

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA  
FACULTAD DE CIENCIAS**

**Sección de Posgrado y Segunda Especialización Profesional**



Tesis para Optar el Grado de Maestro en Ciencias,  
mención en Química

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS  
LIGANDOS TIOSEMICARBAZONA,  
Ph-CH=N-NH-C(=S)-NR<sup>1</sup>R<sub>2</sub> Y SUS  
RESPECTIVOS COMPLEJOS DE PLATINO  
(II) Y PALADIO (II)”**

Presentado por:

**Luis Manuel Peralta Aguilar**

**LIMA - PERÚ**

**2007**

Universidad Nacional de Ingeniería  
Sección de Posgrado y Segunda Especialización Profesional  
Maestría en Ciencias,  
Mención en Química

Nombre del alumno: Luis Peralta Aguilar

Título de la tesis: Síntesis y caracterización de los ligandos tiosemicarbazona, Ph-CH=N-NH-C(=S)-NR<sup>1</sup>R<sub>2</sub> y sus respectivos complejos de platino(II) y paladio(II).

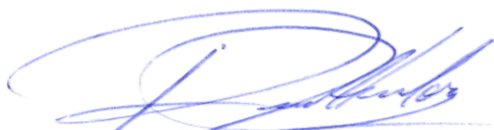
RESUMEN

Una de las áreas de la química bioinorgánica que ha tenido un gran desarrollo en los últimos años es el uso de los compuestos de coordinación con fines medicinales. Así, existe evidencia que ligandos derivados de las tiosemicarbazonas, R-CH=N-NH-C(=S)-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, y sus respectivos complejos metálicos, actúan como agentes antitumorales. El presente trabajo informa acerca de la síntesis y caracterización de los ligandos tiosemicarbazona (HL), Ph-CH=N-NH-C(=S)-NR<sup>1</sup>R<sub>2</sub> (R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=Ph) y sus respectivos complejos de platino(II) y paladio(II). La estructura molecular del complejo de platino(II), Pt<sub>4</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>4</sub>, revela la existencia de un complejo tetranuclear de platino(II) formado por cuatro ligandos tridentados desprotonados (C, N, S) y cuatro metales de platino con geometría cuadrada plana distorsionada.

## Abstract

One of the areas of bioinorganic chemistry which has had a great development in the last years is the use of coordination compounds for medicinal purposes. Thus, there is evidence that ligands derived from thiosemicarbazones,  $R-CH=N-NH-C(=S)-NR^1R^2$ , and their respective metal complexes, act as anti-tumor agents. This paper reports about the synthesis and characterization of ligands thiosemicarbazone (HL),  $Ph-CH=N-NH-C(=S)-NR^1R^2$  ( $R^1 = R^2 = H$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = Ph$ ) and the respective platinum(II) and palladium(II) complexes. The molecular structure of the platinum (II) complex,  $Pt_4(L^2)_4$ , reveals a tetranuclear platinum(II) complex, formed by four terdentate (C, N, S) deprotonated ligands and four platinum metals with geometry square planar distorted.

Lima, 10 de Octubre del 2007.



Dr. Wilfredo Hernández Gorriti  
Asesor de la Tesis



Lic. Luis Peralta Aguilar  
Tesisista

# Índice

1. Introducción	7
1.1 Antecedentes	7
1.2 Hipótesis	13
1.3 Objetivo general	13
1.4 Objetivos específicos	14
2. Experimental	15
2.1. Materiales	15
2.2. Instrumentación	15
2.3. Síntesis de ligandos	17
2.3.1 Ligando benzaldehídotiosemicarbazona( <b>HL</b> <sup>1</sup> )	17
2.3.2 Ligando 1-benzaldehído-4-feniltiosemicarbazona( <b>HL</b> <sup>2</sup> )	17
2.4 Síntesis de los complejos de Pt(II) y Pd(II)	20
2.5 Análisis estructural	22
2.5.1 Análisis estructural del ligando 1-benzaldehído-4-feniltiosemicarbazona ( <b>HL</b> <sup>2</sup> ).	23
2.5.2 Análisis estructural del complejo de platino(II), Pt <sub>4</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>4</sub>	26
3.-Resultados y discusión	32
3.1 Síntesis y caracterización de los ligandos y sus complejos de platino(II) y paladio(II).	32
3.1.1 Síntesis de ligandos	32
3.1.2 Síntesis de complejos de platino(II) y paladio(II).	33
3.1.3- Espectroscopía de Infrarrojo (IR) de ligandos tiosemicarbazonas y sus complejos metálicos.	33

3.1.4 Espectros de Masas FAB(+) de los ligandos tiosemicarbazonas y sus complejos metálicos.	34
3.1.5 Espectros de RMN- <sup>1</sup> H y RMN- <sup>13</sup> C de los ligandos tiosemicarbazanas y sus complejos metálicos.	38
3.1.6 Ensayos preliminares de la actividad biológica.	45
4.-Conclusiones	48
Referencias bibliográficas.	49
Anexos	53

# 1. INTRODUCCION

## 1.1 Antecedentes

Los complejos de metales de transición juegan un rol crucial en la Química Inorgánica Medicinal, debido a sus propiedades farmacológicas en sistemas vivientes. El complejo *cis*-diaminodicloroplatino(II) (cisplatino) (Fig.1a) es un agente antineoplásico de uso clínico, altamente efectivo en el tratamiento de cánceres testicular y ovárico [1-2]. La eficiencia biológica del cisplatino y sus análogos, carboplatino (1b), oxaliplatino (1c) y nedaplatino (1d) [3-4] como drogas antitumorales se debe a la formación de complejos de coordinación con el ADN nuclear, principalmente formando aductos Pt-N7 con dos residuos de guanina adyacentes (G-G) en una misma cadena nucleotídica (Fig. 2) [5-7]. Los cambios conformacionales resultados dentro de la doble hélice del ADN originan la inhibición de la replicación del ADN y la transcripción del ARN, y producen finalmente la muerte celular [8-10]. A pesar de su eficacia en varias enfermedades neoplásicas, el cisplatino tiene muchas desventajas debido a la tendencia de los tumores a desarrollar resistencia y a su dosis limitada por causa de efectos colaterales, tales como nefrotoxicidad, neurotoxicidad y náusea [11-12].

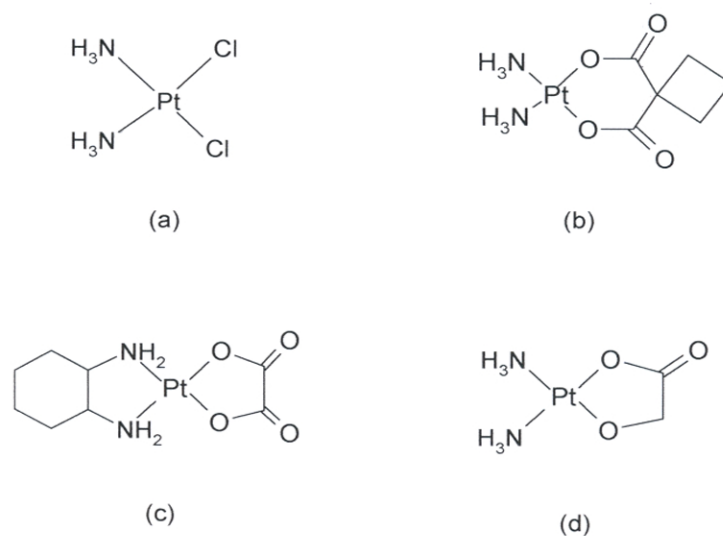


Fig. 1 Complejos de  $Pt^{II}$  antitumorales de uso clínico.

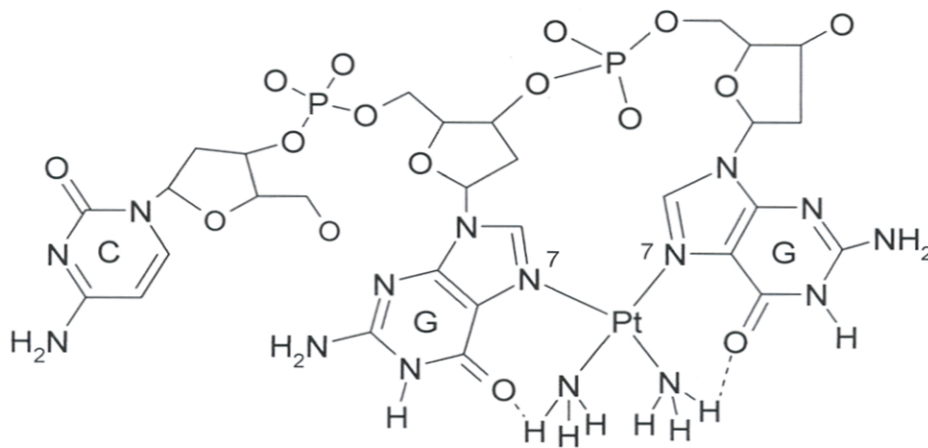


Fig. 2 Formación del complejo quelato  $cis-[Pt(NH_3)_2(CGG-N^7,N^7)]$

Con la posibilidad de explorar una nueva clase de agentes antitumorales, Hernández y colaboradores sintetizaron nuevos complejos de platino(II) de coordinación saturada con ligandos bidentados (O,S) derivados de la benzoiltiurea (HL) (Fig. 3 y 4). Los complejos de platino (II) sintetizados fueron del tipo monoquelato  $[PtCl(L)DMSO]$ (Fig. 5) y del tipo bisquelato  $[Pt(L)_2]$  (Figs.6 y 7 ). Estos complejos de  $Pt^{II}$  de geometría cuadrada plana mostraron una alta citotoxicidad *in vitro* a bajas concentraciones micromolares ( $CI_{50}=1-3 \mu M$ ) con respecto a sus ligandos ( $CI_{50}=23-240 \mu M$ ) frente a la línea de células tumorales de adenocarcinoma mamario TA3 de ratón [13, 14].

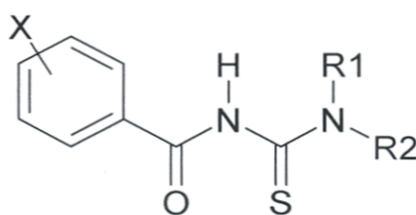


Fig. 3 Fórmula estructural de la benzoiltiurea

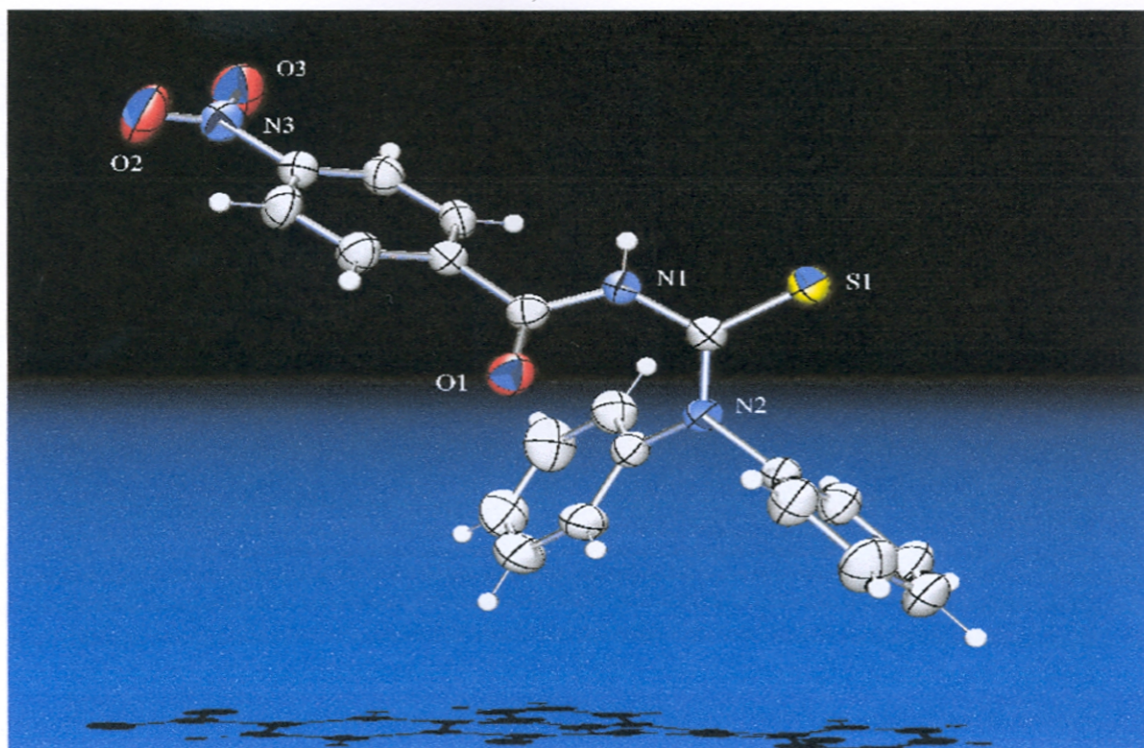


Fig. 4. Ligando N-(p-nitrobenzoil)-N',N'-difeniltiourea.

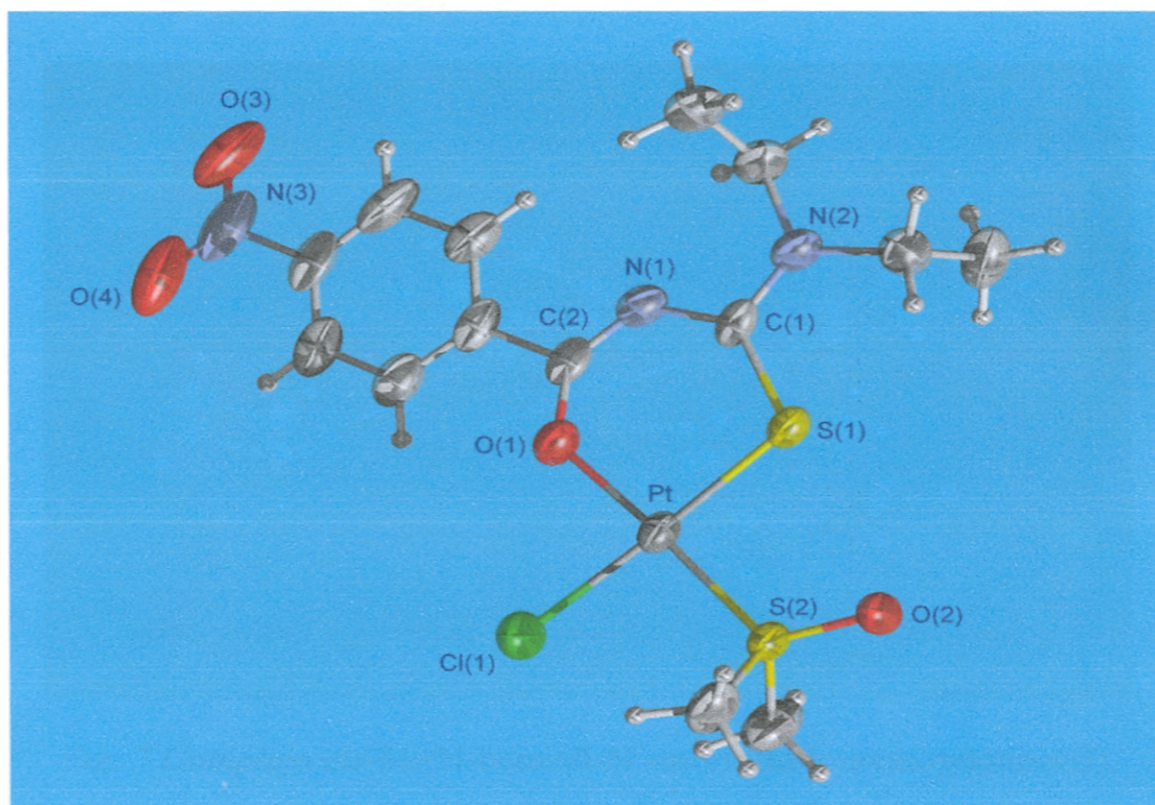


Fig. 5 Complejos *cis*-[clorodimetilsulfóxido(N-(p-nitrobenzoil)-N',N'-diethylthioureato)platino(II)].



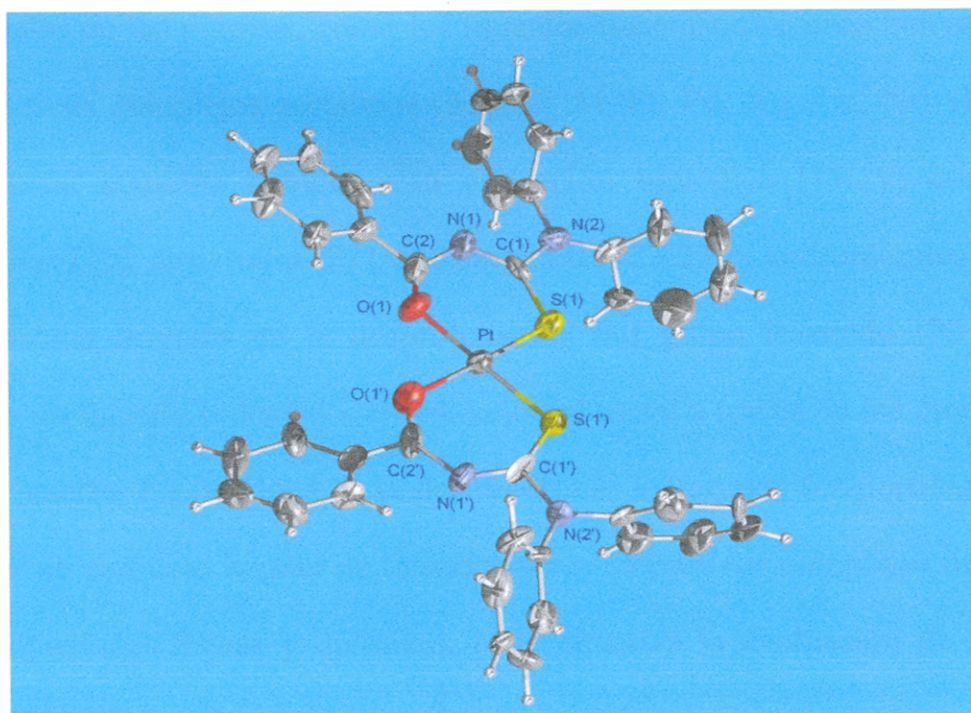


Fig. 6 Complejo *cis-bis*(N-benzoyl-N',N'-difeniltioureato)platino(II).

