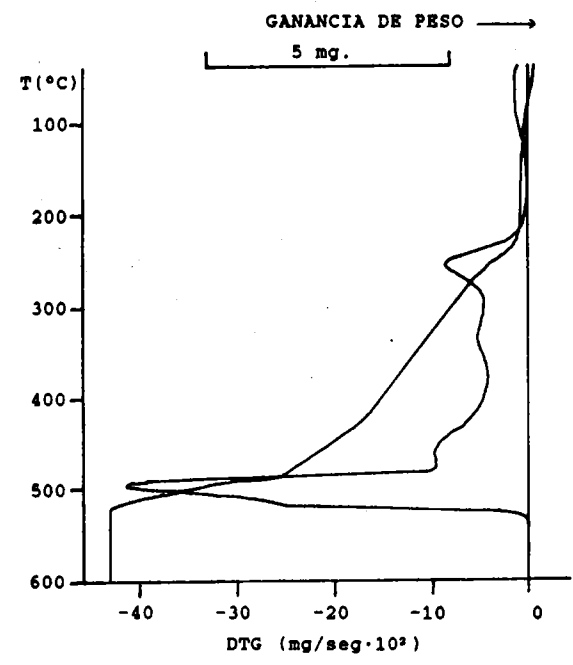


Figura 8.8: Diagramas TG y DSC de $Pt(Xs)_2Br_2 \cdot 3H_2O$.

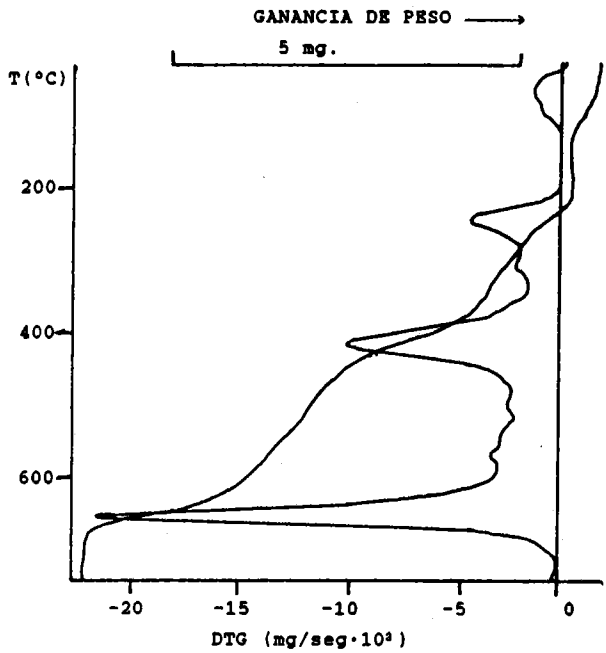
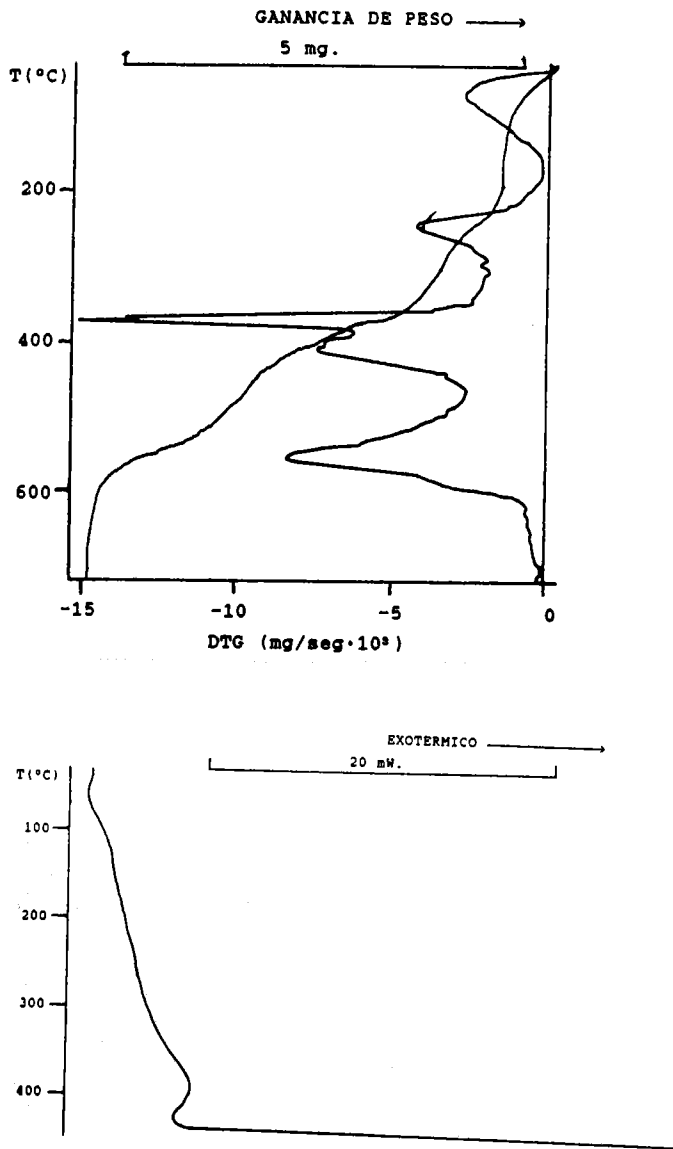


Figura 8.7: Diagramas TG y DSC de $Pt(Xs)_2Cl_2 \cdot 4H_2O$.



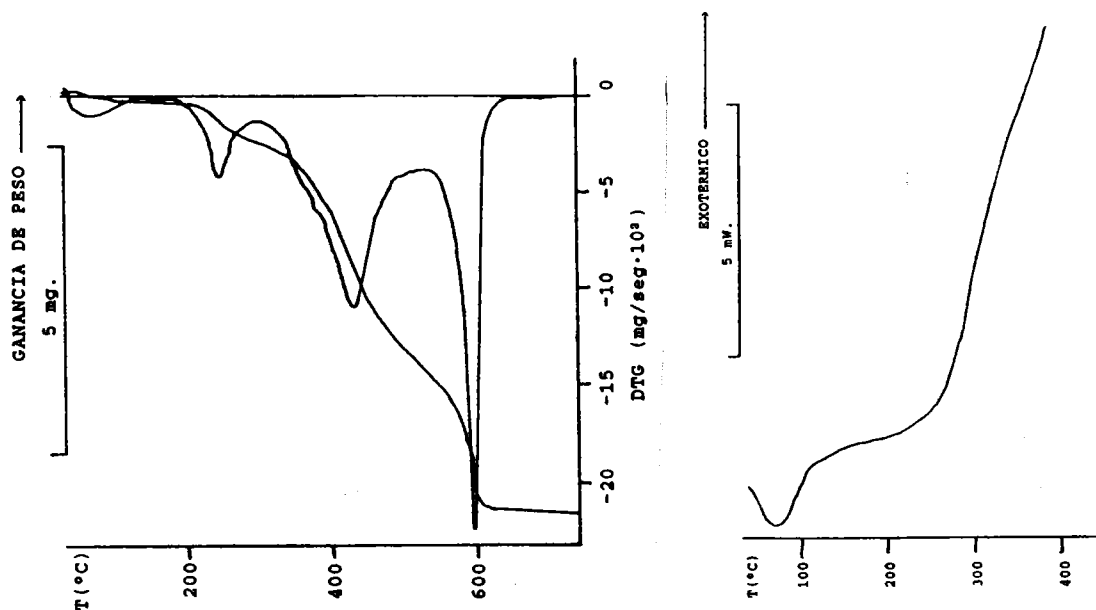


Figura 8.9: Diagramas TG y DSC de $Pt(Xs)I_2 \cdot H_2O$.

Del estudio comparado de ambos diagramas para cada uno de los complejos se puede establecer que todos ellos son realmente anhidros, presentando en algunos casos agua de naturaleza inespecífica debido a su carácter higroscópico.

En lo que respecta a su descomposición, los nueve complejos presentan un comportamiento similar, no mostrando efectos diferenciados que puedan asignarse a procesos de deshalogenación. La pirólisis tiene lugar en tres etapas y es enteramente análoga a la de los complejos de paladio, conduciendo en último extremo a la formación de platino metálico. El intervalo de temperaturas en el que tiene lugar esta descomposición es el comprendido entre 200 y 650°C, con la excepción de los complejos

Pt(Ads)Cl₂ y Pt(Is)(SCN)₂, en los cuales el proceso piro-
lítico finaliza a 550°C. En la tabla 8.1 aparecen recogidos los porcentajes experimentales y teóricos de los residuos obtenidos.

Lo más reseñable en los diagramas DSC es la presencia de efectos endotérmicos débiles y anchos centrados alrededor de 60°C y que se han atribuido, como se indicó anteriormente, al carácter higroscópico de los compuestos. El resto del diagrama es idéntico en todos los casos, presentando un único e intenso efecto exotérmico que no llega a finalizar y que se debe a la pirólisis del resto orgánico.

Tabla 8.1: Porcentaje de residuo en los estudios termogravimétricos de los complejos de Pt(II) (los valores teóricos se indican entre paréntesis).

Pt(Ads)Cl ₂ 37,2% (36,6)	Pt(Ads)Br ₂ ·H ₂ O 31,6% (30,5)	Pt(Ads)I ₂ 26,5% (27,2)
Pt(Gs)I ₂ 26,5% (26,6)	Pt(Is)I ₂ 26,6% (27,2)	Pt(Is)(SCN) ₂ 32,6% (33,7)
Pt(Xs) ₂ Cl ₂ ·4H ₂ O 21,2% (21,5)	Pt(Xs) ₂ Br ₂ ·3H ₂ O 21,1% (20,0)	Pt(Xs)I ₂ 27,3% (26,6)

8.3 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Los espectros infrarrojos de los complejos de platino sintetizados aparecen recogidos en las figuras 8.10 a 8.18. A partir de ellos y por comparación con los de los respectivos ligandos libres se han establecido las asignaciones que se recogen en la tabla 8.2.

Los complejos Pt(Ads)X_2 ($\text{X}=\text{Cl, Br, I}$) presentan como hechos más reseñables el desplazamiento acusado (20 cm.^{-1}) de la banda asignada a $\delta(\text{NH}_2)$ a frecuencias menores y el sufrido por las bandas asignadas a $\nu(\text{C}=\text{C})+\nu(\text{C}=\text{N})$ a frecuencias mayores (del orden de 15 cm.^{-1}). Esto último indicaría que la coordinación de la adenosina al Pt(II) tiene lugar a través de un átomo de nitrógeno endocíclico, probablemente el N(7), lo que justificaría también el desplazamiento de la señal correspondiente a la flexión del grupo amino.

La zona donde aparecen las vibraciones de tensión de las agrupaciones C-O del resto de ribosa no se halla bien resuelta, presentando en los tres complejos dos bandas anchas centradas a 1.090 y 1.052 cm.^{-1} . Por otra parte, en la zona baja del espectro aparece una banda a 339 cm.^{-1} ($\nu(\text{Pt-Cl})$) y 230 cm.^{-1} ($\nu(\text{Pt-Br})$), no habiéndose observado la correspondiente a $\nu(\text{Pt-I})$.

Figura 8.10: Espectro infrarrojo de Pt(Ads)Cl₂.

332

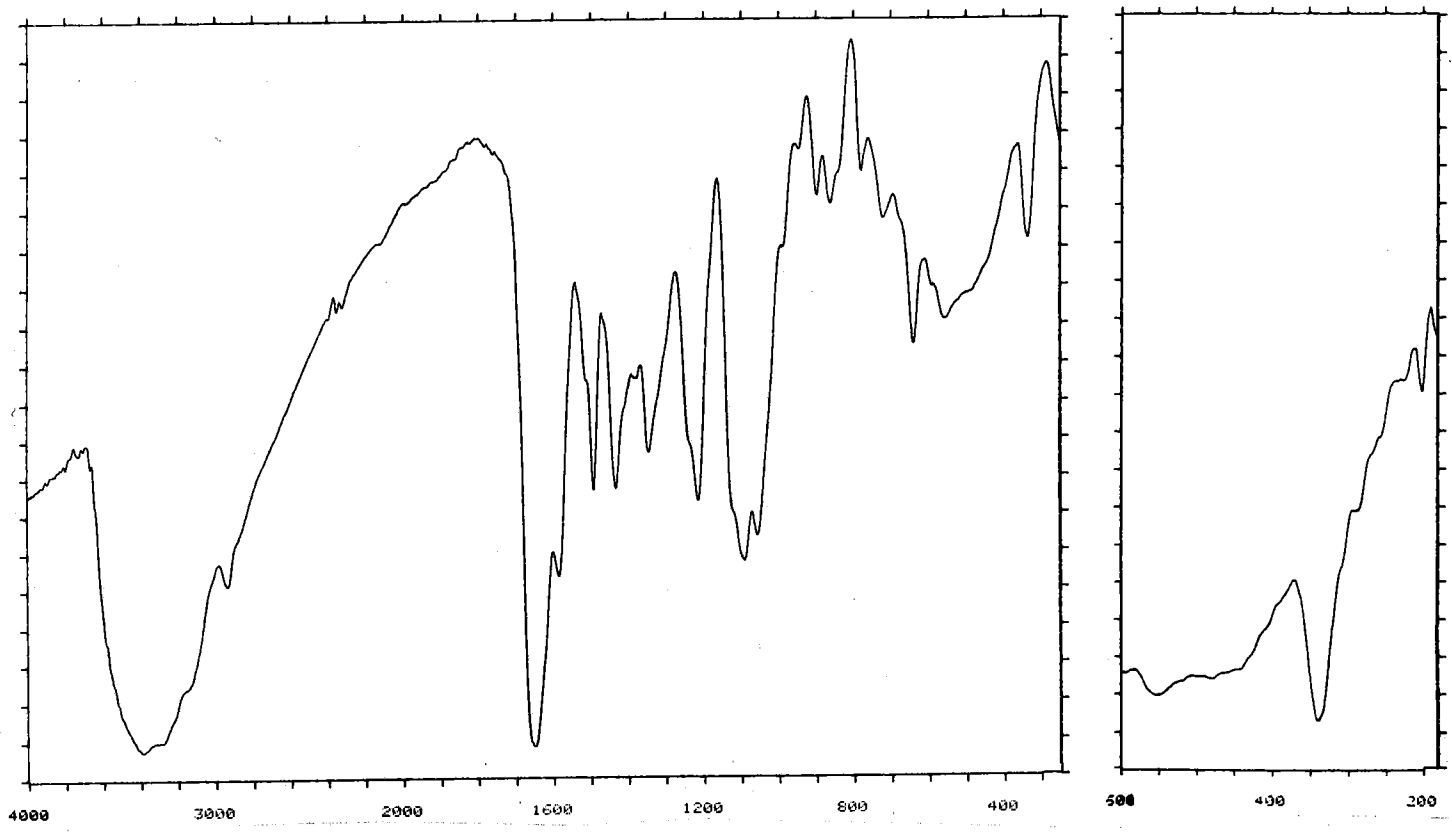
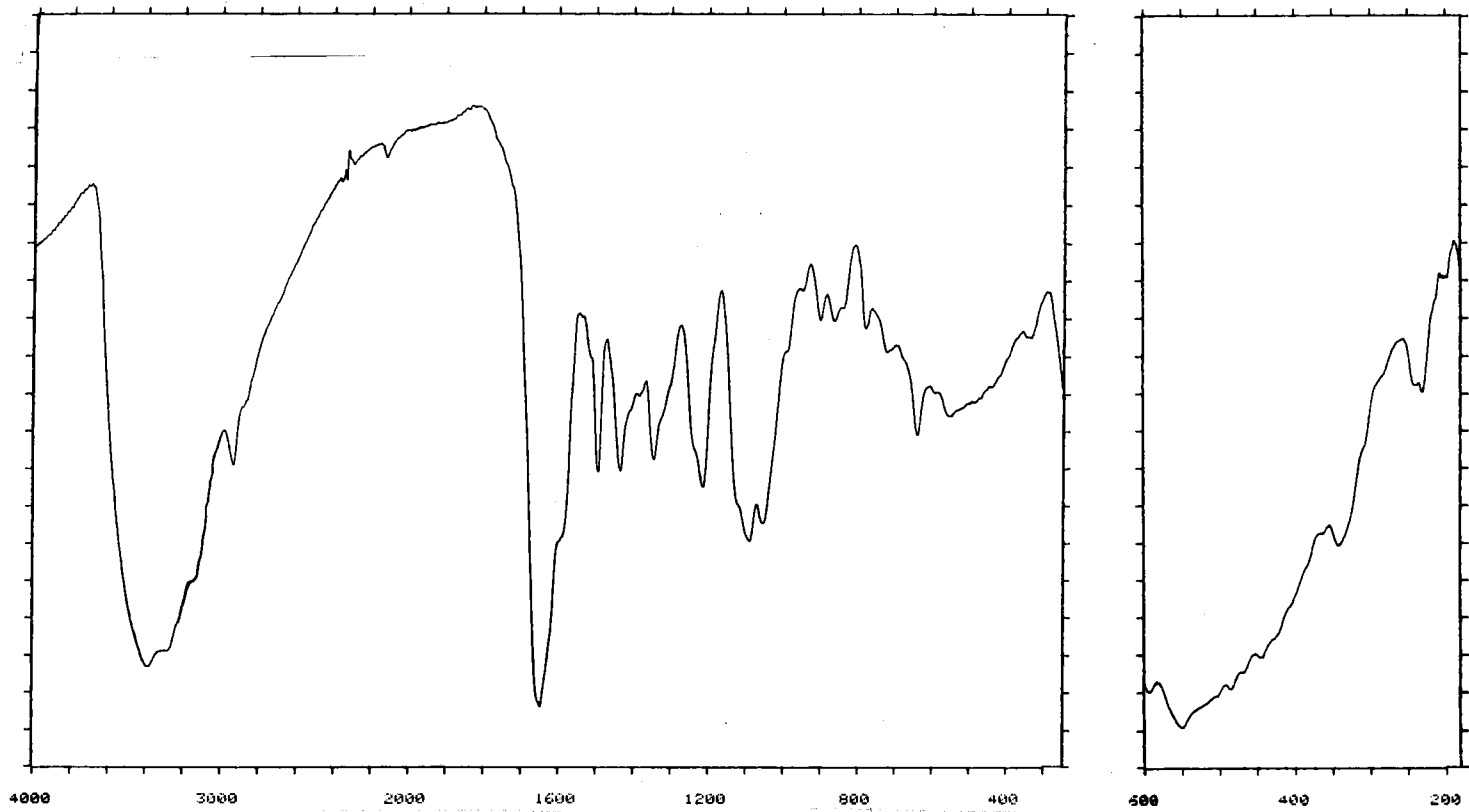


Figura 8.11: Espectro infrarrojo de Pt(Ads)Br₂·H₂O.



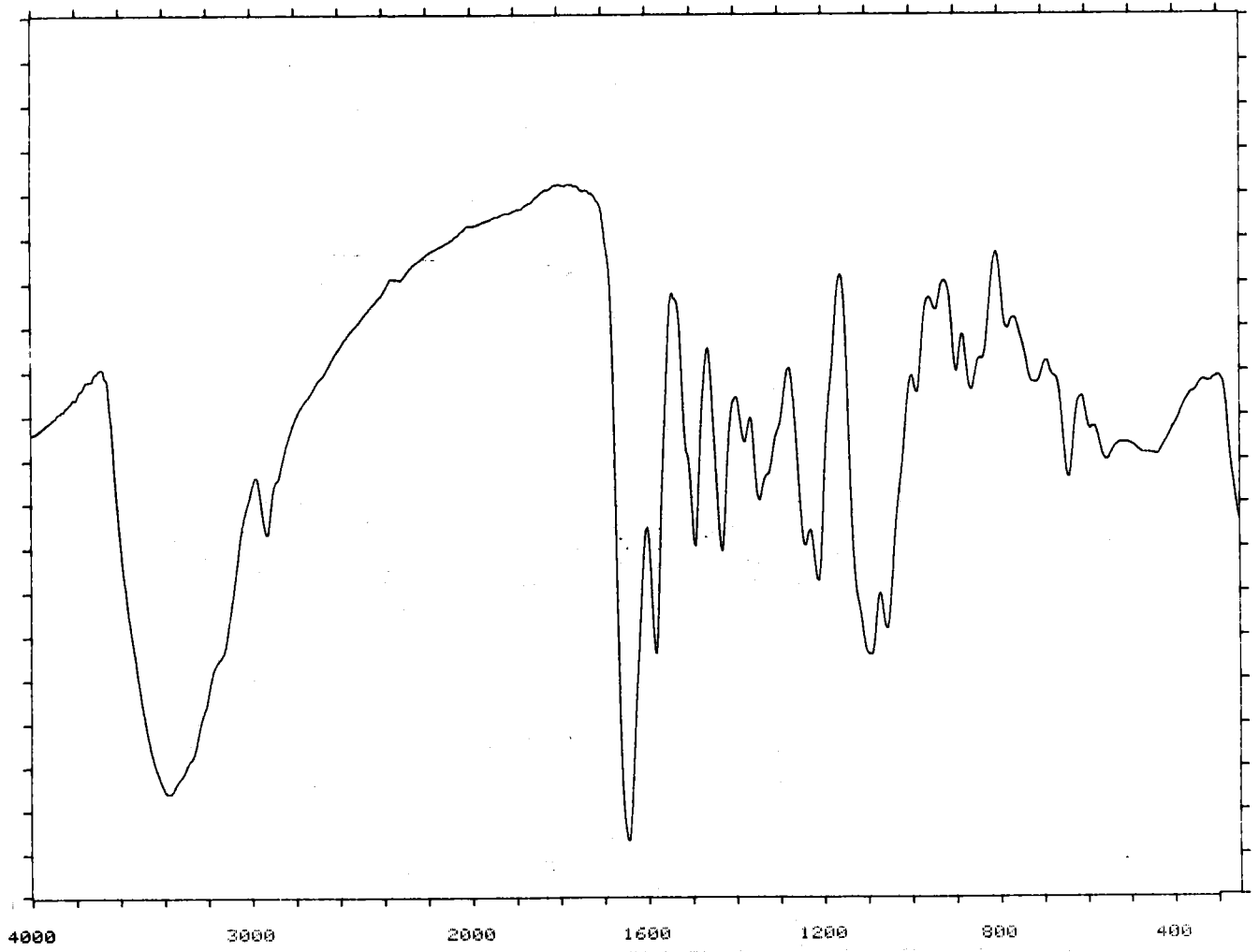
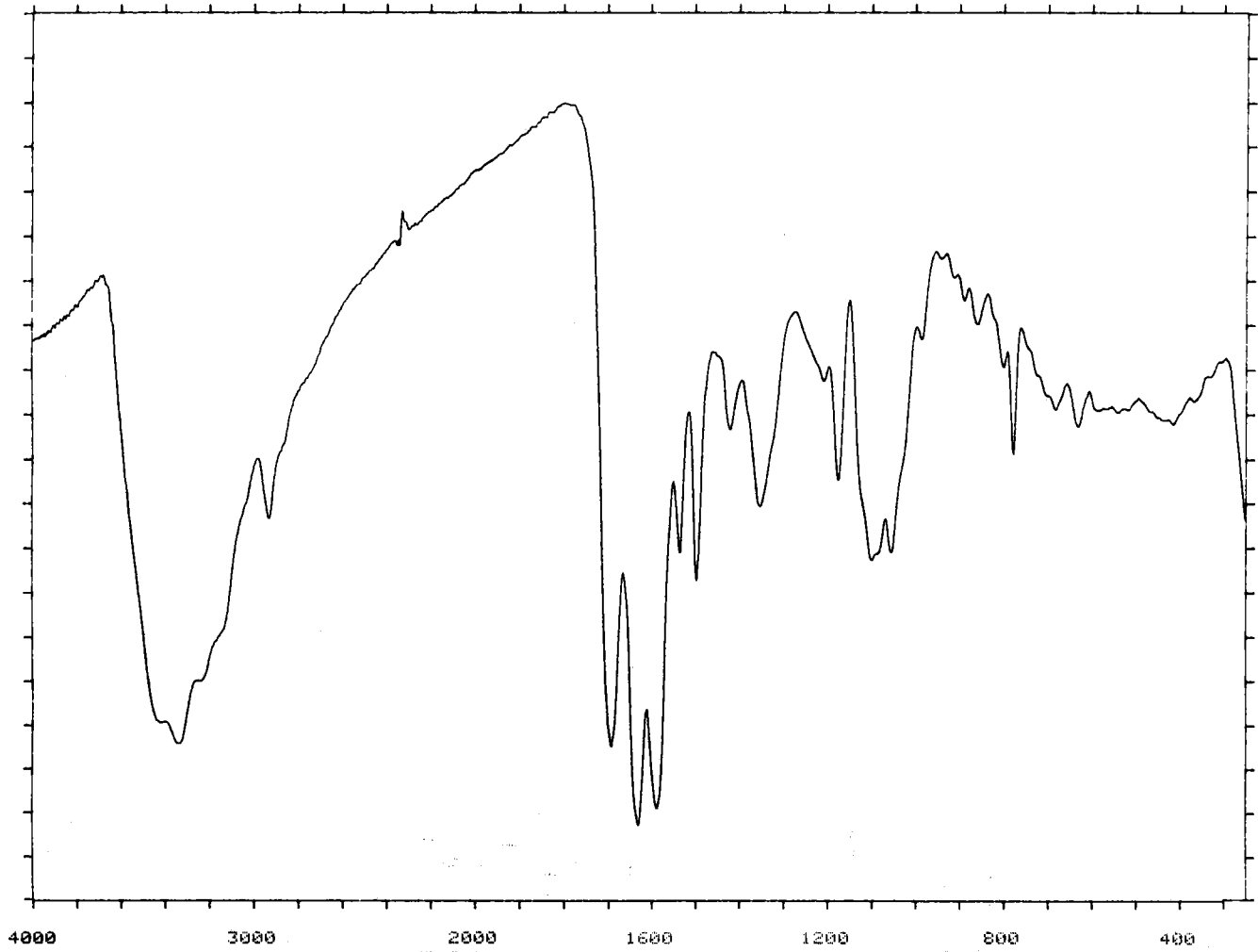


Figura 8.12: Espectro infrarrojo de Pt(Ads)I₂.

