



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
TECNOLÓGICO EN ELECTROQUIMICA



**“Efecto de la modulación del potencial redox en
los procesos de transferencia electrónica de
compuestos de coordinación de Cu(II) con el ion
superóxido ”**

TESIS PRESENTADA POR:

**M. en E.Q. Mayra Elba Manzanera
Estrada**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

Doctorado en Electroquímica

Febrero, 2016

Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica

REALIZADO POR:

M. en E. Q. Mayra Elba Manzanera Estrada

DIRIGIDA POR:

Dr. Luis Antonio Ortiz Frade

SINODALES

Dr. Luis Arturo Godínez Mora-Tovar
Presidente

Firma

Dr. Germán Orozco Gamboa

Secretario

Firma

Dr. René Antaño López

Vocal

Firma

Dr. Jean Michel Grévy

Vocal

Firma

Dr. Ángel Gabriel Mendoza Martínez

Vocal

Firma

Dr. Luis Gerardo Arriaga Hurtado

Suplente

Firma

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en México y para su tratamiento, la quimioterapia sigue uno de los recursos más usados. La toxicidad de los fármacos actuales, ha despertado la inquietud de obtener nuevos compuestos biomiméticos a la enzima superóxido dismutasa de cobre (Cu-SOD), dada su actividad anticancerígena probada. Dicha actividad está asociada a su capacidad de dismutar al ion superóxido, dado su valor potencial redox. Se han reportado en la literatura para compuestos biomiméticos, correlaciones entre su valor de potencial redox y su actividad SOD, medida en agua. Sin embargo estas correlaciones deben ser tomadas con reserva, dada la inestabilidad del superóxido en medios acuosos.

Por lo tanto, en este trabajo se presenta un estudio de que indique la capacidad de compuestos de Cu(II) con potencial redox modulado, $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{N-N})_2\text{NO}_3]^+$ y de un compuesto con actividad biológica demostrada $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ para la dismutación del ion superóxido en sistemas no acuosos, utilizando técnica electroquímicas

ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of death in Mexico, and for its treatment, chemotherapy is still one of the most used resources. The toxicity of current drugs, has encouraged to obtain new biomimetic compounds to the enzyme superoxide dismutase (Cu-SOD), due to its proven anti-cancer activity. This activity is associated with its ability to dismutate superoxide ion, which is related to its redox potential value. It has been informed in literature that for biomimetic compounds, linear relationships between the redox potential and the SOD activity, measured in water. However, these correlations should be taken with caution, given the instability of superoxide in aqueous media. Therefore, in this work we present a study that indicates the ability of Cu(II) compounds with modulated redox potential $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{N}-\text{N})_2\text{NO}_3]^+$ and the with the compound $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, with demonstrated biological activity for the dismutation of superoxide ion in non-aqueous systems using electrochemical techniques.



Este trabajo fue realizado en el Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica (CIDETEQ), bajo el financiamiento del Proyecto SEP-CONACYT 130500 y la dirección:

Dr. Luis Antonio Ortiz Frade

DEDICADA

Con amor para:

Fam. Manzanera Estrada

y

Fam. Trinidad Manzanera

*Tengo la dicha de poder decir que hay a mi lado gente
maravillosa que me apoya sin yo decir una sola palabra por
eso y más GRACIAS*

AGRADECIMIENTOS

**“Cuando soñamos solos, sólo es un sueño. Pero cuando soñamos juntos, el sueño se puede convertir en realidad”,
“GRACIAS POR SOÑAR CONMIGO”**

I.- A Dios por permitirme llegar hasta donde estoy y lograr una meta más en mi vida.

II.- A mis padres NICÉFORO y MARÍA, a mis hermanos, **XOCHITL, MIGUEL, JESSICA, SAULO Y THANIA,** y a mis **cuñados y sobrinos** por el apoyo, y amor incondicional que siempre me dan, los quiero mucho.

III.- Especialmente a mis amores Aldo Derby y Aldo Yael, por la ayuda, y por su amor, al estar siempre a mi lado, los amo.

IV.- A mi asesor el Dr. Luis Antonio Ortiz Frade, por todos los conocimientos compartidos, su ayuda, paciencia y confianza durante la elaboración de este trabajo.
GRACIAS.

V.- A mis amigos y compañeros que como son muchos, y no quiero omitir por olvido a nadie, a **TODOS** les doy las gracias por compartir esta etapa junto a mí, por su ayuda y buenos momentos juntos.

VI.- A mis maestros y sinodales por los conocimientos y consejos impartidos además por las recomendaciones y consejos para la finalización de este trabajo.

VII.- Al Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica (CIDETEQ) por la oportunidad otorgada, y a la Facultad de Química de la **UNAM,** por el apoyo para la realización de esta investigación.

VIII.- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el financiamiento otorgado a este trabajo de investigación mediante la concesión de una beca.

Muchas gracias a todos por el apoyo brindado.

ÍNDICE DE CONTENIDO	Pág.
RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
1.-ANTECEDENTES	
1.1.-Problemática del cáncer	2
1.2.- Compuestos anticancerígenos	3
1.3.-Compuestos anticancerígenos de cobre	4
1.4.-Enzima superóxido dismutasa como agente anticancerígeno	5
1.5.- Ion superóxido	8
1.5.1- Características biológicas del ión superóxido	8
1.5.2- Características químicas del ión superóxido	8
1.6.- Compuestos biomiméticos	11
JUSTIFICACIÓN	16
HIPÓTESIS	16
OBJETIVOS	17
Objetivo General	17
Objetivos Particulares	17
2.- Desarrollo experimental	19
2.1- Reactivos utilizados	19
2.2 Equipos utilizados	20
2.3. Determinación de la estructura de Rayos X	20
2.4 Caracterización de la sal $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$	21

2.5- Síntesis de complejos de cobre Cu(II)(N-N) ₂	21
2.6- Síntesis del complejo Cu(II)-pdto	21
2.7.- Estudios Electroquímicos	22
2.7.1.-Estudio electroquímico de la sal precursora Cu(NO ₃) ₂ • 2.5 H ₂ O	23
2.7.2.-Estudio electroquímico de los compuestos de coordinación Cu(II)-(N-N) ₂ y Cu(II)-pdto	23
2.7.3.-Estudio electroquímico oxígeno molecular para generación in situ del superóxido	23
2.7.4.- Estudio electroquímico KO ₂	23
2.8.-Estudio electroquímico de la interacción de los compuestos Cu(II)-(N-N) ₂ y Cu(II)-pdto con el ión superóxido generado a partir de oxígeno	24
2.9.- Estudio electroquímico de la interacción de los compuestos Cu(II)-(N-N) ₂ y Cu(II)-pdto con KO ₂	24
3.0.- Resultados y Discusión	26
3.1.- Caracterización de la sal Cu(NO ₃) ₂ · 2.5H ₂ O	26
3.2.- Caracterización de complejos de cobre Cu(II)(N-N) ₂	28
3.2.1.- Análisis elemental y termogravimetría	28
3.2.2.- Espectroscopía IR	30
3.2.3.- Reflectancia difusa	33
3.2.4.- Difracción de rayos X de cristal único	34
3.2.5.- Comportamiento en disolución	38
3.3.- Caracterización del complejo [Cu(pdto)(H ₂ O)](PF ₆) ₂	40
3.4.- Estudio electroquímicos	42
3.4.1.- Estudio electroquímico de la sal Cu(NO ₃) ₂ 4H ₂ O	42
3.4.2.- Compuesto [Cu(1,10-fen) ₂ NO ₃] ₂ NO ₃ ·H ₂ O	44
3.4.3 Compuesto [Cu(3,4,7,8-tetrametil-1,10-fen) ₂ NO ₃] ₂ NO ₃ ·H ₂ O	50

3.4.4 Resumen de la respuesta electroquímica de los compuesto [Cu(N-N)₂NO₃]⁺	52
3.4.5 Compuesto [Cu(pdto)(H₂O)](PF₆)₂	55
3.4.6 Estudio electroquímico del O₂ en DMSO	57
3.4.7 Estudio electroquímico del KO₂	60
3.5 Estudio de la interacción con el ion superóxido	64
3.5.1 Estudio electroquímico de los complejos Cu(II)(N-N)₂ + O₂	64
3.5.2 Estudio electroquímico del complejo [Cu(pdto)H₂O](PF₆)₂ + KO₂	70
4. Conclusiones	73
5. Perspectivas	75
6. Referencias	77
Anexo 1 Espectroscopía IR	84
Anexo 2. Reflectancia Difusa	88
Anexo 3. UV-vis en estado solución	92
Anexo 4. Voltamperometria cíclica	96
Anexo 5. Voltametrías KO₂ 1mM en DMSO + TBAPF₆ 0.1 M	104
Anexo 6. Difracción de Rayos X	107
Anexo 7. Publicaciones y participación en congresos	109

ANTECEDENTES

1.-ANTECEDENTES

1.1.-Problemática del cáncer

El cáncer es actualmente la segunda causa de muerte en México según la Secretaría de Salud [1,2]. Este padecimiento es considerado como un conjunto de enfermedades en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas conocidas como cancerígenas, con crecimiento y división más allá de los límites normales, que produce tumores, en algún órgano o tejido. Su manifestación depende de una interacción de múltiples factores. La edad o el envejecimiento se consideran como el principal factor de riesgo seguido por el tabaquismo, la dieta, el sedentarismo, la exposición solar y el estilo de vida.

El tratamiento para el cáncer es muy variable y depende de su tipo, así como el estado físico del paciente y son diseñados para remover directamente a las células cancerosas o para llevarlas a su muerte [3]. Las medidas terapéuticas tradicionales incluyen la cirugía, la radiación y la quimioterapia. Sin embargo, la quimioterapia sigue siendo un recurso indispensable para el tratamiento médico.

La quimioterapia se define como la utilización de fármacos que tiene la propiedad de interferir con el ciclo celular, ocasionando la muerte celular, de preferencia de manera programada. En la actualidad hay un gran número de fármacos antineoplásicos aprobados para uso clínico por la FDA (Food and Drug Administration, U.S.A.), los cuales pueden ser clasificados como orgánicos e inorgánicos. Existen más de 100 fármacos antineoplásicos que se suelen usar en combinación, para el tratamiento de cáncer. A continuación se presenta una breve descripción [4,5].

1.2.- Compuestos anticancerígenos

La quimioterapia fue desarrollada en 1909 por el patólogo alemán Paul Ehrlich, con el estudio del gas mostaza y en 1942 se iniciaron estudios clínicos con los compuestos orgánicos nitrogenados similares, después de los estudios reportado por Goodman y Gilman en tumores de ratas; hecho que marcó el inicio de la utilización de la quimioterapia para el cáncer [5].

A partir de 1960, el Instituto Nacional para el Cáncer en U.S.A. (NCI) inició un programa diseñado para probar extractos de diversas plantas como antitumorales. Gracias a esto, dos años después se encontró que el extracto del árbol japonés *Taxus brevifolia*, el cual tenía actividad antitumoral. No fue hasta 1992 que la FDA aprobó el uso del Taxol contra el cáncer de ovario y en 1994 se aprobó el uso contra el cáncer de mama [6].

El primer fármaco anticancerígeno base metálica fue descubierto al azar cuando Barnett Rosenberg, profesor de Biofísica de la Universidad del estado de Michigan, examinaba el efecto de campos eléctricos en células en crecimiento. El cultivo de células, que crecía en un aparato que contenía platino, comenzó a mostrar inhibición del crecimiento celular. Se descubrió que este efecto fue causado por un producto de electrólisis entre el platino de la celda y el amonio del medio de cultivo; este compuesto fue identificado como *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂], conocido hoy en día como Cisplatino. La molécula como tal ya había sido sintetizada en 1844 por Michele Peyrone; sin embargo, nunca se le había dado un uso como quimioterapéutico. Los descubrimientos de Rosenberg trajeron como consecuencia en 1978 el cisplatino fue aprobado para el tratamiento de cáncer de ovario y testicular por la FDA.[7] El segundo compuesto de naturaleza inorgánica fue el Carboplatino, introducido en la práctica clínica en 1981[7]. Posteriormente en el 2002, el Oxaliplatino también fue aprobado para su uso clínico como agente para quimioterapias [8]. Actualmente, el principal quimioterapéutico es el *cis*- platino y sus derivados. Sin embargo, este fármaco es caro y tóxico, provocando un deterioro físico a los pacientes con cáncer, dado que ataca a todas las células cercanas no solo a las malignas [7,8].

En la actualidad existen diferentes compuestos representativos de una nueva clase de fármacos utilizados para combatir el cáncer principalmente, entre los cuales sobresalen el texaphyrin, el motexafin gadolium, entre otros, con la característica de poseer actividad redox [9,10]. En este sentido se ha postulado que las propiedades redox juegan un papel importante en el diseño de nuevos fármacos para el cáncer y otras enfermedades [9-15].

1.3.-Compuestos anticancerígenos de cobre

En los últimos años se ha despertado el interés en la búsqueda de nuevos fármacos contra el cáncer de menor toxicidad y costo, comparados con los que contienen platino. Ruiz-Azuara y colaboradores han desarrollado una serie de compuestos de coordinación de cobre (II), los cuales fueron diseñados basándose en la familiaridad de este metal con el organismo, por su posible interacción con el ADN así como por su particularidad para participar en reacciones redox que involucran los estados de oxidación Cu(II) y Cu(I). A esta familia de compuestos se les registró con el nombre de CASIOPEINAS® (Figura 1.1) [16,17]. Cabe destacar que estos compuestos han mostrado actividad antineoplásica en distintas líneas celulares que correlacionan con el potencial redox, asociado a reacciones con especies de oxígeno o reacciones tipo Fenton, donde al ser reducido el complejo a su estado de oxidación Cu(I) reacciona con H₂O₂ para generar el radical OH•, ocasionado un daño celular en general.

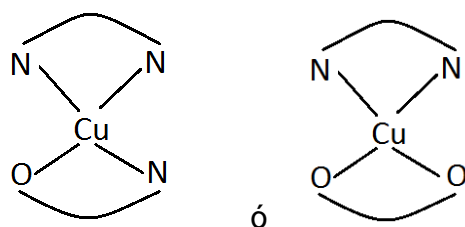


Figura 1.1.- Estructuras químicas generales de las casiopeínas® (O-O = acetil-acetonatos o sus derivados, el N-N= biperidinas o 1,10 fenantrolinas, O-N= aminoácidos).

1.4.-Enzima superóxido dismutasa como agente anticancerígeno

Por otro lado se ha reportado en la literatura que una diferencia entre células normales y células tumorales es la disminución y baja actividad de las enzimas superóxido dismutasa Mn-SOD y ZnCu-SOD [18-20]. Este hecho ha llevado a realizar estudios donde se han demostrado el aumento de la supervivencia en ratones con tumores sólidos después de administrar vía intravenosa la enzima de ZnCu-SOD [21]. La superóxido dismutasa (SOD) es una metaloenzima normalmente intracelular, cuya función biológica en condiciones normales, es la de proteger a la célula de la agresión que se produce por la formación de radicales superóxido ($O_2^{\cdot-}$) generados en los procesos de respiración celular [22]. Esta enzima fue descubierta en 1972 por McCord y Fridovich, publicándose una revisión sobre su papel en los procesos de inflamación y la lesión tisular en 1978 y desde entonces se ha utilizado en farmacología humana.

Se han identificado cuatro clases de SOD: una de ellas presenta un cofactor de Cu(II) y Zn(II). El resto de estas enzimas presentan cofactores mononucleares de Fe(III), Mn(III) ó Ni(III). Entre todo el grupo de estas enzimas se presentan homologías en sus secuencias de aminoácidos, en estructura tridimensional y residuos coordinados en el centro metálico, dos ejemplos se presentan en las figuras 1.2 y 1.3. La enzima Cu/Zn-SOD tiene su sitio activo constituido por un centro metálico de Cu(II) y Zn(II) rodeado de átomos de nitrógeno (N), provenientes de residuos de histidinas de la parte proteica. En la enzima Fe-SOD, el cual cuenta con un centro metálico de Fe(III) rodeado de átomos de nitrógeno (N) de histidinas, un átomo de oxígeno (O) proveniente de grupos carboxílico, así como con una molécula de agua.



Figura 1.2- SOD de Cu-Zn y su sitio activo



Figura 1.3.- SOD de Fe y su sitio activo

El mecanismo de acción de las enzimas tipo SOD consiste en dismutar los radicales superóxido, que son altamente tóxicos para la célula, convirtiéndolos en oxígeno y peróxido de hidrógeno. La clave de acción de estas enzimas es el ion metálico con estados de oxidación variable, pueda actuar tanto como oxidante como reductor. En el caso de la enzima Cu/Zn-SOD, ha sido demostrado la coordinación del ion superóxido al Cu (II) previo a la transferencia electrónica que logra la dismutación de este ion a especies de menor toxicidad. Esto se ilustra en el mecanismo de acción de la enzima Cu/Zn-SOD, ver figura 1.4, donde se observa como primer paso la coordinación del ion superóxido, para generar posteriormente el oxígeno molecular y el peróxido de hidrógeno. Las reacciones que se llevan a cabo se presentan a continuación [23-27]:

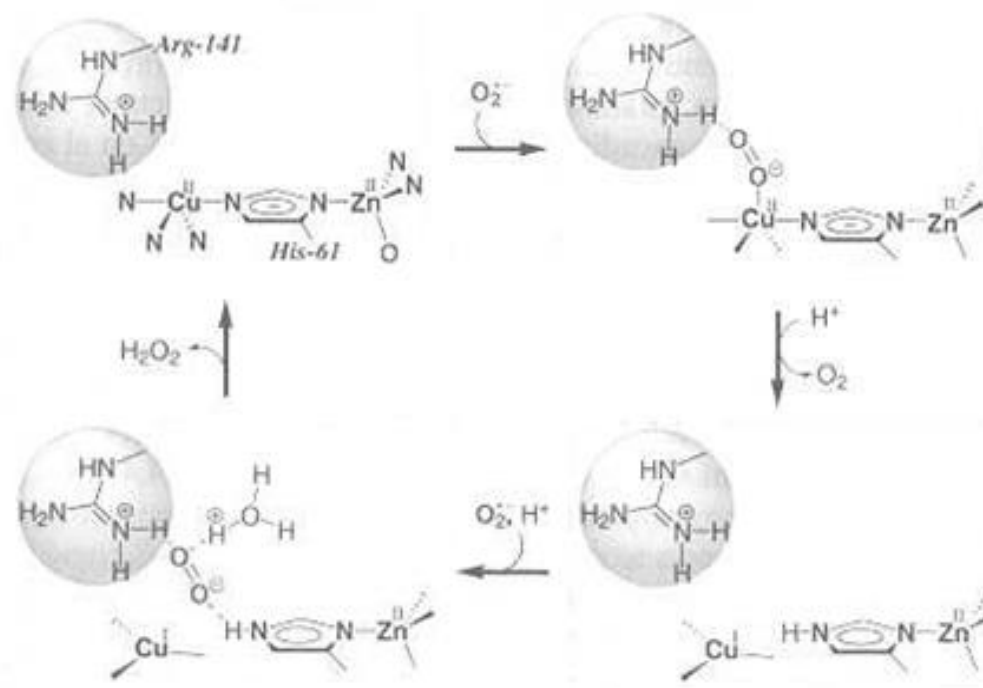
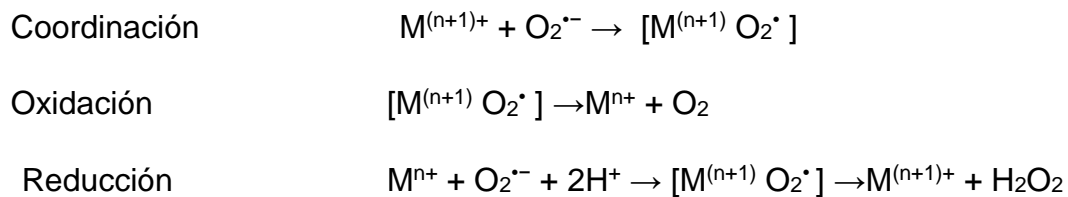


Figura 1.4.- Mecanismo de acción de la enzima Cu/Zn-SOD.

En el caso de las enzimas tipo SOD, con otros metales, no se ha demostrado si estas presentan un mecanismo similar. Sin embargo hasta la fecha este puede ser considerada como una buena aproximación.

1.5.- Ion superóxido

1.5.1- Características biológicas del ion superóxido

La fuente más importante de las especies reactivas de oxígeno (ERO) en las células aeróbicas ocurren en la mitocondria, donde el oxígeno es metabolizado durante la cadena respiratoria. Cuando la célula se encuentra en un estado anormal, el resultado es un gran número de radicales libres, los cuales son neutralizados para proteger a la célula [28-30]. Entre los radicales libres, el ión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) es uno de los más dañinos [31]. Las especies reactivas de oxígeno han sido asociadas con algunas enfermedades inflamatorias, envejecimiento y enfermedades degenerativas tales como artritis, cáncer, Alzheimer y Parkinson [32-36]. A pesar de todas las implicaciones biológicas ya mencionadas, a nivel laboratorio es difícil de estudiar al ion superóxido debido a su reactividad, lo cual se presenta en la siguiente sección.

1.5.2- Características químicas del ion superóxido

El ion superóxido es un radical libre que se forma a partir de la captación de un electrón por una molécula de oxígeno, por esta razón es altamente reactivo considerado como un agente reductor y una base de Brönsted. El tiempo de vida del ion superóxido es limitado en soluciones acuosas, convirtiéndose rápidamente en oxígeno molecular y peróxido o hidroperóxido, con un tiempo de vida media alrededor de 10^{-8} s^1 ver figura 1.5.

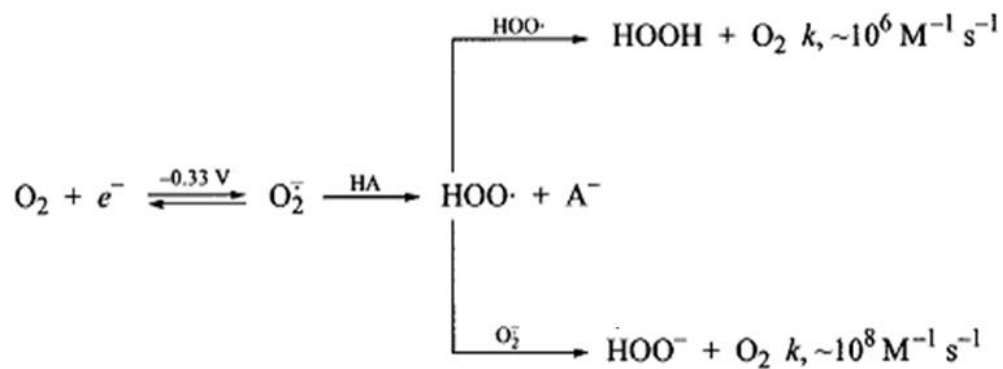


Figura1.5.- Formación y degradación del ion superóxido $\text{O}_2^{\bullet-}$ en disolución acuosa:

En las figuras 1.6 y 1.7 se presentan potenciales estándar de reducción para procesos redox que involucran al ion superóxido en medio acuoso y en un medio aprótico (acetonitrilo) respectivamente [37]. Conforme aumenta el valor de pH en agua la dismutación del ion superóxido se ve menos favorecida, tal como lo muestran sus volares de constante de equilibrio a $\text{pH}=0$ y $\text{pH}=14$, 1.79×10^{25} y 9.6×10^8 respectivamente.

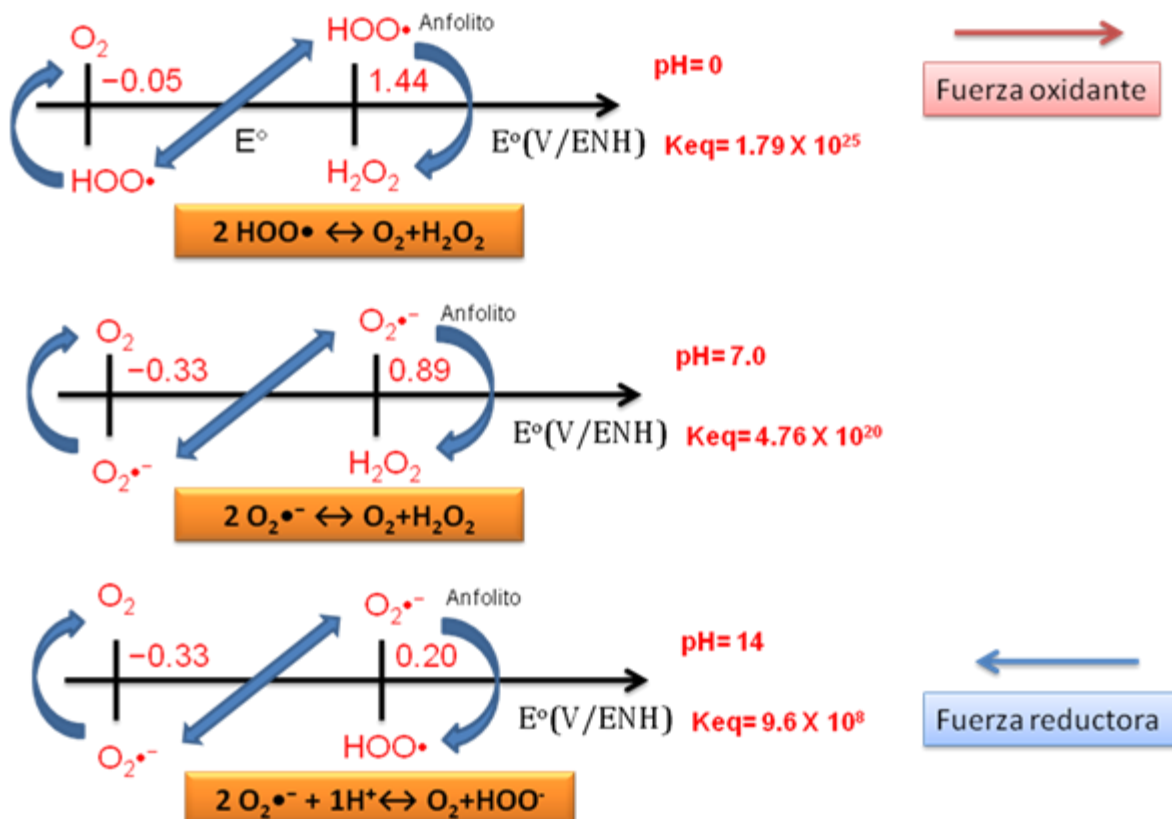


Figura 1.6.- Potenciales estándar de reducción para especies de oxígeno molecular en agua a diferentes valores de pH.

En el caso donde se emplea acetonitrilo como disolvente, ver figura 1.7, se observa la misma tendencia para la estabilidad termodinámica del superóxido observada en agua, es decir, a mayor valor de pH el equilibrio de dismutación se ve menos favorecido. Sin embargo, a diferencia del agua, en un medio aprótico, para un valor alto de pH de 30.4, predice la existencia del superóxido, $K_{dis} = 1.42 \times 10^{-11}$.

Debido a la inestabilidad química del ion superóxido en medios donadores de protones como ácidos y el agua, se recomienda el uso de disolventes apróticos, como acetonitrilo (CH_3CN) y el dimetilsulfóxido (DMSO) para estudiar de una manera controlada su reactividad frente a alguna especie de interés.