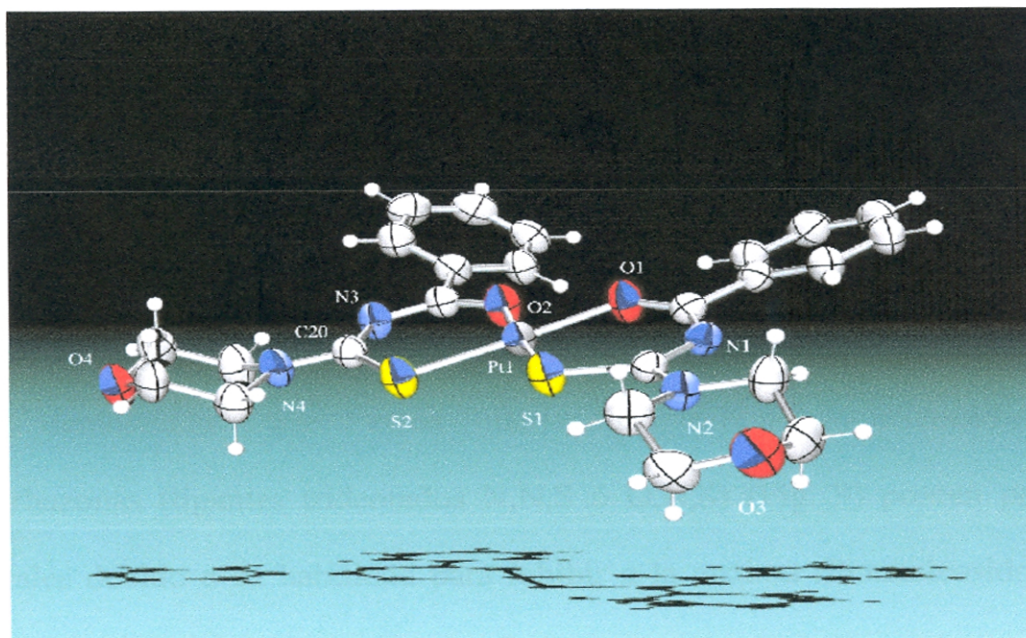
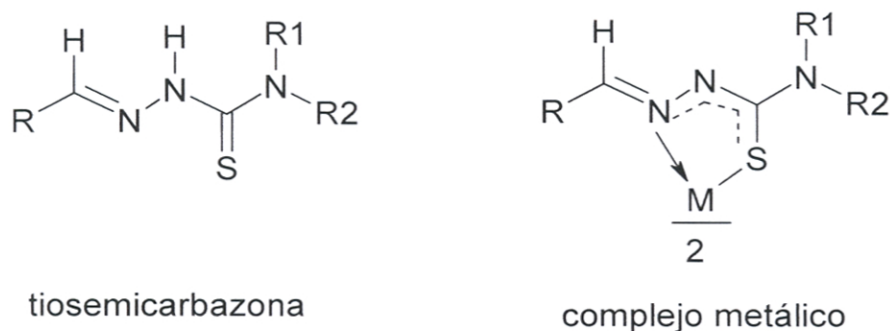


Fig. 7 Complejo *cis-bis*(N-benzoyl-N'-morfolintioureato)platino(II).

Otros derivados de las tioureas, como los ligandos tiosemicarbazonas bidentadas (N, S) y sus respectivos complejos metálicos (M-L) { M=Pt, Pd, Au, Cu, Ni} (Fig. 8), han atraído especial atención debido a su aplicación biológica [15-19] como agentes antibacterianos [20], antivirales [21], antifungicidas [22-23] y antitumorales [24-26]. La tiosemicarbazona después de la desprotonación del grupo tioamido (NHCS) puede actuar como un ligando bidentado, coordinando al metal a través de los átomos dadores nitrógeno y azufre. La facilidad de poder modificar los grupos funcionales R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> para obtener un conjunto amplio de ligandos y sus respectivos complejos metálicos con diversas propiedades físicas y químicas, hace atractiva la evaluación de este tipo de compuestos [27-32].



*Fig. 8 Fórmula estructural del ligando bidentado tiosemicarbazona y su complejo metálico.*

Se ha demostrado que otros derivados  $\alpha$ -N-heterocíclicocarboxaldehído tiosemicarbazonas (ligantes tridentados N,N,S ó O,N,S) (Fig. 9) poseen propiedades antitumorales debido a su habilidad para inhibir a la enzima ribonucleosido difosfato reductasa (RDR), la cuál es esencial en la síntesis del ADN. Estos derivados de las tiosemicarbazonas actúan como agentes quelantes de los átomos del hierro presentes en los sitios activos de la enzima RDR y de esta manera inhiben la actividad catalítica de la enzima [ 33].

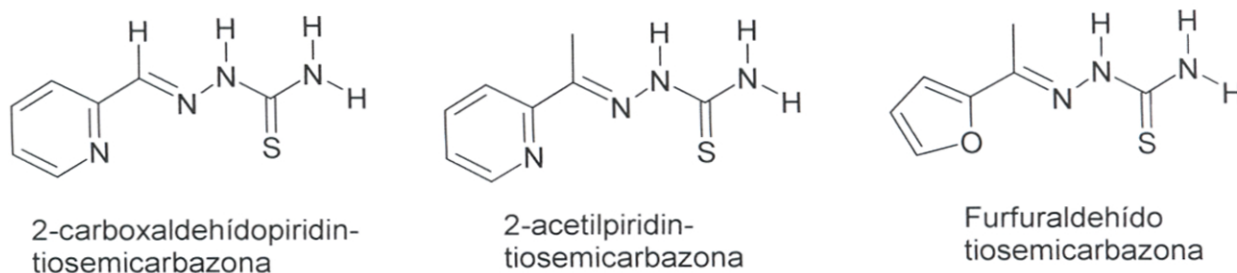


Fig.9 Fórmula estructural del los ligandos tridentados  $\alpha$ -N-heterocíclicocarboxaldehído tiosemicarbazonas .

En este contexto, los complejos de cobre(II) con ligandos tridentados derivados de las tiosemicarbazonas son bien conocidos por sus aplicación biológica como agentes antitumorales [34-36]. *Antholine* y *Jayasree* han informado que los complejos de cobre(II) del tipo  $[\text{CuL}^1]^+$  (donde  $\text{HL}^1 = 2\text{-formilpiridinatiosemicarbazona}$ ) (Fig. 10a) [37] y  $[\text{CuL}^2]$  ( $\text{HL}^2 = \beta\text{-dicetoéster tiosemicarbazona}$ .) (Fig. 10b) [38] presentan una mayor actividad citotóxica que sus ligandos, frente a las células de tumor ascítico de Ehrlich y células tumorales ováricas de ratón, respectivamente.

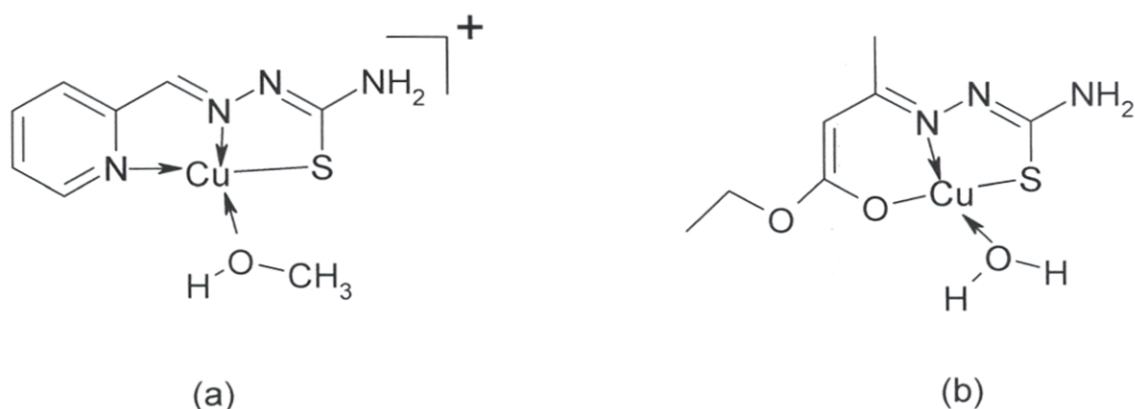
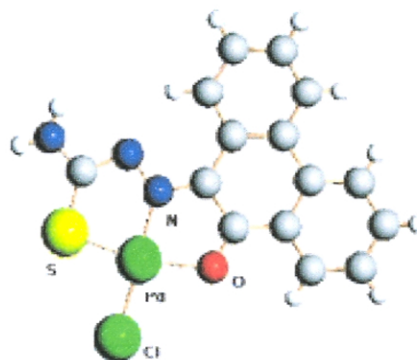


Fig. 10 Complejos de cobre(II) con ligandos derivados de tiosemicarbazonas.

Estudios de citotoxicidad realizados en la línea de células cancerígenas de pecho humano han mostrado que el complejo de paladio(II) con el ligando tridentado (O, N, S) fenantrenoquinonatiosemicarbazona (Fig.11), de geometría cuadrada plana, presenta un gran efecto antiproliferante al producir la muerte celular via apoptosis [39].



*Fig.11 Estructura molecular de complejo (cloro)(fenantrenoquinonatiosemicarbazonato) paladio(II)*

## 1.2 Hipótesis

Tomando en cuenta la naturaleza de los ligandos tiosemicarbazonas, se espera que los nuevos derivados de las tiosemicarbazonas que se obtengan se comporten como ligandos bidentados y se coordinen al ion platino(II) y ion paladio(II) a través de los átomos dadores nitrógeno y azufre, formando complejos metálicos bisquelatos.

## 1.3 Objetivo general:

El objetivo principal de este trabajo de Tesis es la síntesis y caracterización de los complejos de paladio(II) y platino(II) con ligandos tiosemicarbazonas (HL),  $\text{PhCH=N-NHC(=S)NR}^1\text{R}^2$  [ $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{fenilo}$ ] (Fig. 12).

#### 1.4 Objetivos específicos:

Este objetivo general se apoya en los siguientes objetivos específicos:

-Síntesis de los ligandos tiosemicarbazonas y sus respectivos complejos de paladio(II) y platino(II).

-Caracterización de los ligandos y sus complejos metálicos por análisis elemental, espectroscopía de Masas-FAB(+), IR y RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ).

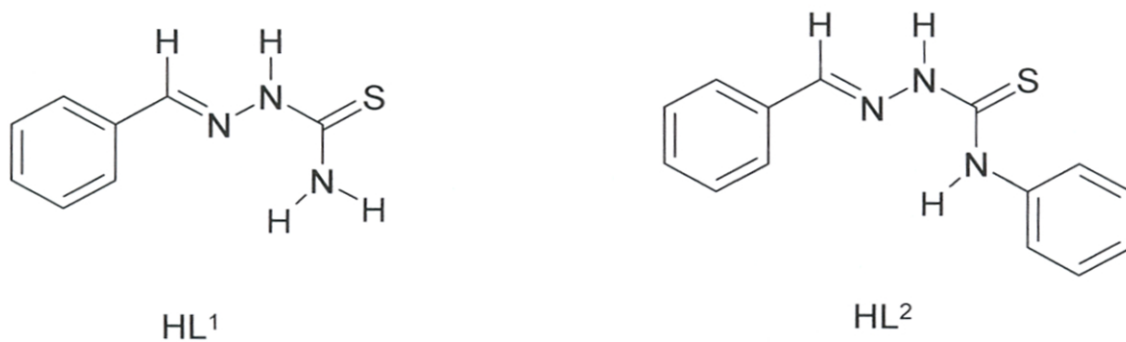


Fig. 12 Fórmulas estructurales de los ligandos tiosemicarbazonas

## 2. EXPERIMENTAL

### 2.1. *Materiales*

El tetracloropaladato(II) de potasio ( $K_2PdCl_4$ ) y el tetracloroplatinato(II) de amonio ( $(NH_4)_2PtCl_4$ ), acetato de sodio anhidro ( $CH_3COONa$ ), benzaldehído, tiosemicarbazida y 4-feniltiosemicarbazida (Aldrich) fueron de grado analítico y usados sin alguna purificación. Los solventes orgánicos (P.A.) fueron empleados tal como se recibieron.

### 2.2. *Instrumentación*

#### 2.2.1. **Análisis elemental**

Los análisis elementales para los ligandos y sus complejos metálicos fueron obtenidos en un microanalizador elemental Fisons-Carlo Erba 1108 (CEPEDEQ, U. Chile) y en un analizador automático rápido CHN-O (Fa. Heraeus) (U. Leipzig), respectivamente.

#### 2.2.2. **Espectroscopía de IR**

Los espectros de IR se registraron a partir de muestras sólidas (mezcla de KBr con el respectivo compuesto) en un espectrofotómetro Shimadzu FT-IR en el intervalo de 400-4000  $cm^{-1}$  (U. Ingeniería).

#### 2.2.3. **Espectroscopía de Masas**

Los espectros de masas-FAB(+) para los complejos de platino(II) y paladio(II) fueron obtenidos en un espectrómetro ZAB-HSQ (V.G. Analytical Ltd.), utilizando como matriz alcohol 3-nitrobencílico (U. Leipzig).

#### 2.2.4. Espectroscopía de RMN ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ )

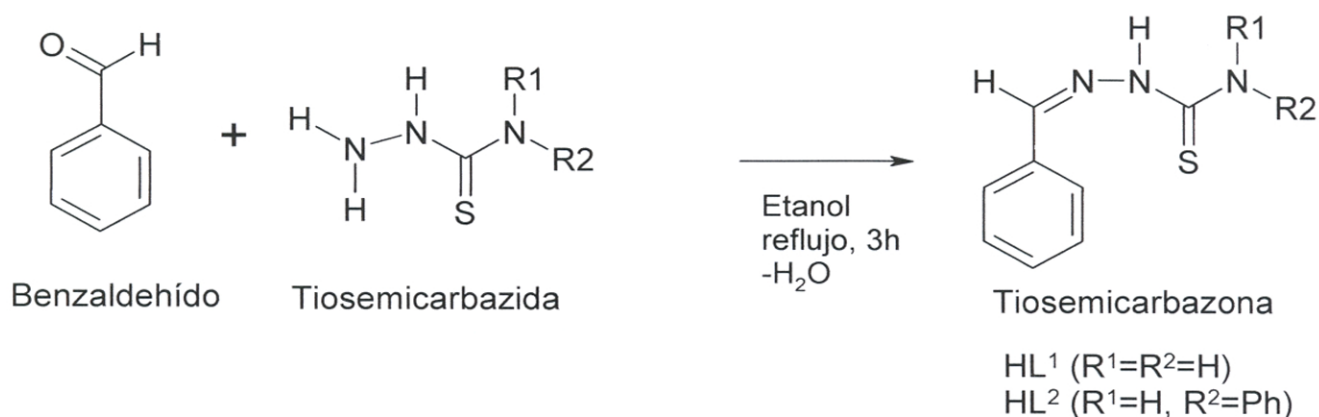
Los espectros de RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz) y RMN- $^{13}\text{C}$  (75.5 MHz) fueron determinados en un espectrómetro Bruker DRX 400 (U. Leipzig) y Bruker DRX 300 (U. Católica) a 300 K usando DMSO- $d_6$  como solvente. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) fueron medidos relativos a la señal del trimetilsilano (TMS).

#### 2.2.5 Difracción de rayos X

Todas las mediciones cristalográficas fueron llevadas a cabo en difractómetros Bruker CCD SMART APEX y CCD SMART Siemens, ambos equipados con un monocromador de grafito orientado, que utiliza radiación Mo  $K_\alpha$  ( $\lambda=0.71073 \text{ \AA}$ ). Todos los datos fueron recolectados a temperatura ambiente. Los datos de las intensidades fueron corregidos por efectos de Lorentz-polarización y por absorción usando SADABS. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos que revelaron las posiciones de todos los átomos menos los de hidrógeno. El refinamiento estructural se llevó a cabo por el método de mínimos cuadrados utilizando parámetros térmicos anisotrópicos para todos los átomos sin considerar los de hidrógeno. Todos los átomos de hidrógeno fueron localizados en posiciones geoméricamente calculadas y refinados isotrópicamente. Todos los cálculos fueron realizados usando los programas SHELXS-97 y SHELXL-97 [40, 41]. Los detalles del refinamiento y colección de datos cristalinos se presentan para el ligante  $\text{HL}^2$  y el complejo de platino(II),  $\text{Pt}_4(\text{L}^2)_4$ , cuyas estructuras fueron resueltas por difracción de rayos X.

### 2.3. Síntesis de ligandos

Los ligandos derivados de la tiosemicarbazona fueron preparados de acuerdo al método descrito [ 42-44] según se muestra en el esquema 1.



Esquema 1. Síntesis de los ligandos tiosemicarbazonas

#### 2.3.1 Ligante benzaldehídótiosemicarbazona(HL<sup>1</sup>)

En un balón de 250 mL se disuelve 0.91 g (10 mmol) de tiosemicarbazida en 50 mL de etanol caliente. A esta solución se adiciona gota a gota una solución de benzaldehído (10 mmol, 1mL) en etanol (20 mL) bajo agitación constante. Luego, la mezcla final se somete a reflujo por 3 h. La reacción continua por 1 hora adicional a temperatura ambiente. Finalmente, la mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava 2 veces con agua helada (10 mL) y 3 veces con etanol frío (20 mL), luego se seca el producto (1.24 g) al vacío por 6 horas.

#### 2.3.1 Ligando 1-benzaldehído-4-feniltiosemicarbazona(HL<sup>2</sup>)

Una solución de benzaldehído (5 mmol, 0.51 mL) en etanol (20 mL) se adiciona gota a gota durante 20 minutos a una solución caliente de 4-feniltiosemicarbazida (0.84 g, 5 mmol) en etanol (20 mL) bajo agitación constante. Luego, la mezcla final se somete a reflujo por 3 h y la reacción continua por 1 hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla final se coloca dentro de un refrigerador. Al cabo de 2 h se observa la formación



de cristales rectangulares cortos de color amarillo pálido. El producto (0.96 g) se filtra, se lava 3 veces con etanol frío (50 mL) y luego se seca al vacío.

