

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE CARTAGENA

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Industrial



**Estudio conformacional de complejos de
1,4,8,12-tetraazaciclopentadecano y
macrociclos relacionados**

Titulación: Ingeniería Técnica Industrial
Especialidad: Química Industrial
Alumno/a: Miriam Zamora Izquierdo
Director/a/s: Luis García González
José Pérez Pérez

Cartagena, septiembre de 2012

Estudio conformacional de complejos de 1,4,8,12-tetraazaciclopentadecano y macrociclos relacionados

Memoria presentada en la Escuela
Técnica Superior de Ingeniería
Industrial de la Universidad
Politécnica de Cartagena para optar
al grado de Ingeniero Técnico
Industrial en la especialidad de
Química Industrial.

Miriam Zamora Izquierdo



**DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MINERA,
GEOLÓGICA Y CARTOGRÁFICA**

ÁREA DE QUÍMICA INORGÁNICA

D. Luis García González y D. José Pérez Pérez, profesores de la Universidad Politécnica de Cartagena, del Área de Química Inorgánica, como **directores del Proyecto Fin de Carrera** titulado: **“Estudio conformacional de complejos de 1,4,8,12-tetraazaciclopentadecano y macrociclos relacionados”**

HACEN CONSTAR:

Que el mencionado Proyecto, ha sido realizado por la alumna **Miriam Zamora Izquierdo**, en el Departamento de Ingeniería Minera, Geológica y Cartográfica, Área de Química Inorgánica.

Cartagena, 10 de septiembre de 2012

Fdo.: Luis García González

Fdo.: José Pérez Pérez

AGRADECIMIENTOS

A todos los que han creído en mí y me han apoyado a lo largo de la carrera, en especial a mis padres que han sido mi gran apoyo, y por supuesto al profesor Luis García por su dedicación en este Proyecto.

ÍNDICE

CAPÍTULO I

	Página
I.1. INTRODUCCIÓN.....	2
I.2. ARTÍCULO.....	3
I.2.1.- Introducción.....	3
I.2.2.- Resultados y discusión.....	4
I.2.3.- Referencias.....	9
I.3. EL LIBRO <i>THE CHEMISTRY OF MACROCYCLIC LIGAND COMPLEXES</i>	12
I.3.1.- Consideraciones estéricas y electrónicas. La cavidad.....	14
I.3.2.- Insaturación en sistemas macrocíclicos.....	19
I.3.3.- Algunos sistemas macrocíclicos.....	21
I.3.4.- Referencias.....	29
I.4. OBJETIVOS.....	32

CAPÍTULO II

II.1. MEDIOS A UTILIZAR.....	34
II.1.1.-Base de datos CSD.....	34
II.1.2.-Programas específicos.....	43
II.2. SELECCIÓN DE LAS ESTRUCTURAS.....	48
II.2.1.-Estudio de la búsqueda.....	49
II.3. REFERENCIAS.....	54

CAPÍTULO III

III.1. CONOCIMIENTOS TEÓRICOS.....	56
III.1.1.- Quiralidad.....	56
III.1.2.- Estudio del anillo de 5 miembros.....	62
III.2. ESTUDIO DE MACROCICLOS N-N-N-N QUE NO PRESENTAN DOBLES ENLACES.....	64
III.2.1.- Estudio de la quiralidad.....	64

CAPÍTULO IV

IV.1.- APLICACIÓN DEL MÉTODO DE CLASIFICACIÓN.....	66
IV.2.- APLICACIÓN DEL MÉTODO JERÁRQUICO DISTINTA VARIANZA.....	80
IV.3.- ESTUDIO DE MACROCICLOS N-N-N-N QUE NO PRESENTAN DOBLES ENLACES.....	87

CAPÍTULO V

V.1.- CONCLUSIONES.....	92
-------------------------	----

CAPÍTULO I

I.1.- INTRODUCCIÓN

El presente Proyecto Fin de Carrera aborda una nueva línea iniciada recientemente en el Área de Química Inorgánica mediante la publicación del artículo titulado *Coordination to metal center: A tool to fix high energy conformations in organic molecules. Application to 2,4,4-trimethyl-1,5,9-triazacyclododec-1-ene and related macrocycles*, [Pérez *et al.*, 2011], basado en estudios realizados en cooperación con la profesora M^a Dolores Santana, del Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Murcia, Gotzone Barandika de la Facultad de Farmacia en Vitoria-Gasteiz y A. Calderón-Casado, de la Facultad de Ciencia y Tecnología en Bilbao.

Los antecedentes en la investigación quedan reflejados en la introducción del citado artículo, que resumimos a continuación, y en el libro titulado *The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes* [Lindoy, 1989].

I.2.- ARTÍCULO

I.2.1.- INTRODUCCIÓN

El estudio de propiedades de complejos de coordinación de metales de transición tiene un notable interés desde diferentes puntos de vista [Orpen, 2002] tales como análisis estructural a partir de bases de datos, síntesis, diseño de catalizadores o predicción de la estructura cristalina, entre otros. Nuestro grupo de investigación ha contribuido en los últimos tiempos a algunos de estos aspectos [Kessler, *et al.*, 2007; Pérez, *et al.*, 2008; Pérez, *et al.*, 2010]. En los compuestos orgánicos como ligandos es de resaltar que la coordinación a centros metálicos modifica las propiedades de la molécula orgánica libre en varios aspectos [Wang, *et al.*, 2008], incluyendo importantes cambios estructurales. Así, se ha analizado ampliamente la conformación de pequeñas moléculas como disulfuro de carbono, acetileno o butadieno en complejos de metales de transición [Mason, 1968], mostrando que la geometría en complejos es similar a la de estados excitados y, por tanto, diferente a la del estado electrónico natural. También hay que mencionar que el estudio de la conformación de pequeñas moléculas orgánicas en proteínas es una activa línea de investigación [Perola, *et al.*, 2004; Hao, *et al.*, 2007], asumiéndose que las conformaciones son significativamente diferentes de aquellas que están en disolución.

En el artículo se estudian las modificaciones estructurales en 2,4,4-trimetil-1,5,9-triazaciclododec-1-eno y macrociclos relacionados inducidos por el proceso de coordinación a iones metálicos. Los complejos de estos triaza-macrociclo se han preparado generalmente *in situ* por condensación de 4-azaheptano-1,7-diamina y dos residuos de acetona, con eliminación de dos moléculas de agua [Martin, *et al.*, 1978]. Al no estar disponibles para nuestro estudio los datos estructurales de estos compuestos orgánicos libres nosotros los hemos llevado a cabo mediante cálculos MM. El grupo de investigación de la UPCT y UMU ha sintetizado y caracterizado varios conjuntos de complejos de níquel mono y dinucleares relacionados con estos macrociclos y varios coligandos tales como oxamidato (i), carbonato (ii), piridonato (iii) y *beta*-cetoiminato (iv). De esta manera, se han establecido relaciones espectroscópicas y magneto-estructurales basadas en aspectos de química de coordinación y se ha ampliado al estudio de las preferencias conformacionales de los mencionados ligandos dentro de los complejos de metales de transición. Hay varias razones a tener en cuenta para este estudio:

- la carencia de estudios sistemáticos para complejos de níquel(II).
- la oportunidad de estudiar propiedades supramoleculares como una función de los coligandos.
- la presencia de dos nitrógenos amínicos en el macrociclo que permite una alta flexibilidad y que origina una variedad estructural que no se puede encontrar en otros ligandos con el mismo número de átomos o grupos aromáticos unidos al esqueleto alifático.

I.2.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se ha estudiado la conformación de los componentes macrocíclicos en los complejos coordinados usando la conformación de tres anillos de seis-miembros, definidos en la Figura 1:

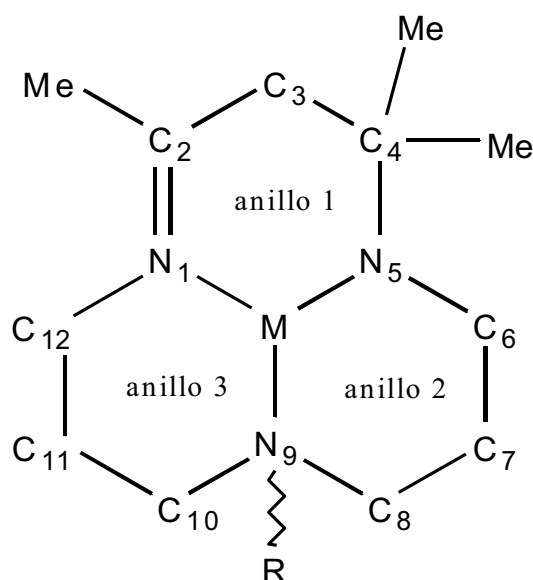


Figura 1.- Subestructura usada en la búsqueda en la CSD. R = H (L1) o Me (L2); M = Ni,Cu.

Se ha establecido la conformación más probable para cada uno de los fragmentos mediante el Método de Clasificación usando el software *RingConf* con $\sigma = 10^\circ$ y las seis conformaciones tipo para el ciclohexano. Este método permite realizar una clasificación individual para cada anillo. Basado en los valores de los ángulos de torsión, somos capaces de calcular, por la regla de Bayes, la probabilidad que va a tener cada una de las seis conformaciones, las cuales se muestran en la Figura 2:

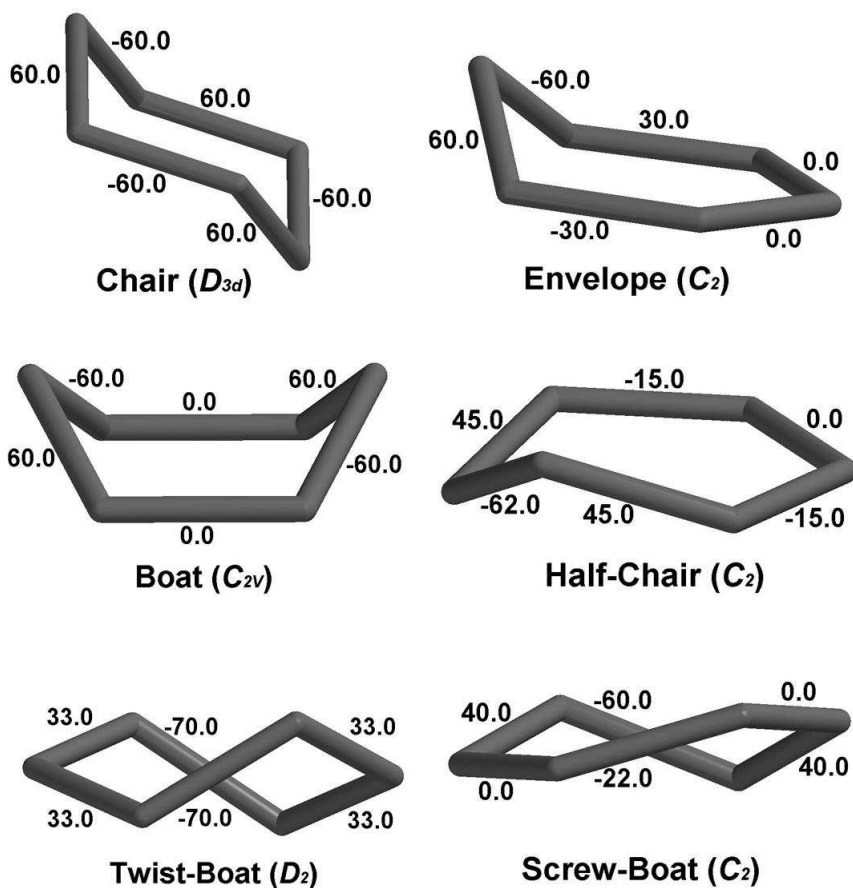


Figura 2.- Conformaciones tipo para el ciclohexano.

Se muestran los ángulos de torsión endocíclicos alrededor de cada enlace.

Los resultados muestran que la mayoría de fragmentos (el 85 % de los casos) de ligandos orgánicos adoptan una conformación similar que puede ser descrita así: el anillo que contiene el enlace C=N adopta una conformación distorsionada de *half-chair* (anillo 1), el anillo definido por ambos N-sp³ muestra una conformación distorsionada de la conformación *envelope* (anillo 2) y el último anillo, muestra una conformación *chair* (anillo 3). La Figura 3 muestra un ejemplo de esta conformación mayoritaria:

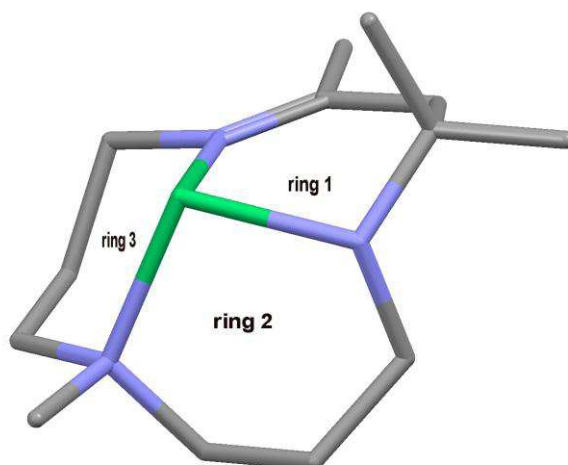


Figura 3.- Conformación más frecuente para los macroclicos en complejos.

Como se observa en la Figura 1, los átomos N5 y N9 son centros quirales y ambos átomos de nitrógeno piramidales tienen una configuración opuesta a la conformación preferencial. Muchas de las estructuras estudiadas son centrosimétricas, lo que significa que ambas combinaciones están presentes en la estructura del cristal: *p.e.*, los complejos $R_{N5}S_{N9}$ y $S_{N5}R_{N9}$ ocurren simultáneamente. Esto es equivalente a unir el átomo de metal en el compuesto macrocíclico de diferentes formas (Figura 1). De esta manera, la coordinación por un lado del macrociclo proporciona la configuración $R_{N5}S_{N9}$, mientras que la coordinación por el lado opuesto nos da la $S_{N5}R_{N9}$.

El anillo 2,4,4-trimetil-1,5,9-triazaciclododec-1-eno y su 9-metil derivado son quirales debido a un plano de quiralidad similar al que ocurre para el *trans*-cicloocteno. Los dos átomos doblemente enlazados (N1 y C2 en la Figura 1) así como los átomos unidos a ellos constituyen el plano quiral [Moss, 1996]. Los restantes átomos están retorcidos, fuera de dicho plano. Se han aplicado las reglas establecidas [Cross, 1976] con el fin de conferir un prefijo configuracional a tales estructuras quirales; así, se ha asignado a todos los complejos una configuración R_p o S_p debido a la existencia de este plano quiral. En la conformación más frecuente, la configuración debida al plano quiral es la misma que en N9. Esto significa que la conformación más frecuente corresponde al par enantiómero $R_{N5}S_{N9}S_p$ y $S_{N5}R_{N9}R_p$ (en la Figura 4 se muestran ambas configuraciones). Obviamente, en las estructuras que poseen un centro de simetría o un plano de deslizamiento, ambas configuraciones están presentes en el sólido.

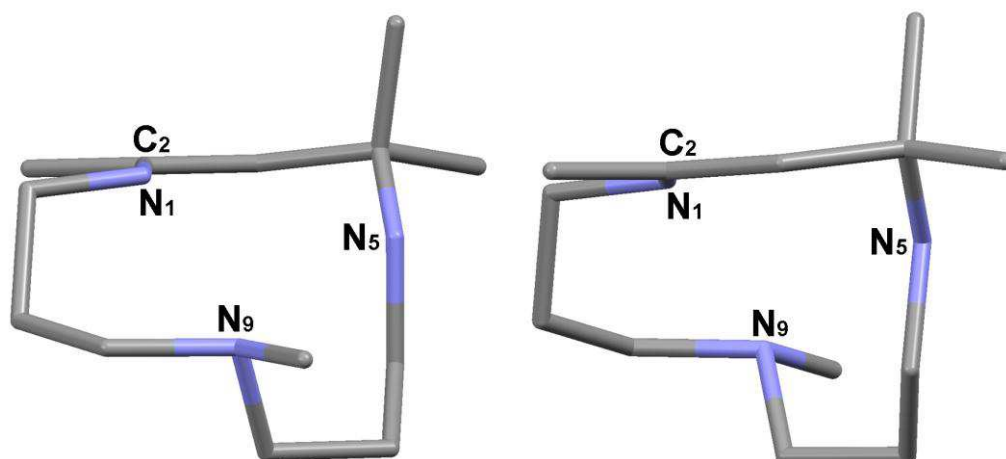


Figura 4.- Configuraciones $R_{N5}S_{N9}S_p$ (izquierda) y $S_{N5}R_{N9}R_p$ (derecha) vistas a lo largo del plano quiral.

Par $S_{N5}S_{N9}R_p/R_{N5}R_{N9}S_p$

Este par corresponde a la conformación *boat/twist-boat* en el anillo 1, en el anillo dos la conformación *chair* y en el anillo 3 la conformación *screw-boat*.

Este par se observa en la estructuras NOKHUQ y RUSQOL. El origen probable para esta conformación se ilustra en la Figura 5 para la estructura RUSQOL. En NOKHUQ se observa una disposición similar.

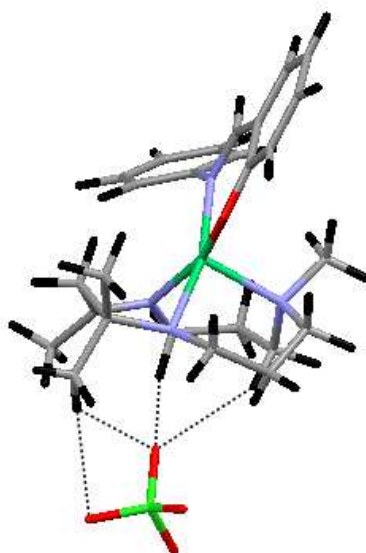


Figura 5.- Estructura RUSQOL (par $S_{N5}S_{N9}R_p/R_{N5}R_{N9}S_p$).

Par $R_{N5}S_{N9}R_p/S_{N5}R_{N9}S_p$

Esta par se observa en la estructura QENBIU, QENBOA, PIMHEY, VABNOB, CEMWEX y IVEFEU. El origen probable para esta conformación se ilustra en la Figura 6:

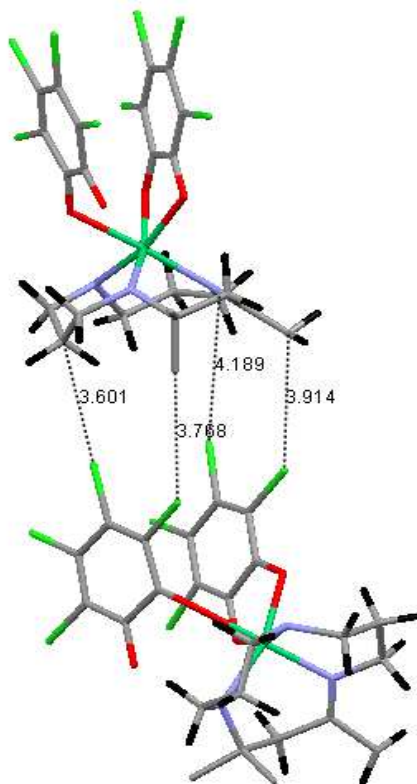


Figura 6.- Estructura VABNOB (par $R_{N5}S_{N9}R_p/S_{N5}R_{N9}S_p$).

Se trazan las distancias F...C porque no aparecen algunos átomos de hidrogeno en la estructura cristalina y los que aparecen están en posiciones calculadas.

Por tanto, se puede concluir que la configuración no es suficiente para caracterizar la forma de la molécula orgánica pero es necesaria para definir la conformación.

I.2.3.- REFERENCIAS

- Orpen, A. G., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, **58**, (2002), 398-406.
- Pérez, J., Pérez, E., Carrascosa, R., Espinosa, A., García, L. & Serrano, J.L., *J. Mol. Struct.*, **968**, (2010), 52-58.
- Pérez, J., García, L., Carrascosa, R., Pérez, P., & Serrano, J. L., *Polyhedron*, **27**, (2008), 2487-2493.
- Kessler, M., Pérez, J., Bueso, M. C., García, L., Pérez, E., Serrano, J. L., & Carrascosa, R., *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, **63**, (2007), 869-878.
- Wang, J., Lin, Z. J., Ou, Y. C., Shen, Y., Herchel, R., & Tong, M. L., *Chem.-Eur. J.*, **14**, (2008), 7218-7235.
- Mason, R., *Nature*, **217**, (1968), 543-545.
- Perola, E., & Charifson, P. S., *J. Med. Chem.*, **47**(10), (2004), 2499-2510.
- Hao, M. H., Hag, O., and Muegge, I., *J. Chem. Inf. Model.*, **47**(6), (2007), 2242-2252.
- Martin, J. W. L., Johnston, J. H., & Curtis, N. F., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1978), 68-76.
- Santana, M. D., García, G., Julve, M., Lloret, F., Pérez, J., Liu, M., Sanz, F., Cano, J., & López, G., *Inorg. Chem.*, **43**, (2004), 2132-2140.
- Lozano, A. A., Sáez, M., Pérez, J., García, L., Lezama, L., Rojo, T., López, G., García, G., & Santana, M. D., *Dalton Trans.*, (2006), 3906-3911.
- Santana, M. D., García, G., Rufete, A., Sánchez, G., Ramírez de Arellano, M. C., & López, G., *Inorg. Chem. Commun.*, **1**, (1998), 267-269.
- Santana, M. D., Rufete, A., García, G., López, G., Casabo, J., Cabrero, A., Molins, E., & Miravittles, C., *Polyhedron*, **16**, (1997), 3713-3721.
- Moss, G. P., *Pure Appl. Chem.*, **68**, (1996), 2193-2222.
- Cross, L. C., & Klyne, W., *Pure Appl. Chem.*, **45**, (1976), 11-30.
- Santana, M. D., García, G., Lozano, A. A., Lopez, G., Tudela, J., Pérez, J., García, L., Lezama, L., & Rojo, T., *Chem.-Eur. J.*, **10**, (2004), 1738-1746.
- Davis, A. R., & Einstein, F. W. B *Inorg. Chem.*, **19**, (1980), 1203-1207.
- Santana, M. D., Lozano, A. A., García, G., Lopez, G., & Pérez, J., *Dalton Trans.*, (2005), 104-109.

- Colacio, E., Dominguez-Vera, J. M., Escuer, A., Kivekas, R., & Romerosa, A., *Inorg. Chem.*, **33**, (1994), 3914-3924.
- Santana, M. D., Saez-Ayala, M., Garcia, L., Perez, J., & García, G., *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2007), 4628-4636.
- Bradford, P., Hynes, R. C., Payne, N. C., & Willis, J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, (1990), 2647-2654.
- Santana, M. D., García, G., Rufete, A., Ramirez de Arellano, M. C., & Lopez, G., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (2000), 619-625.
- Santana, M. D., García, G., Lopez, G., Lozano, A., Vicente, C., Garcia, L., & Perez, J., *Polyhedron*, **26**, (2007), 1029-1036.
- Santana, M. D., García, G., Vicente- Hernandez, C., García, L., Perez, J., Rojo, T., & Lezama, L., *J. Organomet. Chem.*, **693**, (2008), 2009-2016.
- Perez, J., Garcia, L., Carrascosa, R., Perez, E., Serrano, J. L., Sanchez, G., Garcia, G., Carrascosa, R., Perez, E., Serrano, J. L., Sanchez, G., Garcia, G., Santana, M. D., Lopez, L., & Garcia, J., *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **633**, (2007), 1869-1874.
- Santana, M. D., Garcia, G., Navarro, C. M., Lozano, A. A., Perez, J., Garcia, L., & Lopez, G., *Polyhedron*, **21**, (2002), 1935-1942.
- Garcia- Bueno, R., Santana, M. D., Sanchez, G., Garcia, J., Garcia, G., Perez, J., & Garcia, L., *J. Organomet. Chem.*, **694**, (2009), 316-322.
- Martin, J. W. L., Johnston, J. H., & Curtis, N. F., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1978), 68-76.
- Vicente, R., Escuer, A., Ribas, J., Salah el Fallah, M., Solans, X., & Font- Bardia, M., *Inorg. Chem.*, **32**, (1993), 1920-1924.
- Escuer, A., Vicente, R., Ribas, J., and Solans, X., *Transition Met. Chem.*, **18**, (1993), 478-480.
- Zimmermann, C., Heinemann, F. W., & Grohmann, A., *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2001), 547-555.
- Santana, M. D., Rufete, A., Sanchez, G., Garcia, G., Lopez, G., Casabo, J., Molins, E., & Miravittles, C., *Inorg. Chim. Acta*, **255**, (1997), 21-27.
- Santana, M. D., Garcia, G., Perez, J., Molins, E., & Lopez, G., *Inorg. Chem.*, **40**, (2001), 5701-5703.
- Benelli, C., Dei, A., Gatteschi, D., & Pardi, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, (1998), 6897-6898.

Ruiz, J., Santana, M. D., Lozano, A., Vicente, C., Garcia, G., Lopez, G., Perez, J., & Garcia, L., *Eur. J. Inorg. Chem.*, (2005), 3049-3056.

Cervera, B., Ruiz, R., Lloret, F., Julve, M., Faus, J., Munoz, M. C. & Journaux, Y., *Inorg. Chim. Acta*, **288**, (1999), 57-68.

Perez, J., Garcia, L., Orpen, A. G., Santana, M. D., Saez, P., & Garcia, G., *New J. Chem*, **26**, (2002), 726-731.

I.3.- EL LIBRO *THE CHEMISTRY OF MACROCYCLIC LIGAND COMPLEXES*

El conocimiento de la química de ligandos macrocíclicos de iones metálicos tiene importantes implicaciones en las áreas de química y bioquímica. Los ligandos macrocíclicos son ligandos polidentados que tienen sus átomos dadores incorporados o unidos al esqueleto cíclico. Generalmente se definen como ligandos que contienen al menos tres átomos dadores y el anillo macrocíclico consta de un mínimo de nueve átomos. La química de los ligandos macrocíclicos de iones metálicos ya es una importante subdivisión de la química inorgánica y su interés continuará indudablemente en el futuro.

Se ha estudiado con profundidad un gran número de macrociclos sintéticos así como muchos naturales. El mayor empuje de muchos de estos estudios ha sido investigar las inusuales propiedades frecuentemente asociadas con los complejos de ligandos cíclicos. En particular, se ha recibido con considerable atención la investigación de aspectos espectrales, electroquímicos, estructurales, cinéticos y termodinámicos a partir de la formación del complejo macrocíclico.

Se ha reconocido considerablemente el hecho de que los complejos de ligandos macrocíclicos están involucrados en un gran número de sistemas biológicos fundamentales. La importancia de tales complejos, como es el caso del mecanismo de fotosíntesis o el transporte de oxígeno en mamíferos y otros sistemas respiratorios, ha propulsado una motivación para la investigación de la química de iones metálicos de estos sistemas así como la de sistemas de ligandos cíclicos en general. La posibilidad de usar macrociclos sintéticos como modelos para sistemas biológicos ha generado un ímpetu para muchas de estas investigaciones.

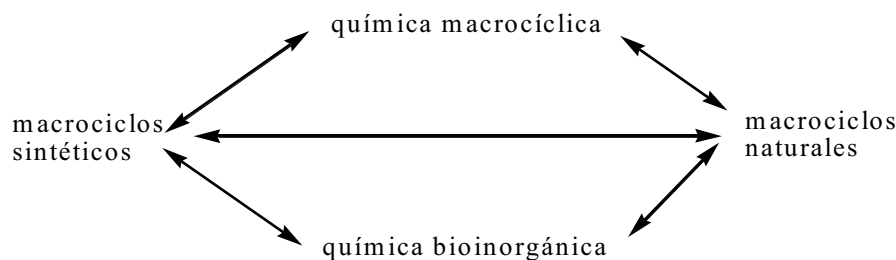
Existen buenas razones para que la naturaleza elija derivados macrocíclicos simplemente por la existencia de los complejos mencionados: el realce de las estabilidades cinéticas y termodinámicas se debe a los respectivos complejos derivados de los ligandos cíclicos. El ion metálico está firmemente sujeto en la cavidad del macrociclo de tal manera que la función biológica de cada uno no está debilitada por, por ejemplo, reacciones competitivas de de-metalación.

También se han estudiado durante muchos años el anillo porfirina de hierro que contiene proteínas hemo y otros relacionados (parcialmente reducidos) clorina, complejo de magnesio en clorofila, junto con el anillo corina de la vitamina B12. No obstante,

además de estos sistemas conjugados, se han encontrado en la naturaleza un gran número de otros ligandos cíclicos orgánicos bastante diferentes. Un ejemplo de este último grupo es el antibiótico nonactina el cual se une selectivamente a potasio y actúa como un portador de este ion a través de barreras lipídicas tales como membranas celulares y lípidos bicapa artificiales.