Figura 8.13: Espectro infrarrojo de $Pt(Gs)I_2$.



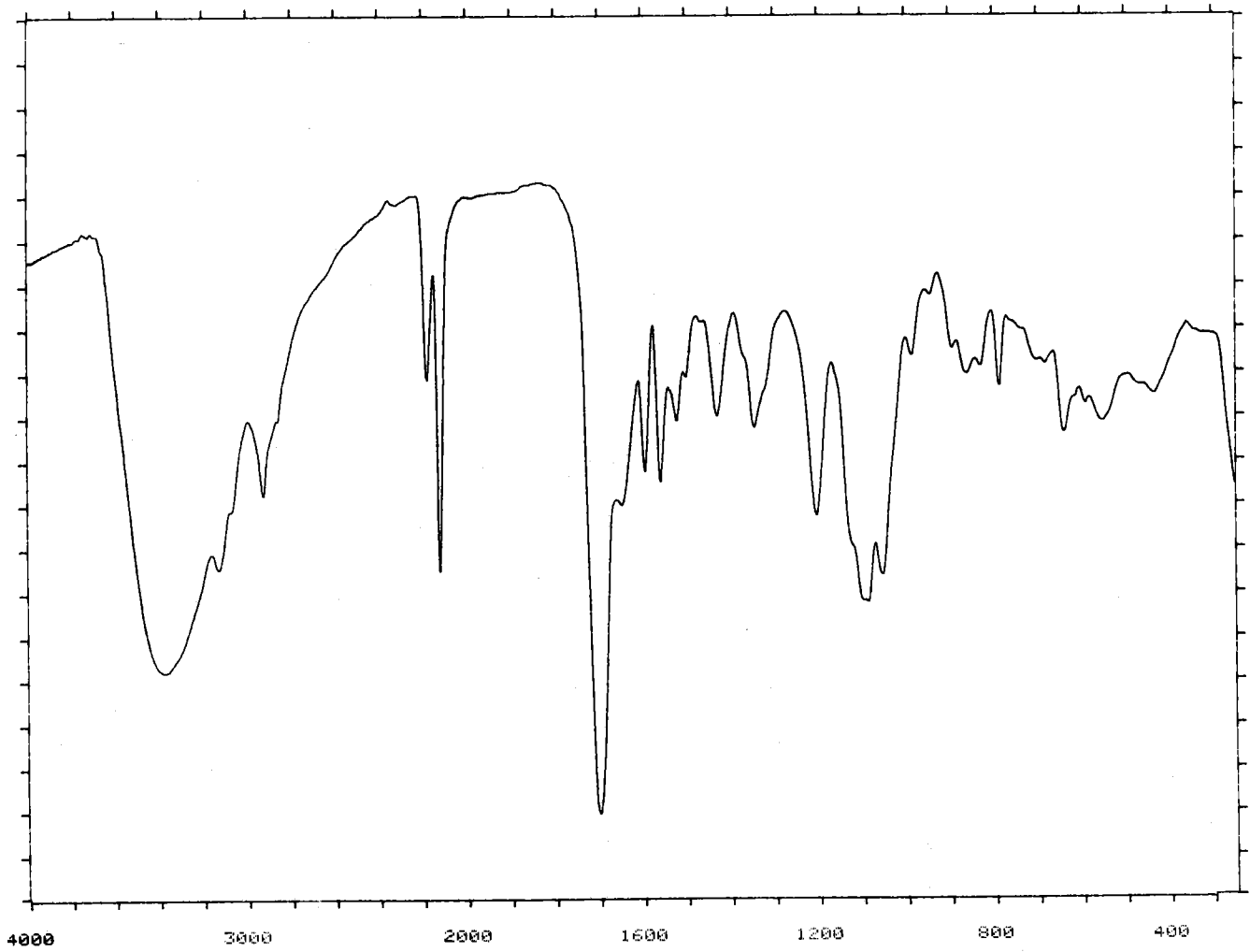
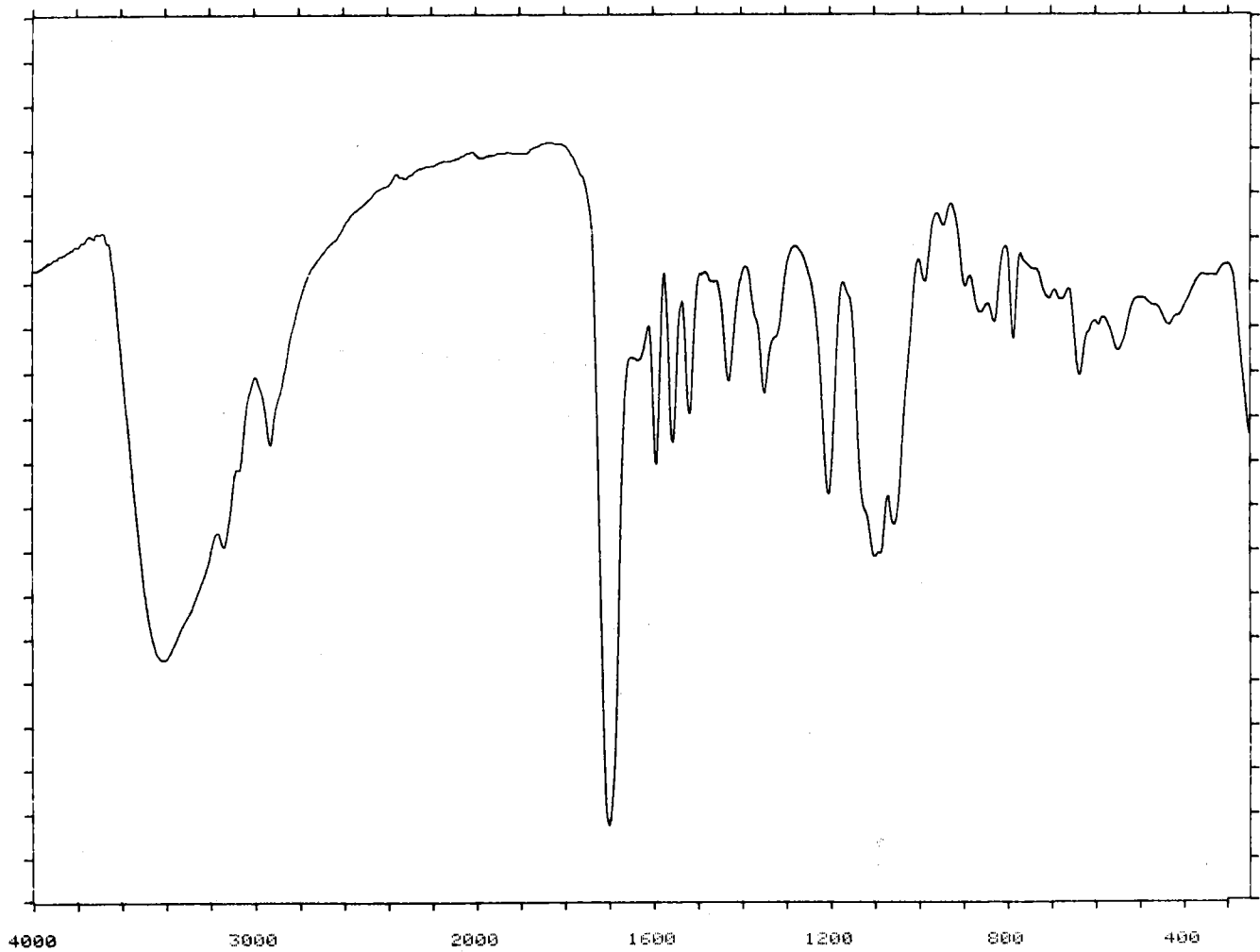


Figura 8.14: Espectro infrarrojo de $\text{Pt}(\text{Is})(\text{SCN})_2$.

Figura 8.15: Espectro infrarrojo de $Pt(I_s)I_2$.



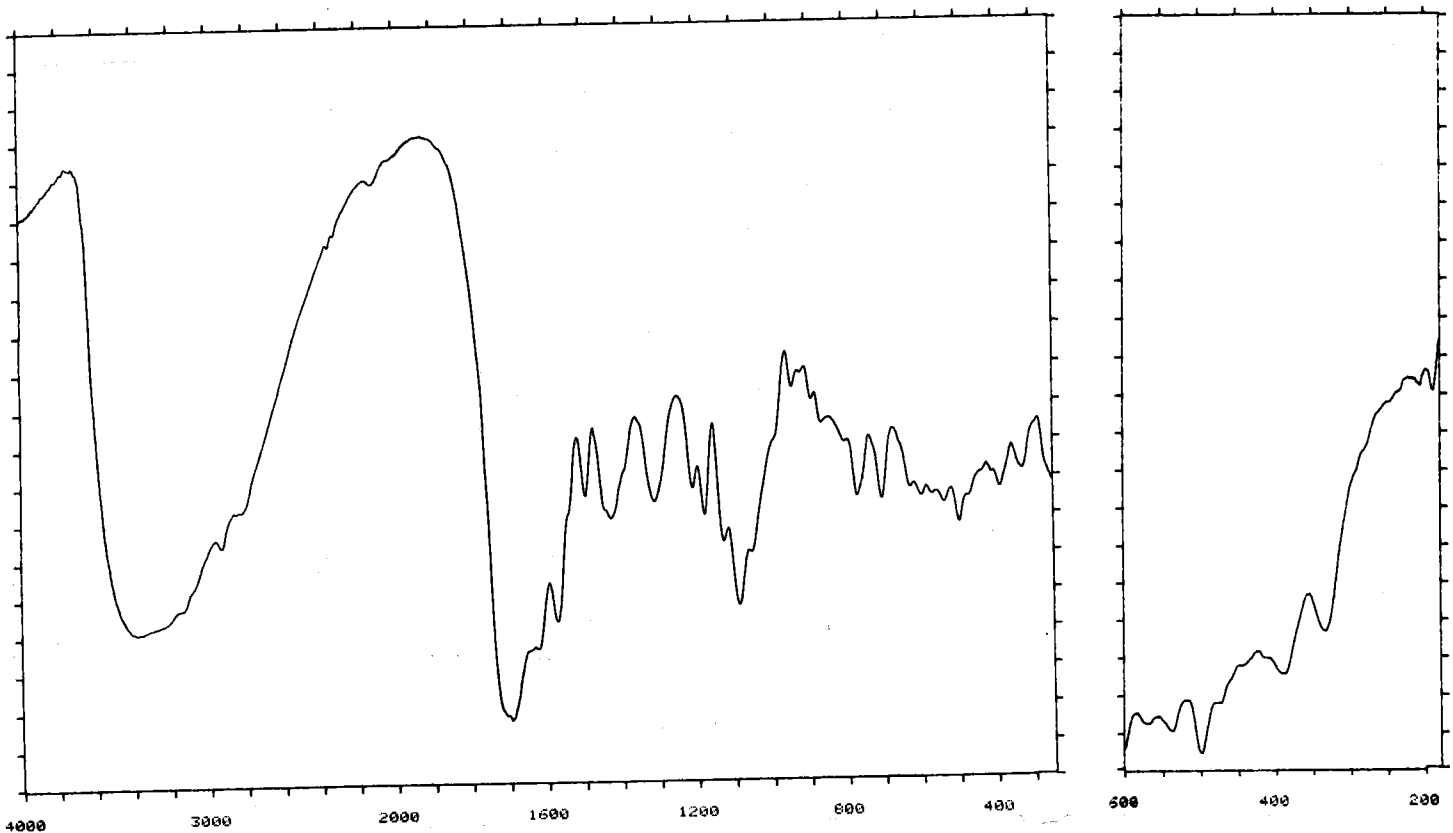
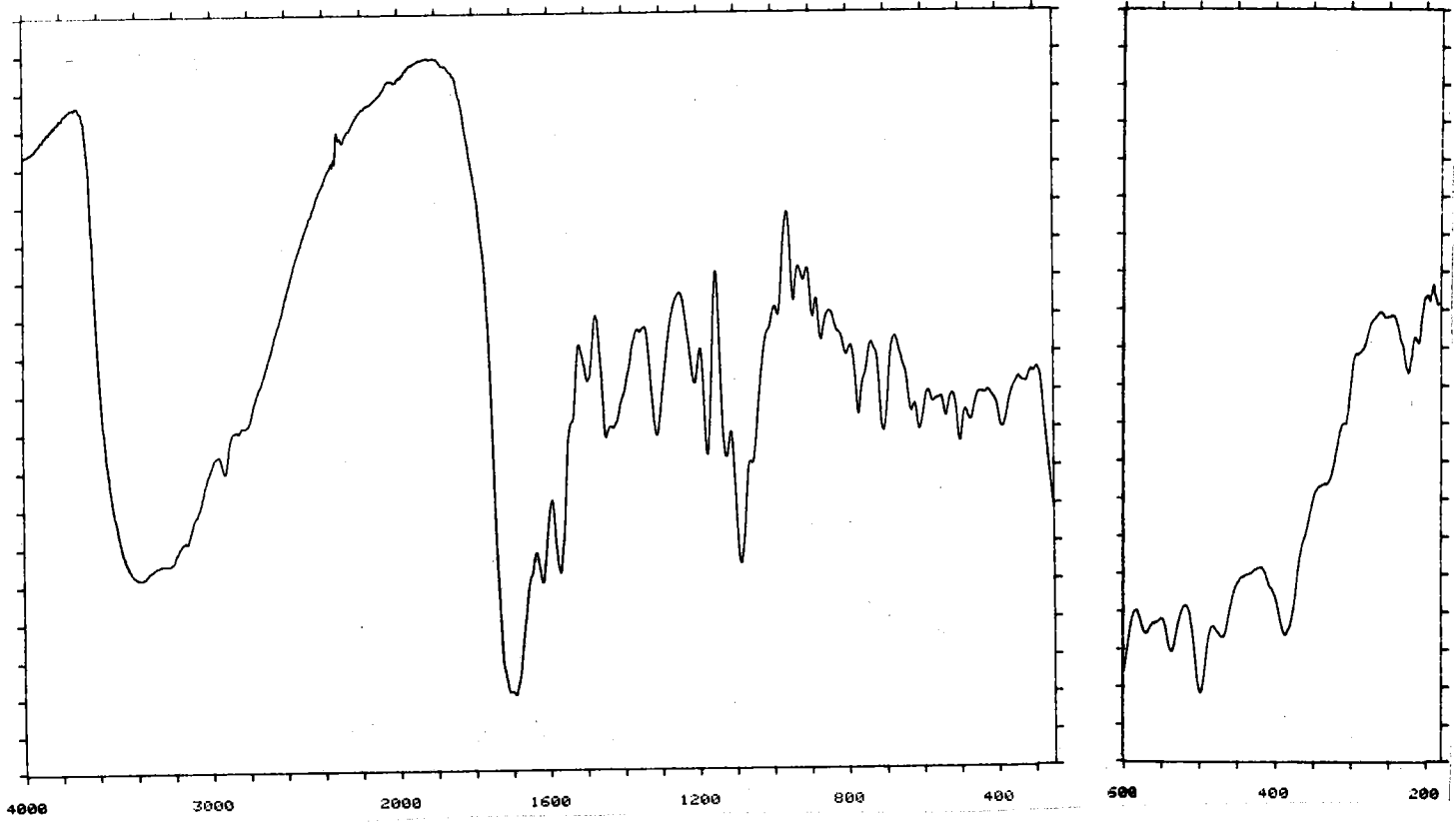


Figura 8.16: Espectro infrarrojo de Pt(Xs)₂Cl₂ · 4H₂O.

Figura 8.17: Espectro infrarrojo de $\text{Pt}(\text{Xs})_2\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.



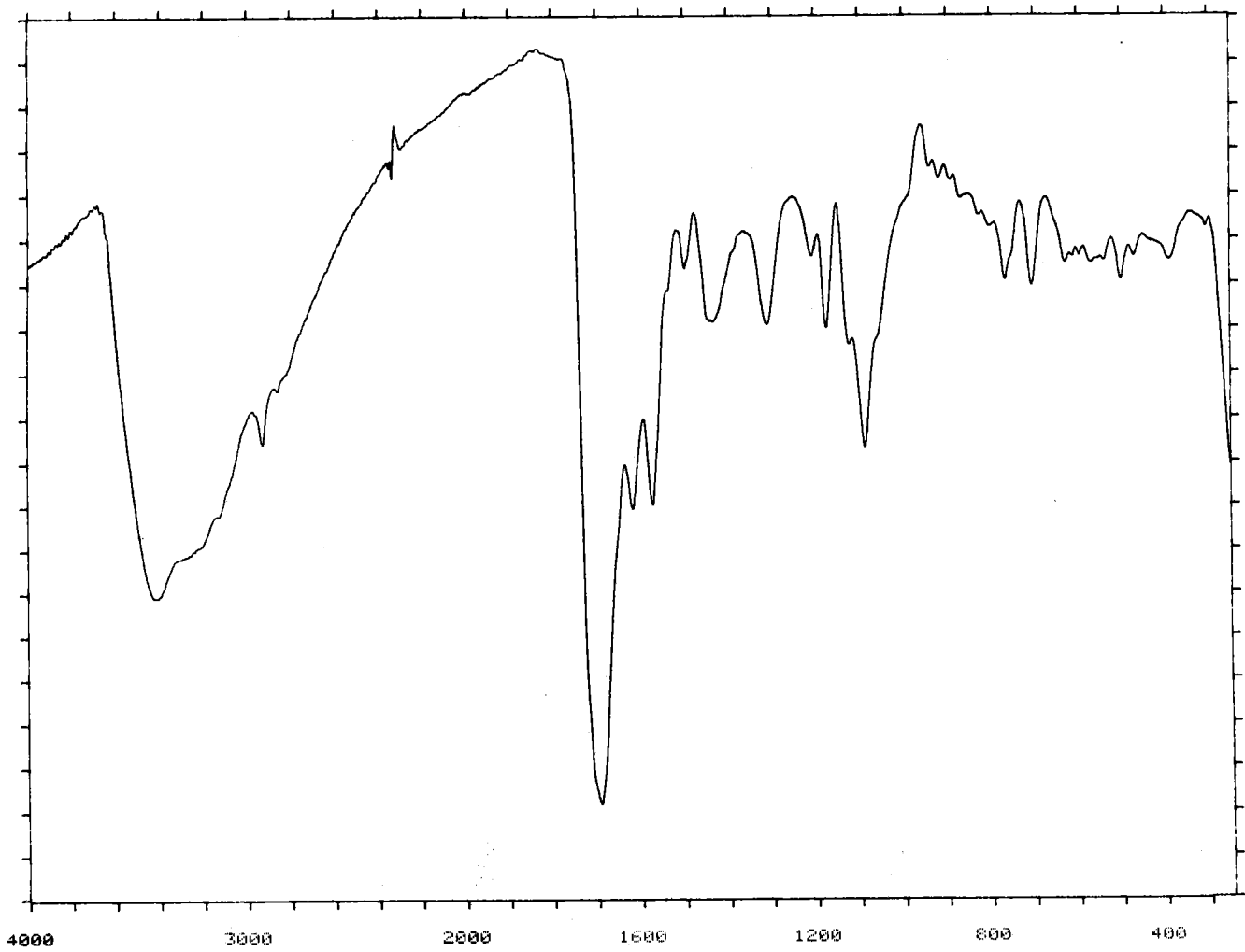


Figura 8.18: Espectro infrarrojo de $Pt(Xs)I_2 \cdot H_2O$.

Tabla 8.2: Asignaciones de bandas efectuadas sobre los espectros infrarrojos de los complejos de platino.

Compuesto	$\nu(\text{O-H})+\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H})$	$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$	$\nu(\text{C=O})$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{Pt-X})$
Pt(Ads)Cl ₂	3700-3000	2930	----	----	1646	1580, 1491	1089, 1050	339
Pt(Ads)Br ₂ ·H ₂ O	3700-3000	2928	----	----	1646	1580(h), 1491	1088, 1052	230
Pt(Ads)I ₂	3700-3000	2926	----	----	1643	1578, 1489	1090, 1053	---
Pt(Gs)I ₂	3700-3000	2929	----	1691	1629	1586, 1532, 1495	1099, 1053	---
Pt(Is)(SCN) ₂	3700-3000	2925	2177, 2119	1700	----	1592, 1557, 1520	1086, 1053	---
Pt(Is)I ₂	3700-3000	2926	----	1700	----	1591, 1553, 1515	1099, 1050	---
Pt(Xs) ₂ Cl ₂ ·4H ₂ O	3700-3000	2940	----	1720(h), 1694	----	1610(h), 1570, 1492	1120, 1087	333
Pt(Xs) ₂ Br ₂ ·3H ₂ O	3700-3000	2940	----	1715(h), 1692	----	1618, 1570, 1496	1124, 1086	223
Pt(Xs)I ₂ ·H ₂ O	3700-3000	2926	----	1705(h), 1693	----	1616, 1570, 1497	1115(h), 1085	---

(h) hombro

El espectro infrarrojo del único complejo aislado de Pt(II) con guanosina, Pt(Gs)I₂ (figura 8.13), presenta al ser comparado con el del ligando, la desaparición de la señal que aparecía a 1.731 cm.⁻¹ correspondiente a uno de los modos de vibración asociados a la tensión del grupo carbonilo. La banda correspondiente a δ(NH₂) no experimenta variaciones apreciables en su posición, mientras que en el espectro del complejo se observa claramente a 1.586 cm.⁻¹ una banda que se ha asignado a ν(C=C)+ν(C=N), la cual aparecía en la guanosina libre sobre 1.610 cm.⁻¹, solapada con la señal debida a δ(NH₂).