Los rendimientos y caracterización de estos productos están resumidos en las Tablas 1-4

Los ligandos fueron caracterizados por análisis elemental (Tabla 1), espectroscopía de IR {Tabla 2, Espectros de IR (HL<sup>1</sup>, anexo 1 y HL<sup>2</sup>, anexo 2) y RMN (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) (Tablas 3 y 4)}.

Tabla 1. Rendimientos y resultados de análisis elemental [% Exp. (Calc.)] de los ligandos sintetizados.

Comp.	Rendimiento (%)	Formula General/ (PM)	% C	% H	% N	% S
HL <sup>1</sup>	69.2	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S (179.3)	53.2 (53.6)	5.5 (5.1)	23.2 (23.4)	18.1 (17.9)
HL <sup>2</sup>	75.2	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S (255.3)	65.4 (65.9)	5.3 (5.1)	16.7 (16.5)	12.6 (12.5)

Tabla 2. Frecuencias vibracionales (v(cm<sup>-1</sup>)) de los ligandos HL<sup>1</sup>(1-benzaldehídotosemicarbazona) y HL<sup>2</sup> (1-benzaldehído-4-feniltiosemicarbazona)<sup>a</sup>.

Compuesto	v(-NH <sub>2</sub> )	v(-NH)	v(C=N)	v(C=S)
HL <sup>1</sup>	3428 (m)	3243 (d)	1586 (m)	1060 (m)
HL <sup>2</sup>	-	3140 (ad)	1625 (m)	1000 (m)

<sup>a</sup> m=banda media, d=banda débil, ad=banda ancha y débil

Tabla 3. Datos de Espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H (ppm) de los ligandos derivados de la tiosemicarbazona sintetizados..

Compuesto	$\delta$ (-CH=N)	$\delta$ (-NH)	$\delta$ (NH <sub>2</sub> ), $\delta$ (NHPH)	$\delta$ (Ph), $\delta$ (NPh)
HL <sup>1</sup>	8.05 (s, 1H)	11.42 (s, 1H)	7.98 y 8.19 (d, 2H, NH <sub>2</sub> )	7.41 (t, 2H <sub>meta</sub> , Ph) 7.78 (d, 2H <sub>orto</sub> , Ph) 7.80 (t, 1H <sub>para</sub> , Ph)
HL <sup>2</sup>	8.17 (s, 1H)	11.83 (s, 1H)	10.11 (s, 1H, NHPH)	7.42 (t, 1H <sub>para</sub> , Ph) 7.43 (t, 2H <sub>meta</sub> , Ph) 7.91 (d, 2H <sub>orto</sub> , Ph)  7.21 (t, 1H <sub>para</sub> , NPh) 7.37 (t, 2H <sub>meta</sub> , NPh) 7.58 (d, 2H <sub>orto</sub> , NPh)

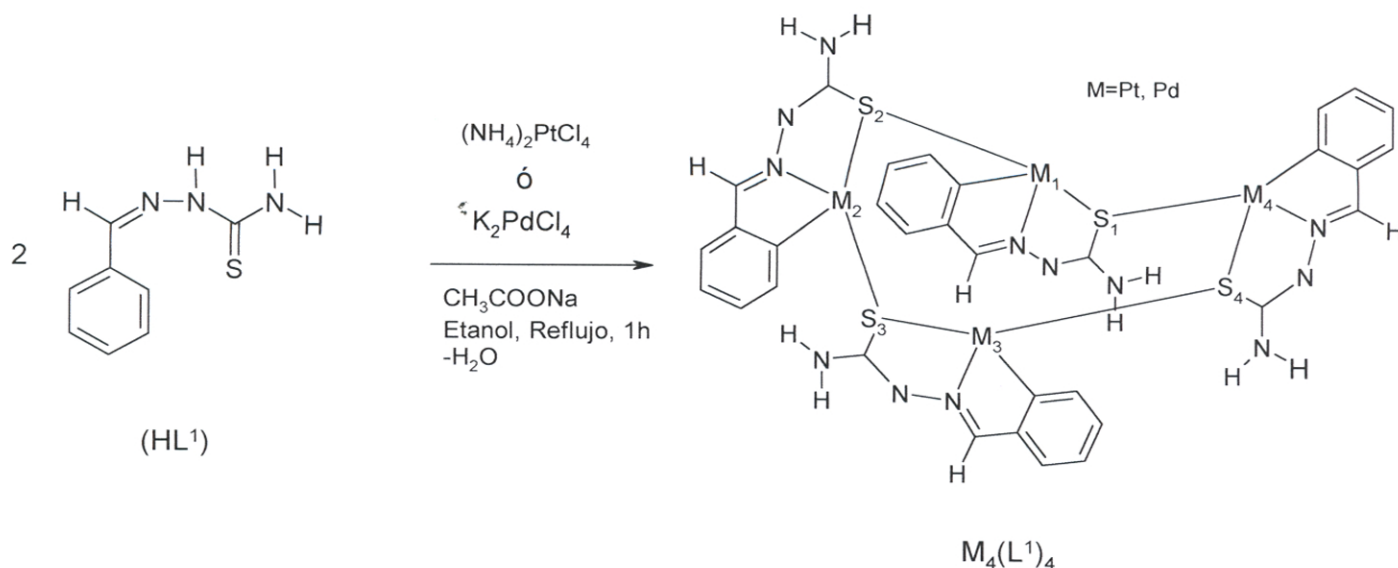
Tabla 4. Datos de Espectroscopía de <sup>13</sup>C-RMN (ppm) de los ligandos derivados de la tiosemicarbazona sintetizados.

Compuesto	$\delta$ (C=N)	$\delta$ ( Ph)	$\delta$ (C=S)
HL <sup>1</sup>	142.3	127.3 ( <i>meta</i> , Ph) 128.6 ( <i>para</i> , Ph) 129.8 ( <i>orto</i> , Ph) 134.2 ( <i>CI</i> , Ph)	178.0
HL <sup>2</sup>	142.9	127.6 ( <i>meta</i> , Ph) 128.6 ( <i>para</i> , Ph) 130.0 ( <i>orto</i> , Ph) 134.0 ( <i>CI</i> , Ph)  125.3 ( <i>para</i> , NPh) 125.9 ( <i>orto</i> , NPh) 128.0 ( <i>meta</i> , NPh) 139.1 ( <i>CI</i> , NPh)	176.0

## 2.4 Síntesis de los complejos metálicos

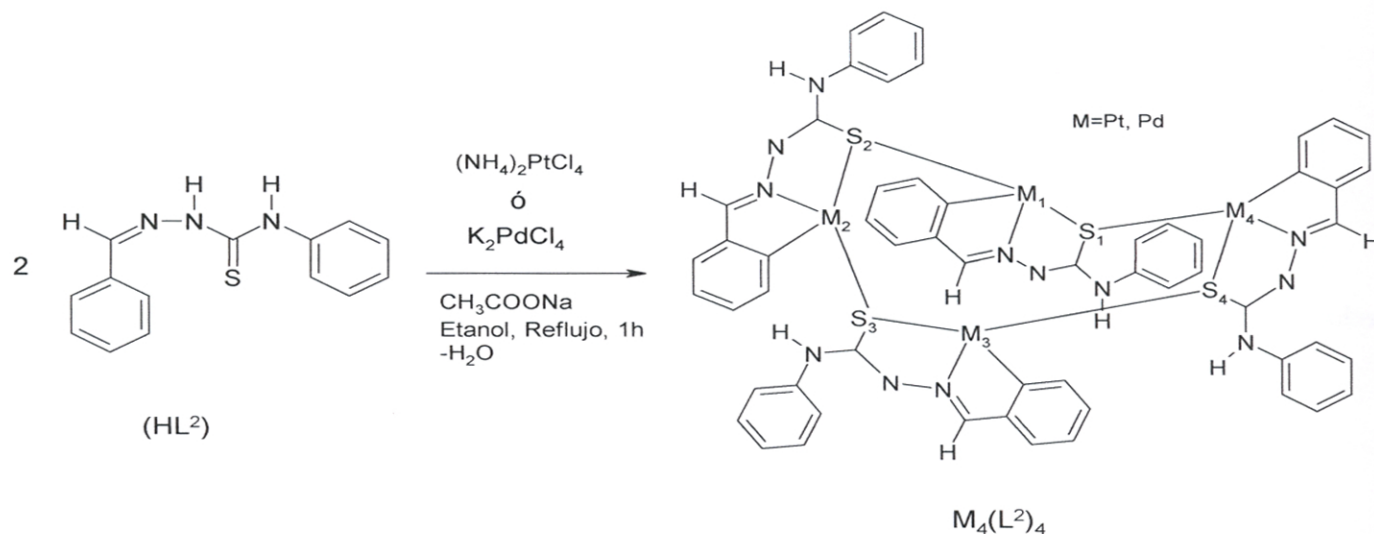
### 2.4.1 Síntesis de los complejos tetranucleares de paladio(II) y platino(II), $Pd_4(L^1)_4$ y

### $Pt_4(L^1)_4$



Una solución de la sal metálica,  $(NH_4)_2PtCl_4$  (0.1865 g, 0.5 mmol) ó  $K_2PdCl_4$  (0.1632 g, 0.5 mmol) en agua-etanol (2:1, 15 mL), se adiciona gota a gota durante 20 minutos a una solución caliente de 1-benzadehidotiosemicarbazona (0.255 g, 1 mmol) en etanol (30 mL) bajo agitación constante. Luego, a la mezcla final se le agrega una solución de acetato de sodio (0.082 g, 1 mmol) en agua (2 mL) y se somete a reflujo por 1 h. Al finalizar la reacción, se forma un precipitado de color rojo ladrillo. La mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava con agua helada y etanol frío (50 mL), y luego se seca el precipitado al vacío (0.51 g). Rendimiento:  $Pd_4(L^1)_4$  : 65 %,  $Pt_4(L^1)_4$  : 53 %.

2.4.2 Síntesis de los complejos tetranucleares de paladio(II) y platino(II),  $Pd_4(L^2)_4$  y  $Pt_4(L^2)_4$



Una solución de la sal metálica,  $(NH_4)_2PtCl_4$  (0.1865 g, 0.5 mmol) ó  $K_2PdCl_4$  (0.1632 g, 0.5 mmol) en agua-etanol (2:1, 15 mL), se adiciona gota a gota durante 20 minutos a una solución caliente de 4-fenil-1-benzadehidotiosemicarbazona (0.255 g, 1 mmol) en etanol (30 mL) bajo agitación constante. Luego, a la mezcla final se le agrega una solución de acetato de sodio (0.082 g, 1 mmol) en agua (2 mL) y se somete a reflujo por 1 h. Al finalizar la reacción, se forma un precipitado de color anaranjado. La mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava con agua helada y etanol frío (50 mL), y luego se seca el precipitado al vacío (0.51 g). Rendimiento:  $Pd_4(L^2)_4$  : 60%,  $Pt_4(L^2)_4$ : 57 %. Los complejos fueron caracterizados por espectroscopía de Masas-FAB(+), IR {Tabla 5, Espectros de IR ( $Pt_4(L^1)_4$ , anexo 1; ,  $Pt_4(L^2)_4$ ,  $Pt_4(L^2)_4$ , anexo 2), RMN ( $^1H$  y  $^{13}C$ ) (Tabla 6) , Espectros de  $^1H$  ( $Pt_4(L^1)_4$  ,  $Pd_4(L^2)_4$ , anexo 3)}.

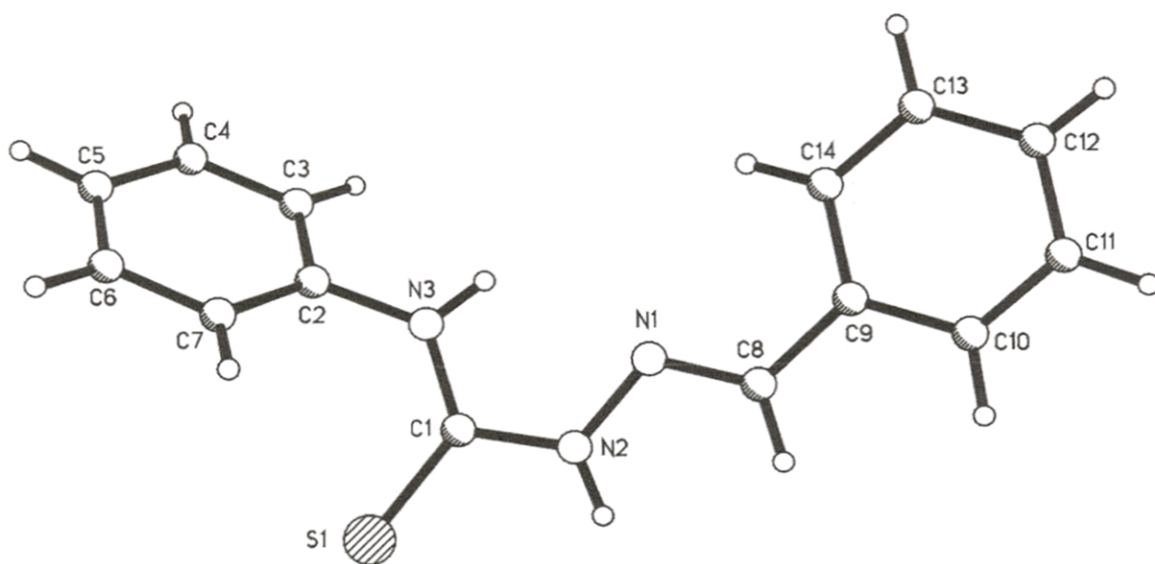
## 2.5 Análisis estructural

### *Ligando 1-benzaldehído-4-feniltiosemicarbazona (HL<sup>2</sup>)*

Luego de filtrar la mezcla final incolora del ligando, ésta fue colocada dentro de un refrigerador y después de varias horas se obtuvo cristales cortos en forma rectangular. Luego de filtrar, lavar con etanol helado y secar al vacío, los cristales fueron de buena calidad para la determinación estructural por estudios de difracción de rayos X.

La estructura cristalina del ligando HL<sup>2</sup> se muestra en el la Fig. 28. Los datos cristalinos y detalles de refinamiento para el ligando HL<sup>2</sup> se encuentran en la Tabla 7 mientras que los ángulos y las longitudes de enlace seleccionadas se encuentran informados en la Tabla. 8.

La estructura molecular del ligando HL<sup>2</sup> obtenida por difracción de rayos X está de acuerdo con la fórmula estructural propuesta, confirmada además por espectroscopía de IR, Masas y RMN (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C).



*Fig. 28 Estructura cristalina del ligando HL<sup>2</sup>*

Tal como se observa en la Fig. 28, el ligando HL<sup>2</sup> adopta una conformación *trans* con respecto a los grupos fenilo y -NH-C(=S)- que se encuentran alrededor del enlace -C(8)=N(1)-. Probablemente, este resultado se debe a la presencia del enlace de hidrógeno intramolecular N(3)-H.....N(1) (2.157 Å ) encontrado en la estructura del ligando HL<sup>2</sup> y que se evidencia también en la estructura molecular del ligante 3-fenilpropenaltiosemicarbazona resuelta por difracción de rayos X [55].

La estructura molecular del ligando HL<sup>2</sup> no es planar debido a que el ángulo diedro entre los planos -C=N-NH-C(=S)- y C(1)-N(3)-C(2)-C(7) es igual a 46.8 ° . Las longitudes de enlace de los grupos, C(1)=S(1) (1.683 Å), C(1)-N(3) (1.342 Å) y N(3)-C(2) (1.422 Å), son similares a las longitudes de enlace encontrados para otro ligando derivado de la 1-(2-benzoílpíridina)-4-metiltiosemicarbazona (1.680, 1.323, 1.449 Å, respectivamente) [56]. Probablemente, las pequeñas diferencias encontradas en las longitudes de enlace con respecto a estos grupos se deben al efecto inductivo y resonante que presentan los grupos sustituyentes metilo y fenilo, respectivamente, con relación al ligando HL<sup>2</sup>.

Tabla 7. Datos cristalinos y detalles de refinamiento para el ligando HL<sup>2</sup>

Fórmula empírica	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S
M (g/mol)	255.34
Color, hábito	incoloro
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	5.9877(9)
b (Å)	10.2846(15)
c (Å)	11.4095(16)
α (°)	68.040(2)
β (°)	82.514(3)
γ (°)	86.886(2)
V (Å <sup>3</sup> )	646.07(16)
Z; F(000)	2; 268
Densidad(calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	1.313
μ (mm <sup>-1</sup> )	0.235
Intervalo de colección (2θ)	0.989 – 25.00
Reflexiones únicas	3388
<i>Reflexiones</i>	
observadas (I > 2σ (I)).	2252
Parámetros refinados	215
wR <sub>2</sub> (reflex. únicas)	0.1693
R <sub>1</sub> (reflex.observadas)	0.072
GOOF	1.117
Mayor densidad no asignada	-0.308 / 0.376
(pico, agujero) (e/ Å <sup>3</sup> ), min./máx.	

### Complejo de platino(II), $Pt_4(L^2)_4$

Durante la recristalización del complejo  $Pd_4(L^2)_4$  en una mezcla de solvente  $CH_2Cl_2$ - $C_2H_5OH$  (1:3 v/v) se obtuvieron monocristales adecuados para la determinación estructural por difracción de rayos X.

La estructura cristalina del complejo  $Pt_4(L^2)_4$  se muestra en la Fig. 29. Los datos cristalinos y detalles de refinamiento para el complejo  $Pt_4(L^2)_4 \cdot 2(C_2H_5OH)$  se encuentran informados en la Tabla 8 mientras que los ángulos y las longitudes de enlace seleccionadas se encuentran informados en la Tabla 9.