Antes de 1960 sólo existía una categoría bien establecida de ligandos cíclicos sintéticos: las ftalocianinas altamente conjugadas. La ftalocianina y sus derivados tienen una gran semejanza con los sistemas porfirina naturales. La extensa química de iones metálicos de los ligandos ftalocianina es interesante y variada. Por ejemplo, ftalocianinas específicas han mostrado un comportamiento como semiconductores, como catalizadores para una gran variedad de transformaciones químicas y se han visto implicados en estudios de modelos para un gran número de sistemas bioquímicos. Además, las ftalocianinas y derivados relacionados han sido objeto de una intensa búsqueda a causa de su importancia comercial como agentes colorantes. Así, la ftalocianina de cobre y sus derivados sustituidos han encontrado un amplio uso como pigmentos azul y azul-verde, y tintes (el color está influido por el sustituyente particular presente). Además de sus intensos colores, los complejos también exhiben una marcada resistencia a la degradación: muestran una elevada estabilidad térmica, fortaleza a la luz e inercia a ácidos y álcalis. Todas estas propiedades favorecen el uso de estos compuestos como pigmentos y tintes.

Desde 1960 se ha preparado un gran número de otros macrociclos sintéticos lo que ha dado como resultado un gran incremento de interés en todos los aspectos de la química de los sistemas macrocíclicos. A partir de esa época también ha habido un interés creciente en el papel de los iones metálicos en sistemas biológicos y muchos de tales estudios “bioinorgánicos” han involucrado a complejos de macrociclos naturales y sintéticos. Así, ha habido un elemento de “simbiosis” entre estas dos áreas en desarrollo:



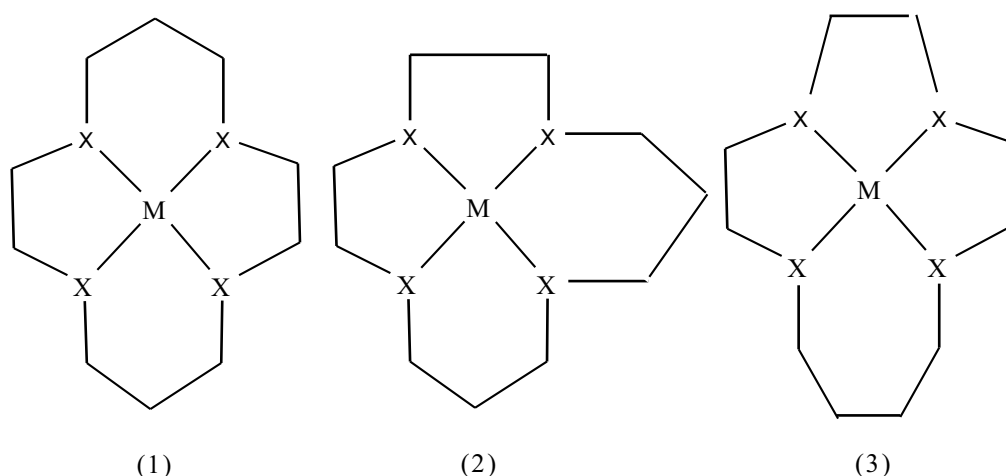
Como ya se ha mencionado, una considerable cantidad de investigaciones que implican la síntesis de macrociclos se ha dirigido directamente hacia la preparación de compuestos modelo de macrociclos naturales. Aunque estos esfuerzos no siempre han originado sucesos espectaculares, el desarrollo resultante de la química de nuevos ligandos macrocíclicos ha producido un valorado fondo mediante el cual los sistemas naturales pueden, a menudo, verse desde una perspectiva más clara.

Además de las implicaciones biológicas, algunos aspectos de la química de los ligandos macrocíclicos son de relevancia para un número diverso de otras áreas. En efecto, en tiempos recientes ha habido una considerable expansión de las búsquedas que implican estas otras áreas. Muchos de los desarrollos afectan a tópicos tales como catálisis ion-metal, síntesis orgánica, discriminación ion-metal y métodos catalíticos, así como un cierto número de potencial industrial, médico y otras aplicaciones.

I.3.1.- CONSIDERACIONES ESTÉRICAS Y ELECTRÓNICAS. LA CAVIDAD

I.3.1.1.- Anillos macrocíclicos y anillos quelato

Como en los ligandos simples polidentados, los átomos dadores en los ligandos macrocíclicos están espaciados normalmente de manera que el ion metálico se coordina formando anillos quelato de cinco, seis y, ocasionalmente, siete miembros. Este requerimiento se produce en los macrociclos incorporando tres átomos dadores generalmente contenidos en el interior de un anillo macrocíclico de entre 9 y 13 átomos. Así, anillos de tamaño entre 12 y 17 miembros ocurren más comúnmente cuando el macrociclo tiene cuatro átomos dadores, 15-21 miembros cuando hay cinco átomos dadores y 18-25 miembros para seis átomos dadores. En las figuras (1)→(3) se dan ejemplos de diferentes modelos de anillos quelato para complejos de metal con macrociclos de 14 miembros.



I.3.1.2.- Factores que influyen en el tamaño del hueco macrocíclico

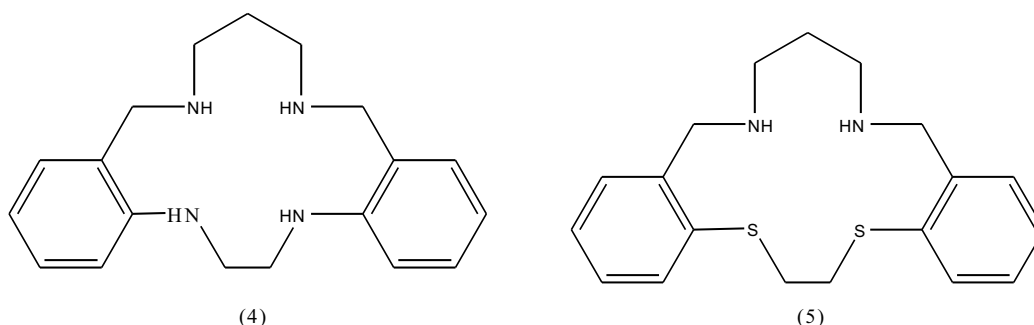
El tamaño del hueco de un ligando macrocíclico es un parámetro estructural fundamental que influirá generalmente, en un elevado grado, en las propiedades de los complejos metálicos resultantes respecto a aquellos que corresponden a ligandos no cíclicos. El elevado número de estudios de difracción de rayos X para sistemas macrocíclicos hace posible definir muchos de los parámetros que afectan al tamaño del hueco en tales sistemas. En otros términos, el tamaño del hueco de un ligando cíclico está muy a menudo determinado por el número de átomos del anillo macrocíclico. Utilizando procedimientos de Mecánica Molecular se ha calculado [Busch, 1978] el óptimo de tamaños de hueco en una serie de macrociclos tetraaza completamente saturados en conformaciones adecuadas para coordinarse al ion metálico. En estos cálculos las posiciones atómicas corresponden al mínimo de energía de deformación para los respectivos ligandos de los que derivan. Los resultados indican un incremento regular de $0.10 \rightarrow 0.15 \text{ \AA}$ en el radio medio del hueco central para cada átomo adicional en el anillo macrocíclico. Se ha calculado que los radios reflejan la variación “natural” del tamaño del hueco macrocíclico en los ligandos no complejados. No está permitido el procedimiento para las expansiones o contracciones de anillos, las cuales son un rasgo característico de la coordinación a metales, teniendo radios que son más grandes o más pequeños que el tamaño del hueco “natural” del ligando libre.

Se ha usado un procedimiento más simple para la aproximación a los tamaños del hueco de los ligandos macrocíclicos con propósitos de comparar las variaciones del tamaño del hueco que ocurren para macrociclos coordinados cuando el tamaño del anillo varía sistemáticamente [Henrick, Tasker, & Lindoy, 1985]. El procedimiento da el

esperado menor incremento en el tamaño del hueco cuando se aumenta sucesivamente el número de átomos en el anillo macrocíclico. Así, para los complejos de macrociclos flexibles, las moderadas diferencias observadas, de $0.04 \rightarrow 0.05 \text{ \AA}$, para los anillos adyacentes a lo largo de una serie de ligandos dados reflejan expansión de los anillos más pequeños y contracción de los más grandes tales que el ajuste para el ion metálico se improvisa en cada complejo. Sin embargo, se espera que cada contracción o expansión de anillo se caracterice por un incremento concomitante en la energía de deformación del ligando la cual puede reflejarse en las conformaciones de los anillos quelato menos favorables o en la distorsión de la geometría de coordinación del ion metálico. Así, para tales complejos, el tamaño del hueco macrocíclico observado reflejará un balance entre los dictados del ion metálico y aquellos del anillo macrocíclico implicado. Cuando el ligando contiene un esqueleto rígido, la capacidad para la expansión o contracción radial puede estar severamente limitada y, bajo tales condiciones, puede ocurrir que las distancias átomo dador-metal estén considerablemente comprimidas o expandidas de sus valores normales. Así, se ha observado [Orad, 1975] que los enlaces Ni-N en varios complejos porfirina de níquel son más largos que los que ocurren en complejos diamagnéticos de níquel relacionados en los que está presente un conjunto no constreñido N_4 -dador para el níquel.

Además del número de átomos en el anillo macrocíclico, la naturaleza de los átomos dadores también afecta al tamaño del hueco de un anillo macrocíclico. El cambio de un átomo dador pequeño por uno más grande en el armazón de un ligando dado se espera que afecte (pero no necesariamente de forma marcadamente reducida) al tamaño de la cavidad disponible para el ion metálico. Por ejemplo, en la sustitución de azufre por nitrógeno ocurrirá una compensación parcial en el efecto producido por el azufre, de mayor tamaño, mientras que los enlaces carbono-azufre en el ligando macrocíclico serán más largos que los correspondientes enlaces carbono-nitrógeno. Así, aunque la cavidad de enlace del macrociclo tiende a reducirse en la sustitución de átomos dadores más grandes por más pequeños, este efecto puede compensarse algo, en un menor o mayor grado, por el correspondiente incremento en la “circunferencia” del anillo macrocíclico. Tal compensación está bien ilustrada por comparación de la estructura de los complejos de tipo *trans*- $[NiCl_2L]$ en los que L es el macrociclo N_4 -dador (4) o el macrociclo S_2N_2 -dador (5). Los cálculos sugieren que las cavidades de enlace en estos

complejos son muy similares en tamaño, y ambas cerca del ideal para el Ni(II) de alto spin.



La hibridación de los átomos dadores puede afectar al tamaño del hueco macrocíclico. En relación al correspondiente ligando que contiene átomos dadores sp^3 -amina, la introducción de dadores sp^2 -amina en el ligando cíclico conduce normalmente a una reducción del tamaño del hueco a causa del decrecimiento de la “mordedura” (distancias entre dadores adyacentes) para los anillos quelato que contienen los grupos imina. No obstante, a causa de su más alto carácter s -orbital, los híbridos sp^2 no están tan difundidos como los híbridos sp^3 y de ahí su solapamiento con el orbital apropiado del metal que nos lleva a una disminución en la correspondiente distancia de enlace metal-nitrógeno. En resumen, con hibridación sp^2 hay una perspectiva de formación de enlace π de metal a ligando en ciertos casos: éstos se acortarán más lejos en el enlace metal-nitrógeno. De nuevo, los dos efectos están en oposición: aunque el tamaño del hueco del macrociclo que contiene imina se reducirá, esto tenderá a compensarse por el más pequeño radio covalente efectivo de los nitrógenos sp^2 .

1.3.1.3.- Últimas consideraciones

En relación con sus análogos de cadena abierta, los macrociclos tienen limitaciones estereoquímicas adicionales resultantes de su naturaleza cíclica. Estas limitaciones, que dependen de varios factores tales como el tamaño total del ligando macrocíclico y el número y naturaleza de los diferentes anillos quelato formados en la coordinación, influirán en las posiciones de ambos átomos dadores uno al otro y respecto al ion metálico central. Tales limitaciones son también frecuentemente lo último manifestado por una limitación de los modos de coordinación posibles y/o conformaciones del macrociclo coordinado. Por ejemplo, cuando el ion metálico es demasiado grande para co-

locarse en el hueco macrocíclico disponible, entonces ocurre la complejación prevista: el macrociclo se doblará o el metal será desplazado del plano dador del anillo.

Los macrociclos también pueden promover la formación de geometrías de coordinación menos comunes para iones metálicos particulares a causa del incremento de deformación del anillo macrocíclico por la coordinación. Tal efecto se ilustra por la variación de las estructuras de complejos macrocíclicos tropocoronando de níquel de 14, 16, 18 y 20 miembros [Imajo, Nakanishi, Roberts & Lippard, 1983]. La geometría de coordinación para el anillo complejo de 14 miembros es aproximadamente plana mientras que hay una progresiva distorsión hacia la geometría tetraédrica, menos común para el níquel, cuando se incrementa el tamaño del anillo. Esta distorsión desde la planaridad es casi con certeza un reflejo del incremento del empuje estérico asociado con la progresiva introducción en las series de anillos quelato más grandes.

Han sido bien documentadas en complejos macrocíclicos las longitudes de enlace átomo dador a ion metálico que son más cortas o más largas que las esperadas así como las inusuales relaciones angulares entre ambos enlaces. Tales efectos pueden ser una primera causa de las inusuales propiedades mencionadas previamente. Así, las propiedades de un complejo particular reflejarán la compatibilidad o no de la cavidad central para los requerimientos estéricos y electrónicos del ion metálico implicado. Cuando ocurre una discrepancia entre la cavidad y el ion metálico entonces pueden generarse las propiedades inusuales. La situación en este caso se aproxima a la hipótesis denominada “estado entático”, propuesta por Valle & Williams en 1968, quienes relatan la reactividad realzada de los metaloenzimas para geometrías de coordinación inusuales del ion metálico observada en muchos de tales sistemas. Para complejos macrocíclicos, tales efectos tienden a ser particularmente evidentes en los resultados de estudios de campo ligando espectrométricos y electroquímicos, y las implicaciones teóricas resultantes han promovido en el pasado la motivación para un considerable número de tales investigaciones. Además, en gran número de casos los complejos macrocíclicos contienen el metal en un estado electrónico diferente comparado con el correspondiente a ligandos complejos no cíclicos. De la misma forma, ha sido bien documentado un comportamiento electroquímico inusual asociado con longitudes de enlace no ideales metal-dador en complejos cíclicos. Hay, por ejemplo, una marcada tendencia, para los anillos macrocíclicos más pequeños, a estabilizar los estados de oxidación más altos de un metal dado.

Es importante hacer notar que, aún cuando la geometría de coordinación prescrita para la cavidad macrocíclica es ideal para el ion metálico implicado, pueden observarse también inusuales propiedades cinéticas y termodinámicas en relación con el correspondiente ligando de cadena abierta. Por ejemplo, muy a menudo el complejo macrocíclico exhibirá ambas estabilidades termodinámicas y cinéticas realzadas (la estabilidad cinética ocurre cuando hay una desgana del ligando para disociarse de su ion metálico). Estos incrementos de estabilidad son una manifestación de lo que se ha denominado “efecto macrocíclico”.

I.3.2.- INSATURACIÓN EN SISTEMAS MACROCÍCLICOS

I.3.2.1.- Consecuencias de la insaturación

La insaturación en el anillo macrocíclico puede tener mayores consecuencias estéricas y electrónicas por la naturaleza del anillo. La extensiva insaturación dará como resultado una pérdida de flexibilidad con la correspondiente restricción de gran número de posibles modos de coordinación. Finalmente, la pérdida de flexibilidad tiende a reflejarse en un realce del “efecto macrociclo”. Por ejemplo, si el ion metálico está contenido en la cavidad macrocíclica, la pérdida de flexibilidad reduce los posibles caminos para la disociación del ligando y éste tiende a incrementar la estabilidad cinética del sistema. También se realzan generalmente la estabilidad termodinámica.

Se han sintetizado muchos macrociclos que incorporan los más altos niveles de insaturación y, en casos extremos, el sistema puede ser completamente conjugado para dar anillos como el anuleno que exhiben varios grados de complejidad [Truex & Holm, 1972] y [Ogawa & Shiraishi, 1980]. Como una consecuencia del carácter cíclico de los ligandos macrocíclicos, existe también la posibilidad de que haya sistemas aromáticos Hückell que contienen $(4n+2)\pi$ electrones, como las formas porforinas por ejemplo. Tal aromaticidad puede así servir como una contribución adicional hacia el incremento de la diferencia entre un ligando cíclico particular y su análogo no cíclico. Además de los posibles efectos de incremento de la rigidez en el complejo, el realce de la deslocalización electrónica asociada a anillos de este tipo puede también afectar marcadamente a la naturaleza del complejo cíclico formado. La capacidad de tales anillos para actuar cuando penetra el electrón indudablemente da cuenta de la habilidad de muchos ligandos de este tipo para estabilizar iones metálicos en estados de oxidación inusuales. Para varios sistemas, la resonancia de spin electrónico y otros estudios han confirmado que puede ocu-

rrir una sustancial transferencia de densidad electrónica entre el ion metálico y el ligando macrocíclico. Aunque el solapamiento más favorable de la extensa nube π ocurre cuando los ligandos macrocíclicos altamente conjugados son planos, numerosos estudios estructurales han demostrado ahora ampliamente que, para estos sistemas de anillos grandes, pueden realmente ocurrir desviaciones de la planaridad. Por ejemplo, las porfirinas dan complejos metálicos que contienen el ligando en ambas formas, planares y no planares “fruncidas”. Este “fruncimiento” del corazón de la porfirina ha sido discutido [Hoard, 1975] en términos de un acortamiento de las longitudes de enlace metal-nitrógeno en complejos específicos.

También se observan distorsiones similares de la planaridad en un rango de sistemas de anillos sintéticos conjugados. Así, hay macrociclos tetraaza que adoptan una configuración *saddle-shaped* en sus complejos con numerosos iones de metales de transición [Goedken, Pluth, Peng & Bursten, 1976] cuando los cuatro átomos dadores permanecen esencialmente planares. En este caso, la no planaridad del resto del ligando de cada macrociclo aparece para originar grandes enfrentamientos estéricos entre los sustituyentes metilo y los anillos aromáticos.

1.3.2.2.- Insaturación y geometrías de coordinación menos comunes

La inherente rigidez de los macrociclos insaturados puede también ayudar a la adopción de geometrías de coordinación menos comunes. Por ejemplo, el complejo de alto spin de hierro(II) con siete átomos de nitrógeno dadores contiene el ion metálico en el plano del macrociclo y se coordina *via* cinco de los siete nitrógenos. Además, el complejo tiene una coordinación, menos común, geométrica bipirámide pentagonal con la posición apical ocupada por moléculas de agua [Bishop *et al.*, 1980]. Se han sintetizado complejos de éste y de macrociclos análogos que incorporan un *moiety* bipyridil en lugar del fragmento de fenantrolina para un rango de iones metálicos. En la mayoría de estos complejos las geometrías son bipirámide pentagonal o pirámide pentagonal.

De forma similar, tenemos el potencialmente macrociclo hexadentado (seis átomos de nitrógeno dadores) de complejos de Pb(II) y Cd(II) que tienen geometrías inusuales [Frew *et al.*, 1979]. Con Pb(II) la geometría es piramidal hexagonal con una posición axial ocupada por una molécula de agua y la otra ocupada por un par de electrones estéricamente activos sobre el ion metálico. El complejo de Cd(II) es octocoordinado, con una molécula de agua y un grupo perclorato ocupando posiciones axiales. Sin

embargo, el ion cadmio no se mantiene centrado en el hueco macrocíclico pues está desplazado a un lado, presumiblemente reflejando el pequeño tamaño de este ion respecto al tamaño del hueco disponible en el macrociclo. En este caso la insaturación en el ligando restringe aparentemente el “cierre” de los átomos dadores hacia el ion Cd(II) lo cual se debe esperar que ocurra para un sistema cíclico menos rígido.

I.3.3.- ALGUNOS SISTEMAS MACROCÍCLICOS REPRESENTATIVOS

I.3.3.1.- Ligandos macrocíclicos - dos subdivisiones

Basándose en el tipo de átomo dador, los ligandos macrocíclicos pueden considerarse de dos tipos diferentes. Primeramente están aquellos sistemas que principalmente contienen dadores de nitrógeno, azufre, fósforo y/o arsénico. Estos macrociclos tienden a tener una considerable afinidad por los iones de metales de transición y otros metales pesados. Por lo general muestran menos tendencia a formar complejos estables con los iones de metales alcalinos y alcalinotérreos. La presente discusión se restringirá para la consideración de una selección de tales ligandos y sus complejos.

El segundo tipo de ligando consiste en un gran grupo de compuestos cíclicos, incorporando como dadores numerosas funciones éter, los poliésteres corona. Generalmente muestran una fuerte capacidad de complejación hacia iones alcalino y alcalinotérreos pues su tendencia a coordinarse a iones de metales de transición es menor que los de la categoría anterior.

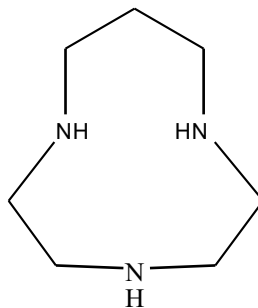
I.3.3.2.- Sistemas de anillos que incorporan dadores de N, S, P o As

Para entender la información de los capítulos que siguen, es apropiado introducir algunos tipos de anillos monocíclicos como ejemplo. Cuando los tomamos junto con los macrociclos descritos anteriormente, estos ejemplos permiten perspectivas para ganar diversidad estructural en los anillos simples que ahora existen. Sin embargo, cabe destacar que, en conjunto, estos sistemas representan solo una pequeña parte de los muchos anillos ahora reportados.

I.3.3.2.1.- Todos los sistemas N-dador

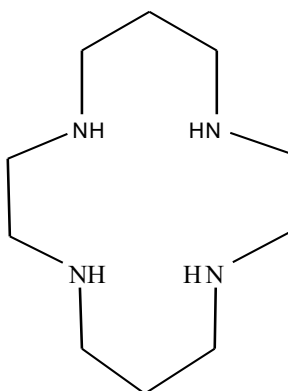
El macrociclo N₃-dador (6) tiene diez átomos en su anillo macrocíclico pero es demasiado pequeño para rodear completamente un ión metálico [Koyama & Yoshino, 1972]. Este ligando se coordina de tal manera que el ion metálico permanece fuera del

plano medio de los átomos dadores y, por ejemplo, alrededor de una cara cuando ocupa tres posiciones de coordinación en el complejo octaédrico metálico. Este sistema ligando se restringe a la coordinación facial en contraste con los derivados de cadena abierta, los cuales, en principio, pueden coordinarse de manera facial o meridional.



(6)

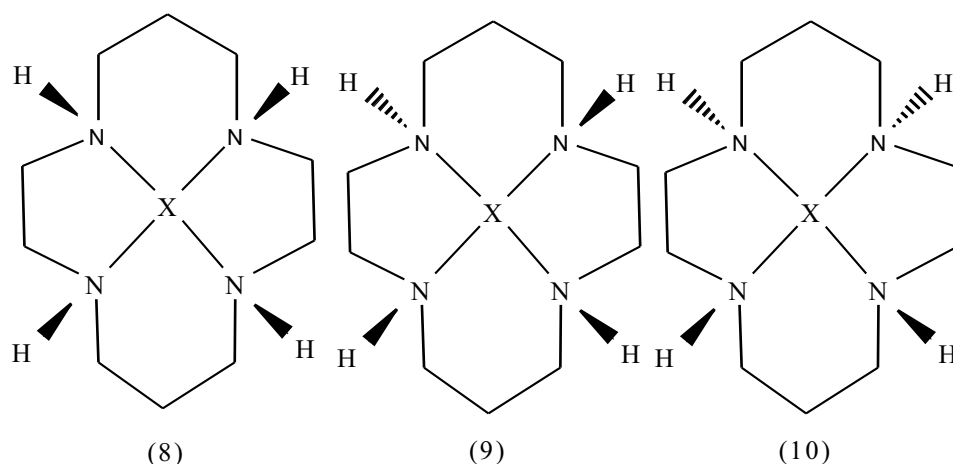
El macrocíclico de 14 miembros 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (7, ciclam) ha sido el objeto de numerosas investigaciones. El ciclam es bastante grande para rodear a un rango de iones metálicos. Por ejemplo, el estudio de difracción de rayos X confirma que la coordinación *trans*-plano ocurre en los ligandos complejos de Ni(II), Ni(III), Co(II), Cu(II) y Tc(V) [Zuckman *et al.*, 1981]. La inherente flexibilidad de los anillos macrocíclicos ayuda a su coordinación a estos iones metálicos con diferentes radios mientras que pueden ocurrir fácilmente expansiones o contracciones del anillo. Además la flexibilidad también permite al ligando coordinarse en una forma doblada alrededor, por ejemplo, de cuatro posiciones de un ion metálico octaédrico. Tales configuraciones dobladas ocurren en *cis*-[CoCl₂(ciclam)]Cl [Robertson & Whimp, 1988] y *cis*-[Co(1,2-diaminoetano)(ciclam)]Cl₃ [Lai & Poon, 1976].

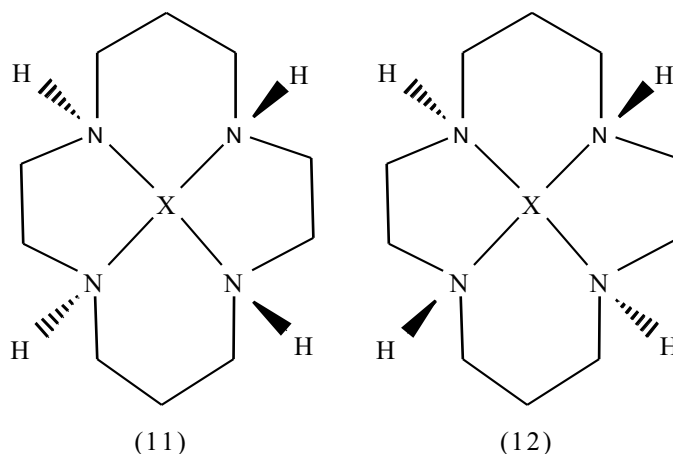


(7)

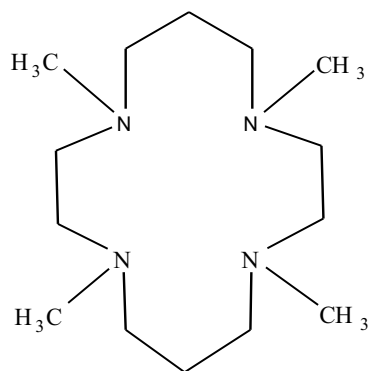
Para los ligando coordinados que contienen más de una amina secundaria, son posibles diferentes combinaciones de grupos quirales de nitrógeno dador. Para el ci-

clam, las diferentes posibilidades están ilustradas en (8)→(12) [Bosnich, Poon & Tobe, 1965]. Sin embargo, no todas las combinaciones darán lugar a estructuras de igual energía y, en general, la energía de deformación será muy dependiente de las conformaciones disponibles para los anillos quelato individuales de 5 y 6 miembros en el complejo. Esto es, las conformaciones que ocurren en los respectivos anillos quelato se relacionan con las configuraciones de los nitrógenos dadores en la estructura. Para la coordinación en un plano, la estructura con energía más baja resultará cuando los anillos quelato de 5 y 6 miembros tengan las conformaciones estables *gauche* (átomos de carbono igualmente desplazados a los lugares opuestos del correspondiente MN_2 -plano) y *chair* (como ocurre en el ciclohexano), respectivamente. El ordenamiento (10) es el único que permite a los anillos de cinco miembros ser *gauche* y a los anillos de seis miembros ser *chair*. Numerosos estudios de rayos X confirman que el ordenamiento (10) ocurre experimentalmente. Para el caso de un ligando complejo plegado, las orientaciones del grupo NH mostrada en (12) da las conformaciones más favorables del anillo quelato.



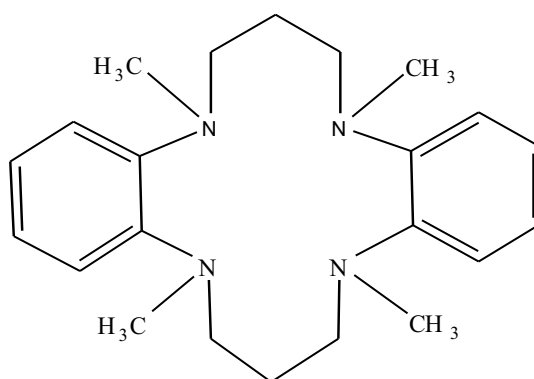


A diferencia de ciclam, el ciclam N-tetrametilado (13) [Barefield & Wagner, 1973] tiende a promover la formación complejos metálicos que son pentacoordinados [Michelsoni, Paoletti, Burki & Kaden, 1982]. Así estudios de difracción de rayos X de $[\text{NiLN}_3]^+$ D'Aniello *et al.*, 1975* y $[\text{ZnLCl}]^+$ [Alcock, Herron & Moore, 1978] donde $\text{L} = (13)$, indica para ambos una estructura pirámide cuadrada con los ligandos monodentados ocupando posiciones axiales. En resumen, investigaciones rmn de los complejos de Ni(II) y de Zn(II) [Alcock, Herron & Moore, 1978; Herron & Moore, 1979] indican el comportamiento fluxional que implica probablemente especies bpirámide trigonal. El complejo de níquel (que fue preparado directamente del ligando libre) tiene una estructura en la cual los grupos metilo están todos dirigidos a un lado del N_4 -plano de tal manera que las configuraciones de los nitrógenos dadores son *R, S, R, S*, respectivamente. Esta estructura tiene una gran probabilidad de ser una reflexión del mecanismo de inserción de níquel en el anillo (cuando el níquel se aproxima, los voluminosos grupos metilo asumen posiciones en el lado del anillo más lejano al acercamiento del ion metálico. Esta estructura es similar a la estructura encontrada para el complejo precursor de ciclam. Hay una pequeña duda relacionada a la conformación preferida en términos termodinámicos.



