

00582



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS

**“Obtención de compuestos 5-(fluorofeniltiolados) derivados de la 2-furfural
tiosemicarbazona. Estudio de sus compuestos de coordinación con níquel y paladio”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Juan Luis Bautista Martínez



TUTOR: Dr. Hugo Torrens Miquel.

AÑO: 2007

M. 123565



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado Asignado

Presidente	Dr. Juan Manuel Fernández González
Vocal	Dr. Cecilio Alvarez Toledano
Vocal	Dra. Laura María Gasque Silva
Vocal	Dr. José Francisco Delgado Reyes
Secretario	Dra. Itzia Irene Padilla Martínez
Primer suplente	Dra. Sandra Luz Maribel Arroyo Carranza
Segundo suplente	Dra. Carolina Godoy Alcantar

Lugar en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 209. Departamento de Química Inorgánica. Posgrado. Facultad de Química.
UNAM.

Asesor:

Dr. Hugo Torrens Miquel

Sustentante:

Q. Juan Luis Bautista Martínez

Agradecimientos

- Al CONACYT por el financiamiento otorgado.
- A la Facultad de Química de la UNAM.
- A la Facultad de Ciencias Químicas de la UABJO.
- A la USAI de la Facultad de Química de la UNAM, por los análisis realizados.

Los resultados obtenidos durante el desarrollo del presente proyecto fueron presentados en los siguientes foros:

- XXXVIII Congreso Mexicano de Química.
Ixtapa, Guerrero.
Septiembre 2003.
- XXXVIth International Conference on Coordination Chemistry.
Mérida, Yucatán, México.
Julio 2004.
- XL Congreso Mexicano de Química.
Morelia, Michoacán.
Septiembre 2005.

Así mismo, resultados parciales del proyecto se publicaron en:

Synthesis (2005) 899.

(Anexo I)

Indice

1. Abstract	2
2. Introducción	4
3. Generalidades	6
3.1. Compuestos fluorados	6
4. Parte I. Aspectos Químicos	9
4.1. Antecedentes	9
4.1.1. Tiosemicarbazonas	9
4.1.2. Modos y números de coordinación entre iones metálicos y tiosemicarbazonas	14
4.1.3. Tiosemicarbazonas fluoradas	20
4.1.4. Tiosemicarbazonas derivadas del furfural	26
4.2. Hipótesis	33
4.3. Objetivos	35
4.4. Resultados y discusión	37
4.4.1. Determinación de la electronegatividad de los tioles seleccionados	37
4.4.2. Antecedentes de la reacción de obtención de los furfuraldehídos fluorados	41
4.4.3. Obtención de los furfuraldehídos fluorados	42
4.4.3.1. 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído (c1)	43
4.4.3.2. 5-[(4-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-fluorofenil)tio]-2-furaldehído (c2)	49
4.4.3.3. 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c3)	57
4.4.3.4. 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído (c4)	62
4.4.3.5. 5-[pentafluorofenil]tio]-2-furaldehído (c5)	67
4.4.3.6. 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c7)	71
4.4.3.7. Consideraciones Generales para los aldehídos	75
4.4.4. Antecedentes de la reacción de obtención de las tiosemicarbazonas	77
4.4.5. Obtención de las tiosemicarbazonas	78
4.4.5.1. 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c8)	79
4.4.5.2. 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c9)	83
4.4.5.3. 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)	88
4.4.5.4. 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c11)	95
4.4.6. Síntesis de los compuestos de coordinación de las tiosemicarbazonas con níquel (II)	100
4.4.6.1. Bis-(5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (c12)	101
4.4.6.2. Bis-(5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (c13)	106

4.4.6.3.	Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)níquel (II) (c14)	111
4.4.6.4.	Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)níquel (II) (c15)	116
4.4.7.	Compuestos de coordinación con paladio (II)	124
4.4.7.1.	Bis-(5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)paladio (II) (c16)	125
4.4.7.2.	Bis-(5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)paladio (II) (c17)	130
4.4.7.3.	Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)paladio (II) (c18)	135
4.4.7.4.	Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)paladio (II) (c19)	140
4.4.7.5.	Consideraciones Generales para los Compuestos de Coordinación	145
4.4.8.	Avances. Obtención de compuestos de coordinación con platino	149
4.5.	Parte experimental	158
4.5.1.	Materiales e Instrumentación	158
4.5.2.	Síntesis de los compuestos	160
4.5.2.1.	5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehido (c1)	162
4.5.2.2.	5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido (c3)	163
4.5.2.3.	5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehido (c4)	164
4.5.2.4.	5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido (c7)	165
4.5.2.5.	5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbazona (c8)	166
4.5.2.6.	5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbazona (c9)	168
4.5.2.7.	5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbazona (c10)	169
4.5.2.8.	5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbazona (c11)	170
4.5.2.9.	Bis-(5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)níquel (II) (c12)	171
4.5.2.10.	Bis-(5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)níquel (II) (c13)	172
4.5.2.11.	Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)níquel(II) (c14)	173
4.5.2.12.	Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)níquel (II) (c15)	174
4.5.2.13.	Bis-(5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)paladio (II) (c16)	176
4.5.2.14.	Bis-(5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)paladio (II) (c17)	177
4.5.2.15.	Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)paladio (II) (c18)	178
4.5.2.16.	Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)paladio (II) (c19)	179
4.5.2.17.	Obtención de Clorodimetilsulfóxido (5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbonato)platino (II) (c20)	181
5.	Parte II. Aspectos Biológicos	184
5.1.	Antecedentes	184

5.1.1. Agentes etiológicos	186
5.1.2. Epidemiología de la resistencia a los antimicrobianos	190
5.2. Objetivos	192
5.3. Parte experimental	194
5.3.1. Materiales y métodos	194
5.3.1.1. Bacterias	194
5.3.1.2. Pruebas de sensibilidad	194
5.3.1.3. Síntesis de la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona (Nitrotiofurazona)	195
5.4. Resultados y discusión	197
5.4.1. Obtención de la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona (NtFz)	197
5.4.2. Pruebas de sensibilidad	200
6. Conclusiones	205
7. Prosecución del proyecto	206
8. Anexos	207
8.1. Anexo I. Artículo publicado	208
8.2. Anexo II. Datos cristalográficos para los compuestos obtenidos	213
8.3. Anexo III. Tinción de Gram	216
8.4. Anexo IV. Procedimientos para la realización del antibiograma	218
9. Bibliografía	223

Indice de Tablas

1. Datos de ^1H RMN en DMSO para la 4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazona y su compuesto de coordinación con Ni(II)	21
2. Selección de distancias de enlace (A) de la 4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazona y del compuesto de coordinación con Ni(II)	22
3. Compuestos de coordinación de la 5-metil-2-furfural tiosemicarbazona	27
4. Electronegatividades grupales calculadas para los tioles seleccionados	38
5. Características de los aldehídos fluorofeniltiolados obtenidos	43
6. Asignaciones de ^{13}C RMN para el 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído (c1)	49
7. Asignaciones de ^{13}C RMN para el 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c3)	62
8. Asignaciones de ^{13}C RMN para el 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído (c4)	67
9. Asignaciones de ^{13}C RMN para el 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c7)	75
10. Características de las tiosemicarbazonas obtenidas	78
11. Asignaciones de ^1H RMN para la 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c8)	82
12. Asignaciones de ^{13}C RMN para la 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c8)	83
13. Asignaciones de ^1H RMN para la 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c9)	87
14. Asignaciones de ^{13}C RMN para la 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c9)	88
15. Asignaciones de ^1H RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)	91
16. Asignaciones de ^{13}C RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)	92
17. Distancias de enlace y ángulos de enlace seleccionados para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)	94
18. Asignaciones de ^1H RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c11)	98
19. Asignaciones de ^{13}C RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c11)	99
20. Características de los compuestos de coordinación obtenidos entre las tiosemicarbazonas y Ni(II)	100
21. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c12	104
22. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c12	105
23. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c13	109
24. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c13	110

25. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c14	114
26. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c14	115
27. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c15	119
28. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c15	120
29. Distancias de enlace y ángulos de enlace seleccionados para el Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbonato)níquel (II) (c15)	122
30. Características de los compuestos de coordinación obtenidos entre las tiosemicarbonas y Pd(II)	125
31. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c16	128
32. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c16	130
33. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c17	133
34. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c17	135
35. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c18	138
36. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c18	140
37. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c19	143
38. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c19	145
39. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c20	152
40. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c20	153
41. Distancias de enlace y ángulos de enlace seleccionados para el Clorodimetilsulfóxido (5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbonato)platino (II)	155
42. Infecciones intrahospitalarias en el Instituto Nacional de la Nutrición	185
43. Resultados de actividad bactericida de algunos compuestos	200

Índice de Esquemas

1. Formación de la especie tiolato de la tiosemicarbazona	14
2. Formación de α -perfluoroalquil aldehídos y sus reacciones para formar 5-perfluoroalquil-2,3-dihidro-1,4-diazepinas y la tiosemicarbazona correspondiente	26
3. Esbozo general de la síntesis de los compuestos obtenidos durante el desarrollo del proyecto	40
4. Reacción de obtención de 2-furfuraldehídos 5-fluorofeniltiolados	42
5. Productos de reacción obtenidos en la síntesis del 5[(2,4-difluorofenil)tio] 2-furfuraldehído	44
6. Fragmentación para el compuesto c1	45
7. Fragmentación para el compuesto c2	51
8. Fragmentación para el compuesto c3	59
9. Fragmentación para el compuesto c4	63
10. Fragmentación para el compuesto c5	69
11. Fragmentación para el compuesto c6	70
12. Fragmentación para el compuesto c7	72
13. Fragmentación general de aldehídos	75
14. Mecanismo de reacción para la obtención de iminas	77
15. Reacción de obtención de tiosemicarbazonas	78
16. Fragmentación para el compuesto c8	80
17. Fragmentación para el compuesto c9	85
18. Fragmentación para el compuesto c10	90
19. Fragmentación para el compuesto c11	96
20. Reacción general de síntesis de los compuestos de coordinación de las tiosemicarbazonas con acetato de níquel	100
21. Fragmentación para el compuesto c12	102
22. Fragmentación para el compuesto c13	107
23. Fragmentación para el compuesto c14	112
24. Fragmentación para el compuesto c15	117
25. Reacción general de síntesis de los compuestos de coordinación de las tiosemicarbazonas con acetato de paladio	124
26. Fragmentación para el compuesto c16	126
27. Fragmentación para el compuesto c17	131
28. Fragmentación para el compuesto c18	136
29. Fragmentación para el compuesto c19	141
30. Fragmentación general de los compuestos de coordinación	145
31. Reacción de síntesis del compuesto de coordinación con platino(II) (c20)	149
32. Fragmentación para el compuesto c20	150
33. Reacción de obtención de la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona (NtFz)	195

Índice de Gráficos

1. Electronegatividad (χ) vs. Número de átomos de flúor en el compuesto	38
2. Desplazamiento químico δ (ppm) del carbono 5 en los aldehídos contra electronegatividad grupal del tiol correspondiente	76
3. Desplazamiento químico δ (ppm) del carbono 4 en los compuestos de coordinación con níquel (II) obtenidos contra electronegatividad grupal del tiol correspondiente	147
4. Desplazamiento químico δ (ppm) del carbono 4 en los compuestos de coordinación con paladio(II) obtenidos contra electronegatividad grupal del tiol correspondiente	147
5. Comportamiento de la actividad antibacteriana en función del número de átomos de flúor en la molécula para una bacteria Gram(+)	202
6. Comportamiento de la actividad antibacteriana en función del número de átomos de flúor en la molécula para una bacteria Gram(-)	202
7. Comportamiento de la actividad antibacteriana en función de la electronegatividad de las tiosemicarbazonas en los compuestos de coordinación de paladio	203

Tabla de abreviaturas

^{13}C RMN	resonancia magnética nuclear de carbono-13
^{19}F RMN	resonancia magnética nuclear de fluor-19
^1H RMN	resonancia magnética nuclear de protón
^{31}P NMR	resonancia magnética nuclear de fósforo-31
Å	Angstrom
ATCC	cepas control tipo americano
BLEA	β -lactamasas de amplio espectro
χ	electronegatividad
c	cuarteto
cc	centímetros cúbicos
CHCl_3	cloroformo
cm	centímetros
cm^{-1}	número de onda
$^{\circ}\text{C}$	grados centígrados
d	doblete, deuterio
Δ	calentamiento
δ	desplazamiento químico
$\Delta\delta$	diferencia en desplazamiento químico
dd	doble de dobles
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DNA	ácido desoxirribonucleico
EM	espectrometría de masas
EtOH	etanol
eV	electrón volts
FAB+	bombardeo por átomos rápidos, detección de iones positivos
g	gramos
HOMO	orbital molecular mas alto ocupado
HOMO*	estado excitado del orbital molecular mas alto ocupado
Hz	Hertz
IE	impacto electrónico
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
kcal/mol	kilocalorias/mol
KV	kilovolts
L	ligante
LUMO	orbital molecular mas bajo desocupado
LUMO*	estado excitado del orbital molecular mas bajo desocupado
m	multiplete
M	metal, molaridad
m/z	relación masa/carga
MeOH	metanol

µg	microgramos
µL	microlitro
mL	mililitros
mm	milímetros
mmol	milimol
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> metilicilino resistente
N	normalidad
NFz	5-nitro-2-furaldehído semicarbazona
NtFz	5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona
NH ₃	amoníaco
nm	nanometro
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORSA	<i>Staphylococcus aureus</i> oxacilino resistente
P/V	peso/volumen
pH	potencial hidrógeno
pKa	logaritmo negativo de la constante de acidez
ppm	partes por millón
R	sustituyente alquilo o arilo
r	coeficiente de correlación
R. A.	reactivo analítico
R _f S ⁻	tiolato fluorado
RMN	resonancia magnética nuclear
RX	rayos X
s	singulete
sa	singulete ancho
t	triplete
T. amb.	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
tt	triple de triple
UFC	unidades formadoras de colonias
UV	ultravioleta
V/V	volumen/volumen
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> con resistencia intermedia a vancomicina

Abstract

1. Abstract

Thiosemicarbazones are receiving a growing interest since their properties are relevant to a wide range of fields including crystal engineering and supramolecular structures, optoelectronics and potential biological activity as antitumoral, fungicidal, bactericidal and antiviral drugs.

Although, it has been recognized that fluorine containing drugs are often far more therapeutically active than their non-fluorinated analogs, very little is known about the properties of fluorinated furfural derivatives or those displayed by fluorine containing thiosemicarbazones.

Thiosemicarbazones show two tautomeric forms thione-thiol and there are several coordination modes and geometries reported, these compounds interact with metal ions like a monodentate, bidentate or polidentate ligands.

In this work, we carried out the synthesis of four fluoroarylthiolated compounds derived from 2-furfuraldehyde, the preparation of the corresponding thiosemicarbazones and their reactions towards nickel and palladium metal ions. Also, we made biological tests with some important bacteria.

Compounds obtained were characterized by IR, ^1H , ^{19}F and ^{13}C RMN, mass spectrometry and X-ray diffraction in some cases.

Coordination compounds showed a planar geometry around the ion metal atom, the ligands acting as bidentate and are found *trans* each other.

Most of the compounds showed bactericidal activity against *Staphylococcus aureus*. This activity is as important as that found with nitrofurazone.

Introducción

2. Introducción

En esta tesis se presentan los resultados obtenidos durante el desarrollo del proyecto de investigación "Obtención de compuestos 5-(fluorofeniltiolados) derivados de la 2-furfural tiosemicarbazona. Estudio de sus compuestos de coordinación con níquel y paladio". Este proyecto se planteó conjuntando los intereses académicos y de investigación del grupo de trabajo del Laboratorio 209 del Departamento de Química Inorgánica del Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM y de mi centro laboral, la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, en donde uno de los principales intereses se encuentra centrado en el área de la salud, específicamente en el desarrollo y prueba de compuestos que presenten actividades biológicas que puedan contribuir a la solución de problemas de salud de la región sur-sureste de la República Mexicana. De este modo se conjugaron dos vertientes, una en la cual el principal interés es el estudio de la química de coordinación de diferentes compuestos fluoroazufrados frente a metales de transición como paladio y platino. Y por otra parte, la realización de pruebas de susceptibilidad bacteriana como una muestra de la actividad biológica de los compuestos obtenidos, estas últimas efectuadas en los laboratorios de la Facultad de Ciencias Químicas de la UABJO.

De acuerdo a lo anterior, la tesis se encuentra dividida en dos partes principales, en la primera se contemplan los aspectos químicos del proyecto, en la segunda los aspectos biológicos y finalmente se plantean las conclusiones generales del proyecto, los anexos y referencias bibliográficas consultadas.

La fase química se subdivide en 4 capítulos. En Antecedentes se presenta la información relacionada con las tiosemicarbazonas y sus compuestos de coordinación, así como la relativa a compuestos fluorados. Objetivos relacionados con la parte química del proyecto. Resultados y Discusión y Parte experimental.

La segunda parte denominada Aspectos Biológicos del proyecto, se encuentra distribuida en 4 capítulos. En Antecedentes y en Agentes etiológicos se expone información relacionada con los microorganismos seleccionados para la realización del estudio, Objetivos al desarrollar la pruebas biológicas, Parte experimental, Resultados y Discusión.

Generalidades

3. Generalidades

De los casi 2 millones de especies diferentes de organismos vivos en el planeta, se han encontrado que solo algunos cuantos elementos químicos resultan ser comunes a ellos. Así solo aproximadamente once de ellos parecen ser constantes con un alto contenido en los sistemas biológicos, además se tienen otros dieciocho elementos denominados esenciales y que se encuentran en pequeñas cantidades y no necesariamente son encontrados en todos los organismos. Dentro de éstos se encuentran elementos metálicos como componentes importantes. Así, la química de coordinación se encuentra ligada al entendimiento de diversos procesos biológicos, hasta la fecha existe gran cantidad de investigación tratando de elucidar los mecanismos de acción y funciones de los iones metálicos dentro de los sistemas biológicos. De este creciente interés por estudiar fenómenos en la frontera de la biología y la química, se ha desarrollado la Química Bioinorgánica. Dentro de los aspectos contemplados por esta área se encuentran por ejemplo la necesidad de entender los mecanismos de acción de los diferentes antibióticos sobre diversos iones al efectuarse el transporte a través de la membrana celular, así como la influencia de las modificaciones estructurales que sobre dichos compuestos se pueden llevar a cabo. En este sentido, ha sido también importante el conocimiento obtenido para la comprensión de la acción bactericida de diversos compuestos de coordinación, así como la interacción de estos compuestos con biomoléculas como el DNA. De esta forma, todo este conocimiento ha redundado en otra área muy importante como lo es la medicina.

La química inorgánica medicinal como disciplina surgió hace pocos años atrás con el descubrimiento de la actividad anticancerígena del Cisplatino (*cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]), y hasta la fecha se siguen buscando derivados basados en platino que puedan presentar propiedades terapéuticas.

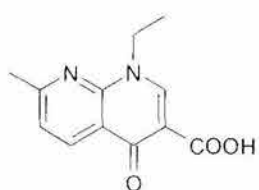
Para estudiar las interacciones en un sistema biológico, se puede introducir diversos iones metálicos o se pueden desarrollar sistemas de ligantes modelo que emulen a la biomolécula de interés^{1,2,3}.

3.1. Compuestos Fluorados

En años recientes ha habido un creciente interés en la química de compuestos fluorados⁴, esto debido probablemente a las propiedades que presentan estos derivados y que han

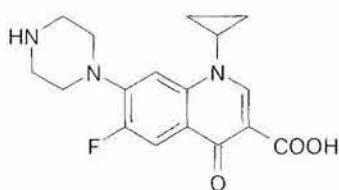
encontrado aplicación en diversos ámbitos como son: el desarrollo de materiales, la agroquímica y la medicina^{5,6}. De hecho, la incorporación de átomos de flúor o de sustituyentes fluorados conduce a una modificación importante de las propiedades biológicas, en algunos casos, conllevando a que la actividad terapéutica puede ser potenciada con respecto a los compuestos no fluorados. Esto, debido ya sea a un aumento en su biodisponibilidad o por influencia directa en diversos procesos metabólicos por diversas vías, como pueden ser el bloqueo de un mecanismo, la alteración de la reactividad de biomoléculas o por retraso del metabolismo de la sustancia^{7,8,9,10}.

Se han hecho contribuciones dentro de diversas clases de compuestos con actividad biológica. Un ejemplo se encuentra en la transformación que han experimentado los compuestos conocidos como quinolonas, antibióticos de amplio espectro, los cuales evolucionaron a partir del ácido nalidíxico. Así, se han obtenido compuestos de segunda generación que integran dentro de su estructura un átomo de flúor en la posición 6 de la quinolona y que actualmente se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico como son el ciprofloxacino y el ofloxacino. Este desarrollo ha continuado con la obtención de compuestos de tercera generación como la sparfloxacina y la gatifloxacina en los que se ha conservado el flúor como parte fundamental de la estructura, todos estos compuestos presentan una mayor y más diversa actividad bactericida con respecto a su precursor original, el ácido nalidíxico (figura 1)^{11,12,13}.



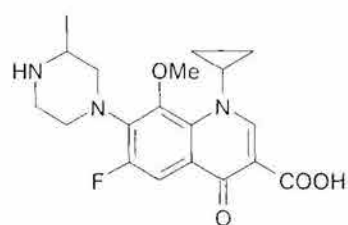
Ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,4-dihidro-1,8-naftiridina-3-carboxílico.

Ac. Nalidíxico



Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-il-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico.

Ciprofloxacino



Ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-8-metoxi-7-(3-metilpiperazin-1-il)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico.

Gatifloxacina

Figura 1. Quinolonas y Fluoroquinolonas (quinolonas de segunda y tercera generación)

*Aspectos químicos del
proyecto.
Antecedentes*

4. Parte I. Aspectos Químicos del proyecto

4.1. Antecedentes

4.1.1. Tiosemicarbazonas

Las semicarbazonas y tiosemicarbazonas son compuestos que se obtienen de la condensación de la semicarbazida o tiosemicarbazida con aldehídos o cetonas; debido a esta característica, han sido empleadas para la identificación de compuestos orgánicos que poseen grupos carbonilo, mediante la formación de los derivados respectivos y la determinación de propiedades físicas específicas, como punto de fusión¹⁴ por ejemplo. Este método ha sido empleado en determinaciones industriales de presencia de aldehídos en cervezas¹⁵ y de aldehídos y cetonas en aceites esenciales¹⁶. Así mismo, este tipo de compuestos puede ser utilizado para la determinación analítica tanto cualitativa como cuantitativa de iones metálicos, debido a su capacidad coordinante^{17,18,19}. Las semicarbazonas y tiosemicarbazonas con muy diversas estructuras han sido empleadas con este fin, por ejemplo la butano-2,3-diona 2-tiosemicarbazona (figura 2), se ha usado para la determinación espectrofotométrica de iones Cu (II), Ni (II)²⁰.

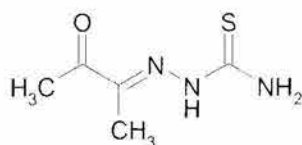


Figura 2. Butano-2,3-diona 2-tiosemicarbazona

En muchos casos se han empleado moléculas aromáticas o heterocíclicas, dadas sus características de formar especies altamente coloridas, un ejemplo es la 3-hidroxipiridina-2-carbaldehído tiosemicarbazona (figura 3) utilizada para la determinación espectrométrica de Co (II), que presenta una longitud de onda de máxima absorción en 450 nm²¹.

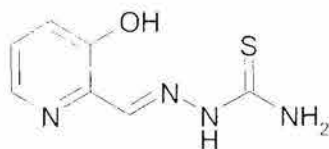
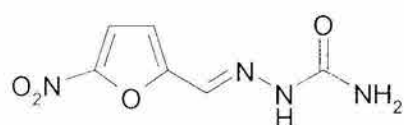
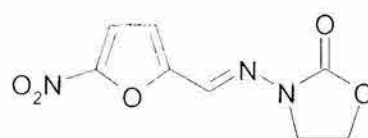


Figura 3. 3-Hidroxipiridina-2-carbaldehído tiosemicarbazona

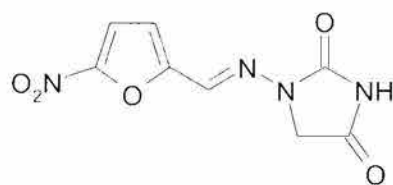
Por otro lado, a mediados del siglo pasado se encontró que la 5-nitro-2-furaldehído semicarbazona y la tiosemicarbazona análoga, poseían propiedades farmacológicas como agentes antibacterianos (figura 4)²² y a partir de este punto, se desarrolló una línea de investigación sobre moléculas conocidas como nitrofuranos que ha producido varios fármacos disponibles en el mercado farmacéutico, como son la nitrofurazona, la furazolidona y la nitrofurantoina²³.



5-nitro-2-furaldehído semicarbazona
(Nitrofurazona)



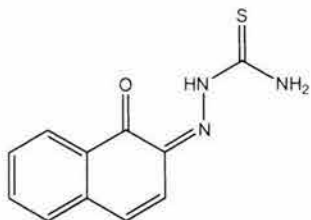
3-[(1E)-(5-nitro-2-furil)metileno]amino-1,3-oxazolidin-2-ona
(Furazolidona)



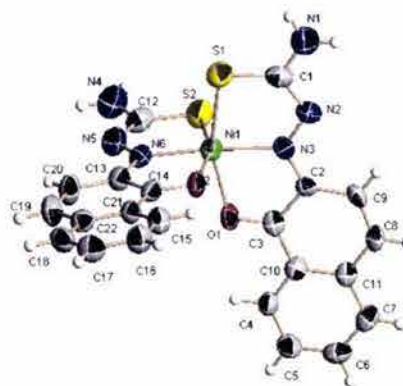
1-[(1E)-(5-nitro-2-furil)metileno]aminoimidazolidin-2,4-diona
(Nitrofurantoina)

Figura 4. Nitrofuranos antibacterianos comerciales

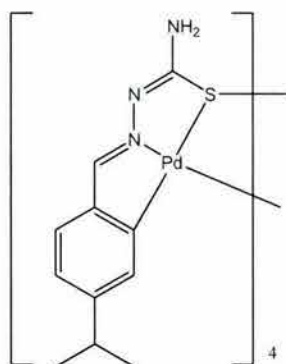
La investigación y desarrollo de nuevas estructuras con propiedades biológicas diversas ha continuado hasta nuestros días, dando como resultado la obtención de moléculas con propiedades citotóxicas y anticancerígenas, ya sea por sí mismas o mediante la formación de compuestos de coordinación con iones metálicos^{24,25,26}. Tres de estos compuestos se presentan en la figura 5.



**Naftaleno-1,2-diona
2-tiosemicarbazona**



**Diagrama ORTEP para en compuesto de
Coordinación con Ni²⁺ de la Naftaleno-1,2-
diona-2-tiosemicarbazona**



Unidad del complejo de paladio de la 4-isopropilbenzaldehído tiosemicarbazona

Figura 5. Tiosemicarbazonas con propiedades anticancerígenas

Otros compuestos han sido probados como agentes antifúngicos^{27,28}, por ejemplo la 1-piridin-2-iletan-1-ona-*N*-etiltiosemicarbazona (figura 6), que presenta actividad contra del hongo *Aspergillus niger*²⁹, uno de los microorganismos causantes de enfermedades del oído y la piel principalmente.

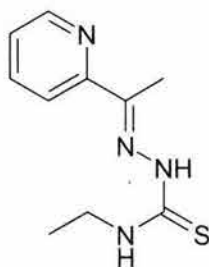
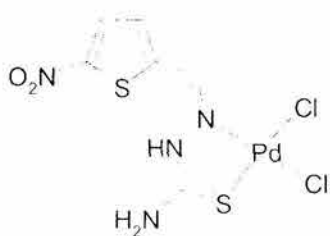


Figura 6. 1-piridin-2-iletan-1-ona-*N*-etiltiosemicarbazona

Así mismo, existen compuestos como la 5-nitrotiofeno-2-carbaldehído tiosemicarbazona que ha mostrado actividad en contra de protozoarios específicos tales como la *Entamoeba histolytica*, comúnmente conocida como amiba^{30,31,32}, y como la 1-(3,4-diclorofenil)pentan-1-ona tiosemicarbazona contra el *Trypanosoma cruzi* agente causal de la enfermedad de Chagas^{33,34} (figura 7), también han presentado actividad antiviral contra del herpes simple tipo I³⁵. Además, en algunos casos, como en la (2-hidroxifenil)etan-1-ona N-ciclohexiltiosemicarbazona, se presenta una actividad antimicrobiana de amplio espectro en pruebas *in vitro*, en este caso actuando como bactericida contra de *Escherichia coli* y de *Staphylococcus aureus*, y como fungicida contra de *Candida albicans* y *Aspergillus flavus*³⁶.



Complejo de paladio de la 5-nitrotiofeno-2-carbaldehído tiosemicarbazona
(Antiamibiano)



1-(3,4-diclorofenil)pentan-1-ona tiosemicarbazona
(Inhibidor del productor de la Tripanosomiasis)

Figura 7. Tiosemicarbazonas con propiedades antiparasitarias

Otra área de interés, es la obtención de compuestos con propiedades ópticas³⁷, esto debido a la búsqueda de materiales que sean capaces de reaccionar ante cambios del medio ambiente y que puedan funcionar como interruptores o que puedan manifestar dos estados (encendido-apagado). Así, se han encontrado tiosemicarbazonas que presentan sensibilidad a la luz UV-visible y dependencia sobre el pH (figura 8)^{38,39,40}.

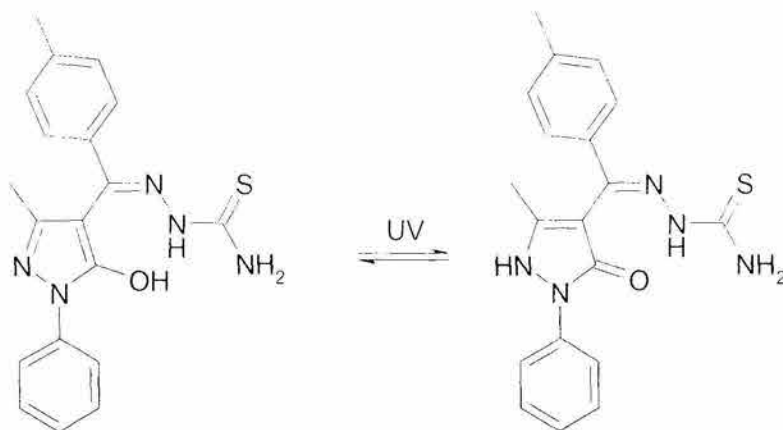


Figura 8. Equilibrio para la (5-hidroxi-3-metil-1-fenil-1-pirazol-4-il)(4-metilfenil)metanona tiosemicarbazona

Al analizar las estructuras cristalinas de las tiosemicarbonas y de sus compuestos de coordinación se encuentra que éstos forman estructuras supramoleculares⁴¹, en donde las principales interacciones que se presentan son puentes de hidrógeno intermoleculares (figura 9). En algunos casos, en donde se tienen carbonas aromáticas, se presentan interacciones π - π entre los anillos aromáticos, que contribuyen a la estabilización de la estructura cristalina^{42,43,44}.

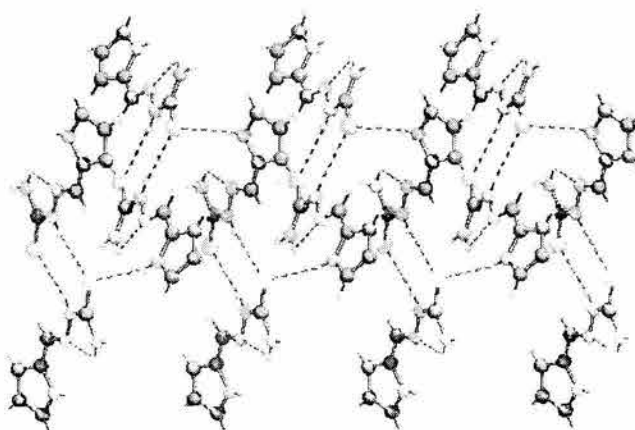


Figura 9. Puentes de hidrógeno en la pirrol-2-carboxaldehído tiosemicarbazona

4.1.2. Modos y números de coordinación entre iones metálicos y tiosemicarbazonas

Los compuestos de coordinación de iones metálicos de transición y tiosemicarbazonas fueron reportados por primera vez en 1934 por Jensen, desde entonces se han obtenido una gran cantidad de compuestos. En ellos se observa que las tiosemicarbazonas interactúan con los iones metálicos de diferentes formas y produciendo compuestos con diversos números de coordinación¹⁹. Para la comprensión de las posibles interacciones entre estos ligantes y los centros metálicos se debe tener en consideración que en disolución se presenta un equilibrio tautomérico entre las especies tiona-tiol en las tiosemicarbazonas (figura 10).

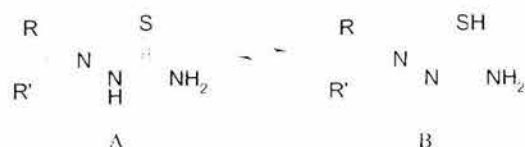


Figura 10. Tautómeros en tiosemicarbazonas

El tautómero B presenta valores de pKa para el grupo –SH entre 4.3 y 5.4 dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes R y R', estimados teóricamente mediante el programa ACD-Labs (ChemSketch-pka). Este ácido débil reaccionará en presencia de una base (Esquema 1) cediendo el protón del tiol y generando una especie iónica (tiolato) susceptible de reaccionar en presencia de iones metálicos.



Esquema 1. Formación de la especie tiolato de la tiosemicarbazona

Así, se presentan dos posibles tipos de compuestos: especies en las que el ligante interactúa con el ion metálico en forma neutra (forma A) y aquellas en las que el ligante actúa en forma de tiolato (forma B⁻) y que es la que se coordina al centro metálico.

Las tiosemicarbazonas pueden formar compuestos en los que actúan como ligantes monodentados, enlazándose a través del átomo de azufre (figura 11).

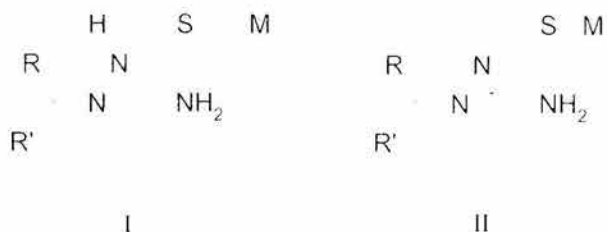


Figura 11. Modos de coordinación monodentados

Se ha observado que la coordinación monodentada del ligante depende tanto del tamaño de los sustituyentes R de la tiosemicarbazona así como del tamaño de los otros ligantes unidos al centro metálico, esto debido al impedimento estérico que se puede presentar entre ellos. Un ejemplo del modo de coordinación I se presenta en el compuesto (4-metoxibenzaldehído tiosemicarbazona)-diyodozinc (II)^{45,46} (figura 12). En cuanto al compuesto obtenido de la reacción entre la 2-hidroxiacetofenona tiosemicarbazona y el hidróxido de trifenil estaño, éste presenta el modo de coordinación (II)⁴⁷ (figura 13).

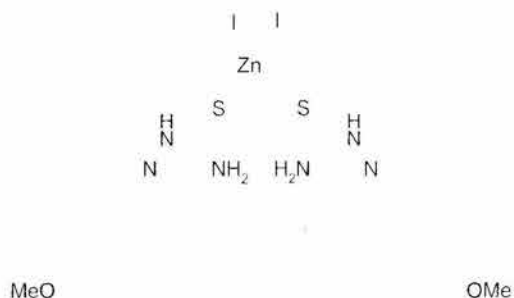


Figura 12. (4-metoxibenzaldehído tiosemicarbazona)-diyodozinc(II)

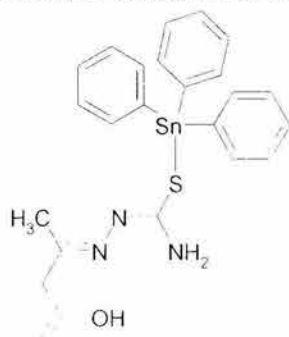


Figura 13. (2-hidroxiacetofenona tiosemicarbazonato) trifenilestaño (IV)

Sin embargo, la forma de coordinación más común involucra a la tiosemicarbazona actuando como ligante bidentado a través del átomo de azufre de la tiosemicarbazona y uno de los átomos de nitrógeno ya sea como ligante neutro o aniónico. De esta forma se tienen varios posibles modos de coordinación (figura 14).

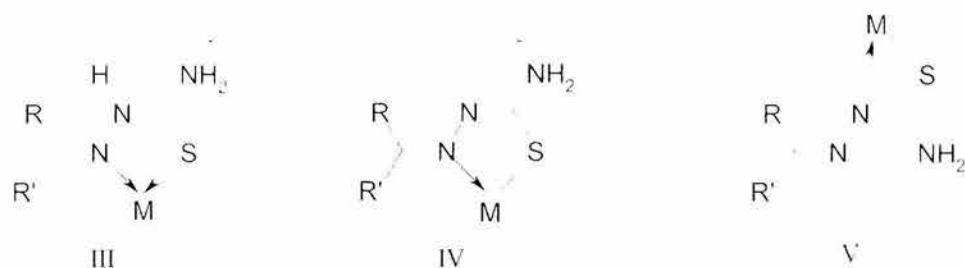


Figura 14. Modos de coordinación bidentados

El primero de estos modos bidentados (modo III), involucra a uno o más ligantes carbazónicos en estado neutro y es menos común con respecto al IV, ya que el equilibrio tautomérico tiona-tiol se desplaza fácilmente hacia la formación de la especie B. Teniendo en cuenta esto, puede evitarse esta interacción ácido-base y tener la coordinación del ligante neutro (figura 15)⁴⁸.

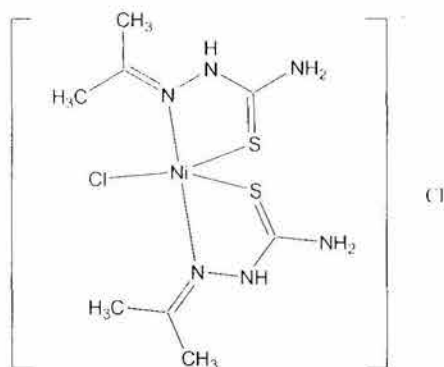


Figura 15. Cloruro de Cloro-bis(acetona tiosemicarbazona)níquel (II)

El modo de coordinación IV implica al ligante en forma aniónica y es el que más comúnmente se presenta en los compuestos informados en la literatura. Se pueden encontrar compuestos con diferentes relaciones estequiométricas entre el ligante carbazónico y el centro metálico, en caso necesario se complementa la esfera de coordinación con algún otro ligante presente en el medio de reacción. En la figura 16 se muestran dos compuestos con este tipo de interacción cuya obtención es dependiente de la estequiometría de la reacción²⁷.

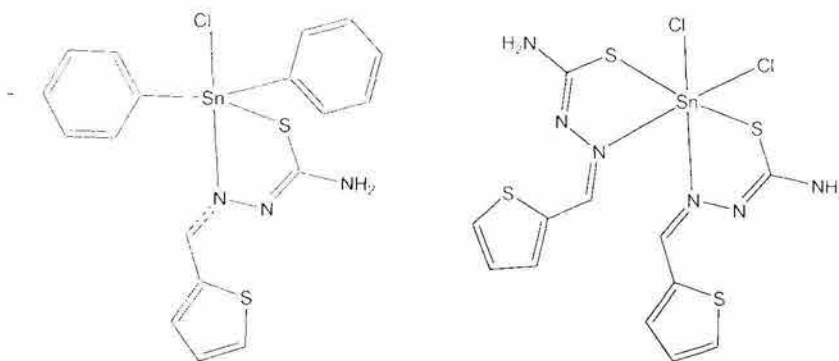


Figura 16. Complejos de estaño y tiofeno-2-carboxaldehído tiosemicarbazona

El modo de coordinación V, es poco frecuente. En los modos de coordinación anteriores, se forman anillos quelato de cinco miembros entre el ligante y el centro metálico. En este caso, el ligante 4-nitro-benzaldehído tiosemicarbazona se coordina al centro metálico aniónicamente, formando un anillo quelato de cuatro miembros (figura 17) con un ángulo N-M-S de aproximadamente 67° , en contraste con el compuesto obtenido empleando un ligante menos voluminoso como es la acetona tiosemicarbazona (figura 18), en el que se presenta la formación del anillo quelato de cinco miembros que muestra un ángulo N-M-S de 81° aproximadamente. En ambos compuestos la distancia M-N sólo presenta una variación de 0.016 Å y para M-S esta distancia varía 0.07 Å siendo mayor en el compuesto con el 4-metoxi-benzaldehído tiosemicarbazonato. Se ha propuesto que este comportamiento es debido a una combinación de factores como son: la presencia de coligandos voluminosos que muestran impedimento estérico con los sustituyentes presentes en el carbono imínico de la tiosemicarbazona cuando éstos son grandes también. Otro factor es la rotación restringida que se presenta en el enlace C=N pudiéndose tener conformaciones *E* o *Z*. En estudios de modelado molecular en los que se pretende enlazar el centro metálico con el ligante mediante la formación de un anillo quelato con cinco átomos resulta que uno de los anillos de la bipyridina entra en contacto y se entrelaza con el anillo de benceno de la tiosemicarbazona^{49,50,51}.

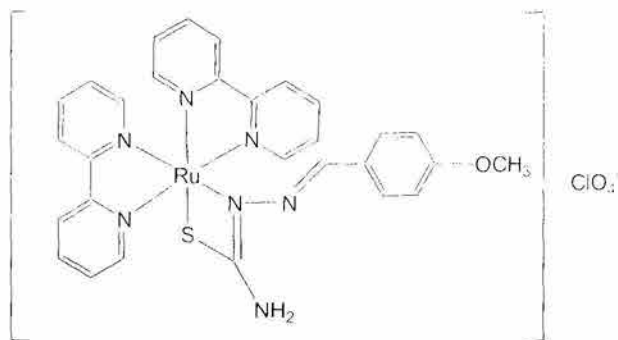


Figura 17. Perclorato de Bis-bipiridin-(4-metoxi-benzaldehído-tiosemicarbazonato)rutenio (II)

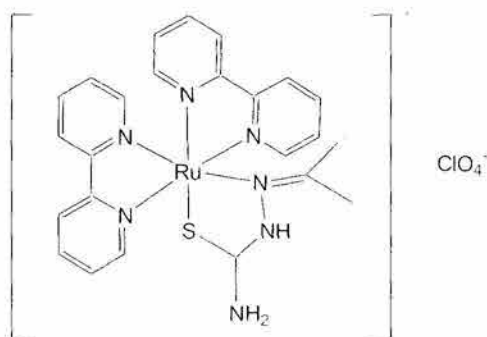


Figura 18. Perclorato de Bis-bipiridin-(acetona-tiosemicarbazonato)rutenio (II)

Si existen átomos donadores en los sustituyentes de los átomos de nitrógeno como en la 1-piridin-2-iletan-1-ona-fenil tiosemicarbazona, estos ligantes pueden actuar como polidentados (figura 19)^{43,52,53}. En algunos casos en los que el centro metálico es platino o paladio y se tienen tiosemicarbazonas aromáticas, éstas pueden presentar una reacción de *orto*-metalación como se muestra en las figuras 20 y 21^{54,55,56}.

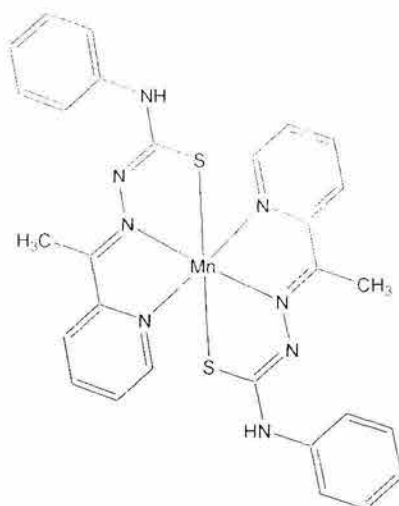


Figura 19. Bis-(1-piridin-2-iletan-1-ona-fenil tiosemicarbazonato)manganeso (II)

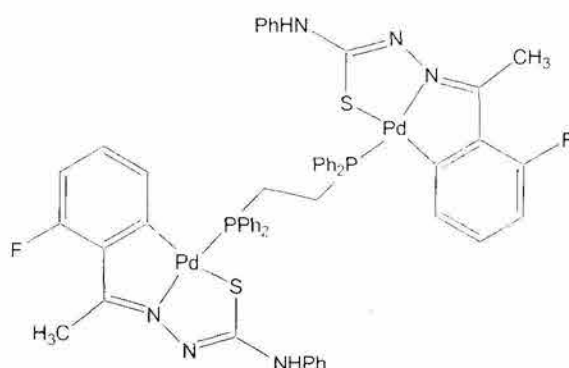


Figura 20. Compuesto ciclopladado dinuclear de la (2-fluorofenil)etan-1-ona-N-fenil tiosemicarbazona

En algunas ocasiones, se han obtenido compuestos polinucleares, en los que los átomos de azufre funcionan como puente entre dos centros metálicos, éste es el caso de los compuestos obtenidos con la 1-fenilpropan-1-ona tiosemicarbazona y la 1-(2-fluorofenil)etan-1-ona N-metiltiosemicarbazona (figura 21 a y b) ^{57,58}. La capacidad del átomo de azufre en la forma tiolato de las tiosemicarbazonas para formar un enlace adicional de coordinación es debida a la presencia de tres pares de electrones libres, de los cuales dos de ellos ocupan los orbitales HOMO y HOMO-1, capaces de ser donados a centros metálicos. Se ha propuesto que la estabilización de estas estructuras es debida a la presencia de puentes de hidrógeno intermoleculares que puede ser influida por la presencia de moléculas de disolvente en la cristalización ^{59,60}.

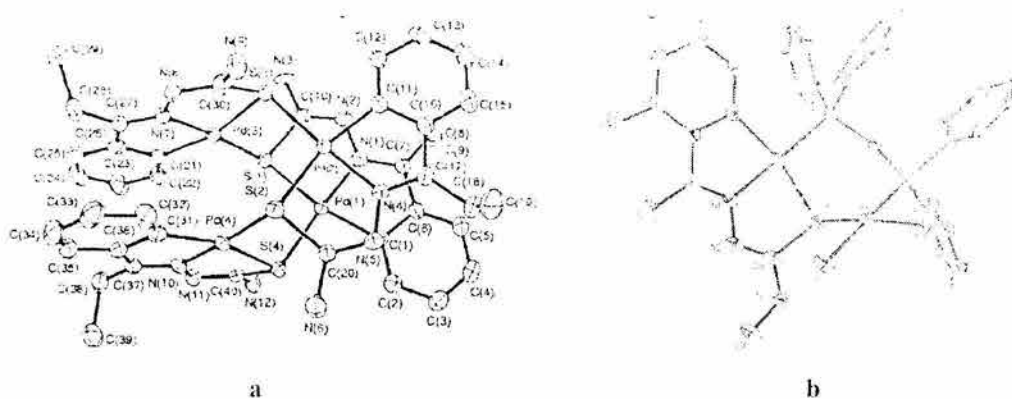


Figura 21. Compuestos polinucleares de tiosemicarbazonas con Pd (II)

4.1.3. Tiosemicarbazonas Fluoradas

A pesar de la gran cantidad de información existente alrededor de las tiosemicarbazonas, existen pocos ejemplos de compuestos fluorados, así como de sus respectivos compuestos de coordinación.

En el año 2000 Ferrari y su grupo informan acerca de la obtención de 4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazonas N-substituidas (figura 22), así como de la síntesis del compuesto de coordinación de níquel con la 4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazona (figura 23), los productos obtenidos fueron caracterizados mediante IR, ^1H RMN y $\text{RX}^{61,62}$.

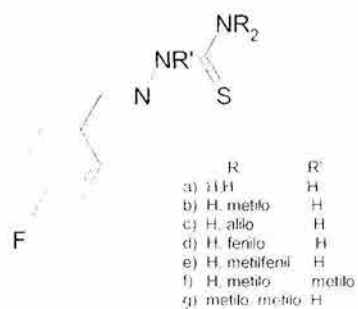


Figura 22. Derivados N-substituidos de la 4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazona

La 4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazona presenta en RMN las señales esperadas para cada uno de los átomos de hidrógeno en la molécula, se registra la presencia de dos singuletes anchos para los dos hidrógenos del grupo amino terminal (N1), indicando que se encuentra bloqueada la libre rotación del enlace C-N(1) sugiriendo un carácter parcial de doble enlace, este comportamiento ha sido observado anteriormente en otras tiosemicarbazonas no fluoradas²⁸, así como en estudios recientes⁶³.



Figura 23. Bis(4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II)

En el caso del complejo de níquel, se observa la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno del nitrógeno 2 (tabla 1) así como la aparición de un singulete ancho que integra para dos hidrógenos correspondiente al grupo amino terminal con libre rotación del enlace C-N(1), tanto la señal del grupo amino como la del hidrógeno del carbono imínico presentan un desplazamiento hacia campo alto, se propone que este comportamiento es debido al cono de protección magnética generada por el anillo bencénico que cubre a estos grupos.

Tabla 1. Datos de ¹H RMN en DMSO para la 4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazona y su compuesto de coordinación con Ni (II)

Señal (asignación)	4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazona (δ(ppm), integral, multiplicidad)			Complejo de Níquel (δ(ppm), integral, multiplicidad)		
NH	11.40	1H	s	---		
NH ₂	8.16	1H	s.a	7.13	2H	s.a
HC=N	8.04	1H	s	7.38	1H	s
NH ₂	8.01	1H	s.a	---		
arom	7.84	2H	dd	8.29	2H	dd
arom	7.23	2H	t	7.21	2H	t

Se determinaron las estructuras cristalinas para ambos compuestos, en cuanto al ligante, el átomo de azufre se encuentra en posición *trans* con respecto al nitrógeno(3) y se

observa que la conformación molecular dentro de la estructura cristalina está determinada por interacciones de puentes de hidrógeno tanto intra como intermoleculares. La molécula presenta una disposición *cuasi* planar entre el residuo tiosemicarbazona y el anillo bencénico. La distancia del enlace C-S es de 1.679(3) Å y para C2-N3 se encuentra una distancia de 1.270(4) Å de acuerdo con la presencia de la forma tiona e imino, respectivamente. Para el compuesto obtenido con níquel, se observa que el ligante actúa en forma iónica como bidentado, interactuando dos ligantes con el centro metálico encontrándose en posición *trans* entre sí. Al comparar con la estructura respectiva al ligante, el átomo de azufre ahora se presenta en posición *cis* con respecto al nitrógeno(3), las distancias de enlace muestran una deslocalización de la carga negativa debida a la pérdida del hidrógeno del nitrógeno(2) abarcando hasta el átomo de carbono(2). Se tienen alargamientos de la distancia C-S 1.750(4) Å acorde con la forma tiolato y de la distancia C2-N3 1.312(5) (tabla 2). Los compuestos obtenidos presentaron notoria actividad inhibitoria del crecimiento de células leucémicas, la 4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazona presentó una inhibición del 50% para una concentración de 50 µg/cc y el compuesto de coordinación inhibió el 75% con sólo 30 µg/cc.

Tabla 2. Selección de distancias de enlace (Å) de la 4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazona y del compuesto de coordinación con Ni (II)

	4-fluorobenzaldehído tiosemicarbazona	Complejo de Níquel
C1-S1	1.679(3)	1.750(4)
C1-N1	1.325(4)	1.363(5)
C1-N2	1.347(3)	1.324(5)
N2-N3	1.371(4)	1.409(4)
C2-N3	1.270(4)	1.312(5)
Ni1-S1		2.208(12)
Ni1-N3		1.934(4)

En el artículo titulado "Synthesis, spectral studies and screening for amoebicidal activity of new palladium (II) complexes derived from thiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones" publicado en 2003⁶⁴, se informó la obtención de dos tiosemicarbazonas N(1) substituidas con grupos fluorados (figura 24), así como de sus respectivos compuestos de coordinación con paladio(II) (figura 25). Éste es el primer intento de obtener tiosemicarbazonas heterocíclicas con grupos fluorados, esto considerando las propiedades como antiamebianos que mostraron las tiofeno-2-carboxaldehído tiosemicarbazonas y como pueden ser modificadas éstas por grupos fluorados unidos al nitrógeno (1). Los compuestos obtenidos fueron caracterizados

mediante IR, ^1H RMN, espectroscopia electrónica y análisis elemental. Las reacciones de síntesis presentaron rendimientos aproximados del 55% produciendo compuestos de colores blanco y amarillo claro. En el espectro de resonancia de los ligantes, la señal correspondiente al protón del nitrógeno (2) en cada compuesto y que aparecen entre 11.39 y 8.98 ppm, se presentan en los complejos entre 3.75-3.29 ppm, sugiriendo este hecho un cambio en la densidad electrónica en la molécula y una participación de la densidad electrónica del grupo $\text{C}=\text{S}$ hacia el centro metálico. Los compuestos de coordinación formados tienen la fórmula general $[\text{Pd}(\text{TCA})_2\text{Cl}_2]$ (en donde TCA representa uno de los compuestos de la figura 24), en ellos se presentan los ligantes en forma neutra y con una relación estequiométrica 1:1 (metal:ligante). Las pruebas biológicas mostraron actividad antiamebiana de todos los compuestos obtenidos y en el caso de los compuestos de coordinación respectivos de paladio (II), éstos exhibieron una mayor actividad con respecto a sus ligantes libres.

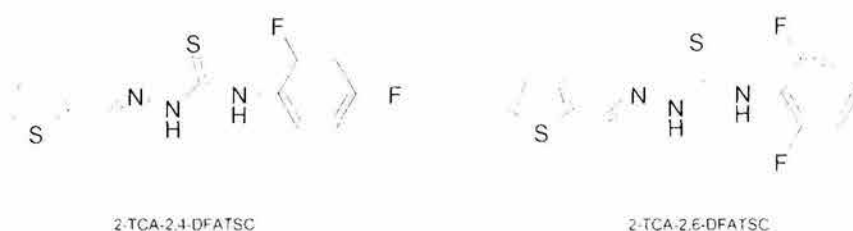


Figura 24. Tiofeno-2-carboxaldehído tiosemicarbazonas N-fluorofenil substituidas



Figura 25. Compuestos de coordinación de Tiofeno-2-carboxaldehído tiosemicarbazonas N-fluorofenil substituidas con paladio (II)

Durante el desarrollo de compuestos fotocromicos (figura 8)¹⁹, se obtuvo el compuesto (4-fluorofenil)(3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4il)metanona N-etil tiosemicarbazona en cuya estructura se encuentra un átomo de flúor (figura 26), siendo un sólido cristalino blanco que presenta un punto de fusión de 198 °C. En estado sólido cuando se coloca bajo luz UV de 365 nm el compuesto cambia de color a amarillo. Cuando una disolución

del compuesto en acetona se irradia con luz de 365 nm el color de la disolución cambia de incolora a amarillo presentándose cambios en el espectro de fluorescencia cuando se varía el pH de la disolución observándose un incremento de la intensidad de la banda de fluorescencia en 470 nm. Por otra parte, al estudiar la influencia del disolvente se manifiesta un desplazamiento hacia el azul con respecto al aumento de la polaridad del disolvente, proponiéndose que las transiciones $\pi-\pi^*$ que se presentan en los anillos aromáticos son afectadas al cambiar la polaridad del medio, así también que deben existir interacciones fuertes entre los estados excitados del compuesto y el disolvente polar.

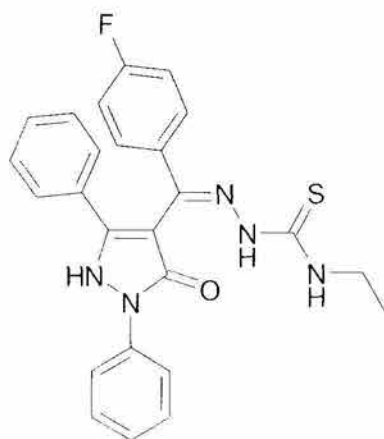


Figura 26. (4-fluorofenil)(3-oxo-2,5-difenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)metanona N-etil tiosemicarbazona

Durante 2005⁵⁴ y recientemente en 2006⁶⁵ el grupo de investigación de José M. Vila de la Universidad de Santiago de Compostela informó acerca de la síntesis de la (2-fluorofenil)etan-1-ona N-metil tiosemicarbazona, (2-fluorofenil)etan-1-ona N-fenil tiosemicarbazona, (4-fluorofenil)etan-1-ona N-metil tiosemicarbazona y de la (4-fluorofenil)etan-1-ona N-fenil tiosemicarbazona, así como de sus compuestos de coordinación con paladio(II). Al formarse los compuestos se observa una reacción de *orto*-metalación en el anillo aromático, obteniéndose inicialmente compuestos tetraméricos que al hacerse reaccionar en presencia de difosfinas se logra separar compuestos dinucleares de paladio (figuras 20 y 27).

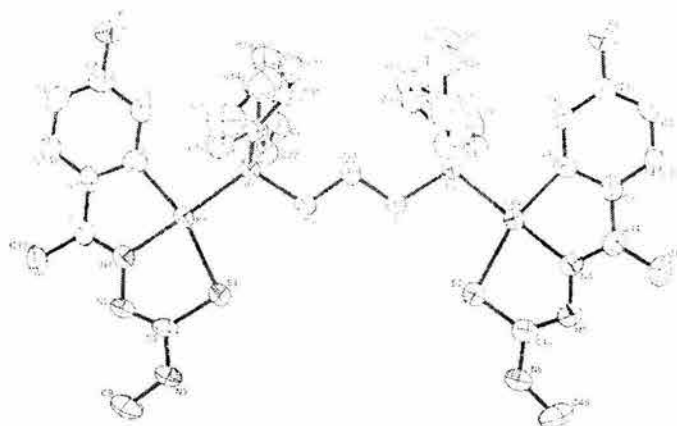


Figura 27. Compuesto paladado de la (4-fluorofenil)etan-1-ona-N-fenil tiosemicarbazona y la 3-difenilfosfino-propilen-difenilfosfina

Los compuestos fueron caracterizados mediante IR, ^1H y ^{31}P NMR, análisis elemental y RX. Para los compuestos obtenidos con paladio, los espectros de resonancia magnética nuclear de protón no presentan señal asignable a hidrógeno del $-\text{NH}-$ indicando la desprotonación del ligante que a su vez causa la pérdida del carácter de doble enlace entre azufre y carbono; la *orto*-metalación se determinó debido a la pérdida del patrón magnético $\text{AA}'\text{XX}'$ del anillo fenilo *para* sustituido.

Los compuestos anteriores presentan estructuras aromáticas, en el caso de tiosemicarbazonas alifáticas fluoradas sólo se encuentra informada la obtención de la 6-cloro-3,4,4,5,5,6,6-heptafluoro-hex-2-enal tiosemicarbazona (figura 28), ésta fue obtenida colateralmente a la obtención de 5-perfluoroalquil-2,3-dihidro-1,4-diazepinas. Durante la síntesis de estos compuestos se obtuvieron aldehidos α -perfluoroalquílicos, los cuales se hicieron reaccionar con semicarbazida y tiosemicarbazida para obtener las semicarbazonas y tiosemicarbazonas respectivas (esquema 2)⁶⁶.

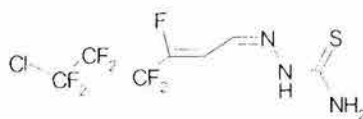
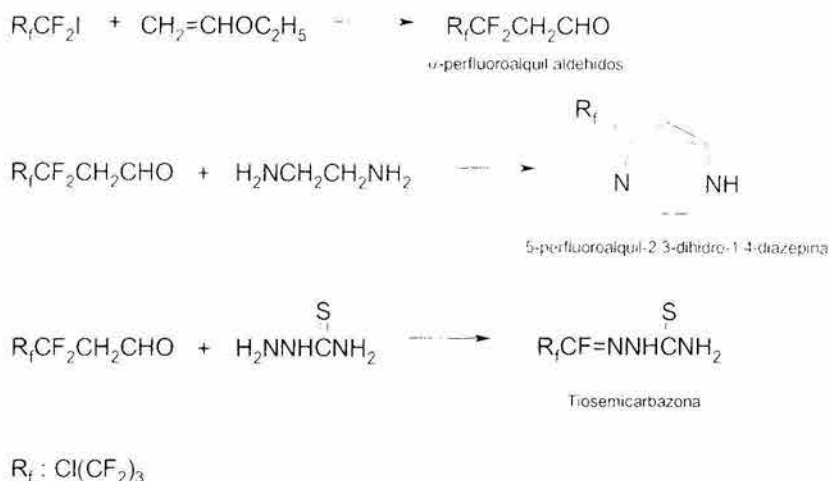


Figura 28. 6-Cloro-3,4,4,5,5,6,6-heptafluoro-hex-2-enal tiosemicarbazona



Esquema 2. Formación de α -perfluoroalquil aldehídos y sus reacciones para formar 5-perfluoroalquil-2,3-dihidro-1,4-diazepinas y la tiosemicarbazona correspondiente

De acuerdo con lo anterior, la información existente acerca de tiosemicarbazonas heterocíclicas fluoradas es muy poca. Por otro lado, lo mismo ocurre para las tiosemicarbazonas derivadas del furfural.

4.1.4. Tiosemicarbazonas derivadas del furfural

En 2001 Jouad y colaboradores informaron la síntesis y caracterización estructural de la 5-metil-2-furfural tiosemicarbazona y de sus compuestos de coordinación con cobalto, níquel, cobre y cadmio (tabla 3), así como la actividad antifúngica tanto del ligante como de los complejos obtenidos con níquel y cobre^{67,68}. Los compuestos fueron caracterizados mediante IR, UV, ¹H RMN y difracción de RX en algunos casos. Se obtuvieron diferentes compuestos de coordinación dependiendo de las condiciones de reacción, así como del ion metálico empleado. El ligante en los compuestos en general participa en forma neutra y en el caso del compuesto de coordinación con níquel actúa también como ligante desprotonado.

Tabla 3. Compuestos de coordinación de la 5-metil-2-furfural tiosemicarbazona

Ion metálico.	Compuestos de coordinación.	
	Ligante neutro.	Ligante iónico.
Co(II)	[Co(M5HFTSC)Cl ₂]	
Ni(II)	[Ni(M5HFTSC) ₂ Cl ₂], [Ni(M5HFTSC) ₂ Br ₂]	[Ni(M5FTSC) ₂], [Ni(M5FTSC) ₂].2DMF
Cu(II)	[Cu(M5HFTSC)Cl ₂], [Cu(M5HFTSC)Br ₂]	
Cd(II)	[Cd(M5HFTSC) ₂ Cl ₂], [Cd(M5HFTSC) ₂ Br ₂]	

M5HFTSC: 5-metil-2-furfural tiosemicarbazona

M5FTSC: 5-metil-2-furfural tiosemicarbazonato

Para el compuesto [Ni(M5FTSC)₂].2DMF se obtuvieron cristales que se resolvieron mediante difracción de rayos X (figura 29), del análisis de su estructura cristalina se encuentra que esta conformada por moléculas neutras, implicando en la coordinación al nitrógeno (3) y al azufre en forma de tiolato, presenta una estructura centrosimétrica, la coordinación del átomo de níquel es plana cuadrada con los ligantes actuando como bidentados y ubicados entre de sí en posición *trans*, observándose una configuración *cis* entre los átomos N3 y S de cada ligante.

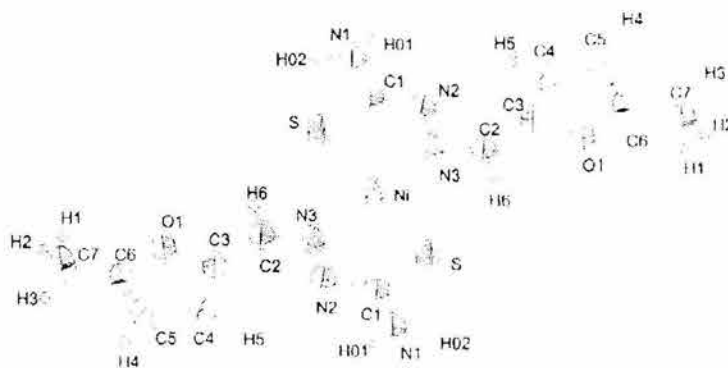


Figura 29. Compuesto de coordinación de la 5-metil-2-furfural tiosemicarbazona y níquel (II)

La pérdida del protón del N2 provoca una deslocalización de la carga negativa en el fragmento de la tiosemicarbazona, ubicándose una mayor densidad electrónica en el átomo de azufre variando la longitud de enlace de 1.684(1) Å en el ligante libre a 1.734(3) Å en el complejo (indicando la presencia de la forma tiolato), las distancias entre C1 y N2 también presentan cambios de 1.341(2) Å a 1.307(4) Å que implica un carácter de doble enlace en el compuesto coordinado. El anillo de furano se encuentra ligeramente fuera del plano formado por el centro metálico y los fragmentos tiosemicarbazona con un ángulo de

7.13(1)^o. Las distancias Ni-S y Ni-N3 son 2.162(2) y 1.912(2) Å respectivamente. La resonancia magnética nuclear de protón del ligante presenta un singulete en 11.3 ppm atribuible al hidrógeno del nitrógeno (2), en 8.15 y 7.78 ppm aparecen dos singuletes anchos asignados a los dos hidrógenos del NH₂ terminal, manifestando la falta de libre giro en el enlace C1-N1. Las señales de los hidrógenos del anillo de furano se ubican entre 6 y 7 ppm y el protón del carbono imínico aparece en 7.9 ppm.

En el caso del compuesto obtenido con CuCl₂ (figura 30) se obtiene un compuesto tetracoordinado en donde el ligante interactúa con el centro metálico como bidentado y neutro, enlazándose a través del átomo de azufre y del nitrógeno (3) y con las dos posiciones de coordinación restantes ocupadas por dos átomos de cloro. En este compuesto la distancia C-S permanece prácticamente igual a la del ligante libre 1.68(2) Å. El átomo de cobre se encuentra en el plano del ligante con los dos átomos de cloro fuera de él, presentando una geometría plana cuadrada distorsionada con ángulos Cl1-Cu-N3 166.5(5)^o, Cl2-Cu-S 153.6(2)^o, Cl1-Cu-Cl2 93.4(2)^o, Cl1-Cu-S 91.9(2)^o, Cl2-Cu-N3 95.6(5)^o y S-Cu-N3 84.5(5)^o.

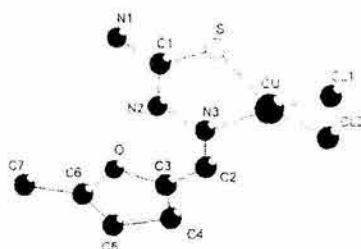


Figura 30. 5-metil-2-furfural tiosemicarbazonato diclorocobre (II)

Para el 2002, el mismo grupo de investigación informó acerca de la síntesis y caracterización de la 3-furaldehído tiosemicarbazona (3FTSC) y de la 3-(2-furil)prop-2-enal tiosemicarbazona (FATSC) (figura 31)⁶⁹.

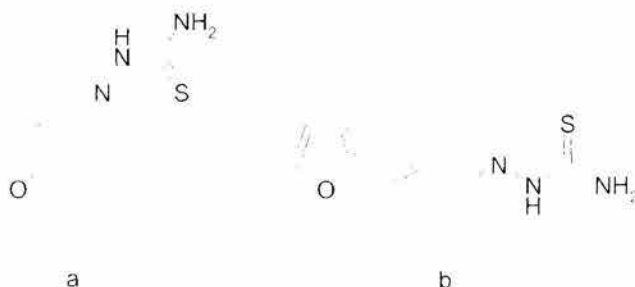


Figura 31. Estructuras de la 3-furaldehído tiosemicarbazona (a) y de la 3-(2-furil)prop-2-enal tiosemicarbazona (b)

Ambos productos fueron sólidos microcristalinos de color amarillo con puntos de fusión de 155 y 158 °C respectivamente. Del estudio de difracción de rayos X se encuentra que estas moléculas presentan diferencia en planaridad, mientras que en 3FTSC la porción de la tiosemicarbazona y el anillo de furano se encuentran prácticamente en el mismo plano con un ángulo diedro de 7.94(1) °, en la FATSC este ángulo es de 22.6(1)°. Este comportamiento se puede explicar por la flexibilidad que presenta la cadena lateral.

Tres años después, en 2005, informan de la obtención de los compuestos de coordinación de la 3FTSC empleando como sales metálicas los cloruros y bromuros de Ni (II), Cu (II) y Cd (II)⁷⁰. Los productos obtenidos fueron caracterizados mediante análisis elemental, IR, UV, ¹H RMN y difracción de rayos X para el compuesto formado empleando como sal metálica CuCl₂, siendo un complejo neutro, con el átomo de cobre situado en el centro de simetría de la molécula (figura 32). La coordinación mostrada por el centro metálico es plana cuadrada con los dos ligantes tiosemicarbazonato ubicados en posición *trans*. Para el ligante se observa que el átomo de azufre se encuentra en una posición relativa *cis* con respecto al átomo de nitrógeno (3), aun cuando en el ligante libre estos átomos se presentan en posición *trans*.

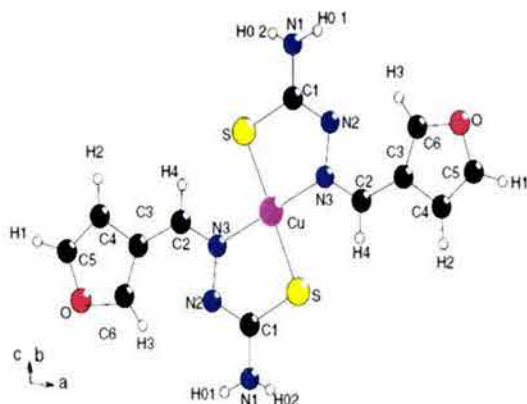


Figura 32. Estructura cristalina de bis(3-furaldehído tiosemicarbazonato)cobre (II)

El empaquetamiento de las moléculas en la estructura cristalina está determinada por las interacciones de puente de hidrógeno intermoleculares entre el hidrógeno 1 del grupo amino terminal de una molécula con el oxígeno del anillo de furano de la molécula vecina (figura 33).