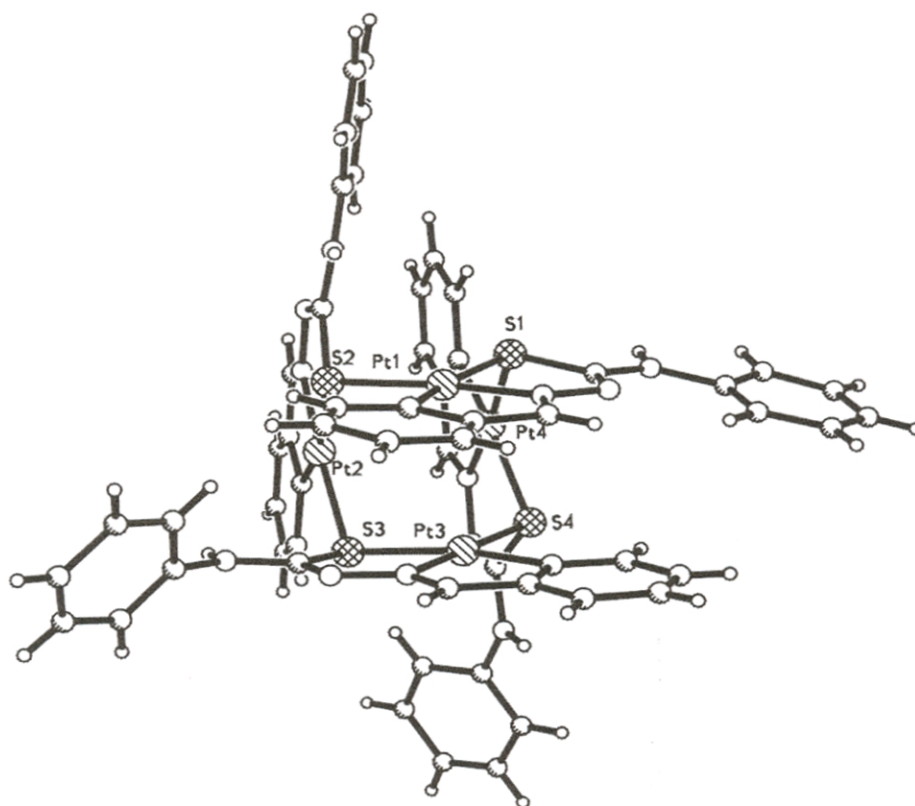


Fig. 29. Estructura cristalina del complejo de platino(II),  $Pt_4(L^2)_4$

Tal como se observa en la Fig. 29, el análisis estructural de  $Pt_4(L^2)_4$  realizado mediante difracción de rayos X demuestra la existencia de un complejo tetranuclear de platino(II) de geometría cuadrada plana distorsionada con respecto a la esfera de coordinación de cada centro nuclear. Este complejo metálico  $Pt_4(L^2)_4$  está formado por 4 ligandos desprotonados tridentados (C, N, S) y 4 átomos de platino que se alternan con los átomos de azufre que actúan como puente de enlace a cada metal. Cada ión



Pt(II) está coordinado a un ligando desprotonado a través de los átomos dadores, nitrógeno del grupo imino ( $-C=N^{1-}$ ) y azufre del grupo C-S y además, el metal se encuentra enlazado a un carbono aromático, formando un anillo quelato de 8 átomos. La esfera de coordinación (Fig. 30) se completa con el átomo de azufre que proviene de otro ligando y obtiene una configuración *cis* con respecto al azufre del ligando quelato. Cada par de ligandos tiosemicarbazonas son paralelos y se ordenan en forma perpendicular entre sí, produciendo una conformación similar a la obtenida para el complejo tetranuclear de paladio(II) con ligandos 1-etilfenilcetonatiosemicarbazona [46].

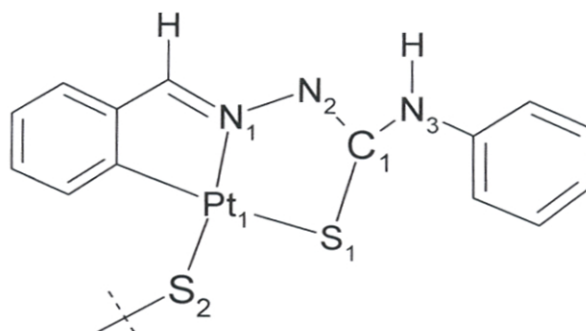


Fig. 30 Fórmula estructural de un centro metálico del complejo  $Pt_4(L^2)_4$  extraída de su estructura molecular

La longitud de enlace del grupo C(1)-S(1) (1.817 Å) en el complejo metálico está de acuerdo con el aumento del orden de enlace del grupo  $-N(2)=C(1)-S(1)$  cuya longitud de enlace N(2)-C(1) es igual a 1.315 Å y dicho valor está dentro del rango para un enlace simple C-N (1.354 Å) y un enlace doble C=N (1.29 Å) [13, 57, 58]. Este resultado es consistente con la deslocalización de la carga negativa que se genera después de la desprotonación del ligando y se extiende sobre la cadena C-N-N-C(S). Los ángulos de enlace S(1)-Pt(1)-N(1), N(1)-Pt(1)-C(10), C(10)-Pt(1)-S(2), S(2)-Pt(1)-

S(1), encontrados para un centro nuclear de platino, fueron 83.3, 81.1, 94.1 y 101.8 °, respectivamente, mientras que los ángulos diedros N(1)-Pt(1)-S(1)-C(1), C(10)-Pt(1)-S(1)-C(1), S(1)-Pt(1)-N(1)-N(2) y Pt(1)-N(1)-N(2)-C(1), resultaron ser -7.4, -25.8, 6.8 y -1.7, respectivamente. Estos resultados confirman que la esfera de coordinación del platino es cuadrada plana ligeramente distorsionada. Las longitudes de enlace Pt(1)-S(2)<sub>puente</sub>, *trans* al átomo de nitrógeno (N(1)), son menores que aquellas distancias Pt(1)-S(1)<sub>quelato</sub>, *trans* al carbono aromático, para cada centro metálico (Pt(1)-S(2): 2.292 Å, Pt(1)-S(1): 2.348 Å). Esto indica la diferente influencia *trans* que ejerce el carbono aromático y el nitrógeno en el ligando coordinado.

Tabla 8. Datos cristalinos y detalles de refinamiento para el complejo  $\text{Pt}_4(\text{L}^2)_4 \cdot 2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})$

Fórmula empírica	$\text{C}_{60}\text{H}_{56}\text{O}_2\text{N}_{12}\text{S}_4\text{Pt}_4$
M (g/mol)	1885.77
Color	anaranjado
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$\text{P2}_1$
a (Å)	12.7083(6)
b (Å)	13.6385(7)
c (Å)	17.0314(9)
$\alpha$ (°)	90.00
$\beta$ (°)	94.0540(10)
$\gamma$ (°)	90.00
V (Å <sup>3</sup> )	2944.5(3)
Z; F(000)	2; 1784
Densidad(calc.) (g/cm <sup>3</sup> )	2.127
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	9.669
Intervalo de colección (2 $\theta$ )	0.907 – 29.46
Reflexiones únicas	19123
<i>Reflexiones</i>	
observadas ( $I > 2\sigma(I)$ ).	13693
Parámetros refinados	713
wR <sub>2</sub> (reflex. únicas)	0.0774
R <sub>1</sub> (reflex. observadas)	0.0338
GOOF	1.011
Mayor densidad no asignada (pico, agujero) (e/ Å <sup>3</sup> ), min./máx.	- 1.136 / 1.711

Tabla. 9 Longitudes (Å) y ángulos de enlace (°) para el ligando HL<sup>2</sup> y su complejo de platino(II), Pt<sub>4</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>4</sub>.

	[HL <sup>2</sup> ]	Pt <sub>4</sub> (L <sup>2</sup> ) <sub>4</sub>
<i>Longitudes de enlace</i>		
S(1)-C(1)	1.686(3)	1.817(10)
N(2)-C(1)	1.354(4)	1.315(12)
N(1)-N(2)	1.378(4)	1.391(10)
N(1)-C(8)	1.284(4)	1.285(12)
N(3)-C(1)	1.342(4)	1.321(12)
N(3)-C(2)	1.422(4)	1.435(14)
C(8)-C(9)	1.457(4)	1.447(13)
Pt(1)-S(1)		2.348(2)
Pt(1)-N(1)		1.987(7)
Pt(1)-C(10)		2.002(8)
Pt(1)-S(2)		2.291(2)
Pt(2)-S(2)		2.347(2)
Pt(4)-S(1)		2.297(2)
<i>Ángulos de enlace</i>		
N(3)-C(1)-S(1)	126.1(2)	114.9(8)
N(2)-C(1)-S(1)	118.6(2)	124.3(7)
C(8)-N(1)-N(2)	115.0(3)	118.0(7)
N(1)-C(8)-C(9)	121.8(3)	115.3(8)
C(1)-N(2)-N(1)	119.8(3)	112.8(8)
C(1)-N(2)-H(2)	120.0(2)	
C(1)-N(3)-H(3)	113.0(2)	114.3

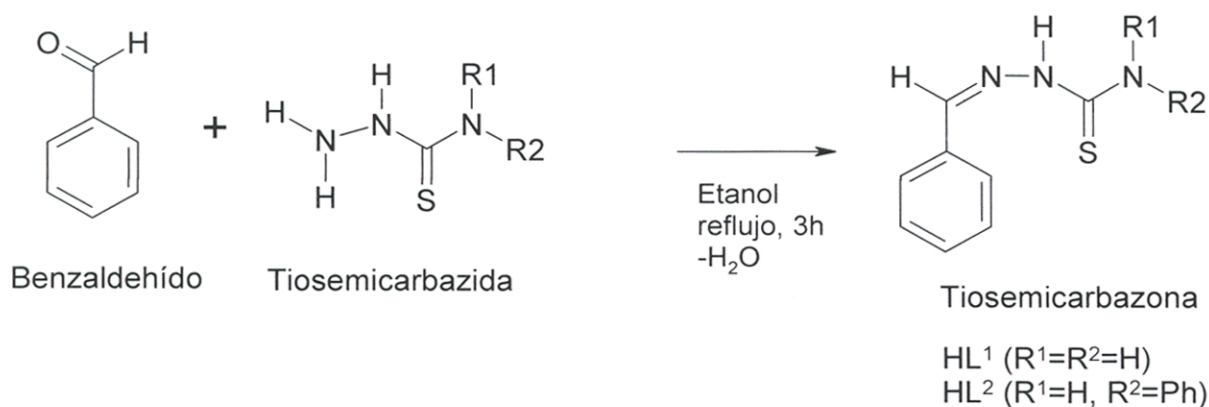
C(1)-S(1)-Pt(1)	93.8(3)
S(1)-Pt(1)- N(1)	83.3(2)
N(1)-Pt(1)-C(10)	81.1(3)
C(8)-N(1)-Pt(1)	117.3(6)
N(2)-N(1)-Pt(1)	124.8(6)

### 3.-RESULTADOS Y DISCUSION

3.1 Síntesis y caracterización de los ligandos y sus complejos de platino(II) y paladio(II).

#### 3.1.1 Síntesis de ligandos

Los ligandos 1-benzaldehídotosemicarbazona ( $HL^1$ ) y 1-benzaldehído-4-feniltiosemicarbazona ( $HL^2$ ) fueron preparados con altos rendimientos (69-75%) mediante la reacción del benzaldehído y la tiosemicarbazida en etanol, según se muestra en el siguiente esquema:



Una de las dificultades que se presentó en la obtención de los ligandos derivados de la tiosemicarbazona fue la poca solubilidad de la tiosemicarbazida en etanol a temperatura ambiente, este problema fue solucionado sometiendo a un calentamiento a 50°C. Con respecto a la síntesis del ligando  $HL^1$ , en la mezcla de reacción final se obtuvo un precipitado como producto orgánico. A pesar de su recristalización en una mezcla  $CHCl_3-C_2H_5OH$  (1:2, v/v), se obtuvo un sólido amarillo claro. Sin embargo, para la obtención del ligante  $HL^2$ , el producto final fue una solución incolora que aprovechando su estado físico ésta fue colocada dentro de un refrigerador y se obtuvo cristales cortos en forma rectangular. Estos cristales fueron de buena calidad para la determinación estructural por estudios de difracción de rayos X.

### 3. 1.2 *Complejos de platino(II) y paladio(II).*

Los complejos de Pt(II) y Pd(II) con ligantes 1-benzaldehído-tiosemicarbazona ( $HL^1$ ) y 1-benzaldehído-4-feniltiosemicarbazona ( $HL^2$ ) fueron preparados con rendimientos del 55 al 65%) mediante la reacción del ligante tiosemicarbazona en etanol y la sal metálica ( $(NH_4)_2PtCl_4$  o  $K_2PdCl_4$ ) en una relación molar ligante: metal de 2:1, seguido por la adición del acetato de sodio en agua.

Con respecto a la síntesis de los complejos de platino(II) y paladio(II), en la mezcla de reacción final, los complejos metálicos se obtuvieron como sólidos y solamente, la recristalización del complejo  $Pt_4(L^2)_4$  en  $CH_2Cl_2$ - $C_2H_5OH$  (1:3, v/v) produjo monocristales de buena calidad para su determinación estructural por difracción de rayos X.

#### 3.1.3- *Espectroscopía de Infrarrojo (IR)*

En todos los espectros IR, las vibraciones asignadas entre  $3140$ - $3243\text{ cm}^{-1}$  al estiramiento N-H para los ligandos HL, desaparecen después de la formación del complejo metálico, lo cual indica la desprotonación del grupo tioamido (-NHCS) en los ligandos, originando una deslocalización electrónica entre los grupos tiocarbonilo (C=S) e imino (C=N) que se manifiesta por el desplazamiento de las bandas de absorción a frecuencias mayores o menores con respecto a los espectros de los correspondientes ligandos. Las bandas de absorción de mediana intensidad en los intervalos de  $1586$ - $1625\text{ cm}^{-1}$  y  $1000$ - $1060\text{ cm}^{-1}$  asignadas a las vibraciones  $\nu(C=N)$  y  $\nu(C=S)$ , respectivamente, están desplazadas hacia frecuencias más bajas ( $1543$ - $1620\text{ cm}^{-1}$  y  $900$ - $980\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente) en la formación de los complejos de platino(II) y paladio(II). Estos resultados indican que los ligandos desprotonados están coordinados al ion metálico a través de los átomos dadores nitrógeno y azufre [46]. Además, la banda de absorción correspondiente al grupo-NH<sub>2</sub> que aparece en el espectro IR para el ligando

HL<sup>1</sup>, no se desplaza o desaparece en la formación del complejo Pt<sub>4</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>4</sub>, lo cual indica la no coordinación del grupo -NH<sub>2</sub> al centro metálico [46].

### 3.1.4 Espectros de Masas

Los espectros de masas FAB(+) de los ligandos HL<sup>1</sup> y HL<sup>2</sup> y sus complejos de platino(II) revelan que las señales de los iones moleculares están de acuerdo con las fórmulas estructurales propuestas.

Los espectros de masas FAB(+) de los ligandos HL<sup>1</sup> y HL<sup>2</sup> (Figs. 16 y 17 ) muestran las señales de m/z igual a 179 (M<sub>calculado</sub> = 179) y 255 (M<sub>calculado</sub> = 255), respectivamente. Estos resultados indican que las masas moleculares de los ligandos sintetizados están de acuerdo con las fórmulas sugeridas. Las demás señales que se observan en los espectros de masas representan la sucesiva degradación de la molécula.

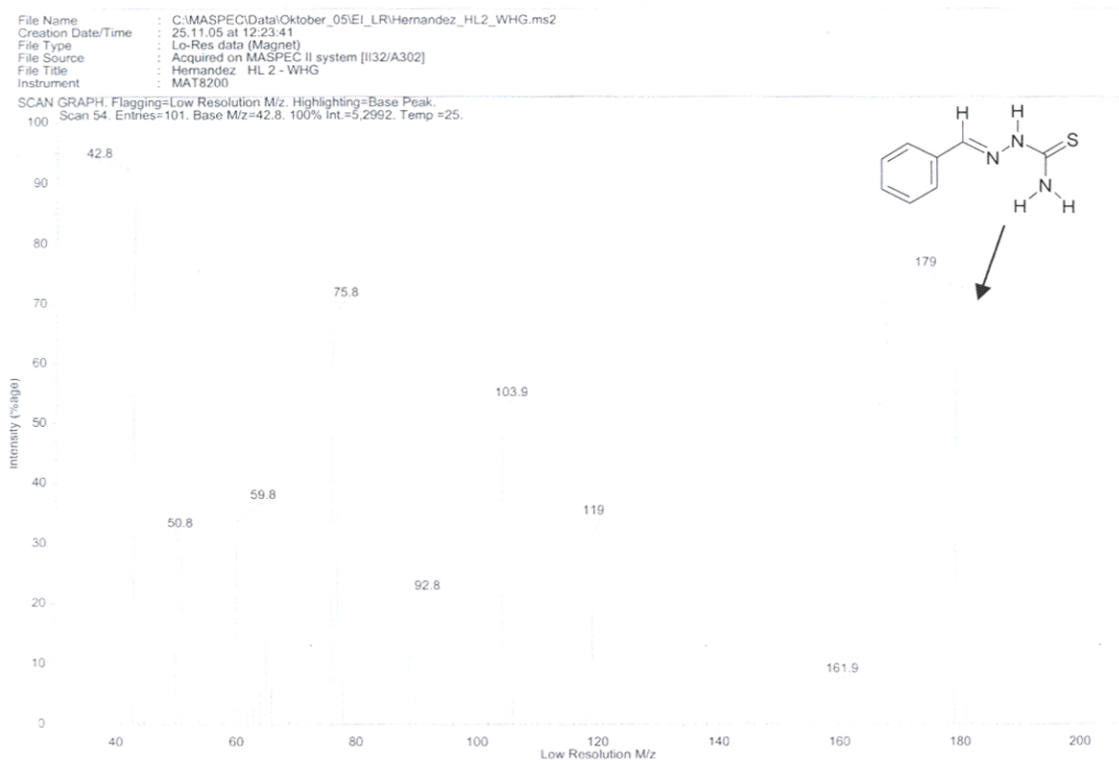
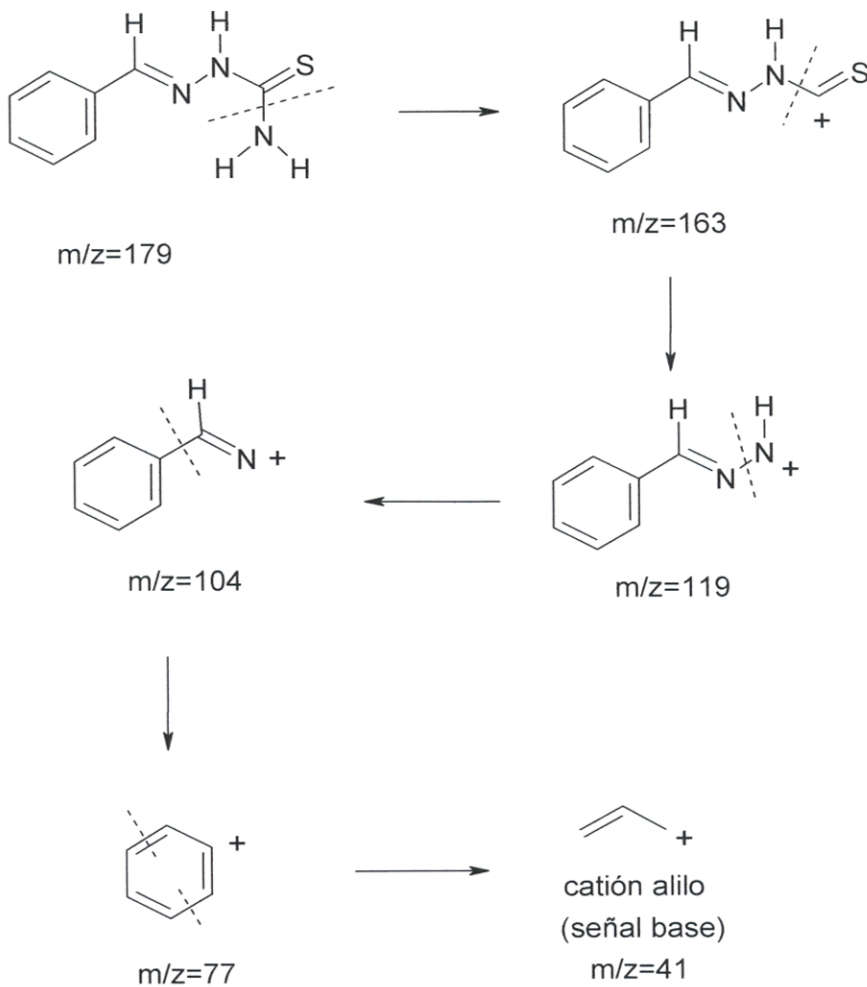


Fig. 16 Espectro de masas-FAB(+) del ligando HL<sup>1</sup>





Esquema 2. Fragmentación del ligando  $HL^1$  empleando su respectivo espectro de masa.