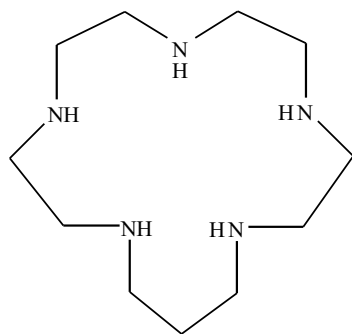
(13)

El injerto de grupos aromáticos en el esqueleto de los ligandos alifáticos tales como ciclam y /o la adición de otros sustituyentes en el anillo generalmente se refleja por la pérdida de flexibilidad del ligando. Por ejemplo, la flexibilidad conformacional restringida del ligando (14) se manifiesta en el comportamiento de complejación del ion metálico, más lento en relación al ciclam [Klaehn, Paulus, Grewe & Elias, 1984].

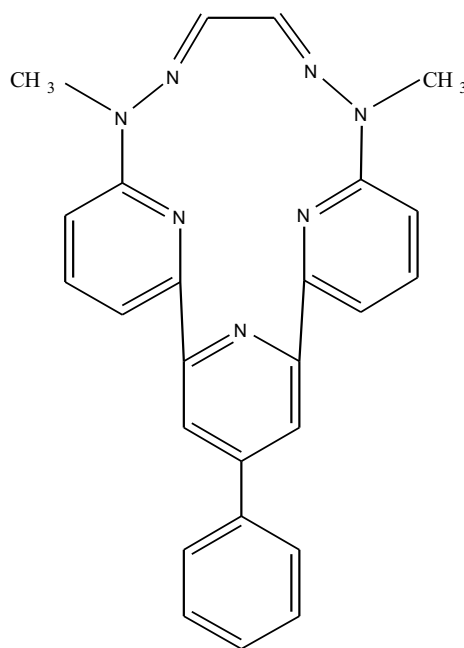


(14)

El énfasis puesto en los primeros años de la química macrocíclica ha proporcionado la síntesis de numerosos sistemas cíclicos N₄-dador pero los procedimientos de síntesis se desarrollaron posteriormente para obtener especies de anillos más grandes incorporando más de cuatro dadores, tales como (15) y (16).

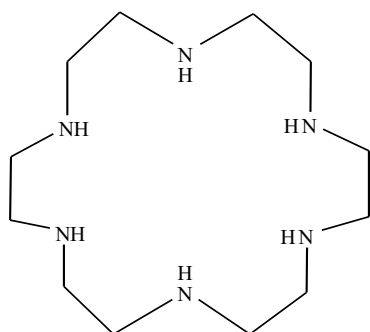


(15)

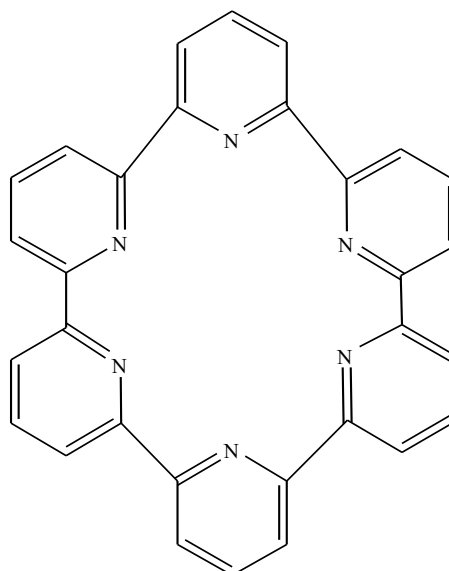


(16)

El macrociclo (15) es un miembro de la familia de sistemas alifáticos N_n -dador insustituídos [(6) y (7) son otros] que ha constituido la base de numerosas investigaciones a lo largo de los años. Para los anillos más grandes, tales estudios hicieron posible la publicación de la síntesis general para esta clase de macrociclos en 1974 [Richman & Atkins, 1974]. Debido a su simplicidad estructural, tales anillos han sido considerados como los sistemas generadores para numerosos macrociclos relacionados (pero estructuralmente más complejos). En contraste a la flexibilidad de (15), el macrociclo (16) incorpora fragmentos 2, 2', 2''-terpiridil en su estructura lo que contribuirá a la rigidez general del anillo [Constable *et al.*, 1985]. Este anillo es potencialmente pentadentado puesto que las restricciones estéricas no permiten que dos nitrógenos se conecten con los grupos metilos para coordinarse a un metal contenido en la cavidad del ligando. Como se ha mencionado anteriormente, ligandos de este tipo general muestran una tendencia a producir complejos que tienen geometrías de coordinación inusuales, una tendencia que, en parte, refleja la rigidez inherente de estos sistemas. Se han preparado macrociclos relacionados de dadores nitrógeno que contienen aún anillos más grandes. Estos incluyen derivados de la base de Schiff (17) [Abid, Fenton, Casellato & Vigato, 1984] y el derivado de hexapiridina (18) [Newkome & Lee, 1983].



(17)

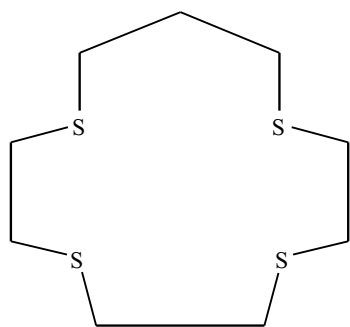


(18)

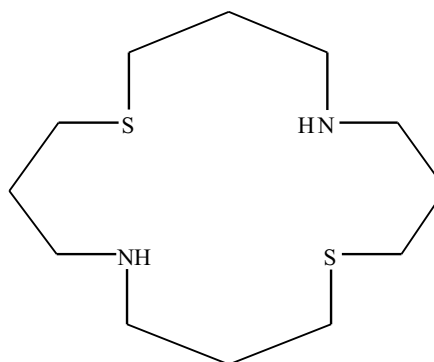
I.3.3.2.2.- Otros sistemas dadores

Aunque no son tan comunes como los anillos de dadores de todo nitrógeno, existe amplia información sobre los macrociclos que incorporan dadores de azufre. Las estructuras (19) → (22) muestran cuatro ejemplos representativos de este tipo.

El sistema S_4 (19) es el derivado de 13 miembros de una serie de macrociclos S_4 relacionados que tienen tamaños entre 12 y 16 miembros. Como en los N_4 análogos, esta serie de ligandos se ha utilizado para investigar el efecto del tamaño del anillo en el comportamiento de coordinación de este tipo de ligando [Pett *et al.*, 1983]. Similarmente, la mezcla de especies dadoras (20) es un miembro de macrociclos relacionados de las series N_2S_2 . Estos ligandos, junto con sus correspondientes isómeros *cis*-azufre, también han sido utilizados para el estudio del efecto del tamaño del anillo (y átomos dadores positivos) en el comportamiento de complejación de tales ligandos.

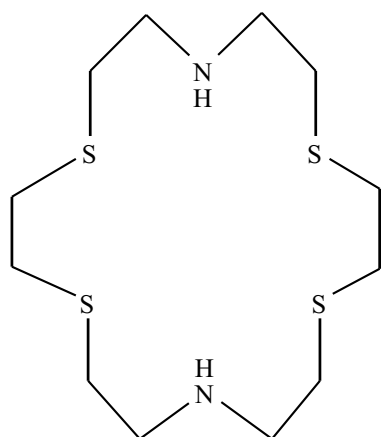


(19)

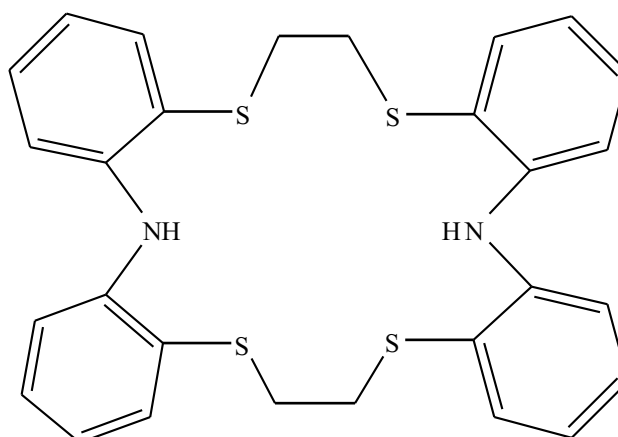


(20)

A causa de su flexibilidad, el macrociclo (21) [Black & Malean, 1968] tiene tres modos posibles de elección de coordinación alrededor de un ion metálico octaédrico. Sin embargo, para un metal dado, todos los isómeros no tendrán la misma energía y de ahí que los tres modos no puedan ser observados experimentalmente. Por el contrario, el macrociclo (22) está parcialmente restringido mientras cada conjunto de tres átomos dadores (S-N-S) es incorporado a una sección totalmente conjugada del esqueleto del ligando [Lindoy & Busch, 1969]. Estas dos secciones conjugadas tenderán a permanecer planas de tal manera que solo puede ocurrir una configuración alrededor de un ion metálico octaédrico si todos los átomos dadores permanecen coordinados.



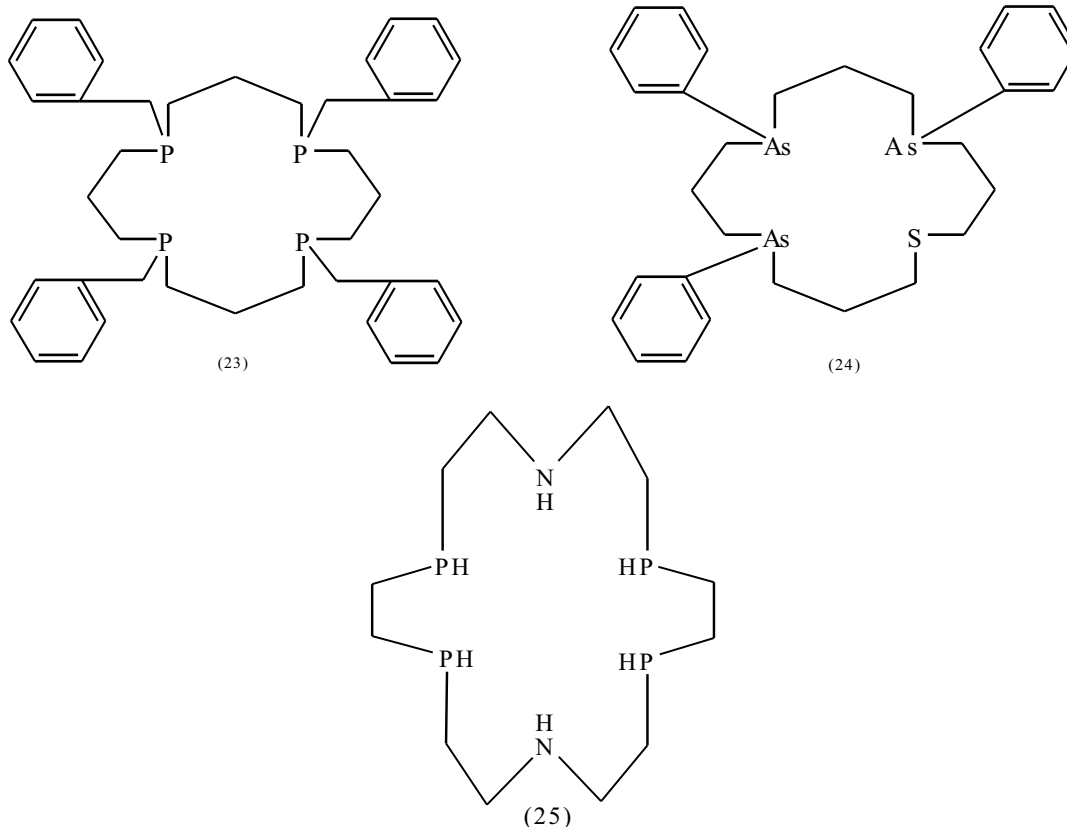
(21)



(22)

Al igual que el azufre, también se conocen los macrociclos que contienen otros dadores grandes como átomos terciarios de fósforo y de arsénico, aunque la química del ion-metal de tales ligandos ha sido menos estudiada. En parte, esto refleja las dificultades

des de síntesis que a menudo se encuentran en la preparación de los ligandos que contienen estos heteroátomos. Las estructuras (23) [Horner, Walach & Kunz, 1978], (24) [Kauffmann & Ennen, 1981] y (25) [Mealli *et al.*, 1985] proporcionan tres ejemplos representativos de estos macrociclos.



I.3.4.- REFERENCIAS

Abid, K.K., Fendon, D.E., Casellato, U. & Vigato, P.A. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (1984), 351-354.

Alcock, N.W., Herron, N. & Moore, P. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (1978), 1282-1288.

Barefield, E.K. & Wagner, F. *Inorganic Chemistry*, **12**, (1973), 2435-2439.

Bishop, M.M., Lewis, J., O'Donoghue, T.D., Raithby, P. R. & Ramsden, J.N. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (1980), 1390-1396.

Black, D.St.C. & Mclean, I.A. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (1968), 1004.

Bosnich, B., Poon, C.K. & Tobe, M.L. *Inorganic Chemistry*, **4**, (1965), 1102-1108.

Busch, D.H. *Accounts of Chemical Research*, **11**, (1978), 392-400.

Constable, E.C., Khan, F.K., Lewis, J., Liptrot, M.C. & Raithby, P.R. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (1985), 333-335.

D'Aniello, M.J., Mocella, M.T., Wagner, F., Barefield, E.K. & Paul, C. *Journal of the American Chemical Society*, **97**, (1975), 192-194.

Drew, M.G.B., Cabral, J.D.O., Cabral, M.F., Esho, F.S. & Nelson, S.M. (1979). *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (1979), 1033-1035.

Goedken, V. L., Pluth, J.J., Peng, S. M & Bursten, B. *Journal of the American Chemical Society*, **98**, (1976), 8014-8021.

Hao, M.H., Hag, O. & Muegge, I. *J. of Chemical Information and Modeling*, **74(6)**, (2007), 2242-2252.

Henrick, K., Tasker, P.A. & Lindoy, L.F. *Progress in Inorganic Chemistry*, **33**, (1985), 1-58.

Herron, N. & Moore, P. *Inorganica Chimica Acta*, **36**, (1979), 89-96.

Hoard, J.L. *In Porphyrins & Metalloporphyrins*, chapter 8, ed. K.M. Smith. Elsevier, Amsterdam, (1975).

Horner, L., Walach, P. & Kunz, H. *Phosphorus and Sulfur*, **5**, (1978), 171-184.

Imajo, S., Nakanishi, K., Roberts, M. & Lippard, S.J. *Journal of the American Chemical Society*, **105**, (1983), 2071-2073.

Kauffmann, T. & Ennen, J. *Tetrahedron Letters*, (1981), 5035-5038.

Kessler, M., Pérez, J., Bueso, M.C., García, L, Pérez, E., Serrano, J.L. & Carrascosa, R. *Acta Cryst.*, **B63**, (2007), 869-878.

Klaehn, D.-D., Paulus, H., Grewe, R. & Elias, H. *Inorganic Chemistry*, **23**, (1984), 483-490.

Koyama, H. & Yoshino, T. *Bulletin of the Chemical Society, Japan*, **45**, (1972), 481-484.

Lai, T.F. & Poon, C.K. *Inorganic Chemistry*, **15**, (1976), 1562-1566.

Lindoy, L.F. & Busch, D.H. *Journal of the American Chemical Society*, **91**, (1969), 4690-4693.

Martin, J.W.L., Johnston, J.H. & Curtis, N.F. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (1978), 68-76.

Mason, R. *Nature*, **217**, (1968), 543-545.

Mealli, C., Sabat, M., Zanobini, F., Ciampolini, M. & Nardi, N. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, (1985), 479-485.

Micheloni, M., Paoletti, P., Burki, S. & Kaden, T.A. *Helvetica Chimica Acta*, **65**, (1982), 587-594 and references therein.

Newkome, G.R. & Lee, H.W. *Journal of the American Chemical Society*, **105**, (1983), 5956-5957.

Ogawa, S. & Shiraishi, S. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, (1980), 2527-2530.

Orpen, A.G. *Acta Cryst.*, **B58**, (2002), 398-406.

Pérez, J., Pérez, E., Carrascosa, R., Espinosa, A., García, L. & Serrano, J.L. *J. of Molecular Structure*, **968**, (2010), 52-58.

Pérez, J., García, L., Carrascosa, R., Pérez, E. & Serrano, J.L. *Polyhedron*, **27**, (2008), 2487-2493.

Perola, E., Charifson, P.S. *J. of Medicinal Chemistry*, **47(10)**, (2004), 2499-2510.

Pett, V.B., Diaddario, L.L., Dockal, E.R., Coerfield, P.W., Ceccarelli, C., Glick, M.D., Ochrymowycz, L.A. & Rorabacher, D.B. *Inorganic Chemistry*, **22**, (1983), 3661-3670.

Richman, J.E., Atkins, T.J. *Journal of The American Chemical Society*, **96**, (1974), 2268-2270.

Robertson, G. & Whimp, P. Personal communication, (1988).

Truex, T.J. & Holm, R.H. *Journal of the American Chemical Society*, **94**, (1972), 4529-4538.

Vallee, B.L. & Williams, R.J.P. *Proceedings of The National Academy of Science (USA)*, **59**, (1968), 498-505.

Wagner, F. & Barefield, E.K. *Inorganic Chemistry*, **15**, (1976), 408-417.

Wang, J., Lin, Z.J., Ou, Y.C., Shen, Y., Herchel, R. & Tong, M.L. *Chem. Eur. J.*, **14**, (2008), 7218-7235.

Zuckman, S.A., Freeman, G.M., Troutner, D.E., Volkert, W.A., Holmes, R.A., Van Derveer, D.G. & Barefield, E.K. *Inorganic Chemistry*, **20**, (1981), 2386-2389.

I.4.- **OBJETIVOS**

Los objetivos a alcanzar en el presente Proyecto son:

1. Revisar y resumir la bibliografía existente acerca de la química de complejos de ligandos macrocíclicos.
2. Seleccionar un macrociclo adecuado al objeto de nuestro estudio.
3. Buscar los macrociclos en la base de datos Cambridge Structural Database (CSD).
4. Estudiar las preferencias conformacionales en los anillos de los macrociclos seleccionados mediante métodos probabilísticos (Método de Clasificación y modelos basados en *clusters*) a partir de los ángulos de torsión extraídos de la CSD.
5. En los macrociclos objeto de estudio, establecer las conformaciones más frecuentes sobre la base de las diferentes conformaciones del ciclopentano y ciclohexano.
6. Utilizar los programas *ConQuest* y *Mercury* para clasificar por funciones químicas los diversos compuestos seleccionados y obtener parámetros estructurales.

CAPÍTULO II

II.1.- MEDIOS A UTILIZAR

II.1.1.- BASE DE DATOS CSD

Cambridge Structural Database, CSD, es una base de datos que contiene información cristalográfica de compuestos orgánicos y organometálicos. La mantiene y distribuye Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC, en el Reino Unido.

Para hacernos una idea de la enorme cantidad de datos que contiene basta con señalar que la versión 5.26 de noviembre de 2004 tenía 272066 compuestos. La siguiente actualización, de febrero de 2005, añadía 9.870 compuestos más.

Nuestra búsqueda la llevaremos a cabo con la versión 5.32, de noviembre de 2010 más una actualización, que contiene 525095 compuestos.

La información se organiza en tres categorías:

1. Información unidimensional: textos y artículos
2. Información bidimensional: diagramas químicos estructurales, propiedades atómicas y propiedades de enlace
3. Información tridimensional: descripción de la estructura cristalina.

Los principales programas que permiten analizar esa información son:

- *CONQUEST 1.13*: se pueden realizar búsquedas empleando como condiciones datos de composición química, bibliográficos, estructurales, etc.
- *VISTA*: analiza los resultados de las búsquedas efectuadas y los presenta en forma de tabla
- *MERCURY 2.3*: visualiza las estructuras en 3D.

La CSD tiene unos registros o entradas mediante los que relaciona, en cada uno de ellos, una publicación individual con una estructura cristalina específica de la base de datos.

A cada entrada se le asigna un código o clave propio, *refcode*, compuesto de dos partes:

- la primera, de seis letras, que identifica a los componentes químicos, y
- la segunda, formada por dos dígitos adicionales, en la que el primero hace referencia a la publicación inicial (0) o a publicaciones posteriores del mismo estudio (1, 2,...), mientras que el segundo dígito alude a experimentos posteriores sobre el mismo

compuesto pero preparado a diferente temperatura o con otros disolventes, estudiado con radiaciones diferentes, etc.

II.1.1.1.- Programa *ConQuest*

Seguidamente vamos a describir brevemente el empleo del programa *ConQuest 1.13* para formular un algoritmo de búsqueda que nos permita hallar los compuestos objeto de nuestro estudio:

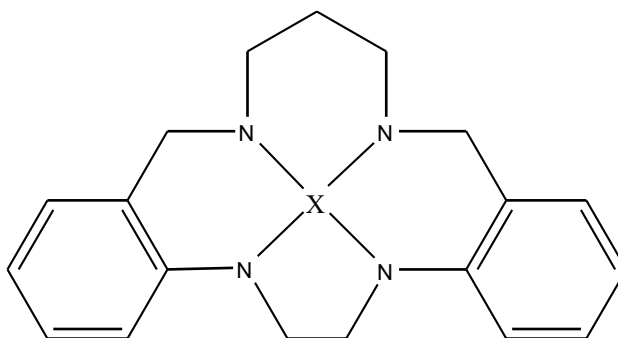


Figura 1

Como el primer objetivo del trabajo es la búsqueda de todas las posibles conformaciones que cumplan la condición del esquema anterior, no habrá restricción alguna.

Para no extendernos demasiado en el uso del programa anterior, resumimos los diferentes pasos que hay que dar para construir el esquema que permitirá realizar la búsqueda que deseamos:

- 1º) Selección del metal, cualesquiera, en nuestro caso.
- 2º) Introducción de los restantes elementos: C y N, etc.
- 3º) Unión entre ellos hasta formar el esquema. En la pantalla del ordenador (Figura 2) aparecerá así:

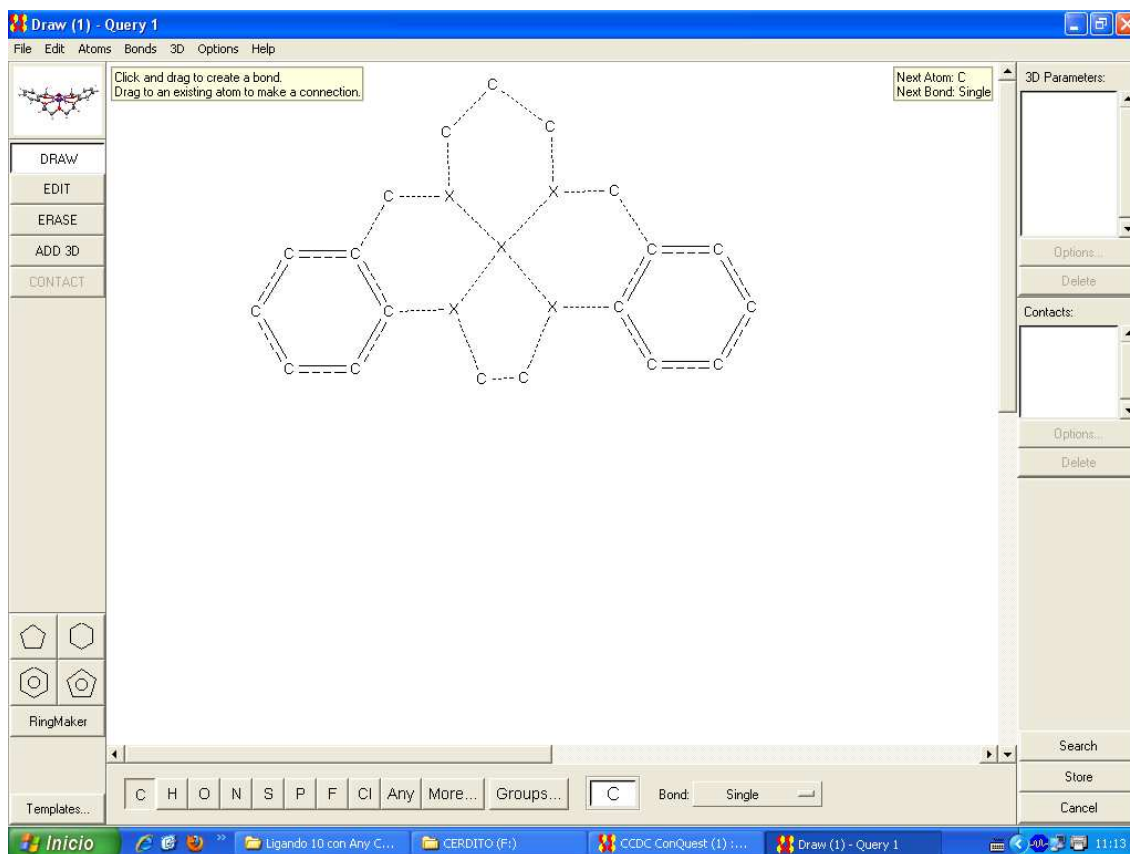


Figura 2

- 4º) Almacenamiento de la estructura definida como condición de búsqueda por defecto.
- 5º) Búsqueda mediante la opción *search*. Aparecerá en pantalla un cuadro como el de la Figura 3.

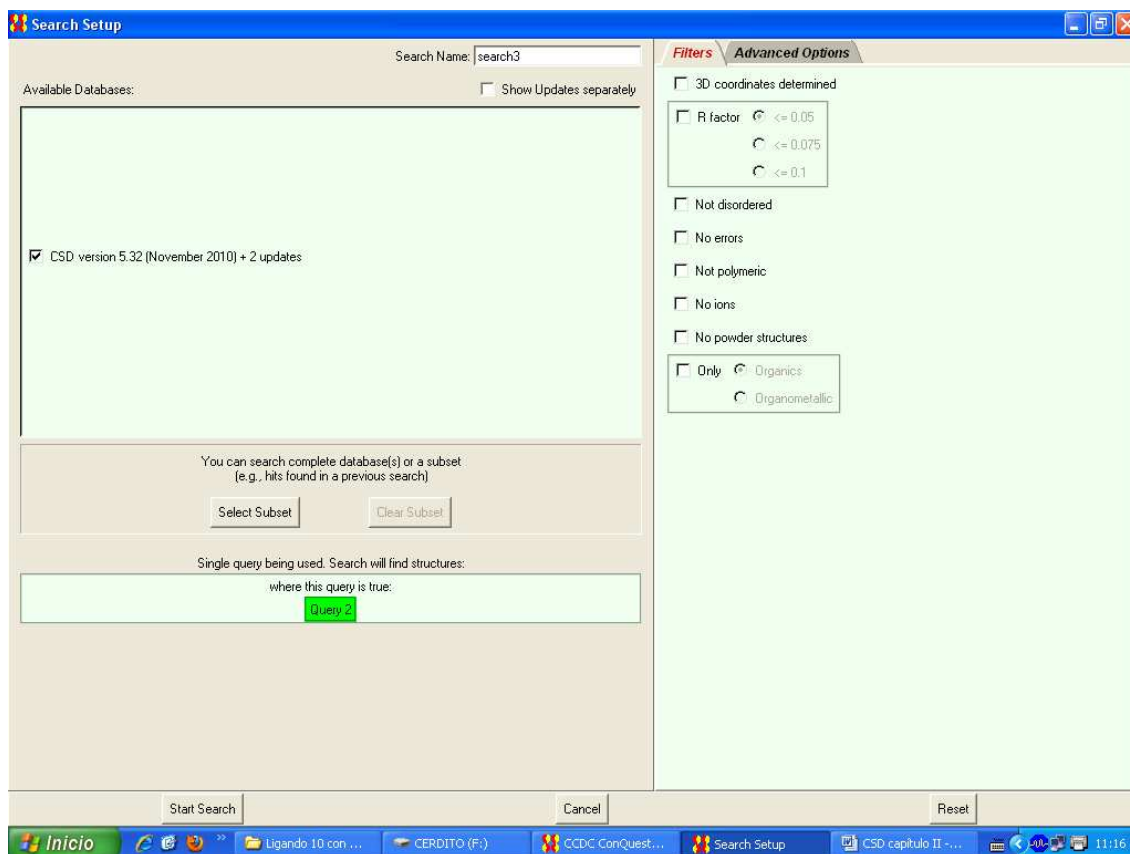


Figura 3

Aquí tenemos la posibilidad de imponer restricciones de búsqueda basadas en las condiciones de calidad con que se ha determinado la estructura pudiendo restringirla a compuestos con la estructura 3D determinada o no, a valores del factor R cualesquiera o inferiores a 0.1, 0.075 ó 0.05, eliminar o no las estructuras iónicas, etc.