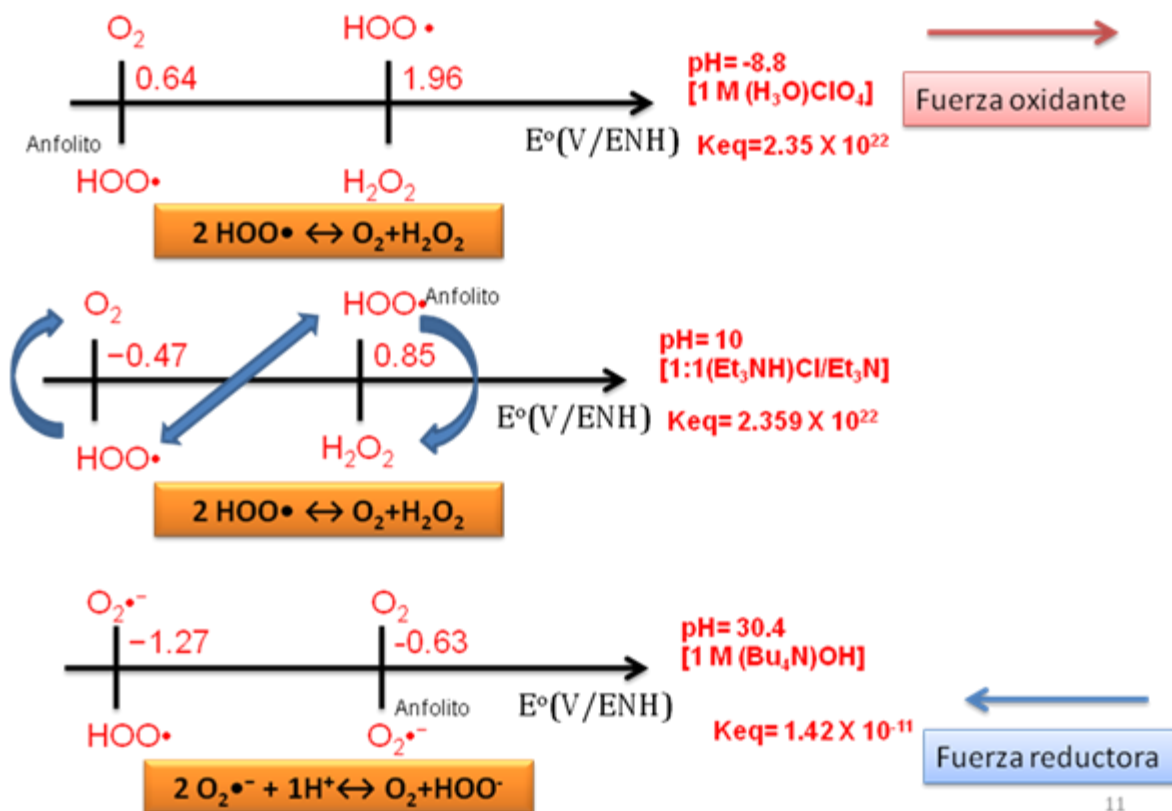
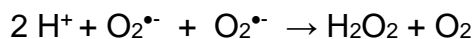


Figura 1.7.- Potenciales estándar de reducción para especies de oxígeno molecular en acetonitrilo a diferentes valores de pH.

1.6.- Compuestos biomiméticos

Regresando al potencial uso de enzimas tipo SOD en aplicaciones médicas, evidenciadas por Oberley y Buettner, se presentan dificultades prácticas, como su dificultad de atravesar membranas celulares, debido a su tamaño así como métodos de preparación y costos. Esto ha motivado, a los químicos sintéticos a desarrollar compuestos miméticos de la SOD.

Es importante recalcar que en dichos compuestos deben presentar la capacidad de dismutar al ion superóxido, tal como se ilustra en la siguiente reacción [38]:



Para el caso de compuestos de coordinación, se ha planteado que una de las características que debe cumplir para ser considerado como biomiméticos de la enzima SOD, es que su valor de potencial redox $\text{M}^{n+}/\text{M}^{n-1}\text{L}$ debe estar en el intervalo de -330 mV (vs. NHE at pH 7; $\text{O}_2/\text{O}_2^{\bullet-}$) a $+890 \text{ mV}$ (vs. NHE at pH 7; $\text{O}_2^{\bullet-}/\text{H}_2\text{O}_2$, asociado a la dismutación del $\text{O}_2^{\bullet-}$ [38]. Esta aseveración debe ser tomada con cuidado, ya que existe una gran cantidad de complejos con diferentes metales que cumplen este criterio y que no presentaran actividad tipo SOD. Adicionalmente la dismutación del superóxido en agua, favorecida termodinámicamente con cinética rápida, debe ser considerada también.

Existen varios trabajos correspondientes a compuestos biomiméticos de cobre-zinc, entre los cuales destaca el reportado por Shunichi y colaboradores, en el que se reporta complejos bimetalicos heteronucleares de Cu-Zn y homonucleares Cu-Cu con el ligante Hbdpi (4,5-bis(di(2-piridil-metil)aminometil)imidazol), el cual cuenta con anillos imidazolicos que funcionan como puente entre los centros metálicos $[\text{CuZn}(\text{bdpi})(\text{MeCN})_2]^{3+}$ y $[\text{Cu}_2(\text{bdpi})(\text{MeCN})_2]^{3+}$, ver figura 1.8. En estos complejos, el centro metálico se encuentra en una geometría pentacoordinada con átomos donadores de nitrógeno, provenientes de los dos anillos piridinicos, así como de un anillo imidazol y de una amina ternaria. En la quinta posición se encuentra una molécula de MeCN, la cual es susceptible de ser intercambiada por el ion superóxido, para experimentar su transferencia electrónica. El valor de potenciales redox del complejo $[\text{CuZn}(\text{bdpi})(\text{MeCN})_2]^{3+}$ $E^\circ = -0.03 \text{ V}/\text{Ag}-\text{AgCl}$, sugirió su potencial actividad biomimética SOD, la cual fue confirmada mediante el ensayo biológico xantina-xantina oxidasa.

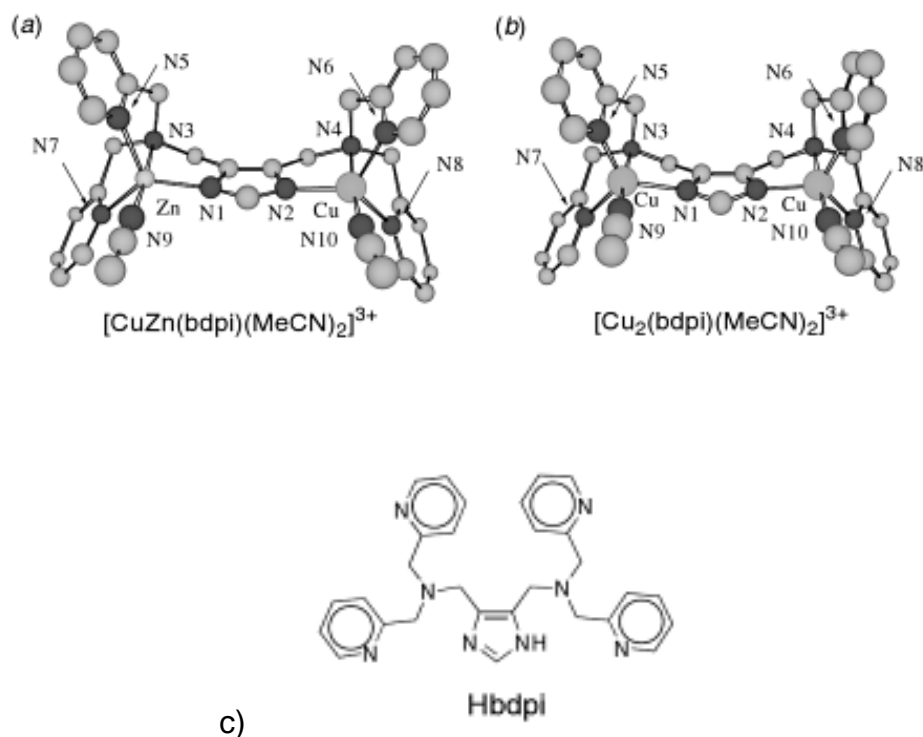


Figura 1.8.- Compuesto de coordinación de (a) Cu/Zn-bdpi y (b) Cu/Cu-bdpi (c) Ligante es Hbdpi.

Por otro lado, la flexibilidad que presenta el ligante pdto, (1,8-bis(2-piridil)-3-6-ditioctano) (figura 1.9) hacia la geometría preferencial del átomo central, estabilizando así diversos estados de oxidación, así como la interacción del complejo Cu(II)-pdto con ADN y su valor de potencial redox en agua a pH=7.0 [39], motivó a Ruiz-Azuara y colaboradores a estudiar su actividad biológica en varias líneas tumorales. Dicho compuesto presentó una actividad similar al cis-platino, en la línea tumoral HeLa. La respuesta biológica se ha relacionado con un mecanismo mimético a la enzima de cobre superóxido dismutasa Cu-SOD, sin embargo este hecho no se ha confirmado hasta la fecha [40].

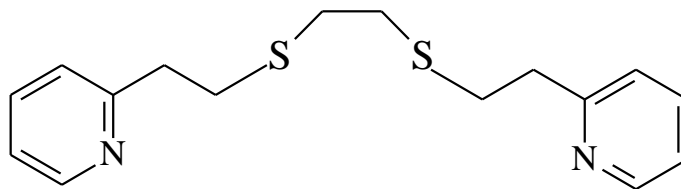
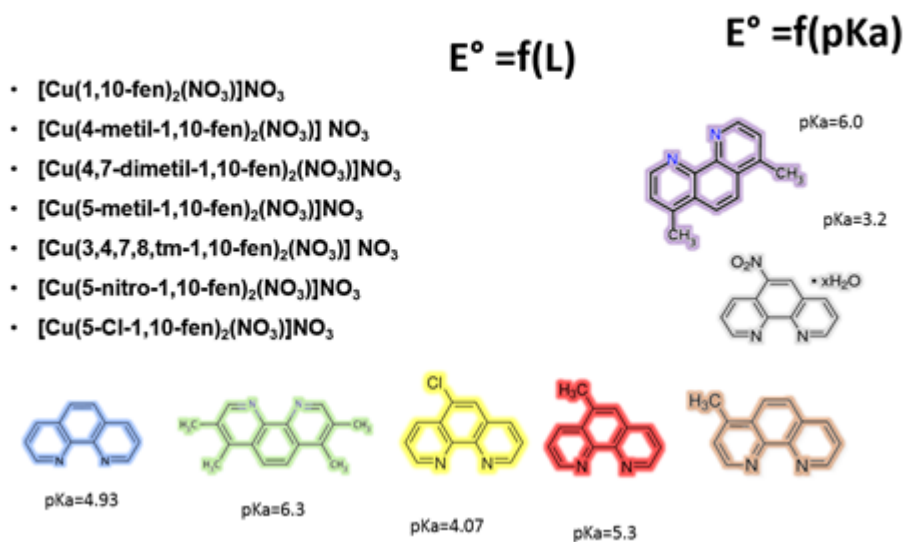


Figura.1.9.- Estructura del ligante 1,8-bis(2-piridil)-3,6-ditiooctano (*pdto*).

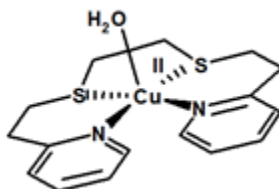
Existe en la literatura una gran cantidad de compuestos de coordinación donde se reporta una correlación entre actividad SOD con sus valores potenciales redox, donde se empleando el ensayo biológico en agua Xantina-Xantina Oxidasa para evaluar su actividad SOD [41-44]. Cabe resaltar que dichas correlaciones deben ser tomadas con reservas, debido al hecho que la actividad SOD se determina en agua, donde la estabilidad del ion superóxido es baja.

Por lo tanto en este trabajo se plantea estudiar la respuesta electroquímica de la interacción del ion superóxido con complejos Cu(II) con potencial redox modulado por efecto de las ligantes diimínicos, y con el complejo Cu(II)-*pdto* en el disolvente aprótico DMSO, con la finalidad explorar la el papel del potencial redox en la dismutación de esta especie reactiva de oxígeno mediante el uso de técnicas electroquímicas. En los esquemas 1.1. y 1.2 se ilustran los compuestos de coordinación a emplear.

Sistemas modelo Cu(II)(N-N)₂



Esquema 1.1. Complejos de Cu(II) con potencial redox modulado



Esquemas 1.2. Compuesto de coordinación [Cu(pdto)(H₂O)]²⁺

JUSTIFICACIÓN

La elevada incidencia de cáncer ha despertado la inquietud de obtener nuevos compuestos para esta enfermedad con menor toxicidad a los ya existentes en el mercado. En este sentido aquellos compuestos que mimeticen los sitios activos de la enzima SOD podrían ser idóneos. Se ha reportado que el potencial redox juega un papel importante en estos compuestos ya que correlaciona con la actividad SOD, determinada con el ensayo biológico en agua Xantina-Xantina Oxidasa. Sin embargo, la inestabilidad en agua del ion superóxido hace que estas correlaciones no sean confiables del todo. Por lo tanto, un estudio que indique el papel del potencial redox en compuestos con estructura similar al sitio activo de la enzima SOD, en su reacción con el ion superóxido en sistemas no acuosos, puede contribuir al conocimiento para el diseño de nuevos fármacos anticancerígenos.

HIPÓTESIS

En compuestos de coordinación de Cu(II) en un disolventes apróticos, el aumento del potencial redox, favorecerá la reacción de dismutación del ion superóxido, cuantificada mediante su respuesta electroquímica.

OBJETIVOS

Objetivo General

Estudiar el efecto del potencial redox en compuestos de coordinación de Cu(II) en un disolvente aprótico, sobre la dismutación del el ion superóxido.

Objetivos Particulares

Caracterizar por técnicas espectroscópicas y analíticas la sal precursora $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ en DMSO.

Sintetizar y caracterizar por técnicas espectroscópicas y analíticas compuestos de coordinación de Cu(II) con ligantes diíminicos, del tipo $\text{Cu}(\text{II})-(\text{N}-\text{N})_2$

Caracterizar electroquímicamente, con las técnicas de voltamperometría cíclica y cronoamperometría compuestos de coordinación de Cu(II) con ligantes diíminicos, del tipo $\text{Cu}(\text{II})-(\text{N}-\text{N})_2$ en DMSO.

Estudiar el comportamiento electroquímico, con las técnicas de voltamperometría cíclica y cronoamperometría la estabilidad y generación del ion superóxido en DMSO.

Estudiar la reacción de los compuestos coordinación de Cu(II) con ligantes diíminicos, del tipo $\text{Cu}(\text{N}-\text{N})_2$ y $\text{Cu}(\text{II})\text{-pdto}$ con el ion superóxido mediante técnicas electroquímicas en DMSO.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

2.- Desarrollo experimental

2.1- Reactivos utilizados

La pureza de los reactivos usados fue grado reactivo analítico. La lista de estos se presentan a continuación:

- Nitrato de cobre hidratado $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ 99.999% SIGMA ALDRICH.
- Hexafluorofosfato de tetrabutilamonio, $\text{C}_{12}\text{H}_{36}\text{F}_6\text{NP}$, 98+%, SIGMA ALDRICH.
- Superóxido de potasio, KO_2 99% SIGMA ALDRICH.
- Éter corona 99%, Alfa Aesar.
- Alúmina (Buehler).
- Polvo de diamante (Buehler).
- Éter de petróleo, 30-60 °C, para análisis de residuos orgánicos J.T. BAKER.
- Dimetilsulfóxido (Acros Organics, 99.7% anhidro sobre malla molecular).
- Ferroceno, $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Fe}$, 98+%, SIGMA-ALDRICH
- Bromuro de potasio para espectroscopía grado IR, KBr , 99+%, SIGMA-ALDRICH.
- Metanol, CH_3OH , para análisis, ACROS ORGANICS.
- Éter Dietílico anhidro, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$, 99.7%, SIGMA ALDRICH.
- Agua Destilada y Tri-destilada J.T. Baker
- 10-fenantrolina monohidratada, $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, PM. 198.22 g/mol, reactivo Baker Analyzed® A.C.S., J.T Baker.
- 3,4,7,8-Tetrametil-1,10-fenantrolina, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$, 99+%, PM. 236.31 g/mol, reactivo Aldrich Chem. Co., SIGMA-ALDRICH.
- 5-Cloro-1,10-fenantrolina, $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2$, 98%, PM. 214.65 g/mol, SIGMA-ALDRICH.
- 5-Metil-1,10-fenantrolina, $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2$, 99%, PM. 194.23, reactivo Aldrich Chem. Co., SIGMA-ALDRICH.
- 5-Nitro-1,10-fenantrolina, $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$, 97+%, PM. 225.20 g/mol, SIGMA-ALDRICH.

- 4-Metil-1,10-fenantrolina, $C_{13}H_{10}N_2$, 98%, PM. 194.23 g/mol, SIGMA-ALDRICH.
- 4,7-dimetil-1,10-fenantrolina, $C_{14}H_{12}N_2$, 98%, PM. 208.26 g/mol, SIGMA ALDRICH
- 2,2-etanoditiol, $C_2H_6S_2$, grado reactivo, PM 94.2 g/mol.
- 2-vinilpiridina, C_7H_7N , 97%, PM 105 g/mol. SIGMA-ALDRICH
- Éter de petróleo, 30-60 °C, para análisis de residuos orgánicos, J.T BAKER.

2.2 Equipos utilizados

Los análisis elementales se realizaron en el equipo Fissons analyzer, modelo EA 1108, utilizando un estándar de sulfanilamida. Los espectros IR fueron obtenidos en pastillas de KBr, usando un espectrofotómetro Nexus Thermo Nicolet en un rango espectral de $4000-400\text{cm}^{-1}$. Los espectros electrónicos se obtuvieron en un espectrofotómetro Thermo evolución array en un rango de 200-1100 nm. Los espectros UV-Vis-NIR (reflectancia difusa, $40000-4000\text{ cm}^{-1}$) se obtuvieron en un espectrofotómetro Cary-Varian. Las mediciones de conductividad se realizaron utilizando un conductímetro YSI 3200 con placas paralelas ($\phi = 1\text{cm}^{-1}$). Las mediciones termogravimétricas (TGA) se realizaron de 25 a 200°C , con una rampa de $1^\circ\text{C}/5\text{min}$.

2.3. Determinación de la estructura de Rayos X

En el caso de los compuestos $[\text{Cu}(1,10\text{-fen})_2\text{NO}_3]\text{NO}_3$ y $[\text{Cu}(3,4,7,8,tm\text{-}1,10\text{-fen})_2\text{NO}_3]\text{NO}_3$, se obtuvieron cristales útiles para ser analizados por difracción de rayos X de cristal único. Los datos de las estructuras cristalinas, fueron obtenidas con un difractómetro Oxford Gemini "A", CCD con un detector ($\lambda\text{CuK}\alpha = 1.54184\text{ \AA}$, monocromador: grafito) equipado con una fuente de rayos X tubo sellado, usando cristales prismáticos de los compuestos sintetizados, montado en fibra de vidrio. Se utilizaron los paquetes de software CrysAlis Pro y CrysAlis para la recolección de datos e integración de datos [45]. Los datos se corrigieron para la absorbancia

utilizando la corrección de la absorción numérica analítica [46]. La solución de la estructura y refinamiento se realizaron con el programas SHELXS97 y SHELXL97 [47]. Para los gráficos moleculares, se empleó ORTEP-3 para Windows y WinGX [48,49]. El refinamiento de la matriz completa de mínimos cuadrados se llevó a cabo mediante la minimización $(F_o^2 - F_c^2)^2$. Todos los átomos excepto el hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente. Las posiciones de los átomos de hidrógeno fueron generadas geométricamente e incluidas en el refinamiento con parámetros térmicos isotrópicos con $U_{iso}(H)=1.5$ Ueq. Los átomos de H unidos a los átomos de C fueron localizados en posiciones geométricamente idealizadas. Los datos cristalográficos de la colección y refinamiento se encuentran detallados en la tabla del anexo 6.

2.4 Caracterización de la sal $Cu(NO_3)_2 \cdot 2.5H_2O$

Se preparó una disolución de $Cu(NO_3)_2 \cdot 2.5H_2O$ 1 mM en DMSO, observándose un cambio de color de transparente a azul-verde al disolver la sal. Se adquirió el espectro UV-Vis y se realizaron mediciones de conductividad.

2.5- Síntesis de complejos de cobre $Cu(II)-(N-N)_2$

Para la síntesis de estos compuestos, se utilizó un equivalente de $Cu(NO_3)_2 \cdot 2.5H_2O$ (20 mM en 5 ml) y 2 equivalentes (40 mM en 5mL) del ligante (N-N) ambos disueltos en etanol, (en el caso de algunos ligantes fue necesario calentar a 70 °C, para su disolución). Se añadió gota a gota a la disolución Cu (II) la disolución de ligante. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente bajo agitación constante durante dos horas. Después de este tiempo, se obtuvieron precipitados, de diferentes tonos de color azul y verde, los cuales fueron lavados con éter etílico.

2.6- Síntesis del complejo $Cu(II)$ -pdto

El ligante **pdto** se sintetizó de acuerdo al método reportado por Harold A. Goodwin y Francis Lions [60]. El compuesto $[Cu(pdto)(H_2O)](PF_6)_2$ se obtuvo mezclando

0.304 g (1,0 mmol) de pdto y 0.294 g de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (1.0 mmol) en 50 mL de metanol anhidro. La disolución se agita y se observa un color azul intenso. Posteriormente se agregan dos equivalentes de hexafluorofosfato de amonio (0,0088 g) a la mezcla de reacción. Se obtiene un precipitado azul fuerte. Análisis elemental: Calc. $\text{CuC}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}_2\text{OP}_2\text{F}_{12}$; %C, 28.4; %H, 3.1; %N, 4.2; %S, 9.5. Exp: %C, 28.1; %H, 3.0; %N, 4.7; %S, 9.3.

2.7.- Estudios Electroquímicos

Las medidas electroquímicas se realizaron a la concentración de 1×10^{-3} M para los complejos $[\text{Cu}(\text{N-N})_2\text{NO}_3]\text{NO}_3$ en DMSO anhidro en presencia hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (TBAPF_6) 0.1M, utilizando un potenciostato/ galvanostato Biológico SP-50. Para los estudios del complejo $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})](\text{PF}_6)_2$ se empleó una concentración de 11×10^{-3} M en dimetilsulfóxido (sobre malla molecular) en presencia de tetrafluoroborato de tetrabutilamonio (TBABF_4 0.1M) como electrolito soporte usando un potenciostato/galvanostato PGZ 301, Radiometer Copenhagen. Se utilizó una celda de tres electrodos, un disco de platino ($\phi = 1.5$ mm) como electrodo de trabajo, un alambre de platino como contra-electrodo y un alambre de plata como electrodo de pseudo referencia. Todos los potenciales se registraron frente al par redox Fc/Fc^+ , de acuerdo con la IUPAC [50]. El comportamiento electroquímico se exploró utilizando voltametría cíclica a diferentes velocidades de barrido (10-1000 mV), realizando compensación de la caída óhmica con interrupción de corriente. Se obtuvieron experimentos de cronoamperometría de pulso simple, aplicando el potencial de circuito abierto $E_i = E_{ca}$, durante 0.1 s, para posteriormente imponer un potencial E_1 en un valor más negativo al potencial de pico catódico de interés durante un tiempo $\tau = 5$ s.

2.7.1.-Estudio electroquímico de la sal precursora $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \bullet 2.5 \text{H}_2\text{O}$

Con la finalidad de tener sal precursora de $\text{Cu}(\text{II})$ con una cantidad de agua constante se prepararon disoluciones en DMSO de esta (5 ml), las cuales se sometieron a calentamiento con agitación a 90°C durante hora y media. Se deja enfriar y se realizan los experimentos electroquímicos correspondientes.

2.7.2.-Estudio electroquímico de los compuestos de coordinación $\text{Cu}(\text{II})-(\text{N-N})_2$ y $\text{Cu}(\text{II})\text{-pdto}$

Se prepararon disoluciones en DMSO anhidro de los compuestos de coordinación (5 ml), las cuales se sometieron a calentamiento con agitación a 90°C durante hora y media, con la finalidad de garantizar una cantidad mínima de agua. Se deja enfriar y se realizan los experimentos electroquímicos correspondientes.

2.7.3.-Estudio electroquímico oxígeno molecular para generación in situ del superóxido

Se obtuvieron voltamperometrías cíclicas cada cinco minutos a una disolución de electrolito soporte TBABF_6 0.1M en DMSO anhidro, previamente burbujeada con N_2 por 10 minutos, monitoreando la respuesta del O_2 disuelto durante un tiempo de 2 horas.

2.7.4.- Estudio electroquímico KO_2

Se prepararon disoluciones de superóxido de potasio 0.01M en DMSO anhidro en presencia de éter corona. Se pesaron 7.4 mg (0.1mmol) de KO_2 en polvo y 26.2 mg (0.20 mmol) de éter corona/18-corona-6 y se colocaron en un matraz seco, al cual se adicionaron 10 mL de DMSO, más el electrolito soporte 0.1M (TBABF_4 ó TBAPF_6). La relación 1:2 de estos reactivos, se establece para desplazar el equilibrio, dada la baja solubilidad del KO_2 en DMSO. La mezcla fue agitada durante

1 hora hasta obtener una disolución de color amarillo pálido. A partir de esta disolución se realizaron los experimentos electroquímicos para su caracterización.

2.8.-Estudio electroquímico de la interacción de los compuestos Cu(II)-(N-N)₂ con el ion superóxido generado a partir de oxígeno

Se tomaron 5ml de la disolución de los compuestos de coordinación Cu(II)-(N-N) 1 mM en DMSO anhidro, saturada con oxígeno ambiental 2.1 mM. Se monitorea la interacción de cada compuesto con el ion superóxido electrogenerado, mediante voltamperometrías cíclicas.

2.9.- Estudio electroquímico de la interacción de los compuestos Cu(II)-(N-N)₂ y Cu(II)-pdto con KO₂

Se prepararon por separado disoluciones 0.01M de KO₂ y Cu(II)-pdto en DMSO en presencia de electrolito soporte y se mezclaron sus respectivos volúmenes para tener una concentración 11mM de cada especie, en relación 1:1 complejo de Cu(II): superóxido. Se obtuvieron voltametrías cíclicas antes y después de la mezcla. En el caso de los compuestos Cu(II)-(N-N)₂ se sigue el mismo procedimiento, con una concentraciones finales en la mezcla de reacción 1mM del complejo y del KO₂.

RESULTADOS

Y

DISCUSIÓN

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Esta página fue eliminada debido a que su contenido es información clasificada como confidencial de acuerdo con el Artículo 113 Fracción II de la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

PERSPECTIVAS

5. Perspectivas

Se propone utilizar otros compuestos de cobre (II), utilizando diferentes sales precursoras para la síntesis de los complejos, para verificar los resultados obtenidos.

Es necesario realizar experimentos con técnicas espectroscópicas rápidas, para comparar los resultados obtenidos mediante voltametría cíclica, respecto al mecanismo de reacción que se presenta en la mezcla de los complejos sintetizados y el ion superóxido.

Se sugiere la utilización de otros compuestos de coordinación de metales como Ni(II) y Fe(II), presentes en sitios catalíticos de la enzima SOD, con actividad biológica probada, para poder contribuir con información más específica para el diseño de compuestos biomiméticos tipo SOD (superóxido dismutasa).