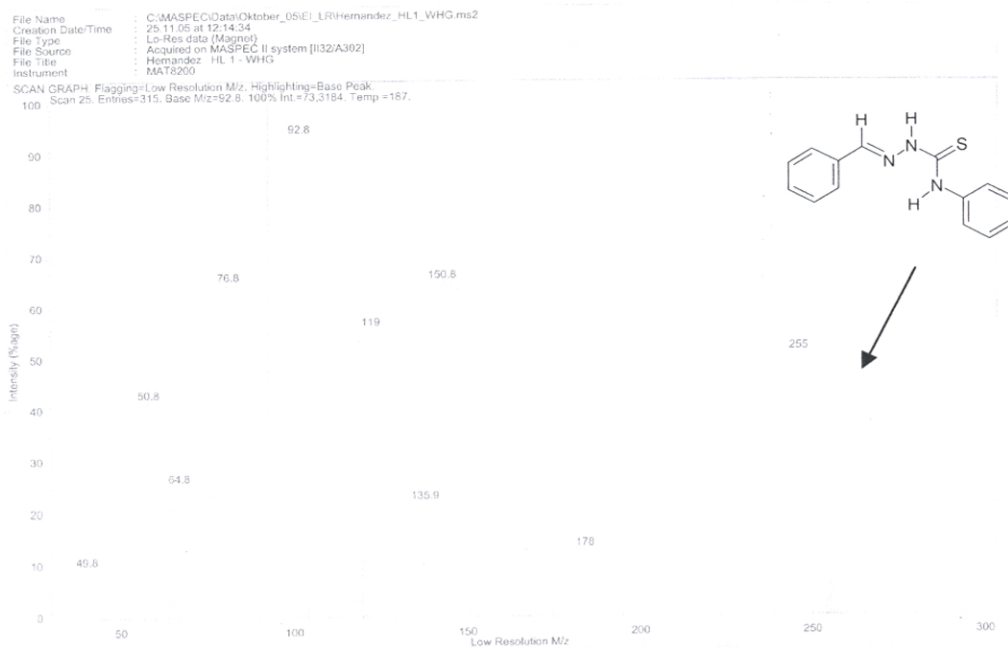
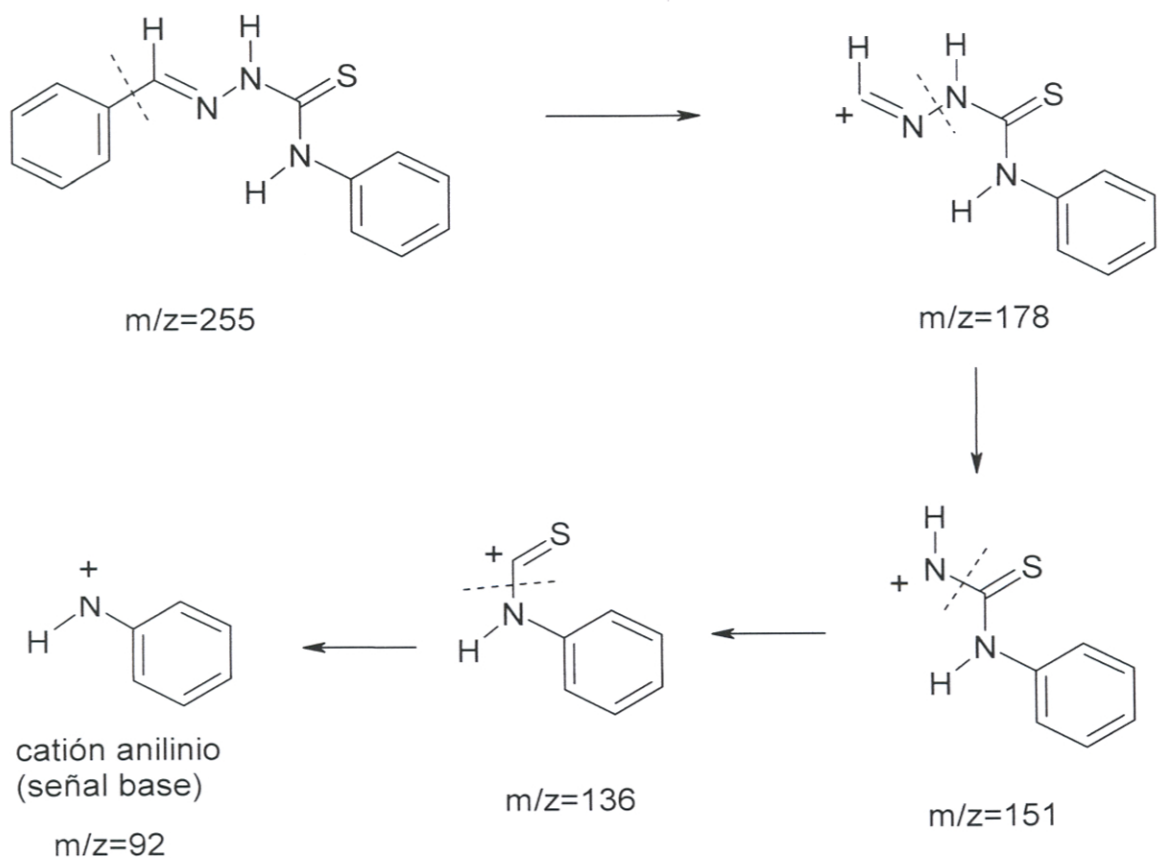


Fig. 17 Espectro de masas-FAB(+) del ligando  $HL^2$



Esquema 3. Fragmentación del ligando  $HL^2$  empleando su respectivo espectro de masa

Tal como se observan en las Figs. 18 y 19, las señales de  $m/z$  que se observan a 1489 y 1794 para los complejos  $Pt_4(L^1)_4$  ( $M_{\text{calculado}}= 1492$ ) y  $Pt_4(L^2)_4$  ( $M_{\text{calculado}}= 1796$ ), respectivamente, confirman las fórmulas estructurales propuestas.

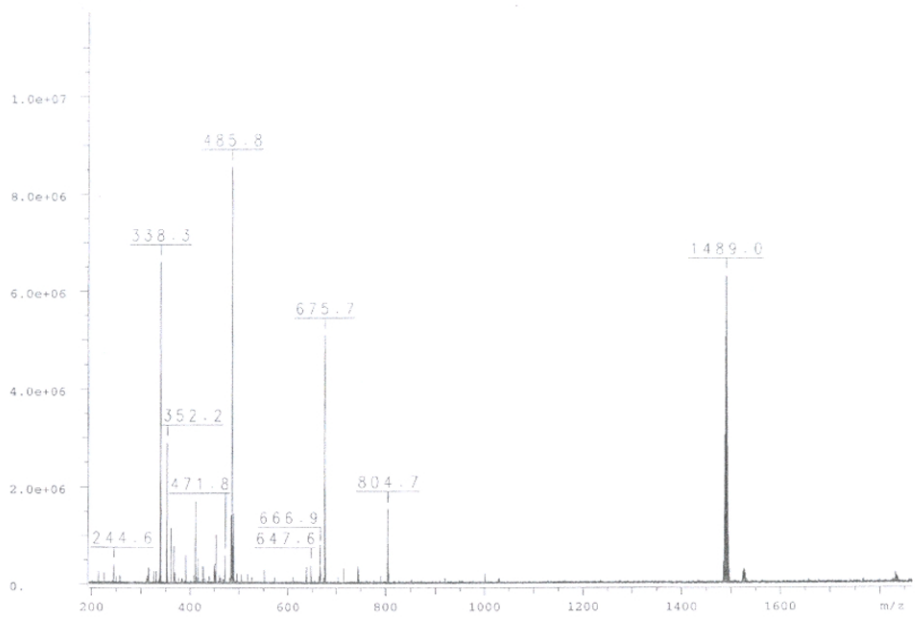


Fig. 18 Espectro de masas-FAB(+) del complejo  $Pt_4(L^1)_4$

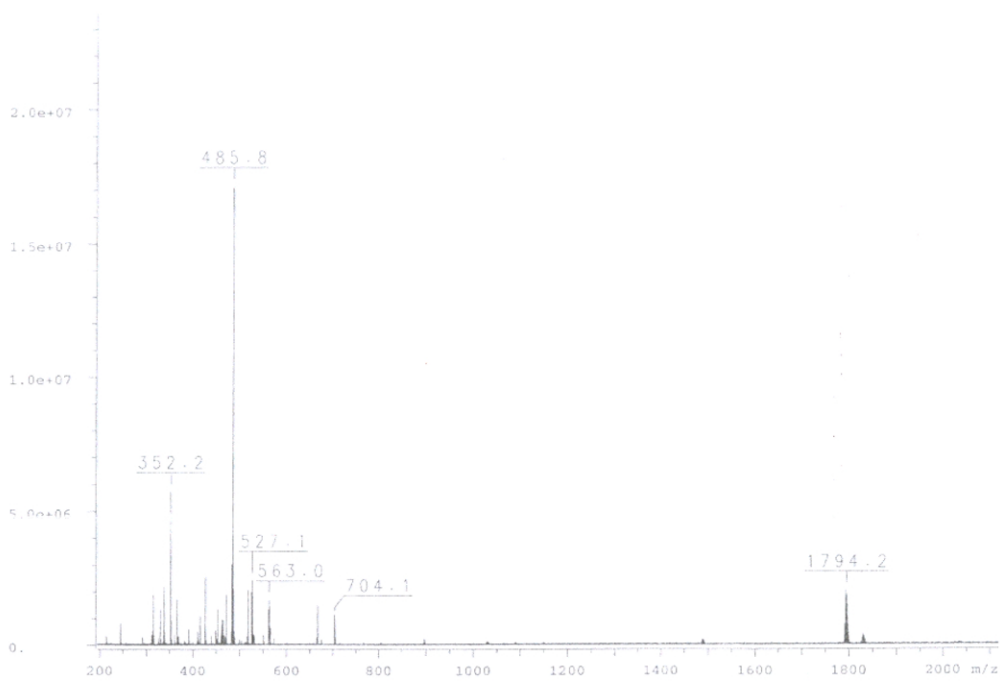


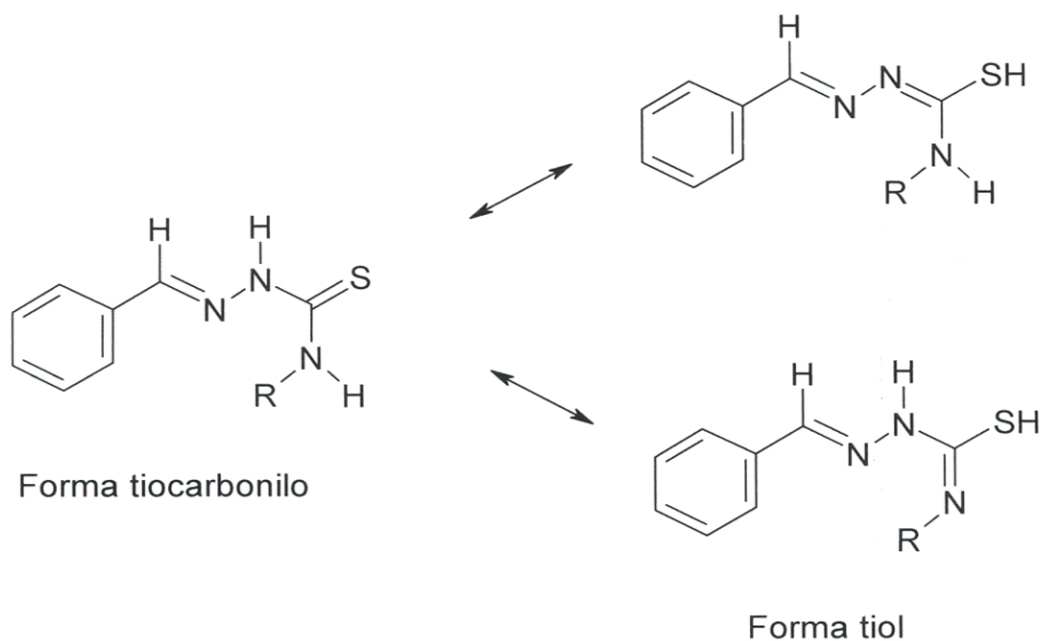
Fig. 19 Espectro de masas-FAB(+) del complejo  $Pt_4(L^2)_4$

### 3.1.5 Espectros de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C

Las asignaciones de las resonancias de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C para los ligandos derivados de la tiosemicarbazona y sus complejos de paladio(II) y platino(II), fueron obtenidas a partir de los espectros de RMN (<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C) registrados en DMSO-d<sub>6</sub> a 300 K.

#### Ligandos

En los espectros de RMN-<sup>1</sup>H de los ligandos HL<sup>1</sup> (Fig. 20) y HL<sup>2</sup> (Fig. 21), no aparece la línea de resonancia correspondiente al grupo tiol (-SH) ( $\delta=4.0$  ppm), lo cual confirma que el ligante en DMSO-d<sub>6</sub> presenta el grupo tiocarbonilo (-C=S) como forma tautomérica (Esquema 4) [27, 46]. Además, las líneas de resonancias del grupo =N-N-H aparecen como singletes en el intervalo de 11.42 – 11.83 ppm mientras los protones del grupo H-C=N- se observan en el rango de 8.05-8.17 ppm.