Como ya señalamos anteriormente, no vamos a imponer restricciones.

6º) Obtención de resultados. Se ofrecen de la forma que se observa en la Figura 4:

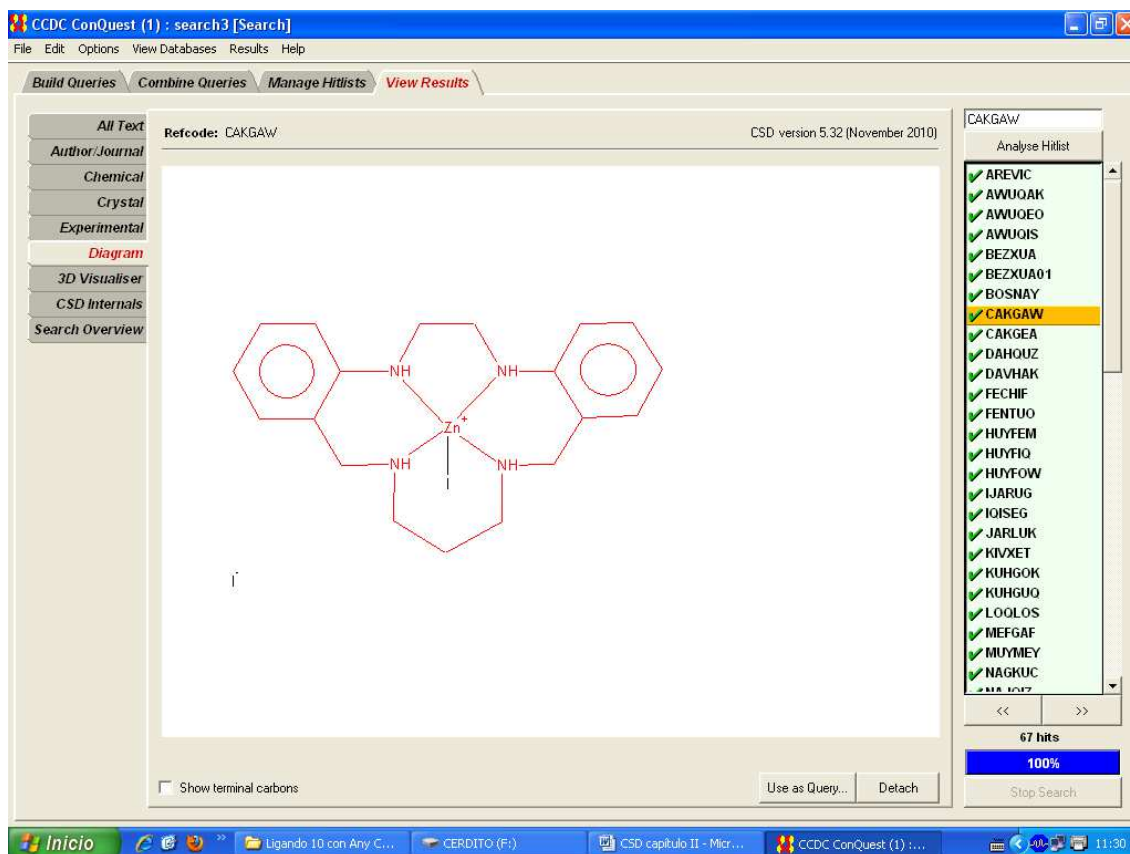


Figura 4

En el lado derecho de la pantalla aparecen los datos (*refcode*) como una vista secuencial ordenada alfabéticamente, recogiendo a su pie el número total de estructuras seleccionadas.

En la parte central, según cuál sea la pestaña del lado izquierdo que tenemos activada, podemos observar la información correspondiente al compuesto seleccionado en la lista; así podemos acceder a información bibliográfica, química, cristalográfica o experimental, al diagrama bidimensional (como el de la figura), a la estructura tridimensional, a los datos de identificación y clasificación de la CSD o a las condiciones de búsqueda impuestas para seleccionarla.

7º) Finalmente, se archivan los datos mediante un fichero con extensión .cqs.

La utilidad de tener guardada la búsqueda es múltiple ya que además de poder recuperarla en cualquier momento, podemos trabajar con ella sin tener que recurrir a toda la base de datos lo que hará que procesos tales como clasificar por metales los compuestos obtenidos sean más rápidos y sencillos.

II.1.1.2.- Programa Mercury

Este programa de ordenador es una de las herramientas más utilizadas en el presente Proyecto ya que permite visualizar estructuras cristalinas en tres dimensiones.

A continuación se muestra la pantalla principal del programa en la Figura 5:

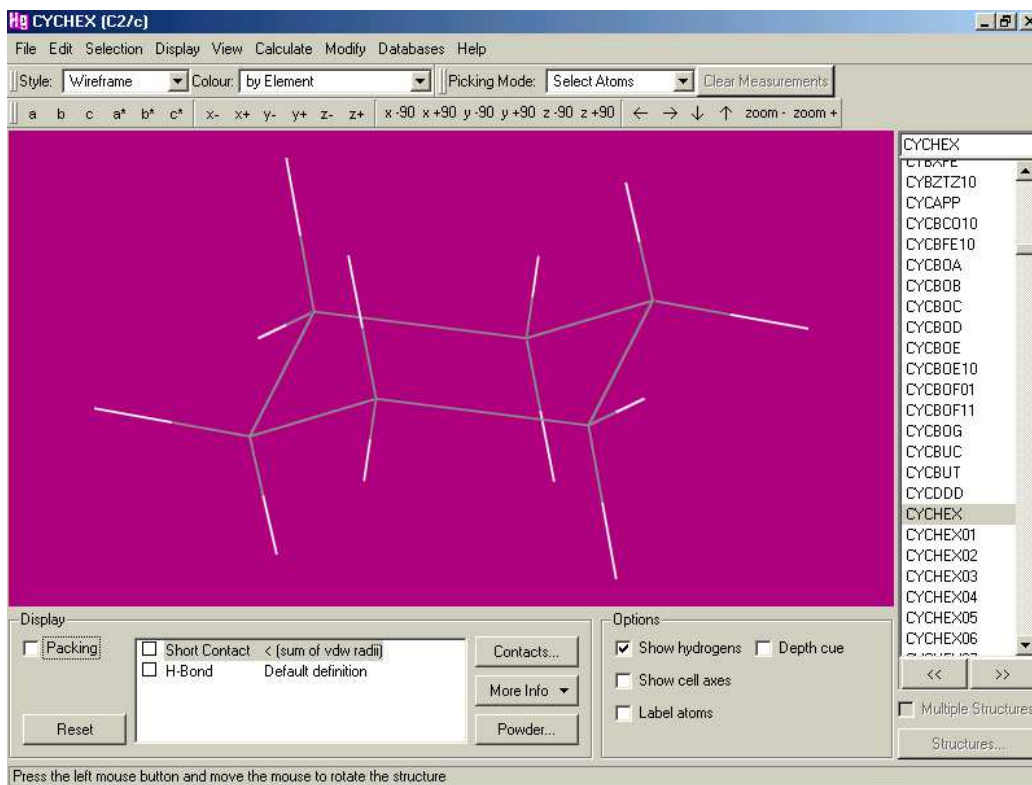


Figura 5

Entre las “operaciones” que ofrece destacan las siguientes (Figuras de la 6 a la 9):

- Visualizar estructuras cristalinas cuyos datos están guardados en diferentes formatos (*cif*, *pdb*, *mol*, etc.).
- Rotar y trasladar en la pantalla del ordenador estructuras cristalinas en 3D y visualizar sus ejes de celda y planos de Miller.

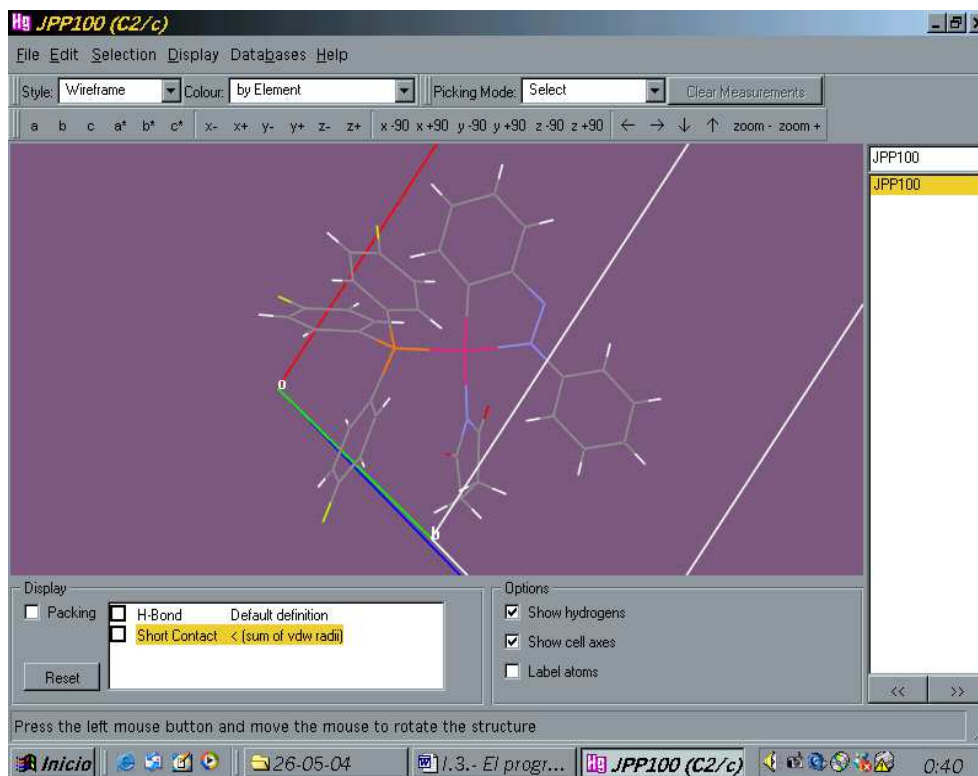


Figura 6

- Modificar la presentación de las estructuras variando el color y estilo de sus átomos y enlaces así como el color de fondo de la pantalla. Asimismo, tiene la capacidad de ocultar los átomos que se desee, de volver a visualizarlos y de etiquetarlos.

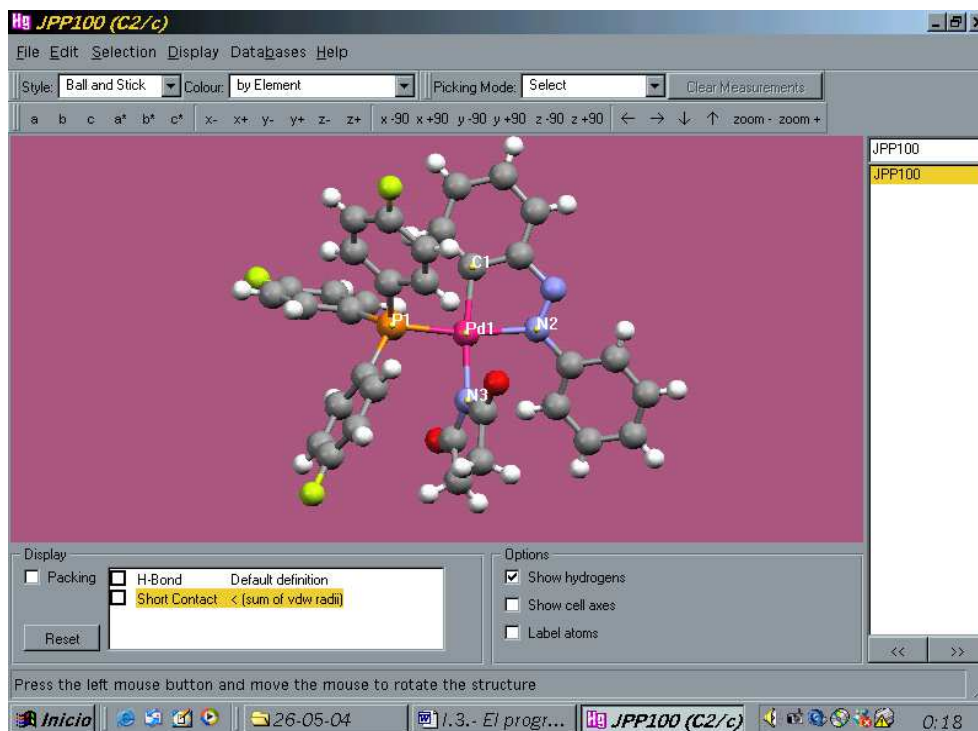


Figura 7

- Medir distancias, ángulos y ángulos de torsión los átomos seleccionados.

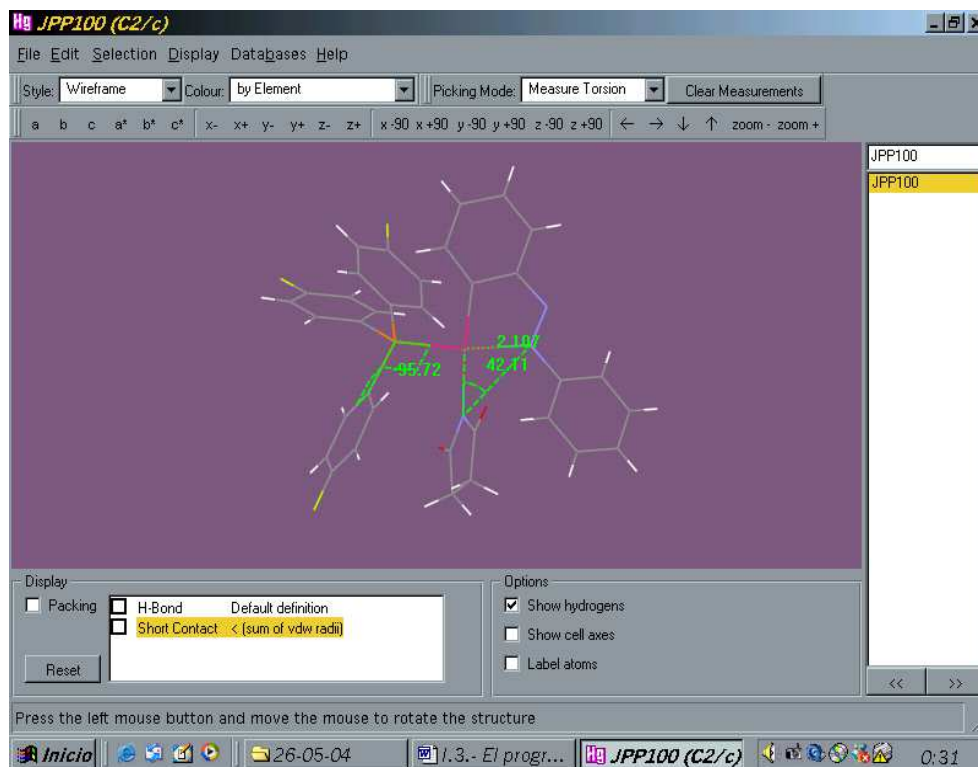


Figura 8

- Guardar las modificaciones realizadas, pudiendo utilizar las imágenes obtenidas en otras aplicaciones.
- Localizar y visualizar, si los hay, enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares.
- Variar discrecionalmente el tamaño de la estructura respecto al de la pantalla con la finalidad de hacer crecer y visualizar la red cristalina en la dirección deseada.

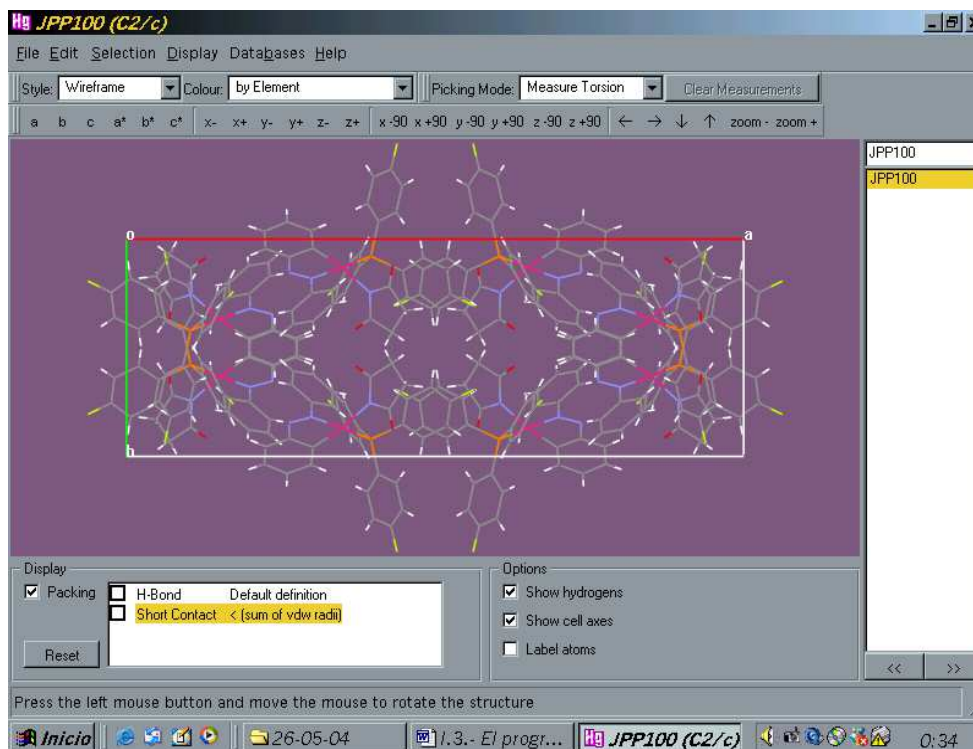


Figura 9

- Trazar planos entre los átomos señalados. Estos planos se pueden visualizar mejor coloreándolos mediante la extensa gama que ofrece la paleta de colores.

El programa no permite medir con facilidad distancias y ángulos entre planos lo que supone un gran inconveniente a la hora de estudiar el empaquetamiento. En 2002, Bruno *et al.* publicaron un trabajo sobre “nuevo *software* para búsquedas en la Cambridge Structural Database y visualización de estructuras cristalinas” en el que se pone de manifiesto el futuro inmediato de los programas *ConQuest* y *Mercury* y en él no se prevé una mejora importante que facilite la realización de estas medidas.

II.1.2.- PROGRAMAS ESPECÍFICOS

II.1.2.1.- Métodos Bayesianos para la clasificación conformacional de anillos de seis miembros

El Área de Química Inorgánica de la UPCT presentó en 2005 dos métodos para la clasificación de anillos de seis miembros basados en un análisis bayesiano [Pérez *et al.*]. Ambos utilizan el mismo modelo probabilístico para la medida de los ángulos de torsión, pero mientras que el primer método usa las formas canónicas del ciclohexano, y dada una secuencia empírica de seis ángulos de torsión, calcula la probabilidad que corresponde a la estructura escogida para cada una de las seis conformaciones canónicas, el segundo método no asume un conocimiento previo de las conformaciones existentes y calcula una clasificación de *clusters* a partir de un conjunto de datos permitiendo detectar nuevas conformaciones.

Introducción:

El análisis conformacional de complejos orgánicos [Allen, 2002] y metálicos [Zimmer, 2001] es un campo de búsqueda muy activo, siendo la CSD una poderosa herramienta en esta clase de estudios [Allen, 2004 y Orpen, 1993]. A pesar de la gran cantidad de datos estructurales disponibles existe un completo desconocimiento de los factores que determinan la estructura molecular de un compuesto particular. En química organometálica y de la coordinación el modo por el que un ligando controla las propiedades del complejo depende de una combinación de factores estéricos, electrónicos y conformacionales. El conocimiento detallado de estos efectos permitirá un diseño de complejos con propiedades específicas y predecibles [Meyer, 1989].

En 2001, Zimmer revisó los diferentes métodos estadísticos para el análisis conformacional, siendo el análisis de *clusters* y el de componentes principales ejemplos de tales métodos. En contraste a todos ellos, en los métodos desarrollados por el Departamento de Matemática Aplicada y Estadística de la UPCT, un paso esencial es la utilización de un modelo probabilístico para las secuencias de ángulos de torsión observadas. Se basa fundamentalmente en asumir que dichas secuencias de ángulos de torsión se generan a partir de un número k de conformaciones “preferidas”. Se pueden elegir dos niveles de generalidad: uno en el que se asume que, *a priori*, las conformaciones “preferidas” las aporta el usuario (por ejemplo, las seis conformaciones

canónicas del ciclohexano, como las descritas por Hendrickson, ya citadas), u otro en el que no hay datos previos acerca de las conformaciones “preferidas”. Asociados a estos dos niveles de generalidad, se propusieron los dos métodos siguientes:

Primer nivel de generalidad: las conformaciones “preferidas” las aporta el usuario: se realiza una clasificación individual de las estructuras observadas. Basándose en los seis valores de los ángulos de torsión de una estructura, es posible, por medio de la regla de Bayes, computar la probabilidad que tiene la estructura de cada una de las conformaciones “preferidas”. Estas probabilidades dan más información que una sola clasificación: su relativo orden de magnitud indica, en particular, la fuerza de la evidencia en los datos a favor de una conformación dada. Asimismo, se pueden detectar similitudes entre conformaciones. A este método se le denominó “Método de Clasificación”.

Segundo nivel de generalidad: se asume que no hay conocimiento previo de las conformaciones “preferidas”: se determinan la inferencia Bayesiana acerca del número de conformaciones, las conformaciones mismas, su frecuencia de existencia así como las desviaciones estándar asociadas a cada conformación. Como resultado se puede obtener una posterior distribución de cada uno de los parámetros de interés. También se pueden clasificar las estructuras en cada una de las conformaciones obtenidas. A este método se le denominó “Método de Análisis *Full Bayesian*”.

Como resumen, remarcar que el Método de Clasificación desarrolla la clasificación individual de estructuras pero requiere *a priori* la especificación de las conformaciones “preferidas”. El “Análisis *Full Bayesian*” se aplica a un conjunto de estructuras pero permite la detección de nuevas conformaciones y no depende de las conformaciones canónicas teóricas.

El modelo:

Los seis ángulos de torsión observados para una estructura dada obtenidos de la CSD se denotan por $\tau = (\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \tau_6)$. El modelo asumido para el mecanismo de generación de datos resulta de una realización de τ que se construye en tres pasos:

(1) Elección al azar de una de las k conformaciones “preferidas”, según las probabilidades p_1, p_2, \dots, p_k . Estas probabilidades son parámetros desconocidos que corresponden a la frecuencia natural de ocurrencia de cada conformación “preferida”. Se denota por C el índice de la conformación elegida (así, C varía de 1 a k).

(2) Hacer que $\mu(C) = (\mu_{C,1}, \mu_{C,2}, \mu_{C,3}, \mu_{C,4}, \mu_{C,5}, \mu_{C,6})$ sea la secuencia de los ángulos de torsión asociados a la conformación C . Los valores observados de los ángulos de torsión en τ deben corresponder a un punto de partida diferente en la estructura con la secuencia canónica $\mu(C)$. Para tener en cuenta este hecho, se eligió al azar un punto de partida v entre 1 y 6, con probabilidades iguales, y se construyó la secuencia

$$\mu(C,v) = (\mu_{C,v}, \mu_{C,(v) \bmod 6+1}, \mu_{C,(v+1) \bmod 6+1}, \dots, \mu_{C,(v+4) \bmod 6+1})$$

donde para cualquier entero j , $j \bmod 6$ denota: j módulo 6, p.e, el resto de la división entera de j por 6. Además, la secuencia de los ángulos de torsión se puede leer en el sentido de las agujas del reloj o en el sentido contrario. La versión de $\mu(C,v)$ en el sentido de las agujas del reloj se obtiene como

$$\mu(C,v) = (\mu_{C,v}, \mu_{C,(v+4) \bmod 6+1}, \mu_{C,(v+3) \bmod 6+1}, \dots, \mu_{C,(v \bmod 6+1)}).$$

Ahora se introduce la variable d la cual toma los valores 1 ó -1 de acuerdo a si la dirección de la rotación es a favor o en contra de las agujas del reloj. Las dos expresiones anteriores se pueden resumir como

$$\mu(C,v,d) = (\mu_{C,v}, \mu_{C,(v-1+d \times 1) \bmod 6+1}, \mu_{C,(v-1+d \times 2) \bmod 6+1}, \dots, \mu_{C,(v-1+d \times 5) \bmod 6+1}).$$

También es necesario considerar las coordenadas de inversión de las secuencias de los ángulos de torsión obtenidas por un cambio de signo. Por tanto, se introduce al azar la variable δ que toma el valor 1 o -1 con igual probabilidad y

$$\mu(C,v,d,\delta) = \delta \times (\mu_{C,v}, \mu_{C,(v-1+d \times 1) \bmod 6+1}, \mu_{C,(v-1+d \times 2) \bmod 6+1}, \dots, \mu_{C,(v-1+d \times 5) \bmod 6+1}).$$

Como ejemplo, consideramos la conformación con ángulos de torsión $60.0, -60.0, 60.0, -60.0, 60.0, -60.0$. Con índice $C = 1$ tenemos

$$\mu(1,2,-1,1) = (60.0, -60.0, 60.0, -60.0, 60.0, -60.0).$$

(3) Finalmente, se considera que la secuencia observada se obtiene de $\mu(C,v,d,\delta)$ después de una perturbación añadida $\varepsilon = (\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \varepsilon_4, \varepsilon_5, \varepsilon_6)$ como

$$\tau = \mu(C,v,d,\delta) + \varepsilon,$$

donde los componentes de la perturbación $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3, \varepsilon_4, \varepsilon_5, \varepsilon_6$ se asume que son variables al azar independientes gaussianas con un valor medio cero y que el parámetro de varianza σ_c^2 puede depender de la conformación C.

Como conclusión, de la relación entre τ , $\mu(C, \nu, \delta)$ y ε , en el paso 3 deducimos que la densidad $(\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \tau_6) \rightarrow f(\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \tau_6)$ de la variable al azar τ es fácilmente computable: es una mezcla de leyes multivariantes

$$f(\tau) = \sum_{c=1, \dots, k} p_c f(\tau, c),$$

donde $f(\tau, c)$ son las mismas mezclas de las leyes multivariante gaussianas

$$f(\tau, c) = \sum_{\nu=1, \dots, 6} \sum_{d=1, \dots, 1} \sum_{\delta=1, \dots, 1} f_G(\tau, \mu(c, \nu, d, \delta), \sigma_c^2),$$

$\tau \rightarrow f_G(\tau, \mu(c, \nu, d, \delta), \sigma_c^2)$ denotan la densidad de la ley gaussiana de seis dimensiones con valor $\mu(c, \nu, d, \delta)$ y matriz covarianza diagonal $\sigma_c^2 \text{Id}$.

Cuando se analizan los datos de ángulos de torsión hay que tener en cuenta la simetría de la conformación espacial. En particular, para hacer posible el análisis de componentes principales, por ejemplo, a los datos de los ángulos de torsión, éstos se deben expandir por simetría. En estos nuevos métodos se evita la expansión de los datos incorporando las simetrías en el modelo formulado a través del punto de partida, dirección de la rotación y signo de los ángulos de torsión, como se ha descrito anteriormente.

El Método de Clasificación:

Como ya hemos citado, el Método de Clasificación asume el primer nivel de generalidad para el modelo: las conformaciones “preferidas” son aportadas por el usuario. En nuestro caso serán las seis conformaciones canónicas del ciclohexano: *chair* (D_{3d}), *boat* (C_{2v}), *twist-boat* (D_2), *envelope* (C_s), *half-chair* (C_2) y *screw-boat* (C_2), cuyos datos de ángulos de torsión se recogen en el capítulo siguiente.

Utilizando la regla de Bayes se puede computar dada una secuencia observada $(\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \tau_6)$, la probabilidad que se genera a partir de la conformación C:

$$P(C=c | \tau = (\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4, \tau_5, \tau_6)) = p_c f(\tau, c) / (\sum_{c'=1, \dots, 6} p_{c'} f(\tau, c')).$$

La computación de estas probabilidades requiere la especificación de una distribución previa para $(p_1, p_2, p_3, p_4, p_5, p_6)$ y para σ_c , la desviación estándar de las perturbaciones ε . En cuanto a las proporciones, se hace la elección $p_c = 1/6$, para $c = 1, \dots, 6$, lo cual indica que, *a priori*, no se favorece una conformación canónica particular. Para σ_c , si se elige $\sigma_c = 6$, a partir de la conocida propiedad de la ley de Gauss, el 95% de los valores tomados por las perturbaciones permanecerán entre -20° y 20° , lo cual parece un rango razonable de valores.