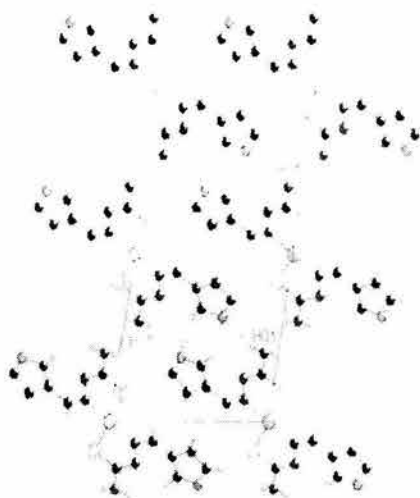


Figura 33. Interacciones de puente de hidrógeno dentro de la estructura cristalina de bis(3-furaldehído tiosemicarbazonato)cobre (II)

Diversos complejos de cobalto (III), cobre (II), níquel (II) y zinc (II) de la 2-furaldehído tiosemicarbazona fueron obtenidos por Kurup y Joseph en 2003 (figura 34)⁷¹. Para esto se sintetizó y caracterizó primeramente la tiosemicarbazona aislándose como un sólido cristalino de color café. El espectro IR muestra dos bandas en 3414 y 3139 cm^{-1} asignadas a las vibraciones de alargamiento asimétrico y simétrico del grupo amino terminal, estas bandas permanecen en los compuestos de coordinación indicando que no hay participación de este grupo en la coordinación. En el caso de las bandas ubicadas en 3018 y 2981 cm^{-1} asignadas a el grupo NH no aparecen en los complejos, por lo que se propone la formación del tior con una subsecuente desprotonación del mismo para la formación de una especie aniónica que es la que coordina al centro metálico. Una banda ubicada en 842 cm^{-1} se asignó a la vibración de alargamiento del enlace C=S. Entre 1600 y 1300 cm^{-1} aparecen las bandas de alargamiento y deformación del anillo de furano.

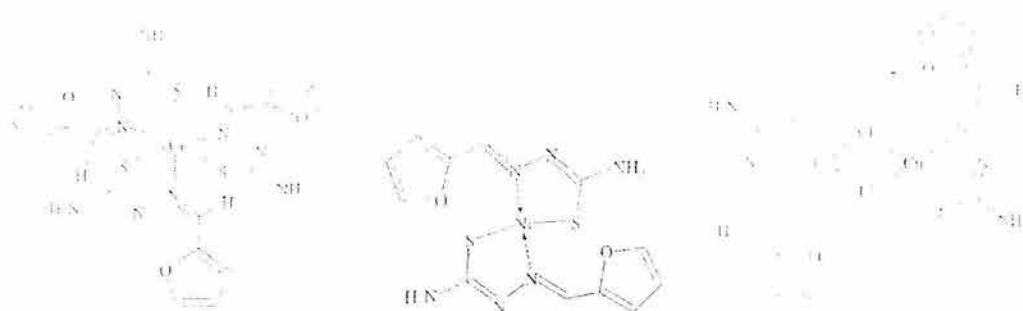


Figura 34. Estructuras propuestas para complejos obtenidos con la 2-furaldehído tiosemicarbazona con cobalto (III), níquel (II) y cobre (II)

Los complejos obtenidos fueron neutros, corroborándose mediante medidas de conductividad de disoluciones en dimetilformamida, único disolvente en el que fueron solubles, con lo cual se propone que el ligante en todos los casos participa como anión.

El espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno para el ligante presenta un singulete en 11.4 ppm asignado a NH, señal que desaparece en los compuestos de coordinación. Además, muestra un doblete en 7.79 ppm, un doblete en 6.95 ppm y un multiplete en 6.61 ppm correspondientes a los tres protones del anillo de furano.

*Aspectos químicos del
proyecto.
Hipótesis*

4.2. Hipótesis

Con base en lo anterior, la información existente acerca de tiosemicarbonas fluoradas es limitada y así mismo la correspondiente a tiosemicarbonas derivadas de furaldehído, no existiendo informes acerca de compuestos fluorados derivados de la 2-furaldehído tiosemicarbona.

Se propone que es posible sustituir el halógeno en el 5-bromo-2-furfural, por diversos pseudohalogenos tiofluorados, esto mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática sobre el anillo de furano. Los aldehídos obtenidos mantendrán su reactividad frente a tiosemicarbona para la formación de las tiosemicarbonas correspondientes. Al utilizar éstas en reacciones con iones metálicos del grupo 10 formarán los correspondientes compuestos de coordinación.

Comparativamente con la nitrofurazona y la nitrotiofurazona, la presencia de sustituyentes fluoroazufrados en las tiosemicarbonas y los compuestos de coordinación, debe afectar la actividad biológica de éstos al ser evaluada frente a bacterias específicas.

*Aspectos químicos del
proyecto.
Objetivos*

4.3. Objetivos

- Realizar la síntesis de los derivados fenilfluoroazufrados del 2-furaldehído a partir de 5-bromo-2-furfural y los fluorobencenoles correspondientes.
- Efectuar la síntesis de los derivados fenilfluoroazufrados de la 2-furaldehído tiosemicarbazona a partir de los aldehídos obtenidos con anterioridad y tiosemicarbazida.
- Obtener los compuestos de coordinación de los derivados fenilfluoroazufrados de la 2-furaldehído tiosemicarbazona con níquel (II) y paladio (II).
- Efectuar la caracterización de los compuestos obtenidos mediante diferentes técnicas analíticas.

*Aspectos químicos del
proyecto.
Resultados y discusión*

4.4. Resultados y discusión

4.4.1. Determinación de la electronegatividad de los tioles seleccionados

En nuestro grupo de trabajo ha existido un continuo interés en la química de especies fluoroazufradas, entre ellas se encuentran los tiolatos fluorados (R_fS^-), estas especies funcionan como grupos donadores de densidad electrónica cuya capacidad depende del sustituyente R_f , en nuestro caso, el grupo R_f es un grupo fenilo fluorado. Así, al reemplazar el grupo nitro de la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona, se realiza la sustitución por un grupo de alta electronegatividad y que simula el efecto que presenta el grupo nitro en la molécula.

Para esto, se realizó la determinación de la electronegatividad grupal de Mulliken de los tioles seleccionados (fiura 35) empleando el software Spartan 04 de Wavefunction.

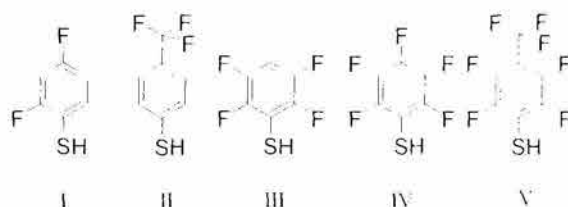


Figura 35. Tioles fluorados seleccionados

Se realizaron cálculos semiempíricos determinando la energía de los orbitales frontera HOMO y LUMO empleando el método AM1 con optimización de geometría. Se utilizó el teorema de Koopmans en el que la energía del HOMO (E_{HOMO}) está asociada al potencial de ionización de la molécula (I) y la energía del LUMO (E_{LUMO}) se relaciona con la afinidad electrónica (A), teniendo así:

$$E_{HOMO} = -I \quad \text{y} \quad E_{LUMO} = -A$$

Y de la definición de electronegatividad de Mulliken:

$$\chi = \frac{I + A}{2}$$

Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Electronegatividades grupales calculadas para los tioles seleccionados

Tiol	Fórmula	# átomos de Fluor en la estructura	$E_{HOMO}(eV)$	$E_{LUMO}(eV)$	$I(eV)$	$A(eV)$	χ
I	2,4-C ₆ H ₃ F ₂ SH	2	-8.64	-0.46	8.64	0.46	4.55
II	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ SH	3	-8.96	-0.60	8.96	0.60	4.78
III	4-C ₆ HF ₃ SH	4	-9.12	-1.01	9.12	1.01	5.07
IV	C ₆ F ₅ SH	5	-9.19	-1.33	9.19	1.33	5.26
V	4-CF ₃ -C ₆ F ₄ SH	7	-9.56	-1.69	9.56	1.69	5.63

De estos resultados podemos ver que la electronegatividad varía directamente en función del número de átomos de flúor en la molécula (gráfico 1).

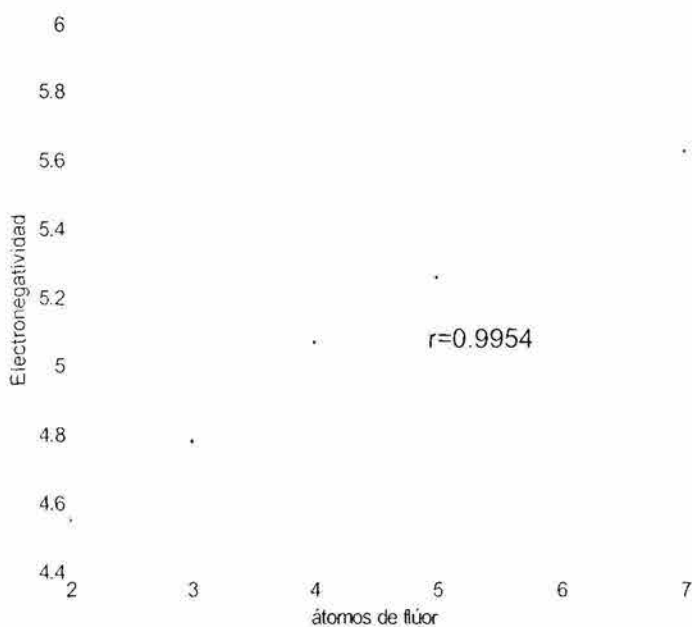


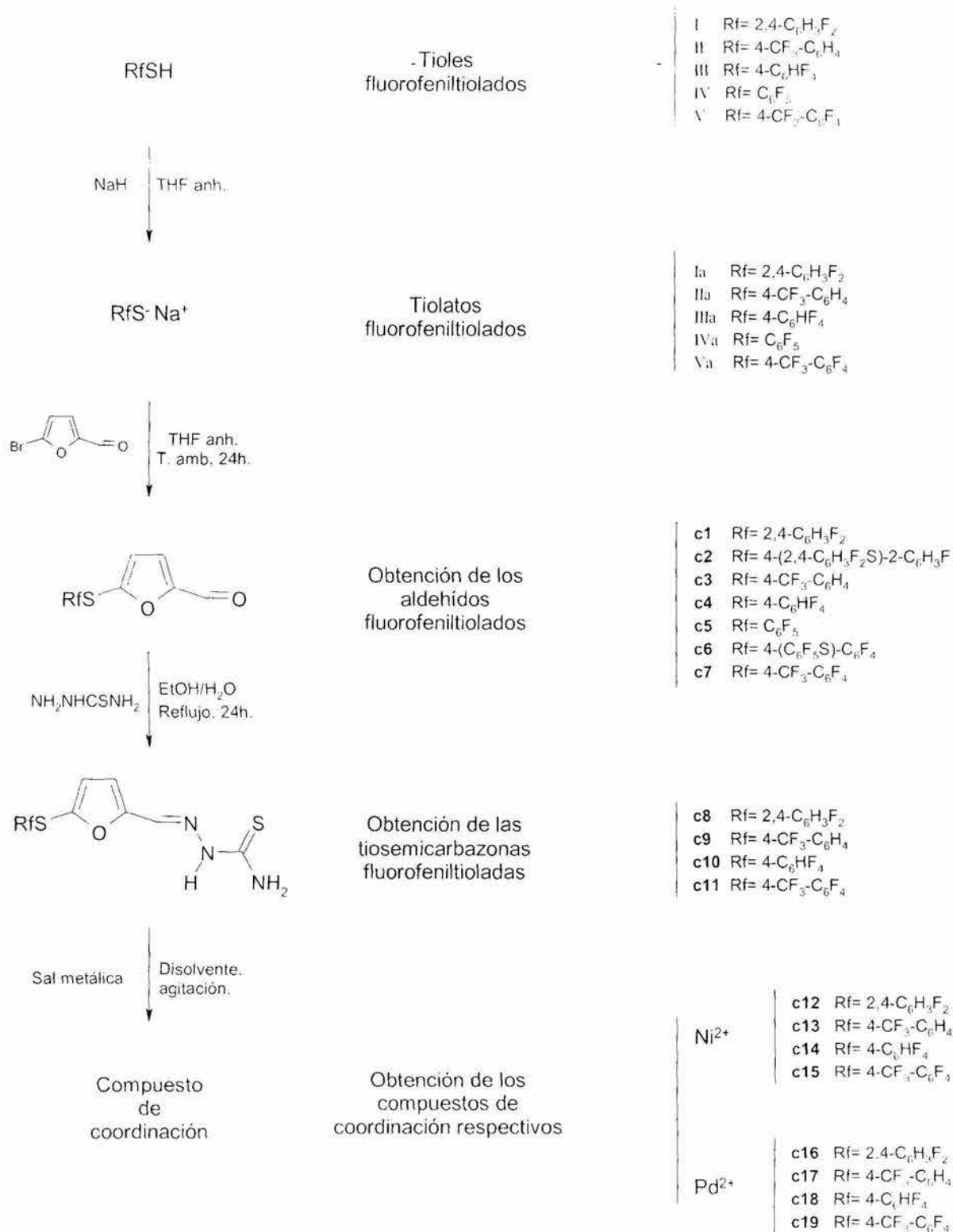
Gráfico 1. Electronegatividad (χ) vs. Número de átomos de flúor en el compuesto

Para los HOMO obtenidos en cada caso, la mayor contribución está dada por los átomos de azufre (figura 36).



Figura 36. HOMO para 2,4-difluorobencentiol, contribución de azufre 29%

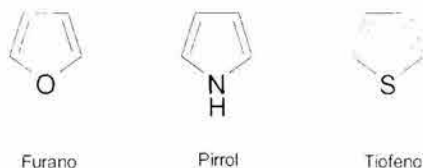
El planteamiento general de síntesis de compuestos en el desarrollo del proyecto se muestra en el esquema 3.



Esquema 3. Esbozo general de la síntesis de los compuestos obtenidos durante el desarrollo del proyecto

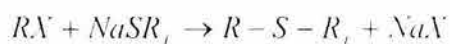
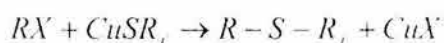
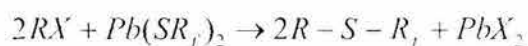
4.4.2. Antecedentes de la reacción de obtención de los furfuraldehídos fluorados

La estructura del furano, así como las del pirrol y el tiofeno indican en primera instancia que estos compuestos presentarían un comportamiento químico de dieno; sin embargo, su reactividad química indica un carácter aromático, dado que muestran reacciones de sustitución más que reacciones de adición.



Estos compuestos comparados con el benceno presentan un grado de aromaticidad menor. Las reacciones de sustitución que pueden llevar a cabo son la sustitución electrofílica y la sustitución nucleofílica. Los compuestos aromáticos halogenados pueden reemplazar el halógeno en presencia de otros nucleófilos, esta reacción se ve favorecida cuando dentro de la estructura se presentan grupos electroattractores que ayuden a deslocalizar la carga del nucleófilo⁷². En el caso de los compuestos heterocíclicos de 5 miembros, en particular el furano, el enlace carbono-halógeno es más reactivo comparado con sus similares bencénicos.

Tiolatos metálicos han sido empleados como fuentes de nucleófilos para llevar a cabo reacciones de sustitución de halógenos tanto en compuestos alquílicos como arílicos^{73,74,75,76}. De acuerdo a los siguientes esquemas de reacción.



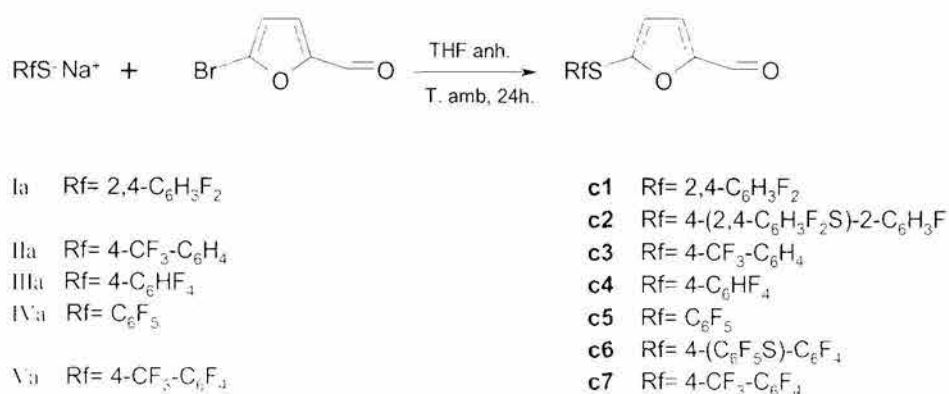
Donde X = halógeno.

4.4.3. Obtención de los furfuraldehídos fluorados

Reacción de obtención de los aldehídos

Para llevar a cabo la obtención de los aldehídos fluorofeniltiolados a partir de 5-bromo-2-furfuraldehído se llevaron a cabo varios intentos de síntesis, no en todos los casos se tuvo éxito, la descripción de estas reacciones se detalla en la sección de Aspectos químicos del proyecto. Parte experimental, dentro de la obtención de los aldehídos refiriéndose a ellas como Reacciones preliminares fallidas (pagina 160).


Finalmente, la preparación de los aldehídos se llevó a cabo a partir de la reacción de la sal de sodio del tiol correspondiente, ésta se preparó *in situ* colocando hidruro de sodio (previamente lavado con hexano) en presencia de THF (secado y destilado con anterioridad) y adicionando la cantidad necesaria de tiol, todo esto en atmósfera de nitrógeno. Por otro lado, se disolvió el 5-bromo-2-furfuraldehído seco en THF anhidro formándose una disolución color café. Posteriormente la disolución obtenida de tiolato de sodio se filtró y mediante una cánula se transfirió dejándose caer lentamente a la disolución del 5-bromofurfuraldehído, de acuerdo al esquema general de síntesis 4.



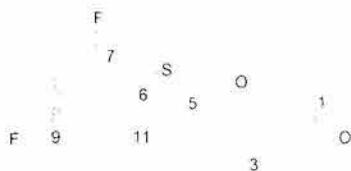
Esquema 4. Reacción de obtención de 2-furfuraldehídos 5-fluorofeniltiolados

En la tabla 5 se presentan los puntos de fusión y pesos moleculares determinados para los aldehídos obtenidos.

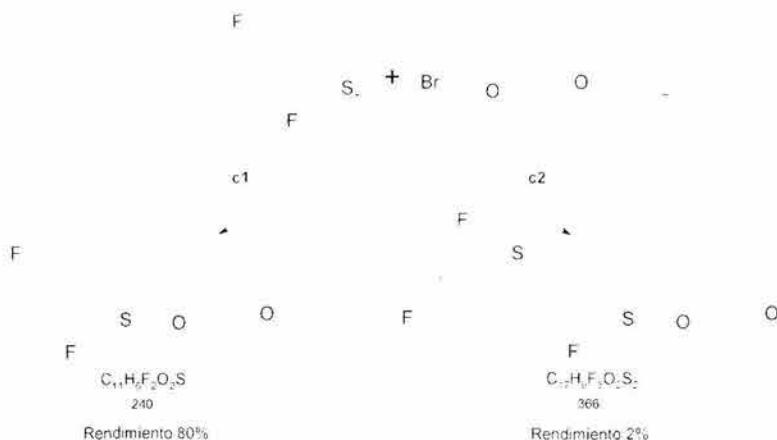
Tabla 5. Características de los aldehídos fluorofeniltiolados obtenidos

Aldehído 	Espectrometría de masas		P. Fusión °C
	Calculado	I. E. (+)	
Rf= 2,4-C ₆ H ₃ F ₂ (c1)	240.23	240	55-56
Rf= 4-(2,4-C ₆ H ₃ F ₂ S)-2-C ₆ H ₃ F (c2)	366.37	366	58-60
Rf= 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ (c3)	272.24	272	61-62
Rf= 4-C ₆ HF ₄ (c4)	276.32	276	55-56
Rf= C ₆ F ₅ (c5)	294.19	294	45-50
Rf= 4-(C ₆ F ₅ S)-C ₆ F ₄ (c6)	474.32	474	
Rf= 4-CF ₃ -C ₆ F ₄ (c7)	344.21	344	45-46

4.4.3.1. 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído (c1)



La obtención del compuesto se realizó siguiendo la ruta general de síntesis (esquema 4). La reacción formó dos compuestos que se separaron mediante cromatografía en columna (esquema 5), el primer producto (de menor polaridad) que se aísla es un polvo blanco (compuesto **c1**), estable al aire, con un rendimiento del 80% y que presenta un punto de fusión de 55-56 °C, soluble en disolventes orgánicos comunes como hexano, acetato de etilo, acetona y etanol.



Esquema 5. Productos de reacción obtenidos en la síntesis del 5[(2,4-difluorofenil)tio] 2-furfuraldehído

Del análisis elemental del compuesto se propone la fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_2\text{S}$.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{F}_2\text{O}_2\text{S}$	240	55.00	2.52	13.32	54.80	2.67	14.19

El espectro de masas presenta una señal correspondiente al ion molecular en una relación $m/z = 240$ con una abundancia relativa del 60% y que presenta el patrón isotópico calculado teóricamente mediante el programa mass_win (figura 37), corroborando así la estructura propuesta.

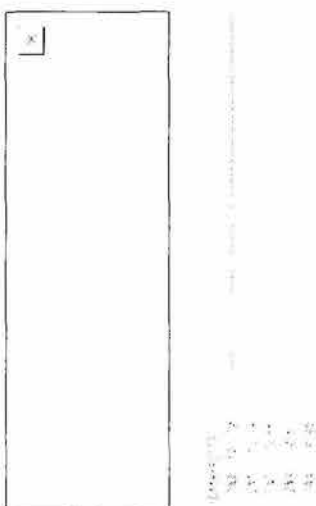
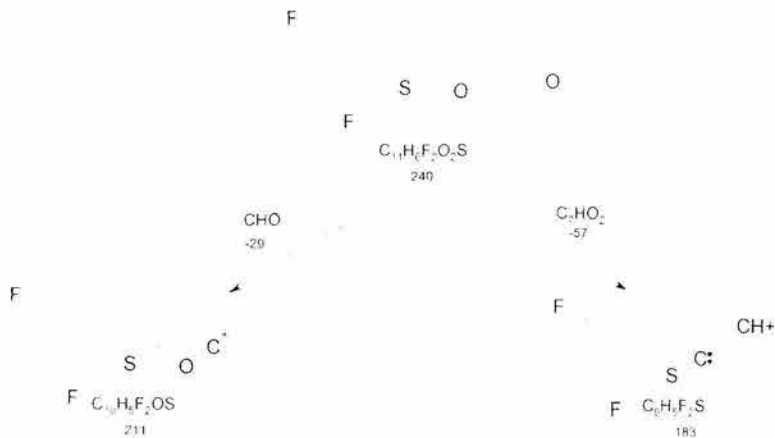


Figura 37. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para el compuesto c1

Se observa también que el pico base tiene una relación $m/z = 183$, correspondiente al fragmento obtenido de la ruptura del anillo de furano con la pérdida de átomo de oxígeno

del heterociclo, el carbono 2 y el grupo aldehído. En $m/z = 211$ se presenta una señal con una abundancia relativa del 10% y que corresponde a la pérdida del grupo aldehído (esquema 6).



Esquema 6. Fragmentación para el compuesto c1

En el espectro IR del compuesto se presentan dos bandas de absorción de intensidad media en 3113 y 3095 cm^{-1} siendo las vibraciones responsables de ellas el alargamiento C-H de los anillos aromáticos, se observa una banda de absorción intensa en 1678 cm^{-1} característica de la vibración de alargamiento del grupo carbonilo del aldehído $\nu_{C=O}$, en 1597 cm^{-1} aparece una banda de intensidad media asignada a la vibración de alargamiento de los enlaces del anillo de furano, así mismo el espectro muestra bandas de intensidad media en 1465 y 1262 cm^{-1} y que se asignan a las vibraciones conjugadas de alargamiento ν_{C-F} y deformación del anillo aromático⁷⁷. Los modos vibracionales fueron determinados teóricamente realizando cálculos de mecánica molecular mediante el software Spartan 04 de Wavefunction.

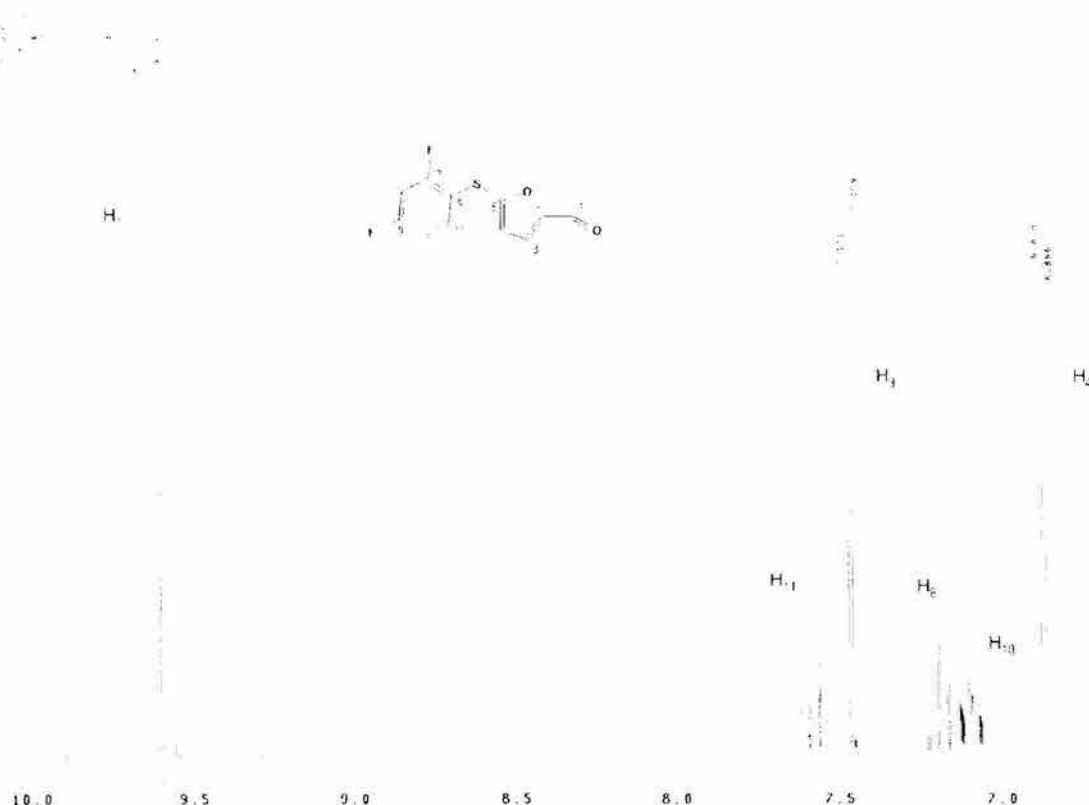


Figura 38. Espectro de ^1H RMN para el 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído (c1)

El espectro de ^1H RMN (figura 38) presenta tres sistemas magnéticos independientes para los átomos de hidrógeno presentes en la molécula, ABC, AB y A. Estos corresponden a los tres átomos de hidrógeno en el anillo de benceno, los dos átomos de hidrógeno del furano y el hidrógeno del aldehído respectivamente. Se observa un singulete en 9.59 ppm correspondiente al hidrógeno del aldehído. En 7.46 y 6.87 ppm se observan dos dobletes debidos al sistema AB formado por los hidrógenos de los carbonos 3 y 4 del anillo de furano y que presentan un valor de constante de acoplamiento de $^3J_{\text{H-H}} = 3.6$ Hz. Así mismo, se presentan tres señales múltiples en la región característica de los sustituyentes aromáticos, éstas pertenecientes a un sistema magnético ABCXY formado por los tres hidrógenos interactuando con los dos átomos de flúor del anillo bencénico, el hidrógeno sobre el carbono 8 presenta una señal triple de dobles con un desplazamiento químico de 7.19 ppm y con valores de constante de acoplamiento de $^3J_{\text{H-F}} = 9.6$ y $^4J_{\text{H-H}} = 2.9$ Hz. En tanto el protón sobre el carbono 10 muestra una señal doble de dobles de dobles de dobles con un desplazamiento químico de 7.09 ppm y con valores de constante de acoplamiento de $^3J_{\text{H-H}} = 6.4$, $^3J_{\text{H-F}} = 6.6$, $^4J_{\text{H-H}} = 2.9$ y $^5J_{\text{H-F}} = 0.7$ Hz., en tanto que el hidrógeno del carbono 11 exhibe una señal triple de dobles en $\delta = 7.57$ ppm con

$^3J_{H-H} = 6.4$ y $^4J_{H-F} = 8.7$ Hz. El espectro fue simulado empleando el software gNMR ver. 4.1, obteniéndose las señales con las multiplicidades respectivas esperadas para cada grupo de hidrógenos (figura 39).

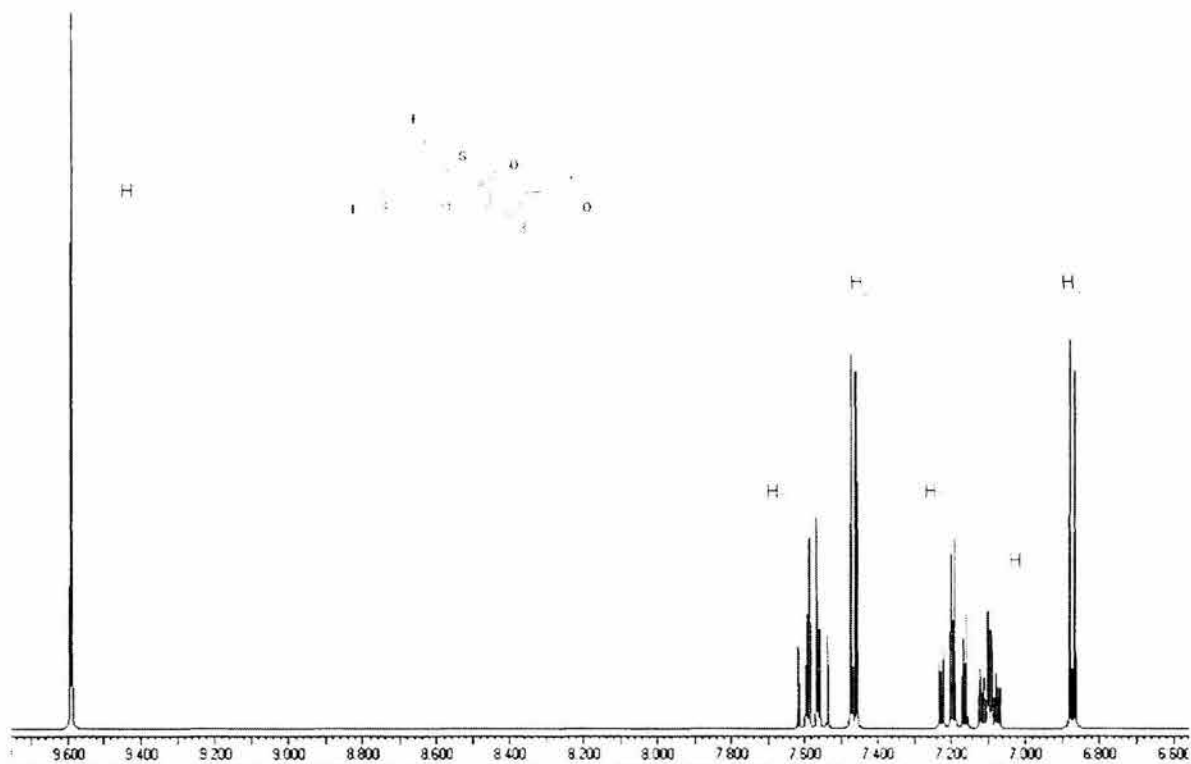


Figura 39. Simulación del espectro de ^1H RMN para el 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído (c1)

Para el compuesto, en el espectro de resonancia de ^{19}F se esperan dos señales correspondientes a los átomos de flúor del sistema magnético ABCXY, éstas se observan como dos señales múltiples ubicadas en -100.64 y -104.20 ppm correspondientes a los átomos de flúor *orto* y *para* del anillo aromático respectivamente, corroborando la propuesta anterior.

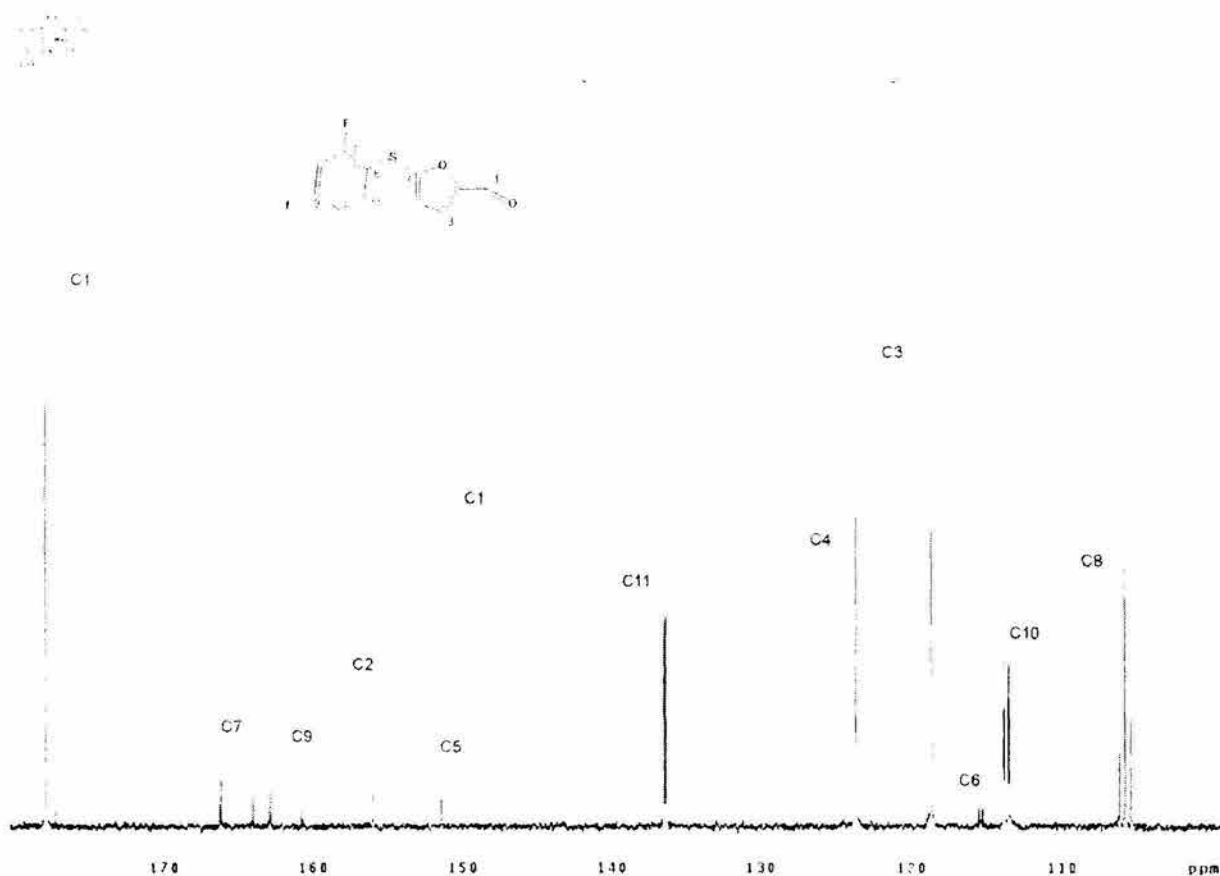


Figura 40. Espectro de ^{13}C RMN para el 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído (c1)

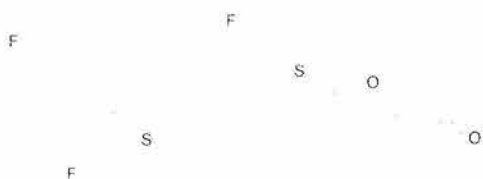
La resonancia de ^{13}C presenta las señales correspondientes a todos los carbonos en la molécula, su valor de desplazamiento químico, multiplicidad y valores de constantes de acoplamiento se muestran en la tabla 6.

De los valores de desplazamiento químico se puede observar que el carbono del carbonilo y los carbonos base de átomos de flúor se encuentran desplazados a frecuencias mayores apareciendo en aproximadamente 177.8 ,164.6 y 162.4 ppm, esto debido al efecto electroatractor de los sustituyentes que ejercen un efecto de desprotección sobre estos carbonos.

Tabla 6. Asignaciones de ^{13}C RMN para el 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído (c1)

Carbono	δ (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	177.8	s	
2	156.0	s	
3	118.7	s	
4	123.7	s	
5	151.4	s	
6	115.3	dd	$^2J_{\text{C-F}} = 22.0$ $^4J_{\text{C-F}} = 3.8$
7	164.6	dd	$^1J_{\text{C-F}} = 250.4$ $^3J_{\text{C-F}} = 11.3$
8	105.8	t	$^4J_{\text{C-F}} = 26.4$
9	162.4	dd	$^1J_{\text{C-F}} = 249.8$ $^3J_{\text{C-F}} = 12.8$
10	113.7	dd	$^2J_{\text{C-F}} = 22.0$ $^4J_{\text{C-F}} = 3.7$
11	136.3	dd	$^2J_{\text{C-F}} = 9.8$ $^2J_{\text{C-F}} = 2.0$

4.4.3.2. 5-([4-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-fluorofenil]tio)-2-furaldehído (c2)



El compuesto **c2** fue obtenido como un subproducto de la reacción de obtención del compuesto **c1**, el compuesto en cromatografía de placa fina presenta una mancha fluorescente brillante que permanece en el punto de aplicación cuando se emplea una mezcla de elución hexano-acetato de etilo (9:1) y que avanza al eluir empleando acetona. Después de efectuar la separación mediante cromatografía en columna, el compuesto se aísla como un sólido color café, estable al aire, con un rendimiento del 2% y que presenta un punto de fusión de 58-60 °C, soluble en disolventes orgánicos comunes como hexano, acetato de etilo, acetona y etanol.

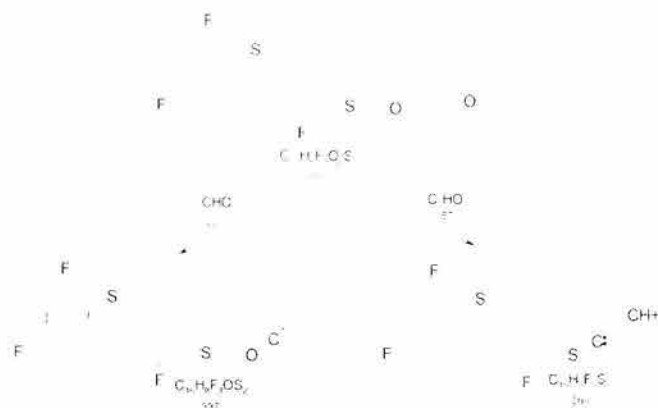
El análisis elemental del compuesto **c2** permite proponer una fórmula $C_{17}H_9F_3O_2S_2$ para el producto, conforme con la estructura mostrada.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
$C_{17}H_9F_3O_2S_2$	366	55.73	2.48	17.50	55.93	2.41	17.65

El espectro de masas del compuesto **c2** presenta una señal para el ion molecular y que a la vez es el pico base en $m/z = 366$ congruente con el peso molecular esperado para la estructura propuesta (figura 41). Se observa así mismo una señal de intensidad relativa del 10% en $m/z = 309$ correspondiente a la pérdida de un fragmento C_2HO_2 , indicando la ruptura del anillo de furano y la pérdida del aldehído. La pérdida del aldehído a partir del ion molecular también se presenta; sin embargo, la abundancia de dicho fragmento es de 2% (esquema 7).



Figura 41. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para el compuesto **c2**



Esquema 7. Fragmentación para el compuesto c2

El IR del compuesto es similar al del compuesto **c1**, observándose un ligero desplazamiento en algunas de las bandas asignadas con respecto al compuesto **c1**, en 3111 y 3094 cm^{-1} se muestran dos bandas intensidad media correspondientes a las vibraciones de alargamiento simétrico y asimétrico (ν_s y ν_{as}) C-H de los anillos aromáticos, en 1678 cm^{-1} aparece una banda intensa característica de la vibración de alargamiento del grupo carbonilo del aldehído $\nu_{\text{C}=\text{O}}$, en 1597 cm^{-1} se advierte una banda de intensidad media correspondiente a la vibración de alargamiento de los enlaces del anillo de furano, se presentan bandas de intensidad media en 1465 y 1262 cm^{-1} asignadas a vibraciones conjugadas de alargamiento $\nu_{\text{C-F}}$ y deformación del anillo aromático.

El espectro de resonancia magnética nuclear protónica (figura 42), comparado con el compuesto **c1** presenta la señal correspondiente al protón de grupo aldehído sin variación en su desplazamiento químico apareciendo como un singulete en 9.59 ppm. Con respecto a los hidrógenos del anillo de furano se presentan dos dobletes en 7.47 y 6.89 ppm prácticamente sin variación con respecto al compuesto **c1**, mostrando un valor de constante de acoplamiento de $^3J_{\text{H-H}} = 3.6$ Hz. En cuanto a los protones de los anillos aromáticos, el hidrógeno del carbono 17 exhibe una señal triple de dobles en $\delta = 7.59$ ppm con $^3J_{\text{H-H}} = 6.0$ y $^4J_{\text{H-F}} = 8.7$ Hz, el hidrógeno sobre el carbono 11 presenta una señal doble de dobles con un desplazamiento químico de 7.38 ppm y con valores de constante de acoplamiento de $^3J_{\text{H-H}} = 2.9$ y $^4J_{\text{H-F}} = 8.4$ Hz. En tanto el protón sobre el carbono 10 muestra una señal doble de dobles de dobles de dobles con un desplazamiento químico de 6.38 ppm y con valores de constante de acoplamiento de $^3J_{\text{H-H}} = 5.4$, $^4J_{\text{H-H}} = 0.9$ Hz., los protones de los carbonos 8, 14 y 16 aparecen como una serie de señales múltiples entre 7.0 y 7.3 ppm que integran para 3 hidrógenos.

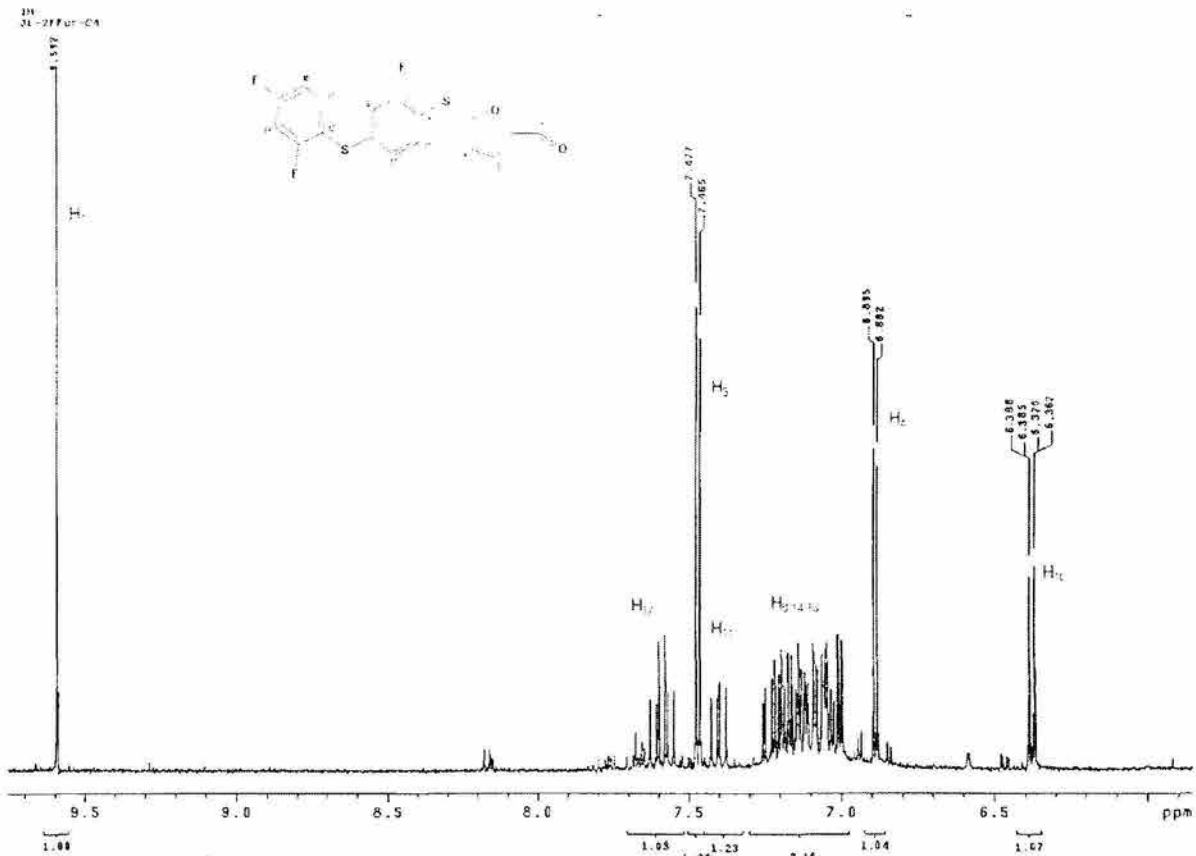


Figura 42. Espectro de ^1H RMN para el compuesto **c2**

El espectro de resonancia de ^{19}F del compuesto presenta tres señales múltiples correspondientes a los átomos de flúor presentes en el compuesto y que presentan valores de integral de 1 en todos los casos, localizadas en -100.56, -103.69 y -104.13 ppm correspondientes a los átomos de flúor sobre los carbonos 13, 7 y 15 respectivamente.

De acuerdo a lo anterior, se puede observar para los hidrógenos del anillo de furano, que existe un $\Delta\delta = 0.01$ ppm para el hidrógeno sobre el carbono 3 y un $\Delta\delta = 0.02$ ppm para el hidrógeno del carbono 4, ambos hacia frecuencias mayores, así el efecto de desprotección ejercido por el grupo 4-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-fluorofeniltiolato resulta similar al del grupo 2,4-difluorofeniltiolato.

La formación del compuesto **c2**, se puede explicar considerando que en anillos aromáticos *para*-halogenosustituídos se puede presentar una reacción de sustitución nucleofílica aromática por tiofenolatos metálicos, ya que dicha posición (*para*) se encuentra favorecida por dos factores, en primer lugar el efecto inductivo del átomo de flúor al atraer el par de electrones del enlace con el átomo de carbono pudiéndose formar

fácilmente el ion fluoruro y en segundo lugar a la activación de esta posición por el átomo de flúor en posición *orto* al átomo de azufre y *meta* al átomo de flúor por sustituir por efecto electroattractor.

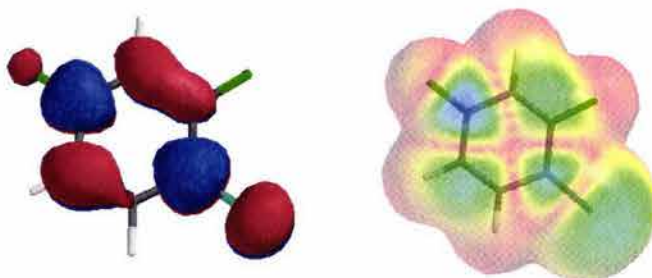


Figura 43. LUMO+1 y densidad sobre LUMO+1 para 2,4-difluorofeniltiolato

Esto puede observarse al efectuar cálculos teóricos para la determinación del LUMO y LUMO+1 para el ion 2,4-difluorofeniltiolato, de donde podemos observar que existe una contribución importante de los orbitales del carbono *para* al azufre en el LUMO+1 (figura 43). Estas reacciones de sustitución han sido previamente observadas en compuestos aromáticos polifluorados^{73,74}.

Al colocar la disolución del compuesto en mezcla hexano-acetato de etilo (9:1) de un color ligeramente amarillo cambia a una coloración azul fluorescente bajo luz ultravioleta de longitud de onda de 366 nm (figura 44).



Figura 44. Fotografías de una disolución del compuesto c2 en hexano-acetato de etilo (9:1) en ausencia y presencia de luz UV a 366nm

Esta fluorescencia es dependiente de la polaridad de la disolución, ya que en disoluciones de hexano-acetato de etilo (80:20), (70:30), (50:50), se presenta una disminución de la intensidad llegando a la extinción total en disoluciones empleando acetona y acetato de etilo.

Para explicar este comportamiento se realizaron cálculos de mecánica molecular para la determinación de la conformación más estable empleando el software Spartan 04 de Wavefunction. Se obtiene una estructura con un mínimo de energía y optimización de geometría encontrándose el plano del anillo bencénico distal de forma perpendicular a el plano del anillo bencénico intermedio, lo mismo ocurre con el plano del anillo de furano y el plano del anillo central en una conformación *syn I* (figura 45a), así mismo se determinaron las energías de dos estructuras alternas, la primera de ellas considera a los anillos de furano y bencénico distal en forma eclipsada en una conformación *syn II* (figura 45b) y la segunda considera a ambos anillos de forma opuesta en una configuración *anti* (figura 45c).

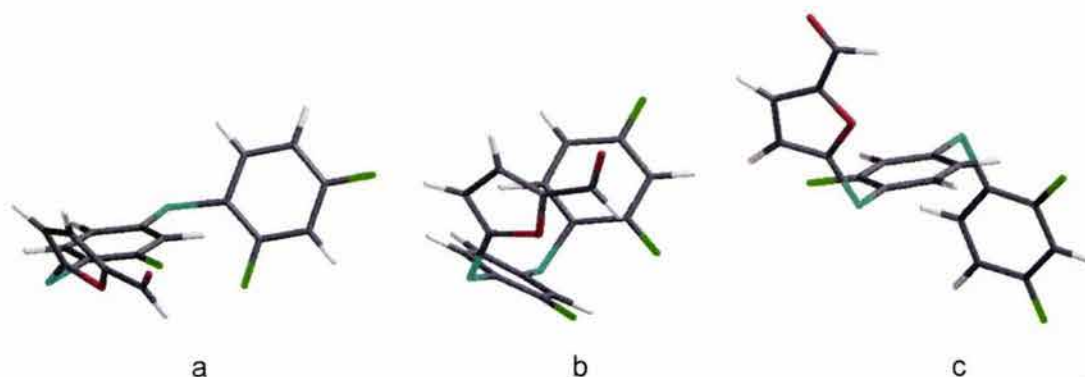


Figura 45. Conformaciones moleculares obtenidas para 5-({4-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-fluorofenil}tio)-2-furaldehído

Todas las conformaciones pertenecen al grupo de simetría C_1 . La conformación *syn I* presenta una energía menor por 4.85 kcal/mol con respecto a la conformación *anti* que resulta la de mayor energía, en cuanto a la conformación *syn II*, ésta a su vez presenta una diferencia de energía de 12.66 kcal/mol con respecto a la misma (diagrama 1).

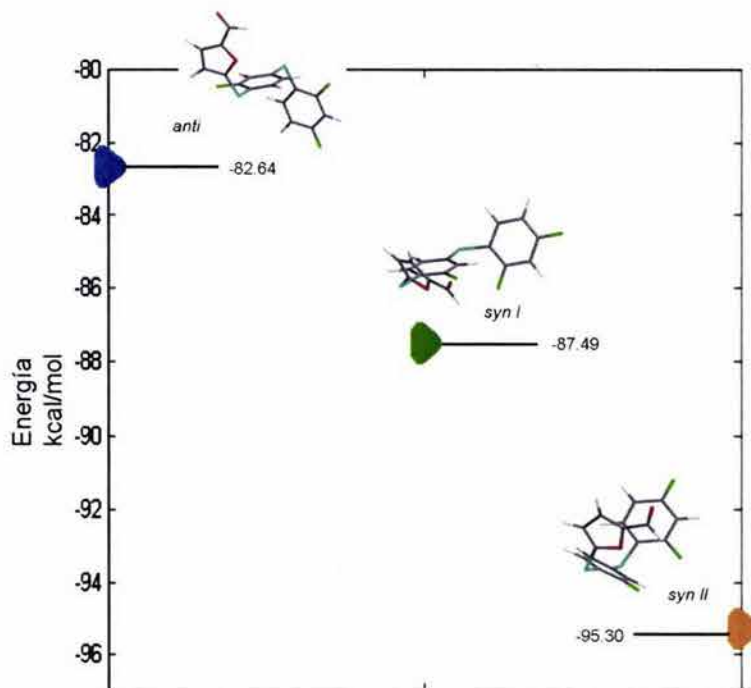


Diagrama 1. Energías de formación calculadas para diferentes conforméromos del 5-({4-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-fluorofenil}tio)-2-furaldehído

La conformación *anti* es la menos estable de las tres conformaciones propuestas, en tanto que la más estable es la *syn II*. Esta estabilidad relativa del conformero *syn II* puede explicarse en términos de posibles interacciones π entre los anillos de furano y bencénico distal, en el caso de disolventes no polares como el hexano, estas interacciones intermoleculares serán de importancia para establecer la forma que adquirirá la molécula. En el caso de la conformación *syn I* se presenta la geometría óptima en donde se establece el menor impedimento estérico así como las menores repulsiones interelectrónicas posibles, además de existir la posibilidad de interacción con moléculas de disolventes cuando éste es polar. La conformación que puede presentar mayores interacciones con disolventes polares será la *anti*.

Considerando que la mayor fluorescencia se observa en disoluciones con alto contenido de hexano y bajo contenido de disolventes polares como acetato de etilo y acetona, se propone que la forma *syn II* se encuentra presente en la disolución y que al ser irradiada con luz UV de onda larga (366 nm) ésta mostrará absorción de energía y excitación a nivel de sus orbitales frontera HOMO-1, HOMO y LUMO. La energía de ambos orbitales HOMO se encuentran cercanas, presentando contribuciones orbitales de ambos átomos de azufre, del anillo de furano y del anillo de benceno intermedio. En el caso del LUMO

las contribuciones orbitales son principalmente del anillo bencénico intermedio y del anillo de benceno distal (figura 46). Se determinaron así mismo las energías del HOMO* y LUMO*, en ambos casos la contribución principal al orbital molecular se encuentra en el anillo de furano.



Figura 46. Orbitales frontera HOMO y LUMO para 5-({4-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-fluorofenil}tio)-2-furaldehído

Al efectuarse la absorción se presenta una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ correspondiendo el estado excitado a la ocupación del LUMO de la molécula transfiriéndose un par de electrones del HOMO, el reordenamiento molecular debido a la interacción con moléculas de disolvente genera un estado excitado de menor energía LUMO* que al decaer hacia HOMO* emite una longitud de onda menor a la absorbida (diagrama 2).

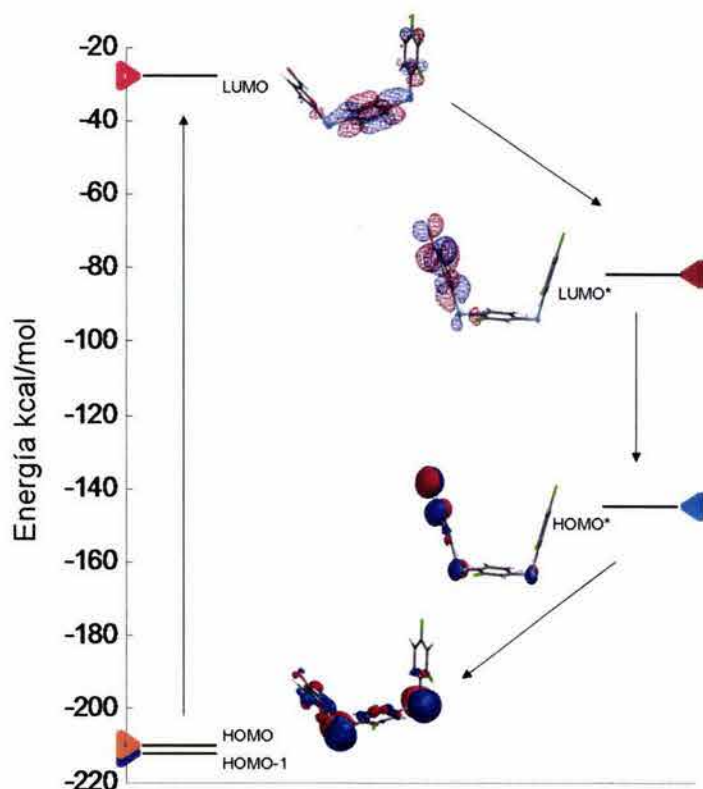
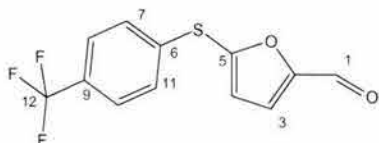


Diagrama 2. Energías orbitales y posibles transiciones electrónicas presentes en el 5-({4-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-fluorofenil}tio)-2-furaldehído

4.4.3.3. 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c3)



El compuesto **c3** fue obtenido de acuerdo a la reacción planteada en el esquema 1, como un polvo blanco con punto de fusión de 61-62 °C estable al aire y con un rendimiento del 70%, soluble en hexano, acetona, acetato de etilo, etanol y metanol, insoluble en agua. Los resultados del análisis elemental del compuesto concuerdan con los esperados para la fórmula molecular propuesta.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₁₂ H ₇ F ₃ OS ₂	272	52.94	2.59	11.78	52.92	2.60	11.93

La espectrometría de masas del compuesto **c3** muestra la señal del ion molecular en 272 m/z con una abundancia del 92% y que es el esperado para el peso molecular del compuesto, el patrón isotópico presente corresponde con el determinado teóricamente mediante el software mass_win (figura 47). Se observa la señal del pico base en 215 m/z, debida a la pérdida un fragmento de masa/carga 57 (C₂HO₂) y que corresponde a la pérdida del aldehído con ruptura del anillo de furano perdiéndose el oxígeno del heterociclo. En m/z = 243 aparece una señal con abundancia del 20% y que corresponde a la pérdida del aldehído (CHO, m/z = 29), se presenta un fragmento con 253 m/z con abundancia relativa del 10% y que corresponde a la pérdida de un átomo de flúor (m/z = 19) del ion molecular (esquema 8).

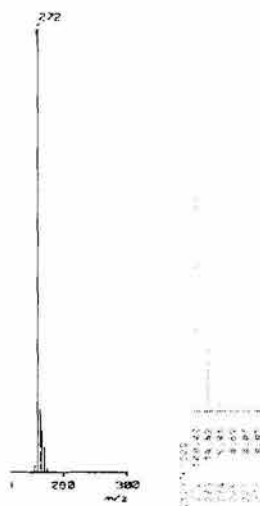
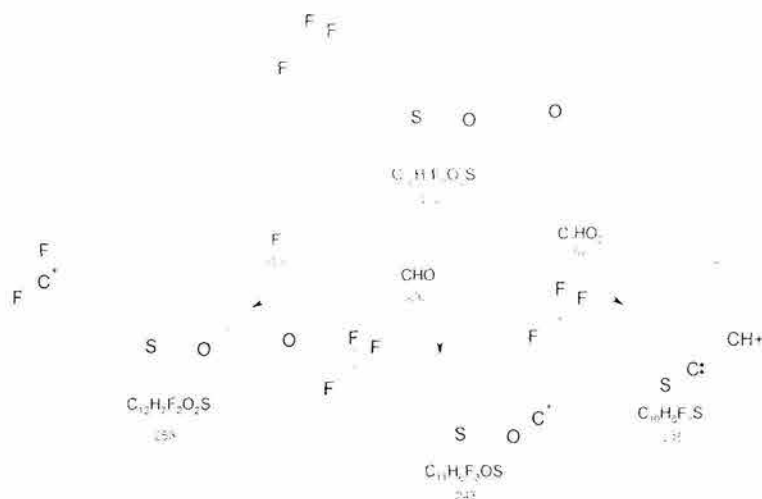


Figura 47. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para el compuesto c3



Esquema 8. Fragmentación para el compuesto c3

El espectro infrarrojo del compuesto presenta dos bandas de absorción de intensidad media en 3130 y 3089 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de los alargamientos simétrico y asimétrico (ν_s y ν_{as}) C-H de los anillos aromáticos, se observa una banda de absorción en 1670 cm^{-1} característica de la vibración de alargamiento del grupo carbonilo del aldehído, así mismo se presenta una banda intensa en 1327 cm^{-1} asignada a la vibración de alargamiento C-F. Entre 1200 y 1000 cm^{-1} se observan varias señales de intensidad media que se asignan a vibraciones combinadas de alargamiento y deformación del anillo aromático así como del grupo trifluorometilo. En la región característica de vibraciones de deformación de anillos aromáticos se presentan dos señales de intensidad media en 835 y 824 cm^{-1} .

El espectro de resonancia magnética nuclear de protón (figura 48) presenta un singlete en 9.68 ppm que integra para un hidrógeno y que corresponde al hidrógeno del aldehído. En la región entre 7 y 8 ppm característica de grupos aromáticos, aparecen cuatro dobletes separables en dos grupos. El primero de ellos corresponde a un sistema AA'BB', para los cuatro protones dentro del anillo aromático, se observan dos dobletes en 7.51 y 7.71 ppm pertenecientes a los hidrógenos sobre los carbonos 7, 11 y 8, 10 respectivamente con valores de integral 2:2, determinándose una constante de acoplamiento de $^3J_{H-H}$ de 8.1 Hz. El segundo grupo, correspondiente a un sistema AB para los dos átomos de hidrógeno en el anillo de furano, presenta dos dobletes con desplazamiento químico de 7.56 y 7.15 ppm con integrales relativas de 1:1, asignándose

a los hidrógenos de los carbonos 3 y 4 respectivamente, se estableció un valor de constante de acoplamiento de ${}^3J_{H-H} = 3.6$ Hz.

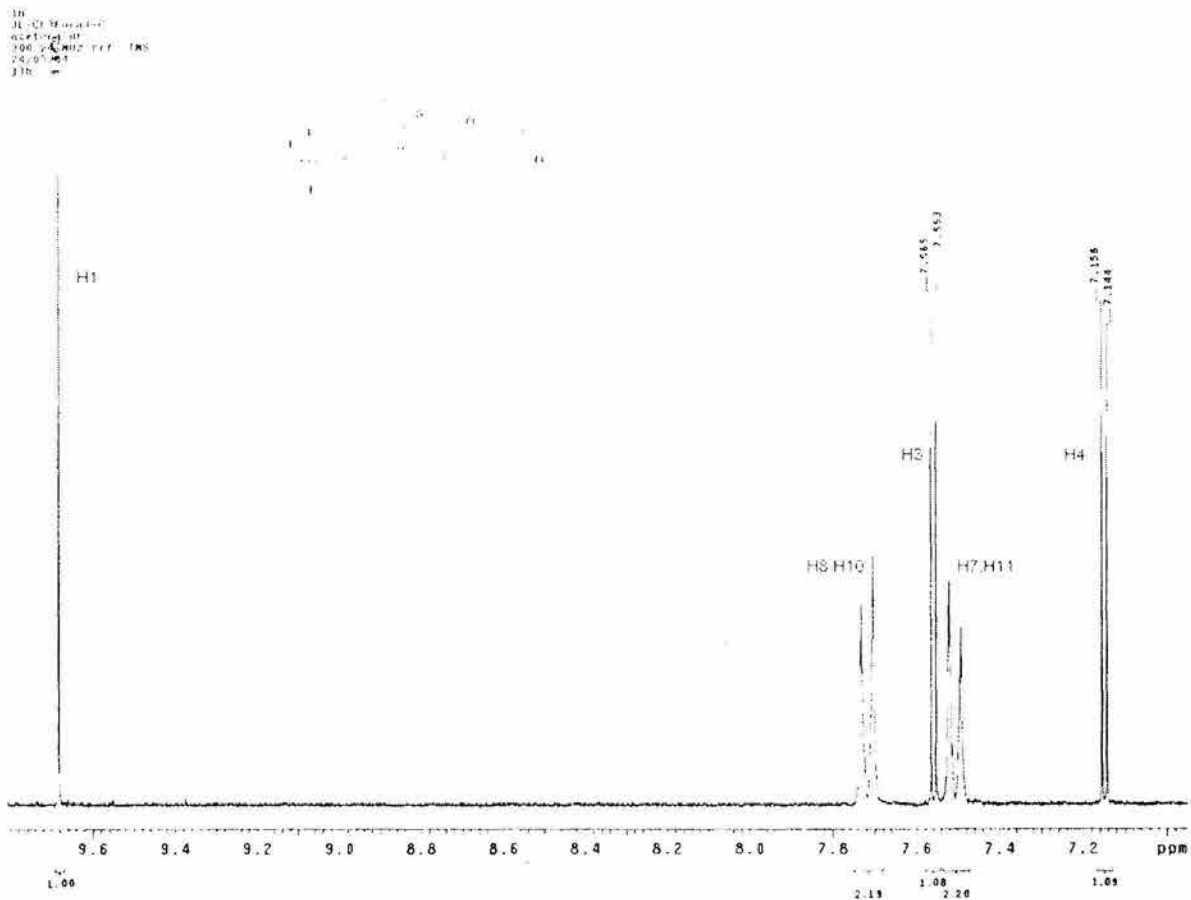


Figura 48. Espectro de ${}^1\text{H}$ RMN para el 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c3)

El espectro de RMN de ${}^{19}\text{F}$ presenta un singulete con un desplazamiento químico de -58.43 ppm característico para el grupo trifluorometilo^{78,79}.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ${}^{13}\text{C}$ (figura 49) se asignaron todas las señales correspondientes a los diferentes carbonos en la molécula. Se observa que el átomo de carbono del carbonilo es el que se encuentra más desprotegido apareciendo a frecuencias mayores, en tanto que el carbono del trifluorometilo aparece en 125.0 ppm con un valor de constante de acoplamiento carbono-flúor a un enlace de 270.1 Hz y el carbono 9 base del trifluorometilo se encuentra en 127.2 ppm con una constante de acoplamiento a dos enlaces carbono-flúor de 3.5 Hz (figura 50).

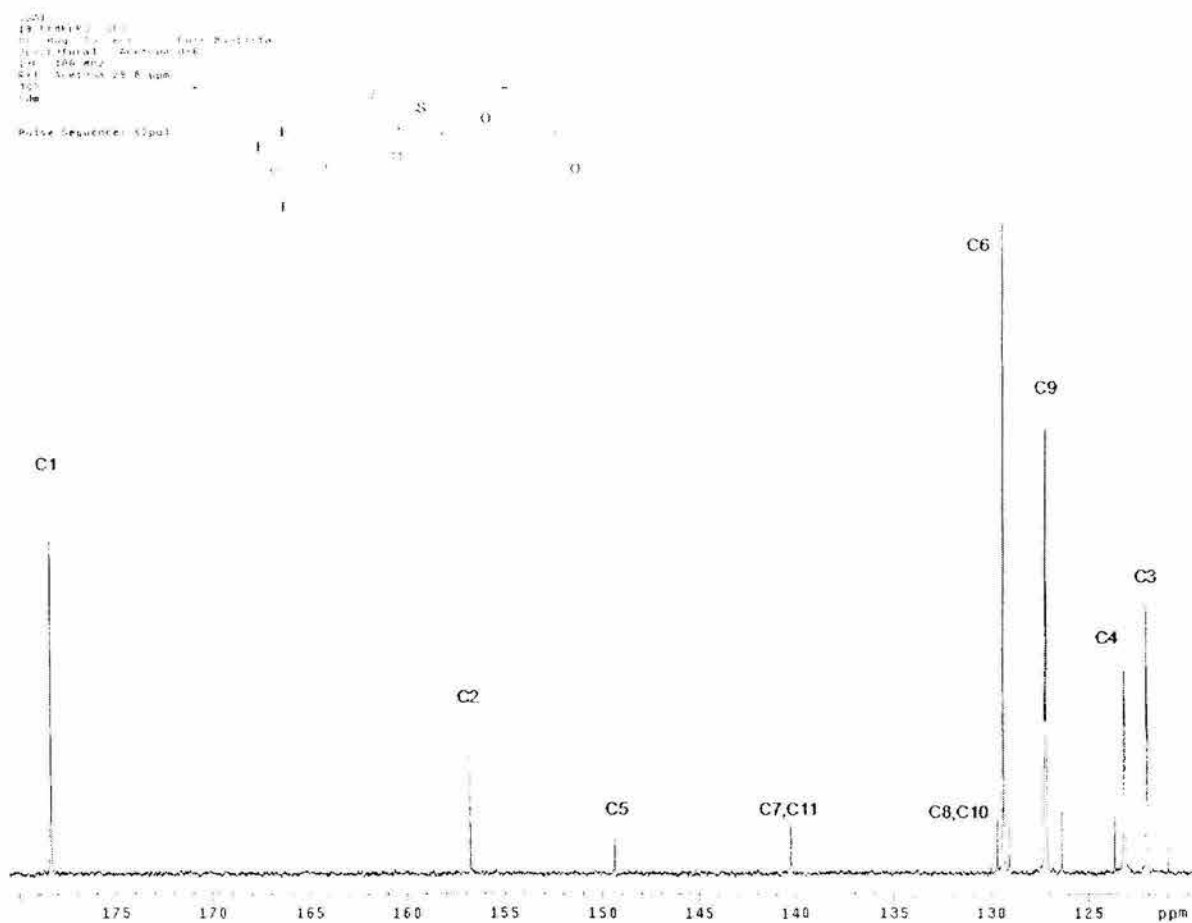


Figura 49. Espectro de ^{13}C RMN para el 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c3)

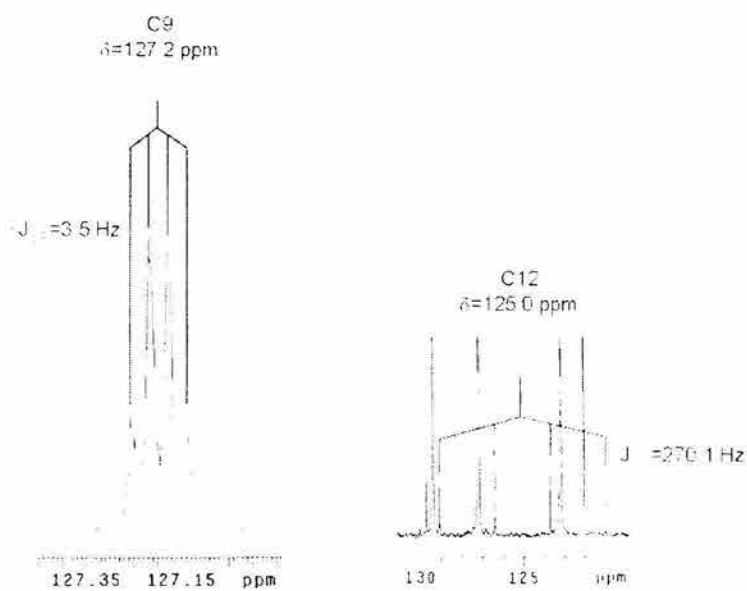


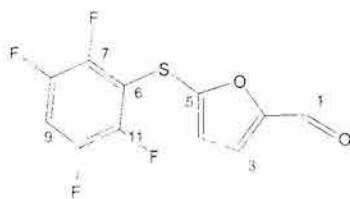
Figura 50. Asignación en ^{13}C RMN para los carbonos 9 y 12 del compuesto c3

En la tabla 7, se muestran las asignaciones así como los valores determinados de desplazamiento químico y de las constantes de acoplamiento C-F para los diferentes átomos de carbono en la estructura.