REFERENCIAS

6. Referencias

1. Dir. de Ev. en Salud, México, Mexico, Patente **2004**.
2. Bravo, G. M. E.; García, R. J .C.: Gracia, M. I.; Ruiz, A. L., *J. Inorganic Biochemistry* **2009**, 103 (2), 299-309.
3. Alberts, B. J. A.; Lewis, J. R. M.; Roberts, K. W. P., *Molecular Biology of the Cell*. 4a Ed. **2002**, 53-58.
4. Cox, J.D.; Stetz, J. P. T. F., *Radiat Oncol Biol. Phys.* **1995**, 31, 1341-1346.
5. Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Goodman, G. G., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* **2001**, 10a Ed., cap.1.
6. Edwards, N., Taxol, Escuela de Química Bristol, Tesis, **2005**.
7. Fricker, S.C., *Metal Compounds in cancer therapy* **1996**, Cap.6.
8. Wong, E.; Giandomenico, C. M., *Reviews J. Chemical* **1995**, 99, 2451.
9. Sessler, J.L.; Miller, R. A., *J. Biochem Pharmacol* **2000**, 59, 733–739.
10. Carde, P.; Timmerman, R.; Mehta, M.P.; Koprowski, C. D.; Ford, J.; Tishler, R., *J. Clin. Oncol* **2001**, 19, 2074–2083.
11. Mehta, M. P.; Shapiro, W. R.; Glantz, M. J.; Patchell, R. A.; Weitzner, M. A.; Meyers, C. A., *J. Clin. Oncol.* **2002**, 20, 3445–3453.
12. Rosenthal, D. I.; Nurenberg, P.; Becerra, C. R.; Frenkel, E. P.; Carbone, D. P.; Lum, B., *J. Clin. Cancer Res.* **1999**, 5, 739–745.
13. Rockson, S. G.; Kramer, P.; Razavi, M.; Szuba, A.; Filardo, S.; Fitzgerald, P., *Circulation* **2000**, 102, 2322–2324.
14. Mehta, M. P.; Rodrigues, P.; Terhaard, C.; Rao, A.; Suh, J.; Roa, W., *J. Clin. Oncol* **2003**, 21, 2529–2536.

15. Khuntia, D., *Expert Rev. Anticancer Ther* **2004**, 4, 981–989.
16. Dir. de Inv. Marcas y Desarrollo Tecnológico (SECOFI) Registros Número 18801-120579 y 18802-120580. U.S.A. Patent Number 5-107,005. (1992), U.S. Patent Re35, 458, Feb. 18, **1996**.
17. Gracia, M. I.; Ruíz, R. L., *J. Inorganic Biochemistry an Interdisciplinary J.* **1991**, 43.
18. Dhar, S. K.; St Clair, D.K., *Free Radic. Biol. Med.* **2012**, 52, 2209-2222.
19. Buettner, G.R., *Anticancer Agents. Med. Chem.* **2011**, 11, 341–346.
20. Pani, G.; Colavitti, R.; Bedogni, B.; Fusco, S.; Ferraro, D.; Borrello, S., *T. Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1299-308.
21. Oberley, W.L.; Buettner, R.G., *Cancer research* **1979**, 39, 1141-1149.
22. Carceller, V. J. A., *P. Chem. Rev.* **2010**, 110, 4417-4446.
23. Benyahia, B.; Campana, F.; Perderan, B., *Chemical Education* **1996**, 5, 75-81.
24. Vecchio, G.; Lanza, V., *Chemical Education* **2009**, 86, 12.
25. Carceller, V. J. A., Universidad de Lleida, Tesis, **2007**.
26. Gerasimchuk, N.; Wang, Z.; Sessler, J. L.; Magda, D., *J. American Chemical Society* **2005**, 110–136.
27. Halliwell, B.; Gutteridge, J., *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2a Ed., London **1989**.
28. Sessler, J. L.; Tvermoes, N. A.; Guldi, D. M.; Hug, G. L.; Mody, T. D.; Magda, D., *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 1452-1457.
29. Moncada, S.; Palmer, R. M.; Higgs, E. A., *Pharmacol Rev.* **1991**, 43, 109–142.
30. Peskin, A. V., *Clinica Chimica Acta* **2000**, 293, 157–166.

31. McCord, J. M.; Edeas, M. A., *Biomed Pharmacother* **2005**, 59, 139–142.
32. Pong, K., *Exp. Opin. Biol. Th.* **2003**, 3, 127–139.
33. Alam, Z. I.; Jenner, A.; Daniel, S. E.; Less, A. J.; Cairns, N.; Marsden, C. D.; Jenner, P.; Halliwell, B., *Neurochem* **1997**, 3, 1196.
34. Sanchez, J.; Overvik, E.; Ames, B., *Neurodegeneration* **1994**, 3, 197.
35. Hollstein, M.; Sidransky, D.; Vogelstein, B.; Harris, C. C., *Science* **1991**, 253, 49.
36. Beal, M. F.; Ann, N. Y., *Academy Sci.* **2003**, 991, 120.
37. Sawyer, D.T.; Sobkowiak, A. L.; Roberts, J., *J. Electrochemistry for chemists. 2a Ed.* **1995**.
38. Milorad, M.; Masilamani R., *J. American Chemical Society* **1977**, 99, 15.
39. Mahadevan, S.; Palaniandavar, M., *Inorg. Chim. Acta* **1997**, 254, 291.
40. Rodríguez, D.; García, J. C.; Manríquez, J.; Moreno, R.; Lozano, M. A.; González, I.; Gracia, I.; Ruiz, L.; Lopez, R. A.; Ortiz, L., *J. Polyhedron* **2009**, 28 (6), 1186-1190.
41. Jitsukawa, K., *J. Inorganica Chimica Acta* **2001**, 324, 108-116.
42. Witold, S.; Szulbinski., *J. Inorg. Chem.* **1993**, 32, 5368-5376.
43. Kripli, B., *J. Inorganic Chemistry Communications* **2011**, 14, 205-209.
44. Pap, J. F.; Kripli, B.; Váradi, T.; Giorgi, M.; Kaizer, J.; Speier, G., *J. Inorganic Biochemistry* **2011**, 105, 911-918.
45. Oxford Diffraction CrysAlis CCD; and CrysAlis RED Oxford Difraccion Ltd, England, **2009**.
46. Clark, R. C.; Reid, J. S., *Acta Crystallographica Section A51* **1995**, 887-897.
47. Sheldrick, G. M., *Program for crystal structure refinement*, University of Göttingen: Göttingen, Germany **2008**, 97, 2.

48. Farrugia, L. J., *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 565.
49. Farrugia, L. J., *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, 32, 837-838.
50. Gritzner, G.; Kuta, J., *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 461-466.
51. Nakamoto, K., *Infrared spectra of inorganic and coordination compounds*. 2da ed. **1963**, 3 (2), 306-307.
52. Curtis, N. F.; Curtis, Y. M., *Inorganic Chemistry* **1965**, 4, 804-809.
53. Lever A.B.P, *Inorganic Electronic Spectroscopy*: 2a Ed. Elsevier, Amsterdam, **1984**.
54. Bard A. J.; Faulkner, L. R., *Electrochemical methods. Fundamentals and applications*, **2001**.
55. Pletcher, D.; Greef, R.; Peat, R.; Peter, L. M.; Robinson, J., *Instrumental methods in electrochemistry*, Horwood Publishing **2001**, 53-90.
56. Nicholson, R. S., *Analytical Chemistry* **1965**, 37, 1351-1355.
57. Gasque, L.; Medina, G.; Ruiz, L.; Moreno, R., *Inorganica Chimica Acta* **1999**, 288, 106-111.
58. Sakaguchi, U.; Addison, A. W., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 600-608.
59. Rodríguez, D.; García, J.C.; Manríquez, J.; Moreno, R.; Altamirano, M.; González, I.; Gracia, I.; Ruiz, L.; Antaño López, R.; Ortiz, L., *Polyhedron* **2009**, 28, 1186-1190.
60. Goodwin, H.A; Lions F., *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5013-5023.
61. Maricle, D. L. H., W. G. *Anal. Chem.* **1965**, 37, 1562.
62. Sawyer, D. T.; Valentine, S., *J. Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 393.
63. Andrieux, C. P.; Hapiot, P.; Savéant, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3768.
64. Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J. M., *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 12877.

65. Savéant, J. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6788.
66. Singh, P. S.; Evans, D. H., *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 637.
67. Costentin, C.; Evans, D. H.; Robert, M.; Savéant, J. M.; Singh, P. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12490.
68. Savéant, J. M., *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 2819.

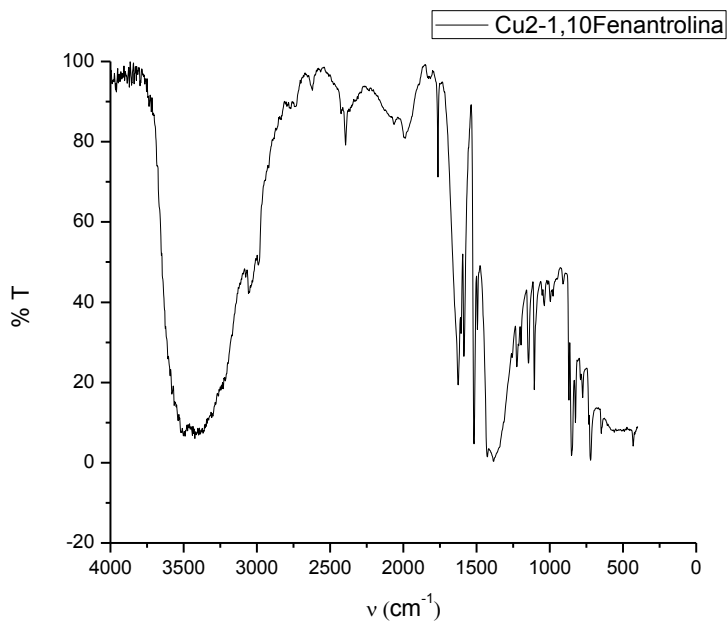
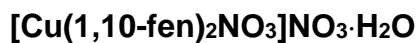
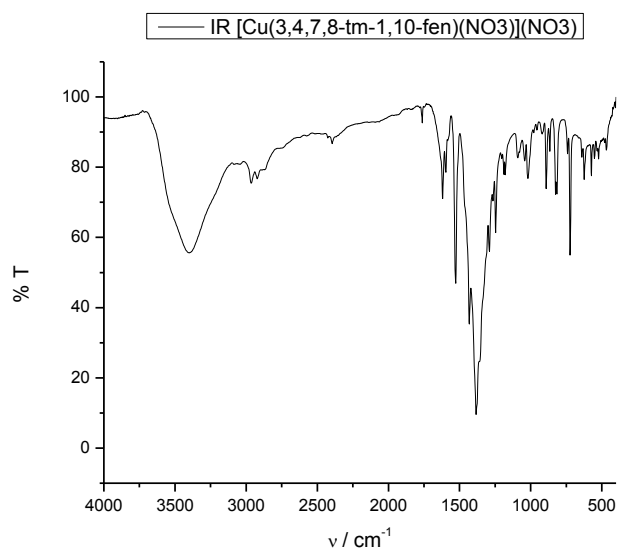
ANEXOS

ANEXO 1

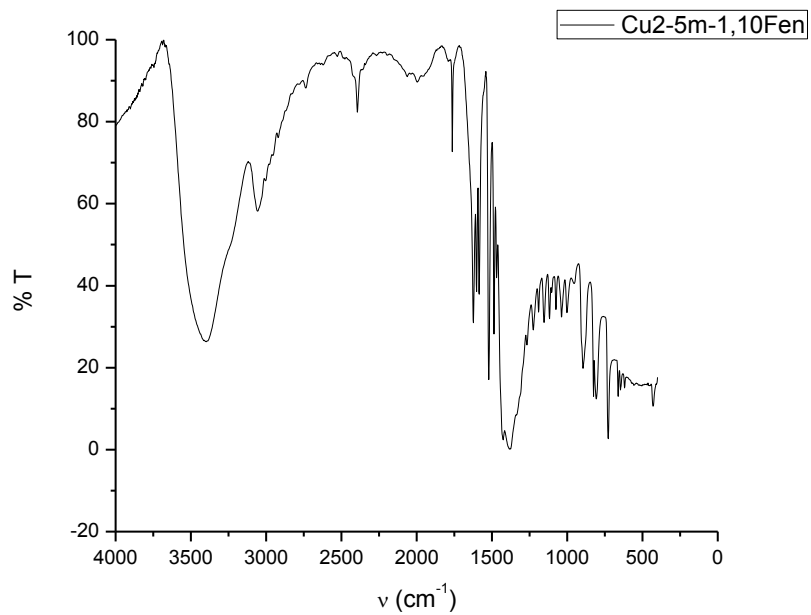
ESPECTROSCOPÍA IR

Anexo I

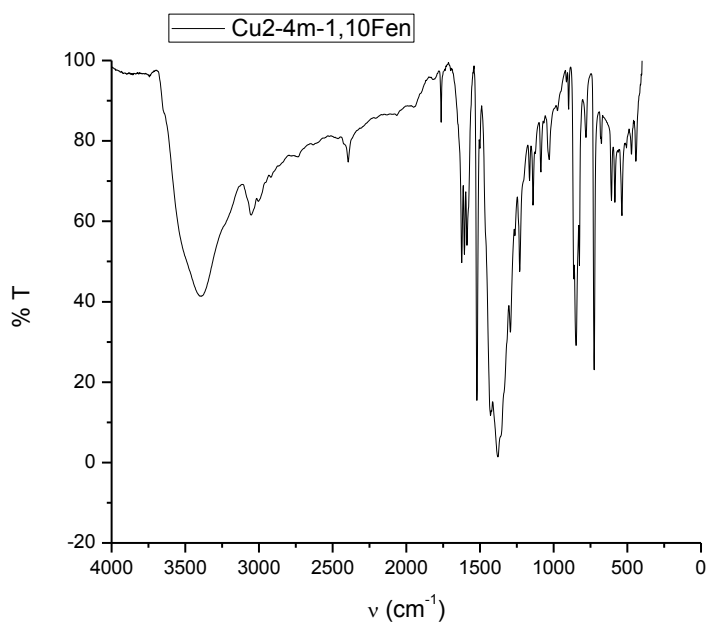
Espectroscopía IR



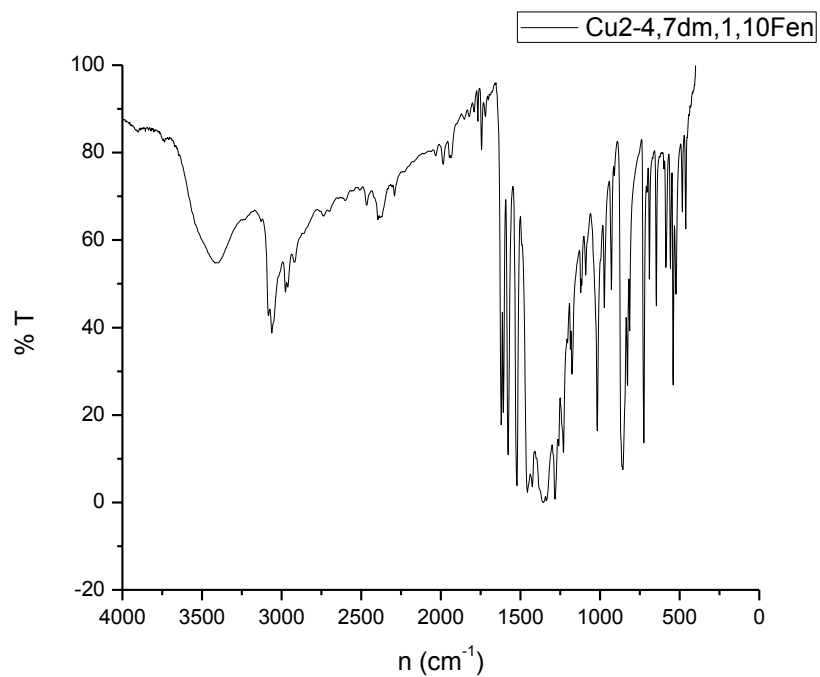
[Cu(5-metil-1,10-fen)₂NO₃]NO₃·3H₂O



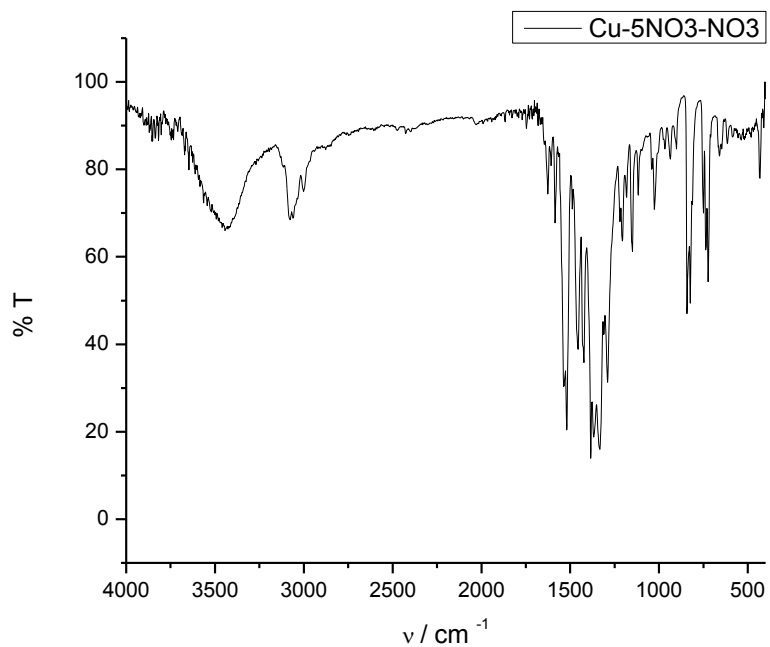
[Cu(4-metil-1,10-fen)₂NO₃]NO₃·H₂O



[Cu(4,7-dimetil-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃



[Cu(5-nitro-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃

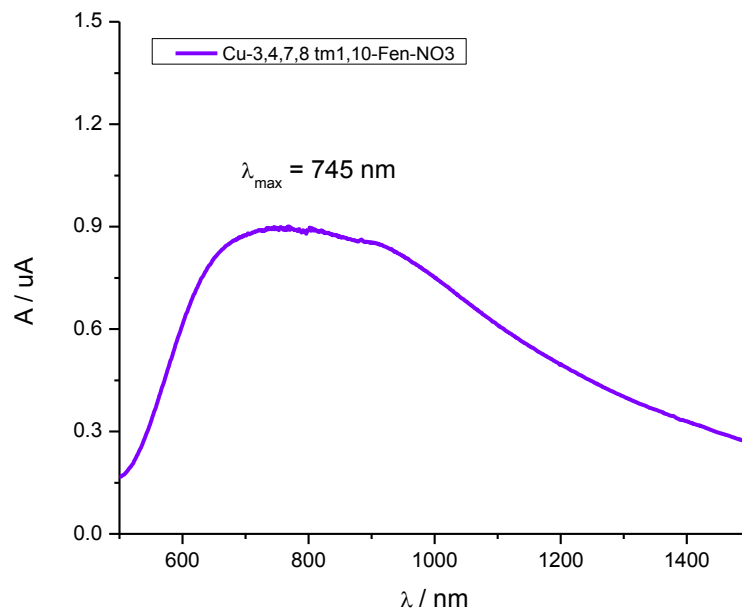


ANEXO 2

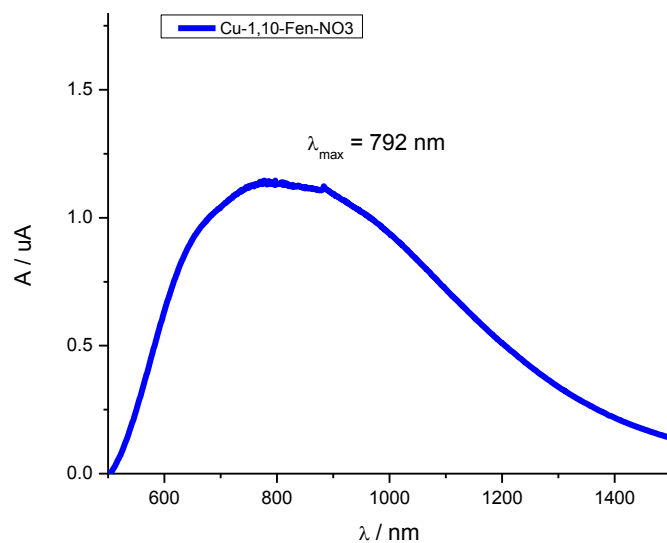
REFLECTANCIA DIFUSA

Anexo II. Reflectancia Difusa

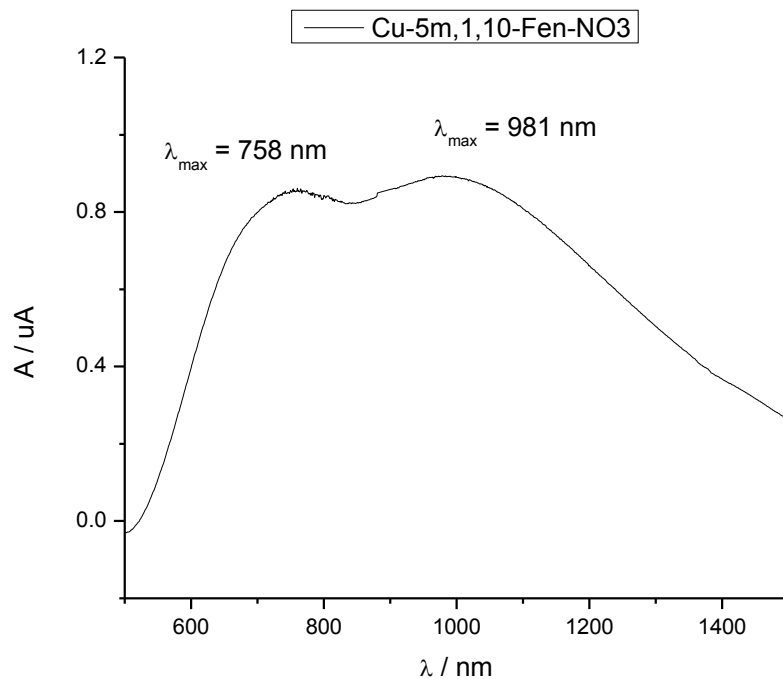
[Cu(3,4,7,8,tm-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·H₂O



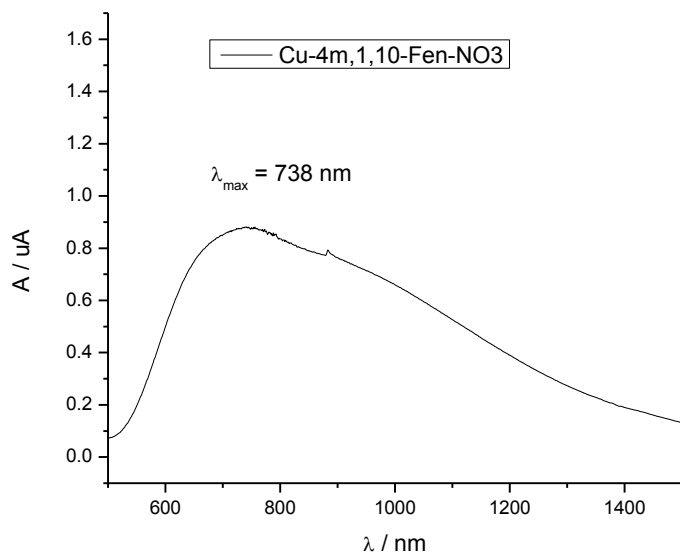
[Cu(1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·H₂O



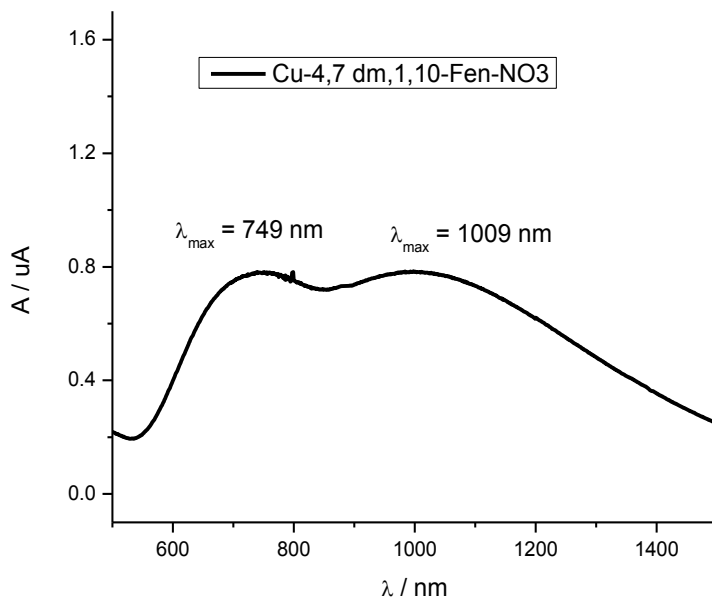
[Cu(5-metil-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·3H₂O



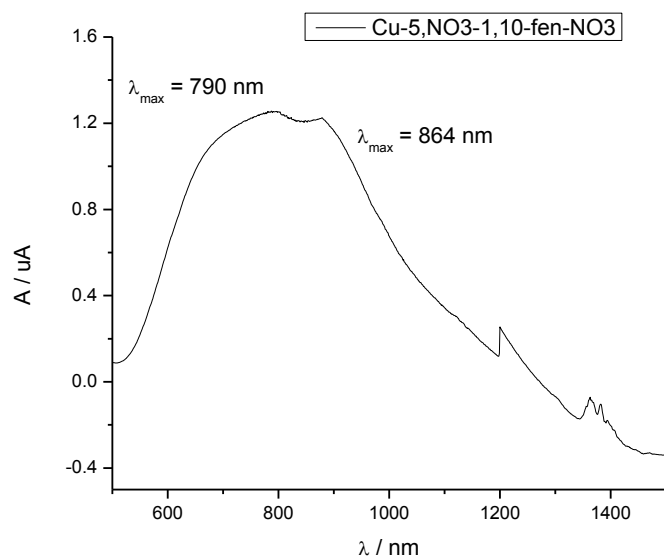
[Cu(4-metil-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·H₂O



[Cu(4,7-dimetil-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃



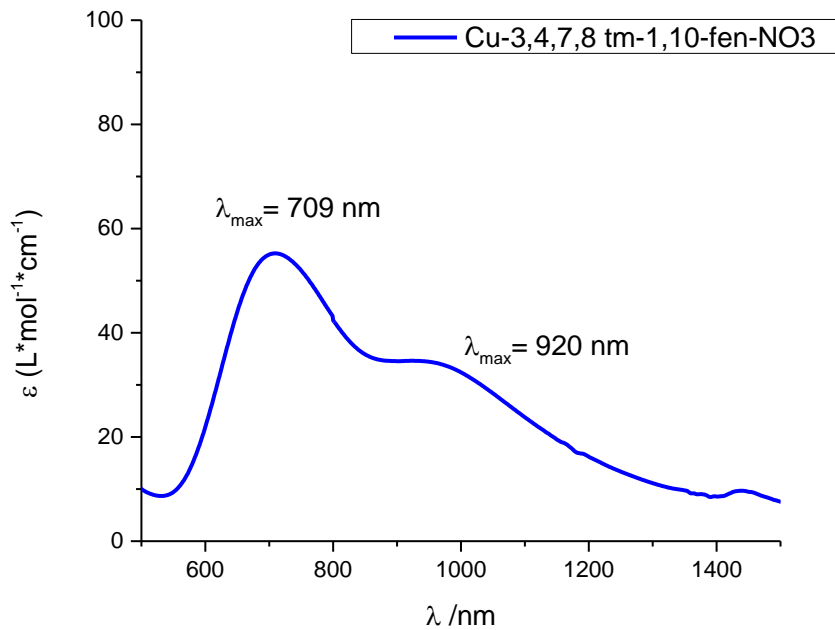
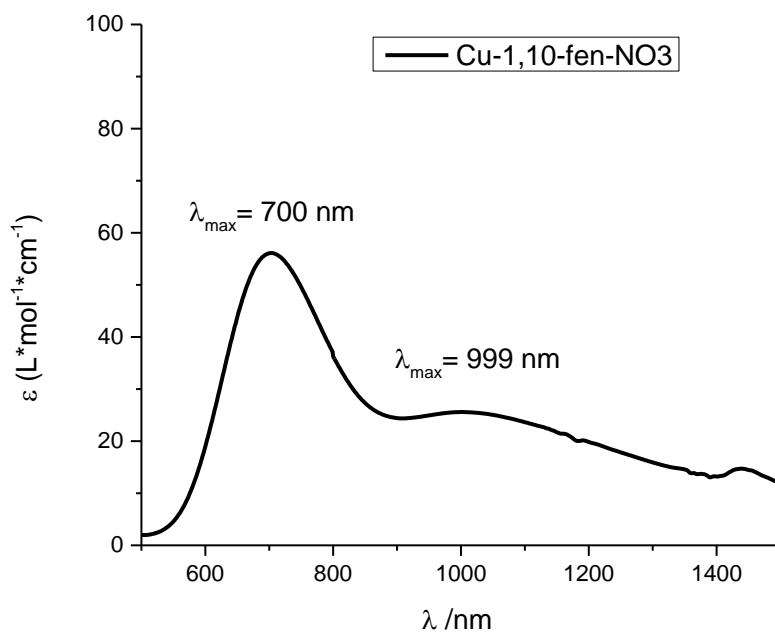
[Cu(5-nitro-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃

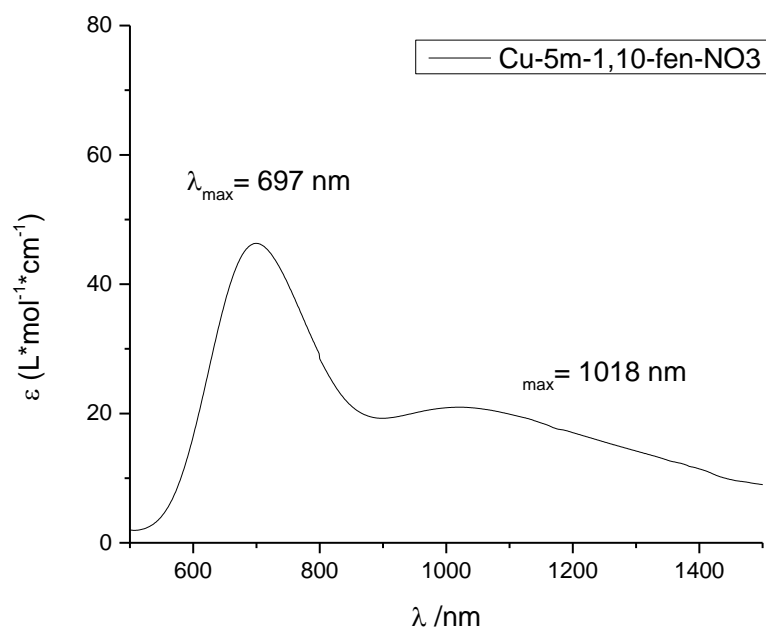
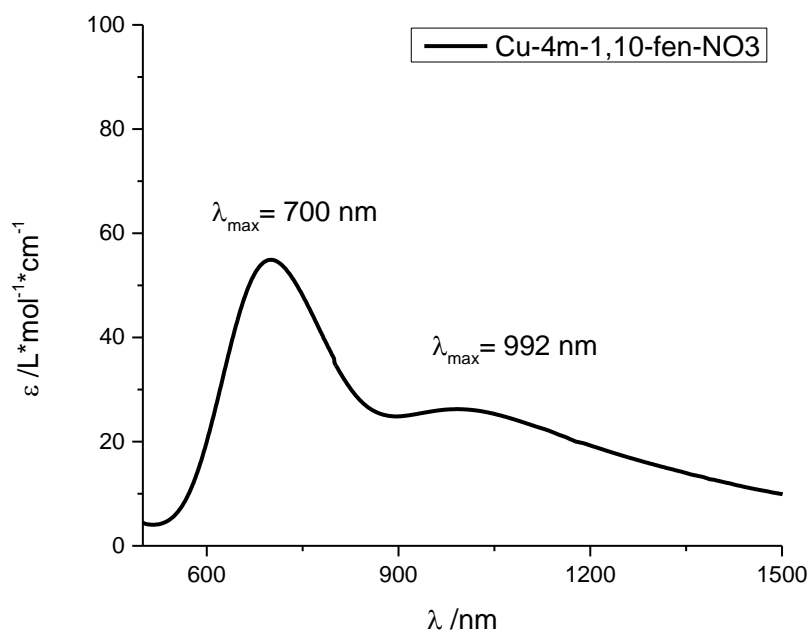


ANEXO 3

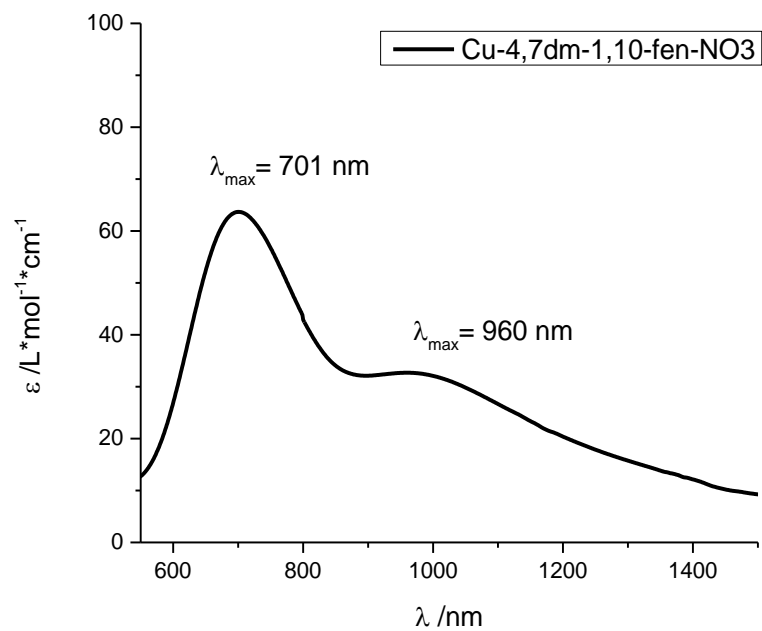
2EU-Vis en SOLUCIÓN

Anexo III. UV-vis en solución

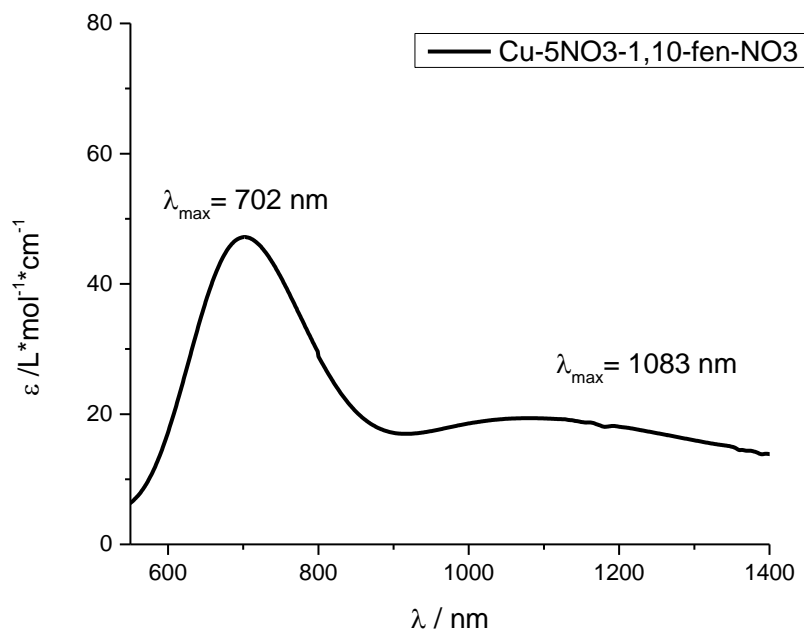
[Cu(3,4,7,8,tm-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·H₂O**[Cu(1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·H₂O**

[Cu(5-metil-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·3H₂O**[Cu(4-metil-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·H₂O**

[Cu(4,7-dimetil-1,10-fen)₂NO₃]NO₃



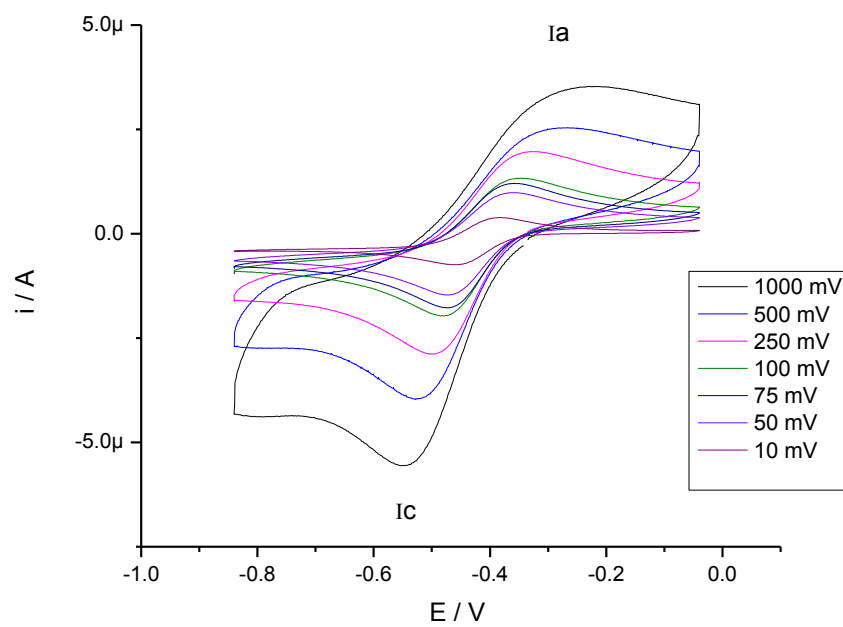
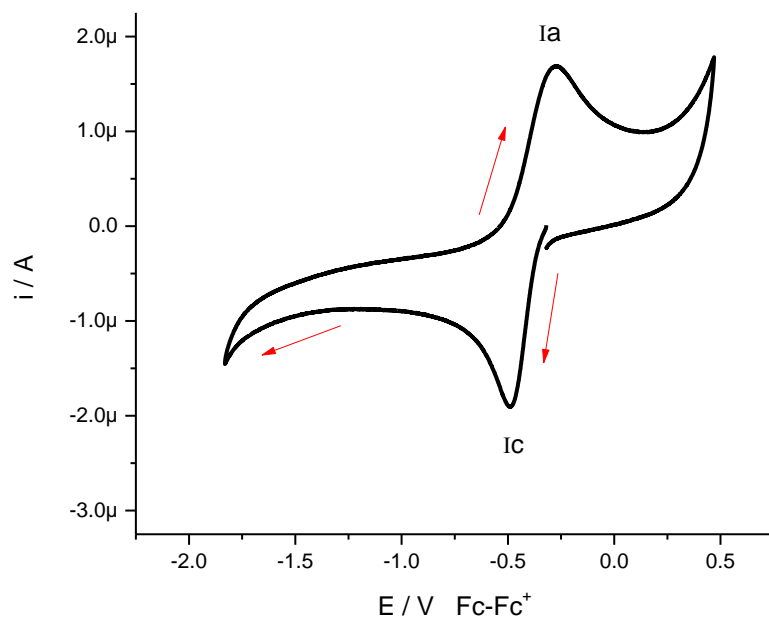
[Cu(5-nitro-1,10-fen)₂NO₃]NO₃



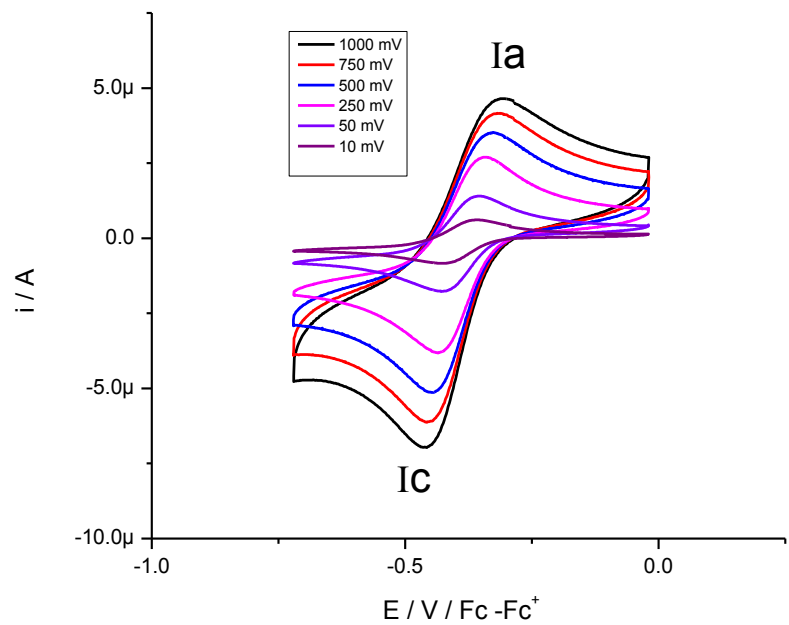
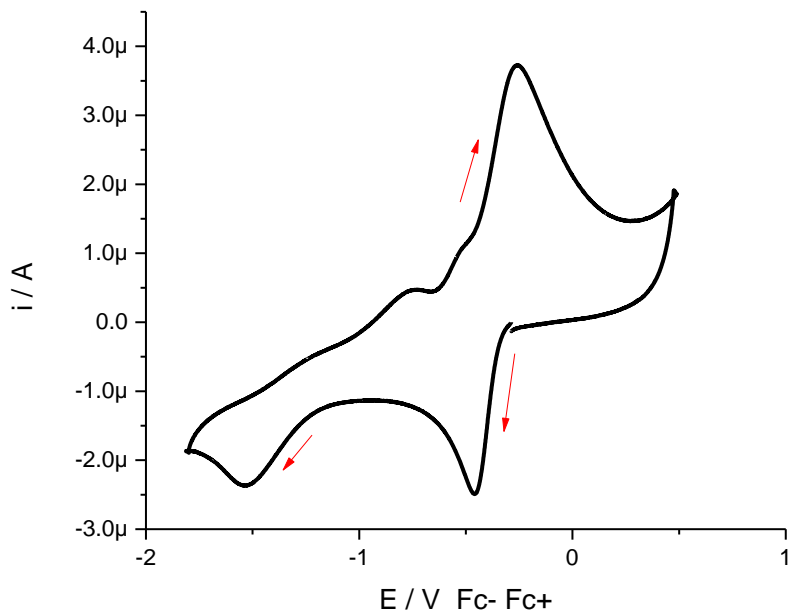
ANEXO 4

VOLTAMPEROMETRÍA CÍCLICA

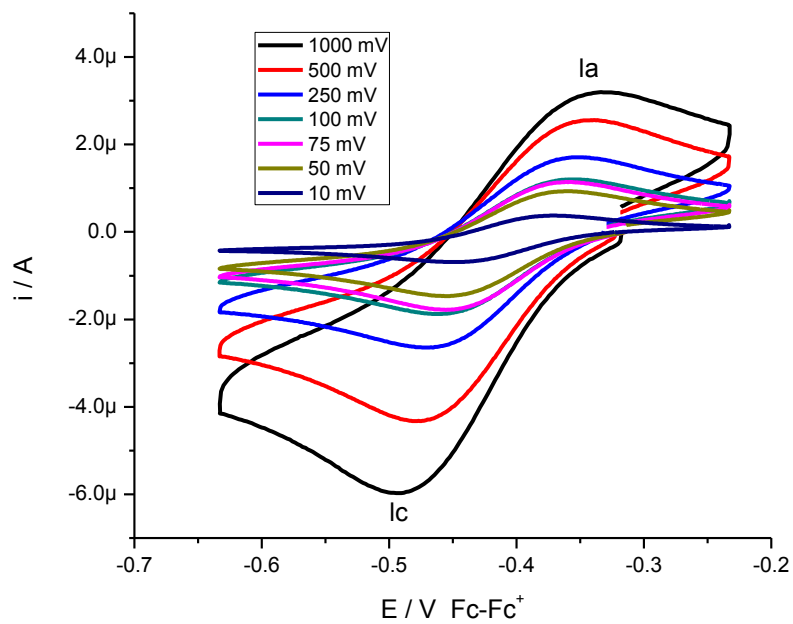
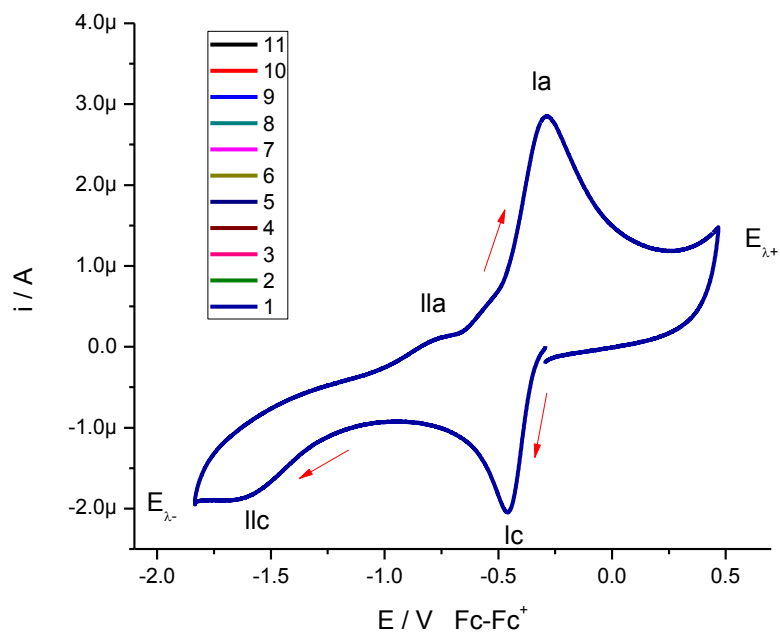
Anexo IV. Voltamperometria cíclica



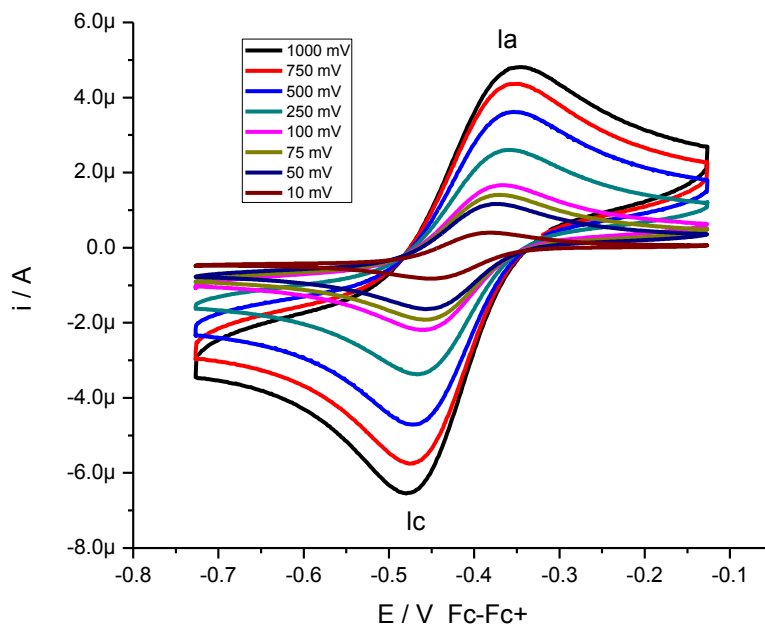
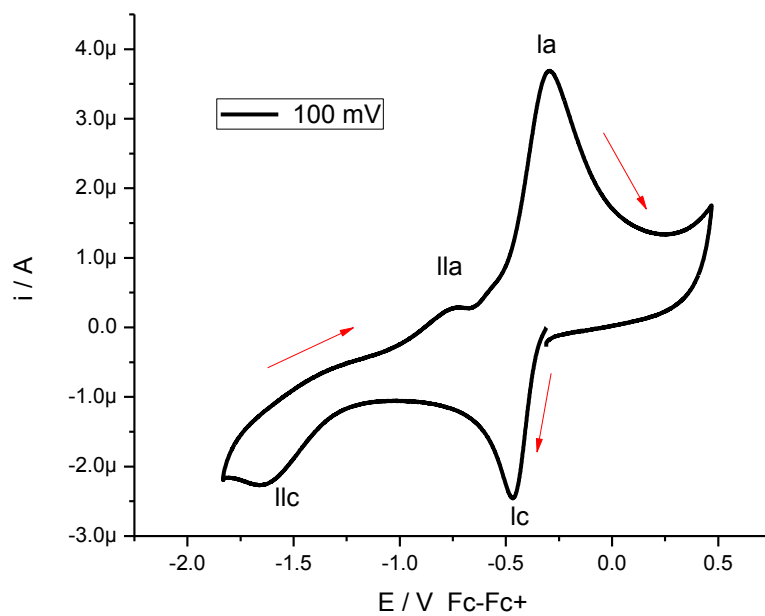
[Cu(1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·H₂O



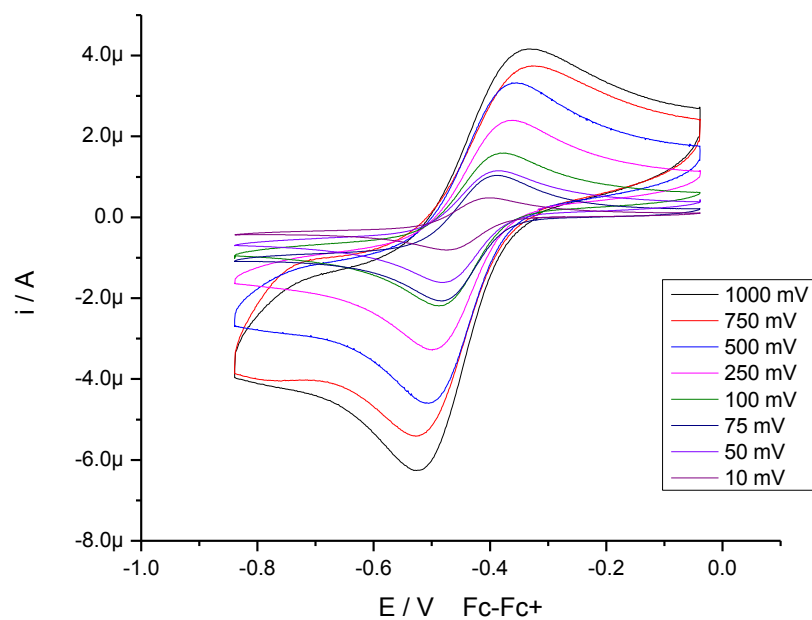
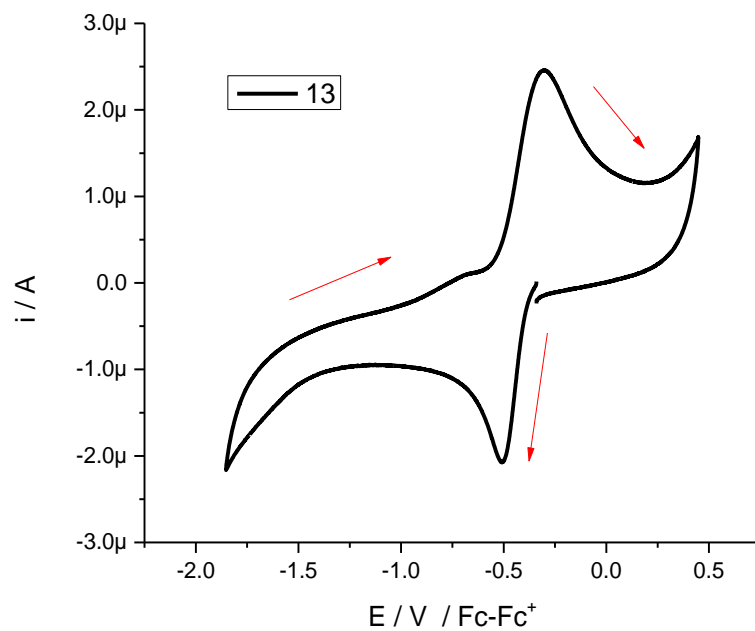
[Cu(5-metil-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·3H₂O



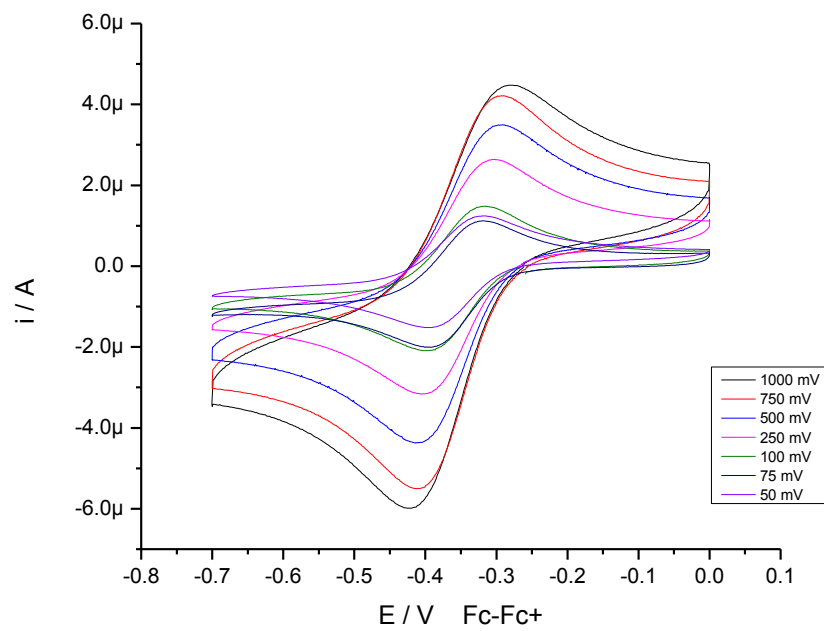
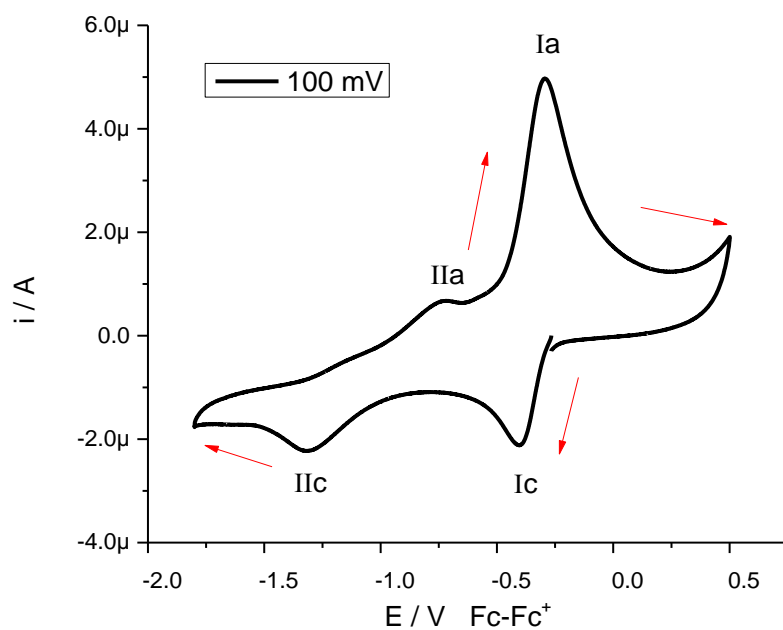
[Cu(4-metil-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃·H₂O