Esquema 4 Formas tautoméricas del ligando tiosemicarbazona

Std Proton parameters

Automation directory:  
Sample : Prof. L. Beyer / W. Hernandez; HL2-WR6

Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: dmsc  
Temp: 26.0 C / 299.1 K  
Operator: vnmr1  
Mercury-400BB "localhost"

Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.998 sec  
Width 6402.0 Hz  
8 repetitions  
OBSERVE H1, 400.0196246 MHz  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 32768  
Total time 0 min, 46 sec

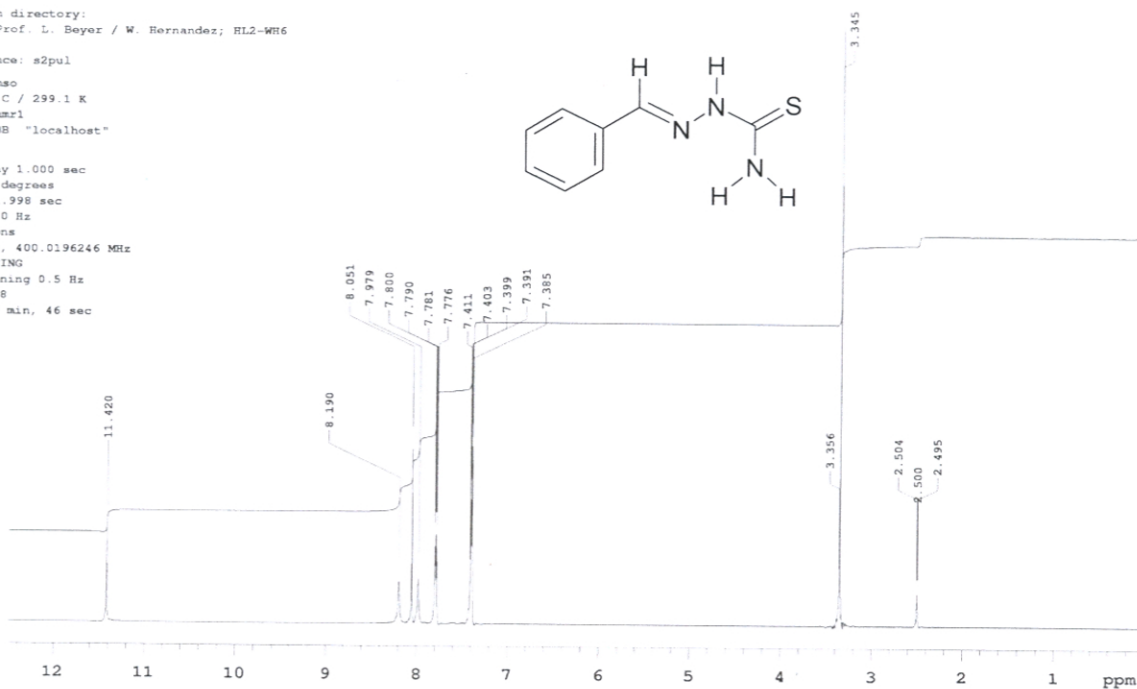


Fig. 20 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del ligando HL<sup>1</sup>

Std Proton parameters

Automation directory:  
Sample : Prof. L. Beyer / W. Hernandez; HL1-WR6

Pulse Sequence: s2pul  
Solvent: dmsc  
Temp: 26.0 C / 299.1 K  
Operator: vnmr1  
Mercury-400BB "localhost"

Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.998 sec  
Width 6402.0 Hz  
8 repetitions  
OBSERVE H1, 400.0196246 MHz  
DATA PROCESSING  
Line broadening 0.5 Hz  
FT size 32768  
Total time 0 min, 46 sec

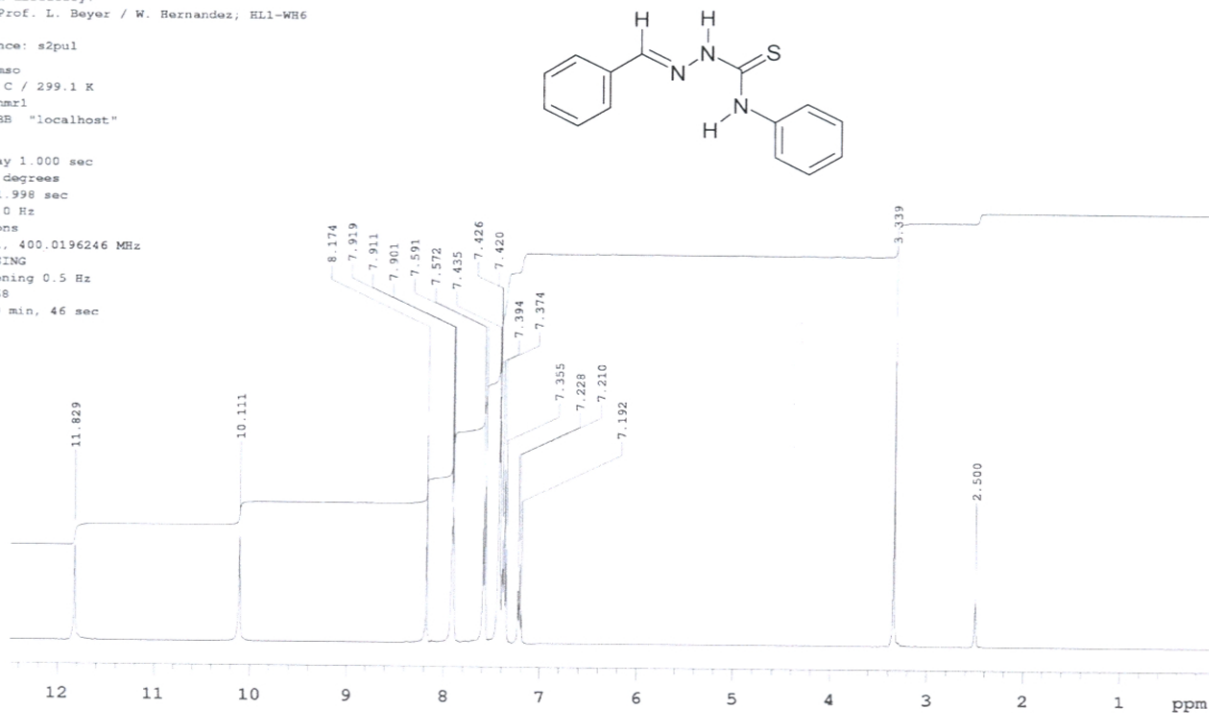


Fig. 21 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del ligando HL<sup>2</sup>

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del ligando **HL**<sup>1</sup>, los protones del grupo  $-\text{NH}_2$  presentan dos líneas de resonancias a 7.98 y 8.19 ppm, lo cuál indica que los protones del grupo amino terminal no son equivalentes y esta evidencia se atribuye a la restringida rotación alrededor del enlace C-N (carbono del grupo tiocarbonilo y el nitrógeno de la amina terminal) debido a su carácter de enlace doble parcial [28, 29]. Las líneas de resonancia para los protones aromáticos están de acuerdo a la multiplicidad encontrada y aparecen a 7.78 (doblete), 7.41 (tripleto) y 7.80 (tripleto) ppm. para los protones *orto*-, *meta*- y *para*-, respectivamente.

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del ligando **HL**<sup>2</sup>, la línea de resonancia correspondiente al grupo  $-\text{NH-Ph}$  se observa como un singlete desplazado a campo bajo ( $\delta = 10.11$  ppm) debido a la presencia del grupo vecinal tiocarbonilo,  $-\text{C=S}$  (aceptor de electrones) y del grupo fenilo presente en la amina terminal, lo cuál provoca una disminución de la basicidad del ligando [30, 47]. Esta evidencia también se manifiesta en los desplazamientos químicos de los protones aromáticos del benzaldehído que aparecen a 7.91 (doblete), 7.43 (tripleto) y 7.42 (tripleto) ppm. para los protones *orto*-, *meta*- y *para*-, respectivamente, mientras que las líneas de resonancia para los protones *orto*-, *meta*- y *para*- del grupo fenilamino se observan a 7.58 (doblete), 7.37 (tripleto) y 7.21 (tripleto) ppm. Estos resultados obtenidos indican que los protones aromáticos de los dos anillos fenilos no son equivalentes y existe un ligero desplazamiento químico en el rango de 0.2-0.3 ppm [31, 48].

Los espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  de los ligandos **HL**<sup>1</sup> (Fig. 22) y **HL**<sup>2</sup> (Fig. 23) muestran una resonancia a 142.3 y 142.9 ppm, respectivamente, que se asigna al grupo  $-\text{C=N}$ . Estos resultados son similares a los desplazamientos químicos encontrados para los ligandos benzofenonatiosemicarbazona (141 ppm) y 3-fenilpropenaltiosemicarbazona (144.8 ppm), donde la presencia de los grupos fenilo y fenilalilo en el carbono del grupo imino

(-C=N-) originan un desplazamiento de 1.3 ppm. hacia campo alto y 2.5 ppm hacia campo bajo, respectivamente, con respecto al ligante HL<sup>1</sup> [49, 50]. A campo bajo se observa una señal a 178.0 y 176.0 ppm. que se asigna al grupo tiocarbonilo (C=S) para los ligandos HL<sup>1</sup> y HL<sup>2</sup>, respectivamente, mientras que las líneas de resonancia para los carbonos aromáticos se observan en el intervalo de 127.3-134.2 (HL<sup>1</sup>) y 127.6-134.0 (HL<sup>2</sup>). La inequivalencia de los grupos fenilos en el ligando HL<sup>2</sup> se evidencia por la aparición de señales de resonancia adicionales en el intervalo de 125.3-139.1 ppm. correspondientes a los carbonos aromáticos del grupo fenilo en la amina terminal.

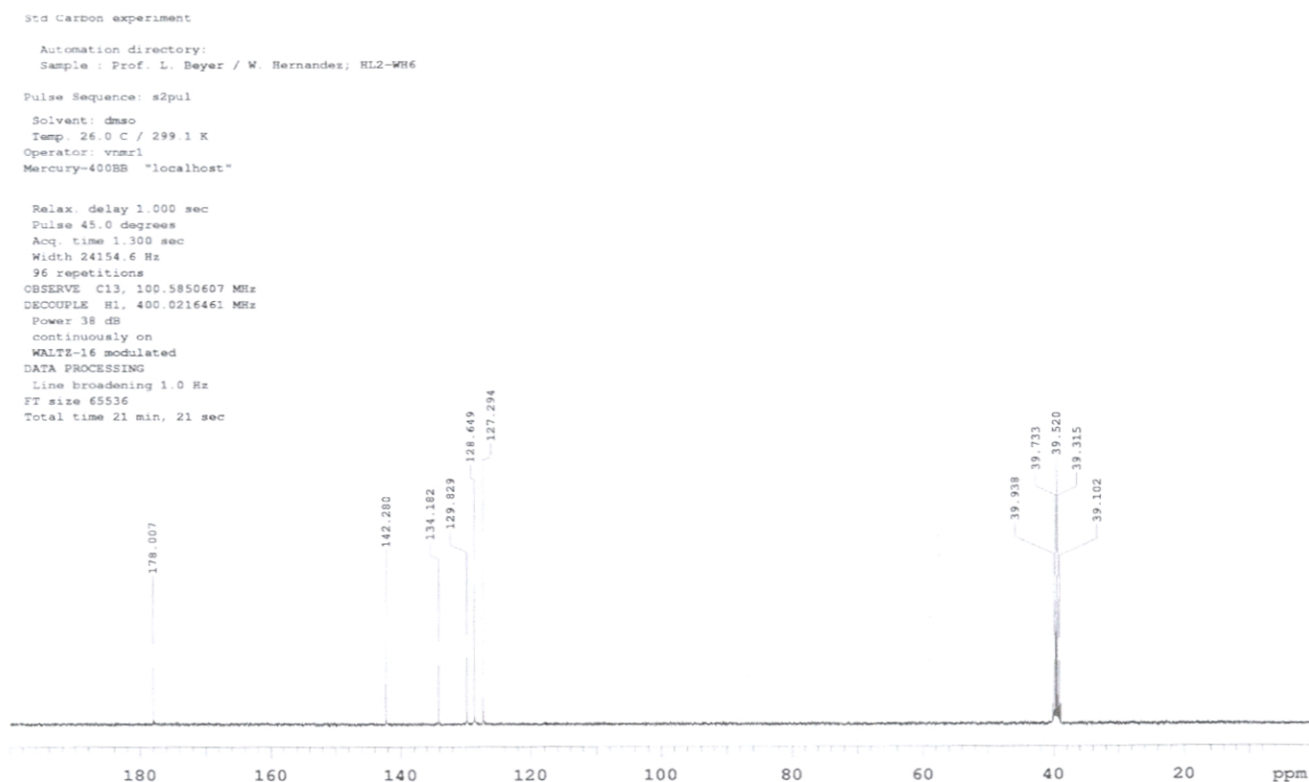


Fig. 22 Espectro de RMN-<sup>13</sup>C del ligando HL<sup>1</sup>

Std Carbon experiment  
Automation directory:  
Sample : Prof. L. Beyer / W. Hernandez; HL1-WR6  
Pulse Sequence: szpul  
Solvent: dmsd  
Temp. 26.0 C / 299.1 K  
Operator: vnmr1  
Mercury-400BB "localhost"

Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 1.300 sec  
Width 24154.6 Hz  
96 repetitions  
OBSERVE C13, 100.5850629 MHz  
DECOUPLE H1, 400.0216461 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 1.0 Hz  
FT size 65536  
Total time 21 min, 21 sec

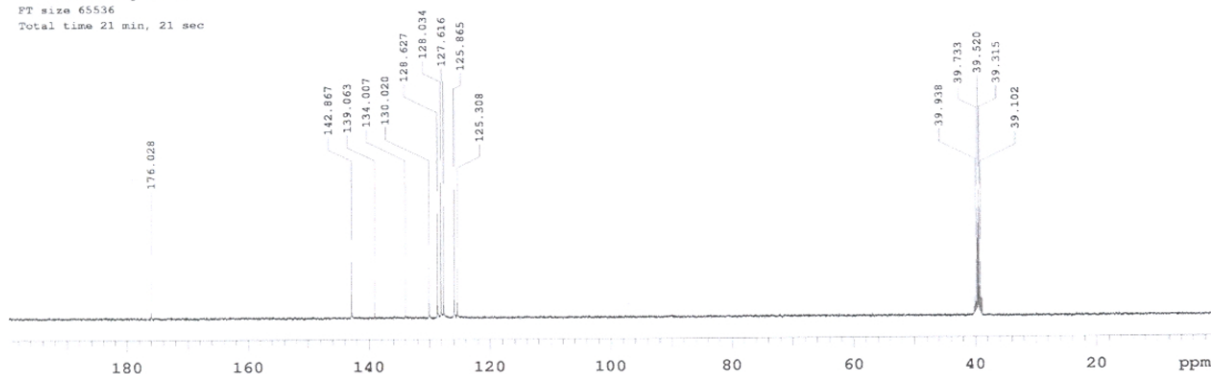
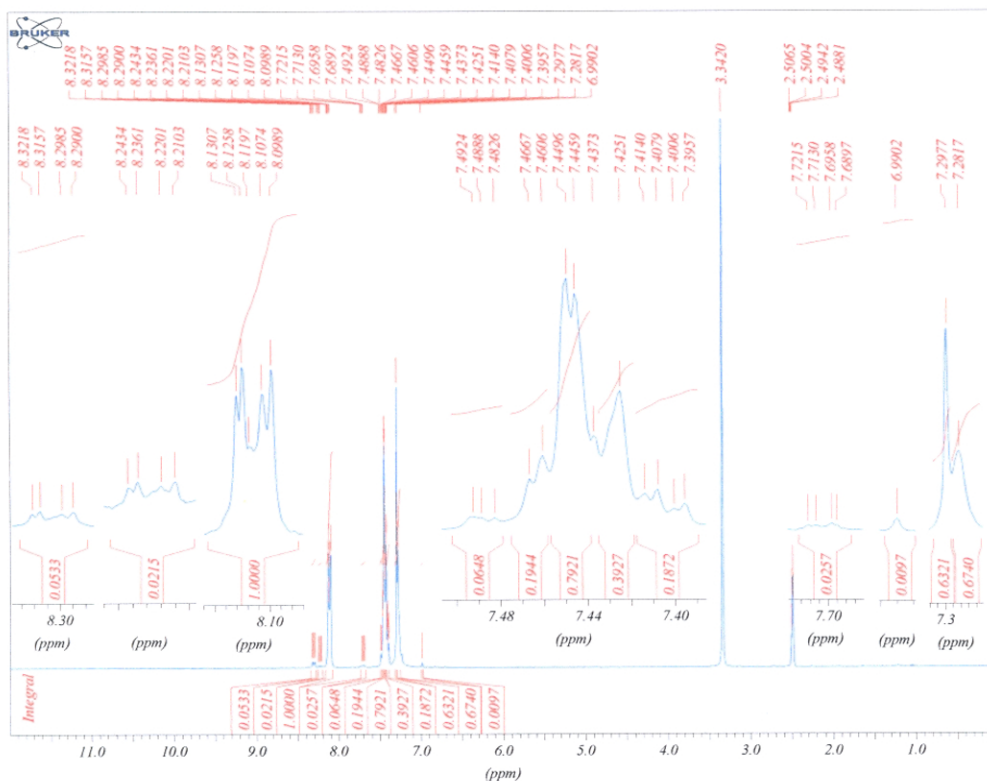


Fig. 23 Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del ligando HL $^2$

### Complejos de paladio(II) y platino(II)

En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los complejos de paladio(II) (Fig. 24) y platino(II) (Fig. 25), la desaparición de la señal correspondiente al grupo  $-\text{N}-\text{H}-\text{C}(=\text{S})$  confirma la desprotonación de los ligandos en la formación de los complejos metálicos. Las resonancias de los protones de la amina terminal  $\text{NH}_2$  persisten en los complejos  $\text{Pd}_4(\text{L}^1)_4$  y  $\text{Pt}_4(\text{L}^1)_4$  y se muestran como dobletes a 8.20-8.30 ppm (Fig. 24) y 8.0-8.20 ppm.(anexo 3), respectivamente, mientras que para los complejos  $\text{Pd}_4(\text{L}^2)_4$  y  $\text{Pt}_4(\text{L}^2)_4$ , las resonancias de los protones grupo  $\text{NHPH}$  se muestran como singlete ( $\delta=9.60$  ppm, anexo 3) y doblete ( $\delta=9.15-9.70$  ppm, Fig. 25), respectivamente.