Los espectros infrarrojos de los complejos Pt(Is)I₂ y Pt(Is)(SCN)₂ presentan baja resolución, siendo muy parecidos entre sí, con la excepción de las bandas que aparecen a 2.177 y 2.119 cm.⁻¹ en el espectro del segundo, las cuales se han asignado, al igual que en el caso de los complejos de Pd(II) con el SCN⁻ como ligando auxiliar, a la existencia de grupos tiocianato puentes y terminales. El grupo carbonilo da lugar en ambos complejos a una única banda a 1.700 cm.⁻¹, sin variación apreciable en su posición respecto al espectro de la inosina. Las bandas asignadas a ν(C=C)+ν(C=N) aparecen desplazadas hacia mayores frecuencias, lo cual se interpreta igual que se hizo en el caso de los complejos de adenosina.

Finalmente hemos de indicar que los espectros de los complejos de xantosina son muy parecidos entre sí, con la diferencia de que en la zona 1.750-1.600 cm.⁻¹ se produce un ensanchamiento acusado de las bandas en el cloro y en el bromocomplejo, debido al mayor carácter higroscópico

de estos en relación con el yodocomplejo. El resto del espectro está de acuerdo con la existencia de xantosina en forma molecular, presentando gran parecido con los homólogos de paladio aunque peor resolución. En la zona baja del espectro de los complejos $\text{Pt}(\text{Xs})_2\text{Cl}_2$ y $\text{Pt}(\text{Xs})_2\text{Br}_2$ aparecen las bandas debidas a $\nu(\text{Pt-X})$ a 333 y 223 cm^{-1} , respectivamente aunque la asignación de la banda $\nu(\text{Pt-Br})$ es dudosa, debido a su baja intensidad.

8.4 RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Al igual que los complejos de $\text{Pd}(\text{II})$, los complejos de $\text{Pt}(\text{II})$ experimentan un proceso de descomposición acusado al ser disueltos en dimetilsulfóxido, por ello no hemos creído necesario registrar sus espectros RMN en disolución.

En fase sólida se ha registrado el espectro de ^{13}C -RMN del complejo $\text{Pt}(\text{Ads})\text{Br}_2$ (figura 8.19) el cual presenta señales a: 158,0 (C(2)+C(6)), 147,0 (C(4)), 119,0 (C(5)), 89,0 (C(1')+C(4')), 74,7 (C(2')), 72,1 (C(3')) y 64,8 ppm. (C(5')). La señal debida a C(8), al igual que ocurría en los complejos $\text{Pd}(\text{Ads})\text{Cl}_2$ y $\text{Pd}(\text{Ads})\text{Br}_2$, no aparece en el espectro. Los desplazamientos observados en la posición del resto de las bandas no permiten establecer por qué átomo se une la adenosina al $\text{Pt}(\text{II})$.

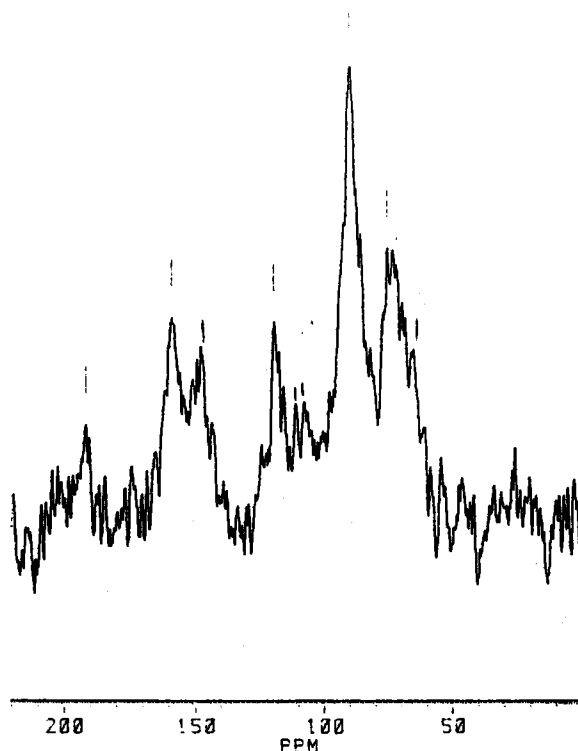


Figura 8.19: Espectro RMN de carbono-13 de $Pt(Ads)Br_2$ en fase sólida.

8.5 DISCUSION ESTRUCTURAL

Aunque son escasos los datos espectroscópicos de que disponemos, se puede constatar la gran analogía existente entre los complejos de platino descritos en este capítulo y los de paladio descritos en el capítulo anterior.

Los nueve complejos pueden dividirse en dos grupos de acuerdo con su estequiometría. Al primer grupo pertenecerían los compuestos $Pt(Xs)_2Cl_2$ y $Pt(Xs)_2Br_2$, para los que cabe suponer una geometría planocuadrada alrededor del $Pt(II)$, con disposición trans de los ligandos y coordinación de la xantosina vía N(7).

En el segundo grupo se englobarían los restantes complejos de estequiometría $Pt(Nuc)X_2$. Para ellos cabría proponer una estructura polimérica, donde los ligandos auxiliares actuarían en forma terminal o puente y los nucleósidos en forma monodentada a través de N(7).

8.6 ENSAYOS BIOLÓGICOS

En la actualidad se están llevando a cabo estudios preliminares sobre la actividad biológica frente a *Staphilococcus Aureus*, *Escherichia Coli* y diversas levaduras, en colaboración con el Profesor J.M.Arias Peñalver del Departamento de Microbiología de la Universidad de Granada. Los resultados obtenidos hasta el momento indican que los dos complejos ensayados, $Pt(Is)(SCN)_2$ y $Pt(Is)I_2$ presentan actividad bactericida frente a *Staphilococcus Aureus*, siendo ésta más acusada en el primer caso; frente al resto de microorganismos ambos compuestos carecen de actividad. Los nucleósidos no son activos en ningún caso.

9.- COMPLEJOS DE ORO

Se ha estudiado la reacción, en medios neutro y ácido, entre el Au(III) y los nucleósidos adenosina, guanosina, inosina y xantosina, habiéndose obtenido un total de cinco fases sólidas, una de ellas en forma de monocristal ((IsH)[AuBr₄]·2H₂O), resolviéndose su estructura por difracción de rayos X. Los restantes complejos responden a una formulación genérica Au(Nuc)Cl₃.

Los intentos realizados con objeto de obtener los correspondientes derivados bromados han producido, con la excepción del compuesto antes mencionado, la hidrólisis de los nucleósidos, que se produce incluso en frío y sin previa adición de ácido, lo que nos sugiere que el anión [AuBr₄]⁻ actúa como catalizador del proceso. Los productos que se obtienen son complejos de las respectivas bases púricas o mezclas de complejos Au-base púrica y Au-nucleósido, según indican los datos de análisis elemental y espectroscopía infrarroja. Como ejemplo ilustrativo podemos citar el caso del sistema [AuBr₄]⁻/inosina en el cual la hidrólisis se produce mucho más fácilmente en ausencia de ácido que en presencia de éste, debido posiblemente a que la protonación en N(7) impide el acceso de la especie AuBr₃ al nucleósido.

9.1 SINTESIS

Au(Ads)Cl₃: Se disuelven en 40 ml. de agua 0,3 gr. de adenosina y 0,2 gr. de cloruro áurico, calentando suavemente ($\approx 50^{\circ}\text{C}$) durante quince minutos. Al enfriar y reposar, en la disolución comienza a aparecer lentamente un precipitado fino de color marrón, el cual, al cabo de unas tres horas, se separa por centrifugación, se lava varias veces con agua y se seca a 110°C . Anál.: C=21,53% (21,03), H=2,46% (2,28), N=12,32% (12,27).

Au(Gs)Cl₃: Se disuelven 0,3 gr. de guanosina y 0,3 gr. de AuCl₃·xH₂O en 40 ml. de HCl 0,05M. Se trata esta disolución de forma análoga a la descrita para el compuesto anterior, obteniéndose de igual forma un precipitado de color rojo ladrillo. Anál.: C=20,48% (20,46), H=2,72% (2,22), N=11,55% (11,93).

Au(Is)Cl₃: La síntesis es idéntica a la descrita para el compuesto Au(Ads)Cl₃, partiendo de 0,27 gr. de inosina y 0,31 gr. de cloruro áurico, obteniéndose un sólido de color amarillo. Anál.: C=21,46% (20,99), H=2,74% (2,10), N=9,76% (9,80).

Au(Xs)Cl₃: Se utiliza el mismo método de síntesis que para el complejo anterior, partiendo de 0,28 gr. de xantosina y 0,31 gr. de AuCl₃·xH₂O. El producto que se aísla es de color marrón. Anál.: C=19,80% (20,42), H=2,38% (2,04), N=9,44% (9,53).

(IsH)[AuBr₄] \cdot 2H₂O: Se disuelven 0,27 gr. de inosina y 0,31 gr. de cloruro áurico en 40 ml. de HCl 0,05M que contienen 0,8 gr. de KBr. Dejando reposar la disolución durante tres días se obtiene una primera fracción de producto en forma de conglomerados cristalinos de color rojo sangre. Separándola por filtración y dejando reposar las aguas madres, se obtiene una segunda fracción del mismo producto en forma de cristales aciculares, los cuales resultaron ser adecuados para su estudio por difracción de rayos X. Anál.: C=14,51% (14,60), H=2,25% (2,07), N=6,66% (6,81).

9.2 ESTUDIOS TERMICOS

En las figuras 9.1 a 9.5 se han recogido los diagramas TG y DSC de los cinco compuestos de oro. De ellos, sólo el (IsH)[AuBr₄] \cdot 2H₂O presenta agua de cristalización, la cual se elimina en un único proceso de pérdida de peso que tiene lugar entre 90 y 130°C y en el que se elimina el 3,3% de muestra inicial (valor teórico 4,4%). La diferencia acusada entre ambos valores se debe a que el proceso de deshidratación (efecto endotérmico centrado a 96°C) solapa en alguna medida con el siguiente efecto de pérdida de peso (efecto exotérmico centrado a 120°C). La entalpía de deshidratación resultó ser de 40,3 kJ \cdot mol⁻¹, lo que sugiere que las moléculas de agua deben interaccionar de forma apreciable mediante enlaces de hidrógeno con grupos adecuados del catión inosinio o del anión [AuBr₄]⁻, hecho que ha sido comprobado al resolver la estructura cristalina de este compuesto.

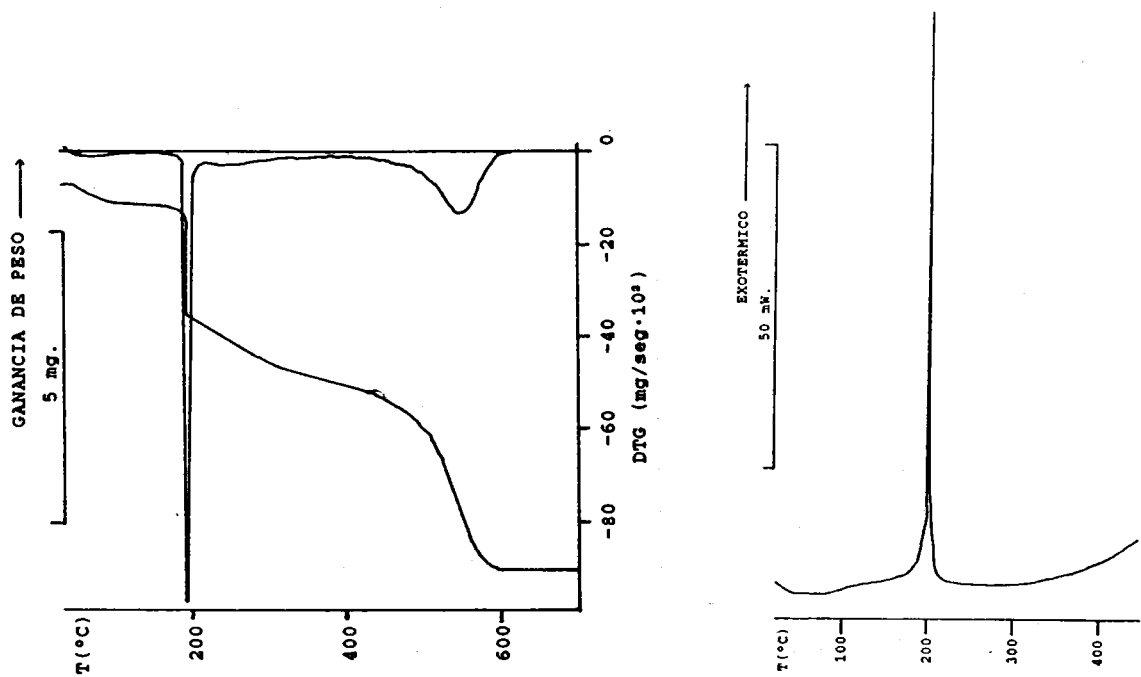


Figura 9.1: Diagramas TG y DSC de Au(Ads)Cl₃.

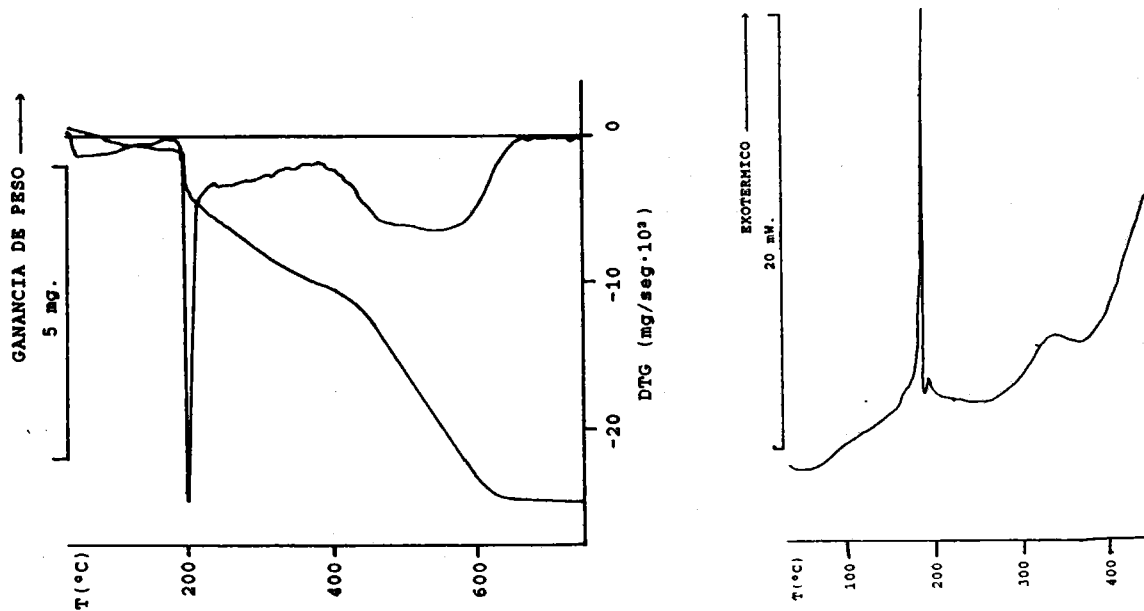


Figura 9.2: Diagramas TG y DSC de Au(Gs)Cl₃.

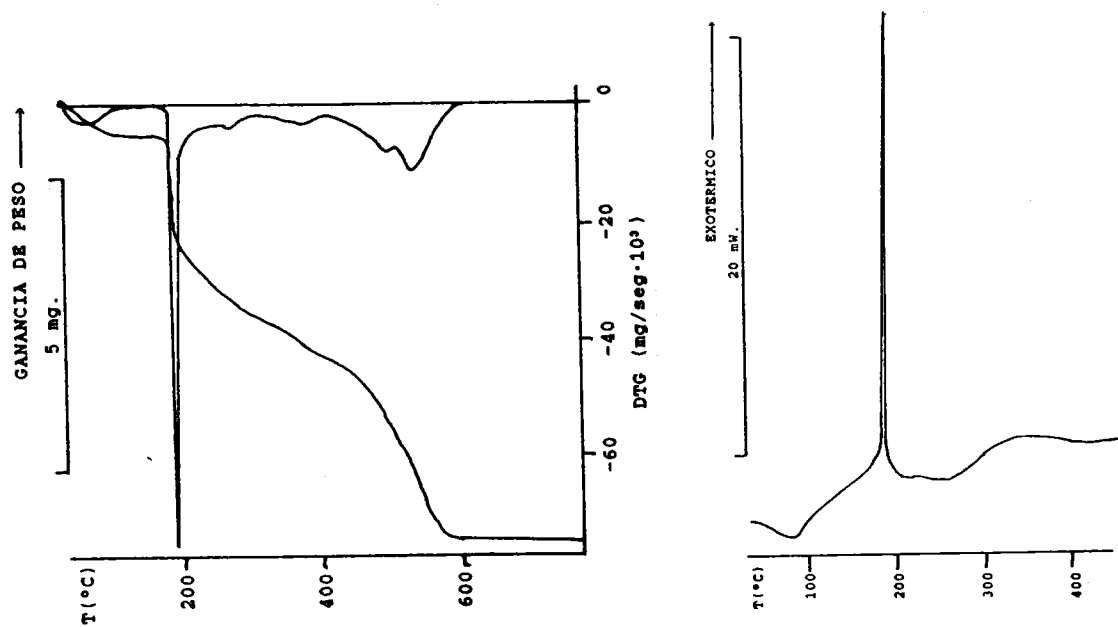


Figura 9.3: Diagramas TG y DSC de Au(Is)Cl_3 .

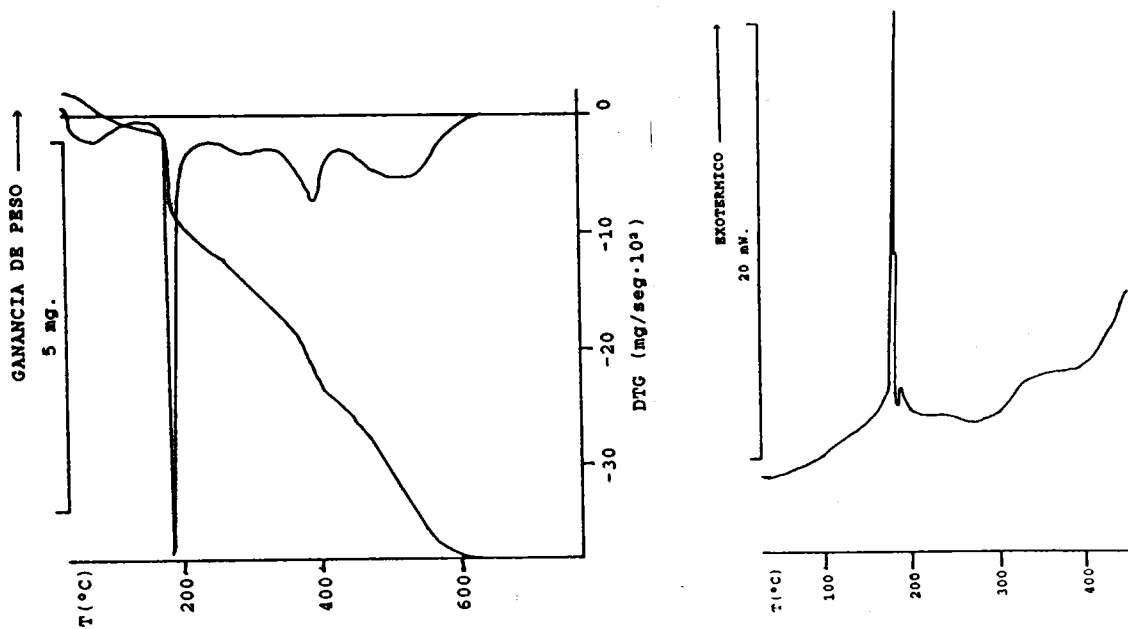


Figura 9.4: Diagramas TG y DSC de Au(Xs)Cl_3 .

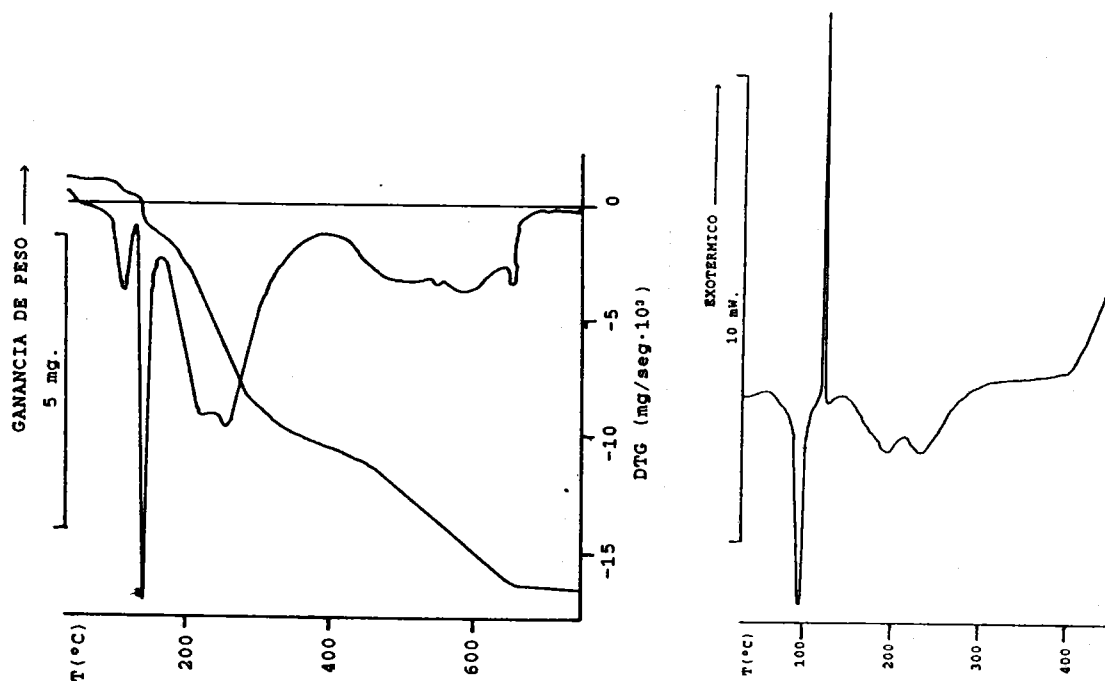


Figura 9.5: Diagramas TG y DSC de $(\text{IsH})[\text{AuBr}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

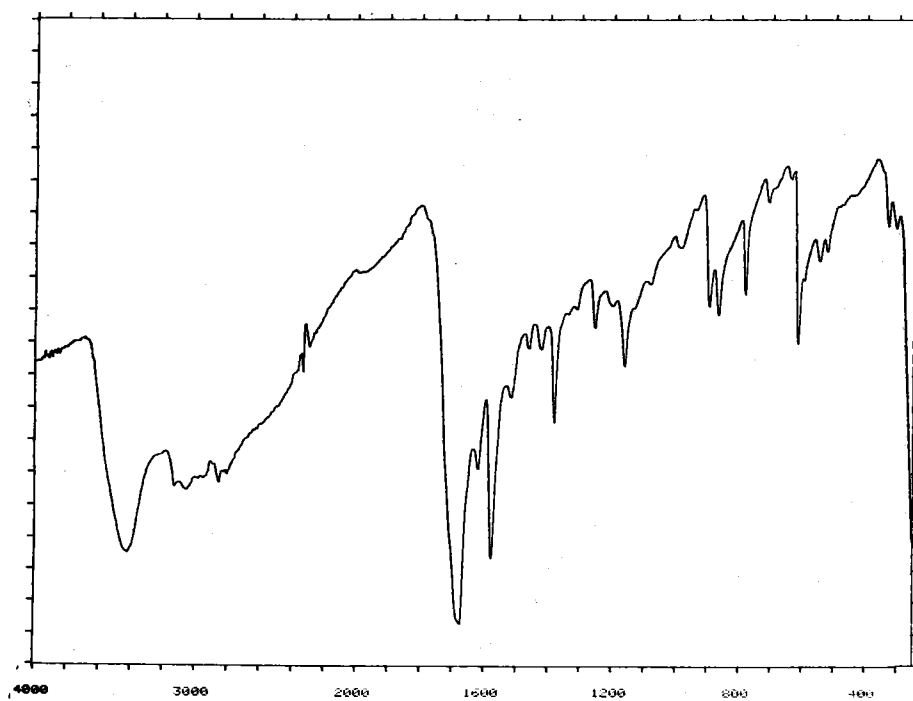


Figura 9.6: Espectro infrarrojo de una muestra de $\text{Au}(\text{Is})\text{Cl}_3$ calentada a 200°C .