Tabla 7. Asignaciones de ^{13}C RMN para el 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c3)

Carbono	Desplazamiento Químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	178.4	s	
2	156.7	s	
3	122.1	s	
4	123.2	s	
5	149.4	s	
6	129.7	s	
7.11	140.2	s	
8.10	129.4	s	
9	127.2	c	$^2J_{\text{C-F}} = 3.5$
12	125.0	c	$^1J_{\text{C-F}} = 270.1$

4.4.3.4. 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído (c4)



El compuesto **c4** se sintetizó de acuerdo al esquema general de síntesis (esquema 4). El producto se obtuvo como un polvo blanco estable al aire, soluble en disolventes orgánicos comunes como etanol, acetona, acetato de etilo y hexano, presentó un punto de fusión de 55-56 °C y con un rendimiento del 80%.

El análisis elemental del producto permite proponer una fórmula molecular $\text{C}_{11}\text{H}_4\text{F}_4\text{O}_2\text{S}$ congruente con la estructura esperada para el compuesto.

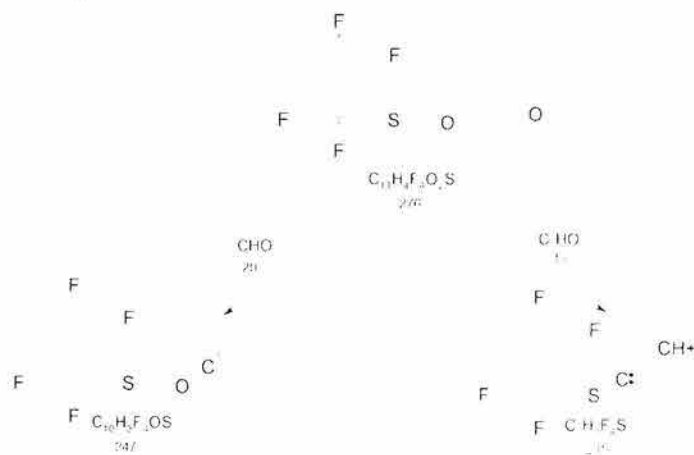
Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₁₁ H ₄ F ₄ O ₂ S	276	47.83	1.46	11.61	47.89	1.59	11.87

El espectro de masas muestra una señal para el ion molecular en $m/z = 276$ que a la vez es el pico base, este corresponde al peso molecular esperado para el compuesto y presenta el patrón isotópico esperado determinado teóricamente, corroborándose la fórmula propuesta para el compuesto **c4** (figura 51).



Figura 51. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para el compuesto **c4**

Con una abundancia del 60% se presenta una señal en 219 m/z correspondiente a la pérdida de un fragmento de masa/carga 57 correspondiente a C₂HO₂ asignable a la salida del aldehído y la ruptura del anillo de furano con pérdida del átomo carbono 2 y del átomo de oxígeno (esquema 9).



Esquema 9. Fragmentación para el compuesto **c4**

El espectro infrarrojo presenta una banda de absorción en 1675 cm^{-1} , región característica de la vibración de alargamiento ν_s del grupo carbonilo, se observa una banda de absorción fuerte en 1492 cm^{-1} y que se asigna a la vibración de alargamiento C-F en el anillo aromático. En 1463 y 1267 cm^{-1} se presentan bandas de intensidad media asignadas a vibraciones conjugadas de alargamiento ν_{C-F} y deformación del anillo aromático. En 913 cm^{-1} aparece una banda de intensidad media asignada a la vibración de deformación del anillo aromático.

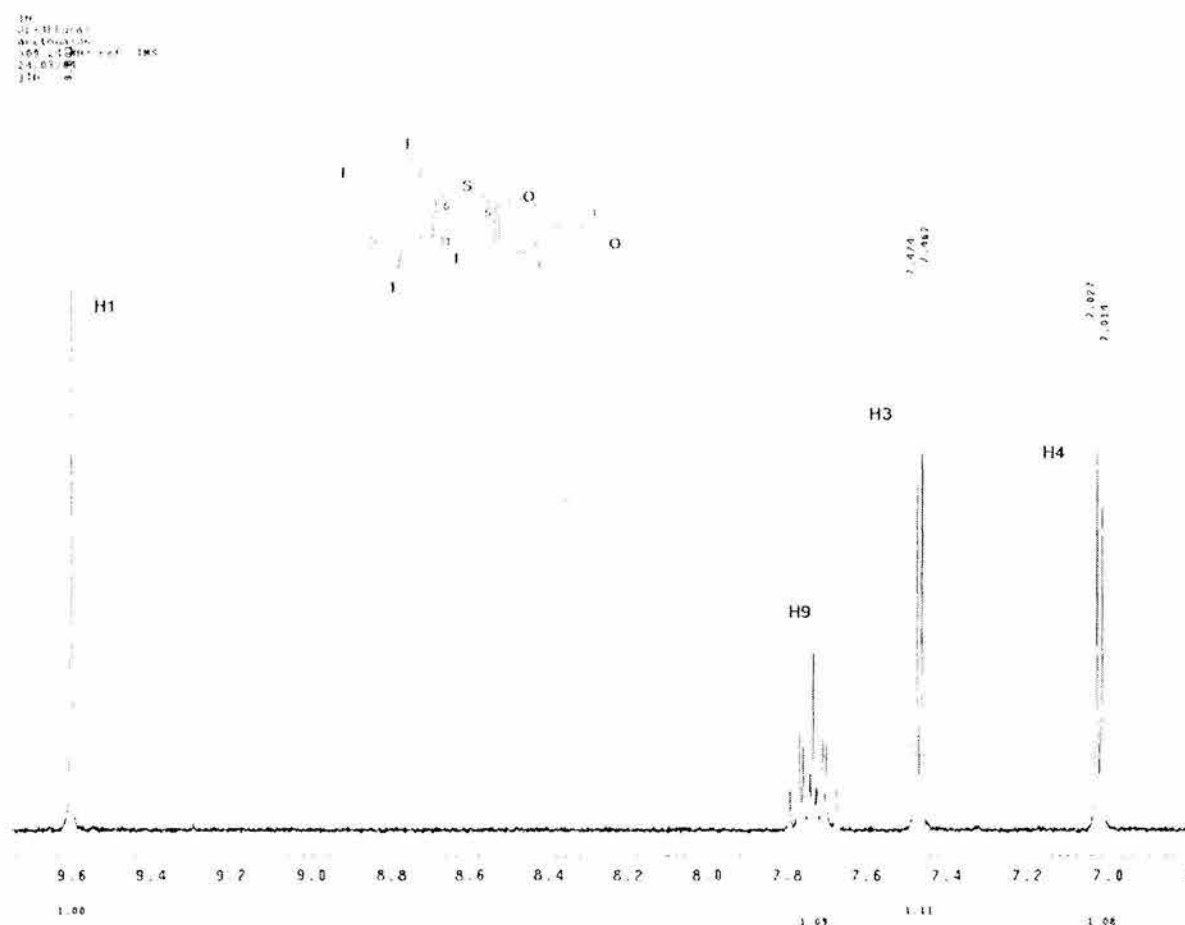


Figura 52. Espectro de ^1H RMN para el 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído (c4)

En RMN de ^1H (figura 52) se presentan cuatro grupos de señales, en 9.60 ppm se observa una señal simple que integra para 1 hidrógeno correspondiente al hidrógeno del grupo aldehído, en 7.73 ppm aparece una señal triple de triples con un valor de integral de uno y que es asignada al hidrógeno unido al carbono 9 del anillo aromático, esta señal forma parte de un sistema AXX'YY' con los átomos de flúor, presenta constantes de

acoplamiento ${}^3J_{H-F}$ de 10.2 Hz y ${}^4J_{H-F}$ de 7.05 Hz. Los átomos de hidrógeno sobre los carbonos 3 y 4 del anillo de furano forman un sistema AB, presentándose como dos dobletes ubicados en 7.47 y 7.02 ppm respectivamente, se encuentran acoplados entre sí con una constante de acoplamiento ${}^3J_{H-H}$ de 3.75 Hz. El espectro se simuló mediante el software gNMR. Ver. 4.1, se obtuvieron las diferentes señales esperadas con sus respectivas multiplicidades (figura 53).

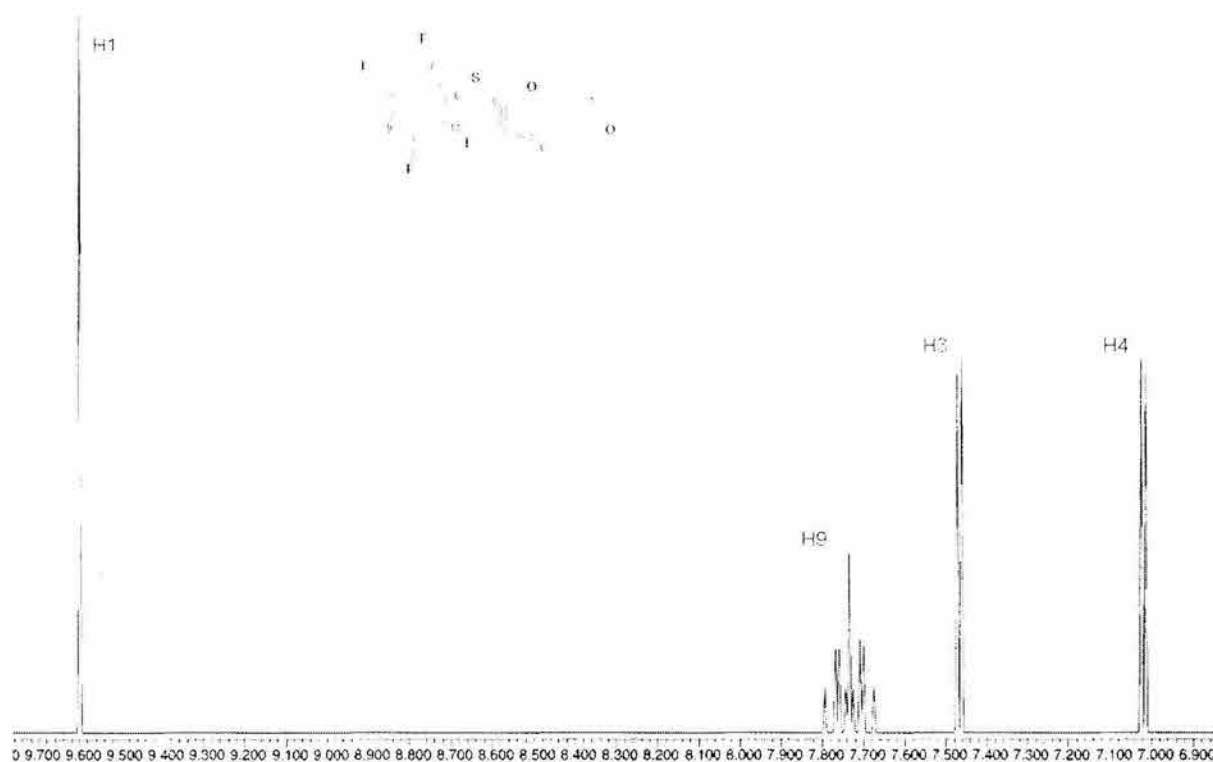


Figura 53. Simulación del espectro de ${}^1\text{H}$ RMN para el 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído (c4)

La resonancia magnética nuclear de flúor 19 presenta dos grupos de señales múltiples características de átomos de flúor en posiciones *orto* y *meta* de grupos fenilo tetrasustituidos XX'YY' y que se ubicaron en -130.68 y -134.17 ppm, la primera se asigna a los átomos de flúor sobre los carbonos 7 y 11 en el anillo aromático y la segunda señal múltiple corresponde a los átomos de flúor en los carbonos 8 y 10 en el mismo anillo. Se determinaron valores de constante de acoplamiento de ${}^3J_{F7-F8} = {}^3J_{F10-F11} = 20.12$, ${}^4J_{F8-F10} = 1.33$, ${}^4J_{F2-F6} = 0.26$ y ${}^5J_{F8-F11} = {}^5J_{F7-F10} = -10.15$ Hz. El espectro fue simulado empleando el software gNMR ver. 4.1, obteniéndose las señales con las multiplicidades respectivas esperadas para cada grupo de átomos de hidrógeno y flúor presentes en la molécula.

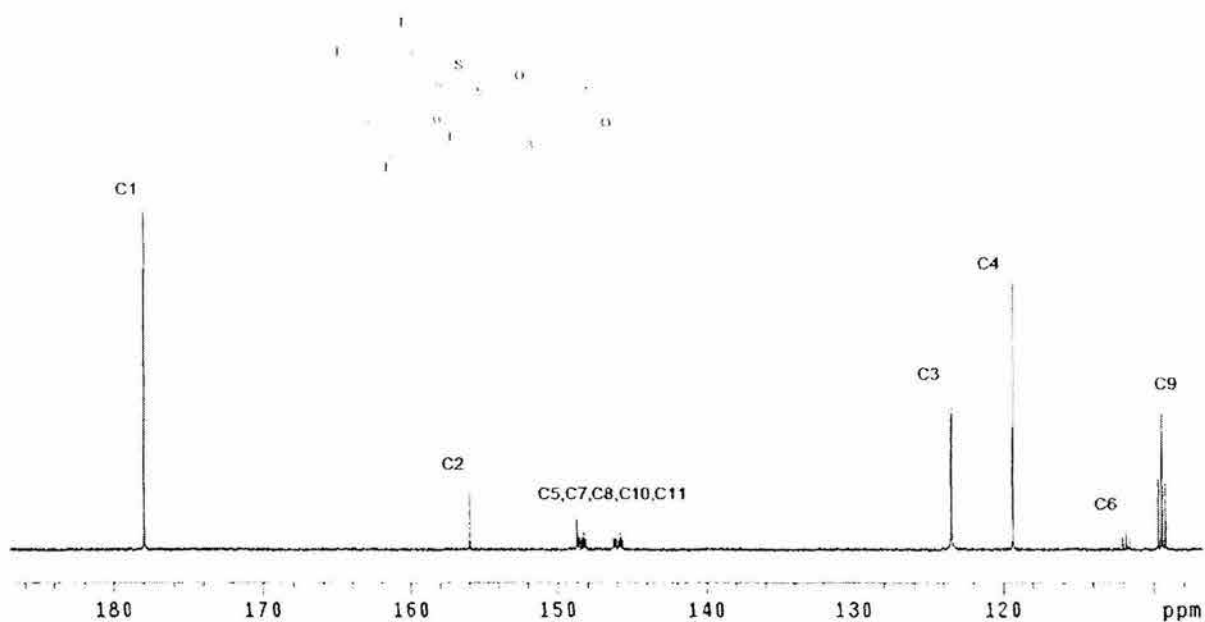


Figura 54. Espectro de ^{13}C RMN para el 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído (c4)

En el espectro de resonancia de carbono 13 (figura 54) fue posible asignar a todos los átomos de carbono sus señales correspondientes. A frecuencias mayores se observa la señal correspondiente al átomo de carbono del aldehído, los átomos de carbono unidos a los átomos de flúor presentan señales múltiples que aparecen en el intervalo de 145.5 a 148.8 ppm. Las asignaciones de las señales a los diferentes carbonos en la molécula, así como su multiplicidad y constantes de acoplamiento respectivas se presentan en la tabla correspondiente (tabla 8).

Tabla 8. Asignaciones de ^{13}C RMN para el 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehido (c4)

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	177.9	s	
2	155.9	s	
3	123.4	s	
4	119.3	s	
5	148.7	s	
6	111.7	t	$^2J_{\text{C-F}} = 19.9$
7.11	147.4	dddd	$^1J_{\text{C-F}} = 245.8$ $^2J_{\text{C-F}} = 14$ $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$ $^4J_{\text{C-F}} = 2.2$
8.10	147.0	dddd	$^1J_{\text{C-F}} = 247.7$ $^2J_{\text{C-F}} = 14.6$ $^3J_{\text{C-F}} = 11$ $^4J_{\text{C-F}} = 4.1$
9	109.4	t	$^2J_{\text{C-F}} = 23.3$

4.4.3.5. 5-[pentafluorofeniltio]-2-furaldehido (c5)



La reacción de obtención del compuesto **c5** se efectuó siguiendo la ruta general de síntesis (esquema 4). La reacción formó un producto sólido de color blanco estable en atmósfera de nitrógeno y que en presencia de aire va cambiando de coloración con el paso del tiempo hacia café claro, el punto de fusión mostrado por el producto presenta un intervalo amplio de 45-50 °C, indicando la presencia de impurezas. En cromatografía de placa fina empleando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo (9:1), se observa la formación de tres compuestos con la presencia de dos principales con valores de R_f 0.37 y 0.34 respectivamente (figura 55), se emplearon otras mezclas de elución así como otros disolventes como pentano y cloroformo; sin embargo, esta relación de R_f 's no presenta una variación significativa. El producto se intentó cristalizar fraccionadamente encontrándose que desde la formación de los primeros sólidos existe la presencia de

ambos compuestos, por otro lado se intentó sublimar el producto; sin embargo, se observa un oscurecimiento del mismo indicando su descomposición. De acuerdo con lo anterior, se intentó separar ambos compuestos mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de elución hexano-acetato de etilo (9:1) obteniendo un polvo blanco que en cromatografía en placa fina muestra únicamente la presencia de dos compuestos principales, este polvo se envió a espectrometría de masas y ^1H RMN.

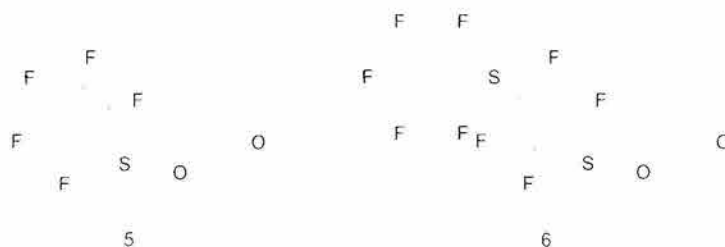


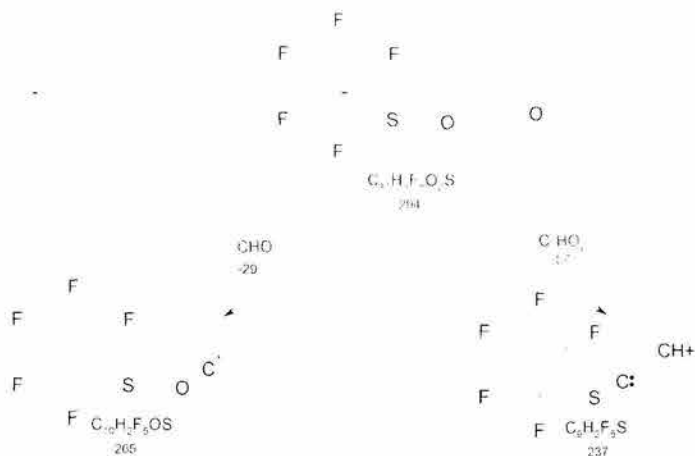
Figura 55. Compuestos principales obtenidos en la reacción entre pentafluorofeniltiolato de sodio y el 5-bromo-2-furaldehído

El espectro de masas del producto presenta dos patrones de fragmentación obtenidos a través de la separación de ambos compuestos mediante cromatografía de gases. El primer espectro muestra una señal correspondiente al ion molecular con $m/z = 294$ del compuesto **c5** esperado (figura 56).



Figura 56. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para el compuesto c5

Se observan así mismo señales con relaciones masa/carga de 265 y 237 que se asignan a las pérdidas de fragmentos CHO ($m/z = 29$) y C_2HO_2 ($m/z = 57$) (esquema 10).



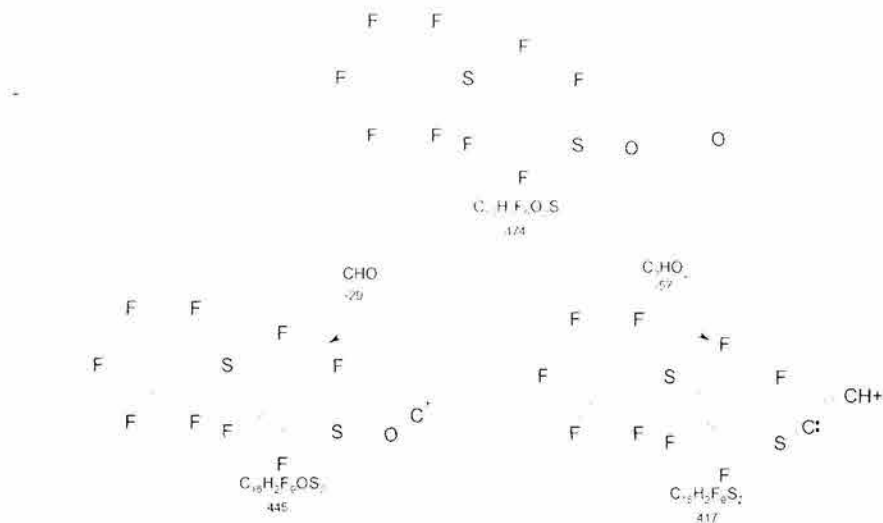
Esquema 10. Fragmentación para el compuesto c5

El segundo espectro obtenido muestra una señal con $m/z = 474$ para el ion molecular y que concuerda con la fórmula $C_{17}H_3F_9O_2S_2$ propuesta para el compuesto **c6** y que presenta la distribución isotópica determinada teóricamente (figura 57).



Figura 57. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para el compuesto c6

Se pueden observar además las señales correspondientes a la pérdida del grupo aldehído $m/z = 445$ y así mismo a la fragmentación del anillo de furano $m/z = 417$ (esquema 11).



Esquema 11. Fragmentación para el compuesto **c6**

Ambos compuestos (**c5** y **c6**) presentan sólo tres protones dentro de su estructura, los dos protones del anillo de furano y el protón del grupo aldehído, estos átomos de hidrógeno constituyen un sistema magnético ABX entre sí. El espectro de resonancia magnética nuclear de protón de la mezcla de compuestos muestra señales correspondientes a la presencia de dos sistemas magnéticos de características similares ya que se observan dos singuletes a campo bajo en 9.58 y en 9.53 ppm. En la región de aromáticos se observan las señales correspondientes al sistema AB para cada compuesto, apareciendo en 7.44 y 6.99 ppm dos dobletes correspondientes al compuesto **c5** y asignados a los hidrógenos sobre los carbonos 3 y 4 respectivamente; en el caso del compuesto **c6** estas señales se presentan en 7.04 y 6.82 ppm. En ambos compuestos los dobletes presentan un valor de constante de acoplamiento $^3J_{HH} = 3.5$ Hz. La relación de integrales entre las señales correspondientes al compuesto **c5** con respecto a las del compuesto **c6** es de 2 a 1.

De los resultados obtenidos se observa que durante la reacción de síntesis del compuesto deseado (**c5**), se efectúa también una reacción de sustitución nucleofílica aromática sobre el átomo de flúor en la posición *para* de igual forma que en el caso del compuesto **c1**.

La reacción de síntesis se intentó inicialmente en las mismas condiciones en que se obtuvieron los otros aldehídos, es decir en atmósfera inerte empleando como disolvente THF anhidro a temperatura ambiente; sin embargo, debido a la mezcla obtenida se procedió a intentarla descendiendo la temperatura de la reacción, así se llevó a cabo la reacción a 0 °C; sin embargo, persiste la mezcla de productos manteniéndose

prácticamente la misma relación entre ellos, se bajó más la temperatura hasta -19 °C, pero no hubo variación en los resultados.

4.4.3.6. 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c7)



El compuesto se preparó de acuerdo a la reacción de síntesis mostrada en el esquema 4, obteniéndose un sólido amarillo claro estable al aire, soluble en etanol, acetona, acetato de etilo y hexano, con un punto de fusión de 45-46 °C y con un rendimiento del 80%. Los resultados del análisis elemental del producto confirman la estructura propuesta.

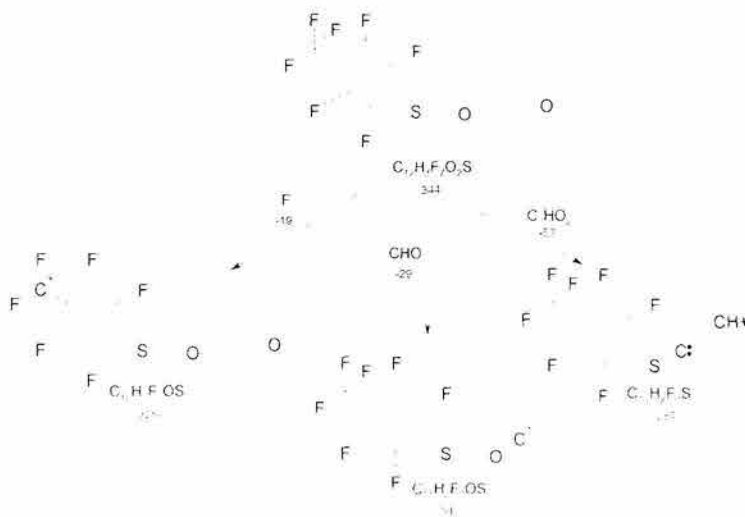
Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₁₂ H ₃ F ₇ O ₂ S	344	41.87	0.88	9.32	41.74	1.10	9.89

Los resultados obtenidos mediante espectrometría de masas corroboran la propuesta realizada mediante el análisis elemental, se observa el ion molecular en m/z = 344 y que además es el pico base, el patrón isotópico presente corresponde con el determinado teóricamente mediante el software mass_win (figura 58).



Figura 58. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para el compuesto c7

Se presenta una señal en $m/z = 287$ con una abundancia relativa del 58% y que se explica mediante la pérdida del fragmento C_2HO_2 correspondiente a la fragmentación del anillo de furano, así también se presentan fragmentos en $m/z = 325$ y en $m/z = 315$ con abundancias relativas del 10 y 5% y que corresponden a la pérdida de un átomo de flúor ($m/z = 19$) y de CHO ($m/z = 29$) respectivamente (esquema 12).



Esquema 12. Fragmentación para el compuesto c7

En el espectro IR se observan bandas de baja intensidad en 3118 y 3098 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones ν_s y ν_{as} de C-H del anillo de furano, en 1678 cm^{-1} se presenta una banda debida a la vibración de alargamiento ν_s C=O del aldehído, se muestran también señales de intensidad fuerte ubicadas en 1481 y 1329 cm^{-1} así como de

intensidad media en 1143 cm^{-1} asignadas a las vibraciones de alargamiento combinadas de C-F y C-C del anillo aromático.

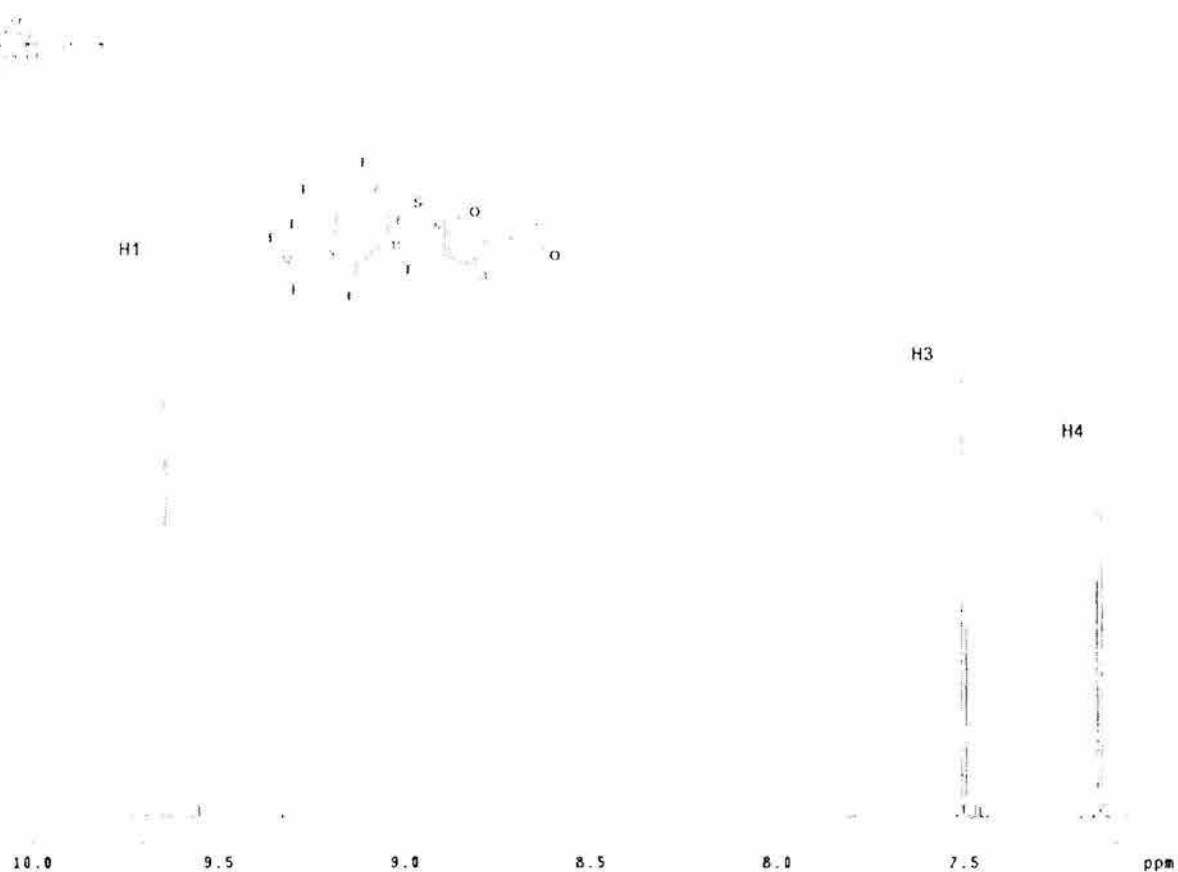


Figura 59. Espectro de ^1H RMN para el 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c7)

El espectro de RMN de ^1H del compuesto (figura 59), muestra un singulete en 9.63 ppm correspondiente al hidrógeno del aldehído y presenta en la región de aromáticos dos dobletes correspondientes al sistema AB de los protones del anillo de furano, ubicándose en 7.49 ppm la señal para C3-H y en 7.13 ppm la correspondiente a C4-H, con un valor de constante de acoplamiento de $^3J_{\text{HH}} = 3.75\text{ Hz}$.

Por otra parte, en la resonancia de ^{19}F se presentan tres grupos de señales. En -54.9 ppm aparece un triplete que integra para tres átomos y que presenta una constante de acoplamiento $^4J_{\text{FF}} = 22.0\text{ Hz}$ debido al grupo trifluorometilo, se observa también una señal múltiple en -131.8 ppm que integra para dos átomos y que corresponde a los átomos de flúor en posiciones *orto* al azufre y otra señal múltiple se encuentra en -139.3 ppm que

integra así mismo para dos átomos y que es debida a los átomos de flúor en posiciones *meta*⁸⁰.

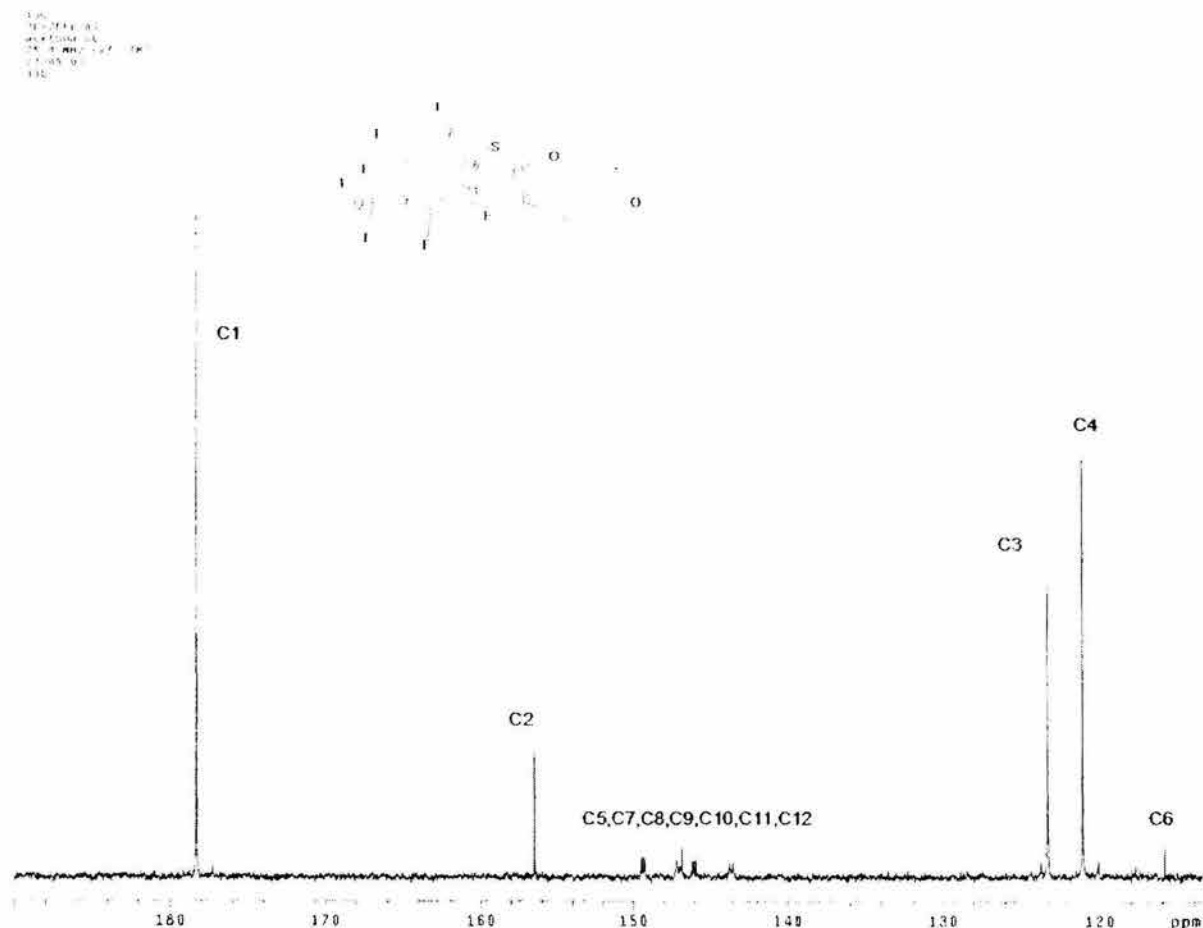


Figura 60. Espectro de ¹³C RMN para el 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c7)

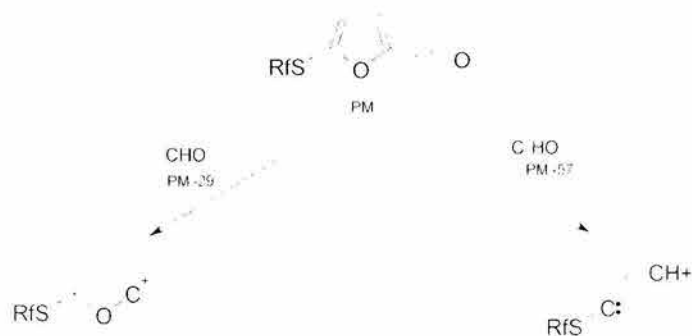
En el espectro de RMN ¹³C (figura 60) se asignaron las señales de C1 a C6. La señal correspondiente al C1 del aldehído se observa a altas frecuencias en 178.3 ppm, la señal correspondiente al átomo de carbono 6 se muestra como un triplete con un desplazamiento químico de 117.7 ppm y con una constante de acoplamiento C-F a dos enlaces de 19.8 Hz. Sin embargo, debido a que se presentan acoplamientos fuertes entre los carbonos del anillo aromático y los átomos de flúor sólo se dan los desplazamientos químicos de los grupos de señales observados. Estos resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Asignaciones de ^{13}C RMN para el 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c7)

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	178.3	s	
2	156.4	s	
3	123.3	s	
4	121.1	s	
5	146.8	s	
6	117.7	t	$^2J_{\text{C-F}} = 19.8$
7,8,9,10,11,12	149.4	m	
	147.0	m	
	146.0	m	
	143.6	m	
	120.1	m	

4.4.3.7. Consideraciones Generales para los aldehídos

La espectrometría de masas de los diversos aldehídos obtenidos muestra un comportamiento similar en todos los casos, presentándose la pérdida de fragmentos de $m/z = 29$ y 57 independientemente del sustituyente sobre el carbono 5 del anillo de furano. Estos fragmentos corresponden a la pérdida del grupo carbonilo y a la ruptura del anillo de furano respectivamente, en vista de que no se observa la pérdida del fragmento RfS se puede proponer que la interacción que se establece entre el átomo de azufre del tiolato con el carbono 5 del anillo de furano es estable (esquema 13).



Esquema 13. Fragmentación general de aldehídos

En el caso de los compuestos con tiolatos que presentan al grupo trifluorometilo como sustituyente en posición *para* al átomo de azufre, éstos presentan la pérdida de un fragmento de $m/z = 19$ correspondiente a un átomo de flúor, la estabilidad del fragmento formado puede explicarse debido a la deslocalización de la carga positiva por el anillo bencénico adyacente (figura 61).

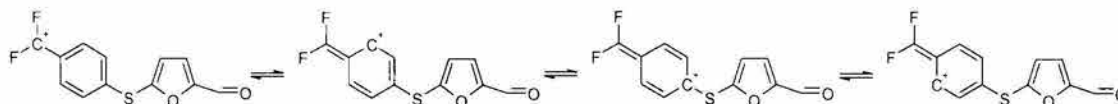


Figura 61. Estructuras resonantes

Al analizar los desplazamientos químicos del carbono 5 de los diferentes compuestos, con el objeto de determinar la influencia del grupo tiolato directamente enlazado, se observa que la posición de las señales es inversamente proporcional a los valores de electronegatividad grupal de los tiolatos involucrados. El comportamiento esperado resulta contrario al observado experimentalmente ya que a mayor electronegatividad el efecto de protección aumenta teniéndose valores menores de desplazamiento químico, en los compuestos estudiados el efecto dominante es el inductivo por parte del tiolato, por contribución específicamente del HOMO ubicado sobre el átomo de azufre, reflejándose esta densidad electrónica sobre la protección del carbono 5 apareciendo la señal correspondiente a menores valores de δ (ppm) (gráfico 2).

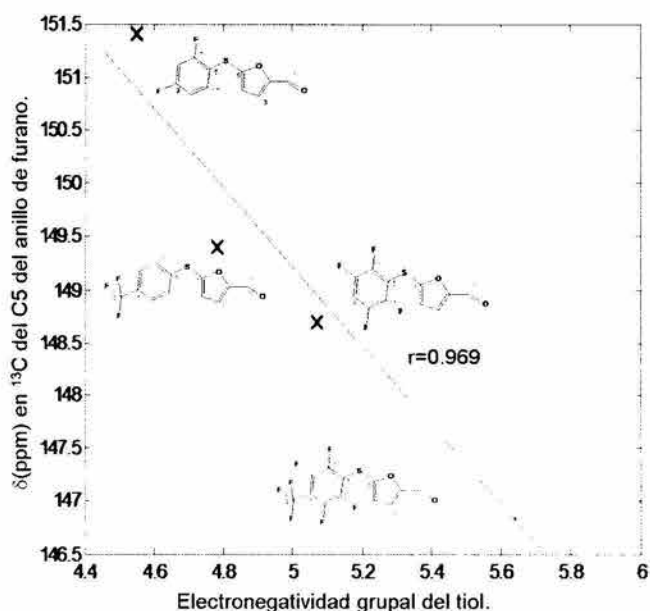


Gráfico 2. Desplazamiento químico δ (ppm) del carbono 5 en los aldehídos contra electronegatividad grupal del tiol correspondiente

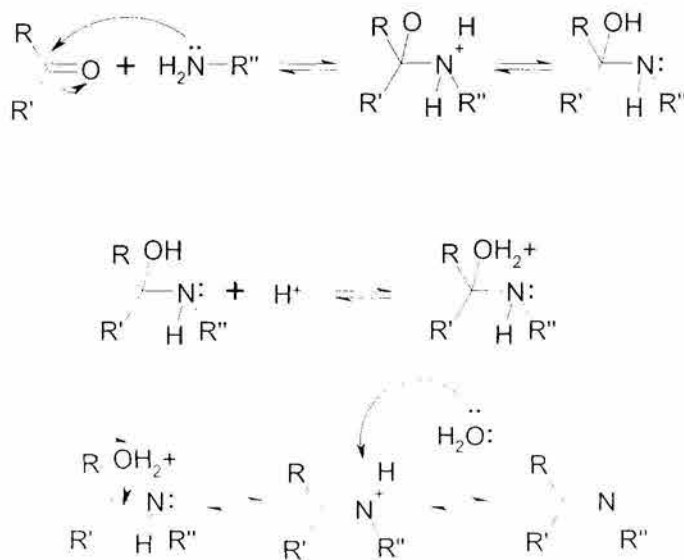
4.4.4. Antecedentes de la reacción de obtención de las tiosemicarbazonas

El amoníaco y las aminas orgánicas reaccionan con aldehídos y cetonas para formar compuestos denominados iminas en los cuales se presenta como grupo funcional C=N característico, estos compuestos también son conocidos como bases de Schiff.



El grupo carbonilo de los aldehídos y cetonas puede interactuar también con otros derivados del amoníaco como son: la hidroxilamina (NH_2OH), la hidracina (NH_2NH_2), la fenilhidracina ($\text{NH}_2\text{NHC}_6\text{H}_5$), semicarbazida ($\text{NH}_2\text{NHCONH}_2$) y la tiosemicarbazida ($\text{NH}_2\text{NHCSNH}_2$).

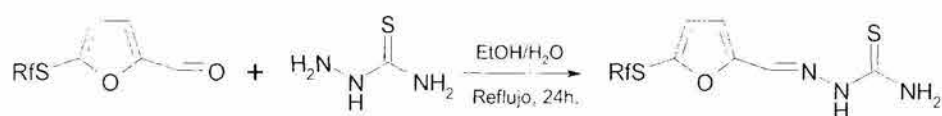
En la reacción de síntesis de la imina se utilizan generalmente como agentes catalizadores ácidos débiles. El mecanismo de reacción involucra un ataque nucleofílico de la amina sobre el átomo de carbono del grupo carbonilo, un rearrreglo posterior que libera agua generando el doble enlace entre carbono y el nitrógeno.



Esquema 14. Mecanismo de reacción para la obtención de iminas

4.4.5. Obtención de las tiosemicarbazonas

Para efectuar la síntesis de las tiosemicarbazonas se siguió el procedimiento general de obtención de iminas, partiendo del aldehído deseado y de tiosemicarbazida, esto en presencia de una pequeña cantidad de ácido acético utilizado como catalizador de la reacción y empleando una mezcla etanol agua como disolvente, colocándose a reflujo durante 24 horas. Así, una vez caracterizados los aldehídos se procedió a obtener las tiosemicarbazonas correspondientes de acuerdo al esquema de reacción 15.



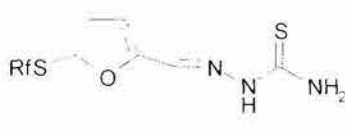
c1 Rf= 2,4-C₆H₃F₂
 c3 Rf= 4-CF₃-C₆H₄
 c4 Rf= 4-C₆HF₄
 c7 Rf= 4-CF₃-C₆F₄

c8 Rf= 2,4-C₆H₃F₂
 c9 Rf= 4-CF₃-C₆H₄
 c10 Rf= 4-C₆HF₄
 c11 Rf= 4-CF₃-C₆F₄

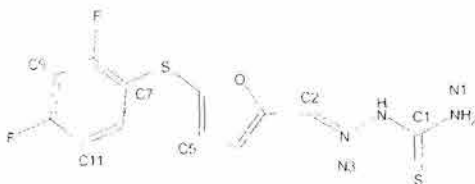
Esquema 15. Reacción de obtención de tiosemicarbazonas

Las tiosemicarbazonas se sintetizaron aislándose como sólidos estables al aire y con rendimientos entre el 70 y el 90%. En la tabla 10 se muestran algunos datos de los productos obtenidos.

Tabla 10. Características de las tiosemicarbazonas obtenidas

Tiosemicarbazona 	Espectrometría de masas		P. Fusión °C
	Calculado	I. E. (+)	
Rf= 2,4-C ₆ H ₃ F ₂ (c8)	313.35	313	150-152
Rf= 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ (c9)	345.37	345	164-165
Rf= 4-C ₆ HF ₄ (c10)	349.33	349	198-199
Rf= 4-CF ₃ -C ₆ F ₄ (c11)	417.33	417	139-140

4.4.5.1. 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c8)



Se realizó la síntesis del compuesto de acuerdo con el esquema general de síntesis 15, obteniéndose un producto color ámbar con punto de fusión de 150-152 °C, soluble en metanol, etanol, acetona y DMSO, parcialmente soluble en cloroformo, estable al aire. Los resultados del análisis elemental del producto concuerdan con la fórmula propuesta.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₁₂ H ₉ F ₂ N ₃ OS ₂	313	46.00	2.90	20.47	44.86	3.15	19.83

El ion molecular obtenido en espectrometría de masas presenta una relación $m/z = 313$ y presenta el patrón isotópico esperado teóricamente, de acuerdo a la fórmula molecular propuesta (figura 62).

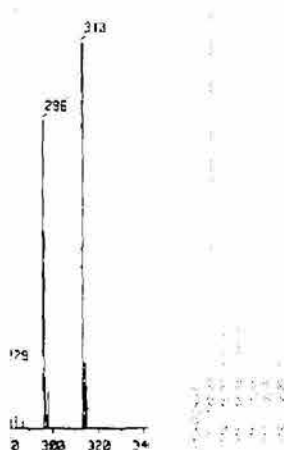
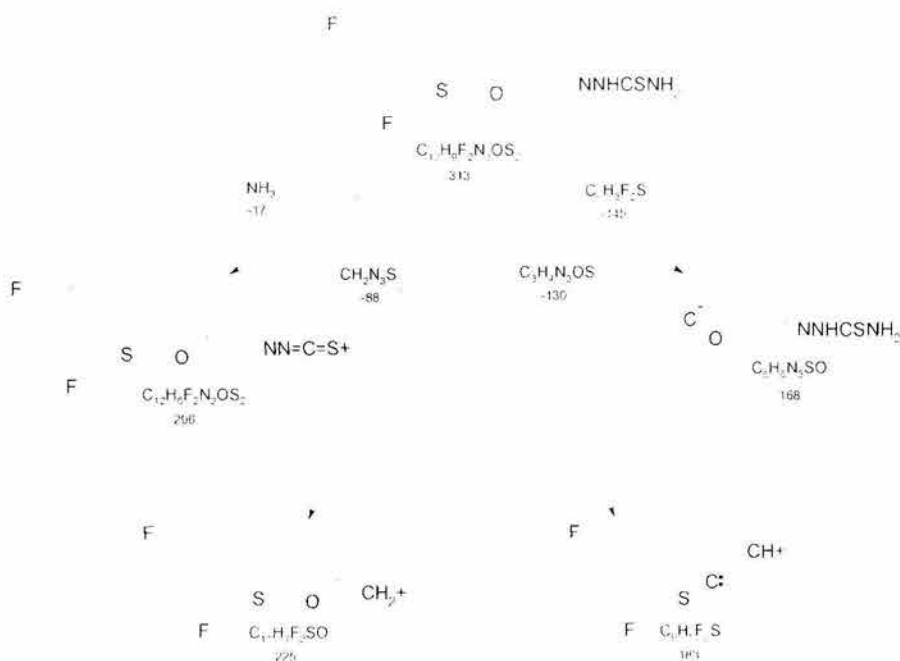


Figura 62. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para el compuesto c8

El pico base se presenta en $m/z = 168$ y se explica mediante la pérdida del residuo 2,4-difluorofeniltiolato a partir del ion molecular. El patrón de fragmentación del compuesto

muestra las pérdidas de los fragmentos con $m/z = 17$ y 88 correspondientes a la pérdida de NH_3 y del fragmento de la tiosemicarbazona (esquema 16).



Esquema 16. Fragmentación para el compuesto c8

El espectro infrarrojo del compuesto presenta las bandas de vibración ν_s , ν_{as} debidas a los grupos N-H presentes en la molécula en 3461 , 3303 y 3143 cm^{-1} , en la región característica de la vibración de alargamiento del grupo carbonilo $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ se encuentra la desaparición de la banda en 1678 cm^{-1} , asignada al grupo aldehído en el compuesto 1, las vibraciones $\nu_{\text{C-F}}$ se observan en 1479 y 1142 cm^{-1} , presentándose también una banda de combinación de los alargamientos C-F y C-C de anillo aromático en 1113 cm^{-1} .

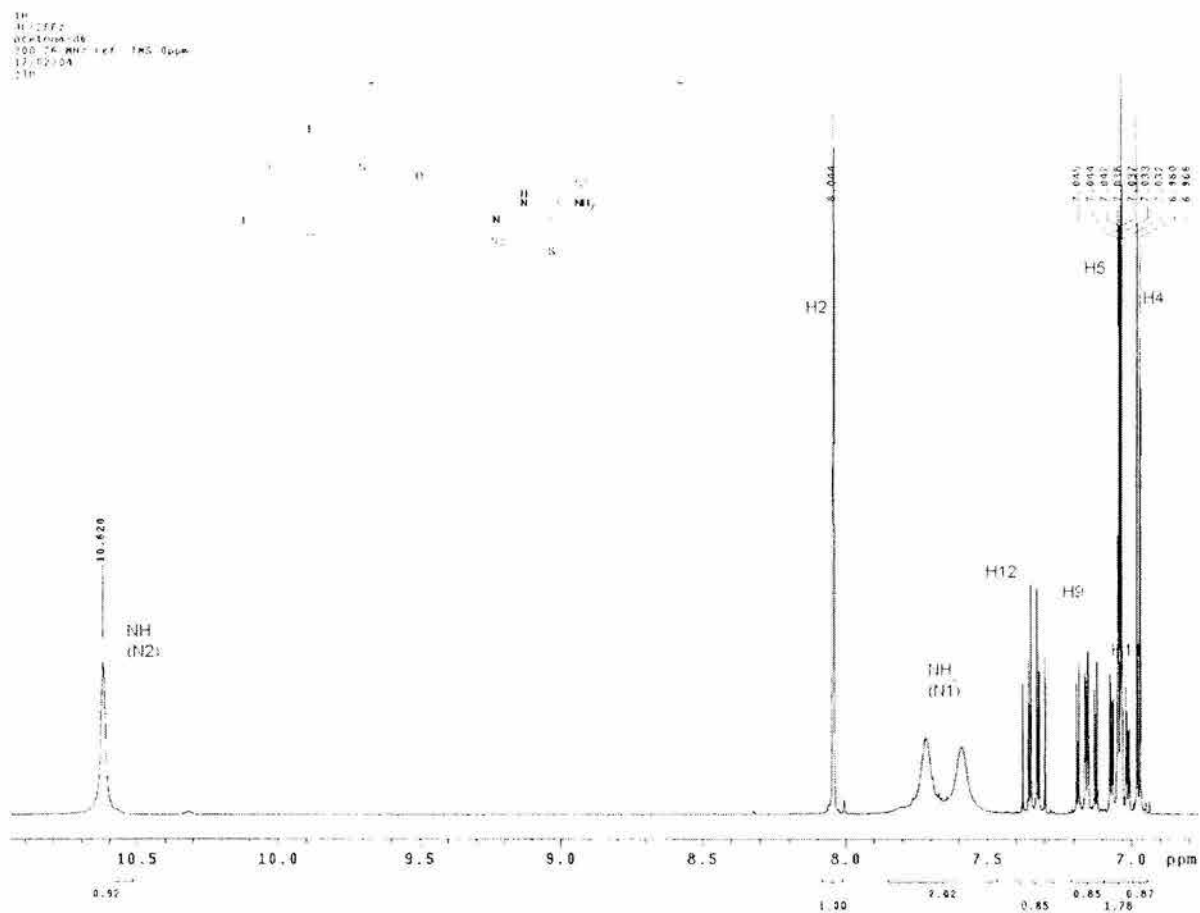


Figura 63. Espectro de ^1H RMN para la 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c8)

La resonancia magnética nuclear de ^1H del compuesto (figura 63) presenta una señal ancha a bajo campo con un $\delta = 10.62$ ppm, ésta es asignada al hidrógeno del NH intermedio (N2), así mismo se presentan dos singuletes anchos a mayor campo con un $\delta = 7.72$ y 7.59 ppm correspondientes a los hidrógenos del grupo amino terminal (N1), ambas señales presentan un valor de integral de 2. Este comportamiento indica el carácter parcial de doble enlace existente entre el carbono 1 y el nitrógeno 1, restringiendo el libre giro del grupo amino^{26,54,56,60,81}. El hidrógeno del carbono imínico aparece en $\delta = 8.04$ ppm como un singulete integrando para un protón. Los hidrógenos de los carbonos 4 y 5 del anillo de furano forman un sistema magnético AB que se observa en el espectro como dos dobletes con $\delta = 7.03$ y 6.97 ppm y con $^3J_{\text{H-H}} = 3.6$ Hz. Por otra parte, los átomos de hidrógeno que interactúan con los átomos de flúor en el anillo aromático conforman un sistema magnético ABCXY y que para el hidrógeno sobre el carbono 9 se presenta como una señal múltiple con un $\delta = 7.15$ ppm, para el hidrógeno del carbono 11 se observa una señal múltiple centrada en 7.03 ppm y el hidrógeno sobre

el carbono 12 aparece como un triplete dobleteado en $\delta = 7.33$ ppm con $^3J_{H-H} = 8.7$ y $^4J_{H-F} = 6.3$ Hz (tabla 11).

Tabla 11. Asignaciones de 1H RMN para la 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c8)

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
N1	7.72	sa	
	7.59	sa	
N2	10.62	sa	
C2	8.04	s	
C4	7.03	d	$^3J_{H-H} = 3.6$
C5	6.97	d	$^3J_{H-H} = 3.6$
C9	7.15	m	
C11	7.03	m	
C12	7.33	td	$^3J_{H-H} = 8.7$ $^4J_{H-F} = 6.3$

La resonancia magnética nuclear de flúor muestra dos señales múltiples con valores de desplazamiento químico de -107.26 y -110.68 ppm pertenecientes a los átomos de flúor *orto* y *para* con relación al átomo de azufre respectivamente.

USAF
23 febrero 2011
Dr. Hugo Álvarez - Juan Luis Kozliska
M. 2117 - Alcobendas
130 15.5 MHz
Ref. Acetona 29.8 ppm
100-1
nik

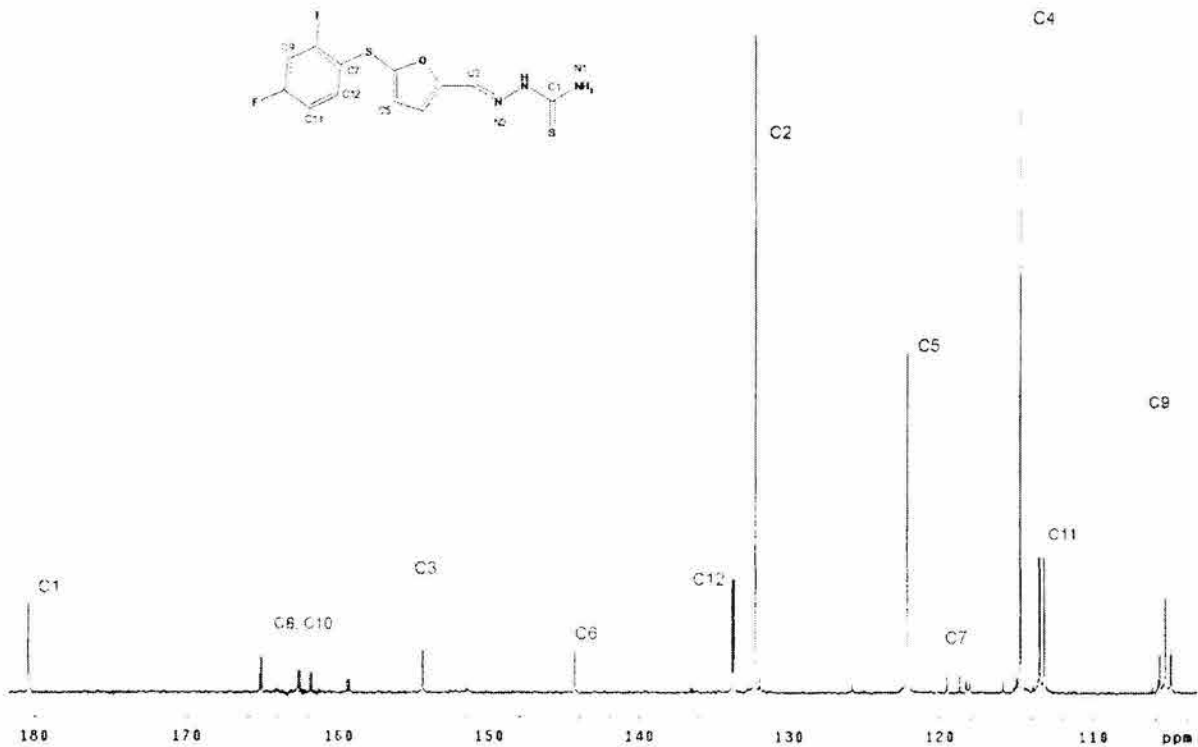


Figura 54. Espectro de ^{13}C RMN para la 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c8)

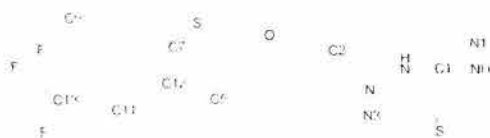
Los valores obtenidos del espectro de resonancia magnética de carbono (figura 64) para los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Asignaciones de ^{13}C RMN para la 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbazona (c8)

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	180.4	s	
2	132.2	s	
3	154.4	s	
4	114.7	s	
5	122.1	s	
6	144.3	s	
7	118.1	dd	$^2J_{\text{C-F}} = 17.9$ $^4J_{\text{C-F}} = 4.0$
8	163.5	dd	$^1J_{\text{C-F}} = 248.5$ $^3J_{\text{C-F}} = 11.2$
9	105.3	t	$^2J_{\text{C-F}} = 26.2$
10	161.0	dd	$^1J_{\text{C-F}} = 247.4$ $^3J_{\text{C-F}} = 12.5$
11	113.3	dd	$^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ $^4J_{\text{C-F}} = 3.5$
12	133.7	dd	$^3J_{\text{C-F}} = 2.4$ $^3J_{\text{C-F}} = 9.8$

De los valores de desplazamiento químico se observa que el carbono 1 base del átomo de azufre de la tiona se encuentran desplazado a frecuencias mayores apareciendo en aproximadamente 180.4 ppm, este mismo efecto se presenta en los átomos de carbono del anillo aromático base de los átomos de flúor encontrándose en 163.5 y 161.0 ppm.

4.4.5.2. 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbazona (c9)



El compuesto se obtuvo como un sólido amarillo pálido, soluble en metanol, etanol, acetona y DMSO, parcialmente soluble en cloroformo, con un punto de fusión de 164-165

°C, estable al aire. Los resultados del análisis elemental están de acuerdo con la estructura propuesta para el producto.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ OS ₂	345	45.21	2.92	18.57	44.99	3.03	18.29

El espectro de masas presenta al ion molecular en $m/z = 345$ con el patrón isotópico esperado teóricamente ratificando la estructura propuesta (figura 65).

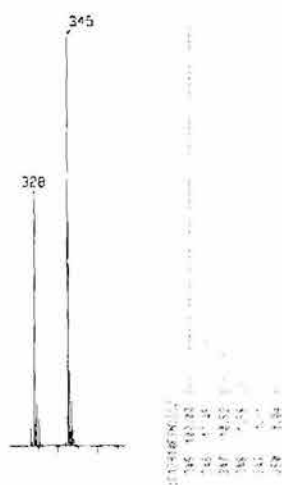
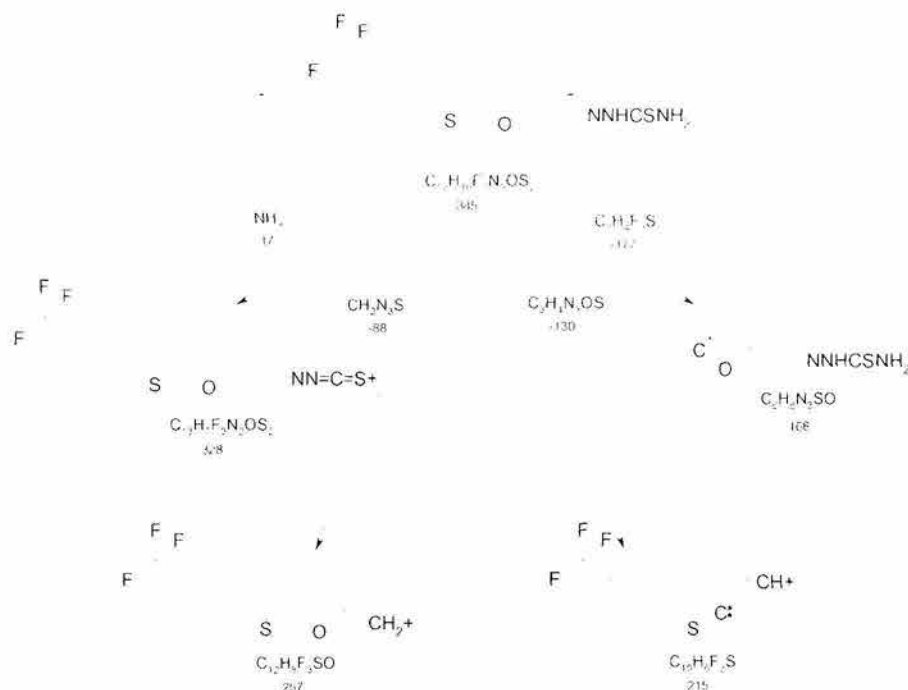


Figura 65. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para el compuesto c9

El patrón de fragmentación muestra el pico base en $m/z = 168$ y señales en $m/z = 215$ y 328 con abundancia notable y que corresponden a la pérdida de: el grupo trifluorometilfeniltiolato, la pérdida de la tiosemicarbazona con ruptura del anillo de furano con un comportamiento similar al aldehído y a la pérdida de amoníaco a partir del ion molecular respectivamente (esquema 17).



Esquema 17. Fragmentación para el compuesto 9

En el espectro infrarrojo del compuesto se observan bandas en 3480 , 3359 y 3135 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de alargamiento de los grupos N-H de la tiosemicarbazona, en 1326 cm^{-1} se presenta una banda de absorción intensa y que es asignada a la vibración de alargamiento C-F para el grupo trifluorometilo, entre 1180 y 1000 cm^{-1} se presentan varias bandas de intensidad media y que corresponden a las alargamientos del anillo aromático acopladas a las de C-F del trifluorometilo, así mismo a las elongaciones del anillo de furano.

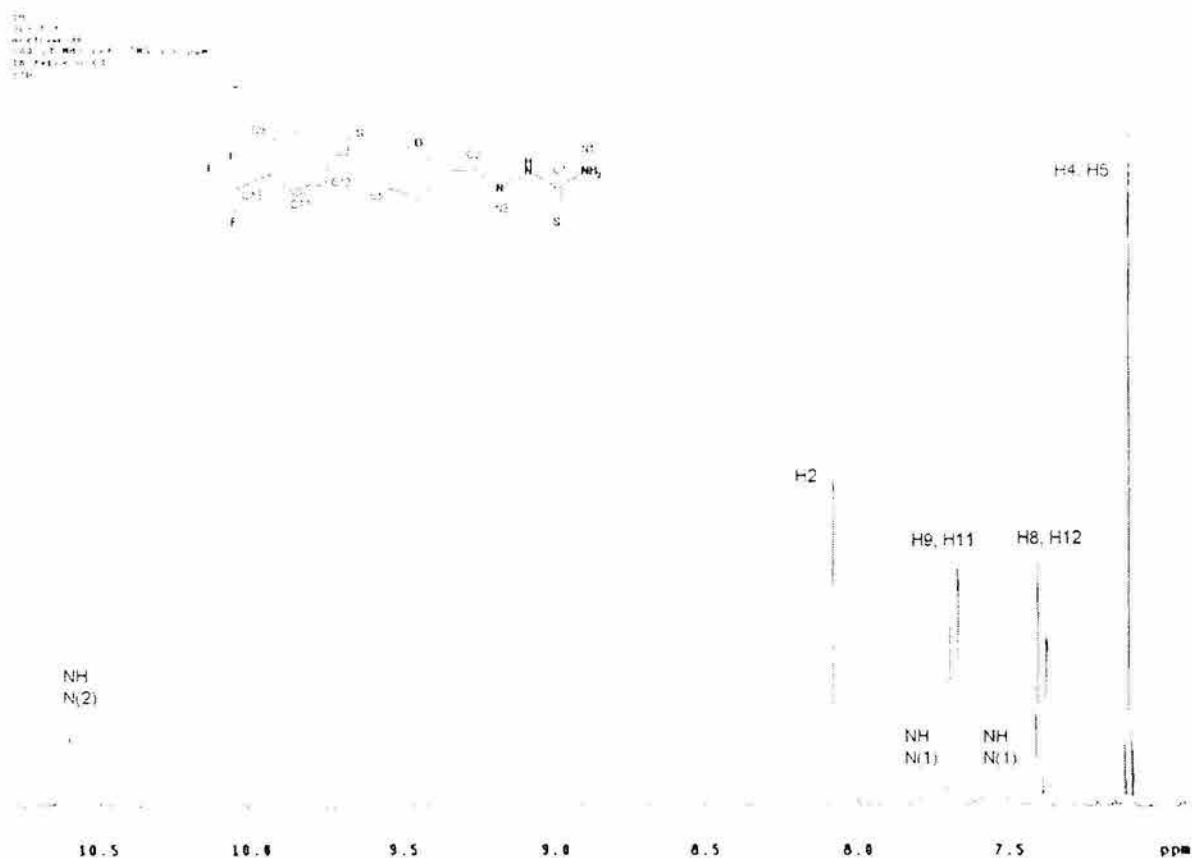


Figura 66. Espectro de ^1H RMN para la 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c9)

El espectro de resonancia de protón (figura 66) presenta una señal a frecuencias mayores ubicada en 10.59 ppm que integra para un hidrógeno y que es asignada al hidrógeno del NH (N2) en la molécula, en 8.08 ppm aparece un singulete que integra para un protón y que corresponde al hidrógeno del carbono imínico (C2), en 7.73 y 7.55 ppm aparecen dos singuletes anchos que cada uno integra para un protón. Estas dos señales son asignadas a los protones del grupo amino terminal de la tiosemicarbazona (N1), este comportamiento ha sido observado anteriormente en otras tiosemicarbazonas y esto es debido al carácter parcial de doble enlace que se presenta entre el nitrógeno del amino, el carbono 1 y el átomo de azufre, restringiendo así la libre rotación del grupo amino. Los protones del anillo aromático forman un sistema magnético AA'BB' presentándose en forma de dos dobletes con valores de $\delta = 7.39$ y 7.68 ppm con una $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, asignados a los hidrógenos de C8 y C12 el primer doblete y a los hidrógenos de C9 y C11 el segundo doblete. En tanto los protones del anillo de furano forman un sistema magnético AB y que se presentan como dos dobletes fuertemente acoplados con valores de

desplazamiento químico de 7.11 y 7.12 ppm correspondientes a los hidrógenos de los carbonos 5 y 4 respectivamente, con un valor de constante de acoplamiento de 3.3 Hz (tabla 13).

Tabla 13. Asignaciones de ^1H RMN para la 5-[4-(trifluorometil)fenil]tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c9)

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
N1	7.73	sa	
	7.55	sa	
N2	10.59	sa	
C2	8.08	s	
C4	7.12	d	$^3J_{\text{H,H}} = 3.3$
C5	7.11	d	$^3J_{\text{H,H}} = 3.3$
C8,12	7.39	d	$^3J_{\text{H,H}} = 9.0$
C9,11	7.68	d	$^3J_{\text{H,H}} = 9.0$

La resonancia de ^{19}F muestra solo un singlete ubicado en -57.82 ppm que se encuentra en la región esperada para los átomos de flúor del grupo trifluorometilo.