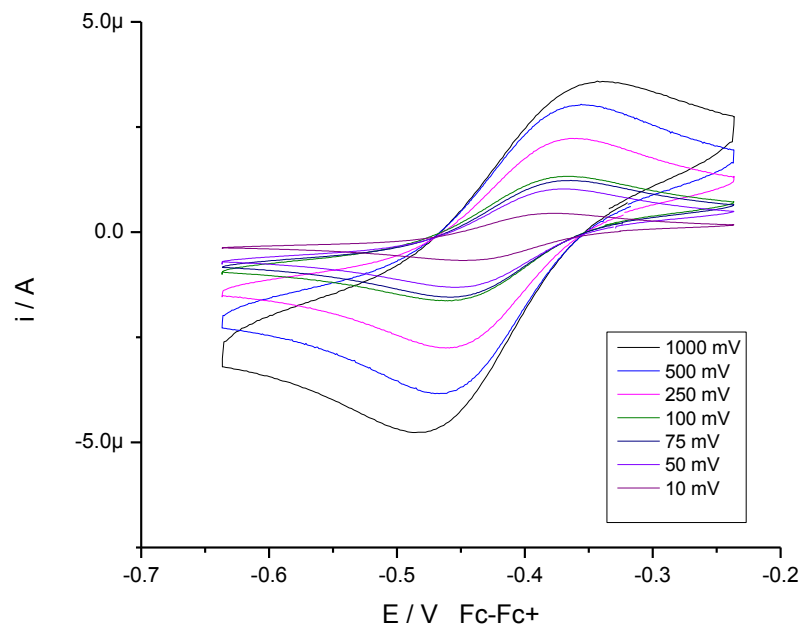
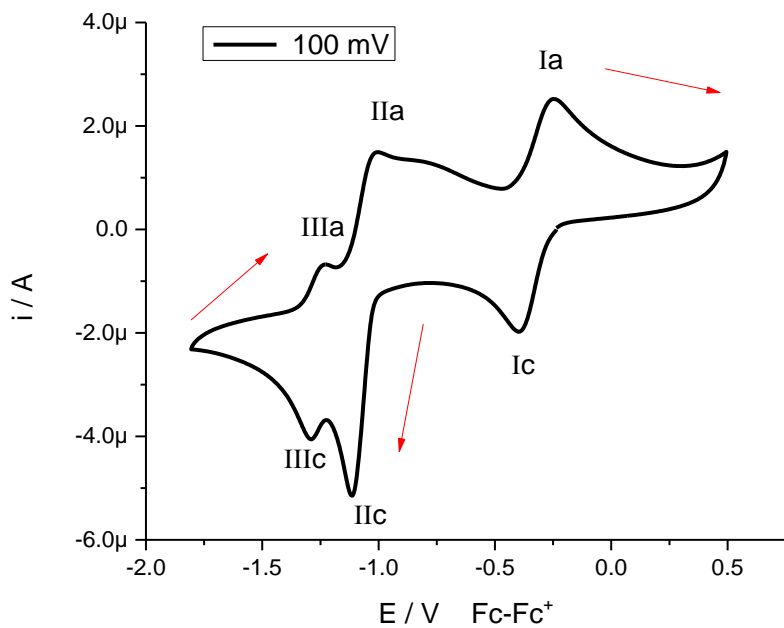
[Cu(4,7-dimetil-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃



[Cu(5-Cloro-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃



[Cu(5-nitro-1,10-fen)₂NO₃]₂NO₃



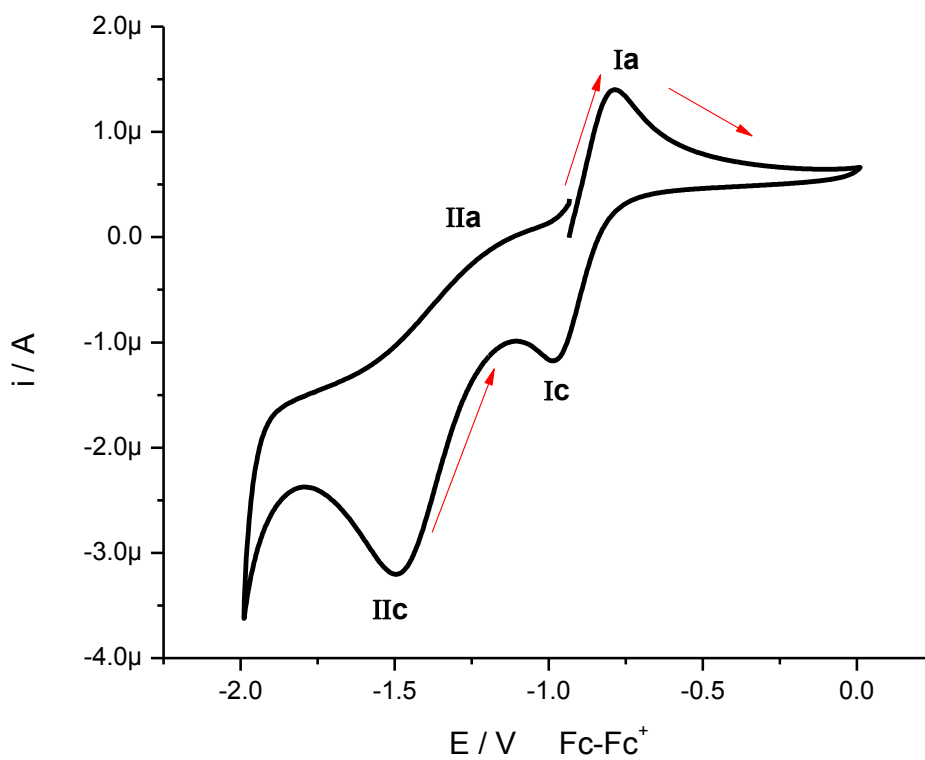
ANEXO 5

VOLTAMPEROMETRÍAS

K_2O_2 1 mM en DMSO +

TBAPF₆ 0.1 M

Anexo V. Voltametrías KO_2 1mM en DMSO + TBAPF_6 0.1 M



Voltamperograma cíclico del KO_2 1 mM en DMSO en presencia de TBAPF_6 0.1 M + 2 equiv. de 6-éter-18-corona, obtenido en sentido anódico. E.T. Pt, $\nu = 0.1 \text{ V/s}$.

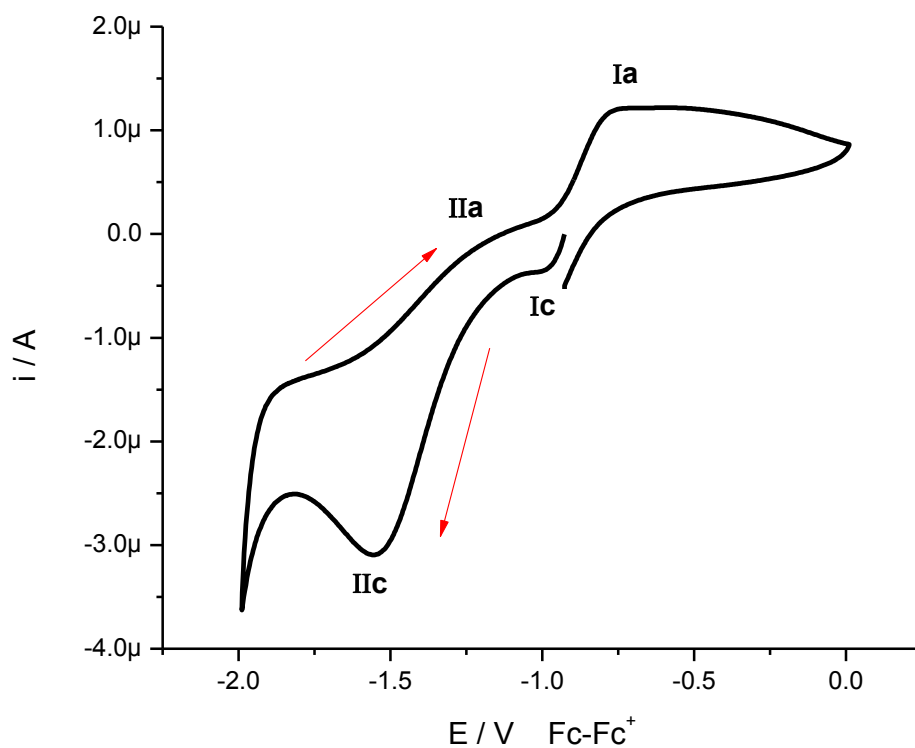


Fig. 3.25.-Voltamperograma cíclico del KO_2 1 mM en DMSO en presencia de TBAPF_6 0.1 M + 2 equiv. de 6-éter-18-corona, obtenido en sentido catódico. E.T. Pt, $v = 0.1$ V/s

ANEXO 6

Tablas de Rayos-X

Tabla 1.1 Datos cristalográficos y del refinamiento de los los complejos

Compuesto	[Cu(tm-1,10-fen) ₂ NO ₃]NO ₃ H ₂ O	[Cu(1,10-fen) ₂ NO ₃]NO ₃
Formula empírica	C ₃₂ H ₃₄ CuNO ₇	C ₂₄ H ₁₆ CuN ₆ O ₆
Masa molecular	678.19	547.97
Temperatura	130(2) K	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo especial	P 21/c	Cc
Celda unitaria	a = 7.7233(6) Å	a = 30.7195(14) Å
	$\alpha = 90^\circ \gamma = 90^\circ$	$\alpha = 90^\circ \gamma = 90^\circ$
	b = 23.202(2) Å	b = 37.429(2) Å
	$\beta = 95.772(6)^\circ$	$\beta = 100.929(4)^\circ$
	c = 16.8592(11) Å	c = 7.3603(3) Å
Volumen	3005.8(4) Å ³	8309.3(7) Å ³
Z	4	16
Densidad (calculada)	1.499 Mg/m ³	1.752 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0.787 mm ⁻¹	1.113 mm ⁻¹
F(000)	1412	4464
Intervalo theta para la colección	3.41 to 26.05°.	3.42 to 25.35°.
Reflexiones colectadas	13635	30546
Reflexiones independientes	5940 [R(int) = 0.0411]	12167 [R(int) = 0.0403]
% de theta completado	99.8 %	99.7 %
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados en matriz completa en F ²	Mínimos cuadrados en matriz completa en F ²
Bondad del ajuste en F ²	1.042	1.021
Índice final R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0427, wR2 = 0.0873	R1 = 0.0394, wR2 = 0.0847
índice R (todos los datos)	R1 = 0.0649, wR2 = 0.0978	R1 = 0.0493, wR2 = 0.0901
Dif. mayor de pico and hueco	0.382 y -0.421 e.Å ⁻³	0.827 y -0.614 e.Å ⁻³

**ARTÍCULOS
PUBLICADOS Y
CONSTANCIAS
DE
PARTICIPACIÓN
EN CONGRESOS**

Artículos

“Electrochemical Behavior of Metal Complexes with a N₂S₂ Ligand” Ramírez-Delgado, V.; Manzanera-Estarda, M.; García-Ramos, J.C.; Hernández-Ayala, L.F.; Flores-Alamo, M.; Ruíz-Azuara, L.; Ortiz-Frade, L. *Procedia Chemistry*, 2014, 12, 115-120

“Potential Amoebicidal Activity of Hydrazone Derivatives: Synthesis, Characterization, Electrochemical Behavior, Theoretical Study and Evaluation of the Biological Activity”, Toledano-Magaña, Y.; García-Ramos, J.C.; Navarro-Olivarria, M.; Iores-Alamo, M.; Manzanera-Estrada, M.; Ortiz-Frade, L.; Galindo-Murillo, R.; Ruiz-Azuara, L.; Meléndrez-Luevano, R.M.; Cabrera-Vivas, B.M. *Molecules* 2015, 20, 9929-9948

“Electrochemical Study of the Complex [Cu(pdto)(H₂O)]²⁺ (pdto = 1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane) in the Presence of the Superoxide. Toward an Electrochemical Method to Measure SOD Activity”. Manzanera-Estrada, M.; Hernández Ayala, L.F.; Osorio-Monreal, G.; García-Ramos, J.C.; Ortiz-Frade, L. *J. Mex. Chem. Soc.* 2013, 57, 192-19

“Aqua[1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane-κ⁴N,S,S',N']copper(II)dinitrate acetonitrile monosolvate.” Manzanera-Estrada, M.; Flores-Alamo, M.; Grevy M., J.-M.; Ruiz-Azuara, L.; Ortiz-Frade, L. *Acta Cryst. Sec. E*, 2012, E68, m135–m136

Congresos

Participación en el 50° Congreso Mexicano de Química, Sociedad Química de México realizado del 7 al 10 de Octubre del 2015 en Querétaro, Querétaro con el trabajo “Estudio electroquímico y espectroscópico de compuestos de coordinación con potencial de actividad superóxido dismutasa SOD”, Mayra E. Manzanera-Estrada, Vanessa Ramírez-Delgado, Juan Carlos García-Ramos, Lena Ruíz Azuara, Luis Ortiz-Frade

Participación el simposio Microchem 2014. Realizado del 30 de junio al 02 de julio del 2014 en San Juan del Rio, Querétaro. Con el trabajo “Electrochemical behaviour of metal complexes with N₂S₂ and (N-N) ligands” Vanessa Ramírez-Delgado, Mayra Manzanera-Estrada, Juan Carlos García-Ramos, Luis Felipe Hernández-Ayala, Marcos Flores-Alamo, Lena Ruíz-Azuara, Luis Ortiz-Frade.

Participación en el 49° Congreso Mexicano de Química, Sociedad Química de México realizado del 17 al 21 de Septiembre del 2014 en Mérida, Yucatán con el trabajo “Aspectos estructurales y electroquímicos de compuestos de coordinación con ligantes donadores N₂S₂ y (N-N)”, Vanessa Ramírez-Delgado, Mayra E. Manzanera-Estrada, Luis Felipe Hernández-Ayala, Juan Carlos García-Ramos, Marcos Flores-Alamo, Luis Ortiz-Frade

Participación el 6° Encuentro de Química Inorgánica. Realizado del 25 al 28 de junio del 2013 en Puebla, Puebla. Con el trabajo “Estudio electroquímico del compuesto de coordinación [Cu(pdto)(H₂O)]²⁺ (pdto=1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano) en presencia del ión superóxido. Implementación de una metodología de actividad tipo SOD mediante técnicas electroquímicas” Mayra Manzanera Estrada, Luis F. Hernández Ayala, Juan Carlos García Ramos, Lena Ruíz Azuara y Luis Ortiz Frade

Participación el 64th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry. Realizado del 8 al 13 Septiembre el 2013 en Querétaro, Qro. Con el trabajo “Electrochemical behavior of the complex [Cu(pdto)(H₂O)]²⁺ (pdto=1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiooctane) in the presence of the superoxide” Mayra Manzanera Estrada, Luis F. Hernández Ayala, Guadalupe Osorio-Monreal, Juan Carlos García Ramos, Lena Ruíz Azuara, y Luis Ortiz Frade

XXVII Congreso Nacional de Sociedad Mexicana de Electroquímica, realizado en Toluca, Estado de México, del 11 al 15 de junio de 2012, con el trabajo: "Estudio electroquímico del compuesto de coordinación [Cu(II)-pdto] en distintos disolventes, pdto= 1,8-bis (2-piridil)-3,6-ditioctano", Mayra Elba Manzanera-Estrada, Lena Ruíz-Azuara, Marcos Flores-Alamo, Rene Antaño-López, Luis Antonio Ortiz- Frade



La Sociedad Mexicana de Electroquímica, A.C.
y The Electrochemical Society



otorgan la presente

Constancia

A

Vanessa Ramirez, Luis Antonio Ortiz, Lena Ruiz, Gabriel Trejo

Por la presentación del trabajo

Caracterización electroquímica y espectroscópica de compuestos de coordinación de Ni(II) con el ligante 1,8-bis(2-piridil)-3,6-dioctano (pdlo)

en el *XXVII Congreso de la Sociedad Mexicana de Electroquímica*
y el *5th Meeting of the Mexican Section of the ECS*
celebrado del 11 al 15 de junio de 2012, en la ciudad de Toluca, México.



Dr. Norberto Castillas Santana
Presidente de la SMEQ

M. en A.P. Guadalupe Santamaría González
Directora de la Facultad de Química
UNIVERSIDAD DE QUINCE
DIRECCIÓN

Dr. Carlos E. Barrera Diaz

Co-Presidente del Congreso

Dr. Bernardo A. Frontana Uribe

Co-Presidente del Congreso



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
CENTRO DE QUÍMICA DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



Otorgan la presente **CONSTANCIA** a:

Manzanera-Estrada, Mayra E.; Hernández Ayala, Luis F.;
García-Ramos, Juan C.; Ruíz-Azuara, Lena; Ortiz-Frade, Luis

por su valiosa participación con la ponencia intitulada:

*“Estudio electroquímico del compuesto de coordinación [Cu(pdo)(H₂O)]²⁺
(pdo=1,8-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano) en presencia del ión superóxido.
Implementación de una metodología de actividad tipo SOD mediante técnicas
electroquímicas”*

en el marco de las actividades del



celebrado del **25 al 28 de junio de 2013** en el Complejo Cultural Universitario
de la BUAP, Puebla, México.

DIRECCIÓN

Dr. Ygnacio Martínez Laguna
Director del Centro de Química
del ICUAP

M.C. José Guadalupe Quiroz Oropeza
Director de la Facultad de Ciencias
Químicas

Dr. Armando Ramírez Monroy
Coordinador del Encuentro de Química
Inorgánica 2013





64th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry

8 to 13 September, 2013
Queretaro, Mexico

CERTIFICATE OF ATTENDANCE

This is to certify that **Mayra Elba Manzanera Estrada** participated with the Poster presentation entitled

Electrochemical behavior of the complex $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (pdto=1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane) in the presence of the superoxide.

(Authors: Mayra Elba Manzanera Estrada, Luis Felipe Hernández Ayala, Guadalupe Osorio-Monreal, Juan Carlos García-Ramos, Lena Ruiz-Azuara, Luis A. Ortiz Frade)

at the 64th Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry
on 8 to 13 September, 2013 in Queretaro, Mexico.

Dr. Yunny Meas
Co-Chair, Organizing Committee
64th Annual ISE Meeting in Queretaro, Mexico



MicroEchem 2014: First Summer School in Molecular Electrochemistry



Electrochemical behaviour of metal complexes with N_2S_2 and (N-N) ligands

Luis Ortiz-Frade*¹, Lena Ruiz-Azuara², Marcos Flores-Alamo², Vanessa Ramírez-Delgado¹,
Mayra E. Manzanera-Estrada¹, Juan Carlos García-Ramos²

¹ Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica S.C. CIDETEQ, Parque Tecnológico Querétaro, Sanfandila, Pedro de Escobedo, C.P. 76703. Querétaro, México

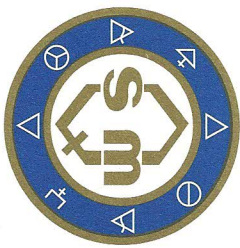
² Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Química Inorgánica, México, D.F., 04510.México

*lortiz@cideteq.mx

Metal complexes with ligands containing nitrogen and sulfur donor atoms (N_2S_2) and (N-N), have attracted the attention of several research groups around the world because of their applications in medicinal chemistry, homogeneous catalysis, electrocatalysis, and their use as biomimetic systems [1-3]. Particularly, the open chain N_2S_2 ligand, 1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane (*pdto*), has increased interest in the field of coordination chemistry due to its high flexibility towards the preferential geometry of the metal center [4]. In this work, we synthesized and characterized a series of metal complexes of Ni(II), Cu(II) and Co(II) with *pdto*, [Cu(*pdto*)H₂O](NO₃)₂, [Cu(*pdto*)H₂O](PF₆)₂, [Ni(*pdto*)(NO₃)]NO₃, [Ni(*pdto*)(CH₃CN)₂](BF₄)₂, [Co(*pdto*)Cl₂] and, (N-N) ligands, [Cu(1,10-phen)₂(NO₃)]NO₃, [Cu(3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phen)₂(NO₃)]NO₃, [Ni(1,10-phen)₃](BF₄)₂ and [Co(1,10-phen)₃](BF₄)₂. The characterization was carried out in solid state and in solution, with conventional techniques, such as IR, UV-visible, X-ray diffraction, conductimetric and magnetic measurements. The electrochemical behavior of these complexes was explored using cyclic voltammetry and chronoamperometry in non aqueous solvents, in order to understand the role of the chemical structure and the flexibility of *pdto* and (N-N) ligands in the electrochemical processes of the each metal center.

References

- [1] E. Benoist, J.F. Gestin, P. Blanchard, M. Jubault J.-P. Quintard, *Transition Met. Chem.* 24, 1, **1999**, 42-48.
- [2] E.K. John, M.A. Green, *J. Med. Chem.* 33, 6, **1990**, 1764-1770.
- [4] M.L. Tommasino, M. Casalta, J.A.J. Breuzard, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry* 11, 24, **2000**, 4835-4841.
- [2] H.A. Goodwin, F. Lions, *J. Am. Chem. Soc.* 82,19, **1960**, 5013-5023.



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.

“La química nos une”

otorga la presente

Constancia

a

Mayra Elba Manzanera Estrada, Vanessa Ramírez Delgado, Juan Carlos García Ramos, Lena Ruiz Azuara,
Luis Ortiz-Frade

por su participación presentando el Trabajo Profesional en Modalidad Oral titulado

“Estudio electroquímico y espectroscópico de compuestos de coordinación con potencial de actividad super oxido
dismutasa SOD.” ELEQ-P1-O

en el marco de las actividades del

50° Congreso Mexicano de Química y
34° Congreso Nacional de Educación Química
Querétaro, 2015

7 al 10 de octubre de 2015

Dr. Benjamín Velasco Bejarano
Presidente Nacional Electro
Sociedad Química de México, A.C.

Dra. Teresa García Cisneros
Presidente Local
Congresos 2015

M.S.P. Sergio Pacheco Hernández
Presidente Local
Congresos 2015



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.

otorga la presente

Constancia

a

Vanessa Ramírez-Delgado, Mayra E. Manzanera-Estrada, Luis Felipe Hernández-Ayala,
Juan Carlos García-Ramos Marcos Flores-Alamo, Luis Ortiz-Frad

por el trabajo

"Aspectos estructurales y electroquímicos de compuestos de coordinación con ligantes
donadores N₂S₂ y (N-N)"

presentado en el marco de las actividades científicas del

**49° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA y
33° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA
MÉRIDA, YUCATÁN, 2014**

17 al 21 de septiembre de 2014

Dr. Benjamín Velasco Bejarano
Presidente Nacional Electo
Sociedad Química de México, A.C.

Dr. Víctor Manuel Loyola Vargas
Presidente Local
Congresos 2014

Electrochemical Study of the Complex $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ ($\text{pdto} = 1,8\text{-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane}$) in the Presence of the Superoxide. Toward an Electrochemical Method to Measure SOD Activity

Mayra Manzanera-Estrada,^a Luis Felipe Hernández Ayala,^b Guadalupe Osorio-Monreal,^b Juan Carlos García-Ramos,^b and Luis Ortiz-Frade^{*a}

^a Electrochemistry Department. Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica S.C. Parque Tecnológico Querétaro, Sanfandila, Pedro de Escobedo, C.P. 76703. Querétaro, México. lortiz@cideteq.mx

^b Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Ciudad Universitaria, México, D.F., 04510, México

Received February 27, 2013; Accepted June 5, 2013.

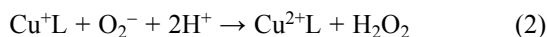
Abstract. This work presents the electrochemical characterization of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})(\text{PF}_6)_2]$ and superoxide ion in DMSO. The electrochemical processes $\text{Cu}(\text{II}) + 2\text{e} \rightarrow \text{Cu}(\text{I})$, $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} + \text{e} \rightarrow [\text{Cu}(\text{pdto})]^+$, $[\text{Cu}(\text{pdto})]^+ + \text{e} \rightarrow \text{Cu}(\text{I})$, $\text{O}_2^{\cdot -} \leftrightarrow \text{O}_2 + \text{e}^-$, and $\text{O}_2^{\cdot -} + \text{e}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{OOH}^-$ were identified. The electrochemical response of a mixture of the complex $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ with superoxide was studied and, according to this result, it was possible to establish a simple methodology that indicates if a compound presents a superoxide dismutase (SOD)-like mechanism.

Keywords: Copper (II) complex, $\text{pdto} = 1,8\text{-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane}$, SOD mechanism, electrochemistry.

Resumen. En este trabajo se presenta la caracterización electroquímica de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})(\text{PF}_6)_2]$ y del ion superóxido en DMSO. Se identificaron los procesos electroquímicos $\text{Cu}(\text{II}) + 2\text{e} \rightarrow \text{Cu}(\text{I})$, $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} + \text{e} \rightarrow [\text{Cu}(\text{pdto})]^+$, $[\text{Cu}(\text{pdto})]^+ + \text{e} \rightarrow \text{Cu}(\text{I})$, $\text{O}_2^{\cdot -} \leftrightarrow \text{O}_2 + \text{e}^-$ y $\text{O}_2^{\cdot -} + \text{e}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{OOH}^-$. Posteriormente, se estudió la respuesta electroquímica de una mezcla del complejo $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ con el ion superóxido y de acuerdo con este resultado, fue posible establecer una metodología sencilla que indica si un compuesto presenta un mecanismo tipo superóxido dismutasa, SOD. **Palabras clave:** Complejos de $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{pdto} = 1,8\text{-bis-(2-piridil)-3,6-ditioctano}$, mecanismo SOD, electroquímica.

Introduction

Intracellular enzyme superoxide dismutase (SOD) in normal conditions, has the role of protecting the cell against oxygen radicals generated in the processes of cellular respiration. SOD enzyme transforms two superoxide radicals to hydrogen peroxide and molecular oxygen. Its active site is a coordination compound with transition metals, such as Cu, Zn, Fe, Mn or Ni, depending on the place where the biosynthesis takes place, with homologies in their sequences and three-dimensional structure [1, 2]. Several studies have proposed that a decrease in Mn-SOD and Cu-Zn SOD activities is one of the most important differences between normal cells and tumor cells [3-5]. The role of ZnCu-SOD is manifested in a significant survival of mice with solid tumors, after a single administration dose (IV/IM) of this enzyme [6]. The above-mentioned have attracted attention to design new SOD biomimetic compounds [7-13]. The catalytic reaction mechanism that presents the ZnCu-SOD, and therefore a biomimetic compound, consists in a disproportion of superoxide radical in two steps, first to generate molecular oxygen, O_2 , and subsequently the formation of hydrogen peroxide, H_2O_2 , see equations 1 and 2. It has been proposed that for a SOD biomimetic complex, its formal electrode potential ($\text{Cu}^{2+}\text{L}/\text{Cu}^+\text{L}$) should be ranging from -330 to 890 mV/NHE at pH = 7.0, [14, 15].



The aqueous formal electrode potential value for the complex $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ ($\text{pdto} = 1,8\text{-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane}$) see figure 1, and its interaction with DNA, led to our group to explore the biological activity of this complex with several tumor lines, finding a similar activity than those obtained for the compound *cis*-platin in the tumor line Hela [16-20]. However, in this study the reaction between the copper complex and the superoxide ion was not studied.