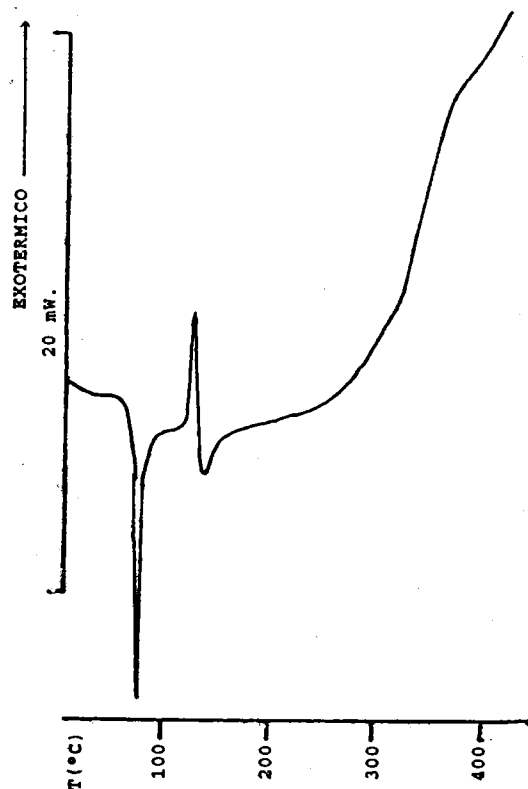


Figura 9.7: Diagrama DSC de una mezcla de $K[AuCl_4] \cdot H_2O$ y ribosa.

Este compuesto, una vez deshidratado, y al igual que los cuatro complejos restantes experimenta un mismo tipo de descomposición, la cual comienza con un efecto brusco de pérdida de peso acompañado de un efecto exotérmico agudo centrado a $200^\circ C$ ($Au(Ads)Cl_3$), $200^\circ C$ ($Au(Gs)Cl_3$), $188^\circ C$ ($Au(Is)Cl_3$), $182^\circ C$ ($Au(Xs)Cl_3$) y $123^\circ C$ ($(IsH)[AuBr_4] \cdot 2H_2O$). La energía asociada a este proceso se ha podido calcular en el caso de $Au(Is)Cl_3$ y $Au(Xs)Cl_3$, resultando ser de -107 y $-111 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Con objeto de poner de manifiesto qué tipo de proceso es el causante de dicho efecto exotérmico se procedió a registrar el espectro infrarrojo de una muestra de $Au(Is)Cl_3$ calentada a $200^\circ C$, el cual aparece en la figura

9.6 y que resulta ser idéntico al de la hipoxantina (64). Visto esto, se podría indicar que la primera etapa de descomposición consiste en una oxidación brusca del resto de ribosa por la agrupación AuCl_2 , que liberaría a la base púrica. Este comportamiento no ha sido observado en otros complejos de Au(III) con bases púricas en los cuales no estuviera presente el anillo de azúcar (247,248).

A fin de comprobar si esta reacción es característica de azúcares se registró el diagrama DSC de una mezcla de $\text{K}[\text{AuCl}_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ y ribosa, el cual aparece en la figura 9.7. En él aparece un efecto exotérmico centrado a 131°C similar al de los compuestos tratados en este capítulo, lo que nos confirma que dicho efecto se debe a una reacción característica de azúcares con los compuestos de Au(III).

El resultado final de la pirólisis es en todos los casos oro metálico. En la tabla 9.1 se recogen los porcentajes experimentales y teóricos de residuo, observándose en todos los casos una buena concordancia entre ambos valores.

Tabla 9.1: Porcentaje de residuo en los estudios termogravimétricos de los complejos de Au(III) (los valores teóricos se indican entre paréntesis).

$\text{Au}(\text{Ads})\text{Cl}_3$ 35,5% (34,5)	$\text{Au}(\text{Gs})\text{Cl}_3$ 34,6% (33,6)	$\text{Au}(\text{Is})\text{Cl}_3$ 35,1% (34,5)
$\text{Au}(\text{Xs})\text{Cl}_3$ 33,9% (33,5)	$(\text{IsH})[\text{AuBr}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 25,2% (24,0)	

9.3 ESPECTROS INFRARROJOS

Como puede observarse en las figuras 9.8 a 9.11, los cuatro espectros infrarrojos de los complejos $\text{Au}(\text{Nuc})\text{Cl}_3$ presentan baja resolución y comportamiento muy parecido al de los complejos de platino, por lo que todo lo indicado en el apartado 8.3 es válido aquí. En los cuatro espectros aparece una banda bien definida alrededor de 350 cm^{-1} , fácilmente asignable a $\nu(\text{Au-Cl})$ (249) en un complejo planocuadrado.

Por su parte, el espectro infrarrojo del compuesto $(\text{IsH})[\text{AuBr}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (figura 9.12) presenta mejor resolución que los anteriores, mostrando como hecho más característico la aparición de una nueva banda a 3.157 cm^{-1} y de pequeñas bandas de combinación en la zona $2.700\text{-}2.300 \text{ cm}^{-1}$, típicas de la presencia de un protón ácido, el unido a N(7).

La banda correspondiente a $\nu(\text{C=O})$ está desplazada unos 10 cm^{-1} hacia mayores frecuencias mientras que se observan cambios apreciables asimismo en la posición de las bandas $\nu(\text{C=C}) + \nu(\text{C=N})$. Ahora bien, el cambio más significativo es el que se produce en la zona $1.200\text{-}1.000 \text{ cm}^{-1}$, en la cual aparecen las vibraciones de tensión de los grupos C-O del resto de azúcar. En la mayor parte de los complejos estudiados estas vibraciones dan lugar a la aparición de hasta cuatro bandas de absorción de intensidad media, mientras que en el compuesto que ahora nos ocupa originan una banda muy intensa con un hombro centrada a 1.086 cm^{-1} . Este hecho podría achacarse a los

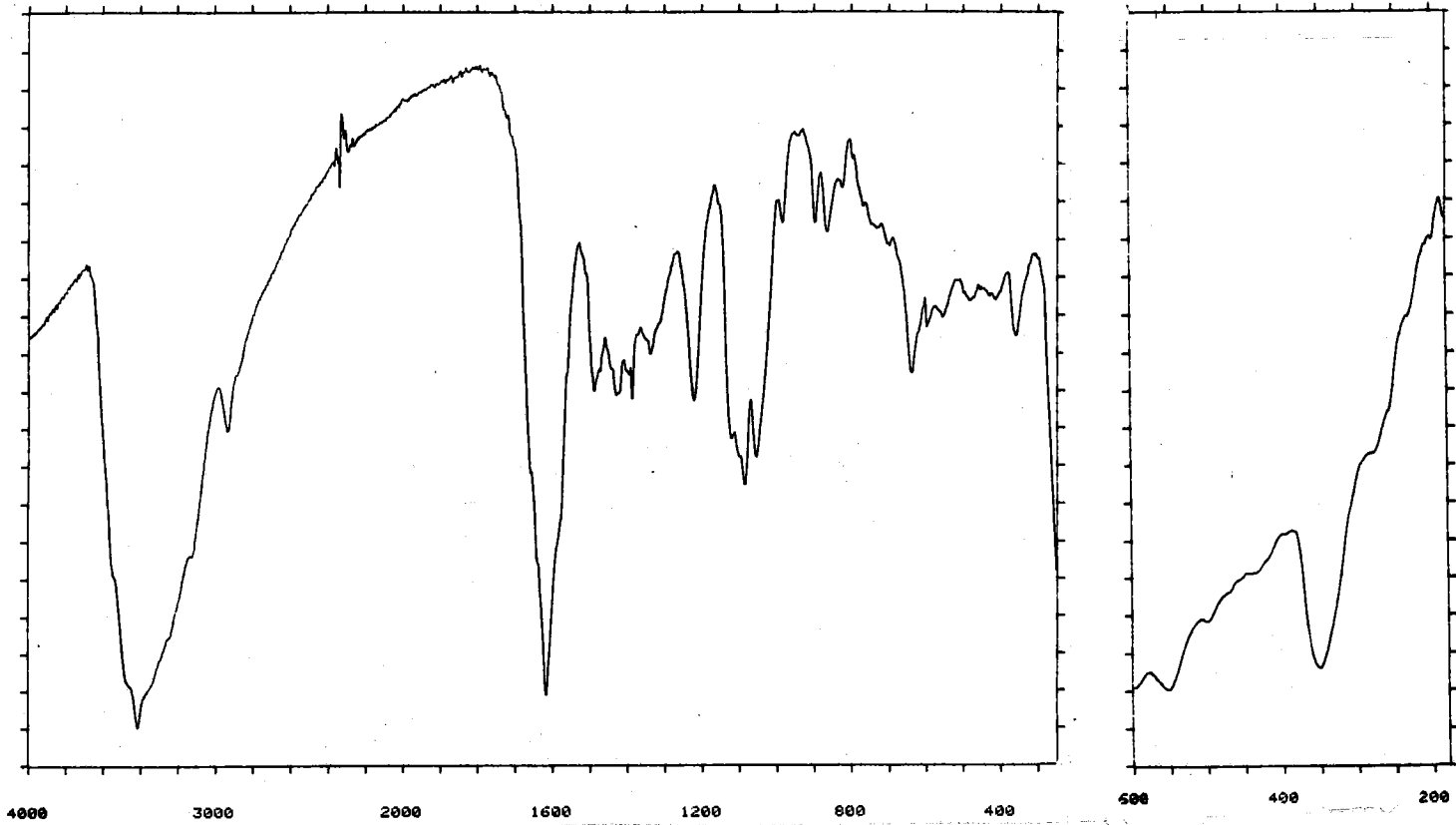


Figura 9.8: Espectro infrarrojo de Au(Ads)Cl₃.

Figura 9.9: Espectro infrarrojo de Au(Gs)Cl₃.

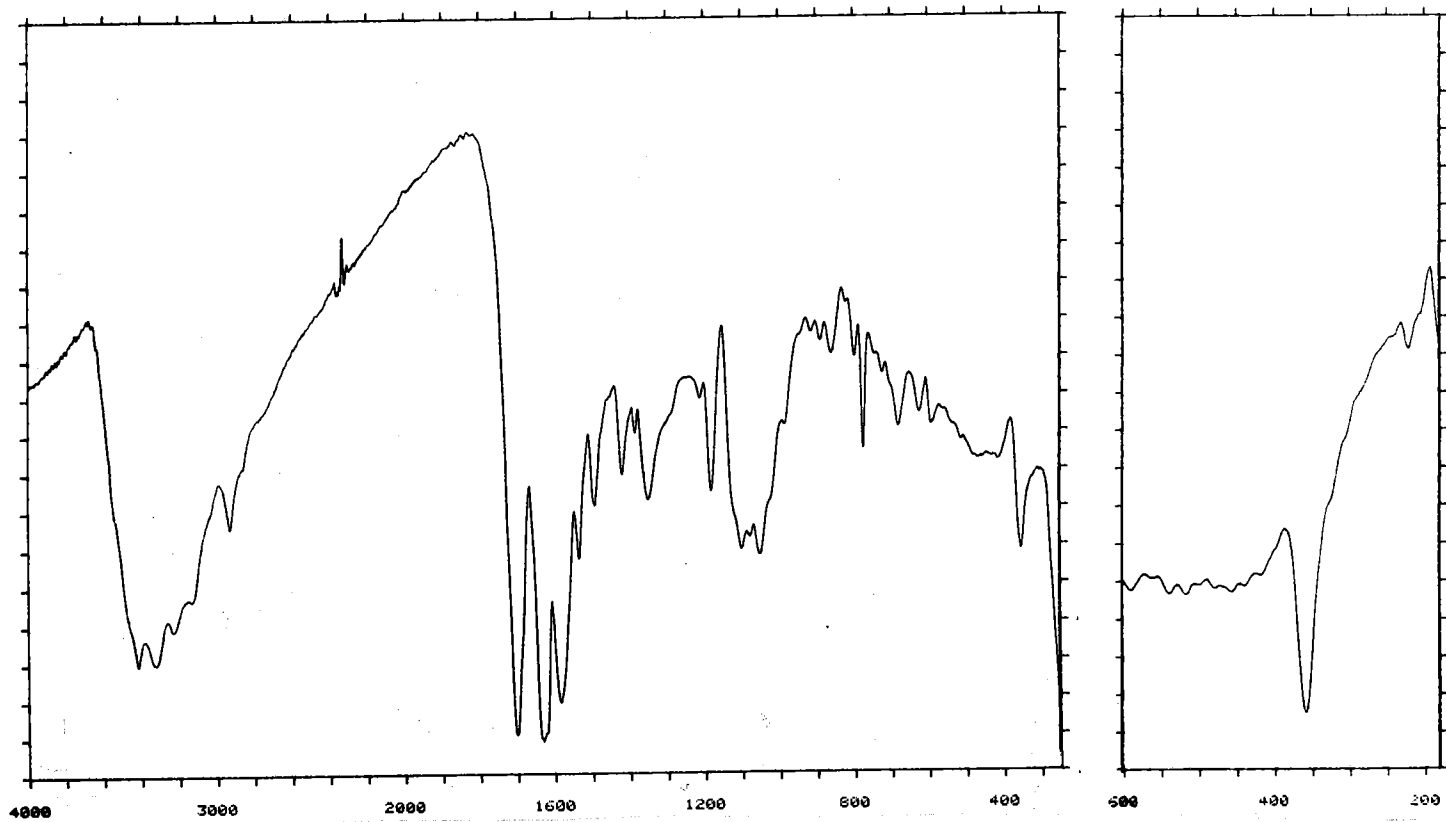


Figura 9.10: Espectro infrarrojo de Au(1s)Cl₃.

360

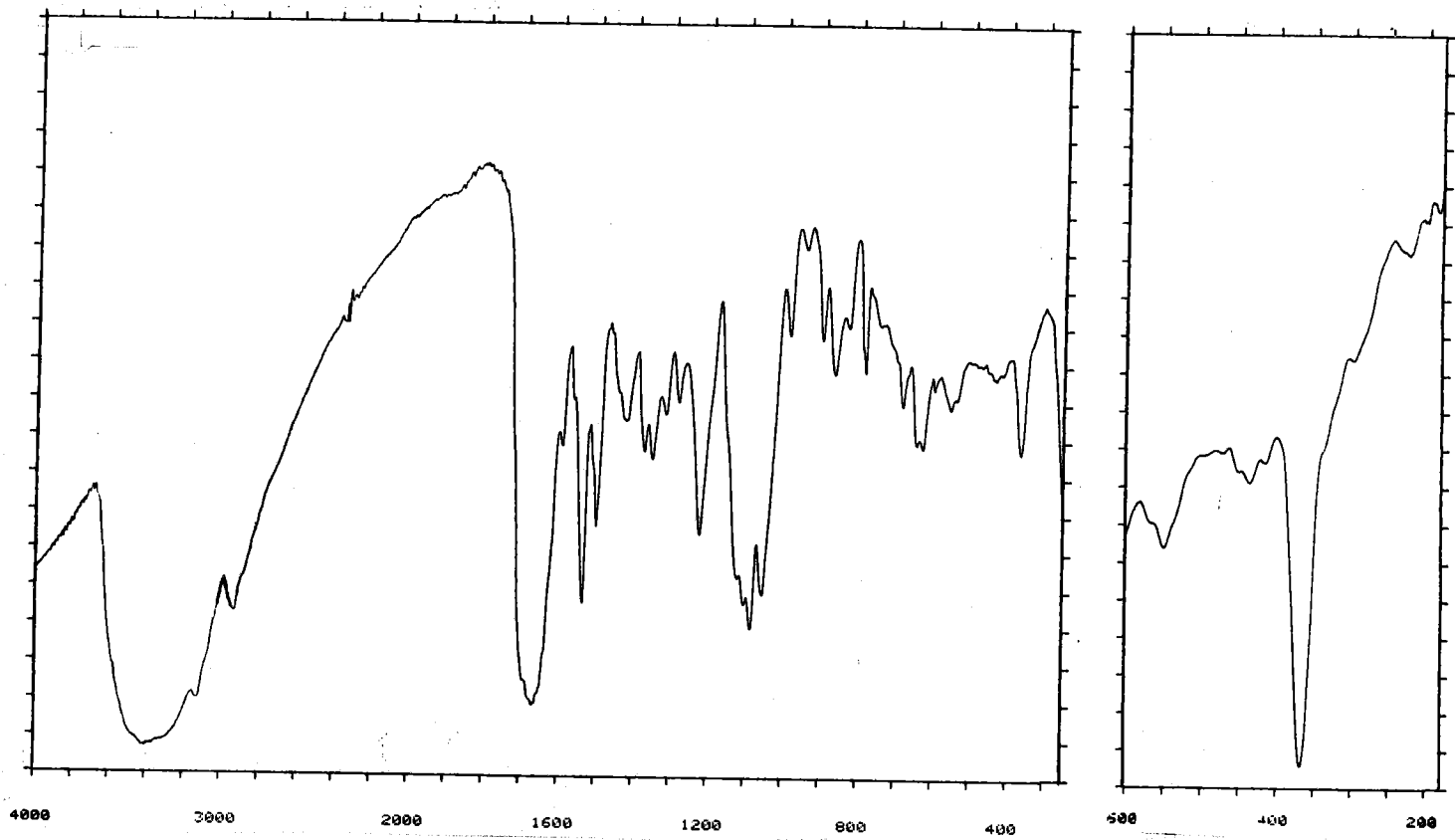


Figura 9.11: Espectro infrarrojo de Au(Xs)Cl₃.

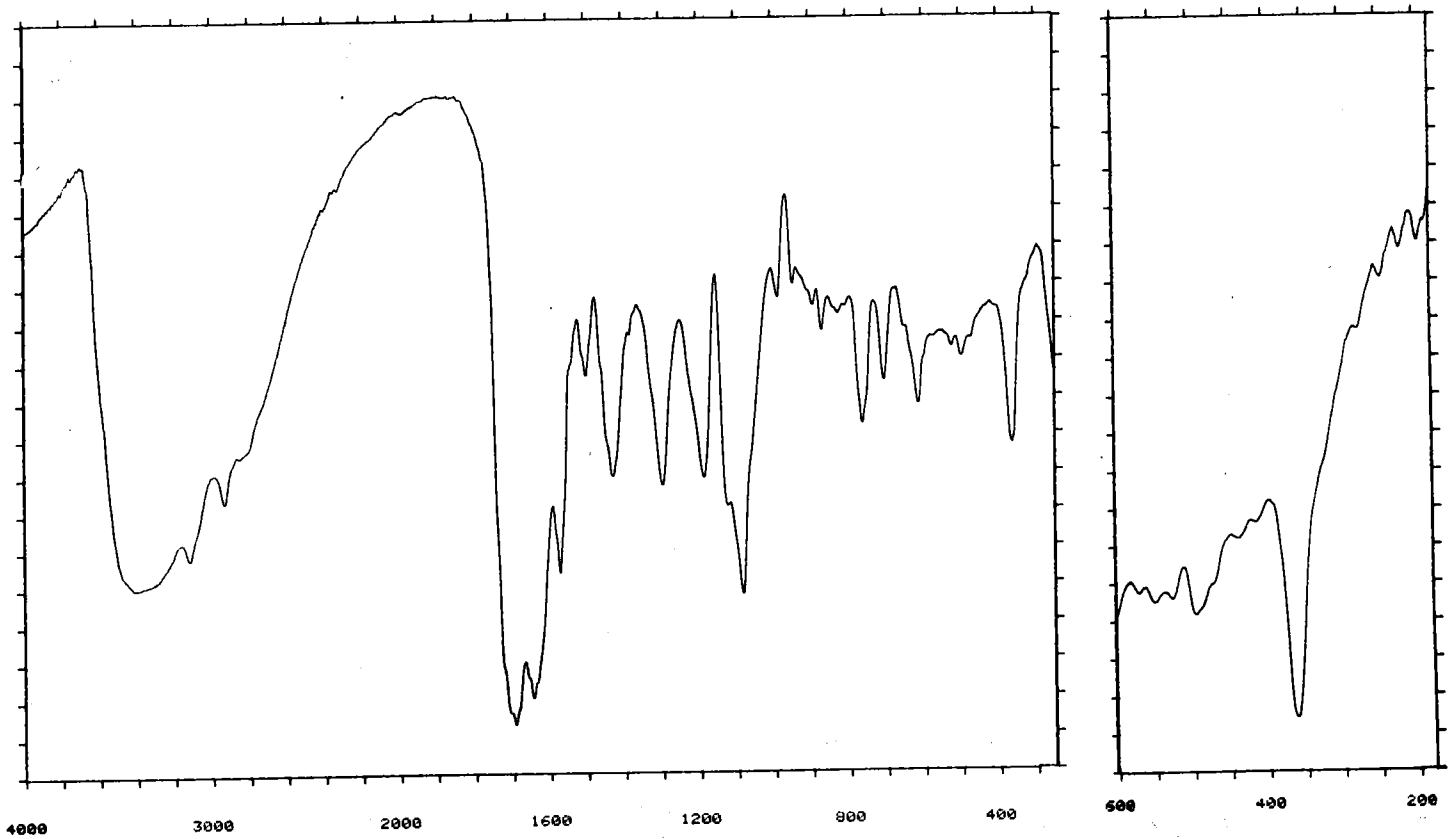
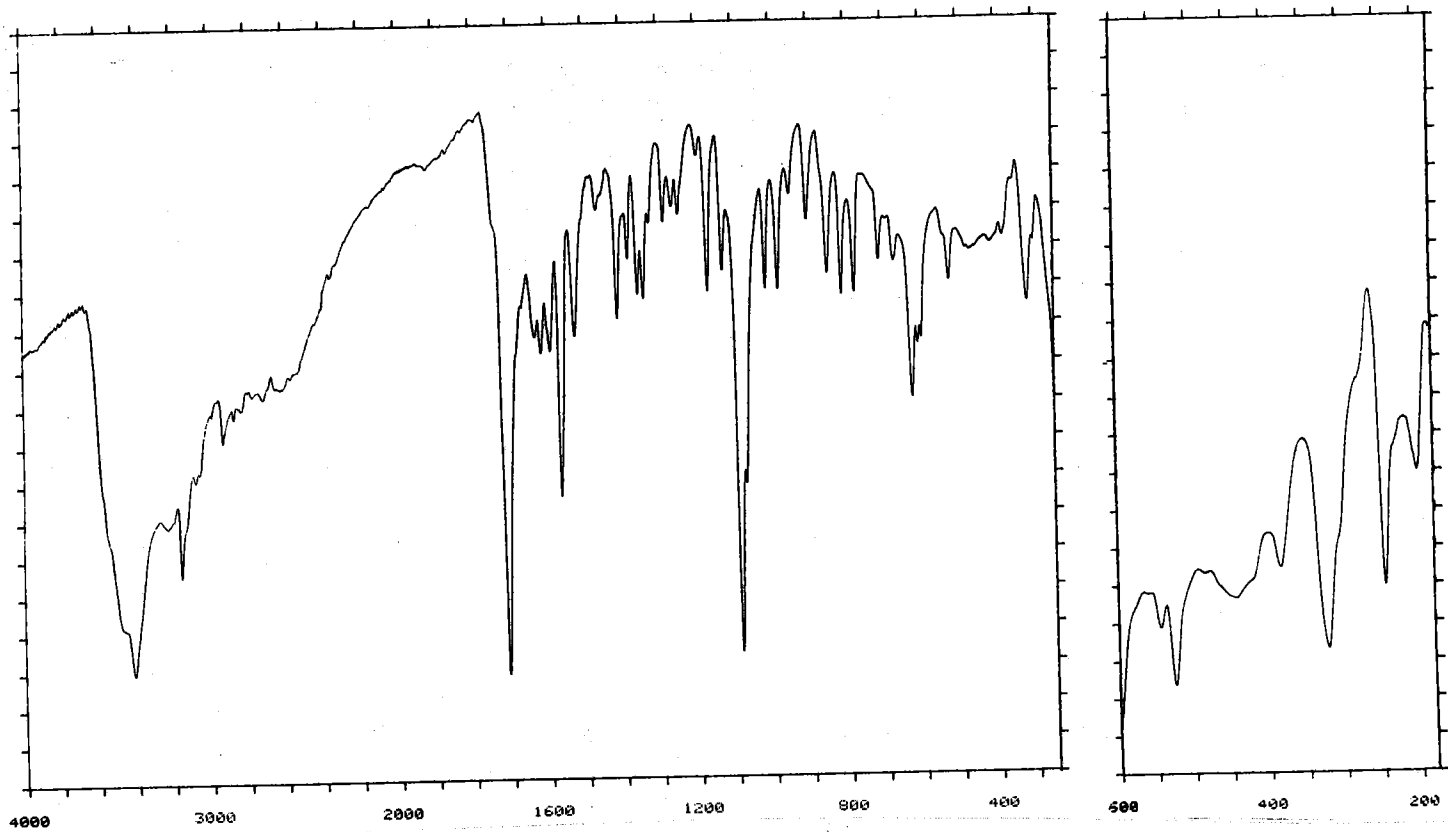


Figura 9.12: Espectro infrarrojo de (ISH) [AuBr₄] · 2H₂O.