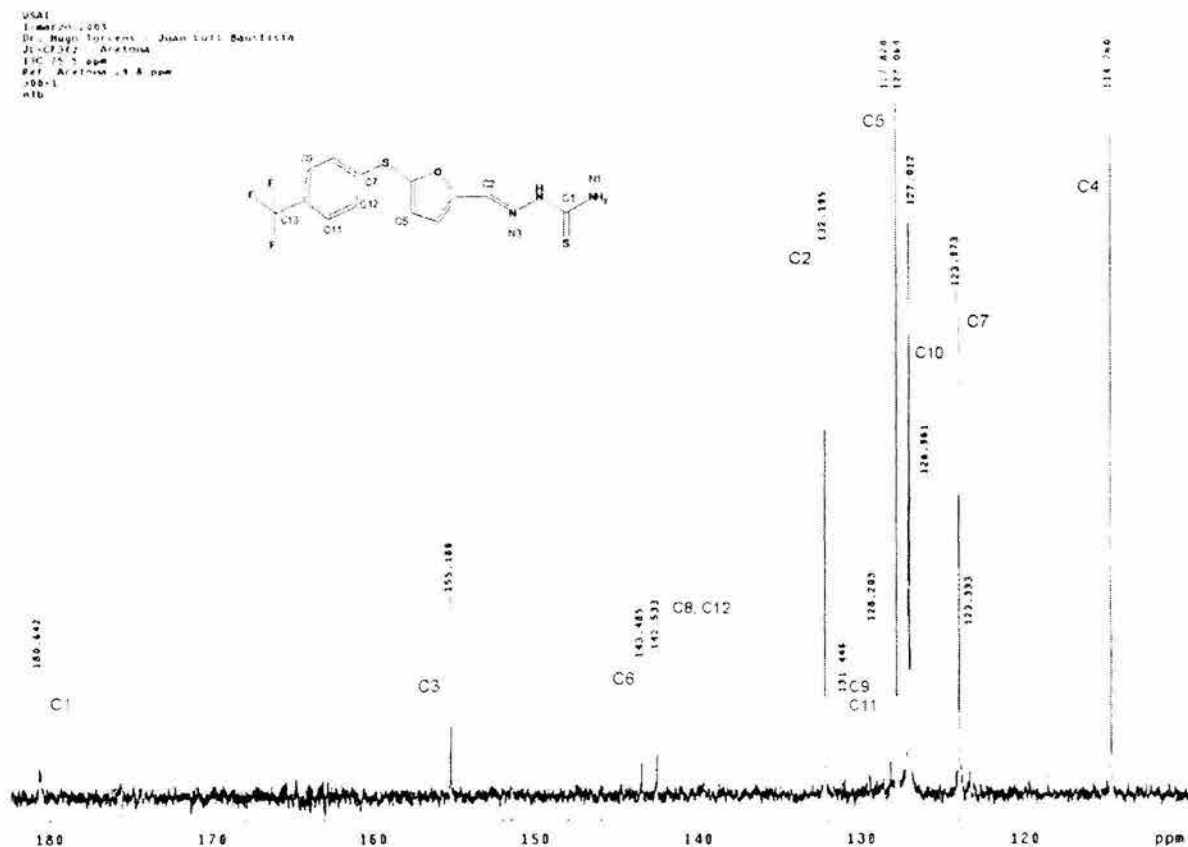


Figura 67. Espectro de ^{13}C RMN para la 5-[4-(trifluorometil)fenil]tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c9)

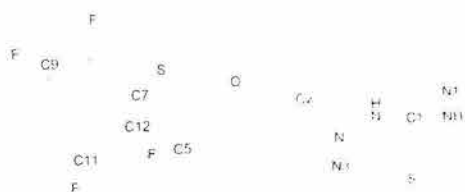
En tanto en ^{13}C (figura 67) se asignaron las señales correspondientes a cada uno de los carbonos presentes en la molécula. En la tabla 14 se muestran las asignaciones de las señales así como las respectivas multiplicidades y valores de constantes de acoplamiento C-F.

Tabla 14. Asignaciones de ^{13}C RMN para la 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c9)

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	180.6	s	
2	132.1	s	
3	155.1	s	
4	114.7	s	
5	127.8	s	
6	143.4	s	
7	123.9	s	
8.12	142.5	s	
9.11	131.4	s	
10	126.9	c	$^2J_{\text{C-F}} = 3.9$
13	125.7	c	$^1J_{\text{C-F}} = 367.6$

Se observa que el átomo de carbono de la tiona se encuentra más desprotegido apareciendo a frecuencias mayores, el carbono del trifluorometilo se muestra prácticamente sin cambio 125.7 ppm con respecto a la posición en que aparece en el aldehído (125.0 ppm).

4.4.5.3. 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)



De la reacción de síntesis se obtuvo un producto cristalino de color amarillo claro con un punto de fusión de 198-199 °C, soluble en metanol, etanol, acetona y DMSO,

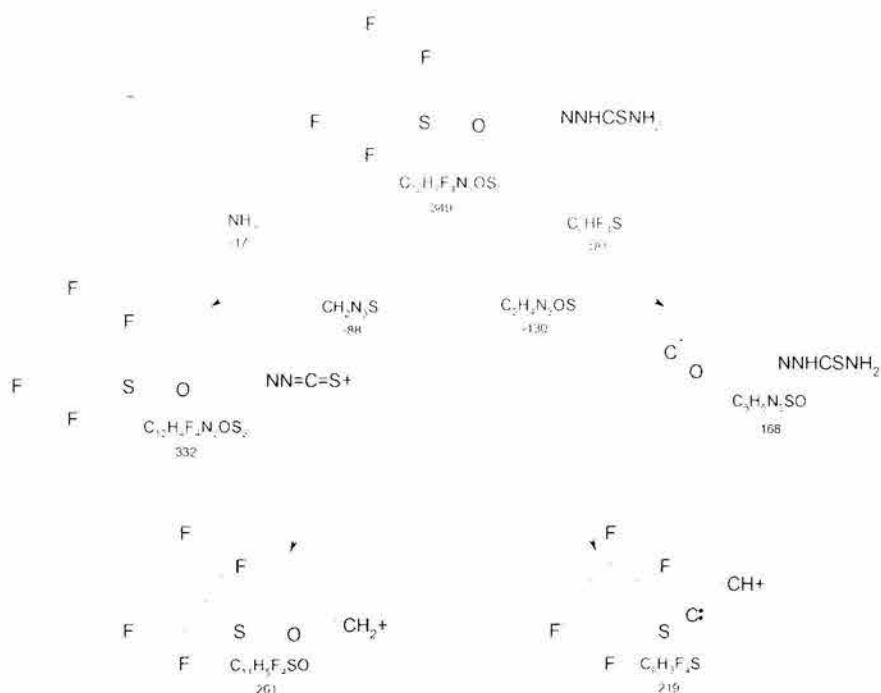
parcialmente soluble en cloroformo, estable al aire y que presentó un análisis elemental congruente con la fórmula propuesta para el compuesto.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₁₂ H ₇ F ₄ N ₃ OS ₂	349	41.26	2.02	18.36	41.06	2.12	18.77

Esto mismo sucede al verificar el valor obtenido en el espectro de masas para el ion molecular $m/z = 349$ (figura 68). El patrón espectral presenta un comportamiento similar a las tiosemicarbazonas anteriores, encontrándose el ion $m/z = 332$ que corresponde a la pérdida de NH_3 de la molécula. Así mismo la pérdida de un fragmento $m/z = 88$ debido a la fracción de la tiosemicarbazona en la molécula. La ruptura del anillo de furano con la pérdida del átomo de oxígeno y el carbono 3 lleva a la generación del fragmento $m/z = 219$ y finalmente en $m/z = 168$ aparece el pico base y que corresponde a la pérdida del 2,3,5,6-tetrafluorofeniltiolato a partir del ion molecular (esquema 18).



Figura 68. Espectros de Masas experimental y calculado para el compuesto c10



Esquema 18. Fragmentación para el compuesto c10

En espectroscopia de infrarrojo las vibraciones de alargamiento simétrico y asimétrico de los grupos amino presentes en la molécula se observan en 3461 , 3293 y 3171 cm^{-1} y las vibraciones del alargamiento C-F aparecen en 1493 cm^{-1} .

En la resonancia de protón (figura 69), el hidrógeno del grupo amino intermedio (N2) aparece como un singlete ancho en 10.55 ppm y los hidrógenos del grupo amino terminal se observan en 7.65 y 7.55 ppm como singletes anchos que de forma similar a los compuestos anteriores se encuentran diferenciados debido al impedimento del libre giro del grupo amino debido al carácter parcial de doble enlace existente. El protón imínico aparece como un singlete en 8.01 ppm , en tanto que los protones del anillo de furano se muestran como dos dobletes ubicados en 7.01 ppm para el hidrógeno del carbono 4 y 6.99 ppm para el correspondiente al carbono 5, ambos con una $^3J_{\text{H-H}} = 3.6 \text{ Hz}$. En cuanto al anillo aromático este presenta un sistema AXX'YY' en donde el hidrógeno aparece como un triple de triples en 7.65 ppm y con valores de acoplamiento $^3J_{\text{H-F}} = 10.2 \text{ Hz}$ y $^4J_{\text{H-F}} = 7.5 \text{ Hz}$ (tabla 15).

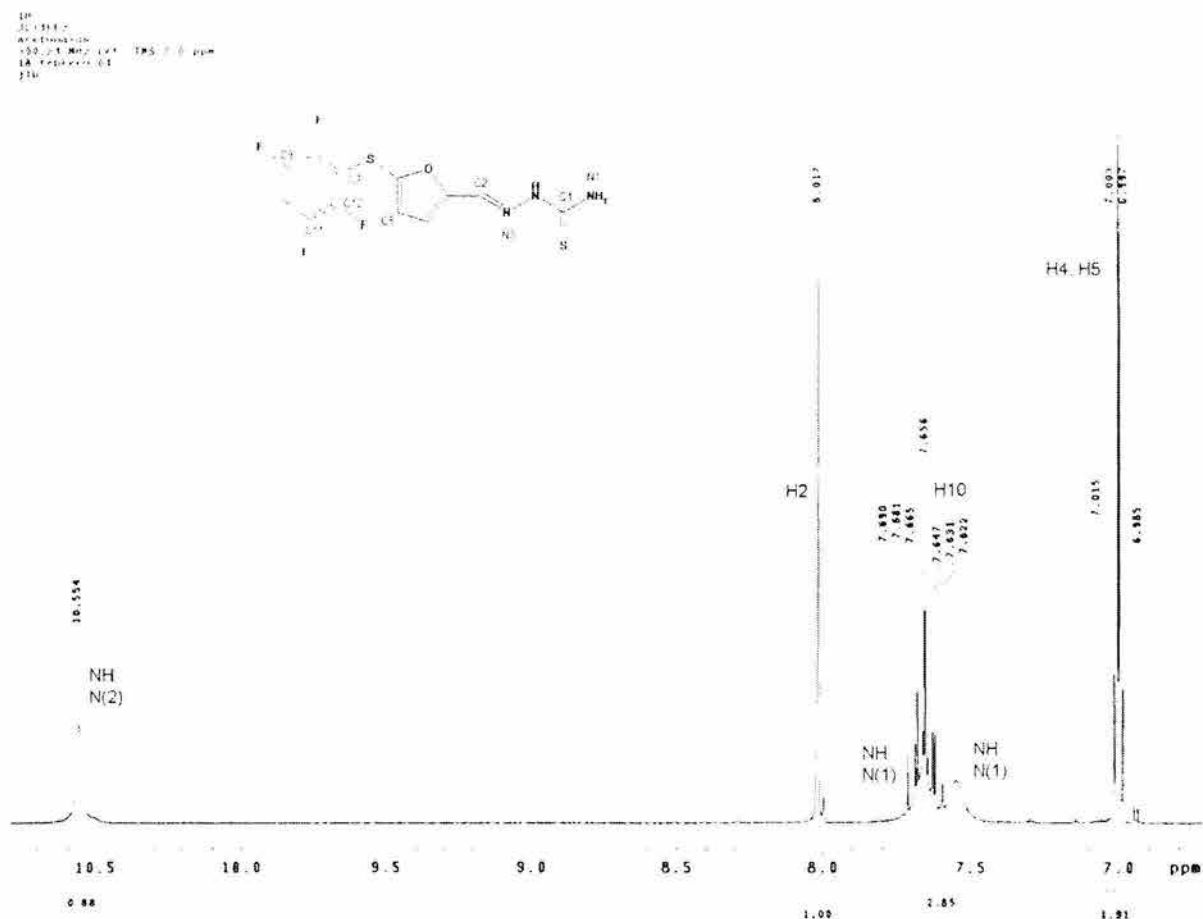


Figura 69. Espectro de ^1H RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)

Tabla 15. Asignaciones de ^1H RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
N1	7.65	sa	
	7.55	sa	
N2	10.55	sa	
C2	8.01	s	
C4	7.01	d	$^3J_{\text{H-H}} = 3.6$
C5	6.99	d	$^3J_{\text{H-H}} = 3.6$
C10	7.65	tt	$^3J_{\text{H-F}} = 10.2$ $^4J_{\text{H-F}} = 7.5$

Los átomos de flúor *orto* y *meta* al azufre aparecen como señales múltiples en -135.84 ppm y en -138.76 ppm respectivamente en la resonancia de ^{19}F .

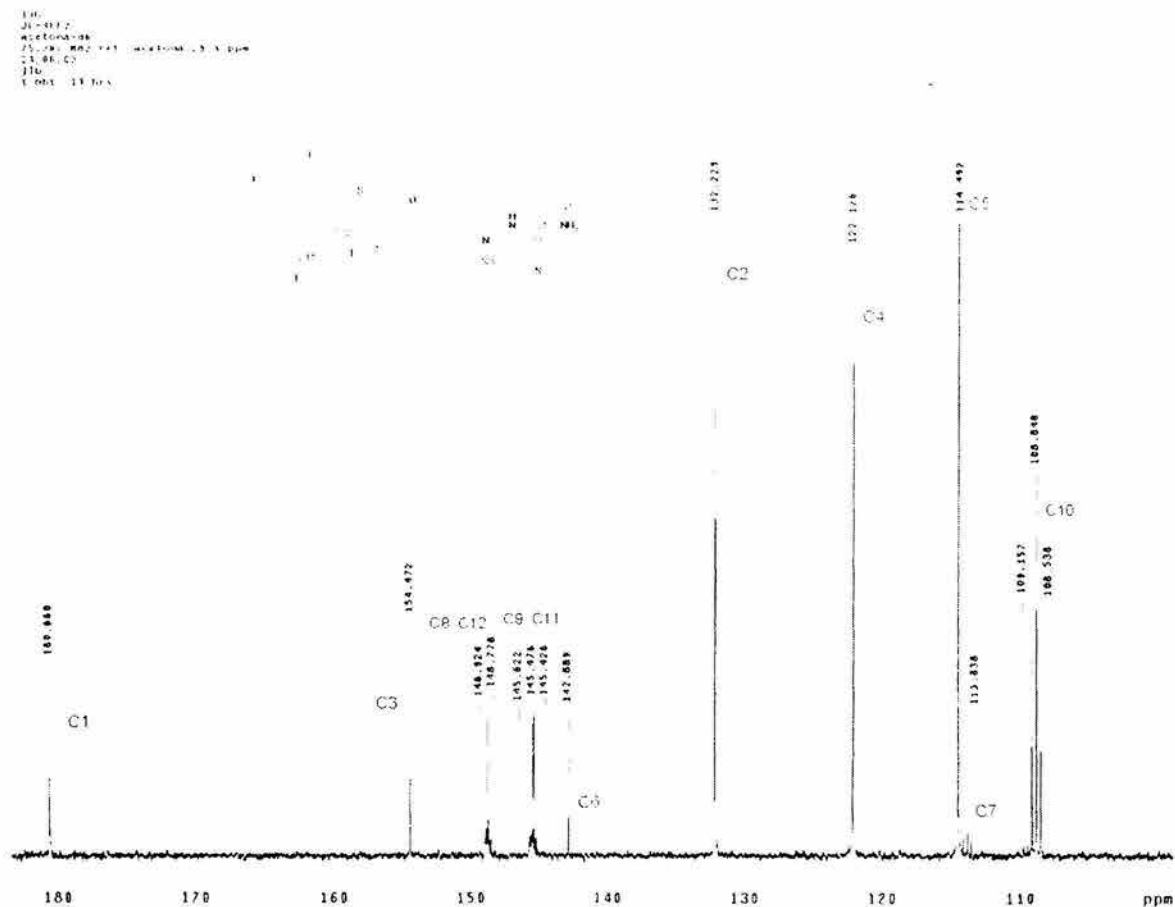


Figura 70. Espectro de ^{13}C RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)

En la resonancia de ^{13}C (figura 70) se asignaron las señales correspondientes a todos los átomos, estos resultados se presentan en la tabla 16.

Tabla 16. Asignaciones de ^{13}C RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	180.6	s	
2	132.2	s	
3	154.4	s	
4	122.1	s	
5	114.4	s	
6	142.8	s	
7	113.8	t	$^1J_{\text{C,F}} = 20.4$
8, 12	148.7	m	
9, 11	145.4	m	
10	108.8	t	$^1J_{\text{C,F}} = 23.3$

Para este compuesto se tuvieron cristales adecuados para la realización de estudios de difracción de rayos X, determinándose así la estructura molecular del compuesto (figura 71) así como las interacciones intermoleculares presentes en la red cristalina (figura 72).

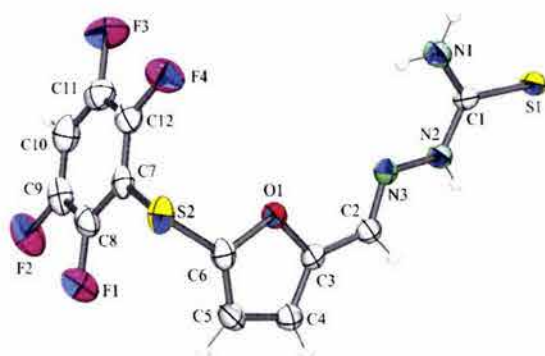


Figura 71. Diagrama ORTEP de la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10) con elipsoides vibracionales al 50% de probabilidad

En la estructura cristalina se observa que el átomo de azufre S1 y el nitrógeno N3 se encuentran en posición *E* con respecto al enlace entre los átomos C1 y N2, esto favorecido por la existencia de un puente de hidrógeno entre el H1A del NH₂ terminal y el átomo de nitrógeno N3 con una distancia de 2.323 Å. Así mismo, el carbono C3 del anillo de furano y el nitrógeno N2 guardan una relación *E* con respecto al enlace entre los átomos C2-N3. La fracción conformada por el anillo de furano con la tiosemicarbazona son prácticamente planos con un ángulo de torsión entre ambos planos de 3.04°, en tanto que el plano del anillo del 2,3,5,6-tetrafluorofeniltiolato presenta un ángulo de 85.3° con respecto al anillo de furano. Por otro lado, las distancias de enlace que se presentan alrededor del átomo de carbono 1 muestran un carácter parcial de doble enlace hacia los átomos de azufre (S1) y nitrógeno (N1 y N2), así mismo la distancia N2-N3 encontrada de 1.374 Å resulta menor que la esperada para un enlace sencillo N-N extendiéndose el carácter parcial de doble enlace hasta el anillo de furano. En este sentido se encuentra una deslocalización del sistema π sobre el furano y la tiosemicarbazona.

Tabla 17. Distancias de enlace y ángulos de enlace seleccionados para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)

Distancia de enlace (Å)		Angulo de enlace (°)	
S1-C1	1.688 (18)	S1-C1-N1	122.16 (14)
C1-N1	1.318 (2)	S1-C1-N2	119.71 (13)
C1-N2	1.338 (2)	N1-C1-N2	118.13 (17)
N2-N3	1.374 (2)	C1-N2-N3	120.81 (15)
N3-C2	1.280 (2)	N2-N3-C2	114.64 (15)
C2-C3	1.432 (3)	N3-C2-C3	122.30 (17)
C3-C4	1.350 (3)	C2-C3-C4	131.10 (18)
C4-C5	1.411 (3)	C2-C3-O1	118.59 (16)
C5-C6	1.336 (3)	C6-S2-C7	98.73 (9)
O1-C3	1.368 (2)		
O1-C6	1.379 (2)		
C6-S2	1.740 (2)		
S2-C7	1.778 (2)		
C7-C8	1.381 (3)		
C7-C12	1.375 (3)		
C8-C9	1.370 (3)		
C9-C10	1.367 (3)		
C10-C11	1.364 (3)		
C11-C12	1.376 (3)		
C8-F1	1.340 (3)		
C9-F2	1.343 (2)		
C11-F3	1.347 (3)		
C12-F4	1.341 (2)		

En la celda unitaria se observan pocas interacciones por puente de hidrógeno e interacciones π entre los anillos de los tiofenoles de moléculas adyacentes, ordenándose de manera opuesta entre sí encontrándose una distancia de 3.67 Å entre anillos, hallándose ésta en el orden esperado para las interacciones de apilamiento debido a interacciones tipo π entre anillos aromáticos (figura 72)^{82,83}.

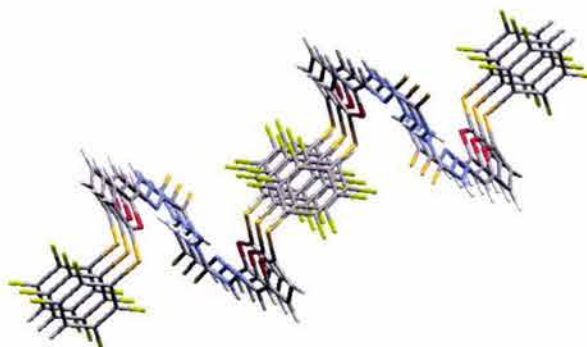
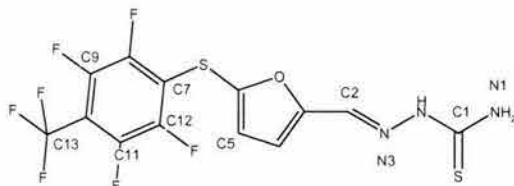


Figura 72. Interacciones π entre los anillos tiofenolato en la estructura cristalina de la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)

4.4.5.4. 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c11)



El compuesto se aisló como un polvo de color crema y con un punto de fusión de 139-140 °C. El producto obtenido resultó soluble en metanol, etanol, acetona, DMSO y cloroformo. Estable al aire. El análisis elemental del compuesto está de acuerdo con los valores esperados para la estructura propuesta.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₁₃ H ₆ F ₇ N ₃ OS ₂	417	37.41	1.45	15.37	35.94	2.07	15.27

La espectrometría de masas del compuesto proporciona un valor de $m/z = 417$ para el ion molecular, mismo que es el peso molecular esperado (figura 73). El patrón de fragmentación muestra la pérdida de un fragmento $m/z = 17$ correspondiente a la pérdida

de NH_3 de la molécula, se observa un fragmento con relación masa carga 287 y que corresponde a la pérdida de la tiosemicarbazona con ruptura del anillo de furano. El pico base se aparece en $m/z = 168$ y que corresponde al p-trifluorometil-tetrafluorotiofenolato (esquema 19).

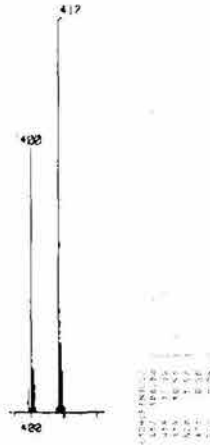
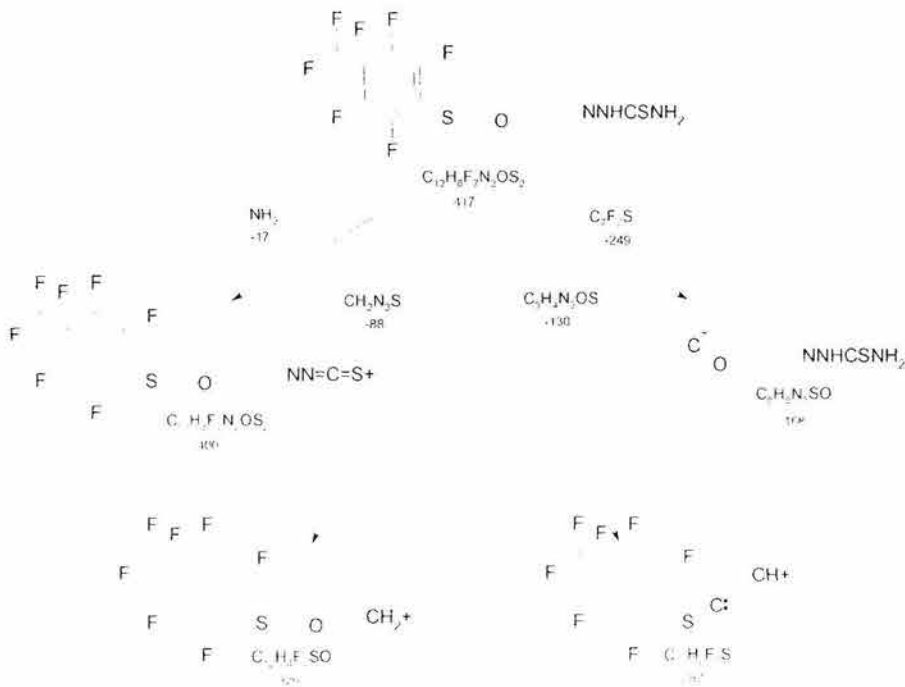


Figura 73. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para el compuesto c11



Esquema 19. Fragmentación para el compuesto c11

En el espectro infrarrojo del compuesto se observan las vibraciones de alargamiento N-H de los grupos amino en 3431, 3276 y 3142 cm^{-1} . En tanto que las vibraciones de alargamiento C-F se observan en 1480, 1329 y 1154 cm^{-1} .

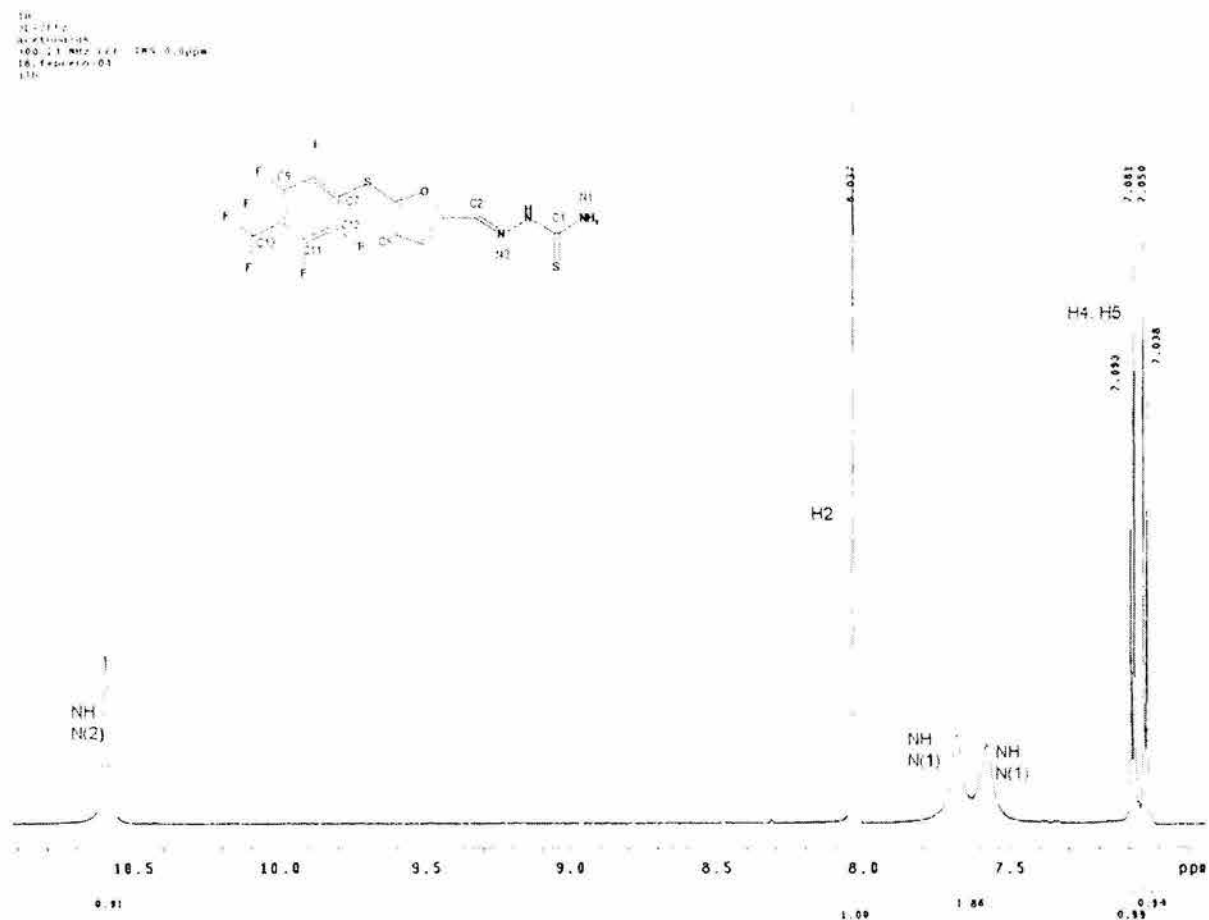


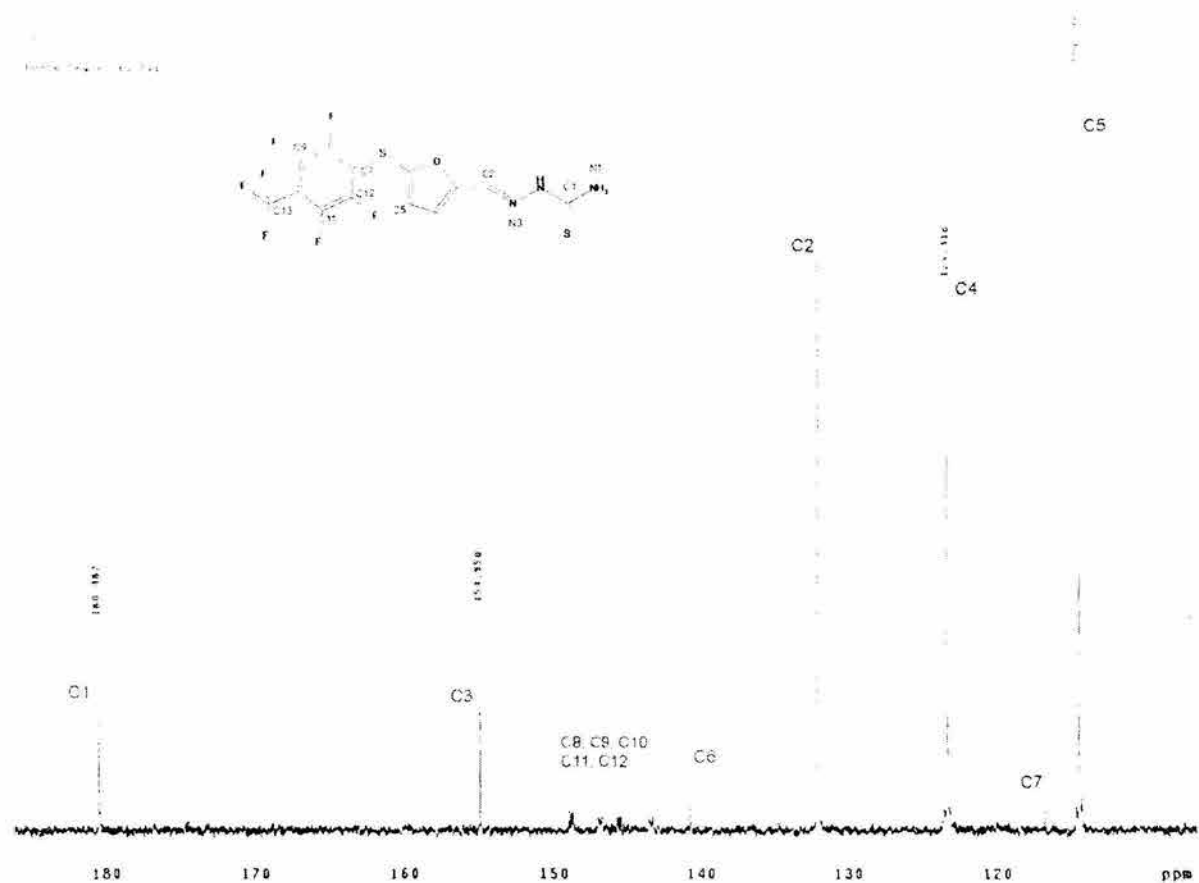
Figura 74. Espectro de ^1H RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c11)

La resonancia de protón del compuesto (figura 74) presenta un singulete ancho a campo bajo con $\delta = 10.59$ ppm perteneciente al hidrógeno del nitrógeno 2, en 8.03 ppm se observa un singulete que integra para un protón y que se asigna al protón del carbono imínico, ligeramente a menor frecuencia se presentan dos singuletes anchos que integran cada uno para un protón y que de acuerdo al comportamiento observado en otras tiosemicarbazonas nos habla de un carácter parcial de doble enlace entre el grupo amino terminal y el átomo de carbono 1 (tabla 18).

Tabla 18. Asignaciones de ^1H RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c11)

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
N1	7.68	sa	
	7.58	sa	
N2	10.59		
C2	8.03	s	
C4	7.08	d	$^3J_{\text{H-H}} = 3.6$
C5	7.04	d	$^3J_{\text{H-H}} = 3.6$

La resonancia de flúor presenta tres grupos de señales en las regiones esperadas para el grupo trifluorometilo y los átomos de flúor *orto* y *meta* al azufre, mostrándose como un triplete en -56.63 ppm con $^4J_{\text{F-F}} = 22.0$ Hz, y dos señales múltiples en -134.79 ppm y -141.46 ppm respectivamente.

Figura 75. Espectro de ^{13}C RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c11)

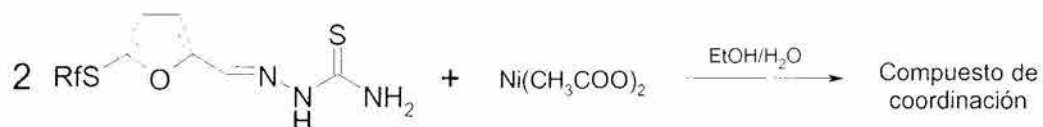
En RMN ^{13}C (figura 75) se asignaron las señales correspondientes a los carbonos 1 a 7; sin embargo, para los carbonos 8 a 13 no fue posible asignar su desplazamiento debido al fuerte acoplamiento que se presenta entre los diferentes átomos de flúor con los átomos de carbono en el anillo aromático (tabla 19).

Tabla 19. Asignaciones de ^{13}C RMN para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c11)

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	180.4	s	
2	132.1	s	
3	154.9	s	
4	123.4	s	
5	114.5	s	
6	140.7	s	
7	116.9	t	$^2J_{\text{C-F}} = 19.9$
8,9,10,11,12,13	148.7	m	
	146.9	m	
	145.7	m	
	143.3	m	

4.4.6. Síntesis de los compuestos de coordinación de las tiosemicarbazonas con níquel (II)

La reacción de síntesis de los compuestos de coordinación con níquel se llevó a cabo de acuerdo con el esquema de reacción 20. Para esto, se emplearon las tiosemicarbazonas previamente sintetizadas, purificadas y caracterizadas, utilizando acetato níqueloso como sal metálica.



c8 Rf= 2,4-C₆H₃F₂

c9 Rf= 4-CF₃-C₆H₄

c10 Rf= 4-C₆HF₄

c11 Rf= 4-CF₃-C₆F₄

c12 Rf= 2,4-C₆H₃F₂

c13 Rf= 4-CF₃-C₆H₄

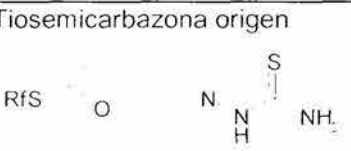
c14 Rf= 4-C₆HF₄

c15 Rf= 4-CF₃-C₆F₄

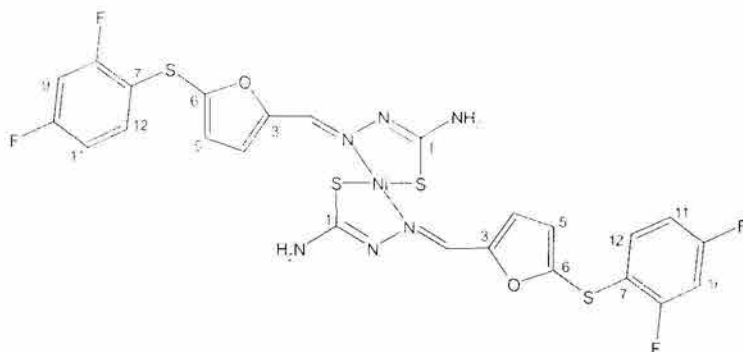
Esquema 20. Reacción general de síntesis de los compuestos de coordinación de las tiosemicarbazonas con acetato de níquel

En todos los casos se observó la coordinación del ligante tiosemicarbazona al átomo de níquel, presentándose un notorio cambio de coloración de la mezcla de reacción. Los compuestos obtenidos fueron sólidos con coloración amarilla y que presentaron puntos de fusión altos comparados con los de las tiosemicarbazonas respectivas, observándose descomposición de la muestra al fundir. La tabla 20 presenta los datos de puntos de fusión y color para los diferentes compuestos obtenidos.

Tabla 20. Características de los compuestos de coordinación obtenidos entre las tiosemicarbazonas y Ni (II)

Tiosemicarbazona origen 	Propiedades	
	Color	P. Fusión °C
Rf= 2,4-C ₆ H ₃ F ₂	(c11) café-amarillo	225
Rf= 4-CF ₃ -C ₆ H ₄	(c12) café-amarillo	215
Rf= 4-C ₆ HF ₄	(c13) amarillo-verde	266
Rf= 4-CF ₃ -C ₆ F ₄	(c14) verde-amarillo	250

4.4.6.1. Bis-(5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (c12)



La reacción de síntesis produjo un polvo de color café amarillento, estable al aire, soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo y DMSO, poco soluble en agua, presenta un punto de descomposición de 225 °C, el análisis elemental resultó congruente con la fórmula propuesta para el compuesto.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₂₄ H ₁₆ F ₄ N ₆ NiO ₂ S ₄	682	42.18	2.36	18.77	42.45	2.60	18.79

El espectro de masas obtenido empleando la técnica FAB+ presenta una señal en m/z = 683 con una abundancia relativa del 30% y que corresponde al ion molecular más un hidrógeno y que muestra el patrón isotópico esperado teóricamente (figura 76).

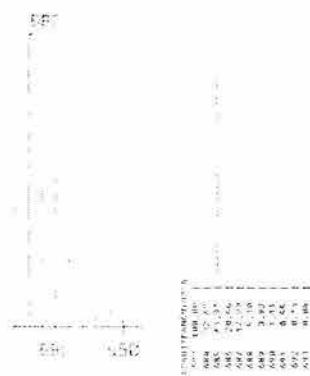
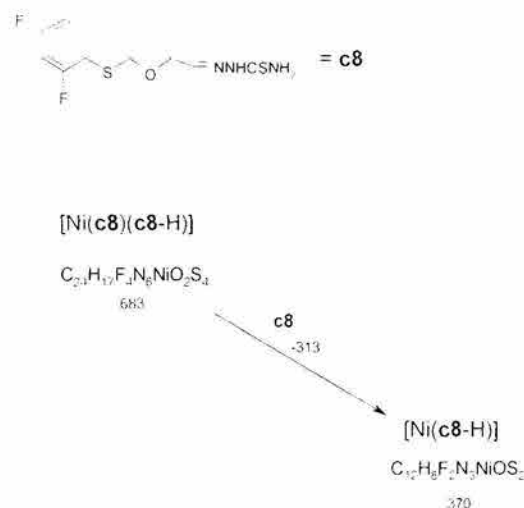


Figura76. Ion molecular más un átomo de hidrógeno experimental (EM-FAB+) y calculado para el compuesto c12

El patrón de fragmentación muestra un pico en $m/z = 307$ con una abundancia del 15% y que corresponde a la pérdida de un ligante a partir del ion molecular (esquema 21).



Esquema 21. Fragmentación para el compuesto **c12**

En el espectro infrarrojo el compuesto presenta dos bandas de absorción de intensidad media en 3452 y 3143 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones de alargamiento simétrico y asimétrico (ν_s y ν_{as}) para el NH_2 terminal del ligante, comparado con el espectro del ligante se observa la desaparición de la vibración N-H asignada al N(2), lo cual es congruente con la pérdida de un protón para la generación del ligante aniónico. Las vibraciones $\nu_{\text{C-F}}$ se presentan en 1485 , 1448 y 1328 cm^{-1} , presentándose también una banda de combinación de los alargamientos C-F y C-C de anillo aromático en 1141 cm^{-1} .

En la resonancia magnética nuclear de ^1H del compuesto de coordinación **c12** (figura 77), la señal correspondiente al hidrógeno del grupo amino intermedio (N2) que en el ligante no coordinado se presenta en 10.62 ppm no se observa, esto indica la pérdida de este ion de hidrógeno durante la obtención del compuesto de coordinación formándose un ligante tiosemicarbazonato (forma B⁻ figura 11). Se observa una señal ancha en 6.73 ppm que integra para dos protones, esta señal se asigna a los hidrógenos del grupo amino terminal (N1). En el espectro de resonancia del ligante libre ambos hidrógenos aparecen como señales individuales ubicadas en 7.72 y 7.59 ppm debido al carácter parcial de doble enlace que se presenta entre los átomos de carbono 1 y nitrógeno 1, por lo tanto la aparición de una señal para ambos nos muestra su equivalencia química y magnética y la

pérdida del carácter parcial de doble enlace existente entre C1 y N1, así, al llevarse a cabo la coordinación del átomo de azufre al centro metálico el enlace entre el átomo de carbono1 y el nitrógeno 1 adquiere un carácter de enlace sencillo pudiéndose establecer entonces el libre giro del amino terminal haciendo equivalentes ambos hidrógenos^{26.54.56.60}

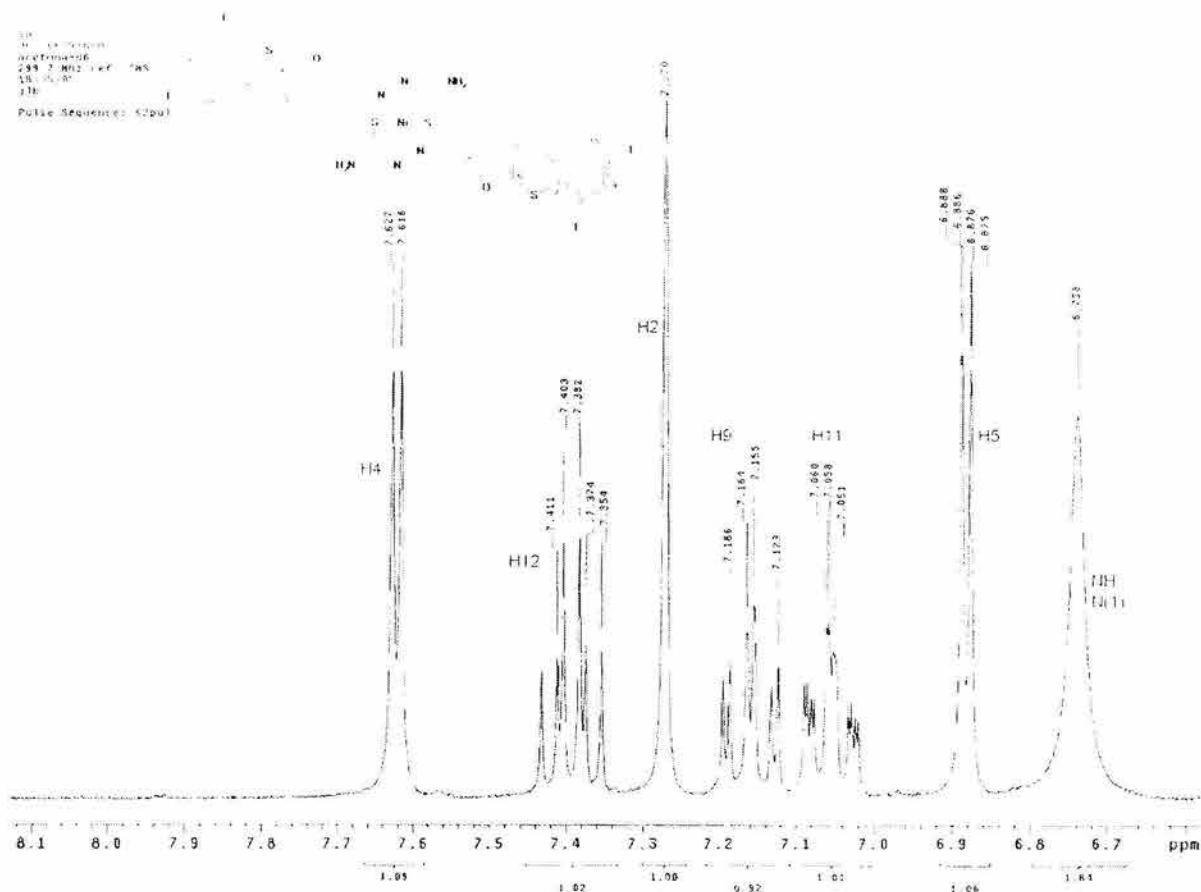


Figura 77. Espectro de ¹H RMN para el compuesto c12

El hidrógeno del carbono imínico se observa en $\delta = 7.27$ ppm como un singulete que integra para un protón. Se esperaría que la coordinación de ligante en forma bidentada a través del átomo de azufre y del átomo de nitrógeno (3) desprotegera tanto al hidrógeno del carbono imínico como a los hidrógenos del grupo amino terminal causando un desplazamiento a frecuencias mayores de ambas señales, sin embargo se presenta un desplazamiento hacia campo alto de aproximadamente 0.8 ppm en ambos grupos, indicando un incremento de la densidad electrónica y presentándose un efecto de protección sobre ellos. Los átomos de hidrógeno de los carbonos 4 y 5 del anillo de furano que forman un sistema magnético AB se muestran como dos dobletes con $\delta = 7.62$ y 6.88 ppm con una constante de acoplamiento $^3J_{H-H} = 3.6$ Hz. Mientras que el hidrógeno del carbono 5 no presenta una variación significativa con respecto a la posición de la señal en

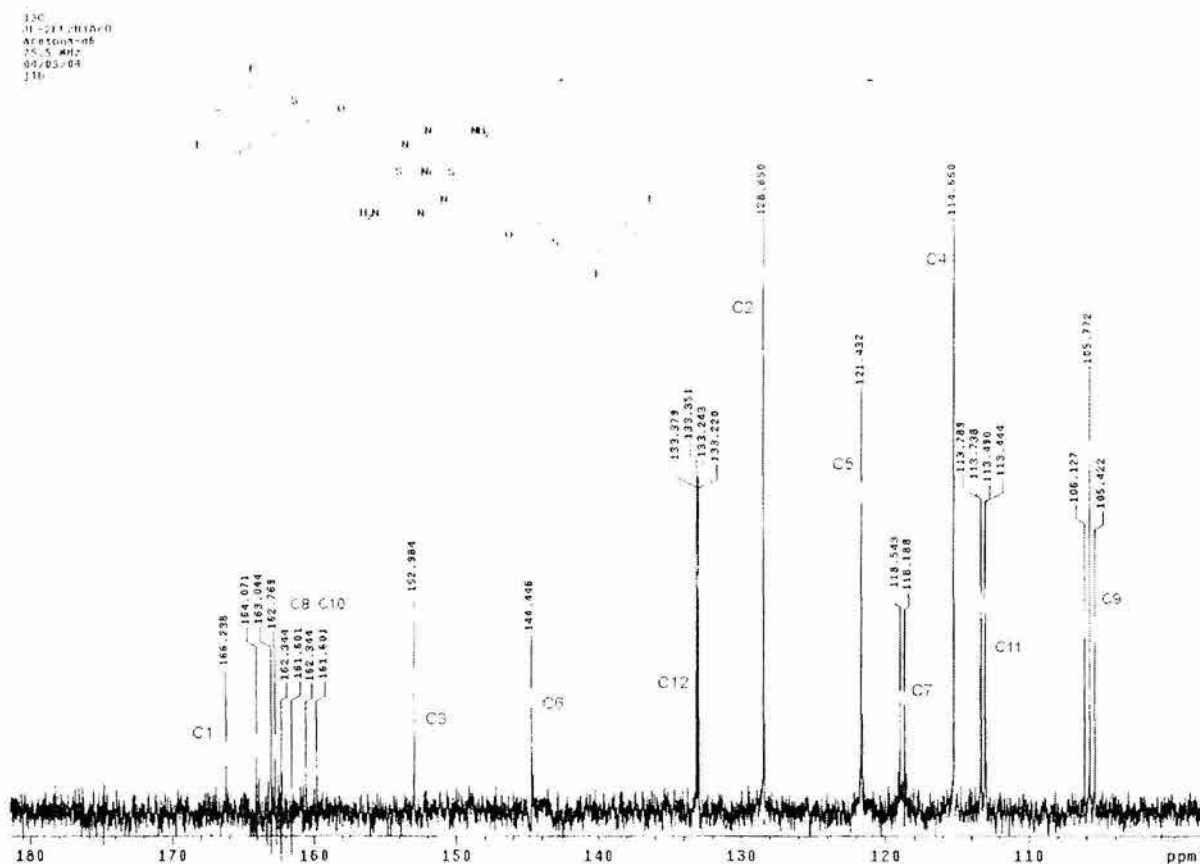
el ligante libre, el hidrógeno del carbono 4 presenta un desplazamiento hacia frecuencias mayores de cerca de 0.6 ppm indicando la desprotección electrónica de esta región de la molécula del ligante debida a la coordinación. Por otra parte, para los átomos de hidrógeno que interactúan con los átomos de flúor en el anillo aromático y que forman parte de un sistema magnético ABCXY, se observan señales en $\delta = 7.15$ ppm para el hidrógeno sobre el carbono 9 se presenta como un doble de triples con ${}^4J_{H-H} = 2.7$ y ${}^3J_{H-F} = 9.3$ Hz, el hidrógeno del carbono 11 se aparece como multiplete en 7.05 ppm y el hidrógeno sobre el carbono 12 se muestra en $\delta = 7.39$ ppm como un triplete dobleteado con ${}^3J_{H-H} = 8.7$ y ${}^4J_{H-F} = 6.3$ Hz (tabla 21). Estas señales comparadas con las observadas para la tiosemicarbazona correspondiente no presentan variaciones significativas, por lo que la interacción del centro metálico con el ligante no causa variaciones en esta región molecular.

Tabla 21. Asignaciones de ${}^1\text{H}$ RMN para el compuesto c12

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	$\Delta\delta$ (ppm)
N1	6.73	sa		0.86
N2	-			-
C2	7.27	s		0.77
C4	7.62	d	${}^3J_{H-H} = 3.3$	-0.59
C5	6.88	d	${}^3J_{H-H} = 3.3$	0.09
C9	7.15	td	${}^4J_{H-H} = 2.7$ ${}^3J_{H-F} = 9.3$	0.00
C11	7.05	m		-0.02
C12	7.39	td	${}^3J_{H-H} = 8.7$ ${}^4J_{H-F} = 6.3$	-0.06

$\Delta\delta$: (δ (ligante libre)– δ (compuesto de coordinación))

La resonancia magnética nuclear de flúor confirma el hecho de la baja influencia de la coordinación del centro metálico en esta región molecular, el espectro de resonancia muestra dos señales múltiples con valores de desplazamiento químico de -106.53 y -110.03 ppm, con una relación de integrales de 1:1, ambas señales son pertenecientes a los átomos de flúor *orto* y *para* con relación al átomo de azufre respectivamente y que presentan una variación no significativa de desplazamiento químico con respecto a las señales de la tiosemicarbazona no coordinada, con valores de $\Delta\delta$ (ppm) -0.73 y -0.65, respectivamente.

Figura 78. Espectro de ^{13}C RMN para el compuesto c12

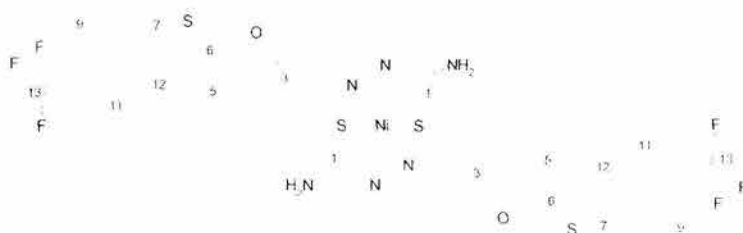
Los valores obtenidos del espectro de resonancia magnética de carbono (figura 78) para los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento se muestran en la tabla 22.

Tabla 22. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c12

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	166.2	s	
2	128.6	s	
3	152.9	s	
4	114.6	s	
5	121.4	s	
6	144.4	s	
7	118.3	dd	$^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ $^4J_{\text{C-F}} = 4.0$
8	161-164		
9	105.7	t	$^2J_{\text{C-F}} = 26.7$
10	161-164		
11	113.6	dd	$^4J_{\text{C-F}} = 22.5$ $^2J_{\text{C-F}} = 3.8$
12	133.2	dd	$^4J_{\text{C-F}} = 2.1$ $^2J_{\text{C-F}} = 10.2$

Al comparar los valores de desplazamiento químico obtenidos para la 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona con los resultantes para el compuesto de coordinación (compuesto **c12**) se observa que los átomos de carbono que presentan mayor variación $\Delta\delta$ son el carbono 1 base del átomo de azufre de la tiona el cual aparece en 166.2 ppm presentando un desplazamiento de 14.2 ppm hacia frecuencias mayores, el mismo comportamiento se presenta para los átomos de carbono 2 y 3 con una variación de 3.7 y 1.4 ppm respectivamente, encontrándose en el compuesto de coordinación en 128.6 y 152.9 ppm, este comportamiento es congruente con lo observado en la resonancia de protón, presentándose un aumento en la densidad electrónica en esta región de la molécula manifestándose en un efecto de protección sobre dichos átomos. Los átomos de carbono restantes presentan variaciones pequeñas con respecto al ligante libre, por lo que en el resto de la molécula no se manifiestan efectos debido a la coordinación con el centro metálico.

4.4.6.2. Bis-(5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (**c13**)



El compuesto se obtuvo de la reacción general de síntesis (esquema 20) como un polvo de color café amarillento estable al aire, el cual resultó soluble en metanol, etanol, cloroformo, acetona, acetato de etilo y DMSO y poco soluble en agua. A una temperatura de 215 °C funde con descomposición. El análisis elemental del producto resultó congruente con la fórmula propuesta para el compuesto.

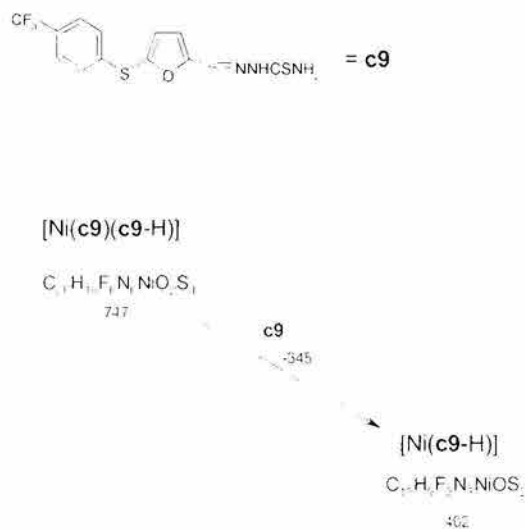
Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
$C_{27}H_{18}F_6N_6NiO_2S_2$	746	41.78	2.43	17.16	41.75	2.60	17.79

El espectro de masas fue obtenido empleando la técnica FAB+, éste presenta una señal en $m/z = 747$ con una abundancia relativa del 100% y que corresponde al ion molecular más un átomo de hidrógeno y que muestra el patrón isotópico esperado teóricamente (figura 79).



Figura 79. Ion molecular más un átomo de hidrógeno, experimental (EM-FAB+) y calculado para el compuesto c13

En el patrón de fragmentación del compuesto se observa la pérdida de un fragmento de 345 unidades y que produce un pico en $m/z = 402$ con una abundancia del 65% y que corresponde a la pérdida de un ligante neutro a partir del ion molecular (esquema 22).



Esquema 22. Fragmentación para el compuesto c13

El espectro infrarrojo del compuesto presenta bandas en 3474 y 3338 cm^{-1} asignables a las vibraciones de alargamiento simétrico y asimétrico del grupo amino terminal de la tiosemicarbazona, presentándose la desaparición de una banda de alargamiento nitrógeno-hidrógeno para el N(2) de la molécula del ligante libre. En 1325 cm^{-1} se presenta una banda de absorción intensa asignada a la vibración de alargamiento C-F para el grupo trifluorometilo, entre 1127 y 1013 cm^{-1} se presentan varias bandas de intensidad media y que corresponden a las alargamientos del anillo aromático acopladas a las de C-F del trifluorometilo, en general estas bandas presentan ligeras variaciones con respecto a la correspondiente tiosemicarbazona, por lo que esta región de la molécula no participa de forma importante en la coordinación al centro metálico.

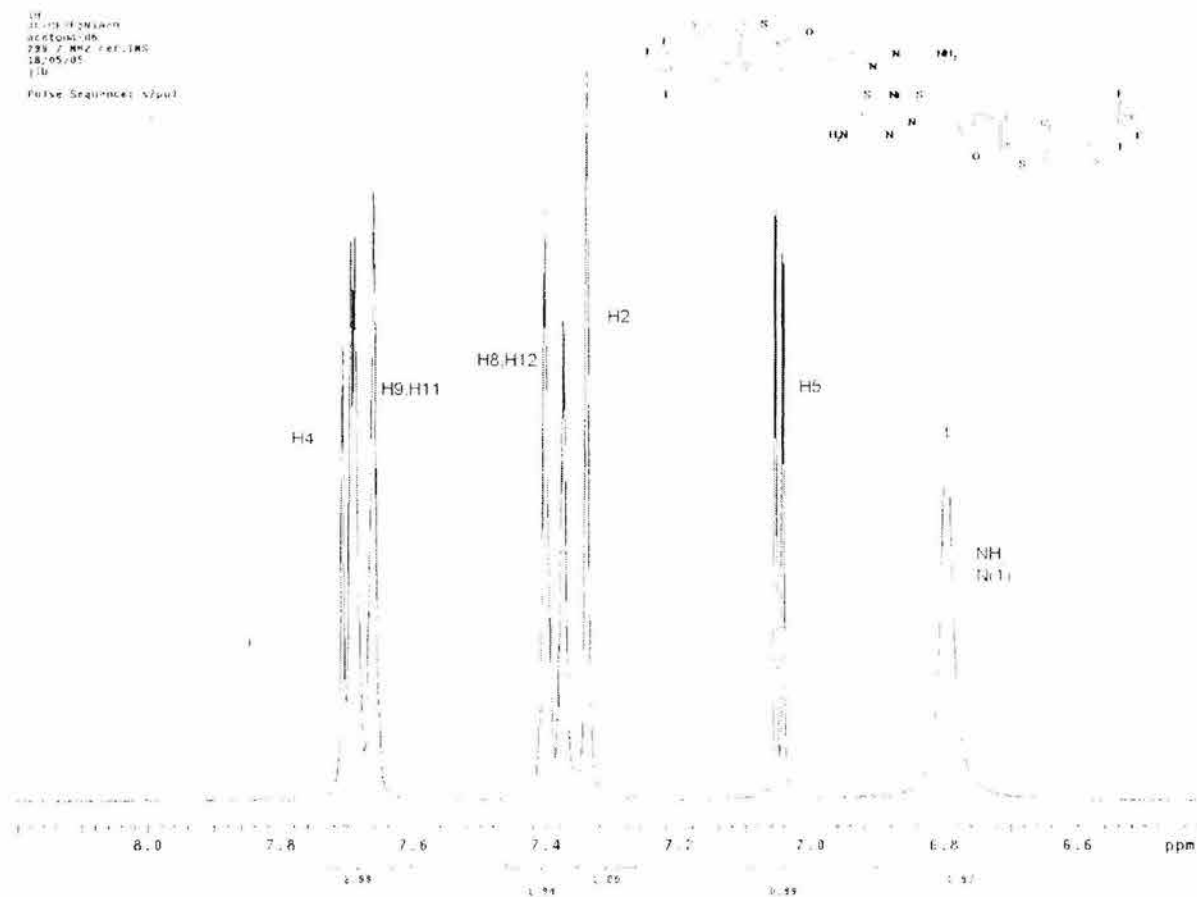


Figura 80. Espectro de ^1H RMN para el compuesto c13

La resonancia magnética nuclear de ^1H del compuesto c13 (figura 80) muestra la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno del grupo amino intermedio (N2)

que en la tiosemicarbazona libre se observa en 10.59 ppm, indicando la pérdida de este átomo de hidrógeno durante la reacción de síntesis del compuesto de coordinación debido a la formación de la forma iónica del ligante (tiosemicarbazonato - forma B⁻ figura 11). Se presenta una señal ancha en 6.79 ppm que integra para dos protones y que se asigna a los átomos de hidrógeno del grupo amino terminal (N1). Este comportamiento nos muestra la pérdida del carácter parcial de doble enlace existente entre el carbono 1 y el nitrógeno 1 debido a la coordinación del átomo de azufre al centro metálico, estableciéndose entonces el libre giro del amino terminal. El hidrógeno del carbono imínico aparece como un singulete que integra para un hidrógeno en $\delta = 7.33$ ppm. Tanto para el hidrógeno del carbono imínico como para los hidrógenos del grupo amino terminal se presenta un desplazamiento hacia campo alto de aproximadamente 0.8 ppm, presentándose un efecto de protección sobre ellos. Los hidrógenos del anillo de furano (de los carbonos 4 y 5) que forman un sistema magnético AB aparecen como dos dobletes en 7.70 y 7.04 ppm y con un valor de constante de acoplamiento $^3J_{H-H} = 3.6$ Hz. El hidrógeno del carbono 5 no presenta una variación significativa con respecto a la posición de la señal en el ligante libre, en tanto que el hidrógeno del carbono 4 presenta un desplazamiento hacia frecuencias mayores de 0.58 ppm sugiriendo desprotección electrónica en esta región. En cuanto a los átomos de hidrógeno del anillo bencénico, se observan señales dobles en $\delta = 7.39$ ppm para los hidrógenos sobre los carbonos 8 y 12 y en $\delta = 7.67$ ppm para los hidrógenos sobre los carbonos 9 y 11 con $^3J_{H-H} = 8.8$ Hz (tabla 23). Estas señales no presentan variación comparadas con las observadas para la tiosemicarbazona correspondiente.

Tabla 23. Asignaciones de 1H RMN para el compuesto c13

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	$\Delta\delta$ (ppm)
N1	6.79	sa		0.76
N2	-			-
C2	7.33	s		0.75
C4	7.70	d	$^3J_{H-H} = 3.6$	-0.58
C5	7.04	d	$^3J_{H-H} = 3.6$	0.07
C8,12	7.39	d	$^3J_{H-H} = 8.8$	0.00
C9,11	7.67	d	$^3J_{H-H} = 8.8$	0.01

$\Delta\delta$: (δ (ligante libre) - δ (compuesto de coordinación))

La resonancia de ^{19}F presenta un singulete en -58.45 ppm para los átomos de flúor del grupo trifluorometilo y que presenta una variación ($\Delta\delta$) 0.63 ppm con respecto a la señal del ligante no coordinado.

En la resonancia de ^{13}C (figura 81) se asignaron los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento para los diferentes átomos, estos resultados se muestran en la tabla 24.

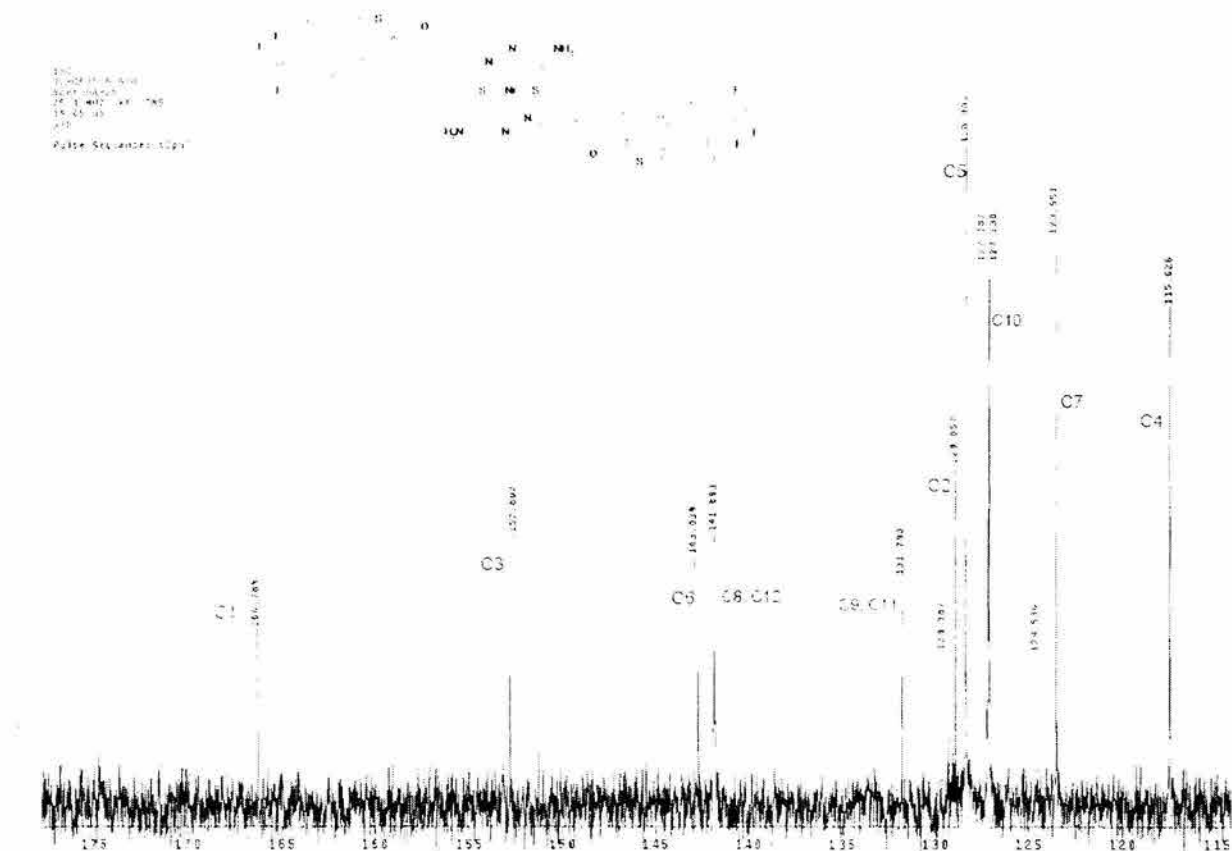


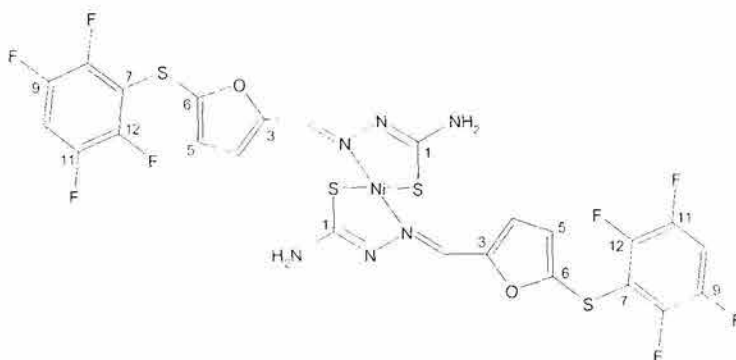
Figura 81. Espectro de ^{13}C RMN para el compuesto c13

Tabla 24. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c13

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	166.7	s	
2	129.0	s	
3	152.8	s	
4	115.6	s	
5	128.4	s	
6	143.0	s	
7	123.5	s	
8,12	141.8	s	
9,11	131.7	s	
10	127.1	c	$^2J_{C,F} = 3.7$
13	126.9	c	$J_{C,F} = 365.7$

De los espectros de resonancia magnética nuclear del ligante y del compuesto se observa que los átomos de carbono que presentan una mayor variación $\Delta\delta$ son el carbono 1 base del átomo de azufre de la tiona el cual se desplaza hacia campo alto 13.8 ppm, localizándose su señal en 166.7 ppm, este mismo comportamiento lo exhiben los carbonos 2 y 3 con $\Delta\delta$ de 3.1 y 2.1 ppm respectivamente, apareciendo sus señales en 129.0 y 152.8 ppm, esto refleja lo observado en la resonancia de protón. Se presenta un efecto de protección en esta región de la molécula debido a un aumento en la densidad electrónica sobre dichos átomos. En cuanto a los demás átomos de carbono se muestran variaciones pequeñas con respecto al ligante libre.

4.4.6.3. Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (c14).



El compuesto se obtuvo como un sólido amorfo de color amarillo verdoso estable al aire y que en 266 °C funde con descomposición. El compuesto es soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo, acetato de etilo y DMSO. Los resultados del análisis elemental corroboran la estructura propuesta para el producto.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₂₄ H ₁₂ F ₈ N ₆ NiO ₇ S ₄	754	38.16	1.60	16.98	37.87	1.68	17.18

En espectrometría de masas mediante la técnica FAB+ se observa una señal en $m/z = 755$ con una abundancia relativa del 50% correspondiente al ion molecular más un hidrógeno con el patrón isotópico esperado teóricamente (figura 82).

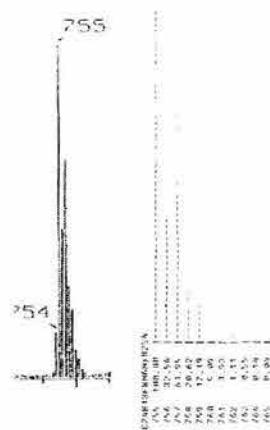
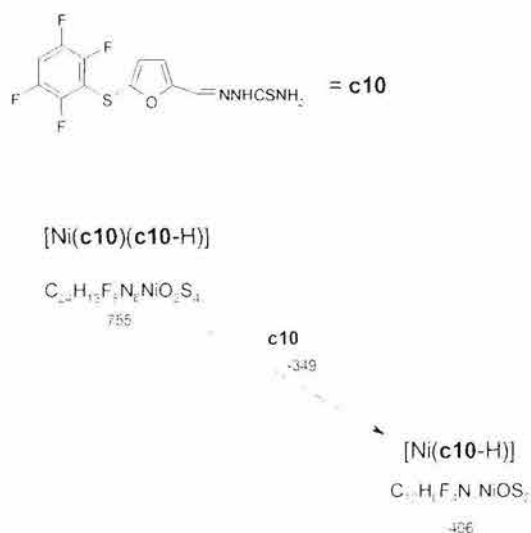


Figura 82. Ion molecular más un átomo de hidrógeno, experimental (EM-FAB+) y calculado para el compuesto c14

La fragmentación del compuesto da lugar a un pico con relación $m/z = 406$ con una abundancia relativa del 15% que puede ser explicado mediante la pérdida de un ligante neutro a partir del ion molecular (esquema 23).



Esquema 23. Fragmentación para el compuesto c14

El espectro infrarrojo del compuesto presenta dos bandas de absorción de intensidad media en 3483 y 3357 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones de alargamiento ν_s y ν_a para el NH_2 terminal del ligante, se observa la desaparición de la vibración N-H asignada

al N(2) en el ligante libre, mostrando la pérdida de un protón por parte del ligante durante la reacción de obtención del compuesto **c14**. Las vibraciones ν_{C-F} se presentan en 1493 y 1323 cm^{-1} , así mismo se observa una banda de combinación de los alargamientos C-F y C-C de anillo aromático en 913 cm^{-1} .