Se recomienda repetir el análisis para diferentes valores de σ_c con la finalidad de chequear que los resultados de la clasificación no son demasiado sensibles a los cambios según los valores de σ_c .

A continuación, como ejemplo, aplicamos el Método de Clasificación al compuesto de *refcode* CAKGAW, del cual se obtiene para $\sigma = 10^\circ$, *boat*, probabilidad 1.0000 para el segundo de los cuatro anillos. Al aumentar el valor de σ disminuirá la probabilidad de la conformación *chair*, apareciendo nuevas conformaciones con probabilidad no nula.

El otro método queda fuera de nuestro alcance ya que su uso requiere un excesivo tiempo de cálculo.

II.2.- SELECCIÓN DE LAS ESTRUCTURAS

El programa *ConQuest* permite obtener los datos estructurales de cada uno de los compuestos seleccionados, presentándolos de la forma que se recoge en la Figura 10 para el compuesto de *refcode* CAKGAW.

CAKGAW

Reference:	C.W.G.Ansell, K.P.Dancey, M.McPartlin, P.A.Tasker, L.F.Lindoy (1983) <i>J.Chem.Soc.,Dalton Trans.</i> ,1789					
Formula:	$C_{19} H_{26} I_1 N_4 Zn_1^{1+}, I_1^{1-}$					
Compound Name:	(6,7,8,13,14,15,16,17,18,19-Decahydro-5H-(e,n)(1,4,8,12)tetra-azacyclopentadecine)-iodo-zinc(ii) iodide					
Space Group:	P21/c	Cell:	a 8.279(3)	b 18.211(6)	c 14.723(4)	
Space Group No.:	14	(Å,°)	α 90.00	β 99.21(4)	γ 90.00	
R-Factor (%):	3.30	Temperature(K):	295	Density(g/cm³):	1.909	

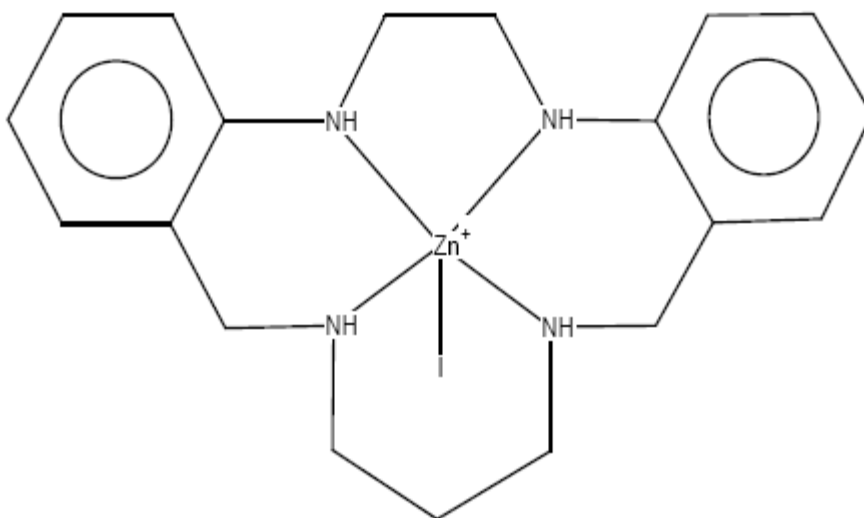


Figura 10.- Presentación de datos para la estructura de *refcode* CAKGAW.

Los datos estructurales consisten en:

- *Refcode*
- Fórmula empírica
- Nombre del compuesto
- Sistema cristalino

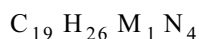
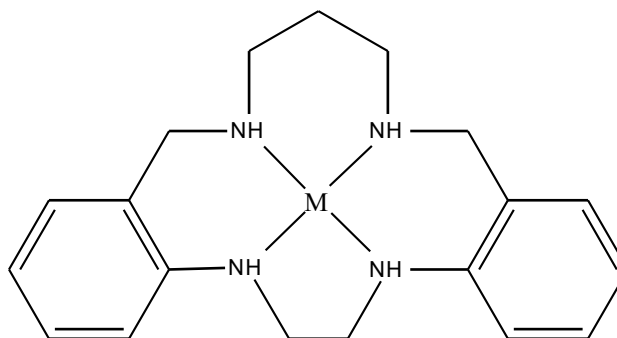
- Parámetros de celda
- *R*-factor (%)
- Temperatura
- Densidad.

II.2.1.- ESTUDIO DE LA BÚSQUEDA

Cuando analizamos la búsqueda realizada anteriormente se observa la posibilidad de pormenorizarla sobre la base de la no existencia de dobles enlaces, la presencia de dos dobles, tres o cuatro enlaces en sendos átomos de nitrógeno, etc. El resultado obtenido es desalentador ya que sólo es útil, como explicaremos a continuación, para el caso de fragmentos que no tienen dobles enlaces. Esta circunstancia no es novedosa pues ya la hemos sufrido en nuestras carnes en otros Proyectos Fin de Carrera: el esquema que de cada *refcode* aporta la búsqueda en la CSD no se corresponde, a veces, con la realidad. Por ello, nuestro modo de operar será comprobar y calcular una a una la fórmula de cada macrociclo cuando éste está coordinado a metal.

Los resultados obtenidos son:

macrociclo sin dobles enlaces (cada átomo de nitrógeno tiene unido un átomo de hidrógeno, como se ve en la figura):

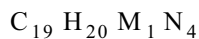
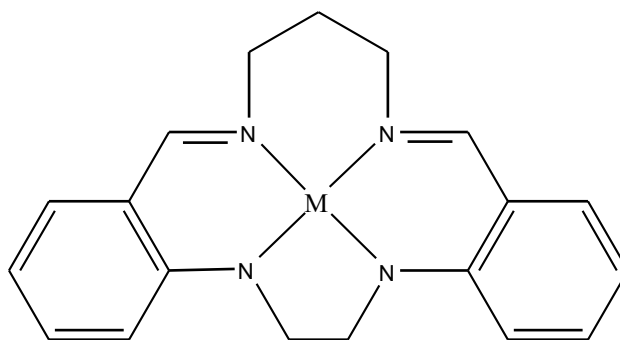


Hay 6 compuestos. En la tabla siguiente se resume el resultado:

<i>refcode</i>	fórmula
BOSNAY	C ₁₉ H ₂₆ Ni ₁ N ₄
CAKGAW	C ₁₉ H ₂₆ Zn ₁ N ₄
SIJBAO	C ₁₉ H ₂₆ Cd ₁ N ₄
SIJBES	C ₁₉ H ₂₆ Cd ₁ N ₄
SIJBIW	C ₁₉ H ₂₆ Zn ₁ N ₄
TOFTUD	C ₁₉ H ₂₆ Ni ₁ N ₄

Hay 3 compuestos que no tienen metal. La fórmula es, lógicamente, C₁₉ H₂₆ N₄. Sus *refcode* son CALXIW, CALXIW10 y SIHZUE.

macrociclo con dos dobles enlaces (los correspondientes átomos de nitrógeno no tienen unido un átomo de hidrógeno, como se ve en la figura):

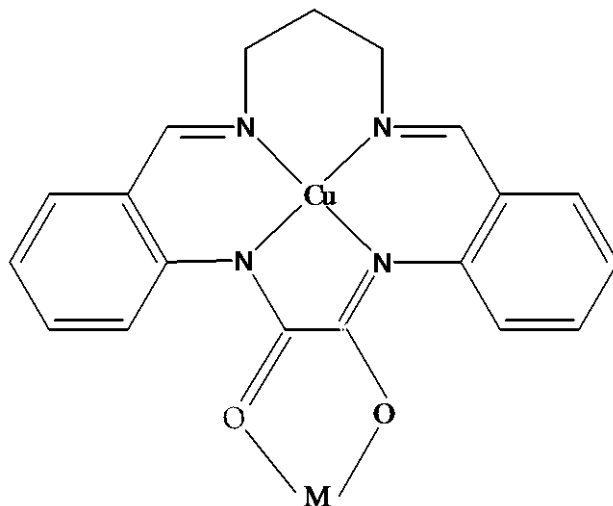


En la tabla se recogen los resultados:

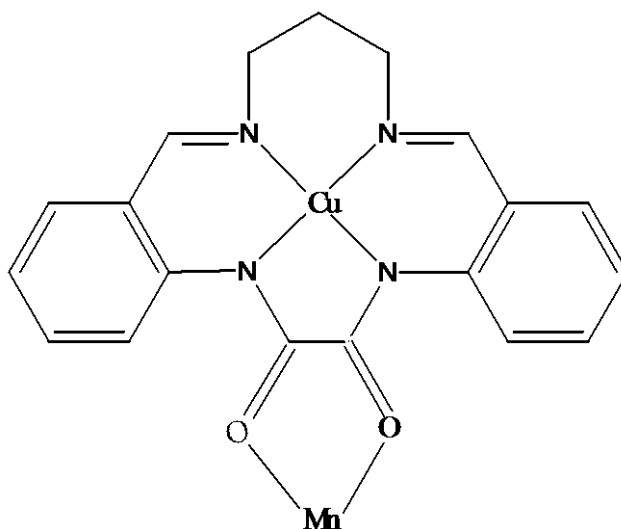
<i>refcode</i>	fórmula
LOQLOS	C ₁₉ H ₂₀ Fe ₁ N ₄
PAZCUB	C ₁₉ H ₂₀ Cu ₁ N ₄
VEQCID	C ₁₉ H ₂₀ Cu ₁ N ₄
VEQDAW	C ₁₉ H ₂₂ Cu ₁ N ₄

Hay un compuesto que no tiene metal, HYCTDB. La fórmula es $C_{19} H_{22} N_4$, es decir, es como VEQDAW sin metal.

macrociclo con tres dobles enlaces: hay dos compuestos de *refcode* KUHGOK, 2 ($C_{19} H_{16} Cu_1 N_4 O_2$) Co_1 y KUHGUQ, 2 ($C_{19} H_{16} Cu_1 N_4 O_2$) Mn_1 .



El resto de la búsqueda son **compuestos con cuatro dobles enlaces** que llevan una o varias veces el fragmento $C_{19} H_{16} M_1 N_4 O_2$ como se recoge en la estructura siguiente:



Las posibilidades se recogen en la tabla siguiente:

<i>refcode</i>	número de fragmentos	fórmula	puente
AREVIC	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Mn ₁	Sí
AWUQAK	4	4 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Mn ₁	Sí
AWUQEO	4	4 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Tb ₁	Sí
AWUQIS	5	5 (C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂) Sm ₁	Sí
BEZXUA	3	3 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Mn ₁	Sí
BEZXUA01	3	3 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Mn ₁	Sí
DAHQUZ	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂) Cu ₁	Sí
DAVHAK	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Cu ₁	Sí
FECHIF	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Ni ₁	Sí
FENTUO	1	C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂	No
HUYFEM	1	C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂	No
HUYFIQ	3	3 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Cr ₁	Sí
HUYFOW	3	3 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Gd ₁	Sí
IJARUG	4	4 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Tb ₁	Sí
IQISEG	6	6 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Mn ₂	Sí
JARLUK	1	(C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Ni ₁	Sí
KIVXET	1	(C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) V ₁	Sí
MEFGAF	1	C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂	No
MUYMEY	2 x 2	2 {2(C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Mn ₁ }	Sí
NAGKUC	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂) Co ₁	Sí
NAJQIZ	3	3 (C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂) Dy ₁	Sí
NAJQOF	3	3 (C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂) Tb ₁	Sí
NEQQIK	1	C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂	No
PEQRAF	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Cu ₁	Sí
PEQREJ	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Zn ₁	Sí
QIKKUD	1	(C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Ni ₁	Sí
RADVIC	2 x 2	2 {2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Mn ₁ }	Sí, 2
SALVEH	1	C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂	No
SALVIL	1	(C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂) Co ₁	Sí

TIKZET	5	5 (C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂) Nb ₁	Sí
TIKZIT	5	5 (C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂) La ₁	Sí
VEQCOJ	1	C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂	No
VEQCUP	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Cu ₁	Sí
WIDSEI	1 + 1	2 {(C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Cu ₁ }	Sí, 2
XUKSEC	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Cr ₁	Sí
XUKSIG	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Mn ₁	Sí
XUKSOM	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Cu ₁	Sí
XUKSUS	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Ni ₁	Sí
XUKTAZ	1 + 1	... C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂ ... Co ₁	Sí, 2
YIGWER	1	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ Cu ₁ N ₄ O ₂	No
YIGWIV	1	(C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ Cu ₁ N ₄ O ₂) Mn ₁	Sí
AHAWUC	1 + 1	2 (C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂) Cu ₁	Sí, 2
AHAXAJ	1 + 1	2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Cu ₁	Sí, 2
PUPZEG	2 x 2	2 {2 (C ₁₉ H ₁₆ Cu ₁ N ₄ O ₂) Co ₁ }	Sí, 2
PUPZIK	2	2 (C ₁₉ H ₁₆ Ni ₁ N ₄ O ₂) Mn ₁	Sí

II.3.- REFERENCIAS

Allen, F.H., & Motherwell, W.D.S., *Acta Cryst.*, **B58**, (2002), 407- 422.

Allen, F.H., & Taylor, R., *Chem. Soc. Rev.*, **33**, (2004), 463- 475.

Bruno I.J., Cole J.C., Edgington P.R., Kessler M., Macrae C.F., McCabe P.Pearson J., & Taylor R. *Acta Cryst.*, **B58**, (2002), 389.

Hendrickson J. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, (1967), 7047.

Meyer, T.J., *Acc. Chem. Res.*, **22**, (1989), 163.

Orpen, A. G., *Chem. Soc. Rev.*, **pp**, (1993), 191-197.

Pérez, J., Nolsoe, K., Kessler, M., García, L., Pérez, E. & Serrano, J.L. *Acta Cryst.*, **B61**, (2005), 585-594.

Zimmer, M., *Coord. Chem. Rev.*, **212**, (2001), 133-163.

CAPÍTULO III

III.1.- CONOCIMIENTOS TEÓRICOS

III.1.1.- QUIRALIDAD

Respecto de la quiralidad debemos tener en cuenta lo siguiente: muchas moléculas (pero no todas) que contienen un centro quiral son quirales. Muchas moléculas quirales (pero no todas) contienen un centro quiral. Si en una molécula sólo hay un centro quiral, podemos tener la certeza de que ella es quiral.

Para describir la *configuración absoluta* de un centro quiral es necesario disponer de un sistema convencional que indique de manera inequívoca, sin necesidad de disponer de los dos enantiómeros, *cuál es cuál*. La configuración absoluta de un centro quiral (Cabcd) se describe mediante las reglas de Cahn, Ingold y Prelog (CIP):

- En primer lugar, se establece la prioridad de los sustituyentes por aplicación de la *regla de la secuencia* (por ejemplo: $a > b > c > d$).
- En segundo lugar, desde un punto de observación opuesto al sustituyente d, se determina el sentido de giro siguiendo el orden a, b, c.

Si el giro es en el sentido de las agujas del reloj (a derechas), la **configuración** es **R** (del latín, *rectus*). Si, por el contrario, es un giro en el sentido contrario al de las agujas del reloj (a izquierdas), la **configuración** será **S** (del latín, *sinister*). Esto se conoce como *Regla de la quiralidad*). Esto se representa en la siguiente figura:

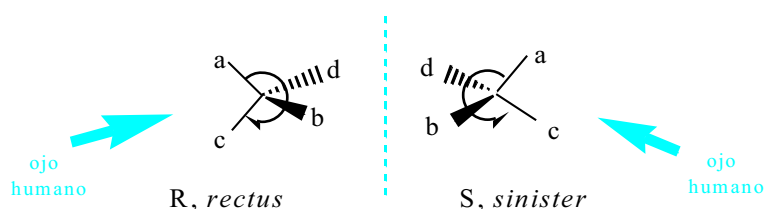


Figura 1

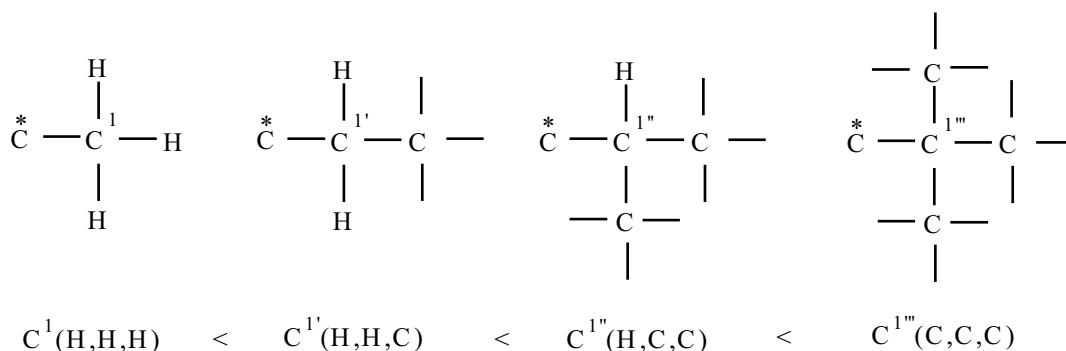
Las reglas de la secuencia contienen una serie de *criterios* y *subcriterios* que deben aplicarse en el orden que se indica:

Criterio 1. La prioridad de los sustituyentes se establece teniendo en cuenta el valor de número atómico. Así, por ejemplo, $S > O > N > C > H$.

Criterio 2. Para discernir entre dos sustituyentes con idéntico número atómico, por ejemplo dos restos hidrocarbonatos, se desarrollan ambos restos hacia fuera del centro quiral mediante un conjunto de tres sustituyentes.

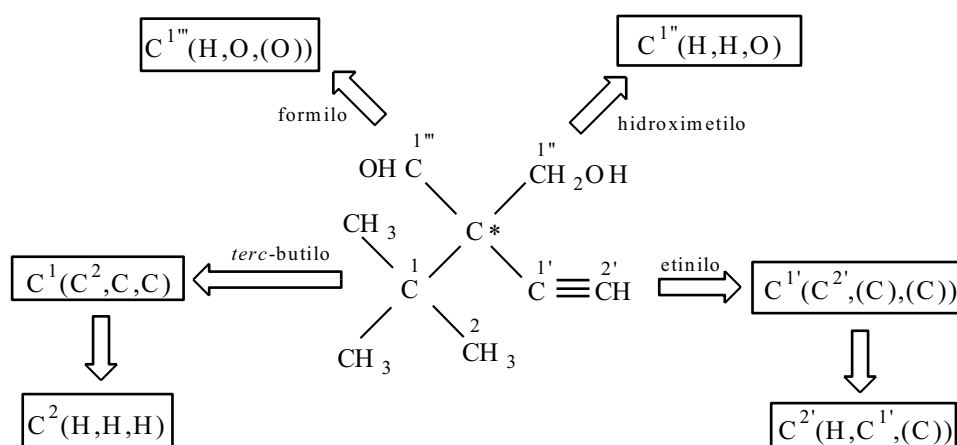
La prioridad se establece comparando los conjuntos correspondientes que, en este caso, pueden ordenarse en función del número de sustituyentes de mayor número atómico (C vs H). Así, $C^{1''''} > C^{1'''} > C^{1''} > C^{1'}$.

Si la diferenciación de algún resto surge por la presencia de un heteroátomo, el orden de prelación se establece aplicando el criterio 1 al nivel que corresponda. Así, un grupo CH_2OH (H,H,O) precede a $C^{1''''}$ (C,C,C). La figura siguiente trata de aclarar todo esto:



Desarrollo de los restos hidrocarbonados y prioridad

Criterio 3. En el caso de que existan átomos implicados en enlaces múltiples, éstos se desarrollan mediante un conjunto de tres átomos de los cuales, uno o dos, son átomos *fantasma* de la misma naturaleza que aquel que se encuentra unido por el enlace múltiple. En la siguiente figura se ejemplifica la aplicación de este criterio:



Desarrollo de los grupos *terc*-butilo, etinilo, hidroximetilo, formilo y orden de prelación

En la figura anterior se han desarrollado los cuatro sustituyentes de un átomo de carbono quiral. Dos de ellos poseen enlaces múltiples cuyo desarrollo, utilizando átomos fantasmas (entre paréntesis), permite comparar: etinilo frente a *terc*-butilo que se diferencian a nivel de $C^{2'}$ y C^2 , respectivamente, y formilo frente a hidroximetilo, que se diferencian a nivel del C^1 . Según esto, la secuencia es formilo > hidroximetilo > etinilo > *terc*-butilo.

Existen otros criterios que se aplican para sustituyentes cíclicos, sustituyentes que difieren en la configuración, etc.

Vamos a poner un ejemplo de cómo se designa la configuración R o S a una determinada estructura. Para ello elegimos el compuesto de *refcode* BOSNAY. Utilizando el programa Mercury obtenemos:

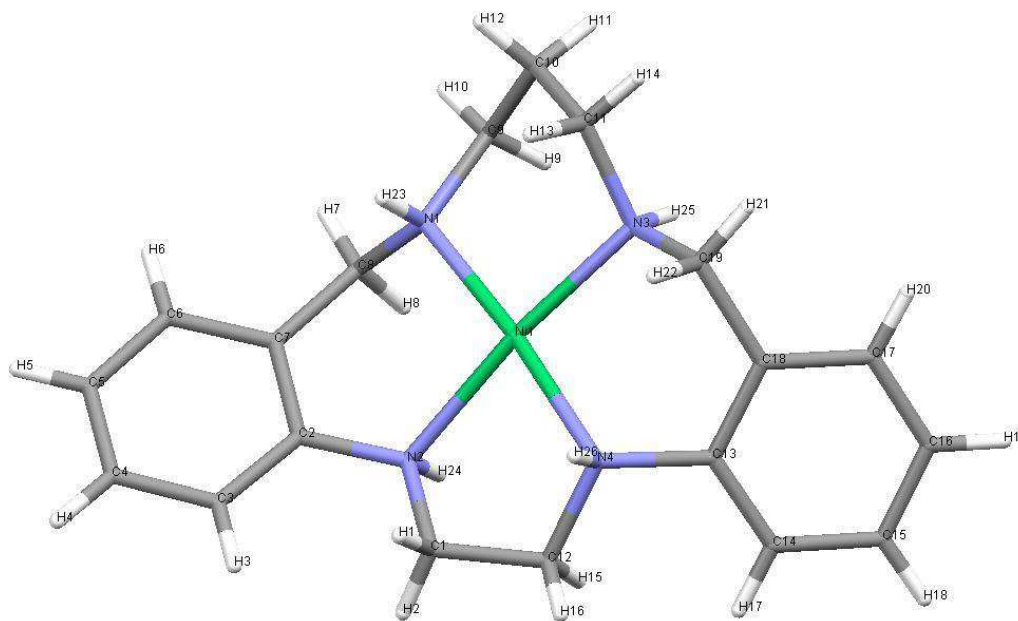


Figura 2

Los cuatro nitrógenos quirales tienen el siguiente orden CIP para la configuración R:

- N1: Ni1 C8 C9 H23
- N3: Ni1 C19 C11 H25
- N4: Ni1 C13 C12 H26
- N2: Ni1 C2 C1 H24.

Como la molécula tiene átomos de hidrógeno, seleccionamos el N1 y la orientamos de manera que este átomo eclipse al de hidrógeno, como se observa en la figura:

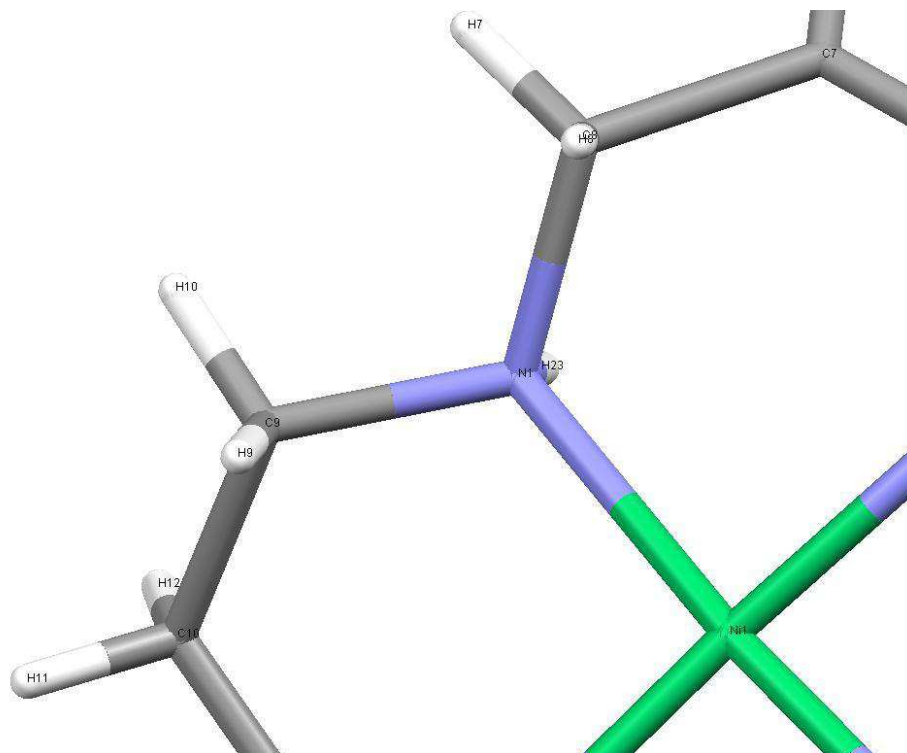


Figura 3

Si seguimos las agujas del reloj, es decir la configuración R obtenemos Ni1 C9 C8 H23, lo contrario a la prioridad CIP. Por tanto, el átomo N1 tiene configuración S.

Como en algunas moléculas no aparece el átomo de hidrógeno del átomo de nitrógeno, vamos a ver otra manera de medir la configuración: utilizando el centroide del átomo N1, como se observa en la figura:

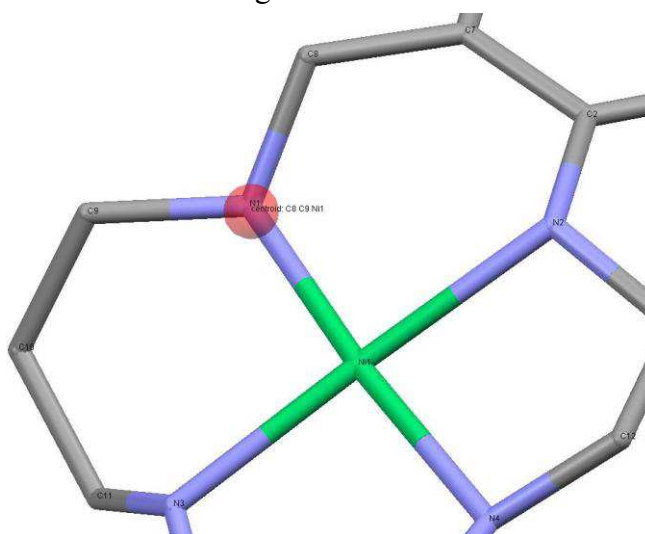


Figura 4

El centroide Ni1 C8 C9 se sitúa por delante del átomo de N1 y, lógicamente, se obtiene el mismo orden CIP y la misma configuración.

En nuestros macrociclos hay dos posibles sentidos a la hora del numerar los átomos de nitrógeno por el orden establecido desde el inicio de este Proyecto Fin de Carrera. Así, por ejemplo, en el macrociclo sin metal de *refcode* CALXIW10 tenemos:

- N1: C2 C1 H32 **, **R**
- N4: C22 C23 H34 **, **S**
- N3: C16 C15 H33 **, **S**
- N2: C8 C9 H31 **, **R**,

es decir, **R S S R**, y

- N4: C22 C23 H34 **, **S**
- N1: C2 C1 H32 **, **R**
- N2: C8 C9 H31 **, **R**
- N3: C16 C15 H33 **, **S**

es decir, la contraria: **S R R S**.

Se trata, por tanto, de los dos enantiómeros y ambas son la misma configuración. Nosotros utilizaremos siempre la que, en su caso, comience por R que en este ejemplo será **R S S R**.

III.1.1.1.- Quiralidad en el plano

También se conocen moléculas que tienen un plano de quiralidad. Para asignarle una configuración prefijada se han establecido las siguientes reglas:

- se denomina *átomo piloto*, P, al átomo de más alta prioridad, de acuerdo con las reglas CIP, unido a uno de los átomos que constituyen el plano a estudiar. Este es el punto desde el cual se mira el plano quiral.
- a partir del *átomo piloto* se les denomina **a**, **b** y **c** a los tres átomos consecutivos en el plano de quiralidad. En el caso de que existan opciones se selecciona el átomo de más alta prioridad CIP.
- la configuración absoluta se denomina **R_p** o **P** si la secuencia de átomos **a-b-c**, vista desde arriba del enlace P-**a**, describe un arco en el sentido de las agujas del reloj. La configuración se denomina **S_p** o **M** si la secuencia de átomos describe un arco en sentido contrario a las agujas del reloj.

Vamos a aplicar estas reglas al compuesto de *refcode* IVEFEU, estudiado en la publicación que hemos citado en el Capítulo I.