362



profundos cambios conformacionales que se producen en la ribosa y que se han podido observar al resolver la estructura cristalina de este compuesto. A 245 cm.^{-1} el espectro presenta una nueva banda que se ha asignado a $\nu(\text{Au-Br})$.

9.4 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Al igual que los complejos de Pd(II) y Pt(II), los complejos del tipo $\text{Au}(\text{Nuc})\text{Cl}_3$ experimentan un proceso de descomposición al ser disueltos en dimetilsulfóxido, lo que unido a su baja solubilidad impide obtener información estructural mediante resonancia magnética nuclear.

La situación es muy diferente para el tetrabromoaurato de inosinio, cuyos espectros de resonancia magnética nuclear protónica y de carbono-13 se recogen en las figuras 9.13 y 9.14. El espectro de ^1H presenta las siguientes señales: 8,71 (C(8)-H), 8,16 (C(2)-H), 5,90 (C(1')-H), 4,46 (C(2')-H), 4,13 (C(3')-H), 3,95 (C(4')-H), 3,68 (C(5')-H(S)) y 3,56 ppm. (C(5')-H(R)). Las constantes de acoplamiento entre las señales del resto de ribosa son $J(1'-2')=5,90 \text{ Hz.}$, $J(2'-3')=5,0 \text{ Hz.}$, $J(3'-4')=4,2 \text{ Hz.}$, $J(4'-5'(S))=3,7 \text{ Hz.}$, $J(4'-5'(R))=3,7 \text{ Hz.}$, $J(5'(R)-5'(S))=12,1 \text{ Hz.}$

Al comparar los valores anteriores con los correspondientes al espectro de la inosina (figura 3.12), se observa que el desapantallamiento mayor corresponde a la señal asignada al protón unido a C(8), lo que estaría de

acuerdo con la protonación en N(7). Por otra parte, tanto los desplazamientos químicos como las constantes de acoplamiento de los protones del resto de ribosa son parecidos a los del ligando libre, lo que nos hace suponer que los cambios conformacionales observados en los estudios por difracción de rayos X no tienen lugar en disolución.

El espectro de ^{13}C -RMN presenta las siguientes señales: 155,3 (C(6)), 147,4 (C(4)), 147,0 (C(2)), 121,6 (C(5)), 88,2 (C(1')), 85,4 (C(4')), 74,1 (C(3')), 69,6 (C(2')) y 60,7 ppm. (C(5')), quedando la señal de C(8) enmascarada por el ruido de fondo. De este conjunto de señales, la que experimenta un mayor apantallamiento es la correspondiente al carbono C(5) (2,8 ppm.), lo que puede justificarse también por el proceso de protonación en N(7). El resto de los átomos de carbono sufren menores desplazamientos, destacando el carbono anomérico y el C(2') que sufren modificaciones de -1 y +1 ppm. respectivamente.

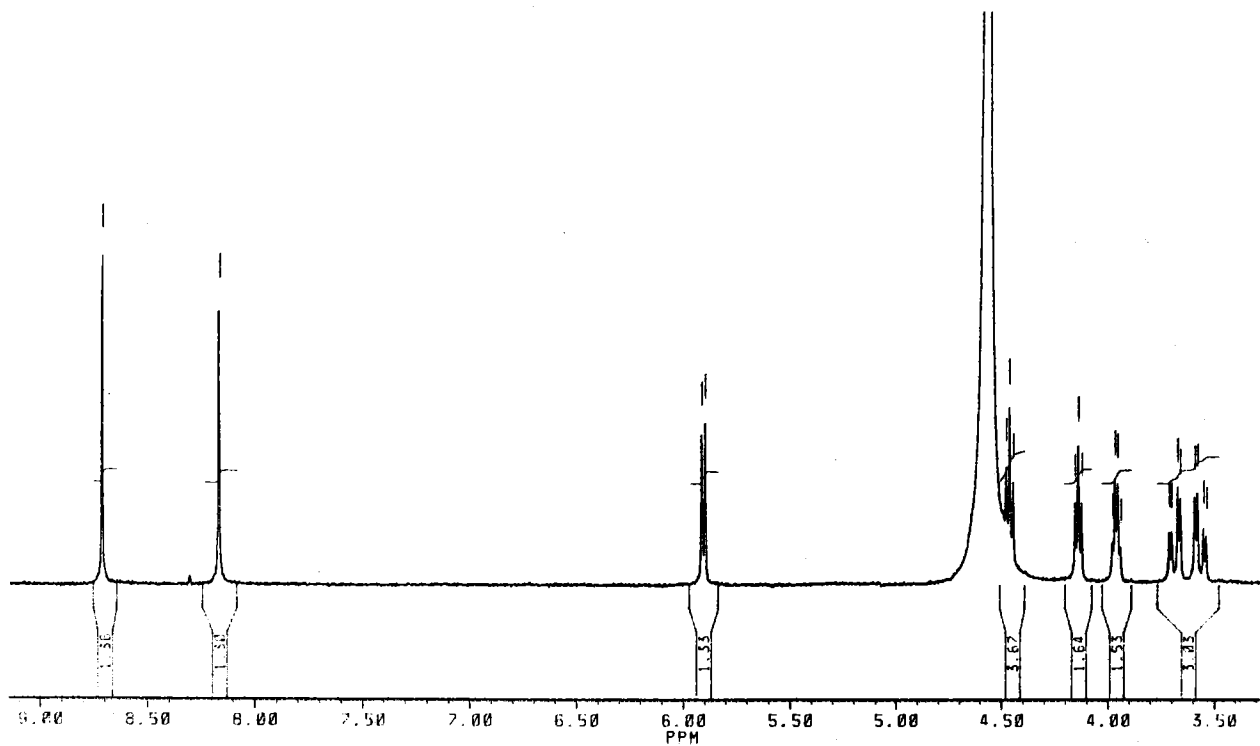


Figura 9.13: Espectro de R.M.N. de protón del compuesto (IsH) [AuBr₄] · 2H₂O.

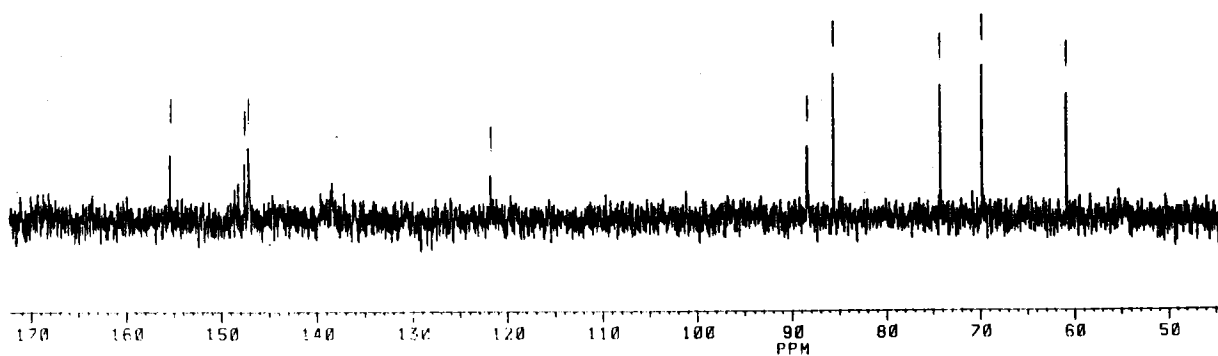


Figura 9.14: Espectro de R.M.N. de carbono-13 del compuesto (IsH) [AuBr₄] · 2H₂O.

9.5 DIFRACCION DE RAYOS X

El compuesto $(\text{IsH})[\text{AuBr}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ha podido ser aislado en forma de monocristal y su estructura resuelta por difracción de rayos X en el Department de Chimie de la Université de Montreal, Canadá por el Profesor André L. Beauchamp. A continuación se pasa a exponer los resultados obtenidos en dicho estudio.

9.5.1 Experimental

El difractómetro utilizado ha sido un Enraf Nonius CAD-4, trabajando a una temperatura de 296 K y utilizando un cristal de dimensiones $0,38 \times 0,29 \times 0,12$ mm. para obtener los correspondientes datos de difracción. El cristal pertenece al sistema triclinico, lo que se deduce a partir de las fotografías de precesión y de conos, siendo el grupo espacial el P1, de acuerdo con la quiralidad del azúcar.

Las dimensiones de la celdilla unidad se determinaron a partir de 25 reflexiones ($21^\circ < \theta < 26^\circ$) utilizando un procedimiento anteriormente descrito con detalle (250). Las medidas se tomaron empleando radiación $\text{CuK}\alpha$ monocromatizada con grafito, midiéndose las reflexiones con $2\theta_{\text{max}} = 140^\circ$, $0 \leq h \leq 9$, $-10 \leq k \leq 10$, $-10 \leq l \leq 10$. La orientación del cristal fue comprobada cada hora, encontrándose una fluctuación máxima de $\pm 1,9\%$.

De las 1.886 reflexiones independientes medidas, sólo se consideraron 1.790 (aquéllas con $I > 3\sigma(I)$). Los

datos se corrigieron teniendo en cuenta los factores de polarización y absorción (integración gaussiana). El intervalo de transmisión fue 0,009-0,171.

El átomo de oro se utilizó para fijar el origen y las posiciones de los cuatro átomos de bromo se determinaron a partir de un mapa de Patterson. Los restantes átomos (carbono, nitrógeno y oxígeno) fueron localizados posteriormente a partir de un mapa de síntesis de Fourier de diferencias.

La estructura se refinó anisotrópicamente en $|F_o|$ utilizando el método de mínimos cuadrados de matrices completas. Las coordenadas de los átomos de hidrógeno fueron calculadas a partir de las posiciones de los átomos de los anillos de purina, fijándose en posiciones idealizadas ($C-H=0,95 \text{ \AA}$, $\beta_{iso}=5 \text{ \AA}^2$). Estas posiciones fueron recalculadas después de cada ciclo de mínimos cuadrados. Los hidrógenos hidroxílicos no fueron vistos en el mapa de síntesis de Fourier de diferencias y no han sido considerados. Los diferentes ciclos de afinamiento condujeron a un valor final de $R=0,045$ ($R_w=0,054$).

Los factores de difusión se han obtenido de la bibliografía (251,252) así como los de dispersión anómala, f' y f'' para Au y Br (253). El cálculo numérico se realizó utilizando una lista de programas existente en el Departement de Chimie de la Université de Montreal, los cuales han sido recogidos en la bibliografía (254).

Tabla 9.2: Datos cristalográficos del compuesto
(*IsH*) [AuBr₄] · 2H₂O

Sistema: triclinico.

Grupo espacial: P1.

a: 7,430(1) Å.

b: 8,272(2) Å.

c: 8,768(3) Å.

α = 98,96(2)°

β = 108,02(2)°

γ = 94,56(2)°

Z=1.

Volumen de la celdilla unidad: 501,5 Å³.

Densidad cristalográfica: 2,721 gr·cm⁻³.

9.5.2 *Discusión de resultados*

En la tabla 9.2 se recogen los parámetros reticulares, en la 9.3 las coordenadas atómicas refinadas, y en la 9.4 y 9.5 las distancias y ángulos de enlace existentes en la estructura del (*IsH*) [AuBr₄] · 2H₂O. En la figura 9.15 se incluye una representación del catión y del anión de este compuesto.

Tabla 9.3: Coordenadas atómicas ($\cdot 10^3$) y factores isotrópicos de temperatura ($\text{Å}^2 \cdot 10^3$) para el compuesto (IsH) $[\text{AuBr}_4] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

	x/a	y/b	z/c	Beq
Au	0	0	0	54
Br(1)	80,6(6)	29,1(5)	294,2(4)	81
Br(2)	78,4(6)	294,3(4)	31,6(5)	82
Br(3)	-65,3(5)	-22,3(4)	-290,9(4)	73
Br(4)	-62,2(5)	-298,2(4)	-32,4(4)	69
N(1)	599(4)	155(3)	199(3)	89
C(2)	561(3)	-2(2)	197(2)	62
N(3)	488(3)	-117(3)	61(3)	70
C(4)	472(2)	-57(2)	-67(2)	52
C(5)	530(3)	105(2)	-80(2)	44
C(6)	591(2)	227(2)	65(2)	56
O(6)	637(2)	381(1)	75(1)	76
N(7)	488(2)	109(1)	-240(1)	42
C(8)	411(3)	-39(2)	-326(2)	62
N(9)	398(2)	-140(2)	-213(2)	39
C(1')	294(2)	-310(2)	-283(2)	52
O(1')	225(2)	-347(1)	-457(1)	53
C(2')	410(3)	-446(2)	-229(2)	58
O(2')	275(2)	-592(1)	-247(2)	59
C(3')	494(2)	-480(2)	-370(2)	48
O(3')	557(2)	-637(1)	-377(2)	50
C(4')	332(2)	-463(2)	-517(2)	52
C(5')	390(3)	-397(2)	-644(2)	54
O(5')	526(2)	-255(1)	-582(1)	58
O(W1)	831(2)	631(2)	334(2)	79
O(W2)	863(2)	379(2)	515(2)	70

Tabla 9.4: Distancias de enlace (Å) en el complejo
(*IsH*)[AuBr₄].

<u>Enlace</u>	<u>Distancia</u>	<u>Enlace</u>	<u>Distancia</u>
Au-Br (1)	2,429(3)	N(7)-C(8)	1,31(2)
Au-Br (2)	2,410(3)	C(8)-N(9)	1,41(2)
Au-Br (3)	2,418(3)	N(9)-C(1')	1,49(2)
Au-Br (4)	2,429(3)	C(1')-O(1')	1,42(2)
N(1)-C(2)	1,30(3)	C(1')-C(2')	1,52(2)
N(1)-C(6)	1,39(3)	O(1')-C(4')	1,43(2)
C(2)-N(3)	1,34(3)	C(2')-O(2')	1,46(2)
N(3)-C(4)	1,27(3)	C(2')-C(3')	1,55(2)
C(4)-C(5)	1,41(2)	C(3')-O(3')	1,41(2)
C(4)-N(9)	1,28(2)	C(3')-C(4')	1,50(2)
C(5)-C(6)	1,42(2)	C(4')-C(5')	1,47(3)
C(5)-N(7)	1,35(2)	C(5')-O(5')	1,40(2)
C(6)-O(6)	1,27(2)		

Tabla 9.5: Angulos de enlace ($^{\circ}$) en el complejo
(*ISH*) [AuBr₄].

Br(1)-Au-Br(2)	89,8(1)	C(5)-N(7)-C(8)	109,2(15)
Br(1)-Au-Br(3)	117,3(1)	N(7)-C(8)-N(9)	106,5(15)
Br(1)-Au-Br(4)	90,5(1)	C(4)-N(9)-C(8)	109,8(15)
Br(2)-Au-Br(3)	88,6(1)	C(4)-N(9)-C(1')	133,6(15)
Br(2)-Au-Br(4)	177,0(1)	C(8)-N(9)-C(1')	116,4(14)
Br(3)-Au-Br(4)	90,9(1)	N(9)-C(1')-O(1')	114,0(13)
C(2)-N(1)-O(6)	126,3(23)	N(9)-C(1')-C(2')	114,2(13)
N(1)-C(2)-N(3)	124,3(21)	O(1')-C(1')-C(2')	106,3(12)
C(2)-N(3)-C(4)	112,0(20)	C(1')-O(1')-C(4')	110,3(11)
N(3)-C(4)-C(5)	128,9(19)	C(1')-C(2')-O(2')	107,4(13)
N(3)-C(4)-N(9)	124,2(18)	C(1')-C(2')-C(3')	99,5(13)
C(5)-C(4)-N(9)	106,8(16)	O(2')-C(2')-C(3')	106,6(13)
C(4)-C(5)-C(6)	117,4(17)	C(2')-C(3')-O(3')	109,9(12)
C(4)-C(5)-N(7)	107,6(16)	C(2')-C(3')-C(4')	103,1(12)
C(6)-C(5)-N(7)	134,3(18)	O(3')-C(3')-C(4')	114,9(13)
N(1)-C(6)-C(5)	124,2(18)	O(1')-C(4')-C(5')	107,2(13)
N(1)-C(6)-O(6)	123,6(18)	C(3')-C(4')-C(5')	114,9(14)
C(5)-C(6)-O(6)	126,1(16)	O(1')-C(4')-C(3')	105,5(12)
		C(4')-C(5')-O(5')	113,4(15)

Tabla 9.6: Distancias (Å) entre planos ajustados por mínimos cuadrados y átomos relacionados con ellos.

Plano de coordinación (ajustado para los cuatro átomos de bromo):

Br(1)= 0,008(4) Br(2)=-0,009(5) Br(3)= 0,007(4)
 Br(4)=-0,006(4) Au= 0,056

Anillo de purina (ajustado para los átomos endocíclicos):

N(1)= 0,07(3) C(2)=-0,04(2) N(3)=-0,04(2)
 C(4)=-0,01(2) C(5)=-0,06(2) C(6)= 0,06(2)
 N(7)=-0,03(2) C(8)= 0,01(2) N(9)= 0,06(2)
 O(6)= 0,11(2) C(1')= 0,27(2)

Anillo de ribosa (ajustado para C(1')-C(3')-C(4')-O(1')):

C(1')=-0,034(16) C(2')=-0,591(18) C(3')= 0,028(15)
 C(4')=-0,051(15) O(1')= 0,029(12) C(5')= 1,047(19)

Tabla 9.7: Distancias entre átomos relacionados por enlaces de hidrógeno.

<u>Donor</u>	<u>Aceptor</u>	<u>Distancia (Å)</u>
N(1)	O(W2)	3,07(3)
O(W1)	O(6)	2,75(2)
N(7)	O(3') x,y+1,z	2,67(2)
O(3')	O(W2) x,y-1,z-1	2,72(2)
O(5')	O(W1) x,y-1,z-1	2,78(2)
O(W2)	O(W1)	2,79(2)
O(W1)	O(1') x+1,y+1,z+1	2,91(2)
O(W2)	O(2') x+1,y+1,z+1	3,09(2)
O(2')	Br(2) x,y-1,z	3,42(1)

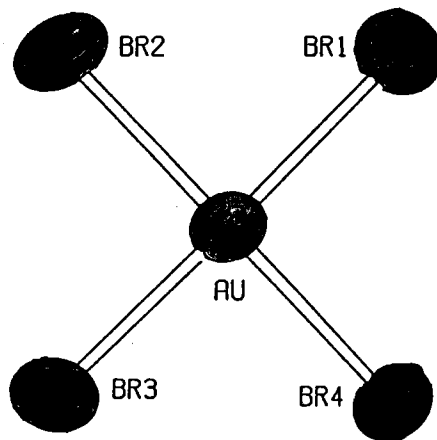
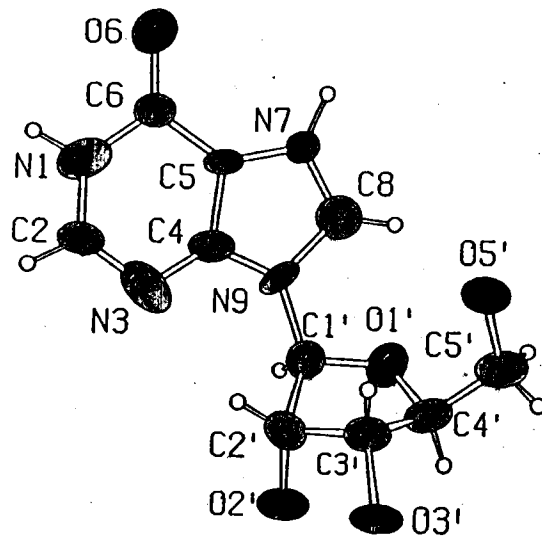


Figura 9.15: Estructura del catión (arriba) y del anión (abajo) del compuesto $(IsH)[AuBr_4] \cdot 2H_2O$.

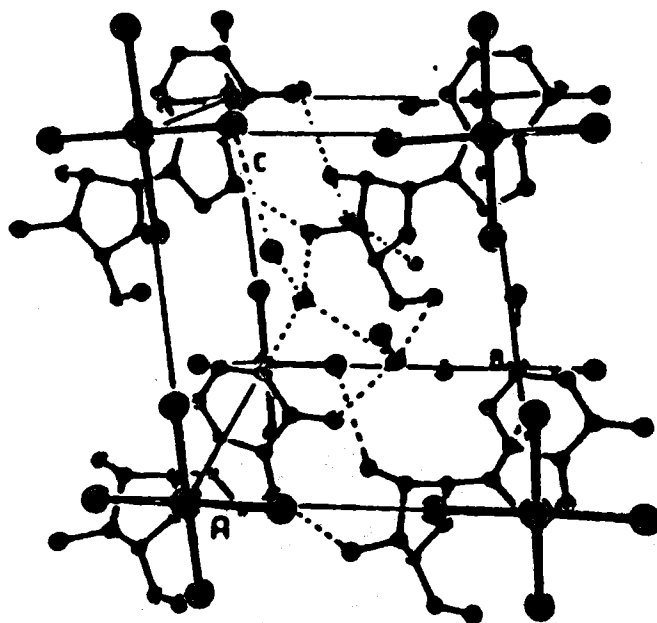


Figura 9.16: Celdilla unidad del tetrabromoaurato de inosinio.

La estructura del tetrabromoaurato de inosinio está constituida por aniones $[\text{AuBr}_4]^-$ y moléculas de inosina protonadas. El anión es planocuadrado con una pequeña distorsión piramidal, con el átomo de oro desplazado 0,056 Å del plano que contiene a los cuatro ligandos bromo. Las distancias Au-Br (valor medio 2,421 Å) son muy similares a las encontradas en los compuestos $(\text{Bu}_4\text{N})[\text{AuBr}_4]$ (2,404(1) Å, 255) y $\text{Rb}_2[\text{AuBr}_2][\text{AuBr}_4]$ (2,438(4) Å, 256).