A widely used test for determining if a compound presents a SOD-like mechanism is the Xanthine oxidase bioassay. In the standard procedure the Xanthine/Xanthine oxidase system is used as a source of superoxide radicals and the native cytochrome c is used as a radical trapping. When the SOD enzyme is added in the assay, the reduction of cytochrome c presents a decrease, due to the disproportion of superoxide by the enzyme [21]. The reaction between superoxide and cytochrome c is followed spectrophotometrically at 550 nm. To evaluate the SOD activity, the enzyme is replaced by a compound of interest. The change in absorbance represents the percentage transformed, with the use of a plot concentration vs. volume, a value of SOD activity is obtained and referenced to the activity of the SOD enzyme [9, 22]. However, this method has several disadvantages

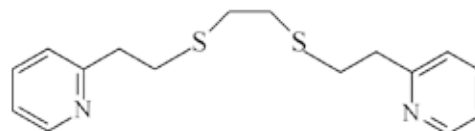


Fig. 1. Ligand $\text{pdto} = 1,8\text{-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane}$.

which include the use of expensive reagents, highly controlled conditions, and interferences associated to interactions between the compound of interest with the radical generator (xanthine/xanthine oxidase) and the radical trapping (cytochrome c) [21]. These interferences can be avoided by using dimethylsulfoxide in alkaline conditions, which promote the generation of superoxide radicals [23]. Furthermore, in this bioassay the short half-life of the superoxide in aqueous solution is not considered, thus the values of SOD activity are under estimated. Several electrochemical methods have been proposed for SOD activity measurements, based in the generation of superoxide ion by autoxidation of pyrogallol, 6-hydroxy-dopamine or O_2 [24, 25]. These methods present disadvantages, such as: being an indirect way to detect and to generate the superoxide ion, the presence of parallel reactions, the use of surfactants and the use of hanging drop mercury electrode (HDME). Therefore, it is necessary to find alternative methods that show evidence of a SOD-like mechanism, considering the stability of the superoxide and with easy implementation in laboratory. According to the above-mentioned, this work presents the electrochemical response of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ and $\text{Cu}(\text{II})$ -(pdto) in a solvent that stabilizes the superoxide ion, such as DMSO, in order to study the reaction between the complex and superoxide using simple electrochemical methods. The results obtained in this work allowed us to establish the feasibility of using simple electrochemical techniques to measure SOD activity.

Results and Discussion

Spectroscopic and electrochemical characterization in DMSO of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$

The electronic spectrum of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ in DMSO shows a broad signal with maximum wavelength at 840 nm, attributed to an electronic transition d-d, with a molar extinction coefficient value of $27 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ [26]. Figure 2 shows the voltammetric response, recorded in cathodic direction, of 1.6

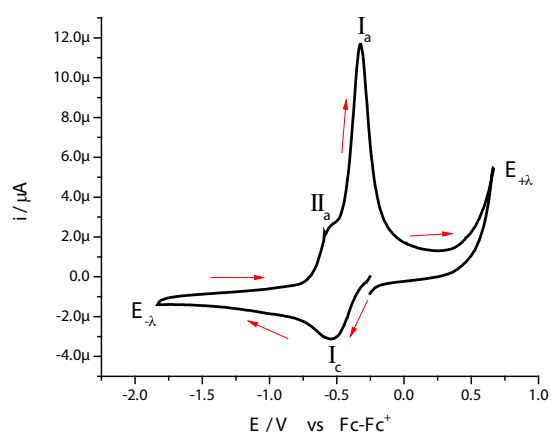


Fig. 2. Cyclic voltammogram of 1.6 mM $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ in DMSO in the presence of 0.1 M TBABF₄ obtained in cathodic direction. The working electrode was Pt. Scan rate 0.1 V/s.

mM $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ in DMSO, in the presence of 0.1 M TBABF₄ as supporting electrolyte. In this experiment, one reduction process **Ic**, with a peak potential value $E_{\text{pc}}(\text{I}) = -0.538 \text{ V/Fc-Fc}^+$, was observed. When the potential scan was inverted to anodic direction, two oxidation signals, **IIa** and **Ia**, are detected with peak potential values $E_{\text{pa}}(\text{II}) = -0.566 \text{ V/Fc-Fc}^+$ and $E_{\text{pa}}(\text{I}) = -0.323 \text{ V/Fc-Fc}^+$. The low oxidation barrier near 0.6 V V/Fc-Fc^+ is indicative of the presence of water from the copper salt. When the experiments were performed with a dehydrated copper salt, the oxidation barrier was observed near 1 V V/Fc-Fc^+ , experiments not shown. The immediate increase in cathodic current when the experiment was initiated could be related to the presence of two chemical species from different redox couples, being one of these the chemical species of $\text{Cu}(\text{II})$ that generate a mixed potential. Figure 3 presents a series of cyclic voltammograms with different switching potential values ($E_{-\lambda}$) in cathodic direction. As can be seen from this figure, the current associated to the processes **Ia** and **IIa** present an increase at switching potential values ($E_{-\lambda}$) near to potentials where the reduction process **Ic** is recorded; therefore, dependence between reduction and oxidation processes can be established.

The process **Ic** corresponds to the electrochemical reaction $\text{Cu}(\text{II}) + 2e \rightarrow \text{Cu}(0)$, while processes **Ia** and **IIa** can be associated with two copper stripping reactions, each one for a different chemical species of $\text{Cu}(\text{II})$ [27].

Study of the metal complex formation $\text{Cu}(\text{II})$ -pdto in DMSO

In order to study the formation of coordination compound $\text{Cu}(\text{II})$ -pdto in DMSO, spectroscopic and electrochemical experiments were carried out. Figure 4 shows typical UV-Vis spectra of 2.5 mM $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ in DMSO in the presence of different amounts of pdto. This figure shows two electronic transitions at 840 nm and 584 nm, related to a $\text{Cu}(\text{II})$ complex with a Jahn Teller distortion [26].

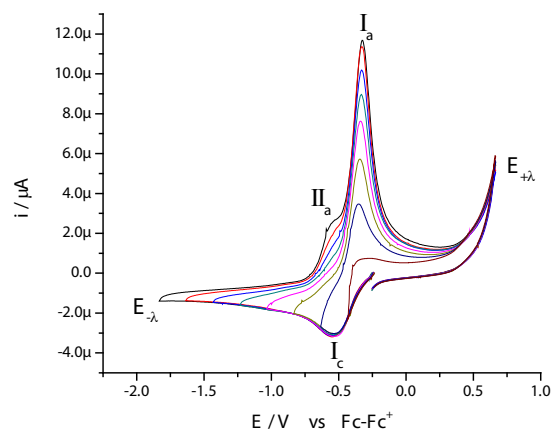


Fig. 3. Cyclic voltammogram of 1.6 mM $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ in DMSO in the presence of 0.1 M TBABF₄ obtained in cathodic direction with different switching potential values ($E_{-\lambda}$). The working electrode was Pt. Scan rate 0.1 V/s.

The spectroscopic experiments allowed us to establish the formation of the metal complex. However, this response did not indicate the stabilization of Cu(I) and Cu(II) species, which is the first step to propose a SOD like mechanism. Therefore, electrochemical experiments were carried out. Figure 5 presents typical cyclic voltammograms of 2.5 mM $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ in DMSO + 0.1 M TBABF₄ in the presence of different equivalents of *pdto*. It is observed that the addition of *pdto* decreases the current associated with the processes **Ic**, **Ia** and **IIa**. Simultaneously, three new signals **I'c**, **II'c** and **II'a** are observed, with peak potential values at -0.250, -0.970, and -0.626 V/Fc + Fc, respectively.

These results indicate that the chemical species $[\text{Cu}(\text{pdto})]^+$ is stabilized at the electrode interface as a consequence of the flexibility of the *pdto* ligand towards the preferential geometry of the central atom, such as in their corresponding Cu (II) and Cu(I) complexes reported in literature [17]. Hence, it is possible to propose the next reduction processes:

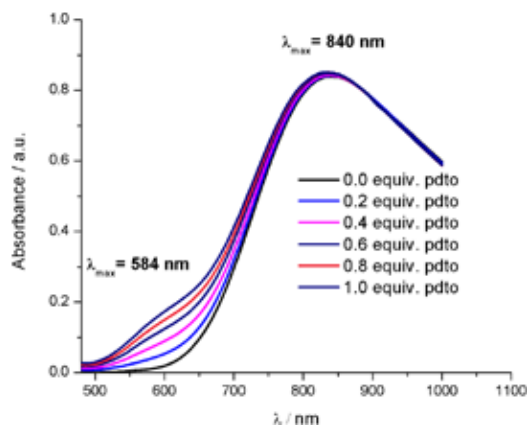
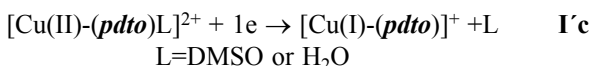


Fig. 4. Electronic spectra of 2.5 mM $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ in DMSO in the presence of different amounts of *pdto*.

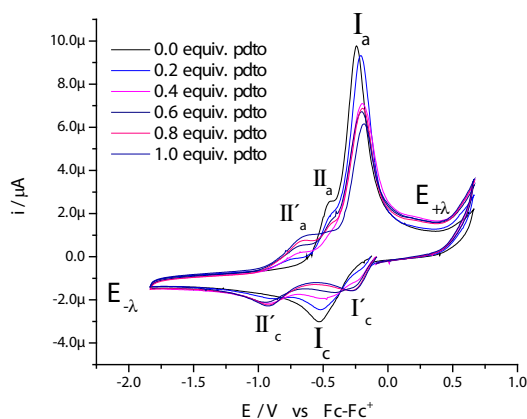
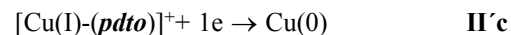


Fig. 5. Cyclic voltammogram of 1.6 mM $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ in DMSO + 0.1 M TBABF₄ in the presence of different amounts of *pdto*. The working electrode was Pt. Scan rate 0.1 V/s.



The anodic processes **Ia**, **IIa** and **II'a** correspond to the stripping of Cu(0). The shift to more negative peak potential value for signal **II'a** compared with **IIa** is caused by the formation and stabilization of $[\text{Cu}(\text{pdto})]^+$ in the redissolution process. A detailed study of these signals is beyond the scope of this paper.

In situ reaction between $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ and *pdto* in DMSO release water from the copper salt to the medium, making the superoxide ion unstable and causing a low oxidation barrier. Therefore, we decided to obtain the corresponding complex $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})](\text{PF}_6)_2$, which contains the minimum amount of water, to study its reaction with the superoxide ion.

Electrochemical behavior of the compound $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})](\text{PF}_6)_2$

Figure 6 presents a cyclic voltammogram, obtained in cathodic direction, for a 1mM solution of $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})](\text{PF}_6)_2$ in DMSO containing 0.1 M TBABF₄ as supporting electrolyte. In the whole potential scan two reduction processes, **Ic** and **IIc**, and three main oxidation processes, **II'a**, **IIa** and **Ia**, were observed; with their corresponding values $E_{\text{pc}}(\text{I}) = -0.249$ V/Fc-Fc⁺, $E_{\text{pc}}(\text{II}) = -0.846$ V/Fc-Fc⁺, $E_{\text{pa}}(\text{II'a}) = -0.111$ V/Fc-Fc⁺, $E_{\text{pa}}(\text{IIa}) = -0.015$ V/Fc-Fc⁺ and $E_{\text{pa}}(\text{Ia}) = 0.649$ V/Fc-Fc⁺. When the experiment was performed in anodic direction, see figure 7, the same signals were observed, with the exception of signal **Ia**. This last signal indicates the stabilization of a copper (I) species generated after the copper (0) stripping, due to the low content of water in the solution.

Considering the facultative nature of *pdto*, already mentioned, it is possible to propose for the principal reduction processes the following electrochemical reactions with their corresponding values of half wave potential $E_{1/2}$:

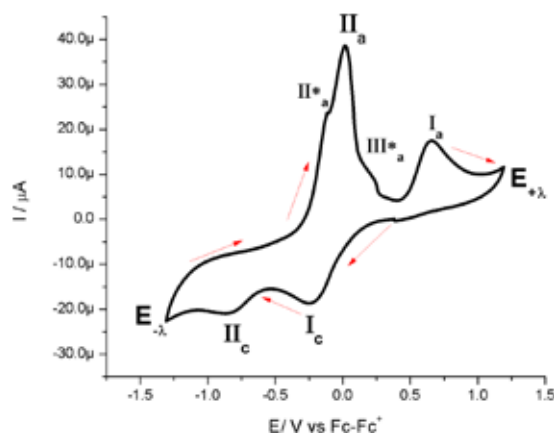
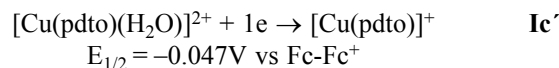
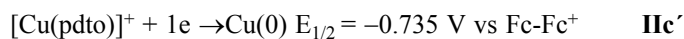


Fig. 6. Cyclic voltammogram of 11 mM $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ in DMSO containing 0.1 M TBABF₄ in cathodic direction. The working electrode was Pt. Scan rate 0.1 V/s.



The anodic processes, **II*a**, **III*a**, and **IIa** can be also related with the formation of different chemical species from the copper stripping processes. Electrochemical Quartz Crystal Microbalance (EQCM) should be performed in order to confirm this idea, but this is beyond the scope of this paper.

Electrochemical characterization of superoxide in DMSO

Figure 8 shows the voltammetric response of superoxide $\text{O}_2^{\bullet-}$ ($\text{KO}_2 + 2$ equiv. of 18-crown-6 ether) in DMSO containing supporting electrolyte, recorded in anodic direction. It can be observed one oxidation process, **Ia**, and two reduction processes, **Ic** and **IIc**, with peak potential values $E_{\text{pa}}(\text{Ia}) = -0.856$, $E_{\text{pc}}(\text{Ic}) = -1.073$ and $E_{\text{pc}}(\text{IIc}) = -1.596$ V/Fc-Fc⁺. The absence of the corresponding oxidation signal for **IIc** suggests a EC mechanism $\text{O}_2^{\bullet-} + 1\text{e} + \text{H}^{+} \rightarrow \text{OOH}^{-}$ [27,28]. Water traces in

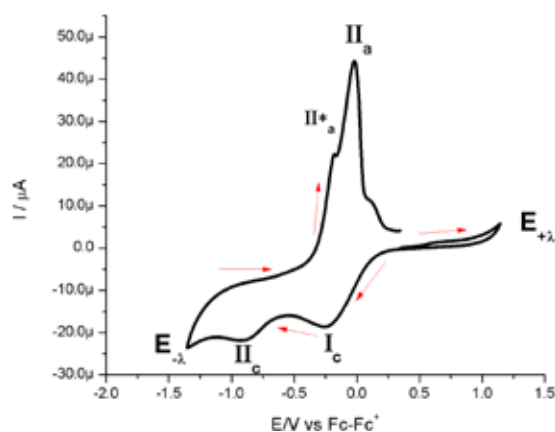


Fig. 7. Cyclic voltammogram of 11 mM $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ in DMSO containing 0.1 M TBABF₄ in anodic direction. The working electrode was Pt. Scan rate 0.1 V/s.

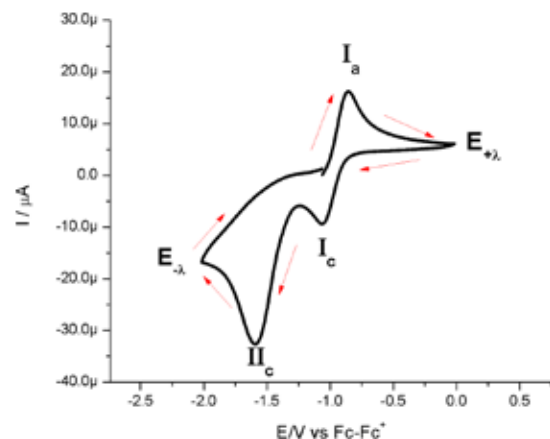


Fig. 8. Cyclic voltammogram obtained in anodic direction of 11 mM KO_2 in DMSO + 0.1 M TBABF₄ in the presence of 2 equivalents of 18-crown-6 ether. The working electrode was Pt and the scan rate was 0.1 V/s.

the experimental conditions could be the source of proton donor in the coupled reaction.

Additionally, the voltammetric response of superoxide $\text{O}_2^{\bullet-}$ ($\text{KO}_2 + 2$ equiv. of 18-crown-6 ether) in cathodic direction was recorded, see figure 9. In this case one reduction process, **IIc** ($E_{\text{pc}} = -1.561$ V/Fc-Fc⁺), and one oxidation process, **Ia** ($E_{\text{pa}} = -0.818$ V/Fc-Fc⁺) are observed. This fact confirms the chemical reaction coupled in process **IIc** and indicates that their products affect the process **I**.

Based on the literature, process **I** is attributed to the electrochemical reaction $\text{O}_2^{\bullet-} \leftrightarrow \text{O}_2 + 1\text{e}^{-}$ ($E^{\circ} = -0.965$ V/Fc-Fc⁺), while **II** corresponds to the irreversible process $\text{O}_2^{\bullet-} + 1\text{e} + \text{H}^{+} \rightarrow \text{OOH}^{-}$ [28]. In order to establish the stability of the superoxide solutions, voltammetric experiments were recorded as a function of time. The results shown that there are not significant changes in peak potential values and current peak values for processes **I** and **II** (experiment not shown for simplicity) during three hours, indicating that the ion $\text{O}_2^{\bullet-}$ is stable in this time window.

Electrochemical response of the reaction of complex $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ with superoxide

Figures 10 and 11 show typical cyclic voltammograms in cathodic and anodic directions of $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ and its mixture with the superoxide ion ($\text{O}_2^{\bullet-}$). An inspection of the reaction mixture voltammogram allow us to see a displacement in the peak potential value for process **Ic**, and a decrease in the current for processes **IIa** and **IIa***. Additionally, the signals related to superoxide after the reaction mixtures are not observed. On the other hand, when the experiments were performed in anodic direction, the current **Ia** associated with the presence of $[\text{Cu}(\text{pdto})]^{+}$ in solution was detected, figure 11. This species was generated from the homogeneous electron transfer between the complex $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ and the superoxide ion, according to their respective values $E_{1/2} = -0.047$ V/Fc-Fc⁺ for process $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} + 1\text{e} \rightarrow [\text{Cu}(\text{pdto})]^{+}$ and $E^{\circ} = -0.965$

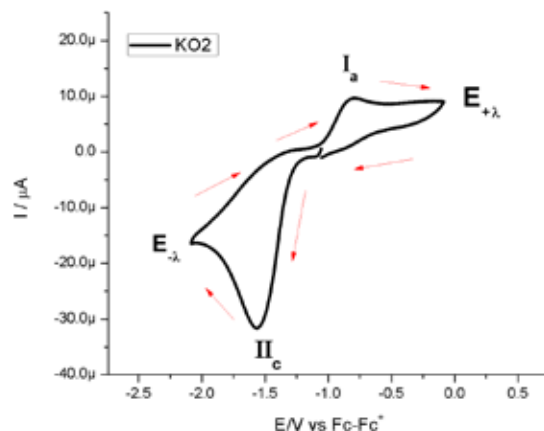


Fig. 9. Cyclic voltammogram obtained in cathodic direction of 11 mM KO_2 in DMSO + 0.1 M TBABF₄ in the presence of 2 equivalents of 18-crown-6 ether. The working electrode was Pt and the scan rate was 0.1 V/s.

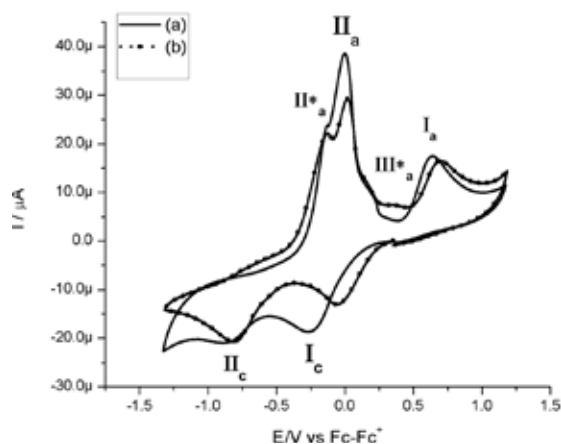


Fig. 10. Cyclic voltammogram of (a) 11 mM $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ solution, b) 11 mM $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} + 11 \text{ mM KO}_2$. The experiments were acquired in cathodic direction in DMSO + 0.1 M TBABF₄. The working electrode was Pt and the scan rate was 0.1 V/s.

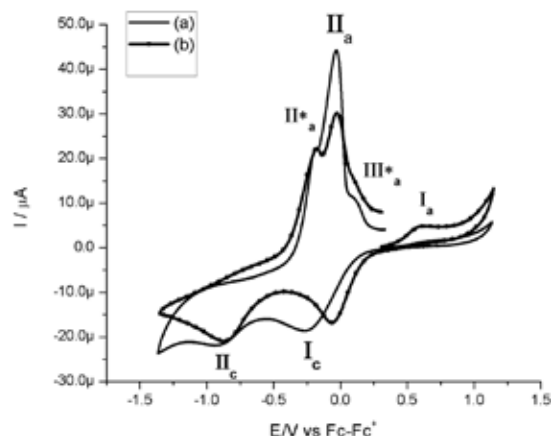


Fig. 11. Cyclic voltammogram of (a) 11 mM $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ solution, b) 11 mM $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} + 11 \text{ mM KO}_2$. The experiments were acquired in anodic direction in DMSO + 0.1 M TBABF₄. The working electrode was Pt and the scan rate was 0.1 V/s.

V/Fc-Fc⁺ for the process $\text{O}_2^{\bullet-} \leftrightarrow \text{O}_2 + 1\text{e}$. These values also suggest that the coordination compound did not present a catalytic SOD mechanism. The presence of the species $[\text{Cu}(\text{pdto})]^+$ and the shift in the peak potential value for signal **Ic**, attributed to chemical species with different coordination sphere, probably $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{OH})]^+$ or $[\text{Cu}(\text{pdto})\text{O}_2^{\bullet-}]^+$ confirm this idea. The results obtained in this work encourage us to study a system with a well-known SOD-like activity in a future paper.

Conclusions

By using cyclic voltammetry it was possible to study the electrochemical response of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ in a solvent that stabilizes the superoxide ion as DMSO. The facultative nature of the ligand *pdto*, allowed us to observe the processes $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+} + 1\text{e} \rightarrow [\text{Cu}(\text{pdto})]^+$ and

$[\text{Cu}(\text{pdto})]^+ + 1\text{e} \rightarrow \text{Cu}(0)$ in DMSO. It was established that the metal complex $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ did not present a SOD-like catalytic mechanism. However, the results presented here support the idea that it is possible to study by electrochemical techniques the reaction between superoxide and a compound of interest, in order to associate the biological activity with its ability to participate in a SOD-like catalytic mechanism.

Experimental

Chemicals

All chemicals were purchased from Aldrich or Acros Organics and were used as received. DMSO 99.7% Extra Dry over molecular sieve (Acros Organics) was used in all experiments.

Synthesis

The ligand **1,8-Bis(2-pyridyl)-3,6-dithiooctane** (*pdto*) was prepared by the method described by Goodwin and Lions. Yield 70% [29]. Elemental analysis: Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2$: %C, 63.1; %H, 6.6; %N, 9.2; %S, 20.1. Found: %C, 63.1; %H, 6.2; %N, 9.7; %S, 20.5.

The compound Aquo 1,8-bis(2-pyridyl)-3,6-dithiooctane copper (II) hexafluorophosphate, $[\text{Cu}(\text{pdto})(\text{H}_2\text{O})](\text{PF}_6)_2$ was obtained by mixing 0.304 g (1.0 mmol) of *pdto* and 0.294 g of $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ (1.0 mmol) in 50 mL of anhydrous methanol. The solution was stirred and a deep blue color was observed. Two equivalents of ammonium hexafluorophosphate (0.0088 g) were added to the reaction mixtures and a blue precipitate was obtained. Elemental analysis: Calcd. for $\text{CuC}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{S}_2\text{OP}_2\text{F}_{12}$: %C, 28.4; %H, 3.1; %N, 4.2; %S, 9.5. Found: %C, 28.1; %H, 3.0; %N, 4.7; %S, 9.3.

UV-Visible spectroscopy

UV-Vis spectra were obtained with a Thermo Evolution Array spectrophotometer in a range from 200 to 1000 nm. All measurements were performed in a quartz cell with optical path of 1 cm. The measurements were performed in anhydrous DMSO.

Electrochemical experiments

The electrochemical experiments were performed using a potentiostat/galvanostat VoltaLab, PGZ 301, Radiometer Copenhagen, controlled with a PC. DMSO solutions containing 0.1 M TBABF₄ were used as supporting electrolyte. All electrochemical measurements were performed using a typical three-electrode arrangement. A commercial platinum disk electrode (diameter = 2 mm) was used as working electrode, a platinum wire was used as auxiliary electrode and a silver wire was employed as pseudo-reference electrode in all experiments. Prior to using the working electrode, it was polished with diamond powder, rinsed with distilled water and sonicated for 2 min-

utes. Before each measurement the electrode is polished with α -alumina (0.6 micron), rinsed with distilled water and dried. The solutions were also bubbled with nitrogen before each experiment. All potential values are reported vs the couple Fc/Fc^+ , according to the IUPAC convention [30]. Under the above conditions, cyclic voltammetry experiments were carried out in cathodic and anodic direction starting from open circuit potential ($E_{i=0}$).

Preparation of superoxide solutions in DMSO

7.4 mg (10mmol) of KO_2 and 26.2 mg (20 mmol) of 18-crown-6 ether were added to 10 mL of DMSO containing 0.1 M TBABF₄, the mixture was stirred for 1 hour, until a pale yellow solution was obtained [31]. This solution was used for electrochemical measurements.

Acknowledgement

The authors thank CONACyT (130500) for financial support; M. M-E thanks CONACyT for a scholarship

References

- McCord, J.M.; Fridovich, I. *Free Rad. Biol. Med.* **1988**, 5, 363-369.
- Batinić-Haberle, I.; Rebouças, J. S.; Spasojević, I. *Antiox. Redox Sign.* **2010**, 13, 877-918.
- Dhar, S.K.; St Clair, D.K. *Free Radic. Biol. Med.* **2012**, 52, 2209-2222.
- Buettner G.R. *Anticancer Agents. Med. Chem.* **2011**, 11, 341-346.
- Pani, G; Colavitti, R.; Bedogni, B.; Fusco, S.; Ferraro, D.; Borrello, S.; Galeotti, T. *Curr Med Chem.* **2004**, 11, 1299-308.
- Oberley, W.L.; Buettner, R.G.; *Cancer Res.* **1979**, 39, 1141-1149.
- Azad, M.; Afzaal, M.O.; Brien, P. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4417-4446.
- Benyahia, B.; Campana, F.; Perderau, B; Gez, E.; Fourquet, A.; Magdelenat, H. *The Breast*, **1996**, 5, 75-81.
- Vecchio, G.; Lanza, V. *J. Chem. Educ.* **2009**, 86, 1419-1421.
- Carceller, V.J.A, Universidad de Lleida, Tesis, **2007**.
- Gerasimchuk, N; Wang, Z; Sessler, J.L.; Magda, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 110-136.
- Salvemini, D.; Riley, D. P.; Cuzzocrea, S. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1, 367-374.
- Cabello, C.M.; Bair, W.B. 3rd; Wondrak G.T. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2007**, 8, 1022-1037.
- Urquiola, C. ; Gambino, D.; Cabrera, M. ; Lavaggi, M.L.; Ce-recetto, H.; González, M.; Cerain, A.L.; Monge, A.; Costa-Filho, A.J.; Torre, M.H. *J. Inorg. Biochem.*, **2008**, 102, 119-126.
- Jitsukawa, K.; Harata, M.; Arai, H.; Sakurai, H.; Masuda, H. *Inorg. Chim. Acta*, **2001**, 324, 108-116.
- Mahadevan, S.; Palaniandavar, M. *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 254, 291-302.
- Thompson, M.; Whelan, J.; Zemon, D.J.; Bosnich, B. ; Solomon, E.I., Gray, H.B. *J. Am.Chem. Soc.* **1979**, 101, 2482-2483.
- Sakaguchi, U. ; Addison, A.W. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 600-608.
- Mahadevan, S.; Palaniandavar, M. *Inorg. Chim. Acta*, **1997**, 254, 291-302
- Rodríguez-Torres, D.; García-Ramos, J.C. ; Manríquez, J. ; Moreno-Esparza, R.; Altamirano Lozano, M.; González, I. ; Gracia-Mora, I.; Ruiz-Azuara, L. Antaño Lopez, R. Ortiz-Frade, L. *Polyhedron* **2009**, 28, 1186-1190.
- Kuthan, H.; Haussmann, H.-J. ; Werringloer, J. *Biochem. J.* **1986**, 237, 175-180.
- Beauchamp, C.; Fridovich, I. *Anal. Biochem.*, **1971**, 44, 276-287.
- Hyland, K. ; Voisin, E. ; Banoun, H.; Auclair, C. *Anal. Biochem.*, **1983**, 135, 280-287.
- Moscone, D.; Mascini, M. *Anal. Chim. Acta.* **1988**, 211, 195-204
- Rigo, A.; Viglino, P.; Rotilio, G. *Anal. Biochem.* **1975**, 68, 1-8
- Lever, A. B. P., *Inorganic Electronic Spectroscopy*, 2a Ed. Elsevier, **1984**.
- Bard, A. J.; Faulkner, L. R. *Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications*; Ed. John Wiley and Sons, **1980**.
- Sawyer, D.T.; Sobkowiak A, L. J.; Roberts J. *Electrochemistry for chemists*. 2a Ed., New York, **1995**.
- Goodwin, H.A; Lions F. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5013-5023.
- Gritzner, G.; Küta, J. *Pure Appl. Chem.*, **1984**, 4, 461-466
- Valeriy, S.V; Roth, J.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3683-3695.