La resonancia magnética nuclear de protón del compuesto **c14** (figura 83) presenta un singulete ancho en 6.78 ppm que integra para dos protones que se asigna a los hidrógenos del grupo amino terminal (N1), en el ligante libre ambos hidrógenos aparecen como señales individuales ubicadas en 7.65 y 7.55 ppm debido al carácter parcial de doble enlace entre los átomos de carbono 1 y nitrógeno 1 el cual desaparece al formarse el compuesto y adquiriendo un carácter de enlace sencillo generándose entonces el libre giro del amino terminal, tornándose equivalentes ambos hidrógenos. En el espectro no aparece la señal correspondiente al hidrógeno del grupo amino intermedio (N2) que en el ligante no coordinado se presenta en 10.55 ppm, esto apoya la propuesta realizada mediante el espectro de infrarrojo acerca de la pérdida de un hidrógeno durante la obtención del compuesto de coordinación para formar un ligante cargado negativamente (tiosemicarbazonato).

El hidrógeno imínico se observa en $\delta = 7.23$ ppm como un singulete integrando para un protón. Para los hidrógenos del grupo amino y para el hidrógeno imínico se observa un desplazamiento hacia campo alto de 0.77 y 0.78 ppm respectivamente y por lo tanto presentándose un incremento de la densidad electrónica en ambos grupos. Los átomos de hidrógeno del anillo de furano aparecen como dos dobletes con $\delta = 7.58$ y 6.93 ppm con una constante de acoplamiento ${}^3J_{H-H} = 3.6$ Hz. El hidrógeno del carbono 5 no varía su desplazamiento respecto a la posición de su señal en el ligante libre, en tanto que el hidrógeno del carbono 4 muestra un desplazamiento hacia frecuencias mayores de 0.57 ppm indicando la desprotección electrónica de esta región molecular. El hidrógeno del anillo de benceno aparece en $\delta = 7.67$ ppm como un triplete tripleteado debido a su interacción con los átomos de flúor en el anillo aromático y con valores de constantes de acoplamiento de ${}^4J_{H-F} = 7.5$ y ${}^3J_{H-F} = 10.2$ Hz (tabla 25), no presentando una variación significativa con el desplazamiento observado en la tiosemicarbazona respectiva.

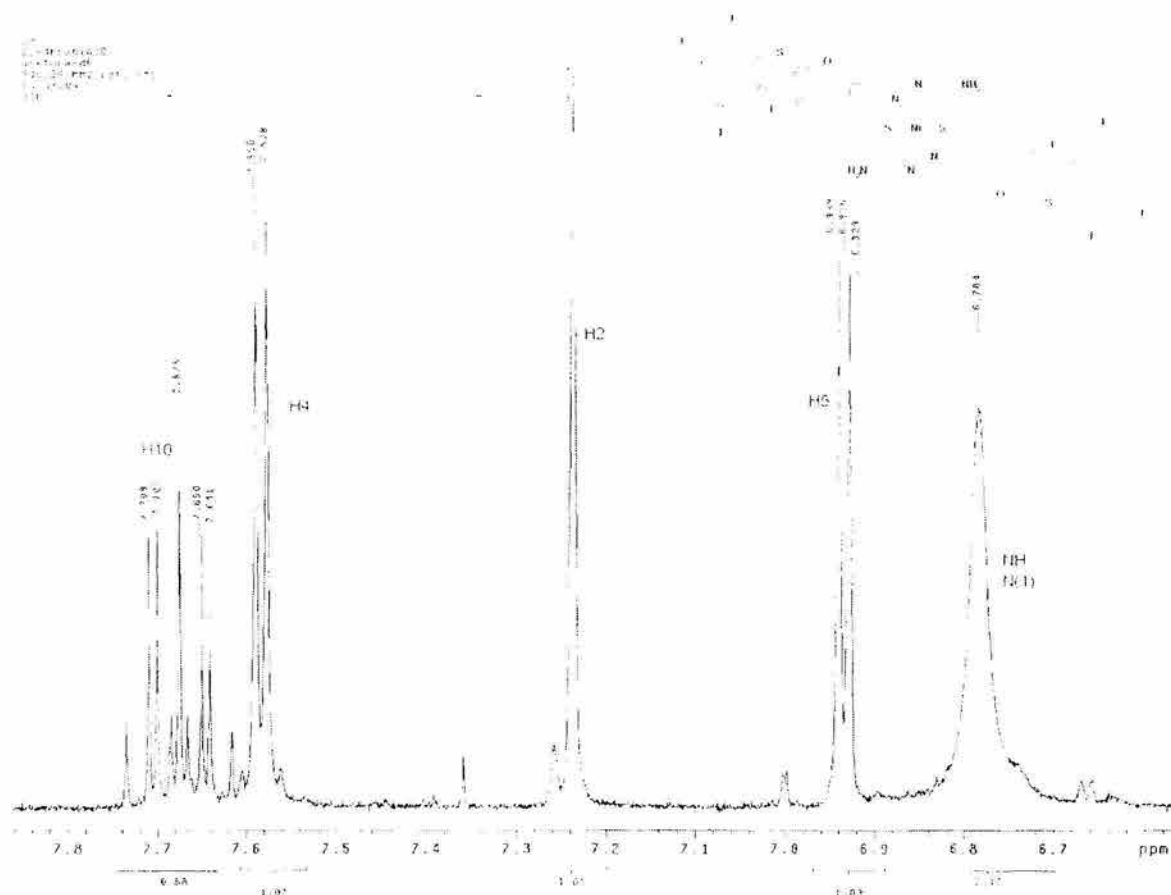


Figura 83. Espectro de ^1H RMN para el compuesto c14

Tabla 25. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c14

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	$\Delta\delta$ (ppm)
N1	6.78	sa		0.77
N2	-	-		-
C2	7.23	s		0.78
C4	7.58	d	$^3J_{\text{H-H}} = 3.6$	-0.57
C5	6.93	d	$^3J_{\text{H-H}} = 3.6$	0.06
C10	7.67	tt	$^3J_{\text{H-F}} = 10.2$ $^4J_{\text{H-F}} = 7.5$	-0.02

$\Delta\delta$: ($\delta(\text{ligante libre}) - \delta(\text{compuesto de coordinación})$)

La resonancia magnética nuclear de flúor presenta dos señales múltiples ubicadas en -135.26 y -138.42 ppm asignadas a los átomos de flúor *orto* y *meta* con respecto al átomo de azufre respectivamente que muestran valores de $\Delta\delta$ de -0.58 y -0.34 ppm, teniéndose así una variación pequeña con respecto a los valores obtenidos para el ligante libre y denotando la baja participación de esta zona de la molécula hacia la coordinación con el ion metálico.

En la resonancia magnética nuclear de ^{13}C (figura 84) se asignaron las señales correspondientes a los diferentes átomos, estos resultados se presentan en la tabla 26.

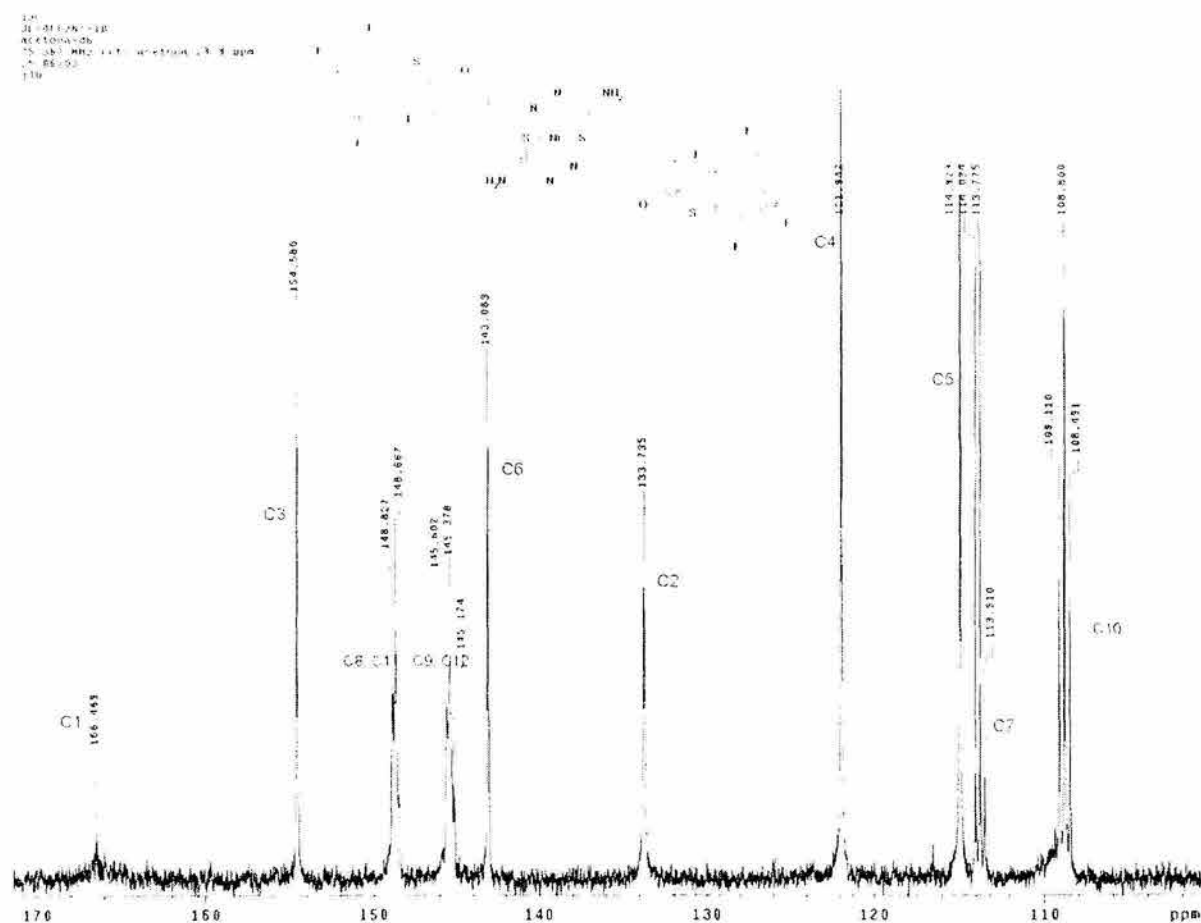


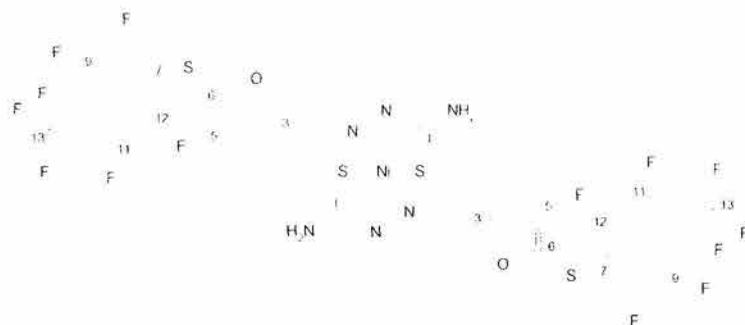
Figura 84. Espectro de ^{13}C RMN para el compuesto c14

Tabla 26. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c14

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	166.4	s	
2	133.7	s	
3	154.5	s	
4	121.9	s	
5	114.9	s	
6	143.0	s	
7	113.7	t	$^2J_{\text{C,F}} = 19.8$
8. 12	148.6	m	
9. 11	145.3	m	
10	108.8	t	$^4J_{\text{C,F}} = 23.3$

Analizando los valores de desplazamiento químico mostrados en la tabla y comparándolos con los obtenidos para la tiosemicarbazona no coordinada se observa que los átomos que presentan mayor variación $\Delta\delta$ son el carbono 1 el cual aparece en 166.4 ppm exhibiendo un desplazamiento de 18.9 ppm hacia campo alto, así mismo el átomo de carbono 2 que muestra una variación de 1.5 ppm. Los átomos restantes manifiestan pequeños desplazamientos con respecto al ligante libre.

4.4.6.4. Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (**c15**)



El compuesto **c15** se aisló como un polvo cristalino de color verde amarillento, estable al aire y que es totalmente soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo, acetato de etilo y DMSO, siendo ligeramente soluble en agua. Funde con descomposición en 250 °C. El análisis elemental del compuesto está de acuerdo con los valores esperados para la estructura propuesta.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₂₆ H ₁₀ F ₁₄ N ₆ NiO ₂ S ₄	890	35.04	1.13	14.39	34.94	1.32	14.77

La espectrometría de masas del producto se realizó empleando la técnica FAB+, observándose una señal en $m/z = 891$ con una abundancia relativa del 100%

correspondiente al ion molecular más un átomo de hidrógeno y que muestra el patrón isotópico esperado teóricamente (figura 85).

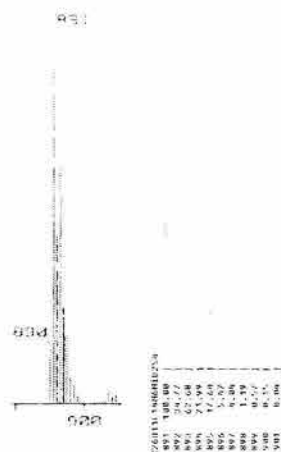
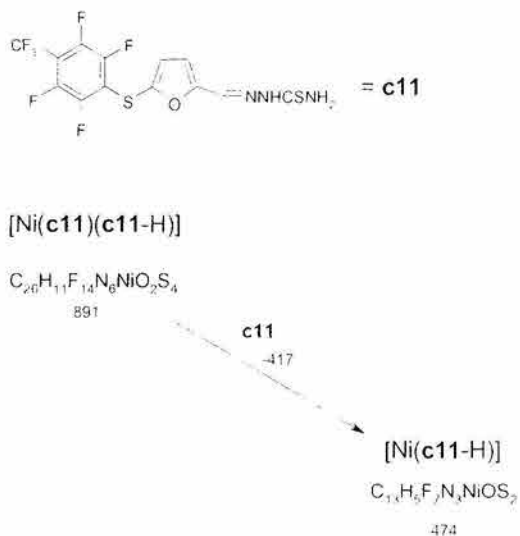


Figura 85. Ion molecular más un átomo de hidrógeno, experimental (EM-FAB+) y calculado para el compuesto c15

El patrón de fragmentación presenta una señal en $m/z = 474$ con una abundancia del 50% y que corresponde a la pérdida de un ligante a partir del ion molecular (esquema 24).



Esquema 24. Fragmentación para el compuesto c15

El espectro infrarrojo presenta bandas en 3505 y 3315 cm^{-1} que se asignan a las vibraciones de alargamiento simétrico y asimétrico del grupo amino terminal de la tiosemicarbazona, no se observa la banda de alargamiento nitrógeno-hidrógeno para el N(2) que en la molécula del ligante libre se presenta en 3276 cm^{-1} , por lo que se propone

un comportamiento similar a los otros compuestos en la formación de la forma aniónica del ligante durante la reacción de síntesis. En 1481, 1326 y 1142 cm^{-1} se presentan bandas de absorción intensa asignadas a las vibraciones de alargamiento C-F tanto para el grupo trifluorometilo como del anillo aromático, estas bandas de vibración no presentan una variación importante respecto a sus posiciones en el espectro correspondiente a la tiosemicarbazona respectiva, así se propone que no existe participación de esta región en la coordinación al centro metálico.

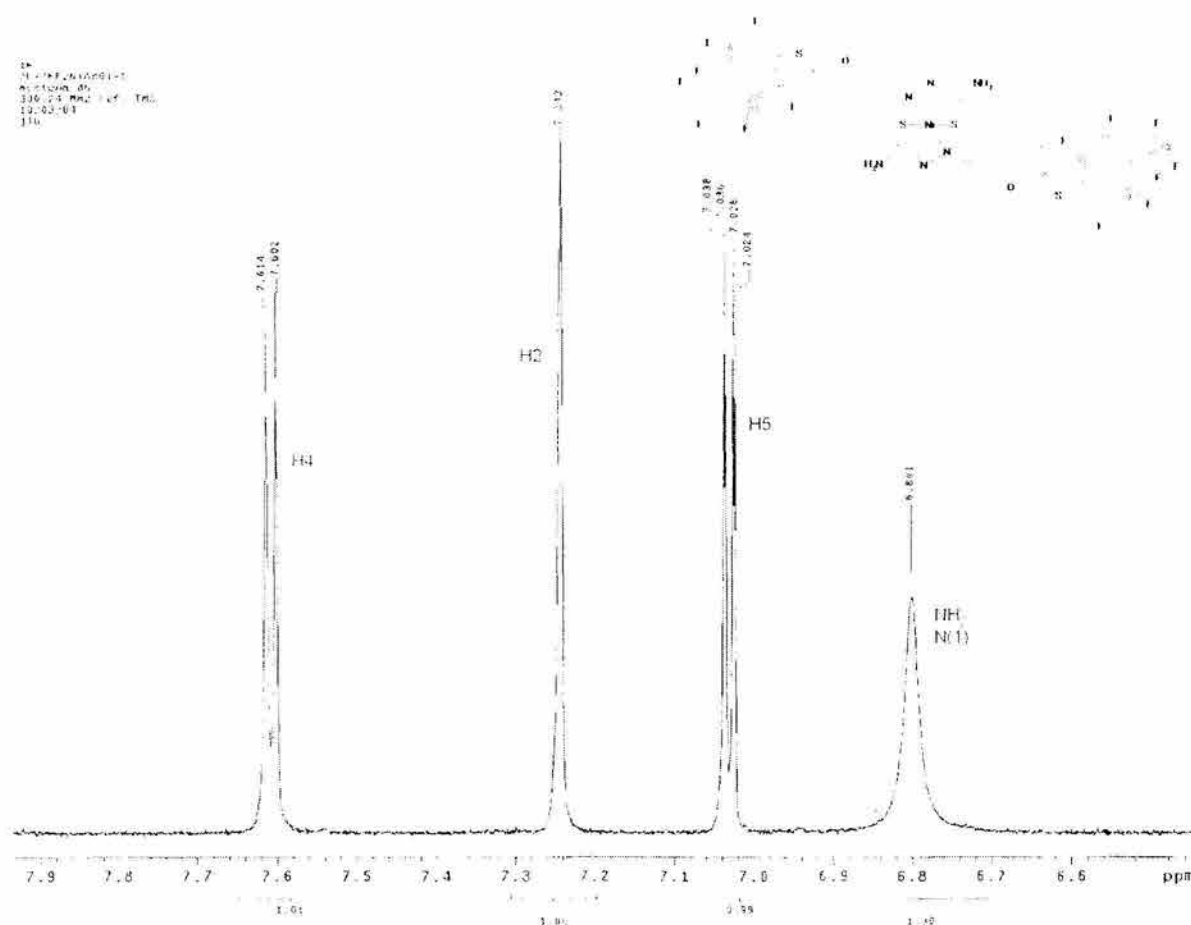


Figura 86. Espectro de ^1H RMN para el compuesto c15

En ^1H RMN (figura 86) se observan cuatro grupos de señales, en 6.80 ppm se observa una singulete ancho con un valor de integral de 2 que se asigna a los átomos de hidrógeno del grupo amino terminal, presentándose un comportamiento similar a los dos compuestos anteriores al tenerse la pérdida del carácter parcial de doble enlace existente entre el carbono 1 y el nitrógeno 1 y estableciéndose el libre giro del grupo amino haciendo ambos hidrógenos equivalentes. En 7.24 ppm aparece un singulete con un valor

de integral de uno que es asignado al hidrógeno del carbono imínico. En los dos casos anteriores se presenta un desplazamiento de las señales correspondientes de cada grupo de cerca de 0.8 ppm hacia campo alto teniéndose un efecto de protección sobre ambos. Los átomos de hidrógeno sobre los carbonos 3 y 4 del anillo de furano que forman un sistema AB, se observan como dos dobletes ubicados en 7.60 y 7.03 ppm respectivamente y que se encuentran acoplados entre sí con una constante de acoplamiento $^3J_{H-H}$ de 3.6 Hz (tabla 27).

Tabla 27. Asignaciones de 1H RMN para el compuesto c15

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	$\Delta\delta$ (ppm)
N1	6.80	sa		0.76
N2	-			-
C2	7.24	s		0.79
C4	7.60	d	$^3J_{H-H} = 3.6$	-0.52
C5	7.03	d	$^3J_{H-H} = 3.6$	0.01

$\Delta\delta$: (δ (ligante libre)– δ (compuesto de coordinación))

En la resonancia de ^{19}F se observan tres grupos de señales. En -56.65 ppm aparece un triplete con un valor de integral de 3 y con una constante de acoplamiento $^4J_{FF} = 22.0$ Hz correspondiente al grupo trifluorometilo. Se presenta también una señal múltiple en -134.72 ppm que integra para dos átomos asignada a los átomos de flúor en posición *orto* al azufre y finalmente se observa otra señal múltiple en -141.47 ppm que integra para dos átomos que se asigna a los átomos de flúor en posiciones *meta*. En todos los casos se presenta una variación menor a 0.1 ppm con respecto a las señales que se registran para el ligante libre.

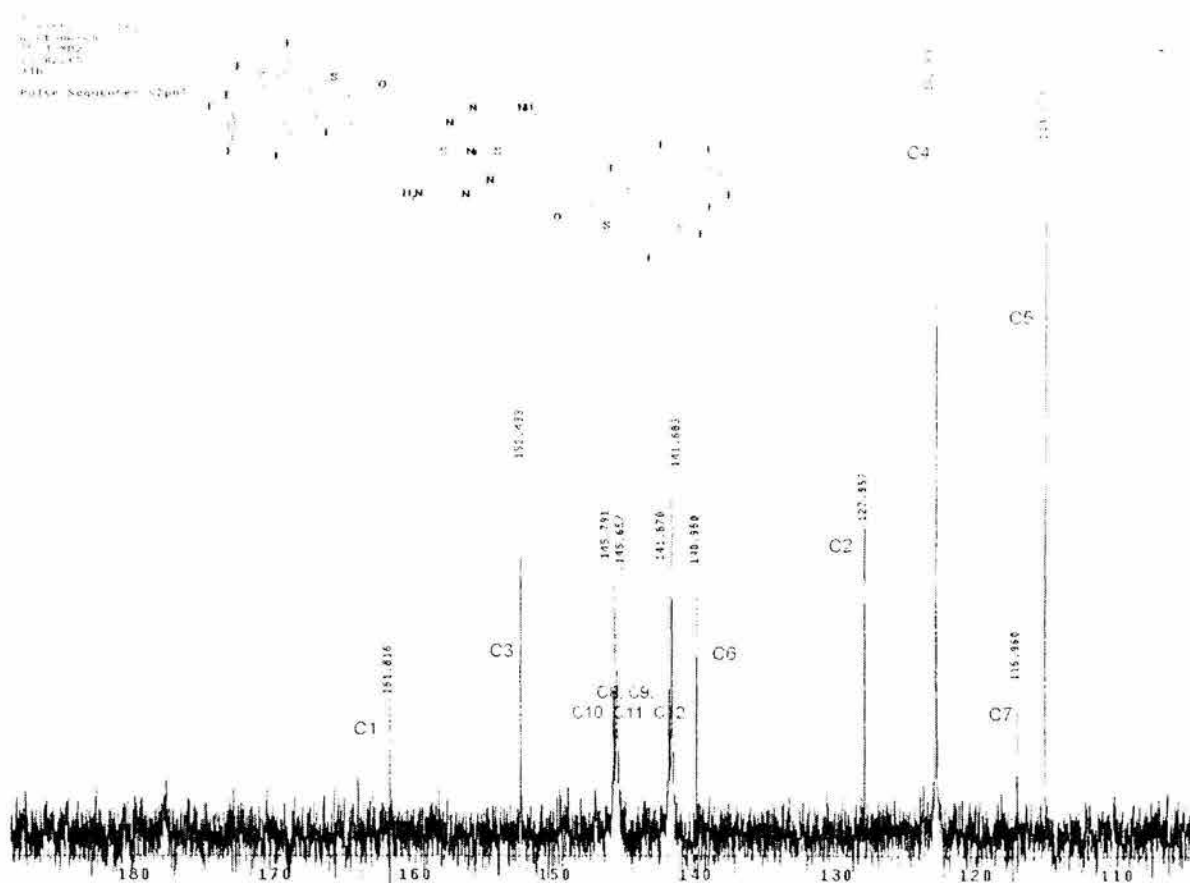


Figura 87. Espectro de ^{13}C RMN para el compuesto c15

Tabla 28. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c15

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad
1	161.8	s
2	127.9	s
3	152.4	s
4	122.8	s
5	114.6	s
6	140.9	s
7	116.9	s
8,9,10,11,12,13	145.7	m
	145.6	m
	141.8	m
	141.6	m

De los valores de desplazamiento químico (tabla 28) obtenidos para el compuesto de coordinación en el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C (figura 87), podemos observar que los átomos de carbono que sufren una mayor afectación debido a la

coordinación con el ion metálico son el 1, el 2 y el 3, que muestran valores de $\Delta\delta$ de 18.6, 4.1 y 2.5 ppm respectivamente comparando sus desplazamientos químicos con los obtenidos para el ligante no coordinado, moviéndose hacia campo alto. Este comportamiento está conforme con lo observado en la resonancia de protón, presentándose un aumento en la densidad electrónica en esta región de la molécula que se manifiesta como un efecto de protección sobre dichos átomos. Los átomos de carbono restantes presentan variaciones pequeñas con respecto al ligante libre.

Se lograron cristales apropiados para la realización de estudios de difracción de rayos X, éstos fueron obtenidos mediante evaporación lenta de una disolución etanólica del compuesto de coordinación, determinándose así su estructura molecular (figura 88).

La estructura del compuesto de coordinación está constituida por dos moléculas del ligante en forma aniónica unidas al centro metálico, dando lugar a un complejo neutro. El ligante al efectuar la reacción de coordinación presenta la pérdida de un protón generándose el anión tiosemicarbazonato.

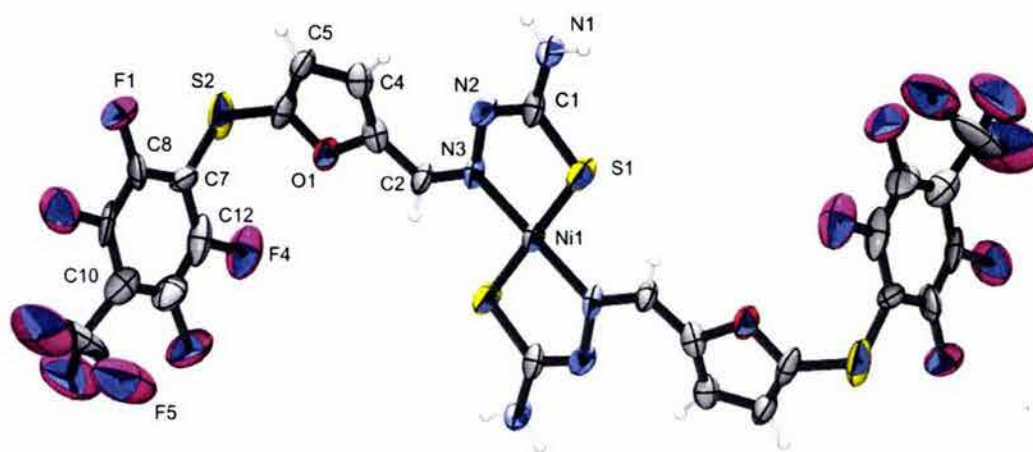


Figura 88. Diagrama ORTEP para el bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (c15) con elipsoides vibracionales al 50% de probabilidad

Tabla 29. Distancias de enlace y ángulos de enlace seleccionados para el Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (c15)

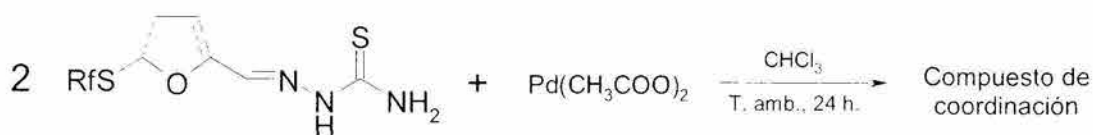
Distancia de enlace (Å)			
S1-C1	1.738(16)	C8-C9	1.380(2)
C1-N1	1.339(18)	C9-C10	1.380(2)
C1-N2	1.299(17)	C10-C11	1.320(3)
N2-N3	1.390(16)	C11-C12	1.400(3)
N3-C2	1.293(17)	C10-C13	1.550(3)
C2-C3	1.422(2)	C8-F1	1.319(19)
C3-C4	1.340(2)	C9-F2	1.361(19)
C4-C5	1.370(2)	C11-F3	1.346(19)
C5-C6	1.300(2)	C12-F4	1.380(18)
O1-C3	1.394(17)	C13-F5	1.340(3)
O1-C6	1.372(18)	C13-F6	1.410(3)
C6-S2	1.771(18)	C13-F7	1.130(4)
S2-C7	1.780(17)	Ni1-N3	1.912(11)
C7-C8	1.350(2)	Ni1-S1	2.167(4)
C7-C12	1.370(2)		
Angulo de enlace (°)			
S1-C1-N1	117.9(12)	C2-C3-C4	140.6(15)
S1-C1-N2	122.3(13)	C2-C3-O1	113.2(14)
N1-C1-N2	119.9(14)	C6-S2-C7	101.5(8)
C1-N2-N3	112.6(13)	S1-Ni1-N3	85.2(4)
N2-N3-C2	113.1(12)	S1-Ni1-N3'	94.8(4)
N3-C2-C3	126.2(15)	S1-Ni1-S1'	180.00(1)

Las distancias de enlace (tabla 29) comparadas con las presentadas por el compuesto **c10** (ligante en forma libre) presentan un alargamiento del enlace entre C1 y S1 de 1.688 Å (forma tiona) a 1.738 Å (forma tiolato), así como un acortamiento del enlace entre C1 y N2 1.338 Å a 1.299 Å, la pérdida del protón provoca una deslocalización de la carga negativa en la molécula dentro de la región de la carbazona ($-\text{CHNNC}=\text{SNH}_2$). El ligante actúa como bidentado a través del átomo de azufre S1 y el átomo de nitrógeno N3 en posiciones *Z* con respecto al enlace entre C1-N2, en el ligante libre ambos se encuentran en posiciones *E* con respecto al mismo enlace, teniéndose un giro de 180° para obtener la conformación necesaria para la coordinación. Las distancias Ni-S de 2.167 Å y Ni-N de 1.912 Å, así como los ángulos de enlace S1-Ni-N3 de 85.2°, S1-Ni-N6 de 94.8° y S1-Ni-S3 de 180.0° denotan que alrededor del centro metálico se presenta una geometría plano cuadrada. La fracción de la molécula conformada por el anillo de furano y la tiosemicarbazona son prácticamente planos con un ángulo de torsión entre ambos planos de 2.6°, en cuanto al plano del anillo bencénico éste presenta un ángulo de 75.67° con

respecto al anillo de furano. En el compuesto de coordinación ambos residuos 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)tiolenolato se presentan en posiciones anti respecto al plano principal de la molécula. En la celda unitaria se observan pocas interacciones por puente de hidrógeno e interacciones π entre los anillos aromáticos.

4.4.7. Síntesis de los compuestos de coordinación de las tiosemicarbazonas con paladio (II)

Los compuestos de coordinación con paladio fueron obtenidos de acuerdo con el esquema de reacción 25. Se utilizaron las tiosemicarbazonas previamente sintetizadas, purificadas y caracterizadas, empleando como sal metálica al acetato de paladio (II). Ambos reactivos fueron disueltos en cloroformo y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 24 horas.



c12 Rf= 2,4-C₆H₃F₂

c13 Rf= 4-CF₃-C₆H₄

c14 Rf= 4-C₆H₄

c15 Rf= 4-CF₃-C₆F₄

c16 Rf= 2,4-C₆H₃F₂

c17 Rf= 4-CF₃-C₆H₄

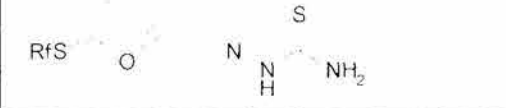
c18 Rf= 4-C₆H₄

c19 Rf= 4-CF₃-C₆F₄

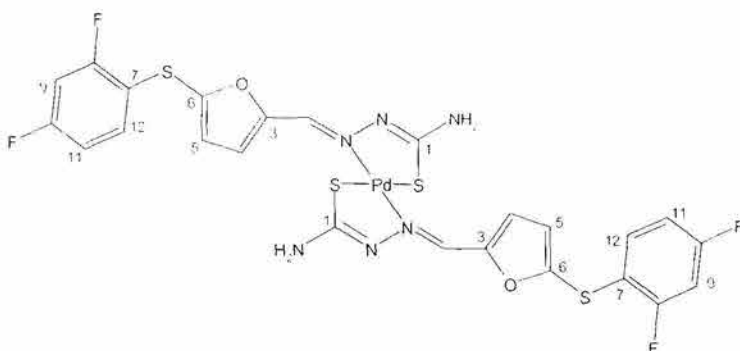
Esquema 25. Reacción general de síntesis de los compuestos de coordinación de las tiosemicarbazonas con acetato de paladio

Los reactivos se disolvieron por separado realizando la mezcla de ambas disoluciones posteriormente, en todos los casos se presentó un notorio cambio de coloración después de unos minutos de agitación. Los compuestos obtenidos fueron sólidos con coloración naranja y que presentaron puntos de fusión mayores con respecto a las tiosemicarbazonas de origen, observándose descomposición de la muestra al fundir. En la tabla 30 se presentan datos de puntos de fusión y coloración para los compuestos obtenidos.

Tabla 30. Características de los compuestos de coordinación obtenidos entre las tiosemicarbazonas y Pd (II)

Tiosemicarbazona origen 	Propiedades	
	Color	P. Fusión °C
Rf= 2,4-C ₆ H ₃ F ₂ (c16)	anaranjado	225
Rf= 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ (c17)	anaranjado claro	235
Rf= 4-C ₆ H ₅ (c18)	anaranjado	265
Rf= 4-CF ₃ -C ₆ F ₄ (c19)	rojo-marrón	240

4.4.7.1. Bis-(5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)paladio(II) (c16)



La obtención del compuesto se realizó siguiendo la ruta general de síntesis (esquema 25). La reacción formó un polvo de color naranja, estable al aire, soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo y DMSO, insoluble en agua y que presenta un punto de descomposición de 225 °C, el análisis elemental es congruente con la fórmula propuesta para el compuesto.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₂₂ H ₁₂ F ₂ N ₆ O ₂ PdS ₂	730	39.43	2.21	17.54	40.39	2.39	16.98

El espectro de masas se obtuvo empleando la técnica FAB+, éste presenta una señal en $m/z = 731$ con una abundancia relativa del 3% correspondiente al ion molecular más un átomo de hidrógeno y que presenta el patrón isotópico esperado teóricamente (figura 89).

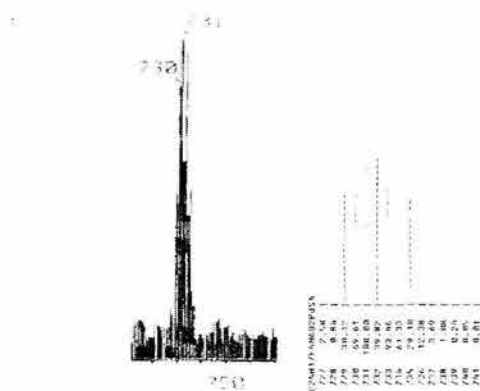
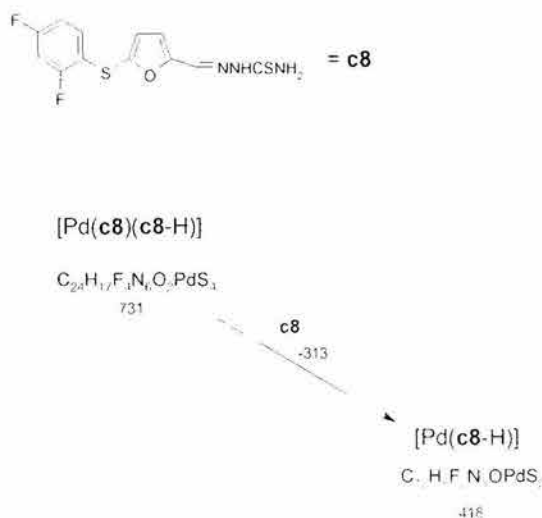


Figura 89. Ion molecular más un átomo de hidrógeno, experimental y calculado para el compuesto c16

El patrón de fragmentación del compuesto muestra un pico con relación $m/z = 418$ con una abundancia relativa del 5% que puede explicarse mediante la pérdida de un ligante neutro a partir del ion molecular (esquema 26).



Esquema 26. Fragmentación para el compuesto c16

En espectroscopia de infrarrojo el compuesto presenta bandas en 3455 y 3353 cm^{-1} asignables a las vibraciones de alargamiento simétrico y asimétrico del grupo amino terminal de la tiosemicarbazona, comparado con el espectro del ligante se observa la desaparición de la vibración N-H asignada al N(2), lo cual es congruente con la pérdida de

un protón para la generación del ligante aniónico. En 1482, 1456, 1326 y 1297 cm^{-1} se presentan bandas de absorción intensa y de intensidad media asignadas a las vibraciones de alargamiento C-F así como del anillo aromático, estas bandas de vibración no presentan una variación importante respecto a sus posiciones en el espectro correspondiente a la tiosemicarbazona respectiva.

El espectro de resonancia magnética de protón del compuesto (figura 90) presenta una señal ancha en 6.34 ppm que integra para dos protones, esta señal se asignó a los hidrógenos del grupo amino terminal (N1). En el ligante libre ambos hidrógenos aparecen como señales individuales ubicadas en 7.72 y 7.59 ppm dadas las características de carácter parcial de doble enlace que se presenta entre C1 y N1, la aparición de una señal para ambos nos muestra la equivalencia química entre ambos hidrógenos debida al libre giro del grupo amino terminal. La señal correspondiente al hidrógeno del grupo amino intermedio (N2) que en el ligante libre se presenta en 10.62 ppm no se observa, indicando la pérdida de un hidrógeno durante la síntesis del compuesto formándose un ligante tiosemicarbazonato. Se observa la señal correspondiente al hidrógeno del carbono imínico en $\delta = 7.52$ ppm como un singulete que integra para un protón. Se presenta un desplazamiento hacia campo alto de 1.25 ppm para el grupo amino y de 0.52 ppm para el hidrógeno imínico, manifestando un incremento de la densidad electrónica y presentándose un efecto de protección sobre ambos. Los átomos de hidrógeno del anillo de furano (carbonos 4 y 5) se muestran como dos dobletes con $\delta = 7.06$ y 6.82 ppm con una constante de acoplamiento $^3J_{\text{H-H}} = 3.8$ Hz. Ambos átomos de hidrógeno no presentan una variación significativa con respecto a sus posiciones en el ligante libre. En cuanto a los átomos de hidrógeno del anillo bencénico se presentan tres grupos de señales, el hidrógeno del carbono 9 se presenta en $\delta = 7.09$ ppm como un multiplete, el hidrógeno del carbono 11 aparece como multiplete en 9.96 ppm y el hidrógeno sobre el carbono 12 se muestra en $\delta = 7.41$ ppm como un triplete dobleteado con $^3J_{\text{H-H}} = 8.7$ y $^4J_{\text{H-F}} = 6.3$ Hz. en esta región molecular no se presentan variaciones significativas de desplazamiento químico con las señales observadas para la tiosemicarbazona correspondiente (tabla 31).

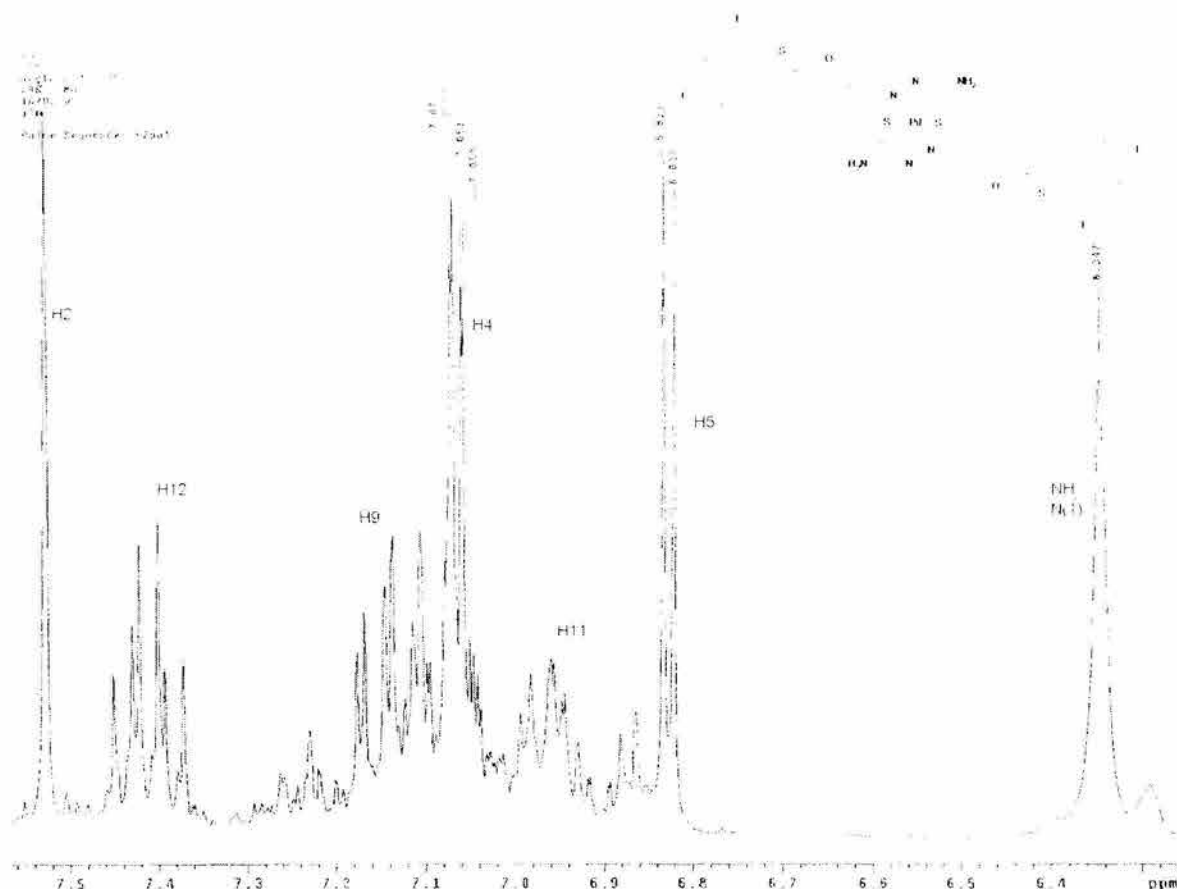


Figura 90. Espectro de ^1H RMN para el compuesto c16

Tabla 31. Asignaciones de ^1H RMN para el compuesto c16

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	$\Delta\delta$ (ppm)
N1	6.34	sa		1.25
N2	-			-
C2	7.52	s		0.52
C4	7.06	d	$^3J_{\text{H-H}} = 3.8$	-0.03
C5	6.82	d	$^3J_{\text{H-H}} = 3.8$	0.15
C9	7.09	m		0.06
C11	6.96	m		0.07
C12	7.41	td	$^3J_{\text{H-H}} = 8.7$ $^4J_{\text{H-F}} = 6.3$	0.08

$\Delta\delta$: ($\delta(\text{ligante libre}) - \delta(\text{compuesto de coordinación})$)

La resonancia magnética de ^{19}F manifiesta la baja influencia de la coordinación del centro metálico en esta región molecular, en el espectro se observan dos señales múltiples con desplazamiento químico de -106.62 y -110.02 ppm y con una relación de integrales de 1:1, estas señales corresponden a los átomos de flúor *orto* y *para* con relación al átomo

de azufre respectivamente que no muestran una variación significativa respecto a las señales de la tiosemicarbazona libre.

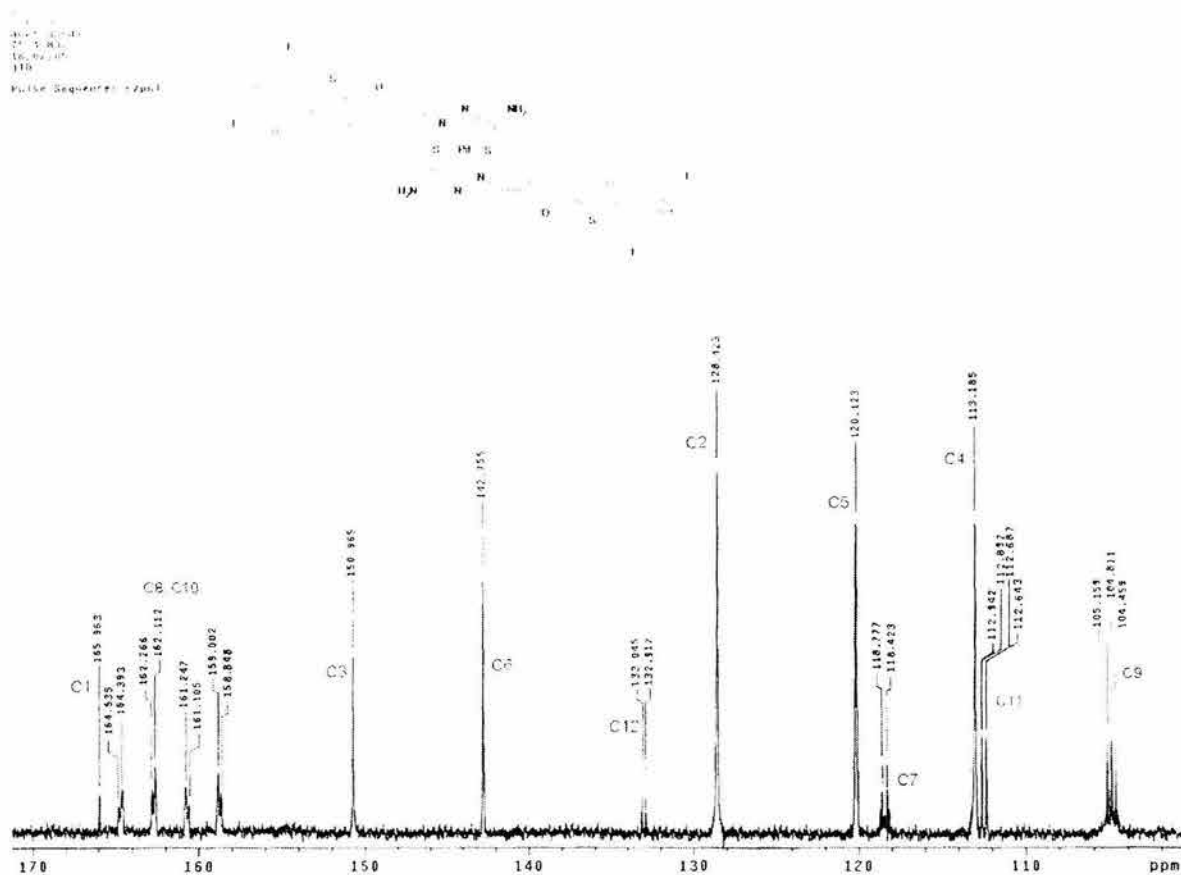


Figura 91. Espectro de ¹³C RMN para el compuesto c16

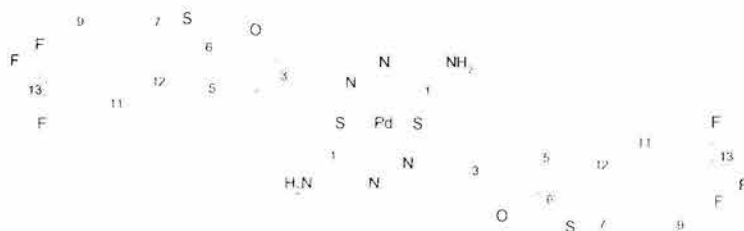
La resonancia magnética nuclear de ¹³C (figura 91) pone de manifiesto que los átomos de carbono que presentan mayor variación $\Delta\delta$ con respecto a los valores de desplazamiento obtenidos para el ligante libre, son el carbono 1 base del átomo de azufre de la tiona el cual aparece en 165.9 ppm presentando un desplazamiento de 14.5 ppm hacia campo alto, el mismo comportamiento se presenta para los átomos de carbono 2, 3, 4, 5 y 6 con una variación de 3.8, 3.5, 1.6, 2.0 y 1.6 ppm, las señales correspondientes en la 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona se presentan en 180.4, 132.2, 154.4, 114.7, 122.1 y 144.3 ppm, este comportamiento es congruente con lo observado en la resonancia de protón, exhibiéndose un incremento de la densidad electrónica en esta región de la molécula traduciéndose esto en un efecto de protección sobre dichos átomos (tabla 32). Los átomos de carbono restantes presentan variaciones pequeñas con

respecto al ligante libre, por lo que en el resto de la molécula no se manifiestan efectos debido a la coordinación con el centro metálico.

Tabla 32. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c16

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	165.9	s	
2	128.4	s	
3	150.9	s	
4	113.1	s	
5	120.1	s	
6	142.7	s	
7	118.6	dd	$^2J_{\text{C-F}} = 17.9$ $^4J_{\text{C-F}} = 4.0$
8	162.8	dd	$^1J_{\text{C-F}} = 247.9$ $^3J_{\text{C-F}} = 10.7$
9	104.8	t	$^2J_{\text{C-F}} = 26.2$
10	160.5	dd	$^1J_{\text{C-F}} = 246.1$ $^3J_{\text{C-F}} = 11.6$
11	112.7	dd	$^2J_{\text{C-F}} = 19.2$ $^4J_{\text{C-F}} = 3.3$
12	132.9	dd	$^3J_{\text{C-F}} = 2.3$ $^3J_{\text{C-F}} = 9.6$

4.4.7.2. Bis-(5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)paladio (II) (c17)



El compuesto fue obtenido siguiendo la ruta general de síntesis (esquema 25). De la reacción se aisló un producto en polvo de color naranja, estable al aire, soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo y DMSO, insoluble en agua. El producto funde con descomposición en 235 °C. Los resultados de análisis elemental para el compuesto son congruentes con la fórmula propuesta.

En espectroscopia infrarroja el compuesto presenta bandas de absorción en 3312 y 3153 cm^{-1} correspondientes a vibraciones de alargamiento simétrico y asimétrico del grupo amino terminal de la tiosemicarbazona, se observa la desaparición de la banda de alargamiento nitrógeno-hidrógeno para el N(2) de la molécula del ligante libre. Una banda de absorción intensa se presenta en 1325 cm^{-1} correspondiente a la vibración de alargamiento C-F para el grupo trifluorometilo, entre 1122 y 1012 cm^{-1} se presentan varias bandas de intensidad media que corresponden a las de estiramiento del anillo aromático acopladas a las de C-F del trifluorometilo, en general estas bandas no muestran variación con respecto a la correspondiente tiosemicarbazona, así que esta región de la molécula no participa en la coordinación al centro metálico.

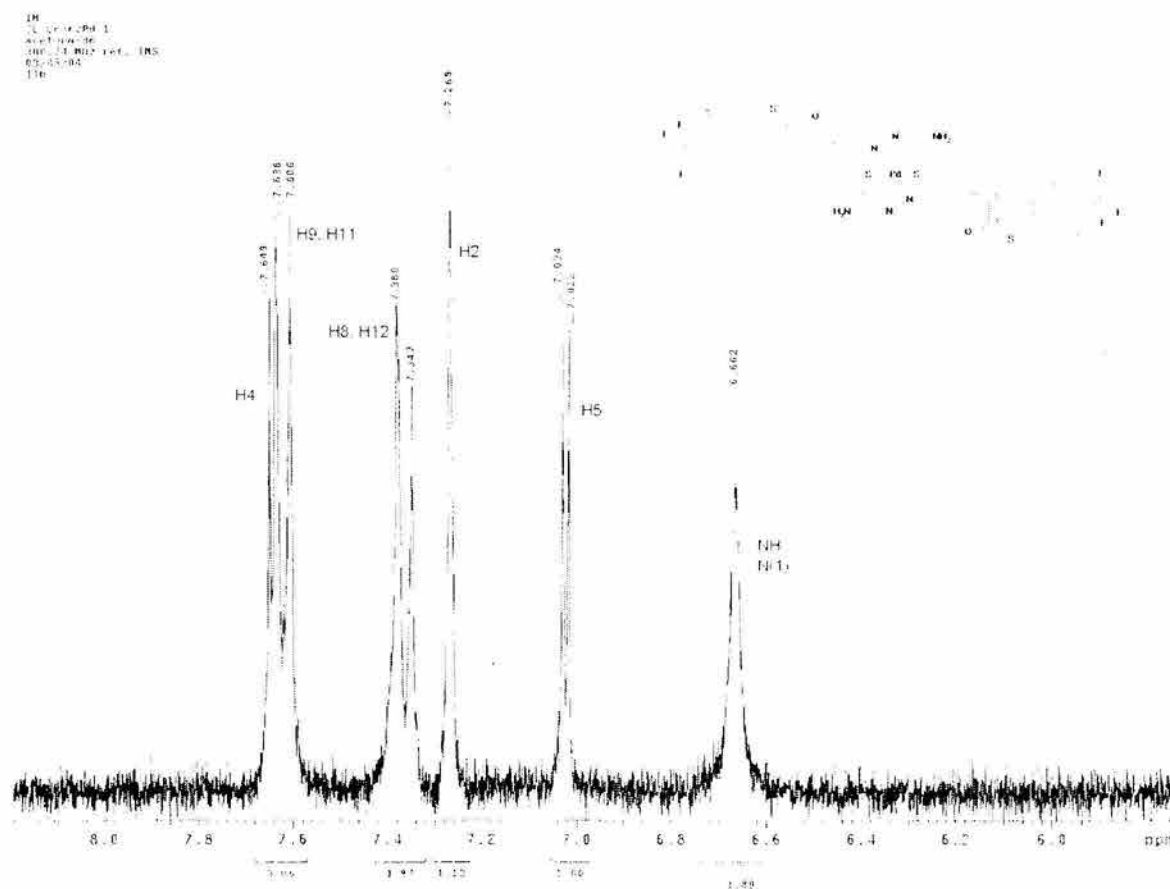


Figura 93. Espectro de ^1H RMN para el compuesto c17

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (figura 93) se observa una señal ancha en 6.66 ppm que integra para dos protones que se asigna a los átomos de hidrógeno del grupo amino terminal (N1). Este comportamiento es indicativo de la pérdida

del carácter parcial de doble enlace existente entre C1 y N1 debido a la coordinación del átomo de azufre al centro metálico. Se observa así mismo, la desaparición de la señal correspondiente al hidrógeno unido al N2 en la tiosemicarbazona libre y que aparece en 10.59 ppm, esto indica la pérdida del mismo durante la formación del compuesto de coordinación debido a la formación de la forma iónica del ligante B⁻ (esquema 1).

Se presenta un singulete que integra para un hidrógeno en $\delta = 7.26$ ppm correspondiente al hidrógeno del carbono imínico. Para los hidrógenos del grupo amino terminal y el hidrógeno del carbono imínico como se observa un desplazamiento hacia campo alto de 0.89 y 0.82 ppm, presentándose un efecto de protección sobre ellos. Dos dobletes que forman un sistema magnético AB ubicados en 7.64 y 7.02 ppm con un valor de constante de acoplamiento $^3J_{H-H} = 3.6$ Hz corresponden a los hidrógenos del anillo de furano (C4 y C5). El hidrógeno del carbono 5 no presenta un $\Delta\delta$ significativo, mientras que el hidrógeno del carbono 4 presenta un desplazamiento hacia frecuencias mayores de 0.52 ppm que manifiesta una desprotección electrónica en esta región. Los átomos de hidrógeno del anillo bencénico aparecen como señales dobles en $\delta = 7.36$ para los hidrógenos de los carbonos 8 y 12 y 7.62 ppm para los hidrógenos sobre los carbonos 9 y 11 con una constante de acoplamiento $^3J_{H-H} = 9.4$ Hz. No presentándose variación al compararse con las observadas para la tiosemicarbazona correspondiente (tabla 33).

Tabla 33. Asignaciones de ¹H RMN para el compuesto c17

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	$\Delta\delta$ (ppm)
N1	6.66	sa		0.89
N2	-			-
C2	7.26	s		0.82
C4	7.64	d	$^3J_{H-H} = 3.6$	-0.52
C5	7.02	d	$^3J_{H-H} = 3.6$	0.09
C8,12	7.36	d	$^3J_{H-H} = 9.4$	0.03
C9,11	7.62	d	$^3J_{H-H} = 9.4$	0.06

$\Delta\delta$: (δ (ligante libre)– δ (compuesto de coordinación))

La resonancia magnética nuclear de ¹⁹F muestra una señal correspondiente al grupo trifluorometilo, el cual aparece como un triplete que integra para 3 átomos de flúor en -58.26 ppm. Se presenta una variación de 0.44 ppm con respecto a la señal registrada para el ligante libre.

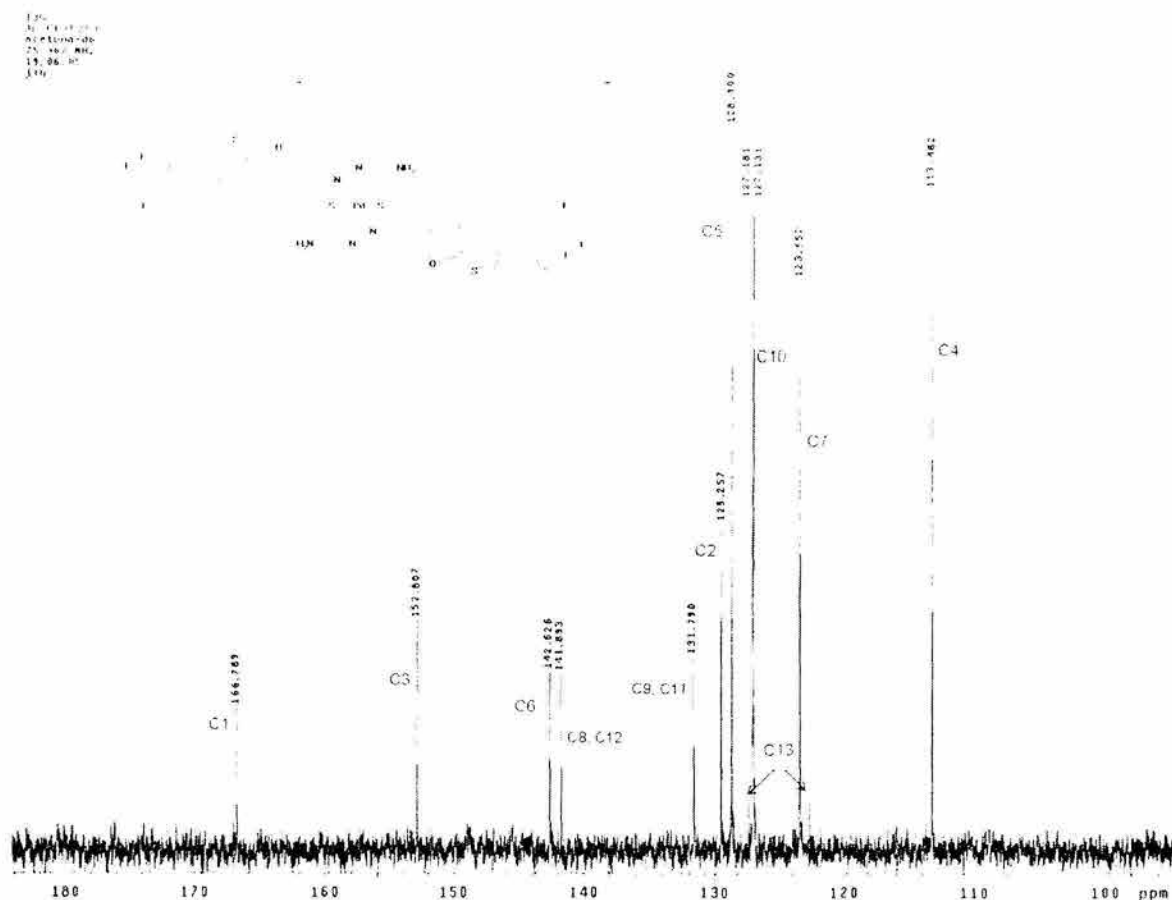


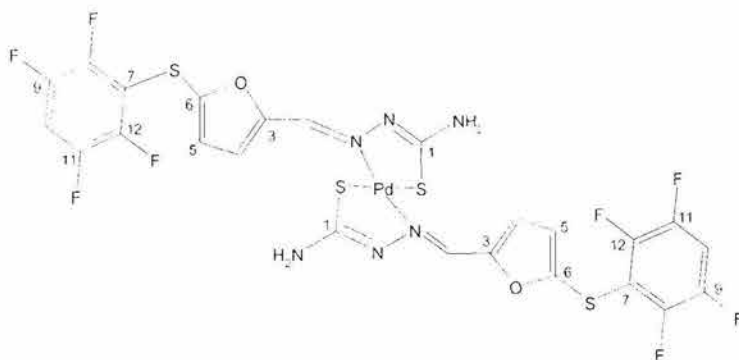
Figura 94. Espectro de ^{13}C RMN para el compuesto c17

El espectro de resonancia magnética nuclear de carbono (figura 94) pone de manifiesto que los átomos de carbono que presentan un mayor $\Delta\delta$ son el carbono 1 base del átomo de azufre de la carbazona el cual aparece en 166.7 ppm y que se desplaza hacia campo alto 13.8 ppm, así mismo los carbonos 2 y 3 que se observan sus señales en 129.2 y 152.8 ppm con valores de $\Delta\delta = 2.9$ y 2.3 ppm respectivamente, esto concuerda con lo observado en la resonancia de protón, presentándose un efecto de protección en esta región de la molécula debido a un aumento en la densidad electrónica sobre dichos átomos (tabla 34). Referente a los demás átomos de carbono, presentan variaciones pequeñas con respecto al ligante libre.

Tabla 34. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c17

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	166.7	s	
2	129.2	s	
3	152.8	s	
4	113.4	s	
5	128.4	s	
6	142.6	s	
7	123.5	s	
8.12	141.8	s	
9.11	131.7	s	
10	127.1	c	$^2J_{\text{C-F}} = 3.8$
13	124.8	c	$^1J_{\text{C-F}} = 371.1$

4.4.7.3. Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbonato)paladio (II) (c18)



El compuesto obtenido se aisló como un sólido amorfo de color naranja, estable al aire y que funde con descomposición en 265 °C, soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo, acetato de etilo y DMSO. Los resultados del análisis elemental coinciden con los propuestos teóricamente para la estructura propuesta para el producto.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
$\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{F}_8\text{N}_6\text{O}_2\text{PdS}_4$	802	35.90	1.51	15.97	33.53	1.59	14.93

En espectrometría de masas FAB+ se observa una señal en $m/z = 803$ con una abundancia relativa del 20% correspondiente al ion molecular más un átomo de hidrógeno, esta señal presenta el patrón isotópico esperado teóricamente (figura 95).

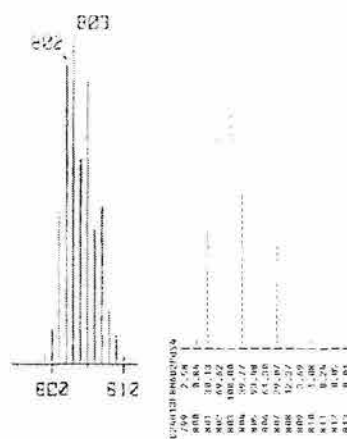
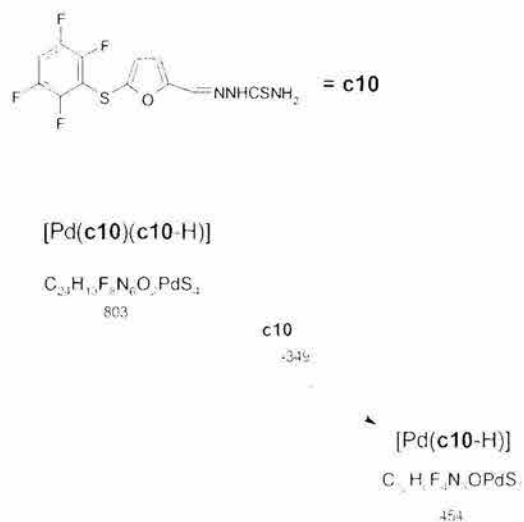


Figura 95. Ion molecular más un átomo de hidrógeno, experimental (EM-FAB+) y calculado para el compuesto c18

El espectro de masas del compuesto presenta un pico con relación $m/z = 454$ con una abundancia relativa del 5% que puede explicarse mediante la fragmentación del compuesto molecular perdiéndose un ligante neutro de masa 349 dejando al centro metálico unido a un ligante tiosemicarbazonato (esquema 28).



Esquema 28. Fragmentación para el compuesto c18

El espectro IR presenta dos bandas de intensidad media en 3301 y 3173 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de alargamiento simétrico y asimétrico para el NH_2 terminal, se observa la desaparición de la vibración N-H asignada al N(2) en el ligante libre debido a la pérdida de un protón por parte del ligante para formar el ion tiosemicarbazonato que interactúa con el centro metálico para formar el compuesto de coordinación. Se observan bandas de absorción para vibraciones de alargamiento C-F y C-C en 1493 y 1327 cm^{-1} , así mismo una banda de combinación para el anillo aromático en 918 cm^{-1} .

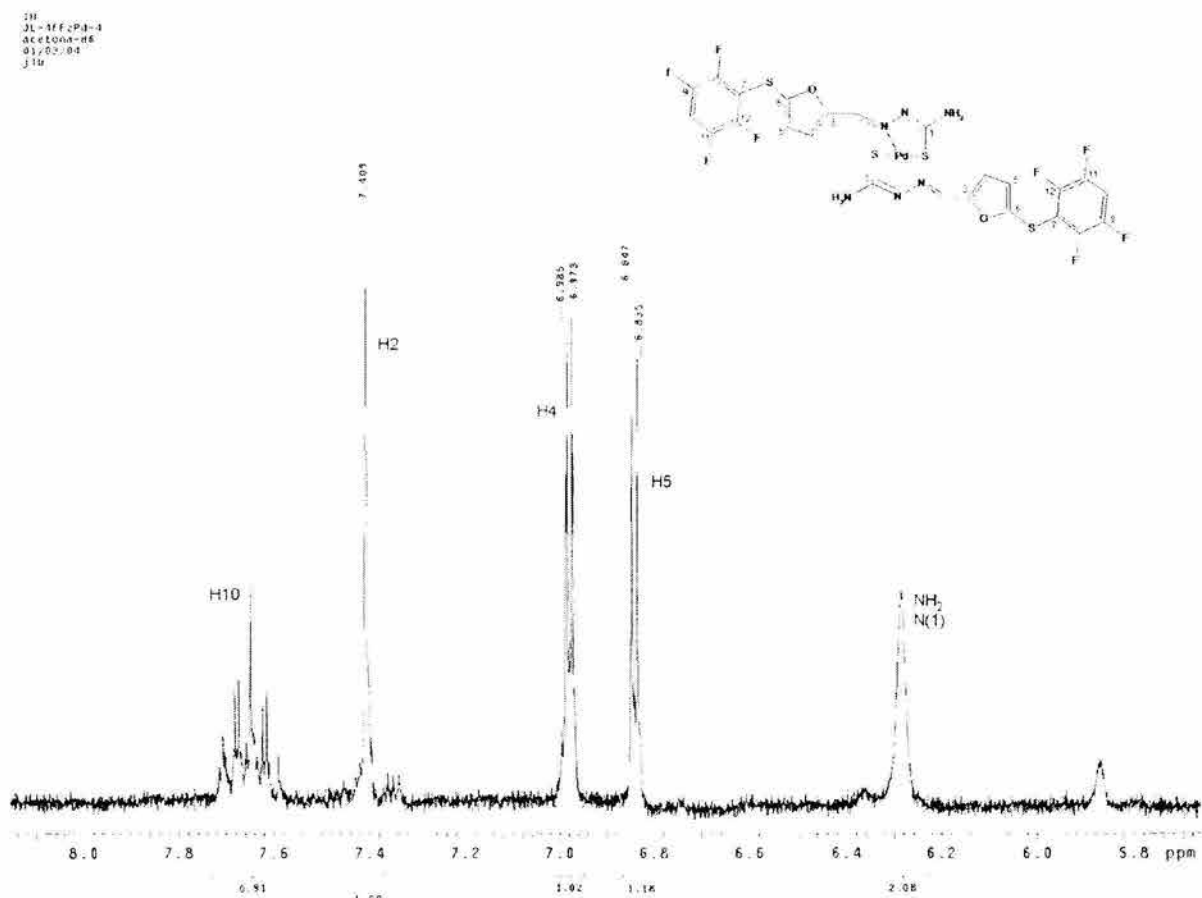


Figura 96. Espectro de ^1H RMN para el compuesto c18

El espectro de resonancia magnética protónica del compuesto (figura 96) presenta un singulete ancho en 6.28 ppm que integra para dos protones y asignable a los hidrógenos del grupo amino terminal, estos protones en la tiosemicarbazona aparecen como dos singuletes anchos ubicados en 7.65 y 7.55 ppm debido al carácter parcial de doble enlace entre C1 y N1, en el compuesto formado se tiene un carácter de enlace sencillo

estableciéndose el libre giro del amino terminal. No se observa en el espectro la señal correspondiente al protón del grupo amino intermedio (N2), esto es congruente con la información del espectro de infrarrojo concerniente a la pérdida de un átomo de hidrógeno durante la síntesis del compuesto de coordinación. El protón del carbono C2 aparece en $\delta = 7.40$ ppm como un singulete que integra para un átomo de hidrógeno. Para los hidrógenos del grupo amino y del carbono C2 se observa un desplazamiento hacia campo alto de 1.28 y 0.61 ppm mostrándose un incremento de la densidad electrónica en ambos grupos. Los átomos de hidrógeno de los carbonos C4 y C5 aparecen como dos dobletes con $\delta = 6.84$ y 6.98 ppm con una constante de acoplamiento ${}^3J_{H-H} = 3.6$ Hz. Ambos átomos no presentan variación en su desplazamiento químico con respecto al ligante libre. El hidrógeno del carbono C10 del anillo bencénico aparece en $\delta = 7.64$ ppm como un triplete tripleteado debido a su interacción con los átomos de flúor, presenta valores de constantes de acoplamiento de ${}^4J_{H-F} = 7.5$ y ${}^3J_{H-F} = 10.2$ Hz, no presentando una variación significativa con el desplazamiento observado en la tiosemicarbazona (tabla 35).