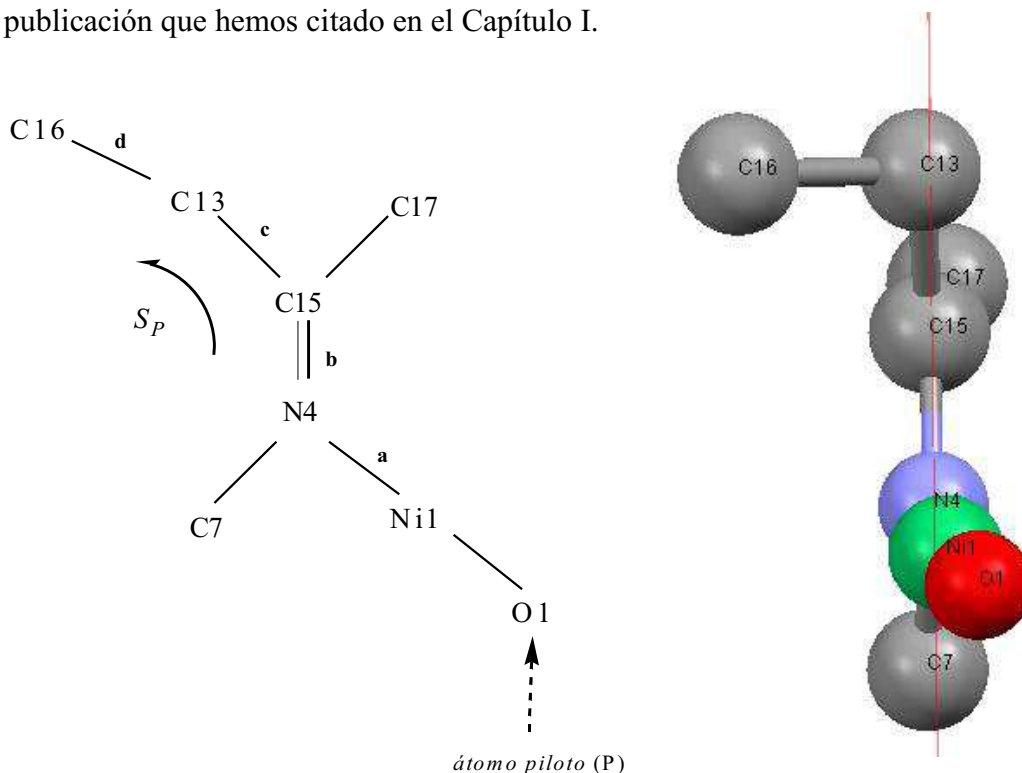


Figura 5

III.1.2.- ESTUDIO DEL ANILLO DE 5 MIEMBROS

Todos los macrociclos objeto de estudio en este PFC tienen un anillo de 5 miembros del tipo:

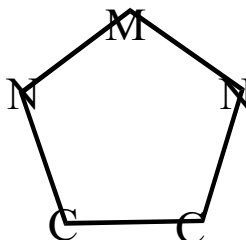


Figura 6

Vamos a estudiarlo desde el punto de vista de la existencia de configuraciones δ y λ propias de estos anillos. Para ello utilizaremos el plano formado por los dos átomos de nitrógeno unidos al metal. Las dos posibilidades, si el anillo no es plano son:

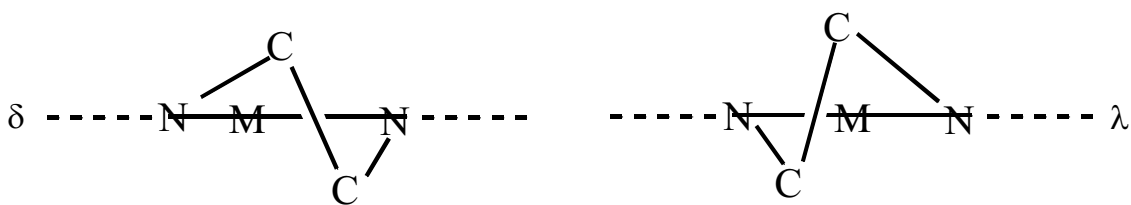


Figura 7

En la figura siguiente se recoge un ejemplo de cada uno de los casos posibles mediante los compuestos de *refcode* SIJBIW y BOSNAY, respectivamente:

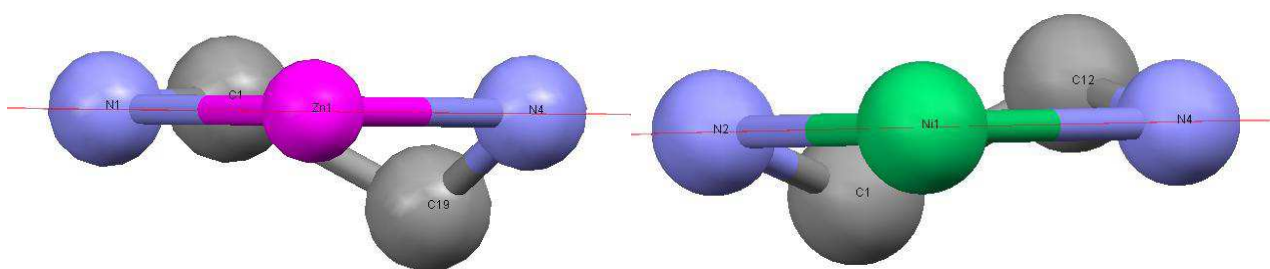


Figura 8

En nuestro estudio, muchos de los anillos son planos, es decir, los dos átomos de carbono se alinean con los otros tres. En la figura se observa esta situación para el compuesto de *refcode* CAKGAW:

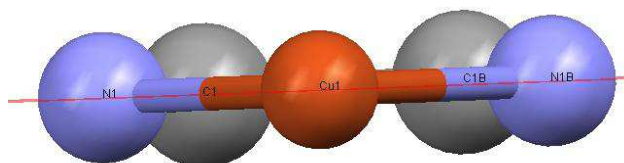


Figura 9

En la tabla siguiente se recogen los casos en los que aparecen estas configuraciones:

macrociclo	<i>refcode</i>	configuración	probabilidad	grupo espacial	centrosimétrico
NNNN	BOSNAY	δ	0.83 HC 0.17 E	P21/c	sí
	KUHGOK *	δ	0.51 HC 0.49 E	P21	sí
	PAZCUB	δ	0.70 HC 0.30 E	P21/c	sí
	SIJBIW	λ	0.87 E 0.13 HC	C2/c	sí
	TIKZIX *	δ	0.51 HC 0.49 E	P-1	sí
	TOFTUD	λ	0.93 HC 0.07 E	C2/c	sí
	VEQCID	δ	0.78 HC 0.22 E	Pbca	sí
	VEQCUP	δ	0.51 HC 0.49 E	P-1	sí
	VEQDAW	λ	0.90 HC 0.10 E	P1	no
	XUKSEC *	λ	0.51 HC 0.49 E	P21/n	sí
	YIGWIV *	λ	0.51 HC 0.49 E	Ibca	sí

*casi plano

Los casos en los que $E \approx HC \approx 0.50$ el anillo es casi plano aunque se ha podido observar, con mayor o menor dificultad, la configuración λ o δ . Por tanto, parece existir una tendencia que sugiere que los valores muy diferentes entre E y HC indican la presencia de configuración λ o δ . Una vez comprobados todos los fragmentos estudiados se observa que hay algunos con valores de probabilidad muy diferentes y, sin embargo, los dos átomos de carbono están a un lado del plano por lo que la supuesta tendencia no se da. Como conclusión para nuestro trabajo el estudio de la variación de probabilidad en los anillos de cinco miembros no aporta información que permita diferenciar unas estructuras de otras.

III.2.- ESTUDIO DE MACROCICLOS N-N-N-N QUE NO PRESENTAN DOBLES ENLACES

III.2.1.- ESTUDIO DE LA QUIRALIDAD

El resultado de aplicar las reglas CIP, vistas anteriormente, a los macrociclos tipo NNNN es el siguiente:

macrociclo		refcode	quiralidad			
			átomo 1	átomo 2	átomo 3	átomo 4
NNNN	sin metal	CALXIW	R	S	S	R
		CALXIW10	R	S	S	R
		SIHZUE	R	R	R	S
	con metal	BOSNAY	S	S	S	S
		CAKGAW	S	R	R	S
		SIJBAO	S	R	R	S
		SIJBES	R	S	S	R
		SIJBIW	S	R	R	S
		TOFTUD	R	R	R	R

Las parejas de enantiomorfos SSSS/RRRR y SRRS/RSSR permiten resumir los datos de manera que recoge la tabla:

macrociclo		refcode	quiralidad			
			átomo 1	átomo 2	átomo 3	átomo 4
NNNN	sin metal	CALXIW	R	S	S	R
		CALXIW10	R	S	S	R
		SIHZUE	R	R	R	S
	con metal	BOSNAY	R	R	R	R
		TOFTUD	R	R	R	R
		CAKGAW	R	S	S	R
		SIJBAO	R	S	S	R
		SIJBES	R	S	S	R
		SIJBIW	R	S	S	R

Por tanto, la distribución **R S S R** aparece en los macrociclos:

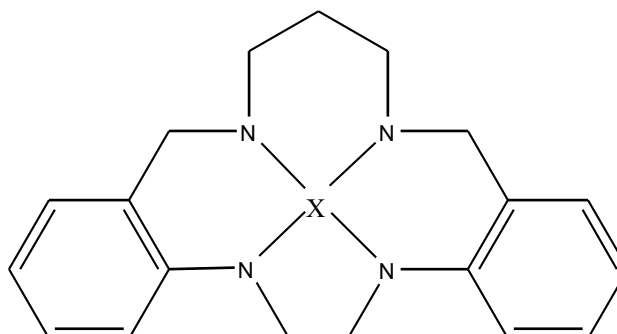
- CALXIW y CALXIW10, sin metal
- CAKGAW, SIJBAO, SIJBES y SIJBIW

y la **R R R R** en BOSNAY y TOFTUD. El macrociclo sin metal SIHZUE es **R R R S**.

CAPÍTULO IV

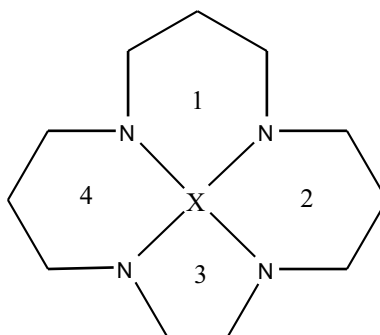
IV.1.- APLICACIÓN DEL MÉTODO DE CLASIFICACIÓN

Las condiciones de búsqueda recogidas en el Capítulo II para el fragmento de la figura



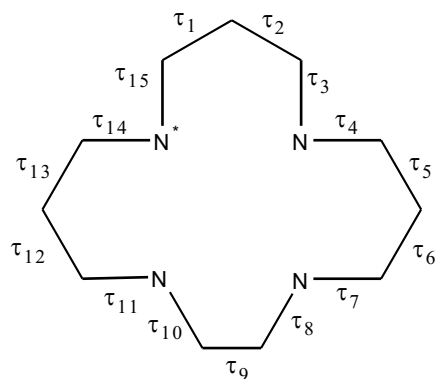
da como resultado 57 compuestos (104 fragmentos).

Vamos a aplicar el Método de Clasificación a los diferentes anillos que se generan en el macrociclo de 15 átomos por la presencia del metal. Para ello debemos establecer un criterio que indique con precisión cómo se ha realizado la medida de los ángulos de torsión. Para ello proponemos el siguiente esquema:



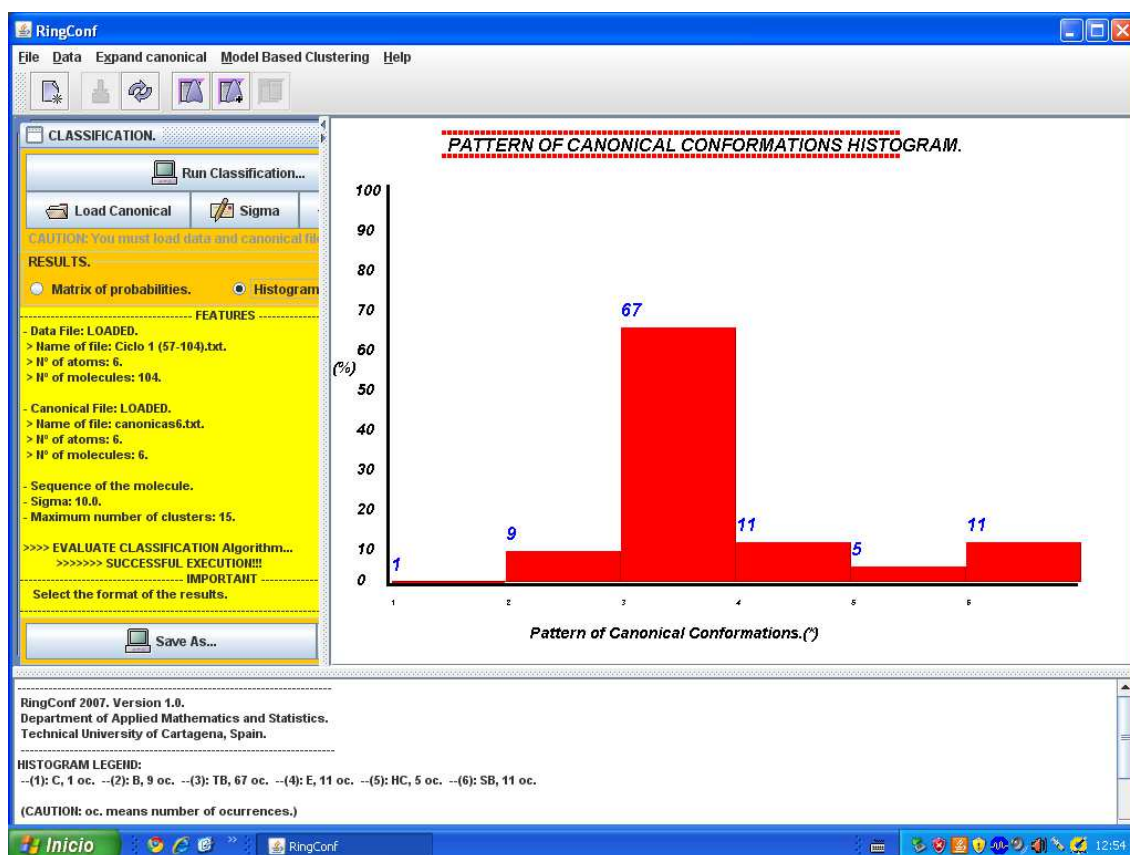
Por tanto, los anillos de seis miembros son los numerados como 1, 2 y 4, y el de cinco miembros como 3. Para el anillo 1, el primer ángulo de torsión será el que, partiendo del metal, siga las agujas del reloj, es decir, XNCC. Igualmente procederemos para los anillos 2, 3 y 4.

Para llevar a cabo el estudio del anillo de 15 miembros sin metal procederemos de forma similar, partiendo en este caso del átomo de nitrógeno marcado en la figura con un asterisco. Por tanto, el primer ángulo de torsión será el NCCC:



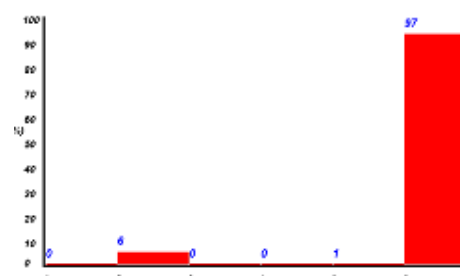
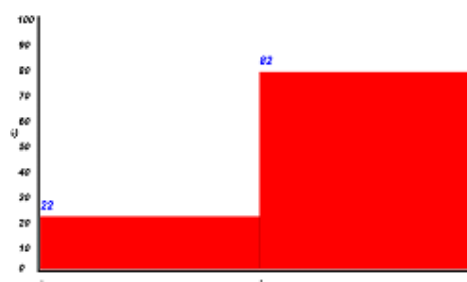
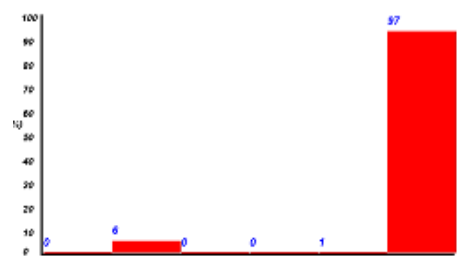
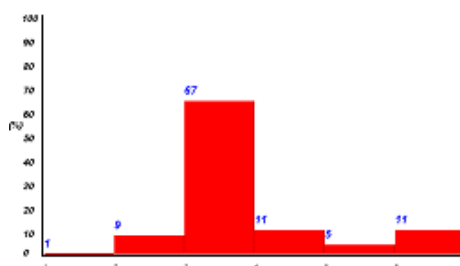
Vamos a aplicar el Método de Clasificación, con $\sigma = 10^\circ$, descrito en el Capítulo II, al anillo de 5 miembros (numerado como 3) y a los tres anillos de seis (numerados como 1, 2 y 4) utilizando en cada caso sus correspondientes conformaciones canónicas: las dos del ciclopentano o las seis del ciclohexano.

Este método aporta, entre otros resultados, un histograma como el que se representa en la figura siguiente, correspondiente al primer anillo de seis miembros para el ligando NNNN con cualquier metal:



Además del histograma, en la figura se observa una leyenda en la que se indica que hay 1 conformación C (*chair*), correspondiente a la primera columna del gráfico, 9 B (*boat*), 67 TB (*twist-boat*), 11 E (*envelope*), 5 HC (*half-chair*) y 11 SB (*screw-boat*). También aparece el número de átomos del ciclo, 6, el número de moléculas estudiadas, 104, el valor de sigma, 10.0 y el número máximo de *clusters*, 15. También figura que se ha utilizado el archivo de conformaciones canónicas para anillos de 6 miembros. Para terminar, señalar que, en *Results*, hay dos opciones: *histogram*, que es la que estamos utilizando ahora, y *Matrix of probabilities*, que nos aporta un archivo con las probabilidades de cada molécula para todas y cada una de las canónicas del ciclohexano cuando pinchamos en el circulito que hay a su izquierda.

Los 4 histogramas obtenidos son:



Los histogramas que se pueden comparar son los de los anillos de seis miembros, es decir, todos menos el tercero que corresponde a un anillo de cinco miembros. Se observa que el segundo y el cuarto son exactamente iguales y, como podemos comprobar en la tabla siguiente, corresponden a los mismos fragmentos:

Refcode	Anillo 1	Anillo 2	Anillo 3	Anillo 4
AREVIC	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC 0.00 E	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 HC
AWUQAK-1	0.86 HC 0.12 SB E 0.02	0.98 SB 0.02 HC 0.00 E	0.51 HC 0.49 E	0.98 SB 0.02 HC 0.00 E
AWUQAK-2	0.82 SB 0.17 E	0.99 SB 0.01 HC 0.00 E	0.63 HC 0.37 E	0.99 SB 0.01 HC 0.00 E
AWUQAK-3	0.56 B 0.44 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 HC
AWUQAK-4	0.71 SB 0.17 HC E 0.12	0.99 SB 0.01 HC	0.75 E 0.25 HC	0.99 SB 0.01 HC
AWUQEO-1	0.89 HC 0.09 SB 0.02 E	0.99 SB 0.01 HC	0.53 HC 0.47 E	0.99 SB 0.01 HC
AWUQEO-2	0.59 SB 0.31 HC 0.20 E	0.99 SB 0.01 HC	0.70 E 0.30 HC	0.99 SB 0.01 HC
AWUQEO-3	0.87 SB 0.12 E 0.01 HC	0.99 SB 0.01 HC	0.61 HC 0.39 E	0.99 SB 0.01 HC
AWUQEO-4	0.85 B 0.15 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.54 HC 0.47 E	0.99 SB 0.01 HC
AWUQIS-1	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.53 HC 0.47 E	0.99 SB 0.01 HC
AWUQIS-2	1.00 TB	1.00 SB	0.50 HC 0.50 E	1.00 SB
AWUQIS-3	0.96 TB 0.44 B	0.99 SB 0.01 HC	0.65 E 0.35 HC	0.99 SB 0.01 HC
AWUQIS-4	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
AWUQIS-5	1.00 TB	1.00 SB	0.58 HC 0.02 E	1.00 SB
BEZXUA-1	0.88 E 0.12 HC	0.99 SB 0.01 HC	0.61 HC 0.39 3	0.99 SB 0.01 HC
BEZXUA-2	0.97 E 0.02 SB 0.01 HC	0.99 SB 0.01 HC	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 HC
BEZXUA-3	0.98 B 0.02 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 HC
BEZXUA01-1	0.90 E 0.10 HC	0.98 SB 0.02 HC	0.64 HC 0.36 E	0.98 SB 0.02 HC
BEZXUA01-2	0.95 B 0.05 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
BEZXUA01-3	0.98 E 0.01 SB 0.01 HC	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
BOSNAY	1.00 TB	0.99 B 0.01 TB 0.00 SB	0.83 HC 0.17 E	0.99 B 0.01 SB 0.00 TB
CAKGAW	0.97 E 0.03 HC	1.00 B	0.76 E 0.24 HC	1.00 B
DAHQUZ	1.00 TB	1.00 SB	0.52 HC 0.48 E	1.00 SB
DAVHAK	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC 0.00 E	0.54 HC 0.46 E	0.99 SB 0.01 HC 0.00 E
FECHIF	1.00 TB	1.00 SB	0.53 E 0.47 HC	1.00 SB
FENTUO	1.00 TB	1.00 SB	0.52 E 0.48 HC	1.00 SB
HUYFEM	0.99 TB 0.01 B	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
HUYFIQ-1	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.54 HC 0.46 E	0.99 SB 0.01 HC
HUYFIQ-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
HUYFIQ-3	0.94 HC 0.04 SB 0.02 E	0.99 SB 0.01 HC	0.56 HC 0.44 E	0.99 SB 0.01 HC
HUYFOW-1	0.63 SB 0.35 HC 0.02 E	0.97 SB 0.02 HC 0.01 E	0.73 E 0.27 HC	0.98 SB 0.02 HC 0.00 E
HUYFOW-2	0.73 E 0.26 SB 0.01 HC	0.95 SB 0.04 HC 0.01 E	0.53 HC 0.47 E	0.94 SB 0.05 HC 0.01 E
HUYFOW-3	0.91 HC 0.04 E 0.05 SB	0.97 SB 0.02 HC 0.01 E	0.54 HC 0.46 E	0.97 SB 0.02 HC 0.01 E
HUYFOW-4	0.90 B 0.01 TB	0.99 SB 0.01 E 0.00 HC	0.50 HC 0.50 E	0.99 SB 0.01 E 0.00 HC
IJARUG-1	0.72 HC 0.26 SB 0.02 E	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E	0.55 E 0.45 HC	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E
IJARUG-2	0.86 SB 0.12 E 0.02 HC	0.98 SB 0.01 HC 0.01 E	0.63 HC 0.37 E	0.98 SB 0.01 HC 0.01 E
IJARUG-3	0.89 TB 0.11 B	1.00 SB	0.54 HC 0.46 E	1.00 SB
IJARUG-4	0.67 SB 0.30 E 0.03 HC	0.99 SB 0.01 HC	0.74 E 0.26 HC	0.99 SB 0.01 HC
IQISEG-1	0.98 B 0.02 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.54 HC 0.46 E	0.99 SB 0.01 HC
IQISEG-2	0.84 SB 0.15 HC 0.01 E	0.97 SB 0.02 HC 0.01 E	0.57 HC 0.43 E	0.97 SB 0.02 HC 0.01 E
IQISEG-3	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
JARLUK	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
KIVXET	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.54 HC 0.46 E	0.99 SB 0.01 HC
KUHGOK-1	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
KUHGOK-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
KUHGUQ	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
LOQLOS	0.97 B 0.30 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.83 HC 0.17 E	0.99 SB 0.01 HC
MEFGAF	1.00 TB	1.00 SB	0.60 HC 0.40 E	1.00 SB
MUYMEY-1	0.60 E 0.39 HC 0.01 SB	0.97 SB 0.02 HC 0.01 E	0.58 E 0.42 HC	0.97 SB 0.02 HC 0.01 E
MUYMEY-2	1.00 TB	1.00 SB	0.50 HC 0.50 E	1.00 SB
MUYMEY-3	0.48 E 0.47 HC 0.05 SB	0.99 SB 0.01 HC 0.00 E	0.63 E 0.37 HC	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E
MUYMEY-4	1.00 TB	1.00 SB	0.53 E 0.47 HC	1.00 SB
NAGKUC	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.64 HC 0.36 E	0.99 SB 0.01 HC
NAJQIZ-1	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
NAJQIZ-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
NAJQIZ-3	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
NAJQOF-1	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
NAJQOF-2	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 HC
NAJQOF-3	1.00 TB	0.99 SB 0.01 E	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 E
NEQQIK	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.64 HC 0.36 E	0.99 SB 0.01 HC

PAZCUB	0.99 SB 0.01 E	0.68 SB 0.30 HC 0.02 E	0.70 HC 0.30 E	0.68 SB 0.30 HC 0.02 E
PEQRAF	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
PEQREJ	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
QIKKUQ	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.52 HC 0.48 E	0.99 SB 0.01 HC
RADVIC-1	0.82 B 0.18 SB 0.00 E	0.99 SB 0.01 HC	0.62 E 0.38 HC	0.99 SB 0.01 HC
RADVIC-2	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 HC
SALVEH	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.63 E 0.37 HC	0.99 SB 0.01 HC
SALVIL	1.00 TB	1.00 SB	0.53 HC 0.47 E	1.00 SB
SIJBAO	0.77 E 0.13 C 0.1 HC	1.00 B	0.87 E 0.13 HC	1.00 B
SIJBES	0.99 E 0.01 HC	1.00 B	0.67 HC 0.33 E	1.00 B
SIJBIW	1.00 C	1.00 B	0.87 E 0.13 HC	1.00 B
TIKZET-1	1.00 TB	1.00 SB	0.50 HC 0.50 E	1.00 SB
TIKZET-2	1.00 TB	1.00 SB	0.52 E 0.48 HC	1.00 SB
TIKZET-3	0.99 TB 0.01 B	0.99 SB 0.01 HC	0.56 E 0.44 HC	0.99 SB 0.01 HC
TIKZET-4	1.00 TB	0.96 SB 0.03 HC 0.01 E	0.50 HC 0.50 E	0.96 HC 0.03 HC 0.01 E
TIKZET-5	1.00 TB	1.00 SB	0.60 HC 0.40 E	1.00 SB
TIKZIX-1	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 HC
TIKZIX-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 E 0.49 HC	1.00 SB
TIKZIX-3	1.00 TB	1.00 SB	0.56 HC 0.44 E	1.00 SB
TIKZIX-4	1.00 TB	1.00 SB 0.00 HC 0.00E	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E
TIKZIX-5	1.00 TB	1.00 SB	0.53 E 0.47 HC	1.00 SB
TOFTUD	1.00 TB	0.96 B 0.04 TB	0.93 HC 0.07 E	0.96 B 0.40 TB
VEQCID	0.99 TB 0.01 B	0.99 SB 0.01 HC	0.78 HC 0.22 E	0.99 SB 0.01 HC
VEQCOJ	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 HC
VEQCUP	1.00 TB	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E
VEQDAW	1.00 TB	0.96 SB 0.03 E 0.01 HC	0.90 HC 0.10 E	0.97 SB 0.02 E 0.01 HC
WIDSEI	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
XUKSEC-1	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.53 HC 0.47 E	0.99 SB 0.01 HC
XUKSEC-2	1.00 TB	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E	0.51 HC 0.49 E	0.98 SB 0.01 HC 0.01 E
XUKSIG-1	0.79 SB 0.17 HC 0.04 E	0.99 SB 0.01 HC	0.74 HC 0.28 E	0.99 SB 0.01 HC
XUKSIG-2	1.00 TB	1.00 SB 0.00 HC 0.00E	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E
XUKSOM-1	1.00 TB	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E	0.52 HC 0.48 E	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E
XUKSOM-2	0.96 SB 0.03 HC 0.01 E	0.99 SB 0.01 HC	0.71 HC 0.29 E	0.99 SB 0.01 HC
XUKSUS-1	1.00 TB	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E	0.52 HC 0.48 E	1.00 SB 0.00 HC 0.00 E
XUKSUS-2	0.99 E 0.01 HC	0.80 HC 0.17 E 0.03 SB	0.75 HC 0.25 E	0.80 HC 0.17 E 0.03 SB
XUKTAZ	1.00 TB	1.00 SB	0.56 HC 0.44 E	1.00 SB
YIGWER	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
YIGWIV	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 HC
AHAWUC	1.00 TB	1.00 SB	0.51 E 0.49 HC	1.00 SB
AHAXAJ	1.00 TB	1.00 SB	0.52 HC 0.48 E	1.00 SB
PUPZEG-1	0.88 B 0.11 SB 0.01E	0.99 SB 0.01 HC	0.61 E 0.39 HC	0.99 SB 0.01 HC
PUPZEG-2	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB 0.01 HC
PUPZIK-1	1.00 TB	0.99 SB 0.01 HC	0.64 HC 0.36 E	0.99 SB 0.01 HC
PUPZIK-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB

En color rojo se reflejan las seis conformaciones *boat* y la conformación *half-chair* que aparecen en los anillos 2 y 4. En color azul aparecen en la columna del anillo 1 todos los fragmentos que no son *twist-boat*. En color verde se recogen todos los fragmentos del tercer anillo que tienen valores de una de las dos conformaciones, *envelope* o *half-chair*, superiores a 0.70 (para un anillo plano ambos valores son similares e iguales, lógicamente, a 0.50).