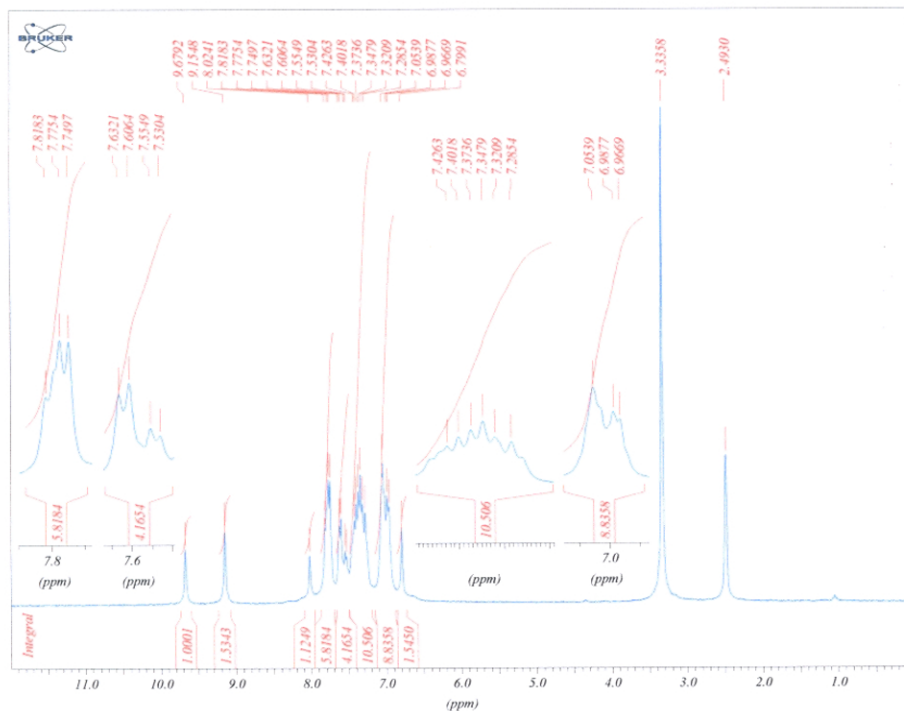




SECCION QUIMICA  
LABORATORIO DE RMN

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
 NAME : PDL2H  
 EXPNO : 120  
 PROCNO : 1  
 \*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
 NS : 16  
 O1 : 6584.52 Hz  
 O2 : 3200.00 Hz  
 SFO1 : 300.1365845 MHz  
 SW : 20.0713 ppm  
 SW\_Hz : 6024.096 Hz  
 \*\*\* Aspect 3000 Parameters \*\*\*  
 CPULSE : 2.700 usec  
 RGAIN\_AC : 10  
 DDATE : 2006/Dec/04  
 SR : 4790.23 Hz  
 LB : 0.30 Hz

Fig. 24 Complejo de paladio(II), Pd<sub>4</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>4</sub>



SECCION QUIMICA  
LABORATORIO DE RMN

\*\*\* Current Data Parameters \*\*\*  
 NAME : PTL1H  
 EXPNO : 120  
 PROCNO : 1  
 \*\*\* Acquisition Parameters \*\*\*  
 NS : 16  
 O1 : 6584.52 Hz  
 O2 : 3200.00 Hz  
 SFO1 : 300.1365845 MHz  
 SW : 20.0713 ppm  
 SW\_Hz : 6024.096 Hz  
 \*\*\* Aspect 3000 Parameters \*\*\*  
 CPULSE : 2.700 usec  
 RGAIN\_AC : 16  
 DDATE : 2006/Dec/01  
 SR : 4790.23 Hz  
 LB : 0.30 Hz

Fig. 25 Complejo de platino(II), Pt<sub>4</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>4</sub>

Estos resultados demuestran que la inequivalencia de los protones en la amina terminal se mantiene en los complejos metálicos, además, indica la no coordinación del grupo amino terminal al centro metálico [51], evidencia que ha sido demostrada por estudios de difracción de rayos X para el complejo tetranuclear de paladio(II) con ligandos 1-etilfenilcetonatiosemicarbazona con geometría cuadrada plana en cada centro nuclear [46]. Por otro lado, las resonancias de los grupos  $-\text{CH}=\text{N}-$  en los complejos  $\text{Pd}_4(\text{L}^1)_4$  y  $\text{Pt}_4(\text{L}^1)_4$  aparecen como dobletes y se encuentran desplazadas alrededor de 0.1 ppm a campo bajo con respecto al ligando  $\text{HL}^1$  mientras que para los complejos  $\text{Pd}_4(\text{L}^2)_4$  y  $\text{Pt}_4(\text{L}^2)_4$ , éstas señales de resonancia aparecen como singuletes y están desplazadas 0.2-0.4 ppm a campo alto con respecto al ligando  $\text{HL}^2$ . Estos resultados indican que el nitrógeno imino está coordinado al ión Pd(II) o Pt(II) [46, 52]. Con respecto a los complejos  $\text{Pd}_4(\text{L}^2)_4$  y  $\text{Pt}_4(\text{L}^2)_4$ , el espectro de RMN- $^1\text{H}$  muestra dos diferentes intervalos de resonancias para los protones aromáticos del grupo  $\text{Ph}-\text{CH}=\text{N}-$  ( $\delta=7.40-7.80$  ppm) y  $-\text{N}-\text{Ph}$  ( $\delta=7.0-7.40$  ppm). Esto indica que los grupos fenilos presentes en estos grupos funcionales no son equivalentes [53, 54]

### **3.1.6 Ensayos preliminares de la actividad biológica**

#### ***Líneas celulares y cultivo celular***

En este ensayo se emplearon 8 líneas celulares tumorales de origen humano:

Carcinoma de pulmón (H460), carcinoma epidermoide de cérviz (ME180), melanoma (M-14), carcinoma de próstata (DU145), adenocarcinoma de pecho (MCF-7), adenocarcinoma de colon (HT-29), carcinoma de próstata (PC3) y leucemia mielogénea aguda (K562).

Las células se sembraron en el medio RPMI-1640 a 37 °C y complementado con suero fetal de bovino al 10% [FBS] (Difco), 100 U mL<sup>-1</sup> de penicilina, 100 µg mL<sup>-1</sup> de estreptomycin y L-glutamina 2mM.

#### ***Ligandos***

La actividad antitumoral *in vitro* de los ligandos 1-benzaldehído-feniltiosemicarbazona (HL<sup>1</sup>) y 1-benzaldehído-4-feniltiosemicarbazona (HL<sup>2</sup>), y sus complejos de paladio(II) y platino(II), fueron evaluadas en 8 líneas de células tumorales de humano, después de 24 horas de haber sido sembradas en el medio de cultivo. Las células tumorales fueron incubadas por un período adicional de 48 horas con cada uno de los ligantes (20-100 µM) ó sus respectivos complejos metálicos (0.05-1.0 µM) a 37°, 5 % de CO<sub>2</sub> y 100 % de humedad relativa (incubadora de CO<sub>2</sub>).

La actividad citotóxica *in vitro* evaluada para los ligandos HL<sup>1</sup> y HL<sup>2</sup> registraron valores de CI<sub>50</sub> de 43.6 y 30.6 µM, respectivamente, sobre el crecimiento tumoral de todas las líneas celulares. Los ligandos sintetizados HL<sup>1</sup> y HL<sup>2</sup> mostraron mayor citotoxicidad en la línea celular tumoral K562 (leucemia mielocítica crónica de humano) con respecto al ligando 1-fenilacetaldehidotiosemicarbazona (CI<sub>50</sub>=80 µM) ensayado *in vitro* en la línea celular tumoral HL60 (leucemia promielocítica aguda de humano) [59] mientras que frente a la línea celular tumoral MCF-7(adenocarcinoma de

pecho de humano), la actividad citotóxica fue de 10-14 veces menor con respecto al ligando 1,2-naftoquinona-1-tiosemicarbazona ( $CI_{50}=3.1 \mu M$ ) [60].

### ***Complejos de paladio(II)***

La actividad citotóxica de los complejos metálicos de paladio(II) se encuentran informadas en la Tabla 10.

*Tabla 10.* Valores de  $CI_{50}$  ( $\mu M$ ) para los complejos de paladio(II) con ligandos derivados de la 1-benzaldehído-tiosemicarbazona ( $HL^1$ ) y 1-benzaldehído-4-feniltiosemicarbazona ( $HL^2$ ) en diferentes líneas de células tumorales.

<i>Línea celular tumoral</i>	$Pd_4(L^1)_4$	$Pd_4(L^2)_4$
H460	0.582	0.090
ME180	0.403	0.118
DU145	0.465	0.097
MCF-7	0.307	0.076
M-14	0.437	0.118
HT-29	0.298	0.076
PC3	0.768	0.083
K562	0.152	0.083

$CI_{50}$  corresponde a la concentración requerida para inhibir al 50% el crecimiento celular cuando las células son expuestas a los compuestos durante 48 horas. Cada valor es el promedio de dos experimentos independientes.

Los complejos de paladio(II) presentaron mayor citotoxicidad ( $CI_{50}=0.07-0.78 \mu M$ ) (Tabla 10) con respecto a sus ligandos  $HL^1$  y  $HL^2$  ( $CI_{50}=43.6$  y  $30.6 \mu M$ ,

respectivamente) sobre el crecimiento tumoral. Estos resultados indican que la actividad citotóxica aumenta drásticamente cuando los ligandos HL<sup>1</sup> y HL<sup>2</sup> se encuentran coordinados al ión Pd<sup>II</sup>.

Según los valores de CI<sub>50</sub> mostrados en Tabla 10, el complejo Pd<sub>4</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>4</sub> con grupo fenilo en la amina terminal de su ligando resultó ser de 2 a 6 veces más citotóxico que el complejo Pd<sub>4</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>4</sub> sobre el crecimiento tumoral.

Los complejos de paladio(II) sintetizados, Pd<sub>4</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>4</sub> y Pd<sub>4</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>4</sub>, mostraron mayor citotoxicidad (CI<sub>50</sub>=0.152 y 0.083 μM, respectivamente) en la línea celular tumoral K562 (leucemia mielocítica crónica de humano) con respecto a otros complejos de platino(II) y paladio(II), del tipo M(HL)Cl<sub>2</sub>, con ligandos 1-fenilacetaldehidotiosemicarbazona (CI<sub>50</sub>=38 y 9 μM, respectivamente) y cisplatino, cis-Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (CI<sub>50</sub>=7 μM) evaluados *in vitro* frente a la línea celular tumoral HL60 (leucemia promielocítica aguda de humano) [59]. Además, los complejos de paladio(II) sintetizados, mostraron mayor citotoxicidad (CI<sub>50</sub>=0.31 y 0.08 μM, respectivamente) con respecto a otros complejos de paladio(II) y cobre(II), del tipo M(L)Cl, y NiL<sub>2</sub>, con ligandos 1,2-naftoquinona-1-tiosemicarbazona (CI<sub>50</sub>=12.94, 3.98 y 2.25 μM, respectivamente) evaluados *in vitro* frente a en la línea celular tumoral MCF-7 (adenocarcinoma de pecho de humano) [59]. Probablemente, la presencia del grupo fenilo en el carbono imino del ligando quelato y la geometría molecular de los complejos de paladio(II) sintetizados pueden ser un factor importante en su interacción con el ADN de las células tumorales [61].

#### 4.-CONCLUSIONES

-Se han sintetizado y caracterizado los ligandos tiosemicarbazonas y sus complejos de platino(II) y paladio(II).

-La determinación estructural de  $Pt_4(L^2)_4$  revela la existencia de un complejo tetranuclear de platino(II) formado por cuatro ligantes tiosemicarbazona desprotonados y cuatro metales de platino con geometría cuadrada plana distorsionada, donde cada ligante quelato está enlazado tridentadamente al ión  $Pt^{II}$  a través de los átomos dadores carbono, nitrógeno y azufre, mientras que un segundo átomo de azufre que actúa como puente alternante con cada centro metálico, completa la esfera de coordinación.

## Referencias bibliográficas

- [1] B. Rosenberg, L. van Camp, J. Krosko y V. Mansour, *Nature*, **222**, 385 (1969).
- [2] M. Nicolini y L. Sindellari. *Lectures in bioinorganic chemistry*. Ed. Cortina Raven, Verona, Italy, pp.25-30 (1991).
- [3] B. Keppler, *Metal Complexes in Cancer Chemotherapy*, Ed. VCH, Heidelberg, Alemania, pp. 27-32 (1993).
- [4] L. R. Kelland, S.J. Clarke y M.J. Mckeage, *Platinum Met. Rev.* , **36**, 178 (1992).
- [5] U. Bierbach, M. Sabat y N. Farrell, *Inorg. Chem.*, **39**, 1882 (2000).
- [6] J. Reedijk, *Inorg. Chim. Acta*, **198-200**, 873 (1992).
- [7] J. Reedijk, *Chem. Commun.*, 801 (1996).
- [8] S. Bruhn, J. Toney y S. Lippard, *Prog. Inorg. Chem.*, **38**, 477 (1991).
- [9] E. Jamieson y S. Lippard, *Chem. Rev.* , **99**, 2467 (1999).
- [10] J. Hickman, *Cancer Metastasis Rev.*, **11**, 121 (1992).
- [11] N. Madias y J. Harrington, *Am. J. Med.* , **65**, 307 (1978).
- [12] M. Kartalou y J. Essigmann, *Mutat. Res.* , **478**, 1 (2001).
- [13] W. Hernández, E. Spodine, Karl-Heinz Hallmeier, R. Richter, U. Schröder y L. Beyer, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **629** (2003) 2559
- [14] W. Hernández, J.C. Muñoz, E. Spodine, U.Schröder, L. Beyer, M. Pavani y J. Ferreira, *Bioinorg.Chem. Appl.*, **1** (2003) 271.
- [15] N. Singh y A. Srivastava, *Trans. Met. Chem.*, **25** (2000) 133.
- [16] S. Padhye y G. Kauffman, *Coord. Chem. Rev.*, **63** (1985) 127.
- [17] C. Sulekh y V. Sangeetika, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.*, **33** (2003) 147.
- [18] D.West, M.. Lockwood, A. Liberta, X. Chen y R. Willett, *Transition Met. Chem.*, **18** (1993) 221.
- [19] E. Jouad, A. Riou, M. Allain, A. Khan y G. Bouet, *Polyhedron* **20** (2001) 67.

- [20] A. Aly, M. El-Meligy, A. Zidan y M. El-Shabasy, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.*, **17** (1987) 257.
- [21] P. Tarasconi, S. Capacchi y G. Pelosi, *Bioorgan. Med. Chem.*, **8**, (2000) 157.
- [22] S. Teoh, S. Ang, H. Fun y C. Ong, *J. Organomet. Chem.*, **17** (1999) 580.
- [23] E. Bermejo, R. Carballo y A. Castineiras, *Polyhedron*, **18** (1999) 3695.
- [24] Y. Kang, N. Yang, S. O. Kang y J. Ko, *Organometallics*, **16** (1997) 5522.
- [25] D. West, J. Swearingen y J. Martinez, *Polyhedron*, **18** (1999) 2919.
- [26] L. Ackerman, P. Franwick y M. Green, *Polyhedron*, **18** (1999) 2759.
- [27] H. Seleem, B. El-Shetary, S. Khalil, M. Mostafa y M. Shebl, *J. Coord. Chem.*, **58** (2005) 479.
- [28] T. Lobana, S. Bhavdeep, A. Castiñeiras, E. Bermejo y T. Nishioka, *J. Coord. Chem.*, **58** (2005) 803.
- [29] J. Vila, T. Pereira, J. Ortigueira, M. Graña, D. Lata, A. Suárez, J. Fernández, A. Fernández, M. López-Torres y H. Adams, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, (1999) 4193.
- [30] R. Lúcia de Lima, L. Souza Teixeira, T. Gomes Carneiro y H. Heraldo, *J. Braz. Chem. Soc.*, **10** (1999) 184.
- [31] A. Gamil, A. Al-Hazmi, M. El-Shahawiz, I. Garry y A. El-Asmy, *J. Coord. Chem.*, **58** (2005) 713.
- [32] J. Chen, Y. Huang, G. Liu, Z. Afrasiabi, E. Sinn, S. Padhye y Y. Ma, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (2004) 178.
- [33] F. Yakuphanoglu, A. Balaban, F. Dagdelen, Y. Aydogdu, M. Sekerci y B. Erk, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.*, **32** (2002) 1865.
- [34] S. Jayasree y K. Aravindakshan, *Transition Met. Chem.*, **18**, 85 (1993).
- [35] W. Antholine, J. Knight, H. Whelan y D. Petering, *Mol. Pharmacol.*, **13**, 89 (1977).
- [36] L. Saryan, E. Ankel, C. Krishnamurti, D. Petering y H. Elford, *J. Med. Chem.*, **22**, 1218 (1979).
- [37] C. Bell, K. Lott y N. Hearn, *Polyhedron*, **6**, 39 (1987).
- [38] S. Jayasree y K. Aravindakshan, *Polyhedron*, **12**, 1187 (1993).
- [39] S. Padhye, Z. Afrasiabi, S. Ekk, J. Fok, K. Mehta y N. Rath, *Inorg. Chem.*, **44** (2005) 1154.

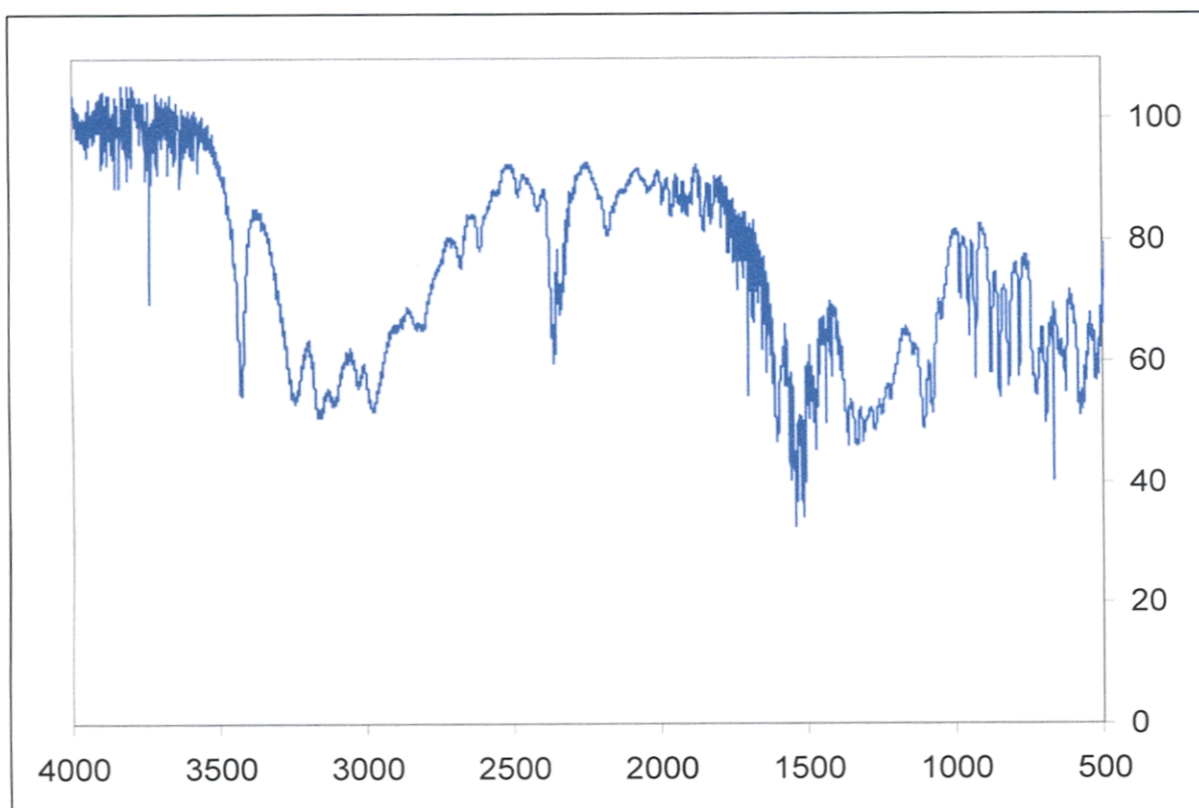


- [40] G. M. Sheldrick, SHELXS 97, Program for Solving Crystal Structures, University of Göttingen, 1997.
- [41] G. M. Sheldrick, SHELXL 97, Program for Structure Refinement, University of Göttingen, 1997.
- [42] J. Casas, E. Castellano, A. Macias, M. Rodríguez-Argüelles, A. Sánchez y J. Sordo, *J. Chem. Soc. , Dalton Trans.*, (1933) 353.
- [43] K. Mukkanti, B. Pandeya y R. Singh, *Indian J. Chem., Sect.A*, **21** (1982) 641.
- [44] A. Castiñeiras, T. Lobana, A. Sánchez, J. Casas, J. Sordo, M. García-Tasende y E. Vásquez-López., *J. Chem. Soc. , Dalton Trans.*, (1997) 4289.
- [45] P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, A. Monks, J. McMahon, D. Vistica, J. Warren, H. Bokesch, S. Kenney y M. Boyd, *J. Natl. Cancer Ins.*, **82** (1990) 1107.
- [46] H. Seleem, A. Emara y M. Shebl, *J. Coord. Chem.*, **58** (2005) 1003.
- [47] A. Gamil, M. Al-Hazmly, M. El-Shahawz, I. Gabry y A. El-Asmy, *J. Coord. Chem.*, **58** (2005) 713.
- [48] A. El-Asmy, M. Khalifa y M. Hassanian, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.*, **31** (2001) 1787.
- [49] N. Samus, A. Gulya, V. Tsapkov, Yu. Chumakov y T. Roshu, *Russ. J.Gen.Chem.*, **76** (2006) 1100.
- [50] M. Bakkar, M. Siddiqi y M. Monshil, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.*, **33** (2003) 1157.
- [51] X. Yang, P. Xu y Q. Gao, *Synth. React. Inorg. Met-Org. Chem.*, **32** (2002) 59.
- [52] A. Fernández, D. Vásquez-García, J. Fernández, M. López-Torres, A. Suárez, S. Castro-Ruiz, J. Ortigueira y J. Vila, *New J.Chem. ,* **26** (2002) 105.
- [53] A. Fernández, D. Vásquez-García, J. Fernández, M. López-Torres, A. Suárez, S. Castro-Ruiz, J. Ortigueira y J. Vila, *New J.Chem. ,* **26** (2002) 398.