El anillo de purina presenta la misma geometría, dentro del error experimental que el catión 9-metilhipoxantina (257), aunque la presencia del anión $[\text{AuBr}_4]^-$, rico en electrones, hace que las distancias y ángulos de

enlace sean en nuestro caso menos precisas. El sistema heterocíclico es planar sin que sus átomos se desvíen del plano promedio más de 0,06 Å. Sin embargo, sí se observan grandes desviaciones de este plano para los átomos exocíclicos O(6) y C(1'), de 0,11(2) y 0,27(2) Å respectivamente. En la tabla 9.6 se recogen las distancias de cada uno de los átomos a los tres planos principales existentes en el compuesto (IsH)[AuBr₄]·2H₂O.

Aunque el protón en N(7) no ha podido ser localizado en los mapas de síntesis de Fourier de diferencias, la protonación en N(7) se pone en evidencia por los cambios que se originan en los ángulos internos del anillo imidazólico respecto a la inosina molecular (28-30). Este comportamiento ha sido observado en procesos de protonación de derivados de purina (26) así como en la determinación de la estructura cristalina del bromhidrato de la guanosina (34).

Las distancias y ángulos de enlace en el anillo de ribosa (ver tablas 9.4 y 9.5) son muy similares a los encontrados para la inosina; sin embargo, la conformación del anillo no corresponde a las usuales C(2')-endo o C(3')-endo (19,258), sino que el mejor plano posible está formado por O(1'), C(1'), C(3') y C(4') con el átomo C(2') desviado de este plano en la dirección opuesta a la que está C(5'), siendo la conformación por tanto C(2')-exo.

Por otra parte, la ribosa presenta una disposición glicosídica anti ($\varphi_{CN}=4^\circ$), lo que impide la formación del

enlace de hidrógeno intramolecular $O(5')-H \longrightarrow N(3)$ que se observa en la forma ortorrómbica de la inosina (30) y en el complejo bis(metilmercurio)inosinato (205). La conformación alrededor de $C(4')-C(5')$ es gauche-gauche con $\varphi_{C_0}=48^\circ$ y $\varphi_{O_0}=69^\circ$. La inusual conformación que presenta el anillo de azúcar y las grandes desviaciones de los átomos $O(6)$ y $C(1')$ del plano de la purina son debidas a condicionamientos estéricos motivados por los enlaces de hidrógeno y el empaquetamiento.

En la figura 9.16 se ha recogido una vista de la celdilla unidad de este compuesto, en donde puede observarse que los aniones y los anillos de purina se apilan de forma alternada a lo largo del eje a y paralelamente al plano bc. El centro de la celdilla está ocupado por el anillo de ribosa y las dos moléculas de agua, que participan en la formación de numerosos enlaces de hidrógeno (tabla 9.7). Las dos moléculas de agua forman entre sí un enlace de hidrógeno fuerte (distancia entre átomos de oxígeno 2,80 Å) así como enlaces con el oxígeno carbonílico y los hidroxilos del azúcar.

Sorprendentemente, los átomos de bromo apenas participan en este tipo de interacciones. De acuerdo con Stout y Jensen (259) los límites superiores para las distancias N-Br y O-Br relacionados por enlace de hidrógeno son 3,44 y 3,38 Å respectivamente, no apareciendo en la presente estructura distancias inferiores a estos valores, aunque sí próximas. Por otra parte la corta distancia $N(7)-O(3')$ (2,67(2) Å) estaría de acuerdo con la presencia de un nuevo protón en $N(7)$.

10.- CONCLUSIONES

Primera:

Se han aislado y caracterizado siete complejos que responden a la fórmula general $[M(\text{NucH}_n)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (donde $M=\text{Co}, \text{Ni}, \text{Cu}, \text{Zn}$ y $n=2-6$). Los siete complejos presentan geometría octaédrica, hecho que se deduce de las medidas magnéticas y del análisis térmico. Las cuatro moléculas de agua coordinadas ocupan posiciones ecuatoriales estando los ligandos nucleosidato coordinados en forma monodentada utilizando como átomos dadores el N(3) (xantosina) o el N(1) (guanosina e inosina).

Todos los complejos presentan dos procesos de deshidratación sucesivos en los que se eliminan en primer lugar las moléculas de agua no coordinadas y posteriormente las unidas directamente al metal; ambos procesos aparecen claramente diferenciados en los diagramas DSC como sendos efectos endotérmicos centrados sobre 75 y 140°C. Los valores medios de las entalpías de deshidratación oscilan alrededor de 25 y 50 $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ respectivamente.

Las medidas magnéticas realizadas sobre los complejos $[\text{Co}(\text{IsH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Ni}(\text{NucH}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ muestran el carácter paramagnético de los mismos en el intervalo de temperaturas comprendido entre 80 y 300 K.

Los valores promedio del momento magnético efectivo son 5,27 m.B. (Co-Is), 3,24 m.B. (Ni-Xs) y 3,50 m.B. (Ni-Gs). Para el complejo $[\text{Ni}(\text{ISH}_{-1})_2(\text{H}_2\text{O})_4] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se ha observado un comportamiento paramagnético anómalo, con una componente independiente de la temperatura anormalmente alta; la componente dependiente de la temperatura cumple con la ley de Curie con valores dentro de los esperados para complejos octaédricos de níquel divalente.

Segunda:

La reacción en medios no acuosos (acetato de etilo, etanol) de los iones Ni^{2+} y Cu^{2+} con los cuatro nucleósidos estudiados ha permitido aislar los cinco complejos siguientes: $\text{Ni}(\text{Ads})\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{Is})_2\text{Br}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{Ads})_2\text{Cl}_2$, $\text{Cu}(\text{Ads})\text{Br}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $\text{Cu}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. La posición de coordinación más probable del nucleósido resulta ser N(7) para todos ellos.

La geometría del compuesto de níquel con inosina es octaédrica, con las moléculas de agua directamente coordinadas al metal, produciéndose su deshidratación a 180°C y solapando con la deshalogenación parcial del complejo. El resto de los compuestos parece presentar geometría planocuadrada distorsionada.

Los estudios magnéticos realizados sobre el complejo $\text{Cu}(\text{Ads})_2\text{Cl}_2$ han arrojado los valores $\mu_{ef}=1,93$ m.B., $g=2,30$ y $\Theta=13$ K. A partir de μ_{ef} se ha calculado el valor de Δ_0 que resultó ser de 14.340 cm.^{-1} .

Tercera:

Los estudios de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono-13 realizados sobre los complejos de Cd(II) y Hg(II) con los nucleósidos en forma aniónica apuntan claramente a N(1) como posición de desprotonación y posterior coordinación en la guanosina e inosina y a N(3) en la xantosina.

En el caso del complejo $[Cd(XsH_4)_2(H_2O)_2] \cdot 5H_2O$ esta coordinación origina un fuerte desapantallamiento de C(2) y C(4) en el espectro de ^{13}C -RMN, apareciendo asimismo cambios importantes en las señales del resto de ribosa en el espectro de 1H -RMN, entre los que destacan el apantallamiento sufrido por los protones unidos a C(1') y C(2') y sobre todo la diferenciación entre los dos protones diasterotópicos de la posición 5', los cuales aparecen como sendos dobles dobletes, a diferencia de lo que ocurría en el espectro del ligando libre. Estos cambios pueden explicarse considerando que, como consecuencia de la coordinación del átomo de cadmio a N(3), se produce un cambio en la conformación del enlace glicosídico, el cual pasa de syn a anti para permitir el acceso del catión a dicha posición.

Cuarta:

El complejo *catena*- $[Hg(\mu Br)Br(Gs)]$ ha sido aislado en fase de monocristal y su estructura ha sido resuelta por difracción de rayos X. El compuesto cristaliza en el

sistema ortorrómbico, grupo espacial $P2_12_12_1$ con parámetros de la celdilla unidad $a=11,416(2)$ Å, $b=21,060$ Å, $c=6,571(2)$ Å y $Z=4$.

La estructura del complejo contiene cadenas en zigzag Hg-Br_p-Hg completándose la esfera de coordinación con un átomo de bromo terminal y el átomo N(7) de una molécula de guanosina, en disposición irregular. La distancia Hg-Br_t es 2,461(2) Å mientras que las distancias Hg-Br_p son 2,780(3) y 2,867(3) Å, siendo la Hg-N(7) igual a 2,15(2) Å.

Las distancias y ángulos de enlace en el nucleósido son similares a los que presenta la guanosina dihidratada, siendo la conformación de la ribosa C(2')-endo, con una disposición glicosídica anti y una conformación gauche-trans alrededor de C(4')-C(5').

Los enlaces de hidrógeno estabilizan la estructura uniendo las diversas cadenas y en ellos participan todos los átomos de oxígeno del anillo de ribosa, los átomos de bromo, el nitrógeno del grupo amino, el de la posición 1 y el oxígeno carbonílico.

Este compuesto es isoestructural con el catena-[Hg(μ Cl)Cl(Gs)], descrito por Authier-Martin y col. en 1.977.

Quinta:

Se han aislado doce especies complejas que contienen al catión Pd(II) como átomo central, los cuatro nucleósidos como ligandos principales y los aniones Cl⁻, Br⁻ y SCN⁻ como ligandos auxiliares. Las fórmulas de estos compuestos son Pd(Nuc)₂X₂, Pd(Ads)X₂, Pd(Nuc)(SCN)₂ y Pd(Ads)₂(SCN)₂ (donde Nuc=Gs, Is, Xs y X=Cl, Br).

Los complejos del tipo Pd(Nuc)₂X₂ presentan geometría planocuadrada, son diamagnéticos y la coordinación tiene lugar a través de N(7) en todos los casos. En su espectro infrarrojo presentan una sola banda asignable a $\nu(\text{Pd-X})$, lo que indica una geometría trans.

Dos de estos complejos (Nuc=Is) han podido ser aislados en fase monocristalina y sus estructuras han sido parcialmente resueltas por difracción de rayos X. Los complejos *trans*-[Pd(Is)₂Cl₂] \cdot 4H₂O y *trans*-[Pd(Is)₂Br₂] \cdot 3H₂O cristalizan en el sistema triclinico, con constantes reticulares: a=15,681(4) Å, b=7,406(3) Å, c=6,846(3) Å, α =92,99°, β =105,25(3)°, γ =85,48(2)° (clorocomplejo) y a=10,556(4) Å, b=10,297(4) Å, c=7,016(2) Å, α =88,85(2)°, β =106,96(2)°, γ =95,28(2)° (bromocomplejo).

Los resultados experimentales parecen indicar que ambos compuestos pertenecen al grupo espacial P $\bar{1}$, lo cual no es posible dada la presencia de un grupo quiral (ribose), debiendo ser P1 el grupo espacial real; no obstante, los datos recogidos en el capítulo siete están calculados suponiendo el grupo centrosimétrico. El aparente centro

de simetría en el átomo de paladio se podría achacar al gran desorden térmico existente en el resto de ribosa, el cual no ha sido aceptablemente resuelto en ninguno de ambos complejos.

Las distancias Pd-Cl y Pd-Br son 2,315(2) y 2,423(1) Å y las Pd-N(7), 2,035(5) y 2,032(7) Å, respectivamente. Los anillos de purina son planos, correspondiendo la máxima desviación del plano promedio a los átomos N(3) (0,044 Å, clorocomplejo) y N(9) (0,046 Å, bromocomplejo).

Los complejos de adenosina presentan una estequiometría diferente, Pd(Ads)X₂, aunque los datos de RMN de protón en disolución y de carbono-13 en fase sólida apuntan hacia una coordinación monodentada a través de N(7), análoga a la del resto de complejos de paladio; esto implicaría la existencia de ligandos halógeno puente.

Los complejos de Pd(II) que contienen al anión SCN⁻ como ligando secundario presentan en su espectro infrarrojo dos bandas debidas a $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ asignables a grupos tiocianato terminales (unidos por el átomo de azufre) y puente (unidos por azufre y nitrógeno a dos átomos diferentes de paladio), lo que permite proponer para estos compuestos una estructura polimérica.

Se ha estudiado la actividad biológica de algunos de los doce complejos de Pd(II) sintetizados frente a células HeLa y diferentes tipos de bacterias. Los resultados obtenidos indican, en todos los casos, una actividad muy

débil; frente a células Hela el más activo es el $\text{Pd}(\text{Gs})_2\text{Cl}_2$ mientras que frente a bacterias lo es el $\text{Pd}(\text{Ads})\text{Cl}_2$.

Sexta:

Se ha aislado una serie de complejos del tipo $\text{Pt}(\text{Xs})_2\text{X}_2$, $\text{Pt}(\text{Ads})\text{X}_2$ ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$), $\text{Pt}(\text{Nuc})\text{I}_2$ y $\text{Au}(\text{Nuc})\text{Cl}_3$ ($\text{Nuc}=\text{Ads}, \text{Gs}, \text{Is}, \text{Xs}$). Todos ellos son diamagnéticos y con características espectroscópicas semejantes a las de los complejos de $\text{Pd}(\text{II})$. En sus espectros infrarrojos presentan una banda asignable a $\nu(\text{Pt}-\text{Cl})$, $\nu(\text{Pt}-\text{Br})$ y $\nu(\text{Au}-\text{Cl})$, no observándose en ningún caso bandas asignables a $\nu(\text{Pt}-\text{I})$.

La geometría de los complejos debe ser planocuadrada en todos los casos, monomérica para los complejos $\text{Pt}(\text{Xs})_2\text{X}_2$ y $\text{Au}(\text{Nuc})\text{Cl}_3$ y polimérica con halógenos puente en los restantes compuestos.

Los diagramas DSC de los cinco complejos de oro presentan una característica peculiar consistente en la aparición de un efecto exotérmico agudo en el intervalo de temperaturas 123-200°C, que ha sido asignado a una reacción redox típica de compuestos de $\text{Au}(\text{III})$ con azúcares.

Séptima:

Se ha determinado por difracción de rayos X la estructura cristalina del tetrabromoaurato(III) de inosinio

dihidrato. Se trata del primer compuesto de inosina protonada descrito en la bibliografía. Cristaliza en el sistema triclinico, grupo espacial P1 con $a=7,430(1)$, $b=8,272(2)$, $c=8,768(3)$ Å, $\alpha=98,96(2)^\circ$, $\beta=108,02(2)^\circ$, $\gamma=94,56(2)^\circ$ y $Z=1$.

La estructura está constituida por aniones tetrabromoaurato con geometría planocuadrada con ligera distorsión piramidal y cationes inosinio, procedentes de la protonación en N(7) de la inosina. Los aniones y los planos del anillo de purina se disponen de forma alternada y paralelos al plano bc.

La distancia promedio Au-Br en el anión $[\text{AuBr}_4]^-$ es de 2,421 Å y los ángulos próximos a 90° . Los cambios en los ángulos de enlace en el anillo imidazólico de la inosina confirman a N(7) como punto de protonación.

La conformación que presenta el anillo de ribosa es poco frecuente, C(2')-exo, con una disposición glicosídica anti y configuración gauche-gauche alrededor de C(4')-C(5'). Esta conformación no parece mantenerse en disolución a la vista de los datos de resonancia magnética nuclear.

La estructura se encuentra estabilizada por un gran número de enlaces de hidrógeno, entre los que destacan aquéllos en los que participan las moléculas de agua que enlazan entre sí, con el grupo carbonilo y con los hidroxilos de la ribosa.

11.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- J.Shack, R.J.Jenkins, J.M.Thompsett; J. Biol. Chem. 203, 373 (1.953).
- 2.- G.L.Eichorn; Nature 194, 474 (1.962).
- 3.- E.Bamman, H.Trapmann, F.Fischler; Biochem. Z328, 89 (1.954).
- 4.- A.T.Tu, M.J.Heller; Met. Ions Biol. Syst. 1, 1 (1.974).
- 5.- E.C.Wacker, B.L.Valee; J. Biol. Chem. 234, 3.257 (1.959).
- 6.- H.S.Loring, M.A.Strover, L.A.Loeb; Science 194, 1.434 (1.976).
- 7.- C.Ramel; Hereditas 57, 445 (1.967).
- 8.- M.Beer, D.W.Gibson, T.Koller; "Effects of metals on cells, subcelular elements and macromolecules" Ed.C.C.Thomas, Springfield III p. 131 (1.970).
- 9.- B.Rosenberg, L.Van Camp, T. Krigas; Nature 205, 698 (1.965).
- 10.- M.J.Cleare, P.C.Hydes; Met. Ions Biol. Syst. 11, 1 (1.980).
- 11.- M.Sun; Science 222, 145 (1.983).
- 12.- J.J.Roberts; Adv. Inorg. Biochem. 3, 273 (1.981).
- 13.- D.J.Hodgson; Prog. Inorg. Chem. 23, 211 (1.977).

- 14.- L.G.Marzilli; Prog. Inorg. Chem. 23, 255 (1.977).
- 15.- H.Pezzano, F.Podo; Chem. Rev. 80, 365 (1.980).
- 16.- K.Aoki; J. Crystallogr. Soc. Jpn. 23, 309 (1.981).
- 17.- J.R.Lusty; "Handbook of Transition Metal Complexes of the Naturally Occuring Bases" C.R.C. Press vol. I y II (1.989).
- 18.- P.A.Levene, W.A.Jacobs; Chem. Ber. 42, 2.474 (1.909).
- 19.- M.Sundaralingam; Ann. New York Acad. Sci. 255, 3 (1.975).
- 20.- W.Saenger; Angewandte Chemie 12, 591 (1.973).
- 21.- C.Altona, M.Sundaralingam; J. Am. Chem. Soc. 94, 8.205 (1.972).
- 22.- W.Saenger; "Principles of Nucleic Acid Structure" Springer-Verlag (1.984).
- 23.- F.E.Hruska, A.A.Smith, J.G.Dalton; J. Am. Chem. Soc. 93, 4.334 (1.971).
- 24.- A.L.George, F.E.Hruska, K.K.Ogilvie, A.Holy; Can. J. Chem. 56, 1.170 (1.978).
- 25.- G.A.Jeffrey, M.Sundaralingam; Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 30, 445 (1.974).
- 26.- R.Taylor, O. Kennard; J. Molec. Struct. 78, 1 (1.982).
- 27.- T.F.Lai, R.E.Marsh; Acta Crystallogr. B28, 1.982 (1.972).
- 28.- U.Thewalt, C.E.Bugg, R.E.Marsh; Acta Crystallogr. B26, 1.089 (1.970).
- 29.- A.R.I.Munns, P.Tollin; Acta Crystallogr. B26, 1.101 (1.970).
- 30.- E.Subramanian; Cryst. Struct. Comm. 8, 777 (1.979).

- 31.- G.Koyama, N.Nakamura, H.Umezawa, Y.Iitaka; Acta Crystallogr. B32, 969 (1.976).
- 32.- B.Lesyng, C.Marck, W.Saenger; Z. Naturforsch 39C, 720 (1.984).
- 33.- K.Shikata, T.Ueki, T.Mitsui; Acta Crystallogr. B29, 31 (1.973).
- 34.- P.P.Tougaard, J.F.Chantot; Acta Crystallogr. B30, 214 (1.974).
- 35.- D.G.Watson, D.J.Sutor, P.Tollin; Acta Crystallogr. 19, 111 (1.965).
- 36.- J.V.Silverton, F.R.Quinn, R.D.Haugwitz; Acta Crystallogr. C44, 321 (1.988).
- 37.- S.T.Rao, M.Sundaralingam; J. Am. Chem. Soc. 92, 4.963 (1.970).
- 38.- W.Saenger; J. Am. Chem. Soc. 93, 3.035 (1.971).
- 39.- M.Sundaralingam, S.K.Arora; J. Mol. Biol. 71, 49 (1.972).
- 40.- P.Prusiner, M.Sundaralingam; Acta Crystallogr. B32, 161 (1.976).
- 41.- S.Sprang, D.C.Rohrer, M.Sundaralingam; Acta Crystallogr. B34, 2.803 (1.978).
- 42.- N.Borkakoti, R.E.Palmer; Acta Crystallogr. B34, 867 (1.978).
- 43.- J.N.Low, P.Tollin, A.Howie; Acta Crystallogr. C43, 2.184 (1.987).
- 44.- D.C.Rohrer, M.Sundaralingam; J. Am. Chem. Soc. 92, 4.956 (1.970).
- 45.- G.I.Birnbaum, D.Shugar; Biochim. Biophys. Acta 517, 500 (1.978).
- 46.- Y.Yamagata, K.Tomita; Acta Crystallogr. C43, 2.117 (1.987).

- 47.- T.Sato; Acta Crystallogr. C41, 1.624 (1.985).
- 48.- S.S.Tavale, H.M.Sobell; J. Mol. Biol. 48, 109 (1.970).
- 49.- R.Boyd, J.N.Low, P.Tollin; Acta Crystallogr. C43, 1.370 (1.987).
- 50.- P.Tollin, J.N.Low, R.A.Howie; Acta Crystallogr. C44, 185 (1.988).
- 51.- J.H.Al-Mukhtar, H.R.Wilson; Acta Crystallogr. B34, 337 (1.978).
- 52.- K.Hamada, I.Honda, S.Fujii, T.Fujiwara, K.Tomita; Acta Crystallogr. C41, 1.486 (1.985).
- 53.- U.Thewalt, C.E.Bugg; J. Am. Chem. Soc. 94, 8.892 (1.972).
- 54.- M.Soriano, R.Parthasarathy, B.Paul, A.R.P.Paterson; Acta Crystallogr. C40, 1.897 (1.984).
- 55.- H.Maluszynska, G.A.Jeffrey; Carbohydrate Research 169, 35 (1.987).
- 56.- P.Prusiner, T.Brennan, M.Sundaralingam; Biochem. 12, 1.196 (1.973).
- 57.- R.M.Stroud; Acta Crystallogr. B29, 690 (1.973).
- 58.- J.Abola, M.Sundaralingam; Acta Crystallogr. B29, 697 (1.973).
- 59.- T.Takeda, Y.Ohashi, Y.Sasada; Acta Crystallogr. B30, 825 (1.974).
- 60.- P.Singh, D.J.Hodgson; J. Am. Chem. Soc. 96, 5.276 (1.974).
- 61.- G.Bunick, D.Voet ; Acta Crystallogr. B30, 1.651 (1.974).
- 62.- A.Ku Chwang, M.Sundaralingam, S.Hanessian; Acta Crystallogr. B30, 2.273 (1.974).

- 63.- J.J.Christensen, J.H.Rytting, R.M.Izatt; Biochem. 9, 4.907 (1.970).
- 64.- M.Quirós; Tesina de Licenciatura, Granada 1.985 .
- 65.- H.Lonnberg, J.Arpalathi; Inorg. Chim. Acta 55, 39 (1.980).
- 66.- H.Lonnberg, P.Vihanto; Inorg. Chim. Acta 56, 157 (1.981).
- 67.- E.R.Garret, P.J.Mehta; J. Am. Chem. Soc. 94, 8.532 (1.972).
- 68.- L.Hevesi, E.Wolfson, J.B.Nagy, O.B.Nagy, A.Bruylants; J. Am. Chem. Soc. 94, 4.715 (1.972).
- 69.- R.P.Panzica, R.J.Rousseau, R.K.Robins, L.B.Townsend; J. Am. Chem. Soc. 94, 4.708 (1.972).
- 70.- E.R.Garret, P.J.Mehta; J. Am. Chem. Soc. 94, 8.542 (1.972).
- 71.- R.M.Izatt, J.Christensen, J.H.Rytting; Chem. Rev. 71, 439 (1.971).
- 72.- P.R.Reddy, K.V.Reddy, M.M.T.Khan; J. Inorg. Nucl. Chem. 40, 1.265 (1.978).
- 73.- P.R.Reddy, K.V.Reddy; Inorg. Chim. Acta 80, 95 (1.983).
- 74.- P.R.Reddy, K.V.Reddy, M.M.T.Khan; J. Inorg. Nucl. Chem. 41, 423 (1.979).
- 75.- P.R.Reddy, M.H.Reddy, K.V.Reddy; Inorg. Chem. 23, 974 (1.984).
- 76.- P.R.Reddy, P.H.Reddy; Polyhedron 21, 1.171 (1.983).
- 77.- P.R.Reddy, M.H.Reddy; J. Chem. Soc. Dalton Trans. 2, 239 (1.985).
- 78.- P.R.Reddy, P.R.P.Reddy, M.H.Reddy; Proc. Indian Acad. Sci. 99, 297 (1.987).