Tabla 35. Asignaciones de 1H RMN para el compuesto c18

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	$\Delta\delta$ (ppm)
N1	6.28	sa		1.27
N2	-			-
C2	7.40	s		0.61
C4	6.84	d	${}^3J_{H-H} = 3.6$	0.17
C5	6.98	d	${}^3J_{H-H} = 3.6$	0.01
C10	7.64	tt	${}^3J_{H-F} = 10.2$ ${}^4J_{H-F} = 7.6$	0.01

$\Delta\delta$: (δ (ligante libre) - δ (compuesto de coordinación))

La resonancia magnética de ${}^{19}F$ presenta dos señales múltiples ubicadas en -135.90 y -138.68 ppm que corresponden a los átomos de flúor *orto* y *meta* respectivamente, estas señales presentan valores de $\Delta\delta$ de 0.06 y -0.08 ppm, observándose una variación pequeña con respecto a los valores obtenidos para el ligante libre acorde con una baja participación de esta región de la molécula en la coordinación.

De los resultados obtenidos del espectro de resonancia magnética nuclear de carbono (figura 97) y comparándolos con los obtenidos para la tiosemicarbazona no coordinada se observa que los átomos que presentan diferencias importantes en su desplazamiento químico son el carbono 1 el cual aparece en 165.8 ppm mostrando una variación de 14.8 ppm hacia campo alto, el carbono 2 que muestra una variación de 3.1 ppm y el carbono 3

con un desplazamiento de 1.27 ppm también hacia campo alto. En esta región molecular se observa un efecto de protección debido a un incremento de la densidad electrónica. Los átomos restantes manifiestan pequeños desplazamientos con respecto al ligante libre (tabla 36).

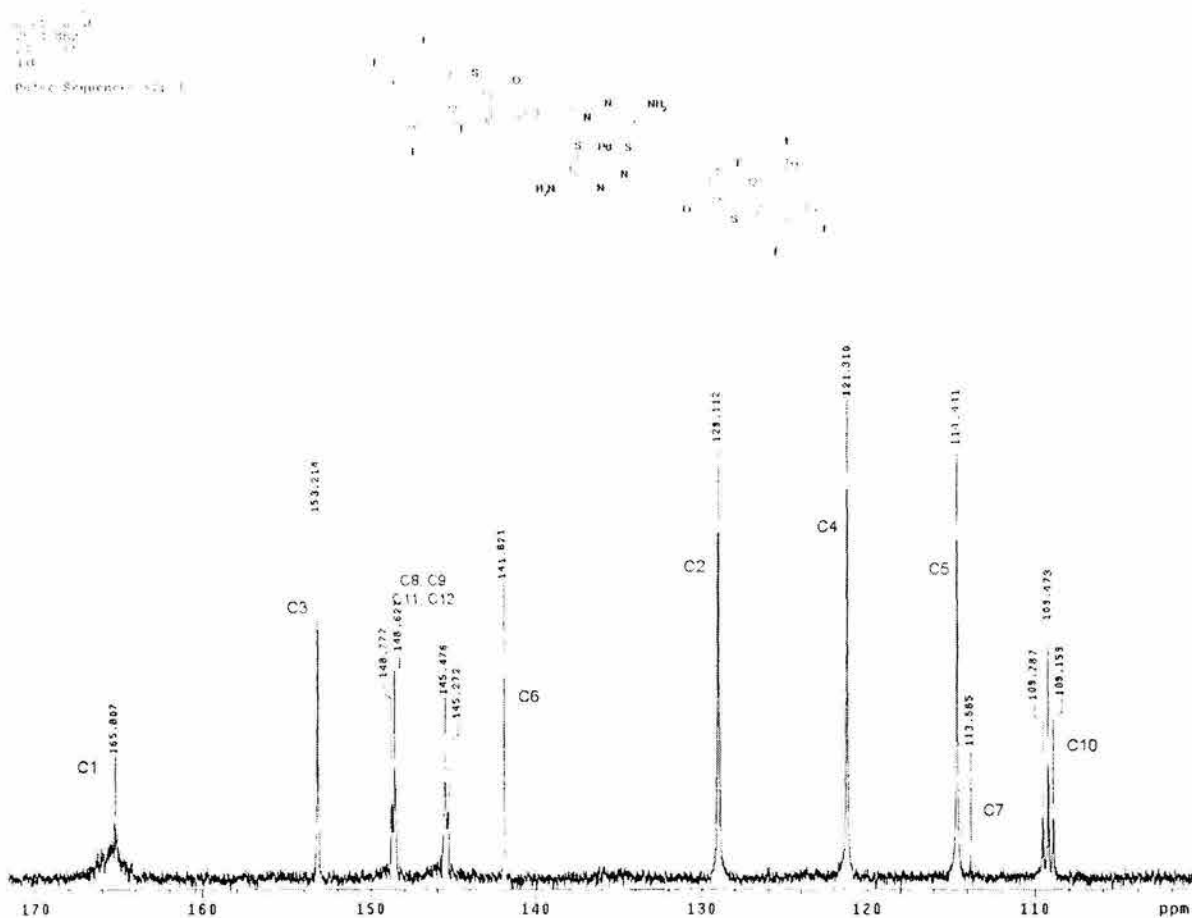
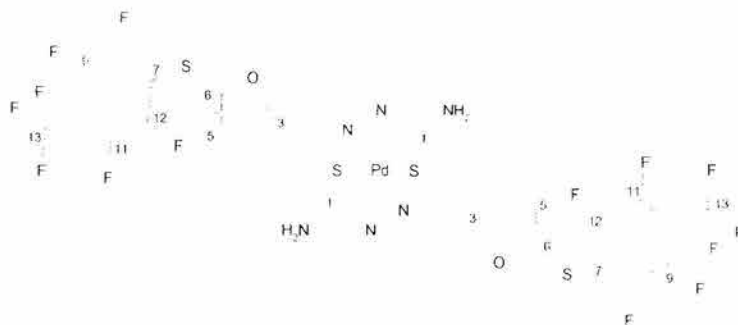


Figura 97. Espectro de ¹³C RMN para el compuesto c18

Tabla 36. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c18

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	165.8	s	
2	129.1	s	
3	153.2	s	
4	121.3	s	
5	114.4	s	
6	141.8	s	
7	113.5	t	$^2J_{\text{C-F}} = 20.3$
8, 12	148.6	m	
9, 11	145.4	m	
10	109.4	t	$^4J_{\text{C-F}} = 23.6$

4.4.7.4. Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)paladio(II) (c19)



El producto obtenido de la reacción de síntesis siguiendo la ruta general (esquema 25), se aisló como un polvo amorfo de color rojo marrón, estable al aire, soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo, acetato de etilo y DMSO, insoluble en agua. Funde con descomposición en 240 °C. El análisis elemental del compuesto está de acuerdo con los valores esperados para la estructura propuesta.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
$\text{C}_{26}\text{H}_{10}\text{F}_{11}\text{N}_4\text{O}_2\text{PdS}_2$	938	33.26	1.07	13.66	33.93	1.18	13.95

El espectro de masas del producto obtenido mediante la técnica FAB+, presenta una señal con una relación masa/carga de 939 y muestra una abundancia relativa del 50% corresponde al ion molecular más un átomo de hidrógeno con el patrón isotópico esperado teóricamente (figura 98). Así mismo, se observa una señal en $m/z = 522$ con una abundancia relativa del 50% perteneciente al fragmento $[Pd(L-H)]^+$ explicable mediante la pérdida de un ligante tiosemicarbazona neutro a partir del ion molecular (esquema 29).

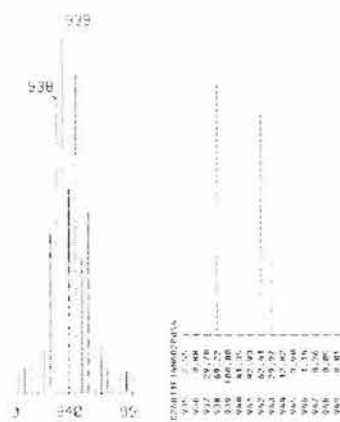
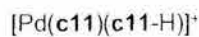
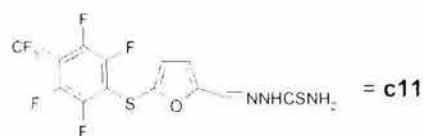


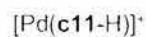
Figura 98. Ion molecular más un átomo de hidrógeno, experimental y calculado para el compuesto c19



939

c11

-117



522

Esquema 29. Fragmentación para el compuesto c19

En infrarrojo el compuesto presenta bandas en 3309 y 3168 cm^{-1} asignadas a las vibraciones de alargamiento simétrico y asimétrico del grupo amino terminal de la

tiosemicarbazona, no se observa la banda de alargamiento nitrógeno-hidrógeno para el N(2) que en el ligante libre aparece en 3276 cm^{-1} , por lo que se propone un comportamiento similar a los otros compuestos en cuanto a la formación de la especie tiosemicarbazonato en el curso de la reacción de obtención. Se presentan bandas de absorción intensa en 1481 , 1326 y 1148 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de alargamiento C-F tanto para el grupo trifluorometilo como del anillo aromático, estas bandas de vibración no presentan modificación con respecto a sus posiciones en el espectro correspondiente a la tiosemicarbazona no coordinada.

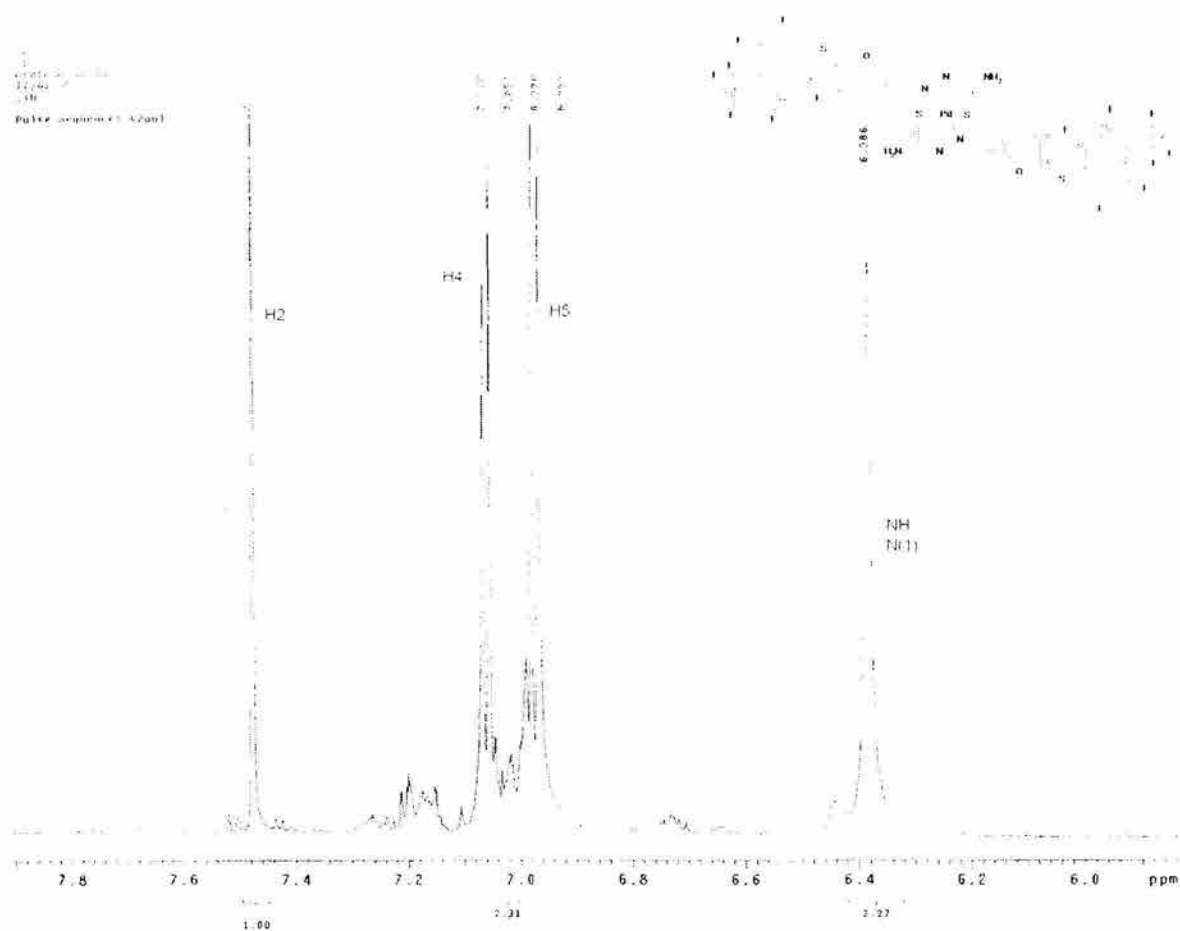


Figura 99. Espectro de ^1H RMN para el compuesto c19

En el espectro de resonancia magnética ^1H (figura 99) se observa una singlete ancho con un valor de integral de 2 en 6.38 ppm que corresponde a los átomos de hidrógeno del grupo amino terminal, observándose un comportamiento similar a los otros compuestos en cuanto a la pérdida del carácter parcial de doble enlace existente entre el carbono 1 y el nitrógeno 1. Un singlete que integra para un átomo de hidrógeno aparece en 7.47 ppm

que es asignado al hidrógeno del carbono imínico. En ambos casos se presenta un desplazamiento de sus señales hacia campo alto, el grupo amino muestra un valor de $\Delta\delta = 1.2$ ppm, en tanto que el valor para el hidrógeno imínico es de $\Delta\delta = 0.56$ ppm presentándose un efecto de protección sobre ambos. Los átomos de hidrógeno del anillo de furano que forman un sistema AB, se presentan como dos dobletes ubicados en 7.06 y 6.97 ppm respectivamente con una constante de acoplamiento ${}^3J_{H-H}$ de 3.6 Hz, en ellos no se observa una variación significativa de desplazamiento químico implicando la baja participación de esta región de la molécula en la coordinación al centro metálico (tabla 37).

Tabla 37. Asignaciones de 1H RMN para el compuesto c19

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	$\Delta\delta$ (ppm)
N1	6.38	sa		1.2
N2	-			-
C2	7.47	s		0.56
C4	7.06	d	${}^3J_{H-H} = 3.6$	0.02
C5	6.97	d	${}^3J_{H-H} = 3.6$	0.07

$\Delta\delta$: (δ (ligante libre)– δ (compuesto de coordinación))

El espectro de resonancia magnética nuclear de ${}^{19}F$ muestra tres grupos de señales. El grupo trifluorometilo aparece en -56.49 ppm como un triplete con un valor de integral de 3 y con una constante de acoplamiento ${}^4J_{F-F} = 22.1$ Hz. Los átomos de flúor en posiciones *orto* y *meta* al azufre se presentan como señales múltiples en -134.39 ppm y en -141.35 ppm que integran para dos átomos cada una de ellas. En todos los casos se presentan variaciones mínimas con respecto a las señales en el ligante libre.

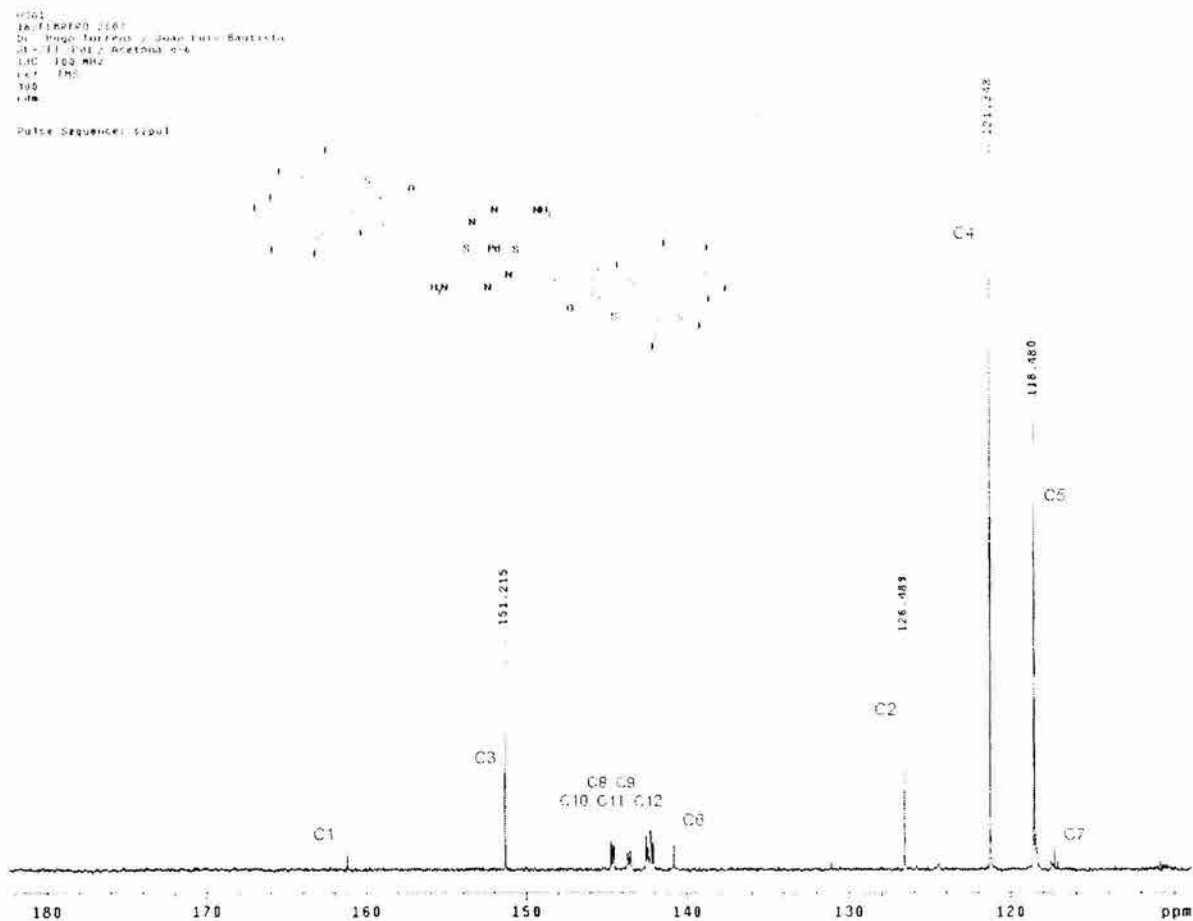


Figura 100. Espectro de ^{13}C RMN para el compuesto c19

En la resonancia magnética nuclear de carbono (figura 100) se puede observar que los átomos que presentan mayor variación en sus valores de desplazamiento químico comparados con los obtenidos para el ligante libre son el C1, el C2 y el C3, con valores de $\Delta\delta$ de 19.1, 5.6 y 3.7 ppm respectivamente, estos átomos se ven afectados debido a la coordinación con el ion metálico moviéndose hacia campo alto. Este comportamiento es congruente con lo observado en la resonancia de protón, presentándose un aumento en la densidad electrónica en esta región de la molécula que pone de manifiesto un efecto de protección sobre dichos átomos (tabla 38).

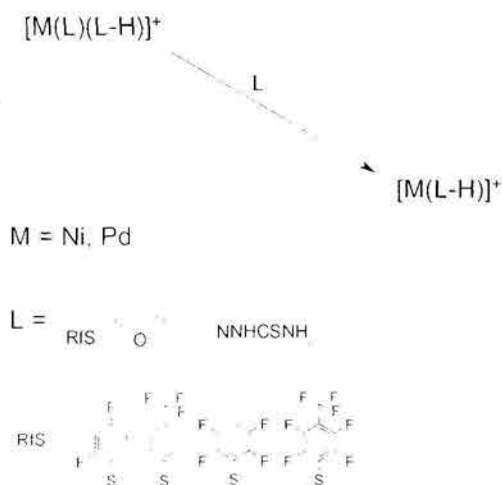
Tabla 38. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c19

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)
1	161.3	s	
2	126.4	s	
3	151.2	s	
4	121.3	s	
5	118.4	s	
6	140.9	s	
7	117.2	t	$^2J_{\text{C,F}} = 17.8$
8,9,10,11,12,13	144.5	m	
	143.7	m	
	142.6	m	
	142.0	m	

4.4.7.5. Consideraciones Generales para los Compuestos de Coordinación

Tanto los compuestos de coordinación de níquel (II), así como los de paladio (II) obtenidos presentan un comportamiento similar.

En espectrometría de masas los complejos obtenidos presentan la señal correspondiente al ion molecular más un átomo de hidrógeno $[\text{M}(\text{L})(\text{L-H})]^+$ que al perder al ligante protonado generan las especies $[\text{M}(\text{L-H})]^+$ con los patrones isotópicos esperados teóricamente en cada caso (esquema 30).



Esquema 30. Fragmentación general de los compuestos de coordinación

En espectroscopia de infrarrojo se presenta la desaparición de una banda de absorción con respecto a los ligantes correspondiente a la vibración de alargamiento del enlace N-H para el nitrógeno N2, proponiéndose entonces la pérdida de un átomo de hidrógeno de los diferentes ligantes al llevarse a cabo la reacción de coordinación y formándose la especie tiosemicarbazonato en donde el ligante interactúa con el centro metálico en forma iónica a través del átomo de azufre S1 y del átomo de nitrógeno N3.

La propuesta anterior se verificó mediante los datos obtenidos de la resonancia magnética nuclear, se presenta inicialmente que sólo existe una señal para los dos átomos de hidrógeno del grupo amino terminal observándose la pérdida del carácter parcial de doble enlace existente entre el carbono 1 y el nitrógeno 1 de cada molécula. Tanto para el grupo amino como para el hidrógeno imínico, se presenta un desplazamiento de sus señales hacia campo alto en todos los casos. En general los átomos de hidrógeno del resto de la molécula no muestran una variación significativa de desplazamiento químico implicando la baja participación de esta región molecular de los ligantes en la coordinación al centro metálico. Esta baja participación de esta zona de la molécula se pone de manifiesto también en el espectro de resonancia magnética nuclear de flúor en donde las variaciones de desplazamiento químico son muy pequeñas.

En cuanto a los datos obtenidos en la resonancia magnética nuclear de ^{13}C se observa que los átomos que presentan mayores diferencias en sus valores de desplazamiento químico son C1, C2 y C3 mostrando una variación hacia campo alto. Para el carbono 1 esta variación es debida al cambio en la naturaleza del enlace entre C1 y S1 ya que al perderse un átomo de hidrógeno y formarse el tiosemicarbazonato en donde existe un cambio de doble enlace a enlace sencillo y la densidad de carga negativa existente sobre el átomo de azufre. Para los átomos de carbono 2 y carbono 3 que muestran un desplazamiento también hacia campo alto se propone que este comportamiento es debido a la retrocoordinación que se establece entre el ligante y el centro metálico con una deslocalización de la densidad electrónica sobre la fracción tiosemicarbazona de los ligantes, este comportamiento es común cuando se emplean ligantes con fósforo, en el caso del azufre esto no es usual; sin embargo, en algunos casos ocurre, encontrándose informes acerca de este comportamiento en ligantes tiosemicarbazónicos^{84,85}.

Analizando los desplazamientos químicos del carbono 4 de los diferentes compuestos de coordinación tanto de níquel como de paladio, se observa que las posiciones de las señales en general, son directamente proporcionales a los valores de electronegatividad

grupal de los tiolatos involucrados. Así, a mayor electronegatividad del grupo fluorofeniltiolado el efecto de desprotección aumenta presentandose valores mayores de desplazamiento químico (gráficos 3 y 4).

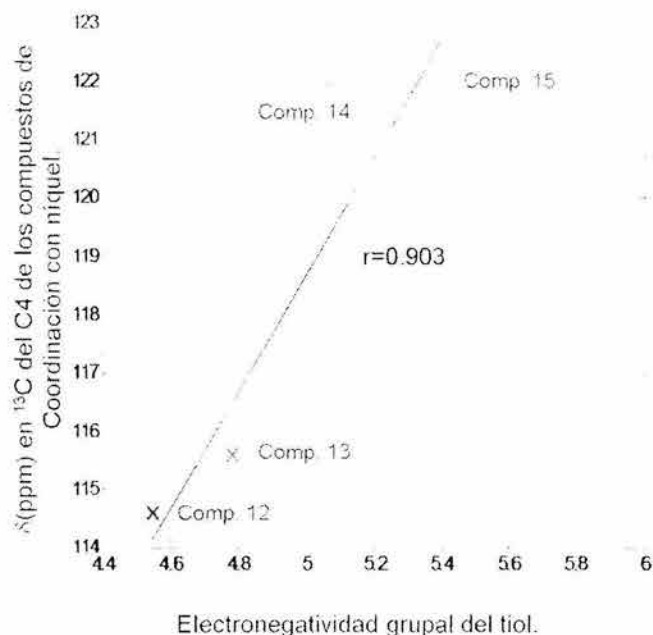


Gráfico 3. Desplazamiento químico δ (ppm) del carbono 4 en los compuestos de coordinación con níquel (II) obtenidos contra electronegatividad grupal del tiol correspondiente

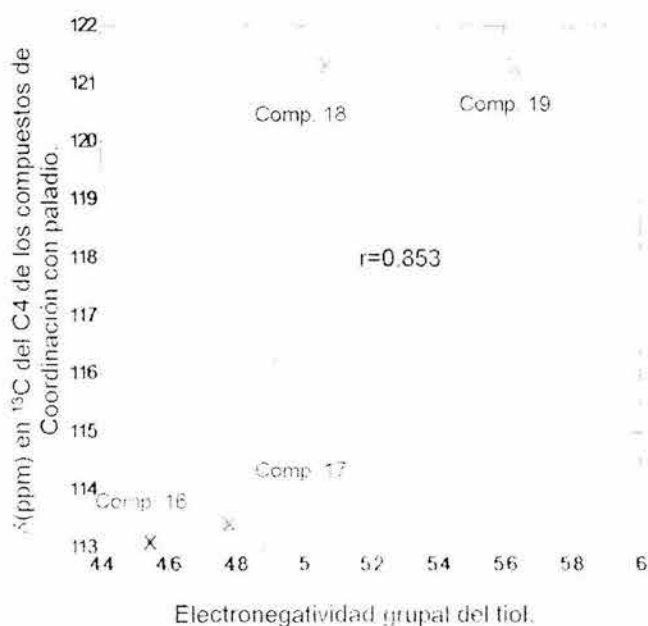


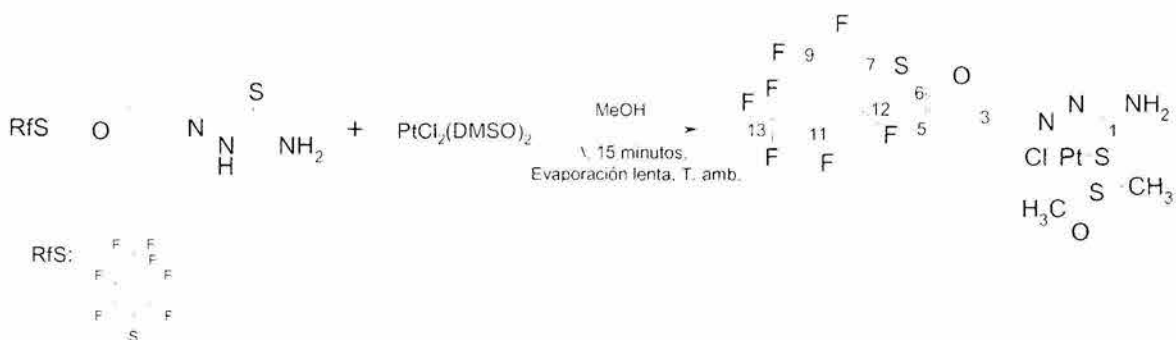
Gráfico 4. Desplazamiento químico δ (ppm) del carbono 4 en los compuestos de coordinación con paladio(II) obtenidos contra electronegatividad grupal del tiol correspondiente

En cuanto a los anillos bencénicos fluorados, éstos no se ven afectados por la coordinación con el centro metálico.

4.4.8. Avances. Obtención de compuestos de coordinación con platino

Síntesis de clorodimetilsulfóxido (5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)platino(II) (c20)

La obtención del compuesto de coordinación con platino se realizó acorde al esquema de reacción 31. Para esto se empleó la 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona previamente sintetizada y purificada, empleando como fuente del metal al bis-dimetilsulfóxidodicloroplatino(II) obtenido previamente de acuerdo a la literatura^{86,87}. Ambos reactivos fueron disueltos en metanol mezclándose posteriormente.



Esquema 31. Reacción de síntesis del compuesto de coordinación con platino(II) (c20)

El compuesto obtenido se aisló como cristales romboédricos de color rojo anaranjado solubles en acetona y DMSO, poco solubles en cloroformo y que presentan un punto de descomposición de 210 °C. El análisis elemental obtenido resulta acorde con los valores esperados para la estructura propuesta.

Fórmula molecular	Peso molecular	Análisis elemental					
		Esperado			Experimental		
		%C	%H	%S	%C	%H	%S
C ₁₅ H ₁₁ ClF ₇ N ₃ O ₂ PtS ₃	725	24.85	1.53	13.26	25.04	1.38	12.68

El espectro de masas FAB+ del compuesto muestra una señal en m/z = 725 con una abundancia relativa del 5% y que corresponde al ion molecular más un átomo de hidrógeno con el patrón isotópico esperado teóricamente para la fórmula propuesta (figura 101). Se presenta una señal en m/z = 689 con una abundancia relativa del 7% que se

explica a partir de la pérdida de una molécula de HCl por el ion molecular y una subsiguiente pérdida de una molécula de DMSO para generar el fragmento $[\text{Pt}(\text{L-H})]^+$ con una relación masa carga de 611 y con una abundancia del 15% (esquema 32). En $m/z = 287$ se observa una señal de una abundancia relativa del 80% y que corresponde a la ruptura de $[\text{Pt}(\text{L-H})]^+$ con fragmentación del ligante y que concuerda con el fragmento $\text{C}_{10}\text{H}_2\text{F}_7\text{S}^+$ que se obtiene en el patrón de fragmentación de la correspondiente tiosemicarbazona (esquema de fragmentación del compuesto **c11**).

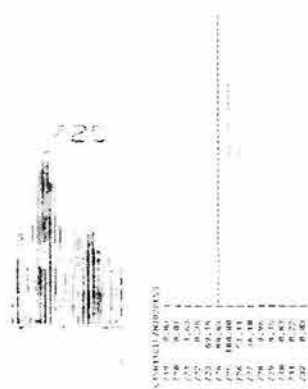
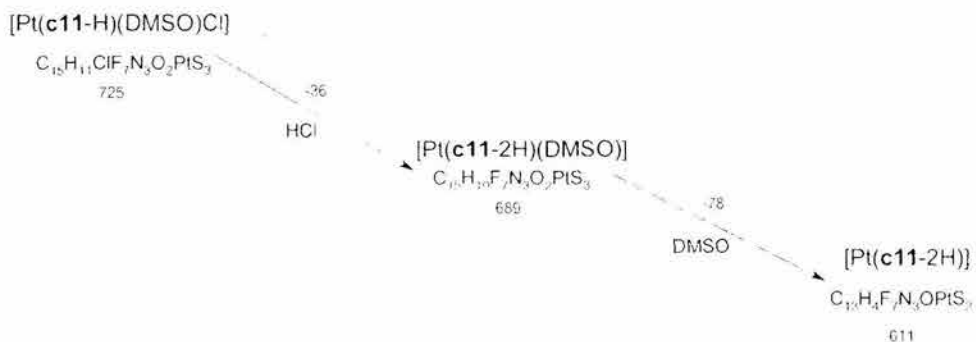
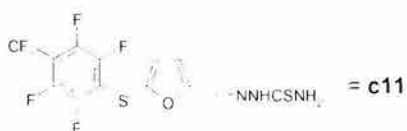


Figura 101. Ion molecular más un átomo de hidrógeno, experimental y calculado para el compuesto c20



Esquema 32. Fragmentación para el compuesto c20

El espectro infrarrojo del compuesto presenta bandas en 3295 y 3149 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de ν_s y ν_{as} del grupo amino terminal del ligante tiosemicarbonato, no observándose la banda de alargamiento nitrógeno-hidrógeno para el N(2), por lo que se propone un comportamiento similar a los otros compuestos. Se presentan bandas de absorción intensa en 1482 , 1326 y 1148 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones de alargamiento C-F tanto para el grupo trifluorometilo como del anillo aromático, estas bandas de vibración no muestran variación con respecto a las correspondientes de la tiosemicarbazona no coordinada. En 1182 cm^{-1} se presenta una banda de absorción de intensidad media y que se asigna a la vibración $\nu_{S=O}$ ^{77,88}.

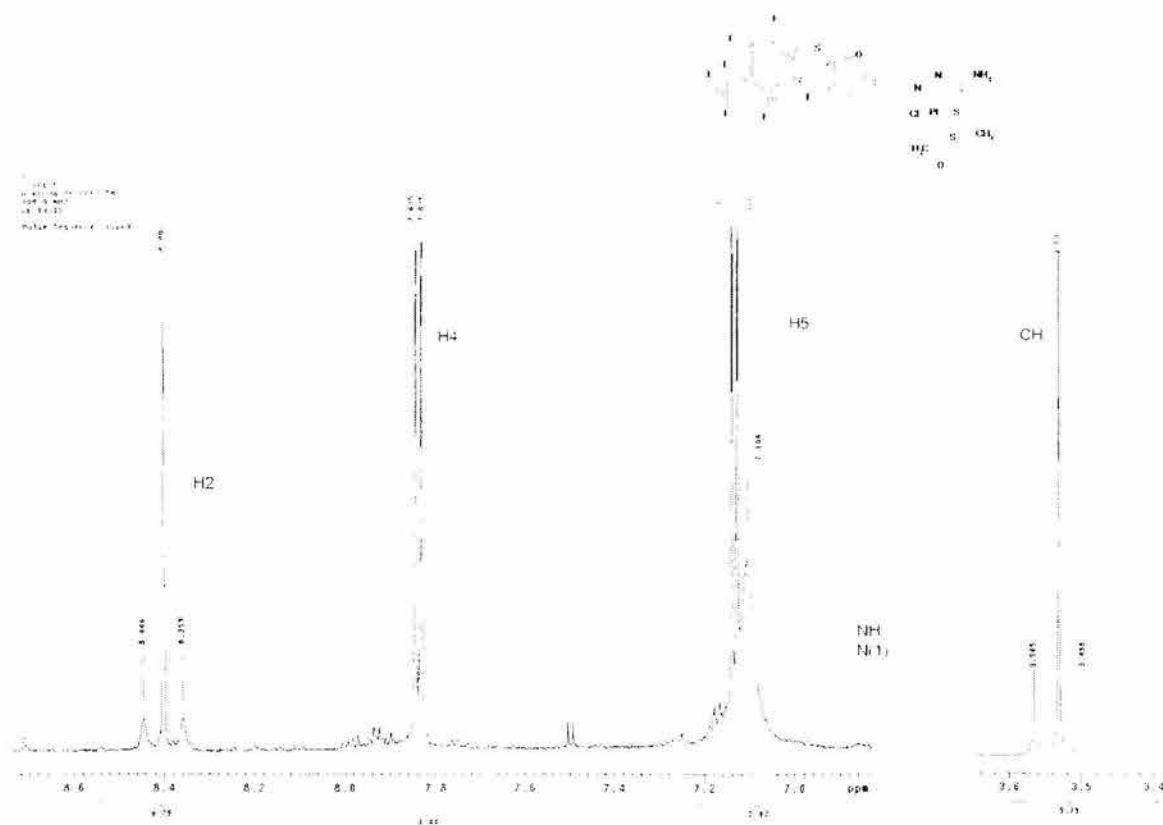


Figura 102. Espectro de ^1H RMN para el compuesto c20

La resonancia magnética nuclear de ^1H (figura 102) presenta un singulete ancho con una integral de 2 en 7.10 ppm correspondiente a los átomos de hidrógeno del grupo amino terminal del ligante en forma iónica (tiosemicarbonato). Se observa un desplazamiento hacia campo alto con un valor de $\Delta\delta = 0.48\text{ ppm}$, esto indica un aumento de la densidad electrónica para este grupo debido a la pérdida del carácter parcial de doble enlace existente entre C1 y N1, presentándose un comportamiento similar a los compuestos de

níquel y paladio. La señal del hidrógeno del carbono imínico se muestra como un singulete que integra para un átomo de hidrógeno en 8.40 ppm, en esta señal se observan señales satélite debido a la interacción a tres enlaces con el átomo de platino, comparada con la señal respectiva en el ligante libre se observa un $\Delta\delta$ de 0.37 ppm hacia frecuencias mayores, comportamiento esperado debido a la participación de la densidad electrónica ubicada en el doble enlace entre C2 y N3 en la coordinación hacia el centro metálico, desplazándose esta densidad hacia el platino y a diferencia de los compuestos de níquel y paladio no se presenta retrocoordinación por parte del ion metálico. Este comportamiento también influye en el anillo de furano presentándose un retiro de la densidad electrónica por la coordinación y por lo tanto observándose desprotección de los hidrógenos de los átomos de carbono 4 y 5. En cuanto a los grupos metilo provenientes del dimetilsulfóxido, éstos se presentan como un singulete que integra para seis protones en 3.53 ppm y que presenta señales satélite debido a la interacción a tres enlaces con el átomo de platino, encontrándose de acuerdo con los valores en la literatura (tabla 39)⁸⁶.

Tabla 39. Asignaciones de ¹H RMN para el compuesto c20

Base de hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	$\Delta\delta$ (ppm)
N1	7.10	sa		0.48
N2	-			-
C2	8.40	s	³ J _{195Pt-H} = 26.1	-0.37
C4	7.84	d	³ J _{H-H} = 3.6	-0.76
C5	7.13	d	³ J _{H-H} = 3.6	-0.09
C14,15	3.53	s	³ J _{195Pt-H} = 20.1	-

$\Delta\delta$: (δ (ligante libre)– δ (compuesto de coordinación))

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ¹⁹F se observan tres grupos de señales y que corresponden al anillo bencénico fluorado. En -56.66 ppm presenta un triplete que integra para 3 átomos y con una constante de acoplamiento ⁴J_{F-F} = 22.9 Hz correspondiente al grupo trifluorometilo. Los átomos de flúor *orto* y *meta* se muestran como señales múltiples en -134.21 ppm y en -141.22 ppm integrando para dos átomos cada una de ellas. En todos los casos se presentan variaciones mínimas con respecto a las señales en el ligante libre.

En la resonancia magnética de ¹³C (figura 103) se observa que los átomos que presentan mayor variación en comparación con los desplazamientos químicos determinados para el ligante libre son C1, C2, C3 y C5 con valores de $\Delta\delta$ de 18.7, 7.6, 3.3 y 8.1 ppm respectivamente, estos átomos se ven afectados debido a la participación de la densidad

electrónica deslocalizada en la tiosemicarbazona y el anillo de furano en la coordinación hacia el ion metálico (tabla 40).

USAI-UNAM
15-11-05
Dr. Hugo Turrero/Juan Luis Bautista
JL-Pl77fz/Acetona
13C 75.5 MHz
Ref.: Acetona 29.92 ppm
200-1
VMAS
Pulse Sequence: c2pu3

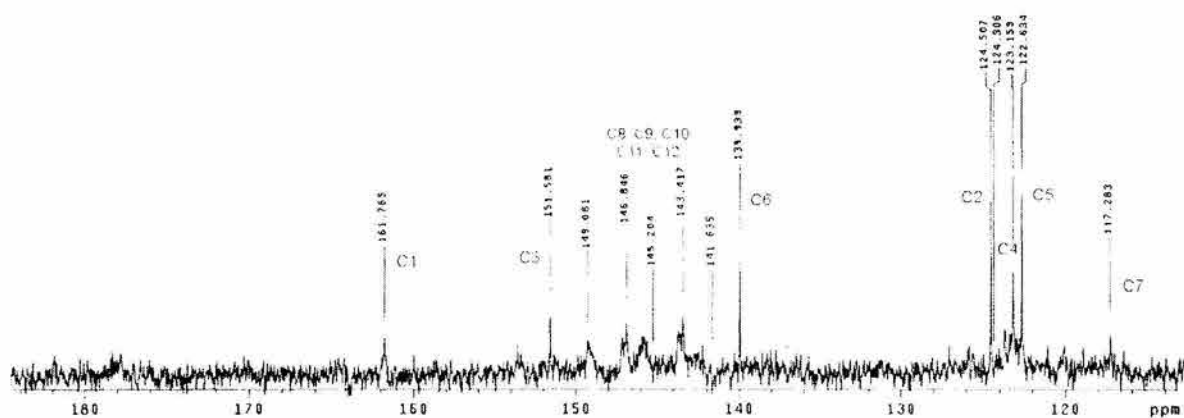


Figura 103. Espectro de ^{13}C RMN para el compuesto c20

Tabla 40. Asignaciones de ^{13}C RMN para el compuesto c20

Carbono	Desplazamiento químico (ppm)	Multiplicidad
1	161.7	s
2	124.5	s
3	151.5	s
4	123.1	s
5	122.6	s
6	139.9	s
7	117.2	t
8,9,10,11,12,13	149.0	m
	146.8	m
	145.2	m
	143.4	m
14, 15	46.4	

De la disolución del compuesto **c20** en metanol y después de varios días de evaporación lenta a temperatura ambiente se obtuvieron cristales romboédricos de color rojo anaranjado que se lograron resolver mediante difracción de rayos X, estableciéndose así la estructura molecular del producto (figura 104).

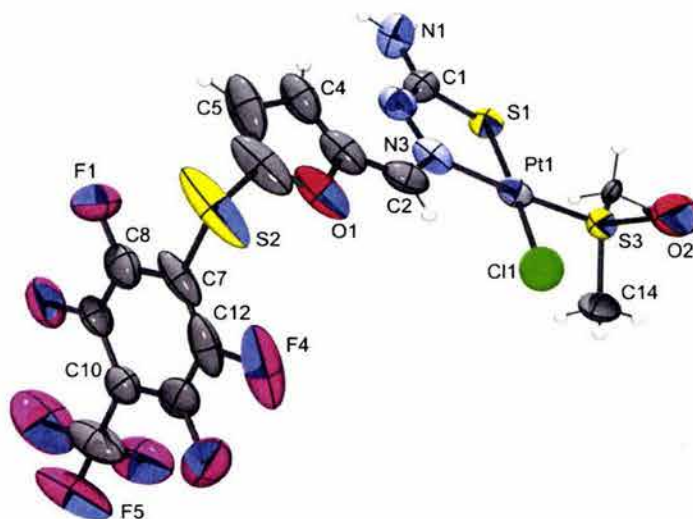


Figura 104. Diagrama ORTEP para el Clorodimetilsulfóxido (5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)platino(II) (c20) con elipsoides vibracionales al 50% de probabilidad

La estructura obtenida para el producto es singular con respecto a la generalidad de los compuestos de platino con tiosemicarbazonas ya que presenta la unión hacia tres átomos donadores diferentes con los ligantes, siendo el común de los complejos la interacción con sólo dos tipos de ligantes. De forma similar al compuesto de coordinación con níquel, el compuesto 20 presenta al ligante en forma iónica teniéndose un complejo neutro, sin embargo, a diferencia de él se observa la coordinación de 2 ligantes monodentados en lugar de la coordinación con un segundo ligante tiosemicarbazonato, siendo éstos el ion Cl^- y el DMSO. El ligante tiosemicarbazonato se enlaza a través del átomo de azufre S1 y el átomo de nitrógeno N3 actuando como bidentado en posición Z con respecto al enlace C1-N2.

El enlace entre C1 y S1 con una distancia de 1.747 Å en el compuesto (tabla 41), comparado con la presentada por la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona 1.688 Å (forma tiona) muestra un alargamiento debido al cambio de forma hacia tiolato por parte del ligante. Así mismo, se presenta una reducción del enlace entre C1 y N2 1.338 Å a 1.306 Å en el compuesto, así como un alargamiento del enlace

entre N2 y N3 de 1.374 Å en el compuesto 10 a 1.394 Å en el complejo. La pérdida del protón provoca una deslocalización de la carga negativa en la molécula dentro de la región de la tiosemicarbazona ($-\text{CHNNC}=\text{SNH}_2$). La distancia Pt-N3 de 2.030 Å concuerda con la suma de radios covalentes del platino y del nitrógeno. Las distancias Pt-S1 y Pt-S3 no son equivalentes (2.248 y 2.207 Å), mientras que la primera se encuentra de acuerdo con valores en la literatura para la coordinación^{88,89}, la segunda es ligeramente menor denotando un pequeño carácter de doble enlace, encontrándose que en el compuesto a diferencia de los compuestos con níquel y paladio en los que se propone un efecto de retrocoordinación del centro metálico hacia el ligante tiosemicarbazona este efecto se presenta ligeramente entre el átomo de platino y el átomo de azufre del sulfóxido de dimetilo.

Tabla 41. Distancias de enlace y ángulos de enlace seleccionados para el Clorodimetilsulfóxido (5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)platino (II)

Distancia de enlace (Å)			
S1-C1	1.747(14)	C10-C11	1.395(3)
C1-N1	1.332(2)	C8-F1	1.332(2)
C1-N2	1.306(2)	C9-F2	1.286(19)
N2-N3	1.394(2)	C11-F3	1.325(2)
N3-C2	1.291(2)	C12-F4	1.350(2)
C2-C3	1.441(3)	C13-F5	1.288(2)
C3-C4	1.336(3)	Pt1-N3	2.030(14)
C4-C5	1.455(3)	Pt1-S1	2.248(4)
C5-C6	1.318(4)	Pt1-Cl1	2.322(6)
O1-C3	1.360(2)	Pt1-S3	2.207(4)
O1-C6	1.308(3)	S3-O2	1.799(17)
C6-S2	1.735(2)	S3-C14	1.438(12)
S2-C7	1.765(18)	S3-C15	1.797(18)
C7-C8	1.366(3)		
C7-C12	1.348(3)		
C8-C9	1.363(2)		
C9-C10	1.429(2)		

Angulo de enlace (°)			
S1-C1-N1	116.9(12)	C2-C3-O1	112.7(19)
S1-C1-N2	124.6(12)	C6-S2-C7	97.2(8)
N1-C1-N2	118.3(13)	S1-Pt1-N3	83.5(4)
C1-N2-N3	113.3(13)	S1-Pt1-S3	92.71(14)
N2-N3-C2	112.5(15)		
N3-C2-C3	128.0(18)		
C2-C3-C4	135.8(16)		

El enlace Pt-Cl presenta una distancia de 2.322 Å, la cual es ligeramente mayor de lo esperado de acuerdo a la literatura. Los ángulos de los enlaces que rodean al átomo de platino (S1-Pt-N3 de 83.5°, S1-Pt-S3 de 92.7°, S1-Pt-Cl de 177.2° y N3-Pt-S3 de 175.8°) son acordes con una geometría plano cuadrada alrededor de él. El átomo de azufre del sulfóxido de dimetilo presenta una geometría prácticamente tetraédrica con ángulos de enlace C14-S3-C15 de 107.56°, Pt-S3-C15 de 112.18°, Pt-S3-O2 de 108.78° y Pt-S3-C14 de 116.45°. El ángulo que se forma entre el anillo de furano y el plano de la tiosemicarbazona es de 9.6°, en cuanto al plano del anillo bencénico éste presenta un ángulo de 74.58° con respecto al anillo de furano.

*Aspectos químicos del
proyecto.
Parte experimental*

4.5. Parte experimental

4.5.1. Materiales e instrumentación

Los reactivos fueron adquiridos de Sigma Aldrich Co., empleándose sin mayor purificación.

Los disolventes usados fueron obtenidos de J.T. Baker y EMD Chemical Inc., y se utilizaron sin una purificación previa. Excepto el THF utilizado como disolvente en la síntesis de los aldehídos el cual se secó y destiló.

Los espectros de RMN ^1H , ^{19}F y ^{13}C NMR fueron realizados en una unidad espectrométrica Varian INOVA operando a 300 MHz. Los desplazamientos químicos para ^1H y ^{13}C fueron referenciados a TMS $\delta = 0$ ppm y para ^{19}F se empleo ácido trifluoroacético como referencia externa $\delta = -77$ ppm, usando acetona- d_6 y DMSO- d_6 como disolventes deuterados.

Los espectros de IR fueron obtenidos utilizando un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1605 en pastillas de KBr.

Los espectros infrarrojos fueron determinados de forma teórica mediante cálculos semiempíricos con el software Spartan 04 de Wavefunction.

Los puntos de fusión se determinaron empleando un aparato Fisher-Jones.

Los espectros de masas fueron realizados en un espectrómetro de masas Jeol modelo SX-102A operado con un voltaje de aceleración de 10 KV. Para IE de iones positivos las muestras fueron inyectadas directamente. Las mediciones de masas en IE fueron realizadas a 70eV con una cámara de ionización a 300 °C. Para FAB de iones positivos se utilizó Xenón de alta pureza como gas para el cañón de FAB con la cámara de ionización y sonda para la muestra a temperatura ambiente y como matriz se empleo generalmente alcohol 3-nitrobencílico R.A.

Los patrones isotópicos fueron determinados teóricamente mediante el Software Mass Spec Calculator (Mass Win).

Los análisis elementales fueron realizados por Galbraith Laboratories Inc., USA.

Los valores obtenidos fueron considerados adecuados en general cuando los valores informados para los porcentajes de contenido de carbono mostraron una variación de hasta 0.6% con respecto a los valores esperados, en el caso de los compuestos con variaciones mayores se consideraron además los resultados obtenidos mediante las otras técnicas analíticas utilizadas, observándose la limpieza de los espectros de resonancia principalmente.

R-X para la 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona y el Clorodimetilsulfóxido (5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil) fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbonato)platino(II). Los datos fueron colectados en un difractor de monocristal Bruker APEX CCD con radiación Mo-K α (λ = 0.71073 Å) a 273 °K.

R-X para Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbonato) níquel (II). Los datos fueron colectados en un difractor Siemens P4 de cuatro círculos con detector de centelleo con radiación Mo-K α (λ = 0.71069 Å) a 293 °K. La colección y reducción de datos se realizó con el programa XScans.

4.5.2. Síntesis de los compuestos

Obtención de aldehídos

Reacciones preliminares fallidas

-Reacción con tiolato de plomo (II)

Se mezclaron 1 mmol de 5-bromo-2-furaldehído y 0.5 mmol de 2,3,5,6-tetrafluorotiofenolato de plomo(II) en 20 cc de acetona, la mezcla se colocó a reflujo del disolvente con agitación dejándose por un periodo total de 3 días. Después de este periodo la disolución se dejó evaporar, al producto obtenido se le realizó una cromatografía en placa fina, observándose aún la presencia de los reactivos en cantidad importante. El sólido obtenido se trató de purificar mediante cromatografía en columna, sin embargo sólo se aíslan ambos reactivos. Debido a esto se consideraron otras posibilidades.

-Reacción con tiolato de cobre (I)

Para intentar esta reacción de síntesis, se realizó primero la obtención del 2,3,5,6-tetrafluorotiofenolato de cobre(I) a partir de óxido cuproso y el tiol correspondiente en reflujo de etanol que después de 24 horas produce un precipitado de color blanco.

Se pesaron 0.1051 g (0.6 mmol) de 5-bromo-2-furaldehído y 0.1000 g (0.6 mmol) del tiolato de cobre previamente sintetizado en 30 cc de etanol colocándose la mezcla a reflujo durante seis horas, el precipitado se filtró y la disolución se dejó evaporar obteniendo un polvo de color café soluble en acetona.

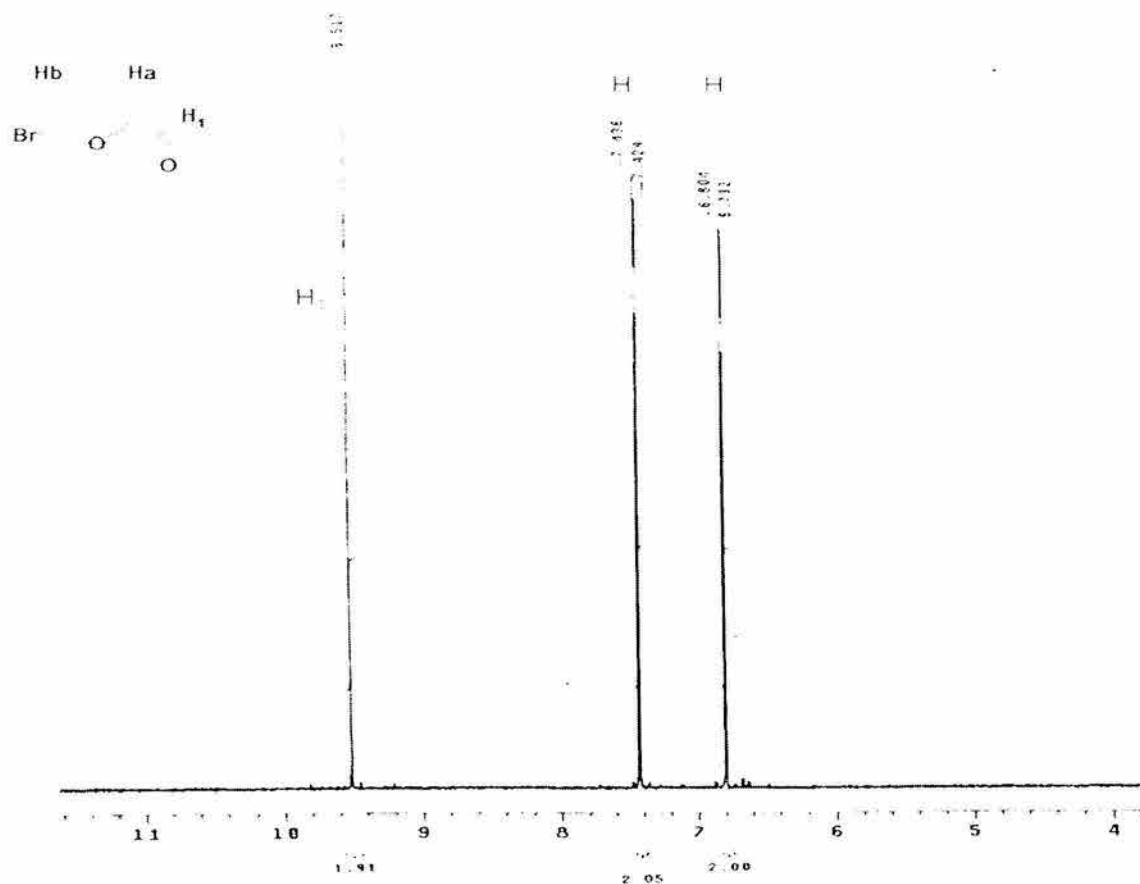


Figura 105. Espectro de ¹H RMN del 5-bromo-2-furaldehído

Al compuesto obtenido se le determinó su espectro de resonancia magnética nuclear de protón, observándose con respecto al espectro correspondiente al 5-bromo-2-furaldehído (figura 105) la desaparición de las señales correspondientes al anillo de furano, apareciendo una señal múltiple en 7.10 ppm y un singulete en 3.34 ppm permaneciendo la señal del hidrógeno del aldehído en 9.50 ppm. Este hecho nos indicó que si bien se presentó la formación de un producto, éste posee una estructura diferente a la esperada ya que se presenta la apertura del anillo de furano. Con base en estos resultados se buscó otra alternativa para efectuar la síntesis de los compuestos deseados.

-Reacción con tiol en presencia de carbonato de sodio

Inicialmente se intentó la síntesis empleando carbonato de sodio, para esto se colocaron 0.58 mmol de 5-bromo-2-furaldehído, 0.58 mmol de 2,3,5,6-tetrafluorotiofenol y 0.58 mmol de carbonato de sodio en 30 cc de acetona y se colocó la mezcla a reflujo, después de 24

horas se realizó una cromatoplaaca emplendo como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo (9:1), observándose la presencia tanto del bromofuraldehído ($R_f = 0.35$) como del tiol ($R_f = 0.75$).

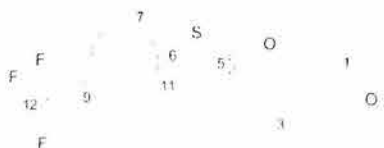
4.5.2.1. 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído (c1)



Se pesaron 0.1143 g de NaH y se colocaron en un matraz. Se lavó con hexano, se dejó secar al vacío y se puso en atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron 10 cc de THF recién destilado y seco, enseguida se agregaron lentamente 294 μ L (2.59 mmol) de 2,4-difluorobencentiol. La mezcla obtenida se dejó en agitación durante 30 minutos, enseguida se filtró y la disolución se colocó en otro matraz con atmósfera de nitrógeno. Por otro lado, se pesaron 0.5000 g (2.85 mmol) de 5-bromo-2-furaldehído colocándose en un matraz con atmósfera de nitrógeno, se agregaron 10 cc de THF recién destilado y seco. La disolución obtenida se adicionó a la disolución del tiolato de sodio obtenida inicialmente. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 horas a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. Después de este tiempo, el precipitado formado se filtró y la disolución obtenida se llevó a sequedad. Al producto obtenido se le agregaron 100 cc de hexano formándose una disolución amarilla, se llevó a sequedad obteniéndose un sólido amarillo-naranja que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleándose como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1). El compuesto obtenido es un sólido blanco con un punto de fusión de 55-56 °C y con un rendimiento del 80%. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3113 y 3095 (C-H arom), 1678 (C=O), 1597 (arom.), 1483 (C-F), 1465 (furano), 1262 (C-F), 962 (arom.). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 9.59 (s, 1H, -CHO), 7.57 (td, 1H, H_{11} - $\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HF}} = 6.3$ Hz), 7.46 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 7.19 (td, 1H, H_8 - $\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 9.3$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HH}} = 2.7$ Hz), 7.09 (td, 1H, H_{10} - $\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 8.7$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, $^5\text{J}_{\text{HF}} = 1.2$ Hz), 6.87 (d, 1H, H-furano,

$^3J_{HH} = 3.6$ Hz). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -100.64 (m, 1F, F_o - SC_6HF_4), -104.20 (m, 1F, F_p - SC_6HF_4). ^{13}C RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 177.84 (s, C1), 164.56 (dd, C7, $^1J_{CF} = 250.4$ Hz, $^3J_{CF} = 11.3$ Hz), 162.40 (dd, C9, $^1J_{CF} = 249.8$ Hz, $^3J_{CF} = 12.8$ Hz), 156.38 (s, C2), 151.44 (s, C5), 136.37 (dd, C11, $^3J_{CF} = 9.8$ Hz, $^3J_{CF} = 2.0$ Hz), 123.67 (s, C4), 118.69 (s, C3), 113.68 (dd, C10, $^2J_{CF} = 22.0$ Hz, $^4J_{CF} = 3.7$ Hz), 115.3 (dd, C6). EM-IE (m/z) calculado 240, experimental 240. Análisis elemental (%). Calculado: C, 55.00; H, 2.52; S, 13.32. Experimental: C, 54.80; H, 2.67; S, 14.19.

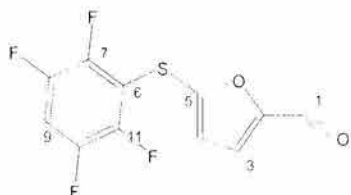
4.5.2.2. 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c3)



Se pesaron 0.1143 g de NaH al 60% y se colocaron en un matraz, enseguida se lavó con hexano filtrándose la mezcla obtenida. La disolución se descartó y el sólido se secó al vacío, una vez seco se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se agregaron 10 cc de THF recién destilado y seco, se adicionaron lentamente 342 μL (2.59 mmol) de 4-(trifluorometil)bencentiol y se dejó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente. Mientras tanto, se pesaron 0.5000 g de 5-bromo-2-furaldehído que se colocaron en un matraz bajo nitrógeno y se adicionaron 10 cc de THF recién destilado y seco. Después de transcurridos los 30 minutos, la disolución del tiol se filtró y se adicionó a la disolución del 5-bromo-2-furaldehído, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente, observándose la aparición de un precipitado. La disolución se filtró y se llevó a sequedad, al producto obtenido se le agregaron 100 cc de hexano formándose una disolución amarilla que se separó y se llevó a sequedad formando un sólido color naranja. El compuesto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1). El producto obtenido fue un polvo blanco con un rendimiento del 70%, presenta un punto de fusión de 61-62 $^{\circ}\text{C}$. I.R. (KBr, cm^{-1}) 1670 (C=O), 1605 (arom.), 1469 (furano),

1327 (C-F), 1263 (furano), 1200-1000 (arom.). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 9.68 (s, 1H, -CHO), 7.71 (d, 2H, H_m - $\text{SC}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$, $^3J_{\text{HF}} = 8.1$ Hz), 7.56 (d, 1H, H-furano, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 7.51 (d, 2H, H_o - $\text{SC}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$, $^3J_{\text{HF}} = 8.1$ Hz), 7.15 (d, 1H, H-furano, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -58.43 (s, - $\text{SC}_6\text{H}_4\text{-CF}_3$). ^{13}C RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 178.37 (s, C1), 156.74 (s, C2), 149.38 (s, C5), 140.25 (s, C7 y C11), 129.69 (s, C6), 129.39 (s, C8 y C10), 127.19 (c, C9, $^2J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz), 125.02 (c, C12, $^1J_{\text{CF}} = 270.1$ Hz), 123.20 (s, C4), 122.09 (s, C3). EM-IE (m/z) calculado 272, experimental 272. Análisis elemental (%). Calculado: C, 52.94; H, 2.59; S, 11.78. Experimental: C, 52.92; H, 2.60; S, 11.93.

4.5.2.3. 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído (c4)



Se colocaron 0.0624 g de NaH al 60% en un matraz y se lavó con hexano, posteriormente se filtró la disolución y el sólido blanco obtenido se secó al vacío, enseguida se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron 10 cc de THF recién destilado y a continuación se agregaron lentamente 140 μL (1.13 mmol) de 2,3,5,6-tetrafluorobencentiol. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de este tiempo la disolución se filtró y se adicionó a una disolución previamente preparada de 0.1990 g (1.14 mmol) de 5-bromo-2-furaldehído disueltos en 10 cc de THF recién destilado. La mezcla de reacción se colocó bajo nitrógeno y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 hrs. El precipitado obtenido se separó mediante filtración y la disolución se llevó a sequedad. Al producto obtenido se le agregaron 100 cc de hexano obteniéndose una disolución amarilla, la cual se evaporó produciendo un sólido amarillo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1). El producto obtenido fue un polvo blanco con un rendimiento del 80%, presenta un punto de fusión de

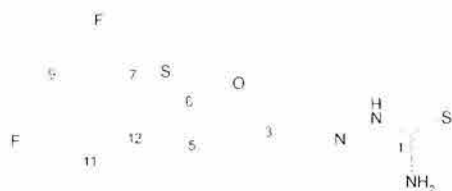
55-56 °C. I.R. (KBr, cm^{-1}) 1675 (C=O), 1492 (C-F), 1463 (furano), 913 (arom.). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 9.60 (s, 1H, -CHO), 7.73 (tt, 1H, C_6HF_4 , $^3\text{J}_{\text{HF}} = 10.2$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HF}} = 7.05$ Hz), 7.47 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.75$ Hz), 7.02 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.75$ Hz). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -130.68 (m, 2F, F_o - SC_6HF_4), -134.17 (m, 2F, F_m - SC_6HF_4). ^{13}C RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 177.96 (s, C1), 155.97 (s, C2), 148.73 (s, C5), 147.40 (dddd, C7 y C11, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 245.8$ Hz, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 14.0$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 4.2$ Hz, $^4\text{J}_{\text{CF}} = 2.2$ Hz), 147.01 (dddd, C8 y C10, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 247.7$ Hz, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 14.6$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 11.0$ Hz, $^4\text{J}_{\text{CF}} = 4.1$ Hz), 123.45 (s, C3), 119.35 (s, C4), 111.79 (t, C6, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 19.95$ Hz), 109.46 (t, C9, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 23.35$ Hz). EM-IE (m/z) calculado 276, experimental 276. Análisis elemental (%). Calculado: C, 47.83; H, 1.46; S, 11.61. Experimental: C, 47.89; H, 1.59; S, 11.87.

4.5.2.4. 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído (c7)



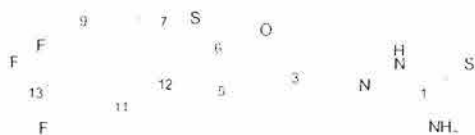
0.0915 g de NaH fueron colocados en un matraz y se lavaron con hexano, se filtró y el sólido se dejó secar al vacío, enseguida se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se adicionaron 10 cc de THF recién destilado y posteriormente se agregaron lentamente 300 μL (1.99 mmol) de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilbencentiol, dejándose en agitación durante 30 minutos. Mientras tanto, se pesaron 0.3484 g de 5-bromo-2-furaldehído y se colocaron bajo nitrógeno, enseguida se le agregaron 10 cc de THF destilado. Después de transcurridos los 30 minutos, la disolución del tiol obtenida se filtró y se transfirió a otro matraz bajo nitrógeno, a esta disolución se le agregó la disolución del aldehído correspondiente. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 24 horas a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, después de este tiempo, la disolución se filtró y se llevó a sequedad. El producto obtenido se trató con 100 cc de hexano obteniéndose una disolución amarilla, a esta disolución se le evaporó el disolvente aislándose un producto de color rosa que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se

empleó como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (9:1), El compuesto obtenido presenta una coloración amarillo pálido, con un punto de fusión de 45-46 °C y un rendimiento del 80%. I.R. (KBr, cm^{-1}) 1678 (C=O), 1481 (C-F), 1329 (C-F), 1182 (furano), 981.16 (arom.). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 9.63 (s, 1H, -CHO), 7.49 (d, 1H, H-furano, $^3J_{\text{HH}} = 3.75$ Hz), 7.13 (d, 1H, H-furano, $^3J_{\text{HH}} = 3.75$ Hz). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -54.91 (t, 3F, - CF_3 , $^4J_{\text{FF}} = 22.0$ Hz), -131.82 (m, 2F, F_o - SC_6F_4 - CF_3), -139.31 (m, 2F, F_m - SC_6F_4 - CF_3). ^{13}C RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 178.30 (s, C1), 156.49 (s, C2), 146.82 (s, C5), 123.32 (s, C3), 121.10 (s, C4), 117.7 (t, C6, $^2J_{\text{CF}} = 19.8$ Hz), además se observan señales múltiples centradas en 149.4, 147.0, 146.0, 143.6, 120.1 asignadas a los carbonos C7, C8, C9, C10, C11 y C12. EM-IE (m/z) calculado 344, experimental 344. Análisis elemental (%). Calculado: C, 41.87; H, 0.88; S, 9.32. Experimental: C, 41.74; H, 1.10; S, 9.89.

Obtención de tiosemicarbazonas**4.5.2.5. 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c8)**

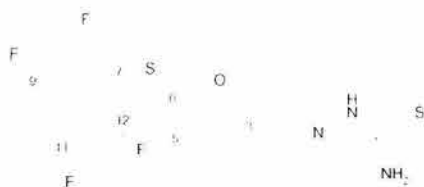
0.3000 g (1.25 mmol) de 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído se disolvieron en 10 cc de etanol, obteniéndose una disolución de color amarillo que se dejó agitando, mientras tanto se pesaron 0.1252 g (1.37 mmol) de tiosemicarbazida que se disolvieron en 15 cc de una mezcla etanol-agua (1:1). Una vez disueltos ambos compuestos, se adicionó la disolución conteniendo tiosemicarbazida a la del aldehído, se agregaron 0.2 cc de ácido acético y la mezcla obtenida se colocó a reflujo durante 24 horas. Después de transcurrido este tiempo se dejó enfriar y se evaporó el disolvente hasta un tercio de su volumen inicial, observándose la aparición de un precipitado el cuál se separó mediante filtración y se lavó con agua. El producto obtenido se purificó mediante recristalización empleando una mezcla etanol-agua (1:1). El compuesto presenta una coloración ámbar con un punto de fusión de 150-152 °C y con un rendimiento del 70%. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3461, 3303 ($-\text{NH}_2$), 3143 ($-\text{NH}-$), 1619 ($\text{C}=\text{N}$), 1479, 1142 y 1113 ($\text{C}-\text{F}$), 1472, 1337 y 1236 (furan), 965 y 858 (arom.), 1019 y 782 ($\text{C}=\text{S}$). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 10.62 (sa, 1H, $-\text{NH}-$), 8.04 (s, 1H, CH_{imino}), 7.72 (sa, 1H, $-\text{NH}_2$), 7.59 (sa, 1H, $-\text{NH}_2$), 7.33 (td, 1H, $\text{H}_{12}-\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HF}} = 6.3$ Hz), 7.15 (m, 1H, $\text{H}_9-\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 7.03 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 7.03 (m, 1H, $\text{H}_{11}-\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6.97 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.6$ Hz). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -107.26 (m, 1F, $\text{F}_o-\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$), -110.68 (m, 1F, $\text{F}_p-\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$). ^{13}C RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 180.43 (s, C1), 163.53 (dd, C8, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 248.5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 11.2$ Hz), 161.02 (dd, C10, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 247.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 12.5$ Hz), 154.41 (s, C3), 144.32(s, C6), 133.79 (dd, C12, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 2.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 9.8$ Hz), 132.29 (s, C2), 122.18 (s, C5), 118.17 (dd, C7, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 17.9$ Hz, $^4\text{J}_{\text{CF}} = 4.0$ Hz) 114.76 (s, C4), 113.37 (dd, C11, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 21.8$ Hz, $^4\text{J}_{\text{CF}} = 3.5$ Hz), 105.36 (t, C9, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 26.2$ Hz). EM-IE (m/z) calculado 313, experimental 313. Análisis elemental (%). Calculado: C, 46.00; H, 2.90; S, 20.47. Experimental: C, 44.86; H, 3.15; S, 19.83.