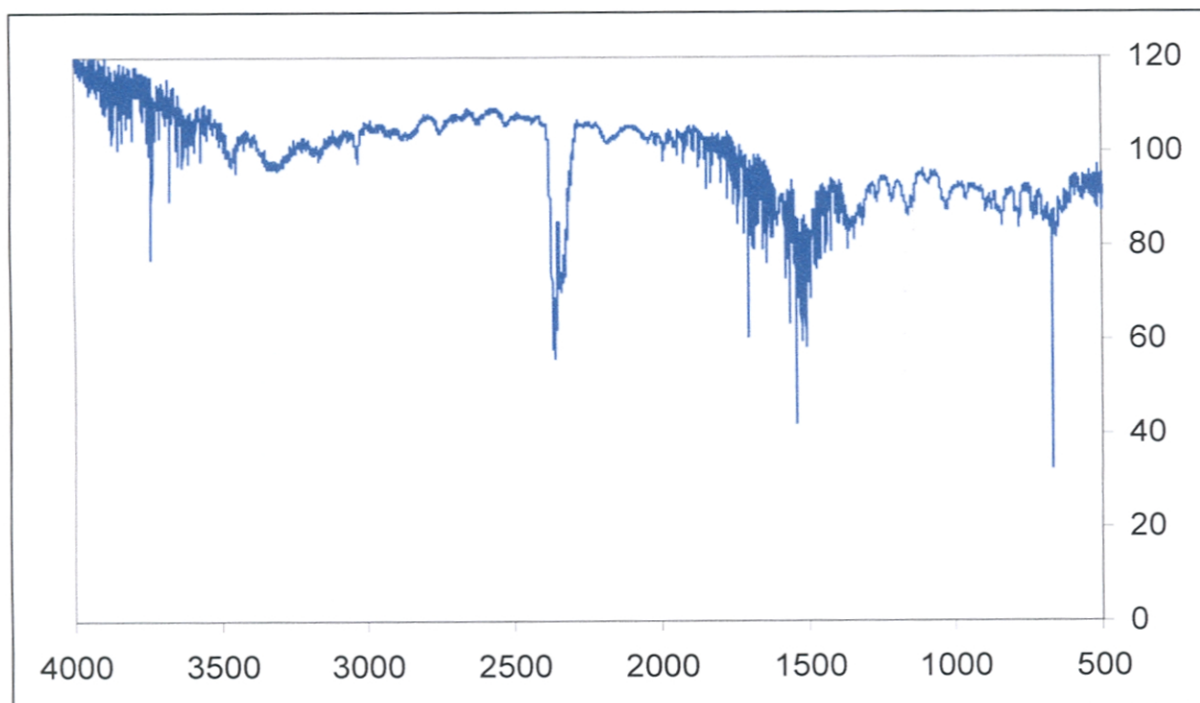
- [54] A. Fernández, E. Pereira, J. Fernández, M. López-Torres, A. Suárez, R. Mosteiro, M. Pereira y J. Vila, *New J.Chem.* , **26** (2002) 895.
- [55] Yu. Chumakov, N. Samus, G. Bocelli, K. Suponitskii, V. Tsapkov y A. Gulya, *Russ. J. Coord. Chem.*, **32** (2006) 14.
- [56] H. Cheng, D. Chun-ying, F. Chen-jie, L. Yong-jiang y M. Qing-jin, *J. Chem. Soc.* , Dalton Trans., (2000) 1207.
- [57] U. Abram, K. Ortner, R. Gust y K. Sommer, *J. Chem. Soc.* , Dalton Trans., (2000) 735.
- [58] T. Lobana, R. Rekha, R. Butcher, T. Failes y P. Turner, *J. Coord. Chem.*, **58** (2005) 1369.
- [59] H. Beraldo, *Quim. Nova*, **27** (2004) 461.
- [60] J. Cheng, Yue Huang, G. Liu, Z. Afrasiabi, E. Sinn, S. Padhye y Y. Ma, *Toxicol. Applied Pharmacol.*, **197** (2004) 40.
- [61] M. Ali, A. Mirza, R. Butcher, M. Tarafder, T. Keat y A. Ali, *J. Inorg. Biochem.*, **92** (2002) 141.

## **ANEXOS**

ANEXO 1



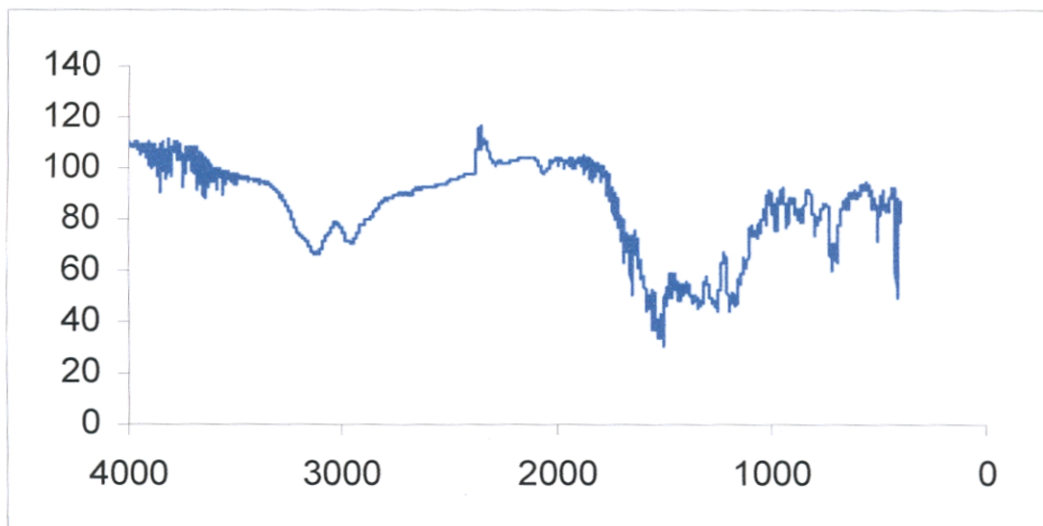
*Fig.13 Espectro Infrarrojo del ligando HL<sup>1</sup>*



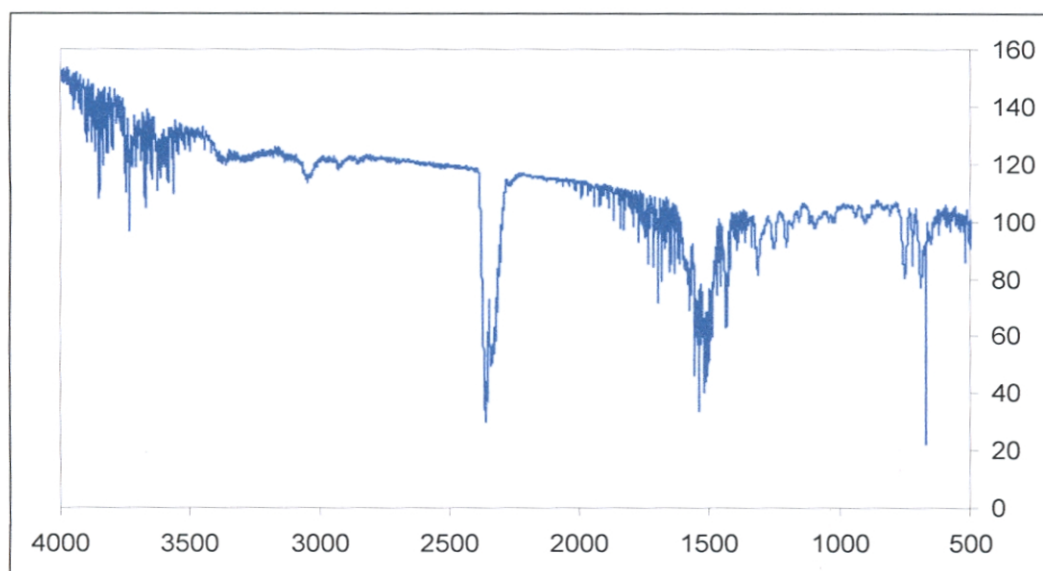
*Fig.14 Espectro Infrarrojo del complejo Pt<sub>4</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>4</sub>*

ANEXO 2

a)



b)



c)

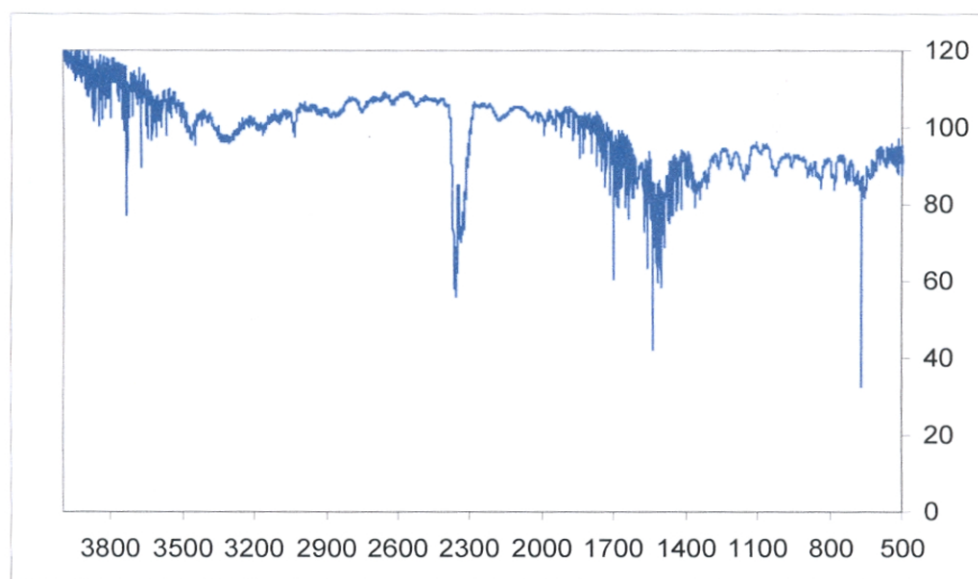


Fig.15 Espectro Infrarrojo del ligando  $HL^2$  ( $PhCH=N-NH-C(=S)-NH(Ph)$ ) (a) y sus respectivos complejos de platino(II),  $Pt_4(L^2)_4$  (b) y complejos de paladio(II),  $Pd_4(L^2)_4$  (c).

# ANEXO 3

1H Pt-L2 EN DMSO-d6

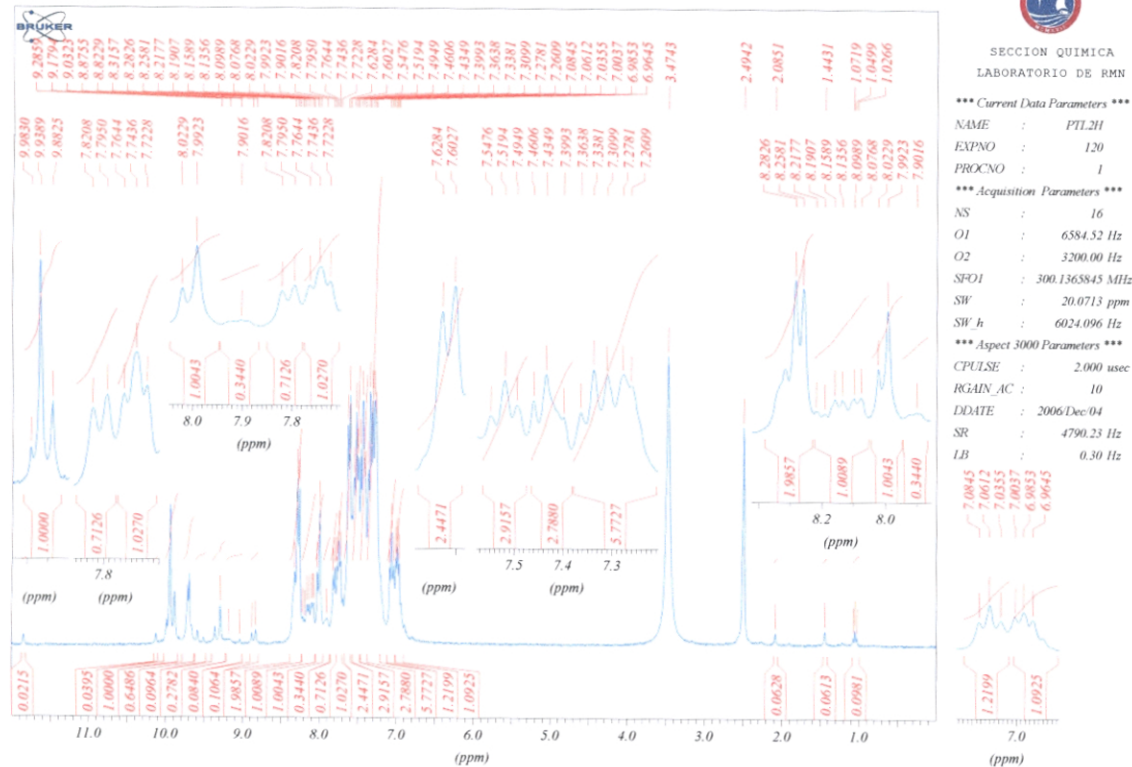


Fig.26 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del complejo de platino(II), Pt<sub>4</sub>(L<sup>1</sup>)<sub>4</sub>

1H Pd-L1 EN DMSO-d6

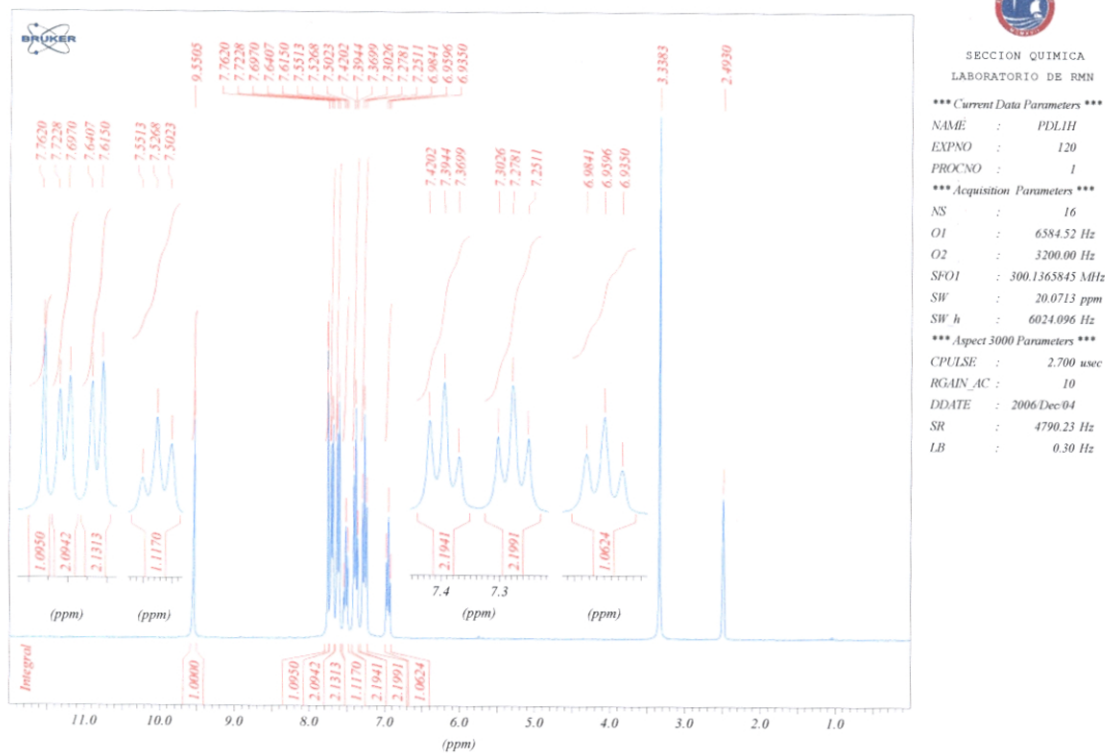


Fig.27 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del complejo de paladio(II), Pd<sub>4</sub>(L<sup>2</sup>)<sub>4</sub>.