A continuación vamos a hacer grupos que presenten la misma distribución de colores, considerando que éstos reflejan, de alguna manera, las discrepancias respecto a la mayoría. El resultado es:

- Anillos 1, 2, 3 y 4, 4 fragmentos (3%): CAKGAW, SIJBAO, SIJBIW y XUKSUS-2.

- Anillos 1, 2 y 4, 1 fragmento (1%): SIJBES.
- Anillos 2, 3 y 4, 2 fragmentos (2%): BOSNAY y TOFTUD.
- Anillos 1 y 3, 7 fragmentos (7%): AWUQAK-4, AWUQEO-2, IJARUG-4, LOQLOS, PAZCUB, XUKSIG-1 y XUKSOM.
- Anillo 1, 24 fragmentos (24%): AWUQAK-1, AWUQAK-2, AWUQAK-3, AWUQEO-1, AWUQEO-3, AWUQEO-4, BEZXUA-1, BEZXUA-2, BEZXUA-3, BEZXUA01-1, BEZXUA01-2, BEZXUA01-3, HUYFIQ-3, HUYFOW-2, HUYFOW-3, HUYFOW-4, IJARUG-1, IJARUG-2, IQISEG-1, IQISEG-2, MUymeY-1, MUymeY-3, Radvic-1 y PUPZEG-1.
- Anillo 3, 2 fragmentos (2%): VEQCID y VEQDAW.

En los restantes fragmentos los cuatro anillos tienen la misma distribución de probabilidades: *twist-boat*, *screw-boat*, *envelope/half-chair* y *screw-boat*. Esta es la opción mayoritaria con 63 fragmentos (60% aproximadamente).

En la tabla siguiente se recogen por metales los 57 compuestos de los que 35 (61.4%) son de cobre, 17 (29.8%) de níquel, 2 de cinc (3.5%), 2 de cadmio (3.5%) y 1 de hierro (1.8%).

Refcode	Anillo 1	Anillo 2	Anillo 3	Anillo 4	Metal
AREVIC	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	cobre tetra
AWUQAK-1	0.86 HC	0.98 SB	0.51 HC	0.98 SB	cobre penta
AWUQAK-2	0.82 SB	0.99 SB	0.63 HC	0.99 SB	
AWUQAK-3	0.56 B	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	
AWUQAK-4	0.71 SB	0.99 SB	0.75 E	0.99 SB	
AWUQEO-1	0.89 HC	0.99 SB	0.53 H	0.99 SB	cobre penta
AWUQEO-2	0.59 SB	0.99 SB	0.70 E	0.99 SB	
AWUQEO-3	0.87 SB	0.99 SB	0.61 HC	0.99 SB	
AWUQEO-4	0.85 B	0.99 SB	0.54 HC	0.99 SB	
BEZXUA-1	0.88 E	0.99 SB	0.61 HC	0.99 SB	cobre tetra
BEZXUA-2	0.97 E	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	
BEZXUA-3	0.98 B	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	
BEZXUA01-1	0.90 E	0.98 SB	0.64 HC	0.98 SB	cobre tetra
BEZXUA01-2	0.95 B	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	
BEZXUA01-3	0.98 E	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	
DAVHAK	1.00 TB	0.99 SB	0.54 HC	0.99 SB	cobre tetra
HUYFEM	0.99 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	cobre tetra
HUYFIQ-1	1.00 TB	0.99 SB	0.54 HC	0.99 SB	cobre penta
HUYFIQ-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	
HUYFIQ-3	0.94 HC	0.99 SB	0.56 HC	0.99 SB	
HUYFOW-1	0.63 SB	0.97 SB	0.73 E	0.98 SB	
HUYFOW-2	0.73 E	0.95 SB	0.53 HC	0.94 SB	cobre penta
HUYFOW-3	0.91 HC	0.97 SB	0.54 HC	0.97 SB	
HUYFOW-4	0.90 B	0.99 SB	0.50 HC	0.99 SB	
IJARUG-1	0.72 HC	1.00 SB	0.55 E	1.00 SB	
IJARUG-2	0.86 SB	0.98 SB	0.63 HC	0.98 SB	cobre penta
IJARUG-3	0.89 TB	1.00 SB	0.54 HC	1.00 SB	
IJARUG-4	0.67 SB	0.99 SB	0.74 E	0.99 SB	
IQISEG-1	0.98 B	0.99 SB	0.54 HC	0.99 SB	

IQISEG-2	0.84 SB	0.97 SB	0.57 HC	0.97 SB	
IQISEG-3	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	
JARLUK	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	cobre tetra
KIVXET	1.00 TB	0.99 SB	0.54 HC	0.99 SB	cobre tetra
KUHGOK-1	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	
KUHGOK-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	cobre tetra
KUHGUQ	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	cobre tetra
MEFGAF	1.00 TB	1.00 SB	0.60 HC	1.00 SB	cobre tetra
MUYMEY-1	0.60 E	0.97 SB	0.58 E	0.97 SB	
MUYMEY-2	1.00 TB	1.00 SB	0.50 HC	1.00 SB	
MUYMEY-3	0.48 E	0.99 SB	0.63 E	1.00 SB	cobre penta
MUYMEY-4	1.00 TB	1.00 SB	0.53 E	1.00 SB	
PAZCUB	0.99 SB	0.68 SB	0.70 HC	0.68 SB	cobre tetra
PEQRAF	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	cobre tetra
PEQREJ	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	cobre tetra
QIKKUQ	1.00 TB	0.99 SB	0.52 HC	0.99 SB	cobre penta
RADVIC-1	0.82 B	0.99 SB	0.62 E	0.99 SB	
RADVIC-2	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	cobre penta
VEQCID	0.99 TB	0.99 SB	0.78 HC	0.99 SB	cobre tetra
VEQCOJ	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	cobre tetra
VEQCUP	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	cobre tetra
VEQDAW	1.00 TB	0.96 SB	0.90 HC	0.97 SB	cobre hexa
XUKSEC-1	1.00 TB	0.99 SB	0.53 HC	0.99 SB	
XUKSEC-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	0.98 SB	cobre penta
XUKSIG-1	0.79 SB	0.99 SB	0.74 HC	0.99 SB	
XUKSIG-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	cobre tetra
XUKSOM-1	1.00 TB	1.00 SB	0.52 HC	1.00 SB	
XUKSOM-2	0.96 SB	0.99 SB	0.71 HC	0.99 SB	cobre tetra
XUKSUS-1	1.00 TB	1.00 SB	0.52 HC	1.00 SB	
XUKSUS-2	0.99 E	0.80 HC	0.75 HC	0.80 HC	cobre tetra
XUKTAZ	1.00 TB	1.00 SB	0.56 HC	1.00 SB	cobre penta
YIGWER	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	cobre tetra
YIGWIV	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	cobre tetra
AHAXAJ	1.00 TB	1.00 SB	0.52 HC	1.00 SB	cobre penta
PUPZEG-1	0.88 B	0.99 SB	0.61 E	0.99 SB	cobre penta
PUPZEG-2	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	
AWUQIS-1	1.00 TB	0.99 SB	0.53 HC	0.99 SB	
AWUQIS-2	1.00 TB	1.00 SB	0.50 HC/E	1.00 SB	
AWUQIS-3	0.96 TB	0.99 SB	0.65 E	0.99 SB	níquel tetra
AWUQIS-4	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	
AWUQIS-5	1.00 TB	1.00 SB	0.58 HC	1.00 SB	
BOSNAY	1.00 TB	0.99 B	0.83 HC	0.99 B	níquel hexa
DAHQUZ	1.00 TB	1.00 SB	0.52 HC	1.00 SB	níquel tetra
FECHIF	1.00 TB	1.00 SB	0.53 E	1.00 SB	níquel tetra
FENTUO	1.00 TB	1.00 SB	0.52 E	1.00 SB	níquel tetra
NAGKUC	1.00 TB	0.99 SB	0.64 HC	0.99 SB	níquel tetra
NAJQIZ-1	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	
NAJQIZ-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	níquel tetra
NAJQIZ-3	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	
NAJQOF-1	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	
NAJQOF-2	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	níquel tetra
NAJQOF-3	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	
NEQQIK	1.00 TB	0.99 SB	0.64 HC	0.99 SB	níquel tetra
SALVEH	1.00 TB	0.99 SB	0.63 E	0.99 SB	níquel tetra
SALVIL	1.00 TB	1.00 SB	0.53 HC	1.00 SB	níquel tetra
TIKZET-1	1.00 TB	1.00 SB	0.50 HC	1.00 SB	
TIKZET-2	1.00 TB	1.00 SB	0.52 E	1.00 SB	
TIKZET-3	0.99 TB	0.99 SB	0.56 E	0.99 SB	níquel tetra
TIKZET-4	1.00 TB	0.96 SB	0.50 HC	0.96 HC	
TIKZET-5	1.00 TB	1.00 SB	0.60 HC	1.00 SB	
TIKZIX-1	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC	0.99 SB	
TIKZIX-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 E	1.00 SB	
TIKZIX-3	1.00 TB	1.00 SB	0.56 HC	1.00 SB	níquel tetra
TIKZIX-4	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	
TIKZIX-5	1.00 TB	1.00 SB	0.53 E	1.00 SB	
TOFTUD	1.00 TB	0.96 B	0.93 HC	0.96 B	níquel hexa
WIDSEI	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	níquel tetra
AHAWUC	1.00 TB	1.00 SB	0.51 E	1.00 SB	níquel penta
PUPZIK-1	1.00 TB	0.99 SB	0.64 HC	0.99 SB	
PUPZIK-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC	1.00 SB	níquel tetra

CAKGAW	0.97 E	1.00 B	0.76 E	1.00 B	cinc penta
SIJBIW	1.00 C	1.00 B	0.87 E	1.00 B	cinc hexa
SIJBES	0.99 E	1.00 B	0.67 HC	1.00 B	cadmio hexa
SIJBAO	0.77 E	1.00 B	0.87 E	1.00 B	cadmio hexa
LOQLOS	0.97 B	0.99 SB	0.83 HC	0.99 SB	hierro tetra

La observación de la tabla permite sugerir que la variación del metal en el complejo macrocíclico no influye de forma clara en los dos metales más abundantes, cobre y níquel. Los compuestos de cinc y de cadmio presentan una distribución diferente, pero el número de datos es muy bajo.

De los 35 compuestos de cobre, 21 (60%) son tetracoordinados, 13 (37%) pentacoordinados y 1 (3%) hexacoordinado. La distribución de fragmentos de cada coordinación respecto a la configuración de los tres anillos de seis miembros del macrociclo es:

tetracoordinados:

- TB-SB-SB → 16 fragmentos, 62%
- E-SB-SB → 4 fragmentos, 15%
- SB-SB-SB → 3 fragmentos, 12%
- B-SB-SB → 2 fragmentos, 8%
- E-HC-HC → 1 fragmento, 4%

pentacoordinados:

- TB-SB-SB → 12 fragmentos, 36%
- SB-SB-SB → 7 fragmentos, 21%
- B-SB-SB → 6 fragmentos, 18%
- HC-SB-SB → 5 fragmentos, 15%
- E-SB-SB → 3 fragmentos, 9%

hexacoordinados:

- TB-SB-SB → 1 fragmento, 100%

La distribución de conformaciones es similar aunque discrepante en los porcentajes. La mayoritaria es TB-SB-SB en ambos casos. La distribución HC-SB-SB, que aparece en 5 casos en los pentacoordinados, no se da en los tetracoordinados.

De los 17 compuestos de níquel, 14 (82%) son tetracoordinados, 1 (6%) pentacoordinado y 2 (12%) hexacoordinados. La distribución de fragmentos de cada coordinación respecto a la configuración de los tres anillos de seis miembros del macrociclo es:

tetracoordinados:

- TB-SB-SB → 30 fragmentos, 97%
- TB-SB-HC → 1 fragmentos, 3%

pentacoordinados:

- TB-SB-SB → 1 fragmentos, 100%

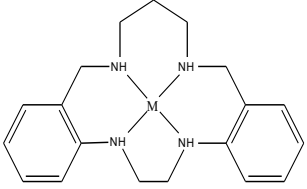
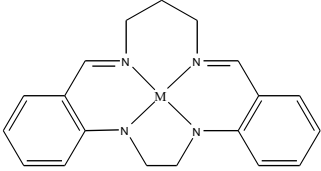
hexacoordinados:

TB-SB-SB → 2 fragmentos, 100%

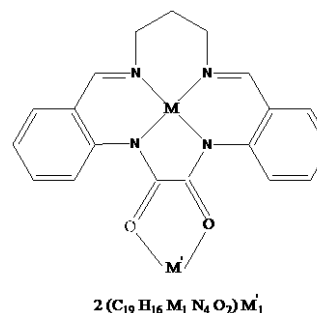
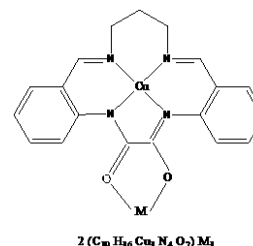
En este caso el número de fragmentos penta y hexacoordinados es pequeño por lo que no se tiene en consideración. En los tetracoordinados, 30 de los 31 fragmentos presentan la distribución TB-SB-SB, mayoritaria también para los fragmentos de cobre.

Por tanto, podemos concluir que, para los dos metales más abundantes, cobre y níquel, la distribución de conformaciones de los tres anillos de seis miembros es la TB-SB-SB, la cual es prácticamente la única presente en los fragmentos de níquel tetracoordinados.

Los cinco casos restantes corresponden a un compuesto de cinc pentacoordinado, otro de cinc hexacoordinado, dos de cadmio hexacoordinado y uno de hierro tetracoordinado. Como ya comentamos anteriormente, la distribución de conformaciones es bastante diferente a las anteriores. La más abundante, 60%, es la E-B-B, que no aparecía en ningún caso anterior. Lo mismo ocurre con una C-B-B. Sólo se repite la restante: B-SB-SB.

Refcode	Anillo 1	Anillo 2	Anillo 3	Anillo 4	macrociclo
BOSNAY	1.00 TB	0.99 B	0.83 HC 0.17 E	0.99 B	 <p>C₁₉H₂₆M₁N₄</p>
CAKGAW	0.97 E	1.00 B	0.76 E 0.24 HC	1.00 B	
SIJBAO	0.77 E	1.00 B	0.87 E 0.13 HC	1.00 B	
SIJBES	0.99 E	1.00 B	0.67 HC 0.33 E	1.00 B	
SIJBIW	1.00 C	1.00 B	0.87 E 0.13 HC	1.00 B	
TOFTUD	1.00 TB	0.96 B	0.93 HC 0.07 E	0.96 B	
AREVIC	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB	 <p>C₁₉H₂₀M₁N₄</p>
AWUQAK-1	0.86 HC	0.98 SB	0.51 HC 0.49 E	0.98 SB	
AWUQAK-2	0.82 SB	0.99 SB	0.63 HC 0.37 E	0.99 SB	
AWUQAK-3	0.56 B	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB	
AWUQAK-4	0.71 SB	0.99 SB	0.75 E 0.25 HC	0.99 SB	
AWUQEO-1	0.89 HC	0.99 SB	0.53 HC 0.47 E	0.99 SB	
AWUQEO-2	0.59 SB	0.99 SB	0.70 E 0.30 HC	0.99 SB	
AWUQEO-3	0.87 SB	0.99 SB	0.61 HC 0.39 E	0.99 SB	
AWUQEO-4	0.85 B	0.99 SB	0.54 HC 0.47 E	0.99 SB	
AWUQIS-1	1.00 TB	0.99 SB	0.53 HC 0.47 E	0.99 SB	
AWUQIS-2	1.00 TB	1.00 SB	0.50 HC 0.50 E	1.00 SB	
AWUQIS-3	0.96 TB	0.99 SB	0.65 E 0.35 HC	0.99 SB	
AWUQIS-4	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB	
AWUQIS-5	1.00 TB	1.00 SB	0.58 HC 0.02 E	1.00 SB	
DAHQUZ	1.00 TB	1.00 SB	0.52 HC 0.48 E	1.00 SB	
DAVHAK	1.00 TB	0.99 SB	0.54 HC 0.46 E	0.99 SB	
FENTUO	1.00 TB	1.00 SB	0.52 E 0.48 HC	1.00 SB	
HUYFEM	0.99 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB	
KIVXET	1.00 TB	0.99 SB	0.54 HC 0.46 E	0.99 SB	
LOQLOS	0.97 B	0.99 SB	0.83 HC 0.17 E	0.99 SB	
MEFGAF	1.00 TB	1.00 SB	0.60 HC 0.40 E	1.00 SB	
MUYMEY-1	0.60 E	0.97 SB	0.58 E 0.42 HC	0.97 SB	
MUYMEY-2	1.00 TB	1.00 SB	0.50 HC 0.50 E	1.00 SB	
MUYMEY-3	0.48 E	0.99 SB	0.63 E 0.37 HC	1.00 SB	
MUYMEY-4	1.00 TB	1.00 SB	0.53 E 0.47 HC	1.00 SB	
NAGKUC	1.00 TB	0.99 SB	0.64 HC 0.36 E	0.99 SB	
NEOQIK	1.00 TB	0.99 SB	0.64 HC 0.36 E	0.99 SB	
PAZCUB	0.99 SB	0.68 SB	0.70 HC 0.30 E	0.68 SB	
QIKKUQ	1.00 TB	0.99 SB	0.52 HC 0.48 E	0.99 SB	
SALVEH	1.00 TB	0.99 SB	0.63 E 0.37 HC	0.99 SB	
SALVIL	1.00 TB	1.00 SB	0.53 HC 0.47 E	1.00 SB	
TIKZET-1	1.00 TB	1.00 SB	0.50 HC 0.50 E	1.00 SB	
TIKZET-2	1.00 TB	1.00 SB	0.52 E 0.48 HC	1.00 SB	
TIKZET-3	0.99 TB	0.99 SB	0.56 E 0.44 HC	0.99 SB	
TIKZET-4	1.00 TB	0.96 SB	0.50 HC 0.50 E	0.96 HC	
TIKZET-5	1.00 TB	1.00 SB	0.60 HC 0.40 E	1.00 SB	
TIKZIX-1	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB	
TIKZIX-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 E 0.49 HC	1.00 SB	
TIKZIX-3	1.00 TB	1.00 SB	0.56 HC 0.44 E	1.00 SB	
TIKZIX-4	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB	
TIKZIX-5	1.00 TB	1.00 SB	0.53 E 0.47 HC	1.00 SB	
VEQCID	0.99 TB	0.99 SB	0.78 HC 0.22 E	0.99 SB	
VECOJ	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB	
VEQDAW	1.00 TB	0.96 SB	0.90 HC 0.10 E	0.97 SB	
XUKSEC-1	1.00 TB	0.99 SB	0.53 HC 0.47 E	0.99 SB	
XUKSEC-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	0.98 SB	
XUKSIG-1	0.79 SB	0.99 SB	0.74 HC 0.28 E	0.99 SB	
XUKSIG-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB	
XUKSOM-1	1.00 TB	1.00 SB	0.52 HC 0.48 E	1.00 SB	
XUKSOM-2	0.96 SB	0.99 SB	0.71 HC 0.29 E	0.99 SB	

XUKSUS-1	1.00 TB	1.00 SB	0.52 HC 0.48 E	1.00 SB
XUKSUS-2	0.99 E	0.80 HC	0.75 HC 0.25 E	0.80 HC
XUKTAZ	1.00 TB	1.00 SB	0.56 HC 0.44 E	1.00 SB
YIGWER	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
YIGWIV	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB
AHAWUC	1.00 TB	1.00 SB	0.51 E 0.49 HC	1.00 SB
AHAXAJ	1.00 TB	1.00 SB	0.52 HC 0.48 E	1.00 SB
PUPZEG-1	0.88 B	0.99 SB	0.61 E 0.39 HC	0.99 SB
PUPZEG-2	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB
PUPZIK-1	1.00 TB	0.99 SB	0.64 HC 0.36 E	0.99 SB
PUPZIK-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
KUHGOK-1	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
KUHGOK-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
KUHGQU	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
BEZXUA-1	0.88 E	0.99 SB	0.61 HC 0.39 E	0.99 SB
BEZXUA-2	0.97 E	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB
BEZXUA-3	0.98 B	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB
BEZXUA01-1	0.90 E	0.98 SB	0.64 HC 0.36 E	0.98 SB
BEZXUA01-2	0.95 B	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
BEZXUA01-3	0.98 E	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
FECHIF	1.00 TB	1.00 SB	0.53 E 0.47 HC	1.00 SB
HUYFIQ-1	1.00 TB	0.99 SB	0.54 HC 0.46 E	0.99 SB
HUYFIQ-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
HUYFIQ-3	0.94 HC	0.99 SB	0.56 HC 0.44 E	0.99 SB
HUYFOW-1	0.63 SB	0.97 SB	0.73 E 0.27 HC	0.98 SB
HUYFOW-2	0.73 E	0.95 SB	0.53 HC 0.47 E	0.94 SB
HUYFOW-3	0.91 HC	0.97 SB	0.54 HC 0.46 E	0.97 SB
HUYFOW-4	0.90 B	0.99 SB	0.50 HC 0.50 E	0.99 SB
IJARUG-1	0.72 HC	1.00 SB	0.55 E 0.45 HC	1.00 SB
IJARUG-2	0.86 SB	0.98 SB	0.63 HC 0.37 E	0.98 SB
IJARUG-3	0.89 TB	1.00 SB	0.54 HC 0.46 E	1.00 SB
IJARUG-4	0.67 SB	0.99 SB	0.74 E 0.26 HC	0.99 SB
IQISEG-1	0.98 B	0.99 SB	0.54 HC 0.46 E	0.99 SB
IQISEG-2	0.84 SB	0.97 SB	0.57 HC 0.43 E	0.97 SB
IQISEG-3	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
JARLUK	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
NAJQIZ-1	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
NAJQIZ-2	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
NAJQIZ-3	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
NAJQOF-1	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
NAJQOF-2	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB
NAJQOF-3	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB
PEQRAF	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
PEQREJ	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
RADVIC-1	0.82 B	0.99 SB	0.62 E 0.38 HC	0.99 SB
RADVIC-2	1.00 TB	0.99 SB	0.51 HC 0.49 E	0.99 SB
VEQCUP	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB
WIDSEI	1.00 TB	1.00 SB	0.51 HC 0.49 E	1.00 SB



Del estudio de la tabla anterior se extrae la siguiente información:

macrociclos sin dobles enlaces

Hay 6 compuestos (6 fragmentos) con la siguiente distribución de probabilidades:

- E-B-B, 3 compuestos

- TB-B-B, 2 compuestos
- C-B-B, 1 compuesto.

macrociclos con dos dobles enlaces

Hay 34 compuestos (61 fragmentos) con la siguiente distribución de probabilidades:

- TB-SB-SB, 44 fragmentos, 72%
- SB-SB-SB, 7 fragmentos, 11%
- B-SB-SB, 4 fragmentos, 7%
- E-SB-SB, 2 fragmentos, 3%
- HC-SB-SB, 2 fragmentos, 3%

Además, aparecen dos fragmentos con distribuciones insólitas: TIKZET-4 que tiene TB-SB-HC y XUKSUS-2 con E-HC-HC.

macrociclos con tres dobles enlaces

Hay 2 compuestos (3 fragmentos), todos TB-SB-SB, que es la mayoritaria para todo el conjunto de datos.

macrociclos con cuatro dobles enlaces

Hay 15 compuestos (34 fragmentos) con la siguiente distribución de probabilidades:

- TB-SB-SB, 17 fragmentos, 50%
- B-SB-SB, 5 fragmentos, 15%
- E-SB-SB, 5 fragmentos, 15%
- SB-SB-SB, 4 fragmentos, 12%
- HC-SB-SB, 3 fragmentos, 9%

De todo esto obtenemos una conclusión muy clara: la distribución de probabilidades es muy diferente en los macrociclos sin dobles enlaces respecto al resto de casos por lo que podemos sugerir que la presencia de dobles enlaces influye en la conformación global del macrociclo.

Los dos casos más numerosos, macrociclos con dos y cuatro dobles enlaces, presentan resultados bastante similares siendo la distribución TB-SB-SB la más abundante en ambos casos, lo cual no puede sorprender porque es la muy mayoritaria en todo el conjunto de datos. Esto nos permite sugerir que el grado de insaturación no influye de forma considerable.

En la tabla siguiente se recogen los grupos espaciales de los diferentes compuestos, indicando si son o no centrosimétricos, así como el estudio de la planaridad del anillo de 5 miembros, ya comentada en el Capítulo III.

<i>Refcode</i>	Grupo espacial	Número	Centrosimétrico	Anillo de 5 miembros
AREVIC	P21/n	14	Sí	plano
AWUQAK	P-1	2	Sí	plano
AWUQEO	P-1	2	Sí	plano
AWUQIS	P21/n	14	Sí	plano
BEZXUA	P-3	147	Sí	plano
BEZXUA01	P-3	147	Sí	plano
BOSNAY	P21/c	14	Sí	δ
CAKGAW	P21/c	14	Sí	plano
DAHQUZ	P21/n	14	Sí	plano
DAVHAK	P21/c	14	Sí	plano
FECHIF	P21/n	14	Sí	plano
FENTUO	P21/n	14	Sí	plano
HUYFEM	P21/n	14	Sí	plano
HUYFIQ	P21/c	14	Sí	plano
HUYFOW	P-1	2	Sí	plano
IJARUG	P-1	2	Sí	plano
IQISEG	P-3	147	Sí	plano
JARLUK	Pbcn	60	Sí	plano
KIVXET	P-1	2	Sí	plano
KUHGOK*	P21	4	No	δ
KUHGUQ	P21/c	14	Sí	plano
LOQLOS	P21/n	14	Sí	plano
MEFGAF	C2/c	15	Sí	plano
MUYMEY	P-1	2	Sí	plano
NAGKUC	P21/n	14	Sí	plano
NAJQIZ	P-1	2	Sí	plano
NAJQOF	P-1	2	Sí	plano
NEQQIK	P212121	19	No	plano
PAZCUB	P21/c	14	Sí	δ
PEQRAF	P21/c	14	Sí	plano
PEQREJ	P21/n	14	Sí	plano
QIKKUQ	P21/n	14	Sí	plano
RADVIC	P-1	2	Sí	plano
SALVEH	P-1	2	Sí	plano
SALVIL	P-1	2	Sí	plano
SIJBAO	P21/n	14	Sí	plano
SIJBES	P21/c	14	Sí	plano
SIJBIW	C2/c	15	Sí	λ
TIKZET	P21/n	14	Sí	plano
TIKZIX*	P-1	2	Sí	δ
TOFTUD	C2/c	15	Sí	λ
VEQCID	Pbca	61	Sí	δ
VEQCOJ	P21/n	14	Sí	plano
VEQCUP	P-1	2	Sí	δ
VEQDAW	P1	1	No	λ
WIDSEI	P-1	2	Sí	plano
XUKSEC*	P21/n	14	Sí	λ
XUKSIG	C2/c	15	Sí	plano
XUKSOM	C2/c	15	Sí	plano
XUKSUS	C2/c	15	Sí	plano
XUKTAZ	P21/c	14	Sí	plano
YIGWER	P21/c	14	Sí	plano
YIGWIV*	Ibca	73	Sí	λ
AHAWUC	P-1	2	Sí	plano
AHAXAJ	P-1	2	Sí	plano
PUPZEG	P-1	2	Sí	plano
PUPZIK	P-1	2	Sí	plano

* casi plano

El porcentaje de estructuras más abundantes con el mismo grupo espacial es:

- P21/c, P21/n (14) → 24 casos (42.1%)
- P-1 (2) → 18 casos (31.6%)
- C2/c (15) → 6 casos (10.5%)
- P-3 (147) → 3 casos (2.3%).

Este resultado es similar al encontrado en la CSD para complejos organometáli-

cos:

- P21/c, P21/n (14) → 36.2%
- P-1 (2) → 24.3%.

IV.2.- APLICACIÓN DEL MÉTODO JERÁRQUICO DISTINTA VARIANZA

El Área de Estadística de la UPCT ha elaborado diferentes programas basados en métodos estadísticos. Entre ellos destacan los denominados Jerárquico (con Igual y Distinta Varianza) y *EM Clustering* (también con Igual y Distinta Varianza). En anteriores Proyectos Fin de Carrera se han utilizado todos ellos para estudiar diferentes conjuntos de datos. Nuestra experiencia es que los resultados aportados por todos ellos son muy similares pero el que mejor se adapta a nuestras necesidades es el *Jerárquico* con Distinta Varianza. Por ello, éste es el método que vamos a aplicar al conjunto de datos de que disponemos: 104 fragmentos de níquel con el ligando quelato NNNN. Además, también sabemos por la experiencia adquirida que para este número de datos 15 *clusters* es el número adecuado para realizar el estudio.