4.5.2.6. 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c9)



Se pesaron 0.1148 g (0.42 mmol) de 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído y se disolvieron en 10 cc de etanol, por otro lado se disolvieron 0.0423 g (0.46 mmol) de tiosemicarbazida en 10 cc de una mezcla etanol-agua (1:1). Una vez disueltos ambos compuestos se adicionó la tiosemicarbazida al aldehído, agregándose además 0.2 cc de ácido acético, la mezcla obtenida se llevó a reflujo y se dejó agitando durante 4 horas, después de transcurrido este tiempo la mezcla se filtró y la disolución separada se evaporó al vacío hasta un tercio de su volumen original, observándose la aparición de un precipitado el cuál se filtró. Este precipitado se purificó mediante recristalización empleando una mezcla etanol-agua (1:1). El compuesto obtenido presenta una coloración amarillo pálido, con un punto de fusión de 164-165 °C y con un rendimiento del 70%. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3480, 3359 (-NH₂), 3135 (-NH-), 1604 (arom., y C=N), 1326 y 1083 (C-F), 1449 y 1278 (furano), 1012 y 826 (arom.), 1127 y 786 (C=S). ¹H RMN (acetona-d₆, TMS) δ (ppm) 10.59 (sa, 1H, -NH-), 8.08 (s, 1H, CH_{imino}), 7.73 (sa, 1H, -NH₂), 7.68 (d, 2H, H_m - SC₆H₄-CF₃, ³J_{HF} = 9 Hz), 7.55 (sa, 1H, -NH₂), 7.39 (d, 2H, H_o -SC₆H₄-CF₃, ³J_{HF} = 9 Hz), 7.12 (d, 1H, H-furano, ³J_{HH} = 3.3 Hz), 7.11 (d, 1H, H-furano, ³J_{HH} = 3.3 Hz). ¹⁹F RMN (acetona-d₆, ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -57.82 (s, 3F, -CF₃). ¹³C RMN (acetona-d₆, TMS) δ (ppm) 180.64 (s, C1), 155.18 (s, C3), 131.44(s, C9 y C11), 143.48 (s, C6), 142.53 (s, C8 y C12), 132.19 (s, C2), 127.82 (s, C5), 126.96 (c, C10, ²J_{CF} = 3.9 Hz), 125.76 (c, C13, ¹J_{CF} = 367.6 Hz), 123.97 (s, C7), 114.76 (s, C4). EM-IE (m/z) calculado 345, experimental 345. Análisis elemental (%). Calculado: C, 45.21; H, 2.92; S, 18.57. Experimental: C, 44.99; H, 3.03; S, 18.29.

4.5.2.7. 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c10)

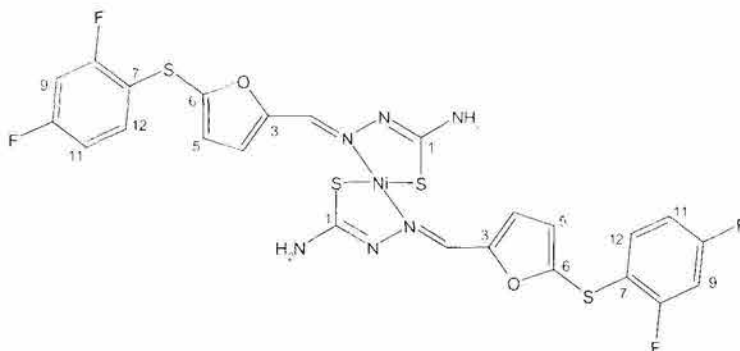


Se colocaron 0.1394 g (0.50 mmol) de 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído en 10 cc de etanol, obteniéndose una disolución amarilla. Por otro lado se pesaron 0.0510 g (0.56 mmol) de tiosemicarbazida disolviéndose en 10 cc de una mezcla etanol-agua (1:1), Una vez disueltos ambos compuestos se adicionó la disolución de tiosemicarbazida a la del aldehído y se agregaron 0.2 cc de ácido acético. La mezcla obtenida se llevó a refluxo y se dejó reaccionar durante 4 horas, después de este tiempo se concentró hasta un tercio de su volumen inicial observándose la aparición de un precipitado amarillo, se filtra el producto obtenido y se lava con agua, se recristalizó empleando una mezcla etanol-agua (1:1). El compuesto es de un color amarillo claro con un punto de fusión de 198-199 °C y con un rendimiento del 90%. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3461, 3293 ($-\text{NH}_2$), 3171 ($-\text{NH}-$), 1534 ($\text{C}=\text{N}$), 1493, 1232 ($\text{C}-\text{F}$), 1469 y 1338 (furano), 1619, 918 y 712 (arom.), 1090 y 783 ($\text{C}=\text{S}$). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 10.55 (sa, 1H, $-\text{NH}-$), 8.01 (s, 1H, CH_{mino}), 7.65 (sa, 1H, $-\text{NH}_2$), 7.65 (tt, 1H, $\text{H}_{10}-\text{SC}_6\text{HF}_4$, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 10.2$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HF}} = 7.5$ Hz), 7.55 (sa, 1H, $-\text{NH}_2$), 7.01 (d, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 6.99 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.6$ Hz). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -135.84 (m, 2F, $\text{F}_o-\text{SC}_6\text{HF}_4$), -138.76 (m, 2F, $\text{F}_m-\text{SC}_6\text{HF}_4$). ^{13}C RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 180.66 (s, C1), 154.47 (s, C3), 145.42 (m, C9 y C11), 148.77 (m, C8 y C12), 142.88 (s, C6), 132.22 (s, C2), 122.12 (s, C4), 114.49 (s, C5), 113.8 (t, C7, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 20.4$ Hz), 108.84 (t, C10, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 23.3$ Hz). EM-IE (m/z) calculado 349, experimental 349. Análisis elemental (%). Calculado: C, 41.26; H, 2.02; S, 18.36. Experimental: C, 41.06; H, 2.12; S, 18.77.

4.5.2.8. 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona (c11)



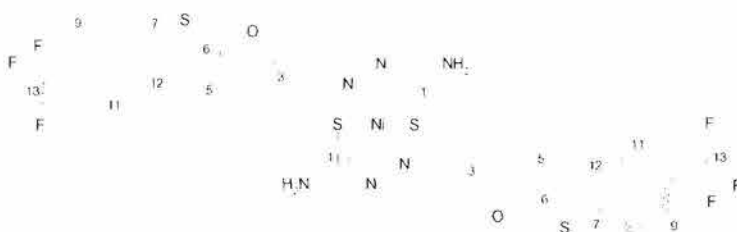
Se pesaron 0.3541g (1.029 mmol) de 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído y se disolvieron en 10 cc de etanol. Por otro lado, se pesaron 0.1094g de tiosemicarbazida (1.2 mmol) y se disolvieron en 10 cc de una mezcla etanol-agua (1:1), esta disolución se adicionó a la del aldehído obteniéndose una disolución color naranja, posteriormente se agregaron 0.2 cc de ácido acético y se dejó reaccionar durante 4 horas. Después de este tiempo se evaporó la disolución hasta la aparición de un precipitado, separándose el producto mediante filtración y lavándose con agua, se obtuvo un sólido cristalino color rosa pálido. Este producto se recrystalizó empleando una mezcla etanol-agua (1:1) y se obtuvo un producto color crema con un punto de fusión de 139-140 °C. El rendimiento de la reacción fue del 81%. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3431, 3276 (-NH₂), 3142 (-NH-), 1600 (C=N), 1480, 1329 (C-F), 1280 y 1104 (furano), 1632, 982 y 825 (arom.), 1018 y 939 (C=S). ¹H RMN (acetona-d₆, TMS) δ (ppm) 10.59 (sa, 1H, -NH-), 8.03 (s, 1H, CH_{imino}), 7.68 (sa, 1H, -NH₂), 7.58 (sa, 1H, -NH₂), 7.08 (d, H-furano, ³J_{HH} = 3.6 Hz), 7.04 (d, 1H, H-furano, ³J_{HH} = 3.6 Hz). ¹⁹F RMN (acetona-d₆, ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -56.63 (t, 3F, CF₃, ⁴J_{FF} = 22 Hz), -134.79 (m, 2F, F_o-SC₆F₄-CF₃), -141.46 (m, 2F, F_m-SC₆F₄-CF₃). ¹³C RMN (acetona-d₆, TMS) δ (ppm) 180.48 (s, C1), 132.11 (s, C2), 154.95 (s, C3), 123.41 (s, C4), 114.51 (s, C5), 140.71 (s, C6), 116.9 (t, C7, ²J_{CF} = 19.9 Hz), 148.7, 146.9, 145.7, 143.3 (m, C8, C9, C10, C11, C12, C13). EM-IE (m/z) calculado 417, experimental 417. Análisis elemental (%). Calculado: C, 37.41; H, 1.45; S, 15.37. Experimental: C, 35.94; H, 2.07; S, 15.27.

Compuestos de coordinación con níquel**4.5.2.9. Bis-(5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (c12)**

Se pesaron 0.0313g (0.1 mmol) de 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona y se disolvieron en 10 cc de etanol obteniéndose una disolución de color amarillo, por otro lado se disolvieron 0.0248g (0.1 mmol) de acetato de níquel (II) en 10 cc de agua destilada. Ambas disoluciones se calentaron y una vez disueltos ambos compuestos se adicionó la disolución de níquel a la furazona, se observa un cambio inmediato de coloración tornándose la disolución de un color ámbar. Después de unos minutos se observa la aparición de un precipitado, se dejó bajo reflujo del disolvente durante 4 horas. Se filtró y se separó un polvo de color café-amarillo, soluble en acetona y que en cromatografía de capa fina sólo muestra la presencia de un componente. El rendimiento de la reacción fue del 76% y presenta un punto de fusión de 225 °C. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3452, 3143 ($-\text{NH}_2$), 1598 ($\text{C}=\text{N}$), 1485, 1141 y 1116 (C-F), 1448, 1328 (furano), 963 y 834 (arom.), 1020 y 803 (C=S). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 7.62 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.3$ Hz), 7.05 (m, 1H, $\text{H}_{11}-\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 7.39 (td, 1H, $\text{H}_{12}-\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HF}} = 6.3$ Hz), 7.27 (s, 1H, CH_{imino}), 6.73 (sa, 2H, $-\text{NH}_2$), 7.15 (td, 1H, $\text{H}_9-\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^4\text{J}_{\text{HH}} = 2.7$ Hz, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 9.3$ Hz), 6.88 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.3$ Hz). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -106.53 (m, 1F, $\text{F}_o-\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$), -110.03 (m, 1F, $\text{F}_p-\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$). ^{13}C RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 166.23 (s, C1), 163 (m, C8), 162 (m, C10), 152.98 (s, C3), 144.44(s, C6), 133.29 (dd, C12, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 2.1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 10.2$ Hz), 128.65 (s, C2), 121.43 (s, C5), 118.36 (dd, C7, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 21.8$ Hz, $^4\text{J}_{\text{CF}} = 4.0$ Hz), 114.65 (s, C4), 113.61 (dd, C11, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 22.5$ Hz, $^4\text{J}_{\text{CF}} = 3.8$ Hz), 105.77 (t, C9, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 26.7$ Hz). EM-

FAB⁺ (m/z) calculado 683, experimental 683. Análisis elemental (%). Calculado: C, 42.18; H, 2.36; S, 18.77. Experimental: C, 42.45; H, 2.60; S, 18.79.

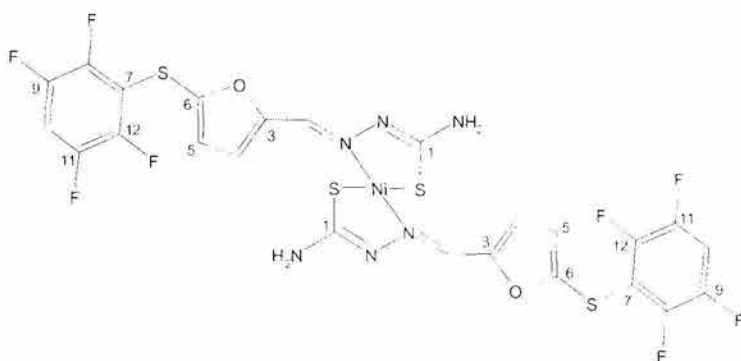
4.5.2.10. Bis-(5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (c13)



Se disolvieron 0.1035g (0.3 mmol) de 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona en 10 cc de etanol y se pesaron 0.0747g (0.3 mmol) de acetato níqueloso disolviéndose en 10 cc de agua destilada, ambas disoluciones se calentaron. La disolución de la carbazona presentó una ligera coloración amarilla. Se agregó la disolución del acetato níqueloso a la carbazona observándose un cambio inmediato de coloración tornándose la disolución de color amarillo intenso, después de 15 minutos aparece un precipitado amarillento, la mezcla de reacción se dejó bajo reflujo del disolvente durante 4 horas. Después de este tiempo se separó el precipitado obtenido mediante filtración siendo un sólido que presentó un color café-amarillo con un punto de fusión de 215 °C. El rendimiento obtenido en la reacción fue del 90%. I.R. (KBr, cm⁻¹) 3474, 3338 (-NH₂), 1603 (arom.), 1325 y 1127 (C-F), 1460 (furano), 1013 y 830 (arom.), 796 (C=S). ¹H RMN (acetona-d₆, TMS) δ (ppm) 7.70 (d, 1H, H-furano, ³J_{HH} = 3.6 Hz), 7.67 (d, 2H, H_m -SC₆H₄-CF₃, ³J_{HF} = 8.8 Hz), 7.39 (d, 2H, H_o -SC₆H₄-CF₃, ³J_{HF} = 8.8 Hz), 7.33 (s, 1H, CH_{imino}), 7.04 (d, 1H, H-furano, ³J_{HH} = 3.6 Hz), 6.79 (sa, 2H, -NH₂). ¹⁹F RMN (acetona-d₆, ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -58.45 (s, 3F, -CF₃). ¹³C RMN (acetona-d₆, TMS) δ (ppm) 166.78 (s, C1), 152.80 (s, C3), 143.03(s, C6), 141.89 (s, C8 y C12), 123.55 (s, C7), 131.79 (s, C9 y C11), 129.05 (s, C2), 128.40 (s, C5), 127.16 (c, C10, ²J_{CF} = 3.7 Hz), 126.95 (c, C13, ¹J_{CF} = 365.7 Hz), 115.62 (s, C4). EM-FAB⁺ (m/z)

calculado 747, experimental 747. Análisis elemental (%). Calculado: C, 41.78; H, 2.43; S, 17.16. Experimental: C, 41.75; H, 2.60; S, 17.79.

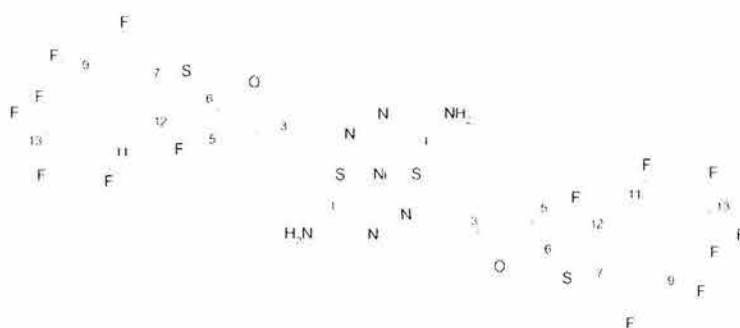
4.5.2.11. Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (c14)



0.0349 g de la 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehídótiosemicarbazona se colocaron en la mínima cantidad de etanol y se dejó agitando hasta disolución total, obteniéndose una disolución amarilla, a esta disolución se le agregó una disolución de 0.0248 g de acetato níqueloso en 5 cc de agua. Al efectuar la adición se observa un cambio inmediato de coloración, se dejó en agitación a temperatura ambiente, después de unos minutos se observa la aparición de un precipitado amarillo. La disolución se dejó en agitación durante 24 horas, después de este tiempo se filtró el precipitado obtenido, siendo éste un sólido verdoso. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (75:25). El producto obtenido fue un polvo amarillo verdoso con un rendimiento del 90%, presenta un punto de fusión de 266 °C. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3483, 3357 ($-\text{NH}_2$), 1523 (C=N), 1493, 1323 (C-F), 1480 y 1317 (furano), 913 (arom.), 1030 y 803 (C=S). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 7.67 (tt, 1H, $\text{H}_{10}\text{-SC}_6\text{HF}_4$, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 10.2$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HF}} = 7.5$ Hz), 7.58 (d, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 7.23 (s, 1H, CH_{imino}), 6.93 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 6.78 (sa, 2H, $-\text{NH}_2$). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -135.26 (m, 2F, $\text{F}_o\text{-SC}_6\text{HF}_4$), -138.42 (m, 2F, $\text{F}_m\text{-SC}_6\text{HF}_4$). ^{13}C RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 166.46 (s, C1), 154.58 (s, C3), 148.66 (m, C8, C12), 145.37 (m, C9, C11), 143.08 (s, C6), 133.73 (s,

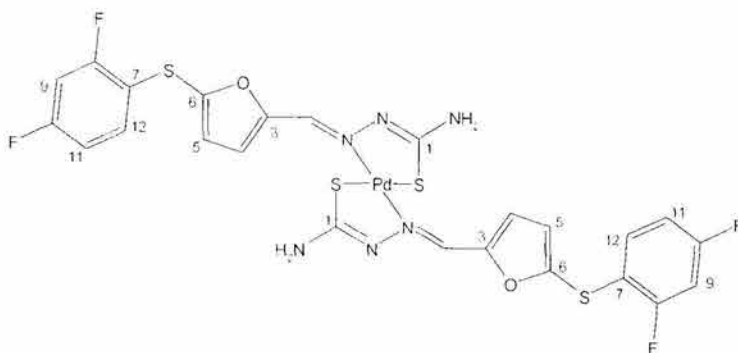
C2), 121.94 (s, C4), 114.92 (s, C5), 113.77 (t, C7, $^2J_{CF} = 19.8$ Hz), 108.80 (t, C10, $^2J_{CF} = 23.3$ Hz). EM-FAB⁺ (m/z) calculado 755, experimental 755. Análisis elemental (%). Calculado: C, 38.16; H, 1.60; S, 16.98. Experimental: C, 37.87; H, 1.68; S, 17.18.

4.5.2.12. Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)níquel (II) (c15)



Se disolvieron 0.1251g (0.3 mmol) de la 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona en 10 cc de etanol y se colocó bajo calentamiento y agitación, obteniéndose una disolución amarilla, mientras tanto, se disolvieron 0.0747g (0.3 mmol) de acetato de níquel (II) en 10 cc de agua destilada y se calentó la disolución. Una vez que ambas disoluciones estuvieron calientes se agregó la disolución de acetato níqueloso a la furazona, se observó un cambio inmediato de coloración tornándose la disolución de un color ámbar. Después de aproximadamente 15 minutos se presenta la aparición de un precipitado café claro. La reacción se dejó bajo reflujo del disolvente durante 4 horas, después de este tiempo se filtró la disolución obteniéndose un sólido verdoso. El producto obtenido fue soluble en acetona, al realizar la cromatografía en placa fina del compuesto sólo se observa un componente. El rendimiento de la reacción fue del 79%. El sólido obtenido presenta un punto de fusión de 250 °C. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3505, 3315 ($-\text{NH}_2$), 1603 ($\text{C}=\text{N}$), 1481, 1326 ($\text{C}-\text{F}$), 1180 (furano), 1644, 1142 y 830 (arom.), 1028 y 941 ($\text{C}=\text{S}$). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 7.60 (d, H-furano, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 7.24 (s, 1H, CH_{imino}), 7.03 (d, 1H, H-furano, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 6.80 (sa, 2H, $-\text{NH}_2$). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -56.65 (t, 3F,

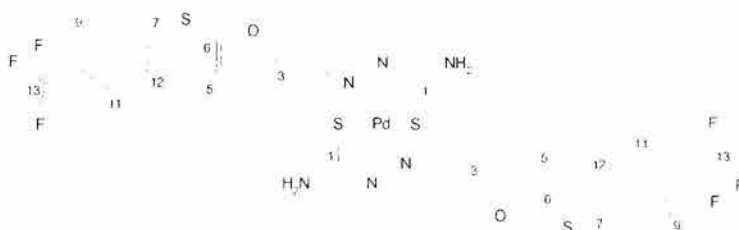
CF₃, ⁴J_{FF} = 22 Hz), -134.72 (m, 2F, F_o- SC₆F₄-CF₃), -141.47 (m, 2F, F_m- SC₆F₄-CF₃). ¹³C RMN (acetona-d₆, TMS) δ (ppm) 161.81 (s, C1), 152.43 (s, C3), 145.7, 145.6, 141.8, 141.6 (m, C8, C9, C10, C11, C12, C13), 140.96 (s, C6), 127.95 (s, C2), 122.84 (s, C4), 116.96 (s, C7), 114.63 (s, C5). EM-FAB⁺ (m/z) calculado 891, experimental 891. Análisis elemental (%). Calculado: C, 35.04; H, 1.13; S, 14.39. Experimental: C, 34.94; H, 1.32; S, 14.77.

Compuestos de coordinación con paladio**4.5.2.13. Bis-(5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbazonato)paladio (II) (c16)**

0.1252 g (0.4 mmol) de 5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehido tiosemicarbazona se disolvieron en 10 cc de cloroformo obteniéndose una disolución de color amarillo. Por otra parte, se pesaron 0.0460 g (0.2 mmol) de acetato de paladio (II) y se colocaron así mismo, en 10 cc de cloroformo formándose una disolución color naranja, ésta fue adicionada a la disolución conteniendo la carbazona y se observa un cambio inmediato de coloración tornándose la disolución rojiza. La mezcla obtenida se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas, después de transcurrido este tiempo se procedió a evaporar el disolvente y el producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se empleó como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (66.6:33.3). El compuesto obtenido fue un polvo rojo oscuro con un punto de fusión de 225 °C. El rendimiento de la reacción fue del 50%. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3455, 3353 ($-\text{NH}_2$), 1482, 1326, 1140 y 1113 (C-F), 1456, 1420 y 1297 (furan), 963 y 847 (arom.), 1013 y 795 (C=S). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 7.52 (s, 1H, CH_{imino}), 7.41 (td, 1H, H_{12} - $\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HF}} = 6.3$ Hz), 7.09 (m, 1H, H_9 - $\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 7.06 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.8$ Hz), 6.96 (m, 1H, H_{11} - $\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$), 6.82 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.8$ Hz), 6.34 (sa, 2H, $-\text{NH}_2$). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -106.62 (m, 1F, F_o - $\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$), -110.02 (m, 1F, F_p - $\text{SC}_6\text{H}_3\text{F}_2$). ^{13}C RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 165.96 (s, C1), 162.82 (dd, C8, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 247.9$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 10.7$ Hz), 160.55 (dd, C10, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 246.1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 11.6$ Hz), 150.96 (s, C3), 142.75(s, C6), 132.98 (dd, C12, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 2.3$ Hz, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 9.6$ Hz), 128.42 (s, C2), 113.18 (s, C4), 118.61 (dd, C7, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 17.9$ Hz, $^4\text{J}_{\text{CF}} = 4.0$ Hz), 120.12 (s, C5), 112.79 (dd, C11, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 19.2$ Hz, $^4\text{J}_{\text{CF}} = 3.3$ Hz), 104.81 (t, C9, $^1\text{J}_{\text{CF}}$

= 26.2 Hz). EM-FAB⁺ (m/z) calculado 731, experimental 731. Análisis elemental (%). Calculado: C, 39.43; H, 2.21; S, 17.54. Experimental: C, 40.39; H, 2.39; S, 16.98.

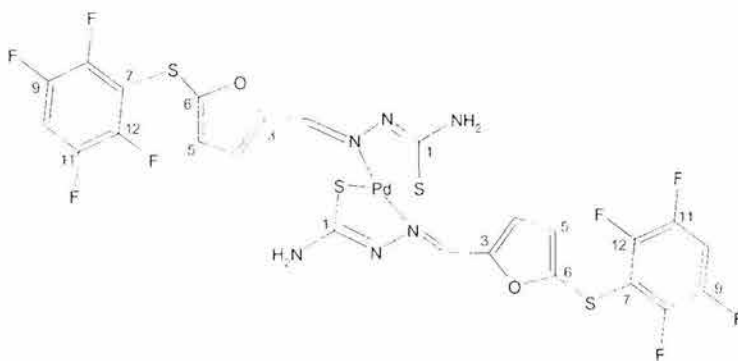
4.5.2.14. Bis-(5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)paladio (II) (c17)



Se pesaron 0.1725 g (0.5 mmol) de 5-[(4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona y 0.0561 g (0.25 mmol) de acetato de paladio (II), ambos compuestos se disolvieron por separado en 10 cc de cloroformo, una vez disueltos se obtuvo una disolución ligeramente amarilla para la carbazona y una disolución naranja para el acetato de paladio, adicionándose esta segunda a la primera. Se observa un cambio inmediato de coloración obteniéndose una disolución naranja rojiza que se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de este tiempo se evaporó el disolvente y el producto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo (66.6:33.3). Se separó un polvo de color naranja con punto de fusión de 235 °C y con un rendimiento del 60%. I.R. (KBr, cm⁻¹) 3312, 3153 (-NH₂), 1325, 1122 y 1085 (C-F), 1012 y 826 (arom.), 798 (C=S). ¹H RMN (acetona-d₆, TMS) δ (ppm) 7.64 (d, 1H, H-furano, ³J_{HH} = 3.6 Hz), 7.62 (d, 2H, H_m-SC₆H₄-CF₃, ³J_{HF} = 9.4 Hz), 7.36 (d, 2H, H_o-SC₆H₄-CF₃, ³J_{HF} = 9.4 Hz), 7.26 (s, 1H, CH_{imino}), 7.02 (d, 1H, H-furano, ³J_{HH} = 3.6 Hz), 6.66 (sa, 2H, -NH₂). ¹⁹F RMN (acetona-d₆, ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -58.26 (s, 3F, -CF₃). ¹³C RMN (acetona-d₆, TMS) δ (ppm) 166.78 (s, C1), 152.80 (s, C3), 142.62(s, C6), 141.89 (s, C8 y C12), 131.79 (s, C9 y C11), 129.25 (s, C2), 128.40 (s, C5), 127.18 (c, C10, ²J_{CF} = 3.8 Hz), 124.83 (c, C13, ¹J_{CF} = 371.1 Hz), 123.55 (s, C7), 113.48 (s, C4). EM-FAB⁺ (m/z) calculado

795, experimental 795. Análisis elemental (%). Calculado: C, 39.28; H, 2.28; S, 16.13. Experimental: C, 40.94; H, 2.40; S, 16.76.

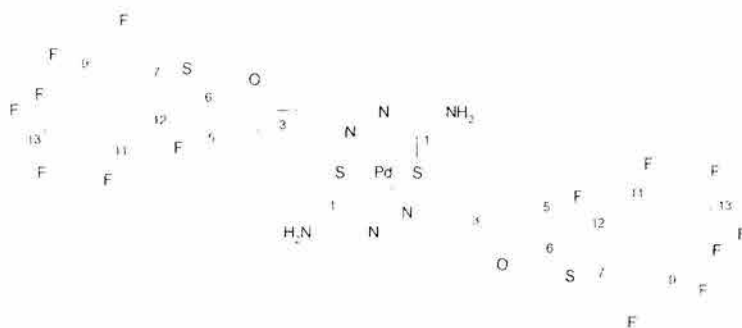
**4.5.2.15. Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbonato)paladio (II)
(c18)**



Se colocaron 0.0715 g del ligante 5-[(2,3,5,6-tetrafluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbonato en 10 cc de cloroformo y se dejó en agitación, se observa la formación de una suspensión. El acetato de paladio (II) (0.0230 g) se disolvió en 10 cc de cloroformo obteniéndose una disolución de color naranja, esta disolución se adicionó al ligante presentándose un cambio inmediato de coloración, la disolución se tornó hacia un color rojizo desapareciendo la suspensión. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se aprecia la aparición de un precipitado rojo que se filtró de la disolución. Este producto fue soluble en acetona y fue purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo (66.6:33.3). El compuesto obtenido presentó una coloración naranja oscuro con un punto de fusión de 265 °C. El rendimiento de la reacción fue del 65%. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3301, 3173 ($-\text{NH}_2$), 1493, 1327 (C-F), 1480 y 1317 (furano), 918 (arom.), 1015 y 795 (C=S). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 7.64 (tt, 1H, $\text{H}_{10}\text{-SC}_6\text{HF}_4$, $^3\text{J}_{\text{HF}} = 10.2$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HF}} = 7.6$ Hz), 7.40 (s, 1H, CH_{imino}), 6.98 (d, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 6.84 (d, 1H, H-furano, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 6.28 (sa, 2H, $-\text{NH}_2$). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -135.90 (m, 2F, $\text{F}_o\text{-SC}_6\text{HF}_4$), -138.68 (m, 2F, $\text{F}_m\text{-SC}_6\text{HF}_4$). ^{13}C RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 165.80 (s, C1), 153.20 (s, C3),

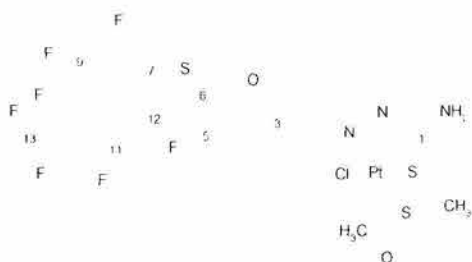
148.60(m, C8, C12), 145.40 (m, C9, C11), 141.82 (s, C6), 129.11 (s, C2), 121.30 (s, C4), 114.40 (s, C5), 113.50 (t, C7, $^2J_{CF} = 20.3$ Hz), 109.40 (t, C10, $^2J_{CF} = 23.6$ Hz). EM-FAB⁺ (m/z) calculado 803, experimental 803. Análisis elemental (%). Calculado: C, 35.90; H, 1.51; S, 15.97. Experimental: C, 33.53; H, 1.59; S, 14.93.

4.5.2.16. Bis-(5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbonato)paladio (II) (c19)



Se disolvieron 0.0854 g de 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbonato en 10 cc de cloroformo, formándose una disolución de color amarillo claro. Por otro lado se disolvieron 0.0230 g de acetato de paladio (II) en 10 cc de cloroformo, se obtuvo una disolución color naranja que se adicionó a la del ligante observándose un cambio inmediato de coloración formándose una disolución rojiza, la cual se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas. La disolución obtenida se evaporó para dar un sólido rojo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo (66.6:33.3). El producto separado fue un polvo de color café rojizo con un punto de fusión de 240 °C y con un rendimiento del 60%. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3309, 3168 ($-\text{NH}_2$), 1611 (C=N), 1481, 1326 (C-F), 1148 (furano), 1644, 981 y 826 (arom.), 1018 y 941 (C=S). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 7.47 (s, 1H, CH_{imino}), 7.06 (d, H-furano, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 6.97 (d, 1H, H-furano, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$ Hz), 6.38 (sa, 2H, $-\text{NH}_2$). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -56.49 (t, 3F, CF_3 , $^4J_{\text{FF}} = 22.1$ Hz), -134.39 (m, 2F, F_o - SC_6F_4 - CF_2), -141.35 (m, 2F, F_m - SC_6F_4 - CF_3). ^{13}C RMN (acetona- d_6 ,

TMS) δ (ppm) 161.34 (s, C1), 151.21 (s, C3), 144.51, 143.73, 142.66, 142.04 (m, C8, C9, C10, C11, C12, C13), 140.98 (s, C6), 126.48 (s, C2), 121.34 (s, C4), 118.47 (s, C5), 117.24 (t, C7, $^2J_{CF} = 17.8$ Hz). EM-FAB⁺ (m/z) calculado 939, experimental 939. Análisis elemental (%). Calculado: C, 33.26; H, 1.07; S, 13.66. Experimental: C, 33.93; H, 1.18; S, 13.95.

Compuestos de coordinación con platino**4.5.2.17. Clorodimetilsulfóxido (5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)platino (II) (c20)**

Para la obtención del compuesto con platino fue necesario preparar primero el complejo diclorobis-(dimetilsulfóxido)platino (II), esto se realizó disolviendo 1.2450 g de tetracloroplatinato (II) de potasio en 10 cc de agua, a la disolución resultante se le adicionaron 0.64 cc de dimetilsulfóxido con agitación, se dejó en reposo a temperatura ambiente observándose la aparición de un precipitado cristalino amarillo en forma de agujas. El producto obtenido se lavó con tres porciones de 5 cc de agua y se colocó al vacío durante la noche.

Se pesaron 0.1012 g (0.2 mmol) de diclorobis(dimetilsulfóxido)platino (II) y se disolvieron en 10 cc de metanol, separadamente se preparó una disolución de 0.1000 g (0.2 mmol) de 5-[(2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazona en 5 cc de metanol. Una vez disueltos ambos compuestos se calentaron y se adicionó la disolución de la tiosemicarbazona a la disolución conteniendo al platino, se presentó un cambio de coloración primeramente hacia amarillo y después de 15 minutos se tornó de color naranja claro, la cuál se dejó evaporar a temperatura ambiente. Después de varios días de evaporación lenta se obtuvieron cristales romboédricos de color rojo anaranjado solubles en acetona y que presentan un punto de descomposición de 210 °C. I.R. (KBr, cm^{-1}) 3295, 3149 ($-\text{NH}_2$), 1614 ($\text{C}=\text{N}$), 1482, 1326 ($\text{C}-\text{F}$), 1182, 1148 (furan), 981 y 826 (arom.), 1020 y 943 ($\text{C}=\text{S}$). ^1H RMN (acetona- d_6 , TMS) δ (ppm) 8.40 (s, 1H, CH_{imino} , $^3J_{\text{Pt-H}} = 26.1\text{Hz}$), 7.84 (d, H-furano, $^3J_{\text{HH}} = 3.6\text{ Hz}$), 7.13 (d, 1H, H-furano, $^3J_{\text{HH}} = 3.6\text{ Hz}$), 7.10 (sa, 2H, $-\text{NH}_2$), 3.53 (s, 6H, $^3J_{\text{Pt-H}} = 20.1\text{Hz}$). ^{19}F RMN (acetona- d_6 , ácido trifluoroacético como referencia externa) δ (ppm) -56.66 (t, 3F, CF_3 , $^2J_{\text{F-F}} = 22.9\text{ Hz}$), -134.21 (m, 2F, $\text{F}_o-\text{SC}_6\text{F}_4-\text{CF}_3$), -141.22 (m, 2F, $\text{F}_m-\text{SC}_6\text{F}_4-\text{CF}_3$). ^{13}C RMN (acetona- d_6 ,

TMS) δ (ppm) 161.76 (s, C1), 124.50 (s, C2), 151.58 (s, C3), 123.15 (s, C4), 122.63 (s, C5), 139.93 (s, C6), 117.28 (s, C7), 149.0, 146.8, 145.2, 143.4 (m, C8, C9, C10, C11, C12, C13), 46.47 (s, C14, C15). EM-FAB⁺ (m/z) calculado 725, experimental 725. Análisis elemental (%). Calculado: C, 24.85; H, 1.53; S, 13.26. Experimental: C, 25.04; H, 1.38; S, 12.68.

*Aspectos biológicos del
proyecto.
Antecedentes*

5. Parte II. Aspectos Biológicos del proyecto

5.1. Antecedentes

Existe una gran variedad de microorganismos que pueden infectar al ser humano, animales y plantas, produciendo enfermedades cuya gravedad oscila entre una infección débil hasta, en casos extremos, la muerte. Las enfermedades infecciosas que ocupan los primeros lugares de morbilidad y mortalidad en los países en desarrollo son aquellas relacionadas con vías respiratorias y la diarrea. Para el tratamiento de estos padecimientos en la mayoría de las ocasiones es necesario el empleo de antibióticos, sin embargo, el abuso por el sector salud de este tipo de compuestos, la falta de seguimiento de los esquemas de tratamiento asignados a los pacientes, la automedicación por parte de la población en general, así como la gran adaptabilidad de los microorganismos ha llevado a la obtención selectiva de cepas resistentes a estos compuestos, encontrándose este hecho agravado en el ámbito hospitalario⁹⁰.

Entre los microorganismos de interés médico en los que se ha determinado un incremento en la resistencia a los antibióticos se encuentran: *Escherichia coli*, *Proteus sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella dysenteriae*, *Salmonella tiphy*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans*⁹¹.

Los problemas de resistencia bacteriana a los antibióticos se presentan con mayor incidencia e importancia en el medio intrahospitalario, es decir en aquellas infecciones que el paciente de un hospital adquiere dentro del hospital durante su estancia o que se presentan durante las primeras 72 horas posteriores al egreso. En general de los enfermos que se hospitalizan entre el 5 y el 10 % adquieren por lo menos una infección de este tipo^{92,93}.

En la mayoría de los hospitales generales la causa más frecuente de infecciones intrahospitalarias son las de vías urinarias, seguidas por las de heridas quirúrgicas, neumonías y bacteriemias (tabla 42)^{94,95}.

Tabla 42. Infecciones intrahospitalarias en el Instituto Nacional de la Nutrición

Tipo de infección	Agentes causales más comunes
Vías urinarias (26.6 %)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Candida sp</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
Heridas quirúrgicas (24.4%)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> .
Neumonía (12.1%)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida sp</i> , <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> .
Bacteriemia primaria (9.5%)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus coagulasa positivo</i> , <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> .
Otros	No definidos

Como se puede observar en la tabla anterior, las bacterias más frecuentemente involucradas en infecciones intrahospitalarias y habitualmente relacionadas con esquemas de multiresistencia a los antibióticos son: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* y *Escherichia coli*.

De toda la gran variedad de microorganismos existentes sólo algunos cuantos son empleados como ejemplares modelo para los diversos estudios que se realizan. Las bacterias que se emplean más comúnmente se encuentran divididas de acuerdo a su tinción al Gram, ya sea positivas o negativas, pudiendo ser seleccionadas de acuerdo a la resistencia que presentan ante algunos compuestos o condiciones, así como a su alta incidencia dentro de la población. Debido a sus características de alta incidencia y resistencia se eligieron como bacterias de importancia para este proyecto a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* y *Potius vulgaris*. Las descripciones de estos microorganismos se presentan a continuación.

5.1.1. Agentes etiológicos

Bacterias Gram-Positivas

Staphylococcus aureus

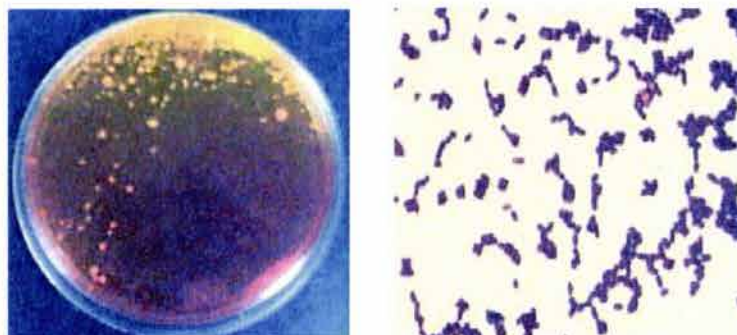


Figura 106. Fotografías de *Staphylococcus aureus*.

El género *Staphylococcus* está considerablemente difundido en la naturaleza, se localiza en la piel del ser humano y de diversas especies de animales, es una bacteria muy resistente sobreviviendo mucho tiempo en el aire encontrándose también sobre objetos inanimados y superficies secas. Puede colonizar la mucosa de las fosas nasales y generar un portador asintomático pudiéndose contaminar a otros individuos o tejidos, la transmisión de persona a persona es la más importante, sobre todo en los hospitales. Se puede introducir en el hombre por vías respiratorias, por ingestión, por escoriaciones de la piel y por las mucosas de órganos genitales.

El *Staphylococcus* pertenece a la familia *Micrococcaceae*, son bacterias de forma redonda (cocos) que se agrupan en racimos. Gram-positivos, no esporulados, no presentan pilis ni flagelos, en algunos casos algunas cepas pueden presentar cápsula. Se desarrolla como aerobio o anaerobio facultativo y con una temperatura óptima de 37 C °. Pueden producir un pigmento característico de color amarillo dorado el cual sólo es visible en anaerobiosis. Estas bacterias crecen aún a altas concentraciones de cloruro de sodio y dependiendo de la especie pueden coagular o no el plasma^{96,97,98}.

Desde el punto de vista médico, los *Staphylococcus* son agentes etiológicos de un gran número de infecciones en el hombre, dan lugar a inflamaciones, necrosis y formación de abscesos debido a la acción de sus componentes estructurales y a su capacidad de producir toxinas. Las manifestaciones clínicas se deben a las toxinas, mientras que otras

enfermedades son consecuencia de la proliferación del microorganismo con formación de abscesos y destrucción hística. Algunas veces, estas bacterias se diseminan por una lesión localizada y entran al torrente sanguíneo desde el sitio infectado colonizando diferentes tejidos internos distantes, como riñones, cerebro, pulmones, huesos, ojos y corazón.

Bacterias Gram-Negativas

Escherichia coli

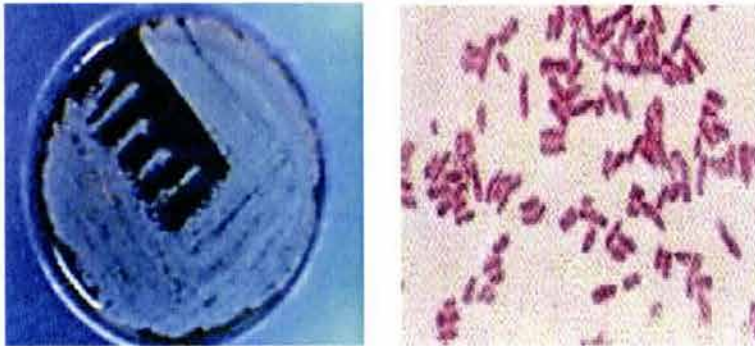


Figura 107. Fotografías de *Escherichia coli*.

Son bacterias en forma de bacilos, Gram(-), aerobio y anaerobio facultativo, no esporulados, móviles con flagelos peritricos, la mayoría presenta fimbrias y pilis, fermentadores de lactosa con producción de ácido y gas, se desarrollan bien a 35 - 37° C. Se les encuentra como flora nativa en el intestino de los animales de sangre caliente, por esta razón su localización en cualquier material se considera como indicio de contaminación fecal. Cuando este microorganismo sale de su hábitat natural, puede producir patologías en cualquier parte del organismo si las condiciones son favorables, en estos casos las infecciones causadas son de gravedad. Es frecuente encontrarla en heridas, puede infectar vías respiratorias y vías urinarias, son enteropatógenas (producen gastroenteritis) y enterotoxigénicas (invaden la mucosa intestinal produciendo una toxina), puede producir abscesos en el hígado⁹⁹.

Klebsiella sp

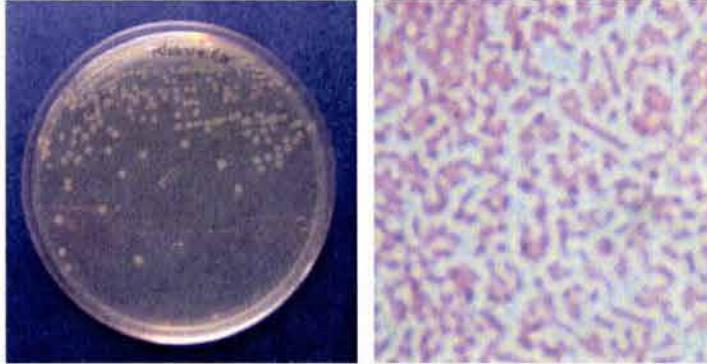


Figura 108. Fotografías de *Klebsiella sp*.

Al igual que *Escherichia coli* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*. Este microorganismo presenta forma de bacilo, no flagelado y por lo tanto inmóvil, muestra cápsulas grandes y con una tinción Gram(-). En general produce colonias mucoides que se desarrollan favorablemente a una temperatura de 37° C, así como a temperatura ambiente. Se encuentra en el intestino como comensal natural, la flora intestinal normal dificulta la colonización por *Klebsiella*, la administración de antibióticos perturba la microflora sensible normal permitiendo la proliferación de cepas de *Klebsiella* resistentes. Fuera del intestino puede resultar patógeno, por ejemplo en vías urinarias o en vías respiratorias. La especie del género que se aísla más frecuentemente es *Klebsiella pneumoniae*, como su nombre lo indica esta bacteria puede causar neumonía, aunque es responsable de diversos cuadros clínicos como: infecciones de heridas, de vías urinarias, meningitis y bacteriemia. *Klebsiella oxytoca* es otra especie del género que provoca la misma gama de enfermedades que *Klebsiella pneumoniae*, aunque con una frecuencia menor.

El género *Klebsiella* se ha encontrado involucrado en infecciones intrahospitalarias en diferentes partes del mundo, siendo uno de los primeros agentes causales responsable de bacteriemias y de infecciones de vías urinarias, así como el caso de infecciones de quemaduras.

Proteus vulgaris

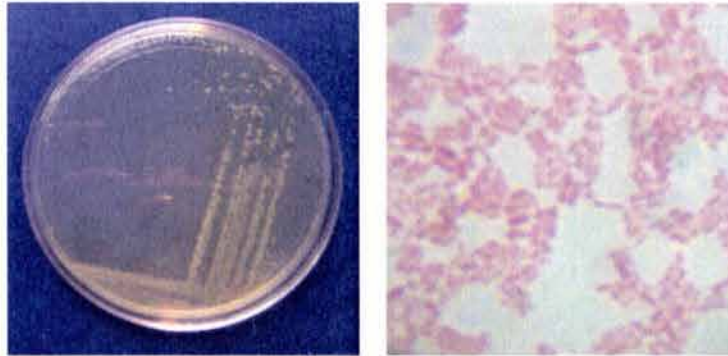


Figura 109. Fotografías de *Proteus vulgaris*.

Tanto *Proteus* como *Klebsiella* se consideran bacilos entéricos porque con frecuencia están presentes en el tracto entérico, pero su potencial patógeno se expresa normalmente en otros lugares del organismo. Son habitantes comunes del suelo y del agua que contiene materia orgánica en descomposición, encontrándose habitualmente en aguas residuales. Aunque se identifican cuatro especies de *Proteus*, únicamente dos ocasionan enfermedades en el ser humano: *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*. Se consideran como patógenos oportunistas: Entre los procesos infecciosos en los que se encuentra involucrado están las infecciones oculares y óticas, peritonitis y abscesos supurativos en diversos lugares. Muchas de las infecciones producidas están asociadas a hospitales y las cepas responsables tienden a mostrar resistencia múltiple a los antimicrobianos.

Son Bacilos Gram(-), sin forma definida; sin embargo, las formas ovoides son comunes y en los cultivos hormigueantes predominan las células filamentosas largas y curvadas, aerobios y anaerobios facultativos, son móviles debido a que poseen flagelos peritricos, no presentan cápsula y son no esporulados. Se cultiva a 37° C. La importancia de sus infecciones nosocomiales prevalentes sólo es sobrepasada por *Escherichia coli* y por *Klebsiella*. Las ureasas que *Proteus* produce son nefrotóxicas favoreciendo la infección intracelular del epitelio tubular del riñón, siendo una de las principales causas de la aparición de cálculos renales¹⁰⁰.

5.1.2. Epidemiología de la resistencia a los antimicrobianos

El descubrimiento de cepas de bacterias resistentes se presentó poco tiempo después de la aplicación de la penicilina durante la II Guerra Mundial, ya en 1944 se informó de cepas de *Staphylococcus aureus* productoras de β -lactamasas, enzimas que hidrolizan la penicilina haciéndola inefectiva. Aunque inicialmente la resistencia sólo se presentaba esporádicamente, en poco tiempo se presentó una rápida propagación. De un 14% de cepas resistentes en 1946 se llegó al 59% en 1950 y para el año 2000 en España se alcanzó el 95% de cepas resistentes.

De acuerdo a lo anterior, la industria farmacéutica ha desarrollado nuevos antibióticos a partir de los compuestos iniciales, pero en los cuales se han mejorado las características de resistencia a las penicilinasas. Así surgieron nuevos compuestos como la meticilina y la oxacilina; sin embargo, en los años sesentas se presentaron las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* (Gram-positivo) resistentes a meticilina (MRSA) o resistentes a oxacilina (ORSA). Más recientemente, en 1996 se informó acerca del aislamiento de una cepa resistente a la vancomicina con una sensibilidad intermedia (VISA).

En el caso de microorganismos Gram-negativos, se conoce la existencia de cepas de *Klebsiella* y *Escherichia coli* que producen β -lactamasas de amplio espectro (BLEA), capaces de hidrolizar a la cefatoxima por ejemplo. Otros microorganismos que fácilmente desarrollan resistencia frente a cualquier antibiótico son *Pseudomonas* y *Acinetobacter*¹⁰¹. De acuerdo a lo anterior, el desarrollo de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana es cada día más necesario, ya que a pesar de la gran cantidad de fármacos con que se cuenta en la actualidad, el incremento de microorganismos resistentes a estos productos e incluso a aquellos de reciente aparición es una limitante para la aplicación efectiva de estos compuestos¹⁰².

Una posibilidad en la búsqueda de alternativas para los actuales fármacos se encuentra en la modificación estructural de compuestos con probada actividad antimicrobiana, mediante la introducción o reemplazo de diferentes grupos funcionales, con el fin de evadir los mecanismos de resistencia y potenciar la acción que presenten.

***Aspectos biológicos del
proyecto.
Objetivos***

5.2. Objetivos

Objetivo general

Evaluar la actividad antibacteriana de los compuestos 5-(fluorofeniltiolados) derivados de la 2-furfural tiosemicarbazona obtenidos empleando cepas de referencia de los géneros *Staphylococcus*, *Escherichia*, *Klebsiella* y *Proteus*, con el propósito de determinar la posible modificación de la actividad antibacteriana con respecto a la 5-nitro-2-furaldehído semicarbazona.

Objetivos particulares

Evaluar la actividad antibacteriana de cada una de las tiosemicarbazonas obtenidas, así como sus compuestos de coordinación respectivos con níquel y paladio.

Comparar la actividad de los compuestos obtenidos con la presentada por la 5-nitro-2-furaldehído semicarbazona (NFz), un fármaco comercial (Furacín disolución) y con la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona (NtFz).

***Aspectos biológicos del
proyecto.
Parte experimental***

5.3. Parte experimental

5.3.1. Materiales y métodos

5.3.1.1. Bacterias

Se emplearon cepas de las especies *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* y *Proteus vulgaris*. Todas las pruebas se realizaron por triplicado empleando cepas control tipo americano (ATCC). Estas cepas fueron confirmadas mediante la realización de pruebas bioquímicas generales y específicas para cada bacteria. Las cepas fueron proporcionadas por el laboratorio de microbiología de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca.

5.3.1.2. Pruebas de sensibilidad

La susceptibilidad de cada bacteria se analizó mediante el método de Kirby-Bauer de difusión en disco, para esto se prepararon cultivos puros de cada cepa empleando medio de cultivo agar nutritivo, que se dejaron incubar a 37° C durante 24 horas, posteriormente se tomaron bacterias con asa estéril y se inoculó una disolución salina al 0.85% hasta ajustar a una concentración 0.5 del estándar de McFarland (concentración aproximada de 1.5×10^8 bacterias/cc). De esta suspensión se realizó una dilución 1/20 y se tomaron 100 μ l dispersándose sobre una placa de agar Mueller-Hinton mediante estría cerrada con asa triangular para obtener un cultivo uniforme^{103,104}.

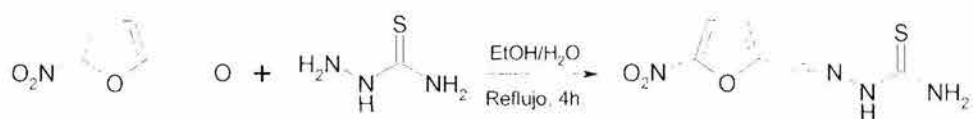
Por otra parte, se prepararon disoluciones con una concentración de 150 μ g/cc de cada uno de los compuestos por probar empleando como disolvente etanol, se colocaron 20 μ L de cada una de estas disoluciones en sensidiscos de papel filtro Whatmann # 41 de 0.6 cm de diámetro previamente esterilizados.

Una vez preparados los sensidiscos se procedió a colocarlos sobre los medios de cultivo correspondientes para cada bacteria por probar (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp* y *Proteus vulgaris*), así mismo se colocaron sensidiscos control en los que

se analizó la posible influencia del disolvente, se incubaron a 37° C en condiciones aerobias. Después de transcurrido este tiempo se dejaron a temperatura ambiente y se procedió a determinar la zona de inhibición del crecimiento bacteriano midiendo los diámetros de los halos de inhibición para cada compuesto y cada microorganismo.

5.3.1.3. Síntesis de la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona (Nitrotiofurazona)

Para efectuar las pruebas de actividad de esta última se procedió a sintetizarla a partir de 5-nitro-2-furaldehído y de tiosemicarbazida (esquema 33) mediante una reacción de adición para la obtención de la base de Schiff correspondiente.



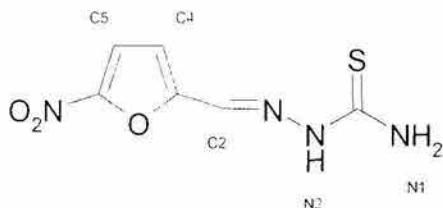
Esquema 33. Reacción de obtención de la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona (NtFz)

Así que se colocaron 0.5000 g (3.544 mmol) de 5-nitro-2-furaldehído y se disolvieron en 15 cc de etanol, obteniéndose una disolución de color amarillo claro. Por otro lado, se pesaron 0.3553 g de tiosemicarbazida y se disolvieron en 30 cc de una mezcla etanol:agua (1:1) obteniéndose una disolución transparente e incolora. Se mezclaron ambas disoluciones y se agregaron 0.3 cc de ácido acético, se colocó a reflujo y en agitación, después de unos minutos se observa la aparición de un precipitado amarillo, la mezcla de reacción se dejó durante cuatro horas, después de este tiempo se filtró el precipitado de donde se obtuvo un sólido amarillo (NtFz) que se dejó secar, el producto presenta un punto de descomposición de 240 °C. El rendimiento de la reacción fue del 96%. Las pruebas de solubilidad mostraron una solubilidad total del compuesto en DMSO y acetonitrilo, solubilidad parcial en acetona y en agua es poco soluble.

*Aspectos biológicos del
proyecto.
Resultados y discusión*

5.4. Resultados y discusión

5.4.1. Obtención de la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona (NtFz)

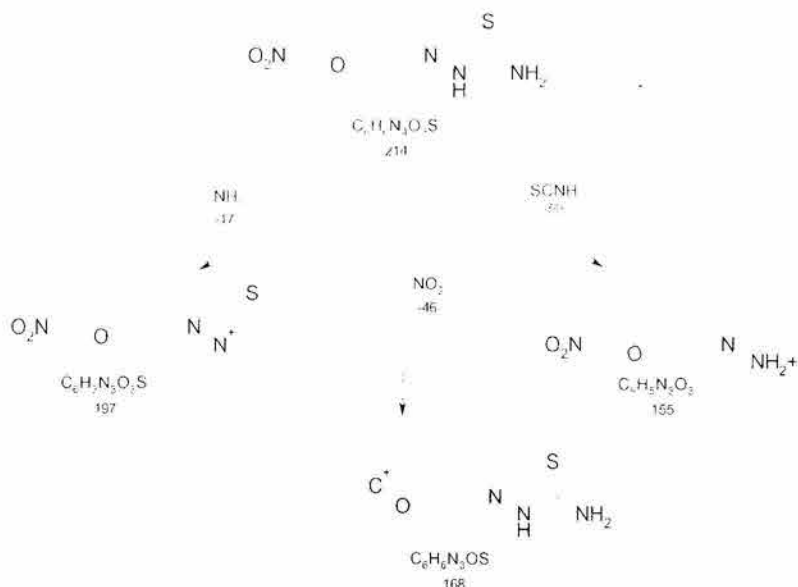


El compuesto se obtuvo como un sólido amarillo pálido con un punto de descomposición de 240 °C. En el espectro de masas del compuesto se observa una señal con una relación masa/carga (m/z) = 214 correspondiente al pico base y al ion molecular, con el patrón isotópico esperado para la estructura propuesta el cual fue determinado teóricamente mediante el programa mass_win (figura 110).



Figura 110. Ion molecular experimental (EM-IE) y calculado para la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona

El patrón de fragmentación muestra el pico base en m/z = 214 y señales importantes en abundancia en m/z = 197, 168 y 155 y que corresponden a la pérdida de fragmentos NH_3 , NO_2 y SCNH de acuerdo al esquema 34.



Esquema 34. Fragmentación para la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona

Así mismo, se pueden explicar fragmentos de menor abundancia como son $m/z = 126$ proveniente del fragmento $m/z = 155$ mediante la pérdida de NNH (29 unidades m/z) y $m/z = 108$ procedente del fragmento $m/z = 168$ por la salida de $SCNH_2$ (60 unidades m/z).

El espectro infrarrojo del compuesto presenta bandas en 3461 y 3300 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de alargamiento $N-H$ ν_s y ν_{as} para el grupo amino terminal de la tiosemicarbazona, en 3084 cm^{-1} se observa una banda que se asigna a la vibración de alargamiento ν_{N-H} sobre el $N(2)$ de la molécula, la vibración de deformación δ_{N-H} aparece en 1601 cm^{-1} con una intensidad media y en 1354 cm^{-1} se observa una banda intensa que se asigna a las vibraciones conjugadas de deformación y alargamiento del esqueleto de la tiosemicarbazona.

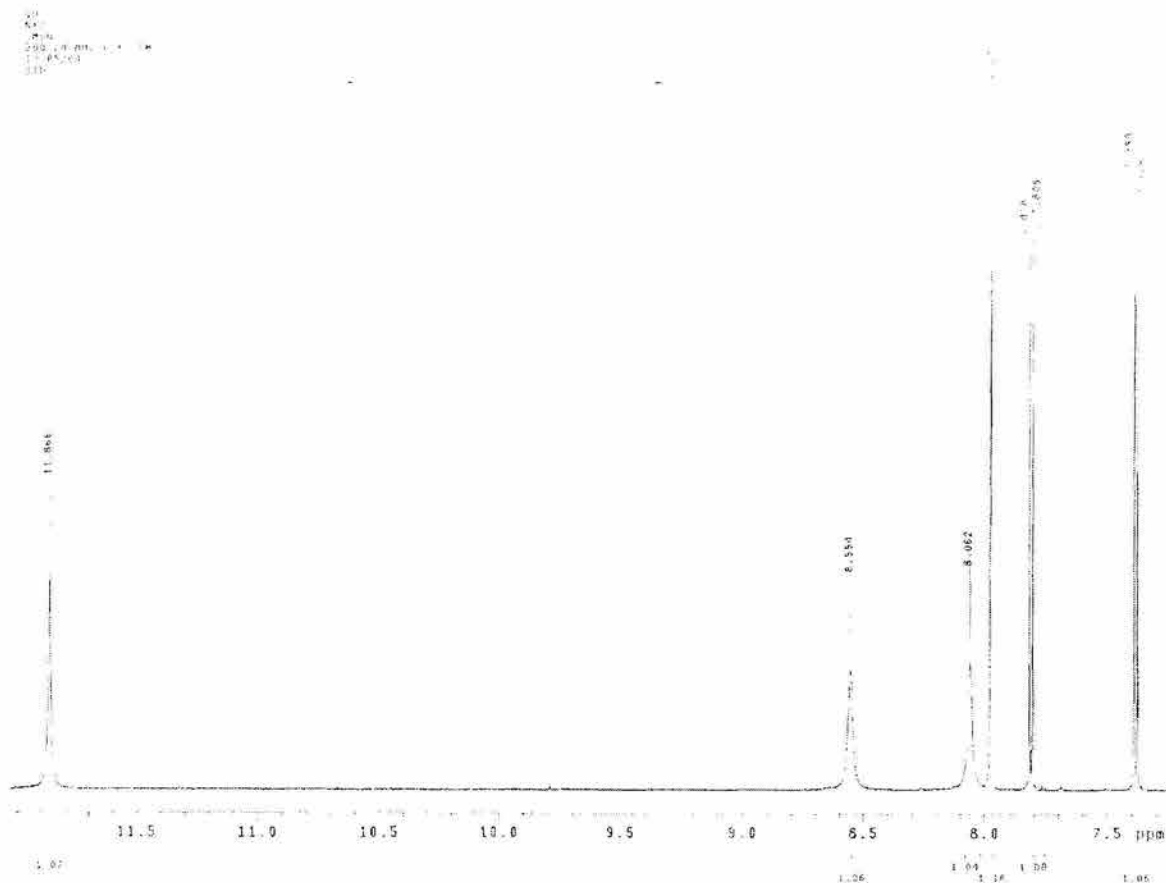


Figura 111. Espectro de ^1H RMN para la 5-nitro-2-furaldehído tiosemicarbazona (NtFz)

El espectro de resonancia magnética nuclear de protón (figura 111) se obtuvo de una disolución del compuesto en DMSO deuterado empleando como referencia interna TMS, en él se observa una señal (singulete ancho) a campo bajo ubicada en 11.86 ppm que integra para 1 hidrógeno y que es asignada al hidrógeno del NH (N2) en la molécula, en 8.55 y 8.06 ppm aparecen dos singuletes anchos que integran para 1 protón cada uno de ellos y que son asignadas a los protones del grupo amino terminal de la tiosemicarbazona (N1), observándose un comportamiento similar a las otras tiosemicarbazonas obtenidas. En 7.97 ppm se observa un singulete cuyo valor de integral es 1, que se asigna al hidrógeno del carbono imínico (C2), en 7.81 y 7.38 ppm se presentan dos dobletes, cada uno de ellos integra para un protón, estas dos señales forman un sistema magnético AB con un valor de constante de acoplamiento de $^3J_{\text{H-H}} = 3.6$ Hz y que corresponden a los protones del anillo de furano.

5.4.2. Pruebas de sensibilidad

En la tabla 43 se presentan los resultados de las pruebas de susceptibilidad bacteriana realizadas para las tiosemicarbazonas obtenidas, así como de sus respectivos compuestos de coordinación con níquel y paladio. Así mismo, se presentan los resultados obtenidos con la Nitrotiofurazona (NtFz) y con Furacin (Nitrofurazona). Se compararon el compuesto comercial con la Nitrotiofurazona sintetizada en el laboratorio en su actividad bactericida y no se encontraron diferencias. Todas las pruebas se realizaron por triplicado empleando el método de difusión en disco de Kirby-Bauer.

Tabla 43. Resultados de actividad bactericida de algunos compuestos

Compuesto	Fórmula	Átomos de flúor en la estructura	Prueba de susceptibilidad			
			<i>S. aureus</i>	<i>E. Coli</i>	<i>K. sp</i>	<i>P. vulgaris</i>
Tiosemicarbazonas						
c8	C ₁₂ H ₉ F ₂ N ₃ OS ₂	2	++++	++	++	++
c9	C ₁₃ H ₁₀ F ₃ N ₃ OS ₂	3	++++	+	++	+
c10	C ₁₂ H ₇ F ₄ N ₃ OS ₂	4	++++	++	++	++
c11	C ₁₃ H ₆ F ₇ N ₃ OS ₂	7	Neg.	Neg.	+	+
Compuestos de Coordinación con Ni ²⁺						
c12	[Ni(c8-H) ₂]	4	++++	++	++	++
c13	[Ni(c9-H) ₂]	6	++++	+++	++	+++
c14	[Ni(c10-H) ₂]	8	++++	+++	+++	++
c15	[Ni(c11-H) ₂]	14	++	Neg.	+	+
Compuestos de Coordinación con Pd ²⁺						
c16	[Pd(c8-H) ₂]	4	++++	++	++	++++
c17	[Pd(c9-H) ₂]	6	++++	+	Neg.	++++
c18	[Pd(c10-H) ₂]	8	+++	++	+	+
c19	[Pd(c11-H) ₂]	14	++	+	+	Neg.
Nitrotiofurazona (NtFz)	C ₆ H ₆ N ₄ O ₃ S	0	++++	+++	++	++
Nitrofurazona (NFz)	C ₆ H ₆ N ₄ O ₄	0	++++	+++	++	++

Los valores del grado de sensibilidad bacteriana se determinaron midiendo el diámetro del halo de inhibición de los compuestos estudiados, cuando el diámetro encontrado fue de 1.5 cm o mayor se asignó en la tabla +++++, cuando fue de 1.3 cm se asignó +++, en el caso de existir una mínima inhibición con un diámetro de 0.9 cm se asigna +. De acuerdo a la bibliografía diámetros mayores a 1.1 cm de inhibición del crecimiento bacteriano indican sensibilidad al fármaco aumentando ésta en relación directa con el diámetro del halo logrado.

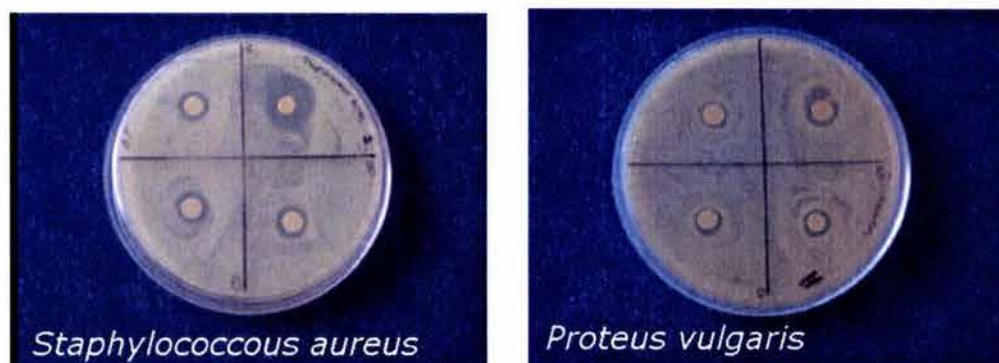


Figura 112. Fotografías mostrando la variación del diámetro del halo de inhibición para el compuesto de coordinación Bis-(5-[(2,4-difluorofenil)tio]-2-furaldehído tiosemicarbazonato)paladio(II)

La disolución de las tiosemicarbazonas y de sus respectivos compuestos de coordinación se realizó en etanol preparándose concentraciones de 4 microgramos por microlitro, de las cuales se colocaron 10 microlitros de disolución en el sensidisco. En el caso de la nitrotiofurazona se empleó una suspensión debido a la baja solubilidad del compuesto. En todos los casos se utilizaron discos control con el disolvente.

Se observa que los compuestos probados presentan actividad bactericida (figura 112) con excepción de las tiosemicarbazonas con $RfS = CF_3-C_6F_4S$ para las que no se observa actividad en el caso de *Klebsiella sp* y *Staphylococcus aureus*, un comportamiento similar se presenta en la evaluación del complejo de níquel respectivo con *Escherichia coli* y así mismo el compuesto de coordinación con paladio en el caso de *Proteus vulgaris* que no presenta inhibición alguna. Se puede observar una tendencia general de mayor actividad a menor número de átomos de flúor dentro de la estructura del compuesto, disminuyendo drásticamente cuando se tienen 7 átomos de flúor (gráficos 5 y 6).

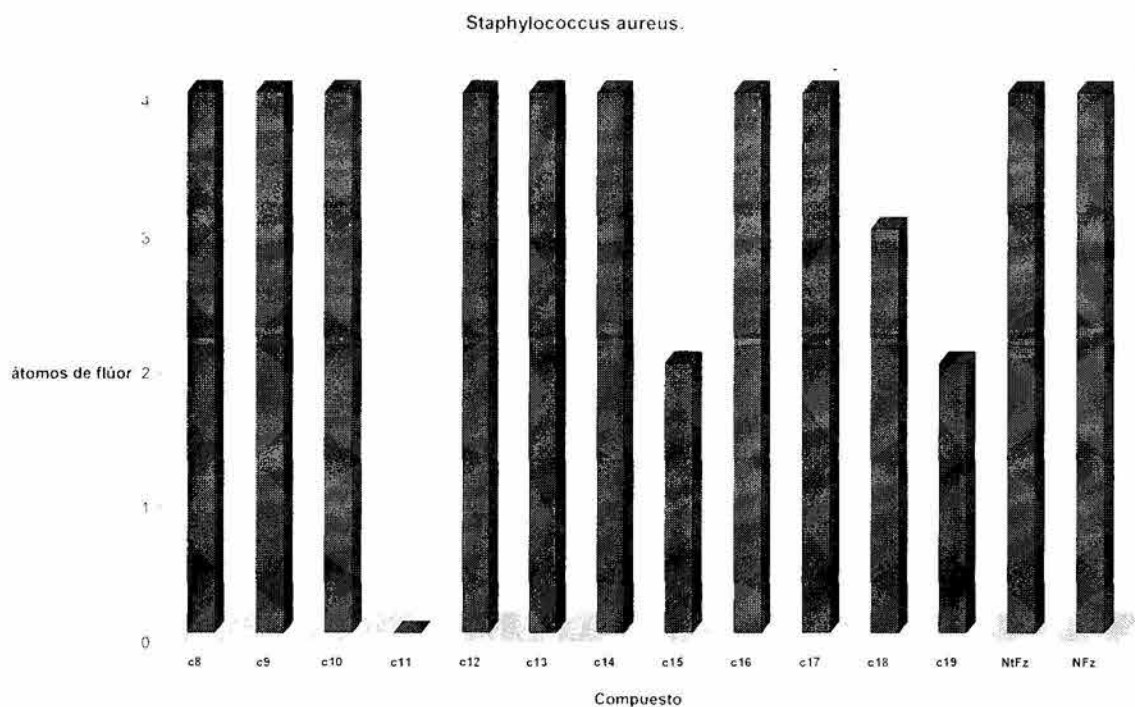


Gráfico 5. Comportamiento de la actividad antibacteriana en función del número de átomos de flúor en la molécula para una bacteria Gram(+)

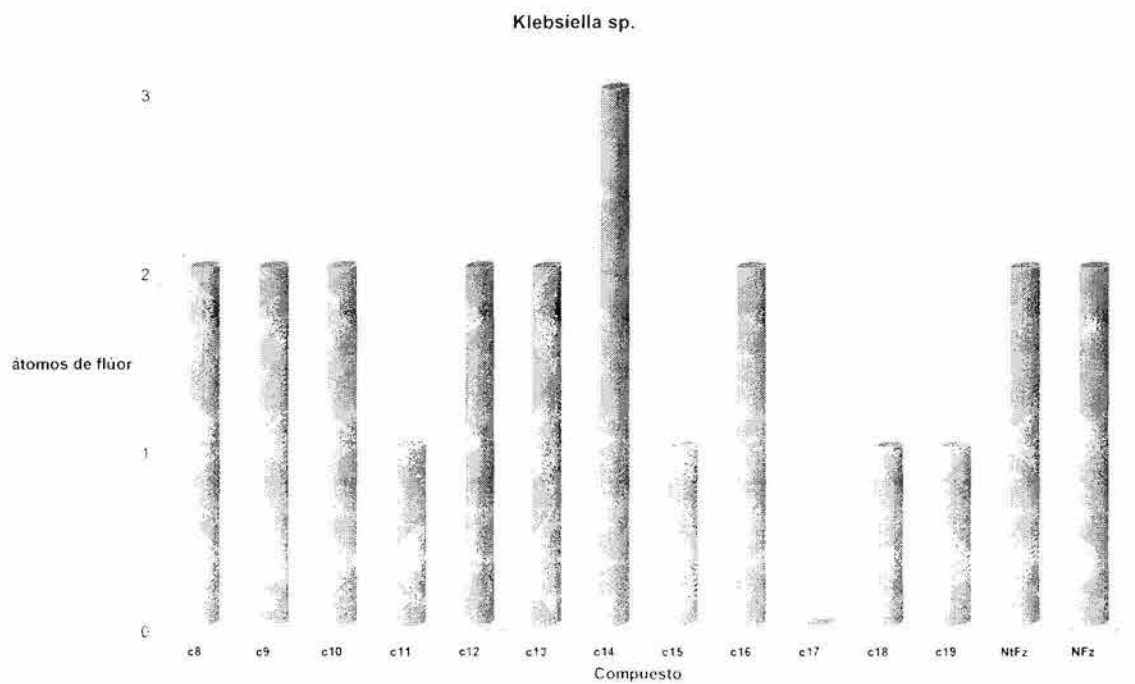


Gráfico 6. Comportamiento de la actividad antibacteriana en función del número de átomos de flúor en la molécula para una bacteria Gram(-)

Esto puede ser correlacionado con los valores de electronegatividad de Mulliken determinados teóricamente para cada una de las tiosemicarbazonas empleadas como ligantes, observándose una disminución de la actividad bactericida de los compuestos de coordinación obtenidos con paladio conforme aumenta el valor de electronegatividad molecular de las tiosemicarbazonas correspondientes (gráfico 7).