Aqua[1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane- κ^4N,S,S',N']copper(II) dinitrate acetonitrile monosolvate

Mayra Manzanera-Estrada,^a Marcos Flores-Alamo,^b Jean-Michel Grevy M.,^c Lena Ruiz-Azuara^b and Luis Ortiz-Frade^{a*}

^aCentro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica, Pedro Escobedo, Querétaro 76703, Mexico, ^bFacultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, México 04510, DF, Mexico, and ^cCentro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa Cuernavaca, Morelos 62210, Mexico
Correspondence e-mail: lortiz@cideteq.mx

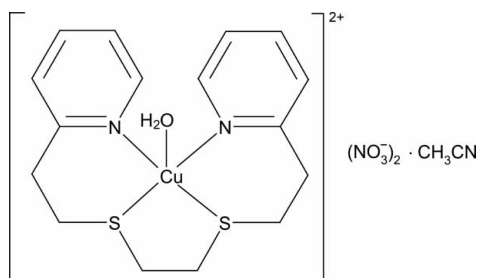
Received 24 December 2011; accepted 29 December 2011

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 138$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003$ Å; R factor = 0.030; wR factor = 0.076; data-to-parameter ratio = 14.8.

In the title compound, $[\text{Cu}(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2)(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$, the Cu^{II} atom displays a distorted square-pyramidal coordination, in which a water molecule occupies the apical position and the basal plane is formed by two N atoms and two S atoms of a 1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane ligand. The crystal packing is stabilized by $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ and $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds.

Related literature

For a related compound, see: Rodríguez-Torres *et al.* (2009). For related structures of Cu(II) complexes with 1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane ligands, see: Brubaker *et al.* (1979); Humphery *et al.* (1988). For a description of the geometry of complexes with five-coordinate Cu^{II} ions, see: Addison *et al.* (1984).



Experimental

Crystal data

$[\text{Cu}(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2)(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_3\text{N}$

$M_r = 551.09$
Triclinic, $P\bar{1}$

$a = 8.8409$ (5) Å
 $b = 10.8140$ (5) Å
 $c = 13.5141$ (6) Å
 $\alpha = 79.895$ (4)°
 $\beta = 71.500$ (4)°
 $\gamma = 69.817$ (4)°

$V = 1146.86$ (10) Å³
 $Z = 2$
Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 1.18$ mm⁻¹
 $T = 138$ K
 $0.59 \times 0.30 \times 0.08$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Gemini Atlas diffractometer
Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis RED*; Oxford Diffraction, 2006)
 $T_{\text{min}} = 0.624$, $T_{\text{max}} = 0.914$

8086 measured reflections
4509 independent reflections
3744 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.023$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.030$
 $wR(F^2) = 0.076$
 $S = 1.06$
4509 reflections
305 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
 $\Delta\rho_{\text{max}} = 0.66$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.42$ e Å⁻³

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-\text{H}\cdots A$	$D-\text{H}$	$\text{H}\cdots A$	$D\cdots A$	$D-\text{H}\cdots A$
$\text{O1W}-\text{H1D}\cdots\text{O5}^{\text{i}}$	0.74 (3)	1.94 (3)	2.669 (2)	169 (3)
$\text{O1W}-\text{H1E}\cdots\text{O1}$	0.77 (2)	2.00 (3)	2.754 (3)	166 (2)
$\text{C3}-\text{H3}\cdots\text{O2}^{\text{ii}}$	0.95	2.55	3.487 (3)	168
$\text{C8}-\text{H8A}\cdots\text{O1}^{\text{iii}}$	0.99	2.54	3.447 (3)	152
$\text{C8}-\text{H8B}\cdots\text{O4}^{\text{iii}}$	0.99	2.55	3.341 (3)	137
$\text{C10}-\text{H10A}\cdots\text{O1}^{\text{iii}}$	0.99	2.43	3.228 (3)	137
$\text{C10}-\text{H10B}\cdots\text{O5}^{\text{iv}}$	0.99	2.45	3.271 (3)	140
$\text{C13}-\text{H13}\cdots\text{O6}^{\text{v}}$	0.95	2.42	3.277 (3)	149
$\text{C14}-\text{H14}\cdots\text{O2}^{\text{v}}$	0.95	2.56	3.220 (3)	127
$\text{C16}-\text{H16}\cdots\text{O6}^{\text{v}}$	0.95	2.36	3.126 (3)	137
$\text{C17}-\text{H17A}\cdots\text{O6}$	0.98	2.26	3.145 (3)	150

Symmetry codes: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+1, -y+1, -z+2$; (iii) $x+1, y, z$; (iv) $x+1, y+1, z$; (v) $x, y+1, z$.

Data collection: *CrysAlis CCD* (Oxford Diffraction, 2006); cell refinement: *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2006); data reduction: *CrysAlis RED*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999).

The authors thank CONACyT (130500) for financial support.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: HY2502).

References

- Addison, A. W., Rao, T. N., Reedijk, J., van Rijn, J. & Verschoor, G. C. J. (1984). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* pp. 1349–1356.
Brubaker, G. R., Brown, J. N., Yoo, M. K., Kinsey, R. A., Kutchan, T. M. & Mottel, E. A. (1979). *Inorg. Chem.* **18**, 299–302.
Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
Humphery, D. G., Fallon, G. D. & Murray, K. S. (1988). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* pp. 1356–1358.
Oxford Diffraction (2006). *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England.

Rodríguez-Torres, D., García-Ramos, J. C., Manríquez, J., Moreno-Esparza, R., Lozano, M. A., González, I., Gracia-Mora, I., Ruiz-Azuara, L., López, R. A. & Ortiz-Frade, L. (2009). *Polyhedron*, **28**, 1886–1890.

Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.

supplementary materials

Acta Cryst. (2012). E68, m135-m136 [doi:10.1107/S1600536811056145]

Aqua[1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane- κ^4N,S,S',N']copper(II) dinitrate acetonitrile monosolvate

M. Manzanera-Estrada, M. Flores-Alamo, J.-M. Grevy M., L. Ruiz-Azuara and L. Ortiz-Frade

Comment

Cu(II)–[1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane] complex has demonstrated biological activity against human tumor cervix line HeLa, which can be related to bio-mimetic Cu-SOD activity. Electrochemical studies indicate that the high flexibility of the 1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane ligand towards the preferential geometry of central atom could be an important factor in biological activity. However, the crystal structure of this compound was not obtained (Rodríguez-Torres *et al.*, 2009).

The asymmetric unit of the title compound contains one complex cation [Cu(pdto)(H₂O)]²⁺ [pdto = 1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane], two nitrate anions and one acetonitrile solvent molecule (Fig. 1). The complex cation consists of a five-coordinated Cu^{II} ion in a distorted squared-pyramidal environment. The basal sites are occupied by N1, N2, S1 and S2 of the 1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane ligand (Humphery *et al.*, 1988). The basal Cu—N/S bond lengths are in a range of 2.0169 (17)–2.3488 (6) Å. The aqua ligand in the apical position has a Cu1—O1W bond distance of 2.1342 (16) Å, 0.129 Å shorter than that of 2.263 Å observed in [Cu(pdto)(ClO₄)]ClO₄ (Brubaker *et al.*, 1979). The basal CuN₂S₂ plane presents a slight distortion from planarity ($\tau = 0.1621$) (Addison *et al.*, 1984), as shown by the displacements of the atoms from a mean plane through them; the metal ion is situated 0.2260 (5) Å above the N1/N2/S1/S2 plane [least-squares plane: 7.663 (2)*x* + 1.291 (4)*y* + 9.420 (4)*z* = 14.302 (4)].

The nitrate anions and acetonitrile molecule are not involved in the coordination sphere of the Cu ion. In the crystal, O—H...O and weak C—H...O hydrogen bonds stabilize the crystal packing (Table 1). The water molecule (O1W) interacts with O1 and O5 acceptor atoms of the nitrate anions, forming a C₂²(5) motif.

Experimental

Cu(NO₃)₂·5H₂O (0.129 g, 0.56 mmol) was dissolved in 20 ml of anhydrous acetonitrile, followed by slow addition of 1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane (0.1693 g, 0.56 mmol) contained in 5 ml of anhydrous acetonitrile. A deep blue solution was obtained, and by slow ether diffusion, crystals suitable for X-ray analysis were obtained after 3 days.

Refinement

H atoms bonded to O atom were located in difference Fourier maps and refined with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = U_{\text{eq}}(\text{O})$. H atoms attached to C atoms were positioned geometrically and refined as riding on their parent atoms, with C—H = 0.95 (aromatic), 0.98 (methyl) and 0.99 (methylene) Å and with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2(1.5 \text{ for methyl})U_{\text{eq}}(\text{C})$.

Figures

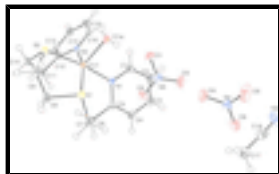


Fig. 1. The molecular structure for the title compound. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

Aqua[1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane- κ^4N,S,S',N']copper(II) dinitrate acetonitrile monosolvate

Crystal data

$[\text{Cu}(\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S}_2)(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_3\text{N}$

$M_r = 551.09$

Triclinic, $P\bar{1}$

$a = 8.8409$ (5) Å

$b = 10.8140$ (5) Å

$c = 13.5141$ (6) Å

$\alpha = 79.895$ (4)°

$\beta = 71.500$ (4)°

$\gamma = 69.817$ (4)°

$V = 1146.86$ (10) Å³

$Z = 2$

$F(000) = 570$

$D_x = 1.596$ Mg m⁻³

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073$ Å

Cell parameters from 5580 reflections

$\theta = 3.5\text{--}26.0^\circ$

$\mu = 1.18$ mm⁻¹

$T = 138$ K

Lamina, dark-blue

$0.59 \times 0.30 \times 0.08$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Gemini Atlas diffractometer

graphite

Detector resolution: 10.4685 pixels mm⁻¹

ω scans

Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis RED*; Oxford Diffraction, 2006)

$T_{\min} = 0.624$, $T_{\max} = 0.914$

8086 measured reflections

4509 independent reflections

3744 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.023$

$\theta_{\max} = 26.1^\circ$, $\theta_{\min} = 3.5^\circ$

$h = -10 \rightarrow 9$

$k = -13 \rightarrow 12$

$l = -15 \rightarrow 16$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.030$

$wR(F^2) = 0.076$

$S = 1.06$

4509 reflections

Primary atom site location: structure-invariant direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier map

Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0411P)^2]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$

305 parameters

$$\Delta\rho_{\max} = 0.66 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

0 restraints

$$\Delta\rho_{\min} = -0.42 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$$

Special details

Geometry. All e.s.d.'s (except the e.s.d. in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell e.s.d.'s are taken into account individually in the estimation of e.s.d.'s in distances, angles and torsion angles; correlations between e.s.d.'s in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell e.s.d.'s is used for estimating e.s.d.'s involving l.s. planes.

Refinement. Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R -factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R -factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > \sigma(F^2)$ is used only for calculating R -factors(gt) *etc.* and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R -factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R -factors based on ALL data will be even larger.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
C1	0.5834 (3)	0.7615 (2)	0.83597 (16)	0.0179 (5)
H1	0.5363	0.8284	0.7887	0.021*
C2	0.4779 (3)	0.7292 (2)	0.92882 (17)	0.0204 (5)
H2	0.3603	0.7723	0.945	0.024*
C3	0.5462 (3)	0.6329 (2)	0.99811 (17)	0.0218 (5)
H3	0.477	0.6107	1.0638	0.026*
C4	0.7164 (3)	0.5699 (2)	0.97001 (16)	0.0191 (5)
H4	0.765	0.5021	1.0161	0.023*
C5	0.8173 (3)	0.6045 (2)	0.87531 (16)	0.0158 (4)
C6	1.0013 (3)	0.5327 (2)	0.84063 (16)	0.0174 (5)
H6A	1.0365	0.4776	0.901	0.021*
H6B	1.0633	0.5981	0.8174	0.021*
C7	1.0492 (3)	0.4443 (2)	0.75161 (16)	0.0192 (5)
H7A	0.9807	0.3835	0.7731	0.023*
H7B	1.1683	0.3898	0.7403	0.023*
C8	1.2318 (3)	0.5431 (2)	0.56171 (17)	0.0199 (5)
H8A	1.2805	0.5627	0.6115	0.024*
H8B	1.3047	0.4573	0.5331	0.024*
C9	1.2209 (3)	0.6514 (2)	0.47372 (17)	0.0219 (5)
H9A	1.1771	0.6282	0.4229	0.026*
H9B	1.3349	0.6567	0.4367	0.026*
C10	1.2157 (3)	0.8567 (2)	0.58109 (16)	0.0181 (5)
H10A	1.3303	0.7931	0.5631	0.022*
H10B	1.2242	0.9452	0.5509	0.022*
C11	1.1507 (3)	0.8592 (2)	0.70013 (16)	0.0175 (5)
H11A	1.1456	0.7703	0.7313	0.021*
H11B	1.2298	0.8815	0.7266	0.021*
C12	0.9796 (3)	0.9581 (2)	0.73364 (15)	0.0156 (4)
C13	0.9532 (3)	1.0732 (2)	0.77730 (17)	0.0200 (5)
H13	1.0416	1.087	0.795	0.024*

supplementary materials

C14	0.7971 (3)	1.1677 (2)	0.79486 (17)	0.0231 (5)
H14	0.7773	1.2464	0.8256	0.028*
C15	0.6700 (3)	1.1474 (2)	0.76767 (17)	0.0212 (5)
H15	0.5634	1.213	0.7762	0.025*
C16	0.7027 (3)	1.0283 (2)	0.72745 (16)	0.0180 (5)
H16	0.6155	1.0126	0.7098	0.022*
C17	0.2700 (3)	0.0954 (2)	0.98358 (19)	0.0329 (6)
H17A	0.3251	0.0748	0.9105	0.049*
H17B	0.2791	0.0131	1.0286	0.049*
H17C	0.3244	0.1485	1.0036	0.049*
C18	0.0950 (4)	0.1690 (3)	0.99553 (19)	0.0324 (6)
N1	0.7503 (2)	0.70242 (16)	0.80927 (13)	0.0147 (4)
N2	0.8527 (2)	0.93454 (16)	0.71257 (13)	0.0139 (4)
N3	-0.0409 (4)	0.2285 (3)	1.0044 (2)	0.0611 (8)
N4	0.3300 (2)	0.15790 (18)	0.65069 (14)	0.0209 (4)
N5	0.5198 (2)	0.52975 (17)	0.72843 (14)	0.0188 (4)
O1	0.5078 (2)	0.61883 (15)	0.65457 (12)	0.0275 (4)
O2	0.65264 (19)	0.48347 (14)	0.75472 (12)	0.0234 (4)
O1W	0.6855 (2)	0.79702 (17)	0.60155 (13)	0.0223 (4)
O3	0.3987 (2)	0.48851 (19)	0.77325 (13)	0.0399 (5)
O4	0.4269 (2)	0.22261 (17)	0.60683 (13)	0.0333 (4)
O5	0.2323 (3)	0.1471 (2)	0.60526 (14)	0.0507 (6)
O6	0.3220 (2)	0.10636 (19)	0.74130 (12)	0.0373 (5)
S1	1.02040 (7)	0.53473 (5)	0.62853 (4)	0.01695 (13)
S2	1.08663 (7)	0.81202 (5)	0.51967 (4)	0.01743 (13)
Cu1	0.88876 (3)	0.75583 (2)	0.667678 (18)	0.01329 (9)
H1D	0.696 (3)	0.815 (2)	0.545 (2)	0.02*
H1E	0.650 (3)	0.739 (2)	0.6110 (19)	0.02*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
C1	0.0170 (12)	0.0159 (11)	0.0193 (11)	-0.0044 (9)	-0.0038 (9)	-0.0015 (9)
C2	0.0150 (11)	0.0211 (12)	0.0215 (12)	-0.0058 (10)	0.0007 (9)	-0.0030 (9)
C3	0.0239 (13)	0.0236 (12)	0.0160 (11)	-0.0113 (10)	0.0029 (9)	-0.0046 (9)
C4	0.0247 (13)	0.0191 (11)	0.0142 (11)	-0.0090 (10)	-0.0052 (9)	0.0012 (9)
C5	0.0205 (11)	0.0156 (11)	0.0131 (10)	-0.0068 (9)	-0.0050 (9)	-0.0026 (8)
C6	0.0180 (11)	0.0198 (11)	0.0151 (11)	-0.0071 (9)	-0.0065 (9)	0.0032 (9)
C7	0.0196 (12)	0.0167 (11)	0.0174 (11)	-0.0042 (10)	-0.0031 (9)	0.0017 (9)
C8	0.0157 (11)	0.0186 (11)	0.0210 (12)	-0.0040 (9)	0.0011 (9)	-0.0047 (9)
C9	0.0244 (13)	0.0239 (12)	0.0148 (11)	-0.0086 (10)	0.0024 (9)	-0.0078 (9)
C10	0.0142 (11)	0.0188 (11)	0.0208 (12)	-0.0071 (9)	-0.0018 (9)	-0.0020 (9)
C11	0.0140 (11)	0.0170 (11)	0.0218 (11)	-0.0046 (9)	-0.0058 (9)	-0.0014 (9)
C12	0.0159 (11)	0.0183 (11)	0.0120 (10)	-0.0077 (9)	-0.0023 (8)	0.0024 (8)
C13	0.0207 (12)	0.0226 (12)	0.0183 (11)	-0.0113 (10)	-0.0017 (9)	-0.0034 (9)
C14	0.0250 (13)	0.0169 (11)	0.0239 (12)	-0.0092 (10)	0.0023 (10)	-0.0041 (9)
C15	0.0182 (12)	0.0164 (11)	0.0210 (12)	-0.0016 (10)	-0.0001 (9)	0.0008 (9)
C16	0.0139 (11)	0.0186 (11)	0.0198 (11)	-0.0056 (9)	-0.0041 (9)	0.0026 (9)

C17	0.0342 (15)	0.0361 (14)	0.0242 (13)	-0.0051 (12)	-0.0078 (11)	-0.0044 (11)
C18	0.0366 (16)	0.0307 (14)	0.0284 (14)	-0.0107 (13)	-0.0067 (12)	-0.0025 (11)
N1	0.0167 (10)	0.0147 (9)	0.0123 (9)	-0.0060 (8)	-0.0023 (7)	-0.0010 (7)
N2	0.0134 (9)	0.0147 (9)	0.0129 (9)	-0.0051 (7)	-0.0030 (7)	0.0015 (7)
N3	0.0369 (16)	0.0621 (18)	0.074 (2)	-0.0040 (14)	-0.0147 (14)	-0.0030 (15)
N4	0.0180 (10)	0.0246 (10)	0.0180 (10)	-0.0055 (9)	-0.0026 (8)	-0.0029 (8)
N5	0.0207 (10)	0.0196 (10)	0.0158 (9)	-0.0068 (8)	-0.0019 (8)	-0.0052 (8)
O1	0.0310 (10)	0.0262 (8)	0.0294 (9)	-0.0141 (8)	-0.0157 (8)	0.0123 (7)
O2	0.0190 (9)	0.0237 (8)	0.0277 (9)	-0.0018 (7)	-0.0114 (7)	-0.0029 (7)
O1W	0.0265 (9)	0.0306 (10)	0.0163 (8)	-0.0168 (8)	-0.0102 (7)	0.0058 (7)
O3	0.0311 (10)	0.0629 (13)	0.0322 (10)	-0.0318 (10)	-0.0073 (8)	0.0128 (9)
O4	0.0285 (10)	0.0412 (10)	0.0362 (10)	-0.0229 (9)	-0.0069 (8)	0.0032 (8)
O5	0.0662 (14)	0.0919 (16)	0.0228 (10)	-0.0612 (13)	-0.0203 (9)	0.0136 (10)
O6	0.0240 (9)	0.0706 (13)	0.0171 (9)	-0.0205 (9)	-0.0069 (7)	0.0111 (8)
S1	0.0190 (3)	0.0175 (3)	0.0142 (3)	-0.0070 (2)	-0.0022 (2)	-0.0026 (2)
S2	0.0174 (3)	0.0196 (3)	0.0139 (3)	-0.0070 (2)	-0.0022 (2)	0.0012 (2)
Cu1	0.01294 (14)	0.01486 (14)	0.01176 (14)	-0.00559 (11)	-0.00217 (10)	0.00008 (10)

Geometric parameters (Å, °)

C1—N1	1.345 (3)	C11—H11B	0.99
C1—C2	1.376 (3)	C12—N2	1.353 (3)
C1—H1	0.95	C12—C13	1.387 (3)
C2—C3	1.382 (3)	C13—C14	1.381 (3)
C2—H2	0.95	C13—H13	0.95
C3—C4	1.376 (3)	C14—C15	1.381 (3)
C3—H3	0.95	C14—H14	0.95
C4—C5	1.382 (3)	C15—C16	1.388 (3)
C4—H4	0.95	C15—H15	0.95
C5—N1	1.356 (2)	C16—N2	1.342 (3)
C5—C6	1.498 (3)	C16—H16	0.95
C6—C7	1.530 (3)	C17—C18	1.445 (4)
C6—H6A	0.99	C17—H17A	0.98
C6—H6B	0.99	C17—H17B	0.98
C7—S1	1.820 (2)	C17—H17C	0.98
C7—H7A	0.99	C18—N3	1.129 (3)
C7—H7B	0.99	N1—Cu1	2.0265 (17)
C8—C9	1.517 (3)	N2—Cu1	2.0169 (17)
C8—S1	1.826 (2)	N4—O4	1.233 (2)
C8—H8A	0.99	N4—O6	1.244 (2)
C8—H8B	0.99	N4—O5	1.252 (2)
C9—S2	1.817 (2)	N5—O3	1.239 (2)
C9—H9A	0.99	N5—O2	1.246 (2)
C9—H9B	0.99	N5—O1	1.263 (2)
C10—C11	1.529 (3)	O1W—Cu1	2.1342 (16)
C10—S2	1.830 (2)	O1W—H1D	0.74 (2)
C10—H10A	0.99	O1W—H1E	0.77 (3)
C10—H10B	0.99	S1—Cu1	2.3419 (6)
C11—C12	1.501 (3)	S2—Cu1	2.3488 (6)

supplementary materials

C11—H11A	0.99		
N1—C1—C2	122.79 (19)	N2—C12—C11	116.83 (18)
N1—C1—H1	118.6	C13—C12—C11	122.20 (19)
C2—C1—H1	118.6	C14—C13—C12	119.4 (2)
C1—C2—C3	118.7 (2)	C14—C13—H13	120.3
C1—C2—H2	120.6	C12—C13—H13	120.3
C3—C2—H2	120.6	C15—C14—C13	119.8 (2)
C4—C3—C2	118.7 (2)	C15—C14—H14	120.1
C4—C3—H3	120.7	C13—C14—H14	120.1
C2—C3—H3	120.7	C14—C15—C16	117.9 (2)
C3—C4—C5	120.56 (19)	C14—C15—H15	121
C3—C4—H4	119.7	C16—C15—H15	121
C5—C4—H4	119.7	N2—C16—C15	122.6 (2)
N1—C5—C4	120.49 (19)	N2—C16—H16	118.7
N1—C5—C6	117.97 (18)	C15—C16—H16	118.7
C4—C5—C6	121.51 (18)	C18—C17—H17A	109.5
C5—C6—C7	113.22 (17)	C18—C17—H17B	109.5
C5—C6—H6A	108.9	H17A—C17—H17B	109.5
C7—C6—H6A	108.9	C18—C17—H17C	109.5
C5—C6—H6B	108.9	H17A—C17—H17C	109.5
C7—C6—H6B	108.9	H17B—C17—H17C	109.5
H6A—C6—H6B	107.7	N3—C18—C17	178.7 (3)
C6—C7—S1	113.97 (14)	C1—N1—C5	118.68 (18)
C6—C7—H7A	108.8	C1—N1—Cu1	118.34 (13)
S1—C7—H7A	108.8	C5—N1—Cu1	122.85 (14)
C6—C7—H7B	108.8	C16—N2—C12	119.15 (18)
S1—C7—H7B	108.8	C16—N2—Cu1	121.40 (14)
H7A—C7—H7B	107.7	C12—N2—Cu1	119.34 (14)
C9—C8—S1	108.29 (15)	O4—N4—O6	121.63 (19)
C9—C8—H8A	110	O4—N4—O5	119.84 (18)
S1—C8—H8A	110	O6—N4—O5	118.48 (19)
C9—C8—H8B	110	O3—N5—O2	120.81 (18)
S1—C8—H8B	110	O3—N5—O1	119.09 (19)
H8A—C8—H8B	108.4	O2—N5—O1	120.10 (18)
C8—C9—S2	112.79 (15)	Cu1—O1W—H1D	121 (2)
C8—C9—H9A	109	Cu1—O1W—H1E	112.8 (18)
S2—C9—H9A	109	H1D—O1W—H1E	102 (3)
C8—C9—H9B	109	C7—S1—C8	101.14 (10)
S2—C9—H9B	109	C7—S1—Cu1	105.19 (7)
H9A—C9—H9B	107.8	C8—S1—Cu1	98.81 (7)
C11—C10—S2	114.91 (15)	C9—S2—C10	102.25 (10)
C11—C10—H10A	108.5	C9—S2—Cu1	102.29 (7)
S2—C10—H10A	108.5	C10—S2—Cu1	100.95 (7)
C11—C10—H10B	108.5	N2—Cu1—N1	92.23 (7)
S2—C10—H10B	108.5	N2—Cu1—O1W	101.61 (7)
H10A—C10—H10B	107.5	N1—Cu1—O1W	91.34 (7)
C12—C11—C10	111.75 (17)	N2—Cu1—S1	159.72 (5)
C12—C11—H11A	109.3	N1—Cu1—S1	91.39 (5)
C10—C11—H11A	109.3	O1W—Cu1—S1	98.25 (5)