- 79.- R.Ghose, A.K.Dey; Rev. Chim. Min. 17, 492 (1.980).
- 80.- R.Ghose, A.K.Dey; Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 108, 9 (1.981).
- 81.- S.Kim, R.Bruce; Inorg. Chim. Acta 91, 19 (1.984).
- 82.- K. Ramalingam, C.R.Krishnamoorthy; Inorg. Chim. Acta 67, 167 (1.982).
- 83.- R.B.Simpson; J. Am. Chem. Soc. 86, 2.059 (1.964).
- 84.- S.Mansy, B.Rosenberg, A.J.Thomson; J. Am. Chem. Soc. 95, 1.633 (1.973).
- 85.- W.M.Scovell, T.O'Connor; J. Am. Chem. Soc. 99, 120 (1.977).
- 86.- S.V.Deshpande, R.K.Sharma, T.S.Srivastava; Inorg. Chim. Acta 78, 13 (1.983).
- 87.- Y.Matsuoka, B.Nordén, T.Kurucsev; J. Phys. Chem. 88, 971 (1.984).
- 88.- G.Onori, D.Blidaru; Il Nuovo Cimento 5, 339 (1.985).
- 89.- S.M.Wang, N.C.Li; J. Am. Chem. Soc. 90, 5.069 (1.968).
- 90.- L.S.Kan, N.C.Li; J. Am. Chem. Soc. 92, 4.823 (1.970).
- 91.- S.Shimokawa, H.Fukui, J.Sohma, K.Hotta; J. Am. Chem. Soc. 95, 1.777 (1.973).
- 92.- P.Kong, T.Theophanides; Inorg. Chem. 13, 1.981 (1.974).
- 93.- M.C.Lim, R.B.Martin; J. Inorg. Nucl. Chem. 38, 1.915 (1976).
- 94.- D.J.Nelson, P.L.Yeagle, T.L.Miller, R.B.Martin; Bioinorg. Chem. 5, 353 (1.976).
- 95.- K.H.Scheller, V.Scheller-Krattiger, R.B.Martin; J. Am. Chem. Soc. 103, 6.833 (1.981).

- 96.- U.K.Häring, R.B.Martin; Inorg. Chim. Acta 80, 1 (1.983).
- 97.- S.Kim, R.B.Martin; Inorg. Chim. Acta 91, 11 (1.984).
- 98.- R.E.Cramer, P.L.Dahlstrom; Inorg. Chem. 24, 3.420 (1.985).
- 99.- L.G.Marzilli, B.de Castro, J.P.Caradonna, R.C.Stewart, C.P.Van Vuuren; J. Am. Chem. Soc. 102, 916 (1.980).
- 100.- L.G.Marzilli, B.de Castro, C. Solorzano; J. Am. Chem. Soc. 104, 461 (1.982).
- 101.- J.P.Laurent, P.Lepage; Can. J. Chem. 59, 1.083 (1.981).
- 102.- Y.Mizuno, S.Komiya ; Inorg. Chim. Acta 125, L13 (1.986).
- 103.- Y.Mizuno, S.Komiya; Chem. Lett. 1.477 (1.986).
- 104.- M.Nee, J.D.Roberts; Biochem. 21, 4.920 (1.982).
- 105.- G.W.Buchanan, J.B.Stothers; Can. J. Chem. 60, 787 (1.982).
- 106.- G.W.Buchanan, M.J.Bell; Can. J. Chem. 61, 2.445 (1.983).
- 107.- D.W.Abbott, C.Woods; Inorg. Chem. 22, 1.918 (1.983).
- 108.- S.K.Miller, L.G.Marzilli; Inorg. Chem. 24, 2.421 (1.985).
- 109.- N.A.Berger, G.L.Eichhorn; J. Am. Chem. Soc. 93, 7.062 (1.971).
- 110.- Y.H.Chao, D.R.Kearns; J. Am. Chem. Soc. 99, 6.425 (1.977).
- 111.- G.V.Fazakerley, G.E.Jackson, M.A.Philips, J.C.Van Nickerk; Inorg. Chim. Acta 35, 151 (1.979).

- 112.- K.Maskos; Acta Biochim. Pol. 21, 255 (1.974).
- 113.- K.Maskos; Acta Biochim. Pol. 25, 101 (1.978).
- 114.- K.Maskos; Acta Biochim. Pol. 25, 113 (1.978).
- 115.- K.Maskos; Acta Biochim. Pol. 25, 303 (1.978).
- 116.- K.Maskos; Acta Biochim. Pol. 25, 311 (1.978).
- 117.- K.Maskos; Acta Biochim. Pol 28, 317 (1.981).
- 118.- E.Sletten; Acta Crystallogr. B30, 1.961 (1.974).
- 119.- S.Mansy, R.S.Tobias; Biochem. 14, 2.952 (1.975).
- 120.- G.Y.H.Chu, R.S.Tobias; J. Am. Chem. Soc. 98, 2.641 (1.976).
- 121.- G.Boivin, M.Zador; Bull. Soc. Chim. Fran. 12, 4.279 (1.971).
- 122.- G.Boivin, M.Zador; Can. J. Chem. 50, 3.117 (1.972).
- 123.- A.Casper, G.V.Fazakerley; J. Chem. Soc. Dalton Trans. 20, 1.977 (1.975).
- 124.- A.Nagasawa, H.Diebler; J. Phys. Chem. 85, 3.523 (1.981).
- 125.- R.Ménard, M.Zador; Can. J. Chem. 66, 178 (1.988).
- 126.- M.J.Clarke, P.E.Morrisey; Inorg. Chim. Acta 80, L69 (1.983).
- 127.- K.Inagaki, N.Tamaoki, Y.Kidani; Inorg. Chim. Acta 46, L93 (1.980).
- 128.- A.Eastman; Biochem. 21, 6.732 (1.982).
- 129.- S.Murakani, K.Saito, A.Muromatsu, M.Moriyasu, A.Kato, Y.Hashimoto; Inorg. Chim. Acta 152, 91 (1.988).
- 130.- N.Hadjiliadis, P. Kourounakis, T.Theophanides; Inorg. Chim. Acta 7, 226 (1.973).

- 131.- N.Hadjiliadis, T.Theophanides; Inorg. Chim. Acta 16, 67 (1.976).
- 132.- N.Hadjiliadis, T.Theophanides; Inorg. Chim. Acta 16, 77 (1.976).
- 133.- K.P.Beaumont, C.A.McAuliffe, M.E.Friedman; Inorg. Chim. Acta 25, 241 (1.977).
- 134.- P.Kong, F.D.Rochon; J. Chem. Soc. Chem. Comm. 15, 599 (1.975).
- 135.- P.Kong, D.Iyamuremye, F.D.Rochon; Bioinorg. Chem. 6, 83 (1.976).
- 136.- P.Kong, T.Theophanides; Inorg. Chem. 13, 1.167 (1.974).
- 137.- J.Dehand, J.Jordanov; J. Chem. Soc. Chem. Comm. 15, 598 (1.976).
- 138.- G.V.Fazakerley, K.R.Koch; Inorg. Chim. Acta 36, 13 (1.979).
- 139.- A.Pasini, R.Mena; Inorg. Chim. Acta 56, L17 (1.981).
- 140.- M.Gullotti, G.Pacchioni, A.Pasini, R.Ugo; Inorg. Chem. 21, 2.006 (1.982).
- 141.- L.Kumar, T.S.Srivastava ; Inorg. Chim. Acta 80, 47 (1.983).
- 142.- N.Hadjiliadis, G.Pneumatikakis; Inorg. Chim. Acta 46, 255 (1.980).
- 143.- V.Theodorou, N.Hadjiliadis; Polyhedron 4, 1.283 (1.985).
- 144.- A.Pasini, E.Bersanetti; Inorg. Chim. Acta 107, 259 (1.985).
- 145.- S.Kasselouri, A.Garoufis, N.Hadjiliadis; Inorg. Chim. Acta 135, L23 (1.987).
- 146.- A.Garoufis, R.Haran, M.Pasdeloup, J.P.Laussac, N.Hadjiliadis; J. Inorg. Biochem. 31, 65 (1.987).

- 147.- J.Dehand, J.Jordanov; J. Chem. Soc. Dalton Trans. 16, 1.588 (1.977).
- 148.- G.Pneumatikakis; Inorg. Chim. Acta 46, 243 (1.980).
- 149.- G.Pneumatikakis; Inorg. Chim. Acta 93, 5 (1.984).
- 150.- J.P.Laurent, P.Lepage, P.Castan, P.Arrizabalaga; Inorg. Chim. Acta 67, 31 (1.982).
- 151.- G.Pneumatikakis, N. Hadjiliadis, T.Theophanides; Inorg. Chim. Acta 22, L1 (1.977).
- 152.- G.Pneumatikakis, N.Hadjiliadis, T.Theophanides; Inorg. Chem. 17, 915 (1.978).
- 153.- N.Hadjiliadis; Inorg. Syntheses 23, 51 (1.985).
- 154.- N.Hadjiliadis, G.Pneumatikakis, S.Paraskevas; Chimika Chronika 11, 11 (1.982).
- 155.- N.S.Kurnakov; J. Russ. Phys. Chem. Soc. 25, 565 (1.893).
- 156.- G.B.Kauffman; Polyhedron 2, 855 (1.983).
- 157.- N.Hadjiliadis, G.Pneumatikakis; J. Chem. Soc. Dalton Trans. 12, 1.691 (1.978).
- 158.- R.Ettore; Inorg. Chim. Acta 25, L9 (1.977).
- 159.- D.Camboli, J.Besançon, J.Tirouflet, B.Gautheron, P.Meunier; Inorg. Chim. Acta 78, L51 (1.983).
- 160.- G.Pneumatikakis; Inorg. Chim. Acta 66, 131 (1.982).
- 161.- G.Pneumatikakis; Inorg. Chim. Acta 80, 89 (1.983).
- 162.- G.Pneumatikakis; Polyhedron 3, 9 (1.984).
- 163.- G.Pneumatikakis, A.Yannopoulos, J.Markopoulos, C.Angelopoulos; Inorg. Chim. Acta 152, 101 (1.988).
- 164.- Y.Rosopoulos, U.Nagel, W.Beck; Chem. Ber. 118, 931 (1.985).

- 165.- J.L.Bear, H.B.Gray, L.Rainen, I.M.Chang, R.Howard, G.Serio, A.P.Kimball; Cancer Chemoter. Reports 59, 611 (1.975).
- 166.- G.Pneumatikakis, N.Hadjiliadis; J. Chem. Soc. Dalton Trans. 4, 596 (1.979).
- 167.- N.Farrell; J. Inorg. Biochem. 136, 1 (1.981).
- 168.- M.M.Singh, Y.Rosopulos, W.Beck; Chem. Ber. 116, 1.364 (1.983).
- 169.- G.Pneumatikakis, J.Markopoulos, A.Yannopoulos; Inorg. Chim. Acta 136, L25 (1.987).
- 170.- W.Beck, N.Kottmair; Chem. Ber. 109, 970 (1.976).
- 171.- D.W.Abbott, C.Woods; Inorg. Chem. 22, 597 (1.983).
- 172.- G.Pneumatikakis, A.Yannopoulos, J.Markopoulos; Inorg. Chim. Acta 151, 243 (1.988).
- 173.- B.T.Khan, M.R.Somayajulu, M.M.T.Khan; J. Inorg. Nucl. Chem. 40, 1.251 (1.978).
- 174.- B.T.Khan, A.Gaffuri, R.Somayajulu; Indian J. Chem. 20A, 189 (1.981).
- 175.- B.T.Khan, A.Gaffuri, P.Nageswara, S.M.Zakeeruddin; Polyhedron 6, 387 (1.987).
- 176.- M.J.Clarke; J. Am. Chem. Soc. 100, 5.068 (1.978).
- 177.- D.Chatterji, U.S.Nandi, S.K.Podder; Biopolymers 16, 1.863 (1.977).
- 178.- N.Hadjiliadis, G.Pneumatikakis, R.Basosi; J. Inorg. Biochem. 14, 115 (1.981).
- 179.- G.H.M.Calis, N.Hadjiliadis; Inorg. Chim. Acta 91, 203 (1.984).
- 180.- A.J.Canty, R.S.Tobias; Inorg. Chem. 18, 413 (1.979).
- 181.- E.Buncel, A.R.Norris, W.J.Racz, S.E.Taylor; Inorg. Chem. 20, 98 (1.981).

- 182.- E.Buncel, B.K.Hunter, R.Kumar, A.R.Norris; J. Inorg. Biochem. 20, 171 (1.984).
- 183.- E.Buncel, C.Boone, H.Joly, R.Kumar, A.R.Norris; J. Inorg. Biochem. 25, 61 (1.985).
- 184.- E.Buncel, C.Boone, H.Joly; Inorg. Chim. Acta 125, 167 (1.986).
- 185.- F.Allaire, M.Simard, A.L.Beauchamp; Can. J. Chem. 63, 7 (1.985).
- 186.- D.Wagner, J.P.H.Verheyden, J.G.Moffatt; J. Org. Chem. 39, 24 (1.974).
- 187.- L.Pellerito, G.Ruisi, M.T.Logiudice, J.D.Donaldson, S.M.Grimes; Inorg. Chim. Acta 58, 21 (1.982).
- 188.- G.Ruisi, M.T.Logiudice, L.Pellerito; Inorg. Chim. Acta 93, 161 (1.984).
- 189.- C.J.Cardin, A.Roy; Inorg. Chim. Acta 107, 57 (1.985).
- 190.- C.J.Cardin, A.Roy; Inorg. Chim. Acta 125, 63 (1.986).
- 191.- H.C.Nelson, J.F.Villa; Inorg. Chem. 18, 1.725 (1.979).
- 192.- H.C.Nelson, J.F.Villa; J. Inorg. Nucl. Chem. 41, 1.643 (1.979).
- 193.- F.Beringhelli, M.Freni, F.Morazzoni, P.Romiti, R.Servida; Spectrochim. Acta 37A, 763 (1.981).
- 194.- C.M.Mikulski, R.Minutella, N.De Franco, G.Borges, N.M.Karayannis; Inorg. Chim. Acta 123, 105 (1.986).
- 195.- P.Köpf-Maier, B.Hesse, H.Köpf; J. Cancer Res. Clin. Oncol. 96, 43 (1.980).
- 196.- G.Pneumatikakis, A.Yannopoulos, J.Markopoulos; Inorg. Chim. Acta 151, 125 (1.988).
- 197.- N.Farrell, S.B.Barczewski; J. Inorg. Biochem. 30, 309 (1.987).

- 198.- Y.Suzuki, Y.Nomura; Bull. Chem. Soc. Japan 47, 2.553 (1.974).
- 199.- Y.Suzuki, T.Toki; Bull. Chem. Soc. Japan 47, 2.556 (1.974).
- 200.- J.Barriyanga, T.Theophanides; Inorg. Chim. Acta 108, 133 (1.985).
- 201.- J.F.Conn, J.J.Kim, F.L.Suddath, P.Blattmann, A.Rich; J. Am. Chem. Soc. 96, 7.152 (1.974).
- 202.- M.V.Capparelli, D.M.L.Goodgame, P.B.Hayman, A.C.Skapski; J. Chem. Soc. Chem. Comm. 776 (1.986).
- 203.- T.Sorrell, L.A.Epps, T.J.Kistenmacher, L.G.Marzilli; J. Am. Chem. Soc. 99, 2.173 (1.977).
- 204.- M.Authier-Martin, J.Hubert, R.Dives, A.L.Beauchamp; Acta Crystallogr. B34, 273 (1.978).
- 205.- F.Bélanger-Gariepy, A.L.Beauchamp; Cryst. Struct. Comm. 11, 991 (1.982).
- 206.- R.Melanson, F.D.Rochon; Acta Crystallogr. B34, 3.594 (1.978).
- 207.- R.Melanson, F.D.Rochon; Can. J. Chem. 57, 57 (1.979).
- 208.- F.D.Rochon, P.C.Kong, B.Coulombe, R.Melanson; Can. J. Chem. 58, 381 (1.980).
- 209.- R.W.Gellert, R.Bau; J. Am. Chem. Soc. 97, 7.379 (1.975).
- 210.- R.E.Cramer, P.D.Dahlstrom, P.L.Dahlstrom; J. Clin. Hematol. Oncol. 7, 330 (1.977).
- 211.- R.E.Cramer, P.L.Dahlstrom, M.J.T.Seu, T.Norton, M.Kashiwagi; Inorg. Chem. 19, 148 (1.980).
- 212.- P.G.Olafsson, A.M.Bryan, K.Lau; J. Therm. Anal. 11, 377 (1.977).

- 213.- A.Bertoluzza, C.Fagnano, M.A.Morelli, R.Tosi, V.Tugnoli; en "Laser Scattering Spectroscopy of Biological Objects" Ed. J.Stěpánek, P.Azenbacher, B.Sedláček (Elsevier) p. 191 (1.987).
- 214.- A.Lautié, A.Novak; J. Chim. Phys. 65, 1.359 (1.968).
- 215.- M.Tsuboi, S.Takahashi, I.Harada; en "Physicochemical Properties of Nucleic Acids" vol. 2, Ed. J.Duchense (Academic Press) p. 91 (1.973).
- 216.- D.Mulet, A.M.Calafat, J.J.Fiol, A.Terrón, V.Moreno; Inorg. Chim. Acta 138, 199 (1.987).
- 217.- F.J.Bullock, O.Jardetzky; J. Org. Chem. 29, 1.988 (1.964).
- 218.- C.D.Jardetzky, O.Jardetzky; J. Am. Chem. Soc. 82, 222 (1.960).
- 219.- S.Uesugi, H.Miki, M.Ikehara, H.Iwahashi, Y.Kyogoku; Tetr. Lett. 42, 4.073 (1.979).
- 220.- R.J.Parry; J. Chem. Soc. Chem. Comm. 294 (1.978).
- 221.- M.Dupre, A.Gaudemer; Tetr. Lett. 31, 2.783 (1.978).
- 222.- P.C.Kline, A.S.Serianni; Magn. Reson. Chem. 26, 120 (1.988).
- 223.- F.E.Hruska, A.A.Smith, J.G.Dalton; J. Am. Chem. Soc. 93, 4.334 (1.971).
- 224.- M.Karplus; J. Chem. Phys. 30, 11 (1.959).
- 225.- V.Nair, D.A.Young; Magn. Reson. Chem. 25, 937 (1.987).
- 226.- A.J.Jones, D.M.Grant, M.W.Winkley, R.K.Robins; J. Am. Chem. Soc. 92, 4.079 (1.970).
- 227.- C.Chang, L.E.Díaz, W.R.Woolfenden, D.M.Grant; J. Org. Chem. 47, 5.318 (1.982).
- 228.- J.M.Salas, E.Colacio, J.D.López, C.Valenzuela; Thermochim. Acta 63, 145 (1.983).

- 229.- C.J.O'Connor; Prog. Inorg. Chem. 29, 203 (1.982).
- 230.- K.Burger; "Coordination Chemistry. Experimental Methods", pp. 215-231 Ed. Butterworths, Budapest (1.973).
- 231.- D.Sutton; "Espectros electrónicos de los complejos de los metales de transición", p. 140 Ed. Reverté, Barcelona (1.975).
- 232.- A.Romerosa; Tesina de Licenciatura, Granada (1.987).
- 233.- J.M.Salas, M.P.Sánchez, E.Colacio, R.Faure; Inorg. Chim. Acta, pendiente de publicación (1.989).
- 234.- M.A.Romero, E.Colacio, J.Ruiz, J.M.Salas, F.Nieto; Inorg. Chim. Acta 123, 133 (1.986).
- 235.- E.Colacio, J.D.López, J.M.Salas; J. Therm. Anal. 28, 3 (1.983).
- 236.- M.P.Sánchez, J.M.Salas, M.A.Romero, J.Ruiz; J. Therm. Anal. 31, 573 (1.986).
- 237.- M.A.Romero, J.M.Salas, R.López, M.D.Gutiérrez; Polyhedron 7, 659 (1.988).
- 238.- L.V.Konovalov, K.A.Davarski; J. Coord. Chem. 14, 201 (1.986).
- 239.- M.A.Romero, M.D.Gutiérrez, R.López, J.M.Salas, M.I.Arriortúa, F.J.Zúñiga; Inorg. Chim. Acta 136, 87 (1.987).
- 240.- J.Chatt, L.A.Duncanson; Nature 178, 997 (1.956).
- 241.- S.E.Livingstone; Quart. Rev. 19, 397 (1.965).
- 242.- P.Main, S.E.Hull, L.Lessinger, G.Germain, J.P.Declercq, M.M.Woolfson; "A system of computer programs for the automatic solution of crystal structures from X-ray diffraction data". Univs. de York, Reino Unido y Louvain, Bélgica.
- 243.- G.M.Sheldrick; programa para la determinación de estructuras cristalinas, Universidad de Cambridge (1.976).

- 244.- E.N.Duesler, R.E.Tapscott, M.G.Basallote,
F.González; Acta Crystallogr. C41, 678 (1.985).
- 245.- D.S.Martin, J.L.Bonte, R.M.Rush, R.A.Jacobson; Acta
Crystallogr. B31, 2.538 (1.975).
- 246.- R.N.Jones, A.L.Barry, T.L.Gavan, J.A.Washington;
"Susceptibility tests: microdilution and
macrodilution broth procedures" en "Manual of
clinical Microbiology" 4th ed. pp. 972-976, American
Society for Microbiology, Washington.
- 247.- E.Colacio, J.M.Salas, R.López, J.D.López;
Thermochim. Acta 71, 139 (1.983).
- 248.- E.Colacio, M.N.Moreno, J.M.Salas; J. Therm. Anal.
30, 771 (1.985).
- 249.- J.R.Ferraro; "Low frequency vibrations of inorganic
and coordination compounds", Plenum Press, Nueva
York (1.971), p. 132.
- 250.- F.Bélanger-Gariepy, A.L.Beauchamp; J. Am. Chem. Soc.
102, 3.461 (1.980).
- 251.- D.T.Cromer, J.B.Mann; Acta Crystallogr. A24, 321
(1.968).
- 252.- R.F.Stewart, E.R.Davidson, W.T.Simpson; J. Chem.
Phys. 42, 3.175 (1965).
- 253.- D.T.Cromer, D.Liberman; J. Chem. Phys. 53, 1.891
(1.970).
- 254.- M.Authier-Martin, A.L.Beauchamp; Can. J. Chem. 55,
1.213 (1.977).
- 255.- J.P.Johnson, H.B.Krause, E.G.Sherry; Acta
Crystallogr. A37, C227 (1.981).
- 256.- J.Strähle, J.Gelinek, M.Kölmel; Z. Anorg. Allgem.
Chem. 456, 241 (1.979).
- 257.- F.Bélanger-Garièpy, A.L.Beauchamp; Cryst. Struct.
Comm. 10, 1.165 (1.981).

- 258.- V.Swaminathan, M.Sundaralingam; CRC Crit. Rev. Biochem. 6, 245 (1.979).
- 259.- G.H.Stont, L.H.Jensen; "X ray structure determination, a practical guide", McMillan, Londres, p. 303.
- 260.- J.A.Kargol, R.W.Crecely, J.L.Burmeister; Inorg. Chim. Acta 25, L109 (1.977).