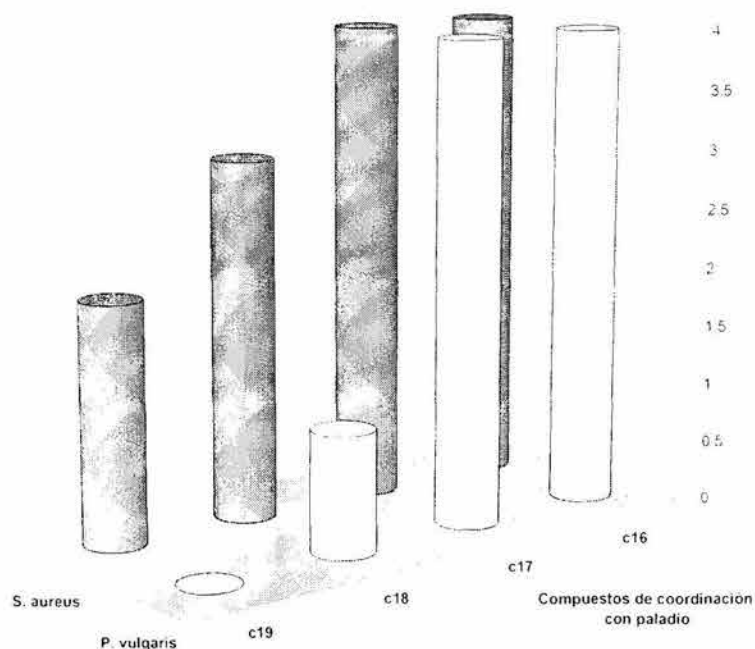


Gráfico 7. Comportamiento de la actividad antibacteriana en función de la electronegatividad de las tiosemicarbazonas en los compuestos de coordinación de paladio

Por otra parte, se exhibe una mayor selectividad hacia las bacterias Gram-positivas, en donde se tienen halos de inhibición mayores. Una posible explicación para esto se tiene considerando que en la estructura de los compuestos obtenidos se presenta un extremo lipofílico localizado en los anillos aromáticos, en cuanto a la estructura de la membrana celular de las bacterias Gram-positivas, ésta se encuentra constituida principalmente por lipopolisacáridos, así que es muy factible una interacción a nivel de membrana celular, en donde el compuesto se puede fijar mediante interacciones no polares modificando así las propiedades de la membrana celular impidiendo el funcionamiento celular normal de la bacteria.

Conclusiones y prosecuci3n del proyecto

6. Conclusiones

- Fue posible obtener tanto los aldehidos fluorofeniltiolados como las tiosemicarbonas correspondientes con excepción del compuesto pentafluorofeniltiolado.
- Los compuestos obtenidos resultaron ser estables al aire y a las condiciones del laboratorio después de 6 meses de observación.
- Los compuestos de coordinación de níquel obtenidos son estables y presentan una geometría plana cuadrada alrededor del centro metálico y muestran una coordinación *trans* para los dos ligantes tiosemicarbazónicos involucrados.
- Todos los compuestos de coordinación obtenidos fueron neutros, por lo que en todos los casos el ligante sufre una desprotonación favoreciendo la forma tiolato sobre tiona de la tiosemicarbona.
- En el caso de los compuestos de paladio, se propone que la coordinación sea similar a la que presentan los compuestos de níquel, es decir una geometría plano cuadrada con los ligantes en posiciones *trans* alrededor del centro metálico.
- El compuesto de platino obtenido presenta una geometría plana cuadrada involucrando un ligante en forma desprotonada (tiolato) en donde el átomo de azufre del tiosemicarbonato se encuentra en posición *cis* con respecto al átomo de azufre del sulfóxido de dimetilo coordinado.
- La nitrotiofurazona y la nitrofurazona solo fueron solubles en DMSO y en etilenglicol.
- Los productos fluorofeniltiolados obtenidos presentan solubilidad en disolventes comunes como alcoholes, acetona, acetato de etilo y cloroformo.
- Debido a éste comportamiento presentado por los compuestos, éstos pueden emplearse de forma soluble en la realización de pruebas biológicas para la determinación de sus propiedades bactericidas y farmacológicas.
- En general, los productos obtenidos, tanto tiosemicarbonas como compuestos de coordinación, presentaron actividades bactericidas comparables a las de la nitrofurazona.
- En el caso de los compuestos con una baja proporción de átomos de flúor dentro de su estructura se observa una mayor actividad bactericida que en el caso de la nitrofurazona.

7. Prosecución del proyecto

Se plantea proseguir con los trabajos de síntesis de los compuestos de coordinación de las tiosemicarbazonas obtenidas con platino.

Así mismo, se propone seguir trabajando con tiosemicarbazonas heterocíclicas conteniendo dentro de sus estructuras átomos de flúor y formar sus compuestos de coordinación respectivos.

En cuanto a las pruebas biológicas de los diferentes compuestos obtenidos, se establece la necesidad de realizar éstas determinando parámetros como la concentración mínima inhibitoria que proporcionan una información cuantitativa acerca de la actividad bactericida de cada compuesto, así como de la dosis letal 50 para la determinación de su toxicidad.

Anexos

8.1. Anexo I. Artículo Publicado



Journal of
Synthetic Organic
Chemistry

REPRINT

With compliments to the Author



Synthesis of the New 5-(Fluorobenzenethiolated)-2-furfuraldehyde Thiosemicarbazones

Juan C. Bautista, Jorge Tribunets,^a Hugo Torrens^{b*}

^a División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química, UNAM, Ed. Urayutlan, 04510 México, México
E-mail: htorrens@servidor.unam.mx

^b Department of Chemistry & Biochemistry, University of Windsor, Windsor ON, N9B 3P4, Canada

Received 11 August 2004; revised 5 November 2004

Abstract: Four new fluorinated aldehydes (5-*R*,2-furfuraldehyde; $R_1 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{F}_4$ for **1**, $4\text{-C}_6\text{H}_4$ for **2**, $4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ for **3** and $2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ for **4**) derived from 5-bromo-2-furfuraldehyde have been prepared. Treatment of compounds **1–4** with thiosemicarbazide afford the corresponding 5-*R*,2-furfuraldehyde thiosemicarbazones ($R_1 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{F}_4$ for **5**, $4\text{-C}_6\text{H}_4$ for **6**, $4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ for **7** and $2,4\text{-C}_6\text{H}_3\text{F}_2$ for **8**). The molecular structure of compound **6** has been determined.

Key words: fluorine; furans; sulfur; thiosemicarbazones; furfuraldehyde

Thiosemicarbazones are receiving a growing interest since their properties are relevant to a wide range of fields including crystal engineering, and supramolecular chemistry,¹ optoelectronics,² and potential biological activity³ as antitumoral, fungicidal, bactericidal and antiviral drugs.

Although it has been recognized that fluorine-containing drugs are often far more therapeutically active than their non-fluorinated analogs,⁴ very little is known about the properties of fluorinated furfural derivatives⁵ or those displayed by fluorine-containing thiosemicarbazones.⁶

In this paper, we report the syntheses of four fluoroarylthiolated compounds derived from 2-furfuraldehyde, the preparation of the corresponding thiosemicarbazones and X-ray diffraction structure of 5-(2,3,5,6-tetrafluorobenzenethiolate)-2-furfuraldehyde thiosemicarbazone (Figure 1).

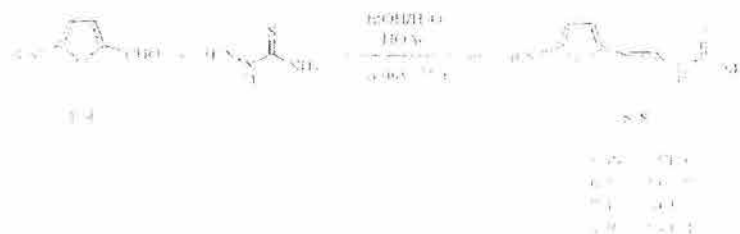
Fluorinated sodium thiolates NaSR_1 (**1a–4a**), prepared from the corresponding thiols and sodium hydride, were



Scheme 1. Aldehydes syntheses.

treated with 5-bromo-2-furfuraldehyde. The mixture was stirred at room temperature for 24 hours, the resulting NaBr was filtered off and the solvent removed under vacuum. The crude product was further purified by silica gel column chromatography. Compounds **1b–4b** were isolated (Scheme 1) and characterized by ^1H NMR and ^{19}F NMR, MS and IR spectroscopy.

Thiosemicarbazide dissolved in a mixture of ethanol-water (1:1) was added to ethanolic solutions of 5-*R*,2-furfuraldehydes **1b–4b** with catalytic amounts of acetic acid. The reaction mixture was refluxed during 24 hours and then the solvent was reduced under vacuum to one third of the original volume, from which the products precipitated. Compounds **5–8** (Scheme 2) were recrystallized from ethanol-water (1:1) and characterized by ^1H and ^{19}F NMR, MS and IR spectroscopy. The X-ray diffraction structure of compound **6** was determined. (Figure 1)⁷



Scheme 2. Preparation of fluorinated thiolated thiosemicarbazones.

The molecular structure of 5-(4-cyanophenyl)-2-thiosemicarbazone of compound 6 are shown in Figure 1. The bond distances and angles, the molecular conformation around the C-S bond are

As expected the thiosemicarbazone moiety and the furan ring are almost co-planar with a torsion angle between both planes of 3.04° . The thiophenolate plane forms a 85.3° angle with furan ring. The C6-S2-C7 bond angle (98.73°) shows a considerable distorted tetrahedral geometry around the thiolate sulfur atom.



Figure 1 ORTEP drawing for 5-(4-C₆H₄N₂S)-2-thioaraldehyde thiosemicarbazone (6). Thermal ellipsoids are shown at 50% of probability.

The bond distances show delocalization between the thiosemicarbazone moiety and the furan ring. C1-N1 bond distance (1.68 Å) is in between a C-N single bond (1.37 Å) and a C=S double bond (1.56 Å) thus reflecting a partial double bond character.⁸⁹ Both C1-N1 and C1-N2 bond lengths are shorter than the distance expected for a single C-N bond. N2-N3 bond length is also shorter than that expected for a single N-N bond and therefore a delocalization seems to be present on this fragment.

Two types of intermolecular interactions are observed in the supramolecular structure. There are π interactions between thiophenolate rings from neighbor molecules, as shown in Figure 2 which occupy opposite planes relative to each other, with a 3.67 Å distance between two adjacent aromatic rings.¹⁰ Also, there are intermolecular hydrogen bond interactions with a 2.79 Å maximum distance and 2.86 Å as a maximum distance interaction.



Figure 2 Interactions between thiophenolate rings from thiophenolate rings.

Table 1. Distances (Bond Lengths (Å)), angles (°) and bond angles (°) of 5-(4-cyanophenyl)-2-thioaraldehyde thiosemicarbazone (6).

Cyanophenyl (Å)	Bond (°)		
C1-N1	1.68 (8)	S1-C1-C7	123.67 (16)
C1-N2	1.418 (2)	S1-C1-S2	119.21 (13)
C1-N3	1.558 (7)	N1-C1-S1	116.13 (12)
N2-N3	1.39 (2)	C1-N2-S3	120.81 (15)
N3-C2	1.393 (3)	N2-S1-C2	113.69 (15)
C2-C3	1.332 (3)	N3-C2-C3	123.30 (17)
C2-C4	1.380 (3)	C2-C3-C4	131.10 (18)
C4-C5	1.411 (3)	C2-C3-O1	118.59 (16)
C5-C6	1.336 (3)	C6-S2-C7	98.73 (9)
O1-C3	1.368 (2)		
O1-C6	1.379 (2)		
C6-S2	1.740 (2)	Torsion angle	
S2-C7	1.778 (2)	S3-C2-C3-O1	1.04
C7-C8	1.381 (3)	O1-C6-S2-C7	85.95
C7-C12	1.375 (3)		
C8-C9	1.370 (3)		
C9-C10	1.361 (3)		
C10-C11	1.363 (3)		
C11-C12	1.376 (3)		
C8-F1	1.359 (3)		
C9-F2	1.363 (2)		
C11-F3	1.349 (3)		
F12-F4	1.341 (3)		

The IR spectra from these compounds shows the signals expected from the aldehyde or thiosemicarbazone, furan and SR groups respectively.¹¹ The ¹³C NMR spectra from aldehydes show a singlet at δ 197 corresponding to the aldehyde proton and exhibit two doublets in the aromatic region corresponding to the furan ring. In the thiosemicarbazone spectra there is a broad singlet at low field (δ 160-180) for NH group and two broad signals between 7 and 8 ppm assigned to each hydrogen atom in the NH₂ group they show different angular behavior due to the π and σ bond distances in the C-N bond. The aromatic region exhibits two doublets from the furan ring and the signals corresponding to the SR group. Compounds 2-4 (δ 11-19) are assigned to the C1-N1 group.¹⁷

5-(4-C₆F₄)₂-2-Furancarbaldehyde (1a)

White powder; mp 45 °C.

Yield: 30%; *n*_D²⁰ = 1.44.Anal. Calcd for C₁₀H₂F₈O₂: C, 41.63; H, 0.78; F, 53.14. Found: C, 41.74; H, 1.12; F, 53.93.**5-(4-C₆H₄)₂-2-Furancarbaldehyde (1b)**

White powder; mp 55 °C.

MS (EI): *m/z* = 276.Anal. Calcd for C₁₄H₁₀O₂: C, 82.89; H, 4.66; O, 11.61. Found: C, 82.89; H, 4.57; O, 11.87.**5-(4-C₆H₄)₂-2-Furancarbaldehyde (1b)**

White powder; mp 61 °C.

MS (EI): *m/z* = 276.Anal. Calcd for C₁₄H₁₀O₂: C, 82.89; H, 4.59; O, 11.78. Found: C, 82.92; H, 4.60; O, 11.93.**5-(2,4-C₆H₃)₂-2-Furancarbaldehyde (1b)**

White powder; mp 55 °C.

MS (EI): *m/z* = 240.Anal. Calcd for C₁₁H₆F₂O₂: C, 53.10; H, 2.52; F, 13.32. Found: C, 54.85; H, 2.67; F, 14.18.**5-(4-CF₃C₆F₄)₂-2-Furancaraldehyde Thiosemicarbazone (5)**

White microcrystalline; mp 164 °C.

*n*_D²⁰ = 1.47; *n*_D²⁵ = 1.45.Anal. Calcd for C₁₁H₆F₂N₂OS₂: C, 37.41; H, 1.91; F, 31.70; S, 27.96. Found: C, 37.94; H, 1.97; F, 31.23.**5-(4-C₆H₄)₂-2-Furancaraldehyde Thiosemicarbazone (6)**

Yellow powder; mp 158 °C.

MS (EI): *m/z* = 342.Anal. Calcd for C₁₄H₁₀N₂OS₂: C, 41.26; H, 2.92; S, 34.36. Found: C, 41.06; H, 2.12; S, 34.71.**5-(4-CF₃C₆F₄)₂-2-Furancaraldehyde Thiosemicarbazone (7)**

White microcrystalline; mp 154 °C.

MS (EI): *m/z* = 343.Anal. Calcd for C₁₁H₆F₂N₂OS₂: C, 42.21; H, 2.02; F, 35.57. Found: C, 44.99; H, 3.03; S, 38.29.**5-(2,4-C₆H₃)₂-2-Furancaraldehyde Thiosemicarbazone (8)**

Yellow powder; mp 150 °C.

MS (EI): *m/z* = 313.Anal. Calcd for C₁₁H₆N₂OS₂: C, 46.04; H, 2.80; S, 30.47. Found: C, 43.36; H, 3.37; S, 31.83.**X-ray Crystal Data for 5-(4-C₆H₄)₂-2-Furancaraldehyde Thiosemicarbazone (6)**Data were collected on a Bruker APEX CCD single crystal diffractometer with Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) at 173 K. Crystal data for C₁₄H₁₀N₂O₂S₂, *M* = 349.33, monoclinic, *P*2₁/c, *a* = 13.368 (11) Å,Table 2. ¹H and ¹⁹F NMR Data for Compounds 1–8

Compound	¹ H NMR	¹⁹ F NMR
5-(4-C ₆ F ₄) ₂ -2-Furancaraldehyde (1a)	9.63 (s, 1 H, CHO), 7.49 (s, <i>M</i> _{AB} = 2.75 Hz, 1 H, H-furan ring), 7.13 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.75 Hz, 1 H, H-furan ring)	-59.01 (t, <i>M</i> _{AB} = 22 Hz, 3 F, C ₆ F ₄), 131.82 (m, 2 F, C ₆ F ₄ CF ₃), 139.31 (m, 2 F, C ₆ F ₄ CF ₃)
5-(4-C ₆ H ₄) ₂ -2-Furancaraldehyde (1b)	9.60 (s, 1 H, CHO), 7.92 (m, <i>M</i> _{AB} = 10.2 Hz, 1 H, C ₆ H ₄), 7.47 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.75 Hz, 1 H, H-furan ring), 7.02 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.75 Hz, 1 H, H-furan ring)	-130.68 (m, 2 F, C ₆ H ₄), -134.12 (m, 2 F, C ₆ H ₄)
5-(4-CF ₃ C ₆ F ₄) ₂ -2-Furancaraldehyde (1b)	9.68 (s, 1 H, CHO), 7.71 (d, <i>M</i> _{AB} = 8.1 Hz, 2 H, C ₆ H ₄ CF ₃), 7.56 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring), 7.51 (d, <i>M</i> _{AB} = 8.1 Hz, 2 H, C ₆ F ₄ CF ₃), 7.15 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring)	50.43 (s, 3 F, C ₆ H ₄ CF ₃)
5-(2,4-C ₆ H ₃) ₂ -2-Furancaraldehyde (1b)	9.39 (s, 1 H, CHO), 7.58 (td, <i>M</i> _{AB} = 8.7 Hz, <i>M</i> _{BC} = 6.3 Hz, 1 H, H, C ₆ H ₃), 7.46 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring), 7.21 (m, <i>M</i> _{AB} = 9.7 Hz, <i>M</i> _{BC} = 2.7 Hz, 1 H, H, C ₆ H ₃), 7 (t, m, 1 H, H, C ₆ H ₃), 6.88 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring)	-100.64 (m, 1 F, C ₆ H ₃), 104.30 (m, 1 F, C ₆ H ₃)
5-(4-CF ₃ C ₆ F ₄) ₂ -2-Furancaraldehyde thiosemicarbazone (5)	7.59 (m, s, 1 H, NH), 8.03 (s, 1 H, CHO), 7.63 (m, s, 1 H, NH ₂), 7.58 (m, s, 1 H, NH ₂), 7.08 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring), 7.01 (m, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring)	50.63 (t, <i>M</i> _{AB} = 22 Hz, 3 F, C ₆ F ₄), 134.79 (m, 2 F, C ₆ F ₄ CF ₃), -131.41 (m, 2 F, C ₆ F ₄ CF ₃)
5-(4-C ₆ H ₄) ₂ -2-Furancaraldehyde thiosemicarbazone (6)	10.55 (br, s, 1 H, NH), 7.01 (s, 1 H, CHO), 7.65 (m, s, 1 H, NH ₂), 7.58 (m, s, 1 H, NH ₂), 7.25 (br, s, 1 H, NH), 7.14 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring), 6.89 (d, 1 H, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring)	-135.84 (m, 2 F, C ₆ H ₄), -138.78 (m, 2 F, C ₆ H ₄)
5-(4-CF ₃ C ₆ F ₄) ₂ -2-Furancaraldehyde thiosemicarbazone (7)	10.37 (br, s, 1 H, NH), 7.97 (s, 1 H, CHO), 7.58 (m, s, 1 H, NH ₂), 7.50 (m, s, 1 H, NH ₂), 7.25 (br, s, 1 H, NH), 7.39 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring), 7.25 (br, s, 1 H, H-furan ring), 7.13 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring)	-57.82 (s, 3 F, C ₆ H ₄ CF ₃)
5-(2,4-C ₆ H ₃) ₂ -2-Furancaraldehyde thiosemicarbazone (8)	10.55 (br, s, 1 H, NH), 7.01 (s, 1 H, CHO), 7.65 (m, s, 1 H, NH ₂), 7.58 (m, s, 1 H, NH ₂), 7.25 (br, s, 1 H, NH), 7.39 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring), 7.25 (br, s, 1 H, H-furan ring), 7.13 (d, <i>M</i> _{AB} = 3.6 Hz, 1 H, H-furan ring)	57.82 (s, 3 F, C ₆ H ₄ CF ₃)

$a = 0.6830(17)$ Å, $b = 12.5025(11)$ Å, $c = 0.952(4)$ Å, $\beta = 107.50(2)^\circ$, $Z = 4$, $\rho_{\text{calc}} = 4.573$ g cm $^{-3}$, $\rho_{\text{meas}} = 4.51$ independent measured reflections, R^2 (restrained) = 0.07559, $wR^2 = 0.0880$, goodness of fit = 1.012, 109 parameters. Deposited

Supporting Information

We are grateful to DELTA UNAM (112/06) and CONACYT (14191) for financial support.

References

(1) (a) Babbitt, E. V.; Burrows, A. D.; Harrington, R. M.; Månson, M. E. *Polyhedron* **2003**, *22*, 675. (b) Burrows, A. D.; Stenger, S.; Mingos, D. M. P.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 4247; and references therein.

(2) (a) Ren, P.; Liu, J.; Qin, L.; Chen, C. *Spectrochim. Acta, Part A* **2003**, *59*, 1095. (b) Fan, Y.; Yu, W.; Zhao, C.; Jiang, M.; Cai, Z.; Liu, H. K. *Polyhedron* **2002**, *21*, 1217. (c) Fan, Y.; Duan, C.; Zhao, C.; You, X.; Mak, T. C. W.; Zhang, Z. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 4247.

(3) (a) Philip, V.; Sani, V.; Kurup, M. R. P.; Kothiji, M. *Polyhedron* **2004**, *23*, 1225. (b) Quirk, A. C.; Ranninger, C. S. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *247*, 113. (c) Chen, J.; Huang, Y.; Lin, G.; Abrusiati, Z.; Sun, B.; Padhye, S.; Ma, Y. *Low Appl. Phys.* **2005**, *127*, 30. (d) (a) Quirk, A. C.; Bisceglie, F.; Pelosi, G.; Tarascami, P.; Vignani, R.; DeJ'Aglio, P. P.; Pinelli, S.; Bergamini, A.; Serrano, C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *98*, 301. (e) Sakami, H.; Yamada, M. B.; Bisceglie, F.; Pelosi, G.; Pinelli, S.; Tarascami, P. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2049.

(4) (a) Yoshida, S.; Meyer, O. G. J.; Rosca, I. M.; Bühl, G.; Ye, N.; Sloan, M. J.; Kirk, K. L. *J. Mol. Catal. B* **2004**, *17*, 196. (b) Zheng, X.; Li, Z.; Wang, Y.; Chen, P.; Huang, Q.; Guo, C.; Song, S. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 63. (c) Blom, T.; Andersen, N. H.; Farwood, B. A.; Bewman, J.; Malandri, A.; Eadsby, S.; Erwin, A. L.; Doyle, M.; Fong, S.; Harris,

A. J.; Mordelstein, B.; Mduliri, K.; Raetz, C. R.; Li, S.; Kuo, R.; White, P. R.; Yamamoto, A. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *112*, 63. (d) Nakazaki, A.; Kunitomo, T.; Sakamoto, K.; Yoshikawa, R.; Suzuki, Y.; Uchiki, S.; Ito, H.; Higuchi, T.; Saitoh, T.; Okuyama, S. *J. Mol. Catal. B* **2006**, *41*, 1893.

(5) (a) Kurup, M. R. P.; Joseph, M. *Synth. React. Inorg. Org. Chem.* **2003**, *33*, 1275. (b) Jouad, B. M.; Lamine, G.; Allam, M.; Khan, M. A.; Bouet, G. M.; Khan, M. A.; Thabti, S. *J. Mol. Catal. B* **2001**, *86*, 565. (c) Ibrahim, G.; Chohri, M.; Khan, M. A.; Bouet, G. M. *Trans. Met. Chem.* **1999**, *24*, 281.

(6) (a) Wang, Q.; Xiao, Y.; Liu, C. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 79. (b) (a) Saitoh, T.; Iwachi, S.; Bisceglie, F.; Pelosi, G.; Tarascami, P. *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *312*, 81.

(7) CCDC 227988 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44(1223)336033.

(8) (a) Alonso, R.; Bermejo, D.; Carballo, R.; Castañeiras, A.; Pérez, T. *J. Mol. Struct.* **2002**, *606*, 155. (b) Casas, J. S.; García-Lorenzo, M. S.; Sordo, J. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *209*, 197.

(9) Jouad, B. M.; Allam, M.; Khan, M. A.; Bouet, G. M. *J. Mol. Struct.* **2002**, *604*, 205.

(10) Sundaraman, A.; Llanocite, R. A.; Zolotarev, I.; Sauer-Rheingold, A. J.; Jäkle, A. *Organometallics* **2003**, *22*, 8526.

(11) (a) Kurup, M. R.; Thabti, S.; Torrens, H.; Saitoh, T. **2000**, 1109. (b) Kurup, M. R.; Joseph, M. *Synth. React. Inorg. Org. Chem.* **2003**, *33*, 1275.

(12) (a) Jouad, B. M.; Allam, M.; Khan, M. A.; Bouet, G. M. *J. Mol. Struct.* **2002**, *604*, 205. (b) Vázquez-García, D.; Fernández, A.; Fernández, J. J.; López-Pérez, M.; Suárez, A.; Orriaguer, J. M.; Vela, J. M.; Adams, H. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 199.

8.2. Anexo II. Datos cristalográficos para los compuestos obtenidos

Parámetros cristalográficos para los compuestos **c10**, **c15** y **c20**

	c10	c15	c20
Fórmula	$C_{12}H_7F_4N_3OS_2$	$C_{39}H_{15}F_{21}N_9Ni_{1.50}O_3S_6$	$C_{15}H_{11}ClF_7N_3O_2PtS_3$
Peso molecular	349.33	1337.03	724.99
Gupo espacial	P 21/n	R -3	I 41/a
a (Å)	13.3668(11)	24.505(5)	29.320(4)
b (Å)	8.6830(7)	24.505(5)	29.320(4)
c (Å)	13.5023(11)	14.336(5)	9.9168(18)
α (deg)	90.00	90.000(5)	90.00
β (deg)	109.745(2)	90.000(5)	90.00
γ (deg)	90.00	120.000(5)	90.00
V (Å ³)	1475.0(2)	7455.0(3)	8525.0(2)
Z	4	6	16
F (000)	704	3978	5504
D _{calcd} (Mg/m ³)	1.573	1.787	2.26
μ (mm ⁻¹)	0.408	0.955	
λ (Å)	0.71073	0.71069	0.71073
radiación	MoK α	MoK α	MoK α
θ intervalo (deg)	3 a 25	1 a 21	2.17 a 25.00
hkl intervalos	-15 a 15	-1 a 23	-34 a 34
	-10 a 10	-24 a 1	-34 a 35
	-16 a 16	-1 a 14	-11 a 11
Num. Reflexiones colectadas	11429	2248	26527
Num. Reflexiones independientes	2584	1739	3015
Num. Parámetros refinados	199	242	284
R	0.0409	0.0792	0.0699
wR2	0.0926	0.2657	0.1712
Pesado	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0529P)^2+0.3842P]$	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.1640P)^2+0.0000P]$	$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0703P)^2+137.2155P]$
	$P=(F_o^2+2F_c^2)/3$		

Distancias de enlace (Å) para los compuestos **c10**, **c15** y **c20**

	c10	c15	c20
S(1)-C(1)	1.688(18)	1.738(16)	1.747(14)
S(2)-C(6)	1.740(2)	1.771(18)	1.74(2)
S(2)-C(7)	1.778(2)	1.780(17)	1.766(18)
O(1)-C(6)	1.379(2)	1.372(18)	1.31(3)
O(1)-C(3)	1.368(2)	1.394(17)	1.36(2)
N(1)-C(1)	1.318(2)	1.339(18)	1.33(2)
N(2)-C(1)	1.338(2)	1.299(17)	1.31(2)
N(2)-N(3)	1.374(2)	1.391(16)	1.39(2)
N(3)-C(2)	1.280(2)	1.293(17)	1.29(2)
C(2)-C(3)	1.432(3)	1.420(2)	1.44(3)
C(3)-C(4)	1.350(3)	1.340(2)	1.33(3)
C(4)-C(5)	1.410(3)	1.370(2)	1.46(3)
C(5)-C(6)	1.336(3)	1.300(2)	1.32(4)
C(7)-C(12)	1.375(3)	1.370(2)	1.35(3)
C(7)-C(8)	1.381(3)	1.350(2)	1.37(3)
C(10)-C(11)	1.364(3)	1.320(2)	1.40(3)
C(11)-C(12)	1.376(3)	1.400(3)	1.37(3)
F(1)-C(8)	1.340(3)	1.319(19)	1.33(2)
F(2)-C(9)	1.343(2)	1.361(19)	1.288(19)
F(3)-C(11)	1.347(3)	1.346(19)	1.32(2)
F(4)-C(12)	1.341(2)	1.380(18)	1.35(2)
F(5)-C(13)		1.340(3)	1.29(2)
F(6)-C(13)		1.410(3)	1.25(3)
F(7)-C(13)		1.130(4)	1.35(3)
C(10)-C(13)		1.550(3)	1.48(3)
Ni(1)-N(3)		1.913(11)	
Ni(1)-S(1)		2.167(4)	
Pt(1)-N(3)			2.032(14)
Pt(1)-S(3)			2.207(4)
Pt(1)-S(1)			2.248(4)
Pt(1)-Cl(1)			2.321(6)
S(3)-C(14)			1.438(12)
S(3)-C(15)			1.796(18)
S(3)-O(2)			1.800(17)

Selección de ángulos de enlace (°) para los compuestos **c10**, **c15** y **c20**

	c10	c15	c20
C(6)-S(2)-C(7)	98.73(9)	101.5(8)	97.2(8)
C(6)-O(1)-C(3)	105.36(14)	106.2(13)	108(2)
C(1)-N(2)-N(3)	120.81(15)	112.6(13)	113.3(13)
C(2)-N(3)-N(2)	114.64(15)	113.1(12)	112.5(15)
N(2)-C(1)-N(1)	118.13(17)	119.9(14)	118.3(13)
N(2)-C(1)-S(1)	119.71(13)	122.3(13)	124.6(12)
N(1)-C(1)-S(1)	122.16(14)	117.9(12)	116.9(12)
N(3)-C(2)-C(3)	122.30(17)	126.2(15)	128.0(18)
C(4)-C(3)-O(1)	110.30(17)	105.9(13)	111.5(18)
C(4)-C(3)-C(2)	131.10(18)	140.6(15)	135.8(16)
O(1)-C(3)-C(2)	118.59(16)	113.2(14)	112.7(19)
S(1)-Ni(1)-N(3)		85.2(4)	
S(1)-Ni(1)-N3')		94.8(4)	
S(1)-Ni(1)-S(1')		180.00(1)	
N(1)-Ni(1)-N(1')		180.000(2)	
N(3)-Pt(1)-S(3)			175.8(4)
N(3)-Pt(1)-S(1)			83.5(4)
S(3)-Pt(1)-S(1)			92.71(14)
S(1)-Pt(1)-Cl(1)			177.25(16)
C(14)-S(3)-C(15)			107.5(10)
C(14)-S(3)-O(2)			107.7(10)
Pt(1)-S(3)-C(15)			112.2(7)
Pt(1)-S(3)-C(14)			116.5(5)
Pt(1)-S(3)-O(2)			108.8(8)

8.3. Anexo III. Tinción de Gram

Esta es una tinción diferencial usada para demostrar las propiedades tintoriales de toda clase de bacterias.

Las bacterias gram-positivas retienen el colorante de cristal violeta después de la decoloración y se ven de color azul oscuro.

Las bacterias gram-negativas no son capaces de retener el colorante cristal violeta después de la decoloración y se contratiñen de color rojo con el colorante de safranina.

El procedimiento de tinción es el siguiente:

1. Se hace un frotis delgado del material a secar y se deja secar al aire.
2. Se fija el material en el portaobjeto pasándolo 3 ó 4 veces a través de la llama de un mechero de Bunsen de modo que el material no sea lavado durante el procedimiento de tinción.
3. Se coloca el frotis sobre un soporte para tinción y se cubre la superficie con disolución de cristal violeta.
4. Después de un minuto (puede ser menos tiempo con ciertas soluciones) de exposición al cristal violeta se lava totalmente con agua destilada o disolución amortiguadora.
5. Se cubre el frotis con disolución de yodo de Gram durante un minuto. Se lava nuevamente con agua.
6. Se sostiene el frotis entre los dedos pulgar e índice y se cubre la superficie con unas gotas de decolorante de alcohol y acetona hasta que no se desprenda más color violeta. Habitualmente esto tarda 10 segundos o menos.
7. Se lava con agua corriente y se coloca otra vez el preparado sobre el soporte para tinción. Se cubre la superficie con contratinción de safranina durante un minuto. Se lava con agua corriente.
8. Se coloca el preparado en una posición vertical dejando que drene el exceso de agua y el frotis se seque.
9. Se examina el frotis teñido con aceite de inmersión con el objetivo x 100 de microscopio. Las bacterias gram-positivas se tiñen de color azul oscuro y las bacterias gram-negativas se ven de color rojo rosado.

El cristal violeta (violeta de genciana) sirve como tinción primaria, uniéndose a la pared celular bacteriana después del tratamiento con una disolución débil de yodo, lo cual sirve como mordente para unión del colorante. Algunas especies bacterianas, debido a la naturaleza química de su pared celular, tienen la capacidad de retener el cristal violeta aún después del tratamiento con un decolorante orgánico, como la mezcla de partes iguales de alcohol etílico al 95% y acetona. Las bacterias que retienen el colorante se ven azul/negro cuando se observan con el microscopio y se denominan gram-positivas. Ciertas bacterias pierden la tinción primaria con cristal violeta cuando son tratadas con el decolorante, quizá debido al alto contenido lipídico de su pared celular. Estas bacterias decoloradas captan la contratinción con safranina y se ven de color rojo cuando se observan con el microscopio y se denominan gram-negativas. Estas reacciones con la tinción de Gram, cuando se observan junto con los tipos (cocos y bacilos) y disposición de células bacterianas, pueden usarse para efectuar identificaciones presuntivas.

8.4. Anexo IV. Procedimientos para la realización del antibiograma

Preparación del Agar Mueller Hinton

Preparar el medio a partir de la base deshidratada de acuerdo a las indicaciones del fabricante.

Esterilizar y dejar enfriar en baño de agua hasta que alcance los 45°C - 50°C.

Una vez esterilizado y solidificado, medir el pH del agar. El valor del mismo debe encontrarse entre 7.2 y 7.4 a temperatura ambiente.

Repartir el medio en placas petri (60 mL – 70 mL o 25 mL – 30 mL, para placas de 150 mm o 100 mm de diámetro interno respectivamente), de manera que el grosor del agar en la placa sea de 4 mm.

Realizar las pruebas de esterilidad para cada lote de Mueller Hinton, incubando una o dos placas de cada lote a 30°C – 35°C durante 24 horas o más. Estas placas utilizadas deben ser luego descartadas.

Preparación del estándar (0.5 Mc. Farland) para el inóculo

Para estandarizar la densidad del inóculo se usa una suspensión de sulfato de bario (0.5 de la escala de Mc Farland) como estándar.

Preparación del estándar de turbidez

Agregar 0.5 mL de una disolución de BaCl₂ 0.048 M (BaCl₂·2H₂O al 1.175% P/V) a 99.5 mL de una disolución de H₂SO₄ 0.18 M (0,36 N) (1% V/V) en constante movimiento para mantener la suspensión.

Verificar la densidad del estándar usando un fotocolorímetro o espectrofotómetro, cuya absorbancia a 625 nm es 0.08 a 0.10 para el estándar 0.5 de Mc. Farland.

Distribuir de 4 mL a 6 mL en tubos con tapa de rosca o tapón de jebe, similares a los que se usarán para preparar el inóculo.

Ajustar bien las tapas o tapones y conservarlos en la oscuridad a temperatura ambiente y anotar la fecha de preparación.

Antes de ser usado agitar vigorosamente dicho estándar de preferencia, en un agitador mecánico.

Verificar mensualmente la densidad de los estándares de sulfato de bario, y reemplazarlo cuando sea necesario.

Inoculación

Preparación del inóculo

Puede realizarse de dos formas:

Método de desarrollo previo

- a. Seleccionar cuatro a cinco colonias bien aisladas, del mismo tipo morfológico, de un cultivo en placa.
- b. Tocar la superficie de cada colonia con una asa de siembra y transferirlo a un tubo que contiene de 4 a 5 mL de caldo apropiado.
- c. Incubar el caldo a una temperatura entre 35°C a 37°C, hasta que alcance la turbidez del estándar 0.5 de la escala de Mc. Farland (por lo general de 2 a 6 horas).
- d. Ajustar la turbidez del inóculo con disolución salina o caldo apropiado hasta el tubo 0.5 de la escala de Mc. Farland, por comparación visual con el estándar. Para realizar este paso correctamente usar una luz apropiada y mirar los tubos contra un fondo blanco con líneas negras como contraste.
- e. La suspensión preparada contendrá aproximadamente $1 \text{ a } 2 \times 10^8$ UFC/mL para *E. coli* ATCC 25922.

Método directo de inoculación a partir de colonias aisladas

- a. De una placa de cultivo con agar no selectivo e incubada por 18 - 24 h, seleccionar colonias aisladas y preparar una suspensión directa en disolución salina o caldo.
- b. La suspensión debe ser inmediatamente ajustada a la escala 0.5 de Mc. Farland.

Inoculación de las Placas

Dentro de los 15 minutos siguientes al ajuste de la turbidez del inóculo, sumergir un hisopo estéril en la suspensión, rotar el hisopo varias veces presionando firmemente

sobre la pared interior del tubo por encima del nivel del líquido para remover el exceso de inóculo.

Inocular la superficie seca de la placa de Mueller Hinton, estriando con el hisopo en tres direcciones para asegurar una distribución uniforme del inóculo. Antes de colocar los discos dejar secar la placa a temperatura ambiente durante 3 a 5 minutos para que cualquier exceso de humedad superficial sea absorbido.

Aplicación de los discos

Colocar los discos individuales o multidiscos sobre la superficie del agar con la ayuda de una pinza estéril o la punta de una aguja presionando suavemente sobre cada disco para asegurar un contacto completo con la superficie del agar.

Distribuir los discos uniformemente, de modo que estén a una distancia mínima de 25 mm uno del otro (el diámetro de los discos según las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) debe ser de 6 mm). No deben colocarse más de 12 discos en una placa de 150 mm, ni más de 6 en una placa de 100 mm de diámetro interno, para evitar la superposición de las zonas de inhibición. Un disco no debe ser removido una vez que tomó contacto con la superficie del agar debido a que algunos antibióticos se difunden rápidamente.

Incubación

Incubar las placas en posición invertida a 35°C dentro de los 15 minutos posteriores a la aplicación de los discos.

Después del tiempo recomendado de incubación examinar cada placa y medir los diámetros de los halos de inhibición alrededor de cada disco. En los casos de *Staphylococcus spp* y *Enterococcus spp* el tiempo de incubación debe prolongarse por 24 horas para una mejor detección de la resistencia a Oxacilina y Vancomicina, respectivamente.

Lectura de las placas e interpretación de los resultados

Medir los diámetros de las zonas de inhibición completa (incluyendo el diámetro del disco), usando una regla o calibrador. Se debe mantener iluminada la parte posterior de la

placa petri con una luz reflejada localizada a unos cuantos centímetros sobre un fondo negro. Tener la precaución de observar la placa siguiendo una vertical directa para evitar una lectura errónea de las marcas de la regla por efecto de paralelismo.

Para *Staphylococcus spp* o *Enterococcus spp*, usar luz transmitida, manteniendo la placa arriba de la luz para examinar un posible ligero crecimiento de cepas resistentes dentro de los halos aparentes de inhibición. Cualquier desarrollo dentro de la zona de inhibición es indicativo de resistencia.

El punto final debe tomarse como el área que no muestra un crecimiento obvio, visible, que puede ser detectado mediante observación visual, no incluyendo velo de crecimiento o colonias muy pequeñas que puedan ser detectadas sólo con mucha dificultad en el borde de la zona. Sin embargo, las colonias mayores creciendo dentro de la zona clara deberán ser subcultivadas, reidentificadas y reensayadas. Algunos *Proteus spp*, debido a su gran movilidad, pueden presentar un velo de invasión o "swarming" dentro de las zonas de inhibición de algunos antibióticos. En estos casos el velo del swarming debe ser ignorado al momento de medir los halos de inhibición.

La sensibilidad de la cepa bacteriana será reportada como sensible (S), intermedio (I), o resistente (R).

Bibliografía

9. Bibliografía

1. Fraústo da Silva, J. J. R., Williams, R. J. P. The biological chemistry of the elements. The inorganic chemistry of life. Oxford University Press, 2nd Edition, 2001.
2. Harrowfield, J. M., Biological coordination chemistry, a confluence of chemistry and biochemistry. *C. R. Chimie*, 8 (2005) 199.
3. Orvig, C., Abrams, M. J. Medicinal Inorganic Chemistry: Introduction. *Chemical Reviews*, 99 (1999) 2201.
4. Baasner, B., Hagemann, H., Tatlow, J. C. Organo-Fluorine compounds Vol. E 10, Thieme Stuttgart-New York 2000.
5. Isanbor, C., O'Hagan, D. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents. *J. Fluorine Chem.* 127 (2006) 303.
6. Resnati, G., Soloshonok, V. A. Fluoroorganic Chemistry: Synthetic challenges and biomedical rewards. *Tetrahedron* 52 (1996) 133.
7. Yoshida, S., Meyer, O. G. J., Rosen, T. C., Haufe, G., Ye, S., Sloan, M. J., Kirk, K. L. Fluorinated phenylcyclopropylamines. I. Synthesis and effect of fluorine substitution at the cyclopropane ring on inhibition of microbial tyramine oxidase. *J. Med. Chem.* 47 (2004) 1796.
8. Zheng, X., Li, Z., Wang, Y., Chen, W., Huang, Q., Liu, C., Song, G. Syntheses and insecticidal activities of novel 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles. *J. Fluorine Chem.* 123 (2003) 163.
9. Kline, T., Andersen, N. H., Harwood, E. A., Bowman, J., Malanda, A., Endsley, S., Edwin, A. L., Doyle, M., Fong, S., Harris, A. L., Mendelsohn, B., Mdluli, K., Ratees, C. R. H., Stover, C. K., Witte, P. R., Yabannavar, A., Zhu, S. Potent, Novel in Vitro inhibitors of the *Pseudomonas aeruginosa* Deacetylase LpxC. *J. Med. Chem.* 45 (2002) 3112.
10. Nakazato, A., Kumagai, T., Sakagami, K., Yoshikawa, R., Suzuki, Y., Chaki, S., Ito, H., Taguchi, T., Nakanishi, S., Okuyama, S. Synthesis, SARs, and Pharmacological Characterization of 2-amino-3 or 6-fluorobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic Acid Derivatives as Potent Selective, and Orally Active Group II metabotropic Glutamate Receptor Agonists. *J. Med. Chem.* 43 (2000) 4893.
11. Alós, J. I. Quinolonas. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 21 (2003) 261.
12. Smith, H. J. Revisión de Fluoroquinolonas en las infecciones del tracto respiratorio. *SIICSalud*. Revista electrónica. Diciembre 2004. www.siicsalud.com/des/des040_04924002.htm
13. Sader, H. S. Antibacterianos. *Rev. Chil. Infectol.*, 19 (2002) S14-S21.
14. Shriner, R. L., Fuson, R. C., Curtin, D. Y. Identificación sistemática de compuestos orgánicos. 1^a Edición. 4^a Reimpresión. Ed. LIMUSA, S. A. México. (1979).
15. Hashimoto, N. Improved microdiffusion procedure for the determination of volatile aldehydes in beer. *Report Res. Lab. Kirin Brewery Co.* 11 (1968) 57.
16. Cardoso do Vale, J., Proença da Cunha, A. Vetiveria nigritana from Angola. II. Alcohols and ketones of essential oil. *García de Orta* 15 (1967) 205.
17. Kirkbright, G. F., West, T. S., Woodward, C. Spectrofluorimetric determination of microgram amounts of scandium. II. Separation by solvent extraction. *Analyst*, 91 (1966) 23.
18. Singh, R. B., Garg, B. S., Singh, R. P. Analytical applications of thiosemicarbazones and semicarbazones: a review. *Talanta* 25 (1978) 619.
19. Casas, J. S., García-Tasende, M. S., Sordo, J. Main group metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. A structural review. *Coord. Chem. Rev.* 209 (2000) 197.
20. Sanchez, F. B., Martínez, M. P., Pino, F. Photometry of copper(II) and nickel(II) with diacetyl monothiosemicarbazone. *Inform. Quím. Anal.* 23 (1969) 17.
21. Cano Pavon, J. M., Levado, A., Pino, F. 3-Hydroxipiconaldehyde thiosemicarbazone as an analytical reagent for spectrophotometric determination of cobalt. *Mikrochim. Acta*, 11 (1976) 233.
22. Main, R. J. Nitrofurans. A new type of antibacterial agent. *J. Am. Pharm. Assoc.* 36 (1947) 317.
23. PLM. Diccionario de especialidades farmacéuticas. 51 Edición. THOMSON PLM, S. A. de C. V. México (2005).
24. Chen, J., Huang, Y., Liu, G., Afrasiabi, Z., Sinn, E., Padhye, S., Ma, Y. The cytotoxicity and mechanisms of 1,2-naphthoquinone thiosemicarbazone and its metal derivatives against MCF-7 human breast cancer cells. *Tox. Appl. Pharm.* 197 (2004) 40.

25. Quiroga, A. G., Ranninger, C. N. Contribution to the SAR field of metallated and coordination complexes. Studies of the palladium and platinum derivatives with selected thiosemicarbazones as antitumoral drugs. *Coord. Chem. Rev.* 248 (2004) 40.
26. Afrasiabi, Z., Sinn, E., Lin, W., Ma, Y., Campana, C., Padhye, S. Nickel(II) complexes of naphthaquinone thiosemicarbazone and semicarbazone: Synthesis, structure, spectroscopy, and biological activity. *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 1526.
27. Teoh, S., Ang, S., Fun, H., Ong, C. Synthesis, crystal structure and biological activity of thiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and its tin complexes. *J. Organomet. Chem.* 580 (1999) 17.
28. Teoh, S., Ang, S., Teo, S., Fun, H., Khew, K., Ong, C. Synthesis, crystal structure and biological activity of bis(acetone thiosemicarbazone-S) dichlorodophenyltin(IV). *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1997) 465.
29. Bermejo, E., Carballo, R., Castiñeiras, A., Domínguez, R., Maichle-Mössner, C., Strähle, J., West, D. X. Synthesis, Characterization and antifungal activity of group 12 metal complexes of 2-acetopyridine-⁴N-ethylthiosemicarbazone (H4EL) and 2-acetylpyridine-N-oxide-⁴N-ethylthiosemicarbazone (H4ELO). *Polyhedron* 18 (1999) 3695.
30. Bharti, N., Athar, F., Maurya, M. R., Azam, A. Synthesis, characterization and in Vitro anti-amoebic activity of new palladium(II) complexes with 5-nitrothiophene-2-carboxaldehyde N(4)-substituted thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 4679.
31. Sharma, S., Athar, F., Maurya, M. R., Naqui, F., Azam, A. Novel bidentate complexes of Cu(II) derived from 5-nitrofuran-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones with anti-amoebic activity against *E. histolytica*. *Eur. J. Med. Chem.* 40 (2005) 557.
32. Abid, M., Azam, A. Synthesis and anti-amoebic activities of 1-N-substituted cyclised pyrazoline analogues of thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem.* 13 (2005) 2213.
33. Fujii, N., Mallari, J. P., Hansell, E. J., Mackey, Z., Doyle, P., Zhou, Y. M., Gut, J., Rosenthal, P. J., McKerrow, J. H., Guy, R. K. Discovery of potent thiosemicarbazone inhibitors of rhodesain and cruzain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 121.
34. Rigol, C., Olea-Azar, C., Mendizábal, F., Otero, I., Gambino, D., González, M., Cerecetto, H. Electrochemical and ESR study of 5-nitrofuryl-containing thiosemicarbazones antiprotozoal drugs. *Spectrochim. Acta, Part A.* 61 (2005) 2933.
35. Genova, P., Varadinova, T., Matesanz, A.L., Marinova, D., Souza, P. Toxic effects of bis(thiosemicarbazone) compounds and its palladium(II) complexes on herpes simplex virus growth. *Tox. App. Pharm.* 197 (2004) 107.
36. John, R. P., Sreekanth, A., Rajakannan, V., Ajito, T. A., Kurup, M. R. P. New copper(II) complexes of 2-hydroxyacetophenone N(4)-substituted thiosemicarbazones and polypyridyl co-ligands: structural, electrochemical and antimicrobial studies. *Polyhedron*, 23 (2004) 2549.
37. Ren, P., Liu, T., Qin, J., Chen, C. A new approach to suppress nonlinearity-transparency trade-off through coordination chemistry: syntheses and spectroscopic study on second-order nonlinear optical properties of a series of square-pyramidal zinc(II) complexes. *Spectrochim. Acta, Part A* 59 (2003) 1095.
38. Peng, B., Liu, G., Liu, L., Jia, D., Yu, K. Photochromism in solid state and acidichromism in solution of 1-phenyl-3-methyl-4-(4'-methylbenzal)-pyrazolone-5-thiosemicarbazone. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 171 (2005) 243.
39. Peng, B., Liu, G., Liu, L., Jia, D. Studies on solid-state proton transfer along hydrogen bond of pyrazolone-ring. *Tetrahedron*, 61 (2005) 5926.
40. Chai, H., Liu, G., Liu, L., Jia, D. Synthesis and spectroscopic study on photochromism of a new thiosemicarbazone compound containing pyrazolone. *Spectrochim. Acta, Part A.* 61 (2005) 2590.
41. Babb, J. E. V., Burrows, A. D., Harrington, R. W., Mahon, M. F. Zinc thiosemicarbazide dicarboxylates: the influence of the anion shape on supramolecular structure. *Polyhedron*, 22 (2003) 673.
42. Alonso, R., Bermejo, E., Carballo, R., Castiñeiras, A., Pérez, T. The supramolecular chemistry of thiosemicarbazones derived from pyrrole: a structural view. *J. Mol. Struct.* 606 (2002) 155.
43. Kovala-Demertzi, D., Gangadharmath, U., Demertzi, M. A., Sanakis, Y. Crystal structure and spectral studies of a novel manganese(II) complexes of 4-phenyl-2-acetylpyridine thiosemicarbazone: Extended network of [Mn(Ac4Ph)₂] via hydrogen bond linkages and π - π interactions. *Inorg. Chem. Comm.* 8 (2005) 619.
44. Papathanasis, L., Demertzi, M. A., Yadov, P. N., Kovala-Demertzi, D., Prentjas, C., Castiñeiras, A., Skoulíka, S., West, D. X. Palladium(II) and platinum(II) complexes of 2-hydroxy acetophenone N(4)-ethylthiosemicarbazone. Crystal structure and description of bonding properties. *Inorg. Chim. Acta.* 357 (2004) 4112.

45. Tian, Y., Yu, W., Zhao, C., Jiang, M., Cai, Z., Fan, H. K. Structural characterization and second-order nonlinear optical properties of zinc halide thiosemicarbazone complexes. *Polyhedron*, 21 (2002) 1217.
46. Tian, Y., Duan, C., Zhao, C., You, X. Synthesis, crystal structure, and second-order optical nonlinearity of Bis(2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone)cadmium halides (CdI_2X_2 ; X Br, I). *Inorg. Chem.* 36 (1997) 1247.
47. Weng, N. S., Kumar D. V. G., Skelton, B. W., White, A. H. Organotin thiosemicarbazates. Crystal structure of triphenyltin 1-amino-4-(2-hydroxyphenyl)-2,3-diazapenta-(E)-1,(E)-3-dienyl-1-thiolate. *J. Organomet. Chem.* 377 (1989) 211.
48. Mathew, M., Palenik, G. J., Clark, G. R. Crystal and molecular structures of chlorobis(acetone thiosemicarbazone)nickel(II) chloride monohydrate and nitratobis(acetone thiosemicarbazone)nickel(II) nitrate monohydrate. *Inorg. Chem.*, 12 (1973) 446.
49. Basuli, F., Ruf, M., Pierpont, C. G., Bhattacharya, S. Unusual coordination mode of thiosemicarbazone ligand. Synthesis, structure, and redox properties of some Ruthenium and Osmium complexes. *Inorg. Chem.* 37 (1998) 6113.
50. Basuli, F., Peng, S., Bhattacharya, S. Unusual coordination mode of thiosemicarbazone ligands. A search for the origin. *Inorg. Chem.* 39 (2000) 1120.
51. Basuli, F., Peng, S., Bhattacharya, S. Chemical control on the coordination mode of benzaldehyde semicarbazone ligands. Synthesis, structure, and redox properties of Ruthenium complexes. *Inorg. Chem.* 40 (2001) 1126.
52. Baldini, M., Belicchi-Ferrari, M., Bisceglie, F., Pelosi, G., Pinelli, S., Tarasconi, P. Cu(II) complexes with heterocyclic substituted thiosemicarbazones: The case of 5-formyluracil. Synthesis, characterization, X-ray structures, DNA interaction studies, and biological activity. *Inorg. Chem.* 42 (2003) 2049.
53. Lobana, T. S., Rekha., Castineiras, A. First discrete six-coordinate $[\text{Hg}(\text{N4.N3.S-pytc})_2]$ complex with a uninegative pyridine-2-carbaldehyde thiosemicarbazone. *Inorg. Chem. Comm.* 8 (2005) 1094.
54. Adrio, L. A., Amoedo, A., Antelo, J. M., Fernández, J. J., Martínez, J., Ortigueira, J. M., Pereira, M. T., Vila, J. M. Novel cyclometallated complexes derived from a halogenated thiosemicarbazone. Crystal and molecular structures of 2- $\text{FC}_6\text{H}_3\text{C}(\text{Me})\text{-NN}(\text{H})\text{C}(\text{S})\text{NHPh}$ and $[(\text{Pd})_2\text{-FC}_6\text{H}_3\text{C}(\text{Me})\text{-NN-C}(\text{S})\text{NHPh}]_2 (\mu\text{-PPh}_2(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2)]$. *Z. Anorg. Allg. Chem.* 631 (2005) 2204.
55. Pal, L., Dutta, S., Basuli, F., Goverdhan, S., Peng, S., Lee, G., Bhattacharya, S. Unprecedented Chemical transformation of semicarbazones mediated by Wilkinson's Catalyst. *Inorg. Chem.* 42 (2003) 4338.
56. Vázquez-García, D., Fernández, A., Fernández, J. J., López-Torres, M., Suárez, A., Ortigueira, J. M., Vila, J. M., Adams, H. New cyclometallated platinum(II) compounds with thiosemicarbazones: crystal and molecular structure of $[\text{Pt}\{4\text{-MeC}_6\text{H}_3\text{C}(\text{Me})\text{=NN=C}(\text{S})\text{NH}_2\}_2(\text{PPh}_3)]$. *J. Organomet. Chem.* 595 (2000) 199.
57. Martínez, J., Pereira, M. T., Buceta, I., Alberdi, G., Amoedo, A., Fernández, J. J., Lopez-Torres, M., Vila, J. M. Palladium(II) cyclometalated thiosemicarbazone compounds: A new class of bidentate P, S metallo ligands. *Organometallics*, 22 (2003) 5581.
58. Vila, J. M., Pereira, M. T., Ortigueira, J. M., Graña, M., Lata, D., Suárez, A., Fernández, J. J., Fernández, A., López-Torres, M., Adams, H. Formation, characterization, and structural studies of novel thiosemicarbazone palladium(II) complexes. Crystal structures of $[\text{Pd}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{Et})\text{-NN-C}(\text{S})\text{NH}_2\}_2]$, $[\text{Pd}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{Et})\text{-NN-C}(\text{S})\text{NH}_2\}_2(\text{PMePh}_2)]$ and $[\text{Pd}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{Et})\text{-NN-C}(\text{S})\text{NH}_2\}_2\text{-}(\mu\text{-Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]$. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1999) 4193.
59. Sengar, R. S., Nemykin, V. N., Basu, P. Electronic properties of para-substituted thiophenols and disulfides from ^{13}C NMR spectroscopy and ab initio calculations: relations to the Hammett parameters and atomic charges. *New J. Chem.* 27 (2003) 1115.
60. Lobana, T. S., Rekha., Butcher, R. J., Castineiras, A., Bermejo, E., Bharatam, P. V. Bonding trends of thiosemicarbazones in mononuclear and dinuclear copper(I) complexes: syntheses, structures, and theoretical aspects. *Inorg. Chem.* 45 (2006) 1535.
61. Ferrari, M. B., Capacchi, S., Reffo, G., Pelosi, G., Tarasconi, P., Albertini, R., Pinelli, S., Lunghi, P. Synthesis, structural characterization and biological activity of p-fluorobenzaldehyde thiosemicarbazones and of a nickel complex. *J. Inorg. Biochem.* 81 (2000) 89.
62. Ferrari, M. B., Capacchi, S., Bisceglie, F., Pelosi, G., Tarasconi, P. Synthesis and characterization of square planar nickel (II) complexes with p-fluorobenzaldehyde thiosemicarbazone derivatives. *Inorg. Chim. Acta* 312 (2001) 81.

63. Rodríguez-Argüelles, M. C., López-Silva, E. C., Sanmartín, J., Pelagatti, P., Zani, F. Copper complexes of imidazole-2-, pyrrole-2- and indol-3-carbaldehyde thiosemicarbazones: Inhibitory activity against fungi and bacteria. *J. Inorg. Biochem.* 99 (2005) 2231.
64. Shailendra., Bharti, N., Naqvi, F., Azam, A. Synthesis, spectral studies and screening for amoebicidal activity of new palladium(II) complexes derived from thiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13 (2003) 689.
65. Martínez, J., Adrio, L. A., Antelo, J. M., Ortigueira, J. M., Pereira, M. T., López-Torres, M., Vila, J. M. Synthesis, characterization and solid state structures of thiosemicarbazone palladacycles: influence of hydrogen bonding in the molecular arrangement. *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 2891.
66. Wang, Q., Mao, Y., Hu, C. One pot synthesis of 5-per(poly)fluoroalkyl-2,3-dihidro-1,4-diazepines. *J. Fluorine Chem.* 94 (1999) 79.
67. Jouad, E. M., Larcher, G., Allain, M., Riou, A., Bouet, G. M., Khan, M. A., Thanh, X. D. Synthesis, structure and biological activity of nickel (II) complexes of 5-methyl 2-furfural thiosemicarbazone. *J. Inorg. Biochem.* 86 (2001) 565.
68. Jouad, E. M., Riou, A., Allain, M., Khan, M. A., Bouet, G. M. Synthesis, structural and spectral studies of 5-methyl 2-furaldehyde thiosemicarbazone and its Co, Ni, Cu and Cd complexes. *Polyhedron* 20 (2001) 67.
69. Jouad, E. M., Allain, M., Khan, M. A., Bouet, G. M. Structural and spectral studies of thiosemicarbazones derived from 3-furaldehyde and 3-(2-furyl)prop-2-enal. *J. Mol. Struct.* 604 (2002) 205.
70. Jouad, E. M., Allain, M., Khan, M. A., Bouet, G. M. Structural and spectral studies of nickel (II), copper (II) and cadmium (II) complexes of 3-furaldehyde thiosemicarbazone. *Polyhedron* 24 (2005) 327.
71. Kurup, M. R. P., Joseph, M. Transition metal complexes of furan-2-aldehyde thiosemicarbazone. *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem.* 33 (2003) 1275.
72. Paquette, L. A. Fundamentos de química heterocíclica. Ed. LIMUSA, México (1990).
73. Robson, P., Stancey, M., Stephens, R., Tatlow, J. C. Aromatic polyfluoro-compounds. Part VI. Penta- and 2,3,5,6-Tetra-fluorothiophenol. *J. Chem. Soc.* (1960) 4754.
74. Peach, M. E., Smith, K. C. The thiolate anion as a nucleophile. Part XII. Reactions of lead(II) benzenethiolate. *J. Fluorine Chem.* 27 (1985) 105.
75. Martín, E., Tovilla, J., Torrens, H. Fluoro-sulfur containing olefins *cis*-RSCH₂C(H)ClCH₂SR (R-C₆F₅, *p*-C₆H₄F and *p*-C₆H₄F). *Synthesis* 8 (2000) 1109.
76. Arroyo, M., Cervantes, R., Gómez-Benitez, V., López, P., Morales-Morales, D., Torrens, H., Toscano, R. A. Fluorosulfur containing pincer potential ligands, 1,3-(CH₂SR)₂C₆H₄ and 1,2,4,5-(CH₂SR)₄C₆H₂. X-Ray structure of 1,3-(CH₂SC₆F₅)₂C₆H₄. *Synthesis* 10 (2003) 1565.
77. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B. Spectroscopic methods in organic chemistry. Georg Thieme Verlag, New York (1997).
78. Bautista, J., Bertran, A., Bernés, S., Duran, U., Torrens, H. Compuestos perazufrados de platino(II) con ditioéteres y tiolatos fluorados. Estructuras cristalinas de [Pt(SC₆F₅)₂(*p*-C₆H₄FSCH₂CH₂-*p*-SC₆H₄F)], [Pt(*p*-SC₆HF₄)₂(*o*-C₆H₄FSCH₂CH₂-*o*-SC₆H₄F)] y [Pt(*p*-SC₆HF₄)₂(*p*-C₆H₄FSCH₂CH₂-*p*-SC₆H₄F)] *Rev. Soc. Quím. Méx.* 47 (2003) 44.
79. Zhang, G., Song, B., Xue, W., Jin, L., Hu, D., Wan, Q., Lu, P., Wang, H., Yang, S., Li, Q., Liu, G. Synthesis and biological activities of novel dialkyl (4-trifluoromethylphenylamino)-(4-trifluoromethyl or 3-fluorophenyl)methylphosphonates. *J. Fluorine Chem.* 127 (2006) 48.
80. Jones, W. D., García, J., Torrens, H. Bis[μ -2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluoromethyl)-benzenethiolato]bis[η^1 -3,5-cyclooctadiene]-rhodium(I)]. *Acta Cryst.* E61 (2005) 2204.
81. Jouad, E. M., Allain, M., Khan, M. A., Bouet, G. M. Structural and spectral studies of thiosemicarbazones derived from 3-furaldehyde and 3-(2-furyl)prop-2-enal. *J. Mol. Struct.* 604 (2002) 205.
82. Sundararaman, A., Lalancette, R. A., Zakharov, I. N., Rheingold, A. L., Jakle, F. Structural diversity of pentafluorophenylcopper complexes. First evidence of π -coordination of unsupported arenes to organocopper aggregates. *Organometallics*, 22 (2003) 3526.
83. Li, M., Sun, Q., Bai, Y., Duan, Ch., Zhang, B., Meng, Q. Chiral aggregation and spontaneous resolution of thiosemicarbazone metal complexes. *Dalton Trans.* (2006) 2572.
84. Padhye, S., Kauffman, G. B. Transition metal complexes of semicarbazones and thiosemicarbazones. *Coord. Chem. Rev.* 63 (1985) 127.

85. Yadav, P. N., Demertzis, M. A., Kovala-Demertzi, D., Skoulika, S., West, D. X. Palladium(II) complexes of 4-formylantipyrine N(3)-substituted thiosemicarbazones: first example of X-ray crystal structure and description of bonding properties. *Inorg. Chim. Acta*, 349 (2003) 30.
86. Price, J. H., Birk, J. P., Wayland, B. B. Thermal and photochemical cis-trans isomerization of PtL_2Cl_2 (L = Dialkyl Sulfoxide) complexes. Kinetics and mechanisms for thermal isomerization. *Inorg. Chem.* 17 (1978) 2245.
87. Romeo, R., Monsu' Scolaro, L. (2,2':6',2''-Terpyridine)methylplatinum(II) chloride and (1,10-phenanthroline)-methylchloroplatinum(II). *Inorg. Synth.* 32 (1998) 154.
88. Nedelee, N., Rochon, F. D. Novel pyrimidine-bridged platinum(II) complexes: multinuclear magnetic resonance spectroscopy and crystal structures of $(NR_4)_2[(PtCl_3)(m\text{-pyrimidine})]$ and cis- and trans- $[Pt(R_2SO)Cl_2]_2(m\text{-pyrimidine})$. *Inorg. Chem.* 40 (2001) 5236.
89. Fostiak, L. M., García, I., Swearingen, J. K., Bermejo, E., Castiñeiras, A., West, D. X. Structural and spectral characterization of transition metal complexes of 2-pyridineformamide N(4)-dimethylthiosemicarbazone. *Polyhedron*, 22 (2003) 83.
90. Solórzano, S. F., Miranda, N. M. G. Resistencia de bacterias respiratorias y entéricas de antibióticos. *Salud pública de México*, 40 (1998) 510.
91. Barbour, E. K., Al-Sharif, M., Sagherian, V. K., Habre, A. N., Talhouk, R. S., Talhouk, S. N. Screening of selected indigenous plants of Lebanon for antimicrobial activity. *J. Ethnopharm.* 93 (2004) 1.
92. Ponce de León, S., Rangel, F. M. S., Elías-López, J. I., Romero, O. C., Huertas, J. M. Infecciones nosocomiales: tendencias seculares de un programa de control en México. *Salud pública de México*, 41 supl. 1, (1999) 5.
93. Navarrete, N. S., Rangel, F. M. S. Las infecciones nosocomiales y la calidad de la atención médica. *Salud pública de México*, 41 supl. 1 (1999) 64.
94. Leños, M. B., Solórzano, S. F., Miranda, N. M. G., Díaz, P. H., Valdez, M. E. Identificación de especies y sensibilidad antimicrobiana de cepas de enterococcus, aisladas en un hospital pediátrico. Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, 1997.
95. Sifuentes-Osornio, J., Ponce-de-León, A., Muñoz-Trejo, T., Villalobos-Zapata, Y., Ontiveros-Rodríguez, C., Gómez-Roldán, C. Antimicrobial susceptibility patterns and high-level gentamicin resistance among Enterococci isolated in a Mexican tertiary care center. Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, México, 1996.
96. Prescott, L. M., Harley, J. P., Klein, D. A. Microbiología, 4ª Edición. McGraw-Hill-Interamericana, 1999.
97. Koneman, E. W., Allen, S. D., Dowell, V. R., Janda, W. M., Sommers, H. M., Winn, W. C. Diagnóstico microbiológico, 3ª Edición. Editorial Médica Panamericana, 1988.
98. Romero, C. R. Microbiología y parasitología humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas, 2ª Edición. Editorial Médica Panamericana, 1999.
99. Tay, Z. J., Gutiérrez, Q. M., López, M.R., Manjares, Z. M. E., Molina L. J. Microbiología y parasitología médicas, 3ª Edición, Méndez Ed. 2003.
100. Lynch, R. Métodos de laboratorio, 2ª Edición. Interamericana.
101. Torroba, I., Rivero, M., Otermi, I., Gil, A., Iruin, A., Maravi-Poma, E., García, I. J. J. Resistencia antimicrobiana y política de antibióticos: MRSA, GISA y VRE. Anales del sistema sanitario de Navarra, 23 supl. 1. on line www.efnavarra.es/salud/anales/biblio/117bsuple7.html
102. Fresno, C. C. El diseño de nuevos antibióticos. *Rev. Cubana Gen. Integr.* 17 (2001) 196.
103. Sacsquispe, C. R. E., Velásquez, P. J. Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de salud del Perú, Lima (2002).
104. Joseph, M., Kuriakose, M., Kurup, M. R. P., Suresh, E., Kishore, A., Bhat, S. G. Structural, antimicrobial and spectral studies of copper(II) complexes of 2-benzoylpyridine N(4)-phenyl thiosemicarbazone. *Polyhedron* 25 (2006) 61.