<i>refcode</i>	Orden de partición de los <i>clusters</i>
AREVIC	1→1
AWUQAK-4	1→1
AWUQEO-2	1→1
AWUQIS-1	1→1
BEZXUA-2	1→1
BEZXUA01-3	1→1
CAKGAW	1→1
DAHQUZ	1→1
FENTUO	1→1
HUYFEM	1→1
HUYFIQ-3	1→1
HUYFOW-1	1→1
IQISEG-2	1→1
IQISEG-3	1→1
KUHGOK-1	1→1
LOQLOS	1→1
MUYMEY-1	1→1
MUYMEY-3	1→1
PAZCUB	1→1
SIJBAO	1→1
SIJBES	1→1
SIJBIW	1→1
TIKZET-5	1→1
VEQDAW	1→1
XUKSOM-2	1→1
XUKSUS-2	1→1
PUPZIK-2	1→1
NEQQIK	1→3
SALVEH	1→3
TIKZET-3	1→3

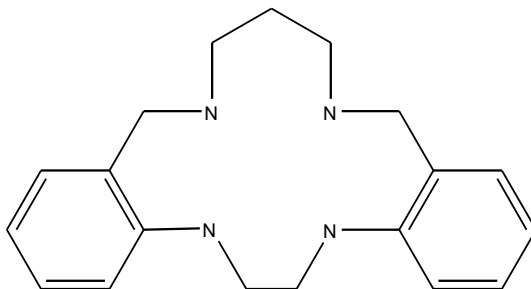
PUPZIK-1	1→3
AWUQAK-3	1→3
AWUQEO-4	1→3
AWUQIS-3	1→3
AWUQIS-5	1→3
HUYFIQ-1	1→3
IJARUG-3	1→3
MUYMEY-4	1→3
NAGKUC	1→3
AWUQIS-4	1→4
KUHGUQ	1→4
NAJQIZ-2	1→4
TIKZET-1	1→4
TIKZET-4	1→4
BEZXUA-3	1→5
DAVHAK	1→5
VEQCUP	1→5
AHAWUC	1→5
FECHIF	1→6
SALVIL	1→6
TIKZIX-3	1→6
TIKZIX-5	1→6
XUKSEC-1	1→6
JARLUK	1→8
NAJQIZ-1	1→8
PEQREJ	1→8
QIKKUQ	1→8
AWUQAK-2	1→9
AWUQEO-3	1→9
HUYFOW-2	1→9
HUYFOW-4	1→9
IJARUG-2	1→9
IJARUG-4	1→9
XUKSIG-1	1→9
AWUQAK-1	1→10
BEZXUA01-1	1→10
IJARUG-1	1→10
RADVIC-1	1→11
PUPZEG-1	1→11
TIKZIX-4	1→14
VEQCID	1→14
VEQCOJ	1→14
XUKSEC-2	1→14
BOSNAY	1→15
TOFTUD	1→15
KUHGOK-2	1→4→7
NAJQOF-1	1→4→7
NAJQOF-3	1→4→7
PEQRAF	1→4→7
YIGWER	1→4→7
RADVIC-2	1→5→13
AHAXAJ	1→5→13
BEZXUA01-2	1→5→13
IQISEG-1	1→5→13
KIVXET	1→5→13
AWUQEO-1	1→10→12
BEZXUA-1	1→10→12

HUYFOW-3	1→10→12
AWUQIS-2	2→2
HUYFIQ-2	2→2
MEFGAF	2→2
MUYMEY-2	2→2
NAJQIZ-3	2→2
NAJQOF-2	2→2
TIKZET-2	2→2
TIKZIX-1	2→2
TIKZIX-2	2→2
WIDSEI	2→2
XUKSIG-2	2→2
XUKSOM-1	2→2
XUKSUS-1	2→2
XUKTAZ	2→2
YIGWIV	2→2
PUPZEG-2	2→2

Para cada partición hay un fragmento que representa a todo el conjunto. En la tabla siguiente se recoge el *refcode* y los 15 ángulos de torsión de cada centroide:

1→1	27 DAHQUZ	-25	-43	-130	77	-73	124	64	32	-23	74	119	64	44	40	-22
2→2	16 NAJQIZ-3	-34	-4	171	174	5	171	163	-2	14	-37	-177	-114	-113	-176	13
1→3	12 TIKZET-3	44	6	-155	-170	5	173	171	3	-4	24	176	115	117	173	-20
1→9	7 HUYFOW-2	24	-2	-166	-173	2	168	152	-4	12	-61	-176	-158	129	179	-3
1→4	5 NAJQIZ-2	-32	2	165	175	-2	174	166	-1	15	-40	-177	-115	-113	178	15
1→6	5 XUKSEC-1	27	3	166	173	8	-170	-155	5	-21	42	173	116	115	175	-5
1→4→7	5 NAJQOF-3	-39	0	163	172	2	175	160	1	17	-36	178	-114	-112	-179	15
1→5→13	5 AHAXAJ	-22	1	168	-178	2	175	163	-3	12	-45	-175	-121	-117	-177	9
1→5	4 VEQCUP	-47	-4	165	173	1	-179	167	2	10	-22	-178	-116	-118	-176	13
1→8	4 JARLUK	-38	1	163	177	-2	175	161	0	18	-39	178	-112	-115	179	18
1→14	4 XUKSEC-2	17	0	-168	175	14	173	-165	-5	11	7	-179	116	121	174	13
1→10	3 AWUQAK-1	-74	1	-168	-170	1	171	152	3	9	57	177	-132	166	179	-5
1→10→12	3 HUYFOW-3	-59	-3	-152	-171	1	170	165	0	4	75	-179	-163	132	-178	9
1→11	2 RADVIC-1	-59	-6	-152	-174	-1	176	141	-3	17	8	-176	-124	-146	-171	-6
1→15	2 TOFTUD	36	-3	173	-174	57	-171	174	-3	-64	41	-172	168	167	-169	-63

Vamos a comparar los valores de los ángulos de torsión de estos centroides con los de los anillos que no tienen metal que, teóricamente, son sus *progenitores*. Para ello, realizamos la búsqueda para esta estructura:



El resultado, una vez eliminados los complejos que tienen metal, es de tres compuestos de *refcode* CALXIW, HYCTDB y SIHZUE. Los valores de sus ángulos de torsión se recogen en la siguiente tabla:

CALXIW	-86	-2	-179	-174	-69	-77	174	0	-50	65	-67	-154	170	67	50
HYCTDB	-77	-7	167	-73	-57	177	-172	1	3	67	177	-111	107	-178	1
SIHZUE	56	-3	-177	166	64	79	180	-4	50	56	64	154	177	-172	52

Los resultados obtenidos no coinciden con ninguno de los obtenidos para los diferentes centroides lo que sugiere que, al producirse la complejación por el metal, cambia el macrociclo y, por tanto, sus ángulos de torsión.

A continuación, se recoge otra forma de exponer los resultados obtenidos mediante el Método Jerárquico: número de fragmentos, *refcode* y, entre paréntesis, la desviación estándar. El asterisco indica la parte de la muestra que se va a desdoblar para conformar el siguiente *cluster*.

2 clusters

88 NEQIQ* (90.3584)
16 NAJQIZ-3 (4.1521)

3 clusters

76 FECHIF* (94.1394)
16 NAJQIZ-3
12 TIKZET-3 (6.0553)

4 clusters

66 AREVIC* (97.1925)
16 NAJQIZ-3
12 TIKZET-3
10 NAJQOF-1 (14.7611)

5 clusters

57 AREVIC* (96.7092)
16 NAJQIZ-3
12 TIKZET-3
10 NAJQOF-1
9 KIVXET (13.8709)

6 clusters

52 AREVIC* (98.9536)
16 NAJQIZ-3
12 TIKZET-3
10 NAJQOF-1
9 KIVXET
5 XUKSEC-1 (3.4766)

7 clusters

52	AREVIC	
16	NAJQIZ-3	
12	TIKZET-3	
5	NAJQIZ-2*	(3.9769)
9	KIVXET	
5	XUKSEC-1	
5	NAJQOZ-3	(3.4580)

8 clusters

48	AREVIC*	(97.8124)
16	NAJQIZ-3	
12	TIKZET-3	
5	NAJQIZ-2	
9	KIVXET	
5	XUKSEC-1	
5	NAJQOF-3	
4	JARLUK	(3.6888)

9 clusters

41	AREVIC*	(99.8339)
16	NAJQIZ-3	
12	TIKZET-3	
5	NAJQIZ-2	
9	KIVXET	
5	XUKSEC-1	
5	NAJQOF-3	
4	JARLUK	
7	HUYFOW-2	(12.9831)

10 clusters

35	AREVIC*	(99.5502)
16	NAJQIZ-3	
12	TIKZET-3	
5	NAJQIZ-2	
9	KIVXET	
5	XUKSEC-1	
5	NAJQOF-3	
4	JARLUK	
7	HUYFOW-2	
6	IJARUG-1	(17.6464)

11 clusters

33	AREVIC	(100.1114)
16	NAJQIZ-3	
12	TIKZET-3	
5	NAJQIZ-2	
9	KIVXET	
5	XUKSEC-1	
5	NAJQOF-3	
4	JARLUK	
7	HUYFOW-2	
6	IJARUG-1*	
2	RADVIC-1	(0.8521)

12 clusters

33	AREVIC	
16	NAJQIZ-3	
12	TIKZET-3	
5	NAJQIZ-2	
9	KIVXET*	
5	XUKSEC-1	
5	NAJQOF-3	
4	JARLUK	
7	HUYFOW-2	
3	AWUQAK-1	(4.7271)
2	RADVIC-1	
3	HUYFOW-3	(4.0376)

13 clusters

33	AREVIC*	
16	NAJQIZ-3	
12	TIKZET-3	
5	NAJQIZ-2	
4	VEQCUP	(5.5809)
5	XUKSEC-1	
5	NAJQOF-3	
4	JARLUK	
7	HUYFOW-2	
3	AWUQAK-1	
2	RADVIC-1	
3	HUYFOW-3	
5	AHAXAJ	(6.2370)

14 clusters

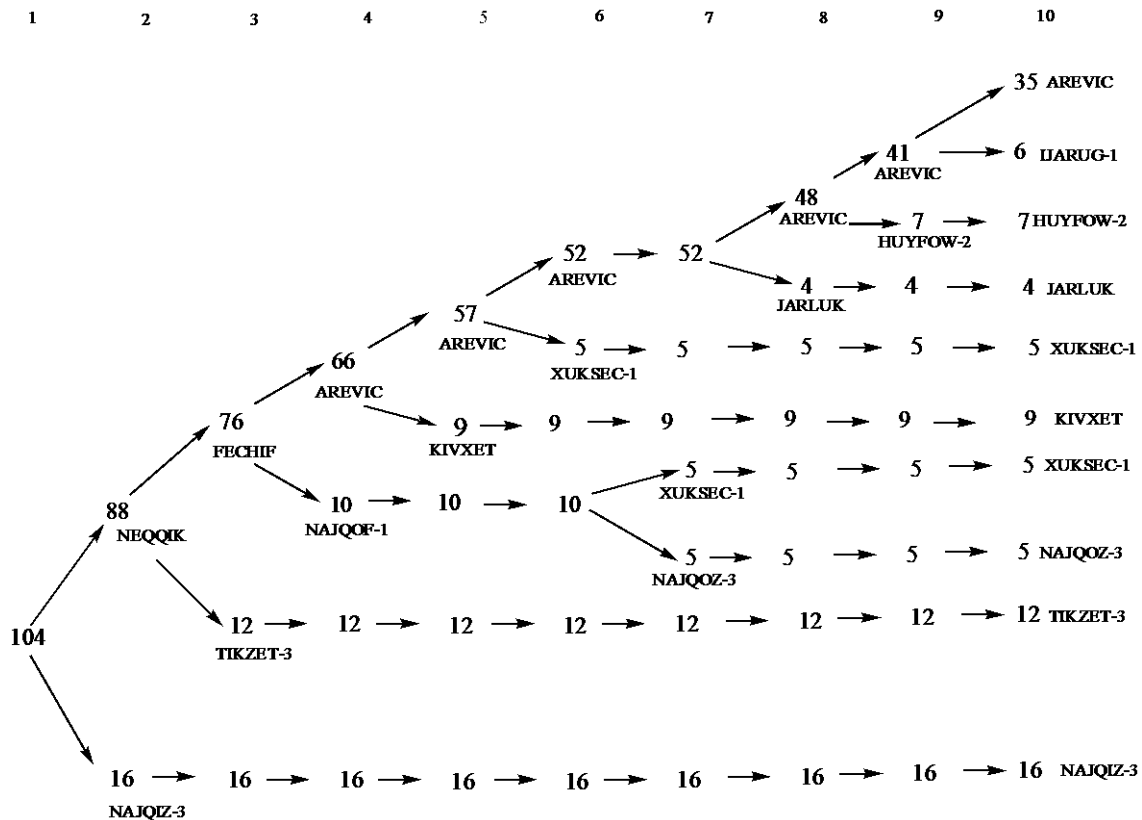
29	AREVIC*	(99.9484)
16	NAJQIZ-3	
12	TIKZET-3	
5	NAJQIZ-2	
4	VEQCUP	
5	XUKSEC-1	
5	NAJQOF-3	
4	JARLUK	
7	HUYFOW-2	
3	AWUQAK-1	
2	RADVIC-1	
3	HUYFOW-3	
5	AHAXAJ*	
4	XUKSEC-2	(14.9159)

15 clusters

27	DAHQUZ	(99.2814)
16	NAJQIZ-3	
12	TIKZET-3	
5	NAJQIZ-2	
4	VEQCUP	
5	XUKSEC-1	
5	NAJQOF-3	
4	JARLUK	
7	HUYFOW-2	
3	AWUQAK-1	
2	RADVIC-1	
3	HUYFOW-3	
5	AHAXAJ	

- 4 XUKSEC-2
- 2 TOFTUD (2.7341)

Con estos datos podemos desarrollar fácilmente un diagrama para los 15 *clusters* similar al que exponemos a continuación para sólo 10 *clusters*, ya que a partir de este número, en nuestro caso, los siguientes *clusters* tienen muy pocos elementos:



La explicación del diagrama es sencilla: el programa va desdoblado los *clusters* de manera que mantiene el número uno para el primero de los dos grupos, de forma que la segunda partición es 1→1 y 2→2. En nuestro caso, la tercera partición es 1→3, y así sucesivamente.

Cada uno de los diez *clusters* tiene un fragmento que lo representa, cuyo *refcode* también se recoge en el diagrama.

Los resultados obtenidos ya se han estudiado, sin éxito, en la tabla anterior para los 15 primeros *clusters*, por lo que no los vamos a repetir aquí.

IV.3.- ESTUDIO DE MACROCICLOS N-N-N-N QUE NO PRESENTAN DOBLES ENLACES

En el Capítulo III se ha abordado la teoría que permite estudiar los enantiómeros que se presentan en nuestros compuestos. El resultado, obtenido al aplicar las reglas CIP, se recoge en la tabla siguiente:

macrociclo		refcode	quiralidad			
			átomo 1	átomo 2	átomo 3	átomo 4
NNNN	sin metal	CALXIW	R	S	S	R
		CALXIW10	R	S	S	R
		SIHZUE	R	R	R	S
	con metal	BOSNAY	S	S	S	S
		CAKGAW	S	R	R	S
		SIJBAO	S	R	R	S
		SIJBES	R	S	S	R
		SIJBIW	S	R	R	S
		TOFTUD	R	R	R	R

Las parejas de enantiomorfos SSSS/RRRR y SRRS/RSSR permiten resumir los datos de manera que recoge la tabla:

macrociclo		refcode	quiralidad			
			átomo 1	átomo 2	átomo 3	átomo 4
NNNN	sin metal	CALXIW	R	S	S	R
		CALXIW10	R	S	S	R
		SIHZUE	R	R	R	S
	con metal	BOSNAY	R	R	R	R
		TOFTUD	R	R	R	R
		CAKGAW	R	S	S	R
		SIJBAO	R	S	S	R
		SIJBES	R	S	S	R
		SIJBIW	R	S	S	R

Por tanto, la distribución **RSSR** aparece en los macrociclos:

- CALXIW y CALXIW10, sin metal
- CAKGAW, SIJBAO, SIJBES y SIJBIW

y la **RRRR** en BOSNAY y TOFTUD. El macrociclo sin metal SIHZUE es **RRRS**.

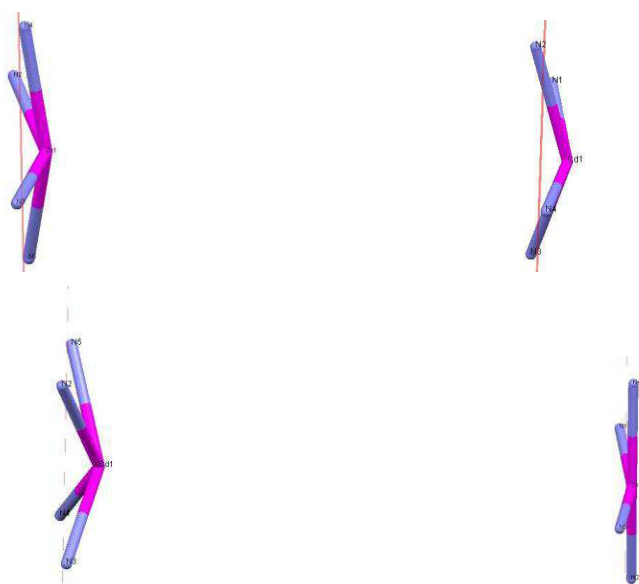
Vamos a estudiar cada conjunto de datos. Empezamos por el caso en que la distribución es **RRRR**: BOSNAY y TOFTUD. Para ello vamos a trazar en ambos com-

puestos el plano formado por los cuatro átomos de nitrógeno respecto al átomo del metal.

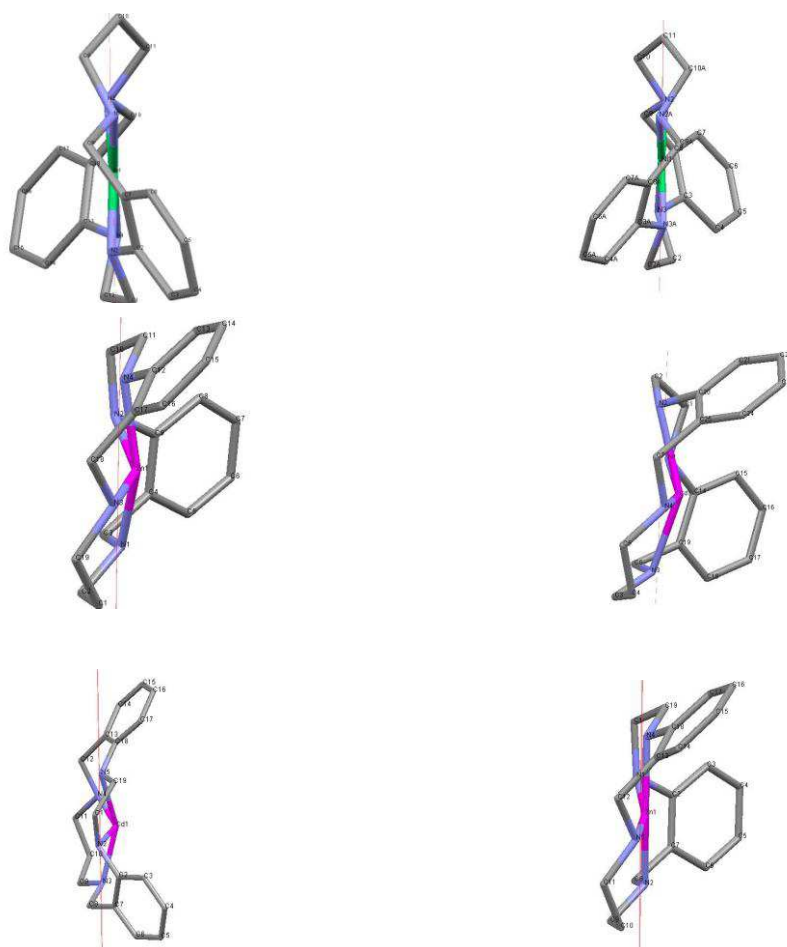


En ambos casos el resultado es claro: el plano pasa por el átomo de metal lo que implica que el entorno de éste es plano.

Vamos a realizar el mismo cálculo para los enantiómeros RSSR que tienen metal: CAKGAW, SIJBAO, SIJBES y SIJBIW. Para mejorar la calidad de la figura omitiremos la leyenda en la que figura el plano trazado. Los resultados son:



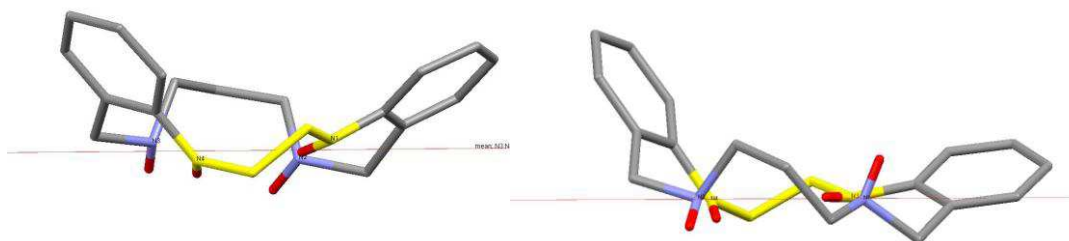
Ahora, el entorno del metal no es plano y las cuatro figuras tienen una distribución similar. Para aportar más luz al estudio vamos a repetir el proceso con la totalidad del macrociclo para los seis casos:



Se observa, de nuevo, que los dos primeros casos son diferentes de los restantes y, además, son enantiómeros. Los cuatro restantes, pertenecen a la pareja de enantiómeros RSSR/SRRS y, en tres de ellos se observa que hay bastante similitud.

Vamos a estudiar ahora los tres macrociclos sin metal. En realidad son dos ya que CALXIW y CALXIW10 son el mismo *refcode*. El otro macrociclo, SIHZUE, es RRRS, pero el tercer átomo de nitrógeno tiene un entorno casi plano por lo que la asignación de la configuración R no está tan clara como en el resto del estudio.

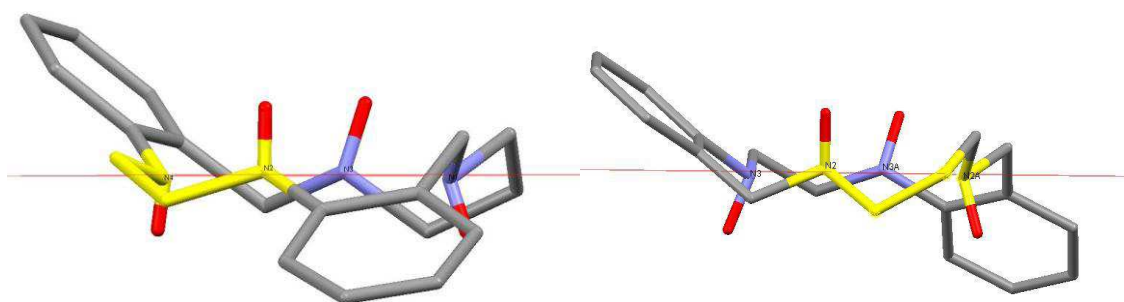
En la figura se observan las estructuras tridimensionales de los macrociclos de *refcode* CALXIW y SIHZUE. En todos los casos se marcan de amarillo los átomos de nitrógeno y carbono implicados en el anillo de cinco miembros:



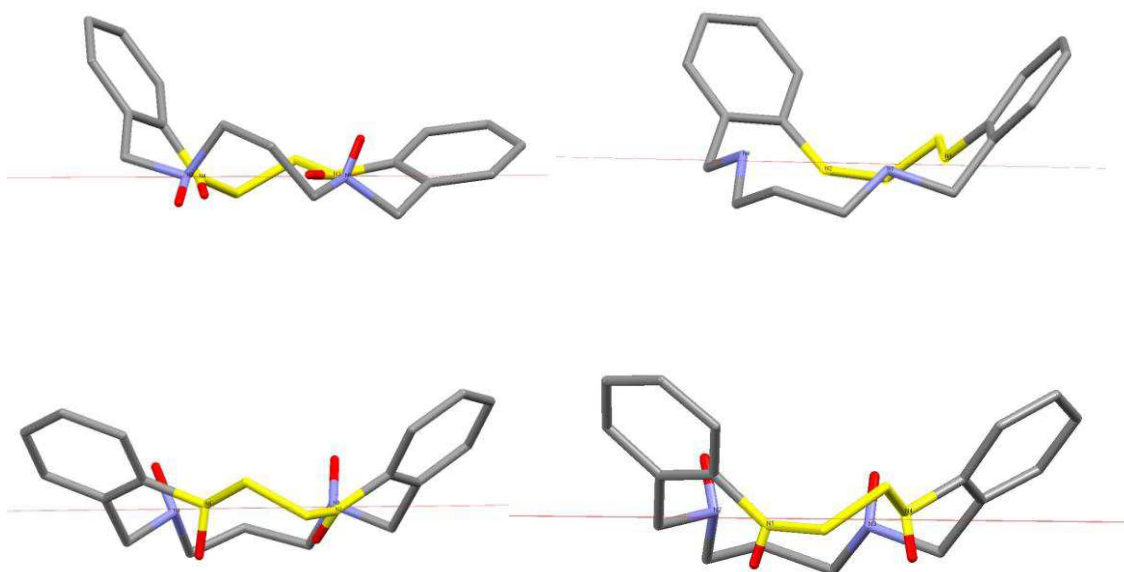
Las diferencias son evidentes como era de esperar, ya que una es RSSR y la otra RRRS.

Ahora vamos a observar cada uno de los macrociclos con metal cuando eliminamos éste manteniendo el resto del anillo. Así, podemos observar los cambios en el macrociclo cuando está sin coordinar y cuando se coordina a metal. Seguimos marcando de color amarillo los átomos del anillo de cinco miembros.

Comenzamos por los enantiómeros RRRR correspondientes a BOSNAY y TOFTUD:



Ahora seguimos con los enantiómeros RSSR correspondientes a CAKGAW, SIJBAO (sin átomos de hidrógeno), SIJBES y SIJBIW:



CAPÍTULO V

V.- CONCLUSIONES

1.- El esquema que de cada *refcode* aporta la búsqueda en la CSD no se corresponde, a veces, con la realidad.

2.- La distribución de enantiómeros que aparece en mayor porcentaje es la **RSSR**:

- CALXIW y CALXIW10, sin metal
- CAKGAW, SIJBAO, SIJBES y SIJBIW.

Esta distribución es la reseñada en la bibliografía para los ligandos N₄-plano.

Los restantes casos son: **RRRR** en BOSNAY y TOFTUD y **RRRS** para el macrociclo sin metal SIHZUE.

3.- Para los cuatro anillos del macrociclo, la opción mayoritaria es: *twist-boat*, *screw-boat*, *envelope/half-chair* y *screw-boat* con el 60%, la cual es casi la única presente en los fragmentos de níquel tetracoordinados.

4.- El metal más abundante en los 57 macrociclos estudiados es el cobre (61%), seguido de níquel (30%). Los restantes metales son cinc, cadmio y hierro.

5.- La variación del metal en el complejo macrocíclico no influye de forma clara en los dos metales más abundantes, cobre y níquel. Los compuestos de cinc y de cadmio presentan una distribución diferente, pero el número de datos es muy bajo.

6.- La distribución de probabilidades es muy diferente en los macrociclos sin dobles enlaces respecto al resto de casos por lo que podemos sugerir que la presencia de dobles enlaces influye en la conformación global del macrociclo.

7.- Los dos casos más numerosos, macrociclos con dos y cuatro dobles enlaces, presentan resultados bastante similares. Esto nos permite sugerir que el grado de insaturación no influye de forma considerable.

8.- Los valores de los 15 ángulos de torsión de los macrociclos sin metal no coinciden en ningún caso con los de los obtenidos para los diferentes centroides calculados por el Método Jerárquico con Distinta Varianza. Esto permite sugerir que, al producirse la

complejación por el metal, cambia la estructura del macrociclo y, por tanto, sus ángulos de torsión.

9.- El estudio de los diferentes grupos espaciales para conocer si el complejo es o no centrosimétrico ha dado como resultado:

- P21/c, P21/n (14) → 24 casos (42.1%)
- P-1 (2) → 18 casos (31.6%)
- C2/c (15) → 6 casos (10.5%)
- P-3 (147) → 3 casos (2.3%).

Estos datos son similares a los encontrados en la CSD para complejos organometálicos:

- P21/c, P21/n (14) → 36.2%
- P-1 (2) → 24.3%.