C12—C11—H11B	109.3	N2—Cu1—S2	84.82 (5)
C10—C11—H11B	109.3	N1—Cu1—S2	169.43 (5)
H11A—C11—H11B	107.9	O1W—Cu1—S2	99.19 (5)
N2—C12—C13	120.82 (19)	S1—Cu1—S2	88.00 (2)
N1—C1—C2—C3	0.6 (3)	C11—C10—S2—C9	-111.41 (16)
C1—C2—C3—C4	-2.2 (3)	C11—C10—S2—Cu1	-6.11 (16)
C2—C3—C4—C5	1.4 (3)	C16—N2—Cu1—N1	-71.14 (15)
C3—C4—C5—N1	1.0 (3)	C12—N2—Cu1—N1	105.23 (15)
C3—C4—C5—C6	-176.8 (2)	C16—N2—Cu1—O1W	20.69 (16)
N1—C5—C6—C7	-70.0 (2)	C12—N2—Cu1—O1W	-162.94 (15)
C4—C5—C6—C7	107.9 (2)	C16—N2—Cu1—S1	-171.24 (11)
C5—C6—C7—S1	67.2 (2)	C12—N2—Cu1—S1	5.1 (3)
S1—C8—C9—S2	58.91 (18)	C16—N2—Cu1—S2	119.04 (15)
S2—C10—C11—C12	-60.7 (2)	C12—N2—Cu1—S2	-64.60 (14)
C10—C11—C12—N2	65.2 (2)	C1—N1—Cu1—N2	70.66 (16)
C10—C11—C12—C13	-110.3 (2)	C5—N1—Cu1—N2	-113.39 (16)
N2—C12—C13—C14	-3.1 (3)	C1—N1—Cu1—O1W	-31.02 (16)
C11—C12—C13—C14	172.21 (18)	C5—N1—Cu1—O1W	144.93 (16)
C12—C13—C14—C15	-0.8 (3)	C1—N1—Cu1—S1	-129.30 (15)
C13—C14—C15—C16	2.9 (3)	C5—N1—Cu1—S1	46.64 (15)
C14—C15—C16—N2	-1.2 (3)	C1—N1—Cu1—S2	144.2 (2)
C2—C1—N1—C5	1.8 (3)	C5—N1—Cu1—S2	-39.9 (4)
C2—C1—N1—Cu1	177.89 (16)	C7—S1—Cu1—N2	62.99 (16)
C4—C5—N1—C1	-2.5 (3)	C8—S1—Cu1—N2	-41.17 (16)
C6—C5—N1—C1	175.32 (18)	C7—S1—Cu1—N1	-37.25 (9)
C4—C5—N1—Cu1	-178.48 (15)	C8—S1—Cu1—N1	-141.42 (9)
C6—C5—N1—Cu1	-0.6 (3)	C7—S1—Cu1—O1W	-128.81 (9)
C15—C16—N2—C12	-2.6 (3)	C8—S1—Cu1—O1W	127.03 (9)
C15—C16—N2—Cu1	173.80 (16)	C7—S1—Cu1—S2	132.19 (8)
C13—C12—N2—C16	4.7 (3)	C8—S1—Cu1—S2	28.02 (7)
C11—C12—N2—C16	-170.80 (17)	C9—S2—Cu1—N2	157.96 (9)
C13—C12—N2—Cu1	-171.73 (15)	C10—S2—Cu1—N2	52.70 (8)
C11—C12—N2—Cu1	12.8 (2)	C9—S2—Cu1—N1	83.8 (3)
C6—C7—S1—C8	96.11 (17)	C10—S2—Cu1—N1	-21.5 (3)
C6—C7—S1—Cu1	-6.32 (17)	C9—S2—Cu1—O1W	-101.09 (9)
C9—C8—S1—C7	-161.96 (15)	C10—S2—Cu1—O1W	153.65 (9)
C9—C8—S1—Cu1	-54.46 (15)	C9—S2—Cu1—S1	-3.05 (8)
C8—C9—S2—C10	73.74 (18)	C10—S2—Cu1—S1	-108.31 (7)
C8—C9—S2—Cu1	-30.51 (17)		

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

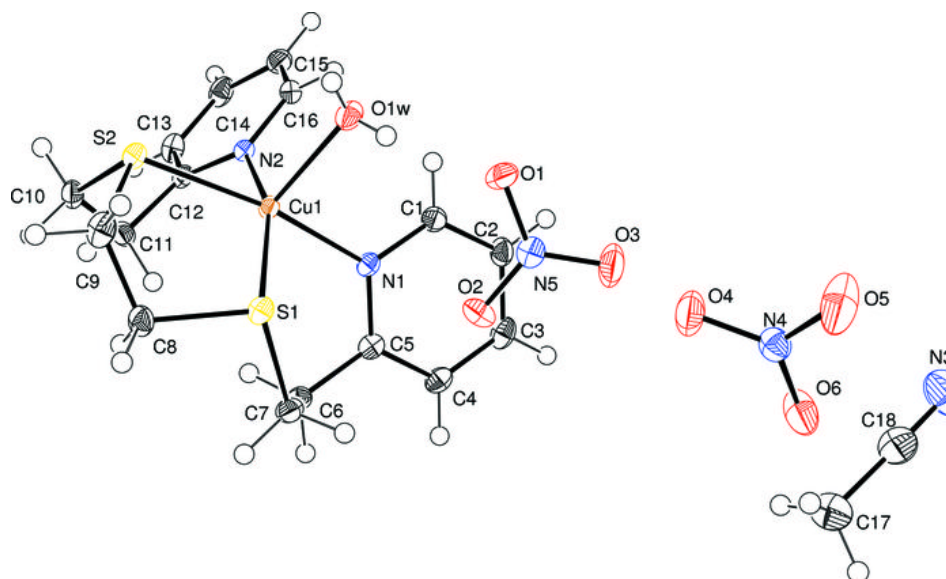
<i>D</i> —H... <i>A</i>	<i>D</i> —H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> —H... <i>A</i>
O1W—H1D...O5 ⁱ	0.74 (3)	1.94 (3)	2.669 (2)	169 (3)
O1W—H1E...O1	0.77 (2)	2.00 (3)	2.754 (3)	166 (2)
C3—H3...O2 ⁱⁱ	0.95	2.55	3.487 (3)	168
C8—H8A...O1 ⁱⁱⁱ	0.99	2.54	3.447 (3)	152
C8—H8B...O4 ⁱⁱⁱ	0.99	2.55	3.341 (3)	137

supplementary materials

C10—H10A···O1 ⁱⁱⁱ	0.99	2.43	3.228 (3)	137
C10—H10B···O5 ^{iv}	0.99	2.45	3.271 (3)	140
C13—H13···O6 ^{iv}	0.95	2.42	3.277 (3)	149
C14—H14···O2 ^v	0.95	2.56	3.220 (3)	127
C16—H16···O6 ^v	0.95	2.36	3.126 (3)	137
C17—H17A···O6	0.98	2.26	3.145 (3)	150

Symmetry codes: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $-x+1, -y+1, -z+2$; (iii) $x+1, y, z$; (iv) $x+1, y+1, z$; (v) $x, y+1, z$.

Fig. 1





New Processes and Materials Based on Electrochemical Concepts at the Microscopic Level
Symposium, MicroEchem 2013

Electrochemical behavior of metal complexes with a N₂S₂ ligand

Vanessa Ramírez-Delgado^a, Mayra Manzanera-Estarda^a, Juan Carlos García-Ramos^b,
Luis Felipe Hernández-Ayala^b, Marcos Flores-Alamo^b, Lena Ruíz-Azuara^b and Luis
Ortiz-Frade^{a*}

^aElectrochemistry Department. Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica S.C. Parque Tecnológico Querétaro, Sanfandila, Pedro de Escobedo, C.P. 76703. Querétaro, México

^bLaboratorio de Química Inorgánica Medicinal. Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Ciudad Universitaria, México, D.F., 04510, México

Abstract

In this work we present a solid state characterization and the electrochemical behavior of metal complexes with Cu(II) and Co(II) and the ligand 1,8-bis(2-pyridyl)-3,6-dithiooctane *pdto*; [Cu(*pdto*)H₂O](NO₃)₂, [Cu(*pdto*)H₂O](PF₆)₂, and [Co(*pdto*)Cl₂] in non-aqueous solvents, in order to understand how the flexibility and the electronic properties of *pdto* affect the electrochemical response of each coordination compound.

© 2014 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

Peer-review under responsibility of the Sociedad Mexicana de Electroquímica

Keywords: 1,8-bis-(2-piridyl)-3,6-ditiaocone (*pdto*), Co(II), Cu(II), metal compexes, electrochemistry

1. Introduction

Metal complexes with ligands containing nitrogen and sulfur donor atoms (N₂S₂) have been used in catalysis, electro-catalysis, in medical chemistry and as bio-mimetic systems for activation of small molecules¹⁻³. Particularly the ligand 1,8-bis-(2-piridyl)-3,6-ditiaocone (*pdto*) (Fig.1), has widely been used in coordination chemistry due to its

* Corresponding author. Tel.: +52-442-211-6065; fax: +52-442-211-6001.
E-mail address: lortiz@cideteq.mx

flexibility toward the preferential geometry of the metal center⁴. However this behavior has only been described in solid state and no solution studies have been reported. Therefore in this work we present the electrochemical behavior of metal complexes with Cu(II), Co(II) and the ligand 1,8-bis(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane *pdto*, [Cu(*pdto*)H₂O](NO₃)₂, [Cu(*pdto*)H₂O](PF₆)₂, and [Co(*pdto*)Cl₂] using cyclic voltammetry in non-aqueous solvents, in order to understand how the flexibility of the tetradentate ligand *pdto* affect the electrochemical response of their corresponding metal complexes.

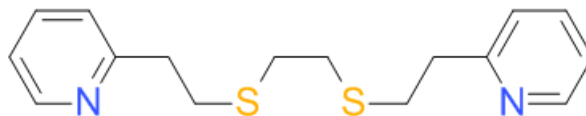


Fig. 1. The chemical structure of the ligand 1,8-bis(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane (*pdto*)

Nomenclature

<i>pdto</i>	1,8-bis(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane
DMSO	Dimethyl sulfoxide
MeCN	Acetonitrile
UV	Ultraviolet
TBABF ₄	Tetrabutylammonium Tetrafluoroborate
Fc	Ferrocene
Fc ⁺	Ferrocinium

2. Experimental section

2.1. Synthesis and characterization of metal complexes

The synthesis of the metal complexes has been described elsewhere⁵⁻⁸. The elemental analysis was obtained with a Fissons Instruments Analyzer model EA 1108 using a sulfanilamide standard. IR spectra were acquired with a Nicolet AVATAR 320 FT-IR en el spectrometer (400 a 4000 cm⁻¹). Single crystal X-ray experiments were acquired with a Gemini Oxford diffractometer. All structures were solved and refined with SHELXS 97-2 and SHELXL-97-2⁹. Conductivity measurements were performed with an YSI 3200 conductimeter. Electronic spectra were obtained with a Thermo Evolution Array spectrophotometer (190-1000 nm). Diffuse reflectance UV-Vis-NIR was obtained with a Cary-5E Varian spectrophotometer.

2.2. Electrochemical studies

The electrochemical experiments were performed using a potentiostat/galvanostat Biologic SP-50, controlled with a PC. DMSO or MeCN solutions containing 0.1 M TBABF₄ were used as supporting electrolyte. All electrochemical measurements were performed using a typical three-electrode array. A commercial platinum disk electrode (diameter = 2 mm) was used as working electrode, a platinum wire was used as auxiliary electrode and a silver wire was employed as pseudo-reference electrode in all experiments. Before each measurement the electrode was polished with α -alumina (0.6 micron), rinsed with distilled water and dried. The solutions were bubbled with nitrogen before each experiment. All potential values are reported vs the couple Fc/Fc⁺, according to the IUPAC

convention¹⁰. Cyclic voltammetry experiments were carried out in cathodic and anodic direction starting from open circuit potential ($E_{i=0}$) using a scan rate of 0.1 V/s.

3. Results and discussion

3.1. Solid state and solution characterization Cu(II)-*pdto*

In solid state the complexes $[\text{Cu}(\textit{pdto})\text{H}_2\text{O}](\text{NO}_3)_2$ and $[\text{Cu}(\textit{pdto})\text{H}_2\text{O}](\text{PF}_6)_2$ have a square base pyramid geometry around the metal center with nitrogen and sulfur atoms in the base of the pyramid and one water molecule occupying the apical position (Fig. 2). Using UV-visible spectroscopy and conductimetric measurements it was established the chemical species $[\text{Cu}^{\text{II}}(\textit{pdto})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ and $[\text{Cu}^{\text{II}}(\textit{pdto})(\text{DMSO})_2]^{2+}$ in MeCN and DMSO with square base pyramid geometry and octahedral geometry respectively¹¹ (Fig. 3).

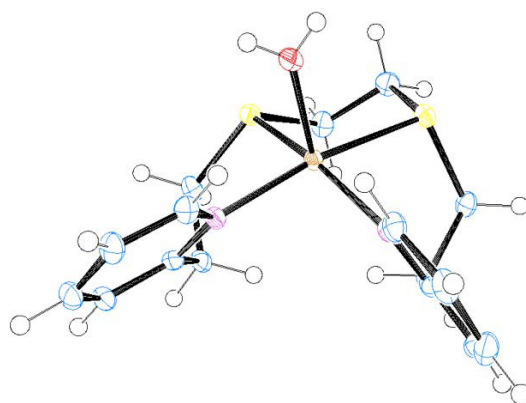


Fig. 2. The molecular structure of the cationic complex $[\text{Cu}(\textit{pdto})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$.

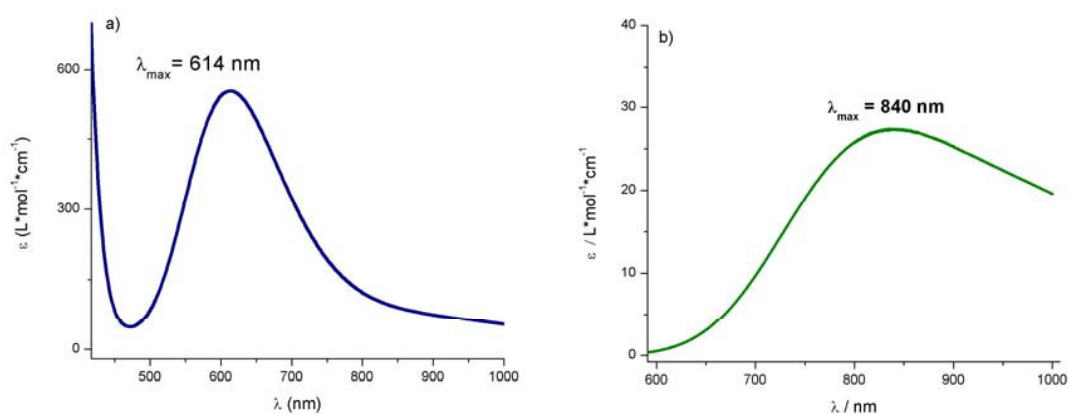


Fig. 3. Electronic spectra of the complexes a) $[\text{Cu}(\textit{pdto})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ in MeCN and b) $[\text{Cu}(\textit{pdto})(\text{DMSO})_2]^{2+}$ in DMSO.

3.2. Electrochemical response Cu(II)-*pdto* complexes

Figure 4a shows a typical cyclic voltammogram of $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{pdto})\text{H}_2\text{O}](\text{PF}_6)_2$ 1mM in MeCN + 0.1M TBABF₄ at scan rate of 0.1V/s using a Pt electrode. It can be observed two consecutive electrochemical reduction processes associated to $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{pdto})\text{H}_2\text{O}]^{2+} + 1e \rightarrow [\text{Cu}^{\text{I}}(\text{pdto})]^+ + \text{H}_2\text{O}$ (I) and $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{pdto})]^+ + 1e \rightarrow \text{Cu}(0) + \text{pdto}$ (II). Their corresponding half wave potential values are $E_{1/2}(\text{I}) = 0.165 \text{ V/Fc-Fc}^+$ and $E_{1/2}(\text{II}) = -1.110 \text{ V/Fc-Fc}^+$ respectively. The electrochemical response for the starting salt $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{ H}_2\text{O}$ presented the processes $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{MeCN})_3\text{NO}_3]^+ + 1e \rightarrow [\text{Cu}^{\text{I}}(\text{MeCN})_4]^+$ (I') and $[\text{Cu}^{\text{I}}(\text{MeCN})_4]^+ + 1e \rightarrow \text{Cu}(0) + \text{MeCN}$ (II'), with half wave potential values $E_{1/2}(\text{I}') = 0.387 \text{ V/Fc-Fc}^+$ and $E_{1/2}(\text{II}') = -0.892 \text{ V/Fc-Fc}^+$ (Fig. 4b). The shift to more cathodic half wave potential values for the complex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{pdto})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ compared with its starting Cu(II) salt indicates that *pdto* stabilizes the Cu(II) metal complex. It can be also noticed that for the first electrochemical processes, the lower ΔE_p value of 0.861V for the complex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{pdto})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ in comparison with $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{MeCN})_3\text{NO}_3]^+$ is in agreement with the flexibility of the ligand *pdto* observed in solid state.

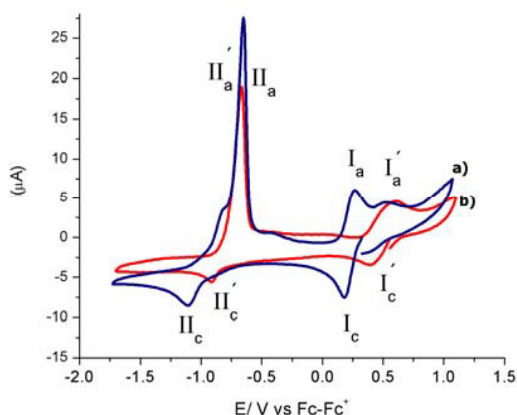


Fig. 4. Cyclic voltammogram of a) $[\text{Cu}(\text{pdto})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ and b) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{ H}_2\text{O}$ MeCN + 0.1 M TBABF₄. Scan rate 0.1 V s⁻¹. Pt electrode.

Cyclic voltammetry experiments were also carried out in DMSO. For the metal complex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{pdto})(\text{DMSO})_2]^{2+}$ two irreversible reduction processes with cathodic peak potential values $E_{\text{pc}}(\text{Ic}) = -0.246 \text{ V/Fc-Fc}^+$ and $E_{\text{pc}}(\text{IIc}) = -0.870 \text{ V/Fc-Fc}^+$ were observed. When the scan was completed two oxidation processes with anodic peak potential values $E_{\text{pa}}(\text{IIIa}) = 0.018 \text{ V/Fc-Fc}^+$ and $E_{\text{pa}}(\text{Ia}) = 0.615 \text{ V/Fc-Fc}^+$ were observed. For the starting salt $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{ H}_2\text{O}$ the same electrochemical processes were detected with potential peak values of $E_{\text{pc}}(\text{I}'_c) = -0.581$, $E_{\text{pc}}(\text{II}'_c) = -0.731$, $E_{\text{pa}}(\text{III}'_c) = -0.445$ and $E_{\text{pa}}(\text{IV}'_c) = -0.218 \text{ V/Fc-Fc}^+$. Despite no redox potential values for these processes can be calculated, the shift to more anodic values for cathodic peak potentials for the complex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{pdto})(\text{DMSO})_2]^{2+}$ in comparison with the salt $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{ H}_2\text{O}$ could be attributed to a higher stabilization of Cu(I) complex in the presence of *pdto* (Fig. 5). Moreover the first electrochemical processes corresponding to the couple Cu(II)/Cu(I) presented a lower ΔE_p for complex $[\text{Cu}^{\text{II}}(\text{pdto})(\text{DMSO})_2]^{2+}$ in comparison with the starting salt due to the flexibility of the ligand *pdto*, and to solvation effects.

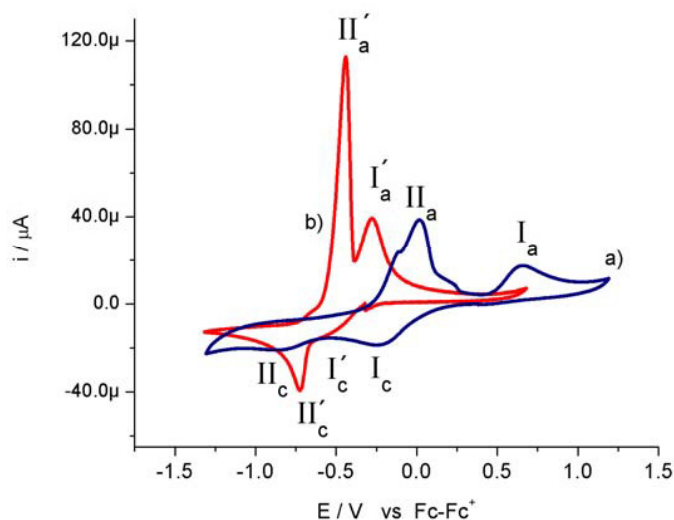


Fig. 5. Cyclic voltammogram of a) $[\text{Cu}(\text{pdto})\text{H}_2\text{O}]^{2+}$ and b) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$ DMSO + 0.1 M TBABF₄. Scan rate 0.1 V s⁻¹. Pt electrode

3.3. Solid state and solution characterization *Co(II)-pdto*

In solid state the complex $[\text{Co}(\text{pdto})\text{Cl}_2]$ shows a tetrahedral geometry around the metal center according to single crystal X-ray diffraction, its magnetic moment ($\mu_{\text{eff}} = 4.70 \text{ BM}$) and their corresponding electronic transitions $\nu_2 = {}^4\text{A}_2(\text{F}) \rightarrow {}^4\text{T}_1(\text{F})$ and $\nu_3 = {}^4\text{A}_2(\text{F}) \rightarrow {}^4\text{T}_1(\text{P})$, observed at 8168 and 16290 cm⁻¹. The X-ray diffraction analysis also reveals a polymeric array where the metallic center is four-coordinated by two nitrogen atoms from two different *pdto* ligands in a monodentate mode and two chloride ions, where the sulfur atoms are not coordinated (Fig. 6)⁸. The electronic spectrum of the complex $[\text{Co}(\text{pdto})\text{Cl}_2]$ in MeCN shows a group of signals at 593, 644 and 667 nm corresponding for the electronic transition ${}^4\text{A}_2(\text{F}) \rightarrow {}^4\text{T}_1(\text{P})$ for tetrahedral complexes¹¹. This evidence and conductivity measurements allow us to propose the when $[\text{Co}(\text{pdto})\text{Cl}_2]$ is dissolved in MeCN the chemical species $[\text{Co}(\text{pdto})(\text{MeCN})\text{Cl}_2]$ is formed, where only one nitrogen atom from *pdto* ligand is coordinated.



Fig. 6. The molecular structure of the complex $[\text{Co}(\text{pdto})\text{Cl}_2]$ in a polymeric array. For simplicity it is only shown the neutral asymmetric unit.

3.4. Electrochemical response Co(II)-*pdto* complex

The electrochemical behavior of the complex [Co(*pdto*)Cl₂] in MECN was explored using cyclic voltammetry in the same conditions described above. When the scan was initiated from open circuit potential to positive direction two irreversible oxidation processes **I_a** and **II_a** were observed with potential peak values $E_{pa}(\mathbf{I}_a) = 0.816$ V/Fc-Fc⁺, and $E_{pa}(\mathbf{II}_a) = 1.240$ V/Fc-Fc⁺, which can be attributed to the oxidation non coordinated sulfur atoms in the *pdto* ligand¹². When the scan was completed a reduction signals **III_c** was recorded with its corresponding potential peak values of $E_{pc}(\mathbf{III}_c) = -2.17$ V/Fc-Fc⁺, which is attributed to the electrochemical process Co(II)+2e⁻→ Co(0). Two additional signals **I_c** and **II_c** related to adsorption processes were also detected.

Conclusions

Electrochemical methods were a powerful tool to study the flexibility of the ligand 1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiacone (*pdto*) in their corresponding Cu(II) and Cu(II) complexes. It was observed a higher reversibility in the Cu(II)-(*pdto*) complex compared with its precursor salt Cu(NO₃)₂ in MeCN and in DMSO, due to the flexible behavior of the N₂S₂ ligand (*pdto*) and to solvation and coordination effects. For the [Co(*pdto*)Cl₂] complex is was detected the oxidation non coordinated sulfur atoms also as a consequence of the versatility of this ligand.

Acknowledgements

The authors thank CONACyT (130500), UNAM-PAPIIT (217613) and UNAM-PAIP (3590-19) for financial support; VRD, MEME, LFHA and JCGR thank CONACyT and FARMED for the scholarships. The authors also thank Professor Norah Barba Behrens for the facilities in reflectance diffuse measurements.

References

1. Benoist E, Gestin JF, Blanchard P, Jubault M, Quintard JP. Spectroscopic and electrochemical studies of new copper(II) and nickel(II) N₂S₂ tetradentate complexes of potential interest to nuclear medicine. *Transition Met. Chem.* 1999;**24**:42-48
2. John EK, Green MA. Structure-Activity Relationships for Metal-Labeled Blood Flow Tracers: Comparison of Keto Aldehyde Bis(thiosemicarbazonato)copper(II) Derivatives. *J. Med. Chem.* 1990;**33**:1764-1770
3. Tommasino ML, Casalta M, Breuzard JAJ, Lemaire M. Asymmetric hydrogenation of enamides with catalysts containing chiral thiourea ligands *Tetrahedron: Asymmetry* 2000;**11**:4835-4841
4. Goodwin HA, Lions F, Quadridentate Chelate Compounds *J. Am. Chem. Soc.* 1960;**82**:5013-5023
5. Rodríguez-Torres D, García-Ramos, JC, Manríquez J, Moreno-Esparza R, Lozano MA, González I, Gracia-Mora I, Ruiz-Azuara L, López RA, Ortiz-Frade L. Biological study and electrochemical characterization of Cu(II) and 1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane (*pdto*) complex *Polyhedron.* 2009;**28**:1186-1190
6. Manzanera-Estrada M, Hernández Ayala LF, Osorio-Monreal G, García-Ramos JC, Ortiz-Frade L. Electrochemical Study of the Complex [Cu(*pdto*)(H₂O)]²⁺ (*pdto* =1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane) in the Presence of the Superoxide. Toward an Electrochemical Method to Measure SOD Activity *J. Mex. Chem. Soc.* 2013; **57**:192-197
7. Manzanera-Estrada M, Flores-Alamo M, Grevy MJM, Ruiz-Azuara, L, Ortiz-Frade L. Aqua[1,8-bis(pyridin-2-yl)-3,6-dithiaoctane-κ⁴N,S,S',N']copper(II)dinitrate acetonitrile monosolvate. *Acta Cryst. Sec. E.* 2012;**E68**:m135-m136
8. Ramírez-Delgado V, Morales LRE, Hernández-Ayala LF, Ramírez CVA, Rodríguez FJ, Osorio-Monreal G, García-Ramos JC, Flores-Alamo M, Ruiz-Azuara L, Ortiz-Frade L. First example of bridge mono-coordination mode for the ligand 1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane (*pdto*) in a Co(II) tetrahedral Complex. *Polyhedron.* 2014;**74**:72-78
9. Sheldrick, G.M. SHELXS-97-2. *Program for Crystal Structure Refinement*, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997
10. Gritzner G, Küta J. Recommendations on reporting electrode potentials in nonaqueous solvents. *Pure Appl. Chem.* 1984;**56**:461-466
11. Lever ABP. *Inorganic Electronic Spectrum*. 2nd Edition, Elsevier Science Publishers B.V., Netherlands, 1984, pp. 496
12. Ortiz-Frade, LA, Ruiz-Ramírez L, González I, Marín-Becerra A, Alcarazo M, Alvarado-Rodríguez JG, Moreno-Esparza R. Synthesis and Spectroelectrochemical studies of Mixed heteroleptic chelate complexes of Ruthenium (II) with 1,8-bis-(2-pyridyl)-3,6-dithiaoctane (*pdto*) and substituted 1,10-phenanthrolines". *Inorg. Chem.* 2003; **42**:1825-1834