**APENDICE 1.- PROGRAMA DE
CALCULOS Y DIBUJOS
SOBRE ESTRUCTURAS
CRISTALINAS**


```

1  '----- INICIALIZACION Y PRESENTACION -----
5  KEY OFF:OPTION BASE 1
10 DEFDBL W: WPI=4*CDBL(ATN(CDBL(1)))
20 DIM A(300),B(300),C(300),X(300),Y(300),Z(300),P(300),
Q(300),E$(300)
30 NH=0:DIM H(100,4),G(50)
40 DEF FNAS(X)=ATN(CDBL(X)/SQR(CDBL(1-X*X)))
50 DEF FNAC(X)=CDBL(WPI*CDBL((1-SGN(X))/2)+ATN(CDBL(SQR
(1-X*X)/X)))
60 DEF FNSS(X)=RIGHT$(STR$(X),LEN(STR$(X))-1)
70 SCREEN 0
100 CLS:PRINT:PRINT"DIBUJOS Y CALCULOS DE ESTRUCTURAS
CRISTALINAS"
110 PRINT:PRINT"Autor: Miguel Quirós.":PRINT "Departamen
to de Química Inorgánica de la Universidad de Granada."
115 PRINT:PRINT"¿Va a trabajar con una estructura grabada
previamente? (s/n)":GOSUB 900
120 IF YON THEN GOSUB 6500 ELSE GOSUB 1000
130 GOSUB 1400
200 ' -----MENU PRINCIPAL -----
210 CLS:PRINT" 1.-Añadir átomos por traslación o simetría
.":PRINT:PRINT" 2.-Grabar esta estructura.":PRINT :PRINT"
3.-Ver la figura.":PRINT:PRINT" 4.-Girar la figura."

```

```

220 PRINT:PRINT" 5.-Dibujar o borrar enlaces. Calcular
distancias de enlace.":PRINT:PRINT" 6.-Calcular ángulos
de enlace.":PRINT:PRINT" 7.-Calcular ángulos de torsión."
230 PRINT:PRINT" 8.-Definir planos.":PRINT:PRINT" 9.-Cal
cular ángulos entre planos.":PRINT:PRINT" 0.-Calcular
distancias entre átomos y planos."
240 PRINT:PRINT"Elija opción: ";
242 WHILE INKEY$<>"":WEND
245 A$=INKEY$:IF A$="" THEN 245
250 IF ASC(A$)<48 OR ASC(A$)>57 THEN BEEP:GOTO 245
260 ON VAL(A$)+1 GOSUB 5500,7000,6000,2000,2500,1500,
4000,4200,5000,5800
270 GOTO 200
900 WHILE INKEY$<>"":WEND
910 A$=INKEY$:IF A$="" THEN 910
920 IF A$="s" OR A$="S" THEN YON=-1:RETURN
930 IF A$="n" OR A$="N" THEN YON=0:RETURN
940 BEEP:GOTO 900
1000 ' ----- ENTRADA DE DATOS -----
1005 ENL=0:PRINT:PRINT"Introduzca los parámetros de la
celdilla unidad; a, b y c en angstroms y los ángulos
en grados."
1010 INPUT"a=",LA
1020 INPUT"b=",LB
1030 INPUT"c=",LC
1040 PRINT CHR$(224);:INPUT"=",WA
1050 PRINT CHR$(225);:INPUT"=",WB
1060 PRINT CHR$(226);:INPUT"=",WC
1070 PRINT"¿correcto? (s/n)":GOSUB 900
1080 IF NOT YON THEN PRINT:GOTO 1010
1090 WA=CDBL(WA*WPI/180)

```

```

1100 WB=CDBL(WB*WPI/180)
1110 WC=CDBL(WC*WPI/180)
1200 PRINT:INPUT "¿Cuántos átomos hay? ",N
1210   CLS:   PRINT"           Atomo   no.           X
Y           Z"
1220 PRINT" -----"
-----":PRINT
1230 FOR I=1 TO N
1240   LOCATE,6:PRINT I;:LOCATE,20:INPUT;"",A(I):LOCATE,
20:PRINT"   "; USING"##.####";A(I);:PRINT STRING$(9," ");
1250   INPUT;"",B(I):LOCATE,39:PRINT"   ";USING"##.####";
B(I);:PRINT STRING$(9," ");
1260   INPUT;"",C(I):LOCATE,58:PRINT"   ";USING"##.####";
C(I);:PRINT STRING$(10," ")
1275 NEXT I
1300 CLS:PRINT"COMPROBACION DE LOS DATOS INTRODUCIDOS.":
PRINT"Pulse C para corregir el dato o cualquier otra tecl
a para continuar.":PRINT
1310 PRINT"   Atomo no.           X           Y
           Z"
1320 PRINT" -----"
-----":PRINT
1330 FOR I=1 TO N
1340   LOCATE,6:PRINT I;:LOCATE,23:PRINT USING"##.####";
A(I);
1350   LOCATE,39:PRINT"   ";USING"##.####";B(I);
1360   LOCATE,58:PRINT"   ";USING"##.####";C(I)
1365 WHILE INKEY$<>"":WEND
1368 A$=INKEY$:IF A$="" THEN 1368
1370 IF A$<>"C" AND A$<>"c" THEN 1395

```



```

1385 LOCATE,6:PRINT I;:LOCATE,20:INPUT;"",A(I):LOCATE,20
:PRINT" "; USING"##.###";A(I);:PRINT STRING$(9," ");
1388 INPUT;"",B(I):LOCATE,39:PRINT" ";USING"##.###";
B(I);:PRINT STRING$(9," ");
1390 INPUT;"",C(I):LOCATE,58:PRINT" ";USING"##.###";
C(I);:PRINT STRING$(10," ")
1395 NEXT I
1398 RETURN
1400 ' PASO A COORDENADAS CARTESIANAS -----
1402 W1=SQR(SIN(WC)*SIN(WC)-COS(WA)*COS(WA)-COS(WB)*COS
(WB)+2 *COS(WA)*COS(WB)*COS(WC))/SIN(WC)
1405 W2=(COS(WA)-COS(WB)*COS(WC))/SIN(WC)
1410 FOR I=1 TO N
1420 A=A(I)*LA:B=B(I)*LB:C=C(I)*LC
1430 X(I)=A+B*COS(WC)+C*COS(WB):Y(I)=B*SIN(WC)+C*W2:Z(I)
=C*W1
1440 P(I)=Y(I):Q(I)=Z(I)
1450 NEXT I
1460 RETURN
1500 ' -----DIBUJAR ENLACES. DISTANCIAS DE ENLACE
1510 CLS:PRINT"Indique las parejas de átomos cuya distan
cia quiere conocer. Introduzca ceros para volver al
menú principal."
1520 PRINT:INPUT;"Atomo no. ",AT1:INPUT" con atomo no.
",AT2
1530 IF AT1=0 OR AT2=0 THEN RETURN
1540 IF AT2<AT1 THEN SWAP AT1,AT2
1550 DIS=SQR((X(AT1)-X(AT2))*(X(AT1)-X(AT2))+(Y(AT1)-Y(A
T2))*(Y(AT1)-Y(AT2))+(Z(AT1)-Z(AT2))*(Z(AT1)-Z(AT2)))
1560 PRINT"Distancia: ";USING"##.###";DIS;:PRINT" armstr
ongs."

```

```

1570 PRINT"¿Se dibuja este enlace? (s/n)"
1575 ENL$=STRING$(3-LEN(FNS$(AT1)),"0")+FNS$(AT1)
1577 ENL$=ENL$+STRING$(3-LEN(FNS$(AT2)),"0")+FNS$(AT2)
1580 GOSUB 900:IF YON THEN GOSUB 1700 ELSE GOSUB 1800
1600 GOTO 1520
1700 IF ENL=0 THEN 1750
1710 I=0:QU=0:WHILE I<ENL AND QU=0
1720 I=I+1:QU=(E$(I)=ENL$):WEND
1730 IF QU THEN RETURN
1750 ENL=ENL+1:E$(ENL)=ENL$:RETURN
1800 IF ENL=0 THEN RETURN
1810 I=0:QU=0:WHILE I<ENL AND QU=0
1820 I=I+1:QU=(E$(I)=ENL$):WEND
1830 IF QU=0 THEN RETURN
1840 ENL=ENL-1:IF I>ENL THEN RETURN
1850 FOR J=I TO ENL:E$(J)=E$(J+1):NEXT J
1860 RETURN
2000 '          -----  DIBUJO
2005  PMAX=-1E+30:PMIN=-PMAX:QMIN=PMIN:QMAX=PMAX:FOR  J=1
TO N
2010 IF P(J)<PMIN THEN PMIN=P(J)
2020 IF Q(J)<QMIN THEN QMIN=Q(J)
2025 IF P(J)>PMAX THEN PMAX=P(J)
2030 IF Q(J)>QMAX THEN QMAX=Q(J)
2031 NEXT J
2040 FAC=500/(QMAX-QMIN):IF 700/(PMAX-PMIN)<FAC THEN FAC
=700/(PMAX-PMIN)
2041 CLS
2042 PRINT:PRINT"Pulse cualquier tecla para ver el dibujo
."

```

```

2044 PRINT:PRINT"Para sacarlo por impresora, pulse [CTRL.
-P], espere que se genere una nueva      figura y después
pulse sucesivamente [IMPR.-PANT] Y [0]."
```

```

2046 WHILE INKEY$="":WEND
2050 SCREEN 3,,0,0
2060 FOR I=1 TO N: CIRCLE (10+FAC*(P(I)-PMIN),340-FAC*(Q
(I)-QMIN)/1.527),4
2062 PAINT (10+FAC*(P(I)-PMIN),340-FAC*(Q(I)-QMIN)/1.527
):NEXT I
2070 FOR I=1 TO ENL
2080 AT1=VAL(LEFT$(E$(I),3)):AT2=VAL(RIGHT$(E$(I),3))
2090 LINE (10+FAC*(P(AT1)-PMIN),340-FAC*(Q(AT1)-QMIN)/1.
527)-(10+FAC*(P(AT2)-PMIN),340-FAC*(Q(AT2)-QMIN)/1.527)
2095 NEXT I
2100 A$="":WHILE A$="":A$=INKEY$:WEND
2102 IF A$=CHR$(16) THEN GOSUB 8000
2105 SCREEN 0
2110 RETURN
2500 '          ----- GIRO
2505 CLS:PRINT"LOS GIROS QUE SE INDIQUEN SE CONSIDERAN A
PARTIR DE LA POSICION ORIGINAL."
```

```

2510 PRINT:INPUT"Giro alrededor de un eje vertical: ",W1
2515 W1=W1*WPI/180
2520 PRINT:INPUT"Giro alrededor de un eje horizontal con
tenido en el plano de la pantalla: ",W2
2522 W2=W2*WPI/180
2525 PRINT:INPUT"Giro alrededor de un eje perpendicular a
la pantalla: ",W3
2527 W3=W3*WPI/180
2528 A1=SIN(W1)*COS(W3)-COS(W1)*SIN(W2)*SIN(W3):A2=COS(
W1)*COS(W3)+SIN(W1)*SIN(W2)*SIN(W3):A3=-COS(W2)*SIN(W3)

```

```

2529   B1=SIN(W1)*SIN(W3)+COS(W1)*SIN(W2)*COS(W3):B2=COS(
W1)*SIN(W3)-SIN(W1)*SIN(W2)*COS(W3):B3=COS(W2)*COS(W3)
2530 FOR I=1 TO N 2540 P(I)=X(I)*A1+Y(I)*A2+Z(I)*A3
2550 Q(I)=X(I)*B1+Y(I)*B2+Z(I)*B3
2560 NEXT I
2570 GOTO 2000
4000 '           ----- ANGULOS DE ENLACE
4005 CLS:PRINT"ANGULOS DE ENLACE. EL ATOMO QUE ESTA EN EL
VERTICE DEBE SER INTRODUCIDO EN LA POSICION CENTRAL.
INTRODUZCA CEROS PARA VOLVER AL MENU PRINCIPAL.":PRINT
4010 INPUT;"Angulo que forman los átomos ",AT4:INPUT;" ,
",AT1:INPUT;" y ",AT3:PRINT": ";
4020 IF AT1=0 OR AT4=0 OR AT3=0 THEN RETURN
4030 MO1= SQR((X(AT4)-X(AT1))*(X(AT4)-X(AT1))+(Y(AT4)-Y(
AT1))*(Y(AT4)-Y(AT1))+(Z(AT4)-Z(AT1))*(Z(AT4)-Z(AT1)))
4040 MO2= SQR((X(AT3)-X(AT1))*(X(AT3)-X(AT1))+(Y(AT3)-Y(
AT1))*(Y(AT3)-Y(AT1))+(Z(AT3)-Z(AT1))*(Z(AT3)-Z(AT1)))
4050 ANG=((X(AT4)-X(AT1))*(X(AT3)-X(AT1))+(Y(AT4)-Y(AT1)
)* (Y(AT3)-Y(AT1))+(Z(AT4)-Z(AT1))*(Z(AT3)-Z(AT1)))
4055 ANG=ANG/(MO1*MO2)
4060 IF ANG=0 THEN ANG=WPI/2 ELSE ANG=FNAC(ANG)
4070 ANG=180*ANG/WPI
4080 PRINT USING"###.##";ANG;:PRINT " ";CHR$(248)
4090 PRINT:GOTO 4010
4200 '           -----ANGULOS DE TORSION -----
4210 CLS:PRINT"INTRODUZCA, EN EL ORDEN CORRECTO LOS CUAT
RO ATOMOS INVOLUCRADOS.":PRINT"INTRODUZCA CEROS PARA VOL
VER AL MENU PRINCIPAL.":PRINT"EL RESULTADO QUE SE DA ESTA
TOMADO EN VALOR ABSOLUTO.":PRINT

```

```

4220 INPUT;"Angulo de torsión ",AT1:PRINT CHR$(26);:INPUT
;"",AT2:PRINT CHR$(26);:INPUT ;" ",AT3:PRINT CHR$(26);:IN
PUT ;" ",AT4
4225 IF AT1=0 OR AT2=0 OR AT3=0 OR AT4=0 THEN RETURN
4230 A1=X(AT1)-X(AT2):A2=Y(AT1)-Y(AT2):A3=Z(AT1)-Z(AT2)
4240 B1=X(AT3)-X(AT2):B2=Y(AT3)-Y(AT2):B3=Z(AT3)-Z(AT2)
4250 C1=X(AT4)-X(AT3):C2=Y(AT4)-Y(AT3):C3=Z(AT4)-Z(AT3)
4260 AB1=A2*B3-A3*B2:AB2=A3*B1-A1*B3:AB3=A1*B2-A2*B1
4270 CB1=C2*B3-C3*B2:CB2=C3*B1-C1*B3:CB3=C1*B2-C2*B1
4280 ANG=(AB1*CB1+AB2*CB2+AB3*CB3)/(SQR(AB1*AB1+AB2*AB2+
AB3*AB3)*SQR(CB1*CB1+CB2*CB2+CB3*CB3))
4290 IF ANG=0 THEN ANG=WPI/2 ELSE ANG=FNAC(ANG)
4300 ANG=ANG*180/WPI
4310 PRINT": ";USING"###.#";ANG;:PRINT " ";CHR$(248)
4320 PRINT: GOTO 4220
5000 ' ----- DEFINICION DE PLANOS -----
5010 NH=NH+1:CLS:PRINT"Definición del plano número ";NH:
PRINT
5020 GH=0:PRINT"Introduzca los números correspondientes a
los átomos que forman el plano. Introduzca el cero
para indicar que no hay más átomos.":PRINT
5030 INPUT;"", AT:PRINT " - ";
5040 IF AT=0 THEN 5100
5050 GH=GH+1:G(GH)=AT:GOTO 5030
5100 SX=0:SY=0:SZ=0:SXY=0:SXZ=0:SYZ=0: SX2=0:SY2=0:SZ2=0:
FOR I=1 TO GH
5110 SX=SX+X(G(I)):SX2=SX2+X(G(I))*X(G(I)):SXY=SXY+X(G(I)
))*Y(G(I))
5120 SY=SY+Y(G(I)):SY2=SY2+Y(G(I))*Y(G(I)):SXZ=SXZ+X(G(I)
))*Z(G(I))

```

```

5130  SZ=SZ+Z(G(I)):SZ2=SZ2+Z(G(I))*Z(G(I)):SYZ=SYZ+Y(G(I)
)) *Z(G(I))
5140  NEXT I:XM=SX/GH:SGX=SQR(SX2/GH-XM*XM)
5150  YM=SY/GH:SGY=SQR(SY2/GH-YM*YM)
5160  ZM=SZ/GH:SGZ=SQR(SZ2/GH-ZM*ZM)
5170  SGXY=SXY/GH-XM*YM:SGXZ=SZ/GH-XM*ZM:SGYZ=SYZ/GH-YM*
ZM
5180  RXY=SGXY/(SGX*SGY):RXZ=SGXZ/(SGX*SGZ):RYZ=SGYZ/(SGY
*SGZ)
5190  B1=(RXZ-RXY*RYZ)/(1-RXY*RXY)
5200  B2=(RYZ-RXY*RXZ)/(1-RXY*RXY)
5210  CORR=SQR(B1*RXZ+B2*RYZ)
5220  B1=B1*SGZ/SGX:B2=B2*SGZ/SGY:RAIZ=SQR(B1*B1+B2*B2+1)
5230  H(NH,1)=B1/RAIZ:H(NH,2)=B2/RAIZ:H(NH,3)=-1/RAIZ:H(
NH,4)=(ZM-B1*XM-B2*YM)/RAIZ
5240  AAA=H(NH,1):BBB=H(NH,1)*COS(WC)+H(NH,2)*SIN(WC)
5250  CCC=H(NH,1)*COS(WB)+H(NH,2)*W2+H(NH,3)*W1
5260  PRINT :PRINT:PRINT USING "##.####";AAA;:PRINT " x
";USING "+#.####";BBB;:PRINT " y ";USING "+#.####";CCC;:
PRINT " z ";USING "+##.####";H(NH,4);:PRINT " = 0 "
5270  PRINT :PRINT"Coeficiente de correlación: ";USING
"##.####";CORR
5300  PRINT :PRINT:PRINT" Atomo no.
Distancia al plano "
5310  PRINT"=====
";
PRINT
5320  FOR I=1 TO GH:LOCATE,5:PRINT G(I);
5330  DIS=H(NH,1)*X(G(I))+H(NH,2)*Y(G(I))+H(NH,3)*Z(G(I))
+H(NH,4) 5340 LOCATE ,32:PRINT USING"##.####";DIS:NEXT I
5350  PRINT:PRINT"¿Otro plano? ":GOSUB 900
5360  IF YON=0 THEN RETURN ELSE 5000

```

```

5500 '          -----DISTANCIA ATOMO-PLANO-----
5505 CLS:PRINT"Indique el átomo y el plano. Introduzca
ceros para volver al menú principal."
5510 INPUT;"Distancia entre el átomo num. ",AT:INPUT ";" y
el plano num. ",P1 5520 IF AT=0 OR P1=0 THEN RETURN
5530 DIS=H(P1,1)*X(AT)+H(P1,2)*Y(AT)+H(P1,3)*Z(AT)+H(P1,
4)
5540 PRINT": ";USING "##.###";DIS
5550 GOTO 5510
5800 '          -----ANGULO ENTRE PLANOS-----
---
5810 CLS:INPUT;"Angulo entre el plano num. ",P2:INPUT ";"
y el plano num. ",P1
5820 ANG=H(P1,1)*H(P2,1)+H(P1,2)*H(P2,2)+H(P1,3)*H(P2,3)
5825 IF ANG=0 THEN ANG=WPI/2 ELSE ANG=FNAC(ANG)
5830 ANG=ANG*180/WPI:IF ANG>90 THEN ANG=180-ANG
5840 PRINT": ";USING "###.#";ANG;:PRINT " ";CHR$(248)
5850 WHILE INKEY$="":WEND:RETURN
6000 '          -----GRABAR-----
6010 PRINT:INPUT "¿Qué nombre va a llevar el fichero (má
ximo 8 letras)";FIC$
6020 IF LEN (FIC$)>8 THEN BEEP:GOTO 6010
6025 FIC$=FIC$+".CRY" 6030 OPEN "o",#1,FIC$
6040 PRINT#1,LA,LB,LC,WA,WB,WC,N,ENL 6050 FOR I=1 TO N
6060 PRINT#1,A(I),B(I),C(I)
6070 NEXT I
6080 FOR I=1 TO ENL
6090 PRINT#1,E$(I):NEXT I
6100 CLOSE:RETURN
6500 '          -----CARGAR
6510 PRINT :INPUT "¿Qué fichero va a grabar";FIC$

```

```

6520 FIC$=FIC$+".CRY"
6530 OPEN "i",#1,FIC$
6540 INPUT#1,LA,LB,LC,WA,WB,WC,N,ENL
6550 FOR I=1 TO N
6560 INPUT#1,A(I),B(I),C(I)
6570 NEXT I
6580 FOR I=1 TO ENL
6590 INPUT#1,E$(I):NEXT I
6600 CLOSE:RETURN
7000 ' ----- POSICIONES EQUIVALENTES -----
7010 CLS:PRINT"Las coordenadas de los átomos nuevos se
expresan como función afín de las      coordenadas de
los átomos antiguos:":PRINT

7020 PRINT"x'= a1*x + a2*y + a3*z + a4":PRINT
7030 PRINT"y'= b1*x + b2*y + b3*z + b4":PRINT
7040 PRINT"z'= c1*x + c2*y + c3*z + c4":PRINT
7050 INPUT ;"a1=",A1:PRINT,:INPUT;"a2=",A2:PRINT,:INPUT
;"a3=",A3:PRINT,:INPUT "a4=",A4
7060 INPUT ;"b1=",B1:PRINT,:INPUT;"b2=",B2:PRINT,:INPUT
;"b3=",B3:PRINT,:INPUT "b4=",B4
7070 INPUT ;"c1=",C1:PRINT,:INPUT;"c2=",C2:PRINT,:INPUT
;"c3=",C3:PRINT,:INPUT "c4=",C4
7080 PRINT:PRINT"¿correcto? (s/n)":GOSUB 900
7090 IF YON=0 THEN 7000
7100 FOR I=1 TO N
7110 A(I+N)=A1*A(I)+A2*B(I)+A3*C(I)+A4
7120 B(I+N)=B1*A(I)+B2*B(I)+B3*C(I)+B4
7130 C(I+N)=C1*A(I)+C2*B(I)+C3*C(I)+C4
7140 NEXT I
7150 FOR I=1 TO ENL

```



```

7160 AT1=VAL(LEFT$(E$(I),3)):AT2=VAL(RIGHT$(E$(I),3))
7170 AT1=AT1+N:AT2=AT2+N
7180 ENL$=STRING$(3-LEN(FNSS$(AT1)),"0")+FNSS$(AT1)
7190 E$(I+ENL)=ENL$+STRING$(3-LEN(FNSS$(AT2)),"0")+FNSS$(
AT2)
7200 NEXT I:N=2*N:ENL=2*ENL
7210 GOSUB 1400:RETURN
8000 ' ----- DIBUJO PROPORCIONADO PARA LA SALIDA POR
IMPRESORA ----
8010 LOCATE 1,1:PRINT "ESPERE UN MOMENTO, POR FAVOR."
8040 FAC=416/(QMAX-QMIN):IF 700/(PMAX-PMIN)<FAC THEN FAC
=700/(PMAX-PMIN)
8050 CLS
8060 FOR I=1 TO N: CIRCLE (10+FAC*(P(I)-PMIN),338-FAC*(Q
(I)-QMIN)/1.268),4
8062 PAINT (10+FAC*(P(I)-PMIN),338-FAC*(Q(I)-QMIN)/
1.268):NEXT I
8070 FOR I=1 TO ENL
8080 AT1=VAL(LEFT$(E$(I),3)):AT2=VAL(RIGHT$(E$(I),3))
8090 LINE (10+FAC*(P(AT1)-PMIN),338-FAC*(Q(AT1)-QMIN)/
1.268)-(10+FAC*(P(AT2)-PMIN),338-FAC*(Q(AT2)-QMIN)/1.268)
8095 NEXT I
8110 A$="":WHILE A$="":A$=INKEY$:WEND
8120 RETURN

```